



INAOE

**Termocavitación para la Generación De
Chorros Líquidos de Alta Velocidad**

por

M.C. Nancy Elizabeth González Sierra

Tesis sometida como requisito parcial
para obtener el grado de

**DOCTORA EN CIENCIAS EN LA
ESPECIALIDAD EN ÓPTICA**

en el

**Instituto Nacional de Astrofísica,
Óptica y Electrónica**
Diciembre 2024
Tonantzintla, Puebla

Supervisada por:

Dr. Rubén Ramos García
Investigador titular del INAOE

Dr. Juan Pablo Padilla Martínez
Investigador titular de la BUAP

©INAOE 2024

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de
reproducir y distribuir copias de esta tesis en su
totalidad o en partes mencionando la fuente.



Resumen

La administración de fármacos para la defensa del organismo contra infecciones o enfermedades constituye un pilar imprescindible en el área de la salud. En la actualidad, se aplican millones de dosis de vacunas para combatir nuevos virus. Por tal motivo, continúan implementándose diversas alternativas de inyección para solventar algunas de las desventajas asociadas al uso de inyecciones con aguja, como lo son: la fobia a las agujas, la contaminación por desechos tóxicos, contagios por el mal manejo, etc.

Este trabajo se enfoca en la generación de chorros líquidos para su uso como un dispositivo de inyección sin agujas. El dispositivo microfluídico fue implementado en vidrio y se puede clasificar dentro de los métodos de inyección ópticos, pues se basa en el principio de termocavitación. Esto se define como la creación, crecimiento y colapso de una burbuja de vapor que se forma dentro de un líquido a partir de la absorción de luz láser. La formación de la burbuja en el dispositivo induce la generación de un chorro con la velocidad suficiente para penetrar la piel.

El análisis de video con una cámara de alta presión y velocidad mostró que la velocidad máxima promedio de la pared de la burbuja es de aproximadamente 10 a 25 m/s para casi cualquier combinación de parámetros del láser. Sin embargo, un diseño optimizado de la cámara y la boquilla permite obtener chorros con una velocidad promedio de ~ 70 m/s. El volumen expulsado por disparo (0.1 a 2 μl) se puede controlar mediante la intensidad del láser. El inyector presentado en este trabajo puede realizar hasta 20 disparos antes de rellenar la cámara. Se demuestra la penetración de chorros en agar a diferentes concentraciones y piel porcina ex-vivo. Los inyectores sin aguja basados en termocavitación pueden ser prometedores para desarrollarse comercialmente, debido a su costo y dimensiones compactas.

Abstract

The administration of drugs to defend the body against infections or diseases is an essential pillar in the area of health. Currently, millions of doses of vaccines for new viruses are administered. For this reason, various injection alternatives continue to be implemented to solve some of the disadvantages associated with the use of needle injections, such as: phobia of needles, contamination by toxic waste, infections due to mishandling, etc.

This work focuses on the generation of liquid jets for use as a needle free injection device. The microfluidic device was implemented in glass and can be classified within optical injection methods since it is based on the principle of thermocavitation, which can be defined as the creation, growth and collapse of a vapor bubble that forms inside a liquid at from the absorption of a laser light source. The formation of the bubble in the device induces the generation of a jet with sufficient speed to penetrate the skin.

Video analysis with a high-speed camera showed that the average maximum velocity of the bubble wall is approximately 10–25 m/s for almost any combination of laser parameters. However, an optimized design of the chamber and nozzle allows jets with an average velocity of ~ 70 m/s to be obtained. The volume ejected per shot (0.1 to 2 μl) can be controlled by the laser intensity. The injector presented in this work can perform up to 20 shots before filling the chamber. The penetration of jets into agar of different concentrations and ex-vivo porcine skin is demonstrated. Thermocavitation-based needle free injectors may be promising for commercial development due to their cost and compact size.

Agradecimientos

Quiero agradecer primero a Dios por no abandonarme nunca.

Agradezco con gran énfasis al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica INAOE por brindar el soporte financiero que hacen posible la realización de este proyecto. Asimismo, agradezco al Cuerpo Académico de la Institución y a todo el personal técnico y administrativo por el apoyo brindado para el desarrollo de este trabajo de tesis.

Agradezco de forma especial al Dr. Rubén Ramos García que en primera estancia me acepto en su grupo de trabajo. Admiro mucho su quehacer en el ámbito académico y profesional, pues se dedicó a compartirme sus conocimientos. Agradezco enormemente que me haya guiado en una etapa tan importante en mi formación académica doctoral y valoro mucho que en los momentos que más necesite él siempre estuvo para brindarme su apoyo y confianza. Agradezco al Dr. Juan Pablo Padilla por todo el tiempo invertido para la dirección en el desarrollo del proyecto.

Agradezco de todo corazón al Dr. Francisco J. Renero Carrillo quien fue el primero que evaluó mi ingreso al Instituto y años más tarde mi trabajo de tesis. Agradezco su tiempo y su manera de transmitir sus conocimientos. Admiro y respeto mucho el gran ser humano que es y no olvidaré jamás todo el apoyo brindado y la confianza que depositó en mí.

Agradezco profundamente a mi jurado revisor el Dr. Plácido Zaca Morán de la BUAP, el Dr. Víctor Ruiz Cortés del CICESE, el Dr. Julio César Ramírez San Juan y el Dr. Samuel de INAOE por el tiempo de revisar mi trabajo y que con su amplio conocimiento realizaron aportaciones significativas que mejoraron el documento de tesis.

Agradezco al Dr. Francisco M. Sánchez Arévalo del Instituto de Investigación de Materiales

Capítulo 0. Agradecimientos

de la UNAM por llevar a cabo las mediciones del módulo de elasticidad de las muestras de agar. Asimismo, agradezco al Dr. Rafael Izazaga Pérez por su apoyo para el pulido de superficies y fabricación de material de laboratorio y a la Dra. Perla Carolina por su apoyo en la impresión 3D de todos los dispositivos requeridos en el desarrollo del trabajo experimental.

*A mis padres: Alicia y Francisco,
A mi familia y amigos.*

Y con profundo cariño a GusSs.

Índice general

Resumen	III
Abstract	v
Agradecimientos	VII
1. Introducción	1
1.1. Administración de fármacos en el interior de la dermis sin usar agujas	1
1.2. Inyección por chorro líquido	4
1.2.1. Generalidades de los inyectores sin aguja	6
1.2.2. Inyectores no-ópticos	7
1.2.3. Inyectores ópticos	11
1.2.3.1. Cavitación con láser de pulsos ultracortos	12
1.2.3.2. Termocavitación con laser de pulsos largos y con láser de onda continua	15
1.3. Hipótesis	19
1.4. Objetivo general	19
1.4.1. Objetivos específicos	19
1.5. Descripción de la tesis	20
2. Principios básicos de la cavitación	21
2.1. Introducción	21
2.2. Cavitación	23

2.2.1.	Tipos de cavitación	24
2.2.2.	Diagramas de fase P-T y P-V de una sustancia pura	24
2.3.	La burbuja	29
2.3.1.	Tensión de rotura de un líquido	29
2.3.2.	Núcleos de cavitación	30
2.3.3.	Presión de tensión superficial	31
2.3.4.	La dinámica de las burbujas esféricas	34
2.3.4.1.	Consideraciones	35
2.3.4.2.	Condiciones iniciales y de frontera	35
2.3.4.3.	Ecuación de Rayleigh-Plesset	37
2.4.	Hidrodinámica y números adimensionales	39
2.4.1.	Tipo de flujo	39
2.4.2.	Números adimensionales	39
3.	Cavitación óptica	43
3.1.	¿Qué es la cavitación óptica?	43
3.2.	Cavitación con láseres de alta potencia y de pulsos cortos	44
3.2.1.	Ruptura inducida por láser	44
3.2.2.	Mecanismos de ruptura inducida por láser	45
3.2.2.1.	Ruptura multifotónica y en cascada/avalancha	46
3.2.3.	Generación de plasma	49
3.2.4.	Formación y dinámica de la burbuja de cavitación por un plasma caliente	51
3.3.	Termocavitación	54
3.3.1.	Supercalentamiento del agua	54
3.3.2.	¿Cómo se genera la termocavitación?	59
3.4.	Dispositivos para la generación de microchorros líquidos mediante termocavitación	62
3.4.1.	Evolución de dispositivos microfluídicos: Grupo de trabajo de INAOE	64

4. Generación y análisis de microchorros líquidos	69
4.1. Optimización y fabricación del dispositivo microfluídico	69
4.1.1. Fabricación del dispositivo microfluídico mediante impresión 3D	73
4.1.2. Fabricación del dispositivo microfluídico en vidrio	77
4.2. Arreglo experimental	77
4.3. Resultados	80
4.3.1. Dinámica de la burbuja dentro de la cámara	81
4.3.2. Dinámica de los chorros líquidos	87
4.3.2.1. Velocidad y potencia del chorro líquido	87
4.3.2.2. Longitud y volumen del chorro líquido	94
5. Estudio de la penetración de microchorros líquidos dentro de gel de agar	97
5.1. Propiedades mecánicas de la piel y del gel de agar	97
5.2. Pruebas de penetración de microchorros en maniqués de piel a base de agar	99
5.2.1. Método de preparación de maniqués de piel	100
5.2.2. Resultados de la profundidad de penetración en función de la potencia del chorro	102
5.2.3. Resultados de la profundidad de penetración en función de la concentración del agar	103
5.3. Prueba de penetración en piel de cerdo	107
6. Conclusiones y trabajo futuro	111
Apéndices	113
A. Breve revisión histórica de la cavitación	113
B. Procesamiento de imágenes	115
B.1. Código en Matlab para recorte de imágenes capturadas mediante la cámara ultrarápida	115

ÍNDICE GENERAL

B.2. Código en Matlab para el cálculo del radio de la burbuja	116
B.3. Código en Matlab para el cálculo de la velocidad del chorro líquido expulsado . .	117
C. Publicaciones y participación en congresos	119
C.1. Lista de Publicaciones	119
C.2. Conferencias Nacionales	119
Referencias	129

Capítulo 1

Introducción

En este primer capítulo se expone la pertinencia de diferentes estrategias para la administración de fármacos a través de la piel sin usar agujas hipodérmicas ni jeringas. En este contexto, se realiza una revisión general de los principales tipos de inyectores sin agujas, sus ventajas, limitaciones y perspectivas. Después de discutir las generalidades, se hace énfasis en la descripción de los procesos ópticos inducidos por láser, debido a que el dispositivo diseñado en este trabajo opera bajo este principio físico.

1.1. Administración de fármacos en el interior de la dermis sin usar agujas

En el año 2019, la OMS señaló a la “indecisión a la vacuna” como uno de los diez desafíos de salud. Posteriormente, en el año 2020, el surgimiento de un nuevo coronavirus (COVID-19) terminaría en una pandemia de consecuencias devastadoras. Como respuesta, se aceleró el proceso para el desarrollo e implementación de nuevas tecnologías para la administración de vacunas y fármacos en general [1].

Cuando se utiliza una jeringa hipodérmica para inyectar un fármaco, su aguja hueca asegura la entrega del fármaco hasta una profundidad específica en la piel. La aguja cumple con su función eficazmente. Sin embargo, el uso generalizado de inyecciones con aguja en el sector salud

representa un problema sanitario y medioambiental debido a las grandes cantidades de desechos peligrosos que generan, puesto que para su eliminación se requieren métodos especializados y costosos. Asimismo, el personal de salud o la población en general tiene un alto riesgo de infección de enfermedades peligrosas como VIH o hepatitis, porque pueden ocurrir lesiones accidentales con las agujas o se puede hacer mal uso de ellas. Finalmente, otro aspecto es la fobia que generan las agujas, ya que, pueden tener efectos adversos en los tratamientos médicos.

Por lo anterior, han surgido diferentes estrategias para la liberación de fármacos o medicamentos a través de la piel como se ilustra en la Figura 1.1, por ejemplo: las microagujas [2], ablación térmica [3, 4], potenciador químico [5], ultrasonido [6], inyección por chorro [7–9], etc.

Microinyección: Consiste en la aplicación de medicamentos a través de un sistema de microagujas (por ejemplo, similares a agujas 31G (0.25 mm) ó 32G (0.23 mm) y de longitudes de alrededor de 1 mm. Estas características hacen que esta técnica sea prácticamente indolora, sin embargo, no se utiliza para inyecciones intramusculares sino para inyecciones poco profundas. Algunos sistemas de inyección comerciales de este tipo son: el sistema de microinyección BD Soluvia™ (Becton Dickinson, EUA), el dispositivo MicronJet600 (NanoPass Technologies Ltd., Israel), el VAX-ID® (Novosanis, Bélgica) y el sistema Immucise (Terumo corporation, Tokio, Japón). El costo de MicroJet600 en el mercado es superior a los 20 000 pesos mexicanos. Adicionalmente, una de las limitaciones de este tipo de sistemas es que para cada tipo de inyección se requiere adquirir un dispositivo específico. Asimismo, presentan las mismas posibilidades de contagio y lesiones asociadas con las agujas hipodérmicas [1].

Microagujas: se implementan como un arreglo o matriz de agujas, típicamente tienen dimensiones de 25 a 2000 μm de altura [10], de 50 a 250 μm de ancho y punta de 1 a 25 μm [11]. Estos sistemas entregan pequeñas dosis de medicamento de aproximadamente 0.001 ml a 0.01 ml [12]. En teoría, debido a que este método es aplicado superficialmente, no penetra hasta los receptores de dolor, por lo que es preferido para disminuir el pánico que las inyecciones hipodérmicas usualmente producen [13]. Este mecanismo de inyección tiene los mismos inconvenientes que las microinyecciones. Por tal motivo, para enfrentar algunas desventajas, estos

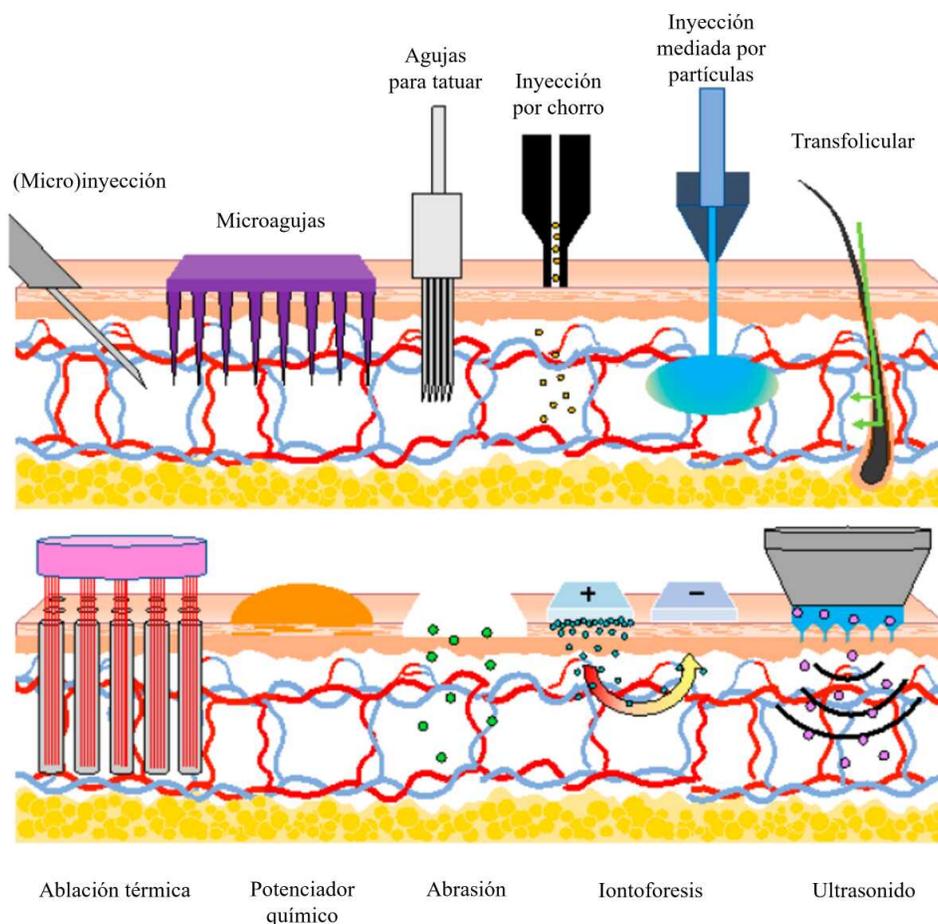


Figura 1.1: Descripción general de diferentes técnicas para la inyección dentro de la dermis [1].

dispositivos se han desarrollado bajo diferentes esquemas, por ejemplo, microagujas: sólidas, recubiertas, huecas, de disolución y de hidrogel [1].

Permeabilización de la piel: se refiere a diferentes estrategias que preparan el tejido cutáneo, para alterarlo de forma que la solución o partículas del medicamento puedan penetrar o permear a través de la piel de una forma más efectiva, por ejemplo: ablación térmica, potenciador químico, abrasión, vacunación transfolicular, iontoferesis, ultrasonido, etc. [1].

Inyección por chorro: Marshall Lockhart fue el primero en patentar un inyector sin aguja en

el año de 1945. Fue así como surge la propuesta de implementar una alternativa de inyección basada en la premisa de sustituir la aguja por un chorro del fármaco sometido a una gran presión. Lo anterior daría lugar al desarrollo de la tecnología de sistemas de inyección de chorro. Dichos sistemas tienen como propósito generar un chorro líquido (del fármaco) con la presión suficiente para que pueda penetrar la piel alojando el fármaco hasta el sitio de liberación deseado.

Aunque las agujas convencionales son en el principal método de administración de medicamentos. Actualmente, el método de inyección por chorro líquido se ha convertido en la principal alternativa para administrar medicamentos por vía intradérmica, subcutánea e intramuscular. Por tal motivo, se dedicará el resto del capítulo a discutir los avances, ventajas y perspectivas de los métodos de inyección por chorro.

1.2. Inyección por chorro líquido

La tecnología de inyección por chorro líquido sustituye a la aguja sólida en la inyección de medicamentos. Los inyectores de chorro líquido son sistemas versátiles, pues para el accionamiento del inyector existen diferentes principios de operación. Por tal razón, se partirá primero de la descripción del esquema de inyección tradicional para enseguida distinguir las similitudes y diferencias del funcionamiento de los inyectores libres de agujas.

Una jeringa hipodérmica consiste en un almacén en forma de tubo cilíndrico donde se aloja el fármaco. Dentro del tubo cilíndrico se encuentra situado un émbolo que tiene acoplado un pistón de hule (goma), este último actúa como un sello hidráulico al estar en contacto con el fármaco, como se observa en la Figura 1.2. Mientras que se aplique una fuerza mecánica al émbolo mediante un esfuerzo muscular, este se recorrerá, transmitiendo dicha fuerza hacia el pistón, incrementando la presión en el contenedor y ocasionando que el líquido al considerarse incompresible se desplace fuera de la jeringa a través de la aguja. De esa manera el medicamento es transportado a través de una aguja que atraviesa la piel hasta el sitio donde se desea administrar. Análogamente, los sistemas de inyección de chorro líquido tienen integrado también un sistema émbolo-pistón, la diferencia entre ellos radica en el principio por el cual se activa dicho

émbolo, es decir, el tipo de energía aprovechada para accionarse y transmitir la fuerza hacia el pistón. Esto se pueden clasificar de acuerdo con su principio de funcionamiento: los mecánicos, electromecánicos, eléctricos, electromagnéticos y acústicos.



Figura 1.2: Esquema de una jeringa con aguja hipodérmica.

Un aspecto primordial en el diseño de un inyector de chorro líquido libre de agujas es garantizar que la dosis del fármaco se deposite y libere en un sitio específico de la piel, por tal motivo, resulta crítico controlar la fuerza requerida para que el chorro líquido expulsado atraviese primero la capa más externa de la piel; el estrato córneo (EC). Es claro que esto significa todo un reto, teniendo en cuenta que, aunque el EC es una capa muy delgada de la piel ($\sim 100 \mu\text{m}$), es la más difícil de penetrar, puesto que forma un escudo protector debido a que lleva a cabo funciones como: barrera antimicrobiana, propiedad mecánica de resistencia al impacto y corte, barrera de antígenos o sustancias químicas tóxicas, barrera ultravioleta, absorción química selectiva y barrera de permeabilidad [14]. Lo anterior, ha derivado en el diseño e implementación de diversos sistemas de inyección libre de agujas diseñados con la premisa de que el chorro líquido alcance la velocidad y presión suficientes para atravesar las distintas capas de la piel. Por un lado, existen inyectores de chorro libre de agujas que se comercializan desde hace varios años. Sin embargo, han surgido otros tipos de inyectores que están en vías de desarrollo e investigación para solventar algunas desventajas asociadas a los inyectores comerciales.

Una clasificación muy popular de los inyectores libres de agujas se define en función del método por el cual operan, esto es, el principio de funcionamiento por el cual se acciona la fuerza generadora del chorro líquido. Algunas otras clasificaciones de los inyectores libres de agujas están relacionadas con el tipo de carga empleada; ya sea partículas, polvo, líquidos, etc., o bien por el sitio de liberación del fármaco. Para el propósito de este trabajo, según su principio de operación, es conveniente dividir a los inyectores de chorro líquido en dos grupos: inyectores no-ópticos y ópticos.

1.2.1. Generalidades de los inyectores sin aguja

Un inyector libre de agujas en general está compuesto de ciertos elementos, como se observan en la Figura 1.3. Esos elementos son:

- *La fuente de energía*, que suministra la energía necesaria al sistema para que la droga se expulse en forma de un chorro líquido. En consecuencia, los sistemas de inyección de chorros suelen clasificarse de acuerdo con el tipo de energía que utilizan.
- *El contenedor del fármaco*, que es lugar dónde se almacena el fármaco o dosis que requiere ser eyectada. En algunos casos, es posible que se tenga acoplado/conectado al contenedor un almacén de reserva para recargar el inyector después de cada disparo.
- *Boquilla del inyector*, que tiene como funciones principales:
 - Conducir el fármaco hacia la piel. En algunos dispositivos la boquilla posee determinada configuración geométrica para asegurar que el diámetro del chorro líquido este altamente enfocado y tenga la velocidad suficiente para que el fármaco penetre en la piel hasta la profundidad deseada.
 - Mantener una distancia apropiada entre la salida del chorro y lugar de la piel dónde se desea inyectar el fármaco.

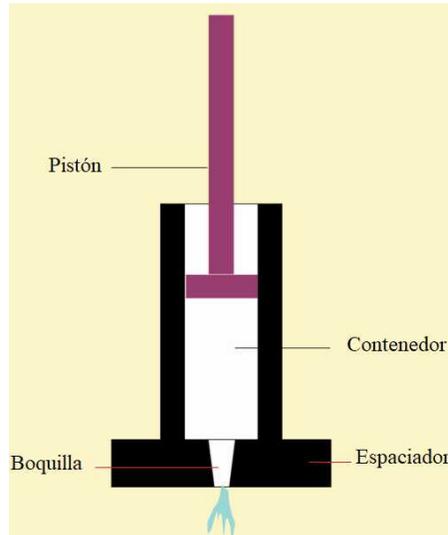


Figura 1.3: Elementos de un inyector convencional [15].

1.2.2. Inyectores no-ópticos

Uno de los inyectores de chorro sin aguja más populares y antiguos son los inyectores de gas, los cuales se posicionan como los inyectores comerciales por excelencia [16]. Para un inyector de ese tipo, la fuente de energía suele ser algún gas presurizado (comúnmente CO_2) o aire comprimido. Este tipo de inyector funciona neumáticamente debido a que el gas/aire está sometido a presión, almacenando energía, que posteriormente es liberada y transmitida hacia el pistón, acelerándolo con la suficiente fuerza para desplazar el fármaco almacenado fuera del inyector a una alta velocidad. Dadas sus características, este tipo de inyectores permite la eyección de fármacos vía subcutánea, intradérmica e intramuscular [8].

Desde hace varios años dispositivos comerciales como el Biojector 2000, han sido analizados bajo diferentes pruebas clínicas [17–20]. Este tipo de inyectores se coloca directamente sobre la piel para la administración del fármaco y es común que la salida del inyector este compuesta de un espaciador que cumple con la función de separar la boquilla del inyector del contacto directo con la piel, este espacio evita la contaminación del propio inyector. Asimismo, otro aspecto importante en su diseño es que se pueden controlar las características cómo el diámetro

del chorro mediante el intercambio de boquillas en el inyector, volviéndolos más versátiles. Diversos estudios se han realizado con base al análisis de los chorros líquidos producidos por el uso de inyectores de gas [21, 22] y algunos de ellos han podido vencer algunos desafíos en cuanto a la tecnología que proponen. Además, el hecho de que pueda controlarse la tasa de gas suministrada para controlar la reproducibilidad de los chorros eyectados ha sido todo un reto [23]. En la Figura 1.4 se aprecian algunas marcas de inyectores de chorro comerciales.

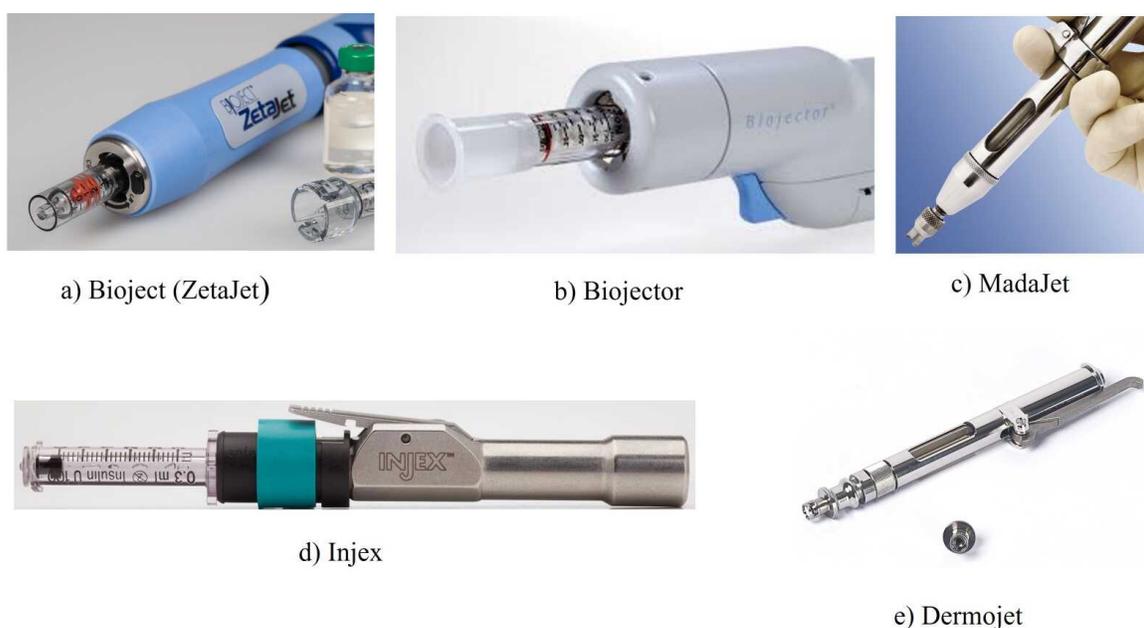


Figura 1.4: Diferentes inyectores comerciales de tipo mecánico o electromecánicos: a) Bioject(ZetaJet), b) Biojector, c) MadaJet, d) Injex y e) Dermojet.

A pesar de que se ha ido extendiendo el uso este tipo de dispositivos, aún no han alcanzado la popularidad esperada debido a las desventajas asociadas con este tipo de inyectores. Por ejemplo, dado que son recargables, se requiere cambiar los cartuchos de gas periódicamente. Debido a la alta presión a la que somete el fluido en contacto con el pistón, los inyectores de gas no permiten eyectar el chorro enfocado, esto tiene consecuencias con respecto a la morfología del chorro líquido y la forma en cómo penetra en la piel, lo que está relacionado con la cantidad de fármaco que el inyector salpica o esparce fuera del sitio de liberación. Asimismo, resulta difícil

de controlar la tasa de gas presurizado exacta para la eyección de ciertas dosis del fármaco [24].

Otros mecanismos de inyección funcionan de forma muy similar al inyector de gas discutido anteriormente, la diferencia principal radica en el mecanismo que acciona el émbolo en el pistón o contenedor. En los inyectores mecánicos, el émbolo es accionado mediante la rápida expansión de un resorte [25, 26] o bien, se utiliza un actuador piezoeléctrico para los inyectores de tipo electromecánico [27] o la fuerza de Lorentz [28]. Los dispositivos accionados por resorte son relativamente económicos y compactos. Sin embargo, el resorte debe comprimirse manualmente cada vez que se realiza un disparo. Mientras que los inyectores basados en actuadores piezoeléctricos y los impulsado por fuerza de Lorentz, ofrecen un control más preciso del volumen del fármaco y una mayor profundidad de penetración, comúnmente están conformados por un sistema más complejo y costoso. En la Figura 1.5, se ilustran algunos de los inyectores de chorro no comerciales que operan bajo los principios descritos anteriormente.

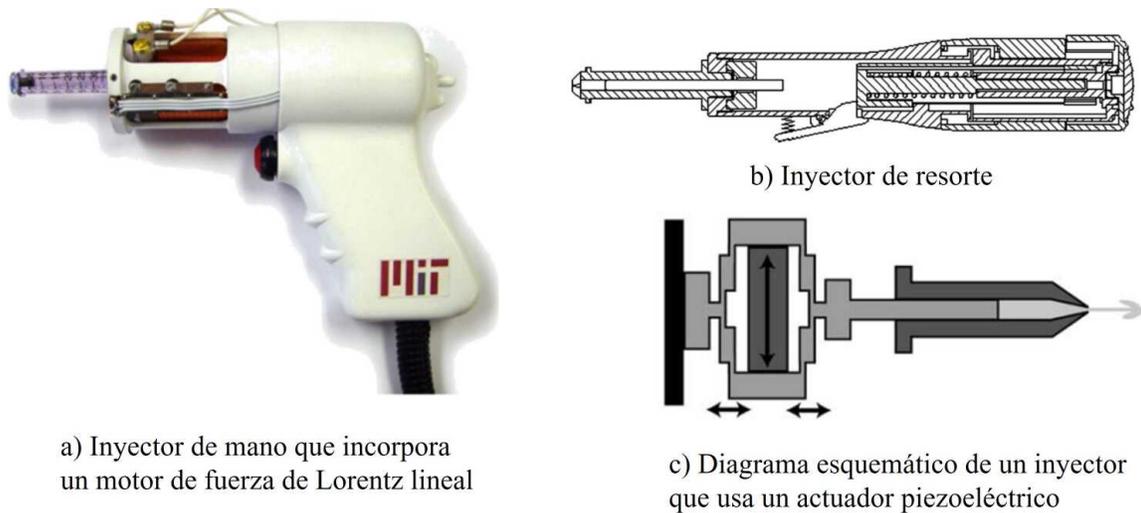


Figura 1.5: Inyectores no comerciales que operan bajo mecanismos: a) electromecánicos [28], b) mecánicos [29] , c) piezoeléctricos [30].

En esta sección fueron mencionados los dispositivos de inyección sin agujas no-ópticos de acuerdo con el mecanismo de accionamiento. La tecnología de esos inyectores es la más sólida, ya que existen diversas marcas en el mercado. El principio físico de funcionamiento y el rendimiento

de los inyectores no-ópticos ha sido ampliamente estudiado y se pueden encontrar diversas investigaciones en la literatura [23, 31–35]. Por tal motivo, no se discuten con más detalle. Aunque para fines de comparación con los inyectores ópticos se presenta la Tabla 1.1.

La Tabla 1.1 resume algunos tipos de sistemas de inyección comerciales y aquellos que están en vías de investigación y desarrollo. Se describen parámetros clave como: el mecanismo de accionamiento del inyector, el diámetro de boquilla, la velocidad del chorro y el volumen de penetración/inyectado. Se puede ver que existe una gran variación en el diámetro interno de la boquilla, que oscila entre $70\ \mu\text{m}$ y $400\ \mu\text{m}$. La variación en el diámetro de la boquilla se refleja en el volumen inyectado que varían de $50\ \mu\text{l}$ a $220\ \mu\text{l}$ para inyectores no comerciales, mientras que para inyectores comerciales oscilan entre $50\ \mu\text{l}$ a $220\ \mu\text{l}$. Cuanto mayor sea el diámetro de la boquilla, mayor será la profundidad de penetración y el volumen inyectado. Asimismo, la profundidad y volumen del chorro se relacionan directamente con la sensación de dolor [36, 37]. Por otro lado, la velocidad del chorro de líquido en la mayoría de los dispositivos comerciales no es un parámetro que el fabricante proporciona, pero se puede hacer una estimación, y su velocidad comúnmente oscila entre ~ 100 y ~ 300 m/s. Asimismo, estos dispositivos se han probado en diversos medios para conocer su profundidad de penetración. Por ejemplo: geles de poliacrilamida, agar, caucho de silicona, gelatina, piel animal y piel humana, cada uno tiene diferentes propiedades mecánicas. Esto dificulta la comparación directa de la profundidad de penetración del chorro entre inyectores. La mayoría de los inyectores comerciales pueden administrar fármacos por vía intradérmica, subcutánea e incluso intramuscular (penetración de ~ 1 mm a ~ 40 mm).

Los inyectores se diseñan para aplicaciones específicas, considerando que la profundidad de penetración depende de diversos parámetros como; el diámetro de la boquilla, la potencia del sistema mecánico/electromecánico, la velocidad del chorro, la distancia, el ángulo de incidencia del chorro, las propiedades mecánicas del tejido a inyectar y muchos otros. La mayoría de los inyectores sin aguja existentes generan chorros de líquido no enfocados, cuya punta tiene un diámetro mayor que la boquilla y a medida que se propaga el chorro sufre atomización

Tabla 1.1: Parámetros de inyectores sin aguja basados en mecanismos mecánicos y electro-mecánicos. En la columna “Tipo”, el símbolo “N.Com.” indica que se trata de dispositivos no comerciales y “Com.” significa sistemas comerciales.

Tipo	Mecanismo/ Marca	Diámetro boquilla (μm)	Velocidad chorro (m/s)	Muestra	Volumen/ Profundidad penetración	Ref.
N.Com.	<ul style="list-style-type: none"> • Resorte • Piezoactuador • Piezoeléctrico • Fuerza de Lorentz 	50–220	45–200	Geles, tejido animal y piel humana	6 –200 μl / de 50 μm hasta ~ 16 mm	[28–30, 38]
Com.	<ul style="list-style-type: none"> •Resorte/Bioject •Gas comprimido/ Biojector 2000 •Resorte/Dermo-jet •Resorte/Injex •Resorte y gas/ Medi-Jector •Presión neumática/Madajet • Gas comprimido/ Iject 	100–5000	40–327	Gelatinas, pieles de animales, piel humana, ensayos clínicos y uso médico	100–1000 μl / 40–60 mm; vía intramuscular, subcutánea e intradérmica	[26, 31, 35, 39–42]

o dispersión. Este comportamiento puede tener consecuencias como hematomas, sangrado o lesiones en la piel, debido a que el área del chorro podría ser demasiado grande al momento de impactar con la piel [26, 36, 43, 44].

1.2.3. Inyectores ópticos

Los inyectores ópticos y el enfoque cinemático pueden proporcionar una solución a muchos de los problemas asociados con la inestabilidad del chorro, como la dispersión y la atomización.

A continuación, se presenta una revisión breve de su principio de funcionamiento, así como su rendimiento.

La mayoría de los inyectores sin aguja basados en láser reportados hasta el momento se basan en cavitación óptica, los cuales se puede clasificar en dos grupos de acuerdo con el tipo de láser utilizado: 1) cavitación inducida por láser de pulso corto y 2) cavitación por láseres de onda continua (OC). En ambos casos, la expansión de una burbuja de vapor impulsa el líquido a inyectar a través de una boquilla, lo que genera chorros de alta velocidad. Sin embargo, la física de la producción de burbujas es bastante diferente; mientras que en los láseres de pulso corto hay absorción no lineal o ionización en cascada, para los láseres CW es solo absorción lineal.

Una tercera clase de inyectores utiliza ondas de choque inducidas por un láser de pulsos cortos para impulsar el líquido a través de un orificio generando un chorro líquido [45]. Esta revisión se centrará en los inyectores sin aguja basados únicamente en la expansión de la burbuja, por lo que los inyectores impulsados por ondas de presión, aunque interesantes, no son objeto de estudio del presente trabajo.

1.2.3.1. Cavitación con láser de pulsos ultracortos

La generación de burbujas de cavitación en líquidos transparentes requiere el uso de láseres de pulso corto [46–49]. En este caso, la absorción no lineal de la luz o la ionización en cascada, también conocida como ionización de avalancha, conduce a la generación de plasma. Usualmente se requieren intensidades altas ($> 10^9$ W/cm²) para la ionización multifotónica, mientras que el umbral de intensidad para la ionización en cascada suele ser más bajo. En este caso, en un líquido con impurezas el umbral de intensidad podría ser significativamente más bajo [50].

La ionización multifotónica pura ocurre en el régimen de pulsos de femtosegundos y picosegundos, mientras que la ionización en cascada domina para los pulsos de nanosegundos y subnanosegundos. En términos generales, los átomos o moléculas en el material absorben varios fotones de manera simultánea o en un corto período de tiempo. Este fenómeno ocurre debido a

la alta densidad de energía del láser. La ionización se lleva a cabo cuando los fotones absorbidos aumentan la energía interna del átomo/molécula lo suficiente como para permitir la expulsión de un electrón. Al liberar un electrón, el átomo o molécula se convierte en un ion positivo. Los electrones liberados (electrones libres) y los iones positivos generados forman un plasma, que es una mezcla de partículas cargadas (iones y electrones libres). El plasma absorbe fuertemente la radiación láser, alcanzando temperaturas del orden de 10^4 °K y presiones de $10^4 - 10^5$ bar [51–53]. Las altas temperaturas y presiones hacen que el plasma se expanda a velocidades supersónicas, produciendo una onda acústica audible (ondas de choque). Después de que pasa el pulso del láser, el plasma continúa expandiéndose y vaporizando el líquido, creando una burbuja de vapor de agua (cavitación). La burbuja se expande, pero una vez que su energía cinética se convierte en energía potencial, deja de crecer y la burbuja de cavitación colapsa. Si se almacena suficiente energía en la burbuja, el colapso libera una segunda onda de choque y/o incluso múltiples expansiones y colapsos. Sin embargo, la finalidad de este trabajo no se centra en el estudio de la física de la generación de plasma y la cavitación resultante (en ese caso, se sugiere consultar la referencia [54]).

La mayoría de los inyectores sin aguja han sido implementados en tubos capilares o dispositivos microfluídicos con cámara, cómo se observa en la figura 1.6. Esto es debido a que los tubos capilares eliminan la necesidad de técnicas de fabricación complejas y están disponibles en una variedad de diámetros internos que resultan muy convenientes para estudiar la velocidad del chorro y el volumen inyectado. Sin embargo, no son tan convenientes en aplicaciones prácticas debido principalmente a su fragilidad y a la necesidad de un rellenado muy preciso y continuo del fármaco a inyectar.

A continuación, se resumen en la tabla 1.2 algunas de las características más notables de inyectores sin aguja basados en tubos y cámaras capilares. Una característica importante, es que este tipo de inyectores ha reportado alcanzar chorros enfocados con velocidades de más de 800 m/s, los cuales tienen diámetros en la punta hasta 10 veces menores que el diámetro del tubo capilar, en consecuencia, el volumen inyectado es muy pequeño.

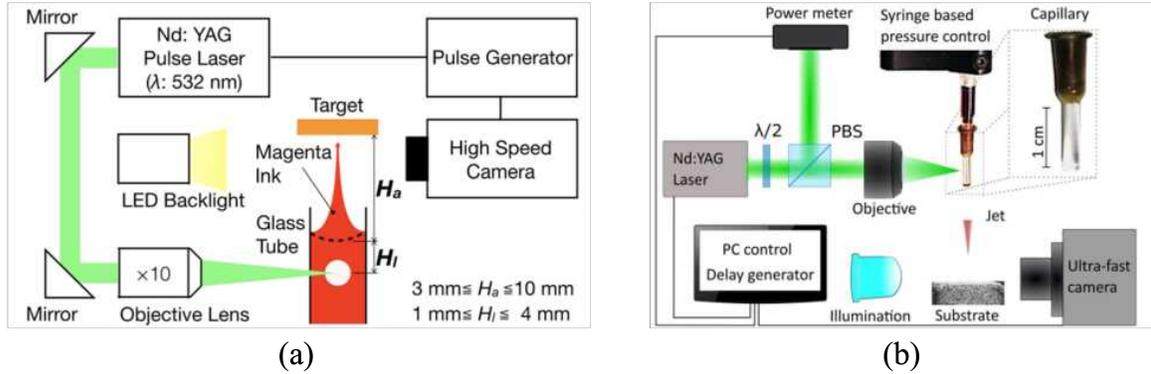


Figura 1.6: Esquemas del arreglo experimental para generar los chorros líquidos usando láseres de pulsos cortos y tubos capilares: (a) La tinta magenta se uso como fluido de trabajo. La penetración del chorro se estudió en piel de rata sin pelo y gel. La curva punteada dibujada en el tubo de vidrio ilustra la superficie libre del líquido antes de que se formara el chorro. H_a es la distancia de separación y H_l es la posición del foco láser [55]. (b) El pulso láser (5 ns, 532 nm) se enfoca (objetivo 20X) en un capilar redondo lleno de tinta a base de agua. El control de la posición del menisco se realiza mediante el control de presión basado en jeringa hecha a la medida [56].

Tabla 1.2: Características de inyectores sin aguja basados en cavitación óptica mediante láser de pulso corto.

Grupo de trabajo	Esquema de inyección	Parámetros ópticos del láser		Parámetros del chorro		Pruebas de penetración		Ref
		Longitud de onda (nm)	Ancho del pulso (ns)	Diámetro (μm)	Velocidad (m/s)	Muestra	Volumen / Profundidad de penetración	
Y. Tagawa	Tubo capilar	532	6	30	$\sim 170\text{--}850$	Mezclas de gelatina, piel humana cultivada artificialmente	10 nl / 0.5–1.5 mm	[55, 57, 58]
J. Krizek	Tubo capilar	532, 1574	5,6	10–30	45–600	Hidrogel	10 nl / 0.2–1.65 mm	[56, 59, 60]
J. Yoh	Cámara	532, 1064	35–1400	100–135	230–300	Gel de gelatina	No reportado / 1.2–1.8 mm	[61–63]

1.2.3.2. Termocavitación con láser de pulsos largos y con láser de onda continua

Como se discutió antes, los sistemas anteriores generan burbujas de cavitación mediante láseres pulsados que pueden ser muy costosos y de gran volumen, lo que aumenta el costo de esos sistemas de inyección. En contraste, las burbujas de cavitación también se pueden producir usando láseres de onda continua (CW), que a comparación son más económicos y compactos. El método de generación anterior es conocido como termocavitación [54]. El mecanismo físico para formar la burbuja es diferente, pues en el caso de la termocavitación no se crea un plasma porque la intensidad del láser es relativamente pequeña. Esto ocurre porque existe un alto coeficiente de absorción lineal de la solución líquida a la longitud de onda de operación del láser, ocasionando que se desencadene una transición de la fase líquida a vapor. Es decir, la creación de la burbuja es debido al supercalentamiento (por la absorción lineal ~ 300 °C en el punto focal) de un volumen de agua. El vapor sobrecalentado aumenta su volumen varios órdenes de magnitud en comparación con el líquido, lo que ocasiona que la burbuja de vapor se expanda rápidamente. Debido a la alta absorción de la solución, las burbujas solo se crean sobre la superficie del líquido desde la que incide el haz y la burbuja tiene una forma hemisférica. Por lo tanto, el mecanismo físico y la dinámica son bastante diferentes a los producidos por láseres de pulsos cortos. Los detalles sobre la técnica de termocavitación se discuten en el capítulo 3 del trabajo.

Comúnmente, la solución en la que se crea la burbuja es agua mezclada con algún dopante (típicamente tintes), para aumentar el coeficiente de absorción del agua en el espectro visible al infrarrojo cercano. Sin embargo, los tintes se degradan fácilmente y algunas sales, como por ejemplo el nitrato de cobre, son tóxicas y corrosivas. Una alternativa atractiva, surge con el desarrollo del láser que emite en espectros de $2-3 \mu\text{m}$, donde el agua alcanza su mayor coeficiente de absorción, en estos esquemas solo se usa agua pura. A continuación, se describen brevemente algunos sistemas de inyección ópticos basados en termocavitación.

En el año 2013, el grupo de investigación de R. Ramos-García publicó los resultados de la generación de chorros de líquido impulsados por la onda acústica emitida tras el colapso de una

burbuja de termocavitación, que se inducía dentro de una gota de líquido hemisférica (nitrato de cobre disuelto en agua) como se observa en la Figura 1.7 [64]. El rayo láser se propagaba por la solución y, en consecuencia, se formaba una burbuja de vapor que al colapsar emitía una fuerte onda acústica.

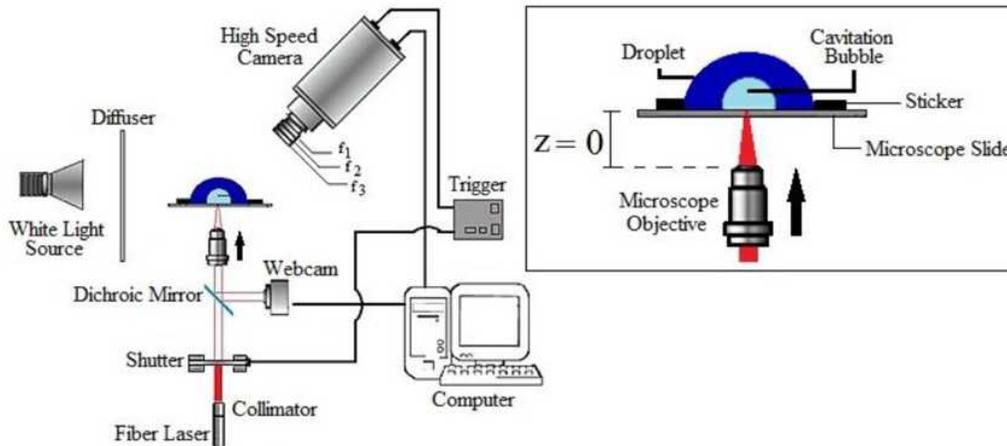


Figura 1.7: Arreglo experimental para el análisis de la formación de chorros líquidos producidos por termocavitación dentro de una gota de agua con nitrato de cobre [64].

En 2016, C. Berrospe-Rodríguez informó por primera vez el diseño y fabricación de un inyector de microchorro mediante un láser de onda continua (790 nm) enfocado en una solución absorbente de luz [65]. El inyector de microchorro consta de una microcámara semiesférica (700 μm de base y 200 μm de altura), que está conectada a un microcanal de 500 μm de longitud y 250 μm de diámetro, como se muestra en Figura 1.8. La microcámara se llena con una solución a base de nitrato de cobre disuelta en agua, la cual es absorbente a la longitud de onda de operación. Por lo tanto, dentro de la cámara se genera una burbuja de termocavitación, la cual se expande rápidamente desplazando el líquido fuera del dispositivo a través del canal, es decir, la rápida expansión de la burbuja actúa como si fuera un émbolo deslizante en la cámara. Mediante este dispositivo microfluídico se formaron chorros de una longitud (antes de que se rompieran) de más de 3.5 mm y una velocidad máxima de 29 m/s, la cual depende del diámetro del canal y las dimensiones de la cámara.

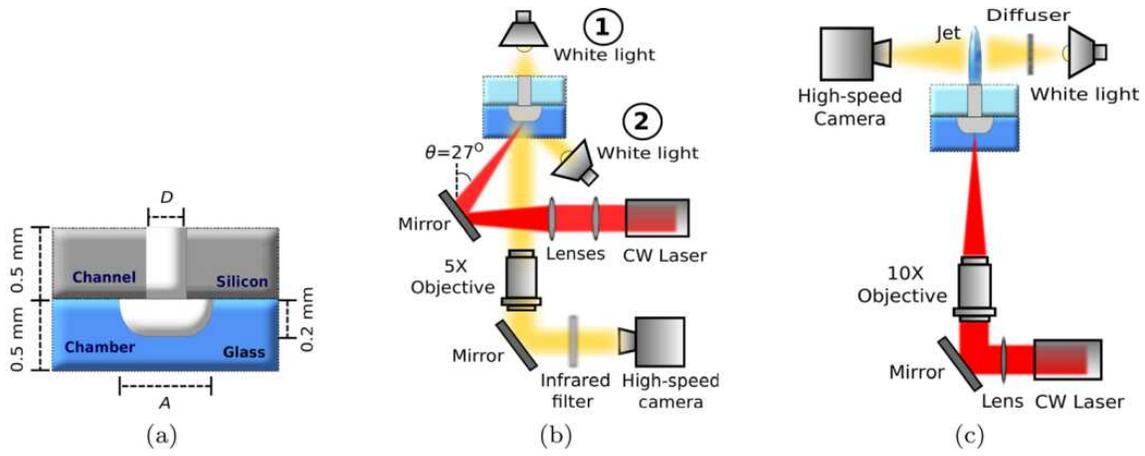


Figura 1.8: (a) Representación esquemática de la sección transversal del dispositivo de vidrio-silicio. (b) Configuración experimental para la visualización del crecimiento de burbujas dentro del dispositivo de cámara para la parte superior e iluminación inferior. (c) Configuración para la visualización del chorro líquido [65].

Posteriormente, el mismo grupo de R. Ramos-García, presentó dos trabajos apoyados en simulación numérica para analizar la propagación de una onda acústica dentro de una cavidad y la dinámica del chorro. Por un lado, en el año 2019 Zaca Morán [66] comparó a nivel simulación dos cavidades de diferente configuración geométrica con la finalidad de diseñar y fabricar un dispositivo microfluídico que permitiera concentrar la mayor parte de la energía debido al colapso de la burbuja y de esta forma incrementar la velocidad de los chorros expulsados. Por otro lado, derivado del estudio anterior, en el año 2019 Pérez Corte [67], presentó en su trabajo de tesis de maestría el análisis a nivel simulación de la propagación de una onda acústica dentro de una cavidad elíptica y la dinámica del chorro líquido expulsado fuera de la boquilla. En su trabajo, optimizó los parámetros geométricos del dispositivo para asegurar los chorros más veloces y estables. Asimismo, comprobó sus resultados con la fabricación de la cavidad, obteniendo velocidades del chorro de hasta 30 m/s .

Aunque en los estudios anteriores no se realizaron pruebas de penetración, los trabajos

publicados por el grupo de investigación de Rubén Ramos dieron lugar al desarrollo de inyectores sin agujas basados en la técnica de termocavitación.

Un grupo de trabajo que ha tenido un interés particular en la termocavitación y sus aplicaciones es el de David Rivas [68], quien entre sus trabajos ha estudiado la termocavitación mediante el uso de un dispositivo hemiesférico con características muy similares al de la cavidad construida por Carla Berrospe, con quien colaboro en el diseño e implementación de ese dispositivo en el año 2016 [65] El equipo de Rivas ha analizado el rendimiento de su dispositivo bajo diferentes esquemas; por ejemplo: ha estudiado la longitud de penetración y el volumen inyectado en diferentes tejidos de piel y maniqués de piel, ha comparado su dispositivo microfluido con otros métodos de aplicación de fármacos, ha analizado la dinámica de penetración del chorro en la piel, etc. [69–71].

En la Tabla 1.3 se presentan en resumen algunas de las características de diferentes esquemas de inyección ópticos.

Tabla 1.3: Características de inyectores sin agujas basados en láser de pulsos de onda larga y de onda continua.

Grupo de trabajo	Esquema de inyección	Parámetros ópticos del láser		Parámetros del chorro			Pruebas de penetración		Ref
		Longitud de onda (nm)	Ancho del pulso (ns)	Solución de trabajo	Diámetro (μm)	Velocidad (m/s)	Muestra	Volumen / Profundidad de penetración	
T. Hirano	Cámara, prototipo disector, catéter y tubo capilar	2100	0.2–350	Agua y agua con tinta azul	0.1–0.3	7–54	Gelatina y tejido animal	0.42–1.52 μm / 0.07–18 mm	[72–81]
R. Ramos	Gota hemiesférica, cámara	790, 810, 975	---	Agua mezclada con nitrato de cobre	0.3	11.5–94	Gel de agarosa	40–157 nl / 1.2 mm	[64, 65, 82, 83]
Rivas	Cámara	450	---	Tintas comerciales	0.05, 0.12	40–48	Gel de agarosa	50 nl / 1.3 mm	[69, 70]

Con base en lo anterior, en este trabajo de tesis se presenta un estudio experimental del

análisis de la generación de chorros líquidos mediante la técnica de termocavitación. Se estudia la dinámica de crecimiento de la burbuja y su relación con la dinámica del chorro. Asimismo, se estudia la aplicación de estos chorros en la inyección sin agujas.

1.3. Hipótesis

La velocidad de los chorros líquidos expulsados depende de la dinámica de las burbujas de termocavitación y de las características geométricas del dispositivo microfluídico.

1.4. Objetivo general

Desarrollar y validar un inyector de chorro líquido basado en termocavitación como una alternativa en la administración de fármacos.

1.4.1. Objetivos específicos

- Revisar el estado arte de los inyectores libres de agujas.
- Estudiar los principios básicos de la cavitación óptica y la dinámica de las burbujas de termocavitación.
- Diseñar y fabricar un inyector libre de agujas basado en la expansión de la burbuja de termocavitación.
- Estudiar la dinámica de los chorros líquidos expulsados por nuestro inyector en función de los parámetros del láser.
- Estudiar la penetración de los chorros líquidos en el interior de maniqués de piel y piel porcina ex-vivo.

1.5. Descripción de la tesis

Debido a la naturaleza multidisciplinaria del trabajo, es importante analizar en el Capítulo 2 de la tesis, los fundamentos teóricos de la cavitación, con un especial enfoque en la cavitación óptica. Asimismo, se debe analizar los fundamentos de la dinámica de fluidos para comprender y explicar el funcionamiento del dispositivo microfluídico implementado en este trabajo. En el Capítulo 3 se estudia la cavitación óptica inducida por láser. En el Capítulo 4 se analizan los resultados de la dinámica de crecimiento de la burbuja, la dinámica de los chorros líquidos y la correlación entre ambos fenómenos. En el Capítulo 5 se presentan los resultados de las pruebas de penetración en agar y en piel de cerdo, calculando el volumen de los chorros, su longitud y profundidad de penetración en función de los parámetros ópticos del láser de onda continua. Por último, las conclusiones del trabajo son discutidas en el Capítulo 6.

Capítulo 2

Principios básicos de la cavitación

Entender los mecanismos físicos que dan lugar a la cavitación es parte fundamental del desarrollo de este trabajo. En este segundo capítulo se analiza la formación de cavidades en un líquido y se exponen algunos principios de la mecánica de fluidos que son utilizados en el diseño de un dispositivo microfluídico. Primero, se hace un análisis de la física en los procesos de cambio de fase, en particular de los mecanismos de formación de dos fases; de fase líquida y vapor. Mediante los diagramas de fase Presión-Temperatura (PT) se identifican las trayectorias termodinámicas de los procesos de ebullición y cavitación. Se explica el origen de la cavitación a partir de la teoría de la nucleación, es decir, se describe la física de la burbuja como un núcleo. Al final, se analizan las propiedades de los fluidos y se estudian los principios que gobiernan el flujo de fluidos a través de conductos con o sin constricciones para predecir su comportamiento.

2.1. Introducción

El término cavitación se deriva de la palabra cavidad del latín *cavitas* que significa “hueco o vacío”. Una cavidad es “cualquier volumen encerrado ya sea vacío o que contenga gas/vapor con una mínima parte de su superficie siendo líquido”, de modo que, “cavitación es la formación de nuevas superficies o cavidades dentro de un líquido” [84]. Sin embargo, la definición anterior de cavitación es muy general, ya que podría abarcar múltiples fenómenos como: el colapso de burbujas en mecanismos sumergidos en líquidos que rotan a altas velocidades, la disolución de

una pastilla efervescente en un líquido o cuando se hierve agua. En dichos ejemplos se manifiesta la formación y/o colapso de cavidades o bien la expansión/distorsión/contracción de burbujas ya existentes. Estos fenómenos ocurren bajo diferentes circunstancias, por lo tanto, se vuelve necesario que la definición de cavitación adquiera un sentido más particular en función del mecanismo físico que da lugar a la formación de cavidades. En la literatura se puede encontrar que es posible clasificar cuatro diferentes tipos de cavitación: hidráulica, acústica, de partículas y óptica.

La cavitación se define como la nucleación, crecimiento y colapso de burbujas de vapor y gas en un líquido homogéneo [84]. En la naturaleza es posible apreciar dicho fenómeno, por ejemplo, en un arrecife de coral es posible encontrar a un crustáceo sumamente temperamental que quizá se muestre confiado porque posee un arma increíble que lo hace llamarse camarón pistola. Su cuerpo tiene integrado una potente tenaza, la cual logra abrir y cerrar bruscamente. Al cerrar su pinza rápidamente, se expulsa agua en forma de un chorro líquido a una velocidad estimada de ~ 25 m/s. Tal velocidad da lugar a una caída de presión por debajo de la presión de vapor del agua ocasionando que se vaporice el agua localmente, es decir se genera una burbuja de cavitación que al colapsar produce una detonación acústica tan intensa como para aturdir o incluso matar a sus presas, como se observa en la Figura 2.1. Mediante la ecuación de Rayleigh-Plesset, que describe la dinámica de una burbuja de cavitación, se estima una presión durante el colapso de la burbuja de hasta 2 000 bar [85]. En general, el camarón pistola usa su excepcional habilidad como mecanismo para cazar a sus presas.

Aunque el ejemplo anterior resulta interesante, no fue sino otra la motivación para el estudio de la cavitación. El descubrimiento y análisis de la cavitación tuvo más bien que ver con los daños estructurales ocasionados en las aspas de las hélices de los barcos al ponerse en marcha, se sabe que este daño es resultado del colapso de las burbujas de cavitación sobre dichas estructuras [87]. Este efecto debe ser evitado y corresponde al estudio de lo que se conoce como cavitación hidrodinámica. Sin embargo, los efectos indeseables de la cavitación no tienen solo consecuencias negativas, pues este fenómeno ha sido explotado en diferentes áreas. Tal es así,

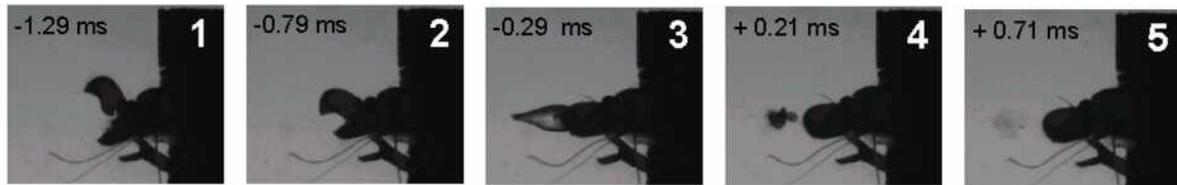


Figura 2.1: Secuencia de imágenes que muestran el rápido movimiento de una pinza de camarón de pistola (fotogramas 1 y 2) seguido de la formación e implosión de burbujas (fotogramas 3 a 5). Imágenes capturadas con una cámara de video de alta velocidad [86].

que el estudio y consecuencias de la cavitación siguen siendo hoy en día un tema fascinante debido a la interrelación con otras disciplinas y sus múltiples aplicaciones. Por ejemplo, en el campo de la medicina, el método denominado litotricia [88] es usado para desintegrar piedras en los riñones mediante ondas de choque. También en tratamientos cosméticos para atacar mediante cavitación la celulitis en diversas zonas del cuerpo destruyendo depósitos de grasa [89] o para la liberación de agentes terapéuticos [90].

2.2. Cavitación

La cavitación es un tema desafiante porque involucra la interacción termodinámica simultánea de dos fases; líquida y vapor. Se trata de un fenómeno complejo que se manifiesta bajo diferentes circunstancias y está íntimamente relacionado con la cantidad de núcleos que puedan existir o formarse en un líquido [91]. En ese sentido será necesario analizar de forma general la teoría que permite entender y predecir el tipo de cavitación estudiado en este trabajo.

En esta sección, primero se definen los tipos de cavitación, enseguida se analiza desde el punto de vista de la termodinámica clásica cómo se produce lo que se conoce como cavitación hidráulica y se describe el origen de la cavitación considerando el contenido de núcleos en el líquido y la tensión superficial. Un resumen de los acontecimientos históricos de la cavitación se describen en el apéndice A.

2.2.1. Tipos de cavitación

El fenómeno de cavitación se menciona formalmente por primera vez en un trabajo titulado “teoría de turbinas”, publicado en el año de 1754 por Leonard Euler [92]. Sin embargo, tuvo que pasar más de un siglo para que tal efecto se relacionará con los daños estructurales causados en las hélices de los barcos [87]. La cavitación en esos casos es resultado de la alta velocidad a la que fluyen los líquidos, pues de acuerdo con el principio de Bernoulli, que está relacionado con los cambios de velocidad y presión del flujo. La cavitación se produce en regiones en donde el líquido se mueve a velocidades tales que la presión desciende por debajo de la presión de vapor [93].

La cavitación se observa regularmente en maquinaria hidráulica como turbinas, bombas, hélices, etc., por tal motivo se le conoce con el nombre de cavitación hidráulica [94]. Sin embargo, esa no es la única forma en la que se pueden crear burbujas de cavitación. En el esquema de la Figura 2.2 se muestran diferentes tipos de cavitación, que han sido clasificados en dos grupos de acuerdo con el máximo grado de metaestabilidad en la que puede existir el agua líquida: 1) el supercalentamiento del agua por depósito de energía (cambio de temperatura) o 2) la tensión (“stretched”) del agua, resultado de una diferencia de presión. De acuerdo con los métodos responsables de generar cavitación se pueden clasificar cuatro principales tipos, como se observa en la figura [93]: Cavitación hidráulica, cavitación de partículas, cavitación acústica y cavitación óptica.

En el desarrollo de este trabajo es de particular interés la cavitación óptica inducida por láseres de onda continua, también conocida como termocavitación.

2.2.2. Diagramas de fase P-T y P-V de una sustancia pura

El mecanismo por el cuál un líquido cambia a fase vapor tiene que ver directamente con sus propiedades. Cuando el agua cambia de fase, la presión y temperatura están relacionadas biunívocamente, es decir, son dependientes entre sí, como lo describe el postulado de estado para un sistema multifásico. La ebullición y la cavitación son procesos físicos que presentan un

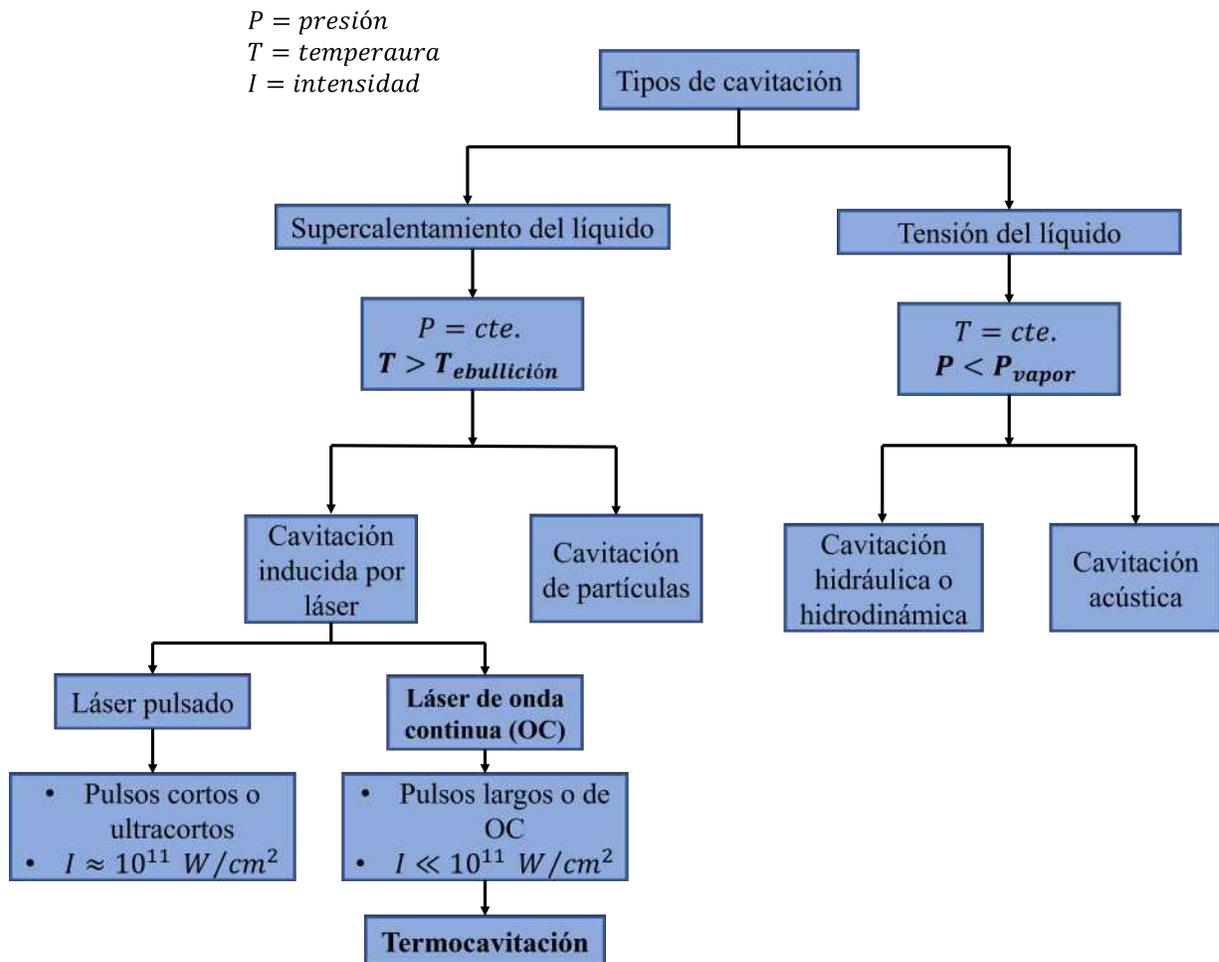


Figura 2.2: Diagrama esquemático de los métodos más comunes para generar la cavitación en agua [95].

cambio de fase de líquido a vapor que da lugar a la formación de cavidades. Sin embargo, la ebullición se lleva a cabo por un aumento de la temperatura debido a la transferencia de calor al líquido a presión constante. Mientras que la cavitación es el cambio de fase de líquido a vapor producido por un decremento de la presión por debajo de la presión de vapor, manteniendo la temperatura constante [46]. A continuación, se discuten ambos procesos desde el punto de vista de la termodinámica clásica.

La Figura 2.3 representa el diagrama de presión vs. temperatura (P-T) del agua que describe

las condiciones en las cuales se presenta un cambio de fase. En la gráfica se observa que la fase sólida, líquida y vapor coinciden en un solo punto conocido como el punto triple T_r , en el que coexisten en equilibrio las tres fases. El punto C es conocido como el punto crítico P_c , en el cual las fases líquida y gaseosa coexisten con igual fracción volumétrica. En ese punto, la presión y la temperatura son tan altas que las propiedades físicas del agua como vapor o líquido se equilibran. La curva desde T_r a P_c separa los dominios del líquido y vapor. El cruce de la curva es representativa de la transformación reversible en condiciones de equilibrio. P_v representa la presión saturada de vapor en función de la temperatura T . Además se muestra que la cavitación en un líquido se puede producir por la disminución de la presión a una temperatura aproximadamente constante. La cavitación es similar a la ebullición, excepto que el mecanismo impulsor no es un cambio de temperatura sino un cambio de presión, generalmente controlado por la dinámica de flujo. Sin embargo, en algunos casos, la transferencia de calor necesaria para la vaporización es tal, que el cambio de fase se produce a una temperatura T'_f inferior a la temperatura ambiente del líquido T_f . La diferencia de temperatura $T_f - T'_f$ se denomina retardo térmico en la cavitación. El punto crítico del agua se encuentra a una temperatura $T_{cr}=373.95$ °C y una presión de alrededor de 22.064 MPa. Después de dicho punto no se distingue como tal alguna frontera que separe las regiones de líquido saturado (aquel líquido que está a punto de evaporarse) y vapor sobrecalentado (vapor que ha sido calentado más allá del punto en el que normalmente se convertiría en líquido si se enfriara a la misma presión). Del punto T_r al punto C se delimita la frontera que divide la fase líquida de la fase vapor llamada línea binodal. La trayectoria de la línea binodal es como caminar a través de una cuerda, alguna fluctuación de la presión conduce a un cambio de fase, como la condensación o la evaporación, por ejemplo. La presión a la que ocurre dicho cambio se conoce presión de vapor P_v [46]. Mediante la trayectoria y dirección de las flechas en la Figura 2.3, se identifican los procesos de cavitación y ebullición respectivamente.

Por otro lado, en la Figura 2.4 se muestra el estado de la agua mediante un diagrama P vs V , donde V es el volumen específico. La línea que une los máximos en las isothermas teóricas se

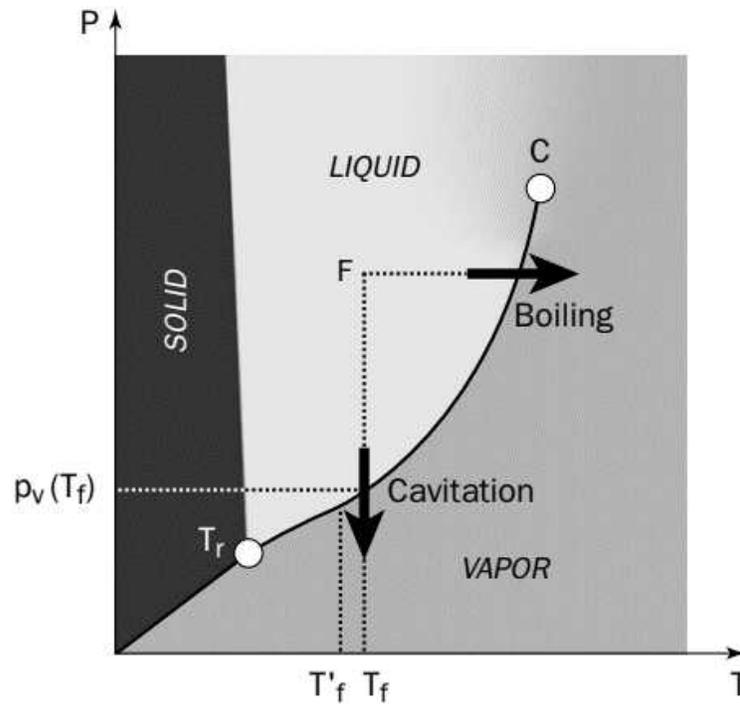


Figura 2.3: Diagrama de fases del agua Presión-Temperatura para ilustrar el proceso de cavitación [46].

llama línea espinodal de vapor; la línea que une los mínimos se llama línea espinodal líquida. Como se observa en la Figura 2.4, ambos espinodales terminan en el punto crítico. Las dos regiones entre las líneas espinodales y las líneas saturadas (o binodales) son de gran interés porque las condiciones representadas por la isoterma teórica dentro de estas regiones se pueden realizar en la práctica bajo ciertas condiciones especiales, como los experimentos que se discuten en el capítulo 3.

Retomando los diagramas de la Figuras 2.3 y 2.4, se deduce que solo pueden coexistir en equilibrio termodinámico la fase líquida y vapor si la temperatura oscila entre el punto crítico y el punto triple. Sin embargo, es posible observar que en la práctica pueden coexistir ambas fases por debajo del punto triple o fuera del punto crítico, esos estados se conocen como metaestables. Un estado metaestable no es como tal un estado de equilibrio termodinámico y tiende a pasar

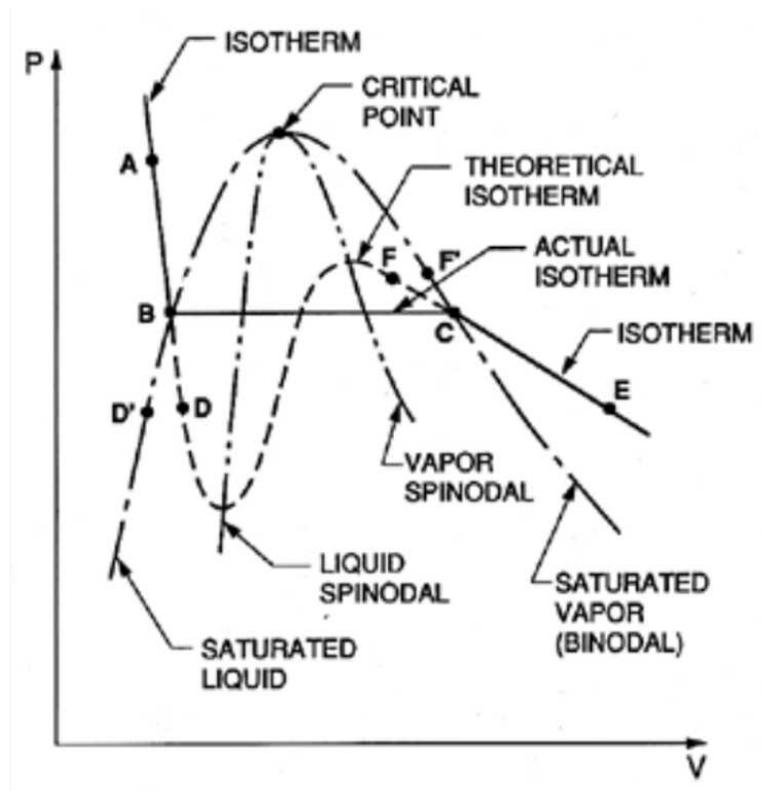


Figura 2.4: Diagramas de fase típicos [96].

a un estado de equilibrio bajo cualquier perturbación del sistema. Por ejemplo, el agua pura a presión atmosférica puede enfriarse por debajo de los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin que se congele, lo que se conoce como líquido subenfriado. En otro caso, se puede calentar el agua por arriba de los $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin que llegue a hervir, en ese caso se dice que el líquido fue supercalentado [97]. Con énfasis en este último estado metaestable, surge una inquietud: ¿Cómo es posible calentar el agua más allá de los $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 1 atm de presión sin que esté hirviendo? Dicho estado de metaestabilidad se presenta en sustancias con alta pureza, en otras palabras, es crítico evitar la formación de sitios de nucleación, además de que las vibraciones o que las paredes del contenedor no sean lo suficientemente lisas daría lugar a un cambio de fase. Un líquido sobrecalentado tiene una condición de equilibrio precario, quiere decir que resulta incierto cuando pueda llevarse a cabo una transición de fase a vapor repentina, por ello debe tenerse cuidado con el control

de las condiciones que permiten que la tensión superficial del líquido sea capaz de suprimir la formación de burbujas de vapor. Por ejemplo, en un líquido puro no hay sitios de nucleación presentes (nucleación homogénea) y la presión se reduce por debajo de la del punto B (la presión de vapor saturado) (ver Figura 2.4) se puede conducir a la continuación del estado por la isoterma teórica hasta un punto como D, llamado *estado metaestable*. Se dice que un líquido en un punto como D está en tensión, siendo la diferencia de presión entre B y D la magnitud de la tensión. Está claro que, también se podría llegar a un punto como D avanzando a lo largo de una isobara (manteniendo la presión constante) desde un punto como D' aumentando la temperatura. Entonces, el estado en D se describe como *supercalentado* y la diferencia entre las temperaturas en D y D' se conoce como *supercalentamiento* [96]. Este tema será retomado y discutido con detalle en el Capítulo 3. Pues es una discusión clave para comprender la física que hay detrás del tipo de cavitación óptica que se implementa en este trabajo.

Hasta este punto es posible redefinir que la cavitación es el rompimiento de un líquido sometido a muy bajas presiones [46]. De la definición anterior se derivan un concepto que conviene explicar con más detalle, “la fuerza de tensión de un líquido para que ocurra el rompimiento”. Para ello se revisa a continuación los efectos de la fuerza de tensión y la teoría de la nucleación en el rompimiento de un líquido.

2.3. La burbuja

2.3.1. Tensión de rotura de un líquido

Un líquido a cierta temperatura es capaz de soportar presiones absolutas por debajo de la presión de vapor o incluso presiones negativas, lo que se conoce como *tensiones* [46].

“La tensión de rotura de un líquido es la tensión que un líquido puede soportar sin que ocurra rompimiento (cavitación)” [84]. Aunque, en la práctica, el líquido está inmerso en un sistema que se torna complicado, pues el número de impurezas que actúan como sitios de fractura define la capacidad y el límite que el líquido puede soportar sin romperse [98].

Dentro de los estudios teóricos acerca de la tensión de rotura de un líquido, se considera a las fuerzas atractivas responsables de la cohesión entre las moléculas de un líquido puro. La teoría muestra que la tensión de rotura del agua a temperatura ambiente es mayor que 10^8 Pa, entonces sería lógico pensar que las tensiones requeridas para generar cavitación deben estar alrededor de esa cantidad [99]. Sin embargo, se ha reportado que el agua puede cavitarse con tensiones menores en tres órdenes de magnitud a ese valor, aproximadamente a 1 bar (10^5 Pa) [100], lo que conduce a deducir que existen debilidades o bien núcleos de cavitación dentro del líquido [84]. En este sentido, ahora se revisa analiza el fenómeno de nucleación.

2.3.2. Núcleos de cavitación

En la sección anterior se identificaron los procesos de cambio de fase ebullición y cavitación, en principio, ambos procesos son fenómenos de nucleación. Hay varias situaciones de la vida diaria que podemos citar para analizar la nucleación. Por ejemplo, cuando se hierve agua en la estufa se percibe la formación de burbujas. Otro caso es en los refrescos o sodas envasadas en vidrio, en los que es posible observar pequeñas burbujas que se encuentran usualmente instaladas en las paredes del recipiente que contiene al líquido. Todo lo anterior tiene que ver con sitios de nucleación que dan origen a la formación de burbujas. Es por ello que la nucleación tiene una diversidad de consecuencias en la ciencia y la tecnología.

La nucleación se puede clasificar en dos tipos: homogénea y heterogénea. La nucleación homogénea se presenta en situaciones en las que las fluctuaciones térmicas del líquido pueden propiciar la generación de núcleos o huecos de dimensiones microscópicas, por ejemplo, en el agua con alta pureza. Por otro lado, la nucleación heterogénea en un líquido tiene que ver con sitios o núcleos formados en las paredes de los contenedores o bien, se presenta por impurezas insolubles contenidas en el volumen del líquido. Este último tipo de nucleación es el más común en la práctica.

Resulta intrigante pensar que usualmente las burbujas de gas necesitan un sitio para formarse. Regresando al ejemplo de la soda, si se abre una botella o lata de soda, decrece la presión

en el líquido. Como consecuencia se disminuye la cantidad de gas que la soda puede disolver, lo que produce que el exceso de gas se libere en forma de burbujas. En este contexto, el tamaño de los núcleos de las burbujas suele ser del orden de micras.

La nucleación corresponde con una transición de fase de primer orden, ya que ocurre un cambio discontinuo en algún parámetro entre las dos fases. Dicho cambio es consecuencia de la reducción de energía libre conforme se da lugar a la formación de la nueva fase. Aunque, en la cercanía del punto de transición de equilibrio, la fase original es metaestable y alguna fluctuación es requerida para hacer que aparezca la primera región de la nueva fase. Lo anterior describe un proceso de nucleación que se logra térmicamente, y el factor crítico para que su velocidad sea muy lenta o rápida depende de que tan grande es la barrera de energía libre [101].

Por último, para considerar una teoría de la nucleación adecuada debe tenerse claro cuál es el eje central del modelo en cuanto a la velocidad y los mecanismos mediante los cuales ciertos grupos reducidos de la nueva fase ganan o pierden partículas. Aunque, en primera instancia lo que es necesario identificar al núcleo en sí. Sin embargo, no resulta tan sencillo expresar límites en líquido o vapor cerca del punto crítico [101].

2.3.3. Presión de tensión superficial

La tensión superficial se presenta en interfases líquido-líquido y líquido-gas. Es la responsable de la formación de gotas o burbujas pues determina su forma y tamaño. Por ejemplo, un globo puede inflarse hasta que la presión dentro de él no rebase el límite de elasticidad del material del globo, de otra manera, se reventaría. Análogamente, la tensión superficial determina en una burbuja las condiciones en las que la interfase se somete a tensión para reducir su área superficial de acuerdo con el aumento en la presión interior de la burbuja [102].

Al formarse una burbuja, la interfase curva indica una diferencia de cambio de presión entre el interior y el exterior de la burbuja. El lado cóncavo indica una presión mayor.

Para calcular la diferencia de presión entre la presión interior y exterior de una burbuja, se considera el caso de una burbuja de radio R como la que se aprecia en la Figura 2.5. Primero, la

presión interna p_i de la burbuja es consecuencia de la suma de presión de gas p_{gas} y la presión de vapor del líquido p_{vap} , es decir:

$$p_i = p_{gas} + p_{vap} \quad (2.1)$$

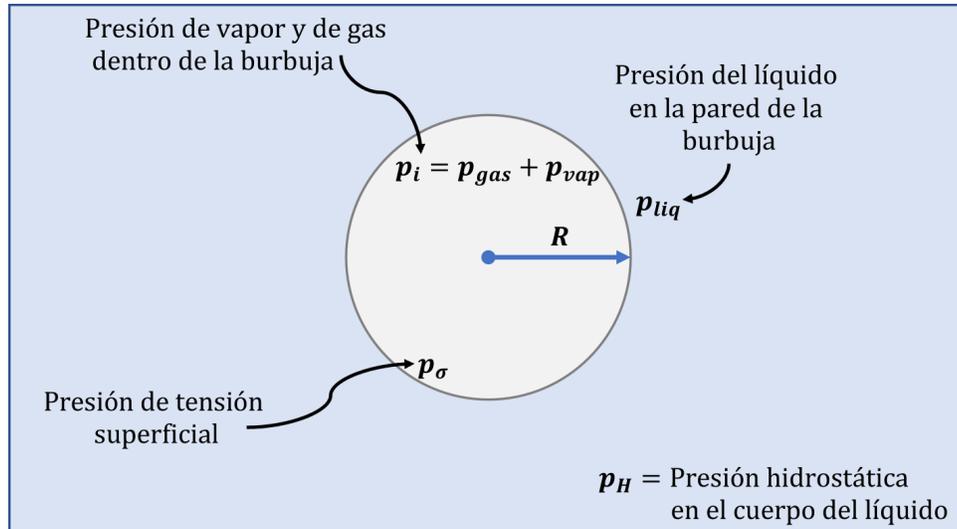


Figura 2.5: Descripción de la presión: interna, en la interfase y externa de una burbuja de gas estática.

Como se mencionó antes, debido a las fuerzas de tensión superficial, la presión dentro de la burbuja es mayor que la presión en el líquido externo a la burbuja. Es decir, si la presión del líquido externo a la pared de la burbuja se denota como p_{liq} , la presión interna será la suma de la presión en la interfase p_σ y la presión del líquido externo a la burbuja p_{liq} , esto es:

$$p_i = p_{liq} + p_\sigma \quad (2.2)$$

Imagine que corta una burbuja esférica por la mitad. Al dividirla así, se espera que ambas mitades se alejen una de otra debido al exceso de presión p_σ . La tensión superficial es la fuerza responsable de balancear el exceso de presión p_σ para mantener intacta a la burbuja estática.

En la Figura 2.6 se ilustra un diagrama de cuerpo libre de las dos mitades de la burbuja. En el esquema de la derecha se puede observar que la tensión superficial actúa radialmente

hacia afuera a lo largo de la circunferencia de la burbuja. Es decir, la tensión superficial σ es numéricamente igual a la fuerza por unidad de longitud que actúa perpendicularmente a un segmento de línea recta en una superficie líquida [103]. Por lo tanto, la fuerza que actúa a lo largo del corte imaginario se describe por el producto de la tensión superficial σ y la circunferencia $2\pi R$ [84].

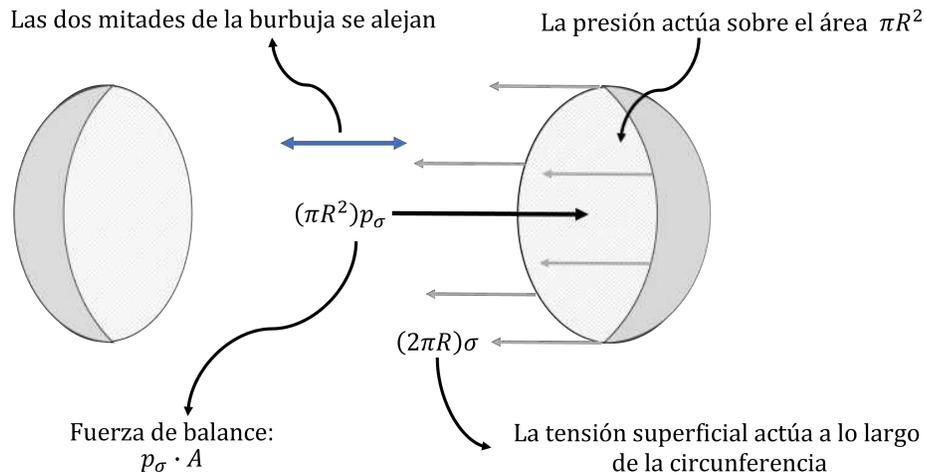


Figura 2.6: Dibujo del corte imaginario de una burbuja para ilustrar mediante un diagrama de cuerpo libre las fuerzas que actúan.

Por lo tanto, el equilibrio horizontal de las fuerzas descritas para la burbuja es:

$$2\pi R\sigma = \pi R^2 p_\sigma \Rightarrow p_\sigma = \frac{2\sigma}{R} \quad (2.3)$$

La ecuación 2.3 es conocida como la ecuación de Laplace y expresa que el exceso de presión en el interior de la burbuja es consecuencia de la tensión superficial [84].

El desarrollo antes expuesto puede analizarse de forma particular para el radio de equilibrio de una burbuja esférica R_0 , es decir, para el radio inicial de la burbuja, cuando $R = R_0$, se tiene entonces:

$$\begin{cases} p_i \rightarrow p_{i,0} \\ p_{gas} \rightarrow p_{gas,0} \end{cases} \quad (2.4)$$

que indican los valores que toman la presión interna y de gas dentro de la burbuja en condiciones de equilibrio, respectivamente. Además:

$$p_{liq} \rightarrow p_{\infty}, \quad (2.5)$$

que indica que la presión del líquido fuera de la burbuja es igual a la presión lejos de la burbuja (presión constante en el líquido).

Por lo tanto, las ecuaciones 2.1, 2.2 y 2.3 para un estado inicial, denotado con el subíndice 0, se transforman en:

$$p_i = p_{gas} + p_{vap} \longrightarrow p_{i,0} = p_{gas,0} + p_{vap}, \quad (2.6)$$

$$p_{\sigma} = \frac{2\sigma}{R} \longrightarrow p_{\sigma} = \frac{2\sigma}{R_0}, \quad (2.7)$$

$$p_i = p_{liq} + p_{\sigma} \longrightarrow p_{i,0} = p_{\infty} + \frac{2\sigma}{R_0}. \quad (2.8)$$

Una burbuja tenderá a disolverse cuando la presión al interior de la burbuja sea menor que $p_{\infty} + 2\sigma/R_0$. Es decir, el exceso de presión dentro de una burbuja que se genera para equilibrar p_{σ} , tiende a elevar la presión parcial del gas dentro de la burbuja más allá que la presión disuelta en el cuerpo de líquido circundante [84]. Durante el equilibrio, la presión dentro de la burbuja debe ser mayor que la presión en el líquido circundante en un valor igual a $2\sigma/R_0$ (σ es la tensión superficial del líquido)[104]. Por ejemplo, si se considera una burbuja microscópica con un diámetro del orden de la distancia intermolecular R_0 , la expresión $2\sigma/R_0$ da un valor de 7000 bares o 700 MPa (con $R_0 = 0.1$ nm, $\sigma = 0.072$ N/m para el agua) [46].

2.3.4. La dinámica de las burbujas esféricas

A continuación, se describe un modelo simplificado de la evolución dinámica de una burbuja esférica con centro fijo, que presenta variaciones de presión uniformes en el infinito [84]. Este

modelo es la base de diversos casos prácticos como lo puede ser el colapso de la burbuja.

Desde un punto de vista histórico, el nombre de la ecuación de Rayleigh-Plesset es en honor a dos grandes científicos del siglo XIX. Por un lado, Rayleigh (1917) quien es el que interpreta el fenómeno de erosión por cavitación mediante la solución del problema de una cavidad esférica en líquido viscoso. Décadas más tarde, Plesset (1954) estudia de nuevo el caso general de la evolución de la burbuja y presenta su análisis considerando un líquido viscoso y no compresible [46].

2.3.4.1. Consideraciones

El modelo de la dinámica de la burbuja considera lo siguiente: a) El líquido es incompresible y Newtoniano (fluido cuya viscosidad puede considerarse constante en el tiempo); b) la gravedad es despreciable; c) el contenido de aire de la burbuja es constante, se desprecia su inercia y cualquier intercambio de calor con el entorno (esta suposición adiabática es válida cuando se consideran burbujas de gran tamaño) y d) la burbuja está saturada de vapor cuya presión parcial es la presión de vapor a la temperatura total del líquido [46].

Considerando una burbuja esférica de radio $R(t)$ (donde t es tiempo), en un dominio de líquido $r(t) \geq R(t)$, donde la posición radial es denotada como la distancia $r(t)$, desde del centro de la burbuja, como indica la Figura 2.7. Las funciones a determinar son la velocidad radial $v(r, t)$ y la presión $p(r, t)$ inducida por la evolución de la burbuja (anteriormente $p(r, t)$ fue descrita con el símbolo p_{liq}) [46, 96].

2.3.4.2. Condiciones iniciales y de frontera

La transferencia de masa a través de la interfase es despreciable $\dot{m} = 0$, de forma que la velocidad del líquido $v(R, t)$ es igual a la velocidad de la interfase $\dot{R} = \frac{dR}{dt}$.

Siguiendo con el análisis, se requiere construir una condición de contorno dinámica en la superficie de la burbuja. Por lo tanto, se considera un volumen de control que consiste en una lámina pequeña e infinitamente delgada que contiene un segmento de la interfaz (ver Figura

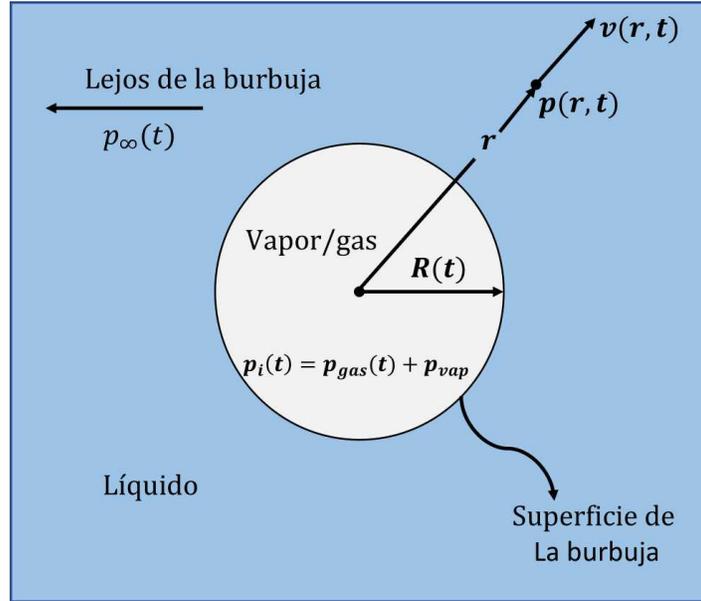


Figura 2.7: Representación de las funciones que son resultado de la evolución de la burbuja en un líquido.

2.8). La tensión normal σ_{rr} en la interfaz es [96]:

$$\sigma_{rr}(R, t) = -p(R, t) + 2\mu \left. \frac{\partial v}{\partial r} \right|_{r=R}. \quad (2.9)$$

El equilibrio de las fuerzas normales sobre la lámina en la dirección radial hacia afuera por unidad de área está dado por [96]:

$$-\sigma_{rr}(R, t) = p_{vap} + p_{gas}(t) - \frac{2\sigma}{R}. \quad (2.10)$$

Sustituyendo la ecuación 2.10 en la ecuación 2.9 y estableciendo adecuadamente las condiciones de frontera, la presión sobre la interfase de la cavidad está dada como [46]:

$$p(R, t) = p_{vap} + p_{gas}(t) - \frac{2\sigma}{R} + 2\mu \left. \frac{\partial v}{\partial r} \right|_{r=R}. \quad (2.11)$$

En la ecuación 2.11 se puede observar que la presión parcial dentro de la burbuja p_{gas} está relacionada con la presión inicial $p_{gas,0}$ por la siguiente expresión [46]:

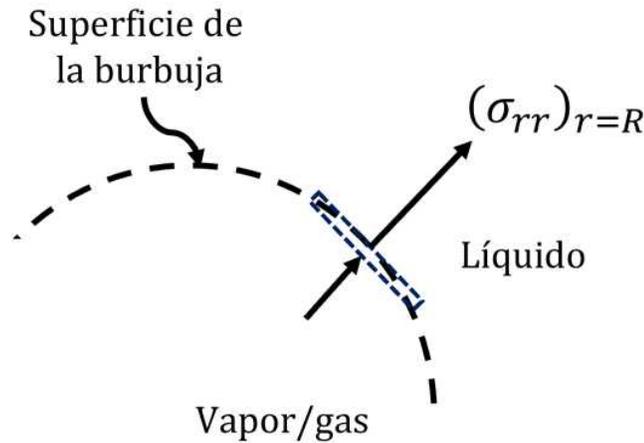


Figura 2.8: Porción de la superficie de la burbuja esférica (adaptado de [96]).

$$p_{gas}(t) = p_{gas,0} \left[\frac{R_0}{R(t)} \right]^{3\alpha} \quad (2.12)$$

donde el símbolo α representa la relación de capacidades caloríficas del gas $c_{p,gas}$ y $c_{v,gas}$.

Cabe mencionar que el último término de lado derecho de la ecuación 2.11 es el esfuerzo cortante que es directamente proporcional al gradiente de velocidad $\frac{\partial v}{\partial r}$ (que es la medida del cambio de velocidad). Se describe en el caso de un fluido viscoso de viscosidad dinámica μ .

En la sección anterior se consideró el caso en el que la burbuja está en equilibrio, por consiguiente, las condiciones iniciales fueron denotadas con el símbolo 0. Para las condiciones iniciales, entonces $\dot{R}(0) = 0$. Por lo tanto, cuando $\mu = 0$ para la condición no viscosa, la ecuación 2.11 se reduce a:

$$p_{\infty,0} = p_{gas,0} + p_{vap} - \frac{2\sigma}{R_0} \quad (2.13)$$

2.3.4.3. Ecuación de Rayleigh-Plesset

Debido a la simetría esférica de la burbuja, el flujo es de tipo fuente(o sumidero) y, por lo tanto, irrotacional. La ecuación de conservación de masa para un fluido incompresible se

obtiene como la div $\vec{v} = 0$, esto es [46]:

$$v(r, t) = \dot{R} \frac{R^2}{r^2} \quad (2.14)$$

En este caso particular, el término viscoso de la ecuación de Navier-Stokes es cero. Por lo tanto, tanto para un fluido viscoso como para uno no viscoso, la ecuación de momento es [46]:

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial r} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial r} \quad (2.15)$$

en la que el término ρ es la densidad del líquido.

Sustituyendo la ecuación 2.14 en la ecuación 2.15 y resolviendo las derivadas parciales correspondientes, se tiene que:

$$\ddot{R} \frac{R^2}{r^2} + 2\dot{R}^2 \frac{R}{r^2} - 2\dot{R}^2 \frac{R^4}{r^5} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial r} \quad (2.16)$$

Agrupando los términos de lado derecho de la ecuación:

$$\ddot{R} \frac{R^2}{r^2} + 2\dot{R}^2 \left[\frac{R}{r^2} - \frac{R^4}{r^5} \right] = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial r} \quad (2.17)$$

Si la ecuación anterior se integra con respecto a r tomando en cuenta las condiciones al infinito:

$$\ddot{R} \frac{R^2}{r} + 2\dot{R}^2 \frac{R}{r} - 2\dot{R}^2 \frac{R^4}{4r^4} = \frac{1}{\rho} [p(r, t) - p_\infty(t)] \quad (2.18)$$

La ecuación anterior se simplifica al considerar que sobre la interfase $r = R$, por lo tanto, la ecuación 2.18 se convierte en:

$$\rho \left[\ddot{R}R + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right] = p(r, t) - p_\infty(t) \quad (2.19)$$

Sustituyendo la ecuación 2.11 para la presión en la interfase, en la ecuación 2.18 y considerando que el término $\frac{\partial v}{\partial r}|_{r=R} = -2\frac{\dot{R}}{R}$ se obtiene la siguiente expresión:

$$\rho \left[\ddot{R}R + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right] = p_{vap} - p_\infty(t) + p_{gas,0} \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\alpha} - \frac{2\sigma}{R} - 4\mu \frac{\dot{R}}{R} \quad (2.20)$$

La ecuación anterior permite describir la evolución temporal de una burbuja de radio R y asimismo el campo de presión en el líquido cuando se conoce $p_\infty(t)$. Esa ecuación es bien

conocida como la ecuación de Rayleigh-Plesset y si se considera que el líquido es no viscoso, entonces el último término de lado derecho desaparecerá. En ese caso particular, la ecuación se conoce solo como ecuación de Rayleigh [46].

Como se observa, la ecuación Rayleigh y Rayleigh-Plesset son ambas ecuaciones diferenciales que debido a que presentan términos inerciales son ecuaciones altamente no lineales [46].

2.4. Hidrodinámica y números adimensionales

La cavitación es un tema de gran interés para la mecánica de fluidos, por tal motivo es importante revisar algunos de los conceptos clave para el tratamiento del presente trabajo. Asimismo, también se presentan algunos conceptos que se deben analizar para el diseño del dispositivo microfluídico.

2.4.1. Tipo de flujo

Cuando un fluido circula a través de una tubería, existirá una pérdida de energía relacionada con la fricción. Son por lo menos tres los parámetros importantes que se relacionan directamente con esta pérdida de energía: la velocidad, el tipo de fluido y la superficie de la pared del sistema por el que este fluyendo. Por lo tanto, un punto importante es analizar la relevancia de las pérdidas por fricción. Es posible analizar la pérdida de energía de un flujo debida a la fricción cuando pasa a través de tubos cilíndricos, constricciones o reducciones geométricas.

Uno de los primeros pasos para realizar cálculos de pérdidas por fricción es caracterizar el tipo de flujo; turbulento, transicional o laminar. Para ello, una forma práctica de clasificar la dinámica de un flujo es mediante el cálculo del número de Reynolds que enseguida se define.

2.4.2. Números adimensionales

Los números adimensionales representan en la ingeniería un grupo de variables que permiten estimar el orden de magnitud que caracteriza cierto sistema. En mecánica de fluidos, algunos

de estos números, como el número de Reynolds, Ohnesorge y Weber permiten analizar las características de un flujo. El comportamiento de un fluido en función de las pérdidas de energía asociadas depende de su naturaleza.

El número de Reynolds caracteriza la naturaleza del flujo, es decir, al calcular el número de Reynolds se puede predecir el tipo de flujo sin necesidad de observarlo directamente. El comportamiento de un fluido en función de las pérdidas de energía suele ser dependiente de si el flujo es laminar o turbulento.

El número de Reynolds depende de la velocidad del fluido, de las dimensiones geométricas del canal o tubo y de la viscosidad del fluido. En un tubo circular, un flujo puede ser caracterizado si se conoce: la densidad del fluido ρ , la viscosidad del fluido μ , el diámetro D del canal y la velocidad promedio del flujo v . La viscosidad del fluido es un variable sumamente crítica en el cálculo del número de Reynolds puesto que dichas fuerzas viscosas dominan sobre las fuerzas inerciales. El número de Reynolds está dado por la relación [106].

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu}. \quad (2.21)$$

De la ecuación 2.21, si $Re < 2000$, se trata de un flujo laminar que se caracteriza por fluir lenta y suavemente. Mientras que si $Re > 4000$ se trata de un flujo turbulento. Si el número de Reynolds esta entre 2000 y 4000, el régimen se denomina región crítica y no se puede predecir el tipo de flujo que existe [106].

El número de Weber We es un número adimensional que es un parámetro importante en la atomización de un líquido pues permite calcular la inestabilidad de un chorro líquido cuando las fuerzas aerodinámicas se vuelven significativas. El comportamiento del fluido al salir de una boquilla o canal puede clasificarse en diferentes regímenes según su forma, velocidad e inestabilidad. Uno de estos regímenes, conocido como régimen de goteo, ocurre cuando un líquido es emitido lentamente, formando una gota colgante que crece de manera gradual. Este régimen se caracteriza por un equilibrio cuasiestático entre las fuerzas de tensión superficial y las fuerzas de inercia, resultando en la formación de gotas grandes a bajas tasas de producción.

Tabla 2.1: Descripción de números adimensionales fundamentales en el estudio de la dinámica de fluidos.

Número adimensional	Expresión matemática	Significado de las variables	Interpretación física
Número de Reynolds Re	$Re = \frac{\rho v D}{\mu}$	ρ : es la densidad del fluido v : es la velocidad promedio D : el diámetro del canal μ : la viscosidad del fluido	Caracteriza la naturaleza del flujo del fluido
Número de Weber We	$We = \frac{\rho r V_{jet}^2}{\gamma}$	ρ : es la densidad del fluido r : es el radio de la boquilla V_{jet} : es la velocidad del chorro líquido γ : es la tensión superficial del líquido	Describe el límite más bajo de velocidad para que exista la formación de un chorro. En otros casos, se forman gotas, salpicaduras, etc.
Número de Ohnesorge Oh	$Oh = \frac{\mu}{\sqrt{\gamma \rho r}}$	μ : es la viscosidad del líquido r : es el radio del canal	Describe la influencia de fuerzas viscosas en la dinámica del fluido. Cuando las fuerzas viscosas son despreciables, el rompimiento del chorro solo está en función de las fuerzas inerciales y la fuerza de tensión superficial
Número de Cavitación σ_{cav}	$\sigma_{cav} = \frac{Re}{We}$	Re : número de Reynolds	La relación entre el número de Reynolds y el número de Weber permite relacionar el tipo de flujo con las características dinámicas de este

A medida que el caudal del líquido aumenta, se alcanza un punto en el que la energía cinética del fluido supera a la energía superficial, lo que da lugar a la formación de un chorro de líquido continuo. La velocidad mínima necesaria para la transición de goteo a chorro puede expresarse

en términos del número de Weber, definido como:

$$We = \frac{\rho r V_{jet}^2}{\gamma} \quad (2.22)$$

donde ρ es la densidad del fluido, r es el radio de la boquilla, V_{jet} es la velocidad del chorro líquido y la tensión superficial del líquido definida por γ .

Por otro lado, el número de Ohnesorge Oh es utilizado para estudiar la dispersión de líquidos en gases y en la tecnología de pulverización. Dependiendo de la velocidad del chorro, las características geométricas de la boquilla y las propiedades reológicas de los flujos, la ruptura de un chorro líquido en un gas en reposo puede ocurrir en los siguientes cuatro regímenes [107, 108]: (a) ruptura de Rayleigh, (b) primera ruptura inducida por el viento, (c) segunda ruptura inducida por el viento y (d) atomización.

En la Tabla 2.1 se resumen los números adimensionales más importantes. Algunos de ellos serán empleados en los cálculos realizados en el Capítulo 4 y 5 de este trabajo.

Como se presentó en este capítulo, una base para describir la dinámica de burbujas utilizada frecuentemente en las consideraciones teóricas es el modelo descrito por la ecuación de Rayleigh-Plesset [46, 96]. En el Capítulo 3 se analiza la cavitación óptica en la que se analizará entre otros aspectos la dinámica de las burbujas de cavitación.

Capítulo 3

Cavitación óptica

En este capítulo se estudia la cavitación óptica, que se define como la formación de cavidades de vapor y agua en líquidos inducidos por láser. Se distinguen principalmente dos procesos de cavitación, por un lado, uno que es resultado de la absorción no lineal en el medio, y por otro lado la formación de cavidades debido a un proceso de absorción lineal.

3.1. ¿Qué es la cavitación óptica?

En un proceso de interacción láser-materia, la radiación láser puede ser absorbida, transmitida, reflejada, esparcida o bien, puede presentarse algún otro fenómeno de tipo no lineal dependiendo las características del medio y los parámetros del láser [109]. La duración de los pulsos emitidos por los láseres tiene un impacto directo en su interacción con la materia y suelen clasificarse en láseres de pulsos cortos (del orden de ns) y láseres ultracortos (del orden de ps ó fs). En particular, si el haz láser es pulsado (\sim ns) y opera con valores de muy alta intensidad es posible observar absorción no lineal en líquidos transparentes. Así pues, los escenarios en los que se presenta un fenómeno lineal o no lineal en medios dieléctricos son el objeto de análisis del presente capítulo. El objetivo es diferenciar dos diferentes vías para inducir cavitación óptica.

Como se discutió antes, la generación de burbujas inducidas por láser (comúnmente de alta potencia y de pulsos cortos) en un medio líquido se conoce generalmente como cavitación óptica [93]. ¿Cómo se genera una burbuja de cavitación óptica?, ¿Cuáles son las características de las

burbujas de cavitación generadas con láseres de pulsos cortos/ultracortos o láseres de onda continua? A continuación, se abordarán estas preguntas con la finalidad de identificar los principios físicos que rigen la generación de burbujas de cavitación en función de las características y condiciones de operación del láser.

3.2. Cavitación con láseres de alta potencia y de pulsos cortos

En un proceso de absorción no lineal el coeficiente de absorción del medio está íntimamente relacionado con la intensidad de la luz incidente [110]. Entre mayor sea el campo eléctrico del láser mayor será la probabilidad de que un fenómeno no lineal ocurra [111, 112].

La ruptura dieléctrica se define como el proceso de ionización parcial o completo de un sólido, líquido o gas a través de la absorción de energía térmica o electromagnética. La consecuencia de ese fenómeno es la formación de un gas ionizado; un plasma [54].

3.2.1. Ruptura inducida por láser

Un plasma se puede producir a través de tres mecanismos: 1) ruptura térmica, 2) ruptura electrostática y 3) ruptura dieléctrica. Los dos primeros se originan en la naturaleza. Por un lado, en la ruptura térmica, como sucede en el sol, las temperaturas son altísimas, de miles a millones de grados Kelvin, lo que provoca que la materia ordinaria se derrita, se vaporice y luego se ionice debido a una serie de colisiones inducidas térmicamente. La ruptura electrostática o de corriente continua también se observa en la naturaleza, como en el caso de un rayo o en la ruptura de un aislante eléctrico [113], se define como la producción de plasma por ionización en cascada de electrones en un campo eléctrico estático muy fuerte. El tercer mecanismo surge después del año 1960, pues, la invención de láseres que generan intensos campos electromagnéticos hace posible la formación de plasma: ruptura dieléctrica a través de la absorción óptica de la radiación láser [52, 54, 113–115].

Asimismo, como los plasmas producidos naturalmente, la ruptura inducida por láser se puede presentar de dos formas diferentes: ruptura térmica inducida por láser y ruptura óptica. Por un lado, la ruptura térmica está relacionada con el uso de láseres de onda continua o de pulsos repetitivos con potencias promedio altas. Ocurre en escenarios en los que el tiempo de exposición del láser es prolongado. Comúnmente esa forma de ruptura ocurre en medios que tienen un coeficiente de absorción lineal muy alto; es decir, aquellos que son opacos a la longitud de onda del láser. Si se trata de un medio líquido, la absorción de energía no ocurre de forma explosiva, sino que existe un calentamiento progresivo (relativamente lento) que ocasiona que el líquido se caliente, evapore. En contraste, la ruptura óptica se origina por el uso de láseres de pulsos cortos o ultracortos (anchos de pulso de micro a femtosegundos). En ese caso *no* se da lugar a un proceso de absorción lineal o calentamiento, sino que los pulsos cortos dan lugar a procesos como la ionización en avalancha o ionización directa por absorción multifotónica [54]. La ruptura óptica constituye el mecanismo principal de absorción derivado del uso de láseres de alta intensidad en medios transparentes [116].

Si un láser de alta intensidad se enfoca en un medio líquido transparente como por ejemplo agua destilada, dicho medio se torna opaco cuando la cantidad de energía rebasa el umbral de ruptura óptica [117], esto ocurre a irradiancias de aproximadamente 10^{11} W/cm². El umbral de ruptura óptica depende del material y de la irradiancia del haz láser que se enfoca en el volumen de interés [54].

3.2.2. Mecanismos de ruptura inducida por láser

Existen dos mecanismos que dan lugar a la ruptura inducida por láser: ionización directa del medio vía absorción multifotónica o ionización de avalancha (también conocida como ionización en cascada) mediante absorción “bremsstrahlung” inversa [54].

3.2.2.1. Ruptura multifotónica y en cascada/avalancha

En un medio condensado se tienen electrones que están unidos a una molécula particular y electrones que están cuasi-libres; es decir, que tienen energía suficiente para moverse a través del medio condensado sin quedar atrapados en pozos de potencial localizados [54]. Sin embargo, cabe señalar que en este apartado para el caso de un medio condensado se usa el nombre de electrones o cargas *libres* en lugar de cuasi-libres.

En la **ruptura multifotónica** en líquidos *puros*, cada electrón es ionizado independientemente por absorción simultánea de múltiples fotones del campo aplicado, no requiere electrones *semilla* ni colisiones o interacciones partícula-partícula. El proceso de ruptura es, por lo tanto, independiente de impurezas y puede ocurrir incluso en medios demasiado difusos para permitir muchas colisiones durante la duración del pulso. Es potencialmente mucho más rápido que la acumulación de una cascada de electrones y puede, producirse incluso para los pulsos de láser más cortos [54].

La **ruptura por ionización** en cascada ocurre en dos pasos: 1) comienzo del proceso en cascada a través de la creación de electrones *semilla* y 2) acumulación en cascada hasta altas densidades de electrones libres [54]:

1. Para la iniciación en cascada se requiere que uno o más electrones libres estén presentes en el volumen focal al comienzo del pulso. En un medio impuro, es más probable que estos electrones *semilla* provengan de la ionización de impurezas por excitación térmica, lo que produce una densidad inicial de electrones libres en el volumen focal antes del pulso. En un medio puro, los electrones *semilla* deben producirse por ionización de unas pocas moléculas en el medio a través de la absorción multifotónica.
2. La acumulación en *cascada* comienza cuando los electrones *semilla* absorben fotones láser durante las colisiones con partículas pesadas (moléculas o iones), un proceso conocido como absorción de “bremsstrahlung” inversa. Las colisiones de partículas pesadas son necesarias para satisfacer la conservación de la energía y el momento cuando un electrón

libre absorbe un fotón. Cuando se ha alcanzado una energía mayor que el potencial de ionización, un electrón libre puede ionizar un electrón ligado al átomo por colisión, produciendo dos electrones libres de menor energía. La repetición de este proceso produce una multiplicación de electrones libres, una *cascada* de electrones que conduce a la ruptura.

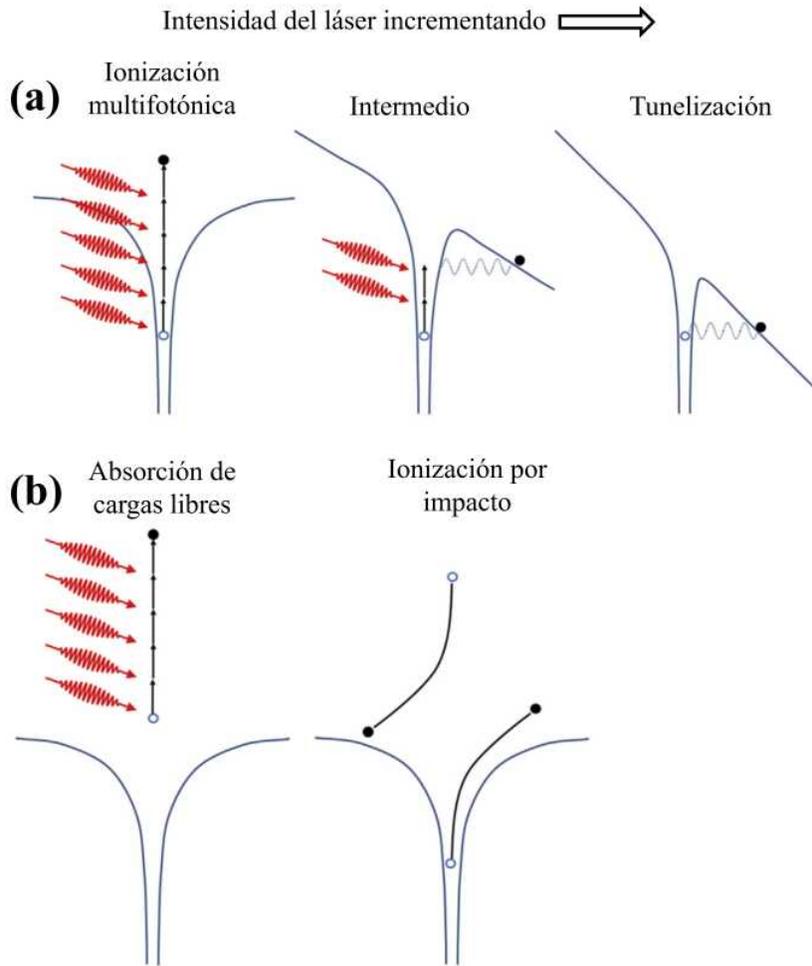


Figura 3.1: Esquema de la formación de plasma de electrones libres con pulsos de alta intensidad donde (a) la ionización multifotónica y de efecto túnel genera electrones libres que (b) absorben la radiación y el impacto ioniza el material circundante, lo que resulta en una ionización por cascada/avalancha [118].

En la Figura 3.1 se muestra un esquema que permite diferenciar los dos mecanismos de ruptura inducida por láser que dan lugar a la formación de plasma.

Resumen de las características de los mecanismos de ruptura inducida por láser [54]

- La ionización multifotónica es un proceso óptico no lineal que se vuelve predominante solo para irradiancias muy altas y el umbral de irradiancia para la ruptura multifotónica es típicamente más alto que el de la ruptura en cascada.
- Por lo general, se requieren altas irradiancias para el inicio multifotónico de la ruptura en cascada en medios puros. Por lo tanto, los electrones *semilla* aportados por las impurezas pueden reducir significativamente el umbral de ruptura en cascada para algunos medios impuros aun en pulsos largos.
- La ionización en cascada es, por mucho, la más común de los dos mecanismos de ruptura. Domina el proceso de ruptura para pulsos largos y exposiciones de onda continua en medios condensados.
- En medios líquidos, para anchos de pulso en el régimen de nanosegundos y superiores, el umbral de ruptura es significativamente más alto para la ruptura en cascada iniciada por multifotones, a diferencia de la iniciada por impurezas.
- En el régimen de pulso de femtosegundos, donde el campo no pudiera estar presente el tiempo suficiente en el volumen focal para lograr una cascada de electrones de menores a mayores densidades, puede ocurrir una transición a la ionización multifotónica como el mecanismo dominante.

En la Tabla 3.1 se describen los mecanismos físicos que predominan en la formación de plasma de acuerdo con la duración del pulso láser.

Tabla 3.1: Mecanismos de generación de plasma en función del ancho del pulso del láser. Valores umbrales del rompimiento en agua destilada para diferentes duraciones de pulso [110].

Tipo de láser – duración de pulso	Intensidad I_{th} (10^{11} W·cm ⁻²)	Mecanismo para la formación de plasma	Referencia
Láser de pulso “largo” – 6 ns	0.79 ± 0.08	Ionización en cascada (en medios puros es necesaria la ionización multifotónica)	[50]
Láser de pulso “corto” – 30 ps	3.70 ± 0.14	La ionización multifotónica es el mecanismo que más contribuye a la formación de plasma. También existe ionización en cascada	[50]
Láser de pulso “ultracorto” – 100 fs	57.7	La ionización multifotónica es el mecanismo que predomina	[51]

3.2.3. Generación de plasma

La dinámica de formación de plasma puede comprenderse fácilmente a partir del análisis de la interacción del haz láser con los átomos y electrones del medio en el que incide.

A continuación, se describe el caso hipotético de un solo electrón [119]. Cuando un láser de gran intensidad es altamente enfocado en un medio dieléctrico transparente, el campo eléctrico intenso provoca que algunos fotones sean absorbidos simultáneamente por un electrón en la banda de valencia. Una vez que ese electrón de valencia adquiere energía superior al potencial de ionización, realiza una transición hacia la banda de conducción. Ese electrón en la banda de conducción puede adquirir aún más energía del campo incidente ocasionando que se acelere y

pueda ionizar a un átomo o molécula circundante por impacto. Como resultado, ahora son dos electrones que repiten el proceso anterior originando una drástica serie de colisiones en el medio circundante. Es decir, se desencadena una ionización en cascada que tiene como consecuencia la formación de plasma [118].

En resumen, el proceso de interacción láser-materia puede ser descrito gráficamente según su evolución temporal como se observa en la Figura 3.2.

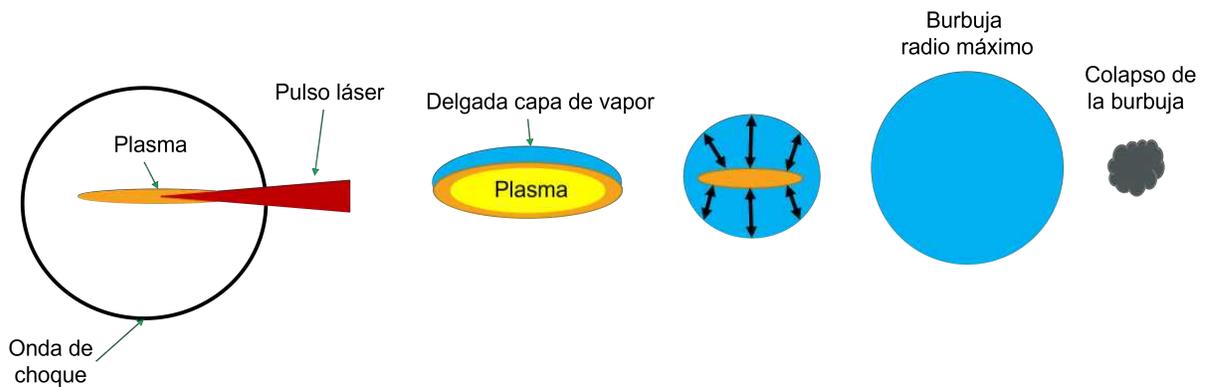


Figura 3.2: Proceso que envuelve la interacción láser materia: ruptura óptica, plasma, emisión de onda de choque y generación de burbuja de cavitación.

El proceso descrito en la Figura 3.2 se resume de la siguiente manera: La interacción de un campo intenso de radiación electromagnética con los electrones en un medio condensado puede conducir a la generación de electrones libres en la banda de conducción a través de procesos no lineales como la ionización multifotónica, efecto túnel o ionización en cascada [120]. Esas cargas libres pueden ganar suficiente energía cinética del campo eléctrico por absorción de “bremsstrahlung” inversa para producir más portadores libres a través de la ionización por impacto [115]. La rápida ionización del medio conduce a la formación de plasma y a un aumento drástico del coeficiente de absorción ya que el plasma absorbe la radiación visible más fuertemente que la materia transparente; ya que es lo suficientemente denso para absorber una cantidad significativa del campo de radiación al medio puede inducir ruptura óptica o ruptura inducida por láser [117, 121, 122]. Por lo tanto, puede ser rápidamente calentado por

el haz láser a temperaturas del orden de 10^4 °K [123, 124], produciendo que el plasma emita radiación visible y presiones de plasma tan altas como $10^4 - 10^5$ bar [54, 125–127]. Las altas temperaturas y presiones conducen a la expansión del plasma, la cual ocurre adiabáticamente, esto significa que gran parte (en algunos casos hasta más del 60 %) de la energía depositada en el plasma se convierte en efectos mecánicos [54]. De modo que, el plasma se expande a velocidades supersónicas (número de Mach entre 1-2) impulsando una onda de choque que se propaga a través del líquido circundante. Eventualmente el plasma se desacelera comprimiendo el medio que lo rodea hasta extinguirse. Al expandirse el plasma, la intensidad de emisión incrementa rápidamente y luego decae de forma exponencial hasta que se extingue. Cuando el plasma se enfría y comprime, la energía transferida al medio circundante produce la formación de una burbuja de cavitación en la frontera del plasma. Esa burbuja consecuentemente se expande y eventualmente colapsa emitiendo una onda de choque [112, 128].

En la Figura 3.3 se presenta una comparación del mecanismo de ruptura óptica para distintos parámetros del láser. Los valores umbral para formación de plasma en un líquido dependen de las condiciones de operación del láser: energía del láser, la duración del pulso y la óptica que determina la geometría de enfocamiento del láser en el líquido [47, 50].

3.2.4. Formación y dinámica de la burbuja de cavitación por un plasma caliente

El proceso de ruptura óptica se caracteriza por la generación de plasma, la emisión de ondas de choque y la formación y colapso de burbujas de cavitación. Como se discutió antes, la formación de plasma en el líquido trae consigo la emisión de una onda de choque que se propaga y disipa en microsegundos [50]. Asimismo, el proceso de formación de la burbuja de cavitación trae también consigo la emisión de una onda de choque cuando colapsa la burbuja. Sin embargo, la onda de choque asociada a la expansión del plasma o como consecuencia del colapso de la burbuja de cavitación son de diferente naturaleza y tienen distintas características. Ambos fenómenos son de gran interés debido al gran número de aplicaciones que aprovechan

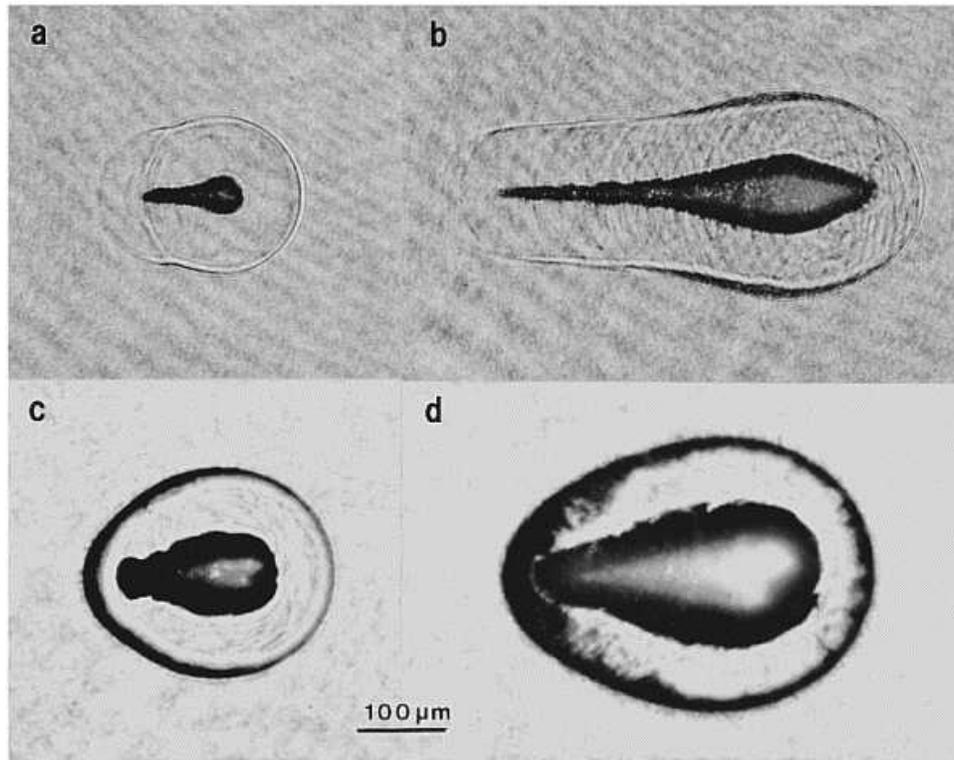


Figura 3.3: Plasma, onda de choque y burbuja de cavitación producidos por un láser de Nd:YAG con diferentes anchos de pulso y energía del láser: a) 30 ps, 50 μJ ; b) 30 ps, 1 mJ; c) 6 ns, 1 mJ; d) 6 ns, 10 mJ. Todas las imágenes fueron capturadas 44 ns después de la ruptura óptica [47].

la emisión de ondas de choque y la generación de burbujas de cavitación [129].

Antes se discutió brevemente la evolución temporal de la formación del plasma. En el estado final de ese proceso, una gran cantidad de energía es liberada rápidamente a causa de la expansión del plasma, es debido a este desgaste de energía que de forma consecuente se presenta lo que se denomina enfriamiento del plasma. Mientras el plasma se expande, se lleva a cabo una transferencia de energía hacia la región circundante al plasma, en la que se da lugar una transición de fase del líquido, creándose una delgada película de vapor que se ha formado a una alta temperatura. El proceso anterior representa el inicio de la formación de una burbuja de cavitación que debido a su elevada presión se expande en todas direcciones en contra del líquido

y simultáneamente comprimiendo el plasma [128]. Este último proceso describe la dinámica de una burbuja de cavitación, la cual adopta una forma casi esférica debido a las distintas fuerzas que intervienen. En dicho proceso de cavitación, es de gran importancia entender y predecir la evolución de la burbuja [130].

En la Figura 3.4 se aprecia la forma del plasma en el primer fotograma de la imagen y enseguida se observa la evolución de la burbuja de cavitación. La burbuja aumenta de tamaño hasta un radio máximo para después colapsar en un lapso más corto que su crecimiento. Asimismo, se pueden apreciar algunos rebotes después del colapso de la burbuja.

El tiempo de vida de la burbuja de cavitación es generalmente de unos cientos de microsegundos y varía en función de los parámetros del láser y enfocamiento del mismo [54]. En contraste, la duración del proceso de generación de plasma es al menos 2 órdenes de magnitud menor.

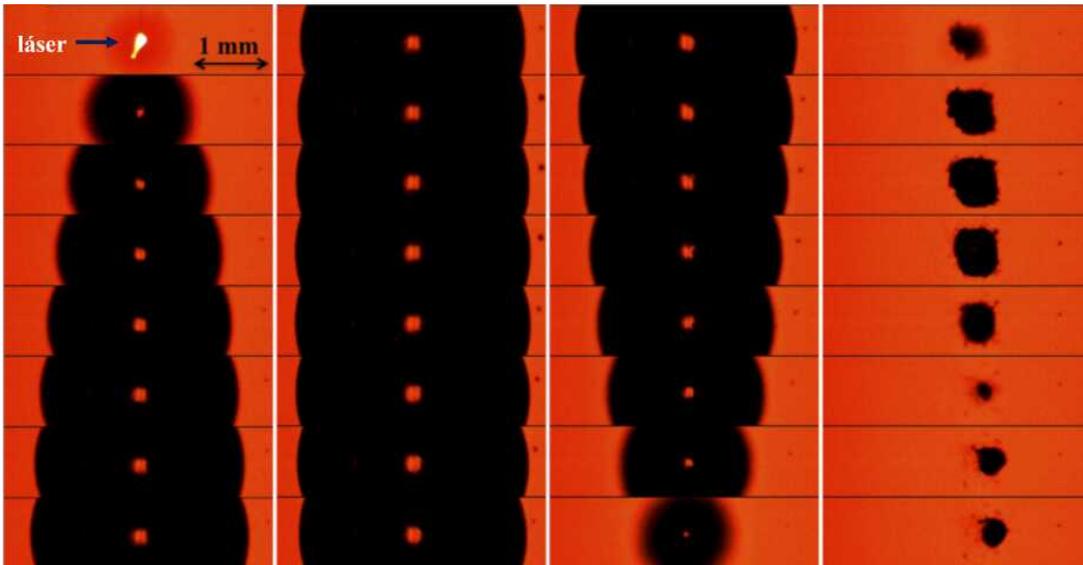


Figura 3.4: Imágenes de la forma del plasma y dinámica de la burbuja de cavitación inducida por láser. La velocidad de captura es 64×10^3 imágenes por segundo. Corresponden a una energía del láser de 22 mJ y un ángulo de enfocamiento del láser de 53° [112].

La dinámica de la burbuja comprende una etapa de expansión y compresión. Para eventos

de ruptura de alta energía, pueden ocurrir múltiples colapsos y expansiones, que finalizan solo cuando la energía almacenada es insuficiente para sostener el crecimiento de la burbuja [54] en analogía al comportamiento de un oscilador amortiguado [131]. Entre las etapas de expansión y compresión de la burbuja, cuando la presión en el interior de la burbuja alcanza la presión del líquido, la burbuja se encuentra en un estado de equilibrio con el medio circundante. En esa condición, la burbuja alcanza su radio máximo y permanece en un estado de cuasi-equilibrio un tiempo mayor que en las etapas de compresión y colapso [128]. El colapso de la burbuja de cavitación genera presiones $P > 10^2 - 10^4$ MPa, mientras que, en el proceso de expansión del plasma, la presión en el borde de plasma oscila entre 1300 – 7150 MPa de acuerdo con los parámetros del láser; intensidad y ancho de pulso [47].

3.3. Termocavitación

A diferencia de la cavitación inducida por láseres de pulsos cortos o ultracortos, los láseres de onda continua (OC) operan comúnmente con intensidades de entre 4 – 5 órdenes menores al umbral de ionización y por lo tanto no producen plasma. Asimismo, los láseres de OC son por lo regular más compactos y económicamente más asequibles.

3.3.1. Supercalentamiento del agua

Un líquido supercalentado está más allá de la temperatura de ebullición. Por lo tanto, cabe mencionar que se han distinguido dos métodos de cavitación; isotérmica e isobárica para no confundirse con el proceso de ebullición. Diversos métodos experimentales presentan el estudio de la cavitación en agua. Sin embargo, ahora solo es de nuestro interés mencionar aquellos trabajos que describan los resultados de calentar el agua más allá de la temperatura de ebullición, T_e . A continuación, se presentan cuatro métodos acerca de supercalentamiento del agua, de los cuales solo se describen los experimentos mejor logrados que implementan nucleación homogénea.

Se ha demostrado que el uso de tubos capilares de pequeñas dimensiones reduce los efectos de las impurezas, por lo que son comúnmente utilizados en el diseño de experimentos de nucleación homogénea, que tienen lugar en condiciones de extrema pureza, como se señaló en el Capítulo 2. Los experimentos por *calentamiento en tubos capilares* representan los primeros hallazgos del supercalentamiento del agua. En general, ese método experimental consiste en calentar un recipiente con agua por medio de la inmersión en un baño caliente (baño maría) [132]. Comúnmente el líquido del baño caliente es algún tipo de aceite porque se evapora muy poco. El primer experimento que impulsó al estudio y análisis del supercalentamiento del agua fue realizado por Jean-André de Luc [133] en el siglo XVIII. De Luc usó en su experimento un frasco de vidrio que contenía agua depurada de aire, dicho recipiente estaba inmerso en aceite, el cual utilizó para calentar el agua a baño maría. En su trabajo reportó que, a presión atmosférica, el agua alcanzó una temperatura de aproximadamente 123 °C sin que hirviera.

Entre los trabajos realizados mediante calentamiento de tubos capilares destacan los resultados resumidos en la Tabla 3.2. Los datos de la Tabla 3.2 muestran que Kenrick & Gilbert [135] y Biggs (quien después reproduciría los experimentos de Kenrick) [136] registraron una temperatura de cavitación T_{cav} de hasta 270 °C a presión atmosférica P_{atm} ; es decir, consiguieron sobrecalentar el agua más allá de su punto de ebullición (presión= P_{atm}). Aunque los experimentos implementados muestran que se usaron diferentes materiales con distintas características, el principio físico fue el mismo; calentar el agua dentro de un tubo capilar. Por ejemplo, Kenrick & Gilbert usaron un tubo capilar de Pyrex en forma de U con diámetros de 0.3 – 1 mm como se observa en la Figura 3.5.

Otros métodos experimentales han sido utilizados para el análisis del supercalentamiento del agua. Por ejemplo, el método del *calentamiento de un líquido “host”* consiste en calentar gotas de agua en un líquido de mayor T_e . Tal técnica resulta interesante porque basta con calentar un pequeño volumen de agua y porque la interfase líquido-líquido no es abrupta. Este tipo de experimentos han reportado que la T_{cav} se encuentra en un rango de 250 – 280 °C [138–140]. Sin embargo, un aspecto a considerar es la solubilidad entre ambos líquidos, ya que

Tabla 3.2: Resumen de los experimentos realizados mediante el método experimental clasificado como calentamiento de capilares [132].

Nombre del personaje	Dispositivo usado (dimensiones)	T_{cav} (a presión atmosférica)	Referencia
De Luc	Botella de vidrio	122.5 °C	[133]
Donny	Tubo de vidrio (8 mm de diámetro)	135 °C	[134]
Kenrick y Gilbert	Tubo capilar en forma de U de Pyrex (0.3-1 mm de diámetro)	270 °C	[135]
Briggs	Tubo capilar en forma de U	270 °C	[136]
Brereton et. al	Capilar de silica (20–150 μm)	240 °C – 170 °C	[137]

a altas temperaturas resulta ser una limitante.

Por otro lado, el método de pulso de corriente eléctrica o calentamiento de Joule difiere de las técnicas anteriores, ya que es un método en el que se puede calentar directamente el agua mediante un alambre de plata, o bien, estudios recientes han probado el uso de una placa metálica en su lugar [141–144]. En la Figura 3.6 Derewnicki [145] presenta el arreglo experimental de este método. Él utilizó un calentador hecho de alambre de platino (0.025 mm de diámetro y aproximadamente 10 mm de largo). A través del calentador metálico fluye una corriente alta por un corto período de tiempo, lo que conduce a la nucleación de una burbuja que permite que el calentador incremente su temperatura debido a que transfiere menos energía

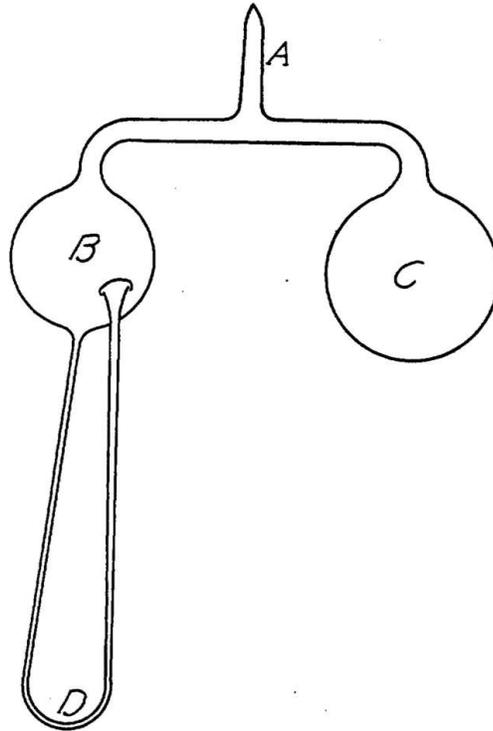


Figura 3.5: Tubo capilar de Pyrex en forma de U utilizado en el experimento de Kenrick [135].

en forma de calor al líquido [132]. Sea un alambre o placa metálica el elemento usado como calentador, se ha reportado en ambos casos que la T_{cav} es mayor comparada con los dos métodos anteriores. Por ejemplo, Skripov [146] y su equipo de trabajo lograron alcanzar una T_{cav} de hasta 302 °C a presión atmosférica.

Con la llegada del láser, se observó que era posible calentar (o supercalentar) el agua enfocando un láser a una longitud de onda que absorba el líquido [95, 147]. Ese método experimental se denomina cavitación inducida por láser. Debido a las suposiciones que se realizan acerca de la absorción de la luz, los resultados no han sido del todo precisos. Por ejemplo, algunos trabajos han reportado una T_{cav} de 300 °C mediante este método experimental [148]. Como una alternativa, Yavas et al. [149] implementa un método indirecto para supercalentar el agua. Ellos usan un láser pulsado de 16 ns a una longitud de onda de 234 nm, donde el agua es transparente. El haz es irradiado hacia una delgada película (200 nm) de cromo de 1 cm × 1 cm que está

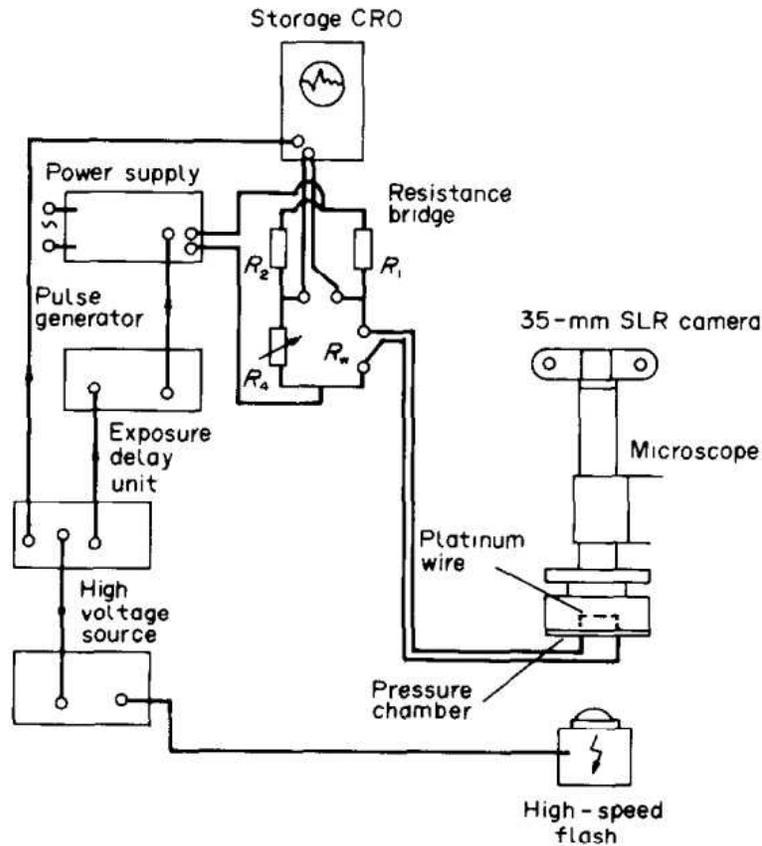


Figura 3.6: Arreglo experimental del método de pulso por calentador [145].

inmersa en el agua. Las mediciones de la reflectancia óptica fueron analizadas para proporcionar la cinética de crecimiento de la burbuja y los valores umbral de la vaporización explosiva del agua. Por ejemplo, estimaron a nivel simulación una T_{cav} de 153 °C. Sin embargo, él notaría después que la T_{cav} dependía del detector usado. Pues obtenía diferentes T_{cav} si usaba como detector un sensor de temperatura óptico de película delgada ($T_{cav} = 200$ °C) o si empleaba un detector más sensible; una sonda de plasmón superficial ($T_{cav} = 111$ °C) [150]. En ese sentido, comparando el experimento anterior (cavitación inducida por láser) con el método de calentamiento por pulso de corriente en el que las dimensiones del alambre son del orden de decenas de micrómetros, se puede especular que los detectores utilizados en este último método podrían estar sobreestimando la T_{cav} [95].

Los resultados discutidos anteriormente se clasificaron de acuerdo con el método experimental implementado. Fueron seleccionados los trabajos que se dieron a la tarea de conseguir el máximo grado de metaestabilidad que puede alcanzar el agua líquida mediante nucleación homogénea. En conclusión, los experimentos muestran que la T_{cav} que se ha logrado alcanzar a presión atmosférica es de aproximadamente 300 °C. Sin embargo, en la práctica, es muy complicado obtener nucleación homogénea, en la mayoría de los casos la cavitación será heterogénea, resultado de las impurezas del medio que reducen el umbral de cavitación [95]. En ese sentido, a continuación, se analiza un tipo especial de cavitación; la termocavitación.

3.3.2. ¿Cómo se genera la termocavitación?

La termocavitación a diferencia de la cavitación óptica producida por un plasma caliente (con temperaturas del orden de 10^4 °K) es consecuencia de un proceso de supercalentamiento de un líquido. Si se trata de agua líquida, el grado máximo de metaestabilidad esta alrededor de ~ 300 °C. En contraste con los láseres pulsados, en los que comúnmente se utilizan medios líquidos transparentes para la generación de la cavitación, la termocavitación implica el uso de líquidos altamente absorbentes a la longitud de onda del láser para que se lleve a cabo un proceso de calentamiento del líquido.

Cuando un haz láser de OC o de pulsos largos se enfoca en un líquido altamente absorbente, el volumen adyacente a la superficie de contacto con el haz se calienta rápidamente en función de la intensidad óptica del haz. El líquido se calentará hasta su límite espinodal (aproximadamente 300 °C), es decir, al máximo grado de metaestabilidad. La rapidez con se alcanza el límite espinodal dependerá de intensidad del haz. En esa condición, se vuelve inestable. Ante cualquier fluctuación del medio tiene lugar una transición de fase explosiva que nuclea una burbuja de vapor que crece y se expande violentamente para después colapsar. En medios altamente absorbentes, la burbuja se generará en la interfaz de la contenedor-solución, debido a la fuerte absorción de la solución (a una profundidad de penetración de la luz de algunas decenas de micras $1/\alpha$, donde α es el coeficiente de absorción). La burbuja toma una forma semiesférica

como se observa en la Figura 3.7. La burbuja llega a crecer hasta un radio máximo y después colapsa súbitamente (comparado con el tiempo de crecimiento de la burbuja) [151]. Rastopov y Sukhodolsky [152, 153] fueron los primeros en reportar la técnica denominada hoy en día como termocavitación.

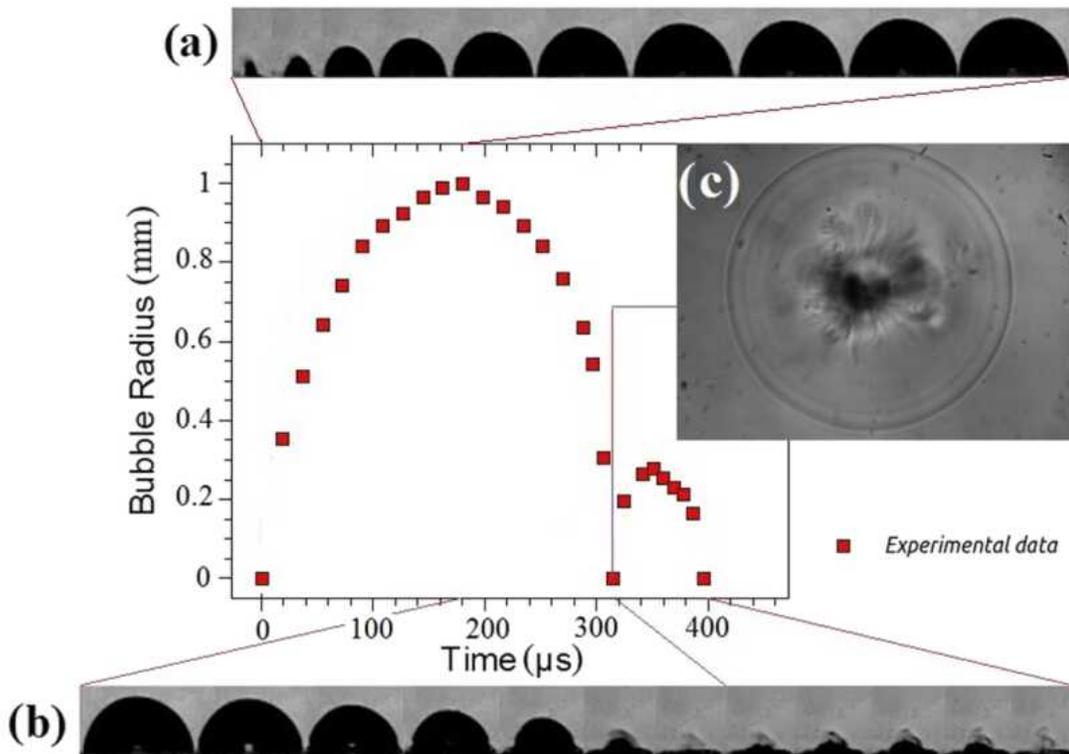


Figura 3.7: Evolución temporal de una sola burbuja formada a una distancia fuera de foco $z \sim 260 \mu\text{m}$ y con una intensidad óptica $I \sim 0.7 \text{ kW/cm}^2$. (a) Vista lateral de la expansión de la burbuja, (b) vista lateral del colapso y rebote de la burbuja, y (c) vista superior del colapso de la burbuja y emisión de ondas de choque [145].

De lo discutido anteriormente se pueden resumir las siguientes características de la termocavitación comparada con la cavitación óptica.

Características de la termocavitación

1. En termocavitación no hay formación de plasma debido a la baja intensidad del láser. Por la tanto, se requiere que el líquido sea altamente absorbente a la longitud de onda del láser. Se han utilizado soluciones absorbentes a base de sales, por ejemplo, el nitrato de cobre diluido en agua destilada [154], agua pura, pero usando láseres con longitud de onda 2-3 μm donde el agua tiene un máximo de absorción, colorantes solubles en agua, nanopartículas, o incluso películas delgadas metálicas [155].
2. En termocavitación, la burbuja se crea en la superficie de la cavidad (interfaz cavidad-solución) por el supercalentamiento de un volumen líquido, por lo tanto, se genera una burbuja de geometría hemiesférica [151]. A diferencia, con los láseres de pulsos cortos o ultracortos la burbuja se forma en el lugar de enfocamiento del láser.
3. Las ondas acústicas son ondas de presión que se propagan a la velocidad del sonido, que en agua destilada es de 1486 m/s. Las ondas de choque son ondas de presión que se propagan en un medio a velocidades supersónicas. La velocidad de una onda de choque decaerá asintóticamente a la velocidad del sonido después de que se ha propagado a cierta distancia en el medio. Las ondas de choque pueden ser consideradas como ondas acústicas cuando sus velocidades son indistinguibles de la velocidad acústica [54]. El colapso de una burbuja mediante láseres de onda continua a diferencia de los láseres pulsados genera una onda de presión de más baja intensidad como se describe en la Tabla 3.3.

En la Tabla 3.3 se comparan las características de la formación de burbujas por cavitación óptica con láseres de pulsos cortos/ultracortos y mediante termocavitación. Se pueden observar las diferencias en cuanto a presión, temperatura, tiempo de vida de la burbuja, etc.

Tabla 3.3: Comparación de las características de las burbujas generadas por cavitación óptica y por termocavitación.

Técnica	Temperatura T, del volumen que da lugar a la formación de la burbuja	Presión P, de la onda de choque por el colapso de la burbuja	Tiempo de vida de la burbuja	Velocidad máxima de la pared de la burbuja
Cavitación óptica	Plasma alcanza: $T = 10^4 \text{ °K}$ [124]	10^9 Pa [156]	Duración de plasma: 43–148 ns [47, 157, 158]	Láseres pulsados en escalas de tiempo cortas (ns): 390–2450 m/s pero decrece rápidamente a 100–300 m/s en tan solo 150 ns después de la formación de plasma [47, 157, 158]
Termocavitación	Volumen supercalentado alcanza: $T \sim 300 \text{ °C}$ [132, 145, 147, 148]	10^5 Pa [159]	$\sim 250 - 1700 \mu\text{s}$ Para radios de burbujas de: $\sim 0.3 - 1 \text{ mm}$ [160]	$\sim 10 - 25 \text{ m/s}$ [160]

3.4. Dispositivos para la generación de microchorros líquidos mediante termocavitación

Los primeros dispositivos más ampliamente utilizados para la generación de chorros líquidos con láseres pulsados consistieron en tubos capilares (ver Figura 3.8), los cuales se encuentran disponibles en una diversidad de diámetros sin la necesidad de implementar alguna técnica compleja para su fabricación. Los chorros líquidos producidos en tubos capilares pueden alcanzar una velocidad de hasta 850 m/s, debido al enfocamiento hidrodinámico, consecuencia de la

3.4 Dispositivos para la generación de microchorros líquidos mediante termocavitación

formación del menisco en el tubo capilar debido a la adherencia a la pared del contenedor. Por lo tanto, la formación del menisco es crítica para la producción de chorros líquidos enfocados de alta velocidad. Sin embargo, los chorros producidos por esta vía pueden tener un diámetro hasta 10 veces menor que el diámetro del tubo capilar, lo que implica la expulsión de un volumen líquido muy pequeño en comparación con la dosis total a inyectar [58, 161].

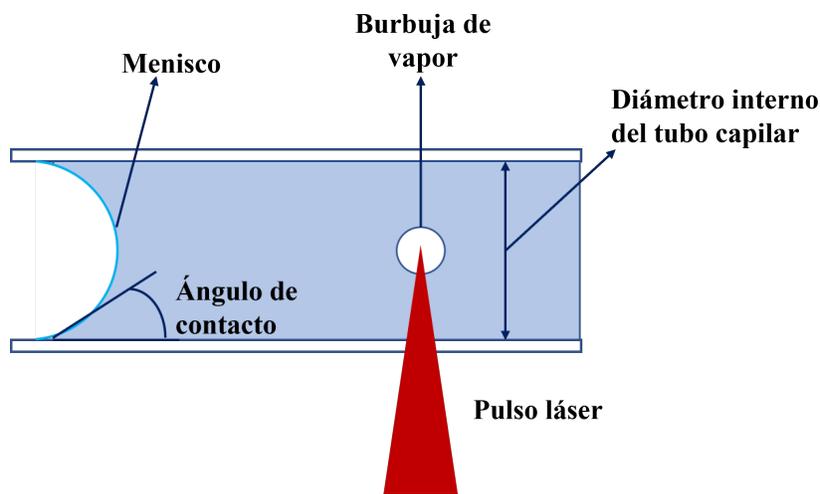


Figura 3.8: Dibujo de una vista lateral de un tubo capilar en que tiene lugar la formación del microchorro líquido.

Por lo anterior, los tubos capilares no resultan funcionales en aplicaciones reales como los inyectores libres de agujas, puesto que es indispensable inyectar de forma precisa y controlada la dosis del fármaco. Por tal motivo, han surgido propuestas novedosas en cuanto al diseño del dispositivo, aunque no son tan populares debido a que la implementación involucra técnicas de fabricación complejas y/o costosas. Por tal motivo, se prefieren procesos de prototipado rápido que a su vez aseguren la robustez del dispositivo. El método de fabricación debe permitir la configuración del diseño del dispositivo en cuanto a la forma, geometría y características del canal/boquilla de salida.

3.4.1. Evolución de dispositivos microfluídicos: Grupo de trabajo de INAOE

Berrospe-Rodríguez et. al empleó un dispositivo microfluídico que registro la expulsión de chorros de una velocidad de hasta 70 m/s [82]. La Figura 3.9(a), obtenida con un microscopio, muestra el dispositivo microfluídico utilizado para la generación de chorros líquidos mediante termocavitación.

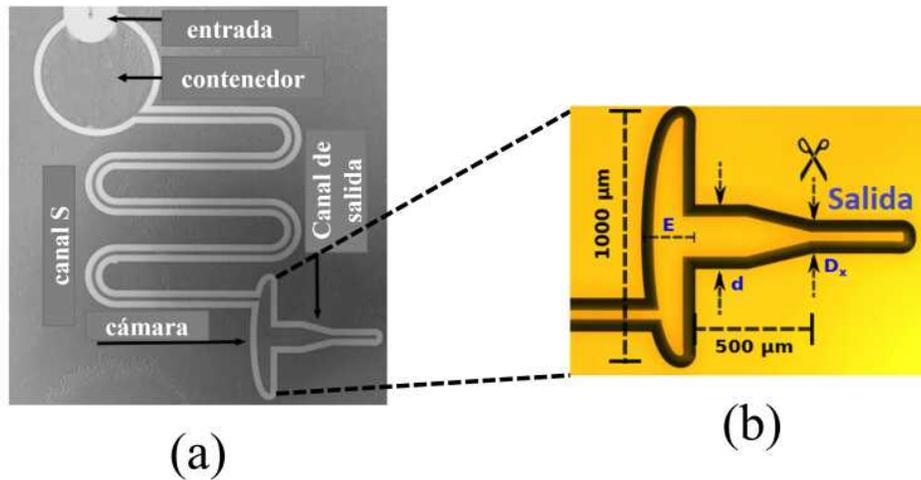


Figura 3.9: (a) Imagen de microscopio de un dispositivo microfluídico para la producción de chorros líquidos por termocavitación. (b) Imagen ampliada del dispositivo donde se confina el líquido y ocurre la expansión de la burbuja [82].

En la imagen de la Figura 3.9(b), se puede observar con mayor detalle la cámara en donde está confinado el líquido y donde se genera la expansión de la burbuja. El dispositivo fue fabricado en vidrio mediante técnicas de grabado de microfabricación. El objetivo de su trabajo fue incrementar la velocidad del chorro líquido asegurando su estabilidad. Para ello, diseñaron y fabricaron dispositivos con diferente configuración geométrica. Los parámetros de la cavidad que analizaron están descritos en la Figura 3.9(b), donde: D_x es el diámetro del canal de salida, d es canal antes de la reducción cónica y E es a longitud del canal. El dispositivo tenía que ser

3.4 Dispositivos para la generación de microchorros líquidos mediante termocavitación

rellenado con cada disparo, debido a que el volumen expulsado correspondía con el volumen de la burbuja de cavitación, que al crecer hasta su máximo radio ocupaba casi la totalidad de la cavidad. Lo que representaba una desventaja, pues no era un dispositivo muy práctico debido a que la cantidad de volumen expulsado era de apenas algunos nanolitros. Asimismo, se observó que la velocidad del chorro estaba limitada por la velocidad de crecimiento de la burbuja en la cavidad.

Con base a los resultados de Berrospe-Rodríguez et. al., fue propuesto un diseño diferente de la cavidad, el cual fue optimizando numéricamente por Zaca-Morán et al. [162]. En ese trabajo teórico-experimental, se presenta el diseño de un dispositivo que consistía en una cavidad de elíptica truncada en los focos de la elipse, como se muestra en la Figura 3.10.

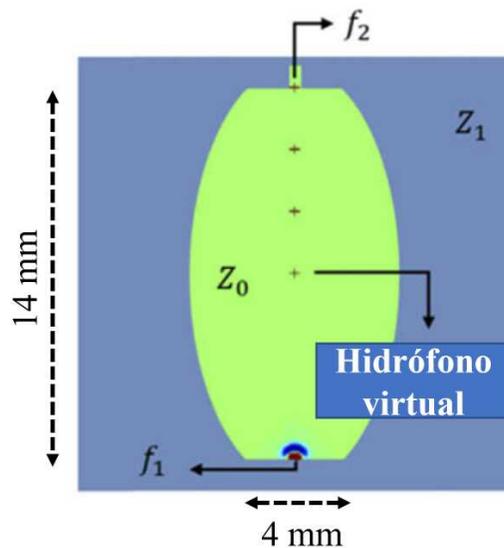


Figura 3.10: Diseño en 2D de una cavidad elíptica truncada con una excentricidad de $\epsilon = 0.833$ [162].

De la Figura 3.10, los símbolos f_1 y f_2 representan los focos de la elipse y Z_0 y Z_1 representan las impedancias del líquido y las paredes de la cavidad, respectivamente. Realizaron simulaciones numéricas utilizando el método de Diferencias Finitas en el Dominio del Tiempo (FDTD por sus

siglas en inglés) para estudiar la propagación de una onda acústica emitida desde el foco inferior de la cavidad, simulando de esa manera el colapso de una burbuja generada por termocavitación. Eligieron una geometría especial de elipses en la que un rayo saliendo de un foco de la elipse terminará en el otro foco independientemente de la dirección del rayo. Asimismo, estudiaron la influencia de parámetros como la impedancia acústica de las paredes de la cavidad y la excentricidad de la elipse. El análisis en el diseño y las propiedades del material de la cavidad tenía como objetivo concentrar de manera eficiente la mayor parte de la energía de la onda de presión a la salida del canal para la expulsión de un chorro líquido de alta velocidad.

Con base a los trabajos anteriores, el dispositivo diseñado en este trabajo se inspiró además de un inyector implementado por Mi-ae Park y colaboradores en el año 2012 [163]. Ellos fueron los primeros en usar una membrana elástica para separar el fármaco del líquido en donde se genera la cavitación. De esta forma se pretende que la composición química del medicamento/fármaco no se altere como consecuencia del calentamiento local al enfocar el láser. En el año 2017, Hwi-chan Ham et al. [164] de ese mismo equipo de trabajo, presentaron el diseño de la cavidad como se ilustra en la Figura 3.11. En el diagrama se observa que el dispositivo tiene una boquilla cónica a la salida que permite acelerar el líquido para la administración transdérmica de fármacos. Además, cuenta con una membrana elástica que separa en dos cámaras el dispositivo. En la cámara inferior se genera una burbuja de cavitación inducida por láser que al expandirse rápidamente empuja la membrana elástica para la liberación controlada del fármaco. La otra cámara sirve como almacenamiento del fármaco, además tiene un canal de relleno para recargar el medicamento cuando sea necesario.

En este trabajo se propone el diseño de un dispositivo microfluídico fabricado en un sustrato de vidrio mediante una técnica de grabado químico asistido por láser de pulso ultracorto. Este proceso es conocido por sus siglas en inglés como FLICE [165–167].

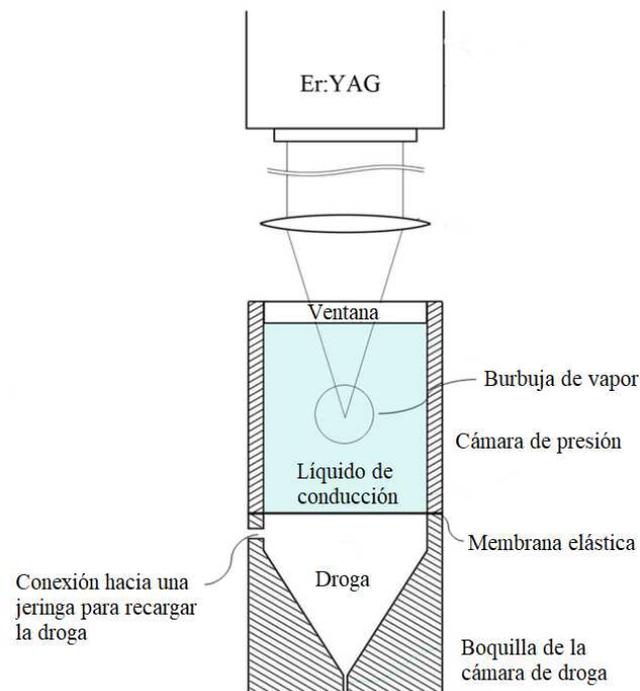


Figura 3.11: Esquema de un inyector de microchorros. El diseño del inyector muestra la cámara de presión unida a una boquilla cónica que contiene el fármaco [164].

Capítulo 4

Generación y análisis de microchorros líquidos

En este capítulo se presenta la metodología para la generación y estudio de microchorros líquidos de alta velocidad mediante termocavitación. Primero, se analizan las características de los inyectores que impulsaron las mejoras en el diseño del dispositivo utilizado en este trabajo. Se estudia experimentalmente la dinámica de las burbujas de vapor producidas por termocavitación dentro de una cámara de vidrio. Asimismo, se analiza experimentalmente la velocidad, volumen y potencia de impacto de los chorros líquidos en función del tamaño del haz láser. Finalmente, se presentan los parámetros para generar chorros líquidos que podrían tener aplicación en la inyección libre de agujas.

4.1. Optimización y fabricación del dispositivo microfluídico

Con el propósito de mejorar el dispositivo en cuanto a la velocidad de generación de los chorros líquidos y la administración precisa del medicamento, los trabajos discutidos en la sección 3.4 fueron fundamentales en el rediseño de la cavidad implementada en este trabajo.

En primer lugar, se utilizó como referencia la cavidad elíptica propuesta por Zaca-Morán

[162]. Ese diseño fue optimizado posteriormente por Pérez Corte mediante un análisis a nivel simulación implementado en el módulo de acústica del software COMSOL Multiphysics®. Pérez-Corte examinó la propagación de una onda acústica en un fluido contenido en una cavidad de tipo elíptica. Analizó diferentes parámetros geométricos del canal de salida del dispositivo con la finalidad de concentrar la mayor cantidad de energía de la onda para la generación de un chorro líquido [67].

Finalmente, con base en lo anterior, en la Tabla 4.1 se describen los parámetros que se consideraron en el diseño de la cavidad fabricada en este trabajo. Las modificaciones que se realizaron fueron las siguientes: a) primero, el canal recto se sustituyó por una boquilla cónica, con base a la geometría propuesta por Hwi-chan Ham [164] y b) segundo, las dimensiones de la cavidad fueron escaladas en diferentes proporciones para analizar la expulsión del chorro (por la expansión de la burbuja o por la onda acústica producida por el colapso de la burbuja).

Tabla 4.1: Características del diseño de la cavidad.

Tipo de geometría de la cavidad	Elíptica (truncada en los focos)
Excentricidad de la elipse	$\varepsilon = 0.833$
Tipo de boquilla	Cónica (<i>taper</i>)
Altura de la boquilla	15 % de la altura total de la cavidad
Diámetro del canal de salida	200–700 μm
Material de la cavidad	Resina o vidrio
Canal de recarga de la solución (con jeringa o bomba de infusión)	Canal recto lateral a la cavidad de 500–800 μm de diámetro

Diseño del canal de salida para incrementar la velocidad del chorro líquido

Con la finalidad de incrementar la velocidad del chorro que se alcanzaba en los dispositivos sin boquilla, se llevó a cabo una modificación en el diseño propuesto por Zaca-Morán [162]. Siguiendo el concepto del dispositivo de Hwi-chan Ham [164], la cavidad elíptica fue alterada para colocar una boquilla de forma cónica que desemboca en un canal cilíndrico de alrededor de 200 μm de largo. Este canal es la salida de expulsión del chorro líquido.

El diseño de una boquilla reducida está basado en el principio de continuidad. Sin embargo, el cambio implementado en nuestro trabajo tiene una diferencia sustancial con respecto al dispositivo de Hwi-chan Ham, ya que en su caso se trata de una cámara de tipo cilíndrica. Por lo tanto, las condiciones para un conducto que no es cilíndrico cambian el análisis.

Para calcular la velocidad de flujo en un conducto cerrado se utiliza el principio de continuidad. Si se considera un conducto cilíndrico como el que se ilustra en la Figura 4.1(a), entonces la cantidad de fluido que fluye a través de cualquier sección en cierta cantidad de tiempo es constante. De esta manera, si entre la sección A_1 y A_2 no se gana o se pierde fluido, entonces la masa que fluye a través de la sección A_2 debe ser igual a la que fluye por la sección A_1 , por lo que la ecuación de continuidad se expresa matemáticamente como [106]:

$$\rho_1 A_1 v_1 = \rho_2 A_2 v_2 \quad (4.1)$$

donde A es el área del conducto, v la velocidad del fluido y ρ su densidad. El subíndice 1 y 2 indican las secciones antes y después de la reducción, respectivamente.

Para un fluido incompresible, como el agua, entonces los términos ρ_1 y ρ_2 en la ecuación 4.1 son iguales. De esta forma, la ecuación se reescribe como:

$$A_1 v_1 = A_2 v_2 \quad (4.2)$$

Al tratarse de conducto cilíndrico, la sección transversal corresponde con el área de un círculo. Por lo tanto, la ecuación 4.2 se puede reescribir como:

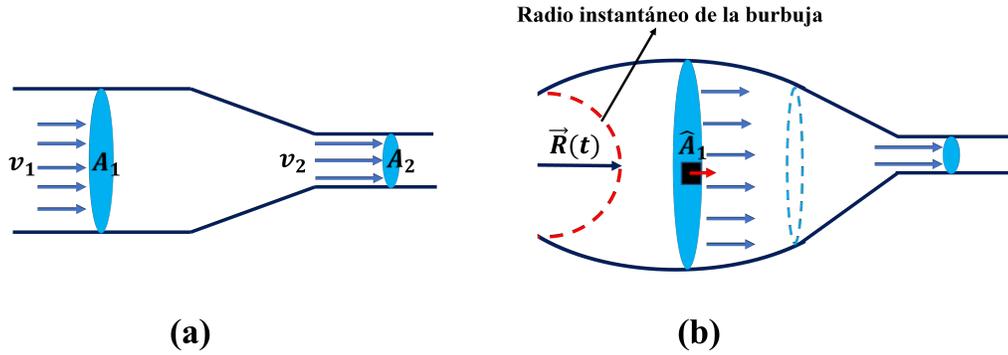


Figura 4.1: Representación gráfica del principio de continuidad. (a) para un conducto cilíndrico y (b) para un conducto no cilíndrico.

$$(\pi R_1^2) v_1 = (\pi R_2^2) v_2 \quad (4.3)$$

donde $R_{1,2}$ es el radio de la sección transversal respectiva. Entonces la velocidad de flujo a través de la sección 2 del conducto se puede calcular como:

$$v_2 = \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^2 v_1 \quad (4.4)$$

La ecuación 4.4 indica por ejemplo que, si el conducto se reduce 10 veces con respecto a su tamaño inicial, es decir, $R_2 = \frac{R_1}{10}$, entonces la velocidad del fluido v_2 incrementará 100 veces. Tal incremento de la velocidad se considera en el estudio de sistemas de tuberías. Sin embargo, en sistemas de escala micrométrica, factores como la fricción y la tensión superficial podrían reducir la velocidad del líquido.

En la Figura 4.1(b) se ilustra un conducto que no tiene una sección transversal constante, se trata de una cavidad elíptica como la de nuestro trabajo. En este caso, la velocidad del líquido desplazado debido a la expansión de la burbuja no es constante a través de la sección transversal puesto que $\vec{R}(t)$ es el radio instantáneo de la burbuja y $\frac{d\vec{R}}{dt} \cdot \vec{A}_1$ es la componente de velocidad del líquido que cruza la sección A_1 . Sin embargo, la ecuación 4.4 no es válida para describir la velocidad del chorro. Puesto que el chorro líquido se genera durante la expansión

de la burbuja y su velocidad aparentemente está determinada por la velocidad de expansión de la pared de la burbuja como se discute en la Sección 4.3.2.

4.1.1. Fabricación del dispositivo microfluídico mediante impresión 3D

Los primeros dispositivos fueron fabricados mediante la técnica de impresión en 3D con una impresora Stratasys Objet500 Connex 3, con tecnología PolyJet que se encuentra en el Laboratorio para Fabricación y Análisis Dimensional de Prototipos 3D con alta Precisión del INAOE. La ventaja de dicho método de fabricación es que es un proceso de prototipado rápido, es decir, se obtiene el dispositivo completo en una sola pieza a partir del modelo CAD en 3D. El objeto tridimensional se crea a partir de una base de un fotopolímero que se solidifica con luz UV. El material de impresión que se utilizó para los dispositivos es un tipo de resina rígida opaca de la familia Vero™, los colores disponibles fueron amarillo y blanco (VeroYellow™, Vero PureWhite™), así como una resina prácticamente incolora conocida como VeroClear™.

La Figura 4.2 muestra un modelo en 3D de una cavidad truncada en los focos de la elipse. En los dibujos de la imagen se aprecian diferentes perspectivas con las dimensiones del dispositivo. En este trabajo, las modificaciones en el diseño del modelo propuesto se realizaron mediante un software de diseño asistido por computadora (CAD por sus siglas en inglés) conocido como SolidWorks®.

En la Figura 4.3 se muestran algunas pruebas de impresión de los dispositivos. Los primeros experimentos fueron implementados en dichas cavidades y más adelante se discuten algunos de los resultados obtenidos. Sin embargo, aunque estos dispositivos permitieron un gran avance en cuanto al análisis de la generación de chorros líquidos mediante termocavitación, existían algunas desventajas: 1) el material de la cavidad era opaco, como consecuencia, no era posible observar la dinámica de la burbuja de cavitación y, 2) la resolución espacial de la impresión en 3D estaba limitada, el espesor mínimo de la capa de impresión era aproximadamente 16 μm (resolución vertical en Z) y la resolución lateral $> 30 \mu\text{m}$, por lo tanto, la fabricación de

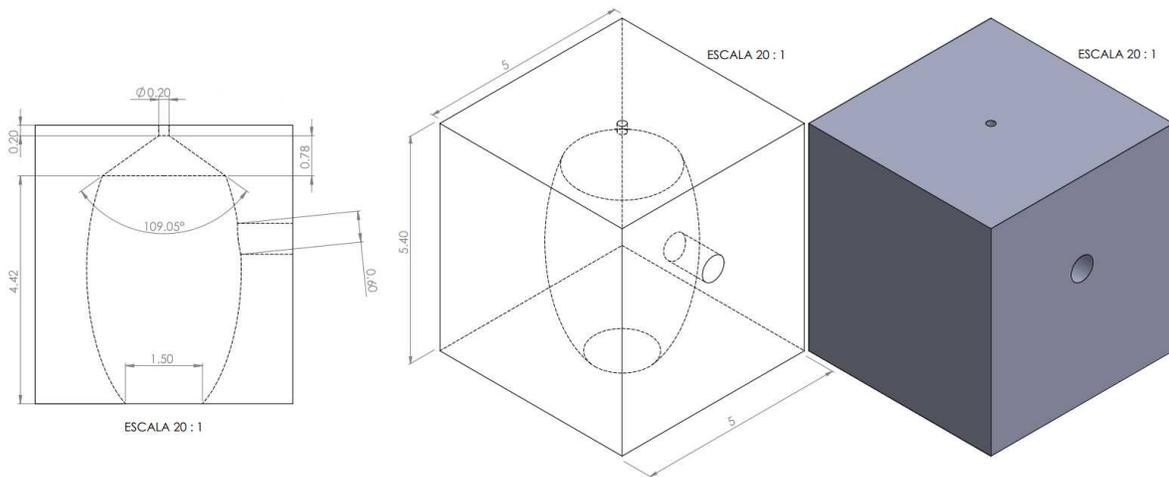


Figura 4.2: Vista en 2D de las dimensiones de una cavidad elíptica truncada en los focos (imagen izquierda) y perspectiva en 3D de la geometría de la cavidad junto con la vista final para su impresión en 3D (imagen derecha).

elementos con dimensiones de decenas de micras era todo un reto, pues las superficies resultantes no eran suaves o suficientemente lisas y la rugosidad del canal de salida es un parámetro crítico para la estabilidad del chorro líquido.

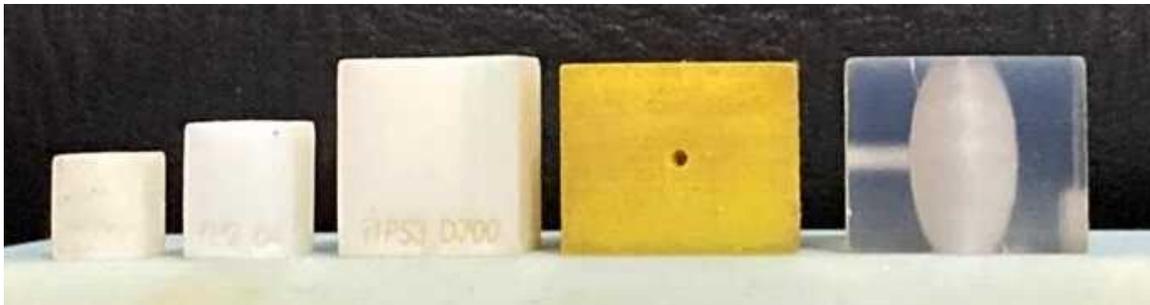


Figura 4.3: Cavidades impresas en 3D con diferente color de resina.

Algunas de las propiedades mecánicas del material de impresión se describen en la Tabla 4.2. Cabe mencionar que se puede calcular la impedancia acústica específica Z del fopolímero como el producto de la densidad ρ por velocidad del sonido en ese material c [84]. La impedancia acústica puede interpretarse como la resistencia que opone el medio a la propagación de ondas

acústicas [168]. Esta propiedad fue estudiada antes por Zaca-Morán [66] y Pérez Corte [67] con el propósito de analizar la influencia de las paredes de la cavidad en la propagación de las ondas acústicas. A través de simulaciones numéricas estudiaron la propagación y reflexión de una onda acústica en cavidades elípticas de materiales como metales, vidrio, resina poliacrílica, etc. El material que tenía la más alta impedancia acústica era el aluminio. Ellos encontraron que una cavidad fabricada en aluminio mostraba una mejor reflexión de las ondas acústicas; es decir una mayor concentración de la energía de la onda sin pérdidas significativas.

Tabla 4.2: Propiedades del material de impresión 3D (fotopolímero).

Material	VeroYellow, Vero Pure White, VeroClear
Resistencia a la tracción	50–65 MPa (7250-9450 psi)
Módulo de elasticidad (Y)	2000-3000 MPa (290 000-435 000 psi)
Densidad polimerizada (ρ)	1170-1180 kg/m ³
Velocidad del sonido en el material ($c = \sqrt{Y/\rho}$)	~1458 m/s
Impedancia acústica $Z = \rho c$	~1.71 × 10 ⁶ Pa·s/m

Por lo discutido anteriormente, en un principio se consideró la impedancia acústica del material de la cavidad. Sin embargo, resultados posteriores demostraron que el principio físico por el cual se expulsa el chorro líquido es por la expansión de la burbuja en la cavidad y no por su colapso. Eso fue comprobado mediante un experimento realizado en una cavidad impresa en 3D con un material traslúcido incoloro (VeroClear™). Las dimensiones de la cavidad fueron 10 mm × 10 mm × 10.4 mm. Para mejorar la transmisión de la luz a través del material se recomienda pulir sus superficies. Aunque, realizar el pulido de la geometría elíptica que formaba la cavidad era todo un desafío por el acceso tan limitado a esa región. Por tal motivo, se realizó un diseño particular en CAD del dispositivo (ver Figura 4.4(a)), la impresión en 3D consistió en dos piezas; una superior y una inferior como se muestra en la Figura 4.4(b). A dichas piezas se les hizo un acabado superficial en sus paredes interiores mediante un tratamiento de pulido

de lentes realizado por personal especializado del taller de óptica de INAOE.

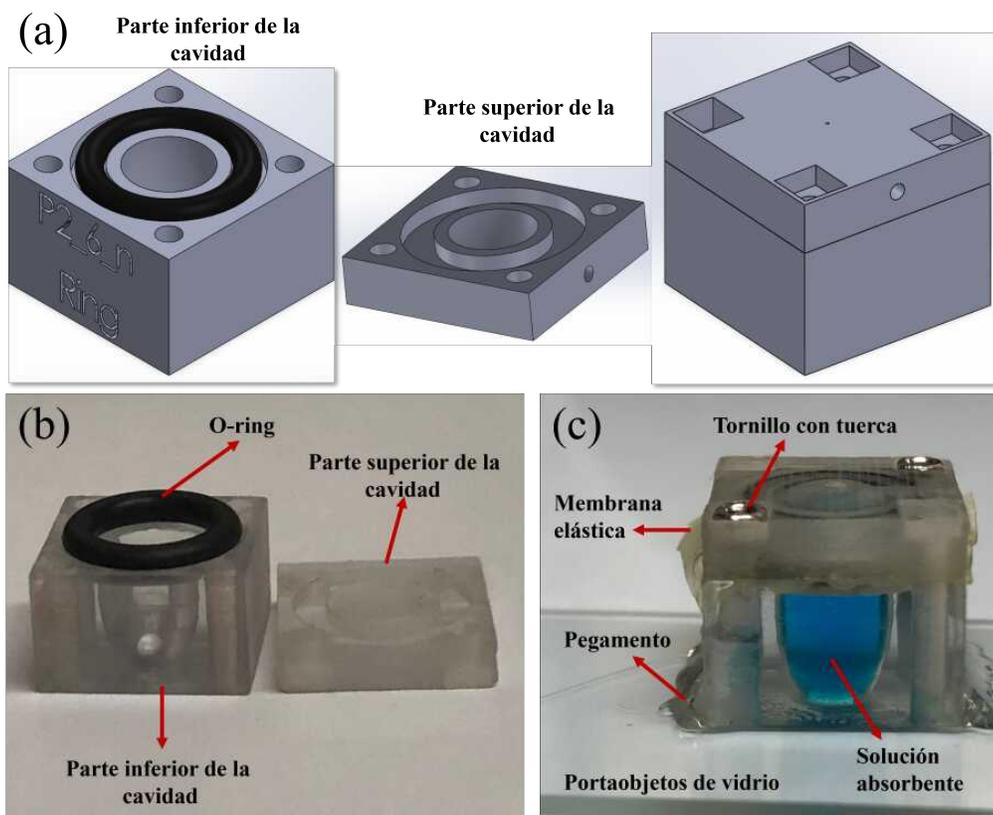


Figura 4.4: (a) Vista isométrica de una cavidad elíptica truncada en los focos, su diseño consistió en dos partes que se pueden ensamblar. La cavidad fue diseñada en el software CAD de SolidWorks®. (b) Cavidad impresa en 3D con resina traslúcida incolora. Se muestran la parte inferior y superior. Asimismo, se observa el alojamiento del o-ring. (c) Cavidad ensamblada para su uso en los experimentos. Se encuentra sellada a presión con tornillos y tuercas. Se aprecia una membrana elástica que separa la solución absorbente del líquido que se expulsa.

En la Figura 4.4(c) se muestra la cavidad ensamblada. Entre las dos piezas se colocó una membrana elástica de látex comercial para separar el medicamento del líquido absorbente donde se genera termocavitación. Para asegurar la estanqueidad del líquido fue colocado entre la membrana un o-ring. El dispositivo fue sellado a presión con unos tornillos con tuerca como se

observa en la imagen. A través de este dispositivo pudo observarse que la expulsión del chorro fue por enfocamiento hidrodinámico debido a la expansión de la burbuja como se discutirá más adelante en los resultados.

4.1.2. Fabricación del dispositivo microfluídico en vidrio

Para mejorar la estabilidad del chorro líquido y analizar la dinámica de la burbuja se optó por un proceso de fabricación alternativo. El modelo de la cavidad en 3D diseñado en SolidWorks® fue implementado mediante una técnica que permite que el dispositivo final se pueda optimizar fácilmente según varios parámetros de diseño. Los dispositivos se fabricaron enterrados en sustratos de vidrio que aprovechan la irradiación láser de femtosegundo seguida de la técnica de grabado químico, conocida en inglés como Femtosecond Laser Irradiation followed by Chemical Etching (FLICE) [165–167]. FLICE es un proceso de fabricación que consiste en dos pasos: 1) la modificación permanente en 3D de alta resolución espacial de las propiedades físicas y químicas del sustrato a través de irradiación con un láser de femtosegundos; y 2) posteriormente se lleva a cabo la eliminación selectiva del material modificado con láser mediante grabado químico húmedo (comúnmente fluoruro de hidrógeno HF o hidróxido de potasio KOH). Es decir, con dicha técnica es posible eliminar de forma selectiva el material, lo que permite la creación de estructuras tridimensionales huecas enterradas en el sustrato. Gracias a ese método de fabricación se pudo fabricar una cámara de vidrio que permitía hasta 20 disparos antes de volver a llenarla, como se muestra en la Figura 4.5. Además, la configuración del dispositivo permite el llenado continuo y automático de la cavidad a través de una abertura cilíndrica lateral mediante una bomba de infusión o de forma manual a través de una jeringa.

4.2. Arreglo experimental

Antes de montar la cavidad de vidrio en el arreglo experimental, la cámara fue adherida a un portaobjetos de vidrio mediante un pegamento (Norland Optical Adhesive NOA 61) trans-

parente curable con luz ultravioleta UV (320-400 nm). Las características del adhesivo permiten una excelente unión vidrio-vidrio. El pegamento fue colocado cuidadosamente entre el perímetro del dispositivo y el portaobjetos para después exponerlo entre 8-12 minutos a la luz UV.

El arreglo experimental para la generación de chorros líquidos se muestra en la Figura 4.5. Un haz colimado de un láser de fibra de onda continua que opera a una longitud de onda de 1064 nm, (IPG Photonics, modelo YLR-5-1064-LP, diámetro del haz de 1.5 mm, $M2 = 1.05$ y una potencia máxima de 5 W) es enfocado en la parte inferior de la cavidad de vidrio mediante un lente plano convexo (Thorlabs modelo LA1213-BK7) de una distancia focal de 5 mm. Para ajustar de forma precisa la ubicación del spot láser, así como la posición focal, la lente se colocó sobre una base de traslación lineal xyz (de precisión micrométrica). La distancia de referencia denotada como $z = 0$ se estableció cuando la distancia focal de la lente coincidía con la interfase vidrio-aire. El movimiento de la base en 3D se ajustó en la dirección z por arriba o por debajo de la distancia focal denotada con los símbolos z^+ y z^- respectivamente. Se utilizó un controlador de obturador digital (Newport modelo 845) para establecer el tiempo de exposición del láser en la solución. La cámara ultrarrápida (Phantom modelo v311) y la lámpara halógena de alta potencia fueron colocadas en diferentes posiciones para el estudio de los siguientes eventos: 1) la dinámica de la burbuja, 2) la forma del chorro líquido expulsado a través del canal de salida y 3) el impacto del chorro en las muestras de gel de agar. Dicho sistema de visualización está indicado con una línea punteada azul en el diagrama de la Figura 4.5 y las flechas en color rojo indican la dirección del movimiento.

La solución altamente absorbente utilizada en los siguientes experimentos fue una solución saturada de nitrato de cobre (CuNO_4) disuelta en agua. En un vaso de precipitado fueron colocados 10 ml de agua deionizada. El recipiente fue colocado en un agitador magnético a una temperatura de aproximadamente 80 °C. Al calentarse el agua, se le colocan 13.78 g de CuNO_4 y se mezclan por un par de minutos con la ayuda de las mosquetas magnéticas a 700 rpm. Después, se deja enfriar la mezcla. Por último, se filtran las partículas de sal de mayor tamaño mediante filtro de papel de porosidad aproximada de 10–20 μm . El coeficiente de absorción de

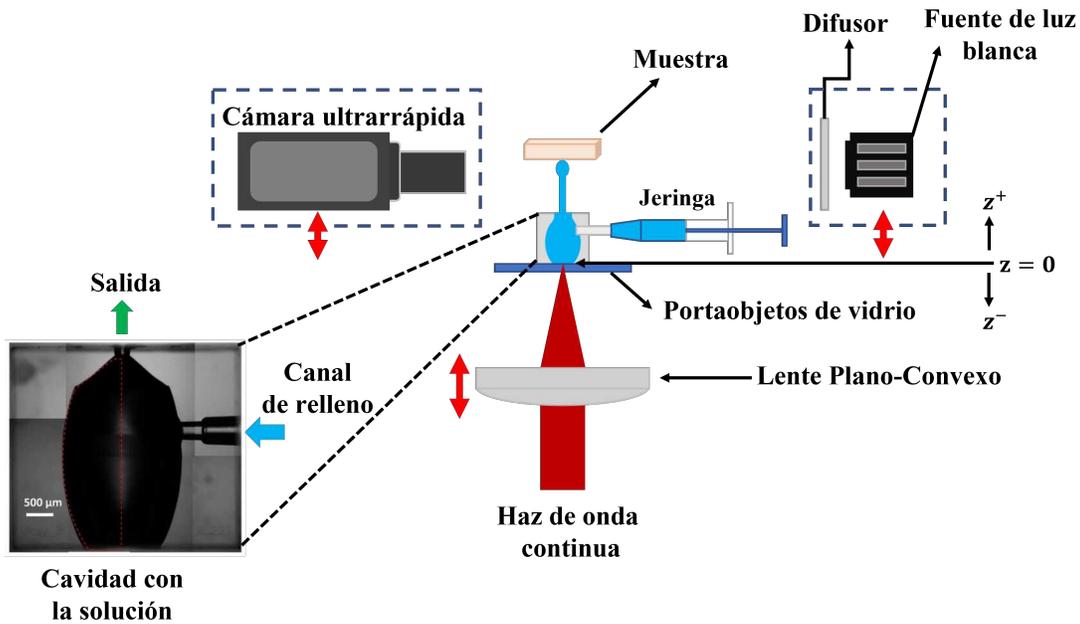


Figura 4.5: Arreglo experimental para la generación de chorros líquidos y pruebas de penetración. Con una línea punteada gris se encierran los elementos para la captura de imágenes de los experimentos. Se observa una fotografía de la imagen de la cavidad fabricada en vidrio usada en el trabajo. Para la caracterización de la dinámica de la burbuja y los chorros líquidos no se colocó la muestra en la parte superior de la cavidad.

la solución es 120 cm^{-1} , un valor que indica una alta absorción de la solución a la longitud de onda del láser de 1064 nm . La profundidad de penetración del haz de luz en la solución es de aproximadamente $74 \mu\text{m}$ [151].

Tamaño del haz

En el diagrama de la Figura 4.5, el movimiento de la base de traslación de la lente en la dirección z cambia la posición focal dentro (z^+) o fuera (z^-) de la cavidad. Al variar este parámetro cambia el tamaño del spot del haz y en consecuencia la intensidad de la luz en la interfaz vidrio-líquido. Para calcular el radio de la cintura del haz láser a diferentes distancias z ,

se utilizaron las ecuaciones para la transmisión de un haz Gaussiano a través de lentes delgadas [169]. Primero, mediante la técnica de la navaja se calculó el radio de la cintura del haz W_0 antes de la lente. Se encontró que W_0 es aproximadamente $750 \mu\text{m}$. Se calculó el radio de la cintura en el foco de la lente como $W'_0 = \lambda f / \pi W_0$, donde la longitud de onda del láser λ es 1064 nm y la distancia focal de la lente f es 50 mm . Entonces, el radio de la cintura en el punto focal es $W'_0 \sim 22 \mu\text{m}$ y su correspondiente distancia de Rayleigh es $z_R \sim 1.5 \text{ mm}$. Por lo tanto, se pudo calcular $W(z)$ en función de la distancia z con la siguiente ecuación:

$$W(z) = W'_0 \left[1 + \left(\frac{z}{z_R} \right)^2 \right]^{1/2} \quad (4.5)$$

En nuestros experimentos, la posición del punto focal z fue variado para z^+ desde 10 mm a 34 mm en intervalos de 4 mm como se observa en la Tabla 4.3. Para $z < 10 \text{ mm}$ la frecuencia de cavitación es la más alta, pero el radio de la burbuja es el más pequeño. Por lo que tales burbujas provocan solo una ligera perturbación a la salida de la cavidad que no es suficiente para generar la expulsión de un chorro líquido. Por tal motivo, la intensidad umbral para la generación de chorros corresponde con una distancia $z > 10 \text{ mm}$.

4.3. Resultados

Los resultados presentados a continuación en su mayoría corresponden a las pruebas experimentales realizadas con el dispositivo de vidrio, debido a que corresponden a los resultados más prometedores en cuanto a las características de los chorros líquidos; velocidad y volumen. Con base a la caracterización de la dinámica de los chorros líquidos discutidos a continuación se llevaron a cabo los experimentos de penetración en gel de agar que se presentan en el Capítulo 5.

Tabla 4.3: Valores de $W(z)$ e intensidad para diferentes distancias z .

Distancia z (mm)	Radio de la cintura del haz $W(z)$ (μm)	Intensidad del spot láser I (W/cm^2)
10	152.4	810.67
14	211.9	418
18	271.8	254
22	331.9	170.45
26	392	122.19
30	452.1	91.85
34	512.3	71.55

4.3.1. Dinámica de la burbuja dentro de la cámara

La longitud de onda, la potencia, el tamaño del spot y el tiempo de exposición del láser de onda continua son parámetros que influyen en la formación de la burbuja de cavitación. La dinámica de la burbuja fue estudiada como una función del tamaño del spot a una potencia del láser constante. Mediante termocavitación se genera una burbuja que crece siempre en contacto con la superficie inferior de la cavidad, adoptando una forma hemisférica, debido a que el haz láser es fuertemente absorbido por la solución cerca de la interfaz (vidrio-líquido). Al variar la posición del punto focal dentro de la cavidad, la intensidad del haz cambia, así como el volumen supercalentado y por lo tanto el tamaño de la burbuja. Es decir, una alta intensidad produce burbujas más pequeñas ya que la velocidad de calentamiento es tan alta que el límite espinodal se alcanza en un tiempo menor o comparable con el tiempo de difusión de calor en la solución, mientras que a bajas intensidades se generan burbujas de mayor tamaño debido a que la tasa de calentamiento es menor que el tiempo de difusión del calor [151, 170].

La expansión de una burbuja de cavitación (suficientemente grande) dentro de la cavidad provoca que el líquido se desplace a través del canal de salida generando un chorro líquido. El dispositivo hecho de vidrio permitió capturar imágenes de la dinámica de la burbuja con la cámara ultrarrápida. En la Figura 4.6 se muestra la dinámica de la burbuja generada con una potencia de láser de 590 mW, $z = 23$ mm, un radio de cintura del haz $W(z) = 346.9 \mu\text{m}$ y un tiempo de exposición del láser de 10 ms. En las imágenes se observa una región más oscura en la parte inferior de la cavidad debido a la refracción de la luz en el agua supercalentada, mientras que después del fotograma 23 se puede apreciar una región oscura en la parte superior debido al aire que entra a la cavidad después de la expulsión del volumen del chorro líquido. La secuencia de imágenes muestra como la burbuja crece hasta alcanzar un radio máximo cercano a los $814 \mu\text{s}$. El radio de la burbuja se midió como la distancia perpendicular a la superficie de la cavidad. Después de que la burbuja alcanza su máximo radio, eventualmente colapsa. Al colapsar la burbuja se emite una onda de presión acústica del orden de 2–3 MPa [162], que no fue posible observar debido a la resolución temporal limitada de la cámara ($10 \mu\text{s}$). Cabe mencionar que en este trabajo no fue analizada la intensidad de la onda de presión generada por el colapso de la burbuja. El tiempo de vida de la burbuja de la imagen es de aproximadamente $1073 \mu\text{s}$. Se observa en el fotograma 30 solo un pequeño rebote, que indica que la mayor parte de la energía de entrada (más del 70 %) es convertida en energía mecánica, como una onda acústica, como lo indica Vogel et. al [171]. Por otro lado, el fotograma 30 de la Figura 4.6 representa el volumen del líquido expulsado que es igual al líquido faltante, como se observa en la parte superior de la cavidad (región más oscura). Esto se comprobó calculando el volumen faltante de la cavidad mediante el análisis de la imagen en Matlab®.

Por cada experimento se grabaron 3 videos en promedio y la duración del video depende de la configuración del experimento. Cada video se recortó para obtener un video que mostrará solo el evento de interés. Después el video recortado se separo en fotogramas y se calcula que fueron procesados más de 500 videos. Realizar dicho procesamiento de imágenes, en especial, de la evolución temporal de la burbuja de forma manual, resultaba en una tarea repetitiva

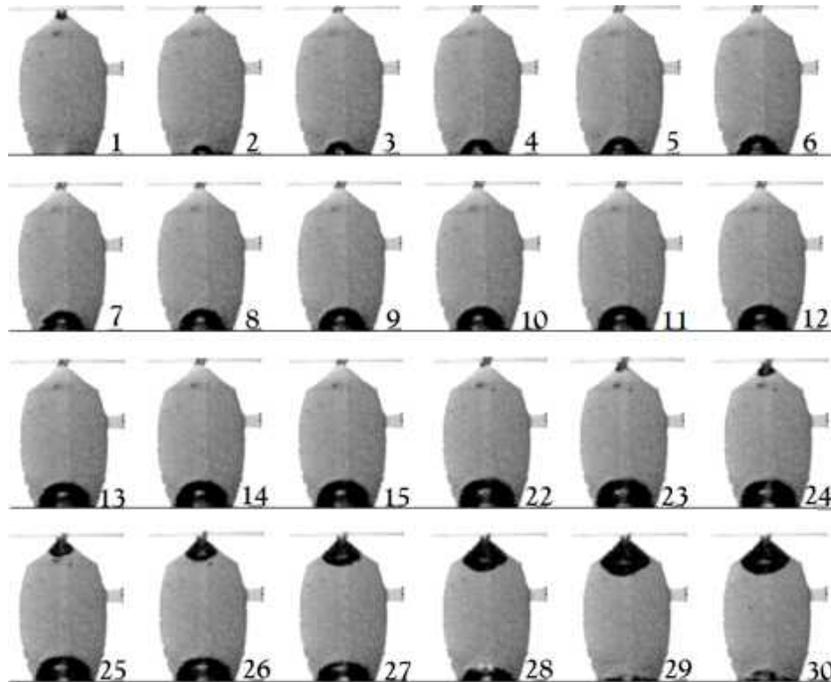


Figura 4.6: Formación y colapso de una burbuja dentro de la cámara de vidrio para una potencia de láser de 590 mW, $z = 23$ mm, un tamaño de cintura del haz de $W(z) = 346.9 \mu\text{m}$ y una intensidad $I = 156 \text{ W/cm}^2$. Cada fotograma se toma con $37 \mu\text{s}$ de diferencia y el tiempo total transcurrido se obtiene multiplicando el número de fotogramas por el intervalo de tiempo entre cada fotograma.

que llevaba mucho tiempo, debido a que los resultados de los experimentos arrojan una gran cantidad de imágenes que se deben analizar. Por tal motivo, se programó un algoritmo sencillo en Matlab que permitió procesar las imágenes de forma semiautomática, el código completo se presenta en el Apéndice B. Dicho código consta de algunos pasos que permiten mejorar el contraste de la imagen antes de aplicar el método de detección de bordes [172]. Con la técnica de detección de bordes es posible obtener el contorno de un objeto en una imagen. El algoritmo en Matlab primero localiza el lugar en la que se tienen almacenadas las imágenes de cada experimento. Enseguida se debe establecer el número de fotos que se van a analizar. Después, se selecciona de forma manual la región de la imagen que nos interesa analizar, es decir, se

hace un encuadre de la imagen para evitar regiones en las que se pudieran generar errores de cálculo al realizar el muestreo de datos. Enseguida, a cada imagen se le aplican algunos filtros que permiten obtener como resultado solo el perímetro de la burbuja en contraste blanco y negro. Esa imagen es convertida y codificada en una imagen binaria. La información de la imagen se almacena en una matriz cuyos valores binarios en 1 indican los píxeles que describen el perímetro de la burbuja. Después se hace un recorrido por cada renglón y columna de la matriz para localizar la posición del elemento de la matriz que corresponde con la información del radio máximo de la burbuja. Este proceso de análisis se ejecuta para cada imagen. El resultado es un solo vector que indica el radio de la burbuja en función del tiempo. Así, para cada fotograma se encuentra el radio máximo de la burbuja con la conversión correspondiente de píxeles a milímetros o micrómetros. Cabe mencionar que el algoritmo anterior se utilizó para el cálculo de la velocidad de los chorros líquidos. En la Figura 4.7 se muestra la imagen original, la imagen recortada y la imagen procesada mediante el método de detección de bordes del código que implementa Matlab®. Se muestran solo dos fotogramas (#20 y #200) de las 256 imágenes procesadas para el cálculo del radio de una burbuja de cavitación con tiempo de vida de $\sim 1664 \mu s$.

Los eventos experimentales fueron registrados mediante la cámara ultrarrápida a 150 000 fps (fotogramas por segundo). Por cada evento capturado se realizó una selección de los fotogramas que muestran el crecimiento y colapso de la burbuja. El número de imágenes oscilo entre 27-264 en función del tiempo de vida de la burbuja y de 10 a 40 fotogramas para los experimentos de expulsión de microchorros líquidos.

En la Figura 4.8(a) se muestra la dinámica de la burbuja para diferentes intensidades del láser. Para mayores intensidades ($W(z)$ más pequeño) se producen las burbujas más pequeñas, mientras que para intensidades más bajas ($W(z)$ más grande) se forman burbujas de mayor tamaño, este comportamiento es el esperado para la generación de burbujas por termocavitación. Por ejemplo, cuando la intensidad del láser es $I=810.67 \text{ W/cm}^2$ ($W(z) = 152.2 \mu m$) se genera una burbuja de un radio máximo de $300 \mu m$ y un tiempo de vida de $\sim 170 \mu s$, como se

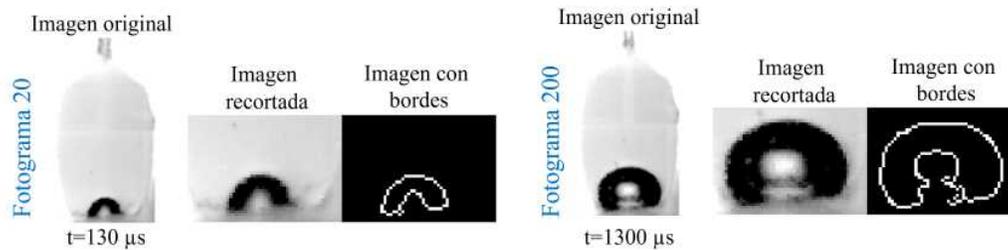


Figura 4.7: Imágenes que muestran el tratamiento de las imágenes con el código de Matlab para la medición del radio de la burbuja con el método de detección de bordes.

observa en la Figura 4.8(b). En contraste, para una intensidad $I=71.55 \text{ W/cm}^2$ ($W(z) = 512.3 \mu\text{m}$) se generaron burbujas con un radio máximo de $\sim 1 \text{ mm}$ y un tiempo de vida de $\sim 1700 \mu\text{s}$. Los resultados muestran que el tiempo de crecimiento de la burbuja es mucho mayor que el tiempo de colapso, de hecho, se observa que el radio de la burbuja parece permanecer constante un período de tiempo significativo antes de que colapse. La conversión de la energía cinética a energía potencial es un proceso lento en comparación con el colapso de la burbuja, en el que la energía potencial almacenada es liberada más rápidamente. Debido a la resolución establecida por el programa de Matlab no fue posible obtener información más detallada de la burbuja cuando alcanzaba su radio máximo. Sin embargo, aunque no se presentan resultados del radio de la burbuja en la dirección x , fue posible apreciar que la burbuja no tiene una geometría completamente hemiesférica.

Velocidad de la pared de la burbuja

La Figura 4.9 muestra la velocidad de la pared de la burbuja (interfase vapor-líquido) calculada como la derivada de la posición con respecto al tiempo de la Figura 4.8(a). En la Figura 4.9 se observa que, la velocidad de la pared alcanza su máximo valor inmediatamente después de su formación, después llega a ser cero (cuando el radio de la burbuja alcanza su máximo valor) y finalmente la velocidad incrementa nuevamente al colapsar la burbuja. Este

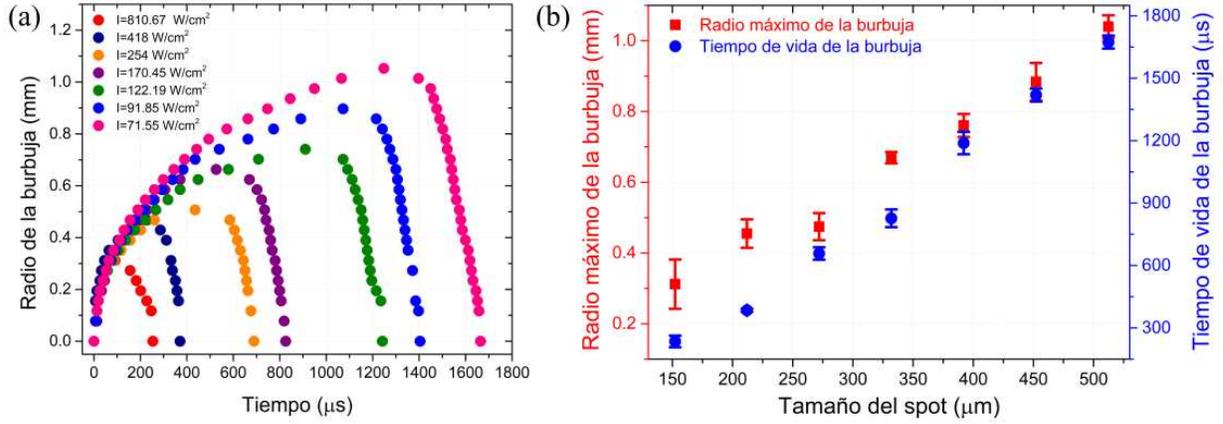


Figura 4.8: (a) Dinámica del radio de la burbuja para diferentes intensidades del láser. (b) Radio máximo de la burbuja y tiempo de vida de la burbuja en función del tamaño del spot láser. La potencia del láser se mantuvo constante con un valor de ~ 1 W.

resultado muestra que la velocidad de la pared de la burbuja durante su expansión es comparable ($\sim 10\text{--}25$ m/s), independientemente del valor de la intensidad del láser. Esto implica que la velocidad del chorro esta limitada por la dinámica de la burbuja, la cual como se estudió antes depende de la rapidez de cambio de fase de líquido a vapor.

Comparando la velocidad de la pared producida por láseres de pulsos cortos (ns y ps) con respecto a la producida por termocavitación en la misma escala de tiempo, se encuentra que la diferencia no es sustancial, puesto que el valor de la velocidad de la pared por termocavitación suele ser de 2 a 3 veces menor. Aunque esto podría generar controversia por el hecho de que en el proceso de generación del plasma por láseres pulsados (ns) la velocidad de expansión de la burbuja es aproximadamente 2400 m/s [47, 54]. Sin embargo, alrededor de 150 ns después de la formación del plasma esa velocidad decrementa (100-300 m/s) [47, 157, 158]. Mientras que el tamaño máximo de las burbujas en ambos métodos también es similar. Por lo tanto, la termocavitación es una técnica competitiva frente a la producción de chorros líquidos mediante láseres de pulsos cortos.

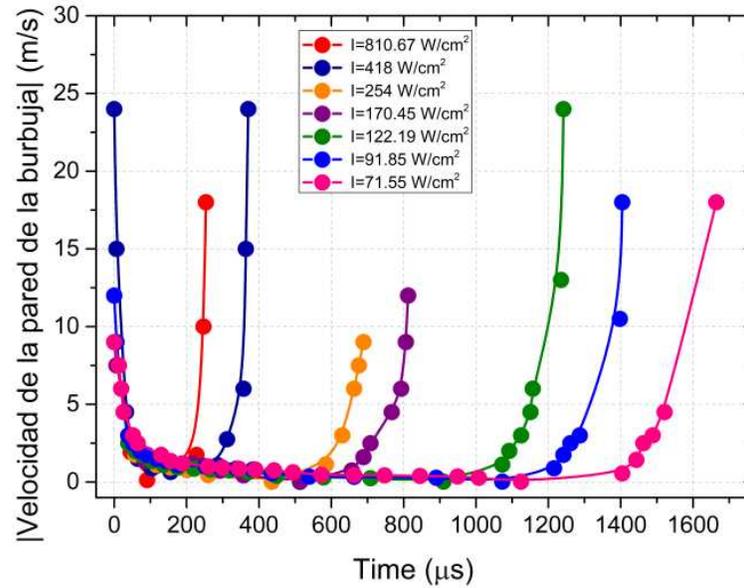


Figura 4.9: Valor absoluto de la velocidad de la pared de la burbuja para diferentes intensidades del láser. La potencia del láser se mantuvo constante con un valor de ~ 1 W.

4.3.2. Dinámica de los chorros líquidos

4.3.2.1. Velocidad y potencia del chorro líquido

La Figura 4.10 muestra las imágenes de los chorros característicos de los experimentos generados en la cavidad de vidrio. El chorro de la imagen fue obtenido con una potencia óptica de 1 W y un tamaño de cintura del haz de $\sim 346.9 \mu\text{m}$ ($z = 23$ mm). El radio máximo de la burbuja bajo dichas condiciones es $\sim 426 \mu\text{m}$. Los resultados de la velocidad de los chorros en función de $W(z) =$ mostraron que los chorros tienen una dinámica muy similar, como se analiza a continuación.

Enfocamiento hidrodinámico del chorro líquido; influencia del menisco

En el desarrollo de los experimentos, notamos que cuando se llenaba completamente la cavidad se producían chorros más lentos, los cuales tenían una forma parecida a una sombrilla o capucha en la punta. Mientras que, cuando la cámara se llenaba debajo del canal de la

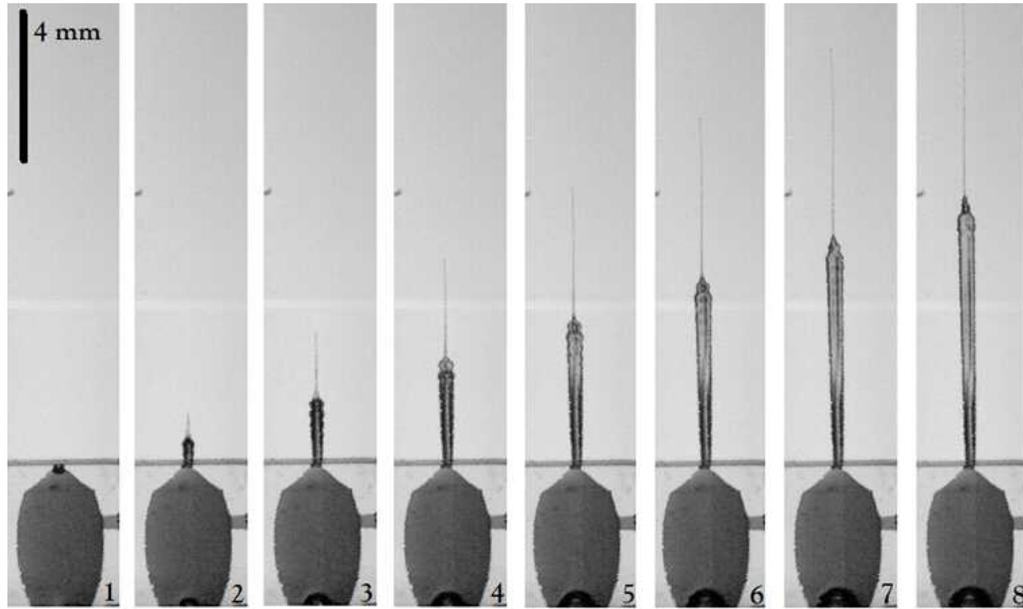


Figura 4.10: Chorro característico obtenido mediante enfocamiento hidrodinámico. El chorro se genera con una potencia láser de ~ 1 W y un tamaño de cintura de $W(z) = 346.9 \mu\text{m}$ ($z = 23$ mm). Cada fotograma fue capturado cada $37 \mu\text{s}$. El radio máximo de la burbuja es $\sim 426 \mu\text{m}$. La barra de escala en la imagen es de 4 mm.

boquilla, en la interfaz líquido-aire se formaba un menisco cuyo ángulo de contacto cambiaba notoriamente la forma del chorro. En realidad, este efecto es crítico para la velocidad y calidad de los chorros líquidos. Por lo tanto, en nuestro trabajo, fue indispensable asegurar que los chorros resultantes estén formados por un cuerpo más grueso y una punta muy fina, este efecto es conocido como enfocamiento hidrodinámico y ha sido demostrado en el trabajo de Tagawa et al. [57], como se muestra en la Figura 4.11(a). En dichas imágenes se observa que la variación del ángulo de contacto del menisco formado en el tubo capilar cambia drásticamente la forma del chorro y su velocidad. En realidad, nosotros notamos un efecto similar en la cavidad de vidrio. Sin embargo, ese fenómeno no se estudió en ese dispositivo porque se requería de un control preciso en el llenado de la cavidad. Por tal motivo, en la Figura 4.11(b) se muestra el efecto de la formación del menisco en una cavidad impresa en 3D, cuyo material es una

resina opaca, por lo que fue imposible medir el ángulo de contacto. Sin embargo, las imágenes muestran la expulsión de tres chorros consecutivos, sin que se rellene la cavidad entre cada uno de esos eventos. Esto con la finalidad de que el ángulo de contacto del menisco cambie por el volumen eyectado por cada chorro. De hecho, esto es notorio en las imágenes presentadas en la Figura 4.11(b).

Como se demostrará en el siguiente capítulo, el papel que desempeña un chorro altamente enfocado (que forma una punta análoga a la de una aguja) es crítico para la ruptura de la piel como lo demostró Tagawa et. al en su trabajo [57].

En la Figura 4.12(a) se muestra la velocidad del chorro en función del radio máximo de la burbuja. Se observa que la velocidad promedio de los chorros se encuentra entre los 56 y 70 m/s con una alta desviación estándar en los experimentos. Este fenómeno es característico de las burbujas producidas por termocavitación, ya que se trata de un fenómeno cuasi-periódico con una frecuencia en el rango de kHz [151]. Cada punto experimental en la gráfica representa el promedio de 15 disparos. La velocidad promedio muestra un aumento de 50 a 70 m/s a medida que disminuye la intensidad (incrementa el tamaño del spot láser), sin embargo, parece ser que la velocidad se satura alrededor de un valor promedio de 70 m/s.

La velocidad del chorro es solo 3 o 4 veces mayor que la velocidad de la pared de la burbuja, a diferencia del caso en el que la velocidad se mantiene constante a través de un conducto (sección 4.1). En nuestro trabajo, la velocidad del chorro está determinada por la dinámica de la burbuja, que a su vez está controlada por la velocidad de transición de la fase de líquido a vapor. Por lo tanto, cuando la burbuja comienza a colapsar, el chorro continúa eyectándose de la cavidad. Esto se debe a un impulso de presión al inicio del proceso de formación de la burbuja, por lo tanto, el chorro líquido se mueve inercialmente.

Hasta el momento se ha mostrado un enorme interés en la generación de chorros más rápidos ya que, para usar un chorro líquido para la inyección de fármacos, la velocidad es un parámetro muy importante, pues está relacionada con la potencia mecánica mínima que debe poseer el chorro para administrar satisfactoriamente el fármaco a través de la piel. El chorro debe ser

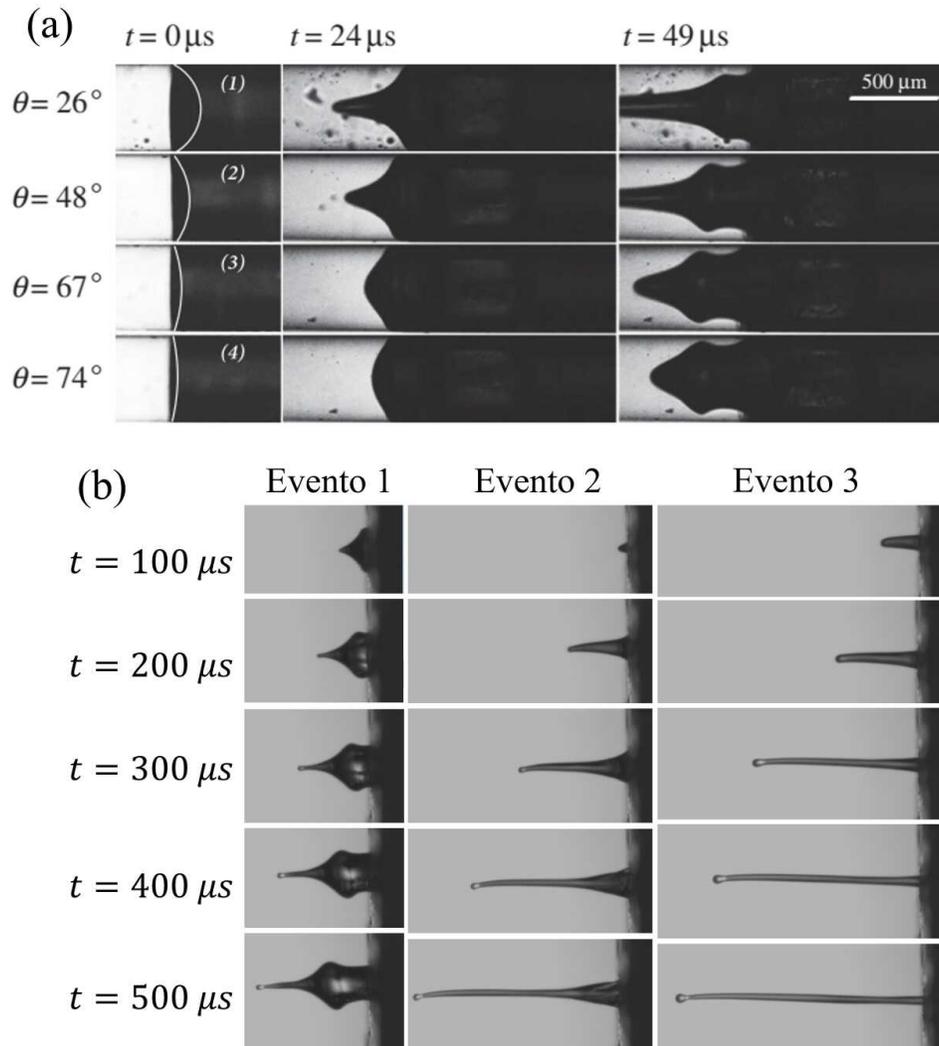


Figura 4.11: (a) Imágenes que muestran el efecto de variar el ángulo de contacto en la forma del chorro: (1) 26° , (2) 48° , (3) 67° y (4) 74° . Cada imagen se obtuvo cada $24 \mu s$. [Imagen obtenida de referencia [57]]. (b) Imágenes que muestran que el llenado de la cavidad en la formación del menisco afecta la forma de los chorros generados en este trabajo. Cada imagen fue capturada cada $100 \mu s$. El número de evento corresponde al número de disparo sin que se rellene la cavidad entre cada período de tiempo.

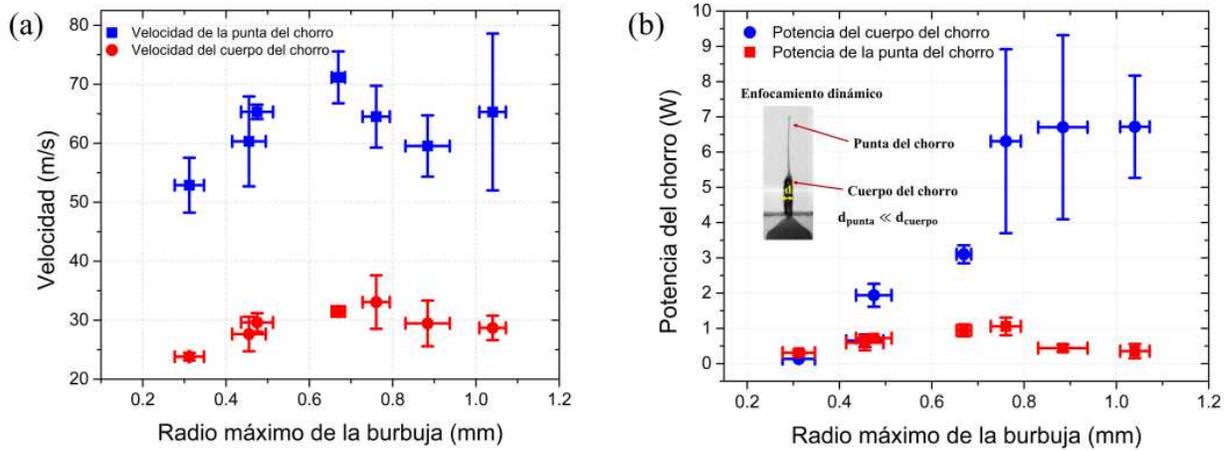


Figura 4.12: (a) Velocidad promedio del chorro en función del radio máximo de la burbuja. La potencia óptica usada es de ~ 1 W. (b) Potencia mecánica de la punta y del cuerpo del chorro en función del radio máximo de burbuja. En la imagen incrustada en la gráfica (b), se muestra el enfocamiento hidrodinámico que genera chorros con una punta más delgada seguida de un chorro (cuerpo) más grueso.

capaz de romper el estrato corneum, la capa más externa de la epidermis, que tiene la función de proteger a los tejidos subyacentes de múltiples factores que pudieran dañarlos. Mi-ae Park et al. han reportado que para romper y penetrar dicha capa de piel se requiere una velocidad umbral dada por [163]:

$$V_{jet} = \frac{P}{\rho_{piel} u_{piel}} \quad (4.6)$$

donde P , ρ_{piel} , u_{piel} son la presión para romper la piel (~ 20 MPa), la densidad de la piel (1.15 g/cm³) y la velocidad del sonido en la piel (1750 m/s) respectivamente. Por lo tanto, la velocidad umbral es de aproximadamente 10 m/s [57]. Comparando con esa velocidad umbral, los chorros presentados en este trabajo tienen una velocidad que es de 5 a 7 veces mayor. Asimismo, la potencia de un chorro a la salida de una boquilla está relacionada con su velocidad V_{jet} y con el diámetro de la boquilla D , dicha relación está dada como [26, 39, 56, 69, 161, 173]:

$$P_{jet} = \frac{\pi \rho D^2 V_{jet}^3}{8} \quad (4.7)$$

donde ρ es la densidad del fluido. Entonces, la potencia mínima para romper el estrato córneo si se supone una velocidad del chorro de 10 m/s, un diámetro de la boquilla de 200 μm y una densidad del fluido de 2000 kg/m³ (para la solución saturada de nitrato de cobre) sería de aproximadamente 30 mW. En este contexto, la Figura 4.12(b) muestra la potencia calculada para la punta y el cuerpo de los chorros generados. Como se puede ver, en la Figura 4.12(a), la velocidad promedio de la punta es aproximadamente dos veces mayor a la del cuerpo, mientras que el diámetro promedio en la punta y el cuerpo son $\sim 65 \mu\text{m}$ y $\sim 400 \mu\text{m}$ respectivamente. Por lo tanto, a pesar de que la velocidad en la punta del chorro sea más alta, su diámetro es por lo menos 6 veces más pequeño que el diámetro del cuerpo, por lo que la potencia es de apenas 1 W (lo suficientemente potente para romper el estrato corneum). Por otro lado, la potencia del cuerpo del chorro es de 6 a 7 W.

Cabe mencionar que la ecuación 4.7 asume que el diámetro del chorro es igual al diámetro de la boquilla. Sin embargo, esta situación no siempre se cumple como tal (como en el caso de chorros con enfocamiento hidrodinámico). Por lo tanto, en nuestro trabajo se utilizó dicha ecuación, con la finalidad de estimar la potencia de impacto de los chorros, aunque se requiere de un análisis más complejo que considere el proceso de enfocamiento en la boquilla para obtener un valor más preciso.

En la Tabla 4.4 se compara la velocidad y potencia de impacto del dispositivo diseñado en este trabajo con otros inyectores libres de agujas, sean comerciales o prototipos en fase de experimentación como el nuestro. Se comparan las tecnologías de inyección más competentes, como los métodos electromecánicos, los métodos ópticos por láseres de pulsos largos o cortos y por termocavitación. Como se aprecia, la potencia de impacto obtenida con dispositivos basados en láseres pulsados es $\sim 700 \text{ W}$ [56], un valor muy superior al obtenido con nuestros chorros. En general, para el caso de pulsos largos (cientos de μs) se tiene un rango muy variado de potencia de 25–1000 W, al igual que los inyectores de pulsos largos, aunque estos tienen umbrales

de potencias más altos (200–1000 W). Pero, comparando con los inyectores electromecánicos (principio por el que operan la mayoría de los inyectores comerciales), la potencia alcanza aproximadamente 25 W [26], que es un valor 3 a 4 veces mayor que el obtenido en nuestro trabajo. Asimismo, los inyectores comerciales registran una velocidad promedio entre los 100–200 m/s, mientras que los dispositivos basados en termocavitación no superan los 100 m/s.

Tabla 4.4: Comparación del rendimiento de nuestro dispositivo con otros inyectores sin aguja de tecnologías comparables (algunos valores de potencia fueron deducidos a partir de datos proporcionados por el autor del artículo).

Tecnología	Velocidad del chorro (m/s)	Potencia de impacto (W)	Referencia
Piezo-actuador	180	5.72	[28]
Fuerza de Lorentz	200	152	[174]
Piezo-actuador	127	8	[15]
Láser de pulso corto	605 (1072)	19.8 (1088)	[56]
Láser	10	0.1	[78]
Láser de pulso corto	230	47.77	[58]
Láser de pulso largo	120.5	15.46	[175]
Láser de pulso largo	160	36.2	[176]
Termocavitación	94	9.4	[82]
Termocavitación	48	0.63	[29]
Termocavitación	65 (28.7)	0.32 (6.63)	Este trabajo

4.3.2.2. Longitud y volumen del chorro líquido

Una vez que se expulsa el chorro de la cavidad y viaja por el aire, se vuelve inestable y eventualmente se rompe [177, 178]. Los chorros que viajan a alta velocidad no pueden viajar grandes distancias (cm o m) sin romperse en gotas, sin embargo, si los chorros llegan a sobrepasar la inestabilidad de Rayleigh-Plateau [64, 177, 178] se considera un chorro de larga distancia de propagación. Como se aprecia en la Figura 4.13(a) la longitud estimada de los chorros varía desde 1 a 10 cm. Con base a longitud L y el radio del chorro r es posible obtener una buena estimación de su volumen como el volumen de un cilindro $\text{Volumen}_{jet} = \pi r^2 L$. Además, se pudo calcular el volumen expulsado mediante el espacio vacío en la cavidad después del colapso de la burbuja (ver Figura 4.6). En la Figura 4.13(b) se observa que el volumen expulsado de los chorros varía de ~ 0.1 a $2 \mu\text{l}$. Lo que significa que se puede cambiar la dosis administrada cambiando la posición focal dentro de la cavidad. Comparando en la Tabla 4.4, nuestro dispositivo está muy por debajo de los volúmenes administrados por los inyectores comerciales que administran hasta 1 mL [179] por disparo. Mientras que, comparados con dispositivos basados en láser de pulsos cortos, los volúmenes expulsados están en el orden de los nL [175, 180]. Las dosis más pequeñas suministradas son las reportadas por estos métodos. Aunque se trata de chorros altamente veloces (hasta 850 m/s) tienen la desventaja de tener un diámetro sumamente pequeño, alrededor de 10 veces más pequeño que el diámetro de su boquilla [55–58]. La dosis es un factor sumamente importante en la administración de fármacos y vacunas. En el caso específico de las vacunas, la dosis típica se encuentra en el rango de 0.5–1 mL [181]. En nuestro estudio, el volumen máximo de un solo disparo es de $\sim 2 \mu\text{L}$, por lo que se deben administrar entre 250-500 disparos, que a la frecuencia de termocavitación típica podría tomar algunos segundos.

La termocavitación es una técnica interesante para aplicaciones de inyecciones sin aguja porque el tamaño y la periodicidad de la burbuja se pueden controlar con la intensidad de la luz, esto significa que el volumen administrado y el número de disparos por segundo están controlados por parámetros ópticos. En conclusión, los resultados anteriores muestran que la

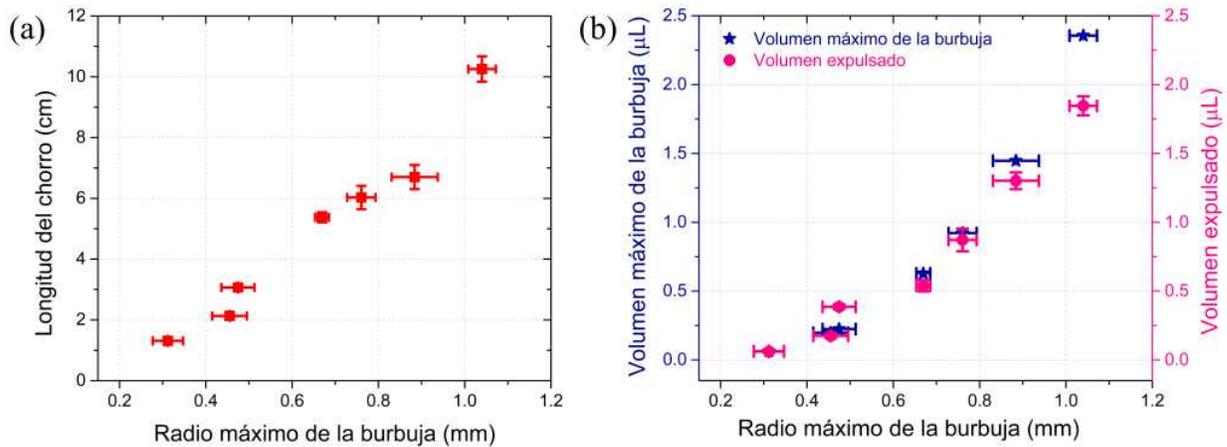


Figura 4.13: (a) Longitud de los chorros líquidos y (b) volumen expulsado por disparo en función del radio máximo de burbuja. La potencia óptica utilizada es de ~ 1 W.

velocidad de los chorros se puede optimizar mediante un diseño conveniente de la cavidad. En principio, la propuesta de una cavidad de tipo elíptica tenía como objetivo incrementar la velocidad de los chorros aprovechando la transferencia de momento de las ondas de presión (emitidas por el colapso de la burbuja) en la interfaz líquido-aire [57, 68, 82, 151]. Sin embargo, las características y dimensiones del dispositivo no permitieron implementar el enfocamiento de la onda acústica generada por el colapso de la burbuja. Por lo tanto, podría ser un enfoque interesante de estudio para trabajos futuros.

A continuación, en el siguiente capítulo se estudia la penetración de los chorros líquidos generados por termocavitación en gel de agar, para simular la administración del medicamento como una aplicación de inyección sin agujas.

Capítulo 5

Estudio de la penetración de microchorros líquidos dentro de gel de agar

El presente capítulo comienza con el análisis de las propiedades mecánicas de la piel humana a través del módulo elástico. Asimismo, se describe el gel de agar como un polímero con propiedades que imitan el comportamiento elástico de la piel. En ese sentido, el agar es utilizado de forma conveniente en el presente trabajo para el estudio de la inyección de chorros líquidos generados por el dispositivo microfluídico descrito en el Capítulo 4. Al final, se presentan los resultados de penetración en maniquí de piel a base de agar y en piel de cerdo, así como una discusión de los diferentes métodos de inyección que son competitivos en comparación con el dispositivo microfluídico implementado en este trabajo.

5.1. Propiedades mecánicas de la piel y del gel de agar

La piel es el tejido más grande del cuerpo humano. Aunque la piel constituye un sistema bastante complejo, es de nuestro interés solo distinguir algunas de las capas que la conforman. En la Figura 5.1 se muestra un diagrama que permite entender como la piel se subdivide en

cuatro capas principales. La capa más externa es conocida como estrato córneo, es básicamente una delgada lámina (10-40 μm) encargada de proteger a las capas más internas de diversos factores externos como infecciones, estrés mecánico, agentes químicos, etc. Para llevar a cabo dichas funciones, esta capa es más rígida y difícil de penetrar, pues tiene módulo de Young también conocido como módulo de elasticidad longitudinal que varía entre los 100 kPa y los 500 kPa. Enseguida se localiza la epidermis con un grosor promedio de 100 μm , esta capa es la responsable de mantener hidratado nuestro cuerpo al almacenar agua [182]. Después encontramos la dermis (~ 1.1 mm) que se caracteriza porque tiene la propiedad de amortiguar el estrés y tensión mecánica a la que se ve sometido el tejido. Finalmente, la hipodermis también conocida como tejido subcútaneo, tiene un grosor que varía de 100 μm hasta algunos centímetros. Tiene un módulo de Young entre los 1 kPa y 20 kPa. La hipodermis como tal es la parte de la piel que constituye el músculo que recubre los huesos [183].

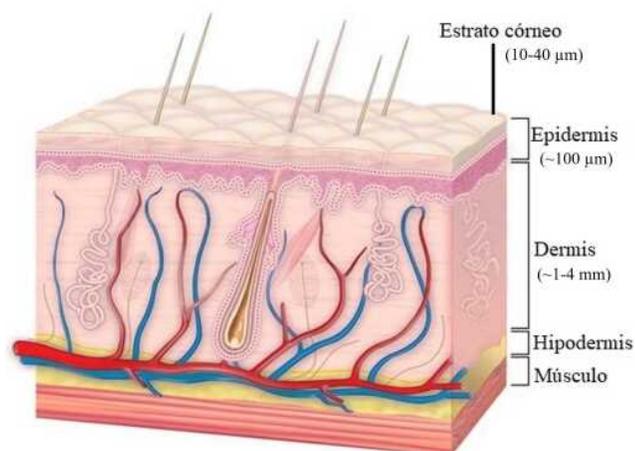


Figura 5.1: Diferentes capas de la piel humana [184].

Tradicionalmente se han utilizado diferentes tejidos de piel in-vivo y ex-vivo de animales para las pruebas de administración de nuevos medicamentos o las reacciones de la piel ante diferentes agentes químicos (gel, crema, aceites, etc) [185–187]. Sin embargo, la disposición de esta clase de tejidos biológicos es más difícil de implementar debido a las diferencias inherentes en las propiedades mecánicas del tejido que varía de acuerdo con la edad, color, tipo de piel, y

un sinnúmero de factores. Por tal motivo, caracterizar la administración de fármacos en modelos físicos de piel o maniqués de piel ha sido una propuesta de bajo costo, permite repetibilidad en el experimento, fácil de manipular y almacenar, además de que evita la crueldad animal comparado con experimentos in-vivo.

El agar es un hidrocoloide que se encuentra usualmente en forma de un polvo, el cual es obtenido a partir del extracto de algas. Debido a su naturaleza y a que es un agente gelificante, es ampliamente usado en la industria alimentaria [188]. El gel a base de agar es un material que exhibe un comportamiento elástico (relación tensión/deformación) que ha sido estudiado en la literatura [189–191]. Sus propiedades mecánicas son similares a las de la piel humana ya que puede controlarse el módulo de elasticidad del polímero en función de la concentración por volumen. Además, el agar hidratado es transparente, lo que permite visualizar la penetración de líquidos dentro del gel. Sin embargo, el gel de agar no simula las propiedades biológicas y químicas de la piel humana, las cuales determinan la difusión del medicamento inyectado. Por lo tanto, los experimentos realizados en el presente trabajo utilizando gel de agar como maniqué de piel solo sirvieron para determinar si el chorro líquido tiene las características para romper y penetrar la piel.

5.2. Pruebas de penetración de microchorros en maniqués de piel a base de agar

Para las pruebas de penetración, se llevó a cabo una caracterización de la velocidad de los chorros en función del tamaño del spot láser para generar diferentes tamaños de burbujas. Con base en esto, se analizó la cantidad de volumen expulsado del chorro y la potencia de impacto del chorro como se discute a continuación. Asimismo, el estudio de la profundidad de penetración de los chorros líquidos dentro de diferentes concentraciones de gel de agar se llevó a cabo con el dispositivo microfluídico discutido en la Sección 4.2.

5.2.1. Método de preparación de maniqués de piel

Los maniqués de piel se preparan utilizando polvo de agar (SIGMA-ALDRICH 9002-18-0) a concentraciones de 1 %, 1.25 %, 1.5 %, 1.75 % y 2 % por volumen. Por ejemplo, para una concentración del 1.5 % se disolvieron 1.5 gr de polvo de agar en 100 ml de agua deionizada.

Primero, se hidratan 400 mg de polvo de agar en 20 ml de agua deionizada por 5 minutos. Después, 20 ml de agua deionizada se calientan en una parrilla eléctrica. Se agrega la solución de agar hidratada en el agua caliente y se mezclan con ayuda de unas mosquetas magnéticas a 900 rpm (revoluciones por minuto). La solución se calienta hasta que no se formen burbujas de aire en la mezcla. Una vez alcanzado este punto, la preparación se retira de la parrilla y se vierte dentro de recipientes Petri. Para permitir su gelificación, las muestras se dejan enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos, como se observa en la Figura 5.2(a). Después, la gelatina resultante se corta en piezas de dimensiones de 2 cm × 2 cm × 1 cm (ver Figura 5.2(b)). Dichas muestras se usaron inmediatamente en los experimentos posteriores como se muestra en la Figura 5.2(c).

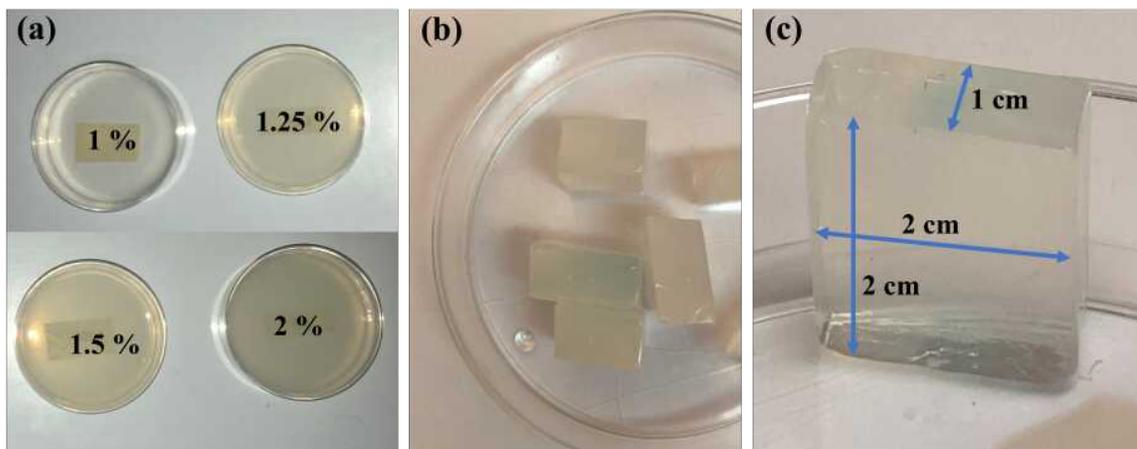


Figura 5.2: (a) Diferentes concentraciones de agar (1 %, 1.25 %, 1.5 % y 2 %) por volumen en recipientes Petri. (b) Muestras de maniqués de agar utilizadas en los experimentos. (c) Perspectiva y dimensiones de un maniqué de piel a base de agar de una concentración de 1.5 %.

El estrato córneo que varía de 100 kPa a 500 kPa es la capa más delgada pero más difícil de

penetrar. Enseguida, la dermis que oscila entre los 20 kPa a 100 kPa. Por último, resulta más fácilmente penetrar en la hipodermis, el músculo y la grasa debido a su módulo de elasticidad oscila entre los 1 kPa y 20 kPa. El comportamiento del chorro líquido al penetrar el maniquí de gel de agar está íntimamente relacionado con las propiedades viscoelásticas del material. Es posible caracterizar el comportamiento de un material elástico (maniquí de piel) en función de la dirección en la que se le aplique la fuerza sobre este. Por tal motivo, mediante un sistema implementado en el Instituto de Investigación de Materiales de la UNAM, fue posible calcular el módulo de Young para las diferentes concentraciones del gel de agar usadas en este trabajo.

Tabla 5.1: Módulo de Young para las diferentes concentraciones de gel de agar utilizadas es este trabajo.

Concentración de	Módulo de Young (kPa)	Módulo de Young (kPa) Referencia
1	34	~20 [189]
1.25	51	—
1.5	59	—
1.75	86	—
2	113	~104 [192]

En la Tabla 5.1 se puede apreciar que el módulo de Young aumenta en función de la concentración de gel de agar por volumen. En este caso, el módulo de Young para una concentración del 2% es al menos 3 veces mayor que para el gel de agar del 1%. Los maniqués de piel a base de agar del 2% tienen propiedades similares al estrato córneo tiene un módulo de Young que varía desde los 20 kPa a los 500 kPa, aunque es la capa más delgada es la más difícil de

penetrar [160, 192, 193]. Enseguida del estrato córneo se encuentra la dermis que oscila entre los 20 kPa a 100 kPa. Por último, es más fácil penetrar la hipodermis, el músculo y la grasa debido a que su módulo de elasticidad oscila entre los 1 kPa y 20 kPa. Como se observa en la Tabla 5.1, nuestros resultados se asemejan a los valores obtenidos en otros trabajos [189, 192].

El arreglo experimental para el estudio de la penetración de los chorros líquidos es el mismo que el descrito en la Figura 4.5.

5.2.2. Resultados de la profundidad de penetración en función de la potencia del chorro

La Figura 5.3 muestra la profundidad de penetración en agar con una concentración de 1.5 % en función de la potencia del chorro líquido. En el Capítulo 4, se discutió la relevancia de la potencia del chorro como un parámetro determinante en los estudios de penetración. Como se aprecia en la gráfica, la profundidad de penetración tiende a aumentar conforme incrementa la potencia del chorro, como lo demuestran trabajos previamente publicados. Por tal motivo, se utilizó el método de Pearson para calcular el coeficiente de correlación entre la profundidad de penetración del chorro y su potencia. Los resultados obtenidos de ~ 0.91 (~ 91 %) y un valor P de 0.0045 (< 0.05), significan que existe una fuerte correlación entre dichos parámetros. Asimismo, el chorro puede penetrar dentro del agar hasta una profundidad máxima, pero debido a que el agar es un medio viscoelástico, como se discute más adelante, cierta cantidad del líquido que en un principio penetra dentro del gel, será expulsado después de que el material recupere su forma original. Por lo tanto, en las gráficas de las Figuras 5.3 y 5.6 la profundidad final de penetración es ~ 90 % de la profundidad máxima. Se puede concluir que los chorros con mayor velocidad y potencia se producen con una potencia óptica del láser de 1 W, un tamaño de spot láser $W(z) = 512.3 \mu\text{m}$ ($z = 34 \text{ mm}$), tienen una velocidad media de $\sim 70 \text{ m/s}$ y una potencia media de $\sim 7 \text{ W}$.

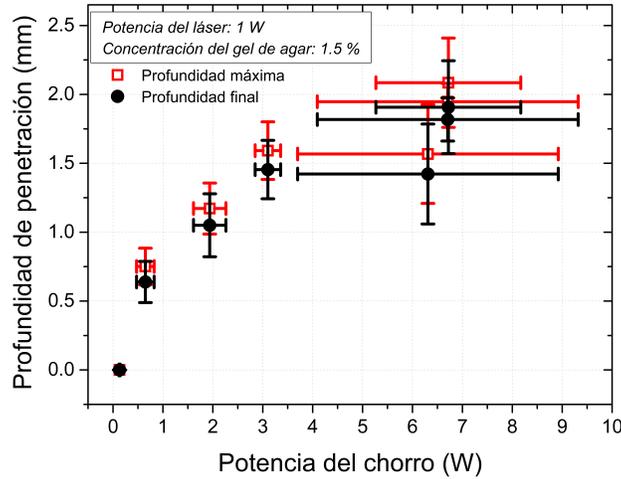


Figura 5.3: Distancia de penetración del chorro de líquido en gel de agar con una concentración del 1.5% en función de la potencia del chorro, utilizando una potencia de láser de aproximadamente 1 W.

5.2.3. Resultados de la profundidad de penetración en función de la concentración del agar

Los chorros líquidos generados para los resultados presentados a continuación se obtuvieron configurando parámetros como la potencia y distancia del foco (z) del láser a manera de obtener chorros con velocidades promedio de entre 60–80 m/s y con un volumen aproximado de 900 μl por disparo. La distancia de seguridad es la distancia entre la salida de la cavidad y la muestra (gel de agar o piel de cerdo). Se estudió la profundidad de penetración del chorro en función de la distancia de separación, la cual se varió de 1 a 9 mm. Los resultados mostraron que la penetración promedio fue de aproximadamente 2 mm, es decir, la profundidad de penetración es independiente de la distancia de separación configurada. Mientras que algunos inyectores comerciales funcionan con el dispositivo prácticamente pegado a la piel, en otros inyectores esta distancia no supera los 9 mm. El objetivo de introducir lo que se denomina un espaciador, es que no exista salpicadura entre la salida del dispositivo y la piel, de esta manera se evita

la contaminación del dispositivo [38]. Por tal motivo, se escogió una distancia de seguridad de 5 mm. Esta distancia se mantuvo constante para todos los experimentos. Los resultados anteriores muestran que nuestros chorros líquidos pueden penetrar fácilmente la piel humana en sus diferentes capas.

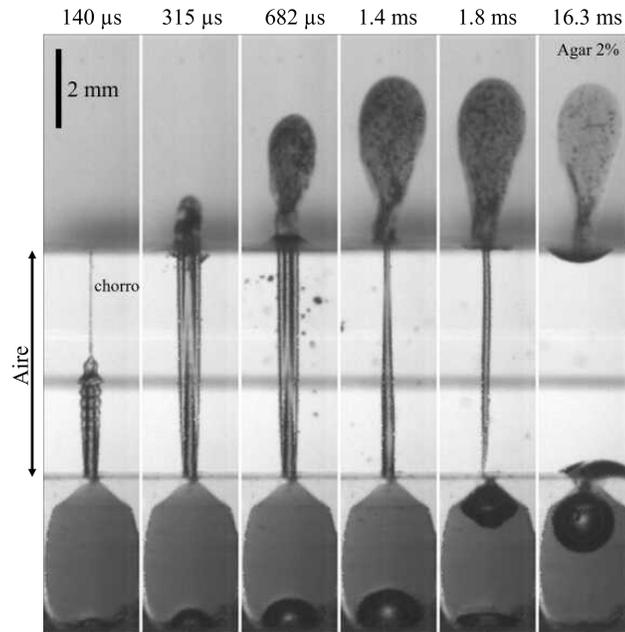


Figura 5.4: Secuencia de imágenes a partir del inicio de la dinámica de penetración del chorro líquido dentro del gel agar de 1 %. La velocidad de captura es de 56 000 cuadros/s y el período de tiempo entre cuadro 17.75 μ s.

La Figura 5.4 y 5.5 muestran la dinámica de penetración de los chorros líquidos generados en maniquís de piel de agar con una concentración de 1 % y 2 % respectivamente. Como se observa, el chorro en ambos casos presenta enfocamiento hidrodinámico, de esta forma, la secuencia de imágenes indica la ruptura del gel y la dispersión del líquido dentro de ella. Se observa que hay una mayor salpicadura en el caso del gel de agar de 2 % debido al módulo elástico que es tres veces más grande que el del gel de agar de 1 %. La profundidad de penetración para la concentración de agar más baja es mayor (~ 4 mm) que para la concentración más alta (~ 1.5 mm) estudiada en este trabajo.

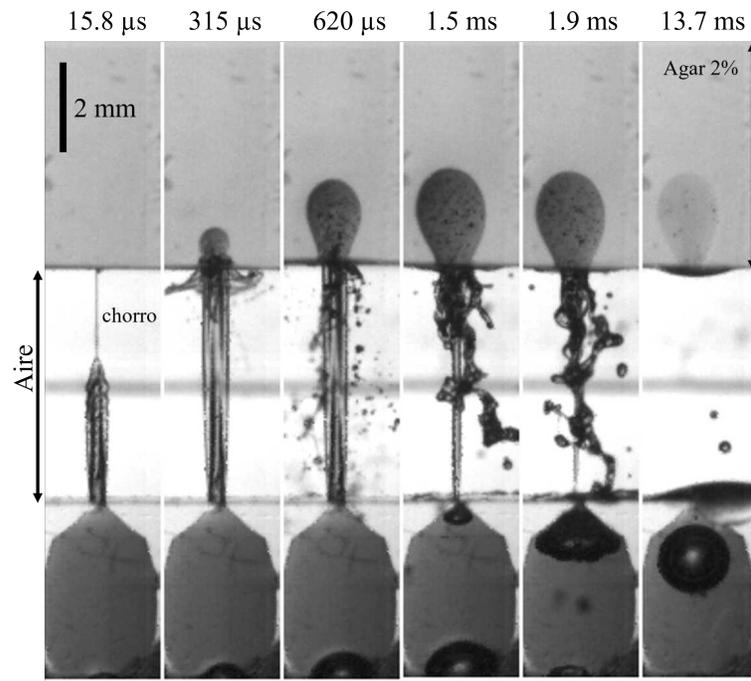


Figura 5.5: Secuencia de imágenes a partir del inicio de la dinámica de penetración del chorro líquido dentro del gel agar de 2%. La velocidad de captura es de 53 000 cuadros/s y el período de tiempo entre cuadro es de $15.75 \mu\text{s}$.

El comportamiento descrito en las Figuras 5.4 y 5.5 coincide con los experimentos realizados en diferentes trabajos para la inyección de chorros en materiales viscoelásticos [26] [28, 194]. Asimismo, la tendencia que se observa en las Figuras 5.4 y 5.5 coincide con el estudio teórico presentado por Kato et. al. [81]. En su trabajo, se propone un modelo mecánico de la dinámica de penetración en un medio viscoelástico.

En el trabajo realizado por Kato et. al. [81] se utiliza un inyector que realiza varios disparos por segundo. La dinámica del líquido en el medio (gelatina), se resume en la Figura 5.6. El modelo está descrito con base a un sistema mecánico clásico (resorte, masa y amortiguador). Como puede observarse en la Figura 5.6(a), se requiere que el chorro tenga la suficiente potencia y presión de impacto para perforar la gelatina. Es decir, la presión del chorro está relacionada con la intensidad de impacto del chorro y la potencia con la cantidad de energía que el chorro

lleva y transfiere. En consecuencia, debido a las características del chorro, la gelatina se fractura provocando que el líquido fluya en la dirección de propagación del chorro. El chorro continúa dirigiéndose hacia el objetivo, por lo tanto, las propiedades elásticas del medio permiten que las fuerzas de expansión sean suficientes para que se deforme la gelatina en todas direcciones, creando un tipo de cavidad como se observa en la Figura 5.6(b). Sin embargo, cuando la inyección del chorro se detiene, la naturaleza del material viscoelástico libera la tensión residual que ocasiona que el material se contraiga parcialmente (un 10–20%), como se observa en la Figura 5.6(c). Por lo tanto, la inyección de un segundo chorro enseguida del primer disparo, como se observa en la Figura 5.6(d), asegura una mayor penetración de la dosis del fármaco que debe administrarse. Dicho modelo, nos ayuda a comprender mejor el proceso de inyección de nuestros chorros dentro del gel de agar con diferente concentración, la diferencia es que en nuestro trabajo no se realizaron pruebas de inyección de más de un chorro líquido.

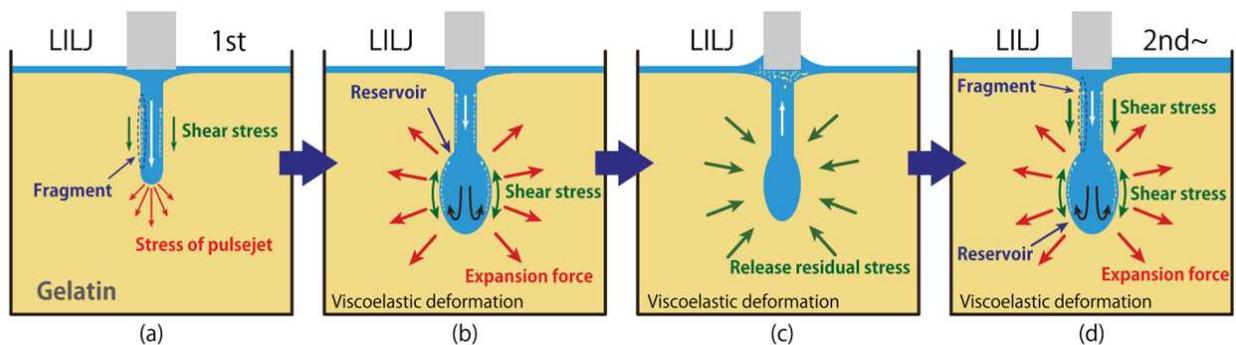


Figura 5.6: Descripción general del modelo mecánico para la penetración del chorro. (a) El inyector se apunta en la gelatina. La presión del chorro líquido fractura y perfora la gelatina. (b) La velocidad del chorro es atenuada por la gelatina y termina la fractura. La presión restante provoca una deformación viscoelástica y crea un depósito. (c) El reservorio libera su energía viscoelástica y se contrae. (d) Se inyectan en la gelatina un segundo chorro y los subsiguientes [81].

La Figura 5.7 muestra la longitud de penetración en maniqués de piel con diferentes concentraciones de agar. Como era de esperar, la penetración promedio más grande, que es de ~ 4

mm, se obtuvo con la concentración de agar del 1% y la penetración promedio más pequeña de ~ 1.5 mm se observa en el gel de agar del 2%, que es la concentración más alta analizada en este trabajo.

Cabe mencionar que, en todos los experimentos implementados en este trabajo, existe una alta desviación estándar en lo que respecta la profundidad de penetración, debido principalmente a la variación del diámetro y tiempo de vida de las burbujas de termocavitación.

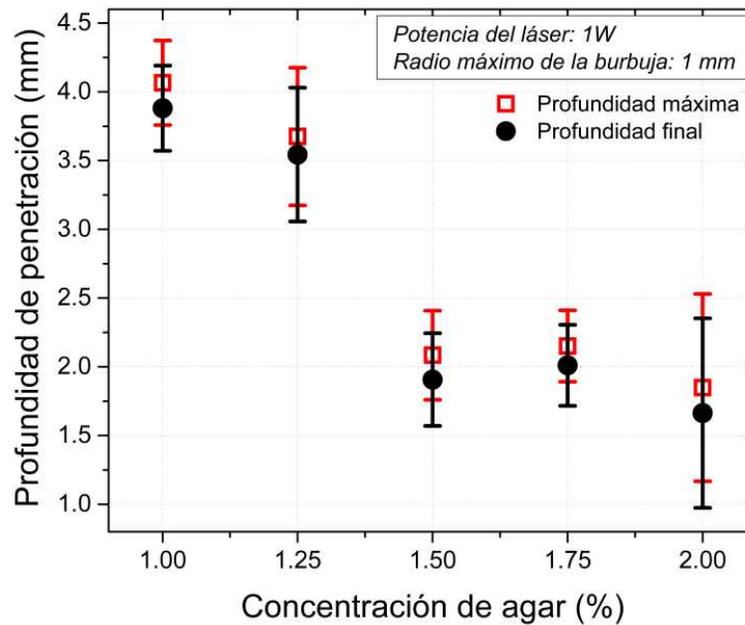


Figura 5.7: Distancia de penetración de los chorros en función de la concentración de agar: 1%, 1.25%, 1.5%, 1.75% y 2%.

5.3. Prueba de penetración en piel de cerdo

Como último experimento para probar la eficacia de administración de los chorros, se obtuvo piel fresca de cerdo (ex-vivo) de una carnicería local. La Figura 5.8(a) muestra un pedazo de piel porcino, el cual fue cortado en un cubo de 1.5 cm de lado. Los chorros de ~ 7 W de potencia fueron dirigidos a la muestra de piel fresca, la cual fue colocada a una distancia de separación

de 5 mm de la salida de la cavidad. La Figura 5.8(b) muestra el resultado inmediatamente después de la inyección, la solución sobrante que se observa en la región delimitada punteada fue retirada para evitar la difusión de la solución en la piel.

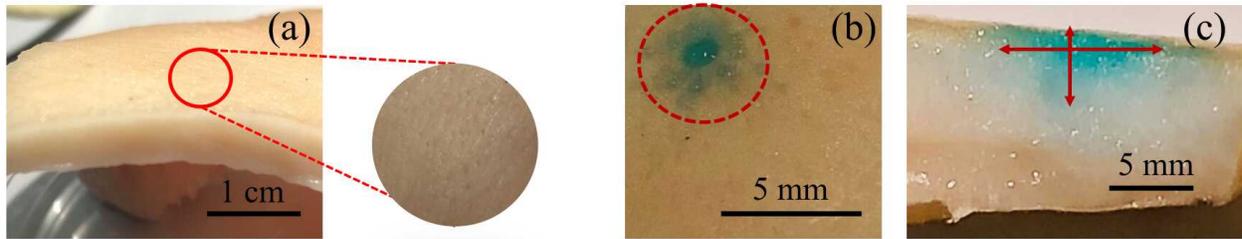


Figura 5.8: (a) Figura de piel de cerdo antes de la penetración del chorro (con una vista ampliada del tejido). Después de la penetración del chorro líquido: b) Vista frontal y b) corte transversal (la profundidad de inyección es de aproximadamente 1.5 mm).

Después de la inyección, el trozo de piel de cerdo se cortó transversalmente en la región de interés como se muestra en la Figura 5.8(c). Este corte permitió visualizar la penetración del líquido, que es de ~ 3 a 4 mm y se difunde lateralmente casi ~ 5 a 7 mm.

Comparando este comportamiento con el que describen el gel de agar de diferentes concentraciones, el patrón en agar coincide con lo reportado en la literatura [55, 71, 164, 195, 196]. Para verificar que la solución presente en el tejido (se observa con un tono azul intenso del nitrato de cobre) es resultado de la inyección del chorro, se aplicó de forma tópica una gota de la solución sobre un cubo de piel porcina, el proceso se observó dentro de la primera hora. Se visualizó que el proceso de difusión en la piel es un proceso muy lento (incluso después de 1 hora) y la profundidad de penetración en la muestra fue menor que el obtenido con la solución inyectada. Sin embargo, se debe considerar que la piel posiblemente sufra de un daño significativo debido a la naturaleza corrosiva del nitrato de cobre.

Un estudio profundo de experimentos con piel porcina ex-vivo deben llevarse a cabo para hacer conclusiones detalladas, sin embargo, dicho análisis se propone como un trabajo futuro.

En la Tabla 5.2, se resumen y compara la potencia de los chorros y la profundidad de

Tabla 5.2: Comparación de la potencia y profundidad de los chorros líquidos de nuestro dispositivo con otros inyectores sin aguja de tecnologías comparables.

Tecnología del inyector	Potencia (W)	Profundidad de penetración (mm)	Muestra	Referencia
Láser de pulso corto	19.8 (1088)	1 (0.1)	Hidrogel (69.5 kPa, 462 kPa)	[56]
Láser de pulso corto	47.77	1.2	Gelatina 5 %	[58]
Láser de pulso largo	36.2	0.4	Piel de cerdo	[176]
Láser de pulso largo	24.24	—	Piel de cerdo (10–30 MPa)	[164]
Termocavitación	0.63	1.3	Gel Agarosa 1 %	[161]
Termocavitación	0.061	0.4	Piel de cerdo	[29]
Termocavitación	0.32 (6.63)	4–1.85	Gel de agar de 1–2 % (34–113 kPa)	Nuestro trabajo
Piezoactuador	5.72	0.5–9	Gel poliacrilamida 4–30 % (10–500 kPa)	[70]
Resorte mecánico	27.2	30–60	Gelatina 4, 5 y 10 % (42.61–906.9 kPa)	[39]
Fuerza de Lorentz	152	13–17	Gel acrilamida 10–20 % (60-240 kPa)	[28]
Gas comprimido	12.28	16–19.3	Gelatina 2, 5 y 8 %	[174]
Presión neumática	22.9	8.9	Músculo de cadáveres (15 kPa)	[179]

penetración que alcanzan las diferentes tecnologías de administración de fármacos sin agujas. Nuestro trabajo es comparable con respecto a la profundidad y potencia de otros trabajos con la misma tecnología, sin embargo, con respecto a la tecnología empleada en los inyectores comerciales (electromecánicos, neumáticos, etc), las profundidades que alcanzan son por lo

menos 10 veces mayores que nuestro dispositivo.

La comparación del dispositivo propuesto en este trabajo con diferentes inyectores competitivos no es una tarea sencilla, puesto que se han utilizado diferentes materiales para simular las propiedades mecánicas de la piel humana empleado diferentes tipos de piel de animales o piel humana ex vivo. Aunque nuestro inyector no tiene suficiente potencia o chorros con alta velocidad tiene la ventaja de generar chorros líquidos enfocados, a diferencia de diversos dispositivos comerciales.

Con base a la dinámica de penetración de los chorros expuesta anteriormente, se confirma que la forma del chorro (punta) determina la profundidad de penetración. Esto es así, porque un chorro de menor potencia que está altamente enfocado puede penetrar una longitud mayor en el tejido porcino que un chorro con una mayor potencia no enfocado (disperso) [197]. Nuestros chorros líquidos se caracterizan porque son altamente enfocados gracias al enfoque hidrodinámico que se presenta en la cavidad. Lo que permite demostrar la administración del líquido al romper y penetrar los maniqués de piel a base de agar y la piel de cerdo ex-vivo.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

El desarrollo del presente trabajo demuestra que se pueden obtener chorros de alta velocidad a partir de burbujas de termocavitación dentro de una cámara implementada en vidrio transparente. Gracias a la innovadora técnica de fabricación, FLICE, fue posible fabricar una gran cámara monolítica, evitando uniones y pegados. Lo que tiene enormes ventajas en cuanto a robustez, ausencia de fugas y resistencia a altas presiones.

Se utilizó una cámara de alta velocidad para estudiar la dinámica de las burbujas y los chorros. Se encontró que la velocidad máxima de la pared de la burbuja es de aproximadamente 10 a 25 m/s. Esto significa que la velocidad de los chorros de líquido producidos por termocavitación está limitada por la dinámica de las burbujas, pero un diseño de cavidad adecuado puede producir chorros con una velocidad promedio de 70 m/s. El volumen expulsado se puede controlar desde $\sim 0,1$ a $\sim 2 \mu\text{l}$ simplemente cambiando la posición focal dentro de la cámara. El volumen entregado por nuestro inyector es mucho menor que el de los inyectores electromecánicos, que pueden entregar hasta 1 ml por inyección. Sin embargo, la administración de dosis de un pequeño volumen puede tener ciertas ventajas en términos de la administración de algunos tipos de fármacos, una velocidad de inyección más rápida, una mayor profundidad de dispersión del fármaco y ningún daño visible en la piel. En comparación con los dispositivos basados en láser de pulsación corta, el volumen de fluido expulsado varía de 1 a 1000 nl, siendo el volumen más pequeño alcanzado por los chorros más rápidos conocidos hasta la fecha (850 m/s); sin

embargo, un serio inconveniente de tales chorros de alta velocidad es su pequeño diámetro, normalmente muy por debajo (típicamente una décima parte) del diámetro de la boquilla. La mayor potencia de impacto de los chorros líquidos fue de 6.6 W, aproximadamente 5 veces más pequeña que la conseguida con láseres de pulsos largos y 3 veces menor que en láseres de pulso corto. Los chorros líquidos alcanzaron longitudes de hasta 10 cm para burbujas de un radio promedio de 1 mm.

Se observó que la calidad y velocidad de los chorros dependen críticamente de la formación de un menisco para proporcionar un enfoque hidrodinámico. Los chorros resultantes se caracterizan por un chorro más fino (punta) seguido de un chorro más grueso (cuerpo). Estos chorros penetran hasta 1 mm (en promedio) en el agar más duro (2%) y 2 mm en piel porcina ex-vivo.

Finalmente, el desarrollo del trabajo sugiere que los inyectoros sin aguja basados en termocavitación tienen el potencial de un desarrollo comercial significativo, particularmente con la utilización de láseres acoplados a fibra de bajo costo. Sin embargo, como trabajo futuro se plantea una investigación más profunda para optimizar la tecnología de inyección sin aguja garantizando su seguridad y eficacia para un uso generalizado. Debido a que es esencial una evaluación cuidadosa y exhaustiva en el laboratorio, además de pruebas preclínicas y clínicas antes de considerar su comercialización en el ámbito médico.

Apéndice A

Breve revisión histórica de la cavitación

A finales del siglo XIX se introduce por primera vez la palabra *cavitación* en textos científicos. Las consecuencias de la cavitación en maquinaria rotatoria inmersa en líquidos ponen sobre la mesa un tema desafiante para los pensadores de la época. Rayleigh, Cole, Plesset y Blake son algunos de los científicos del siglo XX que mostraron interés en la dinámica de la burbuja como se describe en la línea de tiempo de la Figura A.1. La implementación de láseres de alta potencia en la década de 1960 abrió las puertas de un tema de gran interés; una nueva forma de generación de plasma (diferente a los plasmas observados en la naturaleza). El plasma generado por lo que se denomina ruptura inducida por láser o ruptura óptica tiene como consecuencia la generación de ondas de choque y cavitación. La cavitación inducida por láseres de alta intensidad de pulsos cortos o ultra-cortos ha sido un tema ampliamente estudiado [156, 198–200].

En 1990 Rastopov y Sukhodol'sky [152, 153], reportan por primera vez la técnica denominada como termocavitación, la cual fue implementada con láseres de onda continua. Para el siglo XXI los avances en el estudio de la cavitación apuestan por la búsqueda de aplicaciones en diferentes campos de la ciencia como los trabajos publicados por el grupo de trabajo de INAOE.

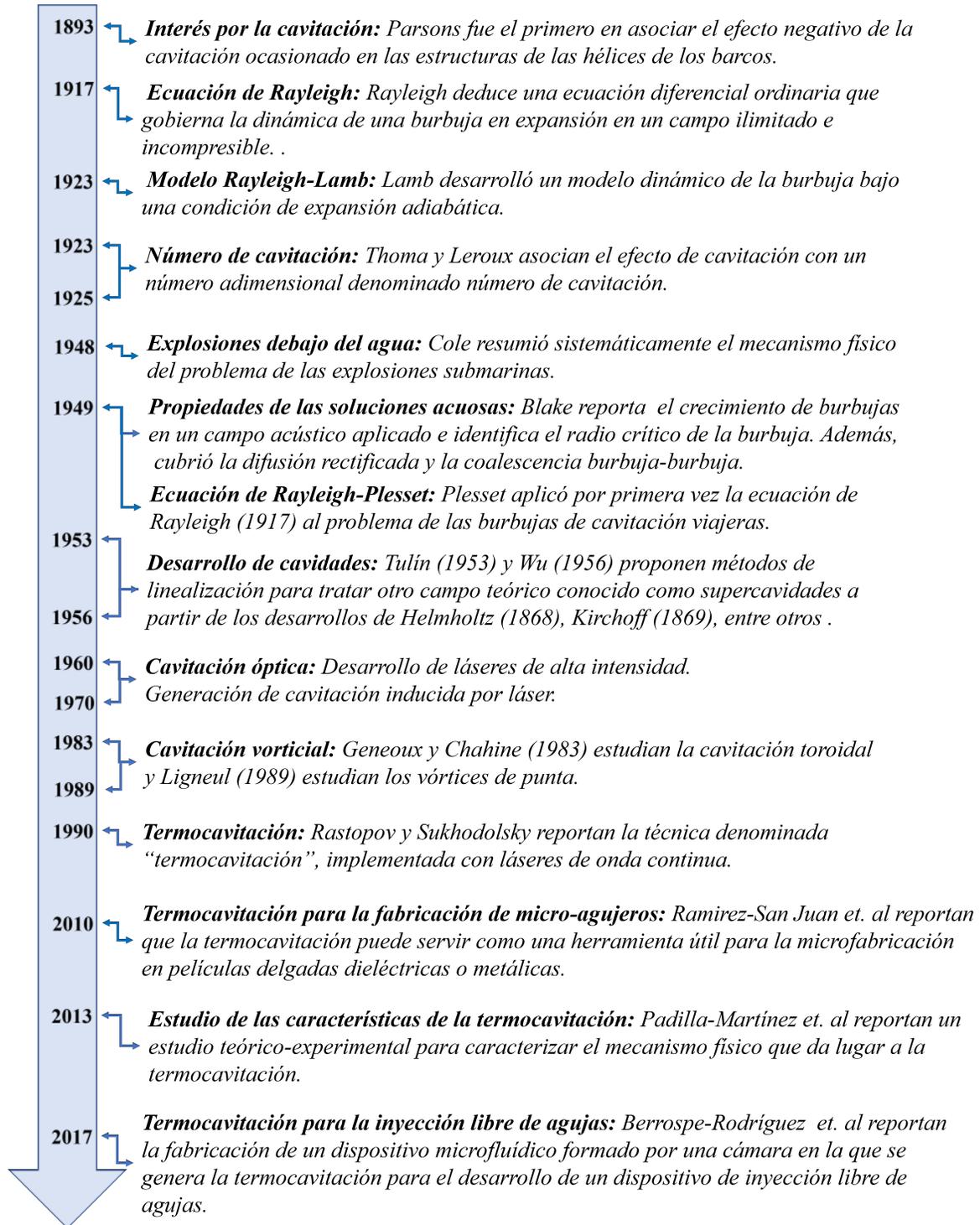


Figura A.1: Línea de tiempo de la historia de la cavitación (adaptado del libro [46, 96] y publicaciones [82, 151, 201]).

Apéndice B

Procesamiento de imágenes

B.1. Código en Matlab para recorte de imágenes capturadas mediante la cámara ultra-rápida

```
1  %%%CALCULAR EL ÁREA DE TRABAJO PARA PROCESAR IMAGENES .tiff
2  clear all;
3  clc;
4  close all
5  lee_archivos = dir('D:\cav_italia\Articulo\27_sep_2021\z_34mm\Jet\Tip\lasert_40_placa_04_z_34_00\'); %encuentra el dirección para leer archivos de imagen .tiff (binario)/.tif (imagen original)
6  k=7; %número de imagen
7  archivo = lee_archivos(k).name; %encuentra la imagen seleccionada
8  nombre='D:\cav_italia\Articulo\27_sep_2021\z_34mm\Jet\Tip\lasert_40_placa_04_z_34_00\';
9  A = imread(strcat(nombre,archivo));
10 I=imcrop(A) %seleccionar área de imagen de interés y copiar coordenadas
```

B.2. Código en Matlab para el cálculo del radio de la burbuja

```
1 %*****PROCESAMIENTO DE IMÁGENES BUBBLE
2 clear all;
3 c1c;
4 close all
5
6 lee_archivos = dir('D:\cav_italia\Articulo\11_oct_2021\z_14mm\Bubble\lasert_40_placa_84_z_14_01*.tif'); % variable con el número de archivos leídos en la ubicación indicada
7 P=6.5; %Escribe el período de tiempo asociado a cada frame en microsegundos: ___ us
8 frame=57; %Número de frames analizados
9 for k = 1:length(lee_archivos) % ciclo de para leer y convertir los datos en binario. Comparando imagen original e imagen binaria
10 archivo = lee_archivos(k).name;
11 nombre='D:\cav_italia\Articulo\11_oct_2021\z_14mm\Bubble\lasert_40_placa_84_z_14_01\';
12 A=imread(strcat(nombre,archivo));
13 B(k)=imcrop(A,[7.5 86.5 50 31]); %%%[7.5 86.5 50 31]
14 C = imadjust(B(k),[0.25 0.92],[,]);
15 D=imsharpen(C,'Radius',1,'Amount', 1.2, 'Threshold',0.5);
16 E=im2bw(D,maps,0.2);
17 MW(k)=edge(E); % matriz con los elementos que contienen la información binaria de la imagen
18 %
19 figure(k),imshowpair(B(k),MW(k),'montage');% comando imshowpair 'Compara las diferencias entre imágenes',
20 %'diff' corresponde a uno de los metodos de visualización, porque en otro
21 %caso por default establece un método de intensidades de verde-magenta
22 end
23 %TAMAÑO DE JET POR MEDIO DE TEC. EDGE.
24 for k = 1:length(lee_archivos)
25 [r1, c1]=find(MW(k));
26 y1(k)=min(r1);
27 y2(k)= max (r1);
28 x2(k)=max(c1);
29 x1(k)=min(c1);
30 end
31
32
33 %%% Análisis de vector que contiene la posición de la burbuja en la coordenada "y"
34 y3=max(y2(k));
35
36 for k = 1:length(lee_archivos)
37 y4(k)=y3;
38 y5(k)=y4(k)-y1(k);
39 y(k)=y5(k)*(0.039) %posición de la burbuja en milímetros Referencia: tamaño de bits en mm/pixel
40 end
41
42 %%%Período de tiempo
43 ti=(P)*(frame-1); %período de tiempo asociado a la duración del evento
44 t=0:P:ti; %período de tiempo en microsegundos
45
46
47 %%%Gráfica de posición Vs. tiempo y su ajuste
48 plot(t,y)
49 xlabel('Time (microseconds)')
50 ylabel('Position (mm)') % title('Position & time')
```

B.3. Código en Matlab para el cálculo de la velocidad del chorro líquido expulsado

```
1 %*****Pocesamiento de imágenes de chorro líquido
2 clear;
3 clc;
4 close all
5
6 lee_archivos = dir('D:\cav_italia\Articulo\27_sep_2021\z_34mm\Jet\Tip\lasert_40_placa_84_z_34_05*.tif'); % variable con el numero de archivos leídos en la dirección descrita
7 P=12; %**Escribe el periodo de tiempo asociado a cada frame en microsegundos: ___ us
8 frame=9; %Número de frames analizados
9 for k = 1:length(lee_archivos) % ciclo de para leer y convertir los datos en binario. Comparando imagen original e imagen binaria.
10 archivo = lee_archivos(k).name;
11 nombre='D:\cav_italia\Articulo\27_sep_2021\z_34mm\Jet\Tip\lasert_40_placa_84_z_34_05';
12 A(k)=imread(strcat(nombre,archivo));
13 B=imcrop(A(k),[9.5 0.5 41 153]);
14 C = imadjust(B,[0.25 0.77],[]);
15 D=imsharpen(C,'Radius',1.5,'Amount',2,'Threshold',0.8);
16 E=im2bw(D,maps,0.95);
17 MW(k)=edge(E);
18 figure(k),imshowpair(A(k),MW(k),'diff');% comando imshowpair 'Compara las diferencias entre imágenes',
19 %'diff' corresponde a uno de los metodos de visualización, porque en otro
20 %caso por default establece un método de intensidades de verde-magenta
21 end
22 %TAMAÑO DE JET POR MEDIO DE TEC. EDGE.
23 for k = 1:length(lee_archivos)
24 [r1, c1]=find(MW(k)); % matriz con los elementos que contienen la información binaria de la imagen
25 x1(k)=min(r1);
26 x2(k)= max (r1);
27 y2(k)=max(c1);
28 y1(k)=min(c1);
29 end
30 %Análisis de vector que contiene la posición del jet en la coordenada "y"
31 x3=min(x2(k));
32 for k = 1:length(lee_archivos)
33 x4(k)=x3;
34 x5(k)=x4(k)-x1(k);
35 X(k)=x5(k)*(0.0404); %posición del jet en micrometros Referencia: tamaño de bits en mm/pixel
36 end
37
38
39
40 %Periodo de tiempo
41 ti=(P)*(frame-1); %periodo de tiempo asociado a la duración del evento
42 t=0:P:ti %periodo de tiempo en microsegundos
43
44 %Cálculo de la pendiente
45 X1=(3*P)*(10^(-6));
46 X2=4*P*(10^(-6));
47 Y1=x(3)*(10^(-3));
48 Y2=x(4)*(10^(-3));
49 m=(Y2-Y1)/(X2-X1)
50
51 %Ajsute de la curva
52 AjusteLin=polyfit(t, X, 1);
53 xFit= linspace (0,ti);
54 yFit= polyval (AjusteLin, xFit);
55
56 %Gráfica de posición Vs. tiempo y su ajuste
57 plot(t,X)
58 xlabel('Time (microseconds)')
59 ylabel('Position (mm)') % title('Position & time')
60
61 %Gráfica del ajuste
62 hold on
63 plot (xFit,yFit)
64 hold off
```


Apéndice C

Publicaciones y participación en congresos

C.1. Lista de Publicaciones

- Zaca-Morán, R., Castillo-Mixcóatl, J., **Sierra-Gonzalez, N. E.**, Pérez-Corte, J. M., Zaca-Moran, P., Ramírez-San-Juan, J. C., Ramos-Garcia, Ruben & Padilla-Martínez, J. P. (2020). Theoretical and experimental study of acoustic waves generated by thermocavitation and its application in the generation of liquid jets. *Optics Express*, 28(4), 4928-4937.
- **González-Sierra, N. E.**, Perez-Corte, J. M., Padilla-Martinez, J. P., Cruz-Vanegas, S., Bonfadini, S., Storti, F., Criante, L. & Ramos-García, R. (2023). Bubble dynamics and speed of jets for needle-free injections produced by thermocavitation. *Journal of Biomedical Optics*, 28(7), 075004-075004.

C.2. Conferencias Nacionales

- Nancy Elizabeth González Sierra, José Manuel Pérez Corte, Rafael Zaca Morán, Juan Pablo Padilla Martínez, Carla Berrospe Rodríguez, Rubén Ramos García. *Termocavita-*

ción para la generación de chorros líquidos para aplicaciones médicas. En el X Congreso Nacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud, Puebla, Pue., 13, 14 y 15 de junio de 2019.

- Nancy Elizabeth González Sierra. *Generación de chorros líquidos mediante enfocamiento de ondas acústicas.* En el X Iberoamerican Optics Meeting / XIII Latinamerican Meeting on Optics, Lasers and Applications/Mexican Optics and Photonics Meeting, Cancún, México, 23 al 27 de Septiembre de 2019.

Índice de figuras

1.1. Descripción general de diferentes técnicas para la inyección dentro de la dermis [1].	3
1.2. Esquema de una jeringa con aguja hipodérmica.	5
1.3. Elementos de un inyector convencional [15].	7
1.4. Diferentes inyectores comerciales de tipo mecánico o electromecánicos: a) Bioject(ZetaJet), b) Biojector, c) MadaJet, d) Injex y e) Dermojet.	8
1.5. Inyectores no comerciales que operan bajo mecanismos: a) electromecánicos [28], b) mecánicos [29] , c) piezoeléctricos [30].	9
1.6. Esquemas del arreglo experimental para generar los chorros líquidos usando láseres de pulsos cortos y tubos capilares: (a) La tinta magneta se uso como fluido de trabajo. La penetración del chorro se estudió en piel de rata sin pelo y gel. La curva punteada dibujada en el tubo de vidrio ilustra la superficie libre del líquido antes de que se formara el chorro. H_a es la distancia de separación y H_l es la posición del foco láser [55]. (b) El pulso láser (5 ns, 532 nm) se enfoca (objetivo 20X) en un capilar redondo lleno de tinta a base de agua. El control de la posición del menisco se realiza mediante el control de presión basado en jeringa hecha a la medida [56].	14
1.7. Arreglo experimental para el análisis de la formación de chorros líquidos producidos por termocavitación dentro de una gota de agua con nitrato de cobre [64].	16

1.8.	(a) Representación esquemática de la sección transversal del dispositivo de vidrio-silicio. (b) Configuración experimental para la visualización del crecimiento de burbujas dentro del dispositivo de cámara para la parte superior e iluminación inferior. (c) Configuración para la visualización del chorro líquido [65].	17
2.1.	Secuencia de imágenes que muestran el rápido movimiento de una pinza de cámara de pistola (fotogramas 1 y 2) seguido de la formación e implosión de burbujas (fotogramas 3 a 5). Imágenes capturadas con una cámara de video de alta velocidad [86].	23
2.2.	Diagrama esquemático de los métodos más comunes para generar la cavitación en agua [95].	25
2.3.	Diagrama de fases del agua Presión-Temperatura para ilustrar el proceso de cavitación [46].	27
2.4.	Diagramas de fase típicos [96].	28
2.5.	Descripción de la presión: interna, en la interfase y externa de una burbuja de gas estática.	32
2.6.	Dibujo del corte imaginario de una burbuja para ilustrar mediante un diagrama de cuerpo libre las fuerzas que actúan.	33
2.7.	Representación de las funciones que son resultado de la evolución de la burbuja en un líquido.	36
2.8.	Porción de la superficie de la burbuja esférica (adaptado de [96]).	37
3.1.	Esquema de la formación de plasma de electrones libres con pulsos de alta intensidad donde (a) la ionización multifotónica y de efecto túnel genera electrones libres que (b) absorben la radiación y el impacto ioniza el material circundante, lo que resulta en una ionización por cascada/avalancha [118].	47
3.2.	Proceso que envuelve la interacción láser materia: ruptura óptica, plasma, emisión de onda de choque y generación de burbuja de cavitación.	50

3.3. Plasma, onda de choque y burbuja de cavitación producidos por un láser de Nd:YAG con diferentes anchos de pulso y energía del láser: a) 30 ps, 50 μJ ; b) 30 ps, 1 mJ; c) 6 ns, 1 mJ; d) 6 ns, 10 mJ. Todas las imágenes fueron capturadas 44 ns después de la ruptura óptica [47].	52
3.4. Imágenes de la forma del plasma y dinámica de la burbuja de cavitación inducida por láser. La velocidad de captura es 64×10^3 imágenes por segundo. Corresponden a una energía del láser de 22 mJ y un ángulo de enfocamiento del láser de 53° [112].	53
3.5. Tubo capilar de Pyrex en forma de U utilizado en el experimento de Kenrick [135].	57
3.6. Arreglo experimental del método de pulso por calentador [145].	58
3.7. Evolución temporal de una sola burbuja formada a una distancia fuera de foco $z \sim 260 \mu\text{m}$ y con una intensidad óptica $I \sim 0.7 \text{ kW/cm}^2$. (a) Vista lateral de la expansión de la burbuja, (b) vista lateral del colapso y rebote de la burbuja, y (c) vista superior del colapso de la burbuja y emisión de ondas de choque [145].	60
3.8. Dibujo de una vista lateral de un tubo capilar en que tiene lugar la formación del microchorro líquido.	63
3.9. (a) Imagen de microscopio de un dispositivo microfluídico para la producción de chorros líquidos por termocavitación. (b) Imagen ampliada del dispositivo donde se confina el líquido y ocurre la expansión de la burbuja [82].	64
3.10. Diseño en 2D de una cavidad elíptica truncada con una excentricidad de $\epsilon = 0.833$ [162].	65
3.11. Esquema de un inyector de microchorros. El diseño del inyector muestra la cámara de presión unida a una boquilla cónica que contiene el fármaco [164].	67
4.1. Representación gráfica del principio de continuidad. (a) para con un conducto cilíndrico y (b) para un conducto no cilíndrico.	72

4.2. Vista en 2D de las dimensiones de una cavidad elíptica truncada en los focos (imagen izquierda) y perspectiva en 3D de la geometría de la cavidad junto con la vista final para su impresión en 3D (imagen derecha).	74
4.3. Cavidades impresas en 3D con diferente color de resina.	74
4.4. (a) Vista isométrica de una cavidad elíptica truncada en los focos, su diseño consistió en dos partes que se pueden ensamblar. La cavidad fue diseñada en el software CAD de SolidWorks®. (b) Cavidad impresa en 3D con resina traslúcida incolora. Se muestran la parte inferior y superior. Asimismo, se observa el alojamiento del o-ring. (c) Cavidad ensamblada para su uso en los experimentos. Se encuentra sellada a presión con tornillos y tuercas. Se aprecia una membrana elástica que separa la solución absorbente del líquido que se expulsa.	76
4.5. Arreglo experimental para la generación de chorros líquidos y pruebas de penetración. Con una línea punteada gris se encierran los elementos para la captura de imágenes de los experimentos. Se observa una fotografía de la imagen de la cavidad fabricada en vidrio usada en el trabajo. Para la caracterización de la dinámica de la burbuja y los chorros líquidos no se colocó la muestra en la parte superior de la cavidad.	79
4.6. Formación y colapso de una burbuja dentro de la cámara de vidrio para una potencia de láser de 590 mW, $z = 23$ mm, un tamaño de cintura del haz de $W(z) = 346.9 \mu\text{m}$ y una intensidad $I = 156 \text{ W/cm}^2$. Cada fotograma se toma con $37 \mu\text{s}$ de diferencia y el tiempo total transcurrido se obtiene multiplicando el número de fotogramas por el intervalo de tiempo entre cada fotograma.	83
4.7. Imágenes que muestran el tratamiento de las imágenes con el código de Matlab para la medición del radio de la burbuja con el método de detección de bordes.	85

4.8. (a) Dinámica del radio de la burbuja para diferentes intensidades del láser. (b) Radio máximo de la burbuja y tiempo de vida de la burbuja en función del tamaño del spot láser. La potencia del láser se mantuvo constante con un valor de ~ 1 W.	86
4.9. Valor absoluto de la velocidad de la pared de la burbuja para diferentes intensidades del láser. La potencia del láser se mantuvo constante con un valor de ~ 1 W.	87
4.10. Chorro característico obtenido mediante enfocamiento hidrodinámico. El chorro se genera con una potencia láser de ~ 1 W y un tamaño de cintura de $W(z) = 346.9 \mu\text{m}$ ($z = 23$ mm). Cada fotograma fue capturado cada $37 \mu\text{s}$. El radio máximo de la burbuja es $\sim 426 \mu\text{m}$. La barra de escala en la imagen es de 4 mm.	88
4.11. (a) Imágenes que muestran el efecto de variar el ángulo de contacto en la forma del chorro: (1) 26° , (2) 48° , (3) 67° y (4) 74° . Cada imagen se obtuvo cada $24 \mu\text{s}$. [Imagen obtenida de referencia [57]]. (b) Imágenes que muestran que el llenado de la cavidad en la formación del menisco afecta la forma de los chorros generados en este trabajo. Cada imagen fue capturada cada $100 \mu\text{s}$. El número de evento corresponde al número de disparo sin que se rellene la cavidad entre cada período de tiempo.	90
4.12. (a) Velocidad promedio del chorro en función del radio máximo de la burbuja. La potencia óptica usada es de ~ 1 W. (b) Potencia mecánica de la punta y del cuerpo del chorro en función del radio máximo de burbuja. En la imagen incrustada en la gráfica (b), se muestra el enfocamiento hidrodinámico que genera chorros con una punta más delgada seguida de un chorro (cuerpo) más grueso.	91
4.13. (a) Longitud de los chorros líquidos y (b) volumen expulsado por disparo en función del radio máximo de burbuja. La potencia óptica utilizada es de ~ 1 W.	95
5.1. Diferentes capas de la piel humana [184].	98

5.2. (a) Diferentes concentraciones de agar (1 %, 1.25 %, 1.5 % y 2 %) por volumen en recipientes Petri. (b) Muestras de maniquís de agar utilizadas en los experimentos. (c) Perspectiva y dimensiones de un maniquí de piel a base de agar de una concentración de 1.5 %.	100
5.3. Distancia de penetración del chorro de líquido en gel de agar con una concentración del 1.5 % en función de la potencia del chorro, utilizando una potencia de láser de aproximadamente 1 W.	103
5.4. Secuencia de imágenes a partir del inicio de la dinámica de penetración del chorro líquido dentro del gel agar de 1 %. La velocidad de captura es de 56 000 cuadros/s y el período de tiempo entre cuadro 17.75 μ s.	104
5.5. Secuencia de imágenes a partir del inicio de la dinámica de penetración del chorro líquido dentro del gel agar de 2 %. La velocidad de captura es de 53 000 cuadros/s y el período de tiempo entre cuadro es de 15.75 μ s.	105
5.6. Descripción general del modelo mecánico para la penetración del chorro. (a) El inyector se apunta en la gelatina. La presión del chorro líquido fractura y perfora la gelatina. (b) La velocidad del chorro es atenuada por la gelatina y termina la fractura. La presión restante provoca una deformación viscoelástica y crea un depósito. (c) El reservorio libera su energía viscoelástica y se contrae. (d) Se inyectan en la gelatina un segundo chorro y los subsiguientes [81].	106
5.7. Distancia de penetración de los chorros en función de la concentración de agar: 1 %, 1.25 %, 1.5 %, 1.75 % y 2 %.	107
5.8. (a) Figura de piel de cerdo antes de la penetración del chorro (con una vista ampliada del tejido. Después de la penetración del chorro líquido: b) Vista frontal y b) corte transversal (la profundidad de inyección es de aproximadamente 1.5 mm).	108
A.1. Línea de tiempo de la historia de la cavitación (adaptado del libro [46, 96] y publicaciones [82, 151, 201]).	114

Índice de tablas

1.1. Parámetros de inyectores sin aguja basados en mecanismos mecánicos y electro-mecánicos. En la columna “Tipo”, el símbolo “N.Com.” indica que se trata de dispositivos no comerciales y “Com.” significa sistemas comerciales.	11
1.2. Características de inyectores sin aguja basados en cavitación óptica mediante láser de pulso corto.	14
1.3. Características de inyectores sin agujas basados en láser de pulsos de onda larga y de onda continua.	18
2.1. Descripción de números adimensionales fundamentales en el estudio de la dinámica de fluidos.	41
3.1. Mecanismos de generación de plasma en función del ancho del pulso del láser. Valores umbrales del rompimiento en agua destilada para diferentes duraciones de pulso [110].	49
3.2. Resumen de los experimentos realizados mediante el método experimental clasificado como calentamiento de capilares [132].	56
3.3. Comparación de las características de las burbujas generadas por cavitación óptica y por termocavitación.	62
4.1. Características del diseño de la cavidad.	70
4.2. Propiedades del material de impresión 3D (fotopolímero).	75
4.3. Valores de $W(z)$ e intensidad para diferentes distancias z	81

ÍNDICE DE TABLAS

4.4. Comparación del rendimiento de nuestro dispositivo con otros inyectores sin aguja de tecnologías comparables (algunos valores de potencia fueron deducidos a partir de datos proporcionados por el autor del artículo).	93
5.1. Módulo de Young para las diferentes concentraciones de gel de agar utilizadas es este trabajo.	101
5.2. Comparación de la potencia y profundidad de los chorros líquidos de nuestro dispositivo con otros inyectores sin aguja de tecnologías comparables.	109

Referencias

- [1] Johanna Hettinga and Robert Carlisle. Vaccination into the dermal compartment: techniques, challenges, and prospects. *Vaccines*, 8(3):534, 2020.
- [2] Mark R Prausnitz. Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 56(5):581–587, 2004.
- [3] Christiane Bay, Catharina Margrethe Lerche, Bradford Ferrick, Peter Alshede Philipsen, Katrine Togsverd-Bo, and Merete Haedersdal. Comparison of physical pretreatment regimens to enhance protoporphyrin ix uptake in photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, 153(4):270–278, 2017.
- [4] Satoshi Kashiwagi. Laser adjuvant for vaccination. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(3):3485, 2020.
- [5] Ajay K Banga, Sagarika Bose, and Tapash K Ghosh. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *International journal of pharmaceuticals*, 179(1):1–19, 1999.
- [6] Minoru Tomizawa, Fuminobu Shinozaki, Yasufumi Motoyoshi, Takao Sugiyama, Shigenori Yamamoto, and Makoto Sueishi. Sonoporation: Gene transfer using ultrasound. *World journal of methodology*, 3(4):39, 2013.
- [7] Barney S Graham, Mary E Enama, Martha C Nason, Ingelise J Gordon, Sheila A Peel, Julie E Ledgerwood, Sarah A Plummer, John R Mascola, Robert T Bailer, Mario Roederer, et al. Dna vaccine delivered by a needle-free injection device improves potency of

REFERENCIAS

- priming for antibody and cd8+ t-cell responses after rad5 boost in a randomized clinical trial. *PloS one*, 8(4):e59340, 2013.
- [8] Linda McAllister, Jonathan Anderson, Kristen Werth, Iksung Cho, Karen Copeland, Nancy Le Cam Bouveret, David Plant, Paul M Mendelman, and David K Cobb. Needle-free jet injection for administration of influenza vaccine: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 384(9944):674–681, 2014.
- [9] Edna Omar Viegas, Nelson Tembe, Charlotta Nilsson, Bindiya Meggi, Cremildo Maueia, Orvalho Augusto, Richard Stout, Gabriella Scarlatti, Guido Ferrari, Patricia L Earl, et al. Intradermal hiv-1 dna immunization using needle-free zetajet injection followed by hiv-modified vaccinia virus ankara vaccination is safe and immunogenic in mozambican young adults: A phase i randomized controlled trial. *AIDS research and human retroviruses*, 34(2):193–205, 2018.
- [10] Ryan F Donnelly, Thakur Raghu Raj Singh, and A David Woolfson. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug delivery*, 17(4):187–207, 2010.
- [11] Tejashree Waghule, Gautam Singhvi, Sunil Kumar Dubey, Murali Monohar Pandey, Gaurav Gupta, Mahaveer Singh, and Kamal Dua. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 109:1249–1258, 2019.
- [12] Mark R Prausnitz. Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 8:177–200, 2017.
- [13] Anastasia Ripolin, James Quinn, Eneko Larrañeta, Eva Maria Vicente-Perez, Johanne Barry, and Ryan F Donnelly. Successful application of large microneedle patches by human volunteers. *International journal of pharmaceutics*, 521(1-2):92–101, 2017.

- [14] Peter M Elias. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(2):183–200, 2005.
- [15] Anubhav Arora, Itzhak Hakim, Joy Baxter, Ruben Rathnasingham, Ravi Srinivasan, Daniel A Fletcher, and Samir Mitragotri. Needle-free delivery of macromolecules across the skin by nanoliter-volume pulsed microjets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11):4255–4260, 2007.
- [16] T King. A review of needlefree injection technologies. *The Drug Delivery Companies Report Spring*, 2002.
- [17] Charold L Baer, WM Bennett, DA Folwick, and RS Erickson. Effectiveness of a jet injection system in administering morphine and heparin to healthy adults. *American Journal of Critical Care*, 5(1):42–48, 1996.
- [18] Elemer K Zsigmond, Patrick Darby, Heidi M Koenig, and Eric F Goll. Painless intravenous catheterization by intradermal jet injection of lidocaine: a randomized trial. *Journal of clinical anesthesia*, 11(2):87–94, 1999.
- [19] Julie A Ake, Alexandra Schuetz, Poonam Pegu, Lindsay Wieczorek, Michael A Eller, Hannah Kibuuka, Fredrick Sawe, Leonard Maboko, Victoria Polonis, Nicos Karasavva, et al. Safety and immunogenicity of pennvax-g dna prime administered by biojector 2000 or collectra electroporation device with modified vaccinia ankara-cmdr boost. *The Journal of infectious diseases*, 216(9):1080–1090, 2017.
- [20] Marianne Harris, Ruth Joy, Gerene Larsen, Monica Valyi, Ekaterina Walker, Lloyd W Frick, Robin M Palmatier, Stephen A Wring, and Julio SG Montaner. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (biojector). *Aids*, 20(5):719–723, 2006.
- [21] Yang Zhu, Can Kang, Wei Cai, and Chao Huang. Drug injection and dispersion characte-

- ristics of an air-powered needle-free injector. *Medical Engineering & Physics*, 109:103906, 2022.
- [22] Dongping Zeng, Ni Wu, Lei Qian, Hanqing Shi, and Yong Kang. A novel controllable pneumatic needle-free injection system for larger-volume drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(5):1772–1779, 2020.
- [23] Ansh Dev Ravi, D Sadhna, D Nagpaal, and L Chawla. Needle free injection technology: A complete insight. *International journal of pharmaceutical investigation*, 5(4):192, 2015.
- [24] M. L. Lockhart. Hypodermic inyector, 22 1953. US Patent 2,322,244.
- [25] Pankaj Rohilla, Idera Lawal, Andrew Le Blanc, Veronica O’Brien, Cormak Weeks, Whitney Tran, Yatish Rane, Emil Khusnatdinov, and Jeremy Marston. Loading effects on the performance of needle-free jet injections in different skin models. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60:102043, 2020.
- [26] M Moradiafrapoli and JO Marston. High-speed video investigation of jet dynamics from narrow orifices for needle-free injection. *Chemical Engineering Research and Design*, 117:110–121, 2017.
- [27] Jeanne C Stachowiak, Marcio G von Muhlen, Thomas H Li, Laleh Jalilian, Sapun H Parekh, and Daniel A Fletcher. Piezoelectric control of needle-free transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 124(1-2):88–97, 2007.
- [28] Andrew Taberner, N Catherine Hogan, and Ian W Hunter. Needle-free jet injection using real-time controlled linear lorentz-force actuators. *Medical engineering & physics*, 34(9):1228–1235, 2012.
- [29] Kai Chen, Hua Zhou, Ji Li, and Gary J Cheng. A model on liquid penetration into soft material with application to needle-free jet injection. 2010.

- [30] Jeanne C Stachowiak, Thomas H Li, Anubhav Arora, Samir Mitragotri, and Daniel A Fletcher. Dynamic control of needle-free jet injection. *Journal of Controlled Release*, 135(2):104–112, 2009.
- [31] Daniel Barolet and Antranik Benohanian. Current trends in needle-free jet injection: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, pages 231–238, 2018.
- [32] MV Dukare and RB Saudagar. Needle free injection system. *Internatioanl Journal of Current Pharmaceutical Research*, 10(2):17–24, 2018.
- [33] Erin L Giudice and James D Campbell. Needle-free vaccine delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 58(1):68–89, 2006.
- [34] SL Patwekar, SG Gattani, and MM Pande. Needle free injection system: A review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(4):14–19, 2013.
- [35] Tejaswi R Kale and Munira Momin. Needle free injection technology-an overview. *Innovations in pharmacy*, 5(1), 2014.
- [36] P Gaylarde, AL Macmillan, and I Sarkany. Penetration and dose of injections with the porton jet injector. *British Journal of Dermatology*, 86(1):83–86, 1972.
- [37] Konstantinos Nikolaos Arapostathis, Nikolaos Nestoras Dabarakis, Trilby Coolidge, Anastasios Tsirlis, and Nikolaos Kotsanos. Comparison of acceptance, preference, and efficacy between jet injection injex and local infiltration anesthesia in 6 to 11 year old dental patients. *Anesthesia progress*, 57(1):3–12, 2010.
- [38] Anne M Römgens, Debbie Rem-Bronneberg, Roel Kassies, Markus Hijlkema, Dan L Bader, Cees WJ Oomens, and Michel PB van Bruggen. Penetration and delivery characteristics of repetitive microjet injection into the skin. *Journal of controlled release*, 234:98–103, 2016.

REFERENCIAS

- [39] Pankaj Rohilla and Jeremy O Marston. In-vitro studies of jet injections. *International journal of pharmaceutics*, 568:118503, 2019.
- [40] Mojiz Abbas Trimzi and Young-Bog Ham. A needle-free jet injection system for controlled release and repeated biopharmaceutical delivery. *Pharmaceutics*, 13(11):1770, 2021.
- [41] S Wagner, G Dues, D Sawitzky, P Frey, and B Christ. Assessment of the biological performance of the needle-free injector injex using the isolated porcine forelimb. *British Journal of Dermatology*, 150(3):455–461, 2004.
- [42] Stephen J Lilley, Hugh F Taylor, David R Theobald, Craig J Carlson, David I Rosen, and Thomas R Johnson. Medical injection system and method, gas spring thereof and launching device using gas spring, February 4 1997. US Patent 5,599,302.
- [43] Joy Baxter and Samir Mitragotri. Jet-induced skin puncture and its impact on needle-free jet injections: experimental studies and a predictive model. *Journal of Controlled release*, 106(3):361–373, 2005.
- [44] Antranik Benohanian. Surgical pearl: use of needle-free anesthesia in the treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum a toxin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(6):1073–1074, 2005.
- [45] Viren Menezes, Satyam Kumar, and Kazuyoshi Takayama. Shock wave driven liquid microjets for drug delivery. *Journal of Applied Physics*, 106(8), 2009.
- [46] Jean-Pierre Franc and Jean-Marie Michel. *Fundamentals of cavitation*, volume 76. Springer science & Business media, 2006.
- [47] Alfred Vogel, S Busch, and U Parlitz. Shock wave emission and cavitation bubble generation by picosecond and nanosecond optical breakdown in water. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 100(1):148–165, 1996.

- [48] Emil-Alexandru Brujan and Alfred Vogel. Stress wave emission and cavitation bubble dynamics by nanosecond optical breakdown in a tissue phantom. *Journal of Fluid Mechanics*, 558:281–308, 2006.
- [49] E-A Brujan. Dynamics of shock waves and cavitation bubbles in bilinear elastic-plastic media, and the implications to short-pulsed laser surgery. *The European Physical Journal-Applied Physics*, 29(1):115–123, 2005.
- [50] Alfred Vogel, Kester Nahen, Dirk Theisen, and Joachim Noack. Plasma formation in water by picosecond and nanosecond nd: Yag laser pulses. i. optical breakdown at threshold and superthreshold irradiance. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2(4):847–860, 1996.
- [51] Paul K Kennedy. A first-order model for computation of laser-induced breakdown thresholds in ocular and aqueous media. i. theory. *IEEE journal of quantum electronics*, 31(12):2241–2249, 1995.
- [52] Claudio DeMichelis. Laser induced gas breakdown: a bibliographical review. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 5(4):188–202, 1969.
- [53] G Bekefi and Allan H Reed. Principles of laser plasmas. *Journal of The Electrochemical Society*, 124(12):435C, 1977.
- [54] Paul K Kennedy, Daniel X Hammer, and Benjamin A Rockwell. Laser-induced breakdown in aqueous media. *Progress in quantum electronics*, 21(3):155–248, 1997.
- [55] Akihito Kiyama, Nanami Endo, Sennosuke Kawamoto, Chihiro Katsuta, Kumiko Oida, Akane Tanaka, and Yoshiyuki Tagawa. Visualization of penetration of a high-speed focused microjet into gel and animal skin. *Journal of Visualization*, 22:449–457, 2019.
- [56] Jan Krizek, Paul Delrot, and Christophe Moser. Repetitive regime of highly focused liquid microjets for needle-free injection. *Scientific Reports*, 10(1):5067, 2020.

- [57] Yoshiyuki Tagawa, Nikolai Oudalov, Claas Willem Visser, Ivo R Peters, Devaraj van der Meer, Chao Sun, Andrea Prosperetti, and Detlef Lohse. Highly focused supersonic microjets. *Physical review X*, 2(3):031002, 2012.
- [58] Yoshiyuki Tagawa, Nikolai Oudalov, A El Ghalbzouri, Chao Sun, and Detlef Lohse. Needle-free injection into skin and soft matter with highly focused microjets. *Lab on a Chip*, 13(7):1357–1363, 2013.
- [59] Jan Krizek, Frédéric De Goumoëns, Paul Delrot, and Christophe Moser. Needle-free delivery of fluids from compact laser-based jet injector. *Lab on a Chip*, 20(20):3784–3791, 2020.
- [60] Jan Krizek, Barbora Lavickova, and Christophe Moser. Degradation study on molecules released from laser-based jet injector. *International Journal of Pharmaceutics*, 602:120664, 2021.
- [61] Tae-hee Han and Jack J Yoh. A laser based reusable microjet injector for transdermal drug delivery. *Journal of Applied Physics*, 107(10):2008–2011, 2010.
- [62] Tae-hee Han, Jung-moo Hah, and Jack J Yoh. Drug injection into fat tissue with a laser based microjet injector. *Journal of Applied Physics*, 109(9):107–110, 2011.
- [63] Jack J Yoh, Hun-jae Jang, Mi-ae Park, Tae-hee Han, and Jung-moo Hah. A bio-ballistic micro-jet for drug injection into animal skin using a nd: Yag laser. *Shock Waves*, 26:39–43, 2016.
- [64] JP Padilla-Martinez, JC Ramirez-San-Juan, N Korneev, Darren Banks, Guillermo Aguilar, and Ruben Ramos-Garcia. Breaking the rayleigh-plateau instability limit using thermocavitation within a droplet. *Atomization and Sprays*, 23(6), 2013.
- [65] Carla Berrospe-Rodriguez, Claas Willem Visser, Stefan Schlautmann, Ruben Ramos-

- Garcia, and David Fernandez Rivas. Continuous-wave laser generated jets for needle free applications. *Biomicrofluidics*, 10(1), 2016.
- [66] Rafael Zaca Morán. Diseño y fabricación de un dispositivo microfluídico para la generación de chorros líquidos mediante termocavitación. Master's thesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2018.
- [67] José Manuel Pérez Corte. Generación de chorros líquidos mediante el enfocamiento de ondas acústicas. Master's thesis, Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, 2019.
- [68] Jelle Schoppink and David Fernandez Rivas. Jet injectors: Perspectives for small volume delivery with lasers. *Advanced drug delivery reviews*, 182:114109, 2022.
- [69] Loreto Oyarte Gálvez, Maria Brió Pérez, and David Fernández Rivas. High speed imaging of solid needle and liquid micro-jet injections. *Journal of applied physics*, 125(14), 2019.
- [70] Loreto Oyarte Gálvez, Arjan Fraters, Herman L Offerhaus, Michel Versluis, Ian W Hunter, and David Fernández Rivas. Microfluidics control the ballistic energy of thermocavitation liquid jets for needle-free injections. *Journal of Applied Physics*, 127(10), 2020.
- [71] Katharina Cu, Ruchi Bansal, Samir Mitragotri, and David Fernandez Rivas. Delivery strategies for skin: comparison of nanoliter jets, needles and topical solutions. *Annals of biomedical engineering*, 48(7):2028–2039, 2020.
- [72] Takayuki Hirano, Makoto Komatsu, Toshiro Saeki, Hiroshi Uenohara, Akira Takahashi, Kazuyoshi Takayama, and Takashi Yoshimoto. Enhancement of fibrinolytics with a laser-induced liquid jet. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 29(4):360–368, 2001.
- [73] T Hirano, M Komatsu, H Uenohara, A Takahashi, K Takayama, and T Yoshimoto. A

- novel method of drug delivery for fibrinolysis with ho: Yag laser-induced liquid jet. *Lasers in medical science*, 17(03):165–172, 2002.
- [74] Takayuki Hirano, H Uenohara, M Komatsu, A Nakagawa, M Satoh, H Ohyama, K Takayama, and T Yoshimoto. Holmium: Yag laser-induced liquid jet dissector: a novel prototype device for dissecting organs without impairing vessels. *min-Minimally Invasive Neurosurgery*, 46(02):121–125, 2003.
- [75] Takayuki Hirano, A Nakagawa, H Uenohara, H Ohyama, H Jokura, K Takayama, and R Shirane. Pulsed liquid jet dissector using holmium: Yag laser—a novel neurosurgical device for brain incision without impairing vessels. *Acta neurochirurgica*, 145(05):401–406, 2003.
- [76] Takayuki Hirano, M Komatsu, M Ezura, H Uenohara, A Takahashi, K Takayama, and T Yoshimoto. Formation of a liquid jet by interaction between a laser-induced bubble and a shock wave. *Interventional Neuroradiology*, 7(1_suppl):35–40, 2001.
- [77] Atsuhiko Nakagawa, Takayuki Hirano, Makoto Komatsu, Mariko Sato, Hiroshi Uenohara, Hideki Ohyama, Yasuko Kusaka, Reizo Shirane, Kazuyoshi Takayama, and Takashi Yoshimoto. Holmium: Yag laser-induced liquid jet knife: Possible novel method for dissection. *Lasers in surgery and medicine*, 31(2):129–135, 2002.
- [78] Atsuhiko Nakagawa, Takayuki Hirano, Hidefumi Jokura, Hiroshi Uenohara, Tomohiro Ohki, Tokitada Hashimoto, Viren Menezes, Yasuhiko Sato, Yasuko Kusaka, Hideki Ohyama, et al. Pulsed holmium: yttrium-aluminum-garnet laser—induced liquid jet as a novel dissection device in neuroendoscopic surgery. *Journal of neurosurgery*, 101(1):145–150, 2004.
- [79] Tomohiro Ohki, Atsuhiko Nakagawa, Takayuki Hirano, Tokitada Hashimoto, Viren Menezes, Hidefumi Jokura, Hiroshi Uenohara, Yasuhiko Sato, Tsutomu Saito, Reizo Shirane,

- et al. Experimental application of pulsed ho: Yag laser-induced liquid jet as a novel rigid neuroendoscopic dissection device. *Lasers in surgery and medicine*, 34(3):227–234, 2004.
- [80] T Tominaga, A Nakagawa, T Hirano, J Sato, K Kato, SHR Hosseini, and K Takayama. Application of underwater shock wave and laser-induced liquid jet to neurosurgery. *Shock Waves*, 15:55–67, 2006.
- [81] T Kato, T Arafune, T Washio, A Nakagawa, Y Ogawa, T Tominaga, I Sakuma, and E Kobayashi. Mechanics of the injected pulsejet into gelatin gel and evaluation of the effect by puncture and crack generation and growth. *Journal of Applied Physics*, 116(7), 2014.
- [82] Carla Berrospe Rodríguez, Claas Willem Visser, Stefan Schlautmann, David Fernandez Rivas, and Ruben Ramos-Garcia. Toward jet injection by continuous-wave laser cavitation. *Journal of biomedical optics*, 22(10):105003, 2017.
- [83] JP Padilla-Martinez, JC Ramirez-San-Juan, C Berrospe-Rodriguez, N Korneev, Guillermo Aguilar, P Zaca-Moran, and Ruben Ramos-Garcia. Controllable direction of liquid jets generated by thermocavitation within a droplet. *Applied optics*, 56(25):7167–7173, 2017.
- [84] Timothy Leighton. *The acoustic bubble*. Academic press, 2012.
- [85] Phoevos Koukouvinis, Christoph Bruecker, and Manolis Gavaises. Unveiling the physical mechanism behind pistol shrimp cavitation. *Scientific Reports*, 7(1):13994, 2017.
- [86] Worldbuilding. <https://worldbuilding.stackexchange.com/questions/52292/would-a-giant-> 31 de Octubre de 2024.
- [87] Roger EA Arndt. Cavitation in fluid machinery and hydraulic structures. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 13(1):273–326, 1981.

- [88] James E Lingeman, James A McAteer, Ehud Gnessin, and Andrew P Evan. Shock wave lithotripsy: advances in technology and technique. *Nature Reviews Urology*, 6(12):660–670, 2009.
- [89] Daniele Bani, Alessandro Quattrini Li, Giancarlo Freschi, and Giulia Lo Russo. Histological and ultrastructural effects of ultrasound-induced cavitation on human skin adipose tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 1(6), 2013.
- [90] William G Pitt, Ghaleb A Hussein, and Bryant J Staples. Ultrasonic drug delivery—a general review. *Expert opinion on drug delivery*, 1(1):37–56, 2004.
- [91] Luca d’Agostino and Maria Vittoria Salvetti. *Cavitation Instabilities and Rotordynamic Effects in Turbopumps and Hydroturbines: Turbopump and Inducer Cavitation, Experiments and Design*, volume 575. Springer, 2017.
- [92] L Euler. *Historie de l’academie royale des sciences et belle letters*, 1754.
- [93] W Lauterborn. Optic cavitation. *Le Journal de Physique Colloques*, 40(C8):C8–273, 1979.
- [94] Xian-wu Luo, Bin Ji, and Yoshinobu Tsujimoto. A review of cavitation in hydraulic machinery. *Journal of Hydrodynamics*, 28(3):335–358, 2016.
- [95] Frédéric Caupin and Eric Herbert. Cavitation in water: a review. *Comptes Rendus Physique*, 7(9-10):1000–1017, 2006.
- [96] Christopher E Brennen. *Cavitation and bubble dynamics*. Cambridge university press, 2014.
- [97] Pablo G Debenedetti. *Metastable liquids: concepts and principles*. 1996.
- [98] Marcellin Berthelot. Sur quelques phenomemes de dilation force de liquids. *Ann, Chimie Phys.*, 30:232–237, 1850.

- [99] Ho-Young Kwak and RL Panton. Tensile strength of simple liquids predicted by a model of molecular interactions. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 18(4):647, 1985.
- [100] DH Trevena. Cavitation and the generation of tension in liquids. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 17(11):2139–2164, 1984.
- [101] David W Oxtoby. Homogeneous nucleation: theory and experiment. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 4(38):7627, 1992.
- [102] Yunus A Cengel, Michael A Boles, Víctor Campos Olgún, María Teresa Colli Serrano, et al. *Termodinámica*. 2003.
- [103] Luke E Steiner. Introduction to chemical thermodynamics. (*No Title*), 1948.
- [104] Janusz Ozonek. *Application of hydrodynamic cavitation in environmental engineering*. CRC Press, 2012.
- [105] Kazimierz Wójs. *Kawitacja w cieczach o różnych właściwościach reologicznych*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, 2004.
- [106] Robert L Mott. *Mecánica de fluidos aplicada*. Pearson Educación, 1996.
- [107] Arthur H Lefebvre and Vincent G McDonell. *Atomization and sprays*. CRC press, 2017.
- [108] Nasser Ashgriz. *Handbook of atomization and sprays: theory and applications*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [109] Kashif Chaudhary, Syed Zuhaib Haider Rizvi, and Jalil Ali. Laser-induced plasma and its applications. *Plasma science and technology-progress in physical states and chemical reactions*, pages 259–291, 2016.
- [110] Alfred Vogel. Nonlinear absorption: intraocular microsurgery and laser lithotripsy. *Physics in Medicine & Biology*, 42(5):895, 1997.

- [111] CA Sacchi. Laser-induced electric breakdown in water. *Josa b*, 8(2):337–345, 1991.
- [112] G Sinibaldi, A Occhicone, F Alves Pereira, D Caprini, L Marino, F Michelotti, and CM Casciola. Laser induced cavitation: Plasma generation and breakdown shockwave. *Physics of Fluids*, 31(10), 2019.
- [113] Nicolaas Bloembergen. Laser-induced electric breakdown in solids. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 10(3):375–386, 1974.
- [114] József S Bakos. Laser plasmas’ 89. *Progress in Quantum Electronics*, 14(3):251–288, 1990.
- [115] Yuen-Ron Shen. Principles of nonlinear optics. 1984.
- [116] John Ready. *Effects of high-power laser radiation*. Elsevier, 2012.
- [117] Joachim Noack and Alfred Vogel. Laser-induced plasma formation in water at nanosecond to femtosecond time scales: calculation of thresholds, absorption coefficients, and energy density. *IEEE journal of quantum electronics*, 35(8):1156–1167, 1999.
- [118] Stephen J Mihailov. Femtosecond laser-inscribed fiber bragg gratings for sensing applications. In *Opto-Mechanical Fiber Optic Sensors*, pages 137–174. Elsevier, 2018.
- [119] Peter Mulser, Dieter Bauer, Peter Mulser, and Dieter Bauer. The laser plasma: Basic phenomena and laws. *High Power Laser-Matter Interaction*, pages 5–89, 2010.
- [120] Leonid V Keldysh. Ionization in the field of a strong electromagnetic wave. *Zh. Eksperim. i Teor. Fiz.*, 47, 1964.
- [121] Alessandro De Giacomo, M Dell’Aglia, A Santagata, R Gaudio, O De Pascale, P Wagnier, GC Messina, G Compagnini, and S Barcikowski. Cavitation dynamics of laser ablation of bulk and wire-shaped metals in water during nanoparticles production. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(9):3083–3092, 2013.

- [122] Koichi Sasaki and Noriharu Takada. Liquid-phase laser ablation. *Pure and Applied Chemistry*, 82(6):1317–1327, 2010.
- [123] Clarence P Cain, Cheryl D DiCarlo, Benjamin A Rockwell, Paul K Kennedy, Gary D Noojin, David J Stolarski, Daniel X Hammer, Cynthia A Toth, and WP Roach. Retinal damage and laser-induced breakdown produced by ultrashort-pulse lasers. *Graefe’s archive for clinical and experimental ophthalmology*, 234:S28–S37, 1996.
- [124] Peter A Barnes and KE Rieckhoff. Laser induced underwater sparks. *Applied Physics Letters*, 13(8):282–284, 1968.
- [125] Alfred Vogel, Stefan Busch, Kerstin Jungnickel, and Reginald Birngruber. Mechanisms of intraocular photodisruption with picosecond and nanosecond laser pulses. *Lasers in surgery and medicine*, 15(1):32–43, 1994.
- [126] B Zysset, JG Fujimoto, and TF Deutsch. Time-resolved measurements of picosecond optical breakdown. *Applied Physics B*, 48:139–147, 1989.
- [127] A Vogel, Werner Lauterborn, and R Timm. Optical and acoustic investigations of the dynamics of laser-produced cavitation bubbles near a solid boundary. *Journal of Fluid Mechanics*, 206:299–338, 1989.
- [128] M Dell’Aglia, Rosalba Gaudiuso, O De Pascale, and Alessandro De Giacomo. Mechanisms and processes of pulsed laser ablation in liquids during nanoparticle production. *Applied Surface Science*, 348:4–9, 2015.
- [129] Parag R Gogate and Abhijeet M Kabadi. A review of applications of cavitation in biochemical engineering/biotechnology. *Biochemical Engineering Journal*, 44(1):60–72, 2009.
- [130] Jean-Pierre Franc. The rayleigh-plesset equation: a simple and powerful tool to understand various aspects of cavitation. In *Fluid dynamics of cavitation and cavitating turbopumps*, pages 1–41. Springer, 2007.

- [131] A Casavola, A De Giacomo, M Dell’Aglia, F Taccogna, G Colonna, O De Pascale, and S Longo. Experimental investigation and modelling of double pulse laser induced plasma spectroscopy under water. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 60(7-8):975–985, 2005.
- [132] Eric Herbert, Sébastien Balibar, and Frédéric Caupin. Cavitation pressure in water. *Physical Review E*, 74(4):041603, 2006.
- [133] Jean André De Luc. *Introduction à la physique terrestre par les fluides expansibles. Précédée de deux mémoires sur la nouvelle théorie chymique*, volume 2. chez la Ve. Nyon, 1803.
- [134] François Donny. *Mémoire sur la cohésion des liquides et sur leur adhérence aux corps solides*, volume 558. M. Hayez, 1845.
- [135] FB Kenrick, CS Gilbert, and KL Wismer. The superheating of liquids. *The Journal of Physical Chemistry*, 28(12):1297–1307, 1924.
- [136] Lyman J Briggs. Maximum superheating of water as a measure of negative pressure. *Journal of Applied Physics*, 26(8):1001–1003, 1955.
- [137] GJ Brereton, RJ Crilly, and JR Spears. Nucleation in small capillary tubes. *Chemical Physics*, 230(2-3):253–265, 1998.
- [138] Robert E Apfel. Vapor nucleation at a liquid–liquid interface. *The Journal of Chemical Physics*, 54(1):62–63, 1971.
- [139] Milton Blander, D Hengstenberg, and Joseph L Katz. Bubble nucleation in n-pentane, n-hexane and n-pentane+ hexadecane mixtures and water. *The Journal of Physical Chemistry*, 75(23):3613–3619, 1971.
- [140] Robert E Apfel. Water superheated to 279.5 c at atmospheric pressure. *Nature Physical Science*, 238(82):63–64, 1972.

- [141] Yoshihiro Iida, Kunito Okuyama, and K Sakurai. Boiling nucleation on a very small film heater subjected to extremely rapid heating. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 37(17):2771–2780, 1994.
- [142] CT Avedisian, WS Osborne, FD McLeod, and CM Curley. Measuring bubble nucleation temperature on the surface of a rapidly heated thermal ink-jet heater immersed in a pool of water. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 455(1991):3875–3899, 1999.
- [143] Owen C Thomas, Richard E Cavicchi, and Michael J Tarlov. Effect of surface wettability on fast transient microboiling behavior. *Langmuir*, 19(15):6168–6177, 2003.
- [144] Kunito Okuyama, Shin Tsukahara, Naoki Morita, and Yoshihiro Iida. Transient behavior of boiling bubbles generated on the small heater of a thermal ink jet printhead. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 28(8):825–834, 2004.
- [145] KP Derewnicki. Experimental studies of heat transfer and vapour formation in fast transient boiling. *International journal of heat and mass transfer*, 28(11):2085–2092, 1985.
- [146] Vladimir Pavlovich Skripov and Pavel Alekseevich Pavlov. Explosive boiling of liquids and fluctuation nucleus formation. *Teplofizika vysokikh temperatur*, 8(4):833–839, 1970.
- [147] Sergey I Kudryashov, Kevin Lyon, and Susan D Allen. Photoacoustic study of relaxation dynamics in multibubble systems in laser-superheated water. *Physical Review E*, 73(5):055301, 2006.
- [148] Ronald G Pinnick, Abhijit Biswas, Robert L Armstrong, S Gerard Jennings, J David Pendleton, and Gilbert Fernández. Micron-sized droplets irradiated with a pulsed co₂ laser: measurement of explosion and breakdown thresholds. *Applied optics*, 29(7):918–925, 1990.

- [149] Oguz Yavas, Paul Leiderer, Hee K Park, Costas P Grigoropoulos, Chie C Poon, Wing P Leung, Nhan Do, and Andrew C Tam. Optical reflectance and scattering studies of nucleation and growth of bubbles at a liquid-solid interface induced by pulsed laser heating. *Physical review letters*, 70(12):1830–1833, 1993.
- [150] Oğuz Yavaş, Andreas Schilling, Jörg Bischof, Johannes Boneberg, and Paul Leiderer. Bubble nucleation and pressure generation during laser cleaning of surfaces. *Applied Physics/A, Materials Science and Processing*, 64(4):331–339, 1997.
- [151] JP Padilla-Martinez, C Berrospe-Rodriguez, Guillermo Aguilar, JC Ramirez-San-Juan, and Ruben Ramos-Garcia. Optic cavitation with cw lasers: A review. *Physics of Fluids*, 26(12), 2014.
- [152] Stanislav F Rastopov and Anatoly T Sukhodolsky. Sound generation by thermocavitation-induced cw laser in solutions. In *Optical Radiation Interaction with Matter*, volume 1440, pages 127–134. SPIE, 1991.
- [153] SF Rastopov and AT Sukhodol'sky. Cluster nucleation in the process of cw laser induced thermocavitation. *Physics Letters A*, 149(4):229–232, 1990.
- [154] JP Padilla-Martínez, JC Ramírez-San-Juan, R Ramos-García, Feng Sun, and G Aguilar. Thermocavitation as a tool for stratum corneum permeation. In *22nd Congress of the International Commission for Optics: Light for the Development of the World*, volume 8011, pages 782–790. SPIE, 2011.
- [155] YJ Zheng, Y Wang, H Liu, C Zhu, SM Wang, JX Cao, and SN Zhu. Size control of vapor bubbles on a silver film by a tuned cw laser. *AIP Advances*, 2(2), 2012.
- [156] A Philipp and W Lauterborn. Cavitation erosion by single laser-produced bubbles. *Journal of Fluid Mechanics*, 361:75–116, 1998.

- [157] Chris B Schaffer, Nozomi Nishimura, Eli N Glezer, Albert M-T Kim, and Eric Mazur. Dynamics of femtosecond laser-induced breakdown in water from femtoseconds to microseconds. *Optics express*, 10(3):196–203, 2002.
- [158] R Evans, S Camacho-López, FG Pérez-Gutiérrez, and G Aguilar. Pump-probe imaging of nanosecond laser-induced bubbles in agar gel. *Optics Express*, 16(10):7481–7492, 2008.
- [159] N Korneev, P Rodriguez Montero, R Ramos-García, JC Ramirez-San-Juan, and JP Padilla-Martinez. Ultrasound induced by cw laser cavitation bubbles. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 278, page 012029. IOP Publishing, 2011.
- [160] Nancy Elizabeth González-Sierra, José Manuel Perez-Corte, Juan Pablo Padilla-Martinez, Samuel Cruz-Vanegas, Silvio Bonfadini, Filippo Storti, Luigino Criante, and Rubén Ramos-García. Bubble dynamics and speed of jets for needle-free injections produced by thermocavitation. *Journal of Biomedical Optics*, 28(7):075004–075004, 2023.
- [161] Pankaj Rohilla and Jeremy Marston. Feasibility of laser induced jets in needle free jet injections. *International journal of pharmaceutics*, 589:119714, 2020.
- [162] R Zaca-Morán, J Castillo-Mixcóatl, Nancy Elizabeth Sierra-Gonzalez, JM Pérez-Corte, Placido Zaca-Moran, JC Ramírez-San-Juan, Ruben Ramos-Garcia, and JP Padilla-Martínez. Theoretical and experimental study of acoustic waves generated by thermocavitation and its application in the generation of liquid jets. *Optics Express*, 28(4):4928–4937, 2020.
- [163] Mi-ae Park, Hun-jae Jang, Fedir V Sirotkin, and Jack J Yoh. Er: Yag laser pulse for small-dose splashback-free microjet transdermal drug delivery. *Optics letters*, 37(18):3894–3896, 2012.
- [164] Hwi-chan Ham, Hun-jae Jang, and Jack J Yoh. A check valve controlled laser-induced microjet for uniform transdermal drug delivery. *AIP Advances*, 7(12), 2017.

- [165] Jens Gottmann, Martin Hermans, Nikolai Repiev, and Jürgen Ortmann. Selective laser-induced etching of 3d precision quartz glass components for microfluidic applications—up-scaling of complexity and speed. *Micromachines*, 8(4):110, 2017.
- [166] Sara Lo Turco, Andrea Di Donato, and Luigino Criante. Scattering effects of glass-embedded microstructures by roughness controlled fs-laser micromachining. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 27(6):065007, 2017.
- [167] Filippo Storti, Silvio Bonfadini, and Luigino Criante. Battery-free fully integrated microfluidic light source for portable lab-on-a-chip applications. *Scientific Reports*, 10(1):12910, 2020.
- [168] Leo Leroy Beranek and Tim Mellow. *Acoustics: sound fields and transducers*. Academic Press, 2012.
- [169] Bahaa EA Saleh and Malvin Carl Teich. *Fundamentals of photonics*. John Wiley & sons, 2019.
- [170] JC Ramirez-San-Juan, E Rodriguez-Aboytes, AE Martinez-Canton, O Baldovino-Pantaleon, A Robledo-Martinez, N Korneev, and R Ramos-Garcia. Time-resolved analysis of cavitation induced by cw lasers in absorbing liquids. *Optics Express*, 18(9):8735–8742, 2010.
- [171] Alfred Vogel, J Noack, K Nahen, D Theisen, S Busch, U Parlitz, DX Hammer, GD Noojin, BA Rockwell, and R Birngruber. Energy balance of optical breakdown in water at nanosecond to femtosecond time scales. *Applied Physics B: Lasers & Optics*, 68(2), 1999.
- [172] John Canny. A computational approach to edge detection. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, (6):679–698, 1986.
- [173] Joy Schramm-Baxter and Samir Mitragotri. Needle-free jet injections: dependence of

- jet penetration and dispersion in the skin on jet power. *Journal of Controlled Release*, 97(3):527–535, 2004.
- [174] Jiali Xu, James W McKeage, Bryan P Ruddy, Poul MF Nielsen, and Andrew J Taberner. Jet-induced tissue disruption for blood release. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 69(6):1850–1859, 2021.
- [175] Hun-jae Jang, Eugene Hur, Yoonkwan Kim, Seol-Hoon Lee, Nae G Kang, and Jack J Yoh. Laser-induced microjet injection into preablated skin for more effective transdermal drug delivery. *Journal of biomedical optics*, 19(11):118002–118002, 2014.
- [176] Hun-jae Jang, Seonggu Yeo, and Jack J Yoh. Synchronization of skin ablation and microjet injection for an effective transdermal drug delivery. *Applied Physics A*, 122:1–8, 2016.
- [177] GA Mesyats and NM Zubarev. The rayleigh–plateau instability and jet formation during the extrusion of liquid metal from craters in a vacuum arc cathode spot. *Journal of Applied Physics*, 117(4), 2015.
- [178] Arthur M Sterling and CA Sleicher. The instability of capillary jets. *Journal of Fluid Mechanics*, 68(3):477–495, 1975.
- [179] Joon Seok, Chang Taek Oh, Hyun Jung Kwon, Tae Rin Kwon, Eun Ja Choi, Sun Young Choi, Seog Kyun Mun, Seung-Ho Han, Beom Joon Kim, and Myeung Nam Kim. Investigating skin penetration depth and shape following needle-free injection at different pressures: A cadaveric study. *Lasers in surgery and medicine*, 48(6):624–628, 2016.
- [180] Hun-jae Jang, Hyeonju Yu, Seonggeun Lee, Eugene Hur, Yoonkwan Kim, Seol-Hoon Lee, Naegyung Kang, and Jack J Yoh. Towards clinical use of a laser-induced microjet system aimed at reliable and safe drug delivery. *Journal of biomedical optics*, 19(5):058001–058001, 2014.

REFERENCIAS

- [181] Immunization Action Coalition. Administering vaccines: Dose, route, site, and needle size, 2009.
- [182] M Stücker, A Struk, P Altmeyer, M Herde, H Baumgärtl, and Dietrich W Lübbers. The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis. *The Journal of physiology*, 538(3):985–994, 2002.
- [183] Pierre Agache and Philippe Humbert. *Measuring the skin*. Springer Science & Business Media, 2004.
- [184] Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/10978-skin>, 12 de Febrero de 2024.
- [185] John Russell Bond and Brian William Barry. Hairless mouse skin is limited as a model for assessing the effects of penetration enhancers in human skin. *Journal of investigative dermatology*, 90(6):810–813, 1988.
- [186] S Derler and L-C Gerhardt. Tribology of skin: review and analysis of experimental results for the friction coefficient of human skin. *Tribology Letters*, 45:1–27, 2012.
- [187] Nick Maiden. Historical overview of wound ballistics research. *Forensic science, medicine, and pathology*, 5:85–89, 2009.
- [188] AGARGEL. <https://agargel.com.br/en/agar-agar/>, 12 de Febrero de 2024.
- [189] Theo Z Pavan, Ernest L Madsen, Gary R Frank, Antonio Adilton O Carneiro, and Timothy J Hall. Nonlinear elastic behavior of phantom materials for elastography. *Physics in Medicine & Biology*, 55(9):2679, 2010.
- [190] Timothy J Hall, Mehmet Bilgen, Michael F Insana, and Thomas A Krouskop. Phantom materials for elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 44(6):1355–1365, 1997.

- [191] Hideo NAKAKURA, Futoshi NISHIGAKI, Masao SAMBUICHI, Yoshisuke MIURA, and Kunihisa OSASA. Studies on mechanical compression properties of gels. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, 39(1):8–15, 1992.
- [192] Ashkan Maccabi, Andrew Shin, Nikan K Namiri, Neha Bajwa, Maie St. John, Zachary D Taylor, Warren Grundfest, and George N Saddik. Quantitative characterization of viscoelastic behavior in tissue-mimicking phantoms and ex vivo animal tissues. *PloS one*, 13(1):e0191919, 2018.
- [193] Adam D Maxwell, Tzu-Yin Wang, Lingqian Yuan, Alexander P Duryea, Zhen Xu, and Charles A Cain. A tissue phantom for visualization and measurement of ultrasound-induced cavitation damage. *Ultrasound in medicine & biology*, 36(12):2132–2143, 2010.
- [194] Xinxin Li, Bryan Ruddy, and Andrew Taberner. Characterization of needle-assisted jet injections. *Journal of Controlled Release*, 243:195–203, 2016.
- [195] Samir Mitragotri. Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors. *Nature reviews Drug discovery*, 5(7):543–548, 2006.
- [196] Pankaj Rohilla, Yatish S Rane, Idera Lawal, Andrew Le Blanc, Justin Davis, James B Thomas, Cormak Weeks, Whitney Tran, Paul Fisher, Kate E Broderick, et al. Characterization of jets for impulsively-started needle-free jet injectors: Influence of fluid properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53:101167, 2019.
- [197] Geehoon Park, Ashin Modak, N Catherine Hogan, and Ian W Hunter. The effect of jet shape on jet injection. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 7350–7353. IEEE, 2015.
- [198] W Lauterborn. High-speed photography of laser-induced breakdown in liquids. *Applied Physics Letters*, 21(1):27–29, 1972.

REFERENCIAS

- [199] WD Song, MH Hong, B Lukyanchuk, and TC Chong. Laser-induced cavitation bubbles for cleaning of solid surfaces. *Journal of applied physics*, 95(6):2952–2956, 2004.
- [200] Ki-Taek Byun, Ho-Young Kwak, and Sarng Woo Karng. Bubble evolution and radiation mechanism for laser-induced collapsing bubble in water. *Japanese journal of applied physics*, 43(9R):6364, 2004.
- [201] JC Ramirez-San-Juan, JP Padilla-Martinez, P Zaca Moran, E Aboytes-Rodriguez, AE Martinez-Cantón, and R Ramos-Garcia. Thermocavitation and its application for fabrication of micron-sized holes on metallic and dielectric thin films. In *Optical Trapping and Optical Micromanipulation VII*, volume 7762, pages 259–264. SPIE, 2010.