

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Фізичний факультет
Кафедра загальної фізики

«Допущено до захисту»



О. В. Лазоренко

«13» червня 2024 р.

Оцінка «100» Голова ЕК



/ С. І. Шевченко

«21» червня 2024р.

Волков Олексій Вікторович
Застосування магнітних наночастинок у медицині

Кваліфікаційна робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня «Бакалавр»
спеціальність 104 – «Фізика та астрономія»
освітньо-професійна програма «Фізика»

Волков

Науковий керівник – кандидат
фізико-математичних наук

Тетяна ЗЕТОВА



Рецензент – кандидат фізико-математичних наук, м.н.с.

Гейдаров В. Г



Харків-2024

Анотація

Волков О.В. Застосування магнітних наночастинок у медицині.

Кваліфікаційна робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня «Бакалавр» за спеціальністю 104 – «фізика та астрономія». - Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2024.-34 с. – Табл. 4. Іл. 29.

В даній дипломній роботі були розглянуті основні методи виготовлення магнітних наночастинок та їхні медичне застосування.

Шляхом моделювання було проведене дослідження руху суперпарамагнітних наночастинок у різних кровоносних судинах у присутності магнітного поля диполя. В'язкість крові тут визначили через модель Карро. Частинки випускалися з центру судини. Знайдено, що у капілярах та артеріолах частинки сильно розсіюються через броунівський рух та зіткнення з еритроцитами. Магнітне поле, створюване диполем на відстані до 3 см від судини з магнітним моментом від 400 до 600 А*м², є достатнім для ефективного захоплення частинок розміром 100 нм у судинах. Також показано, що збільшення радіусу частинок дозволяє віддалити джерело поля, зберігши ефективність захоплення.

Ключові слова: магнітні наночастинок, кровоносна судина, моделювання, модель в'язкості Карро.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ В МЕДИЦИНІ	6
(Огляд літератури)	6
1.1 Способи синтезу магнітних наночастинок	6
1.1.1 Співосадження.....	6
1.1.2 Термічний розклад	7
1.1.3 Мікроемульсія	8
1.1.4 Покриття МНЧ	9
1.2 Застосування магнітних наночастинок	11
1.2.1 Магнітна доставка ліків.....	11
1.2.2 Магнітна гіпертермія.....	12
1.2.3 Контрастні агенти для МРТ	14
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИКА МОДЕЛЮВАННЯ.....	17
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ	24
3.1 Рух частинок по кровоносній судині.....	24
3.2 Частота захоплення частинок	28
ВИСНОВКИ	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	35

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

МНЧ – магнітні наночастинки

MDDS (від Magnetic Drug Delivery System) – система магнітної доставки ліків

k_b – стала Больцмана

T – температура

R_e – радіус еритроцитів

K_{sh} – безрозмірний параметр дифузії, зумовленої зіткненнями з еритроцитами

$N(0,1)$ – вектор із трьох незалежних нормальних випадкових величин з нульовим середнім значенням та одиничною дисперсією

η_{∞} – в'язкість при високих швидкостях зсуву

η_0 – в'язкість при низьких швидкостях зсуву

λ – коефіцієнт Карро

n_c – показник ступеня Карро

η – в'язкість у моделі ньютонівської рідини

m – магнітний дипольний момент

ВСТУП

Магнітні частинки розміром від нанометра до мікрометра використовуються у все більшій кількості медичних застосувань. Важливими властивостями магнітних частинок для медичного застосування є нетоксичність, біосумісність, придатність для ін'єкцій та накопичення в цільовій тканині чи органі; найважливішою властивістю серед згаданих вище є нетоксичність. Оксиди заліза є основною складовою магнітних частинок, хоча такі метали, як кобальт і нікель, використовуються в інших сферах застосування. Магнітні частинки притягуються високою щільністю магнітного потоку; ця функція використовується для націлювання на ліки та біосепарації, включаючи сортування клітин.

Нанорозмірні матеріали або частинки та їхні сполуки завдяки своїм винятковим фізичним і хімічним властивостям активно досліджуються вченими та дослідниками в усьому світі та використовуються у різноманітних промислових (наповнювачі матеріалів, сонячних елементів, надпровідників, косметики, каталізу тощо) та біомедичних застосуваннях. Серед різноманітних органічних, неорганічних та гібридних наноматеріалів магнітні наночастинки привернули особливу увагу завдяки своїм цікавим властивостям, таким як велика площа поверхні, малий розмір, легкість функціональності поверхні та суперпарамагнетизм. Ці магнітні частинки використовувалися для цілеспрямованої доставки ліків або терапевтичних агентів, трансфекції різних вірусних чи невірусних векторів і нуклеїнових кислот (так звана магнітофекція), магнітної сепарації, гіпертермії, викликаної магнітним полем або світлом, діагностичного зображення контрастних речовин та у тканинній інженерії.

РОЗДІЛ 1. МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ В МЕДИЦИНІ

(Огляд літератури)

Магнітні наночастинки (МНЧ) розміром від 1 нм до 100 нм є одними з найважливіших наноматеріалів для науки й техніки за останні два десятиліття. Унікальні характеристики МНЧ, такі як велике значення співвідношення поверхні до об'єму та залежність від розміру магнітних властивостей, різко відрізняються від характеристик їх об'ємних матеріалів [1,2].

МНЧ приділяється величезна увага в багатьох сферах науки, таких як зберігання даних, спінтроніка, каталізатор, нервова стимуляція та гіроскопічні датчики тощо. Нині розроблено багато методів виготовлення МНЧ через їх широке застосування, і в основному існує два підходи до отримання МНЧ: підхід «зверху вниз» і підхід «знизу догори». МНЧ з належним чином функціоналізованою поверхнею можуть бути фізично та хімічно стабільними, біосумісними та екологічно безпечними. Крім того, біологічні зразки практично не мають магнітного фону, тому високочутливі вимірювання можна виконувати на мінімально оброблених зразках у біологічних і біомедичних програмах на основі МНЧ [1,2].

1.1 Способи синтезу магнітних наночастинок

Загалом існують два види синтезу наночастинок частинки – через подрібнення об'ємного матеріалу («зверху вниз») та збирання їх з окремих атомів («знизу догори»). В залежності від матеріалу (чистий метал, оксид чи сіль, сплав) можуть бути використані різні методи.

1.1.1 Співосадження

Співосадження є простим та універсальним методом, який широко використовуються в синтезі МНЧ з магнітними ядрами оксиду металу та відповідних солей в основному середовищі, інертній атмосфері та при кімнатній або вищій температурі. При цьому метод є високовідтворюваним після реакції умови коригуються, що дозволяє зменшити дисперсію розміру

[3]. Найпоширенішим прикладом синтезованих МНЧ у цьому методі є НЧ Fe_3O_4 або $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, отримані з $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. Синтез цього типу МНЧ залежить головним чином від джерел іонів металів і таких факторів, як температура, рН та іонна сила реакційного середовища.

Ці МНЧ мали низьку стійкість до умов навколишнього середовища, окислюючись або розчиняючись у кислому середовищі. МНЧ Fe_3O_4 або $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ можна окислити в рамках їхнього синтезу, обробивши їх розчином Fe^{3+} , у результаті чого отримують стабільні МНЧ у кислому та основному середовищах. Однак, незважаючи на складність сприяння рівномірному зародженню МНЧ, справжнє завдання полягає в контролі розміру частинок для отримання вузького розподілу розмірів при повільному зростанні ядер. Одним із найважливіших факторів, що контролюють ріст ядер, є температура, оскільки це може призвести до утворення широкого діапазону розмірів НЧ, бо цей метод синтезу має тенденцію виробляти досить полідисперсні НЧ. Однак отримання НЧ з низькою дисперсністю можливе, якщо умови синтезу стандартизовані та адекватно контрольовані [4,5].

1.1.2 Термічний розклад

Синтез НЧ шляхом термічного розкладання полягає в розкладанні металоорганічних сполук при нагріванні в органічних розчинниках з високою температурою кипіння і в присутності поверхнево-активних речовин на кшталт жирних кислот та гексадециламіну в якості стабілізаторів [4]. Металоорганічні прекурсори НЧ включають в собі ацетиллацетонати металів $\text{M}(\text{acac})_x$, купферронати $\text{M}(\text{Cup})_x$, де Cup – N-нітрозофенілгідоксиламін $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{O}-$ та карбоніли [6]. Тип НЧ, які можна отримати, будуть залежати від металоорганічної сполуки, яка використовується як джерело. Наприклад, якщо металоорганічна сполука містить металеві центри з нульовим ступенем окислення (тобто $\text{Fe}(\text{CO})_5$), то відбуватиметься утворення металевих НЧ. З іншого боку, металоорганічні сполуки з катіонними металевими центрами

утворюють наночастинки оксиду металу, такі як Fe_3O_4 , з $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$, який використовується як прекурсор.

Крім того, металеві прекурсори можна поєднувати в реакційній системі, в результаті чого утворюються НЧ з магнітних сплавів, такими як CoPt_3 і FePt . Ці типи МНЧ представляють високу анізотропію та магнітну сприйнятливість, а також велику коерцитивну силу [5].

1.1.3 Мікроемульсія

Мікроемульсії отримують диспергуванням однієї незмішуваної рідини в іншій (зазвичай воді), утворюючи краплі розміром від 1 до 50 нм, які стабілізуються поверхнево-активною речовиною. Мікроемульсії використовуються як нанореактори, здатні утворювати НЧ за рахунок формування мікрокрапель, які містять потрібні реагенти. Ці краплі стикаються і зливаються в реакційній системі, змішуючи реагенти і здійснюючи утворення НЧ. Однак недоліками цього методу є полідисперсність, низький вихід наночастинок, необхідні великі об'єми розчинників і низька універсальність металевих прекурсорів порівняно з методами синтезу співосадження та термічного розкладання. Тому мікроемульсія була б складним методом синтезу НЧ [5].

Незважаючи на недоліки методу мікроемульсії, були синтезовані різні НЧ, такі як НЧ Fe_3O_4 або сплави MFe_2O_4 з Co, Cu, Ni, Cd тощо, модифікуючи їх магнітні властивості шляхом включення цих елементів. Наприклад, леговані наночастинки типу MnFe_2O_4 з розмірами від 4 до 15 нм були синтезовані зворотними міцелами з використанням додецилбензолсульфонату натрію як поверхнево-активної речовини, і результати показали, що розмір наночастинок пов'язаний із співвідношенням між водою та розчинником. Подібним чином нанострижні Fe_3O_4 синтезовано з використанням зворотних міцел через золь–гель метод, а $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ виступало джерелом металу. Дослідження синтезу показали, що фазою нанострижнів можна керувати за

допомогою умов реакції, таких як температура, атмосфера та ступінь гідратації гелів.

З іншого боку, МНЧ, леговані CoFe_2O_4 , були отримані шляхом змішування FeCl_3 та $\text{Co}(\text{AcO})_2$, у присутності додецилсульфату натрію. Розмір МНЧ контролювався концентраціями джерел металу та поверхнево-активної речовини. Середній розмір МНЧ коливався від 2 до 5 нм, з високою полідисперсністю від 30 до 35% [5].

1.1.4 Покриття МНЧ

В останнє десятиліття синтез МНЧ досяг значних успіхів; однак залишаються деякі проблеми, такі як збереження стабільності наночастинок протягом тривалого періоду зберігання, оскільки непокриті наночастинок нестабільні у водних середовищах, до яких належить і кров, і вони там утворюють агрегати, які згодом випадають в осад. Крім того, як тільки МНЧ потрапляють в організм, вони починають поглинатися білками, щоб, нарешті, фагоцитуватися макрофагами. Таким чином, одним із підходів до подолання цих недоліків у МНЧ є необхідне покриття для усунення або мінімізації їх агрегації у фізіологічному середовищі та фагоцитозу, який може генеруватися *in situ* або після синтезу [2-5, 7-13].

Амфифільні полімери зазвичай використовуються для покриття поверхні МНЧ; прикладами є полуксамери, полуксамини та похідні PEG або навіть ліпосоми, які також дали обнадійливі результати у збиранні магнітоліпосом. Одним із найбільш широко використовуваних полімерів як покриттів є ПЕГ, який виробляє біосумісні покриття, що надають низку інших властивостей, таких як висока стабільність і дисперсія у водних розчинах і подовжений час циркуляції в крові. З іншого боку, адекватна функціональність ланцюгів ПЕГ може дозволити біокон'югацію з різними лігандами або терапевтичними агентами, розширюючи його можливі застосування в біомедичній галузі. Однак одним із недоліків покриттів є модифікація кінцевого діаметра МНЧ та

їх товщини, що може суттєво вплинути на здатність до релаксації та розподілу in vivo [2-5, 7-13].

На практиці використовуються і інші методи виготовлення, зокрема електронно-променеву літографію, осадження з газової фази, рідше – біологічні методи, де частинки збираються живими організмами (рис. 1.1).

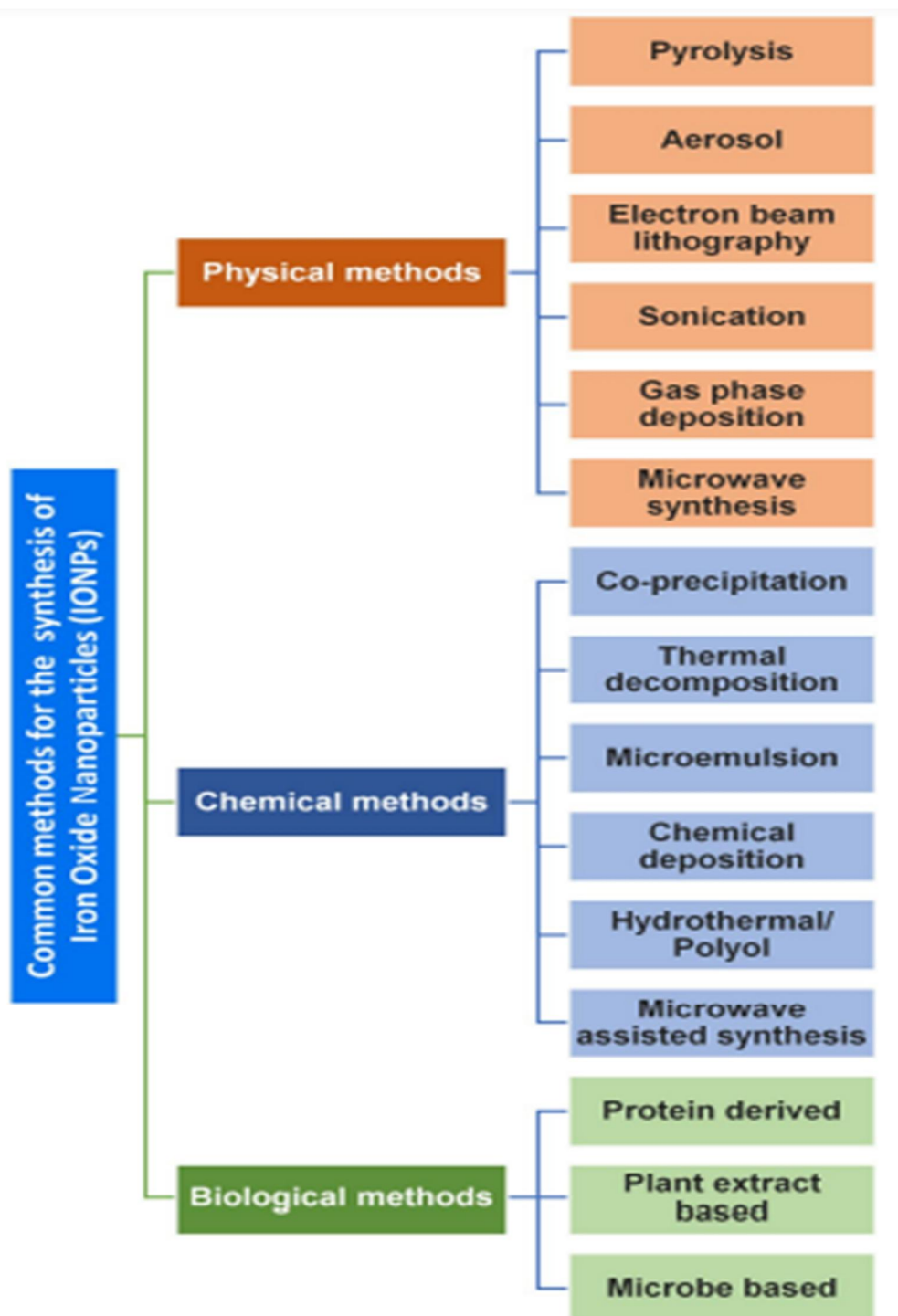


Рис. 1.1. Методи синтезу наночастинок оксидів заліза.

1.2 Застосування магнітних наночастинок

1.2.1 Магнітна доставка ліків

В наш час звичайний спосіб введення ліків пацієнтам є частково неефективним, оскільки лише частина препарату досягає хворих тканин. До того ж проникнення препарату у здорові тканини, як правило, небажане через побічні ефекти. Перевага МНЧ у поєднанні з надпровідниками полягає в їх застосуванні в магнітних системах доставки ліків (MDDS), які ефективно транспортують і доставляють ліки з більшою точністю в необхідну область. Загалом, розробка та дослідження таких систем почалися в 1970-х роках, коли виникла потреба в магнітах, здатних генерувати відповідне магнітне поле для систематичного спрямування завантажених ліками суперпарамагнітних НЧ у певну область для лікування або терапії захворювання. Нещодавно MDDS став основним методом терапії, який використовує надпровідний магніт із магнітним полем, здатним направляти МНЧ до певного органу чи тканини та згодом вводити препарат у високій концентрації, що дозволяє зменшити чи позбутися побічних ефектів ліків. Таким чином, потреба в лікарських векторах із суперпарамагнітними властивостями на нанометричному рівні стала важливою для проведення цих процедур [4, 13].

Іншою важливою характеристикою МНЧ, окрім магнітних властивостей ядра, є хімічна функціональність поверхні, зв'язування молекул, що представляють біологічний інтерес, на своїй поверхні та надання їм можливості взаємодіяти з клітинними та субклітинними структурами, а також з молекулами, допомагаючи підвищити їх вибірковість з хворими тканинами [4, 13, 17-19].

У цьому сенсі MDDS може мати різні потенційні застосування, особливо при лікуванні ракових тканин, оскільки препарат концентрується лише в ураженій тканині, підвищуючи його ефективність і мінімізуючи побічні ефекти. Перші клінічні випробування лікування ракових клітин із застосуванням MDDS показали ефективні результати під час тестування на уражених ділянках [3, 5, 8, 10, 17-23].

Основна перевага використання намагнічених частинок полягає в тому, що лікування є локалізованим, оскільки ліки зв'язуються з наночастинками, які

вводяться в кровотік поблизу пухлини. Це зменшує загальні побічні ефекти порівняно з хіміотерапією, яка є системним лікуванням, яке доставляє хімічні речовини до частин тіла, які їх не потребують. Друга перевага полягає в тому, що, регулюючи прикладене магнітне поле, висока концентрація частинок може бути притягнута до певного цільового місця та утримана там [10, 17, 23].

1.2.2 Магнітна гіпертермія

Магнітна гіпертермія передбачає нагрівання при тривалій температурі вище 43 °C, що викликає некроз ракових клітин, які більш чутливі до тепла, ніж здорові клітини.

МНЧ вводять в організм людини шляхом ін'єкції розчину, що містить розраховану кількість МНЧ. Щоб виробляти тепло в тілі людини, МНЧ піддаються зовнішньому змінному магнітному полю, створюваному радіочастотними індукційними котушками. Індукційні котушки оточують біологічний об'єкт зовні і збуджують МНЧ [16].

Коли МНЧ піддаються дії змінних магнітних полів, то можуть функціонувати чотири різні механізми, що генерують тепло в терапевтичній системі, які називається гістерезис, вихровий струм, релаксація Нееля або броунівська релаксація та втрати на тертя. Однак неелівська або броунівська релаксація є домінуючою в суперпарамагнітних МНЧ. Коливання магнітного моменту викликає зміщення доменних стінок, що генерує тепло [4, 7, 13, 16].

Дослідження на щурах (рис. 1.2.) показали, що магнітна гіпертермія – ефективний метод лікування раку [9, 16].

Гіпертермія не є унікальним застосуванням магнітних наночастинок, яке досліджується в терапії раку. Це можливо завдяки зовнішньому запуску магнітного поля. Крім того, такий підхід дозволяє включати протипухлинний хіміотерапевтичний препарат від одного до мультихіміотерапевтичних засобів. Завдяки широкому діапазону можливостей поєднання багатьох функцій у лікуванні раку зростає інтерес до використання магнітних наночастинок у цій галузі.

У цьому сенсі процес термоабляції ракових клітин може бути досягнутий за допомогою розряду електромагнітних хвиль, що генеруються електродом, імплантованим у патологічну область, на радіочастоті від 0,1 до 1 МГц, таким чином активуючи різні механізми деградації клітин і викликаючи загибель ракових клітин [1, 5, 9, 16].

В наш час для лікування гіпертермії використовуються різні передові методи, такі як ультразвук, радіо- або мікрохвилі. Проте вони можуть мати певні недоліки, такі як пошкодження здорової тканини, що оточує ракові клітини, обмежене проникнення тепла в ракову тканину та недостатня кількість тепла для лікування деяких типів ракової тканини. Всі ці обмеження можна подолати за допомогою магнітної гіпертермії, яка складається з МНЧ в раковій тканині та зовнішнього магнітного поля з високою частотою, де МНЧ генерують тепло через коливання свого магнітного імпульсу [1, 5, 9, 16].

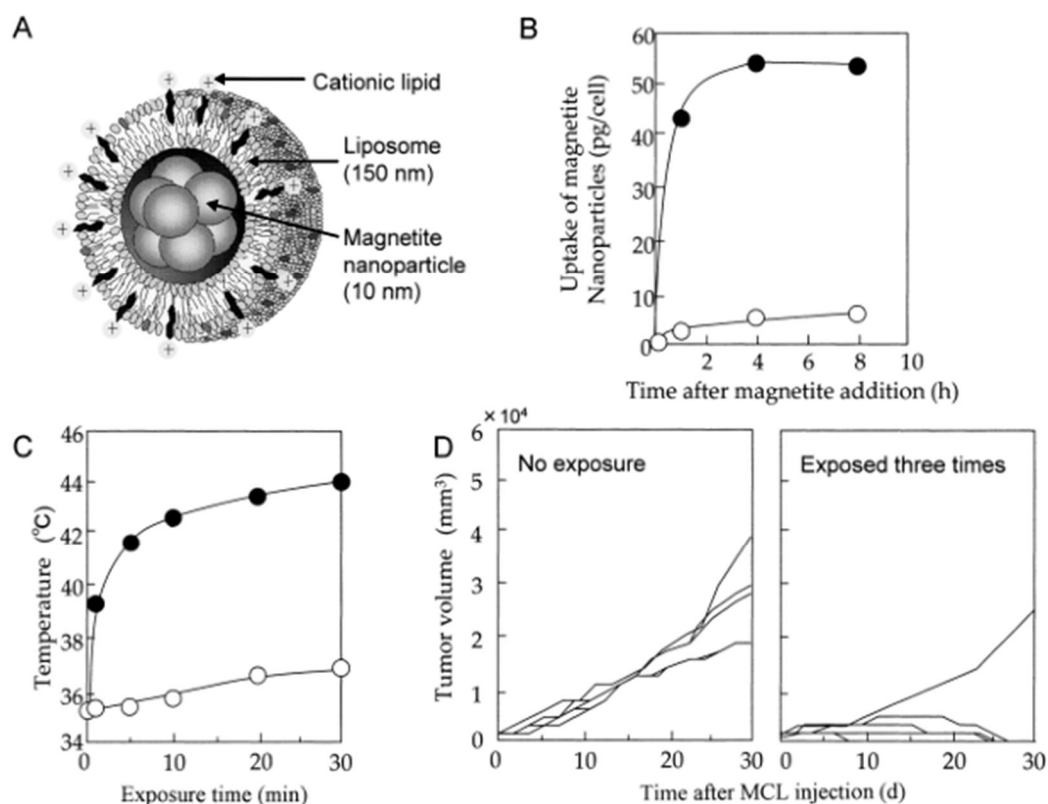


Рис. 1.2. Катіонні ліпосоми магнетиту (MCL) для гіпертермії. Наночастинки магнетиту були загорнуті в катіонні ліпосоми (A). (B) Порівняння поглинання магнетиту клітинами гліоми щурів T-9 *in vitro* між MCL (заштриховані

кружечки) і нейтрально зарядженими магнітоліпосомами (ML, білі кружечки). Для експерименту *in vivo* (C) MCL безпосередньо вводили в підшкірну пухлину T-9 і протягом 30 хвилин застосовували змінне магнітне поле (AMF, 118 кГц і 384 Ое). Під час опромінення магнітним полем підвищується температура зовнішньої оболонки пухлини (зафарбовані кружечки) і прямої кишки (зафарбовані кружечки). (D) Час росту пухлини. У тварин, які не піддавалися впливу, об'єм пухлини у кожного щура постійно зростав без ознак регресії. Навпаки, повна регресія пухлини спостерігалася у 88% щурів, які були піддані тричі дії AMF. Повторний ріст пухлини протягом 3-місячного періоду після повної регресії не спостерігався. Кожна лінія представляє окремого щура [9].

З тих пір були розроблені нові методології, засновані на поєднанні різних методів лікування, одним з яких є поєднання фототермічного, лікарського цільового лікування та ФДТ. Лі та ін. синтезували мезопористі вуглецеві наночастинки, модифіковані ліпідними подвійними шарами. Ця термохіміотерапевтична система містить препарати доксорубіцину для посилення ефектів проникності та утримування (EPR), спричинених світлом ближнього інфрачервоного діапазону, продемонструвала синергетичну терапевтичну ефективність для ракових клітин. За даними авторів, локальна температура пухлини досягла 51,9 °C через 3 хв після впливу лазера з інтенсивністю 1,25 Вт*см⁻² [7-9].

1.2.3 Контрастні агенти для МРТ

Ядерний магнітний резонанс в основному застосовується в галузі медицини для отримання анатомічної та фізіологічної МРТ органів, тканин, кісток та інших внутрішніх структур тіла. Методи МРТ зосереджені на градієнтах магнітного поля, створюваних надпровідними магнітами, що робить їх придатними для заміни інших діагностичних методів, зокрема позитронно-емісійної томографії, мієлографії, комп'ютерної томографії, ангіографії та субтракційної цифрової рентгенографії тощо. МРТ можна використовувати як інструмент для обстеження

м'яких тканин нирок, головного мозку та печінки, а також для оцінки сильного магнітного поля, наприклад хімічної біопсії, і його можна використовувати для профілактики завдяки його здатності виявляти магнітне поле парамагнітного дезоксигемоглобіну, таким чином вимірюючи кровотік для виявлення майбутніх подій, таких як інсульт. Однак чутливість магнітно-резонансних пристроїв знижується при використанні молекулярної та клітинної візуалізації [4,5, 13-15].

Контрастні агенти використовуються для покращення МРТ-зображень тканин і органів шляхом зміни часу релаксації протонів води і, отже, модифікації величини сигналу в областях тіла, де введений агент. Контрастний агент МРТ зазвичай скорочує швидкість усіх процесів релаксації; однак кожна речовина переважно впливає на одну з них. Контрастні речовини, які здебільшого скорочують час релаксації поздовжньої складової намагніченості, називаються T_1 , або позитивними контрастними речовинами, тоді як T_2 , або негативні, контрастні речовини, в основному зменшують час релаксації поперечної складової (рис. 1.3.) [9, 14].

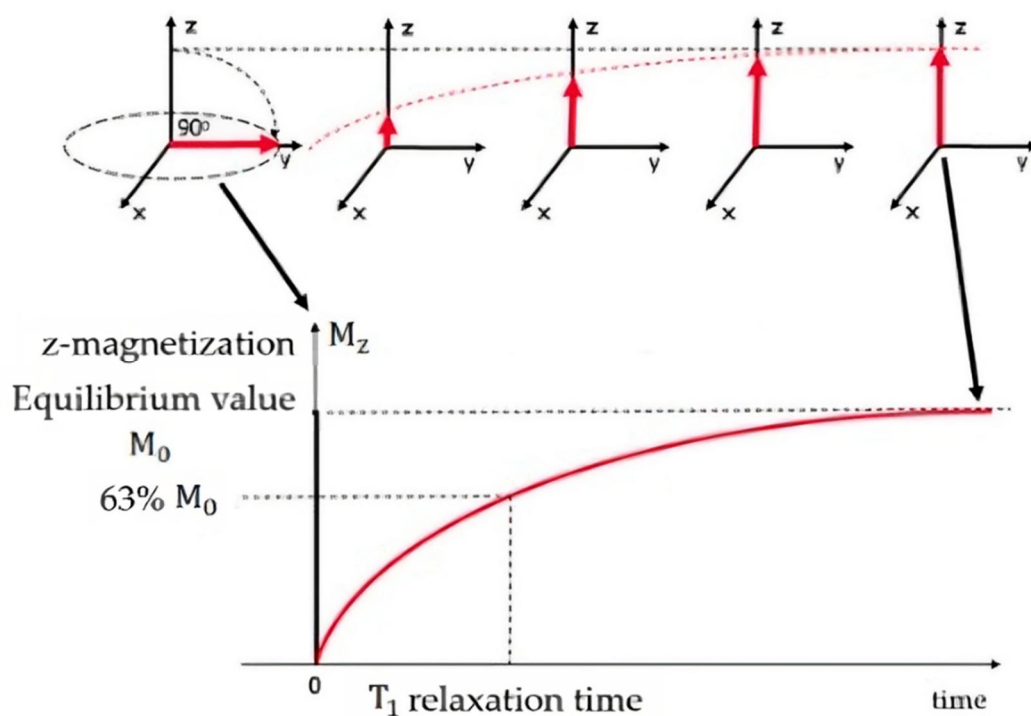


Рис. 1.3. Процес релаксації T_1 . Діаграма релаксації T_1 , коли радіочастотний імпульс 90° було застосовано до системи в стані рівноваги. M_z зменшується до

нуля, але потім поступово повертається до свого рівноважного значення, якщо більше не застосовуються радіочастотні імпульси.

Зазвичай для оцінки ефективності контрастної речовини використовуються два основні параметри: поздовжня релаксивність r_1 і коефіцієнт релаксації r_2/r_1 . Тут значення r_1 пов'язане з потенціалом посилення сигналу контрастної речовини, тоді як співвідношення r_2/r_1 використовується для визначення категорії, до якої підходить контрастна речовина, тобто або позитивна (T_1), або негативна (T_2). Як правило, контрастні речовини з низьким співвідношенням r_2/r_1 (<5) класифікуються як речовини T_1 , тоді як агенти з більшим співвідношенням r_2/r_1 (>10) класифікуються як контрастні речовини T_2 [9, 14].

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИКА МОДЕЛЮВАННЯ

Об'єктом даного дослідження виступає моделювання процесів проходження магнітних наночастинок по кровоносній судині у присутності зовнішнього магнітного поля. Частинка вважається захопленою, якщо її траєкторія закінчується на стінках судини у межах пухлини ($r < r_t$) та у нижній частині «трубки» ($z < 0$). Частота захоплення (P_c) – відношення кількості захоплених частинок до їхньої загальної кількості.

В даній дипломній роботі було визначено характер зміни частоти захоплення в залежності від таких факторів: діаметр судини, швидкість кровотоку, напруженість магнітного поля, створюваного диполем, вплив броунівського руху та дифузії, зумовленої еритроцитами, радіус самих наночастинок.

Для обчислення профілю швидкості кровотоку, моделювання руху частинок, побудови графіків залежностей використовувався пакет моделювання MATLAB.

На рис. 2.1. представлена схема моделі стрижневого магніту та точкового диполя. Кровоносна судина з внутрішнім радіусом R зосереджена навколо осі x з напрямком потоку до позитивної осі x . Відносна швидкість кровотоку, показана паралельними чорними стрілками. Наночастинки, представлені синіми колами, з двома траєкторіями зразків, показаними пунктирними лініями. Для довідки надано два еритроцити. Пухлина розташована в центрі $(0, 0, -R)$ з радіусом $r_t = 1$ см. У моделі точкового диполя магнітний момент m спрямований вертикально вздовж осі z від точкового диполя, розташованого в $(0, 0, -R-d)$, де d – відстань від внутрішньої стінки судини до точкового диполя, а r_p – вектор від диполя до частинки.

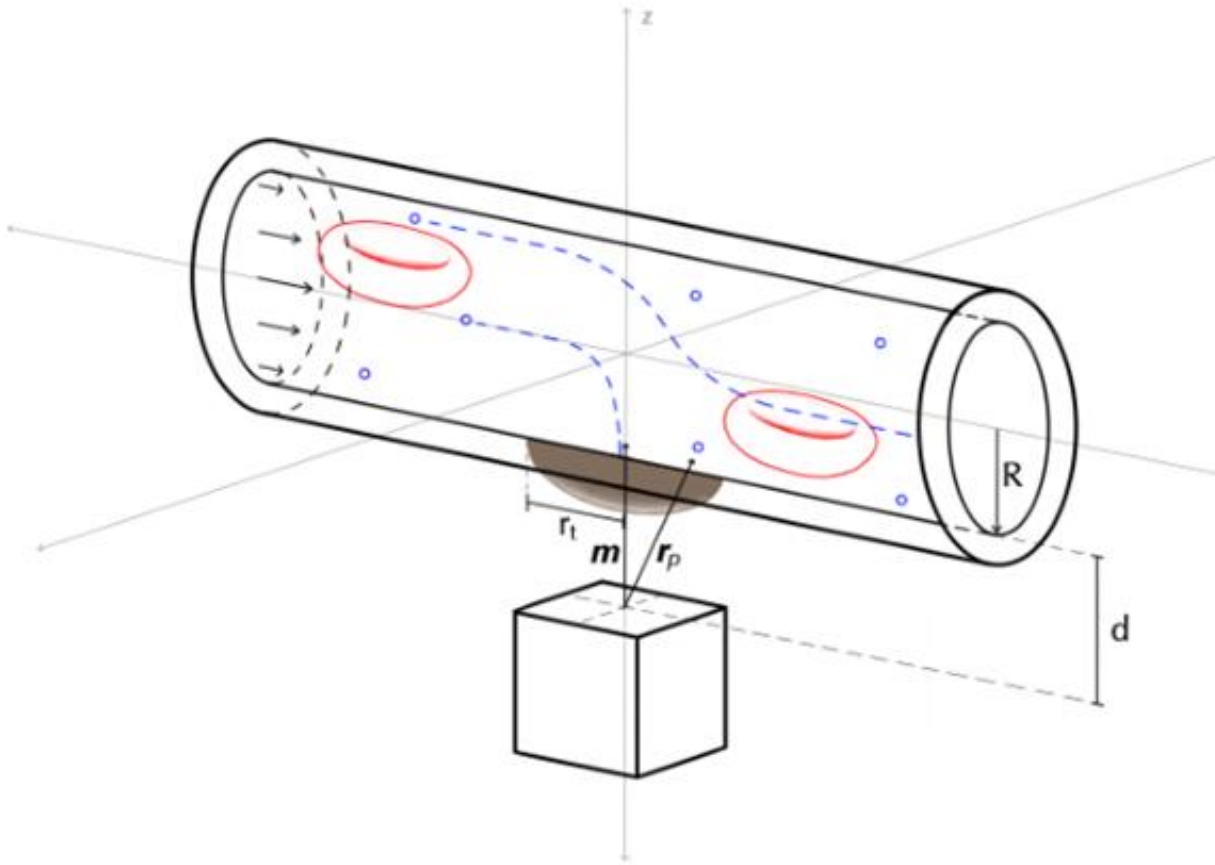


Рис. 2.1. Схема моделі стрижневого магніту та точкового диполя.

У моделюванні процесів проходження магнітних наночастинок по кровоносній судині розглянуті три види кровоносних судин:

1. Капіляри з радіусом $R = 4 \cdot 10^{-3}$ мм та максимальною швидкістю потоку $u_{\max} = 0,93$ мм/с.
2. Артеріоли з $R = 1,5 \cdot 10^{-2}$ мм та $u_{\max} = 3,26$ мм/с.
3. Власне артерії з $R = 2$ мм та $u_{\max} = 190$ мм/с.

Розглянемо математичну складову даного моделювання.

Позначивши $\mathbf{u}$ за швидкість кровотоку та ігноруючи вплив частинок на потік, отримуємо рівняння Нав'є–Стокса для нестисливого потоку,

$$\rho \left(\frac{d\mathbf{u}}{dt} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2)$$

де ρ – густина рідини, а p – тиск. τ – тензор напруги, визначений як

$$\tau = \eta(\dot{\gamma})\dot{\gamma} \quad (3)$$

$$\dot{\gamma} = \nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T \quad (4)$$

$$\dot{\gamma} = \left[\frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

Потік, який ми розглядаємо, у першому наближенні є стаціонарним, тому член du/dt випадає з рівняння.

$$\rho((\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u}) = -\nabla p + \nabla \cdot \tau \quad (6)$$

Потік має лише одну компоненту – вздовж вісі $0x$. Враховуючи симетрію області, вона залежить лише від відстані до центра судини, тому маємо

$$\nabla p = \nabla \cdot \tau = \frac{d\eta(\dot{\gamma})}{d\dot{\gamma}} \dot{\gamma} + \nabla \dot{\gamma} \eta(\dot{\gamma}) \quad (7)$$

Далі для врахування неньютонівських ефектів крові використовуються різні моделі:

Степеневий закон:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \zeta \dot{\gamma}^{n-1} \quad (8)$$

де ζ – індекс консистенції потоку,

Модель Карро:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty})(1 + \lambda^2 \dot{\gamma}^2)^{\frac{n_c-1}{2}} \quad (9)$$

Їхні значення та значення інших констант наведено в таблиці 1. Коли $\eta_{\infty} = \eta_0$, маємо модель рідини зі сталою в'язкістю.

Таблиця 1

Позначення	Назва величини	Значення
μ_0	Магнітна стала	$4\pi \cdot 10^{-7}$ Гн/м
k_B	Стала Больцмана	$1,38065 \cdot 10^{-23}$ Дж/К
T	Температура	312 К
a_p	Радіус частинок(за замовчуванням)	10^{-7} м
χ	Магнітна сприйнятливність	0,2
r_e	Радіус еритроцитів	$4 \cdot 10^{-6}$ м
η_∞	В'язкість при великій швидкості зсуву	$3,45 \cdot 10^{-3}$ Па*с
η_0	В'язкість при малій швидкості зсуву	$5,6 \cdot 10^{-2}$ Па*с
λ	Коефіцієнт у моделі Карро	3,313
n_c	Експонента Карро	0,3568
r_t	Радіус пухлини	10^{-2} м

Крім того, вважаючи $\mathbf{u} = [u, v, w]$, ми накладаємо наступні умови відсутності ковзання на межі, визначеній

$$\mathbf{u}(0,0,-R) = \mathbf{u}(0,0,R) = [0,0,0]^T \quad (10)$$

і також призначено максимальну швидкість потоку $u_{\max}$ всередині кровоносної судини, що дає наступну умову

$$\mathbf{u}(0,0,0) = [u_{\max}, 0, 0]^T \quad (11)$$

Вважаючи градієнт тиску вздовж вісі Ox сталим, тобто $\mathbf{u}=[u,0,0]$, і переходячи до полярних координат, маємо

$$\dot{\gamma} = |u'(r)| \quad (12)$$

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_\infty + (\eta_0 - \eta_\infty)(1 + \lambda^2(u'(r)^2)^{\frac{n_c-1}{2}} \quad (13)$$

$$r = \sqrt{y^2 + z^2} \quad (14)$$

У підсумку з (1) та (11) маємо таке рівняння для $u'(r)$:

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \left(\frac{\eta_{\infty} u'(r)}{r} + \frac{(\eta_0 - \eta_{\infty}) u'(r)}{r} \left(1 + \lambda^2 (u'(r))^2 \right)^{(n_c - 1)/2} \right) + u''(r) (\eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) \left(1 + \lambda^2 (u'(r))^2 \right)^{(n_c - 1)/2} + (n_c - 1) (\eta_0 - \eta_{\infty}) \lambda^2 (u'(r))^2 \left(1 + \lambda^2 (u'(r))^2 \right)^{(n_c - 3)/2}), \quad (15)$$

де dp/dx – градієнт тиску вздовж вісі $0x$, який підбирається таким, аби задовольнити граничну умову в нулі.

Коли значення в'язкості Карро збігаються, отримуємо параболічний профіль швидкості:

$$u(r) = u_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2} \right) \quad (16)$$

В іншому випадку залежність $u(r)$ не має аналітичного представлення.

При в'язкості, що підкорюється степеневому закону, маємо таку залежність

$$u(r) = u_{max} \left(1 - \left(\frac{r}{R} \right)^{\frac{n+1}{n}} \right) \quad (17)$$

Магнітне поле

Далі розглядаємо магнітне поле, яке створене за допомогою наближення магнітного диполя, позначене H_d . Для дипольного поля потенціал зовнішнього магнітного поля навколо наночастинки визначається як

$$\phi_d(\mathbf{r}_p) = -\frac{1}{4\pi} * \frac{\mathbf{m} * \mathbf{r}_p}{r_p^3} \quad (18)$$

де $\mathbf{r}_p$ – вектор, спрямований від диполя до частинки.

Саме ж магнітне поле є градієнтом:

$$H_d(\mathbf{r}_p) = \nabla \phi_d = -\frac{1}{4\pi} * \frac{\mathbf{m}}{r_p^3} + \frac{3}{4\pi} * \frac{\mathbf{m} * \mathbf{r}_p}{r_p^4} * \frac{\mathbf{r}_p}{r_p} \quad (19)$$

Рівняння руху частинки

Позначимо вектором $\mathbf{x}(t)$ положення наночастинки в просторі. Двома основними силами, що діють на наночастинку, є сила в'язкого опору та сила магнітного поля, які ми позначаємо як F_v та F_m відповідно. Ми апроксимуємо наночастинку як сферу радіуса a_p , у цьому випадку сила опору Стокса визначається як

$$\mathbf{F}_v = -6\pi\eta(x)a_p\left(\frac{d\mathbf{x}}{dt} - \mathbf{u}(x)\right) \quad (19)$$

У свою чергу, сила, що діє з боку магнітного поля

$$\mathbf{F}_v = \int_V \mu_0 (\mathbf{M} * \nabla) \mathbf{H}_e dV \quad (20)$$

Тут V — об'єм, який займає об'єкт, а $\mathbf{M} = \chi\mathbf{H}$ — намагніченість, де χ позначає магнітну сприйнятливість об'єкта (яку ми вважаємо постійною), а $\mathbf{H}$ — напруженість магнітного поля.

Оскільки магнітні частинки малі, зовнішнє магнітне поле приблизно однорідне по всій частинці. У цьому випадку намагніченість всередині частинки визначається формулою Клаузіуса-Моссотті

$$\mathbf{M} = \frac{3\chi}{3 + \chi} \mathbf{H}_e \quad (21)$$

Таким чином, з (19) і (20) отримуємо, що магнітна сила, що діє на частинку в зовнішньому магнітному полі $\mathbf{H}_e$, визначається як

$$\mathbf{F}_m = \frac{(4\pi a_p^3 \mu_0 \chi)}{3 + \chi} (\mathbf{H}_e \cdot \nabla) \mathbf{H}_e \quad (22)$$

Частинки є малими, тому можемо вважати, що має місце баланс сил, з якого отримуємо наступне диференціальне рівняння.

$$\mathbf{F}_m + \mathbf{F}_v = 0 = \frac{(4\pi a_p^3 \mu_0 \chi)}{3 + \chi} (\mathbf{H}_e \cdot \nabla) \mathbf{H}_e - 6\eta(x)a_p\left(\frac{d\mathbf{x}}{dt} - \mathbf{u}(x)\right) \quad (23)$$

Врахування броунівського руху та дифузії, зумовленої зіткненнями з еритроцитами, додає до рівняння стохастичний член виду

$$\frac{N(0,1)}{\sqrt{dt}} * \sqrt{\frac{2k_b T}{D} + 2K_{sh} r_e^2 \dot{\gamma}} \quad (24)$$

Загалом, рівняння руху наночастинок, яке ми отримали, має вигляд

$$dx = f(x)dt + g(x)dW_t \quad (25)$$

$$f(x) = \frac{(2a_p^2 \mu_0 \chi)}{(3 + \chi) * 3\eta(x)} (\mathbf{H}_e \cdot \nabla) \mathbf{H}_e + \mathbf{u}(x) \quad (26)$$

$$g(x) = \sqrt{\frac{2k_b T}{D} + 2K_{sh} r_e^2 \dot{\gamma}} \quad (27)$$

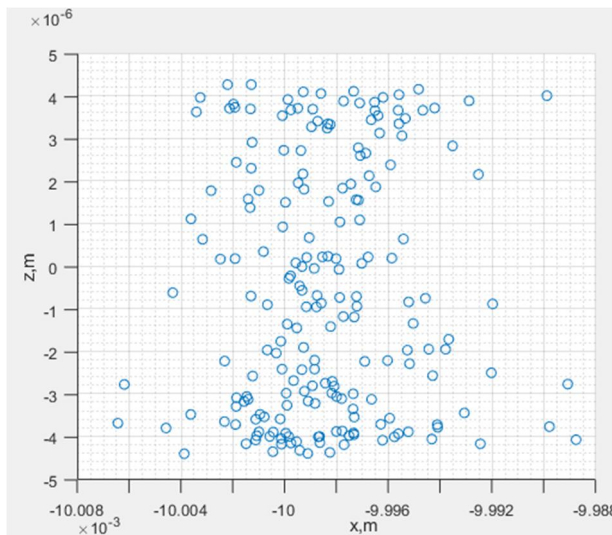
По суті, перед нами стохастичне диференціальне рівняння, де W_t – стандартний вінерівський процес, а dW_t є вектором трьох незалежних випадкових чисел $\sqrt{dt} N(0, 1)$ [24].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

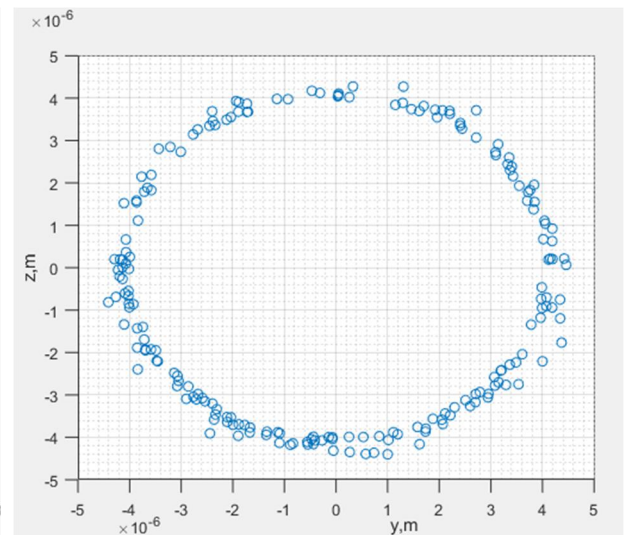
3.1 Рух частинок по кровоносній судині

За відсутності магнітного поля дифузія частинок через броунівський рух і зіткнення еритроцитів відбувається надзвичайно швидко, і більшість частинок, що вивільняються всередині капілярів, стикаються зі стінкою в межах 0,01 см. Подібні результати спостерігаються в артеріолах, але на відстані більше 2 см [[24](#),[17](#)-[22](#)].

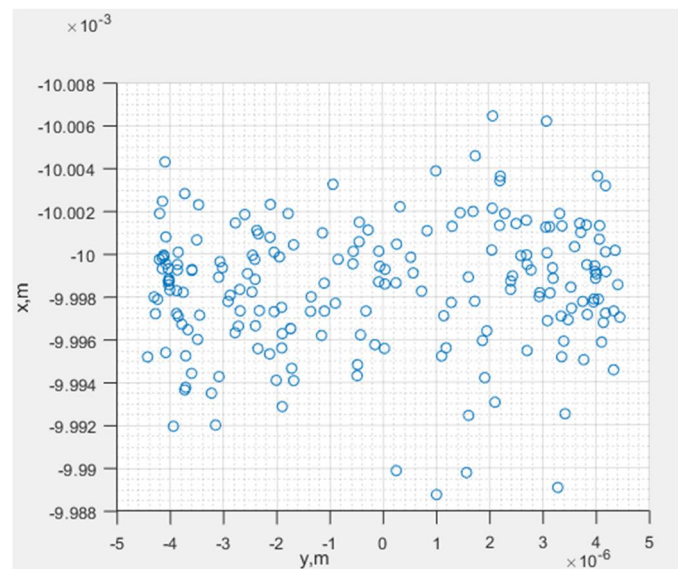
Це робить надзвичайно складним спрямування частинок на великі відстані через дифузію. Однак, якщо частинки вивільняються в радіусі пухлини, дифузія призводить до захоплення 50% частинок навіть за відсутності магнітного поля. У капілярах і артеріолах стохастичні сили, що діють на наночастинки, є достатніми, щоб спричинити значну дифузію, так що половина частинок потрапляє в нижню половину судини та пухлину, а інша половина дифундує вгору та вдаряється у верхню половину судини [[24](#)].



(a)

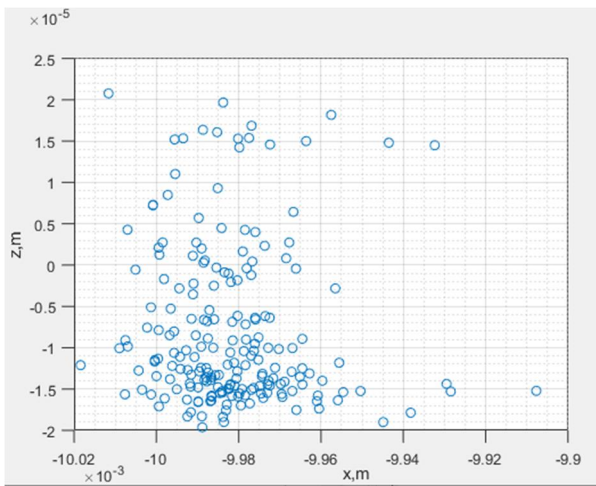


(б)

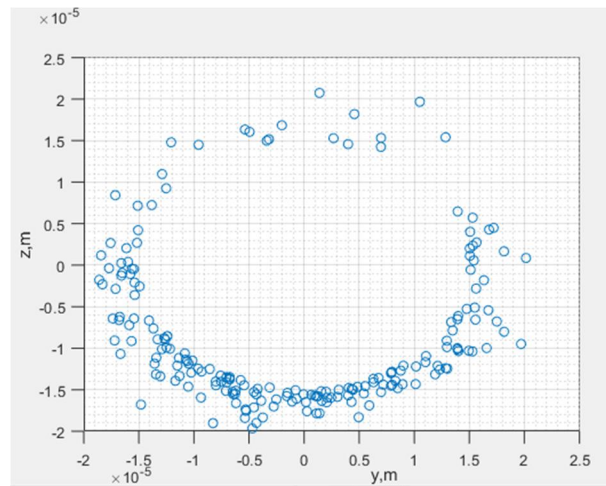


(в)

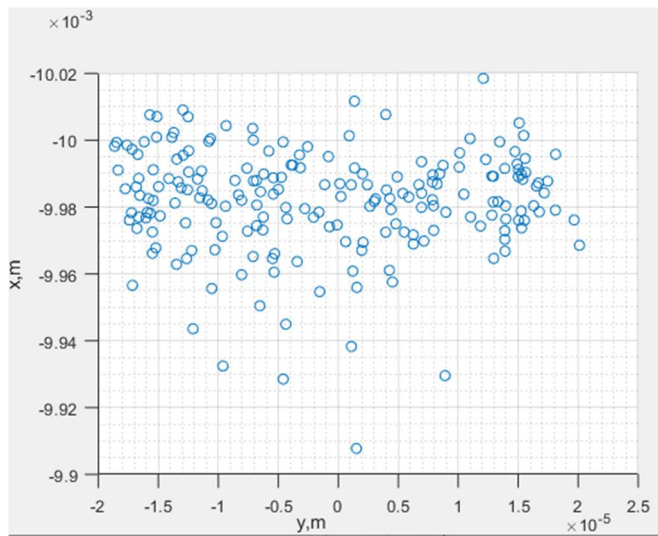
Рис. 4.1.1. Розподіл точок осідання наночастинок у капілярах у площинах x - z (а), y - z (б) та x - y (в) відповідно. 200 частинок випущені із точки $[-0,01;0;0]$. Диполь з магнітним моментом $400 \text{ A} \cdot \text{m}^2$ розшташований у точці $[0;0;-0,01]$. $K_{\text{sh}}=0$. Радіус частинок 100 nm .



(a)

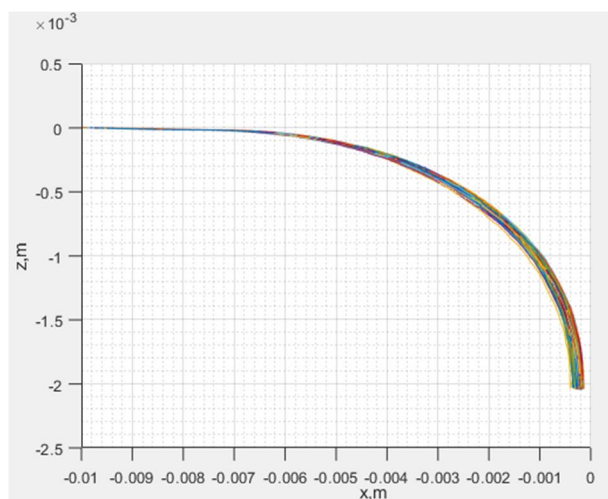


(б)

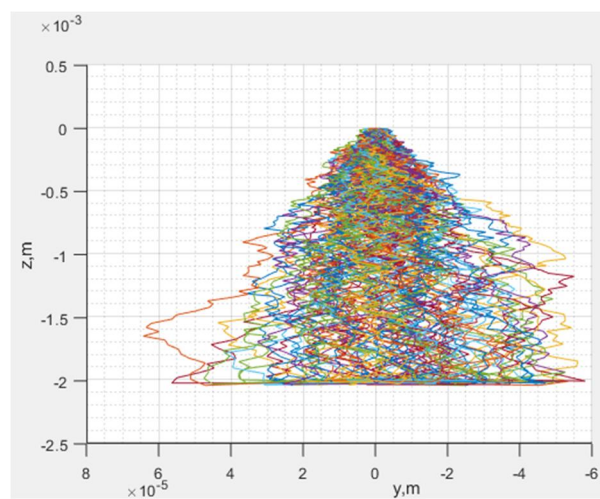


(в)

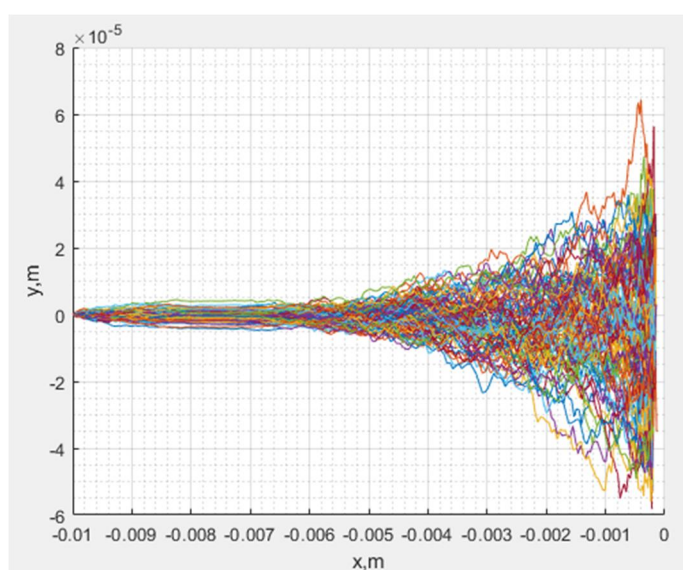
Рис. 4.1.2. Розподіл точок осідання наночастинок у артеріолах у площинах x - z (а), y - z (б) та x - y (в) відповідно. 200 частинок випущені із точки $[-0,01;0;0]$. Диполь з магнітним моментом $400 \text{ A} \cdot \text{m}^2$ розшташований у точці $[0;0;-0,01]$. $K_{sh}=0$. Радіус частинок 100 нм.



(a)



(б)



(в)

Рис. 4.1.3. Траєкторії руху наночастинок у артеріях у площинах x - z (а), y - z (б) та x - y (в) відповідно. 200 частинок випущені із точки $[-0,01;0;0]$. Диполь з магнітним моментом $400 \text{ A} \cdot \text{m}^2$ розшташований у точці $[0;0;-0,01]$. $K_{sh}=0,05$. Радіус частинок 100 nm .

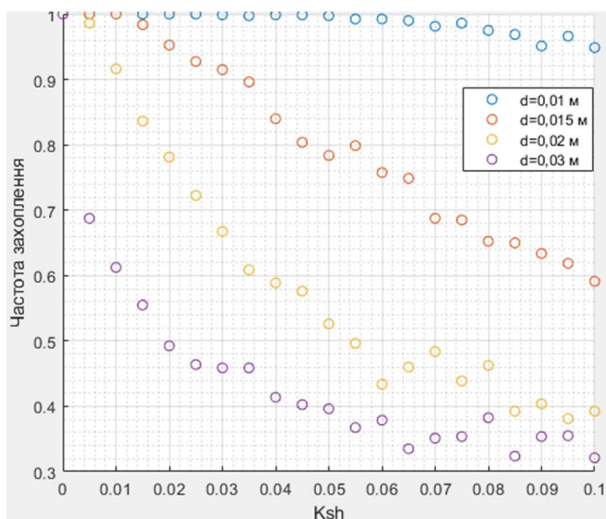
Результати моделювання (рис. 4.2.1. - рис. 4.4.4.). показують, що відстань від магніту більше впливає на імовірність захоплення, ніж дипольний момент. З (15) очевидно, що напруженість магнітного поля більшою мірою залежить від r_p , ніж від m , і, отже, менші значення d відповідають меншим значенням r_p і вищим значенням напруженості магнітного поля. Сила, що діє

з боку магнітного поля, змушує наночастинки швидко тягнутися вниз і вражати ціль з мінімальним впливом фонового кровотоку. На відстанях менше ніж 1,5 см, r_p^3 є надзвичайно малим, тому імовірність захоплення залишається рівною 1 незалежно від дипольного моменту через надзвичайно високу напруженість магнітного поля. Крім того, це пояснює варіацію імовірності захоплення на різних відстанях від кровоносної судини та через збільшення дипольних моментів [24, 17, 18].

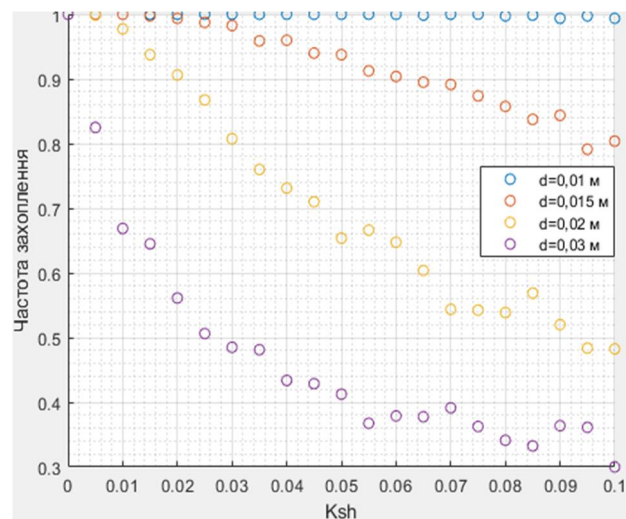
3.2 Частота захоплення частинок

Величина частоти захоплення частинок залежить від таких параметрів, як діаметр судини та швидкість потоку у ній; розмір наночастинок (більші частинки чутливіші до магнітного поля, але можуть закупорити судину, особливо капіляр); магнітний момент джерела поля та відстань від нього до судини (Сильніше поле краще притягує частинки до потрібної тканини); параметр дифузії, зумовленої еритроцитами, позначений K_{sh} (Вони розштовхують частинки в усіх напрямках, часто зменшуючи імовірність захоплення нижче 50%) [24, 17, 18].

Для значення частоти захоплення для капілярів було отримано такі залежності (рис. 4.2.1. - рис. 4.2.3.). При зростанні K_{sh} та відстані до судини частота захоплення спадає. Збільшення магнітного моменту та радіусу частинок частоту збільшує, але віддалення джерела поля це здатне нівелювати.

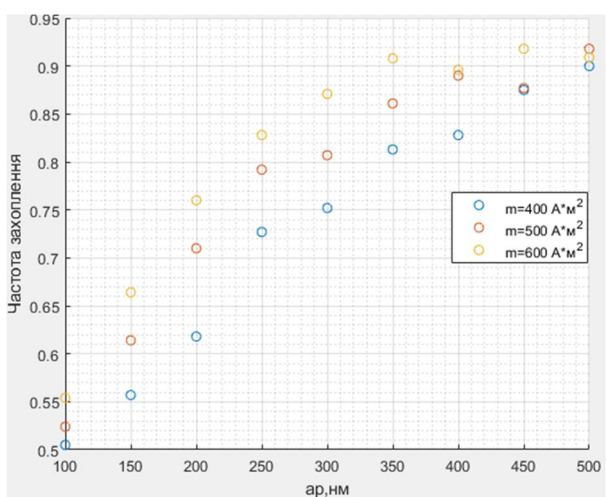


(a)

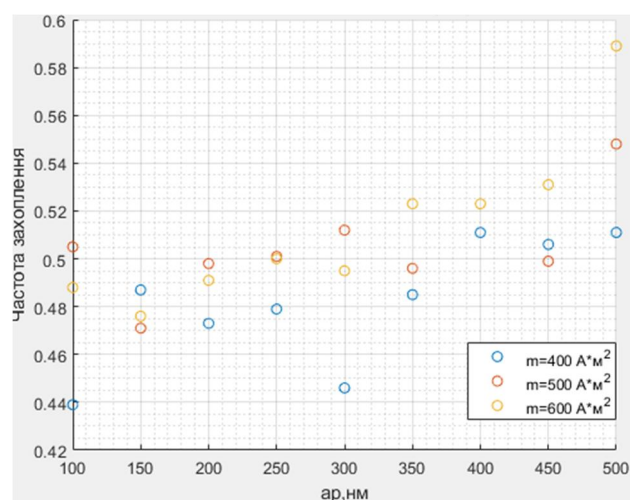


(б)

Рис. 4.2.1. Залежність частоти захоплення частинок з радіусом 100 нм від параметру дифузії у полі диполя з моментом 400 (а) та 600 (б) $A \cdot m^2$ відповідно.

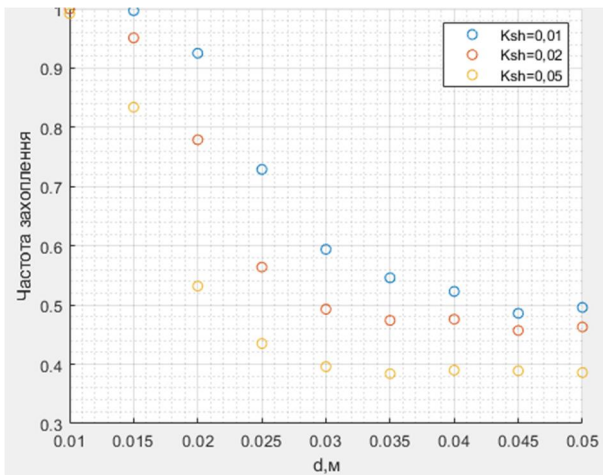


(a)

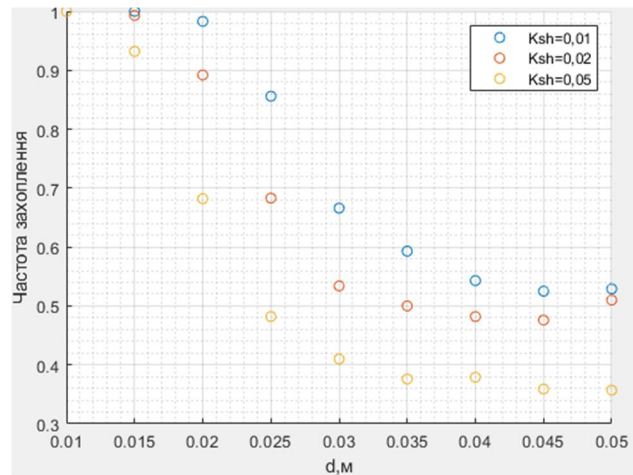


(б)

Рис. 4.2.2. Залежність частоти захоплення частинок від їхнього радіуса при відстані джерела магнітного поля $d=3$ (а) та 5 см (б) відповідно. $K_{sh}=0,02$



(a)

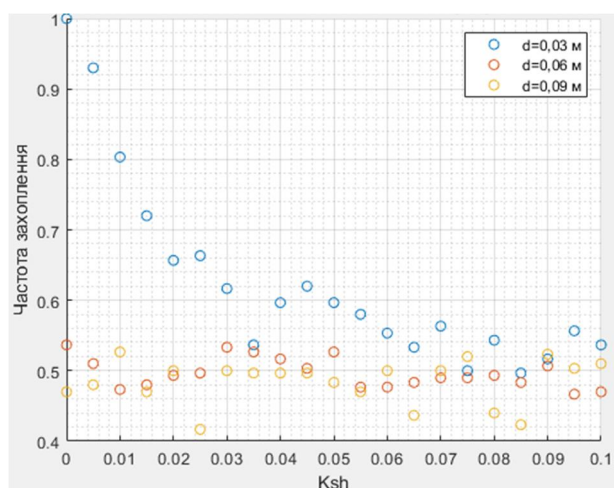


(б)

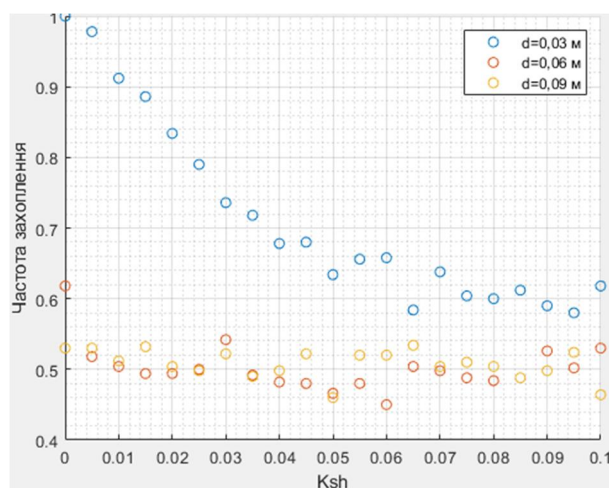
Рис. 4.2.3. Залежність частоти захоплення частинок з радіусом 100 нм від відстані джерела поля до судини при магнітному моменті $m=400$ (а) та 600 (б) $A \cdot m^2$ відповідно.

Значення частоти захоплення для артеріол (рис. 4.3.1. - рис. 4.3.3.).

Для артеріол віддалення диполя більш ніж на 5 см еквівалентне відсутності поля, адже частота захоплення тоді коливається навколо 50% незалежно від радіусу частинок та магнітного моменту джерела магнітного поля. При менших відстанях частота суттєво зростає разом із розміром частинок.

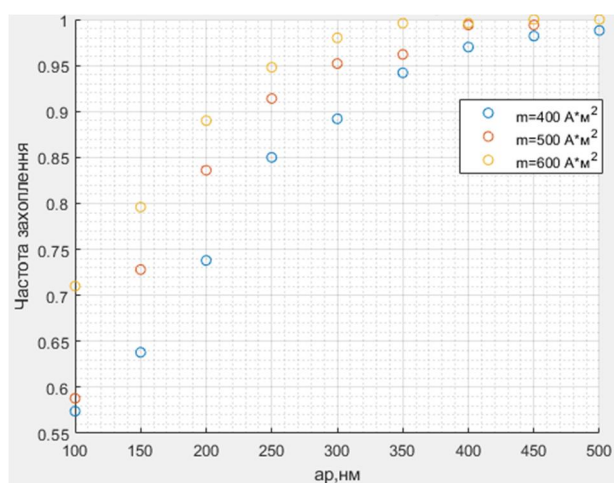


(a)

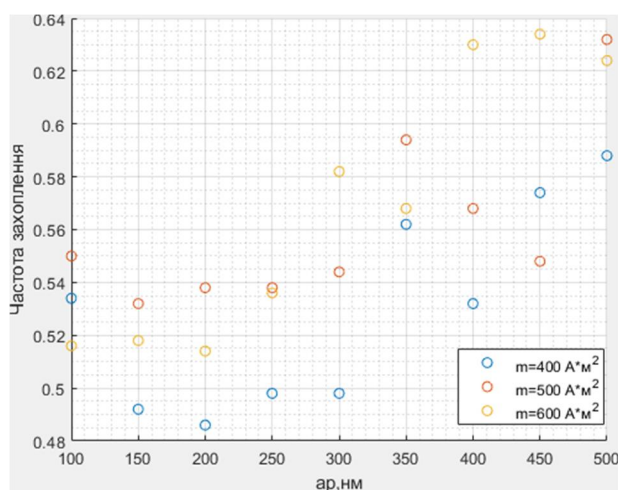


(б)

Рис. 4.3.1. Залежність частоти захоплення частинок радіусом 100 нм від параметру дифузії у полі диполя з моментом 400 (а) та 600 (б) $\text{A}\cdot\text{м}^2$ відповідно.

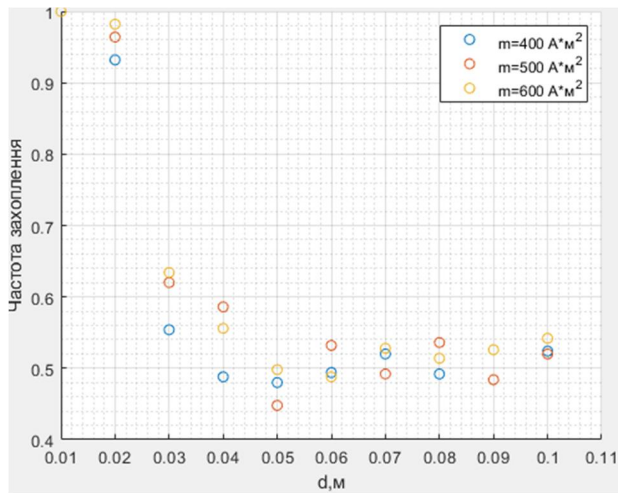


(a)

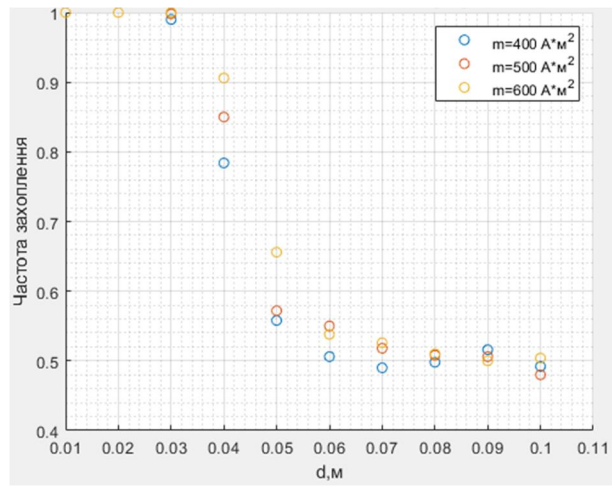


(б)

Рис. 4.3.2. Залежність частоти захоплення частинок від їхнього радіуса при відстані джерела магнітного поля $d=3$ (а) та 5 см (б) відповідно. $K_{sh}=0,05$



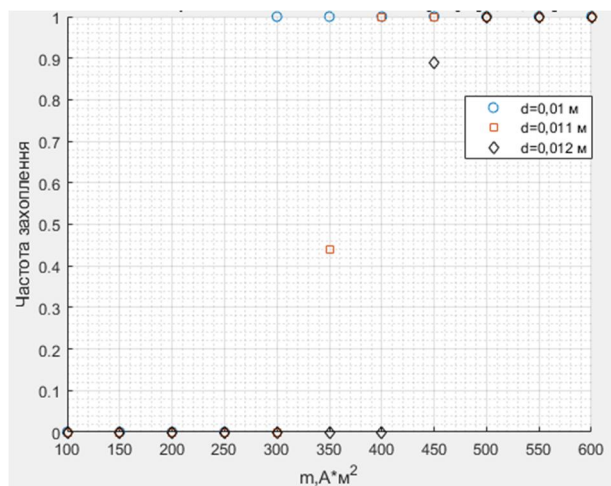
(a)



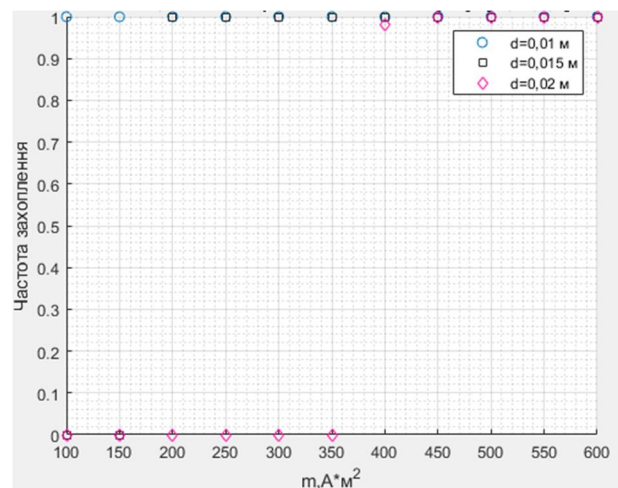
(б)

Рис. 4.3.3. Залежність частоти захоплення частинок з радіусом 100 (а) та 500 нм (б) відповідно від відстані джерела поля до судини при $K_{sh}=0,05$.

Значення частоти захоплення для артерій (рис. 4.4.1.). На відміну від капілярів та артеріол, тут маємо різкі залежності частоти захоплення. Збільшення магнітного моменту диполя та радіусу частинок збільшували мінімальну відстань від джерела поля до судини, за якої всі частинки влучали в уражену тканину.



(a)



(б)

Рис. 4.4.1. Залежність частоти захоплення від магнітного моменту диполя. Радіус частинок 100 (а) та 500 нм (б) відповідно. $K_{sh}=0,05$

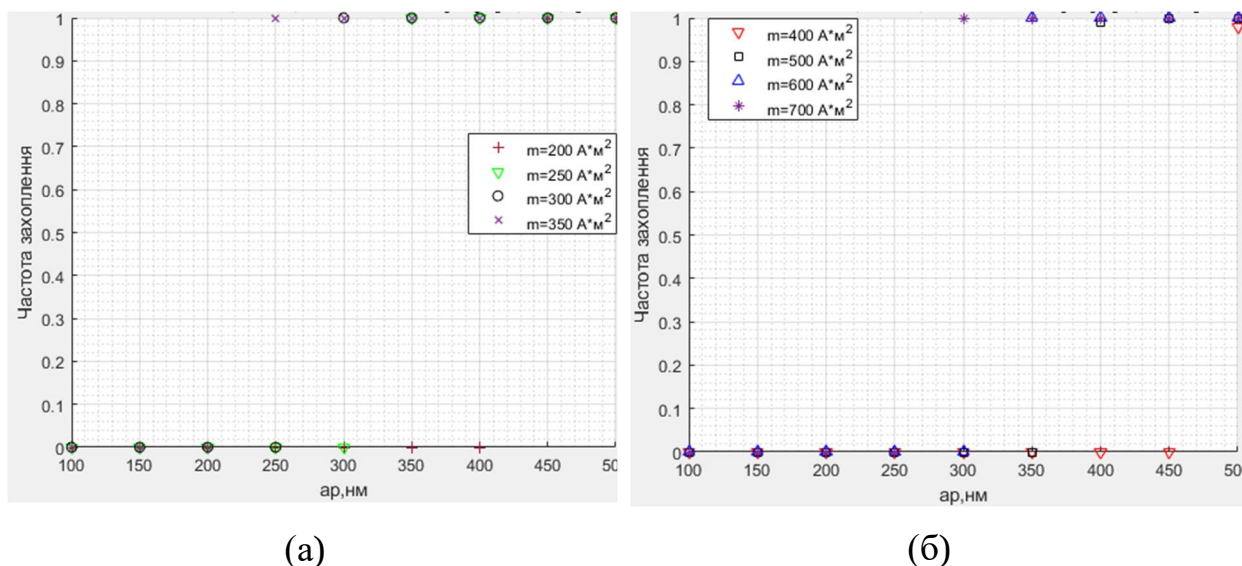


Рис. 4.4.2. Залежність частоти захоплення від радіусу наночастинок. Відстань від диполя до судини 1,5 (а) та 2 см (б) відповідно. $K_{sh}=0,05$.

Залежності від безрозмірного параметра дифузії, зумовленої зіткненнями з еритроцитами, K_{sh} немає, адже броунівський рух та дифузія, зумовлена еритроцитами, на масштабах артерій мало впливає на рух частинок вздовж судини. Як наслідок, траєкторія руху у площині xOz визначається лише магнітним полем та кровотоком.

Межі застосування моделі:

- Оскільки розглядався потік у прямій циліндричній «трубі», то до уражених артеросклерозом або іншими хворобами, які змінюють стінки, судин наші результати застосувати не можна. Те ж можна сказати про розгалуження судин та складніші структури.
- Ряд медикаментів можуть змінювати в'язкість крові, а разом із цим – профіль потоку та рух наночастинок у ньому.

ВИСНОВКИ

1. Була побудована модель руху магнітних наночастинок по кровоносній судині. Вперше були отримані залежності імовірності захоплення частинок від магнітного моменту джерела поля, радіусу частинок, відстані джерела поля до судини.

2. З моделі випливає, що у випадку капілярів та артеріол для кращого захоплення наночастинок треба наблизити джерело магнітного поля якомога ближче до судини, випускати частинки над ураженою тканиною та використовувати великі наночастинки або кластери з них.

3. Було показано, що у всіх судинах частинки розсіюються дуже швидко (в артеріях це проявляється меншою мірою). Тому якщо випустити їх поза ураженою тканиною, мала частка з них досягне цілі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. K. Wu, D. Su, J. Liu, R. Saha, J.-P. Wang. Magnetic Nanoparticles in Nanomedicine. <https://www.researchgate.net/publication/328757998>
2. U. Klekotka. Physical and chemical properties of ferrite-based nanoparticles. UMO-2014/13/N/ST5/00568
3. Hariani, P.L.; Faizal, M.; Setiabudidaya, D. Synthesis and properties of Fe₃O₄ nanoparticles by coprecipitation method to removal procion dye. Int. J. Environ. Sci. Dev. 2013, 4, 336–340.
4. Yu Qing Meng, Ya Nan Shi, Yong Ping Zhu, Yan Qing Liu, Li Wei Gu, Dan Dan Liu, Ang Ma, Fei Xia, Qiu Yan Guo, Cheng Chao Xu, Jun Zhe Zhang, Chong Qiu and Ji Gang Wang. Recent trends in preparation and biomedical applications of iron oxide nanoparticles. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02235-0>.
5. Flores-Rojas, G.G.; López-Saucedo, F.; Vera-Graziano, R.; Mendizabal, E.; Bucio, E. Magnetic Nanoparticles for Medical Applications: Updated Review. Macromol 2022, 2, 374–390. <https://doi.org/10.3390/macromol2030024>
6. Stojanovic, B. D., Dzunuzovic, A. S., & Ilic, N. I. (2018). Review of methods for the preparation of magnetic metal oxides. Magnetic, Ferroelectric, and Multiferroic Metal Oxides, 333–359. doi:10.1016/b978-0-12-811180-2.00017-7
7. Elsa M. Mater'ón, Celina M. Miyazaki, Olivia Carr, Nirav Joshi, Paulo H.S. Picciani, Cleocir J. Dalmaschio, Frank Davis, Flavio M. Shimizu. Magnetic nanoparticles in biomedical applications: A review. <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2021.100163>
8. Mittal, A.; Roy, I.; Gandhi, S. Magnetic Nanoparticles: An Overview for Biomedical Applications. Magnetochemistry 2022, 8, 107. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry8090107>
9. A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, T. Kobayashi. Medical Application of

Functionalized Magnetic Nanoparticles. doi: 10.1263/jbb.100.1

- 10.A. Coene, J. Leliaert. Perspective: magnetic nanoparticles in theranostic applications. arXiv:2201.06058v1
- 11.M. Moritz. Applications of nanomaterials in medicine. CHEMIK 2012, 66, 3, 219-226
- 12.J. Kudr , Y. Haddad, L. Richtera, Z. Heger, M. Cernak, V. Adam and O. Zitka. Magnetic Nanoparticles: From Design and Synthesis to Real World Applications. Nanomaterials 2017, 7, 243; doi:10.3390/nano7090243.
- 13.B. Issa, Ihab M. Obaidat, Borhan A. Albiss and Y. Haik. Magnetic Nanoparticles: Surface Effects and Properties Related to Biomedicine Applications. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 21266-21305; doi:10.3390/ijms141121266
- 14.S. Caspani, R. Magalhães, J. P. Araújo and C. T. Sousa. Magnetic Nanomaterials as Contrast Agents for MRI. Materials 2020, 13, 2586; doi:10.3390/ma13112586
- 15.A. Avasthi, C. Caro, E. Pozo-Torres, M. P. Leal, M. L. García-Martín. Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents. <https://doi.org/10.1007/s41061-020-00302-w>
- 16.Ye H, Shen Z, Yu L, Wei M, Li Y. 2018 Manipulating nanoparticle transport within blood flow through external forces: an exemplar of mechanics in nanomedicine. Proc. R.Soc.A 474: 20170845. <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.2017.0845>
- 17.Fatima, H.; Charinpanitkul, T.; Kim, K.-S. Fundamentals to Apply Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia Therapy. Nanomaterials 2021, 11, 1203. <https://doi.org/10.3390/nano11051203>
- 18.C. Fanelli, K. Kaouri, T.N. Phillips, T.G. Myers, F. Font. Magnetic nanodrug delivery in non-Newtonian blood flows. arXiv:2102.03911v3
- 19.Vicky V. Mody, A. Cox, S. Shah, A. Singh, W. Bevins, H. Parihar. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. Appl Nanosci. DOI 10.1007/s13204-013-0216-y

- 20.I. Rukshin, J. Mohrenweiser, P. Yue, S. Afkhami. Modeling Superparamagnetic Particles in Blood Flow for Applications in Magnetic Drug Targeting. *Fluids* 2017, 2, 29; doi:10.3390/fluids2020029
- 21.S. Sharma, V.K. Katiyar, U. Singh. Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.12.012>
- 22.A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro. Magnetic nanoparticle transport within flowing blood and into surrounding tissue. *Nanomedicine* (2010) 5(9), 1459–1466. doi:10.2217/NNM.10.104
- 23.J. Lim , C. Lanni, E. R. Evarts, F. Lanni, R. D. Tilton, S. A. Majetich. Magnetophoresis of Nanoparticles. *ACS Nano* ;Vol. 5 No. 1, 217–226, 2011. doi: 10.1021/nn102383s
- 24.M. Lee, A. Shelke, S. Singh, J. Fan, P. Zaleski, S. Afkhami. Numerical Simulation of Superparamagnetic Nanoparticle Motion in Blood Vessels for Magnetic Drug Delivery. arXiv:2110.01988v1