

磁性靶向药物递送中铁磁流体的动力学建模*

刘菡菡¹, 徐 威¹, 梁庆华¹, 王石刚¹, 柯遵纪²

(1. 上海交通大学 机械与动力工程学院, 上海 200240;

2. 中国科学院 上海生命科学研究院, 上海 200031)

(郭兴明推荐)

摘要: 在所有人体内进行的药物递送技术中, 磁性药物靶向递送治疗由于其非入侵性和高靶向性而成为主要的方法. 磁性药物靶向递送是将药物装载到磁性纳米颗粒上, 利用外部磁场使其移动并聚焦在靶部位的方法. 该法能提高靶部位药物的浓度, 降低药物对正常组织的毒副作用. 尽管已经有不少磁性靶向药物递送的理论分析, 但是很少有人研究磁流体在血管里的流体动力学模型. 该文提出了一个数学模型来描述作为药物载体的铁磁流体在外磁场作用下, 在血管里的流体动力学特性, 并在模型中增加了磁场力以及由此产生的不对称应力, 增加了磁性纳米颗粒在磁场作用下的角动量方程. 由于运动方程的数学复杂性, 通过保留数学模型里物理特性最显著项来获得工程近似. 用计算流体力学(CFD)进行数值仿真, 分析了铁磁流体在一个模拟动脉瘤血管的三维管道里的流动状况, 来进一步理解铁磁流体的临床应用. 仿真结果和动物实验相一致. 分析结果对于磁性靶向药物递送的各种应用提供了可参考的数据.

关键词: 磁性靶向药物递送; 铁磁流体; 磁性纳米颗粒; 动力学建模; CFD 仿真

中图分类号: TP27; O361 **文献标识码:** A

引 言

在传统的药物递送系统里, 药物通过静脉注射后, 从被注射的地方运动到心脏再到全身其它区域, 对于药物要靶向的小区域来说, 这个方法的效率非常低, 想要在靶区域达到希望浓度就需要使用大剂量的药物, 从而产生严重的毒副作用. 为了克服这些问题, 开发了很多药物靶向递送方法^[1-3]. 磁性药物靶向治疗由于其非介入性和高靶向性而成为目前最具热点且大有前途的技术, 常用的一种形式就是把药物绑定在磁性纳米颗粒上, 然后静脉注射进血液, 在外加磁场下通过磁性纳米微粒的磁性导航, 使其移向病变部位, 达到定向治疗的目的, 且最大限度的降低了药物的毒副作用^[4,5]. 磁性药物靶向治疗可以用来治疗各种疾病, 特别是癌症、心血管病以及其它血管内疾病, 比如血管狭窄、栓塞、动脉瘤以及动脉硬化等^[5-9].

* 收稿日期: 2007-10-11; 修订日期: 2008-07-24

基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助“973”项目(2007CB936004); 国家自然科学基金资助项目(50705057)

作者简介: 王石刚(1958—), 男, 博士, 教授, 博士生导师(联系人, Tel: + 86-21-34204496;

E-mail: wangshigang@sjtu.edu.cn).

目前作为磁性药物靶向递送的药物载体,主要集中在新型的磁性纳米颗粒聚合物上,比如铁磁流体等^[10]. 世界上第一例在人体内进行磁性药物靶向治疗的临床试验是1996年Lbbe等人^[5]进行的,他们将铁磁流体(颗粒100 nm)与药物米托蒽醌绑定. 铁磁流体的磁性纳米颗粒由于其高磁性饱和度和磁化系数等特性,成为磁性药物靶向递送的主流载体;而应用于医药中的磁流体和一般的磁流体不同,其磁性纳米颗粒必须具有生物相容性、生物可降解性和最小的毒性或无毒^[11]. 有极好磁性饱和度($\sim 78 \text{ emu/g}$)的磁流体纳米颗粒(Fe_3O_4)正好符合这些行为——强铁磁行为、低氧化灵敏度、与很多其它材料相比相对低的毒性(比如镍、钴等磁粒子)^[12]. 而且这些纳米胶体磁性颗粒具有独特的表面属性,使得它们适合于做药物递送的“车辆”. 这样的铁磁流体颗粒在适当的外部磁场作用下,可被驱动到体内期望的特定区域. Alexiou和Schmidt小组^[6]将绑定了化疗剂的磁流体在兔子的动脉内注射,得出对磁性纳米颗粒的吸引力依赖于磁场强度的结论. 而进一步的实验结果显示,与通常全身施药相比,磁性靶向药物在靶区域获得了超过26倍高的浓度,而只用了平时药物剂量的20%~50%^[13]. 这些数据都是通过实验得出的^[4,9,14],很少有关于磁性药物靶向递送的动力学研究^[9,15-16]. 所以,对与磁性药物靶向递送有关的动力学及传输问题的理解还很贫乏,也因为这些相关技术问题而阻碍了其在临床上的广泛应用. 因此,磁性药物靶向的设计开发还需要对铁磁流体在宿主体内的流动和传输现象进行系统描述.

文章研究了在外部应用磁场作用下作为药物载体的铁磁流体的流动规律,建立了在血管中载药铁磁流体流动的动力学模型,在模型中增加了磁场力以及由此产生的不对称应力,忽略了惯性力的作用,增加了角动量方程. 为了进一步理解铁磁流体的临床应用,用三维模型分析了铁磁流体在一个模拟动脉瘤血管里的流动状况,并用计算流体力学(CFD)进行仿真分析,论证了磁场强度对磁性纳米颗粒在靶区域的传输和滞留的影响. 仿真结果和动物实验一致^[5,8]. 因此,模型很好的表达了在磁性靶向药物递送中,作为药物载体的铁磁流体在血管里的流动状态.

1 数学模型

铁磁流体胶体混合物是一种两相流体,本文采用的磁性固相胶体颗粒在纳米级,可以忽略流动时产生的速度滞后和温度滞后,将铁磁流体当作是一种均匀相流体来处理. 作为一种均匀相铁磁流体的运动方程,它的体积力(body forces)除了重力外还有外磁场产生的磁力. 磁力导致应力不再对称,且磁性颗粒与流体微元之间除了线动量的交换外,还存在角动量的交换. 基于修正版的Stokes原理,不可压缩流体的运动方程为^[17]:

线动量方程

$$\rho \frac{D\mathbf{u}}{Dt} = \rho \mathbf{F} - \text{grad} p + (\eta + \zeta) \text{grad}^2 \mathbf{u} + 2\zeta \text{grad}(\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{u}) + \mu_0(\mathbf{M} \cdot \text{grad}) \mathbf{H}; \quad (1)$$

角动量方程

$$\rho \frac{D\boldsymbol{\omega}}{Dt} = \mu_0 \mathbf{M} \times \mathbf{H} + \eta' \text{grad}^2 \boldsymbol{\omega} + 2\zeta(\text{grad} \times \mathbf{u} - 2\boldsymbol{\omega}); \quad (2)$$

连续方程

$$\text{div} \mathbf{u} = 0; \quad (3)$$

式中, ρ 为流体密度; \mathbf{F} 为每单位质量的体积力; p 为管内压力; I 为单位质量平均转动惯量; \mathbf{u} 为流体速度; $\boldsymbol{\omega}$ 为颗粒自旋角速度; η 为流体第一粘度; η' 为颗粒旋转粘度; ζ 为涡粘度; μ_0 为真空磁导率; \mathbf{M} 为磁化强度; \mathbf{H} 为磁场强度.

当不存在磁场时, 应力是对称的, 这时的线动量方程就是纯粹的 Navier-Stokes 方程; 当存在磁场时, 应力不对称, 且对于不均匀磁场里的磁流体, 将产生磁力. 因此, 线动量方程(1)除了 Newton 流体的 Navier-Stokes 方程外, 还包括了一个磁力项和一个应力的不对称项. 当流体元的旋转率和内部旋转率之间不同步时, 则在内部角动量和外部角动量之间存在角动量交换. 全部角动量表示为外部角动量和内部角动量之和, 如方程(2)所示.

从主动脉到细动脉再到毛细血管, 实际上经历了血液从宏观尺度到微观尺度的流动过程. 特别地, 铁磁流体是纳米胶体混合物. 如果仍在连续介质理论假设下考虑铁磁流体的微尺度流体流动, 那么在描述流动的方程中, 代表重力的体积力项与代表表面力的粘性力项相比将变得不很重要, 而增加了其他场的体积力项, 在本研究中增加了磁场力. 那么方程(1)变为

$$\rho \frac{D\mathbf{u}}{Dt} = -\nabla p + (\eta + \zeta) \nabla^2 \mathbf{u} + 2\zeta \nabla \times \boldsymbol{\omega} + \mu_0 (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{H}. \quad (4)$$

对角动量方程(2)做无量纲变换, 令

$$\mathbf{u}^* = \frac{\mathbf{u}}{u_0}, \quad \boldsymbol{\omega}^* = \boldsymbol{\omega} \left(\frac{L}{u_0} \right), \quad t^* = t \left(\frac{L}{u_0} \right), \quad \nabla^* = L \nabla, \quad \nabla^{*2} = L^2 \nabla^2,$$

这里, L 是特征长度, u_0 是参考速度. 无量纲化后去掉上标*, 有

$$J_i \frac{D\boldsymbol{\omega}}{Dt} = \frac{\mu_0}{\rho u_0^2} \mathbf{M} \times \mathbf{H} + \frac{1}{Re_s} \nabla^2 \boldsymbol{\omega} + \frac{2}{Re_r} (\nabla \times \mathbf{u} - 2\boldsymbol{\omega}), \quad (5)$$

这里, 转动惯量数 $J_i = I/L^2$, 旋转 Reynolds 数 $Re_r = \rho u_0 L / \zeta$, 自转 Reynolds 数 $Re_s = \rho u_0 L / (\eta / L^2)$.

考虑铁磁流体颗粒的直径在 10 nm~ 100 nm 左右, 在直径 1 mm~ 3 mm 的动脉中, $Re_s \gg Re_r$, 因此, 方程(5)简化为

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{\mu_0 Re_r}{4\rho u_0^2} \mathbf{M} \times \mathbf{H} + \frac{1}{2} \nabla \times \mathbf{u} = \frac{\mu_0 L}{4u_0 \zeta} \mathbf{M} \times \mathbf{H} + \frac{1}{2} \nabla \times \mathbf{u}, \quad (6)$$

当不存在磁场时, $\boldsymbol{\omega} = (\nabla \times \mathbf{u})/2$; 当外加磁场时, 方程(6)表示磁性颗粒自转速度 $\boldsymbol{\omega}$ 和流体旋转速度 $(\nabla \times \mathbf{u})/2$ 之间的差是因为磁性力矩引起的. 如果磁化强度不与外磁场平行, 磁矩为非零值. 运动方程的无量纲形式变化为

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0, \quad (7)$$

$$\rho \frac{D\mathbf{u}}{Dt} = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \zeta (\nabla^2 \mathbf{u} + 2\nabla \times \boldsymbol{\omega}) + \mu_0 (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{H}, \quad (8)$$

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{\mu_0 L}{4u_0 \zeta} \mathbf{M} \times \mathbf{H} + \frac{1}{2} \nabla \times \mathbf{u}. \quad (9)$$

方程(8)中的不对称应力张量 $(\nabla^2 \mathbf{u} + 2\nabla \times \boldsymbol{\omega})$ 的存在, 导致了旋转速率的不同. 而在上述一系列方程中, 铁磁流体的磁化强度 \mathbf{M} 在 $0 \sim M_s$ (饱和磁化强度) 之间变化. 当不存在外磁场时, 铁磁流体的磁化强度为 0; 而当外磁场 \mathbf{H} 足够大或者磁化强度 \mathbf{M} 与外磁 \mathbf{H} 场平行时, 到达 M_s .

因此, 角动量方程(9)进一步简化为:

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{1}{2} \nabla \times \mathbf{u}. \quad (10)$$

为了方程(8)能从角动量方程中解耦, 上式两边取旋度后, 可以得到

$$\nabla \times \boldsymbol{\omega} = \frac{1}{2} \nabla \times (\nabla \times \mathbf{u}),$$

而 $\nabla \times (\nabla \times \mathbf{u}) = \nabla(\nabla \cdot \mathbf{u}) - \nabla^2 \mathbf{u}$, 且连续方程 $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$, 则有

$$\boldsymbol{\tau} \times \boldsymbol{\omega} = -\frac{1}{2} \boldsymbol{\tau}^2 \boldsymbol{u},$$

代入方程(8)后, 线动量方程和角动量方程合并为

$$\rho \frac{D\boldsymbol{u}}{Dt} = -\boldsymbol{\tau} p + \eta \boldsymbol{\tau}^2 \boldsymbol{u} + \mu_0 (\boldsymbol{M} \cdot \boldsymbol{\tau}) \boldsymbol{H}. \quad (11)$$

当磁化强度 \boldsymbol{M} 与磁场 \boldsymbol{H} 平行或者 \boldsymbol{H} 足够大时, 磁化强度 \boldsymbol{M} 可以表示为

$$\boldsymbol{M} = \chi \boldsymbol{H}, \quad \boldsymbol{\tau} \times \boldsymbol{H} = 0, \quad (12)$$

这里, χ 是铁磁流体的磁化系数. 对于铁磁流体, 比如 Fe_3O_4 , 其磁化系数 χ 远大于顺磁材料, 且松弛时间远低于 1 s . Rosensweig^[17] 表明, 和铁磁流体流动的特征时间相比, 松弛的扩散时间非常小, 可以认为是瞬时达到平衡.

与磁化强度 \boldsymbol{M} 的方程合并后, 得到

$$\rho \frac{D\boldsymbol{u}}{Dt} = -\boldsymbol{\tau} p + \eta \boldsymbol{\tau}^2 \boldsymbol{u} + \frac{\mu_0 \chi}{2} \boldsymbol{\tau}^2 \boldsymbol{H}^2. \quad (13)$$

该模型是有效的, 因为: (a) 在连续介质理论假设下考虑铁磁流体的微尺度流体流动, 重力项被忽略, 增加了粘性力和磁力作为体积力; (b) 通过材料的磁化系数 χ 取得了磁化强度 \boldsymbol{M} 和外磁场 \boldsymbol{H} 之间的平衡.

此外, 作用在磁流体上的应用磁场 \boldsymbol{H} 将产生一个感应场 \boldsymbol{B} , \boldsymbol{B} 依赖于应用磁场 \boldsymbol{H} 和磁流体的磁化强度 \boldsymbol{M} . 由高斯定理给出磁感应强度 \boldsymbol{B} , 有

$$\boldsymbol{\tau} \cdot \boldsymbol{B} = 0, \quad (14)$$

$$\boldsymbol{B} = \mu_0 (\boldsymbol{H} + \boldsymbol{M}) = \mu_0 (1 + \chi) \boldsymbol{H} = \mu \boldsymbol{H},$$

这里, μ_0 是真空磁导率, 等于 $4\pi \times 10^{-7} \text{ H/m}$.

2 仿真及讨论

计算流体动力学(CFD)是在流动基本方程控制下对流动的数值模拟. 有限体积法是目前CFD领域广泛使用的离散方法, 其离散的物理意义在于因变量 ϕ 在有限大小的控制体积中的守恒原理, 如同微分方程表示因变量在无限小的控制体积中的守恒原理一样. 本文用有限体积法对3-D管道里的流体流动进行仿真. 在有限体积法里, 控制方程的通用形式为^[18]

$$\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} = \text{div}(\Gamma \text{grad}\phi) + S,$$

式中, ϕ 为通用变量, Γ 为广义扩散系数, S 为广义源项. 在动量方程(13)中, ϕ 为速度, 源项 S 代表了压力梯度和磁力.

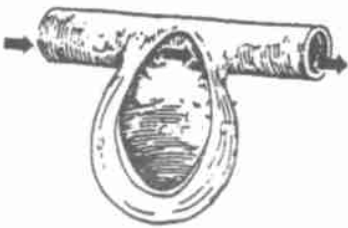


图1 动脉瘤



图2 计算域网格划分

为了研究血管里的流动, 用如图1所示的简化动脉瘤. 用一段中间有膨出部分的3-D圆柱管来模拟动脉瘤血管. 假设血管为一刚性直圆管, 无壁面滑移, 忽略惯性效应和末端效

应^[19]. 本章研究在不同磁场强度下铁磁流体的流动特性, 分析随着磁场强度的变化, 铁磁流体在靶部位的速度和滞留量的变化情况.

简化动脉瘤计算域, 这里选取动脉瘤血管直径为 $d = 0.8 \text{ mm}$, 长度为 $L = 10 \text{ mm}$. 取直角坐标, 血管轴方向为 x 方向, 血管进口处截面圆心为坐标原点, 即 $x = y = z = 0$. 沿 x 轴距原点 5 mm , 再沿 y 轴下移 0.4 mm 处为动脉瘤球心(假设动脉瘤为一球状物), 动脉瘤球状物直径 1 mm . 外磁场均匀作用在整段动脉瘤上. 采用 GAMBIT 来生成计算区域网格划分, 见图 2.

基载液的种类有很多种, 比如烃、酯和水等. 考虑到人体里的生物可降解性, 水是最好的基载液. 以水为基载液的 Fe_3O_4 磁流体, 在 298 K 温度下的相关属性为^[17]: 密度 ρ 为 1460 kg/m^3 , 粘性系数(无外磁场时) η 为 $0.035 \text{ N} \cdot \text{s/m}^2$, 饱和磁化强度 M_s 为 15900 A/m . 另取铁磁流体颗粒的直径为 20 nm , 体积分数 ϕ 为 0.046 .

使用计算流体力学软件 FLUENT 作为计算平台, 用 C 语言编写自定义函数来描述应用磁场和磁力. 用抛物线进口速度剖面作为速度进口, 出口假设为充分发展流动. 流场动量方程中的压力项采用 SIMPLEC 算法处理, 当连续方程的质量源项和各速度分量的相对残差值小于 1.0×10^{-3} 时认为迭代收敛. 在 4 种不同磁感应强度 ($B = 0 \text{ T}, 0.1 \text{ T}, 0.5 \text{ T}, 1.0 \text{ T}$) 下, 分析在动脉瘤血管里铁磁流体的速度和浓度分布情况.

图 3(a) ~ 图 3(d) 给出了不同磁感应强度下, 动脉瘤纵截面上的速度周线. 图 4 给出了在不同磁感应强度条件下动脉瘤横截面上的流函数周线. 图 5 给出了在不同磁感应强度下在 x - y 平面上沿着 $y = 0$ 上速度分布曲线图.

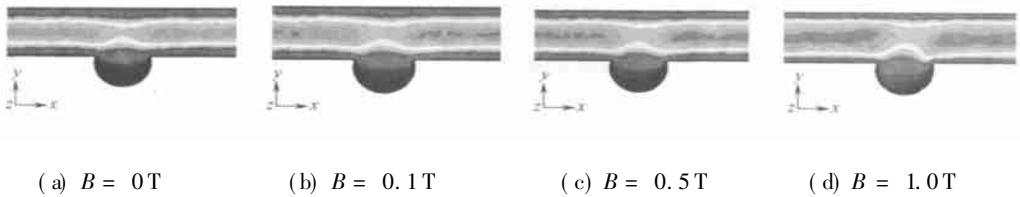


图 3 不同磁感应强度下动脉瘤纵截面上的速度场 (m/s)

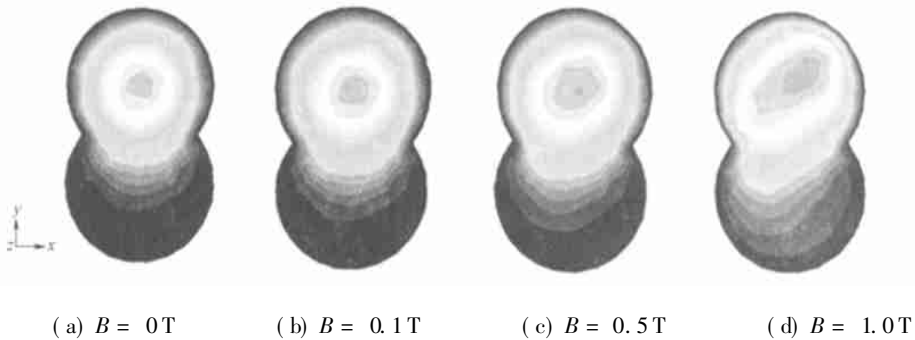


图 4 不同磁感应强度下动脉瘤横截面上的流函数周线 (kg/s)

上述这些图显示了磁感应强度对血管里磁流体流动特性的影响. 显然, 当没有磁场时, 铁磁流体流动快, 而在动脉瘤膨出区域附近速度变慢. 当磁场比较弱 ($B = 0.1 \text{ T}$) 时, 铁磁流体流过靶区域时无明显的变化, 如图 3(b) 和 4(b) 所示. 因为较低的颗粒浓度和磁感应强度, 使得场太弱以至于不能克服流体力. 随着磁感应强度增加, 铁磁流体速度减慢, 动脉瘤膨出部位流量增加, 使得靶区域有更多的磁流体滞留, 如图 3(d) 和图 4(d) 所示. 在靶区域的滞留量增加将使得载体有更多机会来释放药物, 从而达到药物递送所要求的药物浓度. 因此, 模型较好

地模拟了磁性靶向药物递送中铁磁流体在血管里的流动状况.

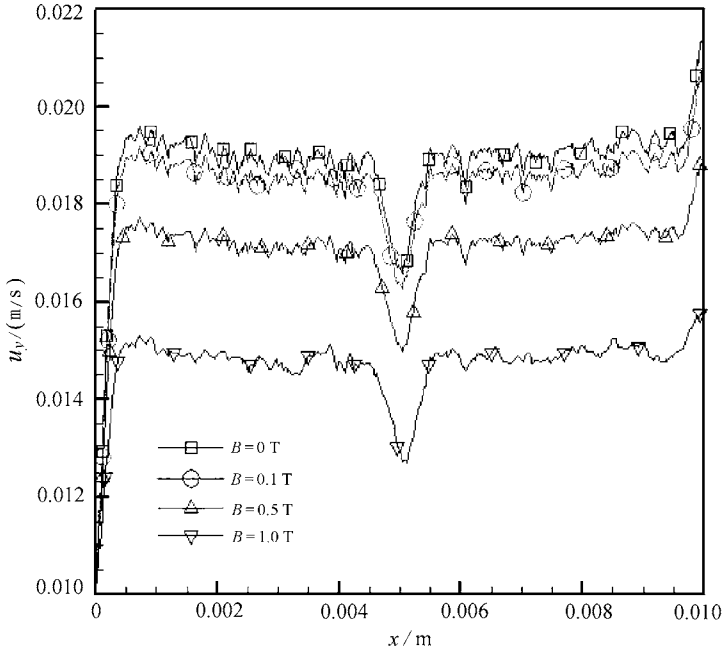


图 5 不同磁感应强度下在 x - y 平面上沿着 $y = 0$ 上的速度分布曲线

3 结 论

该模型针对磁性靶向药物递送建立了在血管中载药铁磁流体的动力学模型. 由于铁磁流体是纳米胶体混合物, 在连续介质理论假设下考虑铁磁流体的微尺度流体流动, 在描述流动的方程中, 代表重力的体积力项与代表表面力的粘性力项相比将变得不重要, 而增加了磁场力以及由此产生的不对称应力, 与磁场力的效果相比, 模型忽略了惯性力的作用. 同时, 增加了描述磁性纳米颗粒在磁场作用下的角动量方程. 由于运动方程的复杂性, 通过保留数学模型中最有物理意义的项来得到工程近似, 使得模型变为 Navier-Stokes 方程加上一个磁力附加项. 该模型是有效的, 因为: (a) 在连续介质理论假设下考虑铁磁流体的微尺度流体流动, 重力项被忽略, 增加了粘性力和磁力作为体积力; (b) 通过材料的磁化系数 χ 取得了磁化强度 M 和外磁场 H 之间的平衡. 为了进一步理解铁磁流体的临床应用, 用三维模型分析了铁磁流体在一个模拟动脉瘤血管里的流动状况, 并用计算流体力学(CFD)进行仿真分析. 结果表明, 磁场强度的增强可以使铁磁流体的速度降低且增加在靶区域的滞留, 使得更多的铁磁流体停滞在靶区域达到药物递送所要求的浓度. 仿真结果和动物实验一致^[5-8]. 模型较好地模拟了磁性靶向药物递送中铁磁流体在血管里的流动状况.

总之, 数学模型和仿真研究都刻画了磁性靶向药物递送中作为药物载体的铁磁流体在血管里的聚集和发散特性. 铁磁流体的速度剖面、流量通量等对磁流体在靶区域的聚集特性提供了重要的信息. 在生物医药传输里, 这些信息对各种磁性药物靶向应用是很重要的. 分析结果为改善磁性靶向药物递送的临床应用提供了有意义的信息.

[参 考 文 献]

- [1] Jain K K. Targeted drug delivery for cancer[J]. *Technology in Cancer Research and Treatment*,

- 2005, **4**(4): 311-313.
- [2] Fahmy T M, Fong P M, Goyal A, et al. Targeted for drug delivery[J]. *Materials Today*, 2005, **8**(8): 18-26.
- [3] Vasir J, Labhasetwar V. Targeted drug delivery in cancer therapy[J]. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2005, **4**(4): 363-374.
- [4] Lbbe A S, Alexiou C, Bergemann C. Clinical application of magnetic drug targeting[J]. *J Surg Res*, 2001, **95**(2): 200-206.
- [5] Lbbe A S, Bergemann C, Riess H, et al. Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 1996, **56**(20): 4686-4693.
- [6] Alexiou C, Schmidt A, Hulin P, et al. Magnetic drug targeting: biodistribution and dependency on magnetic field strength[J]. *J Magn Magn Mater*, 2002, **252**(1/3): 363-366.
- [7] Jurgons R, Seliger C, Hilpert A, et al. Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy[J]. *J Physics-Condensed Matter*, 2006, **18**(38): S2893-S2902.
- [8] Chen H, Ebner A, Kaminski M, et al. Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent—2: Parametric study with multi-wire two-dimensional model[J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, **293**(1): 616-632.
- [9] Rosengart A, Kaminski M, Chen H, et al. Magnetizable implants and functionalized magnetic carriers: A novel approach for noninvasive yet targeted drug delivery[J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, **293**(1): 633-638.
- [10] Runge E, Rusetski A. Magnetic fluids as drug carriers—targeted transport of drugs by a magnetic field[J]. *J Magn Magn Mater*, 1993, **122**(1/3): 335-339.
- [11] Ramchand C N, Pande P, Kopcansky P, et al. Application of magnetic fluids in medicine and biotechnology[J]. *Indian Pure Appl Phys*, 2001, **39**(10): 683-686.
- [12] Asmatulu R, Zalich M, Claus R, et al. Synthesis, characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields[J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, **292**(1): 108-119.
- [13] Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, et al. Magnetic drug targeting—a new approach in locoregional tumor therapy with chemotherapeutic agents. Experimental animal studies[J]. *HNO*, 2005, **53**(7): 618-622.
- [14] Rotariu O, Iacob G, Strachan N, et al. Simulating the embolization of blood vessels using magnetic microparticles and acupuncture needle in a magnetic field[J]. *Biotechnol Prog*, 2004, **20**(1): 299-305.
- [15] Grief A, Richardson G. Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery[J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, **293**(1): 455-463.
- [16] Rotariu O, Strachan N. Modelling magnetic carrier particle targeting in the tumor microvasculature for cancer treatment[J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, **293**(1): 639-646.
- [17] Rosensweig R E. *Ferrohydrodynamics* [M]. Chap 6. New York: Dover Publication, 1997.
- [18] Versteeg H K, Malalasekera W. *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method* [M]. New York: Wiley, 1995.
- [19] Fung Y C. *Biodynamics: Circulation* [M]. New York: Springer-Verlag, 1984.

Hydrodynamic Modeling of Ferrofluids Flow in Magnetic Targeting Drug Delivery

LIU Han-dan¹, XU Wei¹, LIANG Qing-hua¹, WANG Shi-gang¹, KE Zu-ji²

(1. School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiaotong University,
Shanghai 200240, P. R. China;

2. Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences,
Shanghai 200031, P. R. China)

Abstract: Among the proposed techniques for delivering drugs to specific locations within the human body, magnetic drug targeting surpasses due to its non-invasive character and its high targeting efficiency. Magnetic targeting drug delivery is a method of carrying drug-loaded magnetic nanoparticles to a tissue target under the applied magnetic field. This method increases the drug concentration in target and reduces the adverse side-effects. Although there have been some analyses theoretically for magnetic drug targeting, very few researchers have addressed the hydrodynamic models of magnetic fluids in the blood vessel of human body. A mathematical model was presented to describe the hydrodynamics of ferrofluids as drug carriers flowing in a blood vessel under the applied magnetic field. In this model, the magnetic force and the asymmetrical force were added and an angular momentum equation of magnetic nanoparticles under the applied magnetic field was modeled. And engineering approximations were achieved by retaining the physically most significant items in the mathematical model due to the mathematical complexity of the motion equations. Numerical simulations were performed to obtain better insight into the theoretical model with computational fluid dynamics (CFD). Simulation results demonstrate the important parameters leading to adequate drug delivery to the target site depending on the magnetic field intensity, which coincide with those animal experiments. Results of the analysis provide important information and can suggest strategies for improving delivery in favor of the clinic application.

Key words: magnetic targeting drug delivery; ferrofluids; magnetic nanoparticles; hydrodynamic modeling; CFD simulation