

Dynamic Analysis of Fluid Flow and Selection of Optimal Nanoparticles for a Geometry With 50% Blockage

A.M. Farajollahi 

A. Amani

J. Shojaei

M. Rostami 

Imam Ali University, Tehran, Iran

Sharif University of

Imam Ali University, Tehran, Iran

Technology, Tehran, Iran

(Received:2023/07/14, Revised: 2023/12/11, Accepted: 2024/01/08, Published: 2024/02/19)


DOR: <https://dorl.net/dor/20.1001.1.23223278.1402.12.2.2.3>

ABSTRACT

Fluid transfer pipes play a key role in connecting different components of fluid systems, especially within the human body's circulatory system. Blockage of the carotid arteries, the primary blood vessels carrying blood from the heart to the brain, is a leading cause of stroke. Therefore, treating carotid artery blockages represents a significant stride in stroke prevention and the enhancement of brain and body function. The most contemporary approach for delivering drugs precisely to damaged arterial regions involves the use of nanoparticles that are fine-tuned in terms of both size and quantity. In this study, a geometry with 50% occlusion is utilized to examine the optimal nanoparticles. Following simulations of fluid flow in the damaged areas and the selection of $Fe_3O_4@MOF$ nanoparticles with an appropriate surface ligand as a targeted drug carrier, in sizes ranging from 100 to 1000 nm, and with injection numbers of 100, 300, and 500 particles per cycle, the nanoparticle simulations are conducted. Ultimately, the results indicate that particles measuring 100 nm in size, with an injection number of 300 particles per cycle, exhibit the highest degree of adhesion to the target area. Additionally, particles sized at 800 nm, injected at a rate of 100 particles per cycle, demonstrate superior surface and volume drug transfer capabilities. Optimizing the quantity of injected particles notably reduces costs and mitigates potential side effects.

آنالیز دینامیکی جریان سیال و انتخاب نانوذرات بهینه برای هندسه‌ای

با ۵۰٪ گرفتگی

محسن رستمی ^۴ جلال شجاعی ^۳علی امانی ^۲امیرحمزه فرج الهی ^۱ 

دانشگاه امام علی (ع)، تهران، ایران. دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران. دانشگاه امام علی (ع)، تهران، ایران. دانشگاه امام علی (ع)، تهران، ایران. تاریخ دریافت: ۲۳/۰۴/۱۴۰۲؛ تاریخ بازنگری: ۰۹/۰۹/۱۴۰۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۸/۱۰/۱۴۰۲؛ تاریخ انتشار: ۳۰/۱۱/۱۴۰۲

چکیده

لوله‌های انتقال سیال نقش بسیار کلیدی در ارتباط اجزای مختلف سامانه‌های سیالاتی به خصوص سیستم سیالاتی بدن انسان بر عهده‌دارند. انسداد تنها لوله‌های خون‌رسانی از قلب به مغز (رگ‌های کاروتید) از مهم‌ترین علل سکته مغزی است؛ بنابراین درمان گرفتگی‌های رگ کاروتید گامی بزرگ در جهت پیشگیری از سکته مغزی و بهبود عملکرد مغز و بدن است. دارورسانی هدفمند به وسیله نانوذرات بهینه‌شده از نظر اندازه و تعداد، به‌روزترین روش برای رساندن بهینه دارو به نواحی آسیب‌دیده رگ است. در این پژوهش برای بررسی نانوذرات بهینه، هندسه‌ای با گرفتگی ۵۰٪ در نظر گرفته می‌شود. پس از شبیه‌سازی جریان سیال در نواحی آسیب‌دیده و انتخاب نانوذرات $Fe_3O_4@MOF$ با لیگاند سطحی مناسب به‌عنوان حامل دارویی هدفمند با اندازه‌های ۱۰۰nm، ۲۰۰nm، ۴۰۰nm، ۶۰۰nm، ۸۰۰nm و ۱۰۰۰nm و تعداد تزریق ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره در هر سیکل، شبیه‌سازی‌های مربوط به نانوذرات صورت می‌گیرد. در نهایت نتیجه می‌شود ذراتی با اندازه ۱۰۰nm و تعداد تزریق ۳۰۰ ذره در هر سیکل بیشترین مقدار چسبندگی به ناحیه هدف را دارند و همچنین ذراتی با اندازه ۸۰۰nm و تعداد تزریق ۱۰۰ ذره در هر سیکل دارای ظرفیت انتقال دارویی سطحی و حجمی بالاتری هستند. بهینه‌سازی تعداد ذرات تزریق شده موجب کاهش چشمگیر هزینه‌ها و اثرات جانبی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: لوله‌های انتقال سیال، نواحی آسیب‌دیده، دارورسانی هدفمند، نانوذرات بهینه، رگ کاروتید

۱- دانشجویار مهندسی هوافضا (نویسنده پاسخگو): a.farajollahi@sharif.edu

۲- کارشناسی ارشد: aliamani1374@gmail.com

۳- دکتری: j.shojaei@gmail.com

۴- استادیار: cpt.rostami@gmail.com

۱- مقدمه

لوله‌های انتقال سیال نقشی بسیار کلیدی در ارتباط اجزای مختلف یک سیستم صنعتی (لوله‌های آب‌ها، تابشگرها، صنایع هوانوردی و...) یا طبیعی (رگ‌های بدن انسان) بر عهده‌دارند. گاهی بر اثر عوامل داخل لوله و یا خارج از آن، لوله‌های انتقال جریان دچار گرفتگی (مسدود شدگی) می‌شوند. این آسیب‌دیدگی‌های لوله سبب می‌شود که سیستم نتواند وظایف خود را به‌درستی انجام دهد و راندمانش پایین بیاید و حتی ممکن است از کار بیفتد؛ بنابراین بررسی جریان سیال و آنالیز دینامیکی آن در مکان‌های آسیب‌دیده لوله می‌تواند نقشی مؤثر در شناخت شرایط بحرانی سیستم و همچنین به دنبال آن استفاده از نانوذرات مناسب می‌تواند سبب ترمیم سیستم و درنهایت برگشت سیستم به شرایط عادی و بالارفتن راندمان آن شود. انباشته‌شدن مواد معدنی مانند کربنات سدیم، سولفات کلسیم، سولفات منیزیم و... در داخل لوله‌های صنعتی و همچنین چربی و کلسترول‌ها و... در داخل رگ‌های بدن انسان به‌عنوان لوله‌های طبیعی، سبب ایجاد رسوب در داخل آن‌ها می‌شود. هنگامی که درون لوله‌ای، نخستین لایه رسوب تشکیل می‌شود، زمینه را برای ایجاد سایر لایه‌های رسوبات فراهم می‌کند. پس از گذشت مدتی، تعداد این لایه‌های رسوب به‌تدریج زیاد شده و مسیر عبور جریان را تنگ می‌کند تا جایی که اگر تمهیدات لازم در جهت ترمیم آن اندیشیده نشود، به‌کلی مسیر جریان مسدود و باعث مرگ کل سیستم می‌شود. از مهم‌ترین گرفتگی‌ها می‌توان به گرفتگی رگ‌های داخل بدن اشاره کرد.

یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در درمان گرفتگی‌های رگ‌های داخل بدن دارورسانی بهینه به آن‌ها است. به دلیل اینکه تمام عروق در دستگاه گردش خون به یکدیگر متصل‌اند، دارویی که به‌وسیله جریان خون و یا از طریق سیستم تنفسی وارد بدن می‌شود به‌سرعت در تمام‌اندام‌ها پخش می‌شود که این موضوع سبب هدررفتن بخش بسیار زیادی از دارو و همچنین باعث ورود دارو به بخش‌های دیگر بدن که سالم است می‌شود و در نتیجه منجر به اثرات جانبی گسترده در بدن می‌شود. برای مثال در درمان سرطان به روش شیمی‌درمانی مرسوم، به‌طور معمول کمتر از ۱٪ تا ۱٪ دارو به سلول‌های سرطانی می‌رسد و ۹۹٪ باقی‌مانده آن به بافت‌های سالم سرایت می‌کند [۱]. برای حل این مشکل

در سال‌های اخیر مبحثی به نام دارورسانی هدفمند مطرح گردید.

دارورسانی هدفمند در اصطلاح مجموعه فعالیت‌هایی است که باعث رسیدن حداکثر مواد دارویی در یک منطقه خاص از بدن که دچار آسیب شده است، می‌شود. همان‌طور که مطرح شد هر سیستم تحویل هدفمند دارو باید دو ویژگی اساسی داشته باشد: (۱) رسانش حداکثری مقدار دارو به محل آسیب‌دیده بدن، (۲) گسترش حداقلی مقدار دارو در دیگر بافت‌های سالم بدن. به‌طورکلی یک سیستم دارورسانی هدفمند شامل دو عضو اصلی دارو و حمل‌کننده دارو^۱ است که در بعضی موارد عضو دیگری به نام لیگاند بر روی حامل دارو جای‌گذاری می‌شود که سبب رسانش دارو با بازدهی بیشتری می‌شود. به سبب اینکه رگ‌های موجود در سیستم گردش خون انسان ابعاد کوچکی دارند پس حامل‌های دارو باید دارای اندازه خیلی کوچک‌تر نسبت به ابعاد رگ باشند که سیستم گردش خون را مختل نکنند. برای همین حامل‌های دارو در ابعاد نانومتر یا میکرومتر ساخته می‌شوند که در این زمینه نانو تکنولوژی کمک شایانی کرده است. نانو تکنولوژی را می‌توان به‌عنوان یک فناوری تعریف کرد که امکان ساخت سازه‌ها و دستگاه‌ها در ابعاد نانومتر و همچنین فرایندهای آتی نظیر کنترل، دستکاری و توسعه‌ی آن‌ها را فراهم کرده است. این اجسام با اندازه نانو، به‌عنوان مثال، نانوذرات^۲ یا نانوحامل‌ها که به‌عنوان حامل‌های دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند به علت قطر بسیار کوچک آن‌ها (۱۰-۱۰۰۰ nm)، خواص و عملکردهای جدیدی را به خود می‌گیرند که با همان اجسام در ابعاد بزرگ تفاوت قابل توجهی دارد و کمک شایانی به بهبود بهره‌وری درمان توسط داروهای کپسوله‌شده می‌نماید. اندازه کوچک، سطح سفارشی، بهبود حلالیت و عملکرد چندمنظوره نانوذرات همچنان درهای بسیاری را باز کرده و کاربردهای جدید پزشکی را ایجاد می‌کند. در سال‌های اخیر ساختارهای نانومتری زیادی با اهداف دارورسانی بررسی و تولید شده‌اند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به نانوذرات فلزی [۲] و به‌خصوص نانوذرات فلزی مغناطیسی MNP [۳]، نانولیپوزوم‌ها [۴]، نانوذرات پلیمری [۵، ۶]، ذرات لیپیدی جامد [۷]، میکرو حباب‌ها [۸]، دندریمرها [۹]،

¹ Drug carrier

² Nano-Particles

فولرین‌ها و نانوتیوب‌ها [۱۰]، چارچوب فلزات آلی MOF [۱۱، ۱۲] و کامپوزیت‌های چارچوب مغناطیسی (MFCs) [۱۳] اشاره کرد. این نانوذرات داروها را توسط روش‌های مختلفی به ناحیه هدف می‌رسانند. افزودن نانوذرات به سیال پایه سبب تغییراتی در خواص ایجادشده‌ی نانوسیال می‌شود، از جمله اینکه انتقال حرارت افزایش پیدا می‌کند [۱۴] به گونه‌ای که هدایت حرارتی نانوسیال با افزایش کسر حجمی و کاهش اندازه نانوذرات افزایش می‌یابد [۱۵، ۱۶]. از طرف دیگر تحقیقات نشان می‌دهد که با افزایش غلظت و قطر نانوذرات ویسکوزیته دینامیکی نانوسیال افزایش می‌یابد [۱۴، ۱۷]. به عنوان نمونه همت و همکاران یک رابطه‌ی تجربی برای محاسبه هدایت حرارتی نانوسیال TiO_2 ارائه کرده‌اند [۱۸] و همین‌طور خواص ترموفیزیکی نانوسیال هیبریدی روغن در شرایط مختلف را بررسی کرده‌اند [۱۹]. روش‌های دارورسانی هدفمند را می‌توان به روش‌های ساده (استفاده موضعی و تزریق) تا روش‌های پیچیده (مکانیسم‌های دارورسانی) تقسیم‌بندی کرد. به‌طور کلی مکانیسم‌های دارورسانی به سه دسته‌ی روش‌های فیزیکی، روش‌های غیرفعال و روش‌های فعال تقسیم می‌شوند [۲]. هدف‌گیری فیزیکی توسط اعمال میدان‌های خارجی از جمله میدان مغناطیسی [۲۰]، آکوستیک^۱ (فراصوت) [۲۱]، نور [۲۲]، حرارت [۲۳] و میدان الکتریکی [۲۴] به حامل‌های دارو انجام می‌شود که نتیجه‌ی آن هدایت هدفمند حامل‌های دارو به محل آسیب‌دیده هست. هدف‌گیری غیرفعال زمانی صورت می‌گیرد که بافت هدف ویژگی‌های فیزیولوژیکی منحصر به فردی نسبت به سایر بافت‌ها داشته باشد که بر اساس آن بتوان شرایطی رقم زد که منجر به تجمع انتخابی دارو در بافت مورد نظر گردد. از جمله متداول‌ترین نمونه‌های هدف‌گیری غیرفعال می‌توان به افزایش نفوذپذیری و نگهداری^۲، هدف‌گیری غیرفعال آنزیمی (در اثر تبدیل فرم غیرفعال دارو به فرم فعال در اثر حضور یک آنزیم خاص)، اسیدیته محیط (رهاش دارو در اثر تفاوت شرایط pH در بافت مورد درمان) و گرادیان دمایی اشاره کرد [۲۵] [۲۶]. پیشرفته‌ترین رویکرد هدف‌گیری در دارورسانی، هدف‌گیری فعال است که با اتصال مولکول‌های هدف‌گیرنده تحت عنوان لیگاند به سامانه‌های

دارورسانی انجام می‌شود. در این روش می‌توان دارو را به صورت کاملاً اختصاصی به بافت مورد نظر، اندامک‌های درون سلولی و یا مولکول‌های اختصاصی منتقل کرد. برای مثال آنتی‌بادی PSA که بر روی نانوذرات جای‌گذاری می‌شود، می‌تواند به گیرنده P-sel که در مناطق آسیب‌دیده رگ‌های بدن قرار دارد متصل شود و طبق گزارش‌ها پیوند بسیار قوی‌ای برقرار کند [۲۷].

سرخرگ‌های کاروتیدی از شاخص‌ترین شریان‌های خونی هستند که در دو طرف گردن انسان، خون را به سمت مغز و صورت منتقل می‌کنند. هر نیمکره‌ی مغز انسان از یکی از این شریان‌ها خون‌گیری می‌کند و انسداد یا کاهش جریان خون در این عروق باعث نرسیدن خون و در نتیجه اکسیژن به آن نیمکره مغز می‌شود. اترواسکلروسیس عبارت است از تنگی عروق که با رسوب لیپید و کلسترول با چگالی کم بر روی دیواره داخلی سرخرگ‌های با قطر متوسط و بزرگ رخ می‌دهد. نتیجه‌ی این فرایند تشکیل پلاک‌های فیبری-چربی بوده که با افزایش سن رفته‌رفته بیشتر می‌شود و موجب تنگی رگ می‌گردد. گرفتگی رگ‌ها علت اصلی بروز سکنه‌های قلبی و مغزی به شمار می‌رود. در صورتی که این بیماری در عروق کاروتیدی، به عنوان تنها مجرای انتقال خون از قلب به مغز، گسترش یابد موجب نارسایی مغزی و حتی سکنه مغزی خواهد شد [۲۸]. بر اساس داده‌های سازمان بهداشت جهانی، سکنه مغزی دومین عامل مرگ‌ومیر در مردان بالغ، اولین علت مرگ زنان بالغ در سراسر جهان و یکی از مهم‌ترین علل ناتوانی و زوال عقل در بزرگسالان است [۲۹، ۳۰].

در این پژوهش در ابتدا هندسه‌ای با میزان گرفتگی ۵۰٪ (اترواسکلروسیس) برای رگ کاروتید گردن در نظر گرفته می‌شود. سپس حامل دارویی هدفمند MFC که ترکیبی از چارچوب فلزات آلی MOF و نانوذرات مغناطیسی MNP (به خاطر خواص منحصر به فرد این دو ماده) است در نظر گرفته می‌شود. در ادامه با در نظرگیری روش دارورسانی فعال که منحصر به پیوند لیگاند-ریسپتوری است، فرمولاسیون و متغیرهای مناسب، شرایط مرزی و اولیه‌ی مناسب و انتخاب شبکه‌بندی بهینه، شبیه‌سازی‌ها را انجام داده و نتایج استخراج می‌شود. نتایج در دو فاز مربوط به سیال و ذرات ارائه می‌شود. در فاز مربوط به سیال، آنالیز دینامیکی جریان سیال در رگ کاروتید گردن از جمله توزیع

¹ Acoustic- Ultrasound² Enhanced Permeation and Retention

سرعت، توزیع ویسکوزیته دینامیکی، نرخ برش و توزیع فشار در تمام نواحی رگ از ورودی تا خروجی به صورت گرافیکی استخراج می‌شود. در فاز مربوط به ذرات با در نظرگیری اندازه‌های 100nm ، 200nm ، 400nm ، 600nm ، 800nm و 1000nm و تعداد مختلف ذراتی تزریق‌شده‌ی ورودی 100 ، 300 و 500 ذره در هر سیکل به انتخاب اندازه بهینه ذرات برای دارورسانی و همین‌طور تعداد بهینه‌ی ذراتی تزریق‌شده‌ی ورودی در هر سیکل پرداخته می‌شود. در نهایت نتیجه می‌شود که ذراتی با اندازه 100nm و تعداد تزریق 300 ذره در هر سیکل بیشترین مقدار چسبندگی را دارند و همچنین ذراتی با اندازه 800nm و تعداد تزریق 100 ذره در هر سیکل دارای ظرفیت انتقال دارویی سطحی و حجمی بالاتری هستند. لزوم استفاده از این تحقیق زمانی خود را نشان می‌دهد که استفاده از تعداد تزریق 100 ذره در مقایسه با تعداد تزریق 300 و یا 500 ذره در هر سیکل، ظرفیت انتقال دارویی بیشتری از خود نشان می‌دهد. یعنی برخلاف آن چیزی که انتظار می‌رود لزوماً افزایش تعداد ذرات، افزایش ظرفیت انتقال دارو را به همراه ندارد و با تعداد کمتری ذره (100 عدد در هر مرتبه تزریق) می‌توان به نتایج مطلوبی دست پیدا کرد، که در نتیجه‌ی آن تعداد کمتری ذره وارد بدن می‌شود و اثرات جانبی ناشی از آن‌ها به صورت قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد و همچنین چون تعداد کمتری ذره لازم است، هزینه ساخت به شدت کاهش می‌یابد.

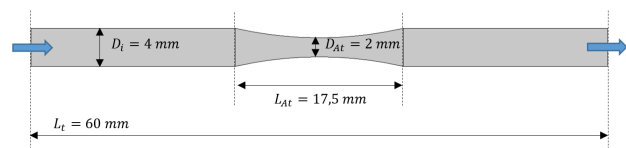
۲- مواد و روش‌ها

برای شبیه‌سازی این مسئله دو ماژول جریان آرام^۱ و ذره تریسینگ^۲ در نرم‌افزار کامسول موردنیاز است. در ابتدا لازم است که پارامترهای مربوط به هندسه رگ کاروتید در نظر گرفته‌شده برای این پژوهش مورد بررسی قرار گیرد. سپس برای شبیه‌سازی جریان آرام که هدف آن جاری کردن خون داخل رگ است، پارامترهای مربوط به خون (چگالی و ویسکوزیته)، فرمولاسیون حرکت خون داخل رگ (معادلات پایستگی تکانه و پایستگی جرم) و همچنین شرایط مرزی مربوط به ورودی، خروجی، دیواره‌ها و شرایط

اولیه برای خون مورد بررسی قرار گیرند. در نهایت برای شبیه‌سازی ذره تریسینگ که هدف آن حرکت دادن ذرات داخل جریان است، لازم است که پارامترهای مربوط به ذرات (جنس، قطر، لیگاند سطحی آن‌ها، تعداد دفعات رهاسازی و...)، فرمولاسیون حرکت ذرات داخل رگ (معادلات حرکت نیوتن)، انواع نیروهای وارد بر آن‌ها که از تعاملات ذره و سیال، ذره و دیواره رگ و ذره با ذره و در صورت وجود نیروهای خارجی به وجود می‌آید و همچنین شرایط مرزی ورودی، خروجی، دیواره‌ها و شرایط اولیه برای ذرات مورد بررسی قرار گیرد. در این بخش به تفصیل به این موارد پرداخته می‌شود.

۲-۱- هندسه

مطابق شکل ۱ هندسه‌ای برای بیماری اترواسکلروسیس 50% رگ کاروتید گردن در نظر گرفته می‌شود. لازم به ذکر است که برای ابعاد و پارامترهای آورده شده از مقاله‌های منظوری و همکاران، خانم علیشیری و همکاران و سانپال و همکاران استفاده شده است [۳۱-۳۳].



شکل (۱): هندسه اترواسکلروسیس 50% در نظر گرفته‌شده برای شبیه‌سازی‌های این پژوهش ۳۱-۳۳

۲-۲- پارامترهای مربوط به سیال (خون)

پارامترهایی از خون که در شبیه‌سازی‌ها استفاده می‌شود، چگالی و ویسکوزیته دینامیکی هستند. در شبیه‌سازی‌ها چگالی خون به صورت میانگین برابر با 1060 Kg/m^3 در نظر گرفته می‌شود [۳۴]، اما به خاطر خواص غیر نیوتنی خون، برای تعیین ویسکوزیته و توصیف رفتار برشی خون از فرمول کارو-یاسودا^۳ که یک رابطه‌ی غیرخطی است استفاده می‌شود [۳۵]. بر اساس این مدل که در این شبیه‌سازی نیز استفاده شده است، ویسکوزیته دینامیکی خون η_{app} از رابطه‌ی زیر تعیین می‌گردد:

$$\eta_{app} = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) [1 + (\lambda \dot{\gamma})^2]^{(a-1)/2} \quad (1)$$

¹ Laminar flow

² Particle tracing

³ Carreau-Yasuda

لازم به ذکر است که زیروند app مخفف کلمه $apparent$ و به معنای ظاهری است که نشان‌دهنده‌ی غیر نیوتنی بودن خواص سیال مورد استفاده است. η_0 و η_∞ به ترتیب ویسکوزیته سیال در برش صفر و ویسکوزیته در برش بی‌نهایت هستند. λ ثابت زمانی، $\dot{\gamma}$ نرخ برش محلی و a شاخص قانون توانی هستند. این پارامترها برای هماتوکریتهای (نسبت حجم سلول‌های خون به کل خون بر حسب درصد [۳۰]) مختلف در جدول ۱ آورده شده‌اند.

جدول (۱): پارامترهای مربوط به فرمول کارو-یاسودا برای درصد هماتوکریتهای مختلف [۳۵]

هماتوکریت	$\eta_0 (Pa.s)$	$\lambda (s)$	$a (-)$	$\eta_\infty (Pa.s)$
٪۲۵	۰/۰۱۷۸	۱۲/۴۴۸	۰/۳۳۰	۰/۰۰۲۵۷
٪۴۵	۰/۱۶۱۰	۳۹/۴۱۸	۰/۴۷۹	۰/۰۰۳۴۵
٪۶۵	۰/۸۵۹۲	۱۰۳/۰۸۸	۰/۳۸۹	۰/۰۰۸۰۲

از طرف دیگر جریان خون داخل رگ کاروتید به صورت جریان آرام برای شبیه‌سازی در نرم‌افزار کامسول فرض می‌شود [۳۰]، که لزوم استفاده از ماژول جریان آرام در شبیه‌سازی‌ها نیز به خاطر همین فرض آرام بودن جریان است. اما باید در نهایت با چک کردن عدد رینولدز جریان، درستی این فرض نشان داده شود. بر طبق نتایج شبیه‌سازی، عدد رینولدز برابر با ۱۸/۳۶۱ به دست آمد که با توجه به اینکه در محدوده جریان آرام (کمتر از ۱۸۰۰) قرار دارد، بنابراین فرض اولیه درست بوده است و می‌توان نتایج را استخراج کرد و به آن‌ها اتکا کرد.

۲-۳- فرمولاسیون حرکت خون داخل رگ

در حالت کلی برای مدل‌سازی حرکت سیالات نیوتنی از معادله‌ی نویر-استوکس^۱ استفاده می‌شود. معادلات نویر-استوکس به‌طور ریاضی پایستگی تکانه و پایستگی جرم را برای سیالات نیوتنی بیان می‌کند [۳۶]. اما در این پژوهش از آنجایی که سیال (خون) خواص غیر نیوتنی دارد پس حرکت آن داخل رگ را نمی‌توان با معادلات نویر-استوکس مدل کرد. در این موارد می‌توان از معادلات سیال نیوتنی تعمیم‌یافته^۲ استفاده کرد [۳۷، ۳۸]. این معادلات همان

معادلات نویر استوکس هستند با این تفاوت که به‌جای استفاده از ویسکوزیته دینامیکی، از ویسکوزیته دینامیکی ظاهری (معادله ۱) استفاده می‌شود [۳۷، ۳۸]. معادله سیال نیوتنی تعمیم‌یافته (پایستگی تکانه) به همراه معادله پیوستگی (پایستگی جرم) در زیر آورده شده‌اند [۳۹]:

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \rho u \cdot \nabla u = -\nabla p + \nabla \tau + F \quad (2)$$

$$\nabla \cdot u = 0 \quad (3)$$

که در آن‌ها ρ ، u و p به ترتیب چگالی سیال، بردار سرعت سیال و فشار استاتیک سیال هستند. F بردار نیروهای حجمی وارد بر سیال و همچنین τ که در حالت مؤلفه‌ای به صورت τ_{ij} نمایش داده می‌شود تانسور تنش سیال است که تابعی از تانسور نرخ کرنش S_{ij} و تابع دلتای کرونگر^۳ δ_{ij} است که به صورت زیر مشخص می‌گردد [۳۷]:

$$\tau_{ij} = 2\eta_{app} S_{ij} - p \delta_{ij} \quad (4)$$

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \frac{1}{3} \frac{\partial u_k}{\partial x_k} \delta_{ij} \quad (5)$$

$$\delta_{ij} = \begin{cases} i = j \Rightarrow 1 \\ i \neq j \Rightarrow 0 \end{cases} \quad (6)$$

۲-۴- شرایط مرزی ورودی، خروجی، دیواره‌ها و شرایط اولیه خون

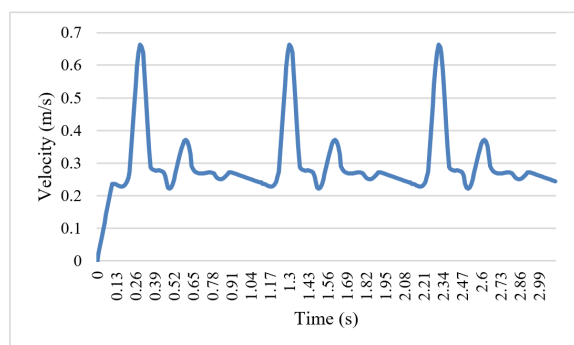
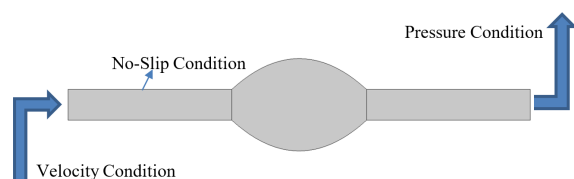
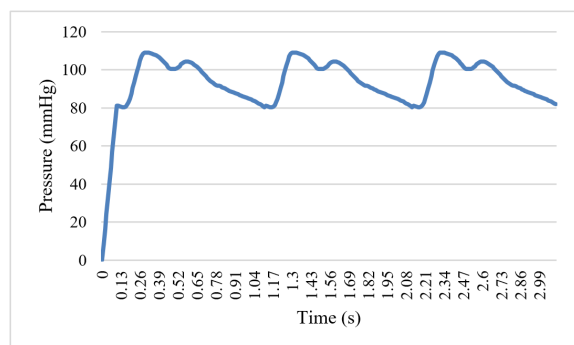
سرعت و فشارخون در رگ کاروتید گردن مطابق سیکل‌های قلب است و مقداری ثابت نیست. پس برای اینکه شبیه‌سازی به واقعیت نزدیک شود برای اعمال شرایط مرزی ورودی و خروجی در هندسه احتیاج به نمودارهای سرعت و فشار داخل رگ است که آن‌ها از مقاله منظوری و همکاران و همین‌طور هیراتا و همکاران برداشته شده است [۴۰، ۳۱]. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است شرط مرزی سرعت برای ورودی و شرط مرزی فشار برای خروجی اعمال شد. این دو شرط به صورت سه سیکل ۱S به اضافه ۰/۱S در ابتدای آن‌ها به صورت خطی برای رساندن شرایط صفر به سرعت و فشار ابتدایی سیکل قلبی در نظر گرفته شد. همچنین برای دیواره‌های رگ شرط عدم لغزش در نظر گرفته شد. شرایط مرزی بدون لغزش یا شرایط مرزی بدون انحراف سرعت فرض می‌کند که سرعت لایه‌ای از سیال که در تماس مستقیم با دیواره قرار دارد با سرعت این دیواره

¹ Navier-Stokes equation

² Generalized Newtonian fluid

³ Kronecker delta function

یکسان است. یعنی هیچ حرکت نسبی بین دیواره‌ی رگ و این لایه سیال وجود ندارد، بنابراین هیچ لغزشی نیز وجود نخواهد داشت [۴۲، ۴۱]. لازم به ذکر است که طول ورودی برای اینکه جریان خون داخل رگ به توسعه‌یافتگی کامل برسد ۲۸mm در نظر گرفته شده است [۳۱]. شرایط اولیه سرعت و فشار نیز به صورت پیش فرض نرم افزار برابر صفر در نظر گرفته شد.



شکل (۲): شرایط مرزی ورودی، خروجی و دیواره‌ها برای خون در هندسه رگ کاروتید [۳۱، ۴۰]

۲-۵- پارامترهای مربوط به ذرات

پارامترهای مربوط به ذرات از دید میکروسکوپی شامل جنس و قطر آن‌ها (انتخاب حامل دارویی هدفمند) و انواع پوشش‌دهی سطحی آن‌ها (لیگاند روی ذرات و فرمولاسیون مربوط به آن) است و از دید ماکروسکوپی شامل پارامترهایی نظیر تعداد آن‌ها در هر بار تزریق در ورودی رگ، موقعیت آن‌ها در ورودی، سرعت اولیه و تعداد دفعات رهاسازی آن‌ها است. در ادامه به تفصیل در مورد این موارد توضیح داده می‌شود.

۲-۶- انتخاب حامل دارویی هدفمند

در سال‌های اخیر نانوذرات فلزی مغناطیسی MNP به‌ویژه مگنتیت^۱ Fe₃O₄ به دلیل خواص منحصر به فردشان برای دارورسانی هدفمند بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از جمله خواص آن‌ها می‌توان به مغناطیس اشباع بالا، زیست‌سازگاری، سمیت نسبتاً کم، پایداری و مقرون به صرفه بودن اشاره کرد [۳]. اما مشکلاتی نیز دارند که اگر آن‌ها حل شوند می‌توان از MNP ها به عنوان گزینه‌ای مناسب برای حامل دارویی استفاده کرد که این موارد هست:

(۱) MNP ها به دلیل مساحت سطح بالا، انرژی زیادی دارند، به همین دلیل این ذرات تمایل دارند تجمع‌هایی را تشکیل دهند که این انرژی را به طور چشم‌گیری کاهش دهد. (۲) نانوذرات فلزی خالص از نظر شیمیایی بسیار فعال هستند و هنگامی که در معرض هوا قرار می‌گیرند به راحتی اکسید می‌شوند که منجر به از دست دادن تدریجی توانایی‌های مغناطیسی و پراکندگی و همچنین افزایش میزان سمیت می‌شود [۴۳]. برای رفع این مشکلات MNP ها، آن‌ها را با دسته‌های دیگر از مواد به نام چارچوب‌های فلزی-آلی MOF ترکیب می‌کنند.

در دهه‌های اخیر، یکی از مطلوب‌ترین موادی که توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند، چارچوب‌های فلزی-آلی است که شبکه‌های نامحدود یک، دو یا سه‌بعدی هستند که از اتصال مراکز فلزی^۲ به لیگاندهای آلی^۳ تشکیل می‌شوند [۱۱، ۱۲]. معمولاً ساختارهای دویبعدی و سه‌بعدی این ترکیبات دارای تعداد زیادی حفره‌های کوچک و یا کانال‌های باز هستند و ساختار، خواص فیزیکی و شیمیایی این مواد به ساختار شیمیایی لیگاندها و فلزات اتصال‌دهنده وابسته است. این مواد پیشرفته را می‌توان به اسفنج‌هایی منحصر به فرد تشبیه کرد که به دلیل داشتن حفره‌های کوچک و یا کانال‌های باز، توانایی جذب، نگهداری و آزادسازی مولکول‌ها یا داروها را دارند. لازم به ذکر است که شکل و اندازه قابل طراحی MOF ها انتخاب شکل و اندازه را برای مولکول‌های مهمان به ارمغان می‌آورد. MOF ها به دلیل ساختار پیشرفته، مساحت سطح بسیار بالا، تعداد تخلخل بسیار زیاد، اندازه‌ی منافذ قابل تنظیم، عامل‌دار شدن

¹ Magnetite

² Metallic cluster

³ Organic linker

آسان شیمیایی، سمیت فوق‌العاده پایین^۱ و زیست سازگاری^۲ بسیار بالا به‌عنوان دسته‌ای بسیار امیدوارکننده و پیشرو برای رسانش داروها در نظر گرفته می‌شوند [۴۳].

ترکیب MNP های کاربردی با MOF ها منجر به تشکیل کامپوزیت‌های چارچوب مغناطیسی (MFCs) می‌شود که می‌توان گفت کاربردهای مؤثر هردو این مواد را داراست و ویژگی‌های منفی آن‌ها را ندارد [۱۳]. انواع مختلفی از ذرات را می‌توان در MOF ها جاسازی کرد و نانوکامپوزیت‌ها را می‌توان با ترکیبی از MOF به‌عنوان یک پوسته روی یک هسته مغناطیسی سنتز کرد [۴۴]. ازجمله استراتژی‌های مختلف برای ساخت MFC ها می‌توان به روش‌های تعبیه [۴۵]، لایه به لایه [۴۶]، کپسوله‌سازی [۴۷] و اختلاط [۴۸] اشاره کرد. در حالت کلی می‌توان گفت که MFC ها تمام ویژگی‌هایی که از یک حامل دارویی هدفمند انتظار می‌رود را دارا می‌باشند که ازجمله آن‌ها می‌توان به این موارد اشاره کرد: مساحت سطح بالا برای بارگیری تعداد زیادی مولکول فعال (دارو)، هدایت و کنترل آسان به سمت اندام‌های مستقیم، زیست‌تخریب‌پذیری، غیر سمی بودن و واکنش مناسب به محرک‌های خارجی [۴۳].

درنهایت باتوجه‌به خواص ذکرشده نانوذرات مغناطیسی (Fe₃O₄) و همین‌طور طبق نتایج مقاله قبلی این‌جانب و همکاران [۴۹] که نتیجه شد Fe₃O₄ در بین طیف وسیعی از مواد به‌عنوان حامل دارویی، عملکرد به‌مراتب بهتری از خود نشان می‌دهد، در این پژوهش آن را به‌عنوان MNP مورد استفاده لحاظ کرده و از ترکیب آن با MOF ها، نانوذره Fe₃O₄ @ MOF به‌عنوان نانوذره مورد استفاده در دارورسانی این پژوهش در نظر گرفته می‌شود. که برای بررسی دقیق‌تر نانوذراتی با قطرهای ۱۰۰nm، ۲۰۰nm، ۴۰۰nm، ۶۰۰nm و ۸۰۰nm و ۱۰۰۰nm در نظر گرفته می‌شود که در هر چرخه قلبی به تعداد ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره تزریق شود که در ادامه شبیه‌سازی‌ها صورت گیرد و بهینه‌ترین حالت آن انتخاب شود.

۲-۷- فرمولاسیون لیگاند سطحی ذرات

برای افزایش احتمال چسبندگی ذرات به ناحیه هدف، قبل از اینکه آن‌ها را وارد رگ کنند به سطح آن‌ها لیگاند می‌چسبانند. ذراتی دارای لیگاند امکان این را دارند که به ریسپتورهای موجود در ناحیه هدف بچسبند و دارویی که روی سطح یا داخل آن‌ها تعبیه‌شده است را آزاد کرده و به ناحیه هدف برسانند. برای محاسبه احتمال چسبیدن لیگاندها به ریسپتورها و فهماندن آن به نرم‌افزار کامسول، احتیاج است که این فرایند فیزیکی به‌صورت فرموله شده در دسترس باشد. دکوزی و فراری^۳ در سال ۲۰۰۶ با تعیین پارامترهای مؤثر در احتمال چسبندگی ذرات توانستند فرمولی ارائه کنند که در زیر آورده شده است [۵۰]:

$$P_a = \pi r_0^2 \exp\left\{-\frac{\lambda}{K_B T} [6(a\gamma^{-1} + \delta_{eq})F^s + 8\frac{a^2}{r_0} T^s]\right\} \times \quad (7)$$

$$\frac{a(n_{app} S)}{r_0^2 m_r} \{m_r m_l K_a^0\} \quad (8)$$

$$r_0^2 = r_p^2 \left[1 - \left(1 - \frac{h_0 - \delta_{eq}}{r_p} \gamma\right)^2\right]$$

در پژوهش آن‌ها برهمکنش بین ذراتی شبه کرولی^۴ با ابعاد $r_p = d_p/2$ و b و نسبت ابعاد $\gamma = r_p/b$ (برای ذره کرولی شکل $\gamma = 1$) که سطح آن‌ها به‌صورت یکنواخت با مولکول‌های لیگاند با چگالی سطحی m_l پوشیده شده است و یک بستر مسطح به‌عنوان دیواره داخلی رگ که سطح آن به‌صورت یکنواخت با مولکول‌های با چگالی سطحی m_r پوشیده شده است، مورد بررسی قرار گرفت [۵۰]. فاصله‌ی جدایش بین ذرات و بستر مسطح با δ_{eq} که در حالت کلی غیر صفر است مشخص شده است. بیشترین فاصله‌ی ذره از بستر برای اینکه یک پیوند ویژه بین لیگاند و ریسپتور^۵ بتواند اتفاق بیافتد h_0 است که به‌اندازه‌ی کافی باید بزرگ‌تر از δ_{eq} باشد تا چسبندگی محکمی اتفاق بیفتد. همچنین λ طول مشخصه‌ی پیوند لیگاند-ریسپتوری که معمولاً در مقیاس \AA است و $K_B T$ که حاصل ضریب ثابت بولتزمن در دمای سیال هست، انرژی گرمایی بولتزمن^۶ نامیده می‌شود. K_a^0 ثابت پیوستگی در هنگامی که هیچ نیرویی بر جفت لیگاند-ریسپتوری وارد نشود که از تقسیم دو پارامتر k_f^0 و k_r^0 بر یکدیگر به دست می‌آید $(K_a^0 = k_f^0/k_r^0)$ ، شعاع ناحیه

¹ Very low toxicity

² Bio-compatibility

³ Decuzzi & Ferrari

⁴ Spheroidal

⁵ Ligand-Receptor

⁶ Boltzman thermal energy

برهمکنش لیگاند-ریسپتوری، $\eta_{app} S$ تنش برشی در دیواره رگ و F^s و T^s دو پارامتر هستند که به نسبت ابعاد ذره γ بستگی دارند. در حالتی که ذره کاملاً کروی باشد مقادیر F^s و T^s برابرند با [۵۱]:

$$F^s \cong 1.668 \quad (۹)$$

$$T^s \cong 0.944 \quad (۱۰)$$

پارامترهای مربوط به لیگاند - ریسپتورهای مختلف در جدول ۲ آورده شده‌اند. مطالعات قبلی نشان داده است که لیگاند - ریسپتور PSA (Ligand): P-sel (Receptor) بیشترین کارایی و بیشترین چسبندگی را از خود نشان داده است که در این پژوهش از پارامترهای آن برای شبیه‌سازی‌ها استفاده می‌شود [۵۲].

جدول (۲): پارامترهای مربوط به لیگاند-ریسپتور

استفاده‌شده در این پژوهش [۴۹]

PSA:P-sel	جفت لیگاند - ریسپتور
$۲/۳۳ * ۱۰^{-۵}$	$k_f^0 (s^{-1})$
$۳/۴ * ۱۰^{-۵}$	$k_r^0 (s^{-1})$
۵۰	$\delta_{eq} (nm)$
۰/۲۱	$\lambda^0 (A)$
$۲۷۰۰ * ۱۰^{-۱۲}$	$m_r (m^{-2})$
۳۱۰/۱۵	$T (K)$
$۱/۳۸۰۶۵ * ۱۰^{-۲۳}$	$K_B (m^2 Kg / s^2 K)$

۲-۸- نحوه حرکت ذرات داخل رگ و نیروهای وارد بر آنها

همان‌طور که قبلاً گفته شد برای شبیه‌سازی حرکت ذرات داخل رگ از ماژول ذره تریسینگ در کامسول استفاده می‌شود. ذره تریسینگ با حل معادلات دیفرانسیل معمولی با استفاده از قانون حرکت نیوتن (قانون دوم نیوتن)، توصیف لاگرانژی از یک مسئله را ارائه می‌دهد. مسیر تک‌تک ذرات همیشه در حوزه زمان حل می‌شوند. قانون حرکت نیوتن مستلزم تعیین جرم ذره m_p و تمام نیروهای وارد بر ذره $\sum F_p$ است. جرم ذره با داشتن چگالی و قطر ذره به راحتی محاسبه می‌شود و نیروها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد، ۱- نیروهای ناشی از میدان‌های خارجی و ۲- نیروهای حاصل از تعاملات ذره و سیال، ذره و دیواره رگ و

ذره با ذره که لازم است پارامترها به درستی سازمان‌دهی شوند [۲۷].

برای هر ذره، یک معادله دیفرانسیل معمولی مرتبه دوم برای هر جزء از بردار موقعیت حل می‌شود. این بدان معناست که سه معادله دیفرانسیل معمولی برای هر ذره در حالت سه‌بعدی و دو معادله در حالت دوبعدی حل می‌شود. یک فرمول مرتبه اول قانون حرکت نیوتن نیز موجود است که در آن معادلات دیفرانسیل معمولی مرتبه اول جفت شده برای اجزای موقعیت و سرعت ذرات حل می‌شوند. پس می‌توان از روابط زیر به ترتیب برای پیدا کردن سرعت v و موقعیت r ذره استفاده کرد [۵۳]:

$$\sum F_p = \frac{d}{dt} (m_p v) \quad (۱۱)$$

$$\sum F_p = \frac{d^2}{dt^2} (m_p r) \quad (۱۲)$$

در هر گام زمانی، نیروهای وارد بر هر ذره از میدان‌های خارجی در موقعیت ذره فعلی برداشته می‌شوند. اگر نیروهای برهم‌کنش ذره - ذره در مدل وجود داشته باشد، به نیروی کل اضافه می‌شود. سپس با دانستن جرم ذره و قانون دوم نیوتن، موقعیت ذرات به‌روز می‌شود و فرایند تا رسیدن به زمان پایان مشخص‌شده برای شبیه‌سازی تکرار می‌شود. برآیند نیروها که در معادله ۱۳ آورده شده است، به‌صورت ویژه از نیروهای زیر تشکیل شده است [۵۴]:

$$\sum F_p = F_D + F_L + F_B + F_G + F_i \quad (۱۳)$$

$$F_D = \left(\frac{3\eta_{app} C_D Re_r}{4\rho_p d_p^2} \right) m_p (u - v) \quad (۱۴)$$

$$Re_r = \frac{\rho |u - v| d_p}{\eta_{app}}$$

$$F_{Ls} = 20.3 d_p^2 L_v \sqrt{\eta_{app} \rho \frac{|u - v|}{|L_v|}} \quad (۱۵)$$

$$L_v = (u - v) \times [\nabla \times (u - v)]$$

$$F_{Lw} = \rho \frac{d_p^4}{16D^2} |D(n \cdot \nabla)v| (|D(n \cdot \nabla)v| G_1(s) + \frac{D^2}{2} (n \cdot \nabla)^2 v |G_2(s))n \quad (۱۶)$$

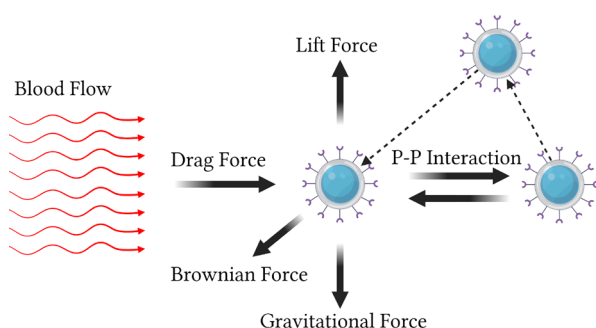
$$v = (I - (n \otimes n))u \quad (۱۷)$$

$$F_B = \zeta \sqrt{\frac{6\pi K_B T \eta_{app} d_p}{\Delta t}} \quad (۱۷)$$

$$F_G = m_p g \frac{\rho_p - \rho}{\rho_p} \quad (۱۸)$$

$$F_i = \frac{24\varepsilon}{\sigma} \sum_{j=1}^N \left[2 \left(\frac{\sigma}{|r_i - r_j|} \right)^{13} - \left(\frac{\sigma}{|r_i - r_j|} \right)^7 \right] \left(\frac{r_i - r_j}{|r_i - r_j|} \right) \quad (19)$$

که در آن F_D نیروی درگ [۵۵]، F_{Ls} نیروی لیفت سفمن [۵۶]، F_{Lw} نیروی لیفت دیواره [۵۷]، F_B نیروی براونین [۵۸، ۵۹]، F_G نیروی گرانش [۶۰] و F_i نیروی حاصل از برهمکنش‌های ذرات با یکدیگر می‌باشند [۲۷، ۶۱] که در شکل ۳ شماتیک آن‌ها وقتی به ذره داخل جریان سیال وارد می‌شوند، نشان داده شده است. در طول هر گام زمانی، ذرات ممکن است با مرزهای هندسه تعامل داشته باشند، یا ممکن است در معرض پدیده‌های دیگری نظیر نامنظمی‌های هندسه قرار گیرند که می‌توانند به‌طور ناپیوسته سرعت ذره را تغییر دهند. لازم به ذکر است که در روابط نیروها C_D ضریب درگ است که از رابطه درگ استاندارد به دست می‌آید. $\nabla \times (u - v)$ میدان جریان چرخشی نام دارد. D_s فاصله بین دیواره‌های رگ، D فاصله از دیواره رفرنس، پارامتر بی‌بعد s برابر است با $s = D_s / D$ و G_1, G_2 توابعی برحسب s هستند. Δt گام زمانی، ζ در هر گام زمانی یک عدد تصادفی با توزیع نرمال، g بردار گرانش زمین، ρ_p چگالی ذره، r_i بردار مکانی ذره i ام، $\varepsilon = 10^{-15} J$ عمق چاه پتانسیل، $\sigma = 2r_p = d_p$ فاصله‌ای است که در آن مقدار پتانسیل برابر صفر می‌شود و طول برش در نیروی برهمکنش بین ذرات برابر با $0.5mm$ در نظر گرفته شد [۲۷، ۶۱].



شکل (۳): شماتیک نیروهای وارد بر یک ذرات

۲-۹- شرایط مرزی ورودی، خروجی، دیواره‌ها و شرایط اولیه ذرات

هنگامی که ذره‌ای به سطح صافی برخورد می‌کند به احتمال خیلی زیاد بازتابی آینه‌ای^۱ دارد (زاویه برخورد به سطح و برگشت از سطح نسبت به سطح نرمال با هم برابر باشند) اما هنگامی که سطح صاف نباشد امکان برگشت به‌صورت نامنظم یا پراکنده^۲ بالا می‌رود. چون سطح داخلی رگ به علت وجود سلول‌های اندوتلیال ناصاف است؛ بنابراین هنگامی که ذرات با دیواره رگ برخورد می‌کنند یا به‌صورت آینه‌ای برمی‌گردند و یا به‌صورت نامنظم و پراکنده برگشت اتفاق می‌افتد. طبق رفرنس در نظرگیری اینکه ۵۰٪ ذرات برگشت آینه‌ای و ۵۰٪ آن‌ها برگشت پراکنده داشته باشند، می‌تواند برای دیواره‌ی داخلی رگ مناسب باشد [۳۲].

اگر فرض کنیم بردار موقعیت و سرعت ذرات قبل از برخورد به ترتیب q و v و بعد از برخورد q' و v' باشد و همین‌طور بردار نرمال سطح n باشد، در حالتی که برگشت به‌صورت آینه‌ای اتفاق بیفتد، بردار موقعیت و سرعت ذرات بعد از برخورد به ترتیب از روابط زیر به دست می‌آیند [۶۲]:

$$q' = q \quad (20)$$

$$v' = v - 2(n \cdot v)n \quad (21)$$

در حالتی که برگشت به‌صورت پراکنده اتفاق بیفتد، بردار موقعیت ذرات شبیه به حالت آینه‌ای است؛ اما بردار سرعت آن‌ها بعد از برخورد مطابق با قانون کسینوس نودسن^۳ به دست می‌آید که می‌توان آن را به‌صورت زیر در راستای مماسی و نرمال در حالت دوبعدی نوشت [۶۳]:

$$v_t = |v_c| \sin(\cos^{-1}(\Gamma) - \frac{\pi}{2}) \quad (22)$$

$$v_n = |v_c| \cos(\cos^{-1}(\Gamma) - \frac{\pi}{2}) \quad (23)$$

که در آن v_t مؤلفه‌ی سرعت مماسی و v_n مؤلفه‌ی سرعت نرمال بعد از برخورد و v_c بردار سرعت ذرات هنگام برخورد به دیواره هستند و Γ یک عدد تصادفی با توزیع یکنواخت بین -۱ تا ۱ است.

در ورودی رگ تعداد ذرات (۱۰۰ و ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره)، موقعیت ذرات (تصادفی)، سرعت اولیه ذرات (برابر با سرعت خون)، تعداد دفعات رهاسازی^۴ ذرات (۴ مرتبه مطابق سیکل

¹ Specular reflection

² Diffuse Scattering

³ Knudsen's cosine law

⁴ Number of release

قلبی) و زمان‌های رهاسازی ذرات (۰S و ۱S و ۲S و ۳S) به‌عنوان شرایط ورودی تعیین شدند. در خروجی رگ ذرات می‌توانند دو شرط ناپدیدشدن^۱ (ذره از سیستم موردبررسی خارج شود) و شرط یخ زدن^۲ یا ثابت ماندن در خروجی (ذره در سیستم وجود داشته باشد) را داشته باشند. اگر شرط ناپدید شدن برای خروجی در نظر گرفته شود، نرم‌افزار کامسول اطلاعات آن‌ها را بعد از خروج از دست می‌دهد؛ اما در شرط یخ زدن، کامسول تمام اطلاعات آن ذره را در خود نگه می‌دارد و زمانی که نیاز به استخراج اطلاعاتی (نظیر موقعیت، سرعت، انرژی و ...) باشد، از اطلاعات تمام ذراتی که از ابتدا وارد شده است می‌توان استفاده کرد؛ بنابراین این شرط برای خروجی در نظر گرفته شده است.

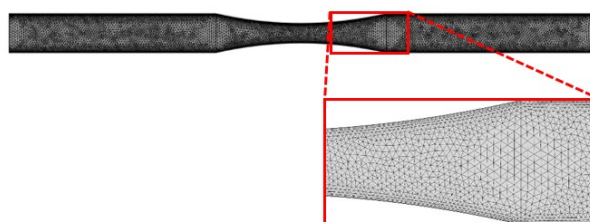
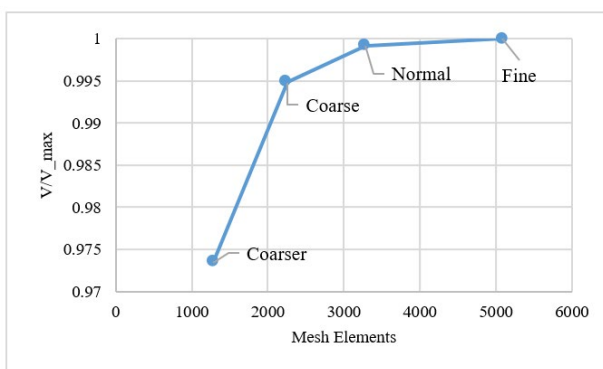
۳- نتایج و بحث

در این قسمت در ابتدا برای انتخاب شبکه‌بندی بهینه برای شبیه‌سازی‌ها آنالیز مش صورت می‌گیرد و سپس نتایج مربوط به دوفاز جریان آرام و ذره ترسیب آورده می‌شود.

۳-۱- آنالیز مش

قبل از آماده‌سازی هندسه برای شبیه‌سازی‌های موردنظر، لازم است که شبکه‌بندی بهینه انتخاب شود. شبکه‌بندی به تعیین نقاطی گفته می‌شود که قرار است مسئله برای آن نقاط (گره‌ها) حل شود. اگر شبکه موردنظر دارای گره‌های کمی باشد، دقت حل مسئله پایین می‌آید و چنانچه تعداد گره‌ها زیاد باشد، زمان حل بسیار طولانی شده و حتی ممکن است حل مسئله همگرا نشود؛ بنابراین باید شبکه‌بندی به صورتی باشد که درعین حال که زمان کمتری صرف می‌شود، جواب دقیقی دریافت شود. به این منظور با چند شبکه‌بندی مختلف (با اندازه‌های مختلف) بر روی هندسه رگ کاروتید، شبیه‌سازی انجام شده است و مقادیر نرمالایز شده^۳ بیشینه سرعت در خروجی میکرو کانال در شکل ۴ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در مش Normal و Fine مقدار سرعت بیشینه تغییر قابل‌ملاحظه‌ای ندارد و این اختلاف کمتر از ۰/۱٪ است. این موضوع نشان می‌دهد که با افزایش کیفیت شبکه بیشتر از Normal نتایج تفاوتی پیدا نمی‌کنند. در این حالت

چون تعداد شبکه Normal کمتر است؛ بنابراین برای شبیه‌سازی‌ها از آن استفاده می‌شود که هم دقت خوبی دارد و هم در زمان شبیه‌سازی‌ها صرفه‌جویی می‌شود که می‌توان این شبکه‌بندی منتخب را در شکل ۴ مشاهده کرد.



شکل (۴): آنالیز مش رگ کاروتید به‌وسیله‌ی رسم سرعت ماکزیمم نرمالایز شده بر اساس تعداد مش و شبکه‌بندی بهینه منتخب برای هندسه رگ کاروتید

۳-۲- نتایج مربوط به جریان آرام

در این بخش نتایج مربوط به شبیه‌سازی جریان آرام آورده می‌شود. پس از اعمال معادلات و فرمولاسیون مناسب حاکم بر مسئله، خواص فیزیکی جریان، و شرایط مرزی و اولیه که در بخش‌های قبلی در مورد آن‌ها توضیح داده شد، خروجی‌های مسئله از جمله: سرعت، فشار، توزیع ویسکوزیته دینامیکی و نرخ برش در نواحی مورد حل استخراج شده است و در ادامه آورده می‌شود.

۳-۲-۱- توزیع سرعت و فشار

پس از حل مسئله، خروجی‌های سرعت در تایم‌های مختلف بررسی شد و نتیجه گرفته شد که در سه زمان ۲/۱S (شروع سیکل قلبی)، ۲/۴S (بعد از اولین پیک بزرگ سیکل قلبی) و ۲/۶S (روی پیک دوم سیکل قلبی) تغییرات الگویی قابل توجهی در توزیع سرعت در ناحیه حل وجود دارد که نتایج برای این سه زمان آورده می‌شود. لازم به ذکر است که مقیاس نتایج برای اینکس از لحاظ گرافیکی

¹ Disappear

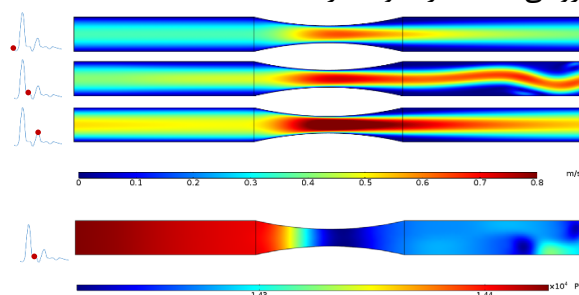
² Freeze

³ Node

قابل مقایسه با یکدیگر باشند، همسان سازی شده‌اند (بیشینه سرعت 0.8 m/s لحاظ شده است). برای سایر نتایج نیز همین موضوع بر طبق مقیاس خاص خودشان صورت گرفته است.

همان طور که در شکل ۵ مشخص است در زمان $2/18$ یعنی در شروع سیکل قلبی در هندسه‌ی اترواسکلروسیس در ناحیه گرفته شده افزایش میزان سرعت را شاهد هستیم. طبیعی است که چون دبی عبوری از سطح مقطع‌های مختلف یکی است، پس با کاهش سطح مقطع شاهد افزایش سرعت هستیم. باگذشت زمان و بعد از اولین پیک بزرگ قبلی در زمان $2/48$ میزان افزایش سرعت در ناحیه گرفته شده بیشتر از زمان $2/18$ است و حتی گردابه‌هایی در نواحی بعد از ناحیه گرفتگی (فراست) اتفاق افتاده است. همان طور که مشخص است دامنه‌ی این گردابه‌ها حداکثر تا نزدیکی دیواره‌های رگ بوده است و در نزدیکی دیواره‌ها میرا شده است و به دیواره‌ها نمی‌رسد، بنابراین احتمال ضربه‌های جریان به دیواره‌ها در جریان فراست کم است اما در بلندمدت وجود این گردابه‌ها ممکن است باعث اثرات جانبی دیگر شود. در زمان $2/68$ یعنی روی پیک کوچک سیکل سرعت، تقریباً تحلیل‌ها شبیه به زمان $2/18$ است با این تفاوت که ماکزیمم سرعت‌ها در طول هندسه افزایش یافته است (حتی بیشتر از زمان $2/48$). لازم به ذکر است که در پیک اول سرعت ($2/38$) نتایج شبیه به پیک دوم سرعت ($2/68$) است اما با مقیاسی متفاوت. توزیع فشار در زمان $2/48$ در شکل ۵ نشان داده شده است. بر طبق این شکل حدود 150 Pa از ورودی تا خروجی افت فشار وجود داشته است که می‌توان این افت فشار را ناشی از دو عامل میانگین‌های سرعت در ورودی و خروجی و همین طور وجود ناحیه گرفتگی دانست. همان طور که مشخص است میانگین سرعت در ورودی هندسه (0.355 m/s) کمتر از خروجی (0.381 m/s) است، بنابراین طبق رابطه برنولی انتظار می‌رود میانگین فشار در ورودی (14430 Pa) بیشتر از خروجی (14280 Pa) باشد. از طرف دیگر وجود ناحیه گرفتگی همان طور که از شکل مشخص است سبب افت ناگهانی فشار شده است (در یک سوم ابتدای ناحیه گرفتگی). بعد از ناحیه گرفتگی فشار به صورت یکنواخت در سراسر هندسه کاهش یافته و تقریباً مقدار ثابتی به خود می‌گیرد. لازم به ذکر است تغییرات الگویی فشار در سایر زمان‌ها به

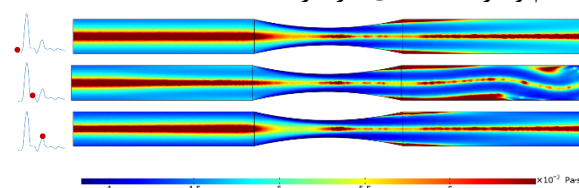
همین شکل است و تنها مقیاس تغییرات فشار از ورودی به خروجی با یکدیگر تفاوت دارد.



شکل (۵): توزیع گرافیکی سرعت در زمان‌های $2/18$ ، $2/48$ و $2/68$ و توزیع فشار در زمان $2/48$ برای هندسه‌ی اترواسکلروسیس 50%

۳-۲-۲- توزیع ویسکوزیته دینامیکی

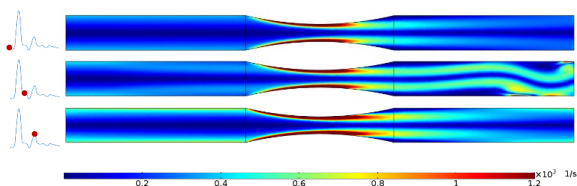
همان طور که در قسمت‌های قبل ذکر شد در شبیه‌سازی‌ها چگالی خون به صورت میانگین برابر با 1060 Kg/m^3 در نظر گرفته می‌شود، اما به خاطر خواص غیرنیوتنی خون، ویسکوزیته دینامیکی ثابت در نظر گرفته نمی‌شود و برای تعیین آن از فرمول کارو - یا سودا (معادله ۱) که یک رابطه غیرخطی است استفاده می‌شود. بر طبق این رابطه کامسول توزیع ویسکوزیته دینامیکی را در سطح هندسه‌ها ترسیم می‌کند که برای هندسه موردنظر در زمان‌های $2/18$ ، $2/48$ و $2/68$ در شکل ۶ آورده شده است. همان طور که در شکل ۶ مشخص است قبل از ناحیه گرفتگی مقدار بیشینه ویسکوزیته دینامیکی در نوار مرکزی هندسه‌ها صورت گرفته است، اما بعد از ناحیه گرفتگی ضخامت نوار مرکزی که دارای مقدار بیشینه ویسکوزیته بود، کاهش یافته و در نزدیکی دیواره‌های هندسه نواحی دارای مقدار بیشینه ویسکوزیته مشاهده می‌شود. علاوه بر این در زمان $2/48$ که مطابق شکل ۵ بعد از ناحیه گرفتگی توزیع سرعت نامنظم (گردابه مانند) داشت، توزیع ویسکوزیته نامنظم و گردابه مانند نیز دارد.



شکل (۶): توزیع گرافیکی ویسکوزیته دینامیکی در هندسه‌ی اترواسکلروسیس 50% در زمان‌های مختلف

۳-۲-۳- توزیع نرخ برش

توزیع نرخ برشی در زمان‌های ۲/۱S، ۲/۴S و ۲/۶S در شکل ۷ آورده شده است. بررسی توزیع نرخ برش از لحاظ مکانیکی می‌تواند اهمیت داشته باشد، بنابراین توزیع‌های گرافیکی مربوط به آن آورده شده است تا تحلیلگران بتوانند از آن‌ها برای استخراج اهداف موردنظر خود استفاده کنند. بر طبق فرمول کارو-یاسودا نرخ برش یکی از عوامل تأثیرگذار در ویسکوزیته دینامیکی است. با مقایسه‌ی شکل‌های مربوط به نرخ برش (شکل ۷) و شکل‌های مربوط به ویسکوزیته دینامیکی (شکل ۶) می‌توان این نتیجه را گرفت که هرکجا ویسکوزیته دینامیکی کمتر بوده است، نرخ برش بالاتری حاصل شده است، حتی در زمان ۲/۴S که توزیع ویسکوزیته دینامیکی به صورت گردابه مانند بود توزیع نرخ برش نیز گردابه مانند است با این تفاوت که درجایی که مقادیر بیشینه ویسکوزیته دینامیکی وجود داشت مقادیر کمینه نرخ برش وجود دارد. این رفتار معکوس بین ویسکوزیته دینامیکی و نرخ برش با ساده‌سازی فرمول کارو-یاسودا (معادله ۱) نیز نتیجه گرفته می‌شود. طبق این رابطه ویسکوزیته دینامیکی برای افراد سالم (هماتوکریت ۴۵٪) تقریباً با جذر نرخ برش رابطه عکس دارد یعنی $\eta_{app} \propto 1/\sqrt{\dot{\gamma}}$. لازم به ذکر است که نتایج ارائه شده مربوط به جریان آرام برای درصدهای مختلف توسط نتایج به دست آمده توسط گری لئونارد هاو تأیید می‌شود [۳۴].



شکل (۷): توزیع گرافیکی نرخ برش در هندسه‌ی مربوط به اترواسکلروسیس ۵۰٪ در زمان‌های مختلف

۳-۳- نتایج مربوط به ذره تریسینگ

در این قسمت در ابتدا مسیر حرکت ذرات آورده می‌شود، سپس با تعریف عاملی تحت عنوان چگالی سطحی ذراتی چسبیده شده به ناحیه هدف^۱ (SDP) ارزیابی دقیقی از راندمان رسانش صورت می‌گیرد و بهینه‌ترین ذره از لحاظ

اندازه و بهینه‌ترین تعداد ذره برای هر بار تزریق از لحاظ چسبندگی و ظرفیت انتقال دارویی به ناحیه هدف انتخاب می‌شوند. همچنین با انجام مقایسه‌هایی بین SDP و میانگین انرژی جنبشی ذرات فهم منطقی‌تری از میزان و روند ذراتی چسبیده شده در حالت‌های مختلف به دست می‌آید.

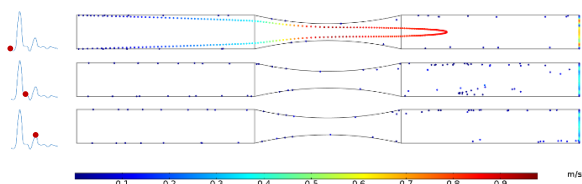
۳-۳-۱- مسیر حرکت ذرات

برای تجسم بهتر مسیر حرکت ذرات، پراکندگی ذرات در بازه‌های زمانی مختلف در آخرین سیکل قلبی در شکل ۸ آورده شده است. در این پژوهش تزریق ذرات در ۴ زمان مختلف ۰.۵S، ۱S، ۲S و ۳S انجام می‌شود و در هر بار تزریق به تعداد ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره وارد جریان خون می‌شوند یعنی در ۴ مرتبه تزریق به تعداد ۴۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ ذره برای هر شبیه‌سازی استفاده شده است. در اینجا نتایج سیکل آخر یعنی از ۲/۱S تا ۳/۱S به خاطر پایدار شدن نتایج، اعمال برهمکنش‌های ذراتی وارده با ذراتی قبلی و در حالت کلی اعتبار بالاتر [۶۴] مورد بررسی قرار می‌گیرد، پس نزدیک‌ترین زمان تزریق به سیکل آخر زمان ۲S است. پس همانند نتایج استخراج‌شده‌ی قسمت‌های قبلی در اینجا نیز در سه زمان ۲/۱S، ۲/۴S و ۲/۶S استخراج نتایج صورت گرفته است.

هنگامی که در زمان ۲S ذرات تزریق می‌شوند در ورودی هندسه به صورت تصادفی قرار دارند. بعد از گذشت ۰/۱S (یعنی در زمان ۲/۱S) که مسیر حرکت آن‌ها استخراج می‌شود، ذرات مسیری به صورت سهموی شکل همانند شکل ۸ طی می‌کنند و بعد از عبور از پیک بزرگ سرعت (۲/۳S) و استخراج نتایج در ۲/۴S ذرات در ناحیه آسیب‌دیده پخش می‌شوند و در زمان ۲/۶S ذرات به کناره‌های رگ مهاجرت کرده و شرایط برای برقراری پیوندهای لیگاند-ریسپتوری آماده می‌شود. همان‌طور که قبلاً گفته شد دو شرط برای خروجی ذرات می‌توان در نظر گرفت. یکی شرط ناپدید شدن و دیگری شرط یخ زدن. در شرط ناپدید شدن ذرات هنگام رسیدن به خروجی هندسه از هندسه خارج شده چنان‌که گویی هیچ‌وقت در هندسه حرکت داده نشده‌اند یعنی بعد از خروج آن‌ها نرم‌افزار کامسول قادر به ارائه اطلاعات درخواستی مربوط به آن‌ها نیست. در شرط دیگر که یخ زدن نام داشت ذرات با رسیدن به خروجی هندسه‌ها

¹ Surface Density of Particles adhered on the plaque

متوقف شده و گویی در سر جای خود یخ می‌زنند. در این حالت نرم‌افزار کامسول قادر است تمام اطلاعات درخواستی کاربر مرتبط با آن ذرات را ارائه کند. وجود ذراتی موجود در انتهای هندسه‌ها در شکل ۸ به خاطر همین شرط یخ زدن است.



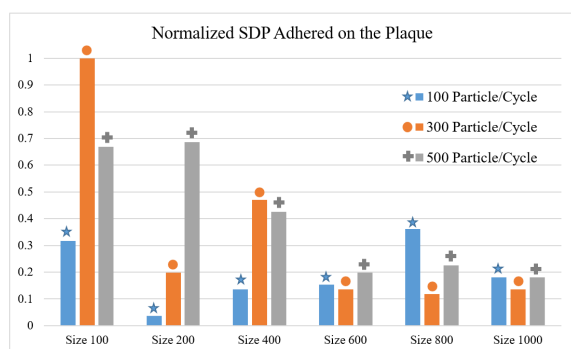
شکل (۸): مسیر حرکت ذرات در بازه‌های زمانی ۲/۱S، ۲/۴S و ۲/۶S

۳-۲-۳- رسانش دارویی بر مبنای اندازه و تعداد ذراتی تزریق شده

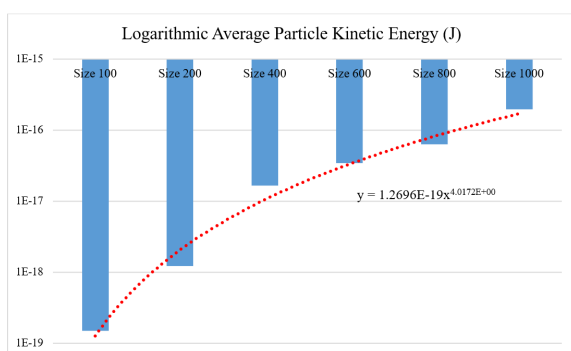
تحويل هدفمند حامل‌های دارو به نواحی هدف به پارامترهای مختلفی مانند اندازه ذرات، چگالی، سفتی و غلظت گلبول‌های قرمز که در مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفتند، بستگی دارد. مطالعات قبلی گروه ما نشان می‌دهد جمعیت ذرات یا تعداد ذراتی تزریق شده در هر سیکل قلبی به‌عنوان یک پارامتر مؤثر در تحويل هدفمند داروها به ناحیه هدف بسیار تأثیرگذار است و مطالعات نشان می‌دهد که افزایش تعداد ذراتی تزریق شده لزوماً افزایش میزان تحويل دارو را به همراه ندارد و مقداری بهینه برای آن وجود دارد [۴۹] که می‌توان با به دست آوردن مقدار بهینه آن در هزینه‌های مالی و زمانی برای ساخت تعداد بیشتری ذره صرفه‌جویی کرد و همین‌طور اثرات جانبی ناشی از تعداد ذراتی بیشتر داخل سیستم عروقی بدن را کاهش داد [۶۵]. در این بررسی که برای هندسه‌ی ساده‌ی اترواسکلروسیس ۵۰٪ انجام گرفته است در هر چرخه قلبی، ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره با قطرهای ۱۰۰nm، ۲۰۰nm، ۴۰۰nm، ۶۰۰nm، ۸۰۰nm و ۱۰۰۰nm تزریق شده است و SDP نرمالیز شده‌ی متناظر آن‌ها با فرض حمل مقدار مشخصی دارو توسط هر کدام از حامل‌های دارو در شکل ۹ گزارش شده است. طبق این شکل مشخص است که تعداد ۳۰۰ ذره با اندازه ۱۰۰nm بیشترین مقدار چسبندگی و در نتیجه تحويل دارو به ناحیه هدف را دارد که می‌توان از آن به‌عنوان اندازه و تعداد بهینه برای سایر بررسی‌ها استفاده کرد.

رسانش دارویی هدفمند به نواحی مورد نظر به دو صورت چسبندگی و برخورد صورت می‌گیرد. در حالتی که داروها در مکان‌های مشخصی از ذره جای‌گذاری شود، معمولاً در این حالت بر سطح ذرات لیگاند قرار داده می‌شود تا بعد از چسبیدن آن‌ها به ریسپتورهای ناحیه هدف به تدریج داروهای جای‌گذاری شده از داخل ذره خارج شده و به ناحیه هدف برسند [۶۶]. در حالت برخورد معمولاً دارو بر روی سطح ذره جای‌گذاری می‌شود تا با برخورد به ناحیه هدف داروهای روی سطح آن‌ها آزاد شده و رسانش صورت گیرد [۶۶]. در حالت چسبندگی هرچه انرژی جنبشی ذرات پایین‌تر باشد شانس چسبیدن به ناحیه هدف و در نتیجه تحويل دارو بالا می‌رود و در حالت برخورد هرچه انرژی جنبشی بالاتر باشد شانس برخورد به ناحیه هدف بالاتر و در نتیجه احتمال رسانش دارو بالاتر می‌رود [۶۶، ۲۷].

از لحاظ نیرویی طبق معادله ۱۴ نیروی درگ به‌عنوان اصلی‌ترین نیروی وارد بر ذرات، با اندازه آن‌ها رابطه‌ی مستقیم دارد یعنی هرچه اندازه ذرات کوچک‌تر باشد میزان نیروی درگ وارد شده به آن‌ها نیز کمتر است. از طرفی کاهش نیروی درگ موجب کاهش انرژی جنبشی ذرات می‌شود. پس نتیجه می‌شود هرچه اندازه ذرات کوچک‌تر باشد احتمالاً انرژی جنبشی پایین‌تری دارند. از طرفی هر چه انرژی جنبشی ذرات کمتر باشد بالطبع سرعت میانگین آن‌ها کمتر و در نتیجه شانس بیشتری برای برقراری پیوند لیگاند-ریسپتوری در ناحیه هدف ایجاد می‌شود [۶۴، ۲۷]. طبق شکل ۱۰ که در آن میانگین انرژی جنبشی ذرات برای اندازه‌های مختلف ذرات به‌صورت لگاریتمی استخراج شده است، مشخص است که میانگین انرژی جنبشی ذرات با افزایش اندازه افزایش می‌یابد که برای اندازه ۲۰۰nm حدود ۱۰ برابر اندازه ۱۰۰nm است و به همین ترتیب هرچه اندازه افزایش می‌یابد، میانگین انرژی جنبشی چند ده برابر شده است. پس نتیجه می‌شود ذراتی با اندازه کوچک‌تر در این پژوهش شانس چسبندگی بالاتری دارند که همین موضوع از نمودار چگالی چسبندگی استخراج شده در شکل ۹ نیز مشخص است [۶۷، ۵۴].



شکل (۹): SDP ذرات با اندازه‌های مختلف و تعداد تزریق شده مختلف در هر سیکل در هندسه ۵۰٪ اترواسکلروسیس

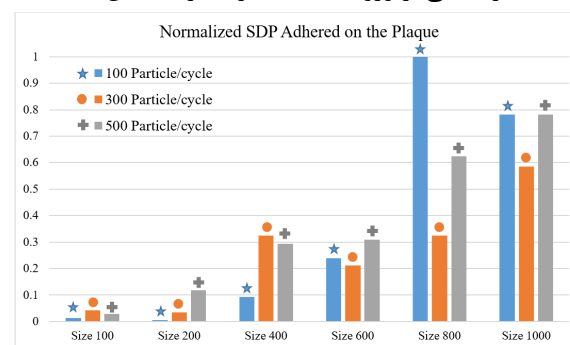


شکل (۱۰): میانگین انرژی جنبشی اندازه‌های مختلف ذرات به صورت لگاریتمی در هندسه ۵۰٪ اترواسکلروسیس

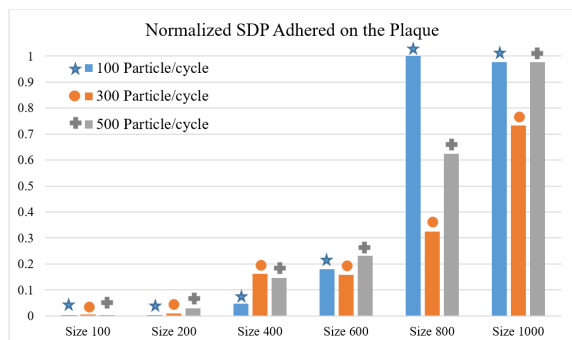
۳-۳-۳- رسانش دارویی بر مبنای ظرفیت انتقال دارویی ذرات

نموداری که در قسمت قبل ارائه شد با این پیش فرض بود که ظرفیت جای گذاری دارو بر روی نانوذراتی با اندازه‌های مختلف با یکدیگر برابر باشد. اما همان طور که ذکر شد جای گذاری داروها به دو صورت (۱) بر روی سطح نانوذرات (جای گذاری دارو متناسب با توان دوم قطر ذرات) و (۲) داخل حجم نانوذرات (جای گذاری متناسب با توان سوم قطر ذرات) انجام می شود. اگر ظرفیت انتقال دارویی ذرات را بر اساس این دو موضوع مورد بررسی قرار دهیم، میزان انتقال دارو به ناحیه هدف متناسب با ضرایب سطحی و حجمی ذرات تغییر می کند این موضوع به این گونه تفسیر می شود که درست است میزان چسبندگی ذراتی با اندازه ۱۰۰ nm به ناحیه هدف بیشتر بوده است ولی آن ها در مقایسه با ذراتی با اندازه های بزرگ تر ظرفیت جای گذاری دارویی کمتری را دارند. بنابراین پارامتر ظرفیت انتقال دارو

به ناحیه هدف از حاصل ضرب میزان چسبندگی ذرات به ناحیه هدف و ظرفیت جای گذاری دارو بر روی آن ها به دست می آید (با این شرط که رسانش دارو بر مبنای چسبندگی یا اتصال لیگاند-ریسپتوری صورت گیرد و نه برخورد به ناحیه هدف). در نهایت نمودارهای مربوط به ظرفیت انتقال دارویی سطحی و حجمی ذرات به ترتیب در شکل های ۱۱ و ۱۲ نشان داده شده است که بر طبق آن هم در جای گذاری دارو به صورت سطحی و هم به صورت حجمی ذراتی با اندازه ۸۰۰ nm و تعداد ۱۰۰ ذره تزریق شده در هر سیکل قلبی بهترین عملکرد را از خود نشان می دهند. لازم به ذکر است که پژوهشگران، صنعتگران و پزشکان متخصص در این زمینه بنا بر صلاحدید خود می توانند از شکل های ۹، ۱۱ و ۱۲ استفاده کرده و مناسب ترین اندازه ذره و بهترین تعداد برای پژوهش، ساخت و بیمار مورد نظرشان استفاده کنند. اما در نظر داشته باشند که ذراتی با اندازه ۱۰۰ nm و تعداد ۳۰۰ ذره در هر بار تزریق بیشترین مقدار چسبندگی را دارند و همچنین ذراتی با اندازه ۸۰۰ nm و تعداد ۱۰۰ ذره در هر بار تزریق دارای ظرفیت انتقال دارویی سطحی و حجمی بالاتری هستند. لزوم استفاده از این تحقیق زمانی خود را نشان می دهد که استفاده از تعداد ۱۰۰ ذره با اندازه ۸۰۰ nm در مقایسه با تعداد ۳۰۰ و یا ۵۰۰ ذره در سایر اندازه ها، ظرفیت انتقال دارویی بیشتری از خود نشان می دهد. یعنی برخلاف آن چیزی که انتظار می رود لزوماً افزایش تعداد ذرات، افزایش ظرفیت انتقال دارو را به همراه ندارد و با تعداد کمتری ذره (۱۰۰ عدد در هر مرتبه تزریق) می توان به نتایج مطلوبی دست پیدا کرد، که این موضوع نتایج مطلوب دیگری هم به همراه دارد که از جمله آن ها کاهش اثرات جانبی و کاهش هزینه های ساخت ذره ناشی از ورود تعداد کمتری ذره به بدن است.



شکل (۱۱): ظرفیت انتقال دارویی سطحی ذرات با اندازه های مختلف



شکل (۱۲): ظرفیت انتقال دارویی حجمی ذرات با اندازه‌های مختلف

۴- نتیجه‌گیری

در مقالات قبلی بر روی میدان‌های سرعت، نرخ انتقال حرارت و گردابه‌ها در هندسه‌های مختلف پژوهش‌های متعددی انجام شده است [۶۸-۷۲] و در پژوهش حاضر بر روی مبحثی دیگر تحت عنوان گرفتگی هندسه و ترمیم آن به‌وسیله نانوذرات مطالعه انجام شده است. در این پژوهش در ابتدا هندسه‌ای با میزان گرفتگی ۵۰٪ (اترواسکلروسیس) برای رگ کاروتید گردن در نظر گرفته شد. سپس حامل دارویی هدفمند $Fe_3O_4 @ MOF$ که ترکیبی از چارچوب فلزی آلی MOF و نانوذره مغناطیسی MNP (به خاطر خواص منحصربه‌فرد این دو ماده) بود انتخاب شد. در ادامه با در نظرگیری روش دارورسانی منحصراً به پیوند لیگاند-ریسپتوری، فرمولاسیون و متغیرهای مناسب، شرایط مرزی و اولیه مناسب و انتخاب شبکه‌بندی بهینه، شبیه‌سازی‌های مربوطه انجام و نتایج لازم استخراج گردید. نتایج در دو فاز مربوط به سیال (شبیه‌سازی جریان آرام) و ذرات (شبیه‌سازی ذره ترپسینگ) ارائه شد. در قسمت نتایج مربوط به جریان آرام، توزیع سرعت، توزیع ویسکوزیته دینامیکی، توزیع نرخ برش و توزیع فشار در هندسه موردنظر از ورودی تا خروجی به‌صورت گرافیکی استخراج شد، در مورد آن‌ها بحث شد و مقایسه‌های لازم صورت گرفت. در قسمت ذره ترپسینگ، ابتدا مسیر حرکت ذرات در زمان‌های ۲/۱S، ۲/۴S و ۲/۶S (در سیکل سوم به خاطر اعتبار بالاتر نتایج) ارائه شد و سپس با در نظرگیری ذرات با اندازه‌های ۱۰۰nm، ۲۰۰nm، ۴۰۰nm، ۶۰۰nm، ۸۰۰nm و ۱۰۰۰nm

تعداد ذراتی ورودی (تزریق‌شده) ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ ذره در هر سیکل، شبیه‌سازی‌های ترکیبی انجام گردید و نتیجه شد که ذراتی با اندازه ۱۰۰nm و تعداد ورودی ۳۰۰ عدد در هر تزریق بیشترین مقدار چسبندگی به ناحیه هدف را دارند. برای تأیید این موضوع نتایج با میانگین انرژی جنبشی اندازه‌های مختلف ذرات مقایسه گردید و با در نظرگیری این موضوع که کمترین میزان انرژی جنبشی ذرات به معنای شانس بیشتر برقراری پیوند لیگاند-ریسپتوری بین لیگاندهای روی سطح ذره و ریسپتورهای ناحیه هدف است، روند تغییرات میزان چسبندگی موردقبول واقع شد. همچنین در مقایسه با پیشینه پژوهش نیز این موضوع تأیید شد. در نهایت بر اساس پارامتر ظرفیت انتقال دارو به ناحیه هدف که از حاصل ضرب میزان چسبندگی ذرات به ناحیه هدف و ظرفیت جای‌گذاری دارو بر روی آن‌ها به دست می‌آید نمودارهای مربوط به ظرفیت انتقال دارویی سطحی و حجمی ذرات استخراج شد که بر طبق آن‌ها هم در جای‌گذاری دارو به‌صورت سطحی و هم به‌صورت حجمی ذراتی با اندازه ۸۰۰nm و تعداد ۱۰۰ ذره تزریق‌شده در هر سیکل قلبی بهترین عملکرد را از خود نشان دادند. بنابراین برخلاف آن چیزی که انتظار می‌رود لزوماً افزایش تعداد ذرات، افزایش ظرفیت انتقال دارو را به همراه ندارد و با تعداد کمتری ذره (۱۰۰ عدد در هر مرتبه تزریق) می‌توان به نتایج مطلوبی دست پیدا کرد، که در نتیجه‌ی آن تعداد کمتری ذره وارد بدن می‌شود و اثرات جانبی و هزینه‌های ساخت به‌صورت قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

۵- مراجع

1. Van Der Veldt, A.A., Hendrikse, N., Smit, E.F., Mooijer, M.P., Windhorst, A.D., Lammertsma, A.A., and Lubberink, M. "Biodistribution and radiation dosimetry of ^{11}C -labelled docetaxel in cancer patients", EUR J NUCL MED MOL I, Vol. 37, No., pp.1950-1958, 2010.
2. Tran, P.H.-L., Tran, T.T.D., Van Vo, T., and Lee, B.J. "Promising iron oxide-based magnetic nanoparticles in biomedical engineering", ARCH PHARM RES, Vol. 35, No. 12, pp.2045-2061, 2012.
3. Gao, X., Xu, L.P., Zhou, S.F., Liu, G. and Zhang, X. "Recent advances in nanoparticles-based lateral flow

- biosensors”, *AM J BIOMED SCI*, Vol. 6, No. 1, 2014.
4. Moghimipour, E., Aghel, N., Mahmoudabadi, A.Z., Ramezani, Z., and Handali, S. “Preparation and characterization of liposomes containing essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* leaf”, *JUNDISHAPUR J NAT PHARM PROD*, Vol. 7, No. 3, pp.117, 2012.
 5. Faraji, A.H. and Wipf, P. “Nanoparticles in cellular drug delivery”, *BIOORGAN MED CHEM*, Vol. 17, No. 8, pp. 2950-2962, 2009.
 6. Cho, K., Wang, X., Nie, S., and Shin, D.M. “Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer”, *CLIN CANCER RES*, Vol. 14, No. 5, pp. 1310-1316, 2008.
 7. Saupé, A., and Rades, T. “Solid lipid nanoparticles, in Nanocarrier technologies”, Springer. pp. 41-50, 2006.
 8. Tsutsui, J.M., Xie, F., and Porter, R.T. “The use of microbubbles to target drug delivery”, *CARDIOVASC ULTRASOUN*, Vol. 2, No. 1, pp. 1-7, 2004.
 9. Fréchet, J.M. “Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology”, *J. POLYM. SCI. A1.*, Vol. 41, No. 23, pp. 3713-3725, 2003.
 10. Bianco, A., Kostarelos, K., and Prato, M. “Applications of carbon nanotubes in drug delivery”, *CURR OPIN CHEM BIOL*, Vol. 9, No. 6, pp. 674-679, 2005.
 11. Carné-Sánchez, A., Imaz, I., Cano-Sarabia, M., and Maspoch, D. “A spray-drying strategy for synthesis of nanoscale metal-organic frameworks and their assembly into hollow superstructures”, *NAT CHEM*, Vol. 5, No. 3, pp. 203-211, 2013.
 12. Kazemi, S., and Safarifard, V. “Carbon dioxide capture in MOFs: The effect of ligand functionalization”, *POLYHEDRON*, Vol. 154, pp. 236-251, 2018.
 13. Falcaro, P., Ricco, R., Yazdi, A., Imaz, I., Furukawa, S., Maspoch, D., Ameloot, R., Evans, J.D., and Doonan, C.J. “Application of metal and metal oxide nanoparticles@MOFs”, *COORDIN CHEM REV*, Vol. 307, pp. 237-254, 2016.
 14. Hemmat Esfe, M., Saedodin, S., Wongwises, S., and Toghraie, D. “An experimental study on the effect of diameter on thermal conductivity and dynamic viscosity of Fe/water nanofluids”, *J. THERM ANAL CALORIM*, Vol. 119, No., pp. 1817-1824, 2015.
 15. Esfe, M.H., Arani, A.A.A., Rezaie, M., Yan, W.M., and Karimipour, A. “Experimental determination of thermal conductivity and dynamic viscosity of Ag-MgO/water hybrid nanofluid”, *INT COMMUN HEAT MASS*, Vol. 66, pp. 189-195, 2015.
 16. Esfe, M.H., Wongwises, S., Naderi, A., Asadi, A., Safaei, M.R., Rostamian, H., Dahari, M., and Karimipour, A. “Thermal conductivity of Cu/TiO₂-water/EG hybrid nanofluid: Experimental data and modeling using artificial neural network and correlation”, *INT COMMUN HEAT MASS*, Vol. 66, pp. 100-104, 2015.
 17. Esfe, M.H., Toghraie, D., Alidoust, S., Esfandeh, S., and Ardeshiri, E.M. “Laboratory study and statistical analysis of MWCNT (40%)-TiO₂ (60%)/10W40 nanoparticles as potential new hybrid nanolubricant”, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol. 647, pp. 129078, 2022.
 18. Hemmat Esfe, M. “Designing an artificial neural network using radial basis function (RBF-ANN) to model thermal conductivity of ethylene glycol-water-based TiO₂ nanofluids”, *J THERM ANAL CALORIM*, Vol. 127, pp. 2125-2131, 2017.
 19. Esfe, M.H., Toghraie, D., and Alidoust, S. “Experimental analysis on the rheological characteristics of MWCNT-ZnO (50:50)/5W30 oil non-Newtonian hybrid nanofluid to obtain a new correlation”, *POWDER TECHNOL*, Vol. 407, pp. 117595, 2022.
 20. Lübbe, A.S., C. Alexiou, and Bergemann, C. “Clinical applications of magnetic drug targeting”, *J SURG RES*, Vol. 95, No. 2, pp.200-206, 2001.
 21. Rapoport, N., Christensen, D., Fain, H., Barrows, L., and Gao, Z. “Ultrasound-triggered drug targeting of tumors in vitro and in vivo”, *ULTRASONICS*, Vol. 42, No. 1-9, pp. 943-950, 2004.
 22. Ranjbar, H., Farajollahi, A., and Rostami, M. “Targeted drug delivery in pulmonary therapy based on adhesion and transmission of nanocarriers designed with a metal-organic framework”, *Biomech Model Mechanobiol*, Vol. 22, pp. 2153-2170, 2023.
 23. Meyer, D.E., Shin, B., Kong, G., Dewhirst, M., and Chilkoti, A. “Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia”, *J CONTROL RELEASE*, Vol. 74, No. 1-3, pp. 213-224, 2001.
 24. Langer, R. “Drug delivery and targeting”, *NATURE*, Vol. 392, No. 6679 Suppl, pp. 5-10, 1998.

25. Hirsjarvi, S., Passirani, C., and Benoit, J.P. "Passive and active tumour targeting with nanocarriers", *CURR DRUG DISCOV TECNOL*, Vol. 8, No. 3, pp. 188-196, 2011.
26. Gu, F.X., Karnik, R., Wang, A.Z., Alexis, F., Levy-Nissenbaum, E., Hong, S., Langer, R.S., and Farokhzad, O.C. "Targeted nanoparticles for cancer therapy", *NANO TODAY*, Vol. 2, No. 3, pp. 14-21, 2007.
27. Shamloo, A., Amani, A. Forouzandehmehr, M. and Ghoytasi, I. "In silico study of patient-specific magnetic drug targeting for a coronary LAD atherosclerotic plaque", *INT J PHARM*, Vol. 559, pp. 113-129, 2019.
28. Zhang, J., Zu, Y., Dhanasekara, C.S., Li, J., Wu, D., Fan, Z., and Wang, S. "Detection and treatment of atherosclerosis using nanoparticles", *WIRES NANOMED NANOBI*, Vol. 9, No. 1, pp.e 1412, 2017.
29. Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R.L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., and Lindsay, P. "World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022", *INT J STROKE*, Vol. 17, No. 1, pp. 18-29, 2022.
30. Gasull, T., and Arboix, A. "Molecular mechanisms and pathophysiology of acute stroke: Emphasis on biomarkers in the different stroke subtypes", *MDPI*, pp. 9476, 2022.
31. Manzoori, A., Fallah, F., Sharzehee, M., and Ebrahimi, S. "Computational Investigation of the Stability of Stenotic Carotid Artery under Pulsatile Blood Flow Using a Fluid-Structure Interaction Approach", *International Journal of Applied Mechanics*, Vol. 12, No. 10, pp. 2050110, 2020.
32. Alishiri, M., Ebrahimi, S., Shamloo, A., Boroumand, A., and Mofrad, M.R. "Drug delivery and adhesion of magnetic nanoparticles coated nanoliposomes and microbubbles to atherosclerotic plaques under magnetic and ultrasound fields", *ENG APPL COMP FLUID*, Vol. 15, No. 1, pp. 1703-1725, 2021.
33. Sanyal, A., and Han, H.C. "Artery buckling affects the mechanical stress in atherosclerotic plaques", *BIOMED ENG ONLINE*, Vol. 14, No. 1, pp. 1-10, 2015.
34. Howe, G.L. "A Multiphysics Simulation of a Coronary Artery", MSc Dissertation, Faculty of California Polytechnic State University, San Luis Obispo, 2013.
35. Kwon, O., Krishnamoorthy, M., Cho, Y.I., Sankovic, J.M., and Banerjee, R.K. "Effect of blood viscosity on oxygen transport in residual stenosed artery following angioplasty", *J BIOMECH ENG*, Vol. 130, No. 1, 2008.
36. McLean, D. "Continuum Fluid Mechanics and the Navier-Stokes Equations", *Understanding Aerodynamics: Arguing from the Real Physics* Doug McLean, pp. 13-78, 2012.
37. Gori, F., and Boghi, A. "Two new differential equations of turbulent dissipation rate and apparent viscosity for non-newtonian fluids", *INT COMMUN HEAT MASS*, Vol. 38, No. 6, pp. 696-703, 2011.
38. Gori, F., and Boghi, A. "A three dimensional exact equation for the turbulent dissipation rate of Generalised Newtonian Fluids", *INT COMMUN HEAT MASS*, Vol. 39, No. 4, pp. 477-485, 2012.
39. Currie, I.G. "Fundamental mechanics of fluids", CRC press, 2016.
40. Hirata, K., Yaginuma, T., O'Rourke, M.F., and Kawakami, M. "Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease", *STROKE*, Vol. 37, No. 10, pp. 2552-2556, 2006.
41. Amani, A., and Farajollahi, A.H. "Drug Delivery Angle for Various Atherosclerosis and Aneurysm Percentages of the Carotid Artery", *Molecular Pharmaceutics*, Vol. 21, No. 4, pp. 1777-1793, 2024.
42. Richardson, S. "On the no-slip boundary condition", *J FLUID MECH*, Vol. 59, No. 4, pp. 707-719, 1973.
43. Aghayi - Anaraki, M., and Safarifard, V. "Fe3O4@MOF magnetic nanocomposites: Synthesis and applications", *EUR J INORG CHEM*, Vol. 2020, No. 20, pp. 1916-1937, 2020.
44. Lu, G., Li, S., Farha, O.K., Yang, Y., Hupp, J.T., and Huo, F. "Imparting functionality to a metal-organic framework material by controlled nanoparticle encapsulation", *NAT CHEM*, Vol. 4, No. 4, pp. 310-316, 2012.
45. Stock, N. and Biswas, S. "Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites", *CHEM REV*, Vol. 112, No. 2, pp. 933-969, 2012.
46. Shekha, O., Wang, H., Kowarik, S., Schreiber, F., Fischer, R.A., and Wöll, C. "Step-by-step route for the synthesis of metal-organic frameworks", *J AM CHEM SOC*, Vol. 129, No. 49, pp. 15118-15119, 2007.
47. Falcaro, P., Normandin, F., Takahashi, M., Amenitsch, H., Lisi, F., Hill, A.J., and Buso, D. "Dynamic Control of MOF-5 Crystal

- Positioning Using a Magnetic Field”, *ADV MATER*, Vol. 23, No. 34, pp.3901-3906, 2011.
48. Huo, S.H., and Yan, X.P. “Facile magnetization of metal–organic framework MIL-101 for magnetic solid-phase extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons in environmental water samples”, *ANALYST*, Vol. 137, No. 15, pp. 3445-3451, 2012.
 49. Amani, A., Shamloo, A., Barzegar, S. and Forouzandehmehr, M. “Effect of Material and Population on the Delivery of Nanoparticles to an Atherosclerotic Plaque: A Patient-specific In Silico Study”, *LANGMUIR*, Vol. 37, No. 4, pp. 1551-1562, 2021.
 50. Decuzzi, P., and Ferrari, M. “The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions”, *BIOMATERIALS*, Vol. 27, No. 30, pp. 5307-5314, 2006.
 51. Goldman, A., Cox, R.G., and Brenner, H. “Slow viscous motion of a sphere parallel to a plane wall—II Couette flow”, *CHEM ENG SCI*, Vol. 22, No. 4, pp. 653-660, 1967.
 52. Chen, X., Wong, R., Khalidov, I., Wang, A.Y., Leelawattanachai, Wang, J.Y., and Jin, M.M. “Inflamed leukocyte-mimetic nanoparticles for molecular imaging of inflammation”, *BIOMATERIALS*, Vol. 32, No. 30, pp. 7651-7661, 2011.
 53. Multiphysics, C. “Particle tracing module user’s guide”, *COMSOL*, Vol. 4, No.5, 2015.
 54. Shamloo, A., Ebrahimi, S. Amani, A. and Fallah, F. “Targeted drug delivery of microbubble to arrest abdominal aortic aneurysm development: a simulation study towards optimized microbubble design”, *SCI REP-UK*, Vol. 10, No. 1, pp.1-17, 2020.
 55. Kirby, B.J. “Micro-and nanoscale fluid mechanics: transport in microfluidic devices”, 2010: Cambridge university press.
 56. Saffman, P.G. “The lift on a small sphere in a slow shear flow”, *J FLUID MECH*, Vol. 22, No. 2, pp.385-400, 1965.
 57. Ho, B. and Leal, L. “Inertial migration of rigid spheres in two-dimensional unidirectional flows”, *J FLUID MECH*, Vol. 65, No. 2, pp.365-400, 1974.
 58. Kim, M.-m. and Zydney, A.L. “Effect of electrostatic, hydrodynamic, and Brownian forces on particle trajectories and sieving in normal flow filtration”, *J COLLOID INTERF SCI*, Vol. 269, No. 2, pp.425-431, 2004.
 59. Li, A. and Ahmadi, G. “Dispersion and deposition of spherical particles from point sources in a turbulent channel flow”, *AEROSOL SCI TECH*, Vol. 16, No. 4, pp.209-226, 1992.
 60. Furlani, E.P. “Magnetophoretic separation of blood cells at the microscale”, *J PHYS D APPL PHYS*, Vol. 40, No. 5, pp.1313, 2007.
 61. Tan, J., Thomas, A., and Liu, Y. “Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation”, *SOFT MATTER*, Vol. 8, No. 6, pp. 1934-1946, 2012.
 62. Knudsen, M., and Partington, J. “The kinetic theory of gases: some modern aspects”, *J. Phys. Chem.*, Vol. 39, No. 2, pp. 307, 1950.
 63. Jafari, M., Farajollahi, A., and Gazori, H. “The experimental investigation concerning the heat transfer enhancement via a four-point star swirl generator in the presence of water–ethylene glycol mixtures”, *J Therm Anal Calorim*, Vol. 144, pp. 167–178, 2021.
 64. Forouzandehmehr, M. and Shamloo, A. “Margination and adhesion of micro-and nanoparticles in the coronary circulation: a step towards optimised drug carrier design”, *BIOMECH MODEL MECHAN*, Vol. 17, No. 1, pp. 205-221, 2018.
 65. Tapeinos, C., Battaglini, M., and Ciofani, G. “Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases”, *J CONTROL RELEASE*, Vol. 264, No., pp.306-332, 2017.
 66. Ebrahimi, S., Vatani, P., Amani, A., and Shamloo, A. “Drug delivery performance of nanocarriers based on adhesion and interaction for abdominal aortic aneurysm treatment”, *INT J PHARM*, Vol. 594, No., pp. 120153, 2021.
 67. Sohrabi, S., Zheng, J., Finol, E.A., and Liu, Y. “Numerical simulation of particle transport and deposition in the pulmonary vasculature”, *J BIOMECH ENG*, Vol. 136, No. 12, pp. 121010, 2014.
 68. Farajollahi, A., Mokhtari, A., Rostami, M., Imani, K., and Salimi, M. “Numerical study of using perforated conical turbulators and added nanoparticles to enhance heat transfer performance in heat exchangers”, *Scientia Iranica*, Vol. 30, No. 3, pp. 1027-1038, 2023.
 69. Farajollahi, A.H., Firuzi, R., and Pourseifi, M. “Numerical Investigation on the Influence of the Nozzle Geometry and Needle Lift Profile Simultaneous Change on Spray Behavior of Diesel Fuel in Injector”,

- Fluid Mechanics & Aerodynamics Journal, Vol. 8, No. 2, pp. 97-110, 2020. (In Persian)
DOR: 20.001.1.23223278.1398.8.2.8.1)
70. Farajollahi, A.H., Niavarani, B.H., Rostami, M., Naderi, A.A., and Bagherpour, F. "Numerical Simulation and Investigation of the Effects of Vortex Generator on Aerodynamic Coefficients of the Main Helicopter Rotor in Hover", Fluid Mechanics & Aerodynamics Journal, Vol. 10, No. 2, pp. 55-66, 2022. (In Persian)
DOR: 20.001.1.23223278.1400.10.2.4.1
71. Farajollahi, A.H., Rostami, M., and Naderi, A.A. "Reconstruction of the Fluid Velocity Field Measured by SPIV via Artificial Neural Networks", Fluid Mechanics & Aerodynamics Journal, Vol. 11, No. 1, pp. 57-70, 2022. (In Persian) DOR: 20.001.1.23223278.1401.11.1.4.6
72. Farajollahi, A.H., Yahyaabadi, M.M., and Pourseifi, M. "Numerical Investigation of Heat Transfer Enhancement in an Automotive Radiator Utilizing Mini-Channel Tubes and Tubes Configuration", Fluid Mechanics & Aerodynamics Journal, Vol. 11, No. 2, pp. 39-52, 2023. (In Persian)
DOR: 20.1001.1.23223278.1401.11.2.4.8