



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Ingeniería

Diseño de una Celda para Experimentos de Dinámica de Gotas con Interacciones con Ondas Acústicas

Tesis

que para obtener el Título de Ingeniero Mecánico

Presenta:

Jorge Leonardo Cruz Rojas

Tutor: Dr. Marco Antonio Reyes Huesca

2015

*Para Mamá China,
Mamá Vicky y
Ximenita
con todo el amor
que soy capaz
de sentir.*

Agradecimientos

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a las facilidades otorgadas en el Laboratorio de Reología Óptica del Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM y por el Doctor Enrique Geffroy, quien con su confianza y apoyo permitió finalizar este trabajo. Igualmente agradezco al Doctor Minzoni y en general a todas las personas que trabajan en el laboratorio de Reología Óptica por su amabilidad y compañerismo, y de manera particular, al Doctor Marco por sus enseñanzas, paciencia y ejemplo; y por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto.

Siempre seguiré agradeciendo a mi madre, a quien no puedo evitar deberle todo lo que soy y puedo llegar a ser, y que a través de mi vida ha brindado el más grande ejemplo posible de trabajo y en especial de amor que pueda darse. Por supuesto también llevo en mi corazón a mamá Vicky quién cada día tiene más de mi admiración. Mis pensamientos de igual manera para Ximena, quien incontables veces me ha impulsado sin saberlo, para ser mejor.

Agradezco a mis tías de manera especial por los consejos y el gran ejemplo que han sido en vida, a mi tío Christian y a mi hermano Carlos y de manera general a toda mi familia por el indispensable soporte que han sido en todo momento. También menciono y tengo presentes a las grandes personas que he podido conocer y que a día de hoy puedo llamar amigos cuando no hermanos; a Russell, Serna, Michi y Benjamín por haber convertido varios pasajes probablemente solitarios en muchos momentos de alegría durante ya varios años.

Finalmente mi agradecimiento para Norma, sin quien de manera segura, no habría podido levantarme en la etapa más complicada de mi vida, por todo su tiempo, comprensión y amor.

Contenido

Introducción.....	6
Capítulo 1: Sistemas de suministro dirigido de medicamentos (Targeted Drug Delivery)	8
1.1 Sistemas de suministro de medicamentos inteligentes.....	8
1.2 Vehículos.....	10
1.2-1 Características de los Microfluidos empleados comúnmente como portadores.	11
1.3 Liberación Controlada de Medicamentos Mediante Ultrasonido.....	14
1.3-1 Destrucción de Micro burbujas Controlada Mediante Ultrasonido	14
Capítulo 2: Aspectos Relevantes de la experimentación con ultrasonido	19
2.1 Ultrasonido	19
2.1.2 Generadores de Ultrasonidos.....	21
2.1.3 Transductores	21
2.2 Principios Físicos.....	22
2.2-1 Ondas no enfocadas.....	29
2.2-2 Ondas Enfocadas	30
2.2-3 Ondas estacionarias	31
2.2-4 Efectos del ultrasonido en las gotas	32
2.3 Índice Térmico e Índice Mecánico	36
Capítulo 3: Descripción del dispositivo experimental.....	37
3.1 Celda para Flujo “Molino de 2 Rodillos.....	39
3.2 Transductores	41
3.3 Disposición del Arreglo Experimental	42
3.4 Distancia Focal	42
3.5 Consideración de las vibraciones.	43
3.6 Experimentos preliminares	44
Capítulo 4: Sistema Óptico y sistema de adquisición y análisis de imágenes.	45
4.1 Componentes para la adquisición de imágenes	45
4.1-1 Cámara Nikon D70 s.....	45
4.1-2 Cámara Nikon DS-Qi1	46
4.2 Comparación de ambos equipos: Elección de la cámara.....	47

4.3 Componentes Ópticos.....	48
4.3-1 Lente Micro-Nikkor 200mm f/4D IF-ED	48
4.3-2 Nikon Close-up Lenses 5T y 6T	49
4.3-3 Microscopio SMZ-U	50
4.4 Propiedades del Sistema Óptico: Calibración, Resolución y Distorsión.....	51
4.4-1 Resolución	51
4.4-2 Calibración	53
4.4-3 Distorsión	54
4.5 El Análisis de Imágenes	55
Capítulo 5: Diseño de la celda	58
Simulaciones Numéricas	58
5.1 Parámetros generales para la simulación.....	59
5.2 Variantes de la configuración Básica	61
1.- Posicionamiento del Transductor	62
2.- Arreglo de múltiples transductores	67
3.- Cambio del material en la celda de flujos	72
4.- Variaciones en la frecuencia aplicada	75
5.- Cambio en la geometría de la celda	78
6.- Cambio en el fluido de soporte	82
7.- Onda enfocada y no enfocada	84
Conclusiones.....	86
Referencias	88

...Y si hemos llegado a la edad que tenemos es porque otros nos han ido salvando la vida, incesantemente.

“La resistencia.”

Ernesto Sabato, 2000

Introducción

Desde hace algunas décadas el interés por optimizar la liberación de fármacos ha dado pie al desarrollo de nuevas tecnologías, materiales y métodos para el control de la administración de medicamentos. Tecnologías basadas en microfluídica (usando nano partículas poliméricas, lipoesferas, micro cápsulas, nano emulsiones), los polímeros biocompatibles y la liberación controlada de medicamentos mediante ultrasonido son sólo algunos ejemplos de innovaciones tecnológicas enfocadas para el mejoramiento de los tratamientos médicos actuales.

Algunas de las técnicas de liberación inteligente de medicamentos utilizan lo que se denominan vehículos de suministro, los cuales son contenedores del medicamento que lo mantienen aislado y evita que interaccione con tejidos del cuerpo diferentes del objetivo. Entre estos vehículos se encuentran las micelas poliméricas, los liposomas, etc., los cuales deben ser no tóxicos, biocompatibles, no inmunogénicos, biodegradables y no ser reconocidos por los mecanismos de defensa del organismo.

Una de las técnicas de suministro inteligente utiliza energía ultrasónica para mejorar el suministro de los medicamentos. En el caso de combinarse con un vehículo de suministro, la energía ultrasónica se utiliza para romper los vehículos de transporte en un área específica y liberar el medicamento.

Las ventajas de esta técnica son que permite dirigir específicamente el medicamento, ya que las ondas ultrasónicas se pueden enfocar; el vehículo de suministro es pasivo. Las desventajas es que puede ser una técnica invasiva, dependiendo del tejido que se quiera tratar, además del suministro previo de los liposomas contenedores del medicamento. Para que esta técnica sea eficiente, es necesario tener bien caracterizadas las propiedades de los liposomas o en general del vehículo de suministro, para que con las ondas ultrasónicas se pueda romper para liberar el medicamento. La parte que se debe cuidar aquí es que la energía de las ondas ultrasónicas no sea tan alta que dañe el tejido o que eleve la temperatura excesivamente. Es por ello que el objetivo de este trabajo es proveer de una herramienta que permita poder especificar los parámetros requeridos para que el acoplamiento del vehículo de transporte con la onda ultrasónica sea efectivo dentro de los valores seguros.

El propósito de este trabajo es proponer una alternativa de configuración experimental para llevar a cabo el análisis del rompimiento de partículas fluidas por medio de ondas ultrasónicas. Se pretende sentar las bases para un uso óptimo del equipo disponible en el laboratorio de Reología Óptica del Instituto de Investigaciones en Materiales para un posterior trabajo que involucre ultrasonido como método de rompimiento de las partículas y su aplicación en métodos de administración de medicamentos inteligentes.

En la presente tesis se muestran aspectos que se deben tomar para mejorar la experimentación, así como una propuesta para el diseño de una celda más acorde al empleo de ultrasonido tomando en cuenta variables como el material así como la retrodispersión y comportamiento en general del campo sónico en el interior. Se trata de un diseño de propósito único, por lo que los parámetros de mayor importancia en la celda son bastante específicos y cuestiones como la resistencia de la misma (aunque es considerada) pasa a un segundo plano.

El Capítulo 1 se presenta una revisión general de los denominados Sistemas de suministro dirigido de medicamentos (Targeted Drug Delivery Systems) y en particular de la aplicación del ultrasonido para la liberación de medicamentos Suministro de medicamentos mediante ultrasonido (Ultrasound Mediated Drug Delivery, UMDD por sus siglas en inglés).

El Capítulo 2 aborda el tema del ultrasonido y sus ecuaciones importantes para el planteamiento del mismo y se resaltan aspectos que no deben pasar inadvertidos en la posterior experimentación o en el desarrollo de una posible iteración en el diseño de la celda.

El Capítulo 3 tiene como principal objetivo clarificar la disposición de los elementos utilizados para realizar la experimentación con ultrasonido, así como sintetizar las características esenciales y de funcionamiento de los dispositivos clave en el proyecto.

En el Capítulo 4 se analiza la óptica así como el sistema de adquisición y análisis de imágenes empleados en los experimentos con la finalidad de fundamentar su utilidad y caracterizar las capacidades generales de los mismos.

Finalmente en el Capítulo 5 se contemplan y redefinen características necesarias para el diseño de la celda de flujos, se fundamenta el análisis de ultrasonido con el apoyo de software y se presentan algunas configuraciones para la manufactura de la misma.

Capítulo 1: Sistemas de suministro dirigido de medicamentos (Targeted Drug Delivery)

1.1 Sistemas de suministro de medicamentos inteligentes.

Históricamente en la rama de la medicina uno de los mayores problemas ha sido la manera de hacer llegar las sustancias activas a los lugares en que se precisan. El método más generalizado para la administración de algún agente activo se denomina administración sistémica. En la **Figura 1.1** se muestran las disciplinas relacionadas con el suministro de medicamentos.

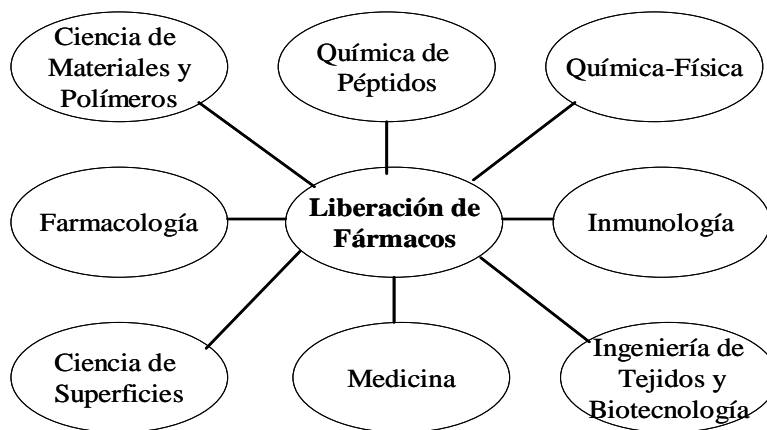


Figura 1.1 Disciplinas relacionadas con la liberación controlada de Fármacos

La administración sistémica implica un número considerable de aspectos indeseables entre los que se encuentran la dificultad de especificar la zona para la dosificación, la falta de control de la llegada del medicamento a órganos no deseados, el uso de medicamentos más agresivos y finalmente la generación de efectos secundarios.

Los contratiempos descritos anteriormente condujeron a buscar alternativas para mejorar la administración de medicamentos surgiendo así los llamados Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos o Sistemas de suministro de medicamentos inteligentes (“Smart Drug Delivery Systems”, SDDS). Tal concepto surgió en los años 70, tratando de mejorar las propiedades terapéuticas de los fármacos, incorporándoles como características deseadas la liberación a una velocidad adecuada y en el área específica que requiriera el tratamiento.

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que la mayoría de las veces es un material polimérico o una combinación de éstos.ⁱ La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea viene determinada por las propiedades del polímero y, en menor medida, de factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Con el fin de contextualizar, la **Figura 1.2** indica cómo se distribuían los principales métodos de administración de medicamentos en los Estados Unidos hasta el año 2012.

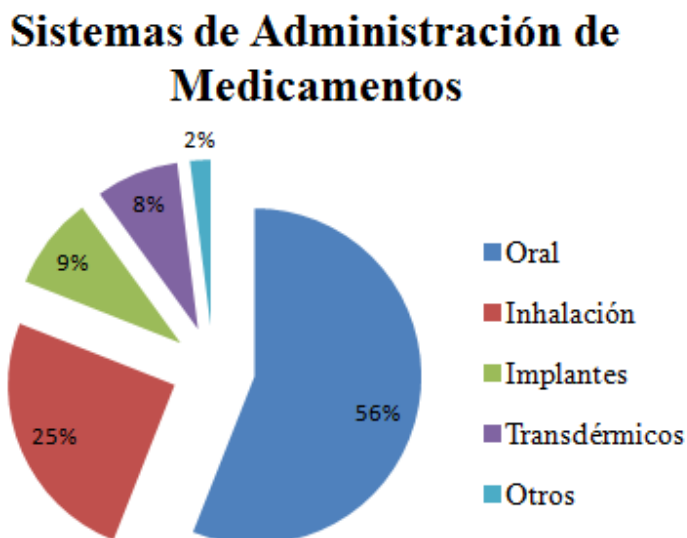


Figura 1.2 Distribución del uso de los sistemas de liberación de medicamentos tradicionales (EUA)

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de concentraciones adecuadas del mismo en dosis diarias lo menos frecuentes posibles.ⁱⁱ Sin embargo, como fue mencionado, las técnicas empleadas comúnmente, incluso en nuestros días, proporcionan un control muy limitado de las concentraciones de la sustancia en el plasma y el tiempo de permanencia en el cuerpo sólo puede aumentarse al incrementar la frecuencia o la cantidad en las dosis, lo cual resulta un gran inconveniente ya que esto provoca la proliferación de las llamadas contraindicaciones o efectos secundarios. Resulta entonces notorio que una consecuencia de la falta del control en la liberación genera dos efectos igualmente indeseables, la ineficacia alternada con aumentos de la toxicidadⁱⁱⁱ. Con las técnicas de liberación controlada de fármacos se pretende tener el nivel más alto posible de precisión tanto en el sentido de las cantidades suministradas así como de las zonas (ya sean órganos o tejidos) que se desean tratar. Un ejemplo de desarrollo de administración de medicamentos inteligentes se muestra en la **Figura 1.3**, se trata de un método transdérmico con el que se puede mantener un control alto en la dosificación del fármaco.

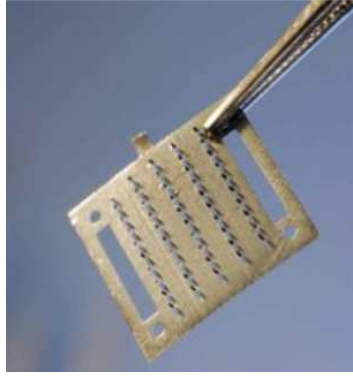


Figura 1.3 Microagujas desarrolladas en la UNAM.

1.2 Vehículos

La investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos es una labor sumamente ardua, compleja e incluso costosa ya que tomando como referencia que para poder lanzar un medicamento nuevo el proceso requeriría de unos 15 años en promedio, lo cual implicaría una inversión de \$802 millones de dólares con una tasa de incremento anual del 7%^{iv}. La mayoría de los fármacos empleados contra alguna enfermedad no se acumulan de manera selectiva en las células, tejidos u órganos de interés. Normalmente la sustancia activa del medicamento se distribuye dentro del cuerpo y para alcanzar su diana celular es necesario que se atravesase una serie de barreras biológicas por lo que el medicamento podría llegar a ser “desactivado” o tener efectos colaterales en los tejidos y órganos sanos que no están involucrados en el proceso patológico.

Recientemente los microfluidos se han utilizado en los SDDS para sintetizar los portadores de medicamento agregándoles nuevas propiedades y alcances por encima de los sistemas tradicionales, permitiendo un progreso en cuanto a las estrategias de liberación se refiere.

Microfluídica

Se le denomina Microfluídica a la ciencia interdisciplinaria referente al flujo y la manipulación de una pequeña cantidad (del orden de nanolitros) de líquido en un determinado sistema^v. Los dispositivos de microfluidos para generar un flujo consisten en general en microcanales o microcapilares.

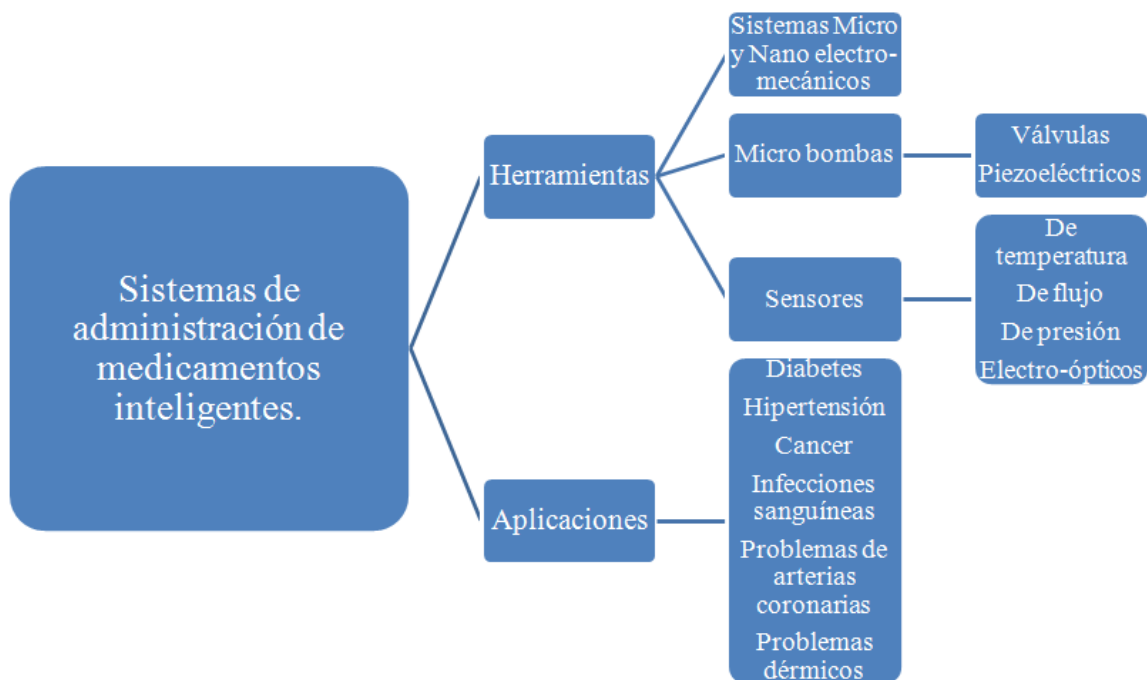


Figura 1.4 Esquema general de los Sistemas de Administración de Medicamentos Inteligentes (SDDS por sus siglas en inglés).^{vi}

1.2-1 Características de los Microfluidos empleados comúnmente como portadores.

En general los métodos empleados para la fabricación de partículas portadoras de medicamento se basan en la formulación de emulsiones; el orden de magnitud en el tamaño de las gotitas (micro o nano partículas) en la suspensión está en función de los dispersores y homogenizadores usados. Para ambas escalas el proceso de emulsificación tiene dos etapas: dispersión y homogenización^{vii}.

1. **Dispersión:** Se realiza con una agitación mecánica en un vaso cerrado. Primero se introduce la fase continua, después el agitador (por ejemplo una turbina o hélice) se coloca en el líquido y se acciona, después se vierte la fase dispersa (la cuál contiene los activos terapéuticos). Este paso se lleva a cabo para tener una dispersión preliminar de las gotas llamada “premezcla”, las gotas presentan un tamaño entre 10 y 100 μm de diámetro con una distribución de gran tamaño.
2. **Homogenización:** Es indispensable para producir una emulsión fina y estable, esta etapa reduce el diámetro promedio de las partículas y se mejora la monodispersidad, lo cual contribuye en el aumento de la estabilidad de la emulsión.

Por otra parte los homogenizadores de alta presión o ultrasonificadores permiten disminuir el tamaño a rango nanométrico incluso por debajo de los 100 nm.

Existen otros métodos para la fabricación de partículas portadoras que no implican el proceso de emulsificación aunque es un hecho que la mayoría de procesos de fabricación incluyen los pasos antes mencionados. Es evidente que los diferentes procesos conllevan ventajas o desventajas características, pero cabe decir que los procesos sin emulsificación carecen de flexibilidad en la etapa de formulación o de una manera eficaz para mantener un estándar del tamaño de las partículas a través del proceso^{viii}.

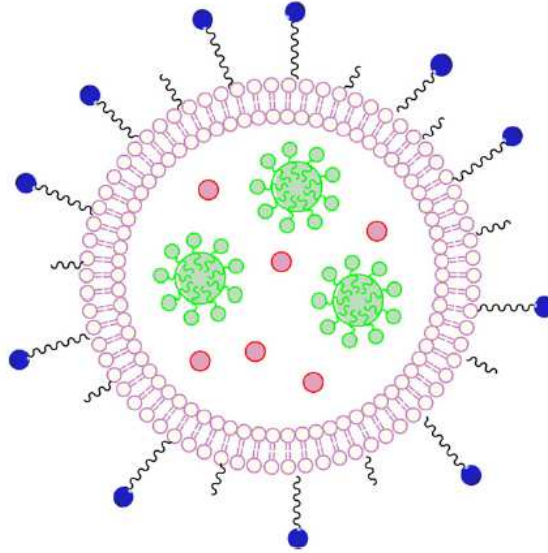


Figura 1.5 Representación de un liposoma.

Liposomas: Son pequeñas vesículas con un diámetro del orden de nanómetros con diferentes formas y tamaños. Consta de una fase acuosa rodeada por varias capas de lípidos. Son los transportadores más eficaces para introducir medicamentos en las células.

El uso como transportador tiene la ventaja de que se puede programar de tal forma que el medicamento se pueda liberar, durante un tiempo más prolongado. Tienen una tendencia natural a ligarse a células y tejidos, permite lograr la máxima eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios no deseados.

Químicamente son similares a células que circulan en la sangre con las que son compatibles. Los liposomas conjugados con anticuerpos se unen a células diana con más facilidad que las formas solubles de los anticuerpos.

Se utilizan como:

- Transportadores para disminuir la liberación del medicamento.
- Instrumento de orientación de inmunomoduladores, a las células del sistema inmune.
- Reguladores de Liberación del medicamento frente a infecciones de tipo sistémico.

- Reductores de efectos secundarios de algunos medicamentos.
- Métodos de diagnóstico.

Las especificaciones de cada sistema de liberación de fármacos han permitido que el principio activo pueda permanecer más tiempo en el organismo sin sufrir una degradación temprana, así como estar unido a una superficie por medio de interacciones químicas y físicas, y ser encapsulado y entregado de manera controlada al órgano, tejido y célula correspondiente.

Micelas: Estos copolímeros compuestos de segmentos hidrófilos e hidrófobos poseen la capacidad de formar estructuras micelares en un medio acuoso. La eficacia terapéutica de muchos fármacos de bajo peso molecular se puede mejorar combinándolos con transportadores poliméricos. El núcleo hidrófobo de las micelas poliméricas facilita la incorporación de fármacos hidrófobos, ya sea por medio de enlaces covalentes o no covalentes, tales como interacciones hidrófobas e interacciones iónicas.

Nanopartículas: Son sistemas poliméricos ($< 1 \mu\text{m}$). De acuerdo con el proceso empleado para preparar nanopartículas, pueden obtenerse nanocápsulas o nanoesferas, éstas son las equivalentes morfológicas de las microcápsulas y de las microesferas, respectivamente.

Los materiales empleados para generar las nanopartículas deben ser biocompatibles, lo que significa que no deben causar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el biomaterial. Tras la interacción con los tejidos y fluidos corporales, deben biodegradarse en componentes no tóxicos, tanto química como físicamente, o por una combinación de ambas.

Uno de los usos de nanotransportadores micelares, es proporcionar medicamentos contra el cáncer previniendo la liberación prematura de los fármacos durante la circulación y garantiza la entrega de altas concentraciones del fármaco en el lugar del tumor.

Dendrímeros: Es una macromolécula tridimensional de construcción arborescente. Los dendrímeros forman parte de los polímeros, pero su diferencia radica en que la distribución de las moléculas que constituyen a los polímeros lineales es probabilística, en tanto que en el caso de los dendrímeros, se tiene una estructura química precisa, donde los enlaces químicos entre los átomos pueden ser descritos con exactitud

Es de gran importancia el uso de dendrímeros como agentes de contraste en resonancia magnética. Las imágenes por resonancia magnética son un método de fácil diagnóstico, gracias a las imágenes anatómicas de órganos y vasos sanguíneos.

Otra aplicación relevante, es cuando los dendrímeros actúan como agentes de transfección (los llamados vectores) en la terapia genética. Los vectores transfieren los genes a través de la membrana celular hasta el núcleo. La estructura bien definida, compacta globular, forma, tamaño, monodispersidad y funcionalidad en la superficie, hacen de los dendrímeros candidatos excelentes como acarreadores y liberadores de fármacos.

Nanotubos: Es una nanopartícula cilíndrica compuesta por una o varias capas de grafeno enrolladas, las cuales están formadas por múltiples anillos de átomos de carbono perfectamente estructurados. Su tamaño varía desde un diámetro de unos pocos nanómetros y puede medir varios milímetros de largo.

Los nanotubos de carbón (NTC) se han catalogado como uno de los avances tecnológicos más prometedores para el área médica, ya que gracias a su tamaño pequeño pueden transitar libremente a través de la circulación sanguínea e introducirse en compartimentos celulares. También tienen la ventaja de que por medio de reacciones químicas sencillas se pueden adherir a su superficie sustancias de interés clínico, y facilitar el transporte de estas a un lugar específico. Los nanotubos de carbón incluso pueden ser utilizados para transferir DNA a una célula con una eficiencia mayor, que otros métodos convencionales como la electroporación o la microinyección.

1.3 Liberación Controlada de Medicamentos Mediante Ultrasonido

Existen diversos ejemplos de técnicas de control de la liberación de medicamentos: bombas con diferentes velocidades de flujo, polímeros sensibles al pH o a la temperatura, polímeros donde la liberación del fármaco es activada por una reacción química, por un disolvente o enzima, polímeros donde el fármaco se libera por difusión, polímeros que liberan el fármaco en respuesta a un estímulo externo del campo magnético o ultrasonidos, estímulos eléctricos o fotoirradiación.

1.3-1 Destrucción de Micro burbujas Controlada Mediante Ultrasonido

El experimento propuesto en este trabajo basa su diseño en la aplicación de la técnica denominada Destrucción de Micro burbujas Controlada Mediante Ultrasonido (Ultrasound Targeted Microbubble Destruction, UTMD), la cual es una técnica relativamente reciente aún en el campo de la liberación controlada de medicamentos. Tal

método se basa en la segunda generación de agentes de contraste para ultrasonido, estos agentes son microburbujas capaces de permanecer varios minutos en el sistema circulatorio humano, pasar por el sistema capilar pulmonar y finalmente como característica más sobresaliente, es posible visualizarlas y destruirlas con mecanismos convencionales de eco cardiografía^{ix}.

De hecho la piedra angular para que este método sea posible es el desarrollo de estos agentes de contraste para eco cardiogramas (MCE por sus siglas en inglés). Se ha demostrado que el uso de UTMD incrementa la tasa de transferencia de diversos tipos de vehículos para la liberación de medicamentos como los genes o los vectores virales. La explicación para el fenómeno antes mencionado es la formación de micro poros en las membranas celulares debido a la cavitación y formación de “micro corrientes” debidas a grandes oscilaciones, las cuales a su vez las generan las frecuencias ultrasónicas empleadas en los diagnósticos a base de eco cardiografía lo que agrega la ventaja de no necesitar equipo novedoso para la aplicación del ultrasonido (transductores con una frecuencia de 1 a 2 MHz).

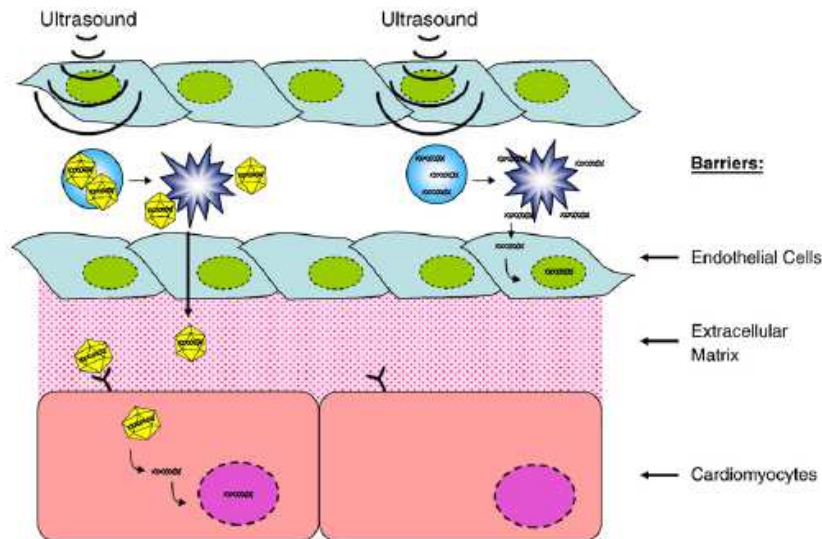


Figura 1.6 Diferentes barreras del tejido cardíaco que deben ser penetradas, en donde se ilustran las células endoteliales, la matriz extracelular y los cardiomiocitos. Tomada de C. R. Mayer^{ix}.

A diferencia de los tejidos no cardíacos, la administración de medicamentos controlada mediante Ultrasonido, no juega un rol tan importante para el corazón ya que tal sistema no es apto para concentrar fármacos utilizados con baja frecuencia y con importantes contraindicaciones (como los fármacos de quimioterapia) y solo pocos medicamentos tienen estas características en la terapia médica del corazón por lo que la aplicación de UTMD se limita a la liberación de genes para tratar problemas cardíacos. Se espera que con el desarrollo de estas técnicas a corto plazo pueda practicarse con eficacia al tratamiento para falla cardíaca angiogénesis^x y arterogénesis^{xi}.

La segunda generación de micro burbujas como agentes de contraste a diferencia de la primera, presenta un alto peso molecular y una menor solubilidad, lo que deriva en una mayor estabilidad dentro del organismo, esta propiedad además de su tamaño (1-1.5µm) permiten un paso transpulmonar después de una inyección intravenosa y por lo tanto una circulación sistémica. Estas microburbujas presentan diferentes comportamientos en presencia del ultrasonido:

- a) Retrodispersión Lineal (a bajas energías de ultrasonido)
- b) Señales no lineales (a energías moderadas de ultrasonido)
- c) Destrucción de las microburbujas (a altas energías de ultrasonido)^{xii}

Ya que la destrucción de microburbujas fue empleada en técnicas relativamente nuevas de formación de imágenes, estudios posteriores acerca de la seguridad que presentaban demostraron daño limitado en los capilares. Este fenómeno implicó la posibilidad de utilizar UTMD para controlar la liberación de una sustancia en un tejido diana a la vez que aumentaría la penetración en ese tejido, debido al incremento en la permeabilidad del capilar. La siguiente premisa es la utilización de las microburbujas como portadoras de sustancias terapéuticas para liberar donde el tratamiento lo precise.

Se han descrito con anterioridad varios mecanismos para la entrega de sustancias:

- A) Las microburbujas pueden manufacturarse simultáneamente con una sustancia bioactiva y esta podría incorporarse en la membrana de la burbuja.
- B) Las microburbujas podrían “incubarse” con una sustancia bioactiva, y de este modo unir esta sustancia a la capa o membrana de la microburbuja, mediante interacciones no covalentes o interacciones electrostáticas débiles.
- C) Las microburbujas y la sustancia bioactiva pueden ser coadministradas aprovechando el incremento de la permeabilidad después del UTMD^{xiii}.

La membrana o capa de las microburbujas es un aspecto clave para la realización del enlace entre las microburbujas y la sustancia bioactiva, generalmente está hecha de albúmina o de fosfolípidos.

Además de la aplicación de UTMD para la liberación de genes en aplicaciones cardíacas, otra área de interés y de un potencial muy grande para el uso del ultrasonido con fines terapéuticos es la denominada Ruptura de la Barrera Hemato Cerebral (Blood-Brain-Barrier-Disruption o BBBD por sus siglas en inglés)^{xiv}. Este sistema cerebro-vascular representa un conjunto de barreras para la mayoría de componentes ajenos al cuerpo, tanto perjudiciales como posibles químicos terapéuticos, he ahí la atención puesta en estos métodos, los investigadores del ramo encuentran gran conveniencia en el empleo de UMTD ya que conjugan un aumento de la permeabilidad en los tejidos de interés (al exponer los vehículos o portadores a un campo acústico), con la capacidad de usar distintos tipos de vectores para administrar el medicamento.

Como aplicaciones más relevantes se pueden enumerar las anteriores aunque es preciso decir que gracias a la posibilidad de aumentar la permeabilidad de las células el uso de ultrasonido se ha extendido al área del tratamiento y de problemas oculares debido a la dificultad en la administración de medicamentos ya que la córnea posee una permeabilidad selectiva sumamente compleja, y el cristalino y el humor vítreo carecen de capilares sanguíneos, ver **Figura 1.7**. Este tratamiento se maneja como un complemento a la administración tópica de medicamentos la cual cuenta con interesantes ventajas como concentrar los efectos terapéuticos y reducir efectos secundarios, sin embargo las condiciones de las capas oculares imponen la principal desventaja de este método. Considerando lo anterior además de una notoria preferencia por parte de los pacientes del método tópico por encima del tradicional (el cual consiste en una inyección directa a través de la cornea hasta el segmento posterior del ojo) los investigadores han explorado la irradiación de corneas *in vitro* para analizar el incremento de permeabilidad, actualmente se experimenta “*in vitro*” con córneas de conejos por su aceptable semejanza a las que poseemos los humanos^{xv}.

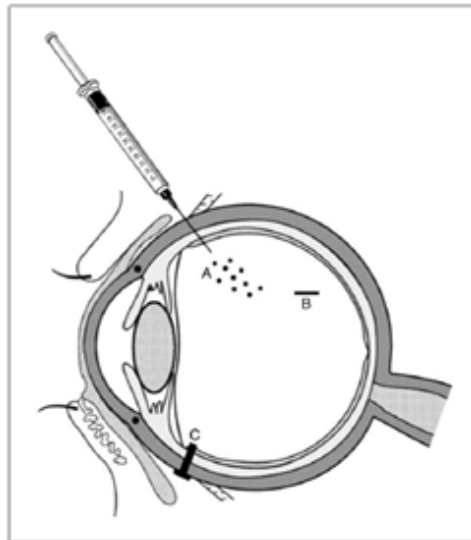


Figura 1.7 Inyección intravítrea de medicamentos en el segmento posterior ocular. Imagen tomada de M. Nabili et al ^{xv}.

La experimentación de Pattel y compañía consiste en irradiar córneas *in vitro* con transductores (diámetro efectivo de 15 mm) a frecuencias de 400, 600, 800 y 1 MHz.

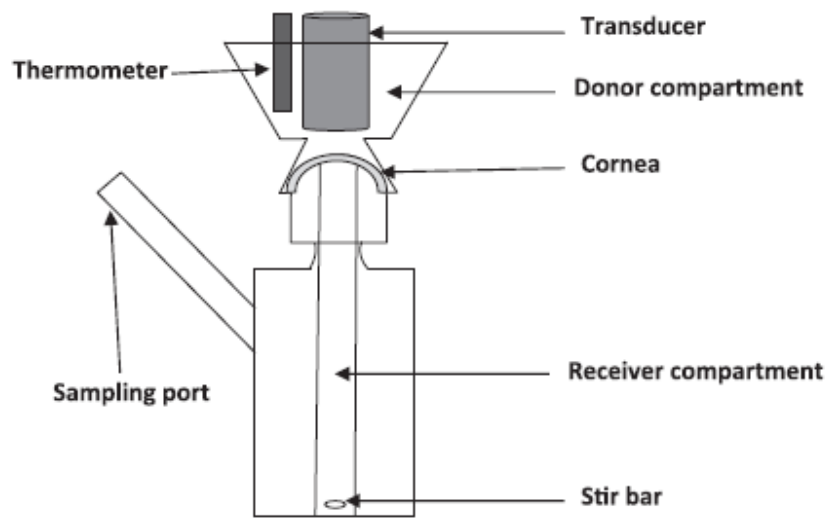


Figura 1.8 Configuración del experimento realizado por Nabili, Pattel y Mahesh.

Capítulo 2: Aspectos Relevantes de la experimentación con ultrasonido

La acústica es la física del sonido, el cual a su vez es la sensación detectada por el oído de pequeños y rápidos cambios en la presión del aire fluctuando alrededor de una presión estática P_0 . Este valor de referencia usualmente es la presión atmosférica. Los cambios de presión acústica generalmente se describen como ondas de presión propagándose en el espacio.

El sonido tiene su origen cuando el aire (u otro medio material) es perturbado por una fuente como puede serlo un objeto vibrante como un altavoz o algún otro sistema de sonido. Al generar sonidos graves (a baja frecuencia) es posible apreciar el movimiento de una bocina, conforme el cono del alta voz se mueve hacia delante este comprime el aire que se encuentra frente a él, causando un aumento en la presión, entonces el cono se mueve hacia atrás regresando a su posición anterior provocando una disminución de presión, al continuar este proceso se irradia una onda de alta y baja presión alternándose a velocidad del sonido.

2.1 Ultrasonido

Se denomina ultrasonido tanto al estudio como a la aplicación de una vibración de las partículas, cuya frecuencia es mayor al umbral superior de audición humana, es decir 20 kHz aunque algunas frecuencias del margen audible se pueden emplear en ciertas aplicaciones ultrasónicas. El margen superior de estas frecuencias es muy elevado ya que puede llegar hasta 1 GHz, la longitud de onda correspondiente a la mínima frecuencia es de unos 20 cm en los sólidos, de 6 cm en los líquidos y de 1.7 cm en el aire; la longitud de onda correspondiente a los valores máximos de frecuencia es de 8 μm en los sólidos, 2.5 μm en los líquidos y de .6 μm en el aire. El pequeño valor de la longitud de onda es el factor que ha permitido en muchas casos la aplicación de estas ondas. Su propagación en estos medios materiales es análoga a la propagación de las ondas sonoras dentro del margen audible, pero con una absorción mucho mayor, por lo que podría considerarse al aire como opaco para los ultrasonidos. Los procedimientos para producir estas vibraciones son muy variados y dependen principalmente de la aplicación. Los procedimientos más conocidos y estudiados son los que se fundamentan en la variación de las dimensiones de un sólido al someterlo a diferentes campos.

Uno de los procedimientos más generales para la generación de ultrasonidos es el aprovechamiento de la propiedad de algunos sólidos cristalinos llamada piezoelectricidad, la cual se fundamenta en el cambio de dimensiones de un material natural o artificial al aplicarle una carga eléctrica a las caras del cristal. En los materiales piezoeléctricos hay un

eje a lo largo del cual un campo eléctrico provoca unos cambios de dimensiones apreciables. La transformación de energía mecánica en eléctrica se llama efecto piezoeléctrico directo, mientras que la obtención de energía mecánica al aplicar un campo eléctrico se denomina efecto piezoeléctrico inverso. El primer intento práctico de aplicar el efecto piezoeléctrico para generar ondas ultrasónicas se debe Paul Langevin en Francia, quien lo empleó en la primera guerra mundial, para sondeos subacuáticos de onda continua para la detección de submarinos mediante el eco de dicha onda. El empleo de ondas continuas para la agitación fue estudiado por Wood y Loomis en 1927. La idea de acoplar transductores con líquidos para la inspección de materiales se debe a Sokolov, permitiendo este método la detección ultrasónica de grietas a través de los mismos. Los cristales que presentan el efecto piezoeléctrico son los que no tienen centro de simetría, entre ellos destacan el cuarzo, el titanato de Bario, la sal de Rochelle, el sulfato de litio, entre otros. Al aplicarse en vez de un campo continuo, un campo alterno, el efecto producido será también alterno, y si la frecuencia del campo se encuentra en el rango del ultrasonido, estos cristales piezoeléctricos vibrarán a una frecuencia propia de los ultrasonidos y transmitirán su vibración al medio que los rodea.

Otro procedimiento para producir los ultrasonidos se basa en el efecto denominado magnetrostrictivo, cuyo descubrimiento se debe a Joule en 1847 y complementando su estudio Pierce en 1928.

Los progresos en la teoría y aplicaciones del ultrasonido llevan un crecimiento exponencial desde hace algunos años, existiendo una enorme variedad de aparatos que responden a especificaciones muy concretas. El interés práctico del empleo de los ultrasonidos reside, bien sea en el aprovechamiento de la energía eficientemente transmitida, o bien en el análisis del rayo sonoro, una vez que se le hace pasar por un medio. Cuando el rayo sónico pasa de un medio a otro de diferente impedancia acústica, parte de él se refleja y parte se transmite, dependiendo la relación de una a otra de las impedancias acústicas en ambos medios. En ocasiones interesa estudiar un impulso que envía un transductor emisor, que a la vez hace de receptor del impulso reflejado, llamando a este sistema método de ecos.

Las aplicaciones de los ultrasonidos cubren una gama muy amplia de posibilidades que incluyen reacciones químicas, detecciones de defectos y espesor en materiales metalúrgicos, soldadura, en medicina, bioquímica, acústica subacuática, etc. En general las aplicaciones se podrían clasificar en dos grupos:

- 1.- Las que utilizan la energía transmitida para realizar la función que se desee.
- 2.- Las que se valen del análisis energético y geométrico del rayo utilizado.

De la misma forma que las ondas acústicas dentro del margen audible, las ondas ultrasónicas, son una propagación de vibraciones en un medio material que posee las adecuadas condiciones de elasticidad. Además de las ondas longitudinales y transversales,

pueden existir también ondas que se propagan dentro de una distancia muy pequeña de la superficie y que se llaman ondas superficiales.

Una de las maneras en las que las ondas se pueden describir, es atendiendo a si varía o no el volumen del material a través del cual se propagan, si varía se les llama ondas de dilatación, si no, se les llama ondas de distorsión. Las ondas superficiales, también llamadas ondas de Rayleigh se basan en dos suposiciones, una es que haya una combinación de dos ondas que existan en la superficie (una de distorsión y una de dilatación) y la otra es que ambas ondas existan sólo en la superficie.

Los fenómenos de reflexión, refracción y difracción son análogos a los que se presentan con ondas generadas mediante una frecuencia menor con la salvedad de que se incluyen longitudes de onda muy pequeñas.

2.1.2 Generadores de Ultrasonidos

Se entiende por generadores de ultrasonidos aquellos dispositivos que pueden provocar en un determinado medio una onda ultrasónica. Se puede distinguir en tales generadores, un elemento primario o transformador en contacto con el medio, que convierte una energía dada ya sea eléctrica, magnética o mecánica en otra de tipo mecánico que se propaga en forma de onda con una frecuencia característica en el rango del ultrasonido; por otra parte la fuente que proporciona la energía que ha de transportarse. Estos elementos primarios pueden clasificarse en los siguientes tipos:

Piezoeléctricos, magnetostrictivos, electrostáticos, electromagnéticos, silbatos, sirenas, emisores de chispa, vibradores, emisores por frotamiento etc. a su vez estos pueden agruparse en función de la energía original que se les suministra.

- 1.- Usan un campo eléctrico: piezoeléctricos, electrostáticos, emisor de chispas, etc.
- 2.- Usan un campo magnético: magnetostrictivos, electromagnéticos, etc.
- 3.- Usan energía mecánica: sirenas, emisores por frotamiento, etc.

Los generadores de ultrasonidos eléctricos y electrónicos, se diseñan generalmente para funcionar a una frecuencia en particular o en todo caso a una gama limitada de frecuencias. Estos dispositivos llevan normalmente un generador electrónico de oscilaciones eléctricas de frecuencia ultrasónica las cuales ponen en acción un transductor vibratorio que transforma la energía eléctrica en energía mecánica, este sistema es el que produce finalmente los ultrasonidos.

2.1.3 Transductores

Un transductor electroacústico es un dispositivo convertidor de energía eléctrica en acústica o al contrario, este es el tipo de dispositivos empleados en la experimentación

Figura 2.1. Si la conversión de energía es en el sentido de eléctrica a acústica, el transductor recibe el nombre de emisor, si la transformación es en el sentido opuesto se le llama receptor. La mayor parte de los transductores puede funcionar tanto como emisor como receptor, sin embargo el diseño de los mismos está optimizado para que la conversión de energía sea mayor en uno de los sentidos.

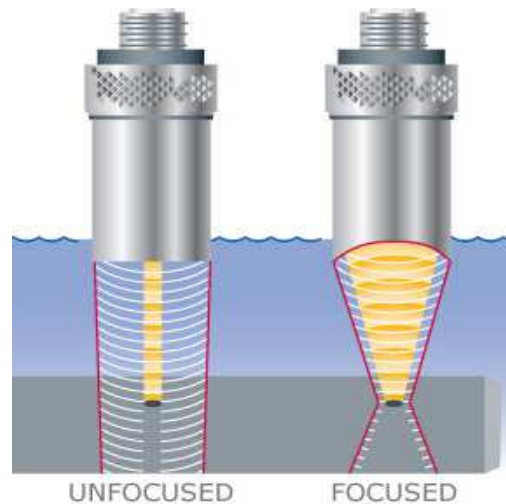


Figura 2.1 Ambos tipos de transductores pueden usarse en la experimentación, no enfocado y enfocados; imagen tomada de la página web de Olympus.^{xvi}

Un transductor electroacústico se puede representar con un cuadripolo en el que se relacionan las variables acústicas, presión y caudal con las variables eléctricas voltaje y corriente.

El proceso de transformación electroacústica pasa siempre por una etapa intermedia de tipo mecánico, por lo que en cualquier transductor electroacústico existe un elemento móvil llamado diafragma al que se pueden asociar las variables mecánicas fuerza y velocidad. Analizando un transductor que funciona como emisor, en el existirá un dispositivo electromagnético el cual siguiendo una ley física convertirá la energía eléctrica en energía mecánica que moverá el diafragma; a su vez este movimiento se adapta al medio mediante un transductor mecánico acústico que se encarga de que la fuerza mecánica produzca ondas de presión en el medio de radiación.

2.2 Principios Físicos

Para iniciar un análisis de las ondas elásticas en fluidos es preciso entender que los planteamientos son análogos a los de las oscilaciones de un sistema mecánico simple, por

lo que los antecedentes presentados en esta sección parten de un conjunto de ecuaciones de ese tema.

Primeramente al recordar la ecuación para calcular la fuerza elástica en un resorte ideal:

$$F_e = x\xi \quad 2.1$$

Por integración la forma canónica de esta ecuación es:

$$\frac{md^2\xi}{dt^2} + x\xi = 0 \quad 2.2$$

La solución general de 2.2 tiene la forma

$$\xi = A \cos w_0 t + B \sin w_0 t = \xi \cos(w_0 t + \theta) \quad 2.3$$

$$\xi = \xi_m e^{j(w_0 t + \theta)}, \quad j = \sqrt{-1} \quad 2.4$$

Las cantidades A, B y θ son definidas por las condiciones iniciales.

Si la masa es desplazada una determinada distancia y se deja libre sin empujarse las condiciones iniciales del sistema serían:

$$\xi = \xi_m, \quad \frac{d\xi}{dt} \text{ en } t = 0 \quad 2.5$$

La noción de sistema oscilatorio se puede generalizar a cualquier medio continuo ya sea gas, líquido o sólido. En este caso se puede considerar a un medio ideal sin pérdidas como uno que consiste en elementos inerciales representando la masa que tienen las moléculas del medio y la elasticidad relacionada con fuerzas moleculares.

Si una partícula de un medio es perturbada de su estado de equilibrio las fuerzas elásticas ejercidas por otras partículas tienden a devolverlo al equilibrio, como consecuencia la partícula comienza a oscilar. Las partículas vecinas también son perturbadas y al oscilar perturba también a sus vecinas como resultado las oscilaciones se extenderán a todo punto del medio propagadas a través de este como ondas elásticas.

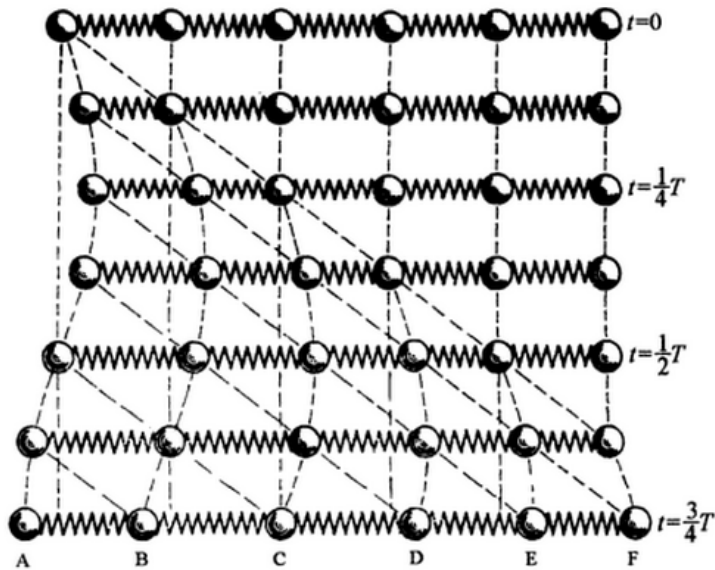


Figura 2.2 Propagación de una onda elástica^{xvii}.

Para describir el movimiento de la onda se tiene que establecer la relación entre la perturbación como por ejemplo el desplazamiento de las partículas del medio de su posición de equilibrio, tiempo y distancia a la fuente de oscilaciones. Esto se puede hacer fácilmente para el caso de ondas elásticas propagándose en líquidos y gases. La onda elástica viajando en fluidos representa un flujo alternativo y obedece las leyes de la hidrodinámica. Un grupo completo de ecuaciones de hidrodinámica

$$\rho \frac{dv}{dt} = -grad P - \rho(grad F) + Fv \quad 2.6$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + div(\rho v) = 0 \quad 2.7$$

$$f(P, \rho, T) = 0 \quad 2.8$$

Donde ρ es la densidad del medio, P es la presión, v es el vector de velocidad, T es la temperatura absoluta, Fv las fuerzas viscosas y f es el potencial de fuerzas externas. Para la formulación de la ecuación de onda es necesario considerar las ecuaciones aproximadas de movimiento y de continuidad para un medio homogéneo, además de considerar al fluido como ideal (con viscosidad nula), perfectamente elástico y de conductividad térmica cero.

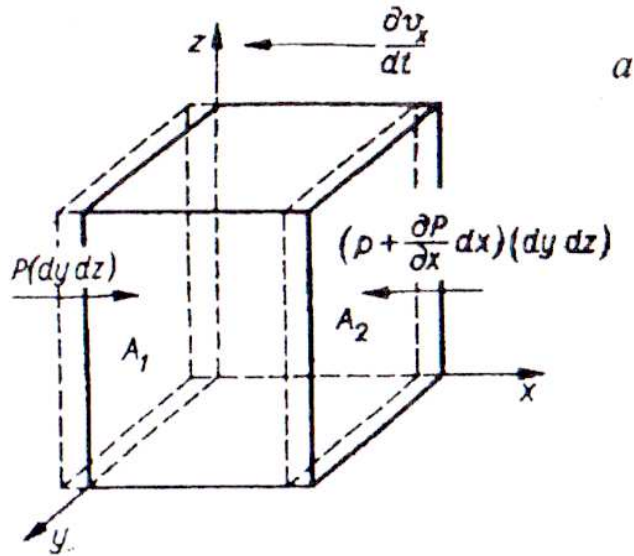


Figura 2.3 Esquema para la deducción de la ecuación de continuidad

Para deducir la ecuación de movimiento se debe considerar el flujo de sustancia a través de un elemento de volumen en el cual no hay discontinuidades ni fuentes de oscilaciones. Considerando el flujo en la dirección del eje X **Figura 2.3** al ser perturbadas las capas de la sustancia cambian en un valor igual a $\varepsilon_x(x)$ en los puntos de coordenada $(x + dx)$, el desplazamiento está dado por $\varepsilon_x(x + dx)$

$$F_x = -\frac{\partial P}{\partial x} dx dy dz \quad 2.9$$

$$\frac{\partial P}{\partial x} dx dy dz = -\rho \frac{dv_x}{dt} dx dy dz \quad 2.10$$

Las expresiones para los ejes Y y Z se obtienen de manera análoga a como se obtuvo la del eje X y resultan:

$$\frac{\partial P}{\partial y} = -\rho \frac{dv_y}{dt} \quad 2.11$$

$$\frac{\partial P}{\partial z} = -\rho \frac{dv_z}{dt} \quad 2.12$$

En el caso de ondas acústicas de baja amplitud los cambios en la densidad ρ' y la presión p causados por una perturbación en el medio son bastante pequeñas en comparación con ρ_0 y P_0 . Lo que se puede expresar como:

$$\left| \frac{P - P_0}{P_0} \right| = \left| \frac{p}{p_0} \right| \ll 1 \quad 2.13$$

$$\left| \frac{\rho - \rho_0}{\rho_0} \right| = \left| \frac{\rho'}{\rho_0} \right| \ll 1 \quad 2.14$$

En el caso general la velocidad de las partículas del medio es una función del tiempo y de las coordenadas por lo que las derivadas temporales deben considerar esa dependencia.

$$\frac{d\bar{v}}{dt} = \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + v_x \frac{\partial \bar{v}}{\partial x} + v_y \frac{\partial \bar{v}}{\partial y} + v_z \frac{\partial \bar{v}}{\partial z} = \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + \bar{v} \text{grad } \bar{v} \quad 2.15$$

Para ondas de baja amplitud el primer término del lado derecho de la Ec 2.15 es significativamente más grande que el segundo, valiéndose de este aspecto y de las condiciones 2.13 y 2.14 las expresiones 2.10 a 2.12 se pueden reescribir como:

$$\text{grad } p = -\rho_0 \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} \quad 2.16$$

donde $p = P - P_0$, y representa la presión acústica

Para derivar la ecuación de continuidad, se tiene que considerar el flujo de sustancia a través de un elemento de volumen en el cual no hay ni discontinuidades ni fuentes de oscilación. Se considera el flujo de sustancia en la dirección x (**Figura 2.4**). Al haber una perturbación las capas de fluido se desplazan una cantidad $\xi_x(x)$ mientras que para puntos con la coordenada $(x + dx)$, el desplazamiento está dado por $\xi_x(x + dx)$, por lo que la masa que ingresa al elemento de volumen a través de la superficie A_1 y la que abandona el elemento a través de la superficie A_2 son $\rho \xi_x(x) dy dz$ y $\rho \xi_x(x + dx) dy dz$ respectivamente; mientras que el flujo en las direcciones y y z se puede definir de forma análoga. La diferencia G entre la masa que entra y que sale del elemento de volumen puede escribirse:

$$-G = \rho \frac{\partial \xi_x}{\partial x} dx dy dz + \rho \frac{\partial \xi_y}{\partial y} dy dz dx + \rho \frac{\partial \xi_z}{\partial z} dz dx dy$$

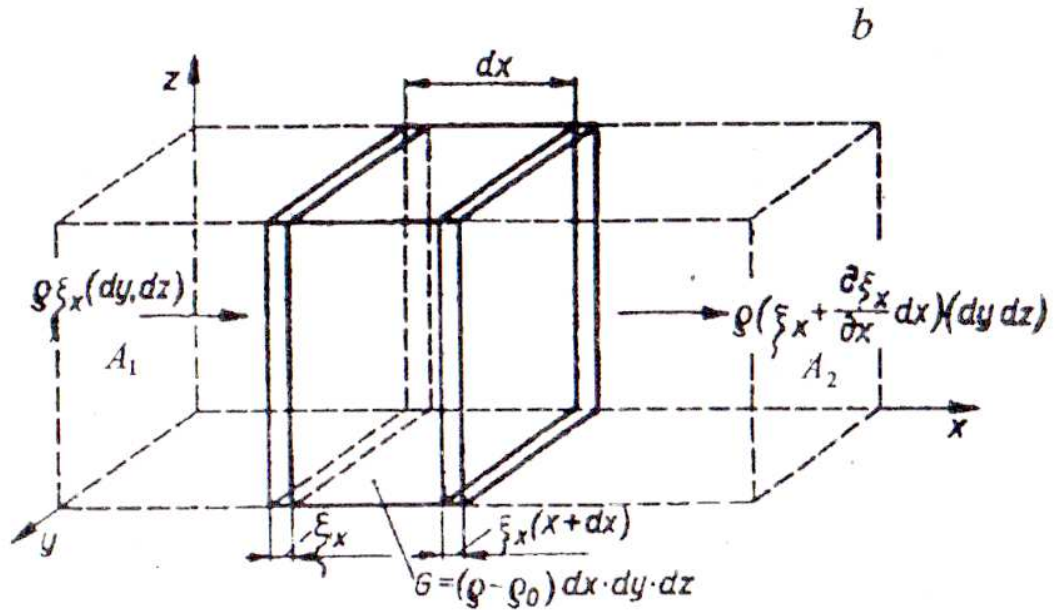


Figura 2.4 Esquema para la deducción de la ecuación de conservación de la cantidad de movimiento.

Y expresado a través del cambio de densidad en el elemento de volumen:

$$G = (\rho - \rho_0) dx dy dz$$

Después

$$\frac{\partial \xi_x}{\partial x} + \frac{\partial \xi_y}{\partial y} + \frac{\partial \xi_z}{\partial z} = -\sigma$$

O de forma vectorial:

$$\text{div} \xi = -\sigma$$

$$\text{Donde } \sigma = \frac{(\rho - \rho_0)}{\rho} \cong \frac{(\rho - \rho_0)}{\rho_0}$$

Al realizar la diferenciación de con respecto al tiempo se puede obtener la ecuación de continuidad la cual, si la condición 2.14 se satisface; toma la forma:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \rho_0 \text{div } \mathbf{v} = 0 \quad 2.19$$

Para un flujo incompresible la ecuación de continuidad se convierte en:

$$\text{div } \mathbf{v} = 0 \quad 2.20$$

La ecuación de estado relaciona la presión, la densidad y temperatura de un medio. Para el proceso de propagación de ondas adiabático y para un gas ideal:

$$PV_M^\gamma = RT \quad 2.21$$

La ecuación de estado puede ser linealizada al introducir el módulo de compresión uniforme (módulo de elasticidad como el cambio de presión acústica respecto al cambio de volumen del elemento producido por esa presión.

$$K = \frac{p}{\sigma}$$

Constituyen un conjunto de ecuaciones linealizadas aproximadas con suficiente precisión que describen la propagación ondas en un fluido ideal.

Ecuación de onda. Al eliminar p y ρ se llega a:

$$\text{div grad } \mathbf{v} = \frac{\rho_0}{K} \frac{\partial^2 \mathbf{v}}{\partial t^2} \quad 2.22$$

Análogamente se pueden obtener expresiones en las cuales la única variable será ξ , \mathbf{p} o σ .

La ecuación de onda 2.22 describe parámetros acústicos en cada instante de tiempo en cualquier punto x , y y z de la onda acústica.

En algunos casos es más conveniente utilizar la compresibilidad β en lugar de k

$$\beta = \frac{1}{k} \quad 2.23$$

Por lo cual la velocidad del sonido en un gas se puede determinar:

$$c_0 = \sqrt{\frac{\gamma P_0}{\rho_0}} \quad 2.24$$

Mientras que para un líquido:

$$c_0 = \sqrt{\frac{\gamma}{\rho_0 \beta_T}} \quad 2.25$$

2.2-1 Ondas no enfocadas

Para este planteamiento se considera un “semiespacio” ($x > 0$) ocupado por un líquido o tejido suave (el cual para la mayoría de los casos puede tomarse en cuenta idealmente como un medio acuoso). En $x=0$ se asume la presencia de un plano sólido de dimensiones perpendiculares al eje x mucho mayores a la longitud de onda λ de la onda de sonido. Este plano será una fuente de sonido, el cual se encuentra vibrando sinusoidalmente en el tiempo y hacia atrás y hacia delante de su posición inicial $x=0$, esta vibración permite que se produzca una onda de sonido en la región $x > 0$. El desplazamiento de este plano con respecto a $x=0$ se puede escribir de la siguiente forma:

$$x(t) = A \cos(2\pi ft + \phi_0) \quad 2.26$$

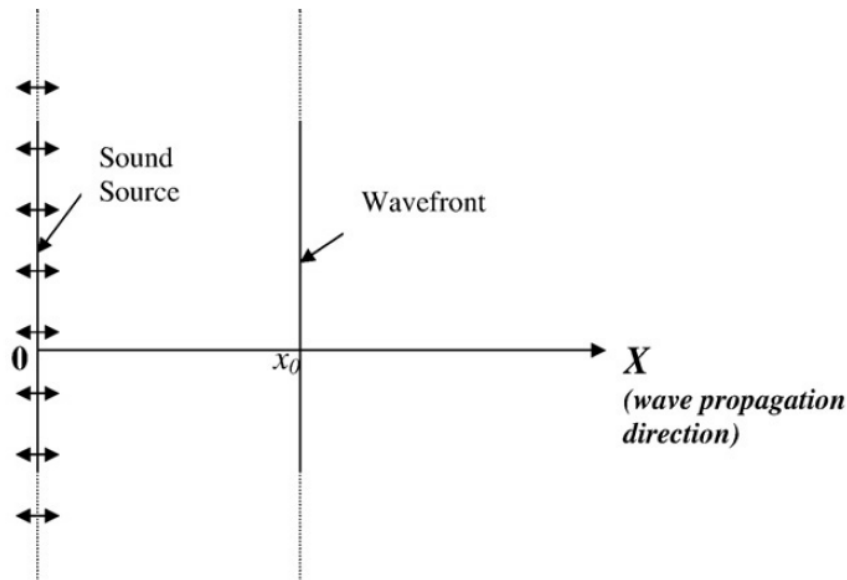


Figura 2.5 Esquema para representar una onda plana, se muestra la fuente del sonido, el frente de onda y la dirección de propagación de la onda^{xviii}.

En el régimen lineal de la acústica una onda de presión que viaja en la dirección del eje x se genera por una fuente de vibración de este tipo. La presión del medio es función de x y de t y varía alrededor de la presión atmosférica. Si se define la presión acústica $p(x,t)$ como el exceso de presión sobre la presión atmosférica entonces se puede escribir como:

$$p(x, t) = P_0(x) \cos(kx - \omega t) = p_0 e^{-\alpha x} \cos(kx - \omega t) \quad 2.27$$

Se incluyen otros parámetros como el coeficiente de atenuación en el medio α el cual describe la transferencia de energía de la onda sonora hacia el medio principalmente debido a los procesos de atenuación y dispersión de la onda. Durante la absorción ocurre la transformación de energía acústica en calor (irreversibilidad) principalmente como

consecuencia de la fricción viscosa. Se sabe que dentro de los tejidos o en suspensiones acuosas de células se presentará cierta falta de homogeneidad, la cual en el fenómeno de dispersión de las ondas provocarán el cambio de dirección de una parte de la energía sónica hacia regiones ajenas al trayecto inicial de la onda.

En el agua el coeficiente de atenuación alfa generalmente se considera despreciable y por lo tanto el factor exponencial en la ecuación anterior se convierte en la unidad; así mismo al relacionar los parámetros de longitud de onda, y frecuencia mediante la expresión $f\lambda = c$ donde c es llamada velocidad de fase. Tanto para el agua como para tejidos suaves el valor de la velocidad de fase a los 20 °C es aproximadamente 1500 m/s. Al considerar $x = x_0$ entonces $p(x, t)$ en la ecuación anterior se vuelve:

$$p(x_0, t) = P_0(x) \cos(kx_0 - \omega t) = p_0 e^{-\alpha x_0} \cos(kx_0 - \omega t) \quad 2.28$$

En cualquier punto del plano $x=x_0$ la presión acústica cambia sinusoidalmente en el tiempo y con fase igual a $kx_0 - \omega$

Cuando cada punto del plano (o superficie) tiene la misma fase se le denomina frente de onda. Una onda acústica la cual tienen un conjunto de planos como sus frentes de onda se puede representar mediante la ecuación anterior. Como ya se mencionó cuando la frecuencia está por encima del umbral auditivo humano (20 kHz) esta es una onda ultrasónica. En teoría el frente de onda descrito anteriormente no es de dimensiones finitas pero ya en la práctica al ser los emisores de onda más frecuentes elementos circulares cerámicos (piezoeléctricos) con un radio conocido, suele llamarse a estos emisores fuentes de sonido de "tipo pistón". A pesar de que el comportamiento de las ondas ultrasónicas producidas por una fuente pistón es en general considerablemente distinto al descrito por la ecuación, (el parámetro a/λ rige tal respuesta) bajo la condición $a \gg \lambda$ la onda sónica producida por el transductor se puede considerar como un rayo ultrasónico de sección transversal circular, la precisión de la ecuación anterior se incrementa cuando se limita el análisis a las cercanías del eje de la onda emitida.

2.2-2 Ondas Enfocadas

Las ondas ultrasónicas enfocadas son ampliamente utilizadas en aplicaciones médicas para localizar energía acústica en pequeños volúmenes. Enfocar las ondas es relativamente fácil y puede lograrse ya sea con una fuente de forma cóncava esférica o al usar lentes de enfoque acústicos. Este tipo de transductor enfocado es usualmente un cerámico piezoeléctrico cuya superficie frontal semeja una forma esférica de radio A y el centro geométrico de la esfera se encuentra en C . Las dimensiones de la superficie curva deben seguir las relaciones geométricas:

$$a = A \sin \alpha, h = A(1 - \cos \alpha), b^2 = a^2 + h^2, R \cong A$$

$$\text{número } f = \frac{\text{distancia focal}}{a} \quad 2.29$$

Donde h se denomina profundidad de la superficie cóncava.

En los trabajos de O'Neil se encuentra la demostración matemática de que la mayor intensidad tiene lugar en la periferia del punto C o en el llamado foco físico de la superficie, pero no exactamente en el punto C que corresponde al foco geométrico de la misma. Al plano que contiene a C y además es ortogonal al eje del campo sónico se llama plano focal, mientras que la distancia focal equivale a la longitud del segmento OC. *

Tanto para las ondas enfocadas como para las no enfocadas la utilización de coordenadas cilíndricas es recomendable para el planteamiento de las ecuaciones (eje de la onda coincidente con el eje z)

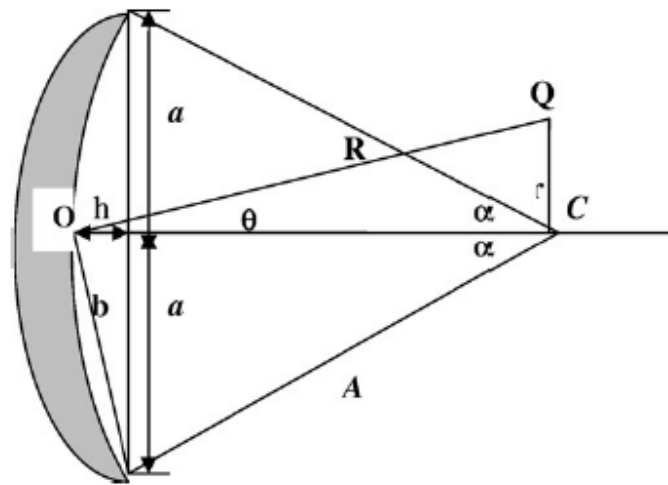


Figura 2.6 Representación de los parámetros de un emisor de onda enfocada

2.2-3 Ondas estacionarias

Una onda unidimensional viajando en la dirección del eje x se puede representar con la ecuación:

$$p(x, t) = p_0 \cos(kx - \omega t) \quad 2.30$$

Asumiendo un índice de atenuación igual a cero; sin embargo al colocar un reflector perpendicular a la dirección de propagación de la onda, lo que permite que la onda incidente se superponga con otra onda semejante viajando sobre el mismo eje pero hacia $-x$ entonces se obtiene una onda estacionaria dada por:

$$p(x, t) = 2p_0 \cos kx \cos \omega t \quad 2.31$$

Los antinodos de presión localizados en $\cos kx = 1$, por ejemplo cuando $x = 0, \frac{\lambda}{2}, \lambda, \frac{3\lambda}{2}$ etc.

El espacio entre antinodos de presión y nodos de presión es de $\lambda/2$

2.2-4 Efectos del ultrasonido en las gotas

Una de las maneras más extendidas del uso de ultrasonido con partículas fluidas es el fenómeno de levitación acústica. El perfil de la densidad energética alrededor de una gota levitada tiene como consecuencia la deformación de la gota al balancearse las fuerzas de gravedad y capilaridad de un líquido simple. Después de cierto valor crítico la forma de la gota pasa a ser semejante a un toroide, mientras que el centro del toroide va aplanándose conforme la potencia acústica aplicada se incrementa, mientras que gotas más pequeñas del líquido con una mayor tensión superficial tienden a mantener su forma esférica.



Figura 2.7 Gotitas levitadas en el tercer y segundo nodo de presión (Tec Five 1995).

La siguiente figura muestra la relación entre la intensidad de la potencia acústica y la correspondiente deformación de la gota; la gráfica de la izquierda muestra el rango de valores en los que se encuentra la mínima potencia acústica para la levitación y la potencia acústica máxima que soportaría la partícula antes de destruirse, mientras que la gráfica de la derecha muestra el cociente entre el diámetro horizontal de la partícula deformada en cuestión, contra el diámetro original de partícula ambas gráficas representadas con el número de Bond como variable independiente.

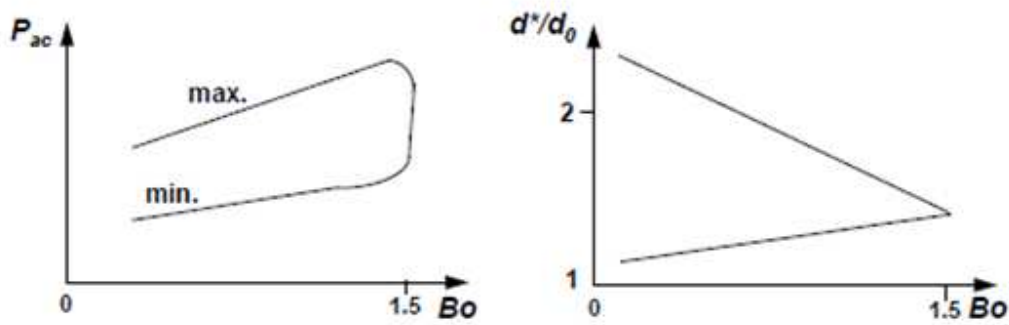


Figura 2.8 Potencia acústica y deformación de gota en función del número de Bond

En cuanto a las partículas del orden de micrómetros se sabe que las burbujas de gas en un fluido expuesto a un campo sónico experimentarán el fenómeno de la cavitación acústica.

Para poder captar oscilaciones que ocurren a una velocidad extremadamente alta debido a los valores de frecuencia cuando se analiza “individualmente” una burbuja en los experimentos de este tipo, la burbuja se hace “estacionaria” mediante la colocación en el antinodo de presión de una onda ultrasónica. Imágenes claras de la burbuja oscilante se registran a la velocidad suficiente usando una técnica estroboscópica, como se describe por Tian. Mediante la sincronización de la frecuencia estroboscópica con la frecuencia ultrasónica el movimiento de la burbuja es esencialmente congelado. La luz estroboscópica se ajusta para capturar la burbuja en el tamaño máximo durante sus oscilaciones radiales. En los sistemas reales, sin embargo, existe una “población” de burbujas que incluye una gama de tamaños muy amplia. Comportamiento en los experimentos con múltiples burbujas es complejo y por lo tanto se requiere una serie de medidas diferentes para interpretar toda la gama de procesos que ocurren.

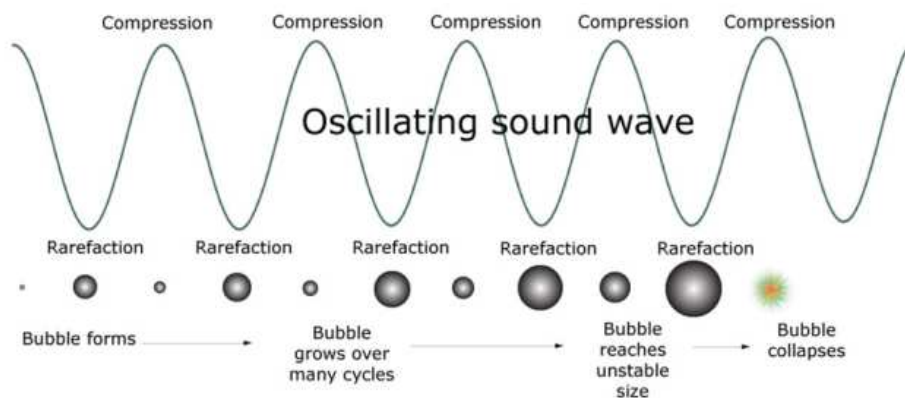


Figura 2.9 Eventos presentes en la deformación de burbujas expuestas a un campo sónico, en donde la zonas de compresión y de rarefacción de la onda de sonido van afectando a una burbuja conforme va siendo excitada hasta el colapso de ésta. Imagen tomada de T. Leong et al ^{xvii}.

A una frecuencia de 20 kHz (límite inferior de la frecuencia ultrasónica), las burbujas generadas en el campo sónico resultan relativamente grandes y su implosión da lugar a grandes ondas de choque e importantes aumentos de temperatura y cuya aplicación usual es la emulsificación^{xix}. Entre los 100 y los 1000 kHz las burbujas son más pequeñas que en el caso anterior sin embargo el aumento de temperatura que tiene lugar por su colapso aumenta suficiente la temperatura como para darle una aplicación en procesos de sonoquímica^{xx}. Para un rango superior a 1 MHz los efectos de la cavitación acústica son mucho menores por lo que este intervalo de frecuencias tiene aplicaciones como limpieza de componentes electrónicos así como nebulización para obtener spray a partir de un líquido; además este es el rango de frecuencias empleado para aplicaciones industriales y médicas de formación de imágenes^{xxi}.

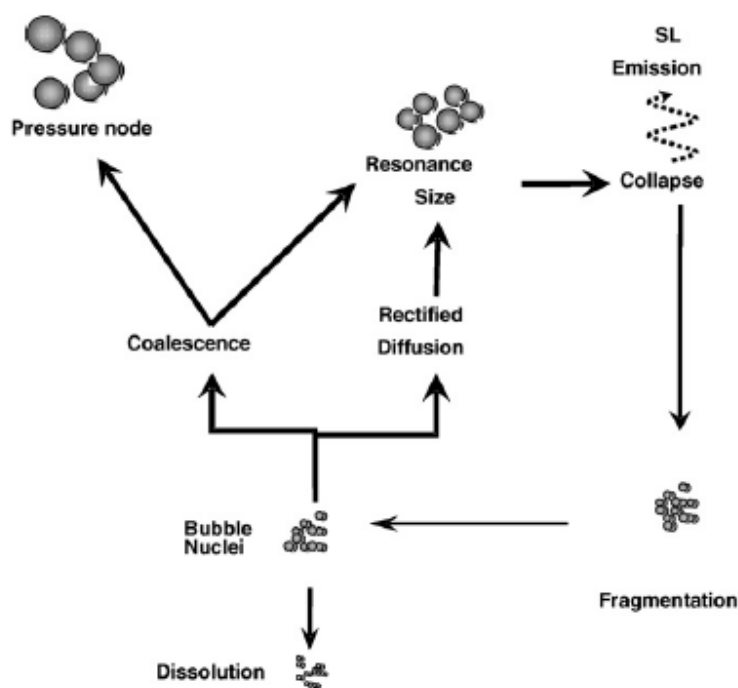


Figura 2.10 Condiciones que podrían experimentar las burbujas bajo la influencia del campo acústico, como la coalescencia, fragmentación y colapso^{xxii}.

Los efectos biológicos del ultrasonido son principalmente los de tipo mecánico y de tipo térmico ambos fueron estudiados y caracterizados por el National Council on Radiation Protection and Measurements Report (NCRP) publicado en el 2002. El propósito de este estudio era aproximarse al uso clínico del ultrasonido, como herramienta de diagnóstico de manera segura. Los índices Térmico (TI) y Mecánico (MI) se crearon con la finalidad de estandarizar parámetros seguros para las aplicaciones de ultrasonido en

diagnóstico *in vivo*, sin embargo aún en la actualidad se emplean de manera constante para considerar cuales son los niveles seguros para aplicaciones biológicas e interacciones con células para experimentación tanto *in vivo* como *in vitro*. Desde el punto de vista físico los efectos térmicos se derivan de la absorción del ultrasonido por parte del tejido, el efecto mecánico en cambio generalmente se debe a la cavitación acústica la cual adquiere mucha mayor relevancia en presencia de EMBS *in situ*. Cuando la amplitud de las ondas de presión es bastante baja los efectos biológicos suelen atribuirse a la fuerza radiada o por la transmisión acústica. En los trabajos de Wu y L. Nyborg se presentan interesantes experimentos y caracterizaciones de diferentes parámetros físicos usados al trabajar con ultrasonido. Ellos concluyen que tiene una alta complejidad la determinación de un mecanismo en que las EMBS sean alteradas o destruidas por el ultrasonido, cuando la amplitud de la presión y el tiempo de exposición excedan cierto límite, el cual depende del tamaño y la composición de las microburbujas. Además determinaron mediante técnicas ópticas de alta velocidad que una Microburbuja de $3\mu\text{m}$ fue destruida por ciclos de 2.25 MHz de ultrasonido si la amplitud de la presión superaba los .3 MPa, la presión crítica resultaba incrementarse con el diámetro siendo esta de .6 MPa cuando el diámetro de la burbuja es de $4\mu\text{m}$.

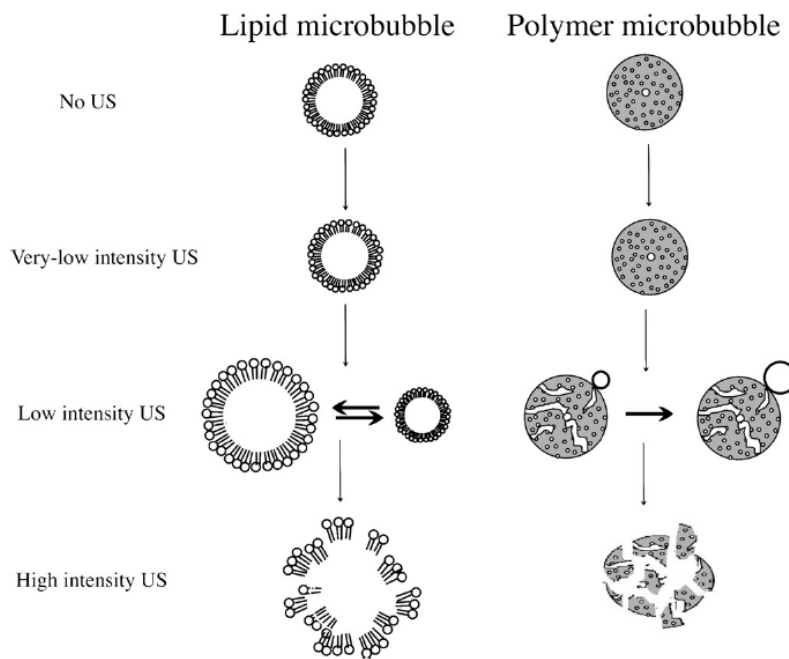


Figura 2.11 Microburbujas con membrana de lípido (izquierda) y microburbujas poliméricas (derecha) sometidos a diferentes intensidades de US. Imagen obtenida de S. Hernot & A. L. Klibanov^{xxiii}

2.3 Índice Térmico e Índice Mecánico

Índice Térmico

El índice térmico se define como la razón entre la potencia acústica producida por un transductor W_0 y la potencia necesaria para incrementar la temperatura del tejido expuesto al área del rayo acústico en 1 °C (W_{deg}) como:

$$TI = \frac{W_0}{W_{deg}} \quad 2.32$$

Para diagnósticos mediante ultrasonido se han observado efectos biológicos no perjudiciales

Índice Mecánico

El índice mecánico (MI) es el valor que estima la probabilidad de un efecto biológico adverso no térmico en un sujeto expuesto a ultrasonido de diagnóstico, entre mayor sea el valor del índice mayor será la probabilidad.

Capítulo 3: Descripción del dispositivo experimental

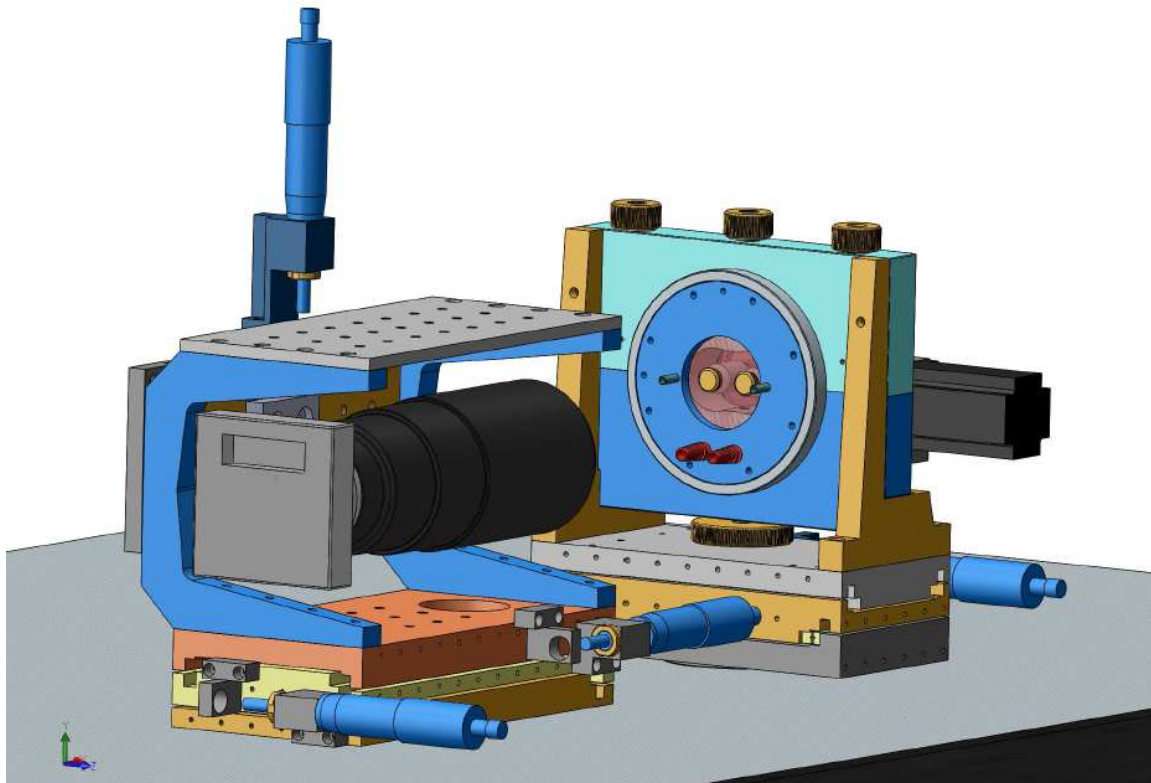


Figura 3.1 Descripción de la configuración preliminar: Conjunto de Óptica y Celda Experimental.

La mejor manera de plantear el arreglo para el experimento es considerando la disposición de sus componentes en dos grupos:

- 1) la óptica y dispositivos para la captura y análisis de imágenes
- 2) los elementos propios para la realización de las pruebas con ultrasonido.

La óptica así como los dispositivos y métodos de captura y análisis de imágenes se retoman con más detalle en el Capítulo 4 de la presente tesis. A grandes rasgos la disposición de los elementos de trabajo gira en torno a la alineación de la óptica con el centro de la ventana de la celda de flujos como se muestra en la Figura 3.1. Es importante recalcar que se ilustra la alternativa más utilizada en la realización de pruebas para la

adquisición de imágenes, elección que de igual manera se sustentará en capítulos posteriores.

Las condiciones para el ajuste del sistema óptico mostrado se limitan al área de análisis que ofrece la ventana de la celda de flujos, por lo que el posicionamiento mediante las cabezas micrométricas empleadas en las plataformas brinda el alcance, sensibilidad y precisión suficientes.

De igual forma al ver los dispositivos como un conjunto en la **Figura 3.2** se tiene una idea global de cómo se interrelacionan los sistemas mencionados anteriormente. Aquí se muestran los componentes esenciales para la experimentación así como de la captura y análisis de información, es incluido un sistema complementario al de la óptica y adquisición de imágenes: el sistema de iluminación.

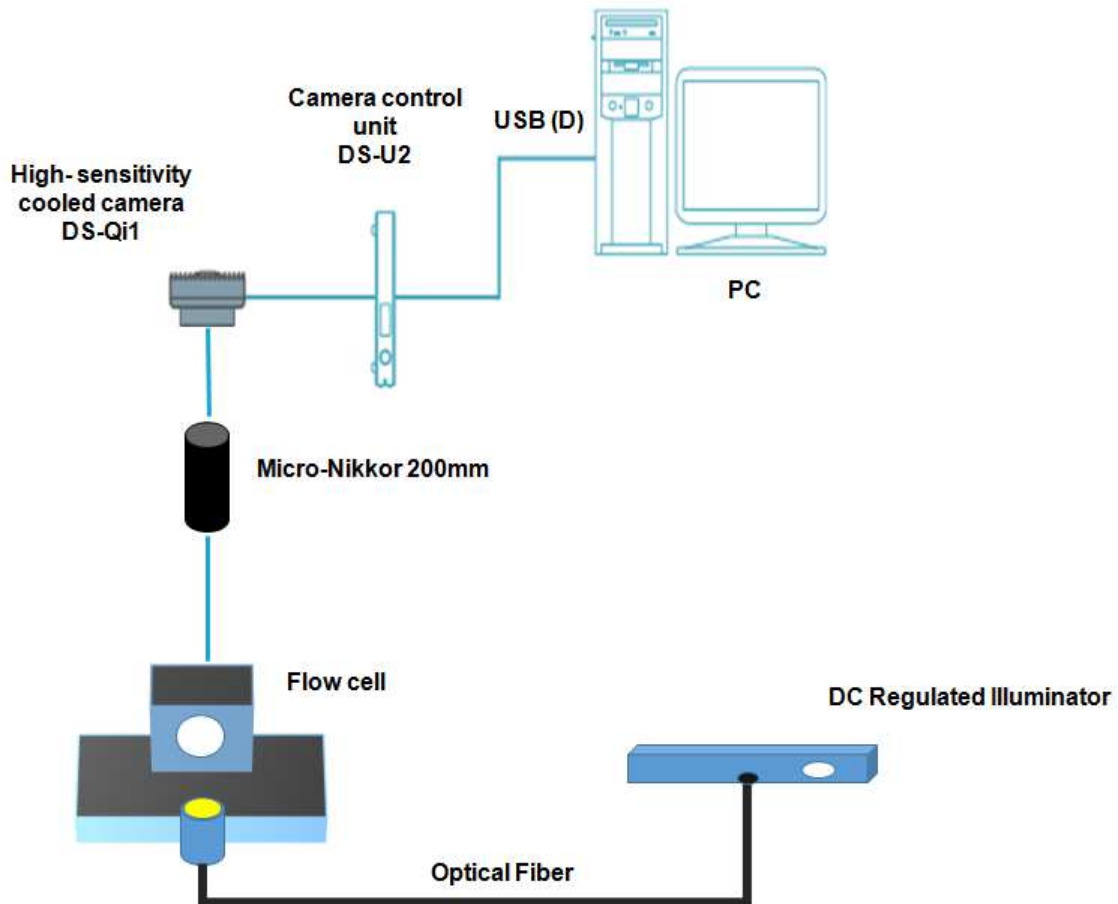


Figura 3.2 Esquema del arreglo experimental.

3.1 Celda para Flujo “Molino de 2 Rodillos”

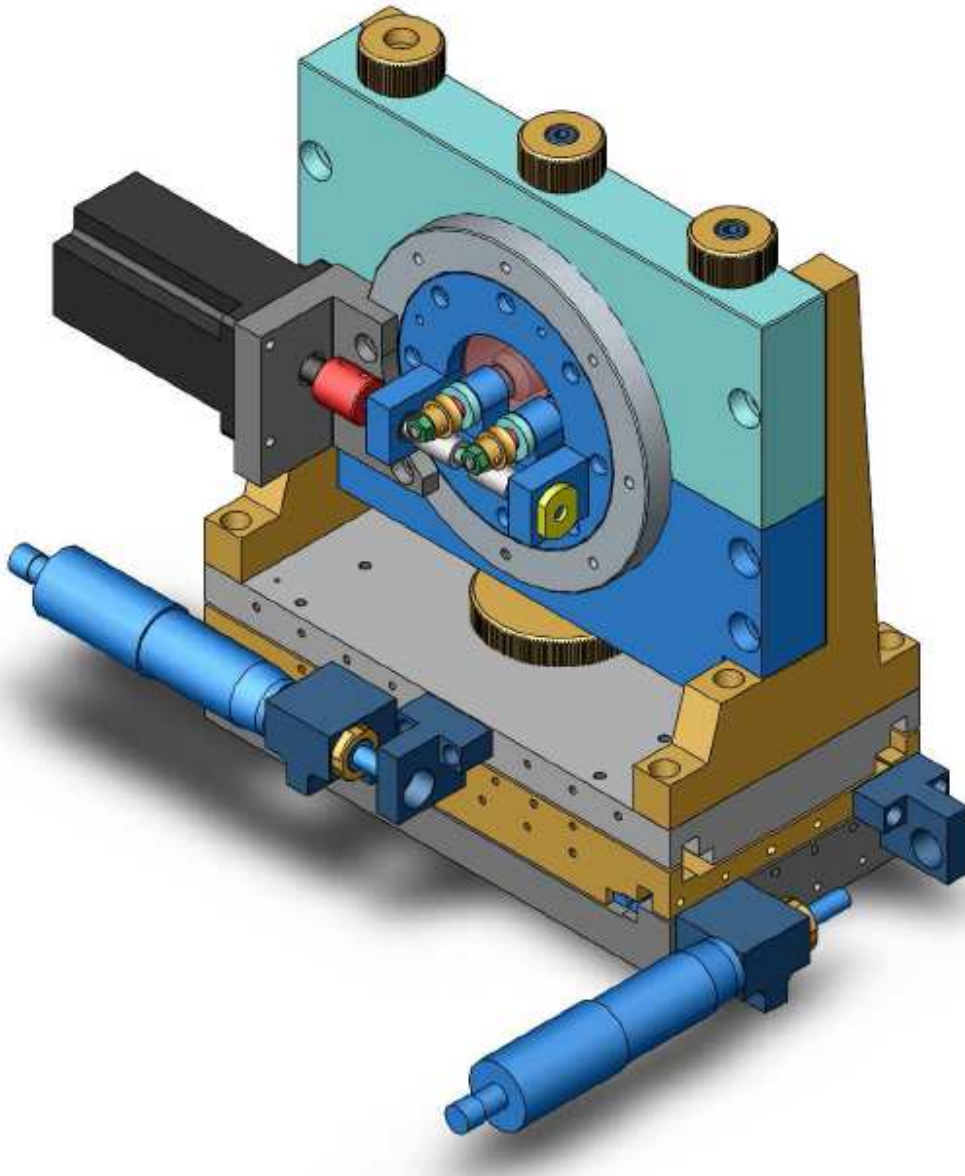


Figura 3.3 Celda de Flujo Molino de Dos Rodillos.

Este dispositivo tiene dos rodillos, los cuales giran en el mismo sentido, inmersos en un fluido denominado fluido soporte o exterior. La característica básica del dispositivo es la capacidad de generar un flujo esencialmente elongacional o fuerte. Las características hidrodinámicas del flujo que genera este dispositivo están determinadas exclusivamente por

- La geometría del mismo.
- Por las velocidades de giro de los rodillos.

La idea de utilizar molinos de dos rodillos es porque tienen un punto de estancamiento, con las propiedades de flujo fuerte de interés, localizado en la región central del dispositivo, para el que además se tiene una solución analítica del flujo generado. Estas características conforman un conjunto único entre los flujos de tipo elongacional que se han estudiado y resultan ser de gran relevancia tecnológica y técnica. Así, en el punto de estancamiento –y una pequeña región alrededor de este punto- las velocidades ahí presentes son casi nulas, permitiendo estudiar toda partícula contenida en esa región por tiempos muy largos, esencialmente infinitos. Entonces, un objeto embebido en esa región del fluido exterior, se deforma y gira bajo condiciones hidrodinámicas perfectamente conocidas.

La manera de llevar a cabo la investigación anterior inició con estudios, de forma analítica y numérica, del flujo –monofase- generado por molinos de dos rodillos. La caracterización de todas las propiedades del campo de flujo, y con base en esos resultados permitió diseñar un dispositivo cuyas características han sido previamente optimizadas.

En estos flujos se da énfasis a dos parámetros:

- a) La razón de las magnitudes de rapidez de deformación con respecto a la vorticidad.
- b) La rapidez de deformación.

A partir del cociente se obtiene un número adimensional denominado parámetro del tipo de flujo. Este parámetro es una medida local y objetiva de la cantidad de deformación que un flujo puede inducir sobre una celda de flujo. El parámetro de tipo de flujo está acotado entre -1 –que representa un vórtice puro- y +1 –para un flujo puramente extensional-, el valor 0 corresponde a la cinética típica de un flujo cortante simple. Los campos de flujos que van de -1 a 0 se llaman flujos débiles, pues son incapaces de inducir grandes deformaciones en una gota, mientras que los que van desde 0 a +1 se llaman flujos ya que su vorticidad es pequeña. Los flujos fuertes son los de mayor importancia, pues estos son capaces de inducir grandes deformaciones así como rotaciones o traslaciones en un objeto embebido en un fluido. El segundo parámetro de flujo igualmente importante para el estudio de la deformación de gotas es el tensor gradiente de velocidad; esto es, el primero caracteriza la clase de flujos mientras el segundo la intensidad del flujo. Estos dos parámetros se pueden modificar independientemente de los molinos de dos rodillos estudiados.

Una gota colocada en el punto de estancamiento permanece estática por tiempo indefinido a pesar de la rotación de los rodillos. Cabe mencionar que la posibilidad de emplear este instrumento radica principalmente en una “colocación” bastante precisa de la partícula fluida en la región de estudio.

3.2 Transductores

Se dispone de un conjunto de transductores o palpadores de inmersión (o immersion transducers denominados así por su aplicación más común como detectores de fallas en metales) con los cuales se realizará la aplicación de las ondas ultrasónicas sobre las partículas fluidas de interés.



Figura 3.4 Transductores de Inmersión de onda enfocada y de onda no enfocada.

Estos transductores se controlan mediante un generador de pulsos igualmente de la empresa Olympus y ofrecen frecuencias de 2.25, 3.5 y 5 MHz respectivamente. Se pretende irradiar las partículas de estudio con diferentes configuraciones de los transductores (hasta un máximo de 6).

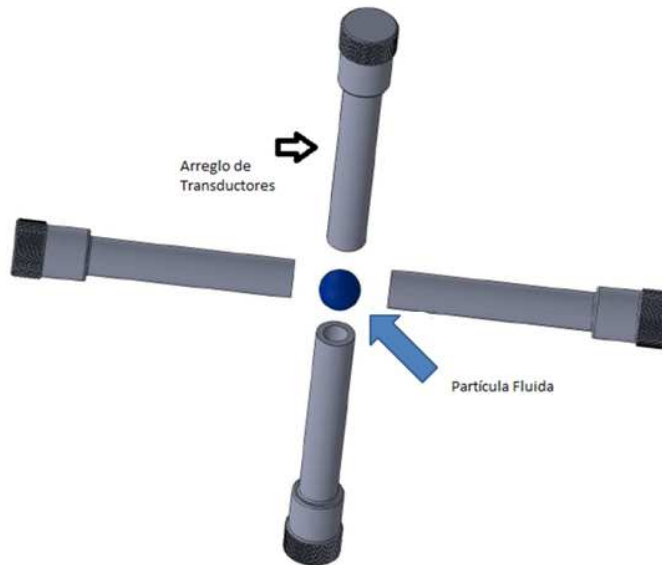


Figura 3.5 Configuración de transductores para irradiar a la partícula de interés.

3.3 Disposición del Arreglo Experimental

El elemento central para la realización del análisis es el sistema óptico en este caso, por lo cual la configuración de todos los elementos (celda, iluminación y sistema óptico) depende de este. El modo de enfoque es manual y realizado mediante los micrómetros que poseen tanto la base de la celda (x,y) y la del arreglo de lentes (x, y, z).

3.4 Distancia Focal

Debido a la relación entre la potencia óptica de un lente y la distancia focal del mismo es evidente que estarán muy ligados estos factores a la colocación final del arreglo óptico con respecto a la celda, en los procesos de experimentación. Retomando la potencia de las lentes de acercamiento NO.5T y NO.6T y la distancia focal mínima del lente principal podemos calcular la magnificación (o aumento) proporcionada para el sistema óptico de la siguiente manera:

$$P_{Acercamiento} = 2.9 + 1.5 = 4.4 \text{ Dioptrías}$$

$$Aumento = P_{Total} * f = 4.4 * .5 = 2.2 \text{ veces el tamaño real}$$

Además sabemos que la distancia focal del arreglo es el recíproco de la potencia de la lente:

$$f_{Teórica} = \frac{1}{P_{Total}} = \frac{1}{4.4} = .22 \text{ [m]}$$

Que sería la distancia focal teórica para un sistema óptico formado solo por los 2 lentes zoom (4.4 dioptrías).

Las mediciones indicaron que la distancia óptima de trabajo era de alrededor de 11 cm. Tal valor se debe a los cambios de la potencia del arreglo que proporcionan otros aditamentos como el extensor que ofrece una amplificación adicional de 1.5. Así mismo es posible dado esa distancia focal del arreglo completo, despejar la potencia del objetivo Micro Nikkor 200 mm de forma aproximada; como sigue:

$$f_{Trabajo} = .11 \text{ m} = \frac{1}{P_{final}}$$

Por lo que:

$$P_{final} = \frac{1}{.11} = P_{Acercamiento} + P_{Objetivo} = 4.4 + P_{Objetivo}$$

$$\text{Finalmente: } P_{Objetivo} = \frac{1}{.11} - 4.4 = 4.691 \text{ Dioptrías}$$



Figura 3.6 Configuración Preliminar de la Óptica.

3.5 Consideración de las vibraciones.

Al realizar un análisis de partículas de un orden de magnitud considerablemente pequeño, incluso la atenuación de las vibraciones es necesaria para estos experimentos. En unas pruebas preliminares del equipo óptico ya resultaba muy marcada la interferencia al tomar una fotografía del sistema sin contar la necesidad de una iluminación suficiente y específicamente colocada, incluso las vibraciones propiciadas por los pasos o un leve movimiento del sitio donde se dispuso el experimento se reflejaban en fotografías “desplazadas” respecto al fenómeno estudiado.



Figura 3.7 Modelo CAD de la mesa Newport con sistema neumático de elevación.

3.6 Experimentos preliminares

Para la realización de estas pruebas se llevó a cabo un diseño sencillo de una celda en acrílico, específicamente para la colocación de 2 transductores. El fluido de soporte utilizado fue una mezcla de agua con gel esencialmente para tener una viscosidad relativamente alta del fluido (lo que facilita la ubicación de la partícula de interés en la zona de análisis el tiempo suficiente, aunque la mezcla en sí ya es un fluido no newtoniano), y como partícula fluida se inyectaron algunas gotas de aceite de canola y de polidimetilsiloxano por la parte superior de la celda. Como puede verse los 2 transductores utilizados se colocaron equidistantes a la parte central de la geometría, precisamente donde se pretendía colocar la gota a irradiar.

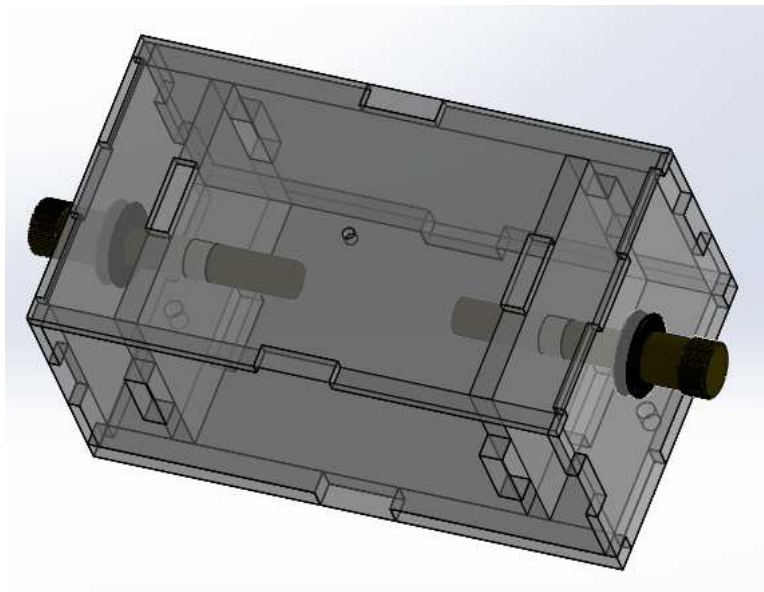


Figura 3.8 Celda empleada en pruebas preliminares.

Capítulo 4: Sistema Óptico y sistema de adquisición y análisis de imágenes.

Debido a la importancia de mantener una precisión alta para diversos dispositivos para la experimentación con partículas fluidas y su correspondiente análisis de imágenes, resulta necesario considerable para la colocación de los componentes del experimento, además de tener en cuenta la susceptibilidad del sistema óptico utilizado a los cambios en el ambiente (iluminación externa, vibraciones etc.)

4.1 Componentes para la adquisición de imágenes

4.1-1 Cámara Nikon D70 s



Figura 4.1 Cámara Nikon D70 s

Esta cámara es una de las alternativas para la adquisición de imágenes, siendo la otra la cámara DSQi1. Las prestaciones de ambas deben ser comparadas ya que al complementarse con la óptica disponible se pueden tener resultados convenientes en ambos dispositivos. Se sabe que los dos aspectos más importantes para determinar la resolución de las imágenes capturadas mediante fotografía digital son el número de píxeles además del tamaño de los mismos. Estos dos parámetros los engloba el CCD (Charge-coupled Device) o dispositivo de carga acoplada en el cual se lleva a cabo el mecanismo de captura de imágenes (de la imagen óptica a una digital) a partir de la conversión de luz (fotones) en señales eléctricas por medio de las celdas fotoeléctricas que lo componen. La cámara D70 s cuenta con un CCD de 6.1 megapíxeles efectivos, una cantidad ligeramente menor ya que algunos píxeles del CCD se emplean para efectuar la representación de los colores en el borde de la imagen.

Cabe mencionar que durante el proceso de conversión de fotones a señales eléctricas para la posterior digitalización el mecanismo empleado en el CCD es considerablemente susceptible a las variaciones de temperatura en cuanto a la generación de “ruido”.

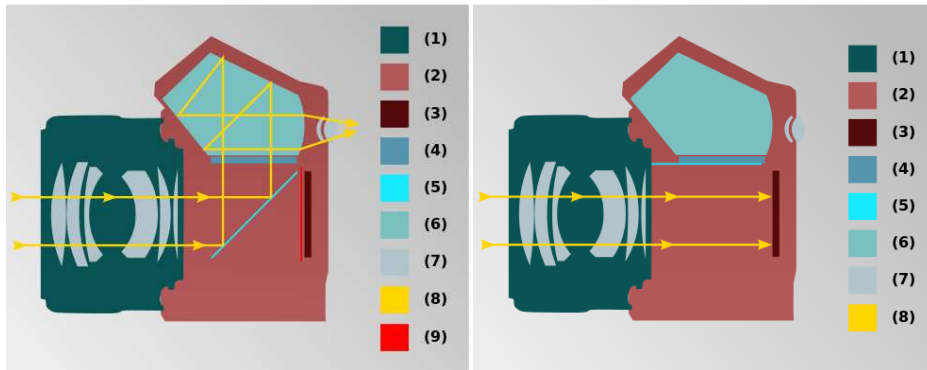


Figura 4.2 Esquematación de una cámara réflex durante la observación, (izquierda) con el espejo abajo y durante la captura, con el espejo levantado y la cortina abierta. Partes: (1) Objetivo. (2) Cuerpo de la cámara. (3) Sensor de imagen o Película (dispositivo de almacenamiento). (4) Pantalla de enfoque. (5) Espejo Réflex. (6) Pentaprisma. (7) Elementos Ópticos (Lentes del objetivo y del visor). (8) Trayectoria de la luz (simplificada). (9) Cortina del obturador^{xxiv}.

Es preciso mencionar que al acoplar varios componentes ópticos a esta cámara la potencia del arreglo aumenta (las dioptrías del conjunto de lentes) por lo que la distancia focal se ve disminuida y se tiene un acortamiento bastante marcado de la profundidad de campo de la imagen, lo que quiere decir que se tiene una zona extremadamente pequeña para la cual el enfoque de la imagen es el ideal.

4.1-2 Cámara Nikon DS-Qi1

Es una cámara diseñada más específicamente para análisis científico (primordialmente a la bio-ciencia) de imágenes, prestaciones como la linealidad y el resalte de la intensidad de los pixeles con el aumento del tiempo de exposición son cualidades deseadas al momento de captar imágenes, con características como la posibilidad de captura a 32 fotogramas por segundo.



Figura 4.3 Cámara Nikon DS-Qi1c, alternativa para la adquisición de imágenes.

La linealidad es una de las cualidades deseadas en una cámara de propósito específico como la DS-Qi1; ya que esta propiedad garantiza para cierto rango de tiempo de exposición una variación constante en los valores promedio de intensidad de los píxeles en una imagen, lo cual asegura una aplicación a fotometría confiable.

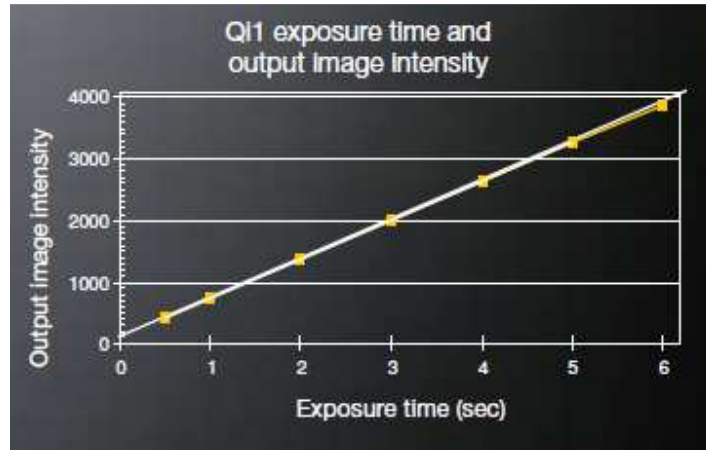


Figura 4.4 Linealidad de la cámara DS-Qi1c

4.2 Comparación de ambos equipos: Elección de la cámara.

Sabiendo de antemano que las prestaciones de ambas cámaras fotográficas siempre se balancean, como por ejemplo por nombrar alguno de los casos, para un mismo tamaño de CCD el de mayor número de fotolitos (o megapíxeles) entregará la mayor resolución aunque no necesariamente la fotografía de mejor calidad. Aterrizando esta idea para el caso de los equipos disponibles (**Figura 4.5**) la Nikon D70 s dispone de un CCD considerablemente mayor que el de la DS-Qi1 sin embargo debido a la “baja” resolución de 1.5 Mpx el tamaño del píxel resultante es mucho mayor que el de la cámara réflex.

Característica	Cámara Nikon D70 s	Cámara Nikon Ds Qi1
CCD (Tamaño) [mm]	23.7 x 15.6	16.3x16.93
CCD (Resolución) [Mp]	6.1	1.45
FPS (max)	3	32
Captura	Color	Monocromática
CCD Cooling	No incorporado	Dispositivo Peltier
Pixel Size [µm]	7.8	14.06
Montura	Nikon F bayonet mount	C-Mount
Sensibilidad	ISO 200 -1600	ISO 800
Tiempo de Exposición	Software de Cámara	1msec - 600 sec
Interfaz USB	No incorporado	USB 2.0
Dimensiones [mm]	140x111x81	77x76x44
Peso [g]	600	290

Figura 4.5 Comparación de ambas cámaras.

La cámara DS-Qi1 a pesar de la relativamente poca resolución, al tener la capacidad de acoplarse fácilmente al microscopio Nikon SMZ-U globalmente se presenta como una mejor opción. La importancia del tamaño del pixel radica en su capacidad de captar luz de manera proporcional a su superficie y al no necesitar de manera tan imperativa la ampliación por secciones de la fotografía tomando en cuenta la magnificación proporcionada por el microscopio, se justifica el uso de la cámara antes mencionada. Estas características más el hecho de ser una cámara con sistema de enfriamiento para el CCD (lo que reduce el posible “ruido” en la imagen) dejan pocas razones para el empleo de la D70S, la principal podría ser que el conjunto de esta cámara con la respectiva óptica (telefoto y lentes de aumento etc.) poseen una relativa versatilidad para disponer el experimento a analizar; en otras palabras al usar la DS-Qi1 y el microscopio de cierta manera el diseño y la disposición de los componentes del experimento están en función de la óptica pudiendo tener un margen algo mayor con la segunda opción.

4.3 Componentes Ópticos.

4.3-1 Lente Micro-Nikkor 200mm f/4D IF-ED

Este objetivo es la parte fundamental del sistema óptico y sobre el cuál es planteada la disposición de los demás elementos para el arreglo experimental. Su importancia radica en que para cualquiera de las dos cámaras elegidas o acoplamientos ópticos para la mejora de la adquisición de las imágenes este teleobjetivo es invariante.



Figura 4.6 Lentes Micro Nikkor 200 mm

El objetivo es la parte de la cámara que lleva los rayos de luz al sensor este en particular está constituido por un arreglo de espejos, además otra característica importante para tomar en cuenta esta lente para la experimentación es la capacidad de realizar el enfoque con el ajuste interno del arreglo de espejos, por lo cual no se modificarán las dimensiones del teleobjetivo en cuanto a la longitud como sucede como una gran variedad de objetivos.

En la **Figura 4.7** se esboza la disposición de las lentes internas al ya mencionado objetivo.

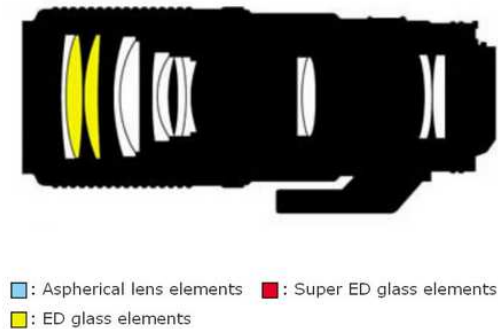


Figura 4.7 Arreglo Interno de las lentes del teleobjetivo.

4.3-2 Nikon Close-up Lenses 5T y 6T

Las lentes de aproximación o close-up lens son elementos ópticos que se sitúan en el frontal de la lente mediante rosca. Su objetivo es la reducción de la distancia mínima de enfoque (de trabajo).

Para reducir la distancia de trabajo del lente principal Micro-Nikkor se utilizaron 2 lentes adicionales para close-up, las cuáles pueden verse en la **Figura 4.8**. La lente NO. 5T proporciona 1.5 dioptrías al sistema óptico, mientras que la NO.6T añade 2.9 dioptrías. Ambos con un diámetro de 56 mm.



Figura 4.8 Lentes Close-up

Para ejemplificar el rol que desempeñan estas lentes en el sistema óptico se presentan las siguientes figuras. Se puede ver que la idea de agregar una lente de

aproximación es la “creación de una imagen virtual” magnificada del objeto real y que esta no llegue por debajo de la distancia focal mínima de la lente principal.

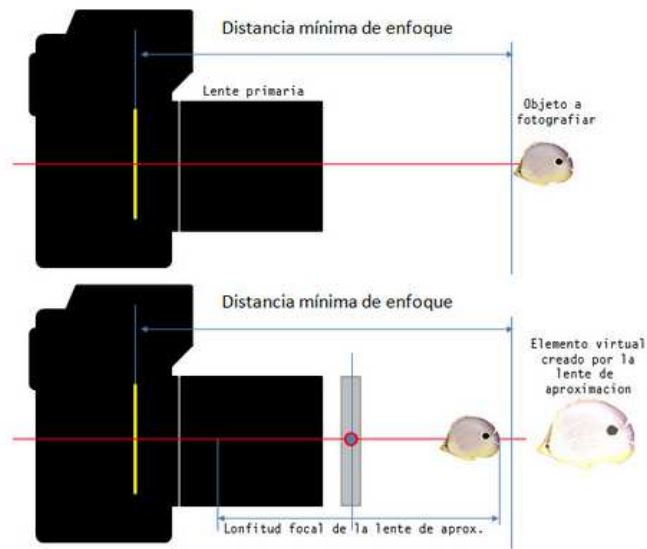


Figura 4.9 Esquema de la función de las Lentes de Acercamiento (Close-Up)

4.3-3 Microscopio SMZ-U

Este microscopio representa una importante alternativa a la configuración utilizada de manera provisional para las pruebas hasta el momento por la celda del molino de dos rodillos original; resalta el hecho de que al emplear una herramienta de propósito específico se evitan algunas complicaciones que surgen del arreglo de varios elementos ópticos.



Figura 4.10 Microscopio SMZ-U

4.4 Propiedades del Sistema Óptico: Calibración, Resolución y Distorsión

4.4-1 Resolución

La máxima resolución óptica del sistema se determinó mediante un objetivo de vidrio para pruebas de resolución fabricado por Edmund Optics. Usando este objetivo, la manera para determinar la resolución es la siguiente: debe identificarse la claridad de los conjuntos de líneas horizontales y verticales en la imagen del objetivo de prueba, que hayamos adquirido mediante el sistema óptico en cuestión. El mayor conjunto de líneas verticales y horizontales que no alcancen a ser distinguibles, determina la capacidad de resolución del sistema de obtención de imágenes. En la Figura 4.1-1 se muestra la estructura de la regla de resolución ya mencionada y la Tabla 4.1 muestra los diferentes valores de resolución (dada en pares de líneas por milímetro) para un grupo y elemento dados.

Con el sistema óptico mostrado la máxima resolución es de 128 pares de líneas por milímetro, la cual corresponde al primer elemento del séptimo grupo de pares de líneas, ver **Tabla 4.1**.

Realizando un cálculo rápido podemos determinar cuál es la distancia mínima para la que podemos distinguir 2 puntos en las imágenes adquiridas con este sistema:

$$D_{res} = \frac{1 \times 10^{-3} \text{ m}}{128 \text{ pares de líneas}} = 7.8125 \frac{\mu\text{m}}{\text{par de líneas}}$$

Lo cual nos indica que mediante nuestro sistema óptico nuestro límite de apreciación está alrededor de las 8 micras, por lo tanto más allá de ese límite las imágenes proporcionadas no pueden considerarse como un elemento susceptible al análisis.

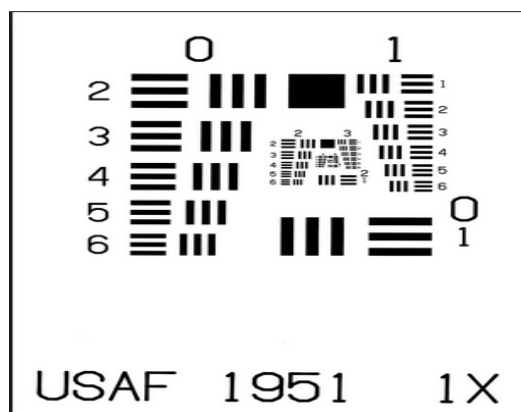


Figura 4.11 Guía de Calibración Edmund Optics

Número de Pares de Línea por milímetro										
Elemento	Número de Grupo									
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
1	0.250	0.500	1.000	2.000	4.000	8.000	16.000	32.000	64.000	128.000
2	0.280	0.561	1.120	2.240	4.490	8.980	17.950	36.000	71.800	144.000
3	0.315	0.630	1.260	2.520	5.040	10.100	20.160	40.300	80.600	161.000
4	0.353	0.707	1.410	2.830	5.660	11.300	22.620	45.300	90.500	181.000
5	0.397	0.793	1.590	3.170	6.350	12.700	25.390	50.800	102.000	203.000
6	0.445	0.891	1.780	3.560	7.130	14.300	28.500	57.000	114.000	228.000

Tabla 4.1 Valores del objetivo de pruebas, para la determinación de la resolución del sistema óptico.

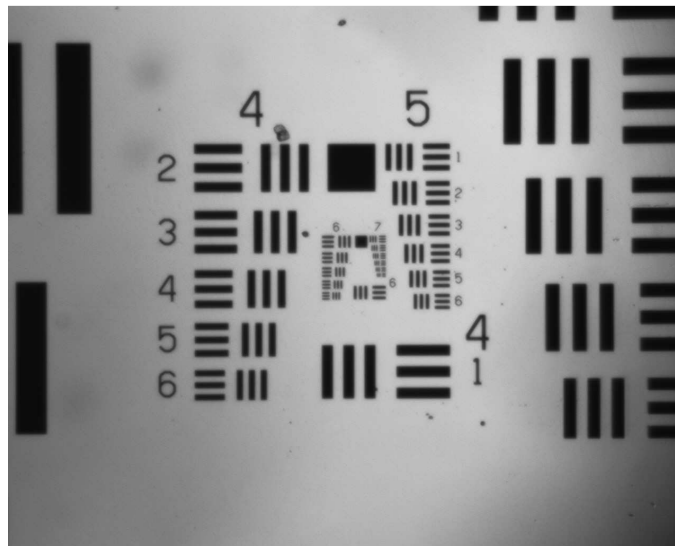


Figura 4.12 Imagen de la Guía de Resolución Obtenida mediante el sistema óptico Final.

Para el orden de magnitud de decenas de micras el arreglo óptico entregará una calidad razonable en las imágenes para su posterior análisis.

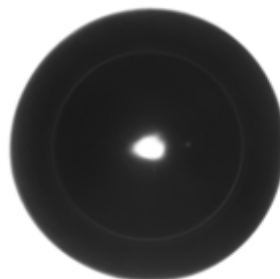


Figura 4.13 Imagen tomada de una gota con el arreglo óptico de la DS-Qi1 y lente Micro Nikkor.

4.4-2 Calibración

Dado que es necesario conocer el tamaño real de los objetos en las imágenes y que el análisis de imágenes brinda estos valores en píxeles, se obtuvo la relación entre píxeles y milímetros. Esta relación se determinó mediante un objetivo de prueba con Micrómetro para Análisis de Imágenes igualmente fabricado por Edmund Optics (**Figura 4.14**). La calibración se realizó midiendo una distancia en la imagen captada con nuestro sistema óptico del objetivo en píxeles y relacionando esta distancia con la que le correspondía indicada en el objetivo, ya en micrómetros.

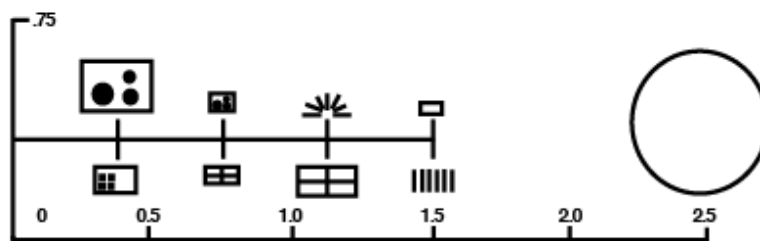


Figura 4.14 Representación del "Target" para calibración.

La **Figura 4.15** muestra una de las imágenes que fue posible captar de la regla milimétrica que contiene el objetivo de pruebas, con la máxima magnificación entregada por el sistema óptico.

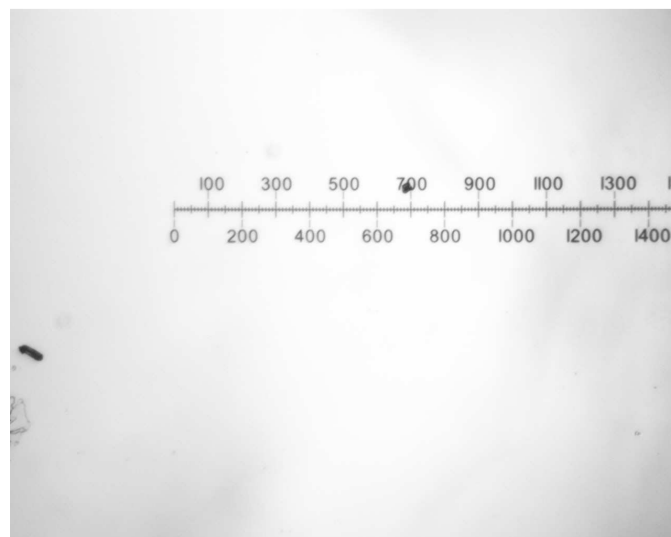


Figura 4.15 Imagen Tomada de la Regla Micrométrica para la calibración del Sistema Óptico.

4.4-3 Distorsión

La distorsión es un tipo de aberración geométrica que provoca una diferencia en las proporciones del objeto en diferentes puntos de la imagen. Como los rayos de luz llevan la imagen de un objeto a través de un sistema óptico, varios puntos están fuera de lugar con respecto al centro del campo, o el punto central de la imagen. Por lo tanto, la distorsión no es una aberración que causa desenfoques, pero sí una aberración óptica que causa una dislocación. La distorsión se calcula:

$$\% \text{ Distorsión} = \left(\frac{AD - PD}{PD} \right) * 100$$

Donde AD es la distancia real y la PD es la distancia paralela al eje o distancia prevista.

La distorsión como se ve en la ecuación anterior puede ser positiva o negativa. Un porcentaje positivo representa una distorsión de "cojín" (o *pincushion distortion*), mientras que un porcentaje negativo representa una distorsión de tipo "barril". La **Figura 4.16** ilustra la distorsión esferoide o en corsé en comparación con una imagen ideal, perfectamente cuadrada sin distorsiones.

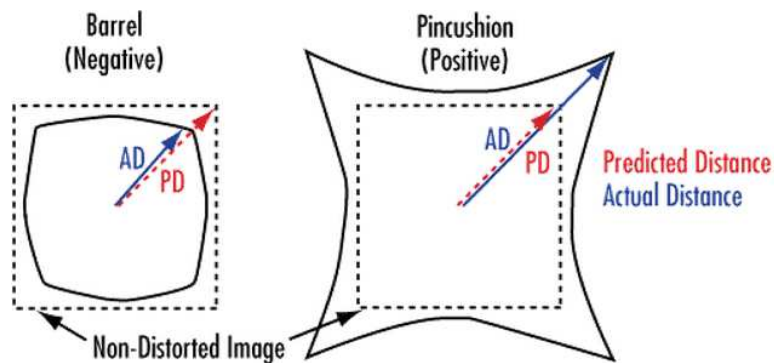


Figura 4.16 Tipos de distorsión de imágenes de Barril (izq) y de cojín.

Aunque la distorsión está presente en casi todas las lentes, se puede corregir mediante el uso de longitudes focales cortas. Desafortunadamente, los sistemas de distancia focal corta tienden a sufrir de efectos de difracción más que sus contrapartes con una distancia focal más larga. La corrección de un componente de la calidad de imagen afecta innegablemente otra, un hecho que siempre debe tenerse en cuenta. Un concepto importante a tener en cuenta es que la distorsión hace que la información sobre el objeto tienda a estar fuera de lugar, pero no a perderse. La imagen original, (con cierto grado de distorsión) puede ser reconstruida a través de software de análisis de imágenes.

4.5 El Análisis de Imágenes

Mediante el Programa Image-J se realizó el análisis de las imágenes obtenidas con el sistema óptico antes descrito, cabe destacar las características de este software programado en JAVA y desarrollado en el National Institutes of Health. El software tiene una estructura totalmente abierta así como código fuente disponible de forma gratuita. Debido a la utilización relativamente extendida de Image-J existen diversos plugins para procesos específicos y que al mismo tiempo pueden diversificar el procesamiento de imágenes en distintos campos.

Se procedió a suspender una pequeña cantidad de gotas de aceite de canola en PDMS (Polidimetilsiloxano) debido a su alta viscosidad, benéfica para los propósitos de visualización.

En la **Figura 4.17** puede apreciarse una de las imágenes captadas de la solución Aceite-PDMS. Con la calibración hecha previamente se proporciona la escala al software (1 pixel= 1.55054 micras); así los resultados arrojados estarán dados en las unidades requeridas, en este caso micras.



Figura 4.17 Imagen sin procesar.

Después de plantear la escala requerida en el software, debe realizarse un pre-procesamiento para que un análisis más detallado pueda aplicarse posteriormente. En la **Figura 4.18** se aprecia una imagen binarizada (sin escala de grises únicamente blanco y negro) de la imagen original.

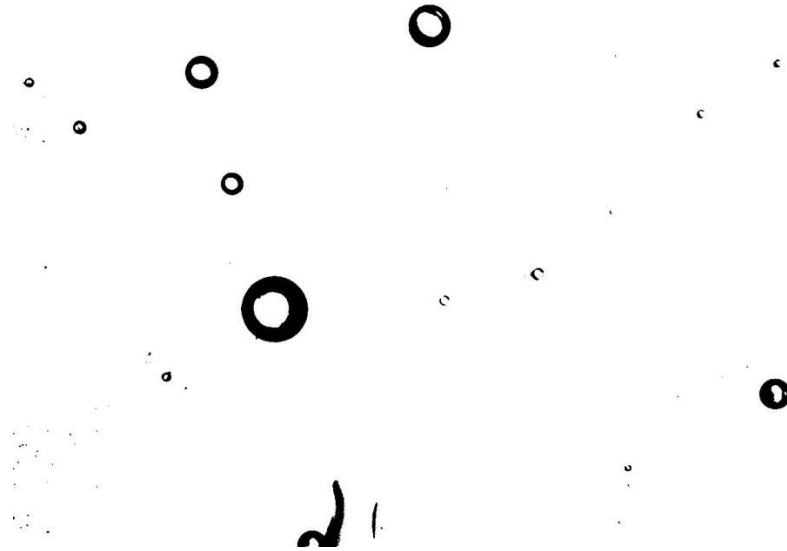


Figura 4.18 Imagen pre-procesada de las partículas fluidas (etapa de binarización)

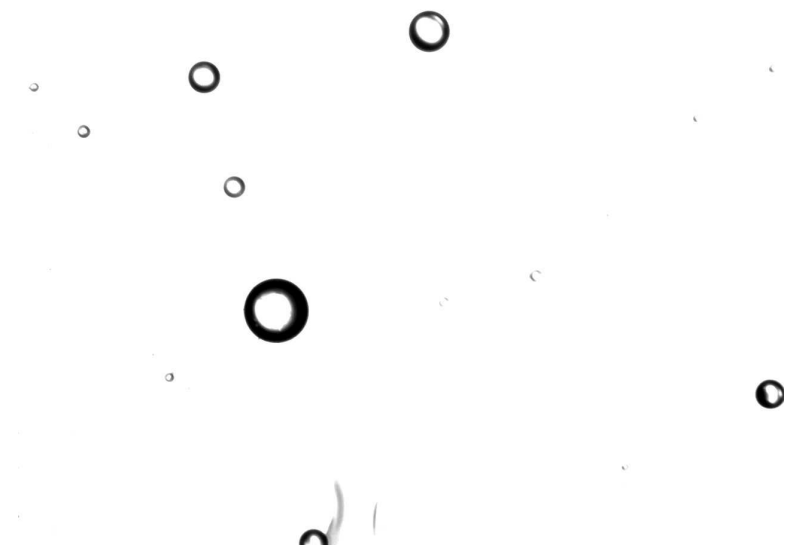


Figura 4.19 Imagen pre-procesada de las partículas fluidas en escala de grises.

El Software resulta bastante útil ya que entre los datos que proporciona se encuentran, el área de las partículas, su perímetro, una aproximación a una elipse indicando la relación entre sus ejes (relación de aspecto) así como su centroide. En particular los resultados arrojados para la **Figura 4.19** se muestran en la siguiente Tabla:

	Area	Mean	Min	Max	X	Y	Perim.	Major	Minor	Angle
1	4618.419	255	255	255	1064.409	260.657	344.166	77.185	76.185	21.739
2	2993.197	255	255	255	483.748	375.637	267.859	62.871	60.617	64.122
3	4.808	255	255	255	1949.804	355.074	7.487	3.499	1.750	90
4	9.617	255	255	255	51.168	397.714	11.872	4.987	2.455	121.717
5	40.871	255	255	255	42.822	407.199	33.048	12.706	4.096	11.046
6	4.808	255	255	255	1753.661	485.319	8.771	4.025	1.521	135.000
7	302.926	255	255	255	174.731	518.926	117.970	24.755	15.581	51.860
8	1012.157	255	255	255	563.979	660.904	278.071	40.121	32.120	47.957
9	9.617	255	255	255	1331.139	894.274	13.157	5.700	2.148	129.690
10	14155.778	255	255	255	673.079	979.513	552.132	134.587	133.918	68.987
11	81.742	255	255	255	399.355	1150.820	43.103	16.472	6.318	103.440
12	2961.943	255	255	255	1945.505	1197.547	244.647	62.028	60.799	104.427
13	1699.751	255	255	255	766.957	1567.465	233.527	67.612	32.009	179.142

Tabla 4.2 Resultados del Análisis de la imagen de la **Figura 4.19**.

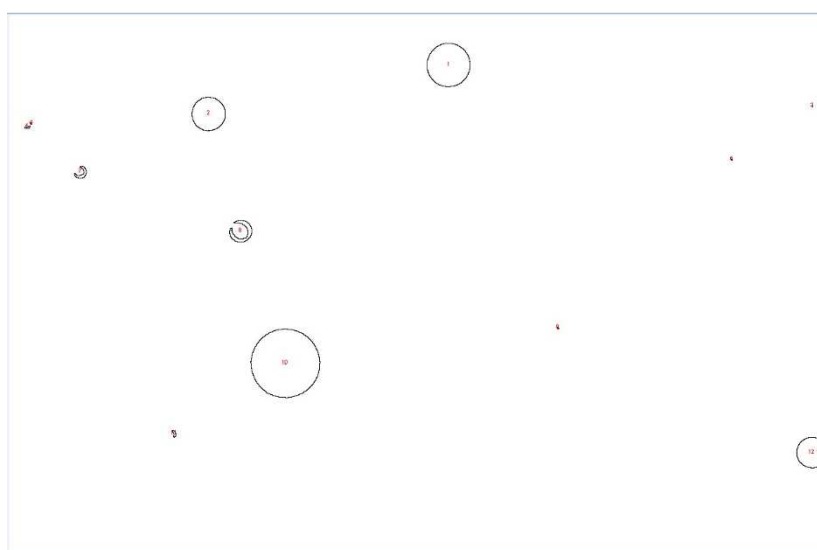


Figura 4.20 Imagen Procesada Mediante Image-J

La finalidad de este procesamiento de las imágenes obtenidas en los experimentos es la capacidad de medir de forma aproximada deformaciones en las partículas así como su cambio en el tiempo mediante algunas técnicas de captura de imágenes. Efectos ópticos indeseables en la imagen como la mencionada distorsión así como algunas otras como contraste y dinámica (rango de valores tomados por los píxeles que la componen) de la imagen se pueden atenuar o eliminar en muchos casos con el apoyo de este software

Capítulo 5: Diseño de la celda

Simulaciones Numéricas

Un análisis de algunas características importantes para la celda se realizó con el apoyo del software COMSOL Multiphysics Ver. 4.4 el cuál es un paquete de análisis por elemento finito basado en lenguaje C++ de interesantes prestaciones. Para este proceso en específico se utilizan las capacidades del programa para poder visualizar el análisis de fenómenos de distinta naturaleza física, por ejemplo: propagación de ondas sonoras y a su vez los desplazamientos provocados en la estructura de la celda. A pesar de no haber sido escrito en alguno de los lenguajes de programación más eficientes y de uso eminentemente científico como Fortran por ejemplo, las ventajas del programa radican en el acoplamiento de problemas de diferente índole como magnéticos y mecánicos por mencionar uno de los acoplamientos que pueden hacerse además de contar con amplias librerías de propiedades de materiales (propiedades físicas y mecánicas), aunque entre sus inconvenientes resalta la baja apertura respecto al código además del costo del paquete. El programa se estructura a modo de árbol para ir planteando los pasos sucesivos y necesarios para determinado modelo.

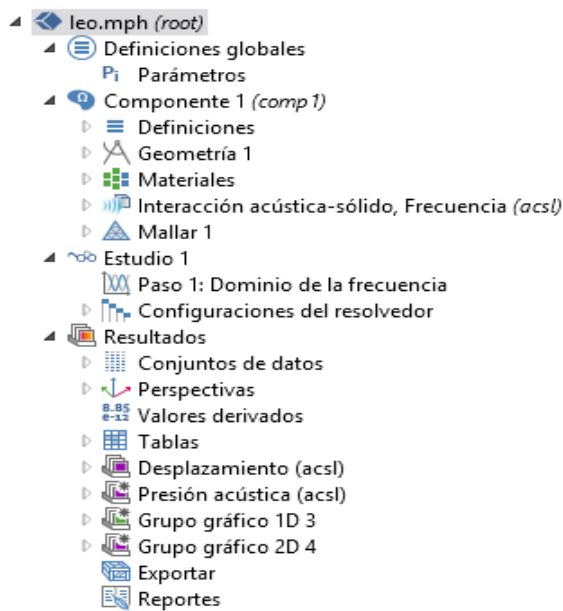


Figura 5.1 Estructura y componentes generales del programa.

Las simulaciones aquí presentadas se realizaron sobre un modelo 2D por motivos tales como la facilidad de cómputo y la funcionalidad de las mismas debido a condiciones de simetría y a otras propias de la física como la consideración de ondas planas. Es importante mencionar que se requiere de computadoras con una capacidad alta de cálculo por 2 razones principales:

1.- Es necesario un mallado considerablemente pequeño ya que para que puedan reflejarse los cambios en las variables de interés se precisa que la malla sea más fina que la longitud de onda la cual en el modelo es un parámetro fundamental; por ejemplo para una frecuencia de 1 MHz y tomando como referencia al agua la longitud de onda sería de alrededor de un milímetro y medio (lo que implica un número de nodos y por lo tanto de ecuaciones diferenciales por resolver mayor).

2.- El cálculo y la solución de todas las ecuaciones se lleva a cabo para frecuencias del rango ultrasónico (mayores a 20 kHz y para los fines del proyecto incluso el rango oscilaría entre 1 y 5 MHz).

Estos 2 factores son críticos al momento de balancear la importancia de un cálculo en un tiempo relativamente corto y una precisión de alguna forma “sobrada”. En el caso de precisarse simulaciones de otros alcances de antemano se advierte de la necesidad de prestaciones computacionales no comerciales tanto para la memoria RAM (ya que 8 GB pueden ser fácilmente desbordados) como para los procesadores.

El procedimiento para la realización de las simulaciones en líneas generales es semejante al de otros programas de tipo CAE, primero se realiza un listado de los parámetros que se requerirán para la resolución de las ecuaciones asociadas a los fenómenos que se pretende analizar, posteriormente se toma una geometría como base para la discretización sobre la que se aplicarán las ecuaciones antes mencionadas. Es necesario asignar propiedades materiales a los diferentes dominios y contornos que posea la geometría para que sea posible la solución en toda la representación del fenómeno.

5.1 Parámetros generales para la simulación

Los siguientes pasos son comunes a todas las simulaciones, se remarcan los procesos necesarios para el planteamiento de la simulación como propiedades del material, así como características particulares del mallado, por ejemplo es necesario un tamaño de malla de aproximadamente una quinta parte del valor de la longitud de onda para que puedan apreciarse los cambios en el dominio seleccionado. Las consideraciones básicas se realizaron principalmente para un tipo de multifísica en particular, interacción acústica-sólido.

Se realizaron 2 tipos principales de simulaciones: con la frecuencia como parámetro principal y otras dependientes del tiempo. Los pasos que son comunes para toda simulación realizada con este software son:

Como ya se mencionó las simulaciones a continuación presentadas se realizaron sobre una geometría bidimensional que asemeja una vista frontal de la celda de flujos de manera simplificada. Es posible importar archivos diseñados a través de un software para

ese propósito específico para facilitar la implementación de la geometría deseada (Solid Works para este caso) por compleja que fuese.

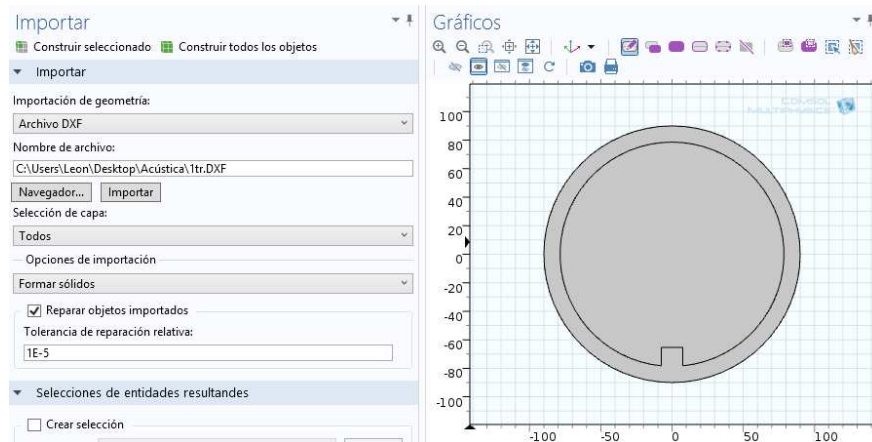


Figura 5.2 Geometría utilizada para la simulación.

Posteriormente debe de hacerse una asignación de los materiales elegidos para simular la física correspondiente. Los materiales se cargan de una librería del programa con lo cual ya se incluyen las propiedades físicas de los mismos.

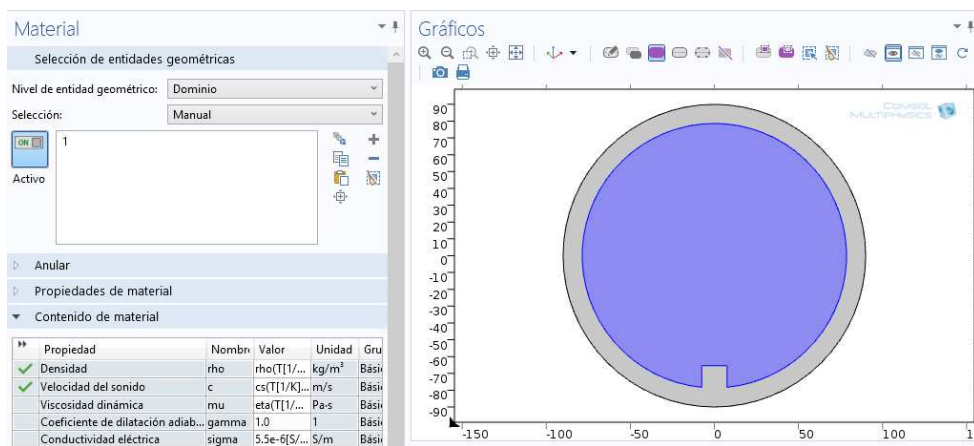


Figura 5.3 Asignación del material y propiedades correspondientes.

El siguiente paso consiste en asignar un tipo de estudio en la geometría seleccionada; el cuál en este caso será Interacción Sólido Acústica en el dominio de la frecuencia. Se podría decir que este es el nodo clave del árbol del constructor del modelo ya que aquí se aplican las cargas y condiciones específicas, como asignar la propiedad de ser un material elástico lineal al aluminio (u otro material como en modelos posteriores) de la celda. En la siguiente figura se resalta la arista que representa el extremo del transductor, al cual se le asignará una carga de presión de 100 kPa a una frecuencia f_0 .

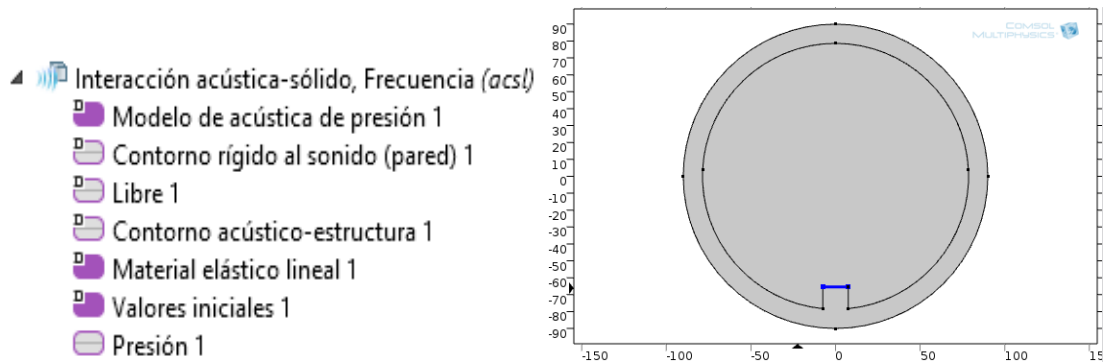


Figura 5.4 El nodo despliega cualquier condición para la física seleccionada (en este caso presión normal a la arista seleccionada).

El último paso antes de iniciar la simulación es el mallado de la geometría; los manuales del paquete recomiendan emplear un tamaño de elemento de máximo $\lambda/5$ lo que empieza a imponer cierta robustez del cálculo final.

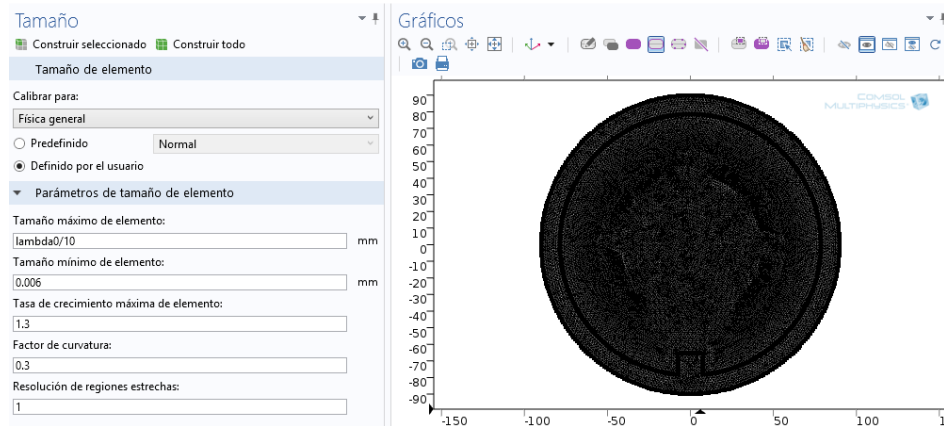


Figura 5.5 El mallado de la geometría es bastante más pequeño que λ .

5.2 Variantes de la configuración Básica

Uno de los aspectos principales que debe corroborarse antes de llevar a cabo la manufactura de la celda de flujos es el de la retrodispersión o “backscattering”, la cual para esta aplicación en particular es indeseable, en primer lugar en el sentido práctico al trabajar con partículas de dimensiones muy reducidas (desde 100 hasta algunos pares de micras idealmente) el posicionamiento de las mismas se complica al tener presente retrodispersión considerable, además en segundo lugar el comportamiento de las partículas que serán irradiadas sería sumamente complicado de modelar y de poder analizar con precisión derivando, sin mencionar las complicaciones adicionales que añadiría algún patrón de flujo inducido en el Molido de Dos Rodillos.

Para analizar la manera en la que distintos parámetros pueden cambiar la retrodispersión al interior de la celda se procedió a realizar las correspondientes simulaciones a cada situación, cambiando el material, la geometría en general, el arreglo de transductores (configuración y número) así como la frecuencia de las ondas aplicadas. Así finalmente es posible determinar con cuál combinación de estos parámetros se tendría la menor retrodispersión de las ondas generadas por los transductores.

1.- Posicionamiento del Transductor

El cambio en este parámetro sirve para hacer notar la retrodispersión en el fluido además de la disposición de las ondas para las diferentes distancias del transductor al centro de la celda. Como puede observarse en los siguientes gráficos para la primera configuración se alcanzan mayores valores de presión en los nodos además de hacerlo en un punto conveniente que es aproximadamente la mitad de la celda. Los desplazamientos producidos en la geometría de la celda se encuentran del orden de micras para estas simulaciones. Las unidades de longitud mostradas al costado izquierdo de los gráficos están expresadas en milímetros.

Posición 1

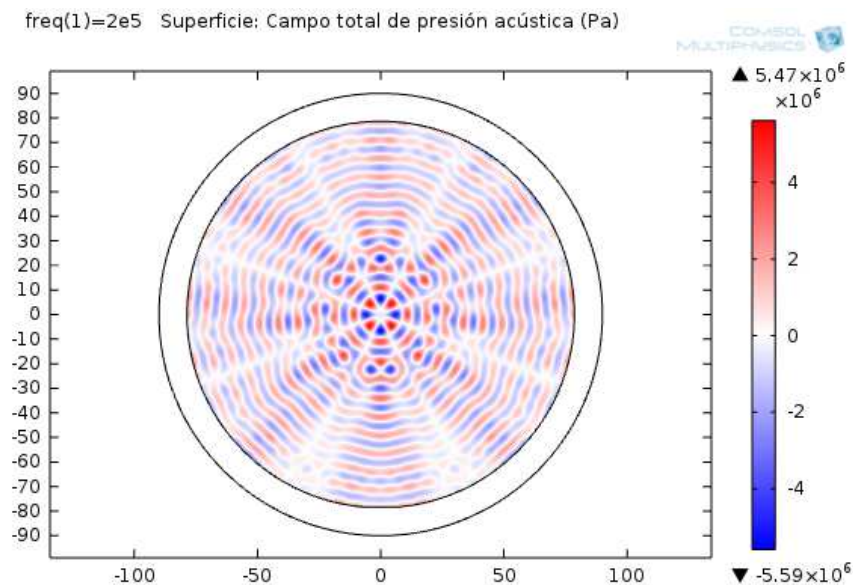


Figura 5.6 Posición 1, al borde del interior de la celda a 200 kHz.

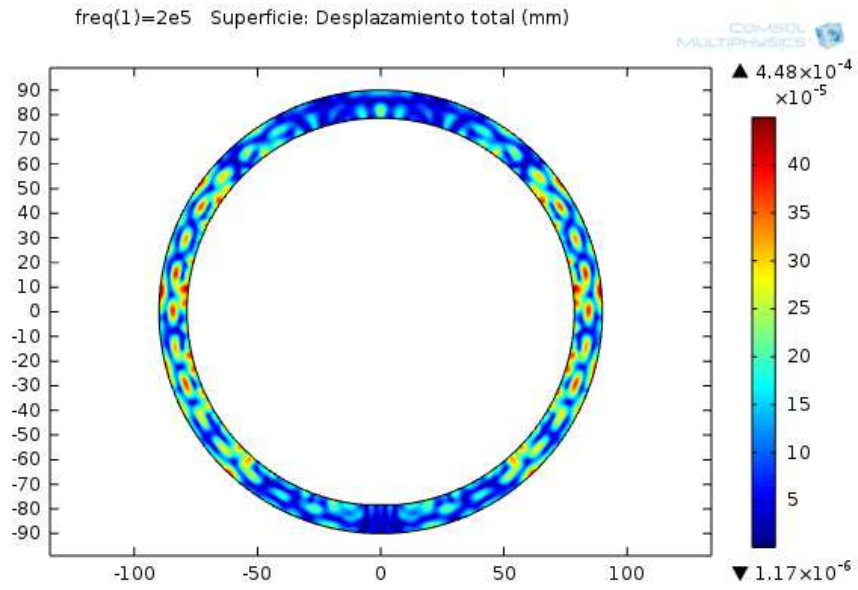


Figura 5.7 Posición 1, al borde del interior de la celda a 200 kHz (desplazamientos).

Posición 2

La siguiente imagen muestra la posición del transductor utilizada en la mayoría de las simulaciones posteriores por lo cual es la tomada como referencia para la variación de este parámetro.

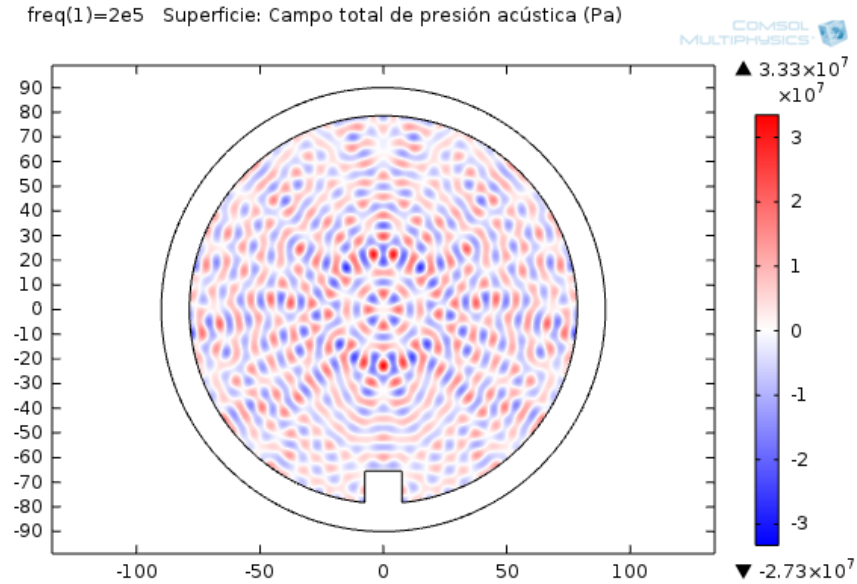


Figura 5.8 Posición 2, el transductor se aproxima al centro de la celda a 200 kHz.

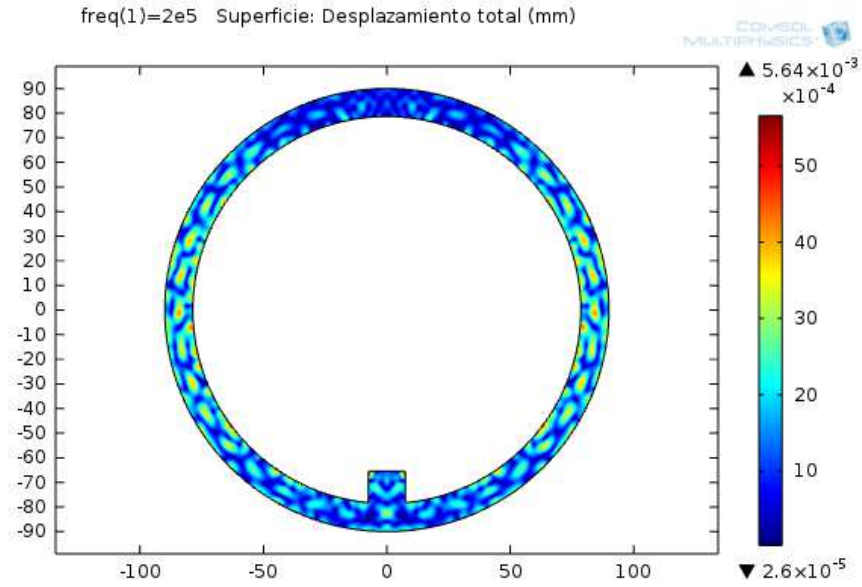


Figura 5.9 Posición 2, el transductor se aproxima al centro de la celda a 200 kHz.

Posición3

La posición del transductor se simuló en los casos posteriores acercando el mismo hacia el centro de la celda, a partir de una posición de referencia que es la utilizada para los demás modelos presentados.

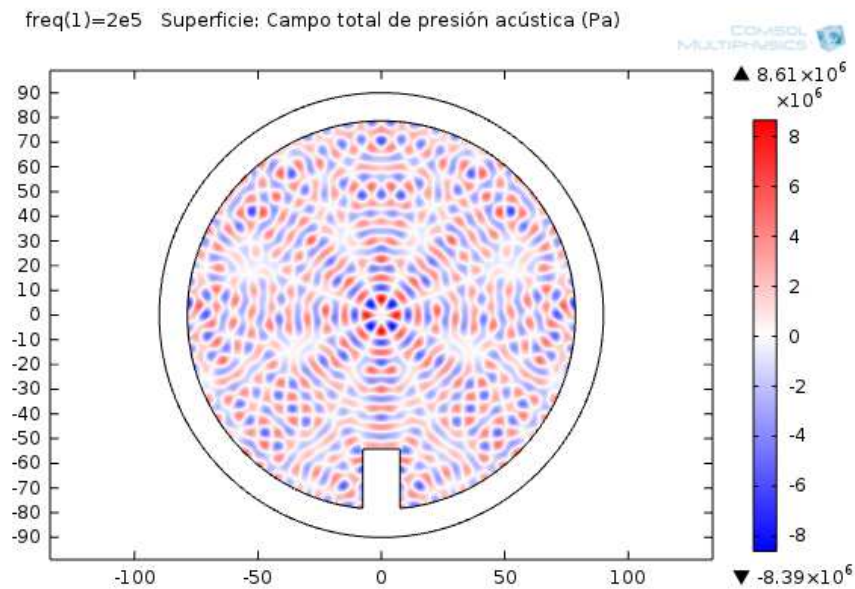


Figura 5.10 Presión acústica, la distancia del transductor al borde del interior de la celda aumenta a 200 kHz.

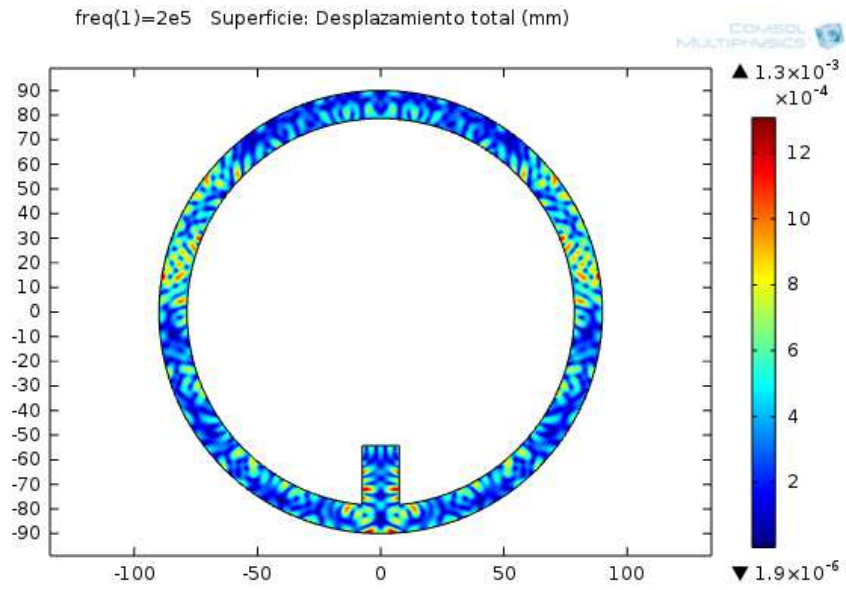


Figura 5.11 Desplazamientos, posición 3, a 200 kHz.

Posición 4

La penúltima prueba de este modo se muestra en la siguiente figura y es la que presenta al transductor en una posición más cercana al centro de la celda, se puede ver que la retrodispersión de la onda es semejante a la apreciada en la **Figura 5.6**.

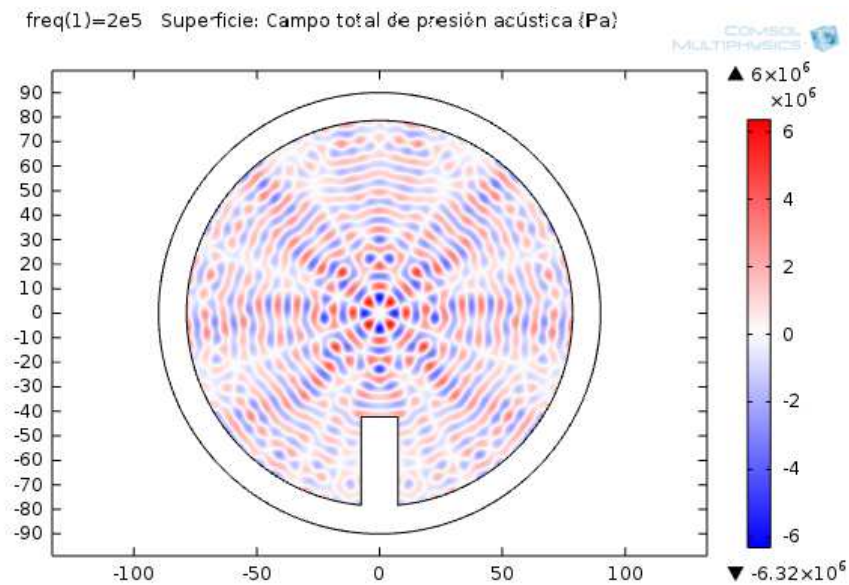


Figura 5.12 Posición 4, al borde del interior de la celda a 200 kHz.

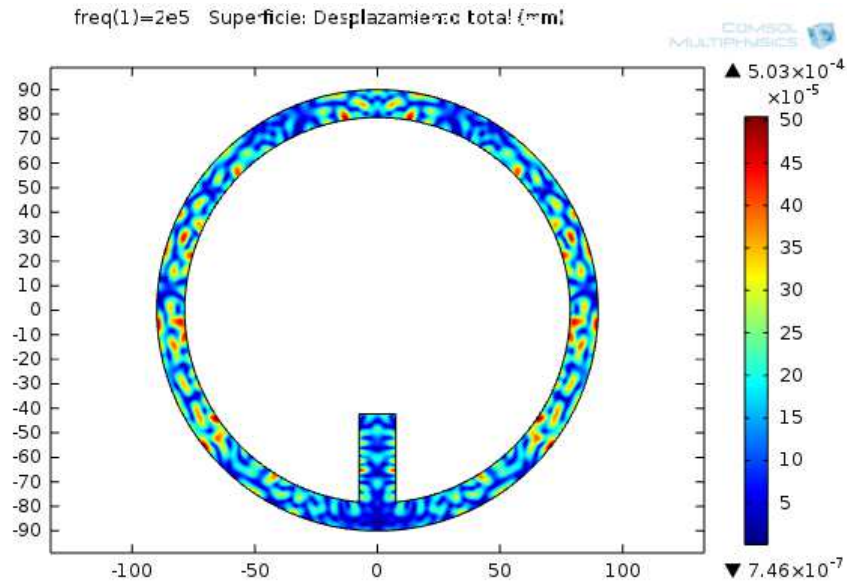


Figura 5.13 Desplazamientos, posición 4, a 200 kHz.

Posición 5

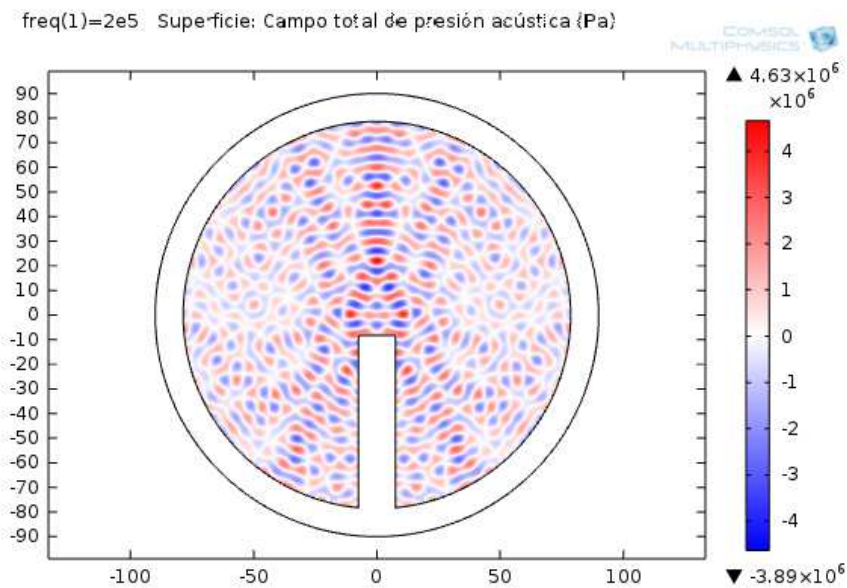


Figura 5.14 Campo de presión acústica, posición del transductor más cercana al centro de la celda, a 200 kHz.

Para esta posición, nuevamente se aprecia un incremento en la complejidad en el patrón de dispersión de la onda, lo cual quiere decir que se alcanza cierta repetitividad en la forma del patrón de la onda, al variar la posición del transductor respecto al centro de la celda (al acercar o alejar el transductor)

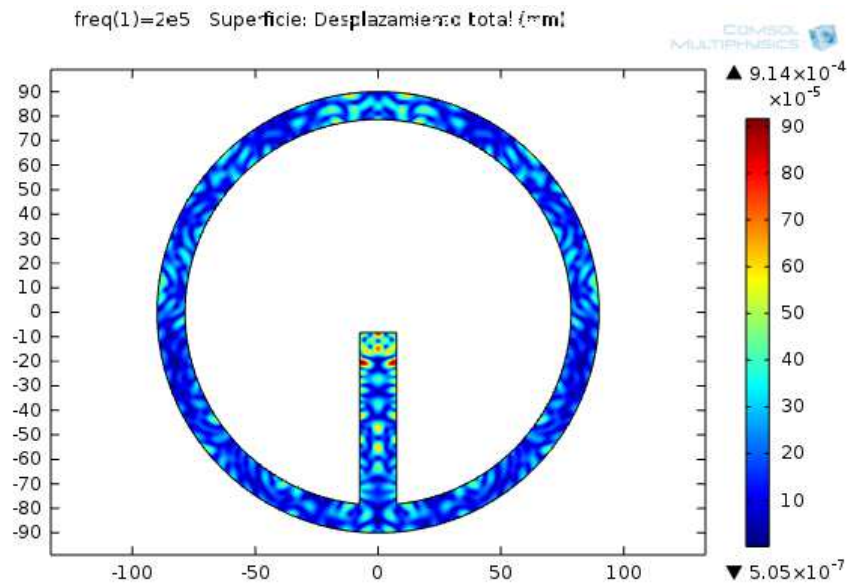


Figura 5.15 Desplazamientos, posición del transductor más cercana al centro de la celda, a 200 kHz.

2.- Arreglo de múltiples transductores

El número de transductores a colocar es un parámetro importante en la configuración de la celda y se maneja la opción de colocar desde 1 hasta 6 transductores.

Arreglo con 2 Transductores

Para el primer caso se colocan 2 transductores en contraposición con la misma frecuencia y la misma amplitud aplicadas. Ambos transductores se colocan sobre el mismo eje y a la misma distancia al centro de la celda.

La simulación mostrada en este caso tiene como parámetro de frecuencia un valor de 20 kHz, por lo que la retrodispersión resulta baja y con una longitud de onda del orden de centímetros.

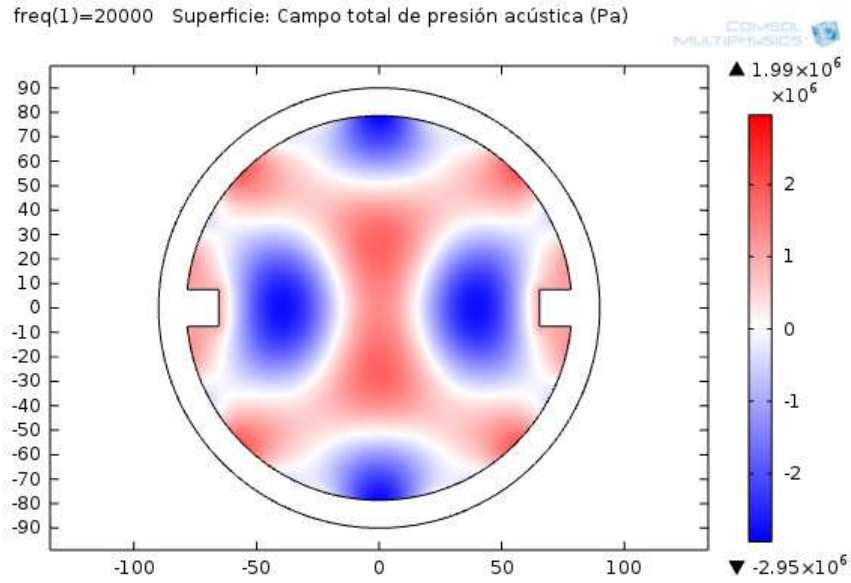


Figura 5.16 Arreglo con 2 transductores, presión acústica.

En la **Figura 5.17** se muestra los desplazamientos correspondientes a la carga de presión aplicada para la configuración de transductores antes descrita.

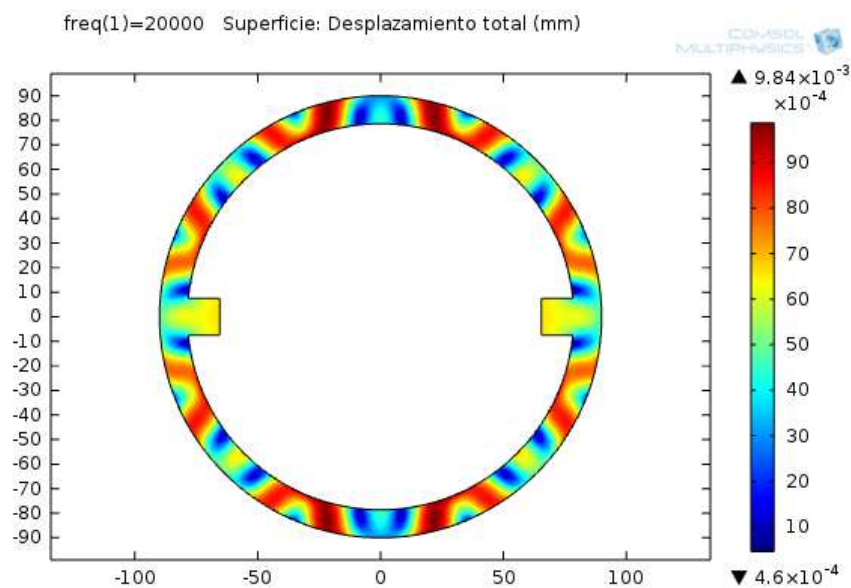


Figura 5.17 Arreglo con 2 transductores, desplazamientos.

Arreglo con 4 Transductores

Los transductores se disponen cada 90° y equidistantes al centro de la celda, se aprecia en la Figura 5.18 para la frecuencia y colocación dadas, la presión hacia el centro de la celda prácticamente se anula; esta es una condición indeseable y a tener en cuenta ya que

a nivel experimental no habría excitación alguna en las gotas por lo que habría de utilizarse otra frecuencia.

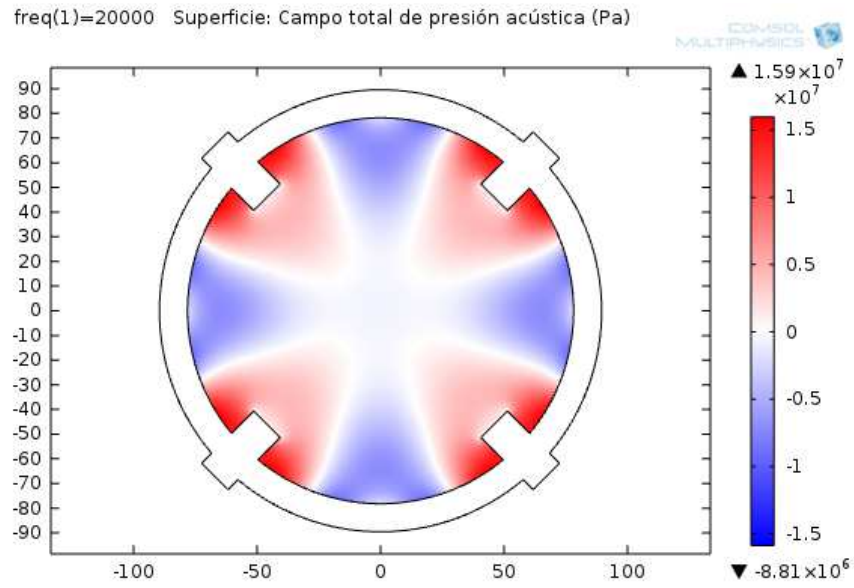


Figura 5.18 Arreglo con 4 transductores, presión acústica.

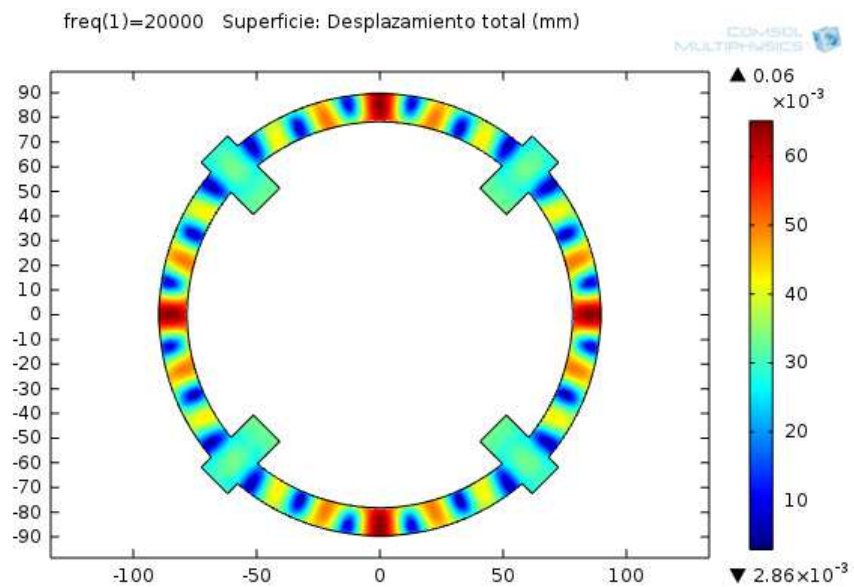


Figura 5.19 Arreglo con 4 transductores, desplazamientos.

Arreglo con 6 Transductores

Es este caso se utiliza el mayor número de transductores contemplados. Además se prueban 2 formas para distribuir los 6 transductores, la primera mostrada en la **Figura 5.20**) muestra 4 transductores ubicados a 90 grados (uno del otro semejante a la configuración con 4 transductores) pero incorporando 2 transductores más a 180° entre ellos.

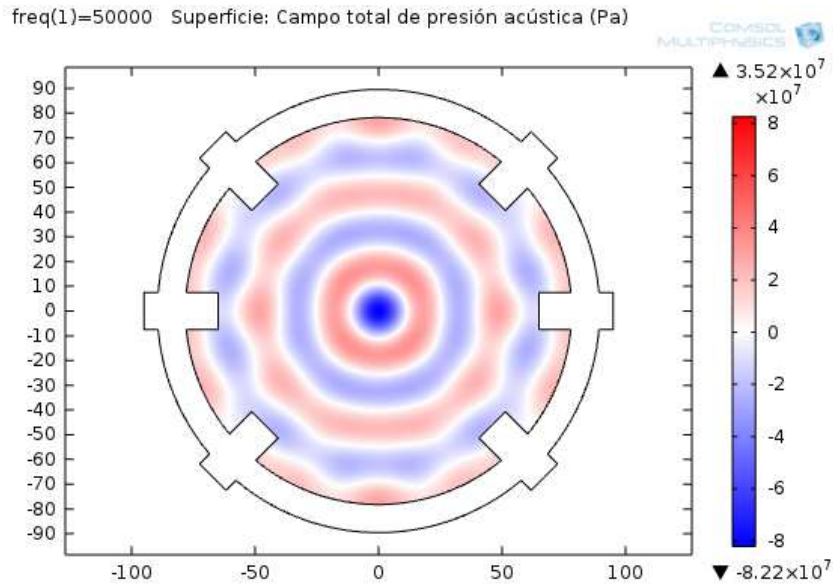


Figura 5.20 Arreglo con 6 transductores, presión acústica.

La otra alternativa para la disposición de 6 transductores es colocarlos igualmente espaciados uno del otro, es decir con 60° de separación, ambas opciones ofrecen un patrón de onda simétrico y de retrodispersión admisible para una frecuencia de 50 kHz.

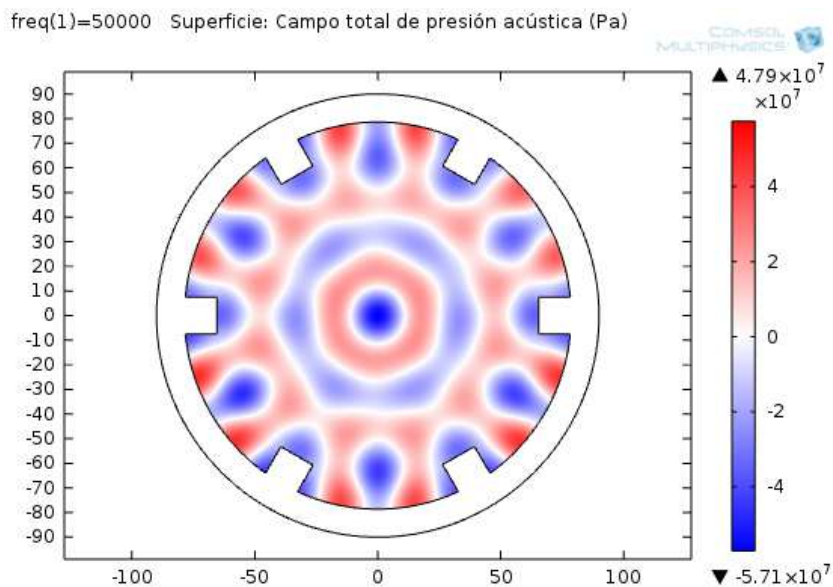


Figura 5.21 Arreglo con 6 transductores equidistantes, presión acústica.

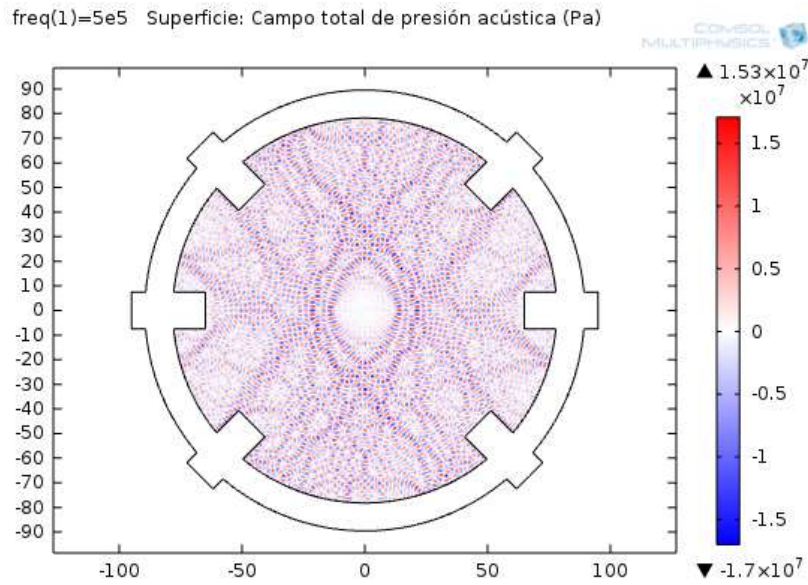


Figura 5.22 Arreglo con 6 transductores, presión acústica.

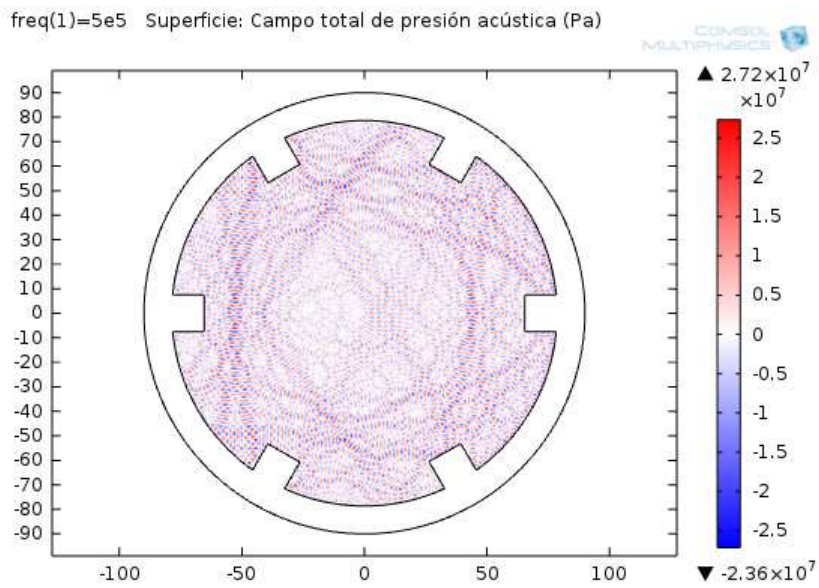


Figura 5.22 Arreglo con 6 transductores, presión acústica.

Sin embargo para valores elevados de frecuencia (de 200 kHz en adelante aproximadamente) la configuración con 6 transductores implica patrones de retrodispersión bastante complejos.

3.- Cambio del material en la celda de flujos

Para corroborar la manera en la que la variación del material afecta la retrodispersión se realizaron simulaciones para 3 materiales adicionales al empleado para todos los demás casos: el aluminio.

De antemano el manejo de otros materiales para el maquinado de la celda experimental resulta complicado de llevar a cabo, ya que por el aspecto de manufactura, el cual tiene un peso significativo, sustentaría la elección del aluminio nuevamente.

Hierro

El primer patrón de onda obtenido de la simulación para un material en específico se muestra en la **Figura 5.24**, para la frecuencia elegida se denota una retrodispersión muy baja así como desplazamientos en un orden de magnitud menor a micras.

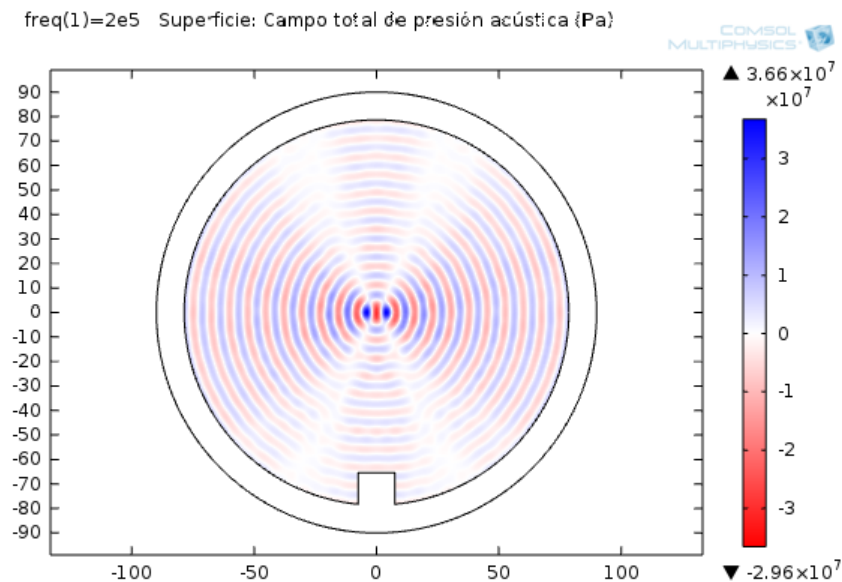


Figura 5.24 Presión acústica, hierro a 200 kHz.

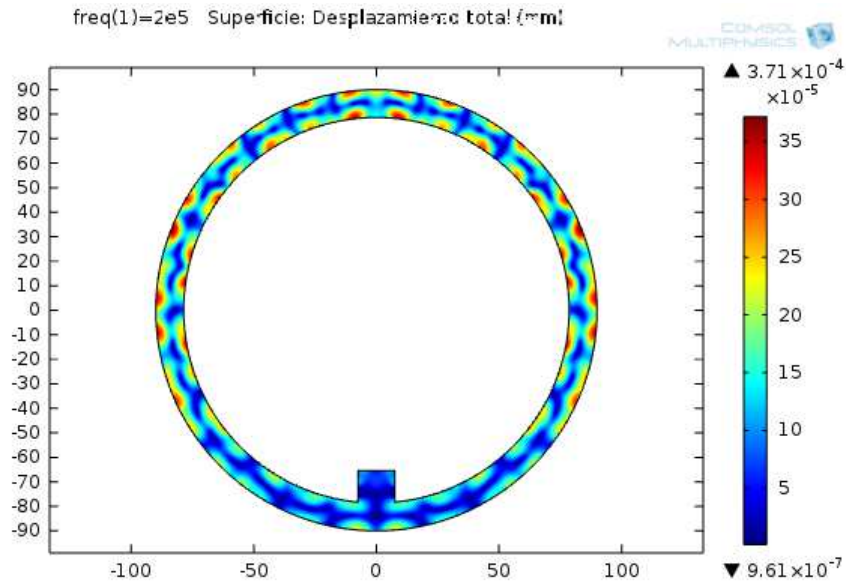


Figura 5.25 Desplazamientos de la celda, hierro a 200 kHz.

La principal motivación del cambio de este parámetro no es apreciar una diferencia destacable en la deformación que pudiesen sufrir las paredes interiores de la celda para uno u otro material, si no qué tanto afectan las propiedades mecánicas del material en la configuración que presente la onda acústica al ser difractada.

Acero AISI 4340

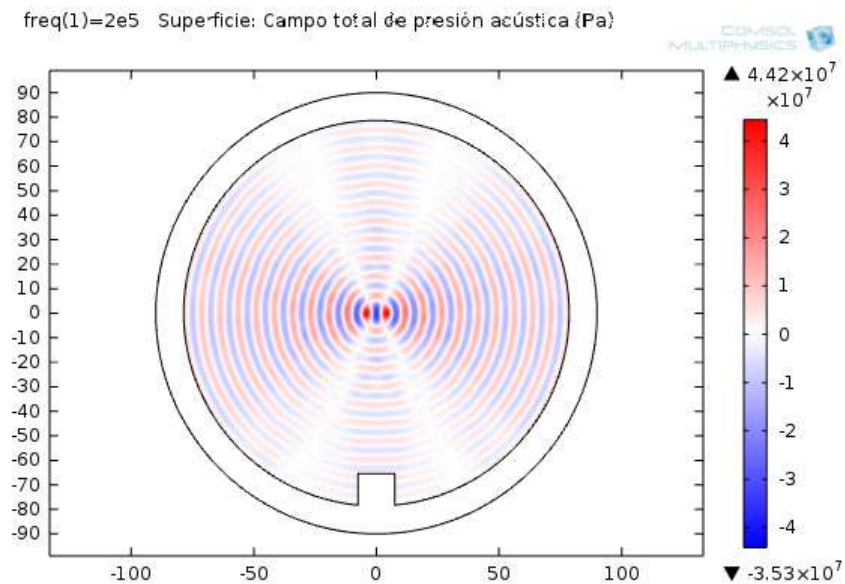


Figura 5.26 Presión acústica, acero a 200 kHz.

Puede verse que los patrones de onda de las **Figuras 5.26 y 5.27** son sumamente parecidos así como los valores para los desplazamientos (del orden de decenas de micras), por lo que no resultan un criterio determinante al momento de optar por estos materiales para la manufactura.

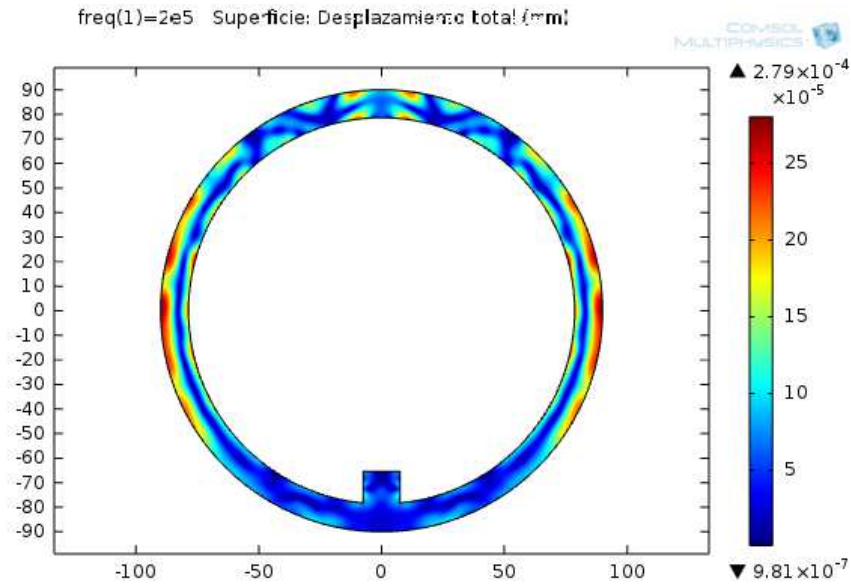


Figura 5.27 Desplazamientos en la celda, acero a 200 kHz.

Aluminio

Este es el material utilizado para la celda original (aluminio anodizado), y con los valores presentados para los desplazamientos y el patrón de onda que puede apreciarse en las **Figuras 5.28 y 5.29** se justifica la utilización del aluminio para manufacturar una nueva celda para la experimentación subsecuente, ya que a pesar de ofrecer características similares a los otros 2 materiales utilizados en las simulaciones en el contexto de la interacción con el ultrasonido, tanto su maquinabilidad como su precio lo dejan por delante de otras opciones.

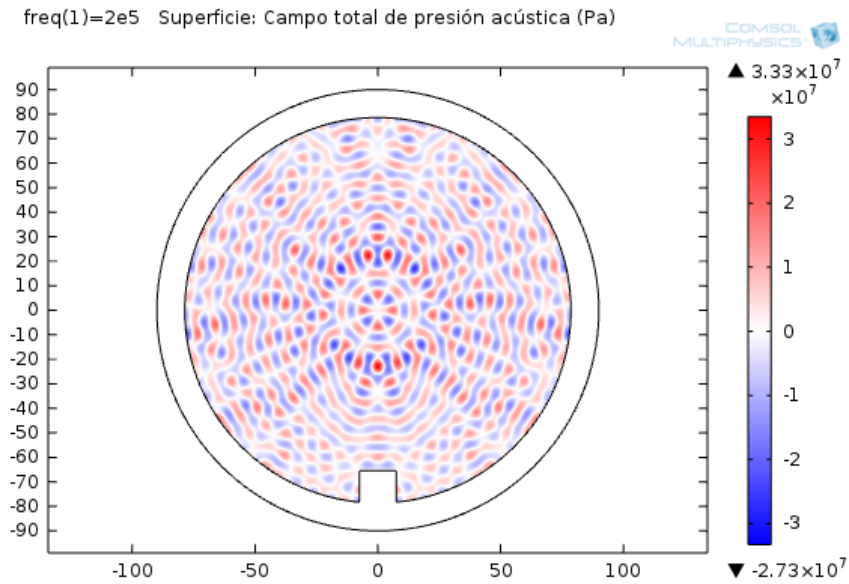


Figura 5.28 Presión acústica, aluminio a 200 kHz.

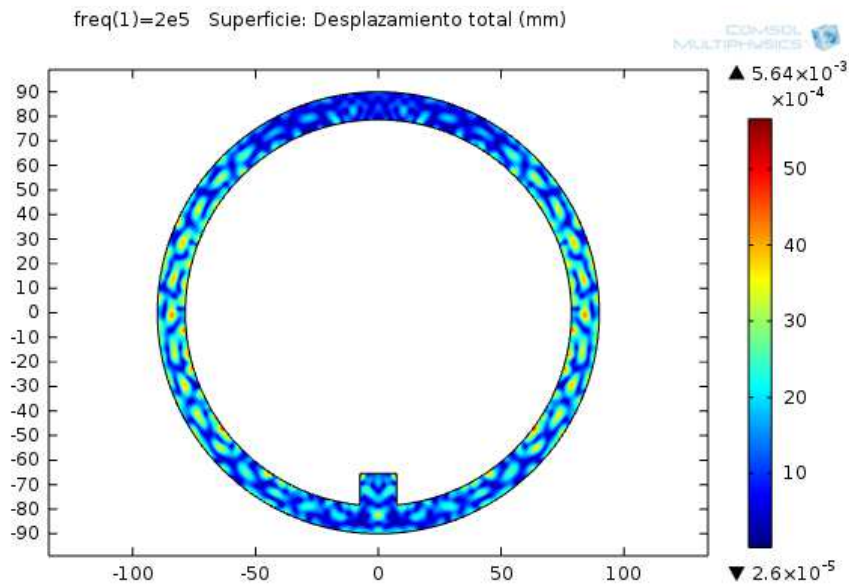


Figura 5.29 Desplazamientos en la celda, aluminio a 200 kHz.

4.- Variaciones en la frecuencia aplicada

Esta es la comparación en la que resulta más evidente el cambio de una condición a otra, las siguientes imágenes muestran los resultados de simulaciones con agua como fluido de soporte y variando los valores de frecuencia (manteniendo la amplitud de onda o presión de la onda como constante).

20 KHz

Para esta configuración se prueba la frecuencia del transductor para el límite inferior del ultrasonido, para estas pruebas sucede algo semejante al caso de cambio en el fluido de soporte ya que al presentar una excitación al medio a través de una frecuencia baja para el rango ultrasónico, se obtiene un patrón con una longitud de onda considerable **Figura 5.30**.

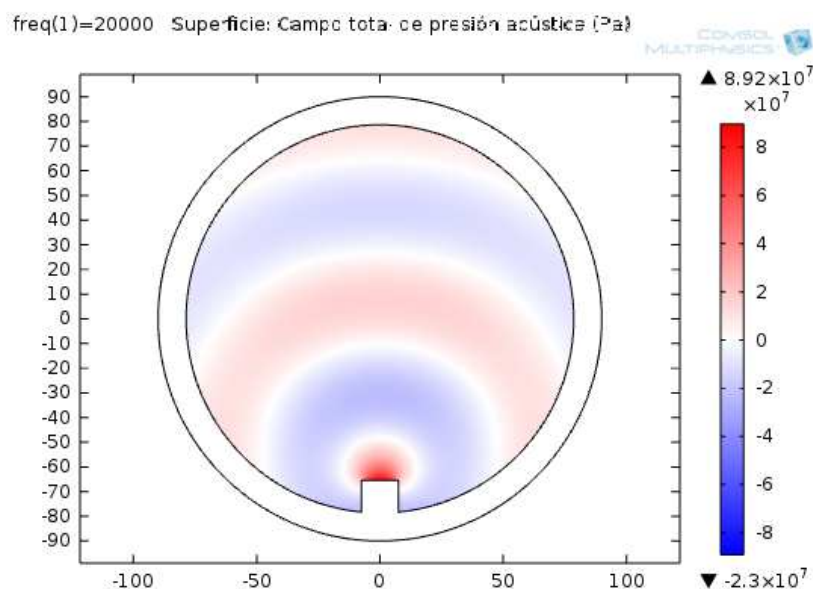


Figura 5.30 Presión acústica a 20 kHz.

100 KHz

Sin embargo al aumentar de manera significativa la frecuencia aplicada (la frecuencia se incrementó 5 veces para la **Figura 5.31**) empieza a resultar evidente la manera en que se disminuye la longitud de onda en el patrón de presión al interior de la celda además los valores pico de la presión disminuyen de manera destacable.

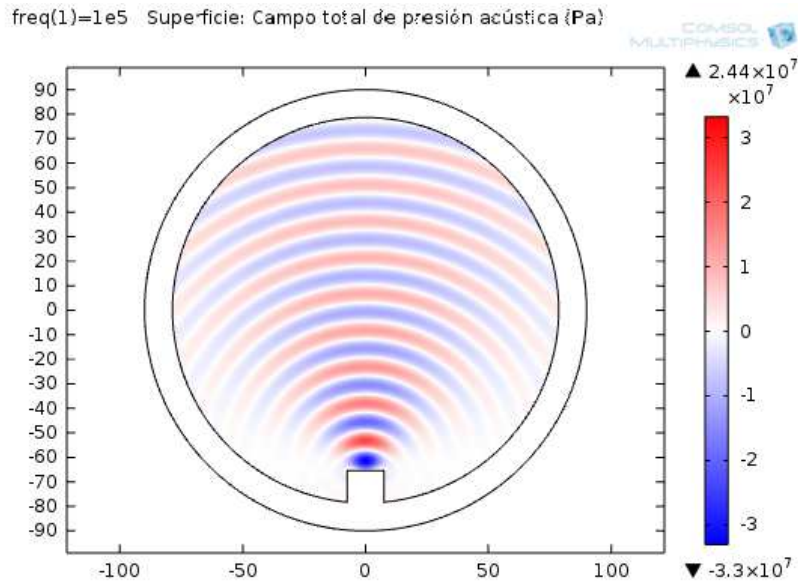


Figura 5.31 Presión acústica a 100 kHz.

250 KHz

Ya en este valor de frecuencia destaca la aparición de algunas zonas amplias de la celda para las que la presión se vuelve cero (zonas blancas de la **Figura 5.32**).

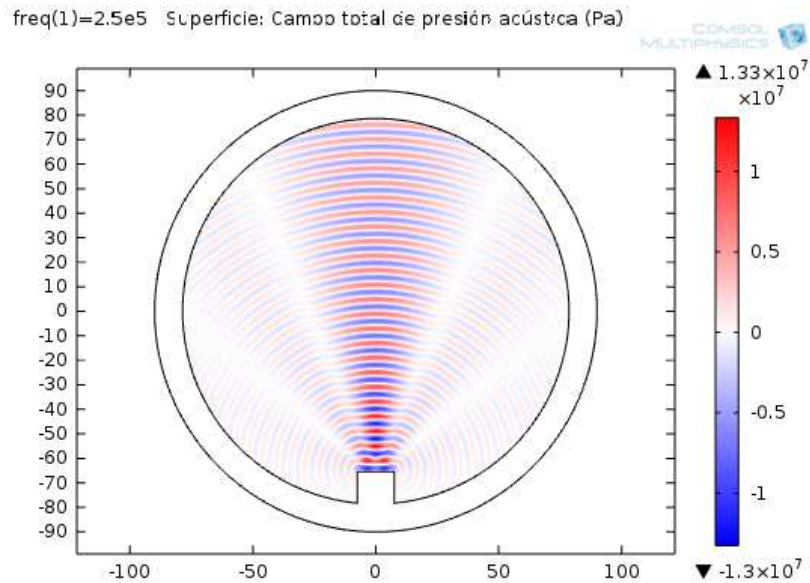


Figura 5.32 Presión acústica a 250 kHz.

500 KHz

Para este último caso (que se muestra en la **Figura 5.33**) resulta muy notoria la concentración de la onda hacia el centro de la celda por lo que las regiones con presión total 0 crecen incluso al grado de que la presión sólo varía en la región de la celda que se

encuentra exactamente por delante del transductor; además de presentarse una longitud de onda extremadamente pequeña.

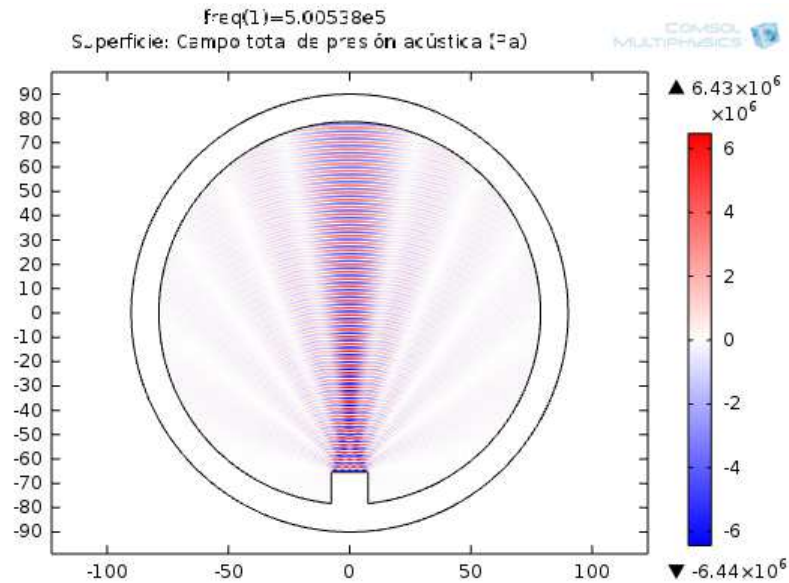


Figura 5.33 Presión acústica a 500 kHz.

5.- Cambio en la geometría de la celda

Las variantes para las geometrías que se analizaron fueron para una celda cuadrangular primeramente, de paredes lisas y después con una superficie rugosa además de la misma modificación a una celda cilíndrica. En cuanto a la comparación de esta celda con la cilíndrica existe una diferencia muy marcada en cuanto a la dispersión de la onda que se presenta, ya que en la circular el “camino de la onda” resulta considerablemente marcado y con poca dispersión.

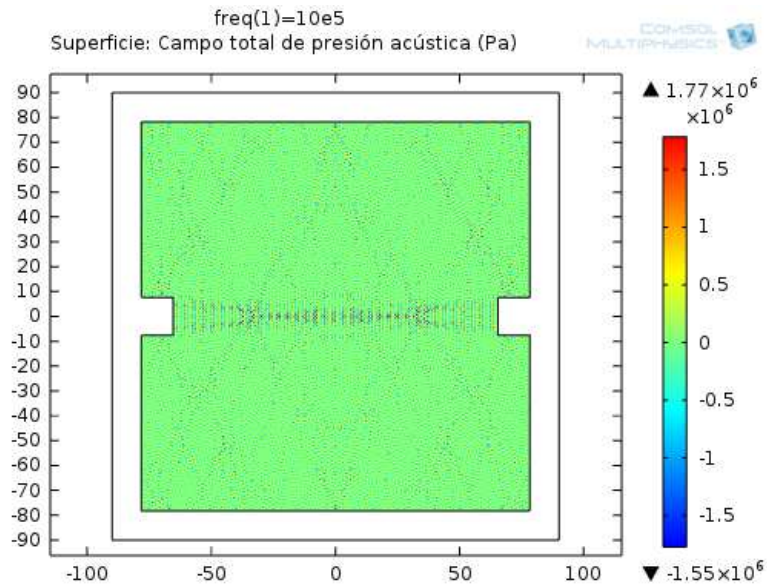


Figura 5.34 Celda de lados rectos sin estriado.

Tanto para la **Figura 5.34** como para la **Figura 5.35** se aplica una frecuencia de 1 MHz, para realizar una comparación en base a una frecuencia que se sabe generará poca dispersión (como lo sugieren las simulaciones de la sección anterior); partiendo de lo anterior en el caso de la celda con estriado es posible distinguir una menor retrodispersión que para la celda sin estriado.

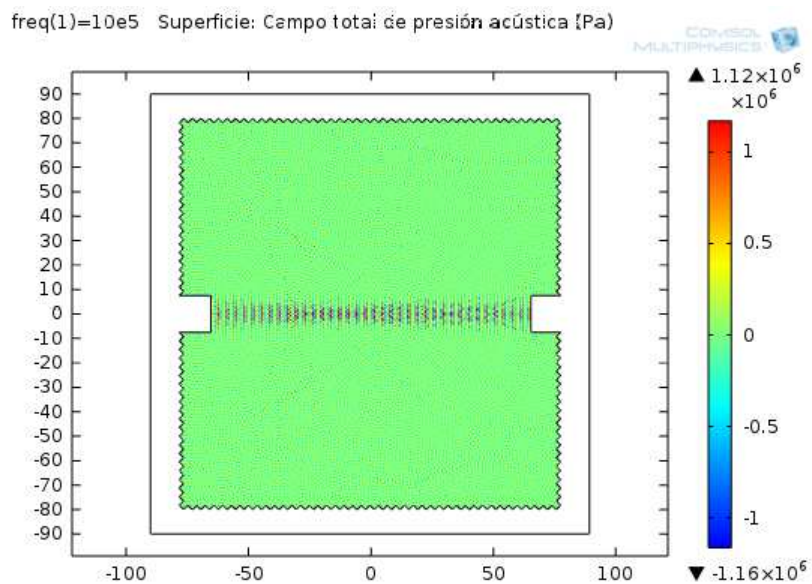


Figura 5.35 Celda de lados rectos con estriado.

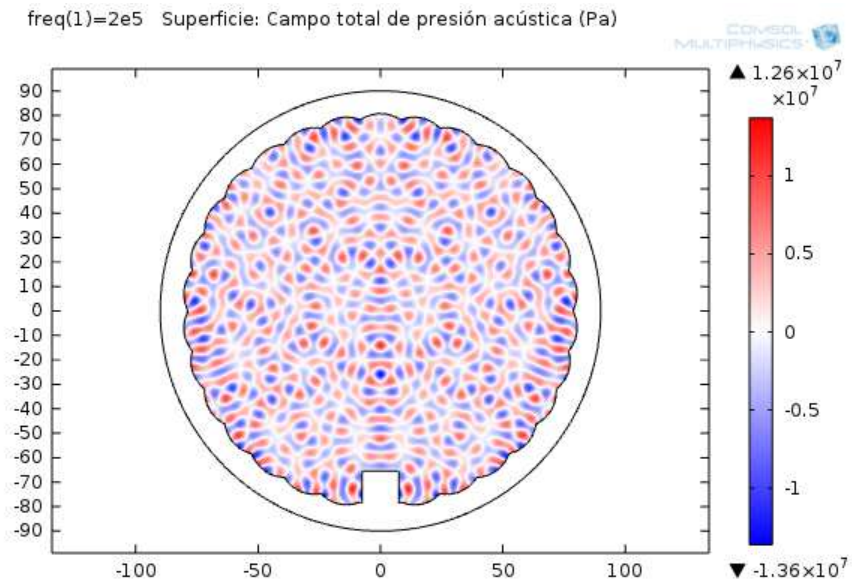


Figura 5.36 Celda cilíndrica con un patrón de estriado, presión acústica.

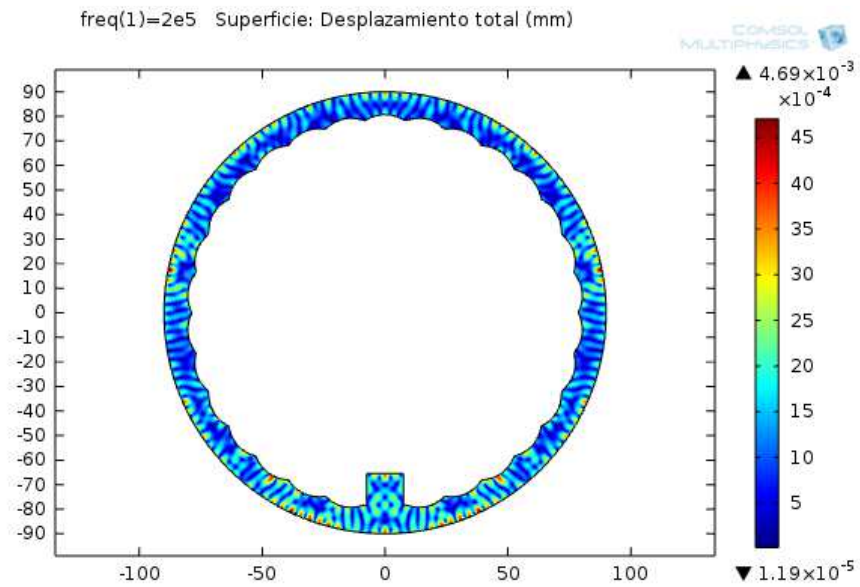


Figura 5.37 Celda cilíndrica con un patrón de estriado: desplazamientos.

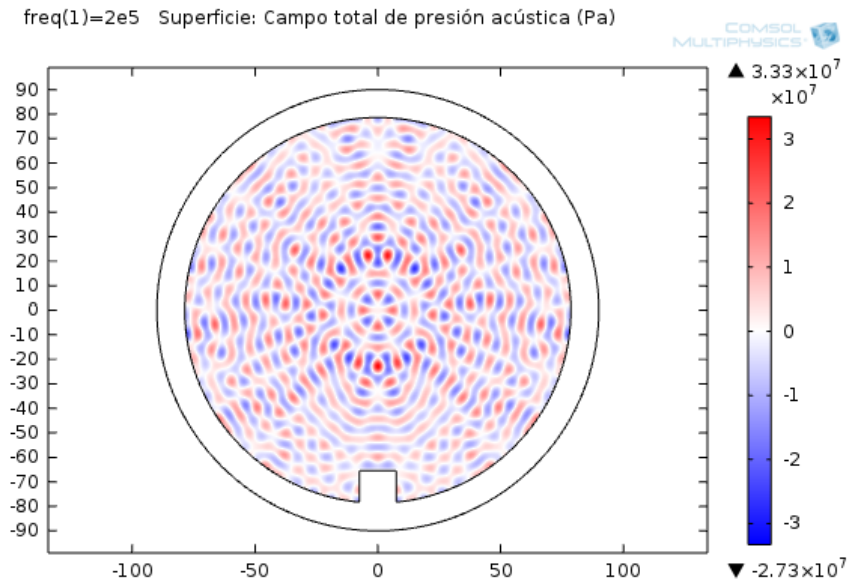


Figura 5.38 Celda cilíndrica sin patrón de estriado, presión acústica.

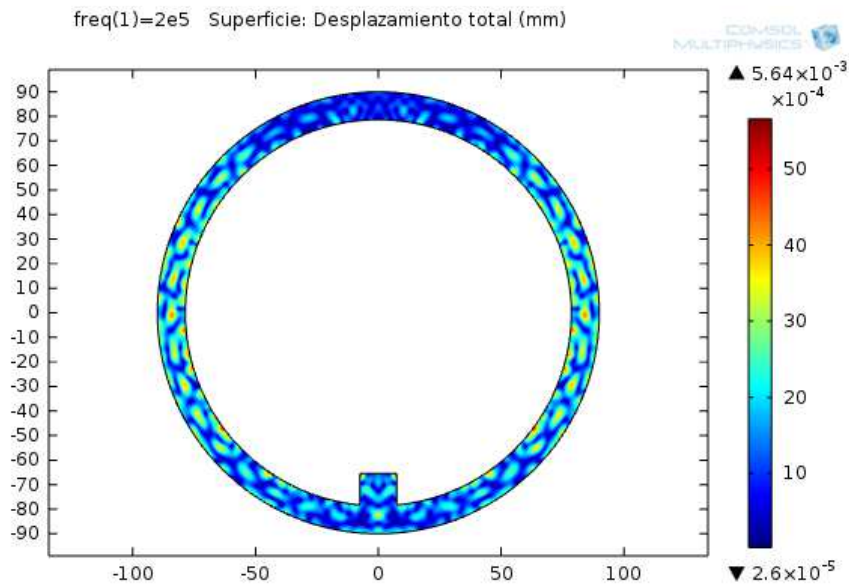


Figura 5.49 Celda cilíndrica sin patrón de estriado, desplazamientos.

Al comparar las **Figuras 5.40 y 5.41** se puede concluir además de lo anterior, que para valores de frecuencia bajas la diferencia en el patrón de retrodispersión entre la celda cilíndrica con y sin estriado es mínimo, mientras que al aumentar la frecuencia tales diferencias comienzan a ser más importantes.

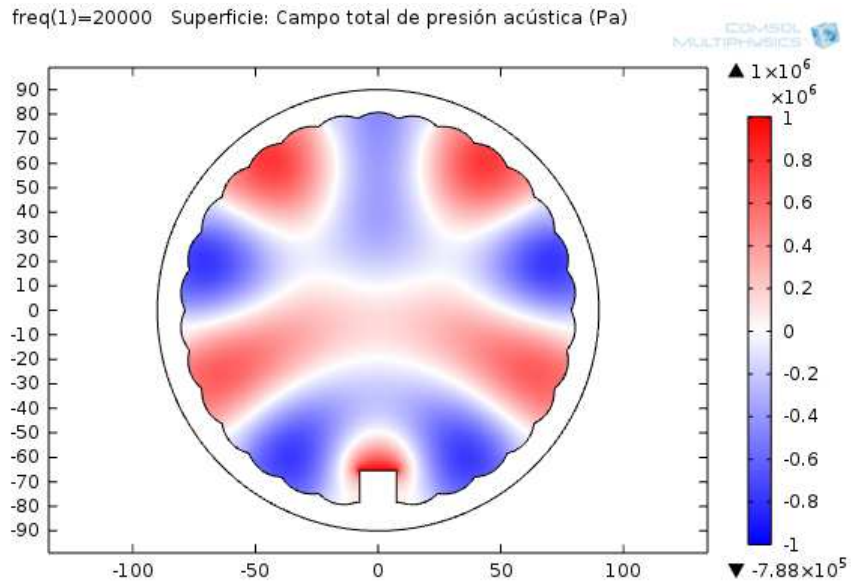


Figura 5.40 Celda cilíndrica con un patrón de estriado, presión acústica.

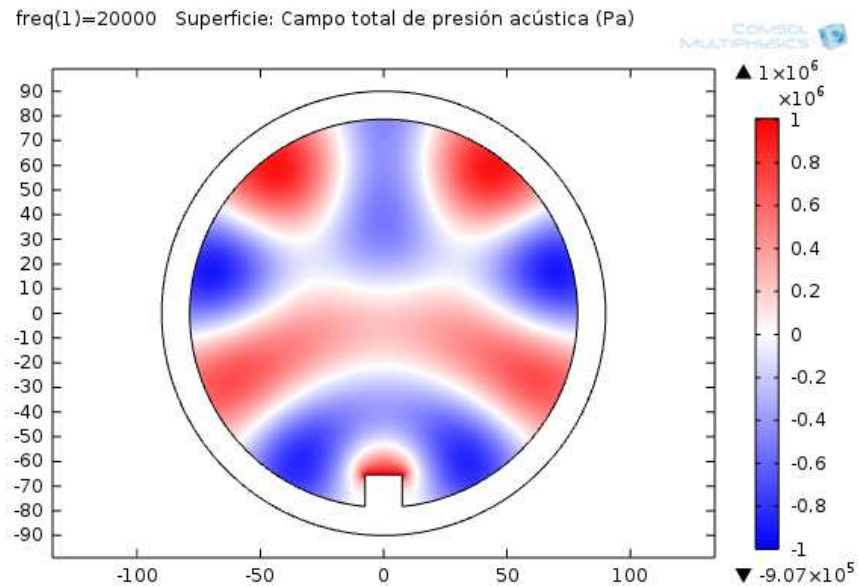


Figura 5.41 Celda cilíndrica sin patrón de estriado, presión acústica.

6.- Cambio en el fluido de soporte

Resulta de interés la manera en la que puede resultar afectada la configuración de la onda en presencia de distintos fluidos de soporte. En las siguientes imágenes se aprecia cómo para una frecuencia constante (58 kHz) en los 3 modelos la velocidad del sonido propia de cada medio termina definiendo la longitud de onda presente en cada caso.

Para el aire en el cual la velocidad del sonido es menor que para los casos siguientes, se tiene una longitud de onda “pequeña” y por lo tanto una repetición mayor de la onda a través de la celda.

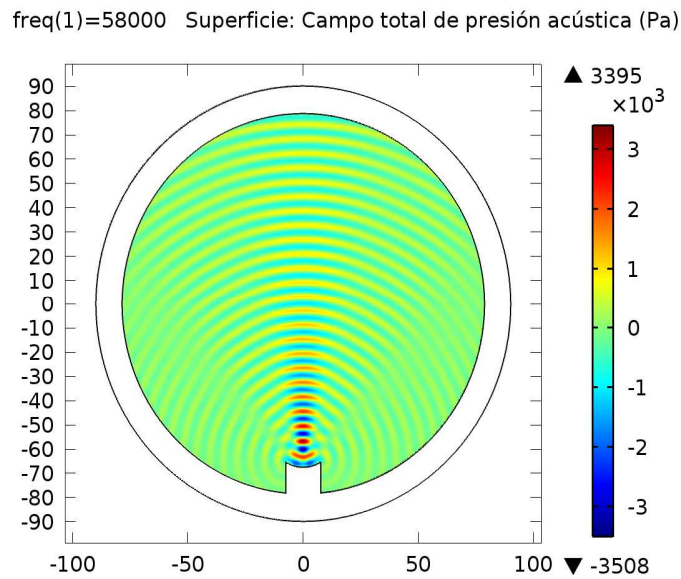


Figura 5.42 Presión acústica fluido de soporte: aire.

Para el caso del agua es notoria la diferencia de tamaños con la onda anterior, con la similitud de que los nodos con los valores de presión más destacables se encuentran en la cercanía del transductor, siendo la zona en la que se encuentran más cerca los puntos del valor más alto valor de presión a los de más bajo.

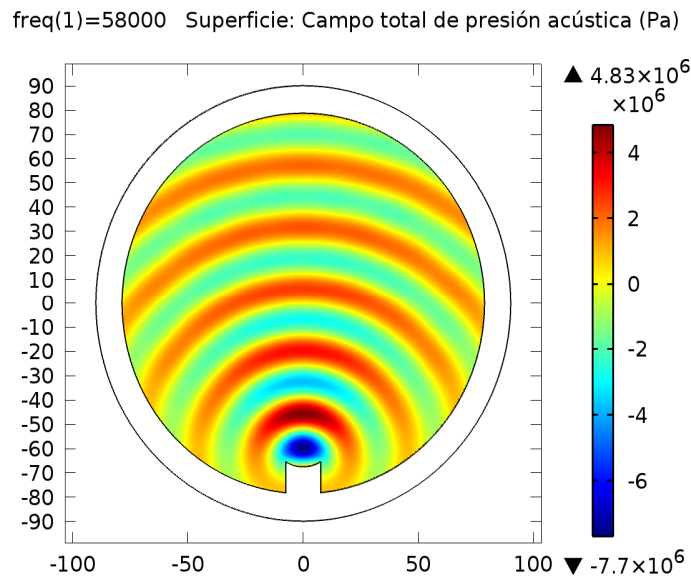


Figura 5.43 Presión acústica fluido de soporte: agua.

Finalmente el caso del glicerol arroja la longitud de onda mayor de los 3 fluidos así como los valores más extremos tanto de alta como de baja presión.

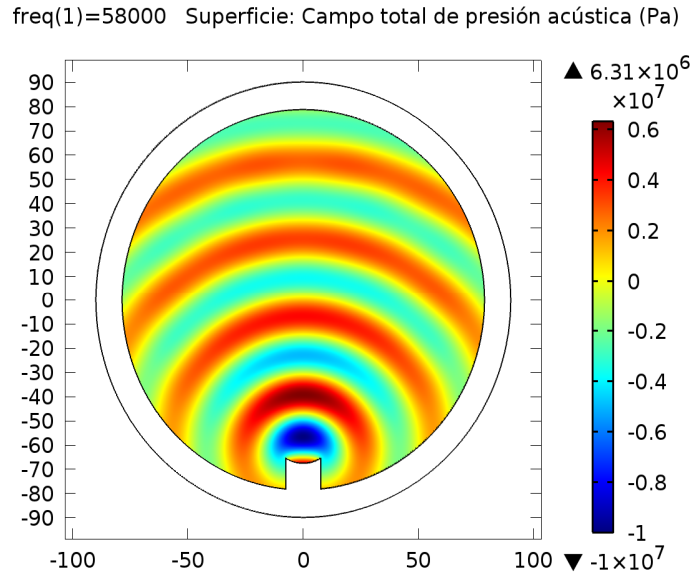


Figura 5.44 Presión acústica fluido de soporte: glicerol.

7.- Onda enfocada y no enfocada

Modificando un parámetro en particular de la geometría de los transductores también se verá afectada la configuración de la retrodispersión de la onda así como los valores máximos y mínimos alcanzados por la presión acústica. En las siguientes imágenes se puede observar para simulaciones temporales la diferencia entre una configuración y otra.

Los valores de presión son mayores para la configuración en la que se simulan transductores de onda enfocada (**Figura 5.45**), este dato además de las diferencias en el patrón de la onda son los más destacables.

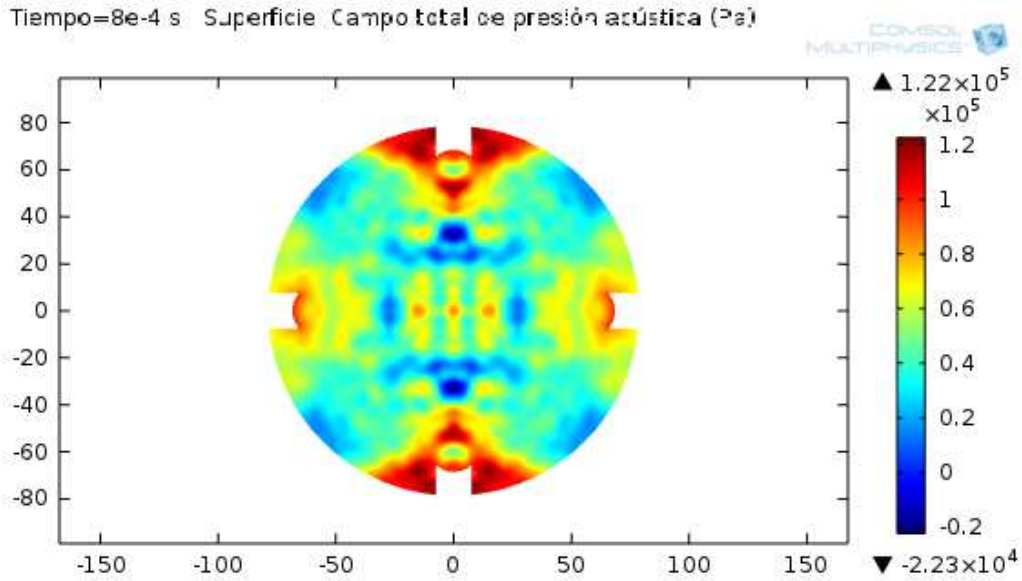


Figura 5.45 Retrodispersión de ondas enfocadas.

Para apreciar verdaderamente el cambio del patrón de la onda en este caso fue necesario realizar simulaciones de otro tipo, en el dominio del tiempo ya que las anteriores (dominio de la frecuencia) sólo mostraban de manera global el comportamiento de la presión y los desplazamientos. En las **Figuras 5.45** y **5.46** se muestra para el mismo instante de tiempo e idénticas condiciones de carga que en la imagen interior el patrón de la onda sónica.

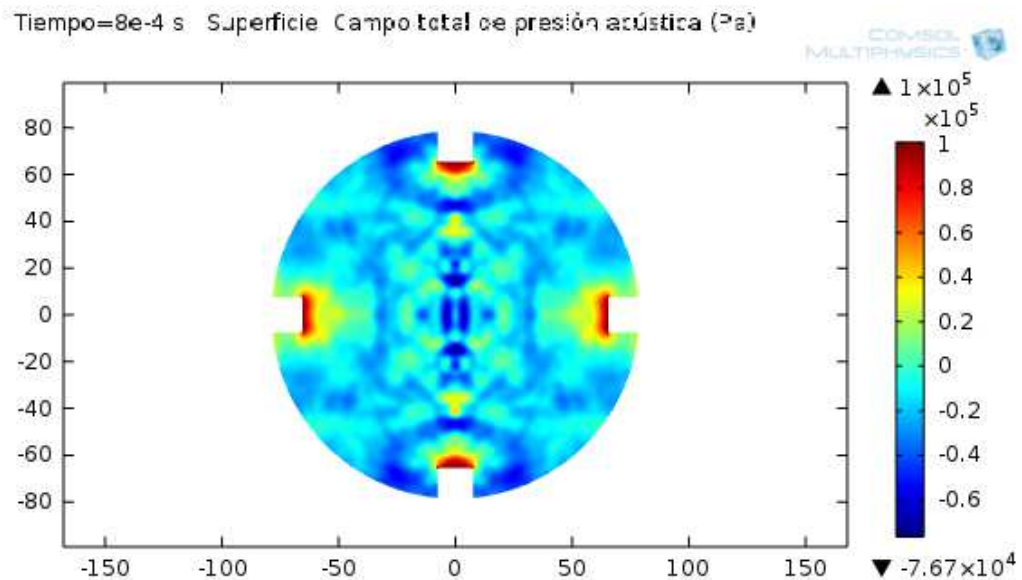


Figura 5.46 Retrodispersión de ondas no enfocadas.

Conclusiones

Dado que no se cuenta con una celda especialmente diseñada para la experimentación con ultrasonido para el rompimiento de partículas, es necesario el diseño de tal herramienta. Deben considerarse aspectos aprendidos con la configuración dispuesta en este trabajo, tales como la alta sensibilidad a las vibraciones (lo cual implicó la elevación de la mesa mediante un sistema neumático) y que el sistema óptico es considerablemente sensible a la luz (la presencia de un monitor de computadora se veía reflejada en sombras en las imágenes de las partículas).

Es necesario implementar ajustes en el dimensionamiento de algunos elementos de la celda del molino de dos rodillos original para el acoplamiento de los transductores requeridos así como añadir al menos un grado de libertad al soporte de la celda para así poder utilizar otras variantes para la óptica como lo es el microscopio SMZ-U entre otras alternativas.

Los sistemas de administración inteligente de medicamentos en la rama de las aplicaciones de ultrasonido inician un proceso de investigación más profunda debido a la complejidad del fenómeno de cavitación inercial por parte de las microburbujas encapsuladas en presencia de un campo acústico de alta amplitud y en un rango de frecuencia elevado. La experimentación resultará de una importancia vital para lograr un avance tangible en este rubro, tal trabajo implica algunas mejoras en cuanto a los equipos por ejemplo en lo que a captura de imágenes se refiere. Las técnicas de captura de imágenes a alta velocidad son imperiosas además de ser complementadas con métodos de iluminación estroboscópica especial para poder incluso abarcar los rangos de frecuencias de MHz.

La necesidad de la generación de nodos y antinodos de una onda estacionaria se evita a partir de las configuraciones de 2 transductores (o más) ya que por defecto se sobrepondrán 2 ondas semejantes pero en direcciones opuestas, así que si en determinado caso se necesita tener ondas estacionarias para la configuración de un transductor entonces será necesario emplear el mecanismo de colocación longitudinal, por el contrario en los demás casos sólo será necesario mantener una distancia “d” entre los transductores y el punto de interés.

Al ser la retrodispersión uno de los aspectos críticos para el diseño y la configuración interna de la celda, la comparación de todos los modelos anteriores arroja como conclusión una combinación óptima entre los parámetros evaluados, así se tiene que la frecuencia aplicada es el valor primordial a controlar y tener en cuenta. Para la experimentación los valores de frecuencia de los transductores adquiridos se encuentran en un rango igual o mayor a los contemplados en las simulaciones por lo que la retrodispersión por este factor será mínima. En cuanto a los materiales para el maquinado del cuerpo principal de la celda la primera opción es el aluminio, con un posterior tratamiento

superficial de anodización, la cual no se encuentra en desventaja con otros materiales por lo cual se contempla como un material adecuado nuevamente para la realización de la celda, no se presentan variaciones en el “backscattering” que justificasen optar por un cambio en el material de la celda.

Las pruebas preliminares realizadas con los transductores hacen evidentes las complicaciones que involucra un experimento de este tipo, por un lado las frecuencias óptimas para la excitación de los transductores difieren un poco del valor nominal de los mismos por lo que lo ideal es tener un excitador de frecuencia independiente para cada transductor, de lo contrario la condición de simetría al aplicar ondas de la misma magnitud y frecuencia en direcciones opuestas sobre la partícula fluida no podría cumplirse. En estas pruebas pudo apreciarse el movimiento de la gota derivada de la diferencia de presiones aplicadas por los transductores. Otros aspectos importantes que se pueden destacar al realizar las pruebas preliminares son las características de la energía sónica que puede variar distintos parámetros del experimento como lo es la temperatura (incluso para altas frecuencias alrededor de 3.5 MHz se llega a apreciar la evaporación de una pequeña cantidad del fluido de soporte).

Mediante cambios técnicamente sencillos a la celda de flujos (y soportes de la misma), sobre la cual está basado este trabajo es posible darle versatilidad a la configuración propuesta inicialmente pudiendo emplearse otros mecanismos para la captura de imágenes y los elementos ópticos que esto implica, como es el caso del microscopio Nikon SMZ-U el cual precisaba de una configuración horizontal de la celda de flujos (perpendicular el eje óptico del microscopio).

Referencias

- ⁱ (*Theeuwes 1975; Langer 1980; Baker 1987; Fassih y Ritschel 1993*)
- ⁱⁱ Virginia Sáez, Estibaliz Hernáez y Lucio Sanz Angulo 2002 Sistemas de liberación controlada de medicamentos.
- ⁱⁱⁱ (*Urquhart 1982; Civiale et al. 1991; Fassih y Ritschel 1993; Dumitriu 1994*).
- ^{iv} W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday, K. Furie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lloyd-Jones, M. McDermott, J. Meigs, C. Moy, G. Nichol, C.J. O'Donnell, V. Roger, J. Rumsfeld, P. Sorlie, J. Steinberger, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, Y. Hong, Heart disease and stroke statistics — 2007 update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee, *Circulation* 115 (2007) e69–e171.
- ^v I.U. Khan, C.A. Serra, N. Anton, T. Vandamme, Continuous-flow encapsulation of ketoprofen in copolymer microbeads via co-axial microfluidic device: influence of operating and material parameters on drug carrier properties, *Int. J. Pharm.* 441 (2013) 809–817.
- ^{vi} Recent Advances in Smart Drug Delivery Systems. Venkata Naveen Kasagana, Swathi Sree Karumuri1 and Thirumal.M
- ^{vii} F. Leal-Calderon, J. Bibette, V. Schmitt, *Emulsion Science Basic Principles*, 2nd ed. Springer, 2007.
- ^{viii} J. Richard, J.-P. Benoit, *Microencapsulation*, *Tech. Ing.*, J2 210 (2000) 1–20.
- ^{ix} Christian R. Mayer, Raffi Bekeredjian 2008 Ultrasonic gene and drug delivery to the cardiovascular system.
- ^x S.M.Grundy,R. Pasternak, P.Greenland, S. Smith Jr.,V. Fuster,Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American heart association and the American college of cardiology, *Circulation* 100 (1999) 1481–1492.
- ^{xi} S. Takeshita, L.P. Zheng, E. Brogi, M. Kearney, L.Q. Pu, S. Bunting, N. Ferrara, J.F. Symes, J.M. Isner, Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limbmodel, *J. Clin. Invest.* 93 (1994) 662–670.
- ^{xii} H. Von Bibra, J.U. Voigt, M. Froman, D. Bone, B. Wranne, A. Juhlin- Dannfeldt, Interaction of microbubbles with ultrasound, *Echocardiography* 16 (1999) 733–741.
- ^{xiii} R. Bekeredjian, P.A. Grayburn, R.V. Shohet, Use of ultrasound contrast agents for gene or drug delivery in cardiovascular medicine, *J. Am. Coll. Cardiol.* 45 (2005) 329–335.
- ^{xiv} Ultrasound, microbubbles and the blood–brain barrier Stephen Meairs_, Angelika Alonso
- ^{xv} Ultrasound-enhanced delivery of antibiotics and anti-inflammatory drugs into the eye Marjan Nabili, Hetal Patel, Sankaranarayana P. Mahesh,y Ji Liu,y Craig Geist,y and Vesna Zderic.
- ^{xvi} <http://www.olympus-ims.com/es/ultrasonic-transducers/immersion/> Olympus Tecnology, Official Web Site
- ^{xvii} De Ultrasound in Liquid and Solid Metals Hardcover– abril , 1994 de O. V. Abramov.
- ^{xviii} Ultrasound, cavitation bubbles and their interaction with cells Junru Wu , Wesley L. Nyborg
- ^{xix} T.S.H. Leong, T.J. Wooster, S.E. Kentish and M. Ashokkumar, “Minimising oil droplet size using ultrasonic emulsification” *Ultrason. Sonochem.* 16(6): 721-727 (2009)
- ^{xx} K.S. Suslick and L.A. Crum, Sonochemistry and sonoluminescence, in *Handbook of Acoustics*, M.J. Crocker, Editor. 1998, Wiley Interscience: New York. p. 243-253.
- ^{xxi} The Fundamentals of Power Ultrasound – a review Thomas Leong, Muthupandian Ashokkumar and Sandra Kentish
- ^{xxii} “Bubbles in an acoustic field: An overview”. Muthupandian Ashokkumar, Judy Lee, Sandra Kentish, Franz Grieser
- ^{xxiii} Sophie Hernot & Alexander L. Klivanov “Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene Delivery”; marzo 2008.
- ^{xxiv} http://commons.wikimedia.org/wiki/File:C%C3%A1mara_SLR_-_Esquema_-_Obturacion.svg aportación del usuario Jorge rlm