



---

# Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Ciencias

Maestría en Tecnologías en Materiales Avanzados

## **Dispositivo óptico para la inyección de líquidos basado en el fenómeno de termocavitación**

Tesis

Para obtener el título de:

Maestra en Ciencias en Tecnologías en Materiales Avanzados

Presenta

Ing. Doris Giovanna Mitre Martínez

Director

Dr. Juan Pablo Padilla Martínez

Co-Director

Dr. Plácido Zaca Morán

Proyecto apoyado por el Fondo Institucional CONACYT (FOINS):  
FC 2016-2/2319

Puebla, Pue.

Noviembre 2021

# AGRADECIMIENTOS

---

A mis asesores de tesis Dr. Juan Pablo Padilla Martínez y Dr. Plácido Zaca Morán por todo el tiempo, paciencia y apoyo en este proyecto. También agradezco al Dr. Rubén Ramos García por sus observaciones y asesoría en este trabajo. Además, agradezco a Rafael Zaca Morán por sus conocimientos compartidos, sus indicaciones y orientaciones indispensables en el desarrollo de este trabajo.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional, esfuerzo, amor y ayuda.

A mis amigos y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en el desarrollo de este trabajo.

A todos, muchas gracias.

## **Dedicatoria**

A mi familia, por creer en mí.

# CONTENIDO

---

<b>Agradecimientos</b>	
<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Objetivos</b>	<b>II</b>
Objetivo general	II
Objetivos específicos	II
<b>Capítulo I</b>	<b>1</b>
Cavitación óptica y ondas acústicas	1
1.1 Introducción	1
1.2 Cavitación óptica	3
1.2.1 Cavitación por láser pulsado	4
1.2.2 Termocavitación	5
1.2.3 Dinámica de la burbuja de termocavitación	6
1.3 Ondas acústicas	8
<b>Capítulo II</b>	<b>11</b>
Dispositivos libres de aguja	11
2.1 Dispositivos electromecánicos	12
2.2 Dispositivos ópticos	16
2.1.1 Dispositivos basados en cavitación por láser pulsado	16
2.1.2 Dispositivos basados en termocavitación	21
<b>Capítulo III</b>	<b>31</b>
Metodología	31
3.1 Modelo numérico	31
3.2 Diseño y fabricación del dispositivo de inyección	34
3.3 Arreglo experimental	35
3.4 Preparación de los modelos de piel	37
<b>Capítulo IV</b>	<b>39</b>
Resultados	39
4.1 Optimización y fabricación del dispositivo	39
4.2 Pruebas de penetración	42
<b>Conclusiones</b>	<b>63</b>

**Referencias**  
**Apéndice**

**64**  
**69**

# RESUMEN

---

Actualmente, el número de inyecciones ha incrementado mundialmente debido a campañas de vacunación por la pandemia de COVID-19, aumentado con ello la generación de residuos como jeringas y agujas que requieren de protocolos especiales para su correcto desecho. Este hecho pone en claro la importancia que tiene la investigación en el desarrollo de nuevas tecnologías capaces de administrar fármacos o medicamentos en el interior del cuerpo sin tener que utilizar la aguja hipodérmica convencional. Debido a lo anterior, el presente proyecto de tesis propone diseñar, fabricar y validar un nuevo dispositivo óptico para la inyección de líquidos en maniquís de piel basado en el fenómeno de termocavitación. Para ello, burbujas de vapor fueron generadas mediante un láser de onda continua en el interior de una cavidad elíptica truncada (12 mm eje mayor y 6 mm de eje menor), la cual contiene una solución altamente absorbente a la longitud de onda de operación del láser (980 nm). La burbuja generada crece en el interior de la cavidad y posteriormente colapsa emitiendo una onda acústica, la cual fue estudiada mediante simulación. Con base a los resultados de la simulación, la cavidad fue diseñada en SolidWorks y fabricada en una impresora 3D con un material polimérico, la cual fue utilizada para expulsar chorros líquidos a una velocidad máxima de ~84 m/s a través de un canal de 250  $\mu\text{m}$  de radio y 200  $\mu\text{m}$  de longitud. Las pruebas de penetración fueron realizadas en un modelo de piel (gel de agar) a diferentes concentraciones (1.0, 1.25, 1.50, 1.75 y 2.0%) y visualizadas mediante el uso de una cámara rápida. La máxima profundidad de penetración fue de ~3 mm, después de que 6 chorros líquidos impactaran el gel de agar a una concentración del 1.0%, la cual disminuyó conforme la concentración de agar fue aumentando. Los resultados obtenidos sugieren que los chorros líquidos generados por este dispositivo, podrían penetrar la piel proporcionando un dispositivo alternativo para la inyección de líquidos sin el uso de una aguja convencional.

# OBJETIVOS

---

## OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un dispositivo óptico para la inyección de líquidos en un modelo de piel basado en el fenómeno de termocavitación.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar el fenómeno de termocavitación y la física de la onda acústica.
- Estudiar mediante simulaciones hechas en MATLAB, la propagación de una onda acústica en el interior de una cavidad elíptica truncada, variando el tamaño de sus ejes (mayor y menor).
- Estudiar la propagación de la onda acústica empleando dos perfiles de pulso acústico en la simulación numérica.
- Diseñar el dispositivo óptico (cavidad truncada) en SolidWorks.
- Fabricar el dispositivo óptico mediante el uso de una impresora 3D de alta resolución.
- Caracterizar los parámetros del líquido expulsado por el dispositivo óptico mediante una cámara de alta velocidad.
- Caracterizar la profundidad de penetración del líquido expulsado por el dispositivo óptico en modelos de piel (gel de agar) a diferentes concentraciones.

# CAPÍTULO I

---

## CAVITACIÓN ÓPTICA Y ONDAS ACÚSTICAS

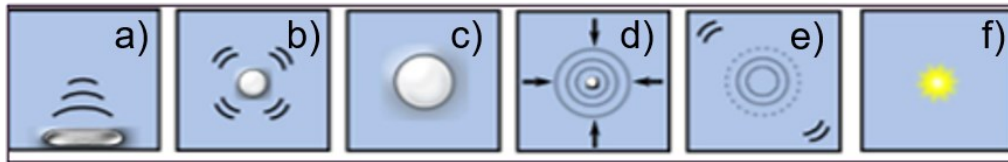
### 1.1 INTRODUCCIÓN

La palabra cavitación aparece por primera vez en la literatura científica inglesa a finales del siglo XIX, a partir de un problema con una maquinaria rotativa que manejaba líquidos causando daños producidos por este fenómeno. Esto fue identificado por Torricelli, y luego por Euler y Newton [1]. A mediados del siglo XIX, Donny y Berthelot midieron la cohesión de los líquidos donde el efecto negativo de la cavitación se observaba en el rendimiento de la hélice de un barco [2]. Lo anterior, fue observado por primera vez por Parsons en 1893, quien construyó el primer túnel de cavitación [3]. Posteriormente, se estudió la física de este fenómeno tanto teórica como experimentalmente, así como sus efectos en los sistemas industriales [1].

La cavitación es un fenómeno que ocurre en líquidos, suele producirse como respuesta cuando la presión se reduce por debajo de la presión de vapor del líquido o cuando la temperatura del líquido se eleva por encima de su punto de ebullición, generando la formación de burbujas en el líquido [4]. Con base a lo anterior, la cavitación se puede definir como la formación, crecimiento y colapso de una burbuja de vapor dentro de un líquido. De acuerdo con Lauterborn [5], la cavitación puede clasificarse en cuatro tipos según el mecanismo físico de generación: a) acústico, b) hidráulico, c) por partículas y d) óptico, los cuales se describen brevemente a continuación.

La Figura 1.1, muestra la generación de una burbuja de cavitación por el método acústico [6]. En la Figura 1.1a, se muestra la generación y propagación de una onda acústica, la cual es concentrada en el interior de un resonador (de forma esférica o cilíndrica) en la cual se sitúa una burbuja de vapor previamente generada, como se observa en la Figura 1.1b. Debido a las variaciones de presión de la onda acústica en el agua, provoca que la burbuja de vapor se expanda (Figura 1.1c) e inmediatamente colapse, como se observa en la Figura 1.1d. El violento colapso de

la burbuja de vapor induce la formación de una onda de choque de varios gigapascales de amplitud (Figura 1.1e) y a veces la emisión de luz, fenómeno conocido como sonoluminiscencia (Figura 1.1f).



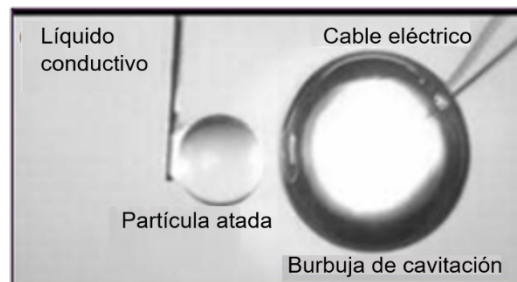
**Figura 1.1.** Imagen representativa de la cavitación acústica [7].

La cavitación hidráulica se basa en el paso de un líquido a través de una constricción (placa de orificio, tubo Venturi o válvula de estrangulamiento), lo que resulta en un aumento de la velocidad del líquido a expensas de la presión local, así como una caída de la presión alrededor del punto de la región reducida debajo de la presión umbral, generando la formación de burbujas [2]. En el punto final del colapso de la burbuja de cavitación, la presión dentro de la burbuja es tan grande que emite una onda de choque de gran amplitud [1], la cual es responsable del daño en las superficies cercanas al colapso, por ejemplo, en las propelas de los barcos como se muestra en la Figura 1.2.



**Figura 1.2.** Daño producido por las burbujas de cavitación en la propele de un barco [3].

La cavitación por partículas se produce cuando una partícula cargada atraviesa un líquido, por ejemplo, los electrones en una chispa eléctrica como se observa en la Figura 1.3, dejando un rastro de ionización durante una fracción de segundo [8]. Parte de la energía de estos iones pasa a unos pocos electrones rápidamente, lo que pueden producir alrededor de 1000 eV de energía en un pequeño volumen produciendo un sobrecalentamiento local de manera rápida, induciendo la formación de una burbuja de cavitación, la cual se expande y posteriormente colapsa, emitiendo una onda de choque [8].



**Figura 1.3.** Imagen representativa de la cavitación por partículas [8].

Finalmente, la cavitación óptica se produce debido a la absorción de la energía de los fotones de un láser por un medio líquido, lo cual provoca la ruptura del fluido en un punto [5]. El enfocamiento de un láser pulsado o continuo puede generar la vaporización del medio provocando la generación de una burbuja de cavitación, aunque la física de generación es diferente. En las siguientes secciones, se describirá brevemente estos dos mecanismos de cavitación óptica.

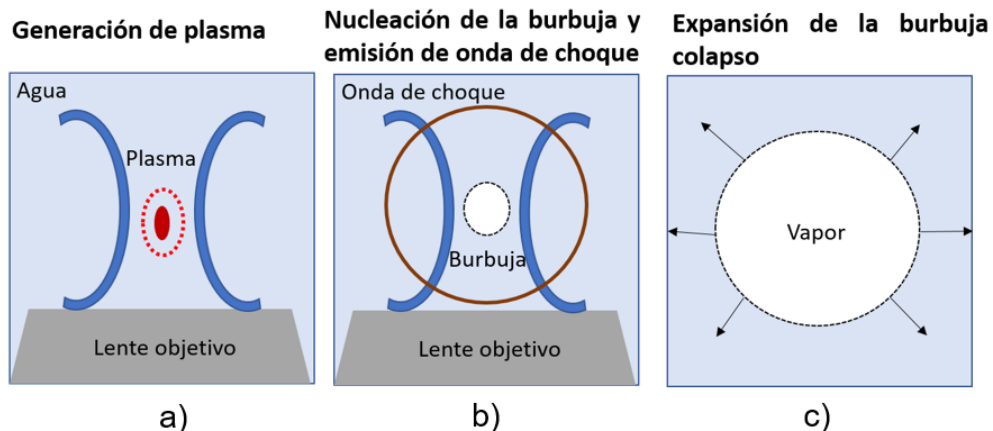
## 1.2 CAVITACIÓN ÓPTICA

La cavitación óptica, es la generación de burbujas de vapor dentro de un líquido debido al enfocamiento de un láser, la cual se puede dividir en dos tipos: i) cavitación óptica por láser pulsado [9] y ii) cavitación óptica por láser de onda continua, comúnmente conocida como “termocavitación” [10]. Ambos procesos de cavitación implican concentrar la energía de los fotones sobre un volumen de líquido muy pequeño; sin embargo, el líquido donde se induce la burbuja de cavitación puede tener un alto o bajo coeficiente de absorción dependiendo si el láser es pulsado o continuo y, por tanto, el proceso físico para inducir la burbuja de cavitación es

diferente [10]. En las siguientes secciones, se describirá brevemente estos dos mecanismos de cavitación óptica.

### 1.2.1 CAVITACIÓN POR LÁSER PULSADO

Este tipo de cavitación se produce enfocando pulsos láser de nanosegundos o picosegundos de duración, en el interior de un líquido con bajo coeficiente de absorción (comúnmente agua) [11], como se observa en la Figura 1.4. Este tipo de cavitación implica la formación de plasma (generalmente observado por un destello o chispa visible en el medio) inducido por la alta intensidad de la luz en el foco de la lente (Figura 1.4a), lo cual provoca la ruptura óptica del medio debido a la absorción no lineal y/o ionización de avalancha. El plasma puede ser calentado por el haz láser a temperaturas del orden de 7000-10000 K generando un sobrecalentamiento del agua a su alrededor, lo cual provoca un cambio explosivo de fase de líquido a vapor y eventualmente, la formación de una burbuja de cavitación [12], emitiendo una primera onda acústica de baja amplitud (Figura 1.4b). En este tipo de cavitación, la burbuja inducida puede ser esférica o semiesférica, dependiendo si el foco de la lente está alejado o cerca de una interfase sólida [13]. Una vez inducida la burbuja, esta se expande hasta alcanzar un diámetro máximo y, posteriormente colapsa, como se muestra en la Figura 1.4c). El colapso de la burbuja es un evento mucho más rápido que la expansión de la burbuja, generando la emisión de una segunda onda acústica o de presión denominada onda de choque, la cual es del orden de GPa [14].



**Figura 1.4.** Representación esquemática del proceso de cavitación óptica por láser pulsado [15].

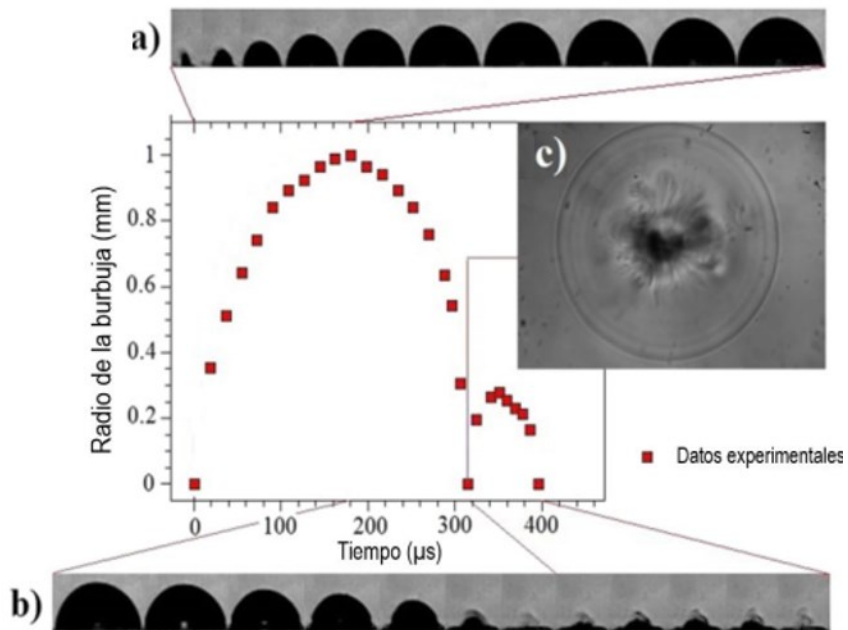
### 1.2.2 TERMOCAVITACIÓN

La cavitación inducida por láseres de onda continua comúnmente denominada termocavitación, es un proceso de absorción lineal. Este tipo de cavitación se produce debido a la absorción de la energía de los fotones por una solución homogénea, la cual tiene un alto coeficiente de absorción a la longitud de onda de operación del láser. Se han reportado varias soluciones en las cuales se lleva a cabo el fenómeno de termocavitación: agua [13], nitrato de cobre [16], rodamina B [17], tinte rojo (rojo directo 81) [18] y un extracto de Hibiscus Sabdariffa [19]. La mayoría de estos compuestos son tóxicos o corrosivos a excepción del agua; sin embargo, para el caso del agua se requiere de un láser que opere a una longitud de onda de 2940 nm para que pueda ser absorbido por el agua, el cual puede ser costoso. No obstante, el uso de soluciones acuosas atenúa el componente tóxico o corrosivo; sin embargo, la potencia del láser debe aumentarse para inducir la burbuja de termocavitación.

El alto coeficiente de absorción de la solución y la relativa alta intensidad de la luz en el punto focal, provocan un sobrecalentamiento en el líquido en un lapso de microsegundos a milisegundos, haciendo que el agua alcance una temperatura de aproximadamente 300 °C, la cual es conocida como el límite de sobrecalentamiento o límite espinodal del agua [10]. A esta temperatura, el líquido sobrecalentado entra a un estado metaestable, por lo que se vuelve inestable a fluctuaciones y el líquido experimenta una transición explosiva de fase líquida a vapor, creando una burbuja de vapor de rápida expansión cuyo radio va desde unos cientos de micrómetros hasta unos pocos milímetros [20]. Una vez inducida la burbuja de vapor, esta crece hasta alcanzar una región de líquido más fría, provocando su colapso. Inmediatamente después del colapso de la burbuja, se emite una onda acústica cuya amplitud depende del tamaño de la burbuja inducida [10]. En el fenómeno de termocavitación no se crea plasma debido a la relativa baja intensidad del láser y la generación de la burbuja depende solamente del límite de sobrecalentamiento o espinodal de la solución.

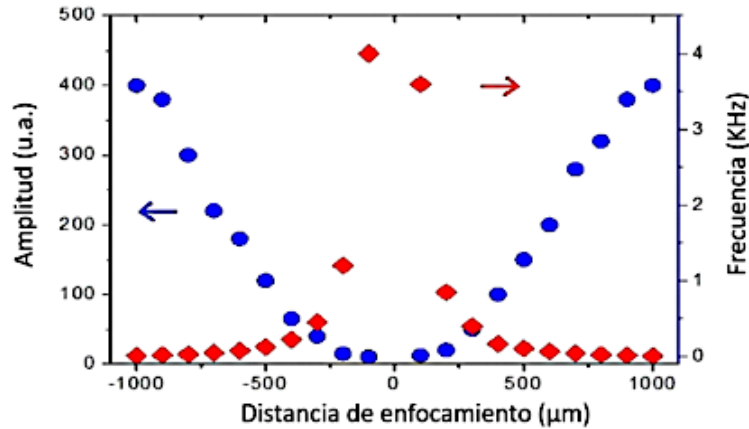
### 1.2.3 DINÁMICA DE LA BURBUJA DE TERMOCAVITACIÓN

Debido al alto coeficiente de absorción de la solución, la luz tiene una corta profundidad de penetración en la solución, induciendo burbujas de vapor en contacto con la interfase vidrio-solución y con forma hemisférica [10]. La Figura 1.5, muestra la evolución temporal de una burbuja de termocavitación, la cual se forma y crece hasta alcanzar su radio máximo (Figura 1.5a) y posteriormente colapsa generando una serie de rebotes (Figura 1.5b). Inmediatamente después del primer colapso una onda acústica intensa es emitida, como se observa en la Figura 1.5c. Con base a lo reportado [10], la amplitud de la onda de acústica inducida por termocavitación (MPa), es al menos 3 órdenes de magnitud menor que la onda de choque producida por el colapso de burbujas de cavitación inducidas por láseres pulsados (GPa) [9].



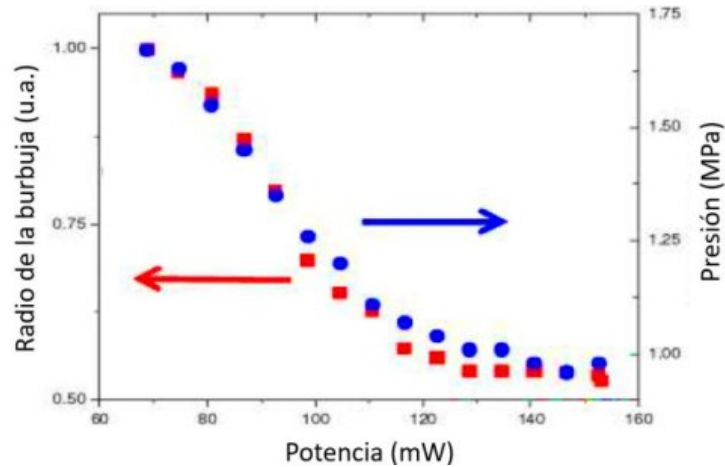
**Figura 1.5.** Evolución temporal de una burbuja de termocavitación a) Vista lateral de la burbuja en expansión, b) colapso y rebote de la burbuja, y c) vista superior del colapso de la burbuja y la emisión de la onda acústica [10].

Otra característica importante de las burbujas de termocavitación, es que la posición focal y la potencia del láser son factores que influyen en el tamaño de la burbuja de termocavitación [10].



**Figura 1.6.** Frecuencia y amplitud de la onda obtenida con un láser de onda continúa [13].

Cuando la potencia del láser se mantiene constante y la posición focal del láser cambia (Figura 1.6), ya sea que se posicione cada vez más adentro o fuera de la solución, modifica el volumen de agua sobrecalentado y, por tanto, una burbuja de mayor tamaño es inducida al igual que una onda acústica de mayor amplitud; sin embargo, la frecuencia de generación disminuye [10]. Cuando el punto focal se coloca sobre la interfase vidrio-solución, se obtiene la máxima frecuencia de cavitación, es decir, burbujas de vapor con el radio más pequeño son inducidas y la amplitud de la onda acústica es la más baja, como se observa en la Figura 1.6. Lo anterior, es debido a la difusión de calor en la solución, es decir, cuando la potencia del láser aumenta (Figura 1.7), o la posición del foco está cada vez más cerca de la interfase vidrio-solución, se alcanza el umbral de sobrecalentamiento rápidamente; en cambio, cuando la potencia disminuye o el punto focal se aleja de la interfase vidrio-solución, el volumen sobrecalentado aumenta, por lo que posible que no se alcance el límite espinodal rápidamente, y se generen burbujas de cavitación más grandes pero a menor frecuencia [10].



**Figura 1.7.** Amplitud del pico de presión y radio de la burbuja en función de la potencia del haz [21].

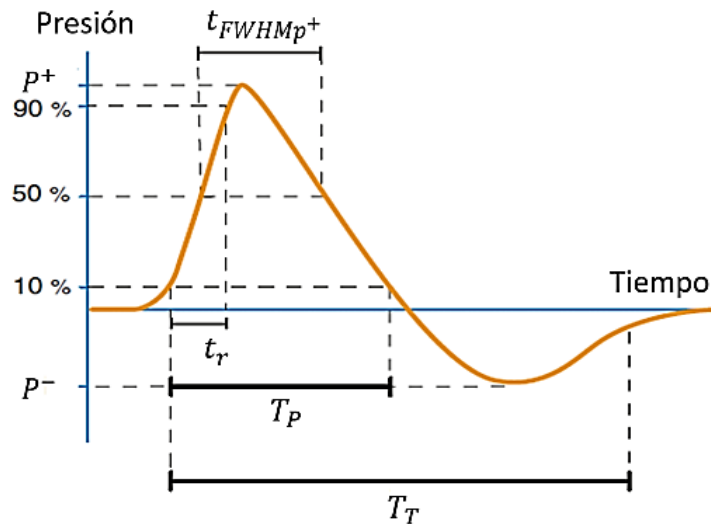
### 1.3 ONDAS ACÚSTICAS

Una onda acústica (onda sonora) es un tipo de onda mecánica donde la variación de presión se propaga a través de un medio [22], la cual se puede definir por tres características principales: i) su longitud de onda, ii) su frecuencia y iii) su amplitud. La amplitud es la medida de energía en una onda de sonido y afecta el volumen [23]. Cuanto mayor sea la amplitud de una onda acústica, más fuerte será el sonido y viceversa. Las ondas sonoras se dividen en tres categorías que cubren diferentes intervalos de frecuencia [24]. Las ondas sonoras suelen dispersarse en todas direcciones a partir de la fuente de sonido, con una amplitud que depende de la dirección y la distancia a la fuente.

Puesto que una onda de sonido consiste en un patrón de repetición de alta presión y regiones de baja presión que se mueven a través de un medio, se refiere a veces como una onda de presión. Estas variaciones de presión se producen a intervalos de tiempo periódicos y regulares que, al ser graficados se asemejan a una curva sinusoidal como se muestra en la Figura 1.8. Las ondas acústicas viajan con una velocidad finita [25] y se caracterizan por tener un tiempo de subida y de bajada lento como se observa en la Figura 1.8 y su amplitud es de unos cuantos MPa.

En la Figura 1.8, se pueden observar diferentes parámetros que describen una onda acústica, por ejemplo, la presión instantánea ( $p$ ) se define como la presión

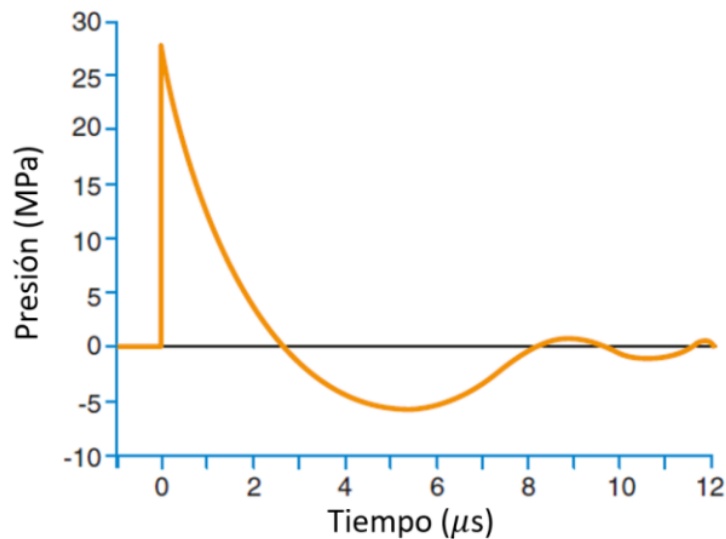
menos la presión ambiental en un punto particular; la presión máxima positiva ( $p^+$ ) es el valor máximo de presión compresional en cualquier punto de un campo de presión; de manera análoga, la presión piconegativa ( $p^-$ ) es el máximo del módulo (valor absoluto) de la presión de rarefacción en cualquier punto del campo de presión, el tiempo de subida ( $t_r$ ), la duración del pulso de compresión ( $t_{FWHM_{p^+}}$ ), los límites positivos de integración temporal ( $T_P$ ) y los límites de integración temporal total ( $T_T$ ) [26]. Debido a que la onda se aleja de su fuente, también se la conoce como onda viajera y la velocidad de propagación es la velocidad a la que la onda de presión se propaga en el fluido [27].



**Figura 1.8.** Representación esquemática de una onda de acústica o de presión [26].

Contrario a las ondas de presión, las ondas que son causadas por una explosión o un impacto extremadamente rápido en un medio, se denominan ondas de choque [26]. Son ondas mecánicas de amplitudes de unos cuantos GPa, las cuales surgen cuando la materia se somete a una rápida compresión [28]. Los parámetros más importantes para caracterizar una onda de choque son: la presión de máxima positiva ( $p^+$ ), la presión de piconegativa ( $p^-$ ), el tiempo de subida ( $t_r$ ), la duración del pulso ( $t_{FWHM_{p^+}}$ ), la energía por pulso y la densidad de flujo de energía (DFE). Cuando la presión generalmente se considera negativa su valor está por debajo de la presión antes de que llegue la onda de choque, esto implica que el valle de presión que aparece después del pulso de presión positiva principal se considera

negativo. El valor absoluto de  $p^-$  generado es menor que el de  $p^+$ , sin embargo, el pulso de presión de rarefacción generalmente dura más que el pulso positivo. A los pulsos no lineales que tienen una alta presión con un tiempo de subida corto y un espectro de frecuencia amplio generado, generalmente se denominan ondas de choque como se observa en la Figura 1.9. Si la presión negativa máxima excede las fuerzas de cohesión del fluido o la adhesión a motas en el fluido, aparecen burbujas. Este fenómeno se denomina cavitación acústica, como fue descrito anteriormente [6]. Las ondas de choque, como otras ondas de compresión, pueden sufrir reflexión, refracción, difracción y dispersión al pasar por interfaces acústicas en las que cambian las propiedades acústicas [26].



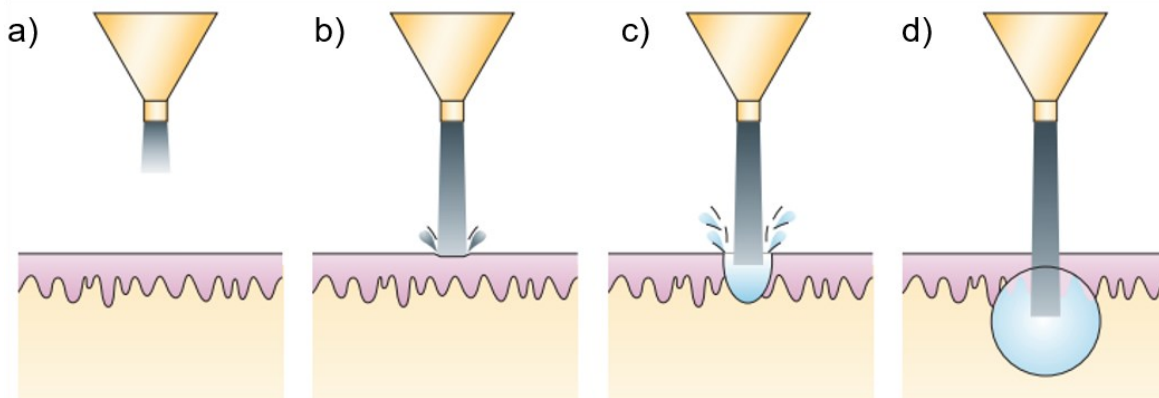
**Figura 1.9.** Representación esquemática del perfil de una onda de choque típica [26].

## CAPÍTULO II

---

### DISPOSITIVOS LIBRES DE AGUJA

La tecnología de los dispositivos libres de aguja, conocidos también como inyectores a chorro, se desarrolló en la década de 1930 para programas de vacunación masiva contra la viruela, la poliomielitis y el sarampión [29]. Estos dispositivos usaban la compresión mecánica para forzar al fluido pasar a través de un pequeño orificio (boquilla), produciendo un chorro líquido de alta presión que podía penetrar la piel y el tejido subcutáneo y así administrar la vacuna [30]. En la Figura 2.1 se representan estos dispositivos, el inyector usa la compresión mecánica para forzar al fluido pasar a través de un pequeño orificio (boquilla) Figura 2.1a, produciendo un chorro líquido de alta presión (Figura 2.1b), que podía penetrar la piel y el tejido subcutáneo Figura 2.1c y así administrar la vacuna como se muestra en la Figura 2.1d [30]. Los dispositivos más antiguos empleaban las mismas boquillas para inyectar a todos los individuos; aumentando el riesgo de transmisión de patógenos entre individuos [29].



**Figura 2.1.** Representación esquemática del proceso de inyección a chorro [30].

En los últimos años, la investigación y desarrollo de tecnología relacionado con la generación de chorros líquidos ha recibido mucha atención, debido a sus potenciales aplicaciones en el campo de la medicina, a través de la administración de fármacos o medicamentos sin el uso de una aguja convencional. Y es que las

inyecciones con agujas han sido el método más común para la entrega de fármacos o medicamentos hacia el interior del cuerpo humano desde hace más de 150 años [29]. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que al año se administran alrededor de 12 billones de inyecciones y se calcula que de todos los residuos (jeringas/agujas) generados por estas actividades [30], aproximadamente un 85% son desechos no peligrosos, pero requieren de protocolos especiales para su correcto desecho [31].

Debido a lo anterior, la inyección de fármacos mediante chorros líquidos de alta velocidad ha sido una de las propuestas para reducir el uso de agujas. La inyección por chorro implica la generación de una columna de líquido de diámetro de alrededor de unas centenas de micrómetros, expulsado muy altas velocidades, con el objetivo de penetrar el tejido de interés utilizando su propio impulso [30-32]. Por tanto, en los últimos años el interés en el desarrollo de nuevos dispositivos libres de aguja ha ido en aumento y, en consecuencia, se han desarrollado diversos tipos de dispositivos los cuales pueden clasificarse según la fuente de energía (mecánica, eléctrica u óptica), los cuales se describen a continuación.

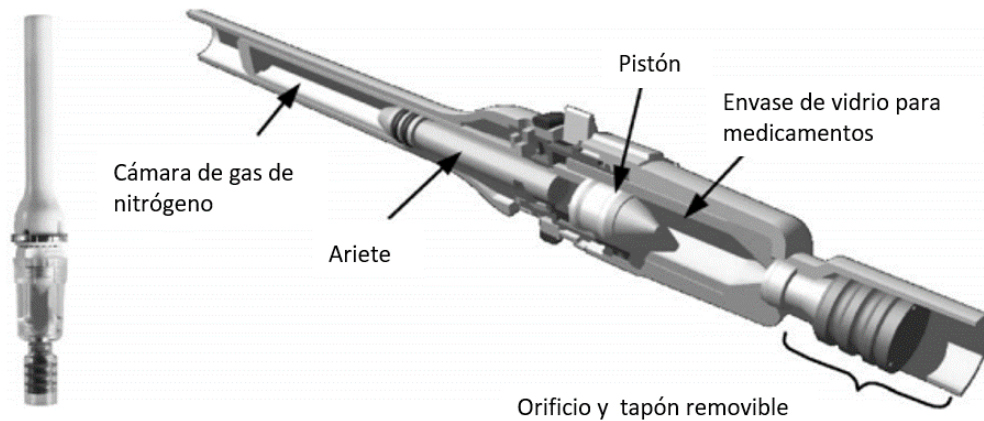
## **2.1 DISPOSITIVOS ELECTROMECAÑICOS**

Entre los dispositivos más comunes se encuentran los electromecánicos, los cuales puedan hacer uso de un resorte o gas comprimido, piezoeléctricos o actuadores de fuerza de Lorentz. A continuación, se describen brevemente cada uno de estos mecanismos.

### **Expansión de gas o aire**

Estos dispositivos emplean la expansión de un gas o aire comprimido, y se encuentran disponibles comercialmente [32]. El gas comprimido podría ser suministrado por un compresor de aire o por generación de gas por medios químicos (ver Figura 2.2). El gas en el cartucho se libera por activación mecánica o eléctrica y su expansión acelera un pistón o ariete de disparo, que a su vez energiza el fluido que se inyectará creando un impulso de alta presión [33]. Este impulso de alta presión hace que una porción (<10%) del fármaco se expulse a alta velocidad (generalmente del orden de 200 m/s) y la perforación de la piel suele ocurrir durante

esta fase. Posteriormente, la fase restante de inyección procede con una menor presión de impulso para crear chorros con velocidades de 100-150 m/s, los cuales se dispersan por el canal de penetración producido por la fase anterior.



**Figura 2.2.** Mecanismo de generación de chorros líquidos por medio de gas [34].

Las profundidades de penetración de estos dispositivos podrían controlarse variando la presión de suministro y expandiendo el volumen [35]. Sin embargo, alguno de estos dispositivos puede llegar a generar mal olor debido a los reactivos de combustión, haciéndolos menos atractivos en comparación con un dispositivo de compresión de aire; sin embargo, estos pueden llegar a ser voluminosos debido al cartucho o compresor [33].

### **Resorte comprimido**

En este tipo de dispositivo, la energía almacenada durante la compresión mecánica de un resorte que es liberada al presionar un gatillo y utilizada para acelerar un pistón o embolo, el cual impulsará al líquido a través de un orificio situado en un extremo del cartucho, como se observa en la Figura 2.3 [36]. La fuerza motriz generada por este dispositivo se rige por la ley de Hooke [32], por lo cual, al ajustar la fricción del pistón y la compresión del resorte, se puede controlar el rango de velocidad del chorro expulsado (generalmente en el rango de 80-200 m/s) [30]. Una de las desventajas de este dispositivo, es que el resorte debe volver a comprimirse

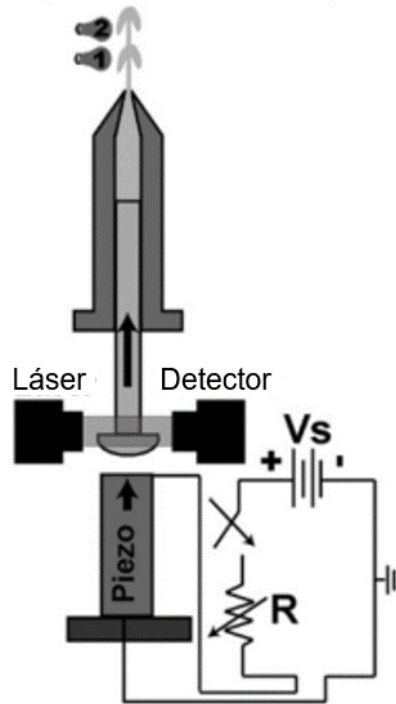
manualmente para la próxima inyección y este puede ser retirado en caso de ser necesario [33].



**Figura 2.3.** Dispositivo basado en resorte. (a) dispositivo mecánico, (b) cartucho estándar, (c) partes del cartucho [30].

### Piezoeléctricos

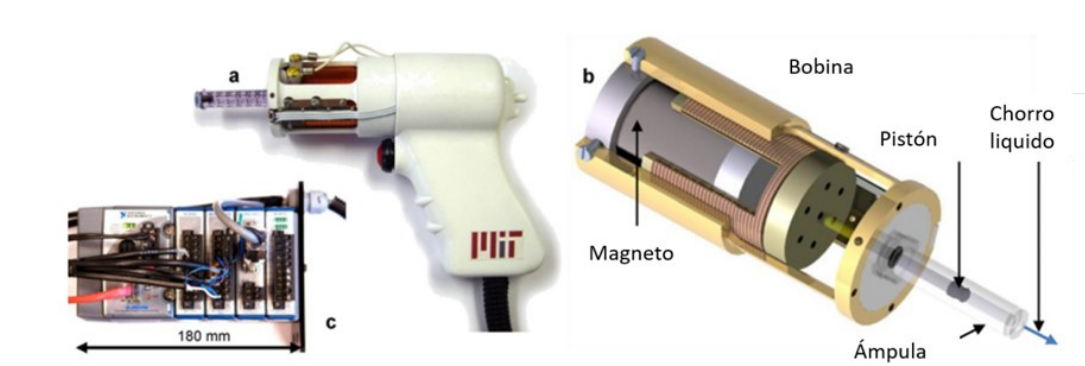
Este tipo de dispositivos emplea un actuador piezoeléctrico para acelerar una columna líquida de escala micrométrica (40-130  $\mu\text{m}$  de diámetro) a velocidades suficientes (50-160 m/s) para la penetración cutánea y la administración de fármacos [37]. El dispositivo emplea una microboquilla acrílica hecha a medida, en donde se coloca un émbolo o pistón, como se observa en la Figura 2.4. El émbolo está conectado a un cristal piezoeléctrico, que se activa mediante un generador de pulsos [38], por lo que la expansión del piezoeléctrico está en función del voltaje aplicado y, por tanto, el volumen inyectado puede ser controlado electrónicamente. Los chorros líquidos generados por actuadores piezoeléctricos son capaces de penetrar la piel [39].



**Figura 2.4.** Diagrama de un dispositivo electromecánico, basado en un piezoelectrico [37].

### Actuadores de fuerza de Lorentz

Este tipo de dispositivo es similar a los que usan piezoelectricos, la diferencia radica en que el pistón o embolo está conectado a un motor de fuerza de Lorentz, el cual comprende una bobina de cobre enrollada firmemente y un circuito magnético para producir la fuerza de actuación, como se muestra en la Figura 2.5 [34, 40].



**Figura 2.5.** Dispositivo electromecánico basado en un actuador de fuerza de Lorentz. a) dispositivo de mano, b) vista en corte del motor lineal de fuerza de Lorentz y c) controlador [40].

## **2.2 DISPOSITIVOS ÓPTICOS**

En años recientes, la inyección por chorros líquidos de alta velocidad se ha estudiado a través del fenómeno de cavitación óptica [5-7; 9-22]. El uso de láseres tiene la ventaja de que puede concentrar la energía de los fotones en una región muy pequeña, por lo que el tamaño del dispositivo se puede reducir mediante el uso de fibra óptica [11]; además de obtener una excelente capacidad de control y repetitividad. Este es un dispositivo alternativo a los electromecánicos descritos anteriormente, en donde el mecanismo de acción depende del tipo de láser utilizado, el cual puede ser pulsado [5, 9, 11, 12, 14] (nanosegundos o picosegundos) o de onda continua [7,10, 13, 17-22].

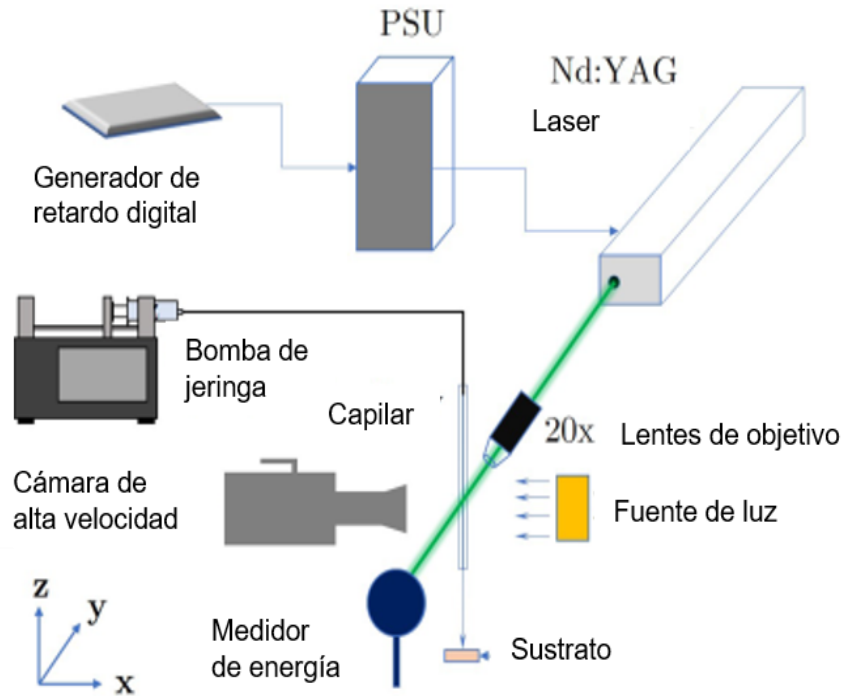
### **2.1.1 DISPOSITIVOS BASADOS EN CAVITACIÓN POR LÁSER PULSADO**

El primer dispositivo óptico para la generación de chorros líquidos basado en un láser pulsado, podría ser atribuido a T. Tominaga et al. en el año 2006 [43]. En su estudio se utilizó un láser Ho:YAG de conmutación Q para generar pulsos láser (200 ns de duración) a una longitud de onda de  $\lambda = 2.1 \mu\text{m}$ , para la generación de ondas de choque en la punta de una fibra óptica, la cual fue introducida en el interior de un catéter de 4 mm de diámetro interno. Originalmente, los chorros líquidos generados por este dispositivo fueron aplicados en la disección de tejidos blandos [41]; sin embargo, este dispositivo tiene el potencial de ser utilizado en la inyección de líquidos en el interior de un tejido.

Años más tarde, Tae-hee Han y Jack J. Yoh desarrollaron un nuevo dispositivo que utiliza pulsos láser (5 a 9 ns de duración) emitidos por un láser Nd:YAG de conmutación Q ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ ) [11]. Este dispositivo consta de una microtobera cónica llena con el medicamento o fármaco, la cual fue fabricada con carburo de tungsteno y una cámara de goma delgada moldeada con caucho de nitrilo butadieno [11]. El haz láser se enfocó dentro del agua contenida en la cámara de caucho provocando la formación de una burbuja de cavitación debido a la ruptura óptica del agua [14]. El crecimiento explosivo de la burbuja de vapor en la cámara sellada impulsa el líquido (fármaco) a través de la microtobera, expulsándolo en forma de chorro a muy alta velocidad. El diámetro y la velocidad inicial de los chorros líquidos expulsados

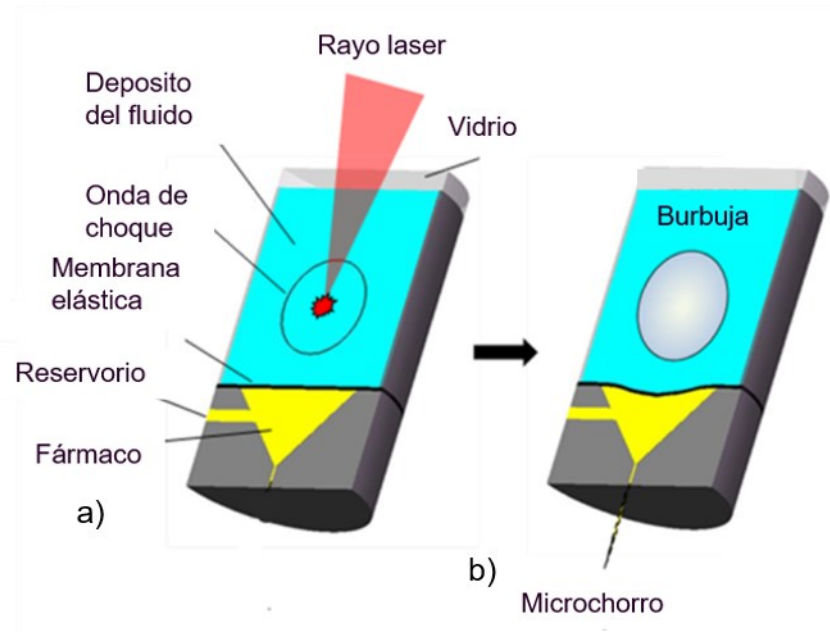
con este dispositivo fueron de aproximadamente 135  $\mu\text{m}$  y 300 m/s, respectivamente. Aunque no se reportaron pruebas de penetración, los chorros líquidos reportados en este trabajo tienen el potencial de ser aplicados en la inyección de fármacos.

La mayoría de los dispositivos ópticos reportados en la literatura, emplean el uso de un tubo capilar para la generación del chorro líquido (ver Figura 2.6) [38, 42, 44-48], o constan de dos depósitos separados por una membrana elástica termorresistente [11, 41, 43], los cuales contienen de forma independiente agua y el fármaco, como se observa en la Figura 2.7 [45]. En los dispositivos que emplean un tubo capilar, se enfoca un láser pulsado en su interior, en el cual un extremo del tubo se conecta a una bomba de jeringa que contiene el líquido y, el otro extremo está abierto al aire (Figura 2.6). La producción de los chorros líquidos se genera por la vaporización abrupta de una pequeña parte de líquido provocada por la absorción del pulso láser (cavitación óptica) [42]. La rápida expansión de la burbuja y la onda de choque que se propaga en el interior del tubo capilar, expulsan el líquido en el extremo abierto del tubo a gran velocidad [43]. Los chorros líquidos generados por este tipo de dispositivo alcanzan una velocidad de  $\sim 10\text{-}680$  m/s, los cuales han alcanzado profundidades de penetración hasta  $\sim 5$  mm en geles de agar [44].



**Figura 2.6.** Dispositivo óptico empleando un tubo capilar [43].

En el caso de los dispositivos que constan de dos cámaras, el pulso láser se enfoca en el interior de la cámara cilíndrica que contiene el agua para inducir la burbuja de cavitación, mientras que el fármaco está protegido de la cámara de cavitación por la membrana termorresistente (ver Figura 2.7a). La rápida expansión de la burbuja y la onda de choque, deforman la membrana elástica provocando la expulsión del fármaco a alta velocidad a través de una microcanal o tobera de aproximadamente 150, 300 y 500  $\mu\text{m}$  de diámetro (Figura 2.7b) [41]. Los chorros líquidos generados por este tipo de dispositivo alcanzan una longitud de  $\sim 5\text{mm}$  y una velocidad de  $\sim 250\text{ m/s}$ , los cuales han alcanzado profundidades de penetración de  $\sim 1.8\text{ mm}$  y  $\sim 1.2\text{mm}$  en geles de agar a una concentración de 3% y 5%, respectivamente.



**Figura 2.7.** Diseño de un dispositivo óptico para la inyección de líquidos [45].

La Tabla 2.1, muestra una revisión bibliográfica de los dispositivos ópticos basados en láseres pulsados para la generación de chorros líquidos de alta velocidad. En esta tabla se presenta el tipo de dispositivo (tubo capilar o cámara), los parámetros ópticos empleados (longitud de onda, duración del pulso y energía), los parámetros del chorro líquido generado (longitud, diámetro y velocidad de expulsión), así como las pruebas de penetración llevadas a cabo (tipo de muestra biológica, volumen de líquido inyectado y profundidad de penetración). Cabe mencionar, que algunas referencias no reportan todos los parámetros mencionados.

**Tabla 2.1.** Inyectores ópticos basados en cavitación óptica por pulso corto.

Dispositivo	Parámetros ópticos			Parámetros del chorro			Pruebas de penetración		Ref.
	Longitud de onda (nm)	Duración del pulso (ns)	Energía láser (mJ)	Longitud (mm)	Diámetro (μm)	Velocidad (m/s)	Muestra	Volumen y/o Profundidad de penetración	
Catéter (Diámetro boquilla 100 μm)	2100	200	343 - 433	No reportado		7 - 20	Hígado de conejo	1.5 μl por disparo	[41]
							Cerebro de conejillo de india		
Cámara (Diámetro boquilla 125 μm)	532	5-9	100	6-7	135	300	No reportado		[11]
Cámara (micro-boquilla)	1064	10	400 - 1400	~5	100	250	Gel de gelatina (3-7 %)	0.4 - 1.8 mm	[45]
							Piel abdominal de cobaya		
Doble burbuja inducida en cubeta de vidrio	1064	6	1	No reportado		20 - 87	Parafina blanda	~ 125 μm	[46]
							Imitación de tejido de (agar 1 %)		
Tubo capilar (Diámetro boquilla de 50, 200 y 500 μm)	532	6	20 - 900	No reportado		1 - 850	No reportado		[42]
Tubo capilar (Diámetro boquilla 500 μm)	532	6	0 - 20	No reportado	30	10 - 320	Mezcla de gelatina	10 nl / 0.5-5 mm	[47]
							Piel humana artificial + gelatina (700 μm)	~ 1.7 mm	
Tubo capilar (Diámetro boquilla 500 μm)	532	6	0.6 - 3	No reportado	10	11 - 435	Gelatina (5 %)	~ 4.5 mm	[44]
							Piel de animal (rata sin pelo)	10 nl / ~ 1.5 mm	
Tubo capilar (Diámetro boquilla de 150, 300 y 500 μm)	532	6	2-4	No reportado	400-850	10 - 350	Gel de gelatina (3, 5 y 8%)	0.2-0.65 μl / 1-4 mm	[43]
							piel de cerdo	~ 1 mm	
Tubo capilar (Diámetro boquilla 100, 150 y 300 μm)	532	5	0.1-0.7	No reportado	10-30	200 - 680	Hidrogel	~ 10 nl / 0.2-1.65 mm	[48]
Tubo capilar (Diámetro boquilla 300 μm)	532	5	0.2-0.62	No reportado		150-220	Hidrogel	48 nl 700 μm de volumen inyectado ~ 30%	[38]

### **2.1.2 DISPOSITIVOS BASADOS EN TERMOCAVITACIÓN**

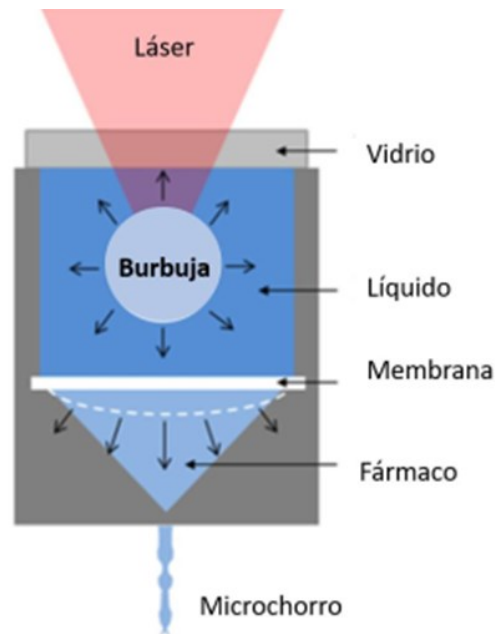
La implementación de un láser pulsado no es el único método para desarrollar un inyector óptico; por el contrario, las burbujas de cavitación se pueden generar de manera mucho más económica mediante el uso de un láser de onda continua y media potencia, enfocado en soluciones altamente absorbentes a la longitud de onda del láser, este método de generación se conoce como termocavitación [10]. Cabe mencionar que se han reportado burbujas de termocavitación utilizando láseres pulsados de Er:YAG [49]. Sin embargo, es importante mencionar que en este tipo de estudios la duración del pulso es muy larga (250-350  $\mu$ s) y no se reporta la formación de plasma [13]. En estos casos, el mecanismo físico de formación de la burbuja es nuevamente la creación de una región de agua sobrecalentada debido a la alta absorbancia del agua a la longitud de onda de operación del láser (2940 nm), seguida de una transición explosiva de fase líquido-vapor. Cuando se utilizan pulsos láser del orden de  $\mu$ s y mayor potencia láser, es el único caso en que las burbujas de cavitación inducidas tienen una forma esférica, ya que estas se generan en el punto focal de la solución [13].

En el caso de la generación de chorros líquidos por termocavitación, los dispositivos ópticos reportados al igual que los dispositivos de pulso corto, se basan en el uso de cámaras [13, 18, 49, 51-56] o tubos capilares [50]. En los reportes que se describirán a continuación, se ha encontrado que para la generación de chorros líquidos de alta velocidad influye mucho la geometría de la cámara donde se induce la burbuja de termocavitación, así como el diámetro y conicidad de la tobera [51-52].

El primer dispositivo óptico basado en el fenómeno de termocavitación se reporta en 2012 [49], el dispositivo consta de una microtobera para almacenar el fármaco líquido y una cámara de vidrio llena de agua sellada herméticamente, donde se lleva a cabo la termocavitación. Aquí, el fármaco líquido se separa del agua mediante una membrana flexible resistente al calor, se usó un haz de Er:YAG de pulsos largos a 2940 nm y 250  $\mu$ s para inducir burbujas de termocavitación. El rápido crecimiento de la burbuja dentro de la cámara sellada, causa un impulso de presión considerable

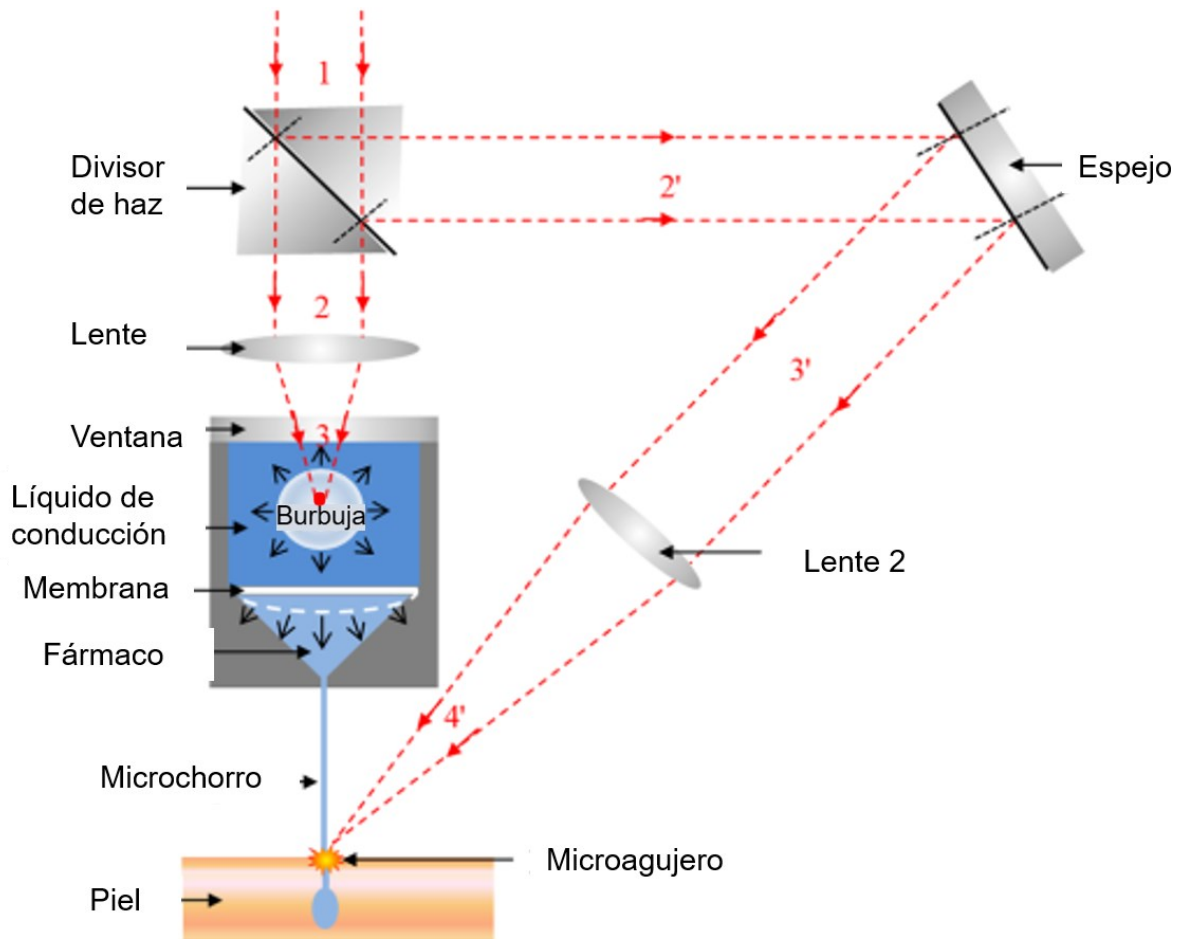
en la membrana elástica, expulsando el fármaco líquido por la boquilla (150  $\mu\text{m}$  de diámetro) a una velocidad  $\sim 30$  m/s usando 408 mJ de energía láser. Se realizaron ensayos de penetración en piel dorsal de cobaya y modelos de gel (gelatina de 60 Bloom disuelta en agua al 5%). En este estudio, se utilizó FITC (isotiocianato de fluoresceína) como fármaco líquido y se analizó la profundidad de penetración mediante un microscopio de fluorescencia. Para la piel y el gel, la profundidad de penetración informada fue de  $\sim 452$   $\mu\text{m}$  a  $\sim 5$  mm, respectivamente, ambos para un chorro de líquido de  $\sim 150$   $\mu\text{m}$  de diámetro generado a 1.19 J de energía láser.

Dos años después, Hun-jae Jang et al., reportó la generación de microchorros utilizando un láser Er:YAG, el cual emite un pulso de luz a una longitud de onda de 2940 nm y 250  $\mu\text{s}$  de duración [13]. El pulso láser fue enfocado en el interior de una cámara cilíndrica con dos diferentes alturas 3 y 5 mm de altura y una boquilla de 150  $\mu\text{m}$  de diámetro, la cámara contenía agua como medio para inducir la burbuja de termocavitación y separada del fármaco por medio de una membrana (ver Figura 2.8). Una vez generada la burbuja, el crecimiento explosivo de esta en el interior de la cámara deforma repentinamente una membrana elástica, expulsando un chorro de líquido a través de una boquilla de 150  $\mu\text{m}$  de diámetro. Para que la generación de chorros fuera un evento repetitivo, se utilizó un motor para proporcionar un llenado continuo del depósito del fármaco. En este trabajo [13], se reporta que el volumen y la velocidad del chorro líquido están directamente relacionados con la geometría del depósito del fármaco (diámetro y ángulo), la altura del cilindro y el tamaño de la burbuja. Los microchorros generados por este dispositivo, alcanzan una velocidad de 23 a 50 m/s, un volumen expulsado entre 360 y 2100 nL y una longitud en un rango de 1.4 a 2 mm. En este estudio, se utilizaron hormonas de crecimiento para investigar el posible daño térmico causado al fármaco debido a la formación de la burbuja inducida por el láser.



**Figura 2.8.** Imagen representativa de una burbuja esférica de termocavitación inducida por un pulso láser de microsegundos de duración en el interior de una cámara cilíndrica [13].

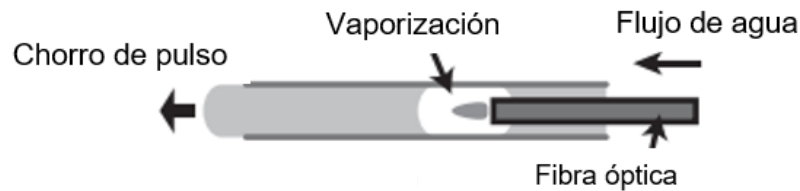
Pocos meses después, Hun-jae Jang et al. [53], utilizó la misma configuración del dispositivo reportado en [49], para evaluar la administración transdérmica del fármaco en una piel porcina tratada mediante tinción con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y observados mediante un microscopio confocal de fluorescencia [53]. Con el fin de mejorar la eficacia de la administración del fármaco, el rayo láser (duración de pulso de 150  $\mu\text{s}$  y 1085 mJ de energía) fue dividido por un divisor de haz en dos caminos ópticos, es decir, el haz láser transmitido (80% de transmitancia) fue enfocado en el interior de la cámara para inducir la burbuja de vapor y generar el chorro líquido; mientras que el haz reflejado (reflectancia del 20%) fue direccionado hacia la piel porcina con el propósito de realizar una ablación antes de que el chorro líquido impactara la superficie de la piel, como se muestra en la Figura 2.9 [53]. La profundidad de penetración y diámetro del orificio de ablación en la piel fue de 417  $\mu\text{m}$  y 513  $\mu\text{m}$ , respectivamente, posterior al impacto de cinco chorros líquidos a una velocidad de 87 m/s; mientras que la profundidad de penetración sin ablación fue de 350  $\mu\text{m}$ , lo cual indica que la preablación por el haz láser ayuda a aumentar la profundidad de penetración del líquido en el tejido [53].



**Figura 2.9.** Esquema de la administración del fármaco con preablación seguida de una inyección de microchorro usando un divisor de haz [53]

Posteriormente T Kato et al. reportó el desarrollo de un dispositivo generador de chorros líquidos empleado para el tratamiento de cáncer de cerebro, el cual fue llamado dispositivo de chorro de líquido inducido por láser (LILJ, por sus siglas en inglés) [50]. En este trabajo se utilizó un láser pulsado (Ho:YAG) a una longitud de onda de  $2.1 \mu\text{m}$  y una duración de pulso de  $350 \mu\text{s}$ , en donde la energía del láser se varió de 300 a 500 mJ. El dispositivo LILJ, se muestra en la Figura 2.10 consta de una fibra óptica colocada en el interior de un tubo capilar de  $500 \mu\text{m}$  de diámetro, el cual contenía tinta azul mezclada en agua como medio para inducir una burbuja de termocavitación y el extremo libre del tubo capilar fue colocado sobre la superficie de la muestra (gelatina a 5% en peso) [50]. La profundidad de penetración en la muestra después de 1, 6 y 11 disparos fue de  $\sim 3.2$ ,  $\sim 6.2$  y  $\sim 7.2$  mm,

respectivamente [50]. Quizás este sea el primer trabajo sobre una burbuja de termocavitación inducida en el interior de un tubo capilar.

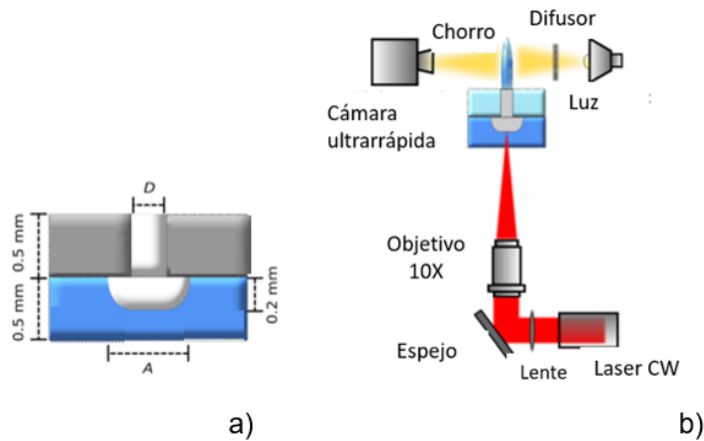


**Figura 2.10.** Esquema de los componentes LILJ.

En 2016 C. Berrospe et al., reportó el diseño y construcción de un dispositivo óptico para la generación de chorros líquidos mediante un láser de onda continua ( $\lambda=790$  nm) enfocado en una solución absorbente (nitrato de cobre disuelto en agua) [54]. Este dispositivo, consiste de una microcámara semiesférica (700  $\mu\text{m}$  de base y 200  $\mu\text{m}$  de alto) donde se induce la burbuja de vapor, la cual esta conecta a un microcanal (500  $\mu\text{m}$  de longitud y 250  $\mu\text{m}$  de diámetro) para la expulsión del líquido (Figura 2.11a). Debido a las dimensiones del dispositivo, la expulsión del chorro líquido a través del canal es debido a la expansión de la burbuja (Figura 2.11b), la cual funciona como un pistón o embolo hidráulico [54]. La longitud de los chorros producidos con este dispositivo fue 3.5 mm y la velocidad máxima de  $\sim 29$  m/s.

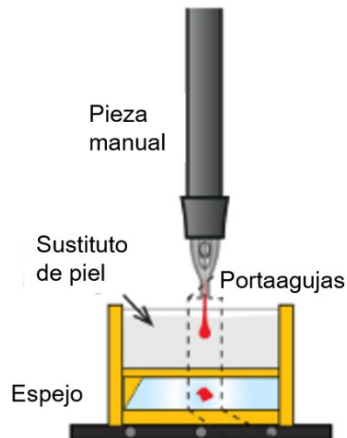
Un año más tarde, se incorporó un canal cónico a este dispositivo para aumentar la velocidad de los chorros líquidos expulsados. En este trabajo [51], se reportó que la velocidad del chorro aumenta al variar el diámetro del canal de expulsión así como la variación de ángulo de la tobera, además encontraron que cámaras grandes reducen significativamente la velocidad del chorro. La velocidad máxima alcanzada con este dispositivo fue  $\sim 94$  m/s para un canal de 120  $\mu\text{m}$  de diámetro. Modelos cutáneos a base de gel de agarosa al 1.0% fueron utilizados para caracterizar la profundidad de penetración de estos chorros líquidos producidos, donde la profundidad de penetración alcanzada fue de aproximadamente 1000, 675 y 390  $\mu\text{m}$  para chorros con velocidades de aproximadamente de 66, 45 y 25 m/s, respectivamente. El volumen de líquido inyectado fue calculado a partir del volumen de líquido inicial contenido dentro de la cámara semiesférica y restando el líquido restante una vez expulsado el chorro (asumiendo que la evaporación es mínima),

encontrando que para un diámetro de canal de 120 y 500  $\mu\text{m}$ , el líquido inyectado en la muestra fue  $\sim 40$  y 157 nL, respectivamente.



**Figura 2.11.** a) Representación de la sección transversal del dispositivo. b) Montaje para la visualización del chorro [54].

En 2019 L. O. Galvez et al. [55], compara mediante una cámara de alta velocidad un inyector de aguja sólida (Figura 2.12) con el dispositivo sin aguja reportado [51], con el propósito de estudiar mejor la dinámica de inyección de ambos métodos. En este trabajo, se utilizó soluciones con diferentes propiedades fluidicas (agua, mezcla de glicerina-agua y tintas comerciales) en muestras de gel de agarosa (1% en peso). El dispositivo óptico generó chorros líquidos (agua pura) con un diámetro de punta de  $\sim 50 \mu\text{m}$  y un volumen total expulsado de  $\sim 50 \text{ nL}$ , el cual penetra la muestra si la velocidad es superior a los 40 m/s, alcanzando una profundidad de penetración de  $\sim 1.6 \text{ mm}$ ; mientras que, para el inyector de aguja sólida, la profundidad de penetración fue de  $\sim 1.2 \text{ mm}$  para un chorro con la misma velocidad [56]. En este trabajo, fue reportado que los chorros de agua tienen mayor profundidad de penetración que los chorros de glicerina-agua, debido a la diferencia en las viscosidades del líquido; además, no se observaron daños en la muestra con el dispositivo óptico, en contraste con el inyector de aguja sólida [56].

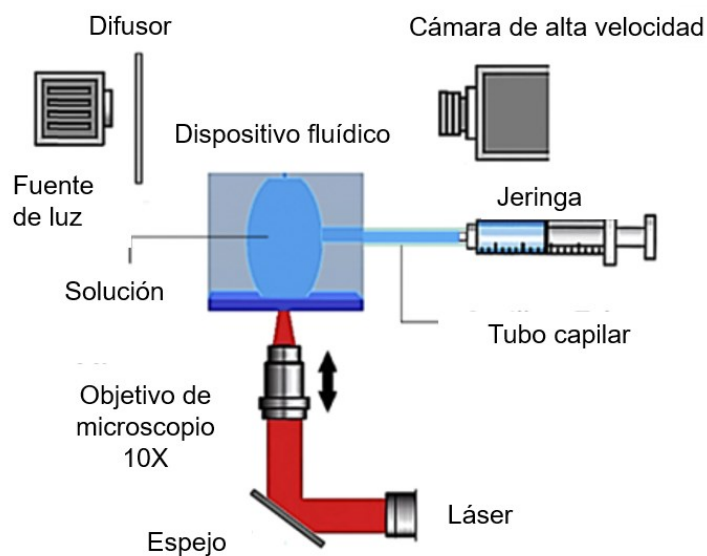


**Figura 2.12.** Inyector de aguja sólida [56].

Un año después L. O. Gálvez et al. [52], propone un modelo numérico para proporcionar una descripción fenomenológica de las formas y velocidades del chorro, utilizando el mismo inyector óptico reportado en [56], con la diferencia de que la microcámara estaba llena de un colorante rojo disuelto en agua (0.5% en peso), como medio para inducir un vapor burbuja mediante el enfocamiento de un diodo láser a 450 nm y una potencia entre 400-600 mW [57]. Los resultados experimentales obtenidos fueron similares a los reportados en [56], es decir, la profundidad de penetración alcanzada fue de  $\sim 1.3$  mm en un hidrogel de agarosa (1% en peso), para un chorro de  $\sim 1.2$  mm de longitud y  $\sim 120$   $\mu\text{m}$  de diámetro, expulsado a una velocidad de 48 m/s.

En 2020, R. Zaca-Moran et al. reporta un dispositivo microfluídico para generar chorros líquidos debido a la concentración de la energía de la onda acústica emitida después del colapso de una burbuja de termocavitación [57]. Este dispositivo consta de una cámara elíptica truncada (8 mm de eje mayor y 4 mm de eje menor) llena de una solución saturada de nitrato de cobre (13.78 g por 10 ml de agua), la cual es altamente absorbente a la longitud de onda del láser. Para inducir la burbuja de vapor, se utilizó un láser de onda continua ( $\lambda=1064$  nm) enfocado en la solución con la ayuda de un objetivo de microscopio de 10x en una configuración de microscopio invertido (Figura 2.13). La burbuja creada se expande y colapsa rápidamente, emitiendo una onda acústica en el foco inferior de la cavidad, la cual

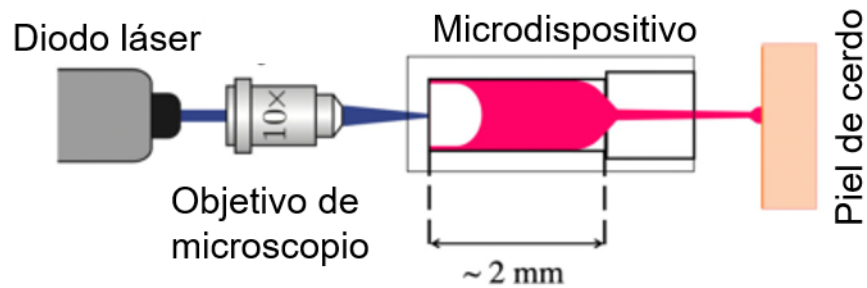
se propagada y posteriormente es concentrada en el foco superior, expulsando un chorro líquido al exterior. Debido a que la amplitud de la onda acústica emitida es del orden de  $\sim 1$  MPa [10], el mecanismo físico de generación del chorro líquido es la transferencia momento de la onda acústica, la cual es fuertemente enfocada debido a la geometría de la cavidad. La velocidad máxima de los chorros líquidos generados con este dispositivo es del orden de 20 m/s, con longitudes del chorro de 16 mm y diámetro de  $\sim 200$   $\mu\text{m}$ . Cabe mencionar, que este dispositivo no cuenta con ningún canal de expulsión.



**Figura 2.13.** Montaje experimental para la generación de chorros líquidos [57].

En 2020, Katharina Cu et al., compara dos métodos de administración bien establecidos (aplicación tópica e inyección con aguja sólida) con un inyector de chorro sin aguja, muy similar al reportado en [55]. En este trabajo [15], el dispositivo microfluido consta de dos canales rectangulares, uno donde se induce la burbuja de termocavitación y el segundo para la salida del líquido (Figura 2.12). El primer canal (500  $\mu\text{m}$  de altura y 1800  $\mu\text{m}$  de longitud) contenía dos soluciones diferentes (agua y glicerol) que contenían 0.15% en peso de rodamina B y 0.25% en peso de rojo directo 81; el primero se utilizó por sus propiedades fluorescentes y el segundo para maximizar la absorción de luz láser ( $\lambda = 450$  nm). Se observó que la solución acuosa cavita en  $\sim 75$   $\mu\text{s}$  y una vez formada la burbuja, esta se expande y empuja el líquido

fuera del canal. Por otro lado, la solución de glicerol necesita más tiempo ( $\sim 90 \mu\text{s}$ ) para formar un chorro del mismo diámetro ( $100 \mu\text{m}$ ). En este estudio, se realizaron pruebas de penetración en piel de cerdo abdominal (*ex vivo*) y después de cada evento tópico o de inyección, todas las muestras se incrustaron inmediatamente en un medio de montaje a temperatura de corte óptima para detener la difusión natural de las soluciones en la piel. Posteriormente, las muestras se seleccionaron usando un criostato y se analizaron bajo un microscopio. La profundidad de penetración por la aplicación tópica fue de aproximadamente 0.8 mm; mientras que para el inyector de aguja sólida la profundidad de penetración fue de  $\sim 1.5$  mm. Finalmente la profundidad de penetración para el dispositivo sin aguja fue de aproximadamente 0.5 mm.



**Figura 2.14.** Configuración esquemática del microinyector sin aguja [18].

La Tabla 2.2, muestra una revisión bibliográfica de los dispositivos ópticos basados en el fenómeno de termocavitación para la generación de chorros líquidos. En esta tabla se presenta el tipo de dispositivo (tubo capilar o cámara), los parámetros ópticos empleados (longitud de onda, potencia y solución de trabajo), los parámetros del chorro líquido generado (longitud, diámetro y velocidad de expulsión), así como las pruebas de penetración llevadas a cabo (tipo de muestra biológica, volumen de líquido inyectado y profundidad de penetración). Cabe mencionar, que algunas referencias no reportan todos los parámetros mencionados.

**Tabla 2.2.** Dispositivos ópticos basados en termocavitación.

Dispositivo microfluídico	Parámetros ópticos			Parámetros del chorro			Pruebas de penetración		Referencia
	Longitud de onda (nm)	Energía laser / Potencia	Solución de trabajo	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Velocidad (m/s)	Muestra	Volumen/Profundidad de penetración	
Cámara (Diámetro de boquilla 150 µm)	2940	408 mJ	Agua	No reportado	0.15	30	Piel de cobaya	0.452 mm /0.5 µl	[49]
							Gel	5 mm/0.5 µl	
Cámara (Diámetro de boquilla 150 µm)	2940	408 mJ	Agua	No reportado		23-50	Factor de crecimiento epidermal y hormona de crecimiento humana	0.360-2.1 µl	[13]
Cámara (Diámetro de boquilla 150 µm)	2940	1085 mJ	Agua	No reportado	0.15	87.1	Piel de cerdo	350 µm	[53]
Tubo capilar (Diámetro 0.5 mm)	2100	300-500 mJ	Tinte azul y agua	No reportado		10	Gelatina	3.2-7.2 mm	[50]
Cámara	790	116-150 mW	Nitrato de cobre	3.5	No reportado	29	No reportado		[54]
Cámara	790	116 mW	Nitrato de cobre	No reportado		94	Gel de agarosa	40-157 nl / 1 mm	[51]
Cámara	450	400-600 mW	Rojo directo 81	No reportado	0.05	16-40	Gel de agarosa	50 nl / 1.2 mm	[56]
Cámara	450	400-600 mW	Rojo directo 81	No reportado		15-65	Hidrogel de agarosa	1.3 mm	[52]
Cámara	1064	No reportado	Nitrato de cobre	16	0.2	20	No reportado		[57]
Cámara	450	1.2 W	Rodamina B y Rojo directo 81	No reportado	0.1	5-47	Piel de cerdo	90 nl/ 0.5 mm	[18]

# CAPÍTULO III

---

## METODOLOGÍA

En este capítulo se presenta brevemente la teoría sobre el método numérico de Diferencias Finitas en el Dominio del Tiempo (FDTD, por sus siglas en inglés), el cual fue utilizado para estudiar mediante simulación la propagación de la onda acústica emitida por el colapso de una burbuja de termocavitación, en el interior de una cavidad elíptica truncada a diferentes excentricidades. En este capítulo, se describe también el diseño del dispositivo óptico, el cual está basado en los resultados de la simulación, así como su fabricación en una impresora 3D. Finalmente, se presenta el arreglo experimental utilizado para la generación del chorro líquido y se describe la preparación de los maniqués de piel utilizados en las pruebas de penetración.

### 3.1 MODELO NUMÉRICO

Este proyecto de tesis pretende optimizar una cavidad elíptica truncada para la generación de chorros líquidos expulsados a una mayor velocidad, que los reportados en [58], variando las dimensiones de su eje mayor y menor (excentricidad). La optimización se hizo al simular la propagación de la onda acústica en el interior de la cavidad elíptica truncada, empleando el mismo modelo numérico reportado por R. Zaca-Morán en [21,57]. Este modelo (FDTD) utiliza diferencias espacio-temporales, en las que la derivada temporal de un campo está relacionada con la derivada espacial de otro campo, estas diferencias se pueden obtener a partir de las expansiones de la serie de Taylor sobre cada nodo de la cuadrícula computacional [58]. En la propagación acústica, la señal puede describirse en términos del campo de presión escalar  $P(x, y, z, t)$  y el vector velocidad  $v(x, y, z, t)$ , donde las ecuaciones son discretizadas en un dominio bidimensional en el que las condiciones de contorno están definidas sobre la presión o sobre la velocidad. Los parámetros del material son la velocidad del sonido  $c_a$  y la densidad  $\rho$  (los cuales pueden variar en función de la posición) [59]. Las ecuaciones de esta relación son:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\rho c_a^2 \nabla \cdot \vec{v} \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \nabla P \quad (3.2)$$

donde  $P$  es la presión,  $\rho$  es la densidad del líquido,  $c_a$  es la velocidad de la onda acústica, que se puede definir en términos de una velocidad del sonido de fondo  $c_o$  y una velocidad relativa del sonido  $c_r$  ( $c_a = c_o c_r$ ) [57]. En este estudio, la propagación de la onda presión fue analizada empleando dos tipos de fuente acústica: el primero que simulará una onda de acústica emitida por el colapso de la burbuja de termocavitación [13], mediante un pulso gaussiano (Ecuación 3.3) y el segundo que simulará onda de choque emitida por el colapso de una burbuja de cavitación inducida por un láser pulsado, mediante una onda Ricker (Ecuación 3.4).

$$f(t) = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-t_0}{\sigma_t}\right)^2} \quad (3.3)$$

$$f(t) = (1 - 2\{\pi f_t [t - t_r]\})^2 e^{-\{\pi f_p [t - t_r]\}^2} \quad (3.4)$$

donde  $f_p$  es la frecuencia pico,  $\sigma_t$  es la desviación estándar,  $t$  es el tiempo,  $t_r$  es un retraso temporal. Lo anterior, para estudiar la diferencia en la propagación y concentración de energía acústica de ambas ondas simuladas. La propagación de ambas ondas se estudió al variar los ejes de la elipse truncada (cavidad) con el propósito de determinar el tamaño ideal del semieje mayor y menor que concentrará la mayor cantidad de energía acústica en el foco superior de la cavidad, con el propósito de expulsar líquido a la mayor velocidad. La simulación de la propagación de la onda acústica en el interior de la cavidad, fue realizada con una malla numérica de 300 x 300 píxeles. Para reducir recursos en la simulación, las ecuaciones (3.1) y (3.2) se reducen a un dominio bidimensional, por lo cual las ecuaciones toman la forma:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\rho c_a^2 \left( \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} \right) \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial v_y}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial v} \quad (3.7)$$

donde  $v_{x,y}$  son los componentes de  $\vec{V}$ . Para resolver estas ecuaciones mediante el algoritmo FDTD, el campo de presión y los componentes de la velocidad se discretizaron, de modo que  $\Delta x = \Delta y = \delta$  y  $\Delta t$  son los incrementos en el espacio y el tiempo. Si las derivadas de las Ecuaciones (3.5), (3.6) y (3.7) se sustituyen por la aproximación de las diferencias finitas y se reemplazan las funciones continuas por su versión discretizada, se llega a las ecuaciones de actualización:

$$P^q[m, n] = P^{q-1}[m, n] - \rho c_a^2 \frac{\Delta t}{\delta} \left( v_x^{q-\frac{1}{2}}[m, n] - v_x^{q-\frac{1}{2}}[m-1, n] + v_y^{q-\frac{1}{2}}[m, n] - v_y^{q-\frac{1}{2}}[m, n-1] \right) \quad (3.8)$$

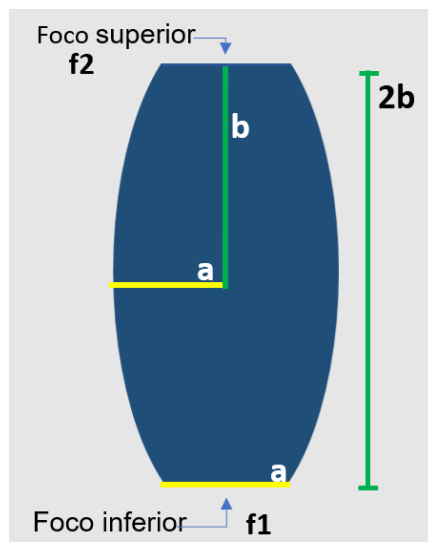
$$v_x^{q+\frac{1}{2}}[m, n] = v_x^{q-\frac{1}{2}}[m, n] - \frac{2s_c}{(\rho[m, n] + \rho[m+1, n])c_0} (P^q[m+1, n] - P^q[m, n]) \quad (3.9)$$

$$v_y^{q+\frac{1}{2}}[m, n] = v_y^{q-\frac{1}{2}}[m, n] - \frac{2s_c}{(\rho[m, n] + \rho[m, n+1])c_0} (P^q[m, n+1] - P^q[m, n]) \quad (3.10)$$

Donde  $m, n$  son las posiciones espaciales,  $q$  la posición temporal y  $c_0$  es la velocidad del sonido de fondo. Aquí,  $sc = ca \Delta t / \sqrt{p \Delta x \Delta y}$  es el número de Courant, término que determina la validez y estabilidad de la simulación numérica del método. Usando las Ecuaciones (3.8 a 3.10) fue posible simular la onda acústica. En este caso se usa una cuadrícula de espacio largo para simular un espacio infinito para evitar los límites de la cuadrícula de la simulación [57]. Un desarrollo más detallado de este modelo numérico, puede ser consultado en [21].

La configuración de la cavidad se puede observar en la Figura 3.1, donde  $f1$  y  $f2$  son los focos de la elipse truncada. La fuente acústica se colocó en el punto focal inferior de la cavidad ( $f1$ ) y un hidrófono virtual fue colocado en el foco superior de la cavidad ( $f2$ ), con el propósito de cuantificar la amplitud de la onda acústica concentrada en esta región. Como se ha mencionado anteriormente, la optimización de la cavidad se realizó variando el tamaño de los ejes de la elipse. En la Figura 3.1 se muestra la cavidad simulada siendo “a” el semieje menor y “b” el semieje mayor

de la elipse truncada. Un parámetro importante para imprimir la cavidad, es que la longitud del semieje menor debe ser mayor a 2 mm, ya que como se observa en la imagen la longitud de este eje es igual a la longitud de la base truncada de la cavidad (interfase vidrio-solución), en donde se forma la burbuja de termocavitación. Con base a la literatura, el radio máximo de la burbuja de termocavitación es de ~1 mm [10], por tanto, la burbuja tendrá un diámetro de 2 mm y en consecuencia, la longitud de la base tiene que ser mayor a 2 mm, por lo cual, semiejes menores a 2 mm no fueron considerados en la simulación.

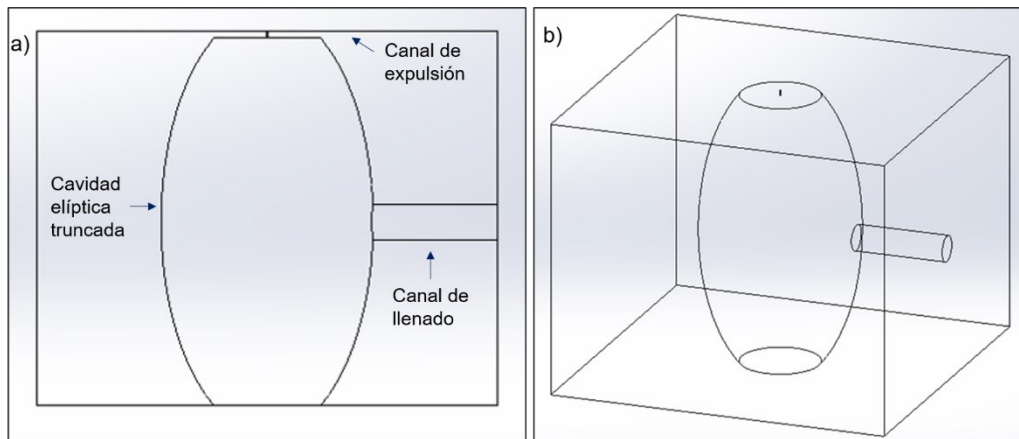


**Figura 3.1.** Cavidad elíptica truncada,  $a$  y  $b$  representan el semieje menor y mayor de la cavidad, y  $f1$ ,  $f2$  el foco inferior y superior, respectivamente.

### 3.2 DISEÑO Y FABRICACIÓN DEL DISPOSITIVO DE INYECCIÓN

Mediante el uso del software SolidWorks, se diseñó el dispositivo microfluídico (Figura 3.2). Las medidas de dicho dispositivo están basadas en los resultados obtenidos de la simulación numérica. El diseño de este dispositivo, contempla una cavidad elíptica, la cual se trunca a la altura de los focos (Figura 3.2). Recordemos que, si una onda es colocada en el foco  $f1$ , está será concentrada en el foco  $f2$ ; sin embargo, debido a que la luz es fuertemente absorbida por la solución [13], esta tiene poca profundidad de penetración, por tanto, para generar la burbuja de termocavitación en el foco  $f1$  (fuente acústica) se debe de truncar la elipse. Además, en el diseño se contempla un microcanal de expulsión exactamente en el foco  $f2$

con el fin de aumentar la velocidad del líquido expulsado y un canal de llenado en la parte media de la cavidad (Figura 3.2a).



**Figura 3.2.** Cavidad elíptica truncada. a) Vista lateral interior, b) vista en 3D.

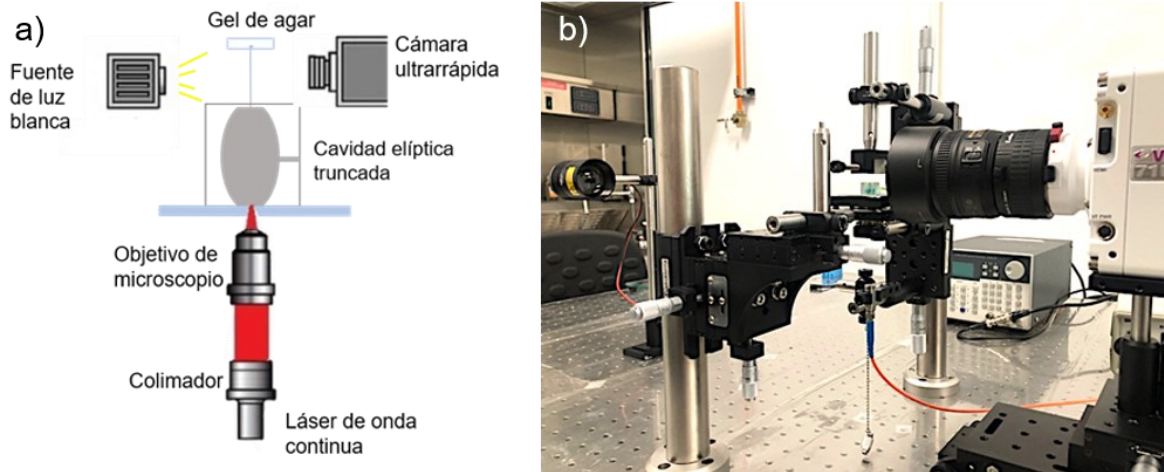
Posteriormente, el dispositivo fue fabricado con un polímero transparente (VeroYellow, RGD836) utilizando una impresora 3D (Stratasys, Objetivo 500-Connex 3). La velocidad del sonido en este material es de 2311 m/s y la densidad de 1180 kg/m<sup>3</sup>, dando una impedancia de  $\sim 2.727 \times 10^6$  kg/sm<sup>2</sup>. Posteriormente, la cavidad fue pegada a un sustrato de vidrio.

### 3.3 ARREGLO EXPERIMENTAL

La Figura 3.3, muestra el arreglo experimental utilizado para la generación de chorros líquidos y las pruebas de penetración. El arreglo consta de un láser de onda continua ( $\lambda = 980$  nm), el cual fue colimado y enfocado mediante un objetivo de microscopio ( $f = 8$  mm) dentro de una solución absorbente, la cual fue introducida en el interior de la cavidad por el canal de llenado (ver Figura 3.2a). La solución para generar termocavitación es nitrato de cobre ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ) disuelto en agua a una concentración molar de 7.34 M, el cual tiene un coeficiente de absorción  $\alpha = 135$  cm<sup>-1</sup> para  $\lambda = 980$  nm [13]. Para estudiar la formación y evolución del chorro líquido, se ilumina el dispositivo microfluídico de manera perpendicular al rayo láser utilizando una fuente de luz blanca, con el propósito de proyectar la sombra del chorro líquido hacia una cámara de alta velocidad (Figura 3.3).

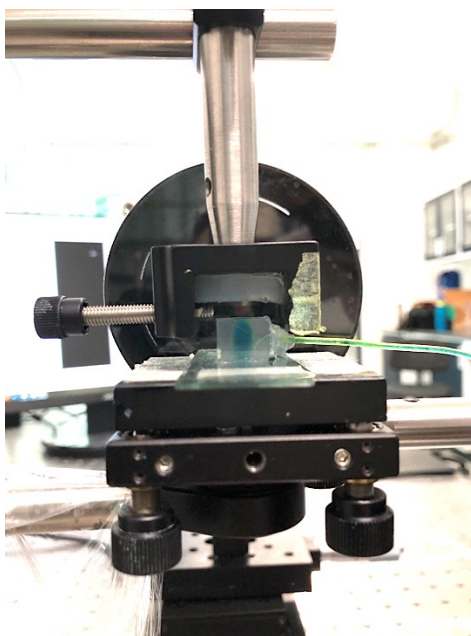
En el arreglo experimental el objetivo de microscopio fue montado en una base de traslación permitiendo controlar la posición del foco del haz dentro de la cavidad. En

este trabajo, la posición focal se fijó a 480  $\mu\text{m}$  por encima de la interfase vidrio-solución, con el propósito de inducir una burbuja de mayor tamaño y, por tanto, obtener una mayor amplitud de la onda acústica. La potencia láser utilizada para la generación de las burbujas de termocavitación se fijó a 345 mW.



**Figura 3.3.** Arreglo experimental. a) representación esquemática y b) fotografía.

Los gels de agar fueron colocados a 5 mm del canal de expulsión del dispositivo, como se muestra en la Figura 3.4. Para poder estudiar la dinámica de los chorros líquidos y su penetración en el interior de las muestras biológicas, se utilizó una cámara de alta velocidad “Phantom VEO 710L” la cual fue programada para capturar 35000 imágenes en un segundo a una resolución de 320 x 504 píxeles. Todos los videos obtenidos, fueron analizados en el software “Phantom Camara Control Application”.



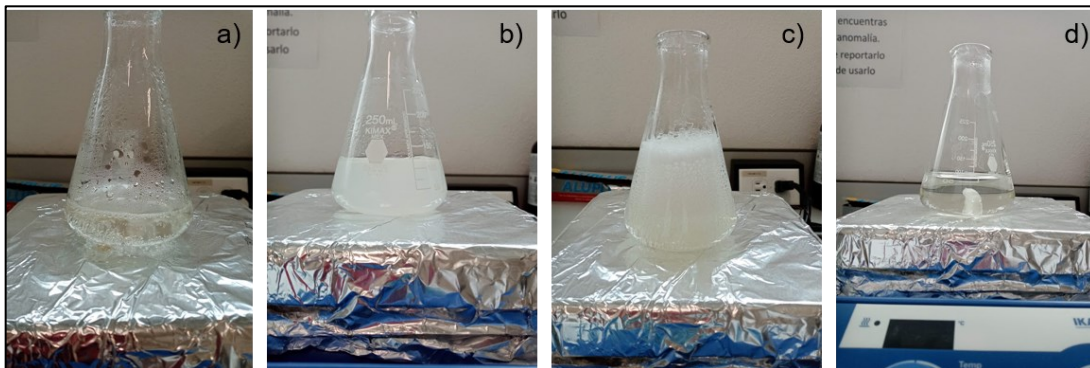
**Figura 3.4.** Fotografía del montaje de la muestra de gel de agar.

### **3.4 PREPARACIÓN DE LOS MODELOS DE PIEL**

Geles de agar fueron preparados y utilizados como modelo de piel, ya que este tipo de gel posee propiedades mecánicas similares a la piel humana dependiendo su concentración. Con base a la literatura, el módulo de elasticidad para geles de agar a concentraciones de 0.5%, 1.0%, 2.5% y 5.0% se ha reportado ser 5.3 KPa, 38 KPa, 254 KPa y 929 KPa, respectivamente [58]. Para el propósito de esta tesis se prepararon geles de agar a una concentración de 1.0%, 1.25%, 1.50%, 1.75% y 2.0%.

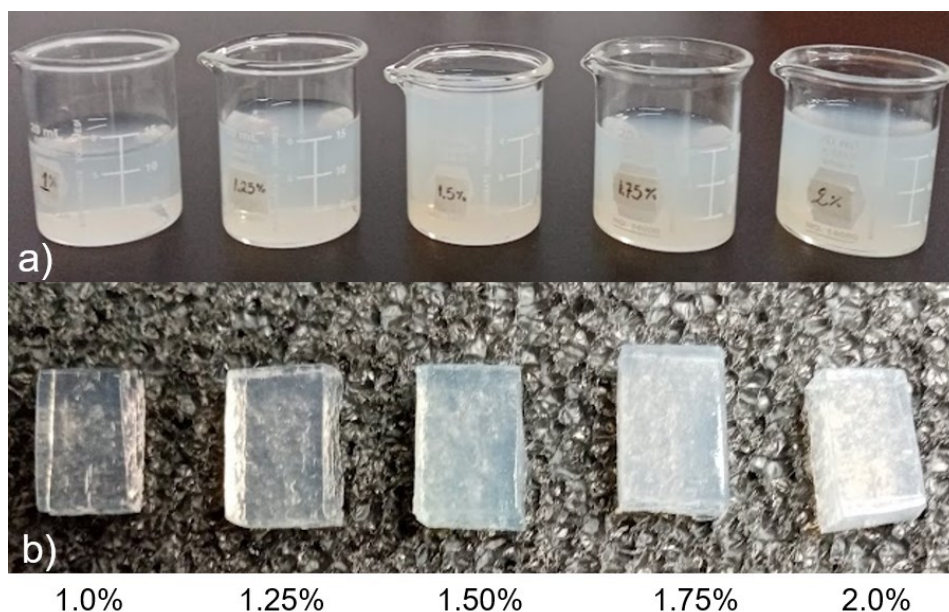
Todas las muestras de agar se prepararon por porcentaje en peso, por ejemplo, para una concentración del 2.0%, se disolvieron 2 g de agar en polvo en 100 ml de agua. Para cada concentración, el contenido de agua inicial fue dividido en dos partes iguales; en la primera mitad de agua, se añadió el agar para ser hidratado, mientras la segunda mitad de agua se calentaba en una plancha caliente con agitación magnética. Una vez que la segunda porción de agua comenzó a hervir (Figura 3.5a), se añadió la primera porción de agar disuelto en agua (Figura 3.5b) y se dejó calentar hasta formarse burbujas de aire dentro de la mezcla (Figura 3.5c). Después

de unos minutos, dejan de formarse burbujas de vapor y la mezcla cambia a un color transparente (Figura 3.5d).



**Figura 3.5.** Imágenes de los pasos para la obtención del gel de agar.

Una vez la solución está preparada, esta se vertió en vasos de precipitado como se observa en la 3.6a, hasta que la solución se solidificó. Posteriormente, el gel de agar fue cortado para obtener muestras con un tamaño aproximado de 2 x 3 x 0.5 cm, como se observa en la Figura 3.6b. En esta figura, es posible observar que conforme la concentración de agar es menor, la muestra es cada vez más transparente, lo cual es un indicativo de que posee menor módulo de elasticidad. Cabe mencionar que, para cada concentración el experimento se realizó por triplicado, con el propósito de obtener una mejor estadística.



**Figura 3.6.** Imágenes de los gels de agar, a) gels solidificados y b) muestras recortadas de los mismos.

# CAPÍTULO IV

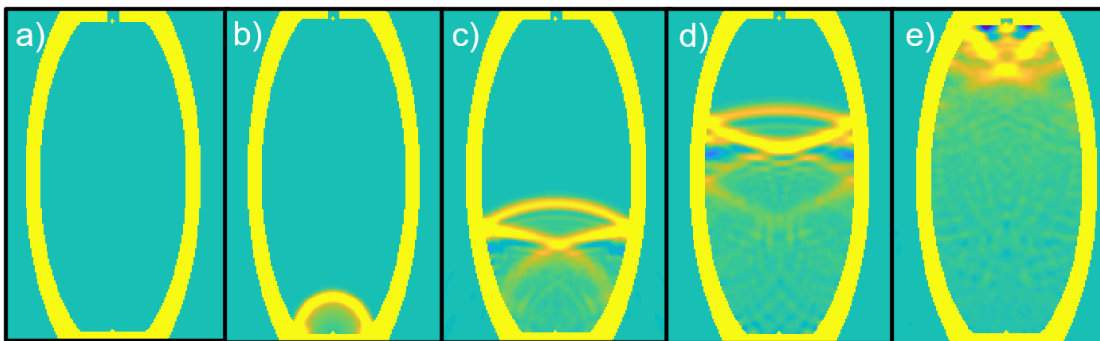
---

## RESULTADOS

En este capítulo, se presentan los resultados obtenidos de la optimización y fabricación de la cavidad elíptica truncada, así como el análisis de las pruebas de penetración del líquido expulsado por el dispositivo óptico, en los maniqués de piel.

### 4.1 OPTIMIZACIÓN Y FABRICACIÓN DEL DISPOSITIVO

La Figura 4.1, muestra la propagación de la onda de presión en el interior de una cavidad elíptica truncada. En la Figura 4.1a, se muestra el momento en que se genera la onda exactamente en la ubicación del foco inferior ( $f_1$ ), las Figuras 4.1b, 4.1c y 4.1d muestran cómo es la propagación de la onda a lo largo de la cavidad y la Figura 4.1e, muestra como la onda se concentra en el foco superior de la cavidad ( $f_2$ ), en donde un hidrófono virtual fue colocado.



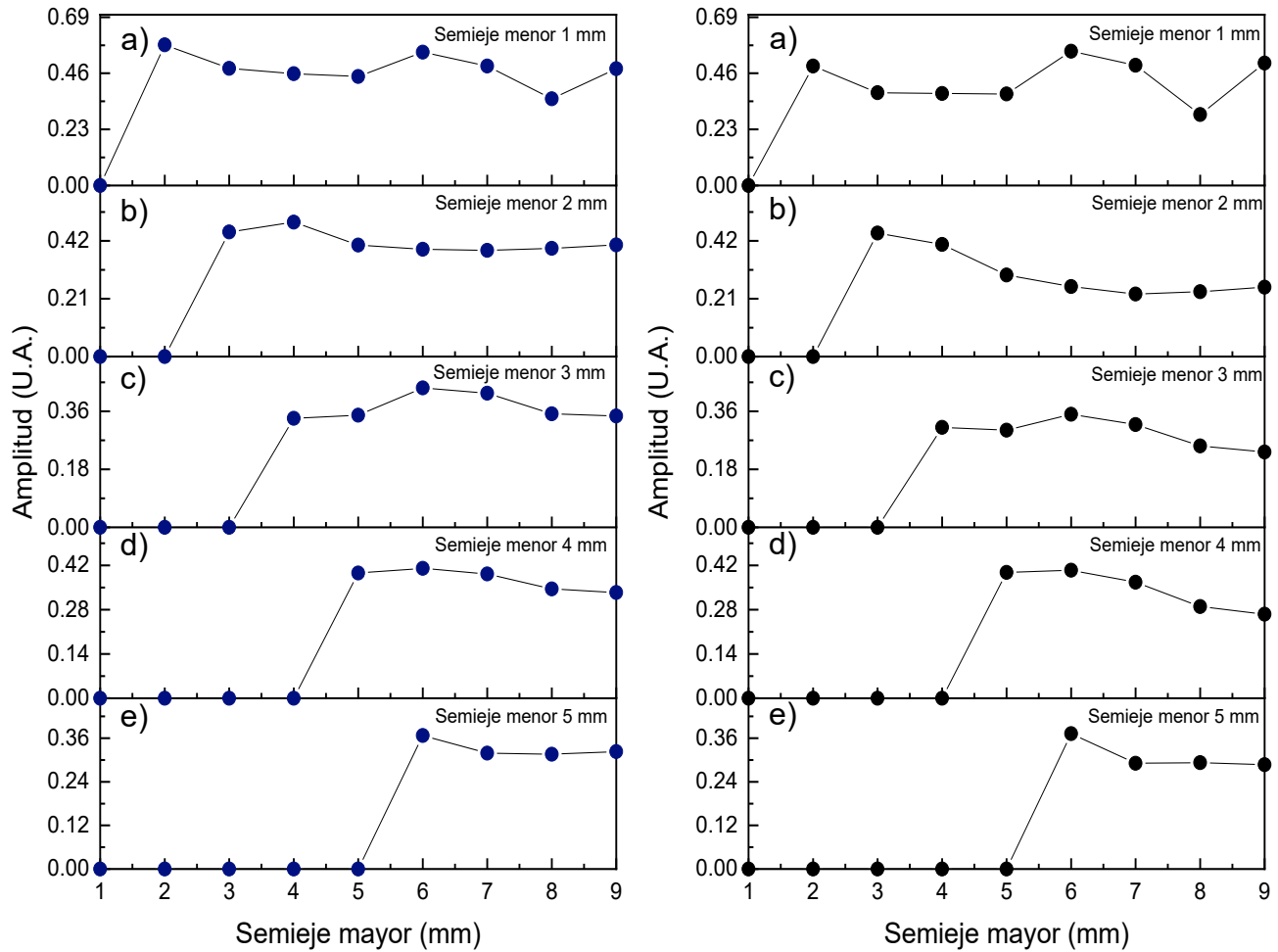
**Figura 4.1.** Propagación de la onda acústica en el interior de una cavidad elíptica truncada.

La concentración de la onda de presión en el foco superior ( $f_2$ ) fue estudiada variando los ejes de la elipse, con el propósito de determinar el tamaño ideal del semieje mayor y menor de la cavidad, es decir, determinar en la simulación el valor de la excentricidad de la elipse que concentrará la mayor cantidad de energía y así expulsar chorros líquidos a la mayor velocidad posible a través del canal. La excentricidad de la elipse fue calculada con la fórmula siguiente [59]:

$$e = \frac{\sqrt{(a^2 - b^2)}}{a} \quad (4.1)$$

Siendo  $a$  y  $b$  los ejes menor y mayor de la elipse. Si  $a$  y  $b$  son iguales, la forma de la cavidad se aproxima a una esfera ( $e=0$ ) y si  $b=0$ , se aproxima a un segmento ( $e=1$ ). Los valores del eje menor ( $a$ ), fueron variados en un rango de semieje de 1 a 5 mm, en donde para cada valor de  $a$ , el semieje mayor ( $b$ ) se varió de 1 a 9 mm, siempre y cuando  $b$  fuera mayor que  $a$  (evitar  $e=0$ ). Cabe mencionar que, en la simulación se consideran dos tipos de fuentes acústicas o pulsos de presión, tomando en cuenta que se pueden obtener valores de presión bajos o altos asociados a una onda acústica o una onda de choque, como fue explicado en la sección 1.3 (Capítulo 1).

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.2, donde el lado izquierdo representa los valores de la onda de presión concentrada en el foco  $f_2$  para una onda acústica (simulada por la Ecuación 3.3) y el lado derecho, para una onda de choque (simulada por la Ecuación 3.4). En la Figura 4.2, es posible notar que a valores menores del eje menor se obtienen concentraciones cada vez mayores de la onda de presión (datos Gaussiano y Ricker). Sin embargo, debido a que el valor del semieje menor corresponde al diámetro de la base de la cavidad truncada (ver Figura 3.1), los valores del semieje menor iguales a 1 y 2 mm (Figura 4.2a y b) no fueron considerados para el diseño del dispositivo, ya que, de acuerdo a la literatura el diámetro máximo de una burbuja de termocavitación (con condiciones similares a las nuestras) es de alrededor de 2 mm, por tanto, valores del semieje menor mayores a 2 mm son considerados para fabricación (Figuras 4.2c, d y e). Cabe destacar que los resultados obtenidos para ambas ondas son muy similares, lo que era de esperarse, ya que la propagación de ambas ondas es similar.



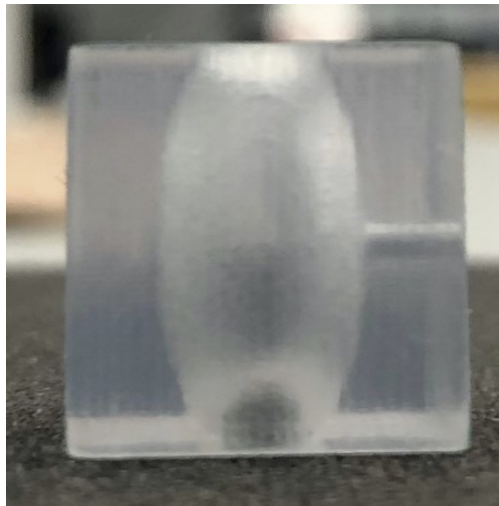
**Figura 4.2.** Amplitud de la onda de presión concentrada en el foco superior de la cavidad (f2). Lado izquierdo corresponde a un pulso Gaussiano y lado derecho a un pulso de Ricker. semieje menor a) 1 mm, b) 2 mm, c) 3 mm, d) 4 mm y e) 5 mm.

La Tabla 4.1, muestra un resumen de las dimensiones de la cavidad para las cuales se obtiene la mayor concentración de la onda de presión (para ambos pulsos). En esta tabla es posible observar que, tanto para una onda acústica como para una onda de choque, coinciden en el tamaño del semieje menor y mayor de la cavidad a 3 mm y 6 mm, respectivamente ( $e=0.86$ ), obteniendo la mayor amplitud de la onda acústica concentrada para un pulso Gaussiano. Por tanto, la cavidad con estas dimensiones fue elegida para su posterior diseño y fabricación.

**Tabla 4.1.** Tamaños óptimos de la cavidad elíptica truncada para la generación de chorros líquidos.

Pulso	Eje menor	Eje mayor	Amplitud	Excentricidad
Ricker	3	6	0.3508	0.86
	5	6	0.3706	0.55
Gaussiano	3	6	0.4328	0.86
	4	6	0.4107	0.74

La cavidad fabricada se muestra en la Figura 4.3 en la cual se agregó un canal de expulsión (200  $\mu\text{m}$  de diámetro y longitud) justo en el foco superior  $f_2$  y un canal lateral de llenado de 1 mm de diámetro.



**Figura 4.3.** Cavidad elíptica truncada fabricada en una impresora 3D.

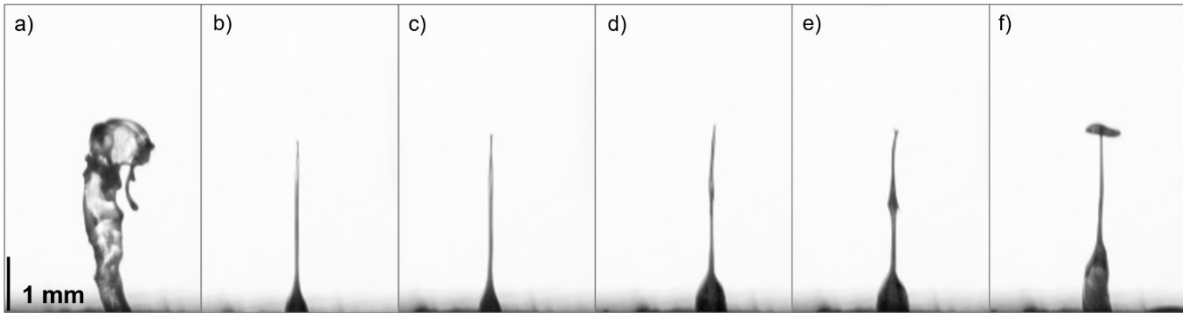
## 4.2 PRUEBAS DE PENETRACIÓN

La profundidad de penetración en el interior de un tejido, depende principalmente de la velocidad del líquido expulsado, la cual a su vez depende de parámetros como: la densidad y la viscosidad de la solución de trabajo, las dimensiones y forma del dispositivo de inyección, el diámetro del canal de expulsión o tobera, la distancia de separación entre la tobera y la muestra, el número de impactos (disparos) del líquido expulsado y el tipo de muestra biológica. En este proyecto de tesis, algunos de estos parámetros ya han sido establecido, por ejemplo, la viscosidad de la solución de trabajo fue medida previamente con un viscosímetro (Cannon-Fesnke) obteniendo

un valor de  $\mu_{\text{sol}} \sim 5\mu_{\text{agua}}$  y su densidad es  $\rho_{\text{sol}} \sim 2 \rho_{\text{agua}}$  [16]; las dimensiones de la cámara de inyección (cavidad elíptica truncada) son de 12 y 6 mm de eje mayor y menor, respectivamente; el radio del canal de expulsión es de 250  $\mu\text{m}$  (200  $\mu\text{m}$  de altura); la distancia de separación entre el dispositivo y la muestra fue fijada a 5 mm. Finalmente, se realizaron 6 disparos consecutivos sobre la superficie de un gel de agar a diferentes concentraciones (1.0, 1.25, 1.50, 1.75 y 2.0%).

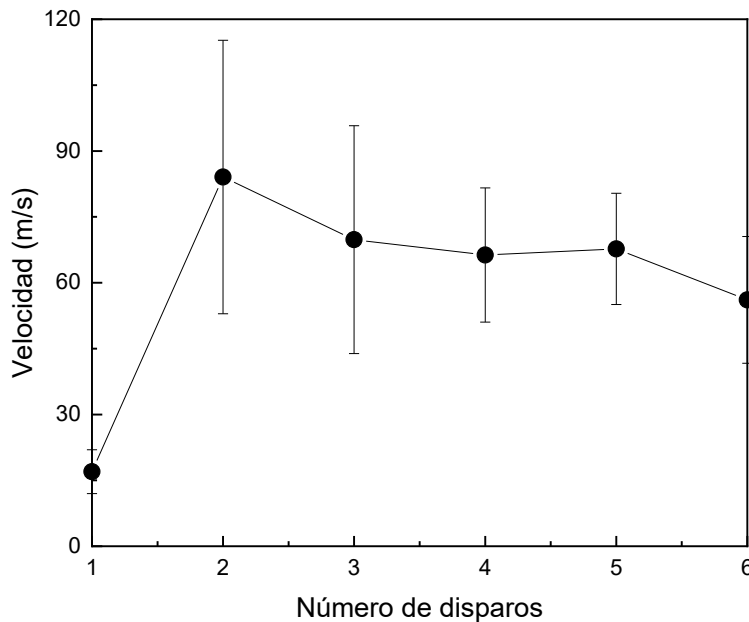
Para cada concentración de gel de agar, se realizaron tres pruebas de penetración bajo las mismas condiciones experimentales, resultando en un total de 15 experimentos. Para cada experimento, se dejó encendido el láser por aproximadamente un segundo para inducir 6 burbujas de vapor, las cuales generaron 6 chorros líquidos que impactaron la muestra de manera consecutiva. Cabe mencionar que, que la potencia láser y posición del foco en el interior de la cavidad se dejaron fijos para generar siempre una burbuja de cavitación del mismo tamaño y frecuencia.

La Figura 4.4, muestra seis chorros líquidos generados consecutivamente con el dispositivo óptico, los cuales fueron adquiridos a aproximadamente con la misma longitud ( $\sim 3$  mm). En la Figura 4.4a, es posible observar que el primer disparo es de mayor grosor y su forma es diferente en comparación con los demás chorros generados (Figuras 4.4b-e), los cuales tienen una forma parecida a una aguja a excepción del sexto chorro, en donde aparece una capucha (Figura 4.4f). Lo anterior es debido a que, en el primer disparo la cavidad y el canal de expulsión están completamente llenos del líquido y conforme los chorros son expulsados, el líquido en la cavidad va disminuyendo afectando la forma y velocidad del chorro siguiente.



**Figura 4.4.** Forma del chorro líquido expulsado a diferentes disparos consecutivos: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.

La velocidad de los 6 chorros líquidos generados consecutivamente fue calculada a partir de las imágenes obtenidas de la cámara rápida. Como se mencionó anteriormente, para cada concentración de gel de agar se realizó la prueba de penetración 3 veces con los mismos parámetros ópticos para generar el chorro líquido, obteniendo un total de 15 videos, los cuales fueron analizados para obtener la velocidad promedio de cada chorro líquido, el cual se muestra en la Figura 4.5.



**Figura 4.5.** Velocidad promedio del líquido expulsado a diferentes disparos (n=15).

Como se observa en la Figura 4.5, el primer disparo o chorro es expulsado a una velocidad promedio de ~18 m/s, la cual aumenta hasta ~84 m/s para el segundo

disparo y a partir de ahí, comienza a disminuir gradualmente hasta alcanzar una velocidad de ~56 m/s para el sexto disparo. Lo anterior, nuevamente está relacionado a un volumen bajo de solución en la cavidad del dispositivo. Las velocidades obtenidas por el dispositivo, son de un orden de magnitud comparable con los dispositivos ópticos que emplean un láser pulsado (ver Tabla 1, Capítulo II), demostrando que es posible obtener chorros líquidos expulsados a altas velocidades de una manera mucho más económica, empleando una geometría elíptica y optimizando esa geometría mediante un análisis numérico para aumentar la concentración de la onda acústica (emitida por una burbuja de termocavitación) cerca del canal de expulsión.

De acuerdo a la literatura, para una resistencia cutánea típica de 20 MPa se requiere una velocidad de chorro mínima de 13 m/s [49], por lo cual, el obtener velocidades de 84 m/s implica que el líquido expulsado es lo suficientemente potente para penetrar la superficie de los maniquís de piel fabricados en esta tesis. Por lo tanto, la penetración y entrega de un líquido inyectado a chorro depende tanto de la velocidad como del diámetro del chorro. Tomando en cuenta estos factores, se estimaron valores importantes de la dinámica del chorro, como: i) la potencia del chorro [60] y ii) la presión de impacto del chorro en la superficie del gel [34]. La potencia del chorro, indica la cantidad de energía que transporta el líquido a la salida del dispositivo relacionado con el diámetro del canal de expulsión y la velocidad del líquido expulsado, la cual se calculó mediante la siguiente ecuación:

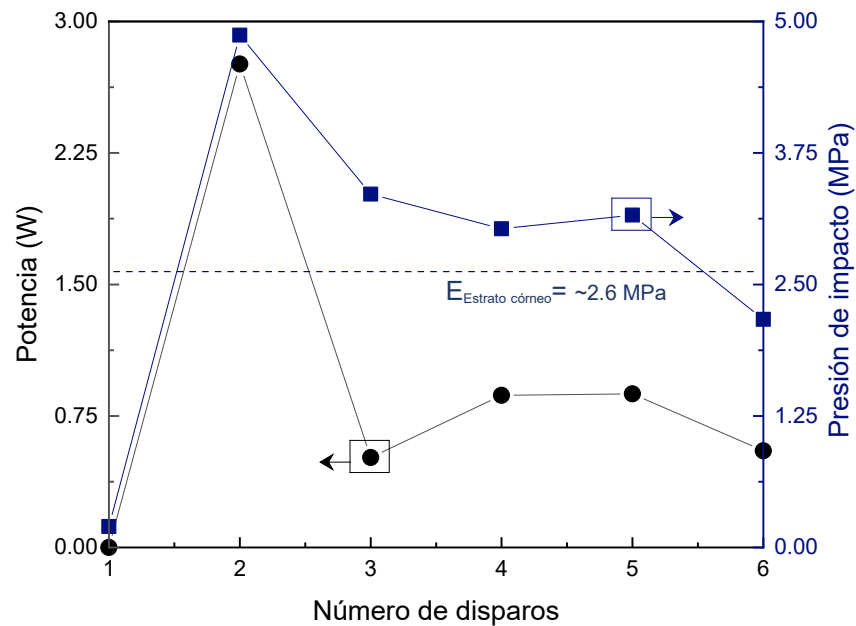
$$P_{Liq} = \frac{1}{8} \rho \pi D^2 V_{Liq}^3 \quad (4.2)$$

siendo  $\rho$  es la densidad del fluido,  $\mu$  la viscosidad del fluido,  $V$  la velocidad del fluido y  $D$  el diámetro del chorro [48]. Mientras que la presión de impacto del líquido indica la fuerza producida por el líquido expulsado a una alta velocidad al golpear la superficie del gel [61], la cual se puede expresar por la siguiente ecuación [32]:

$$p_{iq} = \frac{1}{2} \rho V_{Liq}^2 \quad (4.3)$$

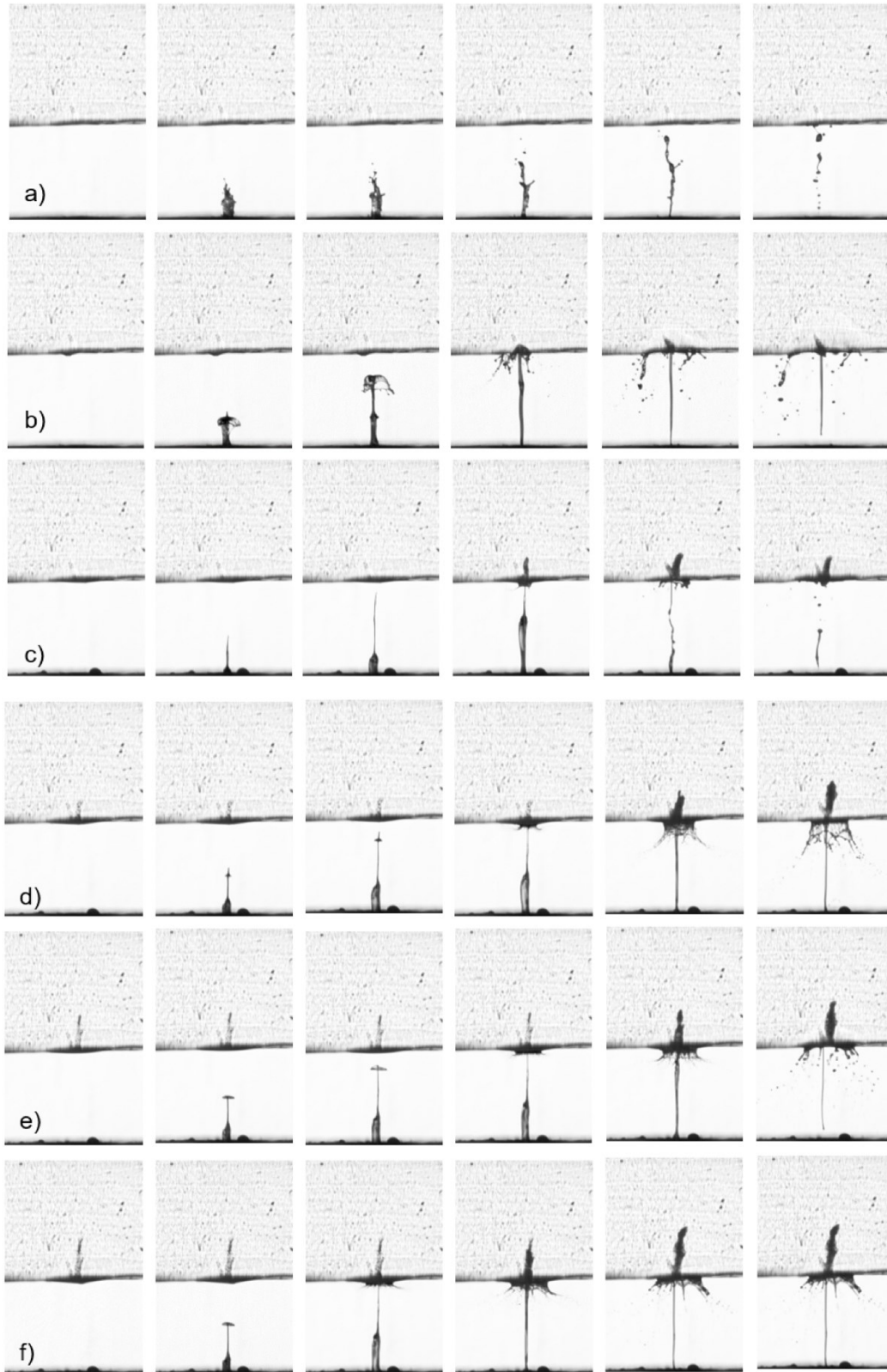
La Figura 4.6, muestra la potencia y presión de impacto del chorro, los cuales fueron calculados a partir de la velocidad promedio de cada chorro, mostrado en la Figura

4.5. En esta Figura es posible observar que, tanto para la potencia como para la presión de impacto, se obtiene un comportamiento similar a la velocidad de los chorros, lo cual era de esperarse, obteniendo una potencia (2.75 W) y presión máxima del chorro (~5 MPa) al segundo disparo. La presión de impacto del chorro, debe exceder el módulo de elasticidad del tejido biológico, para que ocurra la penetración [56]; como el pico máximo de presión alcanzado es ~5 MPa, sugiere que los chorros líquidos generados por nuestro dispositivo pueden penetrar piel ya que la presión de impacto supera el módulo de elasticidad de la capa superficial de la piel, que es de aproximadamente 2.6 MPa [62].



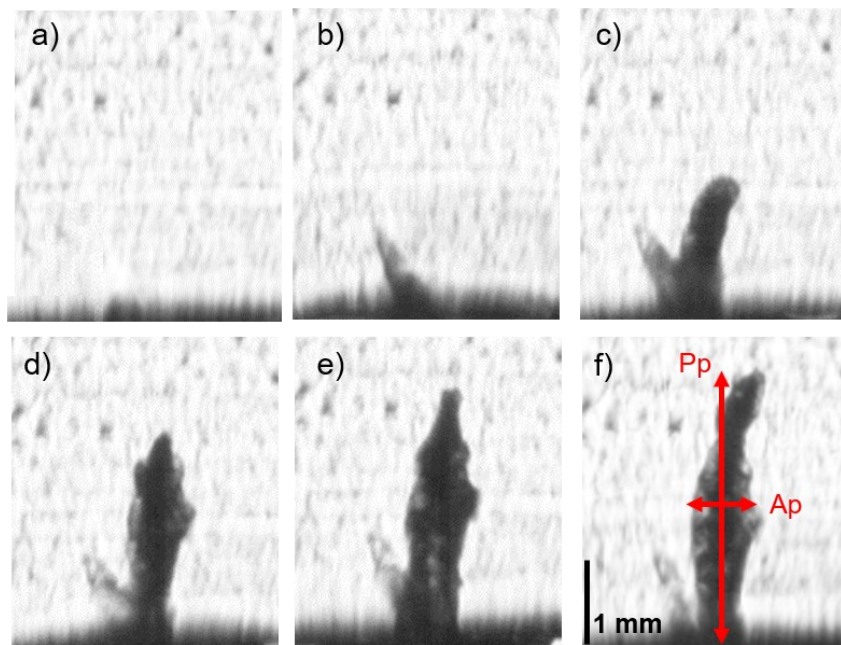
**Figura 4.6.** Potencia y presión de impacto de los chorros generados por el dispositivo óptico.

La Figura 4.7, muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí de piel a una concentración de 1.0%. De acuerdo con la literatura, esta concentración de agar proporciona un módulo de elasticidad entre 20 y 38 kPa [46,58], comparable al límite inferior del módulo de la piel [58]. En esta figura, las filas representan la secuencia de penetración del chorro en el interior de la muestra para cada disparo (ver descripción de la Figura 4.7).



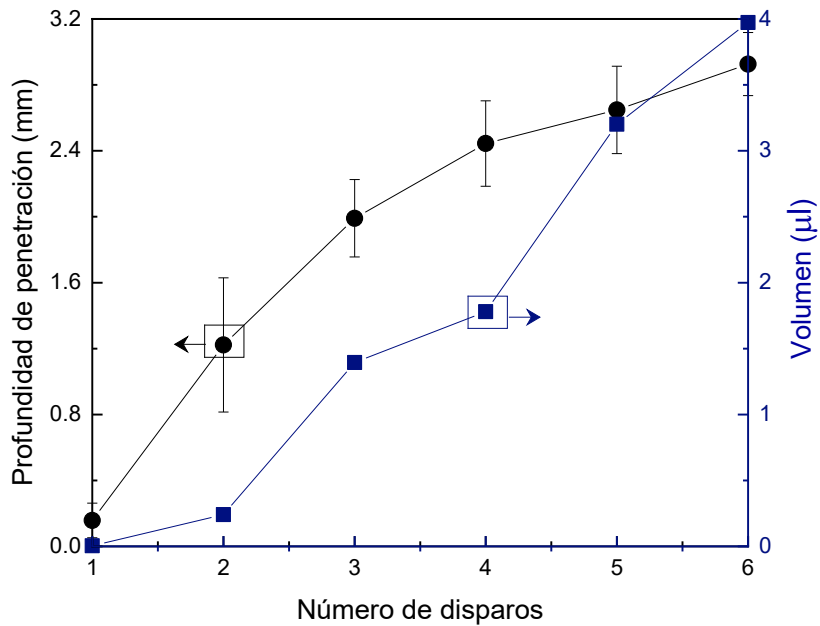
**Figura 4.7.** Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 1.0%. Las filas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.

La Figura 4.8, muestra un zoom de la profundidad de penetración alcanzada por cada disparo, es decir, la sombra en el gel de la última imagen de cada fila de la Figura 4.7. En esta figura es posible observar que el primer disparo no penetra la muestra (Figura 4.7a), debido a que su velocidad es baja, de aproximadamente 18 m/s y por ende su potencia y presión de impacto también lo serán. Además, se muestra con flechas la profundidad de penetración ( $P_p$ ) y el ancho de penetración ( $A_p$ ), las cuales son utilizadas para obtener una aproximación del volumen de líquido inyectado.



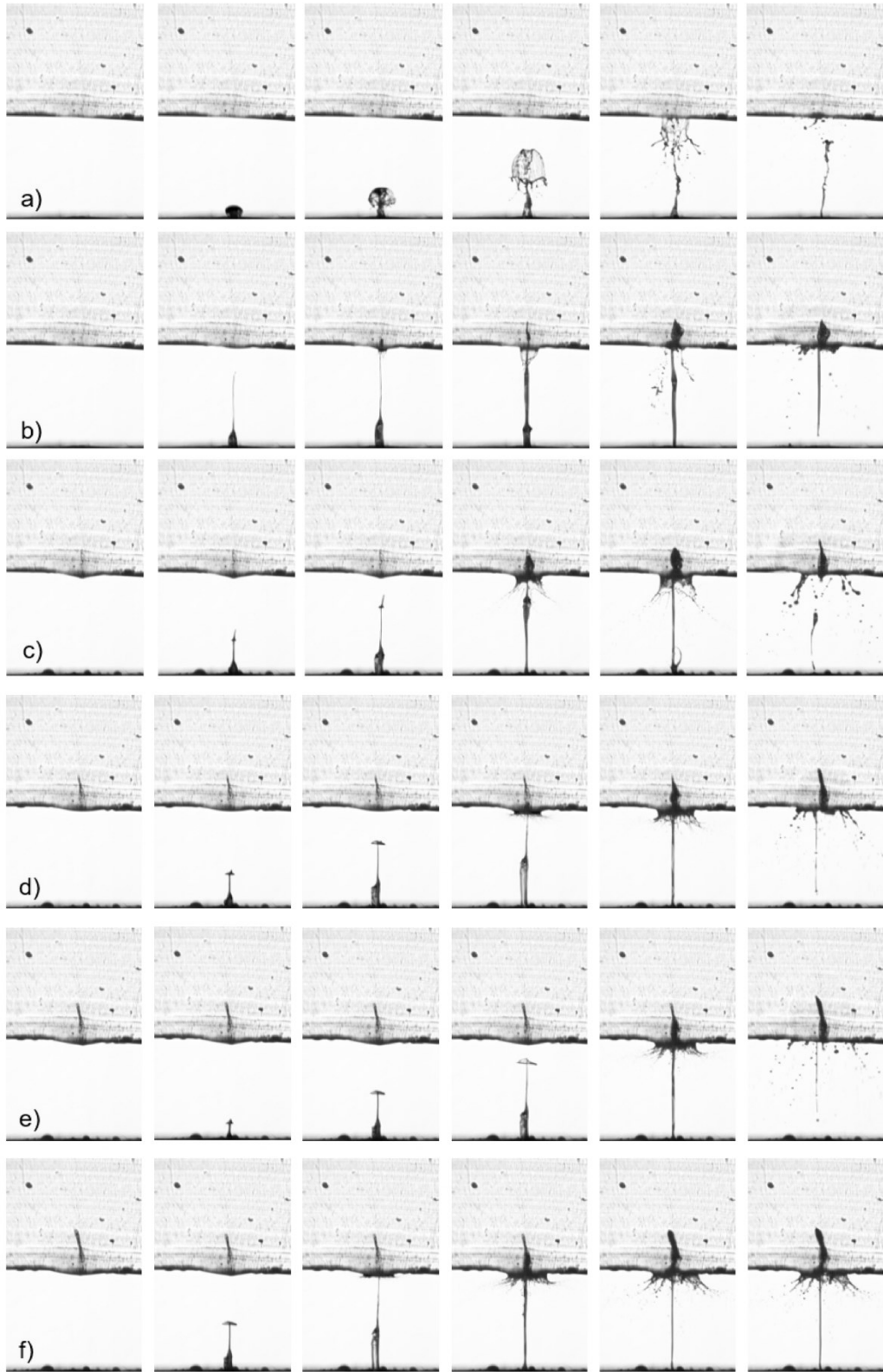
**Figura 4.8.** Imagen representativa de la penetración a 1.0% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6.

La Figura 4.9, muestra la gráfica de la profundidad de penetración y el volumen de líquido inyectado por el dispositivo, en función del número de disparos obtenida de la Figura 4.8. El volumen se obtuvo al considerar que el ancho de penetración es radial, calculando el volumen aproximado a una forma cilíndrica. La penetración se inicia a partir del primer disparo, obteniendo una profundidad de  $\sim 0.1574$  mm, hasta alcanzar una profundidad de penetración máxima de hasta  $\sim 2.9$  mm para el sexto disparo. El volumen total administrado es de aproximadamente  $\sim 4$   $\mu$ l.

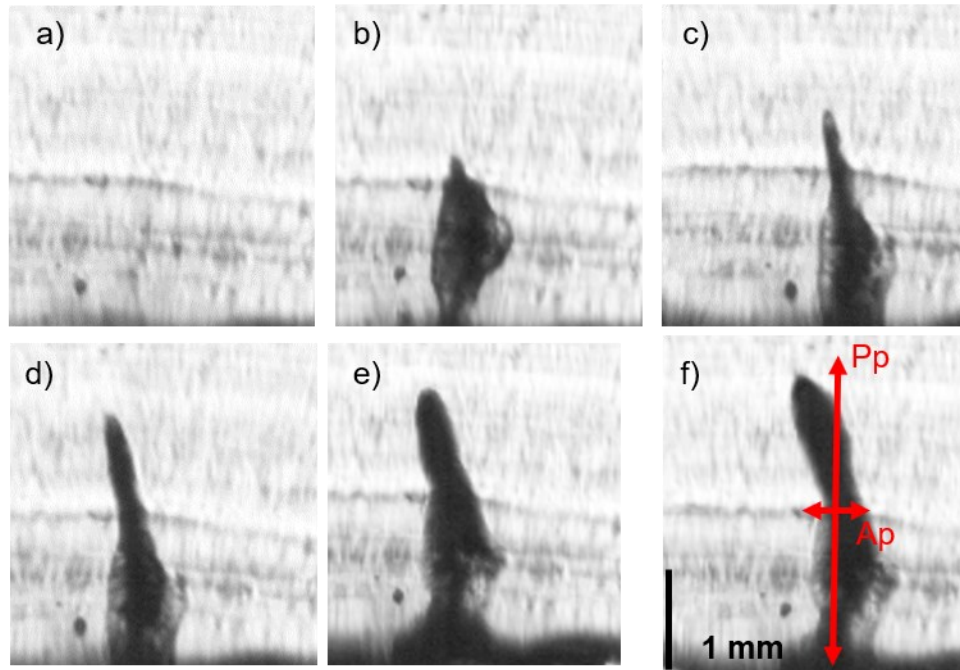


**Figura 4.9.** Profundidad y volumen de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en un gel de agar a 1.0%.

La Figura 4.10, muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí de piel a una concentración de 1.25%. De acuerdo con la literatura, esta concentración de agar proporciona un módulo de elasticidad  $\sim 70$  kPa [58]. La Figura 4.11 muestra un zoom de la profundidad de penetración alcanzada por cada disparo de la Figura 4.10. Además, se muestra con flechas la profundidad de penetración ( $P_p$ ) y el ancho de penetración ( $A_p$ ), las cuales son utilizadas para obtener una aproximación del volumen de líquido inyectado.

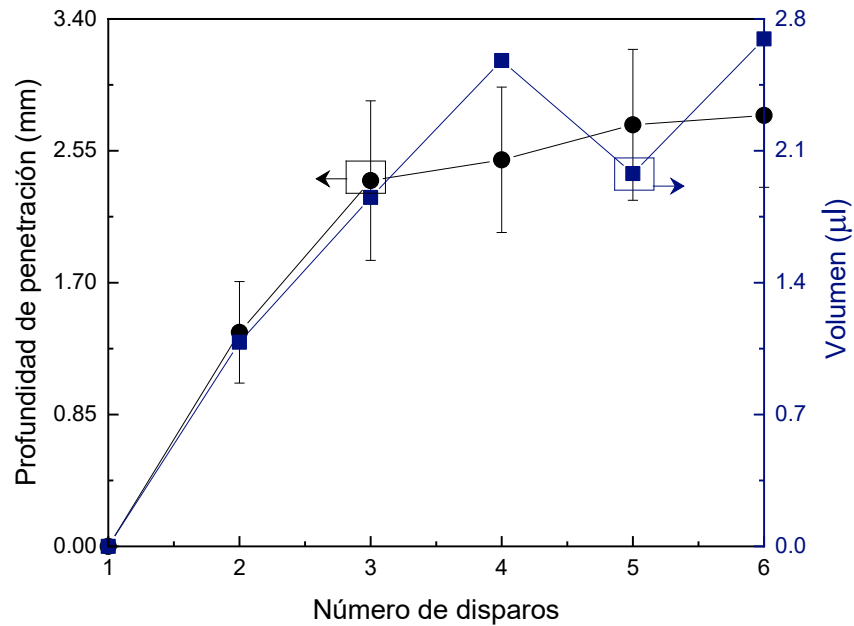


**Figura 4.10.** Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 1.25%. Las columnas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.



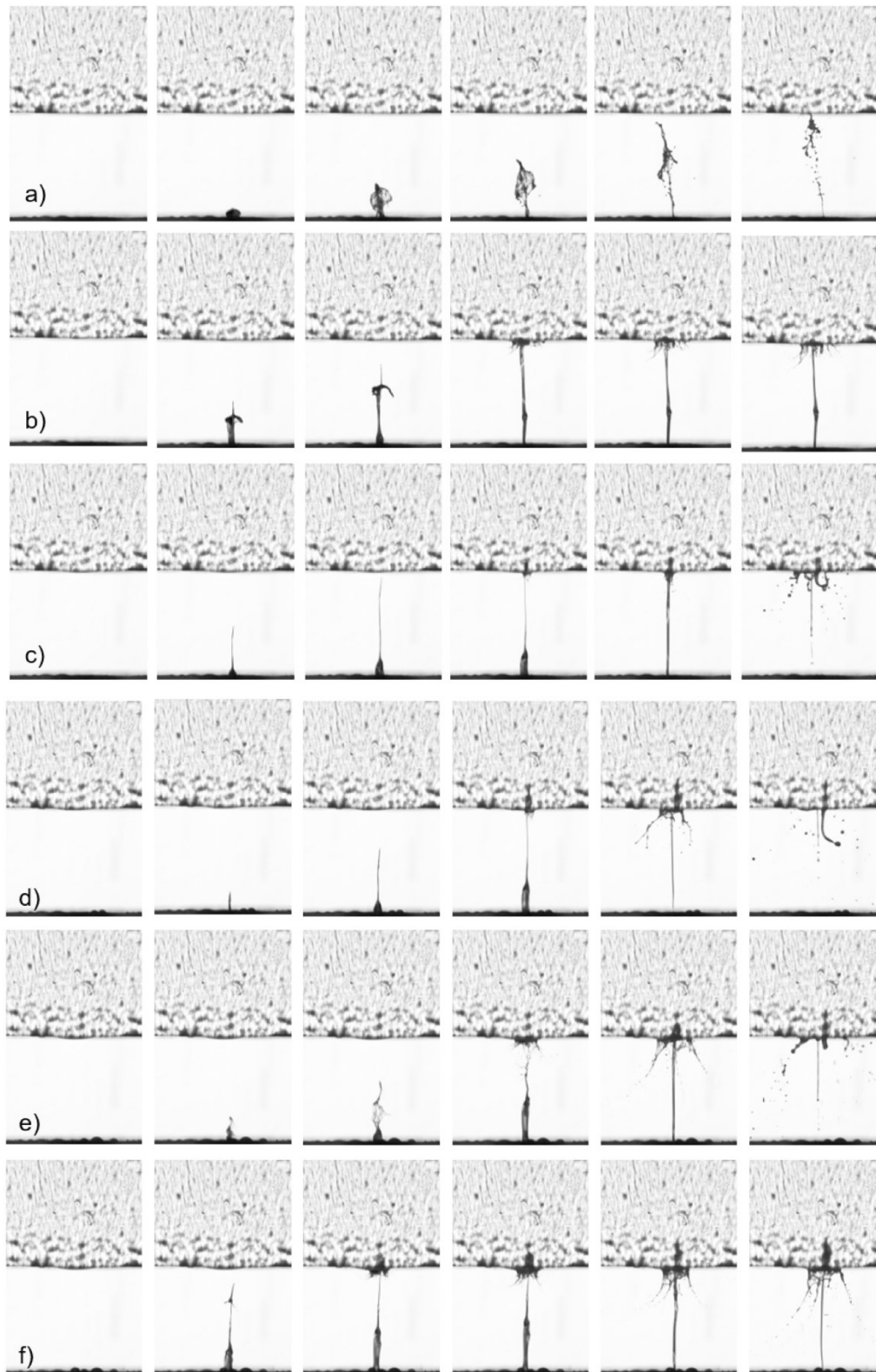
**Figura 4.11.** Imagen representativa de la penetración a 1.25% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6.

El promedio de la profundidad de penetración y volumen de líquido inyectado en los geles de agar a 1.25%, se presenta en la Figura 4.12. En esta figura, se puede observar que la profundidad de penetración es de  $\sim 1.37$  mm al segundo disparo, esto debido a que la concentración de agar aumenta provocando una mayor tensión en el gel de agar, comparado con el de 1.0%. Finalmente se alcanza una profundidad de penetración máxima de hasta  $\sim 2.77$  mm para el último disparo. El volumen de penetración se obtuvo al multiplicar el ancho de penetración ( $A_p$ ) y profundidad de penetración ( $P_p$ ), dando como resultado al sexto disparo un volumen inyectado de  $\sim 2.6$   $\mu\text{l}$ .

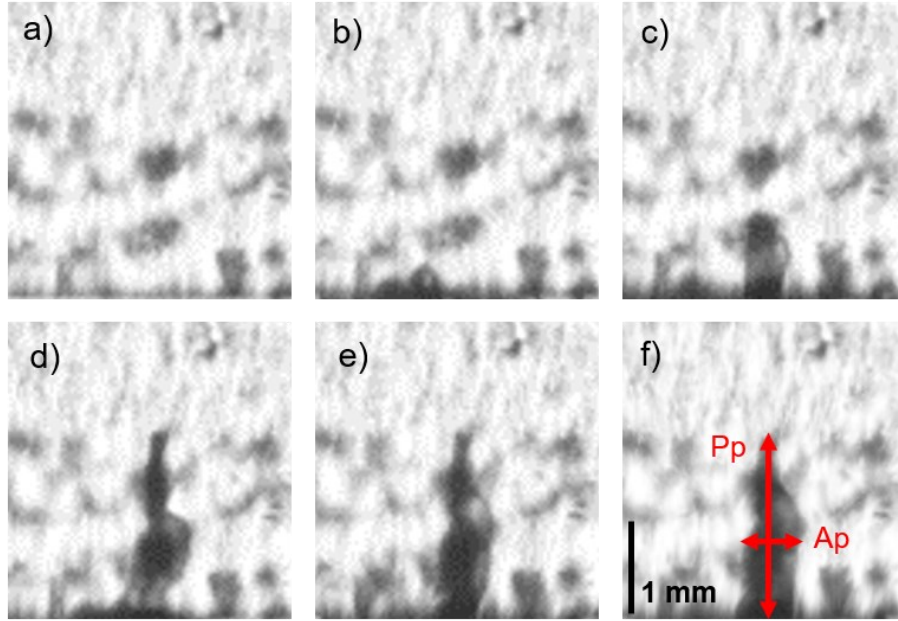


**Figura 4.12.** Profundidad y volumen de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en gel de agar a 1.25%.

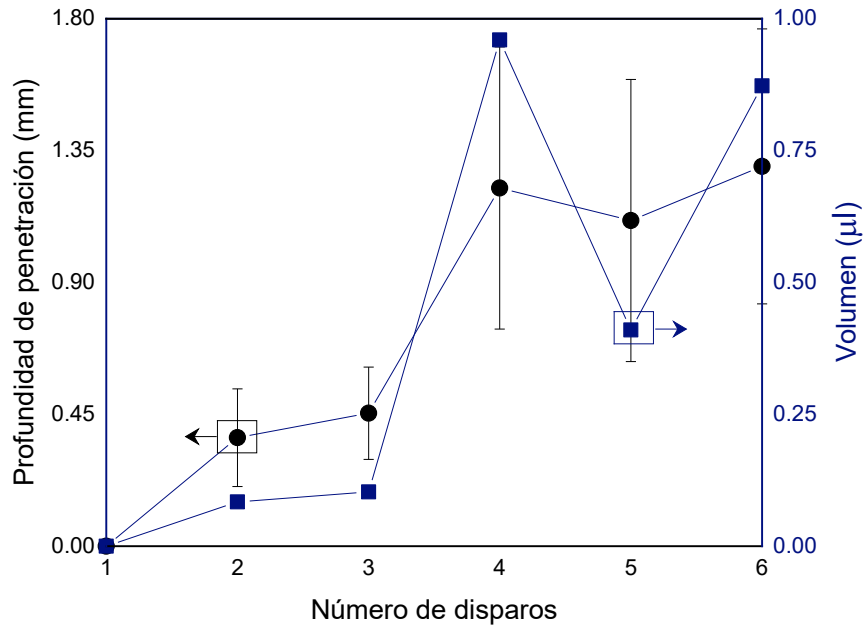
La Figura 4.13, muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí de piel a una concentración de 1.50%. De acuerdo con la literatura, esta concentración de agar proporciona un módulo de elasticidad de ~110 kPa [58]. La Figura 4.14, se muestra un zoom de la profundidad de penetración alcanzada por cada disparo de la Figura 4.13. La grafica de la profundidad de penetración y volumen inyectado para este gel de agar (1.50%) se presenta en la Figura 4.15, la cual inicia con una penetración de aproximadamente de ~0.37 mm y finalmente alcanza una profundidad de penetración máxima de hasta ~1.29 mm para el último disparo, con un volumen de penetración máximo de ~0.87 μl.



**Figura 4.13.** Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 1.50%. Las columnas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.



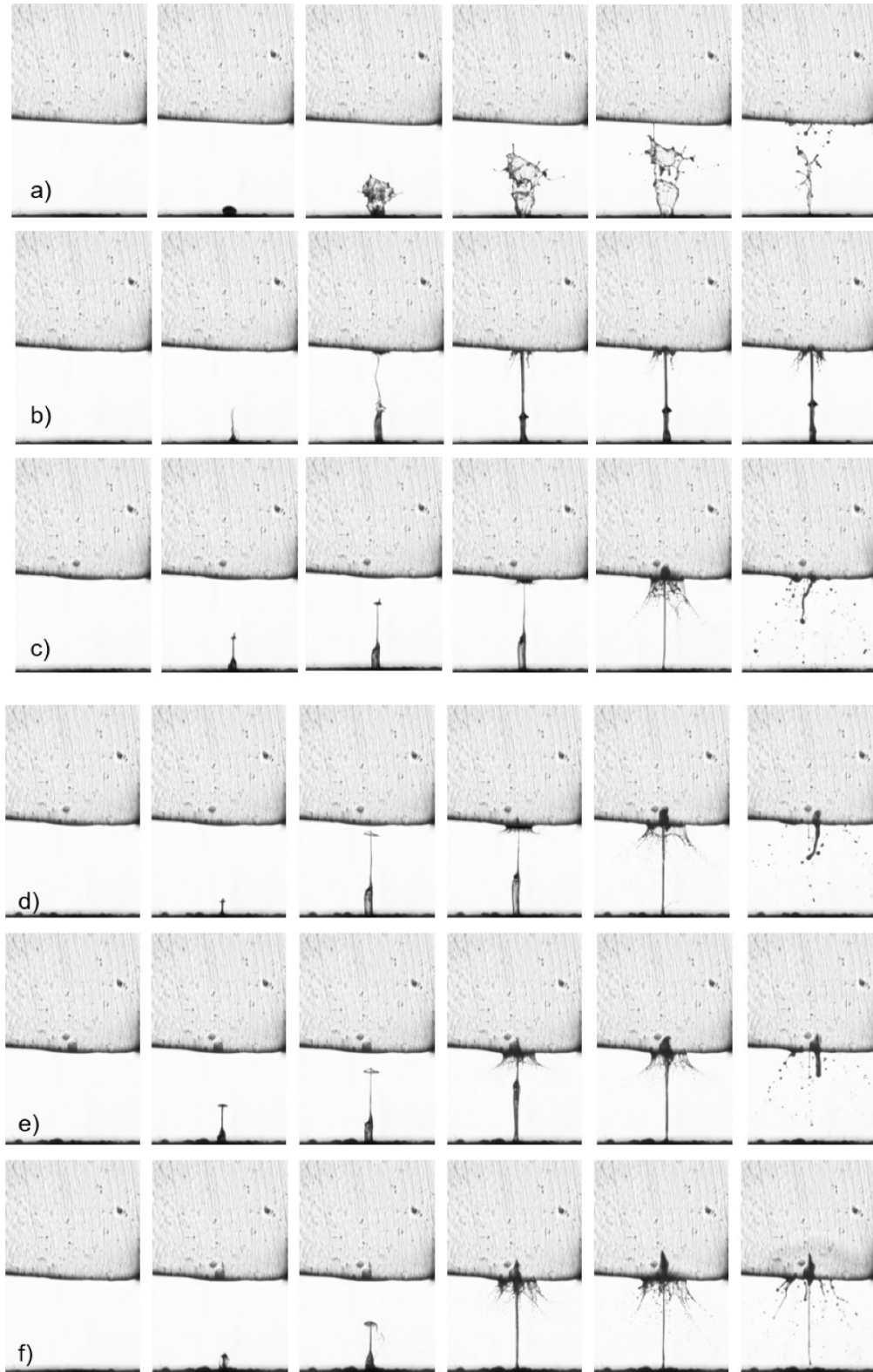
**Figura 4.14.** Imagen representativa de la penetración a 1.50% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6.



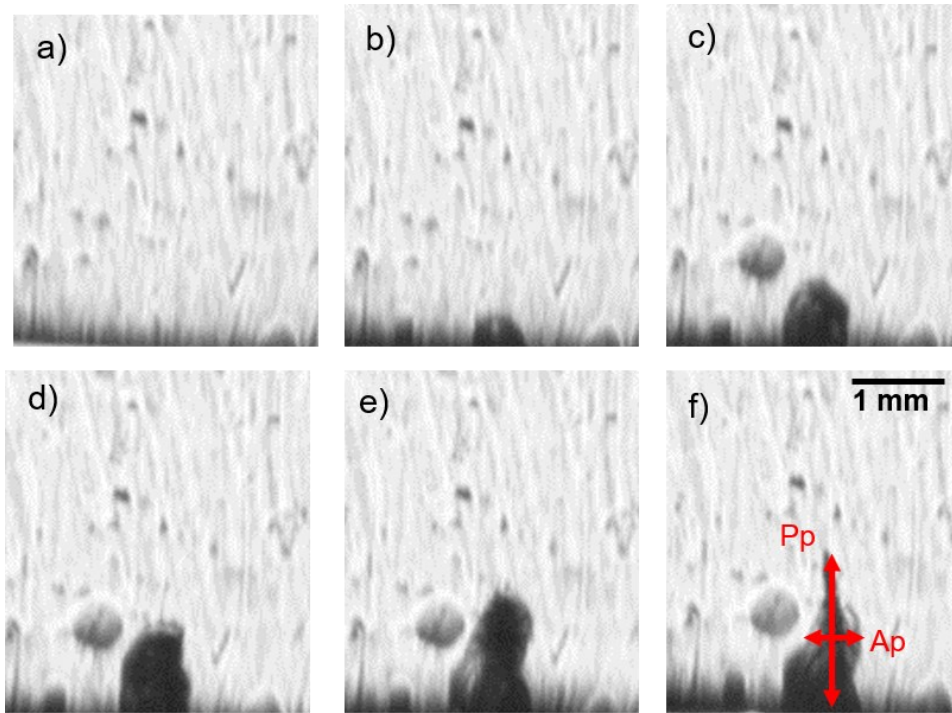
**Figura 4.15.** Profundidad y volumen de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en gel de agar a 1.50%.

La Figura 4.16, muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí de piel a una concentración de 1.75%, la cual proporciona un

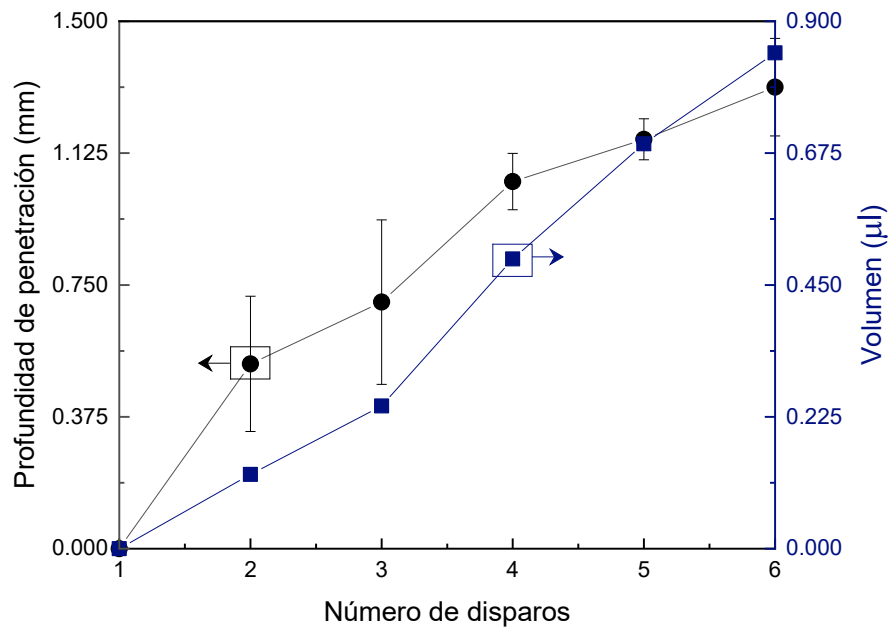
módulo de elasticidad  $\sim 150$  KPa con base a la literatura [58]. La Figura 4.17 muestra un zoom de la profundidad de penetración alcanzada por cada disparo de la Figura 4.16. El promedio de las pruebas de penetración de los geles de agar al 1.75 % se presenta en la Figura 4.18. Se inicia con una penetración de aproximadamente de  $\sim 0.52$  mm, al segundo disparo y conforme avanzan los experimentos, la profundidad de penetración aumenta a medida que aumenta el número de disparos, finalmente se alcanza una profundidad de penetración máxima de hasta  $\sim 1.31$  mm. En cuanto al ancho de penetración se inicia con  $\sim 0.27$  mm y termina con  $\sim 0.45$  mm. El volumen de penetración máximo de  $0.10 \mu\text{l}$ .



**Figura 4.16.** Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 1.75%. Las columnas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.

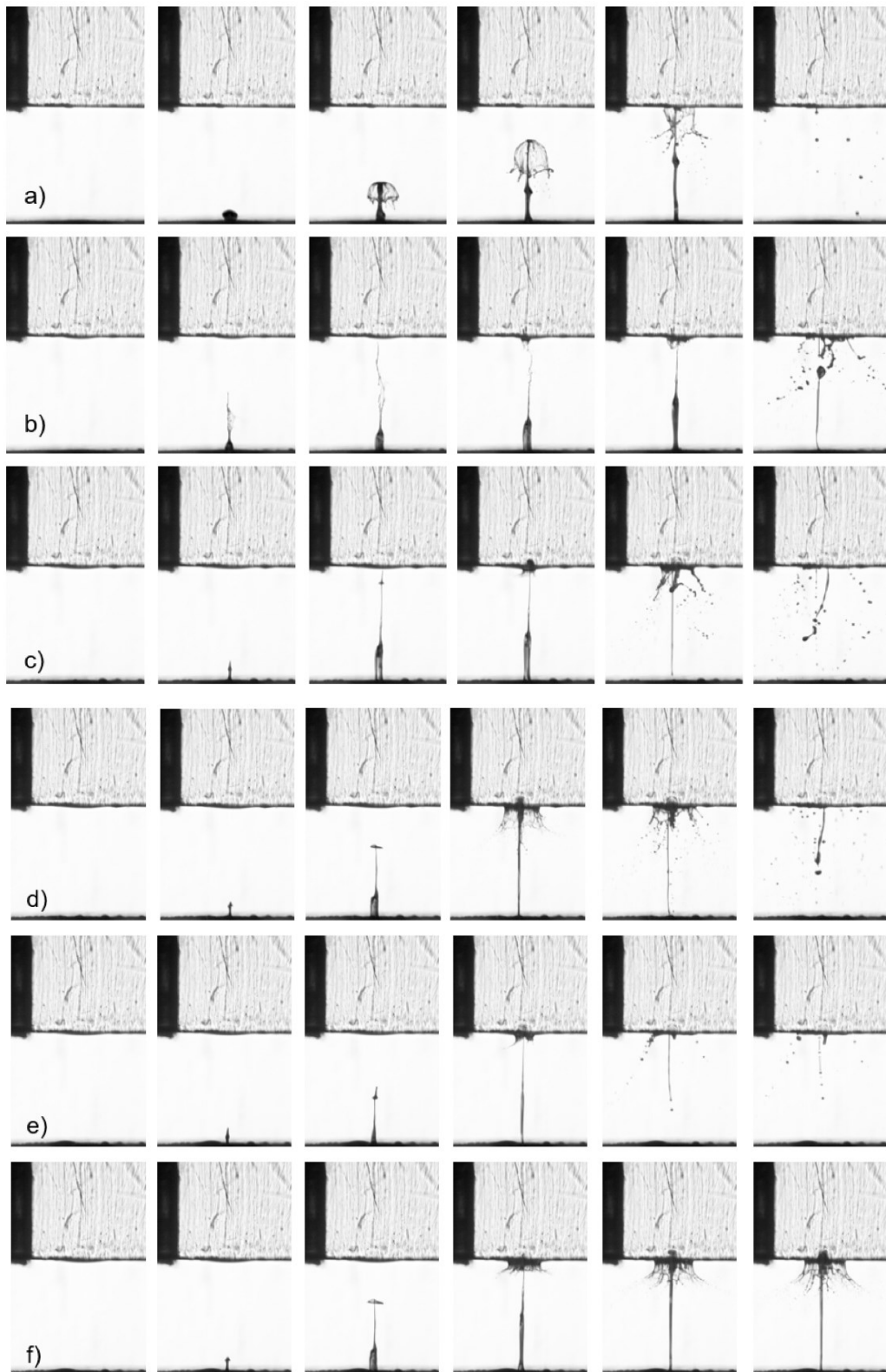


**Figura 4.17.** Imagen representativa de la penetración a 1.75% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6.

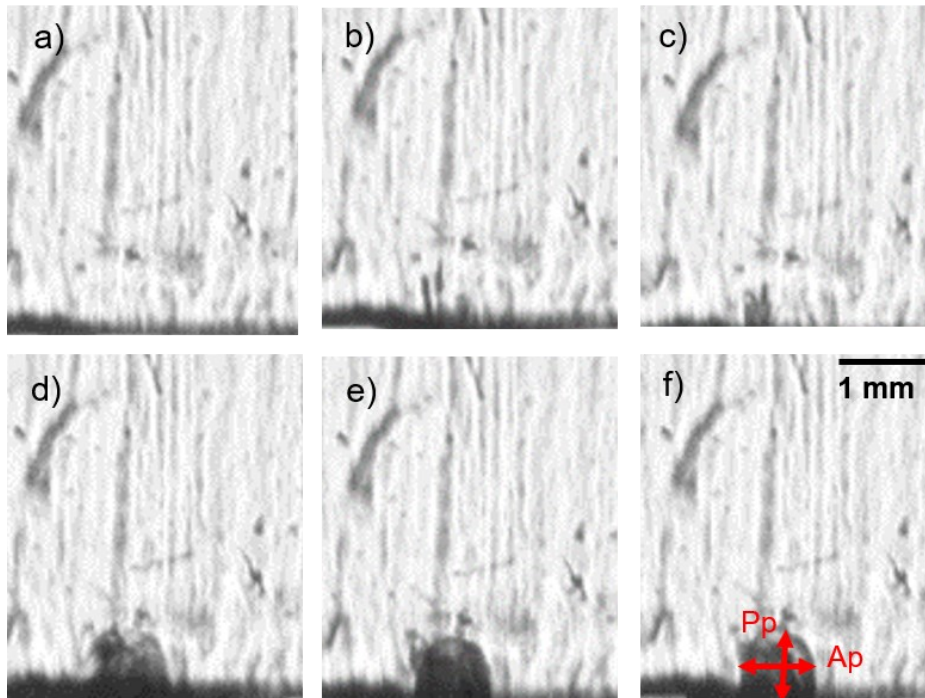


**Figura 4.18.** Profundidad y volumen de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en gel de agar a 1.75%.

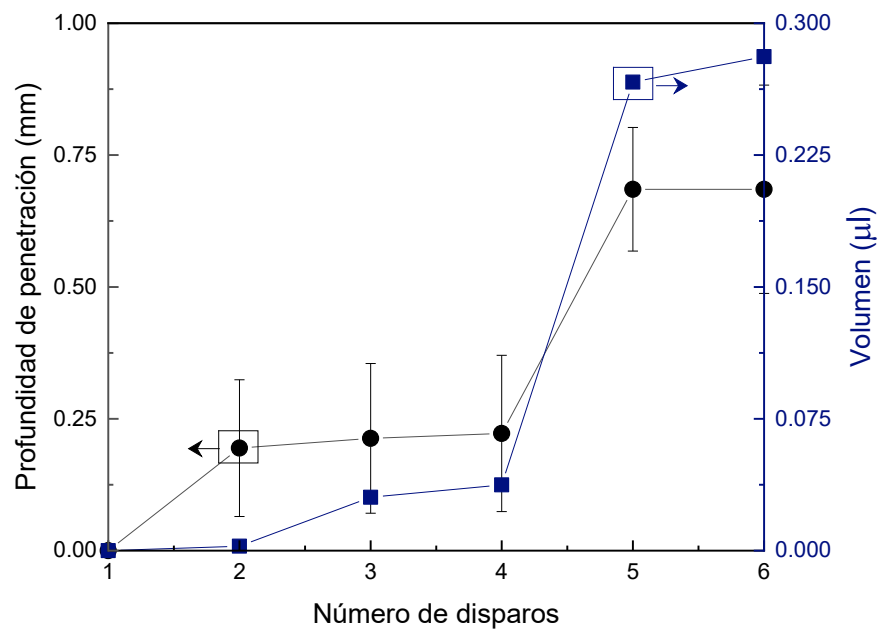
Finalmente, la Figura 4.19 muestra la evolución temporal y penetración del chorro líquido en el interior del maniquí a una concentración del 2.0%. De acuerdo con la literatura, esta concentración de agar proporciona un módulo de elasticidad  $\sim 190$  kPa [58]. La Figura 4.20 representa la ampliación de la penetración del líquido expulsado por el dispositivo óptico en geles de agar a 2.0% en los seis disparos administrados. Además, se muestra con flechas la profundidad de penetración ( $P_p$ ) y el ancho de penetración ( $A_p$ ), las cuales son utilizadas para obtener una aproximación del volumen de líquido inyectado. Finalmente, la profundidad de penetración y volumen de líquido inyectado para los geles de agar al 2.0%, se presenta en la Figura 4.21. Se inicia con una penetración de aproximadamente de  $\sim 0.19$  mm y finalmente se alcanza una profundidad de penetración máxima de hasta  $\sim 0.68$  mm, alcanzando un volumen de penetración máxima de  $0.28 \mu\text{l}$ .



**Figura 4.19.** Evolución temporal y penetración de los chorros líquidos en un gel de agar a 2.0%. Las columnas representan el número de disparo: a) primer disparo, b) segundo disparo, c) tercer disparo, d) cuarto disparo, e) quinto disparo y f) sexto disparo.

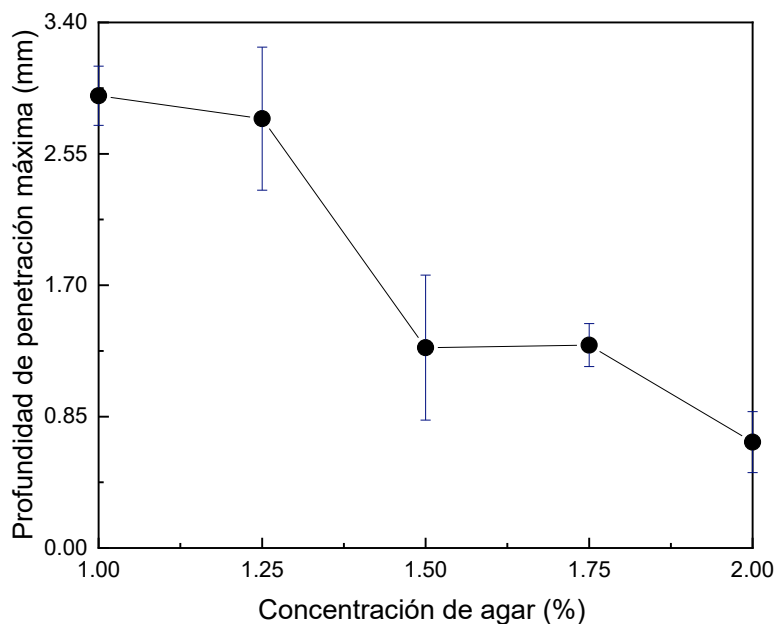


**Figura 4.20.** Imagen representativa de la penetración a 2.0% de gel de agar; a) disparo 1, b) disparo 2, c) disparo 3, d) disparo 4, e) disparo 5, f) disparo 6.



**Figura 4.21.** Área de penetración, profundidad y ancho de penetración promedio del líquido expulsado a diferentes disparos en gel de agar a 2.0%.

La Figura 4.22, muestra la máxima profundidad de penetración obtenida en función de la concentración de agar. En esta figura es posible observar que a conforme aumenta la concentración de agar, disminuye la profundidad de penetración.



**Figura 4.22.** Comparación de la máxima profundidad de penetración obtenido por las diferentes muestras de agar a diferentes concentraciones.

Finalmente, la Tabla 4.2 muestra algunas características importantes del dispositivo óptico desarrollado para la inyección de líquidos.

**Tabla 4.2.** Características importantes del dispositivo óptico.

Parámetros	Dispositivo óptico
Cavidad	Elíptica truncada
Excentricidad de la cavidad	0.86
Canal de expulsión	250 $\mu\text{m}$ de radio y 200 $\mu\text{m}$ de longitud
Tipo de láser	Láser de onda continua
Longitud de onda de operación	980 nm
Potencia	345 mW
Tiempo de operación	~1 segundo

Solución de trabajo	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$
Aplicación	Inyección de líquidos
Velocidad de expulsión del líquido	~84 m/s

## CONCLUSIONES

---

Se desarrollo un dispositivo óptico que demuestra que es posible generar chorros líquidos de una manera mucho más económica, que los dispositivos que utilizan un láser pulsado para el mismo propósito. Lo anterior, fue logrado empleando un dispositivo óptico con una cavidad elíptica truncada, la cual fue optimizado (excentricidad) mediante un análisis numérico para aumentar la concentración de la onda acústica (emitida por una burbuja de termocavitación) cerca de un canal de expulsión.

El análisis numérico, demostró que hay una alta concentración de la onda acústica en el foco superior de la cavidad elíptica cuando el eje mayor y menor tienen una longitud de 12 y 6 mm, no importando si el pulso de la onda de presión tiene un perfil Gaussiano (onda acústica) o de Ricker (onda de choque). Este tamaño de cavidad fue diseñada en SolidWorks y posteriormente fabricada mediante una impresora de alta resolución, la cual fue utilizada para generar chorros líquidos de alta velocidad. La máxima velocidad alcanzada del líquido expulsado por el dispositivo fue de ~84 m/s.

Se analizaron los chorros líquidos generados por el dispositivo, obteniendo su potencia y presión de impacto máxima de 2.75 W y ~5 MPa. Posteriormente, se realizaron pruebas de penetración en modelos de piel (geles de agar) a diferentes concentraciones, observando que el líquido administrado está relacionado con la concentración del gel de agar y el número de disparos de cada prueba. La máxima profundidad de penetración fue de 2.9 mm, después de que 6 chorros líquidos impactaran el gel de agar a una concentración del 1.0%, la cual disminuyó conforme la concentración de agar fue aumentando. Los resultados obtenidos sugieren que los chorros líquidos generados por este dispositivo, podrían penetrar la piel proporcionando un dispositivo alternativo para la inyección de líquidos sin el uso de una aguja convencional.

## REFERENCIAS

---

- [1] J. Marie Michael And J. Pierre Franck, "Introduction the Main Features of Cavitating Flows," in *Fundamentals of Cavitation*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2005, pp. 1–14.
- [2] L. Birk., "Fundamentals of Ship Hydrodynamics: Fluid Mechanics, Ship Resistance and Propulsion," First Edit., 2019, pp. 541–551.
- [3] T. P. Sipilä, "Fundamentals of Cavitation," *Encycl. Marit. Offshore Eng.*, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1002/9781118476406.emoe101.
- [4] D. C. Rennels and H. M. Hudson, *Pipe Flow*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012.
- [5] W. Lauterborn, "Optic Cavitation," *Le J. Phys. Colloq.*, vol. 40, no. C8, pp. C8-273-C8-278, Nov. 1979, doi: 10.1051/jphyscol:1979847.
- [6] F. R. Young, *Cavitation*. London: McGraw Hill, 1999.
- [7] C. Berrospe-Rodriguez, "Towards needle-free injection by thermocavitation in microfluidic devices," INAOE, 2017.
- [8] S. Poulain, G. Guenoun, S. Gart, W. Crowe, and S. Jung, "Particle motion induced by bubble cavitation," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 114, no. 21, pp. 1–6, 2015, doi: 10.1103/PhysRevLett.114.214501.
- [9] V. Menezes, S. Kumar, and K. Takayama, "Shock wave driven liquid microjets for drug delivery," *J. Appl. Phys.*, vol. 106, no. 8, pp. 1–5, 2009, doi: 10.1063/1.3245320.
- [10] J. P. Padilla-Martinez, C. Berrospe-Rodriguez, G. Aguilar, J. C. Ramirez-San-Juan, and R. Ramos-Garcia, "Optic cavitation with CW lasers: A review," *Phys. Fluids*, vol. 26, no. 12, pp. 16–20, 2014, doi: 10.1063/1.4904718.
- [11] T. H. Han and J. J. Yoh, "A laser based reusable microjet injector for transdermal drug delivery," *J. Appl. Phys.*, vol. 107, no. 10, pp. 1–4, 2010, doi: 10.1063/1.3430989.
- [12] L. Berthe, D. Courapied, S. El karnighi, P. Peyre, C. Gorny, and Y. Rouchausse, "Study of laser interaction in water flow confinement at high repetition rate," *J. Laser Appl.*, vol. 29, no. 4, p. 042006, 2017, doi: 10.2351/1.5007947.
- [13] H. Jang *et al.*, "Towards clinical use of a laser-induced microjet system aimed at reliable and safe drug delivery," *J. Biomed. Opt.*, vol. 19, no. 5, p. 058001, 2014, doi: 10.1117/1.jbo.19.5.058001.
- [14] C. Y. Ross C., Yu, K. Su, Chen J., "Exploration of water jet generated by Q-switched laser induced water breakdown with different depths beneath a flat

- free surface,” *Opt. Express*, vol. 21, no. 1, p. 445, 2013, doi: 10.1364/oe.21.000445.
- [15] M. Wan and Y. F. Gail, *Cavitation in Biomedicine*. 2015.
- [16] J. P. Padilla-Martinez, J. C. Ramirez-San-Juan, N. Korneev, N. Banks, G. Aguilar, and R. Ramos-Garcia, “Breaking the Rayleigh-Plateau instability limit using thermocavitation within a droplet,” *At. Sprays*, vol. 23, no. 6, pp. 517–533, 2013, doi: 10.1615/AtomizSpr.2013007155.
- [17] D. Banks, V. Robles, B. Zhang, L. F. Devia-Cruz, S. Camacho-Lopez, and G. Aguilar, “Planar laser induced fluorescence for temperature measurement of optical thermocavitation,” *Exp. Therm. Fluid Sci.*, vol. 103, no. January, pp. 385–393, 2019, doi: 10.1016/j.expthermflusci.2019.01.030.
- [18] K. Cu, R. Bansal, S. Mitragotri, and D. Fernandez Rivas, “Delivery Strategies for Skin: Comparison of Nanoliter Jets, Needles and Topical Solutions,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 48, no. 7, pp. 2028–2039, 2020, doi: 10.1007/s10439-019-02383-1.
- [19] S. M. Afanador-Delgado, R. Sevilla-Escoboza, V. F. Marañón-Ruiz, and R. Chiu, “Influence of the anthocyanin concentration in ethanolic extracts of Hibiscus Sabdariffa on thermocavitation: An analysis of the pulse frequency and amplitude,” *Opt. Laser Technol.*, vol. 132, no. December 2019, 2020, doi: 10.1016/j.optlastec.2020.106468.
- [20] J. Ramirez-San-Juan *et al.*, “Time-resolved analysis of cavitation induced by CW lasers in absorbing liquids,” *J. Acoust. Soc. Am*, vol. 13, no. 11, p. 12, 2010.
- [21] R. Zaca-Morán, “Diseño y fabricación de un dispositivo microfluídico para la generación de chorros líquidos mediante termocavitación,” Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2018.
- [22] K. Gilbert and H. Bass, “Acoustic Waves,” *Elem. Hum. Voice*, no. C, pp. 7–27, 2016, doi: 10.1142/9789814733908\_0001.
- [23] P. K. Karmakar, “Acoustic Wave,” in *Acoustic Waves - From Microdevices to Helioseismology*, vol. 2008, no. November 2011, InTech, 2011.
- [24] J. Raymond A. Serway y John W. Jewett, *Física para ciencias e ingeniería*, vol. 53, no. 9. 2013.
- [25] G. Rudinger, “Fundamentals of gas-particle flow. Volume 2.,” vol. 1, 1980.
- [26] A. M. Loske, *Medical and Biomedical Applications of Shock Waves*. 2017.
- [27] K. MAEDA and J. M. YOUNG, “Propagation of the Pressure Waves Produced by Auroras,” *J. Geomagn. Geoelectr.*, vol. 18, no. 2, pp. 275–299, 1966, doi: 10.5636/jgg.18.275.
- [28] P. Krehl, *Handbook of shockwaves Vol 1*, vol. 1, no. 1905. 2001.

- [29] B. Chavan, A. Doshi, Y. Malode, and B. Misal, "Review on Needle Free Drug Delivery Systems," *Int. J. Pharma Res. Rev.*, vol. 2, no. 9, pp. 30–36, 2013, [Online]. Available: <http://ijpr.in/Data/Archives/2013/september/1507201301.pdf>.
- [30] S. Mitragotri, "Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors," vol. 5, no. July, pp. 543–548, 2006.
- [31] S. Mitragotri, "Immunization without needles," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 5, no. 12, pp. 905–916, 2005, doi: 10.1038/nri1728.
- [32] A. Mohizin and J. K. Kim, "Current engineering and clinical aspects of needle-free injectors: A review," *J. Mech. Sci. Technol.*, vol. 32, no. 12, pp. 5737–5747, 2018, doi: 10.1007/s12206-018-1121-9.
- [33] D. Barolet and A. Benohanian, "Current trends in needle-free jet injection: An update," *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. 11, pp. 231–238, 2018, doi: 10.2147/CCID.S162724.
- [34] O. A. Shergold, N. A. Fleck, and T. S. King, "The penetration of a soft solid by a liquid jet, with application to the administration of a needle-free injection," *J. Biomech.*, vol. 39, no. 14, pp. 2593–2602, 2006, doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.08.028.
- [35] M. V. Dukare and R. B. Saudagar, "Needle free injection system," *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 2018, doi: 10.22159/ijcpr.2018v10i2.25885.
- [36] P. Rohilla *et al.*, "Characterization of jets for impulsively-started needle-free jet injectors: Influence of fluid properties," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 53, no. July, p. 101167, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101167.
- [37] J. C. Stachowiak, M. G. von Muhlen, T. H. Li, L. Jalilian, S. H. Parekh, and D. A. Fletcher, "Piezoelectric control of needle-free transdermal drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 124, no. 1–2, pp. 88–97, 2007, doi: 10.1016/j.jconrel.2007.08.017.
- [38] N. C. Hogan, A. J. Taberner, L. A. Jones, and I. W. Hunter, "Needle-free delivery of macromolecules through the skin using controllable jet injectors," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 12, no. 10, pp. 1637–1648, 2015, doi: 10.1517/17425247.2015.1049531.
- [39] M. A. Trimzi, Y. B. Ham, B. C. An, J. H. Park, and S. N. Yun, "Numerical analysis and simulation of an impulse driven piezoelectric needle-free jet injector," *J. Mech. Sci. Technol.*, vol. 33, no. 8, pp. 3851–3858, 2019, doi: 10.1007/s12206-019-0728-9.
- [40] A. Taberner, N. C. Hogan, and I. W. Hunter, "Needle-free jet injection using real-time controlled linear Lorentz-force actuators," *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, no. 9, pp. 1228–1235, 2012, doi: 10.1016/j.medengphy.2011.12.010.
- [41] T. Tominaga *et al.*, "Application of underwater shock wave and laser-induced liquid jet to neurosurgery," *Shock Waves*, vol. 15, no. 1, pp. 55–67, Mar. 2006,

doi: 10.1007/s00193-005-0005-y.

- [42] Y. Tagawa *et al.*, “Highly Focused Supersonic Microjets,” vol. 031002, pp. 1–10, 2012, doi: 10.1103/PhysRevX.2.031002.
- [43] P. Rohilla and J. Marston, “Feasibility of laser induced jets in needle free jet injections,” *Int. J. Pharm.*, vol. 589, no. August, p. 119714, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119714.
- [44] A. Kiyama *et al.*, “Visualization of penetration of a high-speed focused microjet into gel and animal skin,” *J. Vis.*, vol. 22, no. 3, pp. 449–457, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12650-019-00547-8.
- [45] J. J. Yoh, H. Jang, M. Park, T. Han, and J. Hah, “A bio-ballistic micro-jet for drug injection into animal skin using a Nd:YAG laser,” *Shock Waves*, vol. 26, no. 1, pp. 39–43, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00193-015-0565-4.
- [46] V. Robles, E. Gutierrez-Herrera, L. F. Devia-Cruz, D. Banks, S. Camacho-Lopez, and G. Aguilar, “Soft material perforation via double-bubble laser-induced cavitation microjets,” *Phys. Fluids*, vol. 32, no. 4, p. 042005, 2020, doi: 10.1063/5.0007164.
- [47] Y. Tagawa, N. Oudalov, A. El Ghalbzouri, C. Sun, and D. Lohse, “Needle-free injection into skin and soft matter with highly focused microjets,” *Lab Chip*, vol. 13, no. 7, pp. 1357–1363, 2013, doi: 10.1039/c2lc41204g.
- [48] J. Krizek, P. Delrot, and C. Moser, “Repetitive regime of highly focused liquid microjets for needle-free injection,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-61924-0.
- [49] M. Park, H. Jang, F. V. Sirotkin, and J. J. Yoh, “Er:YAG laser pulse for small-dose splashback-free microjet transdermal drug delivery,” *Opt. Lett.*, vol. 37, no. 18, p. 3894, 2012, doi: 10.1364/ol.37.003894.
- [50] T. Kato *et al.*, “Mechanics of the injected pulsejet into gelatin gel and evaluation of the effect by puncture and crack generation and growth,” *J. Appl. Phys.*, vol. 116, no. 7, Aug. 2014, doi: 10.1063/1.4893175.
- [51] C. Berrospe Rodríguez *et al.*, “Toward jet injection by continuous-wave laser cavitation,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 22, no. 10, p. 1, 2017, doi: 10.1117/1.jbo.22.10.105003.
- [52] L. O. Gálvez, A. Fraters, H. L. Offerhaus, M. Versluis, I. W. Hunter, and D. F. Rivas, “Microfluidics control the ballistic energy of thermocavitation liquid jets for needle-free injections,” *arXiv*, no. March, 2020.
- [53] H. Jang, E. Hur, Y. Kim, S.-H. Lee, N. G. Kang, and J. J. Yoh, “Laser-induced microjet injection into preablated skin for more effective transdermal drug delivery,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 19, no. 11, p. 118002, 2014, doi: 10.1117/1.jbo.19.11.118002.
- [54] C. Berrospe-Rodriguez, C. W. Visser, S. Schlautmann, R. Ramos-Garcia, and

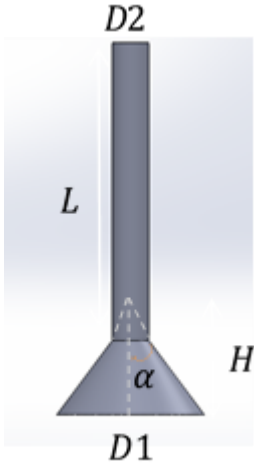
- D. F. Rivas, "Continuous-wave laser generated jets for needle free applications," *Biomicrofluidics*, vol. 10, no. 1, 2016, doi: 10.1063/1.4940038.
- [55] L. Oyarte Gálvez, M. Brió Pérez, and D. Fernández Rivas, "High speed imaging of solid needle and liquid micro-jet injections," *J. Appl. Phys.*, vol. 125, no. 14, 2019, doi: 10.1063/1.5074176.
- [56] L. O. Gálvez, M. B. Pérez, and D. F. Rivas, "High speed imaging of solid needle and liquid micro-jet injections," *arXiv*, pp. 14–18, 2018.
- [57] R. Zaca-Morán *et al.*, "Theoretical and experimental study of acoustic waves generated by thermocavitation and its application in the generation of liquid jets," *Opt. Express*, vol. 28, no. 4, p. 4928, 2020, doi: 10.1364/oe.375900.
- [58] M. A. Salati *et al.*, "Agarose-Based biomaterials: Opportunities and challenges in cartilage tissue engineering," *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 5, pp. 1–15, 2020, doi: 10.3390/POLYM12051150.
- [59] Á. C. y A. R. Elena de Oteyza, Emma Lam, Carlos Hernandez, *Geometría Analítica*, Tercera ed. México: Pearson.
- [60] J. Baxter and S. Mitragotri, "Needle-free liquid jet injections: Mechanisms and applications," *Expert Review of Medical Devices*. 2006, doi: 10.1586/17434440.3.5.565.
- [61] A. Schoubben *et al.*, "Dynamic behavior of a spring-powered micronozzle needle-free injector," *Int. J. Pharm.*, vol. 491, no. 1–2, pp. 91–98, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.067.
- [62] M. Geerligs, L. van Breemen, G. Peters, P. Ackermans, F. Baaijens, and C. Oomens, "In vitro indentation to determine the mechanical properties of epidermis," *J. Biomech.*, vol. 44, no. 6, pp. 1176–1181, 2011, doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.01.015.

## APÉNDICE

---

Trabajo a futuro: Diseños en Solid Works e impresión 3D.

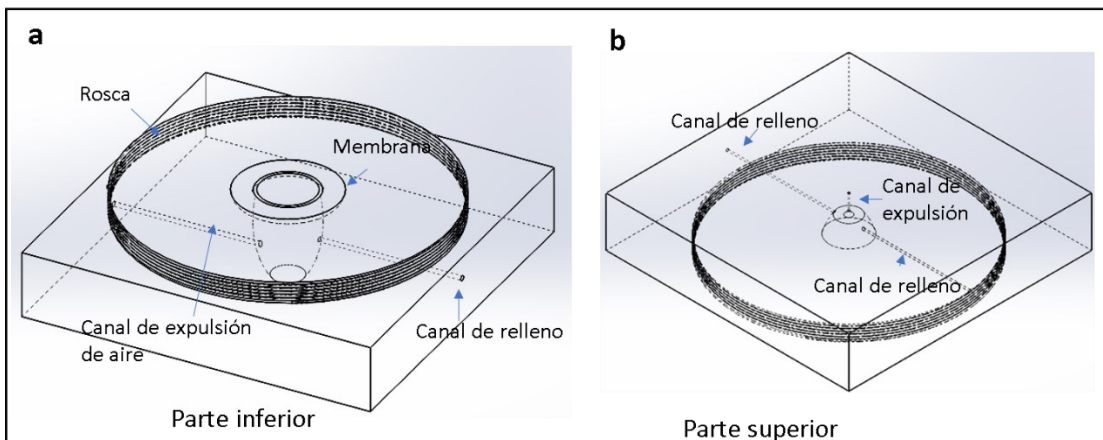
Como se había descrito en el capítulo IV, a partir de los resultados obtenidos por simulación, se plantea un nuevo diseño del dispositivo, en el cual se contempla dos depósitos separados: i) el primero contiene de forma independiente la solución altamente absorbente, la cual es utilizada para la generación de burbujas de termocavitación (cámara inferior) y ii) el segundo, un depósito el cual contiene el fármaco o la solución a inyectar (cámara superior). Ambas cámaras, están separadas por una membrana elástica. En la parte inferior del dispositivo se incorporaron 2 canales; uno para el relleno de la cavidad con la solución de trabajo y el otro para la expulsión de aire que se encuentre en la cavidad, esto para evitar la formación de burbujas de aire que provoquen una distorsión en la propagación de la onda acústica emitida por el colapso de una burbuja de termocavitación. En la parte superior del dispositivo también se considera un canal, el cual rellenará el depósito con el fármaco o líquido a expulsar, además de que sobre esta cámara se considera una tobera para aumentar la velocidad de expulsión del líquido (Ver Figura A1). La tobera se diseñó con cierto ángulo de inclinación ya que, según lo reportado [7], cuando se reduce la sección transversal del canal de expulsión (toberas asimétricas), los chorros líquidos se propagan más rápido. Se ha encontrado que cuando el diámetro o la separación entre dos planos de una pieza cambia uniformemente de un extremo al otro, a un ángulo de  $37^\circ$  [52], se expulsan chorros líquidos a una mayor velocidad por lo cual la tobera se diseñó a ese ángulo, fijando el ángulo de inclinación y el largo del canal de expulsión, se obtienen las medidas correspondientes a la tobera.



$$\alpha = \tan^{-1} \frac{(D1-D2)}{2L} = 37^\circ$$

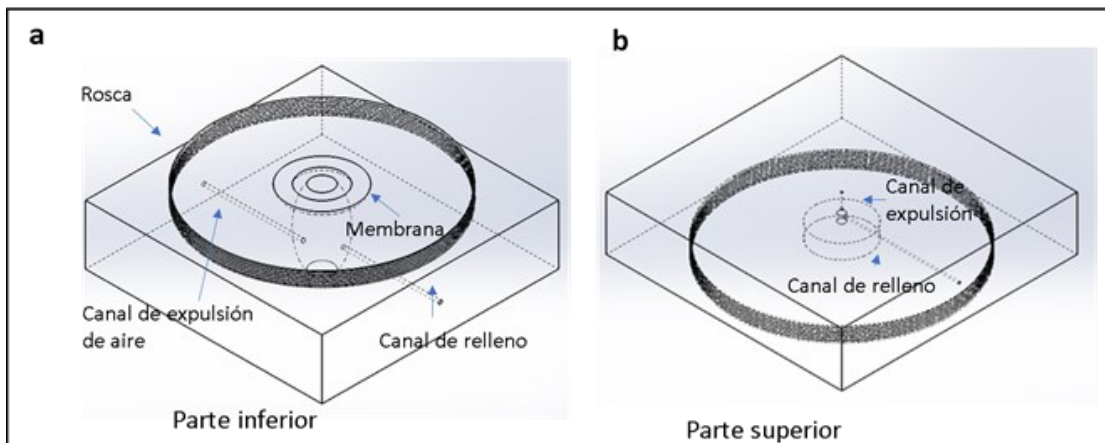
**Figura A1** Canal de expulsión de la cavidad diseñado y sus medidas correspondientes.

Con el propósito de obtener un dispositivo optimo se contempla que el diseño sea de un tipo rosca, con el cual se podrá colocar una membrana que separe la solución de trabajo y la solución a expulsar, por tanto, este diseño facilitará la colocación de una membrana removible; además de que colocará un sello en forma de aro alrededor de la membrana, con el propósito de asegurar que la membrana no cambie de posición y evitar filtraciones de ambos líquidos. Para ello, se contemplan dos diseños del inyector. En el primer diseño se propone que la posición de la membrana se coloque cerca de la cámara superior del dispositivo (Figura A2 a), y en la cámara superior se colocarán dos canales de relleno (Figura A2 b), ya que este depósito es de mayor tamaño.



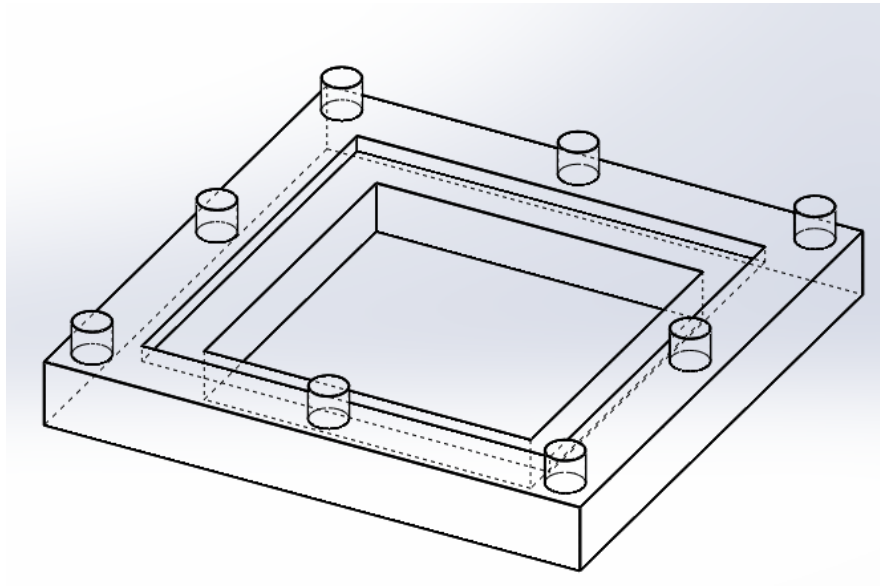
**Figura A2.** Primer diseño del dispositivo, a) parte inferior del inyector y b) parte superior del inyector.

El segundo diseño del dispositivo contempla que la membrana se coloque justo a la altura del foco superior de la cavidad (Figura A3 a) y también se nota que la cavidad elíptica no está totalmente embebida en el diseño permitiendo una separación entre la pieza superior e inferior de la cavidad para así poder fijar la membrana y evitar alguna fuga de algún líquido. Además de que en este diseño se observa que solo existe un canal de relleno, debido a que la cámara superior es de menor tamaño (Figura A3 b), también se observa que se añade una base al canal de expulsión para aumentar la cantidad de fluido a inyectar.



**Figura A3.** Segundo diseño del dispositivo, a) parte inferior del inyector, b) parte superior del inyector.

Finalmente, en la Figura A4 se muestra la base de ambos diseños la cual se unirá a presión, en la cual se colocará la interfase (sustrato de vidrio) entre el láser y la solución de trabajo de termocavitación.



**Figura A4.** Base de los diseños de los dispositivos.