

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



**SIMULACIÓN DEL MOVIMIENTO DE NANOPARTÍCULAS
SUPERPARAMAGNÉTICAS INMERSAS EN FLUIDO SANGUÍNEO
CON POSIBLES APLICACIONES BIOMÉDICAS.**

Trabajo Especial de Grado presentado por
Lis Louise
ante la Facultad de Ciencias de la
Ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título
de: **Licenciada en Física**
Con la tutoría de: Prof. Félix Nieto
Dr. Miguel Martín Landrove

Mayo-2016
Caracas-Venezuela

Escuela de Física

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



**SIMULACIÓN DEL MOVIMIENTO DE NANOPARTÍCULAS
SUPERPARAMAGNÉTICAS INMERSAS EN FLUIDO SANGUÍNEO
CON POSIBLES APLICACIONES BIOMÉDICAS.**

Trabajo Especial de Grado presentado por
Lis Louise
ante la Facultad de Ciencias de la
Ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título
de: **Licenciada en Física**

Con la tutoría de: Prof. Félix Nieto
Dr. Miguel Martín Landrove

Mayo-2016
Caracas-Venezuela



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por el Consejo de la Escuela de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por **Lis Louise**, Cédula de Identidad **V-19562793**, bajo el título **“Simulación del movimiento de nanopartículas superparamagnéticas inmersas en fluido sanguíneo con posibles aplicaciones biomédicas”**, a los fines de cumplir con el requisito legal para optar al grado de **Licenciada en Física**, dejan constancia de lo siguiente:

1. Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, éste fijó el día 2 de junio de 2016, a Las 8:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en la Sala de Seminarios Guillermo Ruggeri de la Escuela de Física, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado; todo ello conforme a los artículos 20, 21, 22, 25, 26 y 28 de la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente.
2. Finalizada la defensa pública del trabajo, el jurado decidió declararlo aprobado por considerar que se ajusta a lo dispuesto y exigido en la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente en sus artículos 1, 5 y 6.

Se levanta la presente acta a los 2 días del mes de junio de 2016, dejándose también constancia de que, conforme a la normativa jurídica vigente, actuó como coordinador del jurado el tutor del Trabajo Especial de Grado Prof Miguel Martín Landrove.

Firma del jurado evaluador

Profa. Heidi Esperanza Martínez
Granado
V-13873910
UCV

Profa. Nuri Janil Hurtado
Villasana
V-6180156
UCV

Prof Miguel Martín Landrove
V-3982506
UCV



RESUMEN

Se desarrolló una herramienta de cómputo en Matlab que permitió realizar el cálculo de la dinámica en 3 dimensiones de partículas superparamagnéticas en un fluido estático inmersas en un campo magnético. Las partículas se consideran cuerpos rígidos que obedecen las leyes clásicas del movimiento, por lo que se emplea la mecánica newtoniana para calcular la fuerza total sobre cada partícula y el método de elementos discretos para describir las fuerzas de contacto entre ellas. Se desarrolla un modelo que describe la dinámica de partículas superparamagnéticas bajo las condiciones físicas usuales del flujo sanguíneo del sistema cardiovascular y el campo característico generado por un equipo de IRM. Se realizó la simulación, visualización y análisis posterior del comportamiento de partículas magnéticas frente a un fluido estático y un campo magnético externo constante y uniforme, así como también se llevó a cabo la simulación de las partículas en un fluido estático expuestas a un gradiente magnético externo uniforme y un campo magnético constante y uniforme.

Agradecimientos

A mis padres que han sido el soporte más preciado durante toda mi carrera.

A todos los profesores y compañeros que me compartieron su valioso conocimiento y contribuyeron a mi formación, en especial a Antonio Rueda por su dilección y solidaridad.

A mis tutores Félix Nieto y Miguel Martín Landrove por haberme guiado durante la elaboración de este trabajo.

A Panagiotis Vartholomeos que desinteresadamente accedió a ser entrevistado y cuya información fue de gran ayuda para la realización de este proyecto.

Índice

Objetivos.....	11
CAPITULO 1 Introducción.....	13
CAPITULO 2 Marco teórico.....	21
2.1 Consideraciones sobre los nanovehículos y el sistema propulsor.....	21
2.1.1 Nanocápsula.....	21
2.1.2 Unidad de Propulsión IRM.....	22
2.1.3 Unidad de Seguimiento de la RM.....	22
2.2 Consideraciones del medio donde viajan las partículas.....	23
2.2.1 El circuito arterial.....	23
2.2.2 El campo magnético.....	23
2.3 Consideraciones matemáticas del modelo.....	23
2.4 Consideraciones físicas.....	25
2.4.1 Fuerzas y torques magnéticos.....	27
2.4.2 Fuerzas y torques hidrodinámicos.....	28
2.4.3 Fuerzas de Van der Waals.....	30

2.4.4	Fuerzas de Contacto.....	30
CAPITULO 3 Metodología		33
3.1	Cálculo de fuerzas.....	33
3.1.1	Fuerzas magnéticas.....	34
3.1.2	Fuerzas de contacto	37
3.1.3	Fuerzas hidrodinámicas	39
	Caso de dos partículas en un campo constante	41
CAPITULO 4 Resultados.....		44
	Caso de 3 partículas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético constante	44
	Caso de 4 partículas en los vértices de un tetraedro inmersas en un campo magnético constante.....	52
	Caso de 20 partículas inmersas en un campo constante.....	62
	Caso de 10 partículas inmersas en un gradiente magnético	66
CAPITULO 5 Conclusiones.....		72
	Bibliografía.....	74
	Apéndice A.....	78
	Apéndice B	82

Índice de figuras

Figura 1.1 Diagrama del montaje experimental efectuado por Mathieu y Martel [6].	16
Figura 2.2.1 Diagrama de cuerpo libre sobre la partícula i -ésima.	26
Figura 2.2.2 Sistema de referencia ubicado en el eje del cilindro	29
Figura 2.2.3 Proyección del arco de circunferencia sobre la perpendicular al flujo.	29
Figura 2.4 Solapamiento entre 2 partículas.	31
Figura 2.2.5 Vector tangencial y normal al punto de contacto.	35
Figura 3.1 Diagrama de flujo para el cálculo de la fuerza de contacto	39
Figura 3.2 Posiciones iniciales de las partículas	41
Figura 3.3 Desplazamientos de las partículas respecto al tiempo	42
Figura 3.4 Velocidades de las partículas respecto al tiempo	42
Figura 3.5 Fuerza magnética (F_{mx}) respecto al tiempo	43
Figura 3.6 Fuerza de contacto (F_{cx}) respecto al tiempo.	43
Figura 4.1 Trayectorias de las partículas: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	46
Figura 4.2 Desplazamientos en x y y de las 3 partículas: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	47

Figura 4.3 Componentes x e y de las Fuerzas de contacto respecto al tiempo de las partículas 1 y 3: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	48
Figura 4.4 Componente y de la fuerza de contacto respecto al tiempo sobre la partícula 2: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	49
Figura 4.5 Fuerzas magnéticas (F_{my} y F_{mx}) respecto al tiempo de las partículas 1 y 3: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	50
Figura 4.6 Componente y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre la partícula 2: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].	51
Figura 4.7 Cuatro partículas inicialmente con velocidad 0 en los vértices de un tetraedro inmersas en un campo magnético constante en dirección paralela al eje y.	54
Figura 4.8 Desplazamientos en x z e y de las cuatro partículas respecto al tiempo	55
Figura 4.9 Componentes x e y de la fuerza de contacto respecto al tiempo sobre las 4 partículas.	57
Figura 4.10 Componentes x e y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre las 4 partículas.	58
Figura 4.11 Componentes x e y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre las 4 partículas.	59
Figura 4.12 Posiciones finales de las partículas.	60
Figura 4.13 Simulación de 20 partículas inmersas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético constante de 3 T en dirección y. Distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior)	63

Figura 4.14 Vista bidimensional de la distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior).....	64
Figura 4.15 Validación experimental de Vartholomeos y Martel [11]: (a) posiciones iniciales ($t=0$) y (b) posiciones en $t=3.5$ s.....	65
Figura 4.16 Simulación de 10 partículas inmersas en un fluido estático bajo la acción de un gradiente magnético en dirección x . Distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior).....	67
Figura 4.17 Vista del plano XY de la distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior).....	68
Figura 4.18 Componente x del desplazamiento del centro de masa.....	69

Índice de tablas

Tabla 2.1 Velocidades del fluido para cada tipo de vaso sanguíneo	23
Tabla 4.1 Parámetros utilizados en la simulación. Información proporcionada por Panagiotis Vartholomeos (valores estimados).....	45
Tabla 4.2 Valores de los parámetros utilizados en la simulación.....	53
Tabla 4.3 Parámetros utilizados en la simulación	62
Tabla 4.4 Valores de los parámetros utilizados en la simulación.....	66

Objetivos

General

Simular el movimiento de nanopartículas superparamagnéticas, inmersas en fluido sanguíneo bajo la acción de un campo magnético, y estudiar su posible aplicación como sistema de entrega de medicamentos.

Específicos

Establecer un modelo 3D de la dinámica de nanopartículas magnéticas bajo un campo magnético externo, característico de un equipo resonancia magnética.

Establecer variables físicas y biológicas del modelo.

Desarrollar el código en MatLab para modelar la dinámica de nanopartículas magnéticas.

Comparar los resultados obtenidos con los de la literatura especializada.

CAPITULO 1

Introducción

El concepto de la nanotecnología se introdujo en 1959 en la charla del físico Richard Feynman "There's Plenty of Room at the Bottom." La nanotecnología se refiere a una amplia gama de tecnologías que involucran materiales cuyas dimensiones se encuentran entre 1 y 100 nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Estas aplicaciones aprovechan las propiedades de los materiales a nanoescala. En el rango nanométrico, las partículas exhiben propiedades mecánicas, térmicas, ópticas y eléctricas diferentes a las observables en partículas de mayores dimensiones. La gran cantidad de superficie en relación al volumen ofrece varias propiedades nuevas y únicas, que se utilizan en muchos campos de la nanotecnología [1].

Específicamente la aplicación de la nanotecnología en la medicina se conoce como nanomedicina. Entre los materiales que se han desarrollado en esta área se tienen los materiales de poros nanométricos, que son lo suficientemente grandes para permitir el flujo de moléculas pequeñas tales como el oxígeno, glucosa e insulina, pero son lo suficientemente pequeños para impedir el paso de moléculas mucho más grandes del sistema inmune tales como inmunoglobulinas o partículas cargadas de virus [2].

Por otro lado en el diagnóstico de muestras in vitro, las gotas cuánticas representan una herramienta potencial. Son partículas que miden pocos nanómetros de diámetro, aproximadamente el mismo tamaño que una molécula de proteína o una secuencia corta de ADN. Presentan una paleta casi ilimitada de colores muy definidos que se pueden personalizar mediante el cambio de tamaño de la partícula o su composición. Las partículas experimentan fluorescencia con luz blanca y se pueden vincular a biomoléculas, de esta manera pueden usarse para identificar compuestos específicos en pruebas biológicas. Además se puede realizar seguimiento de los eventos biológicos de las biomoléculas etiquetadas [2].

Las nanopartículas magnéticas poseen cualidades físicas que son de gran utilidad en nanomedicina. Pueden ser empleadas como agente de contraste en imagen de resonancia magnética (IRM) para el diagnóstico de patologías. Otra potencial aplicación es la terapia de hipertermia en la destrucción de tumores al aprovechar el calor que producen cuando están bajo la acción de un campo magnético [3].

Se ha planteado la posibilidad de mejorar las técnicas de administración de medicamentos a través del concepto de sistemas de administración controlada, cuya finalidad es entregar el fármaco en el lugar adecuado, en la concentración correcta en el período de tiempo correcto. La dosificación y su velocidad de administración deben resultar en concentraciones temporales y espaciales de la que están por debajo de un nivel de fármaco tóxico y por encima de un nivel de efecto terapéutico mínimo. La expectativa es mejorar la tasa de éxito de tratamiento o diagnóstico de enfermedades [4].

La entrega de medicamentos por medio de nanoestructuras que sirven de vehículos se puede lograr uniendo partículas del fármaco a portadores de diseño individual. Estudios previos han mostrado que las nanopartículas entre 30 y 300 nm son idóneas para circular en los vasos sanguíneos más delgados e interactuar con las células [5]. Durante las últimas 2 décadas se han desarrollado una variedad de nanopartículas, algunas se han implementado para diagnóstico y tratamiento de enfermedades y lesiones [6].

Los nanovehículos con propiedades fisicoquímicas y biológicas optimizadas son absorbidos por las células más fácilmente que las moléculas más grandes, por lo que se pueden utilizar con éxito como herramientas de entrega para compuestos bioactivos disponibles en la actualidad. Los liposomas, dendrímeros, polímeros y nanopartículas de silicio o de carbono, lípidos sólidos o compuestos magnéticos son los ejemplos de nanovehículos que han sido probados como sistemas de administración de fármacos. La manera de fijar el fármaco al nanotransportador y la estrategia de su orientación es muy importante para la entrega controlada de medicamentos. El fármaco puede ser adsorbido o unido covalentemente a la superficie del nanovehículo, o bien puede ser encapsulado dentro de él. La unión covalente tiene la ventaja sobre otras formas de fijación, ya que permite controlar el número de moléculas de fármaco

conectados a la nanotransportador, es decir, un control preciso de la cantidad de compuesto terapéutico administrado [7].

La orientación hacia células específicas puede lograrse mediante el uso de mecanismos activos o pasivos. La primera estrategia se basa en la atracción del fármaco; los nanovehículos se conjugan a la zona afectada por medio de “ligandos de reconocimiento”, unidos a la superficie de anticuerpos conjugados de bajo peso molecular, por ejemplo, ácido fólico, péptidos, etc. La estrategia activa se logra a través de una manipulación de los estímulos físicos (por ejemplo, temperatura, pH, magnetismo) [7].

Para optimizar la localización del fármaco durante el envío, se requieren técnicas para guiarlos hacia la región de interés terapéutico a través del sistema cardiovascular. Durante la última década se ha propuesto el sistema nanorobótico de nanopartículas guiadas por equipos de imágenes por resonancia magnética (IRM). El principio de su funcionamiento consta de “nanotransportadores” que pueden ser cargados del fármaco y nanopartículas superparamagnéticas, las cuales son propulsadas por el campo magnético que produce el equipo [4].

Este trabajo de investigación se enfoca hacia el estudio computacional de la dinámica de nanopartículas superparamagnéticas bajo la acción de un campo magnético con las restricciones que representan las características del fluido sanguíneo y el equipo de IRM a ser implementado en un sistema de entrega controlada de medicamentos.

Debido a la naturaleza del problema, están involucrados un gran número de partículas que interactúan entre sí. Dentro de las herramientas numéricas empleadas en las simulaciones de partículas se tienen los Métodos de Elementos Finitos (MEF), Volúmenes Finitos (MVF) y Método de Elementos Discretos (MED), entre otros. Al emplear técnicas de dominio como MEF y MVF es necesario modelar mallas de las partículas y el fluido donde se encuentran sumergidas, por lo cual el MED es la opción óptima, ya que no requiere de la implementación de mallas.

El MED fue previamente utilizado en [4] para el estudio computacional la dinámica de nanopartículas superparamagnéticas en 2 dimensiones. En el modelo se consideran las partículas

como cuerpos rígidos que obedecen las leyes de la mecánica clásica. Las interacciones entre ellas se modelan de manera elástica al efectuarse un contacto entre partículas. El método además considera una fuerza disipativa proporcional al solapamiento entre ellas, sobre lo cual estaremos discutiendo en capítulos siguientes.

En 2003 surgen por primera vez investigaciones conducidas por Sylvain Martel en la Escuela Politécnica de Montreal sobre sistemas nanorobóticos. Mathieu y Martel [6] llevan a cabo un procedimiento experimental para validar los modelos matemáticos y las hipótesis que surgen de esta modalidad. Se dirigieron micropartículas de magnetita (Fe_3O_4) de 10,9 micras de diámetro a través de un microcanal de 100 micras de diámetro en forma de Y entre un par de bobinas de Maxwell ($\text{dB} / \text{dz} = 443 \text{ mT} / \text{m}$) como se observa en la Figura 1.1.

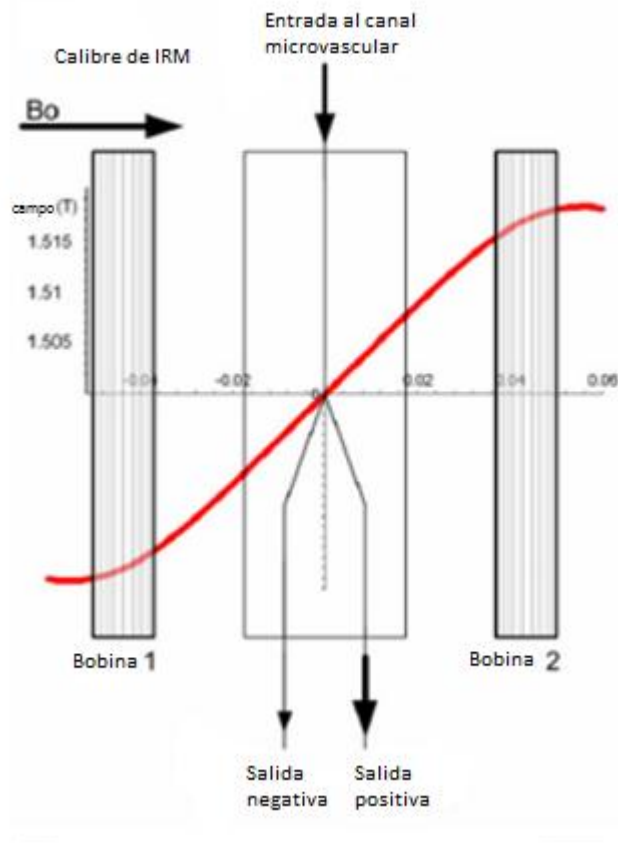


Figura 1.1 Diagrama del montaje experimental efectuado por Mathieu y Martel [6].

A través del microcanal circulaba un flujo de velocidad media igual a 0.525 m/s. Los resultados experimentales basados en el porcentaje de partículas recuperadas en la salida positiva (la que se encuentra en dirección al campo) muestran que los modelos matemáticos desarrollados proporcionan una estimación del orden de magnitud de los puntos fuertes de gradiente magnético requerido. Además, sus resultados establecen una prueba del concepto de propulsión de macropartículas por IRM a través del sistema cardiovascular.

Mathieu y Martel [6] desarrollaron un protocolo asistido por computador en la intervención endovascular de microdispositivos con un sistema de IRM. Estos módulos de software fueron diseñados para ayudar a un radiólogo intervencionista en todos los aspectos críticos en tiempo real que se ejecutan a una velocidad más allá de la capacidad humana, que incluyen el seguimiento, la propulsión, toma de tiempo de eventos y control de posición. Los trabajos del grupo de Martel plantearon la posibilidad de un futuro nanorobot al llevar a cabo el desplazamiento controlado de una microesfera magnética por una trayectoria preestablecida en la arteria de un puerco [8].

Vartholomeos y *col.* [9] establecieron un modelo 2D de la dinámica de nanopartículas superparamagnéticas. Se realiza una simulación de la dinámica de nanopartículas en 2 dimensiones utilizando el método de partículas discretas. Se consideran las partículas inmersas en un fluido newtoniano bajo la acción de un campo magnético. Se estudian las variables que afectan los aglomerados. Un análisis teórico de la fuerza que produce un campo magnético limitado a las características de un equipo de imagen por resonancia magnética sobre partículas magnéticas muestra que no es posible propulsarlas en contra del flujo sanguíneo en pequeños capilares.

Este problema podría abordarse mediante el aprovechamiento de la tendencia natural de las partículas magnéticas para formar agregaciones, este enfoque fue propuesto por primera vez por Mathieu y Martel [10]. Esta idea se basa en la observación de que una agregación de partículas magnéticas tiene un volumen mayor y por lo tanto puede inducir fuerzas magnéticas de mayor magnitud en comparación a la que se ejerce sobre una sola micropartícula o nanopartícula.

Vartholomeos y Mavroidis [11] desarrollaron una herramienta de cálculo computacional para realizar la simulación, visualización y análisis posterior del proceso de

agregación de las partículas magnéticas dentro de un entorno de fluido, tal como pequeñas arterias y arteriolas o cavidades llenas de líquido del cuerpo humano. Los modelos matemáticos necesarios para describir la física del sistema se presentan en detalle y también algoritmos computacionales necesarios para el cálculo eficiente de estos modelos son descritos. Los resultados de la simulación demuestran las capacidades de simulación del software y los resultados experimentales realizados con micropartículas de poliestireno con óxido de hierro superparamagnético incrustado permiten validar las predicciones de la simulación.

Sharma y *col.* [12] presentan un modelo matemático para calcular la eficiencia de la captura de las nanopartículas magnéticas. Se estudia el problema de nanopartículas magnéticas inyectadas en un canal de fluido bajo la acción de un campo magnético para propulsarlas hacia el punto de captura. Se toman en cuenta las fuerzas de arrastre del fluido y las fuerzas magnéticas. Se encontró que el valor de eficiencia de la captura, calculada a través del modelo matemático aumenta de 22 a 67% a medida que aumenta el campo magnético de 1 a 10 kOe. Además, se calculan las trayectorias y captación de nanopartículas magnéticas bajo la acción del campo magnético a través de simulaciones realizadas por el método de elementos finitos (MEF) con el software COMSOL.

Por otro lado, el MED fue utilizado por primera vez por Cundall y Strack para la mecánica de rocas [13]. Oñate y *col.*[13] exponen la aplicación del MED en conjunto con el MEF para problemas de fractura en sólidos continuos. Se discretiza el medio mediante esferas unidas por uniones cohesivas entre ellas linealmente elásticas. Se estudia la fractura debido a la carga en el punto de contacto con otro sólido cuyo contorno es discretizado por el (MEF).

El MED también se ha utilizado en el estudio de conjuntos de sólidos granulares. Tijssens y *col.* [14] exponen una explicación detallada del método y su aplicación a problemas granulares en agricultura. En este estudio se observa que los sistemas granulares en agricultura muestran formas irregulares, exhiben propiedades de los materiales que a menudo difieren de los sólidos ideales como materiales viscoelásticos y son difíciles de evaluar. Las propiedades mecánicas de una muestra son esenciales para su estudio y pueden variar dependiendo de irregularidades del material (moretones o perforaciones por ejemplo),

en otros casos las muestras pueden ser heterogéneas incluyendo una gama de variedades biológicas.

Se concluyó que la simulación numérica de sistemas granulares de productos biológicos es una tarea compleja que requiere técnicas como el MED cuyo cómputo se encuentra dentro del límite de lo que es técnicamente posible para dicho momento.

Como consideración general se tiene que los estudios previos presentes en la literatura constan de desarrollos experimentales y simulaciones en nanorobótica por medio de partículas paramagnéticas guiadas por un campo magnético externo; los cuales dejan abierta la posibilidad de una mayor variedad de investigaciones respecto a la dinámica de las partículas y sus aplicaciones en biomedicina. Para este trabajo se establece como base el modelo bidimensional utilizado en el estudio de Vartholomeos y Mavroidis [11] expuesto previamente el cual utiliza el MED como método de cálculo numérico para describir la dinámica de las partículas.

La idea de entrega localizada de medicamentos se plantea con la expectativa de mejorar y optimizar la distribución del fármaco en un organismo biológico y así obtener un tratamiento más efectivo. Además de evitar posibles daños a tejidos sanos que no son objetivo de la acción del medicamento.

Para la entrega controlada de medicamentos mediante nanoestructuras como vehículos, se requiere optimizar la forma de orientarlas hacia células específicas. La implementación de IRM en un sistema nanorobótico genera grandes expectativas al poder controlar la trayectoria y realizar seguimiento a las nanopartículas cargadas con el fármaco.

CAPITULO 2

Marco teórico

A continuación se establece una descripción detallada del sistema en estudio, que comprende la funcionalidad del sistema nanorobótico guiado por imagen de resonancia magnética, características de las partículas, consideraciones del medio, el modelo físico que describe el sistema y el método numérico a utilizar.

2.1 Consideraciones sobre los nanovehículos y el sistema propulsor

La arquitectura genérica del sistema nanorobótico guiado por imagen de resonancia magnética (IRM) es expuesta por Vartholomeos y *col.* [4]. Los distintos módulos de su funcionamiento se detallan a continuación.

2.1.1 Nanocápsula

Este es el subsistema más importante de la arquitectura del sistema nanorobótico de entrega de medicamentos guiado por IRM. Sus componentes son:

- El nanotransportador: Constituye el cuerpo principal de la nanocápsulas y sirve como la vesícula para cargar moléculas de fármaco y como una estructura, en la que las biomoléculas y cadenas de polímeros se unen para proporcionar solubilidad y biocompatibilidad

- Las nanopartículas magnéticas como elementos de propulsión: Constituyen los mecanismos responsables de la generación de las fuerzas de propulsión de las nanocápsulas. Los elementos de propulsión son generalmente nanopartículas magnéticas que han sido encapsuladas o unidas al nanotrasportador. Mediante la aplicación de los gradientes de campo del equipo de IRM, se inducen fuerzas magnéticas y torques que sirven como el mecanismo de propulsión de la nanocápsula.

- Funcionalización de la superficie como elemento de detección: Constituyen los mecanismos para detectar el estado del medio que rodea las nanocápsulas. Tales elementos de detección por lo general consisten en biomoléculas que interaccionan con moléculas específicas y desencadenan mecanismos de liberación de fármacos además de evitar reacciones inmunogénicas.

- Las moléculas de fármaco: En aplicaciones terapéuticas, las nanocápsulas se cargan con moléculas de fármacos. Dependiendo del proceso químico que se utiliza para la carga, el fármaco puede ser encapsulado en el espacio hueco de una vesícula o químicamente unido sobre la superficie.

2.1.2 Unidad de Propulsión IRM

La función del equipo IRM comprende tanto la propulsión como el seguimiento de la posición de las partículas. Un equipo de IRM al menos contiene los siguientes componentes básicos de hardware principal.

- Imán principal: Provee una intensidad de campo entre 1,5 a 3 T. Se puede lograr utilizando imanes permanentes en el caso de 0.3 T. Para intensidades de campo mayores se necesitan electroimanes superconductores. Típicamente, el helio líquido se usa como refrigerante para preservar las propiedades superconductoras.

- Bobinas de gradiente: Se necesitan tres arreglos de bobinas de gradiente en un sistema de imágenes por resonancia magnética. Las bobinas se utilizan tanto para la propulsión y el seguimiento. Estas generan un gradiente magnético, que en combinación con las propiedades magnéticas de las nanopartículas unidas en los encapsulados, inducen a las fuerzas de accionamiento que impulsan la nanocápsulas.

2.1.3 Unidad de Seguimiento de la RM

Las bobinas de gradiente se utilizan para la codificación espacial de las señales de resonancia magnética y la formación de la imagen. Estas señales son procesadas por un software de seguimiento que comprende la reconstrucción y procesamiento de la imagen. Su papel es el de estimar la posición y la acumulación de las nanocápsulas en los vasos sanguíneos o tejidos.

2.2 Consideraciones del medio donde viajan las partículas

2.2.1 El circuito arterial

Las características de los distintos vasos sanguíneos y la velocidad del flujo donde viajan las nanopartículas se ilustran a continuación [15].

Tabla 2.1 Velocidades del fluido para cada tipo de vaso sanguíneo

Tipo vaso	Diámetro (m)	Longitud (m)	Velocidad (m/s)
Arteria	3×10^{-3}	10^{-1}	10^{-1}
Pequeña arteria	0.5×10^{-3}	-	1.3×10^{-2}
Arteriola	3×10^{-5}	7×10^{-4}	10^{-2}
Capilar	7×10^{-6}	6×10^{-4}	7×10^{-4}

El flujo sanguíneo se considera laminar y el fluido newtoniano. Su viscosidad depende del diámetro del vaso sanguíneo, la velocidad del flujo y el porcentaje de glóbulos rojos [16].

2.2.2 El campo magnético

El campo magnético generado por un equipo de resonancia magnética se sitúa entre 1,5 y 3 T y un gradiente magnético entre 45 mT/m que puede ser magnificado a 450 mT/m por medio de la inserción de bobinas adicionales de gradiente [4].

2.3 Consideraciones matemáticas del modelo: MED

El MED es un método numérico para modelar el movimiento de ensambles de partículas que interactúan entre sí mediante colisiones. Se basa en las ecuaciones de movimiento de las partículas que corresponde a la dinámica clásica. Las partículas se aproximan como cuerpos rígidos con la salvedad de que se permite cierto solapamiento

virtual entre ellas el cual produce un nivel de amortiguamiento para evitar las vibraciones de las partículas sin contacto, disipando su energía [13].

Matemáticamente el MED es un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas no lineales formadas por las ecuaciones de Newton para cada partícula individual.

$$m_i \mathbf{a}_i = \mathbf{F}_{i\text{ext}} + \sum_{j \neq i}^N \mathbf{F}_{cnji} \quad (2.1)$$

$$\boldsymbol{\alpha}_i \mathbf{I}_i = \boldsymbol{\tau}_{i\text{ext}} + \sum_{j \neq i}^N \mathbf{r}_{ji} \times \mathbf{F}_{ctji} \quad (2.2)$$

donde N es el número de partículas. \mathbf{a}_i y $\boldsymbol{\alpha}_i$ son las aceleraciones lineal y angular de la partícula i -ésima, respectivamente. \mathbf{I}_i es el tensor de inercia. $\mathbf{F}_{i\text{ext}}$ y $\boldsymbol{\tau}_{i\text{ext}}$ son las fuerzas y torques externos que actúan sobre la partícula i -ésima. \mathbf{F}_{cnji} y \mathbf{F}_{ctji} son las fuerzas de contacto normal y tangencial que ejerce la partícula j sobre la partícula i .

Se necesita un esquema numérico para integración en el tiempo con el fin de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales resultante. Para muchas simulaciones DEM, el paso de tiempo de integración reportado es muy a menudo elegido para producir entre 10 y 20 pasos de tiempo durante el intervalo de tiempo de una colisión típica con esquemas de integración de orden inferior. Sin embargo, [30] recomiendan 100 pasos de tiempo y esquemas de integración de orden superior para obtener resultados precisos.

En este proyecto se utiliza el Método de Euler como esquema de integración de primer orden. El método consiste en el cálculo iterativo cuya relación de recurrencia viene dada por las ecuaciones (2.3) [13].

$$\mathbf{v}_{i+1} = \mathbf{v}_i + \mathbf{a}_i \Delta t$$

$$\mathbf{x}_{i+1} = \mathbf{x}_i + \mathbf{v}_i \Delta t \quad (2.3)$$

Δt es intervalo de tiempo. \mathbf{v}_t , \mathbf{x}_t , $\mathbf{v}_{t+\Delta t}$ y $\mathbf{x}_{t+\Delta t}$ corresponden a las velocidades y posiciones en el paso t y $t + \Delta t$ de tiempo.

2.4 Superparamagnetismo

El superparamagnetismo es un tipo de magnetismo que se produce en pequeñas nanopartículas ferromagnéticas o ferrimagnéticas. Esto implica tamaños alrededor de 10 nm dependiendo del material. Adicionalmente, estas nanopartículas son partículas monodominio. En una sencilla aproximación, el momento magnético total de la nanopartícula puede ser considerado como un solo momento magnético compuesto de todos los momentos magnéticos individuales de los átomos que forman la nanopartícula [31]

Cuando las nanopartículas muestran una cierta preferencia por la dirección a lo largo de la cual su magnetización alinea, se dice que presentan anisotropía en estas direcciones. Si se trata principalmente de una sola dirección preferencial, se denomina anisotropía uniaxial [31].

La energía de anisotropía en una partícula monodominio es, en primera aproximación, proporcional al volumen. Para un sistema con simetría uniaxial la energía de barrera asociada, que separa las direcciones fáciles de magnetización se puede escribir como $E_B = KV$. Donde V es el volumen de la partícula y K el grado de anisotropía del sistema. Esto significa que con la disminución del tamaño de la partícula la energía de barrera disminuye, hasta ser comparable ó menor que la energía térmica $K_B T$. (K_B corresponde a la constante de Boltzman y T a la Temperatura del sistema) Esto implica que la energía de barrera puede ser superada y así la partícula monodominio puede fluctuar térmicamente entre los dos mínimos de energía definidos por las direcciones "fáciles", como un simple espín en un material paramagnético. De esta forma el espín total de la partícula puede rotar, mientras que el ordenamiento interno permanece inalterado. Este

régimen o comportamiento de un ensemble de partículas (con un orden magnético interno) no interactuantes se conoce como superparamagnetismo [32].

2.5 Consideraciones físicas

Se considera que las partículas son esféricas de igual tamaño y obedecen a las leyes de la mecánica clásica, además suficientemente grandes para despreciar el movimiento browniano. Por lo tanto la resolución del problema se reduce a hallar las ecuaciones clásicas de movimiento de un conjunto de nanopartículas superparamagnéticas bajo la acción de un campo magnético a través del fluido sanguíneo que pueden interactuar entre sí mediante colisiones, fuerzas de Van Der Waals y como dipolos magnéticos.

Las fuerzas que actúan sobre la partícula i -ésima se esquematizan en la Figura 2.1. Se consideran las interacciones entre la partícula i -ésima y otra a corta distancia o en contacto además de las fuerzas externas.

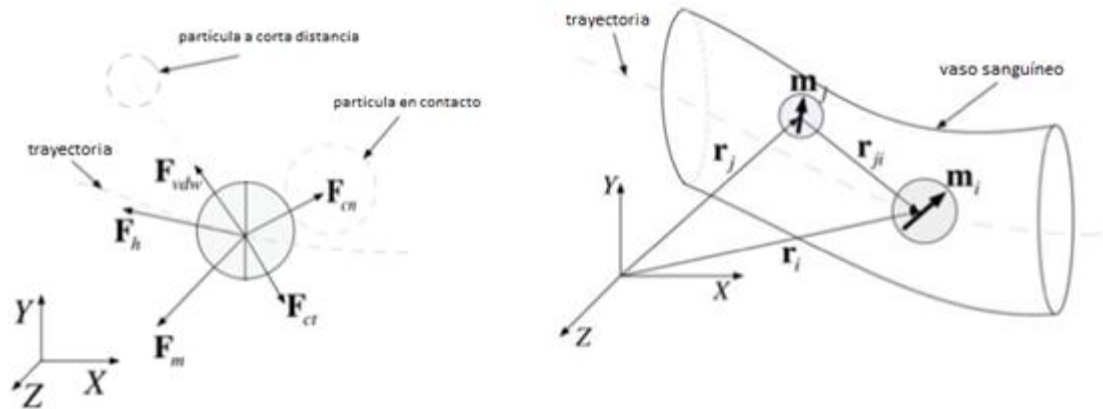


Figura 2.2.1 Diagrama de cuerpo libre sobre la partícula i -ésima

$$m_i \dot{\mathbf{v}}_i = \mathbf{F}_{mi} + \mathbf{F}_{cni} + \mathbf{F}_{cti} + \mathbf{F}_{hi} + \mathbf{F}_{vdwi} \quad (2.4)$$

$$I_i \dot{\boldsymbol{\omega}} = \boldsymbol{\tau}_{hi} + \boldsymbol{\tau}_{ci} + \boldsymbol{\tau}_{mi} \quad (2.5)$$

2.5.1 Fuerzas y torques magnéticos

La fuerza y torque magnético que experimenta la partícula i -ésima viene dada por

$$\mathbf{F}_{mi} = (\mathbf{m}_i \cdot \nabla) \mathbf{B}_i \quad (2.6)$$

$$\mathbf{T}_{mi} = \mathbf{m}_i \times \mathbf{B}_i \quad (2.7)$$

donde \mathbf{B}_i es la suma del campo externo \mathbf{B}_{0i} más el campo total generado por los momentos magnéticos de las demás partículas.

$$\mathbf{B}_i = \mathbf{B}_{0i} + \sum_{j \neq i}^N \mathbf{B}_{ji} \quad (2.8)$$

$$\mathbf{B}_{ji} = \frac{\mu_0}{4\pi} \left[\frac{3(\mathbf{m}_j \cdot \mathbf{r}_{ji})\mathbf{r}_{ji}}{|\mathbf{r}_{ji}|^5} - \frac{\mathbf{m}_j}{|\mathbf{r}_{ji}|^3} \right] \quad (2.9)$$

Al tratarse de partículas con características superparamagnéticas la magnetización viene dada por [17].

$$\mathbf{m}_i = \frac{4\pi \mu_r - 1}{\mu_0 \mu_r + 2} \frac{d_i^3}{8} \mathbf{B}_i \quad (2.10)$$

Al sustituir (2.8) y (2.9) en (2.7) para n partículas se tiene un sistema de $3n$ ecuaciones.

2.5.2 Fuerzas y torques hidrodinámicos

El fluido se considera laminar y newtoniano. La fuerza sobre la esfera i -ésima de radio a viene dada por la Ley de Stokes [18].

$$\mathbf{F}_{hi} = \lambda_{ij} 6\pi\eta 2a (\mathbf{E} \mathbf{P}_i - \mathbf{v}_i) \quad (2.11)$$

$$\mathbf{M}_{hi} = \lambda_{ni} 8\pi\eta (2a)^3 (\boldsymbol{\Omega}_0 - \boldsymbol{\Omega}_i) \quad (2.12)$$

\mathbf{E} es el tensor gradiente y $\boldsymbol{\Omega}_0$ el vector vorticidad. $\gamma_{xy} = \frac{v_f p_{iy}}{(l/2)^2}$ y $\gamma_{xz} = \frac{v_f p_{iz}}{(l/2)^2}$

p_{iy} y p_{iz} son las posiciones relativas al sistema de referencia cuyo origen se encuentra en el centro del vaso.

$$E = \begin{bmatrix} 0 & \gamma_{xy} & \gamma_{xz} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\Omega}_0 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\frac{\gamma_s}{2} \end{bmatrix}$$

\mathbf{P}_i es la posición relativa al centro del canal como se ilustra en la Figura 2.2. \mathbf{v}_i corresponde a la velocidad de la partícula i y η la viscosidad del fluido.

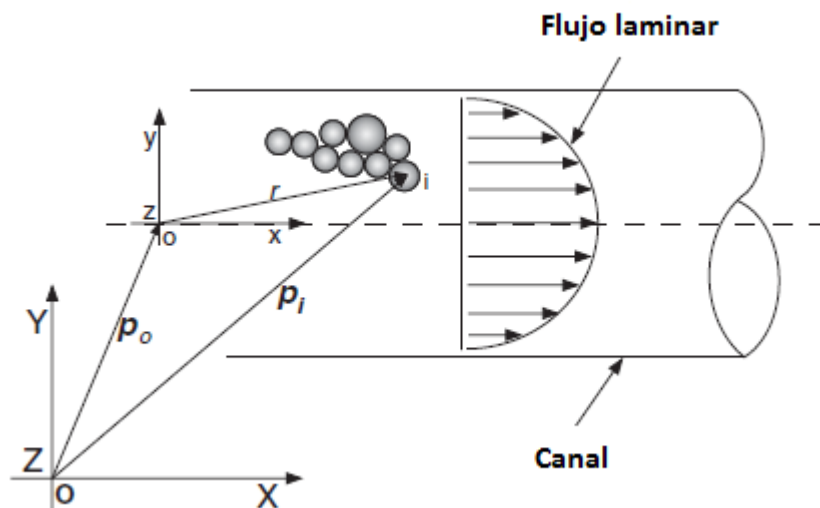


Figura 2.2.2 Sistema de referencia ubicado en el eje del cilindro

λ_{ij} y λ_{ni} son factores de corrección para partículas cuya superficie no está totalmente en contacto con el fluido. Se define como el porcentaje del arco proyectado sobre una recta perpendicular al flujo en relación al diámetro de la nanopartícula como se muestra en la Figura 2.3.

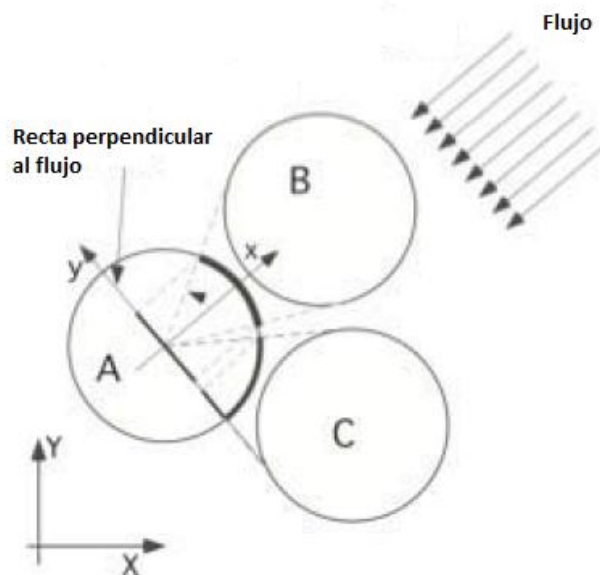


Figura 2.2.3 Proyección del arco de circunferencia sobre la perpendicular al flujo.

2.5.3 Fuerzas de Van der Waals

Las fuerzas de Van der Waals entre dos esferas de radio “ a ” viene dada por

$$\mathbf{F}_{vdwij} = -\nabla V_{ij} \quad (2.13)$$

$$\text{donde, } V_{ij} = -\frac{A}{6} \left(\frac{2a^2}{|r_{ji}|^2 - 4a^2} + \frac{2a^2}{|r_{ji}|^2} + \ln \left(\frac{|r_{ji}|^2 - 4a^2}{|r_{ji}|^2} \right) \right) \quad (2.14)$$

y A es la constante de Hamaker

La fuerza es válida cuando las partículas no están en contacto y se cumple que $|r_{ji}|^2 \geq 2a + \delta$, donde δ es la distancia mínima que puede haber entre las superficies de cada partícula la cual se asume que es 4 Armstrong.

2.5.4 Fuerzas de Contacto

En este trabajo las nanopartículas en fluido sanguíneo se estudian como un gas granular. La diferencia más importante entre un gas ideal y un gas granular radica en el hecho de que para este último, las colisiones entre partículas son inelásticas; lo cual implica una disipación de energía.

Particularmente el MED se basa en la dinámica de contacto entre partículas por lo que Schäfer y *col.* [19] presentan un recuento de los modelos físicos para las fuerzas de contacto. Para modelar colisiones inelásticas se requieren por lo menos 2 términos: Uno elástico y otro disipativo. El modelo más simple con estas características constituye un oscilador armónico amortiguado. Dentro de éste modelo, la fuerza de contacto normal es,

$$F_n = -K_n \xi - \gamma_n \dot{\xi} \quad (2.15)$$

donde, ξ representa el solapamiento de las dos partículas como se esquematiza en la Figura 2.4. K_n y γ_n son constantes elásticas y viscosas respectivamente.

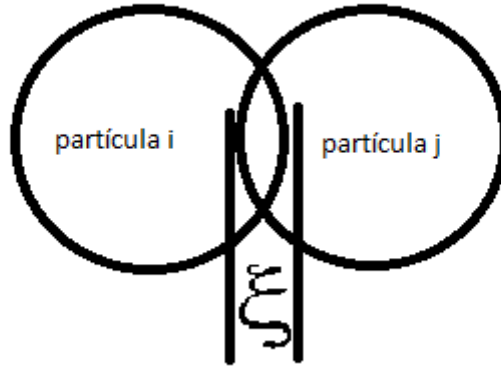


Figura 2.4 Solapamiento entre 2 partículas.

Este modelo tiene una solución analítica lo cual se puede ver en los trabajos de Schäfer y col. (1996).

En los trabajos de Ristow [20], Pöschel [21] y Lee y Herrmann [22] se añade un término de amortiguamiento a la fuerza elástica no lineal de Hertz.

$$F_n = -\tilde{K}_n \xi^{3/2} - \gamma_n \dot{\xi} \quad (2.16)$$

Taguchi [23] señala que en el comportamiento de la ecuación (2.15) tiende a predominar el término elástico conforme la velocidad de impacto aumenta; lo cual es contrario a lo que consta en la evidencia experimental que se rige por la dependencia: $(1 - e_n) \propto v_n^i^{-1/5}$ [24]. $e_n = -v_n^f/v_n^i$ es el coeficiente de restitución, $v_n^i = v_i^i - v_j^i$ y $v_n^f = v_i^f - v_j^f$ son las diferencias de velocidades iniciales y finales entre entre las 2 partículas respectivamente.

Kuwabara y Kono [25] y Brilliantov y col. [26] extendieron la fuerza de Hertz a materiales viscoelásticos, y se deriva un modelo para la fuerza normal.

$$F_n = -\tilde{K}_n \xi^{3/2} - \tilde{\gamma}_n \xi^{1/2} \dot{\xi} \quad (2.16)$$

Su modelo es consistente con el resultado experimental sobre la dependencia $(1 - e_n) \propto v_n^{i-1/5}$ [19]

Walton y Braun [27] consideraron los efectos de deformación y asumieron que las constantes elásticas son diferentes para la carga y descarga.

$$F_n = \begin{cases} K_1 \xi & \xi \geq 0 \\ K_2 (\xi - \xi_0) & \xi < 0 \end{cases} \quad (2.17)$$

En el estudio de la fuerza de contacto tangencial se toman en cuenta 3 factores: Ley de fricción de coulomb, el efecto elástico y el efecto disipativo.

Según la Ley de Fricción de Coulomb

$$F_t \leq U_s F_n \quad \text{Fricción Estática}$$

$$F_t = U_d F_n \quad \text{Fricción Dinámica} \quad (2.18)$$

donde U_s y U_d son los coeficientes de fricción y F_t la fuerza tangencial.

Por otro lado Walton y Braun [27] derivan otro modelo, se basan en los resultados de Mindlin y Deresiewicz [28] para F_n constante. Consiste en un esquema de intervalos temporales.

Para cada intervalo de tiempo se considera la fuerza normal constante.

$$F_t^k = F_t^{k-1} + K_t \cdot |\xi^k - \xi^{k-1}| \quad (2.19)$$

donde K_t indica cada intervalo de tiempo.

$$K_t = \begin{cases} K_t^0 \left(1 - \frac{F_t - F_t^A}{UF_n - F_t}\right)^{1/3} & \text{si } v_s \text{ tiene la direcci3n inicial} \\ -K_t^0 \left(1 - \frac{F_t^A - F_t}{UF_n + F_t^A}\right)^{1/3} & \text{si } v_s \text{ tiene direcci3n opuesta} \end{cases} \quad (2.20)$$

U es el coeficiente de fricci3n. F_t^A es inicialmente igual a 0 y toma el valor actual de F_t siempre que v_s invierte su direcci3n y $K_t^0 = K_n \frac{1-\nu}{1-\frac{\nu}{2}}$

El modelo mas simple solo considera el efecto de fricci3n. Otros autores toman en cuenta un factor viscoso [19] de la forma:

$$F_t = -\gamma_t v_t \quad (2.21)$$

donde γ_t es una contante de amortiguamiento cortante.

Para evitar la discontinuidad en la ecuaci3n (2.18) se pueden combinar (2.18) y (2.21) como $F_t = -\min(|\gamma_t v_t|, |UF_n|) \text{ signo}(v_t)$.

La elasticidad tangencial fue introducida por primera vez por Cundall y Strack [27] y considerada por otros autores posteriormente como:

$$F_t = -\min(|k_s \xi|, |UF_n|) \quad (2.22)$$

donde k_s corresponde a una constante de rigidez y ξ el desplazamiento tangencial efectuado desde el momento del impacto.

Para modelar las fuerzas de contacto en este trabajo se establece como base el modelo bidimensional utilizado en el estudio de Vartholomeos y Mavroidis [11] expuesto previamente el cual utiliza el MED cuyo modelo de contacto consiste en una componente tangencial que toma en cuenta un término de amortiguamiento y el efecto de fricción de Coulomb entre las superficies. $F_t = -\min(|\gamma_t v_t|, |UF_n|)$. La componente normal consiste en el modelo elástico no lineal de Hertz más un término de amortiguamiento. $F_n = -\tilde{K}_n \xi^{3/2} - \tilde{\gamma}_n \xi^{1/2} \dot{\xi}$.

Sean un vector normal y tangencial (Figura 2.5):

$$\mathbf{n}_{ji} = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) / |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| \quad (2.23)$$

$$\mathbf{t}_{ji} = \mathbf{v}_{tji} / |\mathbf{v}_{tji}| \quad (2.24)$$

\mathbf{v}_{tji} es la componente tangencial de la velocidad relativa entre las superficies

$$\mathbf{v}_{tji} = \mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j - [(\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j) \cdot \mathbf{n}_{ji}] \mathbf{n}_{ji} - a_i \mathbf{n}_{ji} \times \boldsymbol{\omega}_i - a_j \mathbf{n}_{ji} \times \boldsymbol{\omega}_j \quad (2.25)$$

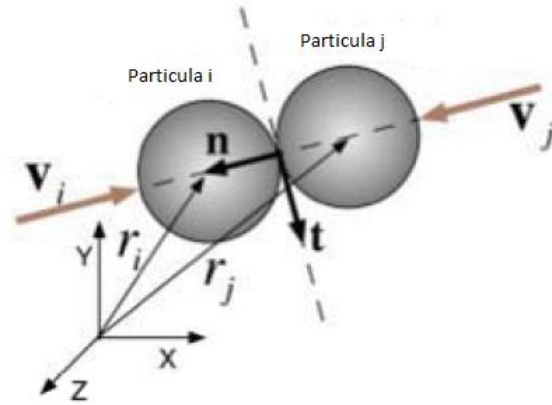


Figura 2.2.5 Vector tangencial y normal al punto de contacto.

Para una compresión $\xi = a_i + a_j - |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ entre partículas de radio a_i y a_j en las posiciones \vec{r}_i y \vec{r}_j se tiene una fuerza de contacto normal sobre la partícula i -ésima

$$\mathbf{F}_{cni} = (k_{ni}\xi_i^3 + b_{ni}\dot{\xi}_i)\mathbf{n}_i \quad (2.26)$$

siendo el vector unitario normal $\mathbf{n}_{ji} = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)/|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ los coeficientes k_{ni} y b_{ni} se definen a continuación [22]:

$$k_{ni} = \frac{2E}{3(1-\nu^2)} \sqrt{\frac{a_i a_j}{a_i + a_j}} \quad (2.27)$$

$$b_{ni} = \frac{E}{(1-\nu^2)} A \sqrt{\frac{a_i a_j}{a_i + a_j}} \quad (2.28)$$

E y ν corresponden al módulo de Young y el coeficiente de Poisson respectivamente.

Para 2 partículas de radio a

$$\mathbf{F}_{cni} = \frac{E}{(1 - \nu^2)} \frac{a}{\sqrt{2a}} \left(\frac{2}{3} \xi^{\frac{3}{2}} + \dot{\xi} \right) \mathbf{n}_{ij} \quad (2.29)$$

La fuerza de contacto tangencial sobre la partícula i-ésima:

$$\mathbf{F}_{cti} = -\min\{b_{ti} |\mathbf{v}_{tij}|, \mu F_{cni}\} \mathbf{t}_{ji} \quad (2.30)$$

b_{ti} es el coeficiente de amortiguamiento en la dirección tangencial y μ es el coeficiente de roce dinámico.

Como se mencionó anteriormente el modelo físico planteado considera partículas esféricas de igual tamaño que obedecen a las leyes de la mecánica clásica. Las ecuaciones corresponden a la dinámica que se presenta bajo la acción de un campo magnético a través del fluido sanguíneo y las posibles interacciones de las partículas entre sí. Para efectos de este trabajo se consideró el caso más sencillo basado en el modelo expuesto por Vartholomeos y Mavroidis [11] el cual no toma en cuenta el cálculo de los torques. Además solo se consideró el caso de un fluido estático únicamente.

CAPITULO 3

Metodología

Para las simulaciones que se presentan a continuación se consideraron solo las fuerzas hidrodinámicas en el caso estático, magnéticas y de contacto. Se llevó a cabo la simulación sobre el mismo ejemplo expuesto por Vartholomeos y *col.* [9], el cual consiste en 3 partículas magnéticas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético uniforme. Se realizó una comparación de ambos resultados. Además se implementaron simulaciones en 3 dimensiones para un fluido estático bajo la acción de un campo magnético uniforme y gradiente uniforme.

Se desarrolló un código en Matlab para realizar el cálculo de las ecuaciones de movimiento de cada partícula. El desarrollo consiste en la definición de las constantes del problema y la asignación del campo magnético externo, posiciones y velocidades iniciales de cada partícula. Una vez definidas las constantes y condiciones iniciales el cálculo de las fuerzas externas (hidrodinámicas y magnéticas) e internas (fuerzas de contacto). Luego de obtener la fuerza neta sobre cada partícula, se desarrolló el cálculo iterativo en el tiempo de las ecuaciones de movimiento utilizando el método de Euler.

Primero se definen en el código las variables correspondientes a las constantes involucradas en el problema como la permeabilidad magnética relativa, permeabilidad magnética del vacío, viscosidad y constantes elásticas de las partículas, campo magnético externo y gradiente magnético externo. Las posiciones y velocidades iniciales almacenan en vectores cuyo número de elementos es igual al número de partículas. Por ende se tiene que los vectores **X**, **Y** y **Z** almacenan todas las posiciones x_i , y_i y z_i de cada partícula respectivamente y **VX**, **VY** y **VZ** todas las velocidades vx_i , vy_i y vz_i .

3.1 Cálculo de fuerzas

A continuación se expone el cálculo numérico de la fuerza total sobre cada partícula.

3.1.1 Fuerzas magnéticas

Sea n el número de partículas, $\Delta x_{ij} = x_i - x_j$, $\Delta y_{ij} = y_i - y_j$, $\Delta z_{ij} = z_i - z_j$ y las constantes $c1 = \frac{\mu_0}{4\pi}$ y $c2 = \frac{4\pi \mu_r - 1}{\mu_0 \mu_r + 2} \frac{a_i^3}{8}$.

Al sustituir (2.8) y (2.9) en (2.10) se tiene

$$\begin{pmatrix} B_{oxi} \\ B_{oyi} \\ B_{ozi} \end{pmatrix} = \frac{1}{c2} \begin{pmatrix} m_{xi} \\ m_{yi} \\ m_{zi} \end{pmatrix} - c1 \sum_{\substack{j \\ j \neq i}}^n \begin{pmatrix} \frac{3\Delta x_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta z_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m_{xi} \\ m_{yi} \\ m_{zi} \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

A partir de (3.1) se obtienen un sistema de n ecuaciones vectoriales lineales en \mathbf{m}_i con un total de $3n$ ecuaciones lineales cuyas $3n$ incógnitas son las componentes vectoriales de \mathbf{m}_i .

Llamando

$$\mathbf{A}_{ij} = \begin{pmatrix} \frac{3\Delta x_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta z_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

El sistema de ecuaciones en forma matricial para calcular los \mathbf{m}_i de cada partícula queda de la forma

$$\begin{pmatrix} \mathbf{B}_{o1} \\ \vdots \\ \mathbf{B}_{on} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 1/c2\mathbb{I} & -c1\mathbf{A}_{12} & \cdots & -c1\mathbf{A}_{1m} \\ -c1\mathbf{A}_{21} & 1/c2\mathbb{I} & \cdots & -c1\mathbf{A}_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -c1\mathbf{A}_{n1} & -c1\mathbf{A}_{n2} & \cdots & 1/c2\mathbb{I} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{m}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{m}_n \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

$$\text{llamando } \mathbf{S} = \begin{bmatrix} 1/c2\mathbb{I} & -c1\mathbf{A}_{12} & \cdots & -c1\mathbf{A}_{1m} \\ -c1\mathbf{A}_{21} & 1/c2\mathbb{I} & \cdots & -c1\mathbf{A}_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -c1\mathbf{A}_{n1} & -c1\mathbf{A}_{n2} & \cdots & 1/c2\mathbb{I} \end{bmatrix}, \mathbf{m} = \begin{pmatrix} \mathbf{m}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{m}_n \end{pmatrix}, \mathbf{B}_o = \begin{pmatrix} \mathbf{B}_{o1} \\ \vdots \\ \mathbf{B}_{on} \end{pmatrix}$$

por consiguiente se tiene que

$$\mathbf{m} = \mathbf{S}^{-1}\mathbf{B}_o \quad (3.4)$$

El primer paso consiste en calcular el vector \mathbf{m} a partir de la ecuación (3.4). Posteriormente para el cálculo de $\partial_x \mathbf{B}_i$, $\partial_y \mathbf{B}_i$ y $\partial_z \mathbf{B}_i$ se deriva (3.3) respecto a \mathbf{x} , \mathbf{y} y \mathbf{z} se sustituye (2.8) en (2.9). Desarrollado matricialmente:

$$\mathbf{B}_i = \mathbf{B}_{oi} + c1 \sum_{\substack{j \\ j \neq i}}^n \begin{pmatrix} \frac{3\Delta x_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta y_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} \\ \frac{3\Delta x_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta y_{ij}\Delta z_{ij}}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} & \frac{3\Delta z_{ij}^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|^3} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m_{xi} \\ m_{yi} \\ m_{zi} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{B}_i = \mathbf{B}_{oi} + c1 \sum_{\substack{j \\ j \neq i}}^n \mathbf{A}_{ij} \begin{pmatrix} m_{xi} \\ m_{yi} \\ m_{zi} \end{pmatrix}$$

Llamando \mathbf{B}_t al vector que contiene todos los valores de campo total sobre cada partícula, se tiene que:

$$\mathbf{B}_t = \mathbf{B}_o + \mathbf{SS} \mathbf{m} \quad (3.5)$$

$$\text{donde } \mathbf{SS} = \begin{bmatrix} [0] & c1\mathbf{A}_{12} & \cdots & c1\mathbf{A}_{1m} \\ c1\mathbf{A}_{21} & [0] & \cdots & c1\mathbf{A}_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c1\mathbf{A}_{n1} & c1\mathbf{A}_{n2} & \cdots & [0] \end{bmatrix}$$

Derivando (3.5):

$$\partial_u \mathbf{B}_t = \partial_u \mathbf{B}_o + \partial_u \mathbf{SS} \mathbf{m} \quad (3.6)$$

Se realiza el cálculo de $\partial_u \mathbf{B}_t$ a partir de la ecuación (3.6). Nótese que $u = x, y, z$. y

$$\partial_u \mathbf{SS} = \begin{bmatrix} [0] & c1 \partial_i \mathbf{A}_{12} & \cdots & c1 \partial_i \mathbf{A}_{1m} \\ c1 \partial_i \mathbf{A}_{21} & [0] & \cdots & c1 \partial_i \mathbf{A}_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c1 \partial_i \mathbf{A}_{n1} & c1 \partial_i \mathbf{A}_{n2} & \cdots & [0] \end{bmatrix} \text{ se tiene que,}$$

$$\partial_x \mathbf{A}_{ij} = \begin{pmatrix} \frac{9\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x^3}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x^2 \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x^2 \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x^2 \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^2 \Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & -\frac{15\Delta x \Delta y \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x^2 \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & -\frac{15\Delta x \Delta y \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta x \Delta z^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \end{pmatrix}$$

$$\partial_y \mathbf{A}_{ij} = \begin{pmatrix} \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y \Delta x^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^2 \Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & -\frac{15\Delta y \Delta x \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^2 \Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{9\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^3}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^2 \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ -\frac{15\Delta y \Delta x \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y^2 \Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta y \Delta z^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \end{pmatrix}$$

$$\partial_z \mathbf{A}_{ij} = \begin{pmatrix} \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z \Delta x^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & -\frac{15\Delta z \Delta x \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z^2 \Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ -\frac{15\Delta z \Delta x \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z \Delta y^2}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z^2 \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \\ \frac{3\Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z^2 \Delta x}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{3\Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z^2 \Delta y}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} & \frac{9\Delta z}{|\mathbf{r}_{ij}|^5} - \frac{15\Delta z^3}{|\mathbf{r}_{ij}|^7} \end{pmatrix}$$

Escribiendo la ecuación (2.6) en representación matricial:

$$\mathbf{F}_{mi} = [m_{xi} \partial_x \begin{pmatrix} B_{xi} \\ B_{yi} \\ B_{zi} \end{pmatrix} + m_{yi} \partial_y \begin{pmatrix} B_{xi} \\ B_{yi} \\ B_{zi} \end{pmatrix} + m_{zi} \partial_z \begin{pmatrix} B_{xi} \\ B_{yi} \\ B_{zi} \end{pmatrix}] \quad (3.6)$$

Con el desarrollo previo se programó un código para el cálculo de la fuerza magnética (apéndice A). Se realiza el cálculo de \mathbf{m} y las derivadas espaciales de \mathbf{B}_t para luego obtener la fuerza magnética a partir de la ecuación (3.6).

3.1.2 Fuerzas de contacto

Para 2 partículas del mismo radio a , ecuaciones (2.28) y (2.29) se pueden escribir como:

$$k_{ni} = \frac{2E}{3(1-\nu^2)} \sqrt{\frac{a}{2}} \quad (3.8)$$

$$b_{ni} = \frac{E}{(1-\nu^2)} A \sqrt{\frac{a}{2}} \quad (3.9)$$

Las fuerzas de contacto vienen dadas por las ecuaciones (2.26) y (2.30):

$$\mathbf{F}_{cni} = (k_{ni} \xi_i^{\frac{3}{2}} + b_{ni} \dot{\xi}_i) \mathbf{n}_i$$

$$\mathbf{F}_{cti} = -\min\{b_{ti} |\mathbf{v}_{tij}|, \mu F_{cni}\} \mathbf{t}_{ji}$$

El algoritmo para el cálculo de las fuerzas de contacto se ilustra en el diagrama de la Figura 3.1.

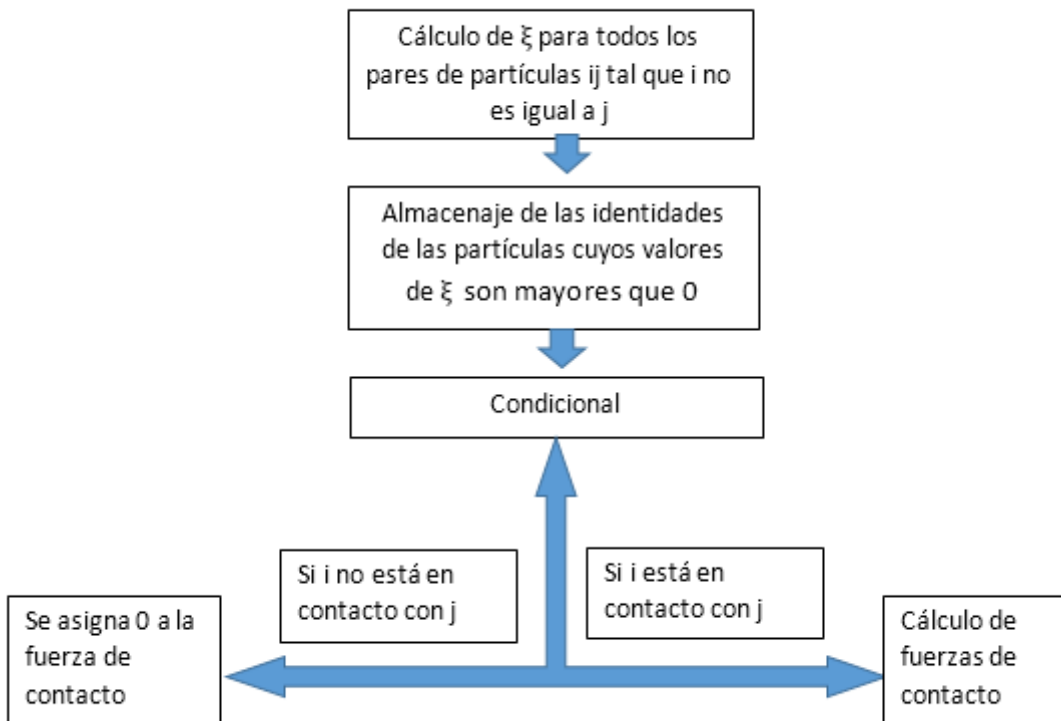


Figura 3.1 Diagrama de flujo para el cálculo de la fuerza de contacto

El fragmento de código que se adjunta en el apéndice B tiene la finalidad de determinar y almacenar las identidades de cada partícula que están en contacto con la partícula i , así como el número de contactos que experimenta.

Se procede a realizar el cálculo de las fuerzas de contacto para cada partícula para la cual el número de contactos sea mayor que 0 a partir de la ecuación (2.26) y (2.30). Para el resto de las partículas que no cumpla esta condición, se le asignan el valor 0 a las fuerzas.

3.1.3 Fuerzas hidrodinámicas

Sea $\hat{\mathbf{f}}$ un vector unitario en dirección a la velocidad del flujo. Se tiene que

$$\lambda_{ij} = \frac{1}{a} \arctg\left(\frac{a}{2|\mathbf{r}_{ij}|}\right) \mathbf{n}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{f}}$$

Sustituyendo λ_{ij} en (2.10) y (2.11) y desarrollando matricialmente

$$\mathbf{F}_{hi} = \frac{1}{a} \arctg\left(\frac{a}{2|\mathbf{r}_{ij}|}\right) \mathbf{n}_{ji} \cdot \hat{\mathbf{f}} 6\pi\eta 2a(\mathbf{E} \mathbf{P}_i - \mathbf{v}_i) \quad (3.11)$$

\mathbf{E} es el tensor gradiente: $\gamma_{xy} = \frac{v_f p_{iy}}{(l/2)^2}$ y $\gamma_{xz} = \frac{v_f p_{iz}}{(l/2)^2}$

$$E = \begin{bmatrix} 0 & \gamma_{xy} & \gamma_{xz} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

En el caso de un fluido estático $\gamma_{xy} = \gamma_{xz} = 0$. La fuerza hidrodinámica viene dada por:

$$\mathbf{F}_{hi} = 6\pi\eta 2a(-\mathbf{v}_i) \quad (3.12)$$

Luego de obtener la fuerza neta sobre cada partícula se procede a realizar el cálculo de las ecuaciones de movimiento. Para ello se utiliza el método de Euler el cual consiste en el cálculo iterativo de un número determinado de pasos de tiempo Δt , donde se obtiene la aceleración de la partícula i -ésima \mathbf{a}_i a partir de la fuerza neta sobre la misma. La fuerza neta se considera constante durante el paso de tiempo Δt [14]. La relación de recurrencia viene dada por la ecuación (2.7):

Se obtienen las velocidades y posiciones \mathbf{v}_{i+1} y \mathbf{x}_{i+1} respectivamente en cada paso de tiempo a partir de la ecuación (2.7).

A continuación se presentan un conjunto de simulaciones para validar el código y comparar con los trabajos expuestos en la literatura especializada.

Caso de dos partículas en un campo constante

Como primer estudio heurístico para evaluar que el código desarrollado produce resultados coherentes, se realizó la simulación de dos partículas inicialmente con velocidad 0 cuyas posiciones iniciales se muestran en la Figura 3.1. Se encuentran inmersas en un campo magnético constante de 3T en dirección paralela al eje que las une.

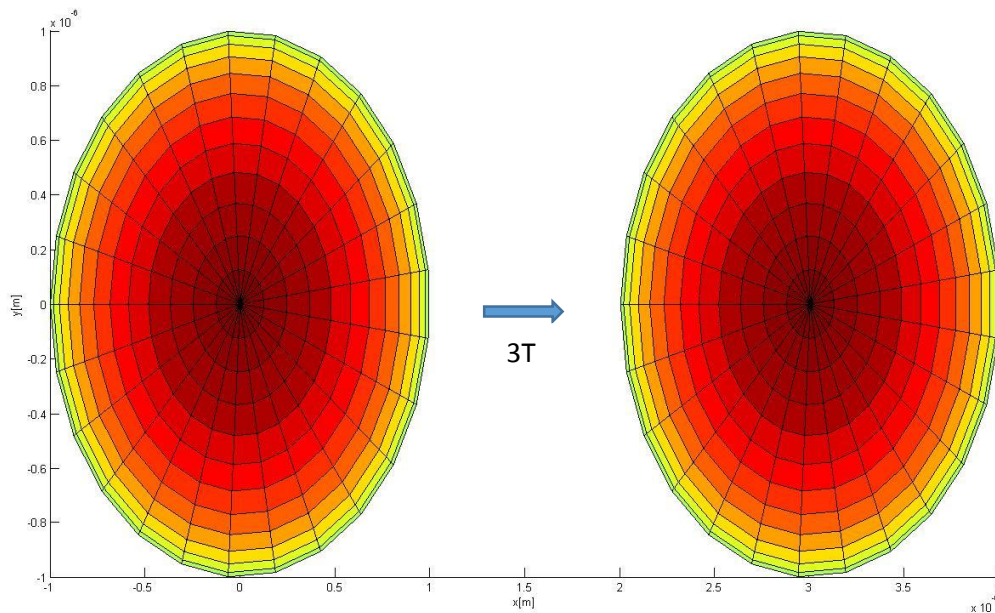


Figura 3.2 Posiciones iniciales de las partículas

En las Figura 3.2 y 3.3 se observa la dependencia de las posiciones y velocidades de las partículas respecto al tiempo.

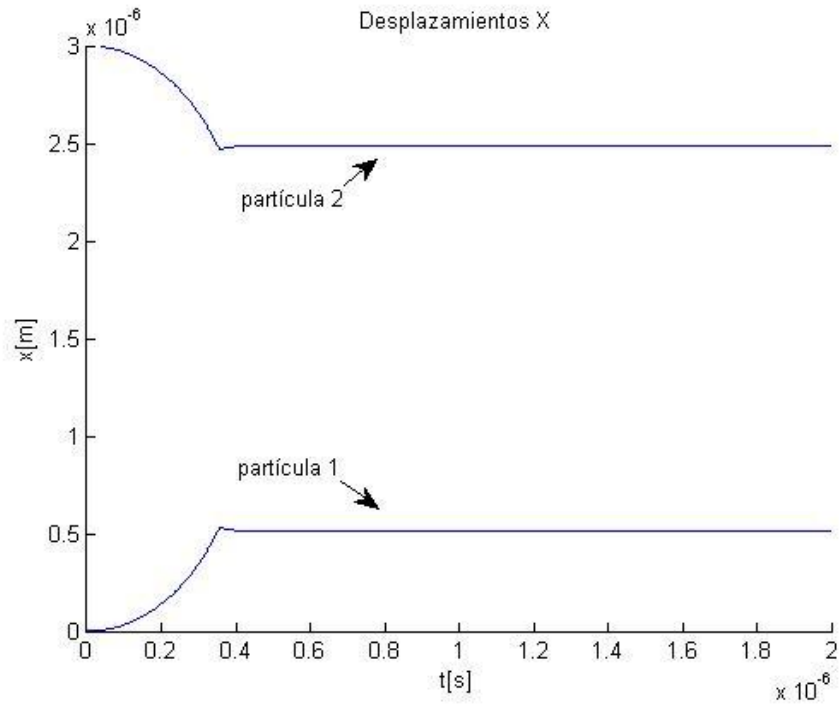


Figura 3.3 Desplazamientos de las partículas respecto al tiempo

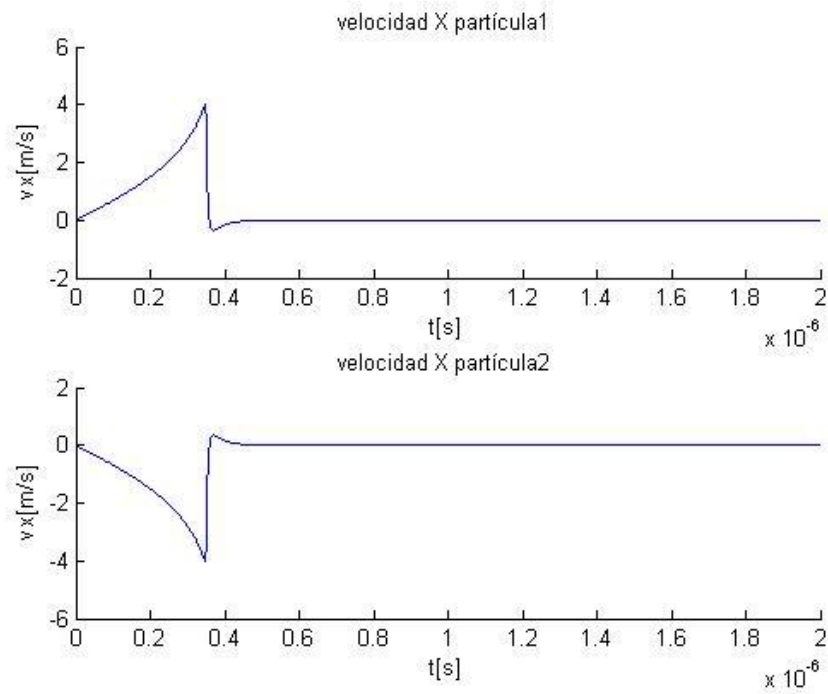


Figura 3.4 Velocidades de las partículas respecto al tiempo

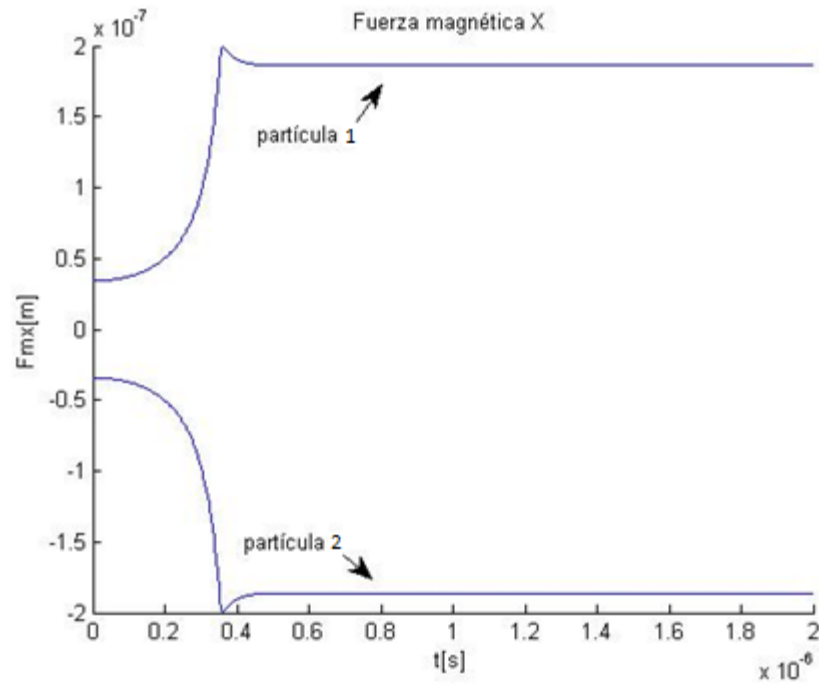


Figura 3.5 Fuerza magnética (F_{mx}) respecto al tiempo

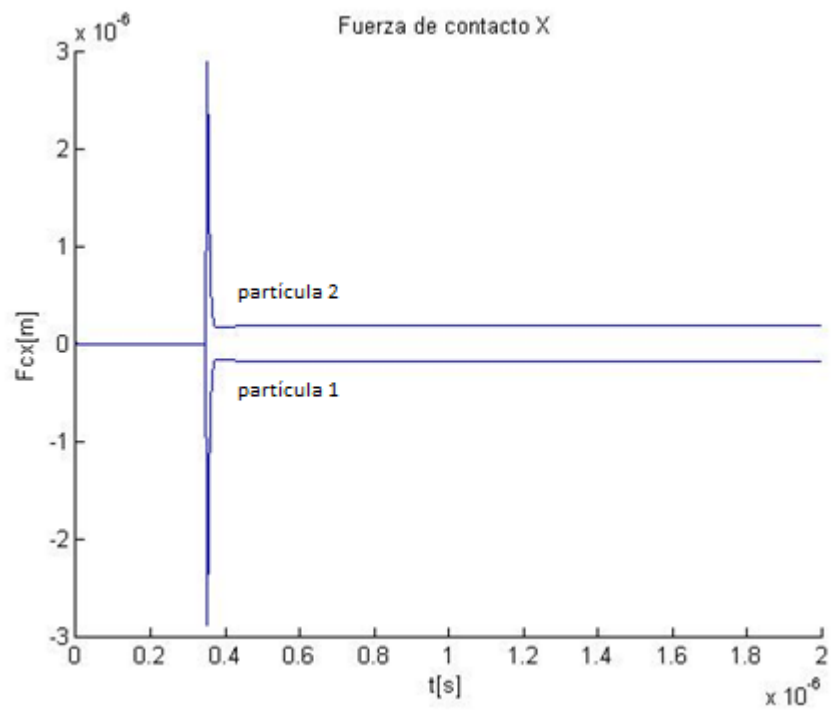


Figura 3.6 Fuerza de contacto (F_{cx}) respecto al tiempo

Debido a que en el sistema en estudio intervienen únicamente fuerzas internas ya que el campo externo es uniforme, se tiene que la dinámica presenta un comportamiento simétrico de una partícula respecto a la otra, lo cual es consistente con los resultados obtenidos en la simulación. En las Figuras 3.5 y 3.6 se observa la simetría de las fuerzas magnética y de contacto sobre cada partícula y por consiguiente las velocidades y desplazamientos resultantes de la dinámica del sistema también presentan simetría se puede observar en las Figuras 3.3 y 3.4. En Las Figuras 3.6 se observa que las fuerzas de contacto son iguales a 0 cuando las partículas no presentan solapamiento, cuando entran en contacto se observan fluctuaciones en la fuerza sobre cada partícula de igual magnitud y signo contrario lo cual corresponde evidentemente a la colisión entre las partículas. Por otra parte se observa la naturaleza atractiva entre las partículas de la fuerza magnética en la Figura 3.5 entre 0 y 0.4×10^{-4} s. Luego de la colisión se observa que la fuerza magnética sobre cada partícula adquiere un valor constante de igual magnitud y signo contrario a la fuerza de contacto correspondiente al estado de equilibrio estático.

CAPITULO 4

Resultados

Caso de 3 partículas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético constante

Se llevó a cabo la simulación sobre el mismo ejemplo expuesto por Vartholomeos y *col.* [9]. Consiste en 3 partículas inicialmente con velocidad igual a 0 sumergidas en un fluido estático sometidas a la acción de un campo magnético uniforme y constante en dirección \hat{j} . Se realizó la comparación entre los resultados obtenidos y los resultados de Vartholomeos y *col.*

Las posiciones iniciales de las partículas se encuentran en los vértices de un triángulo equilátero $(0,0,0)m$, $(2,2\sqrt{3},0)\times 10^{-7}m$ y $(4,0,0)\times 10^{-7}m$.

El modelo de fuerzas de contacto utilizado por Vartholomeos y *col.* [9] tiene la forma expuesta en la ecuación (2.15) $F_n = -\tilde{K}_n \xi^{3/2} - \gamma_n \dot{\xi}$ para la componente normal y para la componente tangencial consideraron un término elástico lineal y un término viscoso lineal análogo la forma expuesta en la ecuación (2.14) $F_t = -K_t \xi - \gamma_t \dot{\xi}$. Además considera el cálculo de los torques magnéticos e hidrodinámicos.

Tabla 4.1 Parámetros utilizados en la simulación. Información proporcionada por Panagiotis Vartholomeos (valores estimados).

Tiempo de la simulación	10^{-4} s
Radio de las partículas	100×10^{-9} m
Masa de las partículas	5.2×10^{-15} Kg
Módulo de Young	$10^{-7} \frac{\text{Pa}}{\text{m}^2}$
Coefficiente de Poisson	0.3
Coefficiente de roce de las partículas	0.4
Permeabilidad relativa de las partículas	1.23
Permeabilidad del vacío	$4\pi \times 10^{-7} \text{NA}^{-2}$
Campo magnético	1.5 T \hat{j}
Constante viscosa A	5×10^{-7}
Viscosidad del fluido	2.5×10^{-4}

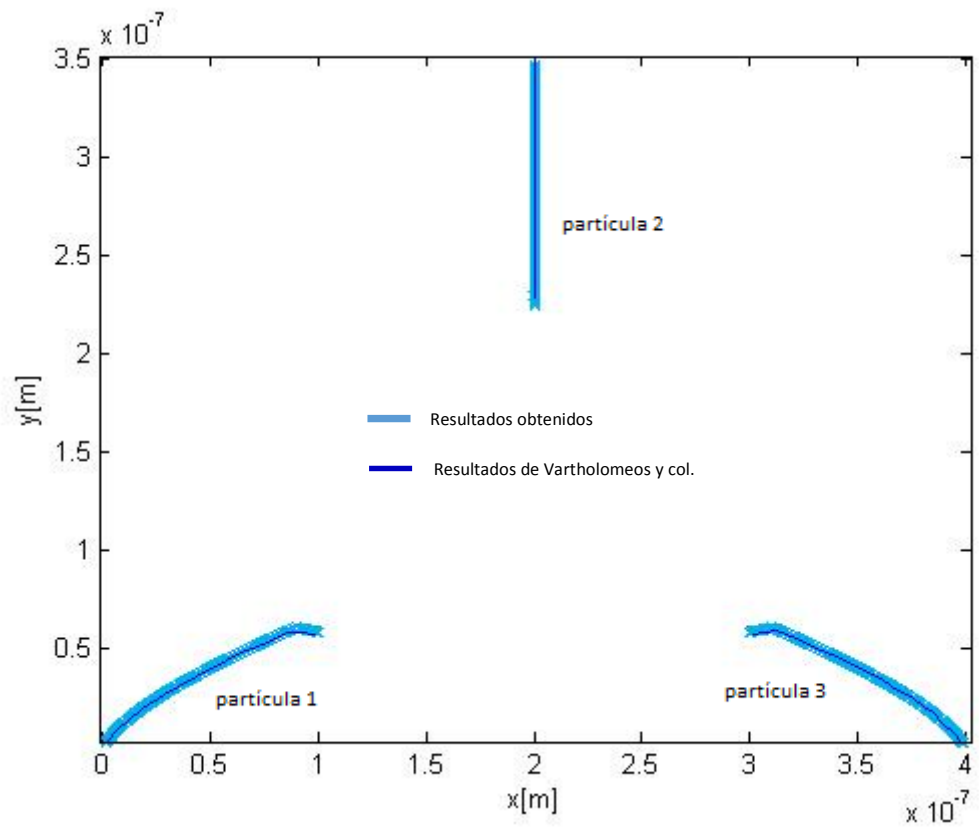


Figura 4.1 Trayectorias de las partículas: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].

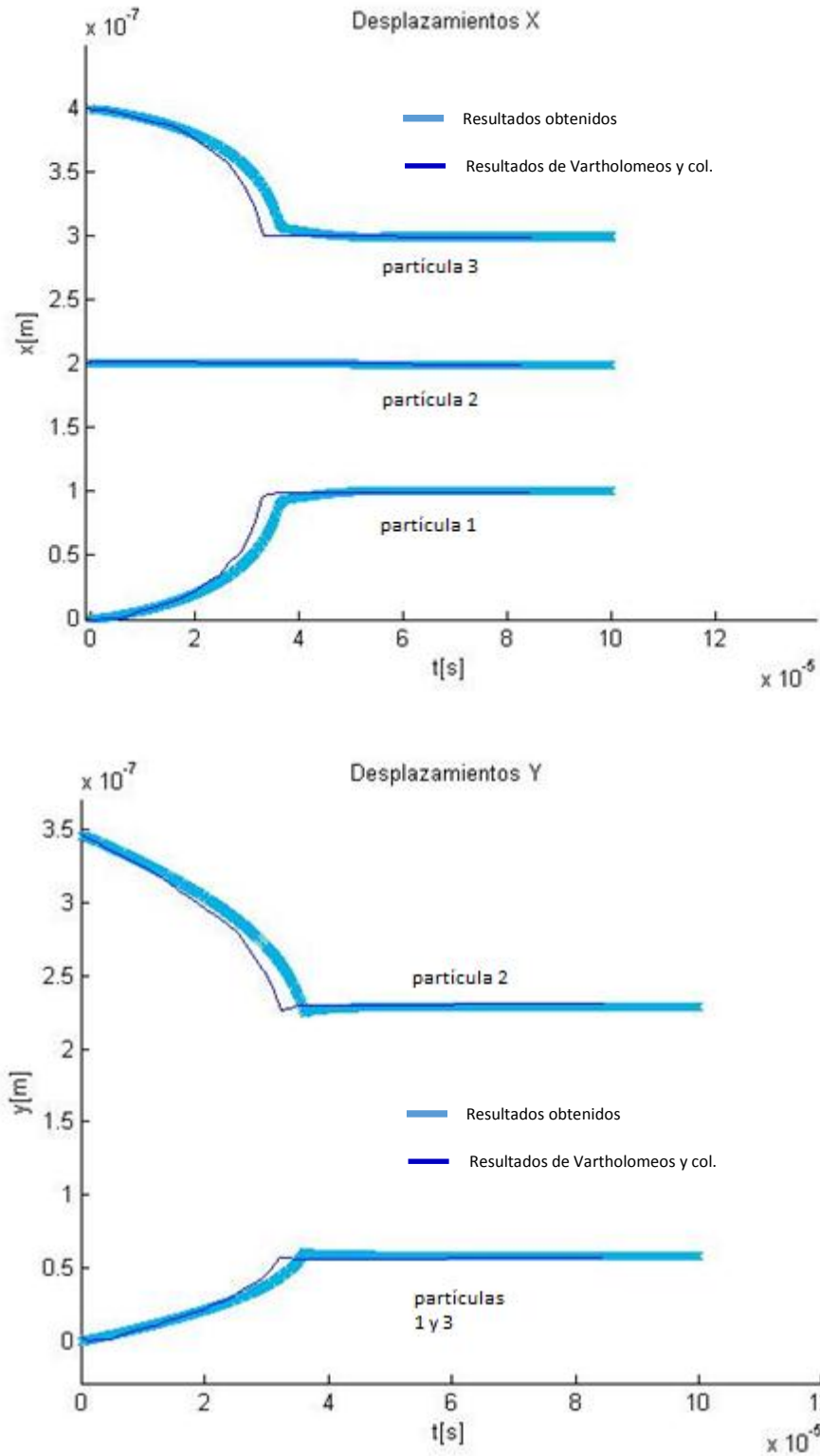


Figura 4.2 Desplazamientos en x y y de las 3 partículas: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9]

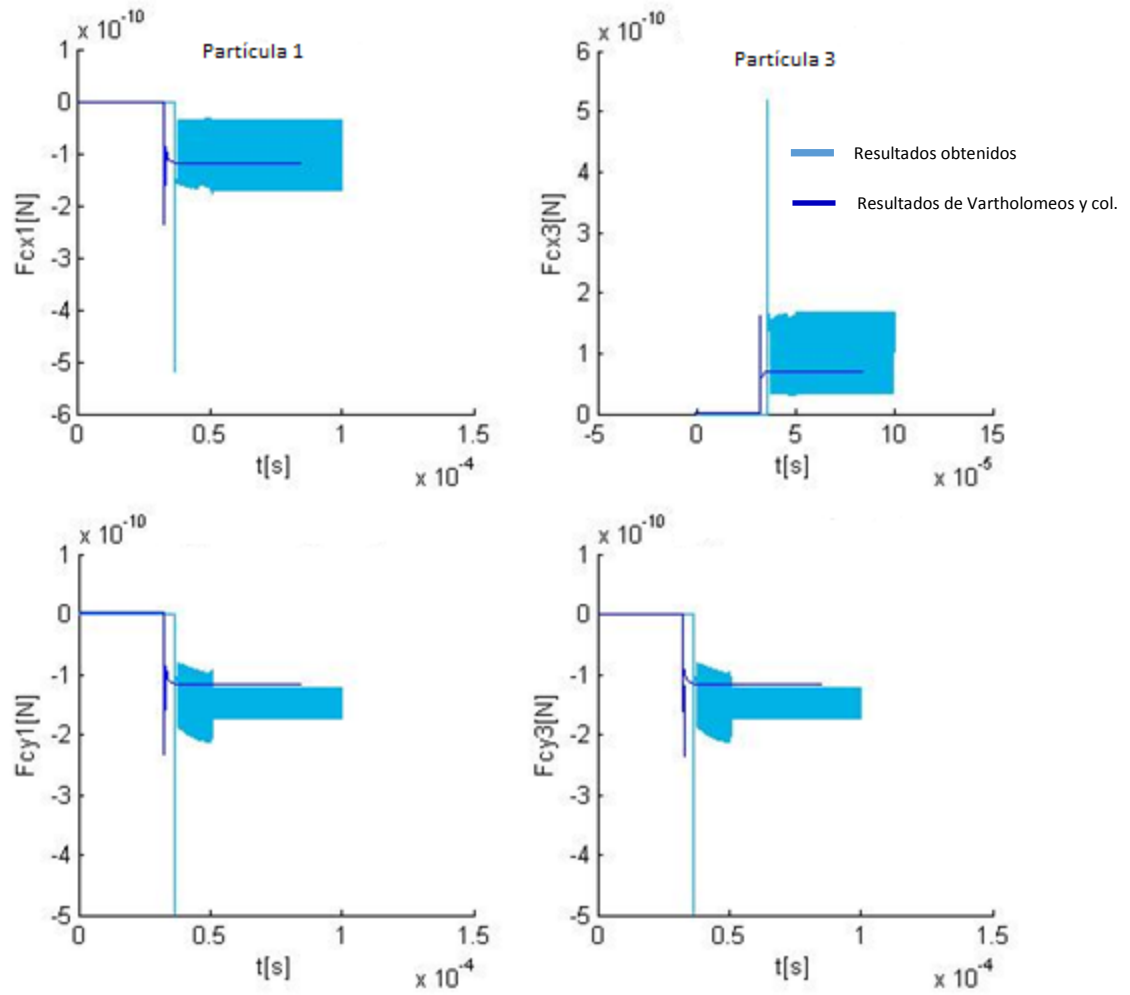


Figura 4.3 Componentes x e y de las Fuerzas de contacto respecto al tiempo de las partículas 1 y 3: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].

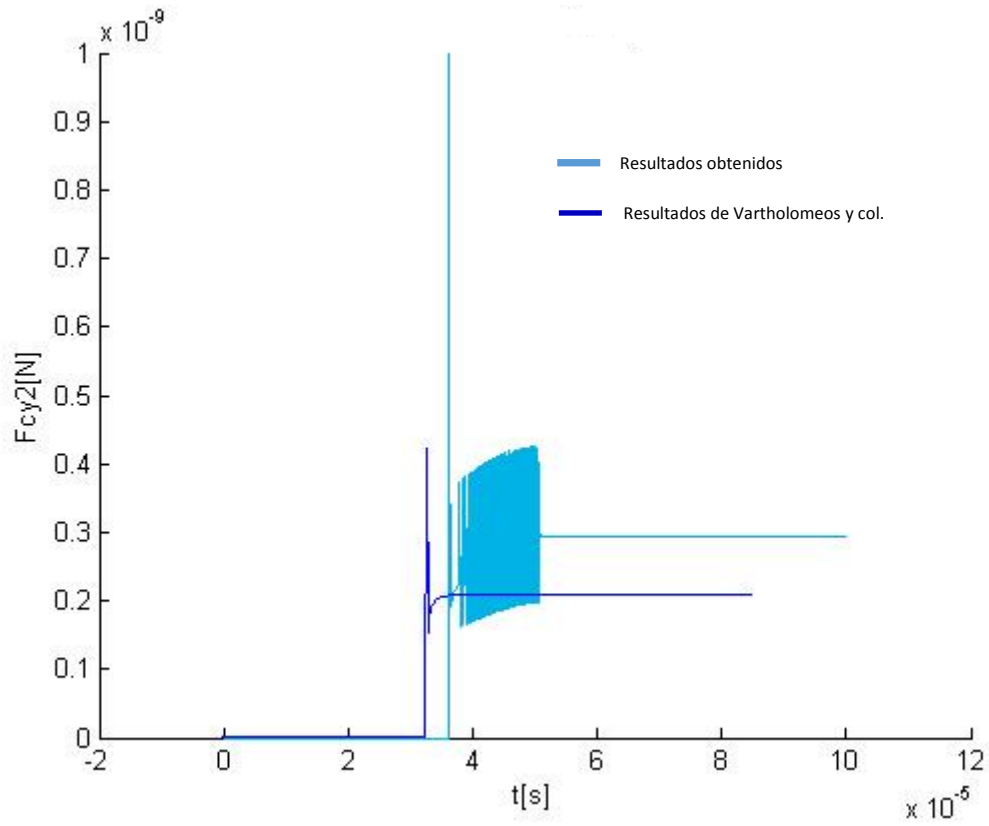


Figura 4.4 Componente y de la fuerza de contacto respecto al tiempo sobre la partícula 2: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].

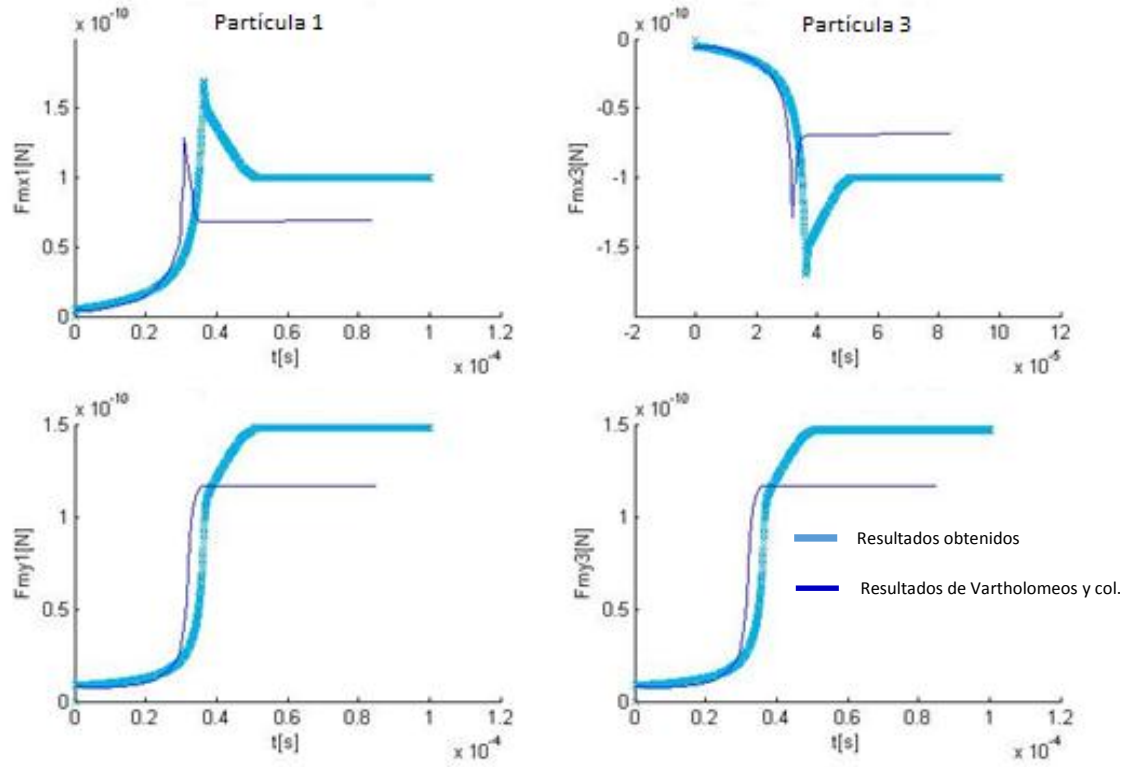


Figura 4.5 Fuerzas magnéticas (F_{my} y F_{mx}) respecto al tiempo de las partículas 1 y 3: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].

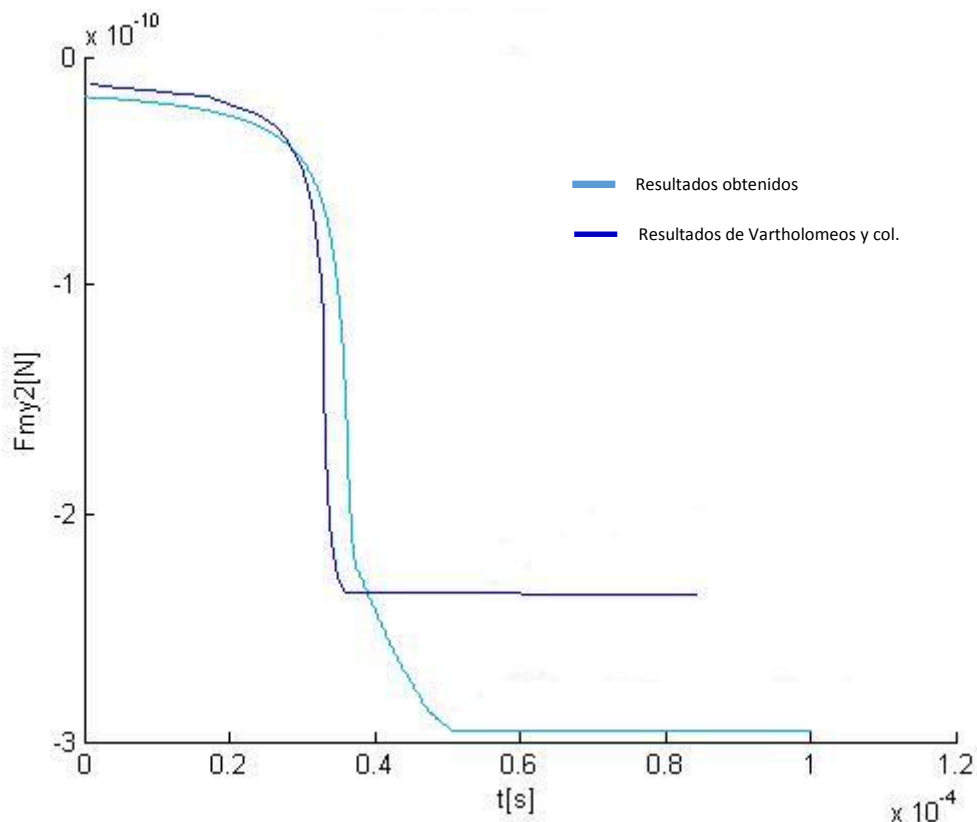


Figura 4.6 Componente y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre la partícula 2: Resultados obtenidos y resultados de Vartholomeos y col. [9].

La simulación realizada presenta aglomeración de las partículas y el estado de equilibrio luego de la colisión análogamente a la simulación realizada por Vartholomeos y col.

En la figura 4.4 se observa que los desplazamientos coinciden con gran precisión. Al observar la dinámica más a fondo se puede determinar una pequeña desviación entre ambos resultados como se discute a continuación. Los resultados se pueden dividir en dos etapas para ser analizados. La primera etapa consta del movimiento antes de la colisión en la cual los resultados obtenidos inicialmente coinciden con gran precisión con los resultados de Vartholomeos y col. [9]. Conforme avanza el tiempo los resultados obtenidos se desvían ligeramente en relación a los resultados de Vartholomeos y col. Se utilizaron valores estimados enmarcados dentro de las características del medio en estudio debido a que se desconoce el valor exacto de los parámetros de viscosidad, campo magnético, permeabilidad relativa de las partículas y las constantes elásticas y viscosas utilizados por Vartholomeos y col. [9]. Tomando

en cuenta que los parámetros utilizados son estimados y el modelo dinámico utilizado por Vartholemos y *col.* [9] incluye el cálculo de los torques se tiene que la dinámica resultante de ambas simulaciones difirieren ligeramente antes y después de la colisión ya que dependen de los parámetros antes mencionados y del modelo físico implementado.

La fuerza de contacto obtenida presenta una amplitud de oscilación mucho mayor a la que presenta los resultados de Vartholemos y *col* [9], lo cual se puede observar en las figuras 4.3 y 4.4. Esto se debe principalmente a que para describir la dinámica, se implementó un modelo de colisión ligeramente diferente al utilizado por Vartholomeos y *col.* [9]. La componente tangencial de la fuerza de contacto utilizada por Vartholomeos y *col.* [9] considera un término elástico lineal además de un término viscoso lineal; por otra parte desprecia el efecto del roce estático y dinámico entre las partículas.

En las figuras 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6 se observa que la magnitud de las fuerzas de contacto y magnéticas obtenidas en la simulación alcanzan un valor constante mayor en el estado de equilibrio al que presenta el cálculo Vartholemos y *col.*[9].

Caso de 4 partículas en los vértices de un tetraedro inmersas en un campo magnético constante

Como primer ejemplo tridimensional, se considera un caso similar al anterior con la diferencia de que se añade una partícula fuera del plano. Las posiciones iniciales de las partículas se encuentran en los vértices de un tetraedro $(0,0,0)m$, $(2,2\sqrt{3},0)\times 10^{-7}m$, $(4,0,0)\times 10^{-7}$ y $(2, \sqrt{3},2)\times 10^{-7}$, Figura 4.7.

Tabla 4.2 Valores de los parámetros utilizados en la simulación

Tiempo de simulación	0.2×10^{-4} s
Radio de las partículas	100×10^{-9} m
Masa de las partículas	5.2×10^{-15} Kg
Módulo de Young	$10^{-7} \frac{\text{Pa}}{\text{m}^2}$
Coefficiente de Poisson	0.3
Coefficiente de roce de las partículas	0.4
Permeabilidad relativa de las partículas	1.23
Permeabilidad en el vacío	$4\pi \times 10^{-7}$ NA ⁻²
Campo magnético	3 T \hat{j}
Número de partículas	20
Constante viscosa A	5×10^{-8}
Viscosidad del fluido	2.5×10^{-3} p x s

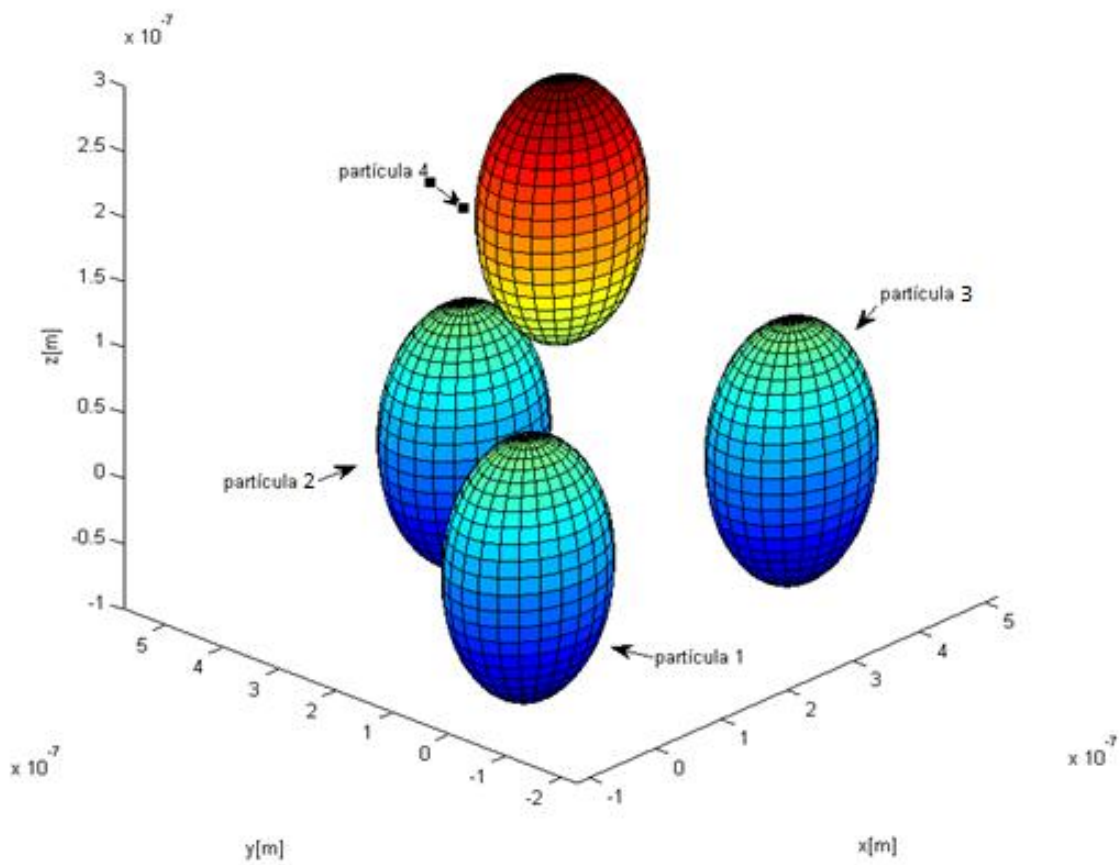


Figura 4.7 Cuatro partículas inicialmente con velocidad 0 en los vértices de un tetraedro inmersas en un campo magnético constante en dirección paralela al eje y.

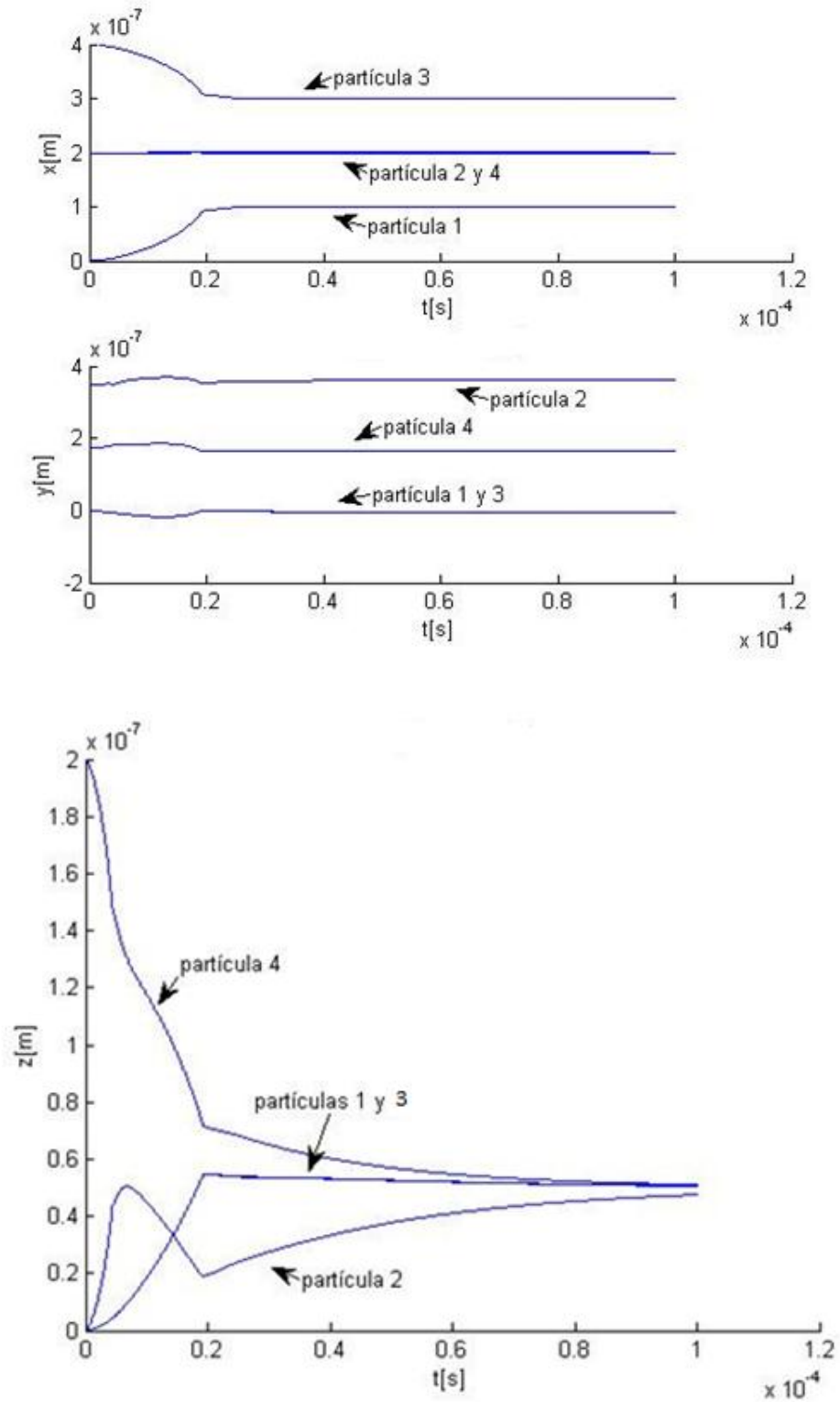


Figura 4.8 Desplazamientos en x , z e y de las cuatro partículas respecto al tiempo

En la Figura 4.8 se observa que los desplazamientos en x guardan gran similitud respecto al ejemplo bidimensional expuesto anteriormente, lo cual es consistente con la simetría del problema ya que la partícula 4 se encuentra equidistante de las partículas 1 y 3, por ende no altera la simetría respecto al eje x . Los desplazamientos en y presentan una concavidad antes de la colisión entre 0 y 0.2×10^{-4} s. Análogo al ejemplo bidimensional, se observa que x e y adquieren un valor constante correspondiente al estado de equilibrio estático. Al haber una partícula fuera del plano xy , se tiene una componente de la fuerza magnética en z cuyo efecto en el desplazamiento de las partículas se observa en la Figura 4.8, alcanzan aproximadamente la misma posición en z . La partícula 4 desciende conforme las partículas 1, 2 y 3 ascienden.

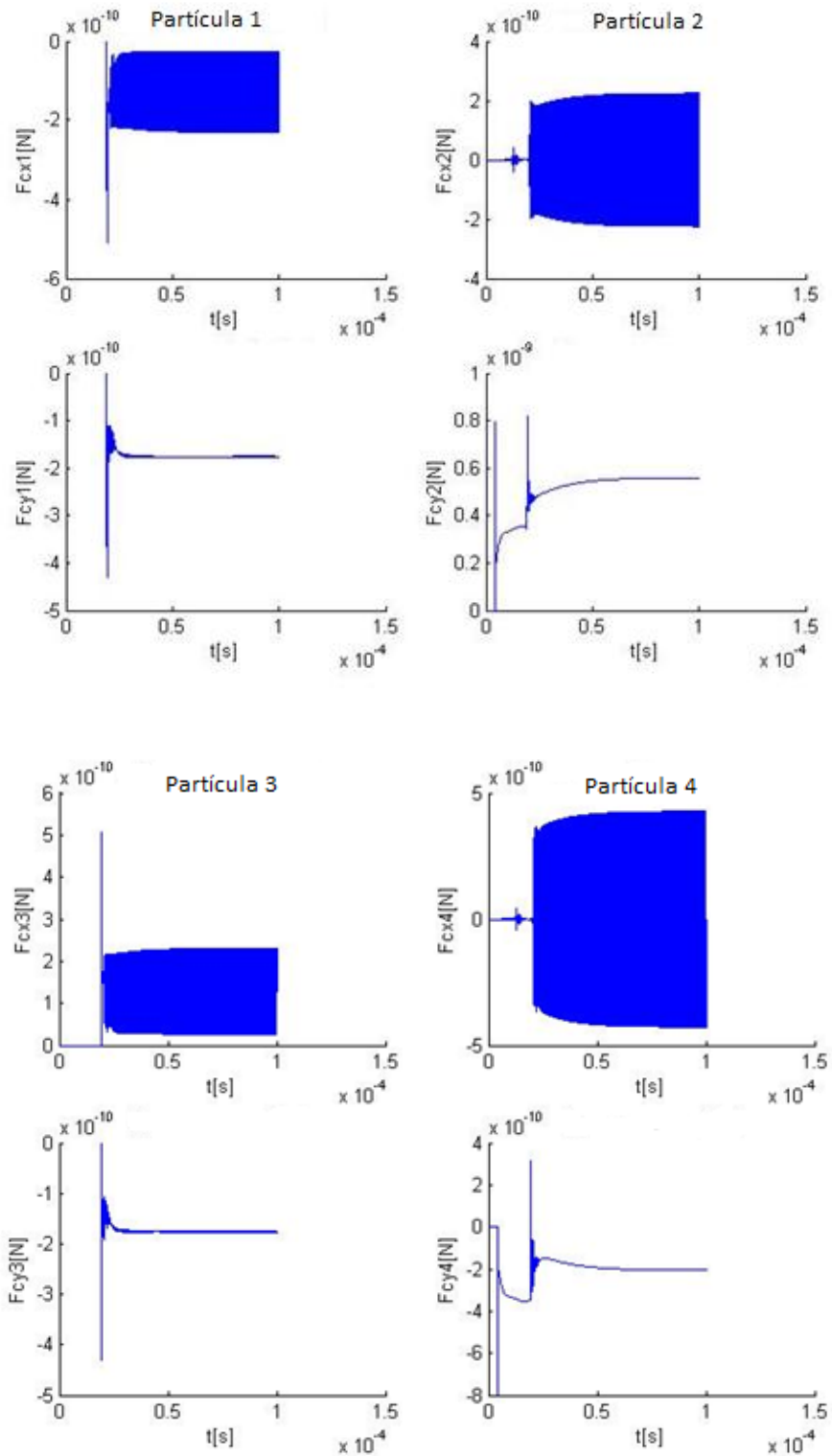


Figura 4.9 Componentes x e y de la fuerza de contacto respecto al tiempo sobre las 4 partículas

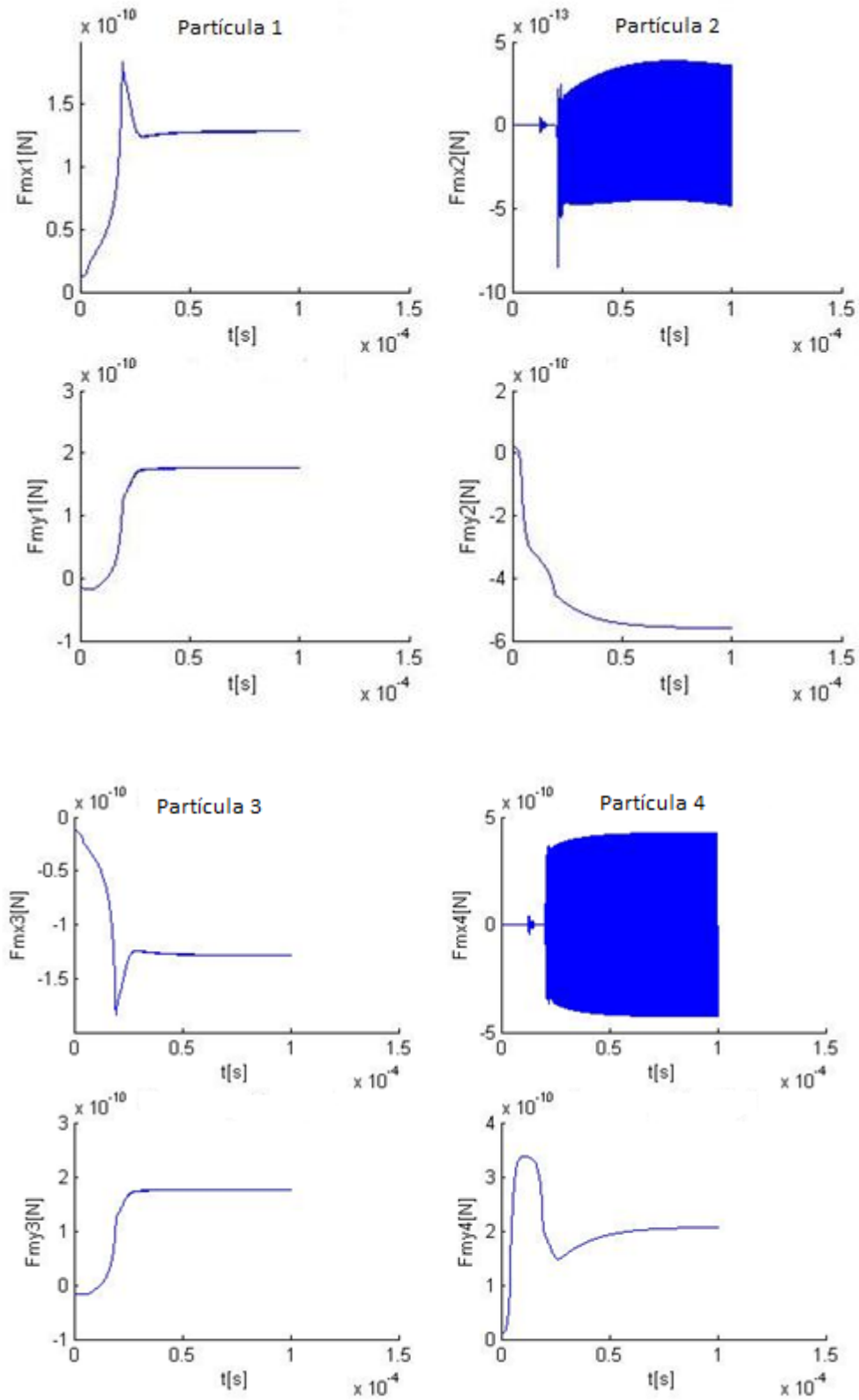


Figura 4.10 Componentes x e y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre las 4 partículas

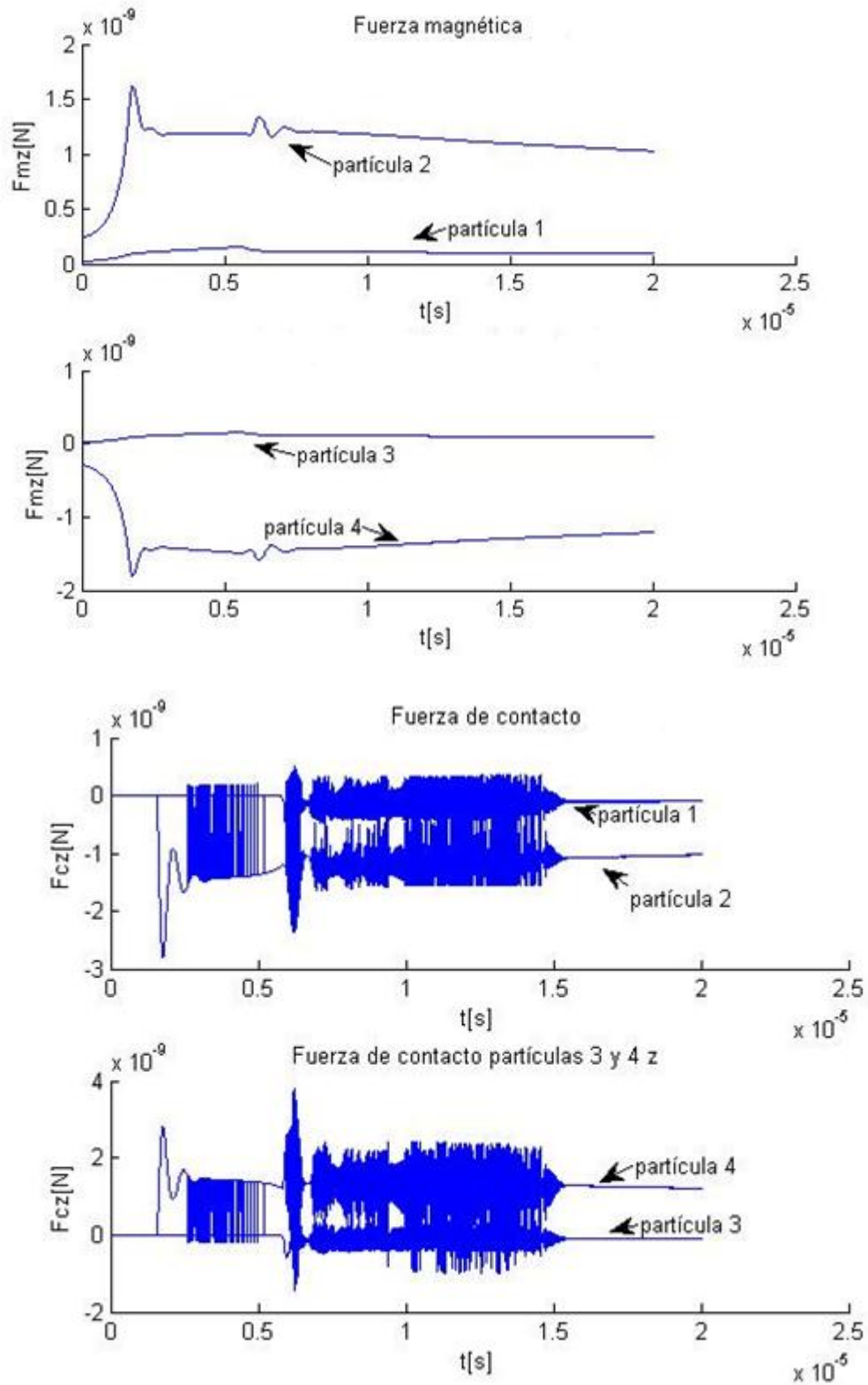


Figura 4.11 Componentes x e y de la fuerza magnética respecto al tiempo sobre las 4 partículas

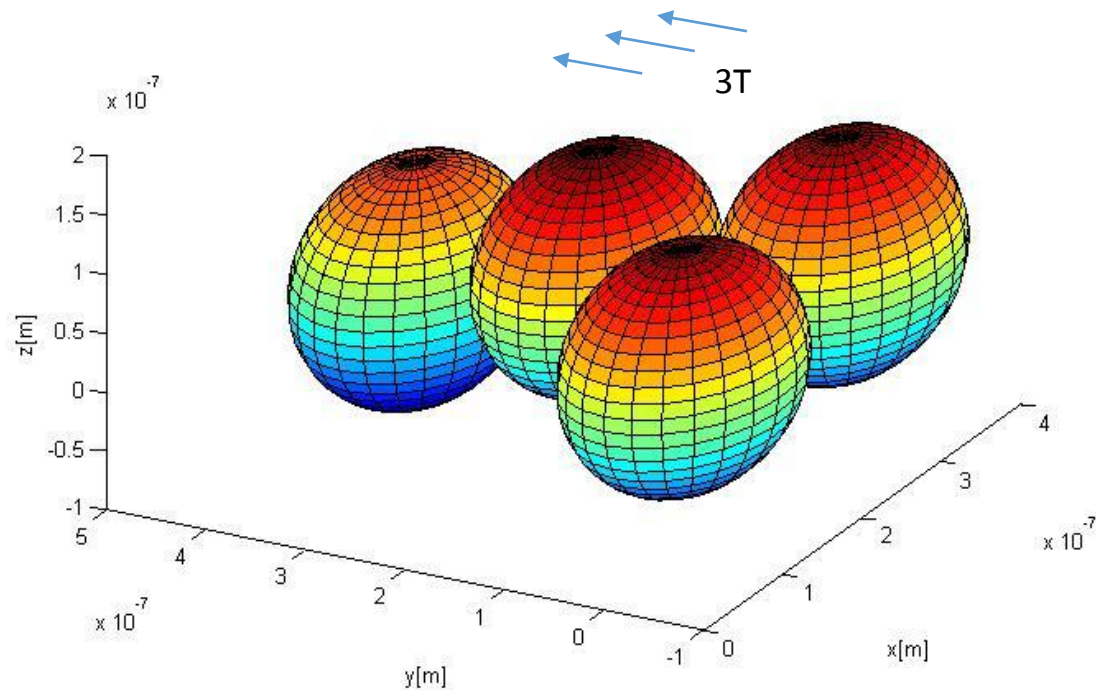


Figura 4.12 Posiciones finales de las partículas.

En la Figura 4.12 se observa la distribución final luego de alcanzar un estado de equilibrio de las partículas. Consiste en un agregado longitudinal en dirección del campo magnético externo.

En las Figuras 4.9 y 4.10 se observan fluctuaciones en la componente y y de la fuerza de contacto en el tiempo comprendido entre 0 y 0.5×10^{-4} s correspondientes a las colisiones. Se observa la simetría de la fuerza magnética en x sobre la partícula 1 respecto a la 3. En la Figura 4.9 se observa que la fluctuación en la componente y y de fuerza contacto de la partícula 1 es simétrica respecto a la de las partículas 2 y 4 entre 0 y 0.5, lo cual corresponde a la colisión entre ellas. Además en las Figuras 4.9 y 4.10 se observa que las fuerzas magnéticas y de contacto presentes se incrementan en un orden de magnitud respecto al caso bidimensional.

De acuerdo a la simetría del problema, las partículas 2 y 4 sienten la contribución de las partículas 1 y 3 en la componente x en igual magnitud y sentido contrario, por ende idealmente

las fuerzas de contacto y magnéticas en la componente x sobre las partículas 2 y 4 es nula. Sin embargo en las Figura 4.9 y 4.10 se observa que los valores de las fuerzas magnéticas y de contacto en x sobre las partículas 2 y 4 oscilan alrededor de 0.

En las Figuras 4.11 y 4.12 se observa que luego de alcanzar un estado de equilibrio, las fuerzas magnéticas toman un valor constante, análogo al caso bidimensional. El cálculo de la componente x de la fuerza magnética sobre las partículas 2 y 4 es idealmente 0. En las gráficas se observa que el cálculo numérico arroja oscilaciones alrededor de 0; en el caso de la partícula 2 la amplitud de oscilación se encuentra 2 órdenes de magnitud menor en comparación con las otras partículas.

Caso de 20 partículas inmersas en un campo constante

Luego de corroborar que el cálculo numérico produce resultados coherentes para los casos más simples expuestos previamente, se realizó la simulación en 3 dimensiones para el caso de 20 partículas en un campo uniforme.

Tabla 4.3 Parámetros utilizados en la simulación

Tiempo total	1.27×10^{-4} s
Radio de las partículas	10^{-6} m
Masa de las partículas	5.2×10^{-15} Kg
Módulo de Young	$10^{-7} \frac{\text{Pa}}{\text{m}^2}$
Coefficiente de Poisson	0.3
Coefficiente de roce de las partículas	0.4
Permeabilidad relativa de las partículas	1.23
Permeabilidad en el vacío	$4\pi \times 10^{-7}$ NA ⁻²
Campo magnético	3 T \hat{j}
Número de partículas	20
Constante viscosa A	5×10^{-8}
Viscosidad del fluido	10^{-3} p x s

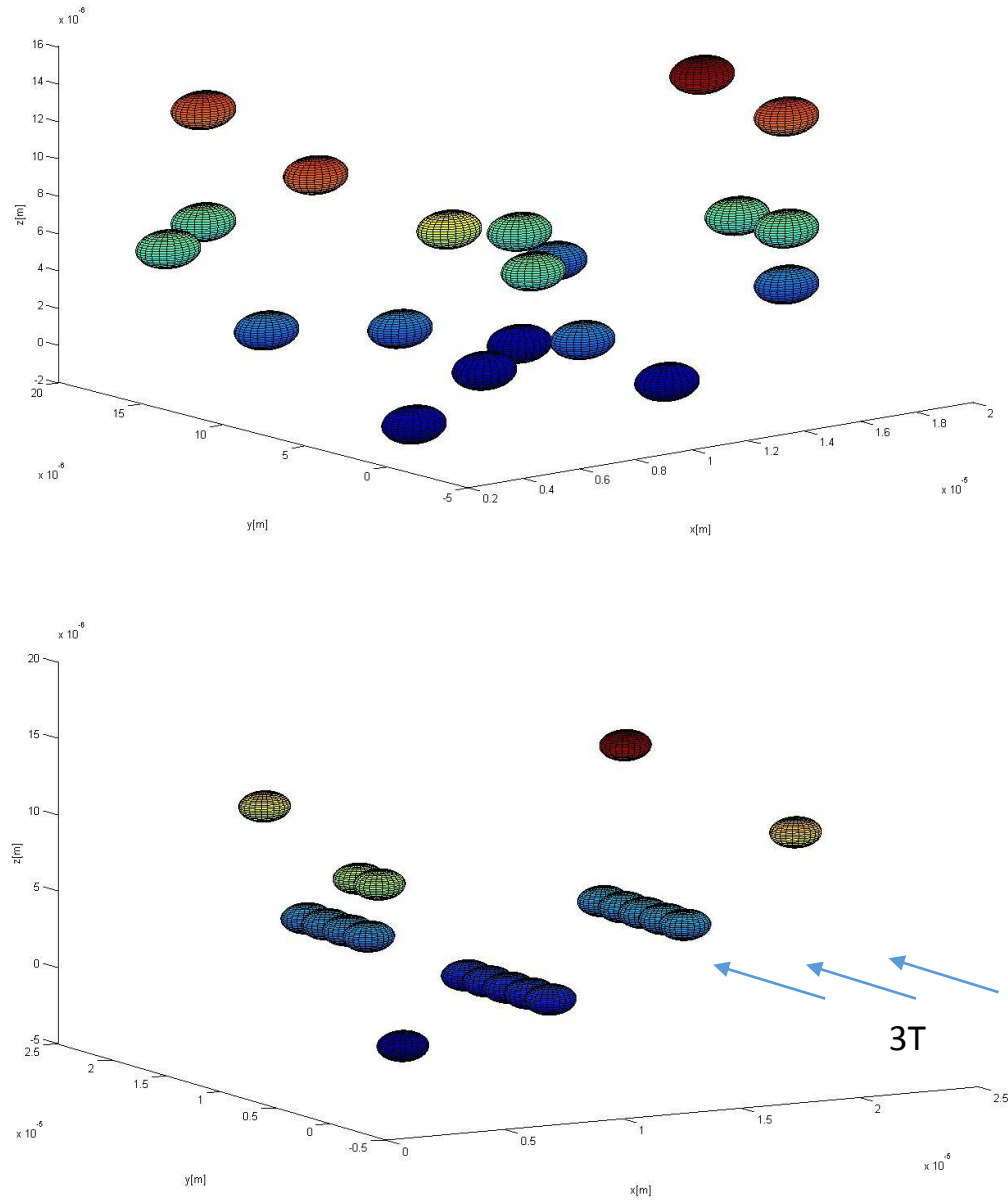


Figura 4.13 Simulación de 20 partículas inmersas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético constante de 3 T en dirección y. Distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior)

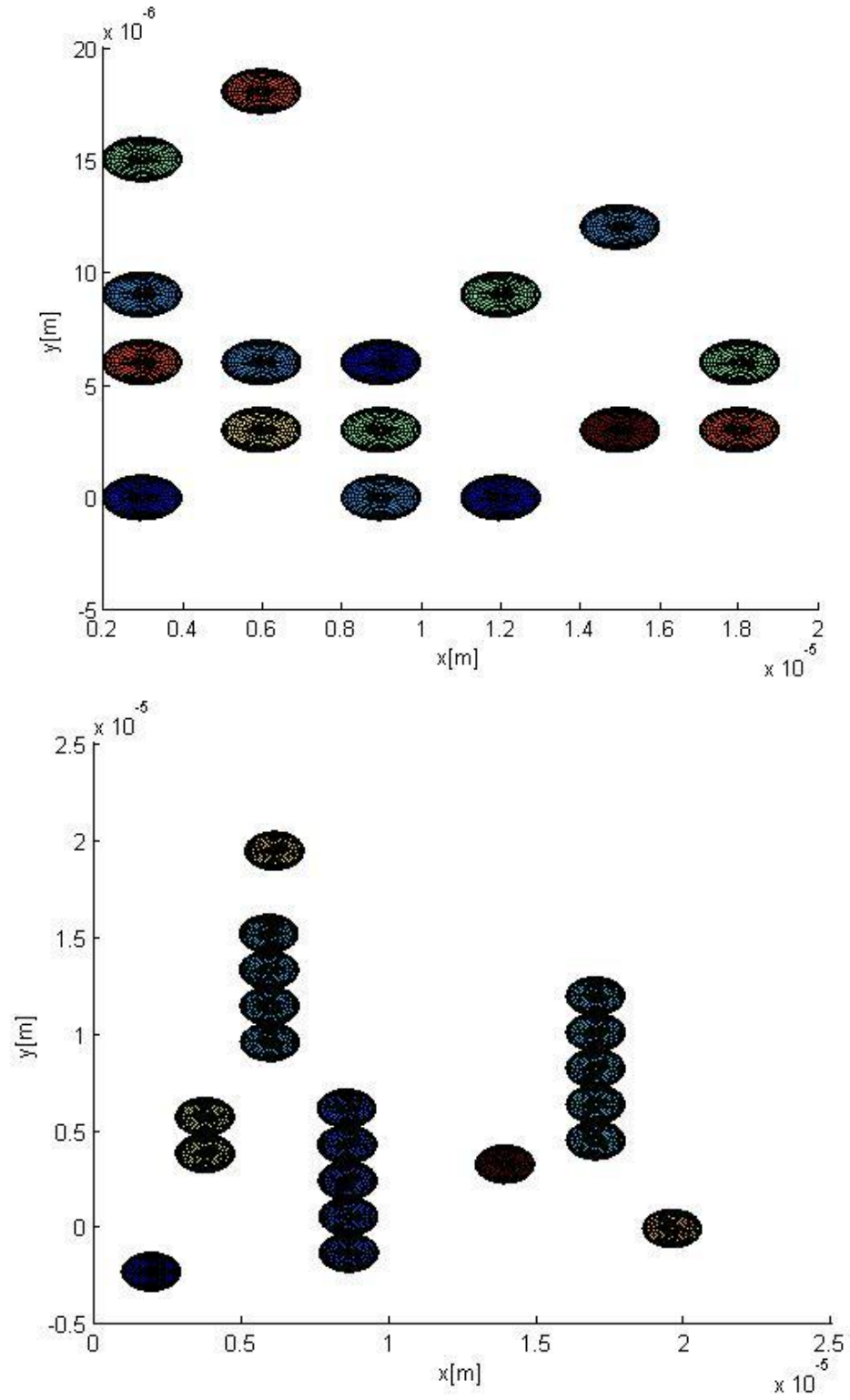


Figura 4.14 Vista bidimensional de la distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior)

La Figura 4.15 muestra la distribución de las partículas en el experimento de validación llevado a cabo por Vartholomeos y Martel [11], el cual consiste en partículas de radio comprendido entre 5.0 y $5.9 \mu\text{m}$ inmersas en un fluido bajo la acción de un campo un campo magnético de 0.005 T y un gradiente uniforme de 0.6 T/m . En la Figura 4.13 se observa la evolución temporal de las partículas, se evidencia que la simulación reproduce la tendencia de formación de aglomerados longitudinales a la dirección del campo lo cual es consistente con el comportamiento observado en la experimentación.

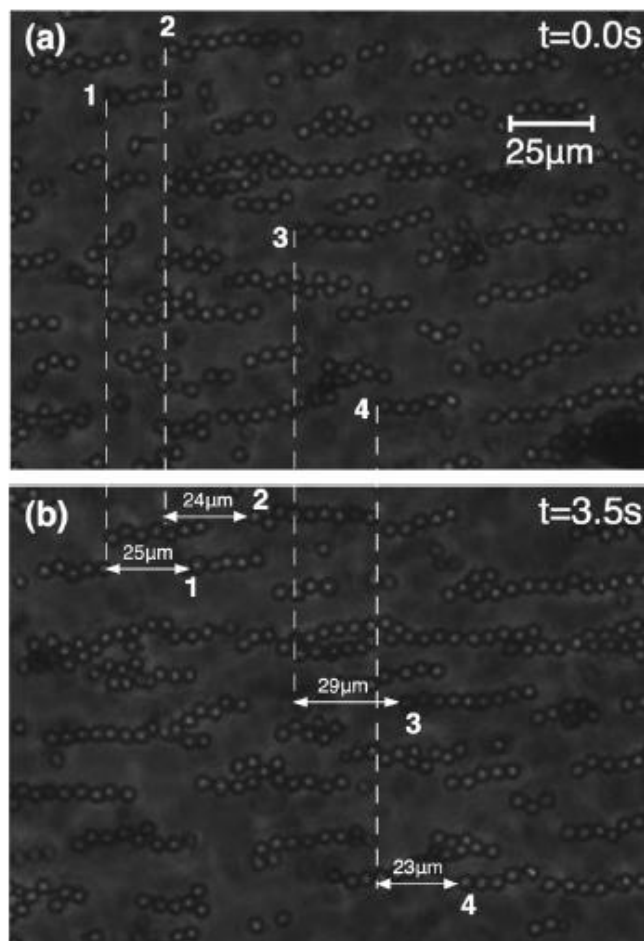


Figura 4.15 Validación experimental de Vartholomeos y Martel [11]: (a) posiciones iniciales ($t=0$) y (b) posiciones en $t=3.5 \text{ s}$

Caso de 10 partículas inmersas en un gradiente magnético

En el siguiente ejemplo se estudia la propulsión generada por un campo no uniforme de gradiente uniforme y constante. El problema consiste en 10 partículas en un fluido estático bajo la acción de un campo uniforme de $3 \text{ T } \hat{i}$ y un campo no uniforme de gradiente uniforme de $0.4 \frac{\text{T}}{\text{m}} \hat{i}$

Tabla 4.4 Valores de los parámetros utilizados en la simulación

Tiempo total	10^{-4} s
Radio de las partículas	10^{-6} m
Masa de las partículas	$5.2 \times 10^{-15} \text{ Kg}$
Módulo de Young	$10^{-7} \frac{\text{Pa}}{\text{m}^2}$
Coefficiente de Poisson	0.3
Coefficiente de roce de las partículas	0.4
Permeabilidad relativa de las partículas	1.23
Permeabilidad en el vacío	$4\pi \times 10^{-7} \text{ NA}^2$
Campo magnético	$3 \text{ T } \hat{i}$
Número de partículas	20
Constante viscosa A	5×10^{-8}
Viscosidad del fluido	10^{-3} p x s
Gradiente magnético	$0.4 \frac{\text{T}}{\text{m}} \hat{i}$

La Figura 4.15 muestra la evolución temporal de las partículas. La Figura 3.16 muestra el desplazamiento del centro de masa.

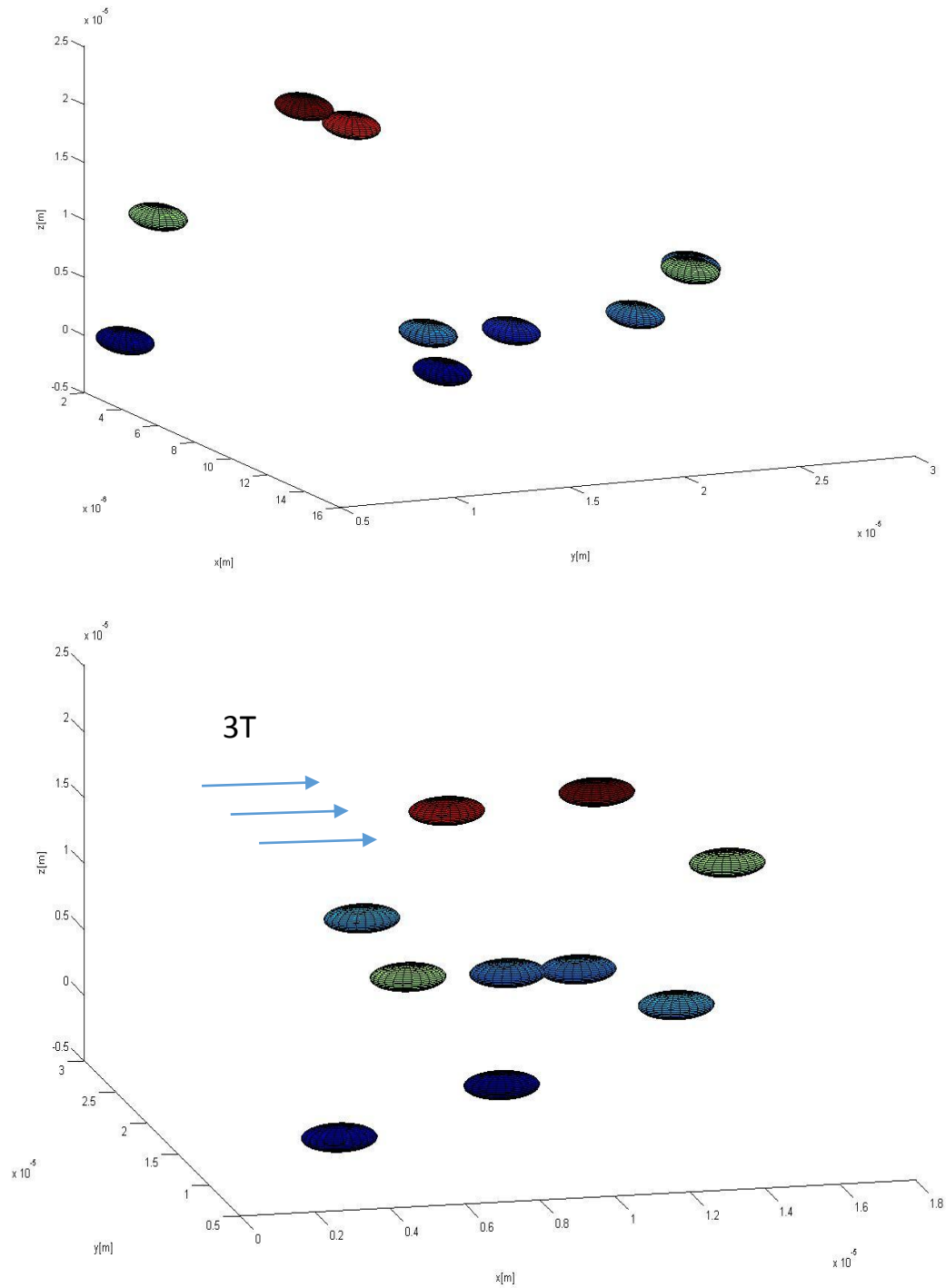


Figura 4.16 Simulación de 10 partículas inmersas en un fluido estático bajo la acción de un gradiente magnético en dirección x . Distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior)

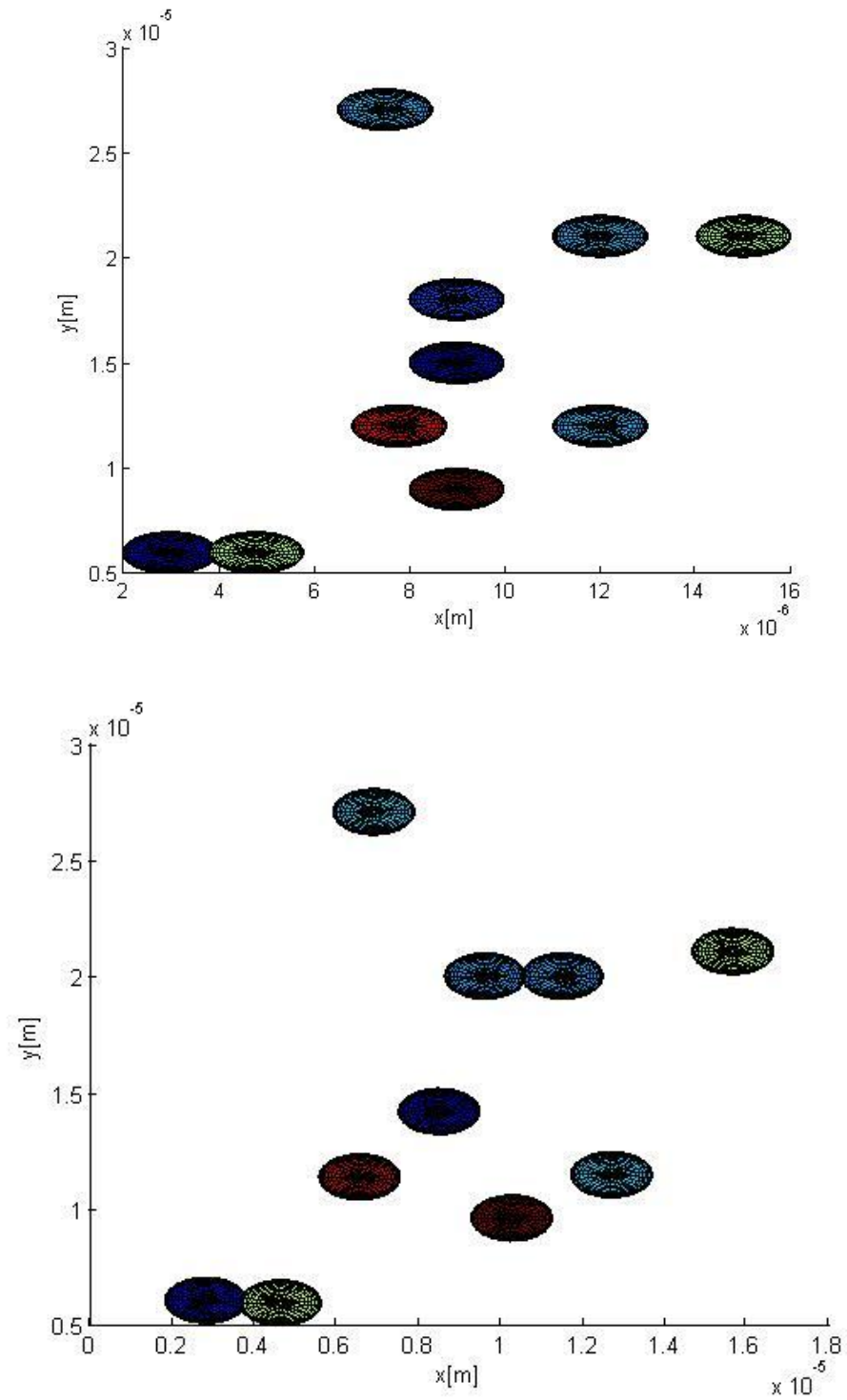


Figura 4.17 Vista del plano XY de la distribución inicial (imagen superior) y final (imagen inferior)

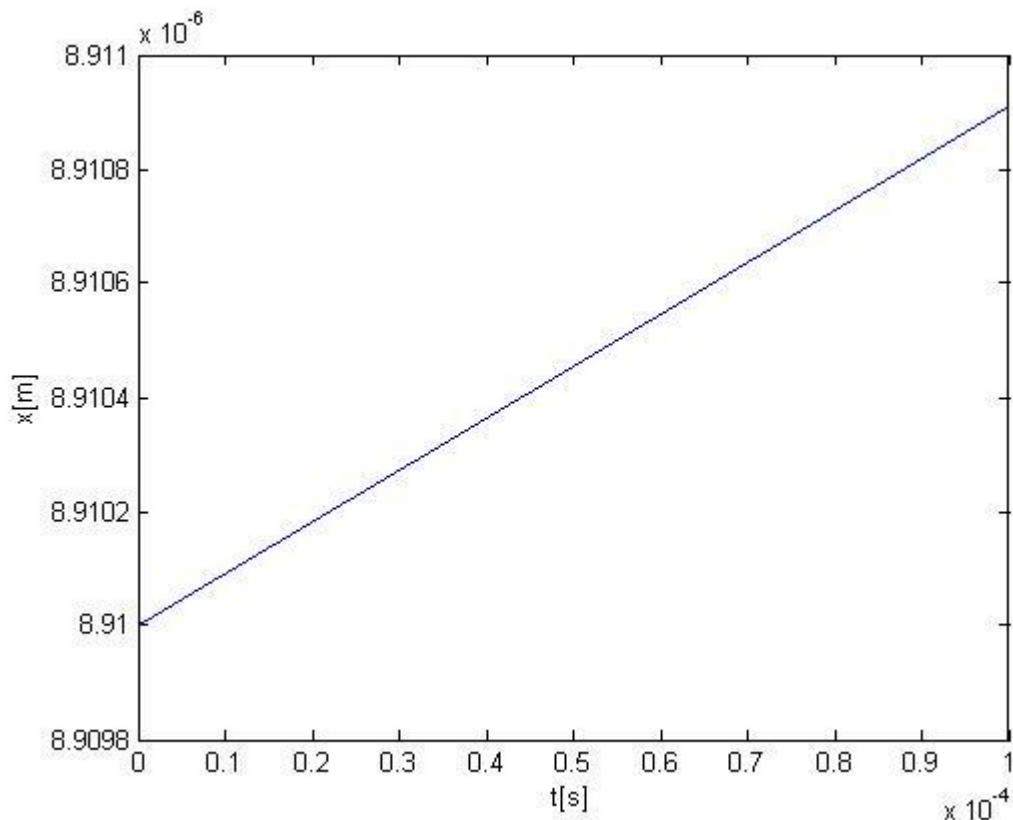


Figura 4.18 Componente x del desplazamiento del centro de masa

En el ejemplo se tiene el campo magnético uniforme que actúa como magnetizante y un campo no uniforme que actúa como propulsor de las partículas. En la figura 4.18 se observa el desplazamiento lineal del centro de masa del sistema respecto al tiempo. La velocidad media del centro de masa a través del fluido es igual 10×10^{-6} m/s. En este caso se puede observar que el efecto del gradiente de campo no permite la formación de agregados en el tiempo establecido para la simulación, el cual se encuentra en el mismo orden de magnitud que el establecido para el ejemplo de 20 partículas.

Sumario de los resultados

Las simulaciones se basaron en el modelo de Vartholomeos y Mavroidis [11] cuya plataforma de cómputo permitió realizar predicciones experimentales respecto a la geometría y tamaño de los agregados. En el estudio realizado la parte magnética de la fuerza contribuye a la formación de aglomeraciones longitudinales en la dirección del campo como se evidencia en las

simulaciones. Se pudo evaluar también la propulsión generada por el gradiente de campo magnético además de la contribución disipativa de la fuerza hidrodinámica.

Respecto al modelo de contacto, no se encuentran referenciados los parámetros constantes utilizados por Vartholomeos y *col.* [9] así como estudios de las propiedades mecánicas de micro partículas o nano partículas. Los valores utilizados son estimados de acuerdo a las referencias proporcionadas por Vartholomeos P.

El código desarrollado proporciona una herramienta de cálculo que puede ser de utilidad para evaluar la propulsión generada por diferentes gradientes de campo magnético y llevar a cabo estudios comparativos sobre las técnicas de planificación del movimiento de las partículas magnéticas cargadas con fármacos guiadas por MRI con fines terapéuticos o de diagnóstico u otras aplicaciones que conllevan la dirección de partículas magnéticas. La posibilidad de realizar una variedad de simulaciones preliminares a los experimentos permite determinar estrategias óptimas para la orientación de las partículas. Por consiguiente, se puede optimizar el tiempo y costo de la experimentación.

CAPITULO 5

Conclusiones

Los trabajos de Vartholomeos y Mavroidis [11] constituyen una plataforma de cálculo para investigar la dinámica bidimensional de sistemas no lineales de partículas magnéticas, con aplicaciones médicas, ofreciendo la posibilidad de simulación, visualización y análisis posterior de los datos obtenidos. Se extendió el modelo de Vartholomeos y Mavroidis [11] considerando el caso de un fluido estático. La plataforma de cálculo realizada permitió extender el análisis a casos tridimensionales. El modelo extendido permite estudiar cómo responden las partículas ante la presencia de un campo magnético característico de un equipo de IRM además del número, tamaño y geometría de los agregados. Se pudo comparar el resultado arrojado en base al modelo desarrollado con el expuesto por Vartholomeos y *col.* en [9] cuya similitud es consistente tomando en cuenta las diferencias en el modelo de colisión y los parámetros magnéticos, elásticos y del fluido.

Se desarrolló un estudio sobre la dinámica de partículas superparamagnéticas bajo las condiciones físicas usuales en el flujo sanguíneo del sistema cardiovascular y el campo característico generado por un equipo de IRM. Se realizó la simulación, visualización y análisis posterior del comportamiento de partículas magnéticas frente a un fluido estático y su respuesta a un campo magnético externo constante y uniforme. Los resultados demuestran que el modelo reproduce el comportamiento de las partículas frente a un campo magnético externo, produciéndose aglomeraciones cuya geometría es longitudinal a la dirección del campo independientemente del número de partículas. La simulación de partículas magnéticas en un fluido estático bajo la acción de un campo magnético de gradiente uniforme y constante permitió visualizar y analizar la propulsión generada en su conjunto a través del centro de masa del sistema, manifestándose un desplazamiento lineal.

La plataforma computacional desarrollada constituye una herramienta para evaluar la eficacia de propulsión de diferentes gradientes de campo magnético y llevar a cabo estudios

comparativos sobre las técnicas de planificación de movimiento de las partículas magnéticas cargadas con fármacos guiadas por MRI u otras aplicaciones que impliquen propulsión de partículas mediante un campo magnético. Se pueden realizar un gran número de simulaciones preliminares a la ejecución de los experimentos y así determinar estrategias óptimas para la orientación magnética. De esta manera, tanto el costo como el tiempo necesario para llevar a cabo un experimento de investigación se reducen significativamente.

Los resultados obtenidos fomentan una mayor investigación sobre la propulsión controlada de partículas magnéticas con aplicaciones en biomedicina mediante un campo magnético de IRM. Entre las expectativas de ampliación y mejora de los resultados obtenidos en investigaciones posteriores se encuentra el estudio del límite de la validez del modelo para predecir resultados experimentales en cuanto a otros parámetros de permeabilidad relativa, radio de las nanopartículas y viscosidad del fluido. Debido a que no hay información suficiente sobre las propiedades mecánicas en cuanto a las constantes elásticas de micro y nanopartículas, se considera conveniente desarrollar un estudio más detallado sobre las mismas con la finalidad de determinar su validez para predecir resultados experimentales en micro y nano escala. Por otra parte se hace necesario a futuro la inclusión de los torques y el Movimiento Browniano en el modelo dinámico, realizar la optimización del código para mejorar el tiempo de cómputo y estudios tanto experimentales como simulaciones computacionales para considerar la acción de gradientes de campo magnético dependientes del tiempo, situación frecuente en la generación de imágenes en un equipo de resonancia magnética y en su uso en la guía de las partículas magnéticas.

Bibliografía

- [1] Freitas R. A., 2005 “Current Status of Nanomedicine and Medical Nanorobotics”, Journal of Computational and Theoretical Nanoscience vol.2, pp. 1.
- [2] Gupta R.B., Kompella R.B., Kompella U.B., 2006. "*Nanoparticle Technology for Drug Delivery*", Taylor & Francis, New York.
- [3] Ramos M. y Castillo C., 2011. “Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas”, Ide@s CONCYTEG, vol. 6 No.72, pp. 629.
- [4] Vartholomeos P., Mathieu F., Antoine F., Constantinos M., 2011. “MRI-Guided Nanorobotic Systems for Therapeutic and Diagnostic Applications”, Annual Review of Biomedical Engineering, Annual Reviews, vol 13, pp 157.
- [5] Bawa R., 2008. "Nanoparticle-based Therapeutics in Humans: A Survey", Nanotechnology Law & Business vol 5, pp 135.
- [6] Mathieu J.-B., Martel S., 2007. “Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system: proof of concept of a novel targeting approach”, Biomedical Microdevices vol 9, pp. 801.
- [7] Wilczewska A. Z., Katarzyna Nirowicz K., Markiewicz K.H., Car H., 2012. “Nanoparticles as drug delivery systems”, Pharmacological Reports, vol 64, pp.1020.
- [8] Martel S., Mathieu J.B., Felfoul O., 2008. "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered microdevices and future nanorobots", Computed Aided Surgery vol. 13, pp. 340.

- [9] Vartholomeos P., Aylak S.S., Mavroidis C., 2010. "Computational studies of controlled nanoparticle agglomerations for MRI-guided nanorobotic drug-delivery systems". American Society of Mechanical Engineers, vol. 13, pp 157.
- [10] Mathieu J.B., Martel S., 2009. "Aggregation of magnetic microparticles in the context of targeted therapies actuated by magnetic resonance imaging system", Journal of Applied Physics., vol. 106, pp. 044904.
- [11] Vartholomeos P., Mavroidis C., 2012 "In Silico Studies of Magnetic Microparticle Aggregations in Fluid Environments for MRI-Guided Drug Delivery", IEEE Transactions on biomedical engineering, vol. 59 No. 11, pp. 3028.
- [12] Sharma S., Gaurg A, Singh U, Katiyar U., 2014 "Modeling and Simulation of Magnetic Nanoparticles Transport in a Channel for Magnetic Drug Targeting" Recent Advances in Fluid Mechanics and Thermal Engineering, vol. 12 pp. 126.
- [13] Oñate E., Labra C., Zárate F., Rojek L., Miquel J., 2005. "Avances en el desarrollo de los métodos de los elementos discretos y de elementos finitos para el análisis de problemas de fractura". Anales de mecánica de la fractura, vol. 22 pp. 27.
- [14] Tijsskens E., Ramon H., Baerdemaeker J. De, 2003. "Discrete element modelling for process simulation in agriculture" Journal of Sound and Vibration, vol. 266, pp. 493.
- [15] Boron W. F., Boron E., Boulpaep L., 2008. "*Medical Physiology*", 2nd Edition, Elsevier Health Sciences.
- [16] Pries A. R., Secomb T.W, Gaehtgens P., 1996. "Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature," Cardiovascular Research, vol. 32, pp. 654.
- [17] Jackson J. D., 1999. "*Classical Electrodynamics*", 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc, pp. 184.

- [18] White F.M, 2002 “*Fluid Mechanics*”, 5th ed. New York: McGraw-Hill.
- [19] Schäfer J., Dippel S., Wolf D., 1996. “Force Schemes in Simulations of Granular Materials” *Journal de Physique I*, EDP Sciences, vol. 6 No.1, pp.5.
- [20] Ristow G., 1992 “Simulating granular flow with molecular dynamics.” *Journal de Physique I*, EDP Sciences, 1992, vol. 2 No.5, pp.649.
- [21] Pöschel T., 1993 “Granular material flowing down an inclined chute: a molecular dynamics simulation” *Journal de Physique II*, vol. 3, pp. 27.
- [22] Lee J., Herrmann H.J., 1993 “Angle of repose and angle of marginal stability: molecular dynamics of granular particles”, *Journal de Physique A*, vol. 26, pp. 373.
- [23] Taguchi Y., 1992. “Powder turbulence: direct onset of turbulent flow” *J. Phys. II France*, vol. 2, pp. 2103.
- [24] Luding S., Clément E., Blumen A., Rajchenbach J. Duran J., 1994. “Studies of columns of beads under external vibrations” *Physical Review*, vol. 50, pp. 4113.
- [25] Kuwabara G., Kono K., 1987. “Restitution coefficient in a collision between two spheres” *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 26, pp. 12
- [26] Brilliantov N.V., Spahn F., Hertzsch J.M., Pöschel T., 1996. “Model for collisions in granular gases” *Physical Review*, vol. 53, pp. 5382.
- [27] Walton O.R., Braun R.L., 1986. “Stress Calculations for Assemblies of Inelastic Spheres in Uniform Shear” *Journal of Rheology*, vol. 30, pp. 949.
- [28] Mindlin R.D., Deresiewicz H., 1953. “Mechanics of Granular Media” *Journal of Applied Mechanics*, vol. 20, pp. 327.

- [29] Cundall P.A., and Strack O.D.L., 1979. "A discrete numerical model for granular assemblies" *Géotechnique*, vol. 29, pp. 47.
- [30] Schafer J., Dippel S., Wolf D.E., 1996 "Force schemes in simulations of granular materials", *Journal de Physique I France*, vol 6, pp. 5–20.
- [31] Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J., 2003 "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine", *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol 36, pp. 167-181.
- [32] Vargas J. M., Zysler R.D., Ramos C. A., "Propiedades magnéticas de nanopartículas monodominio de la familia $(Co_xNi_{1-x})_{70}B_{30}$ " Instituto Balseiro, Centro Atómico de Bariloche.

Apéndice A

Codificación en matlab: Cálculo de \mathbf{m}

El cálculo del vector \mathbf{m} se detalla a continuación:

Se inicia un ciclo for para las n partículas. Se construye la matriz \mathbf{B} asignándole el valor de cada componente.

```
for i=1:n
    for k=1:d
        fil=d*(i-1)+k;

        B(fil)=bo(k);
        dxB(fil)=dxbo(k);
        dyB(fil)=dybo(k);
        dzB(fil)=dzbo(k);
    end
end
```

Dentro del mismo ciclo for en i se inicia un ciclo for en j para realizar el cálculo de las matrices \mathbf{A}_{ij} .

```
for j=1:n
    A=0;
    if i==j
        A(1,1)=1;
        A(2,2)=1;
        A(3,3)=1;
    else
        dx=x(i)-x(j);
        dy=y(i)-y(j);
        dz=z(i)-z(j);
        dr=(dx^2+dy^2+dz^2)^0.5;

        A(1,1)=-c2*c1*(3*dx^2/dr^5-1/dr^3);
        A(1,2)=-c2*c1*(3*dx*dy/dr^5);
        A(1,3)=-c2*c1*(3*dx*dz/dr^5);
        A(2,1)=-c2*c1*(3*dx*dy/dr^5);
        A(2,2)=-c2*c1*(3*dy^2/dr^5-1/dr^3);
```

```

A(2,3)=-c2*c1*(3*dy*dz/dr^5);
A(3,1)=-c2*c1*(3*dx*dz/dr^5);
A(3,2)=-c2*c1*(3*dy*dz/dr^5);
A(3,3)=-c2*c1*(3*dz^2/dr^5-1/dr^3);
end

```

Se asignan los valores de las componentes de la matriz **S** por medio de un ciclo for en u.
La última línea corresponde al cierre del ciclo for en i.

```

for k=1:d
    for u=1:d
        col=d*(j-1)+u;
        fil=d*(i-1)+k;

        S(col,fil)=A(k,u);
    end
end
end
end
end

```

Luego se realiza el cálculo de **m**

```

%%%% Calculo del vector m
m=c2*S\B';

```

En las siguientes líneas del código se calculan **Lx**, **Ly** y **Lz** análogamente al cálculo de **S**. Las variables lx, ly y lz corresponden a las matrices $\partial_x \mathbf{A}_{ij}$, $\partial_y \mathbf{A}_{ij}$ y $\partial_z \mathbf{A}_{ij}$ respectivamente.

```

for i=1:n
    lx=0;
    ly=0;
    lz=0;

    for j=1:n
        if i==j
            lx(1,1)=0;
            lx(2,2)=0;
            lx(3,3)=0;
            ly(1,1)=0;
            ly(2,2)=0;
            ly(3,3)=0;

```

```

lz(1,1)=0;
lz(2,2)=0;
lz(3,3)=0;

else
dx=x(i)-x(j);
dy=y(i)-y(j);
dz=z(i)-z(j);
dr=(dx^2+dy^2+dz^2)^0.5;

lx(1,1)=c2*c1*(9*dx/dr^5-15*dx^3/dr^7);
lx(2,1)=c2*c1*(3*dy/dr^5-15*dx^2*dy/dr^7);
lx(3,1)=c2*c1*(3*dz/dr^5-15*dx^2*dz/dr^7);
lx(1,2)=c2*c1*(3*dy/dr^5-15*dx^2*dy/dr^7);
lx(2,2)=c2*c1*(-15*dy^2*dx/dr^7+3*dx/dr^5);
lx(3,2)=c2*c1*(-15*dx*dy*dz/dr^7);
lx(1,3)=c2*c1*(3*dz/dr^5-15*dx^2*dz/dr^7);
lx(2,3)=c2*c1*(-15*dx*dy*dz/dr^7);
lx(3,3)=c2*c1*(3*dx/dr^5-15*dx*dz^2/dr^7);

ly(1,1)=c2*c1*(-15*dx^2*dy/dr^7+3*dy/dr^5);
ly(2,1)=c2*c1*(-15*dy^2*dx/dr^7+3*dx/dr^5);
ly(3,1)=c2*c1*(-15*dy*dx*dz/dr^7);
ly(1,2)=c2*c1*(-15*dy^2*dx/dr^7+3*dx/dr^5);
ly(2,2)=c2*c1*(9*dy/dr^5-15*dy^3/dr^7);
ly(3,2)=c2*c1*(3*dz/dr^5-15*dy^2*dz/dr^7);
ly(1,3)=c2*c1*(-15*dy*dx*dz/dr^7);
ly(2,3)=c2*c1*(3*dz/dr^5-15*dy^2*dz/dr^7);
ly(3,3)=c2*c1*(3*dy/dr^5-(15*dy*dz^2/dr^7));

lz(1,1)=c2*c1*(-15*dx^2*dz/dr^7+3*dz/dr^5);
lz(2,1)=c2*c1*(-15*dy*dz*dx/dr^7);
lz(3,1)=c2*c1*(3*dx/dr^5-15*dz^2*dx/dr^7);
lz(1,2)=c2*c1*(-15*dy*dz*dx/dr^7);
lz(2,2)=c2*c1*(3*dz/dr^5-15*dz*dy^2/dr^7);
lz(3,2)=c2*c1*(3*dy/dr^5-15*dz^2*dy/dr^7);
lz(1,3)=c2*c1*(3*dx/dr^5-15*dz^2*dx/dr^7);
lz(2,3)=c2*c1*(3*dy/dr^5-15*dz^2*dy/dr^7);
lz(3,3)=c2*c1*(9*dz/dr^5-15*dz^3/dr^7);

end

for k=1:d
  for u=1:d

    col=d*(j-1)+u;
    fil=d*(i-1)+k;

    Lx(col,fil)=-c1*lx(k,u);
    Ly(col,fil)=-c1*ly(k,u);
    Lz(col,fil)=-c1*lz(k,u);

  end
end

end

end
end

```

Finalmente se realiza el cálculo de \mathbf{F}_{mi} utilizando la igualdad de la ecuación (3.6). Los valores de cada componente de \mathbf{F}_{mi} se guardan en el vector F_m

```

DXB=Lx*m+dxB';
DYB=Ly*m+dyB';
DZB=Lz*m+dzB';

%%% Cálculo de la fuerza magnética
for i=1:n

    fm=0;
    fm(1)=(m(3*i-2)*DXB(3*i-2))+ (m(3*i-1)*DYB(3*i-2))+ (m(3*i)*DZB(3*i-2));
    fm(2)=(m(3*i-2)*DXB(3*i-1))+ (m(3*i-1)*DYB(3*i-1))+ (m(3*i)*DZB(3*i-1));
    fm(3)=(m(3*i-2)*DXB(3*i))+ (m(3*i-1)*DYB(3*i))+ (m(3*i)*DZB(3*i));

    for k=1:d

        fil=d*(i-1)+k;

        Fm(fil)=(1/c2)*fm(k);
    end
end

```

Apéndice B

Codificación en matlab: módulo de contacto

```

for i=1:n

    solap = zeros(1,n); % inicialización de la matriz que contiene todos
los valores de delta entre la partícula i y la partícula j

    % Cálculo de delta para cada partícula
    for j=1:n

        if (i~=j)
            dx=x(i)-x(j);
            dy=y(i)-y(j);
            dz=z(i)-z(j);
            rij=sqrt(dx^2+dy^2);
            solap(j)=(2*a)-rij;

        else %%% El caso i=j (la partícula no puede estar en contacto
consigo misma)

            solap(j) = -1;
        end

    end

    temp = find(solap>=0) %%% Variable temporal donde se guardan en la
matrix temp las identidades de las partículas que están en contacto con la
partícula i. Estas son para las cuales solap es mayor o igual a 0
    % store the identity number of the particles that are in contact with
    % particle i
    particles_in_contact(i,1:length(temp)) = temp;

    % variable temporal
    no_of_cont = length(find( particles_in_contact(i,:)~=0 ));

    number_of_contacts(i) = no_of_cont; %%% Se almacenan el número de de
partículas que están en contacto con la partícula i

end

for i=1:n
    F_nmatrix=zeros(2,n);
    F_tmatrix=zeros(2,n);

    if(number_of_contacts(i) ~= 0)
        temp = find(particles_in_contact(i,:)~=0);
        c_particle = particles_in_contact(i,temp);
    end
end

```

```

for k=1:length(c_particle) % (j loop)
    F_norm=zeros(1,n);

    j = c_particle(k); % partícula que se encuentra en contacto con
la partícula i
    %% ===== Fuerza normal =====

        %% término elástico

    dx=x(i)-x(j);
    dy=y(i)-y(j);
    dz=z(i)-z(j);
    rij=sqrt(dx^2+dy^2);
    sol=(2*a)-rij;
    nij=[dx dy dz]*1/rij;
    vn=dot([vx(i)-vx(j) vy(i)-vy(j) vz(i)-vz(j)],nij)*nij;
    dsol=-dot(vn,nij);
    fcn_ela=kn*sol^(3/2);

        %% término viscoso

    fcn_vis=(bn*sqrt(sol)*dsol);

        %%fuerza normal

    F_norm(1)=(fcn_ela+fcn_vis)*nij(1);
    F_norm(2)=(fcn_ela+fcn_vis)*nij(2);
    F_norm(3)=(fcn_ela+fcn_vis)*nij(3);
    F_nmatrix(1,j)=F_norm(1); % Almacenaje de Fnij
    F_nmatrix(2,j)=F_norm(2);
    F_nmatrix(3,j)=F_norm(3);

        %% ===== Fuerza tangencial =====

wi=0;
wj=0;
wi=[wx(i) wy(i) 0];
wj=[wx(j) wy(j) 0];
Nij=[dx dy dz]*1/rij;
vtij=[vx(i)-vx(j) vy(i)-vy(j) vz(i)-vz(j)]-[vn(1) vn(2) vn(3)]-
a*(cross(Nij,wi)+cross(Nij,wj));

if(norm(vtij)~=0)
tij=[vtij(1) vtij(2) vtij(3)]*1/norm(vtij);

        % Fuerza elástica
zeta=norm(vtij*dt);
Ft_el=kn*zeta;

        %% Fuerza viscosa
bt=bn;
ftvis=bt*norm(vtij)-Ft_el;

```

```

fr=mu*norm(F_norm);

if(ftvis<fr)
    F_tmatrix(1,j)=-ftvis*tij(1);
    F_tmatrix(2,j)=-ftvis*tij(2);
    F_tmatrix(3,j)=-ftvis*tij(3);
else
    F_tmatrix(1,j)=-fr*tij(1);
    F_tmatrix(2,j)=-fr*tij(2);
    F_tmatrix(3,j)=-fr*tij(3);
end
else
    F_tmatrix(1,j)=0;
    F_tmatrix(2,j)=0;
    F_tmatrix(3,j)=0;
end

end % fin del ciclo en j

%% ===== Fuerza de contacto total =====

F_T(3*i-2)=sum(F_tmatrix(1,:));
F_T(3*i-1)=sum(F_tmatrix(2,:));
F_T(3*i)=sum(F_tmatrix(3,:));

F_N(3*i-2)=sum(F_nmatrix(1,:));
F_N(3*i-1)=sum(F_nmatrix(2,:));
F_N(3*i)=sum(F_nmatrix(3,:));

F_contact(3*i-2)= sum(F_nmatrix(1,:))+sum(F_tmatrix(1,:));
F_contact(3*i-1)=sum(F_nmatrix(2,:))+sum(F_tmatrix(2,:));
F_contact(3*i)= sum(F_nmatrix(3,:))+sum(F_tmatrix(3,:));

else
    % Las fuerza es nula cuando no hay contacto
    F_contact(3*i-2) =0;
    F_contact(3*i-1)=0;
    F_contact(3*i)=0;

end

```