

Titlul proiectului: PARTICULE MAGNETICE CU TEMPERATURĂ CURIE COBORĂTĂ PENTRU APLICAȚII ÎN HIPERTERMIE

Acronimul proiectului: HYPERTHERMIA

Contract nr. 148/02.07.2012

Director de proiect: CS I, Dr. Horia CHIRIAC

Etapa III (intermediară) /2014: Prepararea de micro și nanopulberi din aliaje cu T_C joasă. Evaluarea condițiilor de utilizare a particulelor magnetice cu T_C joasă în hipertermie (2) – continuarea etapei din 2013 / Evaluarea biomedicală a efectului de hipertermie produs de particule magnetice cu T_C joasă (1)

Activități prevăzute în etapa a III-a:

Activitatea III.1. Acoperirea pulberilor magnetice cu un strat biocompatibil. Evaluarea gradului de acoperire cu strat biocompatibil a pulberilor magnetice (*continuarea activității din 2013, din cauza reducerii sumelor alocate de către UEFISCDI în anul 2013*)

Activitatea III.2. Testarea în câmpuri electromagnetice de frecvențe înalte a pulberilor magnetice biocompatibilizate, în vederea stabilirii efectului citostatic în culturile de celule (*continuarea activității din 2013, din cauza reducerii sumelor alocate de către UEFISCDI în anul 2013*)

Activitatea III.3. Modelarea și simularea proceselor de încălzire în medii biologice cu incluziuni de particule magnetice cu T_C joasă sub acțiunea câmpului electromagnetic de frecvențe înalte, considerând profilul termic al țesutului tumoral (tumori de diferite forme și dimensiuni, natura țesutului tumoral) și în care sunt înglobate particulele magnetice și efectul termic produs de curgerea sângelui prin capilarele din apropierea tumorii. Dezvoltarea unui model pentru procesul de încălzire a particulelor magnetice cu T_C joasă prin histerezis și/sau procese de relaxare de tip Neél sau Brown (*continuarea activității din 2013, din cauza reducerii sumelor alocate de către UEFISCDI în anul 2013*)

Activitatea III.4. Realizarea unui stand pentru studiul condițiilor de mișcare a particulelor magnetice în vasele de sânge, în vederea țintirii tumorilor (*activitatea se va continua în 2015, din cauza reducerii sumelor alocate de către UEFISCDI în anul 2014*)

Activitatea III.5. Analiza condițiilor de utilizare a particulelor magnetice într-un fluid, pentru aplicații în hipertermie, considerând dimensiunea, densitatea și cantitatea particulelor magnetice. Experimentări privind injectarea directă în zona tumorii, transportul magnetic prin vasele de sânge, aplicarea externă în zona tumorii (*activitatea se va continua în 2015, din cauza reducerii sumelor alocate de către UEFISCDI în anul 2014*)

Activitatea III.6. Teste de biocompatibilitate ale pulberilor magnetice pe bază de Fe-Cr și Fe-Ti, inclusiv ale celor acoperite cu un strat biocompatibil. Explorarea directă la nivel celular a efectelor de toxicitate produse de pulberile magnetice neacoperite și, respectiv, acoperite cu diferiți polimeri biocompatibili

2 lucrări trimise spre publicare în reviste cotate ISI

2 comunicări la conferințe științifice internaționale

Parteneri:

Institutul Național de Cercetare–Dezvoltare pentru Fizică Tehnică – IFT Iași (CO)

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” din Iași (P1)

Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași (P2)

REZUMAT:

Reducerea severă a finanțării acestui proiect în anul 2013 și, mai ales, în anul 2014 a condus la fragmentarea și apariția de discontinuități în realizarea etapelor și activităților prevăzute inițial în Planul de realizare. Din aceste motive, unele activități realizate în 2014 reprezintă continuarea celor din anul 2013, în timp ce altele vor fi continuate și în 2015 sau 2016, în funcție de bugetul pentru anul 2015.

Activitatea III.1 - Au fost studiate condițiile de acoperire cu polimeri biocompatibili –chitosan și dextran - a particulelor magnetice cu temperatură Curie coborâtă din sistemele de aliaje Fe-Cr-Nb-B și Fe-Ti-Nb-B, care fac obiectul acestui proiect, gradul de acoperire fiind evaluat prin microscopie electronică, măsurători FT-IR, DLS, măsurători magnetice. Se apreciază că acoperirea este realizată atât la nivelul particulelor individuale, cât și prin înglobarea aglomerărilor de particule.

Activitatea III.2 - Au fost efectuate teste complexe asupra comportării celulelor de tip MNNG-Human Osteosarcoma Human (HOS) în câmpuri electromagnetice de frecvențe înalte, în absența și în prezența micro/nanoparticulelor magnetice neacoperite și, respectiv, acoperite cu polimer (chitosan). S-a constatat că particulele magnetice nu sunt toxice pentru celulele tumorale, chiar și după un interval de timp de contact de 12 ore. În prezența unui câmp magnetic de înaltă frecvență, căldura generată de particulele magnetice este un factor determinant în descreșterea viabilității celulare a celulelor tumorale, în special în jurul unei temperaturi de echilibru, care în cazul micro/nanopulberilor de Fe-Cr-Nb-B/Fe-Ti-Nb-B coincide cu temperatura Curie a acestora (temperatura la care are loc tranziția din starea feromagnetică în starea paramagnetică).

Activitatea III.3 - S-a realizat modelarea și simularea proceselor de încălzire în medii biologice cu incluziuni de particule magnetice cu T_C joasă, sub acțiunea câmpului e.m. de frecvențe înalte, considerând profilul termic al țesutului tumoral (tumori de diferite dimensiuni, natura țesutului tumoral) în care sunt înglobate particulele magnetice și efectul termic produs de curgerea sângelui prin capilarele din apropierea tumorii. De asemenea, a fost dezvoltat un model fenomenologic care descrie procesul de încălzire a particulelor magnetice cu T_C joasă prin histerezis și/sau procese de relaxare. Datele obținute vor servi la alegerea soluției optime de stabilire a concentrației de pulberi în soluție, a modului de aplicare în raport cu situația concretă - mărimea și consistența tumorii, vecinătatea cu vasele de sange, modul de introducere a particulelor magnetice în tumoră, valoarea temperaturii Curie a particulelor (compoziția acestora). Rezultatele vor fi utilizate în etapele următoare pentru realizarea testelor *in vivo*.

Activitatea III.4 - S-a realizat un stand pentru studiul condițiilor de mișcare a particulelor magnetice în vasele de sange, în vederea țintirii tumorilor. Au fost simulate vasele de sânge ca dimensiune și calitate, lichidul de lucru, viteza de deplasare, prezența unor structuri similare tumorilor reale. Deplasarea particulelor injectate s-a făcut prin intermediul unui câmp magnetic static (~ 3 KG), generat de magneti permanenți de tip NdFeB.

Activitatea III.5 - În cadrul acestei activități principalul obiectiv a constat în studiul comportamentului unui fluid magnetic într-un vas de sânge idealizat, sub acțiunea unui câmp magnetic extern, ținând cont de dimensiunile și concentrația particulelor magnetice, în vederea țintirii și captării acestora într-o zonă de interes. Experimentele au arătat că nanoparticulele magnetice pot fi direcționate și captate în interiorul sau în imediata apropiere a unui țesut tumoral superficial, utilizând câmpuri magnetice de intensități medii. Au fost stabilite condițiile optime de deplasare a particulelor cu temperatură Curie coborâtă, realizate în cadrul proiectului,

și de menținere a acestora într-o anumită zonă (tumora) în funcție de concentrația fluidului magnetic, folosind particule. Datele obținute vor fi utilizate în etapele ulterioare, când sunt prevăzute experimente *in vivo*.

Activitatea III.6 – Au fost realizate teste de biocompatibilitate a pulberilor magnetice din aliaje cuaternare de tip Fe-Cr-Nb-B și Fe-Ti-Nb-B, inclusiv ale celor acoperite cu un strat biocompatibil, în prezența celulele din linia NDHF-normal dermal human fibroblasts (Promocell #C-12302) cu fenotip fibroblastic. S-a urmărit explorarea directă la nivel celular a efectelor de toxicitate produse de pulberile magnetice neacoperite și, respectiv, acoperite cu diferiți polimeri biocompatibili asupra celulelor de tip NDHF. Testele de citotoxicitate au arătat că particulele sunt biocompatibile, în special cele acoperite cu dextran. Caracteristicile de material pot influența răspunsul celular, cunoașterea proprietăților de suprafață, precum sarcina electrică și energia de suprafață ale pulberilor magnetice studiate putând aduce clarificări suplimentare cu privire la interacțiunea celulelor cu particulele magnetice. Aceste aspecte vor fi studiate în detaliu în cadrul etapelor următoare ale proiectului.

În concluzie, activitățile prevăzute pentru anul 2014 au fost realizate integral, rezultatele obținute permițând trecerea la activitățile prevăzute a fi realizate în etapele următoare ale proiectului.

Trebuie menționate, de asemenea, **acțiunile de diseminare a rezultatelor proiectului în anul 2014**, care s-au concretizat în 2 lucrări publicate și una acceptată pentru publicare, 6 comunicări la conferințe internaționale de prestigiu în domeniu (INTERMAG, MMM, Magnetic Carriers), și o cerere de brevet internațional (PCT).

CONTRACTOR

Institutul Național de Cercetare - Dezvoltare pentru
Fizică Tehnică - IFT Iași

Contract nr. 148 / 02/07/2012

Cod proiect: PN-II-PT-PCCA-2011-3.1-1406

INDICATORI DE PROCES SI DE REZULTAT

ETAPA DE EXECUTIE Nr. 3 / 2014

Tipul indicatorilor	Denumirea indicatorilor	UM/an	Valoare
Indicatori de proces	Numarul de proiecte realizate in parteneriat international	Nr.	0
	Mobilitati interne	Luna x om	0,00
	Mobilitati internationale	Luna x om	0,00
	Valoarea investitiilor in echipamente pentru proiecte	Mii lei	12,43
	Numarul de intreprinderi participante	Nr.	0
	Numarul de IMM participante	Nr.	0
Indicatori de rezultat	Numarul de articole publicate sau acceptate spre publicare in fluxul stiintific principal international	Nr.	3
	Numarul de articole publicate in reviste indexate AHCI sau ERIH categoria A sau B (doar pentru Stiintele Umaniste)	Nr.	0
	Numarul de capitole publicate in volume colective, in limbi de circulatie internationala, la edituri straine de prestigiu (doar pentru Stiintele Sociale si Umaniste)	Nr.	0
	Numarul de carti de autor in limbi de circulatie internationala, la edituri straine de prestigiu (doar pentru Stiintele Sociale si Umaniste)	Nr.	0
	Numarul de carti editate in limbi de circulatie internationala, la edituri straine de prestigiu (doar pentru Stiintele Sociale si Umaniste)	Nr.	0
	Factorul de impact relativ cumulat al publicatiilor publicate sau acceptate spre publicare		1,97800
	Numarul de citari normalizat la domeniu al publicatiilor	Nr.	0
	Numarul de cereri de brevete de inventie inregistrate (registered patent application), in urma proiectelor, din care:	Nr.	1
	- nationale (in Romania sau in alta tara);	Nr.	0
	- la nivelul unei organizatii internationale (EPO/ PCT/ EAPO/ ARIPO/ etc.)*	Nr.	1
	Numarul de brevete de inventie acordat (granted patent), in urma proiectelor, din care:	Nr.	0
	- nationale (in Romania sau in alta tara);	Nr.	0
	- la nivelul unei organizatii internationale (EPO/ PCT/ EAPO/ ARIPO/ etc.)*	Nr.	0
	Veniturile rezultate din exploatarea brevetelor și a altor titluri de proprietate intelectuala	Mii lei	0,00
	Veniturile rezultate in urma exploatarei produselor, serviciilor și tehnologiilor dezvoltate	Mii lei	0,00
	Ponderea contributiei financiare private la proiecte	%	0,00
	Valoarea contributiei financiare private la proiecte	Mii lei	0,00

NOTA:

La completarea acestor indicatori se va tine seama de domeniul de cercetare si de obiectivele proiectului. Acesti indicatori se vor completa acolo unde este cazul.

Director de proiect,
Horia Chiriac

Diseminarea rezultatelor

O parte dintre rezultatele acestei etape constituie subiectul:

1) **unei cereri de brevet național, depusă la OSIM în anul 2013 și publicată în anul 2014:**

H. Chiriac, N. Lupu

*MATERIAL MAGNETIC METALIC CU TEMPERATURĂ CURIE CONTROLATĂ ȘI
PROCEDEE DE OBȚINERE A ACESTUIA*

Cerere de brevet de invenție nr. a 2013 00949 din 03.12.2013 publicată în Buletinul Oficial de Proprietate Industrială vol. RO-BOPI 6/2014 din 30.06.2014, pag. C23C

2) **unei cereri de brevet internațional:**

H. Chiriac, N. Lupu

*METALLIC MAGNETIC MATERIAL WITH CONTROLLED CURIE TEMPERATURE AND
PROCESSES FOR PREPARING THE SAME*

Cerere de brevet de invenție nr. 1034901 din 03.12.2014

De asemenea, o parte dintre rezultatele obținute în cadrul acestei etape au făcut obiectul a **3 lucrări științifice publicate sau acceptate pentru publicare în reviste științifice cotate ISI:**

1) H. Chiriac, T. Petreuş, E. Carasevici, L. Lăbuşcă, D.-D. Herea, C. Dănceanu, N. Lupu

[*In vitro cytotoxicity of Fe–Cr–Nb–B magnetic nanoparticles under high frequency electromagnetic field*](#)

JOURNAL OF MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS, In Press, Available online 13 October 2014, DOI:10.1016/j.jmmm.2014.10.015

2) I. Aştefănoaei, I. Dumitru, H. Chiriac, and A. Stancu

[*Use of the Fe–Cr–Nb–B systems with low Curie temperature as mediators in magnetic hyperthermia*](#)

IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS, Volume: 50 , Issue: 11, Publication Year: 2014 , Article#: 7400904, DOI: 10.1109/TMAG.2014.2324658

3) H. Chiriac, L. Whitmore, G. Ababei, G. Stoian, M. Grigoraş, and N. Lupu

Influence of Cr on the nanoclusters formation and superferromagnetic behavior of Fe–Cr–Nb–B glassy alloys

JOURNAL OF APPLIED PHYSICS, accepted for publication

și a **7 comunicări științifice la conferințe internaționale de prestigiu:**

1) I. Aştefănoaei, I. Dumitru, H. Chiriac, A. Stancu

On the use of low Curie temperature particles in magnetic hyperthermia

HS-1 presented at the IEEE International Magnetism Conference, INTERMAG Europe 2014, Dresden, Germany, May 4-8, 2014

2) N. Lupu, G. Ababei, M. Lostun, C. Dănceanu, H. Chiriac

High Ms and low Tc Fe-ETM-Nb-B glassy alloys (ETM = Ti,Ta,Mn) for use in magnetic hyperthermia

HS-4 presented at the IEEE International Magnetism Conference, INTERMAG Europe 2014, Dresden, Germany, May 4-8, 2014

3) H. Chiriac, T. Petreuş, E. Carasevici, L. Lăbuşcă, D.D. Herea, C. Dănceanu, N. Lupu

In vitro cytotoxicity of biocompatible Fe–Cr–Nb–B magnetic nanoparticles against human osteosarcoma cancer cells under high frequency electromagnetic field

- P41 presented at the 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Dresden, Germany, June 10-14, 2014
- 4) N. Lupu, G. Ababei, M. Lostun, C. Dănceanu, and H. Chiriac
Novel Fe-ETM-Nb-B (ETM = Ti, Ta, Mn) glassy alloys for use in magnetic hyperthermia
P133 presented at the 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Dresden, Germany, June 10-14, 2014
- 5) M. Lostun, H. Chiriac, N. Lupu
The effect of high-energy milling on Curie temperature of Fe-Nb-Cr-B glassy powders
P9 presented at the 10th International Conference on Physics of Advanced Materials (ICPAM-10), Iași, Romania, 22-28 September 2014
- 6) H. Chiriac, L. Whitmore, G. Ababei, M. Grigoraș and N. Lupu
Influence of Cr on the nanoclusters formation and superferromagnetic behavior of Fe-Cr-Nb-B glassy alloys
CW-04 presented at the 59th Annual Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2014) Conference, Honolulu, Hawaii, November 3-7, 2014
- 7) I. Aștefănoaei, I. Dumitru, H. Chiriac, and A. Stancu
Numerical study of dosimetry in magnetic hyperthermia with low Curie temperature particles
EU-05 presented at the 59th Annual Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2014) Conference, Honolulu, Hawaii, November 3-7, 2014