



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Flujo de nanopartículas magnéticas en un fluido vascular newtoniano

Juan Sebastián Quimbayo Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2022

Flujo de nanopartículas magnéticas en un fluido vascular newtoniano

Juan Sebastián Quimbayo Gómez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Física Médica.

Director:

Ph.D.Sergio Iván Carrillo Guerrero



Codirectora:

Ph.D. y PD María Cristina Plazas



Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2022

“No vivas para ser por temor la presa de otros
sueños, se vive una vez para ser eternamente
libre”

Elkin Ramírez

Agradecimientos

Las palabras son pocas y más aún esta página para agradecer a todas las personas e instituciones que han hecho parte de mi formación personal y profesional. Agradezco al Departamento de Física de la Universidad Nacional de Colombia, al Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. (I.N.C) y a todas las personas pertenecientes a estas grandes instituciones por permitirme crecer académicamente. Particularmente a mis Directores, la Doctora María Cristina Plazas y el Doctor Sergio Iván Carrillo por su paciencia, compañía y guía en todo mi proceso de formación. A la profesora Nathaly Barbosa, por recibirme en el grupo de Medicina Nuclear y darme la oportunidad de aprender sobre Medicina Nuclear, Radiofarmacia, Protección Radiológica y normatividad Colombiana. Al Químico farmacéutico Javier Antonio Rada y a todos los integrantes del Grupo de Radiofarmacia y Ciclotrón por creer en mí y poner su seguridad radiológica en mis manos y que entre radiofármacos, bombardeos de ciclotrón y eluciones de generadores, pude crecer profesionalmente. A mis mejores amigos Oscar Baquero y Cristian Baquero porque entre chistes, palabras y cruxifixio, han estado para mí cuando más los he necesitado y que en ellos siempre he encontrado una palabra de aliento, una mano amiga y una risa desde el alma. A mi novia Diana Carolina López y su corazón lleno de amor, fortaleza y pasión por estar cuando mi vista se nubló por el temor, la inseguridad y la duda, porque con su conocimiento y ánimos pude afrontar los momentos más difíciles durante mis estudios. También quiero expresar mi gratitud a mis amigos Miguel Ángel Orjuela, Edgar Mauricio Torres, Diego Felipe Muñoz, Andrés Felipe Hincapié y Julián Felipe Arcila por brindarme su apoyo y amistad incondicional durante mi formación académica y porque entre música, copas y risas he vivido los mejores momentos de mi vida profesional. Así mismo, quiero expresar mi gratitud a mi amiga Andrea López quien estuvo a mi lado en mi formación académica y con quien disfrute los mejores momentos de prácticas hospitalarias y quien de forma incondicional siempre estuvo para mí con una palabra de aliento y sabiduría. Del mismo modo, quiero expresar mi gratitud a Ángela Morales porque en ella encontré una mano amiga, una guía académica en momentos de confusión y por adentrarme en el mundo de la Medicina Nuclear. A mis amigas Erika Xiomara Cely y Ángela María Londoño por su colaboración y permitirme ser parte de su formación profesional durante sus prácticas hospitalarias. Finalmente quiero expresar mis más grandes agradecimientos a mis profesores de vida, aquellos que siempre han creído en mí y que siempre me han brindado su apoyo incondicional, su sabiduría matemática y su incondicional colaboración desde mi formación escolar hasta la universitaria. Esos maestros que sin tener un título universitario o sin ejercerlo, me enseñaron sobre la honestidad, la disciplina, la puntualidad, creatividad y espontaneidad. Mis maestros y padres Adriana Gómez Peña, William Chaparro y Sergio Gómez Peña.

Resumen

Flujo de nanopartículas magnéticas en un fluido vascular newtoniano

El transporte dirigido de medicamentos unidos a partículas, cuyas trayectorias son afectadas por campos magnéticos externos al torrente sanguíneo, como alternativa a los métodos tradicionales de tratamiento de enfermedades, es un campo de investigación en el cual se utilizan diferentes elementos teóricos, analíticos y computacionales. Con la finalidad de describir y obtener información sobre el comportamiento dinámico y cinético de las partículas al igual que los efectos de la fuerza magnética sobre ellas. Por ello, este trabajo busca describir y establecer cuáles son los elementos teóricos más relevantes para estudiar la evolución dinámica de estas partículas cuando se encuentran inmersas en un fluido vascular newtoniano cuyas trayectorias son afectadas por un campo magnético permanente. Bajo estas condiciones, se realizaron una serie de simulaciones con ayuda del software especializado en elementos finitos COMSOL Multiphysics, en el cual se establecieron las condiciones iniciales de tres modelos que contienen el espacio de trabajo denominado “mundo”, el canal por donde el fluido y las partículas se desplazaron y el imán permanente encargado de generar el campo magnético.

Como resultado de las simulaciones, se obtuvieron datos de la fuerza magnética promedio que actúa sobre las partículas y, así mismo, datos de su eficiencia de captura. Los resultados obtenidos en los tres modelos geométricos diseñados en el software, mostraron que la eficiencia de la captura de partículas y la fuerza magnética promedio, dependen de factores como la magnetización y la forma geométrica del imán, el diámetro del canal por el cual las partículas se desplazan, al igual que el material, la susceptibilidad magnética, la permeabilidad relativa y diámetro de la partícula.

Este trabajo sobre la trayectoria de partículas magnéticas dentro de fluidos vasculares newtonianos, permitió conocer y establecer los procesos, parámetros y condiciones a seguir durante una simulación con elementos finitos y la forma en que este método de simulación permite acoplar en tres modelos geométricos distintos, la teoría magnetostática y la mecánica de fluidos en un solo entorno computacional.

Palabras clave: Partículas magnéticas, fluido vascular newtoniano, fuerza magnética, elementos finitos, trayectoria de partículas.

Abstract

Flow of magnetic nanoparticles in a newtonian vascular fluid

The directed transport of drugs bound to particles, whose trajectories are affected by magnetic fields external to the bloodstream, as an alternative to traditional methods of treating diseases, is a field of research in which different theoretical, analytical and computational elements are used. In order to describe and obtain information on the dynamic and kinetic behavior of particles as well as the effects of the magnetic force on them. Therefore, this work seeks to describe and establish which are the most relevant theoretical elements to study the dynamic evolution of these particles when they are immersed in a Newtonian vascular fluid whose trajectories are affected by a permanent magnetic field. Under these conditions, a series of simulations were carried out with the help of the specialized finite element software COMSOL Multiphysics, in which the initial conditions of three models were established that contain the workspace called "world", the channel through which the fluid and the particles moved and the permanent magnet in charge of generating the magnetic field.

As a result of the simulations, data on the average magnetic force acting on the particles and, likewise, data on their capture efficiency were obtained. The results obtained in the three geometric models designed in the software showed that the efficiency of particle capture and the average magnetic force depend on factors such as the magnetization and the geometric shape of the magnet, the diameter of the channel through which the particles they move, like the material, the magnetic susceptibility, the relative permeability and diameter of the particle.

This work on the trajectory of magnetic particles within Newtonian vascular fluids, allowed to know and establish the processes, parameters and conditions to be followed during a simulation with finite elements and the way in which this simulation method allows coupling in three different geometric models, the magnetostatic theory and fluid mechanics in a single computational environment.

Keywords: Magnetic Particles, Newtonian Vascular Fluid, Magnetic Force, Finite Elements, Particle Trajectories.

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Lista de símbolos	XVIII
1. Introducción	1
1.1. Objetivo General	2
1.2. Objetivos Específicos	2
2. Marco Teórico	3
2.1. Revisión bibliográfica	3
2.2. Sobre la sangre y sus generalidades	7
2.2.1. Funciones de la sangre en el cuerpo humano	7
2.2.2. Elementos constitutivos de la sangre	8
2.3. Elementos teóricos para el flujo de nanopartículas magnéticas	11
2.3.1. Propiedades y descripción dinámica de un fluido newtoniano	12
2.3.2. Materiales magnéticos y sus características	15
2.3.3. Magnetostática y campos magnéticos	19
2.3.4. Fundamentos físicos de la magnetoforesis	21
2.3.5. Formulación dinámica	24
2.4. Método de los elementos finitos	27
3. Metodología y simulación	29
3.1. COMSOL Multiphysics	29
3.1.1. Módulos de simulación	30
3.2. Ejecución de la simulación	30
3.2.1. Etapas de simulación	31
3.2.2. Modelos de referencia para las etapas I y II	32
3.2.3. Modelo de la artería hepática común (AHC) para la etapa III	34
4. Resultados y discusión	37
4.1. Discretización de los modelos de referencia y la AHC	37
4.2. Etapa I - Simulación y estudio de los efectos de la fuerza magnetoforética en partículas con diámetro constante	40
4.3. Etapa II - Simulación y estudio de los efectos de la fuerza magnetoforética en partículas con diámetro variable	45

4.4. Etapa III - Trayectoria de partículas magnéticas dentro del modelo de la AHC . . .	48
5. Conclusiones	55
A. Deducción de las ecuaciones de Navier - Stokes	57
B. Deducción de las ecuaciones de magnetización	59
C. Deducción de las ecuaciones para el potencial vectorial magnético \vec{A} y la densidad de flujo magnético \vec{B}.	61
Bibliografía	63

Lista de Figuras

2-1.	Diagrama esquemático de las nanopartículas magnéticas que transportan un vaso sanguíneo. El imán cilíndrico se coloca fuera del vaso para aplicar el campo magnético. Adaptado de [1].	4
2-2.	Trayectorias simuladas de nanopartículas magnéticas a diferentes distancias desde el centro del imán hasta el centro del capilar: (a) $d = 2,5$, $d = 3,5$, $d = 4,5$ y $d = 5,5$ cm. Tomado de [1].	4
2-3.	(a) Esquema de un experimento in vitro para la focalización magnética de fármacos: A: vaso de entrada, B: placa vibratoria, C: bomba, D: jeringa, E: tubo de silicona, F: imán permanente, H: vaso de salida, G: región de la focalización. (b) El canal rectangular 2-D que imita el tubo cilíndrico experimental con el marco de referencia y las variables utilizadas para el análisis numérico. Tomado de [2].	5
2-4.	Forma estructural de un eritrocito. En esta figura se pueden apreciar las dimensiones promedio asociadas al diámetro, espesor interno y externo. Tomado de [3].	8
2-5.	(a) Los neutrófilos presentan variaciones de tamaño y morfología nuclear que se asocian con la edad de la célula. (b) Los eosinófilos representan de manera similar diferentes etapas de madurez. (c) Las células que se muestran son basófilos y también representan diferentes etapas de maduración. Tomado de [3].	9
2-6.	(a) Los linfocitos que se muestran aquí varían en tamaño, pero cada uno representa una célula madura. Los linfocitos generalmente se describen como pequeños, medianos y grandes. (b) Los glóbulos blancos en estos paneles son monocitos maduros. Su tamaño varía aproximadamente de 13 a $20\mu m$. Tomado de [3].	10
2-7.	Plaqueta y su estructura. En (a) se puede observar la microfotografía de una plaqueta obtenida a través de un microscopio electrónico, mientras que en (b) se muestran las diferentes estructura de una plaqueta. Tomado de [4].	11
2-8.	Modelo del movimiento de un fluido por capas (a) Capas de un fluido en reposo. (b) Movimiento relativo entre capas de un fluido ocasionado por un esfuerzo cortante τ el cual puede ser medido mediante la variación angular de γ	13
2-9.	Variación del esfuerzo cortante τ en función de la velocidad de deformación de fluidos newtonianos y no newtonianos. Para el caso de los fluidos newtonianos se puede observar un comportamiento lineal y cuya pendiente corresponde a la viscosidad dinámica η . Tomado de [5].	14
2-10.	Comportamiento de los momentos dipolares magnéticos de diferentes materiales cuando son sometidos a un campo magnético horizontal externo \vec{H} . los puntos representan los momentos dipolares magnéticos y los vectores representan su dirección en función de \vec{H} . Adaptado de [6].	16

2-11. Magnetización de un material bajo condiciones de temperaturas bajas y campos \vec{H}_a altos. Se puede apreciar que a medida que γ aumenta, el material alcanza su saturación máxima Nm	18
2-12. Magnetización M y susceptibilidad magnética χ . (a) partículas superparamagnéticas (magnetita) y en (b) compuesto altamente paramagnético (cloruro de gadolinio utilizado como componente activo del reactivo de contraste de resonancia magnética nuclear) en función del campo aplicado \vec{H} . Adaptado de [7].	23
2-13. Magnetización de una esfera inmersa en un fluido. Se indica el vector de campo magnético aplicado \vec{H}_a , el perfil de velocidad del fluido \vec{u}_f y la dirección de magnetización de la partícula dentro de la esfera \vec{M}	25
2-14. (a) Estructura de un generador magnético en 2 dimensiones cuyo centro consiste en una aleación de acero carbono y el cual se encuentra rodeado por varios bloques de un imán permanente de samario y cobalto [8]. En (b) se puede observar la discretización del dominio total a través de elementos finitos y en (c) se muestran los subdominios generados para el modelo del generador.	27
3-1. Geometrías de referencia en las cuales está el vaso sanguíneo representado por el rectángulo, el imán y el mundo que los contiene. en (a) la geometría del imán es circular, mientras que en (b) el imán es cuadrado.	33
3-2. Geometría de referencia. Las flechas indican la entrada y salida de las partículas magnéticas. Así mismo el rectángulo representa el vaso sanguíneo por el cual las partículas fluirán y el cuadrado encima del vaso representa al imán permanente encargado de generar el campo magnético aplicado \vec{H}_a	33
3-3. En (a) se puede ver la arteriografía de una sección de la arteria hepática común tomado de [9]. El cuadro muestra la sección de la arteria que fue considerada en la simulación. En (b) se puede observar el modelo realizado para una sección de la arteria hepática común.	34
3-4. Modelo de la arteria hepática común en COMSOL. La flecha inferior indica la entrada de partículas mientras que las flechas superiores muestran la salida de las partículas magnéticas. Así mismo, el cuadrado al lado izquierdo de la arteria representa al imán permanente encargado de generar el campo magnético aplicado \vec{H}_a	35
3-5. Flujograma de simulación en COMSOL Multiphysics.	36
4-1. Mallado generado por COMSOL en el que se puede observar el mundo, el vaso y los imanes. En (a) imán de geometría circular mientras que en (b) un imán con geometría cuadrada y en (c) Mallado generado para el modelo de la arteria hepática común, para el mundo y el imán cuadrado. los recuadros señalados en el modelo muestran el mallado en las bifurcaciones del canal.	38
4-2. Cantidad de elementos de malla de los modelos de la figura 4-1 respecto a otros trabajos.	40

4-3. Los vectores representan la densidad de flujo magnético \vec{B}_a y las líneas el potencial magnético escalar V_m . En (a) y (b) se puede observar \vec{B}_a y V_m para el imán cuadrado y circular, respectivamente, con una magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (c) y (d) se pueden contemplar para una magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.	41
4-4. Perfil de velocidad del fluido dentro del canal que representa el vaso sanguíneo. En (a) se puede observar la configuración del canal con el imán circular, mientras que en (b) se puede ver el mismo canal pero con el imán cuadrado.	42
4-5. Perfil de velocidad del fluido dentro del canal bajo una magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m. En (a) la geometría es circular mientras en (b) es cuadrada.	42
4-6. En (a) y (b) se muestran los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas que son sometidas a diferentes valores de magnetización.	43
4-7. Trayectorias de las partículas magnéticas. En (a) y (b) los imanes cuentan con una magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (c) y (d) cuentan con una magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.	44
4-8. Eficiencia de captura en función de la geometría del imán y la densidad de la partícula.	44
4-9. Fuerza magnetoforética sobre partículas con diferentes diámetros y dos campos de magnetización diferente. los puntos rojos corresponden a $2,5 \times 10^6$ A/m, mientras que los triángulos azules representan a 1×10^6 A/m.	46
4-10. Eficiencia de captura de partículas magnéticas con diferentes diámetros y dos campos de magnetización diferente. los puntos rojos corresponden a $2,5 \times 10^6$ A/m, mientras que los triángulos azules representan a 1×10^6 A/m.	46
4-11. Trayectorias de partículas magnéticas sometidas a campos de magnetización de 1×10^6 A/m en (a) con un diámetro de $d_p = 0,4 \mu m$ y en (b) de $d_p = 4 \mu m$. Mientras que en (c) el diámetro es de $d_p = 0,4 \mu m$ y en (d) de $d_p = 4 \mu m$ para un campo de $2,5 \times 10^6$ A/m.	47
4-12. Los vectores representan la densidad de flujo magnético \vec{B}_a y las líneas al potencial magnético escalar V_m . En (a) se puede observar el campo producido por un imán con magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (b) la magnetización es de $2,5 \times 10^6$ A/m.	48
4-13. Perfil de velocidad dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de 1×10^6 A/m.	49
4-14. Perfil de velocidad dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.	49
4-15. Trayectorias de las partículas magnéticas dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de 1×10^6 A/m y $2,5 \times 10^6$ A/m. En (a) y (b) el diámetro de las partículas es de $0,4 \mu m$ mientras que en (c) y (d), el diámetro es de $4 \mu m$	50
4-16. Efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas dentro del modelo de la AHC.	51
4-17. Comparación de los resultados de la segunda y tercera etapa de la simulación. En (a) se pueden apreciar los efectos del campo de magnetización de 1×10^6 A/m mientras que en (b) se ven los efectos del campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.	51
4-18. Eficiencia de captura de partículas magnéticas en la tercera etapa de la simulación.	52

4-19.(a) Fuerza magnetoforética promedio de partículas con diferentes diámetros en un campo de magnetización de $1,0 \times 10^6$ A/m. (b) Comparación de la eficiencia de captura de las etapas II y III respecto a los reportados por Haverkort <i>et al</i> [10] y Thodsaphon <i>et al</i> [11].	54
---	----

Lista de Tablas

2-1. Métodos alternativos para manipular partículas magnéticas inmersas en fluidos. Adaptado de [12].	22
3-1. Parámetros de la simulación durante la Etapa I, II y III.	32
4-1. Resultados estadísticos del mallado para las geometrías de referencia con imán circular e imán cuadrado de las modelos de referencia y el modelo de la AHC presentes en la figura 4-1.	39
4-2. Comparación de la densidad de flujo magnético del imán circular y cuadrado respecto a otros autores y grupos de investigación.	53

Lista de símbolos

Esta sección se incluyen los símbolos (con letras latinas y griegas), subíndices, superíndices y abreviaturas utilizados en el presente trabajo.

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad S.I.
\vec{F}_D	Fuerza de arrastre	N
\vec{F}_m	Fuerza de magnetización	N
p	Presión	Pa
\vec{u}	Velocidad del fluido	$\frac{m}{s}$
\vec{M}	Magnetización	$\frac{A}{m}$
\vec{m}	Momento Dipolar magnético	$A \cdot m^2$
\vec{B}	Densidad de flujo magnético	T
\vec{H}	Intensidad de campo magnético	$\frac{A}{m}$
E	Energía magnetostática	J
\vec{D}	Densidad de flujo eléctrico	$\frac{C}{m^2}$
\vec{E}	Intensidad de campo eléctrico	$\frac{V}{m}$
\vec{J}	Densidad de corriente	$\frac{A}{m^2}$
k_B	Constante de Boltzmann	$\frac{J}{K}$
T	Temperatura	K
$\mathcal{L}(\gamma)$	Función de Langevin	1
T_c	Temperatura de Curie	K
V	Volumen	m^3
Re_r	Número de Reynolds relativo	1
\vec{u}_f	Velocidad del fluido	$\frac{m}{s}$
\vec{u}_p	Velocidad de partícula	$\frac{m}{s}$
r_p	Radio de partícula	m
d_p	Diametro de partícula	m
m_p	Masa de partícula	kg

Símbolo	Término	Unidad S.I.
V_p	Volumen partícula	m^3
\vec{H}_{in}	Campo magnético interno	$\frac{A}{m}$
\vec{H}_a	Campo magnético aplicado	$\frac{A}{m}$
\vec{H}_d	Campo de desmagnetización	$\frac{A}{m}$
\vec{B}_a	Densidad de flujo magnético aplicado	T

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad S.I.
τ	Esfuerzo cortante	$\frac{N}{m^2}$
η	Viscosidad dinámica	$Pa \cdot s$
Γ	Viscosidad cinética	$\frac{m^2}{s}$
ρ	Densidad volumétrica	$\frac{kg}{m^3}$
μ_0	Permeabilidad magnética del vacío	$\frac{T \cdot m}{A}$
χ	Susceptibilidad magnética	1
ρ_e	Densidad de carga eléctrica	$\frac{C}{m^3}$
ρ_p	Densidad volumétrica de partícula	$\frac{kg}{m^3}$
τ_p	Tiempo de respuesta de las partículas	s
χ_p	Susceptibilidad magnética partícula	1
$\mu_{r,p}$	Permeabilidad relativa de partícula	1
$\mu_{r,f}$	Permeabilidad relativa del fluido	1

1. Introducción

La orientación de fármacos magnéticos o MDT (Magnetic Drug Targeting, por sus siglas en inglés), es una rama de investigación en la cual, diversos autores y grupos académicos han abordado desde diferentes perspectivas, apoyándose de distintos elementos teóricos propios de la física y el cálculo, para transportar fármacos mediante el torrente sanguíneo a diferentes puntos del cuerpo humano. En particular, tumores malignos para ser tratados como forma alternativa a la quimioterapia. Algunas de las aplicaciones directas de este método son el transporte dirigido de medicamentos o de radioisótopos, aplicación de hipertermia para combatir tumores malignos, contraste en estudios de resonancia magnética y en el desarrollo de agentes teranósticos [13, 14]. Estas aplicaciones dependen de factores como el material y las propiedades magnéticas de las partículas, sus dimensiones y el tipo de recubrimiento que debe ser estable y biocompatible [15].

Para poder observar estos procesos de transporte a lo largo del torrente sanguíneo y así, establecer los fundamentos teóricos más relevantes para conocer su dinámica y distribución, se utilizaron los conceptos propios de la hidrodinámica, magnetostática y de materiales magnéticos. Los cuales fueron acoplados a través de un simulador especializado en elementos finitos permitiendo desarrollar un modelo físico matemático para describir las trayectorias de nanopartículas magnéticas (portadoras de fármacos) por el flujo sanguíneo, con la finalidad de llevar el medicamento a cualquier punto de interés.

Por esta razón, el presente trabajo busca describir y simular las trayectorias de nanopartículas magnéticas en un fluido vascular newtoniano apoyándose de los conceptos propios de la dinámica, la hidrodinámica y la magnetostática, para definir los parámetros físicos que puedan representar de manera precisa el comportamiento y la trayectoria de dichas partículas.

Teniendo en cuenta esto, en el capítulo correspondiente al marco teórico se realiza un resumen técnico de los aspectos más relevantes para describir el flujo de nanopartículas, partiendo de la sangre y sus generalidades, la hidrodinámica, los materiales magnéticos, la magnetostática y los fundamentos teóricos de la magnetoforesis. Luego en la sección concerniente a la simulación, se presenta una descripción del software especializado COMSOL Multiphysics y la metodología utilizada para poder obtener la simulación de nanopartículas magnéticas en un fluido vascular newtoniano en tres etapas diferentes. Finalmente en los capítulos correspondientes a resultados, discusión y conclusiones se muestran los hallazgos obtenidos y así mismo se hace un análisis en torno a ellos resaltando los elementos sobresalientes durante el desarrollo de la simulación.

1.1. Objetivo General

Estudiar el comportamiento de nanopartículas magnéticas sumergidas dentro de un fluido vascular newtoniano, descrito de manera directa mediante variables dinámicas como la fuerza de magnetización y la fuerza de arrastre.

1.2. Objetivos Específicos

- Seleccionar e implementar un modelo físico-matemático basado en la teoría newtoniana y lagrangiana para el estudio de las trayectorias y la evolución temporal de nanopartículas.
- Cuantificar las variables dinámicas consideradas en el estudio del movimiento de las nanopartículas mediante simulaciones.
- Simular y caracterizar a partir de un *software* especializado en elementos finitos las condiciones de contorno del medio de transporte para reducir las variables matemáticas y generar un modelo que describa las trayectorias de las nanopartículas dentro del fluido vascular newtoniano.

2. Marco Teórico

En este capítulo se presentan algunos de los resultados obtenidos por diferentes investigadores, respecto al flujo de partículas magnéticas inmersas en un fluido afectados por un campo magnético externo, los cuales fueron simulados mediante elementos finitos en simuladores como COMSOL, ANSYS FLUENT y OpenFoam. Paralelamente, se muestran las principales características físicas de la sangre y sus componentes estructurales. En la sección 2.3.1 se describe la dinámica asociada a los fluidos newtonianos y su estudio a través de las ecuaciones de Navier-Stokes. De manera análoga, en los apartados 2.3.2, 2.3.3 y 2.3.4, se resumen los aspectos más relevantes de los materiales magnéticos, la teoría magnetostática y del estudio dinámico de partículas magnéticas dentro de fluidos denominado como magnetoforesis. En la sección 2.3.5 se presenta la formulación dinámica para las partículas magnéticas, en donde se muestra la fuerza de arrastre y la fuerza magnetoforética para partículas esféricas. En último lugar, el apartado 2.4 expone una síntesis del método de los elementos finitos con el objetivo de sentar las bases teóricas asociadas a esta técnica numérica para solucionar ecuaciones diferenciales totales o en derivadas parciales.

2.1. Revisión bibliográfica

Actualmente el problema de describir las trayectorias de nanopartículas magnéticas en fluidos arteriales, está enfocado a la orientación de fármacos magnéticos el cual ha sido descrito como: “uno de los métodos prometedores para la focalización efectiva y la entrega de medicamentos a un objetivo específico con la ayuda de un campo magnético local” [1]. Es por esto que el problema se ha abordado desde diferentes perspectivas al considerar variables dinámicas, tales como el flujo de partículas en un capilar con dimensiones bien definidas, su comportamiento bajo la acción de un campo magnético permanente o variable (fuerzas magnéticas), fuerza de empuje y fuerza de arrastre.

En el modelo bidimensional que se muestra en la figura 2-1 se puede observar el esquema de un vaso sanguíneo en el cual su eje central es paralelo al eje horizontal z y su eje transversal es paralelo al eje vertical x . En este vaso se han introducido unas partículas de Fe_3O_4 en una geometría bien definida con velocidad inicial $v_z = 0$. Sin embargo, estas son arrastradas por el fluido dentro del vaso y dirigidas hacia la parte inferior del vaso por el campo magnético producido por el imán cilíndrico, el cual se encuentra separado del eje axial del vaso a una distancia d . En este modelo, el comportamiento de las nanopartículas es gobernado principalmente por la distancia de separación entre el vaso sanguíneo y el imán.

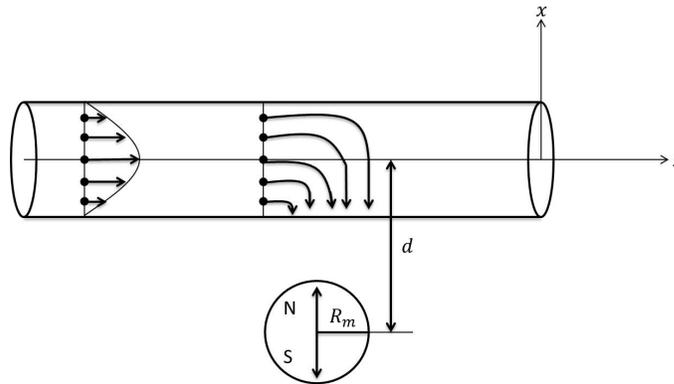


Figura 2-1.: Diagrama esquemático de las nanopartículas magnéticas que transportan un vaso sanguíneo. El imán cilíndrico se coloca fuera del vaso para aplicar el campo magnético. Adaptado de [1].

Sharma *et al.*, pertenecientes al departamento de matemáticas del Instituto Indio de Tecnología [1], desarrollaron un modelo matemático que permite predecir el transporte y captura de nanopartículas dentro de un fluido sanguíneo bajo la influencia de un campo magnético externo permanente. Este modelo se planteó a partir de la formulación newtoniana en el cual las nanopartículas son sometidas a los efectos de la fuerza magnética, arrastre y de empuje. Los resultados obtenidos por los autores muestran que el transporte y la captura de las nanopartículas tiene una fuerte relación principalmente con el campo magnético externo, su cercanía al vaso sanguíneo y al fluido. La figura 2-2 muestra los resultados y la posición final de las partículas al interior del vaso sanguíneo en función de la distancia de separación d , los cuales fueron validados mediante el software COMSOL.

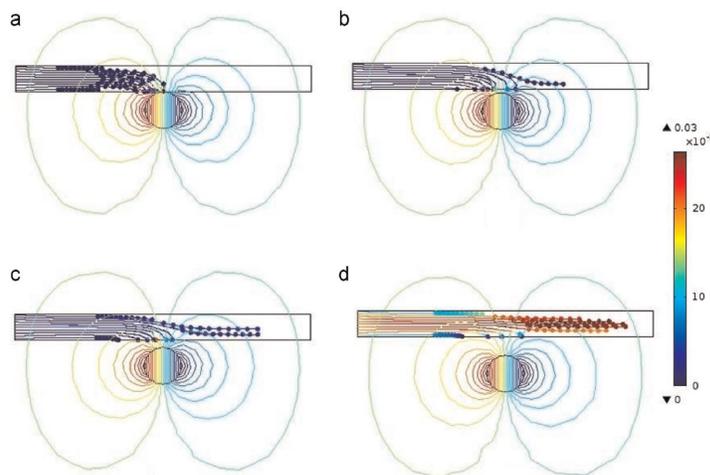


Figura 2-2.: Trayectorias simuladas de nanopartículas magnéticas a diferentes distancias desde el centro del imán hasta el centro del capilar: (a) $d = 2,5$, $d = 3,5$, $d = 4,5$ y $d = 5,5$ cm. Tomado de [1].

Por otro lado, Kayal *et al*, asociados a la Escuela de Ciencia e Ingeniería de Materiales de la Universidad de Singapore [2], analizaron la importancia que tiene la administración de nanopartículas portadoras magnéticas, dirigidas mediante campos magnéticos y su efectividad al maximizar la concentración de fármacos, en puntos específicos del cuerpo frente a los tratamientos tradicionales como la quimioterapia y radioterapia. En este trabajo los autores emplean un tubo cilíndrico con un diámetro interno de 1 mm , el cual imita a un vaso sanguíneo, y dentro de éste se inyecta una solución líquida de sal fosfato y cloruro a base de agua de Na y K con iones de Fe^{2+} y Fe^{3+} , con la finalidad de determinar la eficiencia de su deposición en un punto de interés en función del campo magnético, el cual es generado por un imán permanente de neodimio. La figura 2-3 muestra la configuración usada por los autores.

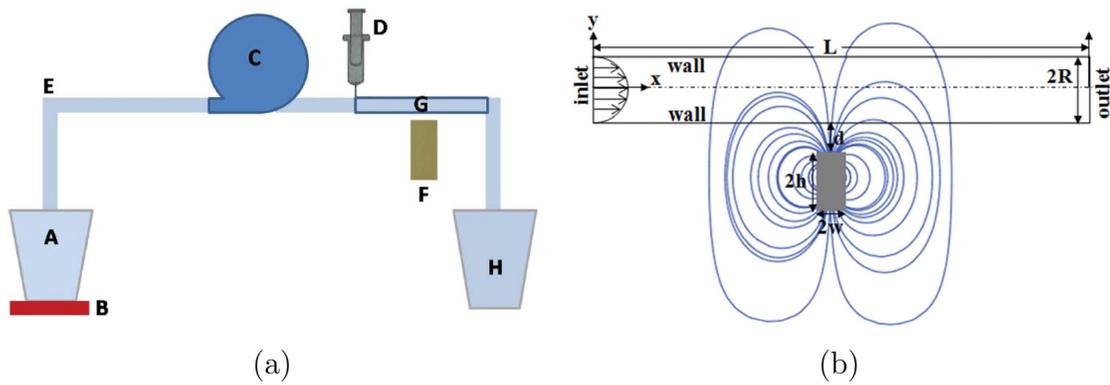


Figura 2-3.: (a) Esquema de un experimento in vitro para la focalización magnética de fármacos: A: vaso de entrada, B: placa vibratoria, C: bomba, D: jeringa, E: tubo de silicona, F: imán permanente, H: vaso de salida, G: región de la focalización. (b) El canal rectangular 2-D que imita el tubo cilíndrico experimental con el marco de referencia y las variables utilizadas para el análisis numérico. Tomado de [2].

En este trabajo los autores emplearon las ecuaciones de Navier-Stokes y la ecuación de continuidad para describir el movimiento de las nanopartículas dentro del canal. Estas ecuaciones incluyen parámetros tales como la velocidad, presión, viscosidad, energía cinética y las fuerzas externas aplicadas por el campo magnético externo. Finalmente, los resultados experimentales fueron validados gracias al software ANSYS FLUENT.

Por su parte, Haverkort *et al*, [10] investigaron computacionalmente el tratamiento con partículas magnéticas y su aplicación en arterias humanas específicas (arterias coronarias y carótidas) al simular el movimiento de partículas en un canal cilíndrico y un tubo curvo con la finalidad de encontrar sus perfiles de velocidad y los posibles estados de dichas partículas. La evolución temporal y espacial del sistema es descrito mediante las ecuaciones de Navier-Stokes para un fluido incompresible ($\nabla \cdot \vec{u}_f = 0$) y en donde las fuerzas viscosas están dadas en términos del número de Reynolds.

Grande [13] realizó una descripción general de las nanopartículas y su uso en la industria y en la biomedicina. En este artículo el autor describe aspectos básicos de la física de las nanopartículas y como estas partículas de tamaños cercanos a 1 *nm*, manifiestan propiedades magnéticas que deben ser tenidas en cuenta durante su manipulación. Los aspectos mas relevantes presentados por el autor son:

- No existe simetría local sobre las superficies de las nanopartículas y eso afecta su interacción magnética ocasionando así una anisotropía magnética.
- El espectro energético de las nanopartículas se ve afectado a esa escala, ya que no se comporta de manera similar a una escala mayor en donde el espaciado entre niveles es menor.

Por otro lado, el autor resaltó las ventajas de las nanopartículas magnéticas y su enorme interés en el campo de la biomedicina al focalizar su uso para transportar moléculas como ácidos nucleicos, aminoácidos, azúcares o ADN enlazadas a los átomos de las superficies de las nanopartículas y viajar a través del organismo [13]. Para lograr esto se debe garantizar que los métodos de fabricación y caracterización sean adecuados. En cuanto a los métodos de fabricación, estos pueden ser físicos como la nanolitografía y la pulverización catódica. Sin embargo, el método químico de Brust es el más resaltado, ya que este ha permitido la obtención de partículas de oro recubiertas con átomos de azufre, las cuales presentan propiedades ferromagnéticas. En cuanto a la caracterización de las nanopartículas, la técnica comúnmente utilizada en cualquier estudio es la microscopía de transmisión y de alta resolución. Estas técnicas permiten conocer el tamaño y la dispersión de las nanopartículas y la estructura de los átomos que se aglomeran formando nanopartículas, en su orden de corto y largo alcance. Sin embargo, para clasificar nanopartículas magnéticas utilizadas en aplicaciones biomédicas es necesario realizar la caracterización de sus propiedades y su respuesta a campos magnéticos mediante el método de magnetometría SQUID, el cual permite obtener las curvas de imanación y la dependencia térmica del material.

Algunas de las propiedades biomédicas incluyen:

- Transporte de drogas terapéuticas o de radioisótopos.
- Separadores magnéticos de células marcadas.
- Catabolismo de tumores vía hipertermia.
- Contraste en aplicaciones de resonancia magnética.

De igual manera, algunas de las dificultades que se pueden encontrar en el transporte de drogas por portadores magnéticos son:

- Posibilidad de embolia debido a la acumulación de portadores magnéticos.
- Toxicidad de los portadores magnéticos.

2.2. Sobre la sangre y sus generalidades

La sangre es una sustancia no transparente de color rojo con un volumen que varía individualmente entre los límites de 4.5 a 6 litros, lo que constituye el 7% a 8% del peso total del cuerpo [3]. En distintos estados del organismo, el volumen de sangre circulante puede cambiarse a expensas de la sangre depositada. Así, durante el trabajo muscular, la sangre se lanza del depósito al cauce vascular y durante este proceso puede cumplir las siguientes funciones:

- Entregar nutrientes y oxígeno de forma directa o indirecta a las células.
- Transportar desechos y dióxido de carbono.
- Transportar hormonas y otras sustancias reguladoras hacia las células y tejidos.
- Regulación de la homeóstasis y participación en la coagulación y termorregulación.
- Transporte de agentes humorales y células del sistema inmunológico que protegen al cuerpo de agentes patógenos, proteínas extrañas y células transformadas (es decir, células cancerosas).

En un cuerpo sano, la sangre mantiene valores relativamente constantes en su viscosidad, así como su peso específico, presión osmótica y reacción activa (pH). En cuanto a la viscosidad de la sangre, esta es aproximadamente de $3,5 \times 10^{-3} Pa \cdot s$, posee una densidad comprendida entre $1050 kg/m^3$ y $1060 kg/m^3$ y una presión osmótica la cual se mantiene entre $280 mOsm$ y $300 mOsm^1$ (la cual depende de la cantidad total de moléculas e iones diluidos) [16]. La reacción activa de la sangre depende de la concentración de iones de hidrógeno, la cual puede ser caracterizada a través del índice de hidrogeno pH. En el hombre, el pH de la sangre se encuentra entre 7,39 y 7,41 [16]. Gracias a la sangre, las células de todo el cuerpo humano reciben del medio interno todas las sustancias necesarias para sí mismas, y evacuan a la sangre los productos resultantes de su metabolismo. Es así como las células mantienen sus niveles de concentración del agua, sustancias minerales, la presión osmótica y el pH.

2.2.1. Funciones de la sangre en el cuerpo humano

La función principal de la sangre consiste en transportar distintas sustancias entre los diferentes órganos presentes en el cuerpo humano. Es decir, la sangre, puede transportar sustancias nutritivas y oxígeno al igual que llevar los productos residuales resultado de los diferentes procesos metabólicos de las células. Las principales sustancias nutritivas transportadas por la sangre son obtenidas en gran medida del intestino delgado al igual que de los pulmones, los cuales entregan a la sangre el oxígeno necesario para los diferentes procesos energéticos dentro del cuerpo humano. De igual manera, la sangre tiene la capacidad de transportar los desechos y productos residuales de la células a los diferentes órganos de filtración y eliminación.

La sangre, además de transportar nutrientes, oxígeno y productos residuales hacia y fuera de las células, es capaz de entregar a los órganos hormonas y otras sustancias fisiológicamente activas

¹Las unidad utilizada para la presión osmótica es el osmol (*osm*), y es igual a 1 mol de partículas de soluto.

que influyen sobre las funciones de todo el cuerpo humano. Así mismo, es capaz de transferir calor a los diferentes órganos internos y externos del cuerpo, disipar el exceso de calor hacia el medio ambiente, dando así un papel fundamental a la sangre en el mantenimiento de la constancia de la temperatura corporal. También, una de las funciones más importantes esta relacionada con la defensa y el sistema inmunológico, la cual se manifiesta con la presencia de bacterias que penetraron en el organismo y las toxinas desprendidas por ellas. Esta función de la sangre está relacionada con las células encargadas de la defensa (leucocitos) y de los anticuerpos.

2.2.2. Elementos constitutivos de la sangre

La sangre está constituida principalmente de células, sus derivados y un fluido rico en proteínas llamado plasma.[3]. El plasma constituye entre el 55 % y el 60 %, los demás elementos, constituyen el 45 % o 40 % de todo el volumen de la sangre. Estos elementos constitutivos restantes son los eritrocitos, los leucocitos y los trombocitos.

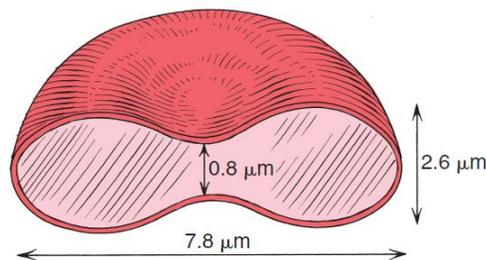


Figura 2-4.: Forma estructural de un eritrocito. En esta figura se pueden apreciar las dimensiones promedio asociadas al diámetro, espesor interno y externo. Tomado de [3].

En un cuerpo sano, la sangre contiene entre $4,5 \times 10^6$ a $5,5 \times 10^6$ eritrocitos en cada mm^3 . Estas células no poseen núcleo alguno y estructuralmente poseen una forma de disco bicóncavo con diámetros comprendidos entre los $7 \mu m$ y $8 \mu m$, y espesores entre $0,8 \mu m$ y $2,6 \mu m$. La figura 2-4 representa la forma estructural de un eritrocito. Su citoplasma se encuentra compuesto por una sustancia proteica pigmentaria, la cual le da a la sangre su color característico rojizo conocida como hemoglobina. Esta es una proteína constituida principalmente de hierro y se especializa primordialmente en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono.

Otro de los elementos constitutivos de la sangre son los leucocitos o glóbulos blancos, los cuales se caracterizan principalmente por ser parte del sistema inmunológico. La sangre contiene entre 6×10^3 y 8×10^3 en cada mm^3 . Estas células están dotadas de movilidad activa y debido a esto, su forma es variable, con lo cual se puede establecer que los leucocitos entre ellos no son idénticos físicamente. Debido a su naturaleza estructural, es posible establecer que los leucocitos se dividen en dos grupos: granulosa y no granulosa. Esta división se ve principalmente por la presencia de

gránulos específicos prominentes en el citoplasma [3]. En la figura 2-5 se pueden ver las estructuras de los leucocitos granulosos, los cuales se clasifican como neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Estas células poseen un diámetro comprendido entre los $9 \mu m$ y los $12 \mu m$ y el núcleo de estos leucocitos está compuesto principalmente por segmentos, unidos entre sí por contacto.

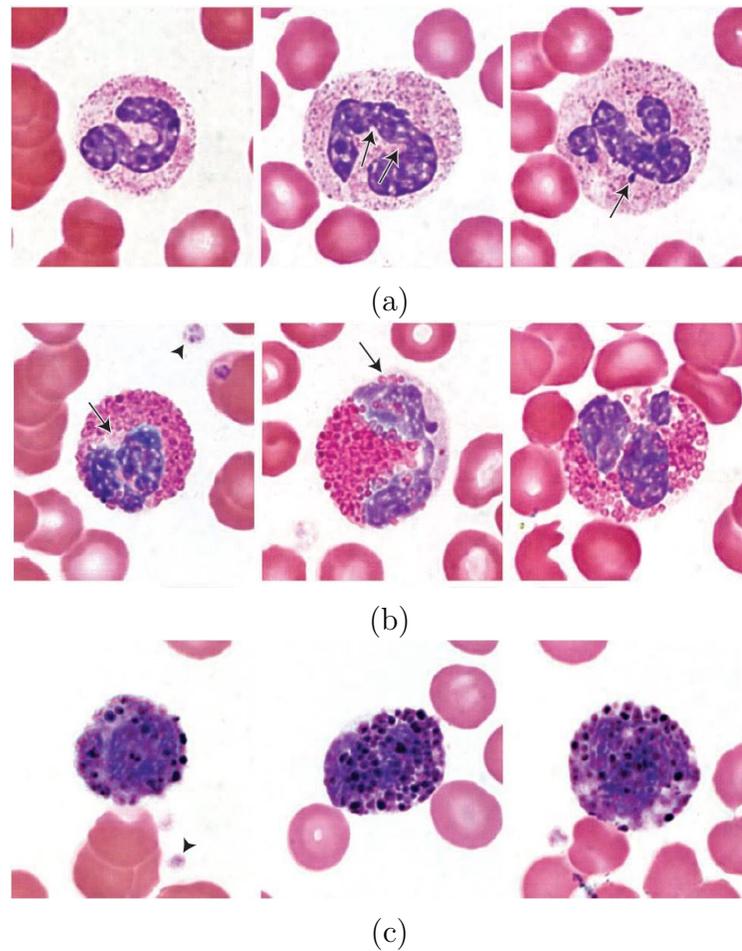


Figura 2-5.: (a) Los neutrófilos presentan variaciones de tamaño y morfología nuclear que se asocian con la edad de la célula. (b) Los eosinófilos representan de manera similar diferentes etapas de madurez. (c) Las células que se muestran son basófilos y también representan diferentes etapas de maduración. Tomado de [3].

Por otro lado, los leucocitos agranulosos o agranulocitos no contienen granulaciones en su citoplasma y en ellos se distinguen dos formas de estas células, los linfocitos y los monocitos tal y como se ve en la figura 2-6. Los linfocitos tienen tamaños comprendidos entre los $4,5 \mu m$ y los $20 \mu m$, y se subdividen en tamaños menores, medios y mayores. Así mismo, sus núcleos son redondeados y su citoplasma se encuentra situado alrededor del núcleo en forma anular. Cabe señalar que, los monocitos son células más grandes y cuyo núcleo tiene forma alargada o en algunos casos de forma ovalada.

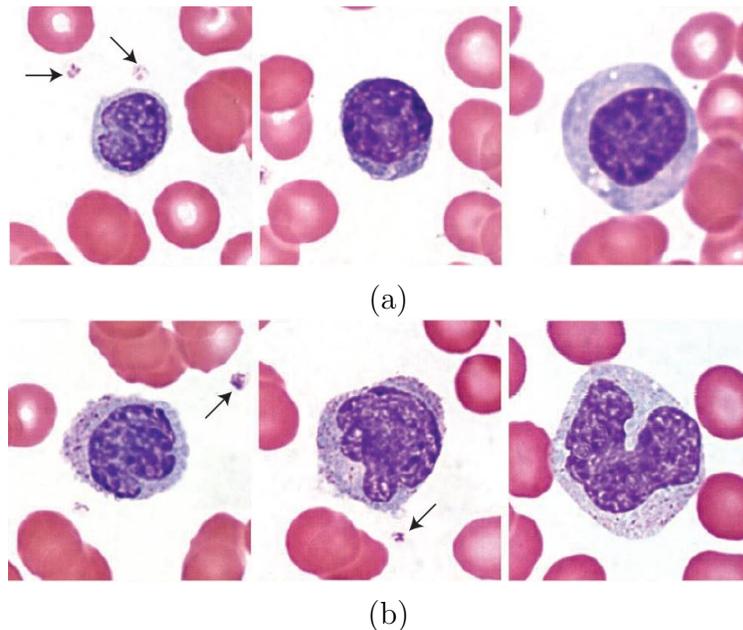


Figura 2-6.: (a) Los linfocitos que se muestran aquí varían en tamaño, pero cada uno representa una célula madura. Los linfocitos generalmente se describen como pequeños, medianos y grandes. (b) Los glóbulos blancos en estos paneles son monocitos maduros. Su tamaño varía aproximadamente de 13 a $20\mu m$. Tomado de [3].

Los trombocitos o plaquetas sanguíneas son elementos constitutivos de la sangre en forma de disco y cuyo diámetro oscila entre los $2\mu m$ y $3\mu m$ [3]. Los trombocitos se originan en la médula ósea a partir de un conjunto de células denominadas megacariocitos, las cuales se encuentran en la médula ósea. Los megacariocitos dan origen a las plaquetas a través de su citoplasma cuando de este se desprenden pequeños fragmentos y estos son expulsados hacia el sistema circulatorio[17]. Entre el 50% y 60% de estos fragmentos son arrojados hacia el torrente sanguíneo. La concentración en sangre de trombocitos no es constante llegando a encontrarse cantidades que oscilan entre 150000 y 300000 por mm^3 de sangre.

Vistas a través de un microscopio óptico, las plaquetas se encuentran entre los elementos constitutivos de la sangre más pequeños y en los cuales se pueden encontrar finas microgranulaciones. En la figura 2-6 las flechas señalan plaquetas cerca a los linfocitos y los monocitos. Cuando estas son observadas a través de un microscopio electrónico se puede apreciar con más detalle su membrana celular, diferentes tipos de gránulos y mitocondrias. En la figura 2-7(a) se puede observar la forma estructural de una plaqueta, mientras que en (b) se pueden observar sus diferentes organelos.

En el interior de la plaqueta se pueden encontrar organelos bien definidos tales como mitocondrias, retículo endoplasmático, lisosomas y gránulos α . Estos últimos son los más abundantes y son los encargados de liberar una serie de proteínas cuando la plaqueta es estimulada. La función principal de los trombocitos es la participación en la coagulación de la sangre cuando se presentan lesiones

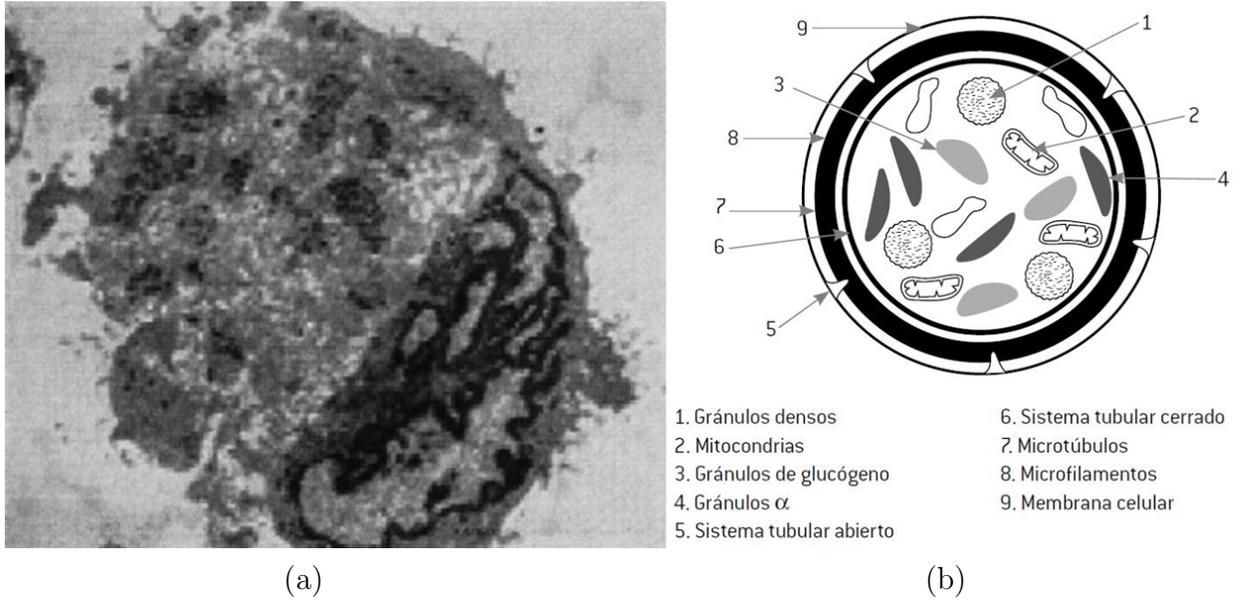


Figura 2-7.: Plaqueta y su estructura. En (a) se puede observar la microfotografía de una plaqueta obtenida a través de un microscopio electrónico, mientras que en (b) se muestran las diferentes estructura de una plaqueta. Tomado de [4].

vasculares a través de la segregación de sustancias las cuales se encargan de producir coágulos sanguíneos que “taponan” los lugares en donde se encuentre la lesión en un proceso conocido como hemostasia. Al mismo tiempo, si en el sistema vascular se producen rupturas de los vasos, fisuras o grietas, se desencadenarán los mismos mecanismos que en el proceso de hemostasia, generando una masa sólida en el lugar de la fisura en un proceso conocido como trombosis [4].

2.3. Elementos teóricos para el flujo de nanopartículas magnéticas

La descripción dinámica y energética del comportamiento de nanopartículas dentro del flujo sanguíneo es considerada como uno de los problemas que “Han generado una gran cantidad de investigaciones y aplicaciones desde los fundamentos de la física del funcionamiento del cuerpo humano. Dicho lo anterior, las nanopartículas magnéticas son de gran importancia en el contexto de la entrega dirigida de fármacos, porque el movimiento de estas puede controlarse mediante un campo magnético externo” [2]. Usando el modelo propuesto por Haverkort, Kenjeres y Kleijn [10], las trayectorias dentro del torrente sanguíneo pueden ser calculadas a través de la siguiente ecuación:

$$\sum_{i=1}^N m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = \vec{F}_D + \vec{F}_m \quad (2-1)$$

Donde $r_i(t)$ describe la trayectoria de las partículas de masa m_i , \vec{F}_D es la fuerza de arrastre y \vec{F}_m

es la fuerza magnética. La ecuación (2-1) describe la trayectoria de las nanopartículas magnéticas en términos de las variables dinámicas. Sin embargo, en el marco Lagrangiano de referencia, la ecuación de movimiento de una nanopartícula se obtiene mediante la expresión:

$$\vec{F} = \frac{dv_i(t)}{dt} \quad (2-2)$$

Siendo $v_i(t)$ la velocidad de las partículas y \vec{F} es el término de aceleración con una unidad de fuerza por unidad de masa. Este modelo puede ser extendido al incluir variables tales como la fuerza de empuje, la fuerza Browniana, la fuerza de elevación y la fuerza de Magnus [18]. Por esta razón el conocimiento de estas variables físicas permitirá describir la trayectoria de las nanopartículas de manera más precisa y por supuesto, el modelo físico-matemático podría describir con mayor precisión el comportamiento dinámico de dichas partículas dentro de un fluido vascular. En efecto, el movimiento de partículas en diferentes fluidos es un problema que puede ser abordado desde la mecánica clásica de Newton, la cual describe la evolución temporal de diferentes variables dinámicas. Así mismo, la perspectiva matemática que brinda la formulación de Euler - Lagrange permite establecer las ecuaciones que definen las variaciones energéticas de un sistema en términos de su posición, velocidad y el tiempo. En ese orden de ideas, es posible describir la trayectoria de partículas sumergidas dentro de un fluido a partir de características tales como la densidad, masa, dimensiones, entre otras.

2.3.1. Propiedades y descripción dinámica de un fluido newtoniano

Para empezar la descripción del movimiento y las trayectorias de las nanopartículas dentro de un fluido vascular newtoniano, es importante establecer las características de dicho fluido y para ello es fundamental conocer las propiedades de un fluido newtoniano y como puede ser descrito en términos de estas. Desde la mecánica de fluidos se establece que un fluido real es un medio material continuo caracterizado por ser deformable, compresible y que su flujo se puede determinar mediante la velocidad, densidad y viscosidad. A partir de esto, es posible hacer una distinción entre fluidos gaseosos y fluidos líquidos, siendo estos últimos en la mayoría de los casos incompresible y con viscosidad dependiente de factores como los esfuerzos de corte, velocidad de desplazamiento, la temperatura y las propiedades intrínsecas del fluido. A su vez, la condición de incompresibilidad se presenta en un fluido cuando no existe una variación en la densidad ρ en el tiempo, mientras que la viscosidad es la propiedad de los fluidos que se manifiesta como una “resistencia al flujo del fluido en tuberías y canales y está relacionada con la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales” [19]. De este modo, la viscosidad de un fluido puede ser estudiada mediante la ley de viscosidad de Newton, la cual establece que el movimiento de un fluido puede ser analizado a través del movimiento relativo de capas finas, que requieren de un esfuerzo cortante para provocar un deslizamiento entre capas tal y como se puede apreciar en la figura 2-8.

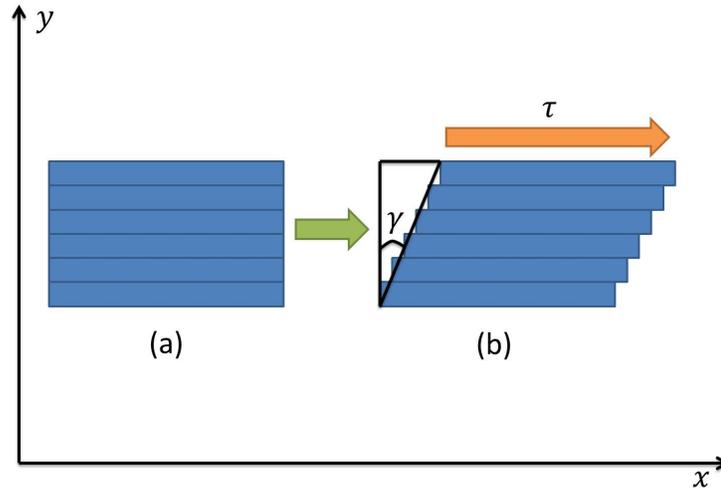


Figura 2-8.: Modelo del movimiento de un fluido por capas (a) Capas de un fluido en reposo. (b) Movimiento relativo entre capas de un fluido ocasionado por un esfuerzo cortante τ el cual puede ser medido mediante la variación angular de γ .

El esfuerzo cortante τ se puede relacionar a través de una medida de variación angular γ que se presenta en el movimiento relativo entre las capas del fluido lo cual permite establecer la siguiente relación de proporcionalidad

$$\tau \propto \frac{d\gamma}{dt} \quad (2-3)$$

Sin embargo se puede establecer una relación directa entre la variación de γ y la velocidad de deformación del fluido. De acuerdo con la figura 2-8 el movimiento entre capas es unidireccional dando lugar a un perfil de velocidades que puede ser descrito mediante una función $u_x(y)$; y en consecuencia se puede inferir que $d\gamma/dt = \partial u_x(y)/\partial y$. Con base en esto, se puede afirmar que el esfuerzo cortante es responsable del movimiento unidireccional de un fluido y puede escribirse como:

$$\tau = \eta \frac{\partial u_x(y)}{\partial y} \quad (2-4)$$

En donde el coeficiente de proporcionalidad η es la viscosidad dinámica del fluido. Acorde con lo establecido anteriormente, el movimiento ordenado de un fluido a través del movimiento entre capas se denomina como laminar y este se produce cuando el “flujo tiene un movimiento ordenado, en el que las partículas del fluido se mueven en líneas paralelas” [19] y los esfuerzos cortantes son tangentes a la dirección del movimiento, de manera que un fluido newtoniano es todo fluido que se caracteriza principalmente por tener un flujo ordenado entre capas paralelas y obedecer la relación (2-4) en la cual $\partial u_x(y)/\partial y$ corresponde a la velocidad de deformación en dirección paralela al movimiento y las viscosidad dinámica es constante en condiciones donde no existan variaciones de temperatura. Dicho lo anterior, las variaciones de los esfuerzos cortantes en función de la velocidad de deformación sigue el comportamiento expuesto en la figura 2-9

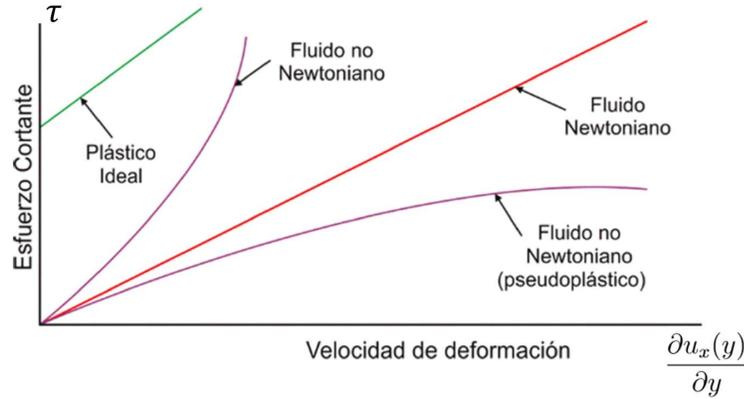


Figura 2-9.: Variación del esfuerzo cortante τ en función de la velocidad de deformación de fluidos newtonianos y no newtonianos. Para el caso de los fluidos newtonianos se puede observar un comportamiento lineal y cuya pendiente corresponde a la viscosidad dinámica η . Tomado de [5].

Por lo tanto, el movimiento de un fluido newtoniano puede ser descrito mediante las ecuaciones de Navier-Stokes, ya que estas permiten describir el comportamiento de un fluido real con flujo laminar o turbulento. El movimiento de un fluido newtoniano puede considerarse como laminar y en consecuencia el movimiento de las partículas que lo constituyen puede considerarse estable dando la posibilidad de ser estudiado mediante un modelo de capas que permita describir la evolución dinámica del fluido y así mismo conocer su campo de velocidades.

$$\vec{a} = -\frac{1}{\rho}\nabla P + \vec{G} + \nu\nabla^2\vec{u} + \frac{1}{3}\nu\nabla(\nabla \cdot \vec{u}) \quad (2-5)$$

Donde ν representa la viscosidad cinética del fluido (que se obtiene del cociente $\nu = \eta/\rho$); el último término de la ecuación (2-5) representa la velocidad de deformación del fluido. Es interesante resaltar que si el fluido es incompresible, como es el caso de los líquidos, su velocidad de deformación tiende a ser nula y en consecuencia la ecuación (2-5) se escribe como:

$$\vec{a} = -\frac{1}{\rho}\nabla P + \vec{G} + \nu\nabla^2\vec{u} \quad (2-6)$$

La deducción de estas ecuaciones pueden ser estudiadas en el anexo A. De igual manera si consideramos un fluido no viscoso ($\nu = 0$), la ecuación (2-6) se convierte en la ecuación de Euler (A-1). Y si el fluido está en reposo ($\vec{a} = 0, \vec{u} = 0$) es posible obtener la ecuación fundamental de la estática de los fluidos. Dicho esto, es importante resaltar que las ecuaciones de Navier-Stokes son un conjunto de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, las cuales bajo unas condiciones iniciales dadas para un fluido y unas condiciones de contorno que dependen de la naturaleza del fluido y la simetría del problema a resolver, se pueden solucionar de forma analítica y así mismo las soluciones concuerdan con muchas de las evidencias experimentales como es el caso de flujo de un fluido entre placas paralelas o dentro de una tubería.

2.3.2. Materiales magnéticos y sus características

Para explicar el comportamiento y las trayectorias de las nanopartículas magnéticas dentro del fluido newtoniano y bajo la influencia de campos magnéticos permanentes externos al líquido, se describirán diferentes elementos teóricos del magnetismo permanente. La columna vertebral del magnetismo es el dipolo magnético “el cual se puede considerar como un par de polos magnéticos estrechamente espaciados de manera equivalente como un pequeño bucle de corriente” [6]. El dipolo magnético se puede analizar mediante el momento dipolar magnético \vec{m} y este a su vez brinda información sobre el fenómeno de magnetización \vec{M} de un material que se someta a un campo magnético externo \vec{H} . Es decir, la magnetización se puede interpretar como una medida del momento dipolar magnético neto sobre un volumen específico y por lo tanto se puede definir como:

$$\vec{M} = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta V} \sum_i \vec{m}_i \quad (2-7)$$

Donde $\sum_i \vec{m}_i$ es la suma vectorial de todos los momentos dipolares magnéticos contenidos en el volumen ΔV [6]. Por otro lado, es importante resaltar la relación existente entre la densidad de flujo magnético \vec{B} , la intensidad de campo magnético \vec{H} y la magnetización de un material a través de la siguiente expresión:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (2-8)$$

En donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío. En la ecuación (2-8) el término de magnetización propio de cada material depende también de la intensidad de campo magnético \vec{H} . En particular para materiales lineales, homogéneos e isotrópicos, \vec{B} y \vec{M} son proporcionales a \vec{H} y pueden expresarse mediante las siguientes relaciones lineales [6]:

$$\begin{aligned} \vec{B} &= \mu_m \vec{H} \\ \vec{M} &= \chi_m \vec{H} \end{aligned} \quad (2-9)$$

Siendo μ_m y χ_m la permeabilidad y susceptibilidad magnética del material respectivamente. Sin embargo, no todos los materiales poseen las propiedades anteriormente dichas, lo que conlleva a que las relaciones de (2-9) tengan que ser modificadas para materiales no lineales, inhomogéneos y anisótropos. Con respecto a las propiedades anteriormente mencionadas, cabe señalar que existe una clasificación de materiales magnéticos y que sus características cuando son sometidos a campos externos \vec{H} es distinta debido al comportamiento de sus momentos dipolares magnéticos, lo que conlleva a la siguiente clasificación de materiales magnéticos:

- Diamagnéticos.
- Paramagnéticos.
- Ferromagnéticos.
- Antiferromagnéticos.
- Ferrimagnéticos.

Los materiales diamagnéticos se caracterizan por no tener un momento dipolar magnético neto en todo el volumen que lo contiene y por tal razón, cuando estos materiales se someten a un campo magnético externo, se genera una magnetización interna dentro del volumen la cual se opone al campo magnético. Por otra parte, los materiales paramagnéticos cuando son expuestos a campos magnéticos externos, en su interior, los momentos magnéticos netos tienden a alinearse con el campo magnético. Sin embargo, su alineación es débil y tiende a desaparecer con aumentos en la temperatura del material debido a efectos de agitación térmica. En cambio los materiales ferromagnéticos se caracterizan por tener momentos dipolares magnéticos con un gran acoplamiento entre sus vecinos, los cuales se alinean con el campo magnético externo. En estos materiales, los momentos dipolares magnéticos se acoplan de tal manera que dan origen a regiones macroscópicas conocidas como dominios y estos a su vez, se alinean de forma instantánea con el campo magnético externo. En contraste, los materiales antiferromagnéticos poseen momentos dipolares magnéticos iguales que se oponen entre sí, ocasionando que no existan momentos netos en el volumen y en los ferrimagnéticos sus momentos son desiguales y se oponen entre sí, con la diferencia de que existe un momento magnético dipolar neto.

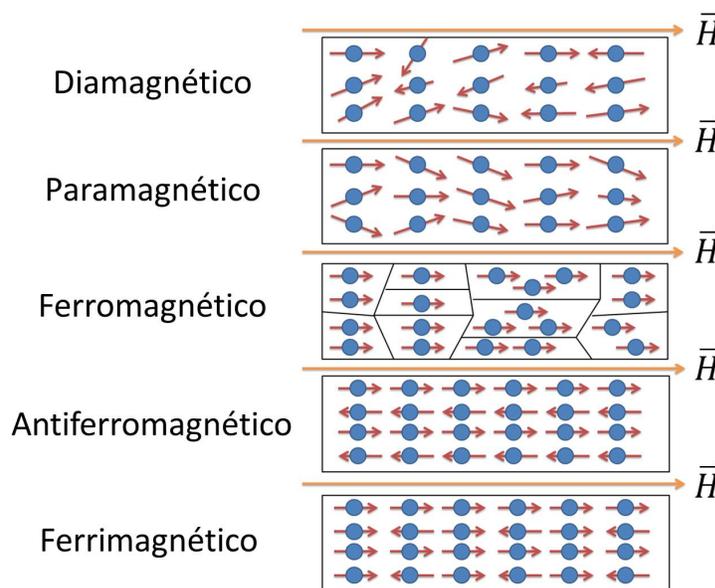


Figura 2-10.: Comportamiento de los momentos dipolares magnéticos de diferentes materiales cuando son sometidos a un campo magnético horizontal externo \vec{H} . los puntos representan los momentos dipolares magnéticos y los vectores representan su dirección en función de \vec{H} . Adaptado de [6].

La figura 2-10 es una representación gráfica del comportamiento de los materiales magnéticos anteriormente descritos cuando son sometidos a un campo magnético externo \vec{H} . En cada uno de estos, la densidad de flujo magnético \vec{B} cambia de acuerdo al comportamiento de sus momentos dipolares magnéticos, siendo los materiales diamagnéticos menos susceptibles a ser magnetizados en contraste con los ferromagnéticos que presentan alta susceptibilidad magnética cuando son sometidos a campos magnéticos externos. En cuanto a los materiales ferromagnéticos, estos materiales están

formados por átomos con un momento magnético neto, el cual presenta un fuerte acoplamiento con sus vecinos ocasionando que el orden magnético se extienda por todo el material, lo que conlleva a la orientación cooperativa de una gran cantidad de momentos atómicos. Para comprender el proceso de magnetización en los materiales ferromagnéticos, es necesario partir del momento magnético \vec{m} de un solo átomo el cual se alineará en la misma dirección del campo magnético aplicado \vec{H}_a . En el proceso de alineación de \vec{m} con \vec{H}_a , cada momento adquiere una energía magnetostática dada por

$$\begin{aligned} E &= -\mu_0 \vec{m} \cdot \vec{H}_a \\ E &= -\mu_0 |\vec{m}| |\vec{H}_a| \cos(\theta) \end{aligned} \quad (2-10)$$

En donde θ es el ángulo formado entre \vec{m} y \vec{H}_a . Así mismo, es posible hallar una relación entre los momentos magnéticos de los átomos del material y la temperatura a la que este es sometido mediante la estadística de Boltzmann, para describir la probabilidad de que un momento magnético tenga una energía E a una temperatura T [6].

$$P(E) = \exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right) \quad (2-11)$$

En donde k_B es la constante de Boltzmann. La ecuación (2-11) permite hallar la probabilidad de que un momento magnético \vec{m} tenga una energía de magnetización en función de la energía magnetostática debida al campo \vec{H}_a y la agitación térmica de las partículas ocasionada por el aumento o disminución de la temperatura T en el material. Al extender esta probabilidad a todos los momentos magnéticos y junto con las deducciones presentes en el anexo B, es posible demostrar que la magnetización M de un material se puede expresar a través de la siguiente ecuación matemática:

$$\begin{aligned} M &= N |\vec{m}| \left(\coth(\gamma) - \frac{1}{\gamma} \right) \\ M &= N |\vec{m}| \mathcal{L}(\gamma) \end{aligned} \quad (2-12)$$

El término que multiplica a $N |\vec{m}|$ es “el modelo matemático más elaborado de magnetización y se expresa mediante la función de Langevin” $\mathcal{L}(\gamma)$ [6, 20]. Considerando que el material se somete a temperaturas bajas T y a campos magnéticos altos \vec{H}_a . En la figura 2-11 se puede observar como M se acerca a su valor máximo de saturación $N |\vec{m}|$ y en consecuencia, cuando $\gamma \gg 1$ se puede inferir que los momentos dipolares magnéticos están perfectamente alineados con el campo \vec{H}_a .

Por otra parte, si $\gamma \ll 1$, la función de Langevin se puede representar como una serie infinita de potencias como sigue a continuación [6]:

$$\mathcal{L}(\gamma) = \frac{\gamma}{3} - \frac{\gamma^2}{45} + \dots \quad (2-13)$$

Y para valores muy pequeños de γ , solamente se tendría en cuenta el primer término de la expansión en serie de potencias de $\mathcal{L}(\gamma)$, con lo cual la ecuación (2-12) se expresaría como:

$$M = \frac{\mu_0 N (|\vec{m}|)^2 |\vec{H}_a|}{3 k_B T} \quad (2-14)$$

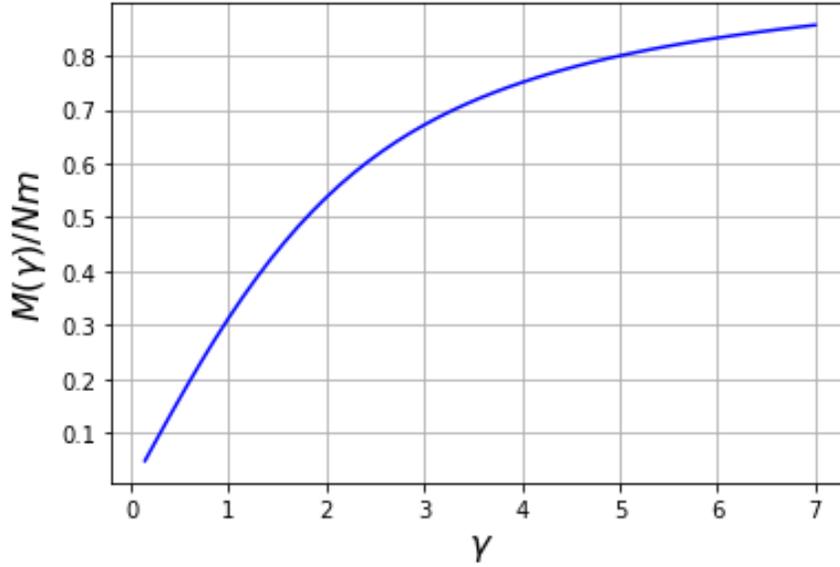


Figura 2-11.: Magnetización de un material bajo condiciones de temperaturas bajas y campos \vec{H}_a altos. Se puede apreciar que a medida que γ aumenta, el material alcanza su saturación máxima Nm .

Debido al fuerte acople entre los diferentes momentos dipolares magnéticos de los átomos y los dominios magnéticos presentes en los materiales ferromagnéticos, esto conlleva a una orientación cooperativa de los momentos y dominios magnéticos. Por lo tanto es necesario incorporar la idea de un campo magnético molecular \vec{H}_m el cual es proporcional a \vec{M} [6]

$$\vec{H}_m = \alpha \vec{M} \quad (2-15)$$

Siendo α una constante de campo. Al sustituir (2-15) en la ecuación (2-14), se obtiene la siguiente expresión:

$$M = \frac{\mu_0 N (|\vec{m}|)^2 \alpha |\vec{M}|}{3k_B T} \quad (2-16)$$

Como se puede observar en la ecuación (2-16), la magnetización M no se puede establecer en función de la temperatura T , en cambio para los materiales ferromagnéticos, se utilizan “métodos gráficos o autoconsistentes para determinar M en función de una temperatura T dada” [6]. Es decir, debido al campo molecular ocasionado por \vec{H}_m , los materiales ferromagnéticos alcanzan un nivel de saturación con $M = N|\vec{m}|$. En contraste, su magnetización disminuye cuando la temperatura del material aumenta, ocasionando que la agitación desacople los momentos y dominios magnéticos y en consecuencia la magnetización cae drásticamente. Por lo tanto, a medida que M disminuye, la temperatura T se acerca a la temperatura de Curie T_C [6]:

$$T_C = \frac{\mu_0 N \alpha (|\vec{m}|)^2}{3k_B} \quad (2-17)$$

En efecto, cuando un material ferromagnético es sometido a un campo magnético externo \vec{H}_a , el campo molecular \vec{H}_m tiende a aumentar, de forma que $\vec{H}_m + \vec{H}_a = \vec{H}_a + \alpha\vec{M}$ y en resumen, la magnetización del material puede expresarse como:

$$M = N|\vec{m}|\mathcal{L}\left(\frac{\mu_0 m(\vec{H}_a + \alpha\vec{M})}{k_B T}\right) \quad (2-18)$$

Dicho lo anterior, el campo externo \vec{H}_a no altera la magnetización local de los dominios magnéticos, pero si “altera la magnetización global de un material al alterar la orientación y estructura de los dominios individuales” [6].

2.3.3. Magnetostática y campos magnéticos

El campo magnético aplicado \vec{H}_a puede ser generado por un imán permanente, un conjunto de imanes permanentes juntos o incluso electroimanes, y teniendo en cuenta la configuración de los imanes o la del electroimán, el campo \vec{H}_a puede ser estudiado a través de un conjunto de ecuaciones conocidas como las ecuaciones de Maxwell, las cuales son capaces de describir el comportamiento de los campos electromagnéticos y cuando estas se desacoplan matemáticamente, son capaces de describir los campos eléctricos y magnéticos de forma independiente. Las ecuaciones de Maxwell se pueden expresar en forma diferencial o en forma integral, siendo esta última presentación la más utilizada debido a que su estructura matemática permite calcular campos de forma directa mediante relaciones constitutivas como las ecuaciones (2-8 - 2-9) y condiciones de frontera dadas por la configuración de la geometría a estudiar. De manera que las ecuaciones de Maxwell en forma diferencial son las siguientes:

$$\begin{aligned} \nabla \times \vec{H} &= \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \\ \nabla \cdot \vec{B} &= 0 \\ \nabla \times \vec{E} &= -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \\ \nabla \cdot \vec{D} &= \rho_e \end{aligned} \quad (2-19)$$

Siendo \vec{H} la intensidad de campo magnético, \vec{D} la densidad de flujo eléctrico, \vec{B} la densidad de flujo magnético, \vec{E} la intensidad de campo eléctrico y las fuentes de campos \vec{J} y ρ_e como densidad de corriente de desplazamiento y densidad de carga eléctrica respectivamente. Como se puede ver, las ecuaciones de Maxwell no proporcionan un conjunto completo de ecuaciones para campos, ya que cada término vectorial en las ecuaciones tiene como mínimo tres componentes espaciales y en consecuencia es necesario utilizar relaciones constitutivas independientes, por ejemplo las ecuaciones (2-8 - 2-9) para el campo magnético. Paralelamente, las ecuaciones de Maxwell en forma integral se definen como:

$$\begin{aligned}
\oint_C \vec{H} \cdot d\vec{l} &= \int_S \left(\vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \right) \cdot d\vec{s} \\
\oint_S \vec{B} \cdot d\vec{s} &= 0 \\
\oint_C \vec{E} \cdot d\vec{l} &= - \int_S \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \cdot d\vec{s} \\
\oint_S \vec{D} \cdot d\vec{s} &= \int_V \rho_e dV
\end{aligned} \tag{2-20}$$

La primera ecuación establece que un campo magnético circula sobre una superficie debido a la existencia de una corriente de desplazamiento o la velocidad de variación de la densidad de flujo eléctrico. La segunda ecuación se conoce como la ley de Gauss para el campo magnético y “establece que el flujo de campo magnético sobre una superficie cerrada S es igual a cero y en consecuencia no existen fuentes de campo magnético con excepción de las corrientes” [21]. La tercera ecuación es la ley de inducción de Faraday que establece que “la fuerza electromotriz inducida en un circuito cerrado estacionario es igual a la variación negativa del flujo magnético en el circuito” [6]. La última ecuación es conocida como la ley de Gauss para el campo eléctrico y establece que el flujo eléctrico sobre una superficie cerrada S , es igual a la densidad de carga eléctrica ρ , contenida en un volumen V , delimitado por S .

Dicho lo anterior, es posible desacoplar las ecuaciones (2-19) para el campo eléctrico y campo magnético al establecer una condición restrictiva en la cual los campos sean estáticos; lo cual implica que no se contemplen variaciones temporales. De modo que los términos dependientes del tiempo en las ecuaciones de Maxwell sean nulos, es decir:

$$\frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = 0 \tag{2-21}$$

Luego, es posible desacoplar las ecuaciones para la magnetostática y la electrostática así:

$$\left. \begin{aligned} \nabla \times \vec{H} &= \vec{J} \\ \nabla \cdot \vec{B} &= 0 \end{aligned} \right\} \text{ Magnetostática} \tag{2-22}$$

$$\left. \begin{aligned} \nabla \times \vec{E} &= 0 \\ \nabla \cdot \vec{D} &= \rho_e \end{aligned} \right\} \text{ Electrostática} \tag{2-23}$$

Hecha esta salvedad, el conjunto de ecuaciones para la magnetostática también se pueden expresar en forma integral como:

$$\begin{aligned}
\oint_C \vec{H} \cdot d\vec{l} &= \int_S \vec{J} \cdot d\vec{s} \\
\oint_S \vec{B} \cdot d\vec{s} &= 0
\end{aligned} \tag{2-24}$$

En donde la intensidad de campo magnético \vec{H} y la densidad de flujo magnético \vec{B} se pueden relacionar a través de la ecuación (2-8).

Las ecuaciones magnetostáticas pueden solucionarse directamente, sin embargo el método más usado para hallar los campos es a través del concepto de potencial vectorial magnético \vec{A} , cuya deducción se puede encontrar en el anexo C y se refleja en la siguiente ecuación:

$$\vec{A}(\vec{x}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{x}')}{|\vec{x} - \vec{x}'|} dV' \quad (2-25)$$

Una vez calculado \vec{A} , la densidad de flujo magnético \vec{B} se puede calcular mediante la relación (C-1), lo cual da como resultado:

$$\vec{B}(\vec{x}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{x}') \times (\vec{x} - \vec{x}')}{|\vec{x} - \vec{x}'|^3} dV' \quad (2-26)$$

De manera que la intensidad de campo \vec{H} se puede obtener de la relación constitutiva $\vec{H} = \vec{B}/\mu_0$. Conviene subrayar que la ecuación de Poisson para \vec{A} (C-4), puede ser modificada de acuerdo a la configuración o geometría del sistema físico, ya sea para calcular campos magnéticos permanentes o variables y en consecuencia en las ecuaciones (2-25 - 2-26) se reflejarán dichas modificaciones en su estructura matemática.

2.3.4. Fundamentos físicos de la magnetoforesis

El comportamiento dinámico de partículas magnéticas inmersas en un fluido, las cuales pueden ser afectadas por campos magnéticos externos, se pueden describir mediante el fenómeno denominado magnetoforesis. De acuerdo con esto, es posible clasificar la magnetoforesis como positiva o negativa, siendo “la magnetoforesis positiva aquella en la que partículas magnéticas migran dentro de un fluido diamagnético, mientras que la negativa es la migración de partículas diamagnéticas en un fluido magnético” [12]. Otros factores relevantes en el estudio dinámico de las partículas son las características físicas del fluido tales como la densidad ρ , la viscosidad dinámica η , la permeabilidad y susceptibilidad magnética del fluido. Por otra parte, En la tabla 2-1 se muestran otros métodos para manipular partículas inmersas en un fluido. No obstante, la magnetoforesis es una técnica con la cual se pueden manipular las partículas magnéticas inmersas dentro de un fluido sin tener un contacto directo con el mismo, por lo tanto “esta técnica no afecta las propiedades de la solución de muestra, como el valor de pH, la concentración de iones, la carga superficial o la temperatura” [12].

Tabla 2-1.: Métodos alternativos para manipular partículas magnéticas inmersas en fluidos. Adaptado de [12].

Técnica de manipulación	Medio Físico de Manipulación	Desventajas de la técnica
Eléctroforesis	Se requiere de un campo eléctrico en contacto directo con el fluido a través de electrodos.	Puede producir calentamiento por efecto Joule o electrolisis.
Termoforesis	Se requiere de un gradiente de temperatura a lo largo de la muestra.	Variaciones importantes de temperatura que pueden afectar las propiedades magnéticas de la muestra.
Dielectroforesis	Utiliza un campo eléctrico externo al fluido para afectar la trayectoria de partículas.	El campo eléctrico alternante puede afectar a las células y cambiar su función metabólica.
Atrapamiento óptico	Utiliza energía fotónica para mover partículas.	La configuración puede ser compleja y cara y el calor generado por el sistema puede afectar las funciones de las partículas biológicas e incluso matarlas.
Acútoforesis	Utiliza campos de presión o transmisión acústica inducida por una onda de superficie para manipular partículas.	Un campo acústico intenso puede generar calor y en consecuencia afecta a partículas biológicas como las células.

Por tanto, para lograr una descripción precisa del comportamiento de las partículas y del fluido expuestos a un campo magnético externo, se deben tener en cuenta las propiedades magnéticas del material de las partículas y así mismo del fluido; porque la influencia del campo magnético externo sobre estos elementos será diferente para materiales diamagnéticos, paramagnéticos o ferromagnéticos y en consecuencia esto definirá si la magnetoforesis es positiva o negativa.

Para comprender mejor el efecto de magnetoforesis, es necesario partir del concepto de energía potencial de una partícula magnética sometida a un campo magnético externo \vec{H}_a . Dicha energía es equivalente a la energía magnetostática dada por la ecuación (2-10) y “es una medida de la cantidad de energía mecánica almacenada en el sistema que está disponible para realizar un trabajo útil, como la rotación y un desplazamiento espacial de la partícula contra las fuerzas de reacción del medio viscoso” [7]. Dicha energía depende principalmente del material magnético de la partícula y de su magnetización. Por ejemplo, los materiales superparamagnéticos se magnetizan rápidamente en comparación a los paramagnéticos y esto se debe a que “la susceptibilidad magnética del volu-

men de partículas χ es independiente del campo magnético aplicado, a diferencia de las partículas superparamagnéticas y ferromagnéticas, donde χ es función del campo aplicado” [7]. Dicho lo anterior, la magnetización de estos materiales magnéticos cuando son sometidos a un campo magnético \vec{H} se puede examinar en la figura 2-12.

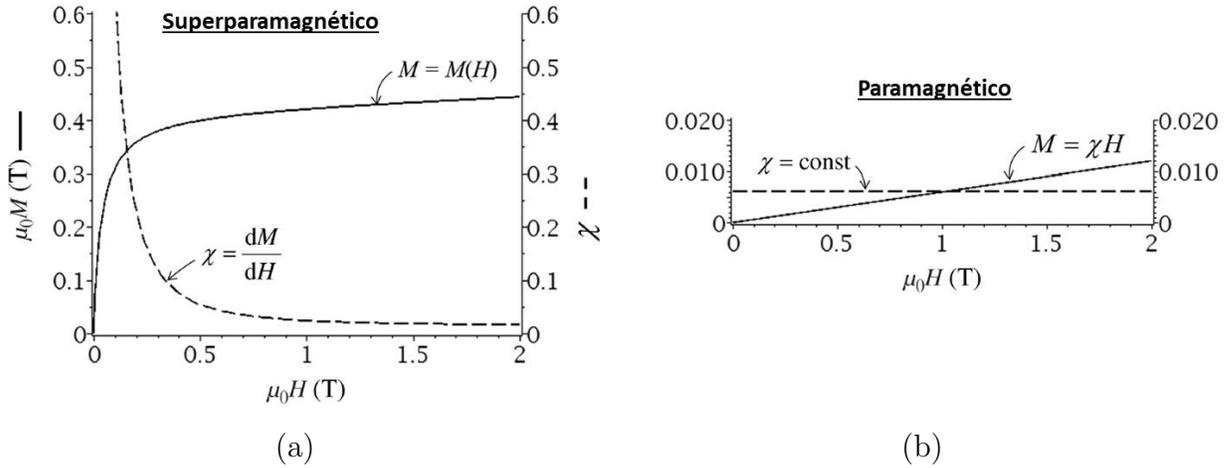


Figura 2-12.: Magnetización M y susceptibilidad magnética χ . (a) partículas superparamagnéticas (magnetita) y en (b) compuesto altamente paramagnético (cloruro de gadolinio utilizado como componente activo del reactivo de contraste de resonancia magnética nuclear) en función del campo aplicado \vec{H} . Adaptado de [7].

Por otra parte, la fuerza magnética que actúa sobre una partícula magnética, depende de su energía magnetostática y por lo tanto se puede definir como el gradiente negativo de dicha energía:

$$\vec{F}_m = -\nabla E \tag{2-27}$$

Es importante resaltar que la fuerza magnética que actúa sobre una partícula depende del material magnético del cual está compuesto, de manera que la energía magnetostática varia dependiendo del material. La energía magnetostática para materiales paramagnéticos se puede definir como:

$$E = -\frac{1}{2}|\vec{m}||\vec{B}| \tag{2-28}$$

Siendo \vec{m} el momento dipolar magnético y \vec{B} la densidad de flujo magnético. De acuerdo a la ecuación (2-7), el momento dipolar magnético para una partícula con volumen V se puede escribir como $\vec{m} = V\vec{M}$ y a partir de las relaciones constitutivas (2-9), la energía magnetostática para partículas paramagnéticas se puede expresar como:

$$E = -\chi V \frac{|\vec{B}|^2}{2\mu_0} \tag{2-29}$$

A su vez, la energía magnetostática en partículas superparamagnéticas con un momento dipolar magnético permanente \vec{m} e independiente del campo aplicado \vec{H} , se puede obtener a través de la

ecuación (2-10). Esto es posible ya que estas partículas alcanzan su magnetización de saturación instantáneamente, cuando son sometidas a campos por encima de $0,01 T$ tal y como se evidencia en la figura 2-12. De modo que al reemplazar la ecuación (2-29) y la ecuación (2-10) en (2-27) y usando las relaciones constitutivas (2-9), se pueden obtener las expresiones de fuerza magnética en partículas paramagnéticas y superparamagnéticas respectivamente como:

$$\vec{F}_m = \frac{\chi V}{2\mu_0} \nabla |\vec{B}|^2 \left. \vphantom{\vec{F}_m} \right\} \text{ Fuerza magnética paramagnética} \quad (2-30)$$

$$\vec{F}_m = \frac{\chi V}{\mu_0} \vec{B} \nabla |\vec{B}| \left. \vphantom{\vec{F}_m} \right\} \text{ Fuerza magnética superparamagnética} \quad (2-31)$$

En donde la ecuación (2-31) se aplica para partículas superparamagnéticas con dipolos magnéticos polarizados linealmente. Sin embargo, cuando estas partículas se encuentran por debajo del punto de magnetización de saturación, la magnetización “es una función no lineal del campo aplicado, que por lo general es una función complicada de la posición de $H = H(r)$ ” [7]. Así la fuerza magnética para estas partículas se puede expresar como:

$$\vec{F}_m = \frac{\chi(H)V}{2\mu_0} \nabla |\vec{B}|^2 \quad (2-32)$$

En donde $\chi(H)$ es la dependencia funcional de la susceptibilidad magnética con respecto al campo aplicado \vec{H} .

2.3.5. Formulación dinámica

Los efectos asociados al campo de velocidad de un fluido newtoniano y un conjunto de partículas inmersas en este, cuyas trayectorias serian afectadas por un campo magnético externo \vec{H}_a , puede ser calculado al integrar la ecuación diferencial (2-1)

$$\sum_{i=1}^N m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = \vec{F}_D + \vec{F}_m$$

En consecuencia, para poder elegir de forma correcta las expresiones matemáticas para la fuerza de arrastre \vec{F}_D y la fuerza magnética \vec{F}_m , se tuvieron que considerar las características de las partículas, del fluido y del campo magnético \vec{H}_a . Con respecto a la fuerza de arrastre \vec{F}_D y el modelo que mejor se ajuste a la configuración y características de la simulación, fue necesario considerar algunos parámetros del fluido como su viscosidad dinámica η y su velocidad, los cuales pueden acoplarse con algunas de las características físicas y geométricas de las partículas, a través del número de Reynolds relativo a las partículas. Dicho lo anterior, este número será el que permitirá establecer el mejor modelo matemático para la fuerza de arrastre. El número de Reynolds relativo para cada partícula [10, 18] se define como:

$$Re_p = \frac{\rho_p |\vec{u}_f - \vec{u}_p| d_p}{\eta} \quad (2-33)$$

Siendo ρ_p , \vec{u}_p , d_p la densidad, velocidad y diámetro de las partículas mientras que \vec{u}_f y η son los parámetros asociados a la velocidad y a la viscosidad dinámica del fluido respectivamente. Teniendo en cuenta que Re_p depende de los términos anteriormente mencionados, se pudo establecer, a partir de las condiciones iniciales, que su valor es mucho menor que 1 para partículas con diámetros comprendidos entre los 400 nm y los 4 μm . Por lo tanto, “la resistencia de Stokes proporciona una muy buena aproximación en la mayoría de las situaciones” [11]. Así la fuerza de arrastre se da como:

$$\vec{F}_D = \frac{1}{\tau_p} m_p (\vec{u}_f - \vec{u}_p) \quad (2-34)$$

En donde m_p es la masa de las partículas y el término τ_p representa el tiempo de respuesta de las partículas [10, 18, 11, 22, 23] dado por:

$$\tau_p = \frac{d_p Re_p}{18 |\vec{u}_f - \vec{u}_p|} \quad (2-35)$$

A su vez, la fuerza magnética superparamagnética \vec{F}_m que actúa sobre cada partícula será la fuerza magnetoforética [7, 12, 18, 24, 25, 26, 27], que para las partículas de la simulación será:

$$\vec{F}_m = \frac{\chi_p V_p}{\mu_0} \vec{B} \nabla |\vec{B}| \quad (2-36)$$

Siendo χ_p y V_p la susceptibilidad magnética y el volumen de las partículas respectivamente. Para poder obtener una expresión mas general de la fuerza magnetoforética que actúa sobre las partículas, es necesario determinar la magnetización \vec{M} de las misma cuando están inmersas dentro de un fluido y se someten a un campo magnético externo \vec{H}_a . Por lo tanto, consideraremos que las partículas tendrán una geometría esférica y su consistencia será de un material isotrópico lineal. La figura 2-13 representa la situación.

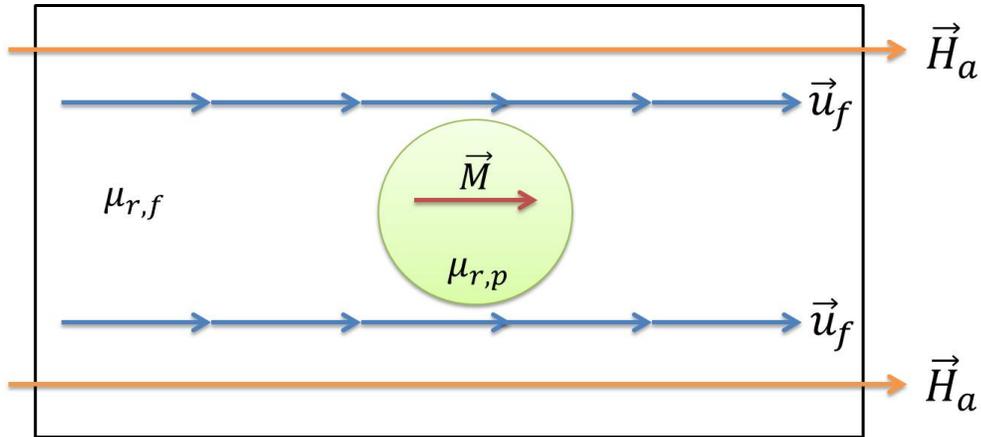


Figura 2-13.: Magnetización de una esfera inmersa en un fluido. Se indica el vector de campo magnético aplicado \vec{H}_a , el perfil de velocidad del fluido \vec{u}_f y la dirección de magnetización de la partícula dentro de la esfera \vec{M} .

Para poder determinar la magnetización de la esfera es necesario considerar su permeabilidad relativa $\mu_{r,p}$ y susceptibilidad magnética χ_m , al igual que el campo magnético interno \vec{H}_{in} que se crea dentro de la esfera y que se puede describir a través de la siguiente ecuación:

$$\vec{H}_{in} = \vec{H}_a + \vec{H}_d \quad (2-37)$$

Donde \vec{H}_d es el campo de desmagnetización dentro de la esfera [6] el cual se opone al campo de magnetización. Por lo tanto para una esfera sería:

$$\vec{H}_d = -\frac{1}{3}\vec{M} \quad (2-38)$$

Así la ecuación (2-37) se puede reescribir como:

$$\vec{H}_{in} = \vec{H}_a - \frac{1}{3}\vec{M} \quad (2-39)$$

Y a partir de la ecuación (2-39) y de la relación constitutiva para la magnetización (2-9), se puede demostrar que el campo magnético interno de la esfera \vec{H}_{in} es:

$$\vec{H}_{in} = \frac{\vec{H}_a}{(1 + \chi_m/3)} \quad (2-40)$$

Además, la susceptibilidad magnética se puede escribir en términos de la permeabilidad relativa de las partículas $\mu_{r,p}$ y la permeabilidad relativa del fluido $\mu_{r,f}$ como:

$$\chi_m = \frac{\mu_{r,p}}{\mu_{r,f}} - 1 \quad (2-41)$$

Con esta expresión, la ecuación (2-40) y la relación constitutiva para la magnetización de la esfera dada por la ecuación (2-9), se puede demostrar que la magnetización de dicha esfera es:

$$\vec{M}_p = \frac{3(\mu_{r,p} - \mu_{r,f})}{\mu_{r,p} + 2\mu_{r,f}} \vec{H}_a \quad (2-42)$$

Por otro lado, es importante mencionar la relación existente entre la densidad del flujo magnético \vec{B}_a y la intensidad del campo magnético \vec{H}_a definida como $\vec{B}_a = \mu_0 \vec{H}_a$ y la relación entre la magnetización de la partícula \vec{M}_p y el campo \vec{H}_a , que al ser reemplazadas en la ecuación (2-36) permiten obtener una expresión para la fuerza magnetoforética \vec{F}_m la cual esta dada por:

$$\vec{F}_m = 3V_p \left(\frac{\mu_{r,p} - \mu_{r,f}}{\mu_{r,p} + 2\mu_{r,f}} \right) \vec{H}_a \nabla |\vec{B}_a| \quad (2-43)$$

Siendo $V_p = \frac{4}{3}\pi r_p^3$. Reescribiendo el término $(\mu_{r,p} - \mu_{r,f})/(\mu_{r,p} + 2\mu_{r,f})$ como K y teniendo en cuenta que $\vec{B}_a = \mu_0 \mu_{r,f} \vec{H}_a$ [26], se puede demostrar que la fuerza magnetoforética que actúa en cada partícula inmersa en el fluido es:

$$\vec{F}_m = 2\pi r_p^3 \mu_0 \mu_{r,f} K \nabla |\vec{H}|^2 \quad (2-44)$$

En donde r_p es el radio de la partícula y el término K que relaciona la permeabilidad magnética relativa de las partículas con la permeabilidad relativa del fluido se conoce como el “factor de

Clausius-Mossotti, cuyo rango de valores es $-0,5 \leq K \leq 1,0$ y proporciona información sobre la naturaleza de la fuerza magnetoforética” [11]. Es decir, este factor permite determinar la magnitud de la fuerza magnetoforética y su dirección en función de la permeabilidad relativa de las partículas y del fluido. De tal manera que si “la permeabilidad relativa del fluido es mayor que la de las partículas, la magnetoforesis es negativa”, caso contrario, será positiva [12, 28].

2.4. Método de los elementos finitos

El método de los elementos finitos es una técnica de solución numérica enfocada principalmente a la solución de ecuaciones diferenciales ordinarias u ecuaciones diferenciales en derivadas parciales. Este método permite modelar las ecuaciones diferenciales de un sistema físico como expansiones polinómicas y en consecuencia, se puede discretizar el dominio de una estructura en subdominios no intersecantes, denominados como elementos finitos, que se separan de otros elementos a través de una serie de puntos llamados nodos, los cuales sirven de referencia y se pueden considerar sistemas de coordenadas locales. Estas subdivisiones forman una estructura conocida como malla que puede estar constituida por triángulos o cuadriláteros en un espacio de dos dimensiones, o de tetraedros y hexaedros en tres dimensiones. A modo de ejemplo, la figura 2-14 muestra la estructura para un generador magnético en 2 dimensiones y la malla generada por los elementos finitos.

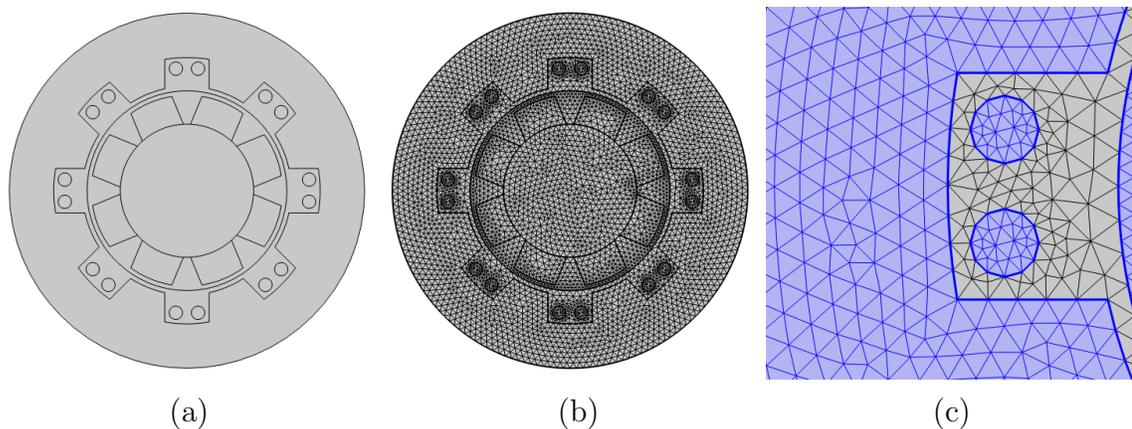


Figura 2-14.: (a) Estructura de un generador magnético en 2 dimensiones cuyo centro consiste en una aleación de acero carbono y el cual se encuentra rodeado por varios bloques de un imán permanente de samario y cobalto [8]. En (b) se puede observar la discretización del dominio total a través de elementos finitos y en (c) se muestran los subdominios generados para el modelo del generador.

A partir de estas divisiones, el método da a cada subdominio un conjunto de funciones las cuales “suelen ser polinomios que pueden ser expansiones lineales o de orden superior basadas en las ubicaciones geométricas de los nodos” [29]. Posteriormente las funciones que gobiernan cada subdominio “se integran sobre cada elemento finito y las contribuciones se suman en todo el dominio del problema” [29]. Este método es bastante útil para estudiar sistemas más complejos y elaborados

como aquellos en donde se desee examinar el comportamiento de una estructura sometida a tensiones y esfuerzos mecánicos, sistemas que involucren transferencia de calor, e incluso aquellos que poseen procesos difusivos y convectivos relacionados con el flujo de fluidos. Estos últimos pueden ser estudiados a través de las ecuaciones Navier – Stokes (2-5) y cuya solución a través del método de elementos finitos depende de la naturaleza del fluido, es decir, si su comportamiento es laminar, turbulento, compresible o incompresible.

La solución aproximada para las ecuaciones de Navier-Stokes se puede obtener a través del método de elementos finitos de penalización o también a través del método de proyección de igual orden. El primer método consiste en reescribir la presión del fluido como un término proporcional a la velocidad y a un parámetro de “penalización”; lo cual permite “eliminar implícitamente la presión como incógnita en la formulación, reduciendo así el número de grados de libertad” [30]. Por el contrario, el método de proyección de igual orden es utilizado para solucionar ecuaciones dependientes del tiempo. Así por ejemplo, cuando se desea conocer la evolución temporal del campo de velocidades de un fluido, el método busca reescribir los componentes de velocidad en función del campo de presión del fluido a través de la ecuación de Poisson para la presión y a través de un parámetro temporal. En contraste, la desventaja con este método “es que el intervalo de tiempo puede volverse extremadamente pequeño para satisfacer la estabilidad y los cálculos se vuelven prohibitivamente largos” [29].

En este punto se han dado a conocer los elementos teóricos más relevantes para poder simular el movimiento de partículas magnéticas dentro de un fluido newtoniano y de acuerdo a las descripciones hechas, se puede inferir que es necesario acoplar en un solo sistema las ecuaciones de Navier-Stokes para un fluido newtoniano, las ecuaciones magnetostáticas y los términos asociados a la fuerza magnetofóretica que involucran el tipo de material magnético a utilizar.

3. Metodología y simulación

Para lograr acoplar las ecuaciones de Navier-Stokes, la fuerza magnetoforética y los términos magnetostáticos en un solo sistema, fue necesario investigar sobre los diferentes tipos de simulaciones y cálculos numéricos hechos en este campo de investigación, encontrando que el método más utilizado es el de elementos finitos por su capacidad de discretizar un espacio o geometría continua mediante triángulos y cuadriláteros, si es en dos dimensiones o tetraedros y cubos para tres dimensiones. Es por esta razón que para lograr simular la trayectorias y el comportamiento de partículas magnéticas inmersas dentro de un fluido newtoniano se optó por utilizar el software COMSOL Multiphysics¹, ya que este cuenta con un amplio abanico de herramientas computacionales especializadas en el manejo y optimización de elementos finitos y paralelamente es una plataforma ampliamente utilizada en este campo de investigación.

Dicho lo anterior, en el presente capítulo se realizará una breve descripción sobre COMSOL Multiphysics y los módulos especializados para fluidos incompresibles con movimiento laminar, campos magnéticos permanentes y flujo de partículas. Paralelamente, en la sección 3.2.1 se expondrán las etapas y parámetros físicos de la simulación los cuales se implementarán en los modelos presentados en las secciones 3.2.2 y 3.2.3.

3.1. COMSOL Multiphysics

COMSOL Multiphysics es un software multiplataforma orientado a la solución de fenómenos que involucren leyes y conceptos físicos o químicos a través elementos finitos. Este software cuenta con un gran número de librerías enfocadas a dar solución a diferentes configuraciones en las cuales se involucren fluidos, campos electromagnéticos, acústica, electroquímica, transferencia de calor, óptica, plasma, entre otros. Adicionalmente COMSOL permite modelar diferentes geometrías y estructuras con ayuda del módulo de geometría, y que junto con el módulo de malla puede caracterizar cualquier estructura en dos dimensiones a través de triángulos y cuadrados o mediante tetraedros y cubos si la estructura es en tres dimensiones.

Este software ofrece diferentes alternativas de simulación entre las cuales se encuentran los estados estacionarios para sistemas, cuyas variaciones no dependen del tiempo, por ejemplo el campo magnético generado por un imán permanente o el perfil de velocidad de un fluido con régimen laminar dentro de un tubo. Por otra parte, COMSOL también puede simular sistemas dependientes del tiempo como es el caso del movimiento de partículas, el movimiento de un fluido viscoso o campos electromagnéticos. A su vez los estados anteriormente mencionados, se pueden acoplar

¹<https://www.comsol.com/>

mediante el modulo Multiphysics para simular sistemas compuestos con fenómenos estacionarios y dependientes del tiempo.

COMSOL es bastante versátil ya que es capaz de simular y acoplar modelos y estructuras complejas, en las cuales se involucren diferentes efectos físicos. Así mismo, es capaz de adquirir datos de la simulación los cuales pueden ser llevados a otras plataformas o herramientas computacionales como MATLAB o Phyton para ser tratados y analizados.

3.1.1. Módulos de simulación

Para poder caracterizar el flujo de las nanopartículas magnéticas dentro de un fluido newtoniano, fue necesario implementar e integrar los módulos que involucren los efectos presentes en un fluido newtoniano, y los asociados a los campos magnéticos permanentes. En COMSOL el módulo para simular fluidos con régimen laminar se utiliza para calcular campos de velocidad y presión, debido a que el software da solución a las ecuaciones de Navier-Stokes (2-6) para la conservación del momento y la ecuación de conservación de la masa $\nabla \cdot \vec{u} = 0$ [31]. Por otro lado, el módulo AC/DC cuenta con una librería para campos magnéticos libres de corrientes externas y se utiliza para calcular campos magnetostáticos de imanes permanentes y otras fuentes magnéticas libres de corrientes. Este módulo es capaz de solucionar la ecuación de Gauss para el campo magnético (C-1) a través del potencial escalar magnético como variable dependiente.

3.2. Ejecución de la simulación

COMSOL requiere que el usuario defina los módulos necesarios para poder simular el entorno deseado en función de las condiciones físicas de interés. Es por esta razón que los siguientes módulos fueron los implementados para simular el flujo de las nanopartículas magnéticas:

- Computational Fluid Dynamics (CFD).
- AC/DC.
- Particle Tracing.
- Multiphysics.

El módulo CFD fue el encargado de simular el movimiento del fluido a través del canal por el cual se trasladaron las partículas. Paralelamente la simulación brindó información sobre el perfil de velocidad y presión del fluido. El módulo AC/DC simuló el campo magnético producido por un imán permanente en función de su geometría y dirección de magnetización \vec{M} y por consiguiente, se pudo obtener información sobre la densidad del flujo magnético \vec{B} y la intensidad del campo magnético \vec{H} . En cuanto al módulo Particle Tracing, este acopló las soluciones obtenidas en los módulos de CFD y AC/DC a través del módulo de Multiphysics y así permitió obtener los resultados necesarios, para conocer el comportamiento dinámico de las partículas en función de la fuerza de arrastre \vec{F}_D y la fuerza magnetoforética \vec{F}_m . Luego de articular los módulos anteriormente mencionados, se optó

por realizar la simulación en tres etapas diferentes con el propósito de modificar parámetros tales como la geometría del imán y su campo de magnetización, la densidad y diámetro de las partículas, al igual que la forma del canal.

3.2.1. Etapas de simulación

La simulación se realizó en tres etapas en las cuales se utilizó una geometría circular que se denominó como “mundo” con un radio de 50 mm y una permeabilidad relativa igual a la unidad. Esta geometría tiene como principal objetivo contener todos los elementos de la simulación al igual que permitir la interacción entre el campo magnético con el fluido y las partículas. Hecha esta salvedad, la simulación en sus primeras dos etapas utilizó el mismo modelo del vaso sanguíneo, sin embargo, se modificaron los parámetros asociados a las partículas magnéticas, la geometría del imán y el campo de magnetización. En la etapa I se mantuvo constante el diámetro de las partículas mientras que en la etapa II se modificó el diámetro de estas tal y como lo realizaron Kayal *et al* [2], Haverkort *et al* [10], Larimi *et al* [18], Thosaphon *et al* [11], Kenjereš [23], quienes trabajaron con diámetros comprendidos entre los 5 nm y hasta los 6 μm . De igual modo, en la etapa I se consideraron dos materiales diferentes, mientras que en la etapa II se utilizó únicamente un material. La elección de estos se basa principalmente en su comportamiento magnético ante la presencia de campos magnéticos externos. En cuanto la magnetización del imán, se utilizó como campo inicial de 1×10^6 A/m , el cual se modificó hasta el valor final de $2,5 \times 10^6$ A/m [2, 22, 23].

En la etapa final se utilizaron los mismos parámetros de la etapa II, excepto por el modelo del vaso sanguíneo, ya que para esta última etapa se realizó un modelo de la arteria hepática común (AHC) basado en los estudios de J. Arias Fernández en su artículo “Vasos extrahepáticos dependientes de la arteria hepática. Identificación y manejo” [9]. Allí el autor expone un conjunto de arteriografías de la AHC, de las cuales se utilizó una de ellas para modelar y simular la trayectoria de partículas magnéticas dentro de esta arteria y así poder conocer como podría ser una radioembolización, la cual “consiste en la introducción selectiva de partículas embolizantes cargadas de un emisor de radiación (beta)” [9].

En último lugar, los valores correspondientes a la densidad y viscosidad dinámica del fluido utilizados en las tres etapas de la simulación corresponden con los reportados en la sección 2.2; es decir, los mismos de la sangre de 1060 kg/m^3 y $3,5 \times 10^{-3}$ $Pa \cdot s$ respectivamente [1, 16, 10, 11, 22, 32]; La Tabla 3-1 muestra los valores utilizados en cada una de las etapas anteriormente mencionadas. Los resultados alcanzados en las etapas de la simulación se analizaron principalmente por el valor de eficiencia de captura para las partículas a través de la siguiente expresión [10, 11, 23, 28]:

$$\varepsilon = \left(\frac{p_i - p_s}{p_i} \right) \cdot 100 \% \quad (3-1)$$

Siendo p_i y p_s el número de partículas que ingresan y que salen del vaso sanguíneo respectivamente.

Tabla 3-1.: Parámetros de la simulación durante la Etapa I, II y III.

Etapa	I	II	III
Diámetro de partículas magnéticas.	$4 \mu m$	$0,4 \mu m$ hasta $4 \mu m$	
Material de partículas magnéticas.	Magnetita (Fe_3O_4) Hierro - carbon	Magnetita (Fe_3O_4)	
Densidad de partículas magnéticas.	$[5200, 6450] kg/m^3$	$5200 kg/m^3$	
Susceptibilidad magnética de nanopartícula χ_m .	3		
Número de partículas por lanzamiento.	20		
Alto (h) y largo (l) del vaso sanguíneo.	$h = 6 mm, l = 50 mm$		Arteria hepática común
Geometría del imán.	Circular - Cuadrado	Cuadrado	Cuadrado
Magnetización del imán.	$1,0 \times 10^6 A/m$ hasta $2,5 \times 10^6 A/m$	$1,0 \times 10^6 A/m$ y $2,5 \times 10^6 A/m$	
Densidad del fluido ρ	$1060 kg/m^3$		
Viscosidad dinámica de fluido η	$3,5 \times 10^{-3} Pa \cdot s$		
Permeabilidad relativa fluido $\mu_{r,f}$	1		

3.2.2. Modelos de referencia para las etapas I y II

Con la finalidad de poder conocer y establecer las condiciones apropiadas para simular y estudiar las trayectorias de las partículas inmersas en un fluido, se diseñaron dos modelos de referencia en donde se consideraron tres elementos: el vaso sanguíneo por el cual fluirán las partículas magnéticas, el imán permanente, el cual generará el campo magnético y el “mundo” que será el espacio de trabajo y que contendrá al vaso sanguíneo, el imán y a las partículas magnéticas.

En la primera etapa se utilizaron dos imanes diferentes tal y como se muestra en la figura 3-1, con la finalidad de identificar los efectos del campo magnético producido por imanes con distintas geometrías sobre las partículas, y así obtener un valor de eficiencia de captura en función del número de partículas que entran y salen del canal. En la segunda etapa, se simularon los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas de diferentes diámetros, con el fin de obtener información sobre su comportamiento bajo la influencia del campo magnético generado por el imán con mayor eficiencia de captura que en la primera etapa.

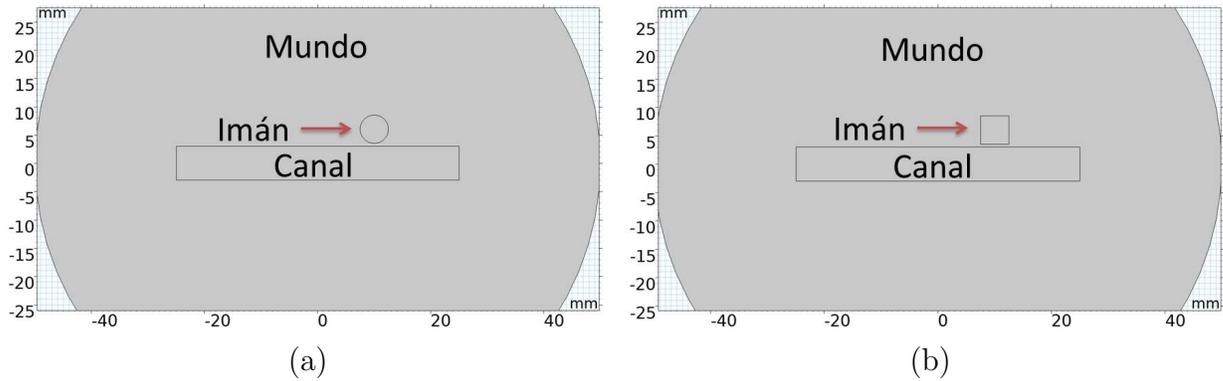


Figura 3-1.: Geometrías de referencia en las cuales está el vaso sanguíneo representado por el rectángulo, el imán y el mundo que los contiene. en (a) la geometría del imán es circular, mientras que en (b) el imán es cuadrado.

En el módulo *Particle Tracing*, se pueden especificar propiedades de las partículas como su diámetro d_p , densidad ρ_p , carga q y las fuerzas que estas experimentan. También el módulo permite establecer el punto de entrada y de salida al igual que el número de partículas que se quieren manipular por lanzamiento. La figura 3-2 muestra la configuración utilizada en la geometría de referencia. Allí se puede observar el mundo representado por la superficie gris, el vaso sanguíneo representado por un rectángulo dentro del mundo y el imán representado por un cuadrado.

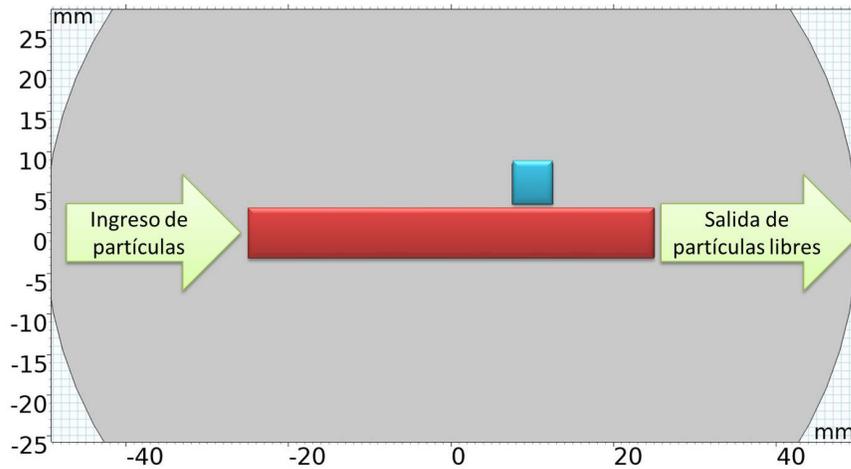


Figura 3-2.: Geometría de referencia. Las flechas indican la entrada y salida de las partículas magnéticas. Así mismo el rectángulo representa el vaso sanguíneo por el cual las partículas fluirán y el cuadrado encima del vaso representa al imán permanente encargado de generar el campo magnético aplicado \vec{H}_a .

Una vez determinada la geometría del sistema, se definieron los puntos de entrada y salida de las partículas, al igual que el número de partículas por lanzamiento. Es posible obtener la interacción de las partículas con el fluido y el campo magnético aplicado \vec{H}_a al especificar las fuerzas que

actúan sobre las partículas magnéticas, es decir, la fuerza de arrastre de Stokes (2-34) y la fuerza magnetoforética (2-44) ya que en ellas se pueden establecer parámetros tales como la velocidad promedio del fluido, densidad del fluido, viscosidad dinámica, al igual que la magnetización \vec{M} del imán, la permeabilidad relativa del fluido y de las partículas.

3.2.3. Modelo de la arteria hepática común (AHC) para la etapa III

En la tercera etapa se representó una sección de la arteria hepática común (AHC) con el propósito de estudiar la trayectoria de las partículas magnéticas con diámetros variables, sometidas a dos intensidades de campo magnético diferentes. La figura 3-3 muestra en (b) la sección de la arteria hepática utilizada en la simulación, la cual se modeló a partir de la arteriografía de la imagen (a). Dicha sección fue considerada por no tener grandes curvaturas y diámetros similares al de los modelos de la figura 3-1.

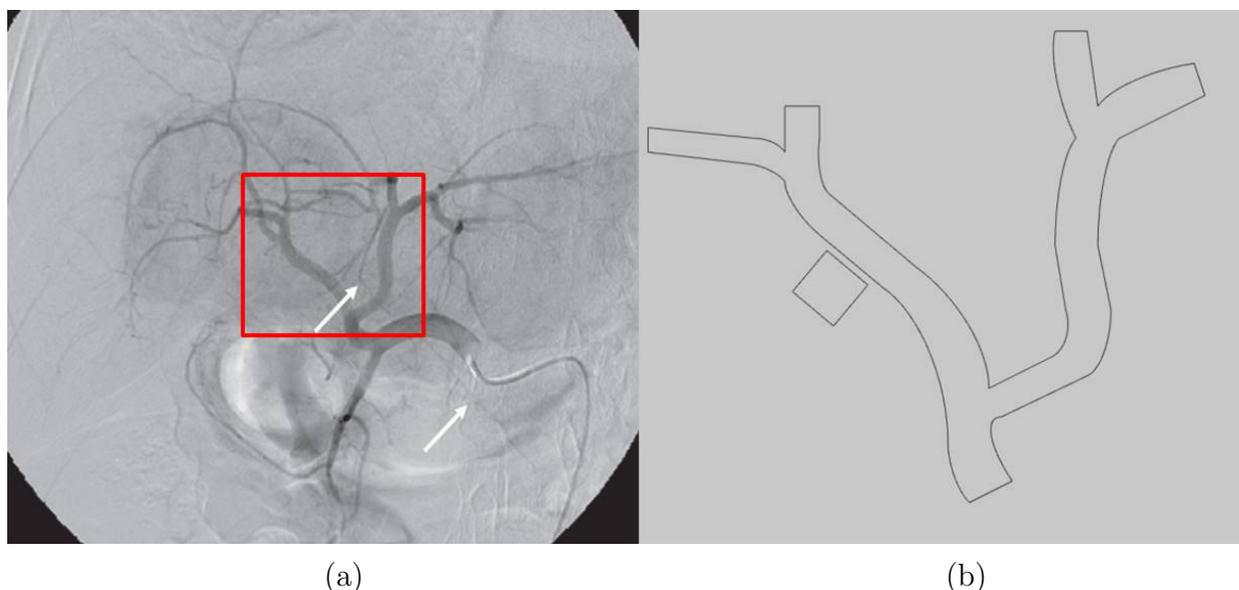


Figura 3-3.: En (a) se puede ver la arteriografía de una sección de la arteria hepática común tomado de [9]. El cuadro muestra la sección de la arteria que fue considerada en la simulación. En (b) se puede observar el modelo realizado para una sección de la arteria hepática común.

Al igual que en los modelos de referencia presentados en la sección anterior, aquí se utilizó el módulo *Particle Tracing* para el modelo de la AHC y en la figura 3-4 se muestran los puntos de ingreso y salida de las partículas magnéticas. Allí es posible observar que el ingreso de las partículas se realizó desde la parte inferior, debido a que esta sería la ruta que seguiría el flujo sanguíneo dentro de la arteria. También se puede observar que la arteria cuenta con una bifurcación lo cual puede cambiar la trayectoria de las partículas alejándolas del campo magnético producido por el imán.

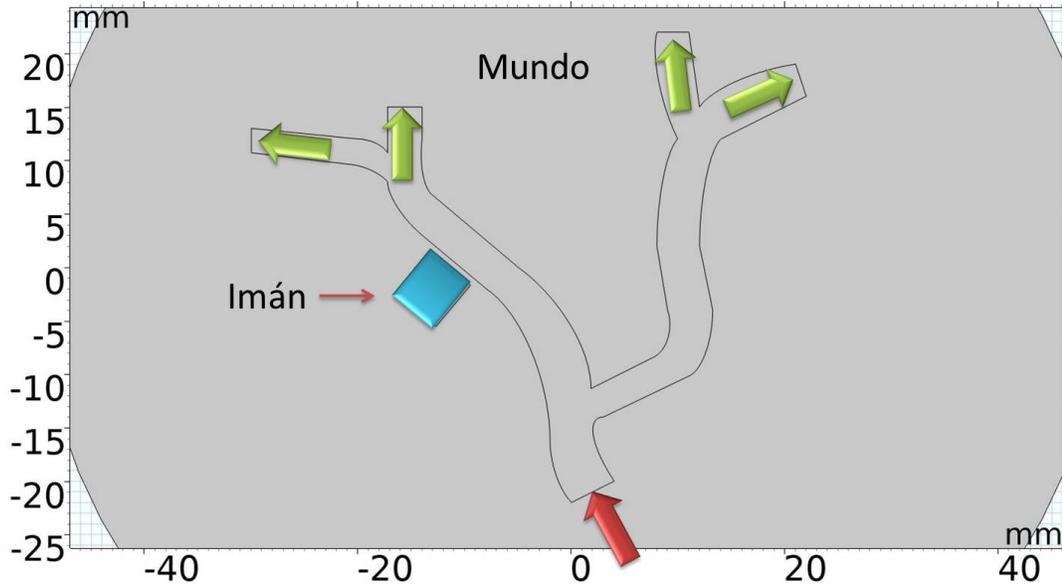


Figura 3-4.: Modelo de la arteria hepática común en COMSOL. La flecha inferior indica la entrada de partículas mientras que las flechas superiores muestran la salida de las partículas magnéticas. Así mismo, el cuadrado al lado izquierdo de la arteria representa al imán permanente encargado de generar el campo magnético aplicado \vec{H}_a .

La representación geométrica de las figuras 3-1 y 3-3 se basan en la definición de modelos en dos dimensiones, el marco de referencia y su posición espacial, así como su relación lógica con los demás modelos, de modo que un elemento puede estar contenido en otro elemento. La estructura mayor que conforma la geometría de la simulación es el “mundo”, el cual contiene al vaso sanguíneo y al imán permanente. Paralelamente, este espacio permitió que el campo magnético producido por el imán, interactuara con el fluido y con las partículas inmersas. El mundo cuenta con una geometría circular con un radio de 50 mm y una permeabilidad relativa de 1 [22].

En síntesis, en el capítulo se han presentado los parámetros que fueron acoplados a los diferentes modelos de simulación, mostrados en las secciones 3.2.2 y 3.2.3 a través de los módulos descritos en la sección 3.1.1 y con los parámetros físicos asociados a las partículas magnéticas, el fluido y el imán de la tabla 3-1. De este modo, las etapas de la simulación descritas en el apartado 3.2.1, permitieron evaluar los parámetros físicos y las trayectorias de las partículas magnéticas, con la finalidad de estimar las condiciones adecuadas, y así conocer el comportamiento y la evolución dinámica de las partículas. El flujograma que se presenta en la figura 3-5 resume las etapas de la simulación descritas en la sección 3.2.1, al igual que las diferentes rutas que se deben seguir para poder obtener cualquiera de estas en COMSOL.

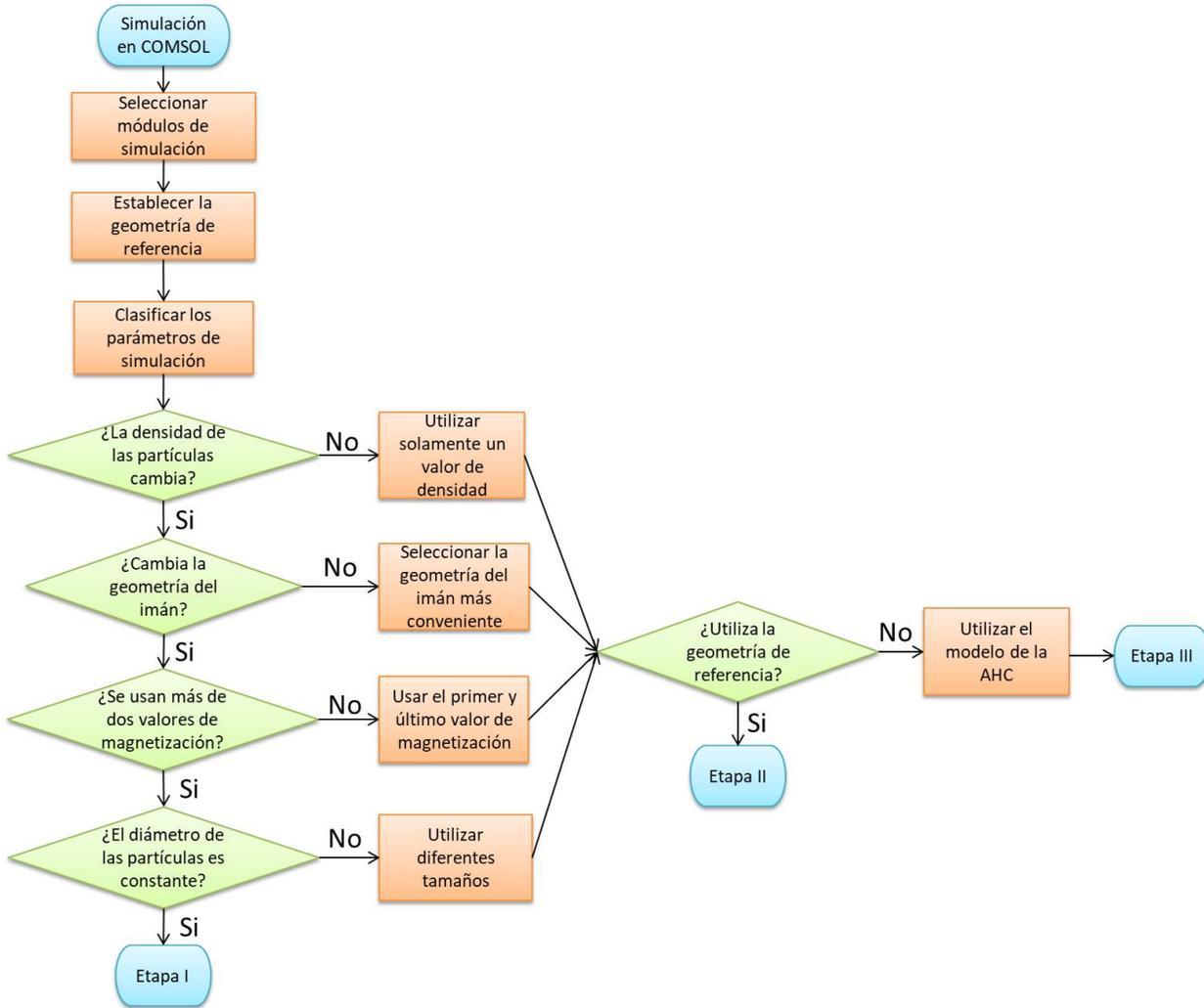


Figura 3-5.: Flujograma de simulación en COMSOL Multiphysics.

En el siguiente capítulo se darán a conocer los resultados obtenidos en la discretización de los modelos de las figuras 3-1 y 3-3 a través de los elementos finitos que ofrece COMSOL. paralelamente, Se expondrán los resultados obtenidos en las tres etapas de simulación y la comparación de los valores obtenidos de la fuerza magnetoforética y la eficiencia de captura de partículas magnéticas.

4. Resultados y discusión

De acuerdo con la metodología de simulación expuesta en el capítulo anterior, los resultados obtenidos en este trabajo correspondientes a la discretización de los modelos y las etapas de simulación se presentan en diferentes secciones. La primera de ellas se muestra en la sección 4.1, la cual exhibe el mallado a través de elementos finitos de los modelos presentados en los apartados 3.2.2 y 3.2.3 y los resultados obtenidos de la discretización del mundo, el imán y el canal. En la sección 4.2, presenta los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas esféricas de distintas densidades y diámetro constante, en función de la geometría del imán permanente y su magnetización \vec{M} ; con la finalidad de poder establecer una eficiencia de captura de partículas, en función de la geometría del imán. En las secciones 4.3 y 4.4, se utilizó el imán permanente con mayor eficiencia de captura y dos valores de magnetización diferentes, para estudiar los efectos de la fuerza magnetoforética sobre nanopartículas magnéticas de tamaño variable y densidad constante, para determinar la eficiencia de captura en función de su diámetro. Sin embargo, el modelo utilizado en la segunda etapa es la geometría de referencia de la figura 3-2 mientras que en la tercera etapa se utilizó el modelo para la AHC de la figura 3-4.

La simulación del sistema en sus tres etapas se realizó en una estación de trabajo con las siguientes características de hardware: **Procesador:** Intel[®] Core[™] i5-8250U CPU @ 1,60 GHz 1,80 GHz (4 núcleos), **Memoria RAM:** 4,0 GB, **Memoria Gráfica:** Intel(R) UHD Graphics 620 2GB.

4.1. Discretización de los modelos de referencia y la AHC

Luego de haber establecido los parámetros iniciales para cada una de las etapas de simulación, se especificaron las dimensiones de los elementos geométricos presentes en cada uno de los modelos, con el fin de que la herramienta de mallado de COMSOL generara la malla de los modelos de forma automática, para cada objeto de la geometría de referencia y también para el modelo de la AHC, con el fin de implementar el método de elementos finitos para simular y obtener datos e información del sistema. Así mismo, el software fue capaz de establecer el tipo de elementos que mejor se adaptan a las dimensiones de la simulación, además de ajustar las dimensiones de cada uno de los elementos de la malla para que se acoplen a las condiciones iniciales de la simulación. La tabla 4-1 muestra la estadística de los ajustes hechos por el software para el mallado generado en los modelos de la las figura 4-1.

Los modelos de referencia y el de la AHC al ser en dos dimensiones, fueron discretizados a través de triángulos y cuadriláteros "los cuales están caracterizados principalmente por sus bordes de malla que corresponden a sus aristas, mientras que sus esquinas se denominan vértices de malla" [31].

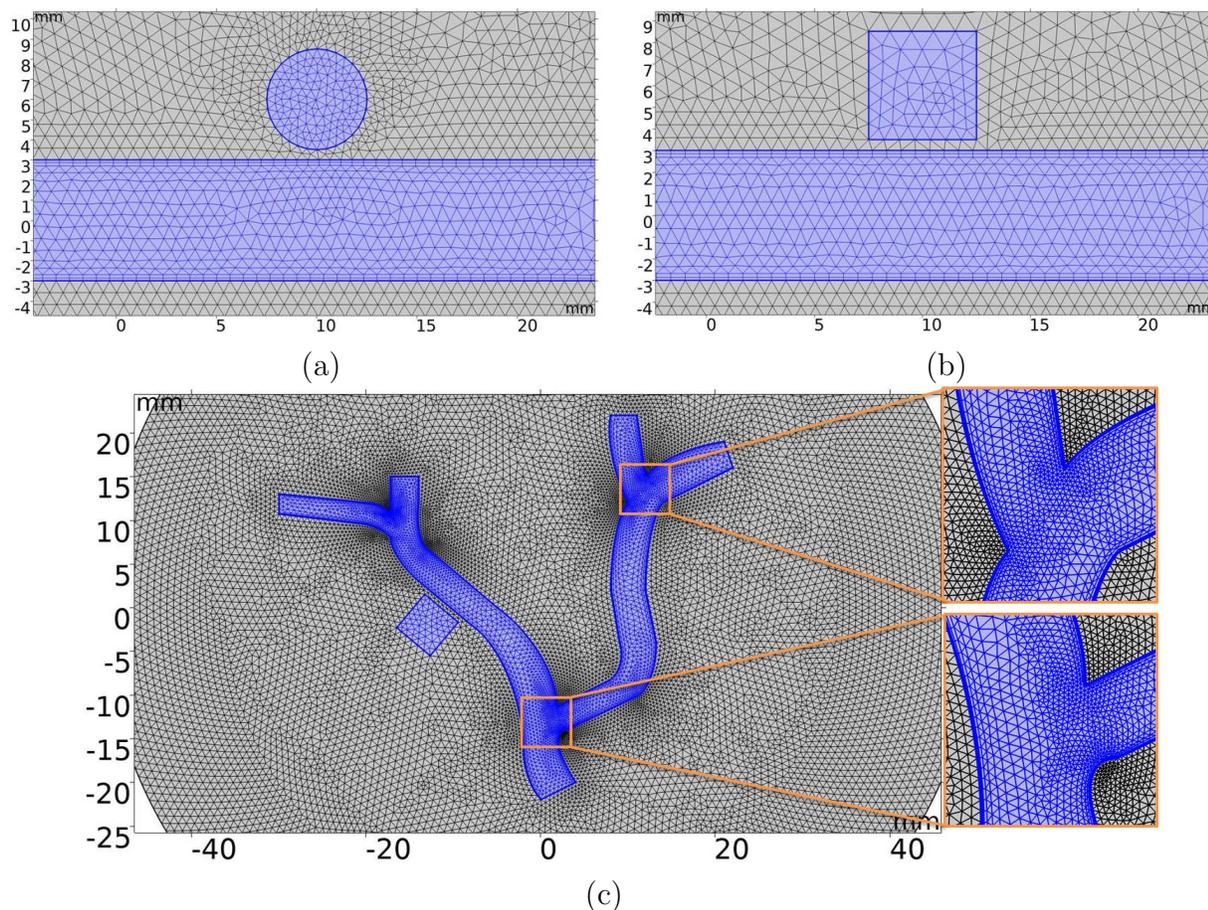


Figura 4-1.: Mallado generado por COMSOL en el que se puede observar el mundo, el vaso y los imanes. En (a) imán de geometría circular mientras que en (b) un imán con geometría cuadrada y en (c) Mallado generado para el modelo de la arteria hepática común, para el mundo y el imán cuadrado. los recuadros señalados en el modelo muestran el mallado en las bifurcaciones del canal.

Sin embargo la estadística entregada por el software muestra que existe una mayor prevalencia de elementos triangulares que de cuadriláteros, ya que los modelos de referencia (a) y (c) de la figura 4-1 tuvieron un total de 27070 y 26288 triángulos respectivamente, mientras que en el modelo de la AHC un total de 37100 triángulos. Esto se debe a que en los bordes de la geometría del canal, el software utiliza una malla de capa límite, "la cual en geometrías de 2 dimensiones está constituida principalmente por cuadriláteros en capas a lo largo de los límites" [31].

En la tabla 4-1 se muestran los resultados estadísticos obtenidos por la herramienta de mallado para cada una de las geometrías utilizadas en la simulación. El número de elementos indica la cantidad total de triángulos y cuadriláteros utilizados en cada una de las configuraciones. La calidad mínima y media de elemento son medidas adimensionales normalizadas, que indican la calidad de los elementos de la malla, "siendo 0,0 un elemento degenerado y 1,0 el número más alto que indica una

calidad de elemento de malla más alta” [31]. La relación de área de elemento muestra el cociente entre el elemento más grande y el más pequeño contenidos en el mallado y el área de la malla indica la superficie total utilizada por cada una de las geometrías implementadas en las etapas de la simulación.

Tabla 4-1.: Resultados estadísticos del mallado para las geometrías de referencia con imán circular e imán cuadrado de las modelos de referencia y el modelo de la AHC presentes en la figura 4-1.

	Imán Circular	Imán cuadrado	AHC
Vértices de malla	13988	13595	19717
Número de triángulos	27070	26288	37100
Número de cuadriláteros	294	292	1008
Número total de elementos	27364	26580	38108
Calidad mínima del elemento	0,1789	0,1803	0,1595
Calidad media del elemento	0,8873	0,8948	0,8957
Relación de área de elemento	0,0855	0,0867	0,0041
Área de la Malla	7853 mm^2	7853 mm^2	7853 mm^2

Los resultados estadísticos alcanzados en el proceso de discretización son comparables con los obtenidos por Larimi *et al* [18], Nidal *et al* [22] y Shojaee *et al* [27]. En particular, en la cantidad de elementos de malla, ya que estos dependen principalmente del modelo, sus dimensiones, características geométricas y dimensiones de trabajo. El diagrama de barras 4-2 presenta la cantidad de elementos de malla utilizados en la geometrías con imán circular, cuadrado y el de la AHC respecto a los reportados por los autores anteriormente mencionados.

Dicho lo anterior, el valor más alto obtenido en este trabajo corresponde al del modelo de la AHC, ya que a diferencia de los modelos de referencia, esta cuenta con una geometría más compleja lo cual implica una mayor cantidad de elementos de malla, en particular, en las regiones con curvas y esquinas pronunciadas, debido a que en estos puntos la densidad de elementos es mayor. Por otro lado, Nidal *et al* [22] y Shojaee *et al* [27] obtuvieron una mayor cantidad de elementos de malla debido a que Nidal *et al.* utilizó principalmente cuadriláteros en las secciones más importantes del sistema, mientras que Shojaee *et al.* modeló un conjunto de microvasos a partir de un método adaptativo, ocasionando así una mayor cantidad de elementos en los microvasos que en el imán y

su alrededor. Sin embargo, la calidad media de elemento alcanzada fue de 0.7246, mientras que el valor obtenido para el modelo de la AHC fue de 0.8957, lo que implica una mayor confianza en los resultados obtenidos.

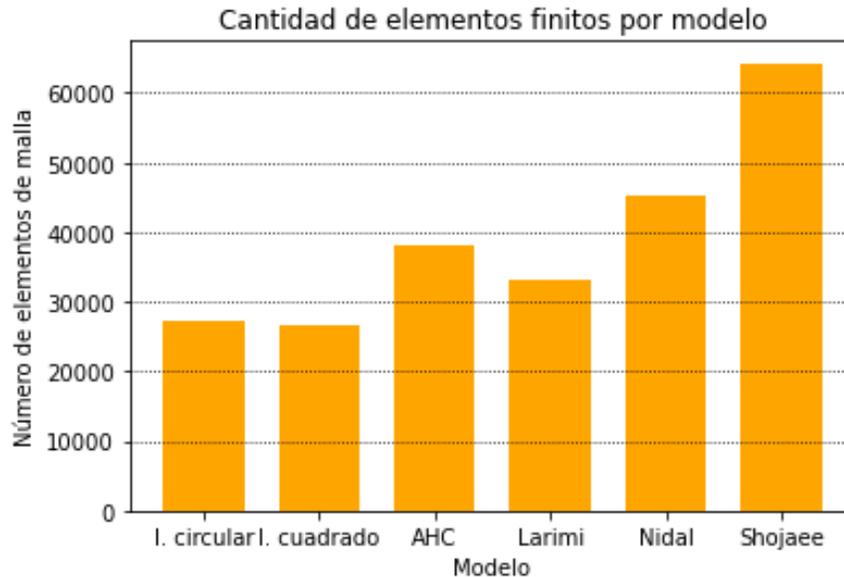


Figura 4-2.: Cantidad de elementos de malla de los modelos de la figura 4-1 respecto a otros trabajos.

4.2. Etapa I - Simulación y estudio de los efectos de la fuerza magnetoforética en partículas con diámetro constante

En esta etapa de la simulación se consideraron los siguientes parámetros iniciales:

- Diámetro de partículas magnéticas: $d_p = 4 \mu m$
- Densidad de partícula: $\rho_p = 5200 \frac{kg}{m^3}$ y $6450 \frac{kg}{m^3}$
- Susceptibilidad magnética de las partículas: $\chi_m = 3$
- Número de partículas por lanzamiento: 20
- Densidad del fluido: $\rho_B = 1060 \frac{kg}{m^3}$
- Viscosidad dinámica del fluido: $\eta = 3,5 \times 10^{-3} Pa \cdot s$
- Permeabilidad relativa del fluido: $\mu_{r,f} = 1$
- Velocidad de entrada normal del fluido: $\vec{u}_0 = 0,01 \frac{m}{s}$
- Magnetización del imán: $\vec{M} = 1 \times 10^6 \frac{A}{m}$ hasta $2,5 \times 10^6 \frac{A}{m}$

Durante la simulación se identificó que COMSOL simuló primero el campo magnético y la densidad de flujo magnético producido por el imán permanente, luego el fluido en régimen laminar, su perfil de velocidad, y por último las trayectorias de las partículas magnéticas y su interacción con el fluido a través de la fuerza de arrastre \vec{F}_D y el campo magnético \vec{H}_a a través de la fuerza magnetoforética \vec{F}_m .

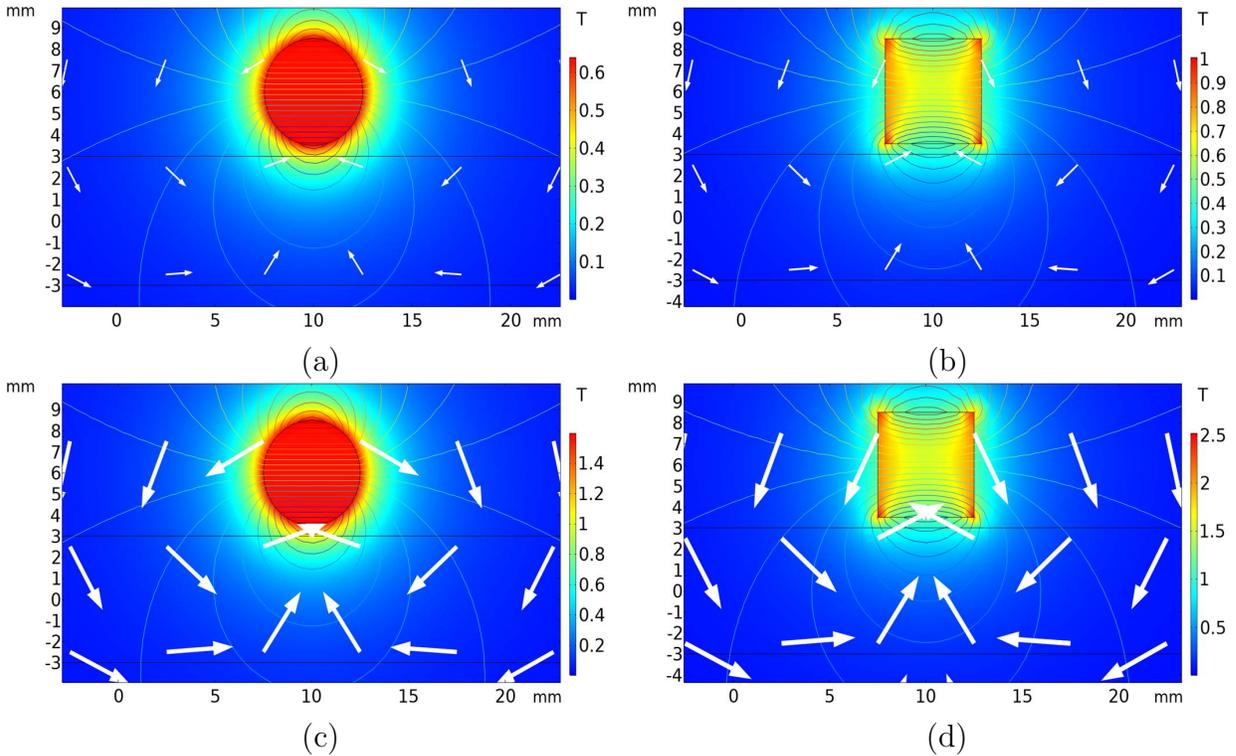


Figura 4-3.: Los vectores representan la densidad de flujo magnético \vec{B}_a y las líneas el potencial magnético escalar V_m . En (a) y (b) se puede observar \vec{B}_a y V_m para el imán cuadrado y circular, respectivamente, con una magnetización de $1 \times 10^6 \text{ A/m}$, mientras que en (c) y (d) se pueden contemplar para una magnetización de $2,5 \times 10^6 \text{ A/m}$.

En la figura 4-3 (a - c) y (b - d) se puede observar gráficamente la densidad de flujo magnético \vec{B}_a producido por un imán circular y cuadrado respectivamente, los cuales fueron configurados de manera que su magnetización sea transversal a las trayectorias de las partículas magnéticas. A su vez, se puede ver que la densidad de flujo magnético representado por vectores se propagan por el mundo y por el rectángulo que representa al vaso sanguíneo por el cual las partículas magnéticas se trasladaron. Otro rasgo importante a resaltar es que la densidad de flujo magnético depende de la geometría del imán, encontrándose valores más altos para el imán cuadrado que para el circular. Por otro lado, el fluido simulado a partir de los parámetros iniciales anteriormente mencionados para esta etapa, sigue un régimen laminar con la finalidad de garantizar las condiciones ideales de un fluido newtoniano, tal y como se muestra en la figura 4-4.

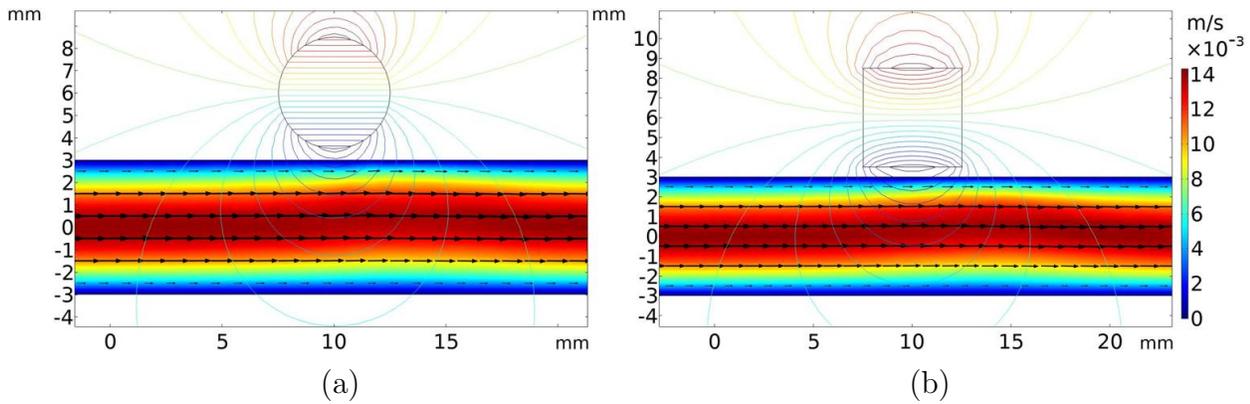


Figura 4-4.: Perfil de velocidad del fluido dentro del canal que representa el vaso sanguíneo. En (a) se puede observar la configuración del canal con el imán circular, mientras que en (b) se puede ver el mismo canal pero con el imán cuadrado.

Los vectores dentro del canal representan el perfil de velocidades del fluido y la escala de color en ambas imágenes simbolizan los valores de velocidad que adquiere el fluido dentro del canal, siendo $0 m/s$ el valor mínimo, que se encuentra en las paredes del canal y que obedecen la condición de no deslizamiento; además de $14 \times 10^{-3} m/s$ el valor máximo que se encuentra en el centro del canal. Un hallazgo interesante encontrado al simular el mismo fluido pero con diferentes intensidades de campo magnético, es que el fluido tiende a dirigirse hacia el gradiente de dicho campo magnético, sin embargo, el perfil de velocidades no se afecta de forma drástica, y el fluido tiende a mantener su régimen laminar tal y como se ve en la figura 4-5.

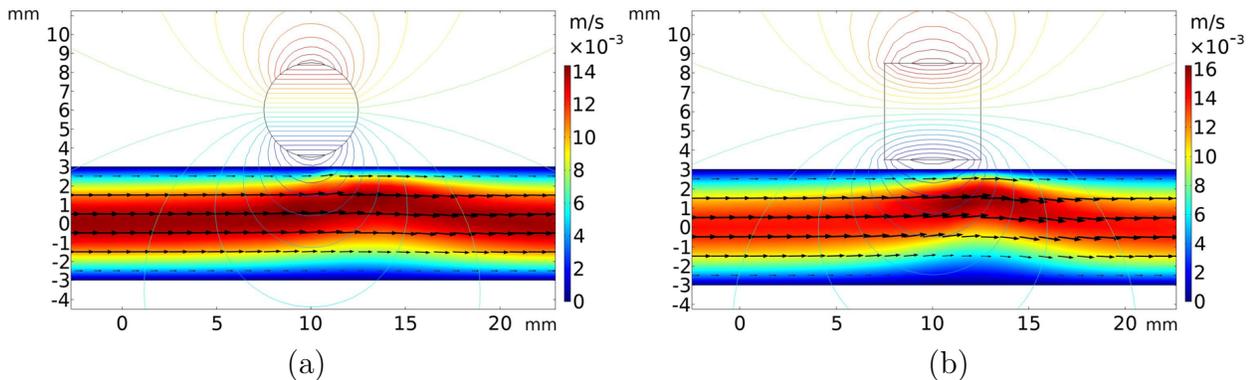


Figura 4-5.: Perfil de velocidad del fluido dentro del canal bajo una magnetización de $2,5 \times 10^6 A/m$. En (a) la geometría es circular mientras en (b) es cuadrada.

En la figura anterior se puede apreciar como el fluido es afectado por el aumento de la intensidad del campo magnético aplicado. Esto se debe a que la fuerza magnetoforética al ser proporcional a las propiedades magnéticas de los materiales y del campo magnético aplicado, también afecta al

fluido debido a que este cuenta con una permeabilidad relativa equivalente a la unidad ($\mu_{r,f} = 1$) [11, 22, 28], y cuyos efectos se pueden relacionar con la permeabilidad relativa de las partículas magnéticas gracias al factor de Clausius-Mossotti K . Estos resultados muestran que pese a la afectación del fluido, la magnetoforesis sigue siendo positiva y por lo tanto, el fluido mantiene su curso dentro del canal. Paralelamente se puede apreciar que el imán cuadrado tiene un mayor efecto sobre el fluido que el imán circular debido a los cambios en su valor máximo de velocidad.

En cuanto al comportamiento de las partículas magnéticas, se encontró que la geometría del imán influye en la captura y su direccionamiento tanto para partículas con una densidad de 5200 kg/m^3 como para 6450 kg/m^3 . Por lo tanto, estos efectos de la geometría del imán juegan un papel fundamental sobre la fuerza magnetoforética que actúa sobre cada partícula.

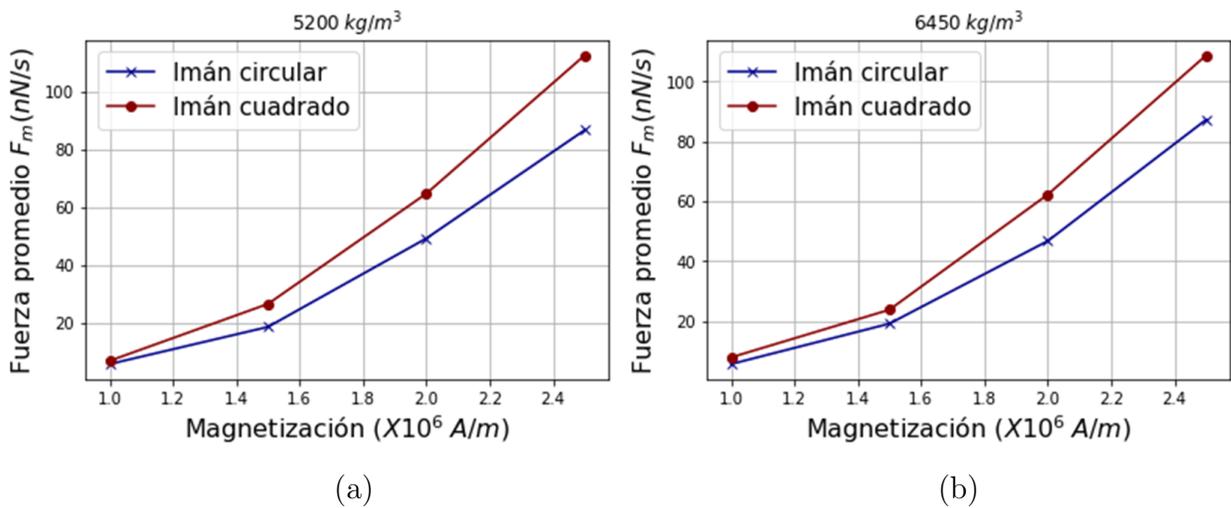


Figura 4-6.: En (a) y (b) se muestran los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas que son sometidas a diferentes valores de magnetización.

En la figura 4-6 los ejes verticales representan la fuerza magnetoforética promedio que actúa sobre las partículas en el tiempo y los ejes horizontales simbolizan los valores de magnetización \vec{M} para cada imán. En la figura se puede apreciar que para partículas con diferentes densidades, el imán cuadrado tiene un mayor efecto que el imán circular; y debido a esto la eficiencia de captura y direccionamiento de las partículas será mayor con un imán cuadrado, lo que implica valores más pequeños de magnetización para lograrlo. Acorde con estos resultados, es posible obtener un valor de eficiencia de captura para las partículas a través de la ecuación 3-1. De esta manera, se pueden resumir los efectos del imán circular y cuadrado sobre las partículas magnéticas al adquirir los valores de eficiencia de captura ε , a partir de los resultados obtenidos de la simulación en la primera etapa. La figura 4-7 muestra las trayectorias de las partículas magnéticas al ser sometidas a los campos magnéticos producidos por el imán circular e imán cuadrado.

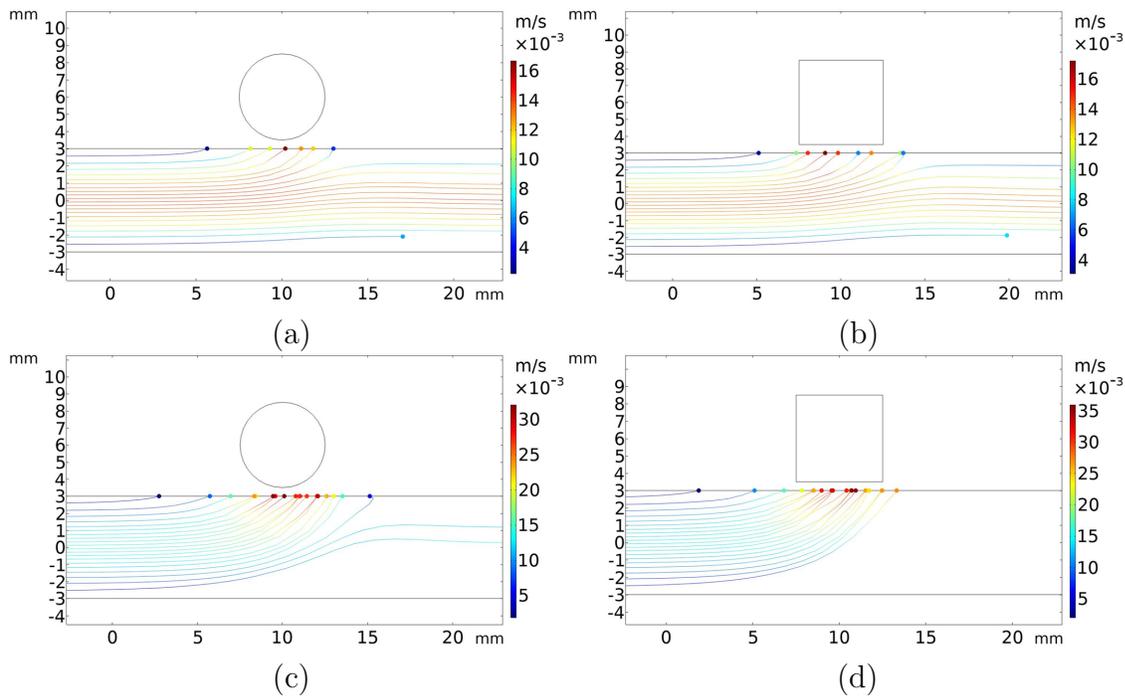


Figura 4-7.: Trayectorias de las partículas magnéticas. En (a) y (b) los imanes cuentan con una magnetización de $1 \times 10^6 \text{ A/m}$, mientras que en (c) y (d) cuentan con una magnetización de $2,5 \times 10^6 \text{ A/m}$.

La figura 4-8 al igual que la figura 4-6 muestran que el imán cuadrado tiene mayor efecto sobre las partículas magnéticas que el imán circular. Sin embargo, en la figura 4-8 se puede evidenciar que el imán cuadrado tiene el mismo efecto sobre partículas de dos densidades diferentes logrando una eficiencia de captura máxima cuando el imán cuenta con una magnetización de $2,5 \times 10^6 \text{ A/m}$.

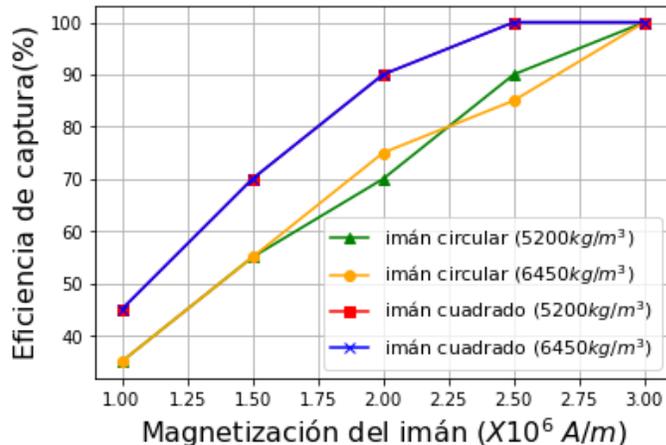


Figura 4-8.: Eficiencia de captura en función de la geometría del imán y la densidad de la partícula.

4.3. Etapa II - Simulación y estudio de los efectos de la fuerza magnetoforética en partículas con diámetro variable

En la segunda etapa de la simulación se consideraron los siguientes parámetros iniciales:

- Diámetro de partículas magnéticas: $d_p = 0,4 \mu m$ hasta $4 \mu m$
- Densidad de partícula: $\rho_p = 5200 \frac{kg}{m^3}$
- Susceptibilidad magnética de las partículas: $\chi_m = 3$
- Número de partículas por lanzamiento: 20
- Densidad del fluido: $\rho_B = 1060 \frac{kg}{m^3}$
- Viscosidad dinámica del fluido: $\eta = 3,5 \times 10^{-3} Pa \cdot s$
- Permeabilidad relativa del fluido: $\mu_{r,f} = 1$
- Velocidad de entrada normal del fluido: $\vec{u}_0 = 0,01 \frac{m}{s}$
- Magnetización del imán: $\vec{M} = 1 \times 10^6 \frac{A}{m}$ y $2,5 \times 10^6 \frac{A}{m}$

La geometría utilizada en esta segunda etapa fue aquella en que la configuración contaba con un imán de geometría cuadrada, debido a que los resultados obtenidos en la primera etapa, mostraron que un imán con esta geometría tiene una mayor eficiencia de captura para partículas con diámetros de $4 \mu m$. Así mismo, se consideró una densidad para el material de las partículas magnéticas de $\rho_p = 5200 kg/m^3$ (correspondiente a la magnetita (Fe_3O_4)) ya que su eficiencia de captura no difiere frente a partículas con densidad de $6450 kg/m^3$ tal y como lo sugieren los resultados de la figura 4-8. Los parámetros relacionados con la densidad y viscosidad dinámica del fluido permanecen invariantes y así mismo, se consideraron dos valores de magnetización para estudiar los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas con diferentes diámetros.

Como se evidenció en la primera etapa de la simulación, a medida que la magnetización del imán aumenta y por consiguiente el campo magnético también lo hace, la fuerza magnetoforética \vec{F}_m que actúa sobre las partículas crece y en consecuencia también lo hace la eficiencia de captura ε . Sin embargo, en esta segunda etapa se encontró que la variación del diámetro de las partículas también juega un papel fundamental en la captura y direccionamiento de estas, debido a que la fuerza magnetoforética \vec{F}_m es proporcional al cubo del radio de las partículas. Lo que indica que la eficiencia de captura no solamente está en función de la intensidad del campo magnético \vec{H}_a y la susceptibilidad magnética de las partículas χ_m , sino que también depende del radio de las partículas magnéticas y por consiguiente de su volumen. La figura 4-9 muestra el comportamiento de la fuerza magnetoforética promedio en función de la variación del diámetro de la partícula magnética consideradas en esta etapa.

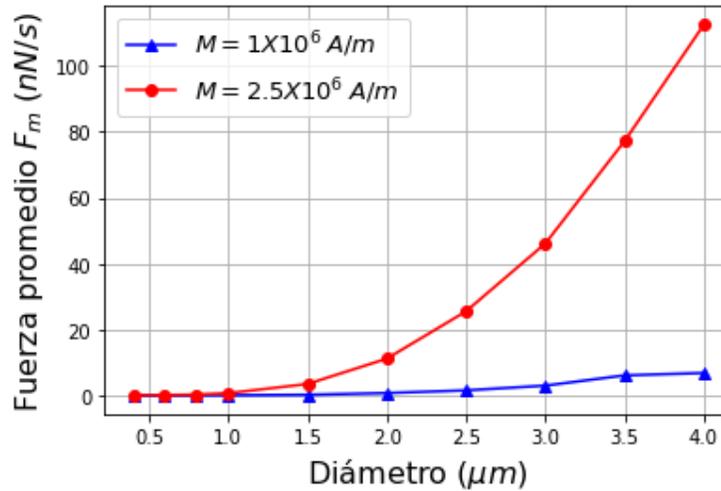


Figura 4-9.: Fuerza magnetoforética sobre partículas con diferentes diámetros y dos campos de magnetización diferente. los puntos rojos corresponden a $2,5 \times 10^6$ A/m, mientras que los triángulos azules representan a 1×10^6 A/m.

Dado este comportamiento y la dependencia de \vec{F}_m con el volumen de las partículas magnéticas, la eficiencia de captura también es afectada por dicha dependencia. Por lo tanto al combinar la magnetización del imán \vec{M} y el diámetro de las partículas d_p , es posible obtener eficiencias de captura ε .

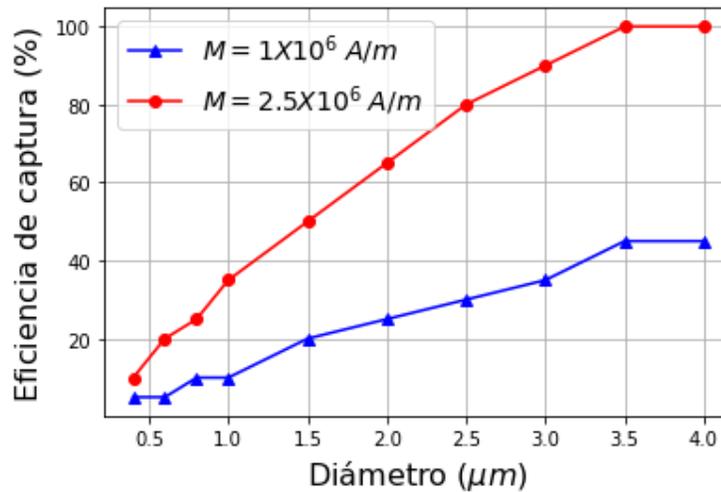


Figura 4-10.: Eficiencia de captura de partículas magnéticas con diferentes diámetros y dos campos de magnetización diferente. los puntos rojos corresponden a $2,5 \times 10^6$ A/m, mientras que los triángulos azules representan a 1×10^6 A/m.

En la figura 4-10 se presenta la eficiencia de captura y a su vez, estos resultados muestran la dependencia de la fuerza magnetoforética con la magnetización del imán \vec{M} y el diámetro de las

partículas d_p . Allí se puede observar que la eficiencia para ambos casos de magnetización aumenta debido al crecimiento del diámetro de las partículas y por consiguiente a su volumen. El número de momentos dipolares magnéticos \vec{m} contenidos en cada partícula también aumenta, y en consecuencia, existe un mayor número de estos momentos que se alinean con el campo magnético y de este modo hay una mayor acoplamiento entre dichos momentos tal y como lo sugiere la ecuación (2-7).

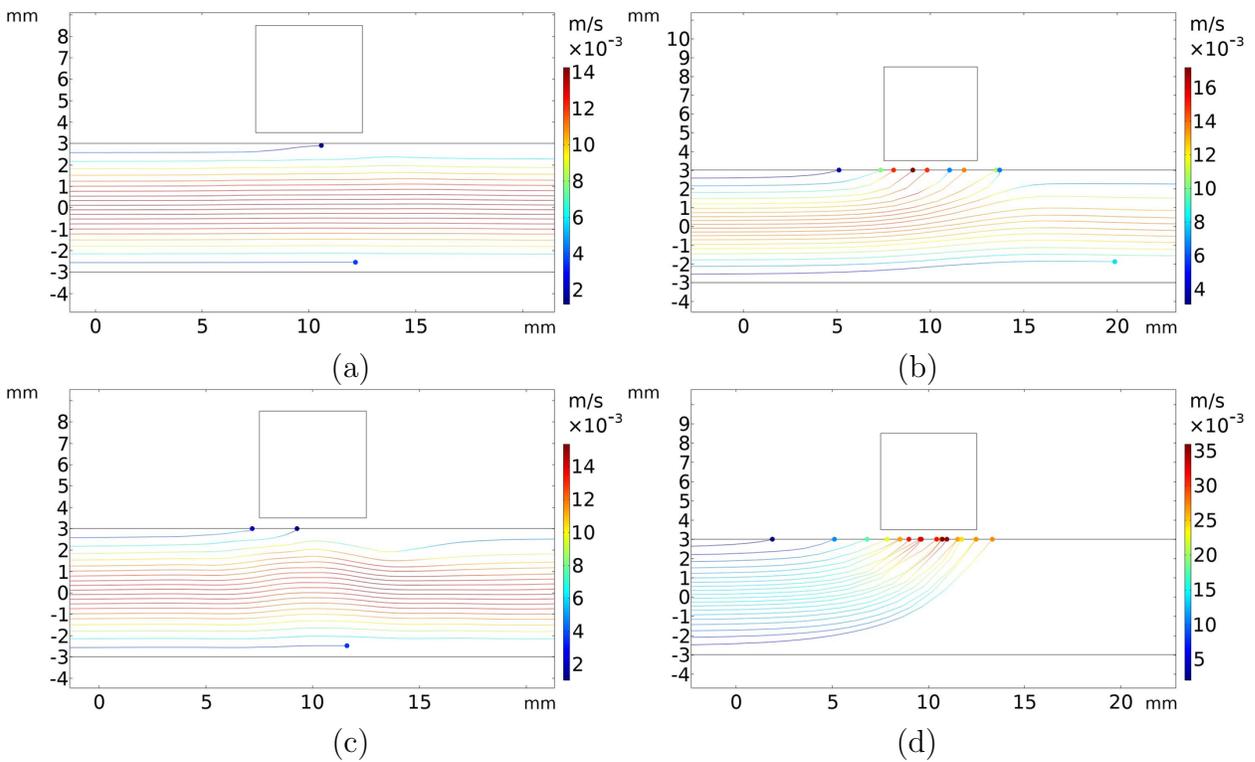


Figura 4-11.: Trayectorias de partículas magnéticas sometidas a campos de magnetización de 1×10^6 A/m en (a) con un diámetro de $d_p = 0,4 \mu m$ y en (b) de $d_p = 4 \mu m$. Mientras que en (c) el diámetro es de $d_p = 0,4 \mu m$ y en (d) de $d_p = 4 \mu m$ para un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.

Llegados a este punto, la figura 4-11 muestra el comportamiento de nanopartículas magnéticas dentro del fluido y su respuesta a dos campos magnéticos diferentes. En (a) y (c) se ve el comportamiento de nanopartículas con diámetros de $0,4 \mu m$ mientras que en (b) y (d) los diámetros son de $4 \mu m$. Sin embargo, en (a) y (b) las partículas se encuentran en un campo de magnetización de 1×10^6 A/m y por otro lado (c) y (d) están en un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m. De modo que esta figura expone los efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas de diámetros distintos y su relación con el campo magnético aplicado \vec{H}_a .

4.4. Etapa III - Trayectoria de partículas magnéticas dentro del modelo de la AHC

En esta etapa se consideraron los mismos parámetros iniciales que en la segunda etapa de la simulación. Sin embargo, el modelo utilizado es el que se muestra en la figura 3-4 y cuyo mallado es el que se puede apreciar en la figura 4-1(c). Teniendo en cuenta el orden de simulación que utiliza COMSOL, el primer resultado obtenido fue aquel en donde se simularon los campos magnéticos producidos por el imán cuadrado, con dos valores de magnetización diferentes tal y como se ve en la figura 4-12. En esta nueva configuración, se posicionó el imán al lado izquierdo de la bifurcación de la AHC con la finalidad de poder redirigir la mayor cantidad de partículas a este punto.

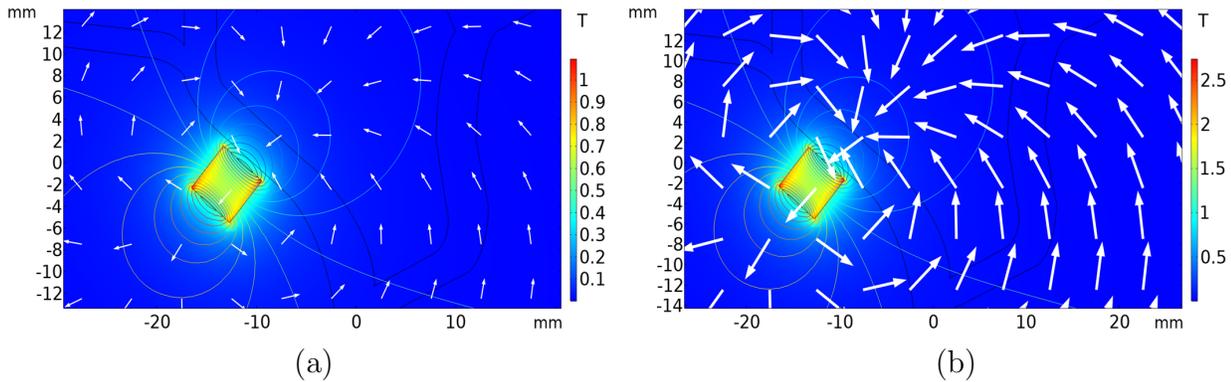


Figura 4-12.: Los vectores representan la densidad de flujo magnético \vec{B}_a y las líneas al potencial magnético escalar V_m . En (a) se puede observar el campo producido por un imán con magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (b) la magnetización es de $2,5 \times 10^6$ A/m.

Allí se pueden observar como los vectores que representan la densidad del flujo magnético \vec{B}_a , se propagan por el mundo y la AHC. Paralelamente el tamaño de estos vectores está relacionado directamente con la magnitud de \vec{B}_a y por consiguiente, con la magnetización del imán. Por otro lado, también es posible ver como las líneas del potencial magnético escalar aumentan al igual que lo hace la magnitud de \vec{B}_a . Al igual que en la primera y segunda etapa de la simulación, la magnetización del imán se configuró de forma transversal a las trayectorias de las partículas y los efectos del campo magnético se propagan por el mundo y la AHC. Posteriormente se obtuvo el perfil de velocidad del fluido dentro de la AHC el cual se puede ver en la figura 4-13.

En la figura 4-13 se pueden apreciar dos imágenes en donde la imagen de la izquierda corresponde al perfil de velocidad del fluido dentro de la AHC, mientras que la imagen de la derecha es un acercamiento a la sección de la AHC cercana al imán cuadrado. En esta última se muestra la tendencia del fluido a mantener un flujo laminar con rangos de velocidad entre 0 m/s y 10×10^{-3} m/s para las paredes y el centro de la arteria respectivamente. De igual manera es posible observar que el campo de velocidades no se ve afectado por el campo magnético aplicado por el imán. Sin embargo,

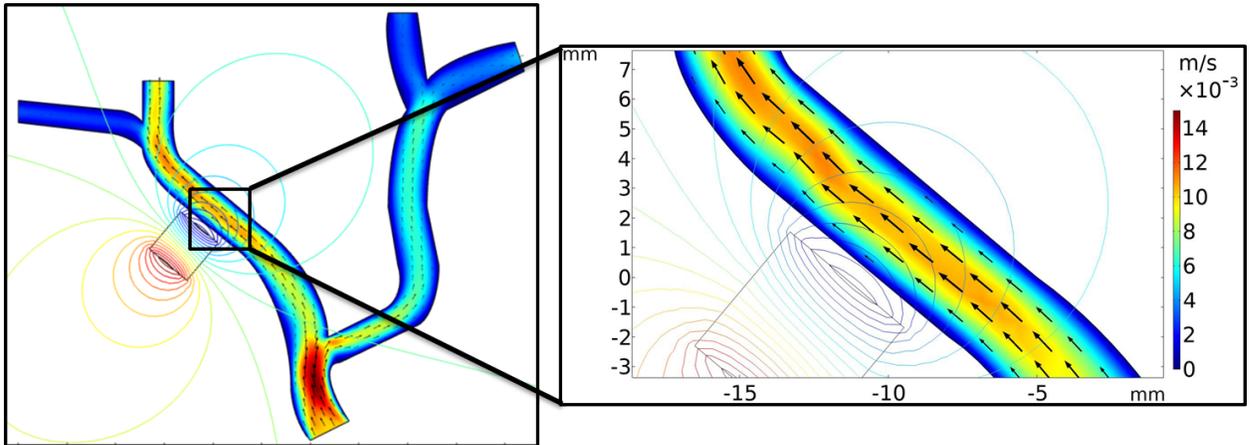


Figura 4-13.: Perfil de velocidad dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de $1 \times 10^6 \text{ A/m}$.

el fluido se ve afectado cuando la intensidad del campo magnético aumenta y su comportamiento es similar al observado en la figura 4-5.

En la figura 4-14 se ven los efectos del aumento del campo magnético del imán sobre el fluido. Sin embargo el perfil de velocidad representado por los vectores negros tiende a mantener su trayectoria a lo largo del canal pese a las variaciones de velocidad presentes en el centro del canal. Estos efectos del campo magnético sobre el fluido son ocasionados por la fuerza magnetoforética \vec{F}_m . Llegados a este punto, El módulo de *Particle Tracing* simuló la trayectoria de las partículas magnéticas y la acción del fluido y campo magnético sobre ellas. Las trayectorias seguidas por las partículas dentro del fluido siguieron principalmente las líneas del campo de velocidades.

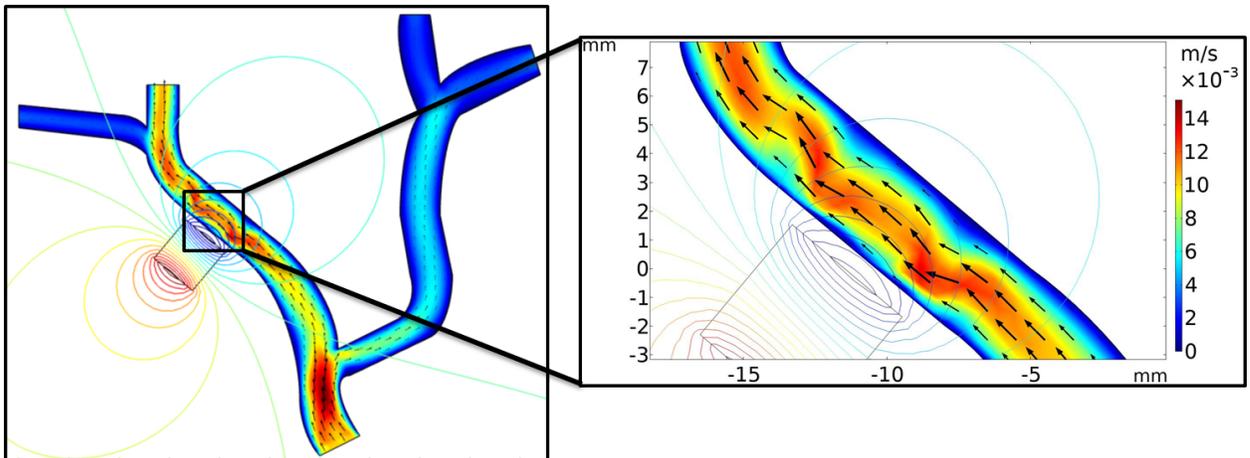


Figura 4-14.: Perfil de velocidad dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6 \text{ A/m}$.

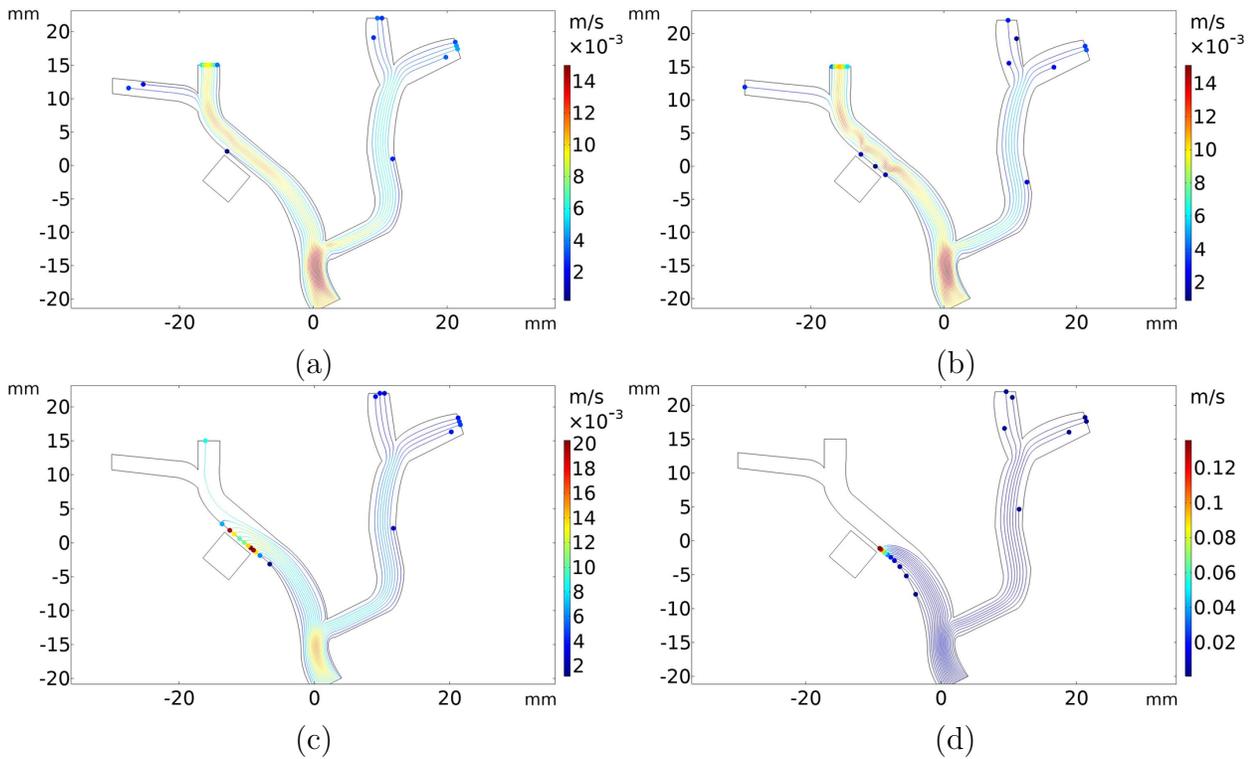


Figura 4-15.: Trayectorias de las partículas magnéticas dentro de la AHC sometido a un campo de magnetización de 1×10^6 A/m y $2,5 \times 10^6$ A/m. En (a) y (b) el diámetro de las partículas es de $0,4 \mu m$ mientras que en (c) y (d), el diámetro es de $4 \mu m$.

De igual manera, se pueden distinguir las trayectorias de las partículas en la figura 4-15, en donde se puede apreciar la captura de partículas para dos diámetros diferentes, sometidas a dos campos de magnetización diferentes. En (a) y (c) las partículas son sometidas a un campo de magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (b) y (d) el campo de magnetización es de $2,5 \times 10^6$ A/m y pese a que las partículas se están propagando por un modelo geométrico diferente al de la primera y segunda etapa de la simulación, su comportamiento frente a cambios en su diámetro y la magnetización del imán, las partículas magnéticas tienden a trasladarse siguiendo primeramente el perfil de velocidad del fluido y posteriormente se redirigen hacia el gradiente de campo magnético producido por el imán. Paralelamente, se observa que la geometría del canal juega un papel fundamental en la captura de las partículas, ya que se vio afectada por la bifurcación en el modelo de la AHC ocasionando que algunas se alejaran de la trayectoria seguida por la mayoría de las partículas redirigidas y capturadas. Los efectos de la fuerza magnetofóretica sobre las partículas magnéticas dentro del modelo de la AHC se pueden ver en la figura 4-16.

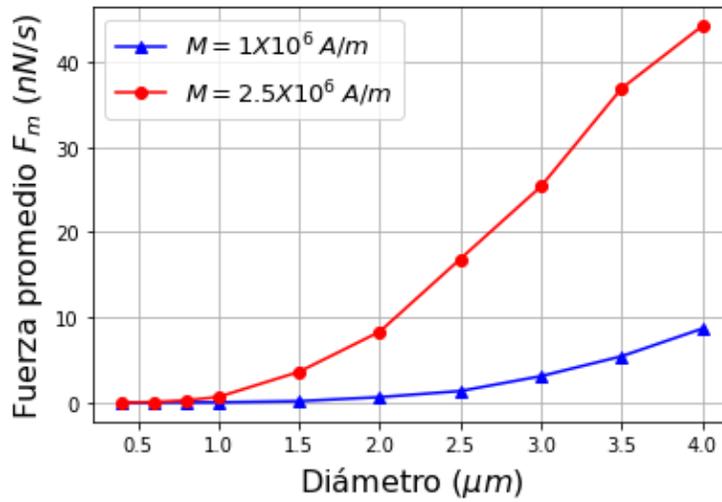


Figura 4-16.: Efectos de la fuerza magnetoforética sobre partículas magnéticas dentro del modelo de la AHC.

Los efectos de la fuerza magnetoforética sobre las partículas tienen un comportamiento similar al expuesto en los resultados de la segunda etapa. En la siguiente figura se puede ver la comparación de los resultados obtenidos en la segunda y tercera etapa de la simulación.

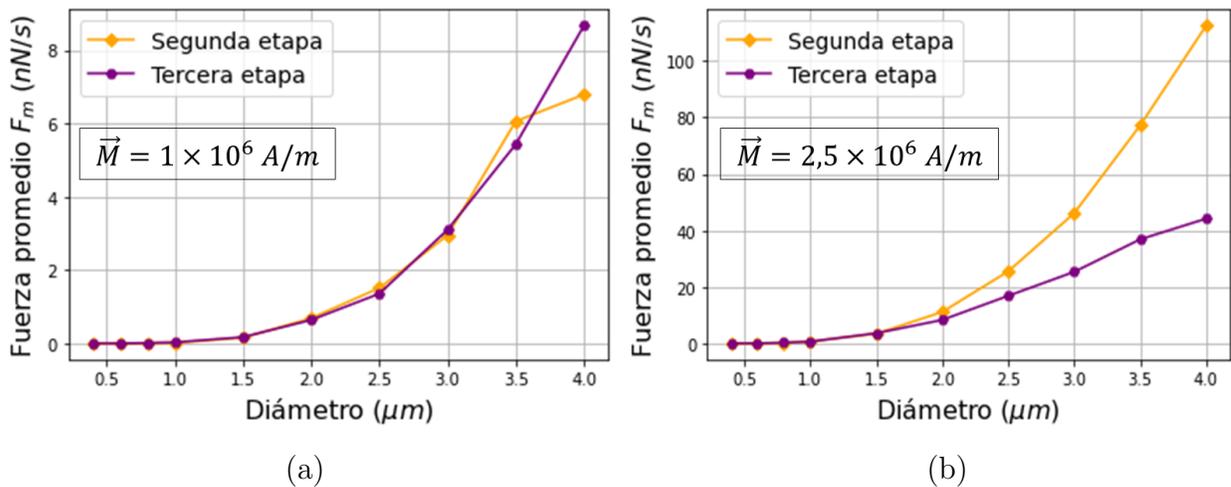


Figura 4-17.: Comparación de los resultados de la segunda y tercera etapa de la simulación. En (a) se pueden apreciar los efectos del campo de magnetización de 1×10^6 A/m mientras que en (b) se ven los efectos del campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m.

En la figura 4-17(a) se muestran los efectos de la fuerza magnetoforética promedio sobre las partículas magnéticas dentro de un campo de magnetización de 1×10^6 A/m, mientras que en (b) se muestran los efectos en un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6$ A/m. El comportamiento que se

puede apreciar en (a), en donde la fuerza magnetoforética promedio sobre las partículas es similar para la segunda y tercera etapa, se puede relacionar con la eficiencia de captura, ya que los resultados obtenidos en la segunda etapa, esta crece cuando el diámetro de las partículas aumenta y por consiguiente la eficiencia de captura y la fuerza magnetoforética promedio, es similar para un campo de magnetización de $1 \times 10^6 \text{ A/m}$. Por el contrario, en (b) la fuerza magnetoforética promedio que actúa sobre las partículas en la tercera etapa es menor que la obtenida en la segunda etapa y en consecuencia, la eficiencia de captura fue menor en esta tercera etapa. Cabe señalar que el modelo para la AHC utilizada en la tercera etapa, también afectó los resultados en (b) por lo que muchas de las partículas se alejaron del gradiente del campo magnético debido a los efectos de la fuerza de arrastre \vec{F}_D y bifurcación del modelo. Por consiguiente, la eficiencia de captura en la tercera etapa de la simulación se muestran a continuación:

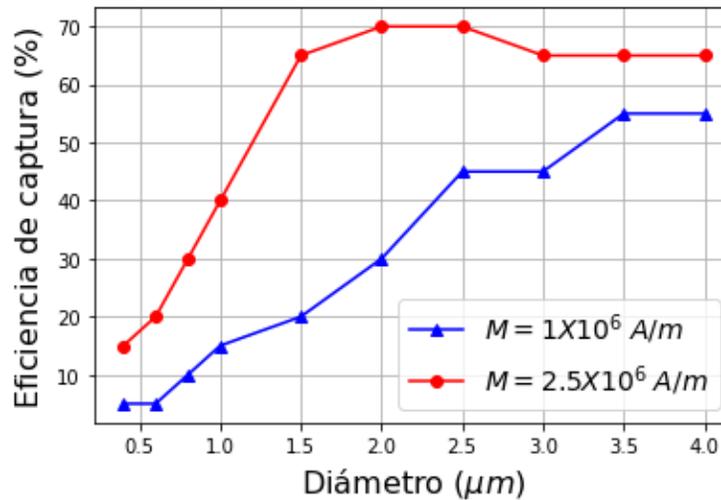


Figura 4-18.: Eficiencia de captura de partículas magnéticas en la tercera etapa de la simulación.

En la figura 4-18 se pueden apreciar los efectos del campo de magnetización \vec{M} y el diámetro d_p de las partículas sobre la eficiencia de captura en el modelo de la AHC, alcanzando su valor máximo con partículas de diámetros entre $2 \mu\text{m}$ y $2,5 \mu\text{m}$ y un campo de magnetización de $2,5 \times 10^6 \text{ A/m}$. Así mismo, es posible ver como los efectos de la geometría del modelo de la AHC afectaron la eficiencia de captura tal y como se describió a partir de los resultados obtenidos en la figura 4-17 y las trayectorias de las partículas magnéticas de la figura 4-15.

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, la implementación del método de los elementos finitos a través de COMSOL ha permitido obtener todos los resultados descritos anteriormente. En primer lugar, encontramos el mallado de los modelos de referencia y del modelo de la AHC cuya descripción se presentó en la sección 4.1. En síntesis, el mallado generado por COMSOL mostrado en la figura 4-1 de los modelos utilizados en la simulación permitieron ver como el mundo, el vaso sanguíneo y el imán permanente son discretizados a través de la unión de triángulos y cuadriláteros; cuya calidad de mallado puede ser comparada en la tabla 4-1 para los tres modelos de simulación. Allí se puede

observar que para los tres modelos, dicha calidad media, es cercana a la unidad, lo que muestra una alta unión entre los elementos del mallado, el acoplamiento de las estructuras geométricas y una baja variabilidad del tamaño de los elementos.

Con respecto a los resultados de los campos magnéticos simulados, los campos de magnetización utilizados en las tres etapas permitieron identificar los valores máximos y mínimos del flujo de campo magnético \vec{B}_a en cercanías del canal. Las figuras 4-3 (a-c) muestran para el imán circular un valor máximo de $1,4 T$ y un valor mínimo de $0,1 T$, mientras que el imán cuadrado tuvo un valor máximo de $2,5 T$ y un mínimo de $0,1 T$ tal y como se ve en las figuras 4-3 (b-d) y 4-12. Los cuales se encuentran dentro del rango de valores reportados por diferentes autores y grupos de investigación, quienes pudieron simular y manipular la trayectoria de nanopartículas magnéticas con diámetros desde $5 nm$ hasta $6 \mu m$ con fluidos newtonianos y no newtonianos.

Tabla 4-2.: Comparación de la densidad de flujo magnético del imán circular y cuadrado respecto a otros autores y grupos de investigación.

	$\vec{B}_{mín} (T)$	$\vec{B}_{máx}(T)$
Imán circular	0,1	1,4
Imán cuadrado	0,1	2,5
Haverkort <i>et al</i> [10]	-	2,0
Nacev <i>et al.</i> [32]	0,1	1,5
Larimi <i>et al.</i> [18]	0,8	2,3
Sharma <i>et al.</i> [1]	-	0,4
Thodsaphon <i>et al.</i> [11]	0,5	1,8
Shojaee <i>et al.</i> [27]	0,6	2,5
Abu-Hamdeh <i>et al.</i> [22]	0,5	3,0

En consecuencia, los valores de fuerza magnetoforética obtenidos en las etapas de simulación II y III son comparables con los alcanzados por autores como Sharma *et al* [1] y Nacev *et al* [32] quienes reportaron valores máximo de fuerza magnetoforética de $0,2 pN$ y $11 pN$ bajo campos de magnetización de $1,0 \times 10^6 A/m$ y $1,2 \times 10^6 A/m$ generados por un imán cilíndrico y cuadrado respectivamente. La figura 4-19(a) muestra un acercamiento de los resultados obtenidos para diámetros de partículas menores a $1,5 \mu m$ de las figuras 4-9 y 4-16. Allí se pueden encontrar valores que oscilan entre $0,4 pN$ y $30 pN$. No obstante, a medida que el diámetro de las partículas aumentó, la fuerza sobre las partículas incrementó hasta en tres ordenes de magnitud; incluso cuando el campo de magnetización fue de $1,0 \times 10^6 A/m$.

Al mismo tiempo, la figura 4-19(b) permite comparar la eficiencia de captura obtenida en las etapas II y III, para partículas con diferentes diámetros sometidas a un flujo de campo magnético de $1,5 T$, con respecto a los resultados obtenidos por Haverkort *et al* [10] quienes usaron un modelo de la arteria carótida en tres dimensiones y cuyas partículas eran controladas por un flujo de campo magnético variable, y así mismo interactuaban con las paredes de la arteria de forma inelástica, En

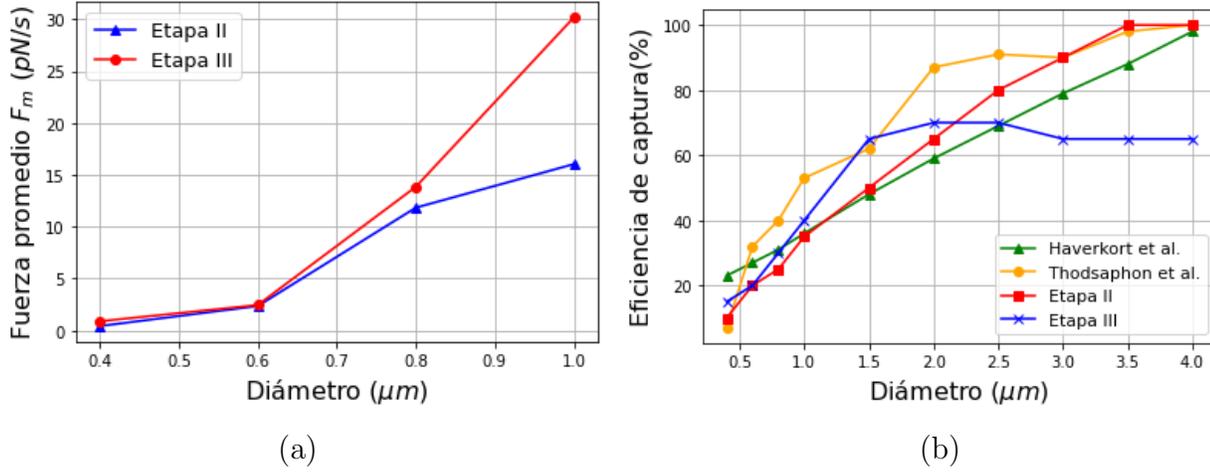


Figura 4-19.: (a) Fuerza magnetoforética promedio de partículas con diferentes diámetros en un campo de magnetización de $1,0 \times 10^6$ A/m. (b) Comparación de la eficiencia de captura de las etapas II y III respecto a los reportados por Haverkort *et al* [10] y Thodsaphon *et al* [11].

contraste con Thodsaphon *et al* [11] los cuales usaron un modelo de una arteria en dos dimensiones para medir la eficiencia de captura de partículas, sometidas a un campo magnético constante cuya interacción entre las paredes del canal y las partículas es elástica.

Para terminar, es posible encontrar una expresión para la eficiencia de captura ε en términos de las dimensiones del vaso sanguíneo, al utilizar la misma metodología utilizada por Haverkort *et al*. En esta se muestran las relación existente entre las fuerzas \vec{F}_m , \vec{F}_D , la longitud del vaso L_v y su radio R_v respectivamente. Dicho lo anterior, se propone la siguiente expresión para ε :

$$\varepsilon = \frac{\vec{F}_m}{\vec{F}_D} \cdot \frac{L_v}{R_v} \quad (4-1)$$

Lo que conlleva a:

$$\varepsilon = \frac{\mu_f r_p K R e_p L_v \nabla |H|^2}{6 \rho_p u_f^2 R_v} \quad (4-2)$$

En donde $K \geq 0$, es decir que debe existir magnetoforesis positiva y μ_f se obtiene del producto entre μ_0 y $\mu_{r,f}$.

5. Conclusiones

El modelo físico-matemático basado en la teoría newtoniana empleado en COMSOL, para acoplar las ecuaciones de fuerza de arrastre \vec{F}_D y fuerza magnetoforética \vec{F}_m , permitió categorizarlas a partir de los términos más relevantes asociados a la naturaleza de las partículas, como su densidad, geometría y volumen. De igual manera, fue posible incluir en el modelo los parámetros del campo magnético, la densidad, viscosidad y permeabilidad relativa del fluido en un solo entorno computacional, el cual facilitó unir los términos de \vec{F}_D , \vec{F}_m , las ecuaciones de Navier-Stokes y magnetostáticas para que a través del método de elementos finitos, el software pudiera hallar una solución numérica asociada al movimiento de las partículas magnéticas dentro del fluido.

Gracias a esto, se pudieron estudiar los perfiles de velocidad de un fluido newtoniano dentro de un canal con dimensiones milimétricas, garantizando que este tuviera un régimen laminar, que se cumplieran condiciones como la de no deslizamiento, y que el perfil de velocidades tuviera el comportamiento esperado para líquidos dentro de un canal. A su vez, la interacción del campo magnético aplicado \vec{H}_a con el fluido y las partículas magnéticas, fue posible gracias a la fuerza magnetoforética \vec{F}_m , y al factor de Clausius-Mossotti (K), ya que se pudo garantizar que la magnetoforesis de las partículas fuera positiva ($K > 0$) al redirigirlas hacia el gradiente de campo magnético y evitando fenómenos de turbulencia en el fluido por su interacción con el campo magnético.

Es por esta razón que los resultados obtenidos en las tres etapas de la simulación, mostraron la fuerte dependencia de la fuerza magnetoforética con el volumen de las partículas magnéticas, e implícitamente con su magnetización, tal y como se pudo observar en las figuras 4-9, 4-16 y 4-19(a), las cuales muestran fuerzas con magnitudes del orden de los piconewtons y nanonewtons, al igual que las eficiencias de capturas obtenidas en las figuras 4-10, 4-18 y 4-19(b), cuyos comportamientos no difieren de lo reportado por otros investigadores. Paralelamente, la ecuación 2-44 aunque es válida para partículas magnéticas con geometría esférica, puede ser modificada para partículas elipsoidales o cilíndricas, porque su magnetización cambiaría debido a las variaciones en el campo magnético interno \vec{H}_{in} y el campo de desmagnetización \vec{H}_d , el cual depende de las características geométricas de la partícula.

De este modo, la magnetoforesis ofrece una opción viable para poder redirigir y manipular partículas magnéticas, dentro de fluidos con comportamientos newtonianos, y podría ser también una alternativa para fluidos no newtonianos, debido a que no altera las propiedades físicas del fluido y de las partículas inmersas. Además, la magnetoforesis puede ser utilizada en partículas de materiales paramagnéticos, ferromagnéticos y superparamagnéticos, siempre y cuando se tengan en cuenta las características del material para la fuerza magnetoforética, tal y como se mostró en las ecuaciones 2-30, 2-31 y 2-36.

De la misma forma, el método de elementos finitos para modelar y discretizar una estructura o espacio en el cual se involucren leyes físicas, permitió acoplar comportamientos hidrodinámicos y magnetostáticos en un solo sistema y a partir de los modelos de referencia de la figura 4-1(a-b) y el modelo para la arteria hepática común (AHC) de la figura 4-1(c), se pudo evidenciar la relación entre el número de elementos, el tiempo de cálculo y la calidad de datos, debido a que al aumentar la cantidad y calidad de elementos en los modelos de simulación, el tiempo empleado por el sistema fue mayor, y en consecuencia hubo una disminución en los errores de cálculo, en los resultados inconsistentes relacionados con el comportamiento de un fluido newtoniano y el campo magnetostático producido por un imán permanente.

Finalmente, se pudo observar que la geometría del modelo para la AHC utilizado en la simulación, tuvo un papel fundamental en el comportamiento cinético y dinámico de las partículas magnéticas, ya que la eficiencia de captura obtenida en la tercera etapa, disminuyó en comparación con las obtenidas en las primeras dos etapas, a causa de la acción del fluido sobre las partículas, tal y como se observó en la figura 4-15, ocasionando que muchas de ellas se alejaran del imán y por consiguiente, la fuerza de arrastre sobre estas partículas fuera mayor que la fuerza magnetoforética.

A. Deducción de las ecuaciones de Navier - Stokes

El movimiento de un fluido newtoniano puede ser descrito mediante las ecuaciones de Navier-Stokes ya que estas permiten describir el comportamiento de un fluido real con flujo laminar o turbulento. Es por esto que el movimiento de un fluido newtoniano puede ser estudiado a través de la formulación newtoniana para fluidos dada por la ecuación de Euler

$$\rho \vec{a} = -\nabla p + \rho \vec{G} \quad (\text{A-1})$$

En donde ρ es la densidad del fluido, \vec{a} es la aceleración experimentada por el fluido, p es la presión y \vec{G} es el campo de fuerzas que actúan sobre el fluido. Considerando que un fluido newtoniano tiene la capacidad de soportar esfuerzos cortantes, la ecuación (A-1) puede ser ampliada en términos de las deformaciones y los esfuerzos cortantes que actúan sobre el fluido mediante el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$\begin{aligned} \rho a_x &= \rho G_x + \frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yx}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial z} \\ \rho a_y &= \rho G_y + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial z} \\ \rho a_z &= \rho G_z + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} \end{aligned} \quad (\text{A-2})$$

El conjunto de ecuaciones en (A-2) son conocidas como las ecuaciones de Cauchy para un fluido newtoniano y en estas se contemplan las variaciones espaciales de los esfuerzos normales σ_{xx} , σ_{yy} y σ_{zz} y la variación de los esfuerzos cortantes τ_{yz} , τ_{zx} , τ_{xy} , τ_{zy} , τ_{xz} y τ_{yz} . Por lo tanto las ecuaciones de Cauchy permiten representar de manera general la ecuación (A-1) aplicada sobre un fluido newtoniano. Luego el comportamiento de un fluido newtoniano es similar al de un cuerpo sólido elástico, ya que su movimiento puede ser estudiado entre las relaciones de los esfuerzos cortantes y sus deformaciones, salvo que en un fluido quienes generan los esfuerzos cortantes no son las deformaciones en el cuerpo sino las velocidades de deformación, que pueden ser definidas como:

$$\begin{aligned} \dot{\epsilon}_{xx} &= \frac{\partial u_x}{\partial x} \\ \dot{\epsilon}_{yy} &= \frac{\partial u_y}{\partial y} \\ \dot{\epsilon}_{zz} &= \frac{\partial u_z}{\partial z} \end{aligned} \quad (\text{A-3})$$

Con lo cual se pueden unificar las ecuaciones de (A-3) en un solo término y así obtener la velocidad de deformación generalizada:

$$\dot{\theta} = \dot{\epsilon}_{xx} + \dot{\epsilon}_{yy} + \dot{\epsilon}_{zz} \quad (\text{A-4})$$

Así, es posible establecer las relaciones entre esfuerzos normales y velocidades de deformación que unifican las principales propiedades físicas de un fluido viscoso como:

$$\begin{aligned} \sigma_{xx} &= -P - \frac{2}{3}\eta\dot{\theta} + 2\eta\dot{\epsilon}_{xx} \\ \sigma_{yy} &= -P - \frac{2}{3}\eta\dot{\theta} + 2\eta\dot{\epsilon}_{yy} \\ \sigma_{zz} &= -P - \frac{2}{3}\eta\dot{\theta} + 2\eta\dot{\epsilon}_{zz} \\ \tau_{xy} &= 2\eta\dot{\epsilon}_{xy} = \eta \left(\frac{\partial u_y}{\partial x} + \frac{\partial u_x}{\partial y} \right) \\ \tau_{zy} &= 2\eta\dot{\epsilon}_{yz} = \eta \left(\frac{\partial u_z}{\partial y} + \frac{\partial u_y}{\partial z} \right) \\ \tau_{zx} &= 2\eta\dot{\epsilon}_{zx} = \eta \left(\frac{\partial u_x}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial x} \right) \end{aligned} \quad (\text{A-5})$$

En donde P y η son la presión y viscosidad dinámica del fluido respectivamente. Luego al realizar las respectivas derivadas espaciales en las ecuaciones dadas en (A-5) y reemplazándolas en (A-2) es posible obtener las ecuaciones dinámicas del fluido. El resultado final de reemplazar las variaciones espaciales de los esfuerzos normales y los esfuerzos cortantes permiten obtener la ecuación de Navier-Stokes para cada uno de los ejes cartesianos:

$$\begin{aligned} a_x &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + G_x + \nu \nabla^2 u_x + \frac{1}{3} \nu \frac{\partial \dot{\theta}}{\partial x} \\ a_y &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial y} + G_y + \nu \nabla^2 u_y + \frac{1}{3} \nu \frac{\partial \dot{\theta}}{\partial y} \\ a_z &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + G_z + \nu \nabla^2 u_z + \frac{1}{3} \nu \frac{\partial \dot{\theta}}{\partial z} \end{aligned} \quad (\text{A-6})$$

En efecto las ecuaciones de (A-6) pueden ser agrupadas en la ecuación vectorial 2-5 la cual sintetiza las diferentes propiedades de los fluidos viscosos y que rigen el movimiento de los fluidos newtonianos.

B. Deducción de las ecuaciones de magnetización

Es posible extender probabilidad de un momento magnético \vec{m} (dada por la ecuación 2-11) a todos los momentos magnéticos presentes en el volumen ΔV . De este modo, se define la cantidad $n(\theta)$ que depende de las orientaciones angulares de los momentos magnéticos. Específicamente $n(\theta)$ se define como:

$$n(\theta) = 2\pi C \exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right) \text{sen}(\theta) \quad (\text{B-1})$$

En donde C es una constante de normalización dada por la contribución total del momentos magnéticos dentro del volumen. Dicho lo anterior, al reemplazar el término de energía magnetostática (2-10) en la ecuación (B-1), se obtiene que $n(\theta)$ se define como:

$$n(\theta) = 2\pi C \exp\left(\frac{\mu_0 |\vec{m}| |\vec{H}_a| \cos(\theta)}{k_B T}\right) \text{sen}(\theta) \quad (\text{B-2})$$

Considerando que el total de momentos magnéticos N en el volumen se pueden calcular al integral (B-2) entre $\theta = 0$ y $\theta = \pi$, es decir:

$$\int_0^\pi n(\theta) d\theta = N \quad (\text{B-3})$$

Con lo cual, es posible demostrar que la constante de normalización C es igual a

$$C = \frac{N}{4\pi} \left(\frac{\mu_0 |\vec{m}| |\vec{H}_a|}{k_B T} \right) \left(\text{senh} \left(\frac{\mu_0 |\vec{m}| |\vec{H}_a|}{k_B T} \right) \right)^{-1} \quad (\text{B-4})$$

A partir de los resultados obtenidos anteriormente, es posible estimar la magnetización M de un material a través de la siguiente ecuación matemática:

$$M = \int_0^\pi |\vec{m}| \cos(\theta) n(\theta) d\theta \quad (\text{B-5})$$

Por lo tanto, al reemplazar (B-2) en (B-5) y haciendo $\gamma = \mu_0 |\vec{m}| |\vec{H}_a| / k_B T$, al realizar la integral, se muestra que la magnetización M es igual a:

$$M = \frac{4\pi C |\vec{m}|}{\gamma} \left(\cosh(\gamma) - \frac{1}{\gamma} \text{senh}(\gamma) \right) \quad (\text{B-6})$$

Así mismo, sustituyendo (B-4) en el resultado obtenido para M , se tiene que la magnetización es igual a:

$$\begin{aligned} M &= N|\vec{m}| \left(\coth(\gamma) - \frac{1}{\gamma} \right) \\ M &= N|\vec{m}| \mathcal{L}(\gamma) \end{aligned} \tag{B-7}$$

El término que multiplica a $N|\vec{m}|$ es “el modelo matemático más elaborado de magnetización y se expresa mediante la función de Langevin” $\mathcal{L}(\gamma)$ [6, 20].

C. Deducción de las ecuaciones para el potencial vectorial magnético \vec{A} y la densidad de flujo magnético \vec{B} .

Las ecuaciones magnetostáticas pueden solucionarse directamente, Sin embargo el método más usado para hallar los campos es a través del concepto de potencial vectorial magnético \vec{A} . Esto es posible ya que “Si la divergencia de un campo vectorial \vec{F} es nula (en todas partes), entonces \vec{F} se puede expresar como el rotacional de un potencial vectorial \vec{A} ” [33]. En consecuencia es posible establecer la siguiente relación vectorial:

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \implies \vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad (\text{C-1})$$

Por lo tanto al aplicar el operador rotacional en la expresión $\vec{B} = \nabla \times \vec{A}$, se tiene:

$$\nabla \times \vec{B} = \nabla(\nabla \cdot \vec{A}) - \nabla^2 \vec{A} \quad (\text{C-2})$$

Así mismo, al tomar la primera ecuación magnetostática en (2-22) y utilizando la relación constitutiva $\vec{H} = \vec{B}/\mu_0$, es posible establecer la relación entre el potencial vectorial magnético \vec{A} y la densidad de corriente de desplazamiento \vec{J} :

$$\nabla^2 \vec{A} - \nabla(\nabla \cdot \vec{A}) = -\mu_0 \vec{J} \quad (\text{C-3})$$

Ahora, “al potencial vectorial magnético se puede agregar cualquier función cuyo rotacional sea nulo (es decir, el gradiente de cualquier escalar), sin efecto sobre \vec{B} ... La definición de $\vec{B} = \nabla \times \vec{A}$ especifica el rotacional de \vec{A} , pero no dice nada sobre la divergencia; tenemos la libertad de elegir eso como sea más conveniente, y cero es normalmente la más simple elección” [33]. Luego, aprovechando esta propiedad vectorial es posible hacer nula la divergencia de \vec{A} , dando como resultado la ecuación de Poisson para \vec{A} :

$$\nabla^2 \vec{A} = -\mu_0 \vec{J} \quad (\text{C-4})$$

Suponiendo que \vec{J} se anule en el infinito, la solución de la ecuación (C-4) “puede ser expresada en la forma integral usando la función de Green para el espacio libre $G(\vec{x}, \vec{x}') = -1/4\pi(1/|\vec{x} - \vec{x}'|)$ para ∇^2 ” [6]. Por lo tanto el potencial vectorial magnético es:

$$\vec{A}(\vec{x}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{x}')}{|\vec{x} - \vec{x}'|} dV' \quad (\text{C-5})$$

Una vez calculado \vec{A} , la densidad de flujo magnético \vec{B} se puede calcular mediante la relación (C-1), lo cual da como resultado:

$$\vec{B}(\vec{x}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{x}') \times (\vec{x} - \vec{x}')}{|\vec{x} - \vec{x}'|^3} dV' \quad (\text{C-6})$$

De manera que la intensidad de campo \vec{H} se puede obtener de la relación constitutiva $\vec{H} = \vec{B}/\mu_0$. Conviene subrayar que la ecuación de Poisson para \vec{A} (C-4) puede ser modificada de acuerdo a la configuración o geometría del sistema físico ya sea para calcular campos magnéticos permanentes o variables y en consecuencia en las ecuaciones (C-5 - C-6) se reflejarán dichas modificaciones en su estructura matemática.

Bibliografía

- [1] Shashi Sharma, VK Katiyar, and Uday Singh. Mathematical modelling for trajectories of magnetic nanoparticles in a blood vessel under magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 379:102–107, 2015. [xiii](#), [xiii](#), [3](#), [4](#), [31](#), [53](#)
- [2] Sibnath Kayal, Dipankar Bandyopadhyay, Tapas Kumar Mandal, and Raju V Ramanujan. The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting. *RSC advances*, 1(2):238–246, 2011. [xiii](#), [5](#), [11](#), [31](#)
- [3] Wojciech Pawlina and Michael H Ross. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2018. [xiii](#), [xiii](#), [xiii](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#)
- [4] José Jaime, David Gómez, et al. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. México: McGraw Hill, 2012. [xiii](#), [11](#)
- [5] Raúl Carlos Cotos Morales. *MECÁNICA DE FLUIDOS*. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, 2019. [xiii](#), [14](#)
- [6] Edward P Furlani, Permanent Magnet, and Electromechanical Devices. *Materials, Analysis, and Applications*. Academic Press, 2001. [xiii](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#), [26](#), [60](#), [61](#)
- [7] Maciej Zborowski and Jeffrey J Chalmers. Magnetophoresis: Fundamentals and applications. *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, pages 1–23, 1999. [xiv](#), [22](#), [23](#), [24](#), [25](#)
- [8] Kazi Shamsul Arefin, Pankaj Bhowmik, Mohammed Wahiduzzaman Rony, and Mohammad Nurul Azam. Simulation of a time dependent 2d generator model using comsol multiphysics. *International Journal of Advances in Engineering & Technology*, 4(1):85, 2012. [xiv](#), [27](#)
- [9] J Arias Fernández, B Martín Martín, N Pinheiro da Silva, ML Díaz, and JI Bilbao. Vasos extrahepáticos dependientes de la arteria hepática. identificación y manejo. *Radiología*, 53(1):18–26, 2011. [xiv](#), [31](#), [34](#)
- [10] JW Haverkort, S Kenjereš, and CR Kleijn. Computational simulations of magnetic particle capture in arterial flows. *Annals of biomedical engineering*, 37(12):2436–2448, 2009. [xvi](#), [5](#), [11](#), [24](#), [25](#), [31](#), [53](#), [54](#)
- [11] Thodsaphon Lunnoo and Theerapong Puangmali. Capture efficiency of biocompatible magnetic nanoparticles in arterial flow: A computer simulation for magnetic drug targeting. *Nanoscale research letters*, 10(1):1–11, 2015. [xvi](#), [25](#), [27](#), [31](#), [43](#), [53](#), [54](#)

-
- [12] Ahmed Munaz, Muhammad JA Shiddiky, and Nam-Trung Nguyen. Recent advances and current challenges in magnetophoresis based micro magnetofluidics. *Biomicrofluidics*, 12(3):031501, 2018. [xvii](#), [21](#), [22](#), [25](#), [27](#)
- [13] Antonio Hernando Grande. Nanotecnología y nanopartículas magnéticas: La física actual en lucha contra la enfermedad. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat*, 101(2):321–327, 2007. [1](#), [6](#)
- [14] Gladys Amalia Ruiz Estrada. Desarrollo de un sistema de liberación de fármacos basado en nanopartículas magnéticas recubiertas con polietilenglicol para el tratamiento de diferentes enfermedades. 2014. [1](#)
- [15] Sonia García Jimeno. Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas. 2013. [1](#)
- [16] Luca Formaggia, Alfio Quarteroni, and Allesandro Veneziani. *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system*, volume 1. Springer Science & Business Media, 2010. [7](#), [31](#)
- [17] William F Ganong, Kim E Barrett, Susan M Barman, Scott Boitano, and Heddwen L Brooks. *Ganong*. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2010. [10](#)
- [18] MM Larimi, A Ramiar, and AA Ranjbar. Numerical simulation of magnetic nanoparticles targeting in a bifurcation vessel. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 362:58–71, 2014. [12](#), [24](#), [25](#), [31](#), [39](#), [53](#)
- [19] Agustín Martín Domingo. *Apuntes de mecánica de fluidos*. Universidad Politécnica de Madrid: Departamento de Física e Instalaciones, 2011. [12](#), [13](#)
- [20] Saša Kenjereš. Numerical analysis of blood flow in realistic arteries subjected to strong non-uniform magnetic fields. *International Journal of Heat and Fluid Flow*, 29(3):752–764, 2008. [17](#), [60](#)
- [21] Edward M Purcell. *Electricidad y magnetismo*, volume 2. Reverté, 1988. [20](#)
- [22] Nidal H Abu-Hamdeh, Rashad AR Bantan, Farhad Aalizadeh, and Ashkan Alimoradi. Controlled drug delivery using the magnetic nanoparticles in non-newtonian blood vessels. *Alexandria Engineering Journal*, 2020. [25](#), [31](#), [35](#), [39](#), [43](#), [53](#)
- [23] Saša Kenjereš. 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, 2016. [25](#), [31](#)
- [24] Hui Yan and Hongkai Wu. Magnetophoresis. In *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics*. 2008. [25](#)
- [25] Jordi S Andreu, Pablo Barbero, Juan Camacho, and Jordi Faraudo. Simulation of magnetophoretic separation processes in dispersions of superparamagnetic nanoparticles in the noncooperative regime. *Journal of Nanomaterials*, 2012, 2012. [25](#)

-
- [26] Alexandru M Morega, Alin A Dobre, and Mihaela Morega. Numerical simulation of magnetic drug targeting with flow–structural interaction in an arterial branching region of interest. In *Comsol Conference*, pages 17–19, 2010. [25](#), [26](#)
- [27] Pejman Shojaee, Hanieh Niroomand-Oscuii, Mostafa Sefidgar, and Lida Alinezhad. Effect of nanoparticle size, magnetic intensity, and tumor distance on the distribution of the magnetic nanoparticles in a heterogeneous tumor microenvironment. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 498:166089, 2020. [25](#), [39](#), [53](#)
- [28] Myung Ki Baek, Hong Soon Choi, Ki Sik Lee, and Il Han Park. Numerical analysis for magnetophoretic separation of blood cells in fluid and magnetic field. *IEEE transactions on applied superconductivity*, 22(3):4401604–4401604, 2011. [27](#), [31](#), [43](#)
- [29] Darrell W Pepper and Juan C Heinrich. *The finite element method: basic concepts and applications with MATLAB, MAPLE, and COMSOL*. CRC press, 2017. [27](#), [28](#)
- [30] JC Heinrich and Carlos A Vionnet. The penalty method for the navier-stokes equations. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 2(2):51–65, 1995. [28](#)
- [31] COMSOL Multiphysics. Comsol multiphysics reference manual. *COMSOL Multiphysics, Burlington, MA, accessed Sep*, page 627, 2019. [30](#), [37](#), [38](#), [39](#)
- [32] A Nacev, C Beni, O Bruno, and B Shapiro. The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 323(6):651–668, 2011. [31](#), [53](#)
- [33] David J Griffiths. *Introduction to electrodynamics*. American Association of Physics Teachers, 2005. [61](#)