



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات  
بهداشتی درمانی تهران



# کاربردهای پزشکی نانوذرات مغناطیسی

رضا احمدی

اردیبهشت ۹۲

- معرفی Ferrofluid ها

- روشهای تولید

- خواص

کاربردها در:

- دارورسانی

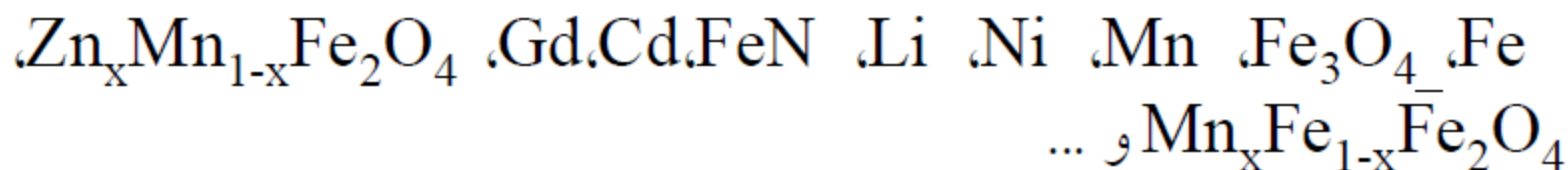
- هایپرترمیا

- تصویربرداری MRI

## محللول های مغناطیسی (Ferrofluids)

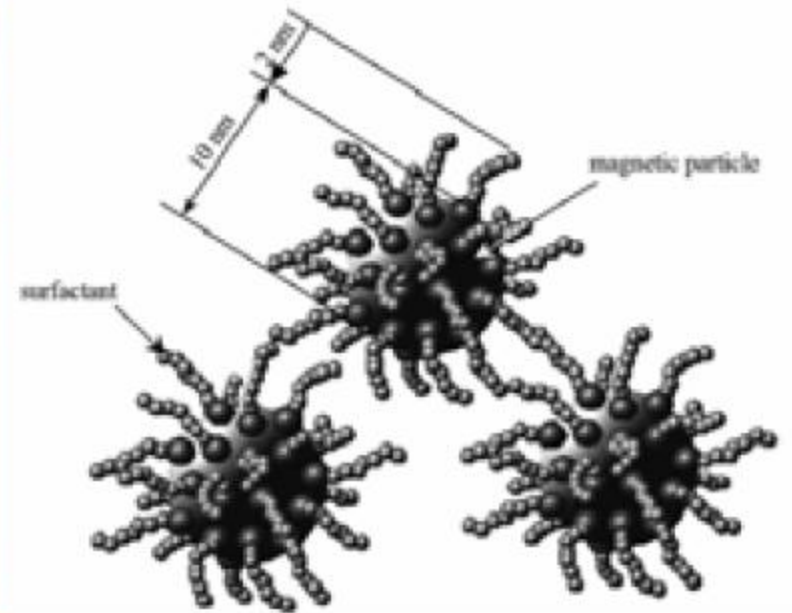
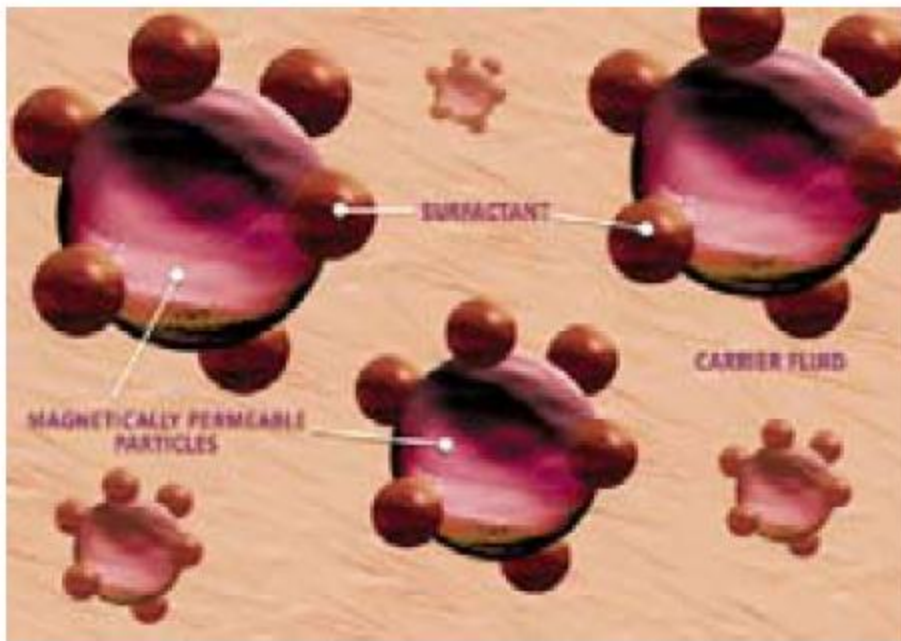
- ساختار محللول های مغناطیسی:

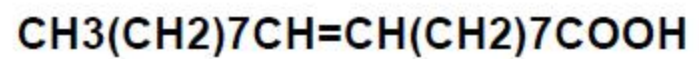
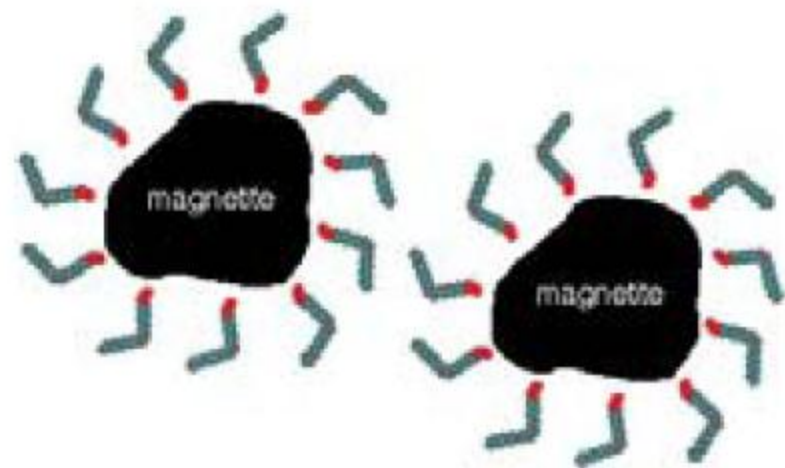
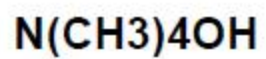
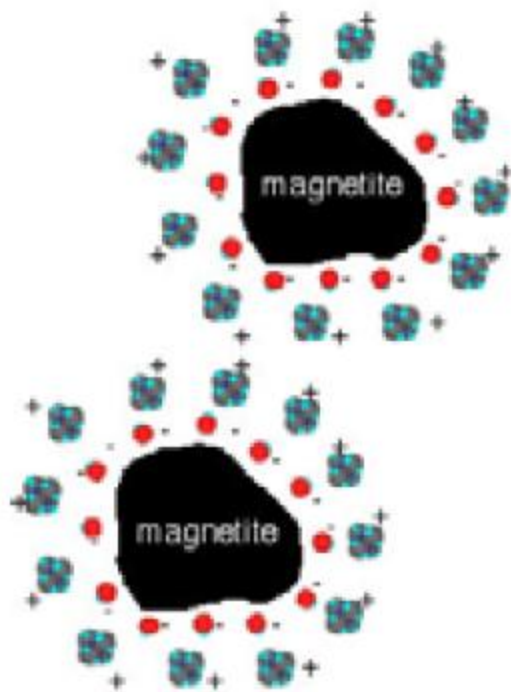
۱- نانوذرات سوپرپارامغناطیس از جنس ماده فرو یا فری مغناطیس:



۲- محللول واسطه: آب، روغن، استرها، الکل ها، جیوه و ...

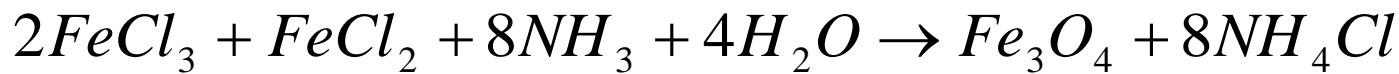
۳- لایه surfactant: گلیسرین، تترامتیل آمونیوم هیدروکسید، PVA،  
اسید اولئیک و ...



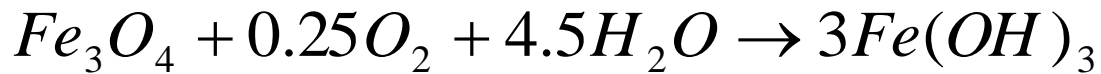


## روش های تولید

- روش هم رسوبی: واکنش نمک های دو و سه ظرفیتی آهن در حضور عامل قلیایی:

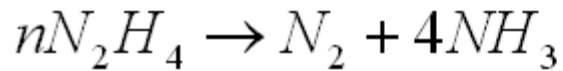


واکنش ناخواسته:

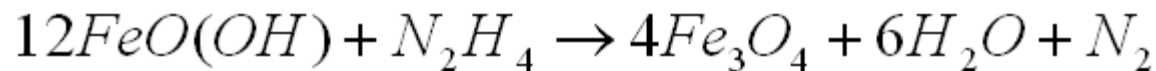
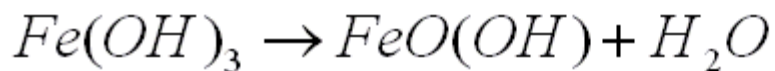
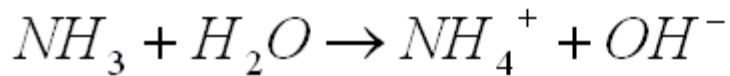
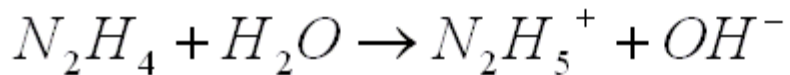


- استفاده از سورفکتانت و دمش گاز خنثی

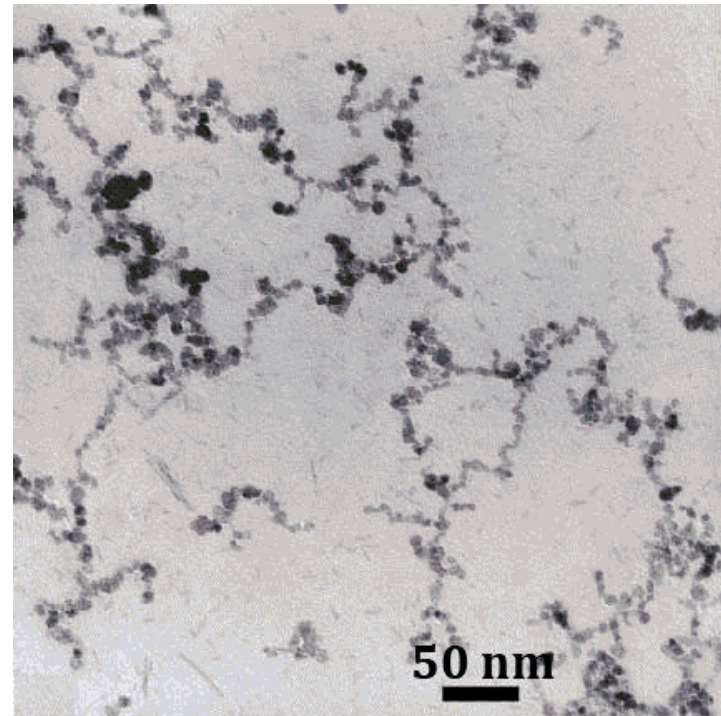
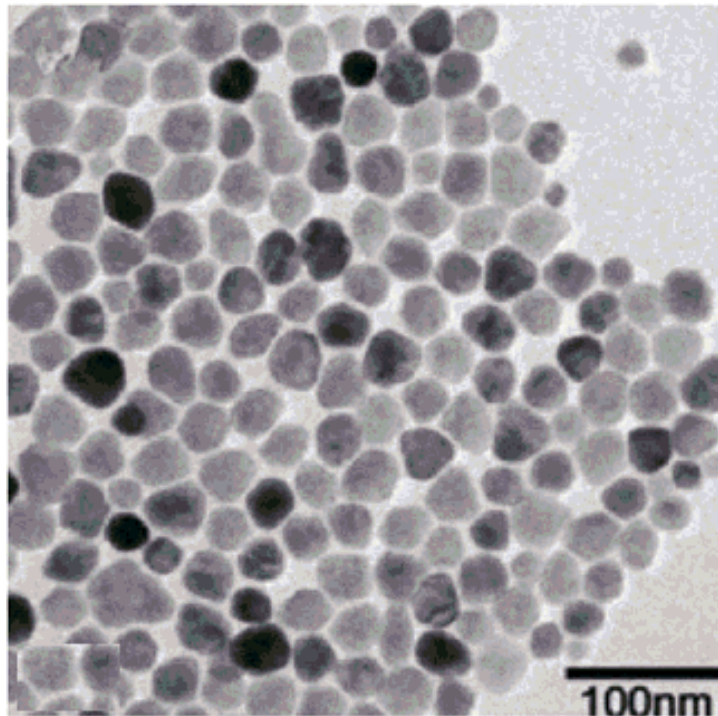
- روش هیدروترمال: تشکیل نانوذرات مگنتیت در دما و فشار بالا



:(۲۰۰۵) Zheng

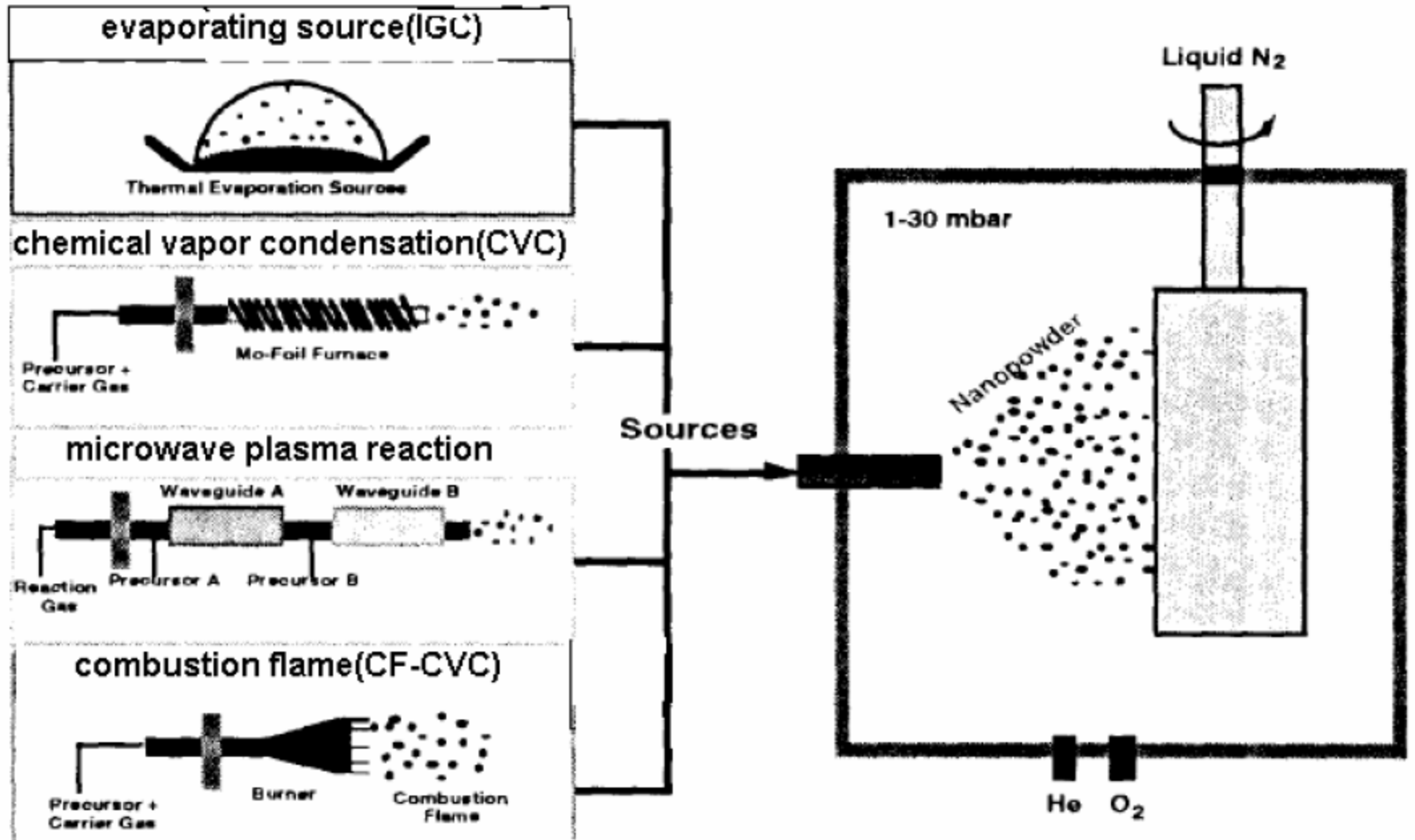


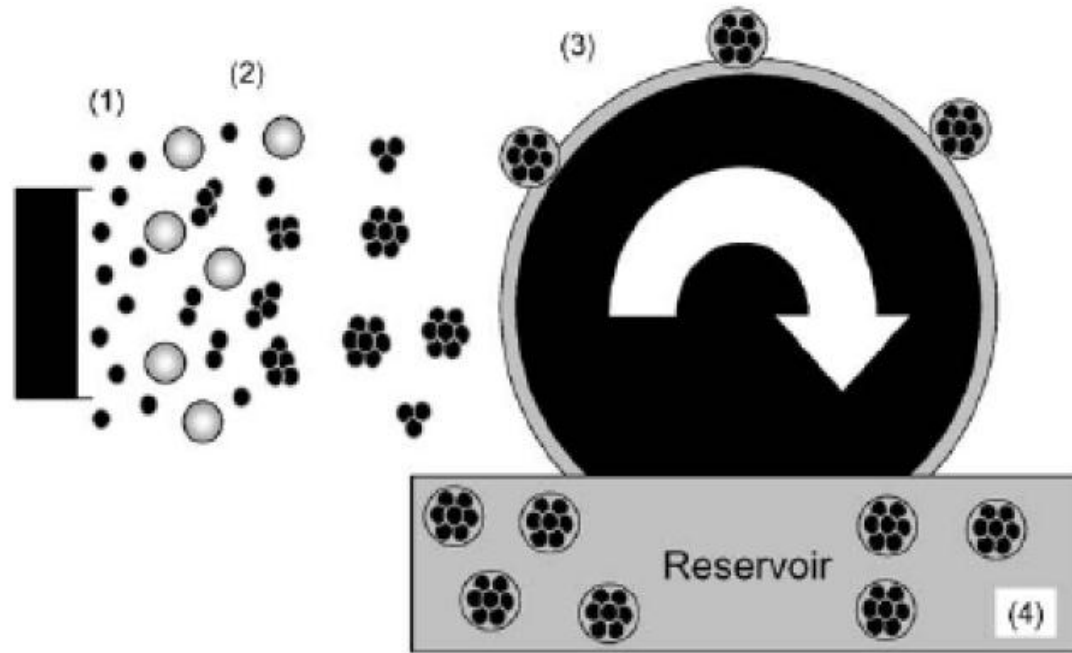
- Gu (۲۰۱۰): سنتز نانوذرات مگنتیت در حضور اسید اولئیک با استفاده از اکسیدکننده DMSO و عامل قلیایی TMAH
- زمان طولانی فرآیند
- کنترل بیشتر بر روی اندازه ذرات و توزیع یکنواخت اندازه ذره
- تکرارپذیری فرآیند





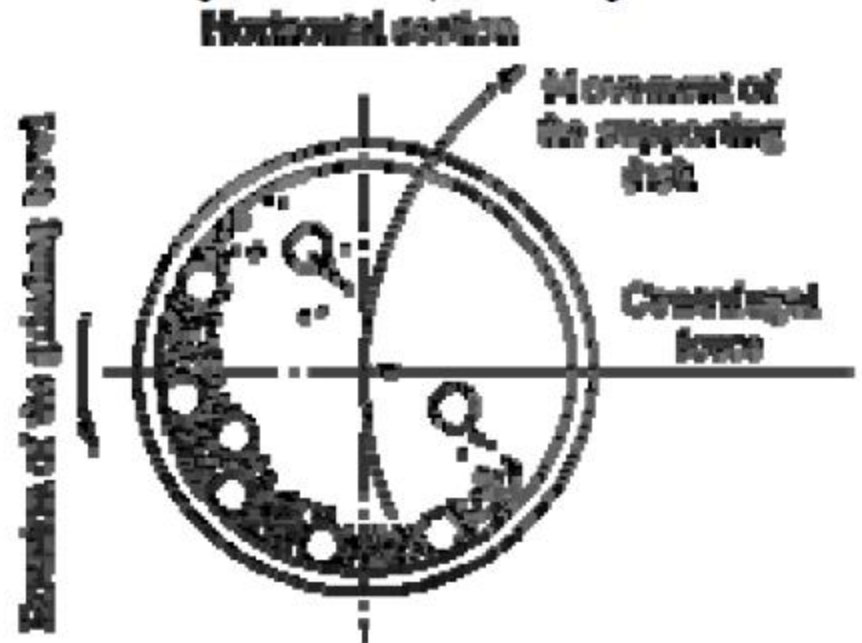
# ستتزاز فاز بخار

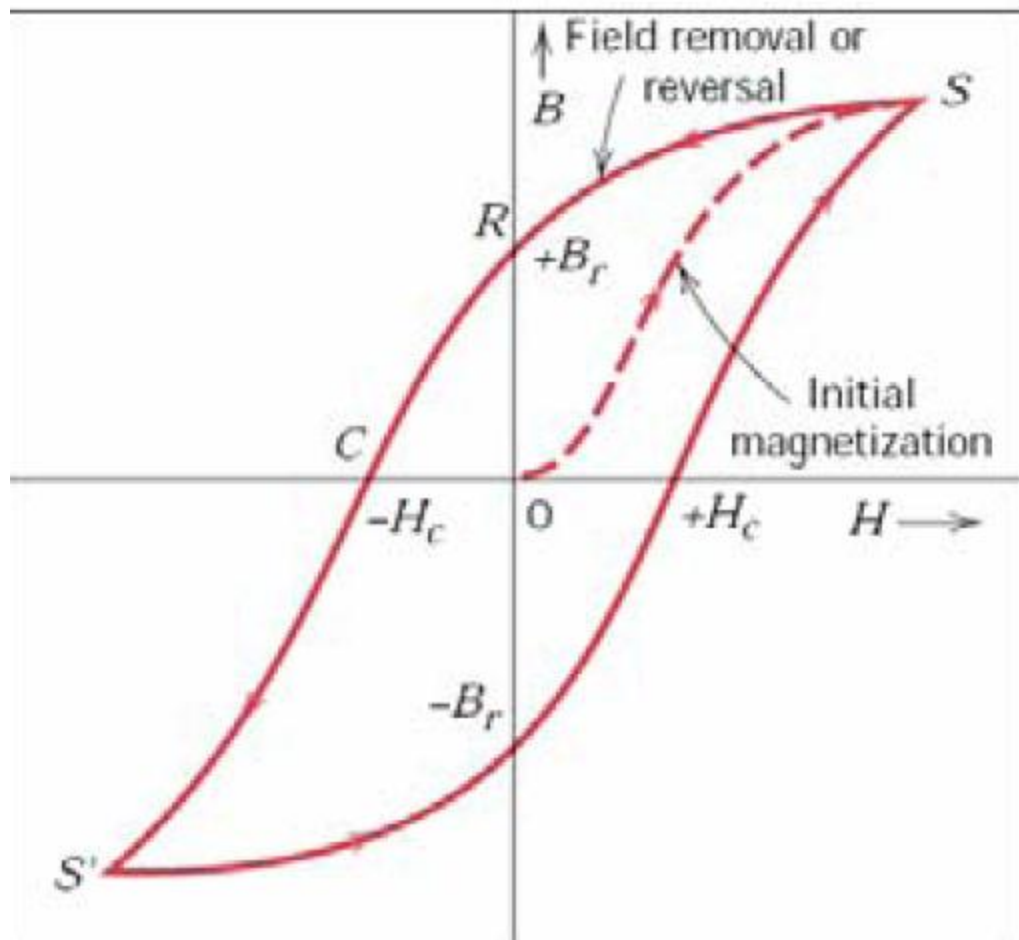




- سنتز تک مرحله ای محلول مغناطیسی برای کاربرد MRI

- سنتز از فاز جامد: آسیاب کردن
  - زمان های طولانی ( ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ ساعت)
  - مواد اولیه ترد
  - محدودیت در کاهش ابعاد
  - انجام فرآیند در حضور سورفکتانت و محلول مناسب (مانند کروزن)

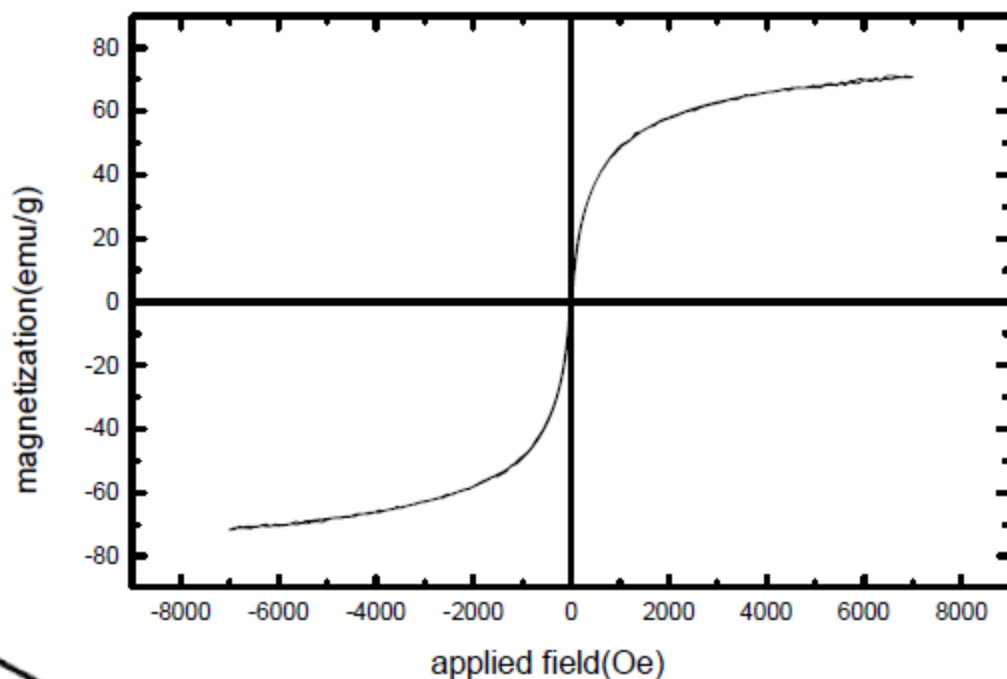
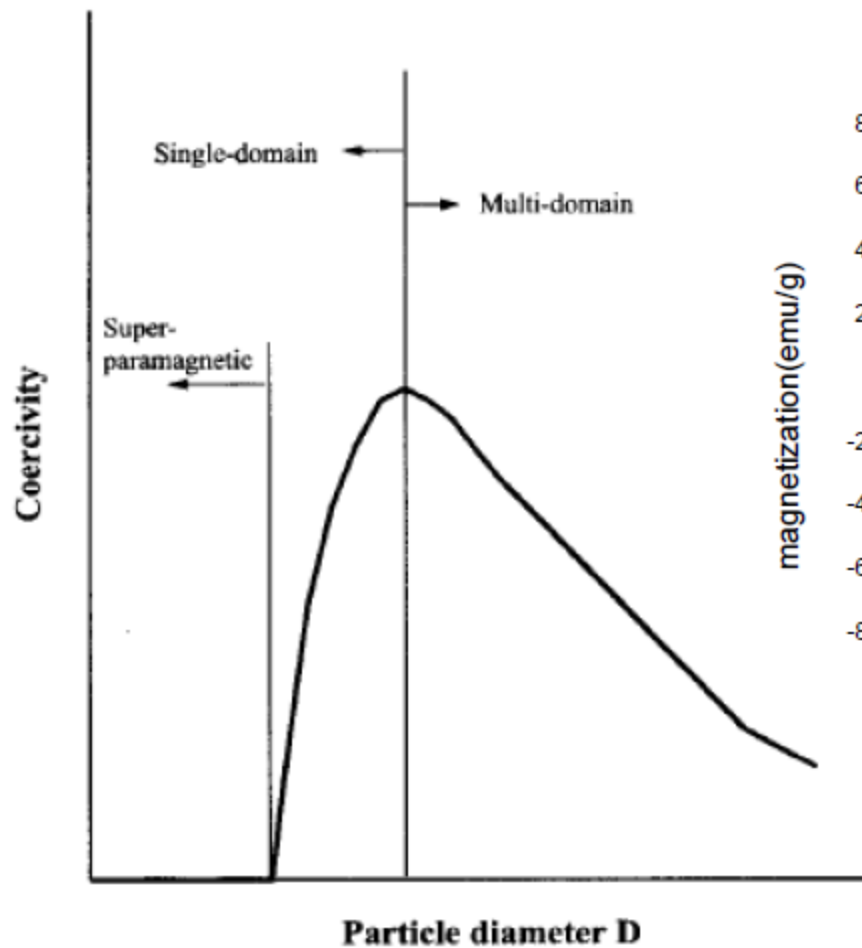




- خواص مغناطیسی:
- مواد پارامغناطیس
- مواد فرو و فری مغناطیس
- مواد دیامغناطیس
- دمای کوری
- حوزه مغناطیسی
- منحنی M-H

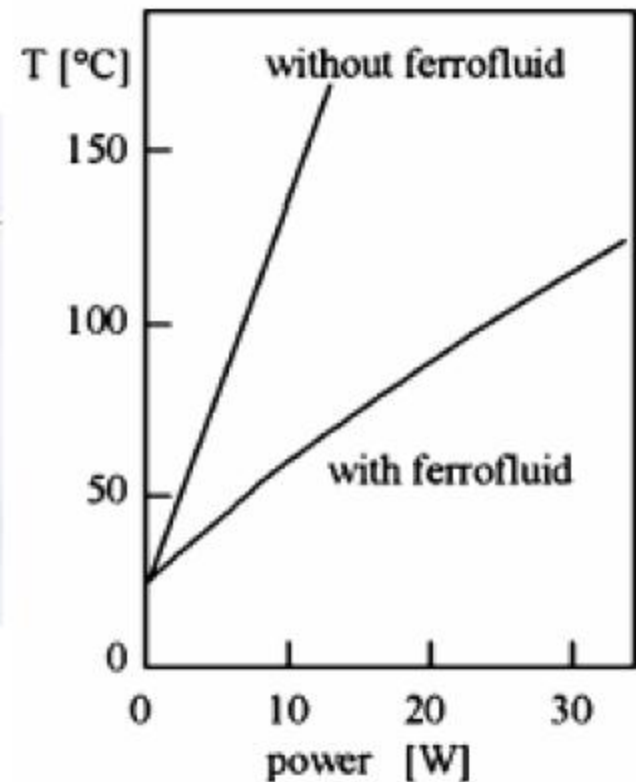
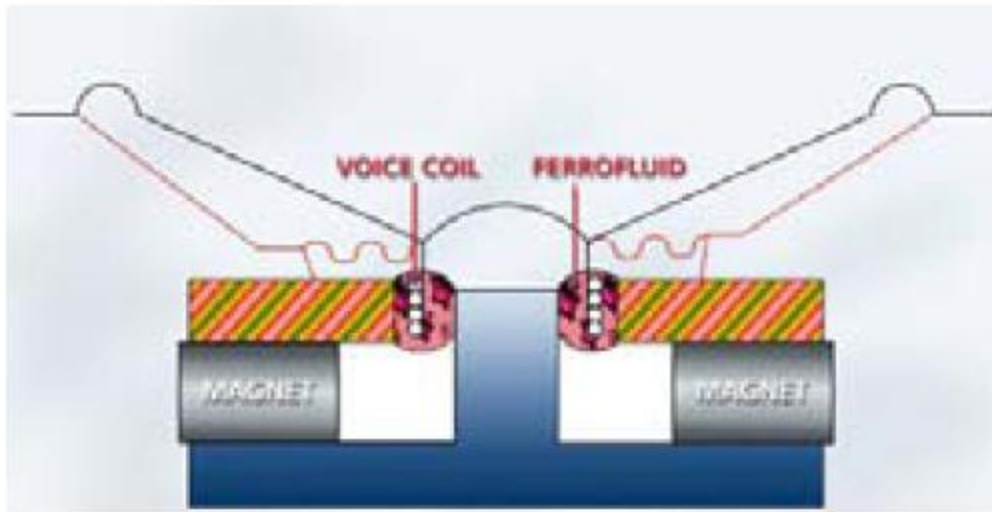
- با کاهش اندازه ذره و افزایش بی نظمی های ساختاری در سطح، پدیده مرگ مغناطیسی (Magnetically dead) رخ می دهد و دمای کوری و مغناطش اشباع افت پیدا می کند. ضخامت این لایه حدود 5 nm است.
- ذره تک حوزه: در مواد فرو و فری مغناطیس با کاهش اندازه ذره تا یک حد بحرانی تشکیل حوزه های مغناطیسی از نظر انرژی غیر مرجح است و ذره در نقش یک حوزه منفرد مغناطیسی عمل می کند. اندازه بحرانی ذره تک حوزه برای مواد مختلف متفاوت است و از حدود 14 nm برای آهن خالص تا حدود 170 nm برای  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  تغییر می کند.

- پدیده سوپرپارامگناطیس: با کاهش اندازه ذره فرو یا فری مغناطیس زیر حد خاصی انرژی حرارتی ذره  $k_B T$  قابل مقایسه با انرژی مغناطیسی  $KV$  شده و ذرات مغناطش پایدار نخواهند داشت. این حد بحرانی برای  $Fe_3O_4$  حدود  $11\text{ nm}$  است.



# کاربردهای ferrofluidها

۱- افزایش هدایت حرارتی در سیستم های الکتریکی مانند میکروفون ها ، تلفن همراه ، بلندگو ها و ...



۲- تجهیزات خلا

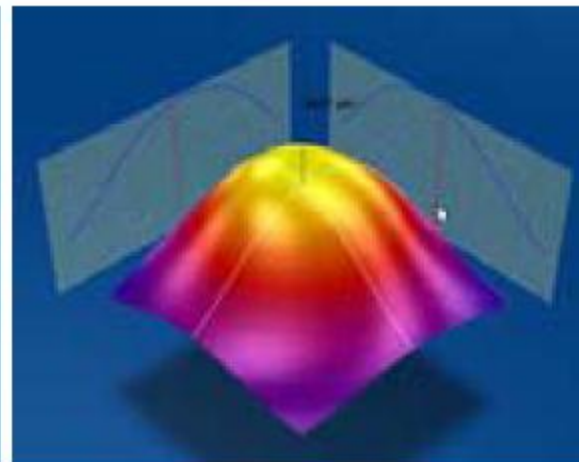
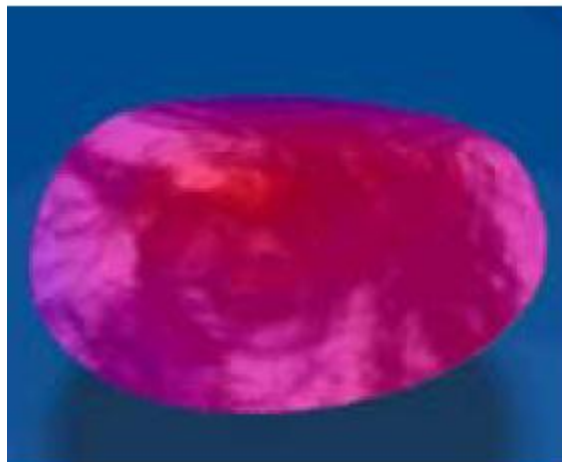
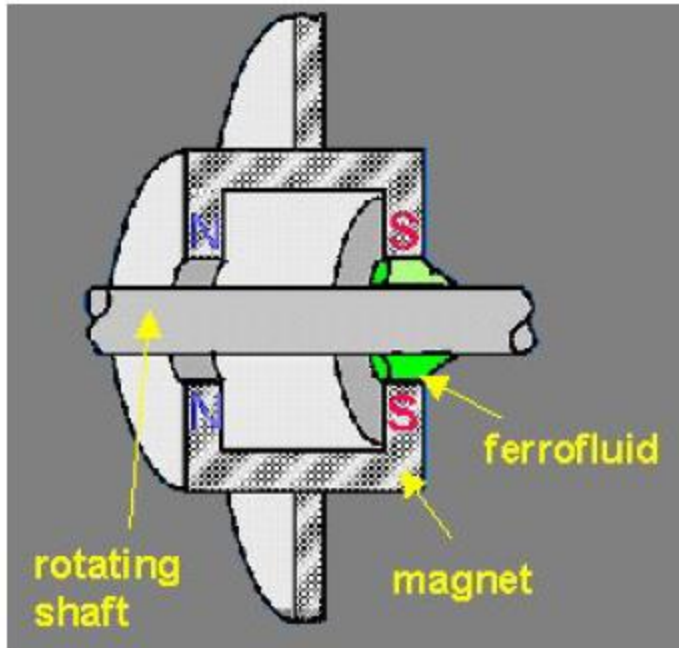


۳- روانسازها

۴- جداسازی و بازیافت مواد

۵- لیتوگرافی

۶- آینه های انعطاف پذیر

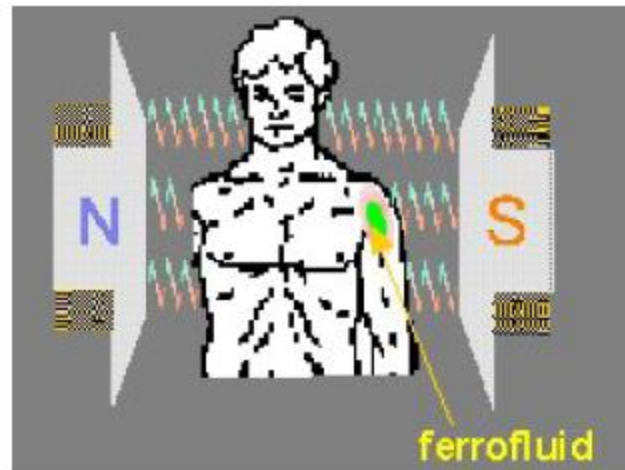




۸- مشاهده حوزه های مغناطیسی (اندازه ذرات ۵ تا ۱۰ نانومتر،  $M_s$  حدود ۸۰ گوس، ویسکوزیته کمتر از ۵ سانتی پویس)

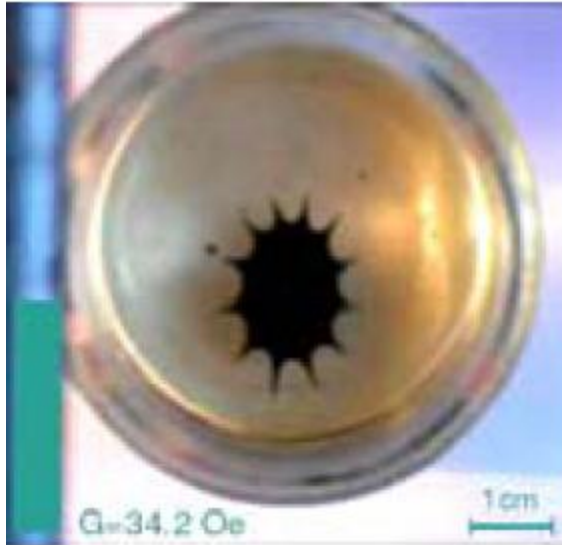


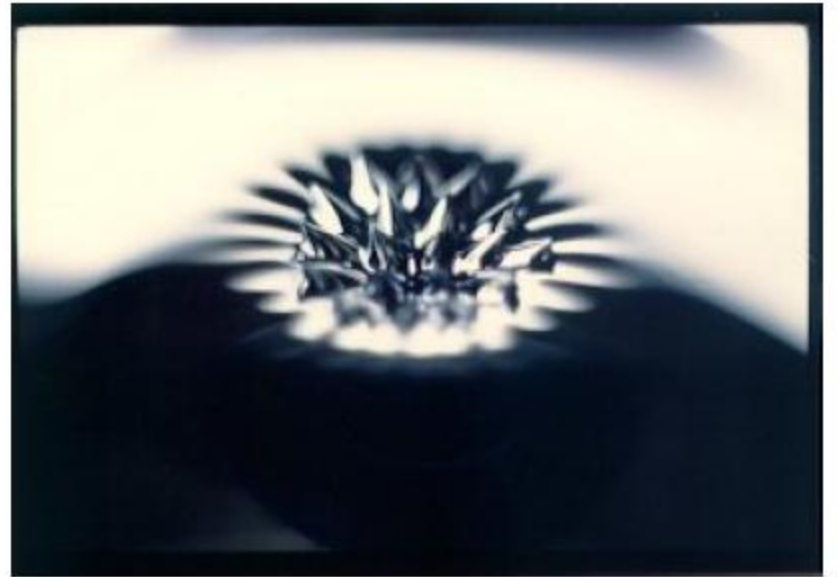
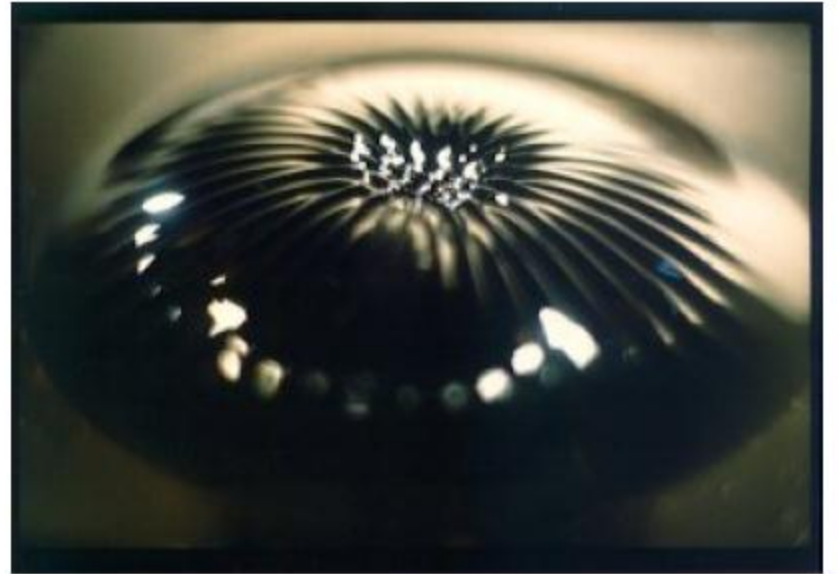
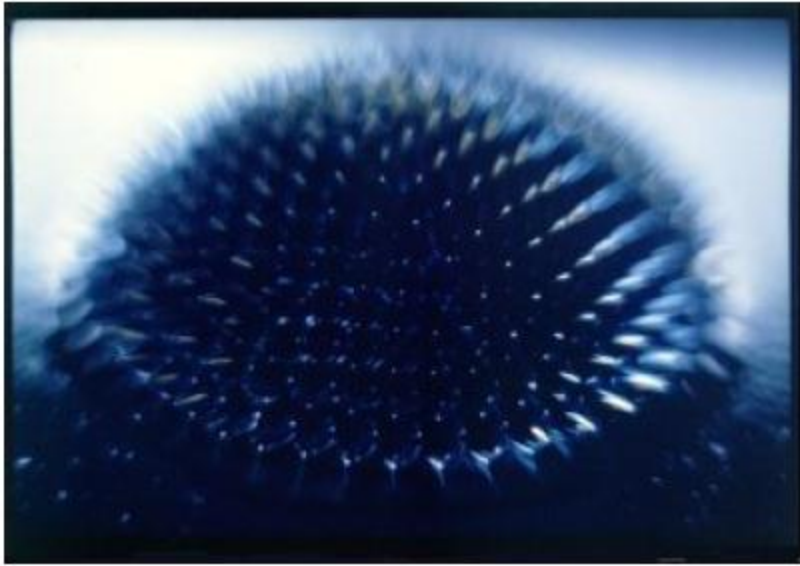
۷- کاربردهای پزشکی و دارویی



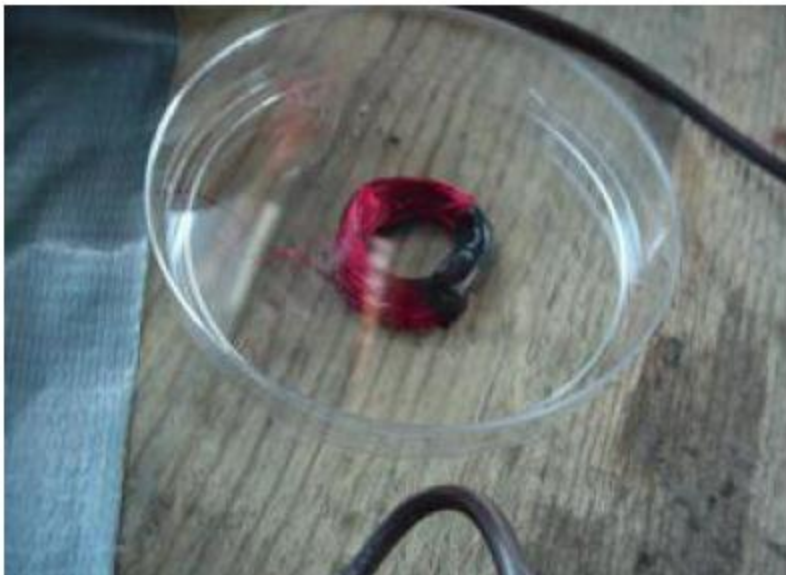
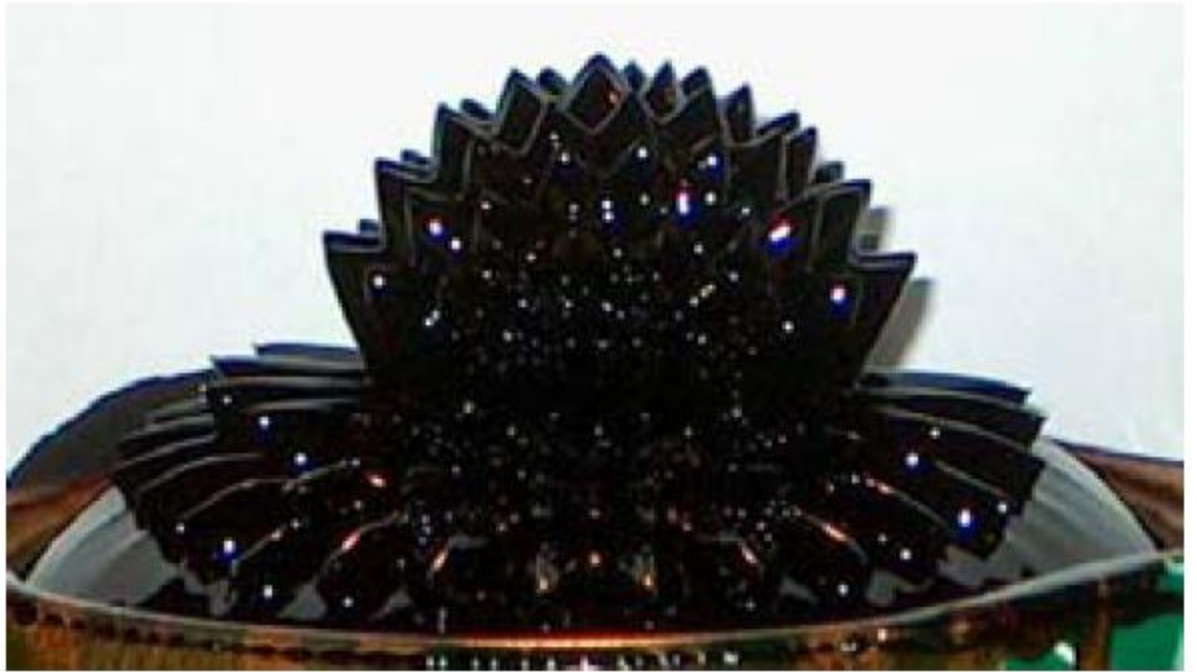
۹- کنترل جریان سوخت مایع موشک ها و سفینه های فضایی

۱۰- کاربردهای آموزشی ، سرگرمی و ...







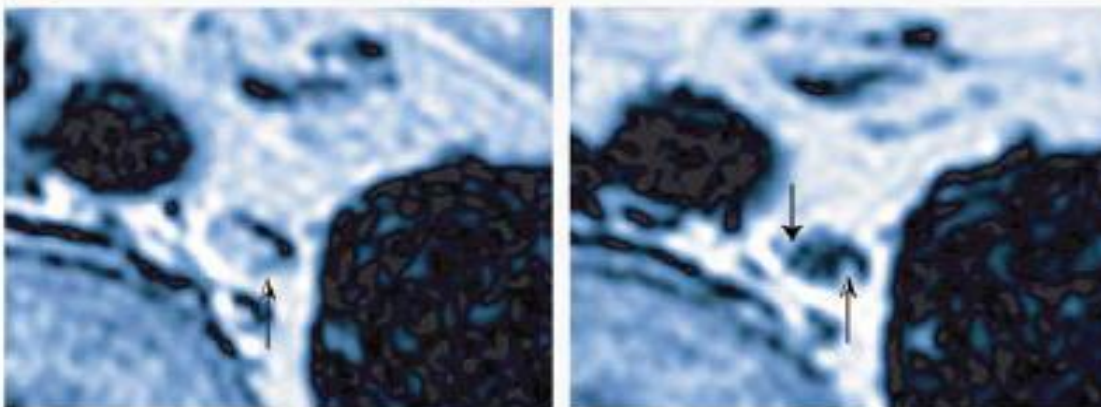
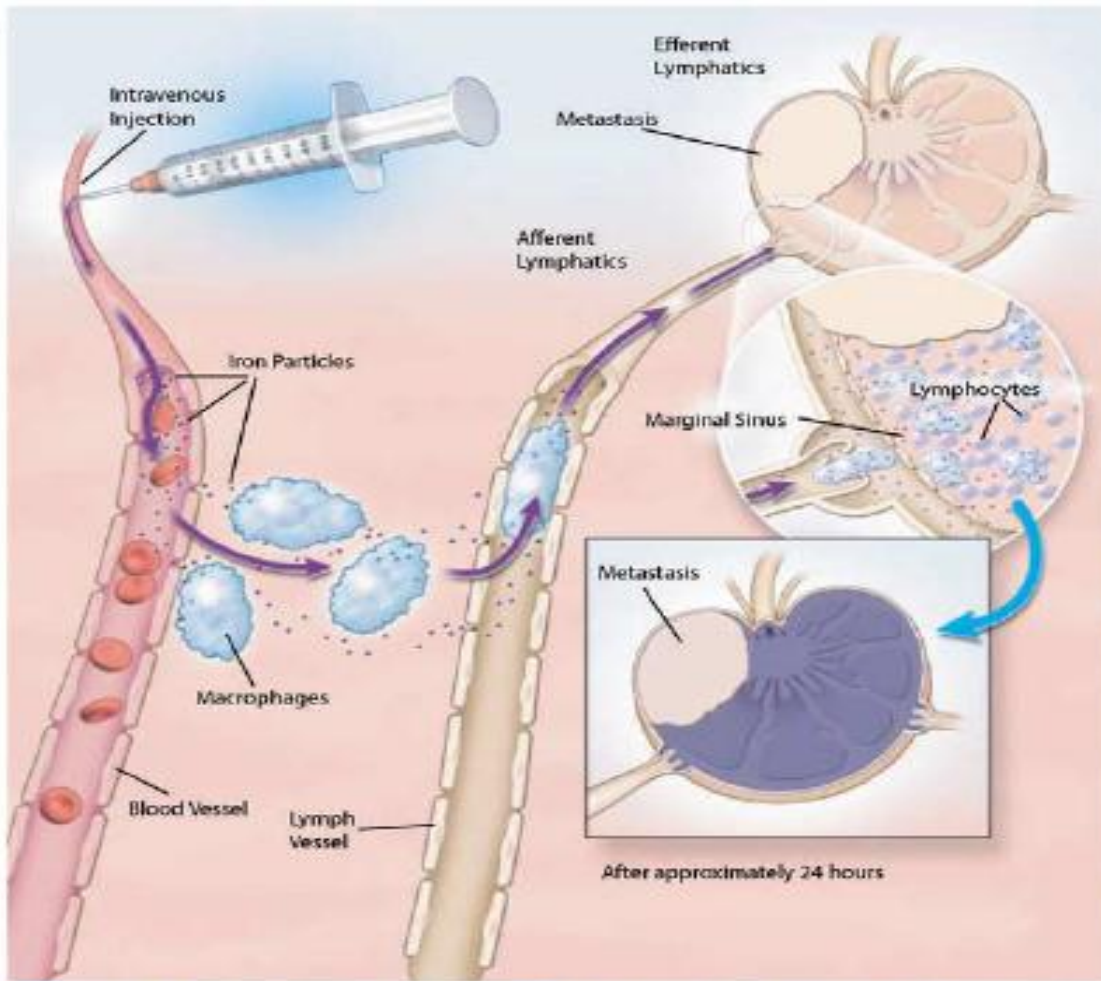


- کاربردهای پزشکی:
- دارورسانی

Agent	Particle size	Target organs	FDA approval
AMI-121 <sup>51</sup>	300 nm	GI lumen	Approved
OMP <sup>50</sup>	3.5 μm	GI lumen	Approved
AMI-25 <sup>112,113</sup>	80-150 nm	Liver/spleen	Approved
SHU 555A <sup>40,112,114</sup>	62 nm	Liver/spleen, blood pool	Phase III
AMI-277 <sup>74,76,115</sup>	20-40 nm	Lymph nodes, blood pool	Under review
NC100150 <sup>116,117</sup>	20 nm	Blood pool	Under development
Code 7228 <sup>118</sup>	30 nm	Blood pool	Phase II

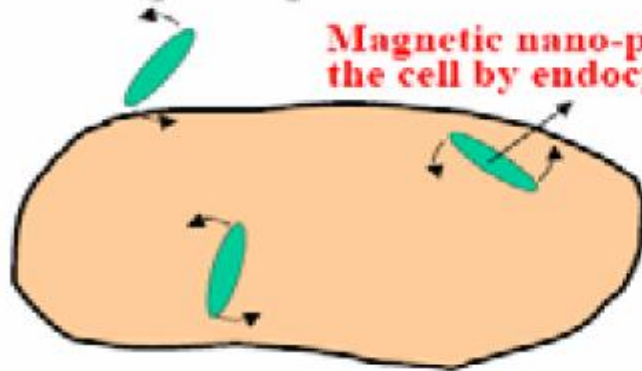
# • مکانیزم های هدایت نانوذرات به بافت هدف

- تزریق مستقیم
- هدایت مغناطیسی
- اندازه ذرات
- استفاده از آنتی بادی
- جذب در بافت سرطانی

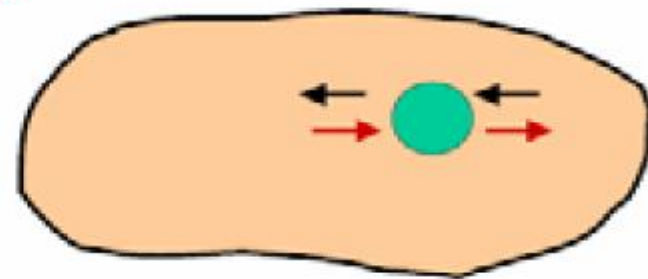


• تخریب سلول سرطانی

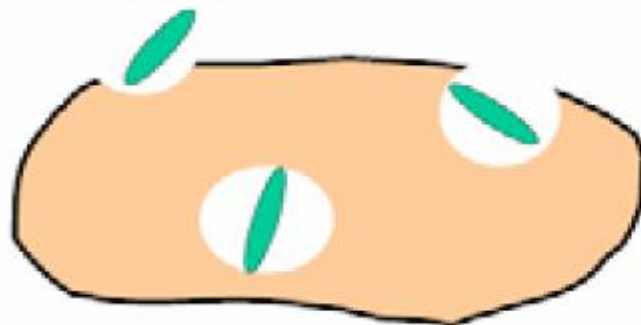
(a) Tumor cell with rotating elongated MNPs



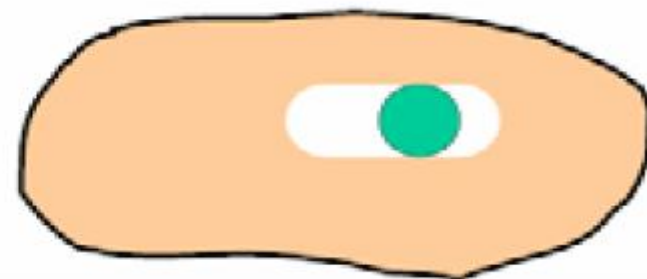
(c) Tumor Cell with laterally oscillating MNPs



(b) Cell damage after MNPs rotation

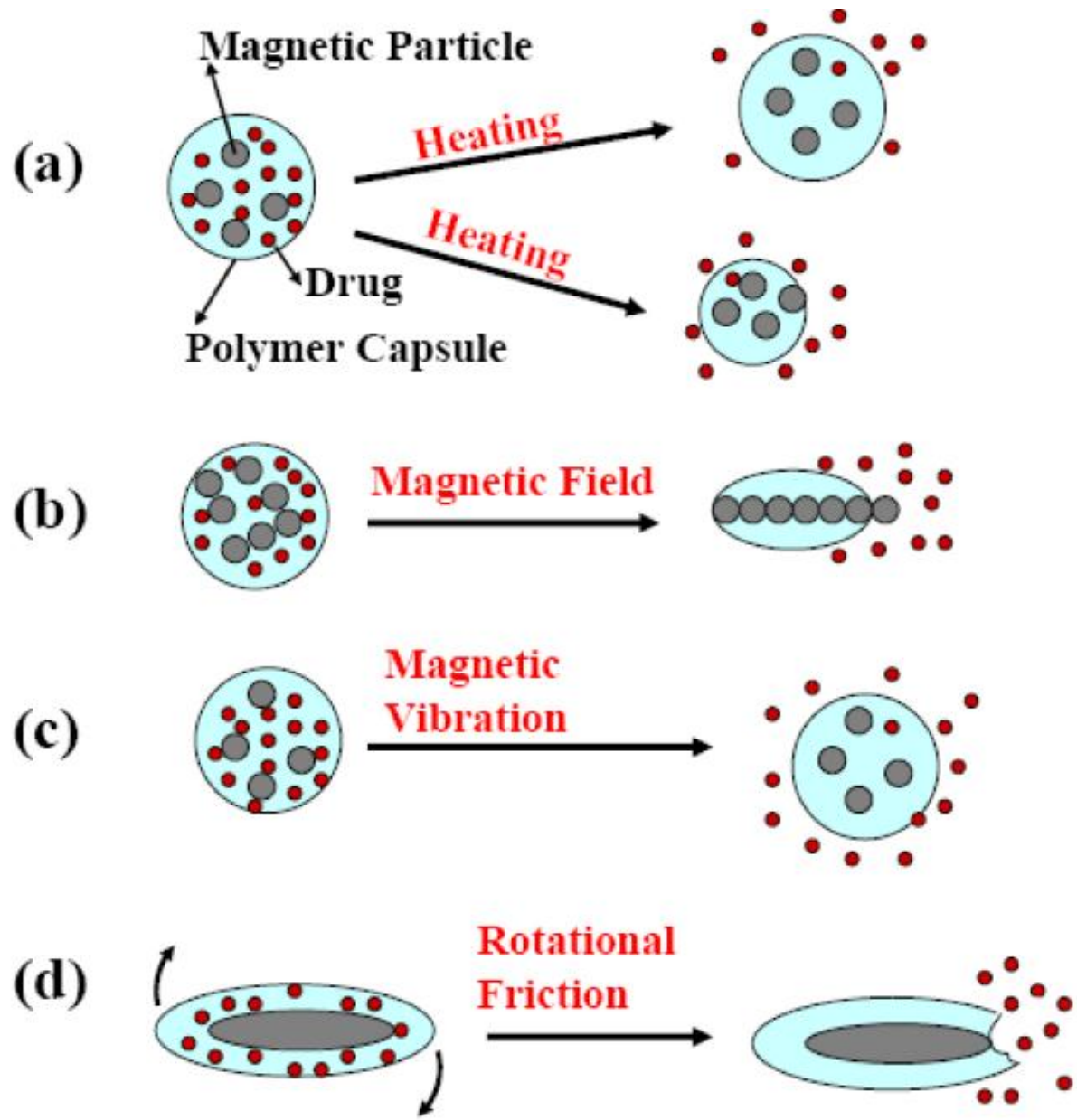


(d) Cell damage after MNPs lateral oscillation



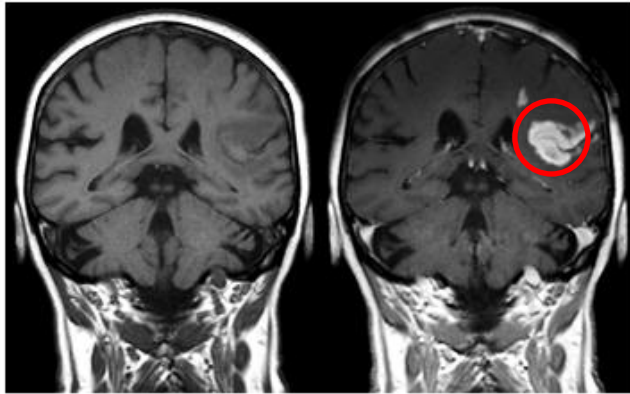


• آزادسازی دارو



# تصویر برداری تشدید مغناطیسی و عوامل کنتراست

- به تصویر کشیدن ساختارهای داخلی بدن، رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)



Effect of contrast agent on images: Defect of the blood-brain barrier after stroke shown in MRI. T<sub>1</sub>-weighted images, left image without, right image with contrast medium administration.

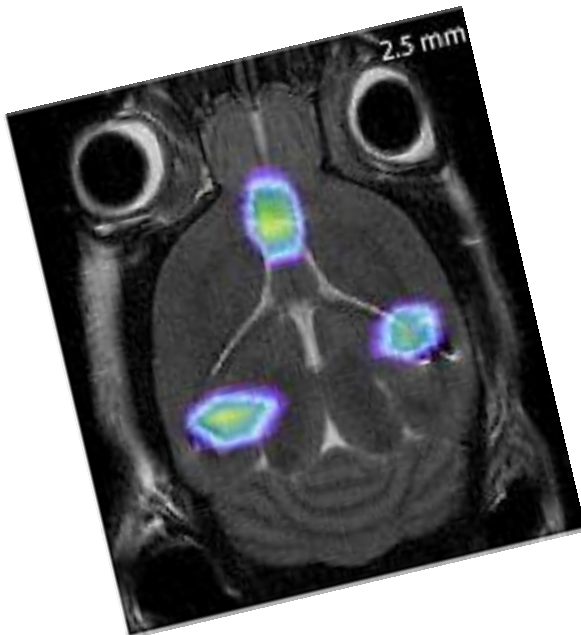
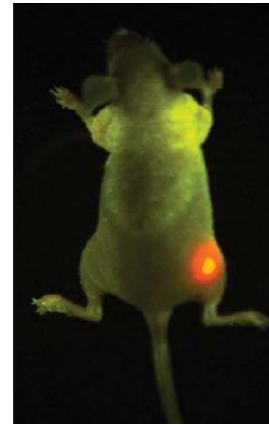
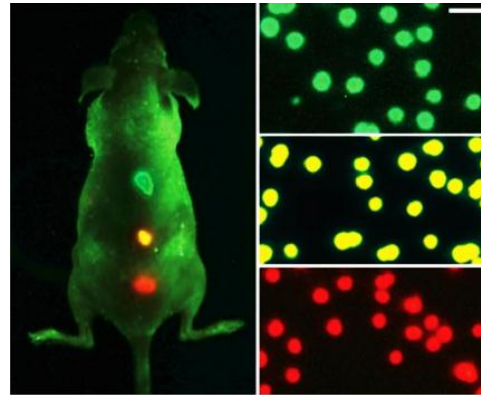
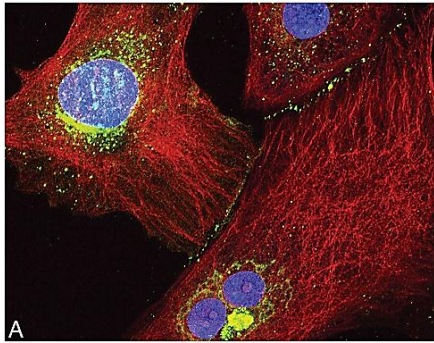
1. Gd
2. Mn
3. Fe

- بافت های نرم
- تفاوت های ذاتی بافت های بدن
- T1
- T2
- P(n)
- افزایش کنتراست و وضوح در تصاویر

- ویژگی های لازم:
  ۱. الکترون جفت نشده
  ۲. ممان مغناطیسی
  ۳. زمان آسایش الکترون-اسپین

# تصویر برداری دو منظوره تشدید مغناطیسی و فلوروسنس

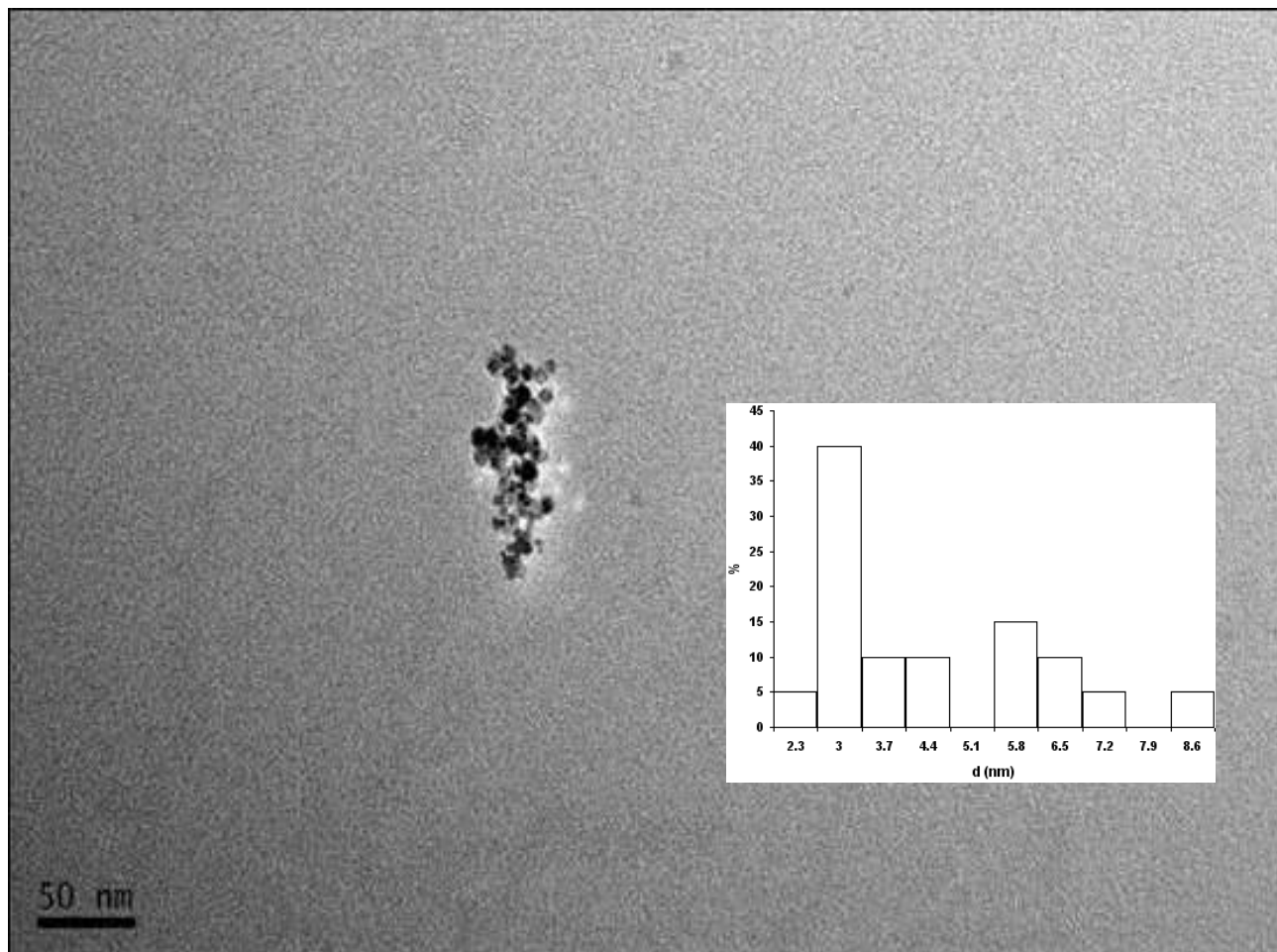
MRI/Optical imaging •

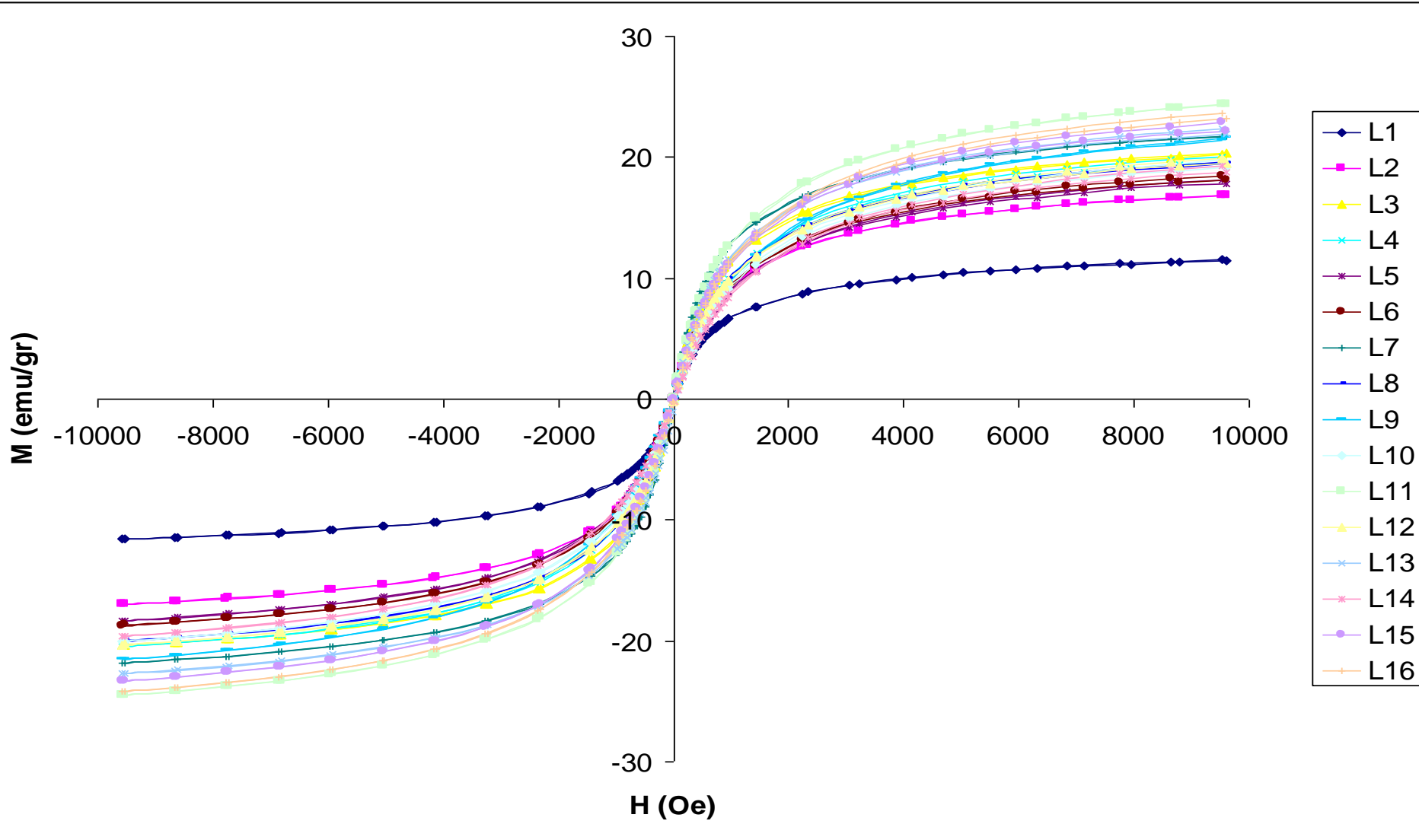


- اتصال رنگ های آلی به نانو ذرات اکسید آهن
- اتصال کیلیت های گادولینیوم به نقاط کوانتومی
- اتصال کیلیت های گادولینیوم به پلیمرهای دارای خاصیت فلوروسنس

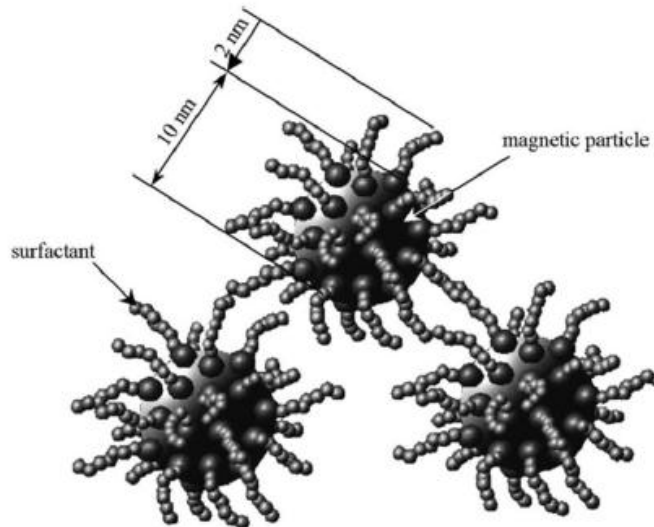
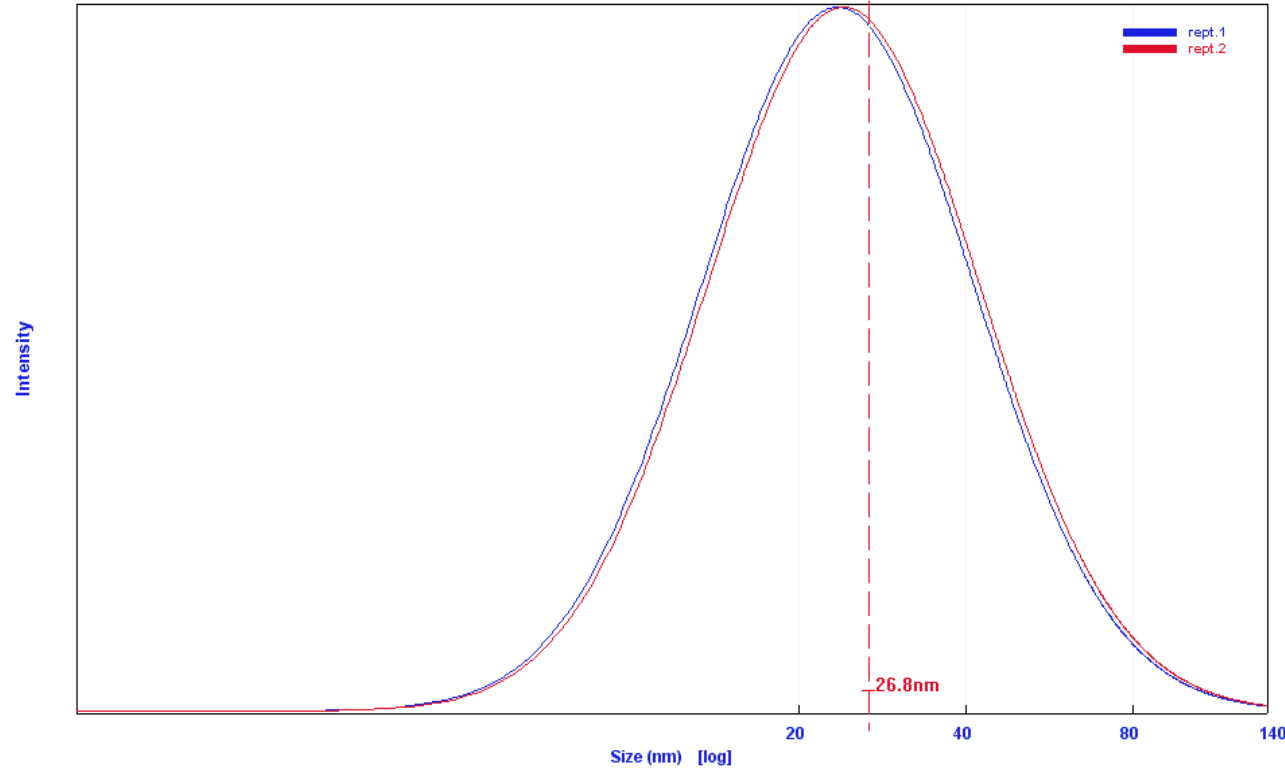
**استفاده از یک پروب  
هزینه کمتر  
مراحل سنتز کوتاه تر**

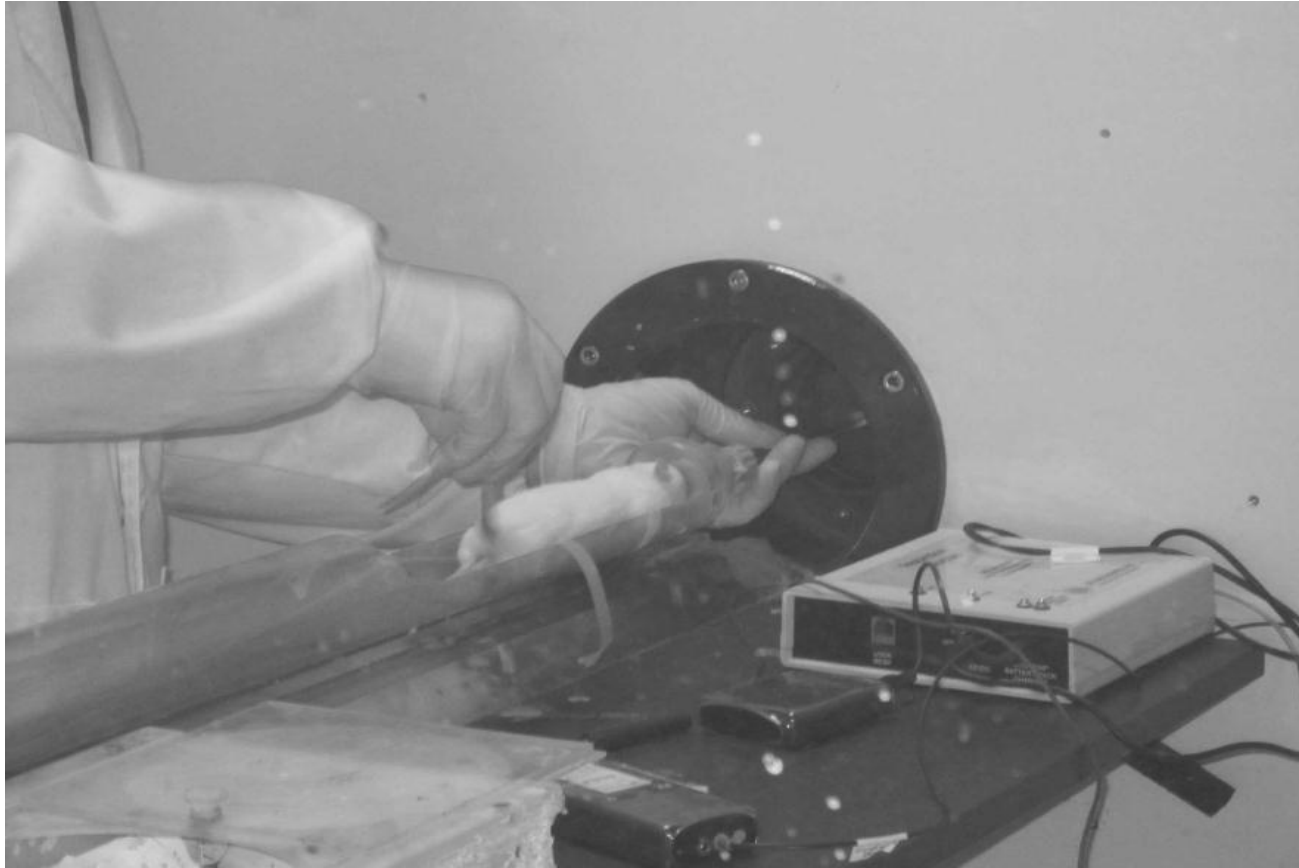
- تصویر TEM و توزیع اندازه ذره نمونه نانوذرات مگنتیت با متوسط اندازه ذرات ۴/۴۸ نانومتر (سورفکتانت دکستران)





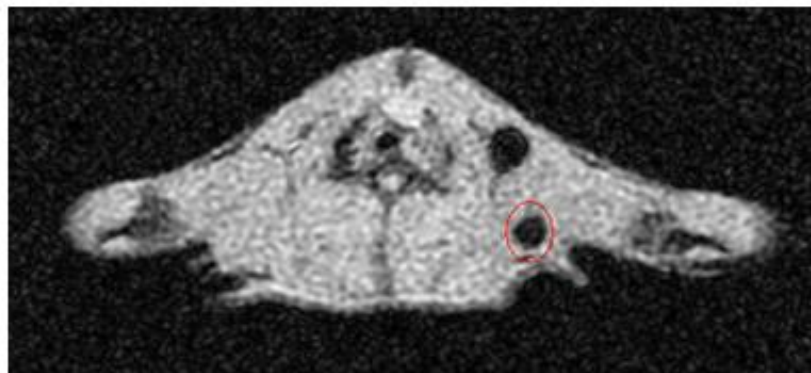
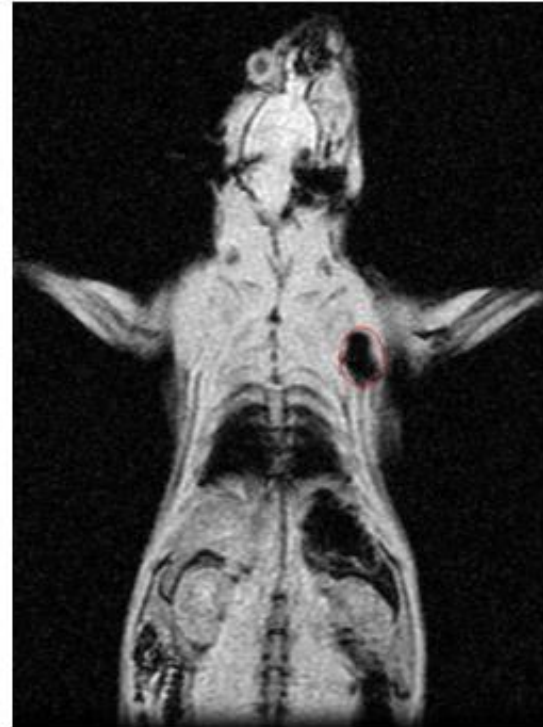
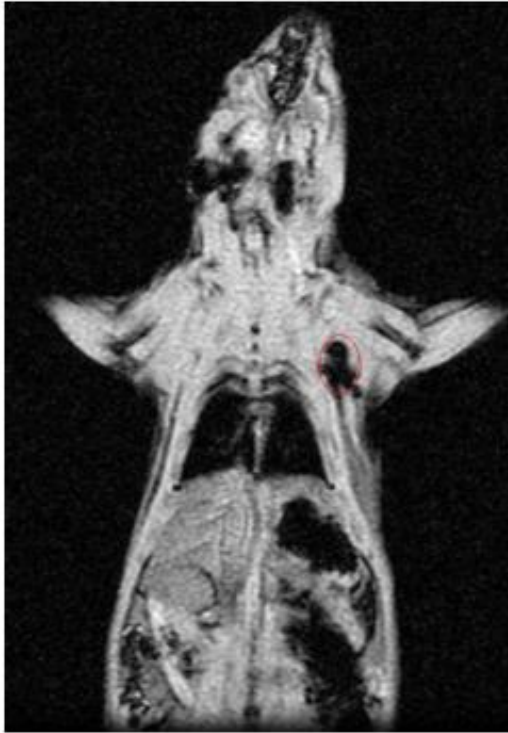
# • نقش اندازه هیدرودینامیکی:





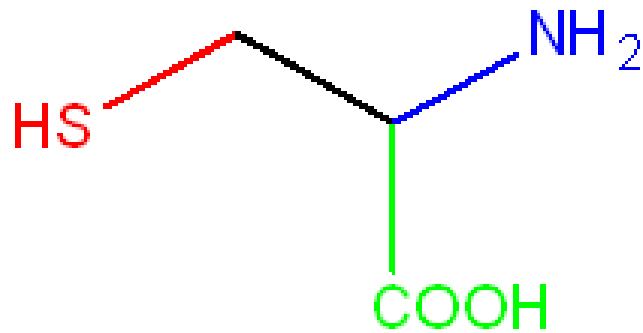
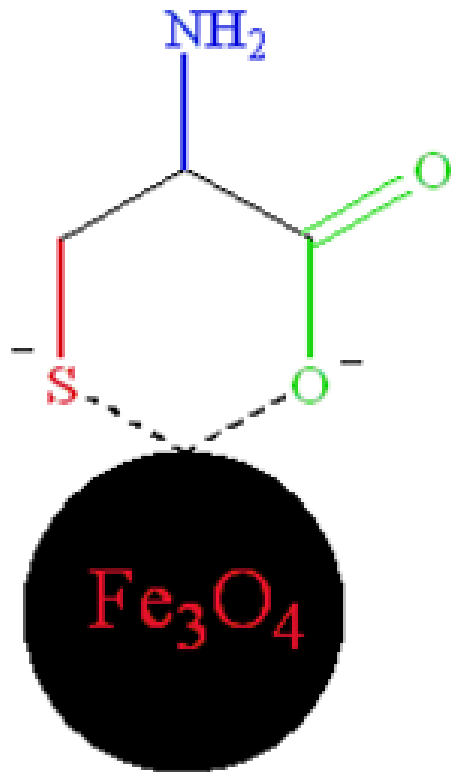
- تجمع نانوذرات مگنتیت در غدد لنفاوی موش آزمایشگاهی ۶ ساعت پس از تزریق زیرجلدی نمونه  $N_{Opt}$  (سورفکتانت

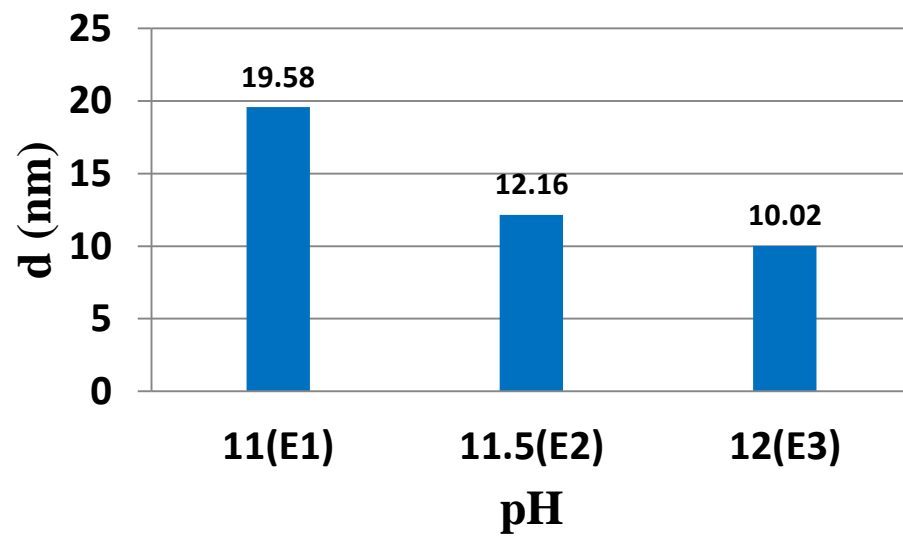
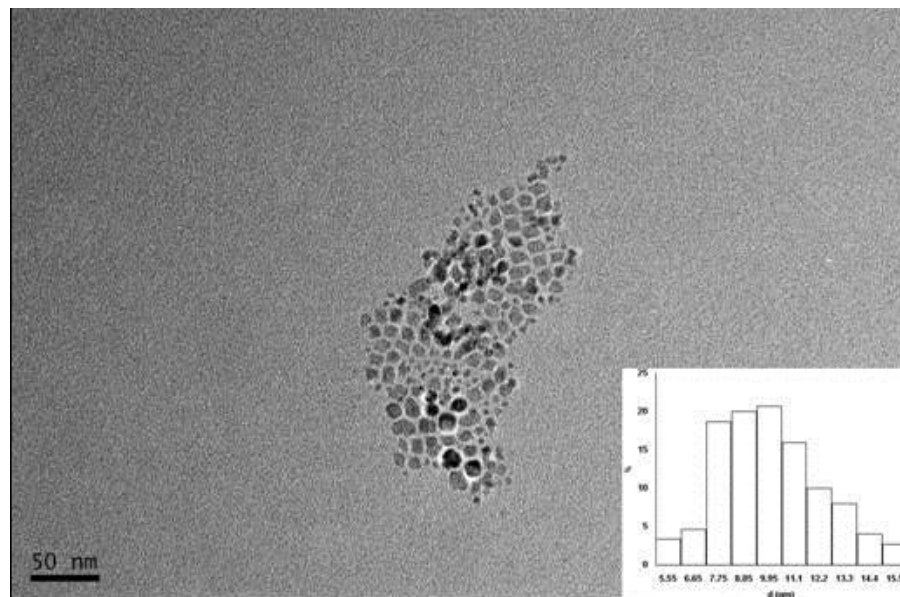
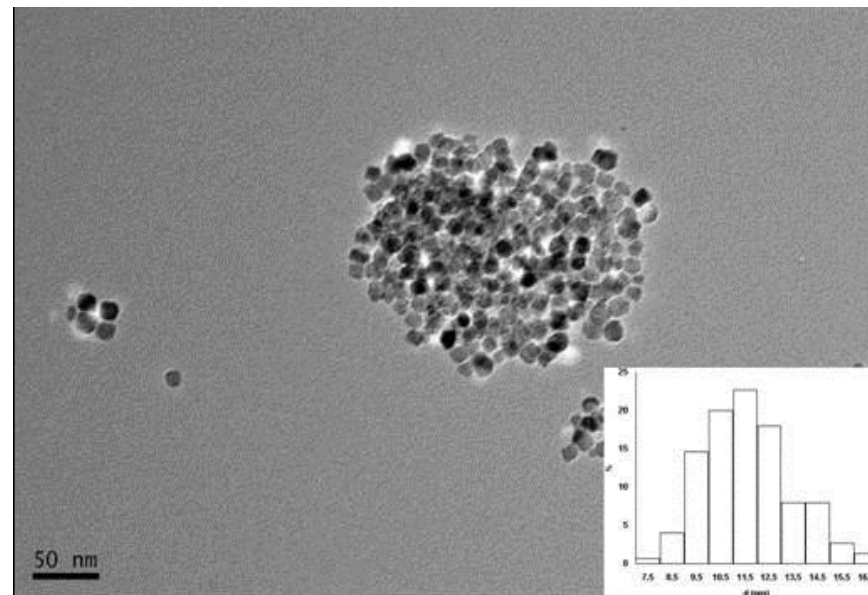
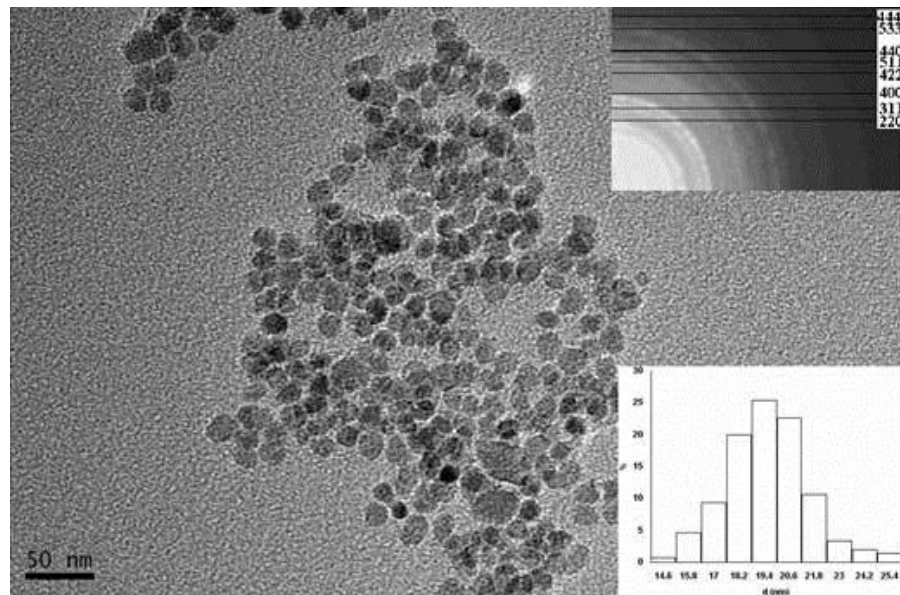
دکستران)

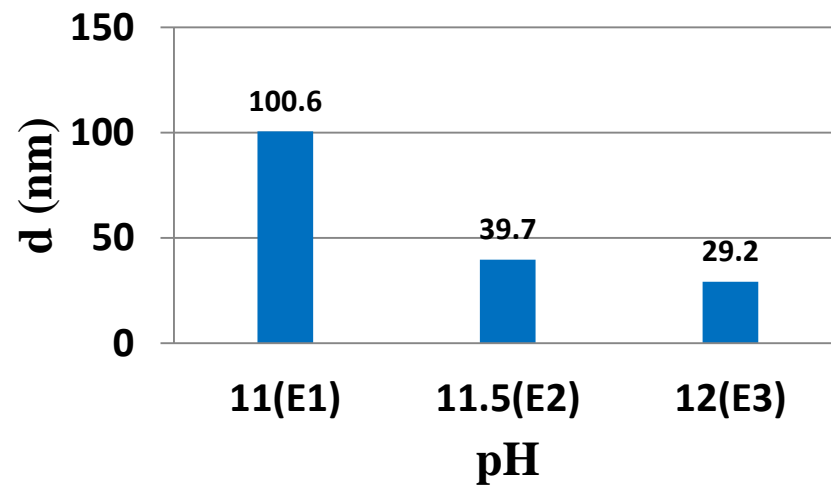
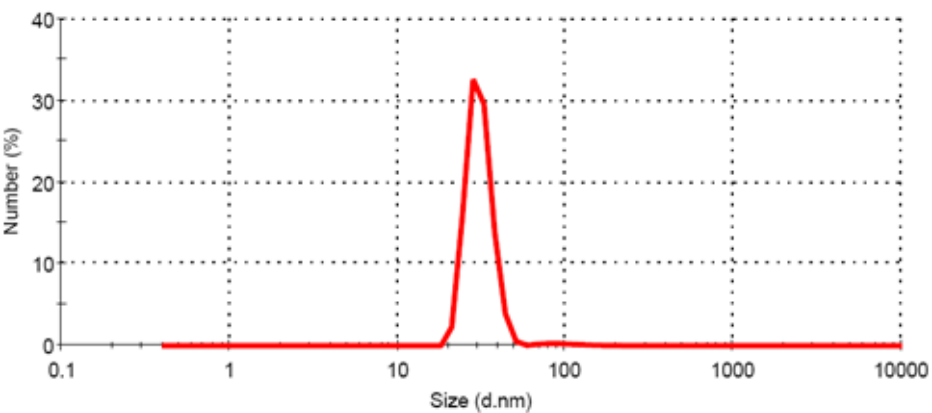
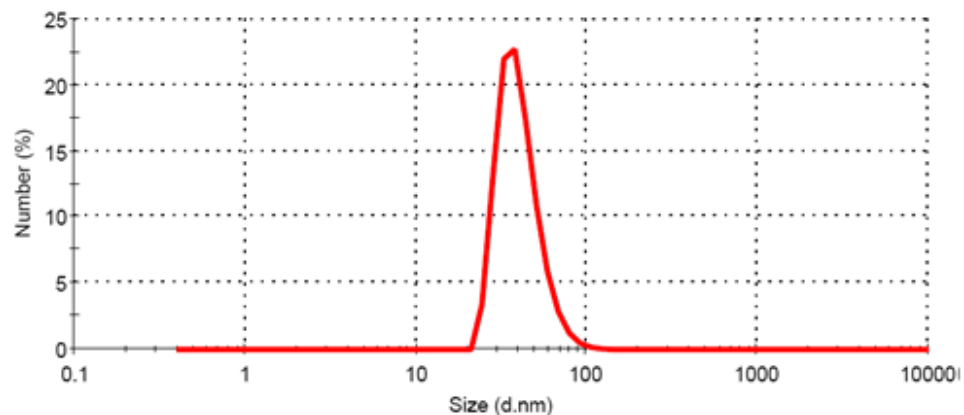
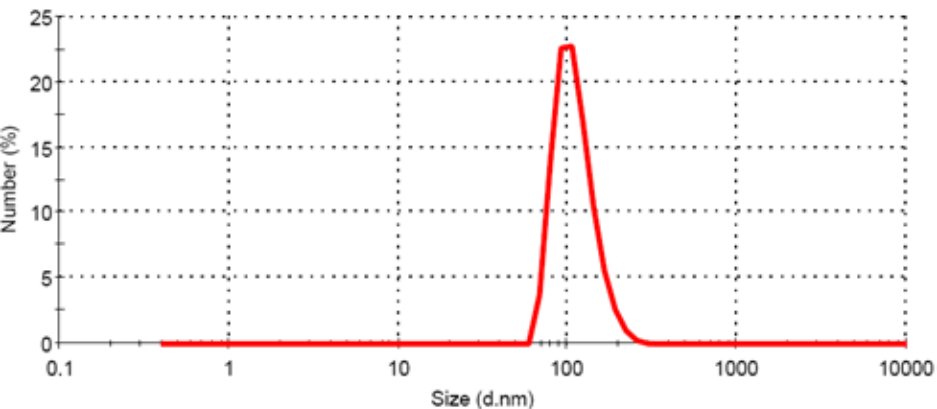




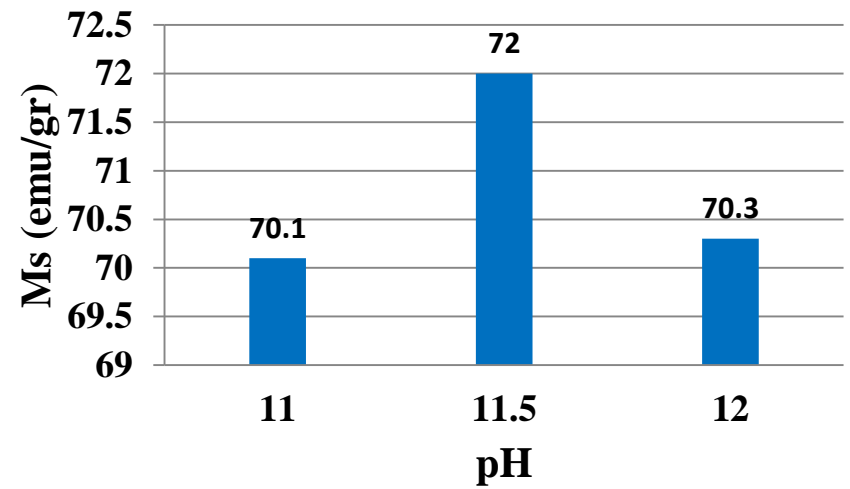
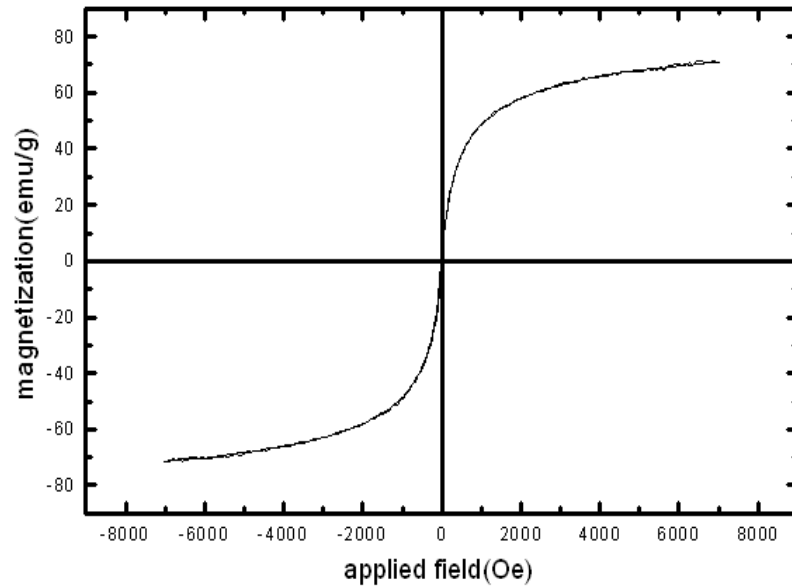
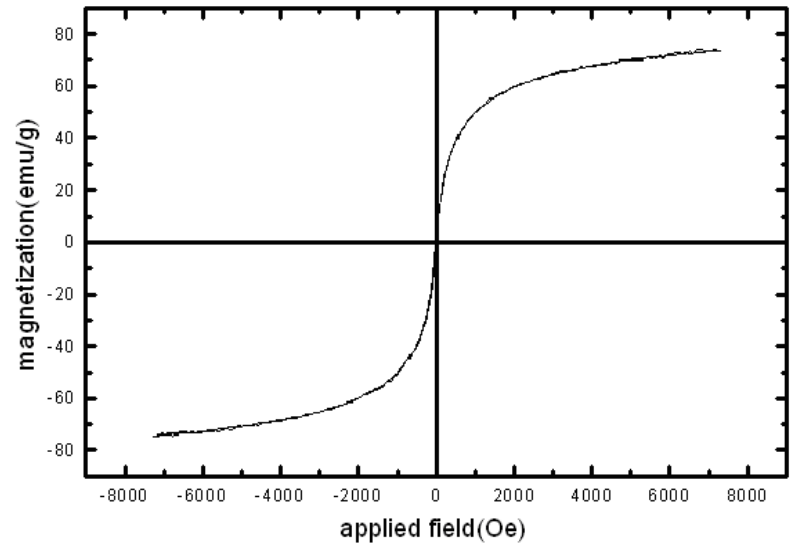
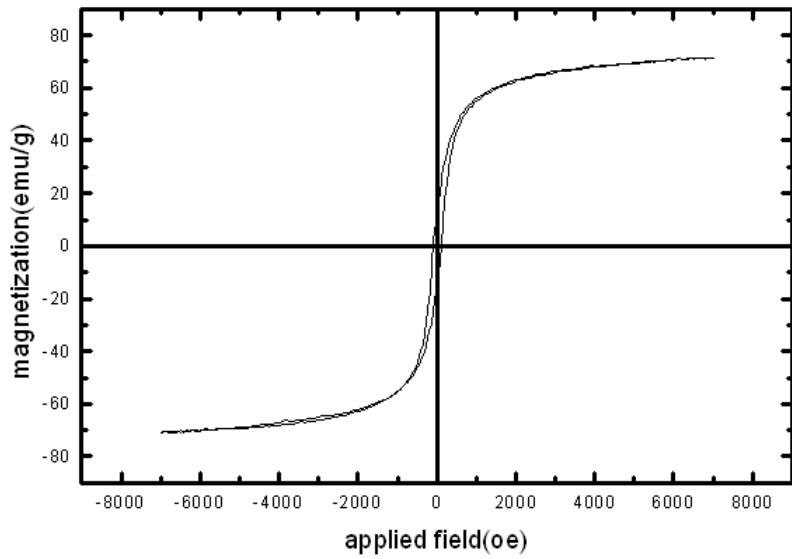
- استفاده از سورفکتانت سیستئین
- اندازه هیدرودینامیکی کوچک
- مغناطش اشباع بزرگ



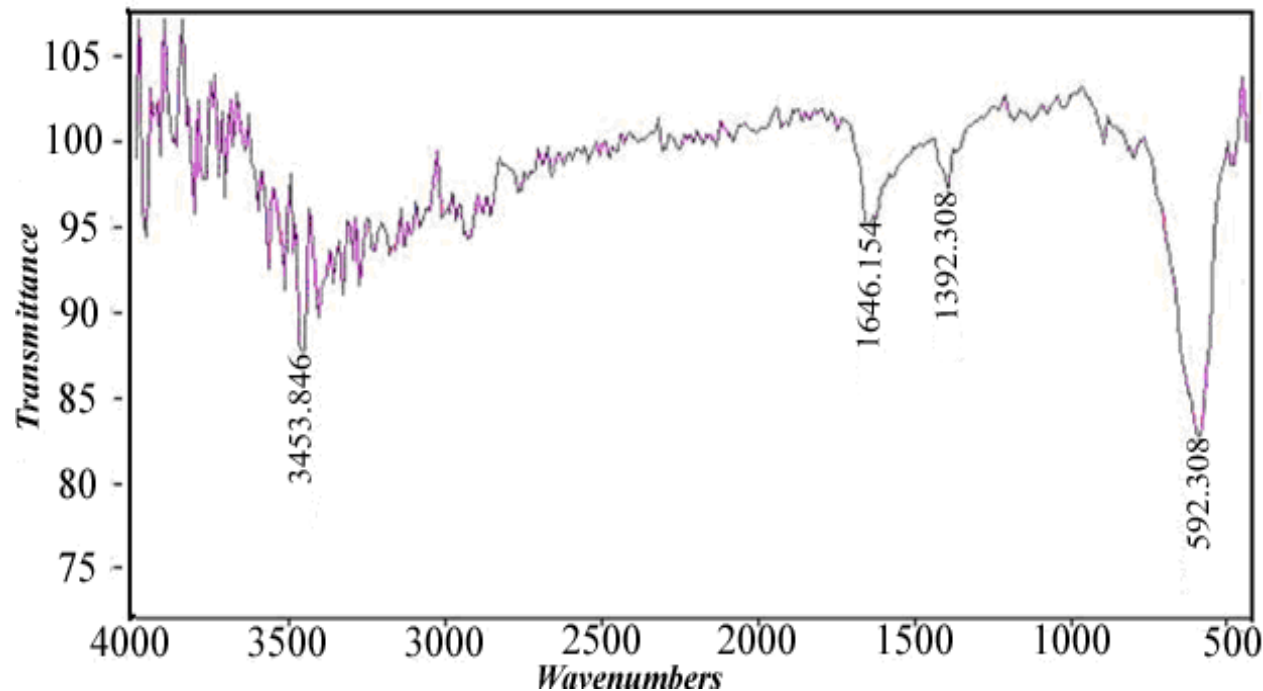


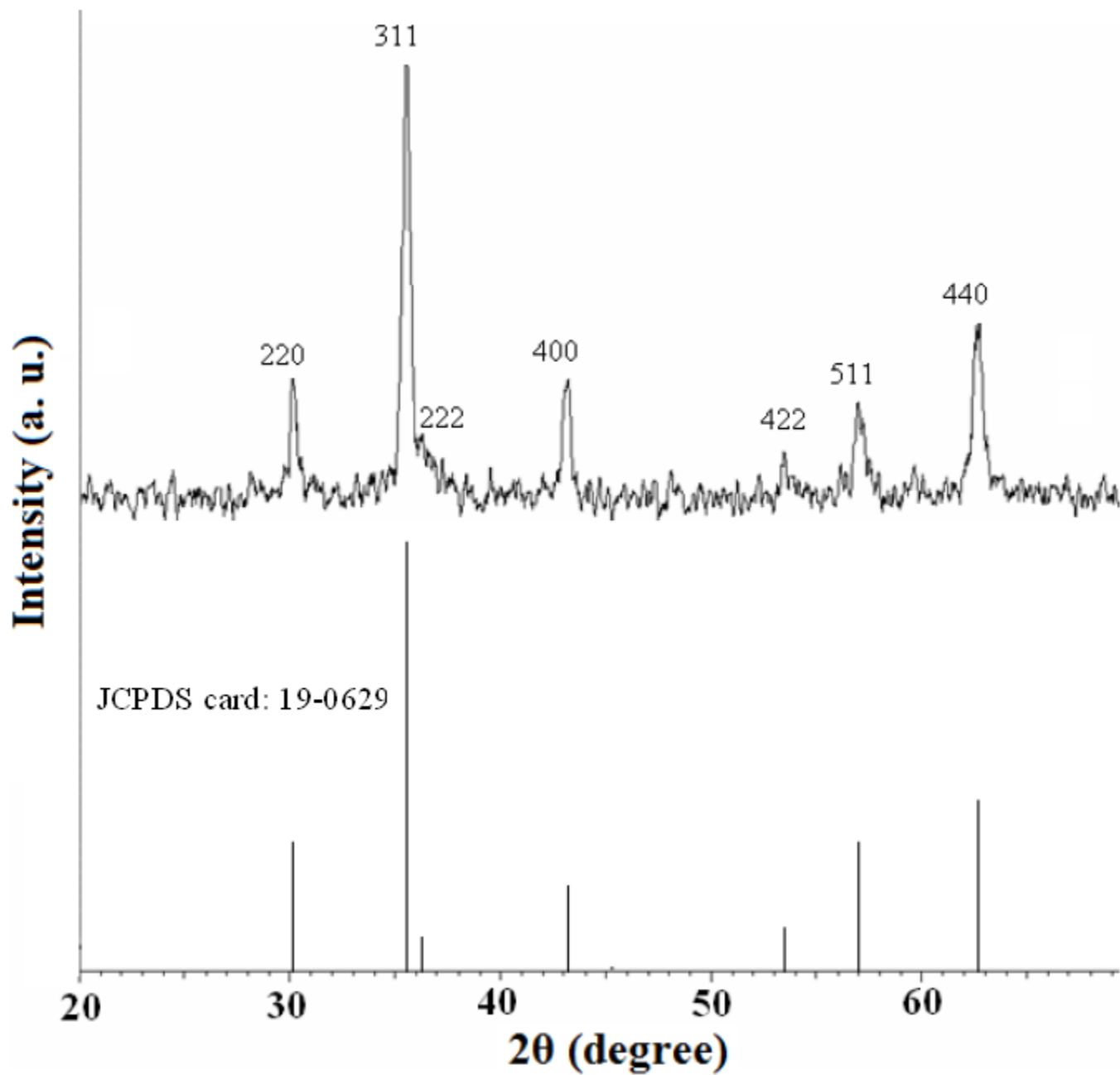


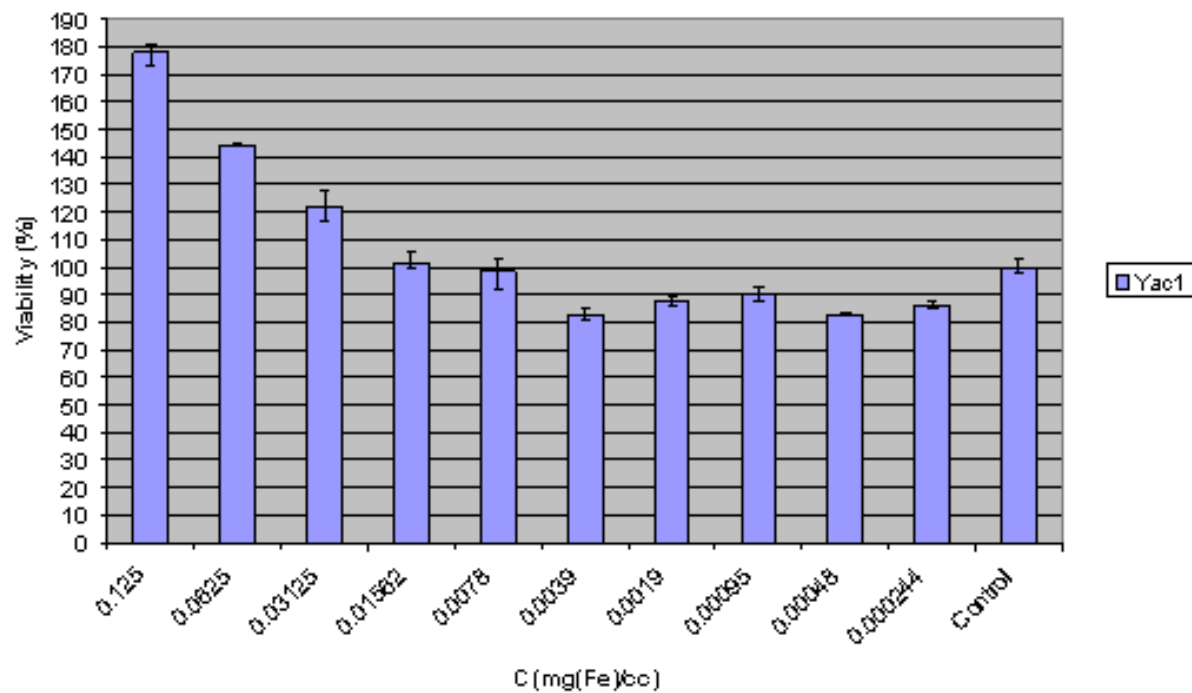
کاهش اندازه ذره و اندازه هیدرودینامیکی ذره با افزایش pH به دلیل افزایش بار سطحی مشابه نانوذرات



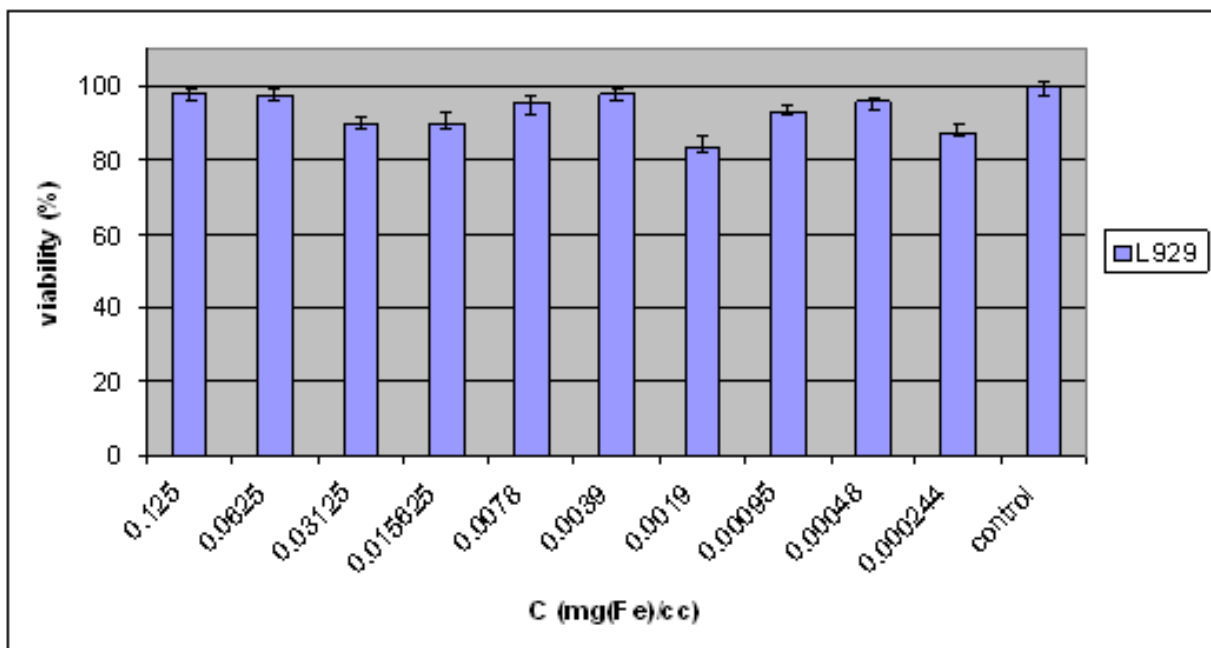
- پیک مشخصه  $592\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Fe-O در مگنتیت
- پیک های در محدوده  $1100\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$  نشان دهنده حضور گروه های کربنیل و اتیل
- پیک های در محدوده  $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ساختار آلکیل



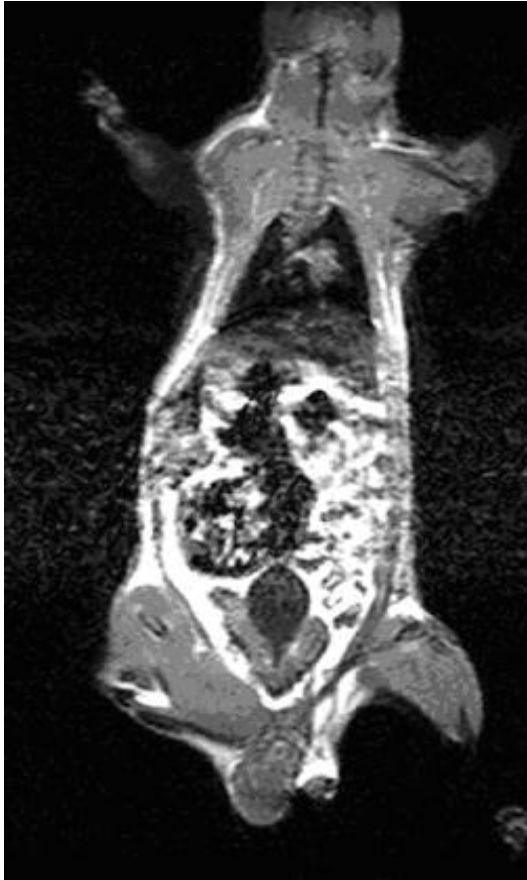




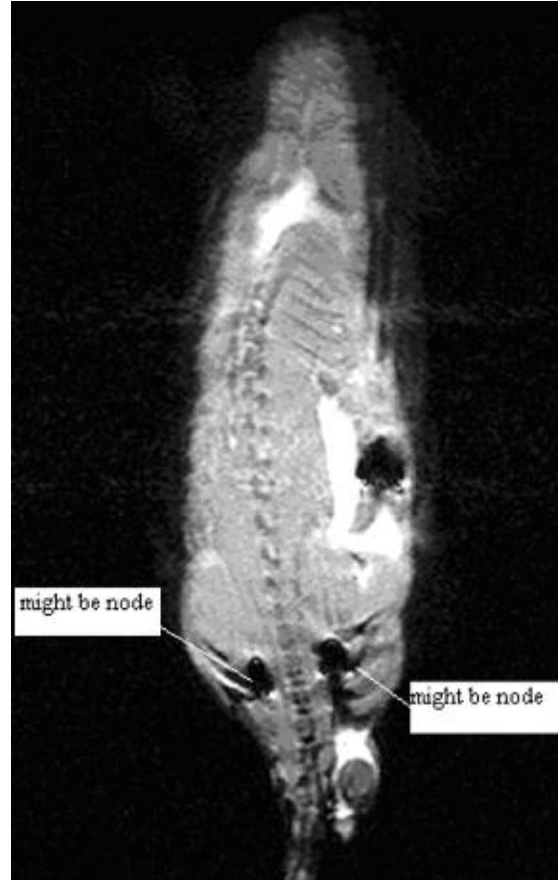
• تست MTT نمونه E3



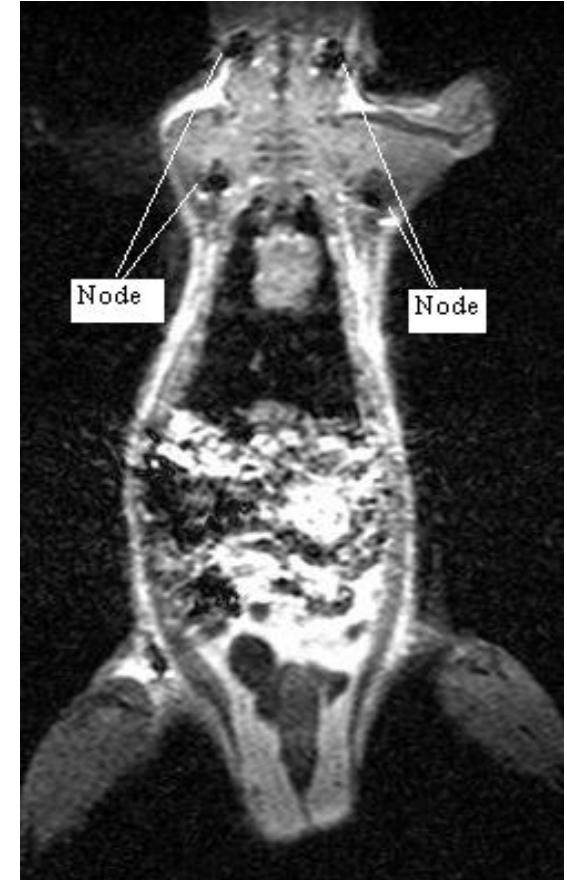
- تجمع نانوذرات مگنتیت در غدد لنفاوی موش آزمایشگاهی ۲۴ ساعت پس از تزریق وریدی نمونه E2 و E3



E1



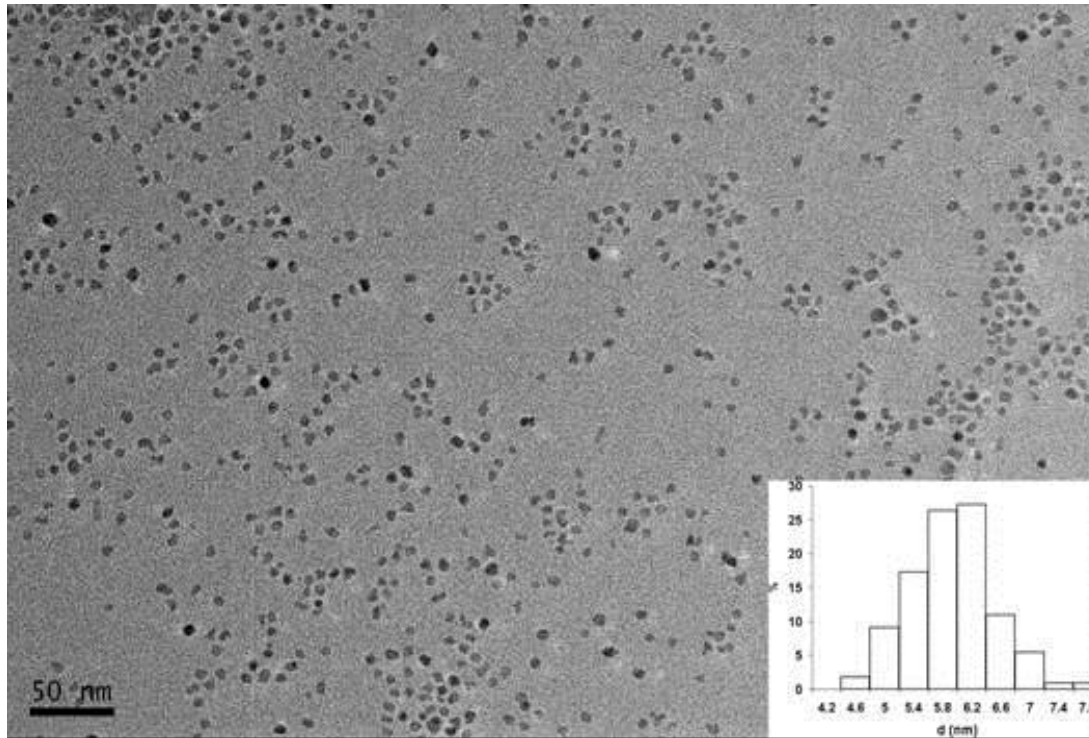
E2



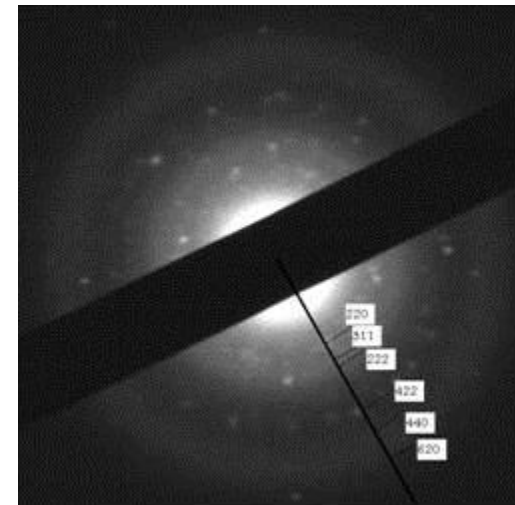
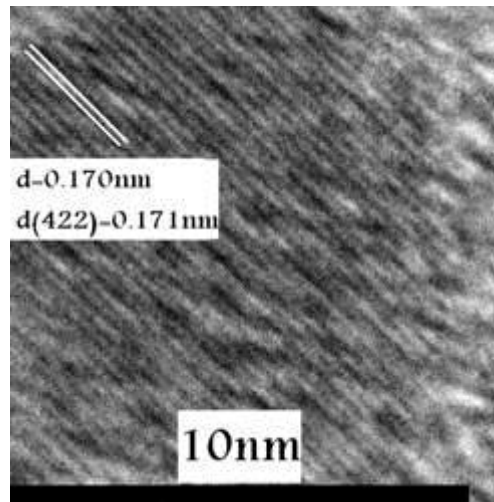
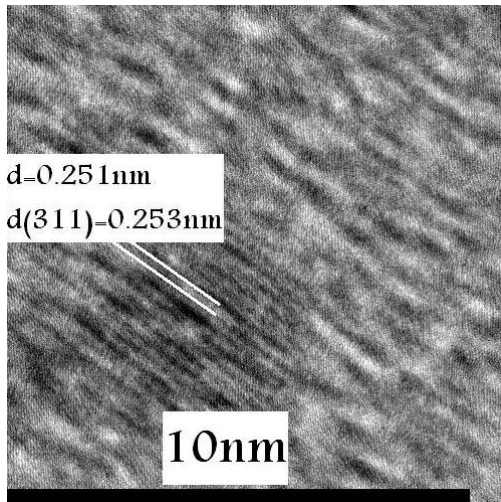
E3

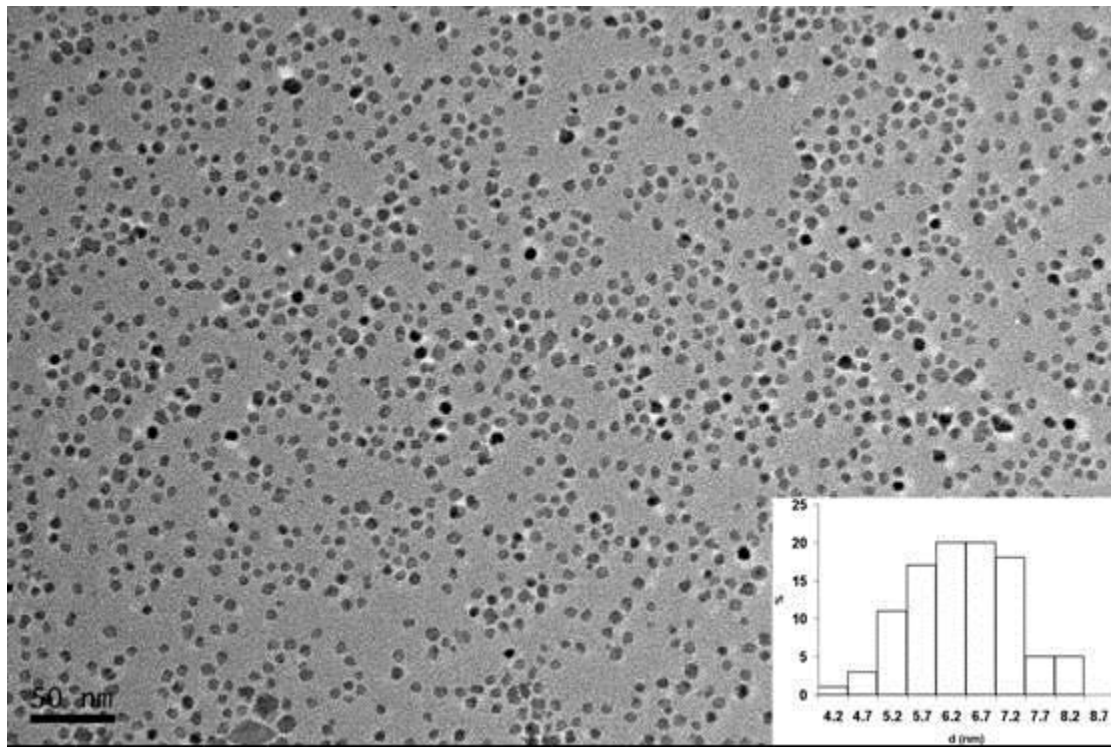


# سنتز هیدروترمال نانوذرات مگنتیت

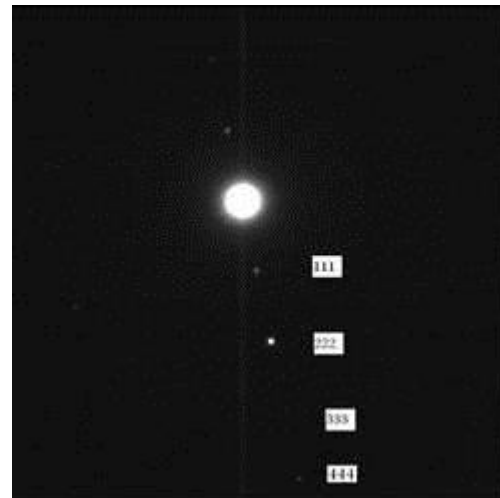
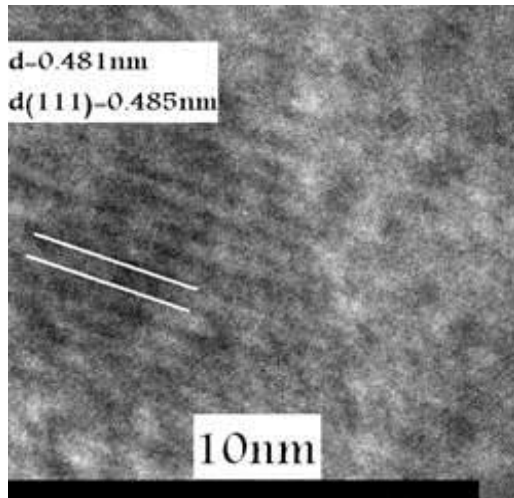


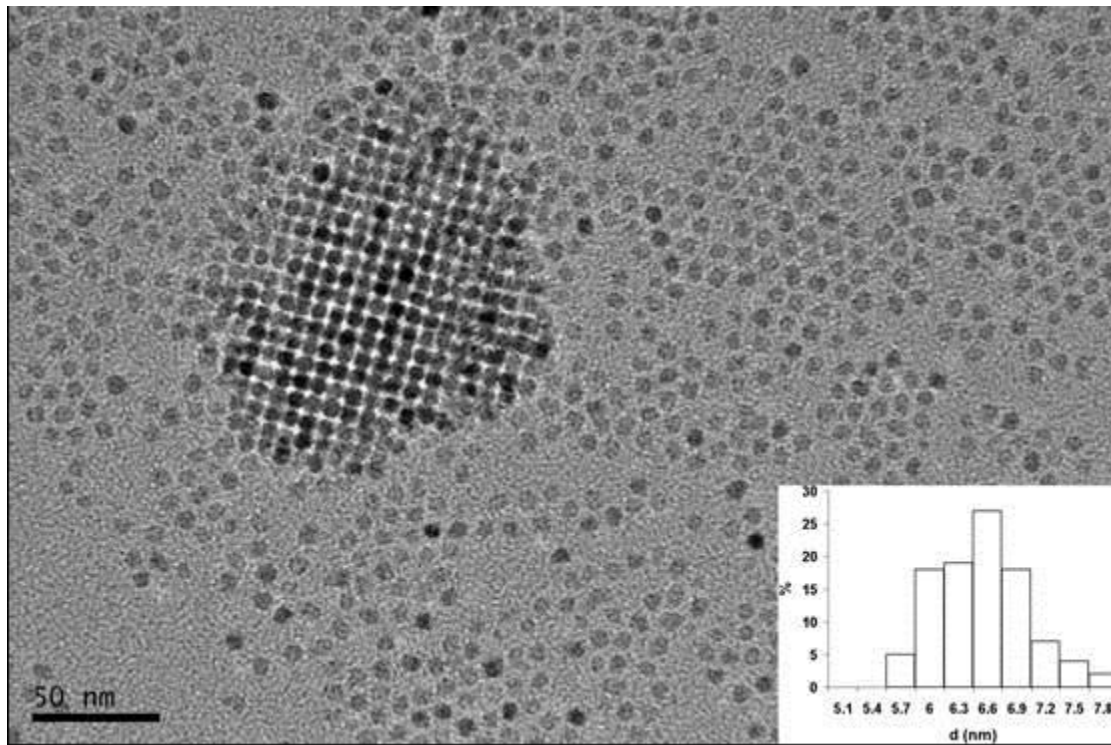
- اثر دمای سنتز
- نمونه A1 با متوسط اندازه ذرات  $5/93\text{ nm}$  که در  $120^\circ\text{C}$  و  $60$  دقیقه سنتز شده



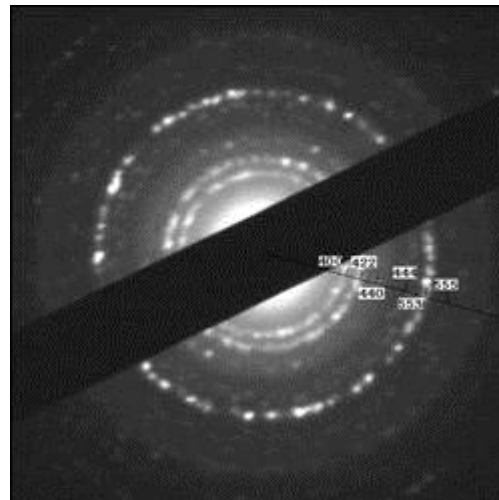
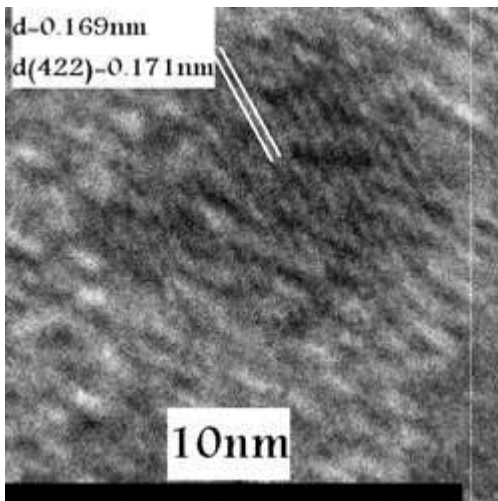


- نمونه A5 با متوسط اندازه ذره  $6.49\text{ nm}$  که در  $160^\circ\text{C}$  و  $60$  دقیقه سنتز شده



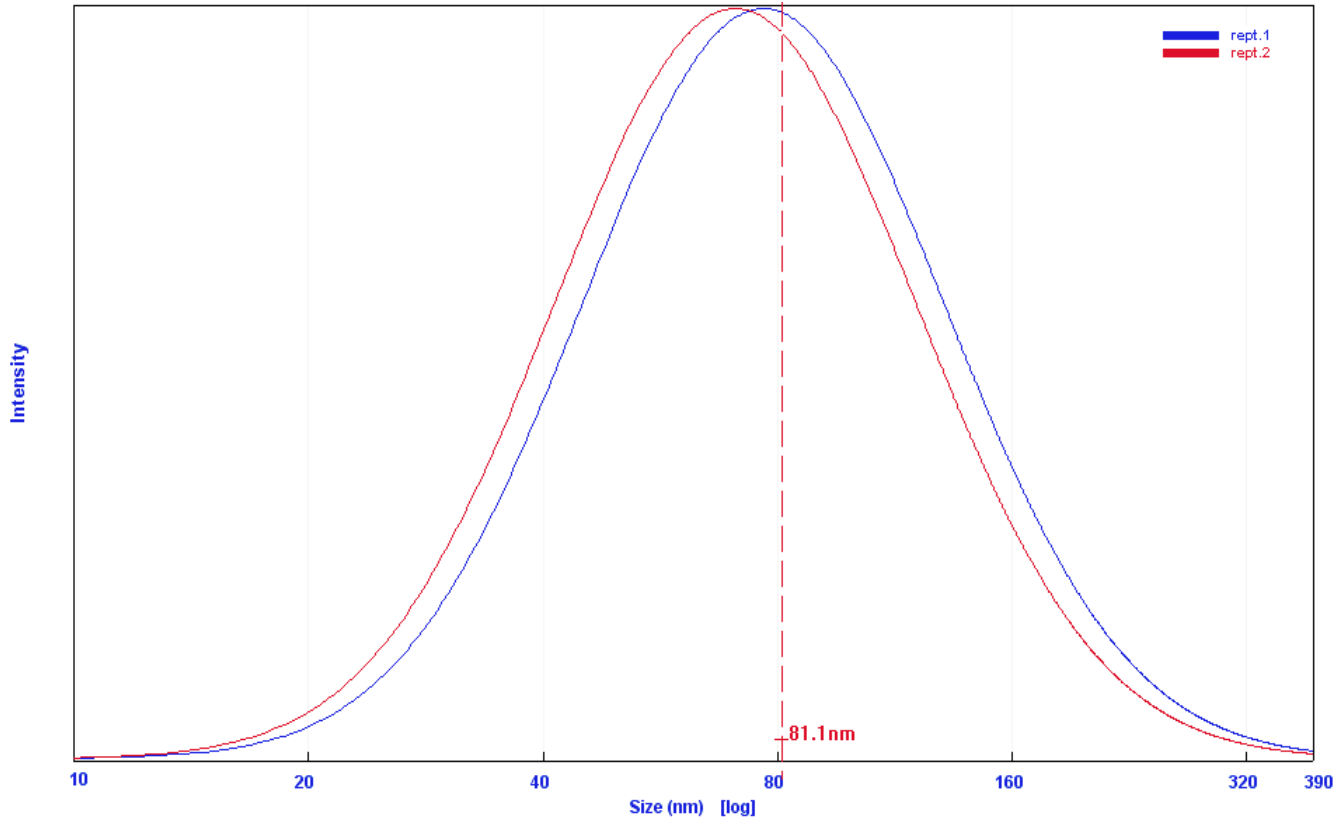


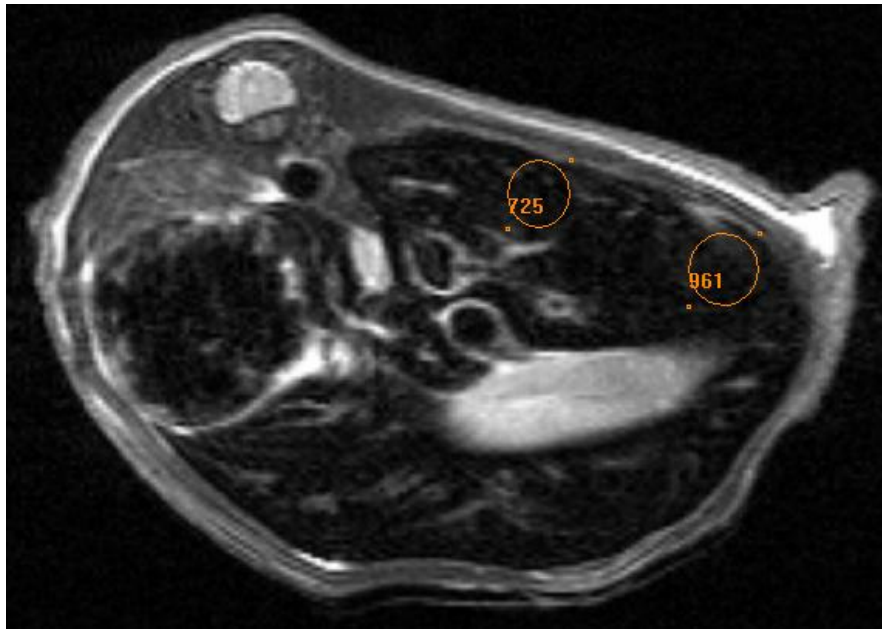
- نمونه A6 با متوسط اندازه ذره 6/58nm که در ۱۷۰ °C و ۶۰ دقیقه سنتز شده



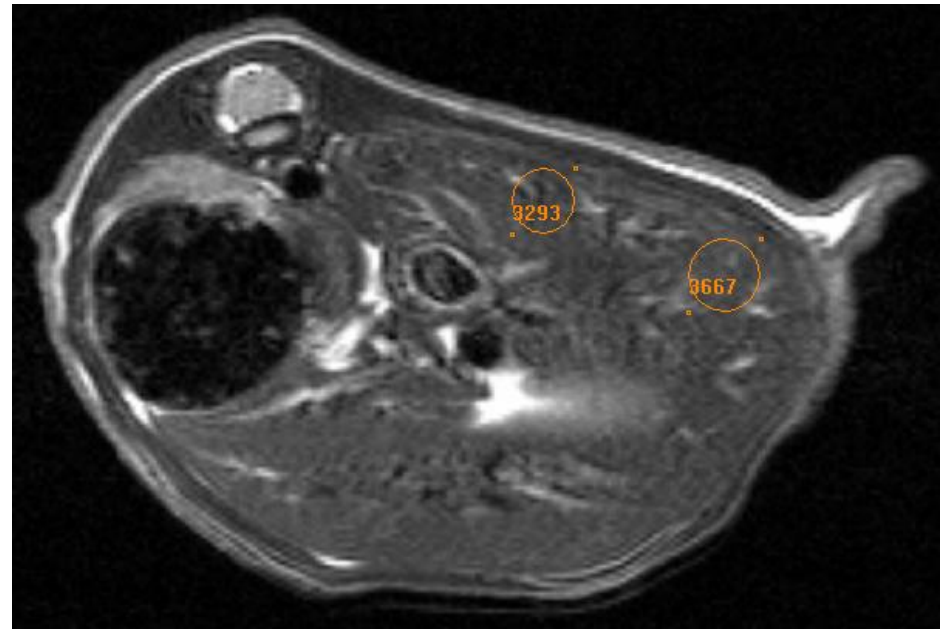
- استفاده از نمونه سنتز شده به روش هیدروترمال به عنوان عامل کنتراست MRI

- نمودار PCS نمونه A4 پایدار شده در لئپودول با اندازه هیدرودینامیکی متوسط ۸۱ نانومتر:

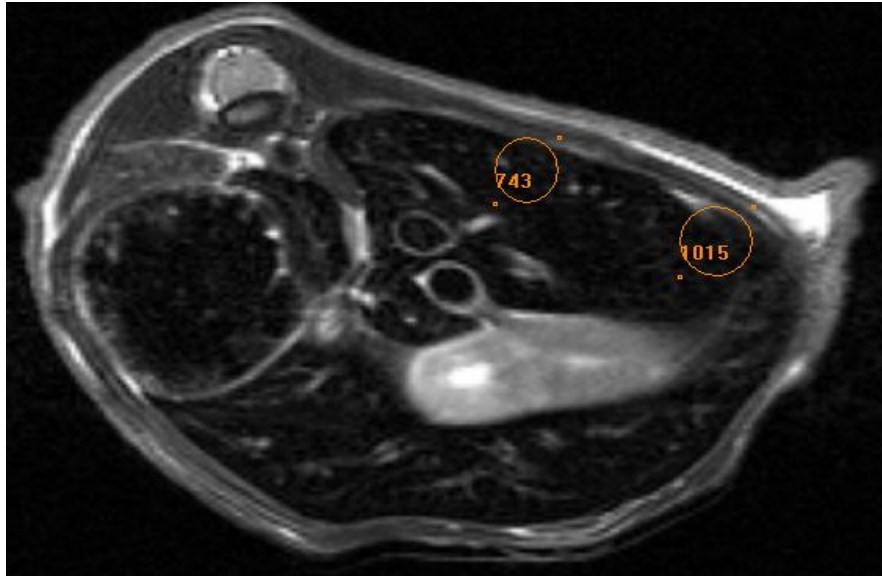




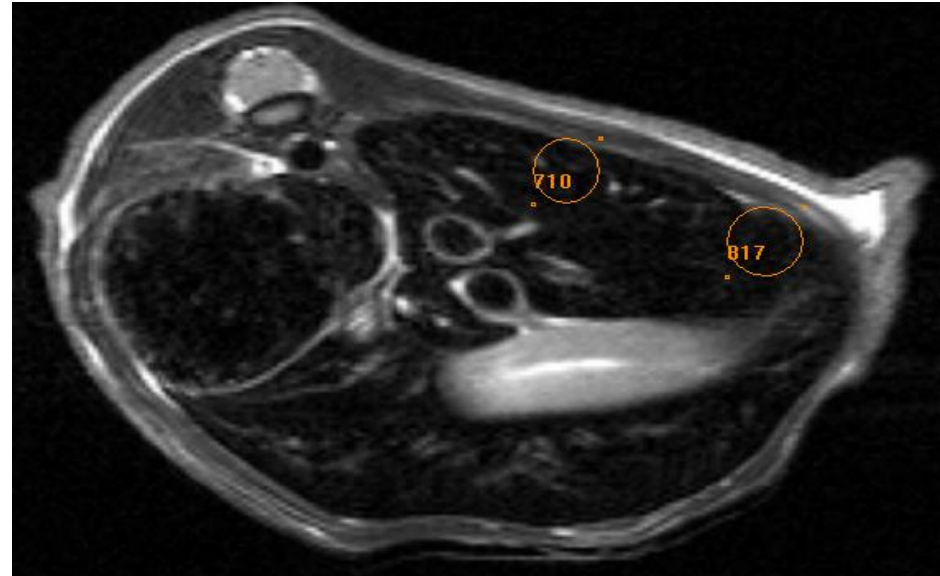
بلافاصله بعد از تزریق



قبل از تزریق



۶۰ دقیقه پس از تزریق



۳۰ دقیقه پس از تزریق

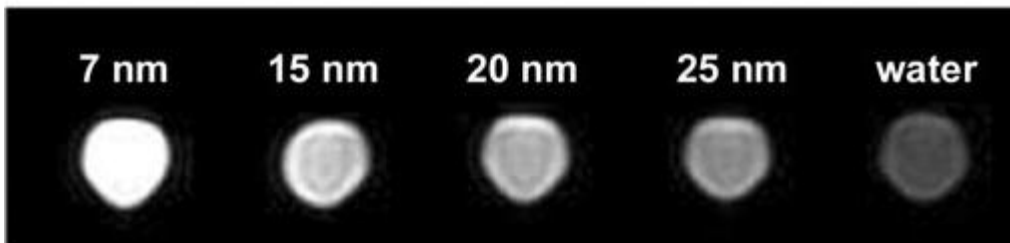
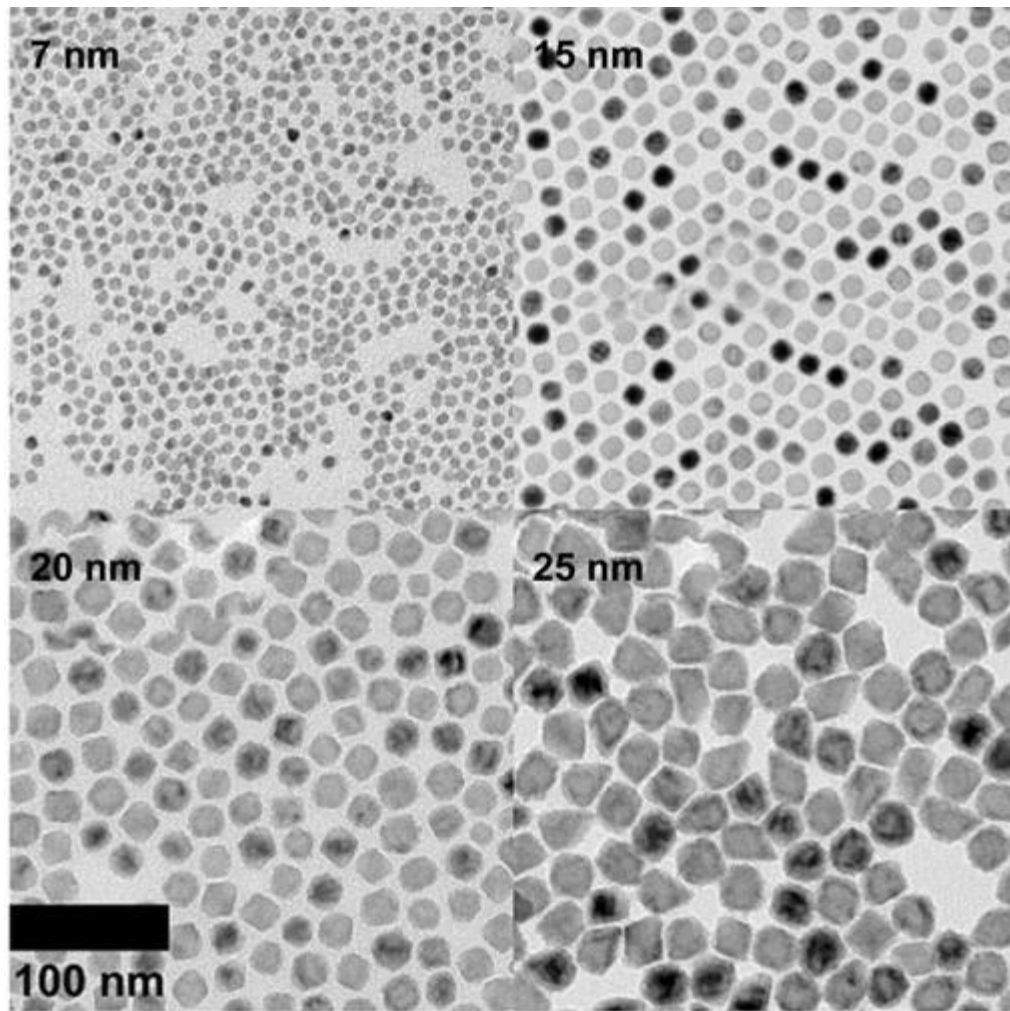
# عوامل های کنتراست MRI بر پایه منگنز

- نانوذرات اکسید منگنز ( $\text{Mn}_3\text{O}_4$  و  $\text{MnO}$ )
- روش سنتز: تجزیه حرارتی ترکیبات اولئات منگنز
- آب گریز بودن نانوذرات تولید شده به علت تشکیل لایه اسید اولئیک
- استفاده از فسفولیپیدها به منظور انتقال به فاز آبی

- افزایش مقدار  $r_1$  با کاهش اندازه ذره بر خلاف USPIO (کاهش دوز تزریق)

جنس نانوذره	اندازه (nm)	* $r_1$	
MnO	25	0.12	Jung, 2006
MnO	20	0.13	Jung, 2006
MnO	15	0.18	Jung, 2006
MnO	7	0.37	Jung, 2006
MnO/Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	5	1	Huang, 2010
MnO	2-3	7.02	Baek, 2010

\*  $\text{mM}^{-1}\text{S}^{-1}$





- نانوذرات اکسید منگنز توخالی (HMON)

- حفره دار کردن ذرات  $\text{MnO}$  ۲۰ نانومتری با حرارت دادن در trioctylphosphine oxide تا ۳۰۰ درجه سانتیگراد

- نگهداری در phthalate buffer با  $\text{pH} = 4.6$  به مدت ۱۲ ساعت

- افزایش مقدار  $r_1$  از 0.353 به 1.15 و  $1.42 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$

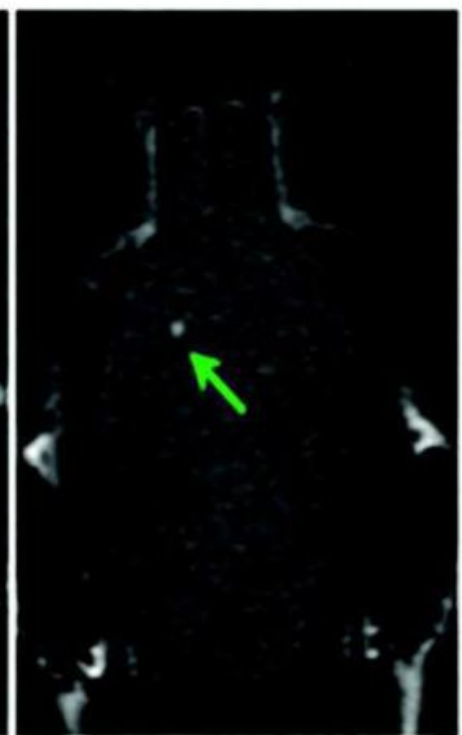
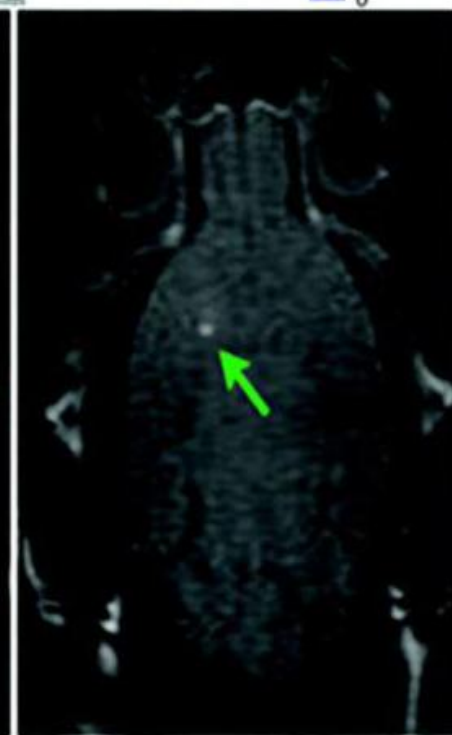
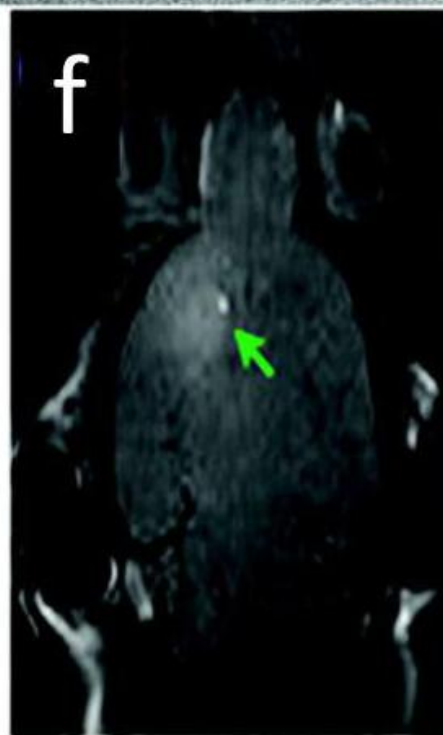
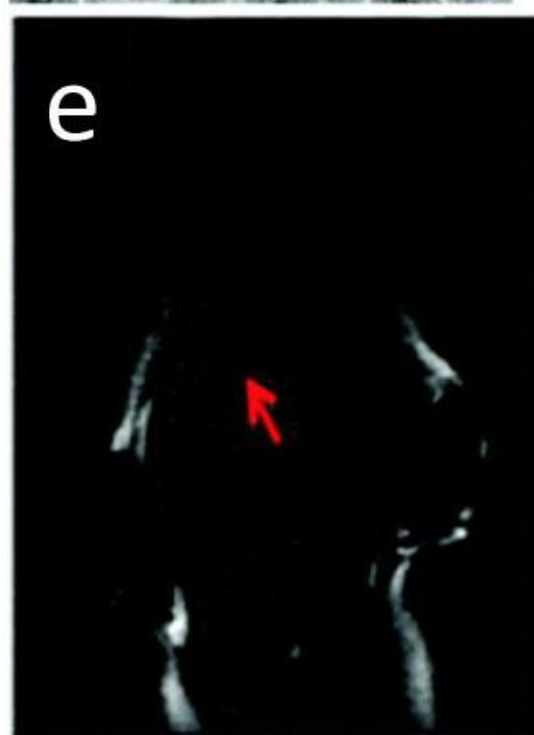
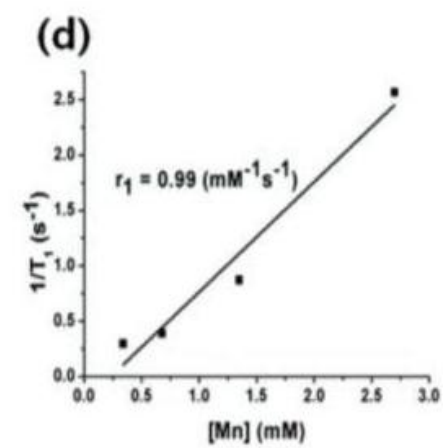
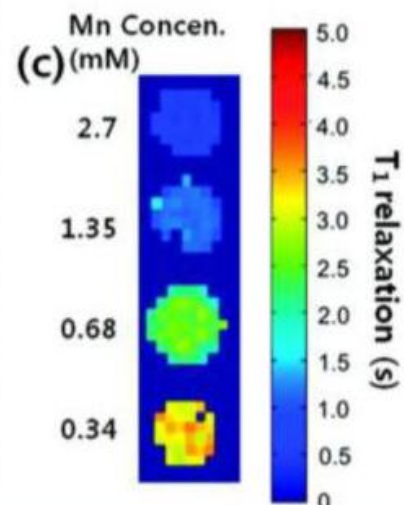
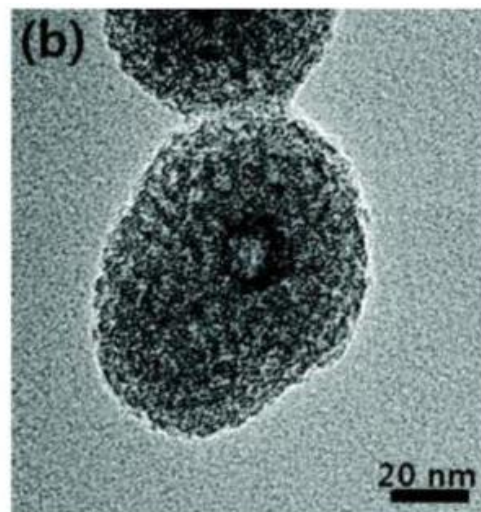
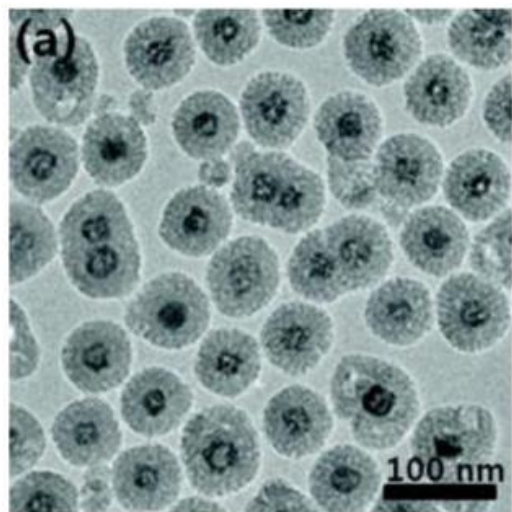
- افزایش جذب doxorubicin از 58 به  $200 \mu\text{g}/\text{mole particle}$

- نانوذرات اکسید منگنز با پوششها و افزودنی های غیر آلی

- استفاده از پوشش سیلیکا به دلیل زیست سازگاری مناسب و antibody loading و easy functionality loading

ساختار	MnO@SiO <sub>2</sub>	MnO@mSiO <sub>2</sub>	HMnO@mSiO <sub>2</sub>
r <sub>1</sub>	0.07	0.16	0.2-1.72

- استفاده از نانوذرات Si<sub>Mn</sub> با پوشش دکستران، اندازه هسته 4.3±1.0 nm و اندازه هیدرودینامیکی 8.3 تا 43 nm با مقدار r<sub>1</sub> = 25.5 mM<sup>-1</sup>S<sup>-1</sup> در 1.4T (Optical & MR Imaging).



**Day 1**

**Day 6**

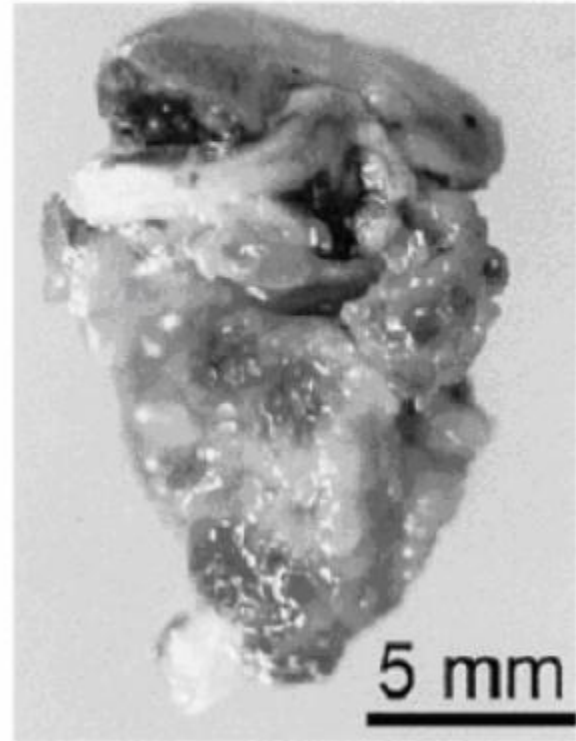
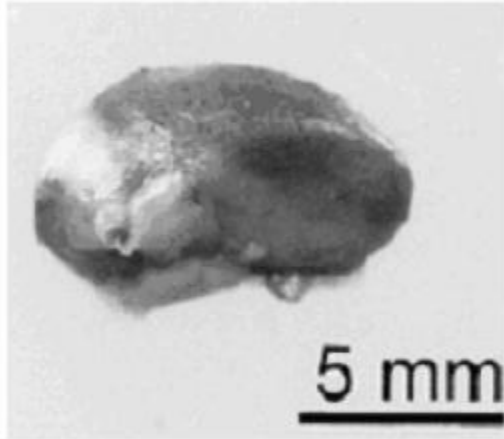
**Day 14**

جنس نانوذره	اندازه (nm)	$r_1$	
MnO	25	0.12	Jung, 2006
MnO	20	0.13	Jung, 2006
MnO	15	0.18	Jung, 2006
MnO	7	0.37	Jung, 2006
MnO/Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	5	1	Huang, 2010
MnO	2-3	7.02	$r_1$ (mmol <sup>-1</sup> × s <sup>-1</sup> )
Si <sub>Mn</sub>	4.3	25.5	
Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanoplate	10	2.06	$B_0$ (T)
Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanosphere	9.8	1.31	0.2
HSA-MONP	20	1.97	1.5
DPSE-MONP	20	0.37	3
MnO	20	0.353	Chen, 2010
HMnO	20	1.15	Park, 2008
HMnO	20	1.42	Park, 2008
MnO@SiO <sub>2</sub>	15	0.07	Shin, 2009
MnO@mSiO <sub>2</sub>	15	0.16	Peng, 2011
HMnO@mSiO <sub>2</sub>	15	0.2-1.72	Peng, 2011

# مزایا

- کنتراست مثبت
- کاهش دوز تزریق
- $r_1$  بزرگ و قابل تنظیم
- افزایش قابلیت functionalize شدن (مانند Herceptin)
- کمتر بودن سمیت سلولی نسبت به گادولونیوم
- عدم Nephrogenic systemic fibrosis (NSF)
- تشخیص بهتر Pancreatic Lesions نسبت به گادولونیوم
- قابل کاربرد در تشخیص و بررسی بیماریهای نئوروژیک مانند پارکینسون و آلزایمر به دلیل قابلیت ورود به سلولهای تحریک شده از طریق voltage-gated calcium channels
- روشهای سنتز

• هایپرترمیا



• استفاده از نانوذرات مغناطیسی مانند مگنتیت برای افزایش دمای بافت سرطانی

• در میدان مغناطیسی خارجی (۱۰۰ kHz و ۱۰ kA/m)

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$

• استفاده از نانوذرات پروسکایتی مانند  $La_{0.75}Sr_{0.25}MnO_3$

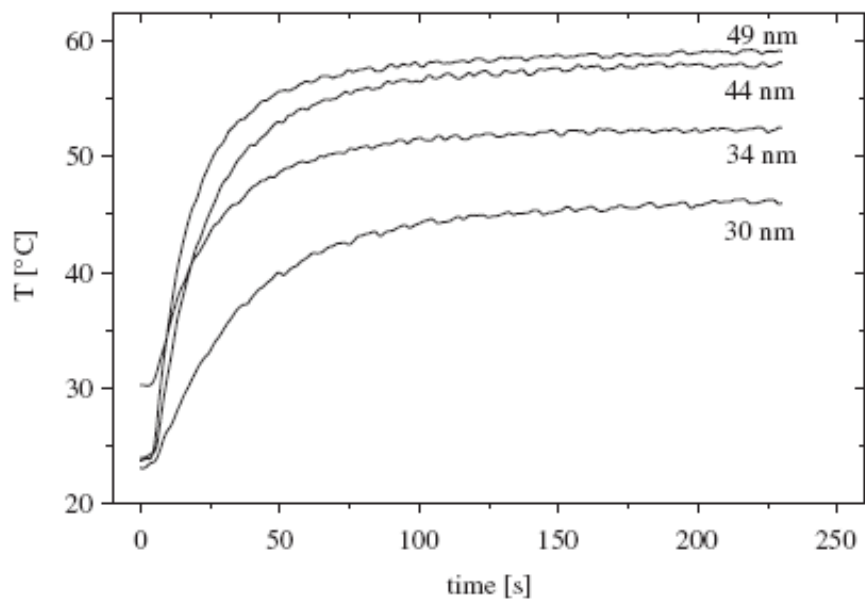
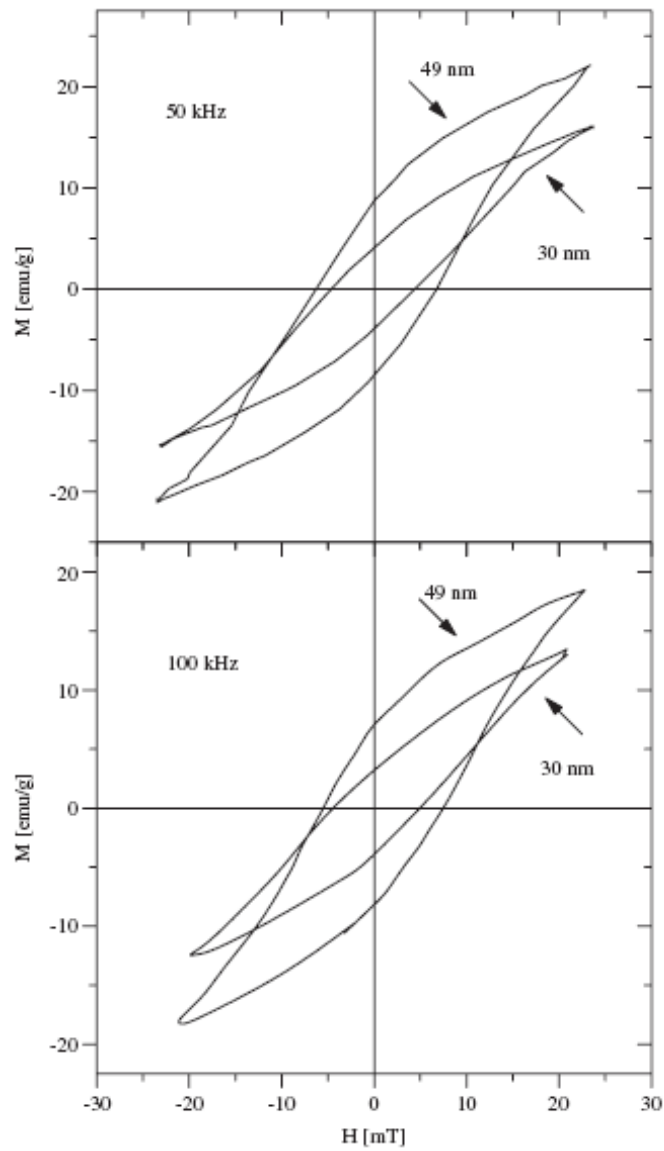
• و آلیاژهای نیکل و منگنز در هایپرترمیای خودکنترل

• استفاده از نانوذرات برای کاربردهای چندگانه شامل

هایپرترمیا، دارورسانی، تصویربرداری مغناطیسی و

تخریب سلول سرطانی با حرکت ارتعاشی یا رفت

و برگشتی نانوذرات مغناطیسی

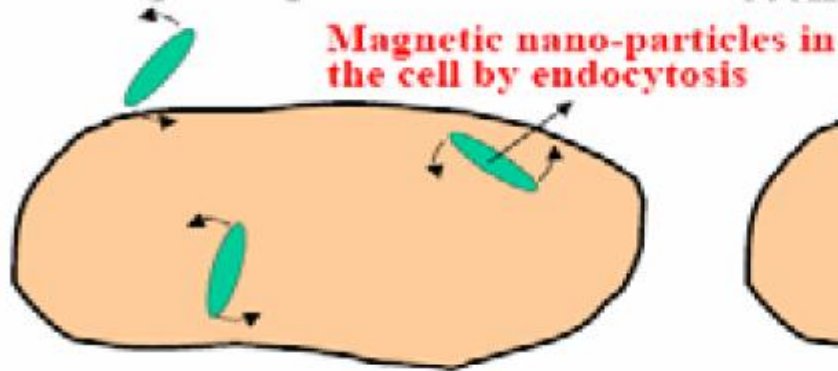




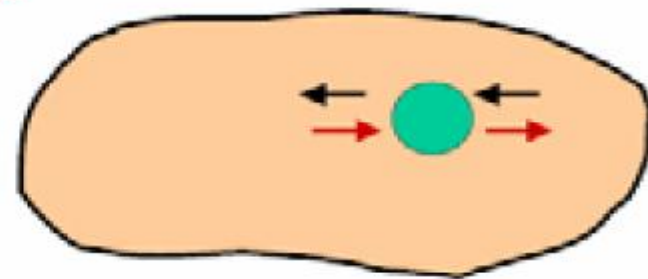


• تخریب سلول سرطانی

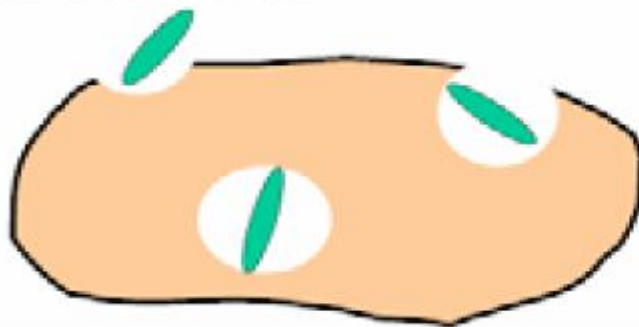
(a) Tumor cell with rotating elongated MNPs



(c) Tumor Cell with laterally oscillating MNPs



(b) Cell damage after MNPs rotation



(d) Cell damage after MNPs lateral oscillation

