

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901945480A1

Publication Date

20110816

Applicant

POLITECNICO DI TORINO

Title

DISPOSITIVO GENERATORE DI MICROGRAVITA'.

Descrizione dell'Invenzione Industriale avente per
titolo:

“DISPOSITIVO GENERATORE DI MICROGRAVITÀ”

a nome: POLITECNICO DI TORINO, di nazionalità
italiana, con sede in Corso Duca degli Abruzzi 24 -
10129 TORINO (TO).

Inventori designati: FALVO D'URSO LABATE Giuseppe -
MASSAI Diana - PENNELLA Francesco - GALLO Diego -
MONTEVECCHI Franco Maria - MORBIDUCCI Umberto.

Depositata il al n.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un
dispositivo generatore di microgravità.

Sono noti nella tecnica dispositivi in grado
di generare una condizione di microgravità per un
solvente contenuto all'interno di una camera di
flusso: esempi di tali dispositivi sono descritti
in EP2265708, RU2355751, US20110027880,
WO2008073348, US2010120136. Tali dispositivi
appartenenti allo stato della tecnica ottengono la
condizione di microgravità mediante componenti
rotanti movimentati da attuatori. La presenza di
tali componenti rotanti presenta però alcuni
inconvenienti.

La presenza infatti di interfacce complesse

per l'accoppiamento dei componenti rotanti induce problematiche nel mantenimento della sterilità, nelle applicazioni in cui è necessaria, favorendo l'insorgenza di fonti di inquinamento.

Inoltre, la presenza di componenti rotanti richiede l'utilizzo di accoppiamenti mobili tra tubi e camera di flusso per effettuare il ricircolo del fluido, incrementando di conseguenza sia le difficoltà di progettazione e assemblaggio sia i costi di realizzazione.

Inoltre, i dispositivi generatori noti richiedono una alimentazione in corrente necessaria alla movimentazione dei componenti rotanti.

Scopo quindi della presente invenzione è quello di risolvere i suddetti problemi della tecnica anteriore fornendo un dispositivo in grado di generare microgravità pur in assenza di componenti rotanti.

Un altro scopo della presente invenzione è quello di fornire un dispositivo generatore di microgravità passivo in grado di sfruttare una fluidodinamica all'interno di una camera di flusso a geometria ottimizzata per generare la microgravità a basso costo.

I suddetti ed altri scopi e vantaggi

dell'invenzione, quali risulteranno dal seguito della descrizione, vengono raggiunti con un dispositivo generatore di microgravità come quello descritto nella rivendicazione 1. Forme di realizzazione preferite e varianti non banali della presente invenzione formano l'oggetto delle rivendicazioni dipendenti.

Risulterà immediatamente ovvio che si potranno apportare a quanto descritto innumerevoli varianti e modifiche (per esempio relative a forma, dimensioni, disposizioni e parti con funzionalità equivalenti) senza discostarsi dal campo di protezione dell'invenzione come appare dalle rivendicazioni allegate.

La presente invenzione verrà meglio descritta da alcune forme preferite di realizzazione, fornite a titolo esemplificativo e non limitativo, con riferimento ai disegni allegati, nei quali:

- la FIG. 1 mostra una vista in sezione laterale di una realizzazione preferita del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente invenzione in una prima posizione di funzionamento;
- la FIG. 2 mostra una vista in sezione laterale di una realizzazione preferita del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente

invenzione in una seconda posizione di funzionamento;

- la FIG. 3 mostra una simulazione computazionale 2D assialsimmetrica discretizzata del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente invenzione;

- la FIG. 4 mostra una mappa colorimetrica dei valori di velocità del fluido all'interno del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente invenzione;

- la FIG. 5 mostra una mappa colorimetrica dei valori di vorticità del fluido all'interno del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente invenzione; e

- la FIG. 6 mostra una mappa colorimetrica dei valori di velocità di deformazione del fluido all'interno del dispositivo generatore di microgravità secondo la presente invenzione.

In generale, il dispositivo secondo la presente invenzione è atto a generare condizioni di microgravità in sistemi in cui è necessaria preferibilmente perfusione o ricircolo di fluido quali, per esempio, i bioreattori. A tal fine, così come si vedrà in seguito con maggiore dettaglio, il dispositivo secondo la presente invenzione

comprende almeno una camera di flusso caratterizzata da una geometria interna, progettata con l'ausilio delle informazioni derivanti da studi *in silico*, atta a produrre il distacco della vena fluida dalla parete di tale camera entro un dato intervallo di velocità del fluido in ingresso ed a generare vortici in grado di mantenere particelle di diversa dimensione in sospensione, assicurando regime laminare in ogni punto della camera stessa, in determinate condizioni di esercizio, evitando l'utilizzo di dispositivi rotanti.

Facendo quindi in particolare riferimento alle Figure 1 e 2 è possibile notare che il dispositivo generatore di microgravità 1 secondo la presente invenzione comprende almeno una camera di flusso 3 alla quale è connesso almeno un circuito di alimentazione 5, preferibilmente di tipo idraulico, atto ad alimentare l'interno di tale camera di flusso 3 con almeno un fluido F, tale camera di flusso 3 essendo tale da delimitare almeno internamente un volume definito da almeno un vaso inferiore 4 composto da almeno una base 7 ed almeno pareti laterali inclinate 9, ed almeno un coperchio superiore 11, tale base 7 essendo collegata perimetralmente a tali pareti laterali inclinate 9

mediante l'interposizione di almeno un profilo di raccordo 13, preferibilmente curvilineo.

Inoltre, preferibilmente, la camera di flusso 3 è assialsimmetrica rispetto ad un asse di simmetria S-S. Ancora più preferibilmente, il circuito di alimentazione 5 alimenta il fluido F all'interno della camera di flusso 3 attraverso almeno una apertura di alimentazione 15 posta attraverso la base 7 in posizione coassiale rispetto a tale asse di simmetria S-S. Inoltre, tra tale circuito di alimentazione 5 e tale volume interno della camera di flusso 3 è interposta almeno una valvola di non ritorno disposta in corrispondenza di tale apertura di alimentazione 15. La valvola di non ritorno risulta aperta (come illustrato, per esempio, nella FIG. 2) solo in condizioni di ricircolo del fluido F, chiudendosi automaticamente (come illustrato, per esempio, nella FIG. 1) non appena il flusso viene interrotto, impedendo così il deflusso del contenuto della camera 3 quando il dispositivo 1 è inattivo.

Preferibilmente, tale valvola di non ritorno comprende almeno uno stantuffo 17 interno al volume interno del vaso inferiore 4 ed atto ad essere

mosso verticalmente e coassialmente all'asse di simmetria S-S per aprire o chiudere l'apertura di alimentazione 15 (e quindi consentire il passaggio o meno del fluido F all'interno della camera di flusso 3), tale stantuffo 17 avente preferibilmente forma di tronco di cono circolare retto.

Preferibilmente, le pareti laterali inclinate 9, la base 7 ed il profilo di raccordo 13 sono tra di loro integrali e venuti nello stesso materiale.

Ovviamente, il dispositivo 1 secondo la presente invenzione può essere dotato di una opportuna struttura di supporto 19 che garantisca il posizionamento e la necessaria stabilità della camera di flusso 3.

Inoltre, il volume interno della camera di flusso 3 può essere suddiviso da almeno uno strato filtrante 21 interposto tra il vaso inferiore 4 ed il coperchio 11, tale strato filtrante essendo atto a bloccare fuoriuscite occasionali di elementi presenti all'interno del fluido F.

Il coperchio 11 può inoltre essere dotato di almeno un condotto di scarico 12 del fluido F.

Come detto, la geometria del volume interno della camera di flusso 3 è concepita in modo tale da favorire la formazione di vortici stazionari V

nel fluido F (soluzione soluto - solvente) alimentato dal circuito di alimentazione 5 allo scopo di creare una condizione di microgravità e miscelamento per il soluto senza l'ausilio di componenti rotanti. Vantaggiosamente quindi, al fine di determinare la suddetta geometria, i vari componenti della camera di flusso 3 rispondono a caratteristici rapporti dimensionali. Detti quindi:

- A il diametro della base 7;
- B l'altezza del vaso inferiore 4;
- C il diametro della apertura di alimentazione 15;
- R il raggio di curvatura del profilo di raccordo 13;
- α l'angolo di inclinazione delle pareti laterali inclinate 9;
- β l'angolo conico dello stantuffo 17;
- D l'intercapedine tra la base dello stantuffo 17 e la base 7 del vaso inferiore 4;
- E l'altezza dello stantuffo 17;
- F il diametro della base dello stantuffo 17, si hanno preferibilmente i seguenti rapporti dimensionali:
- A/B è compreso preferibilmente tra 0,4 e 0,7;
- A/C è compreso preferibilmente tra 1 e 1,5;

- B/C è compreso preferibilmente tra 2 e 3;
- R/B è compreso preferibilmente tra 0,2 e 0,5;
- R/A è compreso preferibilmente tra 0,4 e 0,8;
- α è compreso preferibilmente tra 40° e 60°;
- β è compreso preferibilmente tra 20° e 40°;
- E/F è compreso preferibilmente tra 0,5 e 0,9;
- D/C è compreso preferibilmente tra 0,05 e 0,1;
- C/F è compreso preferibilmente tra 0,6 e 1,3.

Inoltre, vantaggiosamente, la velocità di ingresso del fluido F all'interno della camera di flusso 3 attraverso l'apertura di alimentazione 15 è compresa tra 0,05 m/s e 0,15 m/s.

A regime, il fluido F viene pompato all'interno della camera di flusso 3, attraverso il condotto di alimentazione 5 e la relativa apertura di alimentazione 15, dove, a seguito del distacco di vena indotto (e controllato) dall'inclinazione delle pareti laterali 9, si crea la formazione di vortici stazionari V e di forze idrodinamiche in grado di compensare la forza di gravità ed evitare la sedimentazione del soluto sul fondo della camera 3 stessa.

Per studiare quindi l'efficacia della soluzione geometrica proposta al fine di ottenere la condizione di microgravità, la Richiedente ha

svolto simulazioni CFD. In particolare, le simulazioni CFD hanno avuto l'obiettivo di stabilire se la geometria interna della camera di flusso 3 è in grado di assicurare una distribuzione omogenea degli aggregati cellule-idrogelo, fluttuanti all'interno della camera 3 stessa, al fine di ottenere la sospensione degli aggregati, evitandone la sedimentazione sul fondo della camera, l'impaccamento e la collisione con il filtro.

Nel caso particolare di utilizzo del dispositivo per coltura cellulare su idrogeli, geometria e dimensioni sia della camera sia della valvola e parametri di ingresso del fluido sono stati quindi definiti tenendo conto delle informazioni ricavate dalle simulazioni di fluidodinamica computazionale (CFD) svolte .

Nel caso particolare di utilizzo del dispositivo per coltura cellulare su idrogeli, è stato quindi realizzato e testato sperimentalmente un dispositivo 1 secondo la presente invenzione avente la seguenti dimensioni caratteristiche:

- A = 16 mm;
- B = 29,5 mm;
- C = 12 mm;

- $R = 9,95 \text{ mm};$
- $\alpha = 50^\circ;$
- $\beta = 30^\circ;$
- $D = 1 \text{ mm};$
- $E = 10 \text{ mm};$
- $F = 13 \text{ mm}.$

Nelle FIG 2 è proposta la simulazione computazionale 2D assialsimmetrica discretizzata del dispositivo 1 secondo la presente invenzione mentre nelle Figure da 4 a 6 sono proposte le mappe colorimetriche ottenute durante i test di simulazione del dispositivo 1 secondo la presente invenzione sopra descritto.

Il fluido F simulato è quello di coltura (densità = $1006,5 \text{ kg/m}^3$, viscosità = $1,003 \cdot 10^{-3} \text{ kg/(m}\cdot\text{s)}$), per il quale sono state imposte le velocità di ingresso nell'intervallo $0,05 \text{ m/s} - 0.15 \text{ m/s}$) sopra indicato che garantisce numeri di Reynolds inferiori a 1000 (condizione di fluido laminare) sia nella sezione d'entrata sia nella restrizione a valle dell'entrata (sezione A della FIG. 3). Poiché il dispositivo 1 presenta una simmetria assiale, per la simulazione computazionale è stato possibile adottare un dominio 2D assialsimmetrico. La geometria è stata

discretizzata con 206275 celle triangolari (mediante il software Gambit fornito da ANSYS Inc., e realizzante la simulazione della FIG. 3). Le simulazioni sono state effettuate in condizioni stazionarie con flusso monofase, la pressione all'uscita del condotto 5 è stata fissata ad un valore di riferimento e si è imposta la condizione di non-scivolamento del flusso alle pareti 9 ($v_{parete} = 0 \text{ m/s}$). I risultati numerici sono stati ottenuti dalla soluzione dell'equazione di Navier-Stokes per fluidi incomprimibili per mezzo del metodo dei volumi finiti, utilizzato dal software Fluent (fornito da ANSYS Inc.).

Al fine di valutare l'efficienza del dispositivo 1 nel garantire le condizioni di microgravità e l'eventuale presenza di valori di sforzo di taglio critici per le cellule, sono stati analizzati il campo di moto (contorni di velocità e vorticità) e la velocità di deformazione (per un fluido Newtoniano lo sforzo di taglio è proporzionale alla velocità di deformazione per mezzo della costante moltiplicativa viscosità del fluido).

Per una velocità del fluido in ingresso pari a $0,10 \text{ m/s}$ ($Re_{\text{ingresso}} = 400$, $Re_A = 620$) si

ottengono le mappe colorimetriche mostrate nelle FIGG. 4 e 5, nella quali la FIG. 4 mostra la mappa colorimetrica dei valori di velocità e la FIG. 5 mostra la mappa colorimetrica dei valori di vorticità.

Osservando le FIGG. 4 e 5 è quindi possibile notare il formarsi di un vortice, successivo al distacco di vena del flusso dalla parete 9, che consente di mantenere in sospensione particelle di diversa dimensione, evitando l'utilizzo di dispositivi rotanti.

Il distacco della vena fluida porta alla formazione di una grande struttura vorticoso in grado di compensare, con le forze idrodinamiche che si ingenerano nel bioreattore, la forza di gravità che agisce sugli idrogeli, evitando la loro sedimentazione. Tale distacco di vena, che porta alla formazione del vortice, viene garantito attraverso l'appropriato dimensionamento della camera 3, in particolare dall'inclinazione della parete laterale e dalla curvatura del profilo di raccordo con la base del vaso inferiore: a regime, la curvatura del profilo e l'inclinazione della parete della camera consentono al fluido in ingresso, avente struttura fluidodinamica a forma

di getto, di risalire lungo la parete laterale fino al distacco della vena fluida dalla parete con successiva formazione del vortice suddetto per effetto inerziale.

Inoltre, al fine di valutare l'eventuale presenza di valori di sforzo di taglio critici per le cellule coltivate (valore critico per danno cellulare = 2 Pa), è stata analizzata la distribuzione della velocità di deformazione, così come mostrato nella FIG. 6. Moltiplicando il valore massimo della velocità di deformazione, presente nella zona in cui si trovano le cellule, per la viscosità del fluido è possibile ricavare il valore massimo di sforzo di taglio (0,6 Pa), che è ampiamente al di sotto del valore critico.

Dai risultati ottenuti, la soluzione geometrica adottata e il valore di velocità imposto in ingresso al fluido consentono quindi al dispositivo 1 secondo la presente invenzione di ottenere una condizione di microgravità, con valori di sforzo di taglio non critici per le cellule presenti all'interno della camera.

Il dispositivo 1 secondo la presente invenzione consente inoltre di ottenere i seguenti vantaggi:

- l'assenza di componenti rotanti ovvia alla necessità di accoppiamenti mobili tra tubi e camera per effettuare il ricircolo del fluido abbattendo sia le difficoltà di progettazione e assemblaggio sia i costi di realizzazione;
- l'assenza di interfacce complesse per l'accoppiamento di componenti rotanti riduce le problematiche del mantenimento della sterilità, nelle applicazioni in cui è necessaria, favorendo un disegno senza sorgenti di inquinamento;
- il dispositivo 1 è concepito in maniera tale da assicurare regime fluidodinamico laminare in ogni punto della camera 3, assicurando così un livello di sforzi di taglio tollerabili da parte di cellule viventi, nelle applicazioni in cui è richiesto;
- il dispositivo 1 ha dimensioni facilmente scalabili, eventualmente consentendo di ridurre notevolmente gli ingombri anche in virtù dell'assenza di attuatori rotanti, cosa che consente un utilizzo non problematico del dispositivo, per esempio, quale bioreattore per ingegneria dei tessuti, rendendolo facilmente inseribile all'interno di incubatori commerciali quali quelli utilizzati comunemente per le crescite

cellulari;

- il dispositivo 1, in esercizio in serie con gli altri dispositivi, non richiede altre fonti energetiche per ottenere la condizione di microgravità per il soluto.

Si sono descritte alcune forme preferite di attuazione dell'invenzione, ma naturalmente esse sono suscettibili di ulteriori modifiche e varianti nell'ambito della medesima idea inventiva. In particolare, agli esperti nel ramo risulteranno immediatamente evidenti numerose varianti e modifiche, funzionalmente equivalenti alle precedenti, che ricadono nel campo di protezione dell'invenzione come evidenziato nelle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo generatore di microgravità (1) caratterizzato dal fatto di comprendere almeno una camera di flusso (3) alla quale è connesso almeno un circuito di alimentazione (5) atto ad alimentare un interno di detta camera di flusso (3) con almeno un fluido (F), detta camera di flusso (3) delimitante almeno internamente un volume definito da almeno un vaso inferiore (4) composto da almeno una base (7) ed almeno pareti laterali inclinate (9), ed almeno un coperchio superiore (11), detta base (7) essendo collegata perimetralmente a dette pareti laterali inclinate (9) mediante l'interposizione di almeno un profilo di raccordo (13) curvilineo.
2. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto profilo di raccordo (13) è curvilineo.
3. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta camera di flusso (3) è assialsimmetrica rispetto ad un asse di simmetria (S-S).
4. Dispositivo generatore di microgravità (1)

secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detto circuito di alimentazione (5) alimenta detto fluido (F) all'interno di detta camera di flusso (3) attraverso almeno una apertura di alimentazione (15) posta attraverso detta base (7) in posizione coassiale rispetto a detto asse di simmetria (S-S).

5. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che tra detto circuito di alimentazione (5) e detto volume interno di detta camera di flusso (3) è interposta almeno una valvola di non ritorno disposta in corrispondenza di detta apertura di alimentazione (15).

6. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta valvola di non ritorno comprende almeno uno stantuffo (17) interno a detto volume interno di detto vaso inferiore (4) ed atto ad essere mosso verticalmente e coassialmente a detto asse di simmetria (S-S) per aprire o chiudere detta apertura di alimentazione (15), detto stantuffo (17) avente preferibilmente forma di tronco di cono circolare retto.

7. Dispositivo generatore di microgravità (1)

secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detto volume interno di detta camera di flusso (3) è suddiviso da almeno uno strato filtrante (21) interposto tra detto vaso inferiore (4) e detto coperchio (11).

8. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che detti A il diametro di detta base (7), B l'altezza di detto vaso inferiore (4), C il diametro di detta apertura di alimentazione (15), R il raggio di curvatura di detto profilo di raccordo (13), α l'angolo di inclinazione di dette pareti laterali inclinate (9), β l'angolo conico di detto stantuffo (17), D l'intercapedine tra una base di detto stantuffo (17) e detta base (7) di detto vaso inferiore (4), E l'altezza di detto stantuffo (17), F il diametro di detta base di detto stantuffo (17), A/B è compreso preferibilmente tra 0,4 e 0,7, A/C è compreso preferibilmente tra 1 e 1,5, B/C è compreso preferibilmente tra 2 e 3, R/B è compreso preferibilmente tra 0,2 e 0,5, R/A è compreso preferibilmente tra 0,4 e 0,8, α è compreso preferibilmente tra 40° e 60°, β è compreso preferibilmente tra 20° e 40°, E/F è compreso

preferibilmente tra 0,5 e 0,9, D/C è compreso preferibilmente tra 0,05 e 0,1, C/F è compreso preferibilmente tra 0,6 e 1,3.

9. Dispositivo generatore di microgravità (1) secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che un velocità di ingresso di detto fluido (F) all'interno di detta camera di flusso (3) attraverso detta apertura di alimentazione (15) è compresa tra 0,05 m/s e 0,15 m/s.

RIVENDICAZIONI

1. Microgravity generating device (1) characterised in that it comprises at least one flowing chamber (3) to which at least one feeding circuit (5) adapted to internally feed said flowing chamber (3) with at least one fluid (F) is connected, said flowing chamber (3) internally delimitating at least one volume defined by at least one lower vessel (4) composed by at least one base (7) and at least tilted side walls (9), and at least an upper cover (11), said base (7) being perimetally connected to said tilted side walls (9) by means of the interposition of at least one joining profile (13).
2. Microgravity generating device (1) according to claim 1, characterised in that said joining profile (13) is curvilinear.
3. Microgravity generating device (1) according to claim 1, characterised in that said flowing chamber (3) is axial-symmetrical in comparison to an axis of symmetry (S-S).
4. Microgravity generating device (1) according to claim 3, characterised in that said feeding circuit (5) feeds said fluid (F) inside said flowing chamber (3) through at least one feeding

opening (15) placed through said base (7) in a coaxial position in comparison to said axis of symmetry (S-S).

5. Microgravity generating device (1) according to claim 4, characterised in that at least one nonreturn valve arranged nearby said feeding opening (15) is interposed between said feeding circuit (5) and said internal volume of said flowing chamber (3).

6. Microgravity generating device (1) according to claim 5, characterised in that said nonreturn valve comprises at least one plunger (17) inside to said internal volume of said lower vessel (4) and adapted to be moved vertically and coaxially to said axis of symmetry (S-S) to open or to close said feeding opening (15), said plunger (17) preferably having a frustum of right circular cone shape.

7. Microgravity generating device (1) according to claim 5, characterised in that said internal volume of said flowing chamber (3) is divided by at least one filtering layer (21) interposed between said lower vessel (4) and said cover (11).

8. Microgravity generating device (1) according to the preceding claims, characterised in that

being defined as A the diameter of said base (7), B the height of said lower vessel (4), C the diameter of said feeding opening (15), R the radius of curvature of said joining profile (13), α the angle of inclination of said tilted side walls (9), β the conical angle of said plunger (17), D the gap between a base of said plunger (17) and said base (7) of said lower vessel (4), E the height of said plunger (17), F the diameter of said base of said plunger (17), A/B is preferably comprised between 0,4 and 0,7, A/C is preferably comprised between 1 and 1,5, B/C is preferably comprised between 2 and 3, R/B is preferably comprised between 0,2 and 0,5, R/A is preferably comprised between 0,4 and 0,8, α is preferably comprised between 40° and 60°, β is preferably comprised between 20° and 40°, E/F is preferably comprised between 0,5 and 0,9, D/C is preferably comprised between 0,05 and 0,1, C/F is preferably comprised between 0,6 and 1,3.

9. Microgravity generating device (1) according to the preceding claims, characterised in that a feed rate of said fluid (F) inside said flowing chamber (3) through said feeding opening (15) is comprised between 0,05 m/s and 0,15 m/s.

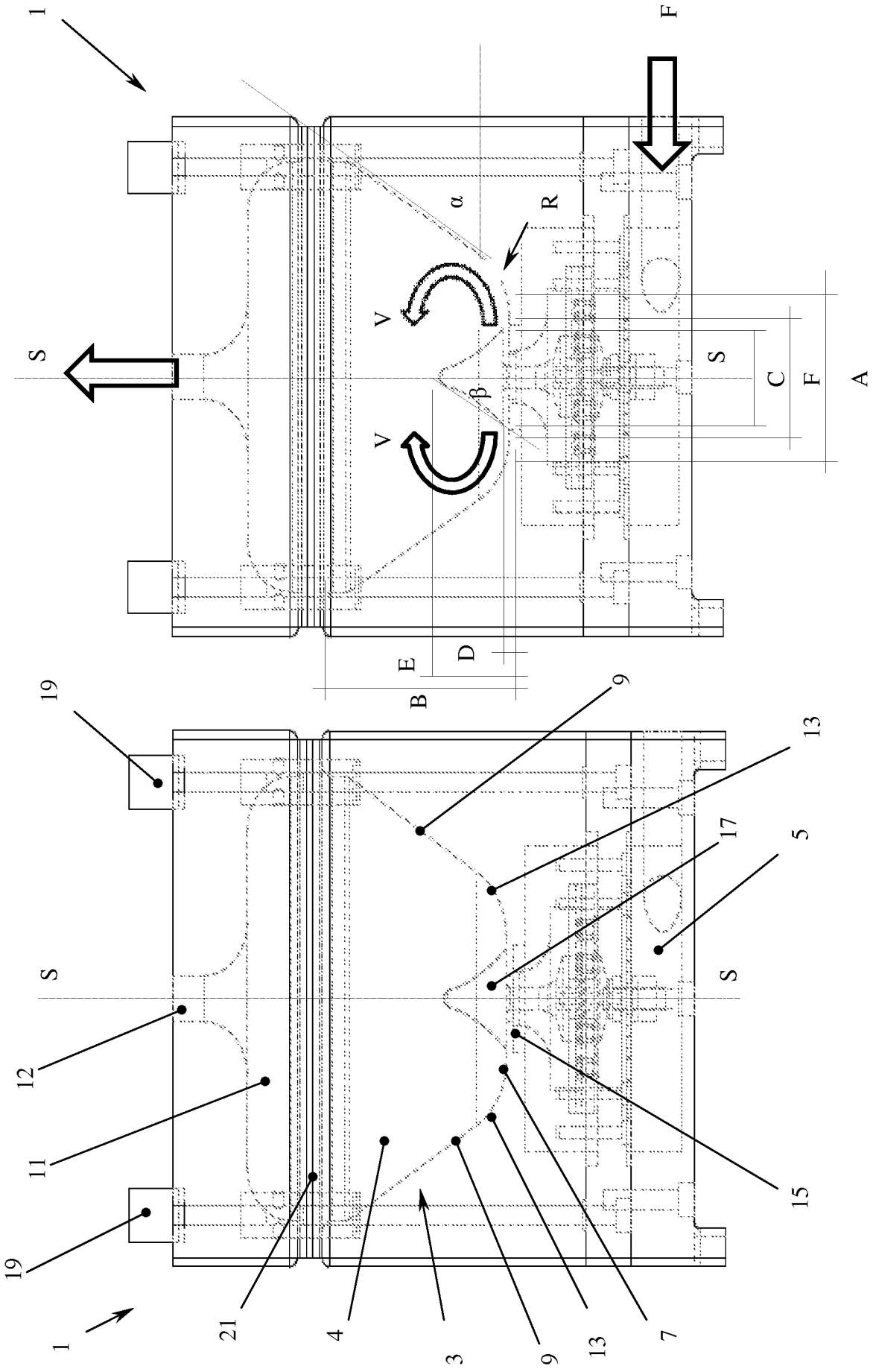


FIG. 1

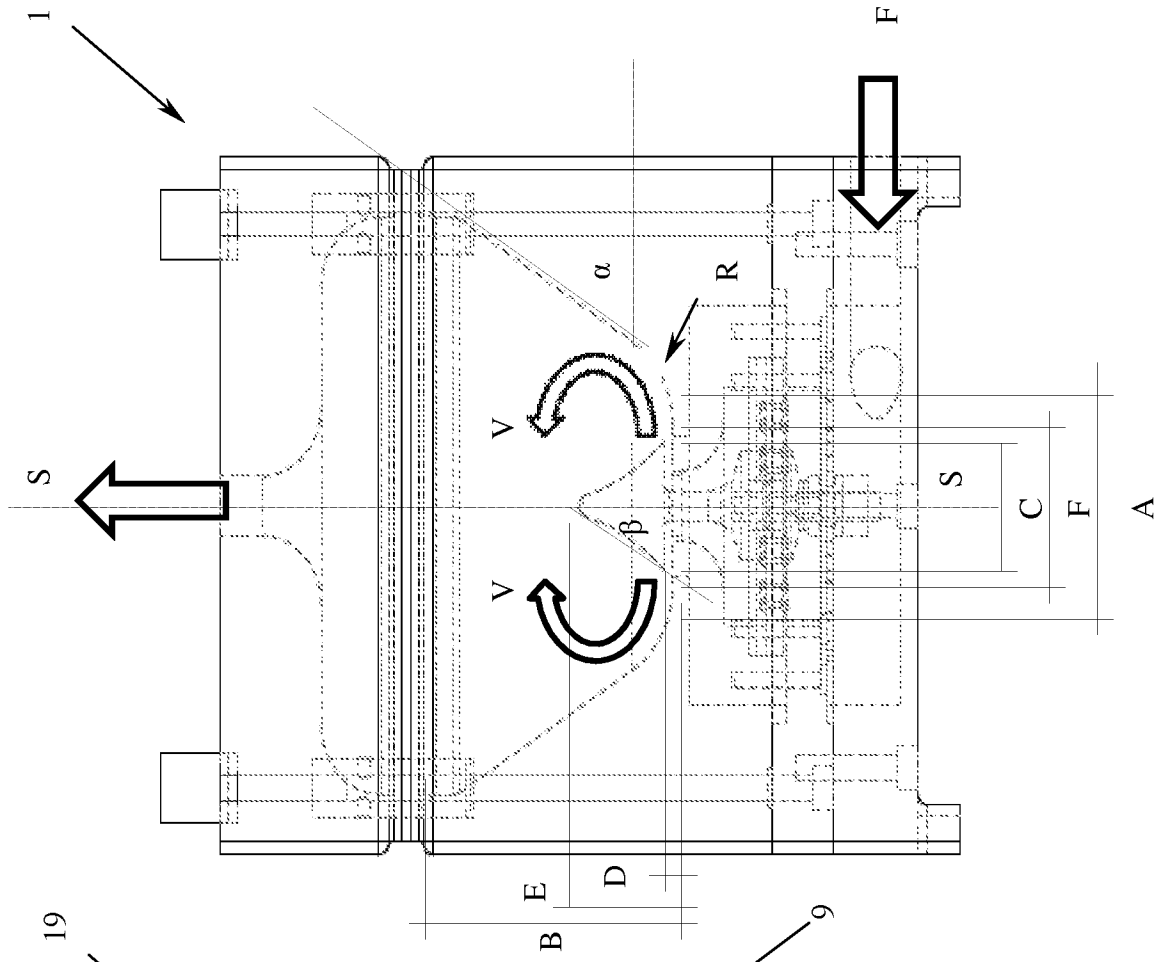


FIG. 2

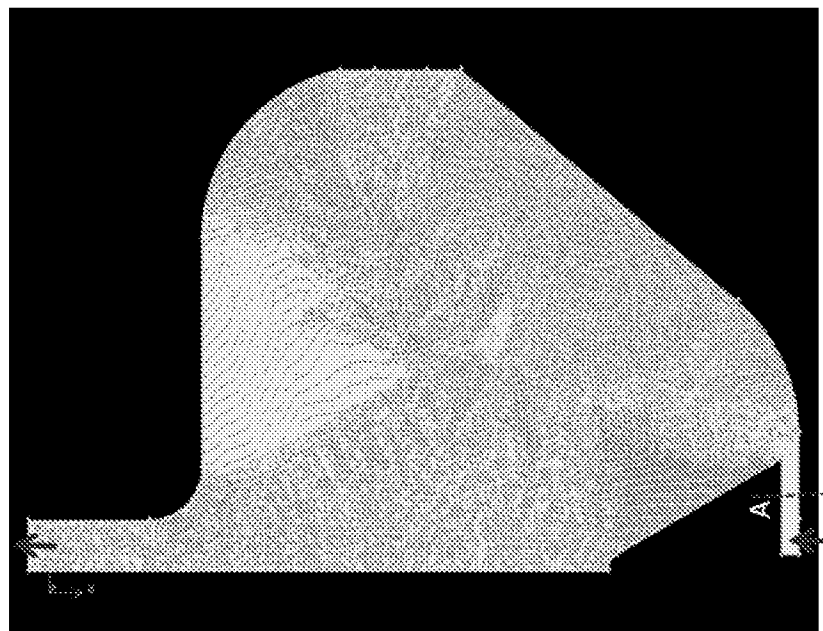


FIG. 3

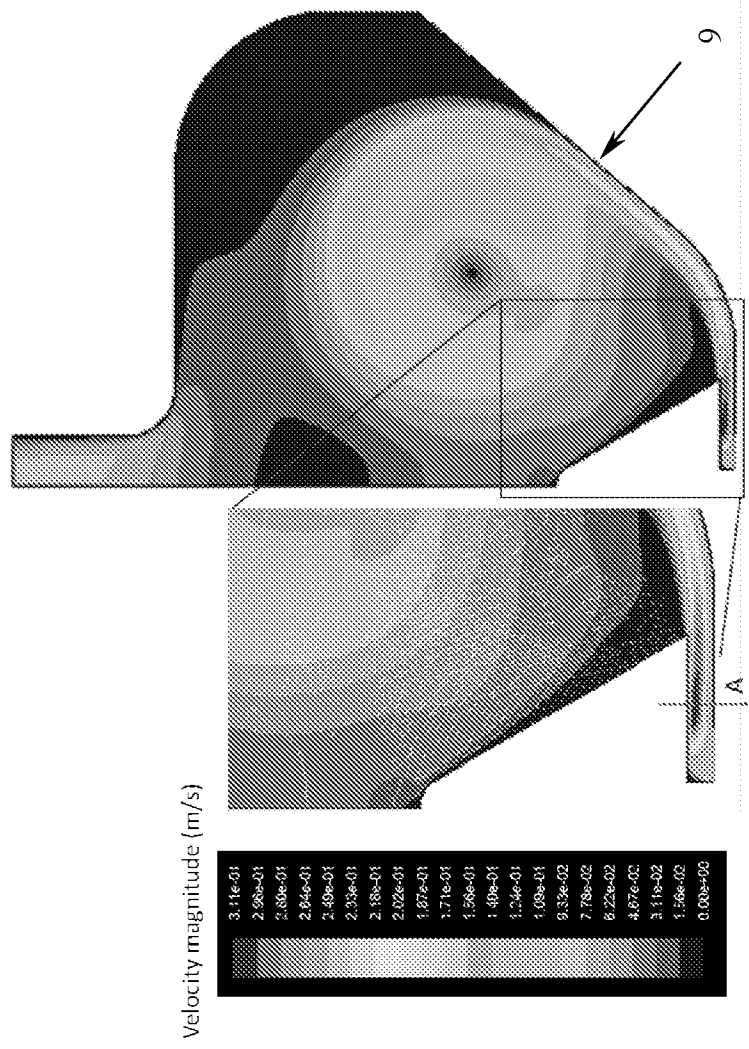


FIG. 4

