



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Αυτοματοποιημένο σύστημα οδήγησης μαγνητικών μικροσωματιδίων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Α. ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ

Επιβλέπων: Ευάγγελος Β. Χριστοφόρου

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Νοέμβριος 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Αυτοματοποιημένο σύστημα οδήγησης μαγνητικών μικροσωματιδίων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Α. ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ

Επιβλέπων: Ευάγγελος Β. Χριστοφόρου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 30^η Νοεμβρίου 2020.

.....

Ευάγγελος Χριστοφόρου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Παναγιώτης Τσαραμπάρης
Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Νοέμβριος 2020

.....
Δημήτρης Α. Σπυρόπουλος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Δημήτρης Σπυρόπουλος, 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε έναν κόσμο όπου η τεχνολογική ανάπτυξη καλπάζει, ο άνθρωπος καλείται να είναι ευρηματικός και να βρίσκει νέους, πιο σύνθετους και αυτοματοποιημένους τρόπους για να λύσει τα προβλήματά του. Από ένα αυτόματο σύστημα ποτίσματος μέχρι ένα πιο περίπλοκο αυτόματο σύστημα χορήγησης φαρμάκων, η τεχνολογία έχει καταφέρει να απλοποιήσει απαιτητικές διαδικασίες, ελαχιστοποιώντας το χρόνο διεκπεραίωσής τους και αυξάνοντας την αποδοτικότητά τους.

Η παρούσα διπλωματική πραγματεύεται τη δημιουργία ενός αυτοματοποιημένου συστήματος οδήγησης μαγνητικών μικροσωματιδίων για βιοϊατρικές εφαρμογές. Πιο συγκεκριμένα, για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών απαιτείται η χορήγηση φαρμάκων σε συγκεκριμένο σημείο στο σώμα, όπου εμφανίζονται τα άρρωστα κύτταρα. Στόχος είναι η πιο στοχευμένη και συνεπώς αποτελεσματική θεραπεία, καθώς και η αποφυγή ενδεχόμενων παρενεργειών στο υπόλοιπο σώμα. Με την εφαρμογή εξωτερικών μαγνητικών πεδίων είναι δυνατόν να κατευθύνονται φάρμακα ή μόρια εμπλουτισμένα με μαγνητικά νανοσωματίδια μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Η δημιουργία των μαγνητικών πεδίων και ο έλεγχός τους μπορεί να υλοποιηθεί μέσω υπολογιστή συνδέοντας κατάλληλα μαγνήτες με κάποιο μικροελεγκτή, όπως είναι το Arduino.

Στο πλαίσιο εκπόνησης της συγκεκριμένης εργασίας, δημιουργήθηκε μία διάταξη ικανή να οδηγήσει μαγνητικά σωματίδια ελεγχόμενη μέσω υπολογιστή με τη δυνατότητα ζωντανής οπτικής ανάδρασης. Η διάταξη αυτή αποτελείται από τέσσερα πηνία, τέσσερις πυρήνες, ένα τροφοδοτικό, ένα οπτικό μικροσκόπιο, ένα μικροελεγκτή Arduino, ένα κύκλωμα ελέγχου και έναν υπολογιστή από τον οποίο γίνεται ο προγραμματισμός και η εκτέλεση της διαδικασίας. Προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης διάταξης πραγματοποιήθηκαν πειράματα τα όποια και παρουσιάζονται.

Λέξεις Κλειδιά: Μαγνητισμός, Μαγνητικό Πεδίο, Μαγνητικά Νανοσωματίδια, Μαγνητική Οδήγηση, Αυτοματοποιημένο Σύστημα, Arduino.

ABSTRACT

In a world where technological advancements are constantly getting bigger and better, humans have to be inventive and come with new, more complex and automated ways to solve their problems. From an automatic watering system to a more sophisticated automatic drug delivery system, technology has managed to simplify demanding procedures, minimizing processing time and increasing their efficiency.

This thesis reviews the installation of an automated electromagnetic actuation system for pushing of magnetic microparticles, aiming at its application for biomedical purposes. More specifically, the treatment of various diseases requires the administration of drugs at a specific area in the body, where the diseased cells appear. This is necessary in order to achieve a most targeted, and therefore, effective treatment, as well as to avoid possible side effects that may harm the rest of the body. By applying external magnetic fields, it is possible to deliver drugs or molecules enriched with magnetic nanoparticles into the human body. The creation and control of these magnetic fields can be achieved through a computer, by properly connecting magnets to a microcontroller, such as an Arduino.

As part of this study, an electromagnetic actuation system able to push and steer magnetic particles was created, controlled by a computer and capable of live optical feedback. This apparatus consists of four coils, four cores, a power supply, an optical microscope, an Arduino microcontroller, a control circuit and a computer responsible for programming and execution. In order to prove the effectiveness of the proposed system, experiments were performed and are presented in the study.

Keywords: Magnetism, Magnetic Field, Magnetic Nanoparticles, Magnetic Push, Magnetic Driving, Automated System, Arduino.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική δε θα είχε πραγματοποιηθεί αν δεν ήταν ο κύριος Ευάγγελος Χριστοφόρου, καθηγητής Ε.Μ.Π., που με έκανε να αγαπήσω το μάθημά του, να τον εκτιμήσω σαν άνθρωπο και να θελήσω να συνεργαστώ μαζί του. Τον ευχαριστώ που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο αντικείμενο, με εμπιστεύτηκε και μου παρείχε το χώρο, το χρόνο και τα μηχανήματα στο εργαστήριό του.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον υποψήφιο διδάκτορα Μπάνη Γεώργιο που ήταν ο μέντοράς μου καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας, με βοήθησε και με στήριξε σε όλες μου τις αποφάσεις. Ευχαριστώ επίσης τον μεταπτυχιακό φοιτητή Τυροβολά Κωνσταντίνο για τη βοήθεια και το υλικό που μου παρείχε, καθώς η εργασία μου αποτελεί συνέχεια της έρευνάς του. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα παιδιά του εργαστηρίου, την Ιωάννα για τη βοήθεια στις κολλήσεις, τον Κώστα και τον Σπύρο για τις ενδιαφέρουσες και εποικοδομητικές συζητήσεις τους, τον Θάνο για την ψυχολογική στήριξη, αλλά και όλους μαζί συνδυαστικά που με την παρουσία τους δημιούργησαν μια ευχάριστη και ζεστή ατμόσφαιρα δίνοντάς μου το κίνητρο να βρίσκομαι καθημερινά στο εργαστήριο και να ασχολούμαι με τη διπλωματική μου, ιδιαίτερα κατά τη δύσκολη αυτήν περίοδο που πραγματοποιήθηκε.

Εφόσον η διπλωματική αυτή σηματοδοτεί το τέλος της πενταετούς φοίτησής μου στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την στήριξη και την αγάπη που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, τους γονείς μου που πάντα πίστευαν σε εμένα και στις δυνατότητές μου, τον αδερφό μου Αντώνη που με βοήθησε με τις γνώσεις του στον προγραμματισμό και την αδερφή μου Χρύσα για τις συντακτικές παρεμβάσεις στο κείμενο και που με παρακινούσε διαρκώς. Τέλος, ευχαριστώ όλους μου τους φίλους που με υποστηρίζουν σε κάθε μου βήμα και που έκαναν τα φοιτητικά μου χρόνια μια από τις ομορφότερες περιόδους της ζωής μου.

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|--|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 5 |
| ABSTRACT | 7 |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | 9 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 13 |
| ΜΕΡΟΣ Α..... | 15 |
| 1. ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ, ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ | 17 |
| 1.1. Νανοτεχνολογία | 17 |
| 1.2. Νανοϊατρική | 18 |
| 1.2.1. Θεραπευτική Ιατρική..... | 18 |
| 1.2.2. Διαγνωστική Ιατρική..... | 20 |
| 1.2.3. Μαγνητική Νανοϊατρική | 21 |
| 1.3. Νανοςωματίδια..... | 21 |
| 1.3.1. Μαγνητικά νανοςωματίδια..... | 22 |
| 1.3.2. Σύνθεση νανοςωματιδίων | 24 |
| 1.3.3. Υλικά μαγνητικού πυρήνα..... | 25 |
| 1.3.4. Υλικά επίστρωσης..... | 26 |
| 2. ΘΕΩΡΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ | 29 |
| 2.1. Μαγνήτες και Ηλεκτρομαγνήτες..... | 29 |
| 2.2. Μαγνητικά Κυκλώματα | 32 |
| 2.2.1. Μαγνητεγερτική Δύναμη (ΜΕΔ ή διάρρευμα)..... | 33 |
| 2.2.2. Ένταση μαγνητικού πεδίου | 33 |
| 2.2.3. Μαγνητική διαπερατότητα | 34 |
| 2.2.4. Μαγνητική Αντίσταση | 34 |
| 2.2.5. Μαγνητική ροή..... | 35 |
| 2.3. Μαγνητισμός..... | 35 |
| 3. ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ, ΜΑΓΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ | 39 |
| 3.1. Δυνάμεις στα μαγνητικά νανοςωματίδια | 40 |
| 3.2. Ιδιότητες μαγνητικών νανοςωματιδίων | 41 |
| 3.2.1. Μαγνητική ανισοτροπία..... | 42 |
| 3.2.2. Βρόχος υστέρησης και συνεκτικό πεδίο | 42 |
| 3.2.3. Θερμοκρασία Curie | 44 |
| 3.2.4. Περιοχές Weiss..... | 45 |
| 3.3. Εφαρμογές μαγνητικών νανοςωματιδίων στη βιοϊατρική | 46 |

| | | |
|----------------------|--|----|
| 3.3.1. | Οδήγηση φαρμάκου (in vivo)..... | 46 |
| 3.3.2. | Μαγνητικός διαχωρισμός (in vitro)..... | 48 |
| 3.3.3. | Υπερθερμία (in vivo)..... | 49 |
| 3.3.4. | Ενίσχυση αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (in vivo)..... | 50 |
| 4. | ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | 51 |
| 4.1. | Συστήματα μαγνητών στατικού πεδίου | 53 |
| 4.1.1. | Μόνιμος μαγνήτης | 53 |
| 4.1.2. | Ηλεκτρομαγνήτες στατικού πεδίου | 54 |
| 4.2. | Συστήματα μαγνητών μεταβαλλόμενου πεδίου | 55 |
| 4.2.1. | Κινούμενος μόνιμος μαγνήτης..... | 55 |
| 4.2.2. | Ηλεκτρομαγνήτες μεταβαλλόμενου πεδίου | 56 |
| 5. | ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ | 59 |
| 5.1. | Συστήματα ελέγχου κλειστού βρόγχου..... | 60 |
| 5.2. | Συστήματα ελέγχου ανοικτού βρόγχου | 61 |
| 5.3. | Σύγκριση συστημάτων ανοικτού και κλειστού βρόγχου | 62 |
| 5.4. | Βασικές αρχές σχεδιασμού αυτόματου συστήματος ελέγχου | 63 |
| 5.5. | PID ελεγκτής | 64 |
| | ΜΕΡΟΣ Β | 65 |
| 1. | ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ..... | 67 |
| 1.1. | Υλικό διάταξης (hardware)..... | 68 |
| 1.2. | Λογισμικό διάταξης (software) | 72 |
| 1 ^ο βήμα: | Λήψη εικόνας από το μικροσκόπιο και επεξεργασία της..... | 74 |
| 2 ^ο βήμα: | Καθορισμός της περιοχής κίνησης της σταγόνας | 79 |
| 3 ^ο βήμα: | Μετακίνηση σταγόνας..... | 81 |
| 2. | ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ | 85 |
| | ΜΕΡΟΣ Γ | 91 |
| 1. | ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 93 |
| 2. | ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ | 95 |
| | Βιβλιογραφία | 97 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες ο άνθρωπος έχει καταφέρει να αναπτύξει την τεχνολογία σε τέτοιο βαθμό, ώστε να γίνονται καθημερινά νέες ανακαλύψεις, που στα προηγούμενα χρόνια, πολλές από αυτές υπήρχαν μόνο στη σφαίρα της ανθρώπινης φαντασίας. Μία από αυτές αποτελεί και ο κλάδος της νανοτεχνολογίας και νανοϊατρικής. Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη μαγνητικών νανοσωματιδίων και η ικανότητά τους για απομακρυσμένο χειρισμό έχει προσελκύσει ερευνητές από διάφορα επιστημονικά πεδία, με κυρίαρχο αυτό της βιοϊατρικής.

Τα νανοσωματίδια συνιστούν τους ιδανικότερους φορείς φαρμάκων, καθώς μπορούν να προσεγγίσουν ευκολότερα και αποτελεσματικότερα τα όργανα του σώματος, με την καθοδήγησή τους μέσω εξωτερικά επιβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων. Οι εφαρμογές τους ποικίλουν και είναι πολύτιμες για τη στοχευμένη παράδοση φαρμάκων σε όγκους [1, 2, 3], λοιμώξεις [4] ή θρομβώσεις [5]. Επιπλέον, μπορούν να επιτρέψουν την τοπική χορήγηση λιποσωμάτων [6], βλαστικών κυττάρων [7, 8, 9] και γονιδίων [10, 11]. Για τους παραπάνω λόγους, η μαγνητική στόχευση φαρμάκου (Magnetic Drug Targeting MDT) αποτελεί μία από τις πιο πολλά υποσχόμενες αναπτυσσόμενες τεχνικές.

Η ιδέα χρήσης μαγνητικών μικροσωματιδίων για μεταφορά φαρμάκου προτάθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 70 από τους Widder, Senyi και τους συναδέλφους τους [12, 13]. Η βασική προϋπόθεση είναι ότι οι θεραπευτικοί παράγοντες είναι συνδεδεμένοι με ένα μαγνητικό νανοσωματίδιο ή εμπεριέχονται σε αυτό. Αυτά τα σωματίδια μπορεί να έχουν μαγνητικούς πυρήνες με πολυμερική ή μεταλλική επίστρωση, στην οποία είναι δυνατόν να προσκολληθούν, για παράδειγμα κυτταροτοξικά φάρμακα για στοχευμένη χημειοθεραπεία ή θεραπευτικό DNA για την επιδιόρθωση γενετικών ατελειών. Όταν σωματίδια και θεραπευτικοί παράγοντες προσκολληθούν μεταξύ τους, δημιουργείται ένα σύμπλοκο το οποίο χορηγείται με ένεση μέσα στην αιματική ροή, συχνά με τη χρήση ενός καθετήρα ώστε η περιοχή όπου γίνεται η ένεση να είναι κοντά στο στόχο. Μαγνητικά πεδία εστιάζονται πάνω από την περιοχή ασκώντας στα σωματίδια δυνάμεις, οι οποίες τα αναγκάζουν να παγιδευτούν και να απελευθερωθούν στο στόχο.

Εύκολα καταλαβαίνει κανείς ότι ένα σύστημα ικανό να επιτελέσει την παραπάνω λειτουργία - της μαγνητικής στόχευσης φαρμάκου - απαιτεί ακρίβεια και σωστό χειρισμό. Η ανθρώπινη παρέμβαση σε μια τέτοια διαδικασία μπορεί να μεγαλώσει σημαντικά το χρόνο διεκπεραίωσής της και ταυτόχρονα αυξάνει την πιθανότητα κάποιου σφάλματος. Συνεπώς, ένα τέτοιο σύστημα οφείλει να είναι αυτοματοποιημένο προκειμένου να υπάρξει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η μελέτη και δημιουργία ενός τέτοιου αυτοματοποιημένου συστήματος οδήγησης φαρμάκων, το οποίο επιτυγχάνεται με την εισαγωγή μαγνητικών νανοσωματιδίων στο φάρμακο και με την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου.

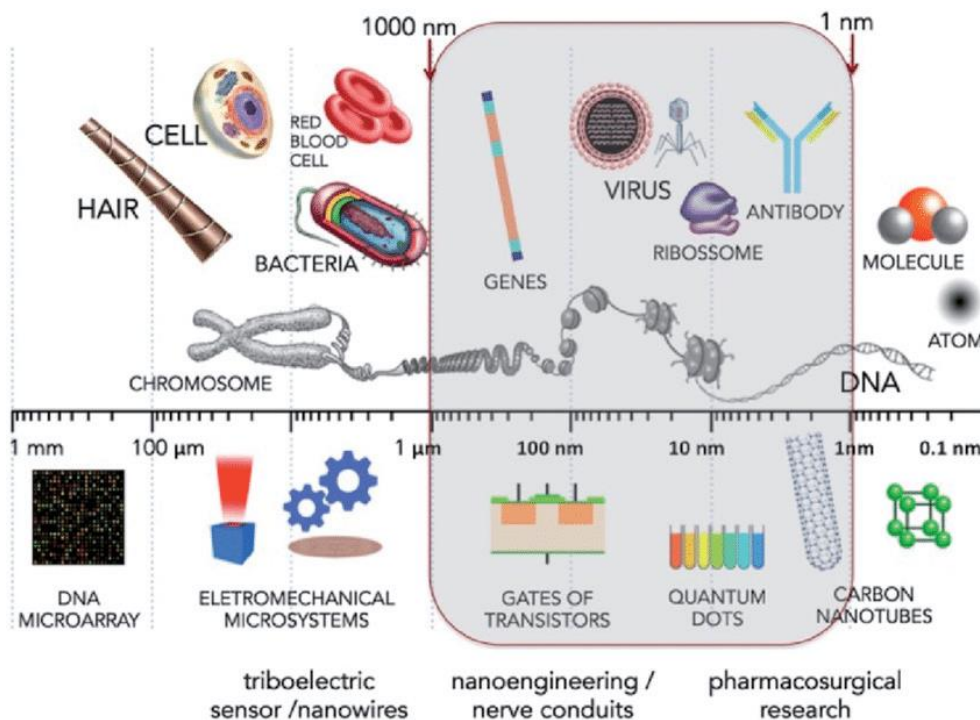
Η εργασία διαρθρώνεται σε τρία μέρη, τα οποία αποτελούνται από επί μέρους κεφάλαια. Στο πρώτο μέρος παρουσιάζονται οι θεωρητικές επιστημονικές αρχές. Αρχικά, εξηγούνται οι όροι της νανοτεχνολογίας, της νανοϊατρικής και των νανοσωματιδίων. Επίσης, αναλύονται οι βασικές αρχές του μαγνητισμού και ηλεκτρομαγνητισμού βάσει των οποίων υλοποιήθηκε το πειραματικό μέρος. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι μαγνητικές ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα νανοσωματίδια και οι βασικές αρχές των εφαρμογών τους στη βιοϊατρική, έπεται η περιγραφή της μαγνητικής οδήγησης και τέλος παρουσιάζεται η ανάγκη ύπαρξης αυτόματων συστημάτων. Στο δεύτερο μέρος αναλύεται το πειραματικό σκέλος και συγκεκριμένα παρατίθενται ο τρόπος υλοποίησης της προτεινόμενης διάταξης καθώς και η προσομοίωσή της. Τέλος, στο τρίτο μέρος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, συμπεράσματα και οι προτάσεις για μελλοντική ολοκλήρωση της έρευνας.

ΜΕΡΟΣ Α

1. ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ, ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

1.1. Νανοτεχνολογία

Ως νανοτεχνολογία ορίζεται το πεδίο των εφαρμογών της μηχανικής που χρησιμοποιεί δομές μεγέθους μορίου [14]. Η κλίμακα μέτρησης των δομών αυτών είναι η νανοκλίμακα, η οποία αποδίδει τα μεγέθη τους σε νανόμετρα (nm), δηλαδή σε πολλαπλάσια του ενός δισεκατομμυριοστού του μέτρου ($10^{-9} \text{ m} = 0,000000001 \text{ m}$). Στο πεδίο της νανοτεχνολογίας και γενικά στις νανοεπιστήμες οι δομές ενδιαφέροντος συνήθως έχουν μέγεθος μικρότερο των 300nm. Συγκριτικά, η διατομή μιας ανθρώπινης τρίχας είναι περίπου 80.000nm, ενός μορίου DNA από 2 έως 2,5 nm, και ενός μορίου νερού σχεδόν 0,3nm (Σχήμα 1.1). Οι δράσεις της νανοτεχνολογίας περιλαμβάνουν το σχεδιασμό και την κατασκευή των υλικών στο επίπεδο του μορίου και του ατόμου, καθώς και τις ποικίλες εφαρμογές τους.



Σχήμα 1.1 Νανοκλίμακα και τυπικά υλικά των οποίων οι διαστάσεις είναι συγκρίσιμες με τη νανοκλίμακα (https://www.researchgate.net/figure/Scheme-with-nanoscale-comparison-Nanotechnology-are-related-to-the-study-extremely-small_fig1_321377294)

Συνεπώς, η νανοτεχνολογία έχει χαρακτήρα διεπιστημονικό, αφού συνδυάζεται άριστα με τις υπόλοιπες επιστήμες των οποίων οι δομές που τις απαρτίζουν μετρούνται και αυτές στη νανοκλίμακα, όπως η κβαντική φυσική, η χημεία, η βιολογία, η πληροφορική, η ιατρική και η μικροηλεκτρονική.

1.2. Νανοϊατρική

Στη σημερινή εποχή, η ένταξη των βιολογικών και των φυσικών επιστημών σε νανοκλίμακα έχει επιπτώσεις σε πολλούς τομείς της επιστήμης και της τεχνολογίας. Η νανοτεχνολογία υπόσχεται να αλλάξει την επιστήμη της ιατρικής ριζικά, προσφέροντας την ελπίδα για τη θεραπεία ανίατων ως και σήμερα ασθενειών.

Η Νανοϊατρική αφορά τη χρήση νανοδομημένων υλικών ή υλικών στη νανοκλίμακα, κατασκευασμένα για να έχουν αποτελέσματα στο τομέα της ιατρικής με βάση κυρίως τις δομές τους, συμπεριλαμβανομένης της δομής με μία τουλάχιστον χαρακτηριστική διάσταση έως 300 nm [15]. Προέρχεται από την ευφάνταστη ιδέα ότι τα ρομπότ και άλλες συναφείς μηχανές στη νανοκλίμακα θα μπορούσαν να σχεδιαστούν, να κατασκευαστούν και να εισάγονται στο ανθρώπινο σώμα για τη θεραπεία κυττάρων σε μοριακό επίπεδο. Σύμφωνα με τον αρχικό ορισμό, νανοϊατρική είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει τη διάγνωση, θεραπεία και πρόληψη των ασθενειών. Αφορά τη διατήρηση και βελτίωση της ανθρώπινης υγείας με χρήση μοριακών εργαλείων και μοριακής γνώσης του ανθρώπινου σώματος [16].

Ο τομέας της νανοϊατρικής εφαρμόζεται σε δύο διαφορετικές περιοχές της ιατρικής:

- στη θεραπευτική (therapeutics) ιατρική
- στη διαγνωστική ιατρική

1.2.1. Θεραπευτική Ιατρική

Ένα μεγάλο μερίδιο της θεραπευτικής ιατρικής αφορά την επιλεκτική μεταφορά φαρμάκων σε ιστούς και όργανα και την ελεγχόμενη απελευθέρωση των φαρμάκων

σε κύτταρα για τη θεραπεία ασθενειών. Τα φάρμακα μπορούν να αποδεσμευθούν στο ανθρώπινο σώμα είτε με στοματικές μεθόδους, είτε διαμέσου του αναπνευστικού συστήματος, ή με τη βοήθεια εμφυτευμάτων. Όλες αυτές οι μέθοδοι έχουν ως κύρια απαίτησή τους το φάρμακο να είναι εύκολα και γρήγορα απορροφώμενο από το ανθρώπινο σύστημα, ώστε να επιτυγχάνεται ταχύτερη δράση στον εκάστοτε στοχευμένο ιστό. Κάποια από τα φάρμακα ή τα θεραπευτικά στελέχη, που φαίνεται να παρουσιάζουν πολύ καλά αποτελέσματα στις εργαστηριακές μελέτες, δε φαίνεται να παράγουν τα ίδια αποτελέσματα όταν εφαρμόζονται σε κλινικές μελέτες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η θεραπευτική ουσία υποβαθμίζεται πριν αυτή φτάσει στον προκαθορισμένο στόχο. Συνεπώς, η χαμηλή διαλυτότητα που παρουσιάζει το φάρμακο καθώς διαχέεται στο ανθρώπινο σώμα, έχει σαν αποτέλεσμα τη χορήγηση υψηλών δόσεων από αυτό το φάρμακο στον ασθενή, που αυτό με τη σειρά του συνεπάγεται πολλαπλές παρενέργειες [17].

Ο σχεδιασμός υλικών στη νανοκλίμακα οδήγησε στην παραγωγή νανοϋλικών τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως νανομεταφορείς για την αποτελεσματική χορήγηση φαρμάκων [18]. Τα κύρια πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν οι νανομεταφορείς σε αντίθεση με τους άλλους μεταφορείς φαρμάκων είναι το μικρό τους μέγεθος, το οποίο τους βοηθάει να υπερπηδήσουν φυσιολογικά εμπόδια που συναντάνε στο ανθρώπινο σώμα και να εισέλθουν στα κύτταρα αυτού. Η αυξημένη διαλυτότητά τους ενισχύει τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Επίσης, ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα που παρουσιάζουν οι νανομεταφορείς είναι η ικανότητά τους να χορηγούνται σε συγκεκριμένους στόχους με ελεγχόμενη απελευθέρωση από συγκεκριμένα σήματα, τα οποία συνήθως βασίζονται στη θερμοκρασιακή ευαισθησία ή σε κάποια μαγνητική ιδιότητα. Εκτός από τη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων, οι νανομεταφορείς είναι σε θέση να μεταφέρουν πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και άλλα μικρομόρια.

Οι νανομεταφορείς μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ενάντια στον καρκίνο ως συστήματα στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων με μειωμένη τοξικότητα και παρενέργειες εξαιτίας της ικανότητάς τους να διεισδύουν στους καρκινικούς όγκους. Επιπλέον, τοποθετώντας πάνω σε αυτά ένα βιολογικό στρώμα το οποίο θα δρα σαν διεπιφάνεια πάνω στο υλικό μπορούν να είναι βιοσυμβατά. Το

μέγεθος των νανομεταφορέων είναι μικρότερο από 1μm και υπάρχει μεγάλη ποικιλία στις μορφές που μπορούν να πάρουν [19].

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα νανοϋλικά είναι τα βιοδιασπώμενα και μεταλλικά νανοσωματίδια. Οι σημαντικότερες απαιτήσεις που πρέπει να πληρούν οι νανομεταφορείς είναι η μη τοξικότητα, η ανοσογονικότητα και η ικανότητα να μεταφέρουν και να απελευθερώνουν επαρκείς ποσότητες φαρμάκων [20].

1.2.2. Διαγνωστική Ιατρική

Η διαγνωστική ιατρική αφορά την έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση των ασθενειών. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχουν αναπτυχθεί διάφορα διαγνωστικά εργαλεία, κύρια χαρακτηριστικά των οποίων είναι το μικρό τους μέγεθος, η μικρή ποσότητα δείγματος που απαιτείται και η παροχή ακριβών βιολογικών δεδομένων μέσω μίας απλής μέτρησης. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες νανοδομών που αφορούν τη διαγνωστική ιατρική, οι βιοαισθητήρες και οι συσκευές μοριακής απεικόνισης.

Οι βιοαισθητήρες είναι συσκευές ανάλυσης, οι οποίες μετατρέπουν μία βιολογική αντίδραση σε ένα ανιχνεύσιμο σήμα. Ο αισθητήρας αυτός διαθέτει ένα στοιχείο, τον βιοδέκτη, ο οποίος έχει νανοσκοπικές διαστάσεις και αλληλεπιδρά ή συνδέεται με την αναλυόμενη ουσία. Ανάλογα με τον τύπο της βιολογικής απόκρισης δίνει το αντίστοιχο αποτέλεσμα. Αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούνται για την *in vitro* ανάλυση, η οποία αναλύεται και σε επόμενο κεφάλαιο.

Στη θεραπεία κατά του καρκίνου η μείωση ενός όγκου ως απόκριση στη θεραπεία ή οι παθολογικές αλλαγές σε ένα όργανο υπολογίζονται σε μακροσκοπικό επίπεδο με τις παραδοσιακές απεικονιστικές τεχνικές. Αντίθετα, η μοριακή απεικόνιση βοηθάει στην διάγνωση της εκδήλωσης μίας ασθένειας σε μοριακό επίπεδο, πριν ακόμη από την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων της. Ένα απεικονιστικό μόριο, το οποίο είναι συνδεδεμένο σε ένα νανοσωματίδιο, μπορεί να λειτουργήσει ώστε να στοχεύσει κάποια αισθητήρια όργανα ή συνδέτες ειδικά για κάθε ασθένεια. Από τη στιγμή που αυτά τα νανοσωματίδια επισημαίνουν μόνο τους κατεστραμμένους

ιστούς, αυξάνοντας την αντίθεση μεταξύ των υγιών και των κατεστραμμένων ιστών, η διάγνωση είναι εφικτή πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων [17].

1.2.3. Μαγνητική Νανοϊατρική

Με τον όρο μαγνητική νανοϊατρική εννοούνται όλες οι εφαρμογές της ιατρικής σε νανοκλίμακα που βασίζονται σε μαγνητισμό. Πρόκειται για έναν κλάδο που εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς και προσφέρει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών όπως ο διαχωρισμός κυττάρων, η βιοανίχνευση, μελέτες κυτταρικής λειτουργίας, καθώς και μία ποικιλία ιατρικών και θεραπευτικών χρήσεων. Τα μαγνητικά νανοϋλικά που χρησιμοποιούνται στη μαγνητική νανοϊατρική μπορούν να ταξινομηθούν γενικά σε μαγνητικά λεπτά υμένα και σε μαγνητικά νανοσωματίδια που περιλαμβάνουν νανοσφαίρες, νανοσύρματα και νανοσωλήνες. Μαγνητικά λεπτά υμένα χρησιμοποιούνται συχνά στη διαγνωστική ιατρική. Η χρήση τους βοηθά στην ανάπτυξη μαγνητικών αισθητήρων υψηλής ευαισθησίας και υψηλής ακρίβειας, οι οποίοι είναι σημαντικοί για την ανίχνευση βιολογικών οντοτήτων που είναι δεσμευμένες με μαγνητικά νανοσωματίδια. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική ιατρική, αποτελούνται από ένα μόνο μαγνητικό είδος και μία κατάλληλη επικάλυψη για να επιτρέπεται η συμβατότητα και ένωση με βιοενεργά υλικά [16].

Η διάταξη που αναπτύσσεται στην παρούσα εργασία στοχεύει την εφαρμογή της στη θεραπευτική ιατρική και επομένως για την υλοποίησή της χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια τα οποία και αναλύονται παρακάτω.

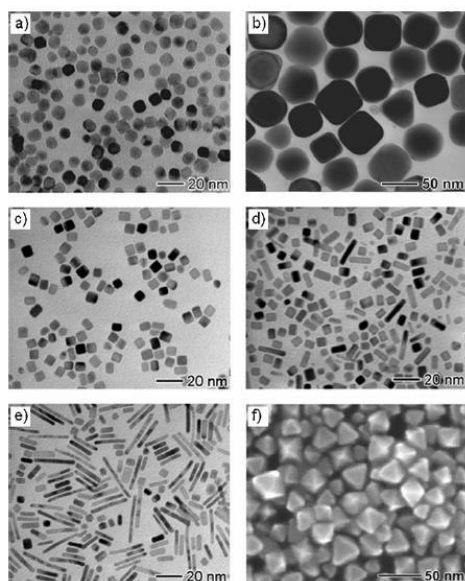
1.3. Νανοσωματίδια

Ως νανοσωματίδιο ορίζεται ένα σωματίδιο του οποίου οι διαστάσεις ανήκουν στη νανοκλίμακα. Στη νανοτεχνολογία, τα νανοσωματίδια θεωρούνται ότι συμπεριφέρονται σαν μονάδες, σύμφωνα με τις δικές τους ιδιότητες. Αναλυτικότερα, λόγω της παρουσίας μεγάλου ποσοστού επιφανειακών ατόμων και του

μικροσκοπικού μεγέθους τους, οδηγούν σε μοναδικές φυσικές και χημικές ιδιότητες, οι οποίες δεν παρατηρούνται στη συμπαγή μορφή των αντίστοιχων υλικών. Αυτές εξαρτώνται από το μέγεθος, το σχήμα και τη δομή των σωματιδίων. Ταυτόχρονα, εφόσον αποτελούν δομές με νανοσκοπικές διαστάσεις, μπορούν να «παρεισφρήσουν» εύκολα σε βιολογικές δομές. Συνεπώς, λόγω των διαφορετικών ιδιοτήτων τους και του μικροσκοπικού μεγέθους τους, τα νανοσωματίδια βρίσκουν πολλαπλές εφαρμογές στην βιοϊατρική, την οπτική και την ηλεκτρονική, ενώ η έρευνα στις μονάδες αυτές παρουσιάζει τεράστιο επιστημονικό ενδιαφέρον.

1.3.1. Μαγνητικά νανοσωματίδια

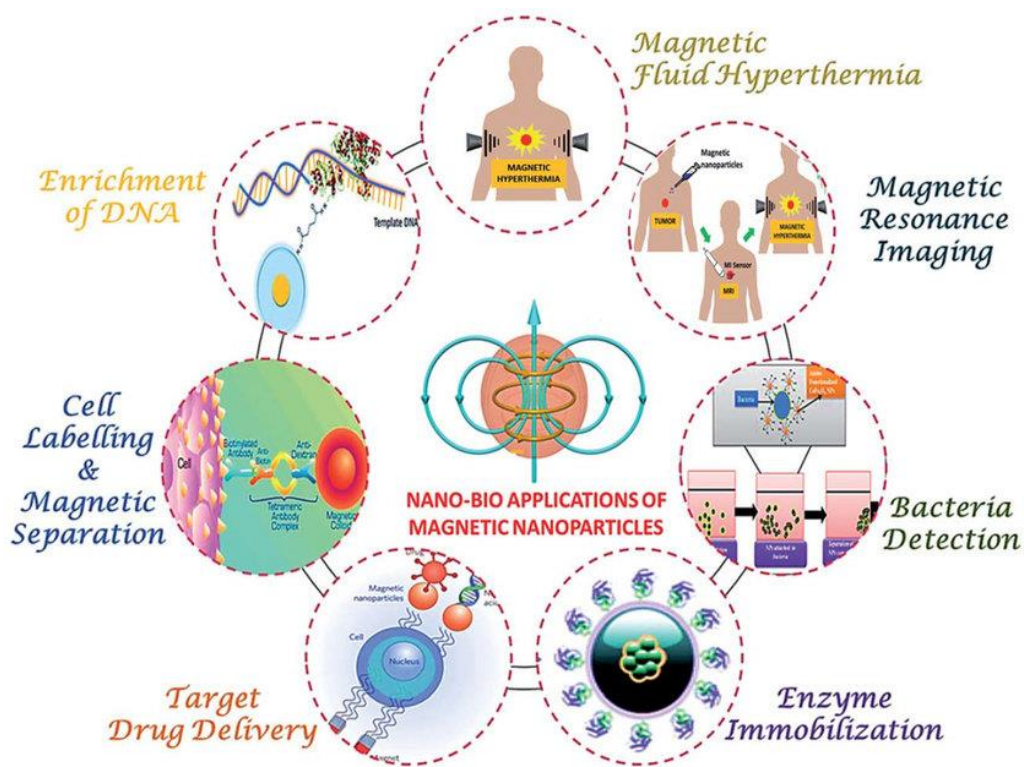
Μαγνητικά νανοσωματίδια είναι αυτά που αποτελούνται εξ ολοκλήρου από μαγνητικά στοιχεία (Fe, Ni, Co) ή περιέχουν κάποιες ποσότητες σε καθαρή μορφή ή σε μορφή ενώσεων με άλλα στοιχεία, και συγκεκριμένα με οξειδιά τους. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια βρίσκουν εφαρμογές σε τομείς της βιοτεχνολογίας, της μαγνητικής τομογραφίας, της βιομηχανικής κατάλυσης, της μαγνητικής εγγραφής, ακόμα και στον τομέα της προστασίας και αποκατάστασης του περιβαλλοντικού πλούτου. Ανάλογα με την εφαρμογή στην οποία θα χρησιμοποιηθούν τα μαγνητικά νανοσωματίδια έχει αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός μεθόδων πάνω στη σύνθεση και μορφοποίησή τους (Σχήμα 1.2) [21].



Σχήμα 1.2 Νανοσωματίδια σε διάφορα σχήματα: a) Πολύεδρα τύπου Wolf, b) Ελαφρώς παραμορφωμένοι κύβοι, c) Κύβοι, d) Νανομπάρες, e) Νανοράβδοι και f) Οκτάεδρα

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια προσφέρουν ελκυστικά πλεονεκτήματα για τις εφαρμογές τους στη βιοϊατρική. Αρχικά, τα μεγέθη τους είναι μικρότερα από ή συγκρίσιμα με εκείνα των κυττάρων (10-100 μm), των ιών (20-450 nm), των πρωτεϊνών (5-50 nm) ή ενός γονιδίου (2 nm πλάτος και 10-100 nm μήκος). Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει στα νανοσωματίδια να

μπορούν να πλησιάσουν κοντά ή να μπουν σε μια βιολογική οντότητα. Εάν είναι επικαλυμμένα με κατάλληλα βιολογικά μόρια, μπορούν να αλληλοεπιδράσουν ή να δεσμευτούν με μία βιολογική οντότητα, έτσι ώστε να παρέχουν ένα ελεγχόμενο μέσο σήμανσης. Επιπλέον, τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν να ελεγχθούν από μία εξωτερική επιβολή μαγνητικού πεδίου. Σε συνδυασμό με την εγγενή διαπερατότητα των μαγνητικών πεδίων στον ανθρώπινο ιστό, δημιουργούνται πολλές εφαρμογές που αφορούν τη μεταφορά και ακινητοποίηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων ή τη μαγνητική σήμανση βιολογικών οντοτήτων. Συνεπώς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράδοση ενός «πακέτου», όπως ένα αντικαρκινικό φάρμακο, σε μία στοχευμένη περιοχή του σώματος, όπως ένας όγκος. Επιπροσθέτως, τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν να συντονιστούν με ένα χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο, με αποτέλεσμα τη μεταφορά ενέργειας από το πεδίο διέγερσης στα νανοσωματίδια και με επακόλουθο την αύξηση της θερμοκρασίας τους. Έτσι, τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντες υπερθερμίας, παρέχοντας τοξικές ποσότητες θερμικής ενέργειας σε στοχευμένους φορείς, όπως οι όγκοι [16].



Σχήμα 1.3 Βιοϊατρικές εφαρμογές των μαγνητικών νανοσωματιδίων
(https://www.researchgate.net/figure/Different-biomedical-applications-of-magnetic-nanoparticles-schematic-presentation_fig1_338648188)

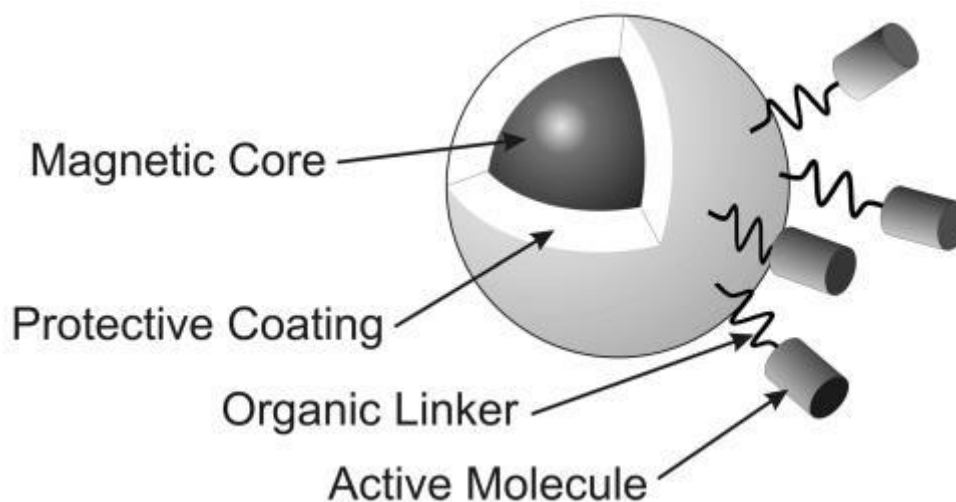
Συνήθως στις βιοϊατρικές εφαρμογές τα μαγνητικά νανοσωματίδια είναι σε μορφή μαγνητικών ρευστών, που είναι κολλοειδή αιωρήματα αποτελούμενα από πολύ μικρά μαγνητικά σωματίδια της τάξεως των μερικών δεκάδων νανομέτρων. Η σταθερότητα ενός τέτοιου ρευστού εξαρτάται από την ισορροπία των διαφόρων αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται μέσα σε αυτό. Η σταθερότητα του μαγνητικού κολλοειδούς εξαρτάται από τις θερμικές συνεισφορές (κίνηση Brown) καθώς και από τις διάφορες ελκτικές (Van der Waals , δίπολου – δίπολου) ή απωθητικές (ηλεκτροστατικές) αλληλεπιδράσεις. Επομένως, χρειάζεται προσεκτικός έλεγχος της διαδικασίας σύνθεσης των νανοσωματιδίων αλλά και ενδεδειγμένη καταγραφή των ιδιοτήτων τους, κυρίως των μαγνητικών τους χαρακτηριστικών, ώστε να αποδίδουν στο μέγιστο με το ελάχιστο δυνατό εφαρμοζόμενο πεδίο.

1.3.2. Σύνθεση νανοσωματιδίων

Στη νανοϊατρική, τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων είναι οι νανοσκοπικές διαστάσεις τους, οι μαγνητικές τους ιδιότητες και η ικανότητά τους να μεταφέρουν ενεργά βιομόρια [22]. Όσον αφορά τον εύκολο εντοπισμό και τη στόχευση μέσα στο ανθρώπινο σώμα, οι νανοσκοπικές διαστάσεις των σωματιδίων τους επιτρέπουν όχι μόνο να περνούν μέσα από τα πιο στενά αιμοφόρα αγγεία αλλά και να διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες όταν αυτό είναι απαραίτητο [23]. Αν επιπλέον αυτά τα σωματίδια είναι μαγνητικά, μπορούν να χειραγωγηθούν από ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, το οποίο μπορεί να τα οδηγήσει στα όργανα του στόχου για μεταφορά γονιδίων ή μεταφορά φαρμάκου [24, 25]. Τα ενεργά βιομόρια που είναι συνδεδεμένα στην επιφάνεια αυτών των νανοσωματιδίων μπορούν έπειτα να απελευθερωθούν. Συμπερασματικά, ένα λειτουργικό μαγνητικό νανοσωματίδιο αποτελείται από:

- 1 τον μαγνητικό πυρήνα
- 2 το προστατευτικό επίστρωμα
- 3 τη λειτουργική επιφάνεια

Για βιοϊατρικές εφαρμογές, τα μαγνητικά νανοσωματίδια πρέπει επίσης να έχουν ενεργά βιομόρια για τις αντίστοιχες εφαρμογές. Στο Σχήμα 1.4 φαίνεται το σχέδιο ενός μαγνητικού νανοσωματιδίου για βιοϊατρικές εφαρμογές.



Σχήμα 1.4 Σχεδιασμός ενός μαγνητικού νανοσωματιδίου για εφαρμογές στη νανοϊατρική

1.3.3. Υλικά μαγνητικού πυρήνα

Γενικά, υπάρχουν πολλά μαγνητικά υλικά διαθέσιμα με μεγάλο εύρος μαγνητικών ιδιοτήτων. Υλικά με βάση το οξείδιο του σιδήρου, όπως ο μαγνητίτης και ο μαγγελμίτης, είναι σχετικά ασφαλή και χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή κλινικά ως παράγοντες αντίθεσης σε συστήματα MRI.

Ο μαγνητίτης είναι ένα κοινό ορυκτό το οποίο παρουσιάζει σιδηρομαγνητικές ιδιότητες. Η δομή του μαγνητίτη ανήκει στην ομάδα των σπινελίων (spinel group), που έχουν χημικό τύπο AB_2O_4 . Οι σιδηρομαγνητικές δομές του προκύπτουν από την εναλλαγή πλεγμάτων $Fe(II)$ και $Fe(III)$ και προσφέρουν στο υλικό πολύ ισχυρή μαγνήτιση.

Ο μαγγελμίτης, ένα προϊόν οξείδωσης του μαγνητίτη, έχει την ίδια δομή πλέγματος με αυτή του μαγνητίτη, αλλά όλα τα άτομα σιδήρου βρίσκονται στη κατάσταση $Fe(III)$. Η ισχυρή μαγνήτισή του, οφείλεται στις κενές θέσεις του πλέγματος που αυξάνουν το μη αντισταθμισμένο σπιν των ηλεκτρονίων μέσα στη δομή.

Ο μαγνημίτης είναι ένα από τα πιο κατάλληλα υλικά για τον πυρήνα των μαγνητικών νανοσωματιδίων, επειδή είναι λιγότερο πιθανό να αποτελέσει κίνδυνο για την υγεία. Τα ιόντα σιδήρου (III) βρίσκονται εκτενώς στο ανθρώπινο σώμα, επομένως η έκλυση του μετάλλου δεν προκαλεί σημαντικές παρενέργειες. Ως αποτέλεσμα, ο μαγνημίτης είναι μία δημοφιλής επιλογή για τη δημιουργία μαγνητικών νανοσωματιδίων, ειδικά για βιοϊατρικές εφαρμογές.

1.3.4. Υλικά επίστρωσης

Τα νανοσωματίδια είναι εξαιρετικά ενεργά λόγω του μεγάλου λόγου επιφάνειας προς όγκο. Επομένως, οι μαγνητικοί πυρήνες τους πρέπει να προστατεύονται από τη διάβρωση με μία επίστρωση. Η επίστρωση εμποδίζει επίσης την έκλυση των εν δυνάμει τοξικών συστατικών μέσα στο σώμα κατά τη διάρκεια in vivo εφαρμογών. Υπάρχει πληθώρα επιλογών υλικών επίστρωσης. Επιστρώσεις μαγνητικών νανοσωματιδίων με φυσικά πολυμερή, όπως οι υδρογονάνθρακες και οι πρωτεΐνες, είναι αρκετά συνηθισμένες [26, 27]. Πολλά φυσικά πολυμερή είναι βιοσυμβατά και για αυτό είναι κατάλληλα για βιοϊατρικές εφαρμογές. Ο Πίνακας 1.1 δείχνει κάποια παραδείγματα μαγνητικών νανοσωματιδίων με επιστρώσεις φυσικών πολυμερών για βιοϊατρικές εφαρμογές.

Πίνακας 1.1 Ιδιότητες των φυσικών και συνθετικών πολυμερών για επίστρωση μαγνητικών νανοσωματιδίων

| ΠΟΛΥΜΕΡΕΣ | ΥΔΡΟΦΟΒΙΚΟΤΗΤΑ | ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ | ΑΝΑΦΟΡΑ |
|------------------------|----------------|-----------------------------------|---------|
| <i>Φυσικά πολυμερή</i> | | | |
| Υδρογονάνθρακες: | | | |
| Δεξτράνη | Υδρόφιλη | Μεταφορά φαρμάκου | [28] |
| | | Υπερθερμία | [29] |
| Άμυλο | Υδρόφιλο | Στόχευση όγκου | [30] |
| | | Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού | |
| Πρωτεΐνες: | | | |
| Λευκωματίνη | Υδρόφιλη | Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού | [31] |

| | | | |
|------------------------------|------------|---|--------------|
| Λιπίδια | Υδροφοβικά | Ανοσολογικές μέθοδοι | [32] |
| Συνθετικά πολυμερή PEG | Υδρόφιλο | Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού Μεταφορά φαρμάκου | [33] [34] |
| PVA | Υδρόφιλο | Μεταφορά φαρμάκου | [35] |

Οι υδρογονάνθρακες είναι δημοφιλείς ως υλικά για μαγνητικά νανοσωματίδια λόγω της βιοσυμβατότητάς τους. Για παράδειγμα, τα μαγνητικά νανοσωματίδια με επίστρωση δεξτράνης (dextran) έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές όπως η θεραπεία καρκίνου [36] και ο MRI [37], και είναι εμπορικά διαθέσιμα.

Δυστυχώς, τα περισσότερα φυσικά πολυμερικά υλικά επίστρωσης είναι διαλυτά στο νερό και υπολείπονται μεγάλης μηχανικής αντοχής. Είναι απαραίτητη λοιπόν η δημιουργία σταυροδεσμών (cross-linking), ώστε να αποφευχθεί το σπάσιμό τους στο νερό, ή η χρήση συνθετικών πολυμερών όπως είναι η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και η πολυβινυλαλκοόλη (PVA).

2. ΘΕΩΡΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ

Ένα μεγάλο κομμάτι της παρούσας εργασίας αφορά τον υπολογισμό και την πρόβλεψη της συμπεριφοράς των μαγνητικών νανοσωματιδίων κατά την επιβολή μαγνητικών πεδίων. Με σκοπό την υλοποίηση αυτών των υπολογισμών πρέπει να αναφερθούν ορισμένα βασικά στοιχεία της θεωρίας του μαγνητισμού.

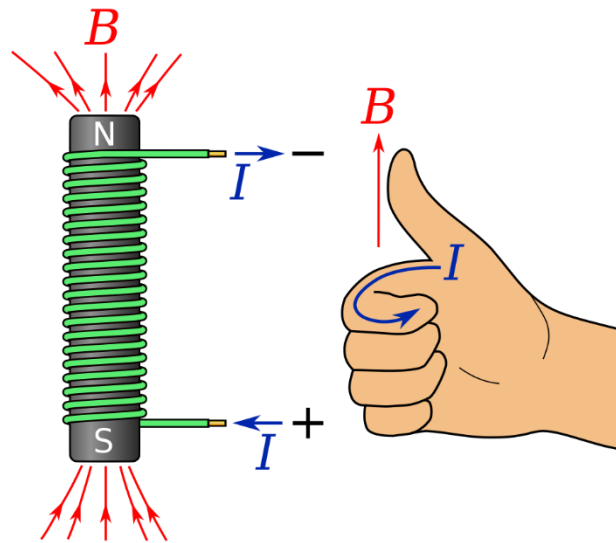
2.1. Μαγνήτες και Ηλεκτρομαγνήτες

Στη φυσική με τον όρο μαγνητισμός χαρακτηρίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο κάποια υλικά, λεγόμενα μαγνήτες, ασκούν σε άλλα υλικά δυνάμεις, οι οποίες οφείλονται στην κίνηση ηλεκτρικών φορτίων.

Ως μαγνήτης ορίζεται ένα αντικείμενο το οποίο μπορεί να δημιουργήσει μαγνητικό πεδίο στο χώρο γύρω του και κατά συνέπεια ασκεί ελκτικές ή απωστικές δυνάμεις σε άλλους μαγνήτες. Οι μαγνήτες μπορεί να είναι φυσικοί ή τεχνητοί. Οι φυσικοί μαγνήτες υπάρχουν σε μορφή ορυκτού μαγνητίτη. Οι τεχνητοί μαγνήτες είναι κράματα σιδήρου με άλλα μέταλλα και αποκτούν μαγνητικές ιδιότητες όταν τους επιβάλλεται εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Ένας μαγνήτης αποτελείται από δύο πόλους, το βόρειο και το νότιο πόλο, και μεταξύ αυτών δημιουργείται το μαγνητικό πεδίο. Ο προσδιορισμός του πεδίου στο χώρο γίνεται διανυσματικά με βάση την ένταση και την κατεύθυνσή του, ενώ η απεικόνισή του επιτυγχάνεται μέσω των μαγνητικών δυναμικών γραμμών. Σε κάθε σημείο μιας μαγνητικής γραμμής η ένταση του πεδίου είναι εφαπτόμενη σε αυτήν. Οι μαγνητικές γραμμές ξεκινούν από το βόρειο πόλο και καταλήγουν στο νότιο πόλο απεικονίζοντας έτσι τη φορά της έντασης του πεδίου. Η πυκνότητά τους είναι ανάλογη της έντασης του πεδίου.

Ένας ηλεκτρομαγνήτης, στην απλούστερη μορφή του, είναι ένα σύρμα με μία ή και παραπάνω σπείρες, γνωστό και ως σωληνοειδές (πηνίο). Όταν το σύρμα διαρρέεται από ηλεκτρικό ρεύμα δημιουργείται μαγνητικό πεδίο. Για την ενίσχυση αυτού του πεδίου τοποθετείται πυρήνας από σίδηρο στο εσωτερικό του πηνίου. Η φορά του

μαγνητικού πεδίου που δημιουργείται σ' έναν ηλεκτρομαγνήτη ορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού (Σχήμα 2.1) [38].



Σχήμα 2.1 Κανόνας του δεξιού χεριού

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B1%CE%BD%CF%8C%CE%BD%CE%B1%CF%82_%CF%84%CE%BF%CF%85_%CE%B4%CE%B5%CE%BE%CE%B9%CE%BF%CF%8D_%CF%87%CE%B5%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%8D

Σε αποστάσεις πολύ κοντινές στο βρόχο, το πεδίο είναι ίδιο με αυτό που θα σχηματιζόταν από έναν ευθύγραμμο αγωγό, λόγω των σχετικών αποστάσεων των σημείων του βρόχου. Το μαγνητικό πεδίο δημιουργείται από το διανυσματικό άθροισμα των επιμέρους κινούμενων φορτίων και δίνεται από τον τύπο των Biot-Savart:

$$d\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{Id\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} (T) \quad (2.1)$$

$d\vec{l}$: αγωγός απειροστού μήκους (m)

\hat{r} : διάνυσμα ενός στοιχείου του αγωγού σε κάποιο σημείο (αδιάστατο μέγεθος)

r : ακτίνα του αγωγού (m)

I : ένταση του ρεύματος τροφοδοσίας (A)

μ_0 : $4\pi \times 10^{-7}$ η μαγνητική διαπερατότητα του κενού (T*m/A)

Για να λυθεί αριθμητικά η εξίσωση 2.1 για οποιοδήποτε σχήμα αγωγού αρκεί να ληφθούν απειροστά μήκη αγωγού και κατόπιν να συναθροιστούν οι συνεισφορές του καθενός. Για τον προσδιορισμό, λοιπόν, του ολικού μαγνητικού πεδίου αρκεί να ολοκληρωθεί αυτή η εξίσωση σε όλα τα τμήματα $d\vec{l}$ που διαρρέονται από ρεύμα:

$$\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{Id\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} \quad (T) \quad (2.2)$$

Όταν το σύρμα σχηματίζει σπείρες τοποθετημένες συνεκτικά δημιουργείται ένα πηνίο, το οποίο όταν διαρρέεται από ρεύμα, παράγει μαγνητικό πεδίο. Η ένταση του πεδίου σε ένα κυλινδρικό πηνίο μεγάλου μήκους εξαρτάται από τον αριθμό N των σπειρών και δίνεται από τη σχέση:

$$B_x = \frac{\mu_0 NI}{2a} \quad (T) \quad (2.3)$$

a : ακτίνα πηνίου (m)

N : αριθμός των περιελίξεων του πηνίου (αδιάστατο μέγεθος)

Η σχέση αυτή δίνει την τιμή της έντασης του πεδίου στο κέντρο του βρόχου του πηνίου. Σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του χώρου έξω από το πηνίο η ένταση του πεδίου είναι μικρότερη.

Ένα σωληνοειδές συνιστάται από ένα σύρμα ελικοειδώς περιτυλιγμένο σ' έναν κύλινδρο. Σε κάθε σημείο του χώρου το μαγνητικό πεδίο προσδιορίζεται από το διανυσματικό άθροισμα των πεδίων που δημιουργούν οι επί μέρους σπείρες. Οι μισές δυναμικές γραμμές εξέρχονται από τα άκρα του σωληνοειδούς και οι υπόλοιπες διαφεύγουν μέσα από τις σπείρες μεταξύ του μέσου και των άκρων. Στο εσωτερικό του σωληνοειδούς οι δυναμικές γραμμές είναι παράλληλες μεταξύ τους, άρα το πεδίο στο κέντρο του είναι ομοιογενές, ενώ στο χώρο έξω από το σωληνοειδές η πυκνότητα των γραμμών είναι πιο αραιή και το πεδίο γίνεται πιο ασθενές.

Για να αυξηθεί το μαγνητικό πεδίο και να περιοριστεί γεωμετρικά, χρησιμοποιούνται πυρήνες σιδήρου στο εσωτερικό των πηνίων. Το ρεύμα που δημιουργείται από το πηνίο εξαναγκάζει τα μαγνητικά δίπολα του πυρήνα να προσανατολιστούν σε τέτοια κατεύθυνση, ώστε το πεδίο που δημιουργείται να ενισχύεται. Έτσι, το υλικό μαγνητίζεται.

Το πεδίο που παράγεται από ένα πηνίο είναι ευθέως ανάλογο του αριθμού στροφών N του σύρματος και του ρεύματος που το διαρρέει. Η ωμική αντίσταση του πηνίου είναι ευθέως ανάλογη του αριθμού στροφών. Αυτή η αντίσταση αποτελεί εμπόδιο στη διέλευση του ρεύματος και έχει σαν συνέπεια την αύξηση της θερμοκρασίας του πηνίου εξαιτίας του φαινομένου Joule. Για την αποφυγή ανάπτυξης υψηλών

θερμοκρασιών στο πηνίο, πρέπει να γίνει επιλογή κατάλληλης διατομής σύρματος ανάλογα και με το επιθυμητό πεδίο [39]. Ο υπολογισμός της ωμικής αντίστασης, με δεδομένες τις διαστάσεις του πηνίου και του σύρματος, γίνεται μέσω της σχέσης:

$$R = \frac{4DLl\omega}{d^3} \text{ (Ohm)} \quad (2.4)$$

D : διάμετρος πηνίου (m)

L : μήκος πηνίου (m)

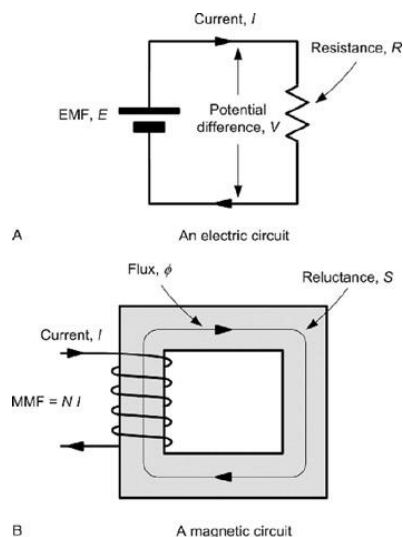
l : αριθμός στρώσεων

ω : κυκλική συχνότητα εναλλασσόμενου ρεύματος (Hz)

d : διάμετρος σύρματος (m)

2.2. Μαγνητικά Κυκλώματα

Αντίστοιχα με τα ηλεκτρικά κυκλώματα υπάρχουν και μαγνητικά. Ένα μαγνητικό κύκλωμα αποτελείται από μία ή περισσότερες διαδρομές κλειστού βρόχου που περιέχουν μαγνητική ροή. Η ροή παράγεται συνήθως από μόνιμους μαγνήτες ή ηλεκτρομαγνήτες. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.2 και στον Πίνακα 2.1 υπάρχει πλήρη αντιστοίχιση των μαγνητικών μεγεθών με αυτά του ηλεκτρικού κυκλώματος.



Σχήμα 2.2 Ηλεκτρικό κύκλωμα και το αντίστοιχο μαγνητικό
 (<https://www.globalspec.com/reference/81215/203279/1-22-magnetic-circuits>)

Πίνακας 2.1 Μαγνητικά μεγέθη και τα αντίστοιχα ηλεκτρικά

| Μαγνητικά Μεγέθη | Σύμβολο | Μονάδες | Ηλεκτρικό Ανάλογο |
|--------------------------|----------|---------|--------------------------|
| Ροή | Φ | Wb | Ρεύμα |
| ΜΕΔ | $F_m=Ni$ | At | Τάση |
| Μαγνητική Αντίσταση | R_m | At/Wb | Αντίσταση |
| Διαπερατότητα | μ | Wb/Atm | Συντελεστής Αγωγιμότητας |
| Μαγνητική Επαγωγή | B | T | Πυκνότητα Ρεύματος |
| Ένταση Μαγνητικού Πεδίου | H | At/m | Ένταση Ηλεκτρικού Πεδίου |

2.2.1. Μαγνητεγερτική Δύναμη (ΜΕΔ ή διάρρευμα)

Η μαγνητεγερτική δύναμη ορίζεται ως το γινόμενο της έντασης του ρεύματος i με τον αριθμό των σπειρών N . Το ηλεκτρικό ρεύμα αποτελεί την αιτία δημιουργίας μαγνητικής ροής γύρω από έναν αγωγό. Κατ' επέκταση, η μαγνητική ροή σ ένα πηνίο οφείλεται στη ΜΕΔ της οποίας μονάδα μέτρησης είναι οι αμπεροστροφές At και δίνεται από τη σχέση:

$$F_m = Ni \text{ (At)} \quad (2.5)$$

N : αριθμός των περιελίξεων του πηνίου (αδιάστατο μέγεθος)

i : ένταση ρεύματος (A)

2.2.2. Ένταση μαγνητικού πεδίου

Ως ένταση του μαγνητικού πεδίου σε ένα σημείο ορίζεται η μαγνητεγερτική δύναμη ανά μονάδα μήκους της μαγνητικής γραμμής που περνά από αυτό το σημείο και δίνεται από τη σχέση:

$$H = F_m/l \left(\frac{\text{At}}{\text{m}} \right) \quad (2.6)$$

l : μήκος μαγνητικής γραμμής (m)

Στο εσωτερικό του πηνίου και κοντά στο κέντρο του η ένταση έχει την ίδια τιμή σε κάθε σημείο, και η μονάδα μέτρησής της είναι η αμπεροστροφή ανά μέτρο At/m.

2.2.3. Μαγνητική διαπερατότητα

Η μαγνητική διαπερατότητα είναι ο λόγος της έντασης της μαγνητικής επαγωγής προς την ένταση του μαγνητικού πεδίου σε ένα σημείο του χώρου (διαφορετική για κάθε υλικό), η οποία καθορίζει πόσο εύκολα ή δύσκολα περνούν οι μαγνητικές γραμμές μέσα από ένα υλικό. Για το κενό είναι σταθερά, συμβολίζεται ως μ_0 και ισούται με $4\pi \cdot 10^{-7} \text{Wb/Atm}$.

2.2.4. Μαγνητική Αντίσταση

Συνιστά την ιδιότητα ενός υλικού να παρουσιάζει αντίσταση στη δημιουργία μαγνητικού πεδίου στο εσωτερικό του. Είναι ανάλογη του μήκους διαδρομής των γραμμών, αντιστρόφως ανάλογη της μαγνητικής διαπερατότητας και του εμβαδού της διατομής του υλικού και δίνεται από τη σχέση:

$$R_m = \frac{l}{\mu * S} \left(\frac{At}{Wb} \right) \quad (2.7)$$

l : μήκος μαγνητικής γραμμής (m)

μ : μαγνητική διαπερατότητα (T*m/A)

S : εμβαδόν διατομής υλικού (m²)

Οι μονάδες μέτρησης της μαγνητικής αντίστασης είναι At/Wb, ενώ η αντίστροφη ποσότητα ονομάζεται μαγνητική αγωγιμότητα και ορίζεται ως:

$$P_m = \frac{1}{R_m} \left(\frac{Wb}{At} \right) \quad (2.8)$$

2.2.5. Μαγνητική ροή

Η μαγνητική ροή είναι ανάλογη της ΜΕΔ και αντιστρόφως ανάλογη της αντίστασης, δηλαδή δίνεται από τη σχέση:

$$\Phi = \frac{F_m}{R_m} \text{ (Wb)} \quad (2.9)$$

και μονάδες μέτρησής της είναι Wb.

Η θετική φορά της μαγνητικής ροής καθορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού.

Οι νόμοι του Kirchhoff, και συγκεκριμένα ο νόμος ρευμάτων και ο νόμος τάσεων, ισχύουν και για τα μαγνητικά κυκλώματα σε πλήρη αντιστοιχία με τα ηλεκτρικά, δηλαδή:

| Μαγνητικά Κυκλώματα | Ηλεκτρικά κυκλώματα |
|-----------------------------------|------------------------------|
| $\sum_{i=1}^n \Phi_i = 0$ | $\sum_{i=1}^n I_i = 0$ |
| $\sum_{i=1}^n \Phi_i * R_m = F_m$ | $\sum_{i=1}^n I_i * R_i = E$ |

(2.10)

Φ_i : μαγνητική ροή ακμής i (Wb)

I_i : ρεύμα ακμής i (A)

R_m : μαγνητική αντίσταση (At/Wb)

F_m : μαγνητεγερτική δύναμη (At)

R_i : αντίσταση ακμής i (Ohm)

E : τάση βρόγχου (Volt)

2.3. Μαγνητισμός

Ο μαγνητισμός των υλικών οφείλεται στα ηλεκτρόνια των ατόμων τους, τα οποία είναι ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια και γι' αυτό δημιουργούν μαγνητικό πεδίο γύρω τους. Κάθε ηλεκτρόνιο έχει μαγνητική ροπή η οποία συνιστά το διάνυσμα της έντασης του μαγνητικού πεδίου λόγω της κίνησης του ηλεκτρονίου. Το ηλεκτρόνιο περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα του ατόμου και γύρω από τον άξονά του.

Επομένως, η πηγή ενός μαγνητικού πεδίου αποδίδεται στη μη αντισταθμισμένη τροχιακή κίνηση ή σπιν των ηλεκτρονίων μέσα στα άτομα [40].

Η απόκριση στην επιβολή μαγνητικού πεδίου H σ' ένα υλικό ονομάζεται μαγνητική επαγωγή B και η σχέση που συνδέει τα δύο αυτά μεγέθη είναι η εξής:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (T) \quad (2.11)$$

M : μαγνήτιση του μέσου (A/m)

H : ένταση μαγνητικού πεδίου (A/m)

Ως μαγνήτιση ορίζεται το πεδίο ενός υλικού παρουσία εξωτερικού πεδίου και ισούται με τη μαγνητική ροπή m ανά μονάδα όγκου V :

$$\vec{M} = \frac{\vec{m}}{V} \left(\frac{A}{m} \right) \quad (2.12)$$

V : όγκος (m^3)

Η μαγνητική ροπή m ορίζεται στην παρακάτω σχέση μέσω του απλούστερου συστήματος δημιουργίας μαγνητικού πεδίου, που είναι ένας κυκλικός αγωγίμος βρόχος ο οποίος διαρρέεται από ηλεκτρικό ρεύμα, ως:

$$\vec{m} = iA_C (A * m^2) \quad (2.13)$$

A_C : εμβαδόν του κυκλικού βρόχου (m^2)

i : ρεύμα που διαρρέει το κύκλωμα (A)

Η μαγνήτιση είναι η πυκνότητα των προσανατολισμένων μαγνητικών διπολικών ροπών στη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου και προκύπτει από την ηλεκτρονική δομή του στερεού. Εξαρτάται από τις επιμέρους μαγνητικές ροπές των ιόντων, ατόμων ή μορίων και από τον τρόπο που αυτές αλληλοεπιδρούν. Επομένως, αποτελεί ιδιότητα του υλικού.

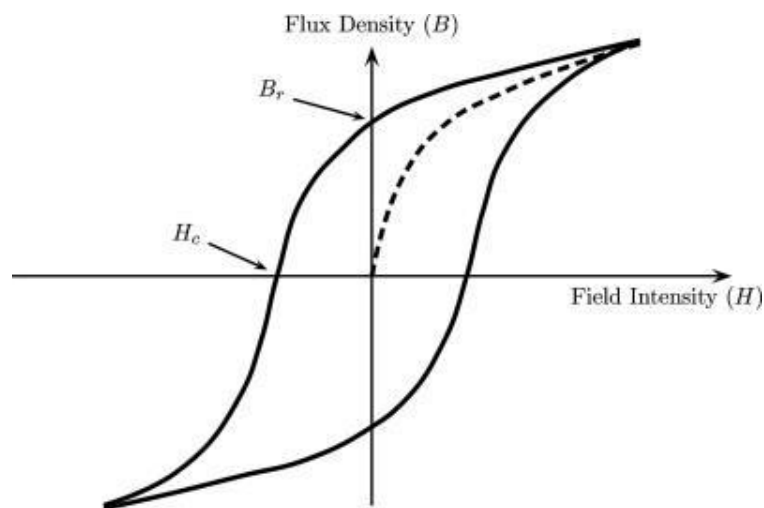
Η απόκριση των υλικών εξαρτάται από την ατομική τους δομή, τη θερμοκρασία και το πεδίο. Με επιβολή μαγνητικού πεδίου, οι μαγνητικές ροπές των ατόμων τείνουν να προσανατολιστούν παράλληλα με το πεδίο, αλλά οι θερμικές κινήσεις αντιτίθενται σε αυτή τη μεταβολή. Για τον προσδιορισμό του βαθμού απόκρισης ενός υλικού σε μαγνητικό πεδίο εισάγεται ο όρος μαγνητική επιδεκτικότητα χ που εκφράζεται από το νόμο Curie-Weiss [41]:

$$\chi = \frac{\vec{M}}{\vec{H}} \text{ (αδιάστατο μέγεθος)} \quad (2.14)$$

Η μαγνητική επιδεκτικότητα ενός υλικού μπορεί να είναι θετική ή αρνητική. Οι μεγαλύτερες κατηγορίες μαγνητικών υλικών ταξινομούνται σε διαμαγνητικά, παραμαγνητικά και σιδηρομαγνητικά υλικά σύμφωνα με τη μαγνητική επιδεκτικότητα κάθε υλικού, όπως φαίνεται παρακάτω:

- **Διαμαγνητικά υλικά:** έχουν μικρές και αρνητικές τιμές επιδεκτικότητας λόγω της αντίθετης φύσης της μαγνήτισης, \vec{M} , ως προς το εφαρμοζόμενο πεδίο, \vec{H} . Ο διαμαγνητισμός αποτελεί ασθενή μορφή μαγνητισμού και διατηρείται όσο εφαρμόζεται εξωτερικό πεδίο. Οι μαγνητικές ροπές που οφείλονται στα ηλεκτρονιακά spin και στην τροχιακή κίνηση των ηλεκτρονίων είναι μηδέν όταν δεν εφαρμόζεται εξωτερικό πεδίο. Όταν όμως εφαρμόζεται, τα τροχιακά των ηλεκτρονίων των ατόμων μεταβάλλονται σύμφωνα με το νόμο του Laplace, κατά τον οποίο όταν ένα ηλεκτρικό φορτίο κινείται εντός μαγνητικού πεδίου, αποκλίνει από την πορεία του. Η μεταβολή στα τροχιακά και στις μαγνητικές ροπές προκαλεί το σχηματισμό μαγνητικών δίπολων που αντιτίθενται στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Κατ' επέκταση, τα διαμαγνητικά υλικά απωθούνται από μόνιμους μαγνήτες.
- **Παραμαγνητικά υλικά:** έχουν μικρές και θετικές τιμές επιδεκτικότητας λόγω της ασθενούς μαγνήτισης, \vec{M} , που παρουσιάζουν εντός του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου, \vec{H} , οι οποίες βρίσκονται στην ίδια διεύθυνση. Στα υλικά αυτά, απουσία μαγνητικού πεδίου, οι μαγνητικές ροπές που προκύπτουν από τα ηλεκτρονιακά spin δεν αλληλοαναιρούνται, με αποτέλεσμα κάθε άτομο να έχει μαγνητική ροπή τυχαίας κατεύθυνσης. Μακροσκοπικά όμως, και σε στατιστικά μεγαλύτερη περιοχή, το υλικό εμφανίζει μηδενική μαγνήτιση και μαγνητική ροπή. Παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου οι μαγνητικές ροπές των ηλεκτρονίων των ατόμων προσανατολίζονται στην κατεύθυνση του πεδίου αυξάνοντας την έντασή του. Τα παραμαγνητικά υλικά έλκονται ελαφρά από μόνιμους μαγνήτες.
- **Σιδηρομαγνητικά υλικά:** οι μαγνητικές τους επιδεκτικότητες είναι θετικές και υψηλές λόγω της ισχυρής του μαγνήτισης, \vec{M} . Τα άτομα των

σιδηρομαγνητικών υλικών υπό κανονικές συνθήκες έχουν ισχυρές μαγνητικές ροπές λόγω ασύζευκτων ηλεκτρονιακών σπιν στα 3d τροχιακά τους. Οι ροπές αυτές συνδυάζονται και, κατά συνέπεια, δημιουργούνται στο υλικό μαγνητικές περιοχές, που ονομάζονται Weiss, με ομόρροπα σπιν. Τα όρια των περιοχών Weiss ονομάζονται τοιχώματα Bloch και σ αυτά πραγματοποιείται σταδιακή μεταβολή στην κατεύθυνση των μαγνητικών ροπών. Σε μεγαλύτερη κλίμακα, επειδή ο προσανατολισμός των περιοχών Weiss είναι τυχαίος, οι μαγνητικές τους ροπές αλληλοανααιρούνται και η συνολική μαγνήτιση στο υλικό είναι μηδέν απουσία μαγνητικού πεδίου. Υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου οι περιοχές Weiss προσανατολίζονται στην κατεύθυνση του πεδίου με αποτέλεσμα το υλικό να παρουσιάζει υψηλή μαγνητική επιδεκτικότητα.



Σχήμα 2.3 Σχηματική αναπαράσταση της καμπύλης $B-H$ ενός σιδηρομαγνητικού υλικού (https://www.researchgate.net/figure/hysteresis-curve-of-ferromagnetic-material-Taken-from-reference-44_fig4_309609935)

3. ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ, ΜΑΓΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Εφόσον έχει αναλυθεί εκτενώς η θεωρία για τα μαγνητικά νανοσωματίδια και για το μαγνητισμό, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν βασικές μαγνητικές ιδιότητές τους καθώς και εφαρμογές τους στη βιοϊατρική. Η παρακάτω ανάλυση γίνεται σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία [1, 38, 39, 40, 41].

Γενικά, τα νανοσωματίδια υπακούν στο νόμο του Coulomb, επειδή είναι μαγνητικά, και έτσι μπορούν να προσανατολιστούν και να καθοδηγηθούν από εξωτερικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Μία από τις βασικές εφαρμογές τους είναι η στοχευμένη παράδοση ενός φαρμάκου υπό την επίδραση εξωτερικού πεδίου. Συγκεκριμένα, δημιουργείται ένα σύμπλοκο φάρμακο-μαγνητικό νανοσωματίδιο μέσω της προσκόλλησης του φαρμάκου στο μαγνητικό νανοσωματίδιο με διάφορες τεχνικές, το οποίο υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου κατευθύνεται στον επιθυμητό ιστό.

Μία εξίσου σημαντική εφαρμογή των μαγνητικών νανοσωματιδίων είναι η ικανότητα μεταφοράς ενέργειας από το περιβάλλον στο νανοσωματίδιο. Κατά συνέπεια, καθίσταται δυνατή η καταστροφή καρκινικών κυττάρων χάρη στη μαγνητικά επαγόμενη υπερθερμία. Αυτό συμβαίνει επειδή ένα μεταλλικό υλικό θερμαίνεται όταν βρίσκεται σε εναλλασσόμενο πεδίο. Κατ' επέκταση, με τη χρήση αντισωμάτων ή μαγνητικού πεδίου, τα μαγνητικά νανοσωματίδια προσδένονται στα καρκινικά κύτταρα, των οποίων η θερμοκρασία αυξάνεται στους 50°C υπό την εφαρμογή εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου, με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, χωρίς όμως να επηρεάζονται τα υγιή κύτταρα. Τέλος, με κατάλληλη επεξεργασία χορήγησής τους, τα νανοσωματίδια συνεισφέρουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της μαγνητικής τομογραφίας όσον αφορά την αντίθεση στην εικόνα εξόδου, καθώς γίνεται δυνατή η εκμετάλλευση της μαγνητικής τους ροπής.

Σε τεχνικές διάγνωσης και θεραπείας χρησιμοποιούνται ευρέως ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και ο μαγκεμίτης (Fe_2O_3), τα οποία συνιστούν σιδηρομαγνητικά υλικά πολύ μικρών διαστάσεων (μικρότερες από λίγα μm) και είναι υπερπαραμαγνητικά.

Δύο βασικές παράμετροι στη βιοϊατρική είναι η συμβατότητα των μαγνητικών σωματιδίων με τον ανθρώπινο οργανισμό και η μηδενική μαγνήτιση που παρουσιάζεται, όταν δεν εφαρμόζεται πια εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, η οποία έχει ως συνέπεια την έλλειψη συσσωματώσεων που δημιουργούνται από υλικά πολλών μαγνητικών περιοχών μετά την έκθεσή τους σε μαγνητικό πεδίο.

3.1. Δυνάμεις στα μαγνητικά νανοσωματίδια

Το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για την οδήγηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων οφείλει να πληροί κάποιες προϋποθέσεις. Το πεδίο δε γίνεται να είναι ομοιόμορφο, γιατί παρότι δημιουργεί ροπή, δε μπορεί να προκαλέσει κίνηση. Για να υπάρξει κίνηση απαιτείται βάθμωση του πεδίου.

Η μαγνητική δύναμη που ασκείται σε ένα σημείο του πεδίου δίνεται από την εξής σχέση:

$$\vec{F}_m = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (3.1)$$

\vec{m} : μαγνητική ροπή ($\text{A} \cdot \text{m}^2$)

\vec{B} : μαγνητικό πεδίο (T)

Όταν το μαγνητικό νανοσωματίδιο είναι διαλυμένο σε ασθενές διαμαγνητικό μέσο, όπως το αίμα ή το νερό, η μαγνητική του ροπή δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{m} = \vec{M} V_m \quad (\text{A} \cdot \text{m}^2) \quad (3.2)$$

V_m : όγκος του νανοσωματιδίου (m^3)

και M η ογκομετρική μαγνήτισή του που ισούται με:

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \left(\frac{\text{A}}{\text{m}} \right) \quad (3.3)$$

χ : ενεργός επιδεκτικότητα του σωματιδίου σε σχέση με το νερό ή το αίμα (αδιάστατο μέγεθος)

\vec{H} : ένταση του εξωτερικά εφαρμοζόμενου πεδίου (A/m)

Όταν τα νανοσωματίδια είναι διαλυμένα στο νερό, η συνολική συμπεριφορά του συστήματος εκφράζεται μέσω της σχέσης:

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H} \quad (T) \quad (3.4)$$

Η εξίσωση 3.1 με βάση τις 3.2, 3.3 και 3.4 μετατρέπεται στην:

$$\vec{F}_m = \frac{V_m}{\mu_0} \chi (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (N) \quad (3.5)$$

Λαμβάνοντας υπ' όψη και την εξίσωση του Gauss για την απόκλιση του μαγνητικού πεδίου, η μαγνητική δύναμη δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{F}_m = V_m \chi \nabla \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right) \quad (N) \quad (3.6)$$

ενώ εισάγοντας και τη σχέση 3.4 στην 3.6, ισχύει:

$$\vec{F}_m = V_m \chi \nabla \left(\frac{1}{2} \vec{B} \vec{H} \right) \quad (N) \quad (3.7)$$

Στην τελευταία εξίσωση, φαίνεται ότι η μαγνητική δύναμη είναι ευθέως ανάλογη του διαφορισμού της πυκνότητας ενέργειας του μαγνητοστατικού πεδίου, δηλαδή $\frac{1}{2} \vec{B} \vec{H}$.

Αν $\chi < 0$, η μαγνητική δύναμη θα ασκηθεί προς την κατεύθυνση της πιο έντονης αύξησης του βαθμωτού πεδίου πυκνότητας ενέργειας. Για να τεθεί σε κίνηση ένα σωματίδιο συγκεκριμένου όγκου και καθορισμένης μαγνήτισης και μαγνητικής επιδεκτικότητας, αυτή είναι η δύναμη που απαιτείται να δράσει σε αυτό. Στη συγκεκριμένη εξίσωση βασίζονται διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές [42].

3.2. Ιδιότητες μαγνητικών νανοσωματιδίων

Για να χρησιμοποιηθούν τα μαγνητικά νανοσωματίδια σε βιοϊατρικές εφαρμογές θα πρέπει να έχουν κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Για το λόγο αυτό, η έρευνα επιστημόνων ανά τον κόσμο έχει επικεντρωθεί στην παρασκευή μαγνητικών νανοσωματιδίων μη τοξικών και με τις επιθυμητές μαγνητικές ιδιότητες. Παρακάτω θα γίνει εκτενής αναφορά στις ιδιότητες αυτές.

3.2.1. Μαγνητική ανισοτροπία

Ο όρος ανισοτροπία χρησιμοποιείται για να περιγράψει περιπτώσεις όπου οι ιδιότητες του υλικού εξαρτώνται από τη διεύθυνση. Έτσι, η μαγνητική ανισοτροπία χρησιμοποιείται όταν οι μαγνητικές ιδιότητες των υλικών εξαρτώνται από τη διεύθυνση μαγνήτισης. Η μαγνητική διπολική ροπή ενός μαγνητικά ανισοτροπικού υλικού τείνει να ευθυγραμμιστεί προς έναν «εύκολο άξονα», ο οποίος αναφέρεται στην ενεργειακά συμφέρουσα διεύθυνση της μαγνητικής διπολικής ροπής του υλικού. Η αλληλεπίδραση σπιν-τροχιάς στο υλικό και η διπολική σύζευξη των μαγνητικών ροπών δημιουργούν τον εύκολο και το δύσκολο άξονα μαγνήτισης. Η μαγνητική ανισοτροπία επηρεάζει το σχήμα του βρόχου υστέρησης και αλλάζει τις τιμές του συνεκτικού πεδίου και της παραμένουσας μαγνήτισης. Έτσι, η μαγνητική ανισοτροπία είναι μία σημαντική ιδιότητα στο σχεδιασμό ενός μαγνητικού υλικού. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ανισοτροπίας ανάλογα την κρυσταλλική δομή, το σχήμα των κόκκων και τις εφαρμοζόμενες ή τοπικές τάσεις στο υλικό.

Η ενέργεια ανισοτροπίας υπολογίζεται από τη σχέση:

$$E = KV \sin^2 \theta \quad (J) \quad (3.8)$$

K : η συνολική ενέργεια της μονοαξονικής ανισοτροπίας ανά μονάδα όγκου (J/m^3)

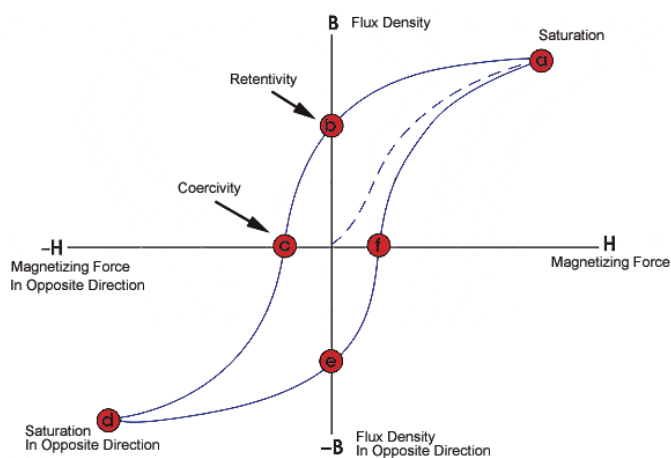
V : ο όγκος των σωματιδίων (m^3)

θ : η γωνία μεταξύ της "συνολικής" μαγνητικής ροπής και της "ενεργής" κατεύθυνσης της μονοαξονικής ανισοτροπίας

3.2.2. Βρόχος υστέρησης και συνεκτικό πεδίο

Υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου H σε φερρομαγνητικό υλικό που μαγνητίζεται για πρώτη φορά, αυξάνεται η μαγνητική επαγωγή B προς την κατεύθυνση του πεδίου. Τα σύνορα των περιοχών Weiss μετατοπίζονται και η μαγνήτιση αυξάνεται, καθώς αυξάνεται η ένταση του εφαρμοζόμενου πεδίου. Φτάνοντας στο σημείο a , Σχήμα 3.1, περαιτέρω αύξηση του πεδίου H επηρεάζει ελάχιστα την επαγωγή B και τη μαγνήτιση M του υλικού, καθώς όλες οι μαγνητικές ροπές έχουν ευθυγραμμιστεί πλήρως με το εφαρμοζόμενο πεδίο. Σ' αυτό το σημείο

η μαγνητική επαγωγή είναι B_s (επαγωγή κόρου) και η μαγνήτιση M_s (μαγνήτιση κόρου), η οποία εξαρτάται από τη μαγνητική διπολική ροπή των ατόμων του υλικού και από τον αριθμό των ατόμων ανά μονάδα όγκου. Έπειτα, καθώς μειώνεται το H , η καμπύλη μετατοπίζεται προς το σημείο b όπου το εξωτερικό πεδίο είναι πλέον μηδενικό, αλλά η μαγνητική επαγωγή έχει μη μηδενική παραμένουσα τιμή B_r . Σ' αυτό το σημείο το υλικό λειτουργεί σα μόνιμος μαγνήτης, καθώς υπάρχει παραμένουσα μαγνήτιση M_r χωρίς την εφαρμογή εξωτερικού πεδίου. Με εφαρμογή πεδίου αντίθετης κατεύθυνσης η μαγνητική επαγωγή μειώνεται και η καμπύλη μετατοπίζεται προς το σημείο c όπου η επαγωγή έχει μηδενιστεί ($B=0$) και το υλικό έχει απομαγνητιστεί. Σ' αυτό το σημείο το εξωτερικό πεδίο έχει τιμή $-H_c$ και ονομάζεται συνεκτικό πεδίο. Όσο πιο χαμηλό είναι το συνεκτικό πεδίο, τόσο πιο στενός είναι ο βρόχος υστέρησης και αντίστοιχα όσο πιο υψηλό είναι το συνεκτικό πεδίο, τόσο πιο φαρδύς είναι ο βρόχος υστέρησης. Περαιτέρω αύξηση του πεδίου σ' αυτή την κατεύθυνση μετατοπίζει την καμπύλη προς το σημείο d στο οποίο το υλικό φτάνει σε μαγνήτιση κόρου. Στη συνέχεια, με ελάττωση του εξωτερικού πεδίου η καμπύλη φτάνει στο σημείο e, όπου η ένταση του πεδίου είναι μηδέν και η παραμένουσα μαγνητική επαγωγή είναι $-B_r$. Τέλος, με εφαρμογή πεδίου στην αρχική κατεύθυνση η καμπύλη διέρχεται από το σημείο f στο οποίο η μαγνητική επαγωγή είναι μηδέν, ενώ το πεδίο είναι συνεκτικό με τιμή H_c . Η καμπύλη του βρόχου υστέρησης σχηματίζει επιφάνεια της οποίας το εμβαδόν ισούται με την ενέργεια που αποθηκεύεται στο υλικό ανά μονάδα όγκου.



Σχήμα 3.1 Βρόχος υστέρησης

<https://www.ndeed.org/EducationResources/CommunityCollege/MagParticle/Physics/HysteresisLoop.htm>

3.2.3. Θερμοκρασία Curie

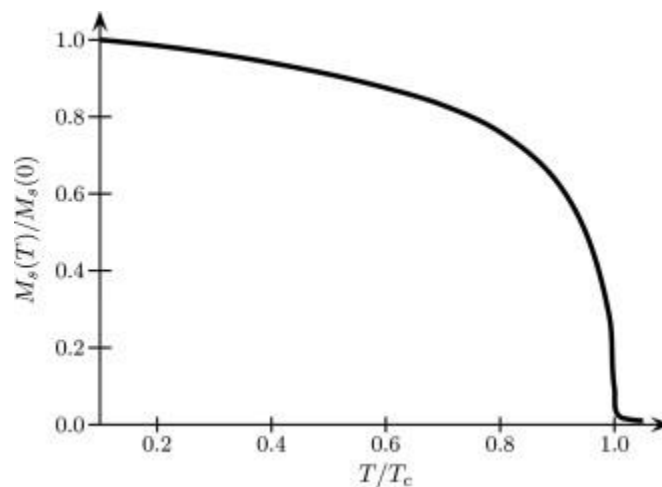
Οι θερμικές ιδιότητες των μαγνητικών υλικών μελετήθηκαν για πρώτη φορά από τον Pierre Curie (1859 – 1906), ο οποίος έδειξε ότι υπάρχει μία θερμοκρασιακή εξάρτηση μεταξύ της μαγνήτισης M και του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου H , που οδηγεί στον νόμο Curie για την επιδεκτικότητα,

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (3.9)$$

T : θερμοκρασία (Kelvin)

C : σταθερά Curie (Kelvin)

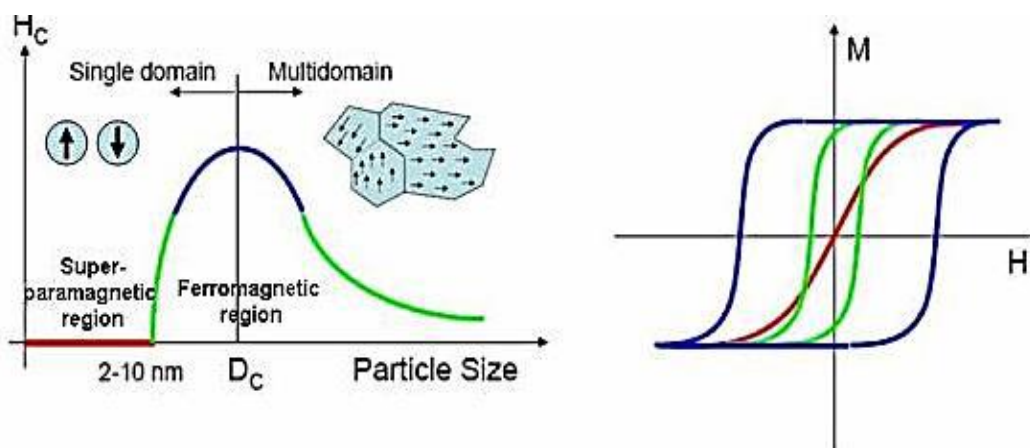
Ο Curie παρατήρησε επίσης, το φαινόμενο της μαγνήτισης την οποία επιδεικνύει ένα δείγμα σιδηρομαγνητικού υλικού απουσία μαγνητικού πεδίου, κάτω από μία κρίσιμη τιμή θερμοκρασίας, γνωστή ως αυθόρμητη μαγνήτιση. Παρατήρησε ότι η αυθόρμητη μαγνήτιση, M_s , μειώνεται απότομα όσο η θερμοκρασία πλησιάζει μία κρίσιμη τιμή, γνωστή ως θερμοκρασία Curie, T_c . Σε αυτό το σημείο η θερμική ενέργεια ξεπερνά τις δυνάμεις ανταλλαγής, η αυθόρμητη μαγνήτιση εξαφανίζεται και το υλικό χάνει την υψηλή μαγνήτισή του. Σε μεγαλύτερες τιμές από τη θερμοκρασία Curie, τα σιδηρομαγνητικά υλικά συμπεριφέρονται ουσιαστικά σαν παραμαγνητικά υλικά. Έτσι, στο κρίσιμο σημείο η μαγνητική διαπερατότητα του υλικού μειώνεται απότομα και τόσο το συνεκτικό πεδίο όσο και η παραμένουσα μαγνήτιση γίνονται μηδέν (Σχήμα 3.2).



Σχήμα 3.2 Αυθόρμητη μαγνήτιση, M_s , ενός σιδηρομαγνήτη ως συνάρτηση της θερμοκρασίας, T , κανονικοποιημένη ως προς τη θερμοκρασία Curie, T_c

3.2.4. Περιοχές Weiss

Ο όρος μαγνητική περιοχή Weiss αναφέρεται σε έναν όγκο υλικού όπου όλες οι μαγνητικές ροπές είναι ευθυγραμμισμένες κατά ένα συγκεκριμένο άξονα, καθώς εφαρμόζεται εξωγενές μαγνητικό πεδίο. Η θεωρία αυτή των περιοχών διαχωρίζει τον σιδηρομαγνητισμό από τον παραμαγνητισμό. Η εσωτερική δομή ενός μαγνητικού υλικού καθορίζει την εξάρτηση του μεγέθους του από τη μαγνητική του συμπεριφορά. Όταν το μέγεθος ενός σιδηρομαγνητικού υλικού μειώνεται κάτω από μια κρίσιμη τιμή, αυτό γίνεται σωματίδιο μονής περιοχής (single domain). Για τιμές μεγέθους μεγαλύτερες της κρίσιμης, το σωματίδιο αποκτά πολλές διαφορετικές περιοχές Weiss και για τιμές πολύ μικρότερες της κρίσιμης γίνεται υπερπαραμαγνητικό (το συνεκτικό πεδίο μηδενίζεται). Στο Σχήμα 3.3 φαίνεται σχηματικά η παραπάνω πρόταση. Σύμφωνα με την παραπάνω θεώρηση, το κρίσιμο μέγεθος στο οποίο ένα σωματίδιο γίνεται μονής περιοχής επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η τιμή της μαγνήτισης κόρου, η μαγνητική ανισοτροπία και το σχήμα του σωματιδίου [43].



Σχήμα 3.3Η εξάρτηση του συνεκτικού πεδίου των νανοσωματιδίων από το μέγεθός τους και η επίδραση στο βρόχο υστέρησης (<http://bme240.eng.uci.edu/students/08s/ykim30/02.htm>)

3.3. Εφαρμογές μαγνητικών νανοσωματιδίων στη βιοϊατρική

3.3.1. Οδήγηση φαρμάκου (in vivo)

Σύμφωνα με τον παραδοσιακό τρόπο θεραπείας μιας ασθένειας, τα φάρμακα που απαιτούνται, χορηγούνται στοματικά ή μέσω ενέσεων, με αποτέλεσμα να διανέμονται σε ολόκληρο το σώμα. Αυτή η εξάπλωση του φαρμάκου είναι ικανή να επηρεάσει, πέρα από τα νοσούσα, και τα υγιή κύτταρα του οργανισμού, καθώς και διάφορους ιστούς του σώματος, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται παρενέργειες στους ασθενείς. Η στοχευμένη οδήγηση φαρμάκων είναι μια λύση, που πέρα από την αποτελεσματική θεραπεία, μπορεί να μειώσει τη δοσολογία που απαιτείται και τις παρενέργειες.

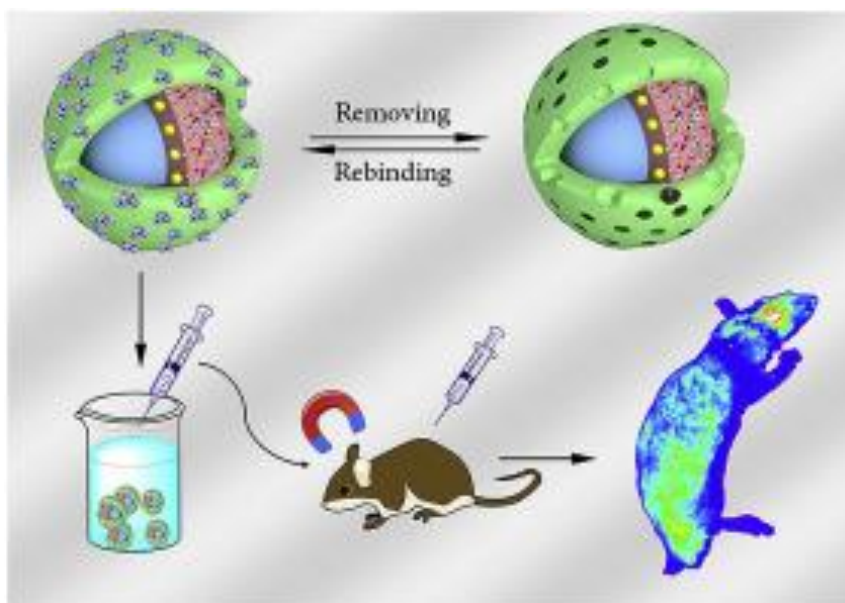
Στη μαγνητικά στοχευμένη θεραπεία, το φάρμακο δεσμεύεται με το φορέα, ο οποίος είναι ένα βιοσυμβατό μαγνητικό νανοσωματίδιο. Τα σύμπλοκα αυτά, συνήθως, παρέχονται στον οργανισμό ενδοφλέβια σε μορφή βιοσυμβατού υγρού (ferrofluid). Όταν το σύμπλοκο (φάρμακο-μαγνητικός φορέας) εισαχθεί στη ροή του αίματος, εφαρμόζεται εξωτερικό μαγνητικό πεδίο μεγάλης βάθμωσης για να συγκεντρώσει το φάρμακο στο στόχο. Εκεί πραγματοποιείται απελευθέρωση του φαρμάκου είτε με ενζυμική δράση είτε με αλλαγές στις φυσιολογικές συνθήκες, όπως το pH, η ώσμωση, η θερμοκρασία είτε ακόμα και χάρη στο ίδιο το μαγνητικό πεδίο (EVAC).

Η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης στοχευμένης θεραπείας εξαρτάται από διάφορες φυσικές παραμέτρους, όπως η δύναμη και η βάθμωση του πεδίου, αλλά και από υδροδυναμικές παραμέτρους όπως η ροή του αίματος και το μέγεθος των αρτηριών ή του στόχου, από τη συγκέντρωση του φαρμάκου, την απόσταση του στόχου από την εστία του πεδίου, αλλά ακόμα και από το χρόνο και τη διαδρομή που θα ακολουθήσει το φάρμακο μέχρι το στόχο.

Σε γενικές γραμμές, πιο αποτελεσματικός έλεγχος της οδήγησης επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερα σωματίδια (π.χ. διαμέτρου 1μm) σε σχέση με νανοσωματίδια. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιείται μόνιμος ισχυρός μαγνήτης σπάνιων γαιών, όπως Nd-Fe-B, που τοποθετείται επιδερμικά πάνω από το στόχο. Έχει βρεθεί

ότι για την υπερνίκηση της ροής του αίματος και την ακινητοποίηση του συμπλόκου (φάρμακο-μαγνητικός φορέας) απαιτείται ένταση πεδίου της τάξης των 0.3T και βάρθρωσης 13T/m για μία μέσης διαμέτρου αρτηρία. Είναι κατανοητό, λοιπόν, πως η στοχευμένη θεραπεία είναι πιο εύκολα εφαρμόσιμη όπου υπάρχει σχετικά μικρή ροή αίματος και όταν ο στόχος βρίσκεται κοντά στην επιδερμίδα και άρα στην πηγή του πεδίου.

Ως μαγνητικοί φορείς χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια επικαλυμμένα με κάποιο βιοσυμβατό πολυμερές ή κεραμικό που χρησιμεύει στην απομόνωση του μαγνητικού σωματιδίου από το περιβάλλον του. Επιπλέον, οι επικαλύψεις μπορούν να επενδυθούν με μόρια, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν ως σημεία πρόσδεσης με τα κύτταρα στόχους ή με αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη δέσμευση με τα κύτταρα στόχους. Δομικά, οι φορείς μπορούν να έχουν δύο μορφές. Η μία είναι ένα μαγνητικό σωματίδιο από μαγνητίτη ή μαγκεμίτη επικαλυμμένο με το βιοσυμβατό πολυμερές και η άλλη είναι ένα πορώδες πολυμερές, στους πόρους του οποίου τοποθετείται το μαγνητικό υλικό. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται εξελίσσονται συνεχώς και γίνονται μελέτες για την εύρεση των καταλληλότερων υλικών για την εκάστοτε περίπτωση [44, 45].



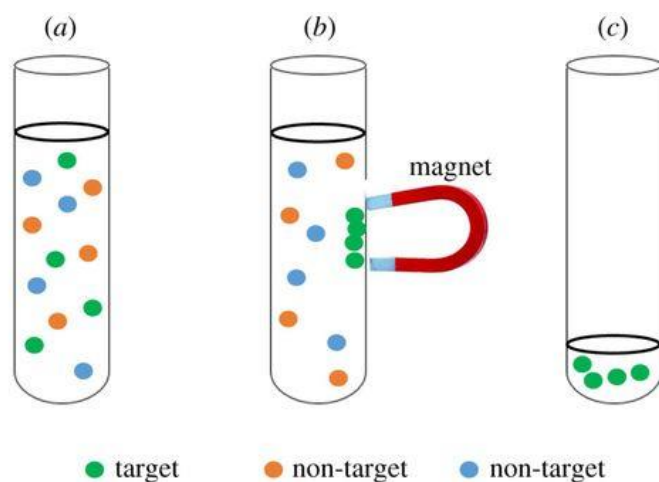
Σχήμα 3.4 In vivo οδήγηση φαρμάκου σε ποντίκι
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032386116304207>)

3.3.2. Μαγνητικός διαχωρισμός (in vitro)

Ο διαχωρισμός βιολογικών οντοτήτων από τον περιβάλλοντα χώρο τους είναι χρήσιμος για αναλύσεις και επιτυγχάνεται με τη βοήθεια του μαγνητικού διαχωρισμού. Χρησιμοποιούνται βιοσυμβατά νανοσωματίδια και η διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά την ένωση της βιολογικής οντότητας με το μαγνητικό υλικό και στη συνέχεια την απομάκρυνση του συμπλόκου που δημιουργείται με τη βοήθεια ειδικής συσκευής.

Η ένωση του μαγνητικού υλικού με τη βιολογική οντότητα γίνεται συνήθως χάρη σε βιοσυμβατές επικαλύψεις. Αυτές οι επικαλύψεις περιέχουν αντισώματα ή άλλα μακρομόρια που είναι υπεύθυνα για τη στοχευμένη ένωση με συγκεκριμένα σημεία του κυττάρου-στόχου.

Ένας τρόπος για το διαχωρισμό είναι η συγκέντρωση του μαγνητικού υλικού που έχει συνδεθεί με τη βιολογική οντότητα-στόχο με τη χρήση μόνιμου μαγνήτη στα τοιχώματα του δοκιμαστικού σωλήνα και παράλληλα με αφαίρεση του αδέσμευτου υγρού. Αυτή η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί για αργές ταχύτητες ροής. Για μεγαλύτερες ταχύτητες απαιτείται μεγαλύτερη διαχωριστική ικανότητα και αυτή επιτυγχάνεται με βάθμωση πεδίου. Για τη βάθμωση απαιτείται η τύλιξη του σωλήνα με κάποιο μαγνητικό σύρμα. Με την άντληση του υγρού μέσα από το σωλήνα, τα μαγνητικά νανοσωματίδια συγκρατούνται από το πεδίο που δημιουργείται από το σύρμα.



Σχήμα 3.5 Μαγνητικός διαχωρισμός in vitro (<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsfs.2016.0048>)

3.3.3. Υπερθερμία (in vivo)

Υπερθερμία είναι ο καταβολισμός όγκων με τη χρήση υψηλών θερμοκρασιών. Η διαδικασία που ακολουθείται περιλαμβάνει τη χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων στα οποία προσδένονται αντισώματα που χρησιμεύουν στη δέσμευση του συμπλόκου αυτού με τα καρκινικά κύτταρα. Με εφαρμογή εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου συγκεκριμένης έντασης και συχνότητας, τα σωματίδια θερμαίνονται. Η κρίσιμη θερμοκρασία πάνω από την οποία καταστρέφονται τα καρκινικά κύτταρα είναι 42°C και ο ελάχιστος απαιτούμενος χρόνος η μισή ώρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ιστοί και το αίμα αντιτίθενται στη θέρμανση και παράλληλα καθιστούν δυσμενή τη μοντελοποίηση. Η πρώτη πειραματική δουλειά πάνω στη μαγνητική υπερθερμία παρουσιάστηκε από τον Gilchrist περίπου 70 χρόνια πριν, και ήταν μια ex vivo εφαρμογή σε λεμφαδένες σκύλου. Μέχρι σήμερα, η εφαρμογή σε πειραματόζωα παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα, αλλά η εφαρμογή τέτοιου πεδίου σε ανθρώπινο οργανισμό θα τον έθετε σε κίνδυνο. Με προσαρμογή της έντασης και της συχνότητας σε επίπεδα που θεωρούνται ασφαλή για τον ασθενή, το μαγνητικό υλικό δεν αντιδρά με τον επιθυμητό τρόπο και έτσι η απαιτούμενη θερμοκρασία δεν προσεγγίζεται.

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται για τη μαγνητική υπερθερμία είναι συνήθως ένας μονός ή και πολλαπλός ανόργανος κρύσταλλος και συχνά του προστίθεται κάποια επικάλυψη με βιοσυμβατό υλικό (πολυμερές, χρυσός ή πυρίτιο), ώστε να βελτιωθεί η βιοσυμβατότητά τους. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια έχουν μελετηθεί σε βάθος όσον αφορά τη βιοσυμβατότητά τους και είναι ευρέως γνωστό ότι δεν προκαλούν προβλήματα στους ζώντες οργανισμούς.

Τα τελευταία χρόνια, οι έρευνες έχουν στραφεί σε υπερθερμία με τη χρήση μαγνητικού υγρού (ferrofluid), όπου το μαγνητικό υλικό απαρτίζεται από υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια, έτσι ώστε απουσία μαγνητικού πεδίου, η μαγνήτιση να μηδενίζεται χάρη στην περιβάλλουσα θερμική ενέργεια [46].

3.3.4. Ενίσχυση αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (in vivo)

Η μαγνητική τομογραφία βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε πρωτόνιο των ιστών έχει μια πολύ μικρή μαγνητική ροπή η οποία, παρουσία έντονου μαγνητικού πεδίου και δεδομένου του υπερβολικά μεγάλου αριθμού πρωτονίων, είναι μετρήσιμη. Συγκεκριμένα, το πεδίο του τομογράφου εξαναγκάζει τα άτομα υδρογόνου των ιστών να ευθυγραμμιστούν με τον κατακόρυφο άξονα του σώματος. Ένας παλμός στη συχνότητα των ραδιοκυμάτων εκπέμπεται από το μηχάνημα και διαταράσσει το ομοιογενές μαγνητικό πεδίο που έχει δημιουργηθεί. Με την άρση του παλμού οι πυρήνες των ατόμων υδρογόνου επιστρέφουν στην προηγούμενη κατάσταση εκπέμποντας μια μικρή ποσότητα ενέργειας, η οποία καταγράφεται και απεικονίζεται στον Η/Υ.

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια χρησιμεύουν στην ελάττωση του χρόνου χαλάρωσης (ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθουν οι πυρήνες των ατόμων υδρογόνου στην κατακόρυφη κατεύθυνση που επιβάλλει το πεδίο, μετά τον παλμό). Κάθε ιστός απορροφά διαφορετική ποσότητα νανοσωματιδίων προκαλώντας έτσι πιο έντονη αντίθεση μεταξύ διαφορετικών ιστών στην τελική απεικόνιση [46].

4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με την πρόοδο των ιατρικών επιστημών, όλο και περισσότερα φάρμακα αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται με επιτυχία για τη θεραπεία ασθενειών. Ωστόσο, το μειονέκτημά τους είναι ότι ο τρόπος χορήγησής τους δεν είναι στοχευμένος. Αυτό συμβαίνει διότι τα φάρμακα παρέχονται ενδοφλεβίως, άρα πραγματοποιείται (συστημική) διανομή του φαρμάκου σε όλο τον οργανισμό μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Κατά συνέπεια, το φάρμακο επηρεάζει και τα υγιή κύτταρα εκτός από τα νοσούσα, με κίνδυνο πρόκλησης σοβαρών παρενεργειών. Αντιθέτως, κατά τη στοχευμένη θεραπεία, που βασίζεται στο γεγονός ότι η γενετική σύσταση των ασθενικών κυττάρων είναι διαφορετική από τα υγιή κύτταρα, τα χορηγούμενα φάρμακα αποδίδουν τα μέγιστα στους πάσχοντες ιστούς μειώνοντας ταυτόχρονα τις παρενέργειες των κλασικών θεραπειών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη θεραπεία ασθενειών του νευρικού συστήματος, την απώλεια ακοής, τον καρκίνο και άλλων [47, 48, 49].

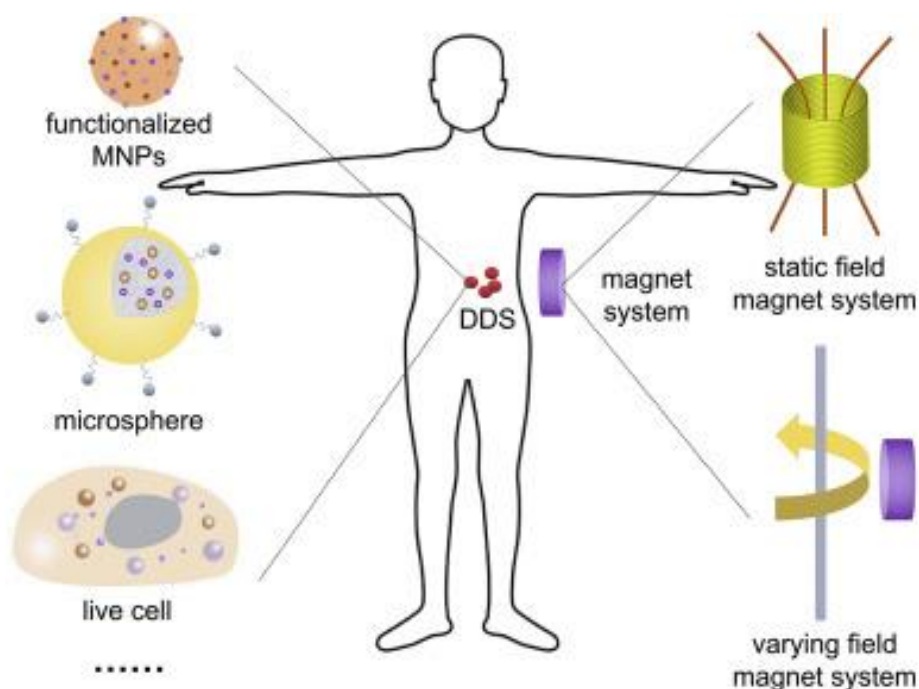
Μέχρι σήμερα, έχουν μελετηθεί και προταθεί πολλοί τρόποι για την επίτευξη της στόχευσης φαρμάκων, όπως μέσω φωτός, ηλεκτρικής ενέργειας, υπερήχων, και μαγνητικού πεδίου [50]. Μεταξύ αυτών των τρόπων, το μαγνητικό πεδίο είναι το πιο ελκυστικό μέσο. Η μαγνητική στόχευση φαρμάκων είναι μια μέθοδος κατά την οποία το φάρμακο είναι εμπλουτισμένο με μαγνητικούς φορείς και κατευθύνεται στην περιοχή στόχο από εξωτερικώς επιβαλλόμενα μαγνητικά πεδία. Σε σύγκριση με άλλους τρόπους στόχευσης φαρμάκων, τα μαγνητικά πεδία είναι ικανά να περάσουν μέσα από το σώμα με ασφάλεια, έτσι ώστε οι μαγνητικοί φορείς να μπορούν να κατευθυνθούν το φάρμακο ακόμα και σε πιο βαθείς ιστούς.

Στη δεκαετία του 1950 χρησιμοποιήθηκε, για πρώτη φορά, μαγνητικό πεδίο για τη στόχευση φαρμάκων. Συγκεκριμένα, ο Gilchrist με τους συνεργάτες τους πρότεινε τη χρήση μαγνητικού πεδίου για την πραγματοποίηση θερμικών επιδράσεων στο σώμα [51]. Το 1963, ο Meyers εισήγαγε μια μέθοδο χρησιμοποίησης ενός μαγνήτη με σχήμα πετάλου, που τοποθετείται έξω από το σώμα για να συσσωρεύσει μικρά μόρια σιδήρου στο σώμα [52]. Από τότε και έπειτα, η μαγνητική στόχευση φαρμάκων βρίσκεται σε ταχεία ανάπτυξη. Η πρώτη κλινική δοκιμή έγινε το 1996, όπου ένας

μόνιμος μαγνήτης, με πυκνότητα μαγνητικής ροής 0,8 T, τοποθετήθηκε κοντά στην επιφάνεια του δέρματος για τη θεραπεία όγκου [53].

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν υπάρξει πολλές έρευνες για το συγκεκριμένο αντικείμενο οι οποίες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη αφορά την έρευνα για την ανάπτυξη των μαγνητικών φορέων. Αυτοί θα πρέπει να είναι διαφορετικοί για κάθε τύπο ασθενειών, βιοσυμβατοί και μη τοξικοί. Η έρευνα περιλαμβάνει επίσης, την επιλογή και τροποποίηση του υλικού του μαγνητικού φορέα, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο το φάρμακο συνδυάζεται με αυτόν. Η δεύτερη κατηγορία έρευνας αφορά το σχεδιασμό του κατάλληλου μαγνητικού συστήματος. Στη μαγνητική στόχευση φαρμάκων, το μαγνητικό πεδίο είναι αυτό που καθορίζει την κατεύθυνση της κίνησης του φαρμάκου στο σώμα. Ένα ιδανικό μαγνητικό πεδίο πρέπει να είναι σε θέση να οδηγεί τους μαγνητικούς φορείς σε οποιαδήποτε θέση στο σώμα.

Τα συστήματα μαγνητών που χρησιμοποιούνται για τη μαγνητική στόχευση φαρμάκων συνοψίζονται σε δύο κατηγορίες. Σε αυτά του στατικού πεδίου και σε αυτά του μεταβαλλόμενου πεδίου.



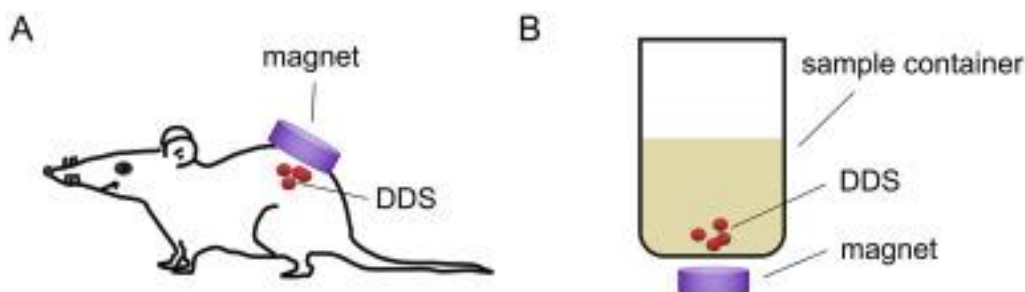
Σχήμα 4.1 Σχηματική απεικόνιση της μαγνητικής στόχευσης φαρμάκων
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301919#bb0075>)

4.1. Συστήματα μαγνητών στατικού πεδίου

Μαγνητικά συστήματα στατικού πεδίου ονομάζονται αυτά στα οποία το μαγνητικό πεδίο παραμένει σταθερό με την πάροδο του χρόνου. Ανάλογα με τη μαγνητική πηγή, τα συστήματα μπορούν να χωριστούν σε συστήματα μόνιμου μαγνήτη και σε συστήματα ηλεκτρομαγνήτη.

4.1.1. Μόνιμος μαγνήτης

Ο χρήση ενός μόνιμου μαγνήτη αποτελεί τον απλούστερο τρόπο για τη μαγνητική στόχευση φαρμάκων. Οι εφαρμογές του παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.2. Η πρώτη περίπτωση αφορά κλινικές δοκιμές και δοκιμές σε ζώα, όπου ο μαγνήτης τοποθετείται σε επιφάνεια του σώματος κοντά στο σημείο που εμφανίζονται τα ασθενικά κύτταρα. Λόγω της ελκτικής δύναμης που προκαλείται από το μόνιμο μαγνήτη, ο φορέας που μεταφέρει το φάρμακο θα οδηγηθεί στην περιοχή του μαγνήτη και τελικά στη νοσούσα περιοχή. Η δεύτερη περίπτωση αφορά πειράματα προσομοίωσης. Τα πειράματα αυτά μπορεί να είναι ένα δοχείο που περιέχει μαγνητικά νανοσωματίδια με σκοπό το διαχωρισμό τους από άλλες ουσίες, ένα πιάτο κυτταρικής καλλιέργειας για τη μελέτη της προσρόφησης των νανοσωματιδίων στα κύτταρα, ένας σωλήνας για την προσομοίωση των αιμοφόρων αγγείων, και ούτω καθεξής. Ο μαγνήτης που χρησιμοποιείται μπορεί να είναι ένας μόνιμος μαγνήτης διαφορετικού σχήματος και μεγέθους.



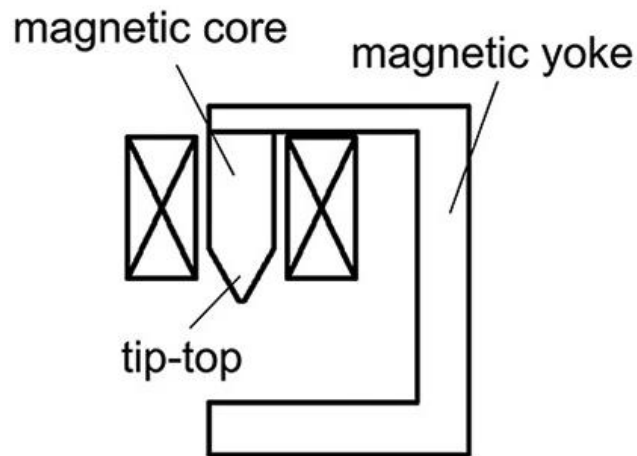
Σχήμα 4.2 Σχηματική απεικόνιση της μαγνητικής στόχευσης χρησιμοποιώντας μόνιμο μαγνήτη. Α. Ο μαγνήτης είναι τοποθετημένος στο δέρμα κοντά στην περιοχή στόχο, έτσι ώστε να προσελκύσει τον μαγνητικό φορέα. Β. Ο μαγνήτης είναι τοποθετημένος κοντά στο δοχείο, έτσι ώστε να διαχωρίσει τον μαγνητικό φορέα από το υπόλοιπο δείγμα. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301919#bb0075>)

Η απόδοση της οδήγησης συνδέεται άμεσα με το σχήμα και το μέγεθος του μαγνήτη. Σε σύγκριση με τους ηλεκτρομαγνήτες οι μόνιμοι μαγνήτες μπορούν να έχουν διαφορετικά σχήματα. Ο Depalo με τους συνεργάτες του συνέκρινε την οδήγηση μαγνητικών νανοσωματιδίων με χρήση δύο διαφορετικών μόνιμων μαγνητών, ένα σε σχήμα δακτυλίου και ένα τετράγωνου σχήματος [54]. Και οι δύο μαγνήτες είχαν την ίδια μαγνητική επαγωγή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μαγνήτης σε σχήμα δακτυλίου ήταν πιο αποτελεσματικός. Σε ένα αντίστοιχο πείραμα, διαπιστώθηκε ότι οι κυλινδρικοί μαγνήτες είναι καταλληλότεροι από τους ορθογώνιους [42].

4.1.2. Ηλεκτρομαγνήτες στατικού πεδίου

Οι ηλεκτρομαγνήτες είναι μια άλλη επιλογή για τη δημιουργία του επιθυμητού μαγνητικού πεδίου. Όπως διαπιστώθηκε και από πειράματα [55], ο σχεδιασμός του κατάλληλου ηλεκτρομαγνήτη εξαρτάται σημαντικά από το σχήμα (το ύψος, την εσωτερική διάμετρο, την εξωτερική διάμετρο και τη διάμετρο των καλωδίων), το μέγεθος, το ρεύμα και την τάση που του εφαρμόζεται.

Η πιο συνηθισμένη διάταξη ηλεκτρομαγνήτη είναι αυτή του σχήμα 4.3, η οποία περιλαμβάνει έναν ηλεκτρομαγνήτη με μαγνητικό πυρήνα, του οποίου το σχήμα μοιάζει με μύτη μολυβιού, και ένα σιδερένιο ζυγό σχήματος C. Το σχήμα αυτό πετυχαίνει τη μεγαλύτερη βάθμωση του πεδίου, η οποία είναι απαραίτητη προκειμένου να καθοδηγήσει τα μαγνητικά νανοσωματίδια μέσα στο αίμα. Συγκεκριμένα, σε ένα μόνιμο μαγνήτη ή ηλεκτρομαγνήτη, το μαγνητικό πεδίο έχει πάντα την υψηλότερη τιμή στις άκρες. Σε ένα σχεδιασμό όπως αυτόν του σχήματος (tip-top), το μαγνητικό πεδίο και η βάθμωσή του στην άκρη της μύτης θα είναι αρκετά υψηλή. Συνεπώς, μπορούν να δημιουργηθούν μεγαλύτερες δυνάμεις στα νανοσωματίδια, καθοδηγώντας τα μέσω του φράγματος αίματος-εγκεφάλου.



Σχήμα 4.3 Σχεδιασμός συστήματος ηλεκτρομαγνήτη με σχήμα tip-top
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301919#bb0290>)

4.2. Συστήματα μαγνητών μεταβαλλόμενου πεδίου

Στα συστήματα μεταβαλλόμενου πεδίου το μαγνητικό πεδίο αλλάζει με το χρόνο. Τέτοια συστήματα μαγνητών μπορούν να πραγματοποιηθούν από κίνηση μεταξύ του δείγματος και του μαγνήτη. Σύμφωνα με την πηγή του μαγνητικού πεδίου, μπορούν να χωριστούν σε συστήματα κινούμενου μόνιμου μαγνήτη και σε συστήματα ηλεκτρομαγνήτη μεταβαλλόμενου πεδίου.

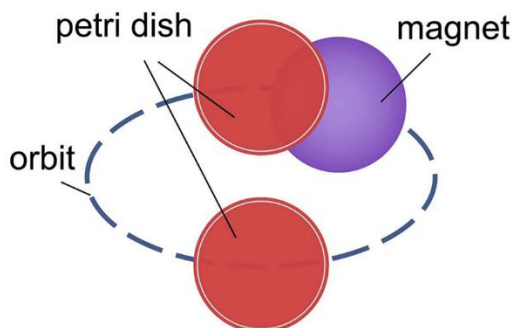
4.2.1. Κινούμενος μόνιμος μαγνήτης

Για να επιτευχθεί ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο από μόνιμους μαγνήτες, οι μαγνήτες πρέπει να κινούνται συνεχώς γύρω από το δείγμα. Με άλλα λόγια, ένα μηχανικό σύστημα είναι απαραίτητο για την πραγματοποίηση της κίνησης των μαγνητών. Συνήθως, η κίνηση μπορεί να είναι ευθεία, περιστροφική ή και συνδυασμός.

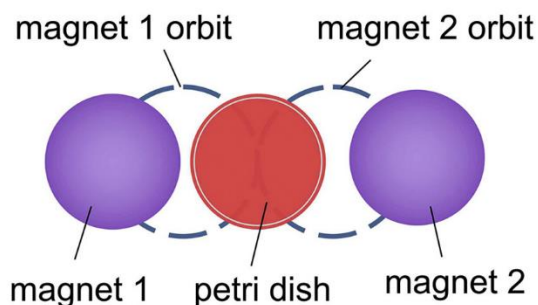
Για τη μελέτη της κίνησης μαγνητικών σωματιδίων χρησιμοποιείται διάταξη από μόνιμους μαγνήτες. Αυτοί είναι τοποθετημένοι πάνω σε μια ράμπα που περιστρέφεται και κινείται ταυτόχρονα, για να κατευθύνει τα μαγνητικά σωματίδια [56]. Επίσης, εμφανίζοντας και αφαιρώντας ένα μόνιμο μαγνήτη μπορεί να

δημιουργηθεί ένα παλμικό μαγνητικό πεδίο. Στο στατικό μαγνητικό πεδίο τα μαγνητικά νανοσωματίδια συσσωρεύονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα η μεταφορά τους να γίνεται πιο δύσκολη. Αντίθετα, το παλμικό μαγνητικό πεδίο μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό αυτής της συσσώρευσης, έτσι ώστε να διευκολυνθεί η διέλευση των νανοσωματιδίων μέσω των αγγείων. Αντίστοιχα αποτελέσματα επιτυγχάνονται και από συστήματα περιστροφής μόνιμων μαγνητών. Στο Σχήμα 4.4A φαίνεται ένα τέτοιο σύστημα, το οποίο αποτελείται από δύο πιάτα κυτταροκαλλιέργειας και ένα μόνιμο μαγνήτη που περιστρέφεται από κάτω τους. Το περιστρεφόμενο σύστημα μπορεί να μειώσει το σχηματισμό αλυσίδων νανοσωματιδίων, διευκολύνοντας έτσι την αλληλεπίδρασή τους με τα κύτταρα, και ενισχύοντας την πρόσληψή τους από αυτά [57]. Στο Σχήμα 4.4B φαίνεται ένα άλλο περιστρεφόμενο σύστημα, το οποίο αποτελείται από δύο μόνιμους μαγνήτες και ένα πιάτο κυτταροκαλλιέργειας. Η εναλλάξ περιστροφή τους συγκεντρώνει τα μαγνητικά νανοσωματίδια σε μια γραμμή τύπου "σκουληκιού" στη μέση του πιάτου, και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες εφαρμογές μαγνητικής στόχευσης.

A



B



Σχήμα 4.4 Παραδείγματα μηχανικών κινήσεων μαγνητών για στόχευση φαρμάκων (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301919#bb0330>)

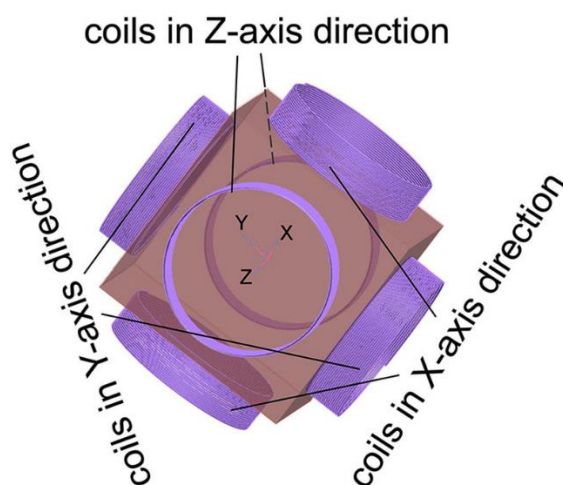
4.2.2. Ηλεκτρομαγνήτες μεταβαλλόμενου πεδίου

Η δημιουργία ενός μεταβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου μπορεί να επιτευχθεί μέσω του ελέγχου του ρεύματος ενός ηλεκτρομαγνήτη. Μέχρι στιγμής, έχουν δημιουργηθεί πολλά συστήματα ηλεκτρομαγνητών για τη στόχευση μαγνητικών φαρμάκων. Οι περισσότερες διατάξεις αποτελούνται από υπεραγωγίμα ή συμβατικά

πηνία, και χρησιμοποιούνται κυρίως για εφαρμογές μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ή για μαγνητική στόχευση φαρμάκου.

Ένα σύστημα που αποτελείται από πηνία μεταβαλλόμενου πεδίου είναι ο ιδανικότερος τρόπος για τη μαγνητική στόχευση φαρμάκων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μέσω του ελέγχου του ρεύματος, που διαρρέει τον ηλεκτρομαγνήτη, είναι δυνατόν να ελεγχθεί το μαγνητικό πεδίο και η βάθμωσή του. Έτσι, μία διάταξη είναι ικανή να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες εφαρμογές ανάλογα με το ρεύμα που της παρέχεται. Επίσης, μέσω αλγορίθμων ανάδρασης, το σύστημα μπορεί να υπολογίσει και να ρυθμίσει την παραγόμενο μαγνητικό πεδίο, έτσι ώστε να κατευθύνει με επιτυχία τα μαγνητικά σωματίδια στην περιοχή στόχο. Ωστόσο, λόγω της επίδρασης του φαινομένου Joule, το μαγνητικό πεδίο μπορεί να πάρει μια μέγιστη τιμή, προκειμένου να αποφευχθεί η υπερθέρμανση των πηνίων. Συμπερασματικά, η βάθμωση του πεδίου είναι περιορισμένη και τελικά η οδήγηση φαρμάκου μπορεί να επιτευχθεί σε βάθος μερικών χιλιοστών. Για την επίλυση του συγκεκριμένου προβλήματος μια λύση είναι η προσθήκη επιπλέον πηνίων στο σύστημα ή η χρήση σιδηρομαγνητικών πυρήνων στην επιφάνεια του σώματος, για να παραμορφώσουν το πεδίο και να υπάρξει μεγαλύτερη βάθμωση [58, 59].

Συνήθως, οι διατάξεις που χρησιμοποιούνται αποτελούνται από πηνία, τοποθετημένα γύρω από την περιοχή ενδιαφέροντος. Ένα παράδειγμα φαίνεται στο Σχήμα 4.5, όπου έξι υπεραγωγίμα πηνία χρησιμοποιήθηκαν για να κατασκευάσουν ένα κράνος, για οδήγηση μαγνητικού φαρμάκου στον εγκέφαλο [60].



Σχήμα 4.5 Διάταξη υπεραγωγίμων πηνίων για οδήγηση φαρμάκου
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301919#bb0470>)

5. ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Στα πρώτα βήματα της ιατρικής, η διάγνωση βασιζόταν στην ικανότητα του γιατρού να εντοπίσει και να ερμηνεύσει σωστά τις εκδηλώσεις της νόσου (σημειολογία) χρησιμοποιώντας τις αισθήσεις του (όραση, ακοή, αφή, όσφρηση, γεύση). Μέχρι και τον 19^ο αιώνα η ιατρική βασιζόταν ακόμα σε αυτές τις αισθήσεις του γιατρού και ήταν περισσότερο τέχνη παρά επιστήμη.

Ως αποτέλεσμα της τεχνολογικής προόδου, ο σύγχρονος γιατρός έχει στη διάθεσή του διάφορα τεχνολογικά μέσα που έχουν σκοπό να βοηθήσουν στη διάγνωση και θεραπεία της ασθένειας. Ακόμη και πιο απαιτητικές διεργασίες, όπως ένα χειρουργείο ή μια στοχευμένη παράδοση φαρμάκου, αυτοματοποιούνται και τελικά εκτελούνται γρήγορα και αποτελεσματικά.

Ο όρος αυτοματοποίηση αναφέρεται στην τυποποίηση μίας διαδικασίας, μέσω της εύρεσης καλώς ορισμένων βημάτων, τα οποία πρέπει να ακολουθηθούν για να παραχθεί κάποιο επιθυμητό αποτέλεσμα. Έτσι, ο αυτοματισμός δεν είναι τίποτα άλλο παρά η εύρεση ενός αλγορίθμου για την επίλυση ενός προβλήματος, ή η κατασκευή ενός αυτόνομου μηχανισμού που εκτελεί αυτόν τον αλγόριθμο για κάποια είσοδο χωρίς ανθρώπινη παρέμβαση. Συμπερασματικά, η αυτοματοποίηση είναι μια αναγκαία διαδικασία για διεργασίες όπου απαιτείται ακρίβεια και λεπτός χειρισμός.

Ο αυτοματισμός γεννήθηκε μέσα από τη μηχανολογία και την ηλεκτρολογία κατά τον 20^ο αιώνα, ως ένα πεδίο της επιστήμης του μηχανικού, ασχολούμενο με τον έλεγχο διεργασιών και τη διατήρησή τους σε καθορισμένη κατάσταση. Για παράδειγμα, ο αυτοματισμός στοχεύει στη διατήρηση σε σταθερά επίπεδα της θερμοκρασίας ενός θερμοστάτη, της πορείας ενός αεροπλάνου, της ταχύτητας ενός αυτοκινήτου κλπ.

Ο αυτοματισμός συνδέεται άμεσα με τη θεωρία ελέγχου και τους μηχανισμούς ανάδρασης. Στην πράξη, προκειμένου να αναπτυχθεί ένα αυτόματο σύστημα, αξιοποιείται ποικιλία εξειδικευμένων προϊόντων ηλεκτρονικής και τεχνολογίας πληροφοριών, όπως μικροελεγκτές. Η αναδραστική και ντετερμινιστική λειτουργία του συστήματος οδηγεί σε αυστηρά ελεγχόμενες διεργασίες, κατάλληλες για χρήση σε ιατρικές και βιομηχανικές μονάδες.

Ο αυτοματισμός ερευνά τη συμπεριφορά δυναμικών συστημάτων, μοντελοποιώντας τα με μεθοδολογικά και μαθηματικά εργαλεία. Έτσι, μεταχειρίζεται τα συστήματα ως μαύρα κουτιά με είσοδο και έξοδο. Ως είσοδος θεωρείται ένα σήμα, συλλεγόμενο από κάποιο σημείο του συστήματος. Προκειμένου η είσοδος να μετατραπεί στην επιθυμητή έξοδο, χρειάζεται να προστεθεί ένας ελεγκτής, που να χειρίζεται τις τιμές των σημάτων εισόδου. Αυτά τα συστήματα ελέγχου χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στα συστήματα ανοικτού βρόγχου και στα συστήματα κλειστού βρόγχου.

5.1. Συστήματα ελέγχου κλειστού βρόγχου

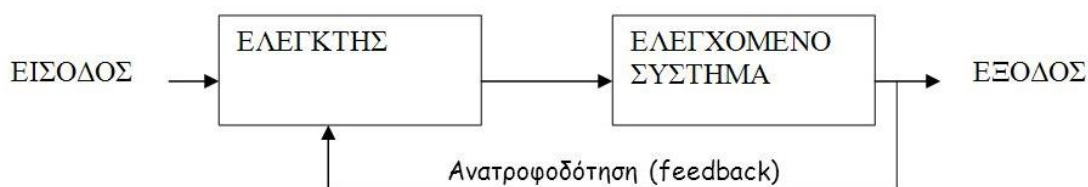
Στο κλειστό κύκλωμα ελέγχου, η έξοδος παίζει πρωταρχικό ρόλο στον έλεγχο του συστήματος. Δηλαδή το κλειστό κύκλωμα ελέγχου είναι κύκλωμα με ανάδραση (feedback).

Η ανάδραση είναι μία διαδικασία κατά την οποία κάποιο τμήμα της στιγμιαίας εξόδου ενός συστήματος ανακατευθύνεται και επανατροφοδοτείται στο σύστημα ως νέα είσοδος. Η τελευταία χρησιμοποιείται εσωτερικά ώστε το σύστημα να αυτορρυθμίσει τη συμπεριφορά ή και τη δομή του με βάση την αμέσως προηγούμενη έξοδο του και κάποιους έμφυτους κανόνες. Η ανάδραση μπορεί να συμβαίνει σε κάθε κύκλο εισόδου-επεξεργασίας-εξόδου, οπότε το σύστημα λέγεται πως περιέχει έναν αναδραστικό βρόχο. Υπάρχουν δύο είδη ανάδρασης:

Η αρνητική ανάδραση όταν δηλαδή η επανατροφοδότηση κάποιας εξόδου οδηγεί σε κατάλληλη αυτορρύθμιση του συστήματος ώστε να προσπαθήσει να εξαφανίσει στο μέλλον την επίμαχη έξοδο, βοηθά στη διατήρηση της σταθερότητας του συστήματος παρά τις πιθανές εξωτερικές μεταβολές.

Η θετική ανάδραση, όταν δηλαδή η επανατροφοδότηση κάποιας εξόδου οδηγεί σε κατάλληλη αυτορρύθμιση του συστήματος ώστε να προσπαθήσει να μεγιστοποιήσει στο μέλλον την επίμαχη έξοδο, ενισχύει την πιθανότητα αποκλίσεων, ποικιλομορφίας και μεταβολών με στόχο το σύστημα να φτάσει σε μία νέα σταθερή κατάσταση.

Στο Σχήμα 5.1 φαίνεται η γενική διάταξη ενός κυκλώματος κλειστού βρόγχου. Όπως είναι φανερό, το σήμα της εισόδου συγκρίνεται με το σήμα της εξόδου του συστήματος ελέγχου και έτσι το σήμα που ενεργοποιεί ή δίνει εντολές στην εκτελούμενη διεργασία είναι το σήμα διαφοράς μεταξύ εισόδου και εξόδου.



Σχήμα 5.1 Σύστημα ελέγχου κλειστού βρόγχου (<https://slideplayer.gr/slide/1972245/>)

Ένα πρακτικό παράδειγμα της καθημερινής ζωής, είναι το σύστημα της κεντρικής θερμάνσεως των κτιρίων. Το σήμα εισόδου είναι η θέση του θερμοστάτη, δηλαδή η επιθυμητή θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η κεντρική θέρμανση λειτουργεί συνέχεια μέχρις ότου επιτευχθεί η επιθυμητή θερμοκρασία του χώρου. Η μέτρηση της θερμοκρασίας γίνεται συνέχεια και όσο υπάρχει διαφορά μεταξύ της θέσεως του θερμοστάτη και της θερμοκρασίας που δείχνει το θερμόμετρο του χώρου, το σύστημα θα λειτουργεί. Όταν η διαφορά αυτή μηδενισθεί, τότε το σύστημα παύει να λειτουργεί. Όταν με την πάροδο του χρόνου η θερμοκρασία του χώρου μειωθεί, το σύστημα ξαναπαίρνει σε λειτουργία και έτσι η θερμοκρασία διατηρείται σταθερή.

Στην παραπάνω περίπτωση, το σύστημα είναι αυτόματο, γιατί ο άνθρωπος δεν παίρνει μέρος στην όλη διαδικασία, παρά μόνο για να καθορίσει τις επιθυμητές συνθήκες ή τα όρια λειτουργίας του συστήματος.

5.2. Συστήματα ελέγχου ανοικτού βρόγχου

Ανοικτό σύστημα ελέγχου είναι εκείνο, στο οποίο η έξοδος του συστήματος δεν παίζει κανένα ρόλο στη διαδικασία ελέγχου. Στο Σχήμα 5.2 φαίνεται η γενική διάταξη ενός τέτοιου συστήματος. Στο σύστημα ελέγχου ανοικτού κυκλώματος, η έξοδος δε συγκρίνεται με την είσοδο. Έτσι, για κάθε σήμα εισόδου αντιστοιχεί μια σταθερή διαδικασία λειτουργίας του συστήματος. Η λειτουργία και η απόδοση ενός τέτοιου

συστήματος εξαρτάται αποκλειστικά από την ακρίβεια των συνιστωσών του και από τις εισόδους διαταραχής.



Σχήμα 5.2 Σύστημα ελέγχου ανοικτού βρόγχου (<https://slideplayer.gr/slide/1972245/>)

Παραδείγματα συστημάτων ελέγχου ανοικτού βρόγχου αποτελούν όλα τα συστήματα ελέγχου που λειτουργούν με χρονικό προγραμματισμό. Ένα τυπικό παράδειγμα συστήματος αυτομάτου ελέγχου ανοικτού βρόγχου είναι το αυτόματο πλυντήριο ρούχων, το οποίο πλένει, ξεβγάζει και στύβει τα ρούχα, χωρίς να ενδιαφέρεται αν τα ρούχα έχουν πραγματικά καθαρίσει ή όχι.

5.3. Σύγκριση συστημάτων ανοικτού και κλειστού βρόγχου

Το σπουδαιότερο πλεονέκτημα ενός συστήματος κλειστού βρόγχου είναι η χρησιμοποίηση του σήματος εξόδου (ανάδραση) στην είσοδο, με αποτέλεσμα την ευστάθεια λειτουργίας τού συστήματος και την ανθεκτικότητα στις εξωτερικές ή εσωτερικές διαταραχές. Αυτό δεν μπορεί να γίνει στα συστήματα ελέγχου ανοικτού βρόγχου.

Από την άποψη της ευστάθειας, ένα σύστημα ανοικτού βρόγχου είναι γενικά εύκολο να σχεδιαστεί γιατί η ευστάθεια του συστήματος παραμένει αμετάβλητη, γεγονός που αποτελεί σοβαρό παράγοντα στο σχεδιασμό των συστημάτων κλειστού βρόγχου. Το σπουδαιότερο μειονέκτημα του ανοικτού κυκλώματος είναι ότι οποιαδήποτε διαταραχή, εξωτερική ή εσωτερική, μπορεί να αλλάξει τον τρόπο λειτουργίας, με αποτέλεσμα η έξοδος τού συστήματος να μην είναι πια η επιθυμητή. Έτσι, συστήματα ελέγχου ανοικτού βρόγχου χρησιμοποιούνται εκεί όπου δεν αναμένεται η ύπαρξη διαταραχών στη λειτουργία τους.

5.4. Βασικές αρχές σχεδιασμού αυτόματου συστήματος ελέγχου

Ένα σύστημα ελέγχου πρέπει να είναι σταθερό. Ακόμη, η ταχύτητα με την οποία αυτό ανταποκρίνεται σε κάθε αλλαγή του σήματος εισόδου θα πρέπει να είναι ικανοποιητικά μεγάλη, χωρίς όμως πολλές διακυμάνσεις λειτουργίας. Γενικά, ένα σύστημα ελέγχου πρέπει να είναι σε θέση να μειώνει τα τυχόν σφάλματα στο μηδέν, ή σε τιμές κοντά στο μηδέν, εφόσον αυτό είναι αποδεκτό για τη σωστή λειτουργία του συστήματος.

Σε κάθε πραγματική εγκατάσταση υπάρχουν σχεδόν πάντα μερικές διαταραχές, που επιδρούν δυσμενώς στη λειτουργία του συστήματος. Αυτές μπορεί να είναι εξωτερικές ή εσωτερικές, τυχαίες ή αναμενόμενες. Το βέβαιο είναι ότι θα προκαλέσουν ανωμαλία στη λειτουργία του συστήματος αν δεν αντιμετωπισθούν κατάλληλα. Για να βελτιωθεί η λειτουργία του συστήματος, πρέπει να οριστεί κάποιο μέτρο συγκρίσεως των αποτελεσμάτων ή της αποδόσεώς του. Το σήμα ελέγχου που ικανοποιεί καθορισμένες προδιαγραφές ονομάζεται νόμος ελέγχου ή διαδικασία ελέγχου. Γενικά, η επίλυση του προβλήματος της επιθυμητής αποδόσεως ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου, κάτω από τους υπάρχοντες τεχνολογικούς και οικονομικούς περιορισμούς, ακολουθεί τα έξης στάδια:

- 1 Ανάλυση των απαιτήσεων και της αποδόσεως του υπόψη συστήματος. Η ανάλυση αυτή βασίζεται στο μαθηματικό μοντέλο του υπό σχεδίαση συστήματος
- 2 Σχεδιασμός του συστήματος εκείνου που εκπληρώνει όλες τις απαιτήσεις που προκύπτουν από την ανάλυση
- 3 Σύνθεση του συστήματος

5.5. PID ελεγκτής

Ένα σύστημα ελέγχου που ικανοποιεί τις παραπάνω συνθήκες είναι ο PID ελεγκτής. Ένας αναλογικός (proportional), ολοκληρωτικός (integral), παραγωγικός (derivative) ελεγκτής (ελεγκτής PID) είναι ένας γενικός μηχανισμός με ανάδραση, που χρησιμοποιείται σε βιομηχανικά και βιοϊατρικά συστήματα ελέγχου. Ο ελεγκτής PID προσπαθεί να διορθώσει το λάθος μεταξύ μιας μετρημένης μεταβλητής-διαδικασίας (Process Value) και ενός επιθυμητού σημείου λειτουργίας (Setpoint). Αυτό το πετυχαίνει με τον υπολογισμό και την έξοδο μιας διορθωτικής δράσης που μπορεί να ρυθμίσει τη διαδικασία αναλόγως.

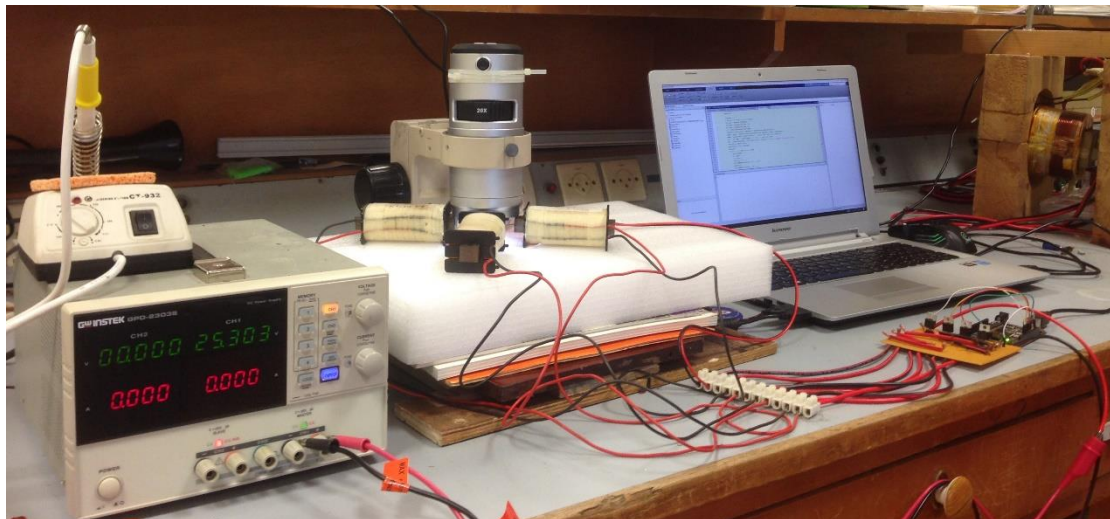
Ο υπολογισμός της εξόδου του ελεγκτή PID περιλαμβάνει τρεις ξεχωριστούς όρους. Τον αναλογικό, ολοκληρωτικό και παραγωγικό όρο. Συγκεκριμένα, το αναλογικό κέρδος καθορίζει την αντίδραση στο τρέχον λάθος, το ολοκλήρωμα καθορίζει την αντίδραση βασισμένη στο άθροισμα των λαθών και η παράγωγος καθορίζει την αντίδραση βάση του ποσοστού στο οποίο το λάθος έχει αλλάξει. Το σταθμισμένο ποσό αυτών των τριών ενεργειών χρησιμοποιείται για να ρυθμίσει τη διαδικασία μέσω ενός στοιχείου ελέγχου.

ΜΕΡΟΣ Β

1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ

Εφόσον έχει αναπτυχθεί και μελετηθεί η απαιτούμενη θεωρία, είναι πλέον δυνατό να αντιληφθεί κάποιος τη λειτουργία της διάταξης που θα παρουσιαστεί. Πιο συγκεκριμένα, σχεδιάστηκε ένα σύστημα μαγνητικής οδήγησης φαρμάκου, το οποίο είναι αυτόματο και διασφαλίζει την ορθή πορεία του φαρμάκου στο χώρο. Το τελευταίο επιτυγχάνεται με την ύπαρξη συστήματος ελέγχου κλειστού βρόγχου μέσω οπτικής ανάδρασης.

Αναλυτικότερα, η διάταξη είναι ικανή να οδηγήσει στο χώρο σταγόνα από μαγνητικά νανοσωματίδια (fluidMAG-Lipid 4119 Chemicell GmbH) μέσω μαγνητικού πεδίου που παράγεται από πηνία. Ο έλεγχος του πεδίου πραγματοποιείται με τη χρήση ενός κυκλώματος ελέγχου, το οποίο καθορίζει την τιμή του ρεύματος που διαρρέει τα πηνία. Το κύκλωμα αυτό συνδέει τα πηνία με Arduino, και τελικά με υπολογιστή, μετατρέποντας την όλη διαδικασία σε πλήρως αυτόματη. Για να διασφαλιστεί η ορθή λειτουργία της διάταξης η οδήγηση της σταγόνας παρακολουθείται από οπτικό μικροσκόπιο, το οποίο ενημερώνει το σύστημα για τυχόν αποκλίσεις στη διαδρομή και αυτό με τη σειρά του τις διορθώνει.



Σχήμα 1.1 Πειραματική διάταξη

Προκειμένου να υπάρξει πλήρης κατανόηση της διάταξης στα επόμενα δύο κεφάλαια παρουσιάζεται αναλυτικά τόσο το υλικό (hardware) όσο και το λογισμικό (software) που αναπτύχθηκε.

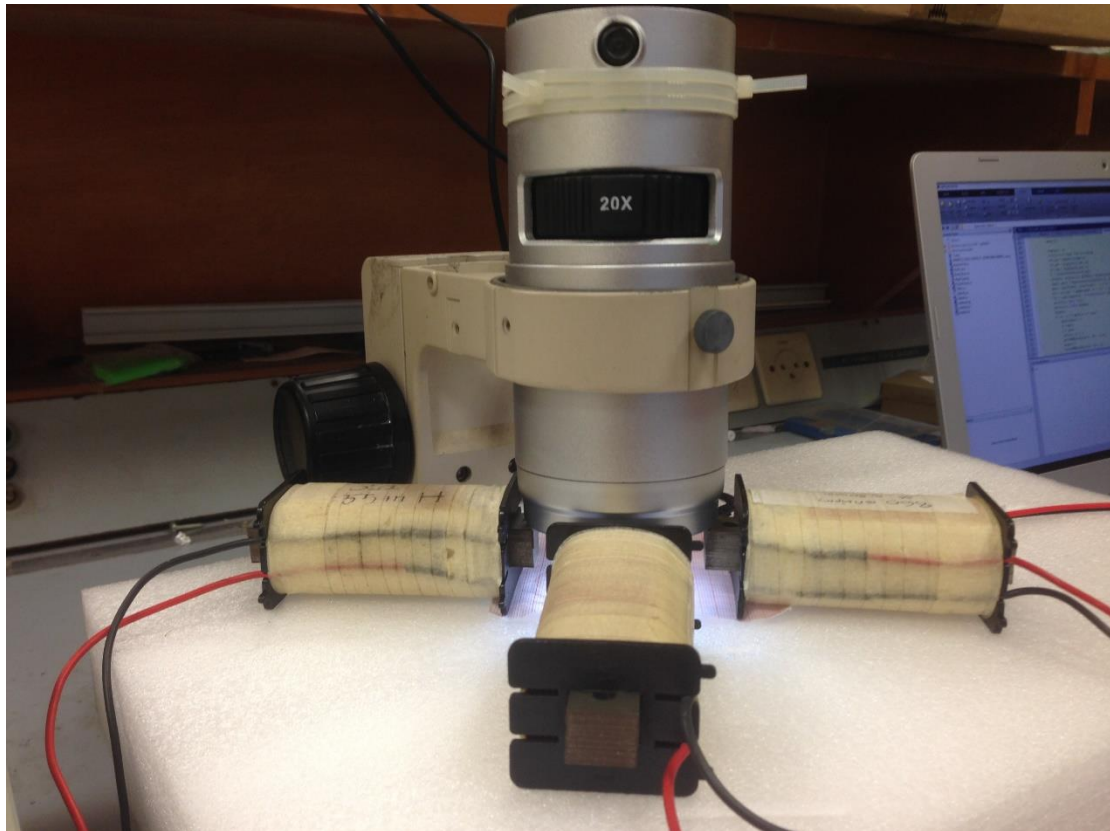
1.1. Υλικό διάταξης (hardware)

Για την υλοποίηση της διάταξης χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα πηνία, τέσσερις πυρήνες, ένα τροφοδοτικό, ένα οπτικό μικροσκόπιο, ένας μικροελεγκτής Arduino, ένα κύκλωμα ελέγχου, για τη σύνδεση του Arduino με τα πηνία, και ένας υπολογιστής, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον προγραμματισμό και την εκτέλεση του συστήματος.

- 1 **Πηνία και πυρήνες:** Τα πηνία που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούνται από $N = 860$ σπείρες σύρματος χαλκού, διαμέτρου $d = 80 \text{ mm}$ και αντίστασης $R = 3 \Omega$. Οι πυρήνες αποτελούνται από φύλλα ηλεκτρικού χάλυβα SA 1008. Συνδυαστικά, δημιούργησαν τέσσερις ηλεκτρομαγνήτες, οι οποίοι παρήγαγαν το απαραίτητο μαγνητικό πεδίο για την οδήγηση της σταγόνας.
- 2 **Τροφοδοτικό:** Τα τροφοδοτικό που παρείχε τάση και ρεύμα στα πηνία είναι το Instek GPD-2303S, ισχύος 180W. Σε κάθε πηνίο εφαρμόστηκε σταθερή τάση 25 Volt, μέσω κοινής τροφοδοσίας.
- 3 **Οπτικό μικροσκόπιο:** Το οπτικό μικροσκόπιο που χρησιμοποιήθηκε στη διάταξη είναι το Bresser junior DM400, και είναι φτιαγμένο από πλαστικό διασφαλίζοντας έτσι ότι αποφεύγονται παρεμβολές με το μαγνητικό πεδίο. Το μικροσκόπιο αποτελεί την είσοδο του συστήματος, καθώς από αυτό εξάγεται η θέση της σταγόνας και έτσι καθορίζεται η πορεία της.

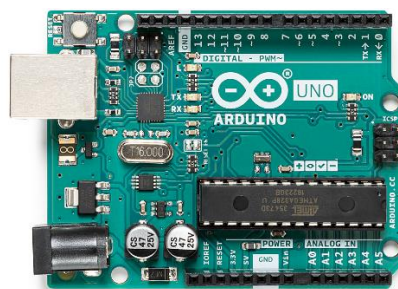


Σχήμα 1.2 Τροφοδοτικό με τάση εξόδου 25 V



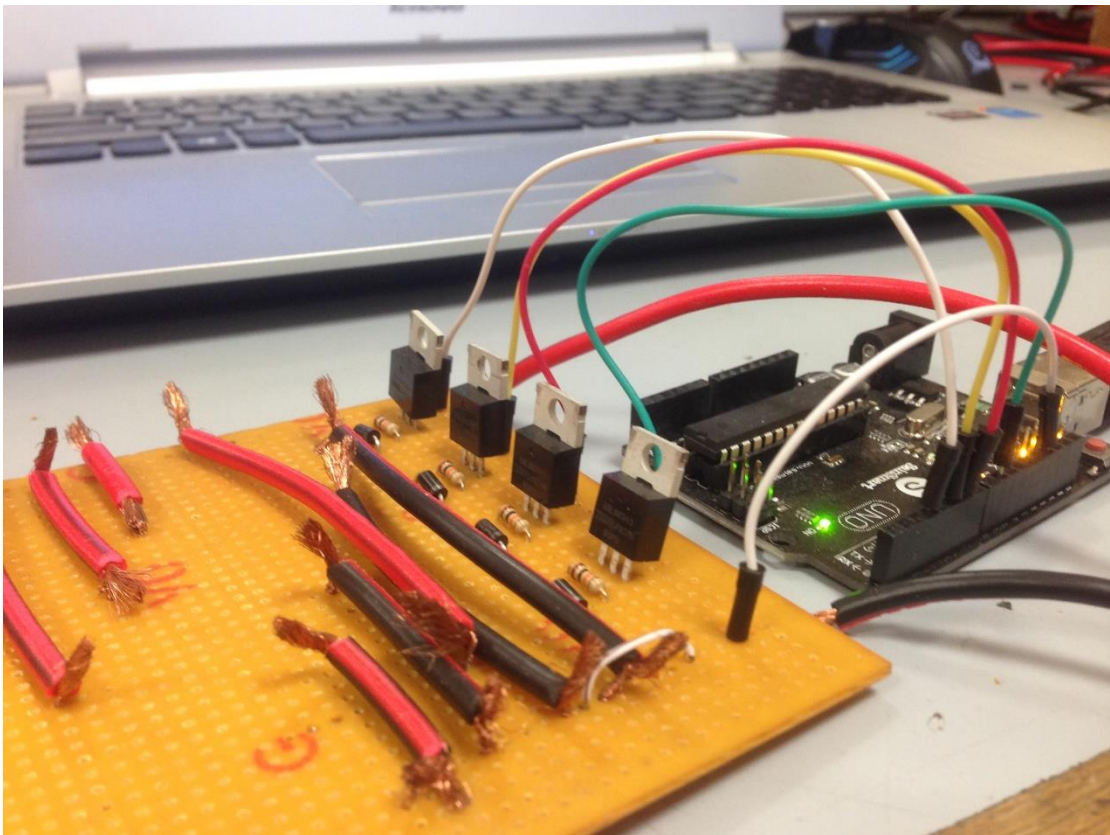
Σχήμα 1.3 Πηνία, πυρήνες και οπτικό μικροσκόπιο

- 4 **Arduino:** Το Arduino είναι ένας μικροελεγκτής μονής πλακέτας, δηλαδή μια απλή μητρική πλακέτα ανοιχτού κώδικα με ενσωματωμένο μικροελεγκτή και εισόδους/εξόδους, η οποία μπορεί να προγραμματιστεί με τη γλώσσα Wiring (πρόκειται για τη γλώσσα προγραμματισμού C++ και ένα σύνολο από βιβλιοθήκες, υλοποιημένες επίσης στην C++). Το Arduino μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη διάφορων συστημάτων, όπως για παράδειγμα αυτό της συγκεκριμένης εργασίας. Το Arduino είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση του υπολογιστή με το κύκλωμα ελέγχου και επομένως, μεταφέρει τα κατάλληλα σήματα για να αλλάξει τα ρεύματα των πηνίων.

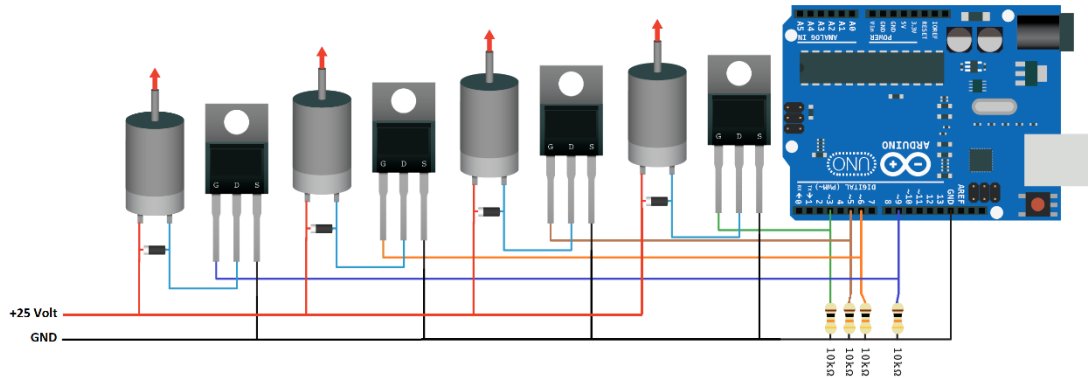


Σχήμα 1.4 Arduino

- 5 **Κύκλωμα ελέγχου:** Το κύκλωμα ελέγχου είναι αυτό που συνδέει μεταξύ τους όλα τα προηγούμενα μέρη της διάταξης, εκτός από το μικροσκόπιο. Σκοπός του είναι ο έλεγχος των πηνίων, και συγκεκριμένα μεταφράζει τα σήματα που δέχεται από το Arduino, σε κατάλληλα σήματα που καθορίζουν το πότε ανοίγουν, πότε κλείνουν και πόσο ρεύμα τα διαρρέει. Έτσι, είναι δυνατόν να υπάρχει πλήρης έλεγχος του μαγνητικού πεδίου που δημιουργείται. Το κύκλωμα που σχεδιάστηκε αποτελείται από τέσσερα Mosfet (IRLB8743), τέσσερις διόδους (1N4007), τέσσερις αντιστάσεις των 10 KOhm και την απαιτούμενη καλωδίωση. Η παραπάνω σύνδεση έγινε πάνω σε πλακέτα, όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 1.5.



Σχήμα 1.5Κύκλωμα ελέγχου



Σχήμα 1.6 Σχηματική αναπαράσταση σύνδεσης κυκλώματος ελέγχου με τα πηνία, την τροφοδοσία και το Arduino

Τέτοιες διατάξεις χρησιμοποιούνται συχνά για επαγωγικά φορτία, όπως είναι και το πηνίο. Το Mosfet λειτουργεί ως ένας διακόπτης. Έχει τρεις ακροδέκτες, που αντιστοιχούν σε είσοδο (Source/πηγή), έξοδο (Drain/απαγωγός) και έλεγχο (Gate/πύλη). Όταν δοθεί ένα σήμα στην πύλη, το Mosfet κλείνει και επιτρέπει τη διέλευση ρεύματος μεταξύ εισόδου και εξόδου. Το πλεονέκτημα του Mosfet είναι ότι αποτελεί μια διάταξη ελεγχόμενη από τάση, η οποία δεν απαιτεί μεγάλα ρεύματα οδήγησης, όπως οι αντίστοιχες διπολικές διατάξεις. Έτσι, αποτελεί το ιδανικό στοιχείο για σύνδεση με Arduino, το οποίο δίνει ως έξοδο 20 με 40 mA. Στη συγκεκριμένη διάταξη, η μία άκρη του πηνίου συνδέεται στην τροφοδοσία, η άλλη στην έξοδο του τρανζίστορ, και η πηγή του τρανζίστορ στη γείωση. Συνεπώς, όταν στέλνεται σήμα από το Arduino στην πύλη, η πηγή συνδέεται με την έξοδο και τελικά το πηνίο με τη γείωση, οπότε και διαρρέεται από ρεύμα.

Η πύλη του κάθε τρανζίστορ είναι συνδεδεμένη σε μία έξοδο PWM (Pulse Width Modulation) του Arduino. Η διαμόρφωση πλάτους παλμού (PWM) είναι μια μέθοδος μείωσης της μέσης ισχύος που παρέχεται από ένα ηλεκτρικό σήμα, κόβοντάς το σε ξεχωριστά μέρη. Η μέση τιμή τάσης και ρεύματος που τροφοδοτείται στο φορτίο, ελέγχεται με ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του διακόπτη μεταξύ τροφοδοσίας και φορτίου, με γρήγορο ρυθμό. Όσο περισσότερο είναι ενεργοποιημένος ο διακόπτης σε σύγκριση με τις περιόδους απενεργοποίησης, τόσο μεγαλύτερη είναι η συνολική ισχύς που

παρέχεται στο φορτίο. Ελέγχοντας λοιπόν το χρόνο ενεργοποίησης σε σχέση με την περίοδο του σήματος, το duty cycle, είναι δυνατόν να ελέγχει κανείς την παρεχόμενη τάση και ρεύμα. Συνεπώς, με τη σύνδεση της πύλης του τρανζίστορ στην PWM έξοδο του Arduino, επιτυγχάνεται η διαμόρφωση πλάτους της τάσης και του ρεύματος του πηνίου.

Όταν το πηνίο διαρρέεται από ρεύμα, λόγω της αυτεπαγωγής, δημιουργούνται ρεύματα αντίθετης φοράς, τα οποία μπορεί να περάσουν στο Mosfet και να το κάψουν. Τοποθετώντας τη δίοδο με την αντίθετη φορά από αυτή της τροφοδοσίας προστατεύεται το τρανζίστορ και το υπόλοιπο κύκλωμα.

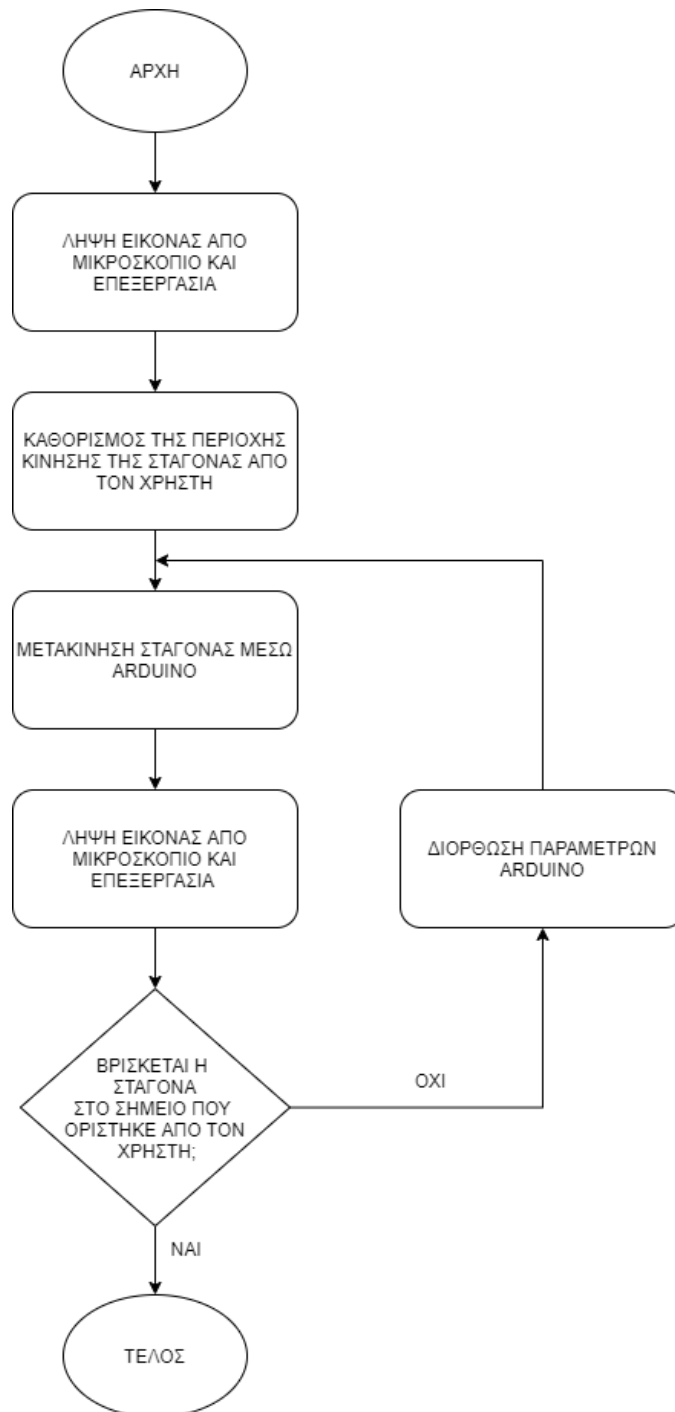
Τέλος, η 10 KOhm αντίσταση που είναι συνδεδεμένη μεταξύ γείωσης και πύλης, λειτουργεί ως pull-down αντίσταση. Δηλαδή, διασφαλίζει ότι όταν η έξοδος του Arduino είναι ασαφής, για παράδειγμα όταν ανοίγει, η πύλη θα είναι συνδεδεμένη στη γείωση και δε θα ενεργοποιηθεί το τρανζίστορ.

- 6 **Υπολογιστής:** Ο υπολογιστής αποτελεί τον εγκέφαλο του συστήματος, καθώς σε αυτόν αναπτύχθηκε το λογισμικό που αναλαμβάνει την υλοποίησή του. Για τον προγραμματισμό χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα MATLAB. Η γλώσσα αυτή κρίθηκε ως η καταλληλότερη, εφόσον παρέχει βιβλιοθήκες για επεξεργασία εικόνας, που είναι απαραίτητη για την οπτική ανάδραση του συστήματος, και για τη χρήση Arduino.

1.2. Λογισμικό διάταξης (software)

Το λογισμικό που αναπτύχθηκε είναι ικανό να υλοποιήσει το σύστημα παράγοντας την επιθυμητή έξοδο. Για να γίνει κατανοητή η λειτουργία του, αρχικά, παρουσιάζεται ένα ολικό διάγραμμα ροής (flowchart) του προγράμματος, και στη συνέχεια αναλύεται βήμα-βήμα ο τρόπος εκτέλεσής του, επισυνάπτοντας τα σημαντικότερα σημεία του κώδικα.

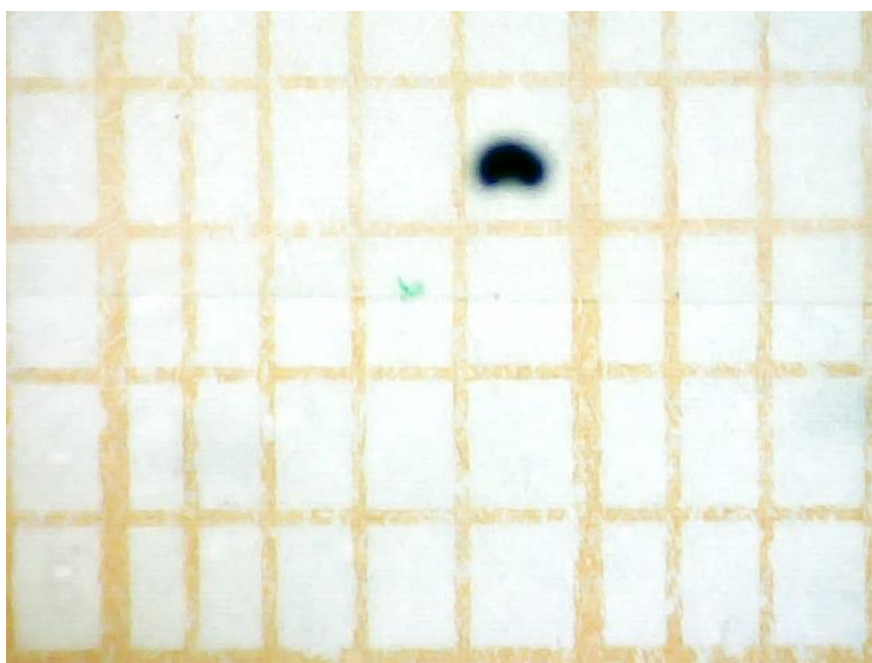
Προκειμένου να λειτουργήσει σωστά ο κώδικας, ο χρήστης πρέπει να έχει τοποθετήσει κάτω από το μικροσκόπιο και ανάμεσα από τους ηλεκτρομαγνήτες, ένα μιλιμετρέ χαρτί και ένα δισκίο με μαγνητική σταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιήθηκε μία μικροσταγόνα ferrofluid 10μL διαμορφωμένη σε νερό (νανοσωματίδια μαγνητίτη καλυμμένα με δεξτράνη), που τοποθετήθηκε σε 100% ολεϊκό οξύ.



Σχήμα 1.7 Διάγραμμα ροής προγράμματος

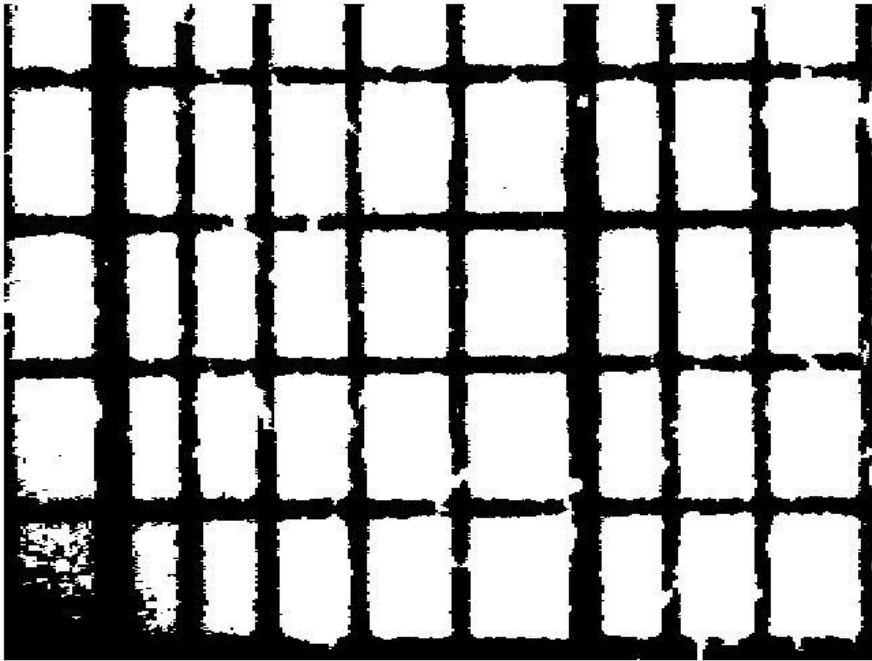
1^ο θήμα: Λήψη εικόνας από το μικροσκόπιο και επεξεργασία της

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το μικροσκόπιο αποτελεί την είσοδο του συστήματος, καθώς από αυτό εξάγεται η θέση της σταγόνας και ελέγχεται η πορεία της. Αρχικά, λαμβάνεται μια εικόνα και στη συνέχεια γίνεται η απαραίτητη επεξεργασία. Για την επεξεργασία αυτή χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Image Acquisition Toolbox του Matlab. Συγκεκριμένα, μία εικόνα είναι ένας τρισδιάστατος πίνακας μεγέθους όσα και τα pixels της. Κάθε διάσταση του πίνακα αντιστοιχεί σε ένα από τα βασικά χρώματα, κόκκινο, πράσινο και μπλε. Επομένως, κάθε pixel της εικόνας αναπαρίσταται από μία τιμή για κάθε χρώμα, δηλαδή για μια εικόνα μεγέθους 640x480 υπάρχει ένας τρισδιάστατος πίνακας με $640 \times 480 \times 3 = 921600$ τιμές. Ο χειρισμός τέτοιων πινάκων, κρίθηκε χρονοβόρος και δύσκολος, οπότε προτιμήθηκε η μετατροπή της εικόνας στην αντίστοιχη δυική, δηλαδή σε ασπρόμαυρη. Έτσι, ο νέος πίνακας είναι μονοδιάστατος και αποτελείται από τιμές 0 (μαύρο) και 1 (άσπρο). Για να γίνει σωστά η μετατροπή σε δυική μορφή η εικόνα χωρίστηκε σε δύο εικόνες, μία για την αναγνώριση της σταγόνας και μια για την αναγνώριση του μιλιμετρέ χαρτιού. Αφού γίνεται η κατάλληλη επεξεργασία, οι εικόνες ενώνονται και πάλι σε μία. Τα παραπάνω κατανοούνται μέσω παραδείγματος. Η αρχική εικόνα από το μικροσκόπιο είναι η εξής:



Σχήμα 1.8 Λήψη εικόνας από μικροσκόπιο. Η μαύρη περιοχή σε σχήμα φασολιού είναι η σταγόνα

Στη συνέχεια, η αρχική εικόνα χωρίζεται σε δύο, όπου επεξεργάζονται τα χρώματά τους και μετατρέπονται σε δυική μορφή.

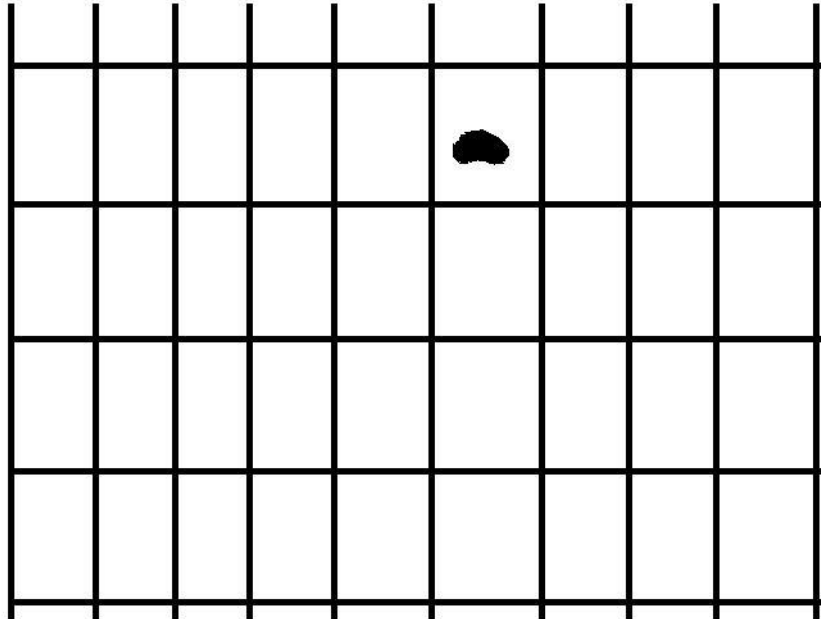


Σχήμα 1.9 Εικόνα μόνο με μιλιμετρέ



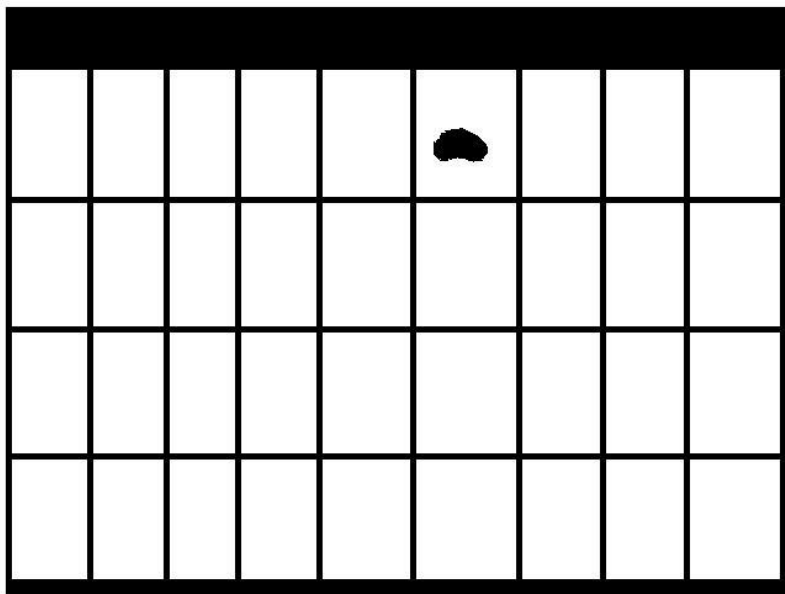
Σχήμα 1.10 Εικόνα μόνο με σταγόνα

Ύστερα από επανασχεδίαση της εικόνας με το μιλιμετρέ χαρτί, οι εικόνες συνδυάζονται και πάλι.



Σχήμα 1.11 Τελική εικόνα

Τέλος, κλείνονται οι ανοιχτές περιοχές, δηλαδή τα μη ολοκληρωμένα ορθογώνια.



Σχήμα 1.12 Τελική εικόνα που αποτελείται μόνο από κλειστά ορθογώνια

Πίνακας 1.1 Κώδικας επεξεργασίας εικόνας

| | |
|--|---|
| <pre> %% Load image from camera or by yourself hCamera = webcam(1, 'Resolution', '640x480'); pause(5); %in order to stabilize the camera Iload = snapshot(hCamera); Iload = flipdim(Iload ,1); Iload = flipdim(Iload ,2); imshow(Iload); %% Threshold the image Iload1 = Iload; I1 = DropletThreshold(Iload1); I2 = CoordinatesThreshold(Iload1); I3 = I2; [r, c] = size(I1); %% Make the rows count1 = 0; count2 = 0; linewidth = 5; for i=1:r for j=1:c if I2(i, j) == 0 count1 = count1 + 1; end end if count1 >= (c - 0.25*c) count2 = count2 + 1; if count2 <= linewidth for k=1:c I2(i, k) = 0; end else for k=1:c I2(i, k) = 1; end end elseif count2 >= 1 && count2 <= linewidth for k=1:c I2(i, k) = 0; end count2 = count2 + 1; else for k=1:c I2(i, k) = 1; end count2 = 0; end end count1 = 0; end imshow(I2); </pre> | <pre> %% Make the collumns count1 = 0; count2 = 0; for j=1:c for i=1:r if I3(i, j) == 0 count1 = count1 + 1; end end if count1 >= (r - 0.25*r) count2 = count2 + 1; if count2 <= linewidth for k=1:r I3(k, j) = 0; end else for k=1:r I3(k, j) = 1; end end elseif count2 >= 1 && count2 <= linewidth for k=1:r I3(k, j) = 0; end count2 = count2 + 1; else for k=1:r I3(k, j) = 1; end count2 = 0; end end count1 = 0; end imshow(I3); %% Make the Image If = I1 + I2 + I3; for i=1:r for j=1:c if (If(i, j) == 1 If(i, j) == 2) If(i, j) = 0; elseif If(i, j) == 3 If(i, j) = 1; end end end I = If; imshow(I); %% Clear the border I = imclearborder(I); %clears the edges of not full cells imshow(I); </pre> |
|--|---|

Στη συνέχεια, από την τελική εικόνα δημιουργείται ένας πίνακας με διαστάσεις όσο και αυτές του πίνακα που έχει δημιουργηθεί από το μιλιμετρέ χαρτί. Ο πίνακας αυτός λαμβάνει τιμή 1 στη θέση της σταγόνας. Για να εντοπιστεί η σταγόνα, χρησιμοποιείται η έτοιμη συνάρτηση BlobAnalysis και έπειτα υπολογίζεται η θέση της με βάση το κέντρο συμμετρίας της.

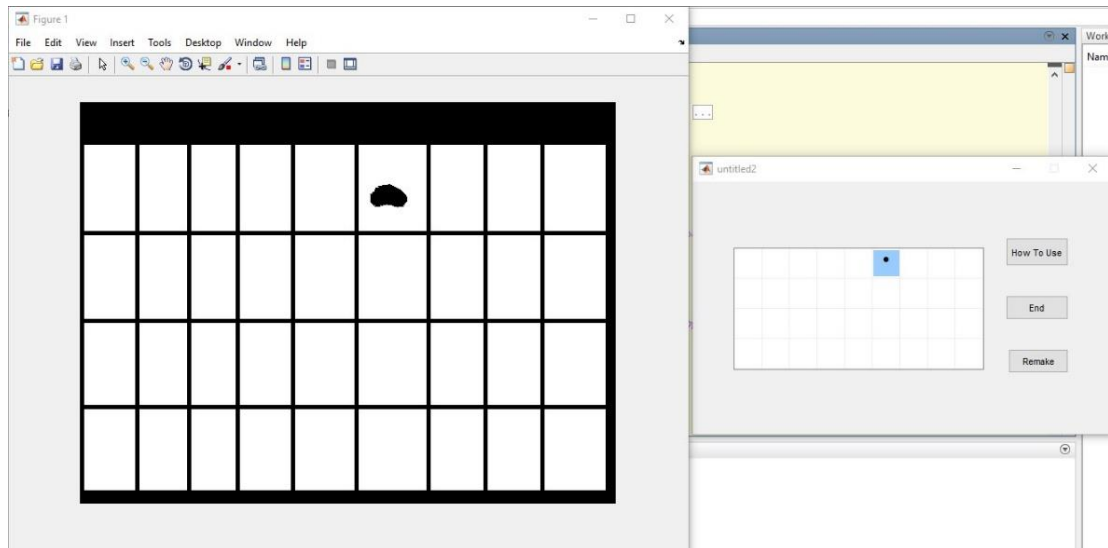
Πίνακας 1.2 Συνάρτηση εύρεσης θέσης σταγόνας

| | |
|---|---|
| <pre>function [xpos, ypos] = DropletPosition(objCentroid, bboxOut, Itable, linewidth) xpos = 0; ypos = 0; x = round(objCentroid(1, 2)); y = round(objCentroid(1, 1)); bboxup = bboxOut(1, 1); bboxleft = bboxOut(1, 2); bboxright = bboxOut(1, 2) + bboxOut(1, 4); bboxdown = bboxOut(1, 2) + bboxOut(1, 3); posl = 0; posr = 0; posu = 0; posd = 0; if Itable(x, y) == 0 if Itable(x + linewidth, y) == 0 && Itable(x, y + linewidth) == 0 for i=bboxup:y if Itable(x + linewidth, i) == 1 posu = posu + 1; elseif Itable(x + linewidth, i) == 0 break end end for i=bboxdown:-1:y if Itable(x + linewidth, i) == 1 posd = posd + 1; elseif Itable(x + linewidth, i) == 0 break end end for i=bboxleft:x if Itable(i, y + linewidth) == 1 posl = posl + 1; elseif Itable(i, y + linewidth) == 0 break end elseif Itable(x, y + linewidth) == 0</pre> | <pre> end end for i=bboxright:-1:x if Itable(i, y + linewidth) == 1 posr = posr + 1; elseif Itable(i, y + linewidth) == 0 break end end if max(posu, posd) == posu y = bboxup; else y = bboxdown; end if max(posl, posr) == posl x = bboxleft; else x = bboxright; end elseif Itable(x + linewidth, y) == 0 for i=bboxup:y if Itable(x, i) == 1 posu = posu + 1; elseif Itable(x, i) == 0 break end end for i=bboxdown:-1:y if Itable(x, i) == 1 posd = posd + 1; elseif Itable(x, i) == 0 break end end if max(posu, posd) == posu y = bboxup; else y = bboxdown; end if max(posl, posr) == posl x = bboxleft; else x = bboxright; end end end</pre> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <pre> for i=bboxleft:x if Itable(i, y) == 1 posl = posl + 1; elseif Itable(i, y) == 0 break end end for i=bboxright:-1:x if Itable(i, y) == 1 posr = posr + 1; elseif Itable(i, y) == 0 break end end </pre> | <pre> end for j=1:y if (Itable(x, j) == 1 && Itable(x, (j - 1)) == 0) ypos = ypos + 1; end end for i=1:x if (Itable(i, y) == 1 && Itable((i - 1), y) == 0) xpos = xpos + 1; end end end end </pre> |
|--|--|

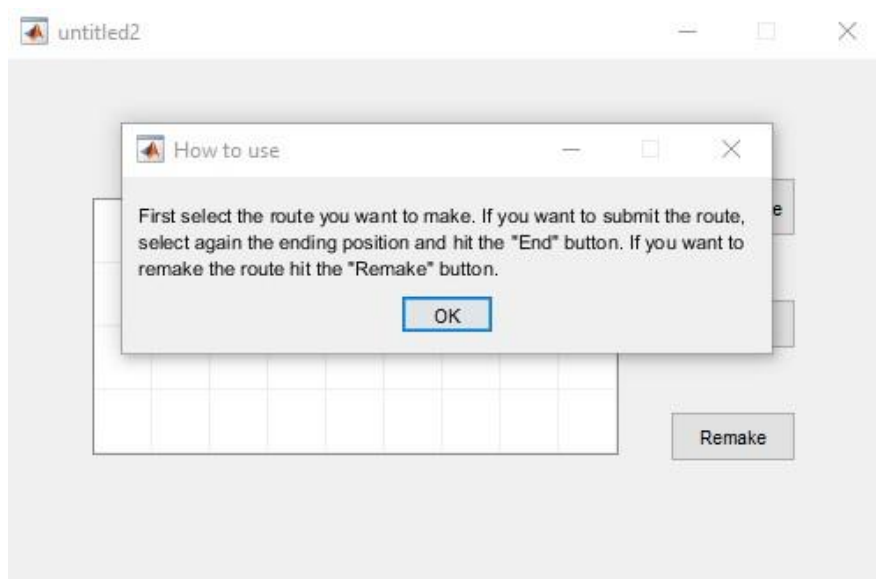
2^ο βήμα: Καθορισμός της περιοχής κίνησης της σταγόνας

Αφού η εικόνα που έχει ληφθεί από το μικροσκόπιο έχει αναγνωριστεί πλήρως, το πρόγραμμα αναδύει νέο παράθυρο, όπου ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τη διαδρομή που θα ακολουθήσει η σταγόνα. Στο νέο παράθυρο ο χρήστης βλέπει ένα χάρτη, ο οποίος έχει δημιουργηθεί με βάση το μιλιμετρέ χαρτί, και πατώντας πάνω στα τετράγωνα, μπορεί να ορίσει μια συνεχόμενη διαδρομή.



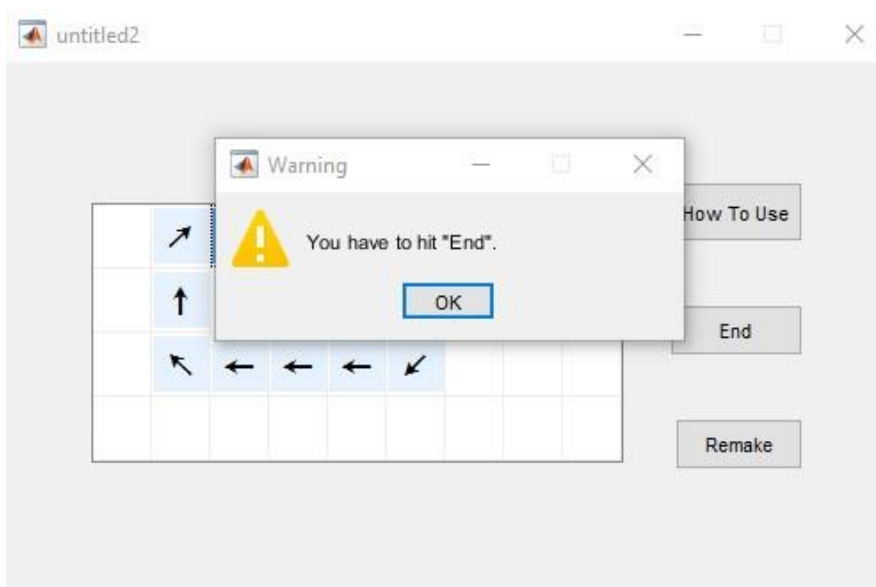
Σχήμα 1.13 Αναδυόμενο παράθυρο χάραξης διαδρομής σταγόνας

Στο παράθυρο υπάρχουν τρία κουμπιά. Πατώντας το πρώτο, How To Use, εμφανίζεται ο τρόπος λειτουργίας της εφαρμογής.



Σχήμα 1.14 Κουμπί How To Use

Το δεύτερο κουμπί, End, πρέπει να το πατήσει ο χρήστης για να καταχωρηθεί η διαδρομή της σταγόνας στο σύστημα. Όταν χαράξει τη διαδρομή που επιθυμεί, αναδύεται παράθυρο που ειδοποιεί τον χρήστη πως πρέπει να πατήσει το συγκεκριμένο κουμπί.



Σχήμα 1.15 Ειδοποίηση για πάτημα κουμπιού End

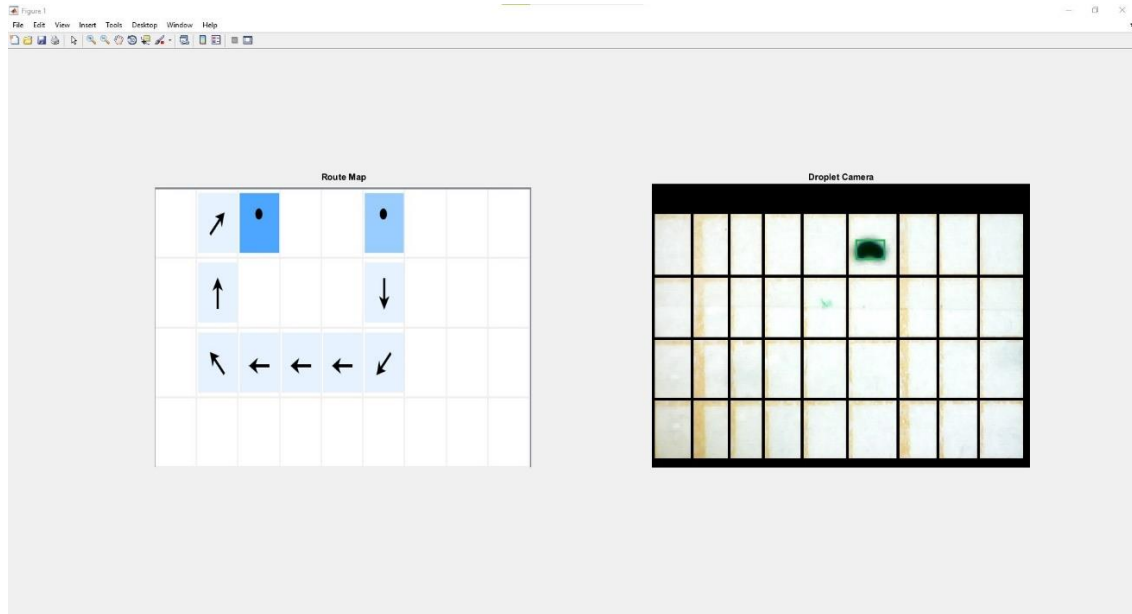
Τέλος, πατώντας το κουμπί Remake ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να επανασχεδιάσει τη διαδρομή.

3^ο βήμα: Μετακίνηση σταγόνας

Εφόσον έχει οριστεί η πορεία της σταγόνας το επόμενο βήμα είναι η μετακίνησή της. Για να επιτευχθεί αυτό, ανάλογα με την κατεύθυνση που πρέπει να ακολουθηθεί, ενεργοποιείται η κατάλληλη έξοδος του Arduino, και επομένως ο αντίστοιχος ηλεκτρομαγνήτης. Με τον όρο ενεργοποίηση της εξόδου εννοείται η ρύθμιση του duty cycle. Όσο πιο μεγάλο είναι, τόσο μεγαλύτερο ρεύμα διαρρέει το πηνίο και τόσο μεγαλύτερο μαγνητικό πεδίο αναπτύσσεται. Όταν, για παράδειγμα, η σταγόνα πρέπει να μετακινηθεί προς τα δεξιά, ενεργοποιείται η έξοδος 5, η οποία είναι συνδεδεμένη με το δεξί πηνίο. Το duty cycle ορίζεται στο 40%, το πηνίο τραβάει ρεύμα και η σταγόνα μετακινείται. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι οι έξοδοι του Arduino είναι προγραμματισμένες ώστε να δίνουν σήμα ανά ένα δευτερόλεπτο. Με τον τρόπο αυτό, το ρεύμα που διαρρέει τα πηνία γίνεται παλμικό και έτσι αποφεύγεται η περίπτωση υπερθέρμανσης.

Ένα πολύ σημαντικό κομμάτι για την ορθή λειτουργία του συστήματος, είναι η ζωντανή οπτική ανάδραση. Αναλυτικότερα, το μικροσκόπιο έχει προγραμματιστεί για λήψη φωτογραφίας ανά ένα δευτερόλεπτο. Από την εικόνα αυτή εξάγεται η θέση της σταγόνας και ελέγχεται σε σχέση με τη δοσμένη πορεία. Σε περίπτωση που έχει υπάρξει απόκλιση, το πρόγραμμα ενημερώνει την έξοδο του Arduino που απαιτείται και τελικά επαναφέρει τη σταγόνα στη σωστή θέση. Πλέον, γίνεται κατανοητό γιατί το σύστημα χαρακτηρίστηκε ως σύστημα ελέγχου κλειστού βρόγχου. Η ανάδραση παρατηρείται και στο διάγραμμα ροής (Σχήμα 1.7).

Ο χρήστης μπορεί να παρακολουθεί την πορεία της σταγόνας, καθ' όλη τη διάρκεια μετακίνησής της. Αφού φτάσει στην τελική θέση, το πρόγραμμα τερματίζεται.



Σχήμα 1.16 Ζωντανή παρακολούθηση πορείας σταγόνας

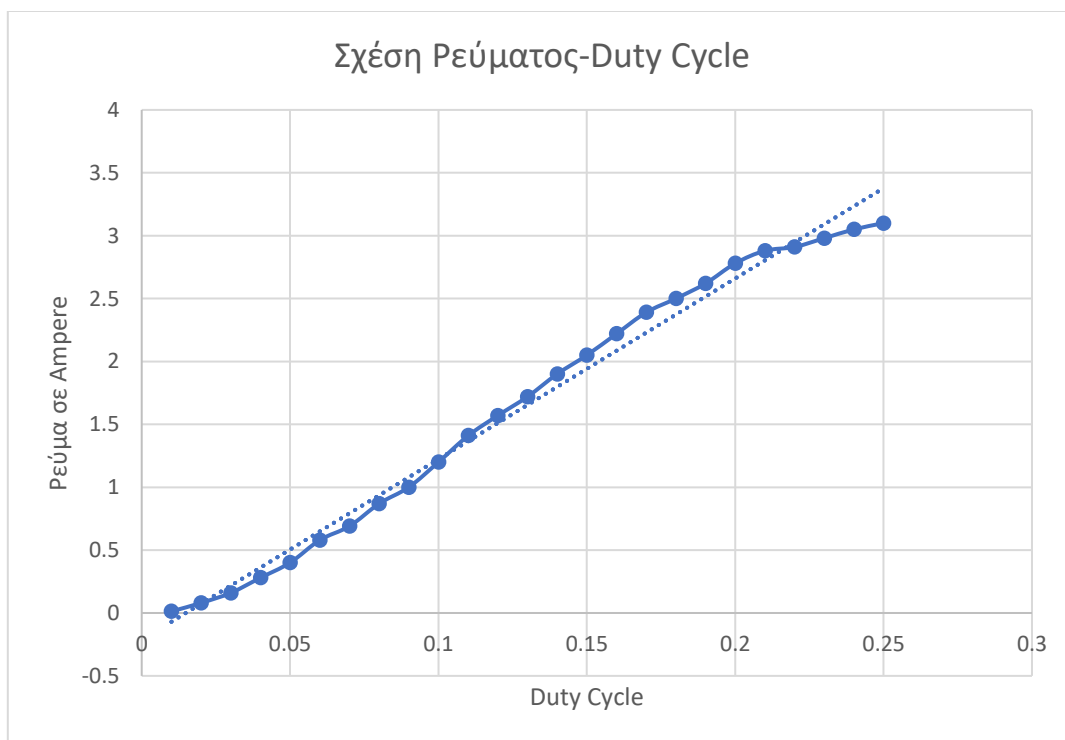
Πίνακας 1.3 Κώδικας για δεξιά κίνηση, μαζί με τον κώδικα διόρθωσης

| | |
|--|---|
| <pre> if orient == [0, 1] while OneCellMove == 0 %right movement writePWMDutyCycle(a, 'D5', 0.4); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D5', 0); pause(1); rightpos = 0; % Acquire an image from the webcam vid_img = snapshot(hCamera); vid_img = flipdim(vid_img, 1); vid_img = flipdim(vid_img, 2); I1 = DropletThreshold(vid_img); [objArea, objCentroid, bboxOut] = BlobAnalysisOfDroplet(I1); [xpos, ypos] = DropletPosition(objCentroid, bboxOut, ltable, linewidth); mask = cast(ltable, class(Iload)); % ensure the types are compatible Tel = vid_img .* repmat(mask, [1 1 3]); % apply the mask </pre> | <pre> set(hShow, 'CData', Tel); set(hShow1, 'CData', MapImg); drawnow; if x == xpos && (y + 1) == ypos OneCellMove = 1; x = xpos; y = ypos; Table(x, y) = 1; writePWMDutyCycle(a, 'D5', 0.15); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D5', 0); pause(1); elseif (x - 1) == xpos && y == ypos while rightpos == 0 %down movement writePWMDutyCycle(a, 'D6', 0.2); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D6', 0); pause(1); if x == xpos && y == ypos rightpos = 1; end end elseif (x + 1) == xpos && y == ypos elseif (x + 1) == xpos && (y + 1) == ypos while rightpos == 0 </pre> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <pre> Tel = insertShape(Tel, 'FilledRectangle', bboxOut, 'Color', 'green', 'Opacity', 0.1); while rightpos == 0 %up movement writePWMDutyCycle(a, 'D3', 0.2); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D3', 0); pause(1); if x == xpos && y == ypos rightpos = 1; end end elseif (x - 1) == xpos && (y + 1) == ypos while rightpos == 0 %down movement writePWMDutyCycle(a, 'D6', 0.2); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D6', 0); pause(1); if x == xpos && (y + 1) == ypos rightpos = 1; OneCellMove = 1; x = xpos; y = ypos; Table(x, y) = 1; end end end </pre> | <pre> %up movement writePWMDutyCycle(a, 'D3', 0.2); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D3', 0); pause(1); if x == xpos && (y + 1) == ypos rightpos = 1; OneCellMove = 1; x = xpos; y = ypos; Table(x, y) = 1; end end elseif (y + 2) == ypos %left movement writePWMDutyCycle(a, 'D9', 0.2); pause(1); writePWMDutyCycle(a, 'D9', 0); pause(1); end end </pre> |
|--|---|

2. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ

Πριν σχεδιαστεί η τελική διάταξη, που παρουσιάστηκε εκτενώς παραπάνω, προηγήθηκε πείραμα για την επιβεβαίωση της ορθής λειτουργίας του συστήματος, δηλαδή του υλικού και του λογισμικού. Για το πείραμα αυτό σχεδιάστηκε το κύκλωμα ελέγχου σε breadboard και συνδέθηκαν σε αυτό δύο πηνία. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε έλεγχος μόνο στο υλικό μέρος της διάταξης, δίνοντας απλά τιμές στις εξόδους του Arduino, μέσω του προγράμματος Arduino IDE. Παρατηρήθηκε πως όντως, όταν δίνεται σήμα από το Arduino στην πύλη του Mosfet, το πηνίο διαρρέεται από ρεύμα και ασκεί ελκτικές δυνάμεις. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι το ρεύμα που τραβάει το πηνίο, είναι ανάλογο του Duty Cycle. Συγκεκριμένα, έγινε η μέτρηση του ρεύματος για τιμές του Duty Cycle από 1% μέχρι 25%. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο παρακάτω γράφημα.



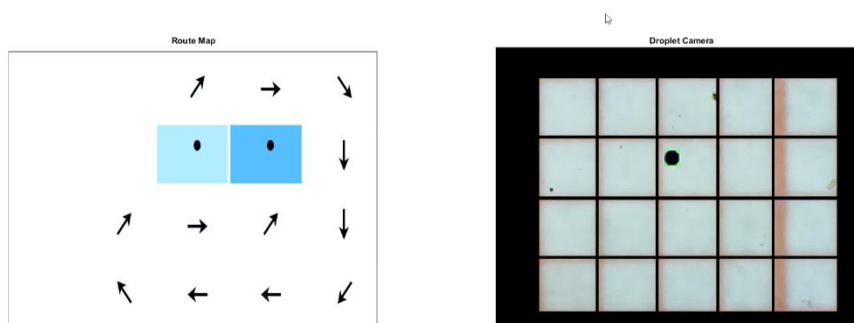
Σχήμα 2.1 Γραφική αναπαράσταση σχέσης ρεύματος-Duty Cycle

Στη συνέχεια, η διάταξη συνδέθηκε με τον υπολογιστή και επιβεβαιώθηκε η σωστή λειτουργία του προγράμματος.

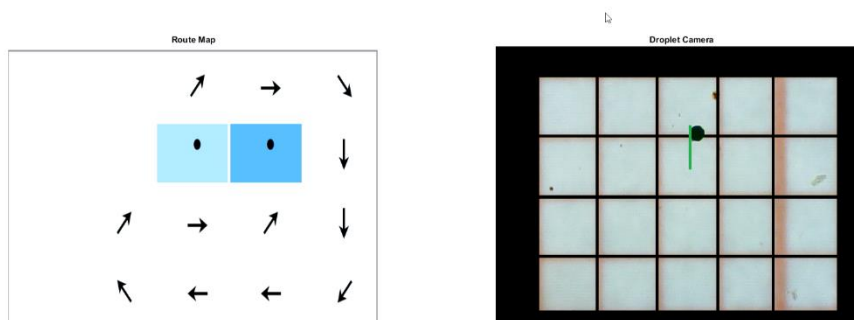
Εφόσον το πείραμα παρουσίασε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, ακολούθησε η σχεδίαση της τελικής διάταξης και η εκτέλεση προσομοιώσεων. Μια σταγόνα ferrofluid 10μL τοποθετήθηκε σε ολιικό οξύ ανάμεσα στα τέσσερα πηνία. Από πάνω τοποθετήθηκε το οπτικό μικροσκόπιο, και μαζί με το Arduino, συνδέθηκε στον υπολογιστή. Τα αποτελέσματα μιας προσομοίωσης παρουσιάζονται παρακάτω. Σημειώνεται πως το ανοιχτό μπλε χρώμα αντιστοιχεί στην αρχική θέση, ενώ το σκούρο μπλε στην τελική θέση. Επίσης, με την πράσινη γραμμή σχεδιάζεται η πορεία της σταγόνας μέχρι εκείνη τη στιγμή.



A



B

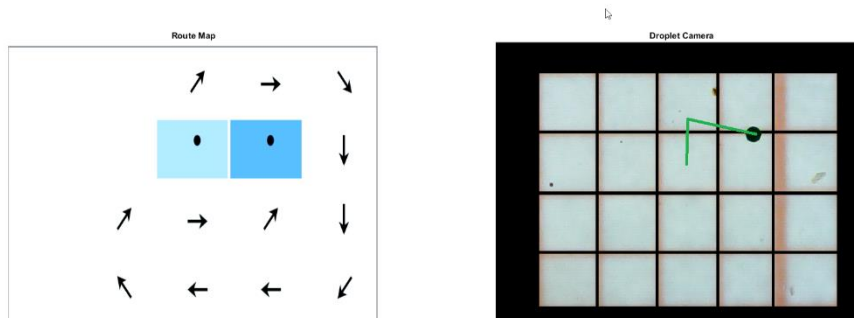


Σχήμα 2.2 Στο σχήμα A φαίνεται η αρχική θέση της σταγόνας για $t=0s$ και στο B για $t=6s$.

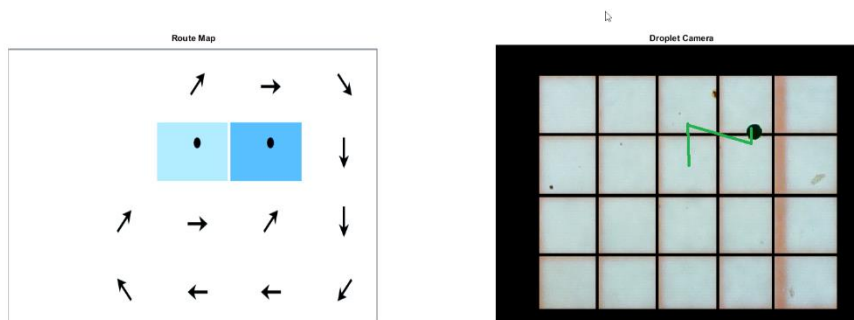
Στη συνέχεια, κατά την πορεία της σταγόνας προς τα δεξιά, αρχίζει να αποκλίνει από την επιθυμητή θέση, και για $t = 12s$ βρίσκεται στην από κάτω θέση. Ο αλγόριθμος αναγνωρίζει το λάθος και στο επόμενο δευτερόλεπτο, για $t = 13s$, επαναφέρει τη σταγόνα στη θέση της.



Γ

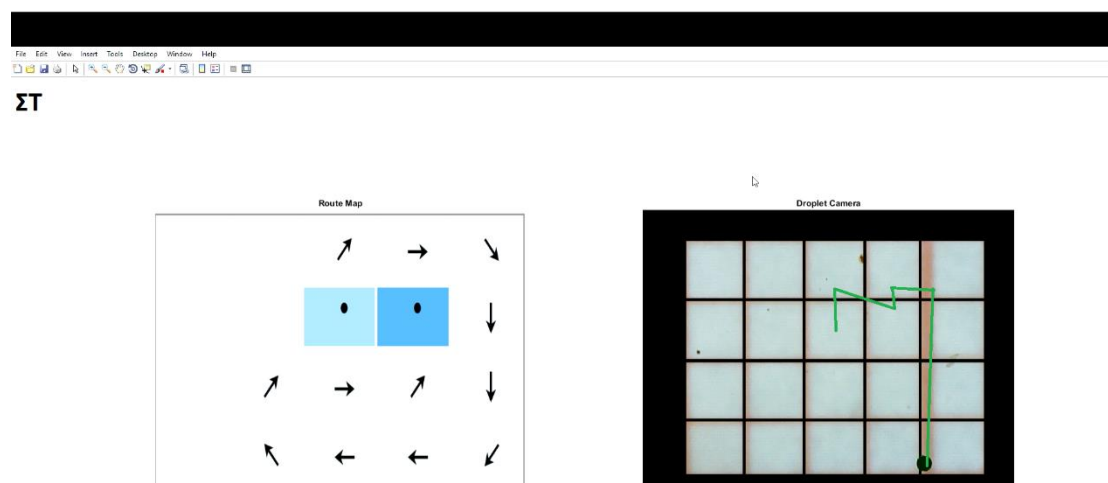
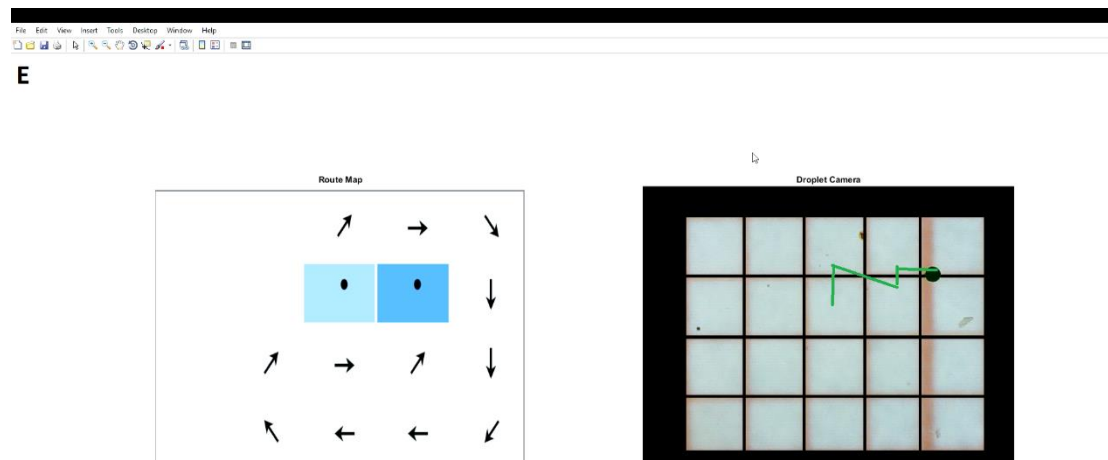


Δ



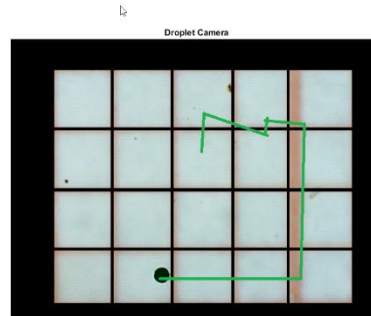
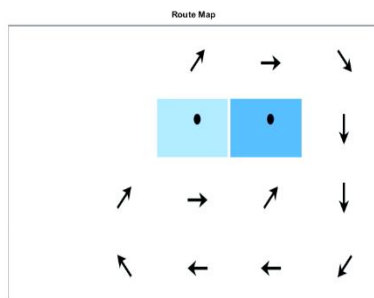
Σχήμα 2.3 Θέση της σταγόνας για: $t=12s$ (Γ) και για $t=13s$ (Δ)

Για τον υπόλοιπο χρόνο η κίνηση της σταγόνας είναι φυσιολογική και δε χρειάζονται διορθώσεις.

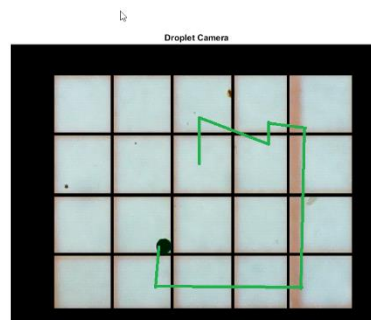
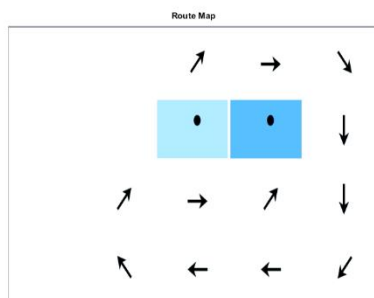


Σχήμα 2.4 Θέση της σταγόνας για: $t=17s$ (Ε) και για $t=34s$ (ΣΤ)

Z



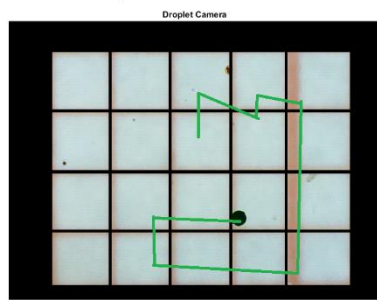
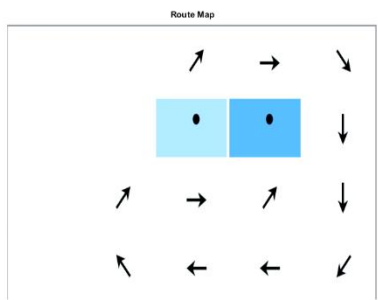
H



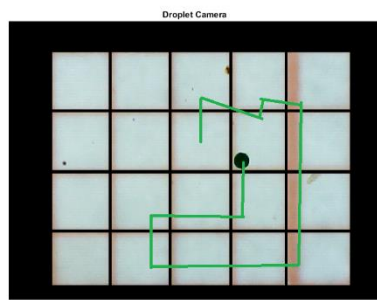
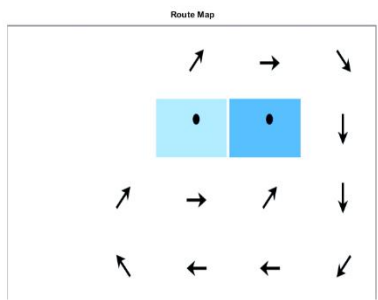
Σχήμα 2.5 Θέση της σταγόνας για: $t=51s$ (Z) και για $t=61s$ (H)



θ



ι



Σχήμα 2.6Θέση της σταγόνας για: $t=71s$ (θ) και για $t=86s$ (ι)

ΜΕΡΟΣ Γ

1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός αυτοματοποιημένου συστήματος οδήγησης μαγνητικών μικροσωματιδίων για χρήση στη θεραπευτική ιατρική. Η έρευνα εστίασε στην εύρεση του κατάλληλου συστήματος, τόσο από πλευρά υλικού όσο και λογισμικού. Αναλυτικότερα, απώτερος σκοπός ήταν η τεχνολογική διερεύνηση πειραματικής μεθόδου που θα συνέβαλε στη θεραπεία του καρκίνου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της οδήγησης φαρμάκου, εμπλουτισμένο με μαγνητικά νανοσωματίδια, στον καρκινικό όγκο. Μελλοντικά, ύστερα από δοκιμές και βελτιώσεις, ένα τέτοιο σύστημα θα μπορεί να στηρίξει μία πληθώρα βιοϊατρικών εφαρμογών.

Για να διαπιστωθεί η εγκυρότητά του διεξήχθησαν προσομοιώσεις. Αρχικά, ελέγχθηκε η διάταξη. Παρατηρήθηκε πως μέσω της PWM εξόδου ενός Arduino και ενός τρανζίστορ Mosfet, μπορεί κάποιος να ορίσει το ρεύμα που διαρρέει ένα πηνίο και επομένως να ασκήσει ελκτικές δυνάμεις σε μαγνήτες. Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η λειτουργία του προγράμματος που αναπτύχθηκε και διαπιστώθηκε πως είναι ορθή. Τελικά, σχεδιάστηκε η τελική διάταξη και ακολούθησαν προσομοιώσεις. Σε αυτές επιτεύχθηκε μαγνητική απώθηση μικροσταγόνας ferrofluid, αποτελούμενης από νανοσωματίδια μαγνητίτη, και οδήγηση αυτής με μέση ταχύτητα $151\mu\text{m/s}$ στο επίπεδο xy . Επίσης, το σύστημα διαθέτει τη δυνατότητα για ζωντανή οπτική ανάδραση, δηλαδή για αυτόματη διόρθωση της θέσης της σταγόνας, σε περίπτωση που βγει εκτός πορείας. Συνεπώς, κάθε προσομοίωση είχε επιτυχία 100%.

2. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σκοπός του συστήματος είναι η ενσωμάτωσή του σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Πριν όμως αρχίσουν οι κλινικές δοκιμές κρίνονται απαραίτητα τα παρακάτω:

- 1 Η πρόσθεση δύο επιπλέον ηλεκτρομαγνητών, ώστε να επιτευχθεί κίνηση στον άξονα z και να καθίσταται δυνατή η ώθηση, το στρίψιμο ή η έλξη (6 βαθμοί ελευθερίας, Degrees of Freedom, DOF) των μαγνητικών σωματιδίων και στους 3 άξονες ανάλογα με κάθε συγκεκριμένη εφαρμογή.
- 2 Η ανάπτυξη νέου συστήματος μαγνητών, το οποίο να είναι ικανό να χειρίζεται μαγνητικά μικροσωματίδια σε σχετικά μεγάλες αποστάσεις από τους πυρήνες ή σωματίδια με μικρότερο μαγνητικό φορτίο όπως μαγνητικά τροποποιημένα κύτταρα ή σύμπλοκα φαρμάκων.
- 3 Η σχεδίαση νέου κυκλώματος ελέγχου με προστασία από υπερθέρμανση, το οποίο να επιτρέπει τη συνεχή (και όχι την παλμική) διέλευση υψηλών ρευμάτων, ώστε να επιτευχθεί οδήγηση φαρμάκου σε ακόμα πιο βαθείς στόχους, με γρήγορη ταχύτητα.
- 4 Η μελέτη για την εύρεση κατάλληλων μαγνητικών φορέων για το εκάστοτε φάρμακο και για τον τρόπο αλληλεπίδρασής τους με τα κύτταρα και τους ιούς που θεραπεύουν.
- 5 Η πραγματοποίηση της μεθόδου με χρήση επιπλέον πηνίου, το οποίο δημιουργεί εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο ώστε να μπορεί να μεταβάλλει τη θερμοκρασία της σταγόνας, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα ταυτόχρονης οδήγησης και υπερθερμίας.

Βιβλιογραφία

- [1] A. S. Lübbe, C. Alexiou and C. Bergemann, "Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting," *Journal of Surgical Research*, vol. 95, no. 2, pp. 200-206, February 2001.
- [2] M. Wu and S. Huang, "Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis, drug delivery and treatment," *Molecular and Clinical Oncology*, vol. 7, no. 5, pp. 738-746, November 2017.
- [3] B. Chertok, B. A. Moffat, A. E. David, F. Yu, C. Bergemann, B. D. Ross and V. C. Yang, "Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors," *Biomaterials*, vol. 29, no. 4, pp. 487-496, February 2008.
- [4] E. Taylor and T. J. Webster, "Multifunctional magnetic nanoparticles for orthopedic and biofilm infections," *International Journal of Nanotechnology*, vol. 8, no. 1-2, pp. 21-35, January 2011.
- [5] Q. Li, X. Liu, M. Chang and Z. Lu, "Thrombolysis Enhancing by Magnetic Manipulation of Fe₃O₄ Nanoparticles," *Materials (Basel)*, vol. 11, no. 11, November 2018.
- [6] A. Toro-Cordova, M. Flores-Cruz, J. Santoyo-Salazar, E. Carrillo-Nava, R. Jurado, P. A. Figueroa-Rodriguez, P. Lopez-Sanchez, L. A. Medina and P. Garcia-Lopez, "Liposomes Loaded with Cisplatin and Magnetic Nanoparticles: Physicochemical Characterization, Pharmacokinetics, and In-Vitro Efficacy," *Molecules*, vol. 23, no. 9, September 2018.
- [7] E. J. Snider, K. P. Kubelick, K. Tweed, . R. K. Kim, Y. Li, K. Gao, A. T. Read, S. Emelianov and C. R. Ethier, "Improving Stem Cell Delivery to the Trabecular Meshwork Using Magnetic Nanoparticles," *Scientific Reports*, August 2018.
- [8] L. Labusca, D. D. Herea and K. Mashayekhi, "Stem cells as delivery vehicles for regenerative medicine-challenges and perspectives," *World J Stem Cells*, vol. 10, no. 5, pp. 43-56, May 2018.
- [9] J. Cores, T. G. Caranasos and K. Cheng, "Magnetically Targeted Stem Cell Delivery for Regenerative Medicine," *J Funct Biomater*, vol. 6, no. 3, pp. 526-546, September 2015.
- [10] D. Kami, S. Takeda, Y. Itakura, S. Gojo, M. Watanabe and M. Toyoda, "Application of Magnetic Nanoparticles to Gene Delivery," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, no. 6, p. 3705–3722, June 2011.

- [11] S. Majidi, F. Z. Sehrig, M. Samiei, M. Milani, E. Abbasi, K. Dadashzadeh and A. Akbarzadeh, "Magnetic nanoparticles: Applications in gene delivery and gene therapy," *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, vol. 44, no. 4, pp. 1186-1193, June 2016.
- [12] A. Senyei, K. Widder and G. Czerlinski, "Magnetic guidance of drug-carrying microspheres," *Journal of Applied Physics*, vol. 49, no. 1, pp. 3578-3583, 1978.
- [13] K. Widder, A. E. Senyel and G. D. Scarpelli, "Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo," *Proc Soc Exp Biol Med*, vol. 158, no. 1, pp. 141-146, 1978.
- [14] R. A. Freitas, "Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery," *Epub*, vol. 3, no. 4, pp. 243-246, November 2005.
- [15] M. L. Etheridge, S. A. Campbell, A. G. Erdman, C. L. Haynes, S. M. Wolf and J. McCullough, "The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products," vol. 9, no. 1, pp. 1-14, January 2013.
- [16] V. K. Varadan, L. Chen and J. Xie, *Nanomedicine: Design and Applications of Magnetic Nanomaterials, Nanosensors and Nanosystems*, John Wiley & Sons, 2008.
- [17] D. N. Karunaratne, "Nanotechnology in medicine," *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, vol. 35, no. 3, pp. 149-152, 2012.
- [18] M. Rawat, D. Singh and S. Saraf, "Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 29, no. 9, pp. 1790-1798, 2006.
- [19] O. M. Koo, I. Rubinstein and H. Onyuksel, "Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review," *Nanomedicine*, vol. 1, no. 3, pp. 193-212, 2005.
- [20] W.-T. Liu, "Nanoparticles and their biological and environmental applications," *J. Biosci. Bioengineering*, vol. 102, no. 1, pp. 1-7, 2006.
- [21] Y. Xia, Y. Xiong, B. Lim and S. Skrabalak, "Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanocrystals: Simple Chemistry Meets Complex Physics," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, no. 1, pp. 60-103, December 2008.
- [22] S. M. Moghimi, A. C. Hunter and J. C. Murray, "Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice," *Pharmacol Rev*, vol. 53, no. 2, pp. 283-318, June 2001.

- [23] M. A. Willard, L. K. Kurihara, E. E. Carpenter, V. G. Harris and S. Calvin, "Chemically prepared magnetic nanoparticles," *International Materials Reviews*, vol. 49, no. 3, pp. 125-170, July 2013.
- [24] C. Plank, U. Schillinger, F. Scherer, C. Bergemann, J.-S. Rémy, F. Krötz, M. Anton, J. Lausier και J. Rosenecker, «The Magnetofection Method: Using Magnetic Force to Enhance Gene Delivery,» *Biol Chem*, τόμ. 384, αρ. 1, p. 737 – 747, May 2003.
- [25] F. J. Lázaro, A. R. Abadía, M. S. Romero, L. Gutiérrez and M. P. Morales, "Magnetic characterisation of rat muscle tissues after subcutaneous iron dextran injection," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1740, no. 3, pp. 434-445, June 2005.
- [26] J. M. Fuente and S. Penadés, "Glyconanoparticles: types, synthesis and applications in glycoscience, biomedicine and material science," *Biochim Biophys Acta*, vol. 1760, no. 4, pp. 636-651, April 2006.
- [27] C. Berry, S. Wells, S. Charles and A. S. G. Curtis, "Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro," *Biomaterials*, vol. 24, no. 25, pp. 4551-4557, November 2003.
- [28] N. Zhang, P. R. Wardwell and R. A. Bader, "Polysaccharide-based micelles for drug delivery," *Pharmaceutics*, vol. 5, no. 2, pp. 329-352, May 2013.
- [29] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Schirra, T. Schiestel, H. Schmidt and R. Felix, "Endocytosis of dextran and silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 194, no. 1, pp. 185-196, April 1999.
- [30] C. Alexiou, A. Wolfgang, P. Hulin and R. J. Klein, "Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 225, no. 1, pp. 187-193, April 2001.
- [31] M. Roser, D. Fischer and T. Kissel, "Surface-modified biodegradable albumin nano- and microspheres. II: effect of surface charges on in vitro phagocytosis and biodistribution in rats," *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 46, no. 3, pp. 255-263, November 1998.
- [32] T. Matsunaga and H. Takeyama, "Biomagnetic nanoparticle formation and application," *Supramolecular Science*, vol. 5, no. 3, pp. 391-394, January 1998.
- [33] O. Veiseh, C. Sun, J. Gunn, N. Kohler, P. Gabikian, D. Lee, N. Bhattarai, R. Ellenbogen, R. Sze, A. Hallahan, J. Olson and M. Zhang, "Optical and MRI

Multifunctional Nanoprobe for Targeting Gliomas," *Nano Letters*, vol. 5, no. 6, p. 1003–1008, April 2005.

- [34] A. K. Gupta and A. S. G. Curtis, "Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: Interaction studies with human fibroblasts in culture," *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, vol. 15, no. 1, p. 493–496, 2004.
- [35] K. Schulze, A. Koch, A. Petri-Fink, B. Steitz, S. Kamau, M. Hottiger, M. Hilbe, L. Vaughan, M. Hofmann, H. Hofmann and B. Rechenberg, "Uptake and biocompatibility of functionalized poly(vinylalcohol) coated superparamagnetic maghemite nanoparticles by synoviocytes in vitro," *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 6, no. 9, pp. 2829-2840, September 2006.
- [36] K. Subramani, "Applications of Nanotechnology in drug delivery systems for the treatment of cancer and diabetes," *International Journal of Nanotechnology*, vol. 3, no. 4, p. 557 – 580, January 2006.
- [37] C. Chouly, D. Pouliquen, I. Lucet, J. J. Jeune and P. Jallet, "Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particle size, charge and surface nature on biodistribution," *J Microencapsul*, vol. 13, no. 3, pp. 245-255, May 1996.
- [38] E. M. Purcell, *Electricity and Magnetism*, Berkely physics, 1965.
- [39] R. Nave, "HyperPhysics," [Online]. Available: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/magnetic/solenoid.html>.
- [40] Δ. Παπαϊωάννου, «Σχεδίαση διάταξης τύπου Halbach για την παραγωγή μαγνητικού πεδίου,» Α.Π.Θ. Πολυτεχνική Σχολή, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ, Θεσσαλονίκη, 2011.
- [41] F. S. Barnes and B. Greenebaum, *Bioengineering and Biophysical Aspects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, 2006.
- [42] S. Kayal, D. Bandyopadhyay, T. K. Mandalb and R. V. Ramanujan, "The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting," *RSC Advances*, vol. 1, no. 2, pp. 15-20, April 2011.
- [43] G. Allaedini, B. Siti and S. M. Tasirin, "Magnetic properties of cobalt ferrite synthesized by hydrothermal method," *Int Nano Lett*, May 2015.
- [44] Ε. Βούλγαρη, «Υβριδικά μαγνητικά νανοσωματίδια για τη στοχευμένη χορήγηση σισπλατίνης σε καρκινικούς όγκους,» Πανεπιστήμιο Πατρών Τμήμα Φαρμακευτικής Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, 2013.

- [45] Σ. Σαμοθρακίτης, «Προσομοίωση και σχεδιασμός μαγνητικού συστήματος για τη μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων,» ΕΜΠ ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, 2014.
- [46] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones and J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 36, no. 13, pp. 96-104, June 2003.
- [47] D. Rosenblum, N. Joshi, W. Tao, J. M. Karp and D. Peer, "Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics," *Nature Communications*, vol. 9, no. 1, pp. 1410-1425, April 2018.
- [48] M. Komiyama, K. Yoshimoto, M. Sisido and K. Ariga, "Chemistry can make strict and fuzzy controls for bio-systems: DNA nanoarchitectonics and cell-macromolecular nanoarchitectonics," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 90, no. 1, pp. 967-1004, 2017.
- [49] B. Shapiro, S. Kulkarni, A. Nacev, A. Sarwar, D. Preciado and D. A. Depireux, "Shaping magnetic fields to direct therapy to ears and eyes," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 16, no. 1, pp. 455-481, July 2014.
- [50] N. Hadilou, A. N. Khoshgenab, M. Amoli and R. Sadighi, "Remote trice light, temperature, and pH-actuation of switchable magneto-plasmonic nanocarriers for combinational photothermal and controlled/targeted chemotherapies," *J. Pharm. Sci.*, vol. 107, no. 2, pp. 3123-3133, 2018.
- [51] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott and C. B. Taylor, "Selective inductive heating of lymph nodes," *Ann. Surg.*, vol. 146, no. 7, pp. 596-606, 1957.
- [52] P. H. Meyers and F. Cronic, "Experimental approach in the use and magnetic control of metallic iron particles in the lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, vol. 90, no. 49, pp. 1068-1077, 1963.
- [53] A. S. Lübbe, C. Bergemann, H. Riess, F. Schriever, P. Reichardt, K. Possinger, M. Matthias, B. DoRken, F. Herrmann and R. Gürtler, "Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors," *Cancer Res.*, vol. 56, no. 20, pp. 4686-4693, 1996.
- [54] N. Depalo, R. M. Iacobazzi, G. Valente, I. Arduino, S. Villa, F. Canepa, V. Laquintana, E. Fanizza, M. Striccoli, A. Cutrignelli, A. Lopodota, L. Porcelli, A. Azzariti, M. Franco, M. L. Curri and N. Denora, "Sorafenib delivery nanoplatform based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles magnetically targets hepatocellular carcinoma," *Nano Res.*, vol. 10, no. 7, pp. 2431-2448, 2017.

- [55] A. Hajiaghajani, S. Hashemi and A. Abdolali, "Adaptable setups for magnetic drug targeting in human muscular arteries: design and implementation," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 438, no. 41, pp. 173-180, 2017.
- [56] H. Engelhard, S. P. Pernal, Z. A. Gaertner, A. G. Levin, Y. Pan, S. C. Morris, M. E. Sabo and F. M. Creighton, "A novel tissue culture tray for the study of magnetically induced rotation and translation of iron oxide nanoparticles," *IEEE Magn. Lett.*, vol. 8, pp. 1-5, 2017.
- [57] A. Karpov, S. Kozireva, D. Avotiņa, L. Chernobayeva and M. Baryshev, "Investigation of nanoparticle distribution formed by the rotation of the magnetic system," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 369, no. 24, pp. 86-91, 2014.
- [58] S. Martel, "Combining pulsed and DC gradients in a clinical MRI-based microrobotic platform to guide therapeutic magnetic agents in the vascular network," *Int. J. Adv. Robot. Syst.*, vol. 10, p. 30, 2013.
- [59] M. Latulippe and S. Martel, "Evaluation of the potential of dipole field navigation for the targeted delivery of therapeutic agents in a human vascular network," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 54, no. 6, pp. 1-12, 2018.
- [60] R. G. Mcneil, R. C. Ritter, B. Wang, M. A. Lawson, G. T. Gillies, K. G. Wika, E. G. Quate, M. A. Howard and M. S. Grady, "Functional design features and initial performance characteristics of a magnetic-implant guidance system for stereotactic neurosurgery," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 8, pp. 793-801, 1995.
- [61] B. Ankamwar, "Size and Shape Effect on Biomedical Applications of Nanomaterials," in *Biomedical Engineering - Technical Applications in Medicine*, Pune, India, Department of Chemistry, University of Pune, 2012.
- [62] M. Ahmad, M. U. Minhas, M. Sohail and M. Faisal, "Comprehensive Review on Magnetic Drug Delivery Systems: A Novel Approach for Drug Targeting," *Journal of Pharmacy and Alternative Medicine*, vol. 2, no. 4, pp. 13-21, December 2013.
- [63] B. Polyak, I. Fishbein, M. Chorny, I. Alferiev, D. Williams, B. Yellen, G. Friedman and R. J. Levy, "High field gradient targeting of magnetic nanoparticle-loaded endothelial cells to the surfaces of steel stents," *PNAS*, vol. 105, no. 2, pp. 698-703, January 2008.