Estudio por dinámica molecular browniana de nanopartículas bajo efecto de un campo magnético externo

Diego Julián Rodríguez Patarroyo[1] y Jessica Alejandra Moyano Valbuena[2]
[12] *Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia*
Grupo de investigación Ingeniería y nanotecnología para la vida INVID
[1] *djrodriguezp@udistrital.edu.co y* [2] *jamoyanov@correo.udistrital.edu.co*

Keywords: Nanopartículas magnéticas, dinámica molecular browniana, ecuación de Langevin

Abstract: En este trabajo se muestran los resultados de la simulación por medio de la técnica de dinámica molécular Browniana de la trayectoria de nanopartículas magnéticas presentes en torrente sanguíneo teniendo en cuenta campos magnéticos y colisiones aleatorias con los elementos formes que componen la sangre. El vaso sanguíneo se considera como un tubo cilíndrico, con simetría radial y flujo laminar constante. La nanopartícula es inyectada por el torrente sanguíneo cerca de la zona objetivo a lo largo del vaso para ser dirigida mediante campos magnéticos externos generados por imanes permanentes, las líneas de campo magnético tienen una orientación perpendicular al flujo sanguíneo. Son tomadas en cuenta todas aquellas fuerzas que se esperan afecten significativamente el transporte de la nanopartícula como la fuerza de magnetización, la fuerza de arrastre y la fuerza aleatoria generada a partir de las colisiones de la nanopartícula. Se determina que cuando se presentan mayores colisiones las nanopartículas se desvían de la trayectoria en la cual no son tomadas en cuenta estas condiciones, esto debido a que la fuerza aleatoria produce un cambio en el ángulo que direcciona a la nanopartícula, ocasionando una variación en su velocidad y por ende en su posición.

1. INTRODUCCIÓN

El suministro de medicamentos por torrente sanguíneo mediante las nanopartículas magnéticas es conocido como orientación magnética de medicamentos (MDT por sus siglas en inglés), su uso permite evitar la dispersión de fármacos en lugares no deseados del cuerpo [1], siendo dirigidos a las zonas afectadas para que su liberación sea más eficiente, reduciendo de ésta manera efectos secundarios, mejorando así la calidad de vida del paciente. El tamaño, forma y química de superficie de las nanopartículas presentan características importantes acerca de su unión y eliminación al entrar en contacto con el cuerpo humano. En general, las partículas de más de 200 nm se filtran de manera eficiente por el hígado, el bazo y la médula ósea, mientras que las partículas de menos de 10 nm pueden eliminarse rápidamente por el riñón o por extravasación [2].

La administración dirigida de nanopartículas ha sido 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, 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 [3], realizaron un estudio sobre la entrada y localización de diferentes nanopartículas que son constituidas por diferentes materiales, con la combinación de técnicas microscópicas (microscopia electrónica de barrido laser, convencional con filtro de energía y electrónica de transmisión por filtrado de energía) que permitían visualizar las partículas finas y las nanopartículas en los glóbulos rojos, encontrando que la carga superficial y el material de las nanopartículas no influyeron en su entrada, sugiriendo que las nanopartículas pueden penetrar los glóbulos rojos. Freund et al. [4], estudiaron el transporte de partículas de $0{,}56\mu m$ 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 partículas teniendo una distribución aproximadamente normal, siendo la difusión 100

veces más rápida de lo esperado para la difusión browniana que no tomaron en cuenta; encontrando que las partículas aceleradas se dirigen hacia el centro del vaso sanguíneo y las desaceleradas hacia la pared del vaso. Tan et al [2], desarrollaron un modelo híbrido de partículas y células para modelar el transporte, la dispersión y la dinámica de enlace de las nanopartículas en la suspensión de sangre, utilizando dinámica molecular browniana rastrean el movimiento y la adhesión de las nanopartículas, considerando las colisiones célula-partícula, observando un perfil de distribución de nanopartículas no uniforme con mayor concentración de las partículas 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 nanopartículas a medida que aumenta la velocidad de corte.

En este artículo, se realiza el modelamiento matemático y la simulación computacional que describe la trayectoria de una nanopartícula magnética inyectada cerca al tejido objetivo y corriente arriba del flujo sanguíneo, ésta viaja a lo largo del vaso sanguíneo en la dirección z 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 sanguíneo en la dirección ρ.

La fuerza de interacción de la nanopartícula con los glóbulos rojos es tomada en cuenta a partir de una fuerza aleatoria descrita por la ecuación de Langevin [5]. Mediante el análisis de dinámica molecular por el método de Verlet se resuelven las ecuaciones de movimiento para predecir las trayectorias de la nanopartícula magnética dentro del vaso sanguíneo, aumentando la probabilidad de choque de la nanopartícula con los elementos formes de la sangre, obteniendo así diferentes trayectorias para la nanopartícula.

2. METODOLOGÍA

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.

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 formes de la sangre. Los parámetros utilizados se basan en la bibliografía [6], [7], [8], [9], siendo ajustados en algunos casos al sistema.

Formulación matemática

Para poder realizar el modelamiento del sistema, se toma en cuenta: El campo magnético externo $\vec{H}$, la fuerza magnética $\vec{F}_m$, la fuerza de arrastre $\vec{F}_f$ y la fuerza de tipo aleatorio $\vec{\xi}$. En el diagrama de cuerpo libre de la partícula, la fuerza debida a la gravedad es despreciable ya que sus efectos sobre la nanopartícula son lo suficientemente pequeños. [10]

En la Figura 1 se puede observar el vaso sanguíneo y el imán que genera el campo magnético con sus respectivos ejes coordenados.

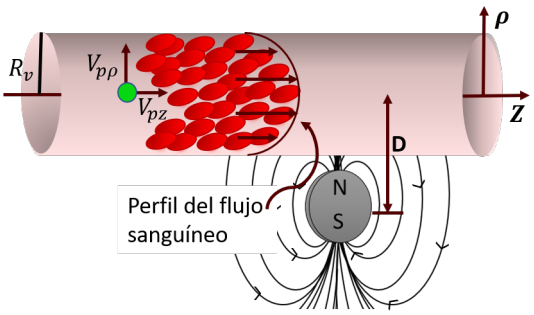


Figura 1: Diagrama esquemático del transporte de las nanopartículas magnéticas en un vaso sanguíneo. El campo magnético es aplicado fuera del vaso sanguíneo.

A partir de la Segunda Ley de Newton en la nanopartícula se conoce que:

$$m_p \frac{d\vec{V}_p}{dt} = \sum \vec{F}_{ext} \tag{1}$$

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

$$m_p \frac{d\vec{V}_p}{dt} = \vec{F}_m + \vec{F}_f - \vec{\xi} \tag{2}$$

Campo magnético externo

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 [11], [12]. Las

ecuaciones (3) y (4) corresponde a las componentes del campo magnético.
Siendo el campo $\vec{H}(\rho,z) = H_\rho(\rho,z)\hat{\rho} + H_z(\rho,z)\hat{z}$.

$$H_\rho = \frac{M_s R_m^2}{2}\left[\frac{(\rho+D)^2 - z^2}{\left[(\rho+D)^2+z^2\right]^2}\right] \tag{3}$$

$$H_z = \frac{M_s R_m^2}{2}\left[\frac{2(\rho+D)^2 z}{\left[(\rho+D)^2+z^2\right]^2}\right] \tag{4}$$

dónde H_ρ y H_z son la intensidad del campo magnético del imán en los ejes ρ y z respectivamente, M_s es la magnetización del imán, R_m es el radio del imán, D es la distancia entre el centro del imán 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:

$$\vec{F}_m = \mu_0 v_p \frac{3\chi_p}{(\chi_p+3)}(\vec{H}\bullet\nabla)\vec{H} \tag{5}$$

dónde μ_0 es la permeabilidad magnética en el vacío, $v_p = \frac{4}{3}\pi R_p^3$ es el volumen de la nanopartícula, χ_p es la susceptibilidad magnética de la nanopartícula, $\vec{H}$ es el campo magnético externo aplicado.

Considerando que $\frac{\rho}{D} << 1$; es decir, la distancia desde el imán al vaso sanguíneo es mucho mayor que el diámetro del vaso sanguíneo en sí y $\chi_p >> 1$ [6].

Suponiendo lo anterior, las componentes de la fuerza magnética experimentada por la nanopartícula en las coordenadas ρ y z se muestran en la ecuación (6) y (7) respectivamente.

$$F_{m_\rho} = C_\rho \frac{D}{2[(D^2+z^2]^3} \tag{6}$$

$$F_{m_z} = C_\rho \frac{z}{2[D^2+z^2]^3} \tag{7}$$

dónde, F_{m_ρ} y F_{m_z} corresponden a la fuerza magnética que experimenta la nanopartícula en los ejes ρ y z respectivamente, C_ρ es la constante: $3\mu_0 v_p M_s^2 R_m^4$.

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 (8).

$$\vec{F}_f = -F_0(\vec{V}_p - \vec{V}_f) \tag{8}$$

donde, F_0 corresponde a $6\pi\eta R_p$ (con η la viscosidad de la sangre y R_p el radio de la nanopartícula) y las velocidades de la nanopartícula y del fluido son $\vec{V}_p$ y $\vec{V}_f$ respectivamente.

La velocidad del fluido ($\vec{V}_f$) está dada por la ecuación (9).

$$\vec{V}_f = 2\bar{V}_f\left[1 - \left(\frac{\rho}{R_v}\right)^2\right] \tag{9}$$

dónde R_v es el radio del vaso sanguíneo.
Reemplazando la ecuación (9) en la ecuación (8), 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 (10) y (11) respectivamente.

$$F_{f\rho} = -F_0 V_{p\rho} \tag{10}$$

$$F_{fz} = -F_0\left[V_{pz} - 2\bar{V}_f\left[1 - \left(\frac{\rho}{R_v}\right)^2\right]\right] \tag{11}$$

Fuerza aleatoria:

La interacción de las nanopartículas con los glóbulos rojos es tomada en cuenta como una interacción de tipo aleatorio, es definida a partir del estudio realizado por Langevin para el movimiento Browniano de las partículas como un término de una fuerza estocástica que en la ecuación (2) es definido como $\vec{\xi}$.

$\vec{\xi}$ es una fuerza aleatoria, definida a través de una función que está distribuida uniforme y continuamente sobre el intervalo $(-0{,}5, 0{,}5)$, si su función de densidad de probabilidad está dada por:

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

siendo $a = -0{,}5$ y $b = 0{,}5$.
De ésta manera, la función de densidad de probabilidad de la distribución uniforme definida para ξ es constante en el intervalo (a,b), esta distribución también es conocida como distribución "rectangular".

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:

$$\langle \xi \rangle = 0$$

$$\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t-t')$$

$$\langle x\xi \rangle = \langle \dot{x}\xi \rangle = 0$$

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:

$$\vec{\xi} = \xi_0 \cos(\theta)\hat{z} + \xi_0 \sin(\theta)\hat{\rho} \tag{12}$$

Siendo θ definido cómo:

$$\theta = 0 < \theta_0 < 2\pi \tag{13}$$

Garantizando así la aleatoriedad en la dirección de la fuerza.

Ecuaciones de movimiento

De la ecuación (2) se obtiene la ecuación de movimiento al reemplazar el valor de cada una de las fuerzas descritas anteriormente en las ecuaciones $(6), (7), (10)$ y (11) teniendo así las ecuaciones de movimiento que permiten predecir las trayectorias de la nanopartícula ecuación (12 y 13).

$$\left(\frac{d^2 a_\rho}{dt^2}\right) = \left(\frac{C'}{m}\right) \frac{D}{2(D^2+z^2)^3} - \frac{F_0}{m} V_{p\rho} \tag{14}$$

$$\left(\frac{d^2 z}{dt^2}\right) = \frac{2F_0 \bar{V}_f}{m}\left[1 - \left(\frac{\rho}{R_v}\right)^2\right] + \xi_\rho + \left(\frac{C'}{m}\right) \frac{z}{(D^2+z^2)^3} - \frac{F_0}{m} V_{pz} + \xi_z \tag{15}$$

dónde, C' está definida por la constante $\frac{1}{3\eta}\mu_0 R_p^2 M_s^2 R_m^4$.
Se toma en cuenta la viscosidad de la sangre, la permeabilidad en el vacío, los radios tanto de la partícula como del imán permanente 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 $6\pi\eta R_p V_{p\rho}$.

3. Resultados y Análisis

El modelo matemático permite predecir mediante la simulación computacional, la trayectoria que describe una nanopartícula magnética que viaja por un vaso sanguíneo cilíndrico y tiene una influencia de un campo magnético externo, son incorporadas todas las fuerzas que actúan e influyen significativamente en la cinemática de la nanopartícula incluyendo la fuerza de magnetización de la nanopartícula ocasionada por la influencia del campo magnético externo aplicado cuyas componentes descritas en las ecuaciones (6) y (7) son consideradas constantes en toda la simulación, la fuerza de arrastre y una fuerza de tipo aleatorio descrita por la ecuación de Langevin ocasionada por las colisiones nanopartícula-elemento forme sanguíneo.

Son analizadas las velocidades y trayectorias que toma la nanopartícula cuando no se presentan colisiones (sin aleatoriedad) y cuando se presentan colisiones tomando como referencia la fuerza $\vec{\xi}$, teniendo un valor que representa 10, 30 y 50 veces la aleatoriedad generada por el número de colisiones que se presentan entre la nanopartícula y los elementos formes de la sangre, generando un cambio en las componentes de la velocidad de la nanopartícula y por ende en su trayectoria.

En la Figura 2 se observa a la izquierda los valores de la componente de la velocidad en ρ de la nanopartícula cuando no se presentan colisiones (Sin Aleatoriedad) y cuando se presentan colisiones. Cuando la nanopartícula no presenta colisiones, se observa que presenta una velocidad en el eje ρ nula, esto es debido a que, al inicio del movimiento, las fuerzas que actúan sobre el eje z tienen una mayor influencia en el movimiento de la nanopartícula por las características del flujo laminar y su velocidad constante. Una vez inicia la interacción de la nanopartícula con el campo magnético producido por el imán permanente externo, empieza a acelerarse en sentido de las líneas del campo magnético, aumentando esta componente de la velocidad.

Cuando se presentan colisiones la componente de la velocidad en ρ presenta fluctuaciones de manera aleatoria, evidenciando que no existe una correlación pasada entre ninguna de ellas. La fuerza que predomina sigue siendo la fuerza de magnetización de la partícula, haciendo que se aumente la velocidad cada vez que la nanopartícula se encuentra más cerca al imán. Las fluctuaciones que presenta la componente

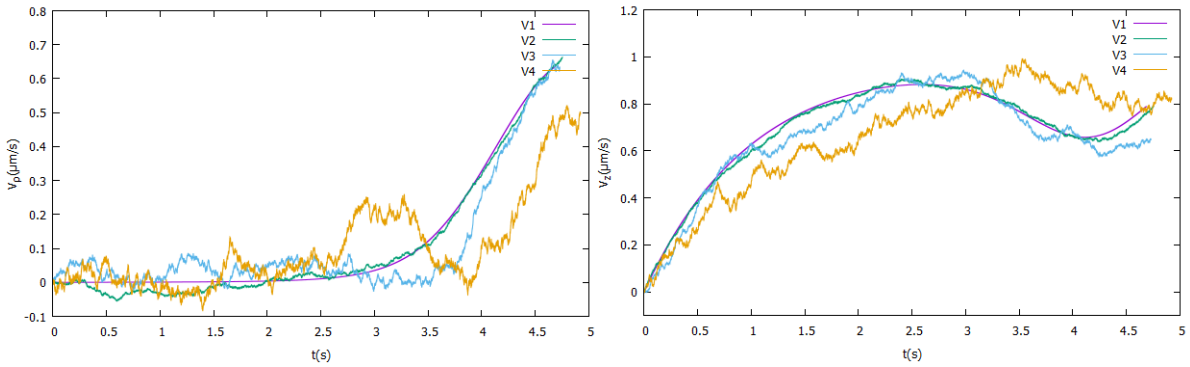


Figura 2: Gráfica de las componentes de la velocidad de la nanopartícula respecto al tiempo.
Representandose los valores de velocidad cuando no hay colisiones(V1) y cuando se presentan 10(V2), 30(V3) y 50(V4) veces la aleatoriedad generada por el número de colisiones.
A la izquierda (V_ρ *vs* t), a la derecha (V_z *vs* t).

de la velocidad se vuelven más grandes a medida que se aumentan las colisiones con la nanopartícula.

En la Figura 2 se observa a la derecha la gráfica correspondiente a los valores obtenidos de la simulación para la componente de la velocidad en z. La nanopartícula (sin presentar colisiones) tiene un aumento en su componente de velocidad, como se dijo anteriormente, debido a las componentes del flujo laminar, la velocidad del fluido y adicionalmente por la componente en z del campo magnético aplicado.

Las fluctuaciones presentadas en esta componente de la velocidad son menores a las que se presentan en la componente en ρ y van aumentando a medida que se acercan a la zona objetivo. Esto puede ser debido a que el flujo sanguíneo se encuentra en esta dirección, por lo tanto, las colisiones deben tener una energía mayor para que se pueda ver una variación más grande en la componente de la velocidad, contrarrestando así la componente dada por la velocidad de flujo.

El cambio en cada una de las componentes de velocidad, genera a su vez un cambio en la fuerza de arrastre que experimenta la nanopartícula, como se puede ver en las ecuaciones (10) y (11), que evidencian la dependencia directamente proporcional de ésta fuerza con la velocidad de la nanopartícula.

La Figura 3 representa la trayectoria obtenida por la nanopartícula en cada uno de los casos estudiados. Se observa que la nanopartícula (sin presentar colisiones aleatorias) sigue su trayectoria a lo largo del vaso conforme al flujo sanguíneo, una vez inicia la interacción de la nanopartícula con el campo magnético desvía su trayectoria hacia éste, predominando la fuerza de magnetización, haciendo que en poco tiempo se encuentre en la zona objetivo.

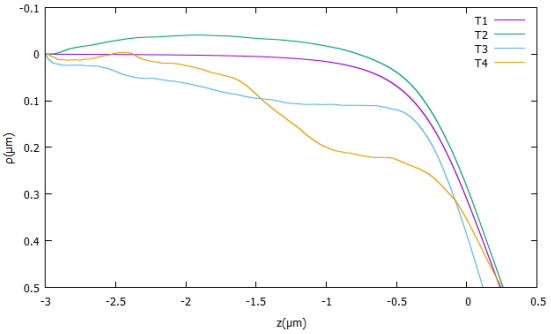


Figura 3: Trayectoria de la Nanopartícula magnética.
Cuando no hay colisiones(T1) y cuando se presentan 10(T2), 30(T3) y 50(T4) veces la aleatoriedad generada por el número de colisiones.

La diferencia de las trayectorias de la nanopartícula cuando se presentan colisiones es visible claramente, a medida que aumenta el número de colisiones, la trayectoria de la nanopartícula se desvía de su trayectoria cuando no son tenidas en cuenta estas colisiones. Predomina en el movimiento de la nanopartícula la fuerza de magnetización y la fuerza aleatoria debida a las colisiones sobre las demás fuerzas.

En la figura 4 se observa la gráfica de las componentes de velocidad V_ρ vs V_z, obteniendo la distribución de velocidades para la nanopartícula. Cuando la nanopartícula no presenta colisiones, se observa una distribución continua y uniforme para cada valor que toman las velocidades a medida que viaja por el torrente sanguíneo y empieza a actuar sobre ella la fuerza de magnetización debida a la influencia del campo magnético.

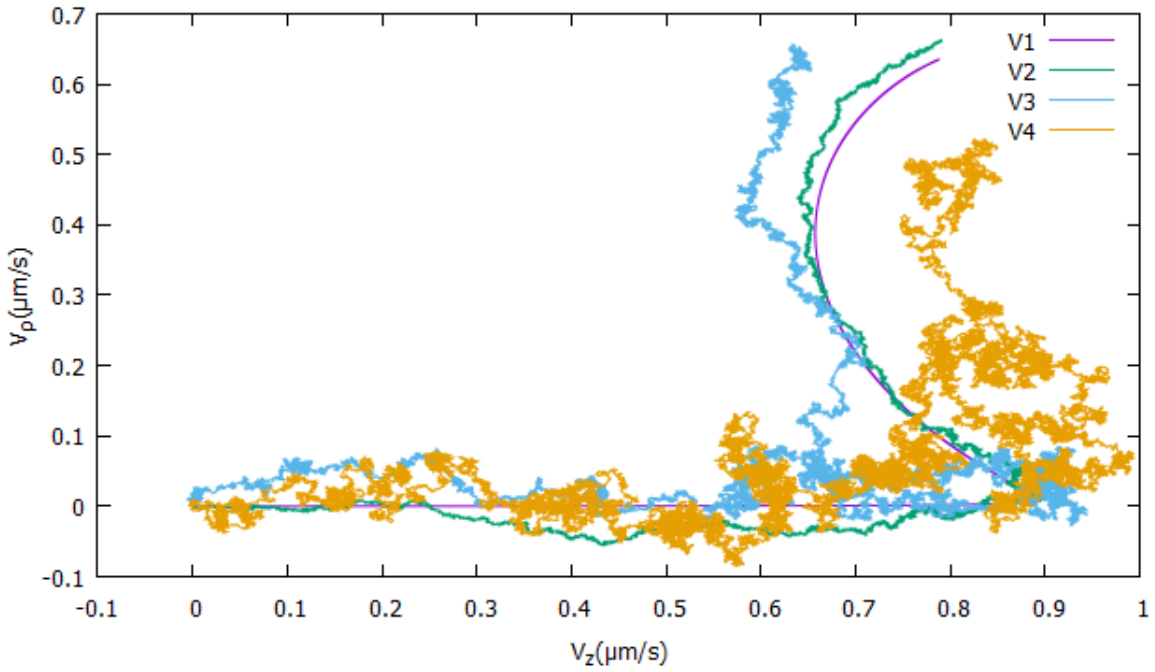


Figura 4: Gráfica de distribución de velocidades.
Se representan los valores de velocidad cuando no hay colisiones(V1) y cuando se presentan 10(V2), 30(V3) y 50(V4) veces la aleatoriedad generada por el número de colisiones.

La gráfica genera el ángulo ligado a la dirección de la nanopartícula descrito como $\frac{V_\rho}{V_z} = tan(\theta)$, permitiendo demostrar el cambio aleatorio que genera la fuerza $\vec{\xi}$ en el ángulo que representa la dirección de su movimiento. Indicando de esta manera que el movimiento de la nanopartícula se ve mas afectado como lo deducía la ecuación (12) por el cambio en la dirección que genera la fuerza aleatoria $\vec{\xi}$.

4. Conclusiones

Los resultados muestran que la nanopartícula magnética será capturada y atraída por la influencia del campo magnético hacia la zona objetivo deseada, se evidencia que la trayectoria de la nanopartícula se ve altamente influenciada por la interacción de la nanopartícula con los elementos formes de la sangre, generando un cambio en su direccionamiento, por ende en su velocidad y su posición. El análisis evidencia la diferencia de la trayectoria de la nanopartícula cuando no se presentan colisiones y cuando se presentan colisiones con valor de 10, 30 y 50 veces la aleatoriedad generada por el número de interacciones que se presentan entre la nanopartícula y los elementos formes de la sangre, ya que la fuerza aleatoria $\vec{\xi}$ genera un cambio en el ángulo que direcciona la nanopartícula.

Incluir el efecto producido por las colisiones de la nanopartícula con glóbulos rojos u otros agentes sanguíneos dispersores, modifica sustancialmente la trayectoria de las nanopartículas, lo que hace necesario hacer correcciones a los modelos anteriormente descritos que no toman en cuentan este efecto. Tomar en cuenta los efectos producidos por estas colisiones tiene gran importancia, ya que permiten mejorar la eficiencia para el suministro de medicamentos mediante orientación magnética.

Referencias

[1] A. Boghi, F. Russo, and F. Gori, “Numerical simulation of magnetic nano drug targeting in a patient-specific coeliac trunk,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 437, pp. 86–97, 2017.

[2] J. Tan, A. Thomas, and Y. Liu, “Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation,” *Soft Matter*, vol. 8, no. 6, pp. 1934–1946, 2012.

[3] B. M. Rothen-Rutishauser, S. Schürch, B. Haenni, N. Kapp, and P. Gehr, "Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques," *Environmental Science and Technology*, vol. 40, no. 14, pp. 4353–4359, 2006.

[4] J. B. Freund and B. Shapiro, "Transport of particles by magnetic forces and cellular blood flow in a model microvessel," *Physics of Fluids*, vol. 24, no. 5, 2012.

[5] M. Ceriotti, "A novel framework for enhanced molecular dynamics based on the generalized Langevin equation," *ETH Zurich Research Collection*, 2010.

[6] 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, pp. 102–107, 2015.

[7] S. Kayal, D. Bandyopadhyay, T. K. Mandal, and R. V. Ramanujan, "The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting," *RSC Advances*, vol. 1, no. 2, pp. 238–246, 2011.

[8] T. Lunnoo and T. Puangmali, "Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow: A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting," *Nanoscale Research Letters*, vol. 10, no. 1, 2015.

[9] E. J. Furlani and E. P. Furlani, "A model for predicting magnetic targeting of multifunctional particles in the microvasculature," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 312, no. 1, pp. 187–193, 2007.

[10] S. Y. Lee, M. Ferrari, and P. Decuzzi, "Design of biomimetic particles with enhanced vascular interaction," *Journal of Biomechanics*, vol. 42, no. 12, pp. 1885–1890, 2009.

[11] 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, 2017.

[12] 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.