



شبیه سازی حرکت ذرات مغناطیسی میکرو/نانو در جریان خون با در نظر گیری برهمکنش بین ذرات

حسام آمی احمدی¹، برهان بیگزاده^{2*}

1- دانشجوی کارشناسی، مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

2- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

* صندوق پستی 13114-16846، b_beigzadeh@iust.ac.ir، تهران

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 20 دی 1395

پذیرش: 07 اسفند 1395

ارائه در سایت: 03 اردیبهشت 1396

کلید واژگان:

دارورسانی مغناطیسی

میکرو/نانو ذرات مغناطیسی

جریان چندفازی

جریان خون

چکیده

کنترل مسیر حرکت دارو، از جمله فرآیندهایی است که می تواند کمک شایانی به درمان بسیاری از بیماری ها کند. به عنوان نمونه در شیمی درمانی کسر ناچیزی از دارو به سلول های سرطانی می رسد و مابقی موجب اضمحلال بافت های سالم بدن می شود. در نتیجه پیش از نابودی تومور، بافت های بدن فرد تخریب خواهد شد. در نتیجه امکان پاک سازی کامل بدن از تومور وجود ندارد. اما در صورتی که بتوان مسیر حرکت دارو را به خوبی کنترل کرد، آنگاه می توان با حداقل آسیب به بدن، تومور را از بین برد. در این میان دارورسانی مغناطیسی از جمله روش هایی است که به کمک آن می توان کنترل حرکت دارو را در دست گرفت. در این مقاله به بررسی حرکت ذرات مغناطیسی در خون با در نظر گرفتن برهمکنش بین ذرات و اعمال میدان مغناطیسی با گرادین ثابت، پرداخته می شود و پس از ارائه معادلات حاکم بر آن، با ارائه مدلی مناسب برای نیروهای بین ذرات، شبیه سازی این فرآیند به کمک نرم افزار فلوئنت انجام می شود. مدل مورد استفاده در این مقاله مربوط به رگی به قطر 8 میلیمتر است که شبیه سازی برای طول 8 سانتیمتر از آن و از لحظه تزریق انجام شده است. سیال بستر (خون) در نظر گرفته شده غیرنیوتونی و از نوع نازک شونده با برش است. مساله توزیع ذرات مغناطیسی در این سیال بستر با رویکرد حل جریان چندفازی حل شده است. نتایج شبیه سازی حاکی از آن است که زمان ماند دارو در حضور میدان مغناطیسی افزایش یافته است که این خود باعث افزایش احتمال جذب دارو می گردد.

Numerical simulation of micro/nano magnetic particles movement in bloodstream considering interaction of particles

Hesam Ami Ahmadi, Borhan Beigzadeh*

School of Mechanical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 16846-13114 Tehran, Iran, b_beigzadeh@iust.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 09 January 2017

Accepted 25 February 2017

Available Online 23 April 2017

Keywords:

Magnetic Drug Targeting

Micro/Nano Magnetic Particles

Multiphase Flow

Blood Stream

ABSTRACT

Controlling the path of drugs movement is one of the processes that can effectively aid in treating a variety of diseases. For example, in chemotherapy, a small fraction of a drug is delivered to cancer cells and other amounts can cause destruction of healthy tissues of body, as a result, before destruction of tumors, the body might be destroyed. Hence tumors cannot be removed from the body completely. If it is possible to control the path of drugs, tumors could be removed with the least injury. One of the ways through which movement of the drugs could be controlled is Magnetic Drug Targeting (MDT). In this project, movement of magnetic particles and their interactions would be inspected in the blood with consideration of a constant magnetic field gradient. After introduction of governing equations and presenting a good model for the forces between particles, these processes are simulated in the Fluent software. The model that is used is a vein with 8 mm diameter. The simulation was done from the time of injection over an 8 cm length of the vein. The base fluid is blood which is considered as a non-Newtonian fluid. Distribution of magnetic particles in the base fluid has been governed by multiphase approach. Simulation results show that residence time of the drug in the presence of magnetic field increases, which in turn increases the possibility of drug absorption.

1- مقدمه

های مختلف از جمله تزریق وریدی، عضلانی، استنشاقی، موضعی، تحویل زیر جلدی، خوراکی، تحویل به طور مستقیم به موضع و محل آسیب، به بیماران عرضه شود. روش انتخابی برای ارسال دارو به عوامل مختلفی از قبیل: شرایط تحت درمان، غلظت داروی مورد نیازی که باید توسط بیمار دریافت شود و نیز مدت زمانی که غلظت دارو باید حفظ شود، بستگی دارد. ولی عموماً

یکی از مهمترین مسایل پیش روی درمان بیماری های حاد سرطانی و تومورها، رساندن دارو به موضع بیماری و تومور به میزان کافی و بدون اثرات جانبی بر بافت های سالم مجاور است. لذا مقوله دارورسانی یکی از مهمترین مباحث مورد توجه محققان در این حوزه بوده است. داروها ممکن است با انواع روش -

Please cite this article using:

H. Ami Ahmadi, B. Beigzadeh, Numerical simulation of micro/nano magnetic particles movement in bloodstream considering interaction of particles, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 4, pp. 307-314, 2017 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

یک خرگوش، مورد بررسی قرار دادند [12,11]. چری و همکاران [13] طی مقاله‌ای در سال 2013، مدلی برای حرکت ذرات مغناطیسی در درون خون و استفاده از شرایط تزریق بهینه در جریان خون، ارائه و معرفی کردند؛ دستاورد این پژوهش، آزمون دینامیک ذرات مغناطیسی تحت اثر میدان مغناطیسی خارجی بوسیله شبیه‌سازی در قطعه‌ای از رگ صاف بود. آنها در پژوهش دیگری در سال 2014، مدلی برای حرکت ذرات مغناطیسی در درون خون ارائه دادند با این تفاوت که در اینجا هم کلیه نیروهای غیربدیهی³ وارد بر ذرات را در نظر گرفتند و هم علاوه بر شبیه‌سازی رگ صاف، مدلی از رگ دارای انشعاب را نیز مورد تحلیل قرار دادند؛ آنها در این پژوهش نشان دادند که چگونه پارامترهایی از قبیل غلظت توده ذرات⁴ و گرادین میدان مغناطیسی بر موفقیت کنترل حرکت ذرات مغناطیسی در دارورسانی تأثیر می‌گذارد [14]. تورک و همکاران [15]، به صورت عددی و دوبعدی به مطالعه اثرات جریان از سیال زیست‌مغناطیسی که تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی قرار گرفته و در مجاورت یک گرفتگی غیرممتد در درون کانال در جریان می‌باشد، پرداختند؛ علاوه بر این، آنها در این پژوهش ضمن اینکه ارتباط بین تغییرات جریان در درون کانال و در مجاورت گرفتگی، با محل قرارگیری و شدت میدان مغناطیسی خارجی را مورد بررسی قرار دادند، جهت حل این مساله خاص با وجود حالت گرفتگی غیرممتد، برای اولین بار از روش المان محدود در این مساله استفاده کردند.

در این مقاله مدل‌سازی و شبیه‌سازی توزیع ذرات میکرو/نانو مغناطیسی Fe_3O_4 در لحظات مختلف در جریان خون عبوری از یک رگ صاف انجام می‌گیرد. عوامل در نظر گرفته شده در این مدل‌سازی و شبیه‌سازی‌های مربوطه شامل لزجت خون، نیروی خارجی وارد به ذرات، پخش⁴ ذرات ناشی از حرکت کاتوره‌ای، پخش ذرات مغناطیسی ناشی از برخورد با گلبول‌های قرمز در حضور میدان مغناطیسی، برهمکنش بین ذرات و نهایتاً نیروی گرانش می‌شود. به طور ویژه، در مقایسه با پژوهش‌های پیشین صورت گرفته در این زمینه، در این مقاله مدلی برای در نظرگیری اثرات برهمکنش بین‌ذره‌ای با قابلیت محاسبه بالا و انجام‌پذیر در زمان قابل قبول ارائه شده است که حجم و زمان محاسبات شبیه‌سازی را بسیار کاهش می‌دهد. در این روش بجای استفاده از حلقه‌های متناوب و زیاد برای محاسبه نیروی بین ذراتی بین تمام سلول‌ها، ابتدا کل فیزیک مساله به چند ناحیه نسبتاً بزرگ تقسیم می‌شود و سپس نیروی بین ذراتی تنها میان هر سلول و مرکز جرم هر زیرناحیه محاسبه می‌گردد که این عمل موجب کاهش تعداد حلقه‌های محاسبه نیروی بین ذراتی است که خود منتج به کاهش چشمگیر زمان محاسباتی می‌گردد.

2- مدل‌سازی و معادلات حاکم بر سیستم

1-1- تعریف مساله

سیستم مورد مطالعه در این مقاله شامل یک رگ به قطر 8 میلیمتر و طول 8 سانتیمتر است که جریان خون به صورت دائم و پیوسته در آن وجود دارد؛ به دلیل محدودیت مدل‌سازی نرم‌افزاری، اثرات نبض و پمپاژ قلب در این مدل در نظر گرفته نشده است، لذا سطح مقطع رگ با قطر ثابت در نظر گرفته شده است و نیز سرعت جریان خون نیز ثابت و به صورت توسعه یافته اعمال شده است. سیال فرومغناطیسی بکار رفته جهت تزریق شامل خون است که ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 را در خود بصورت یکنواخت با غلظت 0.005 دارد. قطر

داروهای تزریق شده از 0.1 درصد تا 1 درصد توسط سلول‌های بافت تومور جذب می‌شوند و مابقی به دیگر نقاط بدن رفته و بر روی بافت‌های سالم بدن اثرگذاری خواهند داشت [2,1]. در طی چندین دهه گذشته بسیاری از محققان توجه خود را به توسعه داروهای ایده‌آل که به طور اختصاصی ناحیه عمل را هدف قرار می‌دهند، معطوف کرده‌اند [3]. با سیستم‌های دارورسانی نوین که به آنها سیستم‌های دارورسانی با آزادسازی کنترل‌شده نیز گفته می‌شود، می‌توان سه حوزه سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را تحت کنترل درآورد و در نتیجه تأثیرات و اثرات جانبی ناخواسته را بر روی دیگر بافت‌های حیاتی به حداقل رساند. علاوه بر این، سیستم‌های دارو رسانی نوین از تخریب سریع ماده دارویی جلوگیری کرده و تمرکز دارویی را در بافت هدف افزایش می‌دهند که در نتیجه دوز مصرفی کمتری مورد نیاز خواهد بود. در واقع سیستم‌های دارورسانی چه ساده باشند و یا پیچیده، به گونه‌ای مهندسی می‌شوند، تا مشخصات دارویی مولکول‌های فعال را بهبود بخشند و از غیرفعال شدن آنها در سرتاسر بدن جلوگیری نمایند [4]. این شکل مدرن از درمان به خصوص زمانی که اختلافی بین دوز یا غلظت یک دارو و نتایج درمانی و یا اثرات سمی آن وجود دارد، مهم می‌شود.

نانوذرات مغناطیسی می‌توانند به وسیله یک میدان مغناطیسی خارجی بر روی یک تومور کنترل شوند؛ این نانو ذرات از یک سو آنقدر ریز هستند که می‌توانند به درون سوراخ‌های غشای سلولی نفوذ کنند و از سوی دیگر آنقدر بزرگ هستند که توسط یک میدان مغناطیسی خارجی کنترل شوند [5].

موضوع اصلی این مقاله بررسی توزیع ذرات مغناطیسی در ابعاد میکرو و نانو تحت اثر میدان مغناطیسی در جریان خون است. در این راستا تحقیقات خوبی انجام شده است. به عنوان مثال در برخی پژوهش‌ها از آهنرباهای دائمی برای نگهداشتن قطرات سیالات فرومغناطیسی در یک سیال بستر استفاده شده است [6]. در سال 2011، ناگو و همکاران [7] تحلیلی برای درک بهتر و کتی کردن رفتار ذرات مغناطیسی در شرایط درون بدن انجام دادند. آنها با تشخیص سه نوع رفتار یکتا در سه حوزه سرعت، مغناطیس و شرایط مرزی، سه نوع عدد بی بعد را برای بیان رفتار ذرات مغناطیسی در محیط درون بدن تعیین کردند، که این اعداد عبارتند از: عدد ریچاردسون، عدد پکلت و عدد رنکین. همچنین در سال 2012، کمایی و همکاران [8]، به کمک کنترل فیدبک روشی را برای کنترل و هدایت یک قطره از فروسیال در یک مسیر دلخواه توسط میدان مغناطیسی مورد طراحی و آزمایش قرار دادند. در سال 2014 ساروار و همکاران [9] در تیم تحقیقاتی خود نشان دادند که نیروی مغناطیسی می‌تواند برای دارورسانی به گوش درونی و میانی مورد استفاده قرار گیرد و لذا از نانو ذرات با هسته آهن به عنوان حامل دارو استفاده کردند و با استفاده از آرایه‌ای از آهنرباهای ثابت، نانو ذرات را به درون گوش میانی و درونی منتقل نمودند؛ این پژوهش به صورت آزمایشگاهی و بر روی نمونه حیوانی صورت گرفت. آکسیو و همکاران [10]، اثربخشی درمان تومور سرطانی بوسیله دارورسانی مغناطیسی در مقایسه با شیوه معمول درمان سیستماتیک مانند شیمی‌درمانی را نشان دادند؛ در این پژوهش آنها داروی ضد سرطان میتوزانترون¹ را که به نانو ذرات سوپر پارامغناطیسی Fe_3O_4 متصل شده بود، توسط میدان مغناطیسی خارجی به محل توموری که در درون اندام پایین تنه یک خرگوش قرار داشت هدایت کردند؛ نتایج نشان دادند که نفوذ و اثر دارو 50 برابر شیوه معمول درمان می‌باشد. این تیم در پژوهش دیگری در سال 2013، یافته‌های خود را با کیفیت و دقت بیشتری بابت تأثیرپذیری دارورسانی مغناطیسی به بافت تومور موجود در بدن

² Non-trivial forces

³ Particle cluster concentration

⁴ Dispersion

¹ Mitoxantrone

که در آن dB/dx گرادیان میدان مغناطیسی خارجی، M_{sat} ممان قطبی اشباع شده که در اینجا برابر است با $4.8 \times 10^5 \text{ N/Tm}^2$ و d قطر ذرات است.

همچنین در محاسبه ویسکوزیته مخلوط، یعنی μ_m ، خون از نوع نازک برشی^۲ می‌باشد و ویسکوزیته آن از رابطه (9) محاسبه می‌شود [17]:

$$\mu = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{0.00795s + 0.344}{s^2 + 9.02s + 25} + \frac{-0.0128s + 0.398}{s^2 + 6.11s + 14.5} \right) \quad (9)$$

که در آن s لگاریتم طبیعی نرخ برش است.

معادله‌ی (6) برای یافتن کسر حجمی فاز ثانویه می‌باشد که چون مخلوط، همگن فرض شده‌است، لذا از ترم شامل سرعت لغزش در آن صرف‌نظر شده‌است و در آن $D_{Brownian}$ ثابت و برابر 10^{-13} در نظر گرفته می‌شود [17]. همچنین داریم:

$$D_{Blood} = 3.9 \times 10^{-13}S + 5.31 \times 10^{-7}V + 7.78 \times 10^{-13} \quad (10)$$

که در آن S نرخ برش بر حسب معکوس ثانیه (sec^{-1}) است [14]. همچنین V سرعت نهایی است و برای آن داریم:

$$V = \frac{M_{sat} \times V_{particle} \times \frac{dB}{dx}}{3\pi\mu d} \quad (11)$$

که در آن $V_{particle}$ حجم ذره مغناطیسی و μ ویسکوزیته در حداکثر نرخ برش است که خود برابر است با 0.004 kg/ms و سایر پارامترها نیز پیشتر مورد اشاره قرار گرفت.

3-2- نیروی ناشی از برهمکنش ذرات

به طور کلی می‌توان نیروی بین‌ذرات را به دوبخش تقسیم کرد. بخش اول نیروی هیدرودینامیکی بین‌ذرات است که ناشی از برخورد ذرات به هم و اثرات آن است و بخش دوم نیروی بین‌ذراتی مغناطیسی است که بین هر جفت دوقطبی وجود دارد. با توجه به عدد استوکس ذرات (از مرتبه‌ی 10^{-7})، ذرات Fe_3O_4 آزاد از اینرسی می‌باشند، بدین معنا که به سرعت با فاز اصلی همراه می‌شوند و سریعاً به سرعت حد خود رسیده و به طور همگن با جریان اصلی حرکت می‌کنند. در نتیجه احتمال برخورد ذرات با یکدیگر و اثرگذاری آن‌ها بر هم بسیار کم می‌شود فلذا صرف‌نظر کردن از نیروی بین‌ذراتی هیدرودینامیکی در مقابل نیروی بین‌ذراتی مغناطیسی فرضی معقول به‌نظر می‌رسد.

با توجه به آنکه هر ذره را می‌توان به عنوان یک دوقطبی مغناطیسی در نظر گرفت، لذا باید اثرات این دوقطبی‌ها را بر یکدیگر نیز در نظر گرفت. بدین منظور از نتایج تحلیلی بدست آمده در مرجع [18] استفاده می‌شود که به صورت کلی اثرات دو دوقطبی بر هم را در حالت کلی حل نموده و به صورت تحلیلی نتایجی به دست آورده است. به این ترتیب برای دو دوقطبی دلخواه a و b که نیروی F_{ab} برابر نیروی وارده از دوقطبی a بر دوقطبی b است، داریم:

$$F_{ab} = \frac{3\mu_0}{4\pi r^4} \cdot [(\hat{r} \times \vec{m}_a) \times \vec{m}_b + (\hat{r} \times \vec{m}_b) \times \vec{m}_a - 2\hat{r}(\vec{m}_a \cdot \vec{m}_b) + 5\hat{r}((\hat{r} \times \vec{m}_a) \cdot (\hat{r} \times \vec{m}_b))] \quad (12)$$

که در آن $\hat{r}$ برابر است با بردار مرکز دوقطبی b نسبت به مرکز دوقطبی a ، m_a و m_b برابر بردار مشخصه دوقطبی‌های a و b هستند که در جهت گرادیان میدان هستند و در مساله حاضر در جهت طولی رگ، یعنی در جهت x هستند. با توجه به اینکه شدت میدان مغناطیسی بیش از 0.5 تسلا است، اندازه هر دو بردار برابر مقدار اشباع آنها و برابر با $4.8 \times 10^5 \text{ N/Tm}^2$ است.

تزریق نیز 1.5 میلی‌متر می‌باشد و تزریق در مرکز رگ صورت می‌پذیرد.

اختلاط ذرات در محیط به صورت میکروسکوپی و در مقیاس مولکولی بوده و در واقع ذرات در فاز اصلی پخش می‌گردند و با توجه به عدد استوکس مربوط به آن (از مرتبه‌ی 10^{-7})، جریان به صورت همگن در نظر گرفته شده است.

در آخر باید یادآوری کرد که این شبیه‌سازی با فرض اشباع بودن مغناطش^۱ ذرات Fe_3O_4 صورت می‌پذیرد که این امر مستلزم قرارگیری در میدان با حداقل گرادیان 0.5 T/m است و در میدان‌هایی با گرادیان کمتر، به دلیل اشباع نشدن مغناطش ذرات Fe_3O_4 ، شبیه‌سازی به دور از واقعیت و نامعتبر خواهد بود.

2-2- معادلات حاکم

معادلات کلی حاکم بر این فیزیک خاص، شامل معادله‌ی پیوستگی و معادله‌ی انتقال ممنتوم برای مخلوط و یک معادله‌ی انتقال برای کسر حجمی فاز ثانویه است. برای معادله پیوستگی داریم:

$$\nabla \cdot (\rho_m \vec{v}_m) = 0 \quad (1)$$

که در آن $\vec{v}_m$ سرعت جرمی متوسط است و برابر است با:

$$\vec{v}_m = \frac{\sum_{k=1}^n \alpha_k \rho_k \vec{v}_k}{\rho_m} \quad (2)$$

و در آن ρ_m دانسیته مخلوط است و برابر است با:

$$\rho_m = \sum_{k=1}^n \alpha_k \rho_k \quad (3)$$

که در آن α_k کسر حجمی فاز k -ام است. همچنین برای مخلوط، معادله مومنوم داریم:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho_m \vec{v}_m) + \nabla \cdot (\rho_m \vec{v}_m \vec{v}_m) = -\nabla P + \nabla \cdot [\mu_m (\nabla \vec{v}_m + \nabla \vec{v}_m^T)] + \rho_m \vec{g} + \vec{F}_{int} + \vec{F}_{ext} \quad (4)$$

که در آن F نیروی حجمی و μ_m ویسکوزیته‌ی مخلوط است و برابر است با:

$$\mu_m = \sum_{k=1}^n \alpha_k \mu_k \quad (5)$$

در کلیه روابط فوق n تعداد فازها است که در این مساله خاص برابر 2 است. در نهایت با استفاده از معادله‌ی پیوستگی، معادله‌ی کسر حجمی فاز ثانویه‌ی P به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\alpha_p \rho_p) + \nabla \cdot (\alpha_p \rho_p \vec{v}_m) = \nabla \cdot [(D_{blood} + D_{Brownian}) \cdot \nabla (\alpha_p \rho_p)] \quad (6)$$

معادله‌ی (1) معادله‌ی پیوستگی برای یک سیال غیرقابل تراکم است که در اینجا منظور از آن، مخلوط خون و ذرات Fe_3O_4 است.

در معادله (4) منظور از $\vec{F}_{int}$ نیروی بین‌ذره‌ای می‌باشد و $\vec{F}_{ext}$ نیز نیروی وارد بر ذره ناشی از میدان مغناطیسی خارجی است و برای محاسبه آن در حالت کلی داریم [16]:

$$\vec{F}_{ext} = \nabla (\vec{m} \cdot \vec{B}) \quad (7)$$

این رابطه در یک میدان مغناطیسی با گرادیان ثابت در جهت x (در جهت طولی رگ) و وارد بر ذره‌ای کروی، به صورت رابطه‌ی (8) ساده می‌شود:

$$\vec{F}_{ext} = \frac{1}{6} \pi d^3 M_{sat} \frac{dB}{dx} \quad (8)$$

² Shear thinning

¹ magnetization

ای-ام-سی-افدی^۱ استفاده شد و در آن با استفاده از روش شبکه‌بندی سازمان یافته و استفاده از اگرید^۲ در هندسه‌ی ترسیم شده، شبکه‌ای با حداقل کیفیت متعادل 0.84 و حداکثر کشیدگی 6 و با 42850 سلول ایجاد شد که در نرم‌افزار فلوئنت از آن استفاده گردید. حجم کوچک‌ترین سلول 6.24×10^{-11} و حجم بزرگ‌ترین سلول ایجاد شده 1.55×10^{-10} است.

2-3- شرایط مرزی و تنظیمات حلگر

تمام شبیه‌سازی‌ها توسط نرم‌افزار فلوئنت^۳ انجام شده و نتایج آن به کمک نرم‌افزار سی-افدی-پست^۴ پس‌پردازش گردیده است. فلوئنت نرم‌افزاری است که براساس روش حجم محدود، معادلات را حل می‌نماید. مدل انتخاب شده برای حل، مدل مخلوط از دسته‌ی چندفازی‌ها می‌باشد و جریان به صورت آرام می‌باشد. نواحی مختلف به کارگرفته شده و نوع آن‌ها مطابق جدول 1 می‌باشد.

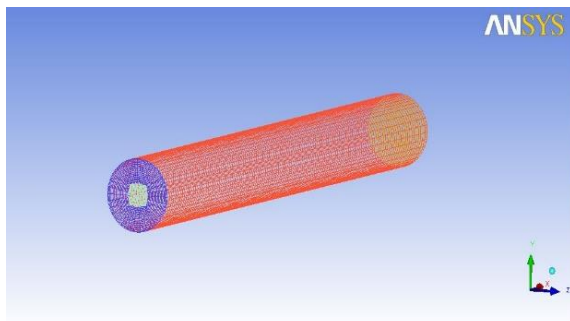


Fig. 1 The generated mesh in the commercial software ICEM_CFD

شکل 1 شبکه‌ی ایجاد شده در نرم‌افزار آی-سی-ای-ام-سی-افدی

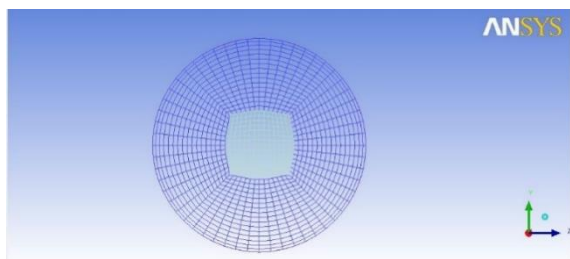


Fig. 2 Front view of the generated mesh, for defining the injection, the inlet was divided into two distinct parts

شکل 2 شبکه‌بندی هندسه از نمای روبرو، همانطور که گفته شد به دلیل مشخص کردن ورودی تزریق، ورودی به دو قسمت مجزا تقسیم شده است

Table 1 Name of different areas and their types in the software

جدول 1 نواحی مختلف شبکه‌بندی و نوع آن‌ها در نرم‌افزار

نوع	ناحیه
سرعت-ورودی ^۵	ورودی تزریق
سرعت-ورودی	ورودی اصلی
دیواره ^۶ -عدم لغزش	رگ
فشار-خروجی ^۷	خروجی

¹ ICEM CFD

² Ogrid

³ FLUENT

⁴ CFD_Post

⁵ Velocity-inlet

⁶ wall

⁷ Pressure-outlet

بنابراین برای محاسبه نیروی کل وارد بر یک ذره باید تمام نیروهای ناشی از دوقطبی‌های دیگر را برای کل میدان حل بدست آورد. چنین امری مستلزم حجم محاسباتی بالا و زمان حل بسیار زیادی است به عنوان مثال برای ذراتی به قطر یک میکرون با کسر حجمی 0.1 %، در هر مکعب به ضلع یک میلی متر، بیش از 10^{12} بار باید فرمول (12) محاسبه گردد. لذا ناچار به ساده‌سازی و استفاده از تقریباتی برای آن هستیم. پیش از این و در راستای حل چنین مسأله‌ای، در اولین سطح از ساده‌سازی، بجای محاسبه نیروی وارد بر تک‌تک ذرات، محاسبه‌ی نیروی وارد بر تک‌تک سلول‌ها استفاده شد، با این فرض که خواص مغناطیسی هر سلول معادل با خواص تعداد ذراتی است که در آن قرار می‌گیرند. بنابراین رابطه‌ی (12) به رابطه‌ی زیر تبدیل گشت:

$$F_{\text{int},ab} = \int_{V_a} \int_{V_b} \frac{3\mu_0 c_a c_b}{4\pi r^4} [2(\hat{r} \times \hat{m}) \times \hat{m} - 2\hat{r} + 5\hat{r}|\hat{r} \times \hat{m}|^2] dV_a dV_b \quad (13)$$

با این وجود به دلیل وجود حلقه‌های بسیار، کماکان محاسبه‌ی نیروی بین‌ذراتی در زمان محدود غیرممکن می‌باشد. پیش از این و برای اولین بار چری و همکاران [14] با تقریب‌زدن رابطه‌ی (13) با تابع ساده‌شده‌ای، توانستند نیروی بین‌ذراتی را محاسبه و در شبیه‌سازی لحاظ کنند. علیرغم آنکه این تقریب‌زدن توانست محاسبه‌ی نیروی بین‌ذراتی را ممکن کند اما به دلیل وجود حلقه‌های محاسباتی بسیار، هنوز کاری بسیار وقت‌گیر و با هزینه‌های سنگین محاسباتی است. بنابراین با توجه به آنکه دلیل حجیم شدن محاسبات تعداد بیش از اندازه‌ی حلقه‌های محاسباتی است، به نظر می‌رسد که تقریب زدن این حلقه‌های محاسباتی با حلقه‌های کمتر بتواند کمک شایانی در کاهش محاسبات داشته‌باشد. برای نیل به این هدف ابتدا با توجه به رابطه‌ی (13) دیده می‌شود که نیروی بین‌ذراتی مغناطیسی به صورت $\frac{1}{r^4}$ با فاصله‌ی بین سلول‌ها رابطه دارد که خود نشان می‌دهد هرچه فاصله‌ی بین دو سلول بیش‌تر شود، اثر نیروی بین‌ذراتی میان آن‌ها بسیار کاهش می‌یابد که با توجه به اندازه‌ی سلول‌ها، اثر سلول‌هایی با بیش از 5mm کمتر از 1% است. با درنظر داشتن این موضوع می‌توان پذیرفت که برای هر سلول، تنها نیروهای وارد بر آن را از طرف سلول‌هایی با فاصله‌ی کمتر از 5mm به‌دست آورد. با این کار هرچند تعداد محاسبات کاهش می‌یابد ولی شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که همچنان امکان شبیه‌سازی در زمان محدود و معقول وجود ندارد. بنابراین نیاز است در آخرین مرحله از ساده‌سازی کل دامنه‌ی محاسباتی را به زیردامنه‌هایی با حداکثر اندازه‌ی 5mm تقسیم کرده و سپس در هر لحظه و در هر زیردامنه، مرکز جرم ذرات را به‌دست آورد. در انتها برای محاسبه‌ی نیروی وارد بر یک سلول، نیروی وارد بر آن سلول از طرف مرکز جرم زیردامنه‌ای که سلول در آن قرار دارد و مرکز جرم زیردامنه‌های مجاور آن محاسبه می‌شود. با این کار برای یک سلول تنها سه‌بار نیاز است که فرمول (13) محاسبه گردد که نسبت به حالات قبل، حجم محاسبات بسیار کاهش یافته و به سادگی قابل محاسبه می‌باشد.

3- شبیه‌سازی و نتایج

1-3- هندسه و شبکه‌بندی

هندسه‌ی مورد مطالعه در این مقاله استوانه‌ای به طول 8cm و قطر 8mm است (شکل 1) که معادل رگی در قسمت ران بدن انسان است و تزریق به کمک سوزنی با قطر 1.5 mm و در مرکز آن انجام می‌شود، لذا همانگونه که در شکل 2 قابل مشاهده است، برای سهولت دو ورودی در نظر گرفته شده تا بتوان تزریق را به راحتی شبیه‌سازی کرد. برای شبکه‌بندی از نرم‌افزار آی-سی

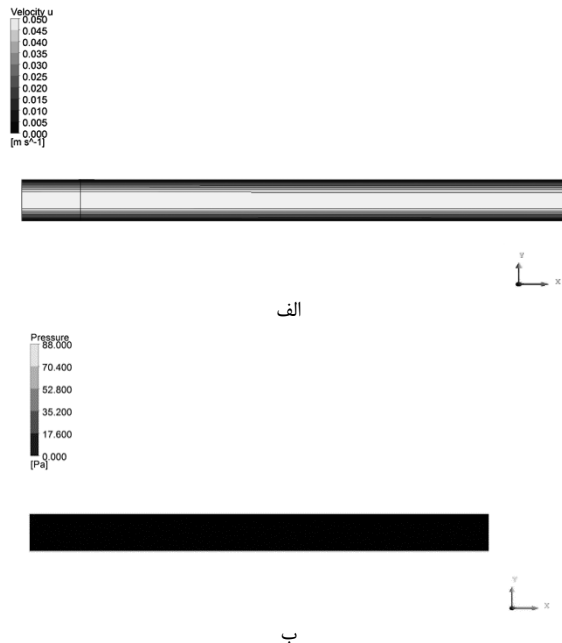


Fig. 3 Contours of velocity and static pressure in the center plane of the tube at $t = 0.5$ S

شکل 3 پروفیل های (الف) سرعت و (ب) فشار استاتیکی در لحظه $t = 0.5$ S در صفحه میانی

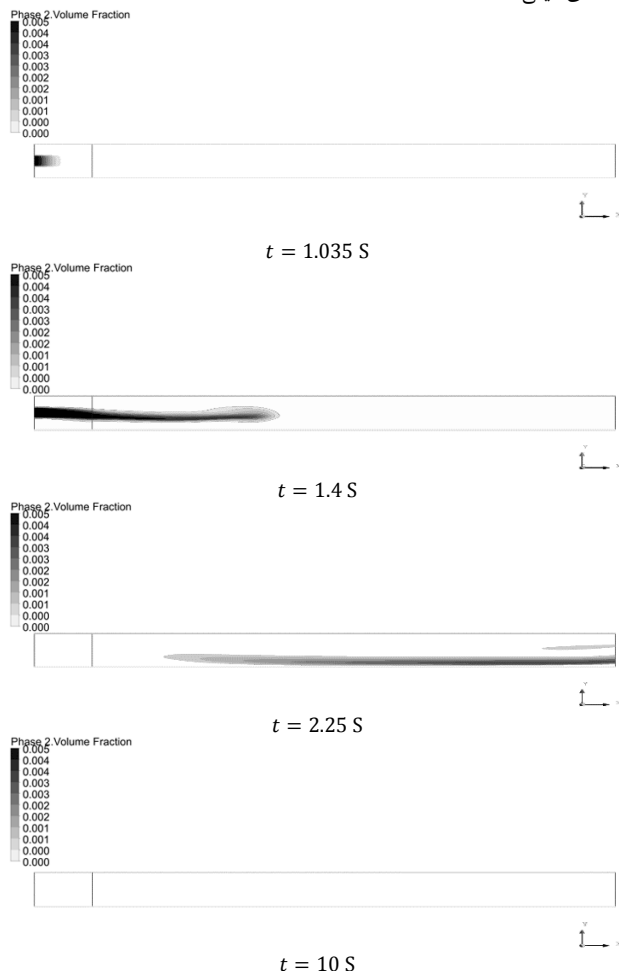


Fig. 4 Contours of volume fraction in the center plane, from beginning of the injection until complete withdrawal of particles

شکل 4 کسر حجمی مواد ثانویه در لحظات مختلف از لحظه تزریق تا خروج کامل در صفحه میانی

شرایط مرزی برای نواحی فوق اینگونه است که در دیواره ها شرط عدم لغزش و در خروجی، فشار اتمسفریک انتخاب شده است و برای ورودی، پروفیل سرعت در نظر گرفته شده به صورت زیر است:

$$\frac{u}{u_{\max}} = 1 - \left(\frac{r}{R}\right)^{2.42} \quad (14)$$

که این رابطه از محاسبه ی پروفیل سرعت جریان سیال رقیق شونده با برش که در یک لوله جریان دارد، به دست می آید [13].

همچنین در ورودی تخصیص داده شده به تزریق و برای فاز ثانویه، کسر حجمی نیز باید مشخص گردد تا بتوان تزریق را شبیه سازی کرد که این امر به کمک یودی اف¹ نویسی میسر می گردد، ضمن آنکه کسر حجمی ذرات، 0.005 در نظر گرفته شد.

مدل شرح داده شده برای محاسبه ی نیروی بین ذرات در قسمت های پیشین نیز به کمک یودی اف در نرم افزار اعمال شد.

با توجه به آنکه شبیه سازی از نوع گذرا می باشد، علاوه بر شرایط مرزی، نیاز به شرایط اولیه که همان شرایط پایا و مغروض پیش از تزریق است نیز می باشد، برای این منظور شبیه سازی از یک ثانیه پیش از تزریق، شروع خواهد شد و با این کار دیده می شود که پیش از شروع تزریق، به شرایط پایای مورد نظر خواهیم رسید. نکته ی دیگر آنکه جهت جلوگیری از بروز خطاهای احتمالی و بازگشت جریان به ورودی، میدان مغناطیسی خارجی در فاصله های به اندازه ی قطر کانال از ورودی اعمال شده اند. در تمام شبیه سازی ها از تقریب مرتبه دوم بالادست² استفاده شده است و معیار همگرایی رسیدن باقیمانده ها به مقداری کمتر از 10^{-8} نسبت به حدس اولیه می باشد.

3-3- نتایج حاصل از شبیه سازی

با توجه به اینکه هدف اصلی از شبیه سازی مطالعه ی اثرات مطرح شده در بخش های قبلی بر زمان ماند و مسیر حرکت ذرات در مجاورت بافت آسیب دیده می باشد، سعی بر آن شد تا شبیه سازی هایی انجام شود که به کمک آن ها بتوان اثرات قسمت های مختلف را بر زمان ماند و مسیر حرکت دریافت. بدین منظور در ابتدا پروفیل سرعت و فشار استاتیکی قبل از تزریق در شکل 3 آورده شده اند که نمایانگر شرایط اولیه ی قبل از تزریق می باشند. مسیر حرکت نهایی ذرات در خون با در نظر گیری تمام قسمت های غیربدهی ذکر شده در قسمت قبل، در شکل 4 آورده شده است. در شکل 5 به منظور مطالعه ی اثر وزن بر زمان ماند و مسیر حرکت ذرات، دو مورد شبیه سازی با در نظر گرفتن وزن و بدون آن آورده شده است که در هر دو مورد جهت وضوح بیشتر، اثرات ناشی از پخش ذرات در نظر گرفته نشده است. در شکل 6 به مطالعه ی اثر پخش ذرات پرداخته شده و دو شبیه سازی با در نظر گیری اثر پخش و بدون در نظر گیری آن آورده شده است. سرانجام در شکل 7 جهت مشاهده ی بهتر اثر نیروی حجمی وارد بر ذرات ناشی از میدان خارجی، دو شبیه سازی انجام شده است، یکبار جهت میدان در جهت حرکت و با اندازه ی گرادیان 2 T/m و بار دیگر در خلاف جهت حرکت و با اندازه ی گرادیان 1 T/m و در هر دو حالت، جهت وضوح بهتر، اثر پخش نیز در نظر گرفته نشده است.

4- استقلال شبکه

برای بررسی استقلال شبکه، حل با شبکه های محاسباتی ریزتر و تعداد مش بندی بیشتر مجدداً حل شد و پارامتر مهم در مساله که همان تمرکز

¹ UDF

² Second order upwind

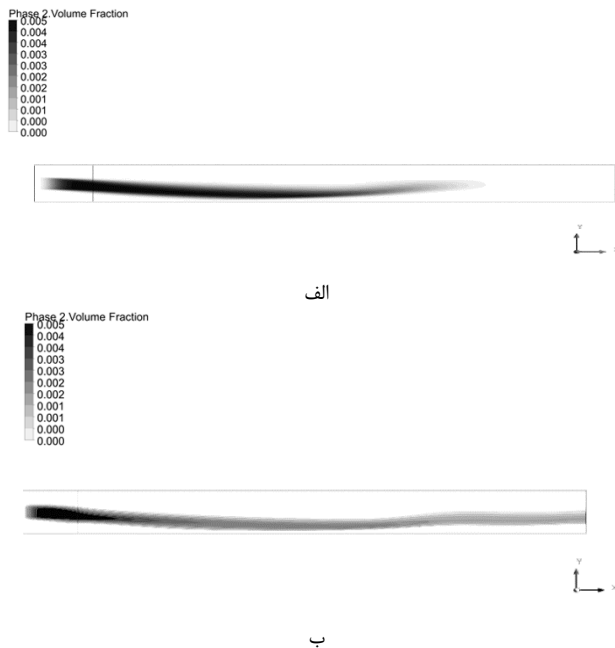


Fig. 7 Contours of volume fraction in the center plane at $t = 2.055$ s a) the magnetic field gradient is 1 T/m in the opposite direction of motion b) the magnetic field gradient is 2 T/m in direction of motion

شکل 7 کسر حجمی ذرات در لحظه‌ی $t = 2.055$ S در صفحه‌ی میانی الف: جهت میدان، خلاف جهت حرکت و اندازه‌ی گرادیان میدان 1 T/m ب: جهت میدان، هم‌جهت با حرکت و اندازه‌ی گرادیان میدان 2 T/m

برای حل مسئله می‌باشد و جواب‌های حاصل از آن، از نظر حل عددی، جواب‌هایی قابل قبول خواهند بود.

5- اعتبار سنجی نتایج

با توجه به اینکه نتیجه‌ی آزمایشگاهی منطبق بر مورد بررسی شده در دسترس نمی‌باشد، ناگزیر به مقایسه نتایج حاصل، با نتایج بدست آمده از حل عددی ارائه شده توسط خانم چری و همکاران [14] می‌باشیم. نتایج ارائه شده در مرجع مذکور، دارای هندسه‌ای متشابه است و نیروی بین‌ذراتی نیز در آن در نظر گرفته شده است، تفاوت اصلی، همانطور که در بخش‌های پیشین ذکر شد، در روش محاسبه‌ی نیروی بین ذراتی است که در آنجا برای محاسبه‌ی نیروی بین‌ذراتی به دلیل غیرقابل حل بودن معادلات واقعی در زمان معقول، از فرمولاسیونی جایگزین برای نیروی بین ذراتی استفاده شده است. اگرچه این کار موجب امکان‌پذیر شدن شبیه‌سازی شده است، اما هنوز از نظر زمانی بسیار وقت گیر و دشوار است. در شکل 9 کانتورهای کسر حجمی فاز ثانویه در لحظه‌ی 2.4 ثانیه برای مقایسه آورده شده است. همانطور که در شکل 9 مشاهده می‌گردد، هر دو روش توزیع یکسان و با اختلاف کمی را نشان می‌دهند که حاکی از قابل قبول بودن جواب حاصل از مدلسازی با روش شرح داده شده در بخش‌های پیشین می‌باشد.

6- بحث و نتیجه گیری

1-6 بحث در نتایج

همانطور که از شبیه‌سازی کلی (شکل 4) برمی‌آید، مدت زمان حضور موثر ذرات در مجاورت ناحیه مورد نظر، در حدود 2 ثانیه می‌باشد که تخمینی از مقیاس زمانی مورد نظر در این فرایند را نشان می‌دهد. همچنین به طور

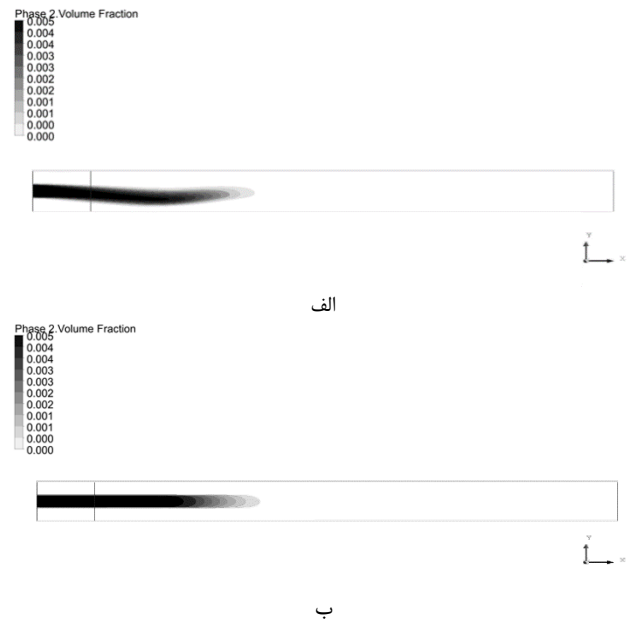


Fig. 5 Contours of volume fraction in the center plane at $t = 1.4$ s a) with considering weight effect b) without considering weight effect

شکل 5 کسر حجمی ذرات در $t = 1.4$ S در صفحه‌ی میانی الف: با در نظرگیری اثر وزن ب: بدون در نظرگیری اثر وزن

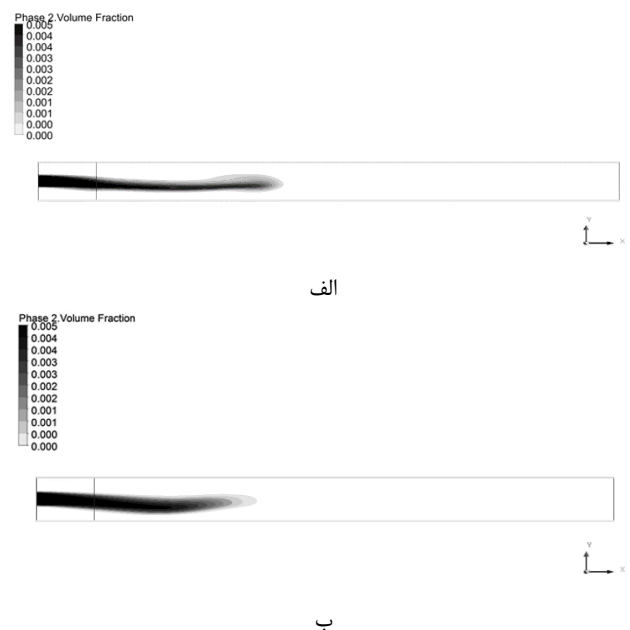


Fig. 6 Contours of volume fraction in the center plane at $t = 1.4$ s a) with considering diffusion effect b) without considering diffusion effect

شکل 6 کسر حجمی ذرات در $t = 1.4$ S در صفحه‌ی میانی الف: با در نظرگیری اثر پخش ب: بدون در نظرگیری اثر پخش

ذرات فاز ثانویه است، برای این شبکه‌ها مقایسه گردید. برای این کار سه شبکه بندی به ترتیب با 42850 سلول، 210547 سلول و 482355 سلول ایجاد شده است. نتایج شبیه‌سازی برای لحظه‌ی 2.25 ثانیه، در صفحه‌ی واقع در وسط استوانه در شکل 7 آمده است.

همانطور که در شکل 8 مشاهده می‌گردد شبیه‌سازی‌ها، توزیع‌هایی یکسان را نشان می‌دهند که دارای اختلاف کم و قابل اغمازی می‌باشند؛ لذا می‌توان گفت که شبکه‌ی محاسباتی با تعداد سلول 42850، شبکه‌ای مناسب

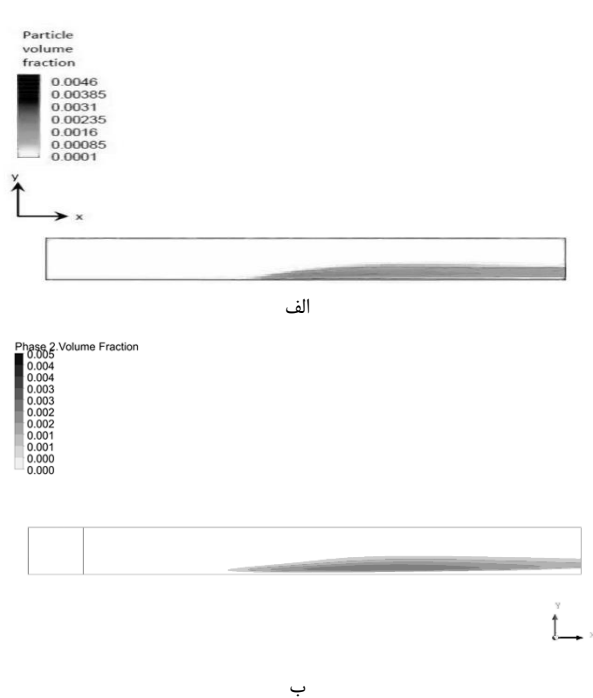


Fig. 9 Contours of volume fraction in the center plane at $t = 2.4$ S with considering interparticle forces a) simulation performed in the past [14] b) simulation performed by this article with the use of analytical formulation and dividing the domain into subdomains

شکل 9 کسر حجمی ذرات در $t = 2.4$ S با در نظرگیری نیروی بین‌ذراتی در صفحه‌ی میانی الف: شبیه‌سازی انجام شده در مرجع [14] ب: شبیه‌سازی انجام شده در این مقاله و با استفاده از تابع تحلیلی نیروی بین‌ذراتی و تقسیم کردن دامنه‌ی حل

دارودرمانی گردد از این‌رو مواردی از جمله افزایش چگالی ذرات و اعمال نیروی مغناطیسی در جهت عمود بر محور رگ برای نیل به این هدف توصیه می‌گردد.

درخصوص اثر پخش ذرات در وهله‌ی اول باید گفت که این اثر به دلیل وجود میدان مغناطیسی خارجی ایجاد می‌شود و درواقع عاملی مستقل محسوب نمی‌گردد، زیرا میدان مغناطیسی خارجی تنها بر ذرات مغناطیسی اثر می‌گذارد و موجب حرکت آن‌ها در راستای میدان می‌گردد لذا ذرات نسبت به سیال بستر شتاب می‌گیرند که این شتاب‌گیری موجب پخش آن‌ها در سیال بستر می‌شود و همانطور که در شکل 6 مشاهده می‌گردد اثری غیرقابل اغماض را در پی دارد؛ بنابراین میدان مغناطیسی دارای دو اثر است اول اعمال نیروی حجمی در جهت میدان که اثری مطلوب بوده و در صورت قوی بودن گرادیان میدان، می‌تواند زمان ماند ذرات را تا حد رضایت بخشی افزایش دهد (شکل 7) و دوم ایجاد اثر پخش که با توجه به شکل 6، اثری منفی بوده و موجب کاهش زمان ماند و تهی‌گشتن سریع‌تر ناحیه از ذرات می‌گردد. البته باید توجه داشت که اثر پخش ضمن اینکه اثری منفی در زمان ماند دارد، اما کم کردن این اثر در صورت امکان نیز توصیه نمی‌شود، چرا که به هم پیوسته بودن و پخش نشدن راحت ذرات می‌تواند باعث اثرات منفی بر سیستم گردش خون و احتمالاً گرفتگی در مویرگ‌های پایین دست شود، بنابراین انجام این کار صرفاً با مطالعات مورد نیاز و با احتیاط کافی باید صورت بگیرد. نکته دیگر آنکه از میان دو اثر مذکور، اثر پخش نسبت به میدان تقریباً اشباع بوده، بدین معنی که با افزایش گرادیان میدان، اثر پخش تأثیری منفی‌تر نخواهد داشت در صورتی که نیروی حجمی ناشی از میدان، زمان ماند را مجدداً بیشتر خواهد کرد، در واقع اینگونه می‌توان گفت که

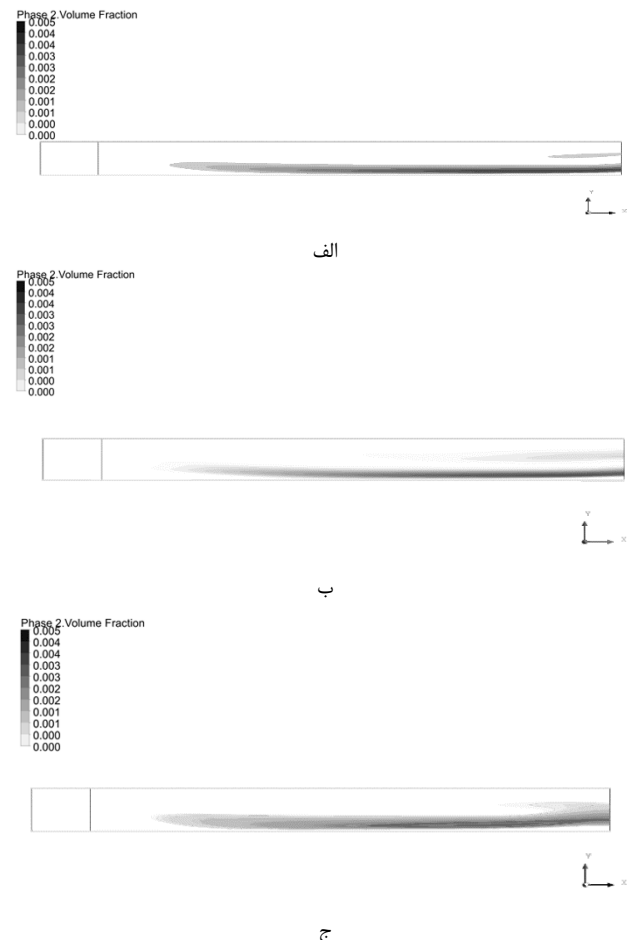


Fig. 8 Contours of volume fraction in the center plane at $t = 2.25$ S from beginning of the simulation in different grids a) mesh with 42850 grid cells b) mesh with 210547 grid cells c) mesh with 482355 grid cells

شکل 8 کسر حجمی ذرات فاز ثانویه در لحظه‌ی $t = 2.25$ S از آغاز شبیه‌سازی در صفحه‌ی میانی، در شبکه‌بندی‌های مختلف الف: دامنه‌ی محاسباتی با 42850 سلول ب: دامنه‌ی محاسباتی با 210547 سلول ج: دامنه‌ی محاسباتی با 482355 سلول

واضح می‌توان دریافت که پس از ده ثانیه، کل دامنه‌ی محاسباتی از ذرات تهی‌گشته و همچنین مسیر حرکت ذرات، به دلیل تأثیر پذیری از نیروی وزن، شکلی نامتقارن نسبت به محور استوانه اتخاذ کرده است.

در خصوص اثر نیروی گرانش بر مسیر حرکت ذرات و زمان ماند، مشاهده می‌گردد که اثر نیروی وزن غیرقابل صرف نظر است و این نشان‌دهنده‌ی هم‌مرتبه بودن نیروی وزن با نیروی مغناطیسی است که موجب اثر گذاری آن شده است، هرچند که این نتیجه قابل تعمیم به تمام رگ‌ها و مویرگ‌های سیستم گردش خون با اندازه‌های متفاوت، به خصوص مویرگ‌ها با اندازه‌های کوچک نیست، اما در مورد بررسی شده صادق است. همچنین از شکل 5 اینگونه بر می‌آید که این نیرو به دو طریق اثرگذار است و هر دو اثر آن موجب افزایش زمان ماند می‌گردد؛ اول آنکه با افزایش طول مسیر حرکت ذرات و انحنا دادن به مسیر مستقیم اولیه موجب باقی ماندن بیشتر ذرات در ناحیه می‌شوند و دوم با کم کردن سرعت ذرات به دلیل نزدیک کردن آن‌ها به دیواره موجب کاهش سرعت ذرات و در نتیجه افزایش زمان ماند می‌شود. بنابراین وزن ذرات و در واقع هر نیروی حجمی که بتواند چنین اثری داشته باشد، می‌تواند موجب افزایش زمان ماند و بالا رفتن بازدهی

- [3] J. H. Park, G. Saravanakumar, K. Kim, I. C. Kwon, Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives, *Advanced drug delivery reviews*, Vol. 62, No. 1, pp. 28-41, 2010 Jan 31.
- [4] S. K. Vashist, D. Zheng, G. Pastorin, K. Al-Rubeaan, J. H. Luong, F.S. Sheu, Delivery of drugs and biomolecules using carbon nanotubes, *Carbon*, Vol. 49, No. 13, pp. 4077-4097, 2011 Nov 30.
- [5] B. Shapiro, R. Probst, H. E. Potts, D. A. Diver, A.S. Lubbe, Control to concentrate drug-coated magnetic particles to deep-tissue tumors for targeted cancer chemotherapy, *Decision and Control*, 46th IEEE Conference on, pp. 3901-3906, 2007.
- [6] M. Babincová, P. Babinec, C. Bergemann, High-gradient magnetic capture of ferrofluids: implications for drug targeting and tumor embolization, *Zeitschrift für naturforschung C*, Vol. 56, No. 9-10, pp. 909-911, 2001.
- [7] A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro, The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, No. 6, pp. 651-668, 2011.
- [8] A. Komae, B. Shapiro, Steering a ferromagnetic particle by optimal magnetic feedback control, *Control Systems Technology, IEEE Transactions on*, Vol. 20, No. 4, pp. 1011-1024, 2012.
- [9] A. Sarwar, A. Nemirovski, B. Shapiro, Optimal Halbach permanent magnet designs for maximally pulling and pushing nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 324, No. 5, pp. 742-754, 2012.
- [10] C. Alexiou, R. Tietze, E. Schreiber, R. Jurgons, H. Richter, L. Trahms, S. Lier, Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles—magnetic drug targeting, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, No. 10, pp. 1404-1407, 2011.
- [11] R. Tietze, S. Lier, S. Dürr, T. Struffert, T. Engelhorn, M. Schwarz, E. Eckert, T. Göen, S. Vasylyev, W. Peukert, F. Wiekhorst, Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles—biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Vol. 9, No. 7, pp. 961-971, 2013.
- [12] J. Matuszak, J. Zaloga, R. P. Friedrich, S. Lier, J. Nowak, S. Odenbach, C. Alexiou, I. Cicha, Endothelial biocompatibility and accumulation of SPION under flow conditions, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 380, pp. 20-26, 2015.
- [13] E. M. Cherry, J. K. Eaton, Shear thinning effects on blood flow in straight and curved tubes, *Physics of Fluids (1994-present)*, Vol. 25, No. 7, p. 073104, 2013.
- [14] E. M. Cherry, J. K. Eaton, A comprehensive model of magnetic particle motion during magnetic drug targeting, *International Journal of Multiphase Flow*, Vol. 59, pp. 173-185, 2014.
- [15] Ö. Türk, C. Bozkaya, M. Tezer-Sezgin, A FEM approach to biomagnetic fluid flow in multiple stenosed channels, *Computers & Fluids*, Vol. 97, pp. 40-51, 2014.
- [16] E. R. Cohen, D. R. Lide, G. L. Trigg, *AIP physics desk reference. AIP physics desk reference, 3rd ed. By ER Cohen, DR Lide, and G. Trigg*, pp. 377-380, New York: Springer, 2003.
- [17] M. Saadatmand, T. Ishikawa, N. Matsuki, M. J. Abdekhodaie, Y. Imai, H. Ueno, T. Yamaguchi, Fluid particle diffusion through high-hematocrit blood flow within a capillary tube, *Journal of Biomechanics*, Vol. 44, No. 1, pp. 170-175, 2011.
- [18] D. D. Villani, An analytic solution for the force between two magnetic dipoles, *Magnetic and electrical Separation*, Vol. 9, No. 1, pp. 39-52, 1998.

مرتبه‌ی اثر پخش نسبت به نیروی حجمی ناشی از میدان مغناطیسی، با بزرگ شدن گرادیان میدان، کمتر و کمتر خواهد شد و در واقع بازدهی دارودرمانی بیشتر خواهد شد و بالعکس. بنابراین بدون در نظر گرفتن حد مجاز میدان مغناطیسی مشخص شده برای بدن، با اعمال گرادیان‌های بالاتر میدان مغناطیسی، اثرات بهتری در زمان ماند مشاهده خواهد شد، ضمن آنکه از خطر گرفتگی نیز جلوگیری کرده‌ایم.

2-6- نتیجه‌گیری

در مقاله‌ی حاضر روشی جهت محاسبه‌ی نیروی بین‌ذراتی مغناطیسی ارائه شد که به کمک آن می‌توان تعداد حلقه‌های محاسباتی نیروی بین‌ذراتی را بسیار کاهش داد. با اعمال این روش و مشاهده‌ی روند حل، می‌توان این ادعا را مطرح نمود که زمان محاسبات حداقل تا ده برابر نسبت به حالت بدون اعمال این روش، کاهش یافته است. در انتها به کمک این روش، شبیه‌سازی تزریق ذرات میکرو/نانو مغناطیس در رگ انجام گرفت و مقیاس زمان ماند ذرات در مجاورت بافت آسیب دیده تخمین زده شد (حدود 2 ثانیه) و همچنین اثر نیروهای غیر بدهی از جمله وزن و اثر پخش ذرات ناشی از میدان مغناطیسی به طور واضح مشاهده گردید. در نتیجه‌ی مشاهدات و با توجه به شبیه‌سازی‌ها، توصیه می‌شود جهت افزایش زمان ماند ذرات در مجاورت بافت آسیب دیده، تنها از میدانی با گرادیان بالا استفاده شود و از استفاده از میدان‌های با گرادیان پایین اجتناب شود، چراکه در میدان مغناطیسی با اندازه‌ی گرادیان پایین، به دلیل وجود اثر پخش نسبتاً قوی نسبت به نیروی خارجی ناشی از میدان، ممکن است فرایند استفاده از نانو/میکرو ذرات، اثری معکوس بر نتیجه‌ی دارودرمانی بگذارد.

7- مراجع

- [1] R. Reszka, P. Beck, I. Fichtner, M. Hentschel, J. Richter, J. Kreuter, Body distribution of free, liposomal and nanoparticle-associated mitoxantrone in B16-melanoma-bearing mice, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 280, No. 1, pp. 232-237, 1997.
- [2] A. A. van der Veldt, N. H. Hendrikse, E. F. Smit, M. P. Mooijer, A. Y. Rijnders, W. R. Gerritsen, J. J. van der Hoeven, A. D. Windhorst, A. A. Lammertsma, M. Lubberink, Biodistribution and radiation dosimetry of ¹¹¹C-labelled docetaxel in cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, Vol. 37, No. 10, pp. 1950-1958, 2010 Oct 1.