



Trabajo Fin de Máster

**DISEÑO DE APLICADORES DE CAMPOS
MAGNÉTICOS PARA LA ESTIMULACIÓN
REMOTA DE CANALES IÓNICOS PIEZO1**

**DESIGN OF MAGNETIC FIELD APPLICATORS
FOR REMOTE STIMULATION OF PIEZO1
IONIC CHANNELS**

Autor

Santiago Royo Sierra

Director/es

Raluca Maria Fratila

Susel Del Sol Fernández

Máster Ingeniería Biomédica

Escuela de Ingeniería y Arquitectura

2023

DISEÑO DE APLICADORES DE CAMPOS MAGNÉTICOS PARA LA ESTIMULACIÓN REMOTA DE CANALES IÓNICOS PIEZO1

Resumen

El reciente descubrimiento de los mecano-receptores o canales iónicos Piezo1 y Piezo2 por Ardem Patapoutian fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en 2021 debido a su importancia. Se ha demostrado que estos receptores, que son capaces de abrirse debido a tensiones en la membrana celular, están involucrados en funciones imprescindibles para la vida como la sensación del tacto o el control del flujo sanguíneo. Es por ello, que resulta de especial interés el estudio de su mecanismo de acción. En la actualidad destacan dos enfoques que, con el uso de estímulos físicos mediante actuadores, conseguirían la generación de fuerzas mencionada para la activación remota de los canales. Estos enfoques son la optogenética, que utiliza la luz como estímulo no invasivo y la magnetogenética, que utiliza campos magnéticos y presenta la gran ventaja frente a la primera de poder alcanzar zonas más profundas en los tejidos biológicos. Debido a esto, la magnetogenética tiene un especial interés para aplicaciones *in vivo*, además de permitir aplicar fuerzas en un amplio rango mediante la modulación de la intensidad del campo magnético utilizado.

El presente trabajo de final de máster se enmarca en el campo de la magnetogenética y se ha centrado en el diseño de aplicadores de campos magnéticos para la estimulación remota de canales iónicos Piezo1. Para ello, se han simulado los campos magnéticos resultantes para diferentes configuraciones Halbach mediante el software *COMSOL Multiphysics* y posteriormente se han calculado las fuerzas debidas al torque y al gradiente para distintos tipos de actuadores magnéticos (dos tipos de nanopartículas sintetizadas en el grupo de investigación Bionanosurf previamente a este estudio y un tipo de micropartículas comerciales). También se llevó a cabo la validación experimental del campo magnético generado para una de las configuraciones diseñadas utilizando un medidor comercial de campo magnético.

El trabajo realizado ha permitido estudiar de manera precisa diversos parámetros como la intensidad del campo magnético generado, el gradiente y/o zona de uniformidad del campo, entre otros, para un prototipo real en funcionamiento en el laboratorio y por otro lado, predecir el comportamiento de estos parámetros para otras dos posibles configuraciones. Los conocimientos y herramientas generadas serán de gran importancia para el diseño de nuevos aplicadores o ajustes de los prototipos actuales.

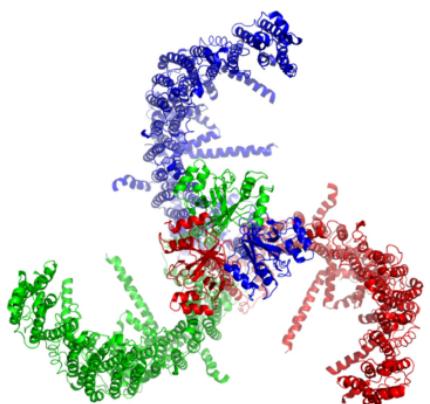
Palabras clave: Magnetogenética, campos magnéticos, gradiente, actuadores magnéticos, COMSOL Multiphysics, nanopartículas, Piezo1, fuerza de torque.

Índice

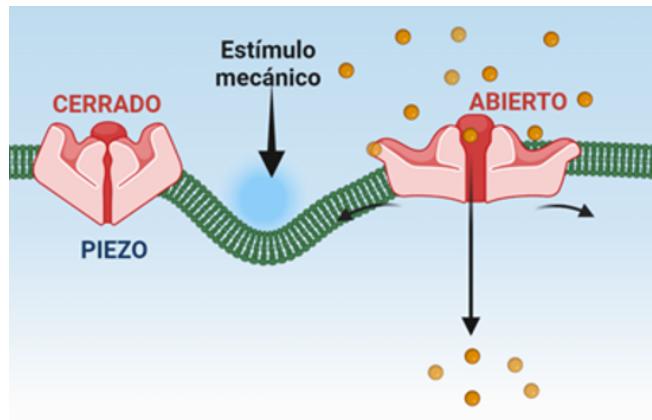
1. Introducción	3
1.1. Antecedentes	4
1.1.1. Campos magnéticos externos	4
1.1.2. Nanopartículas magnéticas	6
1.1.3. Planteamiento del trabajo	7
2. Objetivos	8
3. Metodología	8
3.1. Síntesis de las nanopartículas magnéticas	8
3.2. Caracterización de los actuadores magnéticos	8
3.3. Simulaciones teóricas de los campos magnéticos	9
3.4. Validación experimental del campo magnético generado	11
3.5. Cálculo de las fuerzas de los actuadores magnéticos	11
4. Resultados y discusión	12
4.1. Caracterización de los actuadores magnéticos	12
4.2. Simulaciones teóricas de los campos magnéticos	14
4.3. Validación experimental del campo magnético generado	19
4.4. Cálculo de las fuerzas de los actuadores magnéticos	20
4.4.1. Torque	21
4.4.2. Gradiente	23
5. Conclusiones	24
6. Referencias	26
7. Anexos	29
7.1. Resultados de la validación del campo medido experimentalmente sobre el eje X	29
7.2. Resultados para la fuerza de torque para los modelos 1 y 2 con brazo de torque la distancia centro-cara	30
7.3. Resultados de las fuerzas generadas por el modelo 3 de actuadores magnéticos con el volumen magnético calculado por el grupo de investigación	31
7.4. Script de MATLAB para el cálculo y representación de las fuerzas de cada actuador magnético	32
7.5. Script de MATLAB para la generación de las figuras 10 y 11b	37

1. Introducción

Las células de nuestro cuerpo hacen uso de un conjunto de receptores capaces de percibir señales físicas de su entorno (estímulos mecánicos, radiaciones ionizantes, calor, luz, etc.) y convertirlas en diferentes respuestas bioquímicas las cuales pueden intervenir en procesos tanto fisiológicos como patológicos [1]. Específicamente, los receptores biológicos capaces de responder ante estímulos mecánicos se conocen como **mecano-receptores**. Recientemente se han identificado 2 mecano-receptores o canales iónicos nombrados como **Piezo1** (Figura 1a) y **Piezo2**, respectivamente [2]. Debido a este hallazgo, Ardem Patapoutian fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 2021. Ambos canales iónicos son capaces de abrirse bajo presión (o tensión) generada en la membrana de fosfolípidos o directamente sobre ellos, permitiendo el paso de iones al interior de las células (Figura 1b) y generando potenciales de acción involucrados en funciones imprescindibles para la vida como la nocicepción, la propiocepción y la sensación del tacto [3], el desarrollo vascular y control del flujo sanguíneo [4], la respiración y el control de la vejiga urinaria [2]. También se ha demostrado como la estimulación del canal Piezo1 puede favorecer la osteogénesis, ya que funciona como un mecanotransductor para conferir mecanosensibilidad a los osteoblastos [5, 6].



(a)



(b)

Figura 1: a) Estructura tetramérica de Piezo1 visto desde arriba. Fuente: figura editada de [7]. b) Representación esquemática de la activación de canales Piezo ante un estímulo de tensión. Fuente: figura editada de [8].

Debido pues a su gran importancia en diferentes procesos biológicos, resulta de especial interés estudiar con mayor profundidad el mecanismo de acción de estos canales ya que, aunque todavía no se conoce de manera exacta cual es, todo apunta a que una tensión lateral de la membrana puede activarlos [9, 10]. Dicha tensión se puede generar de manera directa o indirecta (mediante actuadores) a través de estímulos físicos no invasivos como la luz, ondas ultrasónicas o campos magnéticos [11, 12, 13]. La estimulación o modulación de receptores utilizando la luz como estímulo físico se conoce como optogenética [14]. Sin embargo, en optogenética se usan técnicas invasivas, como la colocación de dispositivos intracraneales, para llegar a zonas más profundas en los tejidos, debido a la baja penetrabilidad de la luz [15, 16]. Para superar estos problemas, surge una herramienta que permite modular las funciones biológicas de manera remota mediante el uso de **campos magnéticos** junto con **actuadores magnéticos** (como

pueden ser las nanopartículas magnéticas (NPMs)), y que se denomina **magnetogenética**. Así pues, las principales ventajas de esta técnica son la posibilidad de penetrar los tejidos profundos, lo que tiene un especial interés para las aplicaciones *in vivo* y que al poder modular de manera remota la intensidad de los campos magnéticos, se pueden aplicar fuerzas en un amplio rango (fN a nN) [14].

Estas nuevas tecnologías pueden ayudar al entendimiento de procesos biológicos, facilitando el camino para el desarrollo de herramientas muy interesantes y útiles tanto en la investigación básica como en las aplicaciones clínicas [12]. En este marco, se han llevado a cabo estudios en los que se han utilizado micropartículas magnéticas y técnicas como las pinzas magnéticas o la microscopía de fuerza de tracción para entender como las señales mecánicas influyen en los procesos biológicos [17, 18]. Sin embargo, debido a su tamaño ($\geq 1\mu\text{m}$) las micropartículas tienen la desventaja de no ser selectivas a un solo receptor produciendo la agrupación de receptores y activación de la señalización intracelular incluso en ausencia de un campo magnético, impidiendo así el verdadero control a nivel molecular [14]. Es por ello que el uso de actuadores de menor tamaño como las NPMs, con tamaños comparables a los de las proteínas, permite una estimulación específica de los receptores celulares. En la mayoría de los casos, estas nanopartículas se caracterizan por tener una respuesta magnética única conocida como **superparamagnetismo**. Esta propiedad consiste en que, en presencia de un campo magnético externo, las NPMs presentan una gran imanación, con remanencia y coercitividad despreciable cuando éste desaparece. Debido a esto, estos actuadores magnéticos junto con campos magnéticos se están convirtiendo en los nuevos instrumentos principales para la manipulación de fuerzas mecánicas, proporcionando un nuevo enfoque en el estudio de la mecanotransducción.

1.1. Antecedentes

Como se ha mencionado anteriormente, la magnetogenética se enfoca en el uso de actuadores magnéticos expuestos a un campo magnético externo, capaces de generar fuerzas mecánicas (enfoque en el que se centra el trabajo realizado) o calor, para activar canales y/o receptores celulares. Por lo tanto, podría dividirse para su estudio en 3 componentes principales: 1) el **campo magnético externo**, 2) el **actuador magnético** como las NPMs y 3) el **receptor diana** que se pretende activar a nivel celular.

1.1.1. Campos magnéticos externos

Un campo magnético es un campo vectorial (lo que significa que en cualquier punto del espacio viene especificado por dos valores: módulo y dirección) que se genera por cargas eléctricas debido al movimiento de los electrones y el momento magnético intrínseco de los materiales, que determina la intensidad de una fuente de campo magnético (imán permanente, electroimán) y su dirección. A menudo, suelen utilizarse dos términos para referirse a campo magnético: **B** (cuya unidad en el sistema internacional es el Tesla (T)) y **H** (cuya unidad en el sistema internacional es A/m). Mientras que **B** recibe el nombre de inducción magnética o densidad de flujo magnético y es el que se considera en este estudio como campo magnético, **H** se conoce como intensidad magnética o del campo magnético. La relación entre ambos viene dada por la expresión $\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M})$, donde **M** es la magnetización del medio y μ_0 la permeabilidad

magnética del vacío.

En general, para la manipulación y estimulación de actuadores magnéticos se han empleado tanto campos de corriente alterna (AC- por sus siglas en inglés) como de corriente continua (DC- por sus siglas en inglés). La principal diferencia entre estos es que mientras el campo AC cambia su dirección y varía su magnitud con el tiempo, el campo DC mantiene su dirección y magnitud a lo largo del tiempo. En la Figura 2 se muestran las diferentes geometrías y/o disposición de arreglos de imanes permanentes o electroimanes comúnmente empleados en magnetogenética.

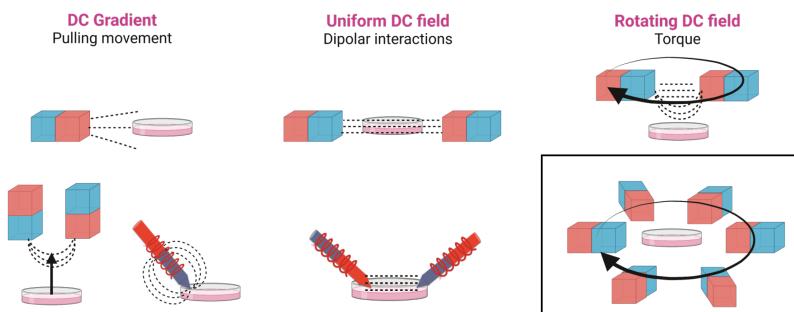


Figura 2: Diferentes configuraciones de aplicadores de campo magnético DC comúnmente utilizados en magnetogenética, utilizando imanes permanentes o electroimanes. Fuente: [14].

De estas configuraciones, el presente trabajo se enfocará en la configuración Halbach (Figura 2, esquina inferior derecha). Esta disposición geométrica permite reforzar las líneas de campo gracias al principio de **superposición**, según el cual, el campo magnético total en un punto del espacio será la suma de los campos producidos por los imanes en dicho punto [19]. Por lo tanto, se consigue un campo más fuerte y uniforme (se considera campo uniforme cuando el gradiente de dicho campo es inferior a 10 T/m [20]) en toda la muestra, permitiendo una estimulación más controlada y homogénea, pues se tiene el mismo campo en regiones del espacio más grandes. Además, haciendo rotar esta configuración se consigue la generación de torque por los actuadores magnéticos utilizados [14].

Por otro lado, el campo magnético puede usarse para la estimulación de dichos actuadores con dos enfoques principalmente en función de la activación: **activación mecánica** y **activación térmica**. Para el primer tipo de activación, las principales posibilidades de estimulación propuestas son la interacción dipolar, el movimiento de tracción y el torque; mientras que para el segundo son los procesos de relajación y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS- por sus siglas en inglés) [14]. Estas formas de estimulación son representadas de manera esquemática en la siguiente figura:

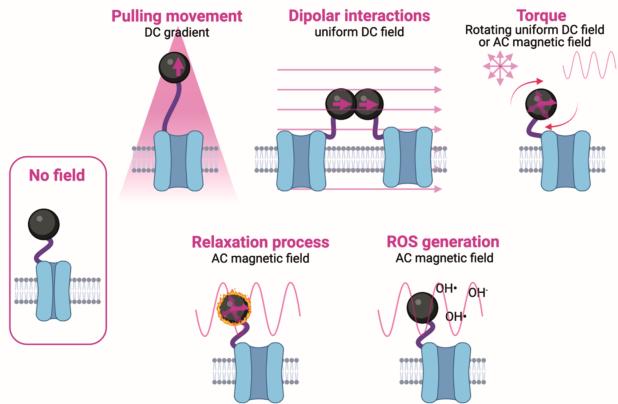


Figura 3: Representación esquemática de los diferentes mecanismos utilizados para manipular actuadores magnéticos, clasificados indicando el tipo de campo magnético (AC o DC) y el tipo de estimulación utilizada. Fuente: [14].

1.1.2. Nanopartículas magnéticas

Se define de manera general como nanopartículas a aquellas partículas que cuentan con al menos una de sus dimensiones menor o igual a 100 nm. Es gracias a su pequeño tamaño que pueden presentar propiedades eléctricas, ópticas, magnéticas, etc. nuevas o distintas a las que tendría el mismo material a escala macroscópica [21]. En el ámbito biomédico, destacan las nanopartículas formadas por óxidos de hierro como la **magnetita** (Fe_3O_4) o la **maghemita** ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) gracias a su estabilidad química, biocompatibilidad y bajo coste [22]. Una variación muy utilizada de la magnetita son las ferritas, que son magnetitas a las que se les añaden metales de transición (como el manganeso o el zinc) para mejorar sus propiedades magnéticas. Una característica muy relevante de este tipo de NPMs es la conocida como superparamagnetismo, que resulta imprescindible para las aplicaciones desarrolladas en el estudio, ya que, al no presentar magnetización de remanencia en ausencia de campo, se tiene un efecto de encendido/apagado evitando la formación de émbolos en los tejidos debido a la magnetización residual o de remanencia. Estas propiedades pueden evaluarse a través del estudio del ciclo de histéresis, destacándose las tres siguientes:

1. Magnetización de saturación (M_S), que es el valor de la imanación alcanzada por la nanopartícula para el cual a pesar de aumentar la intensidad del campo magnético la imanación no aumentará.
2. Magnetización de remanencia (M_R), que es la imanación residual con la que queda la nanopartícula cuando el campo toma valor 0 tras haber sido aumentado previamente.
3. Campo coercitivo (H_C), que se define como el valor de la intensidad del campo magnético para el cual la imanación de la nanopartícula es despreciable.

Se ha descrito que Piezo1 puede activarse de manera directa y mecánica utilizando nanopartículas magnéticas en combinación con un campo magnético [13]. En este sentido, Wu *et al.* reportaron el uso de nanopartículas superparamagnéticas de 75 nm de diámetro y un campo magnético de aproximadamente 40 mT ($B \sim 40$ mT) creado por una bobina electromagnética.

Para calcular la fuerza generada por cada nanopartícula, los autores las marcaron con compuestos fluorescentes y midieron su velocidad en glicerol. Así, haciendo uso de la ley de Stokes, calcularon que la fuerza de arrastre de cada nanopartícula era de casi 10 pN, superior a la fuerza mínima necesaria para estimular los canales Piezo1, que es de un rango de \sim 1-5 pN [23]. En esta misma línea, pero con un enfoque distinto, se encuentra el estudio realizado por Lee *et al.* [20], uno de los trabajos de activación remota de canales Piezo1 más relevantes hasta la fecha. Los autores estimularon los canales mediante una herramienta llamada m-Torquer, que consiste en una esfera de 500 nm de diámetro formada por un conjunto ensamblado de nanopartículas magnéticas octaédricas de 25 nm. El campo magnético construido en este trabajo era rotatorio, generado por imanes permanentes en disposición circular y les permitió un rango de trabajo de hasta 70 cm (lo que posibilitó la aplicación *in vivo*). Con este tipo de campo magnético consiguieron que el gradiente fuera prácticamente nulo ($\nabla B < 10 \text{ T/m}$) y la fuerza de torque medida mediante la ley de Stokes para cada m-Torquer fue de 2-10 pN en función de la fuerza del campo magnético generado $B = 20 - 50 \text{ mT}$.

1.1.3. Planteamiento del trabajo

El presente trabajo se ha realizado en el grupo de investigación Bionanosurf, perteneciente al Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA) y su objetivo ha sido realizar el diseño de aplicadores de campos magnéticos para la estimulación remota de los canales iónicos Piezo1. El diseño fue llevado a cabo con el objetivo de estimular de manera remota una población grande de células, y que dicha estimulación fuera uniforme (ya que la aparición de gradientes provocaría diferentes intensidades de estimulación según la región del espacio) y lo suficientemente intensa como para conseguir la activación de los canales. Por lo tanto, era necesario conseguir una buena relación fuerza-uniformidad del campo. Una configuración adecuada para cumplir este requisito es la anteriormente mencionada configuración Halbach. Así pues, se diseñó un sistema Halbach compuesto por 12 imanes permanentes de forma cúbica de NdFeB dispuestos en un arreglo circular (ver esquina inferior derecha de la Figura 2), capaz de generar un campo magnético de corriente continua (DC) uniforme, con el mínimo gradiente posible, y con la posibilidad de ser rotatorio, para generar fuerzas de torque. Además, dicho diseño tiene un sistema de montaje con una platina rotatoria (para posibilitar la rotación mencionada del campo) que permite incorporarse en un microscopio de fluorescencia permitiendo la observación *in situ* y a tiempo real de la activación de los canales iónicos. Gracias al uso de imanes permanentes se evitan los problemas de calentamiento en los componentes metálicos del propio microscopio que existirían en el caso de utilizar electroimanes.

Gran parte de la atención se ha centrado en simular esta configuración mediante el software *COMSOL Multiphysics*, que es un programa de elementos finitos que permite el cálculo de una gran variedad de fenómenos físicos para la resolución de los problemas deseados. Posteriormente, se han calculado las fuerzas debidas a 3 tipos de actuadores: 2 tipos de NPMs previamente sintetizadas por el grupo de investigación y 1 tipo de micropartículas comerciales. La realización de estas simulaciones ha permitido no sólo poder comparar entre distintas geometrías para conseguir el diseño óptimo que consiga un campo con mejor relación intensidad-uniformidad (menor gradiente) sino también conocer las condiciones en las que se trabaja y como responderían los diferentes actuadores magnéticos utilizados ante las condiciones simuladas.

2. Objetivos

El **objetivo principal** de este Trabajo de Fin de Máster ha sido diseñar y simular aplicadores de campo magnético para la estimulación remota de canales iónicos Piezo1 usando actuadores magnéticos.

Para alcanzar este objetivo, se han establecido los siguientes **objetivos específicos**:

1. Caracterizar los actuadores magnéticos utilizados (nanopartículas y micropartículas magnéticas): microscopía electrónica de transmisión (TEM) y medidas magnéticas (ciclos de histéresis).
2. Simular mediante el software *COMSOL Multiphysics* las distintas configuraciones diseñadas.
3. Calcular teóricamente las fuerzas ejercidas por los actuadores magnéticos con diferentes tamaños, formas, composición y propiedades magnéticas bajo la exposición a diferentes configuraciones de campos magnéticos.

3. Metodología

3.1. Síntesis de las nanopartículas magnéticas

La síntesis y caracterización físico-química de las NPMs que han sido utilizadas en este estudio fueron llevadas a cabo con anterioridad a este Trabajo Fin de Máster por la codirectora Susel Del Sol Fernández del grupo Bionanosurf. A continuación, se describen los aspectos más relevantes en relación con los procesos de síntesis de las nanopartículas.

Las NPMs utilizadas en este estudio han sido sintetizadas siguiendo un protocolo optimizado por el propio grupo de investigación, mediante descomposición térmica de precursores organometálicos (acetilacetonato de hierro, manganeso y zinc) en bencil éter [24, 25]. Las NPMs obtenidas se basan en ferritas de manganeso ($MnFe_2O_4$) y ferritas mixtas de manganeso y zinc ($ZnMnFe_2O_4$) y se han comparado con micropartículas comerciales, *Dynabeads His-Tag Isolation and Pulldown* (casa comercial: *ThermoFischer Scientific*). Las NPMs obtenidas por el método anteriormente mencionado son estables en medio orgánico por lo que para su futura aplicación biomédica deben transferirse a medio acuoso. La estabilización de las NPMs en medio acuoso se llevó a cabo mediante recubrimiento polimérico, en este caso, con el polímero anfifílico polianhídrido maleico-alt-1-octadeceno (PMAO) [24, 25].

3.2. Caracterización de los actuadores magnéticos

Microscopía electrónica de transmisión (TEM). La morfología y el tamaño de los actuadores fueron analizados con un microscopio FEI Tecnai T20 a un voltaje de aceleración de 200 kV (Laboratorio de Microscopías Avanzadas LMA, Universidad de Zaragoza). Estos se lavaron tres veces con hexano y etanol absoluto y se diluyeron en cloroformo. Después, se depositó una gota de esta disolución en una rejilla de TEM de cobre con recubrimiento de carbono

y se dejó secar a temperatura ambiente. Una vez obtenidas las imágenes, se utilizó el software *ImageJ* para medir el diámetro de las partículas. Se contabilizaron de cada micrografía de TEM unas 200 partículas y se representaron en un histograma de tamaños en el programa *Excel*.

Propiedades magnéticas. La caracterización magnética de las partículas se realizó mediante un magnetómetro SQUID MPMS-XL (Quantum Design). Para ello, se depositaron 50 μL de la suspensión de partículas en un algodón y se dejó secar a temperatura ambiente. Posteriormente, este algodón se introdujo en una cápsula de policarbonato y fue insertada en el equipo de medición. El estudio de la magnetización en función del campo magnético fue llevado a cabo a una temperatura de 300 K en un intervalo de campo magnético entre -4 T y 4 T.

3.3. Simulaciones teóricas de los campos magnéticos

Para llevar a cabo el diseño de aplicadores de campos magnéticos, se han realizado simulaciones teóricas de **3 configuraciones Halbach** distintas mediante el software *COMSOL Multiphysics versión 5.6*. Este programa permite el análisis y resolución por elementos finitos para varias aplicaciones físicas. Consta de distintos módulos, de los que se ha usado concretamente el módulo de *campos magnéticos sin corriente*. A continuación, se describen brevemente los pasos que se han seguido en el software para la realización de las simulaciones:

1. **Construcción de la geometría:** En este punto se genera la geometría necesaria para construir la configuración Halbach mencionada anteriormente con 12 imanes cúbicos formando una circunferencia interior donde irá colocada la muestra. Además de la configuración, ha sido necesario crear una caja de aire que envuelva el montaje para la correcta realización de los cálculos por parte del programa. Se han construido las siguientes 3 configuraciones: **1)** 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 10 mm de lado, formando una circunferencia de radio 18 mm, **2)** 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 7 mm de lado, formando una circunferencia de radio 12 mm y **3)** 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 5 mm de lado, formando una circunferencia de radio 9 mm. Estas configuraciones pueden verse en la siguiente figura:

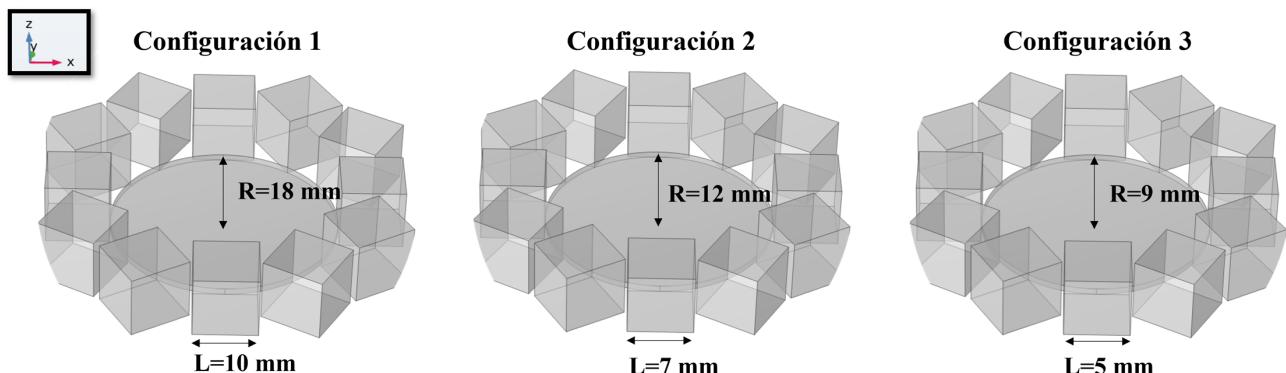


Figura 4: Geometría de las 3 configuraciones simuladas.

El portamuestras comercial de menor tamaño que se utiliza en el laboratorio es de 35 mm de diámetro, por lo que la configuración Halbach óptima para conseguir un campo con

la mejor relación intensidad-homogeneidad es la representada en la configuración 1 de la Figura 4. Sin embargo, se estudió la posibilidad de reducir el tamaño del portamuestras hasta un diámetro mínimo de 18 mm, por lo que se simularon también las configuraciones 2 y 3 como posibles diseños de aplicadores.

2. **Asignación del material:** Aquí se establece de qué material está formado cada uno de los elementos generados en la geometría. Los 12 imanes son de NdFeB con una densidad de flujo remanente $B_r=1.31$ T y una permeabilidad de retroceso (o relativa) $\mu_{rec}=1.05$. Como se acaba de mencionar, la caja que envuelve el montaje será de aire, material para el que el programa establece $B_r=0$ T y $\mu_{rec}=1$.
3. **Física del problema:** Esta es la parte más compleja pues se debe establecer en qué dirección irán las líneas de campo de cada imán, es decir, establecer el polo norte y el polo sur (dipolos magnéticos), para reforzar el campo, que es una de las ventajas de la configuración Halbach. También se debe seleccionar el modelo de magnetización adecuado para la relación constitutiva B-H, dada por la Ecuación 1:

$$\vec{B} = \mu_0 \mu_{rec} \vec{H} + \vec{B}_r \quad (1)$$

donde \mathbf{B} es la densidad de flujo magnético (que llamaremos campo magnético y es al que nos referimos y calculamos en el estudio), μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío, μ_{rec} es la permeabilidad de retroceso (o relativa) del material, \mathbf{H} es la intensidad de campo magnético y B_r es la densidad de flujo remanente del material. Dado que se cumple el principio de superposición, al tener dos o más imanes (12 en este caso), el campo magnético total B en un punto del espacio será la suma de los campos magnéticos generados por cada uno de los imanes en ese punto.

4. **Mallado:** En este apartado se construye el mallado de la geometría, que es relevante para conseguir una solución precisa. Se ha escogido el mallado extremadamente fino que viene por defecto en el software, en el que cada elemento de la malla tiene como tamaño máximo 100 μm y como mínimo 9 μm .
5. **Estudio:** Es el paso previo a la visualización de los resultados. Aquí se realizan los cálculos del problema, obteniéndose una solución estacionaria.
6. **Resultados:** Tras la realización de los cálculos se obtienen los valores del campo magnético generados por la geometría construida. Como dicha geometría es 3D, la visualización de estos resultados se ha realizado en los distintos puntos del plano XY para $Z=L/2$, que se corresponde con el plano que corta los imanes por la mitad en su altura, que es la altura a la que irá colocada la muestra de células (la cual podemos suponer bidimensional en comparación con la configuración diseñada). Además, este software permite aplicar el operador gradiente, por lo que ha sido posible obtener los valores del gradiente para el campo magnético, lo cual resulta de especial interés en este caso pues como se ha mencionado anteriormente, se desea que este sea el mínimo posible.

3.4. Validación experimental del campo magnético generado

Se ha realizado la validación del campo magnético generado tras la construcción del prototipo siguiendo la configuración 1: configuración Halbach con 12 imanes cúbicos de NdFeB (casa comercial: *Supermagnete*) de 10 mm cada lado con densidad de flujo remanente $B_r=1.29-1.32$ T y una permeabilidad de retroceso (o relativa) $\mu_{rec}=1.05$. Para ello, sobre el montaje y mediante el uso de papel de cuadrícula se ha medido el campo sobre los ejes cartesianos del sistema X e Y cada 2 mm. Para medir el campo se ha utilizado el medidor de campos magnéticos PCE-MFM 3000 (casa comercial: *PCE instruments*) que permite medir en el rango de 0 a 3 T con una resolución de mT. En la Figura 5 se muestran el prototipo, el medidor de campos y la manera en la que se tomaron las medidas:



Figura 5: Imagen del prototipo construido, el medidor de campos magnéticos y el procedimiento de toma de medidas para la validación experimental del campo simulado.

3.5. Cálculo de las fuerzas de los actuadores magnéticos

Bajo la presencia de un campo magnético externo se pueden generar 3 tipos de fuerza con los actuadores magnéticos. En primer lugar, una de las fuerzas generadas es la fuerza debida al gradiente, que viene dada por la Ecuación 2 [26]:

$$\vec{F}_M = (\vec{\mu} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (2)$$

donde $\nabla \vec{B}$ es el gradiente del campo magnético y $\vec{\mu}$ es el momento magnético de una partícula y viene dado por [26]:

$$|\vec{\mu}| = V_m \cdot \rho \cdot M_s \quad (3)$$

donde M_s es la magnetización de saturación de la partícula magnética, ρ es la densidad y V_m es el volumen magnético. El volumen magnético se corresponde con el volumen dentro de la partícula donde los espines rotan coherentemente cuando se les aplica un campo magnético. El valor de éste suele ser ligeramente menor al volumen real de la partícula (en la escala nanométrica) debido a una capa superficial no orientada, que no contribuye a la magnetización de las partículas [27, 28, 29]. Este volumen magnético coincide con el volumen (V) de la partícula cuando esta está magnetizada uniformemente, que es el caso que se considera en el estudio

como primera aproximación, de manera que $V_m = V$.

La segunda fuerza es debida a la presencia de un campo magnético externo, rotatorio, por lo que las partículas tendrán un torque que viene dado por [30]:

$$\vec{\tau} = (\vec{\mu} \times \vec{B}) \rightarrow |\vec{\tau}| = (V_m \cdot \rho \cdot M_S) |\vec{B}| \sin(\alpha) \rightarrow |\vec{F}_\tau| = |\vec{\tau}| / R \quad (4)$$

donde α es el ángulo formado por el momento magnético del actuador y el campo magnético y R es lo que se conoce como brazo de torque y se define como la distancia desde el centro de la partícula hasta el borde de la misma donde se aplica la fuerza. Así pues, el torque será máximo cuando el ángulo α formado sea 90° , que es el caso que se considera en el estudio.

Por último, existirá una fuerza de rozamiento debido a que el actuador magnético está sumergido en un fluido viscoso (medio celular) y su expresión se denomina ley de Stokes [26]:

$$\vec{F}_r = 6 \cdot \pi \cdot R \cdot \eta \cdot \vec{v} \quad (5)$$

donde R es el radio del actuador magnético, \vec{v} es su velocidad y η es la viscosidad del fluido.

El cálculo de estas fuerzas se ha realizado mediante el programa *MATLAB versión R2021B*. Se ha generado un script (Anexo 7.4) que, de acuerdo con las ecuaciones vistas en esta subsección, calcula las fuerzas debidas al torque y al gradiente de manera automática en función de las características de los actuadores magnéticos y los valores obtenidos para el campo magnético y su gradiente tras la simulación mediante *COMSOL Multiphysics*. También se ha realizado el cálculo en este script de las fuerzas debidas al torque en función de las características de los actuadores magnéticos a partir de los valores del campo magnético B medidos experimentalmente en la validación. Las fuerzas generadas como resultado del rozamiento descrito en la Ecuación 5 no se han tenido en cuenta ya que se ha considerado que las partículas se encontraban en un medio no viscoso como primera aproximación.

4. Resultados y discusión

4.1. Caracterización de los actuadores magnéticos

En este estudio, se han utilizado 3 tipos de modelos de partículas magnéticas, dos tipos de nanopartículas obtenidas y caracterizadas previamente por el grupo de investigación (Modelo 1 y 2) y unas micropartículas comerciales (Modelo 3), de uso muy común en esta línea de investigación y denominadas *Dynabeads His-Tag Isolation and Pulldown* (casa comercial: *ThermoFischer Scientific*) (Figura 6).

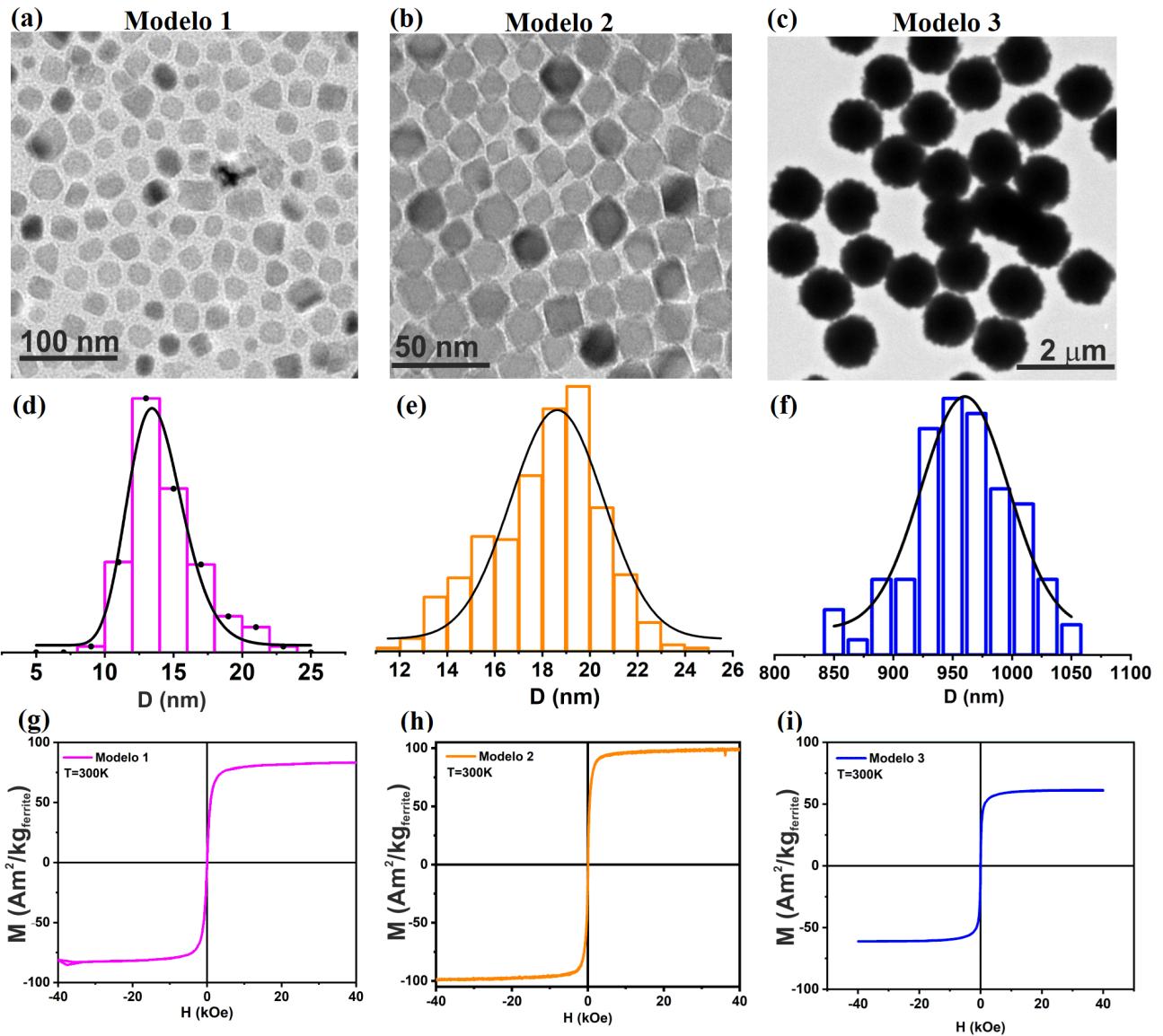


Figura 6: Caracterización de los 3 modelos de partículas magnéticas utilizadas en el estudio: a-c) Imagénes de microscopía electrónica de transmisión de a) Modelo 1 (nanopartículas de ferrita de manganeso, $Mn_{0.7}Fe_{2.3}O_4$), b) Modelo 2 (nanopartículas de ferrita mixta de manganeso y zinc, $Zn_{0.29}Mn_{0.18}Fe_{2.53}O_4$) y c) Modelo 3 (micropartículas de magnetita comercial, Fe_3O_4). d-f) Histogramas y distribución de tamaños para cada modelo de partícula, g-i) Curvas de magnetización a 300 K para g) Modelo 1, h) Modelo 2 e i) Modelo 3.

En la Figura 6 se muestran los resultados de la caracterización de las partículas. Las nanopartículas basadas en ferritas de manganeso ($Mn_{0.7}Fe_{2.3}O_4$, modelo 1), se caracterizan por tener una morfología cúbica irregular, con un diámetro promedio de 14.0 ± 2.0 nm (Figura 6a,d). Se ha observado a su vez que se encuentran dispersas por lo que no tienden a formar aglomerados y se pueden medir con cierta precisión. Las NPMs del modelo 2 están basadas en ferritas mixtas de manganeso y zinc ($Zn_{0.29}Mn_{0.18}Fe_{2.53}O_4$) y presentan una morfología octaédrica regular, con un diámetro promedio de $L=18.6 \pm 1.9$ nm y un valor de $H=26.4 \pm 2.8$ nm, de acuerdo con la expresión: $H = L\sqrt{2}$ (Figura 6b,e), obsevándose a su vez que también se encuentran dispersas. Por último, las micropartículas comerciales (Fe_3O_4 , modelo 3) presentan forma esférica con un diámetro promedio de 960.8 ± 43.52 nm (Figura 6c,f).

Las propiedades magnéticas de los 3 modelos han sido evaluadas a temperatura ambiente y se muestran en la Figura 6g-i. En general, los 3 sistemas presentan un comportamiento superparamagnético, por lo que H_C y M_R son despreciables para todos los casos (ver valores en la Tabla 1). Sin embargo, la magnetización de saturación (M_S) presenta marcadas diferencias entre los tres sistemas. El sistema que presentó mayor M_S ($\sim 99 \text{ Am}^2/\text{kg ferrita}$) es el modelo 2, seguido del modelo 1 ($\sim 82 \text{ Am}^2/\text{kg ferrita}$) y por último el modelo comercial basado en magnetita ($\sim 62 \text{ Am}^2/\text{kg ferrita}$). Ha sido ampliamente reportado que el reemplazo de iones de Fe^{2+} por metales de transición como el Mn^{2+} aumenta la M_S al aumentar el momento efectivo por celda unidad [31], mientras que la introducción de Zn elimina los momentos magnéticos descompensados, dando lugar a valores de M_S comparables con el material bulk [32].

Muestra	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
$M_S (\text{Am}^2/\text{kg ferrita})$	82	99	62
$M_R (\text{Am}^2/\text{kg ferrita})$	0.002	0.039	0.097
$H_C (\text{Oe})$	0.42	12.6	0.003

Tabla 1: Propiedades magnéticas de los 3 modelos de partículas a 300 K.

4.2. Simulaciones teóricas de los campos magnéticos

Se han simulado tres configuraciones Halbach distintas, variando mediante el tamaño de los imanes la circunferencia interior donde se colocará la muestra (ver Figura 4).

La razón de simular estas tres configuraciones ha sido estimar con cuál de ellas se podía obtener la mejor **relación entre fuerza y uniformidad del campo magnético**. En los tres casos, la orientación de los imanes ha sido la que permitía que el campo quedara reforzado en el interior de dicha circunferencia y que las líneas de campo fueran en dirección paralela al eje Y en su sentido negativo. Esto puede verse representado en la Figura 7. Al conseguir que las líneas de campo vayan en una única dirección, cuando el campo magnético gire, el momento magnético de los actuadores tenderá a seguirlo generando así el torque deseado.

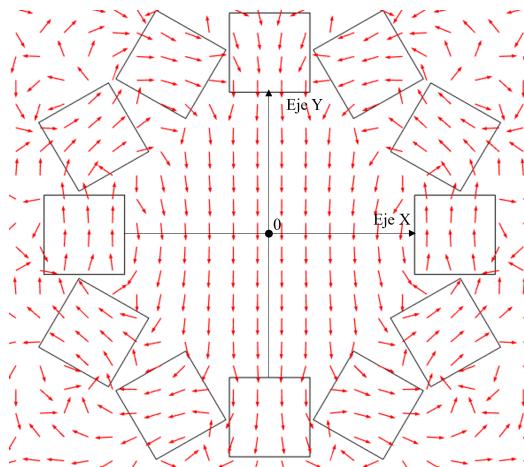


Figura 7: Dirección de las líneas de campo para las 3 configuraciones. El 0 muestra el centro de la configuración.

El campo magnético y el gradiente generado por cada configuración se han representado en **curvas de nivel** (líneas curvas negras). Estas pueden definirse como aquellas líneas que en un mapa unen todos los puntos que tienen igual valor, por lo que permiten ver como varía el valor de la magnitud estudiada en el espacio. Para hacer comparables las gráficas de las distintas configuraciones entre sí, todas se han representado a la misma escala de colores.

Las curvas de nivel para el campo magnético están representadas en el rango de 0 a 400 mT, considerando una línea cuando hay un cambio de 10 mT, mientras que para gradiente del campo magnético están representadas en un rango de 0 a 30 mT/mm (unidades equivalentes a T/m), considerando cambios en 2 mT/mm. En la Figura 8 se muestran los resultados obtenidos para el campo magnético. Las zonas blancas que se observan en la Figura 8 corresponden a valores del campo que están por encima del límite superior establecido de 400 mT.

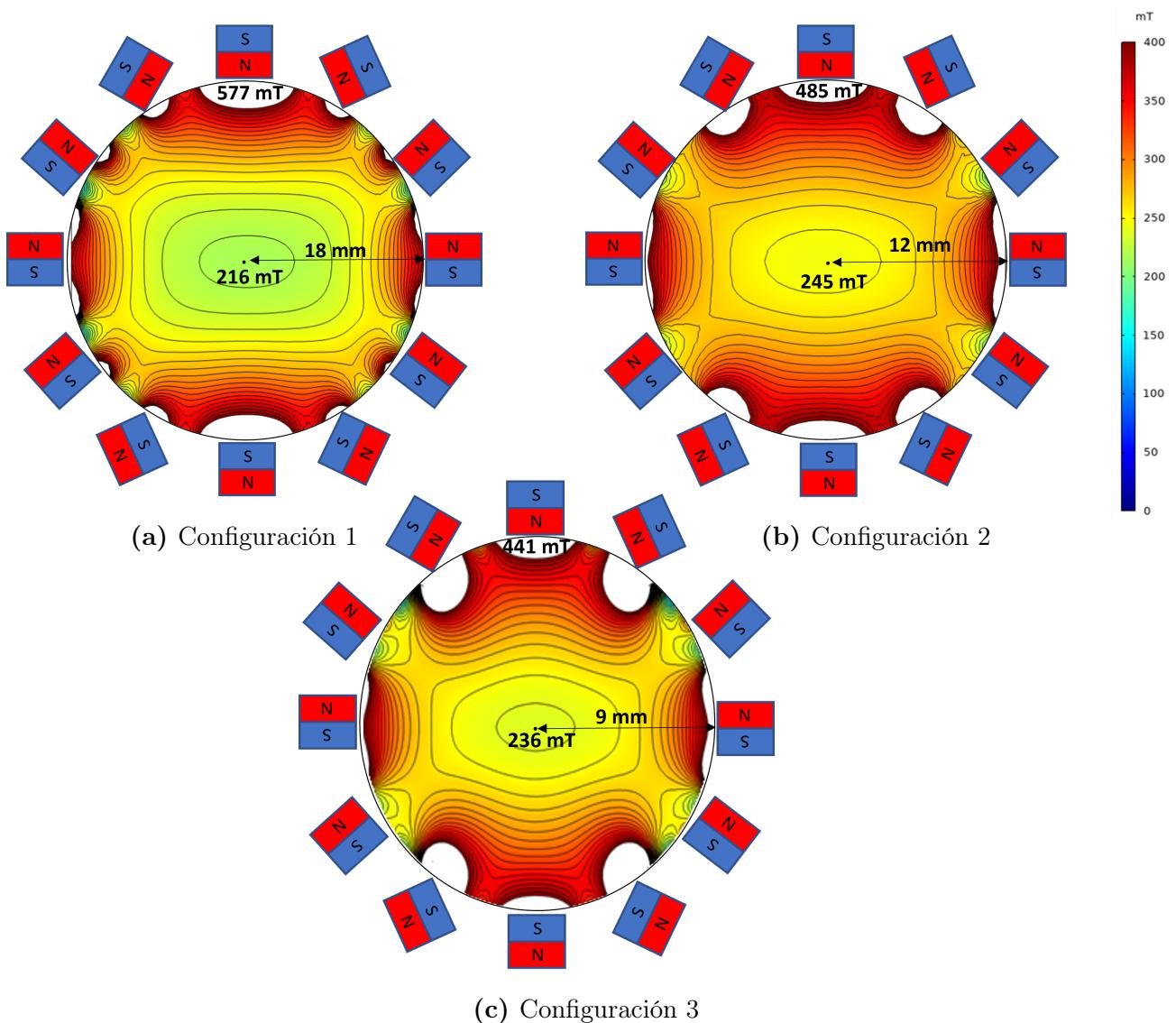


Figura 8: Curvas de nivel para el campo magnético B (mT) en las distintas configuraciones simuladas: a) configuración 1: campo B en el centro de $B=216$ mT y pegado al imán de $B=557$ mT, b) configuración 2: campo B en el centro de $B=245$ mT y pegado al imán de $B=485$ mT, y c) configuración 3: campo B en el centro de $B=236$ mT y pegado al imán de $B=441$ mT. (Cabe aclarar que la dimensión de los imanes no está a escala real con la circunferencia interior).

A la hora de analizar los resultados obtenidos se deben tener en cuenta los dos requisitos principales mencionados que debía cumplir el campo generado. El primero es que fuera lo suficientemente fuerte como para que la estimulación de los actuadores magnéticos consiguiera la activación de los canales iónicos y el segundo es que fuera lo suficientemente uniforme para que no se formaran fuertes gradientes, consiguiendo así una estimulación homogénea en la muestra (se considera campo uniforme cuando el gradiente es menor a 10 mT/mm [20]). En la Tabla 2 se muestra el rango de valores de campo obtenidos, siendo el punto del espacio con menor valor del campo B el centro de la muestra y el punto del espacio con mayor valor del campo B el situado pegado al imán (mostrado en la Figura 8) para las 3 configuraciones simuladas:

Configuración 1	Configuración 2	Configuración 3
[216, 577] mT	[245, 485] mT	[236, 441] mT

Tabla 2: Rango de valores del campo B obtenidos para cada una de las 3 configuraciones entre el centro (mínimo) y pegado al imán (máximo).

Como se observa en la Figura 8, el campo generado es muy alto, incluso para el valor mínimo obtenido (como se muestra en la Tabla 2) para las 3 configuraciones en comparación con lo reportado en la literatura ([20, 200] mT para una configuración Halbach similar en disposición circular con una circunferencia de 16 cm de diámetro, 6 imanes de 2.5 cm × 3 cm × 4 cm, tratando de activar canales Piezo1 [20]), de manera que se conseguiría *a priori*, una estimulación adecuada de los actuadores magnéticos. Cuando la distancia entre imanes es menor de manera que disminuye 6 mm el radio de la circunferencia respecto a la configuración 1 (Figura 8a y 8b) el campo magnético generado en el centro es mayor, a pesar de la disminución del tamaño de los imanes. Sin embargo, esta tendencia no se mantiene en la configuración 3 (Figura 8c). Esto pone de manifiesto la importancia de una buena relación entre el tamaño de los imanes y la distancia entre ellos para conseguir un campo magnético lo suficientemente fuerte. Así pues, la configuración 2 generaría el mayor campo magnético en el centro, seguido de la 3 y por último la 1.

Por otro lado, el campo magnético generado por las tres configuraciones tiene mayor variación a lo largo del eje Y que del eje X, evidenciándose en la forma elíptica (con mayor diámetro longitudinal que transversal) de las curvas de nivel. Esta variación se debe al hecho de que las líneas del campo magnético son paralelas al eje Y apuntando en su sentido negativo (Figura 7).

Las curvas de nivel también proporcionan información sobre como varía el campo con respecto a la posición. En la Figura 8, puede verse que la variación del campo con la distancia es similar para las configuraciones 1 y 2. Sin embargo, en el caso de la configuración 3 el campo presenta mayores variaciones con la distancia, pues las curvas de nivel se encuentran más pegadas entre sí. Esto indica *a priori* que el campo magnético generado con las configuraciones 1 y 2 es más uniforme que con la configuración 3. Para cuantificar esto, se muestran en la Figura 9 las curvas de nivel de los gradientes del campo generado con cada configuración, considerando cambios en el gradiente cada 2 mT/mm (para todas las configuraciones).

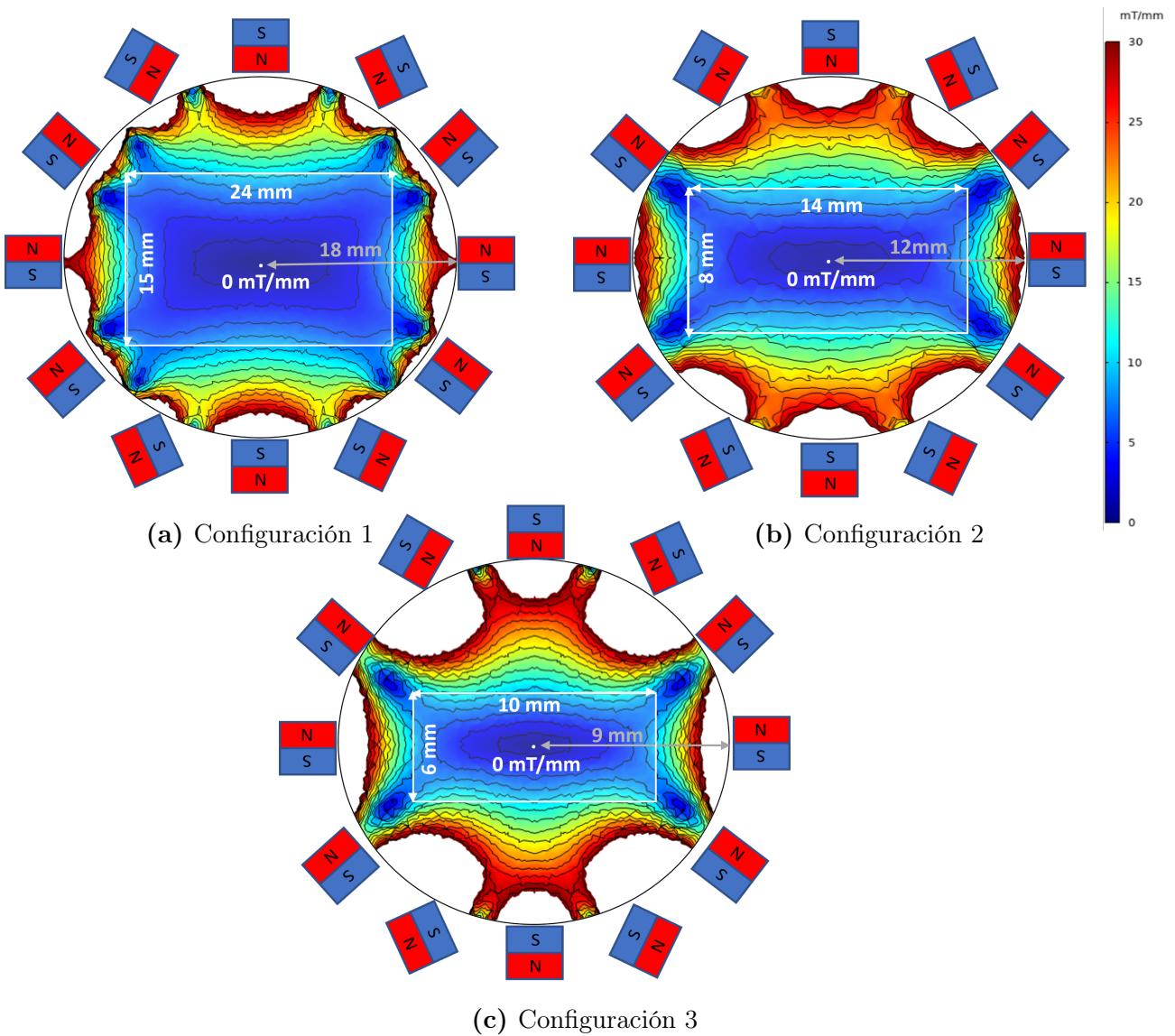


Figura 9: Curvas de nivel para el gradiente del campo magnético B (mT/mm) en las distintas configuraciones simuladas con el área aproximada en las que el gradiente es inferior a 10 mT/mm. Para la configuración 1 (subfigura a)) existe un área aproximada de 360 mm^2 en la que el campo es uniforme, para la configuración 2 (subfigura b)) es de 112 mm^2 y para la 3 (subfigura c)) es de 60 mm^2 . (Cabe aclarar que la dimensión de los imanes no está a escala real con la circunferencia interior).

Como puede verse en la Figura 9, para las tres configuraciones el gradiente es cero en el centro, sin embargo, comienza a aumentar conforme aumenta la distancia a éste hasta un máximo de 30 mT/mm como muestra la leyenda. Las zonas blancas que aparecen en la Figura 9 se deben a valores de gradientes por encima del límite superior indicando que en la configuración 3 (Figura 9c) es donde se generan los mayores gradientes en comparación con las otras dos configuraciones (Figura 9a y 9b). Para la configuración 3, el área en la que el gradiente es inferior a 10 mT/mm y por lo tanto, se genera un campo uniforme, es aproximadamente un rectángulo de 10 mm de ancho y 6 mm de alto. En cuanto a las otras dos, la configuración 1 genera un campo más homogéneo que la configuración 2 de acuerdo con el mapa de color y la proximidad de las curvas de nivel. En la configuración 1, la región de uniformidad de campo es

mayor (rectángulo de 24 mm de ancho y 15 mm de alto) que en la configuración 2 (rectángulo de 14 mm de ancho y 8 mm de alto). Si bien no se cumple el criterio de total uniformidad en toda la región de campo generado para las 3 configuraciones, sí que se cumple en buena parte del espacio donde irá el portamuestras y/o cultivo celular. En la Tabla 3 se muestra el porcentaje de área en el que se cumple la condición de campo uniforme en relación con el área de la circunferencia interior a los imanes para cada configuración:

Configuración	1	2	3
Área total circunferencia (mm^2)	324π	144π	81π
Área campo uniforme (mm^2)	360	112	60
% Área campo uniforme del total	35.4	24.8	23.5

Tabla 3: Porcentaje del área con respecto a la total para cada configuración en la que el campo es uniforme ($\nabla \mathbf{B} < 10 \text{ mT/mm}$).

En resumen, en la configuración 1 es en la que se consigue la mayor uniformidad de campo, seguida de la 2 y por último la 3. Para conseguir que se cumpliera el criterio de uniformidad total en toda la circunferencia interior dibujada, sería necesario alejar los imanes, perdiendo gran parte de la fuerza del campo conseguida.

Los resultados anteriores evidencian que, para conseguir un diseño óptimo de aplicadores de campo magnético, en cuanto a intensidad y homogeneidad, es necesaria una relación adecuada entre el tamaño de los imanes y su posición en el espacio.

Finalmente, resulta de interés realizar una comparación de las tres configuraciones estudiando cómo cambia el campo en los puntos del espacio sobre el eje Y (Figura 7), esto es, observar los valores que toma el campo magnético para cada una de las tres configuraciones en los distintos puntos del espacio sobre el eje Y ($X=0$). Resulta de mayor interés estudiar los valores sobre el eje Y en lugar del eje X porque como se ha mencionado, hay mayor variación en la dirección del primero de estos dos ejes y por tanto se puede inferir más información en cuanto al gradiente. En la Figura 10 se muestra una comparación del campo B medido a lo largo del eje Y entre las 3 configuraciones. Como puede verse, la configuración 1 (azul) es la que menor campo genera en el centro, seguida de la configuración 3 (amarillo), y por último, la configuración 2 (roja) de acuerdo con los resultados mostrados en la Figura 8. Así mismo, de esta gráfica se puede inferir a través de la curvatura (medida del cambio de dirección del vector tangente a la curva, de manera que cuanto más rápido cambia éste a medida que nos desplazamos en la curva, mayor es la curvatura), que las configuraciones que generarán un campo uniforme en una región mayor del espacio serán las configuraciones que muestran en esta figura una menor curvatura, es decir, curvas con menores pendientes. Como se observa, la configuración 1 es la que menor curvatura presenta, seguida de la configuración 2 y por último es la configuración 3. Esto está de acuerdo con lo observado en la Figura 9 en la que se representan las curvas de nivel para los gradientes de los campos en cada configuración.

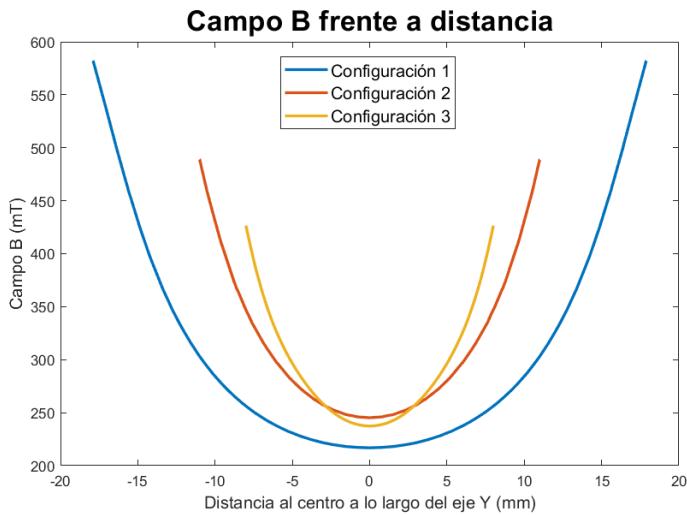


Figura 10: Intensidad del campo B (mT) medido sobre el eje Y frente a la distancia al centro a lo largo del eje Y (mm). Configuraciones: 1) 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 10 mm de lado, formando una circunferencia de radio 18 mm, 2) 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 7 mm de lado, formando una circunferencia de radio 12 mm y 3) 12 imanes permanentes cúbicos de NdFeB de 5 mm de lado, formando una circunferencia de radio 9 mm.

4.3. Validación experimental del campo magnético generado

Los resultados anteriormente mencionados fueron validados experimentalmente con un medidor de campos magnéticos en los puntos del espacio sobre el eje Y y el eje X (los resultados a lo largo de este eje se muestran en el Anexo 7.1) (Figura 7). Para dicha validación, fueron utilizados los datos obtenidos de la simulación de la configuración 1, que es la que se encuentra en forma de prototipo en el laboratorio:

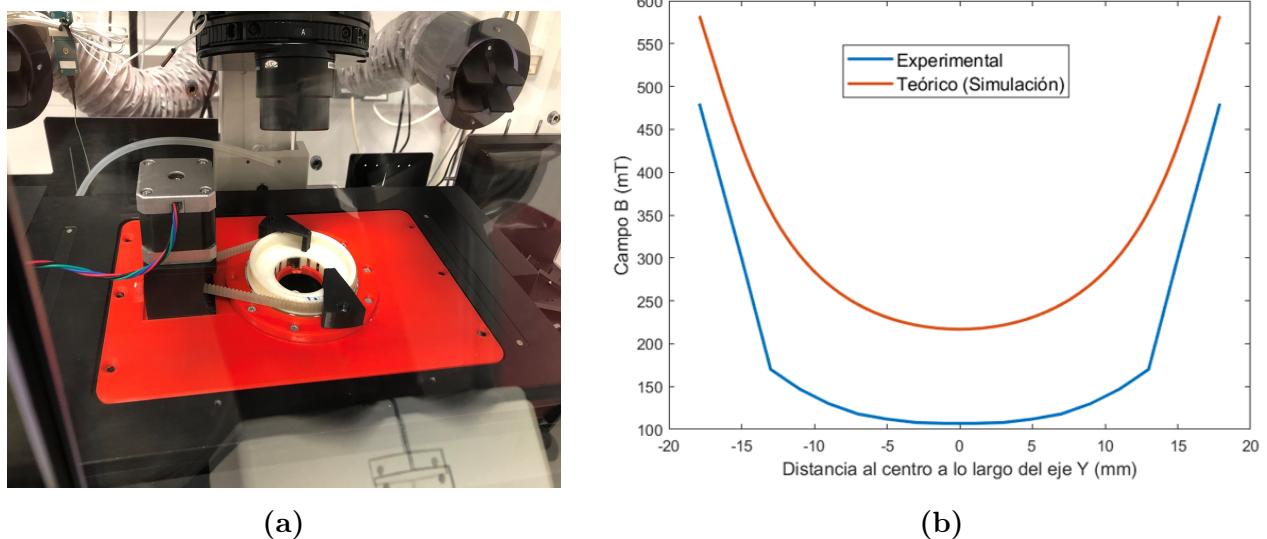


Figura 11: a) Imagen del prototipo montado en el microscopio de fluorescencia y b) Comparación entre la intensidad de campo B (mT) medido experimentalmente y el simulado teóricamente sobre el eje Y frente a la distancia al centro a lo largo del eje Y para la configuración 1.

Como puede observarse en la Figura 11b, el campo generado experimentalmente es inferior al simulado, obteniéndose 106 mT (valor mínimo experimental) frente a los 216 mT (valor mínimo teórico) para el mismo punto (centro de la configuración). Esto supone una diferencia de 110 mT. Sin embargo, el valor obtenido tanto teórico como experimental se encuentra por encima de lo reportado en la literatura con los mismos fines que el trabajo aquí presente que es la activación de Piezo1 [13, 20]. Además, al medir el campo magnético generado junto al imán también existe diferencia entre el campo medido (480 mT) y el campo simulado (577 mT), como se puede ver en los extremos de las curvas. Por lo tanto, éstos presentan ya un error en cuanto al campo magnético máximo que podrían generar teóricamente. Por otro lado, en ambos casos la forma de la curva es similar, al menos en la zona entre -12 mm y 12 mm, lo cual indica que se está generando un campo magnético uniforme, en la mayor parte de la región del espacio en la que irá colocada la muestra, de acuerdo con los resultados de la simulación.

Esto pone de manifiesto que, si bien el campo generado experimentalmente es inferior al esperado teóricamente, obteniéndose en el centro de la configuración una diferencia de 110 mT, se consigue que sea lo suficientemente fuerte y uniforme en cuanto a los valores necesarios para la activación, consiguiendo así alcanzar el objetivo principal en cuanto al diseño de la configuración, que exista una gran relación fuerza-uniformidad para el campo magnético.

4.4. Cálculo de las fuerzas de los actuadores magnéticos

Mediante el uso del programa *MATLAB*, se ha generado un script (Anexo 7.4) que permite el cálculo automatizado, tanto de la fuerza generada debida al torque como de la fuerza generada debida al gradiente únicamente para los campos generados mediante la configuración 1, que es la configuración que se ha seguido para la construcción del prototipo. La fuerza debida al torque (Ecuación 3 y 4) y la fuerza debida al gradiente (Ecuación 2 y 3) del campo magnético se han calculado utilizando los valores del campo magnético B y de su gradiente en los puntos del espacio que se encuentran sobre el eje Y para $X=0$ (Figura 7) y las características específicas para cada uno de los actuadores magnéticos recogidas en la Tabla 4. Se ha escogido como densidad para los tres modelos la densidad reportada en la literatura para la magnetita [33] ya que las variaciones en la composición de las partículas no provocaban variaciones en la densidad que resultaran en cambios significativos en el cálculo de las fuerzas.

Muestra	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
M_s (Am ² /kg ferrita)	82	99	62
Densidad (ρ) (kg/m ³)	5.15	5.15	5.15
V_m (m ³)	$2.74 \cdot 10^{-24}$	$3.03 \cdot 10^{-24}$	$4.64 \cdot 10^{-19}$
Brazo torque (nm)	12.1	13.2	480.4

Tabla 4: Características de cada uno de los 3 actuadores magnéticos utilizadas para el cálculo de las fuerzas.

Debido a la morfología de los modelos 1 y 2 no se puede conocer de manera exacta cual será el brazo de torque, pues este puede variar según se tome la distancia del centro a una de las caras o a uno de los vértices. Debido a esto, se ha escogido el brazo que generaba un resultado

más conservador, es decir, una fuerza de torque menor. De este modo, tanto para el modelo 1 (cubos irregulares), como para el modelo 2 (octaedros) se ha escogido como brazo de torque la distancia centro-vértice. Sin embargo, en el Anexo 7.2 se muestran también los resultados obtenidos utilizando en ambos casos como brazo de torque la distancia centro-lado.

4.4.1. Torque

Gracias a la construcción del prototipo y la validación experimental del campo, además del cálculo de las fuerzas de torque mediante los valores obtenidos para el campo B simulado, ha sido posible calcular las fuerzas con los valores medidos para el campo B experimental con el objetivo de realizar una aproximación más cercana a la realidad. Se ha considerado la fuerza debida al torque cuando el ángulo formado por la dirección del campo B y el momento magnético de los actuadores es 90° ($\alpha=90^\circ$). Para los modelos 1 y 2 de NPMs:

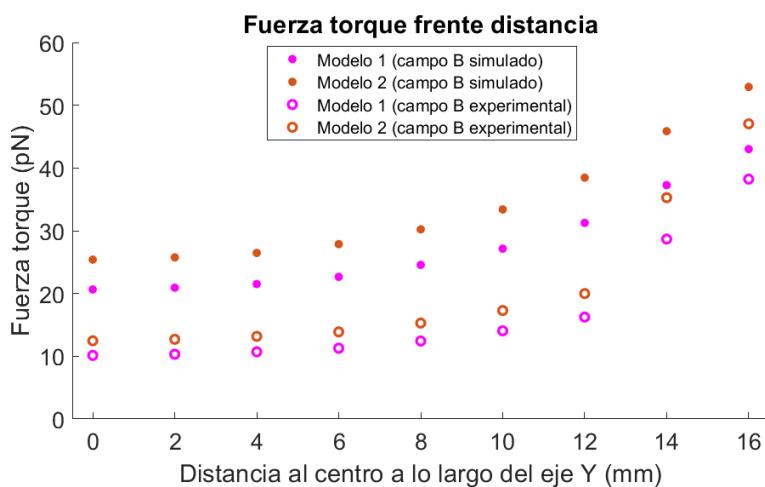


Figura 12: Fuerza de torque frente a la distancia al centro (0) a lo largo del eje Y en el sentido positivo (simétrico al negativo) para los modelos 1 y 2 de NPMs. Para este cálculo se han usado tanto los valores de campo B teóricos (obtenidos de la simulación) como los medidas experimentalmente que se corresponden a esas distancias al centro sobre el eje Y.

En la Figura 12 se muestran las fuerzas debidas al torque generadas por los modelos 1 y 2 de nanopartículas en función de la distancia a la que se encuentran del centro. Se muestran los resultados correspondientes a la mitad positiva en el eje Y porque es simétrica, es decir, se obtienen los mismos valores de fuerza en el sentido negativo. Esto es porque el cálculo se realiza con el campo magnético generado en cada distancia y como se ha visto en la Figura 10, se obtienen los mismos valores a lo largo del eje Y positivo que a lo largo del eje Y negativo.

En cuanto a los valores que se obtienen para las fuerzas calculadas con el campo B simulado, estas oscilan entre 21 pN en el centro de la configuración hasta llegar a los 43 pN cerca de los imanes para el modelo 1 y desde los 25 pN hasta los 53 pN para el modelo 2, mientras que las fuerzas calculadas con el campo B experimental, oscilan entre 10 pN y 38 pN para el modelo 1 y entre 12 pN y 47 pN para el modelo 2. Como era de esperar, las fuerzas generadas con el campo simulado son superiores a las generadas con el campo experimental ya que el primero de éstos presenta mayor intensidad (110 mT más alto en el centro de la configuración), como

se ha observado en los resultados de la validación experimental del campo (subsección 4.3). Sin embargo, a pesar de generarse fuerzas inferiores con el campo experimental, estas siguen siendo del mismo orden o incluso superiores a los valores descritos en la literatura utilizando nanopartículas que se encuentran en el rango de tamaños de los modelos 1 y 2 (para NPMs de 75 nm de diámetro, 10 pN [13], para nanodiscos de 226 nm de diámetro con un volumen magnético correspondiente al 80 % de su volumen, 18 pN) y se encuentran por encima del rango necesario para estimular Piezo1 que es \sim 1-5 pN [23]. Esto es debido a la alta fuerza del campo magnético (pues a pesar de ser inferior al esperado en la simulación es suficientemente alto para conseguir la activación necesaria) y a la alta magnetización de saturación de las NPMs (ver Tabla 1). Por otro lado, hay que tener en cuenta que estos son los valores máximos que pueden obtenerse ya que se está teniendo en cuenta que el ángulo (α) formado es 90° . También debe ser considerado que, mientras que los valores reportados en los artículos que se han mencionado justo arriba son experimentales, los mostrados en este estudio son teóricos, en los que no se ha considerado la viscosidad del medio y por lo tanto la contribución de las fuerzas de Stokes, por lo que pueden disminuir cuando se trabaje en el laboratorio. Al comparar los resultados de ambas NPMs, en ambos casos las fuerzas son muy similares, siendo ligeramente mayores en los octaedros (modelo 2) gracias a tener un momento magnético más alto.

En la Figura 13 se muestran las fuerzas de torque para el modelo 3:

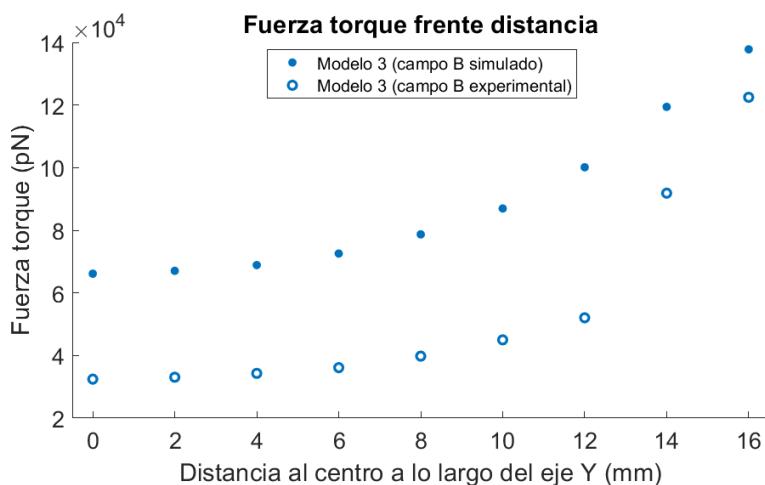


Figura 13: Fuerza de torque frente a la distancia al centro (0) a lo largo del eje Y en el sentido positivo (simétrico al negativo) para el modelo 3 de actuadores magnéticos. Para este cálculo se han usado tanto los valores de campo B teóricos (obtenidos de la simulación) como los medidas experimentalmente que se corresponden a esas distancias al centro sobre el eje Y.

En este caso se puede observar, al igual que para los modelos 1 y 2, que las fuerzas generadas a partir de los valores del campo B teórico (simulado) son mayores ($[6.6, 13.7] \cdot 10^4$ pN) que las generadas con el campo B experimental ($[3.4, 12.2] \cdot 10^4$ pN). Sin embargo, resulta de interés su comparación con las fuerzas generadas por los modelos 1 y 2, ya que la fuerza debida al torque del modelo 3 es mucho mayor (entre 3 y 4 órdenes de magnitud mayor tanto para la fuerza de torque calculada con el campo B simulado como con el experimental) ya que, a pesar de tener una menor magnetización de saturación (ver Tabla 1), estas partículas tienen un volumen mucho mayor y por tanto su momento magnético también es mucho mayor, de

acuerdo con la Ecuación 3. Sin embargo, esto es cierto porque se está trabajando como primera aproximación con partículas que se suponen uniformemente magnetizadas y por tanto se pueden suponer iguales el volumen de la partícula y su volumen magnético ($V=V_m$), pero a medida que se va aumentando el tamaño de las partículas, se ha observado que estos volúmenes presentan mayores diferencias. En el grupo de investigación se realizó la medición del volumen magnético de los modelos usando el ajuste de Langevin de las curvas de magnetización mostradas en la Figura 6, y mientras que para los modelos 1 y 2 no había diferencias entre el volumen de la partícula y el volumen magnético, se encontró que para el modelo 3 existían grandes diferencias, siendo el volumen magnético el 0.00012 % del volumen total. Esto indica que realmente estas micropartículas están formadas por pequeñas nanopartículas para las que se ha calculado una fuerza de torque por cada una de entre 7.4 pN y 15.5 pN con el campo B simulado y entre 3.7 pN y 13.8 pN con el experimental, lo que supone fuerzas mucho menores que las calculadas considerando $V=V_m$, siendo éstas ahora del orden de las generadas por los modelos 1 y 2 y estando también dentro del rango necesario para la activación de Piezo1. Las fuerzas resultantes debido al cálculo del momento magnético teniendo en cuenta el valor medido para V_m se muestran detalladamente en el Anexo 7.3. La razón de componer estas micropartículas de nanopartículas más pequeñas es conseguir de manera aproximada que el volumen magnético total sea la suma de los volúmenes magnéticos de cada una de ellas, consiguiendo así un mayor momento magnético y generar una mayor fuerza.

Si bien es cierto que estos actuadores pueden llegar a generar una fuerza mayor que otras partículas de menor tamaño, lo cual es positivo *a priori*, presentan la desventaja de que pueden provocar aglomeraciones, como se ha mencionado anteriormente en la introducción [14], lo que imposibilitaría su utilización para la activación de los canales iónicos.

4.4.2. Gradiente

Los valores de fuerzas debidas al gradiente del campo magnético se muestran en la Tabla 5, donde también aparecen las del torque como comparación. Debido a que se consigue un campo muy homogéneo en gran parte de la zona en la que irá la muestra biológica, con un gradiente muy pequeño (ver resultados del gradiente del campo en la Figura 9), las fuerzas generadas son despreciables en comparación a las generadas por torque.

Actuador	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
F_M máxima (pN)	$6.65 \cdot 10^{-5}$	$9.14 \cdot 10^{-5}$	8.6
$F\tau$ (pN) con campo B simulado	[21, 43]	[25, 53]	$[6.6, 13.7] \cdot 10^4$
$F\tau$ (pN) con campo B experimental	[10, 38]	[12, 47]	$[3.4, 12.2] \cdot 10^4$

Tabla 5: Fuerzas teóricas calculadas generadas por cada modelo de partículas magnéticas.

5. Conclusiones

Las principales conclusiones que se han obtenido en este Trabajo Final de Máster así como su relación con los objetivos propuestos son las que se detallan a continuación.

1. Se han caracterizado tres modelos de partículas magnéticas utilizadas en el estudio mediante TEM y medidas magnéticas. Esto ha permitido conocer la forma y dimensiones de los 3 modelos y sus características magnéticas (M_S , M_R y H_C). El modelo 1 presenta una morfología cúbica irregular con un diámetro promedio de 14.0 ± 2.0 nm y una magnetización de saturación de ~ 82 Am²/kg ferrita. El modelo 2 presenta una morfología octaédrica regular con un diámetro promedio de $L=18.6 \pm 1.9$ nm y una magnetización de saturación de ~ 99 Am²/kg ferrita y el modelo 3 una morfología esférica con un diámetro promedio 960.8 ± 43.52 nm y una magnetización de saturación de ~ 62 Am²/kg ferrita. Para los tres modelos, los valores de campo coercitivo y magnetización de remanencia resultaron despreciables, a partir de lo cual ha sido posible confirmar la propiedad de superparamagnetismo de los modelos.
2. Se han simulado mediante el software *COMSOL Multiphysics* 3 configuraciones Halbach diferentes, obteniéndose los campos magnéticos (B) y los gradientes generados con cada una de ellas. Las configuraciones 1 y 2 son las que mejor relación fuerza/uniformidad del campo proporcionan, siendo las que mejor se ajustan al objetivo propuesto en cuanto al diseño de los aplicadores de campos magnéticos y descartando así la configuración 3. Sin embargo, la elección de la configuración 1 para la construcción del prototipo en lugar de la 2 reside en la practicabilidad a la hora de trabajar en el laboratorio, pues la configuración 1 está adaptada al portamuestras comercial utilizado por el grupo, mientras que para la configuración 2 sería necesario fabricar un portamuestras a medida.
3. Se ha validado experimentalmente el campo generado por la configuración 1 (prototipo acoplado al microscopio de fluorescencia), en comparación con el obtenido en la simulación. Los resultados obtenidos muestran una clara diferencia entre ambos, siendo el valor del campo experimental en el centro de la configuración de 106 mT y el valor teórico en el mismo punto de 216 mT (110 mT de diferencia). Sin embargo, estas diferencias ya se aprecian en cuanto al campo medido pegado al imán, pues experimentalmente la medición ha sido de 480 mT frente a los 577 mT esperados. Esto pone de manifiesto que ya se parte del error experimental debido a que los imanes no generan el campo magnético esperado teóricamente de acuerdo con las características del fabricante.
4. Se han calculado teóricamente las fuerzas generadas por las partículas magnéticas debido a la presencia de un campo magnético externo. Así, se han calculado por un lado la fuerza debida al torque generado y por otro la fuerza debida al gradiente. Como era de esperar, dado que la configuración estaba diseñada para minimizar el gradiente, la fuerza generada debido a éste ha sido despreciable frente a la generada debido al torque para los 3 modelos, siendo entre 5 y 6 órdenes de magnitud menor para los distintos modelos. Las fuerzas obtenidas, tanto con el campo magnético simulado como con el medido experimentalmente, son superiores a lo reportado en la bibliografía y a lo necesario

para conseguir la acción de los mecano-receptores diana de este estudio, permitiendo así, *a priori*, la activación de los canales Piezo1.

5. En cuanto a la continuación del trabajo, el siguiente paso es comprobar experimentalmente en el laboratorio que existe la estimulación de los canales iónicos Piezo1 con el prototipo de acuerdo con la configuración 1 montado en el microscopio de fluorescencia utilizando los actuadores magnéticos descritos en este trabajo. También resultaría de interés simular nuevas posibles configuraciones con distintos tamaños de imán y distancias entre ellos, para intentar conseguir uniformidad en toda la región del espacio donde se colocará la muestra mediante el aumento de la distancia entre imanes. Aunque esto provocaría una disminución en la intensidad, el cambio de los imanes por otros con mayor tamaño podría suplir esta disminución, tratando así de encontrar nuevas configuraciones que puedan optimizar la existente, sin suponer un aumento excesivo en el coste en cuanto a la fabricación del prototipo. Otro nuevo objetivo de gran interés sería realizar simulaciones mediante el programa de NIST: *The Object Oriented MicroMagnetic Framework (OOMF)* pues permite caracterizar de manera teórica los actuadores magnéticos (nanopartículas y micropartículas magnéticas) pudiendo calcularse así las zonas de mayor magnetización y por tanto el eje en torno al cual la rotación sería más probable.

6. Referencias

- [1] Diana E. Jaalouk and Jan Lammerding. Mechanotransduction gone awry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10:63–73, 1 2009.
- [2] Bertrand Coste, Jayanti Mathur, Manuela Schmidt, Taryn J. Earley, Sanjeev Ranade, Matt J. Petrus, Adrienne E. Dubin, and Ardem Patapoutian. Piezo1 and piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 330:55–60, 10 2010.
- [3] Jason Wu, Amanda H. Lewis, and Jörg Grandl. Touch, tension, and transduction – the function and regulation of piezo ion channels. *Trends in Biochemical Sciences*, 42:57–71, 1 2017.
- [4] Dominique Douquet, Amanda Patel, Aimin Xu, Paul M. Vanhoutte, and Eric Honoré. Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40:956–970, 12 2019.
- [5] Lili Hao, Linlong Li, Peng Wang, Zongliang Wang, Xincui Shi, Min Guo, and Peibiao Zhang. Synergistic osteogenesis promoted by magnetically actuated nano-mechanical stimuli. *Nanoscale*, 11:23423–23437, 12 2019.
- [6] Clifford J Rosen, Weijia Sun, Shaopeng Chi, Yuheng Li, Shukuan Ling, Yingjun Tan, Youjia Xu, Fan Jiang, Jianwei Li, Caizhi Liu, Guohui Zhong, Dengchao Cao, Xiaoyan Jin, Dingsheng Zhao, Xingcheng Gao, Zizhong Liu, Bailong Xiao, and Yingxian Li. The mechanosensitive piezo1 channel is required for bone formation. 2019.
- [7] Yusong R Guo and Roderick Mackinnon. Structure-based membrane dome mechanism for piezo mechanosensitivity. 2017.
- [8] Hailin Liu, Jialing Hu, Qingcui Zheng, Xiaojin Feng, Fenfang Zhan, Xifeng Wang, Guohai Xu, and Fuzhou Hua. Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation. *Frontiers in Immunology*, 13, 1 2022.
- [9] Peng Jin, Lily Yeh Jan, and Yuh Nung Jan. Mechanosensitive ion channels: Structural features relevant to mechanotransduction mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*, 43:207–229, 7 2020.
- [10] Xiang Zhi Fang, Ting Zhou, Ji Qian Xu, Ya Xin Wang, Miao Miao Sun, Ya Jun He, Shang Wen Pan, Wei Xiong, Zhe Kang Peng, Xue Hui Gao, and You Shang. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive piezo channels. *Cell and Bioscience*, 11, 12 2021.
- [11] Zhihai Qiu, Jinghui Guo, Shashwati Kala, Jiejun Zhu, Quanxiang Xian, Weibao Qiu, Guofeng Li, Ting Zhu, Long Meng, Rui Zhang, Hsiao Chang Chan, Hairong Zheng, and Lei Sun. The mechanosensitive ion channel piezo1 significantly mediates in vitro ultrasonic stimulation of neurons. *iScience*, 21:448–457, 11 2019.

- [12] Wei-Zheng Zeng, Kara L Marshall, Soohong Min, Ihab Daou, Mark W Chapleau, Francois M Abboud, Stephen D Liberles, and Ardem Patapoutian. Piezos mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. 2018.
- [13] Jason Wu, Raman Goyal, and Jörg Grandl. Localized force application reveals mechanically sensitive domains of piezo1. *Nature Communications*, 7, 10 2016.
- [14] Susel Del Sol-Fernández, Pablo Martínez-Vicente, Pilar Gomollón-Zueco, Christian Castro-Hinojosa, Lucía Gutiérrez, Raluca M. Fratila, and María Moros. Magnetogenetics: Remote activation of cellular functions triggered by magnetic switches. *Nanoscale*, 14:2091–2118, 2 2022.
- [15] Charles Sebesta, Daniel Torres Hinojosa, Boshuo Wang, Joseph Asfouri, Zhongxi Li, Guillaume Duret, Kaiyi Jiang, Zhen Xiao, Linlin Zhang, Qingbo Zhang, Vicki L. Colvin, Stefan M. Goetz, Angel V. Peterchev, Herman A. Dierick, Gang Bao, and Jacob T. Robinson. Subsecond multichannel magnetic control of select neural circuits in freely moving flies. *Nature Materials*, 21:951–958, 8 2022.
- [16] Nicole A Repina, Alyssa Rosenbloom, Abhirup Mukherjee, David V Schaffer, and Ravi S Kane. At light speed: Advances in optogenetic systems for regulating cell signaling and behavior. 2017.
- [17] Ismaeel Muhamed, Farhan Chowdhury, and Venkat Maruthamuthu. Biophysical tools to study cellular mechanotransduction. *Bioengineering*, 4, 3 2017.
- [18] J. F. Berret. Local viscoelasticity of living cells measured by rotational magnetic spectroscopy. *Nature Communications*, 7, 1 2016.
- [19] Victoriano Lopez Rodriguez, Maria del Mar Montoya Lirola, Manuel Pancorbo Castro, and Corp. e libro. *Electromagnetismo. II*. UNED - Universidad Nacional de Educacion a Distancia, 2016.
- [20] Jung uk Lee, Wookjin Shin, Yongjun Lim, Jungsil Kim, Woon Ryoung Kim, Heehun Kim, Jae Hyun Lee, and Jinwoo Cheon. Non-contact long-range magnetic stimulation of mechanosensitive ion channels in freely moving animals. *Nature Materials*, 20:1029–1036, 7 2021.
- [21] Aziliz Hervault and Nguyen Thi Kim Thanh. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*, 6:11553–11573, 10 2014.
- [22] Miriam Colombo, Susana Carregal-Romero, Maria F. Casula, Lucía Gutiérrez, María P. Morales, Ingrid B. Böhm, Johannes T. Heverhagen, Davide Prosperi, and Wolfgang J. Parak. Biological applications of magnetic nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 41:4306–4334, 5 2012.
- [23] Min Jun Ko, Hyunsik Hong, Hyunjung Choi, Heemin Kang, and Dong-Hyun Kim. Multifunctional magnetic nanoparticles for dynamic imaging and therapy. *Advanced NanoBiomed Research*, 2:2200053, 11 2022.

- [24] Raluca M. Fratila, Marcos Navascuez, Javier Idiago-López, Maite Eceiza, José I. Miranda, Jesús M. Aizpurua, and Jesús M. De La Fuente. Covalent immobilisation of magnetic nanoparticles on surfaces: Via strain-promoted azide-alkyne click chemistry. *New Journal of Chemistry*, 41:10835–10840, 2017.
- [25] Maria Moros, Beatriz Pelaz, Pilar López-Larrubia, Maria L. García-Martin, Valeria Grázú, and Jesus M. De La Fuente. Engineering biofunctional magnetic nanoparticles for biotechnological applications. *Nanoscale*, 2:1746–1755, 9 2010.
- [26] Hunter B. Rogers, Tareq Anani, Young Suk Choi, Ronald J. Beyers, and Allan E. David. Exploiting size-dependent drag and magnetic forces for size-specific separation of magnetic nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 16:20001–20019, 8 2015.
- [27] J. Popplewell R.W. Chantrell and S.W. Charles. Measurements of particle size distribution parameters in ferrofluids. *IEEE Transactions on Magnetics*, 1978.
- [28] Jaroslaw Grobelny, Frank W. DelRio, Namboodiri Pradeep, Doo-In Kim, Vincent A. Hacskley, and Robert F. Cook. Size measurement of nanoparticles using atomic force microscopy. pages 71–82, 2011.
- [29] Srividhya J Iyengar, Mathew Joy, Chandan Kumar Ghosh, Subhrajyoti Dey, Ravinder K Kotnala, and Swapankumar Ghosh. Magnetic, x-ray and mössbauer studies on magnetite/maghemite core-shell nanostructures fabricated through aqueous route.
- [30] Danijela Gregurec, Alexander W. Senko, Andrey Chuvilin, Pooja D. Reddy, Ashwin San-kararaman, Dekel Rosenfeld, Po Han Chiang, Francisco Garcia, Ian Tafel, Georgios Varnavides, Eugenia Ciocan, and Polina Anikeeva. Magnetic vortex nanodiscs enable remote magnetomechanical neural stimulation. *ACS Nano*, 14:8036–8045, 7 2020.
- [31] Jae Hyun Lee, Yong Min Huh, Young Wook Jun, Jung Wook Seo, Jung Tak Jang, Ho Taek Song, Sungjun Kim, Eun Jin Cho, Ho Geun Yoon, Jin Suck Suh, and Jinwoo Cheon. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nature Medicine*, 13:95–99, 1 2007.
- [32] Margherita Porru, María del Puerto Morales, Alvaro Gallo-Cordova, Ana Espinosa, María Moros, Francesca Brero, Manuel Mariani, Alessandro Lascialfari, and Jesús G. Ovejero. Tailoring the magnetic and structural properties of manganese/zinc doped iron oxide nanoparticles through microwaves-assisted polyol synthesis. *Nanomaterials*, 12, 10 2022.
- [33] Engineering toolbox minerals - densities, https://www.engineeringtoolbox.com/mineral-density-d_1555.html, 2009.

7. Anexos

7.1. Resultados de la validación del campo medido experimentalmente sobre el eje X

A continuación se muestran los resultados medidos experimentalmente para el campo magnético generado por el prototipo a lo largo del eje X:

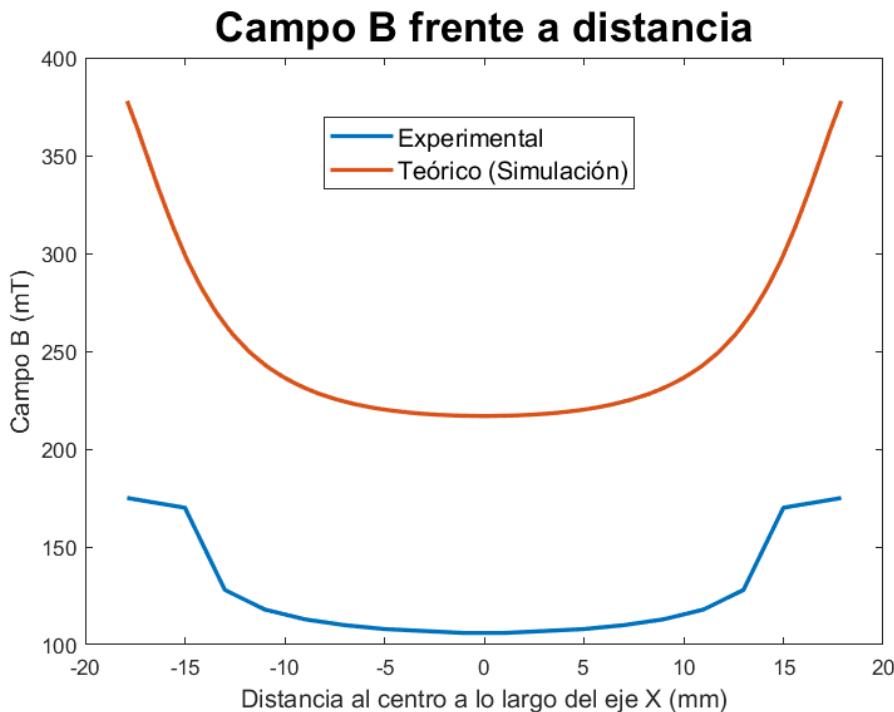


Figura 14: Comparación entre la intensidad de campo B (mT) medido experimentalmente y el simulado teóricamente a lo largo del eje X frente a la distancia al centro a lo largo del eje X para la configuración 1.

Como se observa, en el centro se obtiene el mismo valor tanto para el campo medido experimentalmente (106 mT) como para el simulado (216 mT) que el que se obtiene midiendo a lo largo del eje Y en la Figura 11b. Sin embargo, como era de esperar tras observar las formas de las curvas de nivel en la Figura 8, el campo obtenido sobre este eje es menor que el obtenido sobre el eje Y, obteniéndose al lado de los imanes un máximo para el experimental de 175 mT y para el simulado de 370 mT. La diferencia entre el campo obtenido experimentalmente y el simulado, al igual que se aprecia en la Figura 11b, es muy grande, de 110 mT en el centro y de 195 mT cuando se mide pegado al imán. Se esperaba que hubiera mayor diferencia en el centro, debido a pérdidas que en la simulación no estuvieran presentes pero sí que se dieran en el laboratorio, que pegado al imán al haber menos posibilidades de pérdidas de campo con la distancia. Sin embargo, los resultados aquí muestran que la diferencia que existe entre el campo simulado y el medido experimentalmente se debe principalmente a que los imanes no están generando el campo magnético teórico esperado para una fuente con sus dimensiones y su densidad de flujo remanente B_r .

7.2. Resultados para la fuerza de torque para los modelos 1 y 2 con brazo de torque la distancia centro-cara

A continuación, se muestran los resultados obtenidos utilizando como brazo de torque para los modelos 1 y 2 la distancia centro-cara respectivamente y las siguientes características:

Muestra	Modelo 1	Modelo 2
M_s ($\text{Am}^2/\text{kg ferrita}$)	82	99
Densidad (ρ) (kg/m^3)	5.15	5.15
V_m (m^3)	$2.74 \cdot 10^{-24}$	$3.03 \cdot 10^{-24}$
Brazo torque (nm)	7	9.3

Tabla 6: Características de cada uno de los modelos 1 y 2 de actuadores magnéticos utilizadas para el cálculo de la fuerza de torque.

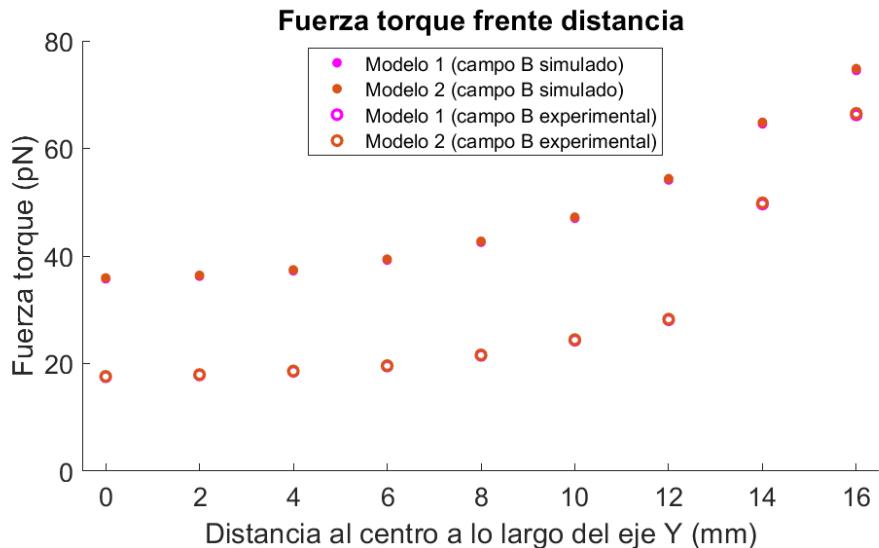


Figura 15: Fuerza de torque frente a la distancia al centro (0) a lo largo del eje Y en el sentido positivo (simétrico al negativo) para los modelos 1 y 2 de NPMs. Para este cálculo se han usado tanto los valores de campo B teóricos (obtenidos de la simulación) como los medidas experimentalmente que se corresponden a esas distancias al centro sobre el eje Y.

Como vemos, para nanopartículas iguales, al disminuir el brazo de torque, aumenta la fuerza generada (comparada con la Figura 12) debida al torque tanto en el caso de calcular con el campo B simulado como con el experimental al ser dicha fuerza y el brazo inversamente proporcionales. Además, en este caso las fuerzas generadas por ambos modelos son prácticamente iguales, pues se solapan.

7.3. Resultados de las fuerzas generadas por el modelo 3 de actuadores magnéticos con el volumen magnético calculado por el grupo de investigación

Previamente a este estudio fue realizado por el grupo de investigación el cálculo del volumen magnético de las micropartículas, mostrando un valor de $5.56 \cdot 10^{-25} \text{ m}^3$, lo que indica un diámetro magnético correspondiente de 10.2 nm. Este valor tan pequeño en comparación con el diámetro medido en TEM (960.4 nm, Figura 6) indica que estas micropartículas realmente tienen que estar formadas por otras más pequeñas, cuyo diámetro se corresponde a 10.2 nm. Por lo tanto, cuando se calcula el volumen magnético a partir de este diámetro realmente se está calculando el volumen magnético de estas pequeñas nanopartículas y serán pues las fuerzas generadas por las mismas las que se muestran en la Figura 16. La razón de formar micropartículas a partir de otras más pequeñas reside en que a día de hoy, no existe un método de síntesis que permita crecer un cristal de $\sim 1 \mu\text{m}$ por lo que se utilizan este tipo de técnicas que mediante la aglomeración de nanopartículas se consiguen otras de mayor tamaño quedando un solo cristal aunque en realidad no es exactamente así. Con esto se consigue que las micropartículas puedan generar una mayor fuerza ya que tendrán un momento magnético más elevado gracias a que su volumen magnético puede aproximarse a la suma de los volúmenes magnéticos de cada una de las nanopartículas que la componen. A continuación se muestran los resultados obtenidos para los cálculos de las fuerzas de torque para el modelo 3 de actuadores magnéticos utilizando tanto el campo B simulado como el medido experimentalmente.

Muestra	Modelo 3
$M_s (\text{Am}^2/\text{kg ferrita})$	62
Densidad (ρ) (kg/m^3)	5.15
$V_m (\text{m}^3)$	$5.56 \cdot 10^{-25}$
Brazo torque (nm)	5.1

Tabla 7: Características del modelo 3 de actuadores magnéticos para el cálculo de las fuerzas generadas teniendo en cuenta el volumen magnético medido.

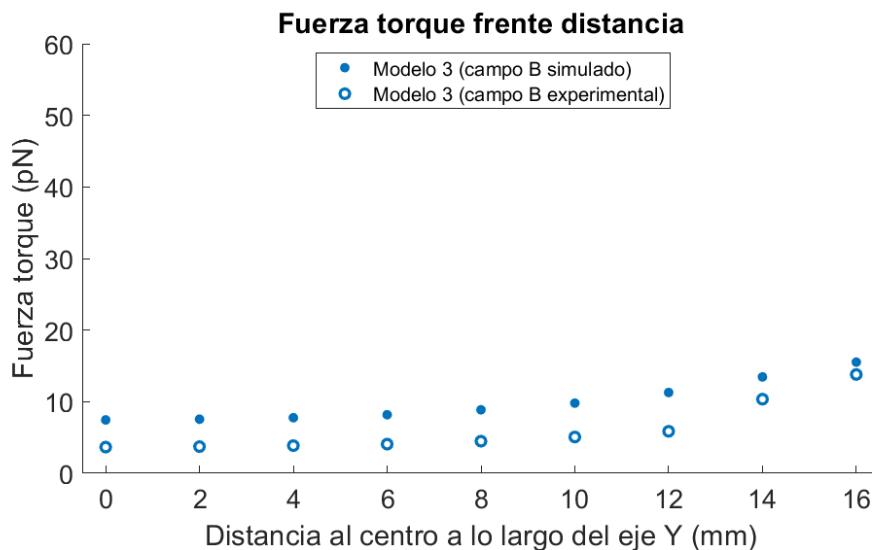


Figura 16: Fuerza de torque frente a la distancia al centro (0) a lo largo del eje Y en el sentido positivo (simétrico al negativo) para el modelo 3 de actuadores magnéticos. Para este cálculo se han usado tanto los valores de campo B teóricos (obtenidos de la simulación) como los medidas experimentalmente que se corresponden a esas distancias al centro sobre el eje Y.

Como puede observarse, las fuerzas son mucho menores a las obtenidas en la Figura 13, 4 órdenes de magnitud, pues el volumen magnético medido es mucho menor que el volumen utilizado para el cálculo del momento magnético (Ecuación 3) como primera aproximación. Por otro lado, comparando las fuerzas generadas con el campo experimental, son menores que las generadas con el teórico (simulación) como era de esperar ya que en la validación se ha obtenido un campo experimental inferior al teórico y de acuerdo a la Ecuación 4 el campo B es directamente proporcional al torque generado. Sin embargo, los valores para las fuerzas con el campo experimental, entre 3.7 pN y 13.8 pN, se encuentran en el rango de fuerzas necesario para estimular Piezo1 que es $\sim 1\text{-}5$ pN [23].

La fuerza máxima debida al gradiente también es mucho menor (5 órdenes de magnitud, ver Tabla 5) que en el caso de primera aproximación ($V=V_m$), con un valor de $F_M = 1,03 \cdot 10^{-5}$ pN.

7.4. Script de MATLAB para el cálculo y representación de las fuerzas de cada actuador magnético

Código para cálculo y representación de las fuerzas

```

1
2 %% 
3 % Torque Cubo
4 [num,txt] = xlsread('data_cubo.xlsx');
5 data_table = array2table(num, "VariableNames",txt);
6 V=data_table.Lado^3;
7 rho=data_table.RHO;
8 M=data_table.M;
9 mu=V*rho*M;
```

```

10 % campo B desde 0 hasta 16 mm del centro eje Y cada 2 mm
11 B=[0.216, 0.219, 0.225, 0.237, 0.257, 0.284, 0.327, 0.390, 0.45];
12 B_exp=[0.106, 0.108, 0.112, 0.118, 0.130, 0.147, 0.170, 0.300, 0.400];
13 torque_cubo = mu*B;
14 torque_cubo_exp = mu*B_exp;
15 ftorque_cubo_centrolado = torque_cubo/(data_table.Lado/2);
16 ftorque_cubo_centrolado_exp = torque_cubo_exp/(data_table.Lado/2);
17 diag_cara = sqrt((data_table.Lado/2)^2 + (data_table.Lado/2)^2);
18 diag_interna = sqrt((data_table.Lado/2)^2 + diag_cara^2);
19 ftorque_cubo_centrovertice = torque_cubo/diag_interna;
20 ftorque_cubo_centrovertice_exp = torque_cubo_exp/diag_interna;
21 % Gradiente cubo
22 [num,txt] = xlsread('Gradiente.xlsx');
23 data_table = array2table(num,"VariableNames",txt);
24 fuerza_gradiente_cubo = data_table.("gradB (mT/mm)")*mu;
25 plot(data_table.("mm al centro"),fuerza_gradiente_cubo);
26
27 %%
28 % Torque Beads
29 [num,txt] = xlsread('data_beads.xlsx');
30 data_table = array2table(num,"VariableNames",txt);
31 V=(4/3)*pi*(data_table.Radio1)^3;
32 rho=data_table.RHO;
33 M=data_table.M;
34 mu=V*rho*M;
35 % campo B desde 0 hasta 16 mm del centro eje Y cada 2 mm
36 B=[0.216, 0.219, 0.225, 0.237, 0.257, 0.284, 0.327, 0.390, 0.45];
37 B_exp=[0.106, 0.108, 0.112, 0.118, 0.130, 0.147, 0.170, 0.300, 0.400];
38 torque_bead = mu*B;
39 torque_bead_exp = mu*B_exp;
40 ftorque_bead = torque_bead/data_table.Radio1;
41 ftorque_bead_exp = torque_bead_exp/data_table.Radio1;
42 % Gradiente beads
43 [num,txt] = xlsread('Gradiente.xlsx');
44 data_table = array2table(num,"VariableNames",txt);
45 fuerza_gradiente_bead = data_table.("gradB (mT/mm)")*mu;
46 plot(data_table.("mm al centro"),fuerza_gradiente_bead);
47
48 %%
49 % Torque octaedro
50 [num,txt] = xlsread('data_octaedro.xlsx');
51 data_table = array2table(num,"VariableNames",txt);
52 V=(data_table.Lado^3)*(sqrt(2)/3);
53 rho=data_table.RHO;
54 M=data_table.M;
55 mu=V*rho*M;
56 % campo B desde 0 hasta 16 mm del centro eje Y cada 2 mm
57 B=[0.216, 0.219, 0.225, 0.237, 0.257, 0.284, 0.327, 0.390, 0.45];
58 B_exp=[0.106, 0.108, 0.112, 0.118, 0.130, 0.147, 0.170, 0.300, 0.400];
59 torque_octaedro = mu*B;
60 torque_octaedro_exp = mu*B_exp;
61 ftorque_octaedro_centrovertice = torque_octaedro/(data_table.h/2);
62 ftorque_octaedro_centrovertice_exp = torque_octaedro_exp/(data_table.h/2);

```

```

63 ftorque_octaedro_centrolado = torque_octaedro/(data_table.Lado/2);
64 ftorque_octaedro_centrolado_exp = torque_octaedro_exp/(data_table.Lado/2);
65 % Gradiente octaedro
66 [num,txt] = xlsread('Gradiente.xlsx');
67 data_table = array2table(num,"VariableNames",txt);
68 fuerza_gradiente_octaedro = data_table.( "gradB (mT/mm)")*mu;
69 plot(data_table.( "mm al centro"),fuerza_gradiente_octaedro);
70
71
72 %% Plot fuerza torque vs campo B te rico
73 c=[0,2,4,6,8,10,12,14,16];
74 %Modelos 1 y 2
75 scatter(c,1E12*ftorque_cubo_centrolado, "filled","magenta");
76 title('Fuerza torque con campo B simulado frente distancia', "FontSize",20);
77 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
78 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
79 ylim([0 80])
80 hold on;
81 scatter(c,1E12*ftorque_octaedro_centrolado, "filled","MarkerFaceColor", "#D95319", "LineWidth", 2);
82 legend("Fuerza torque generada por el modelo 1 de actuadores (cubos irregulares)", ...
83 "Fuerza torque generada por el modelo 2 de actuadores (octaedros)", "FontSize",12);
84 hold off;
85 % cambio radio de torque a centro-vertice
86 c=[0,2,4,6,8,10,12,14,16];
87 scatter(c,1E12*ftorque_cubo_centrovertice, "filled","magenta");
88 title('Fuerza torque con campo B simulado frente distancia', "FontSize",20);
89 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
90 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
91 ylim([0 60])
92 hold on;
93 scatter(c,1E12*ftorque_octaedro_centrovertice, "filled","MarkerFaceColor", "#D95319");
94 legend("Fuerza torque generada por el modelo 1 de actuadores (cubos irregulares)", ...
95 "Fuerza torque generada por el modelo 2 de actuadores (octaedros)", "FontSize",12);
96 hold off;
97 %Modelo 3
98 scatter(c,1E12*ftorque_bead, "filled");
99 title('Fuerza torque con campo B simulado frente distancia', "FontSize",20);
100 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
101 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
102 %ylim([0 60])
103 legend("Fuerza torque generada por el modelo 3 de actuadores (dynabeads)", "FontSize",12);
104
105 %% Plot fuerza torque vs campo B exp y teo
106 c=[0,2,4,6,8,10,12,14,16];
107 %Modelos 1 y 2

```

```

108 scatter(c,1E12*f torque_cubo_centrolado, "filled","magenta", "LineWidth",
109     2.5);
110 title('Fuerza torque frente distancia', "FontSize",20);
111 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
112 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
113 xlim([-0.5 16.5]);
114 ylim([0 80]);
115 hold on;
116 scatter(c,1E12*f torque_octaedro_centrolado, "filled","MarkerFaceColor", "#D95319", "LineWidth", 2.5);
117 scatter(c,1E12*f torque_cubo_centrolado_exp,"magenta", "LineWidth", 2);
118 scatter(c,1E12*f torque_octaedro_centrolado_exp,"MarkerEdgeColor", "#D95319", "LineWidth", 2);
119 legend("Modelo 1 (campo B simulado)", ...
120     "Modelo 2 (campo B simulado)", ...
121     "Modelo 1 (campo B experimental)", ...
122     "Modelo 2 (campo B experimental)","FontSize",12);
123 set(gca, 'FontSize', 16);
124 hold off;
125 % cambio radio de torque a centro-vertice
126 scatter(c,1E12*f torque_cubo_centrovertice, "filled","magenta", "LineWidth",
127     2.5);
128 title('Fuerza torque frente distancia', "FontSize",20);
129 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
130 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
131 xlim([-0.5 16.5]);
132 ylim([0 60]);
133 hold on;
134 scatter(c,1E12*f torque_octaedro_centrovertice, "filled","MarkerFaceColor", "#D95319", "LineWidth", 2.5);
135 scatter(c,1E12*f torque_cubo_centrovertice_exp,"magenta", "LineWidth", 2);
136 scatter(c,1E12*f torque_octaedro_centrovertice_exp,"MarkerEdgeColor", "#D95319", "LineWidth", 2);
137 legend("Modelo 1 (campo B simulado)", ...
138     "Modelo 2 (campo B simulado)", ...
139     "Modelo 1 (campo B experimental)", ...
140     "Modelo 2 (campo B experimental)","FontSize",12);
141 set(gca, 'FontSize', 16);
142 hold off;
%Modelo 3
143 scatter(c,1E12*f torque_bead, "filled", "LineWidth", 2.5);
144 title('Fuerza torque frente distancia', "FontSize",20);
145 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
146 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
147 xlim([-0.5 16.5]);
148 %ylim([0 60]);
149 hold on;
150 scatter(c,1E12*f torque_bead_exp,"MarkerEdgeColor", "#0072BD", "LineWidth",
151     2);
152 legend("Modelo 3 (campo B simulado)", ...
153     "Modelo 3 (campo B experimental)", ...
154     "FontSize",12);
155 set(gca, 'FontSize', 16);

```

```

154 hold off;
155
156
157 %% Plot fuerza torque vs campo B exp
158 c=[0,2,4,6,8,10,12,14,16];
159 %Modelos 1 y 2
160 scatter(c,1E12*ftorque_cubo_centrolado_exp,"magenta", "LineWidth", 2);
161 title('Fuerza torque con campo B experimental frente distancia', "FontSize"
162 ,20);
163 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
164 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
165 ylim([0 80]);
166 hold on;
167 scatter(c,1E12*ftorque_octaedro_centrolado_exp,"MarkerEdgeColor", "#D95319",
168 "LineWidth", 2);
169 legend("Fuerza torque generada por el modelo 1 de actuadores (cubos
irregulares)", ...
170 "Fuerza torque generada por el modelo 2 de actuadores (octaedros)", "
171 FontSize",12);
172 hold off;
173 % cambio radio de torque a centro-vertice
174 scatter(c,1E12*ftorque_cubo_centrovertice_exp,"magenta", "LineWidth", 2);
175 title('Fuerza torque con campo B experimental frente distancia', "FontSize"
176 ,20);
177 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",16);
178 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",16);
179 ylim([0 60]);
180 hold on;
181 scatter(c,1E12*ftorque_octaedro_centrovertice_exp,"MarkerEdgeColor", "#
182 D95319", "LineWidth", 2);
183 legend("Fuerza torque generada por el modelo 1 de actuadores (cubos
irregulares)", ...
184 "Fuerza torque generada por el modelo 2 de actuadores (octaedros)", "
185 FontSize",12);
186 hold off;
187 %Modelo 3
188 scatter(c,1E12*ftorque_bead, "filled");
189 title('Fuerza torque frente distancia', "FontSize",20);
190 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",12);
191 ylabel("Fuerza torque (pN)", "FontSize",12);
192 hold on;
193 scatter(c,1E12*ftorque_bead_exp,"MarkerEdgeColor","#0072BD","LineWidth",
194 2);
195 legend("Fuerza torque generada por el modelo 3 de actuadores (campo B
simulado)", ...
196 "Fuerza torque generada por el modelo 3 de actuadores (campo B
experimental)", ...
197 "FontSize",12);
198 hold off;
199 %% Guardamos los resultados obtenidos
200 Fuerza_Torque=table(ftorque_cubo_centrolado,ftorque_cubo_centrovertice,
201 ftorque_bead, ftorque_octaedro_centrovertice, ftorque_octaedro_centrolado
202 );

```

```

194 writetable(Fuerza_Torque , "table_Ftorque.txt", "Delimiter", " ")
195 T=table(max(fuerza_gradiente_bead),max(fuerza_gradiente_cubo),max(
196     fuerza_gradiente_octaedro));
197 T.Properties.VariableNames=[ "Max_fuerza_grad_bead", "Max_fuerza_grad_cubo", "
198     Max_fuerza_grad_octaedro"];
199 writetable(T,"table_max_grad.txt", "Delimiter", " ");

```

7.5. Script de MATLAB para la generación de las figuras 10 y 11b

Código para la representación de las figuras 10 y 11b

```

1 % Campo vs Distancia
2 %%
3 % Eje Y
4 [num,txt] = xlsread('ejeY_18mm.xlsx');
5 data_table_18 = array2table(num,"VariableNames",txt);
6 [num,txt] = xlsread('ejeY_12mm.xlsx');
7 data_table_12 = array2table(num,"VariableNames",txt);
8 [num,txt] = xlsread('ejeY_9mm.xlsx');
9 data_table_9 = array2table(num,"VariableNames",txt);
10
11 x1 = data_table_18.( "Distancia al centro (mm)" );
12 y1 = data_table_18.( "Campo B (mT)" );
13 z1 = zeros(length(x1),1);
14 plot3(x1,z1,y1);
15 title('Campo B frente a distancia', "FontSize",20);
16 xlabel("Distancia al centro eje Y (mm)", "FontSize",12);
17 zlabel("Campo B (mT)", "FontSize",12);
18 hold on
19
20 x2 = data_table_12.( "Distancia al centro (mm)" );
21 y2 = data_table_12.( "Campo B (mT)" );
22 z2=repmat(5,length(x2),1);
23 plot3(x2,z2,y2);
24
25
26 x3 = data_table_9.( "Distancia al centro (mm)" );
27 y3 = data_table_9.( "Campo B (mT)" );
28 z3=repmat(10,length(x3),1);
29 plot3(x3,z3,y3);
30 grid on;
31 [x y] = meshgrid(-18:0.1:18); % Generate x and y data
32 z = repmat(198.5200,length(x)); % Generate z data
33 plane = surf(x, y, z); % Plot the surface
34 plane.EdgeAlpha=0.0;
35 plane.FaceAlpha=0.3;
36 legend("Halbach 12 imanes (cubos 10mm), r=18mm", "Halbach 12 imanes (cubos 7
37 mm), r=12mm", ...
38     "Halbach 12 imanes (cubos 5mm), r=9mm", "Plano para B = 198.5 mT", "FontSize",12);
39 hold off;
40

```

```

41 %% plot 2D
42 plot(x1,y1,'LineWidth',2);
43 title('Campo B frente a distancia','FontSize',20);
44 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",12);
45 ylabel("Campo B (mT)", "FontSize",12);
46 hold on
47 plot(x2,y2,'LineWidth',2);
48 plot(x3,y3,'LineWidth',2);
49 legend("Configuraci n 1","Configuraci n 2","Configuraci n 3", "FontSize"
    ,12);
50 hold off;
51 %% Plot campo magn tico Experimental vs Te rico
52 %Eje Y
53 [num,txt] = xlsread('medidas_experimentales_montaje.xlsx');
54 data_table_medidas_exp = array2table(num,"VariableNames",txt);
55 x4=data_table_medidas_exp.mm;
56 y4=data_table_medidas_exp.("Campo_B_y_(mT)");
57 plot(x4,y4,'LineWidth',2);
58 title('Campo B frente a distancia', "FontSize",20);
59 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje Y (mm)", "FontSize",12);
60 ylabel("Campo B (mT)", "FontSize",12);
61 hold on;
62 plot(x1,y1,'LineWidth',2);
63 legend("Experimental", "Te rico (Simulaci n)", "FontSize",12);
64 hold off;
65 % Eje X
66 [num,txt] = xlsread('ejeX_18mm.xlsx');
67 data_table_18 = array2table(num,"VariableNames",txt);
68 x1 = data_table_18.("Distancia al centro (mm)");
69 y1 = data_table_18.("Campo_B_(mT)");
70 x4=data_table_medidas_exp.mm;
71 y4=data_table_medidas_exp.("Campo_B_x_(mT)");
72 plot(x4,y4,'LineWidth',2);
73 title('Campo B frente a distancia', "FontSize",20);
74 xlabel("Distancia al centro a lo largo del eje X (mm)", "FontSize",12);
75 ylabel("Campo B (mT)", "FontSize",12);
76 hold on;
77 plot(x1,y1,'LineWidth',2);
78 legend("Experimental", "Te rico (Simulaci n)", "FontSize",12);
79 hold off;

```