

## Raport științific și tehnic

- Etapa nr. 1/2020 -

Perioada de raportare: 07/08/2020 – 31/12/2020

Titlu;

### **Obținerea nanoparticulelor superparamagnetice (SPMNPs) de $(\text{Fe-Co})_f(\text{Fe}_3\text{O}_4$ și $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ , $x=0,1-1$ ) și studiul computațional 2D/3D privind hipertermia superparamagnetica (SPMHT) în aceste nanosisteme și bioconjugate cu gama ciclodextrine ( $(\text{Fe-Co})_f$ - $\gamma$ -CDs)**

Obiectivele etapei;

Obiectiv 1: *Studiu teoretic prin simulare computațională 2D/3D privind SPMHT obținută ca rezultat al relaxării superparamagnetice în nanoparticule de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$  ( $x = 0,1-1$ ) ( $(\text{Fe-Co})_f$  SPMNPs);*

Obiectiv 2: *Studiul 2D/3D asupra SPMHT în cazul nanoparticulelor de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$  ( $x = 0,1-1$ ) SPMNPs ( $(\text{Fe-Co})_f$  SPMNPs) bioconjugate cu  $\gamma$ -ciclodextrine ( $\gamma$ -CDs) ( $(\text{Fe-Co})_f$ - $\gamma$ -CDs SPM bioconjugate);*

Obiectiv 3: *Obținerea nanoparticulelor SPMNPs de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$  ( $x = 0,1-1$ ) cu diametrele optime, concentrația  $x$  și anizotropia magnetică reiesite din studiul teoretic pentru SPMHT optimă;*

## Rezumat

În această etapă a proiectului, urmărind îndeplinirea obiectivelor propuse, pentru realizarea scopului final (obiectivul general) privind utilizarea nanoparticulelor de ferita de Co-Fe  $(\text{Fe-Co})_f(\text{Fe}_3\text{O}_4$  și  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ ,  $x=0,1-1$ ) bioconjugate cu gama ciclodextrine ( $\gamma$ -CDs) în terapia cancerului prin hipertermie superparamagnetica (SPMHT) cu *eficacitate crescută și toxicitate cât mai redusă* (chiar fără toxicitate), s-a studiat mai întâi (obiectiv 1), prin simulare computațională 3D, mecanismele de relaxare magnetică Néel-Brown în nanoparticulele propuse în proiect, pentru stabilirea condițiilor *optime* în care SPMHT poate fi aplicată cu *eficiența maximă* pentru încălzirea rapidă a nanoparticulelor magnetice la temperaturi de 42-43 °C, necesare în hipertermia magnetică pentru distrugerea ireversibilă a celulelor tumorale. Rezultatele obținute arată că mecanismele de relaxare Néel sunt cele care determină hipertermia SPMHT, depinzând de amplitudinea câmpului magnetic ( $H$ ) aplicat, iar diametrul nanoparticulelor în condiții *optime*, în limita biologică admisibilă în funcție de câmp ( $H$ ) și frecvența ( $f$ ) ( $H \times f = 5 \times 10^9 \text{ Am}^{-1}\text{Hz}$ ), trebuie să fie de ~16 nm în cazul nanoparticulelor de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Totodată, frecvența și amplitudinea câmpului magnetic alternativ trebuie să fie cuprinse în domeniile: 200 – 500 kHz și 10 – 25 kA/m. În aceste condiții *optime*, temperatura necesară în hipertermia magnetică este atinsă în doar câteva secunde (ex. 4,1-4,3 s pentru  $H = 15 \text{ kA/m}$  și  $f = 334 \text{ kHz}$ ). În cazul nanoparticulelor de  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$  ( $x = 0,05; 0,1; 0,2; 1$ ) însă, situația se schimbă radical, în sensul că puterea specifică disipată depinde puternic de parametrul  $x$  (concentrația ionilor de  $\text{Co}^{2+}$ ), care determină o anumită anizotropie magnetică. Astfel, în acest caz puterea specifică disipată *maximă* în SPMHT se obține pentru diametre ale nanoparticulelor de aprox. 11 nm (pentru  $x = 0,05$ ), 9 nm (pentru  $x = 0,1$ ), 7 (pentru  $x = 0,2$ ) și 6 nm (pentru  $x = 1$ ), la amplitudinea câmpului magnetic  $H = 10 \text{ kA/m}$  și frecvența  $f = 400 \text{ kHz}$ . Ca urmare, nanoparticulele de  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ , fiind mai mici decât cele de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , ar putea fi folosite cu succes în terapia *intracelulară*, cu efecte benefice majore în SPMHT.

In cazul nanoparticulelor de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  si  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$  bioconjugate cu gama-ciclodextrine ( $\gamma$ -CDs) (obiectiv 2), pentru biocompatibilizarea sau biofunctionalizarea lor in terapia cancerului, asa cum arata si studiul privind bioformularea nanoparticulelor magnetice ca si complecsi cu CDs, procesele de relaxare Brown contribuie in cea mai mare masura la efectul hipertermic in SPMHT. Exceptie face cazul  $x = 0$  (cazul nanoparticulelor de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), unde situatia nu se schimba prea mult din punct de vedere a puterii specifice disipate si a ratei de incalzire a nanoparticulelor magnetice, datorita anizotropiei magnetice reduse a acestor nanoparticule. Insa, in cazul nanoparticulelor de  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ - $\gamma$ -CDs, de interes pentru  $x = 0,05; 0,1; 0,2; 1$ , variatia puterii specifice disipate in functie de marimea nanoparticulelor se schimba radical. Astfel, conditiile *optime* gasite de noi in SPMHT cu aceste nanoparticule bioconjugate cu CDs, in limita biologica admisibila, pentru aplicarea practica *eficienta* a hipertermiei magnetice si *incalzirea rapida* a nanoparticulelor, cu *efect maxim* in distrugerea termica a tumorilor, sunt: *diametrele optime* ale nanoparticulelor, corespunzatoare celor mai mari *maxime* (maxim maximorum) ale puterii disipate,  $(D_M)_{op} = 13 - 13,5$  nm, *amplitudinile optime* ale campului magnetic,  $H_{op} = 10 - 30$  kA/m si *frecventele limita optime*  $(f_1)_{op} = 137 - 500$  kHz.

Nanoparticulele ferimagnetice gasite a fi cele mai potrivite pentru a fi utilizate in SPMHT practica, cu eficacitate maxima asupra tumorilor si fara toxicitate asupra tesuturilor sanatoase (obiectivele 1 si 2), au fost apoi preparate prin metoda co-precipitarii chimice utilizand tehnica "one pot", pentru biofunctionalizarea nanoparticulelor magnetice cu acid poliacrilic (Poly(acrylic acid sodium salt) - PAA) (obiectiv 3), in vederea bioconjugarii ulterioare cu  $\gamma$ -CDs (etapa urmatoare a proiectului). Tehnicile utilizate pentru studiu si analiza nanoparticulelor obtinute de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PAA si  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ -PAA pentru  $x = 0,05, 0,1$  si  $0,2$ , de interes in SPMHT, respectiv XRD, FT-IR, XRF, DLS, XPS, confirma obtinerea nanoparticulelor ferimagnetice biofunctionalizate cu PAA, avand marimile (diametrele) potrivite ( $\sim 14$  ( $x=0,2$ ) -  $16$  ( $x=0$ ) nm) pentru a fi utilizate ulterior (in etapele urmatoare) in SPMHT, *in vitro* si *in vivo* (pe modelul animal), pentru terapia alternativa si neinvaziva a cancerului de san si piele, cancer cu incidenta crescuta in randul populatiei.

In aceasta etapa, prin activitatile de cercetarea efectuate, s-au gasit conditiile si parametrii *optimi* in care poate fi aplicata hipertermia superparamagnetica (SPMHT) in terapia cancerului, cu *eficienta maxima* si toxicitate redusa, sau chiar fara toxicitate, utilizand nanoparticulele de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  si  $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ ,  $x = 0,05, 0,1$  si  $0,2$ , bioconjugate cu  $\gamma$ -CDs.

- **Diseminarea rezultatelor;**

- [1] **Costică Caizer**, *Optimization study on specific loss power in superparamagnetic hyperthermia with magnetite nanoparticles for high efficiency in alternative cancer therapy*, NANOMATERIALS (ISI: 4.324), 2020, submitted.
- [2] **Costică Caizer, Cristina Dehelean, Codruța Șoica**, *Conventional magnetoliposomes vs current magnetociclodextrins with ferrimagnetic nanoparticle for high efficiency and low toxicity in noninvasive alternative therapy of cancer by magnetic/superparamagnetic hyperthermia*. In: *Magnetic Nanoparticles in Human Health and Medicine: Current Medical Applications and Alternative Therapy of Cancer* (C. Caizer and M. Rai (eds.)), WILEY, 2020, accepted.
- [3] **Costică Caizer, Cristina Dehelean, Dorina Elena Coricovac, Isabela Simona Caizer, Codruța Șoica**, *Magnetic nanoparticle nanoformulations for alternative therapy of cancer by magnetic/superparamagnetic hyperthermia*. In: *Nanoformulations in Human Health* (S. Talegaonkar and M. Rai (eds.)), SPRINGER, 2020, pp 503 - 530.