



**UNIVERSIDAD DISTRITAL
FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS**

Modelo numérico de la cinética de nanopartículas magnéticas en flujo sanguíneo para tratamiento de cáncer

Jaime Francisco Pantoja Benavides

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Facultad de Ingeniería - Maestría en Ingeniería énfasis en Electrónica
Bogotá, Colombia
2020

Modelo numérico de la cinética de nanopartículas magnéticas en flujo sanguíneo para tratamiento de cáncer

Jaime Francisco Pantoja Benavides

Tesis o trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Ingeniería

Director:

Ph.D.,Diego Julian Rodriguez Patarroyo

Codirectora:

Msc. Luz Helena Camargo Casallas

Línea de Investigación:

Bioingeniería

Grupo de Investigación:

INVID

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

Facultad de Ingeniería - Maestría en Ingeniería énfasis en Electrónica

Bogotá, Colombia

2020

A mis hijos, Sebastián, Tatiana, Laura y Brayan

El amor, la pasión y la disciplina que pones a tus proyectos de vida, se ven reflejados en el deber cumplido, la satisfacción personal y la culminación de las metas propuestas.

JAIME F. PANTOJA B.

Agradecimientos

Agradezco a la vida, que me ha dado la oportunidad de seguir creciendo en el maravilloso mundo de la ciencia y la academia, a mis padres (Luz Maria y José Luis) por su apoyo incondicional en todo momento, a mis amados hijos (Brayan, Laura María, Tatiana y Sebastián) por sus palabras de "Papi como vas, papi tú eres el mejor", a mis hermanas por el apoyo en tiempos y espacios de trabajo, a mis tias, primos y sobrinos por estar siempre dispuestos a apoyar.

A mi asesor y director, Dr. Diego Julian Rodriguez Patarroyo, por su excelente orientación conceptual, la dedicación en tiempo efectivo de trabajo y el apoyo oportuno hasta culminar los objetivos propuestos; a Msc. Luz Helena Camargo Casallas por sus valiosos aportes desde el campo de la biología y organización de la parte metodológica.

A mis profesores, por sus excelentes aportes conceptuales, formación íntegra desde lo académico con orientación profesional.

Por sus aportes académicos: Frank Giraldo, Ewdar Jacinto, Fabio Castellanos, Laura Roa, Angela Riaño. David Portilla, Juan Moncayo. A mis compañeros del grupo de investigación INVID, por nuestros seminarios semanales y por el excelente trabajo realizado en torno a la academia.

A mi universidad, la Univesidad Distrital Francisco Jose de Córdas, por la formación durante mis estudios de maestría y licenciatura... "*mi alma mater*"

Contenido

Agradecimientos	VII
1. Introducción	3
2. Aspectos biológicos	7
2.1. El Cáncer	7
2.1.1. El cáncer de mama	8
2.2. Nanotecnología y nanopartículas	9
2.3. Sistema Cardiovascular y flujo sanguíneo	12
2.4. Características morfológicas de NPMs.	14
2.5. Modelo colisión NPMs con eritrocito	15
3. Modelo Numérico	19
3.1. Modelos aleatorios	19
3.1.1. Números Aleatorios	19
3.1.2. Simulación de un movimiento Browniano	20
3.2. Método de Montecarlo	21
3.3. Desarrollo del modelo numérico	23
4. Resultados	29
4.1. Trayectoria	29
4.1.1. Gaussiana con $\mu = 0,5\xi_0$	30
4.1.2. Gaussiana con $\mu = \xi_0$	30
4.1.3. Uniforme con $\mu = \xi_0$	31
4.2. Elementos descriptivos en perfiles de velocidad, V_Z y V_ρ	33
4.2.1. Velocidad en el eje ρ , denotada como V_ρ	33
4.2.2. Velocidad en el eje Z , denotada como V_Z	37
4.3. Elementos descriptivos para perfiles de velocidad, Uniforme	44
4.3.1. Velocidad en el eje ρ , denotada como V_ρ	44
4.3.2. Velocidad en el eje Z , denotada como V_Z	45
5. Conclusiones y recomendaciones	53
5.1. Conclusiones	53
5.2. Recomendaciones	54

A. Productividad académica	55
A.1. Artículos	55
A.2. Ponencias	55
Bibliografía	97

1. Introducción

El cancer es el crecimiento descontrolado de células por mutaciones, o cambios anómalos en los genes que regulan el crecimiento de células sanas, siendo uno de los factores de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial y la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, (Gamboa y cols., 2016).

En la búsqueda de nuevas estrategias de diagnóstico y/o cura, la ciencia biomédica, en el campo de la oncología, emplea nanopartículas magnéticas (NPMs) dirigidas por un campo magnético externo, (Doello y cols., 2015), (Ramos y Castillo, 2011). El suministro de medicamentos por torrente sanguíneo transportado por NPMs es conocido como orientación magnética de medicamentos (MDT por sus siglas en inglés), para evitar la dispersión de fármacos en lugares no deseados del cuerpo (Boghi, Russo, y Gori, 2017a), siendo dirigidos a las zonas afectadas, reduciendo efectos secundarios, tiempos de trayectoria, mejorando eficiencia y suministro de medicamentos, que ayudan en el diagnóstico ó tratamiento de la enfermedad. Es así, como el tamaño, la forma y la composición química de superficie de las NPMs presentan características importantes acerca de su unión y eliminación al entrar en contacto con el torrente sanguíneo, en general, las de más de 200 nm se filtran de manera eficiente por el hígado y el bazo, mientras que las de menos de 10 nm pueden eliminarse rápidamente por el riñón o por extravasación (Tan, Thomas, y Liu, 2012a).

Para la biomedicina, la administración dirigida de NPMs es un tema de investigación muy comprometedor mencionado en varios artículos de investigación. Trabajos previos se han centrado en caracterizar *la trayectoria* de las nanopartículas bajo la influencia de los campos magnéticos externos, teniendo en cuenta que un sistema vascular implica la interacción de las fuerzas de transporte, hidrodinámicas y de las interacciones multivalentes con biosuperficies dirigidas, en particular, Rothen et al (Rothen-Rutishauser, Schürch, Haenni, Kapp, y Gehr, 2006), realizaron un estudio sobre la entrada y localización de diferentes NPMs que son constituidas por diferentes materiales. Freund et al. (Freund y Shapiro, 2012), estudiaron el transporte de NPMs de $0,56 \mu\text{m}$ de diámetro, por fuerzas magnéticas en un vaso sanguíneo pequeño usando un modelo de simulación que incluye las interacciones hidrodinámicas con glóbulos rojos realmente deformables, encontrando que cuando hay ausencia de fuerzas magnéticas las interacciones con los glóbulos rojos causan fluctuaciones laterales en la velocidad de las NPMs teniendo una distribución aproximadamente normal (Tan y cols., 2012a), desarrollaron un modelo híbrido de partículas y células para modelar el transporte, la dispersión y la dinámica de enlace de las NPs en la suspensión de sangre, utilizando dinámica molecular browniana rastrean el movimiento y la adhesión de las NPMs, considerando las colisiones

célula-partícula, observando un perfil de distribución de nanopartículas no uniforme con mayor concentración de las NPs cerca a la pared del vaso, encontrando que el movimiento de rotación de los glóbulos rojos en la región central del capilar mejora la dispersión de las NPs a medida que aumenta la velocidad de corte, (Kenjereš, 2016).

Por lo general las NPMs son inyectadas en el torrente sanguíneo para que se desplacen libres o controladas hasta el punto de interés (Thomsen, Thomsen, y Moos, 2015; Ulbrich y cols., 2016). En este camino interactúa de forma aleatoria con los agregados presentes en la sangre, como son los eritrocitos (RC), plaquetas, leucocitos, entre otros, sin contar la interacción de arrastre con el propio plasma sanguíneo (Agiotis y cols., 2016). En estas interacciones se presentan diversos procesos dispersivos y de captura que disminuyen la cantidad de NPMs que llegan a las células objetivo (Lunnoo y Puangmali, 2015). Lo que implica que conocer el comportamiento cinético de las NPMs permite optimizar, el número de NPMs que llegan al sitio de interés dado el número de NPMs inyectadas, los parámetros del tratamiento así como de la síntesis de las NPMs (Liu y Auguste, 2015). Por otro lado, las NP al interactuar con los agregados de la sangre presentan procesos dispersivos con los RC, esto hace que su trayectoria sea aleatoria, lo que se conoce como un movimiento Browniano. El modelamiento numérico permitió en los trabajos (Pourmehran, Gorji, y Gorji-Bandpy, 2016) concluir que el tamaño óptimo está en el orden de las micras.

El presente trabajo se enfoca en proponer un modelo matemático y estadístico que mediante simulación computacional describa *la trayectoria* de una NPM inyectada cerca al tejido objetivo y corriente arriba del flujo sanguíneo, ésta viaja a lo largo del vaso sanguíneo en la dirección del flujo sanguíneo y es dirigida a la zona objetivo mediante un imán cilíndrico (NdFeB) ubicado fuera del cuerpo, el cual genera un campo magnético constante cuyas líneas son perpendiculares al flujo. El objetivo general para la presente propuesta, *Modelar la cinética de nanopartículas magnéticas en flujo sanguíneo, sometidas a un campo magnético por medio de la dinámica molecular Browniana* y los objetivos específicos: **1.** Determinar las características morfológicas de nanopartículas usadas en aplicaciones médicas en flujo sanguíneo en vasos capilares, para el tratamiento de cáncer. **2.** Desarrollar e implementar un modelo numérico para la cinética de nanopartículas sometidas a campos magnéticos usando dinámica molecular Browniana. **3.** Evaluar el modelo desarrollado para la cinética de nanopartículas en flujo sanguíneo.

El trabajo consta de tres capítulos y un anexo de ponencias y publicaciones. El primer capítulo, es de carácter introductorio y trata aspectos biológicos en la bioingeniería, el sistema cardiovascular y las características morfológicas de las NPMs usadas en aplicaciones biomédicas. El segundo capítulo trata del modelo numérico para la cinética de NPMs, consta de los modelos aleatorios, método de Montecarlo y el desarrollo del modelo numérico y el capítulo tres describe los resultados obtenidos, trayectoria de NPMs, algunos elementos descriptivos del perfil de velocidad obtenidos con las distribuciones Gaussiana y Uniforme, finalmente se presenta los resultados de artículos y ponencias.

2. Aspectos biológicos

La bioingeniería, utiliza el conocimiento de la ciencia biológica y las herramientas matemáticas que facilitan comprender el comportamiento biológico, caso particular el estudio del flujo sanguíneo y los órganos que allí intervienen. A continuación se describen algunos conceptos desde la biología y la matemática que permiten relacionar los fundamentos conceptuales para el propósito de la cinética de NPMs, (Rangel, Fuentes, y Fernández, 2015).

2.1. El Cáncer

La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como el proceso mediante el cual hay un crecimiento y diseminación de células de forma descontrolada en diferentes partes del cuerpo. A nivel celular se entiende como la disrupción de la comunicación celular desarrollada por mutaciones en el genoma. Dichas mutaciones generan algunas características como crecimiento celular fuera de lo normal, capacidad para invadir y colonizar tejidos que no están cercanos al punto de inicio de proliferación y evasión de la muerte celular programada, (Alberts y cols., 2015), (Martínez, 2019). Los principales eventos celulares en la aparición del cáncer son las desregularización de la proliferación y muerte celular programada, que desencadenan en el crecimiento del tumor maligno (Hanahan y Weinberg, 2011). El aumento en la cantidad de células se debe a eventos que ocurren principalmente durante el ciclo celular (mitosis y/o meiosis), ya sea por la alteración genética de protooncogenes y/o genes supresores de tumor. Los principales mecanismos que pueden llegar a generar cambios durante el ciclo celular pueden ser deleciones en los cromosomas, mutación o inactivación de proteínas que inactiva la reacción en cadena del ciclo y la metilación del ADN e histonas. La muerte celular programada es un suceso que ocurre para eliminar células irreversiblemente dañadas de los organismos. Existen diferentes tipos de muerte celular, pero en el desarrollo del cáncer la principal es la apoptosis. Este tipo de muerte celular ocurre por estímulos generados en el ambiente, que tiene efecto sobre receptores presentes en la membrana plasmática (extrínseco), o a través de la señalización celular mitocondrial (intrínseco) (Martínez, 2019). En el momento de empezar la apoptosis se establecen algunos procesos como la activación de caspasas, rompimiento de biomoléculas (ADN y proteínas) y el reconocimiento por parte de células fagocíticas (Martínez, 2019).

2.1.1. El cáncer de mama

Las mamas son órganos glandulares exclusivos de los mamíferos que alcanza su máximo desarrollo en la adolescencia de las mujeres, siendo regulado su crecimiento por el estrógeno y la progesterona. Los estrógenos generan el desarrollo de los conductos de las glándulas mamarias y la progesterona el desarrollo de los alveolos (Sandoval-Avila y cols., 2019). Las glándulas mamarias están compuestas de 15 a 20 lóbulos que se separan por tejido adiposo y conectivo colagenoso, y desembocan en un seno lactífero antes de llegar al pezón, figura 2-1 (Diaz, 2019). El cáncer de mama es una neoplasia (tumor) que es difícil de caracterizar, ya que existen diferentes subtipos con variantes en las características clínicas, patológicas y moleculares. Existe una heterogeneidad molecular en un mismo tumor, lo que genera un microambiente complejo de células tumorales diferentes a los de sus cercanos, haciendo difícil su tratamiento. En este microambiente están presentes células cancerosas, del sistema inmune y células multipotenciales primitivas (Gonzalez 2019). En muchos casos las células con la enfermedad aparecen inicialmente en los lóbulos o los conductos de la mama. En algunos casos, el tumor se infiltra en la piel o componentes de la pared torácica, como los músculos pectorales. Las células tumorales también son capaces de convertir el microambiente en un estado favorable al tumor para promover su crecimiento y expansión, (Feng y cols., 2018).

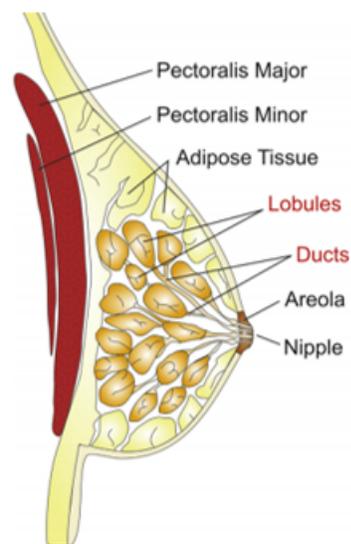


Figura 2-1.: Anatomía e histología del origen del cáncer de mama. Tomado de Feng et al., 2018

El ambiente molecular también es diverso en la cantidad de genes que actúan sobre cada una de las células, pero también varía de una persona a otra de acuerdo con la ubicación geográfica en la que se presente. Inclusive los tumores individuales tienen cambios intrínsecos que pueden desestabilizar la funcionalidad de cientos e inclusive miles de genes. Estos cambios los pueden ocurrir en varios niveles como en los cromosomas, la replicación, transcripción y a nivel epigenético (Godone

y cols., 2018). Pero a pesar de este obstáculo por la variabilidad genética se han desarrollado estrategias a través de análisis moleculares de secuenciación para clasificar diferentes tipos de cáncer, se están empezando a utilizar marcadores genéticos como los receptores membranales del estrógeno, la progesterona y del factor de crecimiento epidermal, (Prat y cols., 2010).

■ **Terapia contra el cáncer de mama**

A lo largo de los años se han desarrollado diferentes métodos para tratar y detectar el cáncer de mama. Terapias como la cirugía preventiva o curativa, y la radioterapia acompañadas de la quimioterapia son los tratamientos comunes para eliminar los tumores cancerígenos. No obstante, se han desarrollado nuevas terapias menos invasiva y más eficientes, como la inmunoterapia que utiliza y estimula el sistema inmune de la persona o suministra proteínas de dicho sistemas para que ataquen el cáncer; la terapia fotodinámica utiliza una sustancia fotosensibilizadora que es absorbida por las células cancerosas, y luego mediante un impulso de luz se estimulan dichas sustancias para que se liberen especies reactivas de oxígeno, que dañan los vasos sanguíneos; la hipertermia en la cual se calientan las células con cáncer a través de estímulos externos produciendo su muerte. En los últimos años se ha empezado a utilizar a la nanotecnología en el área de la salud, ya que, las nanoestructuras permiten una mayor eficiencia en la localización de una enfermedad y es menos invasiva en el tratamiento,(Flores Rojas, s.f.).

2.2. Nanotecnología y nanopartículas

La nanotecnología es una ciencia multidisciplinar basada en conceptos de química, bioquímica, física y ciencia de los materiales. Presenta una enorme utilidad en medicina, principalmente en la aplicación de fármacos basados en nanopartículas, terapia génica, diagnóstico, biosensores y ablación térmica. Las nanopartículas son partículas microscópicas con una dimensión de menos de $100nm$, que se pueden clasificar en dos tipos de acuerdo a su composición: 1. Orgánica (poliméricas, dendrímeros, liposomas y micelas); 2. inorgánicas (de oro, de óxido de hierro, de sílice mesoporosa y nanotubos de carbono), en la figura 2-2, se muestra en el recuadro los tipos más utilizadas para el tratamiento del cáncer, (Mirza y Karim, 2019).

Las nanopartículas han favorecido en los últimos años el tratamiento y diagnóstico del cáncer de mama. A partir de su utilización se ha visto mayor eficiencia en la toma de los fármacos por parte de los organismos para el tratamiento de esta enfermedad. Como, por ejemplo, en el Doxil® y Abraxane®, que son dos medicamentos contra el cáncer a base de nanopartículas, que tienen un recubrimiento especial el cual evita el ataque del sistema inmune. Lo anterior permite una entrega precisa y dirigida de los medicamentos en la células cancerosas, lo que reduce los efectos

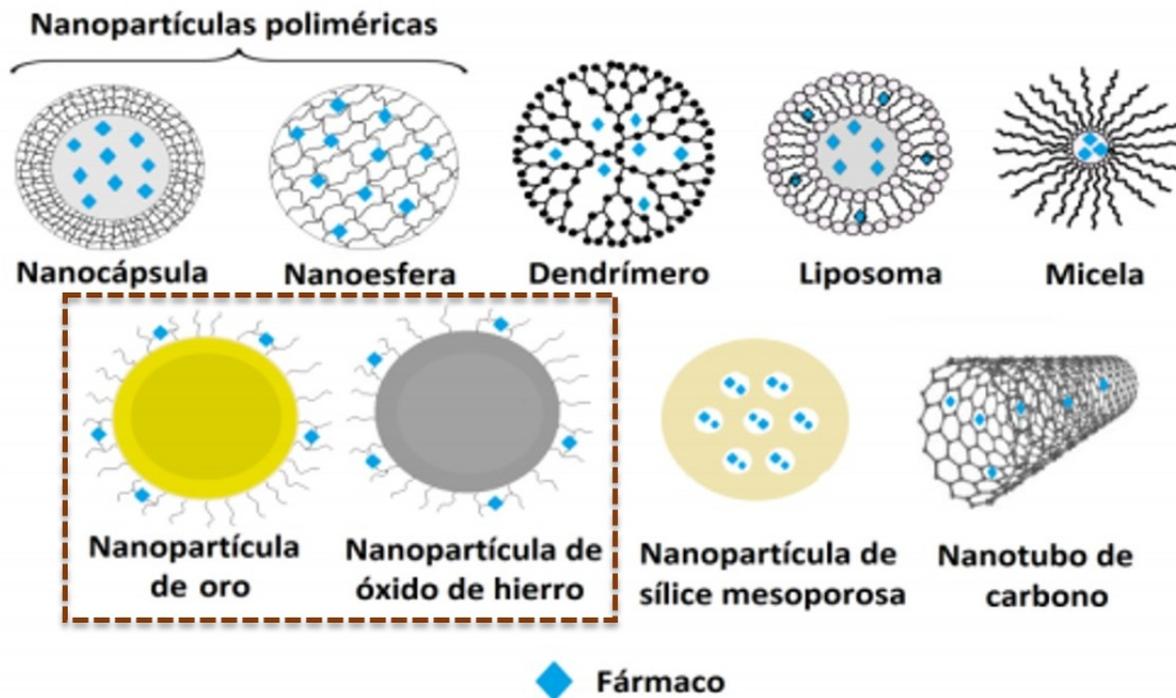


Figura 2-2.: Tipos de nanopartículas utilizadas en los sistemas de liberación. Tomado Pawar et al., 2019

secundarios de las quimioterapias, (Mirza y Karim, 2019). Otro ejemplo de estas aplicaciones son los liposomas Dox (medicina utilizada en quimioterapia), con respecto a otro tipo de Dox, ya que tiene un tamaño menor a $300nm$, lo que permite una mayor permeabilidad y retención en los tejidos con cáncer, (Pawar y Prabhu, 2019). El diagnóstico a través de imágenes con características cualitativas y cuantitativas es importante para rastrear la progresión del cáncer y la eficacia de las terapias empleadas. Específicamente se utilizan marcadores moleculares que se unen a un antígeno carcinoembrionario (CEA por sus siglas en inglés), el cual aumenta su presencia si hay células con cáncer. Una de las nanopartículas utilizadas para tal fin son los nanocristales conductores luminiscentes (QD, por sus siglas en inglés), que permiten un mayor radio de superficie volumen, mayor fotoestabilidad y eliminan una mayor cantidad de ruido para evitar falsos positivos, (Soper y cols., 2006).

Las NPMs son un tipo de nanopartículas en la cual se utiliza un campo magnético externo para aumentar la especificidad de sitio de acción. Al igual que con otras nanopartículas se ha descubierto que son eficientes en la acción del fármaco contra las células con cáncer de mamá, (Dilnawaz, Singh, Mohanty, y Sahoo, 2010). Este tipo de nanopartículas también pueden destruir tumores a través de calor, fenómeno que es conocido como hipertermia. El calor puede ser generado por microondas, ondas de radiofrecuencia o ultrasonido; fenómeno puede ser combinado con radiote-

rapia o quimioterapia (Singh et al., 2020). Algunos estudios han demostrado que las nanopartículas magnéticas se pueden distribuir externamente, intersticialmente o en regiones intratumorales, causando una destrucción masiva del tumor, (Ali y cols., 2016).

En Latinoamérica desde hace pocos años se han empezado a realizar investigaciones con nanopartículas magnéticas ligadas al tratamiento del cáncer. Las investigaciones desarrolladas en esta región con este tipo de nanopartículas, e.g. de óxido de hierro, están principalmente ligadas a otros tipos de enfermedades como las tropicales, o procesos biotecnológicos como la remoción de contaminantes de aguas residuales, (Kumar y cols., 2019), (Santos-Valle y cols., 2019). Aunque, países como México o Brasil han empezado a plantear investigaciones, que tienen como objetivo la síntesis de este tipo de moléculas para diferentes tipos de tratamiento contra el cáncer. En México se han sintetizado nanopartículas de óxido de hierro con variaciones en algunos parámetros como la temperatura, y la cantidad de óxido de hierro inicial, lo que ha arrojado resultados positivos en ensayos de hipertemia en el tratamiento contra el cáncer, (Flores Rojas, s.f.). También se han desarrollado innovaciones en la síntesis de nanopartículas, al combinar el óxido de hierro con otros elementos como el galio (Ga) y manganeso (Mn), (Sánchez y cols., 2017). La impronta molecular se ha tenido en cuenta en las investigaciones, al utilizar monómeros funcionales como el ácido metacrílico en el reconocimiento específico del fármaco 6-mercaptopurina, (Paneque y cols., 2008). Brasil al igual que México han desarrollado investigaciones innovadoras en área de las nanopartículas magnéticas para el tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, Cristofolini y colaboradores (2020) construyeron nanopartículas compuestas por óxido de hierro unidas a ácido caféico, fosfato de calcio y un copolímero PEG-polianion, que transportaran ARN de interferencia (siRNA) como terapia contra el gen HER2 (presente cuando hay cáncer). También se ha tenido en cuenta la distribución en los tejidos de las nanopartículas magnéticas ya que, dependiendo de esto, las células las pueden asimilar con una mayor eficiencia. Arciniegas-Vaca (2020) descubrieron que las nanopartículas tienen a organizarse en regiones concentradas en forma de anillo o círculo, dependiendo de la posición relativa para formar una u otra estructura. También se ha encontrado que la distribución se puede ver afectada por la composición inicial de la nanopartícula. Por ejemplo, Parekh y colaboradores (2019) encontraron que cuando se reemplaza el 5% de hierro por homnio (Ho), se cambia de una distribución de esfera a cubo. En Colombia, las investigaciones dirigidas a las nanopartículas magnéticas como tratamiento contra el cáncer aún son recientes, y principalmente están dirigidas al sector industrial. Se ha encontrado que las películas de magnetita unidas a compuestos de gelatina con una respuesta magnética en las nanopartículas permite la liberación controlada y eficiente de fármacos, lo que genera tratamientos más efectivos, (Marín, Montoya, Arnache, Pinal, y Calderón, 2018). Se han desarrollado modelados de nanopartículas magnéticas de aleación ternaria empleando simulaciones de Monte Carlo. Lo que ha permitido establecer que el radio de la nanopartícula depende de la temperatura crítica, (Alzate-Cardona, Restrepo-Parra, y Acosta-Medina, 2018).

2.3. Sistema Cardiovascular y flujo sanguíneo

El sistema circulatorio desempeña una función importante en el transporte de oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes, productos de desecho, inmunología celular y señalización molecular que permite diferentes funciones fisiológicas de los organismos. De forma general en todos los animales se encuentra compuesto por tres tipos de estructuras: 1. Una estructura propulsora (corazón) que actúa como una bomba que impulsa la circulación de un fluido (sangre), a menudo se encuentra en combinación con válvulas unidireccionales; 2. Un sistema de tubos, canales (venas y arterias); 3. Un fluido que circula por el sistema. El corazón tiene paredes complejas compuestas por cuatro partes principales, figura 2-3. La capa exterior llamada pericardio está compuesta por tejido conectivo (pericardio parietal) que protege al corazón y lo mantiene anclado a las estructuras circundantes, en él se encuentran ubicados los nervios que regulan el corazón y las arterias coronarias. Además, cuenta con una pequeña cantidad de fluido que actúa como lubricante y reduce la fricción de los latidos. También cuenta con una capa interior, llamada pericardio visceral que se conecta con las regiones internas del corazón. Seguido al pericardio está ubicado el miocardio que se conoce como el músculo del corazón, este se divide en varias capas que se pueden distinguir según la orientación de los cardiomiocitos (células musculares cardíacas). La última capa llamada endocardio se encuentra constituida por un tejido conectivo cubierto por una capa de células epiteliales, llamada endotelio, que recubre las cavidades del corazón, (Moyes y Schulte, 2016).

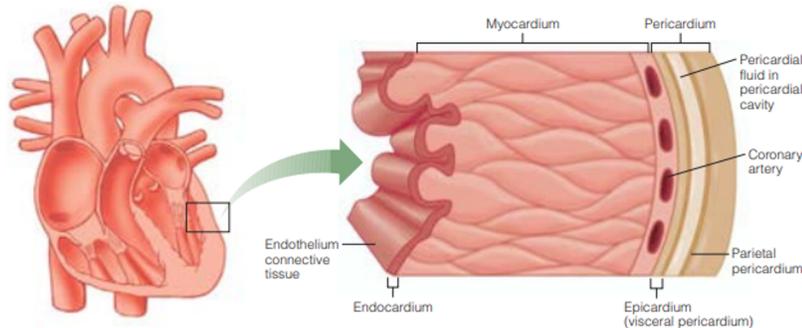


Figura 2-3.: Histología y anatomía de los principales tejidos de la pared del corazón. Tomado de Moyes and Schulte 2016

El corazón se encuentra dividido en cuatro cámaras con paredes lisas: Los atrios o aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo, figura 2-4. Los ventrículos derecho e izquierdo se encuentran divididos por una cresta llamada septo intraventricular, mientras que los atrios derecho e izquierdo se encuentran separados por el septo interventricular; estos septos están compuestos de músculo, reforzado con tejido conectivo. También se encuentran valvas intraventriculares localizadas entre el atrio y el ventrículo, que permiten el flujo de la sangre del atrio al ventrículo, pero no en sentido contrario, (Moyes y Schulte, 2016).

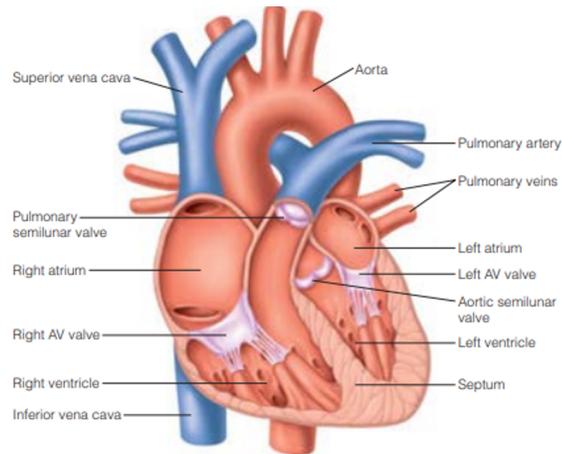


Figura 2-4.: Anatomía del del corazón. Tomado de Moyes and Schulte 2016

La sangre proveniente de los diferentes partes del cuerpo (no oxigenada) y la proveniente de los pulmones (oxigenada) llegan a los atrios y ventrículos. La sangre no oxigenada es transportada a través de la vena cava inferior y superior al atrio derecho, que posteriormente la lleva al ventrículo derecho para ser bombeada a los pulmones. Una vez oxigenada viaja a través de las venas pulmonares al atrio izquierdo que la lleva al ventrículo izquierdo, el cual bombea la sangre al cuerpo a través de la aorta. La aorta se ramifica en arterias y arteriolas a lo largo del cuerpo, desembocando en capilares sanguíneos en diferentes tejidos. Luego la sangre sin oxígeno es transportada a través de venas y vénulas a la cava que la lleva nuevamente al corazón. La sangre es un fluido del sistema circulatorio que juega una variedad de roles como proporcionar un ambiente interno relativamente constante, transportar nutrientes, oxígeno, productos de desecho, células inmunes y moléculas de señalización bioquímica. Se encuentra principalmente compuesta por agua en la cual se disuelven iones, solutos orgánicos y proteínas. Comúnmente a este grupo de moléculas se les denomina plasma, el cual ocupa el 55 % del volumen total de la sangre. Por lo general, las proteínas están a una concentración que tiene un rango que va de 0.2 a 2.0 g/L. En las células se pueden encontrar pigmentos rojos como la hemoglobina que son usados para transportar o guardar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, y transportar dióxido de carbono (CO₂) desde los tejidos a los pulmones. Las células presentes en la sangre se pueden dividir en Eritrocitos (glóbulos rojos) y Leucocitos (glóbulos blancos). Los primeros son unas de las células más abundantes en la sangre con aproximadamente el 45 % de la abundancia. Se caracterizan por tener una forma aplanada, bicóncava, oval y con una depresión en el centro, este diseño genera que tengan un mayor acceso a las diferentes regiones del cuerpo al atravesar de una forma fácil los capilares. Los eritrocitos no tienen núcleo, mitocondria y otros organelos, incluyendo los ribosomas. Como resultado no pueden sintetizar proteínas o hacer división celular, y deben obtener energía mediante la fermentación láctica. Los leucocitos o glóbulos blancos se encuentran en una proporción muy pequeña en la sangre, se encuentran relacionados con funciones inmunológicas. Carecen de hemoglobina, lo que les otorga su color característico, son nucleados y poseen toda la maquinaria celular normal.

Existen cinco tipos de este tipo de células. Los monocitos que circulan libremente en la sangre para llegar al fluido intersticial donde crecen para transformarse en macrófagos. Actúan mediante fagocitosis, con lo cual engullen invasores foráneos y células muertas o moribundas. Los eosinófilos que también fagocitan, pero su principal función es transportar sustancias químicas citotóxicas que destruyen las células; no son tan comunes en la sangre de mamíferos, pero aumentan su abundancia ante la presencia de parásitos como gusanos. Los basófilos que salen del sistema circulatorio y se acumulan en el fluido intersticial en el sitio de la infección o la inflamación; pueden liberar histaminas y prostaglandina que incrementa el flujo sanguíneo. Los neutrófilos y los linfocitos que son los más comunes y abundantes en la sangre. Los primeros al igual que los macrófagos se encargan de eliminar células dañadas, microorganismos y otros patógenos externos mediante fagocitosis. Los linfocitos cumplen diferentes funciones en el sistema inmune: Los linfocitos B que generan anticuerpos y los linfocitos T que reclutan macrófagos y neutrófilos para llevarlos al sitio de infección. Además de los leucocitos y eritrocitos también se pueden encontrar los trombocitos o plaquetas. Se encargan de sellar rápidamente mediante un coagulo sanguíneo alguna herida, para evitar la caída precipitada de la presión arterial.

2.4. Características morfológicas de NPMs.

Las características morfológicas de las NPMs como: el tamaño, la forma y la superficie afectan sus propiedades fisicoquímicas y la distribución de éstas en el organismo. Se ha reportado que el tamaño ayuda a gobernar el perfil de concentración de las nanopartículas en los vasos sanguíneos, lo que afecta los mecanismos de eliminación y dicta la permeabilidad fuera del sistema cardiovascular, (Veisheh, Gunn, y Zhang, 2010). Se han producido modelos en los cuales tamaños pequeños y formas esféricas tienen mayores tasas de distribución, ya que, se incrementa la concentración de nanopartículas en el centro de los vasos sanguíneos, lo que limita la interacción con las células del endotelio y prolonga en tiempo de circulación, (Decuzzi, Causa, Ferrari, y Netti, 2006).

La forma de las NPMs afecta propiedades como la dirección, la relación superficie volumen, magnetismo y facetas particulares en la superficie que puede conferir una reactividad diferente a los estímulos, (Angelakeris, 2017). Se ha demostrado que una mayor relación entre el largo y ancho se correlaciona con un mayor tiempo en la circulación sanguínea, (Geng y cols., 2007). Existen diferentes formas de nanopartículas, las más comunes son la nanoesferas, de tipo sólido, donde las moléculas se unen o absorben en su superficie o se internalizan dentro de la partícula. Otras formas bastante comunes son las nanopartículas con forma de cubo, que son utilizadas por lo general en terapias de foto-hipertermia, (Guo y cols., 2015), (Israel, Galstyan, Holler, y Ljubimova, 2020). También existen las nanopartículas con *forma alargada* que abarca: nanocables, nanoagujas, nanovarillas, nanobigotes y nanoarroz, figura 2-5. A las anteriores se suman la que tienen forma de disco y forma de flor, (Roca y cols., 2019). La creación de este tipo de formas va a depender prin-

principalmente del material precursor con el cual sea diseñada y los solventes utilizados a lo largo de todo el proceso.

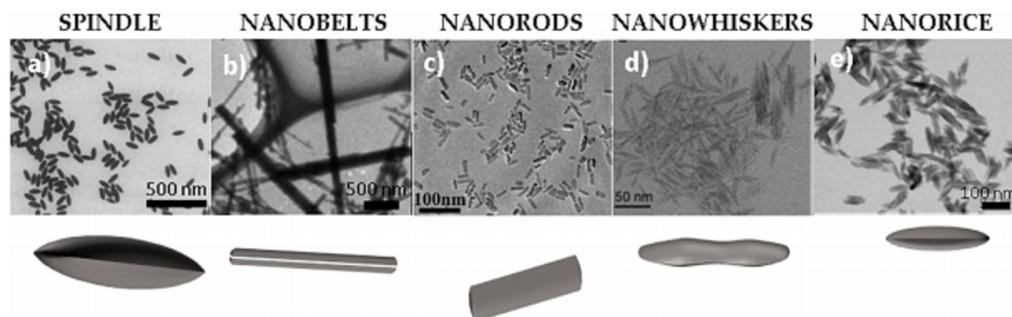


Figura 2-5.: Nanopartículas magnéticas de tipo alargado. Tomado de Roca et al. 2019

La biodistribución y captación celular se ven afectadas por la geometría de las nanopartículas. Por lo general, partículas con una mayor área tienen una mayor interacción con la membrana celular, pero en el caso de las nanoflores se ha encontrado que tienen una asociación débil con la célula. En la biodistribución también se ha hallado que partículas con un alto radio muestran mayor circulación comparadas con partículas esféricas; sin embargo, no hay muchos estudios que avalen esto, (Roca y cols., 2019).

2.5. Modelo colisión NPMs con eritrocito

La técnica de distribución de medicamentos magnéticos en el torrente sanguíneo es un método terapéutico donde el medicamento se distribuye por medio de partículas de tamaño nanométrico o micrométrico. El objetivo es dirigir el medicamento sólo a las células cancerígenas, disminuyendo la afectación sobre el tejido sano. Esta tecnología médica se basa en el depósito del fármaco en las porosidades de partículas férricas, donde sus propiedades magnéticas permiten dirigir las por medio de campos externos y es conocida como Magnetic Drug Targeting MDT (Lübbe, Alexiou, y Bergemann, 2001), (Mosbach y Schröder, 1979), (Voltaire, Fotiadis, y Michalis, 2002).

Al entrar en contacto las NMPs con el flujo sanguíneo una parte de las partículas presenta dispersión hacia la pared del torrente sanguíneo. Este comportamiento reduce la efectividad del tratamiento, debido a la reducción del número de NMPs que llegan de forma efectiva al target (Asfer, Saroj, y Panigrahi, 2017), (Tan, Thomas, y Liu, 2012b). Estudios experimentales y modelos matemáticos han comprobado que la relación de masa entre la NMP y el eritrocito, el movimiento del flujo sanguíneo así como las deformaciones producidas sobre los glóbulos rojos afectan la cinética de la interacción (Boghi, Russo, y Gori, 2017b), (Alexiou y cols., 2002a), (Alexiou y cols., 2002b),

(Gupta y Gupta, 2005), (Goldsmith y Karino, 1977).

La fluidez de la sangre a través de los capilares está relacionada por la naturaleza bifásica y componentes sanguíneos, donde los más relevantes por su número y tamaño, son los eritrocitos (RC), en especial cuando presentan un diámetro comparable con el diámetro del capilar. Por esta razón los centros dispersivos relevantes en la cinética de las trayectorias de la NMP son los RC.

El modelo parte de la aproximación donde el plasma sanguíneo es un flujo laminar y los RC son agregados sólidos no deformables, (Gülan y cols., 2012), (Carboni, Tschudi, Nam, Lu, y Ma, 2014). Las NMPs se consideran rígidas, esféricas de diámetro fijo significativamente menor que el diámetro de los RC. De esta manera se considera un sólo punto de impacto entre la NMP y el RC. Geométricamente el RC presenta una simetría axial de forma bicóncava. La función que define la superficie del eritrocito ($z = f(x, y)$) es tomada de estudios estadísticos realizados por Evans y Fung, que describe el modelo de RC en condiciones no deformables (Dao, Lim, y Suresh, 2003), ecuación 2-1 :

$$z = \pm 0,5(r_o) \left[1 - \frac{x^2 + y^2}{r_o^2} \right]^{1/2} \left[c_o + c_1 \frac{x^2 + y^2}{r_o^2} + c_2 \left(\frac{x^2 + y^2}{r_o^2} \right)^2 \right] \quad (2-1)$$

Donde, $r_o = 3,91\mu m$ $c_o = 0,207161$ $c_1 = 2,002558$ $c_2 = -1,122762$

La ecuación 2-1 da información de la forma del eritrocito, la cual se divide en dos partes simétricas a lo largo del plano (x, z) . Los valores de las constantes se tomaron específicamente del trabajo realizado por Rie Higuchi y et al. (Dao y cols., 2003), (Chee, Lee, y Lu, 2008), donde r_o corresponde a la dirección en el eje axial, figura 2.6.

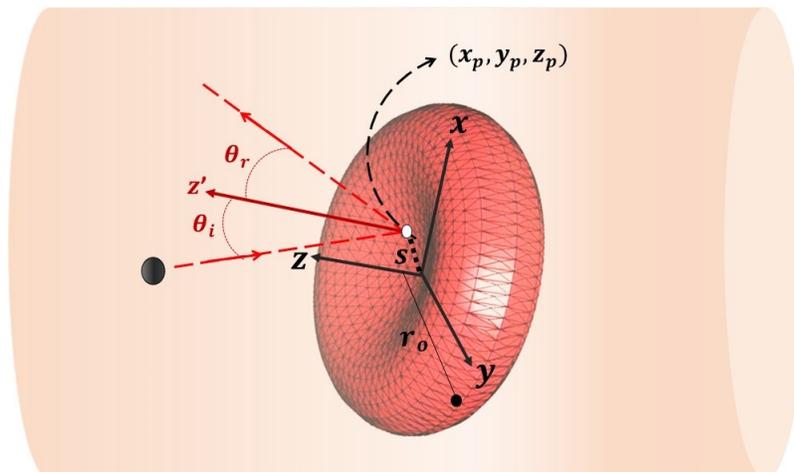


Figura 2-6.: Modelo geométrico del eritrocito. Tomado de Rodriguez, Riaño y pantoja, 2019.

Un modelo de la trayectoria de una NMP al interactuar con un RC en condición de reposo, que permite calcular la sección eficaz diferencial de colisión elástica, de modo que el ángulo de incidencia es igual al ángulo de dispersión, teniendo como marco de referencia el plano tangente (t) y el vector normal (n) a la superficie, El ángulo de dispersión está relacionado por un parámetro de impacto s , el cual corresponde a la distancia entre la línea central de la dispersión de acuerdo a la superficie del RC y la dirección de la velocidad de incidencia de la NMP, figura 2-6.

El modelo de la interacción NMP-RC, describe la trayectoria de la NMP con velocidad constante que colisiona con la superficie del RC, ecuación 2-2.

$$\vec{r} = (v_{ox}t + x_o, v_{oy}t + y_o, v_{oz}t + z_o) \quad (2-2)$$

La NMP experimenta una trayectoria lineal que intersecta a la superficie del RC, en el punto de impacto (x_p, y_p, z_p) , figura 2-6. Para hallar el punto de impacto, se igualan las componentes vectoriales de la superficie del eritrocito ecuación 2-1 y la trayectoria de la partícula ecuación 2-2, donde se obtiene una ecuación de orden 2 no lineal, la cual se resuelve por métodos numéricos en términos del parámetro t , ecuación 2-3.

$$v_{oz}t + z_o = 0,5(r_o) \left[1 - \frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} \right]^{1/2} \left[c_o + c_1 \frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} + c_2 \left(\frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} \right)^2 \right] \quad (2-3)$$

3. Modelo Numérico

3.1. Modelos aleatorios

Hacia el año 3.500 a.c se da origen al **juego de azar** en el desarrollo de las diferentes culturas, en la civilización Minoica (Egipto) los juegos fueron practicados con objetos de hueso, hoy considerados como los precursores de los dados. A mediados del siglo XVII Antoine Gombauld plantea por primera vez al matemático francés Blaise Pascal la pregunta, ¿cuáles son las probabilidades de que salgan dos seises por lo menos una vez en veinticuatro lanzamientos en un par de dados?, con la solución planteada por Pascal se presta gran atención e interés por ésta teoría y se considera los inicios formales de la probabilidades, es así como a finales de 1600 y comienzos de 1700, Jacob Bernoulli y Abraham D'Moivre, Thomas Bayes y Joseph Lagrange plantean los primeros modelos y técnicas de probabilidad. Para el siglo XIX, Pierre Simon, marqués de Laplace unifican esas primeras ideas y formulan la primera teoría general de la probabilidad, la cual se aplica inicialmente en juegos de azar con excelentes resultados, (Mancilla Herrera, 2011a). La teoría de la probabilidad ha sido ampliamente desarrollada y aplicada en diversos campos del conocimiento, en la actualidad su estudio es de gran importancia en ingeniería, ciencias, ciencias de la salud, administración, economía, se puede llegar a pensar que hace parte de todas las áreas del conocimiento que tienen que ver con investigaciones de fenómenos o procesos aleatorios; uno de los métodos de mayor estudio es el método de Montecarlo. En cuanto a los números aleatorios, la historia formal de estos comienza en la década de los 40 con el método llamado simulación Montecarlo, donde se reconoce como pioneros a: Von Neumann, Metropolis, Ulam y Lehmer. hacia 1945 Neumann conjetura el potencial de las máquinas computadoras para tratar problemas que tienen características estocásticas. La publicación de **the Montecarlo method** en 1949 marca el inicio de la historia oficial del método, en realidad su importancia se debe a que en la actualidad se emplean números aleatorios generados por computador, (Mancilla Herrera, 2011b)

3.1.1. Números Aleatorios

Los **números aleatorios**, son aquellos que pueden ser generados a partir de fuentes de aleatoriedad generalmente de naturaleza física (dados, ruletas, mecanismos electrónicos o mecánicos), regidos por las leyes del azar. Los números **pseudo-aleatorios**, son aquellos que tienen un comportamiento similar (aleatorio) pero están orientados por un patrón, generalmente de naturaleza matemática, que hace que su comportamiento sea determinístico. Las secuencias de los aleatorios deben ser secuencias no correlacionadas, equiprobables con eventos independientes, periodo

máximo, uniformidad y eficiencia. Los generadores de números aleatorios son procedimientos o rutinas utilizados para generar una secuencia de números de naturaleza aleatoria.

- **Generador congruencia lineal de Lehmer.**

la mayoría de generadores numéricos que se usan en la actualidad son casos especiales propuestos por D.H.Lehmer, en el cual se escogen cuatro números mágicos del conjunto de números enteros positivos de la siguiente manera:

X_0 el valor inicial o semilla, a el multiplicador, c el incremento y m el modulo.

$$X_{j+1} = (ax_j + c) \bmod(m) \quad (3-1)$$

La cual es conocida como una secuencia lineal de congruencia de modulo m .

- **Método mixto de congruencia.**

si $c \neq 0$, el generador de Lehmer se conoce como el método mixto de congruencia. su ventaja radica en que su periodo completo cubre el conjunto de m numeros diferentes cuando se tiene a m por del modulo.

- **Método multiplicativo de congruencia.**

Si $c = 0$ el generador de Lehmer se conoce como metodo multiplicativo de congruencia. las secuencias generadas representan un mayor grado de aleatoriedad; su desventaja es que el periodo se reduce con respecto al metodo anterior.

- **Otros generadores.**

1. generador Shift-Register.
2. generador Lagged-fibonacci.
3. generador de congruencia inversa.
4. generador de congruencia lineal combinada, (Albornoz y Parravano, 2011).

3.1.2. Simulación de un movimiento Browniano

El movimiento Browniano es un proceso estocastico continuo que satisface:

1. $W(0) = 0$.
2. $E(W(t)) = 0$ y los incrementos $W(t) - W(s)$ con $T > S$ son variables aleatorias normales e independientes con media 0 y varianza $s - t$.

se tienen dos formulas de simular Browniano.

Dado un intervalo $[0, T]$, sea N que \in a \mathbb{N} y sea $\Delta(t) = \frac{T}{N}$. Sea $t_0 = 0$, $t_i = i\Delta(t)$ $t_N = t$ en el intervalo $[0, T]$ en subintervalos $[t_i, t_{i+1}]$, se puede simular el Browniano por medio de una caminata aleatoria o por medio de una Gausiana, (Díaz Infante Velasco, 2011).

algoritmo para generar un Browniano vs caminata aleatoria.

1. sea $t_0 = 0, t_i = i\Delta t, t_N = T, W_0 = 0$.
2. Para $i = 1, \dots, N$, se genera una variable aleatoria tipo Bernoulli X_i y se calcula $W_i = W_{i-1} + X_i\sqrt{\Delta t}$.
3. para construir una función lineal a trozos W^l se tiene:

$$w^l(t) = W_j + \frac{W_{j+1} - W_j}{\Delta t}(t - t_j) \quad \text{para } t \text{ que } x \in (t_j, t_{j+1}) \quad (3-2)$$

algoritmo para generar un Browniano vs Gaussianas.

en este caso se utiliza el hecho que incrementos de Brownianos son variables aleatorias independientes distribuidas normal con media 0 y varianzas Δt .

1. sea $t_0 = 0, t_i = i\Delta t$ y $t_N = T, S_0 = 0$.
2. Para $i = 1, \dots, N$, se genera una variable aleatoria $Y_i \sim N(0, 1)$ y se calcula $W_i = W_{i-1} + X_Y\sqrt{\Delta t}$.
3. una aproximación continua W^l de W está dado por

$$w^l(t) = W_j + \frac{W_{j+1} - W_j}{\Delta t}(t - t_j) \quad \text{para } t \text{ que } x \in (t_j, t_{j+1}) \quad (3-3)$$

(Nossa y Méndez, 2012)

3.2. Método de Montecarlo

Es una técnica numérica que permite calcular valores de probabilidad utilizando secuencias de números aleatorios. Son múltiples las aplicaciones que se tienen en problemas que requieren de procesos aleatorios, por ejemplo desde lo financiero se tiene: la renta variable, las inversiones en bolsa donde los rendimientos requieren del comportamiento de una acción o bien con respecto al tiempo, caso similar sucede con aplicaciones en ingeniería biomédica para poder determinar movimiento de nano partículas por flujo sanguíneo las cuales están sujetas a condiciones como el movimiento pulsátil de la sangre que genera modelos aleatorios no determinísticos, la valoración y evaluación de estos procesos se centran en conceptos probabilísticos fundamentados en el cálculo del valor esperado de una función generalmente continua de variable aleatoria, es por ello que se recordaran algunos conceptos que permitan comprender y entender el modelamiento aleatorio de dichas funciones, (Rodríguez-Aragón, 2011), (Jones, Maillardet, y Robinson, 2014).

Definición 1. Sea X una variable aleatoria continua con función densidad de probabilidad $f(x)$ en el intervalo $[a, b]$, la probabilidad de que la variable aleatoria tome el valor $x \in [a, b]$ está definido por:

$$P[X < x] = \int_a^x f(x)dx \quad (3-4)$$

la probabilidad es el área bajo la curva $y = f(x)$ en (a, x) .

Definición 2. Las medidas de tendencia central y de variabilidad para una variable aleatoria continua con $f(x)$ están dados por: el valor esperado y la varianza, (Robert, Casella, y Casella, 2010).

$$E[X] = \int_a^x x \cdot f(x) dx \quad (3-5)$$

$$Var[X] = (E[X])^2 - E[X] \quad (3-6)$$

Por ley de los grandes números un buen estimador del valor esperado de una variable aleatoria continua X con $f dp$ es el valor promedio de una muestra finita de variables aleatorias independientes, es decir:

$$E(X) \approx \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X_i \quad (3-7)$$

Como el valor esperado de una variable aleatoria continua se calcula mediante una integral, la media muestral se puede usar para estimar el valor de una integral, ésta es la idea que está detrás del método de Montecarlo, el cual se puede generalizar para estimar el valor esperado de una función G continua cuyo argumento es una variable aleatoria $f dp f(x)$. si se tiene una muestra de variables aleatorias, independientes e idénticamente distribuidas, se tiene: (Saavedra y Ibarra, 2007)

$$E(G(x)) \approx \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M G(X_i) \quad (3-8)$$

El algoritmo de Montecarlo para estimar un intervalo de confianza del 95 % del valor esperado de una $f dp$, con una variable aleatoria uniforme en $[0, 1]$ está determinado por:

- sea S_i^2 y μ_i la varianza acumulada y el promedio acumulado hasta la iteración i .
- sea $S_i^2 = 0$; $\mu_0^* = 0$; sea U_1 uniforme en $(0, 1)$ y $\mu_1^* = F(U_1)$
- para $i = 2, \dots, M$ generar números aleatorios U_i uniformes.
- Si $\mu_{i+1}^* = \mu_i^* + \frac{F(U_{1+i}) - \mu_i^*}{i+1}$; $con S_{i+1}^2 = (1 - \frac{1}{i})S_i^2 + (i+1)(\mu_{i+1}^* - \mu_i^*)^2$
- $IC = [\mu_M^* - \frac{1,96\sqrt{S_M^2}}{\sqrt{M}}, \mu_M^* + \frac{1,96\sqrt{S_M^2}}{\sqrt{M}}]$

(Saavedra y Ibarra, 2007)

3.3. Desarrollo del modelo numérico

El modelo propuesto fué desarrollado para predecir la trayectoria de las nanopartículas en el torrente sanguíneo, bajo la influencia de un campo magnético externo. Las nanopartículas se inyectan corriente arriba, a lo largo del vaso sanguíneo (dirección z) y se dirigen por medio de un campo magnético externo producido por un imán cilíndrico de tierras raras (NdFeB), ubicado fuera del cuerpo, la orientación de imán es perpendicular al flujo sanguíneo, es decir, en dirección ρ . Para este caso, el vaso sanguíneo es tomado como un tubo cilíndrico con simetría radial y flujo laminar constante, con una NPM en su interior. El vaso sanguíneo se asume como un tubo cilíndrico con simetría radial por el cual fluye la sangre con un flujo laminar constante y en ella viaja la nanopartícula magnética. Debido a la simetría radial del vaso sanguíneo este puede ser formulado en coordenadas cilíndricas, en términos del eje radial ρ y la dirección del flujo sanguíneo z . En la Figura 4-1 se puede observar el vaso sanguíneo y el imán que genera el campo magnético con sus respectivos ejes coordenados y en la tabla 4-1 se listan los parámetros de valor constante considerados en el proceso de simulación del modelo.

<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>	<i>Unidad</i>	<i>Referencia</i>
<i>Parámetros imán</i>			
Material	tierras raras	NdFeB	Furlani, 2006
Diámetro	$4 \leq D \leq 6$	cm	Sharma, 2015
Saturación magnética	10^6	A/m ¹	Haverkort, 2009
<i>Nanopartícula magnética</i>			
Material	Fe_3O_4	Magnetite	Sharma, 2015
Diámetro	$75 \leq D \leq 200$	nm	Lunnoo, 2015
Susceptibilidad	$\chi \gg 1$	-	Sharma, 2015
Densidad	$5000 \geq \rho \geq 6450$	Kg/m ³	Kenjeres, 2016
<i>Vaso y flujo sanguíneo</i>			
Radio	$50 \leq r \leq 75$	μm	Furlani, 2007
Viscosidad	$3,2 * 10^{-3}$	Ns/m ²	Sharma, 2015
Densidad	1060	Kg/m ³	Haverkort, 2009 y Sharma, 2015
Velocidad media	10	mm/s	Sharma, 2015

Tabla 3-1.: Parámetros y valores constantes. Tomado de Roduiguez, Roa y Pantoja, julio 2019.

Las fuerzas que actúan sobre la nanopartícula y que influyen en su trayectoria son: la fuerza de magnetización dada el campo magnético externo, la fuerza de arrastre dada por el flujo sanguíneo y una fuerza aleatoria como consecuencia de la interacción de la nanopartícula con los elementos de la sangre. Los parámetros utilizados se basan en la bibliografía (Sharma, Katiyar, y Singh, 2015),(Kayal, Bandyopadhyay, Mandal, y Ramanujan, 2011), (Lunnoo y Puangmali, 2015), (Furlani y Furlani, 2007), siendo ajustados en algunos casos al sistema, donde el campo magné-

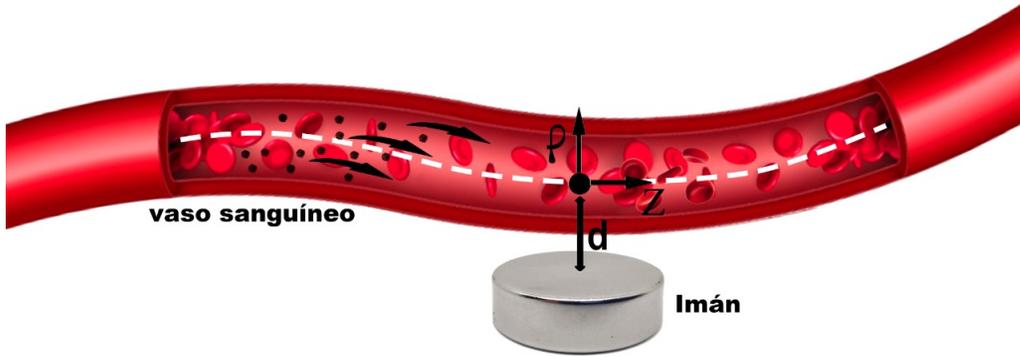


Figura 3-1.: Transporte de NPM en vaso sanguíneo. Fuente: Autor

tico externo \vec{H} , la fuerza magnética \vec{F}_m , la fuerza de arrastre \vec{F}_f y la fuerza de tipo aleatorio \vec{F}_ξ , la fuerza debida a la gravedad es despreciable ya que sus efectos sobre la nanopartícula son lo suficientemente pequeños. (Lee, Ferrari, y Decuzzi, 2009) A continuación se muestra los valores constantes y variables para: magneto (imán), NPM, flujo y vaso sanguíneo. A partir de la segunda Ley de Newton de las fuerzas que actúan en la nanopartícula se conoce que:

$$m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \sum \vec{F}_{ext} \quad (3-9)$$

Reemplazando las fuerzas externas que interactúan con la nanopartícula, se tiene:

$$m_p \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \vec{F}_m + \vec{F}_f + \vec{\xi} \quad (3-10)$$

La influencia del campo magnético externo hace que la nanopartícula se magnetice, generando una variación en su trayectoria y permitiendo su direccionamiento en la dirección de dicho campo (Rukshin, Mohrenweiser, Yue, y Afkhami, 2017), (Mohammed, Gomaa, Ragab, y Zhu, 2017). Las ecuaciones (3-11) y (3-12) corresponde a las componentes del campo magnético.

Siendo el campo $\vec{H}(\rho, z) = H_\rho(\rho, z)\hat{\rho} + H_z(\rho, z)\hat{z}$.

$$H_\rho(\rho, z) = \frac{m_m r_m^2}{2} \left[\frac{(\rho + d)^2 - z^2}{[(\rho + d)^2 + z^2]^2} \right] \quad (3-11)$$

$$H_z(\rho, z) = \frac{m_m r_m^2}{2} \left[\frac{2(\rho + d)z}{[(\rho + d)^2 + z^2]^2} \right] \quad (3-12)$$

dónde H_ρ y H_z son la intensidad del campo magnético del imán en los ejes ρ y z respectivamente, m_m es la magnetización del magneto, r_m es el radio del magneto y d la distancia entre el centro del magneto y el eje z .

■ Fuerza magnética sobre la nanopartícula:

Las nanopartículas presentan una respuesta al entrar al campo magnético producido por el imán externo. La fuerza experimentada por las nanopartículas bajo la influencia de un campo magnético aplicado \vec{H} es:

$$\vec{F}_m = \mu_0 v_p \frac{3\chi_p}{(\chi_p + 3)} (\vec{H} \cdot \nabla) \vec{H} \quad (3-13)$$

dónde μ_0 es la permeabilidad magnética en el vacío, $v_p = \frac{4}{3}\pi r_p^3$ es el volumen de la NPM, χ_p es la susceptibilidad magnética de la nanopartícula, \vec{H} es el campo magnético externo aplicado. Considerando que $\frac{\rho}{d} \ll 1$; es decir, la distancia desde el imán al vaso sanguíneo es mucho mayor que el diámetro del vaso sanguíneo en sí y $\chi_p \gg 1$ (Sharma y cols., 2015), de dónde se tienen las componentes de la fuerza magnética experimentada por la nanopartícula en las coordenadas ρ y z se muestran en la ecuación (3-14) respectivamente.

$$F_{m_\rho} = c_0 \frac{d}{(d^2 + z^2)^3} \quad y \quad F_{m_z} = c_0 \frac{z}{(d^2 + z^2)^3} \quad (3-14)$$

dónde, F_{m_ρ} y F_{m_z} corresponden a la fuerza magnética que experimenta la NPM en los ejes ρ y z respectivamente, y $c_0 = \frac{3}{2}\mu_0 v_p m_m^2 r_m^4$

■ Fuerza de arrastre:

Se asume un vaso sanguíneo cilíndrico de simetría radial el cual presenta un flujo sanguíneo totalmente laminar paralelo al eje z con viscosidad constante. De ésta manera, la fuerza de arrastre sobre la nanopartícula puede ser expresada como se muestra en la ecuación (3-15).

$$\vec{F}_f = -\beta_0 (\vec{V}_p - \vec{V}_f) \quad (3-15)$$

Con, $\beta_0 = 6\pi\eta r_p$, donde η la viscosidad de la sangre y r_p el radio de la NPM y las velocidades de la NPM y del fluido son \vec{V}_p y \vec{V}_f respectivamente. La velocidad del fluido (\vec{V}_f) está dada por la ecuación (3-16).

$$\vec{V}_f = 2\bar{V}_f \left[1 - \left(\frac{\rho}{r_v} \right)^2 \right] \quad (3-16)$$

Dónde r_v es el radio del vaso sanguíneo y dada la característica del flujo laminar de $1 - \left(\frac{\rho}{r_v}\right)^2$ se tiene figura 3-2.

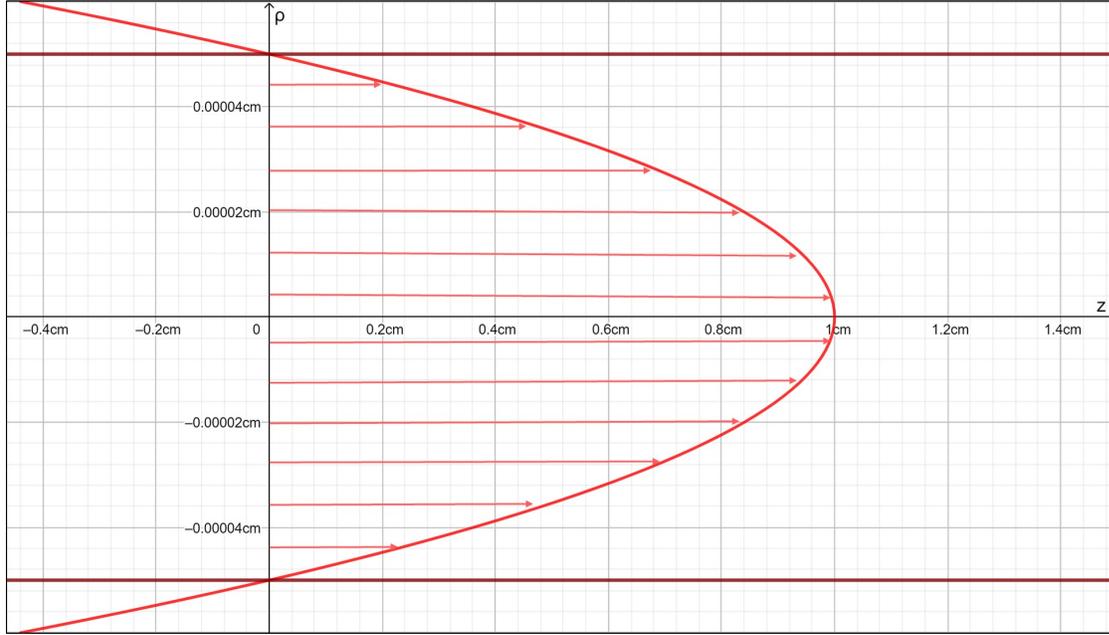


Figura 3-2.: Flujo laminar, Tomado, Roa Rodriguez, aprobado para publicar en 2020.

Reemplazando la ecuación (3-16) en la ecuación (3-15), se obtiene la fuerza de arrastre sobre la NPM en cada una de las direcciones ρ y z , como se puede ver en las ecuaciones (3-17).

$$F_{f\rho} = -\beta_0 V_{p\rho} \quad y \quad F_{fz} = -\beta_0 \left[V_{pz} - 2\bar{V}_f \left[1 - \left(\frac{\rho}{r_v} \right)^2 \right] \right] \quad (3-17)$$

■ Fuerza aleatoria:

La interacción de nanopartículas con el glóbulos rojos es tomada en cuenta como una interacción de tipo aleatorio, definida del estudio realizado por Langevin, según (Ceriotti, 2010) para el movimiento Browniano de partículas en términos de una fuerza estocástica definida en la ecuación (3-10) como $\vec{\xi}$, es una fuerza aleatoria, definida a través de una función continua distribuida uniforme sobre el intervalo (a, b) , es decir $\vec{\xi} \sim \mathcal{U}(a, b)$. Con función densidad de probabilidad dada por:

De ésta manera, la función de densidad de probabilidad de la distribución uniforme definida para ξ es constante en el intervalo (a, b) , con $\xi_0 = \frac{\beta_0}{m} \cdot \|\vec{V}\|$.

$$\vec{\xi}(\xi_0, a, b) = \begin{cases} \xi_0 & a < \xi < b \\ 0 & \text{Para cualquier otro valor} \end{cases}$$

Tambien definida a partir de una distribución normal $\vec{\xi} \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$. Con función densidad de probabilidad

$$\vec{\xi}(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2} \quad (3-18)$$

Las condiciones de esta fuerza aleatoria son descritas por Langevin de tal manera que permiten que no haya una correlación entre un estado presente y uno futuro, para que esto suceda, el término debe satisfacer que:

1. $\langle \xi \rangle = 0$
2. $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t - t')$
3. $\langle x\xi \rangle = \langle \dot{x}\xi \rangle = 0$

Dónde x y \dot{x} son la posición y la velocidad de la partícula respectivamente.

Al ser $\vec{\xi}$ una magnitud vectorial; se presenta una aleatoriedad en su dirección, de ésta manera, es necesario expresar $\vec{\xi}$ en cada una de sus componentes vectoriales de la siguiente manera:

$$\vec{\xi} = \xi_0 \cos(\theta)\hat{z} + \xi_0 \sin(\theta)\hat{\rho} \quad (3-19)$$

Siendo θ con $\theta = 0 < \theta_0 < 2\pi$, garantizando así la aleatoriedad en la dirección de la fuerza.

■ Ecuaciones de movimiento

Para obtener las ecuaciones de movimiento que hacen parte del modelo numérico de la cinética de las NPMs en flujo sanguíneo, se reemplaza en la ecuación 3-10 las ecuaciones 3-14 y 3-17, luego mediante algunas operaciones algebraicas y procesos de simplificación se obtienen las ecuaciones de movimiento que permiten estimar las trayectorias de la nanopartícula, ecuaciones 3-20 y 3-21.

$$\left(\frac{dV_{p\rho}}{dt} \right) = \left(\frac{c_0}{m} \right) \frac{d}{2(d^2 + z^2)^3} - \frac{\beta_0}{m} V_{p\rho} + \xi_\rho \quad (3-20)$$

$$\left(\frac{dV_{pz}}{dt}\right) = \frac{2\beta_0\bar{V}_f}{m} \left[1 - \left(\frac{\rho}{r_v}\right)^2\right] + \left(\frac{c_0}{m}\right) \frac{z}{(d^2 + z^2)^3} - \frac{\beta_0}{m}V_{pz} + \xi_z \quad (3-21)$$

Se asume, la viscosidad de la sangre, la permeabilidad en el vacío, los radios tanto de la NPM como del magneto y la magnetización constantes. A continuación se presenta el diagrama de flujo del algoritmo implementado en C++, figura 3-3.

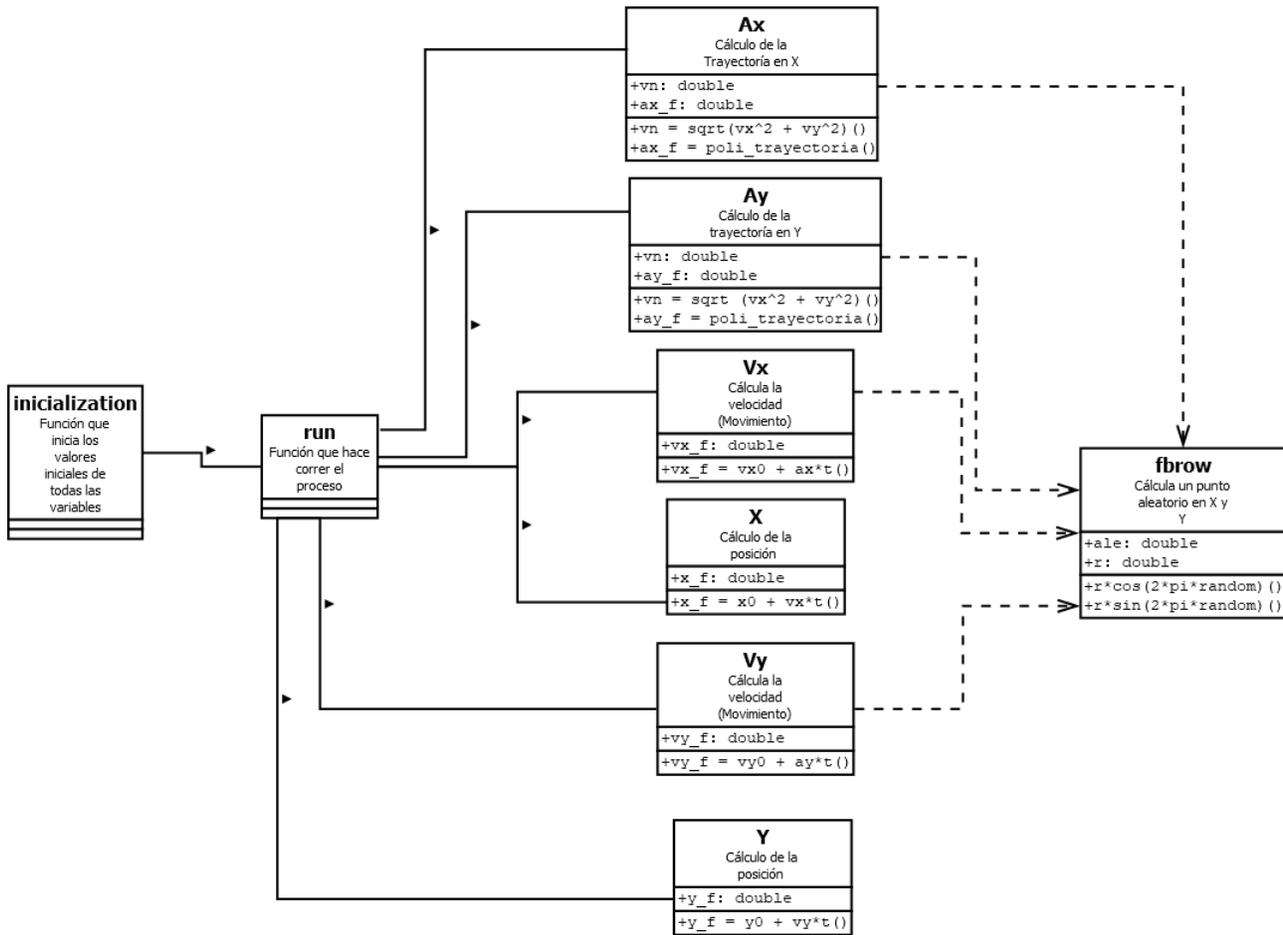


Figura 3-3.: Diagrama de flujo del modelo, Fuente: Autor

4. Resultados

Las **trayectorías** que siguen las NPMs se simularon a partir del modelo numérico estimado por las ecuaciones 3-20 y 3-21, donde ξ a la fuerza aleatoria browniana, las ecuaciones describen la cinética de las NPMs sometidas a campos magnéticos externos, la solución de las ecuaciones diferenciales no lineales de orden 2, se da por dinámica molecular browniana y la técnica de Montecarlo, código desarrollado e implementado en C++, con respecto al tiempo t y se obtiene un conjunto de datos en una matriz con cinco columnas que corresponde a: tiempo t , posición z , velocidad v_z , posición ρ y velocidad v_ρ . Se hace necesario parametrizar la fuerza aleatoria a partir de una constante arbitraria de ésta manera se define ξ_0 como la ecuación 4-1.

$$\xi_0 = \frac{F_0}{m} \cdot \|V\| \quad (4-1)$$

4.1. Trayectoria

La descripción de las trayectorias para las NPMs, se consideran brownianas con distribuciones Gaussiana y Uniforme, con los siguientes casos particulares:

- Gaussiana con $\mu = 0,5\xi_0$.
- Gaussiana con $\mu = \xi_0$.
- Uniforme con $\mu = \xi_0$.

Para valores de distancia:

$d = 1,5 \text{ cm}$, curva color verde.

$d = 1,8 \text{ cm}$, curva color azul.

$d = 2,0 \text{ cm}$, curva color naranja.

$d = 2,5 \text{ cm}$, curva color amarilla.

La curva de color lila corresponde a la representación de nuestro modelo comparativo sin presencia de fuerza aleatoria.

4.1.1. Gaussiana con $\mu = 0,5\xi_0$

Los resultados se observan en la figura, 4-1, en la medida que el magneto se aproxime al vaso sanguíneo del orden de $d < 2,0 \text{ cm}$ la fuerza magnética \vec{F}_m se hace mayor en intensidad que la fuerza de arrastre \vec{F}_f y que la fuerza aleatoria $\vec{\xi}$, lo que permite que las NPMs se adhieran a las paredes de los vasos sanguíneos, cumpliendo con el objetivo. Por otro lado cuando el magneto se aleja del vaso sanguíneo a distancias superiores a $d > 2,0 \text{ cm}$, la fuerza \vec{F}_m disminuye y por tanto las NPMs no llegan a su objetivo. También se observa que al comparar con una trayectoria sin efecto aleatorio (curva color lila), se tiene que para $1,5 \text{ cm} < d < 1,8 \text{ cm}$ se presenta una convergencia simétrica

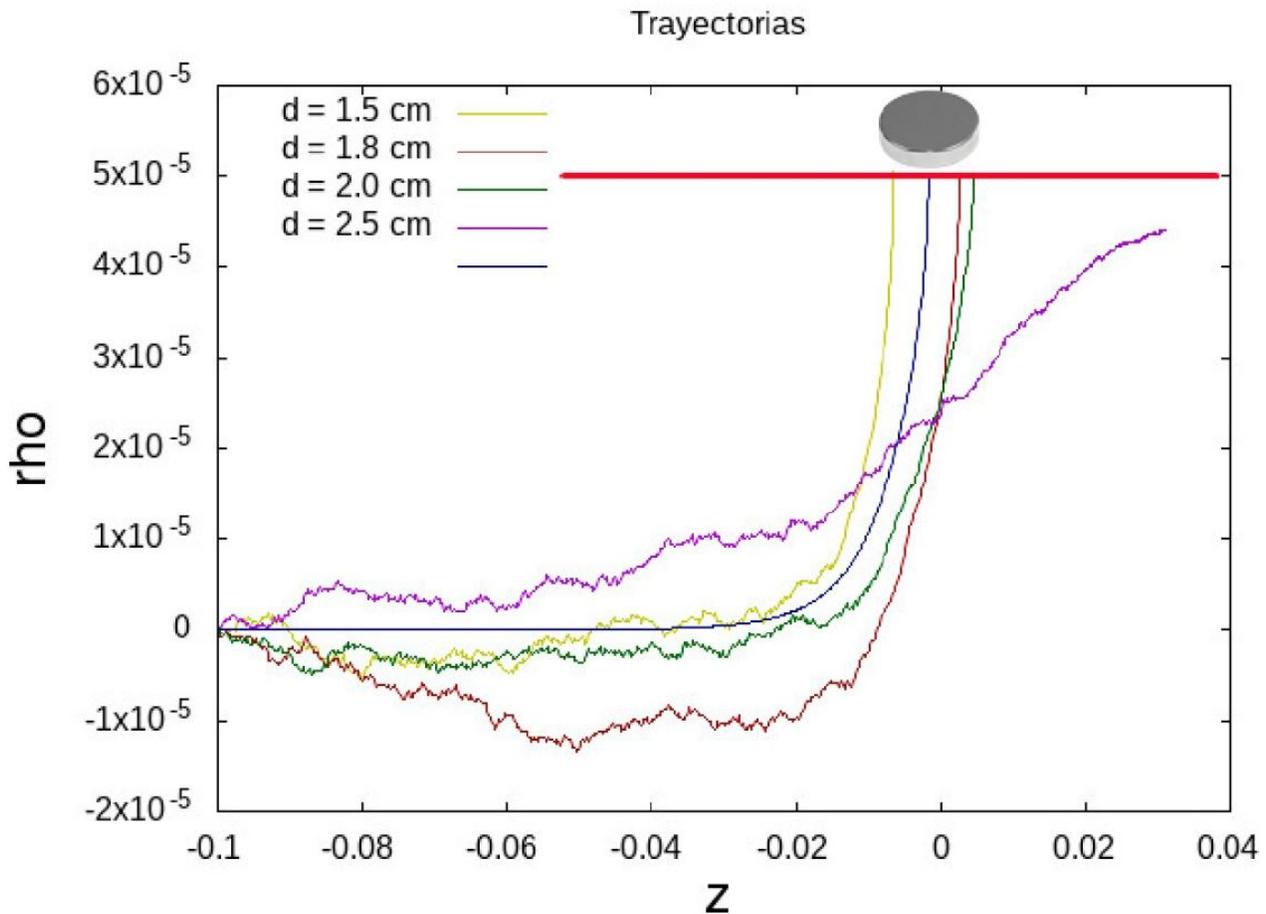


Figura 4-1.: Trayectorías Gaussianas, con $\mu = 0,5\xi_0$ Fuente: Autor.

4.1.2. Gaussiana con $\mu = \xi_0$

En este caso la fuerza browniana es mayor comparada con el caso anterior, por lo tanto se puede observar como la aleatoriedad es mayor y las trayectorias son más irregulares. Esto hace que para las distancias del magneto superiores a $1,8 \text{ cm}$ es decir curvas naranja y amarilla, las NPMs no

lleguen al punto objetivo, figura 4-2. En pruebas realizadas para valores mayores a $\mu > \xi_0$, se pudo observar que el aumento de la fuerza browniana comparada con la fuerza magnética genera trayectorias muy irregulares que no permiten el direccionamiento de las NPMs al objetivo. Comparando con la curva de referencia (color lila) se tiene que el modelo presenta convergencia para valores $1,5\text{cm} < d < 1,8\text{ cm}$

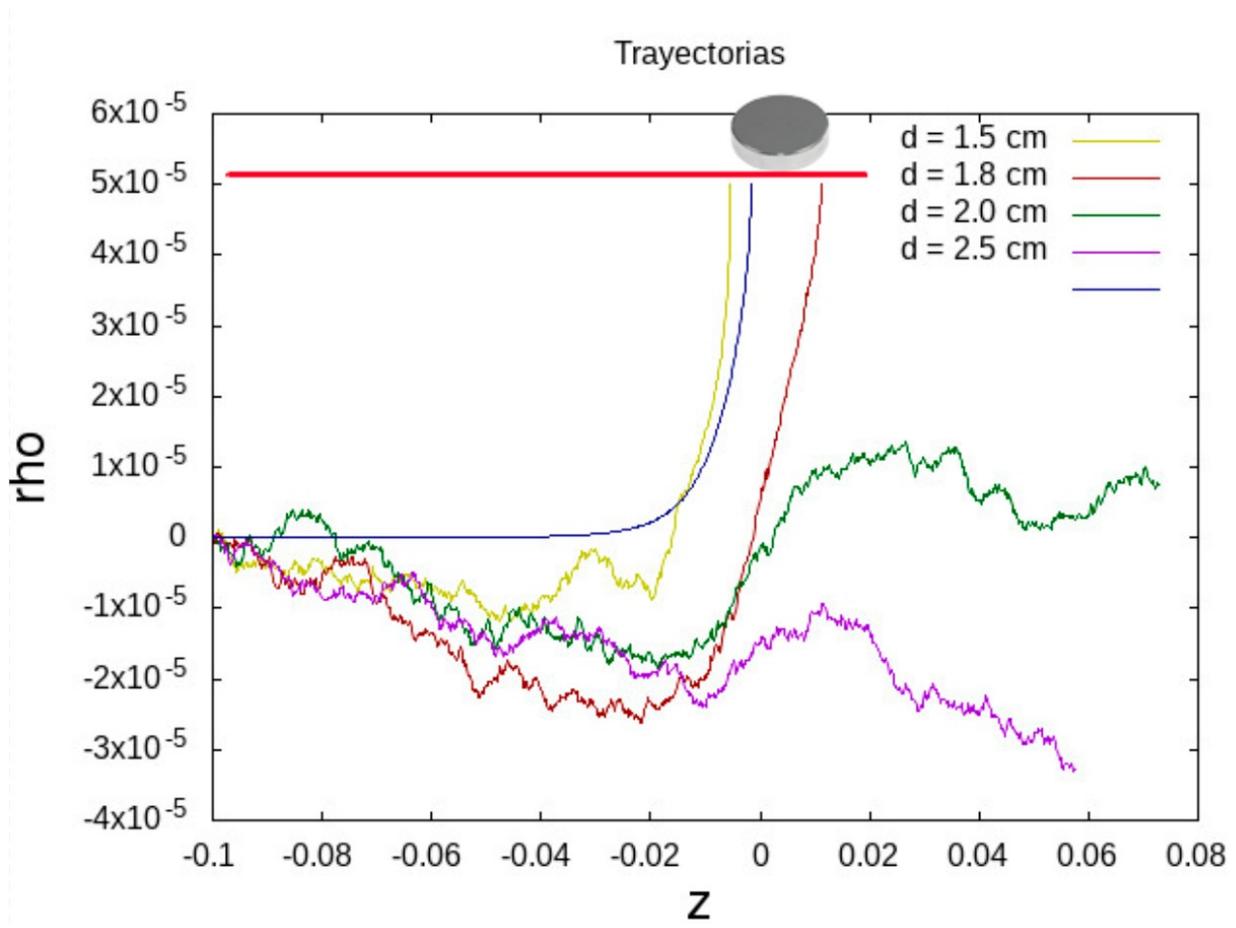


Figura 4-2.: Trayectorías Gaussianas, con $\mu = \xi_0$ Fuente:Autor.

4.1.3. Uniforme con $\mu = \xi_0$

Para el caso uniforme, se tiene que las trayectorias tienden a ser menos irregulares comparadas con el caso anterior, esto permite concluir que la fuerza aleatoria uniforme tiende a conservar su caracter aleatorio en todo su dominio y el efecto de las colisiones tienden a reproducir este comportamiento. Por otro lado, se tiene que las trayectorias gaussianas con $\mu = 0,5\xi_0$ se asemejan a las uniformes con $\mu = \xi_0$, lo cual indica que las fuerzas aleatorias gaussianas generan mayor irregularidad en las trayectorias de las NPMs, figuras 4-3 y 4-1. Para valores mayores a $2,5\text{cm}$ la fuerza

browniana es mayor que la fuerza magnética y la trayectoria de la NPM no llegaría a su objetivo. En términos de distancia del magneto, para $1,5\text{cm} < d < 2,0\text{cm}$ las trayectorias, efectivamente, son dirigidas al objetivo.

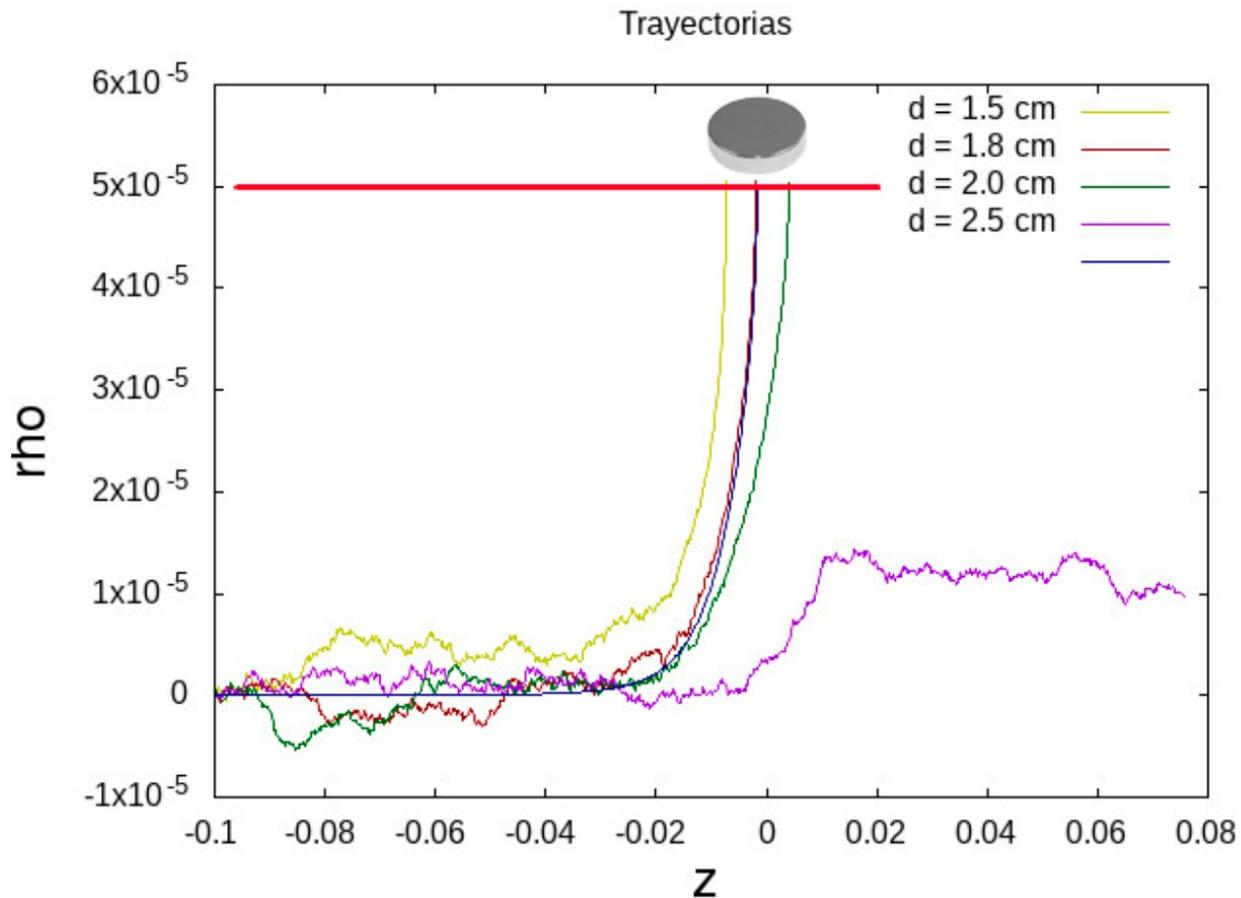


Figura 4-3.: Trayectorías Uniformes, con $\mu = \xi_0$, Fuente: Autor.

En cuanto a los perfiles de las trayectorias, se puede concluir que están directamente relacionadas con los valores de distancia d y la fuerza dispersiva de carácter Browniana que se implemente. En cuanto a las distancias, se tiene que para $1,5\text{ cm} < d < 2,0\text{ cm}$ el modelo numérico tiene convergencia y por tanto las NPMs serán direccionadas al objetivo, y para el caso de la distribución se tiene que la uniforme genera una fuerza aleatoria menos dispersiva, comparados con las trayectorias estimadas sin funciones aleatorias.

Descriptivos V_ρ	1.5 cm	1.8 cm	2.0 cm	2.5 cm
Media	0.0190	0.0188	0.0185	0.0145
Desviación estándar	0.0045	0.0048	0.0051	0.0065
Curtosis	2.7892	2.5541	2.1401	-1.0179
Coefficiente de asimetría	-0.8591	-0.4416	-0.9814	-0.0790

Tabla 4-1.: Valores descriptivos para V_ρ con $\mu = 0,5\xi_0$

4.2. Elementos descriptivos en perfiles de velocidad, V_Z y V_ρ

A continuación, se muestra el análisis descriptivo para el comportamiento de las velocidades en la dirección del fluido eje Z denotado con V_Z y en la dirección perpendicular al flujo eje ρ , denotado con V_ρ , cada caso se analizó para valores de $d = 1,5\text{cm}$, $1,8\text{cm}$, $2,0\text{ cm}$ y $2,5\text{ cm}$, con distribución Gaussiana para $\mu = 0,5\xi_0$ y $\mu = \xi_0$ y distribución Uniforme $\mu = \xi_0$

4.2.1. Velocidad en el eje ρ , denotada como V_ρ

- Para $\mu = 0,5.\xi_0$

Los resultados obtenidos corresponden a perfiles de velocidad para V_ρ en la tabla 4-2 se muestran algunos valores descriptivos, allí se puede observar que para $d = 2,5\text{ cm}$ la distribución de los datos tienen tendencia a ser platicúrticos (mayor dispersión con respecto a la media), mediante el coeficiente de asimetría, como todos los valores son negativos indican la presencia de sesgo a izquierda.

En cuanto al análisis de normalidad, se tiene que el perfil de v_ρ no cumple tendencia normal con valores:

testdenormalLilliefors(Kolmogorov – Smirnov)

$D = 0,061623, p - \text{value} = \mathbf{0.0001394}$ ($d = 1,5\text{cm}$)

$D = 0,077478, p - \text{value} = \mathbf{2.401e-08}$ ($d = 1,8\text{cm}$)

$D = 0,088524, p - \text{value} = \mathbf{2.173e-11}$ ($d = 2,0\text{cm}$)

$D = 0,096779, p - \text{value} < \mathbf{2.2e-16}$ ($d = 2,5\text{cm}$)

Donde, el *testdenormal* establece una prueba de hipótesis con el siguiente criterio:

H_0 : lamuestraprovienedeunapoblacinnormal

H_a : lamuestraNOprovienedeunapoblacinnormal

Descriptivos V_ρ	1.5 cm	1.8 cm	2.0 cm	2.5 cm
Media	0.0192	0.0166	0.0188	0.0174
Desviación estándar	0.0071	0.0065	0.0062	0.00621
Curtosis	3.599	0.4332	2.3756	1.9078
Coefficiente de asimetría	0.9929	0.2945	1.0875	1.1098

Tabla 4-2.: Valores descriptivos para V_ρ , con $\mu = 1,0\xi_0$

Si el valor de probabilidad (p-value) que se obtiene por la prueba es menor a 0,05 los datos no siguen una distribución normal, lo cual concluye que la distribución de los datos para las variables aleatorias no siguen criterios de normalidad. Mediante histogramas de frecuencia, figura 4-4 se puede observar mejor el comportamiento de V_ρ .

Como parte complementaria y de soporte al comportamiento de la velocidad se muestran los diagramas de *Box - plot*, figura 4-5 que permiten evidenciar la variabilidad al interior de los datos y los valores atípicos que se presentan para cada valor de distancia y los diagramas *Q - Q plot - normal*, figura 4-6 para analizar la distribución con respecto a los cuantiles para medidas de variabilidad, donde se puede observar en $GB(0,5\xi = 2,5 \text{ cm})$ como la variabilidad para $d = 2,5 \text{ cm}$ es mayor al interior de los datos, siendo mayor en el segundo cuartil, para los demás valores la variabilidad interna es estable, pero presentan valores atípicos a la izquierda generando sesgo negativo que también se puede apreciar en 4-5 y figura 4-6 en los diagramas *Q - Q Plot - normal* muestran claramente que los datos en la cola izquierda están fuera de los límites admisibles de normalidad.

■ **Para $\mu = 1,0\xi$**

Los resultados obtenidos corresponden a perfiles de velocidad para V_ρ , en la tabla 4-2 se muestran algunos valores descriptivos, allí se puede observar que para $d = 1,8 \text{ cm}$ la distribución de los datos tiende a ser estable con alguna aproximación a tener distribución normal ya que sus valores de curtosis y asimetría son los más próximos a cero, mientras que los valores de media y desviación estándar no presentan cambios significativos.

Analizando normalidad se tiene que los datos no siguen tendencia normal, es decir que la variación de $\mu = 1,0\xi$ cambia la aleatoriedad de la información, resultado interesante ya que indica que la fuerza aleatoria \vec{F}_ξ no se siente afectada por los cambios que se presenten en la medida central μ , analizando los criterios de normalidad se tiene:

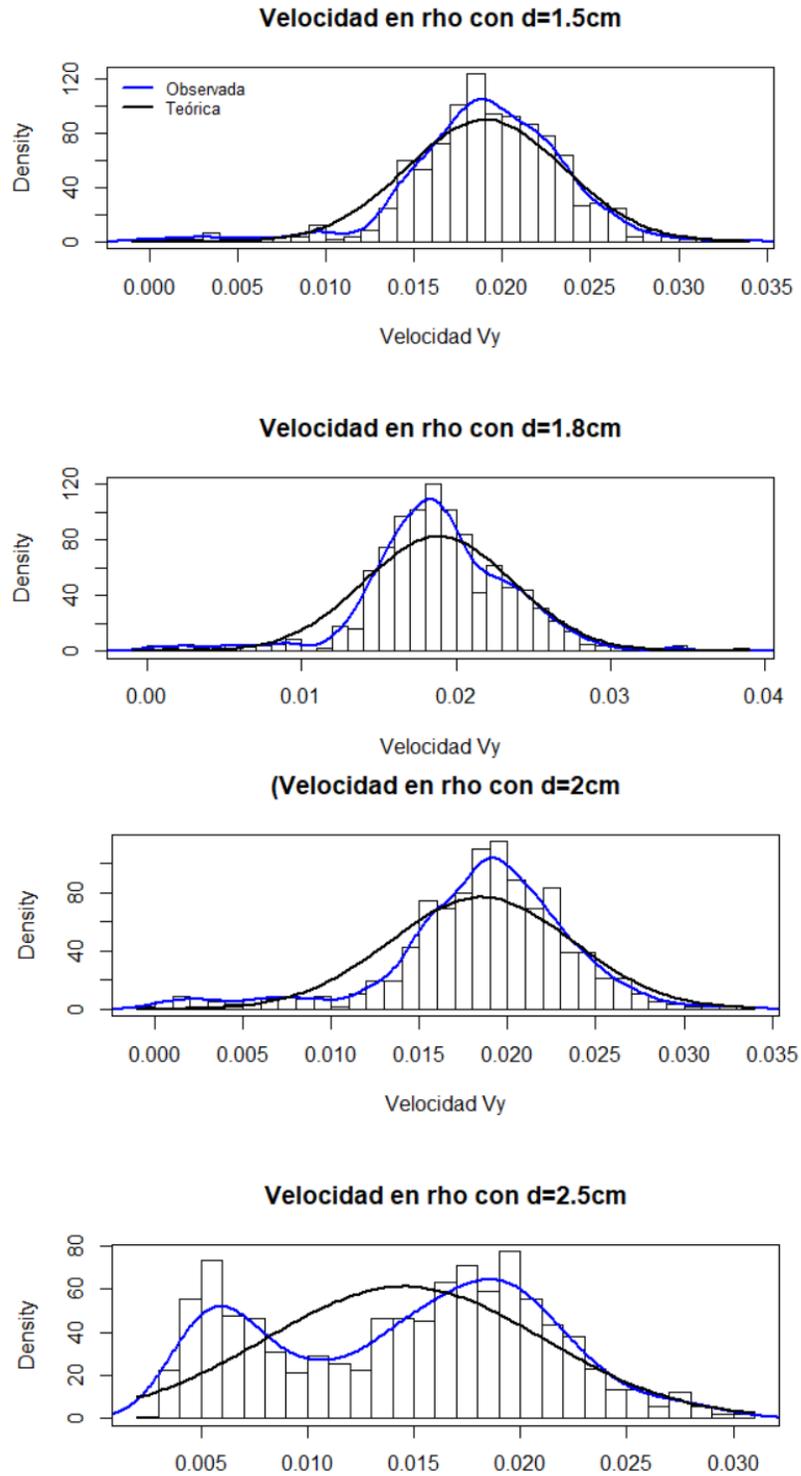


Figura 4-4.: Histogramas, con $\mu = 0,5 * \xi_0$. Fuente:Autor.

testdenormalLilliefors(Kolmogorov – Smirnov)

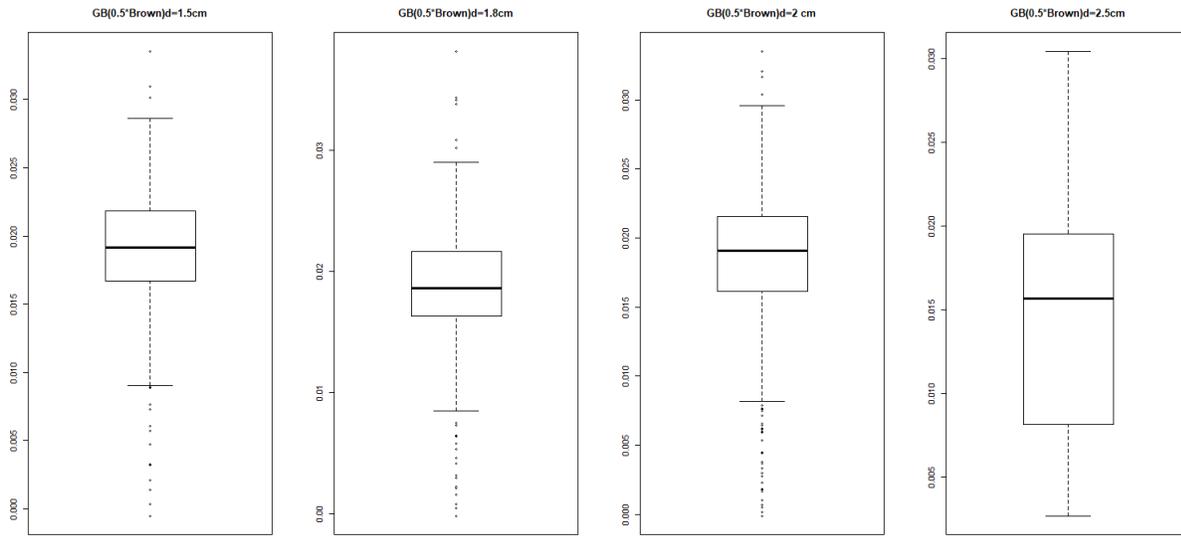


Figura 4-5.: Diagrama de dispersión, Box-Plot. Fuente:Autor.

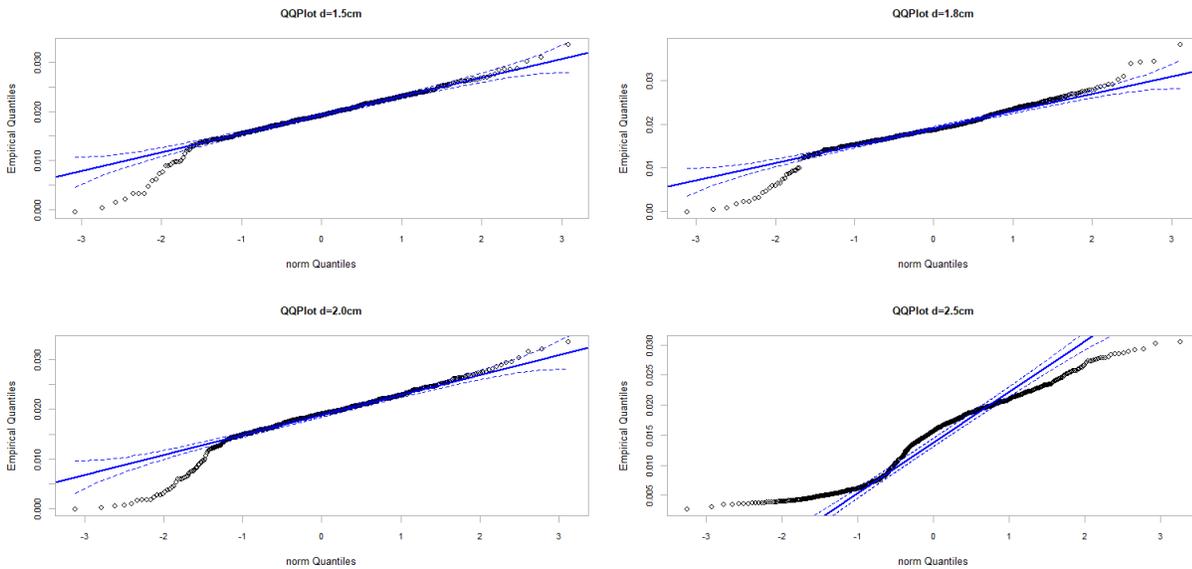


Figura 4-6.: Diagramas Q - Q plot normal. Fuente:Autor.

$$\begin{aligned}
 D &= 0,05874, p - value = 0,0003211 && (d = 1,5cm) \\
 D &= 0,043309, p - value = 0,00472 && (d = 1,8cm) \\
 D &= 0,081241, p - value = 2,224e - 15 && (d = 2,0cm) \\
 D &= 0,092358, p - value < 2,2e - 16 && (d = 2,5cm)
 \end{aligned}$$

En figura 4-7, se puede apreciar como la tendencia de la información es no normal con sesgo

positivo (cola derecha), se deduce que la simetría de la información tiene cambios significativos cuando se varía la medida de tendencia central μ , el modelo se ajusta según cambie la función densidad de probabilidad estocástica, resultado interesante pues se puede llegar mediante ajuste de valores constantes a un modelo que permita obtener resultados que estimen la trayectoria con buenos pronósticos.

Con los diagramas *Box-plot* y *Q-Q, Plot* para análisis de variabilidad y normalidad respectivamente se apoyan los resultados obtenidos en las estadísticas descriptivas y los histogramas obtenidos para V_ρ con $1,0\xi$. En la figura 4-8 se ve como el segundo box-plot presenta una variabilidad interna homogénea al interior de rango intercuartílico y en la longitud de sus extensiones, y también se puede observar los valores atípicos para todos los diagramas de cajas lo que se revela en los histogramas, el sesgo a derecha, en la figura 4-9 se muestra como todos presentan valores atípicos a derecha lo cual ocasiona el sesgo positivo.

En general del perfil de velocidad V_ρ en la dirección del eje ρ , normal al flujo sanguíneo se concluye que la tendencia de V_ρ en ninguno de los casos explorados presenta normalidad, siendo un buen indicador para pensar que la fuerza \vec{F}_ξ influye en el comportamiento del perfil de velocidad, también se concluye que bajo las condiciones iniciales establecidas para la inicialización del modelo la distancia del magneto al vaso sanguíneo debe estar próxima a $d \approx 1,8 \text{ cm}$.

A continuación se muestra el análisis para el perfil de velocidad V_Z en dirección al flujo sanguíneo.

4.2.2. Velocidad en el eje Z , denotada como V_Z

- Para $\mu = 0,5\xi$

Los resultados obtenidos corresponden a perfiles de velocidad para V_Z , se puede observar, que para valores $d < 2,5 \text{ cm}$ los valores observados comparados con los teóricos cumplen con los criterios de normalidad, esto se puede justificar, en que la dinámica de las NPMs en dirección al torrente sanguíneo tiende a conservar los momentos de las fuerzas que interactúan en el fluir por el vaso sanguíneo. Para los valores mayores o iguales a $2,5 \text{ cm}$, resulta que el campo magnético generado por el magneto pierde su campo de fuerza sobre la nanopartícula quedando sometida a las fuerzas que se generan únicamente por el flujo, situación que se puede observar en figura 4-10.

observando los valores de curtosis y asimetría en la tabla 4-4, se puede deducir que para valores de distancia $d = 1,8 \text{ cm}$ y $d = 2,0 \text{ cm}$ los valores del perfil de velocidad en la dirección del flujo tienden a ser estables con tendencia normal.

Analizando el test de *Kolmogorov - Smirnov* para criterio de normalidad se tiene que, para $d = 1,5 \text{ cm}$, $1,8 \text{ cm}$ y $2,0 \text{ cm}$ los perfiles de velocidad tienen tendencia normal, lo cual muestra

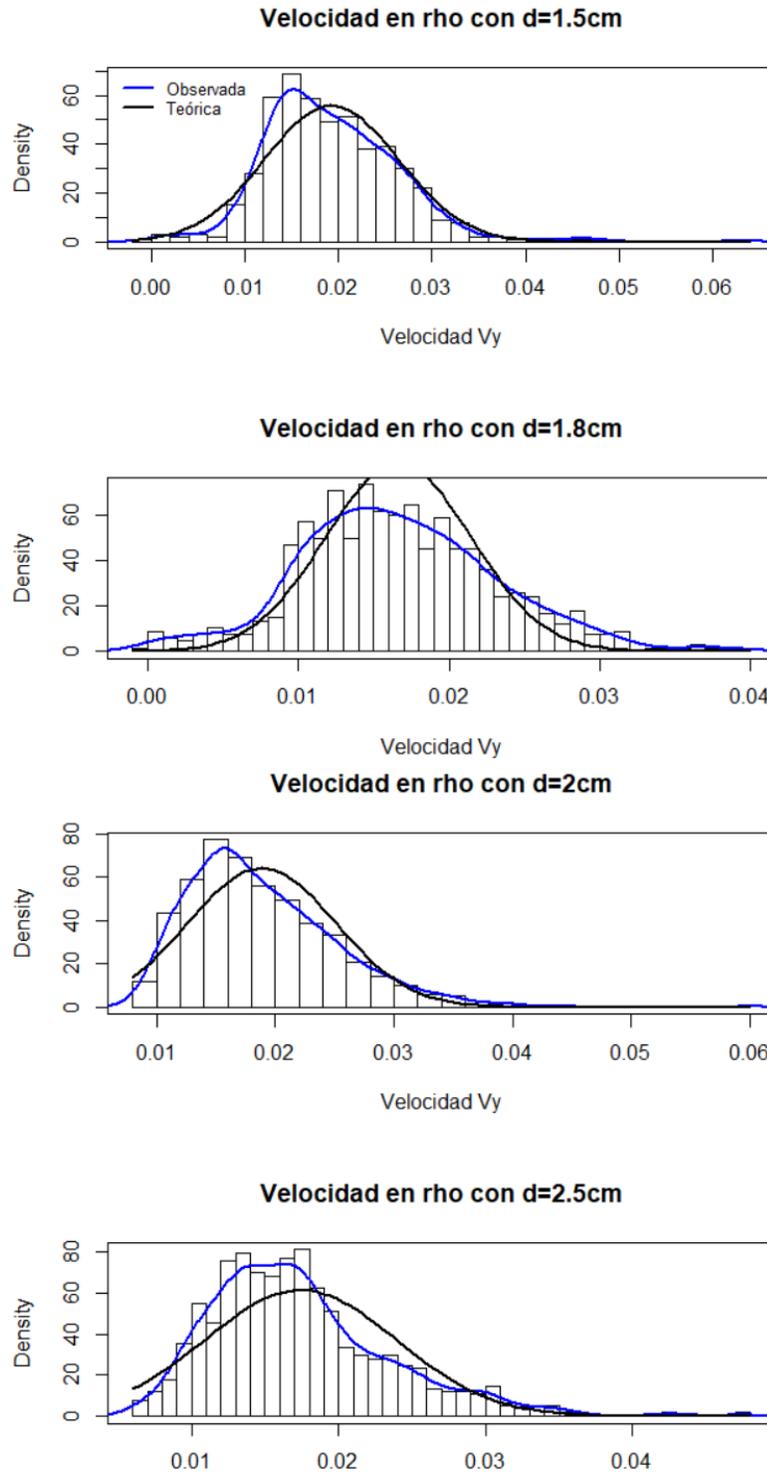


Figura 4-7.: Histogramas, con $\mu = 1,0\xi_0$. Fuente:Autor.

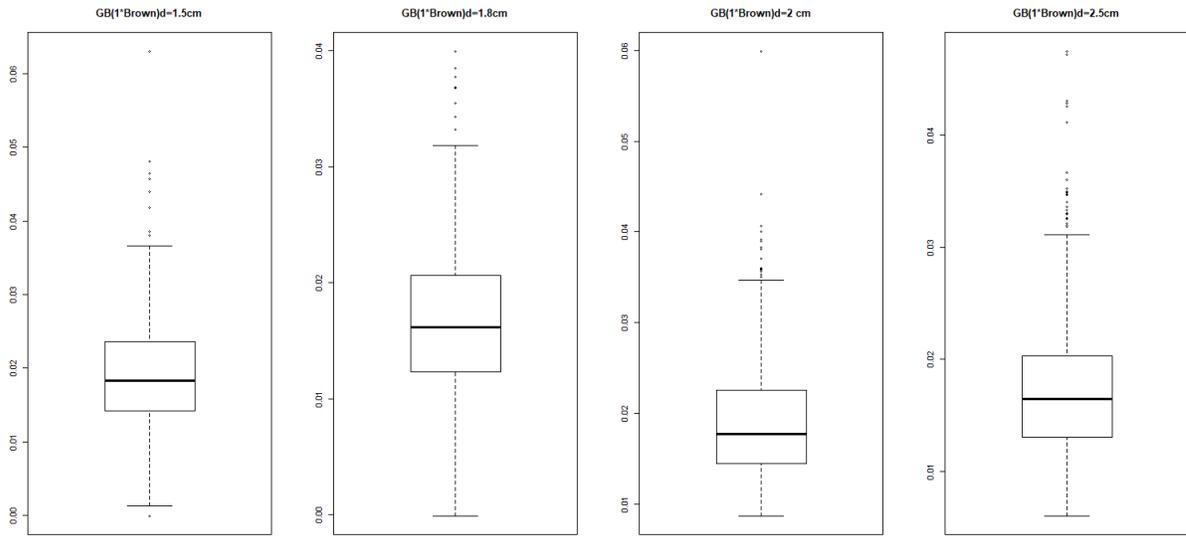


Figura 4-8.: Diagrama de dispersión Box-Plot. Fuente:Autor.

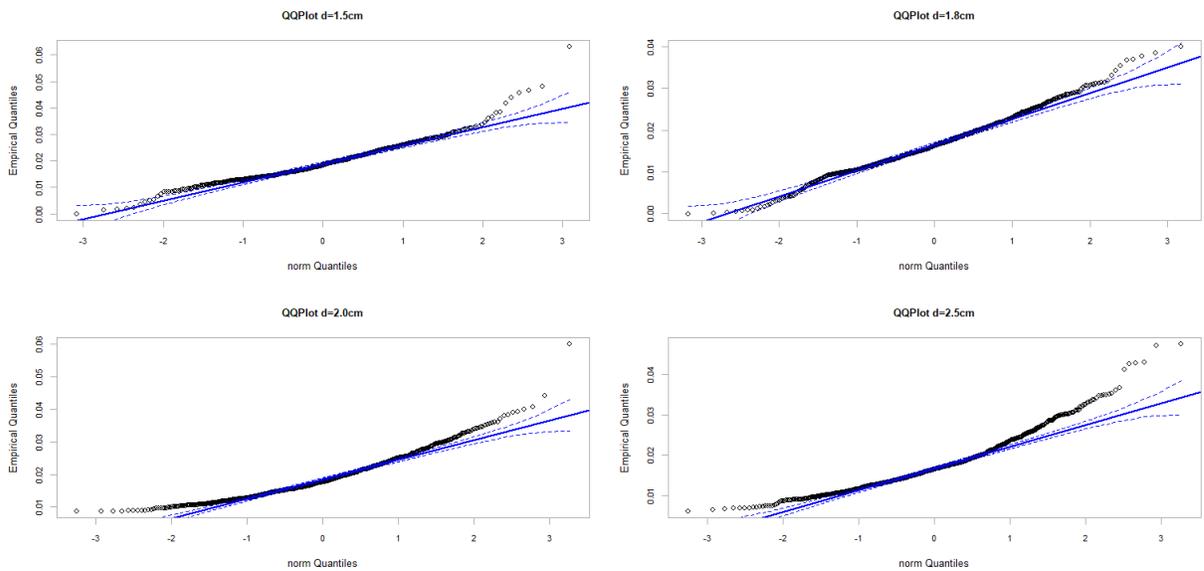


Figura 4-9.: Q-Q, Plot normal. Fuente:Autor.

la estabilidad de las fuerzas que interactúan en el flujo sanguíneo y la efectividad del modelo propuesto.

$$\begin{aligned}
 &testdenormalLilliefors(Kolmogorov - Smirnov) \\
 &D = 0,040281, p - value = 0,05633 \quad (d = 1,5cm) \\
 &D = 0,027345, p - value = 0,4083 \quad (d = 1,8cm)
 \end{aligned}$$

Descriptivos V_ρ	1.5 cm	1.8 cm	2.0 cm	2.5 cm
Media	2.7095E-06	-2.802E-05	-1.409E-05	8.577E-05
Desviación estándar	9.946E-06	0.00343	0.00327	0.00299
Curtosis	8.1293	0.7570	0.3908	1.5256
Coefficiente de asimetría	2.8358	0.0903	-0.0173	0.0460

Tabla 4-3.: Valores descriptivos para V_Z , con $\mu = 0,5\xi_0$

$$D = 0,030933, p - value = 0,2107 \quad (d = 2,0cm)$$

$$D = 0,071888, p - value = 7,027e - 12 \quad (d = 2,5cm)$$

Mientras que en los diagramas boxplot se observa que la variabilidad interna es homogénea con valores atípicos significativos en $d = 2,5 cm$ y los $Q-Q$ plot normal dan muestra de las tendencias normales para los tres primeros valores de distancia.

■ **Para $\mu = 1,0\xi$**

Se puede observar que el perfil de velocidad con mejores criterios para normalidad este en diagrama con valor de distancia $d = 2,0 cm$.

Analizando el test de *Kolmogorov – Smirnov* para criterio de normalidad se tiene que, para $d = 1,5 cm$, $1,8 cm$ y $2,0 cm$ los perfiles de velocidad tienen tendencia normal, lo cual muestra la estabilidad de las fuerzas que interactúan en el flujo sanguíneo y la efectividad del modelo propuesto.

testdenormalLilliefors(Kolmogorov – Smirnov)

$$D = 0,032768, p - value = 0,2196 \quad (d = 1,5cm)$$

$$D = 0,044549, p - value = 0,003137 \quad (d = 1,8cm)$$

$$D = 0,024262, p - value = 0,2237 \quad (d = 2,0cm)$$

$$D = 0,0366, p - value = 0,006338 \quad (d = 2,5cm)$$

Mientras que en los diagramas boxplot se observa que la variabilidad interna es homogénea con valores atípicos significativos en $d = 2,5cm$ y los $Q-Q$ plot normal dan muestra de las tendencias normales para distancias $d = 1,5 cm$ y $d = 2,0 cm$.

En resumen se tiene que el perfil de velocidad para V_Z , tiene el mejor comportamiento para valores de distancia $1,8 cm < d < 2,0 cm$, comparando con los perfiles de trayectoria se tiene que menores variaciones de μ la influencia del campo magnético tiene mejor control sobre la cinética de las NPMs, figura 4-1, además comparando con el modelo sin el factor aleatorio se tiene que el valor de distancia del imán al vaso sanguíneo genera mejores resultados con $1,8 cm < d < 2,0 cm$, como se puede contrastar con los histogramas de la figura 4-10 donde los perfiles de V_Z para los

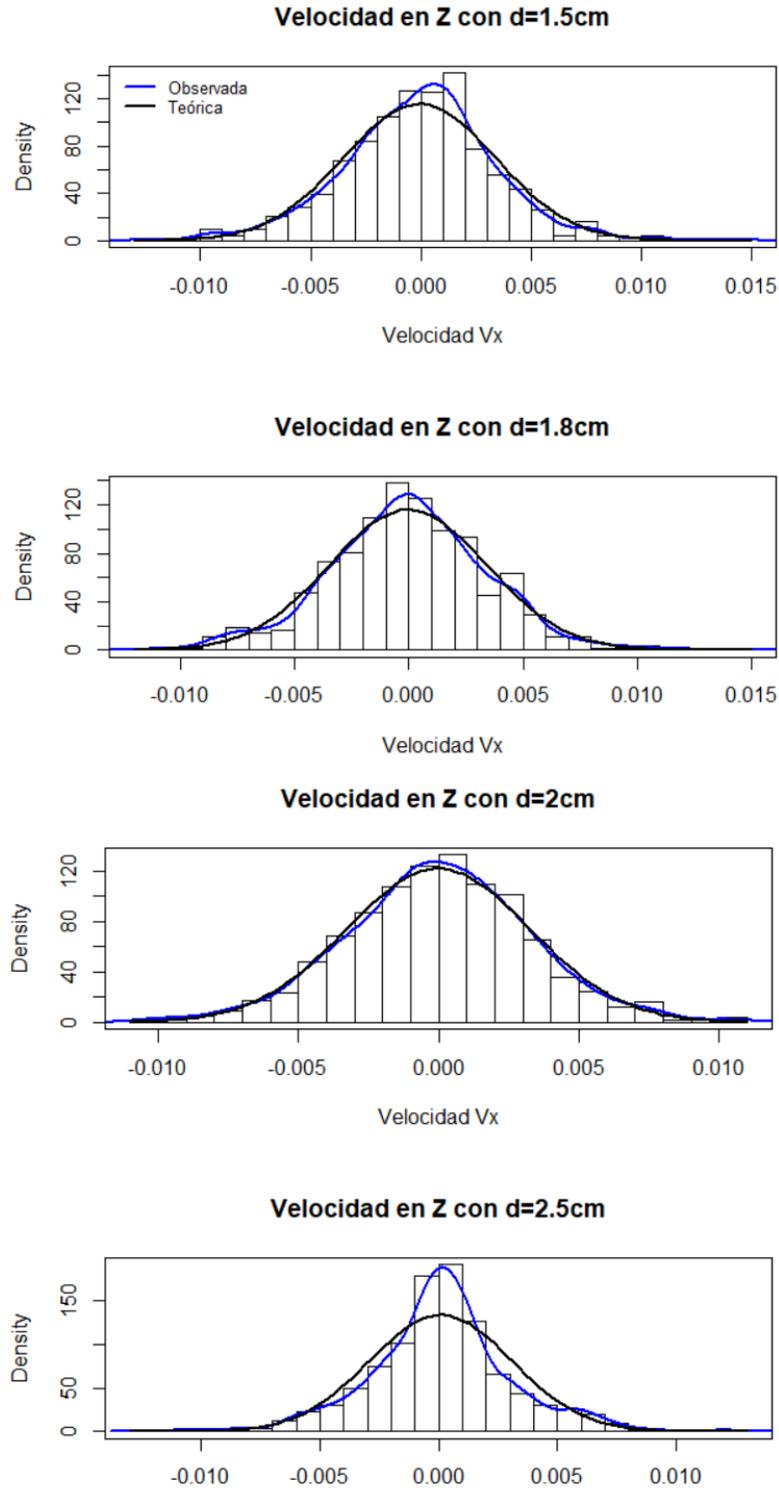


Figura 4-10.: Histogramas, para V_Z con $\mu = 0,5\xi_0$ Fuente: Autor.

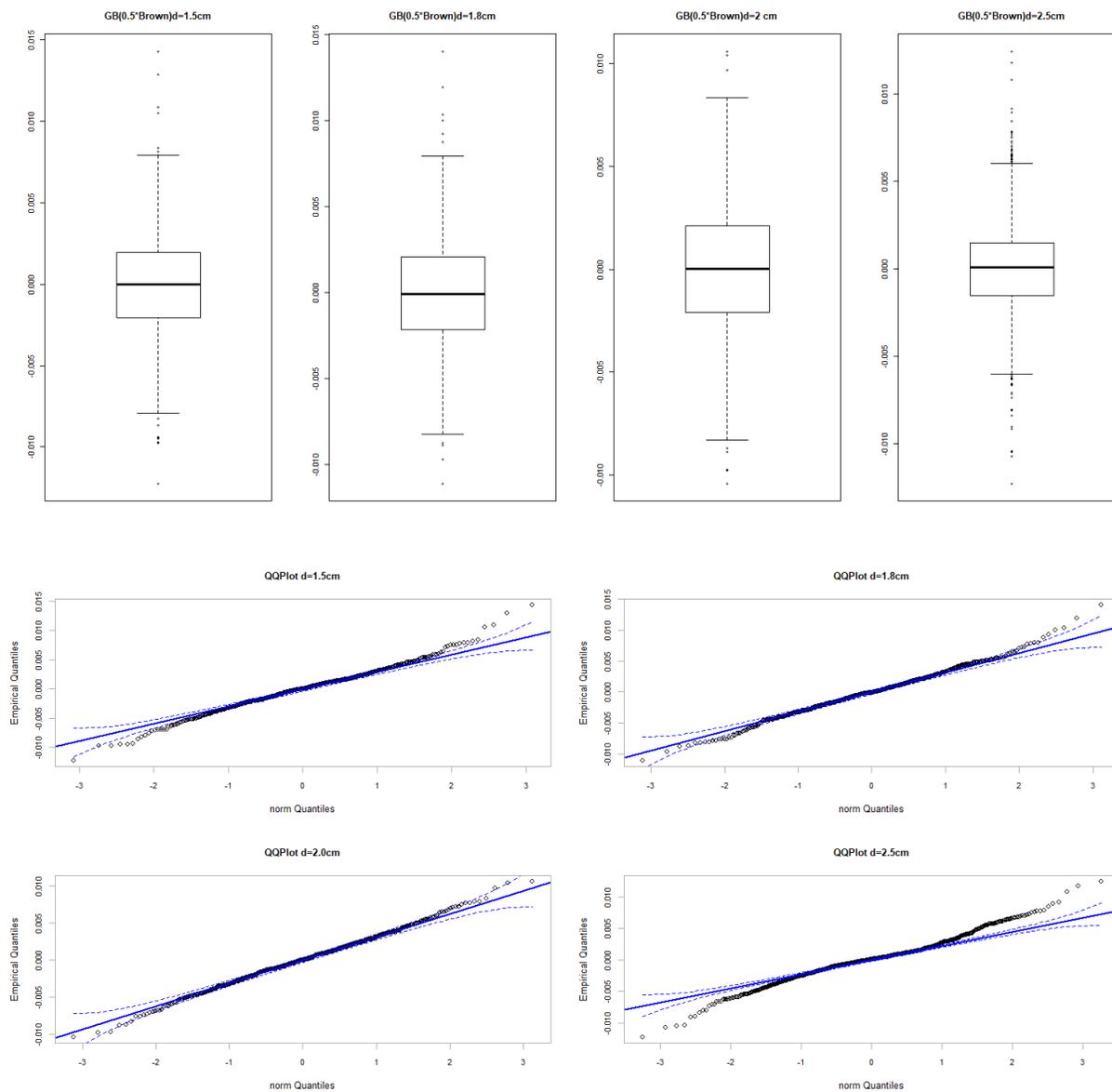


Figura 4-11.: Gráficos normalidad, para para V_Z , con $\mu = 0, 5\xi_0$ Fuente:Autor.

mismos valores de distancia tienen menores valores de variabilidad y por tanto una mejor predicción o estimación del modelo a la cinética de la NPMS.

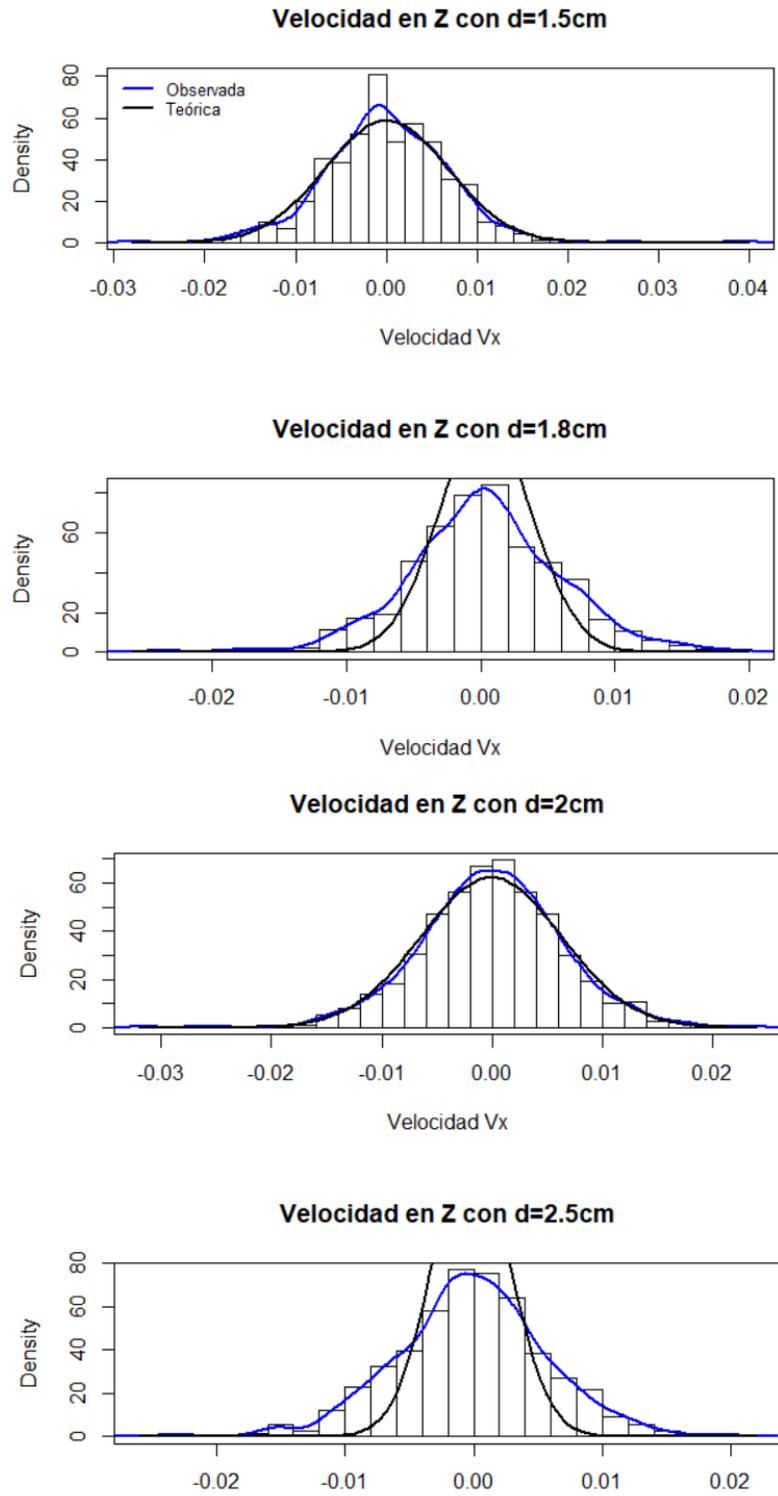


Figura 4-12.: Histogramas, para V_Z con $\mu = 1,0\xi_0$. Fuente: Autor.

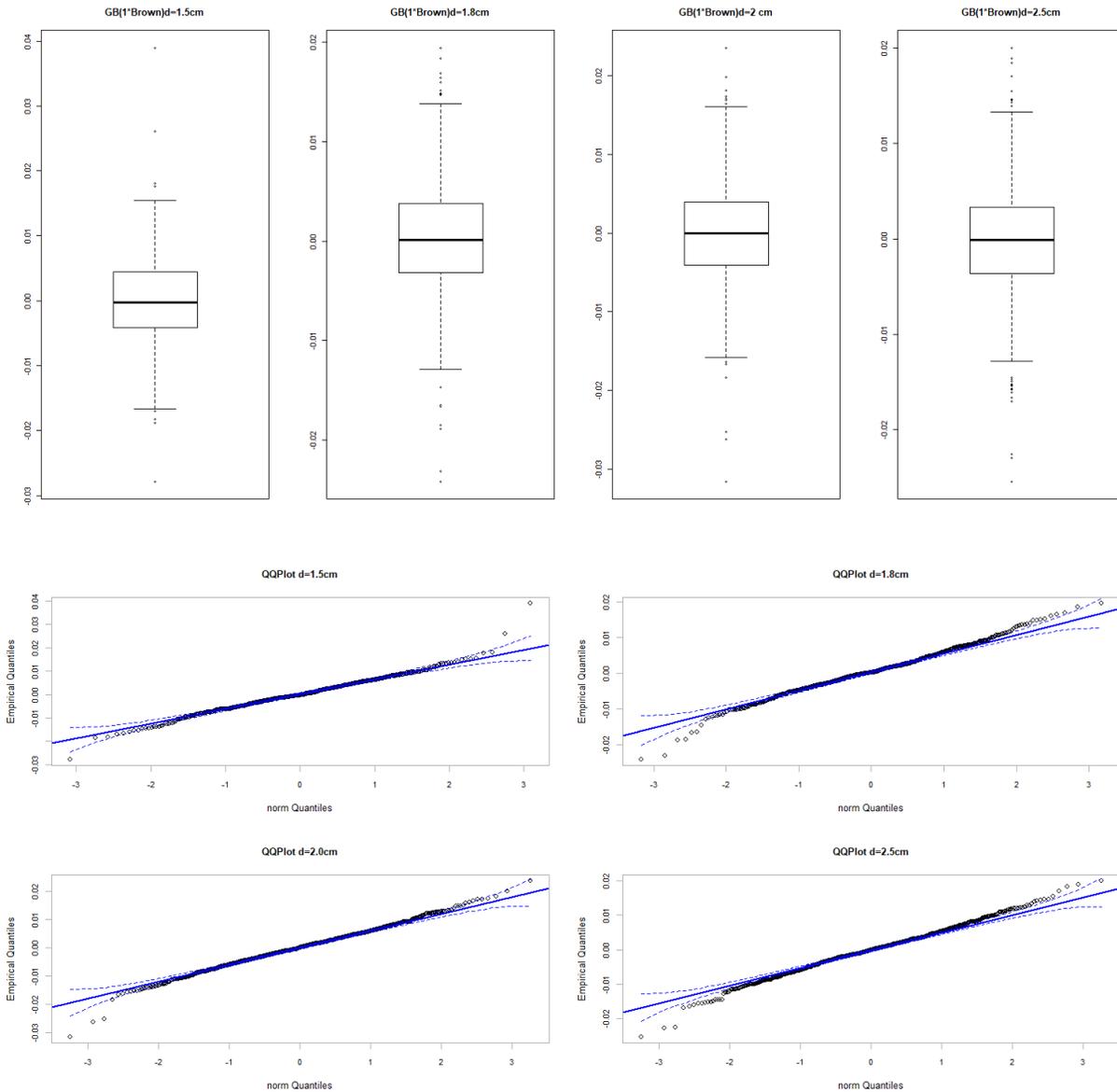


Figura 4-13.: Gráficos normalidad, para para V_Z , con $\mu = 0,5\xi_0$ Fuente: Autor.

4.3. Elementos descriptivos para perfiles de velocidad, Uniforme

4.3.1. Velocidad en el eje ρ , denotada como V_ρ

Los resultados de valores descriptivos se presentan en la tabla 4-5 corresponden a perfiles de velocidad para V_ρ con Uniforme con $\mu = \xi_0$, donde se puede observar que valores de distancia $d = 2,5\text{ cm}$ presentan más variabilidad y una mayor cantidad de valores típicos a la derecha (sesgo positivo)

Descriptivos V_ρ	1.5 cm	1.8 cm	2.0 cm	2.5 cm
Media	0.01909	0.01867	0.01857	0.01956
Desviación estándar	0.00459	0.00465	0.00506	0.0033
Curtosis	2.76473	2.6935	2.43709	0.79298
Coefficiente de asimetría	-0.6822	-1.0397	-1.15685	0.60338

Tabla 4-4.: Valores descriptivos para V_ρ , con distribución uniforme

en comparación con los otros valores de distancia, también se puede observar como para valores de distancia $d = 1,8\text{ cm}$ y $d = 2,0\text{ cm}$ la distribución presenta cola izquierda. Los valores de coeficiente de asimetría muestran como se presenta sesgo negativo para distancias $d < 2,0\text{ cm}$ y mediante el valor de curtosis se obtiene que las distribuciones están centradas alrededor de la media y genera curvas con características leptocúrticas

En cuanto a los histogramas de frecuencia, figura 4-14 se tiene que para distancias $d = 1,8\text{ cm}$ la distribución de la información de los valores experimentales (obtenidos por la simulación del modelo) tienden a ser homogéneos con respecto a sus medidas de tendencia central y variabilidad valores que se pueden observar en la tabla 4-5.

En los diagramas boxplot y Q-Q plot normal, figura 4-15 se puede evidenciar con mayor claridad como para valores de distancia $d < 2,0\text{ cm}$ el perfil de velocidad en la dirección al eje ρ presenta valores atípicos con cola izquierda, generando sesgo negativo, caso contrario para $d = 2,5\text{ cm}$

Analizando la normalidad con *Lilliefors (Kolmogorov – Smirnov) normality test* se tiene que:

testdenormal Lilliefors (Kolmogorov – Smirnov)

$D = 0,063208, p - \text{value} = 7,531e - 05$ ($d = 1,5\text{ cm}$)

$D = 0,06907, p - \text{value} = 3,559e - 06$ ($d = 1,8\text{ cm}$)

$D = 0,10671, p - \text{value} < 2,2e - 16$ ($d = 2,0\text{ cm}$)

$D = 0,039399, p - \text{value} = 0,002172$ ($d = 2,5\text{ cm}$)

donde se valida desde lo numérico lo que expresa la parte gráfica, es decir que el perfil de velocidad V_ρ no presenta normalidad en la distribución de sus datos.

4.3.2. Velocidad en el eje Z , denotada como V_Z

Los perfiles de velocidad para V_Z con distribución uniforme se pueden ver en las figuras 4-16, se observa las curvas de normalidad de los valores obtenidos por la simulación (curva normal color azul) y los valores teóricos (curva normal color negro) tienden a ser próximas lo que genera la idea de factores de normalidad con valores centrados alrededor de la media y de forma leptocúrticas.

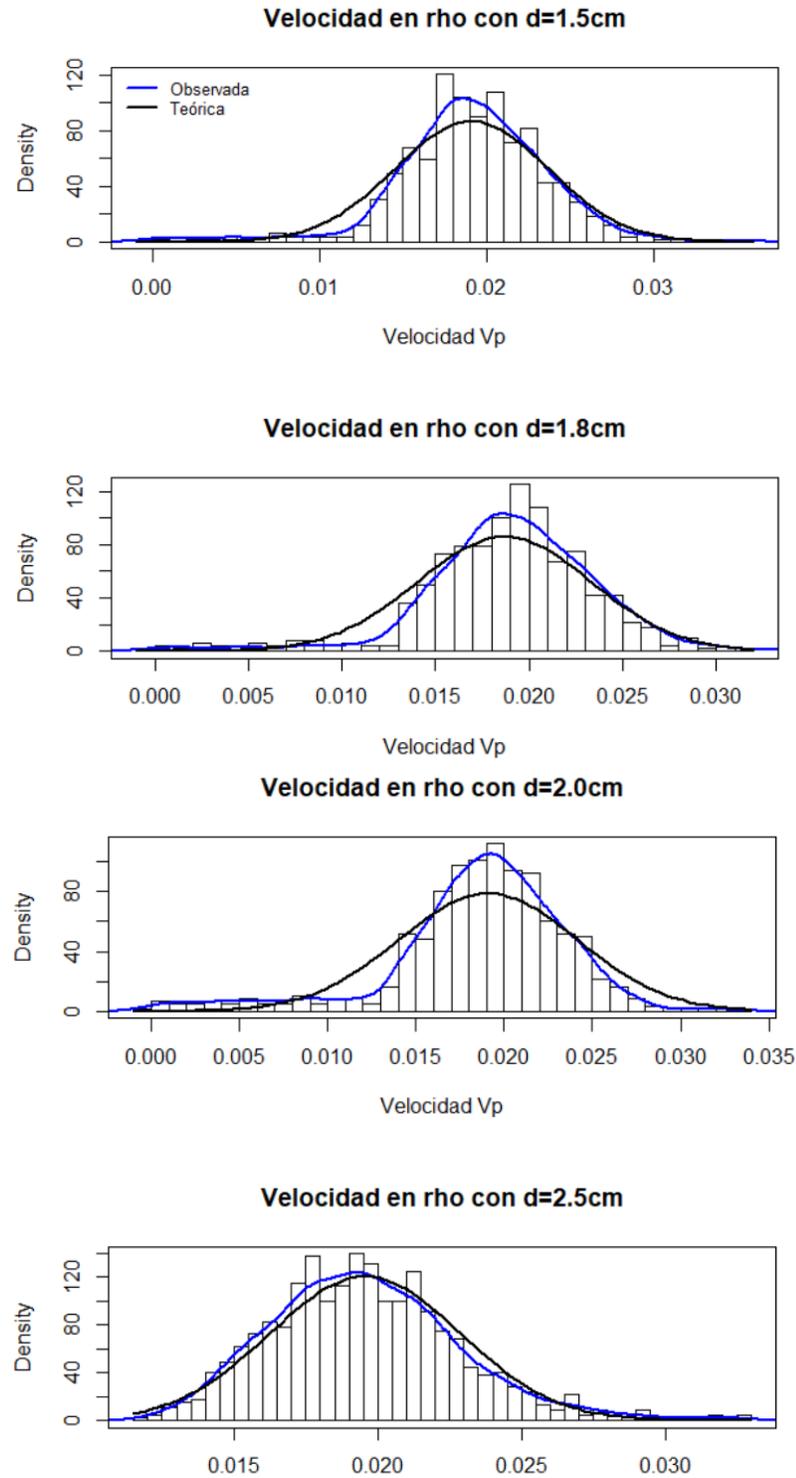


Figura 4-14.: Histogramas, para V_p , Uniforme. Fuente: Autor.

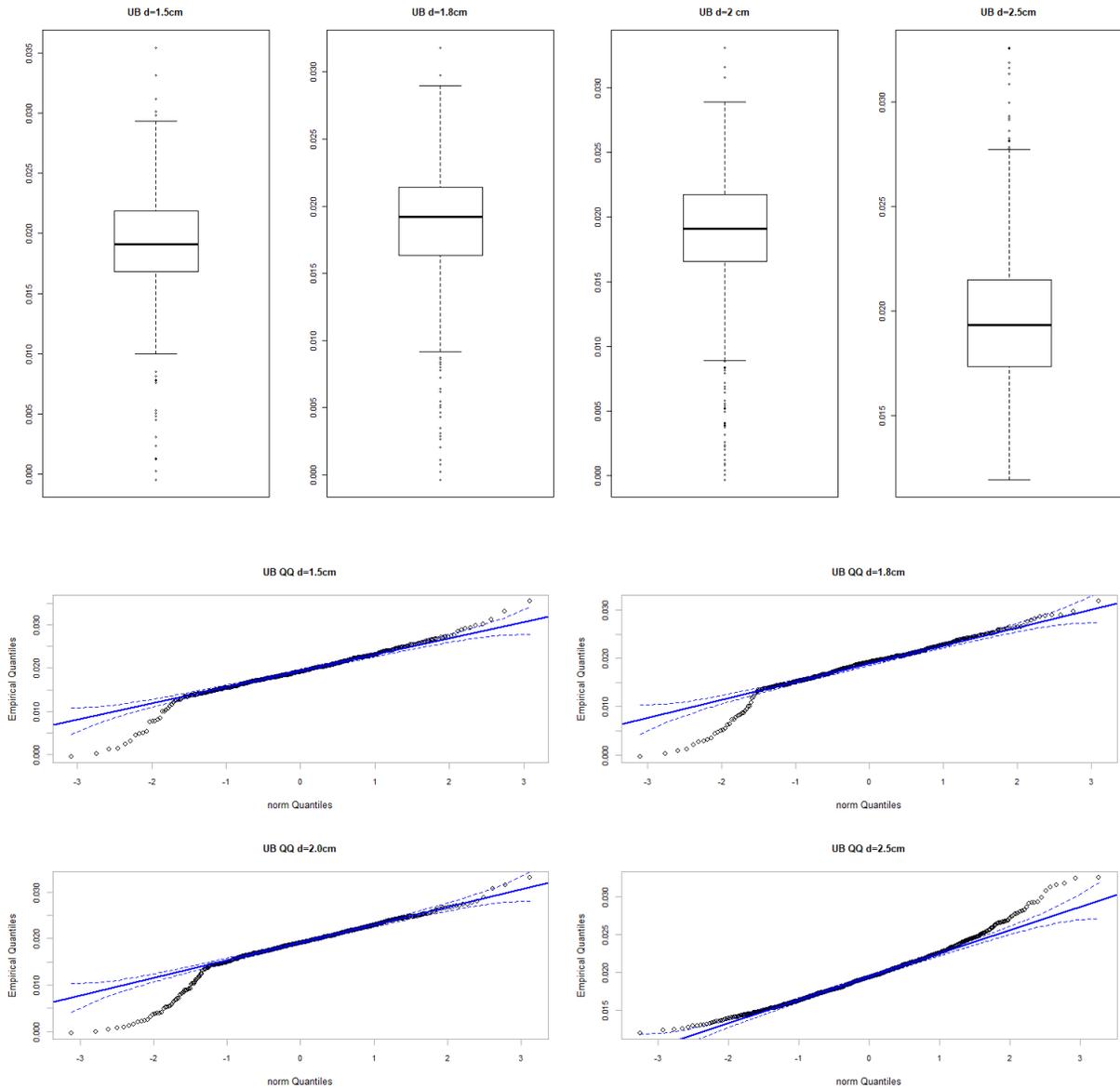


Figura 4-15.: Diagramas BoxPlot y Q-Q normal, V_ρ , Uniforme, Fuente:Autor

en la figura 5-17 se tienen los diagramas de dispersión (boxplot) que muestran como las variabilidades internas se conservan homogéneas presentando mayor variabilidad en $d = 1,5 \text{ cm}$ y $d = 2,5 \text{ cm}$, en los diagramas $Q - Q$ también se puede ver como los datos están dentro de los rangos admisibles de orden normal.

Analizando la normalidad con *Lilliefors* (Kolmogorov – Smirnov) se tiene que:

$$testdenormalLilliefors(Kolmogorov - Smirnov)$$

$$D = 0,024103, p - value = 0,6994 \quad (d = 1,5\text{cm})$$

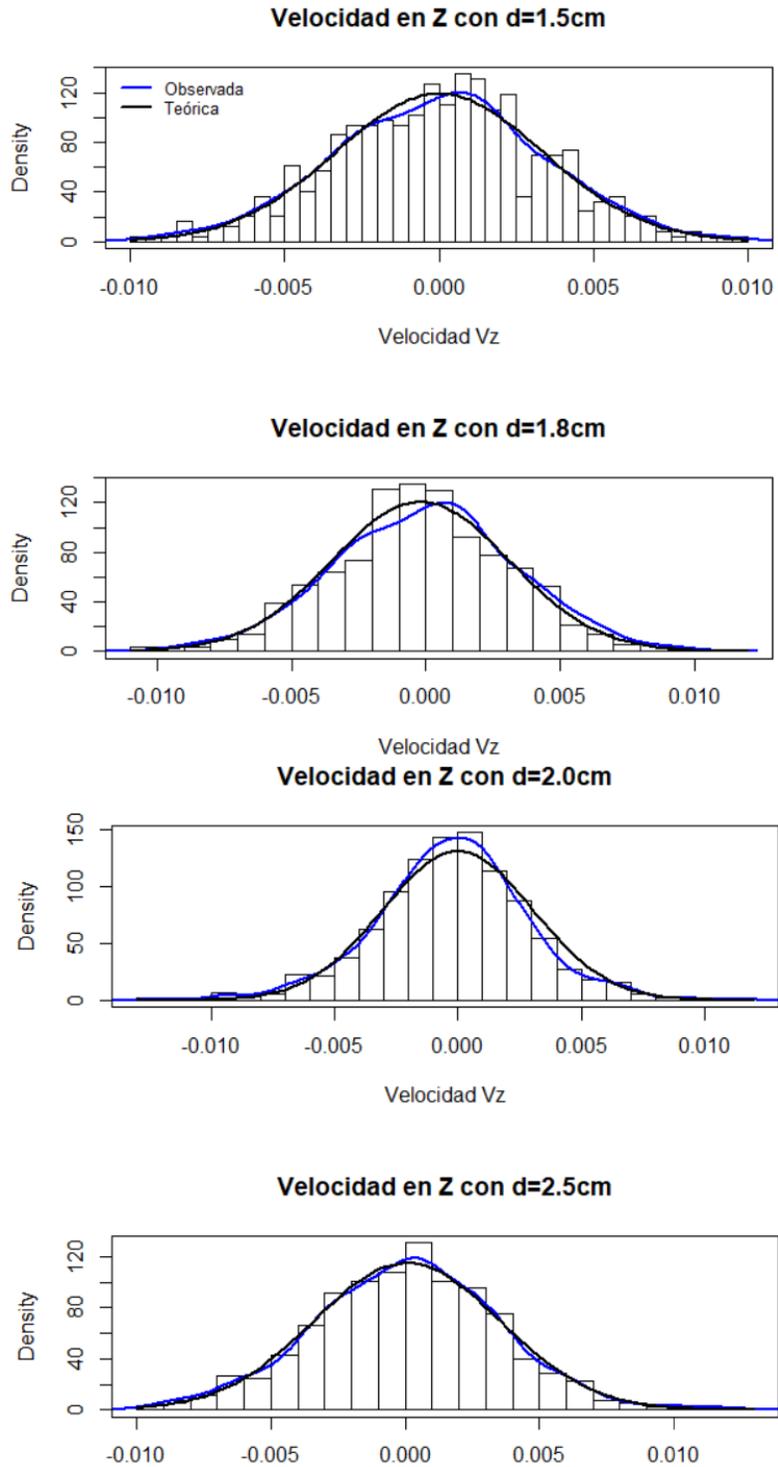


Figura 4-16.: Histogramas, para V_Z Uniforme. Fuente: Autor.

$D = 0,034767, p - value = 0,134$ ($d = 1,8cm$)

$D = 0,036414, p - value = 0,07233$ ($d = 2,0cm$)

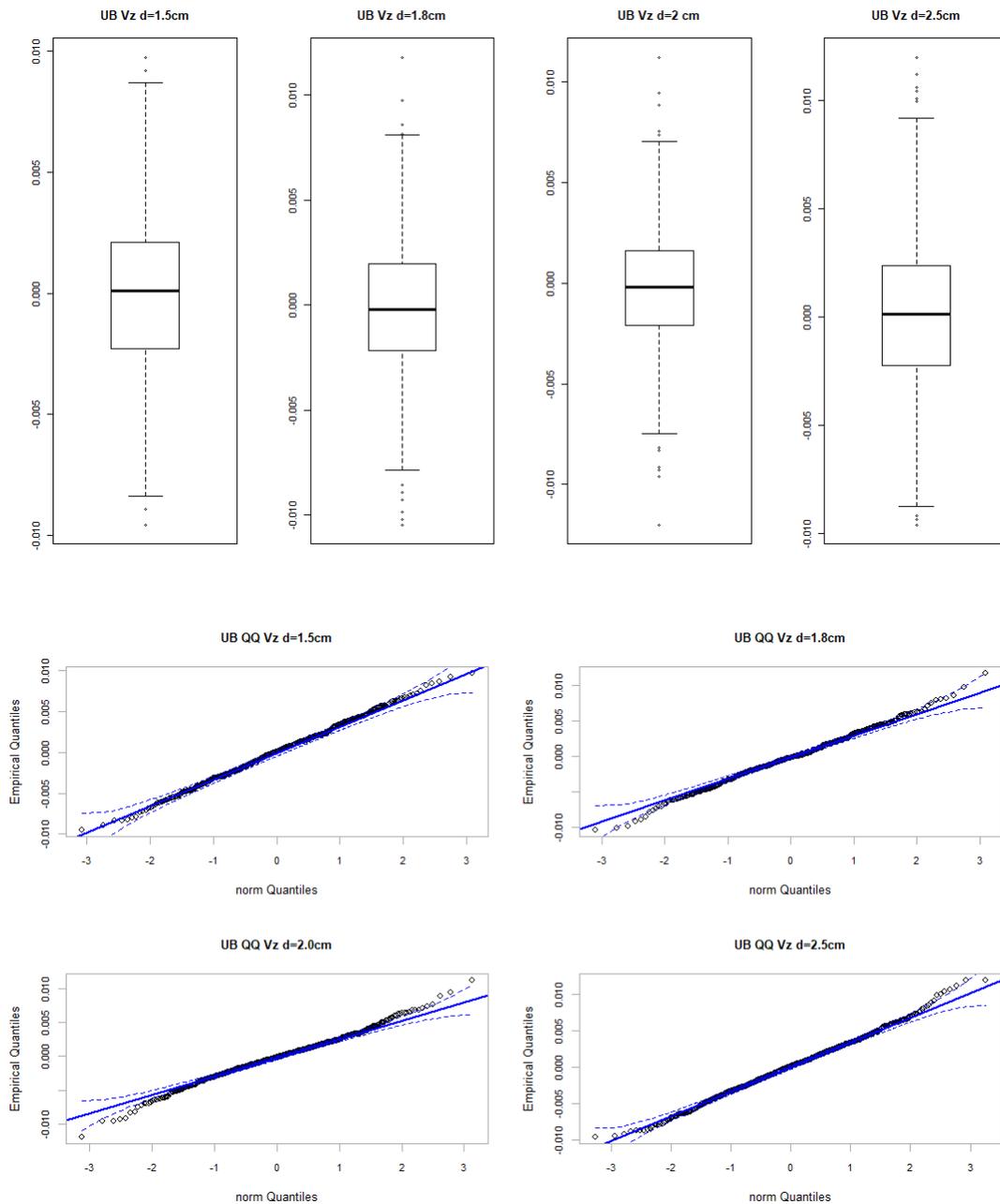


Figura 4-17.: Diagramas BoxPlot y Q-Q normal, V_Z , Uniforme. Fuente: Autor

$$D = 0,017678, p - value = 0,7091 \quad (d = 2,5cm)$$

Donde se evidencia que para los cuatro valores de distancia experimentales la distribución de la tendencia de V_Z cumple criterios de normalidad, los resultados obtenidos en la tabla 5-5 dan muestra de las tendencias de la forma leptocurtica para valores de distancia $d = 1,8 cm$ y $d = 2,0 cm$, con simetría al rededor de la media.

Descriptivos V_ρ	1.5cm	1.8cm	2.0cm	2.5cm
Media	5.103E-07	0.00019	-0.00025	0.00006
Desviación estándar	0.00335	0.0033	0.00304	0.00346
Curtosis	-0.06933	0.3919	0.94979	0.25803
Coefficiente de asimetría	-0.01267	-0.0022	-0.0948	0.06475

Tabla 4-5.: Valores descriptivos para V_Z , con distribución Uniforme. Fuente: Autor.

Con respecto a los perfiles de velocidad mediante análisis estadístico se puede concluir que para el caso Gaussiano no presentan comportamiento normal en ningún valor de distancia analizados con respecto V_ρ , se presume que es debido a la acción que ejerce la fuerza \vec{F}_ξ sobre las NPs, cuando se acerca o retira la acción del campo magnético por medio del magneto (imán), mediante los resultados obtenidos se tiene un rango estimado de distancia del imán al vaso sanguíneo contemplado en $1,8 \text{ cm} < d < 2,0 \text{ cm}$, con las condiciones iniciales establecidas para la simulación del modelo numérico. Para el perfil V_Z se tiene que los valores tienden a ser más homogéneos y por tanto más estables generando momentos de normalidad para valores de distancia que están entre $1,8 \text{ cm}$ y $2,0 \text{ cm}$, que contrastado con los perfiles de las trayectorias se puede pensar que efectivamente la acción de las fuerzas está directamente relacionadas con los factores de distancia del magneto al vaso sanguíneo. Con respecto a la distribución Uniforme se tiene que el comportamiento del perfil V_ρ presenta comportamiento muy parecido con el presentado por el modelo Gaussiano, pero con menor variabilidad de sus valores al interior de cada estimación, pero presenta una mejor tendencia de distribución normal para V_Z , seguramente debido a que los valores aleatorios generados por la uniforme presenta menor variabilidad y por tanto con tendencia a ser homogéneos al interior de su distribución.

A continuación se muestra un caso de correlación que muestra como la correlación de los perfiles de V_ρ y V_Z , presentan estados correlacionados debido a las variabilidades, factores de no normalidad y la fuerza aleatoria, como se puede ver en la figura 5-18 la distribución de los datos no guardan una relación entre sí de índole lineal, como es de esperarse dadas las condiciones del modelo simulado.

Pearson's product – moment correlation

data: GB2vx and GB2vy

t = -2.1102, df = 547, p-value = 0.03529

alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0

95 percent confidence interval:

-0.172249130 -0.006226133

sample estimates: cor = -0.08986187

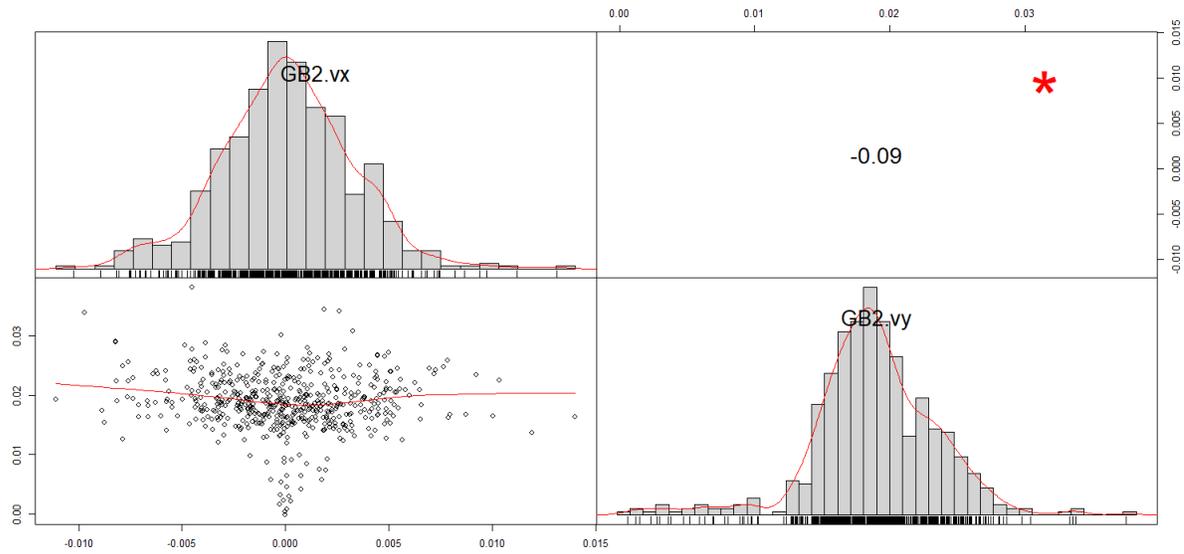


Figura 4-18.: Diagrama correlación, V_z vs V_ρ , Uniforme, Fuente: Autor

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

- Mediante la implementación del modelo se pudo concluir que la trayectoria de las NPMs está directamente relacionada con el valor de distancia del magneto al vaso sanguíneo, dadas las condiciones y parámetros iniciales se tiene que $1,8\text{cm} < d < 2,0\text{cm}$, si la distancia d aumenta, la intensidad del campo magnético disminuye y de igual forma lo hace la fuerza magnética, también se concluyó que es importante para la efectividad del modelo numérico el tamaño y distancias donde son capturadas las NPMs, para poder así contribuir en la mejora de la eficiencia de las técnicas de transporte de fármacos magnetizados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.
- Se ha presentado un modelo matemático que permite estimar la trayectoria de NPMs en torrente sanguíneo, por la acción de un campo magnético externo, mediante simulación computacional. El modelo incorpora las fuerzas que influyen significativamente en la cinética de las NPMs, incluido el campo magnético generado por el magneto, la fuerza dispersiva 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 NPMs que están acción del campo magnético serán capturadas y atraídas por éste, de tal manera que se pueden dirigir al objetivo propuesto.
- Las técnicas para el modelamiento de funciones que rigen la cinética de NPMs están siendo una alternativa prometedora para el tratamiento del cáncer, ya que pueden contribuir al suministrar medicamento de forma dirigida con trayectorias estimadas y controladas por fuerzas generadas por campos magnéticos externos que pueden disminuir los efectos secundarios del tratamiento por procedimientos invasivos como es el caso de la quimioterapia, el modelo propuesto ha logrado estimar la trayectoria y por tanto el control dirigido por el campo magnético.
- Estas técnicas han permitido direccionar las investigaciones, con el fin de orientar los desarrollos experimentales. Por este motivo es importante comprender desde un punto de vis-

ta teórico la cinética, a diferentes escalas, la interacción de las NP con el flujo sanguíneo permitirá optimizar desde los parámetros de síntesis hasta los valores de campo magnético aplicado.

5.2. Recomendaciones

- Realmente el campo de estudio de las NPMs en aplicaciones biomédicas es muy amplio y complejo, que realmente hay una gran cantidad de líneas de investigación, así que se recomienda un par de ideas que se pueden continuar desde ésta propuesta desarrolla. Dada la complejidad que tiene determinar modelos matemáticos y estadísticos que permitan estimar trayectorias para NPMs, se recomienda continuar con la estimación del o de los tamaños óptimos de las NPMs dados los valores de distancia $1,5cm < d < 2,0cm$, pues en la literatura se tiene que se han realizado estudios para NPMs que oscilan entre $10nm$ y $100nm$, los cuales se consideran que se pueden optimizar para tener un rango de variabilidad menor que permita el ahorro computacional y una mejor efectividad al momento de proponer el modelo. Una vez se tengan distancia y más óptimos se puede pensar en optimizar el número de nanopartículas que llegan de forma efectiva al objetivo (tumor cancerígeno).
- Debido a que la sangre no es un líquido homogéneo, sino que está compuesta de agregados, determinar las secciones eficaces de dispersión permite entender el efecto de los agregados en las trayectorias de las NP y por lo tanto como afectan en la eficiencia de la MTD. Así los modelos más realistas, basados en métodos computacionales, que en particular incluyen las interacciones dispersivas permite direccionar los estudios experimentales, disminuyendo el tiempo y los recursos invertidos. Para un modelo más realista, es necesario incluir algunos factores que fueron omitidos en este trabajo. En corto plazo es posible incluir las deformaciones del RC, lo que permita estudiar los efectos plásticos en la colisión con las NPMs. Por otro lado, es posible incluir el estudio estadístico del comportamiento de las NPMs.

A. Productividad académica

A.1. Artículos

1er artículo. Publicado en Visión Electrónica, enero a junio de 2019, Publicado: 2019/02/05.

Título: Cinemática de nanopartículas en torrente sanguíneo por aproximación, flujo de Womersley.

2do artículo, publicado en Visión Electrónica, aprobado en diciembre de 2019.

Título: Modelo cinético de la interacción dispersiva entre una partícula con un eritrocito.

A.2. Ponencias

1ra. ponencia. Congreso internacional de electrónica, control y telecomunicaciones 2018, Bogotá 6 al 8 noviembre. **Título:** Modelado de la cinética de nanopartículas magnéticas en el torrente sanguíneo bajo la aproximación del flujo de Womersley.

2da ponencia LACCEI 2019, Jamaica July 24 al 26, 2019. **Título:** Efecto del campo magnético en la trayectoria de nanopartículas magnéticas en flujo sanguíneo, un modelo computacional.

3ra ponencia WORKSHOP ON ENGINEERING APPLICATION (WEA 2019), October 16 a 18 2019. **Título:** Kinetic model of magnetic nanoparticles in the bloodstream under the influence of an external magnetic field.

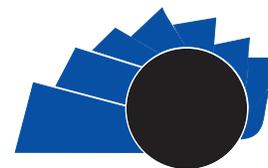


UNIVERSIDAD DISTRITAL
FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS

Visión Electrónica

Más que un estado sólido

<https://revistas.udistrital.edu.co/index.php/visele/index>



Visión Electrónica

A RESEARCH VISION

Kinetics of nanoparticles in sanguinean torrent by approximation, Womersley flow

Cinética de nanopartículas en torrente sanguíneo por aproximación, flujo de Womersley

Luz Helena Camargo Casallas¹; Jaime Francisco Pantoja Benavides²;

Diego Julián Rodríguez Patarroyo³

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Enviado: 25/11/2017

Recibido: 12/12/2018

Aceptado: 02/01/2019

Keywords:

Blood flow

Nanoparticles

Numeric

Palabras clave:

Flujo sanguíneo

Nanopartículas

Numérico



ABSTRACT

Nowadays, cancer is one of the most important morbidity and mortality factors in the world. For these reasons, efforts have been made to optimize the treatments that are used by specialists in the oncology area. One of the main difficulties is the lack of mathematical and statistical models that allow to characterize the performance of the treatments; one of these innovative treatment trends consists of the use of magnetic nanoparticles which are incorporated into the bloodstream either in order to diagnose or transport medications to the affected areas. This paper presents the process of estimating local minimums for a particular case of a function in R^3 –defined by parameters r and t – which allows modeling the kinetics of nanoparticles.

RESUMEN

En la actualidad el cáncer es uno de los factores de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, por tal razón se han aunado esfuerzos con el fin de optimizar los tratamientos que son usados por especialistas en el área oncológica. Una de las principales dificultades radica en la carencia de modelos matemáticos y estadísticos que permitan caracterizar el desempeño de los tratamientos; en este sentido, una de las tendencias innovadoras de tratamiento consiste en emplear nanopartículas magnéticas que se incorporan al torrente sanguíneo ya sea con el fin de diagnosticar o transportar medicamentos a las zonas afectadas. En este artículo se presenta el proceso de estimación de mínimos locales para un caso particular de una función en R^3 –definida por parámetros r y t – que permite modelar la cinética de las nanopartículas.

¹ BSc. In Biology, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia. Bioengineering specialist, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia. MSc. In Biomedical engineering, Universidad Nacional de Colombia, Colombia. Research Group Ingeniería y Nanotecnología para la Vida (INVID). Current position: Professor at Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia. E-mail: lhcamargoc@udistrital.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3416-018X>

² BSc. In Mathematics, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia. Statistics specialist, Universidad Nacional de Colombia Bogotá, Colombia. E-mail: jfpantojab@udistrital.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0107-9542>

³ BSc. In Physics, MSc. In Physics, Ph.D. In Engineering, Universidad Nacional de Colombia, Colombia. Research Group Ingeniería y Nanotecnología para la Vida (INVID). Current position: Professor at Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia. E-mail: djrodriguez@udistrital.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4907-5674>

1. Introduction

One of the promising techniques for the treatment of cancer are magnetic nanoparticles [1], [2], [3], in order to deliver medication in a targeted manner [4] and reduce the side effects of treatment [5]. To optimize the number of nanoparticles that effectively reach the cancerous tumor, it is necessary to understand the kinetics of the nanoparticles within the bloodstream.

In this article, the general flow model proposed by Womersley is presented, then the conditions and parameters that were determined for the optimization process are described, in order to simplify the equation in terms of the parameters $u(r, t)$ it permits The Newton-Rapson method estimating local extreme values finally results and conclusions are shown.

The kinetics that follow the displacement of the nanoparticles is determined by a set of parameters and variables that are involved according to the conditions of the blood flow. In this sense, numerical models have been developed that solve the equations that govern the dynamics [1], [2], [3].

According to Calvo [6], the flow of Womersley (John Ronald Womersley (1907-1958)) is a case with analytical solution for Stokes flow is applicable since the blood flow is pulsatile. This allows checking the operation of the pressure, considering that the element used in the pressure is a degree of internal freedom that condenses and the comparison of the results obtained with the analytical is correct. What is done is to impose a normal tension, but in a fluid in motion the normal tensions are practically equal to the pressure and in a flow at rest coincide [6].

The initial conditions for analyzing the system as a Womersley flow are as follows: the pressure is assumed to be uniform with a sinusoidal variation $P=10\cos(\omega t)$, with values $P_0=10$, the frequency ω is left as a variable to modulate the different cases, at the output no pressure is imposed. The geometric characteristics are $L=10$, and, $R=1$ the density is $\rho_f=1.05$ and the viscosity $\mu=0.04$ [2].

Given the initial values, the pressure gradient in the axial direction is:

$$\frac{\partial p}{\partial z} = \frac{0 - P_0 \cos(\omega t)}{L} = \frac{0 - 10 \cos(\omega t)}{10} = -\cos(\omega t) \quad (1)$$

Where, p is the pressure, z the direction of flow. The shape of the velocity profile depends on the Womersley parameter, which is dimensionless, and denoting it with α is defined as:

$$\alpha = R \sqrt{\frac{\rho_f \omega}{\mu}} \quad (2)$$

The solution of the flow of Womersley provides the law of speeds and the flow in time. For the speed of the mentioned law is:

$$u(r, t) = R_e \left\{ -\frac{iP_0}{\rho_f \omega} \left(1 - \frac{J_0(i^{3/2} \alpha r / R)}{J_0(i^{3/2} \alpha)} \right) e^{i\omega t} \right\} \quad (3)$$

Where J_0 is the Bessel function of complex order argument 0, $i = \sqrt{-1}$ is the imaginary unit, r is the radial coordinate and R_e means that the real part of the resulting complex number is taken.

The purpose of this is to determine the blood flow profile from the solutions of the Navier Stokes equation in particular the first order solution called Womersley flow.

2. Methodology

The analytical solution has been programmed to obtain the velocity values and thus compare them with the computational solution of the element. To calculate the function of Bessel J_0 in this work we have used:

$$J_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}z^2\right)^k}{(k!)^2} \quad (4)$$

Taking into account that the flow of Womersley generates an analytical solution, an optimization analysis will be performed for mentioned flow, by using the Newton-Rahpson method for two variables, which in this case are r and t This method was applied in the resulting system of equations when finding the partial derivative with respect to r and t of the function $u(r, t)$.

To optimize the flow behavior of Womersley it is necessary to perform a polynomial interpolation that allows the optimization process through the Newton-Rapson method.

It consists of finding a function that approximates or interpolates a set of points initially given, or perhaps obtained experimentally, for which it is

necessary to find a generic behavior, that is, given n points in the Cartesian plane, you want to find the function that interpolates them or the curve that best suits them, so that the characteristics of the points can be extended to the other elements of a real interval that contain precisely preimages of mentioned points.

There are several methods according to the case, for example, linear, quadratic and cubic interpolation among the most used. In the present work, the cubic approximation by least squares was analyzed. If a set of n points $P(x_i, y_i)$ are next to a cubic curve $f(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$, for the point-to-point estimate there is

$$y_i = a_0 + a_1x_i + a_2x_i^2 + a_3x_i^3 + e_i, \tag{5}$$

That is to say,

$$e_i = y_i - a_0 - a_1x_i - a_2x_i^2 - a_3x_i^3 \tag{6}$$

And a least squares estimation of errors is made.

$$S = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 - a_1x_i - a_2x_i^2 - a_3x_i^3)^2 \tag{7}$$

If the partial derivatives are equated with respect to each of the polynomial coefficients, a system of equations of four unknowns and four equations are obtained, and the solution of these correspond to the estimates of a_0, a_1, a_2 y a_3 , [5].

The method of Newton is a method based on quadratic approximations of a function given a λ_k . This quadratic approximation is given by [1]

$$q(\lambda) = \theta(\lambda_k) + \theta'(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k) + \frac{1}{2}\theta''(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k)^2 \tag{8}$$

The point λ_{k+1} is taken from the point where the derivate q is equal zero. The following step $\theta'(\lambda_k) + \theta''(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k) = 0$, so:

$$\lambda_{k+1} = \lambda_k - \frac{\theta'(\lambda_k)}{\theta''(\lambda_k)} \tag{9}$$

The process ends when $|\lambda_{k+1} - \lambda_k| \leq \varepsilon$ or when $|\theta'(\lambda_k)| \leq \varepsilon$, where ε is a predetermined scalar.

The method of Newton is a numeric method that is generally used to find the zeros of a real function

$f: R^n \rightarrow R$ continuous and differentiable I all its domain, the method consists of three phases.

Initial phase: select a starting point x_k , that belongs to domain R^n , determine $\varepsilon \geq 0$. In the second *phase* $\nabla f(x_k)$ is calculated, if $\|\nabla f(x_k)\| \leq \varepsilon$ ends the process, on the contrary, $\nabla^2 f(x_k)$ is calculated and $(\nabla^2 f(x_k))^{-1}$. In the final phase $x_{k+1} = x_k - (\nabla^2 f(x_k))^{-1} \nabla f(x_k)$ is calculated and $k = k + 1$ started to the initial phase to do the iterative process.

3. Results

To simplify $u(r,t)$ in terms of r and t it is proceeded to the analysis of each part that composes it like this:

$$u(r,t) = R_e \left\{ -\frac{iP_0}{\rho_f \omega} \left(1 - \frac{J_0(i^{3/2} \alpha r / R)}{J_0(i^{3/2} \alpha)} \right) e^{i\omega t} \right\} \tag{10}$$

When the base parameters for the optimization process are introduced, equation 10 is transformed:

$$u(r,t) = R_e \left\{ -Ai \left(1 - \frac{J_0(z)}{C} \right) D \right\} \tag{11}$$

In this way the objective function of the optimization process consists of the parameters A, J_0, C, D , for the case of study, the following parameters are set: initial pressure $P_0 = 10$, density $\rho_f = 1.05$, frequency $\omega = 7.54 \text{ rad / seg}$ and the viscosity $\mu = 0,04 \text{ pois}$. In this way the Womersley parameter (equation 2) $\alpha = 14,06858202$. For the case $J_0(z)$, the adjustment process is done to a polynomial of order three, to have a function that approximates $J_0 = 10$ for the values of z . This process is done for the values of z between 0 and 2,4. So it is obtained that:

$$J_0[(-9,9480 + 9,9480i)r]. \tag{12}$$

As it is required that in $u(r,t)$ being a function that depends on continuous functions in terms of r, y, t, z is interpolated for function of Bessel $J_0(z)$ by means of a polynomial function. In this way it is determined that:

$$J_0(z) = 0.0567z^3 - 0.3229z^2 + 0.0331z + 0.9971 \tag{13}$$

Solving and simplifying with respect to z it is obtained that:

$$J_0(r) = 0,9971 - (0,3293 - 0,3293i)r + (63,9101i)r^2 + (111,64 + 111,64i)r^3 \quad (14)$$

To D , it is obtained that $D = e^{(i\omega t)} = \cos(\omega t) + i\text{sen}(\omega t)$, to A it is obtained that $A = -\frac{P_0}{\rho_f \omega} = -1,2631$.

To C : $J_o(i^{3/2}\alpha) = J_o(i^{3/2}14,0686) = J_o(-9,9480 + 9,9480i)$, such as $J_o(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}z^2\right)^k}{(k!)^2}$, it is obtained:

$$J_o(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}(-9,9480 + 9,9480i)^2\right)^k}{(k!)^2} = -2220,85 - 276,576i \quad (15)$$

In this way $u(r, t)$ it is written as:

$$u(r, t) = R_e \left\{ -1,2631i \left(1 - \frac{0,9971 - (0,3293 - 0,3293i)r + (63,9101i)r^2 + (111,64 + 111,64i)r^3}{-2220,85 - 276,576i} \right) \right\} \quad (16)$$

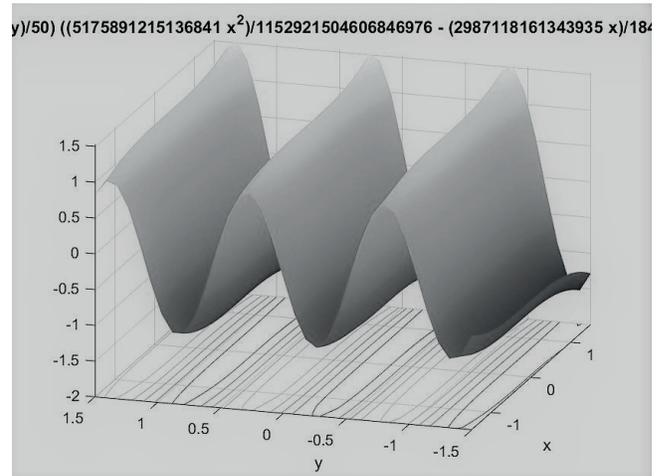
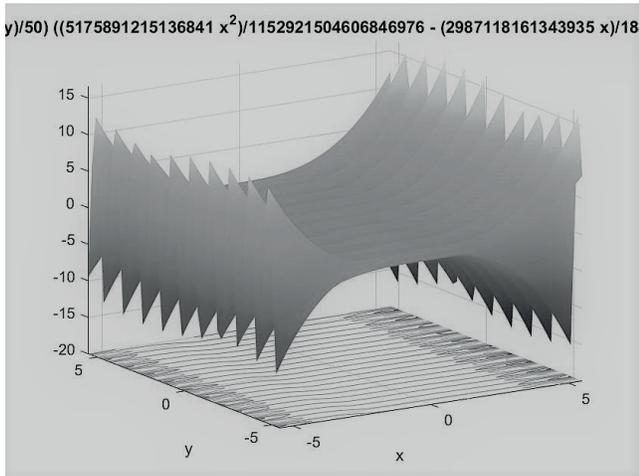
Taking the real part of the function the function is obtained to be minimized using the method of Newton.

$$u(r, t) = (0,0549r^3 + 0,0359r^2 + 0,0002r - 0,00007)\cos(5,74t) - (-0,07059r^3 - 0,00449r^2 + 0,000162r - 1,2637)\text{sen}(5,74t) \quad (17)$$

The graphic situation of the objective function is shown below, in Figure 1, the trend of the minimum values that occur between (-5, 5) and between (-1.5, 1.5) can be observed respectively.

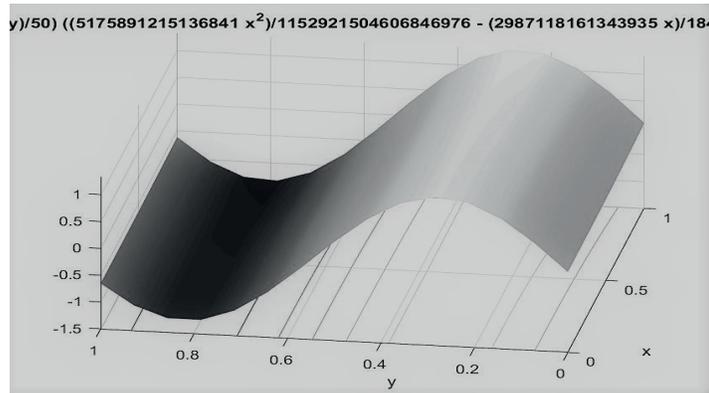
In Figure 2 a filter by zooming in the interval (0, 1) is obtained where the start value is chosen, x_k the iteration process of the function $u(r, t)$, where the existence of infinite minimum values for its estimation is better observed.

Figure 1. Solutions achieved by iterations.



Source: own.

Figure 2. Solutions achieved by iterations between (0,1).

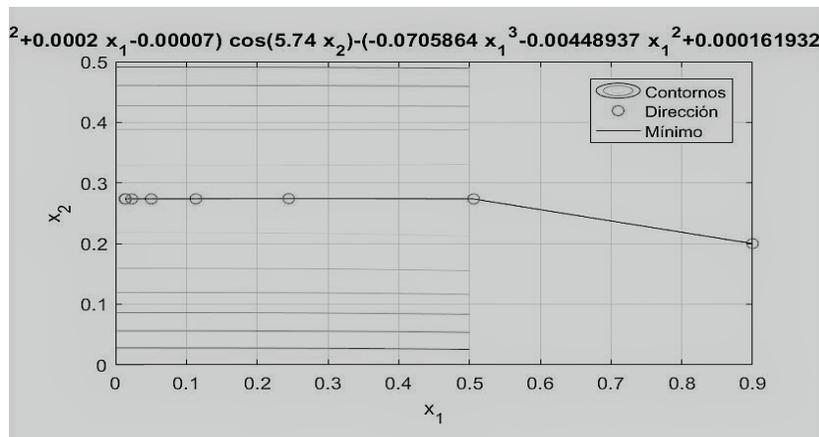


Source: own.

As it can be seen in Figure 2, of the function $u(r,t)$ it has infinite minimum values. The method will be applied to the minimum value (0.013, 0.274), x_k are determined as (0.9, 0.2) respectively as start values, with, $\varepsilon=1*10^{-10}$ and with a

maximum of 9 iterations, the result is summarized with a value of the objective function $u(r,t) = 1,2636$. In the Figure 3, the trajectory followed in the process of estimating a minimum value in each of the iterations is shown.

Figure 3. Representation of the trajectory followed by the iteration process.



Source: own.

It is clear that the number of zeros allows to determine the conditions in which the flow is stationary. This can be expressed as the superposition of polynomials independent of time, each corresponding to each stationary. This behavior is observed, for example, in the solution of the wave equations, where a solution can be expanded in a superposition of stationary solutions independent of time.

4. Conclusions

The Womersley flow was optimized to determine the degree of convergence. This optimization process was carried out by using the Newton-Rapson method. Due to the fact that the complexity of the problem, it was required to apply a polynomial approximation of cubic order and this was the one used for the process

of optimizing. In order for the method of Newton to converge quickly, and to obtain a better estimation of and a lower requirement in computational process.

The technique through the modeling of continuous functions are being a promising alternative for the treatment of cancer with magnetic nanoparticles, in order to provide medication in a targeted manner and reduce the side effects of treatment by invasive procedures such as chemotherapy. To optimize the number of nanoparticles that effectively reach the cancerous tumor, it is necessary to understand the kinetics of the nanoparticles within the bloodstream.

The kinetics that follow the displacement of nanoparticles is determined by a set of parameters and variables, in this sense numerical models have been developed that solve the equations that govern such kinetics.

References

- [1] E. Cherry and J. Eaton, "Simulation of Magnetic Particles in the Bloodstream for Magnetic Drug Targeting Applications", 8th International Conference on Multiphase Flow, 2012.
- [2] M. M. Larimi, A. Ramiar and A. A. Ranjbar, "Numerical simulation of magnetic nanoparticles targeting in a bifurcation vessel", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 362, 2014, pp. 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.03.002>
- [3] S. Sharma, V. K. Katiyar and U. Singh, "Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 379, 2015, pp. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.12.012>
- [4] S. Kenjereš, "Numerical analysis of blood flow in realistic arteries subjected to strong non-uniform magnetic fields", *International Journal of Heat and Fluid Flow*, vol. 29, no. 3, 2008, pp. 752–764. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatfluidflow.2008.02.014>
- [5] B. A. Chabner, T. G. Roberts, "Timeline: chemotherapy and the war on cancer", *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, no. 1, 2005, pp. 65–72. <https://doi.org/10.1038/nrc1529>
- [6] F. J. Calvo Plaza, "Simulación del flujo sanguíneo y su interacción con la pared arterial mediante modelos de elementos finitos", thesis Ph.D., E.T.S.I. Caminos, Canales y Puertos (UPM), 2006.

Modelo cinético de la interacción dispersiva entre una partícula con un eritrocito

Diego Julián Rodríguez Patarroyo¹, Angela Johana Riaño Rivera², Jaime Francisco Pantoja Benavides³

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

¹ ajrianno@correo.udistrital.edu.co - 0000-0003-2632-6976 ² djdriguezp@udistrital.edu.co - 0000-0002-4907-5674 ³ jfpantojab@udistrital.edu.co - 0000-0003-0107-9542

03 de noviembre de 2019

Resumen

Este artículo muestra los resultados del estudio del modelo cinético de interacción entre nanomicropartícula (NMP) y un eritrocito (*RC*) considerando una colisión de tipo elástica, que permitió calcular el ángulo de dispersión (α) de acuerdo al parámetro de impacto (s). Logramos concluir que, para valores de parámetros de impacto cercanos al centro del eje de simetría del eritrocito, el ángulo de dispersión genera que la partícula tenga la misma trayectoria incidente, siempre y cuando la partícula presente una colisión frontal. Sin embargo, en una colisión oblicua la dispersión es mayor y dependiente de la posición inicial y la velocidad en sus componentes cartesianos, de esta forma se identifica una dependencia respecto a la posición inicial, así como el sentido del movimiento dado por las componentes de la velocidad, que se ve reflejado en la variación del ángulo de dispersión.

Palabras claves: Nanoparticle delivery, interacción partícula-eritrocito, dispersión, colisión elástica.

1. Introducción

La técnica de distribución de medicamentos magnéticos en torrente sanguíneo, es un método terapéutico donde el medicamento se distribuye por medio de partículas de tamaño nanométrico o micrométrico (NMP). El propósito es dirigir el medicamento sólo a las células target, disminuyendo la afectación sobre el tejido sano. Estas partículas están constituidas por un núcleo sólido (material magnético) con una superficie generalmente recubierta de porosos (Bio-polímeros), donde se inserta el medicamento, sus propiedades magnéticas permiten dirigir las por medio de campos externos y es conocida como Magnetic Drug Targeting, con sus siglas en inglés MDT [20], [21], [28], [24], [22], [17]. Al entrar en contacto las NMP con el flujo sanguíneo una parte de las partículas presenta dispersión hacia la pared del torrente sanguíneo, éste comportamiento reduce la efectividad del tratamiento, debido a la reducción del número de NMP que llegan de forma efectiva al target [3], [26], [11], [7], [2]. Estudios teóricos y experimentales han comprobado que algunos factores importantes que afectan la cinética de las NMPs se deben a: el movimiento pulsátil del flujo sanguíneo, la interacción entre NMP-eritrocito y las deformaciones que presentan los eritrocitos (RC) [4], [1], [16], [14], [10], [25], [23], [19], [13], [18] hay que tener presente que los centros dispersivos más relevantes en la cinética de la trayectoria de la NMP son los RC.

Este paper muestra los resultados del desarrollo de un modelo analítico para estudiar la dispersión entre la NMP y RC considerando, en primera aproximación, un campo magnético nulo y el plasma como un fluido newtoniano. Para este aim se relaciona el ángulo de dispersión de la NMP al colisionar de forma elástica con un RC.

2. Metodología

En éste paper se aproxima el plasma sanguíneo como un flujo laminar [30], el RC como agregado solido no deformable [15], [5], [8], [12] y la NMP de forma esférica, rígida, porosa y de diámetro fijo significativamente menor que el diámetro del RC [27], [29], lo cual determina un solo punto de impacto entre la NMP y el RC. Geométricamente el RC presenta una simetría axial de forma bicóncava, la función paramétrica que define el eritrocito es tomada de estudios estadísticos realizados por Evans y Fung, que describe el modelo de RC en condiciones no deformables [9], ecuación 1:

$$z = \pm 0,5(r_o) \left[1 - \frac{x^2 + y^2}{r_o^2} \right]^{1/2} \left[c_o + c_1 \frac{x^2 + y^2}{r_o^2} + c_2 \left(\frac{x^2 + y^2}{r_o^2} \right)^2 \right] \quad (1)$$

Donde, $r_o = 3,91\mu m$ $c_o = 0,207161$ $c_1 = 2,002558$ $c_2 = -1,122762$

La anterior ecuación da información de la forma del RC, la cual se divide en dos partes simétricas a lo largo del plano (x, y) , de acuerdo al sistema de referencia del eritrocito ($rs1$). Los valores de las constantes se tomaron específicamente del trabajo realizado por Rie Higuchi y et al. [9], [6], donde r_o corresponde a la dirección en el eje axial (ver figura 1).

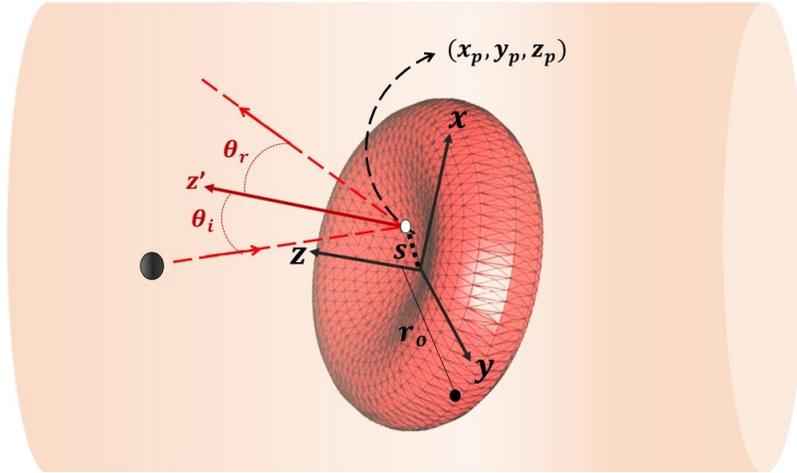


Figura 1: Marco de referencia $rs1$ del modelo geométrico del RC.

Se desarrolló un modelo de la trayectoria de una NMP al interactuar con un RC en condición de reposo, que permite determinar los perfiles de la dirección de salida de la trayectoria, con marco de referencia respecto a la interacción NMP-RC definido por, el plano tangente (t) y el vector normal (n) a la superficie, denotado $rs2$. El ángulo de dispersión está relacionado por un parámetro de impacto s , el cual corresponde a la distancia entre el punto de contacto y el eje z (ver figura 1 y 2).

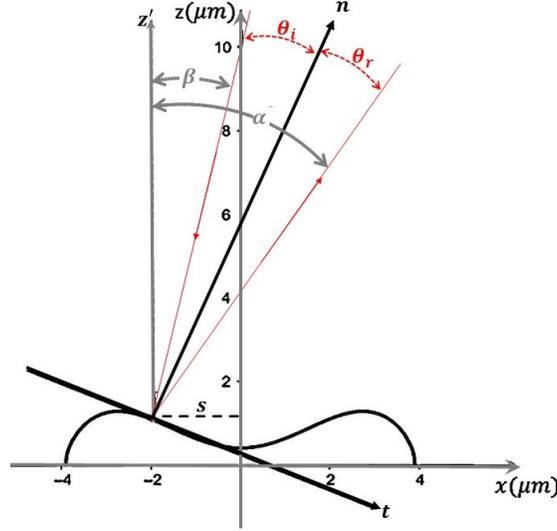


Figura 2: Representación, ángulos de incidencia θ_i y dispersión θ_r correspondientes al vector normal respecto a la recta tangente (n, t) , así como el ángulo incidente β y de dispersión α respecto al eje de simetría del eritrocito.

La trayectoria lineal con velocidad constante que colisiona en la superficie del RC, se describe mediante la ecuación 2.

$$\vec{r} = (v_{ox}t + x_o, v_{oy}t + y_o, v_{oz}t + z_o) \quad (2)$$

Para hallar el punto de impacto (x_p, y_p, z_p) , se igualan las componentes vectoriales de la ecuación paramétrica 1 con la trayectoria de la partícula ecuación 2, donde se obtiene una ecuación de orden 2 no lineal, la cual se resolvió por métodos numéricos en términos del parámetro t .

$$v_{oz}t + z_o = 0,5(r_o) \left[1 - \frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} \right]^{1/2} \left[c_o + c_1 \frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} + c_2 \left(\frac{(v_{ox}t + x_o)^2 + (v_{oy}t + y_o)^2}{r_o^2} \right)^2 \right] \quad (3)$$

El $(rs2)$ permite obtener el vector normal al plano tangente, de parámetros (n, t) , para calcular los ángulos θ_i y θ_r ; a partir del $(rs1)$ se definen el ángulo incidente β y el de dispersión α como se muestra en la figura 2.

Para el análisis del modelo, se estudiaron 3 casos particulares como se muestra en la siguiente tabla.

PARÁMETROS				
Variable	Caso 1		Caso 2	Caso 3
	Evento 1	Evento 2		
$x_o (\mu m)$	(-3,9; 3,9)	(-3,9; 3,9)	0	(-3,9; 3,9)
$y_o (\mu m)$	0	1	0	0
$z_o (\mu m)$	10	10	10	10
$V_{x_o} (\frac{\mu m}{s})$	0	0	(-2,6; 2,6)	2,6
$V_{y_o} (\frac{\mu m}{s})$	0	0	0	0
$V_{z_o} (\frac{\mu m}{s})$	-10	-10	-10	-2,6

Tabla 1: Parámetros iniciales de posición y velocidad.

El **primero** corresponde a la variación de la posición inicial (x_o, y_o, z_o) con respecto al eje x ; el **segundo** presenta los parámetros iniciales del primero con variación de la posición respecto al eje y y el **tercero** la variación de la velocidad con respecto al eje x ; de los cuales se obtuvo la descripción general de la variación del ángulo de dispersión en función del parámetro de impacto, **figura (3)**.

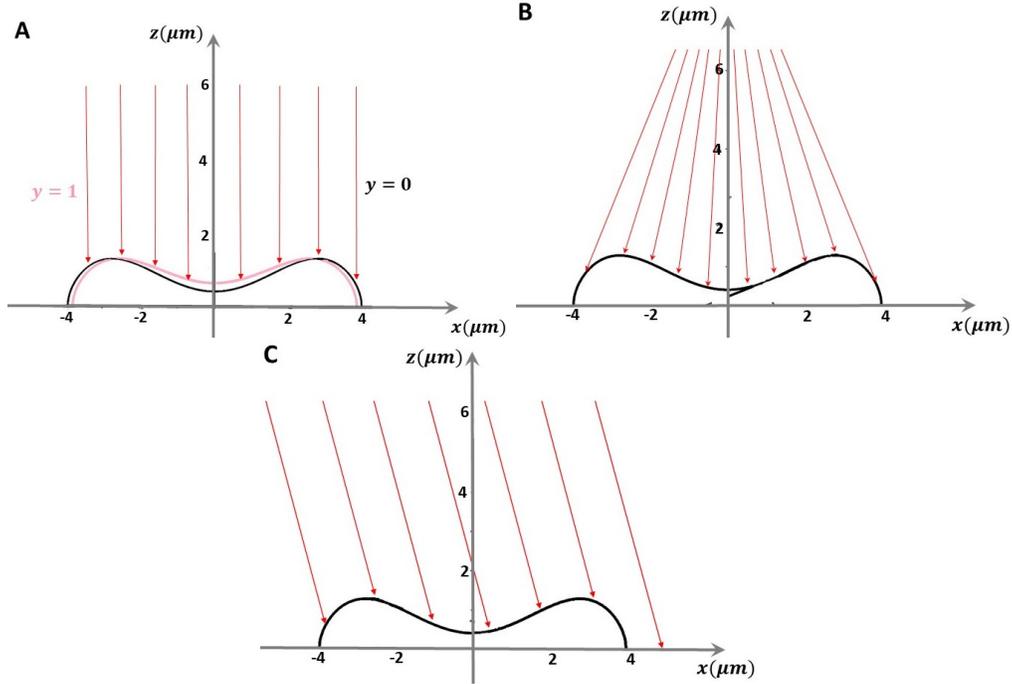


Figura 3: Trayectorias incidentes de la partícula para los tres casos, respecto a la variación de la posición en el eje x .

El caso 1 consiste en dos eventos que relaciona la variación de la componente en el eje x entre $-r_o \leq x_o \leq r_o$, analizando los perfiles de corte en el plano (x, z) respecto a la variación del eje y considerando el primer evento cuando $y_o = 0 \mu m$, el segundo $y_o = 1 \mu m$, lo cual identifica la trayectoria de la particular de forma paralela al eje central de simetría del eritrocito, **figura (3A)**. El caso 2 estima el ángulo de dispersión al considerar constante la posición inicial de la partícula y variar la velocidad de la componente en el eje x (v_{ox}) entre $[-2,6; 2,6] \frac{\mu m}{s}$, **figura (3B)**. El caso 3 relaciona la variación de la componente en el eje x_o entre $-r_o \leq x_o \leq r_o$, con velocidad constante en sus componentes v_{0x} y v_{0z} , presentando una trayectoria rectilínea con un ángulo constante respecto al eje de simetría del eritrocito, **figura (3C)**.

3. Resultados y Análisis

Para el caso 1 la **figura (4A)**, representa 3 puntos de impacto $\{a, b, c\}$ donde se observa la trayectoria incidente y reflejada; se observa que en los valores máximos $\{-2,73\mu m$ y $2,73\mu m\}$ y mínimo en $0,00\mu m$ de la superficie del RC, el ángulo de dispersión tiende a cero. La **figura (4B)** muestra la dispersión en función del parámetro de impacto, se observa una simetría en la variación del ángulo de dispersión cuando la partícula colisiona con la superficie del eritrocito de forma paralela al eje de simetría.

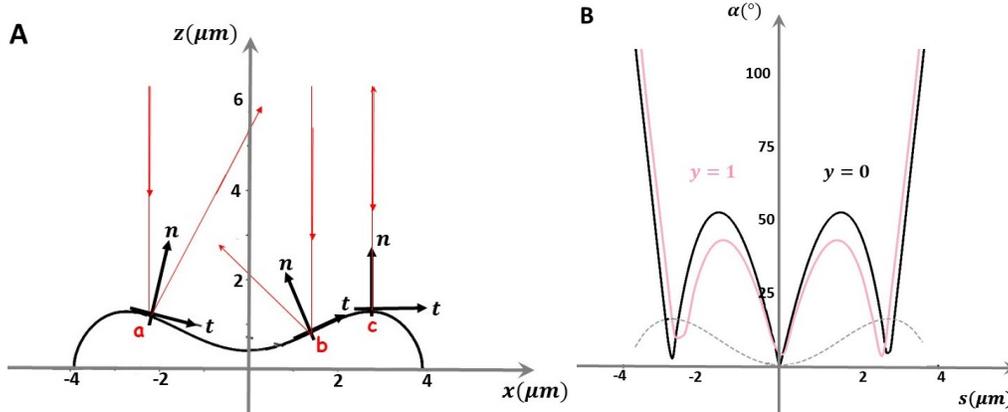


Figura 4: **A.** Tres puntos de impacto entre NMP-RC para el caso 1. **B.** Perfil de dispersión para el evento $y = 0$ y $y = 1$

Por otro lado al analizar la parte positiva en el eje x de la **figura (4B)**, la curva con tendencia parabólica, muestra que su simetría esta respecto al punto donde la superficie cambia su concavidad (Punto de inflexión $\pm 1,55\mu m$), es decir que allí se presenta el valor máximo del perfil y en la medida en que se aproxima al valor máximo de la superficie tiende nuevamente a cero y continua el comportamiento regular para cada parte simétrica de la superficie; en la frontera de la superficie estos valores no se determinan debido a la no interacción. Se puede concluir que la forma de la variación en el perfil dado por $y_o = 1\mu m$ conserva las mismas simetrías mencionadas para $y_o = 0\mu m$ dada la forma simétrica de la ecuación 1, variando el ángulo de dispersión en el punto de inflexión.

En el caso 2, se observa que dada la posición inicial fija de coordenadas $(0; 10)\mu m$ la trayectoria presenta un ángulo variable de salida respecto al eje de simetría, que genera valores para el perfil de salida entre $-2,29 < s < 2,29$ donde se presenta efectivamente la colisión, de esta manera se obtuvo la relación del ángulo de dispersión respecto al eje central del eritrocito y el parámetro de impacto, **figura (5)**.

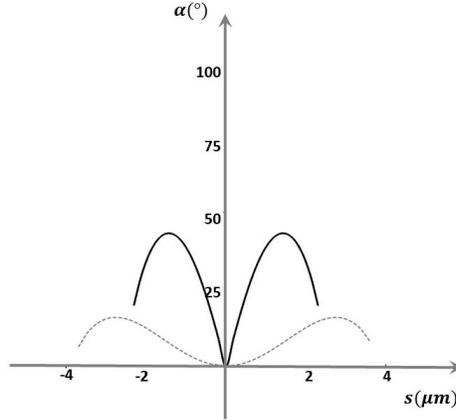


Figura 5: Interacción partícula globo rojo, representación del ángulo de dispersión en función del parámetro de impacto para el caso 2

El perfil observado presenta una relación simétrica respecto al eje central de la superficie del RC. Para $s > 0$ se tiene que el ángulo de dispersión aumenta hasta tener su valor máximo en el punto donde la superficie cambia su concavidad $\pm 1,55\mu m$.

En el caso 3 la trayectoria incidente presenta un ángulo de salida definido por v_{x0} y v_{z0} , Tabla 1, que muestran un perfil de salida de la trayectoria con respecto al ángulo de dispersión. En la **figura (6)** se observa el mayor ángulo de dispersión en $s \approx 2,96\mu m$, de $-2,57\mu m < s < -1,55\mu m$ se observa un crecimiento del ángulo hasta $\approx 40^\circ$ luego decrece hasta llegar $\approx 0^\circ$ en $s \approx 0,63\mu m$, luego de $0,63\mu m$ a $1,53\mu m$ nuevamente crece hasta $12,5^\circ$ y finalmente decrece en $s = 2,21\mu m$ siendo esta la última interacción. En general se observa que el ángulo de dispersión decrece con tendencia a cero, en la medida en que se modifica proporcionalmente la posición inicial.

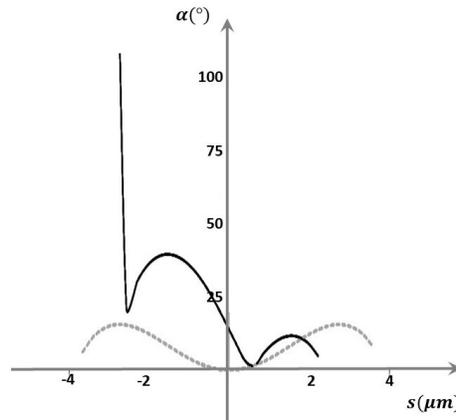


Figura 6: Interacción partícula globo rojo, representación del ángulo de dispersión en función del parámetro de impacto para el caso 3

La **figura (7)** muestra la superposición de los respectivos perfiles de la dirección de salida de la trayectoria, para los 3 casos estudiados. Se evidencian los máximos y mínimos, de acuerdo a la posición, trayectoria y velocidad de la NMP. El caso 2 presentan una dispersión igual al caso 1 evento 2. En los 3 casos se observa el máximo ángulo de dispersión de acuerdo al punto de inflexión y un valor mínimo de ángulo de dispersión en la curvatura mayor de la superficie del RC. De esta forma podemos identificar una menor dispersión de la NMP al colisionar con el RC.

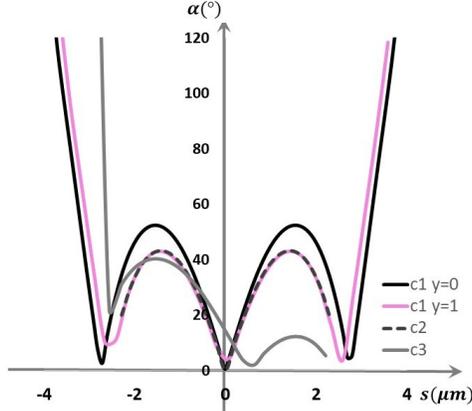


Figura 7: Superposición de los perfiles de dispersión estudiados.

A través del modelo cinético desarrollado para el estudio de la colisión entre una partícula y un eritrocito se obtiene una relación entre el ángulo de dispersión y el punto de impacto, que identifican un perfil de la trayectoria de salida de la NMP, de esta manera se permite reducir los tiempos de ejecución del programa, dado que reduce el estudio al análisis de los perfiles.

4. Conclusiones

El modelo cinético de interacción entre NMP-RC considerando una colisión elástica permitió obtener los perfiles de trayectoria de salida que relaciona el ángulo de dispersión en función del parámetro de impacto. Identificándose una dependencia respecto a la posición inicial, así como el sentido del movimiento dado por las componentes de la velocidad, que se ve reflejado en la variación del ángulo de dispersión. Las trayectorias lineales con velocidad constante, tienden a conservar perfiles simétricos de α debido a la superficie del RC descrita por la ecuación paramétrica (1). En los tres casos omitiendo los extremos de la superficie del eritrocito, se observó unos valores máximos de dispersión que corresponde al punto de inflexión. Por otro lado se destaca que para el caso 1 y 2 se observa una dispersión casi nula respecto al eje de simetría y en el caso 3 hay un corrimiento de acuerdo al ángulo de incidencia que presenta la trayectoria inicial de la NMP. En el caso 1 los valores extremos del ángulo se obtienen justo donde se tienen los valores extremos del RC, figura 4b.

5. Futuros trabajos

En próximos estudios se recomienda considerar las variaciones de los parámetros de la tabla 1, que considere variaciones simultáneas para x_0 y y_0 en una función \mathbb{R}^3 y por consiguiente variaciones en las componentes de la velocidad simultáneas de v_{ox} y v_{oy} , también sería interesante el estudio de la interacción entre NMP-RC donde se considere las pérdidas de energía al momento de la colisión.

Referencias

- [1] ALEXIOU, C., SCHMIDT, A., KLEIN, R., HULIN, P., BERGEMANN, C., AND ARNOLD, W. Magnetic drug targeting: Biodistribution and dependency on magnetic field strength. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252, 1-3 SPEC. ISS. (nov 2002), 363–366.
- [2] ALMOMANI, T., UDAYKUMAR, H. S., MARSHALL, J. S., AND CHANDRAN, K. B. Micro-scale dynamic simulation of erythrocyte-platelet interaction in blood flow. *Annals of Biomedical Engineering* 36, 6 (2008), 905–920.
- [3] ASFER, M., SAROJ, S. K., AND PANIGRAHI, P. K. Retention of ferrofluid aggregates at the target site during magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 436 (aug 2017), 47–56.
- [4] BOGHI, A., RUSSO, F., AND GORI, F. Numerical simulation of magnetic nano drug targeting in a patient-specific coeliac trunk. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 437 (2017), 86–97.
- [5] CARBONI, E., TSCHUDI, K., NAM, J., LU, X., AND MA, A. W. K. Particle Margination and Its Implications on Intravenous Anticancer Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech* 15, 3 (jun 2014), 762–771.
- [6] CHEE, C., LEE, H., AND LU, C. Using 3D fluid–structure interaction model to analyse the biomechanical properties of erythrocyte. *Physics Letters A* 372, 9 (feb 2008), 1357–1362.
- [7] COCLITE, A., PASCAZIO, G., DE TULLIO, M. D., AND DECUZZI, P. Predicting the vascular adhesion of deformable drug carriers in narrow capillaries traversed by blood cells. *Journal of Fluids and Structures* 82 (oct 2018), 638–650.
- [8] DADVAND, A. Simulation of Flowing Red Blood Cells with and without Nanoparticle Dispersion Using Particle-based Numerical Methods. In *Computational Approaches in Biomedical Nano-Engineering*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, sep 2018, pp. 191–225.
- [9] DAO, M., LIM, C., AND SURESH, S. Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 51, 11-12 (nov 2003), 2259–2280.
- [10] DECUZZI, P., CAUSA, F., FERRARI, M., AND NETTI, P. A. The effective dispersion of nanovectors within the tumor microvasculature. *Annals of Biomedical Engineering* 34, 4 (2006), 633–641.
- [11] DECUZZI, P., AND FERRARI, M. The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions. *Biomaterials* 27, 30 (oct 2006), 5307–5314.
- [12] FEDOSOV, D. A., CASWELL, B., AND KARNIADAKIS, G. E. A Multiscale Red Blood Cell Model with Accurate Mechanics, Rheology, and Dynamics. *Biophysical Journal* 98, 10 (may 2010), 2215–2225.
- [13] GITTER, K., AND ODENBACH, S. Experimental investigations on a branched tube model in magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 323, 10 (2011), 1413–1416.
- [14] GOLDSMITH, H. L., AND KARINO, T. Microscopic Considerations: the Motions of Individual Particles. *Annals of the New York Academy of Sciences* 283, 1 (1977), 241–255.
- [15] GÜLAN, U., LÜTHI, B., HOLZNER, M., LIBERZON, A., TSINOBER, A., AND KINZELBACH, W. Experimental study of aortic flow in the ascending aorta via Particle Tracking Velocimetry. *Experiments in Fluids* 53, 5 (nov 2012), 1469–1485.
- [16] GUPTA, A. K., AND GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26, 18 (2005), 3995–4021.
- [17] KAYAL, S., BANDYOPADHYAY, D., MANDAL, T. K., AND RAMANUJAN, R. V. The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting. *RSC Advances* 1, 2 (2011), 238.
- [18] LÄBBE, A. S., BERGEMANN, C., HUHN, W., FRICKE, T., AND RIESS, H. Preclinical Experiences Drug Targeting : Tolerance and Efficacy. *Cancer research* 56 (1996), 4694–4701.

- [19] LEE, T.-R., CHOI, M., KOPACZ, A. M., YUN, S.-H., LIU, W. K., AND DECUZZI, P. On the near-wall accumulation of injectable particles in the microcirculation: smaller is not better. *Scientific Reports* 3, 1 (dec 2013), 2079.
- [20] LÜBBE, A. S., ALEXIOU, C., AND BERGEMANN, C. Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *Journal of Surgical Research* 95, 2 (feb 2001), 200–206.
- [21] MOSBACH, K., AND SCHRÖDER, U. Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs. *FEBS Letters* 102, 1 (jun 1979), 112–116.
- [22] PÉREZ-HERRERO, E., AND FERNÁNDEZ-MEDARDE, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 93 (jun 2015), 52–79.
- [23] REASOR, D. A., MEHRABADI, M., KU, D. N., AND AIDUN, C. K. Determination of Critical Parameters in Platelet Margination. *Annals of Biomedical Engineering* 41, 2 (feb 2013), 238–249.
- [24] SENAPATI, S., MAHANTA, A. K., KUMAR, S., AND MAITI, P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 3, 1 (dec 2018), 7.
- [25] TAN, J., KELLER, W., SOHRABI, S., YANG, J., AND LIU, Y. Characterization of Nanoparticle Dispersion in Red Blood Cell Suspension by the Lattice Boltzmann-Immersed Boundary Method. *Nanomaterials* 6, 2 (2016), 30.
- [26] TAN, J., THOMAS, A., AND LIU, Y. Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation. *Soft matter* 75, 2 (2012), 187–206.
- [27] TOY, R., PEIRIS, P. M., GHAGHADA, K. B., AND KARATHANASIS, E. Shaping cancer nanomedicine: the effect of particle shape on the *in vivo* journey of nanoparticles. *Nanomedicine* 9, 1 (2014), 121–134.
- [28] VOLTAIRAS, P., FOTIADIS, D., AND MICHALIS, L. Hydrodynamics of magnetic drug targeting. *Journal of Biomechanics* 35, 6 (jun 2002), 813–821.
- [29] WANG, S., SOHRABI, S., XU, J., YANG, J., AND LIU, Y. Geometry design of herringbone structures for cancer cell capture in a microfluidic device. *Microfluidics and Nanofluidics* 20, 11 (nov 2016), 148.
- [30] XU, Z., AND KLEINSTREUER, C. Heterogeneous blood flow in microvessels with applications to nano-drug transport and mass transfer into tumor tissue. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 18, 1 (feb 2019), 99–110.



MODELO NUMÉRICO DE LA CINÉTICA DE NANOPARTICULAS MAGNÉTICAS EN FLUJO SANGUÍNEO

NUMERICAL MODEL OF MAGNETIC NANOPARTICLES KINETICS IN BLOOD FLOW

Luz Helena Camargo Casallas.* Jaime Francisco Pantoja Benavides** Diego Julián
Rodríguez Patarroyo ***

Resumen: En la actualidad el cáncer es uno de los factores de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, por tal razón desde el punto de vista académico se han aunado esfuerzos con el fin de optimizar los tratamientos que son usados por los profesionales de la medicina [1][2]. Una de las principales dificultades es la carencia de modelos matemáticos y estadísticos [3] [4], que permitan caracterizar el desempeño de los tratamientos, una de esas tendencias innovadoras de tratamiento consiste en empleo de nanopartículas magnéticas, que se incorporan al torrente sanguíneo, ya sea con el fin de diagnosticar o transportar medicamentos a las zonas afectadas por las células enfermas. En ésta sección se muestra el proceso de estimación de mínimos locales para un caso particular de una función en \mathbb{R}^3 definida por parámetros r y t , que permite modelar la cinética de las nanopartículas

* Títulos académicos de pregrado, Institución, País. Títulos de posgrado, Institución, País. Lugar de trabajo o Afiliación institucional: Universidad/Organización/Empresa, País. Correo electrónico personal e institucional e-mail: ejemplo@org.es

** Licenciado en matemáticas, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia. Especialista en Estadística, Universidad Nacional de Colombia Bogotá, Colombia. Bogotá: Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia. e-mail: jfpantojab@udistrital.edu.co , jfpantoja2001@gmail.com.

*** Títulos académicos de pregrado, Institución, País. Títulos de posgrado, Institución, País. Lugar de trabajo o Afiliación institucional: Universidad/Organización/Empresa, País. Correo electrónico personal e institucional e-mail: ejemplo@org.es

Palabras clave: numérico, nanopartículas, flujo sanguíneo.

Abstract: Currently, cancer is one of the most important morbidity and mortality factors worldwide, for this reason from the academic point of view they have joined forces in order to optimize the treatments that are used by medical professionals [1] [2]. One of the main difficulties is the lack of mathematical and statistical models [3] [4], that allow to characterize the performance of treatments, one of these innovative treatment trends consists of in the use of magnetic nanoparticles, that are incorporated into the bloodstream, either with the purpose of diagnosing or transporting drugs to the areas affected by the diseased cells. In this section, shows the process of estimating local minimums for a particular case of a function in \mathbb{R}^3 defined by parameters r y t , which allows model the kinetic of nanoparticles.

Key Words: numerical, nanoparticles, blood flow.

1. Introducción

Una de las técnicas utilizadas en la actualidad para el tratamiento del cáncer por medio de nanopartículas inyectadas en el torrente sanguíneo, con el fin de suministrar medicamento de forma dirigida y disminuir los efectos colaterales del tratamiento. Para optimizar el número de nanopartículas que llegan de forma efectiva al tumor cancerígeno, se hace necesario comprender la cinética de las nanopartículas dentro del torrente sanguíneo. Para esto sean desarrollado modelos numéricos resolviendo las ecuaciones que rigen la dinámica de los fluidos.

La cinética que sigue el desplazamiento de una nanopartículas está determinada por un conjunto de parámetros y variables que están involucradas acorde a las condiciones del flujo sanguíneo. La propuesta de aplicación se centra en un caso particular para la determinar el



perfil del flujo sanguíneo a partir de las soluciones de la ecuación de Navier Stokes en particular la solución a primer orden denominada Flujo de Womersley (John Ronald Womersley (1907-1958)).

Como afirma Calvo, El flujo de Womersley es un caso con solución analítica para flujo de Stokes y además es aplicable dado que el flujo sanguíneo es pulsátil. Un interés adicional de este ejemplo es comprobar el funcionamiento de la presión, ya que en el elemento utilizado la presión es un grado de libertad interno que se condensa y sin embargo la comparación de los resultados obtenidos con los analíticos es correcta. De todas maneras, lo que realmente se hace es imponer una tensión normal, pero en un fluido en movimiento las tensiones normales son prácticamente iguales a la presión y en un flujo en reposo coinciden. [5]

Las condiciones iniciales para analizar el sistema como un flujo Womersley, son las siguientes: la presión se supone uniforme con una variación sinusoidal $P = 10 \cos(\omega t)$, con valores $P_0 = 10$, la frecuencia ω se deja como variable para modular los distintos casos, a la salida se impone presión nula. Las características geométricas son $L = 10$, y $R = 1$, la densidad es $\rho_f = 1.05$ y la viscosidad $\mu = 0.04$, [5].

Dados los valores iniciales, el gradiente de presiones en la dirección axial es:

$$\frac{\partial p}{\partial z} = \frac{0 - P_0 \cos(\omega t)}{L} = \frac{0 - 10 \cos(\omega t)}{10} = -\cos(\omega t) \quad (1)$$

donde p es la presión, z la dirección del flujo. La forma del perfil de velocidades depende del parámetro de Womersley, que es adimensional, y denotándolo con α se define como:

$$\alpha = R \sqrt{\frac{\rho_f \omega}{\mu}} \quad (2)$$

La solución del flujo de Womersley nos proporciona la ley de velocidades y el caudal en el tiempo. Para la velocidad de dicha ley es:

$$u(r,t) = R_e \left\{ -\frac{iP_0}{\rho_f \omega} \left(1 - \frac{J_0(i^{3/2} \alpha r / R)}{J_0(i^{3/2} \alpha)} \right) e^{i\omega t} \right\} \quad (3)$$

Donde J_0 es la función de Bessel de argumento complejo de orden 0, $i = \sqrt{-1}$ es la unidad imaginaria, r es la coordenada radial y R_e significa que se toma la parte real del número complejo resultante. Esta solución analítica se ha programado para obtener los valores de la velocidad y así compararlos con la solución computacional de nuestro elemento. Para calcular la función de Bessel J_0 en este trabajo se ha utilizado:

$$J_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4} z^2\right)^k}{(k!)^2} \quad (4)$$

Teniendo en cuenta que el flujo de Womersley genera una solución analítica, se realizará un análisis optimización para dicho flujo, utilizando el método de Newton-Rahpson para dos variables, las cuales en este caso son r y t . Es decir se espera aplicar este método en el sistema de ecuaciones resultante al hallar la derivadas parciales respecto a r y t de la función $u(r,t)$.



2. Metodología

Para optimizar el comportamiento del flujo de Womersley es necesario realizar una interpolación polinomial que permita el proceso de optimización a través del método de Newton-Rapson, con el fin de determinar

Consiste en encontrar una función que se aproxime o interpole a un conjunto de puntos dados inicialmente, o quizás obtenidos de manera experimental, para los cuales se requiere encontrar un comportamiento genérico, es decir, dados n puntos en el plano cartesiano, se desea encontrar la función que los interpola o la curva que más se ajusta a ellos, de tal manera que podamos extender las características de los puntos a los demás elementos de un intervalo real que contienen justamente preimágenes de dichos puntos.

Se tienen varios métodos según sea el caso, por ejemplo, interpolación lineal, cuadrática y cúbica entre las más utilizadas. en el presente trabajo se analizó la aproximación cubica por mínimos cuadrados. Si un conjunto de n puntos $P(x_i, y_i)$ están próximos a una curva cúbica.

$f(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$, para la estimación punto a punto se tiene

$$y_i = a_0 + a_1x_i + a_2x_i^2 + a_3x_i^3 + e_i, \quad (5)$$

Es decir,

$$e_i = y_i - a_0 - a_1x_i - a_2x_i^2 - a_3x_i^3 \quad (6)$$

Y se realiza una estimación por mínimos cuadrados de los errores.

$$S = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 - a_1 x_i - a_2 x_i^2 - a_3 x_i^3)^2 \quad (7)$$

Si igualamos las derivadas parciales respecto a cada una de los coeficientes del polinomio, se obtiene un sistema de ecuaciones de cuatro incógnitas y cuatro ecuaciones, y la solución de éstas corresponden a las estimaciones de a_0, a_1, a_2 y a_3 , [6].

El método de Newton es un método basado en aproximaciones cuadráticas de una función dado un λ_k . Esta aproximación cuadrática está dada por [7]

$$q(\lambda) = \theta(\lambda_k) + \theta'(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k) + \frac{1}{2} \theta''(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k)^2 \quad (8)$$

El punto λ_{k+1} es tomado del punto donde la derivada de q es igual a cero. El siguiente paso

$\theta'(\lambda_k) + \theta''(\lambda_k)(\lambda - \lambda_k) = 0$, así que:

$$\lambda_{k+1} = \lambda_k - \frac{\theta'(\lambda_k)}{\theta''(\lambda_k)} \quad (9)$$

El proceso finaliza cuando $|\lambda_{k+1} - \lambda_k| \leq \varepsilon$ o cuando $|\theta'(\lambda_k)| \leq \varepsilon$, donde ε es un escalar predeterminado.

El método de Newton es un método numérico que generalmente se utiliza para hallar los ceros de una función real $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ continua y diferenciable en todo su dominio, el método consiste en tres fases.

Fase inicial: seleccionar un punto inicial x_k , que pertenece al dominio \mathbb{R}^n , determinar $\varepsilon \geq 0$.

En la *segunda fase* se calcula $\nabla f(x_k)$, si $\|\nabla f(x_k)\| \leq \varepsilon$ finaliza el proceso, de lo contrario, se



calcula $\nabla^2 f(x_k)$ y $(\nabla^2 f(x_k))^{-1}$. En la *fase final* se calcula $x_{k+1} = x_k - (\nabla^2 f(x_k))^{-1} \nabla f(x_k)$ y $k = k + 1$ regresar a la fase inicial, para hacer el proceso iterativo.

3. Resultados

Para simplificar $u(r, t)$ en términos de r y t se procede al análisis de cada parte que la compone así:

$$u(r, t) = R_e \left\{ -\frac{iP_0}{\rho_f \omega} \left(1 - \frac{J_0(i^{3/2} \alpha r / R)}{J_0(i^{3/2} \alpha)} \right) e^{i\omega t} \right\} \quad (10)$$

Cuando se introducen los parámetros base para el proceso de optimización la ecuación 10 se transforma:

$$u(r, t) = R_e \left\{ -Ai \left(1 - \frac{J_0(z)}{C} \right) D \right\} \quad (11)$$

De esta manera la función objetivo del proceso de optimización consta de los parámetros A, J_0, C, D . Para el caso de estudio se fijan los siguientes parámetros: presión inicial $P_0 = 10$, densidad $\rho_f = 1.05$, frecuencia $\omega = 7.54 \text{ rad / seg}$ y la viscosidad $\mu = 0,04 \text{ pois}$. De esta forma el parámetro de Womersly (ecuación 2) $\alpha = 14,06858202$. Para el caso de $J_0(z)$, se realiza el proceso de ajuste a un polinomio de orden tres, para tener una función que aproxime a $J_0 = 10$ para valores de z . Este proceso se realiza para valores de z entre 0 y 2,4. De esta manera se tiene que:

$$J_0[(-9,9480 + 9,9480i)r] \quad (12)$$

Como se requiere que en $u(r,t)$ sea una función que dependa de funciones continuas en términos de r y t , se interpola z para la función de Bessel $J_0(z)$ mediante una función polinómica. de esta manera se determina:

$$J_0(z) = 0.0567z^3 - 0.3229z^2 + 0.0331z + 0.9971 \quad (13)$$

Resolviendo y simplificando con respecto a z se tiene:

$$J_0(r) = 0,9971 - (0,3293 - 0,3293i)r + (63,9101i)r^2 + (111,64 + 111,64i)r^3 \quad (14)$$

Para D , se tiene $D = e^{(i\omega t)} = \cos(\omega t) + i\text{sen}(\omega t)$, para A se tiene $A = -\frac{P_0}{\rho_f \omega} = -1,2631$. Para C :

$J_0(i^{3/2}\alpha) = J_0(i^{3/2}14,0686) = J_0(-9,9480 + 9,9480i)$, como $J_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}z^2\right)^k}{(k!)^2}$, se tiene:

$$J_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{1}{4}(-9,9480 + 9,9480i)^2\right)^k}{(k!)^2} = -2220,85 - 276,576i \quad (15)$$

De esta manera $u(r,t)$ se escribe como:

$$u(r,t) = R_e \left\{ -1,2631i \left(1 - \frac{0,9971 - (0,3293 - 0,3293i)r + (63,9101i)r^2 + (111,64 + 111,64i)r^3}{-2220,85 - 276,576i} \right) \right\} \quad (16)$$

Tomando la parte real de la función se tiene la función a minimizar utilizando el método de Newton.

$$u(r,t) = \left(0,0549r^3 + 0,0359r^2 + 0,0002r - 0,00007 \right) \cos(5,74t) - \left(-0,07059r^3 - 0,00449r^2 + 0,000162r - 1,2637 \right) \text{sen}(5,74t) \quad (17)$$

Se muestra a continuación la situación gráfica de la función objetivo, en la figura 1, se puede observar la tendencia de los valores mínimos que ocurren entre $(-5, 5)$ y entre $(-1.5, 1.5)$ respectivamente.

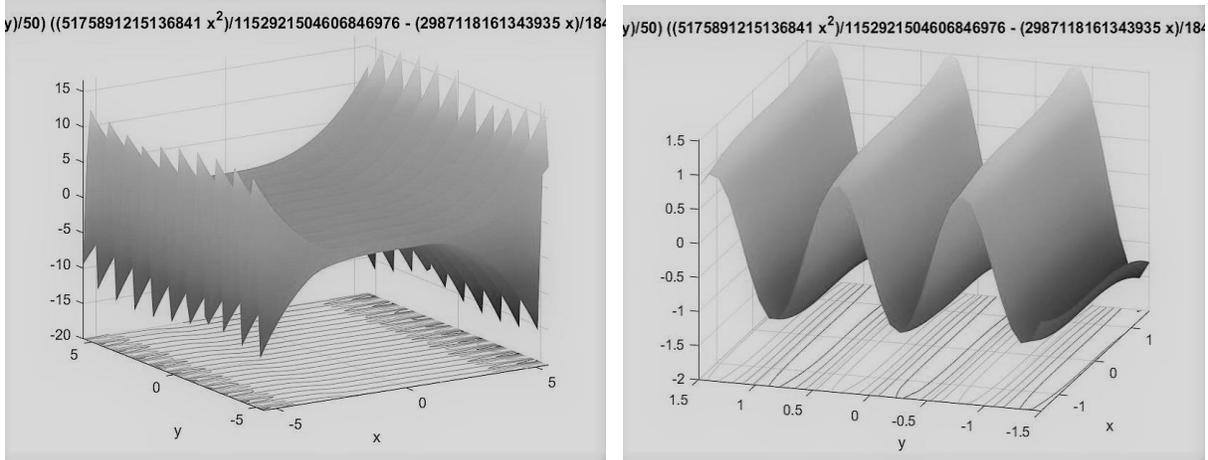


Figura 1. Soluciones alcanzadas por iteraciones. Fuente: elaboración propia de los autores.

En la figura 2 se tiene un filtrado mediante un zoom en el intervalo (0, 1) donde se elige el valor de inicio x_k el proceso de iteración de la función $u(r,t)$, donde se observa mejor la existencia de infinitos valores mínimos para su estimación.

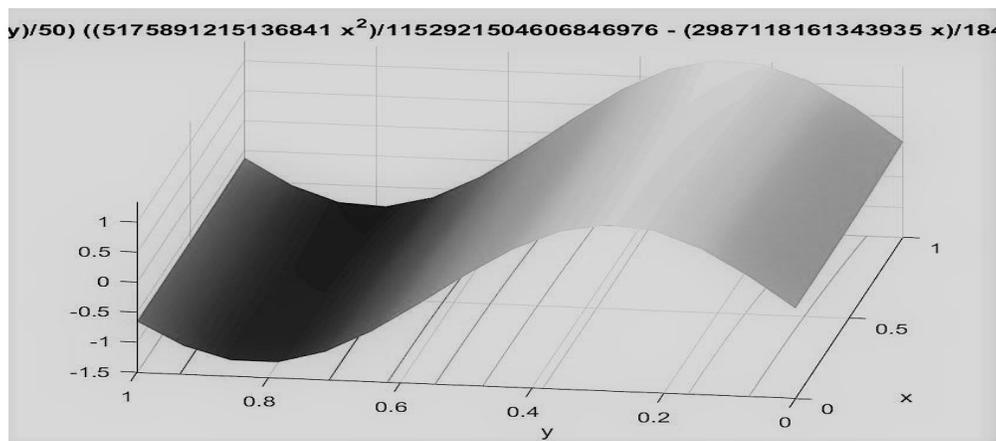


Figura 2. Soluciones alcanzadas por iteraciones entre (0,1). Fuente: elaboración propia de los autores.

Como se puede observar en la figura 2, de la función $u(r,t)$ ésta tiene infinitos valores mínimos. Se aplicará el método al valor mínimo (0.013,0.274), se determinan los x_k como

(0.9, 0.2) respectivamente como valores de inicio, con $\varepsilon = 1 \cdot 10^{-10}$ y con un máximo de 9 iteraciones, se resume el resultado con un valor de la función objetivo $u(r, t) = 1,2636$. En la figura 3, se tiene la trayectoria seguida en el proceso de estimación de un valor mínimo en cada una de las iteraciones.

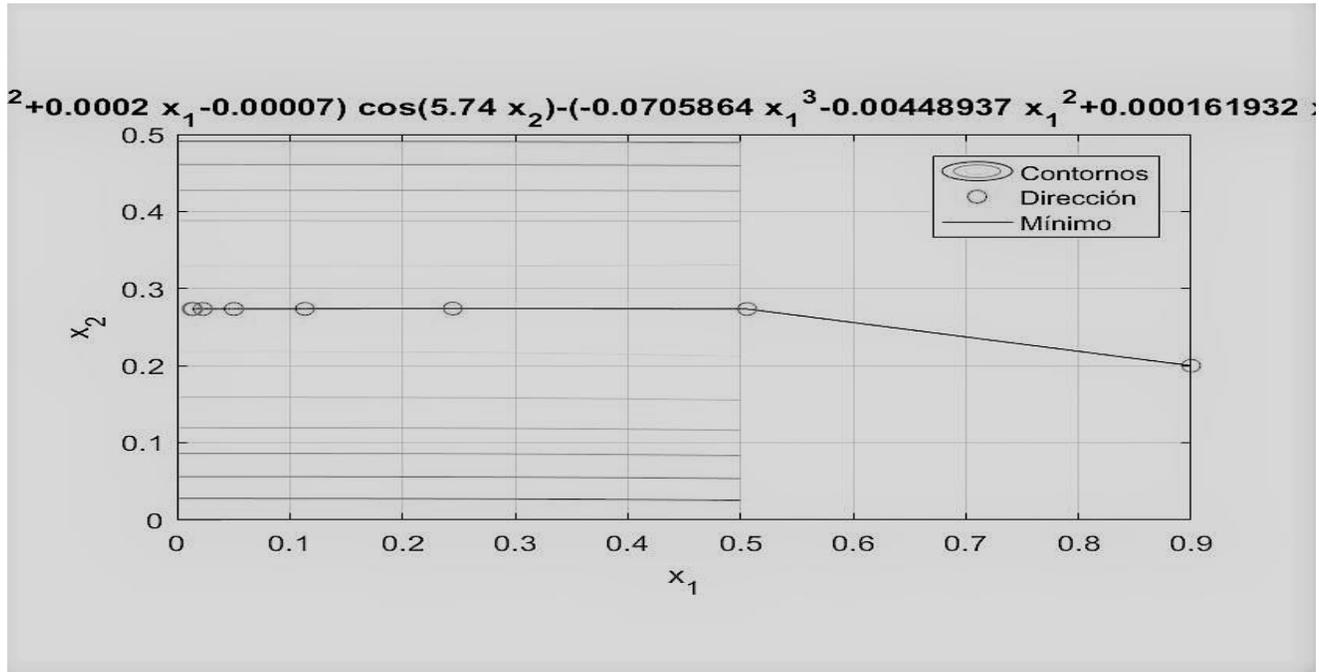


Figura 3. Representación de la trayectoria seguida por el proceso de iteración. Fuente: elaboración propia de los autores

Es claro que el número de ceros nos permite determinar las condiciones en que el flujo es estacionario. Esto nos permite concluir se puede expresar como la superposición de polinomios independientes del tiempo, cada uno corresponde a cada estacionario. Este comportamiento se observa, por ejemplo, en la solución de las ecuaciones de onda, donde una solución se puede expandir en una superposición de soluciones estacionarias independientes del tiempo.



Conclusiones

Se optimizó el flujo de Womersley para determinar el grado de convergencia, este proceso de optimización se realizó por medio del método de Newton-Rapson. Debido a la complejidad del problema, se requirió aplicar una aproximación polinómica de orden cúbico y este fue el que se utilizó para el proceso de optimizaron. Para que el método de Newton converja rápidamente se eligió un $\varepsilon = 1 \cdot 10^{-10}$ para obtener una mejor estimación de $u(r,t)$ y una menor exigencia en proceso computacional.

Referencias

- [1] L. J. S. Allen, An introduction to stochastic processes with applications to biology. Chapman and Hall/CRC, 2010.
- [2] F. M. México. Secretaría de Salubridad y Asistencia., G. Instituto Nacional de Salud Pública (México), R. Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (México), H. Arreola-Ornelas, A. Langer, and J. Frenk, Salud pública de México., vol. 51. [Secretaría de Salubridad y Asistencia], 2009.
- [3] S. Kenjeres, On Recent Progress in Modelling and Simulations of Multiscale Transfer of Mass, Momentum and Particles in Biomedical Applications, Flow, Turbul. Combust., vol. 96, no. 3, pp. 837 a 860, 2016.
- [4] S. Sharma, V. K. Katiyar, and U. Singh, Journal of Magnetism and Magnetic Materials Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field, J. Magn. Magn. Mater., vol. 379, pp. 102 - 107, 2015.
- [5] F., J. Calvo, Simulación del flujo sanguíneo y su interacción con la pared arterial mediante modelos de elementos finitos, pp. 47 – 51. Tesis Doctoral 2006.
- [6] S., C. Chapra, Raymond P. Métodos numéricos para ingenieros. McGraw-Hill, pp 150 - 161 2007.
- [7] M., S., Bazaraa, Nonlinear programming Theory and Algorithms, Wiley, Interscience, Published by John Wiley y Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Published simultaneously in Canada, 2013.

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

Diego Julián Rodríguez Patarroyo, PhD¹, Laura María Roa Barrantes, Esp², and Francisco Pantoja Benavides, Esp³
¹⁻³Universidad Distrital Francisco José de caldas, Colombia, djrodriguezp@udistrital.edu.co, jfpantojab@udistrital.edu.co
² 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 ϱ . 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 ϱ . 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.

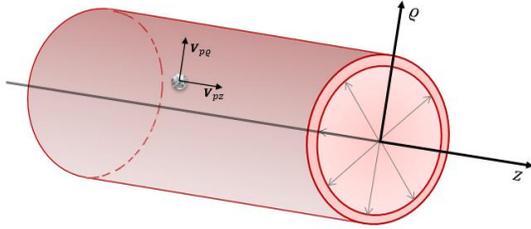


Fig. 1 Modelo de vaso sanguíneo, donde ρ es el eje radial y z es la dirección del flujo

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	μm
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 ρ 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_ρ y H_z corresponden a la intensidad del campo magnético del imán permanente en los ejes ρ 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 (ρ 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, μ_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 $6\pi\eta R_p$ (η 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 ρ 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 (η), la permeabilidad en el vacío (μ_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 numéricos 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

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

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

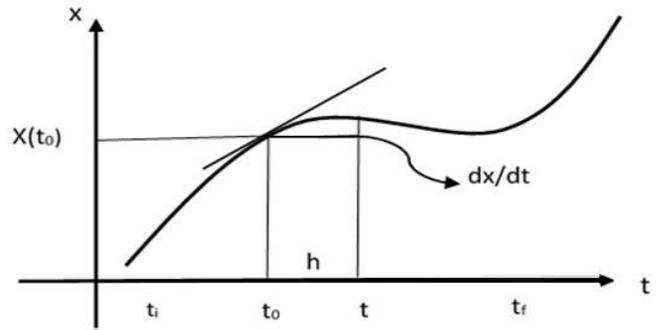


Fig. 2 Aproximación serie de Taylor

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 ρ 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.

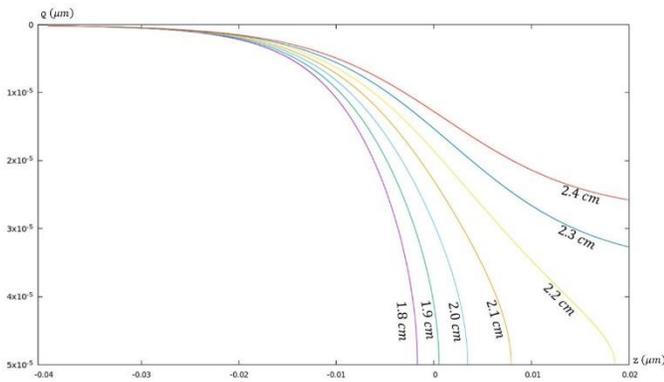


Fig. 3 Trayectoria de las nanopartículas en relación a la ubicación del imán

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. Gomaa, D. Ragab, and J. Zhu, "Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review," *Particuology*, vol. 30, pp. 1–14, 2017.

Kinetic model of magnetic nanoparticles in the bloodstream under the influence of an external magnetic field

Laura María Roa Barrantes¹[0000-0003-4321-1660], Diego Julián Rodríguez Patarroyo²[0000-0002-4907-5674], and Jaime Francisco Pantoja Benavides³[0000-0003-0107-9542]

¹ Universidad Distrital Fracisco José de caldas
research group *Ingeniería y Nanotecnología para la vida INVID*

lmroab@correo.udistrital.edu.co.

² djrodriguezp@udistrital.edu.co.

³ jfpantojab@udistrital.edu.co .

Abstract. A mathematical model was developed to describe the trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under the influence of an external magnetic field, by the direction of the magnetic drug (MDT). The equations of motion were solved by the technique of molecular dynamics. The nanoparticles are injected near the target region, along the blood vessel in the z direction and their trajectory is controlled by means of an external magnetic field produced by a cylindrical magnet (NdFeB) located outside the body, the orientation of the field lines are perpendicular to the blood flow, that is, in the ϱ direction. For this case, the blood vessel is assumed as a cylindrical tube with radial symmetry and constant laminar flow, with a magnetic nanoparticle inside it. All the forces that can significantly influence the trajectory of the nanoparticle are taken into account, such as the magnetization force, the drag force and the external magnetic field. The results show that the particles that are within the influence of the magnetic field will be captured and attracted by it when it is strong, which happens while the magnet is near the blood vessel, however, as the distance becomes larger the magnetic nanoparticle are released from the magnetic field and flow to the blood vessels in the z direction due of the force of drag.

Keywords: Nanoparticles trajectories, Magnetic Drug Targeting, Magnetic Nanoparticles

1 Introduction

The supply of drugs by magnetic nanoparticles through the bloodstream is a technique known as magnetic drugs targeting (MDT), its use allows to avoid the dispersion of drugs in undesirable places [14] being directed to the target regions so that its release is more efficient, thereby reducing side effects, thus improving the quality of life of the patient. The size, shape and surface chemistry of the

nanoparticles have important characteristics about their binding and elimination upon contact with the human body. In general, particles of more than $200nm$ are efficiently eliminated by the reticle-endothelial system (liver, spleen and bone marrow), while particles of less than $10nm$ can be rapidly eliminated by renal clearance, mononuclear response or by extravasation. [16] [9]

The MDT technique has been a subject of research very mentioned in several articles [1], [10], [17]. Previous works such as those by Ruiz et. al [12] experimentally synthesized iron oxide nanoparticles (Fe_3O_4) of up to $10nm$ in diameter, homogeneous spherical with a biocompatible coating, in their study of toxicity in mice they found that the materials are safe for biomedical applications. On another hand, Haverkort et. al [5] who apply the MDT technique in large human arteries taking into account the characteristics of the blood fluid, by means of simulations of capture of magnetic nanoparticles in 3D, finding that 50% of them manage to be captured by the magnetic field. Lunnoo et. al [9] computationally studied the efficiency of capture based on the size of iron, magnetite and maghemite nanoparticles, as well as the effects of different types of coating on a drug-carrying structure. In their findings, they describe that the coating does not significantly influence the magnetization of the nanoparticle, and that the appropriate size is between $10 - 200nm$, but the capture efficiency of nanoparticles decreases as their size decreases. Furlani et. al [3] developed an analytical method to predict the transport and capture of nanoparticles using a magnetic field; as a result they claim that the malignant tissue can be located within the body several centimeters away. Later, Furlani and Furlani [2] mathematically predict, by analytical methods, the transport and capture of nanoparticles, taking into account the external magnetic field, the drag force and the magnetization of the particle. Finally, they suggest that the developed theory can be used to optimize the particle size as well as the parameters of the external magnet. Sharma et. al [15] They develop a mathematical model that predicts the trajectories of a group of nanoparticles, solving by means of the Runge-Kutta of order 4 method. They affirm that the total of the nanoparticles were captured in the center of the magnet when it is very near to the human body, and that, as it moves away, the capture diminishes until it is null.

In this paper, we present the mathematical modeling and an analysis by computer simulation that describes the trajectory of a magnetic nanoparticle injected close to the target tissue and upstream of the blood flow, along the blood vessel in the z direction and is directed to the target zone by means of a cylindrical magnet (NdFeB) located outside the body, which generates a constant magnetic field of 0.4 T whose lines are perpendicular to the blood flow in the direction ϱ . In the Figure 1 you can see the blood vessel and the magnet that generates the magnetic field. The molecular dynamics technique solves the differential equations of order 2 non-linear (Equations 9 and 10), that predict the trajectory of a magnetic nanoparticle in the blood flow in the presence of an external magnetic field, taking into account characteristics such as magneti-

zation, magnetic saturation, geometry and size of the magnet, nanoparticle and blood vessel; additionally the continuous laminar blood flow is assumed. [18]

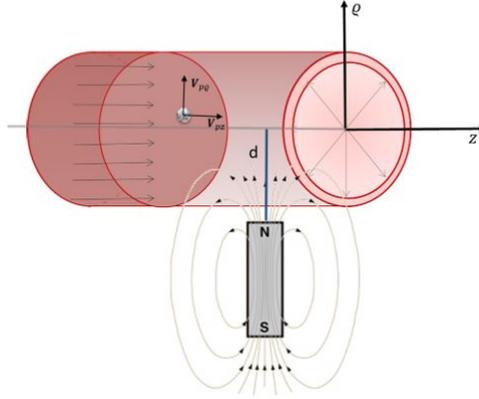


Fig. 1: Schematic of the transport system of the magnetic nanoparticle in a blood vessel and the magnetic field is applied outside the blood vessel.

2 Methodology

For the computational simulation, the description of the conditions to determine the equations of movement that interact in the model was taken into account, then the programming in C++ making use of the technique of molecular dynamics by Verlet; Finally, for the analysis and interpretation, all forces that influence the trajectory of the nanoparticle were taken into account, modifying the intensity of the magnetic field due to changes in the magnet distance.

The nanoparticles are injected upstream, near the target tissue, along the direction of the blood vessel z and are directed by means of an external magnetic field, located outside the body, the orientation of the lines of the magnetic field are perpendicular to blood flow. For this case, the blood vessel is assumed as a cylindrical tube with radial symmetry and constant laminar flow, with a magnetic nanoparticle inside it. The forces that influence these trajectories are the external magnetic field, the magnetization of the nanoparticle and the force of the blood flow drag [15]. The blood vessel model is naturally in 3D, but due to the radial symmetry of the vessel, the equations of motion can be formulated in terms of the radial axis ρ and the direction of blood flow. The parameters used are based on the bibliography [3], [5], [7], [8], [9], [15], in some cases, they were adjusted to the system.

The equations were solved using the computational technique The molecular dynamics that allows the study of particles or systems at atomic scale. This technique allows to calculate trajectories of the atoms or particles that form the matter, which makes it possible to simulate the microscopic behavior of a system. Knowing the trajectories of the parcels allows obtaining information about the forces acting in a system allowing not only the characterization and monitoring of the same but also the control; in this case the Verlet algorithm, also known as the cellular method, is based on numerical methods that allow solving the numerical integration of ordinary second-order differential equations with known initial values, serves as a basis and algorithm to describe the uniform rectilinear motion. [6] [4]

2.1 Model formulation

For the formulation of the system, the following were taken into account: External magnetic field (H), Magnetic forces (F_m) and drag (F_f), the equations of movement and the parameters of values constants and variables for magnet, nanoparticle, flow and blood vessel. in the Table 1 shows parameters and features to the system.

Table 1: Parameters and features

<i>Parameter</i>	<i>Value</i>	<i>Unit</i>	<i>References</i>
<i>Permanent Magnet</i>			
Material	Rare Earths	NdFeB	[3]
Diameter	$4 \leq d \leq 6$	cm	[15]
Magnetic saturation	10^6	A/m ¹	[5]
<i>Magnetic Nanoparticle</i>			
Material	Fe_3O_4	Magnetite	[15]
Diameter	$75 \leq d \leq 200$	nm	[9]
Susceptibility	$\chi \gg 1$	-	[15]
Density	$5000 \geq rho \geq 6450$	Kg/m ³	[8], [15]
<i>Vessel and blood flow</i>			
Radio	$50 \leq R \leq 75$	μm	[2]
Viscosity	$3.2 * 10^{-3}$	Ns/m ²	[15]
Density	1060	Kg/m ³	[15]. [5]
Average speed	10	mm/s	[15]

External magnetic field:

The transport of the nanoparticle is due to the influence of the external magnetic field, since while it is present, it magnetizes each nanoparticle as a superparamagnetic monodomain that responds kinetically in the direction of said field [13], [11], and, once it is removed from the system, the nanoparticle loses its magnetization. Which makes it less harmful to biological use. Equations 1

and 2 correspond to the magnetic field produced by the external magnet on the axes ϱ y z . In the table 1 the assumed characteristics for the permanent magnet are described.

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

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

where, \mathbf{H}_ϱ and \mathbf{H}_z corresponds to the intensity of the magnetic field of the permanent magnet in the axes ϱ and z respectively, M_s , is the magnetic saturation, R_m , is the Radius of the permanent magnet and d , is the distance between the center of the permanent magnet and the perpendicular in the center of the Blood vessel with the axis z .

Magnetic force on the nanoparticle:

Equations 3 and 4 represent the magnetic force in each of the axes (z and ϱ). Due to magnetite (Fe_3O_4) has a high magnetic susceptibility, nanoparticles present an attractive response upon entering the magnetic field produced by the external magnet. In the table 1, the parameters used to predict the trajectories of the nanoparticle are displayed.

$$\mathbf{F}(\mathbf{z}, \varrho)_{m\varrho} = K_1 \frac{d}{2[d^2 + z^2]^3} \quad (3)$$

$$\mathbf{F}(\mathbf{z}, \varrho)_{mz} = k_1 \frac{z}{2[d^2 + z^2]^3} \quad (4)$$

where, $\mathbf{F}_{m\varrho}$ and \mathbf{F}_{mz} corresponds to the magnetic force experienced by the nanoparticle in the axes ϱ and z respectively, K_1 corresponds to the constant: $3\mu_0 v_p M_s^2 R_m^4$ (μ_0 the magnetic permeability in the vacuum, v_p is the volume of the particle, M_s the magnetization of the magnet and R_m the radius of the magnet) and d is the distance between the magnet and the perpendicular to the axis z of the blood vessel.

Drag force:

A laminar fluid parallel to the z axis with constant viscosity is assumed in a cylindrical blood vessel of $50 \mu m$ radius. In the table 1 are the parameters considered for both the flow and the blood vessel. Likewise the drag force on the nanoparticle can be expressed as shown in the equation 5, where, \mathbf{F}_0 corresponds to $6\pi\eta R_p$ and the velocities of the nanoparticle and the fluid are \mathbf{V}_p and $\bar{\mathbf{V}}_f$ respectively.

$$\mathbf{F}_f = -\mathbf{F}_0(\mathbf{V}_p - \bar{\mathbf{V}}_f) \quad (5)$$

The final velocity of the nanoparticle depends on the velocity of the fluid ($\bar{\mathbf{V}}_f$) and the velocity profile given in this case, as shown in equation 6.

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

replacing 6 in 5, you get the drag force on the nanoparticle in each of the addresses ρ y z , as you can see in equations 7 and 8 respectively.

$$\mathbf{F}_{f\rho} = -\mathbf{F}_0 \mathbf{V}_{p\rho} \quad (7)$$

$$\mathbf{F}_{fz} = -\mathbf{F}_0 \left[\mathbf{V}_{pz} - 2\bar{\mathbf{V}}_f \left[1 - \left(\frac{\rho}{R_v} \right)^2 \right] \right] \quad (8)$$

Motion equations

From equations 1-4, 7 and 8 arise the equations of motion that predict the trajectories of the nanoparticles (9 and 10).

$$\left(\frac{d\mathbf{V}_{p\rho}}{dt} \right) = \left(\frac{K_2}{m} \right) \frac{d}{2(d^2 + z^2)^3} - \frac{\mathbf{F}_0}{m} \mathbf{V}_\rho \quad (9)$$

$$\left(\frac{d\mathbf{V}_{pz}}{dt} \right) = \frac{2\mathbf{F}_0 \bar{\mathbf{V}}_f}{m} \left[1 - \left(\frac{\rho}{R_v} \right)^2 \right] + \left(\frac{K_2}{m} \right) \frac{z}{(d^2 + z^2)^3} - \frac{\mathbf{F}_0}{m} \mathbf{V}_z \quad (10)$$

where, K_2 , corresponds to the following constant $\frac{1}{3\eta}\mu_0 R_p^2 M_s^2 R_m^4$ where the viscosity of the blood (η), the permeability in vacuum (μ_0), the radii of both the particle (R_p) and the permanent magnet (R_m) and the magnetization thereof are taken into account, \mathbf{F}_0 corresponds to the drag force of the fluid, determined by $6\pi\eta R_p \mathbf{V}_{p\rho}$.

3 Results and analysis

The mathematical model allows to predict, by computer simulation, the trajectory described by a magnetic nanoparticle that travels through a cylindrical blood vessel under the influence of an external magnetic field. The forces that act and significantly influence the nanoparticle including the magnetization force of the nanoparticle caused by the influence of the external magnetic field whose components described in equations 1 and 2 are considered constant throughout the simulation. Velocities and trajectories are analyzed, following the nanoparticle when the intensity of the magnetic field changes as the distance of the magnet changes to the center of the blood vessel.

The radial ρ and horizontal z components of the magnetic force ($\mathbf{F}_{\mathbf{m}\rho}$ and $\mathbf{F}_{\mathbf{m}z}$) along the axis of the blood vessel allow show in Figure 2 (a), the trajectory of the nanoparticles by varying the distance (d) between the magnet and

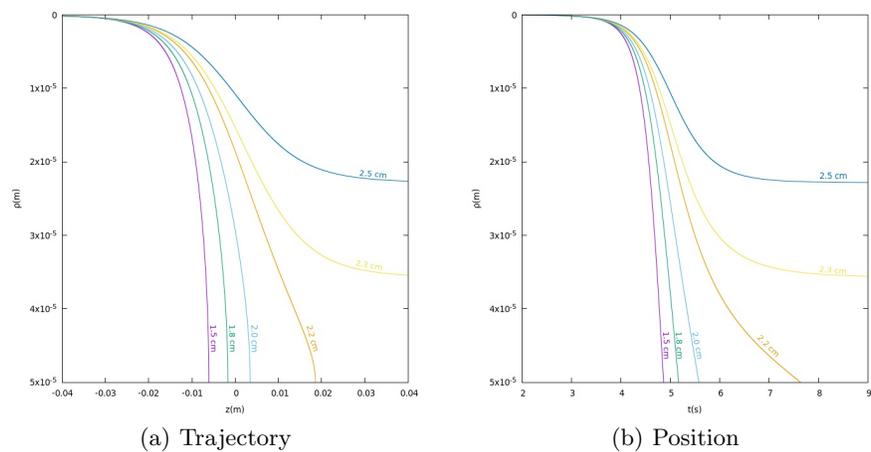


Fig. 2: Magnetic nanoparticle trajectory and position in ρ , changing the distance of the magnet between 1.5cm and 2.5cm

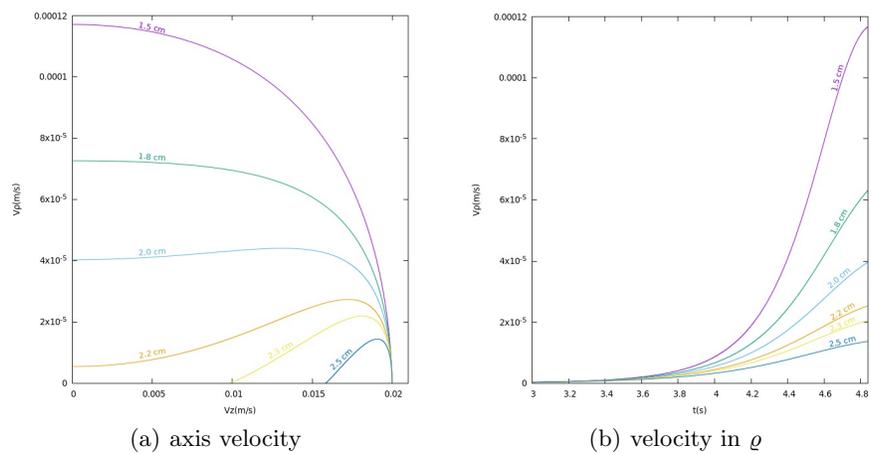


Fig. 3: Velocity of nanoparticles changing the distance of the magnet between 1.5cm and 2.5cm

the blood vessel. In the curves, it is observed that when increasing the intensity of the magnetic field the nanoparticle changes its trajectory almost immediately upon entering the magnetic field, therefore, the nanoparticles located in the center of the blood vessel are captured when the distance between the magnet and blood vessel is between 1.5, 2.0 and 2.2 cm , from 2.3 cm the influence of magnetic force is not enough, which causes the nanoparticle to be released and continue their trajectory on directed z , along the blood vessel. This is because the magnetic field strength (H_m) has a direct relationship to the distance between the blood vessel and the magnet, as shown in equations 3 and 4. As the distance increases (d), the radial component of the magnetic force ($\mathbf{F}_{m\varrho}$), decreases and therefore allows the free movement of the nanoparticles. In the Figure 2 (b), you can see how as the distance of the magnet increases, the nanoparticle takes longer to be captured by the magnetic field, even above 2.2 cm the intensity of the magnetic field begins to lose the capacity of attraction on the nanoparticle.

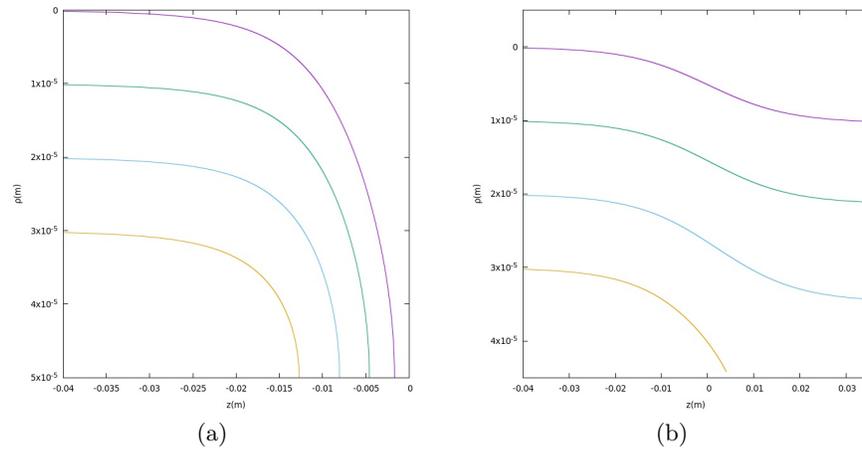


Fig. 4: Trajectory of the nanoparticle varying the position in the axis ϱ

The Figure 3 (a) shows the behavior of the velocities both in ϱ and in z of the nanoparticle when the distance of the magnet is modified between 1.5 and 2.5 cm , it was evident that the velocity in ϱ decrease, almost null when the distance of the magnet has exceeded 2.4 cm , this is due to the fact that the magnetic field strength is too weak to capture the nanoparticle and therefore the predominant force on it is the one that acts on the z axis; this is reinforced with Figure 3 (b), as you can see the speed of the nanoparticle when the magnet is 1.5 cm from the center of the blood vessel, increases faster than when it is to 2.5 cm , in this case the nanoparticle reaches a maximum speed below 20 $\mu m/s$, which is not

enough to modify its trajectory and go to the target region.

In the Figure 4, the position of the nanoparticle along the axis ϱ was varied and leaving the magnet fixed in case (a) it is located at a distance of 1.5 *cm* from the center of the blood vessel, it can be seen that the nearer the nanoparticle of the magnet is, the stronger the change in the trajectory of the magnet will be; This is because the intensity of the magnetic field is much higher. In the Figure 4 (b) the distance of the magnet is fixed at 3.0 *cm*, it can be seen that even if the nanoparticle is near the lower edge of the blood vessel the position of the nanoparticle in the axis ϱ does not change much since the magnetic force is not enough to draw it towards the center of the magnet.

4 Conclusions

In summary, a mathematical model has been presented that allows us to predict, by computational simulation, the transport of magnetic nanoparticles in blood vessels by the action of an external magnetic field. The model incorporates all the forces that significantly influence the kinetics of nanoparticles, including the magnetic field caused by an external magnet, the magnetic force and drag force. The nonlinear partial differential equations obtained, which model the system, have been solved by means of the molecular dynamics technique. The results show that the nanoparticle will be captured and attracted by the influence of the magnetic field towards the desired target zone, as long as the intensity of the field is sufficiently strong, when the distance d increases, the intensity of the magnetic field decreases and, therefore, the magnetic force does as well. It can also be evidenced that the nanoparticle subjected to the influence of an external magnetic field will be captured between 4 and 8 *s*, after this time, it can be affirmed that the trajectory of a nanoparticle depends on the drag force of the fluid blood.

References

- [1] BERTRAND, N., WU, J., XU, X., KAMALY, N., AND FAROKHZAD, O. C. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Advanced Drug Delivery Reviews* 66 (2014), 2–25.
- [2] FURLANI, E. J., AND FURLANI, E. P. A model for predicting magnetic targeting of multifunctional particles in the microvasculature. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 312, 1 (May 2007), 187–193.
- [3] FURLANI, E. P., AND NG, K. C. Analytical model of magnetic nanoparticle transport and capture in the microvasculature. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* (2006).
- [4] HAILE, J. M. *Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods*. Wiley, 1992.
- [5] HAVERKORT, J. W., KENJEREŠ, S., AND KLEIJN, C. R. Computational simulations of magnetic particle capture in arterial flows. *Annals of Biomedical Engineering* 37, 12 (2009), 2436–2448.
- [6] HOOVER, W. G. *Lecture Notes in Physics*. Springer-Verlag, 1986.
- [7] KAYAL, S., BANDYOPADHYAY, D., MANDAL, T. K., AND RAMANUJAN, R. V. The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting. *RSC Advances* 1, 2 (2011), 238–246.
- [8] KENJEREŠ, S. On recent progress in modelling and simulations of multi-scale transfer of mass, momentum and particles in bio-medical applications. *Flow, Turbulence and Combustion* 96, 3 (Apr 2016), 837–860.
- [9] LUNNOO, T., AND PUANGMALI, T. Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow: A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting. *Nanoscale Research Letters* 10, 1 (2015).
- [10] MAITY, A. R., AND STEPENSKY, D. Delivery of drugs to intracellular organelles using drug delivery systems: Analysis of research trends and targeting efficiencies. *International Journal of Pharmaceutics* 496, 2 (2015), 268–274.
- [11] MOHAMMED, L., GOMAA, H. G., RAGAB, D., AND ZHU, J. Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review. *Particuology* 30 (2017), 1–14.
- [12] RUIZ, A., MANCEBO, A., BEOLA, L., SOSA, I., AND GUTIÉRREZ, L. Dose-response bioconversion and toxicity analysis of magnetite nanoparticles. *IEEE Magnetics Letters* 7 (2016), 1–5.
- [13] RUKSHIN, I., MOHRENWEISER, J., YUE, P., AND AFKHAMI, S. Modeling Superparamagnetic Particles in Blood Flow for Applications in Magnetic Drug Targeting. *Fluids* 2, 2 (6 2017), 29.
- [14] RUSSO, F., BOGHI, A., AND GORI, F. Numerical simulation of magnetic nano drug targeting in patient-specific lower respiratory tract. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 451 (April 2018), 554–564.

- [15] SHARMA, S., GAUR, A., SINGH, U., AND KATIYAR, V. Capture efficiency of magnetic nanoparticles in a tube under magnetic field. *Procedia Materials Science* 10, Cnt 2014 (2015), 64–69.
- [16] TAN, J., THOMAS, A., AND LIU, Y. Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation. *Soft matter* 8 (2011), 1934–1946.
- [17] TIETZE, R., ZALOGA, J., UNTERWEGER, H., LYER, S., FRIEDRICH, R. P., JANKO, C., PÖTTLER, M., DÜRR, S., AND ALEXIOU, C. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 468, 3 (2015), 463–470.
- [18] VIJAYARATNAM, P. R., O'BRIEN, C. C., REIZES, J. A., BARBER, T. J., AND EDELMAN, E. R. The impact of blood rheology on drug transport in stented arteries: Steady simulations. *PLoS ONE* 10, 6 (6 2015).

Bibliografía

- Agiotis, L., Theodorakos, I., Samothrakitis, S., Papazoglou, S., Zergioti, I., y Raptis, Y. (2016). Magnetic manipulation of superparamagnetic nanoparticles in a microfluidic system for drug delivery applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 401, 956–964.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. (2015). Mboc6 custom textbook-university of toronto-bio230h: Molecular biology of the cell, custom e-book rental.
- Albornoz, J. M., y Parravano, A. (2011). Generadores de números pseudo aleatorios acoplados y sus aplicaciones en criptografía. *Ciencia*, 14(1).
- Alexiou, C., Schmidt, A., Klein, R., Hulin, P., Bergemann, C., y Arnold, W. (2002a, nov). Magnetic drug targeting: Biodistribution and dependency on magnetic field strength. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252(1-3 SPEC. ISS.), 363–366. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885302006060> doi: 10.1016/S0304-8853(02)00605-4
- Alexiou, C., Schmidt, A., Klein, R., Hulin, P., Bergemann, C., y Arnold, W. (2002b, nov). Magnetic drug targeting: Biodistribution and dependency on magnetic field strength. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252(1-3 SPEC. ISS.), 363–366. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885302006060> doi: 10.1016/S0304-8853(02)00605-4
- Ali, A., Hira Zafar, M. Z., ul Haq, I., Phull, A. R., Ali, J. S., y Hussain, A. (2016). Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnology, science and applications*, 9, 49.
- Alzate-Cardona, J., Restrepo-Parra, E., y Acosta-Medina, C. (2018). Monte carlo study of ternary alloy magnetic nanoparticle in presence of time dependent magnetic field. *Materials Chemistry and Physics*, 213, 362–367.
- Angelakeris, M. (2017). Magnetic nanoparticles: A multifunctional vehicle for modern theranostics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1861(6), 1642–1651.
- Asfer, M., Saroj, S. K., y Panigrahi, P. K. (2017, aug). Retention of ferrofluid aggregates at the target site during magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 436, 47–56. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885316329800> doi: 10.1016/J.JMMM.2017.04.020
- Boghi, A., Russo, F., y Gori, F. (2017a). Numerical simulation of magnetic nano drug targeting in a patient-specific coeliac trunk. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 437, 86–97. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.04.055> doi: 10.1016/j.jmmm.2017.04.055
- Boghi, A., Russo, F., y Gori, F. (2017b). Numerical simulation of magnetic nano drug targeting in a patient-specific coeliac trunk. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 437, 86–97. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.04.055> doi: 10.1016/j.jmmm.2017.04.055

10.1016/j.jmmm.2017.04.055

- Carboni, E., Tschudi, K., Nam, J., Lu, X., y Ma, A. W. K. (2014, jun). Particle Margination and Its Implications on Intravenous Anticancer Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 762–771. Descargado de <http://link.springer.com/10.1208/s12249-014-0099-6> doi: 10.1208/s12249-014-0099-6
- Cerioti, M. (2010). A novel framework for enhanced molecular dynamics based on the generalized Langevin equation. *ETH Zurich Research Collection*. doi: 10.3929/ethz-a-010782581
- Chee, C., Lee, H., y Lu, C. (2008). Using 3d fluid–structure interaction model to analyse the biomechanical properties of erythrocyte. *Physics Letters A*, 372(9), 1357–1362.
- Dao, M., Lim, C. T., y Suresh, S. (2003). Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 51(11-12), 2259–2280.
- Decuzzi, P., Causa, F., Ferrari, M., y Netti, P. (2006). The effective dispersion of nanovectors within the tumor microvasculature. *Annals of biomedical engineering*, 34(4), 633–641.
- Díaz Infante Velasco, S. (2011). Métodos en diferencias finitas no estándar para la ecuación de langevin.
- Dilnawaz, F., Singh, A., Mohanty, C., y Sahoo, S. K. (2010). Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Biomaterials*, 31(13), 3694–3706.
- Doello, K., Cabeza, L., Ortiz, R., Arias, J. L., Melguizo, C., Prados, J., y cols. (2015). Nanopartículas magnéticas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... others (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77–106.
- Flores Rojas, D. (s.f.). Síntesis y caracterización de nanopartículas de magnetita recubiertas para aplicaciones biomédicas.
- Freund, J. B., y Shapiro, B. (2012). Transport of particles by magnetic forces and cellular blood flow in a model microvessel. *Physics of Fluids*, 24(5). doi: 10.1063/1.4718752
- Furlani, E. J., y Furlani, E. P. (2007). A model for predicting magnetic targeting of multifunctional particles in the microvasculature. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 312(1), 187–193. doi: 10.1016/j.jmmm.2006.09.026
- Gamboa, Ó., Buitrago, L. A., Lozano, T., Dieleman, S., Gamboa, C., León Guzmán, É., ... Fuentes, J. (2016). Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. *Revista colombiana de Cancerología*, 20(2), 52–60.
- Geng, Y., Dalhaimer, P., Cai, S., Tsai, R., Tewari, M., Minko, T., y Discher, D. E. (2007). Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. *Nature nanotechnology*, 2(4), 249–255.
- Godone, R., Leitão, G., Araújo, N., Castelletti, C., Lima-Filho, J., y Martins, D. (2018). Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 14–34.
- Goldsmith, H. L., y Karino, T. (1977). Microscopic Considerations: the Motions of Individual Par-

- ticles. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 283(1), 241–255. doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb41770.x
- Gülan, U., Lüthi, B., Holzner, M., Liberzon, A., Tsinober, A., y Kinzelbach, W. (2012, nov). Experimental study of aortic flow in the ascending aorta via Particle Tracking Velocimetry. *Experiments in Fluids*, 53(5), 1469–1485. Descargado de <http://link.springer.com/10.1007/s00348-012-1371-8> doi: 10.1007/s00348-012-1371-8
- Guo, C., Yu, H., Feng, B., Gao, W., Yan, M., Zhang, Z., ... Liu, S. (2015). Highly efficient ablation of metastatic breast cancer using ammonium-tungsten-bronze nanocube as a novel 1064 nm-laser-driven photothermal agent. *Biomaterials*, 52, 407–416.
- Gupta, A. K., y Gupta, M. (2005). Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 26(18), 3995–4021. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.10.012
- Hanahan, D., y Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646–674.
- Israel, L. L., Galstyan, A., Holler, E., y Ljubimova, J. Y. (2020). Magnetic iron oxide nanoparticles for imaging, targeting and treatment of primary and metastatic tumors of the brain. *Journal of Controlled Release*.
- Jones, O., Maillardet, R., y Robinson, A. (2014). *Introduction to scientific programming and simulation using r*. Chapman and Hall/CRC.
- Kayal, S., Bandyopadhyay, D., Mandal, T. K., y Ramanujan, R. V. (2011). The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting. *RSC Advances*, 1(2), 238–246. doi: 10.1039/c1ra00023c
- Kenjereš, S. (2016). On recent progress in modelling and simulations of multi-scale transfer of mass, momentum and particles in bio-medical applications. *Flow, Turbulence and Combustion*, 96(3), 837–860.
- Kumar, R., Patel, M., Singh, P., Bundschuh, J., Pittman Jr, C. U., Trakal, L., y Mohan, D. (2019). Emerging technologies for arsenic removal from drinking water in rural and peri-urban areas: Methods, experience from, and options for latin america. *Science of the Total Environment*, 694, 133427.
- Lee, S. Y., Ferrari, M., y Decuzzi, P. (2009). Design of bio-mimetic particles with enhanced vascular interaction. *Journal of Biomechanics*, 42(12), 1885–1890. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.05.012> doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.05.012
- Liu, D., y Auguste, D. T. (2015). Cancer targeted therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles. *Journal of Controlled Release*, 219, 632–643.
- Lübbe, A. S., Alexiou, C., y Bergemann, C. (2001, feb). Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *Journal of Surgical Research*, 95(2), 200–206. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002248040096030X> doi: 10.1006/JSRE.2000.6030

- Lunnoo, T., y Puangmali, T. (2015). Capture efficiency of biocompatible magnetic nanoparticles in arterial flow: A computer simulation for magnetic drug targeting. *Nanoscale research letters*, 10(1), 426.
- Mancilla Herrera, A. M. (2011a). Números aleatorios historia, teoría y aplicaciones. *Revista Científica Ingeniería y Desarrollo*(8), 49–69.
- Mancilla Herrera, A. M. (2011b). Números aleatorios historia, teoría y aplicaciones. *Revista Científica Ingeniería y Desarrollo*(8), 49–69.
- Marín, T., Montoya, P., Arnache, O., Pinal, R., y Calderón, J. (2018). Development of magnetite nanoparticles/gelatin composite films for triggering drug release by an external magnetic field. *Materials & Design*, 152, 78–87.
- Martínez, J. (2019). *Evaluación de los efectos asociados a la proliferación celular y estrés oxidativo en células de cáncer de mama inducidos por nanopartículas de plga lqm755*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Mirza, Z., y Karim, S. (2019). Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: recent advancements and future challenges. En *Seminars in cancer biology*.
- Mohammed, L., Gomaa, H. G., Ragab, D., y Zhu, J. (2017). Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review. *Particuology*, 30, 1–14. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.partic.2016.06.001> doi: 10.1016/j.partic.2016.06.001
- Mosbach, K., y Schröder, U. (1979, jun). Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs. *FEBS Letters*, 102(1), 112–116. Descargado de <http://doi.wiley.com/10.1016/0014-5793%2879%2980940-0> doi: 10.1016/0014-5793(79)80940-0
- Moyes, C. D., y Schulte, P. M. (2016). Animal physiology.
- Nossa, L. P., y Méndez, G. M. (2012). *Conceptos y fundamentos de simulación digital*. ECOE.
- Paneque, A. Á., Ruiz, E. R., Hernández, O. E., García, R. M., Ramos, C. C., y Castañón, S. D. (2008). Síntesis y caracterización de un sistema de nanopartículas superparamagnéticas basado en la ferrita de manganeso (mnfe₂o₄) tipo espinela. *Revista Cubana de Química*, 20(1), 70–76.
- Pawar, A., y Prabhu, P. (2019). Nanosoldiers: A promising strategy to combat triple negative breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 319–341.
- Pourmehran, O., Gorji, T. B., y Gorji-Bandpy, M. (2016). Magnetic drug targeting through a realistic model of human tracheobronchial airways using computational fluid and particle dynamics. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 15(5), 1355–1374.
- Prat, A., Parker, J. S., Karginova, O., Fan, C., Livasy, C., Herschkowitz, J. I., ... Perou, C. M. (2010). Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast cancer research*, 12(5), R68.
- Ramos, M., y Castillo, C. (2011). Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas. *Ide@s CONCYTEG*, 6(72), 629–646.
- Rangel, J. G. C., Fuentes, A. S. F., y Fernández, J. E. R. (2015). La inteligencia artificial y sus

- contribuciones a la física médica y la bioingeniería. *Mundo Fesc*, 5(9), 60–63.
- Robert, C. P., Casella, G., y Casella, G. (2010). *Introducing monte carlo methods with r* (Vol. 18). Springer.
- Roca, A. G., Gutiérrez, L., Gavilán, H., Brollo, M. E. F., Veintemillas-Verdaguer, S., y del Puerto Morales, M. (2019). Design strategies for shape-controlled magnetic iron oxide nanoparticles. *Advanced drug delivery reviews*, 138, 68–104.
- Rodríguez-Aragón, L. J. (2011). *Simulación, método de montecarlo*. Marzo.
- Rothen-Rutishauser, B. M., Schürch, S., Haenni, B., Kapp, N., y Gehr, P. (2006). Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environmental Science and Technology*, 40(14), 4353–4359. doi: 10.1021/es0522635
- Rukshin, I., Mohrenweiser, J., Yue, P., y Afkhami, S. (2017). Modeling Superparamagnetic Particles in Blood Flow for Applications in Magnetic Drug Targeting. *Fluids*, 2(2), 29. doi: 10.3390/fluids2020029
- Saavedra, P., y Ibarra, V. (2007). El método monte-carlo y su aplicación a finanzas. *Primer Coloquio de Matemáticas de la UAM-Iztapalapa*.
- Sánchez, J., Cortés-Hernández, D. A., Escobedo-Bocardo, J. C., Almanza-Robles, J. M., Reyes-Rodríguez, P. Y., Jasso-Terán, R. A., ... De-León-Prado, L. E. (2017). Synthesis of $\text{mnxga}_1\text{-xfe}_2\text{o}_4$ magnetic nanoparticles by thermal decomposition method for medical diagnosis applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 427, 272–275.
- Sandoval-Avila, S., Diaz, N., Gómez-Pinedo, U., Canales-Aguirre, A., Gutiérrez-Mercado, Y., Padilla-Camberos, E., ... Díaz-Martínez, N. (2019). Efecto neuroprotector de fitoquímicos en cultivo de neuronas dopaminérgicas. *Neurología*, 34(2), 114–124.
- Santos-Valle, A. B. C., Souza, G. R., Paes, C. Q., Miyazaki, T., Silva, A. H., Altube, M. J., ... others (2019). Nanomedicine strategies for addressing major needs in neglected tropical diseases. *Annual Reviews in Control*.
- Sharma, S., Katiyar, V. K., y Singh, U. (2015). Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 379, 102–107. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.12.012> doi: 10.1016/j.jmmm.2014.12.012
- Soper, S. A., Brown, K., Ellington, A., Frazier, B., Garcia-Manero, G., Gau, V., ... others (2006). Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/prognostics. *Biosensors and Bioelectronics*, 21(10), 1932–1942.
- Tan, J., Thomas, A., y Liu, Y. (2012a). Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation. *Soft Matter*, 8(6), 1934–1946. doi: 10.1039/c2sm06391c
- Tan, J., Thomas, A., y Liu, Y. (2012b). Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation. *Soft matter*, 75(2), 187–206. doi: 10.1039/C2SM06391C
- Thomsen, L. B., Thomsen, M. S., y Moos, T. (2015). Targeted drug delivery to the brain using magnetic nanoparticles. *Therapeutic delivery*, 6(10), 1145–1155.
- Ulbrich, K., Hola, K., Subr, V., Bakandritsos, A., Tucek, J., y Zboril, R. (2016). Targeted drug

delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chemical reviews*, 116(9), 5338–5431.

Veisoh, O., Gunn, J. W., y Zhang, M. (2010). Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced drug delivery reviews*, 62(3), 284–304.

Voltairas, P., Fotiadis, D., y Michalis, L. (2002, jun). Hydrodynamics of magnetic drug targeting. *Journal of Biomechanics*, 35(6), 813–821. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929002000349>
doi: 10.1016/S0021-9290(02)00034-9