UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS EN TELECOMUNICACIÓN

**PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO
EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**GENERACIÓN DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA EMPLEANDO CAMPOS
MAGNÉTICOS ALTERNOS APLICADOS EN FERROFLUÍDOS, PARA
APLICACIONES BIOMÉDICAS**

TESIS DOCTORAL

M. C. ALEJANDRA MINA ROSALES

2017

Resumen de la tesis de ALEJANDRA MINA ROSALES, presentada como requisito parcial para la obtención del grado de DOCTOR en INGENIERÍA BIOMÉDICA. Madrid, España. Septiembre de 2017.

GENERACIÓN DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA EMPLEANDO CAMPOS MAGNÉTICOS ALTERNOS APLICADOS EN FERROFLUÍDOS, PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Descriptores —Nanopartículas magnéticas, campos magnéticos alternos, hipertermia magnética alterna, ferrofluidos, señal de excitación.

Este trabajo es resultado del diseño, desarrollo e implementación de la sección de caracterización en hipertermia magnética que surge como parte de la propuesta al interior del Centro de Tecnología Biomédica (CTB (UPM)) de la Universidad Politécnica de Madrid para habilitar la plataforma de caracterización de micro y nanopartículas. El objetivo se orienta a estudiar los fenómenos físicos que se presentan al exponer un ferrofluido magnético, enfocándose a posibles aplicaciones como el tratamiento para la eliminación de tejido canceroso, liberación de fármacos, etc., todo ello con la intención de proponer una nueva técnica de estudio que dependa de la configuraciones de excitación.

La actualidad en el área de hipertermia magnética indica que una línea de investigación con oportunidad es la generación de señales con variación de frecuencia y forma; para ello se diseñaron y pusieron en marcha los elementos necesarios para generar hipertermia basada en el magnetismo, esto se realizó en el Laboratorio de Bioinstrumentación y Nanotecnología del CTB. Se propone la utilización de un dispositivo capaz de aplicar un rango de frecuencias que van de 100KHz hasta 2MHz (inexistente en el mercado), situación que permite versatilidad y a su vez aplicar distintas configuraciones en la señal de excitación encargada de producir el campo magnético alterno.

Conociendo las virtudes que el equipo ofrece se ha realizado un estudio detallado aplicando 5 frecuencias: 200KHz, 400KHz, 600KHz, 800 KHz y 1MHz; aplicando distinta configuración de señales de excitación, para buscar diferencias en los fenómenos físicos presentes al compararlas con la sinusoidal, la cual es comúnmente utilizada en los equipos existentes en el mercado. El estudio se ha realizado detalladamente, estudiando tanto la configuración inicial de la señal, llevando un estricto control entre los parámetros que ofrece el equipo con respecto a la corriente, magnitud de campo, y otros; analizando la respuesta térmica del ferrofluido y desarrollando un análisis matemático.

Los cambios de temperatura en la hipertermia magnética son explicados por dos fenómenos que se definen con el tiempo de Brown y de Néel; sin embargo este estudio se ha enfocado en observar si la trayectoria de las líneas de campo producidas por una señal de excitación distinta a la sinusoidal producen una respuesta magnética distinta en las nanopartículas con características superparamagnéticas. El estudio se llevó a cabo empleando nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) suspendidas en agua en una densidad de 100 mg/ml. La intensidad de campo magnético empleado varía de $0,1 \pm 0,015 \text{ KA / m}$ a $0,6 \pm 0,015 \text{ KA / m}$. Los resultados dieron pauta para comprender que la pérdida de potencia depende de la frecuencia aplicada, así como que la normalización de la pérdida de potencia con respecto a la amplitud del campo magnético es mucho más alta para corrientes bajas que para corrientes altas. Lo anterior permite vislumbrar un nuevo camino para el uso de la técnica propuesta de cara a su uso en la medicina.

Abstract of the thesis presented by Alejandra Mina Rosales, as a partial requirement to obtain the DOCTOR degree in BIOMEDICAL ENGINEERING. Madrid, Spain. September 2017.

GENERATION OF MAGNETIC HYPERTHERMIA USING ALTERNATE MAGNETIC FIELDS APPLIED IN FERROFLUIDS, FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Keywords — Magnetic Nanoparticles, Alternating Magnetic Field, Magnetic Hyperthermia, ferrofluids, excitation signal.

This work is the result of the design, development and implementation of the characterization in magnetic hyperthermia section that emerges as part of the proposal within the Center for Biomedical Technology (CTB), which is part of the Polytechnic University of Madrid (UPM) to enable the characterization platform of micro and nanoparticles. The goal is to study the physical phenomena that occur when a ferrofluid is exposed to an alternating magnetic field, focusing on possible applications such as the treatment for the removal of cancerous tissue, drug release, etc., all with the intention of proposing a new study technique that depends on the excitation configurations.

The current situation in the area of magnetic hyperthermia indicates that a research line is the generation of signals with frequency and shape variation; for this purpose, the basic elements to generate hyperthermia based on magnetism were designed and implemented, this was done in the Laboratory of Bioinstrumentation and Nanotechnology of the CTB. It proposes the use of a device capable of applying a range of frequencies from 100KHz to 2MHz (non-existent in the market), a situation that allows versatility and in turn applies different configurations in the excitation signal, which is responsible for producing the alternating magnetic field.

Knowing the virtues that the device offers, a detailed study has been carried out applying 5 frequencies: 200KHz, 400KHz, 600KHz, 800 KHz and 1MHz; applying different configurations of excitation signals, to look for differences in the physical phenomena when comparing them with the sinusoidal, which is commonly used in the existing equipment in the market. The study has been done in detail, studying the initial configuration of the signal, taking a strict control between the parameters

that the equipment offers with respect to current, field magnitude, and others; analyzing the thermal response of ferrofluid and developing a mathematical analysis.

The changes of the temperature in magnetic hyperthermia are explained by two phenomena defined by Brown and Neel; however this study has focused on observing if the trajectory of the field lines produced by a signal of excitation other than the sinusoidal produces a different magnetic response in the nanoparticles with superparamagnetic characteristics. The study was carried out using nanoparticles of magnetite (Fe_3O_4) suspended in water at a density of 100 mg / ml. The magnetic field strength employed ranges from $0.1 \pm 0.015 \text{ KA / m}$ to $0.6 \pm 0.015 \text{ KA / m}$. The results gave a guideline to understand that the power loss depends on the frequency applied, as well as the normalization of power loss with respect to the amplitude of the magnetic field is much higher for low currents than high currents. This allows us to glimpse a new path for the use of the technique proposed for its use in medicine.

Dedicatoria y Agradecimientos

A Rubén, Daniel e Itzae

A mis padres

Agradezco a la vida porque ha sido muy generosa con mi persona, me ha brindado una pequeña gran familia, la cual valoro con todo mi corazón, es mi gran impulso para querer ser una mejor mujer, mejor madre, mejor compañera, mejor profesionista y mejor ser humano.

Agradezco a la vida porque me ha dado un compañero de vida con quien disfruto de sus locuras, de sus anhelos y sobre todo de su amor incondicional.

Agradezco a la vida por permitirme aprender de dos pequeñas lucecitas que veo día a día como brillan más y me comparten su deseo por aprender de esta ruleta rusa que es la vida.

Agradezco a la vida por regalarme unos padres y hermana quienes han impulsado sus deseos y sus esfuerzos por verme crecer tanto personal como profesionalmente.

Agradezco a la vida porque he tenido maestros que me han brindado su placer por la enseñanza forjando en mí persona el gusto por transmitir mis conocimientos al prójimo.

Agradezco a la vida por regalarme la amistad y cariño de mis amigos y familiares quienes hemos disfrutado muy buenos momentos y de quienes he aprendido siempre.

Agradezco a la vida todas las experiencias que he tenido personalmente, las buenas por que las he disfrutado en el alma y las malas porque de ellas he aprendido a valorar y disfrutar más un buen momento que la vida me ofrece.

Agradezco a la vida por haberme dado la oportunidad de nacer en México y de forjar en mi persona el amor por este gran país, del cual pongo mi frente en alto de ser orgullosamente mexicana.

Agradezco a la vida por tener la oportunidad de conocer un país como España del que siempre tendré muy buenos recuerdos.

Agradezco a la vida por todo lo vivido y lo que está por venir, sé que aún hay nuevos aprendizajes por experimentar y nuevos momentos que disfrutar.

Índice

Página

I. Introducción General.....	1
I.1. Marco de Referencia	1
I.2. Planteamiento del Problema	3
I.3. Hipótesis	5
I.4. Objetivos.....	6
I.4.1. Objetivo General.....	6
I.4.2. Objetivo Específico.....	6
I.5. Metodología de Investigación.....	7
I.6. Organización de la Tesis.....	9
II. Estado del Arte.....	12
II.1. Definición de hipertermia magnética	12
II.1.1. Hipertermia como tratamiento médico	14
II.2. Trabajos publicados de Hipertermia magnética.....	16
III. Marco Teórico	19
III.1. Marco teórico general	19
III.2. Fundamentos magnéticos	21
III.2.1. Clasificación de los materiales magnéticos	22
III.2.2. Principios físicos de la hipertermia en ferrofluidos.....	27
III.2.3. Relajación térmica de las NPMs	33
III.2.3.1 Pérdidas por histéresis.....	33
III.2.3.1 Pérdidas por relajación	35
III.2.3.1.1. Relajación de Brown	36
III.2.3.1.2. Relajación de Néel	37
IV. Descripción del equipo de hipertermia magnética	40
IV.1. Descripción general del sistema	41
IV.2. Descripción técnica de los distintos componentes que integran el equipo de Hipertermia magnética alterna	47
IV.2.1. Generador de funciones	47
IV.2.2. Inductor	48
IV.2.3. Amplificador	60
IV.2.4. Refrigeración para el amplificador	66
IV.2.5. Resistencia de potencia	67
IV.2.6. Recipiente de borosilicato.....	78
IV.2.7. Baño termostático.....	82

IV.2.8. Tubo de resonancia magnética	83
IV.2.9. Caja de Faraday	85
IV.2.10. Sensor de temperatura.....	86
IV.2.11. Osciloscopio	89
IV.2.12. Software de Control	92
IV.2.12.1. Descripción de la Ventana A.....	94
IV.2.12.2. Descripción de la Ventana B.....	95
IV.2.12.3. Descripción de la Ventana C.....	97
IV.2.12.4. Descripción de la Ventana D	98
IV.2.13. Manual simplificado del equipo de hipertermia magnética alterna ...	101
IV.2.14. Estudio realizado para comprobar el valor de Ganancia teórica y real del Amplificador.....	105
V. Caracterización térmica del sistema de hipertermia magnética	111
V.1. Caracterización térmica del sistema de hipertermia magnética.	111
VI. Modelado Matemático	121
VII. Metodología Experimental	130
VII.1. Metodología de la medición experimental	130
VII.2. Selección de las señales experimentales aplicadas	132
VII.4. Especificaciones de la muestra a medir	136
VIII. Respuesta del equipo de hipertermia.....	139
VIII.1. Optimización del equipo.....	140
VIII.2. Parámetros de respuesta del sistema.....	142
VIII.2.1. Curva de la respuesta térmica.....	143
VIII.2.2. Respuestas erróneas del sistema.....	144
IX. Análisis de señales y respuesta térmica	147
IX.1. Señales Obtenidas del sistema.....	147
IX.2. Densidad de potencia fundamental (PSD).....	149
IX.2. Obtención de IDE e IDEN	150
IX.3. Obtención de REP (Resistencia Equivalente de Pérdidas).....	151
IX.3.1. Obtención de REP/gr.....	155
IX.3.2. Obtención de K y α	155
IX.3.3. Obtención de FACTOR.....	155
X. Resultados y Discusión	157
X.1. Respuesta de la Densidad de potencia fundamental (PSD).....	157
X.2. Respuesta de IDE y IDEN.	161
X.3. Respuesta REP (Resistencia Equivalente de Pérdidas).....	171
X.4. Respuesta de K, Alpha y FACTOR.	181
X.5. Resultados obtenidos al aplicar hipertermia magnética en tejido celular...	183
XI. Conclusiones y Trabajo a futuro	187
XI.1. Conclusiones Generales	187
XI.2. Conclusiones de Caracterización térmica de NPMs.....	188

XI.3. Conclusiones de la Aplicación Biomédica.....	190
Referencias	192
Anexo A	196

Índice de Figuras

Figura 1. Tomografías del paciente de cáncer de próstata, figura izquierda antes de realizar el tratamiento, figura media después de aplicar el tratamiento de hipertermia, figura derecha 6 semanas después de la aplicación del tratamiento.....	15
Figura 2. Inserción de nanopartículas con el fin de generar hipertermia para la cura de cáncer en oncología (Johannsen , M . et al. 2005).	16
Figura 3. Ilustración de la dimensión de los elementos a escalas micro y nanométricas del cuerpo humano [Andrä and Nowak, 2007].	20
Figura 4. Clasificación de los materiales magnéticos.....	22
Figura 5. Respuesta magnética asociada con diferentes clases de materiales magnéticos [Pankhurst et al., 2003].....	27
Figura 6. Curva del comportamiento de diferentes partículas de óxido de hierro.	35
Figura 7. Curva de respuesta de la respuesta de relajación de Néel, de Brown y tiempo de relajación efectivo, graficando el radio de la partícula con respecto a la temperatura de relajación [Rosensweig, 2002].	38
Figura 8. Relajación de Néel y Brown [Kalambur et al., 2005].	39
Figura 9. Diagrama de la estructura del equipo de hipertermia magnética.....	43
Figura 10. Fotografía del equipo físico de HM.	46
Figura 11. Fotografía del generador de funciones del sistema de HM.....	47
Figura 12. Muestreo de distintas funciones de excitación que son posibles manejar en el equipo de HM.	48
Figura 13. Circuito equivalente de L.....	49
Figura 14. Diagrama de ayuda para el cálculo de la longitud del hilo empleado en la bobina.	49
Figura 15. Sección transversal de una bobina.	53
Figura 16. Sección transversal entre la vuelta p y k. Circuito de capacidades equivalente.....	53
Figura 17. Medidas reales de $R[\Omega]$, $L[\mu H]$, $C[pF]$ y $Z[\Omega]$ en un rango de frecuencias de 200KHz a 2MHz.	58
Figura 18. Bobina con recubrimiento.....	59
Figura 19. Vista horizontal y vertical de la bobina sin recubrimiento.	59
Figura 20. Amplificador empleado en el equipo de HM.	61
Figura 21. Esquema eléctrico del amplificador empleado, considerando su carga interna.....	62
Figura 22. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina, empleando frecuencias bajas.....	64
Figura 23. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina, empleando frecuencias altas.....	65
Figura 24. Refrigerador auxiliar del amplificador.	66
Figura 25. Adaptación de resistencias.	67
Figura 26. Bloque de control que viene con la tarjeta NI PCI 6052E.	71

Figura 27. Software de Resistencias de potencia.....	72
Figura 28. Configuración y colocación de los distintos switches.	73
Figura 29. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina y resistencia de potencia de 50 Ohms, empleando frecuencias bajas.....	75
Figura 30. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina y resistencia de potencia de 50 Ohms, empleando frecuencias altas.....	76
Figura 31. Gráfica que muestra la comparación del rango de trabajo al conectar solamente en inductor y conectando inductor y resistencia de 50 Ohms.	77
Figura 32. Primer modelo de recipiente diseñado para colocar la muestra a estudiar.....	79
Figura 33. Comportamiento del Cambio de temperatura con respecto al tiempo de aplicación del Campo magnético en recipiente sin muestra.	80
Figura 34. Segundo modelo de recipiente diseñado para colocar la muestra a estudiar. ..	81
Figura 35. Diseño final del recipiente de borosilicato que se emplea en el equipo de hipertermia magnética.....	82
Figura 36. Unidad termostática Digit-cool.....	83
Figura 37. Cubeta metálica complementaria de la unidad Digit-cool.....	83
Figura 38. Colocación adecuada del tubo del portamuestra.....	85
Figura 39. Caja de Faraday.	86
Figura 40. Sistema de medición de temperatura " <i>LUXTRON m3300 BiomedicalLab-Kit</i> ". ..	87
Figura 41. Extremo de la fibra óptica usada como sensor de temperatura.	88
Figura 42. Osciloscopio Tektronix.	90
Figura 43. Mini-bobina conectada al hilo del inductor.	92
Figura 44. Ventana características físicas del inductor de trabajo.....	95
Figura 45. Ventana configuración de la excitación.	96
Figura 46. Ventana de la medida del campo magnético aplicado.	98
Figura 47. Mecanismos de operación del sensor Luxtron m3300.....	99
Figura 48. Ventana del sensor de temperatura.	100
Figura 49. Esquemas de los dos casos a estudiar para la comprobación de la ganancia.	106
Figura 50. Curvas reales y simulados, dos casos, sin distorsión en la señal (izquierda), con poca distorsión en la señal (derecha).....	107
Figura 51. Comparación de curvas simuladas y medidas conectando solamente L.....	108
Figura 52. Comparación de curvas simuladas y medidas conectando L y R 50Ω.....	109
Figura 53. Arreglo necesario para primera etapa de calibración térmica.	115
Figura 54. Arreglo necesario para segunda etapa de calibración térmica.	116
Figura 55. Curva de Respuesta de subida.....	117
Figura 56. Curva de respuesta de bajada.	118
Figura 57. Grafica del cambio de temperatura con respecto a la Potencia obtenida para la calibración térmica.	120
Figura 58. Curva del comportamiento de la corriente resultante en equipo de hipertermia magnética, caso1.....	122
Figura 59. Curva del comportamiento de la corriente resultante en equipo de hipertermia magnética, caso2.....	123
Figura 60. Muestreo de las cuatro señales aplicadas en el estudio.	135
Figura 61. Representación TEM de las NP empleadas para el estudio.....	137

Figura 62. Respuesta magnética de las NP en el AGFM.....	138
Figura 63. Respuesta de incremento de temperatura aplicando f de 1MHz a distintas magnitudes de campo.	143
Figura 64. Respuesta del decremento de temperatura aplicando f de 1MHz a distintas magnitudes de campo.	144
Figura 65. Comportamiento erróneo de la respuesta de la corriente que sale del sistema	145
Figura 66. Curva del comportamiento erróneo de la respuesta de la corriente que sale del sistema	145
Figura 67. Comportamiento erróneo de la señal sinusoidal.....	146
Figura 68. Muestreo de señales tanto ideales inciso A, como las resultantes del sistema inciso B.	148
Figura 69. Grafica donde se muestra el valor de la potencia de la frecuencia fundamental de la respuesta de una señal aplicada.....	150
Figura 70. Curva del comportamiento de la temperatura con ajuste que ofrece la simulación y con ajuste modificado en función de la medida obtenida.	154
Figura 71. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHZ aplicando todas las señales.	158
Figura 72. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHZ aplicando todas las señales.	158
Figura 73. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHZ aplicando todas las señales.	159
Figura 74. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHZ aplicando todas las señales.	160
Figura 75. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHZ aplicando todas las señales.	161
Figura 76. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHZ aplicando todas las señales.	162
Figura 77. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHZ aplicando todas las señales.	162
Figura 78. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHZ aplicando todas las señales.	163
Figura 79. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHZ aplicando todas las señales.	164
Figura 80. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHZ aplicando todas las señales.	165
Figura 81. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHZ aplicando todas las señales.	166
Figura 82. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHZ aplicando todas las señales.	166
Figura 83. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHZ aplicando todas las señales.	167
Figura 84. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHZ aplicando todas las señales.	168
Figura 85. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHZ aplicando todas las señales.	169

Figura 86. Comportamiento de IDEN en las distintas frecuencias aplicadas para todas las señales.	170
Figura 87. Comportamiento de IDEN con respecto a las distintas señales aplicadas.	171
Figura 88. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 1 MHZ aplicando todas las señales.	172
Figura 89. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 800KHZ aplicando todas las señales.	172
Figura 90. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 600KHZ aplicando todas las señales.	173
Figura 91. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 400KHZ aplicando todas las señales.	173
Figura 92. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 200KHZ aplicando todas las señales.	174
Figura 93. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 1 MHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas. ...	175
Figura 94. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 800 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.	175
Figura 95. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 600 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.	176
Figura 96. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 400 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.	176
Figura 97. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 200 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.	177
Figura 98. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 1 MHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 8.8 \pm 0.8 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.6 \pm 0.2$	178
Figura 99. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 800 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 7.9 \pm 0.8 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.7 \pm 0.2$	178
Figura 100. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 600 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 8.7 \pm 2.5 \cdot 10^3$, $\alpha = 2.1 \pm 0.7$	179
Figura 101. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 400 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 5.6 \pm 0.7 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.6 \pm 0.2$	179
Figura 102. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 200 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 4.6 \pm 1.5 \cdot 10^3$, $\alpha = 2.0 \pm 0.3$	180
Figura 103. Comportamiento del K y α en función de todas las frecuencias aplicadas, aplicando normalización.	181
Figura 104. Comportamiento de los puntos obtenidos de FACTOR, en función de la frecuencia, para corriente de 8 Amp empleando un parámetro de relajación teórico de $5.5e^{-9}s$	182
Figura 105. Respuesta térmica aplicada sobre una muestra con tejido celular aplicando una frecuencias de 800KHz, s-J y aplicando una corriente de 8.8 Amp.	184

Figura 106. Respuesta térmica aplicada sobre una muestra con tejido celular aplicando una frecuencias de 800KHz, s-G y aplicando una corriente de 8.8 Amp..... 185

Índice de Tablas

Tabla 1. Propiedades principales de la magnetita y maghemita [Rosensweig, 2002].	21
Tabla 2. Resultados teóricos y reales del inductor empleado.	56
Tabla 3. Especificaciones técnicas del amplificador.	61
Tabla 4. Características técnicas de la tarjeta National Instruments NI PCI-6052E.	68
Tabla 5. Configuración y respuesta de los Switches.	73
Tabla 6. Parámetros experimentales empleados en la medición sin colocar muestra en recipiente.	79
Tabla 7. Sistema de termometría, especificaciones del biomedicalLab Kit m3300.	88
Tabla 8. Especificaciones de los sensores y sus alargadores del biomedicalLab Kit m3300.	89
Tabla 9. Reporte experimental necesario para cada medida realizada en el equipo de hipertermia magnética.	104
Tabla 10. Factor F_{gan} para amplificador en serie con L y para amplificador en serie con L y R.	110
Tabla 11. Condiciones aplicadas en cada experimentación realizada para la calibración térmica.	113
Tabla 12. Respuesta en cambio de temperatura registrada en la calibración térmica para cada sonda, aplicando distintos voltajes.	118
Tabla 13. Respuesta de τ registrada en la calibración térmica para cada sonda, aplicando distintos voltajes.	119
Tabla 14. Principales propiedades de las nanopartículas empleadas en la fase experimental.	136
Tabla 15. Propuesta de los distintos estudios realizados en células.	183
Tabla 16. Parámetros necesarios para simulación de Matlab.	196

Capítulo I

I. Introducción General

I.1. Marco de Referencia

En la actualidad los avances tecnológicos han dado pauta para que distintas ramas de la ciencia se compaginen y desarrollen nuevas aplicaciones novedosas, con el objetivo de buscar la solución a una necesidad de la sociedad. Una de las ramas que ha tenido gran auge a nivel tecnológico es la bioingeniería, ya que ha brindado el firme propósito de proporcionar técnicas competentes capaces de aportar soluciones eficientes en el área de la salud, permitiendo de esta manera cubrir con las demandas actuales de la sociedad. Dentro de esta disciplina, existen varias sub-áreas aplicadas a la salud, que han surgido con el claro propósito de ayudar a la detección, manejo y tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, mal de Parkinson, cáncer, etc. Una de las sub-áreas de la bioingeniería es la nanomedicina, que se define como una rama innovadora capaz de combinar tres grandes ciencias como lo son la biología, medicina, y nanotecnología; a pesar de que actualmente la mayoría de sus aplicaciones se encuentran en etapas de

investigación, se espera que esta nueva rama brinde prometedoras aplicaciones a nivel clínico. Una razón importante por la que la nanomedicina involucra a la nanotecnología es por la virtud que ofrece gracias a su escala nanométrica (1nm-100nm), la cual es capaz de controlar, manipular y ser comparada con elementos celulares del cuerpo humano, llegando a ciertas zonas del cuerpo muy bien definidas incapaces de alcanzarse con las aplicaciones que se manejan en la clínica actual.

Por otro lado, la nanotecnología ha permitido la apertura de distintas áreas a estudiar como: la comprensión de los fenómenos físicos que surgen a niveles nanométricos; desarrollo de materiales a escala atómica; caracterización del comportamiento dinámico, mecánico, térmico y temporal de materiales a escalas nanométricas.

Debido al gran interés que ha despertado la nanomedicina a nivel investigación, la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), ha apostado por la creación de una área que involucre dicha ciencia dentro del Centro de Tecnología Biomédica (CTB), es por éste motivo la creación del grupo de Bioinstrumentación y nanomedicina, su objetivo principal está enfocado en la caracterización de nanopartículas para la aplicación en distintas técnicas. Las áreas que actualmente están establecidas con mayor fuerza son:

- Guiado y focalización de nanopartículas magnéticas
- Uso de nanopartículas magnéticas como agentes de contraste para resonancia magnética

- Caracterización térmica de nanopartículas
 - Hipertermia Magnética
 - Hipertermia Óptica
 - Hipertermia MRI
- Caracterización de las propiedades magnéticas de partículas magnéticas.

I.2. Planteamiento del Problema

La hipertermia magnética, es actualmente una de las aplicaciones más estudiadas a nivel investigación, ya que presenta varias ventajas en la clínica, la principal es la generación de mínima invasión posible al cuerpo humano, atacando solamente la zona afectada, la mayoría de los grupos de investigación que se relacionan con ésta área, han apostado su investigación a la búsqueda de nuevos materiales y nuevas nanoestructuras que pudiesen ser más eficientes en la aplicación final, es decir que el material con el que se trabaje dé una respuesta magnética alta en el momento de la aplicación del campo magnético sin la necesidad de aplicar una magnitud alta de éste y conservando el requisito de que los tamaños del material deben de cumplir con la característica de presentar estructura monodominio.

Este trabajo surgió de la necesidad de tener una plataforma de caracterización enfocada en el estudio de la hipertermia magnética; es decir, abrir una nueva

investigación encargada del área de caracterización térmica con el objetivo de estudiar los fenómenos físicos presentes en materiales magnéticos con características superparamagnéticas, que al ser sometidos a cierta magnitud de campo magnético alterno presentaran una respuesta térmica. Aunado a esto, se buscaron nuevas aplicaciones y configuraciones del equipo que nos ofrecieran nuevas posibilidades de estudiar otros fenómenos físicos que hasta el momento no se reporta estudio de ellos a nivel investigación, los cuales son incapaces de ser estudiados en equipos convencionales de hipertermia magnética.

Debido a que la máquina de hipertermia magnética fue diseñada, elaborada y construida en el LBN dentro del equipo encargado de hipertermia magnética alterna, se buscó que ésta presentara un amplio margen de trabajo, por lo que era necesario el planteamiento de una etapa de optimización extensa y robusta, ya que de esta manera se conocerían las virtudes, los defectos y las mejoras que se pudieran adaptar al equipo.

El proyecto se ubica dentro de la Nanotecnología y particularmente en la caracterización térmica de partículas magnéticas, y está auspiciado por entidades de apoyo a la investigación de España como: El Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (Ciber-bbn), Red de Grupos de Excelencia de la Comunidad de Madrid en Ingeniería Biomédica (MADR-IB), Plataforma de Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas(NANOMAG), y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT).

I.3. Hipótesis

Es de conocimiento general dentro del área enfocada al estudio de hipertermia magnética, que al aplicar un campo magnético alterno sobre cierto ferrofluido magnético, éste absorberá cierta cantidad energía proveniente de la fuente, en este caso la magnitud del campo magnético aplicado, liberándola en forma de calor, lo que producirá un aumento de temperatura justo en la zona donde se encuentren focalizadas dichas nanoestructuras.

Los puntos que se consideraron como hipótesis planteada para este trabajo de investigación fueron:

- Al desarrollar una eficiente optimización de los procesos funcionales de un dispositivo construido y desarrollado para la caracterización térmica de nanopartículas magnéticas, se obtendrán la respuesta a nuevos fenómenos físicos que no han sido capaces de estudiarse con un equipo convencional de hipertermia magnética.
- Obtener un estudio y la propuesta de nuevas configuraciones en la señal de excitación encargada de generar el campo magnético alterno, con el objetivo de estudiar los fenómenos físicos que pudieran ser capaces de producirse en las distintas señales de excitación, estudiando tanto la configuración inicial de la señal, la respuesta térmica del ferrofluido y el análisis matemático resultante; el objetivo final de ésta nueva propuesta es buscar la optimización de la técnica de hipertermia magnética alterna, la cual sea dependiente de la señal de excitación aplicada.

I.4. Objetivos

I.4.1. Objetivo General

Crear un prototipo y prueba de cada modulo de trabajo necesario para logra la caracterización de muestras de ferrofluido al ser sometidas a la aplicación de un campo magnético alterno, con una frecuencia definida; con la finalidad de estudiar el comportamiento del cambio de temperatura con respecto al tiempo que es aplicado dicho campo. El tratamiento de hipertermia es de utilidad para distintas aplicaciones médicas, tal es el caso de tratamiento de cáncer, liberación de fármacos, terapias de rehabilitación, etc. Estudio de las distintas etapas que se han llevado a cabo para la optimización de un equipo capaz de lograr la generación de hipertermia magnética aplicada a nanopartículas magnéticas, evaluación de ventajas y desventajas que ofrece el equipo hasta el momento.

I.4.2. Objetivo Específico

Realizar una gama de experimentación enfocada en variar distintos parámetros de excitación, como es la frecuencia de trabajo (200KHz-1MHz), la magnitud del campo magnético aplicado, la señal de excitación que produce el campo magnético alterno, etc. Elaboración de un modelo térmico involucrando tantos los fenómenos físicos que se presenta al generar hipertermia magnética aplicando nanopartículas magnéticas, como los parámetros propios del sistema, con

el objetivo de comparar las mediciones reales con las obtenidas en la simulación matemática, el estudio detallado de la señal de excitación con la finalidad de relacionarlo con el fenómeno presente; todo con el propósito de estudiar fenómenos físicos que ayuden a la optimización final del tratamiento de hipertermia magnética alterna. Mostrar las aplicaciones obtenidas hasta el momento.

I.5. Metodología de Investigación

La metodología general propuesta para la investigación fue:

- Establecer el estado del arte enfocado en los resultados publicados por grupos de investigación especializados en esta área, los cuales pudiesen servir de referencia y comparación para los resultados obtenidos en el equipo desarrollado.
- Comprensión técnica de los elementos que integran el equipo de hipertermia magnética, así como el montaje de cada uno de ellos.
- Selección, diseño y elaboración del recinto de trabajo, considerando las conexiones necesarias y el espacio indispensable para la colocación de bobina.
- Selección, análisis y diseño de la bobina de trabajo.
- Pruebas del primer prototipo de software de control.
- Pruebas pertinentes realizadas al equipo con la finalidad de buscar los rangos de trabajo lineales, así como las deficiencias que presenta con la finalidad de buscar mejoras en el diseño.

- Pruebas necesarias al equipo para encontrar un eficiente aislamiento térmico de la muestra.
- Diseño de un recipiente adiabático para la colocación de la muestra a estudiar.
- Pruebas de distintos materiales y distintas concentraciones que pudieran servir de referencia para seleccionar la concentración y materiales adecuados para la elaboración experimental.
- Pruebas pertinentes empleando el segundo software de control, con el objetivo de encontrar errores que presentase en algún rango de trabajo.
- Diseño de experimentos considerando las virtudes y defectos con los que el equipo cuenta.
- Elaboración de una gama de experimentación con el fin de encontrar las señales de excitación a trabajar.
- Selección de las señales de excitación con las que se desea trabajar.
- Planteamiento y elaboración de la calibración térmica del sistema.
- Selección de la concentración, material, volumen y dimensión de las nanopartículas con las que se realizará la etapa experimental.
- Elaboración de una amplia gama experimental.
- Comprensión y elaboración de modelo matemático involucrando los fenómenos físicos que se producen.
- Elaboración experimental con células cancerosas con el objetivo de ver muerte celular.

- Análisis de resultados y comparación con la respuesta que se obtiene del modelado matemático.

- comparación de resultados y elaboración de conclusiones.

I.6. Organización de la Tesis

La organización de la tesis está dividida de la siguiente manera:

Capítulo 1, se ofrecen puntos elementales de la tesis, ya que se abordan temas como una pequeña explicación del surgimiento del grupo de Bioinstrumentación, así como sus áreas de estudio; se plantea el problema, se describe la hipótesis, se da una pequeña descripción de tanto los objetivos generales como los particulares; así como una descripción de la metodología de investigación que se realizó para lograr este trabajo.

En el capítulo 2, se muestra el estado del arte del tema, dando una detallada explicación sobre la hipertermia magnética, así como la definición de hipertermia aplicada a la medicina, se muestra también algunos trabajos de investigación que se han llevado a cabo usando ésta técnica.

En el capítulo 3, se muestra la base teórica que sustenta todo el modelo magnético de la hipertermia; ya que se muestra el fundamento magnético, las características de las nanopartículas, así como una descripción de sus propiedades de las nanopartículas y los distintos fenómenos de relajación.

En el capítulo 4, se realiza una descripción detallada de todo el equipo empleado en la investigación, debido a que fue un equipo desarrollado e

implementado por el grupo de trabajo es necesario describir cada una de sus partes con la finalidad de que el lector comprenda la estructura del equipo en su totalidad.

El capítulo 5, está destinado a mostrar el desarrollo de la caracterización térmica del recinto, el cual fue elemental, ya que es la zona específica donde se coloca la muestra a medir y el cual era necesario caracterizar adecuadamente para el posterior análisis de las mediciones obtenidas.

El capítulo 6 muestra el modelo matemático empleando las bases físicas con las que se rige la hipertermia magnética al aplicar nanopartículas magnéticas, dicho modelo se empleó en el análisis posterior de la respuesta térmica obtenida en las muestras.

En el capítulo 7 muestra la metodología experimental que se empleó tanto para preparar las muestras, las características necesarias que se deben de tomar en cuenta anterior y posterior a la medición, y puntos claves que deben de considerarse para la correcta medición de las muestras.

El capítulo 8 se realiza una descripción tanto de la optimización que fue necesaria realizar al sistema, así como los parámetros que ofrece de respuesta una vez realizada la medición y las consideraciones que se tomaron en cuenta para saber si la medición era viable para su análisis posterior o no era así.

El capítulo 9 muestra una parte elemental del trabajo realizado, ya que se muestra el análisis de las señales que se obtienen en el sistema y de qué manera

fueron procesadas; así como el análisis de la respuesta térmica que se obtuvo una vez realizada la medición de la muestra a analizar.

El capítulo 10, describe a detalle las gráficas de los resultados obtenidos en las mediciones tanto de las señales aplicadas como el comportamiento de la respuesta obtenida en las mediciones de las muestras aplicando distintas frecuencias y variando la forma de la señal de excitación del campo; en este capítulo también se muestra la discusión de dichos resultados.

Finalmente en el capítulo 11, se muestran las conclusiones y el trabajo a futuro que se sugiere para esta línea de investigación.

Capítulo II

II. Estado del Arte

En esta sección se presenta el estado de arte que se tiene hasta el momento de las investigaciones que se han publicado sobre hipertermia empleando nanopartículas magnéticas (NPMs) a nivel mundial. Esto nos servirá de referencia para orientarnos hacia los resultados del presente trabajo de investigación y ponderar la innovación y aporte al estado del arte.

II.1. Definición de hipertermia magnética

Una técnica que ha despertado la curiosidad científica es el uso de NPMs como productor de hipertermia (hyper- exceso, therme-calor), que se define como el fenómeno que se presenta al exponer un cuerpo a una fuente generadora de energía, capaz de producir un cambio de temperatura en su interior, dicha temperatura debe llegar a alcanzar un rango de 42-45°C y ésta debe mantenerse

por un lapso mínimo de 30 minutos para cubrir las necesidades esperadas de muerte celular de la zona a tratar.

Existen distintas técnicas que se emplean para llegar a producir hipertermia en alguna zona local intro-corporal, y son los que se muestran a continuación:

- Aplicación de campos electromagnéticos alternos.
- Radiación de microondas.
- Ultrasonido.
- Terapia de perfusión.
- Fotocoagulación láser intersticial.
- Administración de calor por contacto externo.

Establecido el marco referencial en el que está envuelto este trabajo de investigación, se propone la utilización de campo magnético alterno (CMA) como fuente para la activación de las NPMs una vez que estén inmersas en un medio de viscosidad controlada o incorporadas en algún tipo de modelo celular de interés, provocando los efectos caloríficos deseados para provocar la muerte de las células o el calentamiento del medio en el que están inmersas. Para todo ello, se debe tener presente el control de la distribución adecuada de temperatura, tanto en el foco de atención al que se pretende tratar como el mantenimiento térmico favorable de las zonas aledañas a ésta, ya que debe ser minucioso para no producir daño irreversible en las zonas de interés.

Para la utilización de hipertermia magnética como tratamiento alternativo del cáncer es importante, en primera instancia saber que la frecuencia y el campo magnético empleados en este tipo de estudios debe estar en el orden de 0,05-1,2MHz y 0-15kAm⁻¹, y considerar que el máximo valor de $H \cdot f$ estipulado para aplicaciones médicas no debe de exceder de $4,85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$. [Mornet et al., 2004].

II.1.1. Hipertermia como tratamiento médico

En lo que respecta a las aplicaciones clínicas, el llamado implante intersticial hipertérmico es claramente la técnica más avanzada (*El implante intersticial (dentro del tejido) es un método menos común mediante el cual se somete a la paciente a anestesia general para colocar una aguja fina de forma tubular dentro de la lesión cancerosa y el tejido circundante, de manera que se acomode a la forma de la lesión. Estas agujas se "cargan" con láminas radioactivas y, a partir de aquí, se siguen unos pasos similares a los de los implantes*). El primer investigador que reporta experimentación empleando partículas insertadas en tejidos tumorales fue [Gilchrist et al., 1957]. El primer caso clínico de aplicación de hipertermia empleando nanopartículas magnéticas fue reportado por [Johannsen et al., 2005], dicha aplicación se empleó en la eliminación de tejido canceroso ubicado en la próstata. Las nanopartículas que se emplearon fueron de 15 nm de diámetro, dichas nanopartículas fueron recubiertas de anisilano contenida en agua, se le aplicó un campo de 10 kAm⁻¹, la cantidad de nanopartículas administradas fue de 0.2 ml por

cada mililitro del volumen del tumor con el fin de obtener un SAR (Razón de absorción específica) de 300 Wkg^{-1} . La termoterapia fue comenzada aplicando un campo magnético de 2.5 KAm^{-1} . Con el fin de observar físicamente los efectos del tratamiento se le realizó una tomografía al paciente, la cual se muestra en la Figura 1, en dichas tomografías se observa el problema antes de ser aplicado el tratamiento (figura izquierda), inmediatamente después de la aplicación de las NP y el tratamiento de hipertermia (figura media), y 6 semanas después de la última aplicación del tratamiento (imagen derecha). En la Figura 2 se muestra gráficamente la manera de suministración de las nanopartículas dentro del cuerpo.

Figura 1. Tomografías del paciente de cáncer de próstata, figura izquierda antes de realizar el tratamiento, figura media después de aplicar el tratamiento de hipertermia, figura derecha 6 semanas después de la aplicación del tratamiento.

Figura 2. Inserción de nanopartículas con el fin de generar hipertermia para la cura de cáncer en oncología (Johannsen , M . et al. 2005).

II.2. Trabajos publicados de Hipertermia magnética

A manera de realizar un reporte de los trabajos destacados en el área, se muestra la siguiente revisión, Magnetic Hyperthermia with Magnetic Nanoparticles: a Status Review, [Salunkhe et al., 2014] en éste se muestra una comparación de distintos tipos de nanopartículas que han sido empleadas en distintos tipos de células, en esta tabla se muestra la composición de las nanopartículas, método de preparación, tamaño promedio de la nanopartícula, tipo de recubrimiento, propiedades magnéticas RT, magnitud del campo magnético aplicado (AMF), Frecuencia empleada, SAR potencia de pérdidas específica, línea de células, y los resultados obtenidos en cada medida.

Composición	Método de preparación	promedio de tamaño NPMs	Recubrimiento	Propiedades magnéticas	Amplitud de Campo (a/m)	Frecuencia (kHz)	SAR (W/g)	linea Celular	Resultados	Referencia
Fe ₃ O ₄	Descomposición térmica	19±3	PEG	Ms=80emu/gHc=00e	29	520	2452	KB células cancerígenas	Mortalidad de células de un 50% en equilibrio de temperatura de 43°C, 1 hora de tratamiento.	[Guardia et al., 2012]
Fe ₃ O ₄	Spray-co-precipitación	10.3	Quitano	Ms= 25.6 emu/g, Hc = 5800e	-	150	64.6	L929 & KB células cancerígenas	NPMs con Recubrimiento con quitano muestra una alternativa prometedora para la técnica de hipertermia magnética.	[Kim et al., 2009]
		10.3	Starch	Ms=16.4 emu/g, Hc=72.3 Oe	-	150	62.3			
ZnGd _{0.02} Fe _{1.98} O ₄	Co-precipitación	20-30	PEG	Tc=318K	6.5	60	-	Células humanas endoteliales Vasculares	Alta generación de calor con baja citotoxicidad.	[Yao et al., 2009]
Fe ₃ O ₄	reacción de condensación hidrólisis	8.0	Cisteína	Ms= 24 emu/g, Hc = 00e	100 Oe	230KHz	156	Glioma (GL) 261	Método versátil para la funcionalización de la superficie.	[Hayashi et al., 2010]
γ-Mn _{0.2} Fe _{1.8} O ₃	Descomposición térmica	5-28	Acrypol	Ms= 78 emu/g-1, Hc =< 100e	150 Oe	425kHz	22.8 a 37°C	Células HeLa	Primer reporte de la investigación sobre la muerte de células empleando hipertermia magnética.	[Prasad et al., 2007]
γ-Fe ₂ O ₃	Método Massart	5nm	Sílica	-	200 Oe	100KHz	-	Células A549, células HeLa, células Saos-2, células HepG2.	El cultivo celular muestra que ajustando la cantidad de NPMs, el tiempo de exposición y la magnitud de campo de intensidad leve a alta el calor puede ser archivado.	[Martín-Saavedra et al., 2010]
γ-Fe ₂ O ₃	Sol-gel	5-10nm	Sílica	Ms=2.5emu/g Hc=3.44 Oe	12mT	141kHz	20	-	Esta publicación ayuda a la comprensión del modelado del calentamiento del tejido in vitro y in vivo, y ayuda a comprender el fenómeno de entrega de calor en el tratamiento de hipertermia en tumores sólidos.	[Lorenzana et al., 2011]
Fe ₃ O ₄	Co-precipitación	-	-	Ms=16emu/g Hc=284 Oe	-	~750-1150kHz	-	Células HFL1	La generación de calor con los compuestos nanofibrosos, reduce la proliferación y crecimiento de células malignas.	[Lin T.C. et al., 2012]
Fe ²⁺		-	-	Ms=27.2 emu/g, Hc=298 Oe.	-	~750-1150kHz	-	Células HFL1		
Fe ₃ O ₄	Co-precipitación	28nm	Suero de albumina bovina	-	6.3kAm ⁻¹	400kHz	36	Célula HeLa	BSA es un recubrimiento estable en una variedad de medios, provee rápido y eficiente calentamiento bajo AMF condiciones, no se observó citotoxicidad.	[Samanta et al., 2008]
La _{0.56} (SrCa) 0.22MnO ₃		150 nm	sílica	Ms=30emu/g	15mT	100kHz	-	Célula HeLa	La muestra celular se activa aún cuando el incremento de temperatura durante el tratamiento de hipertermia es menor a 0.5°C.	[Villanueva et al., 2010]
γ-Fe ₂ O ₃	Co-precipitación	10 y 20nm	PEG	-	88mT	108kHz	13±3	KB 3-1, MCF7, célula HeLa	La investigación se enfoca en la construcción de un equipo de hipertermia con un gran solenoide en el cual el campo magnético aplicado pueda ser homogéneo en todo el portamuestra.	[Sonvico et al., 2005]
γ-Mn ₂ Fe _{2-x} O ₃		~30nm	934	Ms=25-78emu/g	150 Oe	425kHz	22-28 W/g	Célula HeLa	El tratamiento produce un rompimiento en el citoesqueleto (actina y microtubulares) y el núcleo de la célula de HeLa, lo cual produce una muerte celular. El rompimiento del citoesqueleto es la razón de la muerte celular.	[Sadhu et al., 2013]
Fe/MgO		75nm(±16%)	MgO	Ms=210emu/g	8-29 kAm ⁻¹	765 kHz	100-500	MDA-MB-231 y células MCF7	Las partículas logran mayor eficiencia térmica	[Chalchikidze]

									en menor tiempo, se encontró un valor de SAR proporcional a la intensidad de campo magnético e inversamente proporcional a la concentración de las partículas.	et al., 2011]
Fe ₃ O ₄	Co-precipitación	20nm	-	Ms=59.7 emu/g, Hc=3-100Oe	26.6 KAm ⁻¹	265 kHz	38.45 W/g	MCF7 células de cáncer de pecho.	La capacidad de calentamiento de las NPMs cubiertas de Ácido Oleico o PEG a 42°C fue logrado a baja concentración, sugiriendo esta técnica idónea para tratamiento.	[Gosh et al., 2011]
		5nm	ÁcidoOleico	Ms=34.39 emu/g			28.35 W/g			
		5nm	PEG	Ms=37.37 emu/g, Hc=3-100 Oe			33.5 W/g			
La _{0.56} (SrCa) _{0.2} ₂ MnO ₃	MétodoCerámico	150 nm	silica	Tc=317K	H=15mT	100KHz	-	CélulaHeLa	La aplicación de campo magnético durante 30min produce daño celular ocasionando muerte celular, incluso cuando el incremento de temperatura fue menor a 0.5°C.	[Villanueva et al., 2010]
Fe ₃ O ₄	comprado	15(2)	dextran	Ms=68.0 emu/g, Hc=15(5) Oe	12.7 Ka/m	250kHz	-	Céluladendrítica	El cultivo de células dendríticas contiene entre 0.5 y 8 pg de Fe ₃ O ₄ por célula, mostrando una clara disminución de células una vez que se aplica el tratamiento por 10 min.	[Asin et al., 2012]

Capítulo III

III. Marco Teórico

III.1. Marco teórico general

Esta sección está destinada a ofrecer una breve explicación tanto de las distintas clasificaciones de los materiales magnéticos como de los fenómenos físicos que se relacionan al interaccionar NPMs con la presencia de un campo magnético.

Existen varios puntos importantes, los cuales han repercutido radicalmente para que actualmente exista una fuerte investigación mundial relacionada con el empleo de NPMs en una gran variedad de aplicaciones biomédicas, y en particular en el estudio de hipertermia, dichas razones son las que se mencionan a continuación [Pankhurst et al., 2003]: 1) las dimensiones de las nanopartículas son similares a las presentadas en los distintos elementos del cuerpo humano, ejemplo: células (10-100 μ m), proteínas (5-50nm), virus (20-450 nm), gen (2nm ancho y 10-100nm de longitud); en la figura 3 se muestra las dimensiones mencionadas; 2) las NPMs están compuestas de materiales magnéticos, lo cual, al ser sometidas bajo un

campo magnético alterno externo, son capaces de absorber energía, y transmitidas al sistema en forma de calor; y 3) Las nanopartículas pueden ser fabricadas de tal modo que tengan una respuesta resonante a un campo magnético de tiempo variante, con la finalidad de que la energía del campo externo sea aplicable a la NPMs.

Figura 3. Ilustración de la dimensión de los elementos a escalas micro y nanométricas del cuerpo humano [Andrä and Nowak, 2007].

Las NPMs que mayormente se emplean para hipertermia son la magnetita y maghemita debido a su buena biocompatibilidad [Hergt et al., 2004, Rosensweig, 2002, Maenosono and Saita, 2006, Jordan et al., 1999, Wang et al., 2005, Zhang et al., 2007, Hergt and Dutz, 2007, Ma et al., 2004, Goya et al., 2007]. En la tabla 1, se mencionan las principales características de estos dos materiales; sin embargo, el avance en la investigación de NPMs ha abierto las puertas para que se realicen

estudios con otros materiales [Wijaya et al., 2007, Rosensweig, 2002, Maenosono and Saita, 2006, Hergt et al., 2006].

Tabla 1. Propiedades principales de la magnetita y maghemita [Rosensweig, 2002].

Material Magnético	Fórmula química	C Calor específico (J kg ⁻¹ K ⁻¹)	ρ Densidad (Kg m ⁻³)	Md Dominio magnético (KA/m)
Magnetita	FeO·Fe ₂ O ₃	670	5180	446
Maghemita	γ-Fe ₂ O ₃	746	4600	414

Un problema importante al trabajar con NPMs, es la aglomeración de material ferroso, lo cual impide una distribución de calor uniforme [Kuznetsov et al., 2007]. Sin embargo, a menor diámetro de la nanopartícula magnética (NPM), la distribución de las mismas es más uniforme. Por este motivo se requiere conocer las propiedades de los materiales a escala nanométrica.

III.2. Fundamentos magnéticos

Cuando un material magnético es afectado por la presencia de un campo magnético **H**, los momentos atómicos individuales en el material generan una respuesta de inducción magnética, la cual es expresada como:

$$B = \mu_0(H + M) \quad (1)$$

Donde

μ_0 Permeabilidad en el espacio libre, y la magnetización $M = m/V$ es el momento magnético por unidad de volumen del material.

III.2.1. Clasificación de los materiales magnéticos

Los materiales magnéticos se clasifican dependiendo de su estructura atómica en, diamagnéticos, paramagnéticos, superparamagnéticos y de magnetismo colectivo (ferromagnéticos, ferrimagnéticos y antiferromagnéticos), dichos materiales se diferencian de acuerdo a la unión que presentan los electrones con el material, en la figura 4, se muestra para mayor entendimiento la clasificación de los materiales magnéticos.

Figura 4. Clasificación de los materiales magnéticos.

El momento magnético asociado con los átomos en materiales magnéticos tiene tres orígenes: El spin del electrón, el movimiento orbital del electrón, y el cambio en el movimiento orbital del electrón.

Los materiales pueden ser clasificados de acuerdo a su susceptibilidad magnética volumétrica, χ , la cual está directamente relacionada con la magnetización y la intensidad de campo magnético de acuerdo con (2):

$$M = \chi H \quad (2)$$

χ es adimensional y para los materiales con propiedades paramagnéticas está en el rango de 10^{-6} a 10^{-1} a diferencia que los materiales con propiedades diamagnéticas que tienen un rango de -10^{-6} a -10^{-3} [Pankhurst et al., 2003].

A continuación daremos una descripción corta de las características que presentan los distintos materiales antes mencionados.

- Diamagnéticos: son materiales sólidos sin momento magnético neto por átomo. La susceptibilidad diamagnética surge de la realineación de las orbitas de los electrones bajo la acción de un campo magnético. En estos materiales el cambio en el movimiento del orbital es lo que da lugar a la susceptibilidad diamagnética, este fenómeno se rige independiente de la temperatura. El

diamagnetismo es una magnetización débil, la cual se opone al campo aplicado.

- Paramagnéticos: para este tipo de materiales debe darse una condición importante para que ocurra el efecto paramagnético, ésta es la existencia de dipolos magnéticos permanentes. La magnetización de los materiales paramagnéticos es débil pero está alineada paralela a la dirección del campo magnético, sin embargo la alineación del campo con respecto a la magnetización del material se puede dificultar por fluctuaciones térmicas.
- Superparamagnéticos: Estos materiales están formados por cristales de óxido férrico de dimensiones menores a un dominio magnético por lo que se les considera monodominio. En la presencia de un campo magnético todos los espines tratan de alinearse en dirección a éste, los espines de un cristal superparamagnético no pueden apuntar arbitrariamente hacia cualquier dirección, debido a que la estructura cristalina favorece algunos ejes con respecto de otros, denominados ejes fáciles[Corti et al., 2008]. Estos cristales están caracterizados por la inestabilidad de la magnetización debido a la agitación térmica. Debido a esto, la magnetización es casi saturada en todo instante, aun en la ausencia de un campo magnético. Sin embargo, el

momento magnético gira de una dirección fácil a otra muy rápidamente, lo que cancela la magnetización promediada en el tiempo [Roch et al., 1999].

Por otro lado, los materiales que presentan magnetismo colectivo, presentan una susceptibilidad mucho más complicada funcionalmente que para el caso de materiales diamagnéticos y paramagnéticos. En el caso del magnetismo colectivo interfieren más variables en la susceptibilidad como $\chi^{coll} = \chi^{coll}(T, H, "History")$.

El magnetismo colectivo es el resultado de una interacción entre los dipolos magnéticos permanentes los cuales pueden únicamente explicarse con mecánica cuántica. El magnetismo colectivo está dividido en tres subclases:

- Ferromagnéticos: estos materiales son capaces de generar un ordenamiento magnético de todos los momentos magnéticos del material al ser expuesto por un campo magnético externo. Los momentos atómicos individuales presentan una interacción con el campo aplicado, lo cual genera una alineación paralela o antiparalela de los mismos. Los materiales ferromagnéticos se caracterizan por presentar magnetización espontánea, y poseer una temperatura de transición de fase llamada temperatura de Curie.
- Ferrimagnéticos: este tipo de materiales se distinguen por ser un compuesto iónico, como es el caso de los óxidos metálicos, debido a su estructura cristalina dentro de estos materiales se presenta un ordenamiento magnético complejo, ya que se presentan dos

subredes magnéticas (M_A y M_B) separadas por átomos de oxígeno, las interacciones que se presentan entre los momentos magnéticos de los iones metálicos de ambas subredes interviene un anión de oxígeno. Además, este tipo de materiales poseen características muy similares a los ferroimanes.

- Antiferromagnéticos: el material antiferromagnetismo es una situación especial de los ferrimagnéticos con una temperatura crítica T^* , la cual es llamada temperatura Néel T_N y es caracterizada por $|M_A| = |M_B| \neq 0$ para $T < T_N$. En este tipo de materiales existen dos subredes magnéticas, las cuales se cancelan de manera precisa, y por lo tanto el momento magnético neto del material se anula.

En la Figura 5, se observa el comportamiento de algunos de los materiales mencionados anteriormente al ser sometidos a un campo magnético, donde se puede observar que dependiendo de sus propiedades magnéticas, el comportamiento es distinto en su respuesta de magnetización.

Figura 5. Respuesta magnética asociada con diferentes clases de materiales magnéticos [Pankhurst et al., 2003].

III.2.2.Principios físicos de la hipertermia en ferrofluidos

El punto de partida para el modelo matemático es considerando la primera ley de la termodinámica, la cual es la ley de la conservación de la energía, ésta especifica que el calor se define como la energía necesaria e intercambiada con la finalidad de compensar la diferencia entre el trabajo realizado y la energía interna [Rosensweig, 2002].

La definición matemática de la 1ra ley de la termodinámica es definida como:

$$dU = \delta Q + \delta W \quad (3)$$

Donde

U energía interna

Q calor agregado

W el trabajo magnético generado sobre el sistema.

Si para el modelado consideramos que el proceso es adiabático (se denomina a aquel proceso en el cual no existe un intercambio de calor con su entorno, generalmente este tipo de procesos se presentan en fluidos que realizan un trabajo), el calor agregado se considera despreciable, por lo tanto $\delta Q = 0$.

Por lo tanto la expresión (3) se resume a:

$$dU = \delta W \quad (4)$$

El trabajo magnético está definido como $\delta W = \mathbf{H} \cdot d\mathbf{B}$, donde $\mathbf{H}$ [A m^{-1}] es la intensidad del campo magnético, y $\mathbf{B}$ [T] es la inducción, sustituyendo δW en dU obtenemos.

$$dU = \mathbf{H} \cdot d\mathbf{B} \quad (5)$$

Al considerar el campo colineal, la relación se reduce a $dU = H dB$, conociendo que $B = \mu_0(H + M)$, donde M [Am^{-1}] es la magnetización y $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ H/mes la permeabilidad del espacio libre.

Sustituyendo B en la ecuación dU y considerándola colineal tenemos

$$dU = HdB \quad (6)$$

$$\int dU = \int HdB$$

Integrando por partes

$$u(x)=H, \quad u'(x)dx=dH$$

$$v'(x)dx=dB, \quad v(x)=B$$

$$\int dU = HB - \int BdH$$

Sustituyendo $B=\mu_0(H+M)$

$$\int dU = H[\mu_0(H + M)] - \int [\mu_0(H + M)]dH$$

$$\int dU = H^2\mu_0 + \mu_0HM - \frac{\mu_0H^2}{2} - \int \mu_0M dH$$

$$\Delta U = \frac{\mu_0H^2}{2} + \mu_0HM - \mu_0 \oint_{-T}^T M dH$$

$$\Delta U = -\mu_0 \int M dH \quad (7)$$

Cuando la magnetización se mantiene, la integración produce un resultado positivo indicando una conversión del trabajo magnético en términos de la susceptibilidad compleja del ferrofluido $\chi = \chi' - i\chi''$, donde χ' es la componente de χ y χ'' es la componente fuera de fase de χ .

El campo magnético está dado por:

$$H(t) = H_0 \cos \omega t = \text{Re}[H_0 e^{i\omega t}] \quad (8)$$

Si sabemos que $M = \chi H$, La magnetización se expresa de la siguiente manera:

$$M = \text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}]$$

$$M = \text{Re}[(\chi' - i\chi'')H_0 e^{i\omega t}]$$

$$M = H_0 \text{Re}[(\chi' e^{i\omega t} - i\chi'' e^{i\omega t})]$$

$$M = H_0 \text{Re}[(\chi' \cos \omega t + \chi' i \sin \omega t - i\chi'' \cos \omega t - i\chi'' i \sin \omega t)]$$

El resultado de la magnetización es:

$$M(t) = H_0 [\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t] \quad (9)$$

Substituyendo la ecuación 5 en 3 obtenemos que:

$$\Delta U = -\mu_0 \int M dH$$

Si sabemos que $H(t) = H_0 \cos \omega t$, derivando respecto al tiempo,

$$\frac{dH}{dt} = H_0(-\sin \omega t)(\omega)$$

$$\Delta U = -\mu_0 \int H_0[\chi' \cos \omega t + \chi'' \sin \omega t][H_0(-\sin \omega t)]dt$$

$$\Delta U = \mu_0 \left[H_0^2 \chi' \omega \int \cos \omega t \sin \omega t dt + H_0^2 \chi'' \omega \int \sin^2 \omega t dt \right]$$

Realizando la primera integral obtenemos:

$$\Delta U = \mu_0 \left\{ \left[H_0^2 \chi' \omega \left(\frac{1}{\omega} \frac{\sin^2 \omega t}{2} \right) \right] + H_0^2 \chi'' \omega \int \sin^2 \omega t dt \right\}$$

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi' \frac{\sin^2 \omega t}{2} \Big|_0^{2\pi/\omega} + \mu_0 H_0^2 \chi'' \omega \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2 \omega t dt$$

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \omega \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2 \omega t dt$$

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \frac{\omega}{\omega} \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2 \omega t dt$$

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \left(\frac{\omega t}{2} - \frac{1}{4} \sin 2\omega t \right) \Big|_0^{2\pi/\omega}$$

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \pi \quad (10)$$

Sabiendo que la potencia de disipación está dada por:

$$P = f \Delta U \quad (11)$$

Por lo tanto sustituyendo ΔU , obtenemos la potencia de disipación como [Józefczak and Skumiel, 2007], [Hergt et al., 2006]:

$$P = f\mu_0 H_0^2 \chi'' \pi \quad (12)$$

Si consideramos la ecuación de relajación de Shliomis, considerada para fluidos inmóviles al aplicar un campo, la cual está descrita como:

$$\frac{\partial M(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} [M_0(t) - M(t)] \quad (13)$$

Donde

τ es el tiempo de relajación total

$$M_0 = \chi_0 H_0 \cos \omega t = \text{Re}(\chi_0 H_0 e^{i\omega t})$$

χ_0 susceptibilidad en equilibrio.

Sustituyendo M_0 y $M(t)$, obtenemos.

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau} \quad (14)$$

Obtenemos la dependencia de la susceptibilidad compleja sobre la frecuencia, los componentes de la susceptibilidad son:

$$\chi' = \frac{\chi_0}{1+(\omega\tau)^2} \quad (15)$$

$$\chi'' = \frac{\omega\tau}{1+(\omega\tau)^2} \chi_0 \quad (16)$$

Sustituyendo χ'' en P, obtenemos la potencia disipada como:

$$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \quad (17)$$

III.2.3.Relajación térmica de las NPMs

Los fenómenos físicos que interactúan en las NPMs cuando están en presencia del campo magnético, se pueden dividir en tres distintos de acuerdo con [Andrä and Nowak, 2007] y [Kalambur et al., 2005], estos son: generación por corrientes de Foucault, pérdidas en el ciclo de histéresis, y pérdidas por relajación. El primer fenómeno mencionado se presenta al trabajar con volúmenes muy grandes de material ferroso, el cual es despreciable en este tipo de investigación, ya que el sistema a una escala nanométrica no presenta esta característica. Los fenómenos que interesa conocer a mayor detalle son los dos restantes, los cuales se explicarán a continuación.

III.2.3.1 Pérdidas por histéresis

Las pérdidas por histéresis se presentan cuando las NPMs tienen características ferromagnéticas y por lo tanto multidominios magnéticos; y define la magnetización

inversa que presenta el material, que es definida como el área encerrada por dos curvas (curva de incremento y curva de decremento del campo de fuerza H) de la magnetización específica M/ρ en función del campo de fuerza H aplicado.

$$W_{hys} = \frac{\mu_0}{\rho} \oint M_{H(H)} dH \quad (18)$$

Donde

$\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ H/m permeabilidad en el vacío

ρ densidad de masa del material magnético

M_H componente de magnetización paralela al campo magnético

La variación de magnetización M con el campo de fuerza magnético es un proceso complicado, el cual puede ser considerablemente diferente para distintos tipos de partículas, debido a que se encuentra cerca a la transición esperada del estado de multidominio y el estado donde no existen barreras de dominio magnético. La figura 6 muestra el comportamiento de histéresis de diferentes partículas de óxidos de hierro magnético.

Figura 6. Curva del comportamiento de diferentes partículas de óxido de hierro.

III.2.3.1 Pérdidas por relajación

Las pérdidas por relajación se estudian en el caso en que el material magnético cuente con la característica de ser superparamagnético. Este caso a su vez se subdivide en dos fenómenos distintos conocidos como: Relajación de Brown, definido como el fenómeno del movimiento físico que experimenta la NPMs sobre el fluido en el cual se encuentran inmersas; Relajación de Néel, es conocido como la rotación del momento magnético atómico de cada partícula. Ambos fenómenos se analizan para el modelado matemático y son expresados como el tiempo de relajación de Brown (τ_B) y tiempo de relajación de Néel (τ_N), sus expresiones son las que se muestran a continuación [Rosensweig, 2002].

III.2.3.1.1. Relajación de Brown

Este tipo de fenómeno se presenta para nanopartículas con alta anisotropía, en donde el momento magnético es fijado al eje fácil, el momento puede ser alineado con el campo generando una rotación física de la nanopartícula, el tiempo de relajación del proceso Browniano esta dado por [Zhang et al., 2007].

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT} [s] \quad (19)$$

Donde

η coeficiente de viscosidad del fluido [Kg/m·s]

k constante de Boltzmann = 1.38×10^{-23} J/K

V_H es el volumen hidrodinámico de la partícula, para obtener V_H es necesario obtener primero el volumen de la nanopartículas [nm^3] V_M , ambas ecuaciones se expresan a continuación.

$$V_M = \frac{\pi D^3}{6} [\text{nm}^3] \quad (20)$$

$$V_H = \frac{\pi(D+2\delta)^3}{6} \quad (21)$$

Donde

D Diámetro del material magnético [nm]

δ el Grosor del recubrimiento [nm]

III.2.3.1.2. Relajación de Néel

En el caso en el que la anisotropía presente en la nanopartículas es poca, la alineación se genera mediante el proceso Stoner-Wohlfarth, este fenómeno se le conoce como proceso de relajación de Néel, en este proceso se presenta un giro en el momento magnético del material, no se presenta una rotación física del mismo, la expresión para definirlo matemáticamente al fenómeno, está dada por:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp(\Gamma)}{\sqrt{\Gamma}} \quad (22)$$

$$\Gamma = \frac{KV_M}{\kappa T}$$

Donde

τ_0 está definido típicamente en el orden de los femtosegundos ($\tau_0 \sim 10^{-9}$)

K Constante de anisotropía magnetocristalina (dependiente del material y dimensión) [kJ/m³]

T Temperatura ambiente [K] (293.15 K).

La magnetización inversa (cualquiera que sea) lleva un tiempo de relajación corto, el tiempo de relajación efectivo está dado por:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (23)$$

En la figura 7 se observa el comportamiento del tiempo de relajación de Brown, el tiempo de relajación de Néel, y el tiempo de relajación efectivo relacionando

ambas relajaciones (Néel y Brown), considerando la influencia que tiene cada uno de estos fenómenos con respecto al diámetro de la nanopartícula, podemos observar que mientras menores sean las dimensiones de las nanopartículas (5-7 nm) el fenómeno por el cual se lleva a cabo la generación de calor es mediante la relajación de Brown, mientras que mientras mayores son las nanopartículas (7-9 nm) el fenómeno que está relacionado a la generación de calor es la relajación de Néel.

Figura 7. Curva de respuesta de la respuesta de relajación de Néel, de Brown y tiempo de relajación efectivo, graficando el radio de la partícula con respecto a la temperatura de relajación [Rosensweig, 2002].

En la figura 8 se ilustran para un mayor entendimiento, los fenómenos físicos que se llevan a cabo en los procesos de relajación de Néel y de Brown.

Figura 8. Relajación de Néel y Brown [Kalambur et al., 2005].

Capítulo IV

IV. Descripción del equipo de hipertermia magnética

Dentro de este capítulo se dará la descripción del equipo de hipertermia magnética, éste estará seccionado en dos partes, la primera sección dará una descripción global del equipo mencionando todas las etapas que lo componen de una manera general, esto con el objetivo de introducir al lector en la comprensión integral del funcionamiento del equipo; posteriormente se mencionará la descripción técnica de cada uno de los componentes que integran el conjunto, así como sus principales virtudes, medidas y consideraciones que se tomaron en cuenta al momento del diseño e optimización.

IV.1. Descripción general del sistema

El equipo con el que se trabaja se diseñó por el grupo del LBN enfocado en el área de hipertermia magnética, algunos de los objetivos principales de éste y los cuales sirvieron de base para comenzar el diseño del equipo fueron:

- Lograr construir un equipo capaz de abarcar un rango de frecuencias considerablemente amplio para éste tipo de aplicación, el cual va desde los 100KHz hasta los 2MHz, con el objetivo de lograr estudiar las virtudes de las distintas muestras de ferrofluidos magnéticos en distintas frecuencias, caso que no se logra en los equipos comerciales, ya que dichos equipos solo trabajan en rangos de frecuencias muy acotados 50KHz a 400KHz, o inclusive solamente trabajan a una frecuencia de trabajo.

- La optimización máxima del equipo, con el principal objetivo de lograr una magnitud de campo magnético lo más grande posible sin que se presenten alteraciones significativas de distorsión en la señal del salida.

- Ser capaces de aplicar distintas señales de excitación para generar el campo magnético, y que al ser comparadas con la señal de trabajo habitual (señal sinusoidal), sea posible observar distintos fenómenos físicos que se verán reflejados

en un comportamiento térmico característico a cada señal, lo cual aportará información útil en las técnicas empleadas en la actualidad.

- Conocer adecuadamente las ventajas y las desventajas que presenta el sistema, para poder saber hasta qué punto somos capaces de lograr estudiar ciertos fenómenos físicos que se presentan en las muestras a estudiar.

- Para lograr dichos objetivos mencionados anteriormente ha sido necesario una optimización exhaustiva del sistema, la cual se logró realizando una gran cantidad de pruebas al equipo y buscando los errores que se presentaban en cada caso, con el objetivo de mejorar su rendimiento al máximo.

A continuación se dará una descripción general del equipo para lograr la comprensión integral del equipo. En la figura 9 se muestran todos los componentes que lo integran. Es importante mencionar que dentro de la figura cada componente se señaló con un número específico, por lo que esto nos ayudará como guía para la descripción general.

Figura 9. Diagrama de la estructura del equipo de hipertermia magnética

Como punto de partida es necesario la presencia de un generador de funciones (*1*), ya que es aquí donde se genera la señal que presenta características definidas en amplitud, frecuencia y forma específica, la cual es capaz de producir la corriente alterna, dicha señal es diseñada y llamada de una base de datos en excel y mediante un programa de control realizado bajo labview se le ordena al generador de funciones que asigne dicha señal de entrada al sistema; una de las facilidades con

las que se cuenta, es la de poder estudiar cualquier tipo de señal previamente construida en la base de datos, con el objetivo de ver el comportamiento resultante que se presenta al aplicarla como señal de excitación para generar el campo magnético, La señal generada es amplificada en corriente (5) con el objetivo de que produzca una mayor amplitud de campo magnético alterno, es importante señalar que el amplificador con el que se trabaja, presenta una etapa de refrigeración (6), ya que esto logra rango de trabajo estable, una vez que la señal pasa por la etapa de amplificación existen dos opciones posibles; una es que llegue directamente a la bobina, la cual se encuentra dentro de los distintos elementos que componen el bloque 8, en la figura 9, o existe la posibilidad que dicha señal interactúe con un arreglo de resistencias de potencia (9) y posteriormente dicha corriente llegue a la bobina, ambas configuraciones lo que pretenden es que el sistema brinde la mejor respuesta tanto evitando una distorsión en la forma de señal como la frecuencia de trabajo, ya que se ha observado que a frecuencias bajas sin colocar la etapa de adaptación de resistencias de potencia y debido a las características de la bobina de trabajo, el sistema tiende a apagarse, caso que no ocurre con la adaptación de resistencias, dicho estudio se muestra con mayor detalle en la sección IV.2.5. Una vez que la corriente recorre este trayecto llega al inductor con el que se trabaja, y es en este punto donde se genera el campo magnético alterno, el cual es aplicado a la muestra de ferrofluido que se desee estudiar; debido a que la corriente que se administra a la bobina es de magnitud grande, ésta tiende a calentarse fácilmente

administrándole ruido térmico a la muestra con la que se trabaja, considerando a esto un problema grave para nuestro sistema, ya que no se sabría diferenciar entre el calentamiento propio de la muestra a estudiar y las alteraciones externas generadas por el calentamiento de la propia bobina, para eliminar esta alteración y después de probar con distintos aislamientos (sección IV.2.6.) se diseñó un recipiente adiabático compuesto de borosilicato, el cual presenta varias camisas de aislamiento que se describen con mayor detalle dentro de la sección IV.2.6., es importante señalar que dicho recipiente se forza a mantener una temperatura fija en el momento de realizarse la experimentación, lo cual es logrado gracias a un baño termostático (4), que mediante la administración de un flujo de agua a una determinada temperatura dentro del recipiente de borosilicato, bloquea el calor del exterior facilitando la adquisición del cambio de temperatura exclusivamente de la muestra a estudiar; dicha adquisición se lleva a cabo mediante un sensor óptico de alta resolución (3), una de las facilidades que presenta es que el sensado de la temperatura se realiza mediante fibras ópticas, las cuales son fácilmente introducidas en nuestro recipiente que contiene la muestra de ferrofluido a estudiar, proporcionando una lectura si así se desea del cambio de temperatura a distintas profundidades de la muestra, tanto dentro como fuera de la muestra, etc. Dicho sensor es controlado mediante el mismo programa diseñado en Labview que se mencionó anteriormente y el cual está descrito con mayor detalle en la sección IV.2.12.. Una vez que la corriente pasa por todas las etapas mencionadas, la manera

de conocer la magnitud de campo magnético con el que se trabaja en cada caso es la siguiente, mediante una pequeña bobina incorporada sobre un extremo del cable del inductor y con la ayuda de un osciloscopio (2) se adquiere la señal de la corriente propia de la bobina, ésta información y gracias a que se conocen las características del sistema es posible calcular la magnitud del campo magnético que se genera en el centro de la bobina, zona donde se coloca la muestra a estudiar, dicho calculo es también obtenido mediante la interfaz de control.

En la figura 10 se observa la fotografía del equipo físico de Hipertermia Magnética que se encuentra en el LBN.

Figura 10. Fotografía del equipo físico de HM.

IV.2. Descripción técnica de los distintos componentes que integran el equipo de Hipertermia magnética alterna

Dentro de ésta sección mencionaremos las cualidades técnicas que presentan cada uno de los componentes que integran el equipo, así como los cambios que se han llevado a cabo a lo largo del desarrollo del equipo, las virtudes y desventajas que presentan y las principales medidas técnicas significativas que han ayudado a la comprensión del funcionamiento general del equipo. Debido a que el equipo continúa en constante optimización es posible que se presenten cambios significativos en un futuro cercano, sin embargo dichos cambios no se mencionarán en este trabajo.

IV.2.1. Generador de funciones

Marca Tektronix, modelo AFG3022B, número de serie AFG3022BC032124, rango de frecuencia de 1mHz a 25MHz, nivel de tensión de salida va de 10mV a 10Vpp, en la figura 11 se observa físicamente el dispositivo.

Figura 11. Fotografía del generador de funciones del sistema de HM.

Como ya se mencionó anteriormente, uno de los objetivos del equipo diseñado es la posibilidad de aplicar diferentes configuraciones en la señal de excitación, por lo que fue necesario tener un equipo que nos brindara esta posibilidad, las distintas señales que se estudian son generadas por el usuario y son dependientes del tipo de estudio que se desea realizar, en la figura 12, se muestran algunos ejemplos de las distintas señales que se han creado y se han ido estudiado con el objetivo de ver el comportamiento térmico que se adquiere en cada caso.

Figura 12. Muestreo de distintas funciones de excitación que son posibles manejar en el equipo de HM.

IV.2.2. Inductor

El inductor empleado fue hecho en el LBN, dicho inductor está constituido de hilo de cobre cuyo grosor es de 5mm, con número 10 vueltas, altura de 10cm y el diámetro de vuelta es de 7.5 cm, la longitud de las conexiones es de 48cm. Al

enfocarnos en sus características eléctricas, se puede representar a la bobina como un circuito equivalente al mostrado en la Figura 13.

Figura 13. Circuito equivalente de L.

Para conocer tanto $L[\mu H]$, $R[\Omega]$ y $C[pF]$, los cuales son los valores propios de la bobina, es importante conocer adecuadamente las dimensiones geométricas, composición y valores de frecuencia y amplitud que se le aplicarán.

Figura 14. Diagrama de ayuda para el cálculo de la longitud del hilo empleado en la bobina.

Para calcular la longitud de la bobina, tenemos que:

$$L_{Bob} = N\sqrt{(L/N)^2 + (\pi D)^2}$$

Donde

D diámetro de vuelta

L Altura de la bobina

N número de vueltas

Al considerar las extensiones de hilo que se requieren para las dos conexiones tenemos que:

$$L_{totalBob} = L_{conex} + N\sqrt{(L/N)^2 + (\pi D)^2}$$

Donde

L_{conex} es la longitud de las conexiones que se requieren para ambos extremos de la bobina.

La resistencia de un conductor es posible calcularse como:

$$R = \rho \cdot \frac{L_{totalBob}}{S}$$

Donde

S sección transversal

ρ es la resistividad para cualquier temperatura

ρ para cualquier temperatura a su vez se calcula de la siguiente manera, considerando ρ , a 20°C el valor que consideramos en de $1.67 \cdot 10^{-8} [\Omega/\text{m}]$, y su coeficiente de temperatura $[\alpha]$ es de $0.0068 [^{\circ}\text{C}^{-1}]$, considerando estos parámetros la fórmula de la resistividad para cualquier temperatura es:

$$\rho = \rho_{20} \cdot (1 + \alpha \cdot (t - 20))$$

Sustituyendo todos los valores en la ecuación, obtenemos que:

$$R = \rho_{20} \cdot (1 + \alpha \cdot (t - 20)) \cdot \frac{L_{\text{totalBob}}}{\pi(D_{\text{hilo}}/2)^2}$$

Donde

t temperatura [$^{\circ}\text{C}$]

D_{hilo} Diámetro del hilo de cobre.

Conociendo todas las dimensiones geométricas del inductor y haciendo un cálculo para una temperatura de 22°C se conoce que el valor teórico de resistencia es:

$$R = 0.0077 \Omega$$

La inductancia se calcula mediante la fórmula de Wheeler para un solenoide monocapa, descrita en la ecuación.

$$L_{Bob} = 0.394 \frac{N^2 \cdot D^2}{40L + 18D}$$

$$L_{Bob} = 4.1425 \mu H$$

Para finalmente calcular la capacidad $[pF]$ para un solenoide monocapa se expresa como una serie de las $N - 1$ capacidades existentes entre dos vueltas adyacentes.

$$C_{total} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{C_i}} = \frac{1}{\frac{N-1}{C_i}} = \frac{C_i}{N-1}$$

Donde

C_i capacidad que existe entre dos vueltas adyacentes

En la Figura 15 y Figura 16 se muestra más claramente el corte transversal de una bobina monocapa y la representación de dos vueltas adyacentes respectivamente.

Figura 15. Sección transversal de una bobina.

De la anterior figura $C_{p,k}$ representa la capacidad que se presenta para dos vueltas adyacentes dentro de la misma capa, θ_e ($e = 1, 2, 3$, etc.) representa el ángulo efectivo entre dos vueltas y d_o es el diámetro del hilo de cobre.

Figura 16. Sección transversal entre la vuelta p y k. Circuito de capacidades equivalente.

La capacidad parásita entre dos vueltas adyacentes depende básicamente de dos factores, del tipo de recubrimiento que presente el cobre y la más destacada en

nuestro caso el aire que existe entre vueltas consecutivas. La capacidad parásita debido al recubrimiento que se tenga del hilo de cobre está dada por:

$$C_{aislante} = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_r \pi D_i}{\ln \left[\frac{r_0}{r_0 - \zeta} \right]},$$

Donde

ζ grosor del recubrimiento del hilo de cobre

r_0 radio del hilo de cobre

D_i el diámetro medio de la bobina

Debido a que nuestra bobina es monocapa, el diámetro medio se define como la media entre el diámetro interior y exterior de la bobina.

$$D_i = \frac{D_{int} + D_{ext}}{2}$$

Donde

D_{int} diámetro interior de la bobina

D_{ext} Diámetro exterior de la bobina

La capacidad parásita producida por el hueco de aire entre vueltas por unidad de ángulo está dada por:

$$C_{aire} = \frac{\varepsilon_0 \pi D_i}{2(1 - \cos \theta) + \frac{h}{r_0}}$$

Donde

h separación entre vueltas, que se aproxima a L / N (longitud de la bobina entre el número total de vueltas de la misma)

ε permitividad eléctrica del vacío = $8.85 \cdot 10^{-12}$ F/m aproximando la permitividad del aire con la del vacío.

Como resultante de combinar ambas capacidades parásitas entre dos vueltas adyacentes se obtiene que:

$$C_t = \frac{0.5C_{aire}C_{aislante}}{C_{aire} + 0.5C_{aislante}}$$

Para nuestro caso la cubierta es demasiado delgada $\zeta \ll r_0$, por lo que se obtiene la capacidad parásita total entre dos vueltas con la siguiente expresión:

$$C_{p,k} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \int_0^{\vartheta_e/2} \frac{\pi D_i r_0}{[\zeta + \varepsilon_r r_0 (1 - \cos \vartheta) + 0.5 \varepsilon_r h]} d\vartheta$$

Para facilitar el cálculo se considera que cada vuelta sin considerar los extremos, están rodeada de dos vueltas, y los ángulos efectivos son los mismos, esto es, $\theta_e = \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = 90^\circ$, por lo que la expresión nos quedaría como:

$$C_{p,k} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \int_0^{90} \frac{\pi D_i r_0}{[\zeta + \varepsilon_r r_0 (1 - \cos \vartheta) + 0.5 \varepsilon_r h]} d\vartheta$$

Para obtener este cálculo en especial, se realizó un programa en matlab que ofreciera el resultado metiendo los parámetros necesarios de la bobina empleada.

Finalmente se obtiene el valor de la capacidad parásita de la bobina

$$C = 0.18332 \text{ pF}$$

A pesar de tener las medidas teóricas de la bobina que se emplea en el sistema, fue necesario hacer la medición física de la bobina, ya que el equipo maneja un rango de frecuencias amplio, y el inductor tiene un comportamiento distinto dependiendo de la frecuencia de trabajo, es por esto que mediante un puente de impedancias se consideraron cuatro frecuencias, las cuales abarcan el rango de frecuencia de trabajo del equipo, en la tabla 2 observamos los resultados del cálculo teórico y de la medición real, en donde podemos observar que el único parámetro que es muy parecido en ambas mediciones es la inductancia.

Tabla 2. Resultados teóricos y reales del inductor empleado.

Resultados teóricos				
frecuencia [KHz]	Resistencia [Ω]	Inductancia [μH]	Capacidad parásita [pF]	Impedancia [Ω]
sin considerar	0,007	4,1425	0,1832	sin considerar
Resultados reales				
Frecuencia [KHz]	Resistencia [Ω]	Inductancia [μH]	Capacidad parásita [pF]	Impedancia [Ω]
200	0,052	4,12	153,4	5,18
400	0,008	4,11	38,44	10,33
1000	0,113	4,107	6,17	25,87
2000	0,143	4,11	1540	51,81

En la figura 17, se observa el comportamiento de los parámetros medibles físicamente de la bobina, es posible ver que el valor de la resistencia a pesar de variar con respecto a la frecuencia, su rango de variación es muy poco; sin embargo tanto la capacidad parásita como la impedancia tienen una variación significativa, en el caso de la impedancia se observa un claro comportamiento lineal, es decir, a mayor frecuencia de trabajo, mayor será la impedancia ofrecida por la bobina. Dicho análisis se consideró una clave importante para la realización de una etapa más de optimización del equipo, la cual fue la colocación de cargas variables dependientes de la frecuencia de trabajo, dicho tema se comentará con mayor detalle en la sección IV.2.5.

Figura 17. Medidas reales de $R[\Omega]$, $L[\mu H]$, $C[pF]$ y $Z[\Omega]$ en un rango de frecuencias de 200KHz a 2MHz.

En un principio la bobina se encontraba recubierta de fibra de vidrio, tal como se muestra en la figura 18, pero debido a que se encontraba expuesta sin ninguna barrera que impidiera la salida de la fibra de vidrio al exterior, esto era un peligro para las personas que trabajaban con el equipo, por lo que se decidió quitar el recubrimiento para finalmente quedar el cobre sin recubrimiento, como se muestra en la figura 19.

Figura 18. Bobina con recubrimiento

Figura 19. Vista horizontal y vertical de la bobina sin recubrimiento.

Con el objetivo de conocer la magnitud de campo magnético que se genera en un eje definido en el interior de un solenoide, la expresión que se emplea, es la siguiente:

$$H\left[\frac{A}{m}\right] = \left(\frac{NI}{L}\right) \left[\frac{(L+2x)}{2[D^2 + (L+2x)^2]^{1/2}} + \frac{(L-2x)}{2[D^2 + (L-2x)^2]^{1/2}} \right]$$

Donde

x es la distancia desde el centro de la bobina

I es la corriente que pasa sobre el solenoide

Al enfocarnos en la situación de considerar el eje justo en el centro de la bobina, es decir $x=0$, la expresión se reduce a:

$$H\left[\frac{A}{m}\right] = \left(\frac{NI}{L}\right) \left[\frac{L}{(L^2 + D^2)^{1/2}} \right]$$

Por lo tanto, si se conocen sus dimensiones geométricas se sabe que la expresión se define como:

$$H\left[\frac{A}{m}\right] = 80 \cdot I$$

IV.2.3. Amplificador

Modelo 1140LA Broadband Power Amplifier, de la compañía Electronics&Innovation Ltd, es un amplificador de estado sólido de banda ancha que cubre el espectro de frecuencia de 9KHz a 2MHz. Está clasificado con 1000 vatios de potencia nominal, que depende de la impedancia que se conecte a la salida. Un diseño cuasi lineal clase AB, el amplificador 1140LA amplificará señales de entradas de AM, FM, SSB, pulsos y cualquier señal modulada compleja, con ganancia de 55 db. La tabla 3 muestra las especificaciones eléctricas del amplificador. Tiene una

limitación importante en cuanto a la tensión de entrada: ésta no puede superar los $1.4 V_p$.

Figura 20. Amplificador empleado en el equipo de HM.

Tabla 3. Especificaciones técnicas del amplificador.

FREQUENCY COVERAGE:	9 kHz to 2 MHz.
GAIN:	55 dB min, ± 1.5 variation.
CLASS A LINEAR OUTPUT:	Nominal 1000 watts.
SATURATED RF POWER OUTPUT:	1100W Min. from 9kHz – 100KHz; 1500W Min. from 100KHz – 2MHz;
INPUT IMPEDANCE	50 ohms, VSWR, 1.5:1 Maximum.
OUTPUT IMPEDANCE:	50 ohms, VSWR, 2.5:1 Maximum
STABILITY:	Continuous operation into any load or source impedance.
PROTECTION:	Unit will withstand a + 13dBm input signal (1.0 Volts RMS) for all output load conditions, without damage.
POWER OUTPUT METER:	True RMS power detection. $\pm 3\%$ of full scale accuracy.
POWER REQUIREMENTS:	120 – 240 VAC 47-63 Hz.
SIZE:	13 X 16.75 X 20 inches 330 X 425 x 508 mm.
WEIGHT:	95 pounds 43 kg
CONNECTORS:	N
OPERATING TEMPERATURE:	0 – 40 C
RACK MOUNTING:	

Como se observará en la sección IV.2.2., dentro de la medición real de la bobina, se observa que la impedancia de la bobina juega un papel importante, ya que del análisis se observa que la frecuencia de trabajo está directamente relacionada con el valor de la impedancia, en la figura 22, se concluye que a mayor frecuencia mayor es su impedancia, por lo que cuando se trabaja con frecuencias altas del rango de 800KHz a 2MHz, el amplificador no tiende a presentar alteraciones y por lo tanto no se apaga, sin embargo al trabajar con frecuencias bajas el amplificador ve muy poca impedancia y se apaga. El amplificador tiene el comportamiento que se observa en la Figura 21; la cual muestra que el amplificador formado por una fuente de tensión y una resistencia interna de 50 Ohms, todo está conectado en serie con la bobina que empleamos, en el caso de que la impedancia de la bobina es casi nula, la corriente que circula tanto por la bobina como por la carga interna es muy alta, por lo que la potencia de salida es reflejada en el interior del amplificador obligándolo con esto a sobrecalentarse de manera abrupta y por lo tanto a apagarse por seguridad interna.

Figura 21. Esquema eléctrico del amplificador empleado, considerando su carga interna.

En las mediciones realizadas y mostradas a continuación se verifica el hecho de que a frecuencias de trabajo muy pequeñas (200KHz-600KHz) el amplificador se satura y por lo tanto se apaga, otra observación importante es el hecho de que al emplear voltajes altos, alrededor de 2Vpp y recordando que su máximo voltaje de trabajo es de 2.8Vpp, la señal comienza a sufrir distorsión comparada con la señal inicial aplicada. En las figuras 22 y 23, se observa el comportamiento del amplificador en un rango de frecuencias de 200KHz a 800KHz y en el rango de 1000KHz a 2000KHz, conectando solamente la bobina en serie con el amplificador; en todas las gráficas se muestra el voltaje aplicado con respecto a la corriente obtenida y la magnitud de campo magnético que se obtiene para cada frecuencia aplicada. Es importante mencionar que también se observa que para frecuencias bajas se señala el punto en el cual el amplificador se satura y se señala la zona donde se observa que la señal aplicada comienza a presentar distorsión.

Figura 22. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina, empleando frecuencias bajas.

Figura 23. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina, empleando frecuencias altas.

IV.2.4. Refrigeración para el amplificador

Modelo MPK1-09CEN1-QB4 de Midea, debido a que el amplificador que compone el equipo de HM tiene una ventilación muy limitada para el caso de aplicar tensión de entrada alta, por lo que llega fácilmente a sobrecalentarse y por seguridad propia presenta un módulo de apagado automático, fue necesario auxiliarlo con una ventilación extra, la cual entra directamente a la cara frontal del amplificador y se mantiene su ventilación a 17°C; con dicha adaptación, se observó que el amplificador presentaba una comportamiento más estable en su rango de trabajo.

Figura 24. Refrigerador auxiliar del amplificador.

IV.2.5. Resistencia de potencia

Una vez estudiada la respuesta que presenta el sistema al tener solamente conectado el amplificador en serie con el inductor (sección IV.2.3.), se llega a la conclusión que para frecuencias bajas la impedancia de la bobina es muy pequeña logrando una saturación del amplificador en rangos pequeños de voltaje aplicado, es por este motivo que se planteó la opción de colocar un arreglo de resistencias que estén en serie con el inductor, con la finalidad de aumentar la impedancia y lograr un margen de trabajo mucho más estable y amplio.

El arreglo está compuesto por 4 resistencias de $25\ \Omega$ cada una, En la figura 25, se muestra que las resistencias están en contacto directo a dos disipadores de calor, los cuales se controlan mediante un sistema de enfriamiento a base de flujo de agua interna. Este arreglo de resistencias fue elaborado en el LBN por el equipo de HM.

Figura 25. Adaptación de resistencias.

Las resistencias empleadas pertenecen a la serie TAP1000 fabricadas por Ohmite, con código TA1K0PH25R0KE.

Al tener un arreglo de 4 resistencias se obtienen seis distintas configuraciones que son posibles adaptar, las cuales son:

- 0 Ω
- 6.25 Ω
- 8.33 Ω
- 12.5 Ω
- 25 Ω
- 50 Ω

Para lograr una comunicación adecuada entre las resistencias y el ordenador fue adaptar distintas fases de comunicación, una de ellas fue la adaptación de una tarjeta de adquisición de datos National Instruments NI PCI-6052E"; el cual tiene 8 puertos digitales, de los cuales se utilizaron 7. Las características de la tarjeta se nombran en la tabla 4, mostrada a continuación:

Tabla 4. Características técnicas de la tarjeta National Instruments NI PCI-6052E.

General	
Producto	PCI-6052E
Familia de Productos	DAQ Multifunción
Formato Físico	PCI
Número de Parte	777745-01
Sistema Operativo/Objetivo	Real-Time , Linux , Mac OS , Windows
Soporte para LabVIEW RT	Sí
Familia de Productos DAQ	Serie E

Compatibilidad con RoHS	No
Entrada Analógica	
Canales	16 , 8
Canales de una sola terminal	16
Canales Diferenciales	8
Resolución	16 bits
Velocidad de Muestreo	333 kS/s
Máx. Voltaje de Entrada Analógica	10 V
Rango de Voltaje Máximo	-10 V , 10 V
Precisión Máxima del Rango de Voltaje	4.747 mV
Rango de Voltaje Mínimo	-50 mV , 50 mV
Mínima Precisión del Rango de Voltaje	0.035 mV
Número de Rangos	15
Muestreo Simultáneo	No
Memoria Interna	512 muestras
Salida Analógica	
Canales	2
Resolución	16 bits
Máx. Voltaje de Salida Analógica	10 V
Rango de Voltaje Máximo	-10 V , 10 V
Precisión Máxima del Rango de Voltaje	1.405 mV
Rango de Voltaje Mínimo	0 V , 10 V
Mínima Precisión del Rango de Voltaje	1.176 mV
Razón de Actualización	333 kS/s
Capacidad de Corriente Simple	5 mA
E/S Digital	
Canales Bidireccionales	8
Canales de Entrada Únicamente	0
Canales de Salida Únicamente	0
Número de Canales	0 , 8
Temporización	Software

Niveles Lógicos	TTL
Entrada de Flujo de Corriente	Sinking , Sourcing
Salida de Flujo de Corriente	Sinking , Sourcing
Filtros de Entrada Programables	No
¿Soporta Estados de Encendido Programables?	No
Capacidad de Corriente Simple	24 mA
Capacidad de Corriente Total	192 mA
Temporizador Watchdog	No
¿Soporta Protocolo de Sincronización para E/S?	No
¿Soporta E/S de Patrones?	No
Máximo Rango de Entrada	0 V , 5 V
Máximo Rango de Salida	0 V , 5 V
Contadores/Temporizadores	
Número de Contadores/Temporizadores	2
Número de Canales DMA	1
Operaciones a Búfer	Sí
Eliminación de Rebotes	No
Sincronización GPS	No
Rango Máximo	0 V , 5 V
Frecuencia Máxima de la Fuente	20 MHz
Entrada Mínima de Ancho de Pulso	10 ns
Generación de Pulso	Sí
Resolución	24 bits
Estabilidad de Tiempo	100 ppm
Niveles Lógicos	TTL
Especificaciones Físicas	
Longitud	17.5 cm
Ancho	10.6 cm
Conector de E/S	SCSI macho de 68 pines tipo II
Temporización/Disparo/Sincronización	

Disparo	Digital , Analógico
Bus de Sincronización (RTSI)	Sí

Otra de las fases a adaptar fue un bloque de control que viene con la tarjeta NI PCI 6052E, el cual se especifica su estructura en la figura 26, de ésta solo se utilizaron las salidas digitales.

ACH8	34	68	ACH0
ACH1	33	67	AIGND
AIGND	32	66	ACH9
ACH10	31	65	ACH2
ACH3	30	64	AIGND
AIGND	29	63	ACH11
ACH4	28	62	AISENSE
AIGND	27	61	ACH12
ACH13	26	60	ACH5
ACH6	25	59	AIGND
AIGND	24	58	ACH14
ACH15	23	57	ACH7
DAC0OUT	22	56	AIGND
DAC1OUT	21	55	AOGND
EXTREF	20	54	AOGND
DIO4	19	53	DGND
DGND	18	52	DIO0
DIO1	17	51	DIO5
DIO6	16	50	DGND
DGND	15	49	DIO2
+5V	14	48	DIO7
DGND	13	47	DIO3
DGND	12	46	SCANCLK
PFI0/TRIG1	11	45	EXTSTROBE*
PFI1/TRIG2	10	44	DGND
DGND	9	43	PFI2/CONVERT*
+5V	8	42	PFI3/GPCTR1_SOURCE
DGND	7	41	PFI4/GPCTR1_GATE
PFI5/UPDATE*	6	40	GPCTR1_OUT
PFI6/WFTRIG	5	39	DGND
DGND	4	38	PFI7/STARTSCAN
PFI9/GPCTR0_GATE	3	37	PFI8/GPCTR0_SOURCE
GPCTR0_OUT	2	36	DGND
FREQ_OUT	1	35	DGND

Figura 26. Bloque de control que viene con la tarjeta NI PCI 6052E.

Se diseñó un software de control para el montaje de las resistencias (figura 27), el cual trabaja de manera independiente al software de control del equipo (sección IV.2.5.), éste trabaja en conjunto con un sistema de switcheo capaz de abrir y cerrar con el objetivo de seleccionar el valor de resistencia que el usuario desee emplear.

Figura 27. Software de Resistencias de potencia.

Para lograr todas las configuraciones que se plantearon fue necesario realizar un análisis de la configuración de los distintos switches, la cual es la que se muestra a continuación, figura 28, dicha configuración nos servirá de referencia en caso de que alguna conexión del arreglo final llegue a desconectarse, en la tabla 5, se muestra la disposición de los switches para cada caso, donde:

0: ABIERTO 1: CERRADO 1/0: Puede ser Abierto o Cerrado

Figura 28. Configuración y colocación de los distintos switches.

Tabla 5. Configuración y respuesta de los Switches.

Posición	R [Ω]	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
1	0	1	1	1	1/0	1/0	1/0	1
2	6.25	1	1	1	1	1	1	0
3	8.33(b)	1	1	1	0	1	1	0
4	12.5(b)	1	0	1	1	1	1	1/0
5	25 (d)	1	1	0	0	0	1	0
6	37.5(b)	0	1	1	1	0	1/0	1
7	50 (b)	1	0	1	0	1	0	1

Una vez montado el arreglo de resistencias se realizó una medición con todo el barrido de frecuencias que permite trabajar el amplificador (200KHz-2MHz) y empleando el rango de voltajes definiendo un valor de carga de 50Ω ; en la figura 29, podemos observar el comportamiento de la respuesta en corriente y magnitud de campo para frecuencias bajas, donde podemos observar que el equipo responde favorablemente al colocarle los 50Ω de carga, esto nos asegura un rango de trabajo más amplio.

En la figura 30, observamos el comportamiento que se presenta en el mismo caso descrito anteriormente pero en caso de emplear frecuencias altas, en este caso el equipo trabaja adecuadamente, sin embargo la magnitud de campo magnético al compararla con el arreglo de únicamente considerar el inductor sin una carga adyacente (sección IV.2.3.) se ve parcialmente disminuida; por lo que es importante tomar en cuenta que si se pretende trabajar con frecuencias bajas la adaptación de algún valor del arreglo de resistencias es la mejor opción para ampliar el rango de trabajo; sin embargo si se desea trabajar con frecuencias altas es mejor tener solamente la configuración del amplificador en serie con el inductor para asegurar que el sistema permita aumentar un poco más la magnitud del campo magnético aplicado al ferrofluido.

Figura 29. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina y resistencia de potencia de 50 Ohms, empleando frecuencias bajas.

Figura 30. Curvas de la respuesta del voltaje aplicado con respecto a la corriente y la magnitud del campo obtenido en el caso de que el amplificador esté conectado en serie con la bobina y resistencia de potencia de 50 Ohms, empleando frecuencias altas.

En la figura 31, se muestra una gráfica donde es posible observar las diferencias que existen al emplear solamente el inductor conectado al amplificador

directamente (zona iluminada por azul) donde claramente se observa que para frecuencias bajas existe un rango de trabajo que no es posible alcanzar debido a la saturación que sufre el amplificador; sin embargo en la zona iluminada por gris, que es el caso donde tenemos una carga de 50 Ohms conectados en serie a la bobina, el rango de trabajo se amplía considerablemente logrando abarcar en su totalidad todos los valores posibles de voltaje que acepta el amplificador, y por lo tanto logrando estudiar los fenómenos físicos que se pudiesen originar dentro de determinado material a frecuencias bajas, caso que era imposible observar al tener solamente el inductor conectado directamente al amplificador.

Figura 31. Gráfica que muestra la comparación del rango de trabajo al conectar solamente en inductor y conectando inductor y resistencia de 50 Ohms.

IV.2.6. Recipiente de borosilicato

Uno de los elementos que juega un papel muy importante dentro de los componentes que integran el equipo de hipertermia magnética es el recipiente donde se coloca la muestra a estudiar; ya que, si éste sufre alteraciones de ruido térmico externo, el cual puede ser producido por el medio ambiente interno del laboratorio, calentamiento de la bobina provocado por la magnitud de la corriente que fluye sobre ella, inclusive del calentamiento propio del amplificador por el simple hecho de estar en funcionamiento continuo; todo esto llega a producir una alteración en la medida final del cambio de temperatura de la muestra a estudiar, por lo cual éste elemento ha sido diseñado en varias ocasiones hasta que fue posible tener un recipiente que cubriera nuestro objetivo, el cual es un recipiente adiabático capaz de aislar el ruido térmico externo de la muestra a estudiar.

El primer modelo de recipiente que se probó es el que se muestra en la figura 32, dicho recipiente tenía la opción de generar una camisa de vacío o una camisa de flujo de agua, sin embargo el tapón que se diseñó no presentaba un ajuste seguro produciendo la salida del flujo del agua o logrando un ineficiente vacío interno, por lo cual dicho diseño se eliminó del equipo.

Figura 32. Primer modelo de recipiente diseñado para colocar la muestra a estudiar.

Para asegurarnos que dicho modelo era ineficiente, se probó el colocar únicamente una sonda de temperatura muy cercana a la bobina y otra sonda dentro del recipiente donde se coloca la muestra a estudiar, con la finalidad de observar el calentamiento producido en la zona de la propia muestra era necesario aplicar una cierta magnitud de campo por lo que los parámetros que se emplearon fueron los siguientes, tabla 6.

Tabla 6. Parámetros experimentales empleados en la medición sin colocar muestra en recipiente.

Parámetros experimentales empleados en la medición			
f [MHz]	H [kA/m]	$H \cdot f$ [A/ms]	Tiempo de administración del campo
1.8	1.6	2.9×10^9	6 horas

Figura 33. Comportamiento del Cambio de temperatura con respecto al tiempo de aplicación del Campo magnético en recipiente sin muestra.

Esto nos confirmó que el recipiente donde se colocara la muestra tenía que ser totalmente adiabático para que no presentara ninguna alteración térmica, por lo que posteriormente se diseñó un nuevo modelo, el cual se presenta en la figura 34, dicho recipiente es de borosilicato, presenta doble camisa de aislamiento, una de ellas es una camisa de flujo de agua interna a cierta temperatura asignada por el operario del equipo, la cual es dependiente del tipo de medida que se desee realizar; la segunda camisa de aislamiento es un tubo de vacío interno y posteriormente se encuentra un pequeño orificio tubular por donde se colocará la muestra a estudiar, la cual está contenida en un tubo RM. Dicho envase fue diseñado con las barreras de aislamiento necesarias para nuestro objetivo; sin embargo, el diámetro exterior era muy parecido al diámetro de la bobina, por lo que el calor producido por la bobina en caso de ser excesivo al estar en contacto directo con el recipiente podría

tener una mínima alteración en la medición del cambio de temperatura; otra de las desventajas era el brazo superior de la salida del flujo de agua interno, ya que se planteaba la posibilidad de trabajar con distintas bobinas, es decir, probar el comportamiento del equipo con distintas configuraciones de bobina, y el diseño del brazo superior impedía la entrada y salida de las distintas bobinas a trabajar.

Figura 34. Segundo modelo de recipiente diseñado para colocar la muestra a estudiar.

El tercer y finalmente el recipiente que se emplea actualmente es el que se muestra en la figura 35, fue diseñado con las mismas camisas de aislamiento que el descrito anteriormente, pero corrigiendo las desventajas que presentaba el diseño anterior. Su composición es de borosilicato, sus dimensiones son de 13 cm de altura, 5cm de diámetro exterior, el diámetro de la última camisa en la cual se coloca el tubo RM es de 1.15cm.

Figura 35. Diseño final del recipiente de borosilicato que se emplea en el equipo de hipertermia magnética.

IV.2.7. Baño termostático

Unidad termostática, marca Digit-cool (modelo 3001373, serie 0519540) permite regular con una resolución de 0.1°C la temperatura del líquido desde 0°C hasta 100°C . Dicha unidad va acompañada de una cubeta metálica en donde es contenida el agua que se controlará a cierta temperatura establecida por el usuario, ambos elementos mostrados en la figura 36 y 37, unidad termostática y cubeta metálica respectivamente, son los encargados de lograr el flujo de agua interna sobre la camisa de aislamiento del recipiente de borosilicato explicado en la sección

anterior, para que el flujo de agua sea posible es necesario la adaptación de mangueras de plástico rígido, las cuales se conectan a las dos bocas del recipiente de borosilicato, el caudal de agua prefijado es de 12 litros por minuto, el cual puede ser controlable dependiendo si el calentamiento es muy grande; es importante mencionar que el nivel del agua de la cubeta debe de cubrir las termo resistencias contenidas en la unidad termostática, ya que de lo contrario el equipo no asegura una eficiente estabilidad en la temperatura del flujo de agua.

Figura 36. Unidad termostática Digit-cool.

Figura 37. Cubeta metálica complementaria de la unidad Digit-cool.

IV.2.8. Tubo de resonancia magnética

Otro de los elementos importantes es el porta muestra donde es colocado el ferrofluido que deseemos estudiar. Algunas de las ventajas por las cuales se decidió el uso de éste tipo de tubo para la colocación de las muestras a estudiar son debido a que los volúmenes con los que se trabajan son pequeños (250 μ litros), el tubo no contiene impurezas magnéticas, facilidad en su manejo, colocación controlable de la fibra óptica en un punto definido dentro del recipiente, esto se logra con la ayuda de una pipeta de vidrio desechable, la cual se introduce dentro del tubo de resonancia magnética lo más uniforme posible y sobre ésta se introduce la fibra óptica, permitiendo que la fibra tome la posición recta de la pipeta y sea introducida a la muestra lo más lineal y centrada posible. En la figura 38, se muestra la colocación del conjunto de elementos que son necesarios para realizar las medidas deseadas, es importante mencionar que sobre el orificio tubular del recipiente de borosilicato diseñado para colocar el portamuestra, se coloca un pequeño aro de poliespan encargado de sostener el portamuestra y mantener la muestra justo a la altura media de la bobina, ya que es en este punto donde se genera el máximo flujo de campo magnético.

Figura 38. Colocación adecuada del tubo del portamuestra.

IV.2.9. Caja de Faraday

Dicha caja se construyó debido a que justo en la zona donde se produce el campo magnético alterno era necesario acoplarle una etapa de aislamiento que impidiera que la radiación magnética saliera fuera de esta zona, básicamente consiste en una malla metálica que contiene orificios de 0.5 cm de diámetro; la malla se fue construyendo ayudada de las paredes del soporte de madera, dicho soporte se diseñó y fabricó por el grupo de hipertermia magnética; cada cara del soporte se forró de malla y se fijó con tornillos y arandelas dentadas con la finalidad de reforzar la unión entre ellas, finalmente la caja se conecta a una toma de tierra física.

En la figura 39, se muestra la caja de Faraday en conjunto con el soporte y la bobina empleada.

Figura 39. Caja de Faraday.

IV.2.10. Sensor de temperatura

"*LUXTRON m3300 BiomedicalLab-Kit*" de "*LumaSense Technologies*", su mayor ventaja es su sistema de termometría por fibra óptica, el cual permite realizar medidas de temperatura en lugares muy focalizados. Está diseñado para el uso de investigaciones similares o iguales a nuestra aplicación, es por eso que cuenta con gran precisión y repetitibilidad en las medidas. El sistema consta de un instrumento de termometría "*fluoróptica*", embebido en una caja de acero que sirve de apantallamiento, sensores y cables de fibra óptica como extensiones (de unos 2 m). El aparato dispone de cuatro canales de medida y comunicación con un ordenador a través de la línea serie *RS232*. El rango de temperaturas que puede medir va de 0 a 120 °C con una incertidumbre de ± 0.2 °C alrededor de ± 20 °C entorno al punto de calibración. Los sensores de temperatura en cuestión serán dos sondas de fibra óptica, "*LuxtronFluoropticProbe*", también de "*LumaSense Technologies*", con una cubierta de protección de *Tefzel*; el diámetro de las fibras ópticas es de 0.5 mm,

siendo el diámetro del extremo de la misma, que es el sensor propiamente dicho, inferior o igual a 0.6 mm . Esta fibra está diseñada especialmente para aplicaciones médicas y, al igual que el sistema de termometría, es capaz de medir en un rango de 0 a $120 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

La tecnología “*fluoróptica*” está basada en un sensor fosforescente sensible a la temperatura colocado en el extremo de la fibra óptica. Los pulsos de luz transmitidos por la fibra óptica hacen que el sensor se excite y emita luz. El instrumento detecta los pulsos de luz y calcula el retardo entre uno y otro; este retardo varía precisamente con la temperatura del sensor.

Figura 40. Sistema de medición de temperatura “*LUXTRON m3300 Biomedical Lab-Kit*”.

Podemos ver en este dibujo una comparación del tamaño del extremo de la fibra óptica que usaremos para medir nuestras muestras:

Figura 41. Extremo de la fibra óptica usada como sensor de temperatura.

Tabla 7. Sistema de termometría, especificaciones del biomedicalLab Kit m3300.

Channels	4
Measurement Range	0 to 120°C
Electrical Interference	Immune to EMI
Accuracy (Calibrated)	±0.2°C within 20°C of Calibration Point
Repeatability (Precision)	0.5°C RMS @ 8 Samples per Measurement
Measurement Rate	Maximum 1 to 4Hz per Channel, Configurable
Output Format	Selectable °C, °F and °K
Self Diagnostic	Self Diagnosis and Probe Errors Available on RS-232
Input Power	85-264 VAC (Universal medical-grade power supply included)
Serial Output	RS-232C
Analog Output	0 -10V DC
Dimensions	171.5mm W x 109.0mm H x 50.8mm D
Storage Temperature	-40°C to +70°C
Operating Environment	10°C to 40°C, 80% RH (Max) Non-condensing

Tabla 8. Especificaciones de los sensores y sus alargadores del biomedicalLab Kit m3300.

STB Probe	
Temperature Range	0 to 120°C
Length	1 meter
Response Time	0.25 seconds in stirred liquid
Fiber Type	200µm hard clad silica fiber with Tefzel® jacket
Color	Black
Connector Type	RPC-1 molded plastic
FOC-ST Extension (one extension required per probe)	
Lengths	2,5, and 10 meter
Fiber Type	400µm silica fiber protected with Kevlar® and PVC
Color	Black
Connector Types	RPC-1 molded plastic to ST

La comunicación de este aparato con un ordenador y el acceso a la interfaz de usuario puede realizarse a través de terminales estándar de emulación como puede ser *Hyperterminal* o mediante una aplicación de control desarrollada en *Labview*.

IV.2.11. Osciloscopio

Osciloscopio digital marca Tektronix, modelo TDS 2024B, número de serie es TDS 2024B C044396. Tiene un ancho de banda de 200MHz, 4 canales, pantalla LCD a color, conectividad transparente al ordenador usando un puerto USB. El modelo empleado se muestra en la figura 42. Dicho elemento es el encargado de capturar la señal resultante del equipo, es decir, monitorea la respuesta en voltaje de la señal de excitación inicial al pasar por los distintos elementos del sistema; ésta respuesta se interpreta para finalmente obtener la magnitud de campo magnético aplicado, el

comportamiento de la corriente a lo largo del tiempo y la potencia ofrecida por el equipo.

Figura 42. Osciloscopio Tektronix.

Para la captura de la señal se emplea una punta de osciloscopio, la cual se conecta en los extremos de una mini-bobina que contiene 9 vueltas, mostrada en la figura 43, la cual se conecta a un extremo sobre el hilo del inductor de trabajo, la mini-bobina capta la corriente que se está transmitiendo por el inductor produciendo un tensión inducida entre los extremos del medidor que tendrá el comportamiento de la siguiente manera:

$$V_{inducido} = K \frac{dI}{dt}$$

Donde

K es una constante que se desconocida

I corriente que circula por la bobina

la tensión total entre los extremos del medidor de corriente (mini-bobina) se expresa como:

$$V_{Indtotal} = N * V_{indmini-Bob}$$

Donde

N número de espiras

$V_{indmini-Bob}$ tensión inducida en una única espira

$V_{indtotal}$ es el valor que nos da el osciloscopio como respuesta, y con esto se calculará la corriente que ofrece el sistema, para posteriormente obtener el valor de la magnitud de Campo magnético que finalmente se le aplica a la muestra.

Para obtener el valor K desconocido se realiza un cálculo, el cual considera el factor proporcional entre el valor eficaz de la corriente que circula por la bobina y el de la integración de la tensión medida calculada mediante cálculo matemático. Para obtener un valor lo más cercano a la realidad se realizan varias mediciones considerando todo el rango de frecuencias y distintos valores de voltaje, por lo que finalmente se considera un valor con precisión de $\pm 3\%$, lo cual es un valor aceptable para nuestro equipo, para corroborar éste valor una vez obtenido el valor de la magnitud de Campo se captura en el software de control, y conociendo las características geométricas del inductor, se compara el valor de H teórico y el valor de H medido y se confirma que su variación es muy poca.

Figura 43. Mini-bobina conectada al hilo del inductor.

IV.2.12. Software de Control

El sistema de control del equipo de hipertermia ha estado en constante cambio, con la finalidad de que se adecúe a las necesidades básicas que se requieren para realizar un estudio detallado de la muestra a tratar; el primer prototipo que se realizó fue elaborado en el proyecto de fin de carrera titulado Sistema de hipertermia para muestras biológicas por inducción mediante nanopartículas magnéticas realizado por

Ma. Ángeles Peramo 2009; posterior a éste proyecto y basado en el primer prototipo se buscó el mejorar, refinar, y agilizar algunas de las medidas que realizaba el anterior software de control, éste nuevo prototipo está descrito detalladamente en el proyecto de fin de carrera titulado implementación del sistema de control y caracterización de un equipo de hipertermia elaborado por Jorge Crespo 2011; actualmente éste prototipo es el que se emplea; sin embargo es importante mencionar que la mejor manera de probar si el software cumple con los requisitos adecuados de funcionamiento, es probar el equipo con bastantes mediciones y exponerlo a distintos casos con el objetivo de buscar los errores que en los distintos casos pudieran surgir, esta tarea se ha ido realizando a la marcha de éste proyecto donde se han realizado un sin fin de experimentación para ir probando etapa por etapa del equipo.

Descripción de las distintas ventanas que componen el software de control

Actualmente el software de control se compone de cuatro ventanas, las cuales son:

- A. Introducir características físicas del inductor de trabajo.
- B. Configuración de la excitación.
- C. Obtención del Valor de magnitud de campo aplicado y comportamiento de la corriente.
- D. Adquisición de los valores de temperatura.

IV.2.12.1. Descripción de la Ventana A

Dentro de la ventana A, la cual se muestra en la figura 44, sobre la sección datos de entrada es necesario introducir todas las características que se tengan del inductor de trabajo, ya que con estos datos el programa será capaz de calcular características eléctricas teóricas del inductor de trabajo. Dentro de la sub-sección bobina es posible introducir las características geométricas del inductor, como lo son el número de vueltas, diámetro de arrollamiento y altura que presenta; en la sub-sección hilo de cobre como su nombre lo dice, es posible introducir el diámetro del hilo del cobre, medida del grosor del recubrimiento (en caso de tenerlo), longitud de las conexiones que presenta en cada extremo; en la sub-sección datos adicionales se introduce la temperatura del cuarto y la permeabilidad relativa del material con el que esté compuesto el núcleo del inductor, que en este caso es cobre; debido a que el equipo está parcialmente adaptado para probar distintas configuraciones de inductores, es importante tener los datos teóricos del mismo, ya que servirán como referencia para que el programa obtenga un valor de la magnitud de campo magnético aplicado mucho más real.

Figura 44. Ventana características físicas del inductor de trabajo.

IV.2.12.2. Descripción de la Ventana B

Dentro de esta ventana se establecen valores de Voltaje, frecuencia y tipo de señal a emplear, en la parte izquierda de la ventana se muestra la configuración del generador de funciones, ya que la señal que aquí se defina va a ser enviada a éste; en la parte central es donde se introduce la frecuencia que se desea emplear para la medición deseada, así como el voltaje que se aplicará; en la parte derecha se define la ruta de acceso en donde se encuentran las señales de excitación previamente definidas, dichas señales se especifican en una hoja de Excel, es importante mencionar que cada señal debe de abarcar un ciclo completo y que la

cantidad de puntos debe ser mínimo de 50 e ideal 100 puntos, ya que de lo contrario el generador recorta la señal y por lo tanto no es la misma con la que se pretende trabajar; para seleccionar adecuadamente la señal es necesario definir la columna en la cual se encuentra dentro de la base de datos y la fila inicial y final de dicha señal, los datos de la señal son normalizados con la finalidad de que la magnitud de voltaje que se define sea independiente y llegue a su objetivo preestablecido por el usuario. En la parte inferior izquierda y derecha se muestra la señal seleccionada y el espectro de dicha señal respectivamente, el espectro se construye realizando una FFT de longitud igual al número de muestras, se toma la mitad de la muestra superior y se muestra solamente las frecuencias positivas.

Figura 45. Ventana configuración de la excitación.

IV.2.12.3. Descripción de la Ventana C

En esta ventana se monitorean los valores del campo magnético medido, la tensión aplicada, la corriente resultante en la carga, la potencia resultante, la señal de salida y la transformada de Fourier de dicha señal. La información obtenida para mostrar los valores resultantes de esta sección se llevan a cabo mediante la ayuda de un medidor de corriente, el cual se definió en la sección IV.2.2., debido que para esta etapa se emplea el osciloscopio para la captura de la señal es importante definir el canal y las conexiones del mismo con el ordenador, las gráficas que en esta sección se muestran es la respuesta de la señal de corriente y la FFT unilateral de la misma, ambas con la posibilidad de guardarlas para el análisis posterior, debido a que en nuestro caso es importante conocer con detalle el comportamiento de la corriente a lo largo de todo el experimento, era necesario que el sistema almacenará dicho valor en un archivo para previo análisis, el valor que se almacena es la corriente eficaz que circula por la bobina. Tanto al inicio como al final del experimento es importante captura los valores tanto iniciales como finales, ya que esto nos dará una idea de qué tan estable se comportó el equipo. En la figura 46, se muestra la pantalla de esta ventana.

Figura 46. Ventana de la medida del campo magnético aplicado.

IV.2.12.4. Descripción de la Ventana D

Finalmente la última ventana que se muestra en el software de control está destinada a la captura del cambio de temperatura que realiza el sensor de temperatura Luxtron, el sensor contaba con un programa de control para un modelo más antiguo a éste, por lo que fue necesario comprender el mecanismo de operación para posteriormente realizarle las modificaciones pertinentes, en la figura 47, se muestran los distintos comandos que se deben de considerar para la configuración adecuada del mismo.

Mecanismo de Operación del Sensor m3300

Comandos de Acción para cualquier Modo

^X Reset

^F Limpia memoria

Figura 47. Mecanismos de operación del sensor Luxtron m3300.

El sensor está básicamente conectado al modo Standby, donde una vez conectado comienza a medir la respuesta térmica, cada uno de los canales conectados genera un archivo independiente, en el que se encuentra la captura de

la temperatura a lo largo de todo el experimento, por lo que hay que tener un buen control de el lugar de colocación de cada sonda. Básicamente lo que se muestra en la pantalla de esta ventana (figura 46) es la grafica de la curva que se va originando para cada canal (parte superior) y una tabla con todos los valores que se van capturando y almacenando (parte inferior), en la parte superior es posible colocar un valor de temperatura para cada sonda definido por el usuario y cuando la temperatura de la sonda llegue a éste valor se activará una alarma que indica que el valor ha llegado a su objetivo, los botones que se encuentran a la izquierda de la pantalla no son empleados ya que la configuración del sensor está automática.

Figura 48. Ventana del sensor de temperatura.

IV.2.13. Manual simplificado del equipo de hipertermia magnética alterna

Debido a la complejidad y empleo de distintos dispositivos para el funcionamiento del equipo de hipertermia Magnética es necesario llevar a cabo un orden de pasos establecidos para el buen funcionamiento del equipo, si por el contrario no se llevan a cabo adecuadamente dichos pasos es posible que se llegue a dañar el equipo o simplemente no funcione adecuadamente, por lo tanto las mediciones realizadas no serían satisfactorias.

Dentro de esta sección se dará un resumen de todos los pasos que hay que considerar, no se ampliará demasiado, ya que actualmente se cuenta con dos manuales (proyecto de fin de master, Hernández L 2011, Franco D. 2012) esta sección es solamente para ofrecer al lector un procedimiento general del funcionamiento.

Los pasos a seguir son:

- Encender el Amplificador como mínimo una hora antes de iniciar la experimentación, con el objetivo de que entre en su rango más estable fácilmente, sucesivamente encender el equipo de enfriamiento del amplificador.
- Encender el baño termostático y fijar la temperatura del agua, la cual sirve de aislamiento térmico para el experimento que se pretenda hacer; cuando se trabaja con muestras de ferrofluidos la temperatura se fija a 20°C, sin embargo cuando se trabaja con alguna otra muestra como por ejemplo células, dicha

temperatura se fija a 37°C, esperar a que la temperatura del agua llegue al objetivo deseado.

- Observar que la muestra de nanopartículas que se desea estudiar esté lo más dispersa en el medio, debido a que el equipo ofrece muy poca magnitud de campo magnético (magnitud máxima aproximadamente 0.8 KA/m) es necesario trabajar con concentraciones altas de material para lograr observar una respuesta de temperatura originaria de la interacción del campo magnético y el ferrofluido, por lo que se requiere que la muestra esté lo más homogénea posible, evitando que no exista aglomeración de material, por lo que si se observa dicha aglomeración es necesario colocar la muestra en un baño de ultrasonido con la finalidad de eliminar la mayor aglomeración posible.

- Colocar las sondas ópticas dentro de la muestra evitando que toquen las paredes del tubo RM; es decir, intentando que la fibra se mantenga lo más en el centro del ferrofluido; para guiar adecuadamente la fibra óptica dentro del tubo RM se introduce un pipeta sobre éste, con el objetivo de que la sonda se mantenga ubicada en el centro de la muestra y estable en un mismo punto mediante se realiza la medición.

- Introducir la muestra con las sondas previamente colocadas dentro del recipiente de borosilicato y esperar a que la temperatura de la muestra se equilibre con la temperatura del flujo de agua que fluye dentro del recipiente de borosilicato.

- Calibrar las sondas de temperatura cada vez que se inicie una sesión de medidas, con la finalidad de eliminar al máximo los parámetros que nos pudiesen alterar la medición; dicho calibrado se realiza bajo la plataforma de hiperterminal y es necesario seguir una secuencia de órdenes para lograr dicho calibrado.

- En caso de que se desee emplear el arreglo de resistencias de potencia, es necesario abrir el flujo de enfriamiento interno y asegurar que la cantidad de agua que llega será suficiente para enfriarlas en caso de sobrecalentamiento.

- Encender el control de las resistencias.

- Abrir el módulo de Labview que contiene el control de las resistencias y probarlas una por una para asegurar que funcionan adecuadamente en todo el rango de trabajo, una vez asegurando que funcionan correctamente es necesario definir el valor de resistencia con la que se trabajará.

- Encender el generador de funciones y osciloscopio, asegurar que las conexiones que tiene al ordenador estén bien colocadas, de lo contrario el software de control dará errores al momento de ejecutarlo.

- Fijar dentro del software de control los parámetros de inicio con los que se desea trabajar para dicha medida, es decir, tipo de señal, voltaje aplicado, frecuencia de trabajo. Los parámetros de entrada de la bobina ya están previamente guardados, si se desea realizar algún cambio en cuanto a la configuración de la señal, es necesario especificarlo dentro del software.

- Iniciar el software de control.

- Esperar a obtener la respuesta en voltaje de la señal captada en un extremo del hilo del cobre, la cual se recibe en el osciloscopio; dicha señal es integrada obteniendo la respuesta en corriente, para finalmente obtener la magnitud del campo magnético.

- Cada experimento realizado debe de llevar un reporte adecuado con la finalidad de tener claros todos los datos iniciales del experimento que se llevó a cabo y los parámetros que se obtuvieron, el reporte es elaborado en una hoja de Excel, la cual se muestra a continuación:

Tabla 9. Reporte experimental necesario para cada medida realizada en el equipo de hipertermia magnética.

Nombre del Experimento			
Muestra			
NP empleadas			
concentración		fecha de elaboración de muestra	
volúmen			
Parámetros de entrada			
Bobina empleada		Observaciones	
señal empleada			
frecuencia			
Voltaje			
flujo de agua de camisa de agua a (°C)			
Parámetros de salida			
Parametros iniciales Obtenidos en programa Labview		Parametros finales Obtenidos en programa Labview	
Potencia		Potencia	
Corriente		Corriente	
Campo (KA/m)		Campo (KA/m)	
tiempo en que se estabiliza el voltaje		escala temporal de señal capturada	
Osciloscopio Datos iniciales		Osciloscopio Datos finales	
Vpp		Vpp	
Vrms		Vrms	
frecuencia		frecuencia	

- Los experimentos realizados en un solo día se graban con la fecha del día en que se realizaron; ejemplo: carpeta general (31-Diciembre-2011) y cada experimento debe ir distinguido por el número de prueba realizada dentro del conjunto de medidas de ese día, ejemplo: subcarpeta dentro de la carpeta general (31-Diciembre-2012: P1-31122011, P2-31122011, etc.).

- Dentro de cada subcarpeta se encuentran varios archivos, los cuales describen la configuración que se empleó para dicha medida, los archivos de la medición de temperatura que se obtuvo para cada sonda empleado, la curva de la corriente resultante en todo el experimento, la forma de la señal de excitación empleado, la FFT de la señal de excitación.

- Los archivos obtenidos son procesados bajo el programa Origin Pro, el cual nos permite obtener las curvas necesarias que deseemos estudiar, dicho programa nos facilita el manejo de la información y nos proporciona un ajuste lo más ideal a las curvas obtenidas de la respuesta del equipo, así como de la respuesta térmica obtenida.

IV.2.14. Estudio realizado para comprobar el valor de Ganancia teórica y real del Amplificador

Uno de los estudios que se llevaron a cabo con la finalidad de entender más a fondo el equipo con el que se trabaja, fue el de comprobar si la ganancia que se mostraba en el manual del amplificador empleado fuera realmente este valor o si tuviese una alteración significativa entre una medición real y el valor teórico, para

comprobar esto, fue necesario medir físicamente la respuesta que ofrecía el equipo y realizar una simulación matemática; la simulación matemática se realizó bajo el programa simulink.

Dicha comprobación se llevó a cabo para dos casos en concreto, los cuales fueron al tener el amplificador conectado en serie con el inductor y el caso de conectar el amplificador en serie con el inductor y una carga de 50Ω , ambos casos se muestran a continuación, figura 49.

Figura 49. Esquemas de los dos casos a estudiar para la comprobación de la ganancia.

La metodología que se llevó a cabo fue la siguiente:

- Una vez obtenidas las medidas reales del equipo, sabiendo el valor de voltaje aplicado, las características del inductor y conociendo su ganancia teórica, se realizó y comparó la señal medida con la simulada, si dichas señales no coincidían se fue variando la ganancia del amplificador simulado hasta que ambas señales fuesen iguales, cuando el valor del voltaje que se le aplica al amplificador comienza a situarse en su extremo superior del valor máximo aceptado ($2.8V_{pp}$), la señal comienza a generar una distorsión en su forma, para estos casos fue necesario

realizar distintas simulaciones y compararlas con la real para colocar la señal simulada en los puntos más cercanos posibles a la forma que debiese tener la señal real. Las frecuencias seleccionadas para realizar este estudio fueron 200KHz, 400KHz, 800KHz, 1MHz, 1.4MHz, 1.8MHz y 2MHz, para cada frecuencia se aplicaron los valores de tensión de 0.5V, 1V, 2V, 3V.

Figura 50. Curvas reales y simulados, dos casos, sin distorsión en la señal (izquierda), con poca distorsión en la señal (derecha).

Para facilitar la comparación que se tiene entre la ganancia Real y la ganancia medida se realiza el cálculo de un Factor que involucre a ambas ganancias el cual está definido como:

$$F_{Ganancia} = G_{Real} / G_{Teórica}$$

Donde conocemos que la ganancia Teórica es de 55dB y la ganancia Real es la que nos muestra el programa de simulación una vez ajustando la grafica medida a la real.

En la Figura 51 y 52, se muestra la comparación entre las curvas de respuesta que se obtienen tanto para la simulación como para la medida real; en la figura 51, se muestra algunas de las frecuencias que se emplearon y el comportamiento cuando solamente se encuentra el amplificador conectado en serie con el inductor; en la Figura 52, se muestra algunas de las frecuencias que se emplearon y el comportamiento cuando se encuentra el amplificador conectado en serie con el inductor y la carga de 50Ω ; en ambos casos, solo se muestran algunas de las frecuencias que se emplearon, sin embargo en el análisis de la ganancia se consideran todas las frecuencias y voltajes aplicados.

Comparación de curvas Simuladas y Medidas conectando solamente L

Figura 51. Comparación de curvas simuladas y medidas conectando solamente L.

Comparación de curvas Simuladas y Medidas conectando L y R 50Ω

Figura 52. Comparación de curvas simuladas y medidas conectando L y R 50Ω.

Es importante señalar que para un Voltaje de 3Vpp el rango de trabajo del amplificador estaba fuera, sin embargo lo realizamos de esta manera para lograr estudiar hasta qué valor de voltaje el amplificador sigue trabajando.

Los resultados de dicho estudio se muestra en la tabla 10, donde finalmente observamos que la ganancia real del equipo es muy parecida a la ganancia medida, dato que nos sirvió para estimar los cálculos del software de control lo más apegados a su realidad.

Tabla 10. Factor F_{gan} para amplificador en serie con L y para amplificador en serie con L y R.

	Factor F_{gan} para amplificador en serie con L				Promedio por frecuencia
Frecuencia (KHz)/Voltaje (Vpp)	0,5	1	2	3	
200	1,14	0	0	0	1,14
400	1,14	1,07	0	0	1,105
800	0,98	0,99	0,98	0,99	0,985
1000	0,96	0,96	0,96	0,99	0,9675
1400	0,93	0,94	1,01	1,02	0,975
1800	0,92	0,94	1,01	1,02	0,9725
2000	0,98	0,96	1,01	1	0,9875
				Prom. Total	1,018928571
	Valor F_{gan} para amplificador en serie con L y R 50 Ω				Promedio
Frecuencia (KHz)-Voltaje (Vpp)	0,5	1	2	3	
200	0,93	0,95	0,93	0,91	0,93
400	0,93	0,93	0,92	0,94	0,93
800	0,92	0,92	0,93	0,97	0,935
1000	0,92	0,93	0,93	0,99	0,9425
1400	0,9	0,91	0,96	0,96	0,9325
1800	0,92	0,93	1,01	1,01	0,9675
2000	0,99	0,94	1,03	1,01	0,9925
				Prom. Total	0,947142857

Capítulo V

V. Caracterización térmica del sistema de hipertermia magnética

En esta sección se aborda el tema de la caracterización térmica del sistema de hipertermia, punto primordial para poder realizar un modelado matemático, el cual se apegue lo mejor posible a la realidad.

V.1. Caracterización térmica del sistema de hipertermia magnética.

Un punto muy importante dentro de nuestra investigación fue el planteamiento y desarrollo de la caracterización térmica del recipiente en el cual se coloca la muestra a trabajar, debido a que ésta información ofrece parámetros importantes como lo es la conductividad térmica y la capacidad térmica del propio sistema, dicha caracterización se realiza empleando una metodología de calentamiento que sea independiente de la generación de campo magnético alterno. Esta información nos será útil para estimar los valores de conductividad y capacidad térmica, los cuales nos servirán de guía para estimar dichos valores en el modelado matemático, y posteriormente hacer los ajustes pertinentes.

La caracterización se basó en modelar una analogía entre un sistema térmico y uno eléctrico, el cual consiste en el diseño de un circuito eléctrico RC donde la equivalencia de R y C serán:

$$R = \frac{1}{C_D}$$

Donde

C_D Conductividad térmica [W/K·m]

$$C = C_\tau$$

Donde

C_τ Capacidad térmica [J/Kg·K]

Obteniendo que la constante de calentamiento definida como τ es determinada como:

$$\tau = RC = \frac{C_\tau}{C_D}$$

por lo tanto,

$$C_\tau = C_D \tau$$

Además, se tiene que la potencia térmica es igual a:

$$P = (T_{\text{inicial}} - T_{\text{final}})C_d = \Delta T C_d = \frac{\Delta T C_\tau}{\tau}$$

por lo tanto,

$$C_\tau = \frac{P\tau}{\Delta T}$$

Las condiciones experimentales fueron:

- Volumen empleado: 250 μ litros de agua desionizada, ya que es el volumen que se emplea en los ferrofluidos estudiados.
- Flujo de agua a 20°C
- Sensores de fibra colocados a tres profundidades las cuales fueron: 18cm, 17.5cm y 17cm, medición considerada desde el orificio del portamuestra hacia abajo.
- Resistencia empleada de 24 Ω .

En un principio se realizó toda la caracterización empleando una resistencia de cerámica de 12 Ω ; sin embargo, debido a su dimensión era muy complicado meterla y sacarla del portamuestra, además de perder en cada paso una cierta cantidad de volumen de la muestra, por lo que fue necesario cambiar la resistencia por una superficial de 24 Ω , que debido a sus dimensiones facilitó su manipulación.

Para la caracterización fue necesario el empleo de una fuente de poder, marca TTi, modelo QL355TP, serie 303485, se aplican cuatro voltajes capaces de aceptar la resistencia y sin pasar de su potencia máxima, la cual es de 0.25W, los voltajes aplicados están definidos en la tabla 11, se realizando las mediciones tres veces para asegurar que las condiciones y la respuesta obtenida fuera la misma, y debido a que el sistema es muy estable, las mediciones realizadas fueron muy parecidas para cada voltaje aplicado.

Tabla 11. Condiciones aplicadas en cada experimentación realizada para la calibración térmica.

Resistencia [Ω]	Voltaje aplicado [V]	Potencia [W]
--------------------------	----------------------	--------------

24	0.5	0.0104
24	1	0.041
24	1.5	0.009
24	2	0.166

El procedimiento que se llevó a cabo para esta caracterización es la siguiente:

- Encendido del baño termostático a 20°C.
- Colocar el volumen de agua definido.
- Introducir las sondas a la profundidad adecuada.
- Introducir la resistencia con el cuidado de no mover las sondas de temperatura.
- Dejar que el sistema se estabilice a los 20°C de la camisa de aislamiento.
- Calibrar el sensor de temperatura.
- Aplicar el voltaje deseado.
- Dejar el sistema actuando hasta observar que la temperatura haya llegado a su cambio de temperatura máxima, es decir que la lectura de la sonda es lo más estable posible; dicho procedimiento desde que se aplica el voltaje hasta que se estabiliza la temperatura dura aproximadamente 50 minutos.

La figura 53, muestra gráficamente los elementos que se introducen para dicho procedimiento.

Figura 53. Arreglo necesario para primera etapa de calibración térmica.

Posteriormente, una vez llegada la temperatura a su punto de estabilidad, y con el objetivo de observar el descenso de la temperatura, los pasos a seguir son los siguientes:

- Apagar la fuente de voltaje y quitar la resistencia lo más rápido posible del agua.

- Dejar las sondas de temperatura sobre el volumen.
- Capturar la bajada de temperatura hasta que el sistema llega a su estabilidad nuevamente, es decir hasta alcanzar los 20⁰ C iniciales.

En la figura 54, se muestra gráficamente los elementos necesarios para capturar la bajada de temperatura.

Figura 54. Arreglo necesario para segunda etapa de calibración térmica.

Como ejemplo de la respuesta obtenida en este procedimiento, en la figura 55, se observa la curva resultante obtenida para la respuesta de subida, y se mantiene un periodo largo de estabilidad, con el fin de asegurar que no existan

cambios e inestabilidades en el proceso; en la figura 56, se observa la curva resultante de bajada, donde es posible observar que una vez quitando la fuente generadora de calor; es decir la resistencia, el volumen de la muestra presenta una temperatura homogénea, y es de ésta etapa de donde se obtienen los valores de C_D y C_T para modelar el sistema, ya que en éste punto no tenemos ninguna fuente productora de calor, simplemente obtenemos el comportamiento del propio sistema.

Figura 55. Curva de Respuesta de subida.

Figura 56. Curva de respuesta de bajada.

La ecuación de ajuste de las curvas corresponde a un comportamiento exponencial regido por la ecuación $y = A_1 \exp(-x/t_1) + y_0$.

En la tabla 12, se muestra las respuestas en cambio de temperatura que se observan para cada profundidad y cada voltaje aplicado.

Tabla 12. Respuesta en cambio de temperatura registrada en la calibración térmica para cada sonda, aplicando distintos voltajes.

$\Delta T [^{\circ}\text{C}]$				
Profundidad/voltajes	2 V	1.5 V	1 V	0.5 V
18 cm	24.3	14.3	8.1	1.7
17.5 cm	25.3	14.7	7.6	1.9
17 cm	26	14.9	6.9	1.5

En la tabla 13, se muestra la respuesta de τ correspondiente a las curvas de bajada.

Tabla 13. Respuesta de τ registrada en la calibración térmica para cada sonda, aplicando distintos voltajes.

τ				
Profundidad/voltajes	2 V	1.5 V	1 V	0.5 V
18 cm	296.9	302.0	297.8	311.9
17.5 cm	296.8	301.2	303.8	300
17 cm	294.2	296.1	321.7	<u>358.4</u>

Los valores obtenidos son promediados para finalmente obtener un valor de τ

299.07s ± 3.2834

Graficando el cambio de temperatura con respecto a la potencia aplicada en cada caso obtenemos la pendiente de la recta; la cual nos da el valor de la ***conductividad térmica de $0.006 \pm 2.7E-4$ W/K***, finalmente obtenemos la ***capacidad térmica que es 1.794 J/K***

Figura 57. Grafica del cambio de temperatura con respecto a la Potencia obtenida para la calibración térmica.

Capítulo VI

VI. Modelado Matemático

Uno de las consideraciones importantes para lograr un buen análisis de investigación, es la realización de un modelado matemático que simule teóricamente los resultados obtenidos en la práctica, todo con el objetivo de ser capaces de elaborar un análisis de los resultados lo más crítico posible y tener un patrón de comparación. Es por este motivo que dentro de este trabajo de investigación se elaboró un modelado matemático considerando los fenómenos físicos que son involucrados al generar hipertermia magnética en nanopartículas magnéticas cuya característica es presentar propiedades superparamagnéticas, es decir, que sean monodominio.

Uno de los respuestas que el equipo ofrece es que la corriente resultante obtenida a lo largo del tiempo que dura el experimento sufre dos comportamientos posibles, uno de ellos es que ésta va decayendo hasta llegar en un cierto tiempo a la estabilización (figura 58), caso que es importante considerar en el modelado matemático, ya que su respuesta del sistema no será la misma, debido a que la

curva resultante de la corriente influye directamente en la magnitud del campo magnético aplicado a la muestra estudiada; otra de las respuestas (idealmente debería ser éste su comportamiento) es que la corriente mantiene un valor promedio estable a lo largo del tiempo de experimentación, caso observado en la figura 59.

Figura 58. Curva del comportamiento de la corriente resultante en equipo de hipertermia magnética, caso1.

Figura 59. Curva del comportamiento de la corriente resultante en equipo de hipertermia magnética, caso2.

Debido al comportamiento antes mencionado, el modelo matemático considera uno u otro caso dependiendo del caso que le marque el usuario, lo cual está directamente relacionado con el análisis posterior a la experimentación; dicho modelado está desarrollado bajo la plataforma de matlab, para el caso en que la corriente se mantiene estable, simplemente se mete el valor promedio de la respuesta del sistema y todo el procedimiento es el mismo a seguir; para el caso en que el comportamiento sea una exponencial decreciente se debe de considerar la ecuación de ajuste de la corriente, a continuación se describe detalladamente todo el modelo matemático aplicado.

El ajuste del comportamiento de la corriente, en el caso de que decayera a lo largo del experimento, tiende a presentar un comportamiento exponencial, el cual está dado por la siguiente ecuación:

$$y = A_1 \exp\left(-t/t_1\right) + y_0$$

En donde

$$y_0 = K, t_1 = \tau_i$$

por lo cual

$$i(t) = A_1 \exp\left(-t/\tau_i\right) + K$$

Considerando que de las características propias de la bobina, se obtuvo que la magnitud del campo viene dada por:

$$H[\text{A/m}] = 80i$$

Y de la ecuación ****

Sustituyendo H en P se obtiene que

$$P = \pi\mu_0\chi_0(80i)^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$

Sustituyendo $i(t)$ en P

$$P(t) = \pi\mu_0\chi_0 80^2 i(t)^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$

$$P(t) = \pi\mu_0\chi_0 80^2 (A_1 \exp(-t/\tau_i) + K)^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$

Considerando que

$$B = \pi\mu_0\chi_0 80^2 f \left[\frac{N}{A^2 s m^2} \right]$$

$$C = \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2} \left[\frac{1/s * s}{1/s * s} \right]$$

Sustituyendo B y C

$$P(t) = BC (A_1 \exp(-t/\tau_i) + K)^2$$

$$P(t) = BC \left\{ [A_1 \exp(-t/\tau_i)]^2 + 2A_1 K \exp(-t/\tau_i) + K^2 \right\}$$

$$P(t) = BC [A_1^2 \exp(-2t/\tau_i) + 2A_1 K \exp(-t/\tau_i) + K^2]$$

Se decidió considerar un sistema de ecuaciones lineales de primer orden para modelar nuestro sistema térmico y obtener la caracterización térmica teórica; buscando un ajuste adecuado entre la medición real y los parámetros teóricos.

La ecuación lineal de primer orden está dada por

$$\frac{dy}{dx} + \alpha_1 y(x) = f(x)$$

Donde la solución de la misma es

$$y(x) = e^{-\alpha(x-x_0)} \left(y_0 + \int_{x_0}^x f(z) e^{\alpha(z-x_0)} dz \right)$$

Para nuestro caso

$$x_0=0, z=t=x, \alpha=1/\tau_{\text{térmico}}, f(x)=P(t)/C_t, y_0= \Delta T_{\text{inicial}}.$$

Donde

$$\tau_{\text{térmico}} = \frac{C_\tau}{C_D}$$

Obteniendo

$$\Delta T(t) = e^{-\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}} \left(\Delta T_{\text{inicial}} + \int_0^t \frac{V \cdot P(t)}{CT} e^{\left(\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}\right)} dt \right)$$

Sustituyendo $P(t)$ en $\Delta T(t)$

$$\Delta T(t) = e^{-\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}} \left(\Delta T_{\text{inicial}} + \int_0^t \frac{VBC[A_1^2 \exp(-2t/\tau_i) + 2A_1 K \exp(-t/\tau_i) + K^2]}{CT} e^{\left(\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}\right)} dt \right)$$

Considerando que

$$D = \frac{VBCA_1^2}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{-2t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt + \frac{V2A_1BCK}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{-t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt$$

$$+ \frac{VBCK^2}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt$$

$$E = \frac{VBCA_1^2}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{-2t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt$$

$$F = \frac{V2A_1BCK}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{-t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt$$

Y

$$G = \frac{VBCK^2}{CT} \int_0^t e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} dt$$

Desarrollando la parte exponencial de E obtenemos

$$e^{\left(\frac{-2t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{término}}\right)} = e^{\frac{-2t\tau_{término} + t\tau_i}{\tau_i\tau_{término}}} = e^{\frac{t(-2\tau_{término} + \tau_i)}{\tau_i\tau_{término}}}$$

Considerando

$$\alpha = \frac{-2\tau_{término} + \tau_i}{\tau_i\tau_{término}}$$

Sustituyendo en E obtenemos

$$E = \frac{VBCA_1^2}{CT} \int_0^t e^{(\alpha t)} dt$$

Desarrollando la parte exponencial de F obtenemos

$$e^{\left(\frac{-t}{\tau_i}\right)} e^{\left(\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}\right)} = e^{\frac{-t\tau_{\text{térmico}} + t\tau_i}{\tau_i\tau_{\text{térmico}}}} = e^{\frac{t(-\tau_{\text{térmico}} + \tau_i)}{\tau_i\tau_{\text{térmico}}}}$$

Considerando

$$\beta = \frac{-\tau_{\text{térmico}} + \tau_i}{\tau_i\tau_{\text{térmico}}}$$

Desarrollando la parte exponencial de G obtenemos

$$e^{\left(\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}\right)}$$

Considerando

$$\gamma = \frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}$$

Desarrollando la integral obtenemos que

$$D = \frac{VBCA_1^2}{\alpha CT} (e^{\alpha t} - 1) + \frac{V2A_1BCK}{\beta CT} (e^{\beta t} - 1) + \frac{VBCK^2}{\gamma CT} (e^{\gamma t} - 1)$$

Sustituyendo D en ΔT obtenemos

$$\Delta T(t) = e^{-\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}} \left(\Delta T_{\text{inicial}} + \frac{VBCA_1^2}{\alpha CT} (e^{\alpha t} - 1) + \frac{V2A_1BCK}{\beta CT} (e^{\beta t} - 1) + \frac{VBCK^2}{\gamma CT} (e^{\gamma t} - 1) \right)$$

Sintetizando un poco la expresión, consideramos que

$$\alpha_1 = \frac{VBCA_1^2}{\alpha CT}$$

$$\beta_1 = \frac{V2A_1BCK}{\beta CT}$$

$$\gamma_1 = \frac{VBCK^2}{\gamma CT}$$

$$\Delta T(t) = e^{-\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}} \left(\Delta T_{\text{inicial}} + \alpha_1 (e^{\alpha t} - 1) + \beta_1 (e^{\beta t} - 1) + \gamma_1 (e^{\gamma t} - 1) \right) [^{\circ}\text{C}]$$

Por otro lado, cuando la corriente obtenida del sistema es constante en todo el tiempo de la aplicación del campo, la ecuación para obtener el cambio de temperatura teórico se reduce a:

$$\Delta T(t) = e^{-\frac{t}{\tau_{\text{térmico}}}} \left[\Delta T_{\text{inicial}} + \frac{VP}{CT} \tau_{\text{térmico}} \left(e^{t/\tau_{\text{térmico}}} - 1 \right) \right]$$

Capítulo VII

VII. Metodología Experimental

Uno de los puntos indispensables que se debe llevar a cabo para la realización de la parte experimental, es el que se describe detalladamente en la sección ***, en donde se muestra la preparación previa del equipo que se debe de considerar para realizar cualquier experimento. Una vez realizados todos los pasos pertinentes se procede con la selección de las señales a aplicar, los tiempos de aplicación del campo, la magnitud de campo que se desea aplicar en el experimento; dichos puntos se tratan a detalle en este capítulo.

VII.1. Metodología de la medición experimental

La metodología que se consideró adecuada para las medidas fue la siguiente; aplicar el campo magnético en un determinado tiempo en el que se pudiera observar claramente que la muestra presenta un incremento de temperatura y posteriormente una estabilidad térmica, mediante el manejo continuo del equipo se observó que la estabilidad térmica se presentaba en todos los caso al cabo de 15 minutos, por lo que se consideró pertinente aplicar el campo magnético sobre la muestra por un

promedio de 35 minutos continuos; en todos los casos se observa una etapa de incremento de temperatura y posteriormente una estabilidad en la respuesta. Una vez transcurrido este tiempo se suspende la exposición del campo y se registra el decremento de la temperatura hasta llegar a la temperatura inicial, con la finalidad de observar el decaimiento de la temperatura y asegurando que la muestra ha recuperado su temperatura inicial, y dicha temperatura es estable para posteriormente comenzar con una nueva medida.

Las frecuencias que se emplearon para la gama de experimentación fueron las siguientes:

- 1 MHz
- 800 KHz.
- 600 KHz.
- 400 KHz.
- 200 KHz.

El equipo de hipertermia tiene la capacidad de poder trabajar con frecuencias que van dentro del rango desde 9 KHz a 2 MHz; sin embargo, al realizar un estudio detallado del equipo, el cual está descrito en la sección IV.2.13., se cercioró de que al aplicar frecuencias altas la respuesta de la señal que se obtiene en el inductor presenta distorsiones mayores; por lo que se decidió realizar un estudio abarcando distintas frecuencias, pero en las cuales la distorsión que se presenta estuviera un

tanto controlada, con lo cual la respuesta obtenida de las distintas variables del sistema (señal de excitación, amplitud del campo magnético, respuesta térmica de la muestra a estudiar) no presenten variaciones tan significativas y por lo tanto el sistema esté mucho más controlado facilitando el análisis de la respuesta térmica.

Con la finalidad de verificar una repetitividad en las pruebas efectuadas, los pasos a seguir fueron los siguientes:

- Seleccionar una señal a estudiar
- Aplicar un voltaje definido
- Observar la respuesta del sistema, en caso de que el sistema no responda adecuadamente suspender la medición e iniciar nuevamente con la estabilidad térmica inicial de la muestra.

Las medidas se llevaron a cabo de una manera desordenada, es decir, en cada sesión experimental se seleccionaron distintas señales y distintas magnitudes de campo diferentes a las aplicadas en sesiones anteriores y posteriores, esto con el propósito de verificar su reproducibilidad en todos sus casos y la eficiencia del equipo.

VII.2. Selección de las señales experimentales aplicadas

Debido al interés que se busca en la presente tesis, dentro de la experimentación realizada se aplicaron cuatro distintas señales, con el fin de estudiar el comportamiento térmico que se observa al emplear cada una de ellas. Las señales a estudiar fueron las que se muestran en las figuras ***, y las cuales son

asignadas con el nombre de señal G, L, K y J. la selección de dichas señales se decidió de la siguiente manera, se tomó como señal estándar la sinusoidal (señal G), ya que es la que se aplica en todos los equipos especializados en hipertermia magnética, con el objetivo de observar un comportamiento similar al de la señal G, se consideró la señal L, la cual presenta la misma forma que la sinusoidal pero en pequeños peldaños; se seleccionaron dos señales cuadradas que varían entre ellas un poco, una de ellas señal K, presenta dos escalones uno con la mitad de la magnitud que el otro, lo que provoca dos cambios de pendiente de manera lenta, y la señal J presenta un comportamiento distinto, ya que se rige por un escalón grande a la mayor intensidad y un escalón muy pequeño con la intensidad de que la mayor magnitud del campo sea aplicada en la mayoría del tiempo provocando un cambio rápido en el comportamiento del ferrofluido.

A continuación se presenta cada una de las señales de manera ideal simuladas para una frecuencia de 1 MHz, observando a la derecha de cada figura el comportamiento de la señal y a la izquierda su respuesta del espectro en frecuencia (explicado en la sección siguiente), en la figura 60, se observa el comportamiento de la señal sinusoidal a la cual se le define como señal G, posteriormente la señal L, señal K y señal J.

Figura 60. Muestreo de las cuatro señales aplicadas en el estudio.

VII.4. Especificaciones de la muestra a medir

Debido a que el equipo cuenta con la limitación de que la magnitud de campo magnético es pequeña, fue necesario realizar toda la gama de experimentación con una concentración significativamente grande de nanopartículas, obteniendo un ferrofluido de 100mg/ml, las nanopartículas estaban dispersas en agua desionizada; para el estudio se empleó un volumen de 250µlitros; las nanopartículas que empleamos fueron adquiridas por la colaboración efectuada del proyecto NANOHYPERThermIA: “Desarrollo de nuevas nanopartículas y protocolos para hipertermia mejorada”, vinculado al CIBER-BBN en colaboración con la universidad politécnica de Valencia.

Sus características particulares son las que se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Principales propiedades de las nanopartículas empleadas en la fase experimental

Material	Magnetita, Fe ₃ O ₄
Diámetro promedio	14nm +/- 3 nm.
Recubrimiento	Ninguno

En la figura 61, se observan las NP empleando un TEM y observando una escala de 10nm con el fin de compararlo con la dimensión de la muestra.

Figura 61. Representación TEM de las NP empleadas para el estudio.

Se realizó un estudio de las NP con el fin de verificar sus características magnéticas, el cual se llevó a cabo empleando un AGFM (Alternating Gradient Field Magnetometer), el estudio se llevó a cabo teniendo una pequeña muestra en polvo de las NPs, el resultado obtenido es el que se muestran en la figura 62, donde se puede observar que responden a un comportamiento superparamagnético, característica que es favorable cumplir para que se puede producir hipertermia magnética con una respuesta térmica efectiva.

Figura 62. Respuesta magnética de las NP en el AGFM.

Capítulo VIII

VIII. Respuesta del equipo de hipertermia

Uno de los retos con el cual se enfrentó al llevar a cabo este trabajo de investigación, fue trabajar con una línea de investigación de nueva creación dentro del CTB; por lo que fue necesario fortalecer un grupo de trabajo enfocado en el área de hipertermia magnética dentro del laboratorio de Bioinstrumentación y nanomedicina, con la finalidad de diseñar y construir un equipo capaz de ofrecer aplicaciones distintas a las que comúnmente brindan los equipos comerciales; teniendo claro este propósito, el equipo con el que se cuenta actualmente ofrece dos grandes ventajas; una de ellas es la capacidad de adaptación de ***distintas señales de excitación***, la cual es la señal encargada de producir el campo magnético aplicado a la muestra a estudiar y la otra es lograr trabajar con un ***rango de frecuencias muy amplio*** que va de los 9KHz hasta los 2 MHz, caso que los equipos comerciales se limitan a trabajar en rangos como 200KHz-600KHz.

VIII.1. Optimización del equipo

En un principio se pensó que el periodo de optimización iba a ser corto permitiendo ampliar el rango de investigación, lo cual no fue así, puesto que existieron varias limitantes en el camino, lo cual es razonable al diseñar un nuevo equipo; a continuación se mencionan las más significativas, por cuestiones de extensión de la memoria, no se agregarán todas las medidas que se realizaron en la optimización, si no se enfocará solo en mencionar las más significativas.

- Amplificador

El amplificador con el que se cuenta no está diseñado para la aplicación que se plantea en este trabajo, y la respuesta que produce se rige por dos casos en partículas, uno de ellos es ofrecer una respuesta con un comportamiento totalmente ideal, es decir totalmente lineal, sin embargo en la mayoría de los casos se presenta un comportamiento exponencial que es inicialmente decreciente y posteriormente lineal, como se muestra en la figura 58, dicho comportamiento por consecuencia origina que la amplitud de campo que ofrece el sistema tenga este mismo comportamiento; esto nos orilló a considerar un análisis matemático que se adecuara a dicho comportamiento.

- Software de control

Con el fin de registrar todos los parámetros de salida del sistema, los cuales nos ayudan para el análisis posterior de la muestra a estudiar, se creó un software de

control que capturara el comportamiento de dichos parámetros y proporcione la información adecuada del sistema; en un inicio se consideró pertinente que el software estuviera programado para dar la orden de establecer una magnitud de campo magnético definido por el usuario, dicho objetivo lo lograba aumentando la magnitud del campo en periodos lentos hasta el grado de que llegara al campo magnético deseado; sin embargo esto no fue adecuado al momento de estudiar el comportamiento térmico de la muestra de ferrofluido, ya que la curva de temperatura iba aumentando paulatinamente y el comportamiento térmico resultante no fue el adecuado para un posterior análisis; por lo que se consideró pertinente el adaptar el software para poder definir desde un inicio un campo magnético dado, el cual fuese aplicado a la muestra; otra de las modificaciones que se realizaron a dicho software fue el poder capturar la curva de la magnitud del campo magnético a lo largo del tiempo en el que éste se aplica y también ser capaces de guardar el comportamiento de la señal de excitación de salida que ofrece el sistema.

- Recipiente de aislamiento térmico para la muestra.

Uno de los inconvenientes que se presentaron a lo largo de la experimentación inicial fue la incapacidad de poder aislar la muestra de las alteraciones térmicas que se presentaban originadas principalmente por la bobina al transmitir corriente sobre ella, produciendo que las lecturas del comportamiento térmico de la muestra no fuesen las adecuadas, por lo que se consideró pertinente el diseño de alguna otra

opción que fuera más eficiente, el recipiente que mejor resultado proporcionó fue uno que presenta dos camisas de aislamiento, uno de ellos es con un flujo de agua (externo) y con una camisa de vacío (interno), el objetivo fue lograr un recipiente adiabático. El proceso detallado de las fases que se llevaron a cabo para la optimización de este recipiente se muestra en la sección V.1.

- Alteraciones térmicas en el medio ambiente

A pesar de que se cuenta con un recipiente adiabático, el cual aísla a la muestra, un cambio brusco de temperatura del medio ambiente llega a dañar la medición que se está efectuando, por lo que se consideró de suma importancia tener un cuarto de laboratorio con un control de temperatura.

Con lo mencionado anteriormente se consideró de suma importancia realizar cambios constantes al equipo con la finalidad de buscar un procedimiento más eficiente; por cuestiones de extensión de la redacción, dentro de este trabajo no se mencionarán diversos cambios que se realizaron al equipo.

VIII.2. Parámetros de respuesta del sistema

Con la finalidad de analizar adecuadamente el comportamiento de la curva de temperatura que se obtiene de un ferrofluido específico a estudiar, fue importante capturar toda la información posible de los parámetros que arroja el propio sistema, y debido a la alteración de la señal de entrada, los parámetros no son totalmente

los mismos en todas las medidas, por lo que se consideró prioridad poder analizar todos los parámetros mencionados en el capítulo VI.

VIII.2.1. Curva de la respuesta térmica.

El comportamiento de la respuesta térmica que se presenta en cada medida realizada se captura y es procesada un poco antes de ser analizada, ya que es necesario quitar el comportamiento inicial, el cual está regido por una línea recta a la temperatura de estabilidad del flujo de agua.

En la figura 63, se observa la respuesta térmica resultante aplicando tres distintas magnitudes de campo, y posteriormente se observa el comportamiento del decremento también registrado, en la figura 64 se observa el decremento de las distintas medidas observadas en la figura 63.

Figura 63. Respuesta de incremento de temperatura aplicando f de 1MHz a distintas magnitudes de campo.

Figura 64. Respuesta del decremento de temperatura aplicando f de 1MHz a distintas magnitudes de campo.

VIII.2.2. Respuestas erróneas del sistema.

El propio sistema en algunas ocasiones muestra errores incontrolables por el software o por el usuario; uno de ellos era la alteración total de la curva de la corriente resultante, como lo muestra la figura 65 y la figura 66, en donde se observa un comportamiento anormal, cuando este fenómeno se presenta, la medida que se realiza no se puede considerar para un análisis posterior.

Figura 65. Comportamiento erróneo de la respuesta de la corriente que sale del sistema

Figura 66. Curva del comportamiento erróneo de la respuesta de la corriente que sale del sistema

Otra de las alteraciones que se presentan es que la señal que sale del sistema presente una deformación, este fenómeno generalmente se presenta cuando la amplitud del campo magnético aplicado está por encima del 0.6 KA/m, ya que el amplificador está en una etapa de saturación, en la figura 67, se muestra una señal sinusoidal saturada y la medición no sirve para posterior análisis.

Figura 67. Comportamiento erróneo de la señal sinusoidal.

Capítulo IX

IX. Análisis de señales y respuesta térmica

Uno de los pasos primordiales para poder interpretar adecuadamente los resultados obtenidos, es el análisis posterior a la experimentación, ya que de esto se obtiene la interpretación adecuada del estudio realizado, es por esto, en esta tesis se llevó a cabo un análisis imperativo de todos los resultados obtenidos, el cual se muestra en esta sección.

IX.1. Señales Obtenidas del sistema.

Iniciaremos con el análisis de las señales obtenidas del sistema, y con el fin de llegar a una comprensión adecuada de esta sección, es importante mostrar la respuesta que se obtienen del sistema al realizar la experimentación. Una vez introducida cierta configuración en lo que respecta a la señal de excitación que produce el campo magnético, es importante tener un registro de dicha señal para un análisis posterior. En la Figura 68, se muestra un ejemplo de las señales que

empleamos para el estudio (descritas en la sección VII.2.), en esta figura se muestra las señales ideales y la obtenida del sistema, todas las curvas de la señal como respuesta del sistema que se muestran, están a una frecuencia de 200KHz.

Figura 68. Muestreo de señales tanto ideales inciso A, como las resultantes del sistema inciso B.

Como es claramente observable la curva ideal difiere de la real, por lo que es primordial tener un registro de la señal experimental resultante, con la finalidad de comparar ambas situaciones, primero verificar si la medida es viable o no para el estudio, ya que puede presentar una diferencia física significativamente grande entre la ideal y la obtenida y segundo, tener la posibilidad de realizar un análisis posterior a dicha señal con la finalidad de complementar información de la respuesta obtenida en la muestra.

IX.2. Densidad de potencia fundamental (PSD).

Empleando como plataforma de análisis gráfico se utilizó el programa Origin Pro, en donde para cada una de las señales se aplica el análisis de transformada rápida de Fourier (FFT) y usando el método de periodograma, la cual es la estimación espectral de una secuencia finita, se obtiene la densidad de potencia fundamental empleando el método TISA, como se muestra en la ecuación ***.

$$Densidaddepotenciafundamental (PSD) = \frac{\Delta t(R_e^2 + I_m^2)}{n} \left[\frac{W}{Hz} \right]$$

Donde

Re yIm son la parte real y la parte imaginaria obtenidos para cada frecuencia discreta.

n número de datos

Δt intervalo del muestreo [s].

Una vez obtenida la densidad espectral de la señal de salida, se consideró el valor en potencia de la frecuencia fundamental solamente, como se muestra en la figura 69, dicho análisis se obtuvo para cada experimento realizado.

Figura 69. Grafica donde se muestra el valor de la potencia de la frecuencia fundamental de la respuesta de una señal aplicada.

IX.2. Obtención de IDE e IDEN

Una vez obtenido lo anterior y verificando que la señal que se obtiene del sistema difiere significativamente con la señal original, se buscó un parámetro que ayudara a medir la distorsión que se presenta en las señales resultantes del sistema experimental, para este fin, se buscó un parámetro definido como índice de distorsión experimental (IDE), y se obtiene de la siguiente manera, se considera el

valor de la densidad espectral de potencia en la frecuencia fundamental y por otro lado se obtiene la sumatoria de ptos. A frecuencias positivas.

La fórmula que se emplea para obtener el Índice de Distorsión Experimental (IDE) es la siguiente:

$$IDE = \frac{\sum Ptos.afrec.positiva \left[\frac{W}{Hz} \right] - Densidadespectraldepotenciaenfundamental(PSD) \left[\frac{W}{Hz} \right]}{Densidadespectraldepotenciaenfundamental(PSD) \left[\frac{W}{Hz} \right]}$$

Una vez obtenido el IDE, se realiza la normalización, la cual se define como Índice de Distorsión Experimental Normalizado (IDEN) y se obtiene de la siguiente manera.

$$IDEN = \frac{IDE}{\sum IDE_s / n_s}$$

Donde

IDE_s se define como la sumatoria de los valores de IDE que se obtienen para cada tipo de señal en una frecuencia definida.

n_s cantidad de medidas obtenidas para cada caso.

IX.3. Obtención de REP (Resistencia Equivalente de Pérdidas).

Posteriormente y ayudados de la simulación matemática mencionada en el capítulo VI, se obtiene el parámetro denominado como Resistencia Equivalente de Pérdidas (REP), la cual es igual a la potencia disipada por el cuadrado de la corriente proveniente de la ecuación que se muestra a continuación.

$$P(t) = \pi\mu_0\chi_0 80^2 i(t)^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$

En donde REP se define como:

$$REP = \frac{P}{i^2} = \pi\mu_0\chi_0 80^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2} \left[\frac{W}{A^2} \right]$$

Con la finalidad de observar que la curva de la respuesta térmica fuese reproducible al aplicar una señal definida, se realizó una media de 10 medidas de cada señal a cada frecuencia variando la magnitud del campo, es decir un total de 200 medidas, las cuales se analizaron posteriormente.

Una vez teniendo el código de la fundamentación teórica procesado en matlab se procedió al análisis de la siguiente manera y considerando que:

- según la literatura los fenómenos físicos que provocan la producción de energía térmica en la nanopartícula como son los conocidos como relajación de brown y de Néel, están estrechamente relacionados en las ecuaciones ****, dichos fenómenos muestran un efecto térmico final promedio; debido a que físicamente dentro del sistema no se cuenta con la tecnología para medir individualmente la respuesta térmica de cada relajación, es decir, dentro de la curva de la respuesta térmica ya viene dada la respuesta de todos los fenómenos en conjunto.
- Al aplicar una señal de excitación diferente, es decir no sinusoidal, los fenómenos físicos de la transmisión de mayor o menor energía al ferrofluido finalmente se mostrarán en la respuesta térmica que se obtendrá.

- El modelo matemático empleado en la simulación, obtiene una respuesta ideal de la curva de temperatura; sin embargo en la realidad esta respuesta presenta ciertas variaciones.
- El modelo matemático está elaborado para una señal sinusoidal, sin embargo partimos de la suposición de que la conductividad térmica y el valor obtenido de la potencia de disipación P/i^2 es distinto al ir variando el tipo de señal y que dicha información es registrada en la curva de la respuesta térmica de cada experimento planteado.

Una vez teniendo la respuesta térmica y conociendo los parámetros que fueron aplicables para la obtención de ésta, los datos se introducían en la simulación teórica, pero con los parámetros reales del experimento para finalmente obtener una respuesta como la que se muestra de color rojo en la figura 70 , donde se observaba que la respuesta simulada no era la misma que la respuesta de la medida, por lo que posteriormente se iba variando manualmente el valor de P/i^2 y el valor de la conductividad térmica hasta que la respuesta del programa fuese muy parecida a la respuesta de la medida, lo que se puede observar en la curva de la respuesta de la figura 70 mostrada de color azul, una vez teniendo los valores de la simulación matemática adecuados, que ofrecieran un comportamiento similar al obtenido en la experimentación, se registraban ambos valores en una base de datos para previo análisis. Esta metodología se realizó para todas las medidas. Obtenido la respuesta de cada una de las medidas como se muestra a continuación.

Figura 70. Curva del comportamiento de la temperatura con ajuste que ofrece la simulación y con ajuste modificado en función de la medida obtenida.

La respuesta de REP y de la conductividad térmica fue almacenada en una base de datos donde se registraron los valores de ajuste que presentaba cada una de las respuestas térmicas para cada tipo de señal y para cada frecuencia aplicada.

El análisis partió de la suposición de que al aplicar una misma señal al ferrofluido, independientemente de la magnitud del campo magnético, la respuesta que se obtiene del valor de REP debe de ser similar para cada grupo de señales en una frecuencia dada si la alteración en la distorsión de la señal no es significativa entra una y otra señal.

IX.3.1. Obtención de REP/gr

A manera de mostrar en los resultados la mayor información posible de las respuestas que muestra la experimentación, se obtuvo un parámetro que muestra la respuesta de REP por gramos de material magnético presente en la muestra, el cual fue de 0.025gr, y cuyas unidades son $\left[\frac{W}{gr \cdot A^2}\right]$.

IX.3.2. Obtención de K y α

Debido al comportamiento que se presentó de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente en todo el rango de frecuencias estudiadas y mostrando todas las señales aplicadas, su respuesta tiene un comportamiento regido por: $REP/gr = K/(I_{rms})^\alpha$, lo cual nos ofrece información del valor de K y α .

IX.3.3. Obtención de FACTOR

Finalmente se realizó un cálculo final en donde se efectúa una comparación entre el cálculo teórico y los valores obtenidos experimentalmente en todas las frecuencias aplicadas y con todas las señales aplicando un valor de corriente de 8 Amp para el cálculo teórico y considerando los puntos experimentales obtenidos al aplicar un valor de corriente similar al teórico; las condiciones fueron, fijar el valor de la frecuencia y el valor de τ , este valor es dividido por 8 Amperios (I_{rms}) para obtener el valor denominado FACTOR, obtenido de dividir el $REP_{teórico}$ y $REP_{experimental}$

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$

$$\frac{P}{i^2} = REP = K \cdot f \cdot \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$

$$\frac{REP}{f} = K \cdot \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} = F(lrms)$$

Capítulo X

X. Resultados y Discusión

Dentro de esta sección se mostrará el compendio de las respuestas obtenidas una vez procesada toda la información que se obtuvo de la parte experimental, es importante señalar que toda la explicación de los procesos que se llevaron a cabo para poder obtener esta información se muestran en los capítulos anteriores y la presentación de los resultados tiene el mismo orden en el cual se narra el análisis en los capítulos anteriores.

X.1. Respuesta de la Densidad de potencia fundamental (PSD).

Las gráficas que se muestran a continuación, son la respuesta de la densidad de potencia fundamental obtenida para cada tipo de señal a cada frecuencia trabajada contra el valor eficaz de la corriente aplicada.

Las figuras 71 y 72 muestran las gráficas del comportamiento de PSD contra el valor eficaz de la corriente aplicada que se observa para la frecuencia de 1MHz y 800KHz.

Figura 71. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHz aplicando todas las señales.

Figura 72. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHz aplicando todas las señales.

Las figuras 73 y 74 muestran las gráficas del comportamiento de PSD contra el valor eficaz de la corriente aplicada que se observa para la frecuencia de 600KHz y 400KHz.

Figura 73. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHz aplicando todas las señales.

Figura 74. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHZ aplicando todas las señales.

Las figura 75 muestra las gráficas del comportamiento de PSD contra el valor eficaz de la corriente aplicada que se observa para la frecuencia de 200KHz.

Figura 75. Comportamiento de PDS con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHZ aplicando todas las señales.

X.2. Respuesta de IDE y IDENN.

Las siguientes figuras, muestran las gráficas del comportamiento de IDE con respecto a la corriente eficaz obtenida en cada experimentación, en la figura 76 se muestra el comportamiento que se presenta en el caso de la frecuencia de 1MHz, y en la Figura 77 se observa el comportamiento aplicando frecuencia de 800KHz.

Figura 76. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHz aplicando todas las señales.

Figura 77. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHz aplicando todas las señales.

Posteriormente en la figura 78 y 78, se muestra tanto el comportamiento de IDE con respecto a la corriente eficaz, para el caso de la frecuencia de 600KHz y 400KHz.

Figura 78. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHz aplicando todas las señales.

Figura 79. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHz aplicando todas las señales.

Finalmente en la figura 80, se muestra el mismo comportamiento de IDE con respecto a la corriente eficaz aplicada para cada experimento, para el caso de la frecuencia de 200KHz.

Figura 80. Comportamiento de IDE con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHz aplicando todas las señales.

Una vez graficados los valores de IDE, se procede a realizar los cálculos del IDEN, en las figuras 81- 85 se muestran las gráficas obtenidas de IDEN con respecto a la corriente eficaz aplicada para cada experimento, en las gráficas también se observa una zona que muestra puntos definidos que se eliminan ya que en ellos se resalta un comportamiento de desviación grande con respecto al comportamiento de la mayoría de los otros puntos de IDEN presentes para la misma señal en cuestión.

En la figura 81, se observa el comportamiento del IDEN con respecto a la corriente eficaz para 1 MHz, y en la Figura 82 se observa el mismo comportamiento antes mencionado pero para la frecuencia de 800KHz.

Figura 81. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 1 MHz aplicando todas las señales.

Figura 82. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 800 KHz aplicando todas las señales.

En la figura 83, se observa el comportamiento del IDEN con respecto a la corriente eficaz para 600KHz, y en la Figura 84 se observa el mismo comportamiento antes mencionado pero para la frecuencia de 400KHz.

Figura 83. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 600 KHz aplicando todas las señales.

Figura 84. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 400 KHz aplicando todas las señales.

En la figura 85, se observa comportamiento del IDEN con respecto a la corriente eficaz aplicando 200KHz.

Figura 85. Comportamiento de IDEN con respecto al valor eficaz de la corriente aplicada a 200 KHZ aplicando todas las señales.

Una vez realizadas las gráficas mencionadas anteriormente, se realiza un promediado con respecto a los valores de IDEN obtenidos de todas las medidas realizadas, esto para cada señal y a cada frecuencia, lo cual se muestra en la figura 86.

Figura 86. Comportamiento de IDEN en las distintas frecuencias aplicadas para todas las señales.

Como proceso final de esta etapa de análisis de las señales aplicadas experimentalmente, se efectúa un promedio de IDEN general, es decir, de una señal en específico y se promedian los puntos obtenidos para cada frecuencia, este proceso se realiza para cada una de las señales y los cuales se muestran en la figura 87.

Figura 87. Comportamiento de IDEN con respecto a las distintas señales aplicadas.

X.3. Respuesta REP (*Resistencia Equivalente de Pérdidas*).

De acuerdo a la sección IX.3., Obtención de REP (Resistencia Equivalente de Pérdidas), en donde se realiza una explicación detallada de la obtención del parámetro denominado como REP, dentro de esta sección se muestran los resultados obtenidos para las respuestas de temperatura obtenidos experimentalmente y realizando el análisis pertinente se obtienen las siguientes respuestas, en la figura 88, se observa el comportamiento que se obtiene de REP con respecto a IDEN, para la frecuencia de 1MHz, posteriormente para las frecuencias de 800KHz, 600KHz, 400KHz, y 200KHz, se pueden observar sus respuestas en las figuras 89, 90, 91 y 92, respectivamente.

Figura 88. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 1 MHz aplicando todas las señales.

Figura 89. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 800KHz aplicando todas las señales.

Figura 90. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 600KHZ aplicando todas las señales.

Figura 91. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 400KHZ aplicando todas las señales.

Figura 92. Comportamiento de REP/gr con respecto a IDEN para la frecuencia de 200KHz aplicando todas las señales.

La respuesta que se observaba al graficar REP/gr contra la corriente RMS en escala logarítmica, obteniendo la respuesta que se muestra a continuación en las figuras 93, 94, 95, 96 y 97 a 1MHz, 800KHz, 600KHz, 400KHz y 200 KHz respectivamente.

Figura 93. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 1 MHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.

Figura 94. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 800 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.

Figura 95. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 600 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.

Figura 96. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 400 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.

Figura 97. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente, a una frecuencia de 200 KHz, mostrando el comportamiento para todas las señales aplicadas.

Posteriormente se realizó un análisis para obtener la función del comportamiento y posteriormente se realizó el mismo análisis para todas las frecuencias, obteniendo el comportamiento que se muestra en las siguientes Figuras 98, 99, 100, 101 y 102 para las frecuencias de 1MHz, 800 KHz, 600 KHz , 400 KHz y 200 KHz respetivamente.

Figura 98. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 1 MHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 8.8 \pm 0.8 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.6 \pm 0.2$.

Figura 99. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 800 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 7.9 \pm 0.8 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.7 \pm 0.2$.

Figura 100. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 600 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 8.7 \pm 2.5 \cdot 10^3$, $\alpha = 2.1 \pm 0.7$.

Figura 101. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 400 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 5.6 \pm 0.7 \cdot 10^3$, $\alpha = 1.6 \pm 0.2$.

Figura 102. Comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para una frecuencia de 200 KHz aplicando todas las señales, obteniendo que $K = 4.6 \pm 1.5 \cdot 10^3$, $\alpha = 2.0 \pm 0.3$.

En las figuras 98 a 102, se muestra el comportamiento y la respuesta que se obtiene del comportamiento de cada gráfica, en el cual se observa que el valor de K tiene un rango que va de 8800 a 4600 (± 910) y el valor de α tiene un rango que va de 1.58 a 2.13 (± 0.22).

La pérdida de la potencia no es independiente de la frecuencia aplicada, pero tiene una tendencia a crecer al aplicar frecuencias altas.

El comportamiento de REP/gr en función del valor eficaz de la corriente para todas las frecuencias aplicadas tiende a comportarse de la siguiente manera, mayor para corrientes bajas (1-2.5 Irms) y para menor para corrientes elevadas (3.5-8 Irms).

X.4. Respuesta de K, Alpha y FACTOR.

Figura 103. Comportamiento del K y α en función de todas las frecuencias aplicadas, aplicando normalización.

El equipo de trabajo contaba con la peculiaridad, a mayor corriente aplicada mayor distorsión de la señal, la primera suposición fue que los flancos de la señal alterada produciría un mayor alineamiento de los ejes de anisotropía con respecto al campo magnético más abruptos y por lo tanto mayor calentamientos, sin embargo debido a los resultados mostrados nos muestra que dicha distorsión producía poca conmutación del momento magnético de la partícula.

Figura 104. Comportamiento de los puntos obtenidos de FACTOR, en función de la frecuencia, para corriente de 8 Amp empleando un parámetro de relajación teórico de $5.5e^{-9}s$.

Una de las limitaciones con las que se estuvo trabajando a lo largo de la medición fue el ruido no lineal que generaba el equipo, la tendencia de reducir REP al incrementar la corriente es claro, dentro del rango de corriente RMS aplicada, dentro de los fenómenos estudiados en este punto, la respuesta para frecuencias altas (800KHz-1 MHz) la respuesta del **valor del FACTOR** es más constante.

X.5. Resultados obtenidos al aplicar hipertermia magnética en tejido celular.

Una de los propósitos que se pretendían llevar a cabo al realizar el estudio detallado que se describió en los dos anteriores capítulos, que consistió del estudios de distintas señales aplicando distintas magnitudes de campo eran que una vez obtenida la respuesta para cada señal y al observar el comportamiento térmicos, se considerarán los mejores resultados con el fin de trasladar esta metodología empleando células cancerígenas, todo esto con la finalidad de obtener un estudio in vivo y verificar nuestra hipótesis en un caso real.

Dentro de los estudios enfocados para esta sección, se consideraron distintos parámetros, distintas señales, diferentes frecuencias, tal como se menciona en la tabla 15.

Tabla 15. Propuesta de los distintos estudios realizados en células.

Frecuencias	Excitación	Concentraciones	Tiempo de exposición	
200 o 400KHz	sinusoidal	300mg/ml	3horas	1hora 45min
		100mg/ml	45	
		50 o menos mg/ml	min	
200 o 400KHz	escalonada	300mg/ml	3horas	1hora 45min
		100mg/ml	45	
		50 o menos mg/ml	min	
800KHz	sinusoidal	300mg/ml	3horas	1hora 45min
		100mg/ml	45	
		50 o menos mg/ml	min	
800KHz	escalonada	300mg/ml	3horas	1hora 45min
		100mg/ml	45	
		50 o menos mg/ml	min	

En la figura 105 y 106, se muestran algunos resultados obtenidos de los experimentos que se realizaron enfocados en irradiación de células.

Condiciones:

Concentración 300mg/ml, frecuencia 800 KHz, corriente RMS aplicada: 8.8 A, señal aplicada J.

Figura 105. Respuesta térmica aplicada sobre una muestra con tejido celular aplicando una frecuencia de 800KHz, s-J y aplicando una corriente de 8.8 Amp.

Concentración: 300mg/ml, frecuencia 800 KHz, corriente RMS aplicada: 8.9 Amp., señal aplicada G.

Figura 106. Respuesta térmica aplicada sobre una muestra con tejido celular aplicando una frecuencias de 800KHz, s-G y aplicando una corriente de 8.8 Amp.

Desgraciadamente este tipo de estudios no ofreció resultados muy satisfactorios, debido a que la magnitud de campo magnético es muy poco, además que existían varios obstáculos, pero principalmente el que se menciona a continuación. Las pruebas efectuadas empleando células requerían una concentración 3 veces más alta a la que se empleó en los estudios previos, es decir la concentración que se requirió fue de 300 mg/ml; esto debido a que la magnitud del campo que ofrece el equipo es muy poca y para contrastar esto se aumentó la concentración, al colocar mayor concentración de material se tendría una temperatura mayor; sin embargo estas concentraciones tan altas de material no hacían muy viables la parte experimental, ya que al momento de realizar la muestra (nanopartículas en combinación con las células) y tratar de homogeneizar la muestra la manipulación de la muestra era muy complicada; otra de las razones fue que una

vez terminada la irradiación del campo sobre la muestra, era necesario lavar las células para su posterior análisis y debido a tales concentraciones de nanopartículas el proceso de lavado fue muy complicado.

Capítulo XI

XI. Conclusiones y Trabajo a futuro

En concordancia con el planteamiento del problema, los objetivos fundados y las metas establecidas, la finalidad de este apartado es presentar las conclusiones a las cuales se llegó después de haber realizado el análisis correspondiente de los resultados presentados en el presente documento.

XI.1. Conclusiones Generales

Los máximos valores de la amplitud de campo que se aplicaron hasta la frecuencia de 600KHz cumplen con la norma establecida por *****, la cual dicta que la irradiación adecuada para aplicar en una técnica como la hipertermia magnética debe estar dentro del rango de $4,85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1}$; los máximos valores alcanzados aplicando la frecuencia de 800KHz y 1MHz, a pesar de que no estar dentro de este rango el factor de irradiación no es significativamente mayor al rango que dicta la norma.

Desafortunadamente el equipo de trabajo con el que trabajó fue muy inestable en varios aspectos, por lo que fue necesario conocer distintos rangos de trabajo del equipo y realizar una selección de medidas previas para el estudio, esto originó que el mismo fuese complicado en la interpretación de los resultados.

El estudio que se realizó en esta investigación es el inicio de un abanico de suposiciones sobre los fenómenos físicos que se presentan al aplicar una señal de excitación distinta a la sinusoidal.

Hay que considerar que el campo magnético que se aplica en este estudio fue muy pequeña (máximo $0.6 \pm 0.015 \text{KA/m}$), por lo que este mismo estudio sería conveniente realizarlo para magnitudes de campos mayores, ya que estamos seguros que los fenómenos físicos al aplicar distintas formas de onda de excitación para la generación del campo magnético aplicado a un ferrofluido generará fenómenos físicos interesantes y atractivos para su estudio, produciendo nuevas teorías y modelos matemáticos interesantes y trascendentales.

XI.2. Conclusiones de Caracterización térmica de NPMs

Debido a que los datos obtenidos del sistema requieren una limpieza previa, es importante realizar este paso adecuadamente, de lo contrario se eliminaría valiosa información de cada lectura realizada.

En lo que respecta al análisis de cada curva de la respuesta térmica al ir aplicando diferentes señales de excitación, éste se realizó manualmente y por lo tanto se requirió de bastante tiempo, por lo que se recomienda la implementación de un programa matemático que realice de una manera más rápida dicho análisis.

Es de suponer que diferentes formas de ondas deberían de producir un comportamiento distinto con respecto a las pérdidas de potencia; ya que el fenómeno físico que se presenta en cada señal de excitación va ligada con la el comportamiento de la forma de onda y esto rige el comportamiento del momento magnético de la nanopartícula; es de decir, mientras más pronunciado sea el flanco de una señal inducida es de suponer que mayor será la pérdida de la potencia y por consiguiente será necesario el empleo de menor magnitud de campo magnético; sin embargo esto va ligado a las propiedades físicas-atómicas de la nanopartícula y por lo tanto se sugiere una previa calibración de la nanopartícula anterior al análisis de su comportamiento.

Nuestro estudio se realizó aplicando distintas frecuencias, 200KHz, 400KHz, 600KHz, 800KHz, y 1 MHz, se observó que el comportamiento de REP presenta dos agrupaciones distintas, una para bajas corrientes aplicadas y otra para altas corrientes aplicadas las cuales se encontraban al aplicar un campo magnético en el rango de 0.1 ± 0.0015 KA/m a 0.6 ± 0.015 KA/m.

Debido a los distintos fenómenos magnéticos que se han presentado al estudiando distintas señales de excitación, las cuales producen el campo magnético aplicado a la muestra a analizar y de los cuales no es posible explicarse con el modelo físico que se tiene hasta el momento, para futuros estudios se sugiere ir variando la constante de viscosidad del medio, con la finalidad de fijar varios parámetros como lo es el tiempo de relajación de la nanopartícula, la dependencia del fenómeno de Brown y de Néel.

Es de suponerse que para intensidades de campo magnético mayores a las aplicadas en este estudio, sin necesidad de sobrepasar el umbral establecido en aplicaciones médicas, el cual es de 15 KA/m y aplicando una señal de excitación distinta a la sinusoidal, por ejemplo una señal cuadrada las partículas se alinean con respecto al campo magnético en un tiempo mayor al de una señal sinusoidal, ya que el tiempo para lograr que su momento magnético de la nanopartícula se alinea totalmente al eje del campo magnético es mayor que el de una señal sinusoidal.

XI.3. Conclusiones de la Aplicación Biomédica

El primer inconveniente de la terapia de hipertermia magnética radica en la toxicidad de las nanopartículas utilizadas. Este parámetro en el estudio implica, en este punto, solo considerar una concentración baja de nanopartículas puesto que de lo contrario, iría en contra de los parámetros de salud permitidos.

Por otro lado, se tiene la forma de las señales utilizadas para el campo magnético alterno se eligieron para cumplir con el objetivo de aumentar la temperatura de 42 a 46 grados centígrados en las nanopartículas. De acuerdo a esto, se visualiza una línea de oportunidad en la señal G (sinusoidal), ya que fue la señal que mayor cambio en la temperatura tuvo al pasar de 39 a 41.5 grados; lo anterior aunado al hecho de que se puede proponer la fabricación de nanopartículas a diversos laboratorios de investigación o lucrativos para mejorar el desempeño magnético de las partículas, favorecería el desempeño de las señales mencionadas.

Referencias

- [Andrä and Nowak, 2007] Andrä, W. and Nowak, H. (2007). *Magnetism in medicine: a handbook*. Wiley-VCH.
- [Asin et al., 2012] Asin, L., Ibarra, M. R., Tres, A., & Goya, G. F. (2012). Controlled cell death by magnetic hyperthermia: effects of exposure time, field amplitude, and nanoparticle concentration. *Pharmaceutical research*, 29(5), 1319-1327.
- [Corti et al., 2008] Corti, M., Lascialfari, A., Marinone, M., Masotti, A., Micotti, E., Orsini, F., Ortaggi, G., Poletti, G., Innocenti, C., and Sangregorio, C. (2008). Magnetic and relaxometric properties of polyethylenimine-coated superparamagneticmri contrast agents. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 320(14):e316–e319.
- [Chalkidou et al., 2011] Chalkidou, A., Simeonidis, K., Angelakeris, M., Samaras, T., Martinez-Boubeta, C., Balcells, L., & Kalogirou, O. (2011). In vitro application of Fe/MgO nanoparticles as magnetically mediated hyperthermia agents for cancer treatment. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(6), 775-780.
- [Gilchrist et al., 1957] Gilchrist, R. K., R., M., D., S., C., H., J.C., P., and B.C., T. (1957). Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of surgery*, 146(4):596.
- [Goya et al., 2007] Goya, G. F., Fernandez-Pacheco, R., Arruebo, M., Cassinelli, N., and Ibarra, M. R. (2007). Brownian rotational relaxation and power absorption in magnetite nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 316(2):132.
- [Guardia et al., 2012] Guardia, P., Di Corato, R., Lartigue, L., Wilhelm, C., Espinosa, A., Garcia-Hernandez, M., & Pellegrino, T. (2012). Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. *ACS nano*, 6(4), 3080-3091.
- [Hayashi et al., 2010] Hayashi, K., Ono, K., Suzuki, H., Sawada, M., Moriya, M., Sakamoto, W., & Yogo, T. (2010). One-pot biofunctionalization of magnetic nanoparticles via thiol–ene click reaction for magnetic hyperthermia and magnetic resonance imaging. *Chemistry of Materials*, 22(12), 3768-3772.
- [Hergt and Dutz, 2007] Hergt, R. and Dutz, S. (2007). Magnetic particle hyperthermia—biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1):187–192.
- [Hergt et al., 2006] Hergt, R., Dutz, S., Müller, R., and Zeisberger, M. (2006). Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *Journal of physics. Condensed matter*, 18(38):S2919.

- [Hergt et al., 2004] Hergt, R., Hiergeist, R., Hilger, I., Kaiser, W. A., Lapatnikov, Y., Margel, S., and Richter, U. (2004). Maghemite nanoparticles with very high ac-losses for application in rf-magnetic hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 270(3):345.
- [Johannsen et al., 2005] Johannsen, M., Gneveckow, U., Eckelt, L., Feussner, A., WaldÃ?, Fner, N., Scholz, R., Deger, S., Wust, P., Loening, S. . A. ., and Jordan, A. (2005). Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique. *International Journal of Hyperthermia*, 21; 21(7; 7):637–647.
- [Jordan et al., 1999] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fahling, H., and Felix, R. (1999). Magnetic fluid hyperthermia (mfh): Cancer treatment with ac magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201:413.
- [Józefczak and Skumiel, 2007] Józefczak, A. and Skumiel, A. (2007). Study of heating effect and acoustic properties of dextran stabilized magnetic fluid. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1):193–196.
- [Kalambur et al., 2005] Kalambur, V. S., Han, B., Hammer, B. E., Shield, T. W., and Bischof, J. C. (2005). In vitro characterization of movement, heating and visualization of magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Nanotechnology*, 16(8):1221–1233.
- [Kim et al., 2009] Kim, D. H., Kim, K. N., Kim, K. M., & Lee, Y. K. (2009). Targeting to carcinoma cells with chitosan-and starch-coated magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 88(1), 1-11.
- [Kuznetsov et al., 2007] Kuznetsov, A. A., Leontiev, V. G., Brukvin, V. A., Vorozhtsov, G. N., Kogan, B. Y., Shlyakhtin, O. A., Yunin, A. M., Tsybin, O. I., and Kuznetsov, O. A. (2007). Local radiofrequency-induced hyperthermia using cuni nanoparticles with therapeutically suitable curie temperature. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1):197–203.
- [Lin T.C. et al., 2012] Lin, T. C., Lin, F. H., & Lin, J. C. (2012). In vitro feasibility study of the use of a magnetic electrospun chitosan nanofiber composite for hyperthermia treatment of tumor cells. *Acta biomaterialia*, 8(7), 2704-2711.
- [Le Renard et al., 2011] Le Renard, P. E., Lortz, R., Senatore, C., Rapin, J. P., Buchegger, F., Petri-Fink, A., & Jordan, O. (2011). Magnetic and in vitro heating properties of implants formed in situ from injectable formulations and containing superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) embedded in silica microparticles for magnetically induced local hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(8), 1054-1063.
- [Ma et al., 2004] Ma, M., Wu, Y., Zhou, J., Sun, Y., Zhang, Y., and Gu, N. (2004). Size dependence of specific power absorption of fe₃o₄ particles in ac magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 268(1-2):33.

- [Maenosono and Saita, 2006] Maenosono, S. and Saita, S. (2006). Theoretical assessment of fept nanoparticles as heating elements for magnetic hyperthermia. *Magnetics, IEEE Transactions on*, 42(6):1638–1642. ID: 1.
- [Martín-Saavedra et al., 2010] Martín-Saavedra, F. M., Ruíz-Hernández, E., Boré, A., Arcos, D., Vallet-Regí, M., & Vilaboa, N. (2010). Magnetic mesoporous silica spheres for hyperthermia therapy. *Acta Biomaterialia*, 6(12), 4522-4531.
- [Mornet et al., 2004] Mornet, S., Vasseur, S., Grasset, F., and Duguet, E. (2004). Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *Journal of materials chemistry*, 14(14):2161.
- [Pankhurst et al., 2003] Pankhurst, Q. A., Conolly, J., Jones, S. K., and Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics. D, applied physics*, 36(13):R167. ID: 37.
- [Prasad et al., 2007] Prasad, N. K., Rathinasamy, K., Panda, D., & Bahadur, D. (2007). Mechanism of cell death induced by magnetic hyperthermia with nanoparticles of $\gamma\text{-Mn}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_3$ synthesized by a single step process. *Journal of Materials Chemistry*, 17(48), 5042-5051.
- [Roch et al., 1999] Roch, A., Muller, R., and Gillis, P. (1999). Theory of proton relaxation induced by superparamagnetic particles. *The Journal of chemical physics*, 110:5403.
- [Rosensweig, 2002] Rosensweig, R. E. (2002). Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252:370–374.
- [Sadhukha et al., 2013] Sadhukha, T., Niu, L., Wiedmann, T. S., & Panyam, J. (2013). Effective elimination of cancer stem cells by magnetic hyperthermia. *Molecular pharmaceutics*, 10(4), 1432-1441.
- [Salunkhe et al., 2014] Salunkhe, A. B., Khot, V. M., & Pawar, S. H. (2014). Magnetic hyperthermia with magnetic nanoparticles: a status review. *Current topics in medicinal chemistry*, 14(5), 572-594.
- [Samanta et al., 2008] Samanta, B., Yan, H., Fischer, N. O., Shi, J., Jerry, D. J., & Rotello, V. M. (2008). Protein-passivated Fe_3O_4 nanoparticles: low toxicity and rapid heating for thermal therapy. *Journal of materials chemistry*, 18(11), 1204-1208.
- [Sonvico et al., 2005] Sonvico, F., Mornet, S., Vasseur, S., Dubernet, C., Jaillard, D., Degrouard, J., & Couvreur, P. (2005). Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and in vitro experiments. *Bioconjugate chemistry*, 16(5), 1181-1188.
- [Villanueva et al., 2010] Villanueva, A., De La Presa, P., Alonso, J. M., Rueda, T., Martinez, A., Crespo, P., & Rivero, G. (2010). Hyperthermia HeLa cell treatment with silica-coated manganese oxide nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(5), 1976-1981.

- [Wang et al., 2005] Wang, X., Gu, H., and Yang, Z. (2005). The heating effect of magnetic fluids in an alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293(1):334.
- [Wijaya et al., 2007] Wijaya, A., Brown, K. A., Alper, J. D., and Hamad-Schifferli, K. (2007). Magnetic field heating study of fe-doped au nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 309(1):15–19.
- [Yao et al., 2009] Yao, A., Ai, F., Wang, D., Huang, W., & Zhang, X. (2009). Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity of self-regulating magnetic implant material for hyperthermia application. *Materials Science and Engineering: C*, 29(8), 2525-2529.
- [Zhang et al., 2007] Zhang, L.-Y., Gu, H.-C., and Wang, X.-M. (2007). Magnetite ferrofluid with high specific absorption rate for application in hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1):228–233.

Resumen de los parámetros físicos empleados en las ecuaciones de relajación

la Tabla 16, presenta cada uno de ellos con su descripción, unidades y valor asignado.

Tabla 16. Parámetros necesarios para simulación de Matlab.

Parámetro	Definición	Valor asignado
D	Diámetro de nanopartículas (nm)	
V _M	Volumen de la nanopartículas (nm ³)	
δ	Grosor del recubrimiento (nm)	
V _H	Volumen de la partícula hidratada o hidrodinámica(nm ³)	
T _B	Temperatura de bloqueo(dependiente de material y dimensión) (K)	
K	Constante de anisotropía magnetocristalina (dependiente del material y dimensión) (kJ/m ³)	
k	Constante de Boltzmann (J/K)	1.38X10 ⁻²³ J/K
T	Temperatura ambiente (K)	293.15 K
Γ	$\Gamma = \frac{KV_M}{kT}$	
τ ₀	Tiempo de relajación promedio en respuesta a la fluctuación térmica (s)	τ ₀ ≅ 10 ⁻⁹ s
τ _N	Tiempo de relajación de Néel (s)	
η	Coeficiente de viscosidad del fluido (Kg/m-s)	
τ _B	Tiempo de relajación de Brown (s)	
τ	Tiempo de relajación total (s)	
M _d	Dominio de magnetización (kA/m)	
M _s	Magnetización de saturación (kA/m)	
φ	Fracción de NP en un volumen dado	

H_0	Amplitud inicial del campo magnético alterno (T; A/m)	
H	Amplitud del campo con respecto al tiempo y a la frecuencia aplicada (T; A/m)	
ξ	$\xi = \frac{\mu_0 M_d H V_M}{\kappa T}$	
χ_i	Susceptibilidad inicial	
χ_o	Susceptibilidad en equilibrio	
μ_0	Permeabilidad en el espacio libre (T.m/A, N/A ²)	$4\pi \times 10^{-7}$ (Tm/A)
ρ	Densidad efectiva (Kg/m ³)	
ρ_1	Densidad de la NP (Kg/m ³)	
ρ_2	Densidad del medio (Kg/m ³)	
C_p	Calor específico (J/Kg-K)	
C_{p1}	Calor específico de la NP (J/Kg-K)	
C_{p2}	Calor específico del medio (J/Kg-K)	
ΔT	Cambio de temperatura (K; °C)	
P	Potencia o energía de disipación de las NPM (W/cm ³)	