

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

Acronimul proiectului: HYPERTHERMIA

Contract nr. 148/02.07.2012

Director de proiect: CS I, Dr. Horia CHIRIAC

Etapă IV (intermediară) /2015: Prepararea de micro și nanopulberi din aliaje cu T_C joasă. Evaluarea condițiilor de utilizare a particulelor magnetice cu T_C joasă în hipertermie - continuarea etapei din 2013 / Evaluarea biomedicală a efectului de hipertermie produs de particule magnetice cu T_C joasă.

Activități prevăzute în etapa a IV-a:

Activitatea IV.1. 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 (continuare din 2014 / parțial, se continuă în 2016)

Activitatea IV.2. Realizarea unui stand pentru studiul condițiilor de mișcare a particulelor magnetice în vasele de sânge, în vederea țintirii tumorilor (continuare din 2014)

Activitatea IV.3. Analiza condițiilor de utilizare a particulelor magnetice într-un fluid, pentru aplicații în hipertermie, considerând dimensiunea și cantitatea particulelor magnetice. Experimentări privind injectarea directă în zona tumorii, transportul prin vasele de sânge, fixarea magnetică din exterior în zona tumorii. (continuare din 2014 / parțial, se continuă în 2016)

Activitatea IV.4. Teste „in vivo” (pe animale) ale efectelor hipertermiei produse de particule magnetice în prezența unui câmp e.m. de frecvență înaltă. Studiul efectului temperaturii de echilibru și a concentrației acestora în zona tumorii asupra evoluției tumorii. (parțial, se continuă în 2016)

3 lucrări publicate în reviste cotate ISI; o lucrare acceptată pentru publicare într-o revistă cotate ISI; 2 lucrări trimise spre publicare în reviste cotate ISI și care sunt în curs de evaluare

10 comunicări la conferințe științifice internaționale

O cerere de brevet internațional publicată (PCT) în 12.11.2015 cu nr. WO 2015/171008.

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 anii 2013, 2014 și 2015 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 2015 reprezintă continuarea celor din anul 2014, în timp ce altele vor fi continuate și în 2016, în funcție de bugetul aprobat pentru anul următor.

Activitatea IV.1 - În scopul realizării obiectivului general al proiectului, au fost avute în vedere următoarele obiective: (O1) 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 forme și dimensiuni, natura țesutului tumoral) și în care sunt înglobate particulele magnetice și efectul termic produs de curgerea sangelui prin capilarele din apropierea tumorii și (O2) Dezvoltarea unui model pentru procesul de încălzire a particulelor magnetice cu T_c joasă prin histerezis și/sau procese de relaxare de tip Néel sau Brown. Simulările au arătat că aceste sisteme magnetice pot fi folosite cu succes în hipertermia magnetică datorită proprietăților magnetice și termice pe care le prezintă. Caracteristicile lor termice (valori mai mari ale conductivității termice și căldurii specifice) permit o mai bună propagare a căldurii și un transfer termic mai rapid în țesuturile vii. Câmpul de temperatură în mediul tumoral poate fi controlat mai ușor datorită acestui mecanism intern, prin care încălzirea țesutului este oprită atunci când particulele ating temperatura lor Curie. De asemenea, sunt necesare doze mici de particule pentru a crește temperatura în intervalul terapeutic 40-46°C. Aceste rezultate au fost avute în vedere la realizarea experimentelor privind deplasarea particulelor magnetice în vase de sânge, distribuția lor în vecinătatea tumorilor și condițiile de uniformitate a temperaturii.

Activitatea IV.2 – A fost realizat un stand pentru studiul condițiilor de mișcare a particulelor magnetice în vasele de sânge, în vederea țintirii tumorilor (continuarea activității din 2014), care a permis efectuarea unor experimente specifice pentru urmărirea deplasării particulelor, concentrarea acestora în zone dorite prin plasarea unor câmpuri magnetice continui sau alternative, simularea unor tipuri de tumori. Acest stand a permis simularea îndeaproape a condițiilor caracteristice aplicației medicale de hipertermie magnetică.

Activitatea IV.3 – Au fost analizate condițiile de utilizare a particulelor magnetice într-un fluid pentru aplicații în hipertermie - considerând dimensiunea și cantitatea particulelor magnetice - prin experimentări privind injectarea directă în zona tumorii, transportul prin vasele de sânge, fixarea magnetică din exterior în zona tumorii. Au fost efectuate experimente privind evaluarea temperaturii în zona tumorii simulate din țesut hepatic, în funcție de cantitatea și concentrația particulelor, urmărind uniformitatea distribuției de temperatură în jurul tumorii și condițiile de îmbunătățire a acesteia. A fost obținut pentru prima dată un ferrofluid pe bază de particule de Fe-Cr-Nb-B cu temperatură Curie coborâtă, au fost testate proprietățile magnetice și capacitatea de încălzire a acestuia în câmp magnetic alternativ. A fost studiată interacțiunea dintre particulele magnetice de Fe-Cr-Nb-B și celulele normale, respectiv celulele tumorale, utilizând microscopia electronică de scanare de înaltă rezoluție (UHR-SEM). A fost implementată și o metodă specială de studiu în acest sens. S-a observat că formatul de administrare a particulelor magnetice prin inoculare intralezională, în asociere cu regimul termic administrat, modifică parametrii de dezvoltare a tumorilor de transplantare animale utilizate (mamare). Sensul acțiunilor biologice asociate cu activitatea particulelor magnetice inoculate intratumoral în model mamar murin este, cel puțin pentru evoluția imediată, de până la 4 săptămâni, favorabil luării în considerare a unei acțiuni ulterioare de tip terapeutic. S-a constatat o întârziere semnificativă în extinderea maselor neoplazice de inoculare în interiorul căroră au fost administrate astfel de particule, și care au fost subsecvent supuse unui câmp magnetic alternativ. Aceste studii vor fi continuate și în anul 2016, în acord cu planul de realizare al proiectului.

Activitatea IV.4 - Au fost efectuate teste in vivo (pe animale) ale efectelor hipertermiei produse de particulele magnetice în prezența unui câmp e.m. de frecvență înaltă. A fost studiat efectul introducerii particulelor magnetice în țesutul tumoral asupra evoluției acestuia, inclusiv în condițiile încălzirii zonei tumorale până la temperatura de echilibru dorită, prin aplicarea unui câmp magnetic alternativ. Rezultatele obținute sunt încurajatoare, sunt în sensul așteptărilor și urmează a fi continuate în cursul anului 2016 în acord cu planul de realizare.

În concluzie, activitățile prevazute pentru anul 2015 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 2015, care s-au concretizat în:**

- **3 lucrări publicate în reviste cotate ISI,**
- **o lucrare acceptată pentru publicare într-o revistă cotate ISI,**
- **2 lucrări trimise spre publicare în reviste cotate ISI și care sunt în curs de evaluare,**
- **10 comunicări la conferințe internaționale de prestigiu în domeniu (INTERMAG – o prezentare orală, ICM, ISMANAM – o lucrare invitată),**
- **o cerere de brevet internațional publicată (PCT) în 12.11.2015 cu nr. WO 2015/171008.**

Diseminarea rezultatelor

O parte dintre rezultatele proiectului constituie subiectul:

- 1) **unei cereri de brevet internațional** depuse la WIPO și publicate în 12.11.2015
H. Chiriac, N. Lupu
METALLIC MAGNETIC MATERIAL WITH CONTROLLED CURIE TEMPERATURE AND PROCESSES FOR PREPARING THE SAME
Cerere de brevet internațional nr. WO 2015/171008

De asemenea, o parte dintre rezultatele obținute în cadrul acestei etape au făcut obiectul a **3 lucrări științifice publicate, a unei lucrări acceptate pentru publicare într-o revistă științifică cotate ISI și a alte 2 lucrări trimise spre publicare în reviste cotate ISI:**

- 1) H. Chiriac, T. Petreus, E. Carasevici, L. Labusca, D.-D. Herea, C. Danceanu, N. Lupu
[*In vitro cytotoxicity of Fe-Cr-Nb-B magnetic nanoparticles under high frequency electromagnetic field*](#)
J. Magn. Magn. Mater. 380 (2015) 13–19
- 2) H. Chiriac, L. Whitmore, G. Ababei, G. Stoian, M. Grigoras, and N. Lupu
[*Influence of Cr on the nanoclusters formation and superferromagnetic behavior of Fe-Cr-Nb-B glassy alloys*](#)
J. Appl. Phys. 117 (2015) 17B522
- 3) D.D. Herea, H. Chiriac, N. Lupu, M. Grigoras, G. Stoian, B.A. Stoica, T. Petreus
[*Study on iron oxide nanoparticles coated with glucose-derived polymers for biomedical applications*](#)
Appl. Surf. Sci. 352 (2015) 117–125
- 4) I. Astefanoaei, I. Dumitru, H. Chiriac, A. Stancu
Thermo-fluid analysis in the Magnetic Hyperthermia with low Curie temperature particles
IEEE T. Magn. (2016) accepted
- 5) E. Radu, C. Danceanu, G. Stoian, G. Iacob, N. Lupu, H. Chiriac
Preparation and characterization of a ferrofluid based on low Curie temperature Fe-Cr-Nb-B magnetic particles
J. Magn. Magn. Mater., submitted
- 6) L. Whitmore, G. Ababei, L. Budeanu, N. Lupu, H. Chiriac
Titanium diboride precipitation in Fe_{79.7-x}Ti_xB₂₀Nb_{0.3} magnetic ribbons
Mater. Sci. Eng. A, submitted

și a **10 comunicări științifice la conferințe internaționale de prestigiu:**

IEEE International Magnetism Conference - INTERMAG Asia 2015, May 11-15, 2015, Beijing, China

- 1) BI-10. In-vitro cytotoxicity of biocompatible Fe-Ti-Nb-B magnetic nanoparticles in alternating magnetic fields
H. Chiriac¹, C. Danceanu¹, D. Herea¹, L. Whitmore¹, M. Lostun¹, M. Grigoras¹, E. Carasevici², M. Vlad² and N. Lupu¹
1. Magnetic Materials and Devices, National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania
2. “Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

20th International Conference on Magnetism - ICM2015, July 5-10, 2015, Barcelona, Spania

- 2) Th.L-P04. Magnetic and microstructural investigation of Fe_{79.7-x}Ti_xB₂₀Nb_{0.3} glassy alloys for hyperthermia application
N. Lupu¹, L.C. Whitmore¹, G. Ababei¹, M. Grigoras¹, H. Chiriac¹
1. National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania
- 3) Th.P-P26. Preparation and in vitro experiments of carboxymethyl chitosan-coated Fe-Ti-Nb-B micro/nanoparticles for self-controlled magnetic hyperthermia

C. Danceanu^{1,2}, D.D. Herea¹, K. Palanisamy¹, E. Radu¹, N. Lupu¹, H. Chiriac¹
1. National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania
2. Department of Physics, “Alexandru Ioan Cuza” University, Iasi, Romania

- 4) Th.P-P27. Study of the optimal thermal dose in the magnetic hyperthermia with low Curie temperature particles

I. Astefanoaei¹, I. Dumitru¹, H. Chiriac², A. Stancu¹

1. Alexandru Ioan Cuza University, Iasi, Romania

2. National Institute of Research & Development for Technical Physics, Iasi, Romania

22nd International Symposium on Metastable, Amorphous and Nanostructured Materials - ISMANAM 2015, July 13-17, Paris, Franța

- 5) IN-20. Low T_C glassy magnetic alloys for medical applications

H. Chiriac¹ and N. Lupu¹

1. National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania

8th International Conference on Advanced Materials - ROCAM 2015, 7-10 July 2015, București, România

- 6) Viability evaluation of human cancerous cells after exposure to different hyperthermic regimes

C. Danceanu^{1,2}, D.D. Herea¹, N. Lupu¹, H. Chiriac¹

¹National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania;

²Faculty of Physics, Alexandru Ioan Cuza University, Iasi, Romania

7th International Workshop on Amorphous and Nanostructured Magnetic Materials – ANMM’2015, 21-24 September 2015, Iași, România

- 7) P.5. The temperature analysis in the magnetic hyperthermia with low Curie temperature particles

I. Astefanoaei¹, I. Dumitru¹, H. Chiriac² and A. Stancu¹

¹Faculty of Physics, Alexandru Ioan Cuza University, Iasi, Romania

²National Institute of Research & Development for Technical Physics, Iași, Romania

- 8) P.24. Effect of high-energy ball milling on the structure and magnetic properties of Fe-Nb-Cr-B glassy submicron powders

M. Lostun, N. Lupu and H. Chiriac

National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania

- 9) P.26. On the temperature distribution in tissue phantom tumor in the presence of Fe-Cr-Nb-B magnetic nanoparticles for self-regulated hyperthermia applications

C. Dănceanu^{1,2}, N. Lupu¹ and H. Chiriac¹

¹National Institute of Research & Development for Technical Physics, Iasi, Romania

²Faculty of Physics, Alexandru Ioan Cuza University, Iasi, Romania

- 10) P.27. Preparation and characterization of a ferrofluid based on low Curie Fe-Cr-Nb-B magnetic particles

E. Radu¹, G. Stoian¹, C. Danceanu^{1,2}, N. Lupu¹ and H. Chiriac¹

¹National Institute of Research and Development for Technical Physics, Iasi, Romania

²Faculty of Physics, Alexandru Ioan Cuza University, Iasi, Romania