

## Υπολογιστική ανάλυση σφαιρικών παραμαγνητικών νανοσωματιδίων $Fe_3O_4$ κάτω από την επίδραση μόνιμου σταθερού μαγνητικού πεδίου

Ε.Γ. Καρβέλας<sup>1</sup>, Τ.Ε. Καρακασίδης<sup>1</sup>, Ι.Ε. Σαρρής<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Πολιτικών Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πεδίον Άρεως, Βόλος 38334, Ελλάδα

<sup>2</sup> Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα 12210, Ελλάδα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτή τη μελέτη αναλύεται η επίδραση των μόνιμων σταθερών μαγνητικών πεδίων στην κίνηση των παραμαγνητικών νανοσωματιδίων. Το αριθμητικό μοντέλο αναπτύχθηκε στο ανοικτό λογισμικό OpenFOAM® και περιλαμβάνει τις βασικές δυνάμεις που ενεργούν στα σωματίδια. Το υπολογιστικό μοντέλο συνδυάζει τις εξισώσεις Navier Stokes για τον υπολογισμό του πεδίου ροής και τη μέθοδο Lagrangian για την εξακρίβωση της κίνησης των νανοσωματιδίων. Διαφορετικές σειρές προσομοιώσεων με διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου πραγματοποιήθηκαν για την ανάλυση του σχηματισμού και της κίνησης των συσσωματωμάτων των νανοσωματιδίων για συγκεντρώσεις 1.125 mg/ml, 2.25 mg/ml και 4.5 mg/ml. Επιπλέον, δύο διαφορετικές κατανομές διαμέτρου των σωματιδίων με  $\mu = 0$ ,  $\sigma^2 = 0.2$  και  $\mu = 0$ ,  $\sigma^2 = 1$  προσομοιάζονται σε συγκέντρωση 1.125 mg/ml, με σκοπό τον προσδιορισμό της επίδρασης στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τόσο η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου όσο και η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων στο διάλυμα οδηγούν στην αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων. Τέλος, οι διαφορετικές κατανομές στη διάμετρο των σωματιδίων οδηγούν σε διαφορές στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων.

**Λέξεις - Κλειδιά:** Νανοσωματίδια, Συσσωματώματα, Μαγνητικό πεδίο, CFD

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νανοεπιστήμη είναι από τους σημαντικότερους ερευνητικούς τομείς της σύγχρονης επιστήμης. Στη σημερινή εποχή, τα νανοσωματίδια μπορούν να επιλύσουν προβλήματα που μέχρι στιγμής ήταν αδύνατο. Η βιοϊατρική είναι μια επιστημονική περιοχή, στην οποία τα νανοσωματίδια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να ξεπεραστούν τα εμπόδια του παρελθόντος, Kumar & Lavanya (2013). Τα νανοσωματίδια έχουν ελκυστικές δυνατότητες λόγω του μοναδικού τους μεγέθους, το οποίο μπορεί να προσδιοριστεί, και εξαιρετικές φυσικοχημικές ιδιότητες λόγω του μειωμένου μεγέθους τους, Huang et al. (2013), Bhatia (2016), Akbarzadeh (2014). Μπορεί να έχουν μέγεθος της τάξης των μερικών δεκάδων νανομέτρων που είναι συγκρίσιμο με αυτό ενός κυττάρου ή ενός ιού, με αποτέλεσμα να μπορούν να προσεγγίσουν διάφορες βιολογικές δομές, Elsherbini et al. (2011). Σε πολλές περιπτώσεις, μπορούν να επικαλυφθούν με βιολογικά μόρια για την επίτευξη αλληλεπίδρασης με μία βιολογική οντότητα.

Τα νανοσωματίδια με μαγνητικούς πυρήνες μπορούν να οδηγηθούν για τη μεταφορά φαρμάκου από ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, Elsherbini et al. (2011), σε στοχευμένες περιοχές του ανθρώπινου σώματος. Η παροχή αντικαρκινικού ή αντι-αθηροσκληρωτικού φαρμάκου σε στοχευμένες περιοχές όγκου ή σε περιοχές με αρτηριοσκληρωτική πλάκα, Pankhurst et al. (2003), αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη λύση. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν, επίσης, να ανταποκριθούν σε ένα χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο, με αποτέλεσμα τη σημαντική μεταφορά θερμικής ενέργειας από το υπάρχον μαγνητικό πεδίο στο νανοσωματίδιο, Gubin (2009). Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως

παράγοντες υπερθερμίας, παρέχοντας μεγάλες ποσότητες θερμικής ενέργειας σε στοχευμένες περιοχές, όπως είναι οι καρκινικοί όγκοι.

Η πλοήγηση μαγνητικών νανοσωματιδίων επικαλυμμένων με αντικαρκινικά φάρμακα σε όγκους μέσω της χρήσης εξωτερικών μαγνητικών πεδίων έχει προταθεί από τους ερευνητές από τα τέλη της δεκαετίας του '70, Senyei et al. (1978), Widder et al. (1978), προκειμένου να μειωθούν οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας. Η πλοήγηση των σωματιδίων μπορεί να γίνει μέσω ενός μαγνητικού τομογράφου (MRI), ο οποίος μπορεί να παράγει μαγνητικά πεδία υψηλής κλίσης, Karvelas et al. (2017).

Παρόλο που η μαγνητική οδήγηση των νανοσωματιδίων, τα οποία είναι επικαλυμμένα με φάρμακα, φαίνεται ιδανική για τη θεραπεία των καρκινικών κυττάρων, υπάρχουν πολλές φυσικές παράμετροι που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, Lampropoulos et al. (2015). Τα υλικά από τα οποία κατασκευάζονται οι πυρήνες των μαγνητικών σωματιδίων και η ροή του αίματος είναι οι πιο σημαντικές παράμετροι για μια επιτυχημένη μαγνητική οδήγηση σωματιδίων σε στοχευμένες περιοχές, Pankhurst et al. (2003), Llandro et al. (2010), Ramezanpour et al. (2016), Podduturi et al. (2013). Το μέγεθος των σωματιδίων είναι, επίσης, κρίσιμο για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Η μαγνητική δύναμη κάθε σωματιδίου είναι ανάλογη προς τον όγκο του καθενός σωματιδίου, Karvelas et al. (2017). Κάτω από το μόνιμο μαγνητικό πεδίο τα παραμαγνητικά σωματίδια σχηματίζουν συσσωματώματα "μαγνητών" προσελκύοντας το ένα το άλλο, εάν είναι αρκετά κοντά, Mathieu & Mantel (2009). Τα συσσωματώματα σχηματίζονται παράλληλα στις μαγνητικές γραμμές και με αυτό τον τρόπο γίνονται περισσότερο ευαίσθητα στην κλίση του μαγνητικού πεδίου από τα μεμονωμένα σωματίδια, δεδομένου ότι η συνολική μαγνητική ροπή του συσσωματώματος είναι υψηλότερη, Babinec et al. (2010). Η ισχύς του εφαρμοσμένου μόνιμου μαγνητικού πεδίου είναι πολύ σημαντική παράμετρος, αφού ένα μικρό μαγνητικό πεδίο μπορεί μόνο να κάνει τα σωματίδια να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσα σε μία μικρή περιοχή. Κατά συνέπεια, δημιουργούνται μικρά συσσωματώματα εξαιτίας των μικρών διπολικών δυνάμεων που αναπτύσσονται ανάμεσα στα σωματίδια, Widder et al. (1983). Από την άλλη πλευρά, μεγάλες εντάσεις του μαγνητικού πεδίου θα μπορούσαν να σχηματίσουν θρόμβους σε μικρές αρτηρίες εξαιτίας της δημιουργίας μεγάλων συσσωματωμάτων.

Στην εργασία μελετάται υπολογιστικά η δημιουργία των συσσωματωμάτων των νανοσωματιδίων  $Fe_3O_4$  ως προς το μέσο μήκος και τον χρόνο δημιουργίας τους κάτω από την επίδραση διαφορετικών τιμών της έντασης του σταθερού μαγνητικού πεδίου. Τα κύρια χαρακτηριστικά αυτής της μελέτης είναι: (i) η προσομοίωση της διαδικασίας συσσωμάτωσης των νανοσωματιδίων υπό την επίδραση διαφορετικών εντάσεων του μαγνητικού πεδίου και συγκεντρώσεων νανοσωματιδίων, (ii) η αξιολόγηση της επίδρασης της κατανομής της διαμέτρου των νανοσωματιδίων στην εξέλιξη του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων και (iii) ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για τη διαδικασία συσσωμάτωσης. Οι αριθμητικές λεπτομέρειες του μοντέλου παρουσιάζονται στην ενότητα 2. Τα αποτελέσματα από διάφορες παραμετρικές μελέτες για την εκτίμηση του μέσου μήκους συσσωμάτωσης και του χρόνου που διαρκεί αυτή, κάτω από διάφορα μόνιμα μαγνητικά πεδία σε τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις και για δύο διαφορετικές κατανομές της διαμέτρου των σωματιδίων, αναλύονται στην ενότητα 3. Τέλος, τα συμπεράσματα παρουσιάζονται στην ενότητα 4.

## 2. ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Η σωστή λειτουργία του αριθμητικού μοντέλου που χρησιμοποιείται στην παρούσα μελέτη έχει εξακριβωθεί, Karvelas et al. (2017) και επεκτάθηκε, ώστε να συμπεριλαμβάνει τις δυνάμεις Van der Waals και Brownian λόγω της ναοκλίμακας του σωματιδίων.

Ο κώδικας ανοικτού λογισμικού OpenFoam, Weller et al. (2010), χρησιμοποιήθηκε σε τρισδιάστατα πεδία για την προσομοίωση του ρευστού και των σωματιδίων σε διαλύματα. Αρχικά, ο υπολογισμός του πεδίου ροής έγινε με τη χρήση των ασυμπίεστων εξισώσεων Navier-Stokes και με τη μέθοδο Pressure Implicit with Splitting of Operators (PISO). Στη συνέχεια, η κίνηση των σωματιδίων

εξακριβώθηκε με τη χρήση της μεθόδου Lagrangian. Για την επίλυση των εξισώσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Euler implicit.

Οι εξισώσεις για τη ρευστή φάση δίνονται από Waite (2005):

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (1)$$

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2)$$

όπου  $t$  είναι ο χρόνος,  $\mathbf{u}$  και  $p$  είναι η ταχύτητα και η πίεση ρευστού, αντίστοιχα,  $\rho$  και  $\mu$  είναι η πυκνότητα και το ιξώδες του, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήθηκαν μόνο προσομοιώσεις με ρευστά σε κατάσταση ηρεμίας.

Οι δυνάμεις που περιλαμβάνονται στο μοντέλο είναι: (α) η μαγνητική δύναμη που ασκείται από τον μαγνήτη του μαγνητικού τομογράφου και κάνει τα σωματίδια να συμπεριφέρονται σαν δίπολα και να έλκονται μεταξύ τους, (β) η δύναμη της κλίσης του μαγνητικού πεδίου που ασκείται από τα ειδικά βαθμωτά μαγνητικά πηνία και είναι σε θέση να οδηγεί μεγάλα σωματίδια και συσσωματώματα, (γ) οι δυνάμεις επαφής μεταξύ των σωματιδίων και των τοιχωμάτων της γεωμετρίας που υπολογίζονται χρησιμοποιώντας την μέθοδο DEM, Tijssens et al. (2003), (δ) η δύναμη οπισθέλκουσας υπολογίζεται για τα συσσωματώματα μέσω μιας νέας προσέγγισης, Lampropoulos (2014), (ε) οι δυνάμεις βαρύτητας και άνωσης και (στ) η δύναμη Van der Waals και η Brownian κίνηση που προστίθενται στο αριθμητικό μοντέλο. Αριθμητικές λεπτομέρειες του μοντέλου για τις δυνάμεις επαφής, ρευστού, βαρύτητας και πλευστότητας δίνονται από Karvelas (2017), ενώ για το Van der Waals και Brownian κίνηση δίνεται από Vartholomeos & Mavroidis (2012), Li & Ahmadi (1992), αντίστοιχα. Οι διακριτές εξισώσεις βασίζονται στον νόμο Newton για κάθε σωματίδιο, Oda & Iwashita (1999):

$$m_i \frac{\partial \mathbf{u}_i}{\partial t} = \mathbf{F}_{mag_i} + \mathbf{F}_{nc_i} + \mathbf{F}_{tc_i} + \mathbf{F}_{drag_i} + \mathbf{F}_{grav_i} + \mathbf{F}_{wdi_i} + \mathbf{F}_{br_i} \quad (3)$$

$$I_i \frac{\partial \omega_i}{\partial t} = \mathbf{M}_{drag_i} + \mathbf{M}_{con_i} + \mathbf{T}_{mag_i} \quad (4)$$

όπου ο δείκτης  $i$  αναφέρεται στο σωματίδιο  $i$  που έχει μάζα  $m_i$  και ροπή αδράνειας  $I_i$ . Στις παραπάνω εξισώσεις, η γραμμική και η γωνιακή επιτάχυνση συμβολίζεται με  $\frac{\partial \mathbf{u}_i}{\partial t}$  και  $\frac{\partial \omega_i}{\partial t}$ , αντίστοιχα. Η μάζα δίνεται από  $m_i$  και η ροπή αδράνειας της μάζας από  $I_i$ .  $\mathbf{F}_{mag_i}$  είναι η ολική μαγνητική δύναμη,  $\mathbf{F}_{nc_i}$  και  $\mathbf{F}_{tc_i}$  είναι οι κάθετες και εφαπτομενικές δυνάμεις επαφής μεταξύ σωματιδίων και τοιχωμάτων, αντίστοιχα.  $\mathbf{F}_{drag_i}$  είναι η οπισθελκούσα δύναμη για κάθε σφαιρικό σωματίδιο,  $\mathbf{F}_{grav_i}$  είναι η δύναμη άνωσης και η βαρυτική. Η δύναμη Van der Waals συμβολίζεται με  $\mathbf{F}_{vdwi}$  και με  $\mathbf{F}_{br_i}$  η δύναμη Brownian.  $\mathbf{M}_{drag_i}$  και  $\mathbf{M}_{con_i}$  είναι η υδροδυναμική ροπή και η ροπή επαφής, αντίστοιχα.  $\mathbf{T}_{mag_i}$  είναι η ροπή εξαιτίας του μαγνητικού πεδίου.

### 3. ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του μόνιμου σταθερού μαγνητικού πεδίου στη δημιουργία συσσωματωμάτων από νανοσωματίδια. Διαφορετικές μαγνητικές εντάσεις από 0.1T έως 0.9T με βήμα αύξησης 0.2T προσομοιώθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στη διαδικασία συσσωμάτωσης μαγνητικών νανοσωματιδίων. Στην εργασία αυτή, δεν εφαρμόζεται εξωτερική μαγνητική κλίση κατά τη διάρκεια των προσομοιώσεων. Επιπλέον, τριακόσια νανοσωματίδια προσομοιάζονται σε διάλυμα ρευστού υπό διαφορετικές συγκεντρώσεις,

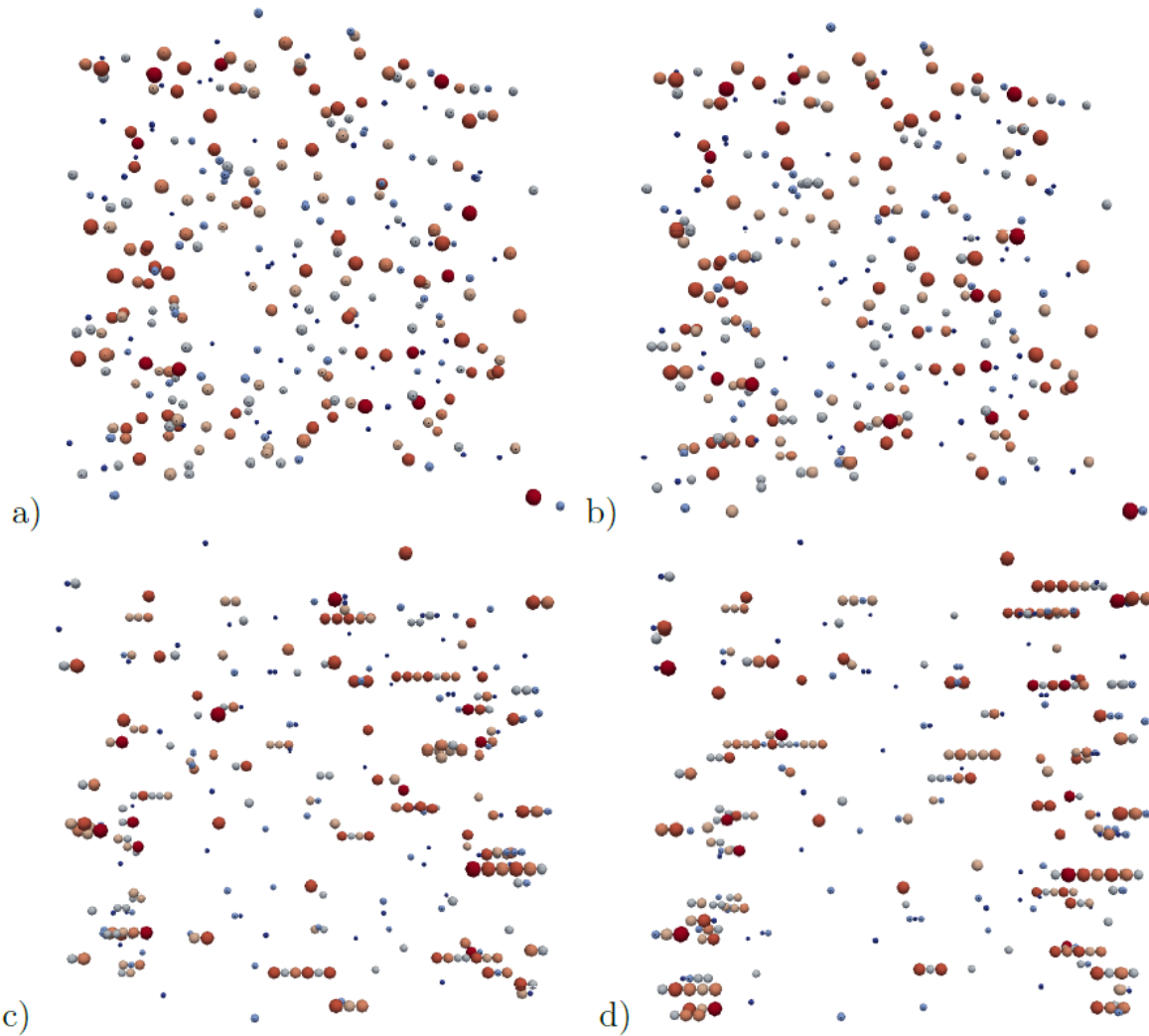
συγκεκριμένα 1.125 mg/ml, 2.25 mg/ml και 4.5 mg /ml, προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της συγκέντρωσης των σωματιδίων στη διαδικασία συσσωμάτωσης. Οι παράμετροι μέση τιμή  $\mu$  και διακύμανση  $\sigma^2$  της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων για κάθε σειρά προσομοιώσεων είναι ίση με 0 και 1, αντίστοιχα. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις στην προαναφερθείσα περιοχή μαγνητικού πεδίου σε διάλυμα ρευστού με συγκέντρωση 1.125 mg/ml με παραμέτρους  $\mu=0$  και  $\sigma^2=0.2$  για την εκτίμηση της μαγνητικής απόκρισης σωματιδίων διαφορετικού μεγέθους. Επιπλέον, μελετήθηκε ο χρόνος που απαιτείται για τη συσσωμάτωση των σωματιδίων σε κάθε μαγνητική ένταση και συγκέντρωση. Μόνο σφαιρικά σωματίδια με διαμέτρους που κυμαίνονται από 30nm έως 80 nm προσομοιώθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Η πυκνότητα του υλικού κάθε σωματιδίου είναι  $1087 \text{ kg/m}^3$ , ο συντελεστής Young's modulus και η αναλογία Poisson's είναι  $3.5 \times 10^{-9} \text{ Pa}$  και 0.34, αντίστοιχα. Η σχετική μαγνητική διαπερατότητα ( $\mu_r$ ) του υλικού του σωματιδίου είναι 1.23, ενώ η διαπερατότητα του μέσου ( $\mu$ ) που βρίσκονται τα σωματίδια είναι  $1.256 \times 10^{-6}$ . Όλες οι προσομοιώσεις εκτελούνται κάτω από τη θερμοκρασία 288 K. Η μέση μοριακή ελεύθερη διαδρομή ( $\lambda$ ) του μέσου είναι  $2.5 \times 10^{-9}$ . Η απόσταση του τρισδιάστατου υπολογιστικού πλέγματος είναι ίση με  $55 \times 10^{-9} \text{ m}$  σε κάθε κατεύθυνση. Οι παράμετροι των γεωμετριών για κάθε συγκέντρωση συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

| Αριθμ. | Συγκέντρωση (mg/ml) | Διαστάσεις (άξονας $\chi$ ) | Διαστάσεις (άξονας $\gamma$ ) | Διαστάσεις (άξονας $z$ ) | Όγκος ( $\text{m}^3$ ) | Αριθμός κελιών |
|--------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| 1      | 1.125               | $2.75e^{-6}$                | $2.75e^{-6}$                  | $2.75e^{-6}$             | $1.38e^{-17}$          | 148.877        |
| 2      | 2.25                | $2.4e^{-6}$                 | $2.4e^{-6}$                   | $2.4e^{-6}$              | $2.08e^{-17}$          | 74.088         |
| 3      | 4.5                 | $2.18e^{-6}$                | $2.18e^{-6}$                  | $2.18e^{-6}$             | $1.04e^{-17}$          | 35.937         |

Πίνακας 1: Παράμετροι γεωμετριών

#### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αριθμητικό μοντέλο χρησιμοποιείται για τη μελέτη της εξέλιξης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων και του χρόνου που απαιτείται για τη διαδικασία ολοκλήρωσης της συσσωμάτωσης των σωματιδίων  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Αρχικά, τα νανοσωματίδια εισάγονται τυχαία στον υπολογιστικό τομέα και εφαρμόζεται μαγνητικό πεδίο για χρόνο  $t > 0 \text{ s}$ . Κάτω από την επίδραση του μόνιμου μαγνητικού πεδίου τα παραμαγνητικά σωματίδια ευθυγραμμίζονται με τις γραμμές του μαγνητικού πεδίου και δημιουργούν συσσωματώματα, Karvelas et al. (2017). Είναι γνωστό ότι η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου  $B_0$  έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μαγνητικής ροπής των σωματιδίων και έτσι τα σωματίδια συμπεριφέρονται σαν ισχυρότεροι μαγνήτες. Κατά συνέπεια, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του μαγνητικού πεδίου  $B_0$  τόσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση αλληλεπίδρασης των σωματιδίων, Lampropoulos et al. (2015). Η αύξηση αυτής της απόστασης οδηγεί σε μεγαλύτερα συσσωματώματα, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1. Οι αρχικές θέσεις των νανοσωματιδίων απουσία μαγνητικού πεδίου απεικονίζονται στο σχήμα 1a. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1b, για την περίπτωση όπου  $B_0 = 0.1\text{T}$ , για χρόνο  $t = 0.01 \text{ s}$ , σχεδόν όλα τα νανοσωματίδια είναι απομονωμένα και δεν σχηματίζουν συσσωματώματα εξαιτίας των μικρών μαγνητικών δυνάμεων. Σε αυτή την περίπτωση, μόνο μικρά συσσωματώματα δημιουργούνται, τα οποία αποτελούνται από ένα έως και τέσσερα σωματίδια, τα οποία αρχικά βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο και έτσι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κάτω από την επίδραση ασθενούς μαγνητικής δύναμης. Καθώς η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται, το μήκος των συσσωματωμάτων αυξάνεται, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1γ και δ για τις περιπτώσεις  $B_0 = 0.5\text{T}$  και  $0.9\text{T}$ , αντίστοιχα. Εκτός από την επίδραση του μεγέθους του μαγνητικού πεδίου στο μήκος των συσσωματωμάτων, το μέγεθος και το σχήμα των συσσωματωμάτων επηρεάζεται από την κατανομή της διαμέτρου των σωματιδίων.

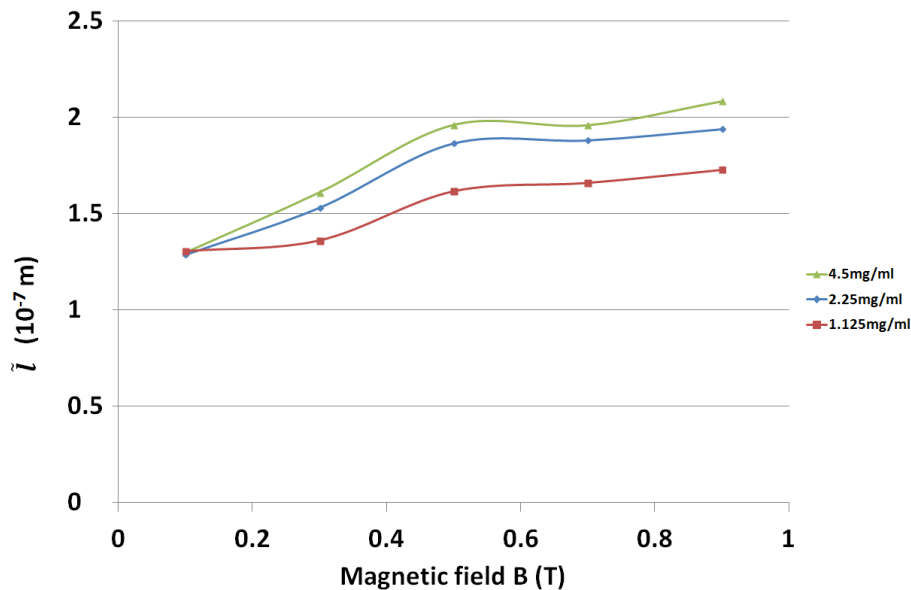


Σχήμα 1: Θέσεις σωματιδίων κάτω από διαφορετικές εντάσεις σταθερού μαγνητικού πεδίου για τη συγκέντρωση 4.5 mg/ml με ( $\mu=0$ ) και ( $\sigma^2=1$ ) για α)  $t=0s$ ,  $B_0=0T$ , β)  $t=0.01s$ ,  $B_0=0.1T$ , γ)  $t=0.01s$ ,  $B_0=0.5T$ , δ)  $t=0.01s$ ,  $B_0=0.9T$ .

Το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων,  $\bar{l}$ , για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις κάτω από διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Η μέση τιμή της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων ( $\mu$ ) και η διακύμανση ( $\sigma^2$ ) είναι ίση με 0 και 1, αντίστοιχα. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οδηγούν σε υψηλότερο μέσο μήκος συσσωματωμάτων κάτω από μία συγκεκριμένη ένταση του μαγνητικού πεδίου. Για  $B_0 = 0.1T$ , το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι σχεδόν ίδιο σε όλες τις συγκεντρώσεις λόγω των μικρών τιμών της έντασης του μαγνητικού πεδίου. Η μικρή μαγνητική ένταση δεν είναι αρκετή για να κάνει τα σωματίδια να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους, έτσι ώστε να σχηματίσουν μεγάλα συσσωματώματα ακόμη και στην υψηλότερη συγκέντρωση των 4.5 mg/ml, όπου τα σωματίδια είναι πιο κοντά σε σχέση με τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml. Καθώς το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται, αρχίζουν να παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων  $\bar{l}$ , όσο η συγκέντρωση αυξάνεται από 1.125 mg/ml σε 4.5 mg/ml.

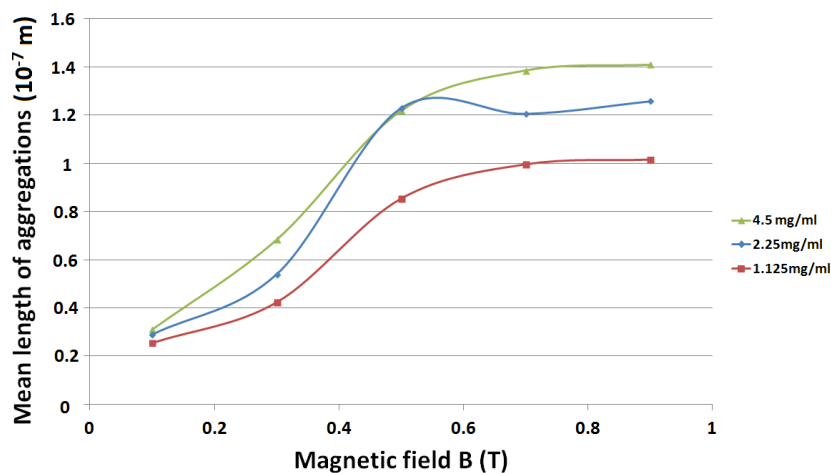
Η τυπική απόκλιση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων κάτω από διαφορετικά μαγνητικά πεδία παρουσιάζεται στο Σχήμα 3 για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις. Η τυπική απόκλιση αυξάνεται, καθώς η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται. Επιπλέον, η αύξηση της συγκέντρωσης σωματιδίων οδηγεί στην αύξηση της τυπικής απόκλισης των συσσωματωμάτων. Η τυπική απόκλιση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων αυξάνεται λόγω της αυξανόμενης μαγνητικής δύναμης που

επιτρέπει στα συσσωματώματα να αλληλεπιδράσουν περαιτέρω με άλλα και να σχηματίσουν μεγαλύτερες αλυσίδες. Ταυτόχρονα, τα απομονωμένα σωματίδια συγχωνεύονται και σχηματίζουν μικρές αλυσίδες. Έτσι, διαπιστώνεται ότι το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων είναι πιο ομοιόμορφο για μικρές τιμές της έντασης του μαγνητικού πεδίου  $B_0$ .

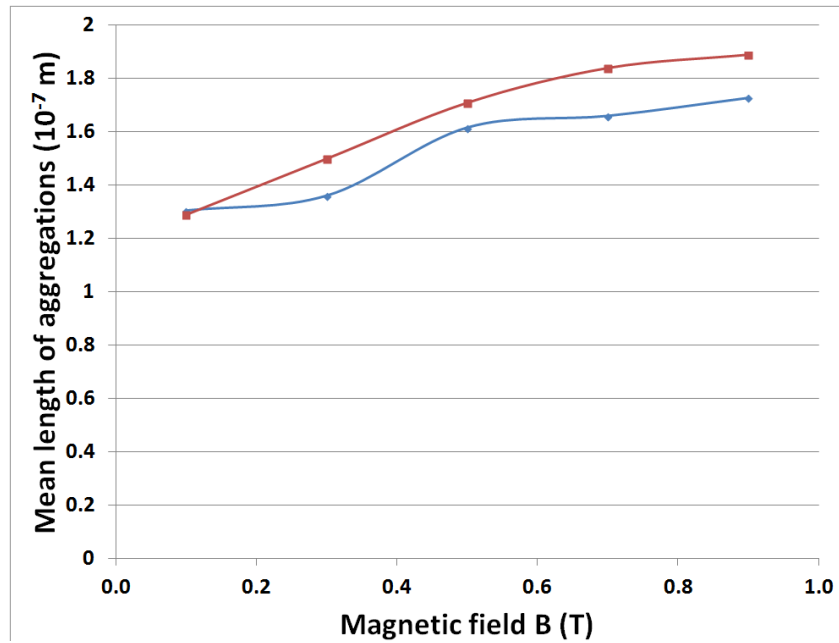


Σχήμα 2: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις.

Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου για συγκέντρωση 1.125 mg/ml και για διαφορετικές μέσες τιμές ( $\mu$ ) και διακυμάνσεις ( $\sigma^2$ ), απεικονίζεται στο Σχήμα 4. Αν και προσομοιώνεται ίδια ποσότητα νανοσωματιδίων στην ίδια συγκέντρωση, διαπιστώνεται ότι το μέσο μήκος της συσσωμάτωσης είναι διαφορετικό όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου. Η κατανομή της διάμετρου των νανοσωματιδίων είναι υπεύθυνη για αυτή την απόκλιση, αφού για μέση τιμή  $\mu=0$  και διακύμανση  $\sigma^2=0.2$  υπάρχουν πολλά νανοσωματίδια με ίδια διάμετρο στη μέση τιμή της κατανομής. Στην προσομοίωση με  $\mu = 0$  και  $\sigma^2 = 1$ , υπάρχουν περισσότερα νανοσωματίδια με μεγαλύτερη διάμετρο. Αν και τα μεγαλύτερα σωματίδια σχηματίζουν ευκολότερα συσσωματώματα λόγω του μεγαλύτερου μαγνητικού τους όγκου, η μικρή τους ποσότητα έχει μικρή επίδραση στη διαδικασία συσσωμάτωσης.

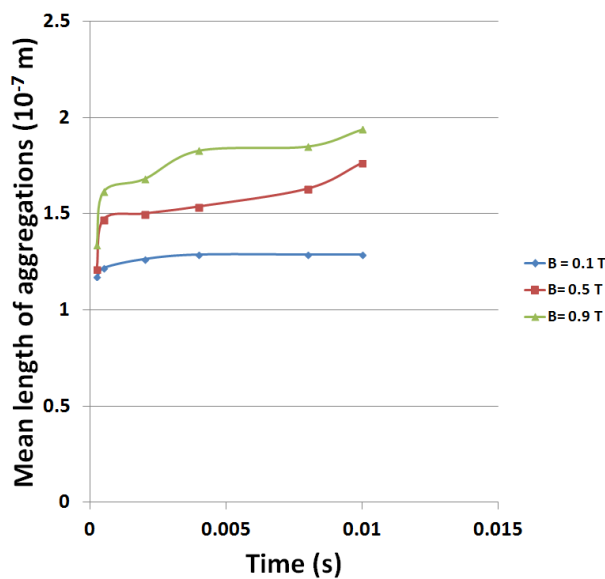


Σχήμα 3: Τυπική απόκλιση μέσου μήκους σωματιδίων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου για τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις.



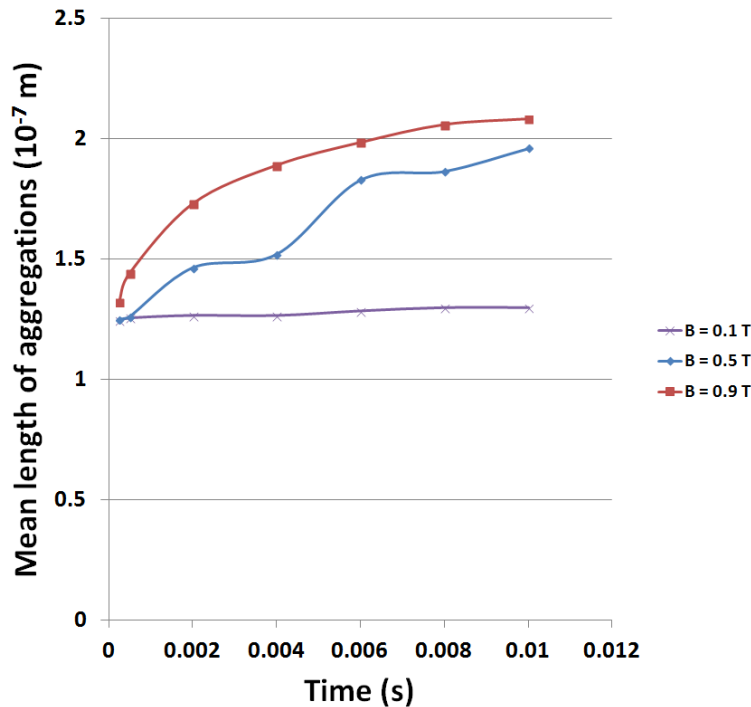
Σχήμα 4: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων για διαφορετικές εντάσεις μαγνητικού πεδίου  $B_0$  για α) 1.125mg/ml,  $\mu=0$ ,  $\sigma^2=0.2$  (κόκκινο) και β) 1.125mg/ml,  $\mu=0$ ,  $\sigma^2=1$  (μπλε).

Η μεταβολή του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων στον χρόνο για τη συγκέντρωση 1.125 mg/ml παρουσιάζεται για τρία διαφορετικά μαγνητικά πεδία στο Σχήμα 5. Για μαγνητικό πεδίο  $B_0 = 0.1\text{T}$ , το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων φαίνεται αμετάβλητο μετά από  $t > 5 \times 10^{-4}$  s. Όσο η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται σε  $B_0 = 0.5\text{ T}$  και  $B_0 = 0.9\text{T}$ , παρατηρείται μια απότομη αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων που εξακολουθούν να υπάρχουν και για  $t > 5 \times 10^{-4}$  s. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα και έως  $t = 2 \times 10^{-3}$  s, καμία αύξηση στο μέσο μήκος δεν παρατηρείται και για τα δύο μεγέθη του μαγνητικού πεδίου. Στις υπόλοιπες προσομοιώσεις και μέχρι  $t = 0.01$  s, το μέσο μήκος των συσσωματωμάτων αυξάνεται και για τις δύο εντάσεις του μαγνητικού πεδίου, ενώ αυτή η αύξηση είναι πολύ πιο απότομη, όταν το μαγνητικό πεδίο είναι ίσο με  $B_0 = 0.9\text{T}$ .



Σχήμα 5: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων στον χρόνο για τρεις εντάσεις του μαγνητικού πεδίου.

Η εξέλιξη του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων στον χρόνο για τη συγκέντρωση 4.5 mg/ml παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.



Σχήμα 6: Μέσο μήκος συσσωματωμάτων στον χρόνο για συγκέντρωση 4.5mg/ml για τρεις διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου.

Ο μέσος όρος του μήκους των συσσωματωμάτων φαίνεται να είναι σταθερός για χρόνο  $t > 2.5 \times 10^{-4}$  s και για την υπόλοιπη προσομοίωση, όταν η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι  $B_0 = 0.1$  T. Καθώς το μαγνητικό πεδίο αυξάνεται και έχει τιμή  $B_0 = 0.5$  T, παρατηρούνται διαφορές στην εξέλιξη των συσσωματωμάτων με την πάροδο του χρόνου. Υπάρχουν χρονικές περιόδους με σταθερό μέσο μήκος συνόλων και στη συνέχεια περιόδους αύξησης του μέσου μήκους. Αυτή η εικόνα οφείλεται στη χρονική καθυστέρηση στη διαδικασία σχηματισμού συσσωματωμάτων λόγω των αποστάσεων που τα σωματίδια πρέπει να καλύψουν για να ενσωματωθούν με τα ήδη σχηματισμένα συσσωματώματα. Η δύναμη αλληλεπίδρασης των σωματιδίων αυξάνεται με την αύξηση του μαγνητικού πεδίου. Έτσι, όταν η ένταση είναι  $B_0 = 0.9$  T, ένα εντελώς διαφορετικό προφίλ παρατηρείται στην αύξηση των συσσωματωμάτων σε σύγκριση με την προσομοίωση  $B_0 = 0.5$  T. Η πιο απότομη αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων παρατηρείται για χρόνους  $2.7 \times 10^{-4} \text{ s} \leq t \leq 0.002 \text{ s}$ , ενώ για  $t \geq 0.002 \text{ s}$  παρουσιάζεται μια σταθερή αύξηση μέχρι  $t = 0.008 \text{ s}$ , όπου το μέσο μήκος είναι πλήρως ανεπτυγμένο.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα αριθμητικό μοντέλο για την αξιολόγηση της επίδρασης του σταθερού μαγνητικού πεδίου κατά τη συσσωμάτωση των μαγνητικών νανοσωματιδίων χρησιμοποιήθηκε συνδυάζοντας τις εξισώσεις Navier Stokes για ρευστό και το μοντέλο Lagrangian για τα νανοσωματίδια. Επιπλέον, το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση τριακοσίων  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  σε στατικά ρευστά υπό διαφορετικό μαγνητικό πεδίο και συγκεντρώσεις για την εξακρίβωση της εξέλιξης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων. Επιπρόσθετα, το αποτέλεσμα της κατανομής της διαμέτρου των σωματιδίων αναλύθηκε για δύο διαφορετικές κατανομές κάτω από την ίδια συγκέντρωση σωματιδίων και για το



ίδιο εύρος μαγνητικού πεδίου. Επίσης, μελετήθηκε η χρονική εξέλιξη των συσσωματωμάτων για διαφορετικά μαγνητικά πεδία.

Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων έδειξαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης νανοσωματιδίων και η αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου οδηγεί σε αύξηση του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων. Επιπλέον, οι διαφορετικές κατανομές στη διάμετρο των σωματιδίων προκαλούν διαφορές στο μέσο μήκος των συσσωματωμάτων. Τέλος, το προφίλ της εξέλιξης του μέσου μήκους των συσσωματωμάτων ποικίλλει ανάλογα με τη συγκέντρωση σωματιδίων και την ένταση του μαγνητικού πεδίου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Akbarzadeh A., Samiei M., Davaran S. (2012), "Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties and applications in biomedicine", *Nanoscale Res. Lett.* 7 (1), p.144.

Babinec P., Krafcik A., Babincova M., Rosenecker J. (2010), "Dynamics of magnetic particles in cylindrical halbach array: implications for magnetic cell separation and drug targeting", *Med. Biol. Eng. Comput.* 48, p. 745–753.

Bhatia S., *Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications*, Natural Polymer Drug Delivery Systems, 2016, p.33–93.

Elsherbini A., Aggag M., El-Basiouny M., Shokier H. (2011), "Magnetic nanoparticle-induced hyperthermia treatment under magnetic resonance imaging", *Magn. Reson. Imaging* 29 (2), p. 272–280.

Gubin S.P., *Magnetic Nanoparticles*, Wiley-Vch, 2009, p. 394.

Huang B., Cao M., Nie F., Huang H., Hu C. (2013), "Construction and properties of structure and size-controlled micro/nano-energetic materials", *Defence Technol.* 9 (2), p. 59–79.

Karvelas E.G., Lampropoulos N.K., Sarris I.E. (2017), "A numerical model for aggregations formation and magnetic driving of spherical particles based on OpenFoam®", *Comput. Methods Programs Biomedicine* 142, p. 21–30.

Kumar A.S., Lavanya R. (2013), "Nanotechnology: a changing face in modern era", *RRJDS* 1(2), p. 18-21.

Lampropoulos N.K., Karvelas E.G., Sarris I.E. (2014), "Computational modeling of an MRI guided drug delivery system based on magnetic nanoparticle aggregations for the navigation of paramagnetic nanocapsules", 11th World Congress on Computational Mechanics, 5th European Conference on Computational Mechanics and 6th European Conference on Computational Fluid Dynamics, p. 823–847.

Lampropoulos N.K., Karvelas E.G., Sarris I.E. (2015), "Computational study of the particles interaction distance under the influence of steady magnetic field", *Adv. Syst. Sci. Appl.* 15 (3), p. 227–236.

Li A., Ahmadi G. (1992), "Dispersion and deposition of spherical particles from point sources in a turbulent channel flow", *Aerosol. Sci. Tech.* 16 (4), p. 209–226.

Oda M., Iwashita K., *Mechanics of Granular Materials; An introduction*, CRC Press, Taylor & Francis Group, London, 1999, p. 355–358.

Llandro J., Palfreyman J.J., Ionescu A., Barnes C.H.W. (2010), "Magnetic biosensor technologies for medical applications: a review", *Med. Biol. Eng. Comput.* 48, p.977–998.

- Mathieu J.B., Mantel S. (2009), "Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by a magnetic resonance imaging system", *J. Appl. Phys.* 106, p. 044904.
- Pankhurst Q.A., Connolly J.S., Jones S.K., Dobson J. (2003), "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine", *J. Phys. D Appl. Phys.* 36, p. 167–181.
- Poddaturi V.P., Magana I.B., O'Neal D.P., Derosa P.A. (2013), "Simulation of transport and extravasation of nanoparticles in tumors which exhibit enhanced permeability and retention effect", *Comput. Methods Programs Biomed.* 112, p. 58–68.
- Ramezanpour M., Leung S.S.W., Delgado Magnero K.H., Bashe B.Y.M., Thewalt J., Tieleman D.P. (2016), "Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems", *Biochim. Biophys. Acta* 1858, p. 1688–1709.
- Senyei A., Widder K., Czerlinski C. (1978) , "Magnetic guidance of drug carrying microspheres", *Appl. Phys.* 49, p. 3578–3583.
- Tijsskens E., Ramon H., Baerdemaeker J.D. (2003), "Discrete element modelling for process simulation in agriculture", *J. Sound Vib.* 266, p. 493–514.
- Vartholomeos P., Mavroidis C. (2012), "In silico studies of magnetic microparticle aggregations in fluid environments for MRI-guided drug delivery", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 59 (11 PART1), p. 3028–3038.
- Waite L., *Biofluid Mechanics in Cardiovascular Sys-drug Delivery*, McGraw-Hills, New York, 2005, p. 123–126.
- Weller H.G., Tabor G., Jasak H., Fureby C. (2010), "A tensorial approach to computational continuum mechanics using object-oriented techniques", *Comput. Phys.* 12 (6), p. 620–631.
- Widder K., Senyei A., Scarpelli G. (1978), "Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 158, p. 141–146.
- Widder K., Marino P., Morris R., Senyei A., *Inc targeted drugs*, in: E. Goldberg (Ed.), John Wiley and Sons, 1983.

## ABSTRACT

The influence of permanent constant magnetic fields on the paramagnetic nanoparticles motion is analyzed in this study. The numerical model is developed in the OpenFOAM® platform and includes all major forces acting on particles. The model combines Navier Stokes equations for a liquid and Lagrangian kinematics for the nanoparticles and can predict the aggregation of nanoparticles. Several series of simulations are performed under different intensities of the magnetic field and the nanoparticles aggregation formation and motion is analysed for concentrations of 1.125 mg/ml, 2.25 mg/ml and 4.5 mg/ml. Furthermore, two different diameter distributions of the particles with  $\mu = 0$ ,  $\sigma^2 = 0.2$  and  $\mu = 0$ ,  $\sigma^2 = 1$  are simulated for the concentration of 1.125 mg/ml in order to determined this effect on the aggregations mean length. Results show that both the increase of the magnetic field intensity and the concentration of nanoparticles in the water solution lead to the increase of the mean length of the aggregations. Finally, different distributions of nanoparticles leads to differences of the mean length of aggregations.