

MODELADO COMPUTACIONAL Y PRUEBAS
EXPERIMENTALES DE LA ORIENTACIÓN Y
TRANSPORTE DE NANOPORTADORES GUIADOS
MAGNÉTICAMENTE PARA APLICACIONES EN
DISTRIBUCIÓN LOCALIZADA DE FÁRMACOS

por

Marcela Mercado Montoya
Bioingeniera, Universidad de Antioquia, 2015

INFORME DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
presentado para obtener el título

MAGISTER EN INGENIERÍA
con énfasis en Bioingeniería

Asesor

PhD. Alher Mauricio Hernández Valdivieso



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1803

Programa Maestría en Ingeniería
Facultad de Ingeniería
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia
2017

Resumen

El Alzheimer es una enfermedad fatal y progresiva del cerebro que, con el paso del tiempo, conlleva a un deterioro mental traducido en demencia. Los tratamientos tradicionales contra múltiples patologías como el Alzheimer o el Cáncer implican efectos secundarios, debido entre otras razones, a que las drogas alcanzan tejidos sanos durante su transporte en el cuerpo. Otra importante limitación es que, para alcanzar las células afectadas, en el caso particular de enfermedades neurodegenerativas, los medicamentos deberán atravesar la barrera hematoencefálica: membrana altamente selectiva al paso de sustancias hacia el cerebro. Los nanomateriales han surgido como una alternativa para superar las contravenciones de dichos tratamientos, debido principalmente a su capacidad para ser funcionalizados con macromoléculas biocompatibles, que a su vez pueden conjugarse con medicamentos. De esta forma se construyen nanoportadores de fármacos, cuyo transporte en el cuerpo es susceptible de ser direccionado para lograr la distribución localizada de medicamentos directamente sobre las células afectadas. Adicionalmente, debido a su tamaño, son excelentes candidatos para su translocación a través de la barrera hematoencefálica. Los ferrofluidos son suspensiones de nanopartículas magnéticas cuyo transporte puede ser direccionado por campos magnéticos externos continuos no uniformes, lo que los convierte en una alternativa de transporte en terapias que se benefician por la liberación localizada de fármacos. Sin embargo, este tipo de terapias no se han caracterizado lo suficiente para aplicarse in vivo y los ensayos in vitro son generalmente costosos, demandan tiempo e incluyen errores experimentales. El modelado computacional ha surgido como una alternativa para llevar a cabo ensayos *in silico*, ya que permite simular experimentos reales en un entorno computacional, eludiendo el error experimental y ahorrando tiempo y recursos.

Este proyecto busca avanzar en el transporte y orientación magnética de nanopartículas funcionalizadas con medicamentos a través del cuerpo, en pro del desarrollo de tratamientos de liberación localizada de fármacos a nivel cerebral. Por lo tanto, el objetivo general de este proyecto es modelar y simular el transporte guiado de agentes terapéuticos para el tratamiento del Alzheimer, que se encuentran inmovilizados en nanopartículas magnéticas y confinados en microcanales que emulan en geometría y tortuosidad sistemas vasculares encontrados en proximidad al cerebro humano. Esto se pretende lograr mediante el ensamblaje in silico de dispositivos de microfluídica que permitan modelar y simular el transporte de nanopartículas de

magnetita bajo el efecto de campos magnéticos externos continuos. Adicionalmente, se validaron los resultados del modelado computacional mediante el prototipado de un dispositivo de microfluídica con características topológicas y geométricas de sistemas fisiológicos para la posterior liberación y guía de nanopartículas de magnetita. De esta manera, se establecieron los criterios para el direccionamiento magnético de las partículas hacia sitios específicos del dispositivo de microfluídica. Se espera que los resultados del proyecto permitan elucidar los requerimientos para el desarrollo de instrumentación robusta que asegure el direccionamiento de nanopartículas magnéticas en aplicaciones in vivo a través de la manipulación de campos magnéticos.

Palabras clave: Alzheimer, Distribución Localizada de Fármacos, Análisis de Elementos Finitos, Ferrofluidos, Microfluídica, Campos Magnéticos.

Tabla de Contenido

Resumen.....	ii
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tablas	x
Agradecimientos	xi
Dedicatoria.....	xii
Introducción y Motivación.....	xiii
Capítulo 1 - Estado del Arte	1
Capítulo 2 - Objetivos y Metodología General del Proyecto	6
2.1. Objetivos.....	6
2.1.1. Objetivo General.....	6
2.1.2. Objetivos Específicos.....	6
2.2. Metodología General	7
2.2.1. Modelado, simulación y validación experimental del campo magnético generado por imanes permanentes.	7
2.2.2. Modelado, simulación y validación experimental del flujo de agua en estado estacionario en el dispositivo de microfluídica:.....	8
2.2.3. Modelado, simulación y validación experimental de la trayectoria de suspensiones de nanopartículas bajo la fuerza de arrastre del agua en el dispositivo de microfluídica.....	9
2.2.4. Inclusión del efecto del campo magnético generado por un imán permanente sobre la trayectoria de las nanopartículas en el dispositivo de microfluídica y búsqueda del direccionamiento.....	9
Capítulo 3 - Campo Magnético de Imanes Permanentes	11
3.1. Teoría Magnetostática de los Imanes Permanentes	11
3.2. Los Imanes Permanentes en la Distribución Localizada de Fármacos.....	14
3.3. Modelado y Simulación del Campo Magnético Generado por Imanes Permanentes Comerciales de Neodimio N35.....	15
3.3.1. Metodología	15
3.3.2. Resultados	18
3.4. Validación Experimental del Modelo	20
3.4.1. Metodología	20

3.4.2. Resultados	21
3.5. Análisis y Discusión de Resultados	22
Capítulo 4 - Flujo de Fluido en el Dispositivo de Microfluídica	24
4.1. Teoría de Flujo de Fluidos en Dispositivos de Microfluídica	24
4.2. Los Dispositivos de Microfluídica en la Distribución Localizada de Fármacos	25
4.3. Modelado y Simulación del Flujo de Agua en un Dispositivo de Microfluídica	25
4.3.1. Metodología	26
4.3.2. Resultados	30
4.4. Validación Experimental del Modelo	33
Metodología	34
Resultados	35
4.5. Análisis y Discusión de Resultados	37
Capítulo 5 - Trayectoria de Nanopartículas en el Dispositivo de Microfluídica.....	40
5.1. Teoría de la Trayectoria de Partículas para Flujo de Fluido.....	40
5.2. Las Nanopartículas y la Distribución Localizada de Fármacos.....	41
5.3. Modelado y Simulación de la Trayectoria de Nanopartículas de Magnetita en el Dispositivo de Microfluídica por la Fuerza de Arrastre del Agua.....	42
5.3.1. Metodología	42
5.3.2. Resultados	45
5.4. Validación Experimental del Modelo	48
5.4.1. Metodología	48
5.4.2. Resultados	50
5.5. Análisis y Discusión de Resultados	52
Capítulo 6 - Interacción entre Campo Magnético de Imanes Permanentes y Trayectoria de Nanopartículas Magnéticas en Dispositivo de Microfluídica.....	54
6.1. Fuerza Magnetoforética sobre Nanopartículas Magnéticas.....	54
6.2. Los ferrofluidos en la Distribución Localizada de Fármacos	Error! Bookmark not defined.
6.3. Modelado y Simulación de la Trayectoria de Nanopartículas de Magnetita en el Dispositivo de Microfluídica por la Fuerza de Arrastre del Agua y la Fuerza Magnetoforética de los Imanes Permanentes	56

6.3.1. Metodología	56
6.3.2. Resultados	59
6.4. Validación Experimental del Modelo	61
6.4.1. Metodología	61
6.4.2. Resultados	61
6.5. Análisis y Discusión de Resultados	62
Capítulo 7 - Conclusiones	64
Capítulo 8 - Recomendaciones y Trabajo Futuro.....	Error! Bookmark not defined.
Referencias.....	66

Lista de Figuras

Figura 2-1. Esquema general de la metodología.....	7
Figura 3-1. Dominio computacional: Imán cilíndrico de 53mm de diámetro, 33mm de espesor, rodeado por una esfera de aire de 1m de diámetro con una capa de infinitos elementos de 100mm.	15
Figura 3-2. Sistema con dos imanes de 53mm de diámetro, 33mm de espesor, separados 100mm y rodeados por una esfera de aire de 1m de diámetro con una capa de infinitos elementos de 100mm.	17
Figura 3-3. Potencial escalar magnético en: a) La superficie del imán, b) el plano xy (base circular del imán) y los planos yz y zx (atravesando la mitad del imán).....	19
Figura 3-4. Magnitud (barra de color), dirección y sentido (flechas normalizadas) en el plano xy (base circular del imán) y en los planos yz y zx (atravesando la mitad del imán) de variables asociadas al campo magnético generado por el imán permanente: a) Densidad de flujo magnético B, b) Intensidad de campo magnético H y gradiente del cuadrado de la intensidad del campo magnético ∇H^2	19
Figura 3-5. Potencial escalar magnético en el plano zx que atraviesa el centro del sistema de dos imanes. a) Zoom a las cercanías de los imanes, b) Vista general de todo el dominio computacional.	20
Figura 3-6. Magnitud (barra de color), dirección y sentido (flechas normalizadas) en el plano zx de variables asociadas al campo magnético generado por el arreglo de dos imanes permanentes: a) Densidad de flujo magnético B, b) Intensidad de campo magnético H y gradiente del cuadrado de la intensidad del campo magnético ∇H^2	20
Figura 3-7. Densidad de flujo magnético B simulado con ambas mallas y medido experimentalmente en 12 distintas locaciones para a) un imán y b) arreglo de dos imanes.	21
Figura 4-1. Sistema de control y medición de flujo de agua en dispositivo de microfluídica. a) Esquemático y b) Implementación real.....	27
Figura 4-2. Dominio computacional compuesto por las regions R1, R2 y R3. a) Dominio completo y b) zoon a la Región 1 (R1). Los números se refieren a la numeración de la Figura 4-1.....	28
Figura 4-3. Análisis de convergencia de la malla para una presión de entrada de 20mbar en R1 (a) y (b), en R2 (c) y en R3 (d).....	31

Figura 4-4. Análisis de convergencia de la malla para una presión de entrada de 50mbar en R1 (a) y (b), en R2 (c) y en R3 (d).....	31
Figura 4-5. Comparación de la magnitud de la velocidad en 20 locaciones evaluadas en R1 para el modelo completo y el modelo simplificado	32
Figura 4-6. Magnitud de la velocidad (mm/s) en el plano de simetría del dispositivo de microfluídica obtenido con el modelo simplificado cuando la presión de entrada es 20mbar, utilizando el número de elementos de la Malla 5 en Tabla 4-1.	33
Figura 4-7. Comparación de las tasas de flujo simuladas y medidas a diferentes presiones de entrada.....	35
Figura 4-8. Regresiones lineales para los valores simulados y medidos de tasa de flujo y la para los valores simulados de velocidad promedio como función de la presión de entrada.	37
Figura 5-1. Dominio computacional correspondiente al dispositivo de microfluídica con una entrada (inlet) y dos salidas (Right-Outlet y Left-Outlet) a) Vista 3D y b) vista en el plano zx.....	43
Figura 5-2. Resultados cualitativos del análisis de convergencia de la malla cuando el flujo es a) 1ml/min y b) 5ml/min. Se presenta la variación de la velocidad en 6 locaciones (L1-L6) en función en número de elementos de la malla.....	45
Figura 5-3. Perfil de velocidad en el plano de simetría zx del dispositivo para tasa de flujo igual a a) 1ml/min y b) 5ml/min.	46
Figura 5-4. Contornos de presión en la superficie del dispositivo para tasa de flujo igual a a) 1ml/min y b) 5ml/min.	47
Figura 5-5. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 1ml/min.	47
Figura 5-6. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 5ml/min.	48
Figura 5-7. Sistema de control de flujo de agua en dispositivo de microfluídica e inyección de ferrofluido. a) Esquemático y b) Implementación real. La numeración corresponde a 1) Computador con Elveflow Smart Interface, 2) Controlador de presión OB1 MK3, 3) Reservorio de entrada con agua, 4) Sensor de flujo, 5) Jeringa para inyección de ferrofluido, 6) T para inyección de ferrofluido, 7) Dispositivo de microfluídica y 8) Reservorios de salida con agua y ferrofluido.....	50

Figura 5-8. Porcentaje de partículas simulado y medido en las salidas S1 y S2 para cada uno de los flujos de entrada con el ferrofluido en medio oleico.....	51
Figura 5-9. Porcentaje de partículas simulado y medido con 3 réplicas en las salidas S1 y S2 para 1 ml/min de flujo de entrada con el ferrofluido en medio acuoso	51
Figura 6-1. Dominio computacional. En a) Imán permanente y dispositivo de microfluídica. La flecha roja marca la dirección de B_r . Las flechas azules marcan la dirección del flujo. En b) se presenta el imán y el dispositivo confinado a una esfera de aire de diámetro igual a ocho veces el diámetro del imán y una capa externa de elementos infinitos con espesor igual a 3 veces el radio del imán.....	57
Figura 6-2. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 1ml/min. El imán solo actúa los 10 primeros segundos.	60
Figura 6-3. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 5ml/min. El imán solo actúa los 10 primeros segundos.	60
Figura 6-4. Porcentaje de partículas en las salidas S1 y S2. Resultados medidos y simulados en función de la tasa de flujo para el ferrofluido en medio acuoso.	62

Lista de Tablas

Tabla 3-1. Grados de libertad y su incremento en función del parámetro máx.	16
Tabla 3-2. Resultados de análisis de convergencia para un imán.	18
Tabla 3-3. Indicadores de eficiencia del modelo	21
Tabla 4-1. Número de elementos de las mallas tetraédricas utilizadas por región para el análisis de convergencia.....	29
Tabla 4-2. Resultados análisis de convergencia de la malla por región en función de la presión de entrada.	32
Tabla 4-3. Bondad de ajuste entre el modelo completo y el simplificado.....	32
Tabla 4-4. Error relativo entre los valores de tasa de flujo simulados y medidos con las diferentes presiones de entrada evaluadas.	35
Tabla 4-5. Bondad de ajuste entre los valores simulados y medidos de tasa de flujo con las diferentes presiones de entrada establecidas.....	36
Tabla 4-6. Coeficiente de determinación R^2 para las regresiones lineales presentadas en la Figura 4-8.	37
Tabla 5-1. Número de elementos de las mallas tetraédricas utilizadas para el análisis de convergencia.	44
Tabla 5-2. Resultados cuantitativos del análisis de convergencia de la malla en función de la tasa de flujo.	45
Tabla 5-3. Porcentaje de diferencia entre el porcentaje de partículas en las salidas S1 y S2	51
Tabla 6-1. Error relativo simulado/medido entre los porcentajes de error en las salidas S1 y S2.62	

Agradecimientos

Agradezco principalmente a mi familia, a mi madre Olga Beatriz Montoya el motor y la motivación constantes para crecer cada día y superar mis propias expectativas. Por enseñarme a luchar y a no conformarme con poco, a pesar de que el camino a veces se torne muy oscuro. ¡Gracias FAMILIA, gracias MADRE!

A mi cotutor Juan Carlos Cruz Jiménez, a quien siempre consideraré como mi padre académico, quien me mostró las maravillas del modelado multifísico y siguió creyendo en mí y apoyando mi proceso a pesar de las complicadas circunstancias y estados de ánimo durante estos más de tres años. ¡Gracias profe Juan!

A mi tutor y director de GIBIC Mauricio Hernández Valdivieso, quien tuvo una paciencia increíble conmigo y mi trabajo, y me apoyó hasta el final a pesar de nuestras diferencias investigativas y la responsabilidad enorme que tuvo que asumir conmigo. ¡Gracias profe Mauro!

A la Universidad de Antioquia, Colciencias y al grupo GIBIC por el convenio de pasantía asociado al proyecto “Lateral Association of BACE1 and BACE2 Transmembrane Domains in Model Lipid Bilayers to Enable Highly Efficient SIRNA-Based Therapies at the Cellular Level: Understanding Lipids in Alzheimer” COL13-1-06, los cuales me brindaron el apoyo económico indispensable para realizar mis estudios de maestría. ¡Gracias UdeA, Colciencias y GIBIC!

Por último, quiero agradecer a todas mis amigos y amigas, a todos mis profesores de pregrado y posgrado y a las personas que hicieron fuerza y mandaron su energía positiva para que finalmente pudiera concluir con este proyecto que me sacó canas. ¡Gracias Amig@s, profes y personas!

¡GRACIAS!

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación está principalmente dedicado a mi madre Olga Beatriz Montoya y a toda mi amada familia materna. A mi difunta abuela Judith Velásquez que forjó una familia “muy de verdad” como ella misma decía.

Además, dedico este trabajo de maestría a todos aquellos y aquellas que hemos sufrido y querido tirar la toalla, pero finalmente hacemos un esfuerzo superior y logramos nuestro cometido culminando objetivos que alguna vez creímos imposibles de alcanzar.

Finalmente, dedico este logro a mi amada Universidad de Antioquia y a todas las personas que hicieron posible mi proceso en la academia durante mi pregrado y maestría en ingeniería.

Introducción y Motivación

El Alzheimer es una enfermedad fatal y progresiva del cerebro que, con el paso del tiempo, conlleva a un deterioro mental traducido en demencia. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurológica degenerativa que representa la principal causa de demencia. La demencia tiene múltiples causas y representa el conjunto de síntomas que involucran dificultades con la memoria, el lenguaje, solución de problemas, entre otras facultades cognitivas que afectan la habilidad de una persona para realizar tareas diarias. Dichas dificultades ocurren debido al daño o destrucción de las neuronas en partes del cerebro involucradas en los procesos cognitivos. En el Alzheimer, las neuronas de otras partes del cerebro también pueden verse afectadas, incluyendo a aquellas que le permiten a la persona a realizar funciones corporales básicas tales como caminar o tragar. Las personas en las etapas terminales de la enfermedad suelen estar postradas en cama y requieren atención las 24 horas del día. La enfermedad de Alzheimer es finalmente fatal [1].

De acuerdo con los hallazgos encontrados en el sondeo mundial del Alzheimer en 2015 [2], aproximadamente 46.8 millones de personas viven con demencia en la actualidad: 9.4 en América, 4.0 en África, 10.5 en Europa y 22.9 en Asia; y este valor tiende a duplicarse cada 20 años. El 58% de los casos de Alzheimer se presentan en países de ingresos medios y bajos y este porcentaje se espera crezca a un 68% en 2050. El costo mundial del Alzheimer se encuentra en 818 billones de dólares y se espera que sea de 2 trillones para el 2030. Si la demencia fuese un país, ocuparía el puesto 18 en la lista de las más grandes economías.

Muchos son los factores que contribuyen a las dificultades en el desarrollo efectivo de tratamientos en contra del Alzheimer. Dichos factores incluyen el alto costo de desarrollo de las drogas, el tiempo prolongado necesario para observar si un tratamiento en investigación afecta el progreso de la enfermedad [1]. Además, los tratamientos tradicionales para enfrentar estas patologías neurológicas, así como en el caso del Cáncer, implican efectos secundarios, debido entre otras razones, a que las drogas alcanzan tejidos sanos durante su transporte en el cuerpo. Otra importante limitación es que, para alcanzar las células afectadas, en el caso particular de enfermedades neurodegenerativas, los medicamentos deberán atravesar la barrera hematoencefálica: membrana altamente selectiva al paso de sustancias hacia el cerebro. Los nanomateriales han surgido como una alternativa para superar las contravenciones de dichos

tratamientos, debido principalmente a su capacidad para ser funcionalizados con macromoléculas biocompatibles, que a su vez pueden conjugarse con medicamentos. De esta forma se construyen nanoportadores de fármacos, cuyo transporte en el cuerpo es susceptible de ser direccionado para lograr la distribución localizada de medicamentos directamente sobre las células afectadas. Adicionalmente, debido a su tamaño, son excelentes candidatos para su translocación a través de la barrera hematoencefálica. Un caso de dichos nanoportadores, lo constituyen los ferrofluidos, que son suspensiones de nanopartículas magnéticas cuyo transporte puede ser direccionado por campos magnéticos externos continuos no uniformes, lo que los convierte en una alternativa de transporte en terapias que se benefician por la liberación localizada de fármacos. Sin embargo, este tipo de terapias no se han caracterizado lo suficiente para aplicarse *in vivo* y los ensayos *in vitro* son generalmente costosos, demandan tiempo e incluyen errores experimentales. El modelado computacional ha surgido como una alternativa para llevar a cabo ensayos *in silico*, ya que permite simular experimentos en un entorno computacional, eludiendo el error experimental y ahorrando tiempo y recursos.

Este proyecto buscó avanzar en el transporte y orientación magnética de nanopartículas funcionalizadas con medicamentos a través del cuerpo, en pro del desarrollo de tratamientos de liberación localizada de fármacos a nivel cerebral. El objetivo general propuesto fue modelar y simular el transporte guiado de agentes terapéuticos para el tratamiento del Alzheimer, inmovilizados en nanopartículas magnéticas y confinados en microcanales que emulan en geometría y tortuosidad sistemas vasculares encontrados en proximidad al cerebro humano. Esto se pretendió lograr mediante el ensamblaje *in silico* de dispositivos de microfluídica con características topológicas y geométricas de sistemas fisiológicos que permitieran modelar y simular el transporte de nanopartículas de magnetita bajo el efecto de campos magnéticos externos continuos generados por imanes permanentes y de la fuerza de arrastre de la sangre. Adicionalmente, se validaron experimentalmente los resultados del modelado computacional mediante el prototipado del dispositivo de microfluídica simulado para la posterior liberación y guía de nanopartículas de magnetita dispersas en ferrofluido. De esta manera, se establecieron los criterios para el direccionamiento magnético de las partículas hacia sitios específicos del dispositivo de microfluídica. Se espera que los resultados del proyecto permitan elucidar los requerimientos para el desarrollo de instrumentación robusta que asegure el direccionamiento de

nanopartículas magnéticas en aplicaciones *in vivo* a través de la manipulación de campos magnéticos.

La pregunta de investigación fue entonces: ¿Es posible el direccionamiento de nanopartículas de magnetita dispersas en un medio biológico formando ferrofluidos hacia puntos específicos en un dispositivo de microfluídica, mediante el uso de campos magnéticos continuos externos generados por imanes permanentes?

Capítulo 1 - Estado del Arte

El desarrollo de dispositivos de microfluídica ha atraído un interés creciente tanto de la industria como de la academia debido principalmente a sus ventajas respecto a instrumentación a escala macroscópica, como son: pequeños volúmenes de las muestras, mejor sensibilidad, resolución y eficacia de los tests, mayor capacidad de manipulación espacial y temporal de las moléculas, rápida fabricación y bajo costo [3]. Los dispositivos de microfluídica proveen una gran relación superficie a volumen, una mayor tasa de transferencia de masa y calor y la habilidad para manipular de manera precisa volúmenes de reactivos de hasta picolitros. Por lo anterior, estos sistemas permiten tiempos de detección mucho menores, comparados con los sistemas tradicionales [4]. Los dispositivos de microfluídica son obtenidos usando distintos procesos de microfabricación como microfresado, micromaquinado, litografía y replicación por molde, cuyos materiales más empleados para la fabricación incluyen metales, vidrio, silicio o polímeros. Es posible obtener microestructuras muy precisas y complejas, cuyas propiedades superficiales pueden ser modificadas de acuerdo con requerimientos funcionales específicos. Quizás la principal motivación detrás del creciente desarrollo de los sistemas de microfluídica ha sido su potencial de implementación en un amplio rango de aplicaciones biológicas, que incluyen la detección de drogas, análisis y manipulación individual de células o moléculas, estudios de distribución de drogas, terapias avanzadas, bioensayo y diagnóstico inmediato, entre otros. La microfluídica ha sido también usada en aplicaciones que involucran el señalamiento, fusión, mecánica, dinámica, quimiotaxis y electrotaxis celular [5]. Otra de sus aplicaciones es el desarrollo de los llamados “Organs-on-Chips” (órganos en chips), los cuales permiten modelar funciones fisiológicas de tejidos y órganos de células vivas cultivadas en perfusión continua. Existen modelos simples con un sólo tipo de célula y otros más complejos que involucran diferentes tejidos [6]. La ciencia de la distribución de fármacos ha hecho uso de la microfluídica para el transporte de nanoportadores de drogas con propiedades nuevas y mejoradas, comparadas con las de sistemas convencionales [7].

Desde un punto de vista terapéutico, los nanoportadores pueden prolongar el tiempo de circulación sistémica de la droga y reducir significativamente los efectos adversos causados por su distribución en tejidos sanos que no son blanco. Además, la liberación controlada de drogas reduce la cantidad de dosis que debe usarse para lograr el efecto terapéutico, reduciendo de esta manera los efectos secundarios [8]. El magnetismo ha sido usado para manipulación, transporte,

posicionamiento, separación y detección de partículas en dispositivos de microfluídica [9]. Como resultado, las sustancias presentes en un canal de microfluídica pueden ser manipuladas mediante un campo magnético externo que no está en contacto directo con el fluido. A diferencia de la manipulación eléctrica, por lo general las interacciones magnéticas no se ven afectadas por cargas superficiales, pH, concentraciones iónicas o temperatura. Las fuerzas magnéticas pueden ser utilizadas para manipular tanto objetos magnéticos (partículas magnéticas, células etiquetadas magnéticamente) como sustancias diamagnéticas. Los campos magnéticos son generalmente aplicados de manera externa al microcanal, mediante electroimanes o imanes permanentes [10]. Estudios recientes [11] describen el desarrollo de un sistema compuesto por dos imanes para empujar partículas a distancias entre 3 y 5cm, este sistema garantizó una configuración globalmente óptima de los imanes y fue probado en experimentos con ratas a una distancia de 4cm. En otras contribuciones [12] se realizaron estudios enfocados a determinar cómo debe cambiar espacial y temporalmente el campo magnético aplicado para dirigir agentes hacia objetivos en el oído y el ojo. En otra investigación [13], se presentó una estrategia para llevar a cabo magnetometría localizada en dispositivos de microfluídica con una precisión espacial de 48nm. Este trabajo confirmó la viabilidad de realizar un mapeo preciso a escala nanométrica de la distribución del campo magnético para un amplio rango de objetivos en un dispositivo de microfluídica. Los anteriores resultados confirman la viabilidad del presente proyecto, ya que se ha confirmado la interacción entre el magnetismo generado por imanes permanentes y las nanopartículas magnéticas para llevar éstas últimas hacia células blanco en regiones específicas del cerebro. De la misma forma, se prevé la posible utilización de dispositivos de microfluídica para facilitar la manipulación de las nanopartículas.

Un ferrofluido magnético es una suspensión coloidal estable de partículas magnéticas con dimensiones del orden de los nanómetros en un fluido portador, cada partícula es generalmente considerada como un dipolo magnético esférico que puede ser orientado en la dirección de campos magnéticos externos [14]. Las partículas magnetizables experimentan la llamada fuerza magnetofóretica en presencia de campos magnéticos no uniformes, dicha fuerza es resultado de la interacción entre el momento magnético inducido en las partículas y el campo magnético externo [15]. Por tanto, la trayectoria de las partículas puede ser controlada mediante campos magnéticos, los cuales, pueden atravesar los tejidos corporales sin impedimentos. Así, las nanopartículas magnéticas (NPM) pueden transportar drogas y/o otras sustancias hasta una región específica del

cuerpo y pueden ser aplicadas para tratamientos contra el cáncer o para mejorar el contraste en las resonancias magnéticas [16]. Para prevenir su aglomeración en el ferrofluido, las partículas magnéticas deben ser recubiertas con una coraza de material apropiado, según el recubrimiento de las partículas, los ferrofluidos se clasifican en: ferrofluido surfactado; si el recubrimiento es una molécula surfactante y ferrofluido iónico; si el recubrimiento es eléctrico. Los ferrofluidos surfactados están conformados por partículas magnéticas (generalmente magnetita Fe_3O_4) recubiertas con agentes surfactantes (moléculas anfifílicas). En el caso de los ferrofluidos iónicos, las nanopartículas de maghemita o distintas ferritas están cargadas eléctricamente para mantener estable el sistema coloidal. Los Ferrofluidos iónicos se obtienen mediante precipitación química y la reacción ácido-alcalina entre las partículas y el fluido (generalmente agua) mantiene la superficie de las partículas cargada a valores de pH entre 2 y 12, dependiendo del signo de la carga superficial [17].

Las nanopartículas magnéticas pueden ser fabricadas en diferentes tamaños, sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones se buscan dimensiones comparables a aquellas de entidades biológicas importantes como virus, genes, péptidos y proteínas. Además, su superficie puede ser funcionalizada con moléculas biológicas que permiten su interacción selectiva con varias bioentidades objetivo [18]. La magnetita y la maghemita son ampliamente usadas como ferrofluidos en diversas aplicaciones como altavoces dinámicos, discos duros de ordenador y aplicaciones médicas [19]. Otra característica de la magnetita es su gran potencial para ser usada en distribución de drogas e imágenes de resonancia magnética debido a su alta tendencia a la magnetización, baja toxicidad y biocompatibilidad [20].

Se presentó un método para investigar cómo las características de las partículas magnéticas afectan su movimiento dentro de los tejidos bajo la influencia de un campo magnético [12]. Adicionalmente, probaron distintos tamaños de partícula (100nm, 300nm, 500nm y 1 μm) con diferentes recubrimientos (almidón, quitosano, lípidos y PEG/P) y su movimiento a través de tejido cerebral, renal y hepático de rata. Los resultados indicaron a grandes rasgos que las partículas recubiertas con quitosano se mueven de manera más eficiente en los tres tipos de tejido, sin embargo, encontraron que la relación entre las propiedades de las partículas y su movimiento es compleja. Por otro lado, en [21] examinaron el comportamiento y seguridad del movimiento de nanopartículas magnéticas en el tejido cerebral. Los resultados mostraron que las NPM se mueven

por el tejido y forman cadenas en presencia de un campo magnético uniforme y que dicho encadenamiento está influenciado por la intensidad del campo magnético y la concentración de nanopartículas en el tejido. Además, encontraron que no existe ningún efecto adverso sobre la salud funcional de neuronas y circuitos neuronales. Los estudios mencionados reiteran la pertinencia del proyecto, ya que una vez se logra que las nanopartículas funcionalizadas alcancen el tejido blanco, estas pueden ingresar a las células sin efectos secundarios notorios.

El modelado computacional hace uso de la matemática, la física y la ciencia computacional para estudiar el comportamiento de sistemas complejos mediante simulaciones computacionales. Un modelo computacional contiene múltiples variables que caracterizan el sistema en estudio. La simulación es llevada a cabo ajustando dichas variables y determinando cómo los cambios sobre ellas afectan las soluciones predichas por el modelo. Los resultados de las simulaciones de un modelo son útiles para los investigadores, ya que permiten realizar predicciones sobre lo que pasaría en un sistema real en respuesta a condiciones cambiantes. El modelado acelera la investigación, ya que permite a los científicos conducir un número elevado de simulaciones de experimentos *in silico* con el fin de aproximarse a la solución del problema de estudio. Se puede decir entonces que el poder del modelado computacional radica en que permite a los científicos e ingenieros simular variaciones de manera más eficiente en computador, ahorrando tiempo, dinero y materiales (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, 2013)

El modelado computacional ha sido utilizado en distintas aplicaciones como el pronóstico del tiempo, construcción de aviones mejorados, estudio de terremotos y producción de artículos para el hogar. En la medicina se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades cardíacas, cirugía oftálmica y prediciendo efectos adversos de fármacos. Los investigadores del National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering de Estados Unidos, han realizado simulaciones computacionales para el diseño preciso de sistemas de distribución de fármacos, el modelado de la respuesta patogénica e inmune durante el tratamiento de la tuberculosis y la optimización de las condiciones para reparación tisular [22]. Usando las interfaces y herramientas del software COMSOL Multiphysics®, es posible construir modelos de sistemas de parámetros distribuidos, sin necesidad de definir directamente las ecuaciones involucradas, ya que cada interfaz tiene predefinidas dichas ecuaciones (por lo general en derivadas parciales) según el fenómeno al que están asociadas. Muchas de estas ecuaciones resultan después de aplicar balances de conservación

de diferentes cantidades como por ejemplo cantidad de movimiento, masa, energía y especies. Por tanto, en esta aproximación solo es preciso introducir parámetros físicos relevantes tales como las propiedades de los materiales, cargas, fuentes, fluxes (flujos por unidad de área), etc [23]. La solución de dichas ecuaciones se logra usando métodos numéricos como el método de los elementos finitos, o el método de los volúmenes finitos. También, es posible evaluar variables y expresiones directamente sobre dominios específicos de sólidos y fluidos, fronteras, bordes y puntos independientemente del mallado utilizado. COMSOL Multiphysics® cuenta con varios algoritmos para la solución numérica de los sistemas de ecuaciones resultantes que incluyen métodos directos como MUMPS, PARDISO y SPOOLES y los métodos indirectos como gradientes conjugados, residuo mínimo generalizado y gradiente biconjugado estabilizado. Todos los métodos directos se basan en la descomposición LU y alcanzan la misma solución para todos los problemas de elementos finitos bien condicionados, lo cual representa su principal ventaja respecto a los métodos iterativos. La diferencia entre los métodos directos radica en la velocidad de cómputo de la solución y de los recursos de hardware utilizados. Contrario a los métodos directos, los métodos iterativos se acercan gradualmente a la solución del problema y no en un amplio paso computacional. Al elegir métodos iterativos, el error estimado decrece con el número de iteraciones. Pueden solucionar problemas tanto bien condicionados como parcialmente condicionados. Sin embargo, la convergencia es más lenta en el segundo caso. Usando las interfaces físicas, se pueden llevar a cabo varios tipos de estudios en régimen transitorio y estacionario, lineales y no lineales, entre otros [23]. Se eligió el software Comsol Multiphysics® ya que usa el método de los elementos finitos y permite un fácil acople multifísico para resolver de forma simultánea las ecuaciones que modelan distintos fenómenos físicos como la dinámica de fluidos, el electromagnetismo o la trayectoria de partículas; todos ellos involucrados en el modelado de los sistemas propuestos en este proyecto.

Capítulo 2 - Objetivos y Metodología General del Proyecto

El proyecto de investigación en el cual se enmarca este trabajo de maestría busca el desarrollo de instrumentación avanzada para el transporte guiado de nanopartículas funcionalizadas con moléculas de ARNs directamente hasta células blanco afectadas por la Enfermedad de Alzheimer. A través de este proyecto se busca generar plataformas alternativas para el desarrollo robusto de terapias génicas innovadoras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Específicamente, el trabajo de maestría se enfocó en el direccionamiento guiado de dichas nanopartículas funcionalizadas a través de vasos sanguíneos. Lo anterior se pretendió lograr mediante el modelado y simulación fenomenológicos, vía elementos finitos, y la validación *in vitro*, del transporte mediado por campos magnéticos de nanopartículas de magnetita funcionalizadas a través de canales de dimensiones similares a las de pequeñas arterias cerebrales.

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo General

Modelar, simular y validar experimentalmente el transporte de nanopartículas magnéticas en sistemas de microfluídica mediado por campos magnéticos empleando COMSOL Multiphysics®.

2.1.2. Objetivos Específicos

1. Modelar y simular vía elementos finitos el campo magnético generado por imanes permanentes empleando las ecuaciones de magnetostática.
2. Modelar y simular el flujo de sangre en estado estacionario en sistemas de microfluídica empleando las ecuaciones de flujo de fluidos.
3. Modelar y simular el transporte de ferrofluidos en sistemas de microfluídica debido a la fuerza de arrastre del agua y a la acción de campos magnéticos externos.
4. Evaluar diferentes arreglos geométricos de fuentes de campo magnético que permitan transportar en forma guiada suspensiones de nanopartículas magnéticas a través de microcanales con agua.
5. Validar experimentalmente los modelos de los sistemas que según la simulación permitan el efectivo direccionamiento de las partículas en el dispositivo de microfluídica.

2.2. Metodología General

La Figura 2-1 muestra el esquema general de la metodología que se llevó a cabo para el cumplimiento de los objetivos específicos del proyecto.

El modelado y simulación computacional relacionado con los objetivos específicos fueron llevados a cabo usando Comsol Multiphysics®. Este software usa el método de los elementos finitos para resolver ecuaciones diferenciales sobre dominios computacionales discretizados por una malla.

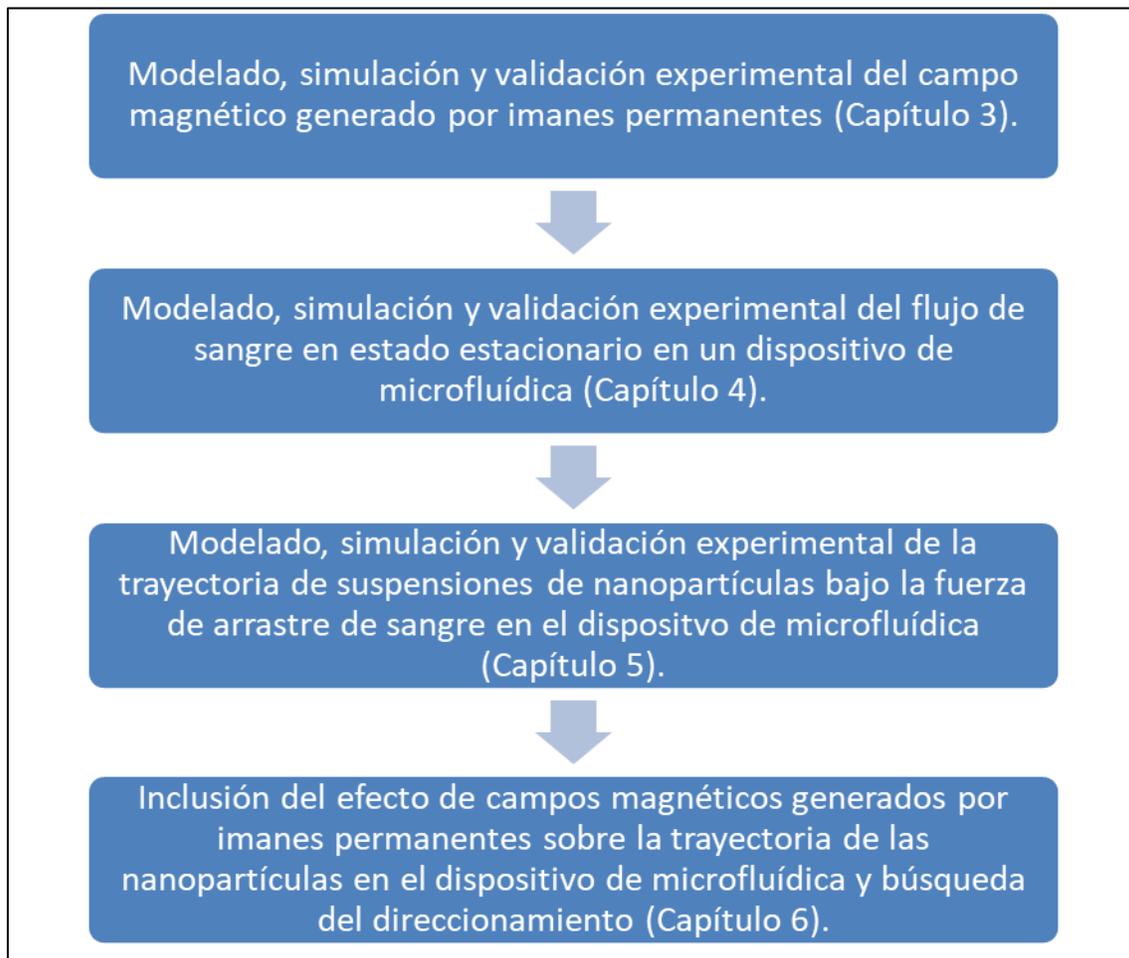


Figura 2-1. Esquema general de la metodología.

2.2.1. Modelado, simulación y validación experimental del campo magnético generado por imanes permanentes.

Se modeló, simuló y se validó experimentalmente el campo magnético generado por imanes permanentes de formas, dimensiones y características magnéticas iguales a las encontradas en imanes comerciales, confinados en un medio que contiene aire. Todos los modelos

computacionales y simulaciones se implementaron en el software comercial COMSOL Multiphysics® el cual se encuentra instalado en un cluster Power Edge 2950 con los módulos AC/DC, CFD, Particle Tracing, Comsol GUI y Client Server licenciados. Se hizo un análisis de convergencia de los resultados respecto al número de elementos de la malla considerando una variable de importancia como la densidad de flujo magnético, de modo que se garantice la robustez del modelo. Esto es necesario para que la solución arrojada por el Software corresponda a la situación experimental real y no a puntos metaestables intermedios que se alejan de la realidad. Este primer modelo corresponde a un sistema que solo involucra imanes permanentes y aire como medio, y permite tener un estimado de los tiempos de simulación y de la convergencia de las ecuaciones a soluciones que se aproximen a la realidad. Esto se confirmó a través de su validación experimental. Para la cual se usaron imanes permanentes comerciales de neodimio N-35 adquiridos en la empresa nemco Ltda. Se medirá la densidad de flujo magnético en distintas localidades alrededor de los imanes, mediante el gaussímetro Lakeshore® 460 3-Channel, propiedad del grupo GIBIC. De esta primera etapa se generó un informe y se presentó un artículo en el congreso internacional de bioingeniería CLAIB 2016. La metodología, resultados y discusión asociados a este objetivo son ampliados en el Capítulo 3 -.

2.2.2. Modelado, simulación y validación experimental del flujo de agua en estado estacionario en el dispositivo de microfluídica:

Se modeló, simuló y validó experimentalmente el flujo laminar de agua en estado estacionario en un sistema de microfluídica con una única entrada y una única salida que se divide en canales distribuidos simétricamente. Dichos canales pretendían simular en forma, dimensiones y distribución espacial una porción de la red vascular que contiene arteriolas y capilares. Se realizó un análisis de convergencia de los resultados de la magnitud de la velocidad con respecto al número de elementos en la malla y la validación experimental del modelo. De esta actividad se generó un informe y un artículo presentados hace más de un año a la revista de la facultad de ingeniería de la Universidad de Antioquia, aun sin respuesta. Para la validación experimental, el dispositivo se diseñó usando las herramientas CAD de Comsol Multiphysics® y se ensambló empleando impresión 3D, en un instrumento marca Stratasys®, modelo Fortus 250MC, serie 152323 propiedad de GIBIC. El control de la presión y el flujo al interior de los canales del dispositivo de microfluídica se hizo empleando un sistema de control marca Elveflow® equipado con un controlador de presión con dos canales disponibles y un sensor de flujo, además de todos los

elementos de ajuste del equipo de control de microfluídica al dispositivo de microfluídica. El equipo permitió controlar la presión y medir la tasa de flujo en sistemas de microfluídica. La metodología, resultados y discusión asociados a este objetivo son ampliados en el Capítulo 4 -.

2.2.3. Modelado, simulación y validación experimental de la trayectoria de suspensiones de nanopartículas bajo la fuerza de arrastre del agua en el dispositivo de microfluídica.

Se procedió a incluir en el modelo la inyección de las nanopartículas disueltas en un ferrofluido cerca de la entrada del dispositivo. Sin embargo, las limitaciones para la visualización de las partículas por la opacidad inherente a las impresoras 3D, forzó a la utilización de un nuevo diseño para el dispositivo de microfluídica, el cual contaba con una entrada y dos salidas. De modo que se pudiera evaluar el porcentaje de partículas que alcanzan cada salida por medio de la absorbancia de la solución de salida y una absorbancia control. En el modelo y experimentalmente, se estudió su transporte únicamente bajo la influencia de la fuerza de arrastre y la fuerza gravitacional. En esta situación se esperaba que las nanopartículas no fluyeran preferencialmente dentro del dispositivo. Para el modelo se realizó un análisis de convergencia de los resultados respecto al número de elementos de malla del flujo del flujo de agua en el nuevo diseño de dispositivo. De esta actividad se generará un informe y un artículo que describe el impacto de la presencia de nanopartículas suspendidas en el fluido. La validación experimental se hizo usando el nuevo dispositivo de microfluídica y equipo control de presión y flujo descritos anteriormente en 2.2.2. Se inyectaron dos ferrofluidos en medio acuoso y oleico respectivamente, sintetizados y caracterizados por parte de otro grupo de investigación aliado al proyecto. Las nanopartículas son de diámetro entre 5 y 20 nm y se inyectaron al dispositivo usando una jeringa La metodología, resultados y discusión asociados a este objetivo son ampliados en el Capítulo 5 -.

2.2.4. Inclusión del efecto del campo magnético generado por un imán permanente sobre la trayectoria de las nanopartículas en el dispositivo de microfluídica y búsqueda del direccionamiento.

Sobre la validación del modelo anterior se incluyó la interacción del campo magnético generado por un imán permanente externo de Neodimio N35 con el ferrofluido al interior del dispositivo de microfluídica. En este caso, las nanopartículas pudieron alterar sus trayectorias tanto por la fuerza de arrastre del fluido como por la fuerza magnetoforética producida por el campo magnético no uniforme generado por el imán. Se esperaba que la trayectoria de las nanopartículas pudiera

orientarse en la dirección del gradiente del campo magnético. Nuevamente, la verificación del modelo se estableció a la luz de los análisis de convergencia realizados en los pasos anteriores.

Se modelaron y simulan diferentes configuraciones espaciales de los imanes permanentes. Esto buscando favorecer el direccionamiento de las nanopartículas hacia uno de los canales de salida del dispositivo de microfluídica. Se realizó la validación experimental del modelo que predijo el correcto direccionamiento de las nanopartículas en el dispositivo. La validación experimental de esta etapa incluye todos los elementos utilizados en las etapas anteriores. La metodología, resultados y discusión asociados a este objetivo son ampliados en el Capítulo 6 -.

Capítulo 3 - Campo Magnético de Imanes Permanentes

El objetivo desarrollado en este capítulo fue presentado en el congreso de bioingeniería CLAIB 2016 [24]. Este capítulo se relaciona con el objetivo de modelar, simular y validar experimentalmente el campo magnético generado por imanes permanentes de neodimio N35. Para esto se comienza aclarando la teoría magnetostática de los imanes permanentes y cómo el magnetismo ha sido utilizado para el direccionamiento de agentes terapéuticos para aplicaciones en distribución localizada de fármacos. Posteriormente, se expone la metodología y resultados tanto del modelado y simulación como de la validación experimental del modelo. Finalmente se hace el respectivo análisis de los resultados.

3.1. Teoría Magnetostática de los Imanes Permanentes

El análisis de los fenómenos electromagnéticos a nivel macroscópico se basa en las ecuaciones de Maxwell, las cuales son un conjunto de ecuaciones escritas en forma integral y diferencial, que establecen relaciones entre las cantidades electromagnéticas fundamentales: la intensidad de campo eléctrico \vec{E} , el desplazamiento eléctrico o densidad de flujo eléctrico \vec{D} , la intensidad de campo magnético \vec{H} , la densidad de flujo magnético o inducción magnética \vec{B} , la densidad de corriente \vec{J} y la densidad de carga eléctrica ρ [25][26].

La forma diferencial de las ecuaciones de Maxwell está dada por las Ecuaciones 3.1 a 3.5. Y son conocidas respectivamente como la ley de Ampère-Maxwell, la ley de inducción de Faraday, la forma eléctrica de la ley de Gauss, la forma magnética de la ley de Gauss y la ecuación de continuidad [25][26].

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (3.1)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (3.2)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho \quad (3.3)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (3.4)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t} \quad (3.5)$$

Si se considera como única fuente de campo magnético un sistema de imanes permanentes sin movimiento y rodeados de un material lineal como el aire confinados dentro de una superficie cerrada (superficie gaussiana), dicho sistema está ausente de carga eléctrica y por tanto es gobernado por la forma magnetostática de la ley de Ampère-Maxwell (Ecuación 3.6) y la forma magnética de la ley de Gauss (Ecuación 3.4). Dado que, para el fenómeno descrito, la intensidad de campo magnético \vec{H} es irrotacional (Ecuación 3.6), ésta puede ser expresada como el gradiente de un potencial escalar magnético V_m tal como muestra a Ecuación 3.7.

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{0} \quad (3.6)$$

$$\vec{H} = -\vec{\nabla}V_m \quad (3.7)$$

Resolver el sistema dado por las ecuaciones 3.4 y 3.7 implica hallar el potencial escalar magnético V_m en todos los dominios confinados en la superficie gaussiana. En el caso del sistema considerado, dichos dominios se refieren al imán o imanes y al aire alrededor. Para resolver dicho sistema de ecuaciones, es necesario establecer una relación constitutiva entre \vec{B} y \vec{H} , tanto para el imán o imanes como para el material que los rodea. En materiales lineales la relación constitutiva entre la densidad de flujo magnético \vec{B} y la intensidad de campo magnético \vec{H} está dada por la Ecuación 3.8, donde μ_0 y μ_r corresponden respectivamente a la permeabilidad magnética del vacío y la permeabilidad magnética relativa del material lineal. En algunos materiales no lineales como los imanes permanentes, la relación constitutiva entre \vec{B} y \vec{H} está dada por la Ecuación 3.9, donde μ_0 y μ_r corresponden respectivamente a la permeabilidad magnética del vacío y la permeabilidad magnética relativa del material no lineal. \vec{B}_r es la densidad de flujo magnético remanente del imán permanente. \vec{B}_r representa la densidad de flujo magnético del imán en ausencia de otras fuentes de campo [26].

$$\vec{B} = \mu_0\mu_r\vec{H} \quad (3.8)$$

$$\vec{B} = \mu_0\mu_r\vec{H} + \vec{B}_r \quad (3.8)$$

Reemplazando de manera independiente las ecuaciones 3.8 y 3.9 en la ecuación 3.4, y considerando que el material lineal que rodea al imán es aire, se obtienen las ecuaciones 3.10 y 3.11 respectivamente.

$$\vec{\nabla} \cdot (\mu_0 \mu_{r_aire} \vec{H}_{aire}) = 0 \quad (3.9)$$

$$\vec{\nabla} \cdot (\mu_0 \mu_{r_imán} \vec{H}_{imán} + \vec{B}_r) = 0 \quad (3.10)$$

Finalmente, reemplazando la ecuación 3.7 en las ecuaciones 3.10 y 3.11, y teniendo en cuenta que \vec{B}_r es uniforme y $\mu_{r_aire}=1$, se obtienen expresiones para el potencial escalar magnético tanto en el aire (ecuación 3.12) como en el imán (ecuación 3.13).

$$\mu_0 \nabla^2 V_{m_aire} = 0 \quad (3.11)$$

$$\mu_0 \mu_{r_imán} \nabla^2 V_{m_imán} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{B}_r = 0 \quad (3.12)$$

Las ecuaciones 3.12 y 3.13 son conocidas como ecuación de Laplace y representan ecuaciones diferenciales espaciales parciales, por lo cual es necesario establecer condiciones de frontera que permitan su solución. En un fenómeno magnetostático como el descrito, la condición para la interfaz entre dos dominios 1 y 2 está dada por la ecuación 3.14, donde \vec{n}_2 es el vector normal al medio 2, B_1 está dado por la ecuación 3.8 y B_2 está dado por la ecuación 3.9. Dado que el imán o imanes rodeados por aire se consideran como única fuente de campo magnético, la condición de aislamiento magnético dada por la ecuación 3.15 aplica para la frontera dada por la superficie gaussiana que confina al sistema.

$$\vec{n}_2 \cdot (\vec{B}_1 - \vec{B}_2) = 0 \quad (3.13)$$

$$\vec{n}_1 \cdot (\vec{B}_1) = 0 \quad (3.14)$$

Combinando apropiadamente las ecuaciones 3.7, 3.8 y 3.9 con las ecuaciones 3.14 y 3.15 y considerando al aire como el medio 1 y al imán como el medio 2, se obtienen las condiciones de frontera en términos del potencial vectorial magnético V_m , tanto para la interfaz entre el imán y el

aire (ecuación 3.16) como para la frontera correspondiente a la superficie gaussiana (ecuación 3.17).

$$\vec{n}_{imán} \cdot (-\mu_0 \vec{\nabla} V_{m_aire} + \mu_0 \mu_r_{imán} \vec{\nabla} V_{m_imán} - \vec{B}_r) = 0 \quad (3.15)$$

$$\vec{n}_{gauss} \cdot (-\mu_0 \vec{\nabla} V_m) = 0 \quad (3.16)$$

3.2. Los Imanes Permanentes en la Distribución Localizada de Fármacos

Una estrategia interesante para direccionar nanoportadores terapéuticos en contra de desórdenes neuronales o de otros tipos es incorporar nanoestructuras accionables magnéticamente como soporte [27]. Estudios recientes han demostrado que tanto los electroimanes [28] [29] como los imanes permanentes [30] [31] son buenos candidatos para la manipulación magnética de nanopartículas magnetizables. En particular, los imanes permanentes hechos con aleaciones de tierras raras, han demostrado tener mayor magnitud de intensidad de campo magnético, así como mayor gradiente si se comparan con sistemas basados en electroimanes del mismo tamaño [32]. Probablemente, los imanes permanentes más usados en la actualidad son aquellos hechos de aleaciones Neodimio-Hierro-Boro (NdFeB) y los hechos de aleaciones Samario-Cobalto (SmCo). Comparados con imanes tradicionales, los imanes de NdFeB y SmCo exhiben propiedades magnéticas mejoradas y presentan un costo relativamente bajo [33]. Adicionalmente, y contrario a los electroimanes, los imanes permanentes no producen corrientes parásitas de Foucault y pueden funcionar sin necesidad de fuentes de voltaje o sistemas de refrigeración.

A pesar de la disponibilidad de los sistemas de manipulación magnética, el completo control del transporte de nanoportadores sigue siendo visto como un gran reto experimental. Esto se ha atribuido a la falta de instrumentación que permita manipular el gradiente de intensidad de campo magnético, el cual es directamente responsable del desarrollo de la fuerza magnetoforética que actúa sobre los soportes magnéticos de los nanoportadores farmacéuticos [34] [35].

El trabajo descrito en este capítulo se enfocó en el modelado y simulación del campo magnético generado por imanes permanentes comerciales de NdFeB (N35) en diferentes disposiciones o arreglos espaciales. Adicionalmente, las densidades de flujo magnético predichas por el modelo fueron validadas experimentalmente usando réplicas idénticas de los imanes simulados.

3.3. Modelado y Simulación del Campo Magnético Generado por Imanes Permanentes Comerciales de Neodimio N35

El modelado y simulación del campo magnético generado por imanes permanentes comerciales y disponibles fue llevado a cabo utilizando el software Comsol Multiphysics®. A pesar de que el problema referente a la simulación del campo generado por los imanes tiene una solución analítica, se utiliza la herramienta de simulación (Comsol Multiphysics®) pensando en la posterior inclusión de los fenómenos presentes en el modelo completo. Es decir, teniendo en cuenta que el modelo completo no solo solucionará el fenómeno magnético asociado al imán, sino también la dinámica del fluido en el dispositivo y la trayectoria de las partículas magnéticas.

3.3.1. Metodología

Dominio computacional

La Figura 3-1 presenta el dominio computacional, compuesto por un imán permanente cilíndrico de 53mm de diámetro y 33mm de espesor rodeado de aire confinado a una esfera de 1m de diámetro. El sistema fue aislado mediante la asignación de región de infinitos elementos a una capa externa de 100mm en la esfera de aire, de este modo se garantiza en el modelo, que el imán permanente sea la única fuente de campo magnético.

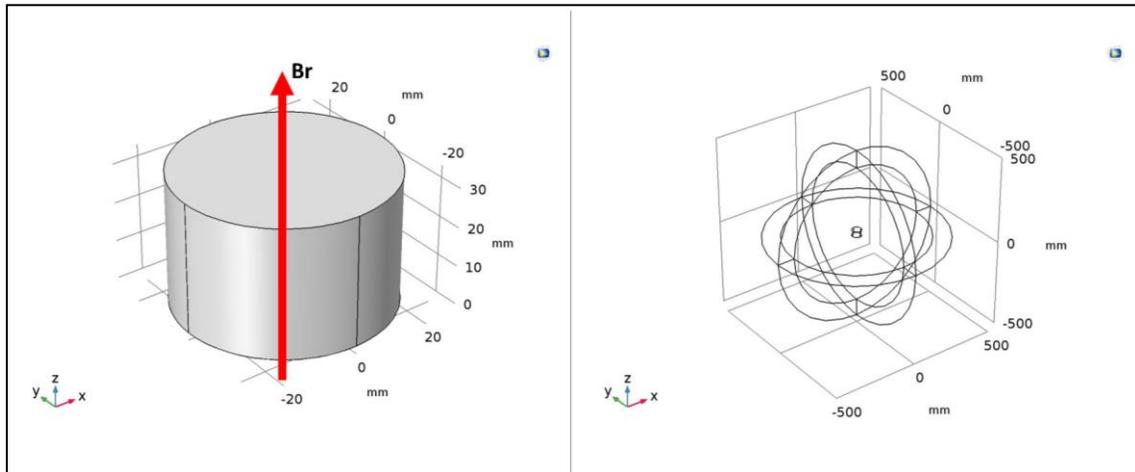


Figura 3-1. Dominio computacional: Imán cilíndrico de 53mm de diámetro, 33mm de espesor, rodeado por una esfera de aire de 1m de diámetro con una capa de infinitos elementos de 100mm.

Ecuaciones gobernantes, condiciones iniciales y de frontera, propiedades de los materiales

La interfaz *Magnetic Fields, No Currents* (campos magnéticos, sin corrientes) de COMSOL® fue utilizada para establecer las ecuaciones gobernantes del fenómeno modelado. Las ecuaciones 3.4 y 3.7 se establecieron en todo el dominio computacional mediante el nodo *Magnetic Flux Conservation* (conservación del flujo magnético). La relación constitutiva para el aire se definió como *Magnetic Flux Density* (densidad de flujo magnético) que equivale a establecer la ecuación 3.8 en el dominio del aire. Por otro lado, la relación constitutiva para el imán se definió como *Remanent Flux Density* (densidad de flujo remanente) que equivale a establecer la ecuación 3.9 en el dominio del imán. Por defecto, la condición de frontera entre el aire y el imán viene dada por la ecuación 3.16 mientras que la condición para la frontera que confina al aire es el aislamiento magnético, dado por la ecuación 3.17. El valor inicial para el potencial escalar magnético V_m se estableció en su valor por defecto: cero.

La permeabilidad relativa del aire y del Neodimio son respectivamente 1.00 y 1.05. La magnitud de \mathbf{B}_r es 0.5T en la dirección del espesor del imán permanente (eje z positivo).

Mallado y análisis de convergencia

El estudio consideró dos formas de mallado: normal y con refinamiento adaptativo. El tamaño de los elementos finitos tetrahédricos fue controlado mediante la herramienta *Parametric Sweep* (barrido paramétrico) de COMSOL®, usando como parámetro el máximo tamaño de elemento en el dominio del imán (*max*), tal como se presenta en la Tabla 3-1. El tamaño mínimo de elemento para el imán se estableció como *max/6*. Para el dominio del aire, se estableció el máximo tamaño de elemento como *max*4* y el mínimo como *max/2*. El criterio de convergencia utilizado fue que la densidad de flujo magnético evaluada en dos diferentes locaciones del dominio computacional no variase más del 1% al duplicar el número de grados de libertad (GDL). Se consideraron para los resultados, aquellos experimentos en los cuales se cumplió el criterio de convergencia del mallado.

Tabla 3-1. Grados de libertad y su incremento en función del parámetro máx.

max (mm)	Mallado Normal		Mallado con Refinamiento Adaptativo	
	GDL	Factor de Incremento GDL	GDL	Factor de Incremento GDL
10	196861	-	708602	-

max (mm)	Mallado Normal		Mallado con Refinamiento Adaptativo	
	GDL	Factor de Incremento	GDL	Factor de Incremento
		GDL		GDL
8	358237	1.81	1367603	1.93
6	870097	2.43	3453783	2.53
5	1505240	1.73	5842518	1.69
4	2947364	1.96	-	-

Solucionador

Las ecuaciones que rigen el fenómeno modelado (ecuaciones 3.4 y 3.7) no comprenden dependencia respecto al tiempo, por lo tanto, el estudio se realizó en estado estacionario. El sistema de ecuaciones fue resuelto utilizando el método iterativo de los gradientes conjugados (método utilizado por defecto por COMSOL®).

Sistema con dos imanes permanentes

Un segundo estudio consideró un arreglo de dos imanes permanentes de idénticas dimensiones al del estudio previo con un solo imán (Figura 3-2). Los dos imanes fueron puestos uno frente al otro en la dirección del espesor (eje z) con una separación de 100mm.

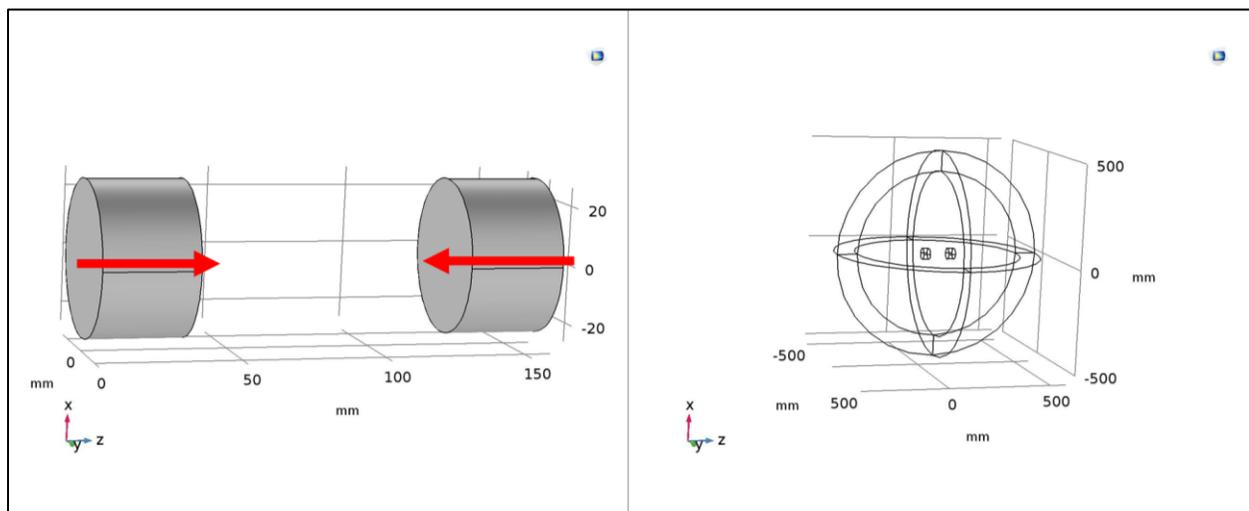


Figura 3-2. Sistema con dos imanes de 53mm de diámetro, 33mm de espesor, separados 100mm y rodeados por una esfera de aire de 1m de diámetro con una capa de infinitos elementos de 100mm.

Como se puede observar en la Figura 3-2, la dirección de la densidad remanente de flujo magnético \mathbf{B}_r es opuesta entre los imanes. El modelo con dos imanes consideró las mismas propiedades de los materiales, parámetros de mallado y solucionador que el estudio con un solo imán.

3.3.2. Resultados

El modelado y simulación de campo magnético generado por el imán como única fuente de campo y el arreglo de dos imanes permanentes de Neodimio N35 permitió el cálculo del potencial escalar magnético, del cual se derivaron variables cruciales del fenómeno como la densidad de flujo magnético, también llamada inducción magnética \mathbf{B} , la intensidad del campo magnético \mathbf{H} y el gradiente del cuadrado de la intensidad de campo magnético, responsable de la magnitud y dirección de la fuerza magnetoforética actuante sobre partículas magnéticas.

Análisis de convergencia del mallado

Los resultados del análisis de convergencia del mallado se presentan en la Tabla 3-2 tanto para el mallado normal como para el mallado con refinamiento adaptativo en las dos locaciones evaluadas y en función del parámetro max. Se resalta con negrita en la Tabla, aquellos valores de max que para cada malla evaluada satisficieron el criterio de convergencia. Todos los resultados presentados a continuación fueron los obtenidos utilizando la malla normal que garantizó la convergencia.

Tabla 3-2. Resultados de análisis de convergencia para un imán.

max(mm)	% Diferencia en B al duplicar grados de libertad			
	Mallado normal		Mallado con refinamiento adaptativo	
	Locación 1	Locación 2	Locación 1	Locación 2
10	9.13	0.18	2.25	1.03
8	4.96	5.51	0.44	0.72
6	3.52	4.89	0.22	0.47
5	0.57	0.79	-	-

Campo magnético generado por el imán permanente

La variable dependiente de la interfaz *Magnetic Field No Currents* es el potencial escalar magnético (V_m), del cual se deducen las diferentes propiedades de un campo magnetostático. El resultado obtenido para V_m de la simulación con un imán es presentado en la Figura 3-3. En la Figura 3-4 se aprecian las propiedades del campo magnético: densidad de flujo magnético \mathbf{B} , intensidad de campo magnético \mathbf{H} y el gradiente del cuadrado de la intensidad de campo magnético ∇H^2 . La dirección y el sentido de las líneas de campo se evidencia mediante flechas normalizadas. Es decir, la longitud de las flechas es uniforme en todo el dominio, por lo cual, dicha longitud no es proporcional a la magnitud del campo, brindando información únicamente sobre la dirección y el sentido. La magnitud se observa mediante las rebanadas en los diferentes planos con base en la barra de color.

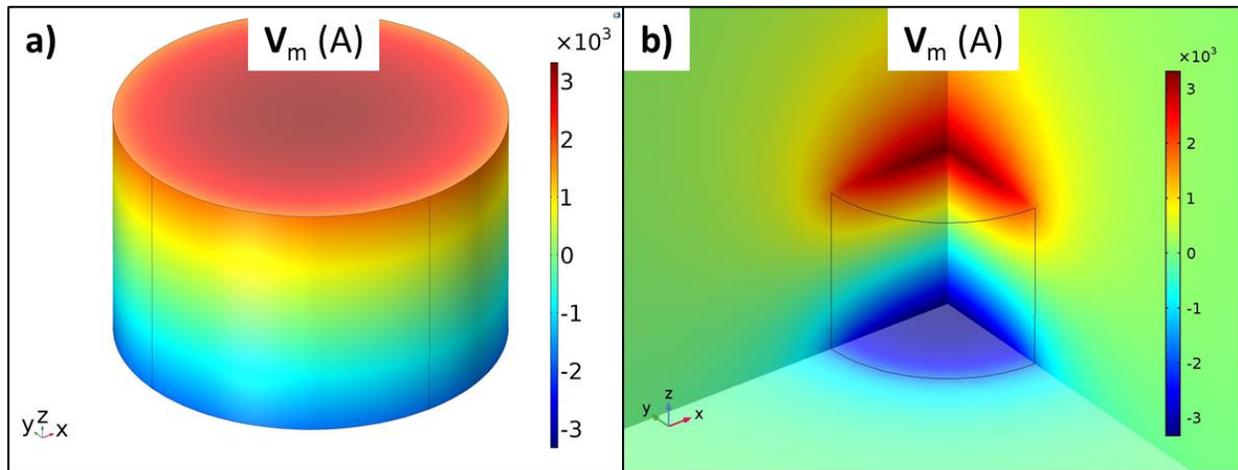


Figura 3-3. Potencial escalar magnético en: a) La superficie del imán, b) el plano xy (base circular del imán) y los planos yz y zx (atravesando la mitad del imán)

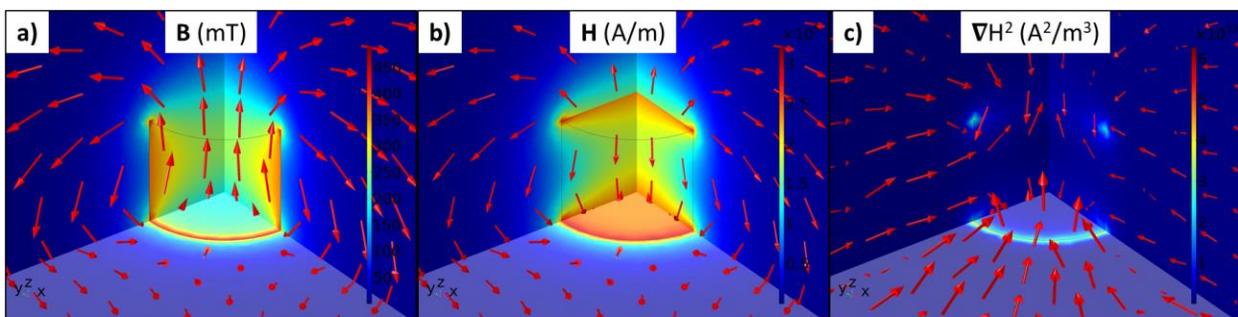


Figura 3-4. Magnitud (barra de color), dirección y sentido (flechas normalizadas) en el plano xy (base circular del imán) y en los planos yz y zx (atravesando la mitad del imán) de variables asociadas al campo magnético generado por el imán permanente: a) Densidad de flujo magnético \mathbf{B} , b) Intensidad de campo magnético \mathbf{H} y gradiente del cuadrado de la intensidad del campo magnético ∇H^2 .

Campo magnético generado por el arreglo de dos imanes permanentes

La Figura 3-5 presenta el potencial escalar magnético en el plano zx obtenido para el sistema de dos imanes. La magnitud de las propiedades del campo (\mathbf{B} , \mathbf{H} y ∇H^2) en el mismo plano está dada por las rebanas de color en los planos, mientras su dirección y sentido están dados por las flechas normalizadas, tal como se observa en la Figura 3-6.

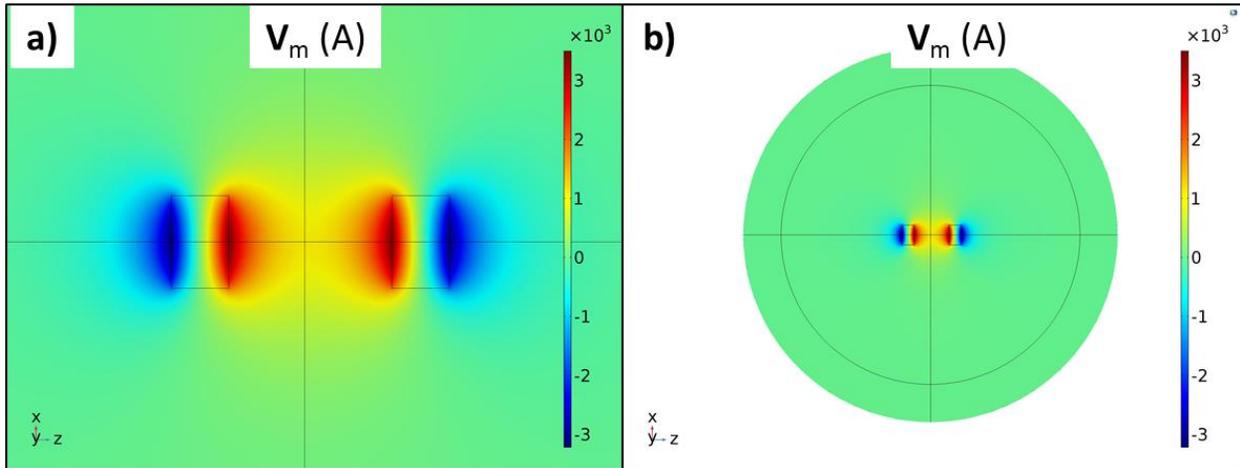


Figura 3-5. Potencial escalar magnético en el plano zx que atraviesa el centro del sistema de dos imanes. a) Zoom a las cercanías de los imanes, b) Vista general de todo el dominio computacional.

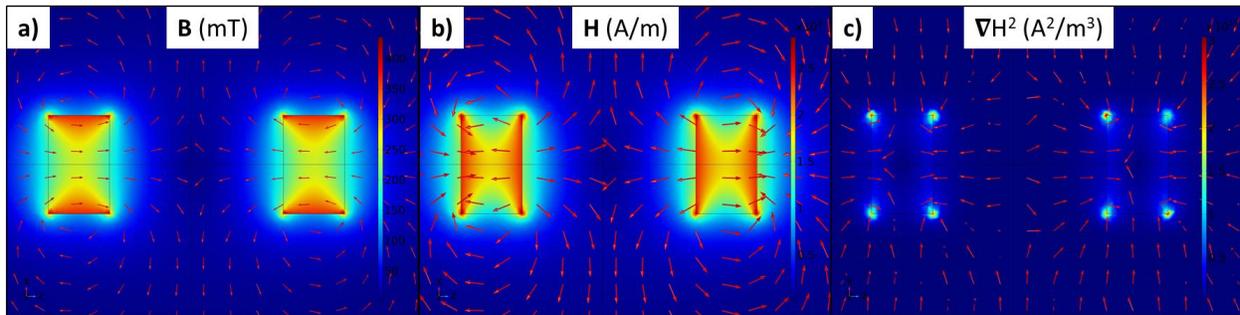


Figura 3-6. Magnitud (barra de color), dirección y sentido (flechas normalizadas) en el plano zx de variables asociadas al campo magnético generado por el arreglo de dos imanes permanentes: a) Densidad de flujo magnético \mathbf{B} , b) Intensidad de campo magnético \mathbf{H} y gradiente del cuadrado de la intensidad del campo magnético ∇H^2 .

3.4. Validación Experimental del Modelo

3.4.1. Metodología

La magnitud y dirección de la densidad de flujo magnético \mathbf{B} se midió utilizando el gaussímetro Lakeshore® 460 de tres canales en 12 locaciones alrededor de los imanes de

Neodimio N35 estudiados. Para cada punto, seis medidas fueron tomadas de manera aleatoria. Los valores obtenidos fueron promediados para ser comparados directamente con los predichos según la simulación. Se realizó un análisis de bondad de ajuste entre los datos simulados y medidos utilizando índices estadísticos que toman valores entre 0 y 1: el coeficiente de determinación (R^2), Eficiencia de Nash-Sutcliffe (NSE), Índice de Ajuste (d), Eficiencia de Kling-Gupta (KGE) y Eficiencia Volumétrica (VE). Los últimos cuatro índices mencionados han sido utilizados ampliamente en el campo de la hidrología y fueron estimados utilizando el paquete ‘hydroGOF’ del software libre R. El modelo se consideró válido si dichos índices presentaban valores por encima del 95%.

3.4.2. Resultados

Tanto para un solo imán como para el sistema de dos imanes, se compararon los valores obtenidos con la malla normal, con la malla con refinamiento adaptativo y los valores medidos de forma experimental en las 12 locaciones evaluadas (Figura 3-7). La Tabla 3-3 presenta los valores de los diferentes índices de eficiencia del modelo evaluados tanto para el mallado normal como para el mallado con refinamiento adaptativo.

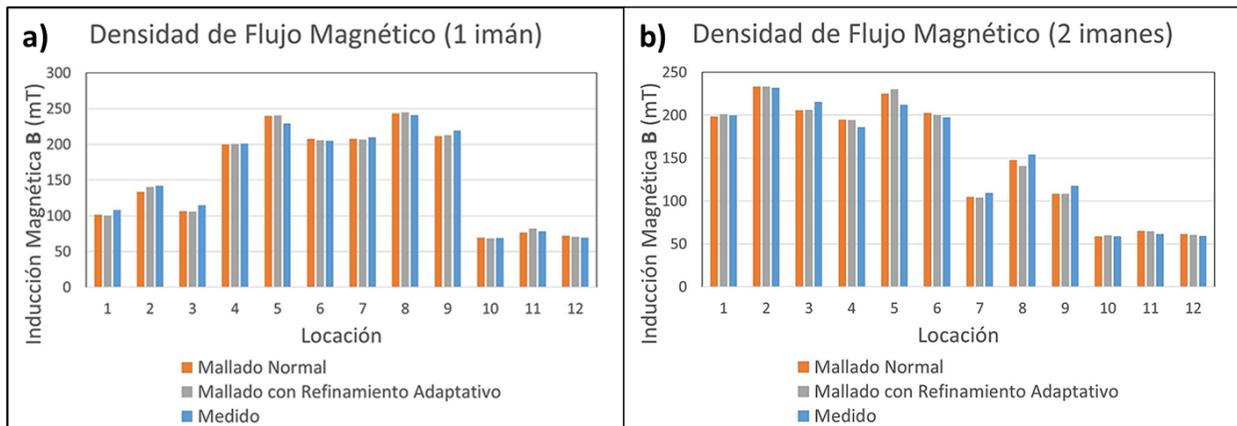


Figura 3-7. Densidad de flujo magnético **B** simulado con ambas mallas y medido experimentalmente en 12 distintas locaciones para a) un imán y b) arreglo de dos imanes.

Tabla 3-3. Indicadores de eficiencia del modelo

Indicador de eficiencia del modelo	Mallado normal		Mallado con refinamiento adaptativo	
	1 imán	2 imanes	1 imán	2 imanes

R ²	99.35%	98.97%	99.36%	98.46%
NSE	0.99	0.99	0.99	0.98
d	1.00	1.00	1.00	1.00
KGE	0.97	0.98	0.98	0.97
VE	0.97	0.96	0.97	0.96

3.5. Análisis y Discusión de Resultados

Se modeló, simuló y validó experimentalmente de manera satisfactoria el fenómeno asociado al campo magnético generado por un imán permanente y un arreglo de dos imanes permanentes de neodimio N35. Lo anterior permite predecir de manera confiable el valor de diferentes propiedades del campo magnético en todo el dominio computacional, especialmente, el gradiente del cuadrado de la intensidad de campo magnético que experimentarían nanopartículas magnéticas sometidas a dicho campo.

Al visualizar la Tabla 3-2, se observa que el análisis de convergencia de la malla indicó que para un mallado normal, el parámetro max debe establecerse en 5mm para garantizar la convergencia de los resultados. En el caso de la malla con refinamiento adaptativo, el valor de max que garantizó la convergencia fue 8. Ambos casos involucran un número similar de grados de libertad, como se evidencia en la Tabla 3-1.

El potencial escalar magnético mostrado en la Figura 3-3, evidencia la correcta distribución del potencial escalar magnético, donde se aprecian claramente los polos norte (rojo) y sur (azul) del imán ubicados de acuerdo a la dirección de la densidad remanente de campo magnético B_r establecida en la metodología (Figura 3-1). La Figura 3-4 (a y b) muestra que las líneas de campo por fuera del imán van de norte a sur, como es esperado. Dentro del imán, los sentidos de B y H son opuestos. El gradiente de H es máximo cerca de los bordes de las bases circulares del imán y su dirección y sentido siempre apuntan hacia el imán, lo que es coherente dado que la intensidad de campo es mayor en el imán que a su alrededor.

Para el arreglo de dos imanes, nuevamente es evidente la correcta distribución de los polos norte y sur en ambos imanes, como se observa en la Figura 3-5, también se observa como V_m tiende a cero en las regiones alejadas a los imanes. Los resultados para las propiedades del campo magnético mostrados en la Figura 3-6, suscitan un análisis similar al realizado para la Figura 3-4. Al observar el gradiente generado por el arreglo de dos imanes, se observa que las líneas apuntan al imán que esté más cercano y que cada imán genera un gradiente de forma independiente que al

parecer no es considerablemente afectado por el otro imán, al menos no en la distribución espacial estudiada.

Se observa en la Figura 3-7 cómo la densidad de flujo magnética simulada con ambas mallas y la medida mediante el gaussímetro es muy similar en las 12 locaciones evaluadas, tanto para un solo imán como para el arreglo de dos imanes, indicando de forma cualitativa un alto ajuste entre los escenarios *in silico* e *in vitro*, lo cual es confirmado de forma cuantitativa en la Tabla 3-3 por los indicadores de eficiencia del modelo, los cuales presentan valores por encima del 95% en todos los casos.

Capítulo 4 - Flujo de Fluido en el Dispositivo de Microfluídica

El trabajo desarrollado en este capítulo fue sometido en formato de manuscrito a la revista de la facultad de ingeniería de la Universidad de Antioquia hace más de un año, aún sin respuesta. El presente capítulo está enfocado en el modelado, simulación y validación experimental del flujo de agua en dispositivos de microfluídica. A pesar de que el objetivo del proyecto es evaluar el transporte y direccionamiento del ferrofluido en la sangre, hacerlo en un medio como el agua es una buena aproximación y reduce considerablemente los inconvenientes experimentales, principalmente por los problemas éticos que conlleva el hecho de trabajar con sangre real y a que los sustitutos sanguíneos son considerablemente costosos. Antes de describir la metodología y resultados del modelado, simulación y validación experimental del flujo de agua en un dispositivo de microfluídica, se introducirá a la teoría y ecuaciones asociadas a este fenómeno y cómo se ha utilizado para aplicaciones de distribución de fármacos.

4.1. Teoría de Flujo de Fluidos en Dispositivos de Microfluídica

La ecuación de conservación de la masa o ecuación de continuidad (ecuación 4.1) en conjunto con la ecuación de conservación de la cantidad de movimiento lineal (ecuación 4.2) son usadas para modelar el fenómeno macroscópico de flujo de fluido. Donde ρ es la densidad del fluido, \vec{v} es el campo de velocidad, P es la presión, \vec{g} es el campo gravitacional y $\vec{\tau}$ es el tensor de estrés viscoso [36].

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad (4.1)$$

$$\frac{\partial \rho \vec{v}}{\partial t} + \rho (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} = -\vec{\nabla} P + \vec{\nabla} \cdot \vec{\tau} + \rho \vec{g} \quad (4.2)$$

En el caso de un fluido newtoniano, el tensor de esfuerzo viscoso $\vec{\tau}$ puede ser escrito en términos de la viscosidad dinámica μ y los gradientes de velocidad. Si además el flujo es incompresible, la densidad ρ es constante y uniforme. De acuerdo con lo anterior, para un flujo incompresible de fluido newtoniano, las ecuaciones 4.1 y 4.2 se reducen respectivamente a las ecuaciones 4.3 y 4.4. Las ecuaciones 3D involucradas en 4.4 son ampliamente conocidas como las ecuaciones de Navier-Stokes.

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = 0 \quad (4.3)$$

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \rho(\vec{v} \cdot \vec{\nabla})\vec{v} = -\vec{\nabla}P + \mu \nabla^2 \vec{v} + \rho \vec{g} \quad (4.4)$$

4.2. Los Dispositivos de Microfluídica en la Distribución Localizada de Fármacos

La microfluídica trata con tecnologías y sistemas que son usados para procesar o manipular pequeñas cantidades de fluido, usando canales con dimensiones en el rango de los micrómetros. La microfluídica se aprovecha de las pequeñas dimensiones de los canales para garantizar que el flujo se encuentre en régimen laminar. Además, ofrece ventajas en el control de la concentración de las moléculas en espacio y tiempo [37].

Quizás la principal motivación detrás del creciente desarrollo de los sistemas de microfluídica ha sido su potencial de implementación en un amplio rango de aplicaciones biológicas, que incluyen la detección de drogas, análisis y manipulación individual de células o moléculas, estudios de distribución de drogas, terapias avanzadas, biosensado y diagnóstico inmediato, entre otros. La microfluídica ha sido también usada en aplicaciones que involucran el señalamiento, fusión, mecánica, dinámica, quimiotaxis y electrotaxis celular [5]. Otra de sus aplicaciones es el desarrollo de los llamados “Organs-on-Chips” (órganos en chips), los cuales permiten modelar funciones fisiológicas de tejidos y órganos de células vivas cultivadas en perfusión continua. Existen modelos simples con un sólo tipo de célula y otros más complejos que involucran diferentes tejidos [6]. La ciencia de la distribución de fármacos ha hecho uso de la microfluídica para el transporte de nanoportadores de drogas con propiedades nuevas y mejoradas, comparadas con las de sistemas convencionales [7].

4.3. Modelado y Simulación del Flujo de Agua en un Dispositivo de Microfluídica

A continuación, se presenta la metodología utilizada para el desarrollo del modelado y simulación del flujo de agua en un dispositivo de microfluídica y los resultados de obtenidos.

4.3.1. Metodología

Se tuvieron en cuenta algunas restricciones para el modelo, considerando las limitaciones implicadas en la validación experimental. Para la fabricación del dispositivo de microfluídica, se contó con una impresora 3D, por lo cual el mínimo y máximo diámetro escogido en el diseño del dispositivo fueron de 2000 μ m y 4000 μ m respectivamente, de modo que se facilitara la remoción del material de soporte que bloquea los conductos tras la impresión 3D. Es cierto que las dimensiones corresponden a un extremo superior del rango micrométrico, pero el modelo permite velocidades promedio y condiciones de flujo muy similares a las encontradas en arterias y capilares. Además, en un hipotético caso clínico los nanoportadores de droga podrían ser liberados vía cateterismo en pequeñas arterias de diámetros en el orden de los milímetros, lo cual favorece a la escogencia de las dimensiones del dispositivo, ya que el objetivo es guiar los nanoportadores magnéticos desde su liberación hacia lugares específicos en la red vascular, no la liberación del fármaco una vez los nanoportadores hayan alcanzado las células blanco.

Por otro lado, para el control y medición del flujo en el dispositivo, se contó respectivamente con el controlador de presión Elveflow® OB1 MK3, con dos salidas (entre 0 y 200mbar y entre 0 y 2000mbar) y con el sensor de flujo de la misma marca que permite medir flujos de hasta 5ml/min. Las restricciones de presión y flujo en el modelo fueron dadas por los rangos, geometría y dimensiones del instrumental disponible para la validación experimental. En la Figura 4-1 se observa tanto el esquema como la implementación real del sistema de control y medición del flujo de agua en un dispositivo de microfluídica con una entrada y una salida. El software Elveflow (1) sirve como interfaz para la configuración del controlador de presión OB1 MK3 (2) que presuriza el agua contenida en un tubo reservorio de entrada Falcon de 15ml (3). El agua viaja a través de un tubo de 0.8mm de diámetro interno pasando por el sensor de flujo (4), posteriormente hacia el dispositivo de microfluídica y finalmente hacia un reservorio de salida a presión atmosférica. Se imprimen también en 3D las conexiones para la transición entre los diámetros de tubo de 0.8mm y el dispositivo de microfluídica.

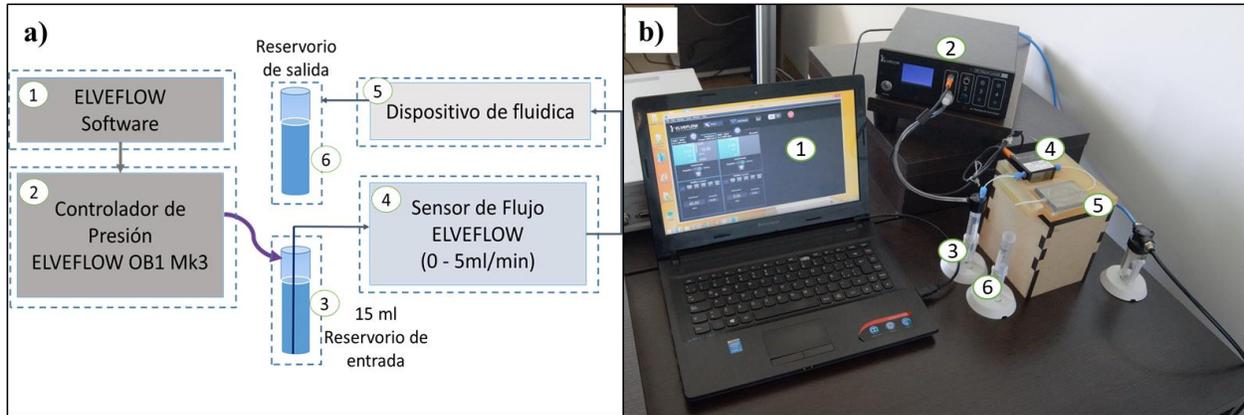


Figura 4-1. Sistema de control y medición de flujo de agua en dispositivo de microfluídica. a) Esquemático y b) Implementación real.

Se implementó un modelo computacional usando Comsol® con base en las restricciones experimentales expuestas previamente, con el objetivo de obtener una plataforma virtual para el flujo estacionario de agua en un dispositivo de microfluídica similar a pequeñas arterias.

Dominio Computacional

La Figura 4-2 muestra el sistema de coordenadas y el dominio computacional compuesto por tres regiones: R1, R2 y R3. La Región 1 (R1) corresponde al dispositivo de microfluídica con canales de sección circular cuyo diámetro varía desde 4mm a la entrada y a la salida, hasta disminuir a 2mm en el centro del dispositivo. La Región 3 (R3) comprende al tubo conector de diámetro interno 0.8mm y al sensor de flujo con el mismo diámetro. La Región 2 (R2) representa las conexiones entre R1 y R3. A pesar de que el modelo tiene un análogo simplificado en un modelo de tuberías, se utilizó la herramienta de simulación (Comsol Multiphysics) de modo que pudiera hacerse el posterior acople multifísico con los fenómenos magnéticos de los imanes permanentes y con la trayectoria de las partículas magnéticas en el dispositivo.

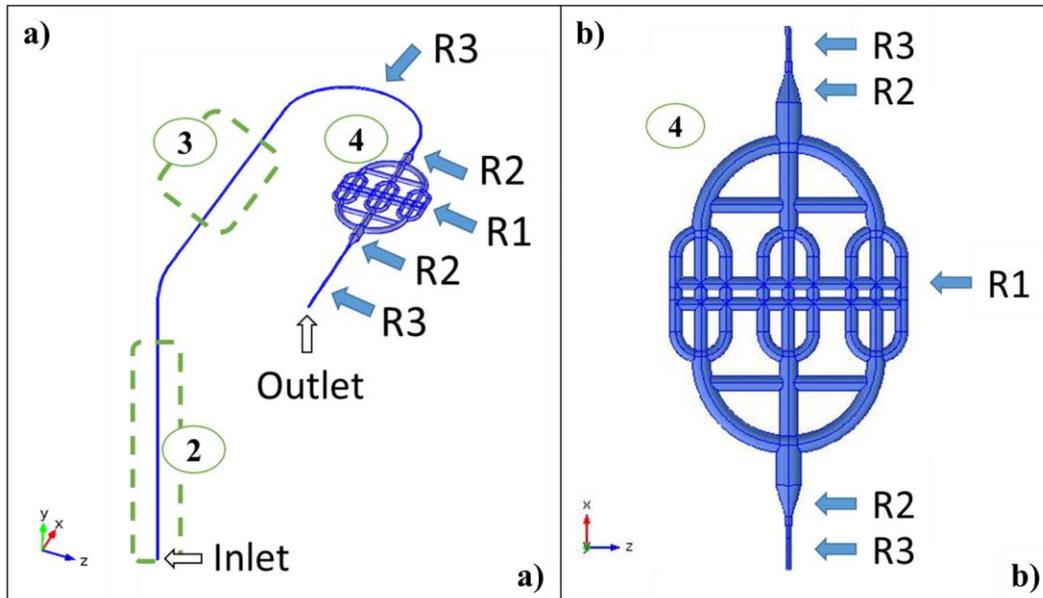


Figura 4-2. Dominio computacional compuesto por las regions R1, R2 y R3. a) Dominio completo y b) zoom a la Región 1 (R1). Los números se refieren a la numeración de la Figura 4-1.

Ecuaciones gobernantes, condiciones iniciales y de frontera, propiedades de los materiales.

Dadas las pequeñas dimensiones de los canales en el dispositivo (2000 μm mínimo), el valor de los flujos a considerar (hasta 5ml/min), una densidad y viscosidad dinámica del agua, aproximadamente iguales a 1000 kg/m^3 y 8.9e-4Pa.s, el cálculo del número de Reynolds arroja un valor de 59.61, por lo cual se espera que el flujo esté en régimen laminar. En el caso de la región R1, con un diámetro interno de 800 μm , el cálculo del número de Reynolds es igual a 149.02, y representa la región con mayor número de Reynolds, ya que el flujo es el mismo en todas las regiones, y la región R3 presenta el menor diámetro. En consecuencia, la interfaz Single Phase Laminar Flow de Comsol® incorporada en el módulo CFD, la cual permite resolver las ecuaciones que gobiernan el flujo de fluido newtoniano incompresible (ecuaciones 4.3 y 4.4) en régimen laminar. La dirección del campo gravitacional se consideró en el eje y negativo. Se estableció una presión como condición de frontera a la entrada (inlet en Figura 4-2) en 20mbar, 30mbar, 40mbar y 50mbar. Adicionalmente, la condición de presión atmosférica fue utilizada en la frontera de salida (outlet en Figura 4-2). La condición de no deslizamiento o velocidad cero fue aplicada a las demás fronteras. Se estableció que todo el dominio era agua con una densidad de 998.2 kg/m^3 y una viscosidad dinámica de 8.9e-4Pa.s.

Análisis de convergencia del mallado y solucionador

El análisis de convergencia de la malla se realizó en cada región (R1, R2 y R3) utilizando 6 mallas, cada una con el doble número de elementos de la anterior. La variable evaluada fue la magnitud de la velocidad en diferentes locaciones de cada región a lo largo del dominio computacional para presiones de entrada de 20mbar y 50mbar. La

Tabla 4-1 presenta las mallas utilizadas para el análisis de convergencia. El número de locaciones en las cuales se evaluó la magnitud de la velocidad fue 18 en R1 (P1-P18), 8 en R2 (P19-P26) y 7 en R3 (P27-33). El criterio de convergencia fue que al duplicar el número de elementos de la malla en cada región (manteniendo ese número constante en las demás regiones), los resultados de la magnitud de la velocidad no variaran más del 2% en cada una de las locaciones evaluadas. No se consideró un flujo pulsátil, ya que aumentaría considerablemente el costo computacional y la complejidad del modelo. Además, se espera que una situación promedio nos dé una buena idea del funcionamiento considerando las variaciones temporales del flujo. Esta es una suposición comúnmente utilizada en modelado y simulación. Por tanto, el estudio fue considerado en régimen estacionario, simulando los que sería una situación promedio. El solucionador utilizado fue el método directo PARDISO.

Tabla 4-1. Número de elementos de las mallas tetraédricas utilizadas por región para el análisis de convergencia.

Región	Etiqueta de las locaciones evaluadas	Número de elementos de la malla por región					
		Malla 1	Malla 2	Malla 3	Malla 4	Malla 5	Malla 6
R1	P1-P18	38.603	78.573	157.938	315.827	631.410	1.258.897
R2	P19-P26	21.742	43.914	88.146	175.603	352.106	704.850
R3	P27-P33	85.034	170.029	341.506	682.201	1.367.404	2.744.272

Simplificación del modelo: reemplazando R3 con condiciones de frontera

Para reducir el tiempo computacional y la complejidad del dominio computacional, se desarrolló un modelo simplificado en el cual solo las regiones R1 y R2 fueron consideradas. La condición de frontera de flujo laminar fue establecida en R3 en la entrada y salida del dispositivo.

A la entrada se configuró la tasa de flujo en el valor calculado para dicha variable en el modelo completo. A la salida, se configuró a presión atmosférica.

Se compararon los resultados para la magnitud de la velocidad en 20 locaciones dentro del dispositivo de microfluídica (R1) obtenidos con el modelo completo y el simplificado para evaluar su grado de coincidencia. Diferentes índices de ajuste fueron utilizados para evaluar el porcentaje de ajuste entre ambos modelos: el coeficiente de determinación (R^2), la eficiencia de Nash-Sutcliffe (NSE), el índice de ajuste (d), la eficiencia de Kling-Gupta (KGE) y la eficiencia volumétrica (VE), al igual que en la validación del modelo del capítulo 3, usando la librería “hydroGOF” de R.

4.3.2. Resultados

El modelado del flujo de agua en el dispositivo permitió encontrar las variables relacionadas en las ecuaciones 4.3 y 4.4: el perfil de velocidad y el campo de presión en todo el dominio computacional. Conocer la velocidad es importante porque es la variable directamente relacionada con la fuerza de arrastre que ejercería el agua sobre los nanoportadores terapéuticos en el dispositivo de microfluídica.

Análisis de convergencia de la malla

La Figura 4-3 y la Figura 4-4 muestran los resultados gráficos para el análisis de convergencia de la malla para cada punto evaluado por región a presiones de entrada de 20mbar y 50mbar respectivamente. En dichas figuras se puede apreciar el comportamiento de la magnitud de la velocidad en cada locación, como función del número de elementos de la malla. La Tabla 4-2 presenta el error relativo máximo entre las locaciones evaluadas de la magnitud promedio de la velocidad después de duplicar el número de elementos de la malla.

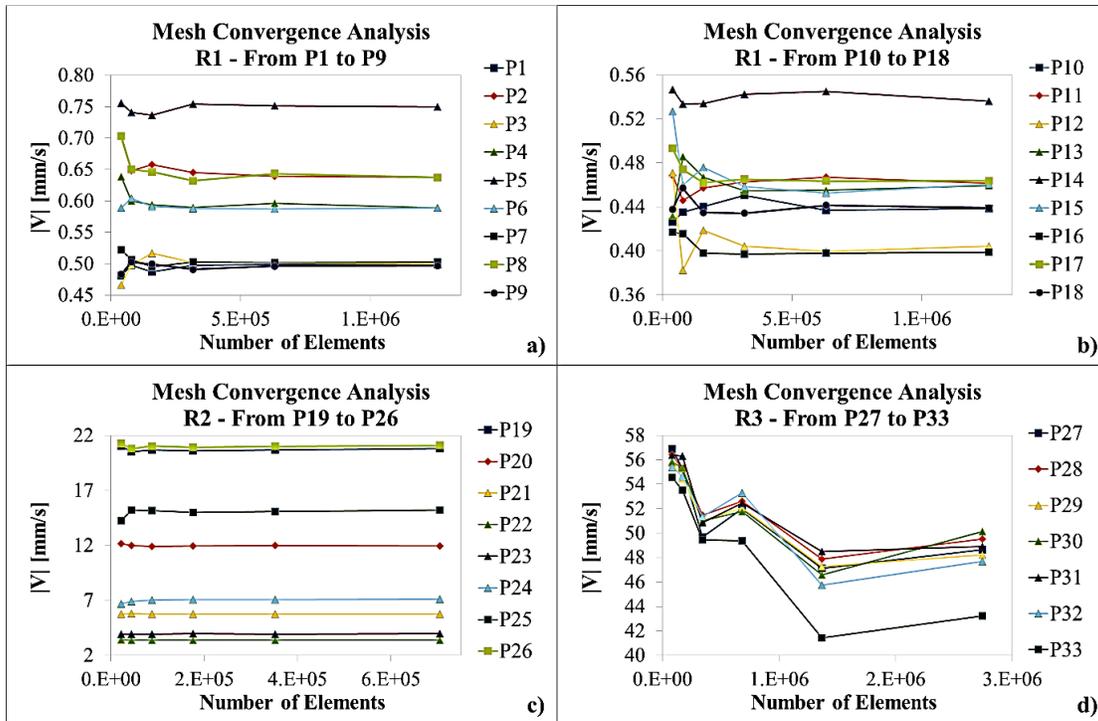


Figura 4-3. Análisis de convergencia de la malla para una presión de entrada de 20mbar en R1 (a) y (b), en R2 (c) y en R3 (d).

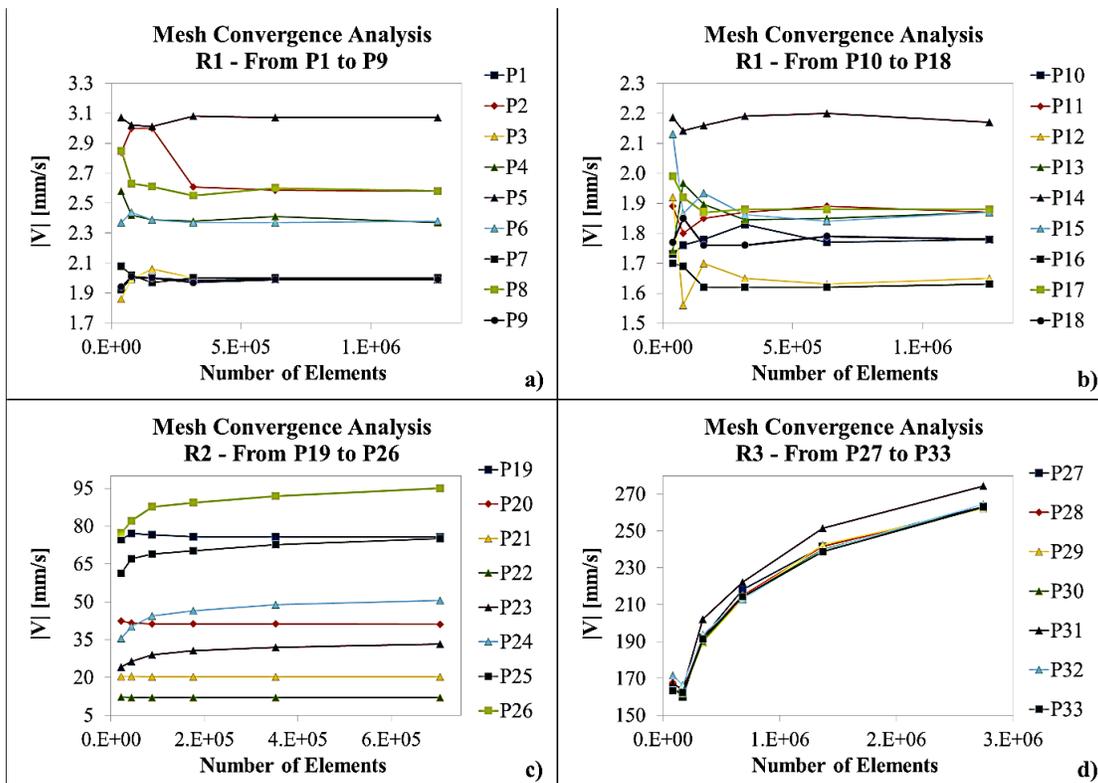


Figura 4-4. Análisis de convergencia de la malla para una presión de entrada de 50mbar en R1 (a) y (b), en R2 (c) y en R3 (d).

Tabla 4-2. Resultados análisis de convergencia de la malla por región en función de la presión de entrada.

Región	Presión de entrada (mbar)	Máximo error relativo de la magnitud de la velocidad (%) al duplicar el número de elementos de la malla.				
		Malla 1-2	Malla 2-3	Malla 3-4	Malla 4-5	Malla 5-6
R1	20	18.74	9.42	5.83	2.97	1.82
	50	18.75	9.39	5.83	2.94	1.85
R2	20	6.78	1.93	1.15	0.61	0.86
	50	13.19	10.73	6.32	5.66	4.21
R3	20	2.80	10.13	4.70	16.08	7.66
	50	13.19	10.73	6.32	5.66	4.21

Simplificación de modelo

La Figura 4-5 compara la magnitud de la velocidad simulada con el modelo completo y el modelo simplificado en las 20 locaciones evaluadas. Por otro lado, la Tabla 4-3 presenta los valores obtenidos para los índices de eficiencia entre el modelo completo y el modelo simplificado.

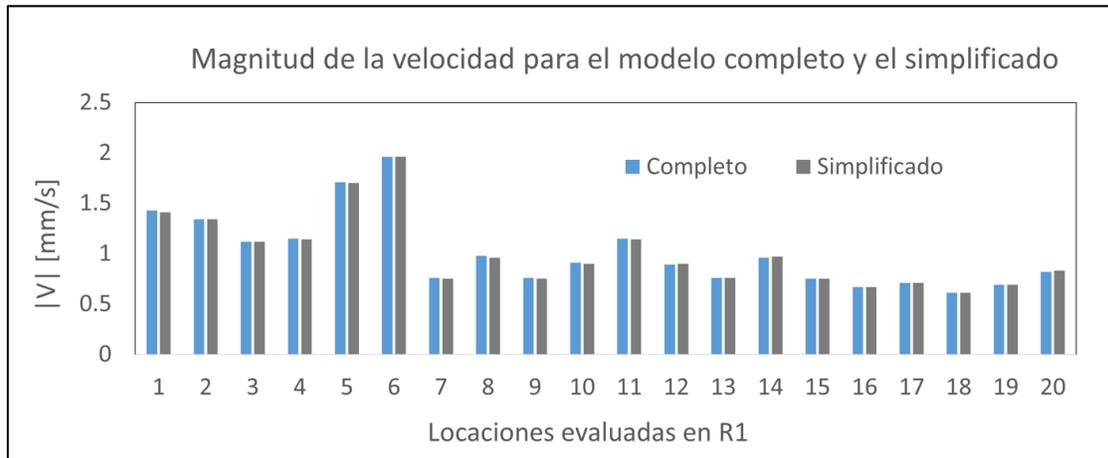


Figura 4-5. Comparación de la magnitud de la velocidad en 20 locaciones evaluadas en R1 para el modelo completo y el modelo simplificado

Tabla 4-3. Bondad de ajuste entre el modelo completo y el simplificado.

Índice de Eficiencia	Bondad de Ajuste (%)
R^2	99.99
NSE	99.99
D	99.99
KGE	99.80

Simulación del perfil de velocidad

La Figura 4-6 presenta un contorno de la magnitud de la velocidad obtenido con el modelo simplificado en el dispositivo de microfluídica. Los resultados corresponden a la malla que mejor se ajustó de acuerdo con el análisis de convergencia

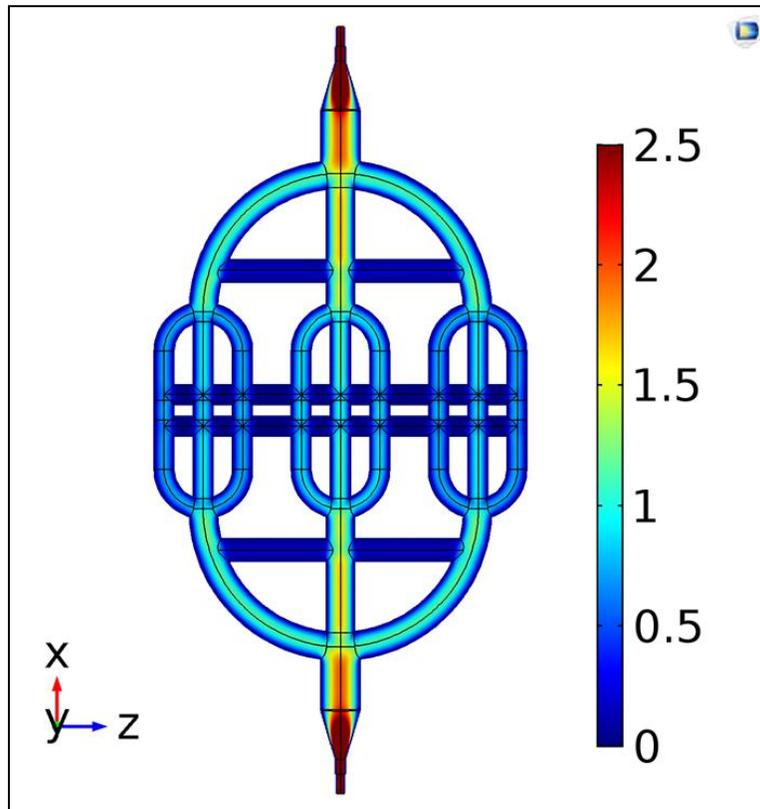


Figura 4-6. Magnitud de la velocidad (mm/s) en el plano de simetría del dispositivo de microfluídica obtenido con el modelo simplificado cuando la presión de entrada es 20mbar, utilizando el número de elementos de la Malla 5 en Tabla 4-1.

4.4. Validación Experimental del Modelo

A continuación, se expone la metodología utilizada para la validación experimental y los resultados obtenidos para los indicadores de bondad de ajuste entre el modelo y los experimentos. También se presentan los resultados para las regresiones para la tasa de flujo simulado y medido y para el promedio de la magnitud de la velocidad simulada.

Metodología

La Figura 4-1 presenta el esquemático e implementación del experimento para validar las simulaciones de CFD. El sensor de flujo y el dispositivo de microfluídica se ubicaron sobre una caja para evitar al máximo los efectos gravitacionales. Las condiciones geométrica experimental y modelada fueron pensadas para ser en lo posible iguales. El controlador OB1 MK3 de Elveflow® permite establecer la presión en la cima del tubo Falcon. El agua fluye por el tubo de 0.8mm de diámetro desde el reservorio Falcon hacia el sensor de flujo Elveflow® y luego hacia el dispositivo impreso en 3D, conectado a los tubos de 0.8mm de entrada y salida a través de conexiones también impresas en 3D e idénticas a las modeladas como R2. Finalmente, el agua alcanza a la salida la presión atmosférica. Las conexiones al tubo Falcon y al sensor de flujo vienen con el kit de control de microfluídica de Elveflow®.

La presión con la que es inyectada el agua desde el fondo del reservorio Falcon es la suma de la presión establecida en el controlador OB1 MK3 y las presiones parciales ejercidas por el agua y el aire en el reservorio. Antes de comenzar el experimento, todo el sistema fue llenado con agua evitando las burbujas de aire en el interior de los canales. La presión de inyección fue establecida en 14mbar, valor que aseguraba que el flujo de agua fuera cero (condición inicial modelada). Se establece la presión del controlador de modo que la presión de entrada varíe entre 20mbar y 50mbar al igual que en el modelo. Para cada valor de presión de entrada se midió el flujo a una frecuencia de muestreo de 100Hz por 5 segundos aproximadamente, mientras se mantenía un nivel aproximadamente constante de agua en el reservorio y se garantizara aproximadamente la misma presión.

El promedio de los valores experimentales de tasas de flujo fue comparado directamente el valor obtenido vía simulación. El análisis de bondad de ajuste utilizó los mismos índices antes descritos para comparar el modelo simple y el simplificado. Se consideró que un ajuste de al menos 95% y un error relativo menor al 10% para cada valor de presión de entrada aseguraría la validación del modelo.

Los valores para tasa de flujo simulados y medidos en función de la presión de entrada fueron ajustados a regresiones lineales en Excel®. Lo mismo se hizo para el valor simulado de la magnitud promedio de la velocidad. Lo anterior, para predecir cual sería la presión de entrada necesaria para obtener cierta velocidad promedio o tasa de flujo deseadas.

Resultados

La comparación entre los resultados de tasa de flujo simulados con el modelo completo y los medidos, para diferentes presiones de entrada evaluadas se presenta en la Figura 4-7 en forma de diagrama de barras. Los errores relativos entre los datos simulados y medidos se muestran en la Tabla 4-4 mientras la Tabla 4-5 presenta los valores obtenidos para los indicadores de bondad de ajuste.

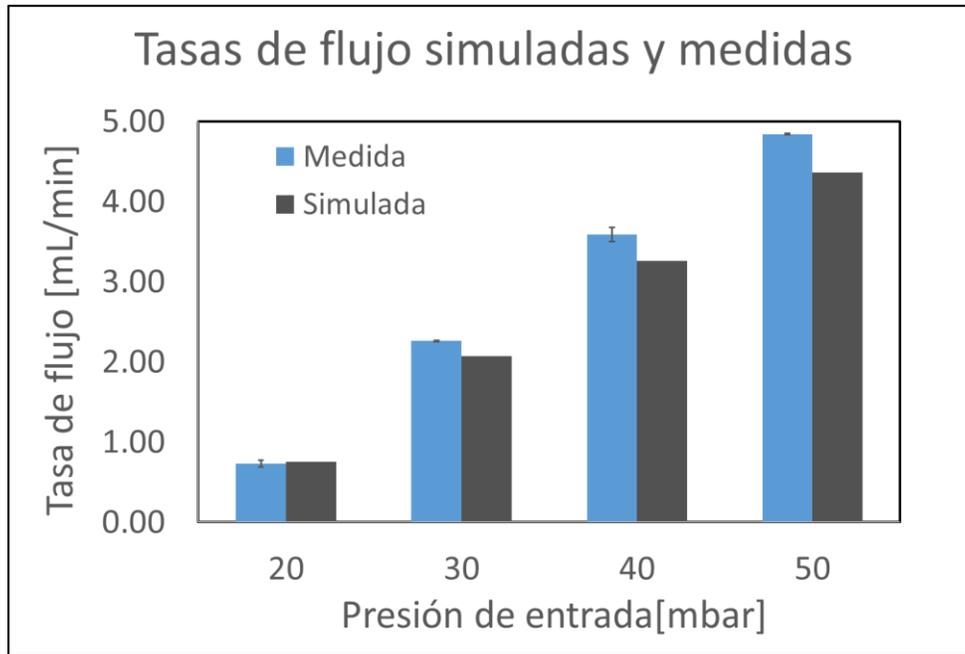


Figura 4-7. Comparación de las tasas de flujo simuladas y medidas a diferentes presiones de entrada.

Tabla 4-4. Error relativo entre los valores de tasa de flujo simulados y medidos con las diferentes presiones de entrada evaluadas.

Presión de entrada (mbar)	Error relativo tasa de flujo simulada/medida (%)
20	1.42
30	8.49
40	9.13
50	9.80

Tabla 4-5. Bondad de ajuste entre los valores simulados y medidos de tasa de flujo con las diferentes presiones de entrada establecidas.

Índice de eficiencia del modelo	Bondad de Ajuste (%)
R ²	99.99
NSE	94.81
d	98.87
KGE	83.41
VE	90.23

Regresiones lineales de los valores simulados y medidos

Los ajustes lineales de los valores simulados y medidos de la tasa de flujo y los resultados de velocidad promedio simulados se presentan en la Figura 4-8. Las ecuaciones 4.5, 4.6 y 4.7 presentan respectivamente las ecuaciones lineales en función de la presión de entrada (P_{inlet}) en unidades de mbar para la tasa de flujo simulada (SFR) en ml/min, la tasa de flujo medida (MFR) en ml/min y para el promedio de la magnitud de velocidad simulado (SVM) en mm/s. Los coeficientes de determinación (R^2) para cada una de las regresiones lineales se presentan en la Tabla 4-6.

$$SFR = (12.02e - 2)P_{inlet} - (15.97e - 1) \quad (4.5)$$

$$MFR = (13.66e - 2)P_{inlet} - (19.26e - 1) \quad (4.6)$$

$$SVM = 1.60P_{inlet} - (21.25e - 1) \quad (4.7)$$

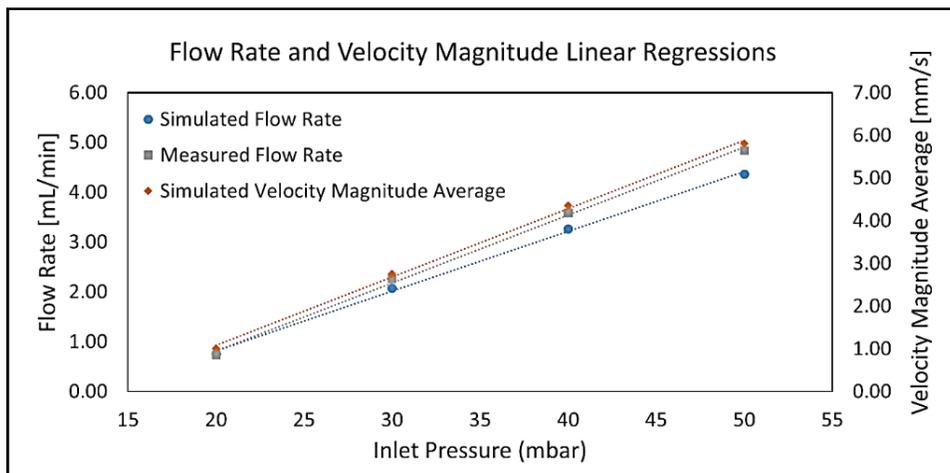


Figura 4-8. Regresiones lineales para los valores simulados y medidos de tasa de flujo y la para los valores simulados de velocidad promedio como función de la presión de entrada.

Tabla 4-6. Coeficiente de determinación R^2 para las regresiones lineales presentadas en la Figura 4-8.

Variable ajustada	R^2
SFR	99.83
MFR	99.78
SVM	99.82

4.5. Análisis y Discusión de Resultados

Como es gráficamente evidente en las Figura 4-3 y Figura 4-4, los valores simulados para la magnitud de la velocidad tienden a converger a medida que incrementa el número de elementos de la malla. Sin embargo, esta situación es clara únicamente en las regiones R1 y R2 ya que las líneas tienden a ser constantes con el incremento en el número de elementos. Lo contrario pasa en la región R3, donde se observa que el valor de la magnitud de la velocidad continúa variando considerablemente a pesar del incremento en el número de elementos de la malla.

Lo observado en las tendencias gráficas se confirma con los datos presentados en la Tabla 4-2, donde el máximo error relativo para ambos valores de presión de entrada (20mbar y 50mbar) disminuye con el aumento del número de elementos en R1 y R2. En el caso de R3, el máximo error relativo varía aleatoriamente para los tamaños de malla considerados, indicando que la convergencia no se ha alcanzado en dicha región. Los resultados desfavorables para el análisis de convergencia del mallado en R3 pueden ser explicados por el hecho de que, para la misma tasa de flujo, el número de Reynolds aumenta para el pequeño diámetro en la región R3 lo que afecta la condición de régimen laminar haciendo necesario el incremento del número de elementos para satisfacer el criterio de convergencia. El incremento en el número de elementos de la malla implicaría incrementar el ya alto costo computacional, por lo cual una posible solución sería utilizar un modelo de turbulencia o usar el modelo simplificado utilizando una condición de flujo de entrada.

Considerando el criterio de convergencia considerado para el error relativo de la magnitud de la velocidad (menor al 2%), de la Tabla 4-2 se infiere que la convergencia se obtiene con la Malla 5 en R2 para 20mbar de presión de entrada. Sin embargo, al aumentar dicha presión a un valor de 50mbar, el error relativo considerado es igual a 4.21%, valor que no satisface el criterio

de convergencia. De manera similar ocurre para R3 para las dos presiones de entrada consideradas (7.66% y 10.46% respectivamente con la Malla 5). A pesar de que la convergencia no fue lograda en todas las regiones, los recursos computacionales disponibles (RAM 8GB, DDR 500GB, Procesador 2MHz de 4 núcleos) no permitieron evaluar mallas más finas, por lo cual se optó por elegir la Malla 5 para R1 y la Malla 6 para R2 y R3 para obtener los valores simulados que fueron comparados con los medidos experimentalmente.

La comparación de la magnitud de la velocidad en las 20 locaciones evaluadas para el modelo completo y el simplificado (Figura 4-5) sugiere un alto grado de ajuste entre ambos modelos. Esto es confirmado por el hecho de que el máximo error relativo fue de tan solo 1.65% y que todos los valores de los índices de bondad de ajuste presentados en la Tabla 4-3 son superiores al 99%.

La Figura 4-6 presenta evidencia cualitativa del perfil de velocidad parabólico en el dispositivo de microfluídica. Como es esperado para este tipo de redes vasculares, no se presenta turbulencia y la velocidad disminuye a medida que disminuye el diámetro de los canales, ya que el área transversal total aumenta. La distribución de color tiene alta resolución, sugiriendo nuevamente que se escogió un tamaño adecuado de malla en la región R1.

Respecto a la validación del modelo, los resultados de la Figura 4-7, Tabla 4-4 y Tabla 4-5 sugieren algunas diferencias entre el modelo CFD y los experimentos. Como se observa en la Figura 4-7 y la Tabla 4-4, el error relativo entre los resultados para la tasa de flujo medidos y simulados incrementa con la presión de entrada. Nuevamente, esto podría ser atribuido al incremento en el número de Reynolds con el incremento de la presión, lo que hace que se necesite más número de elementos (como también lo indicó el análisis de convergencia) para obtener un modelo más confiable que se ajuste mejor a la realidad. Sin embargo, todos los errores relativos presentados en la Tabla 4-4 son menores al 10%. Adicionalmente, la mayoría de los indicadores de eficiencia del modelo indican ajustes entre el modelo y los experimentos, superiores al 90%, siendo el indicador más bajo el KGE, indicando un ajuste del 83.41%.

Las regresiones lineales presentadas en la Figura 4-8 muestran una fuerte relación lineal entre las variables evaluadas (SFR, MFR y SVM) con la presión de entrada. Esto lo confirman los coeficientes de determinación presentados en la Tabla 4-6. Las ecuaciones 4.5 a 4.6 permiten calibrar el modelo a condiciones de flujo y velocidad requeridas.

A pesar de las diferencias entre los resultados medidos y los simulados con el modelo completo, se esperaría que el modelo simplificado fuese más fiel a la realidad, ya que permite establecer un flujo en el dispositivo, flujo que también podría ser controlado usando el kit de Elveflow®. Similarmente, otros diseños de dispositivos de microfluídica pueden ser modelados usando el modelo simplificado y se esperaría predijeran resultados confiables con una malla que satisfaga la convergencia de los resultados.

Capítulo 5 - Trayectoria de Nanopartículas en el Dispositivo de Microfluídica

El trabajo realizado en el presente capítulo y el siguiente, aún no han sido sometidos como artículos en ninguna revista. En este capítulo se presentan la metodología y resultados relacionados con el modelado, simulación y validación experimental de los fenómenos asociados al movimiento de nanopartículas para flujo de fluido. Se presenta primero la teoría asociada con dichos fenómenos y cómo se ha utilizado el movimiento de partículas en dispositivos de microfluídica para el desarrollo de sistemas de distribución localizada de fármacos. Posteriormente se detalla la metodología y resultados de la simulación y la validación experimental del modelo.

5.1. Teoría de la Trayectoria de Partículas para Flujo de Fluido

El momento de una partícula se deriva de la segunda ley de Newton, la cual establece que la sumatoria de fuerzas que actúa sobre la partícula es igual a la tasa de cambio de su momento lineal en un marco de referencia inercial. En el caso de la trayectoria de partículas para flujo de fluido, lo anterior se representa matemáticamente mediante la Ecuación 5.1. Donde, m_p es la masa de la partícula, \vec{v} es la velocidad de la partícula, \vec{F}_D es la fuerza de arrastre del fluido, \vec{F}_g es la fuerza debida al campo gravitacional y \vec{F}_{ext} representa cualquier otra fuerza volumétrica externa que actúe sobre las partículas [39].

$$\frac{d}{dt}(m_p \vec{v}) = \vec{F}_D + \vec{F}_g + \vec{F}_{ext} \quad (5.1)$$

La expresión para la fuerza de arrastre está dada por la Ecuación 5.2. Donde, m_p es la masa de la partícula, τ_p es el tiempo de respuesta de la partícula, \vec{v} es la velocidad de la partícula, \vec{u} es la velocidad del fluido [39].

$$\vec{F}_D = \left(\frac{1}{\tau_p}\right) m_p (\vec{u} - \vec{v}) \quad (5.2)$$

Se han reportado numerosas expresiones para el tiempo de respuesta de las partículas. La selección del modelo adecuado para la ley de arrastre requiere conocimiento sobre el número de Reynolds

relativo (Re_r) a las partículas en el flujo de fluido. La expresión para Re_r está dada por la Ecuación 5.3. Donde ρ es la densidad del fluido, d_p es el diámetro de la partícula y μ es la viscosidad dinámica del fluido [39].

$$Re_r = \frac{\rho(\vec{u}-\vec{v})d_p}{\mu} \quad (5.3)$$

El tiempo de respuesta de partículas esféricas en un flujo laminar con un número de Reynolds relativo mucho menor a la unidad, tal como el presente en sistemas de microfluídica, se define tal cual se muestra en la Ecuación 5.4. Donde ρ_p es la densidad de la partícula [39].

$$\tau_p = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} \quad (5.4)$$

La fuerza debida al campo gravitacional se describe en la Ecuación 5.5. Donde ρ es la densidad del fluido y \vec{g} es el campo gravitacional.

$$\vec{F}_g = m_p \vec{g} \frac{(\rho_p - \rho)}{\rho_p} \quad (5.5)$$

5.2. Las Nanopartículas y la Distribución Localizada de Fármacos

Desde un punto de vista terapéutico, los nanoportadores pueden prolongar el tiempo de circulación sistémica de la droga y reducir significativamente los efectos adversos causados por su distribución en tejidos sanos que no son blanco. Además, la liberación controlada de drogas reduce la cantidad de dosis que debe usarse para lograr el efecto terapéutico, reduciendo de esta manera los efectos secundarios [8].

5.3. Modelado y Simulación de la Trayectoria de Nanopartículas de Magnetita en el Dispositivo de Microfluídica por la Fuerza de Arrastre del Agua

A continuación, se presenta la metodología utilizada para el desarrollo del modelado y simulación de la trayectoria de partículas inmersas en el flujo de agua en un dispositivo de microfluídica y los resultados de obtenidos tras la simulación.

5.3.1. Metodología

Al igual que para los anteriores objetivos, el desarrollo del modelo estuvo restringido por el instrumental disponible para la validación experimental. En consecuencia, no fue posible utilizar el dispositivo de microfluídica estudiado en el Capítulo 4 para evaluar la trayectoria de las partículas, debido principalmente a que la opacidad del dispositivo no permitió la visualización de la trayectoria, ni siquiera usando una cámara de alta resolución. Además, el hecho de que el dispositivo solo contaba con una salida no permitía hacer un posterior conteo de las partículas que se fueron por cada canal. De acuerdo con lo anterior, se eligió un nuevo diseño sencillo de una arteria (una sola entrada) que se bifurca (dos salidas) llevando a cabo el respectivo análisis de convergencia para aumentar la confiabilidad del modelo. El porcentaje de partículas que abandona el dispositivo por cada una de las salidas fue evaluado tanto a nivel experimental (usando mediciones de absorbancia) como simulado (probabilidad de paso). El experimental para el control de flujo en el dispositivo es el mismo descrito en el Capítulo 4. Por tanto, y teniendo en cuenta los resultados de simplificación del modelo descritos en el Capítulo 4, se establece una tasa de flujo en el dispositivo, tanto en modelo como en los experimentos.

Dominio computacional

El dominio computacional se presenta en la Figura 5-1. Se observa el dispositivo de microfluídica con una entrada de diámetro 3mm y dos salidas de diámetro 2.12mm. El ángulo de la bifurcación es 30° medidos desde el eje z.

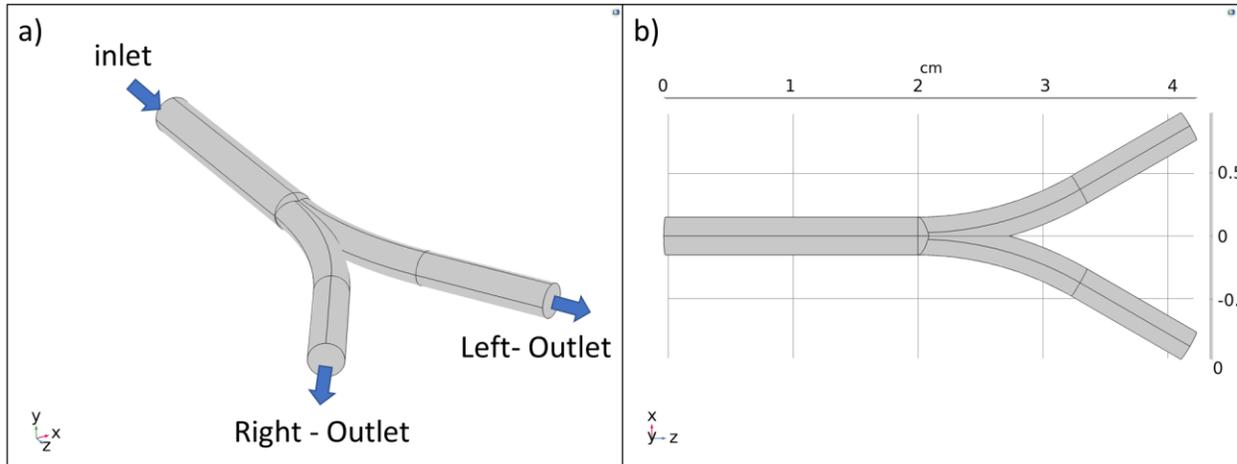


Figura 5-1. Dominio computacional correspondiente al dispositivo de microfluídica con una entrada (inlet) y dos salidas (Right-Outlet y Left-Outlet) a) Vista 3D y b) vista en el plano xz.

Ecuaciones gobernantes, condiciones iniciales y de frontera, propiedades de los materiales.

El flujo de agua en el dispositivo fue modelado usando la interfaz Single Phase Laminar Flow de Comsol® incorporada en el módulo CFD, la cual permite resolver las ecuaciones que gobiernan el flujo de fluido newtoniano incompresible en régimen laminar (ecuaciones 4.3 y 4.4). Dadas las pequeñas dimensiones de los canales en el dispositivo y el valor de los flujos a considerar (hasta 5ml/min), una densidad y viscosidad dinámica del agua, aproximadamente iguales a 1000kg/m^3 y $8.9\text{e-}4\text{Pa}\cdot\text{s}$, el cálculo del número de Reynolds arroja un valor entre 39.74 y 56.24 al máximo flujo y por tanto se espera que el flujo esté en régimen laminar. La dirección del campo gravitacional se consideró en el eje y negativo.

Se estableció una tasa de flujo laminar como condición de frontera a la entrada (inlet en Figura 5-1) en 1, 2, 3, 4 y 5ml/min. Adicionalmente, la condición de presión atmosférica fue utilizada en las fronteras de salida (Right-Outlet y Left-Outlet en Figura 5-1). La condición de no deslizamiento o velocidad cero fue aplicada a las demás fronteras. Se estableció que todo el dominio era agua con una densidad de 998.2kg/m^3 y una viscosidad dinámica de $8.9\text{e-}4\text{Pa}\cdot\text{s}$.

La interfaz Particle Tracing for Fluid Flow del módulo Particle Tracing de Comsol® fue útil para implementar la ecuación que rige el momentum de las partículas (ecuación 5.1). Se estableció la gravedad en el eje y. Por otro lado, la fuerza de arrastre consideró el campo de velocidad resultante del estudio estacionario del flujo laminar de agua y la ecuación 5.4 para calcular el tiempo de respuesta de la partícula. Tanto la fuerza gravitacional como la fuerza de

arrastré se aplicaron en todo el dominio. No se consideró ninguna otra fuerza externa actuando sobre las partículas.

En la entrada del canal se inyectaron 1000 nanopartículas de diámetro 10nm y densidad 5000kg/m³, con una velocidad inicial igual a la del agua. La disposición de las partículas en la entrada fue proporcional a la magnitud de la velocidad en esa misma frontera. Es decir, hubo más partículas en el centro de la frontera de entrada dado el perfil parabólico de la velocidad. En las fronteras de salida, la condición fue la de congelar las partículas, de modo que se facilitara el conteo de estas en cada salida. En las demás fronteras, correspondientes a las paredes del dispositivo, se estableció la condición Freeze, de modo que las partículas se adhieren a las paredes. Las propiedades del agua (densidad y viscosidad dinámica), corresponden a las establecidas para el flujo laminar.

Análisis de convergencia del mallado, tipo de estudio y solucionador

El análisis de convergencia de la malla se realizó en el dominio computacional utilizando 7 mallas, cada una con el doble número de elementos de la anterior, en función del tamaño máximo del elemento (Max). El tamaño mínimo del elemento se estableció en un valor constante de 100um. La variable evaluada fue la magnitud de la velocidad en 6 locaciones a lo largo del dominio computacional para tasas de flujo de 1ml/min y 5ml/min. En la

Tabla 5-1 se presentan las mallas utilizadas para el análisis de convergencia.

Tabla 5-1. Número de elementos de las mallas tetraédricas utilizadas para el análisis de convergencia.

Malla	max (um)	Mallado Normal	
		# Elementos	Factor de Incremento
1	1000	10147	-
2	680	20414	2.01
3	522	40835	2.00
4	413	81591	2.00
5	330	162336	1.99
6	262	326303	2.01
7	208.5	653946	2.00

El criterio de convergencia fue que, al duplicar el número de elementos de la malla, los resultados de la magnitud de la velocidad no variaran más del 1% en cada una de las 6 locaciones evaluadas. El estudio del flujo de agua fue considerado en régimen estacionario. El solucionador utilizado fue el método directo PARDISO. El estudio para la trayectoria de las partículas fue considerado como dependiente del tiempo y se utilizó el solucionador iterativo GMRES. Se simuló desde 0s hasta 60s con un paso de 0.1s. El estudio transitorio toma como referencia los resultados estacionarios para el perfil de velocidad.

5.3.2. Resultados

Análisis de convergencia de la malla

Los resultados cualitativos y cuantitativos para el análisis de convergencia de la malla se presentan respectivamente en la Figura 5-2 y en la Tabla 5-2. Se observa gráficamente la variación de la magnitud de la velocidad en función del número de elementos de la malla para cada una de las 6 locaciones evaluadas de L1 a L6(Figura 5-2). Por otro lado, se presenta el máximo error relativo de la magnitud de la velocidad (el máximo valor entre las locaciones evaluadas) al duplicar el número de elementos entre mallas, para 1ml/min y 5ml/min de tasa de flujo (Tabla 5-2).

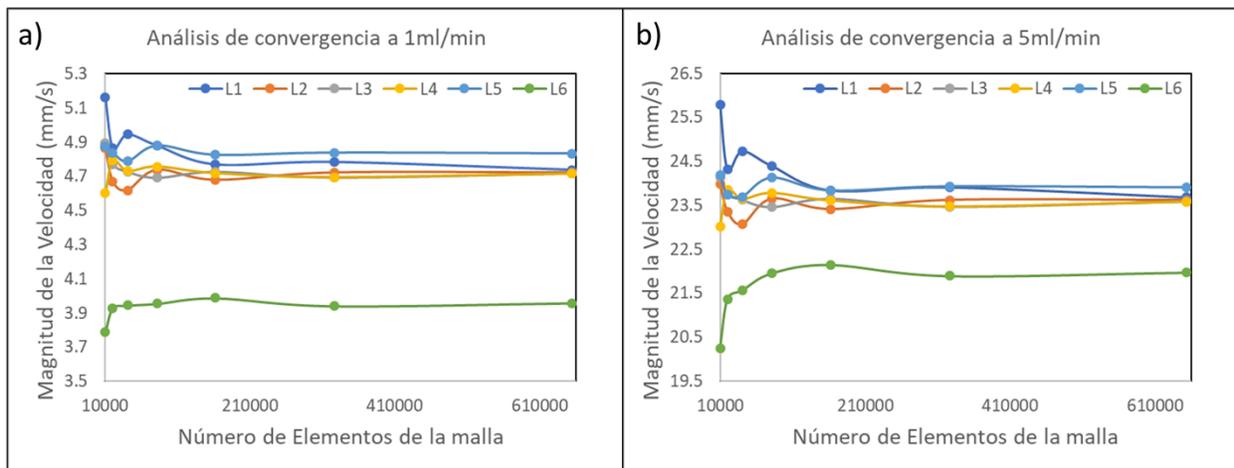


Figura 5-2. Resultados cualitativos del análisis de convergencia de la malla cuando el flujo es a) 1ml/min y b) 5ml/min. Se presenta la variación de la velocidad en 6 locaciones (L1-L6) en función en número de elementos de la malla.

Tabla 5-2. Resultados cuantitativos del análisis de convergencia de la malla en función de la tasa de flujo.

Máximo error relativo de la magnitud de la velocidad (%) al duplicar el número de elementos de la malla.

Tasa de flujo (ml/min)	Malla 1-2	Malla 2-3	Malla 3-4	Malla 4-5	Malla 5-6	Malla 6-7
1	5.74	1.63	2.58	2.28	1.17	0.96
5	5.70	1.67	2.51	2.27	1.16	0.96

Perfil de velocidad y presión en el dispositivo

El estudio estacionario del flujo laminar de agua permitió la solución de las ecuaciones de Navier Stokes en el dominio computacional. Por tanto, fue posible el cálculo de los campos de velocidad y presión, tal como se presenta respectivamente en las Figura 5-3 y Figura 5-4. Los valores de las dichas variables están dados teniendo como referencia la barra de color en cada gráfico. Dadas las similitudes gráficas de los perfiles de velocidad y presión al considerar diferentes tasas de flujo, solo los resultados para los valores extremos considerados para la tasa de flujo (1 ml/min y 5 ml/min) son presentados.

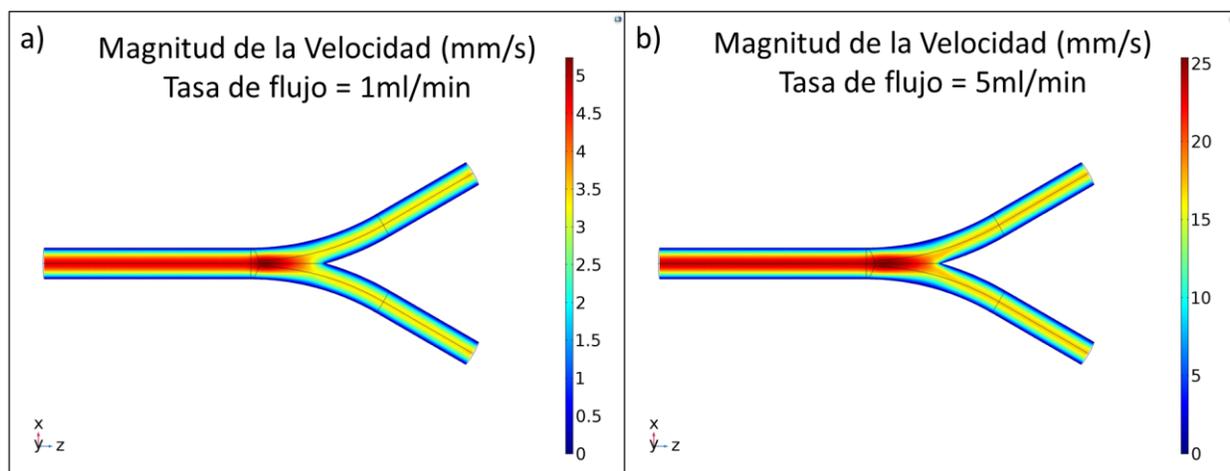


Figura 5-3. Perfil de velocidad en el plano de simetría xz del dispositivo para tasa de flujo igual a a) 1 ml/min y b) 5 ml/min.

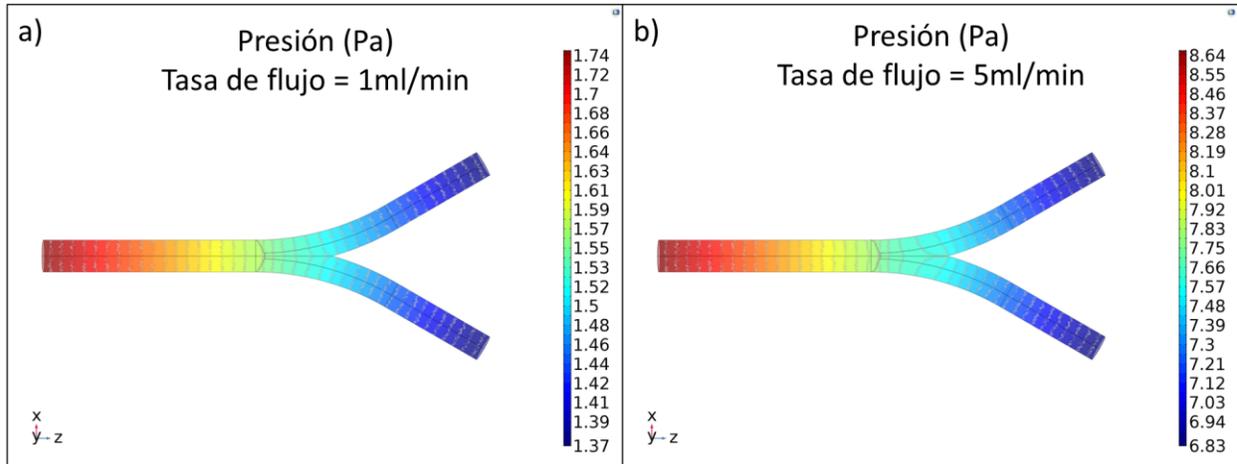


Figura 5-4. Contornos de presión en la superficie del dispositivo para tasa de flujo igual a a) 1ml/min y b) 5ml/min.

Trayectoria de las partículas

La trayectoria de las partículas en diferentes tiempos es presentada para un flujo de entrada de 1ml/min y de 5ml/min en las Figura 5-5 y Figura 5-6 respectivamente. Debido a que la velocidad es diferente para cada flujo, se marca en cada figura los tiempos relevantes para permitir observar la trayectoria de las partículas.

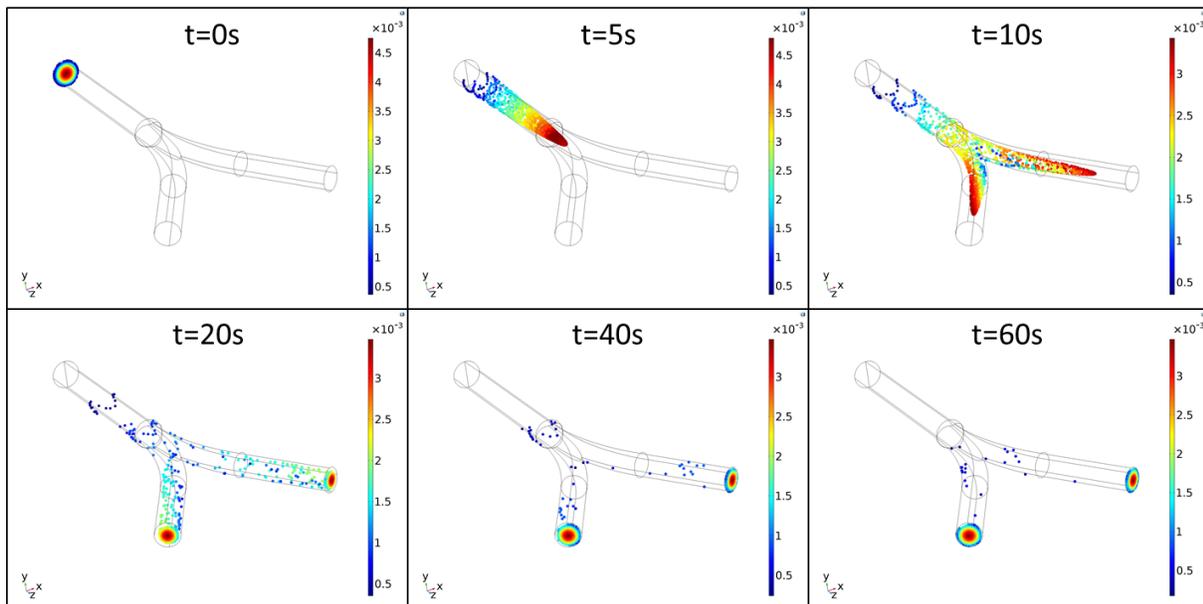


Figura 5-5. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 1ml/min.

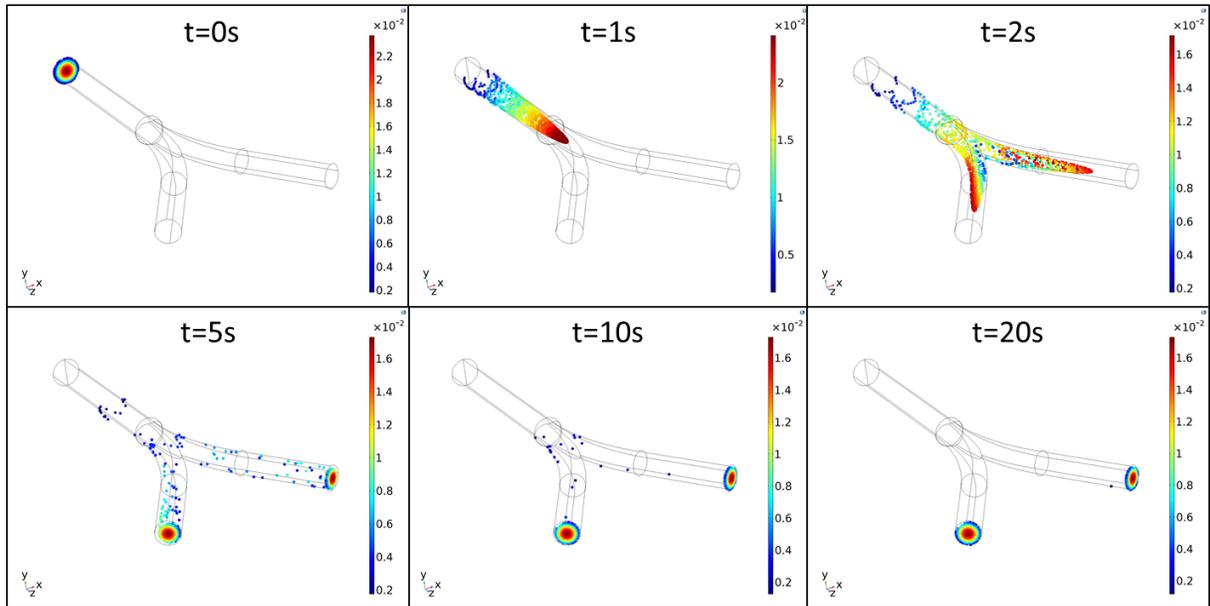


Figura 5-6. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 5ml/min.

5.4. Validación Experimental del Modelo

A continuación, se describen la metodología utilizada y resultados obtenidos para la validación experimental del modelo asociado a la trayectoria de las partículas bajo la fuerza de arrastre.

5.4.1. Metodología

Se imprimió en 3D el nuevo diseño del dispositivo de microfluídica, y se utilizó el mismo kit de control de microfluídica con el controlador de presión OB1 MK3 y el sensor de flujo de Elveflow®. La Figura 5-7 presenta el esquemático y la implementación real del sistema para el control de flujo en el dispositivo de microfluídica y para la inyección de ferrofluido. Mediante el software Elveflow Smart Interface (1), se controla la presión por dos canales del controlador de presión OB1 MK3 (2), un canal presuriza el reservorio de entrada (3), mientras el otro presuriza simultáneamente los dos reservorios de salida (8), lo anterior con el fin de garantizar el mismo flujo por cada una de las dos salidas del dispositivo de microfluídica (7). El sensor de flujo (4) envía una señal con la medida del flujo hacia el OB1 MK3. El sistema cuenta con un controlador PID que ajusta la señal de presión de modo que se garantice un flujo deseado. Antes de ingresar el agua al dispositivo (7), se realiza la inyección del ferrofluido contenido en una jeringa (5) a través

de una T (6) también impresa en 3D. Los conectores entre el dispositivo de microfluídica y los tubos de 0.8mm también fueron impresos en 3D.

La presión en los reservorios de salida se estableció como cero en todo el experimento. La presión en los reservorios de entrada se cambió de acuerdo con las necesidades. Cuando el sistema estaba lleno de aire (aún no se ha inyectado agua) se aplicaba a la entrada una presión de 2000mbar (la máxima entregada por el OB1 MK3) para limpiar el sistema de posibles impurezas o restos de ferrofluido de una prueba anterior. Posteriormente, se llenaba el reservorio de entrada con 7ml de agua destilada y se presurizaba a 200mbar, presión suficiente para liberar las burbujas de aire y garantizar el mismo flujo en ambas salidas. Una vez logrado, se utilizaba el sistema de control PID para garantizar flujos entre 1ml/min y 5ml/min. Se chequeó que saliera el mismo flujo por cada salida observando la frecuencia de goteo en cada reservorio. Se inyectaron 0.5ml de ferrofluido muy lentamente y finalmente se esperó a que el agua en el reservorio de entrada terminara de ser inyectada. Se utilizaron dos ferrofluidos para las pruebas, uno en medio acuoso y el otro en medio oleico, ambos con un tamaño promedio de partícula de 10nm.

El procedimiento anterior, desde la limpieza del sistema, se repitió para cada una de las muestras tomadas a diferentes tasas de flujo. Finalmente, las muestras fueron almacenadas y posteriormente se midió su absorbancia, al igual que la absorbancia control (7ml agua + 0.5ml de ferrofluido). El porcentaje de partículas en cada reservorio de salida se calculó como la relación de la absorbancia de la solución en el reservorio y la absorbancia de la solución control, multiplicada por 100 y dividida por 2, ya que en cada reservorio queda la mitad del volumen total.

La validación del modelo se realizó comparando el error relativo entre el porcentaje de partículas en cada una de las salidas (S1 y S2), ya que lo que se esperara es que las partículas no tomen una dirección preferencial en el dispositivo.

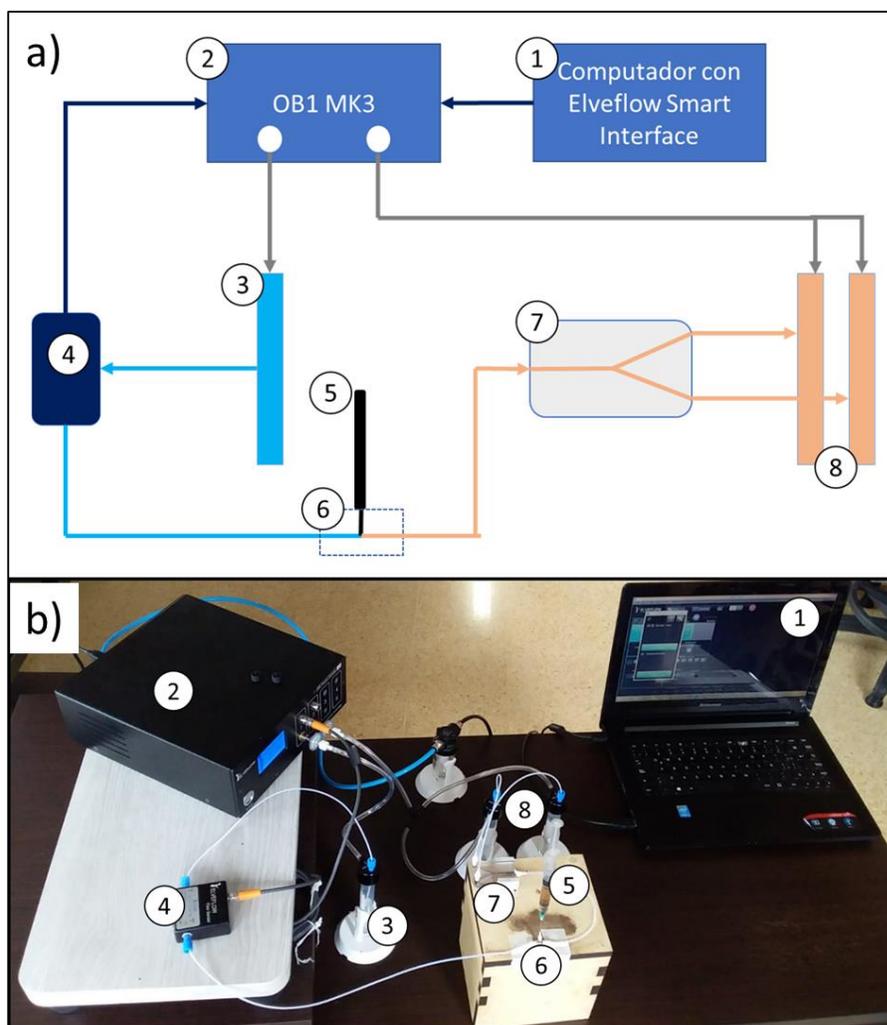


Figura 5-7. Sistema de control de flujo de agua en dispositivo de microfluídica e inyección de ferrofluido. a) Esquemático y b) Implementación real. La numeración corresponde a 1) Computador con Elveflow Smart Interface, 2) Controlador de presión OB1 MK3, 3) Reservorio de entrada con agua, 4) Sensor de flujo, 5) Jeringa para inyección de ferrofluido, 6) T para inyección de ferrofluido, 7) Dispositivo de microfluídica y 8) Reservorios de salida con agua y ferrofluido.

5.4.2. Resultados

Los experimentos permitieron medir el porcentaje de partículas en cada salida del dispositivo (S1 y S2) como la relación entre la absorbancia de la muestra y la absorbancia control, multiplicado por 100 y dividido por 2, tal como se expuso en la metodología. En el caso del ferrofluido en medio oleico, se evaluaron 5 valores de flujo entre 1ml/min y 5ml/min, para el caso del ferrofluido en medio acuoso, se evaluaron 3 réplicas a un flujo de 1ml/min. En la Figura 5-8 se observan los resultados obtenidos para el ferrofluido en medio oleico y en la Figura 5-9 los resultados para el ferrofluido en medio acuoso. En ambas Figuras se compara con los resultados obtenidos en la simulación.

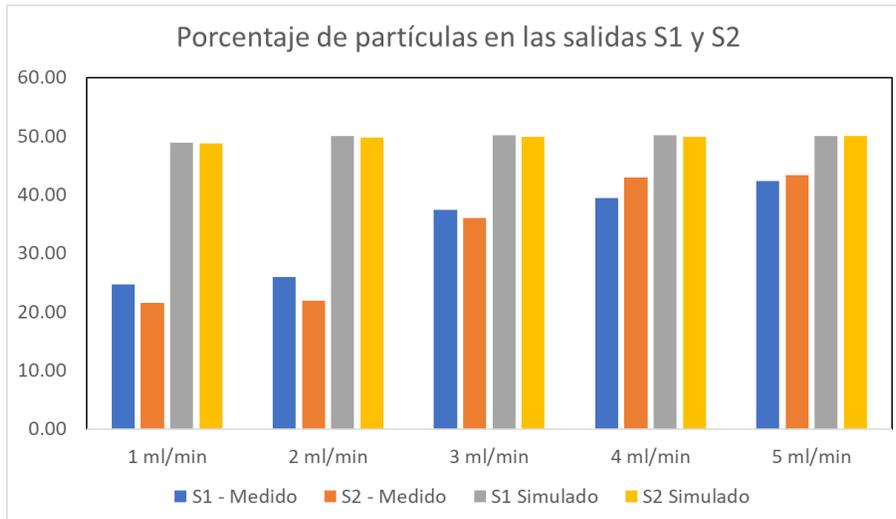


Figura 5-8. Porcentaje de partículas simulado y medido en las salidas S1 y S2 para cada uno de los flujos de entrada con el ferrofluido en medio oleico.

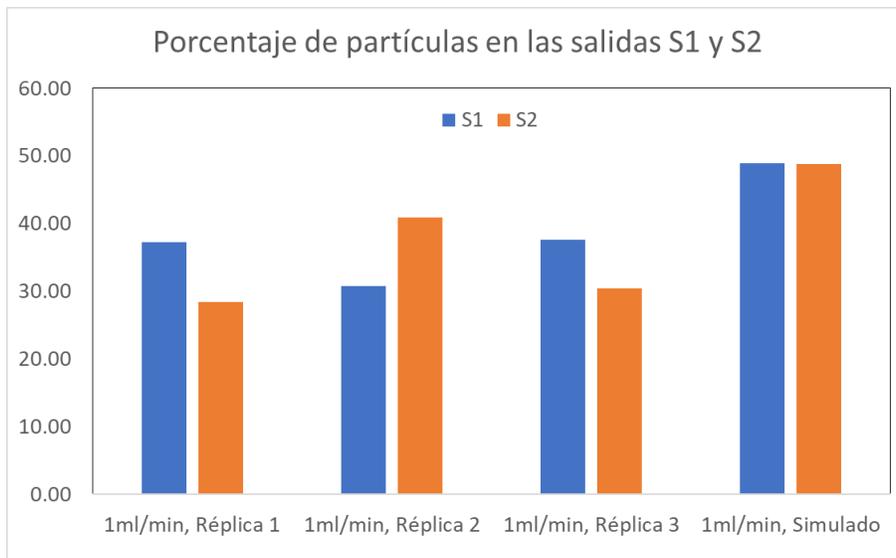


Figura 5-9. Porcentaje de partículas simulado y medido con 3 réplicas en las salidas S1 y S2 para 1 ml/min de flujo de entrada con el ferrofluido en medio acuoso

En la Tabla 5-3 se presenta el porcentaje de diferencia entre las partículas en las salidas S1 y S2 tanto simulados como medidos para el ferrofluido en medio oleico y en medio acuoso. Además, se presenta el error relativo entre los valores simulados y medidos.

Tabla 5-3. Porcentaje de diferencia entre el porcentaje de partículas en las salidas S1 y S2

Ferrofuido	Flujo (ml/min)	%Error S1/S2 Medido	%Error S1/S2 Simulado	%Error Simulado/Medido
Medio Oleico	1	13.03	0.21	-6143.84

	2	15.80	0.41	-3771.89
	3	3.73	0.41	-815.27
	4	-9.14	0.41	2345.88
	5	-2.29	0.20	1222.36
	1 - Réplica 1	23.49	0.21	-11154.73
Medio Acuoso	1 - Réplica 2	-32.75	0.21	15792.97
	1 - Réplica 3	18.94	0.21	-8978.30

5.5. Análisis y Discusión de Resultados

Los resultados obtenidos del modelado, simulación y validación experimental de la trayectoria de partículas para flujo de agua en el dispositivo de microfluídica sugieren que las partículas no toman una dirección preferencial hacia ninguna de las 2 salidas del dispositivo, lo cual es un resultado esperado dada la simetría de la bifurcación en el dispositivo de microfluídica.

Para el caso del modelo, los resultados cualitativos del análisis de convergencia de la malla (Figura 5-2) indican que para todas las locaciones los resultados para la magnitud de la velocidad tienden a alcanzar la convergencia, ya su variación disminuye a medida que aumenta el número de elementos de la malla, tendiendo a una línea constante, lo cual es esperado. Los resultados cualitativos de la Figura 5-2 son confirmados de manera cuantitativa por lo que se presenta en la Tabla 5-2, donde se observa que el porcentaje de error va disminuyendo con el aumento del número de elementos de malla, y que para ambos flujos evaluados (1ml/min y 5 ml/min) el máximo error relativo es aproximadamente el mismo entre las mallas evaluadas, y que se alcanza la convergencia con la malla 6 con un error relativo del 0.96% en ambos casos.

Los perfiles de velocidad presentados en la Figura 5-3 para 1ml/min y 5ml/min lucen igual si se compara la distribución de color. En ambos casos se observa un perfil parabólico de la velocidad en toda la región, y que luego de la bifurcación la magnitud de la velocidad disminuye, de manera proporcional en ambos canales, tal como ocurre en las redes arteriales, ya que a pesar de que disminuye el diámetro del canal, el área transversal aumenta después de la bifurcación. De manera similar ocurre con la presión, tal como se muestra en la Figura 5-4. Tanto para la velocidad, como para la presión, los valores a una tasa de flujo de 5ml/min son aproximadamente 5 veces más grandes que a una tasa de 1ml/min.

Se observa como la trayectoria de las partículas predicha por la simulación tanto para una tasa de flujo de 1ml/min (Figura 5-5) como para una tasa de flujo de 5ml/min (Figura 5-6) es consistente

con lo esperado, ya que las partículas en el centro del canal viajan más rápido al ser mayor la velocidad y las partículas no parecen tomar una dirección preferencial. Por el contrario, se aprecia que la misma cantidad de partículas abandona el dispositivo en cada salida. Como es de esperarse, las partículas viajan más rápido a mayor flujo, ya que mayor flujo implica mayor velocidad, y la fuerza de arrastre es proporción a la velocidad del fluido.

Respecto a los resultados experimentales, lo presentado en la Figura 5-8 para las pruebas con el ferrofluido oleico sugieren una considerable diferencia entre el porcentaje de partículas que alcanza la salida cuando se comparan los resultados simulados y medidos en todas las tasas de flujo evaluadas (de 1ml/min a 5ml/min). Para todos los flujos, la simulación indica que aproximadamente el 50% de las partículas abandona el sistema por cada salida. Por el contrario, los datos experimentales sugieren que parte del ferrofluido se queda atrapado en el sistema, pero que, a mayor flujo y velocidad, mayor es la cantidad de ferrofluido que sale del sistema hacia los reservorios. Para las pruebas con el ferrofluido en medio acuoso, la Figura 5-9 indica nuevamente que, experimentalmente, parte del ferrofluido se queda en el sistema ya que la suma de los porcentajes en cada salida es menor a 100%, mientras en el caso del valor simulado, aproximadamente el 50% de las partículas ha abandonado el dispositivo por cada salida después de 60 segundos de simulación. A pesar de las diferencias, se observa cualitativamente que, en todos los casos estudiados, tanto para el ferrofluido en medio oleico (Figura 5-8) y el ferrofluido en medio acuoso (Figura 5-9) el porcentaje de partículas que alcanza cada salida es aproximadamente el mismo, sugiriendo que la plataforma implementada es aceptable para evaluar la trayectoria de las partículas bajo la fuerza de arrastre. Lo anterior lo confirma la Tabla 5-3, donde se observa que la diferencia porcentual de los porcentajes de partículas en cada salida son de máximo 15.2% en el ferrofluido oleico y -32.75% en el acuoso. Indicando una considerable similitud entre ambos valores a pesar de todos los posibles errores experimentales, principalmente, la dificultad de garantizar el todo tiempo la misma tasa de flujo en cada una de las salidas. El altísimo porcentaje de error entre los valores simulados y medidos no permite la validación del modelo. Sin embargo, lo expuesto anteriormente sugiere que a pesar de los errores, la plataforma desarrollada es un buen medio para el testeo de la trayectoria de partículas en un dispositivo de microfluídica simulando una arteria con una bifurcación.

Capítulo 6 - Interacción entre Campo Magnético de Imanes Permanentes y Trayectoria de Nanopartículas Magnéticas en Dispositivo de Microfluídica

6.1. Fuerza Magnetoforética sobre Nanopartículas Magnéticas

Las partículas magnetizables experimentan una fuerza bajo la influencia de campos magnéticos no uniforme, dicha fuerza es llamada fuerza Magnetoforética y ha sido explotada en una amplia variedad de procesos comerciales e industriales para la separación y atracción de sólidos suspendidos en líquidos [40]. La fuerza Magnetoforética provoca el movimiento de partículas permeables hacia regiones donde el campo magnético es más fuerte. La fuerza Magnetoforética actúa sobre partículas sin carga eléctrica (no presentan fuerza de Lorentz) y con una permeabilidad relativa diferente a la del fluido en el que están inmersas. La fuerza magnetoforética que actúa sobre partículas esféricas linealmente magnetizables inmersas en un fluido se define tal cual se presenta en la Ecuación 6.1. Donde r_p es el radio de la partícula, μ_r es la permeabilidad relativa del fluido, μ_0 es la permeabilidad del vacío, K es la función de Clasius-Mossoti y $|\vec{H}|$ es la magnitud de la intensidad de campo magnético.

$$F_{mph} = 2\pi r_p^3 \mu_r \mu_0 K \vec{\nabla} (|\vec{H}|^2) \quad (6.1)$$

La expresión para la función de Clasius-Mossoty (K) está dada por la Ecuación 6.2. Donde $\mu_{r,p}$ es la permeabilidad relativa de la partícula.

$$K = \frac{\mu_{r,p} - \mu_r}{\mu_{r,p} + 2\mu_r} \quad (6.2)$$

6.2. Los Ferrofluidos en la Distribución Localizada de Fármacos

Un ferrofluido magnético es una suspensión coloidal estable de partículas magnéticas con dimensiones del orden de los nanómetros en un fluido portador, cada partícula es generalmente considerada como un dipolo magnético esférico que puede ser orientado en la dirección de campos

magnéticos externos [14]. Las partículas magnetizables experimentan la llamada fuerza magnetofórica en presencia de campos magnéticos no uniformes, dicha fuerza es resultado de la interacción entre el momento magnético inducido en las partículas y el campo magnético externo [15]. Por tanto, la trayectoria de las partículas puede ser controlada mediante campos magnéticos, los cuales, pueden atravesar los tejidos corporales sin impedimentos. Así, las nanopartículas magnéticas (NPM) pueden transportar drogas y/o otras sustancias hasta una región específica del cuerpo y pueden ser aplicadas para tratamientos contra el cáncer o para mejorar el contraste en las resonancias magnéticas [16]. Para prevenir su aglomeración en el ferrofluido, las partículas magnéticas deben ser recubiertas con una coraza de material apropiado, según el recubrimiento de las partículas, los ferrofluidos se clasifican en: ferrofluido surfactado; si el recubrimiento es una molécula surfactante y ferrofluido iónico; si el recubrimiento es eléctrico. Los ferrofluidos surfactados están conformados por partículas magnéticas (generalmente magnetita Fe_3O_4) recubiertas con agentes surfactantes (moléculas anfifílicas). En el caso de los ferrofluidos iónicos, las nanopartículas de maghemita o distintas ferritas están cargadas eléctricamente para mantener estable el sistema coloidal. Los Ferrofluidos iónicos se obtienen mediante precipitación química y la reacción ácido-alcalina entre las partículas y el fluido (generalmente agua) mantiene la superficie de las partículas cargada a valores de pH entre 2 y 12, dependiendo del signo de la carga superficial [17].

Se presentó un método para investigar cómo las características de las partículas magnéticas afectan su movimiento dentro de los tejidos bajo la influencia de un campo magnético [12]. Adicionalmente, probaron distintos tamaños de partícula (100nm, 300nm, 500nm y 1 μ m) con diferentes recubrimientos (almidón, quitosano, lípidos y PEG/P) y su movimiento a través de tejido cerebral, renal y hepático de rata. Los resultados indicaron a grandes rasgos que las partículas recubiertas con quitosano se mueven de manera más eficiente en los tres tipos de tejido, sin embargo, encontraron que la relación entre las propiedades de las partículas y su movimiento es compleja. Por otro lado, en [21] examinaron el comportamiento y seguridad del movimiento de nanopartículas magnéticas en el tejido cerebral. Los resultados mostraron que las NPM se mueven por el tejido y forman cadenas en presencia de un campo magnético uniforme y que dicho encadenamiento está influenciado por la intensidad del campo magnético y la concentración de nanopartículas en el tejido. Además, encontraron que no existe ningún efecto adverso sobre la salud funcional de neuronas y circuitos neuronales. Los estudios mencionados reiteran la

pertinencia del proyecto, ya que una vez se logra que las nanopartículas funcionalizadas alcancen el tejido blanco, estas pueden ingresar a las células sin efectos secundarios notorios.

6.3. Modelado y Simulación de la Trayectoria de Nanopartículas de Magnetita en el Dispositivo de Microfluídica por la Fuerza de Arrastre del Agua y la Fuerza Magnetoforética de los Imanes Permanentes

A continuación se describe la metodología utilizada y los resultados obtenidos para el modelado, simulación y validación experimental de la trayectoria de nanopartículas suspendidas en ferrofluidos bajo la fuerza de arrastre de agua en el dispositivo de microfluídica modelado, simulado y validado en el Capítulo 4 - y bajo la fuerza magnetoforética debida al campo magnético no uniforme generado por el imán permanente de neodimio modelado, simulado y validado anteriormente en el Capítulo 3 -.

6.3.1. Metodología

La metodología asociada con este objetivo involucra las metodologías y resultados presentados a los Capítulo 3 -Capítulo 5 -.

Dominio Computacional

El dominio computacional utilizado para esta última etapa del proyecto es muy similar al utilizado en el Capítulo 5 -. Con la diferencia de que se incluye al imán y a una esfera de aire que confina al sistema, de manera similar a lo realizado en el Capítulo 3 -. El dominio computacional completo se presenta en la Figura 6-1. La posición del imán se eligió de acuerdo con la restricción experimental de que los canales se encuentran confinados en una celda rectangular. Por tanto, el imán está 0.35cm por encima del plano zx (simetría de los microcanales).

Ecuaciones gobernantes, condiciones iniciales y de frontera, propiedades de los materiales.

La interfaz *Magnetic Fields, No Currents* (campos magnéticos, sin corrientes) de COMSOL® fue utilizada para establecer las ecuaciones gobernantes del fenómeno modelado. Las ecuaciones 3.4 y 3.7 se establecieron en todo el dominio computacional mediante el nodo *Magnetic Flux Conservation* (conservación del flujo magnético). La relación constitutiva para el aire se definió como *Magnetic Flux Density* (densidad de flujo magnético) que equivale a establecer la

ecuación 3.8 en el dominio del aire. Por otro lado, la relación constitutiva para el imán se definió como *Remanent Flux Density* (densidad de flujo remanente) que equivale a establecer la ecuación 3.9 en el dominio del imán. Por defecto, la condición de frontera entre el aire y el imán viene dada por la ecuación 3.16 mientras que la condición para la frontera que confina al aire es el aislamiento magnético, dado por la ecuación 3.17. El valor inicial para el potencial escalar magnético V_m se estableció en su valor por defecto: cero. La permeabilidad relativa del aire y del Neodimio son respectivamente 1.00 y 1.05. La magnitud de \mathbf{B}_r es 0.5T en la dirección del espesor del imán permanente (eje x positivo). A pesar del incremento en el costo computacional, el dominio del aire fue tenido en cuenta para que el modelo fuera más realista y considerar al aire como medio de propagación del campo entre el imán y el dispositivo, también para poder establecer la región de elementos infinitos

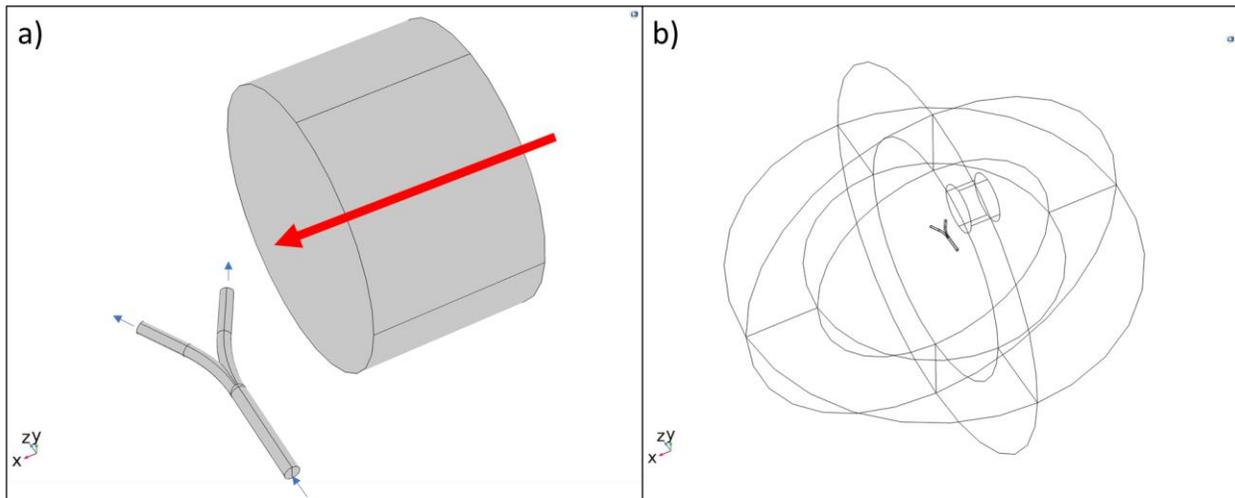


Figura 6-1. Dominio computacional. En a) Imán permanente y dispositivo de microfluídica. La flecha roja marca la dirección de B_r . Las flechas azules marcan la dirección del flujo. En b) se presenta el imán y el dispositivo confinado a una esfera de aire de diámetro igual a ocho veces el diámetro del imán y una capa externa de elementos infinitos con espesor igual a 3 veces el radio del imán.

El flujo de agua en el dispositivo fue modelado usando la interfaz Single Phase Laminar Flow de Comsol® incorporada en el módulo CFD, la cual permite resolver las ecuaciones que gobiernan el flujo de fluido newtoniano incompresible en régimen laminar (ecuaciones 4.3 y 4.4). Dadas las pequeñas dimensiones de los canales en el dispositivo y el valor de los flujos a considerar (hasta 5ml/min), se espera que el flujo esté en régimen laminar. La dirección del campo gravitacional se consideró en el eje y negativo.

Se estableció una tasa de flujo laminar como condición de frontera a la entrada en 1, 2, 3, 4 y 5ml/min. Adicionalmente, la condición de presión atmosférica fue utilizada en las fronteras de salida. La condición de no deslizamiento o velocidad cero fue aplicada a las demás fronteras. Se estableció que todo el dominio era agua con una densidad de 998.2kg/m^3 y una viscosidad dinámica de $8.9\text{e-}4\text{Pa.s}$.

La interfaz Particle Tracing for Fluid Flow del módulo Particle Tracing de Comsol® fue útil para implementar la ecuación que rige el momentum de las partículas (ecuación 5.1). Se estableció la gravedad en el eje y. Por otro lado, la fuerza de arrastre consideró el campo de velocidad resultante del estudio estacionario del flujo laminar de agua y la ecuación 5.4 para calcular el tiempo de respuesta de la partícula. Además de las anteriores fuerzas, estudiadas en el Capítulo 5, se considera la fuerza Magnetoforética expresada en la Ecuación 6.1 actuando sobre las partículas como consecuencia de la presencia del imán. Cabe resaltar que tanto el estudio de flujo laminar como el de trayectoria de partículas se aplican únicamente al dispositivo de microfluídica, mientras el campo magnético se calcula en todo el dominio computacional.

En la entrada del canal se inyectaron 1000 partículas de diámetro igual $2\mu\text{m}$ y densidad 5000kg/m^3 , con una velocidad inicial igual a la del agua. El diámetro de la partícula se modificó ya que, en el experimento real, las partículas en el ferrofluido tienden a aglomerarse y el modelo no indicó atracción de las partículas hacia el imán cuando el diámetro fue 10nm . Esto se explica dado que el modelo de las partículas debería incluir estos fenómenos de aglomeración. Las ecuaciones usadas en el modelo no corresponden con la realidad física del problema que es muchísimo más complejo. Un un modelo de nanoparticle laden flow habría representado mejor el problema. Sin embargo, el aumento del diámetro a $2\mu\text{m}$ con base en la situación experimental, evidenció (como se presentará en el apartado 6.4) que las partículas del ferrofluido con tamaño de partícula de 10nm si se vieron atraídas hacia la salida derecha del dispositivo La disposición de las partículas en la entrada fue proporcional a la magnitud de la velocidad en esa misma frontera. Es decir, hubo más partículas en el centro de la frontera de entrada dado el perfil parabólico de la velocidad. En las fronteras de salida, la condición fue la de congelar las partículas, de modo que se facilitara el conteo de estas en cada salida. En las demás fronteras, correspondientes a las paredes del dispositivo, se estableció la condición Freeze de modo que las partículas se adhieren a las paredes. Las propiedades del agua (densidad y viscosidad dinámica), corresponden a las

establecidas para el flujo laminar. La permeabilidad relativa de las partículas se estableció como 5000 y la del fluido como 1.

Análisis de convergencia del mallado, tipo de estudio y solucionador

No se realizó otro análisis de convergencia en este capítulo. Por el contrario, los análisis de convergencia realizados en los Capítulos 3 y 5 sirvieron para establecer el máximo y mínimo tamaño de elemento por región de modo que se garantizara la convergencia tanto del campo de velocidad como del campo magnético predichos por el modelo. Para hacer un recuento, el mínimo tamaño de elemento se estableció en 833.33 μm para el imán, 2.50mm para el aire y 100 μm en el dispositivo. Por otro lado, el tamaño máximo establecido fue 5mm para el imán, 10mm para el aire y 262 μm para el dispositivo.

Para la solución del problema, primero se resolvió el campo magnético y el campo de velocidad en régimen estacionario usando el método iterativo de los gradientes conjugados y el método directo PARDISO respectivamente. Posteriormente, se utilizaron los resultados de los estudios estacionarios como base para el estudio transitorio de la trayectoria de las partículas impulsado por la acción del campo de velocidad, el campo magnético y el campo gravitacional. Para los cinco valores de flujo considerados (entre 1ml/min y 5ml/min), el imán fue dispuesto junto al dispositivo como lo muestra la Figura 6-1 durante los primeros 10 segundos de la simulación. A partir de ese momento, se desactivó la acción de la fuerza Magnetofóretica ejercida por el imán, lo cual correspondió a quitarlo. Se simuló de 10s a 40s sin considerar el imán y teniendo como condiciones iniciales los resultados de los 10 primeros segundos donde si se consideró.

6.3.2. Resultados

La trayectoria de las partículas y la magnitud de la velocidad de estas en diferentes tiempos de simulación se presentan para tasas de flujo de 1ml/min y 5ml/min en la Figura 6-2 y Figura 6-3 respectivamente. Se observa que para los tiempos que el imán está activo, éste aparece de color gris y transparente cuando está inactivo (a partir de 10s).

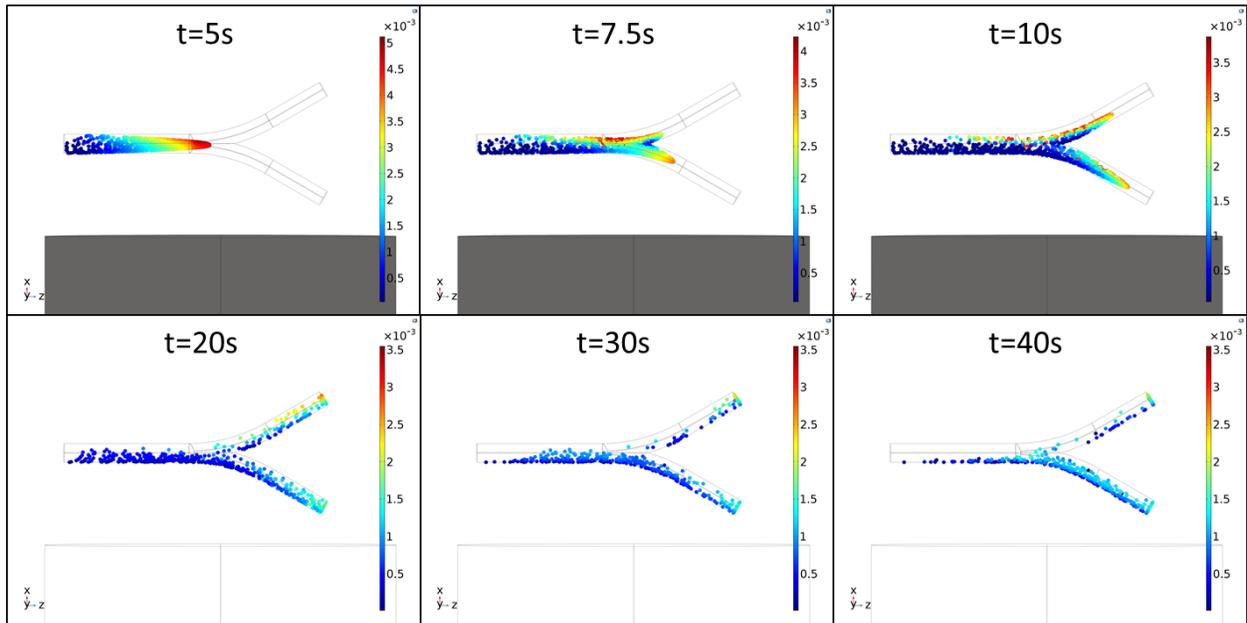


Figura 6-2. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 1ml/min. El imán solo actúa los 10 primeros segundos.

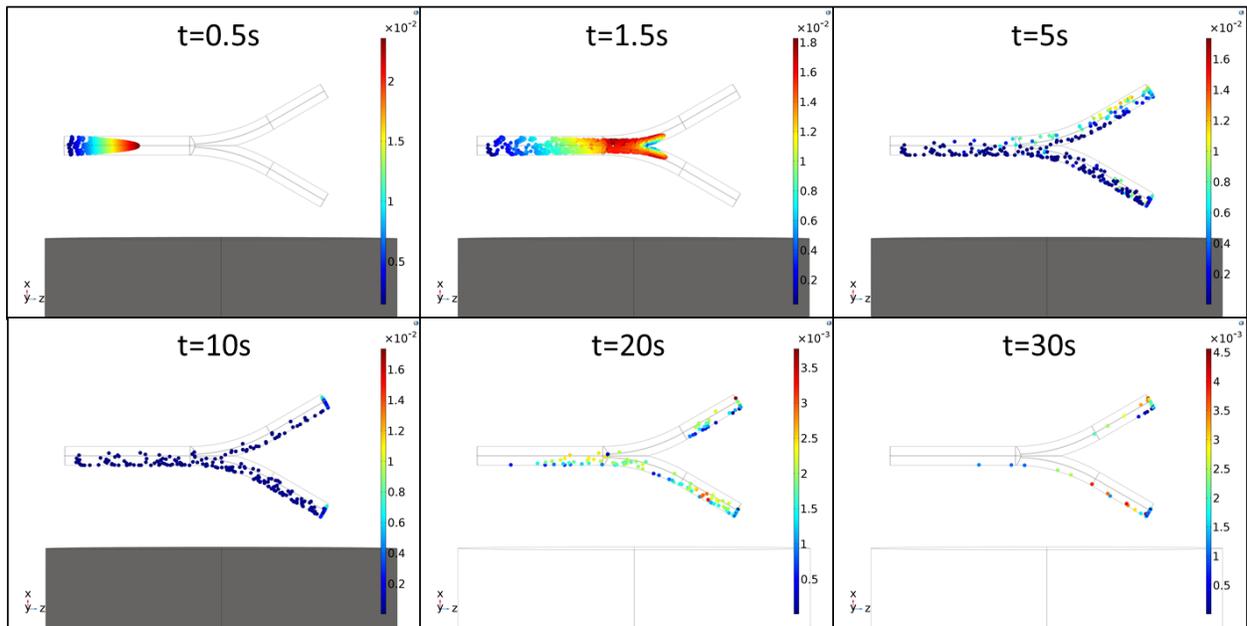


Figura 6-3. Trayectoria y magnitud de la velocidad de las partículas en diferentes tiempos para una tasa de flujo de 5ml/min. El imán solo actúa los 10 primeros segundos.

6.4. Validación Experimental del Modelo

A continuación, se presenta la metodología utilizada y resultados obtenidos para la validación del modelo completo asociado al último objetivo.

6.4.1. Metodología

La metodología para la validación experimental del modelo que involucró tanto la fuerza de arrastre como la fuerza Magnetoforética que actúan sobre las partículas en el ferrofluido consistió en la misma utilizada para la validación del modelo con solo la fuerza de arrastre (Capítulo 5 -). Excepto que esta vez, el imán cilíndrico fue ubicado respecto al dispositivo de la misma forma que fue ubicado en el modelo. Cuando quedaban aproximadamente 2ml de agua en el reservorio de entrada, se retiraba el imán de modo que las partículas pudieran seguir su rumbo, tal como se hizo en el caso del modelado y simulación. Nuevamente, el porcentaje de partículas se mide como la relación entre la absorbancia de la solución en la salida y la absorbancia control, multiplicada por 100 y dividida por 2 ya que en cada salida queda la mitad del volumen inicial de agua (7ml) sumado con la cantidad de ferrofluido inyectado (0.5ml). Se compararon los resultados simulados y medidos del porcentaje de partículas que abandona el dispositivo por cada una de las salidas y también el error relativo entre dichos porcentajes. En este caso, se esperaba un mayor número de partículas en la salida más cercana al imán. Solo el ferrofluido en medio acuoso fue inyectado ya que el recurso en medio oleico se terminó en los experimentos relacionados al anterior capítulo. Solo fue posible realizar una medida para cada valor de flujo entre 2ml/min y 5ml/min y dos medidas para 1ml/min por la misma razón.

6.4.2. Resultados

En la Figura 6-4 se comparan los resultados medidos y simulados para el porcentaje de partículas que alcanza cada salida después de 40s de simulación y al final de la inyección de fluido en el caso experimental. La Tabla 6-1 presenta el error relativo simulado/medido del porcentaje de error entre el porcentaje de partículas en la salida S1 y la salida S2.

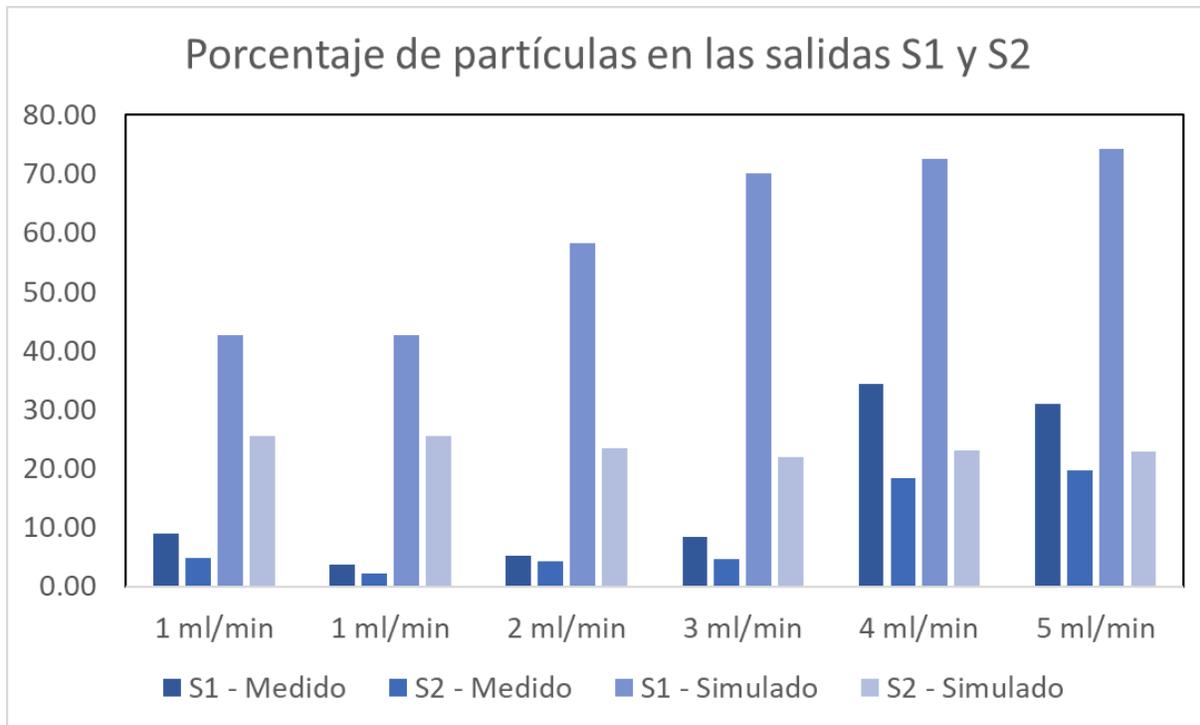


Figura 6-4. Porcentaje de partículas en las salidas S1 y S2. Resultados medidos y simulados en función de la tasa de flujo para el ferrofluido en medio acuoso.

Tabla 6-1. Error relativo simulado/medido entre los porcentajes de error en las salidas S1 y S2.

Ferrofluido	Flujo (ml/min)	%Error S1/S2	%Error S1/S2	%Error Simulado/Medido
		Medido	Simulado	
Medio Acuoso	1	46.11	40.30	-14.43
	1	41.24	40.30	-2.34
	2	18.27	59.83	69.46
	3	45.51	68.64	33.70
	4	46.36	68.15	31.98
	5	36.41	69.16	47.36

6.5. Análisis y Discusión de Resultados

Fue posible modelar, simular y validar experimentalmente la orientación de las partículas en el dispositivo de microfluídica debido a la fuerza magnetoforética provocada por el imán sobre las nanopartículas. Los resultados simulados y medidos son en general similares, mostrando un evidentemente mayor número de partículas en la salida derecha cercana al imán. Sin embargo, no fue posible direccionar la totalidad de las partículas bajo las tasas de flujo consideradas.

De la Figura 6-2 y Figura 6-3 se observa cualitativamente como respectivamente para tasas de flujo de 1ml/min y 5ml/min las partículas toman una dirección preferencial en el dispositivo, tendiendo a abandonar el dispositivo por la salida S1, cercana al imán permanente, ubicado de tal forma que se garantizó el mayor gradiente en la dirección del eje x. Es evidente que, en los 10 primeros segundos, la atracción de las nanopartículas es mayor a una tasa de flujo de 1ml/min que a 5ml/min. Esto se explica, y tiene sentido, por el hecho de que la fuerza de arrastre es mayor a mayor velocidad de flujo, y, como se confirmó en el Capítulo 5, la velocidad del es mayor a mayor tasa de flujo, manteniendo una relación lineal entre ambas variables.

A pesar de las diferencias evidentes entre los valores medidos y simulados del porcentaje de partículas que abandona el dispositivo por cada salida, como se muestra en la Figura 6-4. Es evidente que, en todos los casos medidos y simulados, el porcentaje de partículas en la salida cercana al imán mayor que en la otra salida, evidenciando el direccionamiento preferencial de las partículas. De manera similar a lo analizado en el Capítulo 5, el bajo número de partículas que abandona el dispositivo al final de cada prueba experimental, cuando se consideran flujos bajos (de 1ml/min a 3ml/min) se puede explicar por el hecho de que la fuerza de arrastre es tan baja que mucha parte del ferrofluido se queda en el sistema, lo que ocurre también en menor proporción a nivel experimental.

Modelar la aglomeración de las nanopartículas en el ferrofluido en medio acuoso a nivel experimental aumentando el diámetro de la nanopartícula en el modelo (de 10nm a 2um) resultó ser una estrategia exitosa para el correcto modelado del direccionamiento de las nanopartículas en el dispositivo, tal como lo evidencia el porcentaje de error simulado/medido presentado en la Tabla 6-1. Se observa que, en todos los casos, dicho porcentaje de error es relativamente bajo si se consideran los posibles errores experimentales y las simplificaciones y adecuaciones que se realizaron al modelo computacional multifísico.

Capítulo 7 - Conclusiones

Los resultados obtenidos para cada una de las actividades relacionadas con el presente trabajo indicaron la alta confiabilidad de los resultados simulados con base en la solución usando el método de los elementos finitos vía el software COMSOL Multiphysics®, de las ecuaciones diferenciales parciales que gobiernan los fenómenos de la naturaleza, siempre y cuando se haga un debido análisis de convergencia de la malla para encontrar el mínimo número de elementos que garantice la convergencia de los resultados. Lo anterior se justifica por el hecho de que fue posible validar de manera experimental, en diferentes medidas, los modelos asociados a los fenómenos de campo magnético generado por imanes permanentes, el flujo de agua en dispositivos de microfluídica y la trayectoria de nanopartículas de magnetita en el dispositivo debido a la fuerza de arrastre debida al flujo del agua y a la fuerza magnetoforética generada por el campo magnético del imán permanente.

En el caso del campo magnético generado por el imán permanente de Neodimio N35 modelado en el Capítulo 3 -, la simulación permitió observar que el gradiente de intensidad de campos magnético es mayor en la dirección del espesor del imán cilíndrico, por lo cual se esperaba que la atracción de las partículas sea mayor en dicha dirección.

El trabajo realizado en el Capítulo 4 -, permitió principalmente el reconocimiento y aprendizaje de manejo del kit de control de microfluídica. Además, permitió la simplificación de un modelo complejo donde se considera el sistema desde la inyección de presión hasta la salida del sistema hacia un modelo que solo consideró al dispositivo de microfluídica y una tasa de flujo de entrada y salida por el mismo.

El nuevo diseño de dispositivo de microfluídica presentado en el Capítulo 5 - permitió evaluar fácilmente, tanto a nivel experimental como simulado, la trayectoria de las partículas en el dispositivo, tanto en un ferrofluido en medio acuoso como en uno en medio oleico y principalmente, permitió medir el porcentaje de partículas que abandonan el dispositivo por cada salida, el cual como era de esperarse, fue aproximadamente el mismo.

La incorporación de la fuerza magnetoforética provocada por el imán sobre las nanopartículas aglomeradas en el dispositivo, estudiada en el Capítulo 6 - permitió el direccionamiento de las nanopartículas hacia una dirección preferencial dentro del dispositivo de microfluídica, de modo que se concluye que fue posible cumplir cada uno de los objetivos específicos del proyecto y por consecuencia, la obtención del objetivo general.

Capítulo 8 - Limitaciones y Trabajo Futuro

Las principales limitantes del presente trabajo se basan en el escalamiento de la aplicación a las dimensiones reales y obstáculos anatómicos presentes en los pacientes para los cuales está pensado este tratamiento basado en distribución localizada de fármacos. En la vida real, el imán no podría ubicarse tan cerca de la arteria en la cual se inyecte el ferrofluido, las bifurcaciones en dichas arterias no son en general simétricas y la magnitud de la velocidad se espera que sea mayor para arterias con diámetros similares a los considerados en los dispositivos de microfluídica evaluados.

Por tanto, es necesario crear relaciones a partir de los datos obtenidos en este trabajo para extrapolar los datos a una situación real. De modo que sea posible estimar cual sería el gradiente de campo necesario para direccionar las nanopartículas a una mayor distancia y a una tasa de flujo más elevada. Posteriormente, lo ideal sería modelar, simular y validar experimentalmente la situación ajustada a los parámetros reales de modo que se pueda pensar en un posible ensayo clínico *ex vivo* o *in vivo* que cierre la brecha entre el trabajo de investigación y la implementación oficial del tratamiento sobre pacientes con Alzheimer u otras enfermedades neurológicas.

Referencias

- [1] A. Association., “Alzheimer’s Disease Facts and Figures,” *Alzheimers Dement*, vol. 13, pp. 325–373, 2017.
- [2] M. Prince, A. Wimo, M. Guerchet, A. Gemma-Claire, Y.-T. Wu, and M. Prina, “World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends,” *Alzheimer’s Dis. Int.*, p. 84, 2015.
- [3] G. M. Whitesides, “The origins and the future of microfluidics,” *Nature*, vol. 442, no. 7101, pp. 368–373, Jul. 2006.
- [4] L. Xu, H. Lee, D. Jetta, and K. W. Oh, “Vacuum-driven power-free microfluidics utilizing the gas solubility or permeability of polydimethylsiloxane (PDMS),” *Lab Chip*, vol. 15, no. 20, pp. 3962–3979, 2015.
- [5] M. a. Qasaimeh, S. G. Ricoult, and D. Juncker, “Microfluidic probes for use in life sciences and medicine,” *Lab Chip*, vol. 13, no. 1, pp. 40–50, Jan. 2012.
- [6] S. N. Bhatia and D. E. Ingber, “Microfluidic organs-on-chips.,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 32, no. 8, pp. 760–772, Aug. 2014.
- [7] I. U. Khan, C. a. Serra, N. Anton, and T. Vandamme, “Microfluidics: A focus on improved cancer targeted drug delivery systems,” *J. Control. Release*, vol. 172, no. 3, pp. 1065–1074, Dec. 2013.
- [8] N. S. Bhise *et al.*, “Organ-on-a-chip platforms for studying drug delivery systems,” *J. Control. Release*, vol. 190, pp. 82–93, May 2014.
- [9] G.-P. Zhu and N.-T. Nguyen, “Rapid magnetofluidic mixing in a uniform magnetic field,” *Lab Chip*, vol. 12, no. 22, pp. 4772–4780, 2012.
- [10] N. Pamme, “Magnetism and microfluidics.,” *Lab Chip*, vol. 6, no. September 2005, pp. 24–38, 2006.
- [11] A. Sarwar, R. Lee, D. A. Depireux, and B. Shapiro, “Magnetic injection of nanoparticles into rat inner ears at a human head working distance,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 49, no. 1, pp. 440–452, 2013.
- [12] B. Shapiro, S. Kulkarni, A. Nacev, A. Sarwar, D. Preciado, and D. A. Depireux, “Shaping Magnetic Fields to Direct Therapy to Ears and Eyes,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 16, no. 1, pp. 455–481, 2014.
- [13] K. Lim, C. Ropp, B. Shapiro, J. M. Taylor, and E. Waks, “Scanning localized magnetic

- fields in a microfluidic device with a single nitrogen vacancy center,” *Nano Lett.*, vol. 15, no. 3, pp. 1481–1486, 2015.
- [14] R. Ravaut, G. Lemarquand, and V. Lemarquand, “Mechanical properties of ferrofluid applications: Centering effect and capacity of a seal,” *Tribol. Int.*, vol. 43, pp. 76–82, 2010.
- [15] X. Cai, S. Conley, and M. Naash, “Nanoparticle applications in ocular gene therapy,” *Vision Res.*, vol. 48, no. 3, pp. 319–324, 2008.
- [16] L. Barbosa-Barros, S. García-Jimeno, and J. Estelrich, “Formation and characterization of biobased magnetic nanoparticles double coated with dextran and chitosan by layer-by-layer deposition,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 450, pp. 121–129, May 2014.
- [17] K. Raj and R. J. Boulton, “Ferrofluids — Properties and applications,” *Mater. Des.*, vol. 8, no. 3, pp. 233–236, 1987.
- [18] Y. Sahoo *et al.*, “Aqueous ferrofluid of magnetite nanoparticles: Fluorescence labeling and magnetophoretic control,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 109, pp. 3879–3885, 2005.
- [19] S. Chin, S. Pang, and C. Tan, “Green synthesis of magnetite nanoparticles (via thermal decomposition method) with controllable size and shape,” *J. Mater. ...*, vol. 2, no. 3, pp. 299–302, 2011.
- [20] N. Sasaki, J. Jo, I. Aoki, and K. Sato, “Magnetic resonance imaging of a microvascular-interstitium model on a microfluidic device.,” *Anal. Biochem.*, vol. 458, pp. 72–4, Aug. 2014.
- [21] B. Ramaswamy *et al.*, “Movement of magnetic nanoparticles in brain tissue: Mechanisms and impact on normal neuronal function,” *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 11, no. 7, pp. 1821–1829, 2015.
- [22] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, “Computational Modeling,” [Http://Www.Nibib.Nih.Gov/Science-Education/Science-Topics/Computational-Modeling](http://www.Nibib.Nih.Gov/Science-Education/Science-Topics/Computational-Modeling), no. July, 2013.
- [23] C. Ab, “Comsol Multiphysics User’s Guide,” 2012.
- [24] M. Mercado-M, A. M. Hernandez, and J. C. Cruz, “Permanent magnets to enable highly-targeted drug delivery applications: A computational and experimental study,” *IFMBE Proc.*, vol. 60, pp. 557–560, 2017.

- [25] J. D. Kraus and Carver Keith R., *Electromagnetics*, 2d ed. McGraw-Hill New York, 1973.
- [26] COMSOL Multiphysics, “AD/DC Module User’s Guide,” 2013.
- [27] S. Wang and Y. Zhou, “Magnetic nanoparticles: Synthesis, physicochemical properties and role in biomedicine,” in *Advances in Nanotechnology*, vol. 13, Nova Science Publishers, Inc., 2015, pp. 69–108.
- [28] T. D. Do, Y. Noh, M. O. Kim, and J. Yoon, “An Electromagnetic Steering System for Magnetic Nanoparticle Drug Delivery.,” *12th Int. Conf. Ubiquitous Robot. Ambient Intell.*, no. Urai, pp. 528–531, 2015.
- [29] E. J. Kastner *et al.*, “Alternating magnetic field optimization for IONP hyperthermia cancer treatment,” in *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, 2015, vol. 9326, p. 93260M.
- [30] H.-C. Roth, A. Prams, M. Lutz, J. Ritscher, M. Raab, and S. Berensmeier, “A High-Gradient Magnetic Separator for Highly Viscous Process Liquors in Industrial Biotechnology,” *Chem. Eng. Technol.*, vol. 39, no. 3, pp. 469–476, 2016.
- [31] A. Garraud *et al.*, “Investigation of the capture of magnetic particles from high-viscosity fluids using permanent magnets,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. PP, no. 99, p. 1, 2015.
- [32] S. Erni, S. Schürle, A. Fakhraee, B. E. Kratochvil, and B. J. Nelson, “Comparison, optimization, and limitations of magnetic manipulation systems,” *J. Micro-Bio Robot.*, vol. 8, no. 3–4, pp. 107–120, 2013.
- [33] W. N. L. W. Mahadi, S. R. Adi, and K. M. Nor, “Application of the rare earth permanent magnet in linear generator driven by an internal combustion engine,” *Natl. Power Eng. Conf. Pecon 2003, Proc.*, pp. 256–261, 2003.
- [34] S. Erni, “Design and Optimization of Magnetic Manipulation Systems for Biomedical Applications,” no. 22894, 2015.
- [35] T. B. Jones, *Electromechanics of Particles*. Cambridge University Press, 1995.
- [36] G. a Truskey, F. Yuan, and D. F. Katz, “Transport phenomena in biological systems,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. Epub ahead, no. 4, p. 816, 2004.
- [37] L. Y. Yeo, H. C. Chang, P. P. Y. Chan, and J. R. Friend, “Microfluidic devices for bioapplications,” *Small*, vol. 7, no. 1, pp. 12–48, 2011.
- [38] R. Riahi, A. Tamayol, S. A. M. Shaegh, A. M. Ghaemmaghami, M. R. Dokmeci, and A.

Khademshosseini, "Microfluidics for advanced drug delivery systems," *Curr. Opin. Chem. Eng.*, vol. 7, pp. 101–112, 2015.

[39] COMSOL Multiphysics, "Particle Tracing Module," p. 2011, 2011.

[40] T. Jones, *Electromechanics of Particles*. Cambridge University Press, 1995.