

اللهم صل على محمد  
والآل محمد



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده فیزیک و مهندسی هسته‌ای

پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیک هسته‌ای

## بررسی اثر هدایت مغناطیسی دارو بر دوز

## درمانی جذب‌شده در BNCT

نگارنده:

جعفر علالدین

استاد راهنما:

دکتر مسلم سوهانی

بهمن ۱۳۹۷

ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم می‌کنم به آنان که مهر  
آسمانی‌شان آرام‌بخش آلام زمینی‌ام است.  
به استوارترین تکیه‌گاهم، دستان پرمهر پدرم  
به سبزترین نگاه زندگی‌ام، چشمان سبز مادرم  
که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم  
قطره‌ای از دریای بی‌کران مهربانی‌تان را سپاس نتوانم بگویم.  
ره‌آوردی گران‌سنگ‌تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار  
کنم، باشد که حاصل تلاشم نسیم‌گونه، غبار خستگی‌تان را  
بزداید.

بوسه بر دستان پرمهرتان

## تشکر و قدردانی

سپاس خدای بزرگ را که مرا یاری رساند تا بتوانم این مقطع تحصیلی را به پایان رسانده و گامی در راستای اعتلای علم بردارم. بر خود لازم میدانم، از تمامی عزیزانی که در طول این دوره‌ی ارزشمند، همواره مرا یاری نموده‌اند؛ خانواده عزیزم و اساتید محترم دانشکده‌ی فیزیک دانشگاه صنعتی شاهرود که توفیق دانش‌آموزی و دانشجویی در محضرشان را داشته‌ام، کمال تشکر را ابراز نمایم.

از استاد راهنمای گران‌قدرم جناب آقای دکتر سوهانی، که وجودشان همیشه قوتی برای انجام کارهایم بوده است و بدون شک انجام این پایان‌نامه بدون کمک و راهنمایی‌های ارزنده‌ایشان امکان‌پذیر نبوده است، کمال تشکر را دارم. از درگاه ایزد مننان برای ایشان سلامتی، موفقیت و سربلندی در تمام زمینه‌های مادی و معنوی را خواستارم.

سپاسگزاری می‌نمایم از اساتید گرامی؛ جناب آقای دکتر توکلی و جناب آقای دکتر ابراهیمی که داوری این پایان‌نامه را قبول زحمت فرمودند و جناب آقای دکتر حسینی نماینده‌ی محترم تحصیلات تکمیلی که وقت گران‌بهای خود را در اختیار اینجانب قرار داده‌اند.



## تعهدنامه

اینجانب **جعفر علالدین** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **فیزیک هسته‌ای** دانشکده فیزیک و مهندسی هسته‌ای دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه اثر هدایت مغناطیسی دارو بر دز درمانی جذب‌شده در BNCT تحت راهنمایی **دکتر مسلم سوهانی** متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان‌نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان‌نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه ، در مواردی که از موجود زنده ( یا بافتهای آنها ) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

### تاریخ

#### امضای دانشجو

##### مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است ) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان‌نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

## چکیده

روش درمانی BNCT<sup>۱</sup> (درمان با گیراندازی نوترون توسط بورون)، یک روش پرتودرمانی هدف-دار و در حال توسعه است که به واسطه خاصیت گزینشی، کمترین آسیب را به بافت سالم می‌زند و در برخی موارد تنها روش درمانی مؤثر محسوب می‌شود. محققان در طی ۸۰ سال گذشته تلاش‌های فراوانی در جهت از بین بردن چالش‌های این روش درمانی انجام داده‌اند. در این راستا منابع تولید نوترون و ایجاد باریکه نوترونی مناسب در جهت کاهش آسیب‌رسانی به بافت سالم بسیار مورد بررسی قرار گرفته است. محققان در دهه‌ی اخیر ترکیبات جدید و روش‌های نوین از جمله روش هدایت مغناطیسی دارو برای این منظور مورد مطالعه قرار داده‌اند. کنترل مسیر حرکت دارو از جمله فرآیندهایی است که می‌تواند کمک شایانی به درمان بسیاری از بیماری‌ها کند. اما با کنترل هرچه بهتر مسیر حرکت دارو، می‌توان با کمترین آسیب به بافت‌های سالم بدن، تومور موجود در بدن بیمار را از بین برد. در دارورسانی مغناطیسی، عامل‌های دارویی از بین برنده‌ی تومور یا سلول‌های سرطانی، روی یک مولکول مغناطیسی بارگذاری شده‌اند که با اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی، از تجمع این داروها در سایر نقاط بدن و بافت‌های سالم جلوگیری می‌شود. بدین صورت اثرات جانبی ناخواسته حاصل از شیمی‌درمانی‌های مرسوم به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. این امر ما را بر آن داشت تا با استفاده از نرم‌افزار CST<sup>۲</sup> یک میدان مغناطیسی طراحی کنیم که در ناحیه‌ی تومور به عمق دلخواه مولکول‌های مغناطیسی داروی حامل بورون را هدایت و متمرکز کند. با تمرکز و افزایش غلظت دارو در ناحیه‌ی تومور، ناحیه‌ی واکنش در ناحیه‌ی تومور محدودتر می‌شود.

---

<sup>۱</sup>. Boron Neutron Capture Therapy

<sup>۲</sup>. Computer Simulation Technology

این امر منجر به افزایش دز جذب شده در ناحیه‌ی تومور شده که از آسیب‌رسانی به بافت سالم در اطراف آن می‌کاهد. در این پایان‌نامه ضمن بررسی میدان مغناطیسی حاصل از یک پیچ‌هی هلمهولتز و تأثیر آرایش‌های هندسی ممکن به میدان حاصله، تجمع دز بر اثر تجمع بورون با شبیه‌سازی MCNP نشان داده شده است. انتظار می‌رود؛ اعمال این ایده از چالش‌های روش درمانی BNCT کاسته و منجر به بهبودی عملکرد این روش درمانی شود.

کلمات کلیدی: BNCT، میدان مغناطیسی، دارورسانی هدفمند، پیچ‌هی هلمهولتز، CST، قضیه‌ی ارنشاو و MCNP.



لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

۱- علالدین، جعفر و سوهانی، مسلم؛ "طراحی میدان مغناطیسی جایگزیده به منظور هدایت مغناطیسی

دارو در BNCT"، مجله‌ی علمی پژوهشی سنجش و ایمنی پرتوهای یون‌ساز و غیر یون‌ساز،

مهر ۱۳۹۷.



## فهرست مطالب

۱	فصل ۱: روش درمانی BNCT و چالش‌های موجود در آن
۲	۱-۱ مقدمه.....
۴	۲-۱ تاریخچه.....
۶	۳-۱ انواع روش‌های درمان تومور.....
۶	۱-۲-۱ جراحی.....
۷	۲-۲-۱ شیمی‌درمانی.....
۸	۳-۲-۱ پرتودرمانی.....
۹	۳-۱ روش درمانی BNCT.....
۱۲	۱-۳-۱ چشمه‌های نوترونی و انواع آن.....
۱۸	۲-۳-۱ باریکه‌ی نوترونی.....
۲۵	۳-۳-۱ محاسبه‌ی دز.....
۲۶	۴-۱ چالش‌های موجود در BNCT.....
۲۷	۵-۱ سطح مقطع بورون و جاذب‌های دیگر نوترون حرارتی.....

**فصل ۲: نانوذرات مغناطیسی دارو و انتقال هدفمند آنها به ناحیه‌ی تومور** ۳۳

۱-۲ دارورسانی هدفمند..... ۳۴

۲-۲ حامل‌های مغناطیسی دارو..... ۳۷

۱-۲-۲ پارامترهای مؤثر در طراحی نانوذره مغناطیسی..... ۳۷

۲-۲-۲ نانوذره مغناطیسی درون سیال و نیروهای وارد بر آن..... ۳۹

۳-۲-۲ شرط تعادل و تمرکز نانوذرات مغناطیسی درون سیال در حضور میدان مغناطیسی خارجی

..... ۳۹

۳-۲ مواد مغناطیسی..... ۴۱

۴-۲ نیروی مغناطیسی حاصل از پیچ‌های هلمهولتز..... ۴۳

۵-۲ قضیه‌ی ارنشاو..... ۴۶

**فصل ۳: طراحی میدان مغناطیسی** ۴۹

۱-۳ تاریخچه و کاربردهای CST..... ۵۰

۲-۳ شبیه‌سازی..... ۵۱

۳-۳ عوامل مؤثر بر طراحی میدان مغناطیسی پیچ‌های هلمهولتز..... ۵۶

**فصل ۴: تأثیر تمرکز دارو بر دز درمانی** ۶۵

۱-۴ مقایسه و تأثیر تمرکز دارو بر دز درمانی..... ۶۶

۲-۴ جمع‌بندی..... ۷۰

۷۲ درایو رابطه‌ی نیروی مغناطیسی حاصل از میدان مغناطیسی خارجی غیریکنواخت

۷۷.....منابع

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱ نمایی از درمان ملانومای پوست به روش BNCT ..... ۶
- شکل ۱-۲ تابش نوترون‌های فوق حرارتی به ناحیه‌ی تومور ..... ۱۱
- شکل ۱-۳ نمایی از واکنش هسته‌ای انجام‌شده در ناحیه‌ی تومور ..... ۱۲
- شکل ۱-۴ شار نوترون‌های حرارتی و فوق حرارتی تابشی بر اساس عمق فانتوم ..... ۲۲
- شکل ۱-۵ نمودار دز جذبی برحسب عمق فانتوم ..... ۲۶
- شکل ۱-۲ تقابل نیروی هیدرودینامیکی و نیروی مغناطیسی خارجی درون رگ ..... ۴۱
- شکل ۱-۳ ساختار هندسی پیچه‌ی هلمهولتز بدون مغزه ..... ۵۱
- شکل ۲-۳ ساختار هندسی پیچه‌ی هلمهولتز و مغزه‌های فرومغناطیسی ..... ۵۳
- شکل ۳-۳ ساختار هندسی پیچه‌ی هلمهولتز و اتصال انتهای مغزه‌ها به یکدیگر ..... ۵۴
- شکل ۳-۴ نمودار حالت‌های مختلف میدان مغناطیسی محوری پیچه هلمهولتز ..... ۵۵
- شکل ۳-۵ گرادیان میدان مغناطیسی محوری برحسب فاصله در جهت X ..... ۵۷
- شکل ۳-۶ میدان مغناطیسی محوری (Z) پیچه‌ی هلمهولتز و مؤلفه‌ی X این میدان ..... ۵۸
- شکل ۳-۷ میدان مغناطیسی محوری برحسب قطر نوک مغزه‌ها در نقطه‌ی ..... ۵۹
- شکل ۳-۸ گرادیان مؤلفه‌ی محوری میدان مغناطیسی در جهت X برحسب قطر مغزه‌ها ..... ۵۹
- شکل ۳-۹ میدان مغناطیسی محوری پیچه‌ی هلمهولتز برحسب فاصله‌ی مغزه‌ها ..... ۶۱
- شکل ۳-۱۰ گرادیان میدان مغناطیسی برحسب فاصله‌ی مغزه‌ها ..... ۶۲
- شکل ۳-۱۱ افزایش میدان مغناطیسی محوری با کاهش فاصله‌ی مغزه‌ها ..... ۶۳

شکل ۳-۱۲ گرادیان میدان مغناطیسی برحسب فاصله‌ی مغزه‌ها ..... ۶۴

شکل ۴-۱ هندسه‌ی شبیه‌سازی شده برای بافت معدل بدن بدون تزریق بورون ..... ۶۶

شکل ۴-۲ هندسه‌ی برنامه شبیه‌سازی شده برای توزیع غیریکنواخت بورون ..... ۶۷

شکل ۴-۳ دز دریافتی برحسب فاصله از مرکز سلول‌ها ..... ۶۹

## فهرست جداول

جدول ۱-۱ عمده واکنش‌های مورد استفاده در شتاب‌دهنده و مناسب برای BNCT ..... ۱۸

جدول ۱-۲ پارامترهای تعریف شده پرتو نوترونی از سوی آژانس بین‌المللی انرژی اتمی ..... ۲۱

جدول ۱-۳ جاذب‌های نوترون ..... ۲۹



**فصل ۱ : روش درمانی BNCT و**

**چالش‌های موجود در آن**

## ۱-۱ مقدمه

در روش درمانی BNCT<sup>۳</sup> (درمان از طریق گیراندازی نوترون توسط بورون) جهت تمرکز بورون در ناحیه‌ی تومور، ابتدا یک داروی حامل بورون شامل ایزوتوپ پایدار  $^{10}\text{B}$  به صورت محلول به بیمار تزریق می‌شود. سپس با توجه به نوع و مکان تومور یا ضایعه در بدن بیمار، شار نوترون حرارتی یا فوق حرارتی مناسب به ناحیه‌ی موردنظر تابانده می‌شود. به دلیل سطح مقطع جذب بالای  $^{10}\text{B}$  در جذب نوترون‌های حرارتی، نوترون‌های تابشی با عبور از بافت‌های بدن با  $^{10}\text{B}$  واکنش داده و جذب آن می‌شوند. ذرات پرنرژی  $\alpha$  و  $^7\text{Li}$  با برد کم حاصل از این اندرکنش، انرژی خود را در ناحیه‌ی سلولی بر جای گذاشته و باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی در محدوده واکنش می‌شوند. این روش درمانی اغلب به عنوان یک روش جایگزین برای درمان سرطان‌هایی به کار می‌رود که در برابر دیگر روش‌های درمانی نظیر جراحی و شیمی‌درمانی مقاوم هستند. تومورهای بدخیم مغزی نظیر گلیوبلاستوما مولتی فرم<sup>۴</sup>، تومورهای بدخیم پوستی نظیر ملانوما<sup>۵</sup>، سرطان کبد و گردن از عمده مواردی هستند که با این روش درمانی قابل درمان هستند. برای کاهش آسیب‌رسانی به بافت‌های سالم اطراف تومور در اختیار داشتن یک چشمه نوترونی به عنوان منبع تابش و طراحی باریکه نوترونی مناسب از یک سو و در اختیار داشتن یک ترکیب مناسب حامل بورون و متمرکز کردن آن در ناحیه‌ی تومور یا ضایعه، امری ضروری است. در همین راستا، محققان در دهه‌ی اخیر ترکیبات جدید و روش‌های نوین از جمله هدایت مغناطیسی دارو را مورد مطالعه و بررسی قرار داده‌اند.

در فصل اول مروری کلی بر روش درمانی BNCT انجام شده است. در فصل دوم نانو ذرات

---

۳. Boron Neutron Capture Therapy

۴. Glioblastoma Moltiform

۵. Melanoma

مغناطیسی و نحوه‌ی متمرکز شدن دارو در یک نقطه‌ی خاص از بدن نظیر ناحیه‌ی یک تومور، مورد بررسی قرار گرفته است. در فصل سوم شبیه‌سازی پیچیده‌ی هلمهولتز به‌منظور ایجاد یک میدان مغناطیسی غیریکنواخت توسط نرم‌افزار CST ، مورد تحلیل قرار گرفته و در فصل چهارم تأثیر متمرکز دارو بر دز درمانی توسط نرم‌افزار MCNP مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## ۱-۲ تاریخچه

دلیل آزمایش‌های متعدد و تلاش‌های بی‌وقفه‌ی دانشمندان در اوایل قرن بیستم منجر به کشفیات جدید در فیزیک زیر اتمی شد. آقای رادرفورد<sup>۶</sup> وجود نوترون در درون اتم را در سال ۱۹۲۰ پیش‌بینی کرد. تحقق یافتن کشف نوترون پس از ۱۲ سال به دو دلیل ناموفق ماند، نخست آنکه هیچ ماده‌ی طبیعی گسیل‌کننده نوترون وجود نداشت و دیگر آنکه روش‌هایی که برای آشکارسازی ذرات اتمی به کار برده می‌شد، همگی به آثار بار الکتریکی ذرات بستگی داشت. سرانجام نوترون توسط جیمز چادویک<sup>۷</sup> فیزیکدان انگلیسی در سال ۱۹۳۲ در دانشگاه کمبریج کشف شد [۱]. دو سال پس از آن سطح مقطع بالای ایزوتوپ بور ۱۰ برای جذب نوترون حرارتی توسط گلدهابر<sup>۸</sup> تعیین شد. با تشریح واکنش  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  توسط تیلور<sup>۹</sup> و گلدهابر در سال ۱۹۳۵ [۲] ایده‌ی اساسی استفاده از واکنش جذب نوترون در درمان سرطان توسط لاجر<sup>۱۰</sup> از موسسه‌ی فرانکلین در پنسیلوانیا در سال ۱۹۳۶ مطرح شد [۳]. در این راستا وی معتقد بود برای تولید نوترون با شار کافی، باید یک چشمه‌ی نوترون وجود داشته باشد که دستیابی به این مهم به دلیل عدم وجود راکتورها و کشف نشدن ایزوتوپ‌های با نیمه‌عمر طولانی تا آن زمان، غیرممکن بود [۴]. اولین کاربردهای بالینی روش درمانی BNCT در انسان، از سال ۱۹۵۱ تا ۱۹۶۱ در ایالت متحده آمریکا و بر روی بیماران مبتلا به تومور بدخیم مغزی انجام شد [۵]. اما با استفاده از نوترون‌های حرارتی و ترکیبات نامناسب بورون نتایج درمان ناامیدکننده بود تا آنجا که با این شکست استفاده از این روش درمانی به مدت ۲۰ سال متوقف شد. تمرکز کم  $^{10}\text{B}$  در تومور نسبت به خون، منجر به آسیب‌دیدگی بافت سالم می‌شد. بنابراین سهم عمده‌ای از موفقیت این روش درمانی مربوط به یافتن ترکیب مناسبی برای رساندن بور به بافت سرطانی می‌شد. با تلاش دانشمندان در

---

<sup>۶</sup>. Ernest raderford

<sup>۷</sup>. James Chadwick

<sup>۸</sup>. Goldhaber

<sup>۹</sup>. H. J. Taylor

<sup>۱۰</sup>. G. L. Locher

دستیابی ترکیبات مناسب بورون، در نهایت در سال ۱۹۶۸ هیروشی هاتاناکا<sup>۱۱</sup> درمان بر روی بیماران مبتلا به تومور بدخیم مغزی گلیوما را شروع کرد [۶]. او با استفاده از داروی BSH<sup>۱۲</sup> و راکتور هیتاچی<sup>۱۳</sup> به عنوان منبع تولید نوترون حرارتی برای تابش، موفق به درمان و بقای عمر تعدادی از بیماران شد. کار پیشگام او منجر به افزایش علاقه برای بررسی بیشتر BNCT در سراسر جهان شد، که در سال ۱۹۸۷ داروی BPA<sup>۱۴</sup> توسط میشیما در ژاپن برای درمان ملانومای پوست با روش درمانی BNCT معرفی شد [۷]. در تمامی این درمان‌ها از نوترون‌های حرارتی استفاده می‌شد. به دلیل واکنش این نوترون‌ها با پوست و اینکه در درمان تومورهای مغزی مجموعه شکافته می‌شد، ناگزیر دانشمندان ایده‌ی استفاده از نوترون‌های فوق حرارتی را برای درمان تومورهای عمیق پیشنهاد کردند [۸]. در سال ۱۹۹۴ در راکتور تحقیقاتی MITR II برای درمان بیماران مبتلا به ملانومای پوست برای اولین بار از تابش نوترون‌های فوق حرارتی استفاده شد. شکل (۱-۱) نمایی از درمان ملانومای پوست بروش درمانی BNCT را قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد [۹]. با بهبود کیفیت باریکه نوترونی و کشف ترکیبات جدید حامل بورون، روش درمانی BNCT در کشورهای دارنده راکتور تحقیقاتی نظیر ژاپن، ایالات متحده آمریکا، بروکهاون، هلند، انگلیس و به دنبال آن در فنلاند، سوئد، جمهوری چک و آرژانتین بیشتر مورد توجه قرار گرفت. نه تنها در درمان تومورهای بدخیم مغزی و پوستی، در درمان تومورهای موجود در ناحیه گردن و سرطان کبد نیز مورد توجه قرار گرفت. با وجود همه این فعالیت‌ها، روش درمانی BNCT پس از گذشت ۸۰ سال هنوز به عنوان یک روش درمانی متداول شناخته نمی‌شود. محققان در دهه‌ی اخیر ترکیبات جدید و روش‌های نوین از جمله روش هدایت مغناطیسی دارو برای کاهش آسیب‌رسانی به بافت سالم را مورد مطالعه قرار داده‌اند [۱۰].

---

<sup>۱۱</sup>. Hiroshi Hatanaka

<sup>۱۲</sup>. Borocaptate Sodium Hedride (Na<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>SH)

<sup>۱۳</sup>. Hitachi training reactor

<sup>۱۴</sup>. Borono Phenylalanine



شکل ۱-۱. نمایی از درمان ملانومای پوست به روش BNCT. شکل سمت چپ قبل از درمان و شکل سمت راست بعد از درمان را نشان می‌دهد [9].

## ۱-۳ انواع روش‌های درمان تومور

درمان تومورها به نوع، اندازه، محل قرار گرفتن آن و تشخیص پزشک بستگی دارد. به‌عنوان نمونه برای درمان تومورهای مغزی از یکی از روش‌های درمانی زیر استفاده می‌شود.

### ۱-۲-۱ جراحی

این روش اولین و متداول‌ترین روش درمان تومورهای مغزی و سرطان‌های خوش‌خیم و غیر حساس بدن به شمار می‌رود. در این روش جراح با استفاده از برش و شکافتن جمجمه (کرانیوتومی<sup>۱۵</sup>) یا قسمتی

<sup>۱۵</sup> . Craniotomy

از بدن برای برداشتن تومور استفاده می‌کند. در این روش درمانی، جراح سعی می‌کند تا حد امکان تمامی بافت سرطانی را خارج کند. اما ممکن است تومور در قسمتی نظیر ساقه‌ی مغز واقع شود که برداشتن آن لاجرم با برداشتن قسمتی از بافت سالم و حیاتی مغز همراه خواهد بود. که این امر عوارض جانبی نظیر مشکلاتی در فکر کردن، تکلم و بینایی بیمار را در پی داشته و ناگزیر باید از روش جایگزین استفاده شود. همچنین جراح ممکن است در محل تومور نتواند مقادیر میکروسکوپی سلول‌های سرطانی را از بدن جدا کند و از روش‌هایی نظیر شیمی‌درمانی و پرتودرمانی برای برداشتن باقیمانده‌ی تومور استفاده کند. یا پیوند مجدد مقداری از سلول‌های سرطانی در ناحیه‌ی زخم، موجب بروز مجدد تومور شود. همچنین با توجه به متفاوت بودن دوره‌ی بهبود بیماری در بیماران مختلف، ایجاد اختلالات عصبی طولانی‌مدت بعد از عمل، در برخی از بیماران ممکن است منجر به جراحی مجدد شود.

## ۱-۲-۲ شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی یعنی استفاده از دارو جهت متوقف ساختن رشد سلول‌های سرطانی، که این داروها به‌صورت خوراکی یا تزریقی وارد بدن بیمار می‌شوند. در واقع داروهای شیمیایی مراحل رشد و تقسیم سلول‌های طبیعی و غیرطبیعی را مختل کرده و باعث از بین رفتن آن‌ها می‌شود. شیمی‌درمانی در سلول‌های غیرطبیعی که به‌سرعت تکثیر می‌شوند، با جلوگیری از رشد و تغذیه سلول‌ها، توقف تکثیر و تخریب بخشی از سلول باعث از بین بردن آن‌ها می‌شود. این روش درمانی با صلاح‌دید پزشک معالج دوره‌ای و در فواصل معین به‌صورت روزانه، هفتگی و یا ماهیانه انجام می‌شود تا بدن بیمار با استراحت، فرصت بازسازی سلول‌های سالمی را که در طی درمان از بین رفته‌اند را داشته باشد. از جمله عوارض این روش درمانی ریزش مو، تغییر رنگ پوست و ناخن، خشک شدن دهان و زخم شدن زبان، خونریزی لثه، خستگی و فراموشی، بی‌حسی و گزگز دست‌ها و پاها، خطر نازایی و عوارض گوارشی در برخی بیماران اشاره کرد.

## ۱-۲-۳ پرتودرمانی

پرتودرمانی یا رادیوتراپی یکی از روش‌های جایگزین و مؤثر برای درمان تومورهایی است که با روش‌های درمانی جراحی و شیمی‌درمانی قابل درمان نیستند. در این روش درمانی از پرتوهای یون‌ساز برای از بین بردن یا کوچک کردن تومور یا سلول‌های مشکوک به سرطان استفاده می‌شود. در این روش درمانی با آسیب DNA سلول‌های ناحیه‌ی درمان (بافت هدف) تخریب شده و رشد و تکثیر آن‌ها متوقف می‌شود. سلول‌های حساس به پرتو راحت‌تر از سلول‌های دیگر از بین می‌روند. اگرچه در حین پرتودهی علاوه بر سلول‌های سرطانی، به بافت سالم نیز آسیب می‌رسد اما اکثر سلول‌های سالم بهبودی خود را دوباره به دست می‌آورند. هدف از پرتودرمانی از بین بردن بافت‌های سرطانی و ناسالم با کمترین آسیب به بافت‌های سالم است. به همین منظور یک طراحی دقیق جهت دریافت دز کافی و کاهش آسیب‌رسانی به بافت‌های سالم نیاز است. در این راستا باید به عواملی نظیر میزان انرژی پرتو ورودی به بافت، طول مسیر پرتو در بافت، میزان پراکندگی آن، مقدار دز حاصل از پرتو و مقدار انرژی که در واحد طول مسیر بر جای می‌گذارد (LET) توجه نمود. پرتو درمانی در حالت کلی به دو روش پرتودرمانی داخلی و پرتودرمانی خارجی انجام می‌شود.

### ۱-۲-۳-۱ پرتودرمانی خارجی

در پرتودرمانی خارجی منبع پرتو غالباً چشمه کبالت یا پرتوهای ایکس تولید شده از یک شتاب-دهنده‌ی خطی در بیمارستان است. در این روش به منظور تعیین دقیق اندازه‌ی تومور و وضعیت قرارگیری تومور در بدن، ابتدا محل دقیق تومور از روش‌هایی نظیر<sup>۱۶</sup> MRI،<sup>۱۷</sup> CTscan و سونوگرافی مشخص می‌شود. سپس بیمار در معرض تابش منبع پرتو خارجی واقع در فاصله‌ی زیاد از بدن بیمار، قرار می‌گیرد. این روش درمانی اغلب برای بیماران سرپایی و درمان سرطان‌هایی نظیر سرطان گردن،

---

<sup>۱۶</sup>. Magnetic Resonance Imaging

<sup>۱۷</sup>. Scan Computed Tomography



ریه، پروستات، رحم، مثانه و ... استفاده می‌شود.

### ۱-۲-۳-۲ پرتودرمانی داخلی

پرتودرمانی داخلی یا براکی تراپی یک نوع پرتودرمانی است که در آن برخلاف پرتودرمانی خارجی، منبع پرتو در درون بدن قرار دارد. بدین صورت که ابتدا محل دقیق تومور از روش‌هایی نظیر MRI، CTscan و سونوگرافی مشخص می‌شود سپس یک ماده‌ی پرتوزا به صورت دانه یا کپسول از طریق عمل جراحی در ناحیه‌ی تومور یا نزدیکی آن قرار می‌گیرد و سلول‌های سرطانی را تحت تابش قرار می‌دهد. از مزیت‌های این روش می‌توان به از بین بردن مشکل حساسیت پوستی در بعضی از بیماران که به تابش‌های پرتوزای حساس هستند، اشاره کرد. رایج‌ترین مواد پرتوزای مورد استفاده در این روش درمانی می‌توان به رادیوم، ید، سزیوم، طلا، ایریدیوم، فسفر، استرانسیوم، پالادیوم و کبالت اشاره کرد که از بین این ایزوتوپ‌ها ید و طلا به دلیل نیمه‌عمر کوتاه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### ۱-۳-۱ روش درمانی BNCT

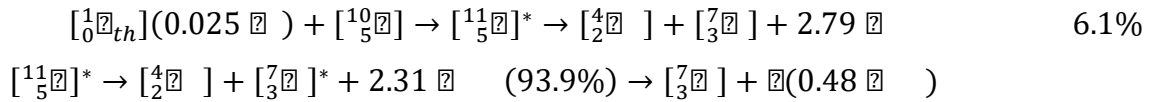
درمان با گیراندازی نوترون توسط بورون (BNCT)، یک نوع روش پرتودرمانی در حال توسعه است که از تمایل بالای نوکلئید غیر رادیواکتیو  $^{10}\text{B}$  برای جذب نوترون‌های حرارتی استفاده می‌شود. این روش درمانی یک روش پرتودرمانی دوبخشی محسوب می‌شود.

بخش اول: تزریق، جایگذاری و متمرکز کردن داروی حامل ایزوتوپ غیر رادیواکتیو بورون که سطح مقطع جذب بالایی برای نوترون حرارتی دارد.

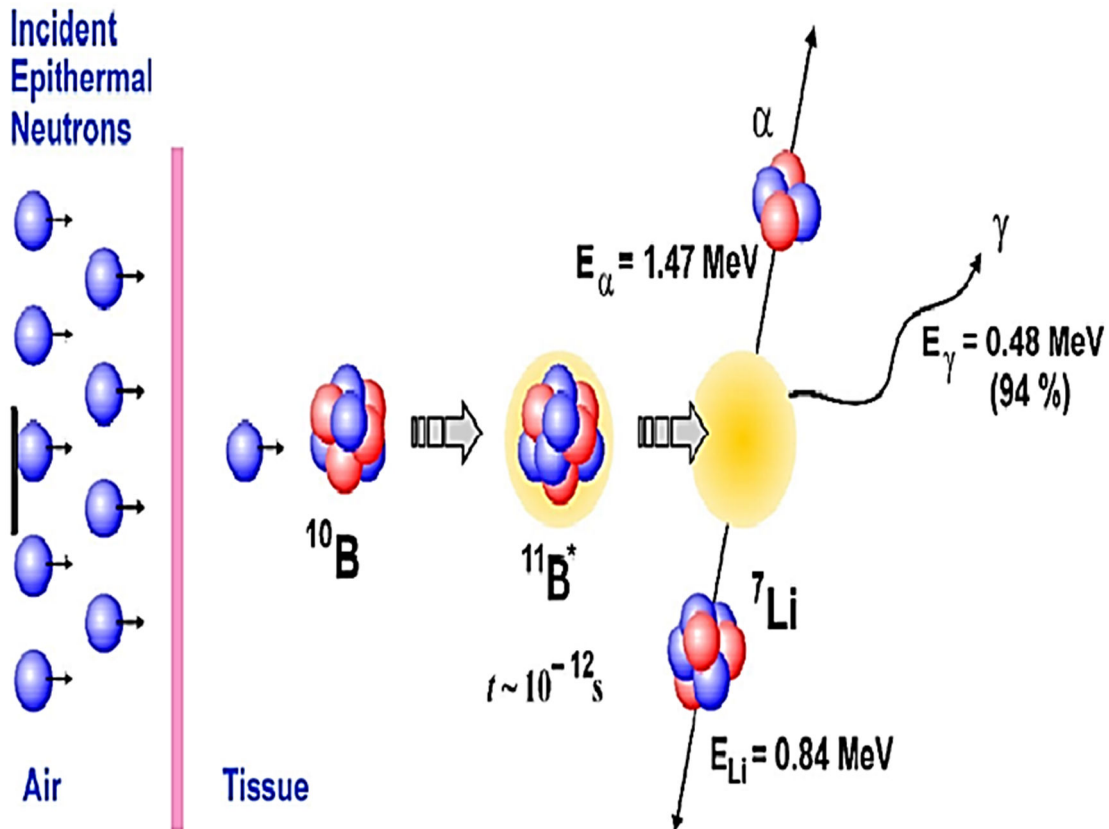
بخش دوم: تاباندن یک پرتو نوترونی با انرژی و شدت مناسب به محل تومور.

در این روش پس از انتقال ترکیبات  $^{10}\text{B}$  و تمرکز آن‌ها در ناحیه‌ی تومور، بیماران مبتلا به تومورهای سطحی تحت تابش نوترون‌های حرارتی و بیماران مبتلا به تومورهای عمیق تحت تابش نوترون‌های فوق حرارتی قرار می‌گیرند. با کاسته شدن سرعت نوترون‌های فوق حرارتی در عبور از بافت‌های بدن و تبدیل

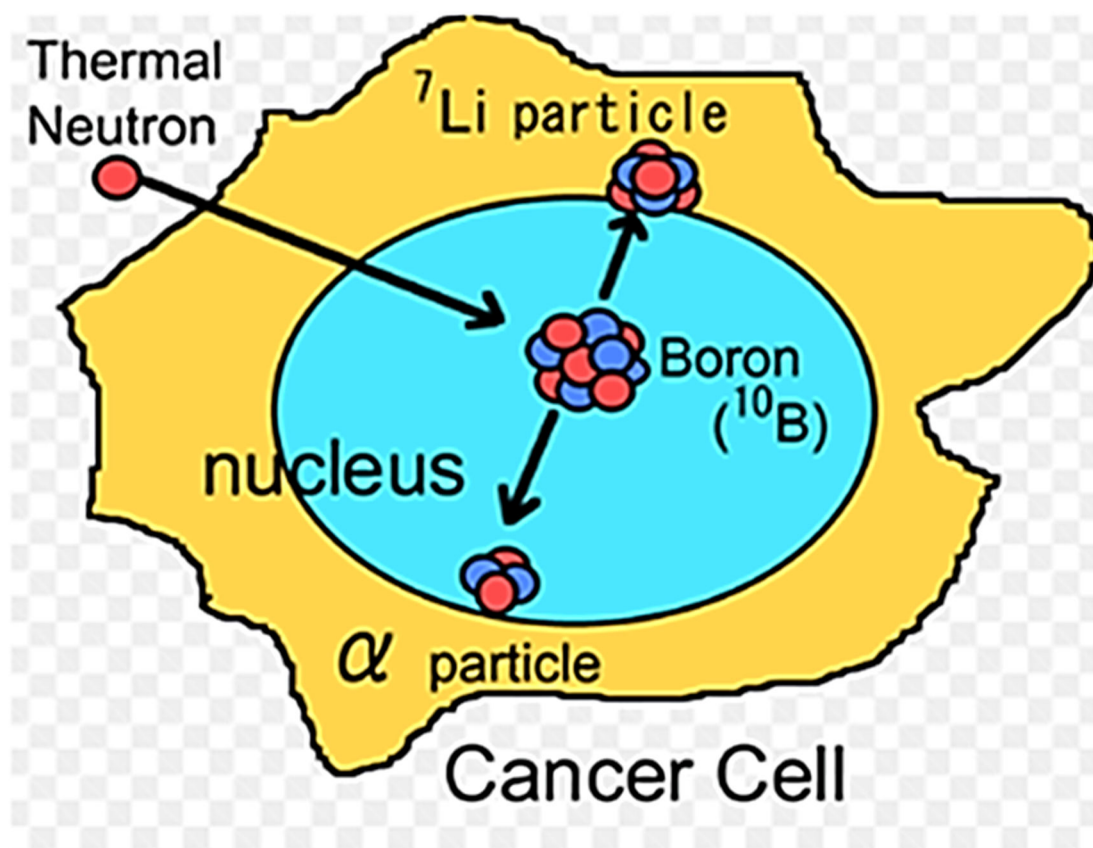
به نوترون‌های حرارتی، واکنش هسته‌ای  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  رخ می‌دهد (شکل ۱-۲) که پایه و اساس این روش درمانی در آن نهفته است [۱۱]. این واکنش از دو کانال زیر تجزیه می‌شود.



در اثر برخورد نوترون حرارتی (با انرژی  $E < 0.5 \text{ eV}$ ) به  $^{10}\text{B}$ ، ابتدا یک هسته ناپایدار  $^{11}\text{B}$  با زمان پایداری  $10^{-16}$  ثانیه تشکیل می‌شود. این هسته ناپایدار در ۶,۱٪ موارد از طریق کانال یک، به دو ذره ی لیتیم در حالت پایه با انرژی  $1,01 \text{ MeV}$  و ذره ی آلفا با انرژی  $2,79 \text{ MeV}$  تبدیل می‌شود. همچنین در ۹۳,۹٪ موارد  $^{11}\text{B}$  برانگیخته از طریق کانال دوم، ابتدا به لیتیم در حالت برانگیخته و ذره ی آلفا با انرژی  $2,31 \text{ MeV}$  تبدیل شده سپس لیتیم برانگیخته با آزاد کردن فوتون با انرژی حدود  $0,48 \text{ MeV}$  به حالت پایه می‌رود. در هر صورت، محصولات واکنش  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  ذرات پرنانرژی لیتیم و آلفا با ویژگی انتقال خطی (LET) بالایی (ذره آلفا در حدود  $150 \frac{\text{KeV}}{\mu\text{m}}$  و ذره  $^7\text{Li}$  در حدود  $175 \frac{\text{KeV}}{\mu\text{m}}$ ) هستند. علاوه بر این محصولات این واکنش کوتاه برد هستند و طول مسیر این ذرات در محدوده ی ۴,۵ تا ۱۰ میکرومتر و کمتر از ابعاد سلولی (۱۰ میکرومتر) است و تمام انرژی خود را در سلول‌های سرطانی بر جای گذاشته و باعث تخریب آن‌ها می‌شوند (شکل ۱-۳). هر چه سلول‌های تومور برون بیشتری مصرف کرده باشند، امکان از بین رفتن آن‌ها بیشتر خواهد بود. به عبارتی، وقتی غلظت  $^{10}\text{B}$  در بافت سرطانی به‌طور چشم‌گیری بیشتر از بافت سالم باشد، دز تابشی بیشتری به ناحیه ی تومور منتقل می‌شود.



شکل ۱-۲. تابش نوترون‌های فوق حرارتی به ناحیه‌ی تومور. نوترون‌های فوق حرارتی تابش شده با عبور از بافت‌های بدن و تبدیل به نوترون‌های حرارتی، با بورون متمرکز شده در ناحیه‌ی تومور واکنش داده و محصولات واکنش با تخلیه‌ی انرژی خود در ناحیه سلولی باعث تخریب سلول‌های سرطانی می‌شوند.



شکل ۱-۳. نمایشی از واکنش هسته‌ای انجام‌شده در ناحیه‌ی تومور در روش درمانی BNCT.

### ۱-۳-۱ چشمه‌های نوترونی و انواع آن

بخش عمده و مهم در طراحی یک فرآیند BNCT، انتخاب چشمه‌ی نوترونی مناسب است. بدین صورت که ابتدا یک چشمه‌ی نوترونی مناسب جهت تولید نوترون انتخاب شده و سپس نوترون‌های تولیدشده شکل‌دهی می‌شوند تا طیف نوترونی مناسب جهت درمان حاصل شود. در نهایت با مقایسه‌ی پارامترهای دز در فانتوم و هوا، استانداردهای لازم برای درمان BNCT که از طرف آژانس بین‌المللی انرژی اتمی (IAEA)<sup>۱۸</sup> تعیین شده است، مورد تحلیل قرار می‌گیرد.

باریکه‌ی نوترونی را می‌توان در انواع واکنش‌های هسته‌ای ایجاد کرد. نوترون‌های تولیدشده دارای

<sup>۱۸</sup>. International Atomic Energy Agency (IAEA)

انرژی بالا (بیشتر از 100 KeV) و از نوع انرژی تند هستند. اما به دلیل این که نوترون‌ها نظیر ذرات باردار قابلیت شتاب دادن ندارند، تنها می‌توان انرژی این ذرات بدون بار را از طریق فیلتر کردن یا کند سازی کاهش داد و به طیف دلخواه تبدیل نماییم.

چشمه‌های متداول نوترونی عبارتند از:

- رآکتورهای هسته‌ای
- مولدهای نوترون
- چشمه‌های شکافت خود به خودی
- شتاب‌دهنده‌ها

### ۱-۳-۱ رآکتورهای هسته‌ای

رایج‌ترین و قوی‌ترین چشمه‌ی تولید نوترون رآکتورها هستند. انرژی تولیدشده در رآکتورهای از نوع شکافت، ناشی از شکافت هسته‌ای است. شار نوترونی در یک رآکتور علاوه بر پایداری، بسیار بیشتر از بقیه‌ی چشمه‌های نوترونی است. شار نوترون تولیدشده در قلب رآکتور  $\frac{n}{cm^2.s}$   $10^{14}$  است. این نوترون‌ها از نوع نوترون سریع می‌باشند که با فیلتر کردن آن‌ها می‌توان به طیف موردنیاز برای درمان در BNCT دست‌یافت.

باوجوداینکه رآکتورها چشمه‌ی مناسبی برای تولید باریکه‌ی استاندارد برای درمان هستند، اما اشکالات زیر در مورد استفاده از این نوع چشمه‌ها وجود دارد.

- استفاده از رآکتور از لحاظ ایمنی موردپذیرش افکار عمومی نبود.
- ساختن رآکتور و راه‌اندازی آن بسیار پرهزینه و کار کردن با آن سخت.
- از بیمارستان دور هستند.
- قابلیت روشن و خاموش شدن ندارند.
- آلودگی گامای تولیدشده در این چشمه‌ها نسبت به سایر چشمه‌ها بیشتر است. این چشمه‌ها

حتی در پس از خاموشی هم آلودگی گاما تولید می کنند.

مشکلات فوق باعث شد محققان در تکاپوی جایگزینی چشمه‌ی مناسب دیگری باشند.

### ۱-۳-۱ مولدهای نوترون

اساس کار دستگاه‌های مولد نوترون، همجوشی هسته‌ای است که در آن دو هسته‌ی سبک باهم ترکیب شده و هسته‌ای با جرم کمتر از  $A = 56$  تشکیل شده و انرژی زیادی همراه آن آزاد می‌شود. در دستگاه‌های مولد نوترون، معمولاً دوتریم را یونیزه کرده و یون حاصل را در یک میدان الکتریکی شتاب داده و به هدفی از جنس دوتریوم یا تریتیوم می‌تابانند.



نوترون‌های تولیدشده از این دو واکنش تک انرژی هستند. در واکنش اول که به آن واکنش (D-D) گفته می‌شود، نوترون‌های با انرژی  $2.45 \text{ MeV}$  و بیشینه شار نوترون قابل تولید  $10^8 \text{ n.s}^{-1}$  در کل زاویه‌ی فضایی است. در واکنش دوم (D-T) نوترون‌ها با انرژی  $14.1 \text{ MeV}$  و بیشینه شار  $10^9 \text{ n.s}^{-1}$  در کل زاویه‌ی فضایی تولید می‌شوند.

از جمله مزایای این روش عبارتند از:

- هزینه‌ی ساخت کمی دارند.
- ابعاد کوچکی داشته و در بیمارستان قابل نصب هستند.
- قابل تنظیم هستند.
- کاربری و نگهداری امن و آسانی دارند.
- در حالت خاموشی تابش ندارند.

### ۱-۳-۱ چشمه‌های شکافت خود به خودی

یک منبع دیگر تولید نوترون، ایزوتوپ‌هایی هستند که از طریق شکافت خودبه‌خود، نوترون تولید می‌کنند. شکافت خود به خودی در هسته‌های بسیار سنگین و با عدد اتمی بیشتر از اورانیوم انجام می‌شود. به‌عنوان معروف‌ترین و پرمصرف‌ترین چشمه از این نوع می‌توان به  $^{252}\text{Cf}$  اشاره کرد. زیرا در بین هسته‌های سنگین، بیشترین شکافت خود به خودی را دارا است و در اثر شکافت نوترون و گاما تولید می‌کند. از این چشمه نوترونی در پزشکی و صنعت به‌عنوان چشمه‌ی قابل حمل در تولید نوترون استفاده می‌شود [12]. این چشمه با نیمه‌عمر ۲,۶۴ سال و با آهنگ متوسط ۴ نوترون در هر شکافت، نوترون تولید می‌کند. هر میلی‌گرم از  $^{252}\text{Cf}$  در هر ثانیه قادر است  $2,3 \times 10^{12}$  نوترون با انرژی ۲,۱ MeV تولید کند. گسیل کند.

از مزایای این چشمه‌ی نوترونی:

- طیف انرژی نوترونی این چشمه مشخص بوده و شار ثابتی دارد. به همین دلیل بیشتر در مراکز پژوهشی، دانشگاهی و پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است.
  - این چشمه در مقایسه با چشمه‌های دیگر شامل مقدار اندکی ماده‌ی فعال است و می‌توان آن را در ابعاد کوچک ساخت.
  - با توجه به گستره‌ی طیف انرژی این چشمه، و کم انرژی‌تر بودن انرژی این چشمه نسبت به سایر چشمه‌ها نظیر امرسیوم-برلیوم، حفاظت از بلور آشکارساز ساده‌تر است.
- اگرچه این چشمه مهم‌ترین چشمه شکافت خود به خودی جهت استفاده در BNCT است، اما معایبی هم دارد.
- در تمام زاویه‌ی فضایی ( $4\pi$ ) تابش می‌کند که باعث کاهش شار می‌شود. هرچند با افزایش اندازه‌ی نمونه و مدت پرتوافکنی، این عیب را تا حد زیادی می‌توان برطرف کرد، اما این کار باعث افزایش خطا می‌شود.

- نیاز به هزینه‌ی محافظتی بالایی دارد.
- به یک وسیله‌ی نقلیه‌ی ویژه جهت حمل و نقل چشمه یا نمونه نیاز دارد.
- دارای نیمه‌عمر کوتاه بوده و به‌طور پیوسته مصرف می‌شود و نیاز به جایگزینی مداوم دارد [13].

- گران هستند.

- قابلیت روشن و خاموش شدن ندارند.

### ۱-۳-۱-۴ شتاب‌دهنده‌ها

با توجه به سایر چشمه‌ها در تولید نوترون و معایب آن‌ها در تولید طیف نوترونی مناسب به‌منظور استفاده در BNCT، تلاش‌های فراوانی در جهت ساخت چشمه‌های نوترونی ارزان‌تر و موردپذیرش افکار عمومی صورت گرفته است. در این راستا توجه ویژه‌ای به شتاب‌دهنده‌ها شده است. اساس کار در شتاب‌دهنده‌ها بدین گونه است که ذرات سبک نظیر دوترون و پروتون تا یک انرژی مناسب شتاب داده‌شده و با انتخاب یک هدف مناسب و بمباران آن توسط این ذرات، نوترون تولید می‌شود. که شار نوترون تولیدشده به شار ذرات تابیده‌شده به هدف وابسته است. مزایای استفاده از این روش عبارتند از:

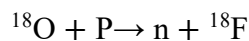
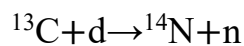
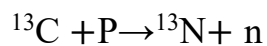
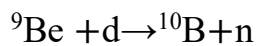
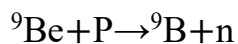
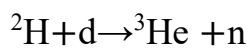
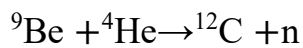
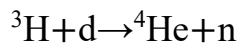
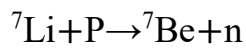
[۱۴]:

- ایمنی بیشتری نسبت به سایر چشمه‌ها دارند.
- ارزان‌تر هستند.
- فضای کمی را اشغال می‌کنند.
- ساخت و نگهداری آن‌ها ساده‌تر است.
- قابل نصب در بیمارستان هستند.



- قابل تنظیم و کنترل هستند و به راحتی روشن و خاموش می شوند.
- آلودگی گامای کمتری تولید می کنند.
- نوترون های تولیدی توسط این روش اغلب کم انرژی و طیف نوترونی حاصل شده توسط این چشمه ها محدودتر است.

برخی از واکنش های مهم و عمده در جهت تولید نوترون که در شتاب دهنده ها و به منظور تولید نوترون صورت می گیرد عبارتند از:



اما عمده واکنش های مهم و مورد استفاده در شتاب دهنده و پر کاربرد در BNCT در جدول (۱-۱)

ذکر شده است [۱۵].

جدول ۱-۱: عمده واکنش‌های مورد استفاده در شتاب‌دهنده و مناسب برای BNCT.

واکنش	نقطه ذوب هدف (°C)	بیشینه انرژی نوترون تولیدی (MeV)	متوسط انرژی نوترون تولید شده (MeV)	آهنگ تولید نوترون (n.s <sup>-1</sup> .Ma <sup>-1</sup> )	انرژی باریکه فرودی (MeV) (V)
${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	۱۸۱	۰,۷۹	۰,۵۵	$۵,۳۴ \times 10^{13}$	۲,۵
${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$	۱۲۸۷	۲,۱۲	۱,۰۶	$۶ \times 10^{13}$	۴
${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$	۱۲۸۷	۵,۸۱	۲,۰۱	$۱,۳ \times 10^{13}$	۱,۵
${}^{13}\text{C}(d, n){}^{14}\text{N}$	۳۵۵۰	۶,۷۷	۱,۰۸	$۱,۰۹ \times 10^{13}$	۱,۵

از بین واکنش‌های ذکر شده در جدول (۱-۱)، واکنش  ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$  بهترین گزینه برای استفاده در BNCT است. اگرچه مشکل اصلی این واکنش نقطه ذوب پایین و مشکلات حرارتی و مکانیکی لیتیوم مربوط می‌شود و استفاده از ترکیبات لیتیوم‌دار جهت افزایش نقطه ذوب، بهره‌ی تولید نوترون را به نصف کاهش می‌دهد [16]؛ اما با تعبیه‌ی سیستم خنک‌کننده برای هدف مشکل استفاده از این واکنش به حداقل ممکن کاهش می‌یابد [17].

### ۱-۳-۲ باریکه‌ی نوترونی

طیف نوترونی مورد استفاده در BNCT به نوع تومور و عمق آن وابسته است. برای تومورهای سطحی از نوترون‌های حرارتی ( $E \cong 0.025 \text{ eV}$ ) استفاده می‌شود. و با توجه به واکنش  ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$  که در آن بورون با نوترون‌های حرارتی در ناحیه‌ی تومور واکنش می‌دهد، برای تومورهای عمیق نوترون‌های

فوق حرارتی ( $E \sim 1 \text{ eV}$ ) مورد استفاده واقع می‌شود، زیرا بافت‌های بدن انسان نظیر یک تضعیف‌کننده یا فیلتر از سرعت نوترون‌ها می‌کاهند. چنانچه برای تومورهای عمیق از نوترون‌های حرارتی استفاده شود، با عبور از بافت‌های بدن طیف نوترون انرژی و شدت لازم برای انجام واکنش را نخواهد داشت. از آنجاکه تقریباً غیرممکن است چشمه‌های تولیدکننده نوترون، یک طیف نوترونی ایده‌آل برای استفاده در BNCT تولید کنند، ناگزیر باید طیف نوترونی تغییر داده شود تا به شدت و کیفیت مناسب جهت استفاده درمانی برسد و با معیارهای آژانس بین‌المللی انرژی اتمی (IAEA) جدول (۲-۱) منطبق باشد [9]. برای این منظور از مجموعه‌ای تحت عنوان  $BSA^{19}$  استفاده می‌شود.

فرآیند شکل‌دهی به طیف شامل: مراحل کندکنندگی، بازتابندگی، همسوسازی و فیلتر کردن پرتو گاما و نوترون‌های حرارتی است.

مطابق جدول (۲-۱) و معیار (IAEA) یک باریکه‌ی استاندارد باید شار نوترون فوق حرارتی بیشتر از  $10^9$  نوترون در یک ثانیه و به یک بافت در ابعاد یک سانتی‌متر تابش کند. با توجه به بالا بودن انرژی نوترون‌های سریع ( $E_{fast} = 100 \text{ KeV} - 10 \text{ MeV}$ ) این پرتوها در حین ورود به بدن بیمار به بافت‌های سالم آسیب می‌رسانند که از آن تحت عنوان آلودگی نوترون‌های سریع یاد می‌شود. برای از بین بردن این مشکل مؤلفه‌های باریکه نوترونی تعدیل و فیلتر می‌شود تا به نوترون فوق حرارتی مطلوب تبدیل شود. در همین راستا دز نوترون سریع به ازای هر نوترون فوق حرارتی در یک سانتی‌متر مربع باید کمتر از  $2 \times 10^{-13}$  گری باشد.

علاوه بر این نوترون‌های حرارتی به دلیل انرژی پایین، قبل از رسیدن به ناحیه‌ی تومور در پوست و سایر بافت‌های سالم بدن جذب می‌شوند. لذا برای رفع این مشکل، باید در شکل‌دهی طیف نوترونی یک ماده‌ای تعبیه شود که سطح مقطع جذب آن برای نوترون‌های حرارتی بالا و برای نوترون‌های فوق حرارتی سطح مقطع پایینی داشته باشد. همچنین سطح مقطع پراکندگی غیر کشسان آن کم باشد تا موجب افزایش آلودگی گاما نشود. به همین منظور نسبت شار نوترون حرارتی به شار نوترون فوق حرارتی

---

<sup>19</sup>. Beam Shaping Assembly

در حالت استاندارد، باید کمتر از ۰,۰۵ باشد.

کمیت  $J / \Phi_{epi}$  که بیانگر نسبت بین جریان نوترون و شار نوترون‌های فوق حرارتی است، برای تخمین میزان روبه‌جلو بودن نوترون‌ها و همسو کردن نوترون‌ها در خروجی کند کننده نسبت به راستای روبه‌جلوی آن است. این کمیت یک مقدار بین صفر تا یک داشته و در حالت استاندارد برای یک باریکه نوترونی بیشتر از ۰,۷ است.

کمیت  $D\gamma / \Phi_{epi}$  که از آن به‌عنوان آلودگی گاما یاد می‌شود باید مقداری کمتر از  $(Gy-cm^2/n)$   $2 \times 10^{-13}$  داشته باشد. در هر صورت هدف یک BSA، کند کردن نوترون‌های سریع تولیدشده از چشمه‌ی نوترونی و رساندن انرژی این نوترون‌ها به ناحیه‌ی فوق حرارتی است.

از آنجاکه زمان درمان (مدت‌زمانی که غلظت بورون در ناحیه‌ی تومور نسبت به غلظت بور در خون و بافت‌های سالم بیشینه باشد) در BNCT یک ساعت است و پس از این مدت داروی بورون تزریق شده رسوب کرده و به بافت‌های سالم اطراف نشت پیدا می‌کند، لذا کیفیت باریکه نوترونی بسیار مهم می‌باشند

[18].

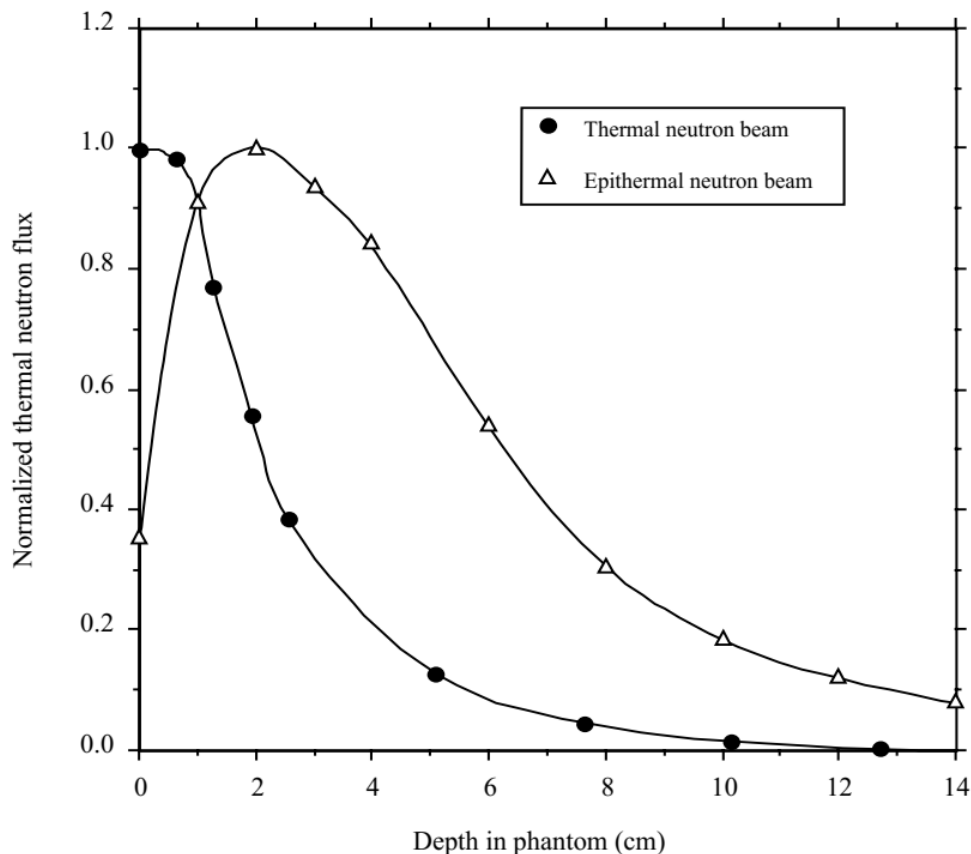
جدول ۱-۲. پارامترهای تعریف شده پرتو نوترونی از سوی آژانس بین‌المللی انرژی اتمی.

پارامتر	اصلاحات و واژه‌ها	حدود
شار نوترون فوق حرارتی	$\Phi_{epi}$ (n/cm <sup>2</sup> s)	$> 1 \times 10^9$
دوز نوترون سریع به ازای هر نوترون فوق حرارتی	$D_f / \Phi_{epi}$ (Gy-cm <sup>2</sup> /n)	$< 2 \times 10^{-13}$
دوز گاما در هر نوترون فوق حرارتی	$D_\gamma / \Phi_{epi}$ (Gy-cm <sup>2</sup> /n)	$< 2 \times 10^{-13}$
نسبت شار نوترون حرارتی به شار نوترون فوق حرارتی	$\Phi_{th} / \Phi_{epi}$	$< 0.05$
نسبت بین جریان نوترون و شار نوترون فوق حرارتی	$J / \Phi_{epi}$	$> 0.7$

در طراحی یک باریکه‌ی نوترونی مناسب علاوه بر عوامل اقتصادی، ابزارهای محاسباتی مناسبی هم نیاز است. روش‌های که معمولاً برای طراحی یک پرتو استفاده می‌شوند، معمولاً مبتنی بر نظریه‌های قطعی و تصادفی هستند. مثلاً DOT و نسخه‌های مختلف MCNP به‌عنوان روش مونت کارلو DOT، معادله‌ی تبادلی را برای رفتار متوسط ذرات حل می‌کند، اما MCNP تک‌تک ذرات را با شروع از تاریخچه‌ی هر ذره و ایجاد آن‌ها از منبع، مختصات و نحوه‌ی توزیع شبیه‌سازی کرده و اطلاعات دقیقی از

فعل و انفعالات ذره به دست می‌دهد [11].

از آنجاکه ۸۰ درصد وزن بدن انسان را آب تشکیل می‌دهد، با توجه به حساس بودن درمان و برای کاهش خطرات بالینی، بر اساس شرایط بیمار ابتدا باریکه طراحی شده را با یک نرم‌افزار شبیه‌سازی کرده و با تحلیل پارامترهایی نظیر عمق نفوذ باریکه‌ی درمانی بر اساس موقعیت تومور و زمان درمان، مشکلات موجود را برطرف می‌کنند. سپس به مرحله آزمایشگاهی بر روی حیوانات و در نهایت برای آزمایش‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌دهند. شکل (۴-۱) شار نوترون‌های حرارتی و فوق حرارتی تابشی بر یک فانتوم سر که توسط کد MCNP شبیه‌سازی شده است، را نشان می‌دهند [۹]. نمودار بیان می‌کند که برای طیف نوترون‌های حرارتی، شار نوترون‌های حرارتی در قسمت سطحی فانتوم و برای طیف نوترون‌های فوق حرارتی، شار نوترون‌های فوق حرارتی در قسمت عمیق‌تر فانتوم به بیشینه مقدار خود می‌رسند.



شکل ۴-۱. شار نوترون‌های حرارتی و فوق حرارتی تابشی بر اساس عمق فانتوم [۹].

در حالت کلی باریکه‌ی نوترونی تولیدشده برای اینکه بیشترین تأثیرگذاری در حین درمان داشته

باشد و به بافت‌های سالم بدن کمترین آسیب را برساند از نظر کیفی و کمی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

معیارهای این ارزیابی شامل دو دسته است:

- معیارهای در هوا
- معیارهای در فانتوم

باریکه‌ی نوترون فوق‌حرارتی در هوا و در دهانه‌ی خروجی پنجره‌ی درمان ( ۱۴ سانتی‌متر) باید بر

اساس مؤلفه‌های زیر مورد ارزیابی قرار گیرد.

- شار نوترون فوق‌حرارتی
- آلودگی نوترون‌های سریع
- آلودگی نوترون‌های حرارتی
- آلودگی گاما

- میزان رو به جلو بودن باریکه نوترونی

دز وزن شده‌ی بیولوژیکی در فانتوم از منحنی توزیع دز در بافت سالم و تومور ارزیابی درستی را

فراهم می‌کند. به همین منظور باریکه‌ی نوترونی علاوه بر ارزیابی در هوا، در فانتوم هم مورد بررسی قرار

می‌گیرد. عمده‌ترین مؤلفه‌هایی که در فانتوم مورد بررسی قرار می‌گیرند عبارتند از:

- عمق مفید (AD)<sup>۱</sup>: این کمیت معیاری از قدرت نفوذ نوترون‌ها در بافت است و برای عمق‌های عمق‌های بیشتر از آن درمان مقدور نیست و به عمقی از بافت گفته می‌شود که دز جذبی تومور معادل با بیشینه دز جذبی در بافت سالم باشد. به عبارتی اگر دز دریافتی بافت‌های سالم بر اثر تابش نوترون‌ها از یک‌میزان مشخصی بیشتر شود، منجر به مرگ سلول‌های سالم می‌شود. در نتیجه دزی که سلول‌های تومور می‌توانند دریافت کنند برابر حداکثر دز

---

<sup>۱</sup>. Advantage Depth

قابل تحمل توسط بافت سالم است. به همین منظور و جهت کاهش آسیب‌رسانی به بافت‌های سالم اطراف تومور، طیف نوترون از چند محور به ناحیه‌ی تومور تابانده می‌شود.

- آهنگ دز عمق مفید (ADDR) <sup>۱</sup>: این کمیت که واحد آن  $(\text{Gy-eq min}^{-1})$  بیانگر بیشینه دز دریافتی بافت سالم است. مقدار مجاز دز دریافتی برای پوست  $9 \text{ Gy-eq}$  و برای مغز  $12.5 \text{ Gy-eq}$  است.

- بهره‌ی درمان (TR) <sup>۲</sup>: نسبت دز رسیده به تومور به مقدار دز کل که تا عمق AD به بافت سالم رسیده است. در طول درمان باید دز جذب‌شده توسط بافت سالم کمینه و دز دریافتی تومور بیشینه باشد و برای کاهش آسیب‌رسانی به بافت سالم، این کمیت باید بزرگ باشد. هر چه غلظت داروی بورون در ناحیه‌ی تومور بیشتر باشد یا به عبارتی بهره‌ی درمان بیشتر باشد، به درمان ایده‌آل نزدیک‌تر می‌شویم. این کمیت معمولاً بین ۳ تا ۶ است.

- عمق درمان (TD) <sup>۳</sup>: عمقی که در آن دز جذبی تومور کمتر از دو برابر بیشینه دز جذبی بافت سالم باشد. به عبارتی عمقی که در آن بهره‌ی درمان ۲ باشد، عمق درمان می‌گویند.

- زمان درمان (TT) <sup>۴</sup>: زمان درمان به دو دلیل مهم است: اولاً داروهای بورون تزریق شده پس از گذشت یک ساعت رسوب کرده و به بافت سالم نشت پیدا می‌کنند که منجر به آسیب‌رسانی آن‌ها می‌شوند. به همین دلیل زمان درمان نباید بیشتر از یک ساعت باشد. ثانیاً به علت بی‌حرکت بودن بیمار در حین درمان، زیاد بودن زمان درمان باعث درد و رنجش کاذب در بیمار می‌شود. این کمیت با توجه به دز جذبی مجاز در بافت سالم ( $12.5 \text{ Gy}$ ) به صورت زیر بیان می‌شود.

$$TT (\text{min}) = \frac{12.5(\text{Gy})}{ADDR(\text{Gy}/\text{min})} \quad (3-1)$$

---

<sup>۱</sup>. Advantage Depth Dose Rate

<sup>۲</sup>. Therapeutic Ratio

<sup>۳</sup>. Therapeutic Depth

<sup>۴</sup>. Treatment Time



### ۳-۳-۱ محاسبه‌ی دز

جذب انرژی پرتوهای یون‌ساز در یک کیلوگرم ماده را دز جذبی می‌گویند.

$$\text{Dose} = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (۴-۱)$$

که در آن  $\Delta E$  مقدار انرژی داده‌شده به ماده به‌وسیله‌ی پرتوهای یون‌ساز است. و واحد آن در SI گری است.

$$1\text{GY} = 1 \text{ J/Kg} \quad (۵-۱)$$

اما در مورد محاسبه‌ی دز در BNCT و با توجه به توزیع ناهمسانگرد ترکیبات بورون و کوتاه برد بودن محصولات واکنش نمی‌توان از مفهوم دز جذبی استفاده کرد.

دز در BNCT شامل چهار مولفه‌ی دز گاما ( $D_\gamma$ )، دز بورون ( $D_B$ )، دز نیتروژن ( $D_N$ ) و دز نوترون‌های سریع ( $D_{n\text{-fast}}$ ) است. و برای محاسبه‌ی دز از فاکتور ترکیبی یا ضریب اثر بیولوژیکی ترکیبی استفاده می‌شود. بدین‌صورت که ابتدا اثر بیولوژیکی هر یک از مولفه‌های پرتو را با ضرب کردن هر یک از مولفه‌های دز در فاکتور وزنی ( $RBE^1$ ) تعیین، و سپس دز وزنی بیولوژیکی مولفه‌ها را با هم جمع می‌کنیم.  $RBE$  یا اثر بیولوژیکی نسبی، نسبت دز پرتو مرجع (انرژی گامای  $^{60}\text{Co}$ ) به باریکه در حال آزمایش است که تابع LET است.

$$D_W = W_\gamma D_\gamma + W_B D_B + W_N D_N + W_{n\text{-fast}} D_{n\text{-fast}} \quad (۶-۱)$$

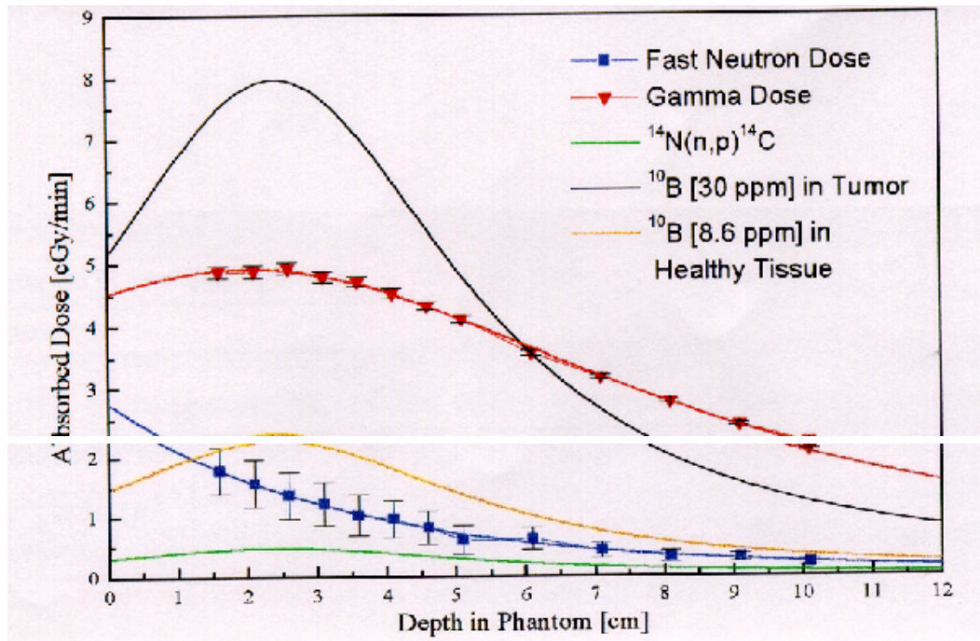
فاکتور ترکیبی به داروی حامل بورون استفاده‌شده در درمان بستگی دارد.

شاید بتوان گفت: دزیمتری در BNCT چیزی جز محاسبه‌ی غلظت بورون ۱۰ در خون توسط یک روش دقیق و سریع نیست [11]. مثلاً در حالتی که منبع نوترونی یک رآکتور باشد، راحت‌ترین راه در محاسبه‌ی غلظت بورون، تجزیه و تحلیل سریع گاما (PGRA)<sup>۲</sup> است. که این روش بر اساس اسپکتروسکوپی یا طیف‌نگاری پرتو گاما پس از گیراندازی نوترون حرارتی توسط  $^{10}\text{B}$  در ناحیه‌ی تومور

<sup>۱</sup>. Relative Biological Effectiveness

<sup>۲</sup>. Prompt gama-ray analysis

صورت می‌گیرد. میزان انتشار فوتون به میزان عکس‌العمل سرعت واکنش در جهت واکنش جذب نوترون و حاوی اطلاعاتی از غلظت بورون ۱۰ است. هرچه غلظت داروی حامل بورون در ناحیه‌ی تومور بیشتر باشد دز جذبی بیشتر می‌شود شکل (۱-۵).



شکل ۱-۵. نمودار دز جذبی برحسب عمق فانتوم. افزایش غلظت بورون، باعث افزایش دز جذبی در یک فانتوم شده است [۹].

## ۴-۱ چالش‌های موجود در BNCT

- روش درمانی BNCT از ابتدای به‌کارگیری آن تا به امروز با چالش‌های فراوانی روبرو بوده است که بعضی از آن‌ها منجر به توقف مقطعی این روش درمانی شد. از جمله‌ی این چالش‌ها عبارتند از:
- اسید بوریک و مشتقات آن به‌عنوان داروی حامل بورون مورد استفاده، خواص گزینشی ندارند. این مشکل با کشف ترکیبات جدید نظیر BPA، BSH به‌طور چشم‌گیری برطرف شد. این ترکیبات در حال حاضر تنها حاملان داروی بور در درمان‌های بالینی استفاده قرار می‌گیرند.
  - زیاد بودن غلظت بورون در خون که باعث آسیب‌رسانی به بافت سالم می‌شود.
  - انرژی نوترون‌های ورودی برای رسیدن به ضایعات عمقی کافی نبود.

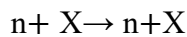
- بین‌رشته‌ای بودن BNCT در رشته‌هایی نظیر فیزیک هسته‌ای به پزشکی، از شیمی به تومورشناسی تابشی و از ریاضیات به تابش زیست‌شناسی که نیازمند ساختارهای اختصاصی هماهنگ است.

## ۱-۵ سطح مقطع بورون و جاذب‌های دیگر نوترون حرارتی

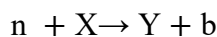
برهمکنش‌های نوترون با ماده در حالت کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

- واکنش‌های پراکندگی
- واکنش‌های جذب

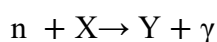
واکنش‌های پراکندگی به دو صورت پراکندگی الاستیک و پراکندگی غیر الاستیک صورت می‌پذیرند. در حالت اول نوترون به هسته‌ی هدف که در حالت پایه قرار دارد برخورد کرده و با حفظ قانون بقای انرژی جنبشی و تکانه، مجدداً نوترون و هسته هدف ظاهر می‌شوند. که هسته‌ی هدف هم در حالت پایه قرار دارد. و به صورت زیر نمایش می‌دهیم.



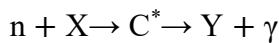
اما در حالت پراکندگی غیرالاستیک، هسته‌ی هدف با برخورد نوترون و دریافت بخشی از انرژی جنبشی آن، به ترازهای برانگیخته رفته و یک هسته‌ی برانگیخته تشکیل می‌شود. سپس هسته‌ی برانگیخته با تابش یک یا چند گاما واپاشی می‌کند.



در برخورد نوترون با هسته‌ی هدف، به دلیل اینکه نوترون بدون بار است، در سد کولونی درگیر نمی‌شود و به راحتی تا حد برد نیروهای هسته‌ای به هدف نزدیک می‌شود. در نتیجه، انرژی جنبشی نوترون به شدت کاهش یافته و ممکن است توسط هسته جذب شود. به این فرآیند گیراندازی نوترون (Neutron Capture) گفته می‌شود.



در این بین حالتی پیش می‌آید که در آن یک حالت میانی شکل می‌گیرد. در این حالت یک هسته ناپایدار در بازه‌ی زمانی  $10^{-16}$  تا  $10^{-19}$  ثانیه شکل می‌گیرد و سپس تجزیه می‌شود. که به این نوع هسته‌ها هسته‌ی مرکب گفته می‌شود.



واکنش‌های  $(n, \alpha)$  نظیر واکنش  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  از این دسته هستند.

واکنش‌های  $(n, p)$ ،  $(n, 2n)$ ،  $(n, \gamma)$ ،  $(n, \alpha)$  و شکافت از جمله واکنش‌های جذبی نوترون به شمار می‌رود.

در برخورد یک باریکه‌ی موازی نوترون، به یک هدف نازک به ضخامت  $t$ ، تعداد واکنش‌هایی که در هر ثانیه انجام می‌شود از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید.

$$R = [I \text{ (n/cm}^2\text{.s)}] [N \text{ (nuclei/m}^3)] [a \text{ (m}^2)] [t \text{ (m)}] [\Sigma \text{ (m}^2)] \quad (5-1)$$

که در آن  $I$  تعداد نوترون‌هایی که در یک ثانیه به یک سانتی‌متر مربع از هدف برخورد می‌کنند،  $t$  ضخامت تیغه‌ی هدف بر حسب متر،  $a$  سطح مقطع باریکه یا ناحیه‌ای از هدف که باریکه تابشی را شامل می‌شود بر حسب مترمربع و پارامتر  $\Sigma$  سطح مقطع و یکای آن بارن ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ) می‌باشند. سطح مقطع یعنی احتمال انجام شدن یک واکنش بر هسته‌ی هدف بر تعداد نوترون‌هایی که بر مترمربع هدف برخورد می‌کنند. سطح مقطع واکنش برای هر ایزوتوپ و واکنشی از نوع پراکندگی و جذبی به‌طور جداگانه تعریف می‌شوند. مثلاً سطح مقطع پراکندگی کشسان ( $\sigma_s$ )، سطح مقطع پراکندگی غیرکشسان ( $\sigma_i$ )، سطح مقطع شکافت ( $\sigma_f$ )، سطح مقطع گیراندازی ( $\sigma_\gamma$ )، سطح مقطع جذب ( $\sigma_a$ ) و در نهایت از جمع تک تک سطح مقطع‌ها، سطح مقطع کل ( $\sigma_{\text{tot}}$ ) به دست می‌آید.

$$\Sigma_{\text{tot}} = \sigma_s + \sigma_i + \sigma_a + \dots \quad (6-1)$$

سطح مقطع جذب نوترون با سرعت نوترون رابطه‌ی عکس دارد ( $\frac{1}{v}$ ) و با کاهش انرژی نوترون سطح مقطع جذب آن افزایش می‌یابد. در جدول (۳-۱) انواع جاذب‌های نوترون و سطح مقطع آن‌ها بیان شده است.

جدول ۳-۱. جاذب‌های نوترون [19].

نوع واکنش	جاذب نوترون	سطح مقطع واکنش برای نوترون گرمایی (barn)
(n,p)	$^3\text{He}$	۵۳۳۳
(n,p)	$^6\text{Li}$	۹۴۰
(n, $\alpha$ )	$^{10}\text{B}$	۱۰.۵
(n, $\gamma$ )	$^{155}\text{Gd}$	۶۱۰۰۰
(n, $\gamma$ )	$^{157}\text{Gd}$	۲۵۵۰۰۰
(n, $\gamma$ )	$^{113}\text{Cd}$	۲۰۶۰۰
(n, $\gamma$ )	$^{151}\text{Eu}$	۹۲۰۰
(n,f)	$^{242}\text{Am}$	۷۰۰۰
(n, $\gamma$ )	$^{199}\text{Hg}$	۲۲۰۰
(n,f)	$^{241}\text{Pu}$	۱۰۱۰
(n,f)	$^{235}\text{U}$	۵۸۵

با توجه به این امر که بورون ۱۰ یک جاذب قوی نوترون است، با کاهش انرژی نوترون، سطح مقطع جذب برای آن افزایش می‌یابد. با توجه به جدول (۳-۱) و سطح مقطع جذب بالای  $^{157}\text{Gd}$  در جذب نوترون‌های حرارتی، گزینه‌ی مناسبی برای استفاده در روش‌های درمان نوترونی است. در روش درمانی GdNCT، علاوه بر سطح مقطع جذب بالا برای جذب نوترون‌های حرارتی، انتقال انرژی خطی (LET)

یا انرژی برجای مانده در واحد طول مسیر پرتو بالا و در حدود  $0.3 \text{ MeV}/\mu\text{m}$  است. که این کمیت در BNCT،  $0.2 \text{ MeV}/\mu\text{m}$  است. مزیت روش درمانی BNCT به این روش، این است که؛ در BNCT محصولات واکنش در ناحیه‌ی سلولی انرژی خود را بر جای می‌گذارند و تنها سلولی که بورون دریافت کرده است از بین می‌رود در حالی که در GdNCT محصولات واکنش انرژی خود را در ناحیه‌ی طولانی‌تری بر جای می‌گذارند. با توجه به این امر می‌توان گفت: روش درمانی BNCT برای بافت‌های نرم‌تر بدن و روش درمانی GdNCT برای بافت‌های استخوانی نتایج بهتری به همراه خواهد داشت.

اگرچه  ${}^6\text{Li}$  هم مانند  ${}^{10}\text{B}$  گاماها کم انرژی و با برد کوتاه در حد ناحیه‌ی سلولی تولید می‌کند، اما لیتیوم سمی بوده و خطرناک است. به همین منظور از بورون که پایدار، غیر رادیواکتیو و غیر سمی است، استفاده می‌شود. همچنین دانستن خواص شیمیایی بورون اجازه می‌دهد که ترکیبات متنوعی برای تومورهای مختلف تهیه کنیم. در ضمن با ورود شار نوترون به بدن عناصر موجود در بافت بدن نظیر هیدروژن و نیتروژن جاذب نوترون هستند منجر به واکنش‌های  ${}^1\text{H}(n,\gamma){}^2\text{H}$  و  ${}^{14}\text{N}(n,p){}^{14}\text{C}$  شده که باعث بالا رفتن دز جذبی می‌شوند. اما سطح مقطع جذب بورون چندین برابر بزرگ‌تر بوده و این مشکل را رفع می‌کند.

علاوه بر خواص منحصربه‌فرد بورون و غیر سمی بودن ترکیبات آن، ذرات  $\alpha$  هم مزیت‌هایی در بهتر بودن روش درمانی BNCT دارند که عبارتند از:

- بالا بودن LET برای ذرات  $\alpha$  نسبت به سایر پرتوها نظیر رونتگن.
- ذرات  $\alpha$  برای افزایش تأثیرگذاری خود نیاز به اکسیژن ندارند. رشد سریع تومور که شدیداً با افزایش خون‌رسانی همراه است منجر به کاهش اکسیژن‌رسانی بافت‌های سالم اطراف تومور می‌شود. پرتوهای با LET پایین در محیط‌های کم اکسیژن پایداری بیشتری از خود نشان می‌دهند. عدم نیاز اکسیژن برای ذرات  $\alpha$  تأثیرگذاری آن‌ها را افزایش می‌دهد.
- ذرات  $\alpha$  و لیتیوم، تمایزی بین ذرات تقسیم‌شده و ذرات تقسیم‌نشده قائل نمی‌شود و هر دو نوع ذرات را باهم از بین می‌برد. این در حالی است که روش‌هایی نظیر شیمی‌درمانی روی

ذرات تقسیم شده کار می کنند.

در این پایان نامه روش درمانی BNCT و چالش های آن مورد بررسی قرار گرفت. برای افزایش بهره ی درمان در این روش درمانی، با در اختیار داشتن یک باریکه ی نوترونی با انرژی و شدت مناسب، روش هدایت مغناطیسی دارو پیشنهاد شده است. که در آن با بهره گیری از خاصیت مغناطیسی داروی حامل بورون، از میدان مغناطیسی به عنوان انتقال دهنده ی دارو استفاده می شود. در فصل دوم دارورسانی هدفمند و پیچیده ی هلمهولتز به عنوان تأمین کننده ی میدان مغناطیسی غیریکنواخت برای تمرکز دارو بررسی شد. در فصل سوم با استفاده از نرم افزار CST میدان مغناطیسی موردنظر شبیه سازی و تأثیر عوامل مختلف در طراحی این میدان بررسی شد. و در پایان تأثیر تمرکز داروی حامل بورون بر دز درمانی جذب شده، توسط MCNP شبیه سازی و مورد ارزیابی قرار گرفته است.





## فصل ۲: نانوذرات مغناطیسی دارو و

انتقال هدفمند آن‌ها به ناحیه‌ی

تومور

## ۱-۲ دارورسانی هدفمند

یکی از مهم‌ترین مسائل پیش روی درمان بیماری‌های حاد سرطانی و تومورها، رساندن دارو به موضع یا ناحیه‌ی بیماری و تومور به میزان کافی و بدون اثرات جانبی بر بافت‌های سالم مجاور است. لذا مقوله‌ی دارورسانی و به‌ویژه دارورسانی هدفمند، یکی از مهم‌ترین مباحث موردتوجه محققان در این حوزه بوده است. داروها ممکن است به روش‌های مختلفی از جمله: تزریق وریدی، عضلانی، موضعی، استنشاقی، خوراکی، تحویل زیرجلدی و تحویل به‌طور مستقیم به ناحیه‌ی ضایعه یا آسیب، به بیماران عرضه شوند. روش‌های انتخابی برای ارسال دارو به عوامل مختلفی از جمله: شرایط تحت درمان، غلظت داروی موردنیاز که باید توسط بیمار دریافت شود و همچنین مدت‌زمانی که غلظت دارو باید در بدن بیمار حفظ شود، بستگی دارد. ولی عموماً ۰٫۱ تا ۱ درصد داروهای تزریق‌شده توسط سلول‌های بافت تومور جذب می‌شوند و مابقی به نقاط دیگر بدن رفته و بر بافت‌های سالم تأثیرگذار خواهند بود [۲۰].

[۲۱]. بسیاری از محققان در طی چند دهه‌ی گذشته توجه خود را به توسعه‌ی داروهای ایده‌آل که به‌طور اختصاصی ناحیه‌ی بیماری را مورد هدف قرار می‌دهند، معطوف کرده‌اند [۲۲]. با سیستم‌های دارورسانی نوین که به آن‌ها دارورسانی هدفمند یا سیستم‌های دارورسانی با آزادسازی کنترل‌شده نیز گفته می‌شود، می‌توان سه حوزه‌ی سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را تحت کنترل درآورد و اثرات جانبی ناخواسته بر بافت‌های سالم و حیاتی بدن را به حداقل ممکن، کاهش داد. همچنین سیستم دارورسانی نوین از تخریب سریع ماده‌ی دارویی جلوگیری کرده و تمرکز دارو در بافت هدف را افزایش می‌دهد که در نتیجه دز مصرفی کمتری موردنیاز خواهد بود. سیستم‌های دارورسانی چه ساده باشند یا از نوع پیچیده، به‌گونه‌ای مهندسی می‌شوند تا مشخصات دارویی مولکول‌های فعال را بهبود بخشند و از غیرفعال شدن آن‌ها در سرتاسر بدن جلوگیری نماید [۲۳]. این شکل مدرن از درمان به‌خصوص زمانی که اختلافی بین دز یا غلظت دارو و نتایج درمانی و یا اثرات سمی آن وجود دارد مهم می‌شود. در دارورسانی هدفمند مغناطیسی، نانوذرات مغناطیسی می‌توانند توسط یک میدان مغناطیسی بر روی یک

تومور کنترل شوند. در این راستا و در ابعاد نانو و میکرو تحقیقات خوبی انجام شده است. به عنوان مثال در برخی از پژوهش‌ها از یک آهن‌ربای دائمی برای نگه‌داشتن نانوذرات سیال فرومغناطیسی در یک سیال بستر استفاده شده است [۲۴]. در سال ۲۰۱۱، ناکو و همکاران تحلیلی برای درک بهتر و کمی کردن رفتار ذرات مغناطیسی در شرایط درون بدن انجام دادند. آن‌ها با تشخیص سه نوع رفتار یکتا در سه حوزه‌ی مغناطیس، سرعت و شرایط مرزی، سه نوع عدد بی بعد شامل عدد ریچاردسون<sup>۱</sup>، عدد پکلت<sup>۲</sup> و عدد رنکین<sup>۳</sup> را برای تعیین رفتار ذرات مغناطیسی در محیط درون بدن معرفی کردند [۲۵]. در سال ۲۰۱۲، کمایی<sup>۴</sup> و همکاران به کمک کنترل فیدبک روشی برای کنترل و هدایت یک قطره از فروسیال<sup>۵</sup> در یک مسیر دلخواه، توسط میدان مغناطیسی را مورد طراحی و آزمایش قرار دادند [۲۶]. در سال ۲۰۱۴ ساروار<sup>۶</sup> و همکاران در گروه تحقیقاتی خود نشان دادند که نیروی مغناطیسی می‌تواند برای دارورسانی به گوش میانی و درونی مورد استفاده قرار گیرد. آن‌ها از نانوذرات با هسته‌ی آهن به عنوان حامل دارو استفاده کردند و با استفاده از آرایه‌ای از آهن‌رباهای ثابت، نانوذرات را به درون گوش میانی و درونی منتقل نموده‌اند. این پژوهش به صورت آزمایشگاهی و بر روی نمونه‌ی حیوانی صورت گرفت [۲۷]. آلکسیو<sup>۷</sup> و همکاران اثربخشی درمان تومور توسط دارورسانی مغناطیسی را در مقایسه با روش معمول درمان سیستماتیک نظیر شیمی‌درمانی را مورد بررسی قرار داده‌اند. آن‌ها داروی ضد سرطان میتوزانترون<sup>۸</sup> را که به نانوذرات سوپراپارامغناطیسی<sup>۹</sup>  $Fe_3O_4$  متصل شده بود، توسط میدان مغناطیسی خارجی به محل توموری که در درون اندام پایین تنه‌ی یک خرگوش قرار داشت، هدایت کردند. با توجه به نتایج مشخص شد که؛ نفوذ و اثر دارو ۵۰ برابر شیوه‌ی معمول درمان است [۲۸]. این گروه تحقیقاتی

---

<sup>۱</sup>. Richardson Number

<sup>۲</sup>. pecllet number

<sup>۳</sup>. Renkin number

<sup>۴</sup>. A. Komae

<sup>۵</sup>. Ferrofluid

<sup>۶</sup>. A. Sarvar

<sup>۷</sup>. C. Alexiou

<sup>۸</sup>. Mitoxantrone

<sup>۹</sup>. Superparamagnetic

در یک پژوهش دیگر در سال ۲۰۱۳، یافته‌های خود را با کیفیت و دقت بیشتری در مورد تأثیرپذیری دارورسانی مغناطیسی به بافت تومور موجود در بدن یک خرگوش را مورد بررسی قرار دادند [۲۹] [۳۰].

چری<sup>۱۰</sup> و همکاران طی مقاله‌ای در سال ۲۰۱۳، مدلی برای حرکت ذرات مغناطیسی در درون خون و استفاده از شرایط تزریق بهینه در جریان خون، ارائه و معرفی کردند که دستاورد این پژوهش آزمودن دینامیک ذرات مغناطیسی تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی به‌وسیله‌ی شبیه‌سازی در قطعه‌ای از رگ صاف بود [۳۱]. آن‌ها در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۴، با گسترش تحقیق قبلی خود و علاوه بر در نظر گرفتن کلیه‌ی نیروهای غیر بدیهی وارد بر ذرات و شبیه‌سازی رگ صاف، یک رگ دارای انشعاب را نیز مورد تحلیل قرار داده‌اند و نشان دادند که پارامترهایی از قبیل غلظت توده‌ی ذرات و گرادیان میدان مغناطیسی، چگونه بر موفقیت کنترل حرکت نانوذرات مغناطیسی در دارورسانی تأثیر می‌گذارد [۳۲]. تورک<sup>۱۱</sup> و همکاران به‌صورت عددی و دوبعدی به مطالعه‌ی اثرات جریانی از سیال زیست-مغناطیسی که تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی قرار گرفته و در مجاورت یک گرفتگی غیرمتقارن که در درون کانال در جریان است، پرداختند. آن‌ها ضمن بررسی ارتباط بین تغییرات جریان در درون کانال و گرفتگی رگ، محل قرارگیری میدان مغناطیسی خارجی و شدت آن را مورد بررسی قرار دادند. باوجود حالت گرفتگی غیرمتقارن، در حل این مسئله‌ی خاص از روش المان<sup>۱۲</sup> محدود برای اولین بار استفاده کردند [۳۳].

---

<sup>۱۰</sup> . E.M. Cherry

<sup>۱۱</sup> . O. Turk

<sup>۱۲</sup> . Finit element method

## ۲-۲ حامل‌های مغناطیسی دارو

### ۲-۲-۱ پارامترهای مؤثر در طراحی نانوذره مغناطیسی

#### ۲-۲-۱-۱ موانع فیزیولوژیکی

پارامترهای فیزیولوژیکی که در طراحی نانوذره‌ی مغناطیسی مؤثرند می‌توان به عوامل زیر اشاره کرد:

#### الف) موانع خارجی:

۱- سیستم ایمنی بدن که خواص فیزیکی ذرات را تغییر می‌دهد و با قرارگرفتن در مقابل عوامل بیگانه‌ی تزریق‌شده، مانع رسیدن آن‌ها به محل موردنظر می‌شود.

۲- قدرت یونی و هیستروژنی محلول که موجب تجمع نانوذرات در خون و درنهایت موجب تغییر خواص مغناطیسی و توقف آن‌ها می‌شود.

۳- برهم‌کنش نانوذرات با پروتئین‌های پلاسما که موجب تحریک سیستم ایمنی می‌شوند.

۴- محدودیت‌های موجود در شرایط عروقی. در شرایط محیطی عروق، نانو ذرات با محدودیت‌هایی ازجمله تناسب اندازه ذره با آناتومی بافت هدف مواجه می‌شوند که این محدودیت در رسیدن به اندام‌هایی نظیر مغز و کلیه چشم‌گیرتر است. مثلاً در مغز سلول‌های اندوتیال و استروسیت میزان پینوسیتوز را محدود می‌کنند و اتصال محکم بین سلول‌ها در سد خونی - مغزی، ایجاد مانع می‌کند و فقط به ذرات با اندازه‌های کوچک و خواص فیزیکی و شیمیایی متناسب اجازه‌ی عبور از سد خونی - مغزی داده می‌شود.

#### ب) موانع داخلی:

۱- فرار از تجزیه‌ی لیزوزومی و آندوزومی. همه‌ی نانو ذرات وقتی به غشای هدف متصل می‌شوند

به‌طور معمول توسط اندوسیتوز وابسته به لیگاند برداشته می‌شوند و در داخل سلول به وسیله‌ی برهم-کنش‌های اسیدیفیکاسیون در محفظه‌ی اندوزومال از حامل جدا می‌شوند که بیشتر اندوزومال‌ها به سمت لیزوزوم حرکت می‌کنند.

۲- قدرت شکاف موانع بیولوژیکی.

ج) عمق بافت هدف

د) میزان و سرعت جریان خون در بافت هدف

و) منابع عروقی و وزن بدن

ه) مسیر تزریق، فاصله از منبع میدان و حجم تومور

## ۲-۲-۱-۲ پارامترهای فیزیکی

پارامترهای فیزیکی شامل خصوصیات مغناطیسی و اندازه ذرات حامل، قدرت و گرادیان میدان، هندسه‌ی میدان و ظرفیت انتقال ژن و دارو است. به‌عنوان مثال: اگر نیروی مغناطیسی اعمال شده در امتداد رگ باشد و نیروی مغناطیسی و نیروی هیدرولیکی در خلاف جهت هم باشند، احتمال غالب شدن نیروی هیدرودینامیکی بیشتر می‌شود، ولی اگر نیروی مغناطیسی عمود بر راستای رگ یا مویرگ اعمال شود، احتمال غالب شدن نیروی مغناطیسی بیشتر می‌شود. افزایش بیش از حد غلظت دارو احتمال به‌هم چسبیدن ذرات را بیشتر می‌کند که باعث افزایش اندازه ذرات دارو می‌شود. یا در مورد اندازه و نانو ذره بودن حامل‌های دارو، از یک سو با توجه به ریز بودن آن‌ها این امکان فراهم می‌شود که بتوانند به راحتی به درون غشای سلولی نفوذ کنند و از سوی دیگر نسبت به دیگر سلول‌های موجود در خون، آنقدر بزرگ هستند که توسط یک میدان مغناطیسی خارجی کنترل می‌شوند [۳۴].

## ۲-۲-۲ نانوذره مغناطیسی درون سیال و نیروهای وارد بر آن

سه نیروی اصلی که به دلیل حرکت انتقالی خون پلاسمایی بر نانو ذرات مغناطیسی در میدان مغناطیسی خارجی وارد می‌شوند شامل: ۱- نیروی مغناطیسی، که توسط میدان مغناطیسی غیر-یکنواخت خارجی تولید می‌شود. ۲- نیروی پیشران (هیدرودینامیکی)، که از تغییر فشار ناشی از ضربان قلب حاصل می‌شود. ۳- نیروی پخش، که به دلایلی نظیر برخورد نانوذرات با گلبول‌های قرمز خون (سلول‌های خونی) و پراکنده شدن آن‌ها در خون حاصل می‌شود. دو نیروی اول از اهمیت بیشتری برخوردار بوده و با هم در حال رقابت هستند.

## ۲-۲-۳ شرط تعادل و تمرکز نانوذرات مغناطیسی درون سیال در

### حضور میدان مغناطیسی خارجی

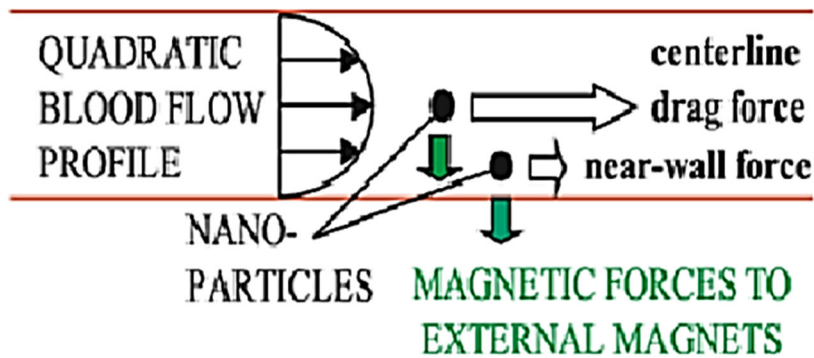
اگر گشتاور مغناطیسی و اندازه‌ی یک نانوذره‌ی مغناطیسی درون سیال را در اختیار داشته باشیم و تحت میدان مغناطیسی خارجی غیریکنواخت، شرط زیر برای آن برقرار باشد [۳۵]، حداقل گرادیان میدان مغناطیسی برای رسیدن نانوذره (حامل دارو) به دیواره‌ی رگ و گیراندازی آن فراهم شده است.

$$\frac{\partial B}{\partial Z} \geq \frac{3\pi\eta d_h}{\mu} \cdot \frac{R}{L} \cdot \vec{V} \quad (1-2)$$

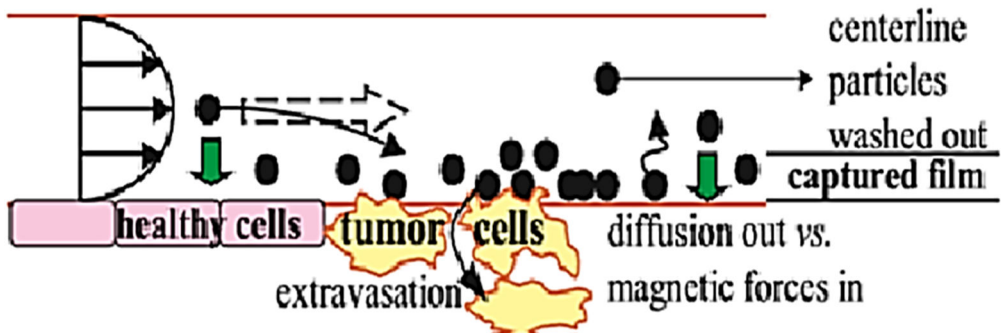
در این رابطه  $\frac{\partial B}{\partial Z}$  گرادیان میدان مغناطیسی خارجی در راستای محور قرارگیری میدان مغناطیسی خارجی [تسلا بر متر]،  $\vec{V}$  سرعت متوسط سیال (خون) در رگ [متر بر ثانیه]،  $R$  شعاع رگ [متر]،  $L$  طول میدان مغناطیسی مؤثر در جهت سیال [متر]،  $d_h$  قطر نانوذرات (حامل‌های دارو) [متر]،  $\mu$  گشتاور مغناطیسی حامل‌ها [آمپر مترمربع] و  $\eta$  ویسکوزیته یا لزجت سیال [پاسکال ثانیه] می‌باشند. لازم به

ذکر است که در این رابطه از شعاع مویرگ به جای رگ و سرعت خون کامل در آن استفاده می‌شود. همچنین طول میدان مؤثر همان قطر نوک مغزه‌های فرومغناطیسی است که شار مغناطیسی را در ناحیه‌ی بافت متمرکز می‌کند که در مرحله شبیه‌سازی تشریح می‌شود. از آنجا که گیراندازی نانوذرات به قدرت گرادیان یا تغییرات میدان مغناطیسی خارجی و سرعت خون در رگ وابسته است، اگر گرادیان یا تغییرات میدان مغناطیسی خارجی به اندازه کافی بزرگ باشد و بتواند بر نیروی هیدرودینامیکی ناشی از قلب که شدیداً به سرعت خون وابسته است، غلبه کند. همچنین با توجه به اینکه سرعت سیال در مرکز رگ یا مویرگ بیشترین مقدار و در دیواره‌ی رگ به دلیل مقاومت دیواره‌ی رگ در مقابل حرکت خون به صفر میل می‌کند، نیروی هیدرودینامیکی در دیواره تقریباً صفر شده، نیروی مغناطیسی غالب گشته و حامل دارو در این ناحیه متمرکز می‌شود (شکل ۱-۲).

A



B





شکل ۱-۲. تقابل نیروی هیدرودینامیکی و نیروی مغناطیسی خارجی بر نانوذرات مغناطیسی درون یک رگ خونی که از بافت سالم و تومور عبور کرده است. حالت A غالب بودن نیروی هیدرودینامیکی در یک رگ خونی سبب عبور اکثر نانوذرات از خط مرکزی رگ می‌شوند. حالت B غالب شدن نیروی مغناطیسی خارجی با گرادیان میدان قوی، باعث جذب و گیراندازی نانوذرات در دیواره‌ی رگ شده است.

## ۲-۳ مواد مغناطیسی

موادی که قابلیت مغناطیس شدن دارند نه لزوماً، ولی می‌توانند در خود مغناطش داشته باشند. مواد مغناطیسی را می‌توان از نقطه نظر توانایی مغناطیس شدن و نگهداری مغناطش اعمال شده، از دو دیدگاه ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک بررسی کرد.

از دیدگاه ماکروسکوپیک مواد به چهار دسته تقسیم می‌شوند:

۱- مواد فرومغناطیس: این مواد با پذیرفتاری مغناطیسی مثبت و خیلی خیلی بزرگ ( $\chi > 0$ ) می‌باشند. این مواد با قرار گرفتن در میدان مغناطیسی، مغناطش (M) دائمی به دست می‌آورند، سپس با قرار گرفتن در یک میدان مغناطیسی خارجی (B) مغناطش در جهت قبلی باقی می‌ماند و باعث تقویت میدان می‌شود به طوری که میدان برابر مجموع B و M خواهد بود. نمود میکروسکوپیکی این مواد، فرو مغناطیس یا فری مغناطیس است.

۲- مواد پارامغناطیس: این مواد با قرار گرفتن در میدان مغناطیسی خارجی، مغناطش (M) و میدان مغناطیسی (B) باهم هم‌جهت شده و رفتارهای نامنظم گشتاورها منظم می‌شود. این مواد دارای پذیرفتاری مثبت و خیلی خیلی کوچک هستند. با قطع میدان مغناطیسی خارجی، خاصیت مغناطیسی

آن‌ها ضعیف یا به‌طور کامل از بین می‌رود، در واقع این مواد مغناطش خالص ندارند. نمود میکروسکوپیکی این مواد، مواد پاد فرو مغناطیس است.

۳- مواد دیامغناطیس: این مواد با پذیرفتاری منفی و نزدیک به صفر، وقتی در یک میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌گیرند، مغناطش آن‌ها در خلاف جهت میدان مغناطیسی قرار می‌گیرد و میدان کل در این حالت صفر می‌شود. برای اکثر موادی که لایه پوسته الکترونی بسته دارند، رخ می‌دهد. این مواد هم نظیر مواد پارامغناطیس، مغناطش خالص ندارند و نمود میکروسکوپیکی آن‌ها مواد پادفرو-مغناطیس هستند.

۴- مواد آنتی‌مغناطیس: موادی با پذیرفتاری مغناطیسی بسیار بسیار کوچک و منفی هستند که با قرار گرفتن در میدان مغناطیسی خارجی، مغناطش در خلاف جهت میدان قرار می‌گیرد و با قطع میدان در همان جهت باقی می‌ماند. نمود میکروسکوپیکی این مواد، مواد فری مغناطیس هستند.

از دیدگاه میکروسکوپیکی مواد به سه دسته‌ی فرومغناطیس، پادفرومغناطیس و فری‌مغناطیس تقسیم می‌شوند. موادی که از نظر میکروسکوپیکی فرو مغناطیس هستند، اکثراً نمود ماکروسکوپیکی آن‌ها فرومغناطیس است. موادی که از نظر میکروسکوپیکی پادفرومغناطیس هستند، نمود ماکروسکوپیکی پارامغناطیس یا دیامغناطیس دارند. به موادی که از لحاظ میکروسکوپیکی فری-مغناطیس هستند، فریت گفته می‌شود که نمود ماکروسکوپیکی آن‌ها فرو مغناطیس یا آنتی‌مغناطیس است.

در دیدگاه میکروسکوپیکی، مواد پادفرومغناطیس که نمود مولکولی پارامغناطیس هستند با کاهش دما می‌توانند در یک دمایی که به آن دمای کوری گفته می‌شود، به فرومغناطیس میکروسکوپیکی تبدیل شوند. به‌طور مشابه در دیدگاه ماکروسکوپیکی هم مواد دیامغناطیس با سرد شدن در دمای گذار موسوم به دمای کوری به آنتی‌مغناطیس تبدیل می‌شوند.

هرچند به حامل‌ها دارو به‌عنوان نانوذره و ازدید میکروسکوپیکی نگاه می‌شود، اما باید توجه داشت مطالب بالا برای یک کریستال و در ساختار جامد صادق است. هر یک از ذرات مغناطیسی دارو به‌عنوان

یک مولکول تک که در درون سیال قرار می‌گیرند، دارای گشتاور دوقطبی هستند و در میدان مغناطیسی خارجی از خود عکس‌العمل نشان می‌دهند. اگر در ساختار جامد قرار گیرند یکی از سه حالت فرومغناطیس، پادفرومغناطیس یا فری‌مغناطیس را به خود می‌گیرد.

## ۲-۴ نیروی مغناطیسی حاصل از پیچه‌ی هلمهولتز

پیچه هلمهولتز از دو سیم‌پیچ هم‌محور با شعاع‌ها و جریان یکسان  $I$  تشکیل می‌شود. اگر فاصله‌ی دو سیم‌پیچ به اندازه‌ی شعاع سیم‌پیچ‌ها باشد، در راستای محور آن‌ها (راستای فرضی  $Z$ ) و وسط دو سیم‌پیچ میدان مغناطیسی بیشینه و نسبتاً یکنواخت خواهد بود. با جابجایی کوچک در راستای محور پیچه، تغییرات میدان مغناطیسی بسیار ناچیز بوده و در این راستا می‌توان میدان مغناطیسی را یکنواخت و ثابت فرض کرد که در وسط پیچه از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید.

$$\vec{B}_z = \frac{32\pi NI}{50 a \sqrt{5}} \quad (2-2)$$

که در آن  $I$  شدت جریان بر حسب آمپر و  $N$  تعداد دور سیم‌پیچ،  $a$  شعاع سیم‌پیچ‌ها بر حسب سانتی‌متر و  $\vec{B}_z$  میدان مغناطیسی بر حسب گاوس است. در این حالت که میدان مغناطیسی یکنواخت است، اگر یک دوقطبی مغناطیسی در این میدان قرار گیرد، این دوقطبی فقط می‌چرخد، به آن گشتاور وارد می‌شود ولی به آن نیرویی وارد نمی‌شود. حال اگر از وسط پیچه و عمود بر راستای محور آن در دو جهت  $x$  یا  $y$  حرکت کنیم، میدان مغناطیسی در راستای  $Z$  وابسته به مکان بوده، دیگر یکنواخت نیست. جابجایی کوچک نسبت به ابعاد سیم‌پیچ‌ها در این دو جهت، تغییرات  $\vec{B}_z$  زیادی ایجاد می‌کند که می‌توان به منظور تولید نیروی مغناطیسی از آن بهره جست.

اگر میدان مغناطیسی غیریکنواخت باشد و یک دوقطبی مغناطیسی داشته باشیم، به این دوقطبی

نیرو وارد می‌شود. این نیروی مغناطیسی طبق رابطه‌ی زیر حاصل می‌شود.

$$\vec{F} = \nabla(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) \quad (3-2)$$

که میدان مغناطیسی  $\vec{B}$  برحسب تسلا (T) و گشتاور دوقطبی  $\vec{\mu}$  برحسب ژول بر تسلا (J/T) هستند.

اگر گشتاور دوقطبی و میدان مغناطیسی را به صورت زیر بیان کنیم:

$$\vec{\mu} = \mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k} \quad (4-2)$$

$$\vec{B}_{(x,y,z)} = B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k} \quad (5-2)$$

طبق رابطه‌ی (3-2) و عملگر گرادیان ( $\nabla$ ) و اعمال آن در این رابطه:

$$\vec{\nabla} = \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \quad (6-2)$$

$$\vec{F} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix}_{3 \times 3} \cdot (\mu_x \quad \mu_y \quad \mu_z)_{1 \times 3} \quad (7-2)$$

اگر گشتاور دوقطبی همسانگرد باشد، یعنی از تغییرات اندک حامل‌های مغناطیسی صرف نظر کنیم،

می‌توانیم  $\mu_z$  را اسکالر در نظر گرفته و با  $\mu$  نشان دهیم، که در یک میدان مغناطیسی قوی با آن هم‌راستا

می‌شود. همچنین با توجه به میدان مغناطیسی قوی در راستای محور پیچ هلمهولتز (راستای فرضی

(Z) و ضعیف بودن میدان مغناطیسی در راستاهای عمود بر محور پیچه، می‌توانیم از میدان‌های در راستای عمود بر محور پیچه صرف‌نظر کنیم.

$$\vec{F} = \left( \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \right) \mu_z B_z \quad (۸-۲)$$

$$\vec{F} = \left( \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{i} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} \right) \quad (۹-۲)$$

می‌توان نشان داد که با توجه به تغییرات اندک  $\vec{B}_z$  در راستای z و تغییرات عمده  $\vec{B}_z$  در راستای x و y؛ نیروی مغناطیسی در دو جهت  $\hat{i}$  و  $\hat{j}$  به صورت رابطه‌ی (۲-۱۰) حاصل می‌شود [36] اثبات رابطه‌ی (۲-۳) و استخراج رابطه‌ی (۲-۱۰) به سه روش مختلف در پیوست ۱ به تفصیل ذکر شده است.

$$\vec{F}_m = \mu \frac{dB_z}{dx} \hat{i} + \mu \frac{dB_z}{dy} \hat{j} \quad (۱۰-۲)$$

که در آن  $\vec{B}_z$  میدان مغناطیسی پیچه‌ی هلمهولتز در مرکز آن برحسب تسلا،  $\mu$  گشتاور دوقطبی مغناطیسی حامل مغناطیسی دارو برحسب ژول بر تسلا و  $\vec{F}_m$  نیروی مغناطیسی برحسب نیوتون است. این رابطه بیان می‌کند که؛ اگر میدان مغناطیسی غیریکنواخت باشد، به یک دوقطبی که در درون میدان قرار گرفته است، نیرویی وارد می‌شود که با گرادیان یا تغییرات میدان مغناطیسی متناسب است. از این رابطه برای نانوذرات کوچک‌تر از حدود ۱۰۰ نانومتر که خاصیت سوپرپارامغناطیسی دارند استفاده می‌شود. این ذرات با قرار گرفتن در میدان مغناطیسی به قدر کافی بزرگ مغناطیس شدگی آن‌ها به حد اشباع می‌رسد. نانوذرات بزرگ‌تر خاصیت پارامغناطیسی داشته و از رابطه‌ی (۲-۱۱) پیروی می‌کنند

[۲۵].

$$\vec{F}_M = \frac{4}{3}\pi\ell^3 \frac{\chi}{1 + \frac{\chi}{3}}\mu_0 \left( \frac{\partial \vec{H}^T}{\partial \vec{z}} \vec{H} \right) = \frac{2\pi a^3}{3} \frac{\chi\mu_0}{1 + \frac{\chi}{3}} \nabla \left( |\vec{H}|^2 \right) \quad (11-2)$$

در واقع استفاده امکان را برای ما فراهم می‌آورد که حامل‌های مغناطیسی دارو را در ناحیه‌ی تومور موجود در عمق دلخواه، متمرکز کنیم. دارو در ناحیه‌ی حاوی میدان مغناطیسی با گرادیان میدان مغناطیسی قوی تجمع پیدا می‌کند و در سایر نواحی با جریان خون همراه شده و از بدن دفع می‌شود.

## ۲-۵ قضیه‌ی ارنشاو<sup>۱۳</sup>

قضیه‌ی ارنشاو بر اساس یک سیستم است که در آن مواد مغناطیسی توسط یک نیروی متقابل به یکدیگر متصل می‌شوند که به‌طور معکوس با فاصله مربع بین آن‌ها متناسب است. برای چنین وضعیتی این قضیه بیان می‌کند که لاپلاسین انرژی پتانسیل ذرات مغناطیسی در میدان مغناطیسی اعمال شده در بهترین حالت برابر صفر است [37].

$$\nabla^2 U = d_x^2 U + d_y^2 U + d_z^2 U = 0 \quad (11-2)$$

یعنی مشتق دوم انرژی نسبت به مؤلفه‌هایش نمی‌تواند مثبت باشد و انرژی پتانسیل نمی‌تواند در سه راستای متعامد هم‌زمان کمینه باشد.

تعمیم این قضیه در مغناطیس بیان می‌کند که تعادل پایدار یک ذره‌ی مغناطیسی، صرفاً توسط میدان مغناطیسی امکان‌پذیر نیست [۳۸]. زیرا در سه بعد ما میدان مغناطیسی تنها و میدان الکتریکی تنها نداریم. در دو بعد میدان مغناطیسی و در بعد سوم میدان الکتریکی داریم و برعکس.

طبق قانون اول ماکسول  $\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = 0$ ؛ یعنی تک‌قطبی مغناطیسی نداریم. اگر میدان مغناطیسی را

<sup>۱۳</sup>. Earnshaw's Theorem

روی یک خط و در بازه‌ی کوچک حساب کنیم، در این حالت نیروی مغناطیسی بر روی یک ذره‌ی مغناطیسی می‌تواند نظیر یک تله عمل کرده و آن را در دو بعد به دام بیاندازد [39].





## فصل ۳: طراحی میدان مغناطیسی

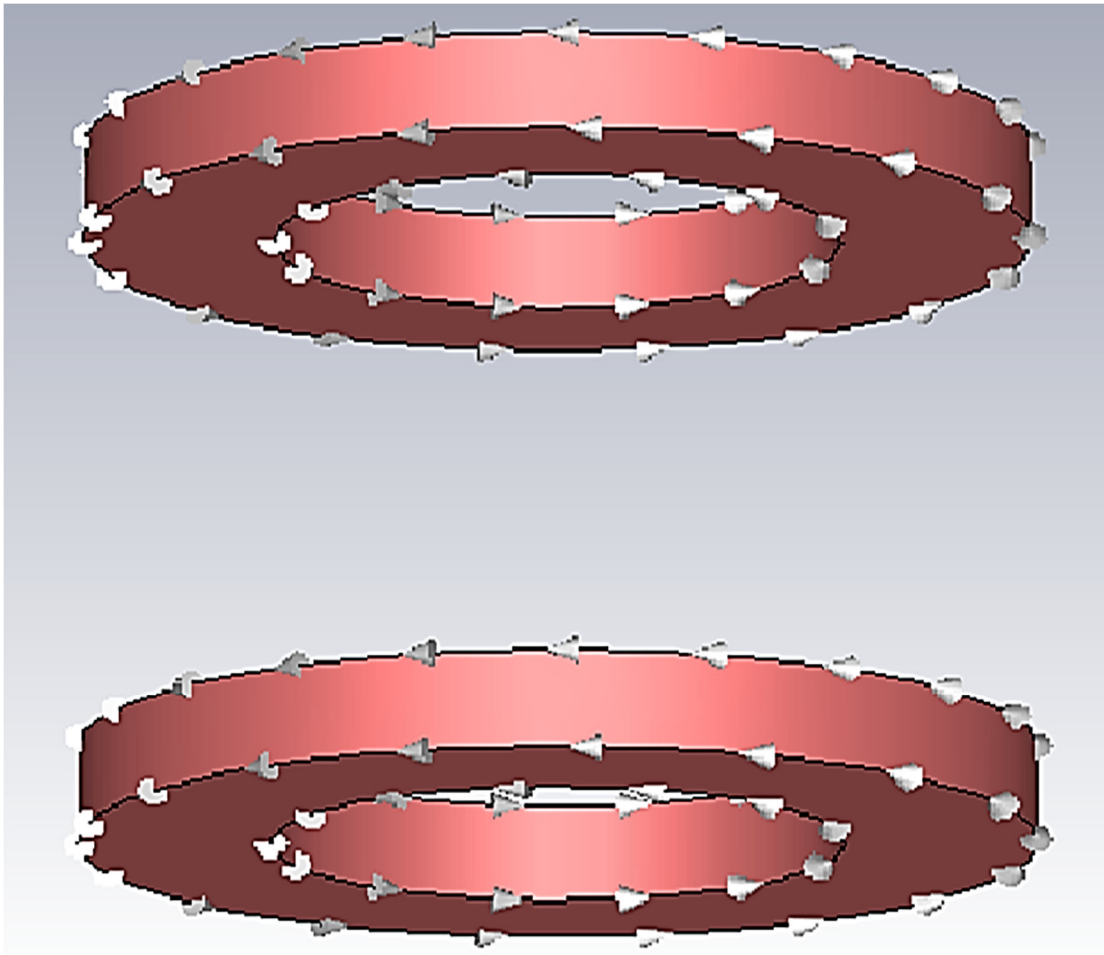
### ۱-۳ تاریخچه و کاربردهای CST

نرم افزار CST Studio Suit ، یک نرم افزار قدرتمند در طراحی و شبیه سازی میدان های الکترومغناطیسی در سه بعد و در فرکانس های پایین است. اولین نسخه ی این برنامه توسط آقای توماس ویلاند در سال ۱۹۹۲ و در کشور آلمان ساخته شد. این برنامه که اساس کار آن حل معادلات ماکسول به روش انتگرال معین است، در ابتدا به منظور طراحی شتاب دهنده های ذرات و به منظور مصارف نظامی مورد استفاده قرار گرفت. این نرم افزار شامل هفت ماژول یا واحد است.

- CST Microwave Studio: که در آن میدان های الکترومغناطیسی با فرکانس بالا نظیر آنتن ها، رادارها و موجبرها شبیه سازی می شود.
- CST EM Studio: از این ماژول برای طراحی و شبیه سازی میدان های مغناطواستاتیک و الکترواستاتیک با فرکانس پایین مانند خازن ها استفاده می شود.
- CST Particle Studio : این ماژول که برای دانشجویان فیزیک بسیار پر کاربرد و سودمند به شمار می رود، برای ردیابی ذرات باردار در میدان مغناطیسی و تحلیل دقیق دینامیک این ذرات در حالت سه بعدی است. و با توجه به حل کننده های موجود در آن در طراحی کاواک-های شتاب دهنده و تفنگ های الکترونی و... کاربرد دارد.
- CST Mphysics Studio: این واحد برای تحلیل تنش دمایی و مکانیکی است.
- CST Design Studio: این واحد برای شبیه سازی سیستم های الکترومغناطیسی نظیر فیلترهای میکرواستریپ یک ابزار قوی به شمار می رود.
- CST PCB Studio: که برای شبیه سازی مدارهای چاپی به کار می رود.
- CST Cable Studio: این واحد که بسیار پر کاربرد برای مهندسين برق به شمار می رود، برای تحلیل خطوط انتقال رسانا، مغناطیس پذیری بر روی کابل های پیچیده و تداخل های الکترو مغناطیس استفاده می شود.

## ۲-۳ شبیه‌سازی

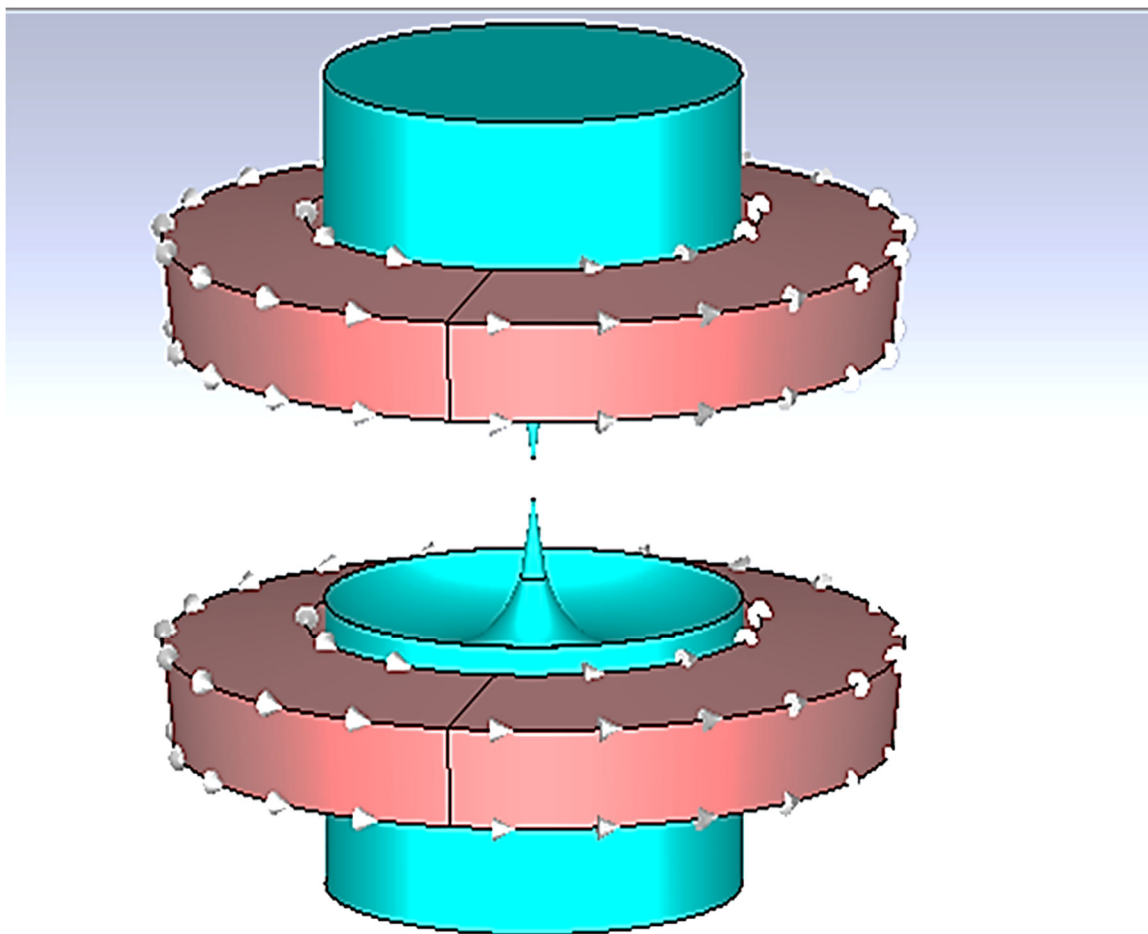
در این پایان‌نامه برای طراحی میدان مغناطیسی موضعی با استفاده از واحد الکترومغناطیس نرم‌افزار CST [۴۰]، ابتدا یک پیچ‌های هلمهولتز با شعاع ۵۰ سانتی‌متر، جریان ۱ آمپر، تعداد دور ۴۰۰، ضخامت ۱۲/۵ سانتی‌متر و پهنای ۲۰ سانتی‌متر طراحی و میدان محوری در راستای محور پیچ‌ها و در فاصله‌ی وسط دو سیم‌پیچ محاسبه شد. داده‌ها با دقت  $1 \times 10^{-6}$  برحسب تسلا استخراج شده‌اند که میدان مغناطیسی  $29.7 \times 10^{-5}$  تسلا به دست آمد (حالت اول، شکل ۱-۳).



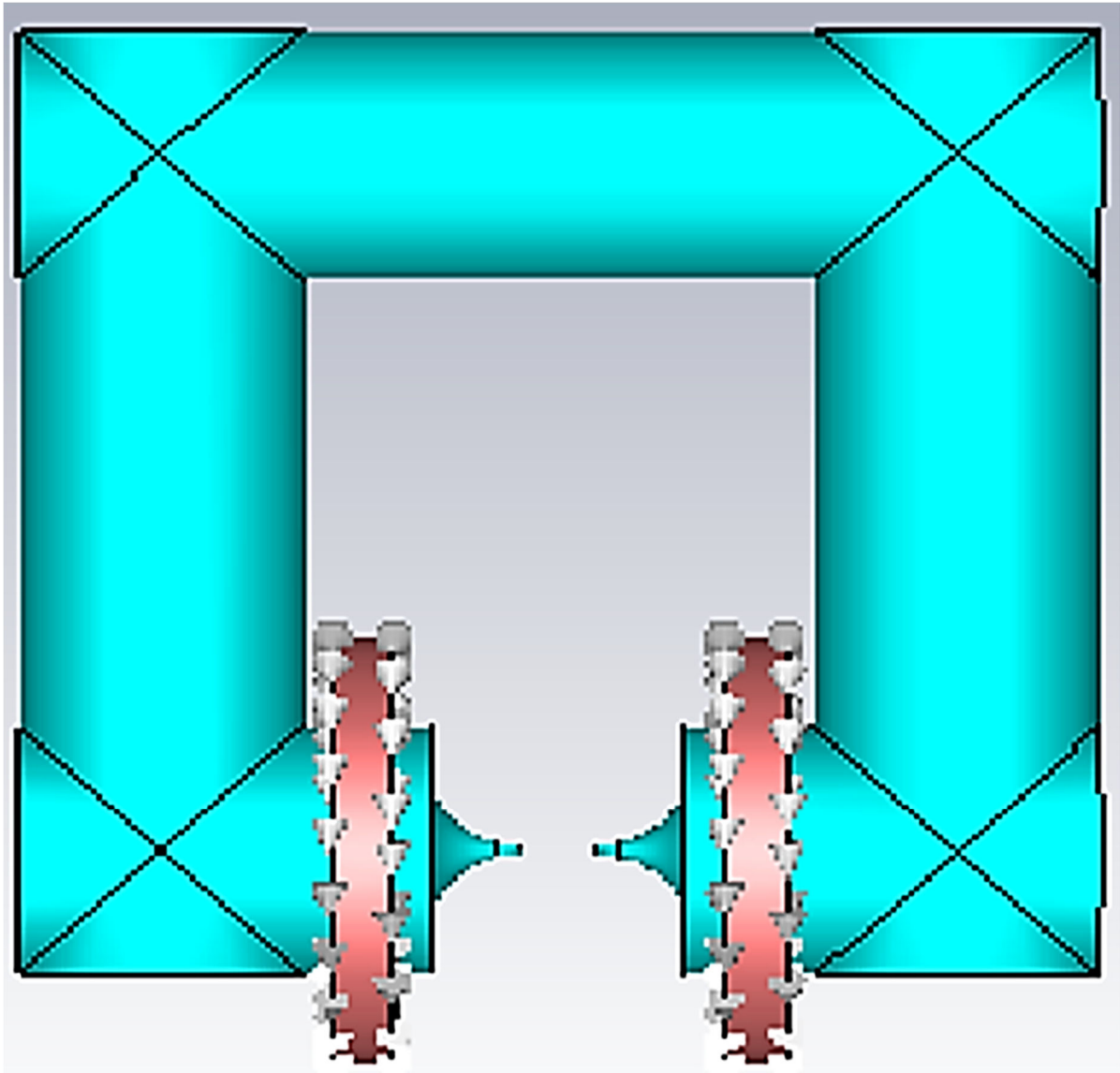
شکل ۱-۳. ساختار هندسی پیچ‌های هلمهولتز بدون مغزه (حالت اول).

بار دیگر همین میدان با اضافه شدن یک مغزه از جنس فرومغناطیس با ارتفاع ۹۵/۵ سانتی متر به هر سیم پیچ طراحی نمودیم. در این حالت میدان مغناطیسی محوری ۰/۰۰۵۷۴ تسلا حاصل شد (حالت دوم، شکل ۲-۳) که ۱۹/۳۲ برابر حالت قبل شد. اگر انتهای مغزه‌ها را به هم وصل کنیم میدان محوری ۰/۰۱۳۶ تسلا حاصل می‌شود (شکل ۳-۳)، که نسبت به حالت بدون مغزه میدان مغناطیسی ۴۵/۸ برابر و نسبت به حالت دوم ۲/۳۶ برابر شده است که در این حالت ساختار هندسی شبیه یک مدار مغناطیسی عمل می‌کند. در حقیقت، افزودن مغزه‌های فرومغناطیسی به پیچه باعث هدایت بهتر شار مغناطیسی و در نتیجه باعث تقویت میدان مغناطیسی می‌شود. داده‌ها برای سه حالت مختلف و به منظور مقایسه روی نمودار نیمه‌لگاریتمی رسم شده است (شکل ۳-۴).

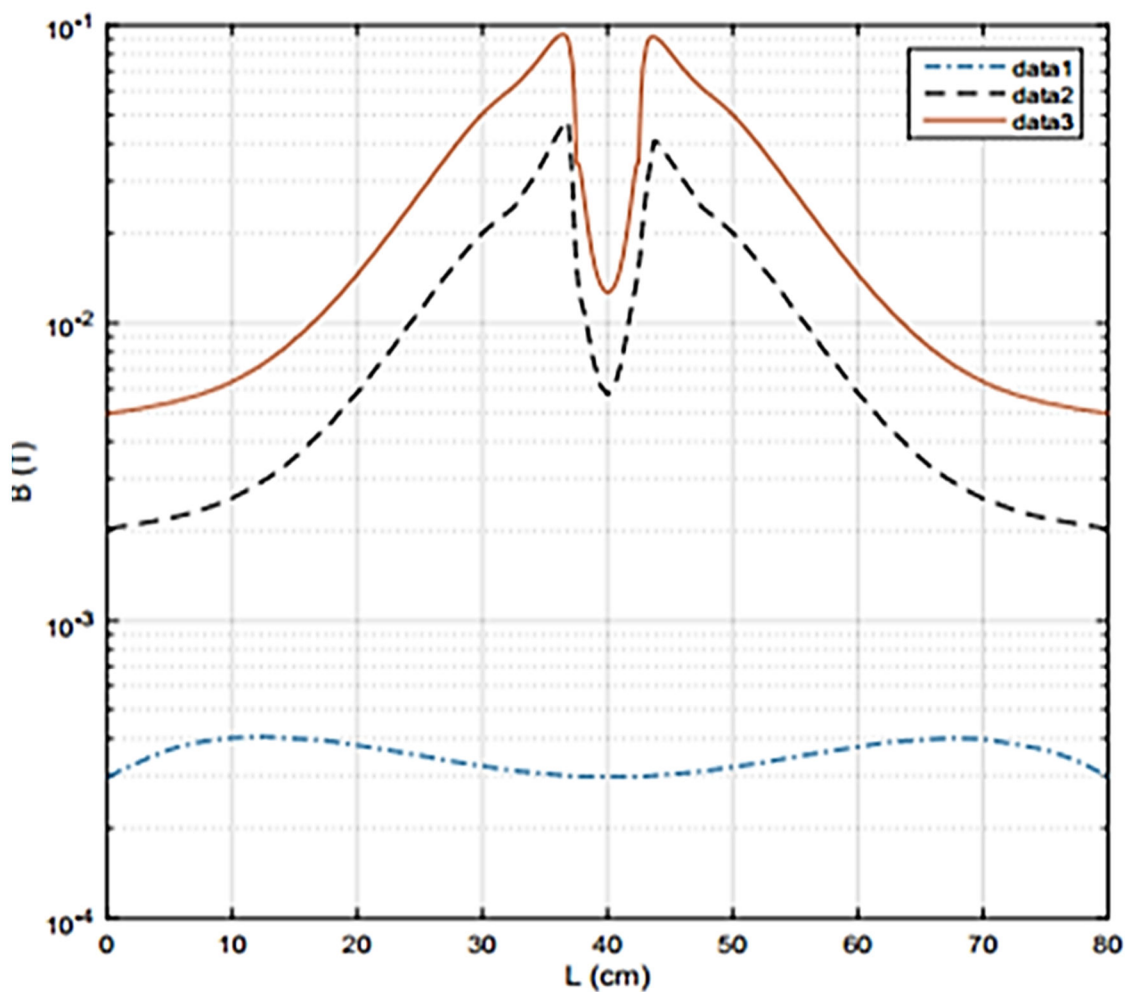
با حضور مغزه‌های مغناطیسی می‌توان با جریان کم‌تر به میدان مغناطیسی قوی‌تر و مطلوب‌تری دست یافت. لازم به ذکر است مغزه‌های سوزنی شکل به فاصله ۵ سانتی متر از هم قرار دارند.



شکل ۲-۳. ساختار هندسی پیچیده ی هلمهولتز و افزوده شدن مغزه های فرومغناطیسی در راستای محور پیچ (حالت دوم).



شکل ۳-۳: ساختار هندسی پیچ‌های هلمهولتز در حالتی که انتهای مغزه‌های فرومغناطیسی به هم متصل شده‌اند.



شکل ۳-۴: نمودار حالت‌های مختلف میدان مغناطیسی محوری پیچه هلمهولتز. منحنی ۱ میدان پیچه هلمهولتز بدون مغزه (نقطه چین)، منحنی میانی میدان پیچه در حضور مغزه‌های فرومغناطیس بدون متصل کردن انتهای آن‌ها و منحنی پیوسته، میدان مغناطیسی پیچه هلمهولتز زمانی که انتهای مغزه‌ها به هم متصل هستند را نشان می‌دهند، که قوی‌تر شدن میدان در حضور مغزه‌ها کاملاً مشهود است.

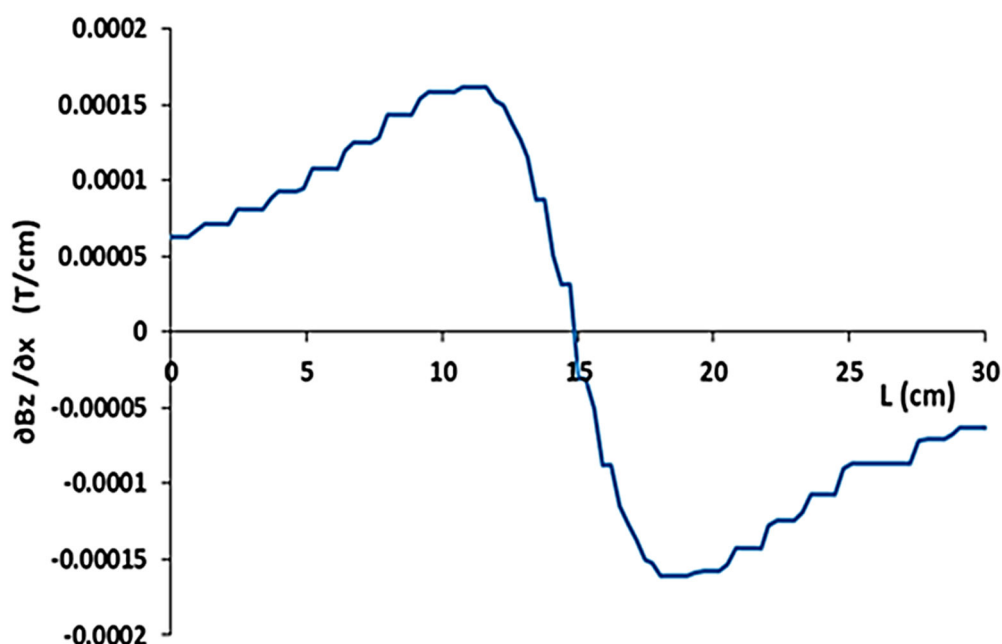
## ۳-۳ عوامل مؤثر بر طراحی میدان مغناطیسی پیچه‌ی

### هلمهولتز

می‌توان با تیز کردن مغزه‌های فرومغناطیس و هدایت شار مغناطیسی از ناحیه‌ای کوچک و با در اختیار داشتن حجم تومور، میدان مغناطیسی مناسب را برای تومور در عمق و مکان مشخص طراحی کرد. سپس بیشینه گرادیان میدان مغناطیسی و در نهایت نیروی مغناطیسی مناسب را برای تمرکز دارو در ناحیه‌ی دلخواه به دست آورده و برای درمان بهتر، مطمئن‌تر، دقیق‌تر و با عوارض کمتر برای بیماران مورد استفاده قرار داد.

تعمیم قضیه‌ی ارنشاو در مغناطیس، گیراندازی و تعادل پایدار ذرات مغناطیسی در یک نقطه و تنها توسط میدان مغناطیسی در سه بعد را غیرممکن می‌داند [۴۱]. در این پژوهش، برای رفع این مشکل و به منظور گیراندازی و هدایت مغناطیسی مولکول‌های دارو اثر میدان مغناطیسی در همه‌ی موارد برای گیراندازی روی یک خط و در راستای محور پیچه در نظر گرفته شده است. به عنوان نمونه، برای یک تومور فرضی به اندازه ۱/۵ سانتی‌متر و در عمق کمتر از ۱۵ سانتی‌متر از پوست بدن، میدان مغناطیسی طراحی و گرادیان میدان در جهت  $x$  و در ناحیه‌ی تومور برحسب فاصله رسم شده است (شکل ۳-۵). ملاحظه می‌شود؛ با این‌که گرادیان میدان مغناطیسی در وسط مغزه‌ها به دلیل یکنواختی میدان مغناطیسی در وسط پیچه‌ها و روی محور آن‌ها صفر است؛ ولی در فاصله‌ی بین لبه‌ی هر مغزه تا وسط مغزه‌ها یک قله‌ی گرادیان میدان مغناطیسی حاصل شده است. که این امر از غیریکنواخت بودن میدان مغناطیسی در راستای عمود بر محور پیچه در وسط آن و کمی دورتر از محور ناشی می‌شود. اگر پیچه را هلمهولتز در نظر بگیریم، میدان حاصل از آن نیرویی در جهت گرادیان به ذرات مغناطیسی واقع در وسط پیچه اعمال می‌کند که نظیر یک تله عمل کرده و ذرات دارو را در وسط پیچه و بر روی یک خط، گیراندازی می‌کند.

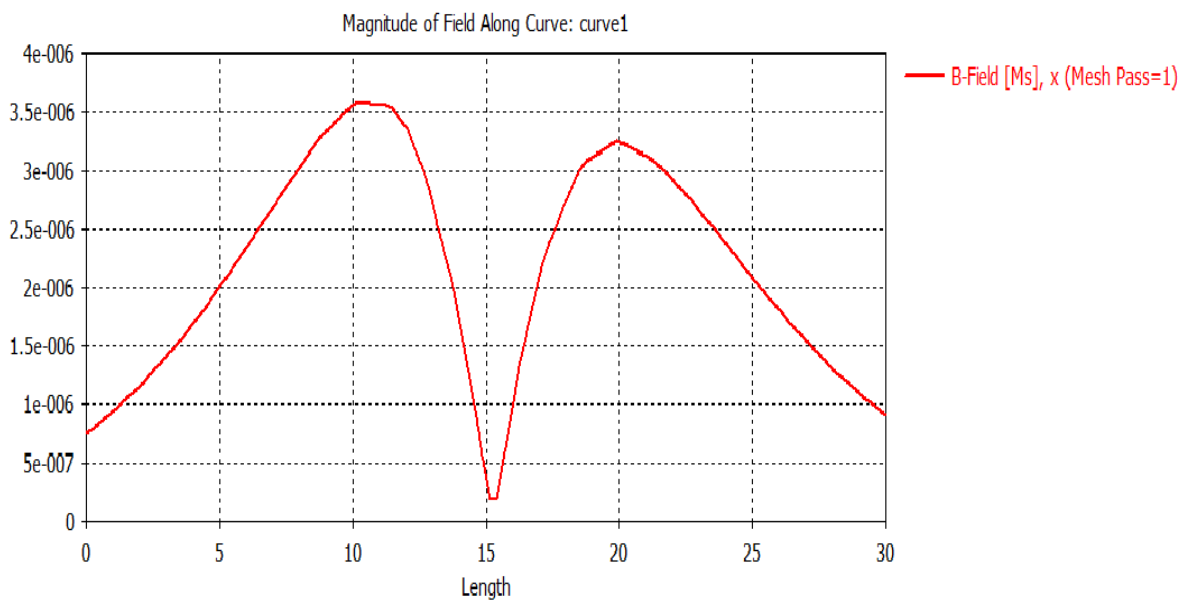




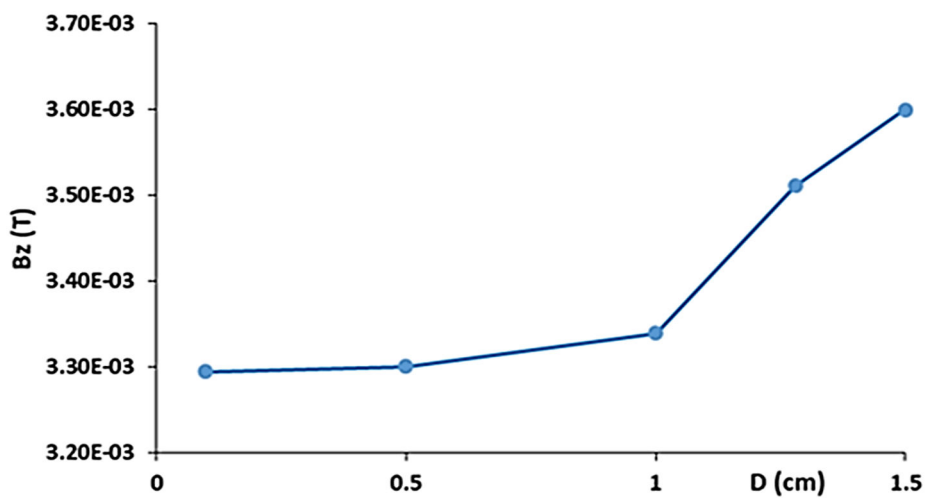
شکل ۳-۵: گرادیان میدان مغناطیسی محوری (تسلا بر سانتی‌متر) برحسب فاصله (سانتی‌متر) در جهت  $x$  و در نقطه‌ی  $(y = z = 0)$ . برای ساختار مورد نظر فاصله بین مغزه‌ها ۱۵ سانتی‌متر و قطر مغزه‌ها پس از تیز شدن ۱/۵ سانتی‌متر منظور شده است.

برای بررسی تأثیر اندازه‌ی قطر مغزه‌ها یا حجم تومور بر گرادیان میدان، با طراحی میدان مغناطیسی و باریک کردن مغزه‌های فرو مغناطیسی برای تومور در اندازه‌های فرضی مختلف (۰/۱، ۰/۵، ۱، ۱/۲۸ و ۱/۵) برحسب سانتی‌متر، میدان مغناطیسی در راستای محوری به‌طور جداگانه محاسبه شد. برای هر ساختار که فاصله‌ی مغزه‌ها در آن‌ها ۱۵ سانتی‌متر است، گرادیان میدان مغناطیسی در جهت  $x$  استخراج شد نظیر شکل (۳-۵). نقاط مشخص شده در شکل (۳-۵) بیانگر گرادیان میدان مغناطیسی متوسط است که از میانگین بیشینه‌ی گرادیان ناشی از دو قله‌ی گرادیان در فاصله‌ی بین لبه‌ی مغزه‌ها تا فاصله‌ی میان مغزه‌ها حاصل شده است. میدان‌های مغناطیسی هم برای هر سطح مقطع مغزه‌ی تیز شده به‌طور جدا طراحی و داده‌های آن توسط نرم‌افزار CST استخراج شد (نظیر شکل ۳-۶).

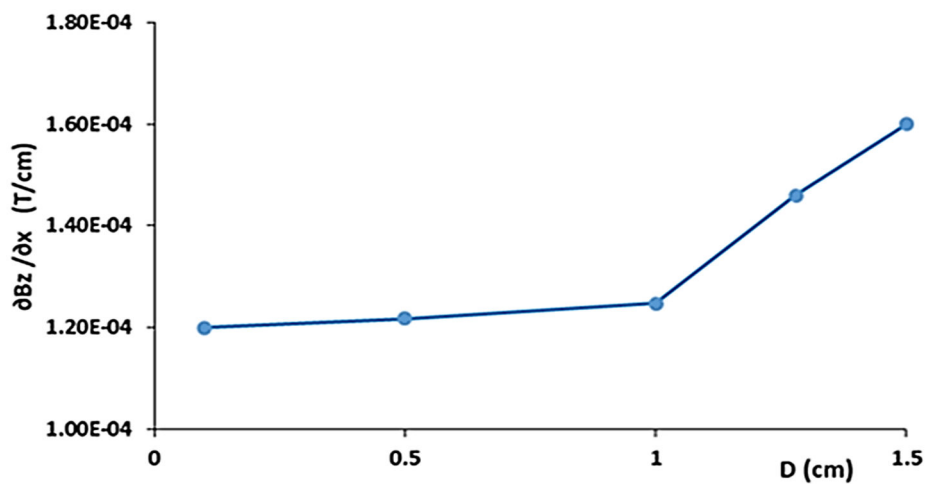
داده‌های میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی برحسب اندازه (قطر مغزه) در شکل‌های (۷-۳) و (۸-۳) به‌طور جداگانه رسم شده‌اند. نقاط مشخص‌شده بر روی دو نمودار بیانگر میدان یا گرادیان میدان مغناطیسی برای یک ساختار و در مغزه‌هایی با قطر مشخص هستند. که برای هر نقطه یک ساختار جدا طراحی و داده‌های آن استخراج شده‌اند.



شکل ۳-۶. میدان مغناطیسی محوری (راستای فرضی  $z$ ) پیچ‌های هلمهولتز و مؤلفه‌ی  $x$  این میدان برای یک ساختار که در آن فاصله‌ی بین مغزه‌های فرومغناطیس از هم ۲۰ سانتی‌متر و قطر نوک مغزه‌ها ۱،۲۸ سانتی‌متر است.



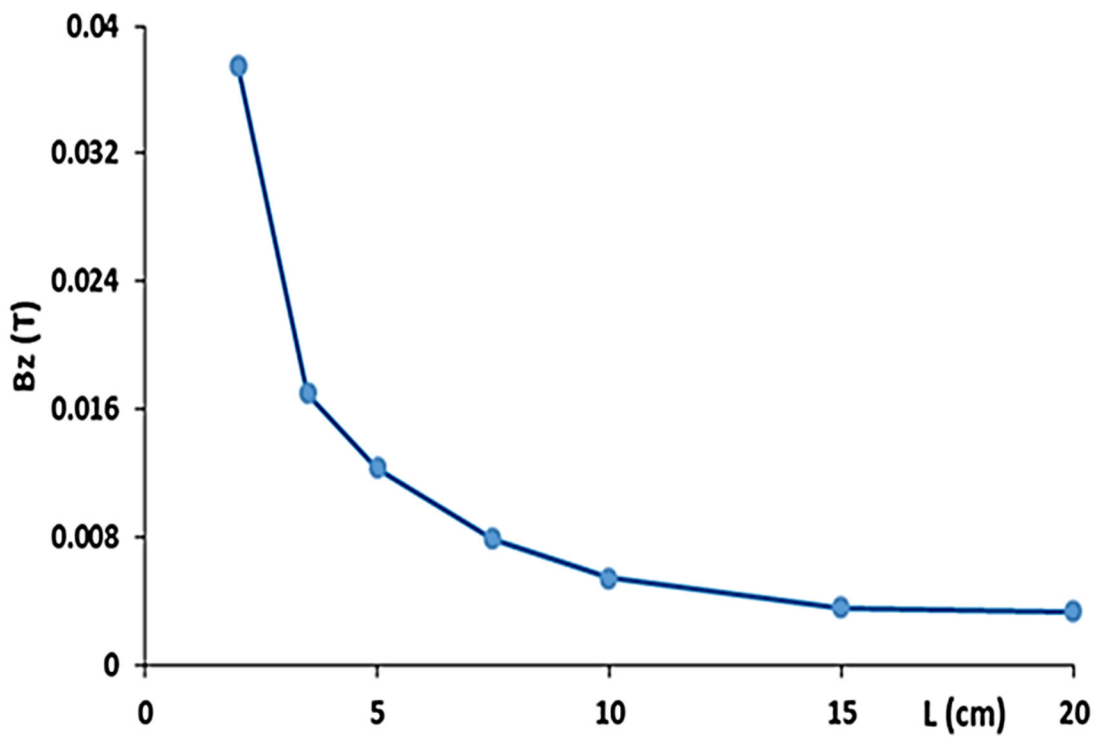
شکل ۳-۷: میدان مغناطیسی محوری با واحد تسلا برحسب قطر نوک مغزه‌ها در نقطه‌ی  $(z=y=0)$  برای ساختارهایی که مغزه‌های آن‌ها در وسط پیچه ۱۵ سانتی‌متر از یکدیگر فاصله دارند.



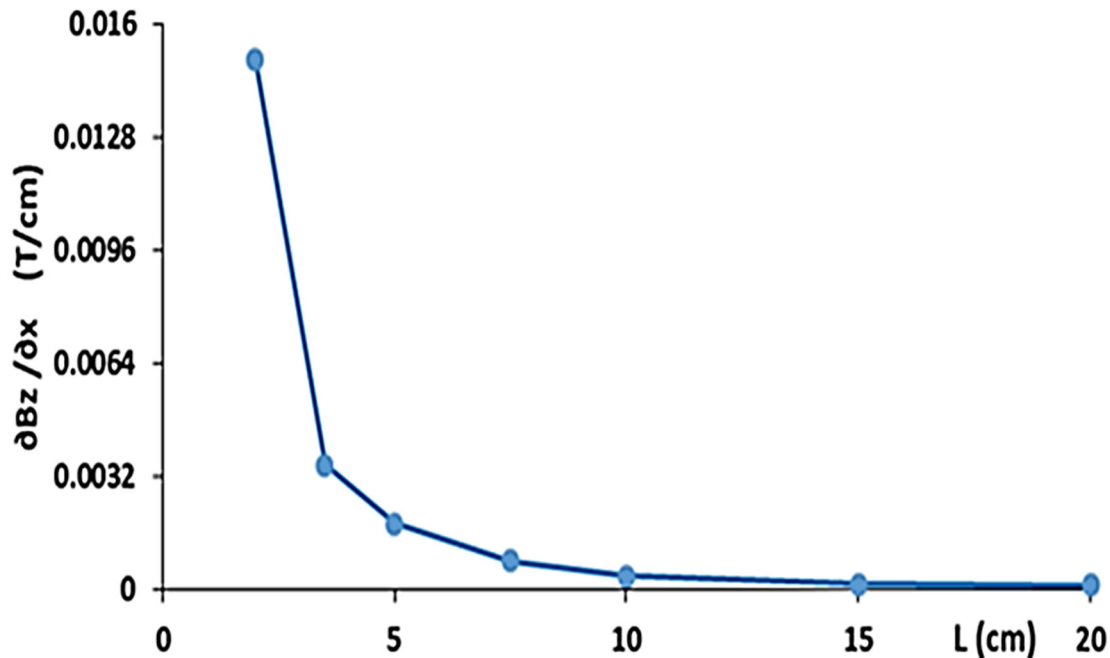
شکل ۳-۸: گرادیان مؤلفه‌ی محوری  $(z)$  میدان مغناطیسی در جهت  $x$  برحسب قطر نوک مغزه‌ها در نقطه‌ی  $(y = z = 0)$ .

با تیز کردن مغزه‌ها در این ساختارها، هر چه نوک مغزه‌ها باریک‌تر و تیزتر باشند، به دلیل نشت شار مغناطیسی، میدان مغناطیسی کمتری حاصل می‌شود (شکل ۳-۷).

در یک بررسی دیگر، برای مطالعه‌ی تأثیر عمق تومور بر گرادیان میدان مغناطیسی، برای یک تومور با حجم ثابت و با توجه به عمق و مکان قرارگیری آن، مغزه‌ها را در فاصله‌ی مناسبی تنظیم، هندسه‌ی مناسب را طراحی و میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی را محاسبه نموده و رفتار هر یک را برحسب فاصله‌ی مغزه‌ها مورد بررسی قرار داده‌ایم. برای این امر؛ با در نظر گرفتن قطر ثابت نوک مغزه‌ها در وسط پیچه ( ۱/۵ سانتی‌متر) و تنظیم فاصله‌ی مغزه‌ها با اندازه‌های (۲، ۳/۵، ۵، ۷،۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ سانتی‌متر) به‌طور جداگانه هندسه‌ی میدان طراحی، نمودار میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی برحسب فاصله‌ی مغزه‌ها در شکل‌های (۳-۹ و ۳-۱۰) رسم شده‌اند.



شکل ۳-۹: میدان مغناطیسی محوری (راستای  $z$ ) پیچ‌های هلمهولتز با واحد تسلا، بر حسب فاصله‌ی مغزه‌ها در نقطه‌ی  $(y = z = 0)$ .



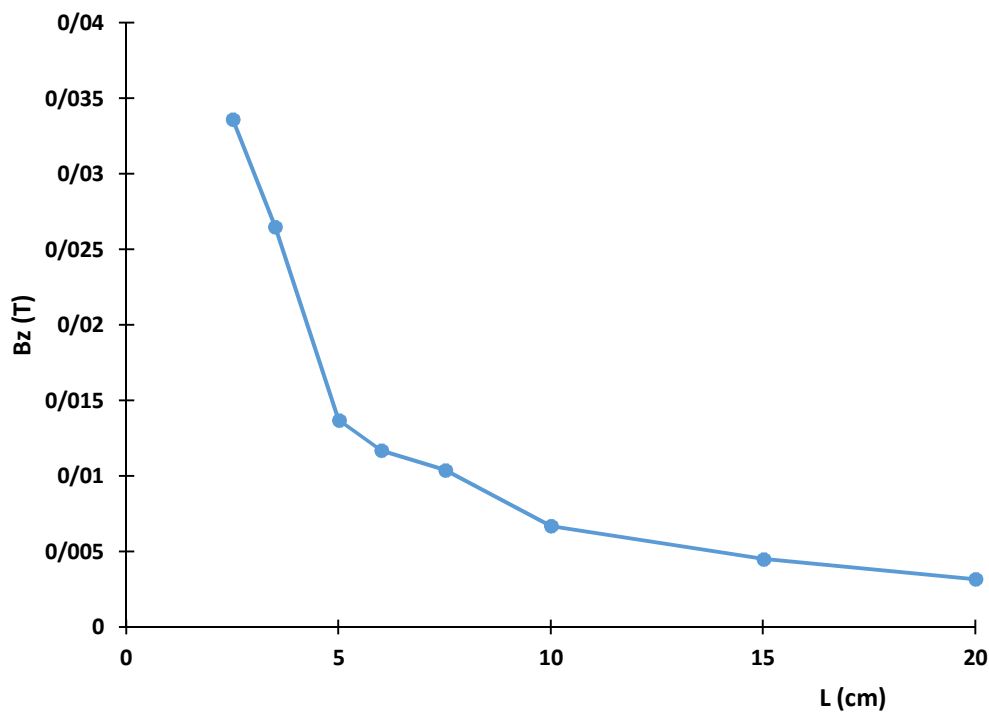
شکل ۳-۱۰: گرادیان میدان مغناطیسی (تسلا بر سانتی‌متر) بر حسب فاصله‌ی مغزه‌ها (سانتی‌متر) برای ساختارهای متفاوت، در جهت  $x$  و در نقطه‌ی  $(y = z = 0)$ .

در حالت اخیر، با مقایسه‌ی شکل‌های (۳-۹) و (۳-۱۰)، ملاحظه می‌شود هر چه فاصله‌ی مغزه‌ها از هم کمتر باشد، میدان مغناطیسی قوی‌تر و گرادیان میدان مغناطیسی بیشتر و نیروی مغناطیسی بزرگ‌تری خواهیم داشت. به عبارتی هر چه بتوانیم میدان مغناطیسی را به گونه‌ای طراحی کنیم که فاصله‌ی مغزه‌ها تا حد امکان از هم کمتر باشد و ناحیه‌ی تومور را دربر گیرد، میدان و گرادیان میدان و در نهایت نیروی مغناطیسی قوی‌تری جهت تمرکز بهتر دارو خواهیم داشت.

می‌توان گفت: شکل تجمع داروی حامل بورون درون بافت شبیه تابع گرادیان میدان مغناطیسی خارجی است.

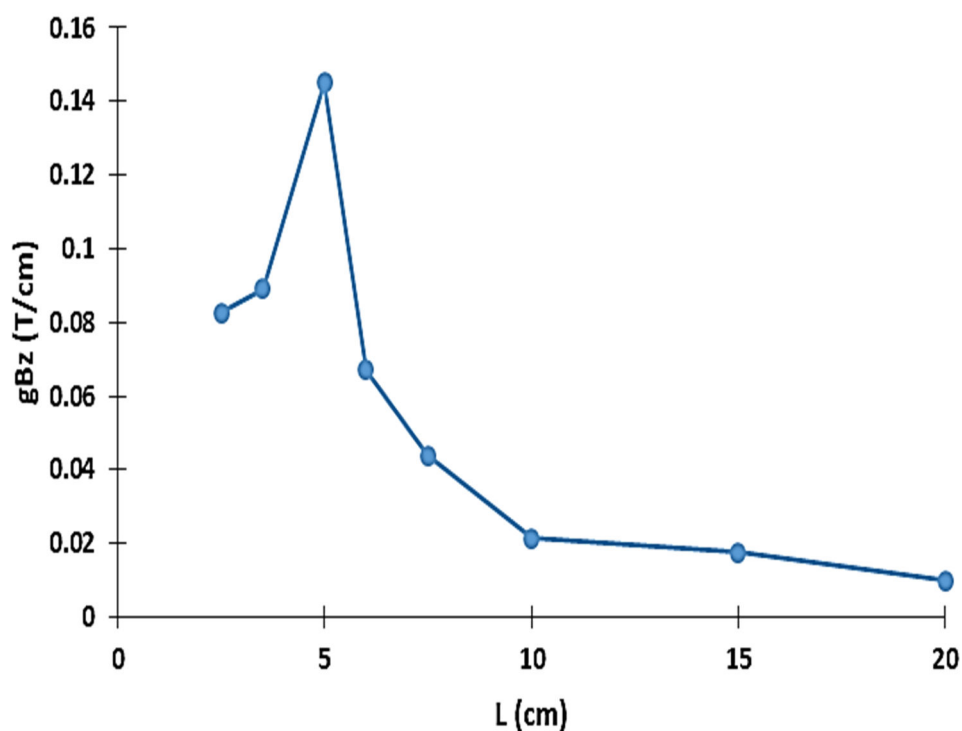
برای مطالعه‌ی هر چه بیشتر تأثیر عمق تومور بر گرادیان میدان مغناطیسی، یک هندسه‌ی جدید

طراحی شد که در آن شعاع سیم‌پیچ‌ها ۵۰ سانتی‌متر، تعداد دور هر سیم‌پیچ ۴۰۰، جریان سیم‌پیچ‌ها یک آمپر، قطر مغزه‌ها ۲۹ سانتی‌متر و ارتفاع آن‌ها ۹۲ سانتی‌متر منظور شد. فاصله‌ی مغزه‌ها در اندازه‌های ۲،۵، ۳،۵، ۵، ۶، ۷،۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ سانتی‌متر تنظیم و میدان مغناطیسی محوری و گرادیان میدان مغناطیسی در راستای عمود بر محور پیچ‌ها برای اندازه‌های مختلف به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد؛ اگر شکاف بین مغزه‌ها از یک فاصله‌ی معینی کمتر شود میدان مغناطیسی افزایش می‌یابد (شکل ۳-۱۱)، اما این میدان به سمت یکنواخت شدن میل کرده و به دلیل نشتی شار مغناطیسی، تغییرات میدان مغناطیسی کاهش می‌یابد که این امر در شکل ۳-۱۲ مشهود است.



شکل ۳-۱۱: افزایش میدان مغناطیسی (تسلا) محوری با کاهش فاصله‌ی مغزه‌ها (سانتی-متر).

متر).



شکل ۳-۱۲. گرادیان میدان مغناطیسی (تسلا بر سانتی‌متر) بر حسب فاصله‌ی مغزه‌ها (سانتی‌متر).

علاوه بر تأثیرات مغزه‌های فرو مغناطیسی نظیر ارتفاع، سطح مقطع و فاصله‌ی بین مغزه‌ها در افزایش یا کاهش میدان مغناطیسی غیریکنواخت ایجاد شده توسط پیچه‌ی هلمهولتز، عواملی نظیر جریان در سیم‌پیچ‌ها، تعداد دور سیم‌پیچ‌ها و شعاع سیم‌پیچ‌ها مطابق رابطه‌ی ۲-۲ و ضخامت و پهنای سیم‌پیچ‌ها نیز در جهت افزایش یا کاهش میدان مغناطیسی تأثیرگذار هستند. همچنین با توجه به این امر که وجود مغزه‌های فرومغناطیس نظیر مدار مغناطیسی عمل می‌کنند، افزایش تعداد سیم‌پیچ‌ها نیز می‌تواند به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار مورد تحلیل قرار گیرد.



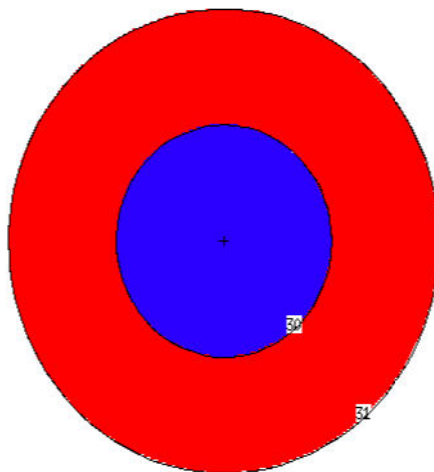
# فصل ۴ : تأثیر تمرکز دارو بر دز

## درمانی

## ۴-۱ مقایسه و تأثیر تمرکز دارو بر دز درمانی

پس از طراحی و شبیه‌سازی میدان مغناطیسی مناسب با استفاده از نرم‌افزار CST، برای بررسی تأثیر تمرکز (افزایش غلظت) دارو، ناشی از اعمال میدان مغناطیسی خارجی بر دز جذب‌شده در یک ناحیه‌ی خاص از بدن با استفاده از نرم‌افزار MCNPX سه حالت زیر را در نظر گرفتیم.

حالت اول: در غیاب میدان مغناطیسی خارجی، کره‌ای به شعاع ۳۰ سانتی‌متر حاوی آب به‌عنوان بافت معادل بدن، که داروی حامل  $^{10}\text{B}$  در آن لحاظ نشده (یک کره‌ی آب خالی) تحت تابش نوترون‌های حرارتی قرار دارد، شبیه‌سازی شد و دز حاصله بر روی این حجم به‌دست آمد که هندسه‌ی آن در شکل زیر نشان داده شده است.

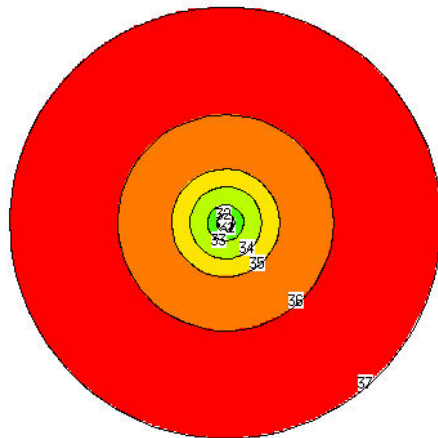


شکل ۴-۱: هندسه‌ی برنامه‌ی شبیه‌سازی شده برای بافت معادل بدن بدون تزریق داروی

### حامل بورون.

حالت دوم: در غیاب میدان مغناطیسی خارجی، کره‌ای به شعاع ۳۰ سانتی‌متر حاوی آب به‌عنوان بافت معادل بدن، که  $^{10}\text{B}$  با غلظت یک درصد، به‌طور یکنواخت در آن توزیع شده و تحت تابش نوترون‌های حرارتی قرار دارد، شبیه‌سازی شد و دز حاصله بر روی این حجم به دست آمد.

حالت سوم: برای نشان دادن تأثیر میدان مغناطیسی خارجی یعنی متمرکز شدن بورون بر دز جذب شده در سلول، توزیع بورون در بافت را غیریکنواخت در نظر گرفتیم. به همین منظور کره‌هایی به شعاع‌های ۱، ۲، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۳۰ سانتی‌متر، متشکل از آب و بورون تعریف شد که با بزرگ‌تر شدن سلول‌ها غلظت بورون در لایه‌های سلولی کمتر لحاظ شد؛ به گونه‌ای که در کره‌های از شعاع ۱ تا ۲/۵ سانتی‌متر که بیانگر لایه‌های بافت در ناحیه ضایعه یا تومور است، جهت معادل‌سازی تمرکز دارو توسط میدان مغناطیسی خارجی در یک ناحیه، غلظت بورون در آنجا بیشتر در نظر گرفته شد که هندسه‌ی آن در شکل ۴-۲ نشان داده شده است.



شکل ۴-۲: هندسه‌ی برنامه شبیه‌سازی شده با کد MCNP برای توزیع غیریکنواخت

#### بورون.

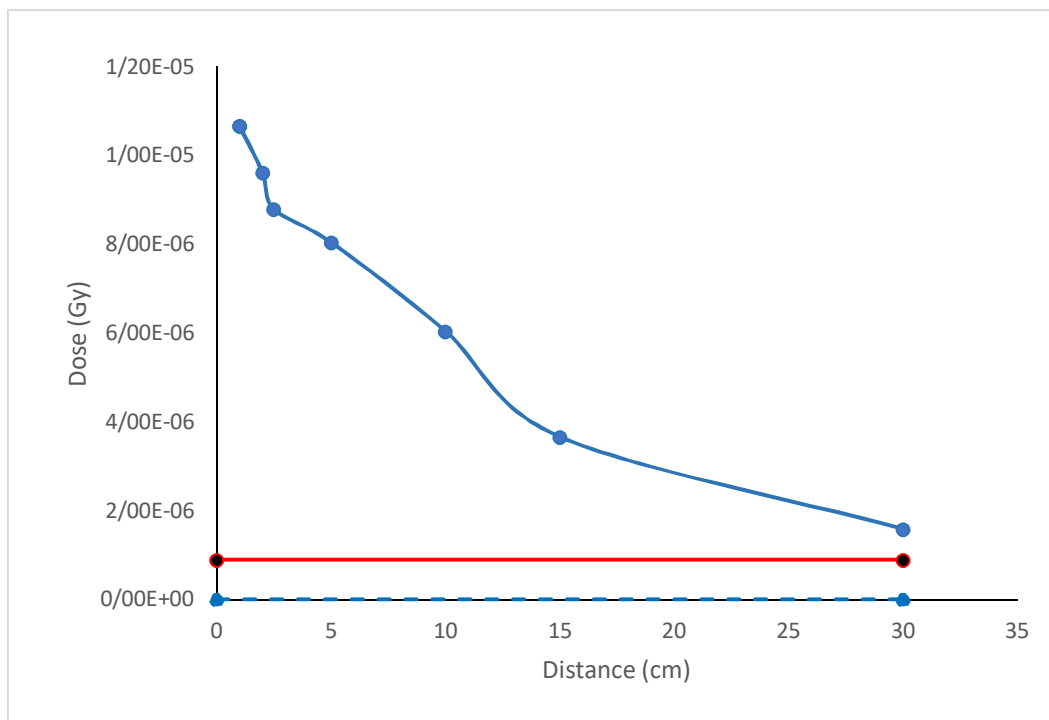
در این شبیه‌سازی فرض بر این است که غلظت کل  $^{10}\text{B}$  یک درصد است. از این مقدار ۸۰٪ در ناحیه‌ی تومور یا ضایعه متمرکز می‌شود و بقیه در اطراف تومور قرار دارد. ناحیه‌ی تومور شامل سه قسمت است. از مقدار بورون فرضی لحاظ شده در ناحیه‌ی تومور نیمی در درونی‌ترین لایه‌ی تومور به شعاع ۱ سانتی‌متر، ۳۰٪ در لایه‌ی از یک تا دو سانتی‌متر و ۲۰٪ باقیمانده از بورون لحاظ شده در ناحیه‌ی تومور بین لایه‌ی دوم و سوم یعنی در سلول به شعاع ۲ تا ۲٫۵ سانتی‌متر منظور شده است.

بافت سالم اطراف تومور نیز به چهار ناحیه تقسیم شده است که به صورت لایه‌های از ۲,۵ تا ۵، از ۵ تا ۱۰، از ۱۰ تا ۱۵ و از ۱۵ تا ۳۰ سانتی‌متر و به ترتیب حاوی ۶۰، ۳۰، ۸ و ۲ درصد از  $^{10}\text{B}$  منظور شده برای بافت سالم در آن‌ها توزیع شده است.

در نهایت دز حاصل از تابش نوترون‌های حرارتی با انرژی یک الکترون ولت و با توزیع یکنواخت، در هر سلول را با استفاده از تالی F6 به‌طور جداگانه به‌دست آوردیم. نمودار دز برحسب فاصله از مرکز سلول‌ها در شکل ۸ رسم شده است، که در آن دز برحسب گری (Gy) و فاصله از مراکز سلول‌ها برحسب سانتی‌متر (cm) نمایش داده شده‌اند (شکل ۴-۳). ملاحظه می‌شود با تغییر غلظت بورون در یک ناحیه از بافت، دز دریافتی تغییر کرده است و در سلول‌هایی که غلظت بورون افزایش یافته، دز دریافتی بالاتر از دز دریافتی ناحیه‌ی با غلظت یکنواخت (خط قرمز) قرار گرفته است.

در محاسبه‌ی دز توجه به این نکته ضروری است که: کد MCNP دز به ازای یک نوترون را محاسبه می‌کند و با توجه به میزان شار نوترون فوق حرارتی در BNCT که باید از  $10^9$  نوترون در ثانیه بیشتر باشد، دز دریافتی هر سلول باید در این عدد ضرب شود. همچنین کد MCNP دز را برحسب (MeV/g) محاسبه می‌کند و با توجه به این که واحد دز (J/Kg) یا (Gy) است، باید دز حاصل از کد را در

$$\frac{10^6 \times 1.6022 \times 10^{-13}}{10^{-3}} \text{ ضرب کنیم.}$$



شکل ۴-۳: دز دریافتی برحسب فاصله از مرکز سلول‌ها. خط ثابت (نقطه چین آبی روی محور فاصله) بیانگر دز دریافتی بافت معادل بدن بر اثر تابش نوترون‌های حرارتی در حالتی است که هیچ دارویی به بدن بیمار تزریق نشده است. خط قرمز بیانگر دز ثابت دریافتی بافت معادل بدن بر اثر تابش نوترون‌های حرارتی در حالتی توزیع بورون در آن یکنواخت منظور شده است. نقاط آبی‌رنگ که با خط‌های آبی و جهت هدایت چشم به هم وصل شده‌اند، بیانگر دز حاصل از توزیع غیریکنواخت بورون در سلول‌های معادل بافت هستند. در حالت توزیع غیریکنواخت بورون در بافت با افزایش شعاع سلول‌ها و کاهش غلظت بورون دز دریافتی کمتر شده است.

از مقایسه‌ی نمودار دز جذب‌شده برحسب فاصله و مقایسه‌ی آن با نمودار تغییرات میدان مغناطیسی برحسب فاصله درمی‌یابیم که: نمودار دز برحسب فاصله برای حالتی که بورون به‌طور غیریکنواخت در یک ناحیه توزیع شده است با نمودار تغییرات میدان مغناطیسی هم‌خوان است. یعنی با در اختیار داشتن اندازه و گشتاور مغناطیسی حامل‌های دارو، هر چه میدان مغناطیسی طراحی‌شده گرادیان میدان مغناطیسی بیشتری جهت تمرکز دارو در یک ناحیه‌ی ضایعه تولید کند، میزان دز جذب‌شده در آن ناحیه افزایش می‌یابد و از آسیب‌رسانی به بافت سالم اطراف آن می‌کاهد.

## ۴-۲ جمع‌بندی

استفاده از روش درمانی BNCT در طی حدود ۸۰ سال گذشته با چالش‌های زیادی روبرو بوده است. که حتی در بعضی موارد منجر به توقف مقطعی این روش درمانی شده است. با توجه به این‌که این روش درمانی تنها راه درمان بعضی از تومورها نظیر گلیو بلاستوما محسوب می‌شود و کشورهای مختلف متناسب با امکانات خود، از این روش درمانی بهره می‌برند، اما هنوز از این روش درمانی به صورت یک روش قطعی درمان یاد نمی‌شود. محققان تلاش‌های زیادی برای کاهش چالش‌های این روش درمانی و در حوزه‌ی چشمه‌های نوترونی و تولید نوترون با انرژی و شدت مناسب، طراحی باریکه نوترونی مناسب و کشف ترکیبات دارویی جدید انجام داده‌اند، اما کافی نبود. تلاش‌های محققین بر روی ترکیبات جدید و ایده‌های نوین از جمله روش هدایت مغناطیسی دارو برای کاهش آسیب‌رسانی به بافت سالم، افق تازه‌ای به روی این روش درمانی گشوده است.

در این پایان‌نامه با بهره‌گیری از قضیه‌ی ارشاو در مغناطیس و با استفاده از نرم‌افزار CST، پیچ‌هلمهولتز به منظور ایجاد یک میدان مغناطیسی خارجی غیریکنواخت برای تمرکز دارو طراحی شد. عوامل مؤثر بر افزایش یا کاهش این میدان، نظیر شعاع سیم‌پیچ‌ها، تعداد دور سیم‌پیچ‌ها و افزایش یا کاهش جریان موجود در آن، مورد بررسی قرار گرفت. برای متمرکز کردن دارو در ناحیه‌ی تومور و در عمق دلخواه، مغزه‌هایی از جنس فرومغناطیس در بین سیم‌پیچ‌ها در نظر گرفتیم و عوامل تأثیرگذار از ناحیه‌ی وجود این مغزه‌ها، در رسیدن به یک میدان مغناطیسی مطلوب جهت تمرکز دارو در یک ناحیه‌ی خاص از بدن، نظیر یک تومور عمقی یا یک ضایعه بررسی شد. در این راستا ارتفاع مغزه‌ها، تیز کردن مغزه‌ها، افزایش یا کاهش فاصله‌ی مغزه‌ها و همچنین وجود سیم‌پیچ‌های بیشتر در طراحی این میدان بررسی و مورد تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد، وجود مغزه‌ها میدان مغناطیسی را چندین برابر قوی تر کرده و هر چه فاصله‌ی مغزه‌ها کمتر باشد اندازه گرادپان میدان بیشتر و نیروی مغناطیسی قوی‌تری ایجاد می‌شود. وجود نیروی مغناطیسی قوی سبب می‌شود، اثرات ناشی از نیروهای وارده‌ی دیگر بر

داروی درون سیال (خون) خنثی شده و دارو در ناحیه‌ی تومور بیشتر متمرکز گردد. در این حالت غلظت بورون در ناحیه‌ی تومور بیشتر شده و دز دریافتی ناشی از تابش نوترون‌های حرارتی در این ناحیه نسبت به بافت اطراف تومور بیشتر می‌شود و از آسیب‌رسانی به بافت‌های سالم اطراف تومور در حین پرتودهی کاسته می‌شود.

هرچند پژوهش صورت گرفته با پیش‌زمینه‌ی ذهنی در مورد درمان تومورهای خاص و عمیق در بدن بیماران مبتلا به سرطان و قابل درمان به روش BNCT صورت گرفته است. اما از یک‌سو با توجه به تأثیرات کم میدان مغناطیسی بر بافت‌های سالم بدن و با در اختیار داشتن یک حامل مغناطیسی مناسب، می‌توان از این ایده در جهت ایجاد یک روش ایمن، برای درمان یک تومور خاص و در یک نقطه‌ی حساس بدن مورد استفاده قرار داد. همچنین از سوی دیگر، علاوه بر قابل کنترل بودن پیچیدگی هلمهولتز به‌عنوان یک میدان مغناطیسی خارجی غیریکنواخت، وجود مغزه‌های فرومغناطیسی و قابلیت تنظیم فاصله بین مغزه‌ها در طراحی این میدان، امکان تمرکز دارو در ناحیه‌ی حساس و عمیق بدن را فراهم می‌کند. این امر نسبت به سایر میدان‌های مغناطیسی خارجی، یک مزیت به شمار رفته و می‌توان از آن در درمان هر چه بهتر یک تومور یا یک ضایعه در عمق دلخواه از بدن مورد استفاده قرار داد. امید است؛ که این ایده بتواند در بهتر شدن روش‌های درمانی و مطلوب واقع شدن آن‌ها در جامعه پزشکی کشور عزیزمان ایران اسلامی مؤثر واقع شود.

## پیوست ۱

### درایو رابطه‌ی نیروی مغناطیسی حاصل از میدان مغناطیسی خارجی غیریکنواخت

روش ۱:

$$\vec{F} = \vec{\nabla}(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) \quad (۱)$$

$$\vec{F} = \vec{\nabla}(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) = (\vec{\mu} \cdot \vec{\nabla})\vec{B} + (\vec{B} \cdot \vec{\nabla})\vec{\mu} + \vec{\mu} \times (\vec{\nabla} \times \vec{B}) + \vec{B} \times (\vec{\nabla} \times \vec{\mu}) \quad (۲)$$

$$\begin{aligned} &= B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k} \\ &= \mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k} \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \\ &= |\hat{i}| \cdot |\hat{i}| \cos 0 = 1 = \hat{j} \cdot \hat{j} = \hat{k} \cdot \hat{k} \quad (۳) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= |\hat{i}| \cdot |\hat{j}| \cos 90 = 0 = \hat{i} \cdot \hat{k} = \hat{j} \cdot \hat{k} \\ \hat{i} &= |\hat{i}| \cdot |\hat{i}| \sin 0 = 0 = \hat{j} \times \hat{j} = \hat{k} \times \hat{k} \\ \hat{j} &= \hat{k}, \hat{j} \times \hat{k} = \hat{i}, \hat{k} \times \hat{i} = \hat{j}, \hat{i} \times \hat{k} = -\hat{j}, \hat{k} \times \hat{j} = -\hat{i}, \hat{j} \times \hat{i} = -\hat{k} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \vec{\nabla} \cdot \vec{B} &= [(\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \cdot (\frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k})] (B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) = \\ &= \mu_x \frac{\partial B_x}{\partial x} \hat{k} + \mu_y \frac{\partial B_y}{\partial y} \hat{k} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} \quad (۴) \end{aligned}$$

$$\mu_x = B_y = 0$$

$$\begin{aligned} \hat{i} \cdot \vec{\nabla} \cdot \vec{\mu} &= [(B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) \cdot (\frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k})] (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) = \\ &= B_x \frac{\partial \mu_x}{\partial x} \hat{i} + B_y \frac{\partial \mu_y}{\partial y} \hat{j} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \hat{k} \quad (۵) \end{aligned}$$

$$\mu_x = B_y = 0$$



$$\begin{aligned}
\vec{\mu} \times (\vec{\nabla} \times \vec{B}) &= (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \times \begin{pmatrix} \hat{i} & \hat{j} & \hat{k} \\ \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial y} & \frac{\partial}{\partial z} \\ B_x & B_y & B_z \end{pmatrix} = \\
&= (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \times \left[ \left( \frac{\partial B_z}{\partial y} - \frac{\partial B_y}{\partial z} \right) \hat{i} - \left( \frac{\partial B_z}{\partial x} - \frac{\partial B_x}{\partial z} \right) \hat{j} + \left( \frac{\partial B_y}{\partial x} - \frac{\partial B_x}{\partial y} \right) \hat{k} \right] \\
&= (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \times \left( \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{i} - \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{j} \right) = (-\mu_x \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{k}) + (\mu_y \frac{\partial B_z}{\partial y} (-\hat{k})) + (\mu_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j}) - (\mu_z \frac{\partial B_z}{\partial x} (-\hat{i})) \\
&= \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{i} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j} - \mu_x \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{k} - \mu_y \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{k} \\
B_x &= B_y = 0
\end{aligned} \tag{९}$$

$$\begin{aligned}
\vec{B} \times (\vec{\nabla} \times \vec{\mu}) &= (B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) \times \begin{pmatrix} \hat{i} & \hat{j} & \hat{k} \\ \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial y} & \frac{\partial}{\partial z} \\ \mu_x & \mu_y & \mu_z \end{pmatrix} \\
&= B_z \times \left[ \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial y} - \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \right) \hat{i} - \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial x} - \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \right) \hat{j} + \left( \frac{\partial \mu_y}{\partial x} - \frac{\partial \mu_x}{\partial y} \right) \hat{k} \right] \\
&= B_z \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial y} - \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \right) \hat{j} + B_z \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial x} - \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \right) \hat{i} \\
B_x &= B_y = 0
\end{aligned} \tag{१०}$$

$$\begin{aligned}
\vec{F} = \vec{\nabla} (\vec{\mu} \cdot \vec{B}) &= (\vec{\mu} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} + (\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{\mu} + \vec{\mu} \times (\vec{\nabla} \times \vec{B}) + \vec{B} \times (\vec{\nabla} \times \vec{\mu}) = \\
\mu_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \hat{k} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{i} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial y} \hat{j} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial x} \hat{i} \\
&= \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{i} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial x} \hat{i} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial y} \hat{j} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \hat{k} \\
B_x &= B_y = 0
\end{aligned} \tag{११}$$

$$\begin{aligned}
\vec{F} = \vec{\nabla} (\vec{\mu} \cdot \vec{B}) &= \mu_z \cdot \vec{\nabla} \vec{B} \\
&= \mu_z \left( \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} \right) = \mu_z \frac{dB_z}{dx} \hat{i} + \mu_z \frac{dB_z}{dy} \hat{j} \\
B_x &= B_y = 0
\end{aligned} \tag{१२}$$

## روش ۲:

$$\vec{F} = \vec{\nabla}(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) = (\vec{\nabla} \vec{\mu}) \cdot \vec{B} + (\vec{\nabla} \vec{B}) \cdot \vec{\mu} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \vec{B} &= B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k} \\ \vec{\mu} &= \mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k} \\ \vec{\nabla} &= \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \\ \hat{i} \cdot \hat{i} &= |\hat{i}| \cdot |\hat{i}| \cos 0 = 1 = \hat{j} \cdot \hat{j} = \hat{k} \cdot \hat{k} \\ \hat{i} \cdot \hat{j} &= |\hat{i}| \cdot |\hat{j}| \cos 90 = 0, \hat{j} \cdot \hat{k} = \hat{i} \cdot \hat{k} = 0 \\ \vec{A} \cdot \hat{i} \hat{j} &= [A_x \hat{i} + A_y \hat{j} + A_z \hat{k}] \cdot \hat{i} \hat{j} = A_x \hat{j} \\ \hat{i} \cdot \hat{i} \hat{i} &= \hat{i}, \hat{i} \cdot \hat{i} \hat{j} = \hat{j}, \hat{i} \cdot \hat{i} \hat{k} = \hat{k} \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} (\vec{\nabla} \vec{\mu}) \cdot \vec{B} &= \left[ \left( \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \right) (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \right] \cdot (B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) \\ &= \left[ \left( \frac{\partial \mu_x}{\partial x} \hat{i} \hat{i} + \frac{\partial \mu_y}{\partial x} \hat{i} \hat{j} + \frac{\partial \mu_z}{\partial x} \hat{i} \hat{k} \right) + \left( \frac{\partial \mu_x}{\partial y} \hat{j} \hat{i} + \frac{\partial \mu_y}{\partial y} \hat{j} \hat{j} + \frac{\partial \mu_z}{\partial y} \hat{j} \hat{k} \right) + \left( \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \hat{k} \hat{i} + \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \hat{k} \hat{j} + \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \hat{k} \hat{k} \right) \right] \cdot (B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) \\ &= \left( B_x \frac{\partial \mu_x}{\partial x} \hat{i} + B_y \frac{\partial \mu_y}{\partial x} \hat{i} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial x} \hat{i} \right) \\ &\quad + \left( B_x \frac{\partial \mu_x}{\partial y} \hat{j} + B_y \frac{\partial \mu_y}{\partial y} \hat{j} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial y} \hat{j} \right) \\ &\quad + \left( B_x \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \hat{k} + B_y \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \hat{k} + B_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \hat{k} \right) \\ &= \begin{pmatrix} \frac{\partial \mu_x}{\partial x} & \frac{\partial \mu_x}{\partial y} & \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \\ \frac{\partial \mu_y}{\partial x} & \frac{\partial \mu_y}{\partial y} & \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \\ \frac{\partial \mu_z}{\partial x} & \frac{\partial \mu_z}{\partial y} & \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \end{pmatrix}_{3 \times 3} \cdot (B_x \ B_y \ B_z)_{1 \times 3} \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned}
(\nabla \mathbf{B} \cdot \boldsymbol{\mu}) &= (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \cdot \left[ \left( \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k} \right) (B_x \hat{i} + B_y \hat{j} + B_z \hat{k}) \right] \\
&= \left[ \left( \frac{\partial B_x}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial B_y}{\partial x} \hat{j} + \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{k} \right) + \left( \frac{\partial B_x}{\partial y} \hat{i} + \frac{\partial B_y}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{k} \right) + \left( \frac{\partial B_x}{\partial z} \hat{i} + \frac{\partial B_y}{\partial z} \hat{j} + \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} \right) \right] \cdot (\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \\
&= \left( \mu_x \frac{\partial B_x}{\partial x} \hat{i} + \mu_x \frac{\partial B_y}{\partial x} \hat{j} + \mu_x \frac{\partial B_z}{\partial x} \hat{k} \right) + \left( \mu_y \frac{\partial B_x}{\partial y} \hat{i} + \mu_y \frac{\partial B_y}{\partial y} \hat{j} + \mu_y \frac{\partial B_z}{\partial y} \hat{k} \right) + \left( \mu_z \frac{\partial B_x}{\partial z} \hat{i} + \mu_z \frac{\partial B_y}{\partial z} \hat{j} + \mu_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \hat{k} \right) \\
&= \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix}_{3 \times 3} \cdot (\mu_x \quad \mu_y \quad \mu_z)_{1 \times 3} \tag{13}
\end{aligned}$$

## روش ۳:

$$\begin{aligned}
 \vec{F} &= \vec{\nabla}(\vec{\mu} \cdot \vec{B}) = \vec{\nabla}[(\mu_x \hat{i} + \mu_y \hat{j} + \mu_z \hat{k}) \cdot (\mathbf{B}_x \hat{i} + \mathbf{B}_y \hat{j} + \mathbf{B}_z \hat{k})] \\
 &= \vec{\nabla}[(\mu_x \mathbf{B}_x \hat{i} \hat{i} + \mu_x \mathbf{B}_y \hat{i} \hat{j} + \mu_x \mathbf{B}_z \hat{i} \hat{k}) + (\mu_y \mathbf{B}_x \hat{j} \hat{i} + \mu_y \mathbf{B}_y \hat{j} \hat{j} + \mu_y \mathbf{B}_z \hat{j} \hat{k}) + (\mu_z \mathbf{B}_x \hat{k} \hat{i} + \mu_z \mathbf{B}_y \hat{k} \hat{j} + \mu_z \mathbf{B}_z \hat{k} \hat{k})] \\
 &= \vec{\nabla}(\mu_x \mathbf{B}_x + \mu_y \mathbf{B}_y + \mu_z \mathbf{B}_z) \\
 &= \left[ \frac{\partial}{\partial x} (\mu_x \mathbf{B}_x + \mu_y \mathbf{B}_y + \mu_z \mathbf{B}_z) \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} (\mu_x \mathbf{B}_x + \mu_y \mathbf{B}_y + \mu_z \mathbf{B}_z) \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} (\mu_x \mathbf{B}_x + \mu_y \mathbf{B}_y + \mu_z \mathbf{B}_z) \hat{k} \right] \\
 &= \left[ \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial x} + \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial x} \right) + \left( \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial x} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial x} \right) + \left( \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial x} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial x} \right) \right] \hat{i} \\
 &+ \left[ \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial y} + \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial y} \right) + \left( \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial y} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial y} \right) + \left( \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial y} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial y} \right) \right] \hat{j} \\
 &+ \left[ \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial z} + \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial z} \right) + \left( \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial z} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial z} \right) + \left( \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial z} \right) \right] \hat{k} \\
 &= \left[ \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial x} + \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial x} + \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial x} \right) \hat{i} + \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial y} + \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial y} + \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial y} \right) \hat{j} + \left( \mathbf{B}_x \frac{\partial \mu_x}{\partial z} + \mathbf{B}_y \frac{\partial \mu_y}{\partial z} + \mathbf{B}_z \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \right) \hat{k} \right] \\
 &+ \left[ \left( \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial x} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial x} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial x} \right) \hat{i} + \left( \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial y} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial y} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial y} \right) \hat{j} + \left( \mu_x \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial z} + \mu_y \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial z} + \mu_z \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial z} \right) \hat{k} \right] \\
 &= \left( \mathbf{B}_x \quad \mathbf{B}_y \quad \mathbf{B}_z \right)_{1 \times 3} \cdot \begin{pmatrix} \frac{\partial \mu_x}{\partial x} & \frac{\partial \mu_x}{\partial y} & \frac{\partial \mu_x}{\partial z} \\ \frac{\partial \mu_y}{\partial x} & \frac{\partial \mu_y}{\partial y} & \frac{\partial \mu_y}{\partial z} \\ \frac{\partial \mu_z}{\partial x} & \frac{\partial \mu_z}{\partial y} & \frac{\partial \mu_z}{\partial z} \end{pmatrix}_{3 \times 3} + \left( \mu_x \quad \mu_y \quad \mu_z \right)_{1 \times 3} \cdot \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial x} & \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial y} & \frac{\partial \mathbf{B}_x}{\partial z} \\ \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial x} & \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial y} & \frac{\partial \mathbf{B}_y}{\partial z} \\ \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial x} & \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial y} & \frac{\partial \mathbf{B}_z}{\partial z} \end{pmatrix}_{3 \times 3} \quad (۱۰)
 \end{aligned}$$

## منابع

- [١] Chadwick, J., *Possible existence of a neutron*. February 1932.
- [٢] Taylor, H.J.a.G., *Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion*. 1935.
- [٣] Locher, G.L., *Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons*. 1936: p. 36: 1-13.
- [٤] W.H.Sweet, *Early History of Development of Boron Neutron Capture Therapy of Tumors*. *Journal of Neuro-Oncology*33, 1997: p. 19-26.
- [٥] Slatkin, D.N., *A History of Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumours, Brain*. 1991. Vol. 114, No. 4: p. 1609.
- [٦] Hatanaka, H.e.a., *Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas - a comparison with conventional chemo-immuno-radiotherapy*. 1986.
- [٧] Y. Mishima, M.I., S. Hatta, C. Honda, K. Yamamura and T. Nakagawa, *New thermal neutron capture therapy for malignant melanoma: melanogenesis-seeking <sup>10</sup>B molecule - melanoma cell interaction from in vitro to first clinical trial*, *Pigment Cell. Res.* 2 1989: p . 226–234.
- [٨] Nakagawa, y., *Clinical practice in BNCT to the brain XA0101255” Neutron Capture Therapy*. 2001: p. 240.
- [٩] AGENCY, I.A.E., *Current Status of Neutron Capture Therapy*. IAEA TECDOC Series. 2001, Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.
- [١٠] B.Shapiro, S.K., A.Nacev,S.Muro,P.V.Ste panov and I.N.Weinberg “*Open challenges in magnetic drug targeting*”,. *WIRES Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2014.

- [١١] Moss, W.A.G.S.a.R.L., *Requirements for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) at a Nuclear Research Reactor*. 2009.
- [١٢] Reactor, T.D.o.N.R.a.T.o.a.S.-. *The Development of Neutron Radiography and Tomography on a SLOWPOKE-2 Reactor*. ELSEVIER, 2013.
- [١٣] Yanch, J., J. Kim, and M. Wilson, *Design of a californium-based epithermal neutron beam for neutron capture therapy*. *Physics in Medicine & Biology*, 1993. 38(8): p. 1145.
- [١٤] Rahmani, F. ,*A feasibility study of the Tehran research reactor as a neutron source for BNCT*. 2014.
- [١٥] Kim, J.-K. and K.-O. Kim, *Current research on accelerator-based boron neutron capture therapy in Korea*. Vol. 41. 2009.
- [١٦] Bayanov, B., V. Belov, and S. Taskaev ,*Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy*. Vol. 41. 2006.
- [١٧] A. Burlon, A., et al., *Accelerators and Neutron Capture Therapy*. Vol. 630. 2011. 54-63.
- [١٨] Kasesaz, Y., et al., *A feasibility study of the Tehran research reactor as a neutron source for BNCT*. Vol. 90C. 2014. 132-137.
- [١٩] Rolf F Barth, c.a.M.G.H.V., 2 Otto K Harling,3 WS Kiger, III,4 Kent J Riley,5 Peter J Binns,6 Franz M Wagner,7 Minoru Suzuki,8 Teruhito Aihara,9 Itsuro Kato,10 and Shinji Kawabata1, *Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer*. *Radiation Oncology*, 2012.
- [٢٠] R. Reszka, P.B., 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*. . 280, No. 1, 1997: p. 232-237.
- [٢١] A. A. van der Veldt , N.H.H., 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 11Clabelled docetaxel in*

- cancer patients. European Journal of Nuclear Medicine And Molecular Imaging. European Journal of Nuclear Medicine And Molecular Imaging, 2010 Oct 1. . 37, No. 10: p. 1950-1958.*
- [٢٢] J. H. Park, G.S., K. Kim, I. C. Kwon, *Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. Advanced drug delivery reviews, 2010 Jan 31. 62, No. 1 p. 28-41.*
- [٢٣] S. K. Vashist, D.Z., G. Pastorin, K. Al-Rubeaan, J. H. Luong, F.S. Sheu, *Delivery of drugs and biomolecules using carbon nanotubes, Carbon. 2011 Nov 30. 49, No. 13: p. 4077-4097.*
- [٢٤] M. Babincová, P.B., C. Bergemann, *High-gradient magnetic capture of ferrofluids: implications for drug targeting and tumor embolization. , Zeitschrift für naturforschung 2001. . 56, No. 9-10 p. . 909-911.*
- [٢٥] A. Nacev, C.B., O. Bruno, B. Shapiro, . Shapiro, *The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields. , Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2011. Vol. 323: p. 651-668.*
- [٢٦] A. Komae, B.S., *Steering a ferromagnetic particle by optimal magnetic feedback control, Control Systems Technology. IEEE Transactions on, 2012. 20, No. 4 p. 1011-1. ٢٦*
- [٢٧] A.Sarwar, A.N., B. Shapiro, *Optimal Halbach permanent magnet designs for maximally pulling and pushing nanoparticles. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2012. Vol. 324, No. 5: p. 742-754.*
- [٢٨] C. Alexiou, R.T., E. Schreiber, R. Jurgons ,H.Richter, L.Trahms, S. Lyer, *Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles—magnetic drug targeting. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2011. , Vol. 323 , No. 10: p. pp. 1404-1407.*
- [٢٩] R. Tietze, S.L., 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, , 2013. , Vol. 9, No. 7 p., pp. 961-971.*

- [٣٠] J.Matuszak, J.Z., R. P. Friedrich, S. Lyer , J.Nowak , S. Odenbach , C.Alexiou , I.Cicha, *Endothelial biocompatibility and accumulation of SPION under flow conditions*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2015. Vol. 380: p. pp. 20-26.
- [٣١] E. M. Cherry, J.K.E., , *Shear thinning effects on blood flow in straight and curved tubes*. Physics of Fluids, 2013. Vol. 25, No. 7: p., p. 073104.
- [٣٢] E. M. Cherry, J.K.E., *A comprehensive model of magnetic particle motion during magnetic drug targeting*. International Journal of Multiphase Flow, , 2014., Vol. 59: p., pp.173-185.
- [٣٣] Shapiro, B., et al. *Control to concentrate drug-coated magnetic particles to deep-tissue tumors for targeted cancer chemotherapy*. in *2007 46th IEEE Conference on Decision and Control*. 2007. IEEE.
- [٣٤] A. D. Grief and G. Richardson, "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery," Journal of Magnetism and Magnetic Materials, vol. 293, pp. 455-463, 2005.
- [٣٥] B. Gleich, N.H., H. Bridell, R. Jurgons, C. Seliger, C. Alexiou, B. Wolf, T. Weyh, , *Design and evaluation of magnetic fields for nanoparticle drug targeting in cancer*. " IEEE Transactions on nanotechnology 2007Vol. 6 p. 164-170.
- [٣٦] E. R. Cohen, D.R.L., G. L. Trigg *AIP physics desk reference. AIP physics desk reference*, , ed. r. ed. 2003, New York
- [٣٧] Nacev, A., et al., *Dynamic inversion enables external magnets to concentrate ferromagnetic rods to a central target*. Nano letters, 2014. 15(1): p. 359-364.
- [٣٨] Nacev, A., et al., *Towards control of magnetic fluids in patients: directing therapeutic nanoparticles to disease locations*. IEEE Control Systems, 2012. 32(3): p. 32-74.
- [٣٩] Cao, Q., X. Han, and L. Li, *Enhancement of the efficiency of magnetic targeting for drug delivery: Development and evaluation of magnet system*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2011. 323(15): p. 1919-1924.
- [٤٠] [www.cst](http://www.cst.com), CST STUDIO SUITE users Manual.



[٢١] Benjamin Shapiro\*, *Towards dynamic control of magnetic fields to focus magnetic carriers to targets deep inside the body*, J Magn Magn Mater. 2009 May 1;321(10): 1594.



## **Abstract**

The BNCT (Borne Neutron Capture Therapy) is a purposive and developing radiation therapy that, by selective property, causes the least damage to the healthy tissue and in some cases is the only effective therapeutic approach. Over the past 80 years, researchers have been struggling to eliminate the challenges of this treatment. In this regard, the sources of neutron production and the creation of a suitable neutron beam to reduce damage to healthy tissue have been much studied. In recent decades, researchers have studied new compounds and new methods, including magnetic drug guidance for this purpose. Drug tracking is one of the processes that can help cure many diseases. But with a better control of the drug's pathway, the tumor in the body can be destroyed with the least damage to healthy tissues of the body. In a magnetic drug delivery, tumor-destroying drug agents or cancer cells are loaded onto a magnetic molecule that prevents the accumulation of these drugs in other parts of the body and healthy tissues by applying an external magnetic field. It will be. In this way, the unwanted side effects of conventional chemotherapy are dramatically reduced. This led us to design a magnetic field using the CST software to direct and concentrate in the tumor area to the desired depth of the magnetic molecules of the boron drug. By concentrating and increasing the concentration of the drug in the tumor area, the area of the reaction in the tumor area is narrowed. This leads to an increase in the absorbed dose in the tumor region, which reduces damage to the healthy tissue around it. In this thesis, while studying the magnetic field from a Helmholtz Swing and the effect of possible geometric arrangements on the resulting field, the accumulation of doses due to the accumulation of boron by the simulation of MCNP has been shown. Exercising this idea will

reduce the challenges of the BNCT treatment and lead to improved treatment performance.

**Keywords:** BNCT, magnetic field, targeted drug delivery, Helmholtz Swarm, CST, Earnshaw's theorem & McNP.



Shahrood University of  
Technology

Faculty of Physics and Nuclear Engineering

M.Sc. Thesis in Nuclear Physics

# **Stady of magnetic drug dlivery on Therapeutic dose in BNCT**

By:

Jafar Alaeddin

**Supervisor:**

Dr. Moslem sohani

January 2019