



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERIA ELÉCTRICA – SISTEMAS ELECTRÓNICOS

DISEÑO DE UN SISTEMA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA
EN FLUIDOS MAGNÉTICOS EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
ING. PÁVEL ADOLFO FIGUEROA RODRÍGUEZ

TUTOR PRINCIPAL
DRA. FATIMA MOUMTADI

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2017

JURADO ASIGNADO:

Presidente: (NOMBRE)

Secretario: (NOMBRE)

Vocal: (NOMBRE)

1 er. Suplente: (NOMBRE)

2 d o. Suplente: (NOMBRE)

Lugar donde se realizó la tesis: FACULTAD DE INGENIERIA

TUTOR DE TESIS:

DRA. FATIMA MOUMTADI

FIRMA

”Nuestro intelecto no extrae sus leyes de la naturaleza, sino que impone sus leyes a la naturaleza”

Immanuel Kant

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por permitirme crecer en lo profesional.

A mi Tutora Dra. Fatima Moumtadi por su apoyo, y los profesores de Sistemas Electrónicos por transmitir su conocimiento.

A la **Coordinación de Estudios de Postgrado (CEP)** de la UNAM y al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)** por el apoyo económico brindado

Al **Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)** por facilitar sus instalaciones y al **Instituto de Física UNAM** por facilitar recursos para el desarrollo de este proyecto.

A los integrantes del laboratorio de Física Médica del INCAN por su apoyo y por su disponibilidad y al Dr. Luis Alberto Medina Velázquez.

Resumen

En el presente trabajo se diseñó e implementó un sistema electrónico para medir temperatura en un fluido magnético. Se compararon tres sensores, con ellos se realizaron medidas discretas de la temperatura de un fluido magnético al estar en presencia de un campo magnético. Con los datos obtenidos se reconstruye la curva de incremento de temperatura $\Delta T(t)$ en función del tiempo, con ésta curva y cambiando la concentración de nanopartículas del fluido, se reconstruye la curva del coeficiente de absorción específico C_s en función de la concentración de nanopartículas ρ . Los datos obtenidos son útiles en la caracterización de fluidos magnéticos para su uso como fuente de hipertermia para tratamiento de cáncer o liberación de fármacos.

Índice general

Introducción	1
Antecedentes	1
Justificación	3
Objetivo	4
1 Hipertermia y nanopartículas magnéticas	5
1.1 Hipertermia	6
1.2 Nanopartículas magnéticas	8
1.2.1 Nanopartículas superparamagneticas	9
1.2.2 Estabilidad del fluido magnético	10
1.2.3 Principales mecanismos de liberación de calor en nanopartículas magnéticas	11
1.2.4 Tasa de absorción específica	12
1.3 Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas	15
1.3.1 Magnetoliposomas	15
2 Equipos de hipertermia con nanopartículas magnéticas y medición de temperatura	18
2.1 Equipos de pruebas <i>in-vitro</i> e <i>in-vivo</i>	18
2.2 Medición de temperatura	20
2.2.1 Principio de funcionamiento del termopar	20
2.2.2 Principio de funcionamiento de sensor infrarojo	23
2.2.3 Principio de funcionamiento de los sensores de temperatura semiconductores	27
2.3 Sistemas electrónicos de medición de temperatura	27

2.3.1	Referencia de banda prohibida	28
3	Analisis y evaluación del método de medición	30
3.1	Análisis de las condiciones en donde se realiza la medición	31
3.2	Análisis del método de medición	34
3.3	Propuesta de diseño	37
4	Diseño de sistema para determinación de temperatura	40
4.1	Diseño	40
4.1.1	Arquitectura del sistema	40
4.1.2	Soporte de sensores	42
4.1.3	Sonda con termopar	43
4.1.4	Sonda con termómetro infrarojo	44
4.1.5	Sonda con sensor LM35	45
4.2	Implementación	45
4.2.1	Programación de microcontrolador	48
4.2.2	Obtención de curvas de ajuste	49
5	Pruebas y resultados	51
5.1	Prueba de sensor interno	52
5.2	Procedimiento en fluidos magnéticos	53
5.3	Medición con termopar tipo K	54
5.4	Medición con sensor infrarojo	56
5.5	Medición con sensor LM35	59
5.6	Análisis de resultados	61
	Conclusiones	62
	Apendice A	64
	Tipos de termopar	64
	Voltaje contra temperatura de termopares K T E y J de $0^{\circ}[C]$ a $80^{\circ}[C]$	65
	Apendice B	66

Resultados de las medicaciones por ensayo	66
---	----

Índice de figuras

1.1 Ilustración de una nanopartícula	8
1.2 Estructura de un liposoma	16
1.3 Ejemplo de la estructura de un magnetoliposoma	17
2.1 Ilustración de una bobina de trabajo con un fluido magnético en su interior	19
2.2 Diagrama general del circuito para calentamiento por inducción para uso industrial, en donde L es la bobina de trabajo	20
2.3 Esquema de un termopar	22
2.4 Curvas de distintos tipos de termopar	23
2.5 Espectro de emisión de un cuerpo negro a distintas temperaturas de 200 a 500 [K]	25
2.6 Ejemplo de un arreglo para medir temperatura.	28
2.7 Diagrama básico de una referencia de banda prohibida	29
3.1 Unidad de hipertermia	31
3.2 Arquitectura del sistema	32
3.3 Diagrama eléctrico de la bobina de trabajo	32
3.4 Driver y puente H	33
3.5 Esquema del sistema termodinámico	34
3.6 Propuesta de sistema de medición	39
4.1 Descripción general del sistema de medición	41
4.2 Riel para soporte de sensores	42
4.3 Diagrama de bloques de la implementación del termopar	44
4.4 Curvas de respuesta temperatura voltaje de cuatro tipo de termopares	45

4.5	Diagrama de sensor infrarojo MLX90614	46
4.6	Diagrama de la implementación del sistema de medición	47
4.7	Placa Tiva C	49
4.8	Riel de soporte con sonda termopar	50
5.1	Muestras de fluido magnético	51
5.2	Gráfica de la salida de una prueba del sensor interno	52
5.3	Listado de temperatura de la prueba de lectura de sensor interno	53
5.4	Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor termopar	54
5.5	Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor termopar	55
5.6	Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con termopar tipo K	56
5.7	Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor Infrarojo	57
5.8	Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor Infrarojo	58
5.9	Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con sensor Infrarojo	58
5.10	Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor LM35	59
5.11	Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor LM35	60
5.12	Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con sensor LM35	60
7.1	los datos fueron obtenidos de la siguiente página http:// srdata.nist.gov/its90/tables/table_i.html	64
7.2	65
8.1	Mediciones con termopar: 0.2 [mg/mL]	66
8.2	Mediciones con termopar: 0.5 [mg/mL]	67
8.3	Mediciones con termopar: 1.0 [mg/mL]	67
8.4	Mediciones con termopar: 3.0 [mg/mL]	67

8.5	Mediciones con termopar: 6.0 [mg/mL]	68
8.6	Mediciones con sensor infrarojo: 0.2 [mg/mL]	68
8.7	Mediciones con sensor infrarojo: 0.5 [mg/mL]	68
8.8	Mediciones con sensor infrarojo: 1.0 [mg/mL]	69
8.9	Mediciones con sensor infrarojo: 3.0 [mg/mL]	69
8.10	Mediciones con sensor infrarojo: 6.0 [mg/mL]	69
8.11	Mediciones con Sensor LM35: 0.2 [mg/mL]	70
8.12	Mediciones con Sensor LM35: 0.5 [mg/mL]	70
8.13	Mediciones con Sensor LM35: 1.0 [mg/mL]	70
8.14	Mediciones con Sensor LM35: 3.0 [mg/mL]	71
8.15	Mediciones con Sensor LM35: 6.0 [mg/mL]	71

Índice de cuadros

5.1	Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con termopar tipo K	55
5.2	Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con sensor infrarojo	56
5.3	Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con sensor LM35	59
5.4	Resultado de K_m para cada sensor en los distintos ajustes	61
5.5	K_m promedio y desviación estándar para cada caso	61
5.6	Factores a , b y c de la curva de coeficiente de absorción específico c_s contra concentración ρ	61

Introducción

Antecedentes

A lo largo de los últimos años¹ se ha investigado el uso de fluidos magnéticos cómo una forma de termoterapia focalizada[2, 3, 4]. Combinando el uso de nanopartículas magnéticas² con sistemas de transporte de fármacos³ cuya liberación pueda controlarse con la temperatura[5, 6, 7], es posible brindar a futuro tratamientos combinados⁴. Éstos tratamientos toman especial relevancia en las terapias contra ciertos tipos de cáncer⁵, en los que es deseable liberar agentes de quimioterapia únicamente en la región en donde se encuentra el tumor, reduciendo los efectos tóxicos de dichos agentes.

¹En 1980 el estudio de los mecanismos por los cuales la hipertermia actuaba sobre células cancerígenas era considerado novedoso [1].

²Los fluidos magnéticos son un coloide compuesto por un líquido en el cual se encuentran suspendidas nanopartículas magnéticas. Aunque en algunos casos puede usarse un fluido magnético para tratamiento, en otros solamente se utilizan solo las nanopartículas, sin embargo al distribuirse éstas nanopartículas en alguna región corporal, ésta region puede comportarse de la misma manera en que se comporta un fluido magnético

³El medio que transporta un fármaco es conocido como vector

⁴Los tratamientos focalizados de termo-quimioterapia son aquellos en los que se induce una temperatura elevada al mismo tiempo que un agente de quimioterapia es liberado, es especialmente útil contra tumores que se encuentran en órganos internos

⁵En [8] se menciona que la hipertermia tiene beneficios en mama, cabeza y cuello, próstata, esófago, cerebro, vejiga urinaria, cérvico uterino y piel.

Los fluidos magnéticos se investigan para su uso en diagnóstico y tratamiento [9]; En diagnóstico se investigan cómo agentes de contraste en imágenes [10]. Los fluidos magnéticos son usados en imágenes de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés)[11, 12]. Como tratamiento, pueden ser utilizados como vector para transportar fármacos⁶ y como fuente de hipertermia (revisar capítulo 1 para la definición de hipertermia); Utilizar las nanopartículas que componen un fluido magnético como fuente de hipertermia es posible gracias a que, las nanopartículas magnéticas aumentan su temperatura al estar en presencia de un campo magnético alterno[13].

También se ha estudiado el uso de las nanopartículas magnéticas para elaborar sistemas que puedan transportar fármacos y generar hipertermia al mismo tiempo. Algunos sistemas que podrían cumplir este doble propósito son los *magnetoliposomas*⁷ [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20], éstos sistemas podrían ofrecer mas características [21, 22, 23], e inclusive servir como agentes de contraste en imagen, y por lo tanto, poder determinar su ubicación dentro del cuerpo humano [24, 21, 25, 26].

Para evaluar la respuesta de un fluido magnético a un campo magnético alterno se han desarrollado e improvisado distintos dispositivos; Aquellos hechos para determinar **Tasa de Absorción Específica** (SAR, por sus siglas en inglés) mediante medición de temperatura[27, 28, 29, 30], medición de SAR con distintas frecuencias de campo magnético [31, 32], respuesta celular en estudios *in vitro* [8, 11], respuesta de tumores en estudios *in vivo* [33, 3, 34], transferencia de calor [35] entre otros. Durante la realización de este trabajo no se encontró una estandarización en los equipos utilizados para el estudio de hipertermia con nanopartículas sometidas a un campo magnético.

⁶Se denomina vector a un sistema que sirve de **transporte** de algún agente por ejemplo los mosquitos son un vector que transporta ciertos tipos de virus que afectan a los seres humanos

⁷Los magnetoliposomas son sistemas de transporte de fármacos compuestos por fosfolípidos nanopartículas magnéticas y un fármaco que se quiera transportar, al final de el capítulo 1 se da una breve descripción de estos vectores

La medición de temperatura en pruebas de hipertermia con fluidos magnéticos es realizada de diversas formas. En [4] se realiza con una cámara infrarroja, éste método sin embargo no permite conocer la temperatura en el interior del fluido⁸. En [8] se utiliza un termómetro infrarrojo. En [36] se hizo un análisis utilizando medidas de temperatura en condiciones adiabáticas y no adiabáticas, utilizando termopar y termómetro de fibra óptica⁹, para poder realizar medidas de temperatura con el termopar es necesario cortar la corriente que genera el campo magnético alterno. En [37] presentan un método para realizar mediciones de SAR en condiciones no adiabáticas utilizando un termómetro de fibra óptica. En otros trabajos como [28, 31, 32] utilizan termómetro de fibra óptica para mediciones *in vitro*.

Justificación

Éste proyecto se enfoca en evaluar el desempeño de tres sensores en el estudio de la respuesta de nanopartículas sometidas a un campo magnético, con el fin de obtener el mas adecuado para esta clase de estudios. A corto plazo sea utilizado en estudios de hipertermia con cultivos celulares , en estudios con modelos animales y a largo plazo diseñar tratamientos y los equipos que ofrezcan el beneficio de éstas nuevas terapias.

Las preguntas que se desean responder son: ¿Qué sensor es óptimo en la medición de temperatura en fluidos magnéticos sometidos a un campo magnético alterno? ¿Puede un sistema con menor costo económico brindar resultados equiparables con equipos de fibra óptica?

⁸en los fluidos magnéticos al estar en un campo magnético alterno se presenta un gradiente de temperatura [30], y la región con mayor temperatura es la central mientras que la región mas externa tiene menor temperatura

⁹El equipo utilizado en [36] es un equipo comercial cuya patente es [28]

Objetivo

Diseñar e implementar un sistema para determinar la temperatura de fluidos magnéticos, en presencia de un campo magnético, utilizando un sensor infrarojo, termopar y sensor tipo diodo zener para su comparación.

Capítulo 1

Hipertermia y nanopartículas magnéticas

En éste capítulo se hace una descripción sobre el concepto de hipertermia, su efecto biológico y su uso en oncología. En la siguiente sección se abordan los temas de nanopartículas magnéticas, fluidos magnéticos y tasa de absorción específica, el cual es un parámetro para determinar el calor transferido a un fluido magnético cuando se considera que se encuentra en un sistema adiabático. Finalmente se habla sobre los aspectos relevantes de los fluidos magnéticos cuando se usan como fuente de hipertermia y sus aplicaciones en algunas terapias.

1.1. Hipertermia

La hipertermia es utilizada como adyuvante en otro tipo de terapias como lo es la quimioterapia y la radio terapia para aumentar la efectividad¹, el cual consiste en elevar la temperatura por encima de los 41[°C][38] en alguna región del cuerpo humano², éste estado tiene efectos nocivos en las células, situación que puede utilizarse en mejora de terapias contra el cáncer [39, 40]. Los efectos citotoxicos de la hipertermia se observa en temperaturas de 41[°C] a 44[°C] y consta de un primer momento en donde las células detienen su desarrollo y un segundo en donde comienza un descenso exponencial de la viabilidad celular³.

Las técnicas utilizadas para lograr temperaturas de hipertermia son variadas, cómo pueden ser ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU por sus siglas en inglés), radio frecuencia, laser, nanopartículas magnéticas, entre otros. El proceso de calentamiento de un tejido es modelado por la ecuación de biotransferencia de calor de Pennes' [41, 42]:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T + V \rho_b C_b (T_b - T) + Q \quad (1.1)$$

En donde ρ_t es la densidad del tejido, C_t es la capacidad térmica específica del tejido, $k_t \nabla^2 T$ modela la difusión térmica con k_t es la conductividad térmica, $V \rho_b C_b (T_b - T)$ modela el efecto de la irrigación sanguínea y Q es la cantidad de calor por unidad de volumen producida por la fuente de hipertermia

¹En ocasiones se puede observar un efecto sinergico, llamado así cuando el resultado es mayor al de la aplicación de la de la suma de las dos terapias por separado

²También puede referirse a la elevación de la temperatura encima de la optima para el desarrollo de un organismo cualquiera

³Una célula viable es aquella que está viva

El efecto de disipación de calor debido a la irrigación sanguínea se encuentra mermado en ciertos tumores⁴, además de otras condiciones⁵, es una situación favorable para causar un daño pronunciado en éste tipo de tejido con respecto al tejido sano. Lo anterior le da un carácter selectivo a la terapia con hipertermia[43].

La cantidad de daño que puede causar la terapia de hipertermia está relacionada tanto con la cantidad de calor como con el tiempo de aplicación, esto se ve reflejado en las curvas de supervivencia las cuales cambian con estos parámetros (tiempo y temperatura), el concepto que cuantifica el daño de un tejido al elevar su temperatura es el de minutos equivalentes (EM, por sus siglas en inglés)[42, 44]:

$$EM = \int_{t_0}^{t_1} R^{T-43} dt \quad (1.2)$$

en donde $R = 2$ para temperaturas mayores a $43[^\circ C]$, $R = 4$ para intervalos de $37[^\circ C]$ a $43[^\circ C]$ y T es la temperatura a la que es sometido un tejido en un intervalo de tiempo de t_0 a t_1

En oncología la hipertermia siempre va de la mano con algún otro tipo de terapia, puesto que los efectos que ésta pueda tener, no superan a los que logra la radioterapia o quimioterapia; sin embargo en combinación es posible que el efecto aumente de manera considerable[38]. Cuando esto sucede se le denomina efecto *sinérgico*, llamado así cuando el resultado de la combinación es mayor que la suma de los efectos por separado. La hipertermia es además una forma de sensibilizar células que han desarrollado resistencia a los tratamientos convencionales. La dificultad que debe sortear la terapia con hipertermia es llegar a la región en donde pueda actuar algún tipo de

⁴Condición conocida como hipoxia

⁵Bajo PH por ejemplo

aplicador, siendo mas difícil en sitios profundos del cuerpo.

1.2. Nanopartículas magnéticas

En años recientes, se ha estudiado el uso de fluidos magnéticos o nanopartículas magnéticas como fuente de calor para ciertas regiones de interés que tengan mayor profundidad en el cuerpo. La capacidad para aplicar calor de cada fluido depende de varios factores, en esta sección los abordamos.

Se denomina nanopartícula a aquella partícula cuyas dimensiones están en el rango de entre $1[nm]$ y $100[nm]$, aquellas que tienen propiedades magnéticas pueden formar un fluido magnético ó ferrofluido[45, 46, 47] , éste es una suspensión coloidal[48] de nanopartículas cubiertas por un surfactante[49] y un líquido.

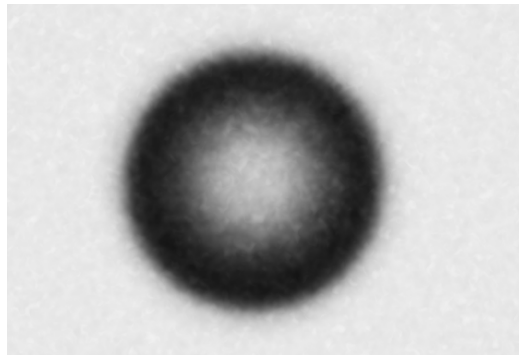


Figura 1.1: Ilustración de una nanopartícula

La cubierta puede ser hidrofóbica o hidrofílica dependiendo del líquido. Su función es evitar la interacción entre nanopartículas, evitar su precipitación y con ello lograr una suspensión estable. En aplicaciones biológicas tiene además la función de reducir la toxicidad y evitar aglomeraciones que pudiesen ser peligrosas en el organismo.

1.2.1. Nanopartículas superparamagneticas

La respuesta magnética de los materiales ante un campo externo los clasifica en dos grandes grupos los *diamagnéticos* y los *paramagnéticos*. En los primeros los dominios magnéticos se alinean en forma opuesta al campo externo y provoca una fuerza de repulsión, en los segundos el dominio magnético se alinea de forma paralela provocando una atracción. Una tercera clasificación agrupa aquellos materiales que presentan magnetización espontánea[50], estos por su arreglo cristalino los momentos magnéticos se encuentran alineados de manera paralela en ausencia de un campo externo, los imanes están dentro de este grupo, su característica principal es la remanencia de su campo magnético y son los materiales *ferromagnéticos*.

La temperatura afecta a los materiales ferromagnéticos disminuyendo la intensidad de su campo magnético al aumentar la temperatura, comportandose como paramagnético por encima de una temperatura critica llamada *temperatura de Curie*, en la cual pierden su magnetización espontánea. La temperatura de Curie es siempre la misma para cada material sin importar sus dimensiones a niveles macroscópicos. Al ir disminuyendo el tamaño de un material ferromagnético pasaremos en determinado momento de tener un conjunto de monodominios, a tener uno sólo, existirá entonces la probabilidad de que la partícula se encuentre rotando y de que su momento magnético cambie de manera espontánea de dirección, la interacción magnética entre partículas será superada por la energía térmica que posee la partícula y el medio en el que se encuentran, comportandose de manera paramagnética por debajo de la temperatura de Curie, un material de estas características es llamado *superparamagnético*.

1.2.2. Estabilidad del fluido magnético

Para que el coloide magnético⁶ se mantenga estable la interacción magnética entre nanopartículas debe ser despreciable, una condición para que esto suceda es que se encuentren en régimen superparamagnético⁷, a continuación se analiza esta interacción.

Si consideramos que las partículas son esféricas y son un monodominio magnético, la energía de interacción entre nanopartículas depende de la magnitud y orientación del momento magnético \mathbf{m} y de la distancia d entre los centros de cada partícula [45]:

$$U_i = \frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{\mathbf{m}_1 \cdot \mathbf{m}_2}{d^3} - \frac{3(\mathbf{m}_1 \cdot \vec{d})(\mathbf{m}_2 \cdot \vec{d})}{d^5} \right) \quad (1.3)$$

en donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío. Si las partículas son iguales la energía máxima está dada por:

$$U_{max} = -\frac{\mu_0}{2\pi} \left(\frac{\mathbf{m}^2}{(2r)^3} \right) \quad (1.4)$$

en donde r es el radio hidrodinámico. La estabilidad se logra cuando U_{max} está por debajo de la energía térmica $2k_bT$.

⁶En fluidos no saturados

⁷Condición que es deseable en nanopartículas que serán ingresadas al organismo humano

1.2.3. Principales mecanismos de liberación de calor en nanopartículas magnéticas

La energía en forma de calor que una nanopartícula puede transferir al medio está estrechamente ligada con su rotación. Dos formas de rotación en la nanopartícula son posibles al ser aplicado un campo magnético externo⁸, uno cuando el momento dipolar magnético y la estructura cristalina se mueven por igual se le denomina *rotación Browniana*, y el otro en donde sólo el momento magnético se mueve con respecto a la estructura cristalina se llama *rotación de Néel*

El tiempo de relajación Browniana está dado por la expresión [51]:

$$\tau_B = \frac{3V_h n_v}{k_B T} \quad (1.5)$$

en donde V_h es el volumen hidrodinámico que lo forman la partícula, la capa de surfactante y el volumen de fluido que se mueve junto con la partícula, y n_v es la viscosidad dinámica del líquido⁹.

El tiempo de relajación de Néel se obtiene con la siguiente expresión:

$$\tau_N = f_0^{-1} e^{\frac{KV}{k_B T}} \quad (1.6)$$

en donde K es la constante de anisotropía magnética V el volumen de la partícula incluyendo la cubierta y f_0 es la frecuencia de Larmour.

⁸Otras formas de liberación de calor como son histéresis y corrientes de Eddy, se son despreciables en nanopartículas menores de 50[nm]

⁹La razón entre el esfuerzo cortante y el gradiente de velocidad

El tiempo de relajación total está dado por:

$$\frac{1}{\tau_T} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (1.7)$$

La energía liberada por unidad de tiempo de la nanopartícula al estar en presencia de un campo magnético alterno está dado por 1.8, observar que el volumen de la nanopartícula juega un papel relevante[52, 53].

$$P = \mu_0 \pi \chi_0 f H^2 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (1.8)$$

en donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío χ es la susceptibilidad magnética f la frecuencia del campo externo, y H el campo externo. La máxima transferencia de calor del fluido magnético será en la frecuencia:

$$f_r = \frac{1}{2\pi\tau} \quad (1.9)$$

En lo anterior se observa que el calor que puede transferir al medio una nanopartícula es dependiente de su tamaño y de la frecuencia del campo externo, esto es que dos fluidos magnéticos que contengan la misma masa de nanopartículas no transfieren la misma energía.

1.2.4. Tasa de absorción específica

En el uso de fluidos magnéticos para hipertermia el término tasa de absorción específica **SAR** (Specific Absorption Rate por sus siglas en inglés), en [54]

se define cómo la *potencia disipada*[55] por unidad de masa para un campo y frecuencia determinados:

$$\mathbf{SAR} = \frac{\dot{Q}}{m} \quad (1.10)$$

Si se consideran condiciones adiabáticas, y dentro de la región lineal [56], lo anterior se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\mathbf{SAR} = C_T \frac{\dot{T}}{m} \quad (1.11)$$

en donde C_T es la capacidad térmica específica del fluido, por lo tanto:

$$\mathbf{SAR} = \frac{dQ}{dT} \frac{dT}{dt} \frac{1}{m} \quad (1.12)$$

El SAR puede ser considerado la pendiente de la recta de la energía disipada por unidad de tiempo. Si se conoce la capacidad térmica específica del fluido magnético el SAR puede obtenerse mediante la curva de incremento de temperatura [8]. Experimentalmente el SAR se aproxima a la pendiente de la recta de los primeros puntos de aumento de temperatura de un fluido magnético multiplicada por $\frac{C_T}{m}$, sin embargo existen errores al considerar esta aproximación[36, 28]. En éste trabajo el SAR se obtiene mediante la pendiente de la recta tangente en $t = 0$ de la curva de incremento de temperatura cuando se consideran condiciones no adiabáticas.

Si tomamos $\frac{dT}{dt} = C_s$ (**Coefficiente de absorción específico** [28]) para el aumento de temperatura en condiciones adiabáticas, entonces $\frac{dT}{dt}$ para cuando

se toma en cuenta la interacción con el ambiente es:

$$\frac{dT}{dt} = C_s - K_m T(t) \quad (1.13)$$

a partir del cual se puede calcular el incremento de temperatura con respecto del tiempo para cuando existe un intercambio de calor con el ambiente el cual permanece a temperatura constante y que lo define K_m , si consideramos condiciones iniciales nulas $T(t)$ es la diferencia de temperatura entre el medio y el fluido por lo que:

$$T(t) = \frac{C_s}{K_m} (1 - e^{-K_m t}) \quad (1.14)$$

El SAR es entonces:

$$\mathbf{SAR} = C_T C_s \frac{1}{m} \quad (1.15)$$

y brinda información sobre la transferencia de calor en un fluido magnético, o sobre la eficiencia de calentamiento [57].

1.3. Aplicaciones de las nanopartículas magnéticas

1.3.1. Magnetoliposomas

Los liposomas son vesículas esféricas hechas a partir de fosfolípidos [58], los cuales están formados generalmente por dos ácidos grasos (hidrofóbico) unido a un fosfato (hidrofílico ver *figura 1.4*) unidos por una molécula de glicerol. Los fosfolípidos son el compuesto principal del cual está formada la membrana celular. La formación de liposomas se realiza en un medio acuoso, la mezcla de fosfolípidos tenderá a formar esferas, en el interior y el exterior quedarán aquellos compuestos hidrosolubles que se encuentren en el medio, por otro lado los compuestos hidrofílicos presentes tenderán a ubicarse en el interior de la membrana del liposoma, en donde se encuentran los ácidos grasos.

Los liposomas han sido utilizados como transportadores de distintos componentes, como fármacos proteínas etc. [59] en su interior se pueden introducir distintos componentes sin embargo la membrana es permeable¹⁰, y ésta permeabilidad puede aumentar en variadas condiciones, lo cual se resuelve en cierta medida agregando colesterol para la formación del liposoma, y eligiendo sustancias poco permeables a la membrana.

Los liposomas pueden clasificarse de acuerdo a su estructura [60] ó de acuerdo a su tamaño y número de bicapas lipídicas [61] como:

- **MLV** Grande multilaminar (mayores a $0,05[\mu m]$)
- **LUV** Grande unilaminar ($0,1[\mu m]$)

¹⁰Estos son llamados liposomas de primera generación [59]

- **SUV** Pequeña unilaminar (entre $0,025[\mu m]$ y $0,05[\mu m]$)

- **UV** Unilaminar

- **OLV** Oligolaminar (de $0,1[\mu m]$ a $1[\mu m]$)

- **MUV** Unilaminar de tamaño medio

- **GUV** Gigante unilaminar (mayores a $1[\mu m]$)

- **MVV** Multivesicular

Otras clasificaciones son de acuerdo a su composición

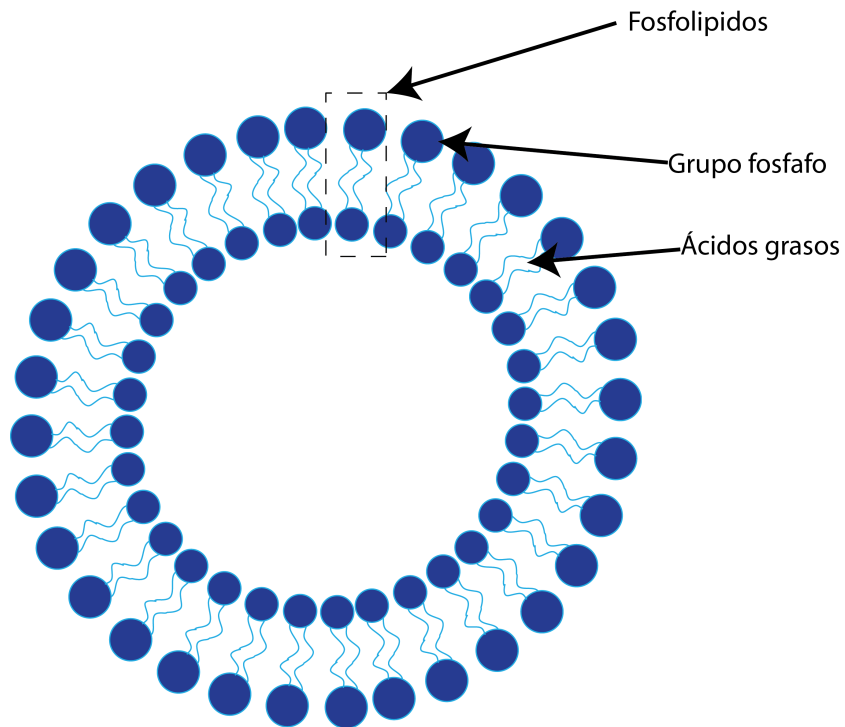


Figura 1.2: Estructura de un liposoma: la esfera representa el grupo fosfato, y los dos cilos que de el se desprenden representan los ácidos grasos

Los magnetóliposomas son liposomas que en su interior llevan una carga de nanopartículas magnéticas, si la cubierta de la nanopartícula define el lugar en donde estarán colocadas en el liposoma; cuando el surfactante es hidrofóbico éstas se ubicarán en el interior de la bicapa lipídica como lo muestra la *figura 1.3* en donde en el interior está depositado un fármaco, si el surfactante es hidrofílico se depositarán en el interior del liposoma.

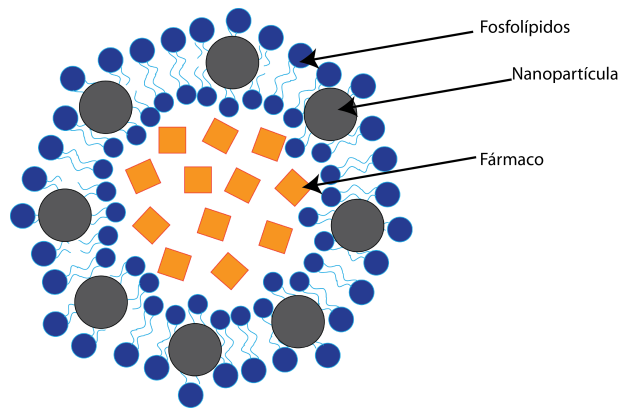


Figura 1.3: Ejemplo de la estructura de un magnetóliposoma

El uso de nanopartículas magnéticas en los liposomas tiene el propósito de liberar la carga por medio del aumento de temperatura, el incremento de temperatura cambia la permeabilidad de la membrana liberando más de su contenido, si la temperatura rebasa el punto de transición de fase la estructura liposomal se pierde y se libera todo el contenido, si la carga de nanopartículas es suficiente puede esta también ser usada para terapia de hipertermia en la región de interés logrando con esto un doble propósito: depositar un fármaco y aplicar hipertermia sólo en una región. Ésto supone la ventaja de utilizar una menor cantidad de fármaco, reducir los efectos secundarios en los pacientes y no dañar tejidos sanos.

Capítulo 2

Equipos de hipertermia con nanopartículas magnéticas y medición de temperatura

2.1. Equipos de pruebas *in-vitro* e *in-vivo*

El SAR de los fluidos magnéticos generalmente se evalúa sometiendo el fluido a un campo magnético alterno, determinada amplitud máxima y frecuencia al tiempo que se mide su incremento de temperatura. El campo magnético se genera con una corriente eléctrica que circula en una bobina (bobina de trabajo) como se muestra en la *figura 2.1*, el fluido a analizar se coloca en el centro.

La mayoría de estas pruebas se realizan con prototipos con distintas configuraciones, para frecuencias menores a 200 kHz y cuando el diámetro de la bobina es menor a 1 cm es posible el uso de amplificadores de audio[8].

Otras pruebas utilizan hornos de inducción para fundición de metales [4], otros prototipos son hechos para evaluar SAR en fluidos magnéticos[27, 62], utilizando topologías como las que utilizan los hornos de inducción *figura 2.2* [63, 64, 65, 66] ó generadores de plasma frio[67], los cuales por lo general utilizan un medio puente o un puente completo al cual es conectado un circuito LC en serie y cuya frecuencia de trabajo es la frecuencia de resonancia del circuito:

$$f_R = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (2.1)$$

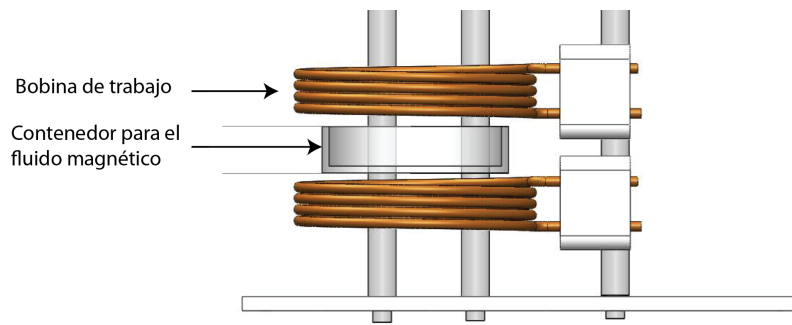
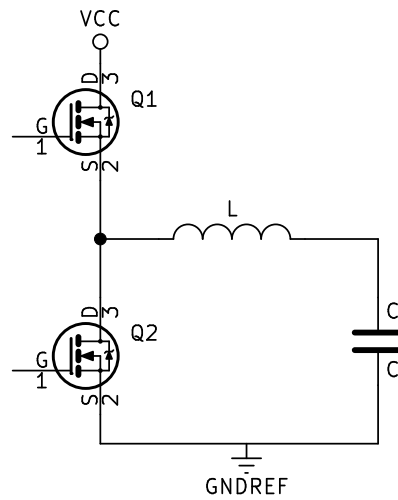


Figura 2.1: Ilustración de una bobina de trabajo con un fluido magnético en su interior

Los estudios *in-vitro* son similares a la medición de SAR en los fluidos magnéticos, en ellos a un cultivo celular le es agregado un fluido magnético, después de exponerlo al campo magnético por determinado tiempo se mide la viabilidad celular, para relacionar, intensidad de campo, frecuencia, y concentración de nanopartículas en el fluido, con la muerte de las células.

En los estudios *in-vivo* se hace llegar una carga de nanopartículas al sitio de interés¹, y posterior a esto se se expone al campo y se mide el resultado.

¹La forma de hacer llegar las nanopartículas son variadas, se puede usar células como vectores[4] nanopartículas funcionalizadas liposomas, o inyectando directamente al sitio de interés



4

Figura 2.2: Diagrama general del circuito para calentamiento por inducción para uso industrial, en donde L es la bobina de trabajo

Cabe señalar la importa de realizar pruebas de incremento de temperatura con éstos equipos, simulando distintas condiciones que puedan presentarse en un organismo antes de realizar pruebas *in vivo*, esto no sólo tiene una implicación económica si no también de ética y de respeto a la vida de los animales con los cuales se experimenta.

2.2. Medición de temperatura

2.2.1. Principio de funcionamiento del termopar

El termopar es un dispositivo que consta de la unión de dos metales distintos[68] y cuyo uso es principalmente la medición de temperatura², su funcionamiento está basado la formación de un voltaje cuando se calienta el extremo de un

²El principio de funcionamiento es utilizado con otros fines, mas adelante en esta misma sección se mencionan algunos

conductor[69]:

$$V_t \approx \alpha(T_j - T_e) \quad (2.2)$$

en donde T_j es la temperatura en un extremo y T_e es la temperatura en el otro extremo, α es el coeficiente de Seebeck en honor a Thomas Johann Seebeck quien descubrió el efecto termoeléctrico en 1821 al observar la deflexión de la aguja de una brújula al calentar una de las uniones de un circuito formado por dos metales distintos[69]. El efecto complementario también sucede, esto es, la formación de un gradiente de temperatura en la cercanía de la unión cuando circula por ésta una corriente eléctrica, lo cual fue observado por Jean Charles Athanase Peltier³ Seebeck y Peltier observaron el mismo fenómeno llamado **efecto termoelectrico**.

La respuesta del termopar depende de las propiedades de los metales y de la diferencia de temperatura entre la unión que es utilizada para medir (a ésta se le llama **punta caliente**⁴) y temperatura de la conexión con el equipo de medición (**punta fria**) como lo muestra *figura 2.3*. En el recuadro rojo se muestra la *punta caliente* que es la unión que se utiliza para medir temperatura, y en el recuadro azul la *punta fria* cuyo conector forma otra unión. Idealmente sólo hay un gradiente de temperatura en las cercanías de la punta caliente, pero no en las puntas frías, por lo tanto, éstas últimas no contribuyen con un voltaje en la medición. La respuesta del termopar no es lineal[70]. En el *Apéndice A* se muestran distintos tipos de termopar con sus respectivos rangos de medición.

³el efecto Peltier es inverso al efecto observado por Seebeck, $\dot{Q} = I(\Pi_A - \Pi_B)$ en donde \dot{Q} es el calor transferido por unidad de tiempo, y Π depende del metal, se puede observar que la unión se podría calentar o enfriar según la dirección de la corriente, por lo tanto al termopar se le consideró en un inicio una máquina térmica reversible.

⁴Los nombres *punta caliente* y *indexpunta fría* son llamadas así debido a que las uniones con las que no se medía eran puestas en hielo por lo que la temperatura se consideraba era de 0°C y por lo tanto el voltaje a la salida era solo función de la temperatura de la punta caliente

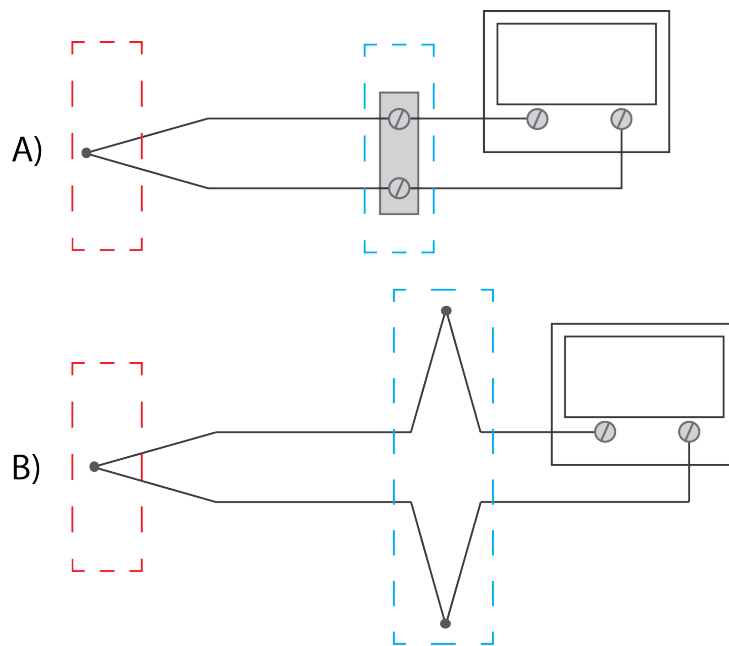


Figura 2.3: en el inciso A) se muestra un esquema de un termopar, con su conexión a un instrumento de medición, en el inciso B) el circuito equivalente.

El termopar tiene una respuesta no lineal Thomson explicó esto debido a la contribución de un efecto no reversible (efecto Joule):

$$\dot{Q} = j^2 \rho - \sigma j \frac{dT}{dx} \quad (2.3)$$

donde el primer término es el efecto joule siempre positivo por lo tanto irreversible, y el segundo es el efecto termoeléctrico dependiente del gradiente de temperatura y del coeficiente de Thomson y es un proceso reversible. La propuesta de Thomson es una buena aproximación a lo que ocurre en un termopar, y una unión deseable sería aquella entre dos metales con una muy baja resistencia eléctrica y una muy baja conductividad térmica.

La respuesta del termopar no es lineal por lo tanto se usa una aproximación a un polinomio para obtener la medida, en la actualidad los únicos estudios que

existen al respecto es la reducción del grado del polinomio cuando el intervalo de medición no ocupa todo el rango de mediciones[71], otros se centran mas en el efecto Peltier, en la unión de materiales para producir un decremento de la temperatura a partir de una corriente eléctrica o como fuente de energía [72, 73, 74].

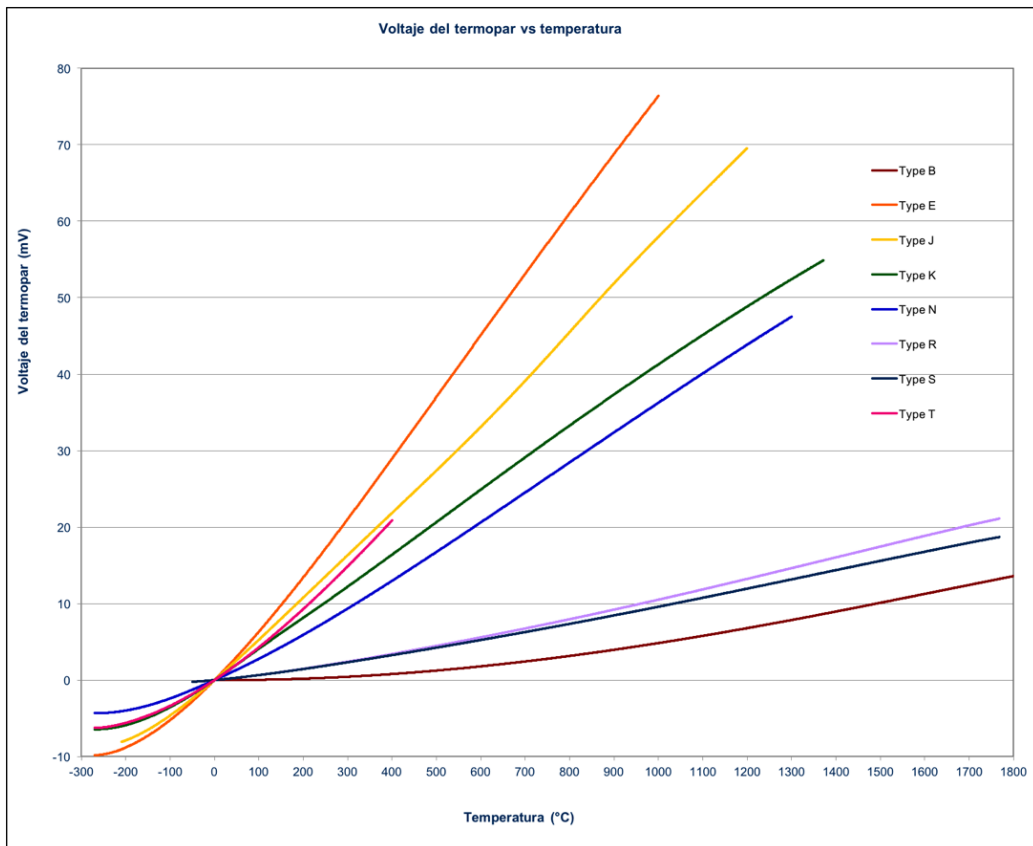


Figura 2.4: Curvas de distintos tipos de termopar

2.2.2. Principio de funcionamiento de sensor infrarojo

Un cuerpo negro en equilibrio térmico⁵ la tasa de absorción de la radiación incidente es igual a la que emite, la densidad de potencia emitida en un

⁵La temperatura del cuerpo negro y de lo que lo rodea es la misma

intervalo de longitudes de onda λ_1 a λ_2 es:

$$W_{0,\lambda_1,\lambda_2} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{c_1 \lambda^{-5}}{e^{\frac{c_2}{\lambda T}} - 1} d\lambda \quad (2.4)$$

en donde:

$$c_1 = 8\pi hc \quad (2.5)$$

y

$$c_2 = \frac{h}{k_B} \quad (2.6)$$

de las cuales h es la constante de Plank, c la velocidad de la luz, la *figura 2.5* muestra el espectro de emisión de un cuerpo negro para diferentes temperaturas.

La radiación de un cuerpo negro es el fundamento de la medición de temperatura a través de sensores de radiación infraroja, si ahora se considera un cuerpo gris el cual se cumple:

$$\epsilon + \rho + \tau = 1 \quad (2.7)$$

en donde ϵ es la emisividad, ρ es la reflexión y τ la transmitividad, aquellos cuerpos que no transmiten en infrarojo sucede:

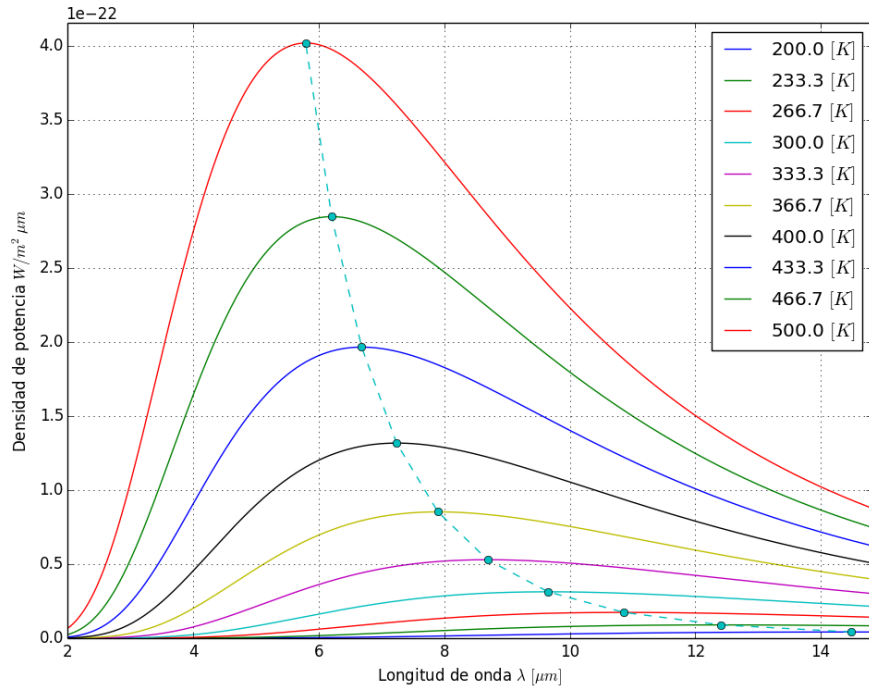


Figura 2.5: Espectro de emisión de un cuerpo negro a distintas temperaturas de 200 a 500 [K]

$$\epsilon + \rho = 1 \quad (2.8)$$

La emisividad ayuda a determinar la temperatura gracias a la relación:

$$W = \epsilon \sigma T^4 \quad (2.9)$$

La emisión debida a la temperatura que puede detectar un sensor que cubre todas las longitudes de onda es:

$$W \approx \epsilon T_{Obj}^4 + (1 - \epsilon) T_{Amb}^4 - T_{Dev}^4 \quad (2.10)$$

en donde T_{Obj} es la temperatura del objeto que se desea medir, T_{Amb} es la temperatura del ambiente y T_{Dev} la temperatura dentro del dispositivo, por lo tanto la señal detectada por el sensor es:

$$V_{Dev} = \alpha (\epsilon T_{Obj}^n + (1 - \epsilon) T_{Amb}^n - T_{Dev}^n) \quad (2.11)$$

en donde V_{Dev} es la señal de salida del detector, el exponente cambia de 4 a n debido a que generalmente un detector solo cubre un muy pequeño rango de temperaturas, la temperatura del objeto tendría la siguiente relación:

$$T_{Obj} = \sqrt[n]{\frac{V_{Dev}}{\alpha} - (1 - \epsilon) T_{Amb}^n + T_{Dev}^n} \quad (2.12)$$

Se debe tomar en cuenta que la temperatura del dispositivo de medición debe ser monitoreada, para la determinación de la temperatura del objeto a medir, caso similar al del termopar. En la actualidad los métodos ópticos de medición de temperatura han tomado relevancia, sobre todo aquellos en donde es utilizado un láser[75] puesto que variados materiales cambian sus interacciones con un laser al cambiar su temperatura[76, 77, 78] entre ellos también tejidos biológicos[79].

2.2.3. Principio de funcionamiento de los sensores de temperatura semiconductores

El comportamiento de conducción de un semiconductor intrínseco es dependiente de la temperatura, a $0[K]$ se comporta como aislante y en cuanto la temperatura es mayor la conducción comienza hasta la saturación, agregar impurezas (dopaje) y realizando diferentes arreglos entre semiconductores (como las uniones NP o PN) permite controlar la conductividad del material con una diferencia de potencial. Por ejemplo en el caso del diodo en conducción directa:

$$I = I_0 \left(e^{\frac{qV}{k_B T}} - 1 \right) \quad (2.13)$$

se puede observar que la corriente del diodo es dependiente de la temperatura, por lo cual puede ser utilizarse como un sensor de temperatura[80][81][82], ver *figura 2.6* sin embargo lo mas común es utilizar un diodo en inversa, puesto que el voltaje de zener cambia con respecto de la temperatura con mas linealidad al rededor de $-2[mV/^\circ C]$

2.3. Sistemas electronicos de medición de temperatura

La composición de un sistema de medición de temperatura gira en torno a un transductor que entregue un voltaje o corriente que varía de acuerdo con la variable que se quiere medir, medir la respuesta a la temperatura se complica porque, al ser todos los componentes hechos de semiconductores, toda la electrónica tendrá variaciones, estas complicaciones se incrementan al

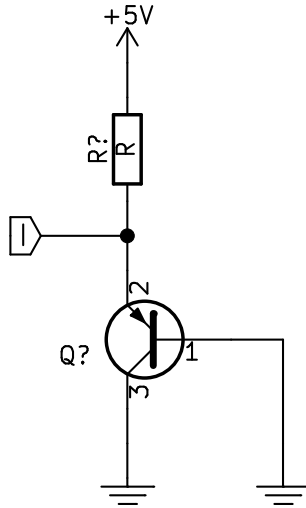


Figura 2.6: Ejemplo de un arreglo para medir temperatura.

disminuir al voltaje de alimentación, como sucede con los nuevos dispositivos electrónicos, menos de 1[V] por ejemplo[83], medir la temperatura en los componentes electrónicos se vuelve una tarea importante para mejorar las tareas de un sistema electrónico, por ejemplo para mejorar la linealidad de los convertidores analógico digital o de un circuito PWM, o para prevenir daños en circuitos o incrementar su vida útil[84].

2.3.1. Referencia de banda prohibida

Para medir la temperatura con un circuito electrónico es necesario una referencia que no tenga variaciones con la temperatura, un circuito que hace esto es la referencia de banda prohibida, su principio básico de funcionamiento se ilustra en el diagrama de la *figura 2.7*, en donde dos elementos cuya salida tienen igual coeficiente de temperatura K pero con signo distinto.

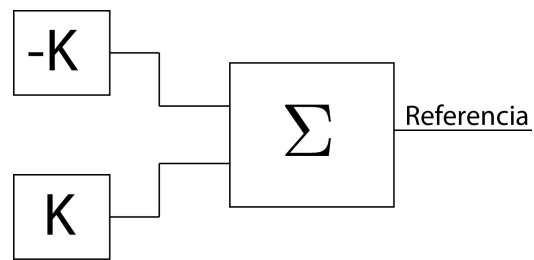


Figura 2.7: Diagrama básico de una referencia de banda prohibida

Una referencia de banda prohibida ideal es inmune completamente a la temperatura, a las fluctuaciones de la fuente de voltaje. Es especialmente útil en todos los sistemas de medición de temperatura que aquí se han mencionado. La referencia de banda prohibida se utiliza como compensador de punta fría en lecturas con termopar. Se utiliza también para compensar con la temperatura en los otros sistemas de medición de temperatura.

Capítulo 3

Analisis y evaluación del método de medición

La primera sección de éste capítulo es la descripción del equipo para generar hipertermia con nanopartículas. En dicho equipo se realizan mediciones de incremento de temperatura. Se detalla además, el procedimiento y las condiciones de temperatura para realizar una exposición al campo. En la segunda sección se discute la obtención de la curva de incremento de temperatura a partir de mediciones discretas, y la obtención de la curva de $C_s(\rho_i)$ (C_s en función de la concentración de nanopartículas)¹. Finalmente se propone las generalidades de un diseño de sistema de medición que contempla al equipo de hipertermia, para construir, a partir de medidas discretas las curvas $\Delta T(t)$ con diferentes concentraciones y con ellas la curva $C_s(\rho_i)$.

¹para la definición de C_s revisar el capítulo 3 en la sección **Tasa de absorción específica**.

3.1. Análisis de las condiciones en donde se realiza la medición

Las pruebas de incremento de temperatura en nanopartículas se realizarán en una unidad de hipertermia (ver *figura 3.1*). Consta de un circuito resonante en paralelo en cuya bobina (B) (denominada bobina de trabajo) es colocada una muestra de fluido magnético de $1[mL]$ (A) que se encuentra en un contenedor. La bobina de trabajo es tubular y en su interior circula agua con el propósito de mantener la temperatura de la bobina constante durante la circulación de la corriente (E). En los capacitores (D) circula anticogelante (C).

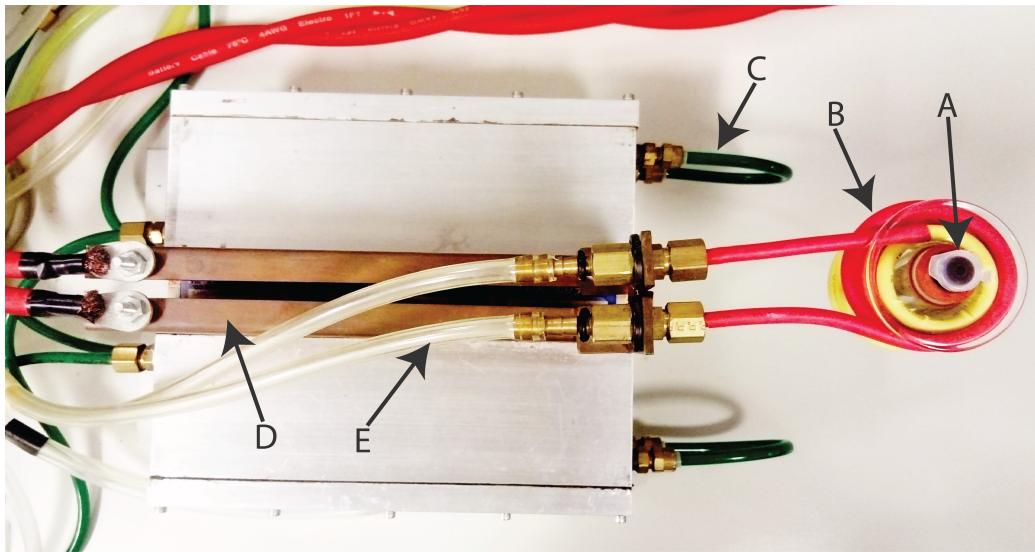


Figura 3.1: Unidad de hipertermia

La frecuencia a la cual varía el campo magnético se obtiene de un generador de funciones, ésta pasa a un acondicionador de señal que genera dos señales cuadradas inversas una con respecto de la otra, con ciclo de trabajo cercano a 50 %, que posteriormente pasa a dos circuitos driver de MOSFET en medio puente completando así un puente completo.

En la *figura 3.2* se observa un diagrama a bloques de un sistema en donde se encuentra la unidad de hipertermia con su instrumentación para adquirir los datos de aumento de temperatura, despliegue de datos y manipulación de otras funciones.

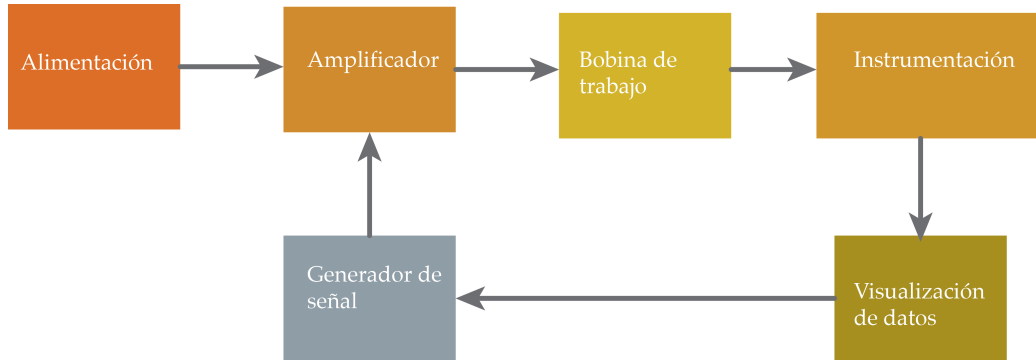


Figura 3.2: Arquitectura del sistema

La *figura 3.3* muestra el diagrama esquemático de la etapa en donde se encuentra la bobina de trabajo ($L1$), la relación de inductancias de $T1$ es de 1 y funciona como bobina de choque, las terminales A y B son conectadas directamente al puente de transistores.

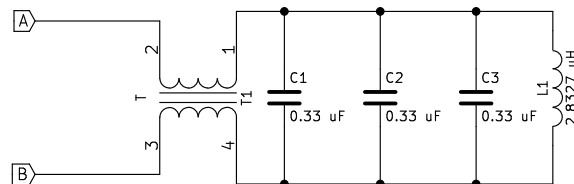


Figura 3.3: Diagrama eléctrico de la etapa en donde se encuentra la bobina de trabajo

En la *figura 3.4* se muestra el diagrama esquemático de la etapa que maneja los transistores, en *Sign* es puesta la señal proveniente del generador de funciones, la salida de la señal acondicionada se inhabilita con $SW1$ conectado a tierra y con ello la salida en los transistores.

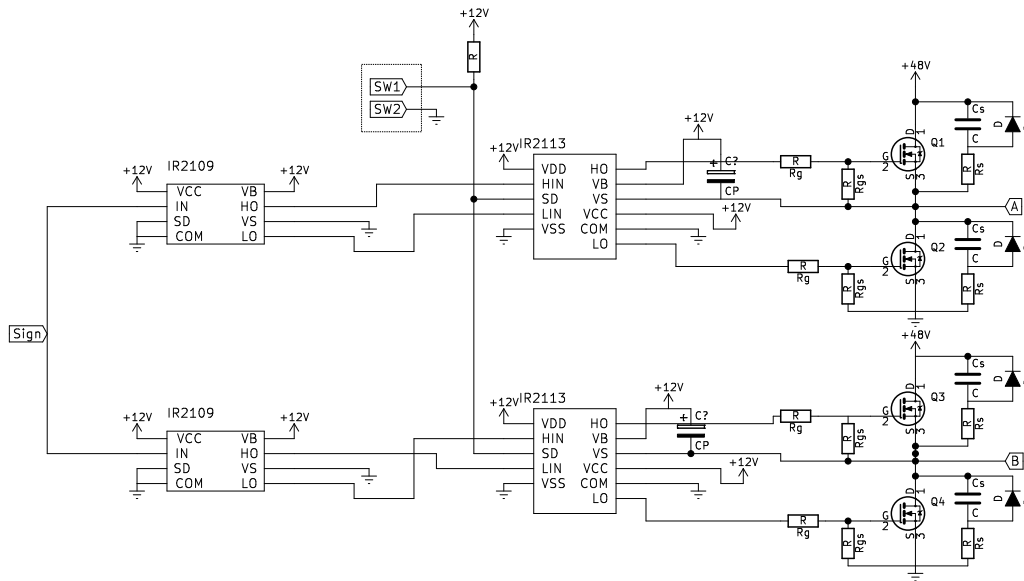


Figura 3.4: Driver y puente H

Los pasos que se siguen para realizar una prueba de incremento de temperatura en el fluido magnético son los siguientes:

- Se alimenta el equipo en todas las etapas excepto en el puente H
- Se inicia la circulación del agua en la bobina de trabajo
- Se fija la frecuencia a la cual se desea trabajar
- Se introduce la muestra en la bobina de trabajo
- Cuando se requiera iniciar la exposición al campo se puede alimentar el puente H y habilitar el Driver de MOSFET's

Una vez que se habilita la salida del puente H el fluido magnético se encuentra en presencia del campo magnético, y este incrementa su temperatura después

de cierto tiempo, para que el incremento responda al modelo visto en la sección 1.3 $\frac{dT}{dt} = C_s - K_m T(t)$ con

$$T(t) = T_n(t) - T_m \quad (3.1)$$

en donde T_n es la temperatura del fluido magnético y T_m la temperatura del medio en el cual se encuentra inmerso. T_m se mantiene constante por la circulación de agua en la bobina de trabajo la cual está a su vez aislada del ambiente por lo que el intercambio de calor es sólo mediante el fluido circulante, en la figura 3.5 se muestra de manera esquemática el sistema termodinámico.

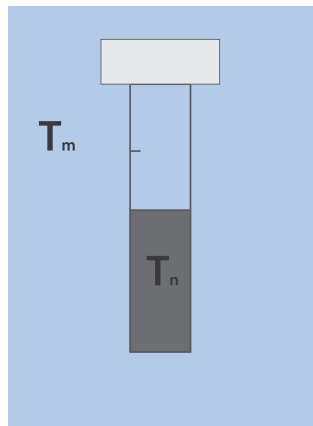


Figura 3.5: Esquema del sistema termodinámico

3.2. Análisis del método de medición

Con el fin de obtener C_s para a su vez obtener el **SAR** en función de la concentración de determinado fluido magnético, se necesitan realizar medidas del incremento de temperatura del fluido sometido si se cumple la condición de $T_m = cte$ este incremento debe ser de la forma:

$$\Delta T(t) = a - be^{-ct} \quad (3.2)$$

con $a \approx b$ siendo muy próximos, ó considerados iguales, se puede decir que C_s es:

$$C_s = ac \text{ ó } C_s = bc \quad (3.3)$$

El fluido magnético es una mezcla coloidal en donde el solvente no participa en el incremento de temperatura debido al campo, de tal manera que cuando $C_s \rightarrow 0$ cuando la concentración $\rho_i \rightarrow 0$ (en unidades masa sobre volumen) y $C_s \rightarrow cte$ cuando $\rho_i \rightarrow \infty$ tendiendo al valor de C_s en ausencia completa de solvente. Por lo tanto al analizar las curvas de $\Delta T(t)$ en distintas concentraciones la curva de $C_s(\rho_i)$ sería de la forma:

$$C_s(\rho_i) = a - be^{-c\rho_i} \quad (3.4)$$

Las curvas para $\Delta T(t)$ para distintas concentraciones se pueden obtener ajustando una curva a los valores que se obtienen en las lecturas de temperatura y la curva $C_s(\rho_i)$ a partir de los valores de C_s obtenidos del ajuste anterior. Los pasos serían los siguientes:

- Medir ΔT en intervalos de tiempo a partir de $\Delta T(0) = 0$ ó $T_n(0) - T_m = 0$ para cada concentración de nanopartículas
- Ajustar los puntos obtenidos a una curva $\Delta T(t) = a - be^{-ct}$

- Obtener C_s para cada concentración mediante $C_s(\rho_i) = \frac{a}{c}$ y $C_s(\rho_i) = \frac{b}{c}$ de la curva anterior
- Ajustar los valores de C_s a una curva $C_s(\rho_i) = a - be^{-ct}$

Las lecturas de temperatura con termopar o infrarojo u otro que contenga partes metálicas o de semiconductor no se pueden realizar en presencia del campo magnético debido al calentamiento que sufre, medir con cualquiera de estos sensores implica no tener campo magnético, y que durante la medición la muestra se enfríe, del siguiente modo:

$$\frac{dT}{dt} = K_m \Delta T(t) \quad (3.5)$$

Por lo tanto el descenso de temperatura durante la medición es:

$$\Delta T(t) = \Delta T(t_i) e^{-K_m(t-t_i)} \quad (3.6)$$

$$\Delta T(t) = \begin{cases} \frac{C_s}{K_m} (1 - e^{K_m t}) & : [t_0..t_1] \\ \Delta T(t_1) e^{-K_m(t-t_1)} & : [t_1..t_2] \\ \frac{C_s}{K_m} (1 - e^{K_m(t-t_2)}) + \Delta T(t_2) & : [t_2..t_3] \\ \Delta T(t_3) e^{-K_m(t-t_3)} & : [t_3..t_4] \\ \vdots & \end{cases} \quad (3.7)$$

Por otro lado el valor de K_m se puede determinar experimentalmente, y si se repiten las condiciones para cada muestra a analizar (mismo volumen, mismo contenedor y posición)

- Cuando la temperatura del fluido sea igual a la del ambiente $T_n - T_m = 0$ se inicia la exposición al campo
- Al término de un tiempo Δt se inhabilita el campo y se procede a tomar la temperatura de la muestra

Sí t_f es el tiempo final el valor de C_s se puede determinar de la siguiente manera:

$$C_s = \frac{\Delta T(t_f) K_m}{1 - e^{K_m t_f}} \quad (3.8)$$

De lo anterior se se pueden proponer dos métodos para obtener la curva de incremento de temperatura:

- 1 Tomando lecturas en intervalos de tiempo siguiendo el modelo de la *ecuación 3.7*, ajustar a una curva y determinar C_s mediante *ecuación 3.3*
- 2 Determinar experimentalmente K_m y determinar C_s mediante *ecuación 3.8*

3.3. Propuesta de diseño

Al considerar obtener una curva de incremento de temperatura de un fluido magnético a partir de intervalos de medición, es deseable eliminar cualquier fuente de error que lleve a resultados falsos, las condiciones previstas para evitar errores son:

- 1 La temperatura del ambiente T_m se debe mantener invariante en cuando se ejecuta una prueba

- 2 La prueba puede iniciar cuando $T_n - T_m = 0$
- 3 Los intervalos de tiempo Δt para exposición y medición deben ser siempre los mismos
- 4 El intervalos de tiempo para medición debe ser suficiente para garantizar una lectura correcta, y lo mas corto posible para evitar su impacto en la curva de incremento
- 5 Reducir la intervención de personal en el proceso

Los pasos que tiene el proceso para obtener la curva de incremento de temperatura se propone de la siguiente manera, considerando que la muestra ya se encuentra dentro de su contenedor:

- 1 Habilitar la alimentación al puente H
- 2 Se mide la temperatura en la muestra y en el ambiente
- 3 Cuando $T_n - T_m = 0$ se retira la sonda de temperatura
- 4 Empieza la exposición al campo habilitando el driver del puente H
- 5 Al llegar al tiempo en donde debe realizar la medida de temperatura se inhabilita el driver del puente H
- 6 De realizarse medidas repetidas se repite desde el punto 4
- 7 inhabilitar la alimentación al puente H

Para llevar a cabo las tareas anteriores se propone el sistema que se muestra en la *figura 3.6*; lo forman un sensor (A) de temperatura, el cual está sujeto a un riel, un motor (E) traslada la sonda de temperatura hacia la muestra de fluido magnético (B) en ausencia de campo magnético alterno, los datos obtenidos por la sonda son enviados a una PC para su análisis. En la *figura 3.6* se muestra también la bobina de trabajo (C) en cuyo interior circula agua (D) a temperatura constante para evitar el calentamiento de la muestra.

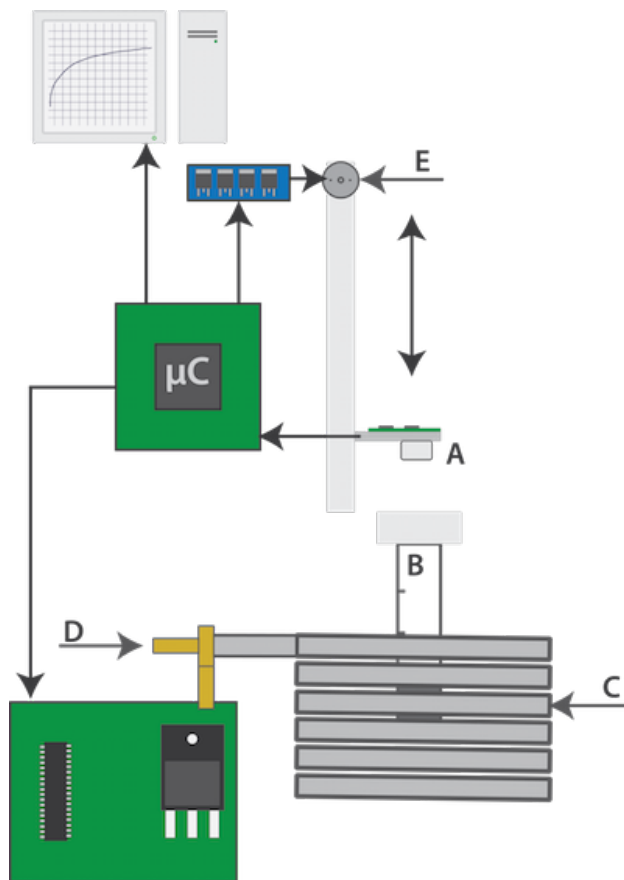


Figura 3.6: Propuesta de sistema de medición

Capítulo 4

Diseño de sistema para determinación de temperatura

4.1. Diseño

En la *figura 3.5* se ejemplifican los componentes físicos y las relaciones entre ellos para cumplir con la tarea de tomar medidas de temperatura en intervalos de tiempo, la arquitectura se describe a continuación, así como el diseño de algunos de los elementos importantes de este sistema.

4.1.1. Arquitectura del sistema

La descripción general del sistema de medición propuesto se ejemplifica en la *figura 4.1* la cual muestra la arquitectura, de un sistema para llevar a cabo todos los pasos de inicio de exposición y medición, cada etapa tiene

la siguientes tareas asignadas: **K1** habilita o inhabilita la alimentación al puente H de la bobina de trabajo, **K2** habilita-inhabilita el driver del puente H de la bobina de trabajo, **SW0** tiene un switch para que el usuario inicie la rutina de exposición, el driver del motor coloca la sonda en un extremo o en otro del *riel para soporte de sensores*. Los sensores tienen su respectiva etapa de acondicionamiento de señal y comunicación con el microcontrolador. Los datos recibidos son enviados a una computadora para ser procesados. Con el fin de optimizar el tiempo de respuesta un programa en la PC es el que inicia cualquier rutina y la termina. Si en algún momento la comunicación el microcontrolador termina la rutina.

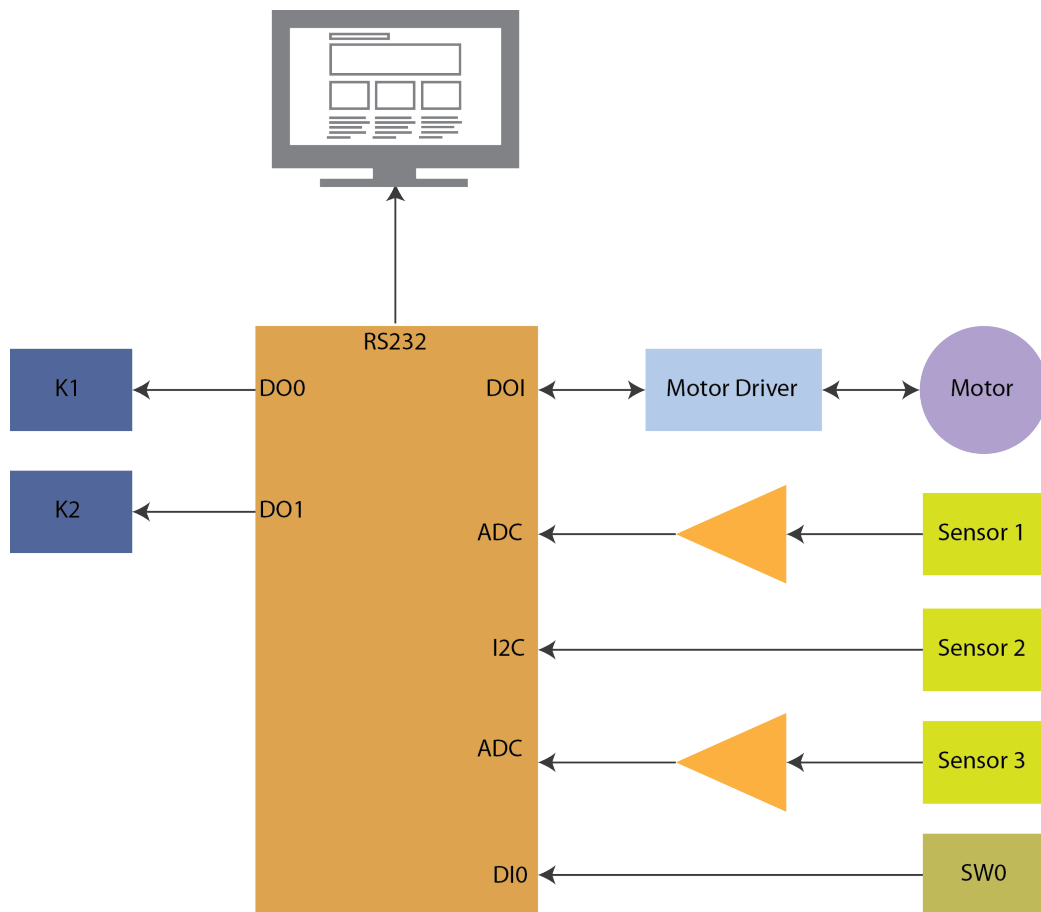


Figura 4.1: Descripción general del sistema de medición

4.1.2. Soporte de sensores

Colocar el sensor para realizar la medida es tarea del riel con banda que se muestra en la *figura 4.2* utiliza un motor marca *mabuchi motor* de la serie RS-445PA la cual es parte de una serie de motores diseñados para el movimiento de carros de cartuchos de tinta en impresoras mediante una banda, sus características mas relevantes son las siguientes (para mas detalles revisar el *Apéndice C*):

Modelo: **RS-445PA-14230**
Voltaje de operación: **12 V - 42 V**
Corriente sin carga: **60mA**
Corriente a la máxima eficiencia: **300mA**

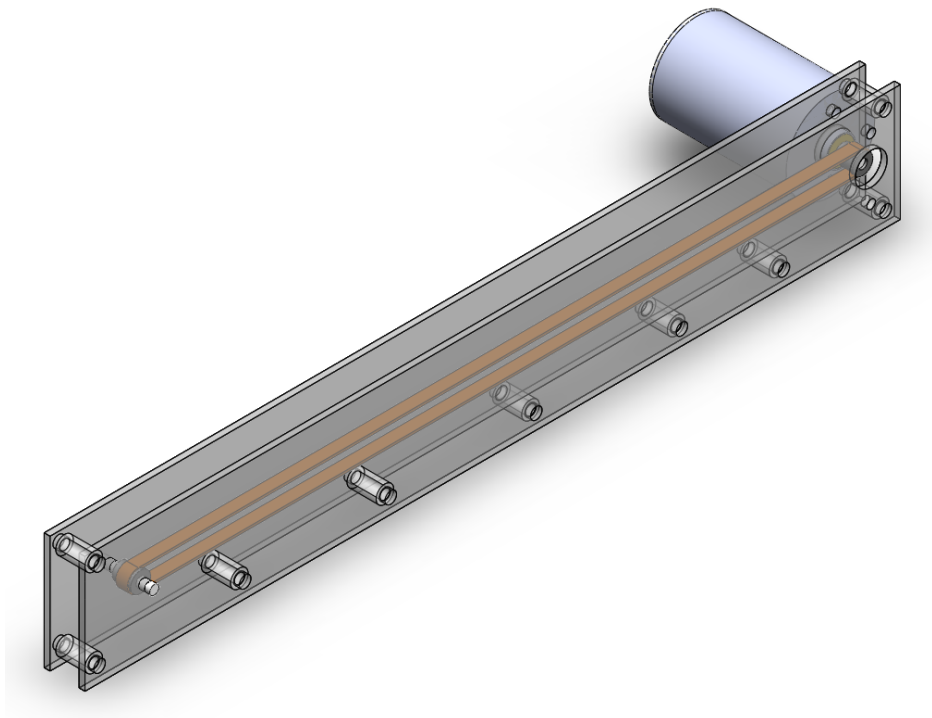


Figura 4.2: Riel para soporte de sensores

El driver del motor consiste en un módulo VUPN7162 que contiene un circuito integrado **L298** el cual contiene dos puentes H, es conectado al mi-

crocontrolador a la salida del PWM tanto para una dirección como para la otra.

4.1.3. Sonda con termopar

Partiendo de la gráfica de la *figura 4.4* se determina la pendiente aproximada de la curva de voltaje contra temperatura para el termopar tipo K, que es $m = 40[\frac{\mu V}{^{\circ}C}]$ a partir de éste se determina la ganancia de la etapa de amplificación a la entrada del termopar:

$$mT_{max}G_V = V_{max} \rightarrow G_V = \frac{V_{max}}{mT_{max}} \quad (4.1)$$

Si la respuesta del convertidor analógico digital se considera lineal esta etapa puede ser representada por:

$$G_{ADC} = \left(\frac{2^n}{V_{max}} \right) \quad (4.2)$$

El cual nos entrega un número en binario, para obtener el voltaje en la entrada del convertidor ADC

$$G_{V(ADC)} = \left(\frac{V_{max}}{2^n} \right) \quad (4.3)$$

mismo que se multiplica por el inverso de la ganancia en voltaje de la etapa de amplificación, para después utilizar un polinomio para obtener la tempe-

ratura en la punta del termopar:

$$T(V) = T_0 + \frac{(V - V_0)(p_1 + (V - V_0)(P_2 + (V - V_0)(p_3 + (V - V_0)p_4)))}{1 + (V - V_0)(q_1 + (V - V_0)(q_2 + (V - V_0)q_3))} \quad (4.4)$$

Finalmente esto se representa en el diagrama de bloques de la *figura 4.3* en donde el primer recuadro naranja representa el circuito de amplificación el segundo se encuentra en el microcontrolador, y el siguiente en la PC que recibe los datos.

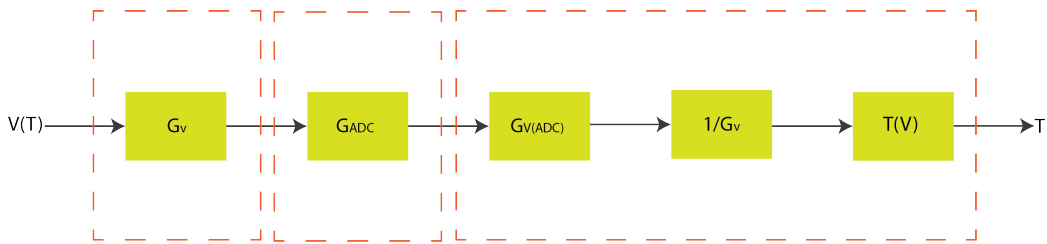


Figura 4.3: Diagrama de bloques de la implementación del termopar

4.1.4. Sonda con termómetro infrarrojo

El diseño de la sonda con sensor infrarrojo contiene el integrado MLX90614 el cual contiene un sensor de temperatura infrarrojo para realizar mediciones que no requieren contacto[85], tiene dos formas de comunicar su lectura de temperatura, una es mediante salida PWM, y otra mediante comunicación I2C la *Figura 4.5* muestra un diagrama de este sensor.

En este caso la conexión es directa hacia un microcontrolador, escribiendo en algunos de sus registros es posible cambiar ciertas configuraciones, y leyendo otros se puede obtener la lectura de temperatura

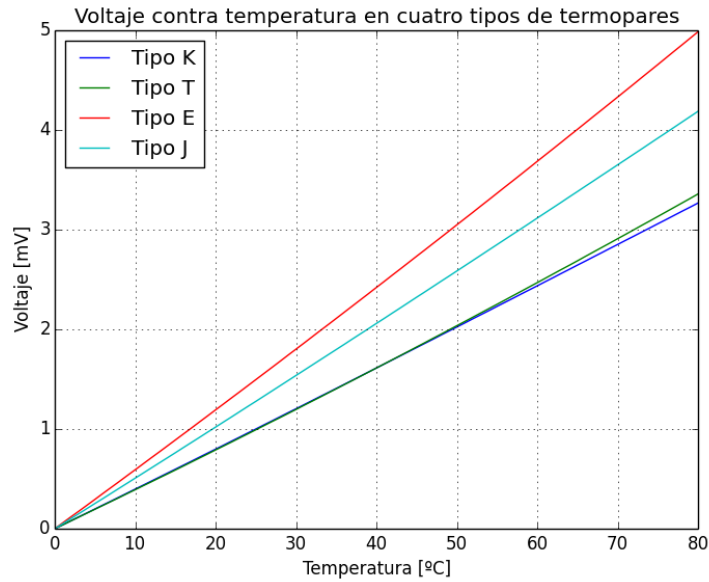


Figura 4.4: Curvas de respuesta temperatura voltaje de cuatro tipo de termopares

4.1.5. Sonda con sensor LM35

El sensor LM35 fue conectado directamente a la tarjeta del controlador, el circuito integrado tiene tres pines dos de los cuales son alimentación, otro es la salida, el voltaje de salida es proporcional a la temperatura $10[mV/°C]$ ¹

4.2. Implementación

La *figura 4.6* muestra el diagrama de la implementación del sistema de medición y su enlace con el resto de dispositivos existentes en el equipo de hipertermia, una tarjeta de desarrollo Tiva C de la marca Texas Instruments

¹en la hoja de especificaciones el promedio de la ganancia en el rango de medición va de 9.9 a 10.1

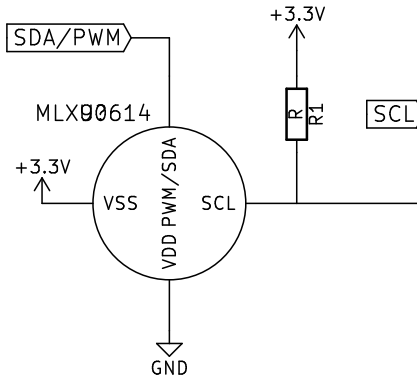


Figura 4.5: Diagrama de sensor infrarojo MLX90614

fue seleccionada para realizar las medidas de temperatura, y comunicarse con el resto de circuitos. Se optó por un programa hecho en Python para coordinar todas las tareas que debe realizar tanto el sistema de medición como el sistema de hipertermia, una serie de comandos enviados a la tarjeta Tiva C darán inicio a una rutina determinada, cada comando sólo realiza un única tarea, éstas son:

----- Check de conexión -----

at00_ok_x Devuelve 'ok' si el sistema se encuentra conectado
at01_ok_x Devuelve la versión del sistema

----- Tareas -----

at00_ac_x Pone el sistema en modo inicial (todo desactivado)
at01_ac_x Enciende la alimentación externa
at02_ac_x Enciende la bomba de enfriamiento de la bobina de trabajo
at03_ac_x Apaga la bomba de enfriamiento de la bobina de trabajo
at04_ac_x Apaga la alimentación externa
Crit_01_x Manda habilitar el puente H para encender el campo
Crit_02_x Deshabilita el puente H para apagar el campo
te00_in_x Devuelve la lectura del sensor interno de temperatura
te00_ex_x Devuelve la lectura de temperatura del sensor
0
te02_ex_x Devuelve la lectura de temperatura del sensor


```

1
te03_ex_x Devuelve la lectura de temperatura del sensor
2

```

La implementación en Python del envío de comando, recepción de datos y presentación de la información se hizo mediante los siguientes paquetes

```

import unittest
import sys
import serial
import os
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import threading
import time
from threading import Timer
from datetime import datetime

```

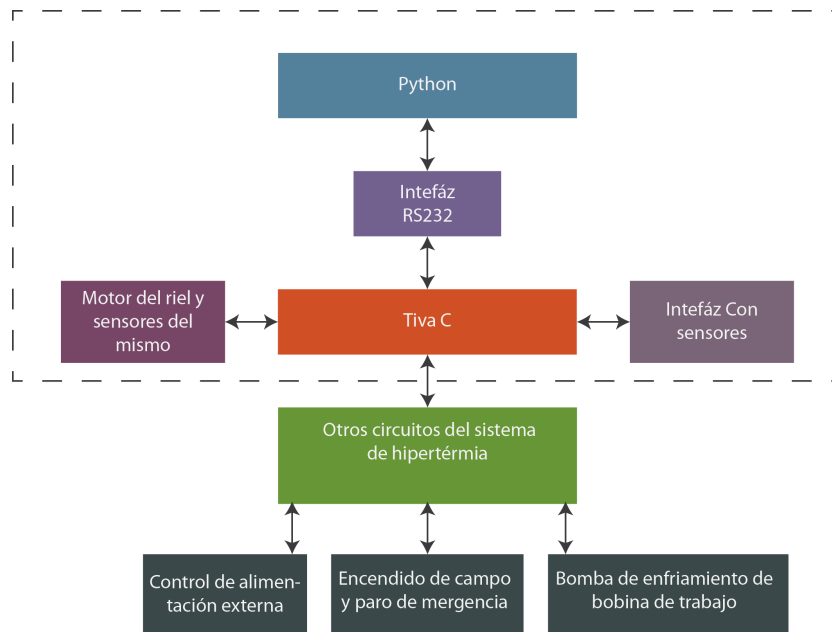


Figura 4.6: Diagrama de la implementación del sistema de medición

El envío de comandos desde Python se realizó con el objeto `ser` como se ejemplifica abajo, el cual contiene un puerto asignado, y su configuración, `'comand'` es el comando enviado a la tarjeta Tiva C

```
ser.write( 'comand'.encode() )
```

Por ejemplo para asignar a la variable B la lectura del sensor interno de temperatura y posteriormente obtener la temperatura del mismo se procede a lo siguiente:

```
B=float (ser.readline().decode())  
Temp=( (-B*(3.3/np.power(2,12)))+2.7) *75-55
```

4.2.1. Programación de microcontrolador

En el microcontrolador se implementó un sistema que responde a determinado comando enviado desde una PC, la máquina de estados del sistema completo es implementado en python, siendo el microcontrolador elemento que envía una respuesta, esto es así para que cualquier modificación al conjunto de tareas no necesite programar el microcontrolador. Todas las respuestas que envía la tarjeta Tiva se programaron mediante un **if** por ejemplo la lectura del sensor interno de temperatura:

```
if (command==String('te00_in')){  
Serial.println(analogRead(TEMPSENSOR));  
}
```

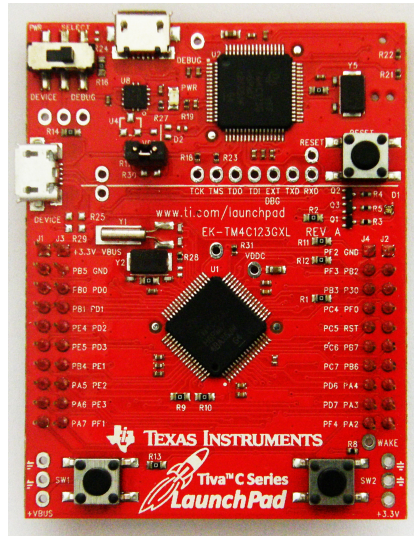


Figura 4.7: Placa Tiva C

4.2.2. Obtención de curvas de ajuste

La obtención del ajuste de las curvas de temperatura se obtuvo mediante el método no lineal de mínimos cuadrados, el cual considera se tiene un conjunto de datos m este son las lecturas de temperatura de cada ensayo, y una función f que en este caso es la curva de incremento de temperatura $\Delta T = a - be^{ct}$, este método busca que:

$$S(\beta) = \sum_{i=1}^m [y_i - f(x_i, \beta)]^2 \quad (4.5)$$

sea mínima, para lograr esto se utiliza el algoritmo de Levenberg–Marquardt, un algoritmo iterativo para encontrar el mínimo local. El paquete `scipy.optimize` en la función `curve_fit`, el código fuente se encuentra disponible en <https://github.com/scipy/scipy/blob/v0.18.0/scipy/optimize/minpack.py#L489-L720>

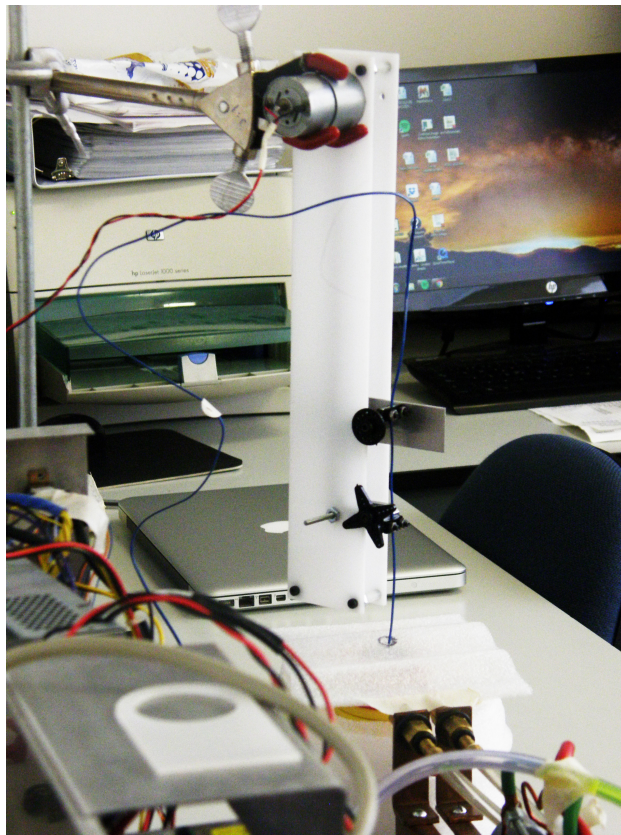


Figura 4.8: Riel de soporte con sonda termopar

Capítulo 5

Pruebas y resultados

En éste capítulo se reportan las pruebas realizadas al sistema de medición de temperatura, con los correspondientes sensores sobre un fluido magnético que consta de nanopartículas de ferrita de cobalto con solvente acuoso. En la *figura 5.1* se observan las muestras de fluido magnético en distintas concentraciones con las cuales se realizaron pruebas de medición de temperatura.

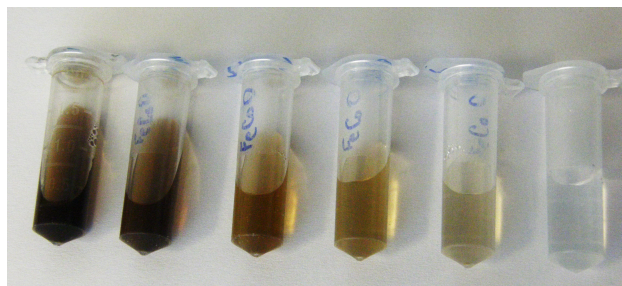


Figura 5.1: Muestras de fluido magnético: Ferrita de cobalto de 10[*nm*] en agua, con ácido oléico como surfactante

5.1. Prueba de sensor interno

La lectura del sensor interno que devuelve el comando `te00_in_x` se integró a un ciclo para realizar una lectura por segundo y en seguida mostrar la información en una gráfica. Se implementó como una prueba de comunicación y despliegue de datos, el resultado de una prueba de diez lecturas cada segundo se muestra en la *figura 5.2*, el listado de temperaturas obtenidas se puede observar en la *figura 5.3*

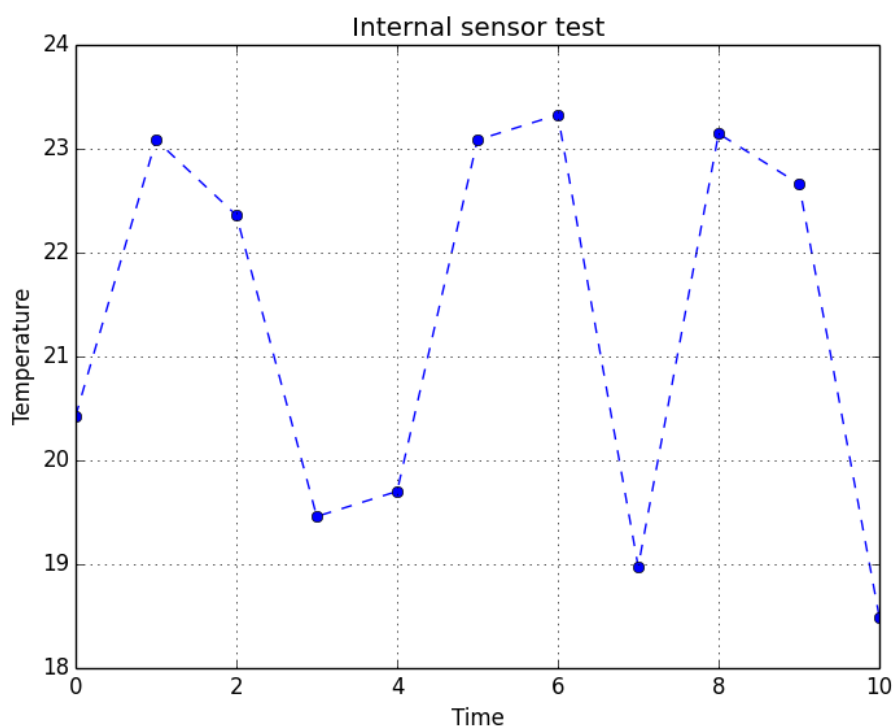


Figura 5.2: Gráfica de la salida de una prueba del sensor interno

Las lecturas del sensor interno en muchas pruebas siempre son erráticas y tienden a aumentar si la carga de trabajo del microcontrolador aumenta también.

```
In [8]: timer_test_plot(10)
Internal Sensor 0 temp: 20.426636
Internal Sensor 0 temp: 23.085327
Internal Sensor 0 temp: 22.360229
Internal Sensor 0 temp: 19.459839
Internal Sensor 0 temp: 19.701538
Internal Sensor 0 temp: 23.085327
Internal Sensor 0 temp: 23.327026
Internal Sensor 0 temp: 18.976440
Internal Sensor 0 temp: 23.145752
Internal Sensor 0 temp: 22.662354
Internal Sensor 0 temp: 18.493042
```

Figura 5.3: Listado de temperatura de la prueba de lectura de sensor interno

5.2. Procedimiento en fluidos magnéticos

Se prepararon cinco concentraciones de nanopartículas de ferrita de cobalto que se enlistan a continuación:

- 0.2 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$
- 0.5 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$
- 1.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$
- 3.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$
- 6.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$

Cada concentración de nanopartículas fue expuesta al campo por un lapso de 28 minutos midiendo temperatura cada 2 minutos, con un total de 14 muestras. Se realizaron 4 ensayos para cada concentración, el resultado de cada medida se puede ver en el apéndice C, se tomo el promedio de las cuatro lecturas para el mismo tiempo de medición. Posteriormente se realizó un ajuste para obtener cada una de las curvas de incremento de temperatura.

A partir de los valores obtenidos para cada termino de 3.2 se obtiene C_s para cada concentración, con estos puntos se realiza el ajuste a 3.4 y se presenta la gráfica, para todas las mediciones se espera que el valor de K_m sea el mismo o muy parecido.

5.3. Medición con termopar tipo K

Las lecturas obtenidas para las mediciones con termopar tipo K se muestran en la *figura 5.4*, los datos se presentan como se describe en la *sección 5.2*. Las lecturas de temperatura obtenidas para cada sensor en cada ensayo se presentan en tablas en el *Apéndice B*.

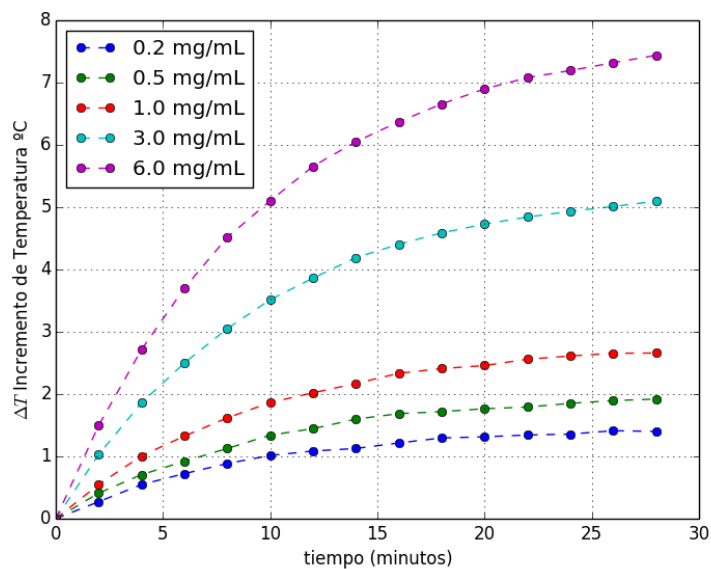


Figura 5.4: Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor termopar

Al realizar el ajuste de los promedios se obtiene la gráfica de la *figura 5.5* en donde las líneas continuas son el ajuste.

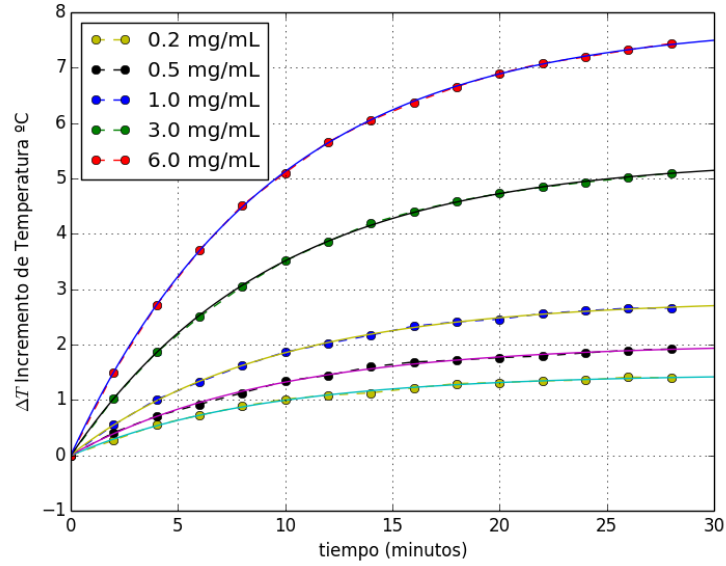


Figura 5.5: Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor termopar

Para el ajuste se obtuvieron los valores que se enlistan en la *tabla 5.1*, y en la *figura 5.6* se presenta la curva de C_s vs ρ

ρ	a	b	c
0.2 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	1.464966	1.470318	0.11402052
0.5 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	2.016689	2.012217	0.10636246
1.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	2.815191	2.808507	0.10707880
3.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	5.367165	5.372826	0.10630183
6.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	7.812169	7.811356	0.10671694

Cuadro 5.1: Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con termopar tipo K

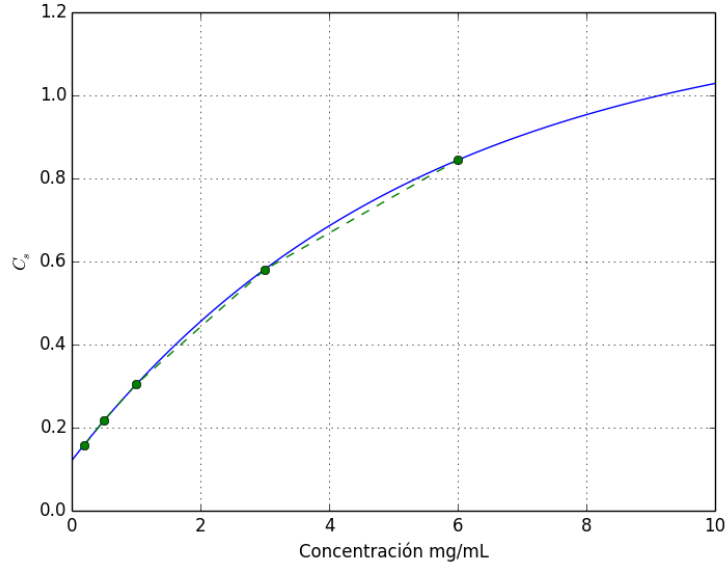


Figura 5.6: Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con termopar tipo K

5.4. Medición con sensor infrarojo

Los resultados de las lecturas con termómetro infrarojo según el procedimiento descrito en la *sección 5.2* se muestran en la *figura 5.7*, al igual que en caso anterior se realizó un ajuste a los puntos para cada concentración, los resultados de dicho ajuste se muestran en la tabla *tabla 5.2*

ρ	a	b	c
0.2 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	1.532028	1.543214	0.10435934
0.5 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	2.065197	2.067961	0.10197153
1.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	2.78911	2.750651	0.10926999
3.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	5.354434	5.367805	0.10716615
6.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	7.822158	7.826962	0.10733324

Cuadro 5.2: Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con sensor infrarojo

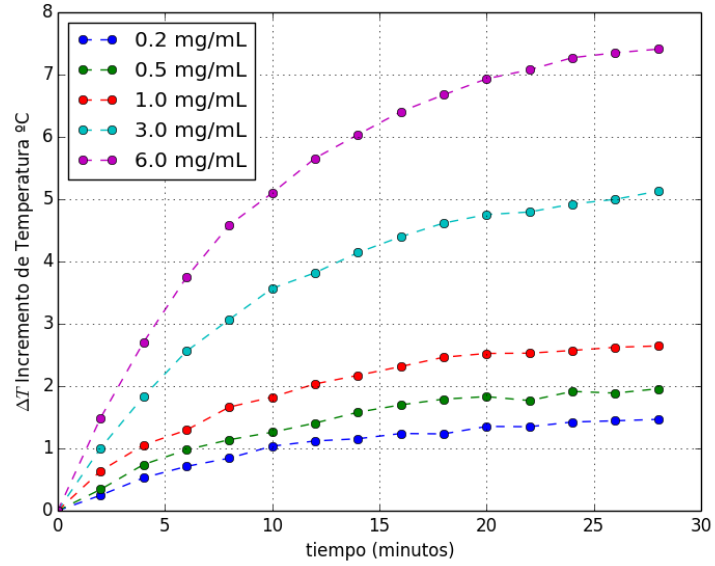


Figura 5.7: Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor Infrarojo

Los promedios de cada lectura y los ajustes se muestran en la *figura 5.8* para cada concentración. La curva de C_s vs ρ para este ensayo se muestra en la *figura 5.9*

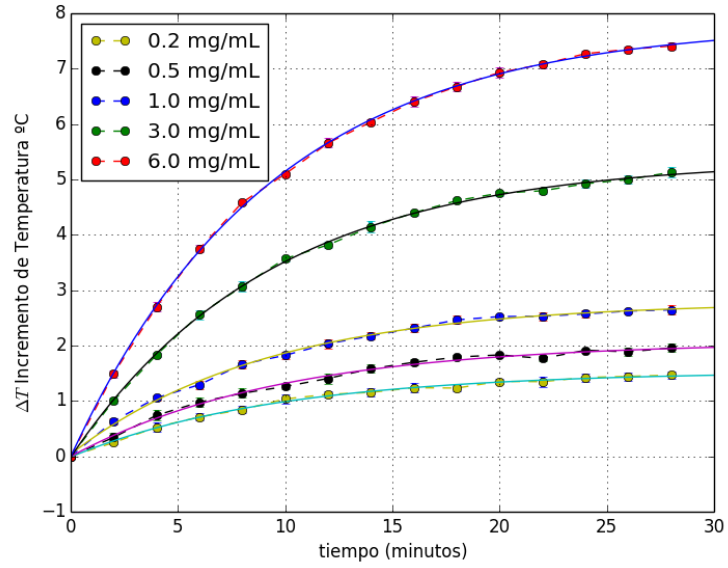


Figura 5.8: Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor Infrarojo

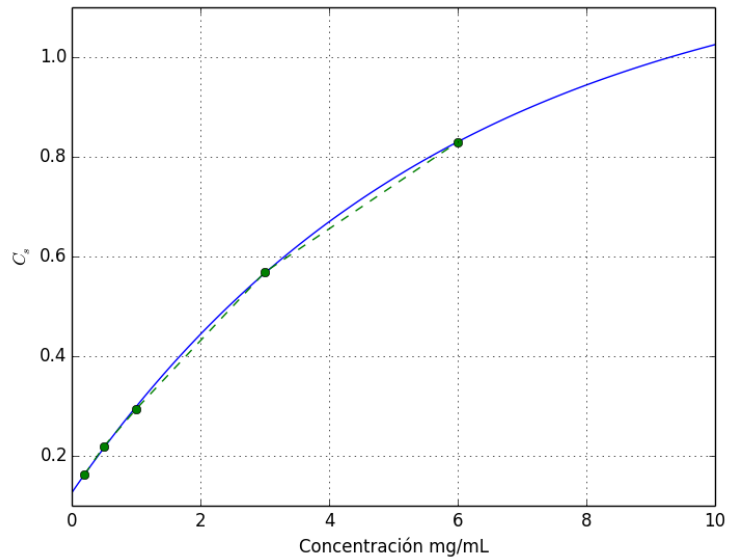


Figura 5.9: Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con sensor Infrarojo

5.5. Medición con sensor LM35

Finalmente los resultados de las mediciones realizadas con el sensor LM35 se muestran en la *figura 5.10*, la *tabla 5.3* muestra el resultado del ajuste para cada concentración, las curvas ajustadas a estos puntos se muestran en la *figura 5.11*.

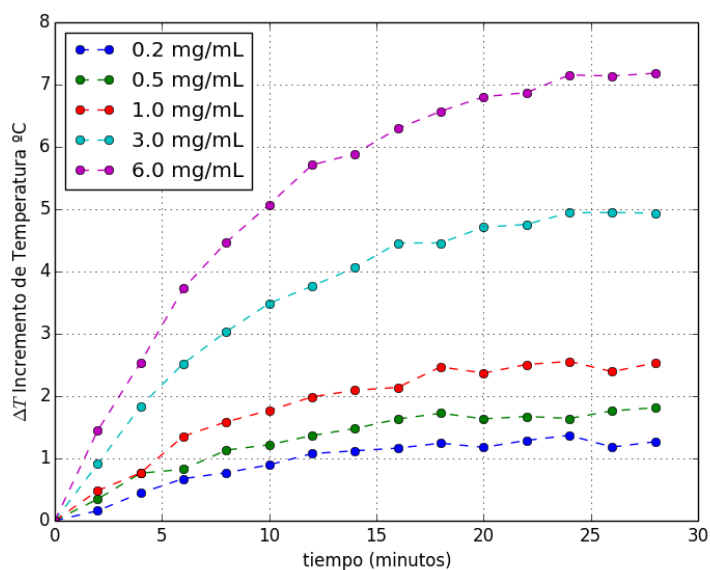


Figura 5.10: Promedio de lecturas de temperatura obtenidas con el sensor LM35

ρ	a	b	c
0.2 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	136221	1427009	0.11796326
0.5 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	1854878	1861842	0.11444298
1.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	2682887	2737914	0.11127318
3.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	5268473	5314544	0.10847152
6.0 $\left[\frac{mg}{ml}\right]$	7585997	7645715	0.11143567

Cuadro 5.3: Resultados del ajuste para cada concentración para las mediciones realizadas con sensor LM35

La curva de C_s vs ρ para este ensayo se muestra en la *figura 5.12*

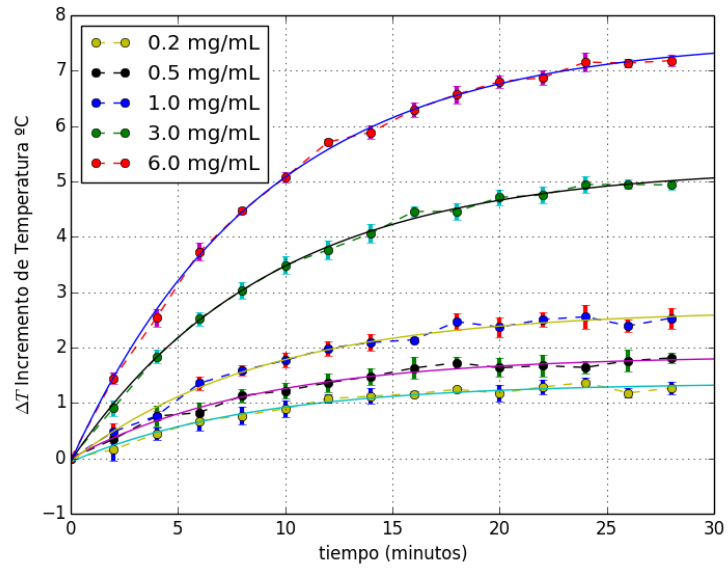


Figura 5.11: Promedio de lecturas de temperatura y su ajuste para sensor LM35

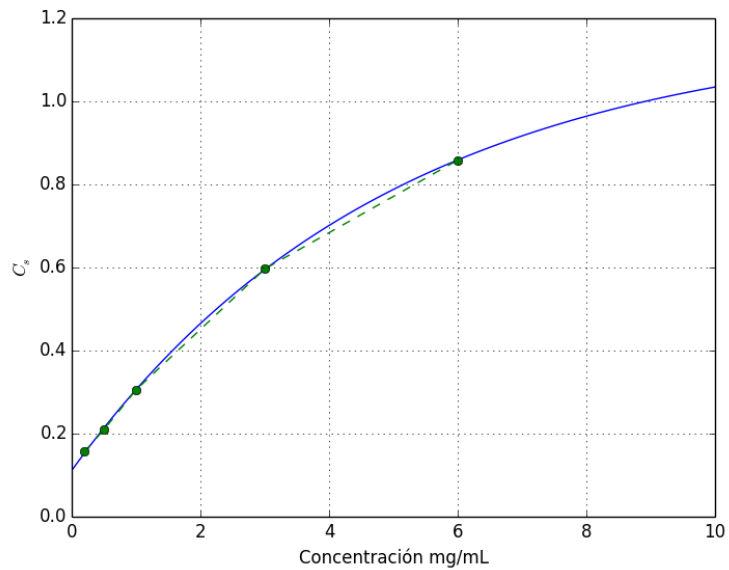


Figura 5.12: Curva de C_s vs ρ para las mediciones realizadas con sensor LM35

5.6. Análisis de resultados

En los ajustes hechos para cada medición con cada sensor obtuvo un valor de K_m dichos valores se enlistan en la *tabla 5.4*, y en ella se observa que éstos valores son muy próximos, resultado que se esperaba puesto que K_m solo depende del medio y no de la concentración.

Termopar	Infrarrojo	Zenner
0.11402052	0.10435934	0.11796326
0.10636246	0.10197153	0.11444298
0.1070788	0.10926999	0.11127318
0.10630183	0.10716615	0.10847152
0.10671694	0.10733324	0.11143567

Cuadro 5.4: Resultado de K_m para cada sensor en los distintos ajustes

En la *tabla 5.5* se presenta el el promedio de K_m para cada sensor y su desviación estándar para las cinco curvas de cada concentración.

	Termopar	Infrarrojo	Zenner
Promedio	0.10809611	0.10602005	0.112717321
Desviación estándar	0.00297525	0.00255924	0.00323273

Cuadro 5.5: K_m promedio y desviación estándar para cada caso

En cuanto al ajuste para la obtención del coeficiente de absorción específico no existe diferencia significativa entre los tres sensores utilizados sobre todo entre termopar e infrarrojo como se muestra en la *tabla 5.6*

	Termopar	Infrarrojo	Zenner
<i>a</i>	1.1950374758518714	1.224061388337182	1.1760367649937418
<i>b</i>	1.0743539843541587	1.0980217678714523	1.0646050673518692
<i>c</i>	0.1865395630989399	0.1708255965867915	0.201835138986865

Cuadro 5.6: Factores a , b y c de la curva de coeficiente de absorción específico c_s contra concentración ρ

Conclusiones

Se realizó el diseño de un sistema de medición de temperatura, para fluidos magnéticos en presencia de un campo magnético alterno. La implementación dio como resultado un sistema que puede realizar medidas de temperatura con tres sensores distintos, presenta los datos en una PC y reconstruye la curva de incremento de temperatura. También reconstruye la curva de coeficiente de absorción específico contra concentración si se realizan varias curvas $\Delta T(t)$ a diferentes concentraciones.

Del análisis de resultados se puede concluir lo siguiente:

- No hubo diferencia significativa entre los sensores utilizados en cada caso. La constante del medio fue muy similar en el caso del termopar $K_m = 0,10809611$ y del sensor infrarojo $K_m = 0,10602005$, difiere un poco con el sensor LM35 $K_m = 0,112717321$ sin embargo al compararse la desviación estándar la diferencia no es significativa.
- El Cambio en el el valor de K_m con el ultimo sensor es debido a su volumen, lo cual sugiere que el uso de un sensor mas pequeño desempeña mejor en las medidas de temperatura de este tipo, o aquel sensor que no requiera contacto.

- De acuerdo a lo anterior el sensor infrarojo y termopar serían ideales, sin embargo en el comparativo de desviación estándar del valor de K_m , 0,00297525 para termopar y 0,00255924 para infrarojo, sugiere que el sensor infrarojo es el idoneo.
- Al analizar los requerimientos la balanza puede inclinarse hacia otro lado, puesto que el sensor infrarojo requiere de muestras que estén des-tapadas (al igual que el LM35), el diámetro del termopar ($d = 0,5mm$ para el termopar y $9mm$ el sensor infrarojo) permite que el contenedor del fluido magnético se encuentre cubierto y exista solo una pequeña abertura que habra y cierre por ella misma. De lo anterior se puede concluir que el termopar tiene mayor versatilidad.

Apendice A

Tipos de termopar

Tabla de tipos de termopares con su composición, y el rango de temperatura para los cuales es posible realizar medidas con ellos con datos tomados de *National Institute of Standard and Technology*.

Tipos de termopares, composición y rango de temperaturas

Tipo	Composición A	Composición B	Rango de temperaturas en °C
B	Pt-30% Rh	Pt-6% Rh	0 a 1820
E	Ni-Cr	Cu-Ni	-270 a 1000
J	Fe	Cu-Ni	-210 a 1200
K	Ni-Cr	Ni-Al	-270 a 1372
N	Ni-Cr-Si	Ni-Si-Mg	-270 a 1300
R	Pt-13% Rh	Pt	-50 a 1768
S	Pt-10% Rh	Pt	-50 a 1768
T	Cu	Cu-Ni	-270 a 400

Figura 7.1: los datos fueron obtenidos de la siguiente página http://srdata.nist.gov/its90/tables/table_i.html

La aleación **Cu-Ni** es comuementemente conocida como *constantan* y consiste en un 55 % de cobre y 45 % de niquel.

Voltaje contra temperatura de termopares K T E y J de 0°[C] a 80°[C]

Tabla de temperatura contra voltaje de 0[°C] a 80[°C] para termopares tipo K, T, E y J, con datos tomados de las tablas de termopares de *National Institute of Standard and Technology*

T °C	K mV	T mV	E mV	J	T °C	K mV	T mV	E mV	J	T °C	K mV	T mV	E mV	J
0.00	0.000	0.000	0.000	0.000	28.0	1.122	1.114	1.678	1.433	56.0	2.271	2.294	3.429	2.903
1.00	0.039	0.039	0.059	0.050	29.0	1.163	1.155	1.740	1.485	57.0	2.312	2.338	3.492	2.956
2.00	0.079	0.078	0.118	0.101	30.0	1.203	1.196	1.801	1.537	58.0	2.354	2.381	3.556	3.009
3.00	0.119	0.117	0.176	0.151	31.0	1.244	1.238	1.862	1.589	59.0	2.395	2.425	3.62	3.062
4.00	0.158	0.156	0.235	0.202	32.0	1.285	1.279	1.924	1.641	60.0	2.436	2.468	3.685	3.116
5.00	0.198	0.195	0.294	0.253	33.0	1.326	1.320	1.986	1.693	61.0	2.478	2.512	3.749	3.169
6.00	0.238	0.234	0.354	0.303	34.0	1.366	1.362	2.047	1.745	62.0	2.519	2.556	3.813	3.222
7.00	0.277	0.273	0.413	0.354	35.0	1.407	1.403	2.109	1.797	63.0	2.561	2.600	3.877	3.275
8.00	0.317	0.312	0.472	0.405	36.0	1.448	1.445	2.171	1.849	64.0	2.602	2.643	3.942	3.329
9.00	0.357	0.352	0.532	0.456	37.0	1.489	1.486	2.233	1.902	65.0	2.644	2.687	4.006	3.382
10.00	0.397	0.391	0.591	0.507	38.0	1.530	1.528	2.295	1.954	66.0	2.685	2.732	4.071	3.436
11.00	0.437	0.431	0.651	0.558	39.0	1.571	1.570	2.357	2.006	67.0	2.727	2.776	4.136	3.489
12.00	0.477	0.470	0.711	0.609	40.0	1.612	1.612	2.420	2.059	68.0	2.768	2.82	4.200	3.543
13.00	0.517	0.510	0.770	0.660	41.0	1.653	1.654	2.482	2.111	69.0	2.810	2.864	4.265	3.596
14.00	0.557	0.549	0.830	0.711	42.0	1.694	1.696	2.545	2.164	70.0	2.851	2.909	4.330	3.65
15.00	0.597	0.589	0.890	0.762	43.0	1.735	1.738	2.607	2.216	71.0	2.893	2.953	4.395	3.703
16.00	0.637	0.629	0.950	0.814	44.0	1.776	1.780	2.670	2.269	72.0	2.934	2.998	4.460	3.757
17.00	0.677	0.669	1.010	0.865	45.0	1.817	1.823	2.733	2.322	73.0	2.976	3.043	4.526	3.810
18.00	0.718	0.709	1.071	0.916	46.0	1.858	1.865	2.795	2.374	74.0	3.017	3.087	4.591	3.864
19.00	0.758	0.749	1.131	0.968	47.0	1.899	1.908	2.858	2.427	75.0	3.059	3.132	4.656	3.918
20.00	0.798	0.790	1.192	1.019	48.0	1.941	1.950	2.921	2.480	76.0	3.100	3.177	4.722	3.971
21.00	0.838	0.830	1.252	1.071	49.0	1.982	1.993	2.984	2.532	77.0	3.142	3.222	4.788	4.025
22.00	0.879	0.870	1.313	1.122	50.0	2.023	2.036	3.048	2.585	78.0	3.184	3.267	4.853	4.079
23.00	0.919	0.911	1.373	1.174	51.0	2.064	2.079	3.111	2.638	79.0	3.225	3.312	4.919	4.133
24.00	0.960	0.951	1.434	1.226	52.0	2.106	2.122	3.174	2.691	80.0	3.267	3.358	4.985	4.187
25.00	1.000	0.992	1.495	1.277	53.0	2.147	2.165	3.238	2.744					
26.00	1.041	1.033	1.556	1.329	54.0	2.188	2.208	3.301	2.797					
27.00	1.081	1.074	1.617	1.381	55.0	2.230	2.251	3.365	2.850					

Figura 7.2:

Apendice B

Resultados de las medicaciones por ensayo

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---	---2---	---3---	---4---
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[0.32	0.2437	0.2476	0.2783]
[2]	[0.5563	0.572	0.5314	0.531]
[3]	[0.7469	0.7161	0.704	0.7273]
[4]	[0.9229	0.8104	0.9013	0.9096]
[5]	[0.9825	1.0178	1.0336	1.0273]
[6]	[1.0461	1.1068	1.0661	1.1246]
[7]	[1.1031	1.1437	1.1521	1.1098]
[8]	[1.2022	1.1942	1.2102	1.2582]
[9]	[1.3214	1.2375	1.2979	1.3284]
[10]	[1.2806	1.3615	1.3522	1.2642]
[11]	[1.3638	1.323	1.303	1.3837]
[12]	[1.3888	1.3391	1.3726	1.3315]
[13]	[1.404	1.3791	1.4137	1.4528]
[14]	[1.3611	1.4558	1.3964	1.389]

Figura 8.1: Mediciones con termopar: 0.2 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.3855]	[0.4475]	[0.4402]	[0.3701]
[2]	[0.7045]	[0.763]	[0.7092]	[0.6519]
[3]	[0.9651]	[0.9129]	[0.9144]	[0.8932]
[4]	[1.1706]	[1.1035]	[1.1219]	[1.1136]
[5]	[1.3666]	[1.3236]	[1.3221]	[1.3543]
[6]	[1.4448]	[1.413]	[1.5001]	[1.4225]
[7]	[1.5914]	[1.6199]	[1.5651]	[1.6183]
[8]	[1.6538]	[1.7094]	[1.7036]	[1.6766]
[9]	[1.6583]	[1.7638]	[1.7083]	[1.7444]
[10]	[1.7792]	[1.764]	[1.7611]	[1.755]
[11]	[1.7547]	[1.8341]	[1.8173]	[1.7634]
[12]	[1.8847]	[1.8817]	[1.8095]	[1.8299]
[13]	[1.8761]	[1.9192]	[1.8893]	[1.8971]
[14]	[1.9175]	[1.9036]	[1.9072]	[1.9536]

Figura 8.2: Mediciones con termopar: 0.5 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.5272]	[0.567]	[0.605]	[0.4958]
[2]	[0.9818]	[1.0493]	[0.9796]	[1.0215]
[3]	[1.3598]	[1.3306]	[1.3268]	[1.2873]
[4]	[1.6166]	[1.6464]	[1.6298]	[1.5818]
[5]	[1.8512]	[1.8588]	[1.863]	[1.8851]
[6]	[2.0052]	[2.0872]	[2.0014]	[1.9889]
[7]	[2.1957]	[2.1839]	[2.1499]	[2.1531]
[8]	[2.3579]	[2.3344]	[2.3113]	[2.3316]
[9]	[2.3737]	[2.4563]	[2.4376]	[2.3714]
[10]	[2.4578]	[2.4431]	[2.4752]	[2.4576]
[11]	[2.6188]	[2.571]	[2.5126]	[2.5371]
[12]	[2.6329]	[2.5669]	[2.5715]	[2.6748]
[13]	[2.6969]	[2.5976]	[2.6811]	[2.6509]
[14]	[2.6412]	[2.6466]	[2.7041]	[2.6419]

Figura 8.3: Mediciones con termopar: 1.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[1.0724]	[0.9865]	[1.0792]	[0.9757]
[2]	[1.9279]	[1.8574]	[1.8156]	[1.8397]
[3]	[2.5052]	[2.514]	[2.4831]	[2.4963]
[4]	[3.0518]	[3.0772]	[3.0304]	[3.0424]
[5]	[3.573]	[3.5165]	[3.4679]	[3.5041]
[6]	[3.8678]	[3.879]	[3.8535]	[3.8455]
[7]	[4.215]	[4.1727]	[4.1744]	[4.1997]
[8]	[4.4092]	[4.4093]	[4.3647]	[4.4355]
[9]	[4.636]	[4.5788]	[4.6126]	[4.5238]
[10]	[4.7218]	[4.7032]	[4.7199]	[4.7728]
[11]	[4.835]	[4.8488]	[4.7877]	[4.898]
[12]	[4.8893]	[4.8804]	[4.9897]	[4.9721]
[13]	[4.9695]	[5.0014]	[5.0198]	[5.0534]
[14]	[5.1448]	[5.0862]	[5.1104]	[5.0439]

Figura 8.4: Mediciones con termopar: 3.0 [mg/mL]

[Tiempo]	-----Ensayo-----			
	---1---	---2---	---3---	---4---
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[1.5246	1.4781	1.5171	1.4621]
[2]	[2.7115	2.6672	2.7753	2.7014]
[3]	[3.685	3.6591	3.7215	3.7412]
[4]	[4.4575	4.5387	4.5436	4.523]
[5]	[5.1096	5.0804	5.0738	5.1452]
[6]	[5.6568	5.6474	5.6461	5.6782]
[7]	[6.0705	6.0664	6.049	6.0151]
[8]	[6.394	6.3923	6.3385	6.3561]
[9]	[6.6517	6.7196	6.6212	6.6371]
[10]	[6.8872	6.933	6.9463	6.8281]
[11]	[7.1243	7.0558	7.1159	7.0219]
[12]	[7.2263	7.2491	7.1583	7.1428]
[13]	[7.3747	7.2779	7.2927	7.3327]
[14]	[7.4232	7.4531	7.4018	7.474]

Figura 8.5: Mediciones con termopar: 6.0 [mg/mL]

[Tiempo]	-----Ensayo-----			
	---1---	---2---	---3---	---4---
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[0.2588	0.2132	0.2236	0.2977]
[2]	[0.4023	0.6375	0.5843	0.4871]
[3]	[0.7935	0.6588	0.7465	0.6434]
[4]	[0.8188	0.7787	0.8308	0.9476]
[5]	[1.1038	1.0467	1.0922	0.9007]
[6]	[1.0491	1.0671	1.1616	1.1993]
[7]	[1.2702	1.1877	1.1026	1.0589]
[8]	[1.256	1.2942	1.1067	1.2989]
[9]	[1.2251	1.3371	1.1682	1.201]
[10]	[1.345	1.3887	1.289	1.389]
[11]	[1.2763	1.4674	1.2403	1.4083]
[12]	[1.4493	1.4709	1.48	1.2934]
[13]	[1.3218	1.5058	1.4362	1.5092]
[14]	[1.5104	1.5045	1.3592	1.49]

Figura 8.6: Mediciones con sensor infrarojo: 0.2 [mg/mL]

[Tiempo]	-----Ensayo-----			
	---1---	---2---	---3---	---4---
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[0.2752	0.2691	0.4907	0.3334]
[2]	[0.7732	0.8201	0.5909	0.7783]
[3]	[1.0387	1.0677	0.9425	0.8602]
[4]	[1.1441	1.2757	1.0927	1.0449]
[5]	[1.2601	1.3457	1.2037	1.2294]
[6]	[1.3445	1.3927	1.5639	1.3256]
[7]	[1.6146	1.5873	1.659	1.464]
[8]	[1.6756	1.6302	1.7716	1.7159]
[9]	[1.7622	1.8151	1.7519	1.8356]
[10]	[1.837	1.844	1.8034	1.8414]
[11]	[1.7486	1.8583	1.7428	1.7205]
[12]	[1.8916	1.9514	1.9162	1.9003]
[13]	[1.939	1.8437	1.7952	1.9723]
[14]	[1.9737	2.0319	1.9891	1.8335]

Figura 8.7: Mediciones con sensor infrarojo: 0.5 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.6727]	[0.544]	[0.6658]	[0.6727]
[2]	[1.101]	[1.073]	[0.9663]	[1.0796]
[3]	[1.2508]	[1.2289]	[1.2758]	[1.4195]
[4]	[1.7152]	[1.7439]	[1.6327]	[1.5617]
[5]	[1.7879]	[1.9346]	[1.7954]	[1.7789]
[6]	[2.1653]	[1.9429]	[1.9905]	[2.0399]
[7]	[2.1297]	[2.1953]	[2.0923]	[2.275]
[8]	[2.2326]	[2.2579]	[2.3464]	[2.4202]
[9]	[2.4877]	[2.5261]	[2.5014]	[2.3391]
[10]	[2.4552]	[2.525]	[2.5431]	[2.5732]
[11]	[2.5486]	[2.6349]	[2.4805]	[2.45]
[12]	[2.4932]	[2.6062]	[2.6526]	[2.5366]
[13]	[2.6842]	[2.5881]	[2.5942]	[2.6253]
[14]	[2.6124]	[2.566]	[2.6102]	[2.7899]

Figura 8.8: Mediciones con sensor infrarojo: 1.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[1.0799]	[0.9223]	[1.0041]	[1.0186]
[2]	[1.8652]	[1.8273]	[1.7842]	[1.8564]
[3]	[2.4964]	[2.4594]	[2.6659]	[2.6119]
[4]	[3.0308]	[3.1931]	[3.0972]	[2.9556]
[5]	[3.5092]	[3.6463]	[3.5667]	[3.5505]
[6]	[3.8699]	[3.8669]	[3.7548]	[3.783]
[7]	[4.0373]	[4.2611]	[4.0449]	[4.2276]
[8]	[4.3794]	[4.3248]	[4.4344]	[4.4495]
[9]	[4.5661]	[4.5996]	[4.6655]	[4.6376]
[10]	[4.6738]	[4.7802]	[4.7598]	[4.7984]
[11]	[4.8651]	[4.8384]	[4.7393]	[4.7369]
[12]	[4.9195]	[4.8216]	[4.9368]	[5.014]
[13]	[5.0984]	[4.9028]	[5.0311]	[4.9602]
[14]	[5.1142]	[5.2078]	[5.206]	[4.9915]

Figura 8.9: Mediciones con sensor infrarojo: 3.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[1.4599]	[1.4011]	[1.5763]	[1.529]
[2]	[2.5978]	[2.6559]	[2.823]	[2.7318]
[3]	[3.8254]	[3.7889]	[3.6599]	[3.7046]
[4]	[4.5394]	[4.618]	[4.6012]	[4.5807]
[5]	[5.0812]	[5.0924]	[5.1408]	[5.0785]
[6]	[5.7018]	[5.6405]	[5.7572]	[5.5299]
[7]	[6.123]	[5.9931]	[6.0025]	[6.0283]
[8]	[6.4727]	[6.3467]	[6.512]	[6.2921]
[9]	[6.7271]	[6.7684]	[6.6453]	[6.5616]
[10]	[6.7816]	[6.9802]	[7.0122]	[6.9567]
[11]	[7.1845]	[7.0387]	[7.0383]	[7.0463]
[12]	[7.2033]	[7.3076]	[7.2455]	[7.3286]
[13]	[7.3594]	[7.3712]	[7.4127]	[7.2563]
[14]	[7.369]	[7.3439]	[7.4975]	[7.4253]

Figura 8.10: Mediciones con sensor infrarojo: 6.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.4781]	[0.072]	[0.0446]	[0.1332]
[2]	[0.3624]	[0.5986]	[0.2981]	[0.5165]
[3]	[0.5734]	[0.8894]	[0.4436]	[0.7915]
[4]	[0.5212]	[0.8949]	[0.9472]	[0.7224]
[5]	[0.8069]	[0.7165]	[1.0949]	[0.9665]
[6]	[1.1528]	[0.9798]	[1.1477]	[1.0286]
[7]	[1.1651]	[1.101]	[0.92]	[1.303]
[8]	[1.1014]	[1.1567]	[1.205]	[1.1963]
[9]	[1.1695]	[1.2911]	[1.2362]	[1.2815]
[10]	[1.0062]	[1.1462]	[1.4152]	[1.1417]
[11]	[1.2983]	[1.0687]	[1.3657]	[1.4225]
[12]	[1.5063]	[1.2827]	[1.324]	[1.368]
[13]	[1.3169]	[1.1419]	[1.188]	[1.078]
[14]	[1.2803]	[1.208]	[1.4333]	[1.1509]

Figura 8.11: Mediciones con Sensor LM35: 0.2 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.2916]	[0.3007]	[0.4605]	[0.3349]
[2]	[0.8662]	[0.881]	[0.4315]	[0.871]
[3]	[1.0925]	[0.6656]	[0.6695]	[0.874]
[4]	[1.0293]	[1.18]	[1.0049]	[1.3156]
[5]	[1.2678]	[1.0979]	[1.4233]	[1.0897]
[6]	[1.6113]	[1.3394]	[1.1306]	[1.3837]
[7]	[1.2698]	[1.4262]	[1.5411]	[1.6839]
[8]	[1.7409]	[1.3094]	[1.816]	[1.6591]
[9]	[1.8293]	[1.5499]	[1.7429]	[1.7793]
[10]	[1.4951]	[1.542]	[1.9228]	[1.579]
[11]	[1.5071]	[1.5734]	[1.5973]	[2.0164]
[12]	[1.5754]	[1.4981]	[1.7006]	[1.7916]
[13]	[2.033]	[1.865]	[1.5921]	[1.5625]
[14]	[1.7559]	[1.7133]	[1.8046]	[1.9792]

Figura 8.12: Mediciones con Sensor LM35: 0.5 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.]	[0.]	[0.]	[0.]
[1]	[0.6903]	[0.5614]	[0.3985]	[0.2761]
[2]	[0.8169]	[0.7082]	[0.6673]	[0.8727]
[3]	[1.3186]	[1.1838]	[1.498]	[1.424]
[4]	[1.4245]	[1.6875]	[1.619]	[1.6186]
[5]	[1.8432]	[1.6818]	[1.9469]	[1.6033]
[6]	[1.8251]	[2.0475]	[2.1662]	[1.911]
[7]	[2.1324]	[1.9181]	[2.3264]	[1.9958]
[8]	[2.2046]	[2.0998]	[2.1665]	[2.0899]
[9]	[2.4373]	[2.2481]	[2.6042]	[2.5851]
[10]	[2.6252]	[2.2812]	[2.4298]	[2.1407]
[11]	[2.3753]	[2.4647]	[2.4552]	[2.7348]
[12]	[2.3898]	[2.7724]	[2.7602]	[2.304]
[13]	[2.5818]	[2.3435]	[2.3451]	[2.2999]
[14]	[2.3875]	[2.8446]	[2.5101]	[2.388]

Figura 8.13: Mediciones con Sensor LM35: 1.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[0.8337	1.1388	0.89	0.7755]
[2]	[1.8266	1.6367	1.9185	1.9571]
[3]	[2.4069	2.5853	2.4089	2.6933]
[4]	[2.8257	3.0967	2.9866	3.2289]
[5]	[3.5191	3.6931	3.4876	3.2513]
[6]	[3.8865	3.5723	3.9856	3.6156]
[7]	[4.1469	3.8517	3.9676	4.2832]
[8]	[4.3159	4.5647	4.5336	4.4162]
[9]	[4.5669	4.2481	4.4033	4.6149]
[10]	[4.4915	4.6712	4.8776	4.8072]
[11]	[4.5899	4.9203	4.8867	4.6253]
[12]	[4.7023	5.0038	4.9897	5.0812]
[13]	[5.0475	4.8801	5.007	4.8503]
[14]	[5.0831	4.8967	4.8983	4.8716]

Figura 8.14: Mediciones con Sensor LM35: 3.0 [mg/mL]

[Tiempo]	[-----Ensayo-----]			
	[---1---]	[---2---]	[---3---]	[---4---]
[0]	[0.	0.	0.	0.]
[1]	[1.2818	1.4287	1.4868	1.5851]
[2]	[2.7836	2.391	2.5559	2.4211]
[3]	[3.7028	3.8964	3.8384	3.475]
[4]	[4.5332	4.4202	4.5199	4.4012]
[5]	[5.1485	4.9059	5.1373	5.1018]
[6]	[5.7884	5.6815	5.7493	5.6229]
[7]	[5.9068	5.8029	5.7573	6.0891]
[8]	[6.5027	6.1576	6.2491	6.2767]
[9]	[6.3743	6.4742	6.6523	6.782]
[10]	[6.6702	6.7589	6.8116	6.9736]
[11]	[6.7323	7.0589	6.9499	6.7482]
[12]	[7.2426	7.3978	6.9813	6.997]
[13]	[7.1994	7.1104	7.22	7.0258]
[14]	[7.3386	7.1654	7.1513	7.072]

Figura 8.15: Mediciones con Sensor LM35: 6.0 [mg/mL]

Bibliografía

- [1] E. J. Hall and L. Roizin-Towle, “Biological effects of heat,” *Cancer Res*, 1984.
- [2] A. P. Khandhar, R. M. Ferguson, J. A. Simon, and K. M. Krishnan, “Enhancing cancer therapeutics using size-optimized magnetic fluid hyperthermia,” *Journal of Applied Physics*, 2012.
- [3] T. O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, E. A. T. O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, E. A. T. O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, and E. Atalar, “Focused rf hyperthermia using magnetic fluids,” *Medical Physics*, 2009.
- [4] M. T. Basel, S. Balivada, H. Wang, T. B. Shrestha, G. M. Seo, M. Pyle, G. Abayaweera, R. Dani, O. B. Koper, M. Tamura, V. Chikan, S. H. Bossmann, and D. L. Troyer, “Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model,” *International Journal of Nanomedicine*, vol. 7, pp. 297–306, 2012.
- [5] M. BABINCOVÁ, D. KALJAROVÁ, G. M. C. BAUTISTA, and P. BABINEC, “Contactless radio-control of colchicine and cisplatin release

- from magnetoliposomes: New technologies can improve performance of old drugs,” *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 2009.
- [6] P. Kulshrestha, M. Gogoi, D. Bahadur, and R. Banerjee, “In vitro application of paclitaxel loaded magnetoliposomes for combined chemotherapy and hyperthermia,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012.
- [7] E. Viroonchatapan, H. sato, M. Ueno, I. Adachi, K. Tazawa, and I. Horikoshi, “Magnetic targeting of thermosensitive magnetoliposomes to mouse livers in an in situ on-line perfusion system,” *Life Sciences*, vol. 58, no. 24, 1996.
- [8] E. Kita, S. Hashimoto, T. Kayano, M. Minagawa, H. Yanagihara, M. Kishimoto, K. Yamada, T. Oda, N. Ohkohchi, T. Takagi, T. Kanamori, Y. Ikehata, and I. Nagano, “Heating characteristics of ferromagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia,” *Journal of Applied Physics*, 2010.
- [9] S. C. Baetke, T. Lammers, and F. Kiessling, “Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer,” *Europe PMC Funders Author Manuscripts*, 2015.
- [10] V. P. Torchilin, “Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging,” *AAPS*, 2007.
- [11] X. P. Nguyen, D. L. Tran, P. T. Ha, H. N. Pham, T. T. Mai, H. L. Pham, V. H. Le, H. M. Do, T. B. H. Phan, T. H. G. Pham, D. T. Nguyen, T. M. N. Hoang, K. Lam, and T. Q. Nguyen, “Iron oxide-based conjugates for cancer theragnostics,” *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2012.

- [12] I. Brigger, C. Dubernet, and P. Couvreur, “Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012.
- [13] R. Rosensweig, “Heating magnetic fluid with alternating magnetic field,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2002.
- [14] O. Bixner and E. Reimhult, “Controlled magnetosomes: embedding of magnetic nanoparticles into membranes of monodisperse lipid vesicles,” *Journal of Colloid and Interface Science*, 2015.
- [15] H. Guo, W. Chen, X. Sun, Y.-N. Liu, J. Li, and J. Wang, “Theranostic magnetoliposomes coated by carboxymethyl dextran with controlled release by low-frequency alternating magnetic field,” *Carbohydrate Polymers*, 2015.
- [16] R. V. Ferreira, T. M. da Mata Martins, A. M. Goes, J. D. Fabris, L. C. D. Cavalcante, L. E. F. Outon, and R. Z. Domingues, “Thermosensitive gemcitabine-magnetoliposomes for combined hyperthermia and chemotherapy,” *Nanotechnology*, 2016.
- [17] H. Ye, J. Tong, J. Liu, W. Lin, C. Zhang, K. Chen, J. Zhao, and W. Zhu, “Combination of gemcitabine-containing magnetoliposome and oxaliplatin-containing magnetoliposome in breast cancer treatment: A possible mechanism with potential for clinical application,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 28, 2016.
- [18] A. R. O. Rodrigues, I. T. Gomes, B. G. Almeida, J. P. Araujo, E. M. S. Castanheira, and P. J. G. Coutinho, “Magnetic liposomes based on nickel ferrite nanoparticles for biomedical applications,” *Chemistry*.
- [19] A. Joniec, S. Sek, and P. Kryszynski, “Magnetoliposomes as potential

- carriers of doxorubicin to tumours,” *Chemistry*, 2016.
- [20] H. B. and, “Protoporphyrin ix-loaded magnetoliposomes as a potential drug delivery system for photodynamic therapy: Fabrication, characterization and in vitro study,” *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016.
- [21] S. Meier, G. Putz, U. Massing, C. Hagemeyer, D. von Elverfeldt, M. Meibner, K. Ardipradja, S. Barnert, K. Peter, C. Bode, R. Schubert, and C. von zur Muhlen, “Immuno-magnetoliposomes targeting activated platelets as a potentially human-compatible mri contrast agent for targeting atherothrombosis,” *Biomaterials*, 2015.
- [22] A. Salvatore, C. Montis, D. Berti, and P. Baglioni, “Multifunctional magnetoliposomes for sequential controlled release,” *AVS Nano*, 2016.
- [23] L. Wang, P. Zhang, J. Shi, Y. Hao, D. Meng, Y. Zhao, Y. Yanyan, D. Li, J. Chang, and Z. Zhang, “Radiofrequency-triggered tumor-targeting delivery system for theranostics application,” *ACS Materials and Interfaces*, 2015.
- [24] J. estelrich, M. J. Sánchez-Martín, and M. A. Busquets, “Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents,” *International Journal of Nanomedicine*, 2015.
- [25] R. M. Gonzalez, J. Estelrich, and M. A. Busquets, “Liposomes loaded with hydrophobic iron oxide nanoparticles: Suitable t2 contrast agents for mri,” *Molecular Sciences*, 2016.
- [26] C. Lorenzato, C. Oerlemans, M. van Elk, W. J. C. Geerts, B. D. de Senneville, C. Moonena, and C. Bos, “Mri monitoring of nanocarrier accu-

- mulation and release using gadolinium-sprio co-labelled thermosensitive liposomes,” *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2015.
- [27] M. E. Cano, A. Barrera, J. C. Estrada, A. Hernandez, and T. Cordova, “An induction heater device for studies of magnetic hyperthermia and specific absorption ratio measurements,” *Review of Scientific Instruments*, 2011.
- [28] A. Mediano, E. Natividad, F. Palacio, and M. Castro, “Equipo adiabático para medida del coeficiente de absorción específico de un material sometido a un campo magnético alterno y método para realizar dicha medida,” Universidad de Zaragoza, Tech. Rep., 2007.
- [29] S. Gudoshnikov, B. Liubimov, Y. Sitnov, V. Skomarovsky, and N. Usov, “Ac magnetic technique to measure specific absorption rate of magnetic nanoparticles,” *Journal of superconductors*, 2013.
- [30] R. Xu, Y. Zhang, M. Ma, J. Xia, J. Liu, Q. Guo, and N. Gu, “Measurement of specific absorption rate and thermal simulation for arterial embolization hyperthermia in the maghemite-gelled model,” *IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS*, vol. 43, no. 3, 2007.
- [31] E. Garaio, J. Collantes, J. Garcia, F. Plazaola, S. Mornet, F. Couillaud, and O. Sandre, “A wide-frequency range ac magnetometer to measure the specific absorption rate in nanoparticles for magnetic hyperthermia,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2013.
- [32] L.-M. Lacroix, J. Carrey, and M. Respaud, “A frequency-adjustable electromagnet for hyperthermia measurements on magnetic nanoparticles,” *Review of Scientific Instruments*, 2008.

- [33] S. Takamatsu, O. Matsui, T. Gabata, S. Kobayashi, M. Okuda, T. Ougi, Y. Ikehata, I. Nagano, and H. Nagae, “Selective induction hyperthermia following transcatheter arterial embolization with a mixture of nano-sized magnetic particles (ferucarbotran) and embolic materials: feasibility study in rabbits,” *Radiat Med*, 2008.
- [34] L. Bubnovskaya, A. Belous, A. Solupan, A. Podoltsev, I. Kondratenko, A. Kovelskaya, T. Sergienko, and S. Osinsky, “Nanohyperthermia of malignant tumors. ii. in vivo tumor heating with manganese perovskite nanoparticles,” *Experimental Oncology*, 2012.
- [35] M. M. Attar, M. Haghpanahi, S. Amanpour, and M. Mohaqeq, “Analysis of bioheat transfer equation for hyperthermia cancer treatment,” *Journal of Mechanical Science and Technology*, 2014.
- [36] E. Natividad, M. Castro, and A. Mediano, “Adiabatic vs. non-adiabatic determination of specific absorption rate of ferrofluids,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 321, no. 10, pp. 1497–1500, May 2009.
- [37] M. Coisson, G. Barrera, F. Celegato, L. Martino, F. Vinai, P. Martino, G. Ferraro, and P. Tiberto, “Specific absorption rate determination of magnetic nanoparticles through hyperthermia measurements in non-adiabatic conditions,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2015.
- [38] M. Mocna, “Hyperthermia in oncology,” *AIP Conference Proceedings*, no. 958, 2007.
- [39] B. Hildebrandt, P. Wust, O. Ahlers, A. Dieing, G. Sreenivasa, T. Kerner, R. Felix, and H. Riess, “The cellular and molecular basis of hypert-

- hermia,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 43, pp. 33–56, 2002.
- [40] G. Ma and G. Jiang, “Review of tumor hyperthermia technique in biomedical engineering frontier,” in *3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*, 2010.
- [41] D. Jean-Louis, E. Simon, and G. Carole, “Fft-based computation of the bioheat transfer equation for the hcc ultrasound surgery therapy modeling,” *Conference proceedings*, 2008.
- [42] H.-S. Kou, T.-C. Shih, and W.-L. Lin, “Effect of the directional blood flow on thermal dose distribution during thermal therapy: an application of a green’s function based on the porous model,” *Physics in Medicine and Biology*, 2003.
- [43] W. C. DEWEY, “Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic,” *International Journal of Hyperthermia*, 2009.
- [44] D. E. Thrall, G. L. Rosner, C. Azuma, S. M. Larue, B. C. Case, T. Samulski, and M. W. Dewhirst, “Using units of cem 43 °c t90, local hyperthermia thermal dose can be delivered as prescribed,” *International Journal of Hyperthermia*, vol. 16, no. 5, pp. 415–428, 2000.
- [45] B. H. Ern e, K. Butter, B. W. M. Kuipers, and G. J. Vroege, “Rotational diffusion in iron ferrofluids,” *Langmuir*, pp. 8218–8225, 2003.
- [46] V. Socoliuc and D. Bica, “The influence of the neel rotation on the magnetic induced dichroism in magnetic fluids,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2004.

- [47] R. E. Rosensweig, "Magnetic fluids," *Annual Reviews*, 1987.
- [48] R. Kappiyoor, M. Liangruksa, R. Ganguly, and I. K. Puri, "The effects of magnetic nanoparticle properties on magnetic fluid hyperthermia," *Journal of Applied Physics*, 2010.
- [49] M. Zahn, "Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology," *Journal of Nanoparticle Research*, 2001.
- [50] J. S. Smart, "The neel theory of ferrimagnetism," 1955.
- [51] P. Kopcansky, "Neel and brownian rotations in ferromagnetics," *International Conference on magnetic fluids*, 2010.
- [52] M. R. Barati, C. Selomulya, and K. Suzuki, "Particle size dependence of heating power in mgfe₂o₄ nanoparticles for hyperthermia therapy application," *Journal of Applied Physics*, 2014.
- [53] E. L. Jr., T. E. Torres, L. M. Rossi, H. R. Rechenberg, T. S. Berquo, A. Ibarra, C. Marquina, M. R. Ibarra, and G. F. Goya, "Size dependence of the magnetic relaxation and specific power absorption in iron oxide nanoparticles," *Journal of Nanoparticle Research*, 2013.
- [54] E. A. Périgo, F. A. Sampaio, and M. F. de Campos, "On the specific absorption rate of hyperthermia fluids," *Applied Physics Letters*, 2013.
- [55] X. Wang, H. Gu, and Z. Yang, "The heating effect of magnetic fluids in an alternating magnetic field," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 293, 2005.

- [56] F. Shubitidze, K. Kekalo, R. Stigliano, and I. Baker, “Magnetic nanoparticles with high specific absorption rate of electromagnetic energy at low field strength for hyperthermia therapy,” *Journal of Applied Physics*, 2015.
- [57] D. Serantes, D. Baldomir, C. Martinez-Boubeta, K. Simeonidis, M. Angelakeris, E. Natividad, M. Castro, A. Mediano, D.-X. Chen, A. Sanchez, L. Balcells, and B. Martínez, “Influence of dipolar interactions on hyperthermia properties of ferromagnetic particles,” *Journal of Applied Physics*, 2010.
- [58] A. Samad, Y. Sultana, and M. Aqil, “Liposomal drug delivery systems: An update review,” *Current Drug Delivery*, vol. 4, 2007.
- [59] T. M. Allen and P. R. Cullis, “Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013.
- [60] D. T. Rani, “Liposome as a potential drug delivery system: A review,” *International Research Journal of Pharmacy*, 2013.
- [61] A. A. *et al.*, “Liposome: classification, preparation, and applications,” *Nanoscale Research Letters*, vol. 8, no. 112, 2013.
- [62] M. Cano, T. Córdova, A. Hernandezndez, J. Estrada, P. Knautha, Z. López, M. Sabanero, and M. Sosa, “Experimental setup for magnetic hyperthermia: pilot study,” *Revista Mexicana de Física*, 2012.
- [63] “Induction heating system topology review,” Fairchild Semiconductor, Tech. Rep., 2000.
- [64] A. Okuno, M. Hayashi, H. Kawano, and M. Nakaoka, “Latest develop-

ments and practical evaluations of load-adaptative variable-frequency and pam based variable voltage high-frequency resonant inverter using static induction high power transistor for industrial induction heating plant,” *Power Eleztronicsand Variable-Speed Drives*, 1994.

- [65] A. Okuno, M. Hayashi, H. Yasutsune, and M. Nakaoka, “Series resonant frequency tracking-based high-frequency inverter using static induction power transistor for electromagnetic industrial induction metal surface heating and feasible evaluations,” *IEEE Catalogue*, 1995.
- [66] A. J. Sitzman, F. Stefani, D. L. Bourell, and E. Treviño, “Use of the magnetic saw effect for manufacturing,” *IEEE TRANSACTIONS ON PLASMA SCIENCE*, 2014.
- [67] H. Fujita, H. Akagi, and S. ichi Shinohara, “A 2-mhz 6-kva voltage-source inverter using low-profile mosfet modules for low-temperature plasma generators,” *IEEE TRANSACTIONS ON POWER ELECTRONICS*, vol. 14, no. 16, pp. 1014–1020, 1999.
- [68] L. Michalski, K. Eckersdorf, and J. Kucharski, *Temperature Measurement*, 2nd ed. John Wiley and Sons Ltd, 2001.
- [69] D. M. Rowe, *CRC Handbook of thermoelectrics*, D. M. Rowe, Ed. CRC press, 1995.
- [70] C. Reebals, Ed., *Pressure and temperature measurement*. WIKA Instrument Corporation, 2008.
- [71] A. Chen and C. Chen, “Evaluation of piecewise polynomial equations for two types of thermocouples,” *sensors*, 2013.

- [72] R. Hájovský, M. Pieš, and L. R. †, “Analysis of the appropriateness of the use of peltier cells as energy sources,” *sensors*, 2016.
- [73] C. Y. Flores-Niño, M. A. Olivares-Robles, and I. Loboda, “General approach for composite thermoelectric systems with thermal coupling: The case of a dual thermoelectric cooler,” *entropy*, 2015.
- [74] M. A. Olivares-Robles, F. Vazquez, and C. Ramirez-Lopez, “Optimization of two-stage peltier modules: Structure and exergetic efficiency,” *Entropy*, 2012.
- [75] Y. Liu and A. Mandelis, “Real-time remote temperature and thickness measurement of titanium nitride thin coatings growing on steel using laser thermorefectance optical thermometer,” *The European Physical Journal*, 2008.
- [76] A. V. Malakhovskii, V. A. Isachenko, A. L. Sukhachev, A. M. Potseluyko, V. N. Zablude, T. V. Zarubina, and I. S. Edelman, “Magneto-optical properties of dy^{3+} in oxide glasses: The origin of the magneto-optical activity of f-f transitions and its anomalous temperature dependence,” *Physics of the Solid State*, 2007.
- [77] I. A. Tambasov, V. G. Myagkov, A. A. Ivanenko, L. E. Bykova, E. V. Yozhikova, I. A. Maksimov, and V. V. Ivanov, “Effect of exposure to optical radiation and temperature on the electrical and optical properties of in_2o_3 films produced by autowave oxidation,” *Semiconductors*, 2014.
- [78] E. Y. Loktionov, Y. Y. Protasov, and V. D. Telekh, “Measurements of the temperature dependence of optical characteristics of materials in vacuum,” *Instruments and Experimental Techniques*, 2012.

- [79] A. V. Kondyurin, A. P. Sviridov, M. V. Obrezkova, and V. V. Lunin, “Noncontact measurement of thermal and optical parameters of biological tissues and materials using ir laser radiometry,” *Russian Journal of Physical Chemistry*, 2009.
- [80] M. Jones, “Accurate temperature sensing with an external p-n junction,” Linear Technology, Tech. Rep., 2012.
- [81] “Digital temperature sensor accuracy explained,” Philips, Tech. Rep., 2006.
- [82] “Thermal sensing methods used in on semiconductor devices,” ON Semiconductor, Tech. Rep., 2011.
- [83] C. J. B. Fayomi, G. I. Wirth, H. F. Achigui, and A. Matsuzawa, “Sub 1 v cmos bandgap reference design techniques: a survey,” *Analog Integrated Circuits Signal Processing*, 2010.
- [84] C.-C. Chen, C.-L. Chen, and Y. Lin, “All-digital time-domain cmos smart temperature sensor with on-chip linearity enhancement,” *sensors*, 2016.
- [85] *MLX90614 family*, Melexis.