

# Efecto del campo magnético en la trayectoria de nanopartículas magnéticas en flujo sanguíneo, un modelo computacional

Diego Julián Rodríguez Patarroyo, PhD<sup>1</sup>, Laura María Roa Barrantes, Esp<sup>2</sup>, and Francisco Pantoja Benavides, Esp<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>Universidad Distrital Francisco José de caldas, Colombia, djrodriguezp@udistrital.edu.co, jfpantojab@udistrital.edu.co

<sup>2</sup> Universidad Distrital Francisco José de caldas, Colombia, lmroab@correo.udistrital.edu.co

**Resumen**– Se desarrolló un modelo matemático para describir las trayectorias de nanopartículas magnéticas en un vaso sanguíneo influenciadas por un campo magnético externo, utilizadas en el direccionamiento de fármacos magnéticos (magnetic drug targeting 'MDT'). Las ecuaciones de movimiento se resolvieron mediante la técnica de dinámica molecular. Las nanopartículas son inyectadas cerca de la zona objetivo, a lo largo del vaso sanguíneo (dirección  $z$ ) y se dirigen por medio de un campo magnético externo producido por un imán cilíndrico (NdFeB), situado fuera del cuerpo. La orientación de las líneas de campo magnético es perpendicular al flujo sanguíneo, es decir, en la dirección  $\varrho$ . Para este caso, el vaso sanguíneo se asume como un tubo cilíndrico con simetría radial y flujo laminar constante, con una nanopartícula magnética en su interior. Se tienen en cuenta todas las fuerzas que pueden influir significativamente en la trayectoria de las nanopartículas, como la fuerza de magnetización, la fuerza de arrastre y el campo magnético externo. Los resultados muestran que las partículas que están dentro de la influencia del campo magnético son capturadas y atraídas por éste cuando es fuerte, esto sucede mientras más cerca se encuentre el imán del vaso sanguíneo ( $1,8\text{ cm} \geq D \geq 2,2\text{ cm}$ ), sin embargo, en los casos en que  $D \geq 2,3\text{ cm}$ , las nanopartículas magnéticas se liberan y se dejan llevar por el flujo sanguíneo.

**Palabras clave**– MDT, nanopartículas magnéticas, cinética de nanopartículas.

## I. INTRODUCCIÓN

El transporte de nanopartículas magnéticas a través del torrente sanguíneo utilizado en el suministro de medicamentos, es una técnica conocida como focalización magnética de medicamentos (MDT), se menciona en varios artículos de revisión [1]–[3]. En particular, trabajos previos como los de Haverkort et. al [4], quienes aplican la técnica MDT en grandes arterias humanas teniendo en cuenta las características del fluido sanguíneo, mediante simulaciones de captura de nanopartículas magnéticas en 3D, encontrando que 50% de ellas logran ser capturadas por el campo magnético debido a la alta velocidad del flujo sanguíneo en este tipo de vasos. Lunnoo et. al [5] estudiaron computacionalmente la eficacia de la captura en función del tamaño de las nanopartículas de hierro, magnetita y maghemita, así como los efectos de diferentes recubrimientos en una estructura portadora de fármacos, en sus hallazgos, describen que el recubrimiento no influye significativamente en la magnetización de la nanopartícula, y el tamaño apropiado es de  $10\text{-}200\text{ nm}$ , pero la eficiencia de captura de las partículas disminuye a medida que su tamaño disminuye.

**Digital Object Identifier:** (to be inserted by LACCEI).

**ISSN, ISBN:** (to be inserted by LACCEI).

Furlani et. al [6] desarrollaron un método analítico para predecir el transporte y la captura de nanopartículas recubiertas con un campo magnético, por lo que afirman que el tejido maligno puede ubicarse dentro del cuerpo a varios centímetros de distancia. Posteriormente, Furlani y Furlani [7] predicen matemáticamente, mediante métodos analíticos, el transporte y captura de nanopartículas, teniendo en cuenta el campo magnético externo, la fuerza de arrastre y la magnetización de la partícula. Finalmente, sugieren que la teoría desarrollada se puede utilizar para optimizar el tamaño de partícula, así como los parámetros del imán externo. Sharma et. al [8] desarrollan un modelo matemático que predice las trayectorias de un grupo de nanopartículas, resolviendo esto por medio del método Runge-Kutta. Afirman que el total de las nanopartículas fueron capturadas en el centro del imán cuando está muy cerca del cuerpo humano, y que, a medida que se aleja, la captura disminuye hasta ser nula.

En este artículo, se presenta un análisis computacional utilizando la técnica de dinámica molecular para resolver ecuaciones que predicen la trayectoria de una nanopartícula magnética al interior del flujo sanguíneo en presencia de un campo magnético externo, teniendo en cuenta características como la magnetización, la saturación magnética, la geometría y el tamaño, del imán, la nanopartícula y el vaso sanguíneo; adicionalmente se asume el flujo sanguíneo laminar continuo [9], adicional a lo anterior se tiene en cuenta que la viabilidad de direccionar y capturar nanopartículas magnéticas se basa en las fuerzas de arrastre ( $F_f$ ) y magnética ( $F_m$ ) sobre la nanopartícula, así como el campo magnético externo ( $H$ ).

## II. METODOLOGÍA

Las nanopartículas se inyectan corriente arriba, cerca al tejido objetivo, a lo largo del vaso sanguíneo en dirección  $z$  y se dirigen por medio de un campo magnético externo producido por un imán cilíndrico (NdFeB), ubicado fuera del cuerpo, la orientación de las líneas de campo magnéticas es perpendicular al flujo de sangre, es decir, en la dirección  $\varrho$ . Para este caso, el vaso sanguíneo se asume como un tubo cilíndrico con simetría radial y flujo laminar constante, con una nanopartícula magnética en su interior.

Las fuerzas que influyen en las trayectorias de las nanopartículas son, el campo magnético externo, la

magnetización de la nanopartícula y la fuerza de arrastre del flujo sanguíneo [10]. El modelo del vaso sanguíneo es naturalmente en 3D, pero debido a la simetría radial del mismo, se pueden formular las ecuaciones de movimiento en términos del eje radial y la dirección del flujo sanguíneo, como se puede observar en la figura 1. Los parámetros utilizados se basan en la bibliografía [5], [6], [10], [11] y en algunos casos, se ajustaron al sistema.

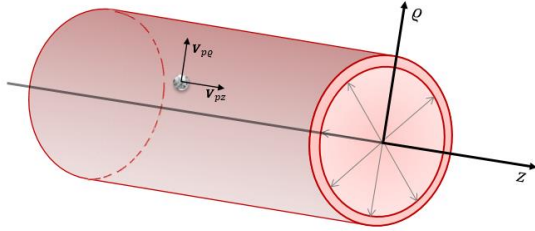


Fig. 1 Modelo de vaso sanguíneo, donde  $\rho$  es el eje radial y  $z$  es la dirección del flujo

#### A. Formulación del modelo

Para la formulación del sistema, se tuvo en cuenta lo siguiente: Campo magnético externo ( $H$ ), Fuerzas magnéticas ( $F_m$ ) y arrastre ( $F_f$ ), las ecuaciones de movimiento y los parámetros de los valores. Constantes y variables para imán, nanopartículas, flujo y vasos sanguíneos. En la siguiente tabla se presentan los parámetros y características.

TABLA I  
Parámetros del Sistema

Parámetro	Valor	Unidad
<i>Imán permanente</i>		
Material	Tierras Raras	NdFeB
Diámetro	Entre 4 y 6	cm
Saturación magnética	$10^6$	$A m^{-1}$
Distancia respecto al vaso sanguíneo	$1,8 \leq d \leq 2,5$	cm
<i>Nanopartícula Magnética</i>		
Material	$Fe_3O_4$	Magnetita
Diámetro	$75 \leq d \leq 200$	nm
Susceptibilidad	$\chi \gg 1$	---
Densidad	$5000 \leq \rho \leq 6450$	$Kg m^{-3}$
<i>Flujo y vaso sanguíneo</i>		
Radio	50	$\mu m$
Viscosidad	$3,2 \cdot 10^{-3}$	$Ns m^{-2}$
Densidad	1060	$Kg m^{-3}$
Velocidad promedio	10	mm/s

#### Campo magnético externo:

El transporte de las nanopartículas se debe a la influencia del campo magnético externo, ya que mientras se encuentre presente, magnetiza cada nanopartícula como un monodominio superparamagnético que responde cinéticamente en la dirección

de dicho campo [12], [13] y, una vez que se retira del sistema, la nanopartícula pierde su magnetización. Lo que la hace menos perjudicial para uso biológico. Las ecuaciones 1 y 2 corresponden al campo magnético producido por el imán externo en los ejes  $\rho$  y  $z$ . En la tabla 1 se describen las características asumidas para el imán permanente.

$$H(z, \rho)_\rho = \frac{M_s R_m^2}{2} \left[ \frac{(\rho+d)^2 - z^2}{[(\rho+d)^2 + z^2]^2} \right] \quad (1)$$

$$H(z, \rho)_z = \frac{M_s R_m^2}{2} \left[ \frac{2(\rho+d)z}{[(\rho+d)^2 + z^2]^2} \right] \quad (2)$$

Donde,  $H_\rho$  y  $H_z$  corresponden a la intensidad del campo magnético del imán permanente en los ejes  $\rho$  y  $z$  respectivamente,  $M_s$  es la saturación magnética,  $R_m$  es el radio del imán permanente,  $d$  es la distancia existente entre el centro del imán permanente y la perpendicular en el centro del vaso sanguíneo con el eje  $z$ .

#### Fuerza Magnética sobre la nanopartícula:

En las ecuaciones 3 y 4 se representa la fuerza magnética en cada uno de los ejes ( $\rho$  y  $z$ ). Debido a que la magnetita ( $Fe_3O_4$ ) tiene una alta susceptibilidad magnética, las nanopartículas presentan una respuesta atractiva al entrar en el campo magnético producido por el imán externo. En la tabla 1, se muestran los parámetros utilizados para predecir las trayectorias de la nanopartícula.

$$F(z, \rho)_{m\rho} = K_{1\rho} \frac{d}{2[D^2 + z^2]^3} \quad (3)$$

$$F(z, \rho)_{mz} = K_{1\rho} \frac{z}{2[D^2 + z^2]^3} \quad (4)$$

Donde,  $F_{m\rho}$  y  $F_{mz}$  corresponden a la fuerza magnética que experimenta la nanopartícula en cada uno de los ejes,  $K_{1\rho}$  es la constante:  $3\mu_0 v_p M_s^2 R_m^4$  (Siendo,  $\mu_0$  la permeabilidad magnética en el vacío,  $v_p$  es el volumen de la partícula,  $M_s$  la magnetización del imán y  $R_m$  el radio del imán) y,  $d$  es la distancia entre el imán y la perpendicular con el eje  $z$  del vaso sanguíneo.

#### Fuerza de arrastre:

Se asume un fluido laminar paralelo al eje  $z$  con viscosidad constante en un vaso sanguíneo cilíndrico de  $50 \mu m$  de radio. En la tabla 1 se encuentran los parámetros considerados tanto para el flujo como para el vaso sanguíneo. Así mismo la fuerza de arrastre sobre la nanopartícula puede ser expresada como se muestra en la ecuación 5, donde,  $F_0$  corresponde a  $6\pi\eta R_p$  ( $\eta$  es la viscosidad de la sangre y  $R_p$  es el radio de la nanopartícula) y las velocidades de la nanopartícula y del fluido son  $V_p$  y  $\bar{V}_f$  respectivamente.

$$F_f = F_0(V_p - \bar{V}_f) \quad (5)$$

La velocidad final de la nanopartícula, depende de la velocidad del fluido  $V_f$  y el perfil de velocidad dado en este caso, como se muestra en la ecuación 6

$$\bar{V}_f = 2\bar{V}_f \left[ 1 - \left( \frac{\rho}{R_v} \right)^2 \right] \quad (6)$$

al reemplazar 6 en 5, se obtiene la fuerza de arrastre sobre la nanopartícula en cada una de las direcciones  $\rho$  y  $z$  como se puede ver en las ecuaciones 7 y 8 respectivamente.

$$F_{f\rho} = -F_0 V_{p\rho} \quad (7)$$

$$F_{fz} = -F_0 \left[ V_{pz} - 2\bar{V}_f \left[ 1 - \left( \frac{\rho}{R_v} \right)^2 \right] \right] \quad (8)$$

### Ecuaciones de movimiento

De las ecuaciones 1-4, 7 y 8, arriba mencionadas, surgen las ecuaciones de movimiento que predicen las trayectorias de las nanopartículas (9 y 10).

$$\frac{dV_{p\rho}}{dt} = \left( \frac{K_2}{m} \right) \frac{d}{2(d^2+z^2)^3} - \frac{F_0}{m} V_p \quad (9)$$

$$\frac{dV_{pz}}{dt} = \frac{2F_0\bar{V}_f}{m} \left[ 1 - \left( \frac{\rho}{R_v} \right)^2 \right] + \left( \frac{K_2}{m} \right) \frac{z}{2(d^2+z^2)^3} - \frac{F_0}{m} V_z \quad (10)$$

donde,  $K_2$  es la constante  $\frac{1}{3\eta} \mu_0 R_p^2 M_s^2 R_m^4$  se tiene en cuenta la viscosidad de la sangre ( $\eta$ ), la permeabilidad en el vacío ( $\mu_0$ ), los radios tanto de la partícula ( $R_p$ ) como del imán permanente ( $R_m$ ) y la magnetización del mismo;  $d$  es la distancia entre el imán y el vaso sanguíneo y,  $F_0$  corresponde a la fuerza de arrastre del fluido, determinado por  $6\pi\eta R_p$ .

### Técnica de Verlet:

Las técnicas de simulación computacional hoy en día tienen gran impacto en el estudio de sistemas biológicos, y en general, materiales sólidos y blandos. Debido a la complejidad de los fenómenos biológicos, y a la imposibilidad de estudiar teóricamente el comportamiento de sistemas tales como proteínas, membranas, flujo sanguíneo entre otros, la simulación computacional se utiliza para estudiar la estructura y dinámica de estos sistemas.

El algoritmo de Verlet, conocido también como método celular, fundamentado en los métodos numérico que permite resolver la integración numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias de segundo orden con valores iniciales conocidos para la solución de problemas de la mecánica molecular. Sirve como fundamento y algoritmo para describir el movimiento rectilíneo uniforme. Dado un  $dt$  (figura 2) una cantidad pequeña de variación en el tiempo, se tiene que:

$$dx = v dt \quad (11)$$

El método de Verlet parte del principio de la serie de Taylor

$$x(t) = x(t_0) + h \frac{dx}{dt}(t_0) + \frac{1}{2!} h^2 \frac{d^2x}{dt^2}(t_0) + \frac{1}{3!} h^3 \frac{d^3x}{dt^3}(t_0) \dots \quad (12)$$

Para la inicialización del proceso se tiene

$$x_{i+1} = x_i + h f'(x_i) + \frac{h^2}{2!} f''(x_i) + \frac{h^3}{3!} f'''(x_i) \dots \quad (13)$$

$$x_{i-1} = x_i - h f'(x_i) + \frac{h^2}{2!} f''(x_i) - \frac{h^3}{3!} f'''(x_i) \dots \quad (14)$$

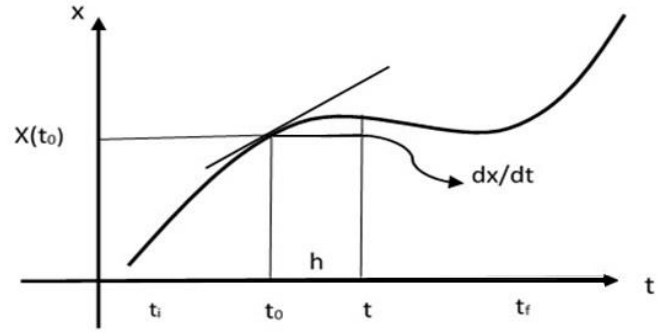


Fig. 2 Aproximación serie de Taylor

Con  $x_{i+1}$  y  $x_{i-1}$  como los valores de inicialización para la posición de la velocidad.

Para calcular la evolución del desplazamiento de las nanopartículas se parte de una configuración inicial que depende de la posición y la velocidad.

### Posición

$$x_{i+1} + x_{i-1} = 2x_i + 2 \frac{h^2}{2!} f''(x_i) + \frac{h^4}{12!} f^{(4)}(x_i) \dots \quad (15)$$

$$x_{i+1} = 2x_i - x_{i-1} + 2 \frac{h^2}{2!} f''(x_i) + \mathcal{O}(h^8) \quad (16)$$

Donde,

$$x_{i-1} = x_i - h f'(x_i) + \frac{h^2}{2!} f''(x_i) \quad (17)$$

### Velocidad

$$x_{i+1} - x_{i-1} = 2h f'(x_i) + \mathcal{O}(h^3) \quad (18)$$

Donde,

$$f'(x_i) = \frac{x_{i+1} - x_{i-1}}{2h} \quad (19)$$

## II. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Los componentes radial  $\rho$  y horizontal  $z$  de la fuerza magnética ( $F_{m\rho}$  y  $F_{mz}$ ) a lo largo del eje del vaso sanguíneo permiten evidenciar en la figura 3, la trayectoria de las nanopartículas variando la distancia ( $d$ ) entre el imán y el vaso sanguíneo. En las curvas, se observa una reducción de la

velocidad de las nanopartículas al aumentar la intensidad del campo magnético y, por lo tanto, las nanopartículas ubicadas en el centro del vaso sanguíneo se capturan cuando la distancia entre el imán y el vaso sanguíneo es de entre 1.8 cm y 2.2 cm, a partir de 2.3 cm de distancia, la influencia de la fuerza magnética no es suficiente y por lo tanto, las nanopartículas se liberan y fluyen en dirección  $z$  a lo largo del vaso sanguíneo. Esto se debe a que la intensidad del campo magnético ( $H_m$ ) tiene una relación directa con la distancia entre el vaso sanguíneo y el imán, como se muestra en las ecuaciones 3 y 4. A medida que aumenta la distancia ( $d$ ), la componente radial de la fuerza magnética ( $F_{mq}$ ), disminuye y por lo tanto permite el libre movimiento de las nanopartículas.

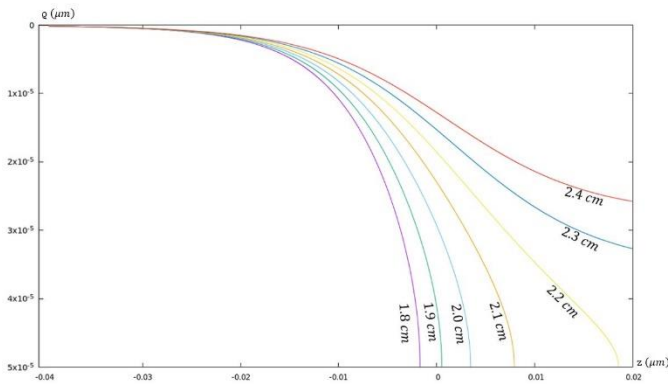


Fig. 3 Trayectoria de las nanopartículas en relación a la ubicación del imán

### III. CONCLUSIONES

En resumen, se ha presentado un modelo matemático que permite predecir, mediante simulación computacional, el transporte de nanopartículas magnéticas por la acción de un campo magnético externo, en un vaso sanguíneo cilíndrico. El modelo incorpora todas las fuerzas que influyen significativamente en la cinética de las nanopartículas, incluido el campo magnético provocado por un imán externo, fuerza magnética y fuerza de arrastre. Las ecuaciones diferenciales parciales no lineales obtenidas, que modelan el sistema se han resuelto mediante la técnica de Verlet para elementos finitos mediante dinámica molecular. Los resultados muestran que las partículas que están dentro de la influencia del campo magnético serán capturadas y atraídas por esto, cuando sea fuerte, una condición que estará más cerca entre el imán y el vaso sanguíneo ( $1,8 \leq d \leq 2,2$ ), ya que la distancia  $d$  aumenta, la intensidad del campo magnético disminuye y, por lo tanto, la fuerza magnética. Tener claridad frente a los tamaños y distancias en las que las nanopartículas son capturadas puede contribuir a la mejora de la efectividad de las técnicas de transporte de fármacos magnetizados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

- [1] N. Bertrand, J. Wu, X. Xu, N. Kamaly, and O. C. Farokhzad, "Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 66, pp. 2–25, 2014.
- [2] A. R. Maity and D. Stepensky, "Delivery of drugs to intracellular organelles using drug delivery systems: Analysis of research trends and targeting efficiencies," *Int. J. Pharm.*, vol. 496, no. 2, pp. 268–274, 2015.
- [3] R. Tietze *et al.*, "Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 468, no. 3, pp. 463–470, 2015.
- [4] J. W. Haverkort, S. Kenjereš, and C. R. Kleijn, "Computational simulations of magnetic particle capture in arterial flows," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 37, no. 12, pp. 2436–2448, 2009.
- [5] T. Lunnoo and T. Puangmali, "Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow: A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 10, no. 1, 2015.
- [6] E. P. Furlani and K. C. Ng, "Analytical model of magnetic nanoparticle transport and capture in the microvasculature," *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, 2006.
- [7] E. J. Furlani and E. P. Furlani, "A model for predicting magnetic targeting of multifunctional particles in the microvasculature," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 312, no. 1, pp. 187–193, May 2007.
- [8] S. Sharma, V. K. Katiyar, and U. Singh, "Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 379, pp. 102–107, 2015.
- [9] P. R. S. Vijayaratnam, C. C. O'Brien, J. A. Reizes, T. J. Barber, and E. R. Edelman, "The impact of blood rheology on drug transport in stented arteries: Steady simulations," *PLoS One*, vol. 10, no. 6, Jun. 2015.
- [10] S. Sharma, A. Gaur, U. Singh, and V. K. Katiyar, "Capture Efficiency of Magnetic Nanoparticles in a Tube under Magnetic Field," *Procedia Mater. Sci.*, vol. 10, no. Cnt 2014, pp. 64–69, 2015.
- [11] S. Kayal, D. Bandyopadhyay, T. K. Mandal, and R. V. Ramanujan, "The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting," *RSC Adv.*, vol. 1, no. 2, pp. 238–246, 2011.
- [12] I. Rukshin, J. Mohrenweiser, P. Yue, and S. Afkhami, "Modeling Superparamagnetic Particles in Blood Flow for Applications in Magnetic Drug Targeting," *Fluids*, vol. 2, no. 2, p. 29, Jun. 2017.
- [13] L. Mohammed, H. G. Goma, D. Ragab, and J. Zhu, "Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review," *Particuology*, vol. 30, pp. 1–14, 2017.