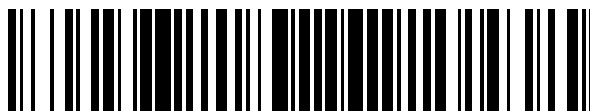


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 238**

51 Int. Cl.:

B06B 1/06 (2006.01)

B01D 21/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2016 PCT/US2016/041664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17008066**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2016 E 16753490 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3319739**

54 Título: **Reflectores y cristales piezoeléctricos no planos y no simétricos**

30 Prioridad:

09.07.2015 US 201562190715 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.11.2021

73 Titular/es:

FLODESIGN SONICS INC. (100.0%)

380 Main Street

Wilbraham, MA 01095, US

72 Inventor/es:

LIPKENS, BART;

PRESZ, WALTER, M., JR.;

CHITALE, KEDAR;

KENNEDY, THOMAS, J., III;

GILMANSHIN, RUDOLF;

MEALEY, DANE;

DUTRA, BRIAN y

SOKOLOWSKI, DAVID

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 879 238 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Reflectores y cristales piezoeléctricos no planos y no simétricos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional US con n.º de serie 62/190,715, presentada el 9 de julio de 2015.

10 Antecedentes

La presente exposición se refiere a la utilización de ondas estacionarias acústicas generadas por ultrasonidos para lograr el atrapamiento, la concentración y la separación de componentes en fase en suspensión y retirar de ese modo tales contaminantes a partir de un medio fluido tal como agua. Las ondas estacionarias acústicas pueden crearse excitando el cristal piezoeléctrico de un transductor de ultrasonidos.

Los cristales piezoeléctricos pueden estar compuestos por cualquier material que puede generar un efecto piezoeléctrico, es decir vibrar cuando se somete a una tensión externa. Un material convencional que se utiliza para realizar cristales piezoeléctricos es circonato-titanato de plomo (PZT). Los materiales cerámicos piezoeléctricos son tradicionalmente una masa de cristales cerámicos de perovskita compuestos por un pequeño ion de metal tetravalente (por ejemplo, titanio, circonio) en una red cristalina de iones de metal divalente más grandes (por ejemplo, plomo, bario) e iones de oxígeno.

Un cristal de PZT piezoeléctrico puede realizarse mezclando polvos finos de los óxidos de metal componentes en proporciones específicas. Después se calienta esta mezcla para formar un polvo uniforme. Se mezcla un aglutinante orgánico con los óxidos de metal y se conforma para dar formas deseadas (por ejemplo, placas, vástagos, discos). Se calientan los materiales conformados a altas temperaturas que sinterizan la mezcla y forman una estructura cristalina densa. Después se enfrían las partes sinterizadas y posteriormente se conforman o se recortan según especificaciones deseadas. Se aplican electrodos a las superficies apropiadas del cristal de PZT utilizando procedimientos tales como revestimiento con níquel no eléctrico o un recubrimiento con mezcla de plata/perlas de vidrio que se calienta y se funde sobre la superficie del cristal.

Exponer el cristal piezoeléctrico a una carga eléctrica (es decir, tensión) o bien al aire o bien en un fluido líquido genera ondas de presión. Puede utilizarse un generador de funciones para aplicar una frecuencia específica o grupo de frecuencias al cristal piezoeléctrico de tal manera que las ondas de presión presentan una frecuencia específica. Puede utilizarse un amplificador para aplicar tensiones superiores al cristal piezoeléctrico a las frecuencias generadas por el generador de funciones. Convencionalmente, la cara del cristal piezoeléctrico es plana y por tanto las ondas generadas a partir del cristal piezoeléctrico son uniformes a lo largo de la cara del cristal.

Un cristal piezoeléctrico de cara plana puede verse perturbado de una manera multimodal de modo que se generen ondas estacionarias acústicas multidimensionales. Estos modos de orden superior del cristal piezoeléctrico permiten formar múltiples líneas de atrapamiento en la onda estacionaria acústica, formando por tanto una onda estacionaria acústica multidimensional. El documento US 2014/0377834 A1 describe un procedimiento de utilización de una onda estacionaria acústica para separar componentes a partir de un fluido de múltiples componentes, tal como células animales a partir de una mezcla de fluido-células, en un esquema de flujo de fluido con un dispositivo de acustoforesis. Por ejemplo, el esquema de flujo y el dispositivo permiten atrapar células que caen a medida que las células coalescen, se aglomeran y el peso de la masa aglomerada supera las fuerzas de arrastre y de onda estacionaria de ultrasonidos en el dispositivo. Se menciona generalmente que un reflector del dispositivo de acustoforesis puede presentar una superficie no plana.

Sería deseable proporcionar un cristal piezoeléctrico que pueda verse perturbado mediante una única excitación, pero todavía genere una o unas ondas estacionarias acústicas multidimensionales y ajuste mejorado.

55 Breve descripción

Este objetivo se logra mediante la combinación de características de la reivindicación 1 o mediante la combinación de características de la reivindicación 4. La presente exposición se refiere, en diversas formas de realización, a dispositivos acustoforéticos y a procedimientos de separación de un segundo fluido o un material particulado a partir de un fluido huésped. En resumen, se utilizan una o unas ondas estacionarias acústicas multidimensionales que emanan a partir de una cara no plana de un material piezoeléctrico para atrapar de manera continua el segundo fluido o material particulado, que después se aglomera, se agrega, se aglutina o coalesce conjuntamente, y posteriormente asciende o se deposita fuera del fluido huésped debido a fuerzas de flotabilidad o gravedad, y sale de la cámara acústica. Solo se necesita exponer el material piezoeléctrico no plano a una única frecuencia, en vez de a un grupo de frecuencias, para generar una onda estacionaria acústica multidimensional.

- En diversas formas de realización en la presente memoria se divulgan unos dispositivos acustoforéticos, que comprenden: una cámara acústica que presenta por lo menos una entrada y por lo menos una salida; por lo menos un transductor de ultrasonidos ubicado en una pared de la cámara acústica; y un reflector ubicado en una pared en el lado opuesto de la cámara acústica con respecto al por lo menos un transductor de ultrasonidos. El por lo menos un transductor de ultrasonidos incluye un material piezoeléctrico accionado por una señal de tensión para crear una onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica que emana a partir del material piezoeléctrico. El material piezoeléctrico y/o el reflector incluyen una superficie no plana, en el que la superficie no plana es una superficie con facetas.
- En determinadas formas de realización, la superficie con facetas del material piezoeléctrico está polarizada en una dirección sustancialmente perpendicular a una segunda cara del material piezoeléctrico. La superficie con facetas del material piezoeléctrico puede estar definida por una función escalonada.
- En determinadas formas de realización, el reflector también presenta una superficie con facetas que puede estar definida por una función escalonada.
- En determinadas formas de realización, el material piezoeléctrico puede ser plano y el reflector incluye la superficie con facetas.
- El por lo menos un transductor de ultrasonidos puede presentar una forma no simétrica, tal como una forma trapezoidal. El reflector también puede presentar una forma no simétrica, tal como una forma trapezoidal.
- En la presente memoria también se divulgan procedimientos para separar un segundo fluido o un material particulado a partir de un fluido huésped. Los procedimientos comprenden hacer fluir una mezcla del fluido huésped y el segundo fluido o material particulado a través de un dispositivo acustoforético. El dispositivo acustoforético comprende una cámara acústica que presenta por lo menos una entrada y por lo menos una salida; por lo menos un transductor de ultrasonidos ubicado en una pared de la cámara acústica; y un reflector ubicado en una pared en el lado opuesto de la cámara acústica con respecto al por lo menos un transductor de ultrasonidos. El por lo menos un transductor de ultrasonidos incluye un material piezoeléctrico accionado por una señal de tensión para crear una onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica que emana a partir del material piezoeléctrico. Los procedimientos comprenden además enviar una señal de tensión para accionar el por lo menos un transductor de ultrasonidos para crear la onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica de tal manera que el segundo fluido o material particulado se atrapa de manera continua en la onda estacionaria y después se aglomera, se agrega, se aglutina o coalesce conjuntamente, y asciende o se deposita de manera continua fuera del fluido huésped debido a fuerzas de flotabilidad o gravedad potenciadas, y sale de la cámara acústica. El material piezoeléctrico y/o el reflector incluyen una superficie no plana, en el que la superficie no plana es una superficie con facetas.
- La señal de tensión puede ser una forma de onda sinusoidal, triangular, pulsada o similar. La señal de tensión puede presentar una frecuencia comprendida entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 20 MHz.
- En determinadas formas de realización, la mezcla del fluido huésped y el segundo fluido o material particulado se hace fluir de manera continua a través de la cámara acústica. El segundo fluido o material particulado puede incluir por lo menos una célula seleccionada de entre el grupo que consiste en células CHO, células T y células de levadura. Los caudales a través de la cámara acústica pueden estar comprendidos entre aproximadamente 1 ml por minuto y aproximadamente 50 litros por hora. Los procedimientos y dispositivos de la presente exposición pueden presentar capacidad para eficiencias de separación del 90% y más para concentraciones celulares comprendidas entre tan solo 50,000 células por mililitro de fluido y 80,000,000 células por mililitro de fluido.
- La separación de materiales también puede incluir materiales particulados separados de un fluido primario. Esto incluirá microesferas, microburbujas, microsoportes y similares. Estos materiales pueden ser macizos o huecos y presentar un factor de contraste positivo o negativo.
- En una forma de realización, la superficie con facetas del reflector puede incluir una pluralidad de agrupaciones de facetas o una pluralidad de pocillos.
- En formas de realización particulares, la onda estacionaria multidimensional da como resultado una fuerza de radiación acústica que presenta una componente de fuerza axial y una componente de fuerza lateral que son del mismo orden de magnitud. En un ejemplo que no forma parte de la invención, la onda estacionaria acústica puede ser una onda estacionaria acústica multidimensional (por ejemplo, una onda estacionaria acústica tridimensional). Pueden encontrarse ejemplos de tales ondas estacionarias acústicas multidimensionales en la patente estadounidense de titularidad conjunta n.º 9,228,183. En otros ejemplos que no forman parte de la invención, la onda estacionaria acústica puede ser una onda estacionaria acústica plana. Aún adicionalmente, en ejemplos que no forman parte de la invención, la onda estacionaria acústica puede ser una combinación de una onda estacionaria acústica plana y una onda estacionaria acústica multidimensional, tal como en la que la onda estacionaria acústica plana y la onda estacionaria acústica multidimensional están superpuestas entre sí.

Estas y otras características no limitativas se describen más particularmente a continuación.

Breve descripción de los dibujos

5

A continuación se presenta una breve descripción de los dibujos, que se presentan con fines de ilustrar las formas de realización a modo de ejemplo divulgadas en la presente memoria y no con fines de limitar las mismas.

10

La figura 1 es un gráfico que muestra la relación de la fuerza de radiación acústica, fuerza de la gravedad/flotabilidad y fuerza de arrastre de Stokes con respecto al tamaño de partícula. El eje horizontal está en micrómetros (μm) y el eje vertical está en Newtons (N).

15

La figura 2A ilustra una primera forma de realización de un material piezoeléctrico según la presente exposición. El material piezoeléctrico es un cristal de perovskita a una temperatura por encima del punto de Curie.

20

La figura 2B ilustra una segunda forma de realización de un material piezoeléctrico según la presente exposición. El material piezoeléctrico es un cristal de perovskita a una temperatura por debajo del punto de Curie.

25

La figura 3 ilustra un primer ejemplo que no forma parte de la invención de una cara no plana de un material piezoeléctrico. La cara no plana del material piezoeléctrico está definida por una función suave.

30

La figura 4 ilustra una segunda forma de realización de una cara no plana de un material piezoeléctrico según la presente exposición. La cara no plana del material piezoeléctrico está definida por una función escalonada formada por facetas.

35

La figura 5 ilustra una tercera forma de realización de una cara no plana de un material piezoeléctrico según la presente exposición. La cara no plana del material piezoeléctrico está definida por una función escalonada formada por facetas.

40

La figura 6 ilustra una vista en sección transversal de una cámara acústica de un dispositivo acustofórico según la presente exposición. El dispositivo incluye un material piezoeléctrico que presenta una primera cara plana y un reflector que presenta una superficie con facetas.

45

La figura 7A ilustra una primera configuración a modo de ejemplo de la superficie con facetas del reflector de la figura 6.

La figura 7B ilustra una segunda configuración a modo de ejemplo de la superficie con facetas del reflector de la figura 6.

La figura 7C ilustra una tercera configuración a modo de ejemplo de la superficie con facetas del reflector de la figura 6.

La figura 8 ilustra una vista ampliada de una agrupación de facetas de la superficie con facetas de la figura 7C, que muestra el diferencial de altura entre una faceta central y cuatro facetas exteriores circundantes.

50

La figura 9 ilustra una cuarta configuración a modo de ejemplo de la superficie con facetas del reflector de la figura 6.

La figura 10 ilustra una vista ampliada de las superficies con facetas representadas en la figura 9.

55

La figura 11 es un gráfico que ilustra la eficiencia de separación de un reflector con facetas frente a un reflector llano, plano, a niveles de impedancia variados. El eje de las y de la izquierda es la impedancia en miles de $\text{kg} \cdot \text{S}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (rayl). Las dos líneas marcadas como "reflector plano" y "reflector con facetas" se leen con respecto al eje de las y de la izquierda. El eje de las y de la derecha es la eficiencia. Los puntos marcados como "1 millón" y "1e6 plano" (puntos triangulares y en forma de X) se leen con respecto al eje de las y de la derecha. El eje de las x está en unidades de decenas de miles de hercios.

60

La figura 12 es un gráfico que ilustra la eficiencia de separación de un reflector con facetas frente a un reflector llano, plano, a lo largo del tiempo a una frecuencia de 2.185 MHz y dos potencias diferentes (5 W y 10 W).

La figura 13 ilustra una tercera forma de realización de un material piezoeléctrico según la presente exposición. El material piezoeléctrico presenta una forma trapezoidal no simétrica.

65

La figura 14 ilustra la cara no plana del material piezoeléctrico trapezoidal de la figura 13 sobre el cual se generan patrones de excitación asimétricos a cuatro frecuencias diferentes.

En la figura 14, la imagen superior izquierda es a una frecuencia de 2.217 MHz. La escala de la derecha está en unidades de 10^{-9} y oscila entre 0.55 y 1 en intervalos de 0.05. El valor máximo es de 2.25×10^{-9} y el valor mínimo es de 2.18×10^{-11} .

En la figura 14, la imagen superior derecha es a una frecuencia de 2.302 MHz. La escala de la derecha está en unidades de 10^{-10} y oscila entre 3 y 6 en intervalos de 0.5. El valor máximo es de 1.38×10^{-9} y el valor mínimo es de 1.64×10^{-11} .

En la figura 14, la imagen inferior izquierda es a una frecuencia de 2.32 MHz. La escala de la derecha está en unidades de 10^{-10} y oscila entre 2.5 y 6 en intervalos de 0.5. El valor máximo es de 1.11×10^{-9} y el valor mínimo es de 1.4×10^{-11} .

En la figura 14, la imagen inferior derecha es a una frecuencia de 2.34 MHz. La escala de la derecha está en unidades de 10^{-10} y oscila entre 3 y 5 en intervalos de 0.5. El valor máximo es de 9.23×10^{-10} y el valor mínimo es de 8.98×10^{-12} .

La figura 15 es un diagrama que ilustra un procedimiento de separación acustoforético según la presente exposición para un segundo fluido o partícula menos denso que un fluido huésped.

La figura 16 es un diagrama que ilustra un procedimiento de separación acustoforético según la presente exposición para un segundo fluido o partícula más denso que un fluido huésped.

La figura 17 es un diagrama en sección transversal de un transductor de ultrasonidos convencional.

La figura 18 es un diagrama en sección transversal de un transductor de ultrasonidos según la presente exposición. Un intersticio de aire está presente dentro del transductor y no está presente ninguna capa de soporte o placa de desgaste.

La figura 19 es un diagrama en sección transversal de un transductor de ultrasonidos según la presente exposición. Un intersticio de aire está presente dentro del transductor y están presentes una capa de soporte y una placa de desgaste.

Descripción detallada

La presente exposición puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de formas de realización deseadas y a los ejemplos incluidos en la misma. En la siguiente memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones, se hará referencia a varios términos que se definirán para que presenten los siguientes significados.

Aunque se utilizan términos específicos en la siguiente descripción por motivos de claridad, se pretende que estos términos solo se refieran a la estructura particular de las formas de realización seleccionadas para ilustración en los dibujos, y no se pretende que definan o limiten el alcance de la exposición. En los dibujos y la siguiente descripción, debe entenderse que designaciones numéricas similares se refieren a componentes con función similar.

Las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término “que comprende” se utiliza en la presente memoria en el sentido de que requiere la presencia del componente mencionado y permite la presencia de otros componentes. Debe interpretarse que el término “que comprende” incluye el término “que consiste en”, que permite la presencia únicamente del componente mencionado, junto con cualquier impureza que pueda resultar de la fabricación del componente mencionado.

Deberá entenderse que los valores numéricos incluyen valores numéricos que son los mismos cuando se reducen al mismo número de cifras significativas y valores numéricos que difieren del valor mencionado en menos del error experimental de la técnica de medición convencional del tipo descrito en la presente solicitud para determinar el valor.

Todos los intervalos divulgados en la presente memoria incluyen el punto de extremo mencionado y pueden combinarse de manera independiente (por ejemplo, el intervalo comprendido “entre 2 gramos y 10 gramos” incluye los puntos de extremo, 2 gramos y 10 gramos, y todos los valores intermedios). Los puntos de extremo de los intervalos y cualquier valor divulgado en la presente memoria no están limitados al intervalo o valor preciso; son lo suficientemente imprecisos como para incluir valores que se aproximan a estos intervalos y/o valores.

El modificador “aproximadamente” utilizado en relación con una cantidad incluye el valor mencionado y presenta

el significado indicado por el contexto. Cuando se utiliza en el contexto de un intervalo, también debe considerarse que el modificador “aproximadamente” divulga el intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos de extremo. Por ejemplo, el intervalo comprendido “entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10” también divulga el intervalo comprendido “entre 2 y 10”. El término “aproximadamente” puede hacer referencia a más o menos el 10% del número indicado. Por ejemplo, “aproximadamente el 10%” puede indicar un intervalo comprendido entre el 9% y el 11%, y “aproximadamente 1” puede significar entre 0.9 y 1.1.

Deberá indicarse que muchos de los términos utilizados en la presente memoria son términos relativos. Por ejemplo, los términos “superior” e “inferior” son uno con respecto al otro en cuanto a la ubicación, es decir un componente superior está ubicado a una elevación más alta que un componente inferior en una orientación dada, pero estos términos pueden cambiar si se da la vuelta al dispositivo. Los términos “entrada” y “salida” son con respecto a un fluido que fluye a través de los mismos con respecto a una estructura dada, por ejemplo un fluido fluye a través de la entrada al interior de la estructura y fluye a través de la salida fuera de la estructura. Los términos “aguas arriba” y “aguas abajo” son con respecto al sentido en el que fluye un fluido a través de diversos componentes, es decir el fluido fluye a través de un componente aguas arriba antes de fluir a través del componente aguas abajo. Deberá indicarse que, en un bucle, puede describirse que un primer componente está tanto aguas arriba como aguas abajo de un segundo componente.

Los términos “horizontal” y “vertical” se utilizan para indicar la dirección con respecto a una referencia absoluta, es decir el nivel del suelo. Sin embargo, no deberá interpretarse que estos términos requieran que las estructuras sean absolutamente paralelas o absolutamente perpendiculares entre sí. Por ejemplo, una primera estructura vertical y una segunda estructura vertical no son necesariamente paralelas entre sí. Los términos “parte superior” y “parte inferior” o “base” se utilizan para hacer referencia a superficies en las que la parte superior siempre está más alta que la parte inferior/base con respecto a una referencia absoluta, es decir la superficie de la tierra. Los términos “hacia arriba” y “hacia abajo” también son con respecto a una referencia absoluta; hacia arriba siempre es contra la gravedad de la tierra.

El término “paralelo” deberá interpretarse en su sentido profano de dos superficies que mantienen una distancia generalmente constante entre las mismas, y no en el sentido matemático estricto de que tales superficies nunca se intersecan cuando se extiendan hasta el infinito.

La presente solicitud hace referencia al “mismo orden de magnitud”. Dos números son del mismo orden de magnitud si el cociente del número más grande dividido entre el número más pequeño es un valor de por lo menos 1 y menos de 10.

La acustoforesis es la separación de partículas y fluidos secundarios a partir de un fluido primario o huésped utilizando ondas estacionarias acústicas de alta intensidad y sin la utilización de membranas o filtros de exclusión molecular físicos. Se sabe que las ondas estacionarias de sonido de alta intensidad pueden ejercer fuerzas sobre partículas en un fluido cuando hay un diferencial en la densidad y/o en la compresibilidad, también conocido como factor de contraste acústico. El perfil de presión en una onda estacionaria contiene zonas de amplitudes de presión mínimas locales en sus nodos y máximos locales en sus antinodos. Dependiendo de la densidad y la compresibilidad de las partículas, se atraparán en los nodos o antinodos de la onda estacionaria. Generalmente, cuanto mayor es la frecuencia de la onda estacionaria, más pequeñas son las partículas que pueden atraparse debido a la presión de la onda estacionaria.

Cuando se propagan ondas estacionarias acústicas en líquidos, las rápidas oscilaciones pueden generar una fuerza no oscilante sobre partículas en suspensión en el líquido o sobre una interfaz entre líquidos. Esta fuerza se conoce como la fuerza de radiación acústica. La fuerza se origina a partir de la no linealidad de la onda en propagación. Como resultado de la no linealidad, la onda se distorsiona a medida que se propaga y los promedios en el tiempo son distintos de cero. Mediante expansión en serie (según la teoría de perturbaciones), el primer término distinto de cero será el término de segundo orden, que representa la fuerza de radiación acústica. La fuerza de radiación acústica sobre una partícula, o una célula, en una suspensión en fluido es una función de la diferencia en la presión de radiación sobre cada lado de la partícula o célula. La descripción física de la fuerza de radiación es una superposición de la onda incidente y una onda dispersada, además del efecto de la partícula no rígida que oscila con una velocidad diferente en comparación con el medio circundante, radiando de ese modo una onda. La siguiente ecuación presenta una expresión analítica para la fuerza de radiación acústica sobre una partícula, o célula, en una suspensión en fluido en una onda estacionaria plana

$$F_R = \frac{3\pi P_0^2 V_p \beta_m}{2\lambda} \varphi(\beta, \rho) \sin(2kx) \quad (1)$$

donde β_m es la compresibilidad del medio fluido, ρ es la densidad, φ es el factor de contraste acústico, V_p es el volumen de partícula, λ es la longitud de onda, k es $2\pi/\lambda$, P_0 es la amplitud de presión acústica, x es la distancia axial a lo largo de la onda estacionaria (es decir, perpendicular al frente de onda), y

$$\varphi(\beta, \rho) = \frac{5\rho_p - 2\rho_m}{2\rho_p + \rho_m} - \frac{\beta_p}{\beta_m}$$

donde ρ_p es la densidad de partícula, ρ_m es la densidad de medio fluido, β_p es la compresibilidad de la partícula, y β_m es la compresibilidad del medio fluido.

En un experimento típico, se hace funcionar el sistema a una tensión de tal manera que las partículas se atrapan en la onda estacionaria de ultrasonidos, es decir, permanecen en una posición estacionaria. La componente axial de la fuerza de radiación acústica impulsa las partículas, con un factor de contraste positivo, a los planos nodales de presión, mientras que las partículas con un factor de contraste negativo se impulsan a los planos antinodales de presión. La componente radial o lateral de la fuerza de radiación acústica es la fuerza que atrapa la partícula. Por tanto, debe ser mayor que el efecto combinado de fuerza de arrastre de fluido y fuerza gravitacional. Para partículas pequeñas o emulsiones, la fuerza de arrastre F_D puede expresarse como:

$$\vec{F}_D = 4\pi\mu_f R_p (\vec{U}_f - \vec{U}_p) \left[\frac{1 + \frac{3}{2}\hat{\mu}}{1 + \hat{\mu}} \right] \quad (1)$$

donde U_f y U_p son la velocidad de fluido y de partícula, R_p es el radio de partícula, μ_f y μ_p son la viscosidad dinámica del fluido y de la partícula, y $\hat{\mu} = \mu_p / \mu_f$ es la relación de las viscosidades dinámicas. La fuerza de flotabilidad F_B se expresa como:

$$F_B = \frac{4}{3}\pi R_p^3 (\rho_f - \rho_p)g \quad (2)$$

donde R_p es el radio de partícula, ρ_f es la densidad de fluido, ρ_p es la densidad de partícula, y g es la constante gravitacional universal.

Para que una partícula quede atrapada en la onda estacionaria de ultrasonidos, el equilibrio de fuerzas sobre la partícula debe ser cero y, por tanto, puede encontrarse una expresión para la fuerza de radiación acústica lateral F_{LRF} , que viene dada por:

$$F_{LRF} = F_D + F_B \quad (3)$$

Para una partícula de tamaño y propiedad de material conocidos, y para un caudal dado, puede utilizarse esta ecuación para estimar la magnitud de la fuerza de radiación acústica lateral.

El modelo teórico que se utiliza para calcular la fuerza de radiación acústica es la formulación desarrollada por Gor'kov, en la que la fuerza de radiación acústica primaria F_R se define como una función de un potencial de campo U , $F_R = -\nabla(U)$, donde el potencial de campo U se define como

$$U = V_o \left[\frac{\langle p^2(x, y, z) \rangle}{2\rho_f c_f^2} f_1 - \frac{3\rho_f \langle v^2(x, y, z) \rangle}{4} f_2 \right]$$

y f_1 y f_2 son las contribuciones de monopolo y dipolo definidas por

$$f_1 = 1 - \frac{1}{\Lambda\sigma^2} \quad f_2 = \frac{2(\Lambda - 1)}{2\Lambda + 1}$$

donde

$$\sigma = \frac{c_p}{c_f} \quad \Lambda = \frac{p_p}{p_f} \quad \beta_f = \frac{1}{\rho_f c_f^2}$$

donde p es la presión acústica, u es la velocidad de partícula en el fluido, Λ es la relación de densidad celular ρ_p con respecto a densidad de fluido ρ_f , σ es la relación de la velocidad del sonido en la célula C_p con respecto a la velocidad del sonido en el fluido C_f , $V_o = \pi R_p^3$ es el volumen de la célula, y $\langle \rangle$ indica el promedio en el tiempo a lo largo del periodo de la onda.

Para una onda estacionaria en una dimensión, en la que la presión acústica se expresa como

$$p = A \cos(kx) \cos(\omega t) \quad (4)$$

donde A es la amplitud de presión acústica, k es el número de onda, y ω es la frecuencia angular. En este caso, solo está la componente axial de la fuerza de radiación acústica F_{ARF} , que se encuentra que es

$$F_{ARF} = V_0 k X \frac{A^2}{4\rho_f c_f^2} \sin(2kx) \quad (5)$$

donde X es el factor de contraste dado por

$$X = \left(\frac{5\Lambda - 2}{1 + 2\Lambda} - \frac{1}{\sigma^2 \Lambda} \right)$$

Las partículas con un factor de contraste positivo se impulsarán a planos nodales de presión y las partículas con un factor de contraste negativo se impulsarán a los planos antinodales de presión. De esta manera, la generación de una onda estacionaria acústica multidimensional en una cámara acústica da como resultado la creación de agrupaciones de partículas estrechamente empaquetadas en la cámara acústica, correspondientes normalmente a la ubicación de los nodos y antinodos de presión en la onda estacionaria dependiendo del factor de contraste acústico.

El modelo de Gork'ov es para una única partícula en una onda estacionaria y está limitado a tamaños de partícula que son pequeños con respecto a la longitud de onda de los campos de sonido en el fluido y la partícula. Tampoco tiene en cuenta el efecto de la viscosidad del fluido y la partícula sobre la fuerza de radiación. Como resultado, este modelo no puede utilizarse para separadores por ultrasonidos a escala macroscópica dado que las agrupaciones de partículas pueden volverse bastante grandes.

La figura 1 es un gráfico log-log (eje de las y logarítmico, eje de las x logarítmico) que muestra el ajuste a escala de la fuerza de radiación acústica, la fuerza de arrastre de fluido y la fuerza de flotabilidad con respecto al radio de partícula. Se realizan cálculos para una célula de mamífero típica utilizada en experimentos. En este experimento, la célula de mamífero presentaba una densidad (ρ_p) de 1,050 kg/m³ y una velocidad del sonido en la célula (C_p) de 1,550 m/s. El fluido en el que se hizo fluir la partícula era agua que presentaba una densidad (ρ_w) de 1000 kg/m³, una velocidad del sonido en el fluido (C_f) de 1500 m/s y un caudal (v_f) de 4 cm/min. El experimento utilizó 33 transductores de ultrasonidos PZT-8 accionados a una frecuencia (f) de 2.2 MHz a una presión (p) de 1 MPa. Tal como se explicó anteriormente, la fuerza de la gravedad/de flotabilidad es una fuerza dependiente del volumen de partícula y, por tanto, es despreciable para tamaños de partícula del orden del micrómetro, pero crece, y se vuelve significativa, para tamaños de partícula del orden de cientos de micrómetros. La fuerza de arrastre de fluido se ajusta a escala de manera lineal con la velocidad del fluido y, por tanto, supera normalmente la fuerza de flotabilidad para partículas de tamaño micrométrico, pero es despreciable para partículas de tamaño más grande del orden de cientos de micrómetros. El ajuste a escala de la fuerza de radiación acústica es diferente. Cuando el tamaño de partícula es pequeño, la ecuación de Gor'kov es precisa y la fuerza de atrapamiento acústica se ajusta a escala con el volumen de la partícula. Eventualmente, cuando el tamaño de partícula crece, la fuerza de radiación acústica ya no aumenta con el cubo del radio de la partícula y desaparecerá rápidamente a un determinado tamaño de partícula crítico. Para aumentos adicionales de tamaño de partícula, la fuerza de radiación vuelve a aumentar de magnitud pero con fase opuesta (no mostrado en el gráfico). Este patrón se repite para tamaños de partícula crecientes.

Inicialmente, cuando una suspensión fluye a través del sistema con partículas principalmente de tamaño micrométrico pequeño, es necesario que la fuerza de radiación acústica equilibre el efecto combinado de la fuerza de arrastre de fluido y la fuerza de flotabilidad para que una partícula se atrape en la onda estacionaria. En la figura 1, esto sucede para un tamaño de partícula de aproximadamente 3.5 micrómetros, marcado como R_{c1} . El gráfico indica entonces que todas las partículas más grandes también se atraparán. Por tanto, cuando se atrapan partículas pequeñas en la onda estacionaria, tiene lugar la coalescencia/aglutinación/agregación/aglomeración de partículas, dando como resultado el crecimiento continuo del tamaño de partícula efectivo. A medida que crece el tamaño de partícula, la fuerza de radiación acústica se refleja a partir de la partícula, de tal manera que las partículas grandes provocarán que la fuerza de radiación acústica disminuya. El crecimiento de tamaño de partícula continúa hasta que la fuerza de flotabilidad pasa a ser dominante, lo cual se indica mediante un segundo tamaño de partícula crítico, R_{c2} , tamaño al cual las partículas ascenderán o se hundirán, dependiendo de su densidad relativa con respecto al fluido huésped. Por tanto, la figura 1 explica cómo pueden atraparse partículas pequeñas de manera continua en una onda estacionaria, crecer para dar partículas o aglutinados más grandes, y después ascenderán o se separarán por sedimentación de manera continua debido a fuerzas de flotabilidad o gravedad potenciadas.

Los modelos que se implementaron en la presente exposición se basan en el trabajo teórico de Yurii Ilinskii y Evgenia Zabolotskaya tal como se describe en AIP Conference Proceedings, vol. 1474-1, págs. 255-258 (2012). Estos modelos también incluyen el efecto de la viscosidad de fluido y de partícula y, por tanto, son un cálculo más preciso de la fuerza de radiación acústica.

La tecnología de separación acustoforética de la presente exposición emplea ondas estacionarias acústicas de ultrasonidos multidimensionales, ondas estacionarias acústicas planas o combinaciones de ondas estacionarias acústicas planas y multidimensionales (denominadas de manera colectiva en la presente memoria simplemente ondas estacionarias acústicas) para atrapar partículas o un fluido secundario en un volumen de fluido que contiene dichas partículas/fluido secundario.

Pasando ahora a la figura 2A, se muestra una primera forma de realización de un material piezoeléctrico 200. En la forma de realización representada en la figura 2A, el material piezoeléctrico 200 es un cristal de perovskita a una temperatura por encima del punto de Curie. El material piezoeléctrico 200 está en forma de una red cristalina cúbica con una disposición simétrica de cargas positivas y negativas. La figura 2B muestra una segunda forma de realización de un material piezoeléctrico 250. En la forma de realización representada en la figura 2B, el material piezoeléctrico 250 es un cristal de perovskita a una temperatura por debajo del punto de Curie. El material piezoeléctrico 250 está en forma de una red cristalina tetragonal (ortorrómbica) con un dipolo eléctrico. Ambos materiales piezoeléctricos 200, 250 representados en la figura 2A y la figura 2B están compuestos por ion o iones de metal divalente (por ejemplo, plomo, bario), ion o iones de oxígeno e ion o iones de metal tetravalente (por ejemplo, titanio, circonio). La expansión y contracción de dipolo de los materiales piezoeléctricos 200, 250 representados en la figura 2A y la figura 2B permiten que se produzca el efecto piezoeléctrico, dando como resultado la generación de ondas de presión.

El punto de Curie es una temperatura crítica a la que cada cristal de perovskita en un material piezoeléctrico muestra una simetría cúbica simple sin momento de dipolo. Sin embargo, a temperaturas por debajo del punto de Curie, tal como se representa en la figura 2B, cada cristal presenta simetría tetragonal o romboédrica y un momento de dipolo. Dipolos contiguos forman regiones de alineación local denominadas dominios. La alineación de los cristales da un momento de dipolo neto al dominio en el cristal y, como resultado, genera una polarización neta. Sin embargo, la polarización todavía es aleatoria y por tanto no hay ninguna dirección global en la que el cristal piezoeléctrico cambiará de forma cuando se aplique un impulso eléctrico.

En funcionamiento, se aplica un campo eléctrico de corriente continua intenso, habitualmente a una temperatura ligeramente por debajo del punto de Curie, al cristal. Mediante este tratamiento de formación de polos (polarización), los dominios del cristal piezoeléctrico más cerca de estar alineados con el campo eléctrico se expanden a costa de los dominios que no están alineados con el campo, y el cristal piezoeléctrico se expande en la dirección del campo eléctrico intenso. Cuando se retira el campo eléctrico, la mayoría de los dipolos se bloquean en una configuración casi de alineación. El cristal piezoeléctrico presenta ahora una polarización permanente (es decir, puede considerarse que el cristal está "polarizado"). Por tanto, tras suministrar una carga eléctrica al cristal, el cristal se expandirá y contraerá en la dirección que ahora está polarizada.

En una superficie piezoeléctrica llana/plana convencional, puede utilizarse una única frecuencia para excitar una onda estacionaria acústica multidimensional. Según la presente exposición, se ha encontrado que un material piezoeléctrico que presenta una cara no plana (es decir, no llana) puede excitarse eléctricamente mediante una única frecuencia para potenciar adicionalmente la expansión y contracción en la dirección polarizada del cristal, de tal manera que vibraciones diferenciales (en contraposición a vibraciones uniformes) emanan a partir de la superficie de la cara no plana del material piezoeléctrico para generar una onda estacionaria acústica multidimensional. Mediante conformación apropiada de la superficie no plana, puede generarse según se desee una onda estacionaria acústica multidimensional (por ejemplo, con una fuerza, forma, intensidad deseadas).

La figura 3 muestra un ejemplo que no forma parte de la invención de un material piezoeléctrico 300 de este tipo en el que una primera cara no plana 310 del material piezoeléctrico 300 está definida por una función suave. De esta manera, la cara no plana 310 del material piezoeléctrico 300 está polarizada en una dirección 320 sustancialmente perpendicular a una segunda cara 330 del material piezoeléctrico 300. En el material piezoeléctrico 300 representado en la figura 3, la cara no plana 310 y la segunda cara 330 están ubicadas en lados opuestos del cristal. La segunda cara es plana y proporciona la referencia con respecto a la cual se determina la no planitud de la primera cara 310. Tal como se observa en este caso, la primera cara 310 está formada a partir de una serie de picos 312 y valles 314. La transición entre los picos y los valles es suave. Una función suave es una función que presenta una derivada que es continua.

Puede utilizarse un único electrodo en cada lado del material piezoeléctrico. El electrodo puede recubrirse mediante varios medios, tales como revestimiento con níquel no eléctrico o recubrimiento por pulverización con un recubrimiento conductor, tal como un recubrimiento que contiene plata. Los electrodos deben estar separados de modo que haya un terminal positivo y un terminal negativo para energizar el material piezoeléctrico.

En contraposición a la figura 3, la figura 4 muestra una segunda forma de realización de un material piezoeléctrico 400 en el que una primera cara no plana 410 del material piezoeléctrico 400 está definida por una función escalonada. De nuevo, la cara no plana 410 del material piezoeléctrico 400 está polarizada en una dirección 420 sustancialmente perpendicular a una segunda cara 430 del material piezoeléctrico 400. Una función escalonada es una función constante por tramos. Tal como se observa en este caso, la forma global de la primera cara 410 está compuesta por una serie de superficies planas más pequeñas 412, también denominadas facetas en la presente memoria.

La figura 5 muestra una tercera forma de realización de un material piezoeléctrico 500 en el que una cara no plana 510 del material piezoeléctrico 500 está definida por una función escalonada. Una vez más, la primera cara no plana 510 del material piezoeléctrico 500 está polarizada en una dirección 520 sustancialmente perpendicular a una segunda cara 530 del material piezoeléctrico 500. La principal diferencia entre la figura 4 y la figura 5 es que las superficies planas más pequeñas 512 adyacentes (es decir, facetas) varían mucho más en cuanto a su diferencia de altura (con respecto a la segunda cara 530).

También se contempla que el reflector ubicado en un lado opuesto de la cámara acústica con respecto al transductor/material piezoeléctrico también puede presentar una superficie no plana, que puede estar igualmente definida por una función suave o escalonada. Puede describirse que la cara no plana del transductor/material piezoeléctrico y la superficie no plana del reflector presenta facetas, tal como se representa en la figura 6. En la figura 6, el material piezoeléctrico 600 presenta una primera cara llana, plana 610 y el reflector 650 presenta una superficie con facetas 660. La superficie con facetas 660 del reflector 650 está definida por unas superficies o facetas planas 662, similares a las facetas 512 del material piezoeléctrico 500 de la figura 5 y las facetas 412 del material piezoeléctrico 400 de la figura 4. Es decir, tal como se representa en la figura 6, las facetas 662 en la superficie con facetas 660 del reflector 650 pueden estar escalonadas, de tal manera que facetas adyacentes están ubicadas a distancias diferentes desde una primera cara 610 del material piezoeléctrico 600. Por ejemplo, la faceta 670 está ubicada una distancia L_1 desde la primera cara 610 del material piezoeléctrico 600, mientras que la faceta 680 está ubicada una distancia L_2 desde la primera cara 610 del material piezoeléctrico 600, siendo L_1 mayor que L_2 . Debe entenderse que las facetas 662 pueden dimensionarse según se desee. Por ejemplo, la faceta 670 presenta normalmente una anchura 672 seleccionada para maximizar la energía reflejada. De manera similar, la distancia entre facetas adyacentes, tales como la distancia L_3 entre la faceta 670 y la faceta 680, se selecciona normalmente para minimizar la distancia entre el director de un modo de vibración natural del material piezoeléctrico y facetas adyacentes. La distancia entre una faceta y la primera cara 610 del material piezoeléctrico 600 (por ejemplo, la distancia L_1 para la faceta 670 y la distancia L_2 para la faceta 680) corresponde normalmente a la mitad de la longitud de onda para albergar todas las condiciones de resonancia posibles en la cámara acústica.

Tal como apreciarán los expertos en la materia, las facetas 662 pueden disponerse según se desee para crear una onda estacionaria acústica que presenta un patrón de modo deseado. Las figuras 7A a 7C representan diversas configuraciones a modo de ejemplo de la superficie con facetas 660 del reflector 650. Por ejemplo, la figura 7A muestra un diseño en el que la superficie con facetas 660 del reflector 650 incluye unas superficies o facetas planas 662 que se extienden a lo largo de la longitud del reflector 650. La altura de una faceta dada difiere generalmente de la altura de una faceta adyacente en una fracción de la onda estacionaria acústica generada. El diseño en la figura 7A implementa un patrón en una dimensión degenerado de escalones intermitentes.

La figura 7B muestra un diseño en el que la superficie con facetas 660 del reflector 650 incluye unos pocillos 664 que presentan unos fondos 666 planos. En la forma de realización a modo de ejemplo de la figura 7B, los pocillos 664 presentan todos la misma profundidad. La distribución de los pocillos 664 en la superficie con facetas 660 del reflector 650 corresponde a la distribución del patrón de modo 3x3 emitido por el reflector 650. Los pocillos están distribuidos en un patrón regular a lo largo de la superficie con facetas.

Finalmente, la figura 7C y la figura 8 muestran un diseño en el que la superficie con facetas 660 del reflector 650 incluye múltiples agrupaciones de facetas 668. En esta forma de realización a modo de ejemplo, cada agrupación de facetas 668 está compuesta por un grupo en forma de pirámide de cinco facetas, con cuatro facetas exteriores 673, 674, 675, 676 que difieren de una faceta central 670 en un múltiplo de 0.1 longitudes de onda. Es decir, si la faceta central 670 corresponde a la posición 0, las cuatro facetas exteriores 673, 674, 675, 676 son 0.1, 0.2, 0.3 y 0.4 longitudes de onda más profundas, respectivamente. Por ejemplo, la faceta central 670 en la figura 8 corresponde a la posición 0, la faceta exterior 673 está ubicada 70 μm por debajo de la superficie de la faceta central 670, la faceta exterior 674 está ubicada 140 μm por debajo de la superficie de la faceta central 670, la faceta exterior 675 está ubicada 210 μm por debajo de la superficie de la faceta central 670 y la faceta exterior 676 está ubicada 240 μm por debajo de la superficie de la faceta central 670. La distribución de las agrupaciones de facetas 668 corresponde a la distribución del patrón de modo 9x9 reflejado por el reflector, aunque debe entenderse que también puede utilizarse un diseño de este tipo con un patrón de modo 3x3. Se contempla además que el patrón de las facetas en la superficie con facetas 660 del reflector 650 puede influir en la selección de modo para diversas frecuencias. El número de facetas o niveles de faceta dentro de una única agrupación de facetas se selecciona normalmente para garantizar un ajuste suave a las condiciones de resonancia variables dentro de la cámara acústica (es decir, más facetas o niveles de faceta para transiciones más graduales), difiriendo las facetas o niveles de faceta unos de otros en una fracción de la longitud de onda acústica, tal como se explicó anteriormente.

Sin embargo, el número de facetas o niveles de faceta deberá limitarse generalmente para minimizar el número total de facetas, aumentando de ese modo el área reflectante por faceta. Tal como apreciarán los expertos en la materia, el material piezoeléctrico también puede presentar una cara delantera con facetas, similar a la superficie con facetas del reflector representado en la figura 6 y las figuras 7A a 7C. En tales formas de realización, la primera cara del material piezoeléctrico presenta facetas, mientras que la superficie del reflector se mantiene generalmente plana o llana.

La figura 9 y la figura 10 representan otra forma de realización a modo de ejemplo de una superficie con facetas 660 del reflector 650. La figura 9 muestra todo el reflector, mientras que la figura 10 proporciona una vista ampliada de una parte de la superficie con facetas 660 del reflector 650. Tal como se observa mejor en la figura 10, la superficie está dividida en múltiples facetas que proporcionan cuatro alturas diferentes. Se utiliza una línea discontinua para indicar la agrupación de facetas 690. La faceta central 691 está rodeada por una segunda faceta 692, una tercera faceta 693 y una cuarta faceta 694. La segunda faceta 692 presenta aproximadamente el doble de área de superficie de la tercera faceta o la cuarta faceta. La tercera faceta 693 es la más baja de estas facetas, seguida por la segunda faceta 692, después la cuarta faceta 694, siendo la faceta central 691 la más alta de estas facetas.

Se observa que, en las figuras 4 a 10, se ilustra generalmente que las facetas son superficies con un perímetro de forma cuadrada. Esto no es un requisito y las facetas pueden presentar cualquier forma adecuada, por ejemplo rectangular, circular, etc.

Tal como se explicará con más detalle en la presente memoria, el funcionamiento de los dispositivos acustoforéticos de la presente exposición incluye la generación de ondas estacionarias acústicas en una cámara acústica. Las ondas estacionarias acústicas pueden estar a una frecuencia fija a lo largo de todo el periodo de funcionamiento y la frecuencia puede seleccionarse para hacer coincidir la distribución de modo del material piezoeléctrico con la distribución de facetas del reflector. La amplitud máxima de la onda estacionaria acústica se logra en las

condiciones de resonancia que se producen cuando la frecuencia de onda f satisface la condición $f = nc/2L$, donde c es la velocidad del sonido en el medio, n es un número entero positivo, y L es la distancia entre el transductor y el reflector. La separación de células óptima se logra en las condiciones de resonancia a la amplitud máxima de la presión acústica para una potencia de emisor fija. La presión acústica máxima conduce a su vez a la fuerza de radiación acústica máxima, que es el resultado de los gradientes de campo acústico, y al atrapamiento de células más eficiente. Cuando se acumulan partículas (por ejemplo, células) dentro del dispositivo acustoforético (o más generalmente debido a condiciones no homogéneas), la velocidad del sonido c cambia y se destruyen las condiciones de resonancia. La velocidad del sonido también puede cambiar debido al cambio de temperatura de la suspensión. El cambio de temperatura puede ser un resultado del funcionamiento acústico o deberse al cambio de la temperatura de disolución de alimentación. Las condiciones de resonancia también pueden cambiarse para diferentes composiciones de suspensión. Estos son los mecanismos más típicos, pero no todos los posibles, de destrucción de la resonancia.

La figura 11 ilustra gráficamente algunas de las ventajas de utilizar un reflector que presenta una superficie con facetas con respecto a un reflector llano, plano. En la figura 11, las dos líneas más inferiores (es decir, las líneas que presentan puntos de forma cuadrada y de rombo) representan la impedancia de un reflector con facetas y un reflector plano en miles de $\text{kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (rayl) a lo largo del eje de las y y de la izquierda, y las dos líneas superiores (es decir, las líneas que presentan puntos de forma triangular y en X) representan la eficiencia de un reflector con facetas y un reflector plano en valores de porcentaje a lo largo del eje de las y y de la derecha. El eje de las x de la figura 11 representa diversas frecuencias de funcionamiento en decenas de miles de hertzios. La figura 11 muestra que, para una concentración de levadura de 1×10^6 células/ml, la eficiencia de un reflector con facetas era notablemente mayor que la eficiencia de un reflector llano, plano. Se observa un resultado similar en la figura 12, que ilustra gráficamente la eficiencia de un reflector con facetas frente a la eficiencia de un reflector llano, plano, a una frecuencia de 2.185 MHz a lo largo de un periodo de 80 minutos.

Haciendo de nuevo referencia a la figura 6, cuando se destruye la resonancia para la faceta 670 separada una distancia L_1 desde el material piezoeléctrico 600, la onda estacionaria "salta" a la faceta cercana 680, cuya distancia L_2 correspondiente desde el material piezoeléctrico 600 satisface las condiciones de resonancia a la nueva velocidad del sonido. Por tanto, el dispositivo es un sistema con autoajuste que puede reajustarse para mantener un fuerte campo acústico multidimensional (por ejemplo, tridimensional) independientemente de las propiedades variables de la suspensión procesada y que puede funcionar a la misma frecuencia de funcionamiento. Dicho de otro modo, la utilización de un reflector que presenta una superficie con facetas mejora el dispositivo acustoforético acortando o eliminando completamente los periodos de tiempo indeseables durante los cuales debe explorarse la frecuencia del dispositivo y, por tanto, está desajustada.

La utilización de un reflector que presenta una superficie con facetas también optimiza el rendimiento con una distribución de masa de célula no uniforme. Dado que la densidad y concentración celular pueden ser diferentes a lo largo de las trayectorias entre el material piezoeléctrico/transductor y el reflector en diferentes posiciones a través de la sección transversal de resonador, las condiciones de resonancia pueden ser diferentes a lo largo de estas

trayectorias. Con un reflector que presenta una superficie con facetas, hay diferentes facetas disponibles para reajustar el resonador a lo largo de estas trayectorias de acuerdo con estas condiciones locales. Este nivel de optimización no existe en un sistema de transductor plano-reflector plano, ni siquiera con ajuste de frecuencia ágil.

5 Además, la utilización de un reflector que presenta una superficie con facetas suprime la onda estacionaria correspondiente al modo de “pistón” del material piezoeléctrico/transductor plano independientemente de la frecuencia. Por tanto, el intervalo de frecuencias de funcionamiento disponibles con el reflector que presenta una superficie con facetas es más amplio que con un sistema de transductor plano-reflector plano.

10 Las vibraciones diferenciales de la cara no plana del material piezoeléctrico permiten generar ondas de presión diferenciales a partir de la cara no plana del material piezoeléctrico utilizando una única entrada de tensión a partir del generador de funciones y el amplificador en el material piezoeléctrico. A su vez, esto permite la creación de una onda estacionaria acústica multidimensional y permite además que frentes de onda locales con amplitudes variables lleguen desde la cara no plana del material piezoeléctrico con una única entrada de frecuencia para
15 después generar la onda estacionaria multidimensional en el fluido.

En determinadas formas de realización, el material piezoeléctrico y/o reflector pueden presentar una forma no simétrica o asimétrica. Esto se refiere a la forma del material piezoeléctrico tal como se define por su perímetro. Dicho de otro modo, el perímetro del material piezoeléctrico forma un polígono irregular o el material piezoeléctrico
20 no presenta ningún eje de simetría. Por ejemplo, el cristal piezoeléctrico de la figura 3 es un cuadrado, el cual es simétrico. Sin embargo, el material piezoeléctrico 1300 representado en la figura 13 presenta una forma trapezoidal con cuatro ángulos diferentes. Diseñar el material piezoeléctrico para que presente una forma no simétrica permite crear una onda estacionaria acústica mediante el material piezoeléctrico para generar líneas de atrapamiento que son asimétricas.

25 La figura 14 muestra cuatro patrones de excitación asimétricos generados en la cara de un material piezoeléctrico trapezoidal a cuatro frecuencias diferentes. La asimetría del material piezoeléctrico conduce a la generación de líneas de atrapamiento asimétricas de partículas dentro del fluido, a diferentes frecuencias de excitación. Este campo asimétrico de líneas de atrapamiento permite menos interferencia entre líneas de atrapamiento adyacentes cuando está llevándose a cabo una separación por gravedad continua de un fluido secundario o material
30 particulado a partir de un fluido huésped. Dicho de otro modo, cuando se coloca un material piezoeléctrico no simétrico en una cámara acústica enfrente de un reflector que presenta una forma no simétrica u otra, las líneas de atrapamiento de la onda estacionaria estarán escalonadas de tal manera que el fluido secundario o las partículas recogidos en cada línea de atrapamiento interfieren menos entre sí a medida que se separan por
35 gravedad a partir del fluido huésped, en comparación con las generadas mediante un material piezoeléctrico simétrico.

Según la presente exposición, las partículas o el fluido secundario se recogen en los nodos o antinodos de la onda estacionaria acústica, dependiendo del factor de contraste acústico de las partículas o del fluido secundario con
40 respecto al fluido huésped, formando agrupaciones/aglutinados/aglomerados/gotitas sometidas a coalescencia que caen de manera continua fuera de la onda estacionaria acústica cuando las agrupaciones han crecido hasta un tamaño lo suficientemente grande como para superar la fuerza de contención de la onda estacionaria acústica (por ejemplo, mediante coalescencia o aglomeración) y la densidad de partícula/fluido secundario es superior al
45 fluido huésped, o ascienden fuera de la onda estacionaria acústica cuando la densidad de partícula/fluido secundario es menor que el fluido huésped. La fuerza de radiación acústica es proporcional al volumen de partícula (por ejemplo, el cubo del radio) cuando la partícula es pequeña con respecto a la longitud de onda. Es proporcional a la frecuencia y al factor de contraste acústico. También se ajusta a escala con la energía acústica (por ejemplo, el cuadrado de la amplitud de presión acústica). Para una excitación armónica, la variación espacial sinusoidal de la fuerza es lo que impulsa las partículas a las posiciones axiales estables dentro de las ondas estacionarias.
50 Cuando la fuerza de radiación acústica ejercida sobre las partículas es más fuerte que el efecto combinado de fuerza de arrastre de fluido y flotabilidad y fuerza gravitacional, la partícula se atrapa dentro del campo de ondas estacionarias acústicas. Esto da como resultado la concentración, aglomeración y/o coalescencia de las partículas atrapadas. Las fuerzas laterales intensas crean una rápida agrupación de partículas. Por tanto, pueden separarse partículas de tamaño micrométrico, por ejemplo, bacterias, células de mamífero, microalgas, partículas de metales,
55 levadura, hongos, lípidos, gotitas de aceite, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, etc., a partir del fluido huésped mediante separación por gravedad potenciada. Para el caso de una suspensión con varios tamaños de partícula diferentes, es posible, ajustando los parámetros de sistema, separar por sedimentación el grupo de partículas que presentan un tamaño más grande mientras que el grupo de partículas de tamaño más pequeño pueden mantenerse en suspensión. Después pueden recogerse por separado estas dos fases. Después puede
60 utilizarse un procedimiento repetido para fraccionar grupos de partículas tamaño diferente según el tamaño. Con respecto a esto, las ondas estacionarias acústicas multidimensionales generadas por cada transductor pueden ser de frecuencias diferentes.

Una aplicación específica para el dispositivo de acustoforesis es en el procesamiento de materiales de biorreactor.
65 Es importante poder separar células relativamente más grandes y residuo celular a partir de los materiales expresados que están en el fluido huésped. Los materiales expresados están compuestos por biomoléculas tales

como proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales, y son el producto deseado que va a recuperarse. Mediante la utilización de acustoforesis, la separación de las células y el residuo celular es muy eficiente y conduce a muy poca pérdida de los materiales expresados. Esto es una mejora con respecto a procedimientos de filtración actuales (filtración en profundidad, filtración por flujo tangencial y similares), que muestran eficiencias limitadas a densidades celulares altas, de modo que la pérdida de los materiales expresados en los propios lechos de filtro puede ser de hasta el 5% de los materiales producidos por el biorreactor. La utilización de cultivos de células de mamífero incluyendo de ovario de hámster chino (CHO), células de hibridoma NS0, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de insecto y células humanas (por ejemplo células T, células B, células madre, glóbulos rojos) y células vivas/biológicas en general, ha demostrado ser una manera muy eficaz de producir/expresar las proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales requeridos de productos farmacéuticos actuales. La filtración de las células de mamífero y el residuo celular de mamífero mediante acustoforesis ayuda a aumentar en gran medida el rendimiento del biorreactor. Según se desee, el procedimiento de acustoforesis también puede acoplarse con un procedimiento de filtración convencional aguas arriba o aguas abajo, tal como filtración en profundidad, filtración por flujo tangencial (TFF) u otros procedimientos de filtración físicos.

Se ha demostrado una separación eficiente para células CHO, células T y células de levadura con eficiencias de separación superiores al 90% y más para concentraciones celulares desde tan sólo 50,000 células por ml de fluido hasta 80 millones de células por ml de fluido. Los caudales de los dispositivos de separación acústica según las presentes formas de realización varían desde 1 ml/min para dispositivos a escala más pequeña hasta más de 50 litro/hora para dispositivos a escala más grande.

Con respecto a esto, el factor de contraste acústico es una función de la relación de compresibilidad de partícula con respecto a fluido y densidad de partícula con respecto a fluido. La mayoría de los tipos de células presentan una densidad superior y una compresibilidad inferior al medio en el que están en suspensión, de modo que el factor de contraste acústico entre las células y el medio presenta un valor positivo. Como resultado, la fuerza de radiación acústica (ARF) axial impulsa las células, con un factor de contraste positivo, a los planos nodales de presión, mientras que células u otras partículas con un factor de contraste negativo se impulsan a los planos antinodales de presión. La componente radial o lateral de la ARF es más grande que el efecto combinado de fuerza de arrastre de fluido y fuerza gravitacional. La componente radial o lateral impulsa las células/partículas a ubicaciones (puntos) específicas dentro de estos planos en las que se agrupan, se aglutinan, se aglomeran o coalescen para dar grupos más grandes, que después se separarán de manera continua por gravedad a partir del fluido.

De manera deseable, el/los transductores de ultrasonidos generan una onda estacionaria acústica tridimensional o multidimensional en el fluido que ejerce una fuerza lateral sobre las partículas en suspensión para acompañar a la fuerza axial de manera que se incrementen las capacidades de atrapamiento y aglutinación de partículas de la onda estacionaria. Resultados típicos publicados en la bibliografía mencionan que la fuerza lateral es dos órdenes de magnitud más pequeña que la fuerza axial. En cambio, la tecnología divulgada en esta solicitud proporciona una fuerza lateral que es del mismo orden de magnitud que la fuerza axial (es decir una onda estacionaria acústica multidimensional). Sin embargo, en determinadas formas de realización descritas adicionalmente en la presente memoria, se contemplan combinaciones de transductores que producen tanto ondas estacionarias acústicas multidimensionales como ondas estacionarias planas. Para los fines de esta exposición, se considera que una onda estacionaria en la que la fuerza lateral es del mismo orden de magnitud que la fuerza axial es una "onda estacionaria acústica multidimensional".

En la figura 15 se muestra una representación esquemática de una cámara acústica para retirar aceite u otro material más ligero que el agua. Se aplican frecuencias de excitación normalmente en el intervalo comprendido entre cientos de kHz y decenas de MHz por el transductor 10. Se crean una o más ondas estacionarias entre el transductor 10 y el reflector 11. El fluido huésped entrante que contiene una fase secundaria entra en la entrada 12. Se atrapan microgotitas en ondas estacionarias en los antinodos de presión 14 en los que se aglomeran, se agregan, se aglutinan o coalescen, y, en el caso de material flotante, flotan hasta la superficie y se descargan a través de una salida de efluente 16 ubicada por encima de la trayectoria de flujo. El fluido aclarado (por ejemplo, agua) se descarga en la salida 18. La tecnología de separación acustoforética puede lograr una separación de partículas de múltiples componentes sin ninguna incrustación a un coste muy reducido.

En la figura 16 se muestra una representación esquemática de una cámara acústica para retirar contaminantes u otro material más pesado que el agua. Se aplican frecuencias de excitación normalmente en el intervalo comprendido entre cientos de kHz y decenas de MHz por el transductor 10. El fluido contaminado entrante entra a través de la entrada 13. Se atrapan contaminantes en ondas estacionarias en los nodos de presión 15 en los que se aglomeran, se agregan, se aglutinan o coalescen, y, en el caso de material más pesado, se hunden al colector de fondo y se descargan a través de una salida de efluente 17 ubicada por debajo de la trayectoria de flujo. El fluido aclarado se descarga en la salida 18.

Tal como se explicó anteriormente, el transductor de ultrasonidos y el reflector están ubicados en lados opuestos de la cámara acústica. De esta manera, se crean una o más ondas estacionarias acústicas entre el transductor de ultrasonidos y el reflector.

Antes de comentar la optimización adicional de los sistemas, es útil proporcionar ahora una explicación sobre cómo se generan ondas estacionarias acústicas multidimensionales. La onda estacionaria acústica multidimensional necesaria para la recogida de partículas se obtiene accionando un transductor de ultrasonidos a una frecuencia que genera la onda estacionaria acústica y excita un modo de vibración en 3D fundamental del elemento piezoeléctrico de transductor. La onda estacionaria acústica multidimensional puede generarse mediante modos distintos del elemento piezoeléctrico tales como un modo 3x3 que generará ondas estacionarias acústicas multidimensionales. También puede generarse una multitud de ondas estacionarias acústicas multidimensionales permitiendo que el elemento piezoeléctrico vibre a través de muchas formas de modo diferentes. Por tanto, el elemento excitará múltiples modos tales como un modo 0x0 (es decir, un modo de pistón) a un modo 1x1 (el modo fundamental), a 2x2, 1x3, 3x1, 3x3 y otros modos de orden superior y después volverá mediante ciclo a los modos inferiores del elemento (no necesariamente en orden lineal). Esta conmutación o variación del elemento piezoeléctrico entre modos permite generar diversas formas de onda multidimensional, junto con una única forma de modo de pistón, a lo largo de un tiempo designado.

También es posible excitar o elegir una frecuencia de excitación que excita múltiples modos al mismo tiempo, cada modo con un grado variable de amplitud de desplazamiento. Mediante esta combinación de múltiples modos excitados al mismo tiempo con amplitud de desplazamiento variable, es posible generar una superposición de ondas estacionarias multidimensionales deseables para atrapar, agrupar y separar un fluido secundario o partícula a partir de un fluido huésped.

La dispersión del campo acústico a partir de las partículas da como resultado una fuerza de radiación acústica tridimensional, que actúa como un campo de atrapamiento tridimensional. La fuerza de radiación acústica es proporcional al volumen de partícula (por ejemplo, el cubo del radio) cuando la partícula es pequeña con respecto a la longitud de onda. Es proporcional a la frecuencia y al factor de contraste acústico. También se ajusta a escala con la energía acústica (por ejemplo, el cuadrado de la amplitud de presión acústica). Cuando la fuerza de radiación acústica ejercida sobre las partículas es más fuerte que el efecto combinado de fuerza de arrastre de fluido y flotabilidad y fuerza gravitacional, las partículas se atrapan dentro del campo de ondas estacionarias acústicas. Esto da como resultado la concentración, aglomeración y/o coalescencia de las partículas atrapadas. Por tanto, sólidos relativamente grandes de un material pueden separarse a partir de partículas más pequeñas de un material diferente, el mismo material y/o el fluido huésped mediante separación por gravedad potenciada.

La onda estacionaria multidimensional genera fuerzas de radiación acústica tanto en la dirección axial (es decir, en la dirección de la onda estacionaria, entre el transductor y el reflector, perpendicular a la dirección de flujo) como en la dirección lateral (es decir, en la dirección de flujo). A medida que la mezcla fluye a través de la cámara acústica, las partículas en suspensión experimentan una fuerte componente de fuerza axial en la dirección de la onda estacionaria. Dado que la fuerza acústica es perpendicular a la dirección de flujo y la fuerza de arrastre, mueve rápidamente las partículas a planos nodales o planos antinodales de presión, dependiendo del factor de contraste de la partícula. Entonces, la fuerza de radiación acústica lateral actúa para mover las partículas concentradas hacia el centro de cada nodo plano, dando como resultado la aglomeración o aglutinación. La componente de fuerza de radiación acústica lateral tiene que superar el arrastre de fluido para que tales aglutinados de partículas sigan creciendo y después se salgan de la mezcla debido a la gravedad. Por tanto, tanto la disminución de arrastre por partícula a medida que la agrupación de partículas aumenta de tamaño, como la disminución de fuerza de radiación acústica por partícula a medida que la agrupación de partículas aumenta de tamaño, deben tenerse en cuenta para que el dispositivo separador acústico funcione eficazmente. En la presente exposición, la componente de fuerza lateral y la componente de fuerza axial de la onda estacionaria acústica multidimensional son del mismo orden de magnitud. Con respecto a esto, se observa que, en una onda estacionaria acústica multidimensional, la fuerza axial es más fuerte que la fuerza lateral, pero la fuerza lateral de una onda estacionaria acústica multidimensional es muy superior a la fuerza lateral de una onda estacionaria plana, habitualmente en dos órdenes de magnitud o más.

Alguna explicación adicional de los transductores de ultrasonidos utilizados en los dispositivos, sistemas y procedimientos de la presente exposición también puede ser útil. Con respecto a esto, los transductores utilizan un elemento piezoeléctrico, habitualmente realizado de PZT-8 (circonato-titanato de plomo). Tales elementos pueden presentar una forma cuadrada de 2,54 cm por 2,54 cm (1 pulgada por 1 pulgada) con un grosor de 1 mm (frecuencia de resonancia nominal de 2 MHz), y también pueden realizarse de un tamaño mayor, tal como una forma de 2,54 cm por 7,62 cm (1 pulgada por 3 pulgadas) con un grosor de 1 mm, o más pequeños, tal como de 1,27 cm por 1,27 cm (0.5 pulgadas por 0.5 pulgadas). El grosor controla la frecuencia de resonancia, dado que la frecuencia de resonancia es inversamente proporcional al grosor. Cada módulo de transductor de ultrasonidos puede presentar únicamente un elemento piezoeléctrico o puede presentar múltiples elementos que actúan, cada uno, como un transductor de ultrasonidos independiente y se controlan o bien por uno o bien por múltiples amplificadores. El/los elementos piezoeléctricos pueden ser cristalinos, semicristalinos o no cristalinos. El/los transductores se utilizan para crear un campo de presión que genera fuerzas del mismo orden de magnitud tanto ortogonales a la dirección de onda estacionaria (lateral) como en la dirección de onda estacionaria (axial).

La figura 17 es un diagrama en sección transversal de un transductor de ultrasonidos convencional. Este transductor presenta una placa de desgaste 50 en un extremo inferior, una capa epoxídica 52, un elemento 54

piezoeléctrico (por ejemplo, un cristal cerámico realizado, por ejemplo, de PZT), una capa epoxídica 56 y una capa de soporte 58. A cada lado del elemento piezoeléctrico, hay un electrodo: un electrodo positivo 61 y un electrodo negativo 63. La capa epoxídica 56 une la capa de soporte 58 al elemento 54 piezoeléctrico. Todo el conjunto está contenido en un alojamiento 60 que puede realizarse, por ejemplo, de aluminio. Un adaptador 62 eléctrico proporciona conexión para que pasen cables a través del alojamiento y se conecten a unos conductores (no mostrados) que se unen al elemento 54 piezoeléctrico. Normalmente, están diseñadas capas de soporte para añadir amortiguación y para crear un transductor de banda ancha con desplazamiento uniforme a través de un amplio intervalo de frecuencia y están diseñadas para suprimir la excitación a modos propios de vibración particulares. Las placas de desgaste están habitualmente diseñadas como transformadores de impedancia para coincidir mejor con la impedancia característica del medio en el que radia el transductor.

La figura 18 es una vista en sección transversal de un transductor de ultrasonidos 81 de la presente exposición. El transductor 81 presenta forma de disco o placa y presenta un alojamiento de aluminio 82. El elemento piezoeléctrico puede ser, por ejemplo, una masa de cristales cerámicos de perovskita, que consisten, cada uno, en un ion de metal tetravalente pequeño, habitualmente titanio o circonio, en una red cristalina de iones de metal divalente más grandes, habitualmente plomo o bario, e iones de O_2 . Como ejemplo, en la forma de realización mostrada en la figura 18, un cristal 86 de PZT (circonato-titanato de plomo) define el extremo inferior del transductor y está expuesto desde el exterior del alojamiento. El cristal está soportado sobre su perímetro por una pequeña capa elástica 98, por ejemplo de silicona o material similar, ubicada entre el cristal y el alojamiento. Dicho de otro modo, no está presente ninguna capa de desgaste. En formas de realización particulares, el cristal es un polígono irregular, y en formas de realización adicionales es un polígono irregular asimétrico.

Unos tornillos 88 unen una placa superior de aluminio 82a del alojamiento al cuerpo 82b del alojamiento mediante roscas. La placa superior incluye un conector 84 para alimentar el transductor. La superficie superior del cristal 86 de PZT está conectada a un electrodo positivo 90 y un electrodo negativo 92, que están separados por un material aislante 94. Los electrodos pueden estar realizados a partir de cualquier material conductor, tal como plata o níquel. Se proporciona potencia eléctrica al cristal 86 de PZT a través de los electrodos en el cristal. Obsérvese que el cristal 86 no presenta ninguna capa de soporte o capa epoxídica. Dicho de otro modo, hay un intersticio 87 de aire en el transductor entre la placa superior de aluminio 82a y el cristal 86 (es decir, el intersticio de aire está completamente vacío). En algunas formas de realización puede proporcionarse un soporte mínimo 58 y/o una placa de desgaste 50, tal como se observa en la figura 19.

El diseño de transductor puede afectar al rendimiento del sistema. Un transductor típico es una estructura en capas con el elemento piezoeléctrico unido a una capa de soporte y una placa de desgaste. Dado que el transductor se carga con la alta impedancia mecánica presentada por la onda estacionaria, las directrices de diseño tradicionales para placas de desgaste, por ejemplo, grosor de la mitad de la longitud de onda para aplicaciones de onda estacionaria o grosor de un cuarto de la longitud de onda para aplicaciones de radiación, y procedimientos de fabricación pueden no ser apropiados. En vez de eso, en una forma de realización de la presente exposición de los transductores, no hay ninguna placa de desgaste o soporte, permitiendo que el elemento piezoeléctrico vibre en uno de sus modos propios (es decir, cerca de la frecuencia propia) con un alto factor Q. El elemento piezoeléctrico vibratorio, tal como, por ejemplo, un cristal/disco de cerámica, está directamente expuesto al fluido que fluye a través de la cámara acústica.

Retirar el soporte (por ejemplo, haciendo que el elemento piezoeléctrico esté soportado en el aire) también permite que el elemento vibre a modos de vibración de orden superior con poca amortiguación (por ejemplo, desplazamiento modal de orden superior). En un transductor que presenta un elemento piezoeléctrico con un soporte, el elemento vibra con un desplazamiento más uniforme, como un pistón. Retirar el soporte permite que el elemento vibre en un modo de desplazamiento no uniforme. Cuanto mayor es el orden de la forma de modo del elemento piezoeléctrico, más líneas nodales presenta el elemento. El desplazamiento modal de orden superior del elemento crea más líneas de atrapamiento, aunque la correlación de línea de atrapamiento con respecto a nodo no es necesariamente de uno a uno, y accionar el elemento a una frecuencia superior no producirá necesariamente más líneas de atrapamiento.

En algunas formas de realización, el elemento piezoeléctrico puede presentar un soporte que afecta mínimamente al factor Q del cristal (por ejemplo, menos del 5%). El soporte puede estar realizado de un material sustancialmente transparente de manera acústica tal como madera de balsa, espuma o corcho, que permite que el elemento vibre en una forma de modo de orden superior y mantenga un factor Q alto al tiempo que todavía proporciona algo de soporte mecánico para el elemento. La capa de soporte puede ser un cuerpo macizo o puede ser una red cristalina que presenta orificios a través de la capa, de tal manera que la red cristalina sigue los nodos del elemento vibratorio en un modo de vibración de orden superior particular, proporcionando soporte en ubicaciones de modo mientras que permite que el resto del elemento vibre libremente. El objetivo de la estructura de red cristalina o material acústicamente transparente es proporcionar soporte sin reducir el factor Q del elemento piezoeléctrico o interferir con la excitación de una forma de modo particular.

Colocar el elemento piezoeléctrico en contacto directo con el fluido también contribuye al alto factor Q evitando los efectos de amortiguación y de absorción de energía de la capa epoxídica y la placa de desgaste. Otras formas de

realización pueden presentar placas de desgaste o una superficie de desgaste para evitar que el PZT, que contiene plomo, entre en contacto con el fluido huésped. Esto puede ser deseable, por ejemplo, en aplicaciones biológicas tales como separación de sangre. Tales aplicaciones pueden utilizar una capa de desgaste tal como cromo, níquel electrolítico o níquel no eléctrico. También puede utilizarse deposición química en fase de vapor para aplicar una capa de poli(p-xilileno) (por ejemplo, parileno) u otros polímeros o películas de polímero. También pueden utilizarse recubrimientos orgánicos y biocompatibles, tales como silicona o poliuretano, como superficie de desgaste.

La fuerza lateral de la fuerza de radiación acústica (ARF) total generada por los transductores de ultrasonidos de la presente exposición es significativa y es suficiente para superar la fuerza de arrastre de fluido a velocidades lineales altas de hasta 1 cm/s y más allá. Por ejemplo, las velocidades lineales a través de los dispositivos de la presente exposición pueden ser como mínimo de 4 cm/min para la separación de células/partículas y pueden ser de hasta 1 cm/s para la separación de fases aceitosas/acuosas.

La fuerza lateral de la fuerza de radiación acústica generada por el transductor puede aumentarse accionando el transductor en formas de modo de orden superior, en contraposición a una forma de vibración en la que el elemento piezoeléctrico se mueve eficazmente como un pistón que presenta un desplazamiento uniforme. La presión acústica es proporcional a la tensión de accionamiento del transductor. La potencia eléctrica es proporcional al cuadrado de la tensión. La señal de tensión puede presentar una forma de onda sinusoidal, triangular, pulsada o similar y puede presentar una frecuencia de entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 20 MHz. El transductor es normalmente una placa piezoeléctrica delgada, con un campo eléctrico en el eje de las z y desplazamiento primario en el eje de las z. El transductor está normalmente acoplado en un lado con aire (es decir, el hueco de aire dentro del transductor) y en el otro lado por la mezcla fluida de los medios de cultivo celular. Los tipos de ondas generadas en la placa se conocen como ondas compuestas. Un subconjunto de ondas compuestas en la placa piezoeléctrica es similar a ondas de Lamb simétricas de fugas (también denominadas de compresión o de extensión). La naturaleza piezoeléctrica de la placa da normalmente como resultado la excitación de ondas de Lamb simétricas. Las ondas presentan fugas porque radian al interior de la fase acuosa, lo cual da como resultado la generación de las ondas estacionarias acústicas en la fase acuosa. Las ondas de Lamb existen en placas delgadas de alcance infinito con condiciones libres de esfuerzo sobre sus superficies. Dado que los transductores de esta forma de realización son de naturaleza finita, los desplazamientos modales reales son más complicados.

Generalmente, los transductores de la presente exposición se utilizan para crear un campo de presión que genera fuerzas de radiación acústica del mismo orden de magnitud tanto ortogonales a la dirección de la onda estacionaria como en la dirección de la onda estacionaria. Cuando las fuerzas son aproximadamente del mismo orden de magnitud, las partículas con un tamaño de entre 0.1 micrómetros y 300 micrómetros se moverán más eficazmente hacia "líneas de atrapamiento", de modo que las partículas no pasarán a través del campo de presión. En vez de eso, las partículas permanecerán dentro de la cámara acústica, desde la cual pueden recogerse ventajosamente a través de salidas especificadas del dispositivo acustoforético o recircularse de otro modo de vuelta a un biorreactor asociado.

Los dispositivos acustoforéticos y procedimientos descritos en la presente memoria son útiles para separar un segundo fluido o material particulado a partir de un fluido huésped. Con respecto a esto, los dispositivos y procedimientos de la presente exposición utilizan desplazamiento modal de orden superior de un material piezoeléctrico que presenta una cara no plana, de tal manera que el material piezoeléctrico puede verse perturbado mediante una única excitación, pero todavía generar ondas estacionarias acústicas multidimensionales.

La presente exposición se ha descrito con referencia a formas de realización a modo de ejemplo. Evidentemente, a otros se les ocurrirán modificaciones y alteraciones tras leer y entender la descripción detallada anterior. Se pretende que pueden realizarse modificaciones y alteraciones de la presente exposición sin alejarse del alcance de la invención tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo acustoforético, que comprende:

5 una cámara acústica que presenta por lo menos una entrada y por lo menos una salida;
por lo menos un transductor de ultrasonidos ubicado en una pared de la cámara acústica, incluyendo el por lo menos un transductor de ultrasonidos un material piezoeléctrico (400, 500, 600) accionado por una señal de tensión para crear una onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica; y

10 un reflector (650) ubicado en una pared en el lado opuesto de la cámara acústica con respecto al por lo menos un transductor de ultrasonidos, en el que el material piezoeléctrico y/o el reflector incluyen una superficie no plana, caracterizado por que la superficie no plana es una superficie con facetas (410, 510, 660).

15 2. Dispositivo acustoforético según la reivindicación 1, en el que la superficie con facetas del material piezoeléctrico está polarizada en una dirección sustancialmente perpendicular a una segunda cara del material piezoeléctrico.

20 3. Dispositivo acustoforético según la reivindicación 1, en el que la superficie con facetas del material piezoeléctrico y/o la superficie con facetas del reflector está definida por una función escalonada.

4. Procedimiento para separar un segundo fluido o un material particulado a partir de un fluido huésped, que comprende:

25 hacer fluir una mezcla del fluido huésped y el segundo fluido o material particulado a través de un dispositivo acustoforético, comprendiendo el dispositivo acustoforético:

una cámara acústica que presenta por lo menos una entrada (12, 13) y por lo menos una salida (18);

30 por lo menos un transductor (10) de ultrasonidos ubicado en una pared de la cámara acústica, incluyendo el por lo menos un transductor de ultrasonidos un material piezoeléctrico accionado por una señal de tensión para crear una onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica; y

35 un reflector (11) ubicado en una pared en el lado opuesto de la cámara acústica con respecto al por lo menos un transductor de ultrasonidos, en el que el material piezoeléctrico y/o el reflector incluyen una superficie no plana; y

40 enviar una señal de tensión para accionar el por lo menos un transductor de ultrasonidos para crear la onda estacionaria acústica multidimensional en la cámara acústica de tal manera que el segundo fluido o material particulado queda atrapado de manera continua en la onda estacionaria, se aglomera, se agrega, se aglutina o coalesce conjuntamente, y posteriormente asciende o se deposita fuera del fluido huésped debido a fuerzas de flotabilidad o gravedad;

45 caracterizado por que la superficie no plana es una superficie con facetas.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la superficie con facetas del material piezoeléctrico está polarizada en una dirección sustancialmente perpendicular a una segunda cara del material piezoeléctrico.

50 6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la superficie con facetas del material piezoeléctrico y/o el reflector está definida por una función escalonada.

7. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la mezcla se hace fluir de manera continua a través de la cámara acústica a un caudal de entre aproximadamente 1 mililitro por minuto y aproximadamente 50 litros por hora.

55 8. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la onda estacionaria acústica multidimensional presenta una componente de fuerza axial y una componente de fuerza lateral que son del mismo orden de magnitud.

9. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el segundo fluido o material particulado incluye por lo menos una célula seleccionada de entre el grupo que consiste en células CHO, células T y células de levadura.

60 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el que la onda estacionaria cambia de una primera faceta (670) a una segunda faceta (680) de la superficie con facetas (660) en respuesta a un cambio de las condiciones de resonancia.

65 11. Dispositivo acustoforético según la reivindicación 1, en el que la superficie de material piezoeléctrico es plana (610) y el reflector incluye la superficie con facetas (660).

12. Dispositivo según la reivindicación 11, en el que la superficie con facetas del reflector incluye una pluralidad de agrupaciones de facetas (668, 690).

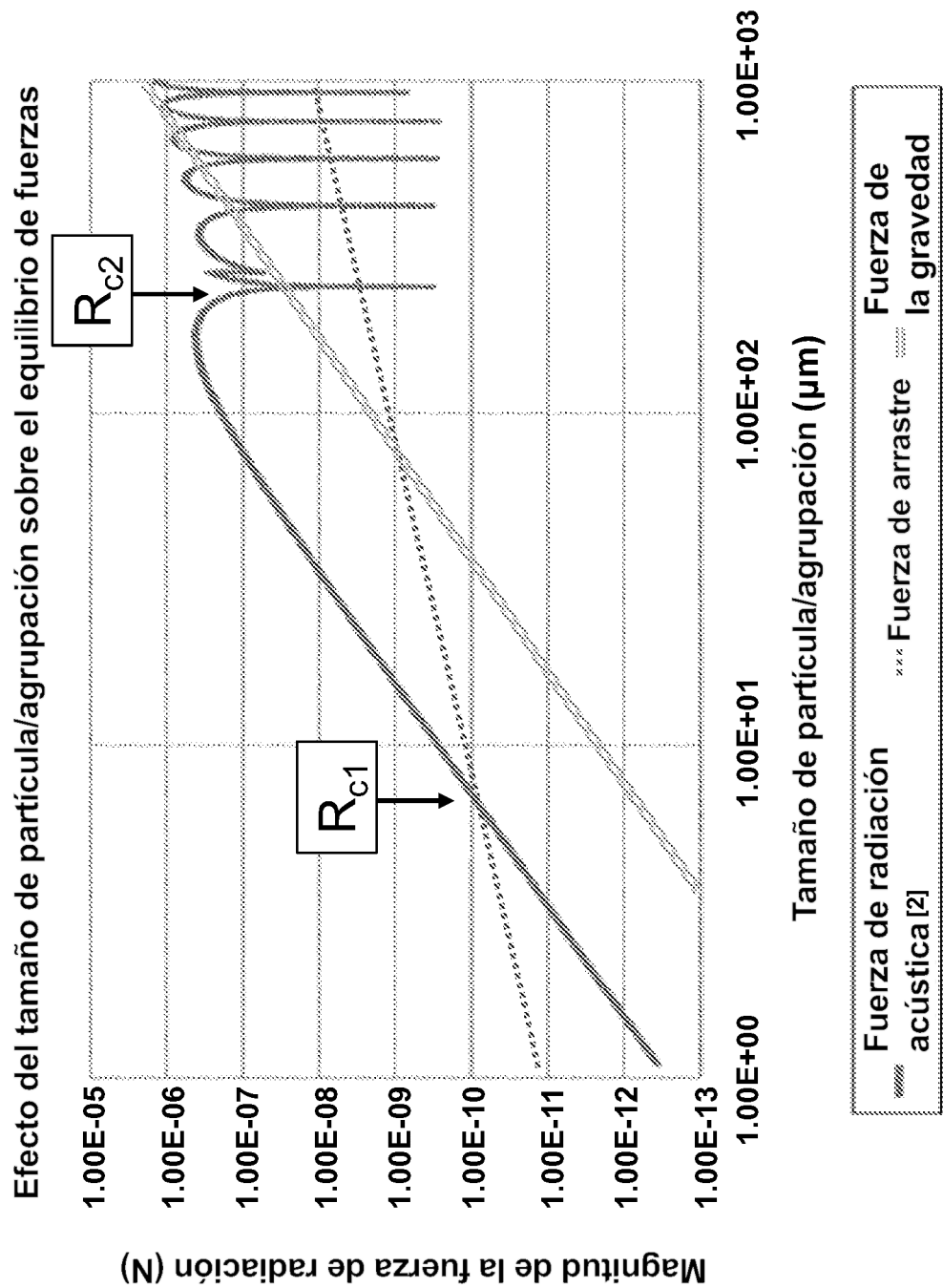
5 13. Dispositivo según la reivindicación 11, en el que la superficie con facetas del reflector incluye una pluralidad de pocillos (664).

14. Dispositivo según la reivindicación 11, en el que la superficie con facetas del reflector está dispuesta en facetas de función escalonada regulares.

10

15. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que una primera faceta (670) de la superficie con facetas está separada por una primera distancia (L_1) del material piezoeléctrico (600) que satisface unas primeras condiciones de resonancia y una segunda faceta (680) de la superficie con facetas está separada por una segunda distancia (L_2) del material piezoeléctrico (600) que satisface unas segundas condiciones de resonancia cambiadas.

15



[2] Y. Ilinskii, M. Hamilton y E. Zabolotskaya, "Radiation force in soft tissue" 7 de septiembre de 2012

FIG. 1

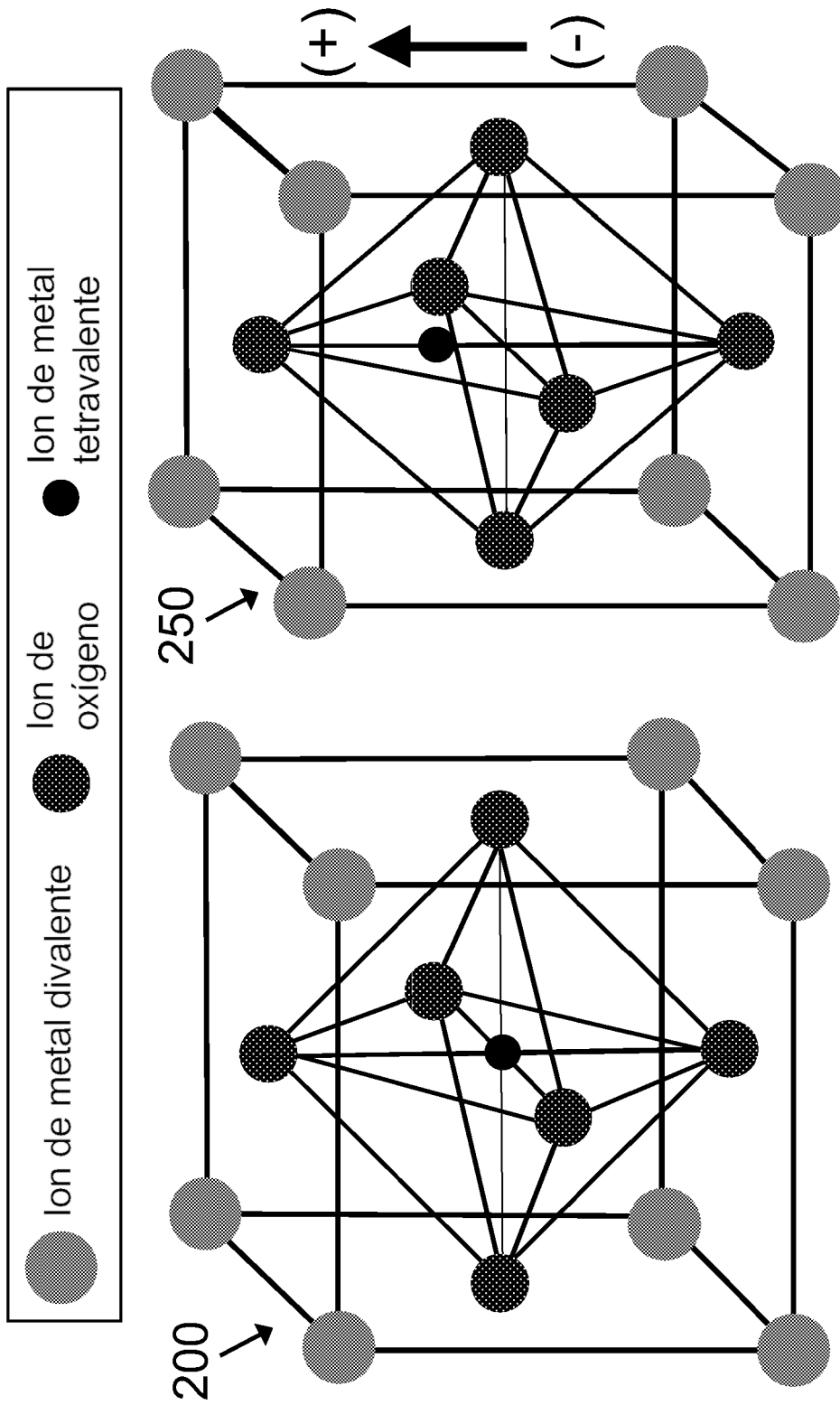


FIG. 2B

FIG. 2A

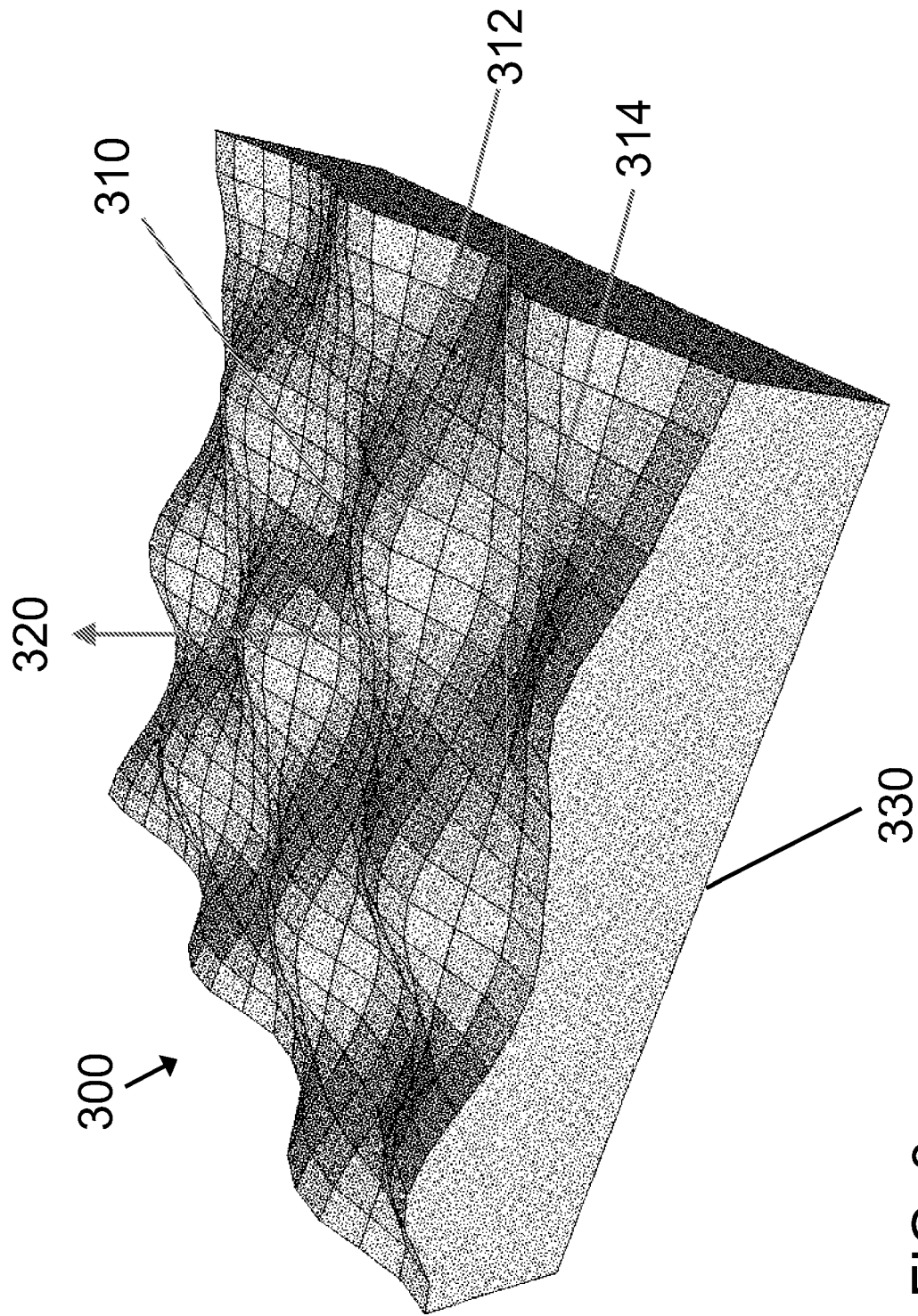


FIG. 3

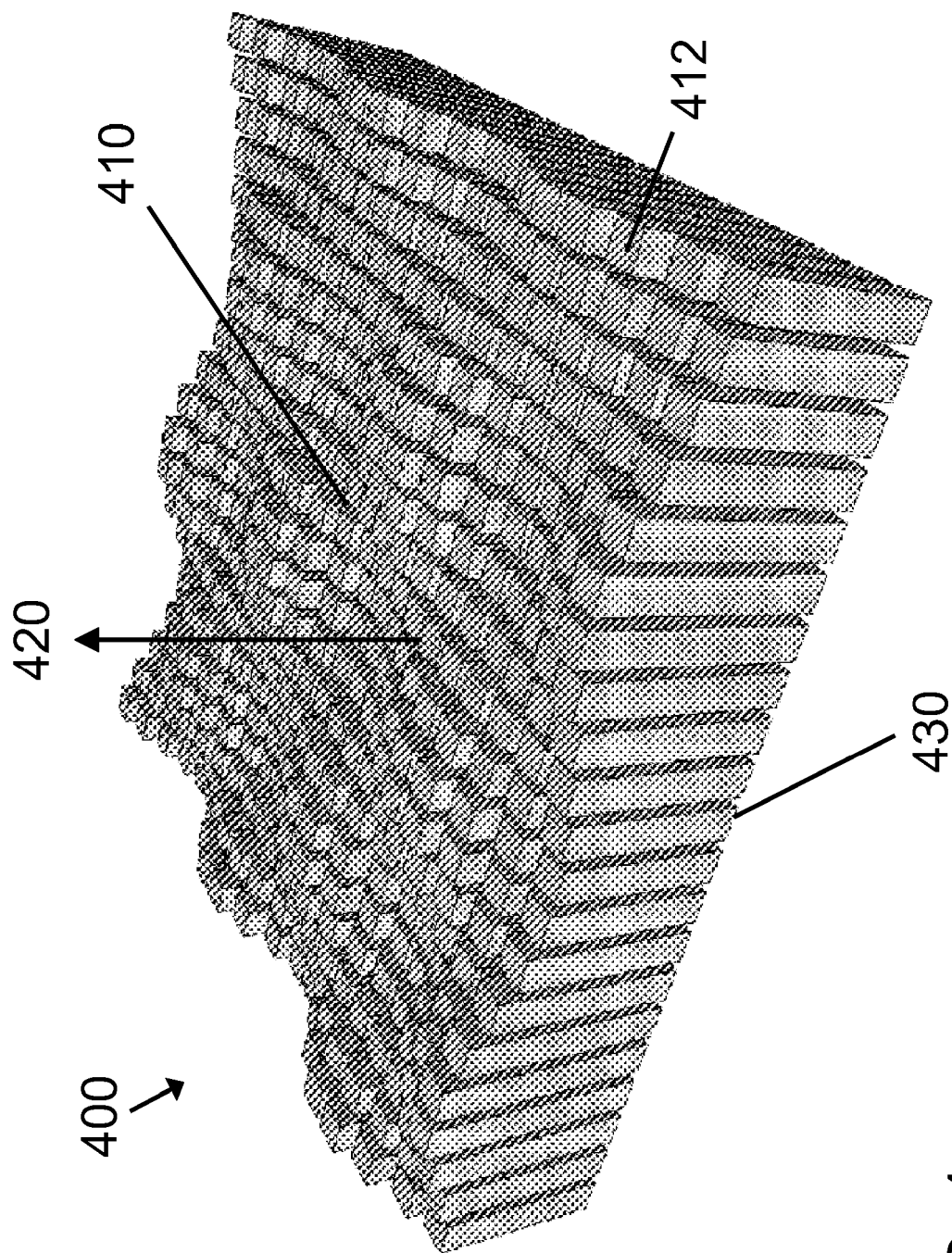


FIG. 4

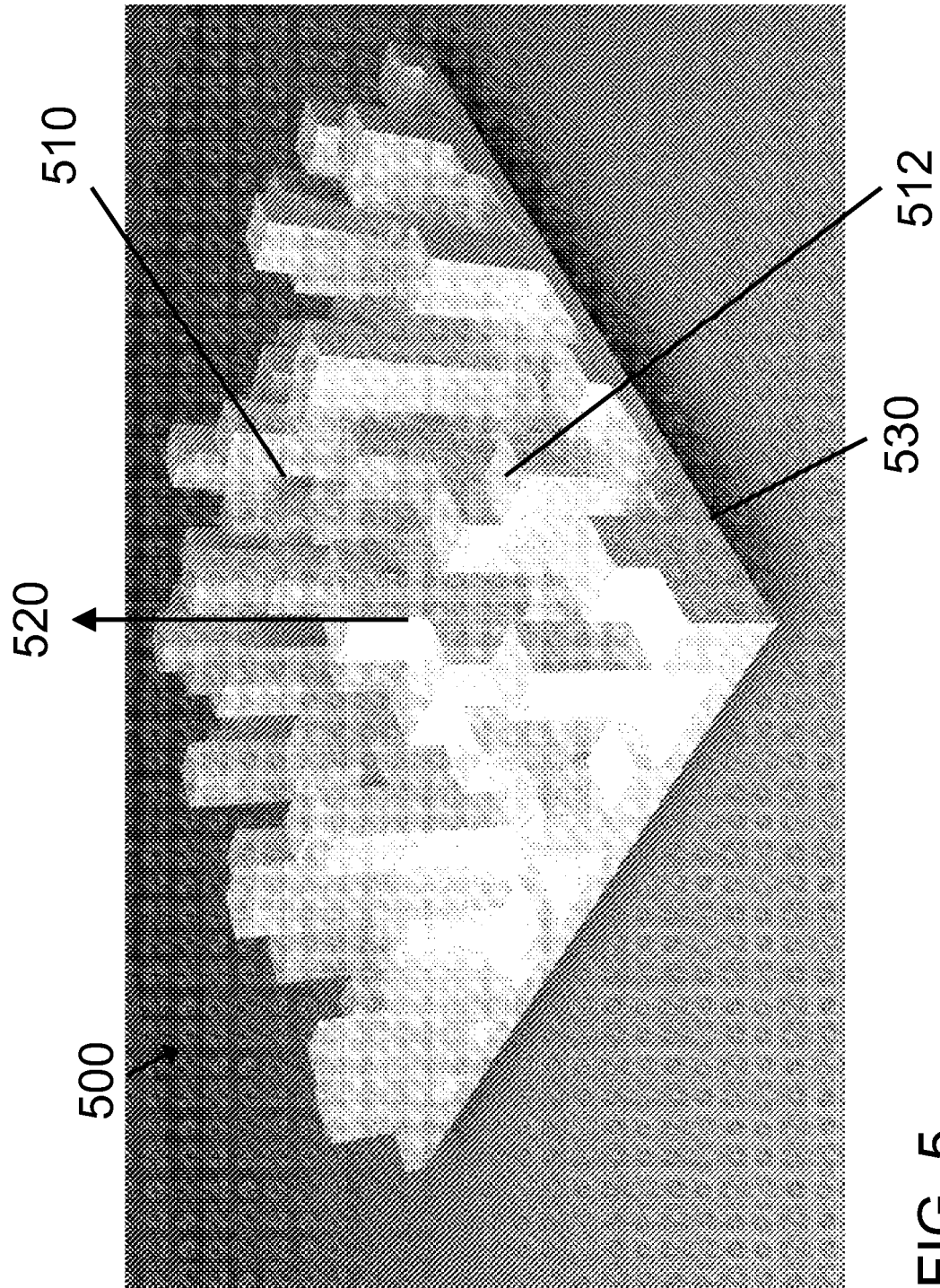


FIG. 5

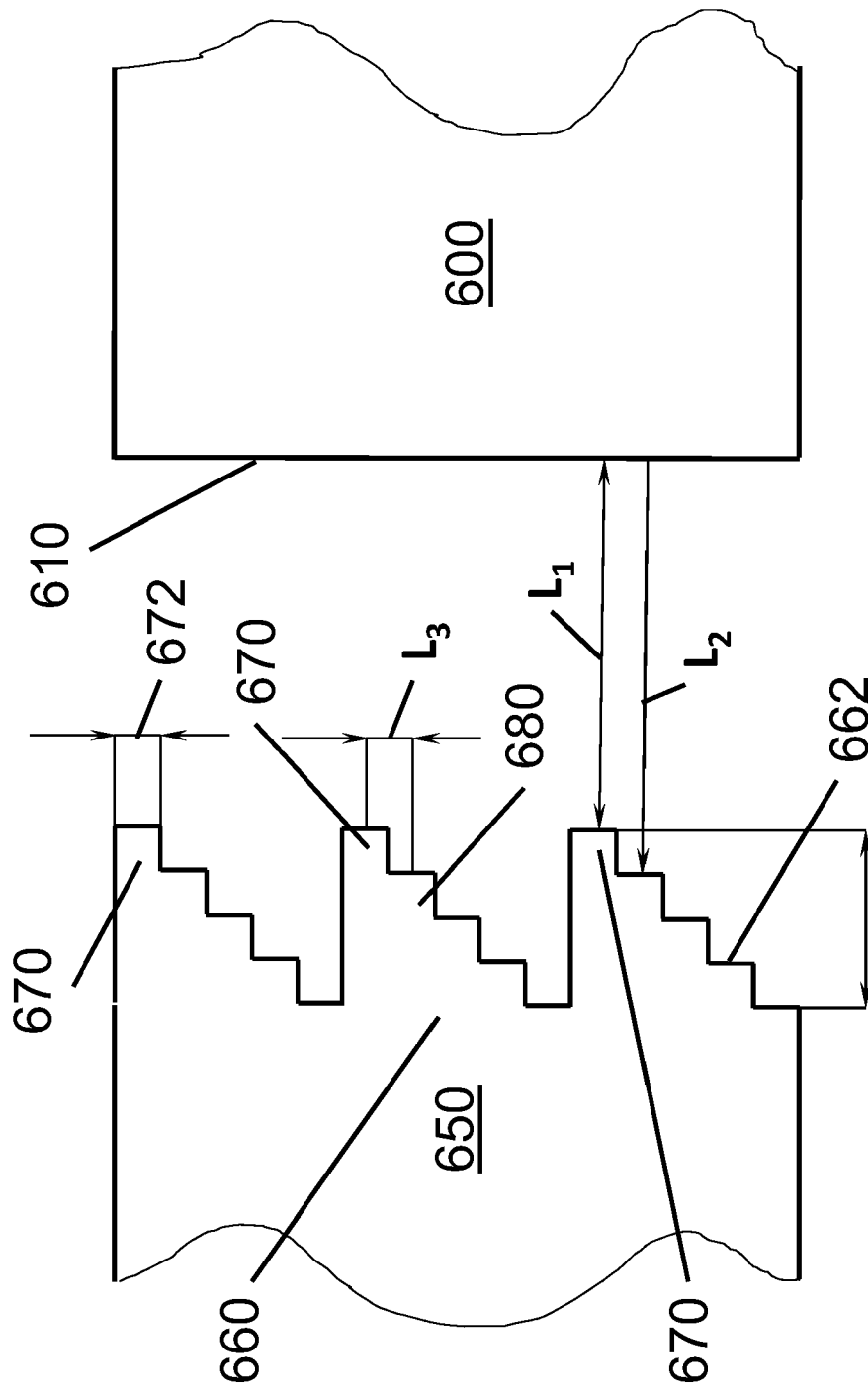


FIG. 6

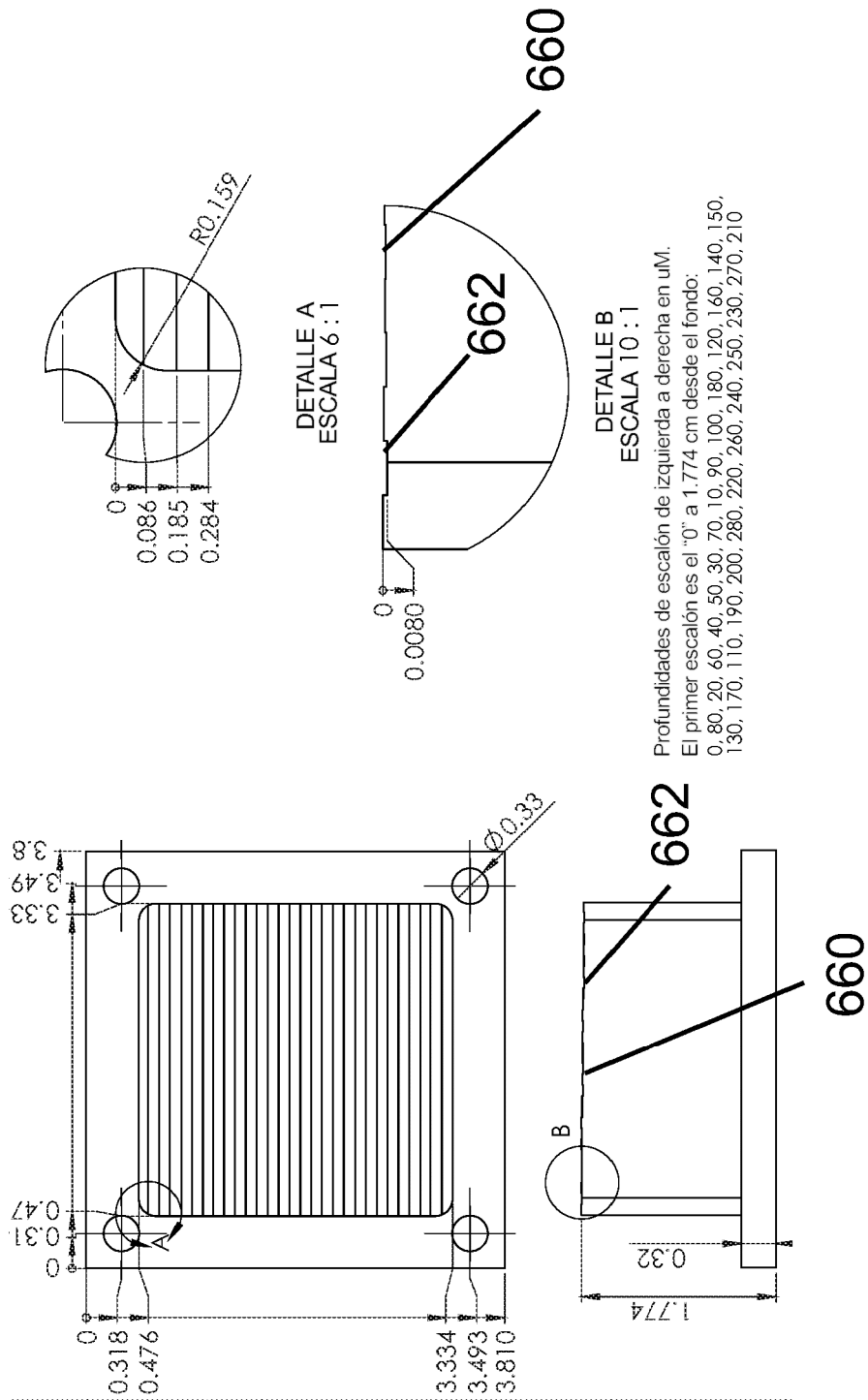


FIG. 7A

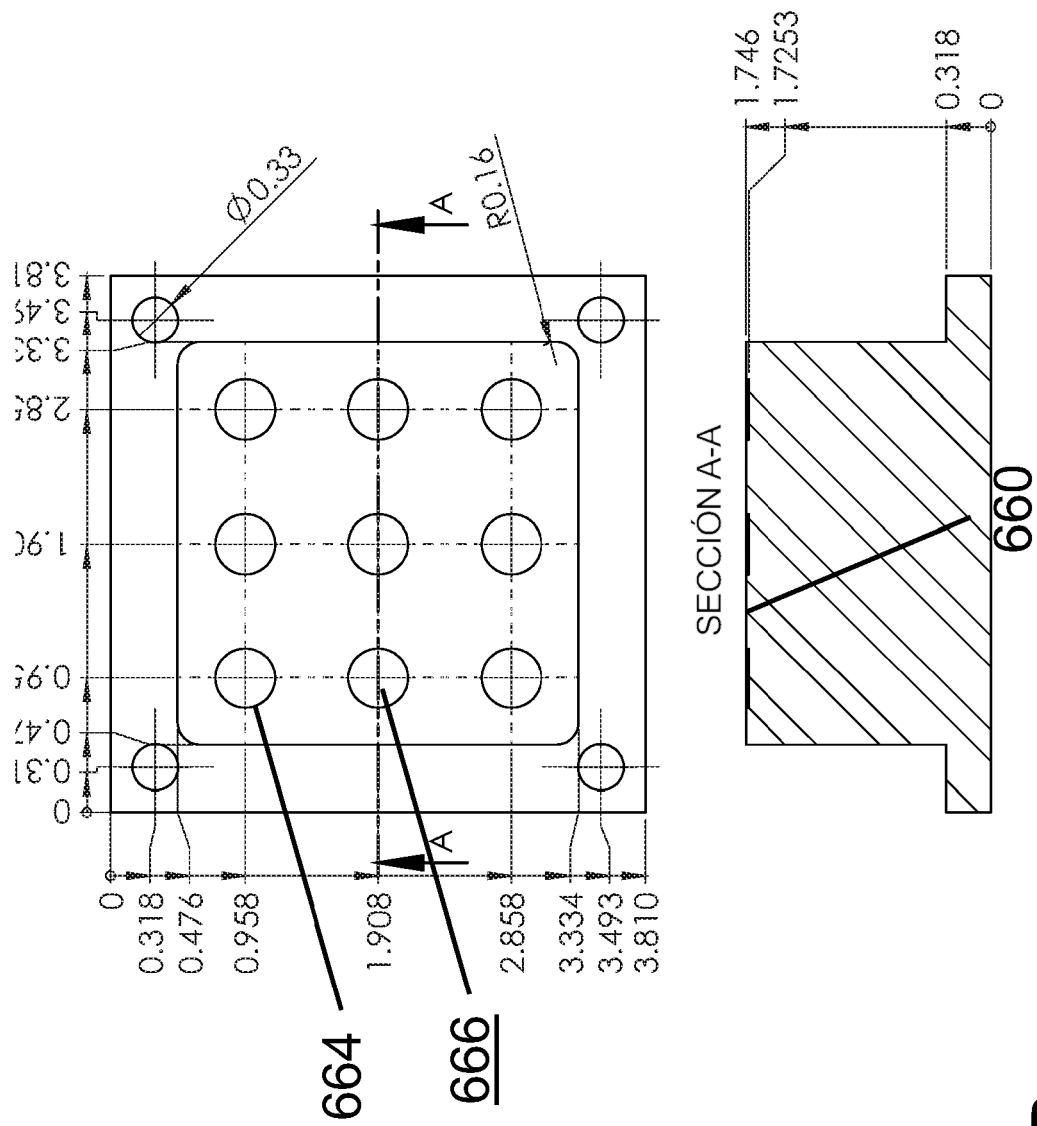


FIG. 7B

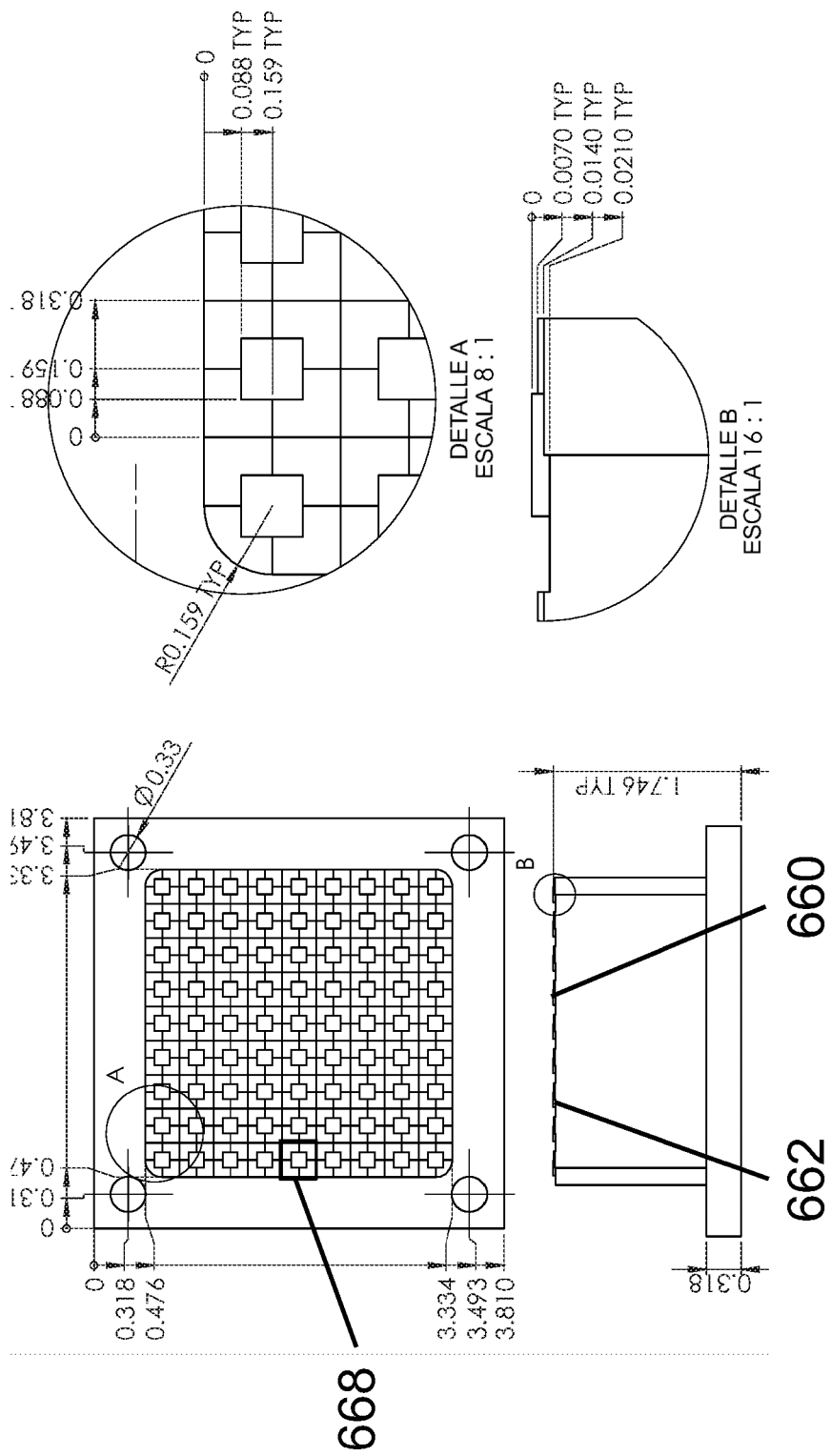


FIG. 7C

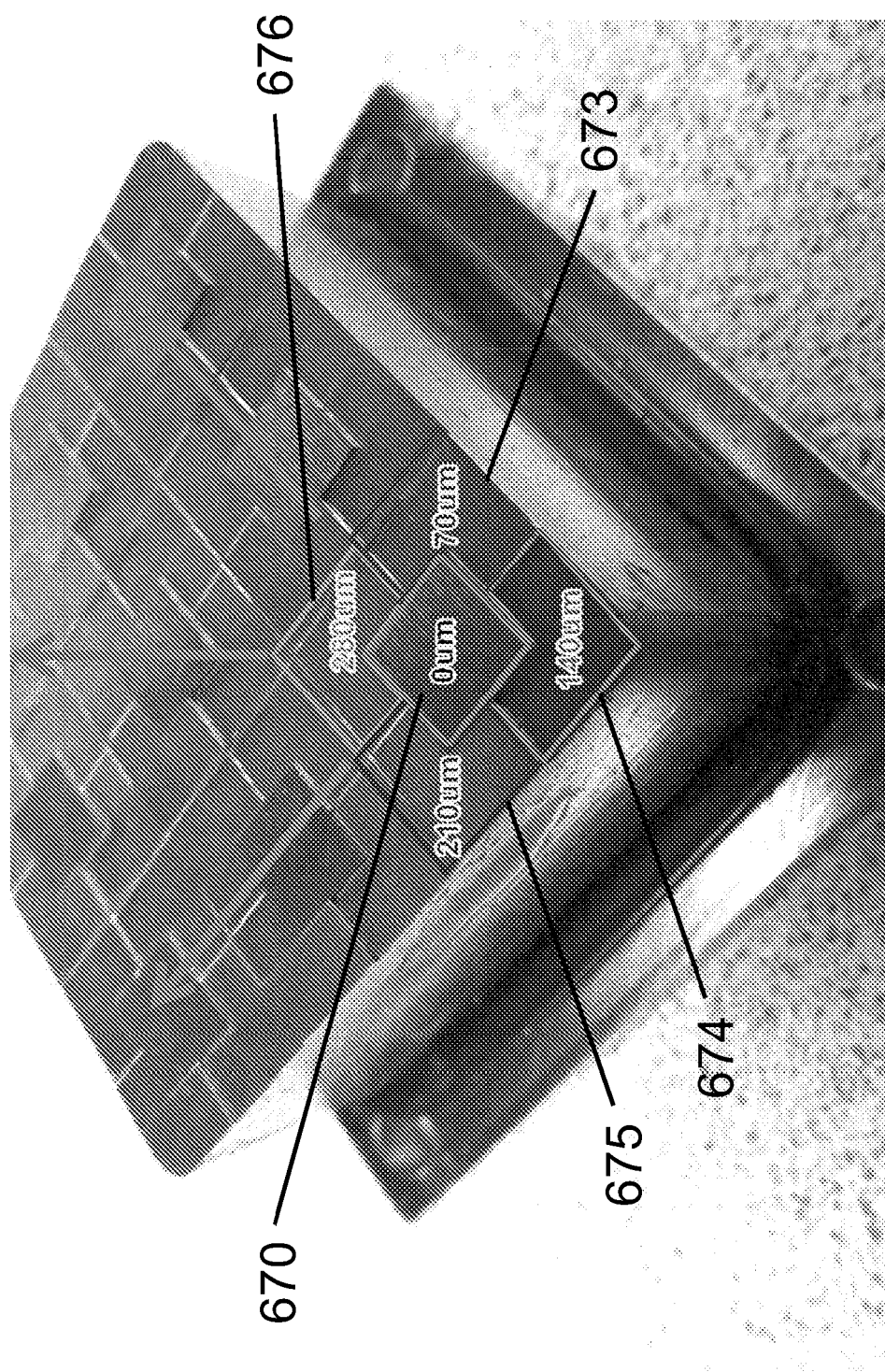


FIG. 8

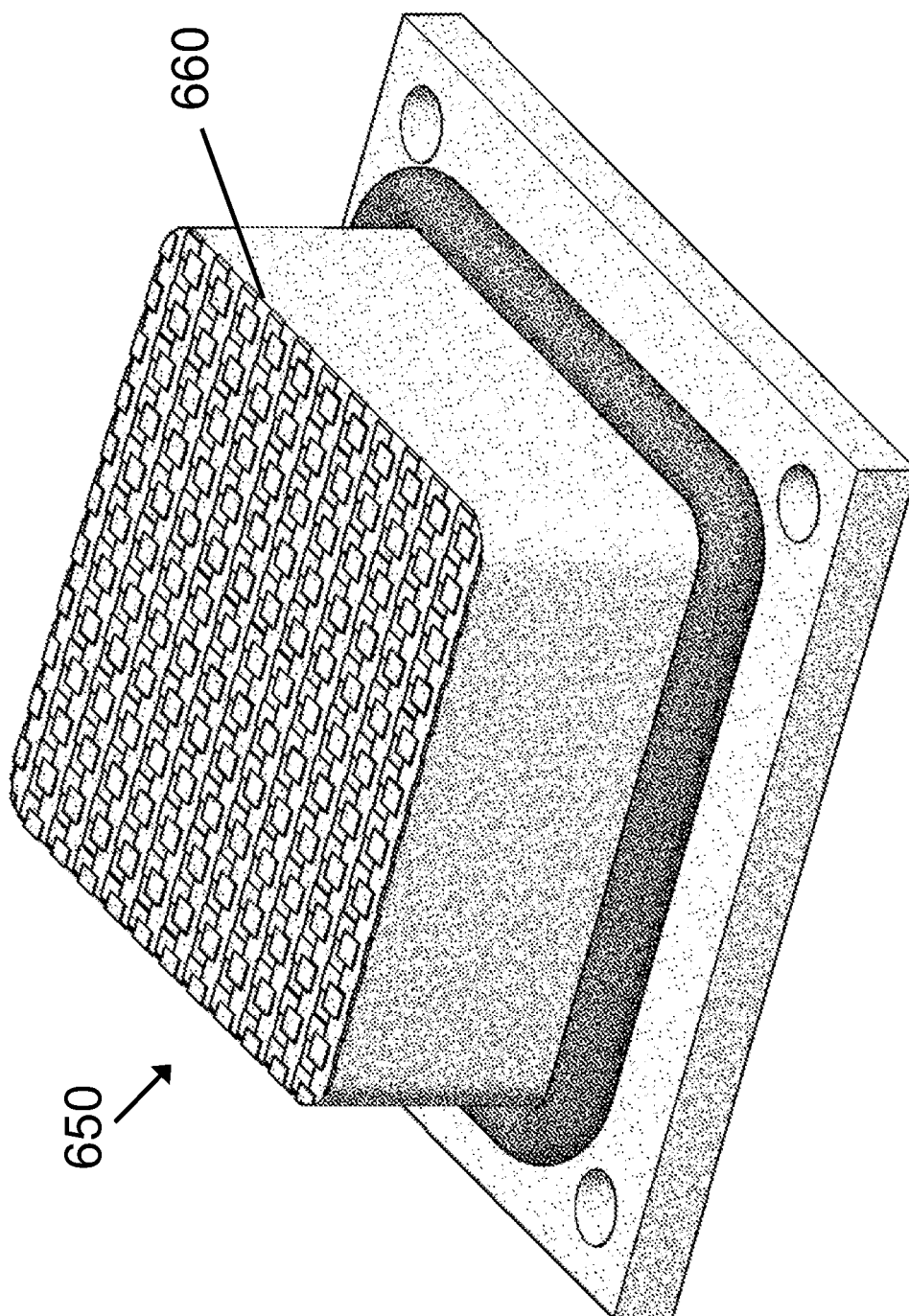


FIG. 9

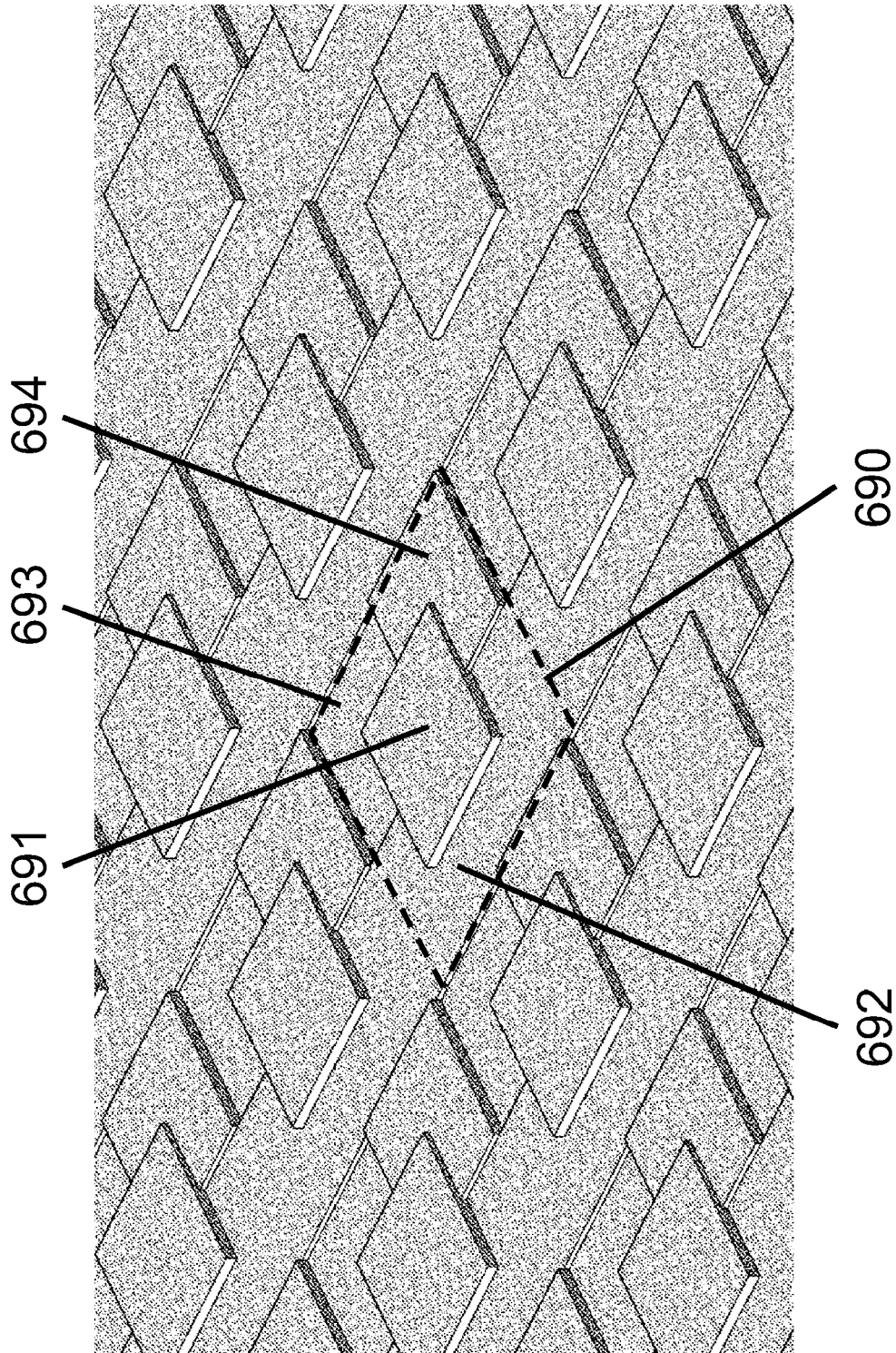


FIG. 10

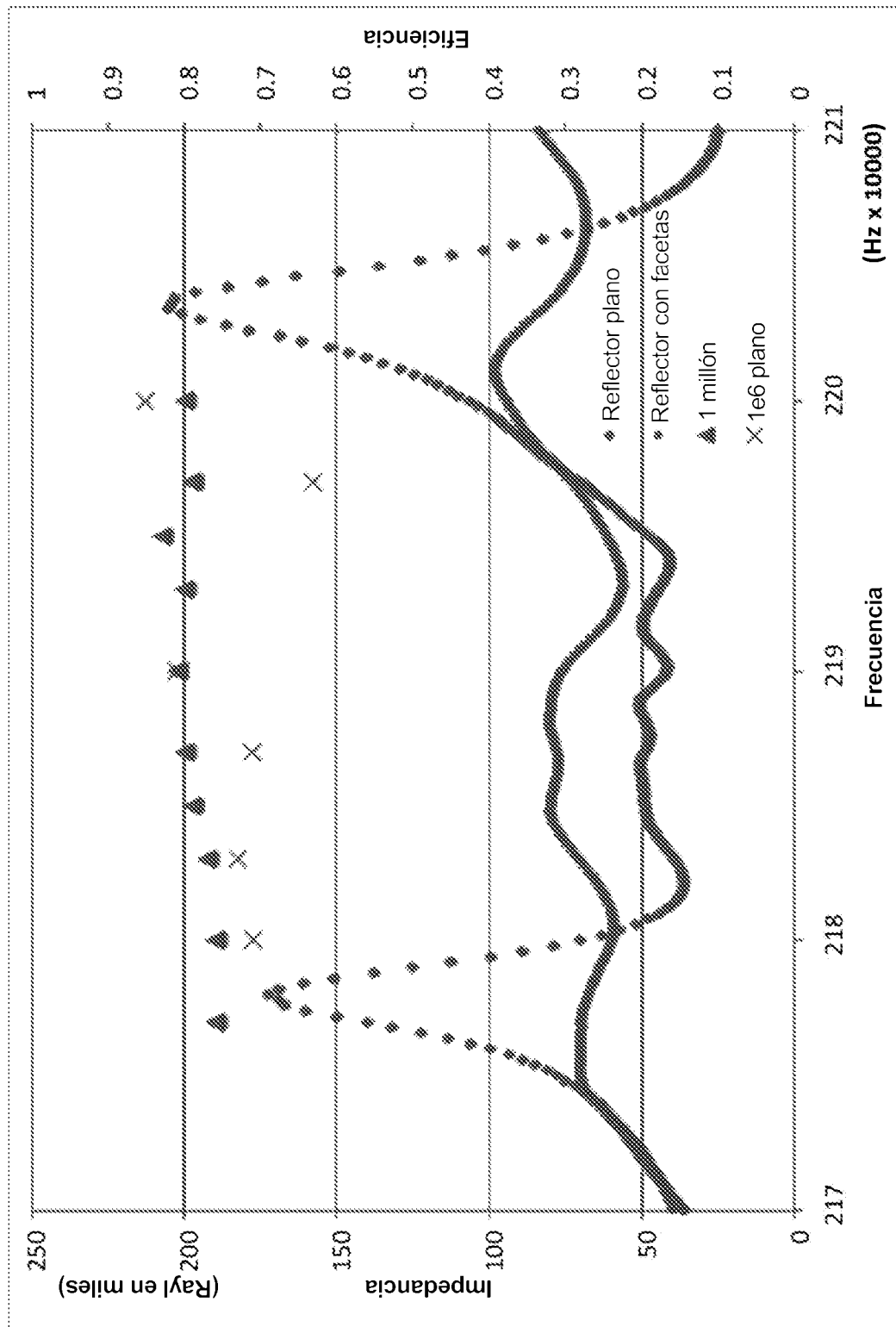


FIG. 11

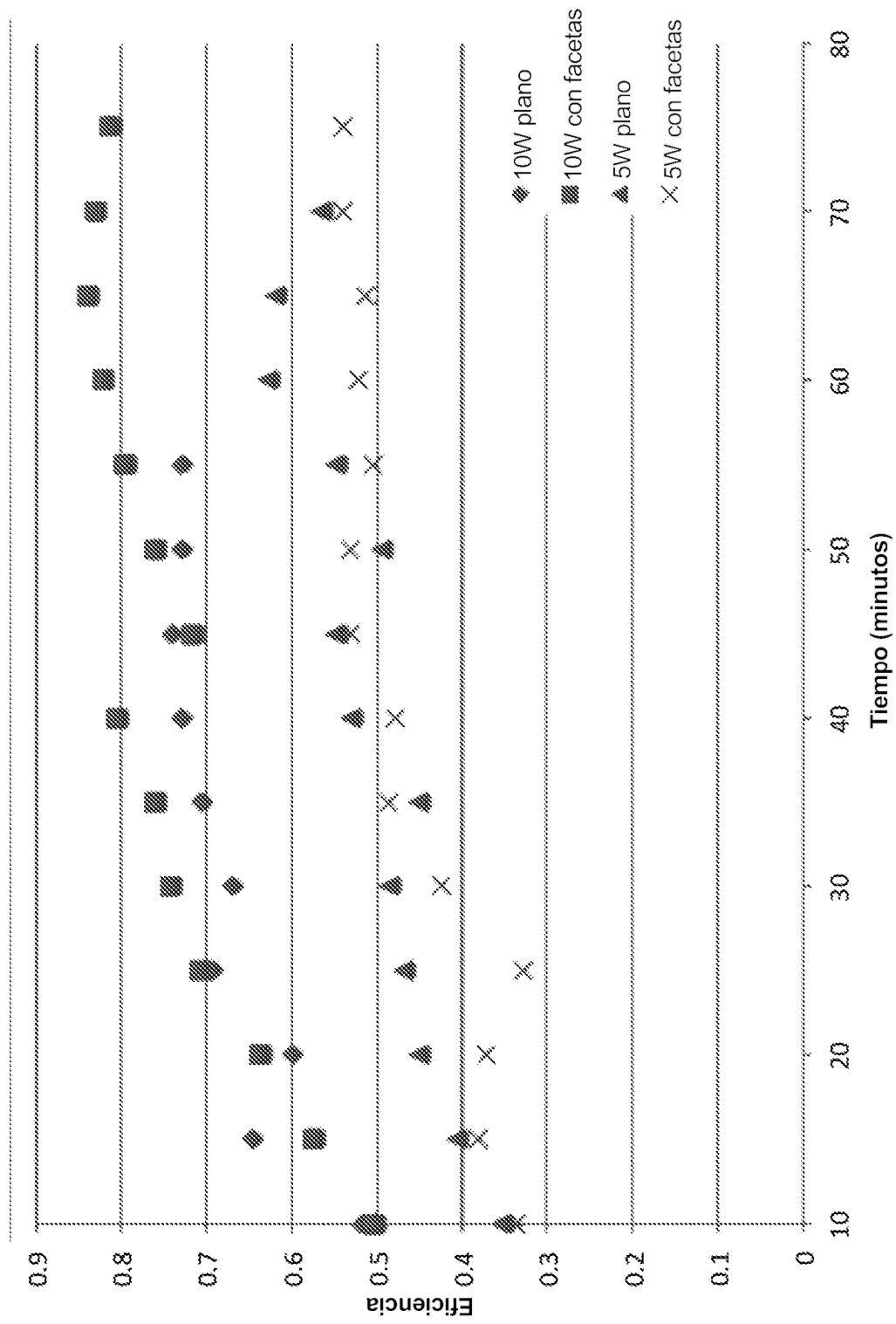


FIG. 12

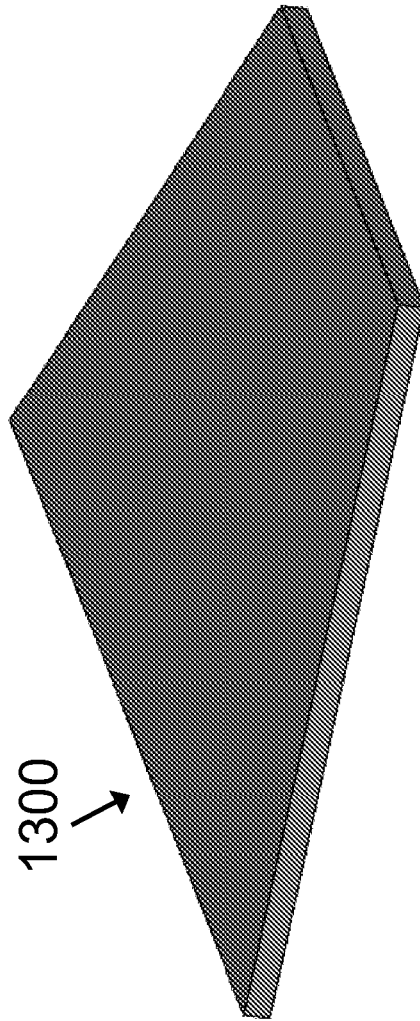


FIG. 13

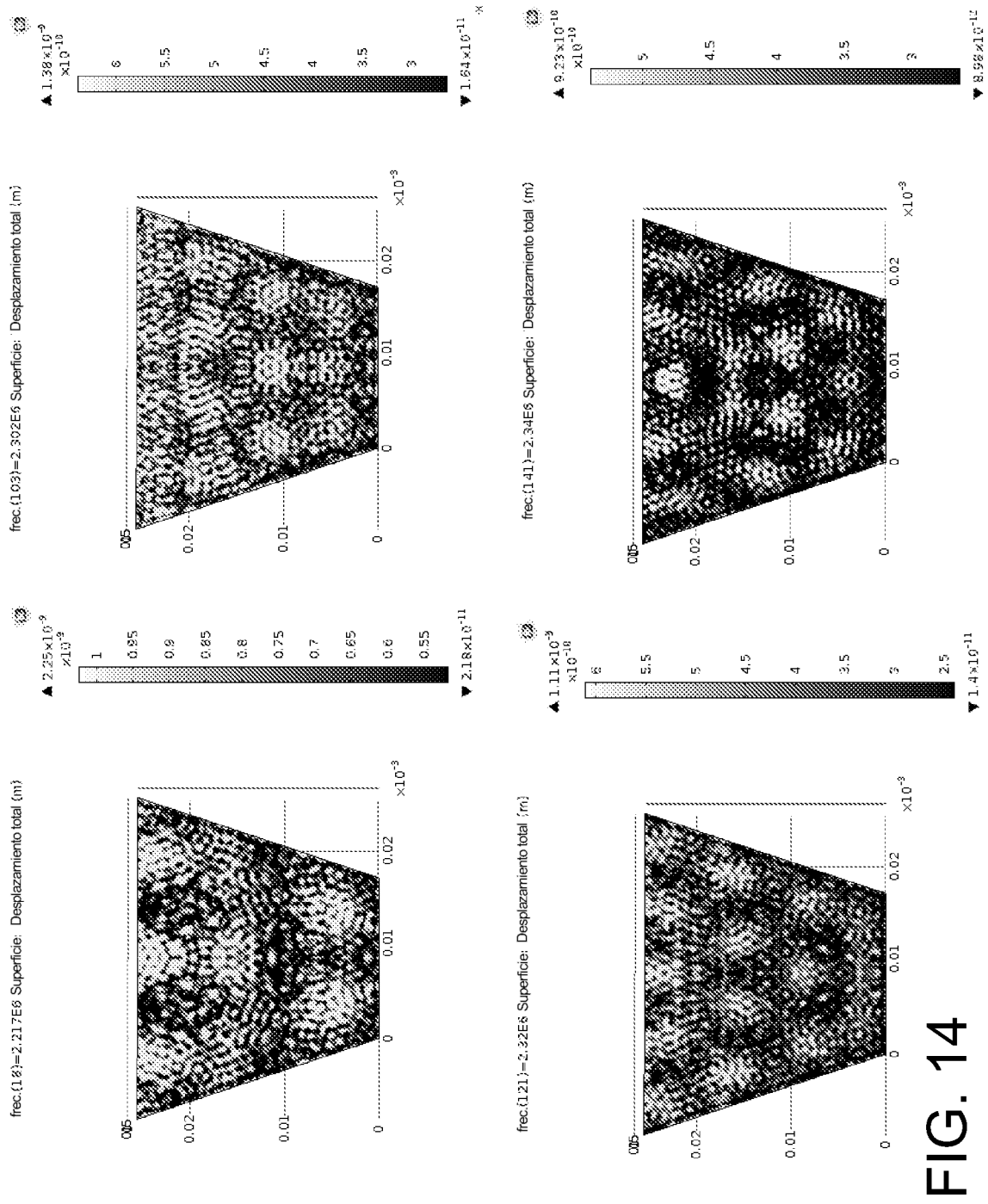


FIG. 14

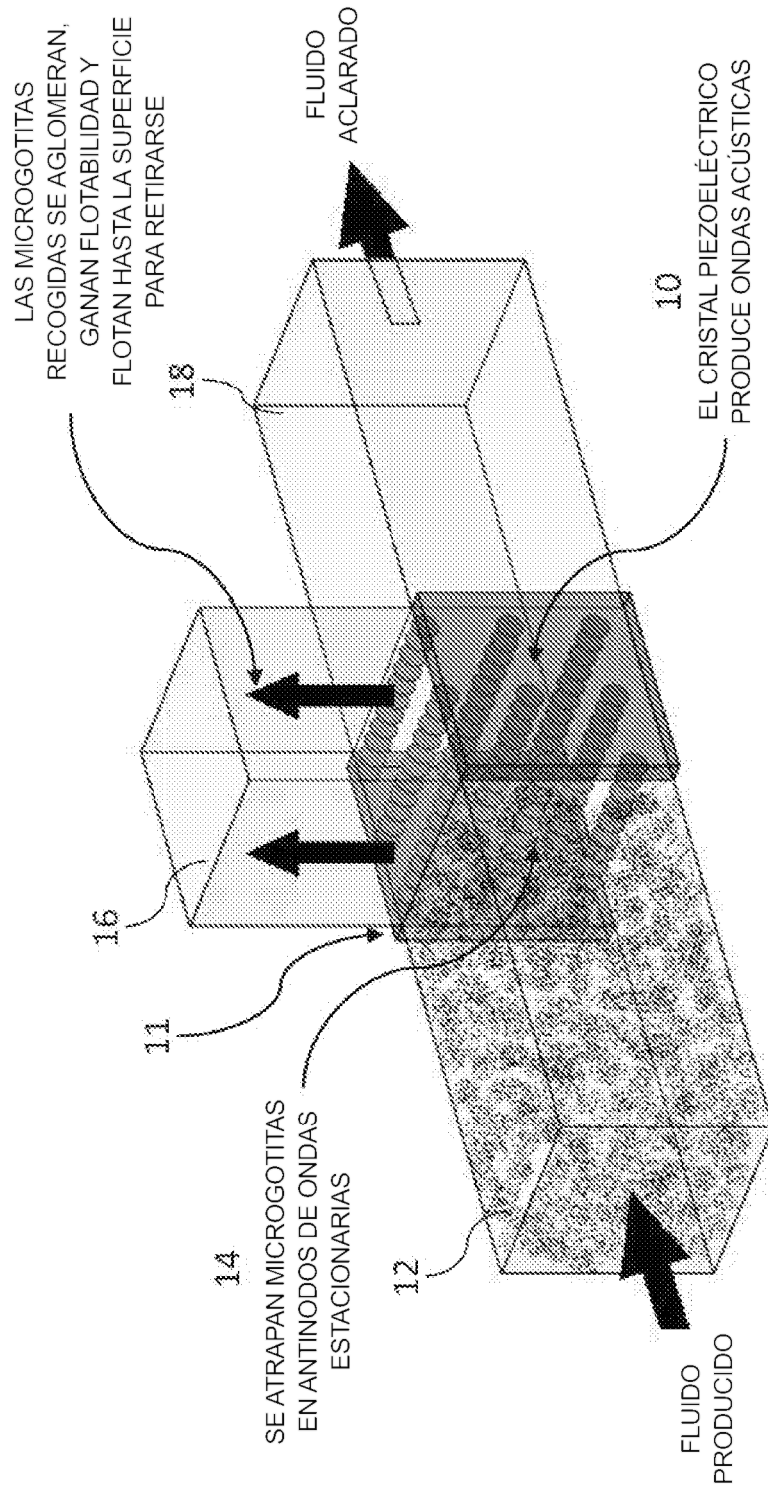


FIG. 15

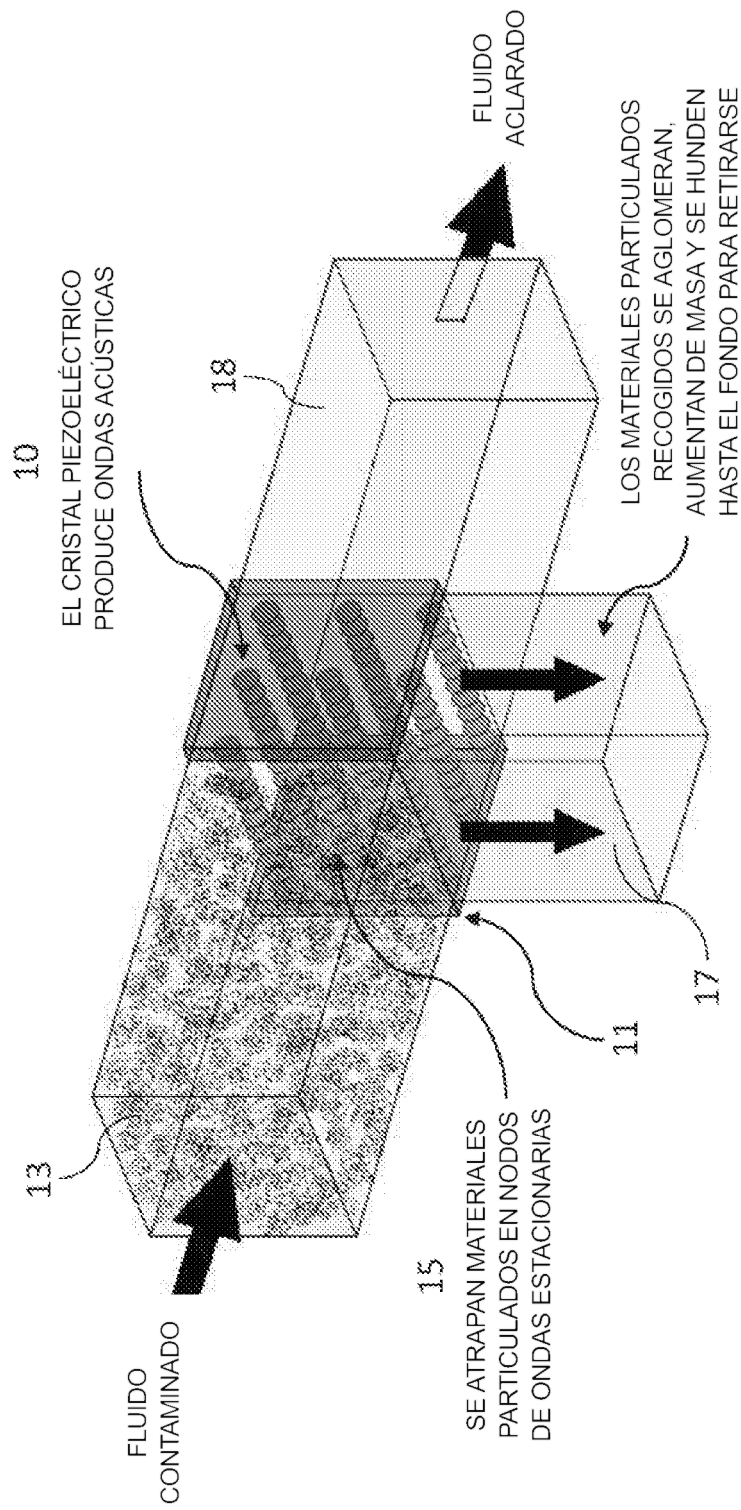


FIG. 16

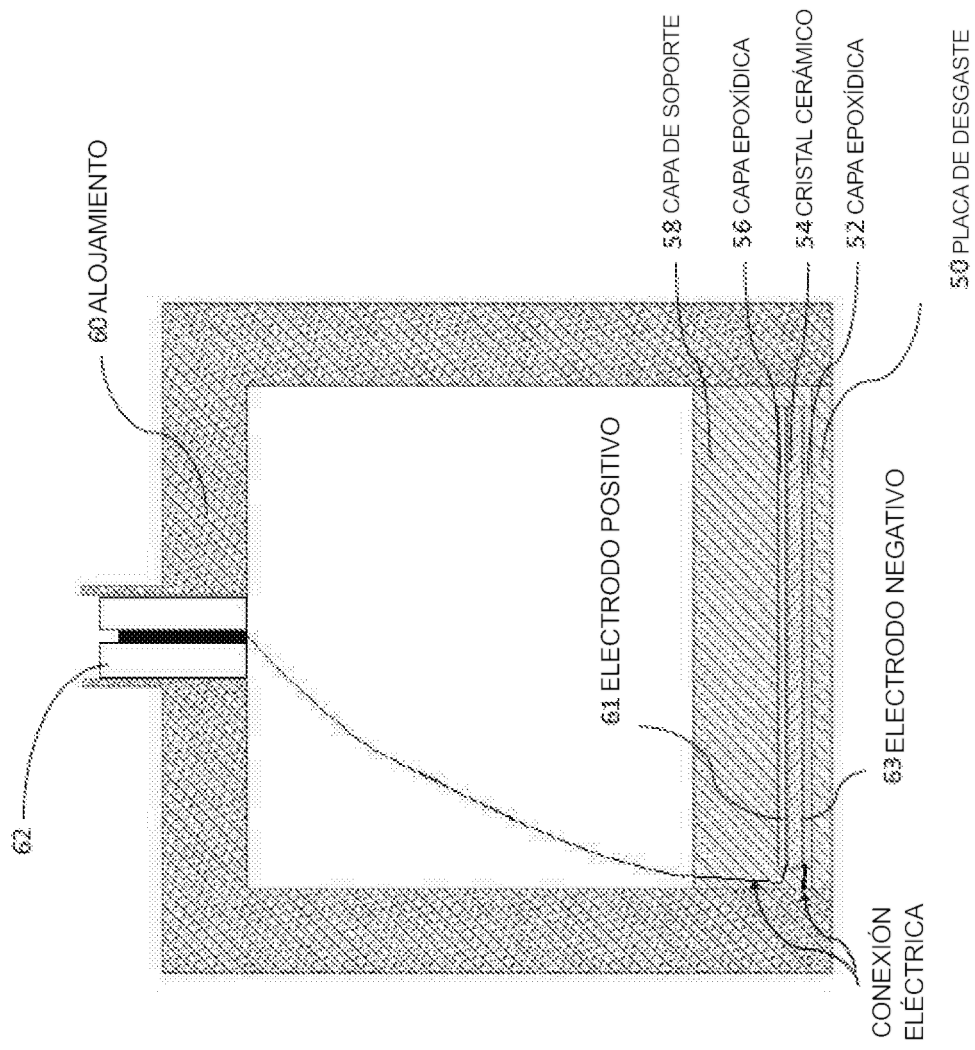


FIG. 17

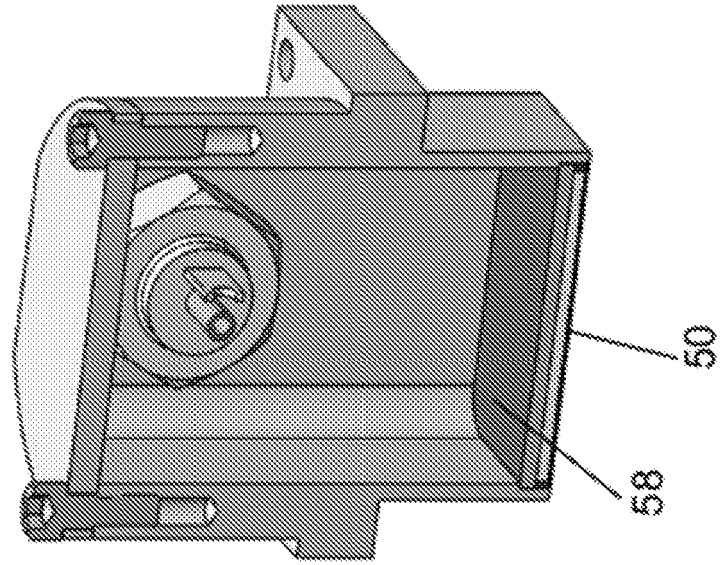


FIG. 19

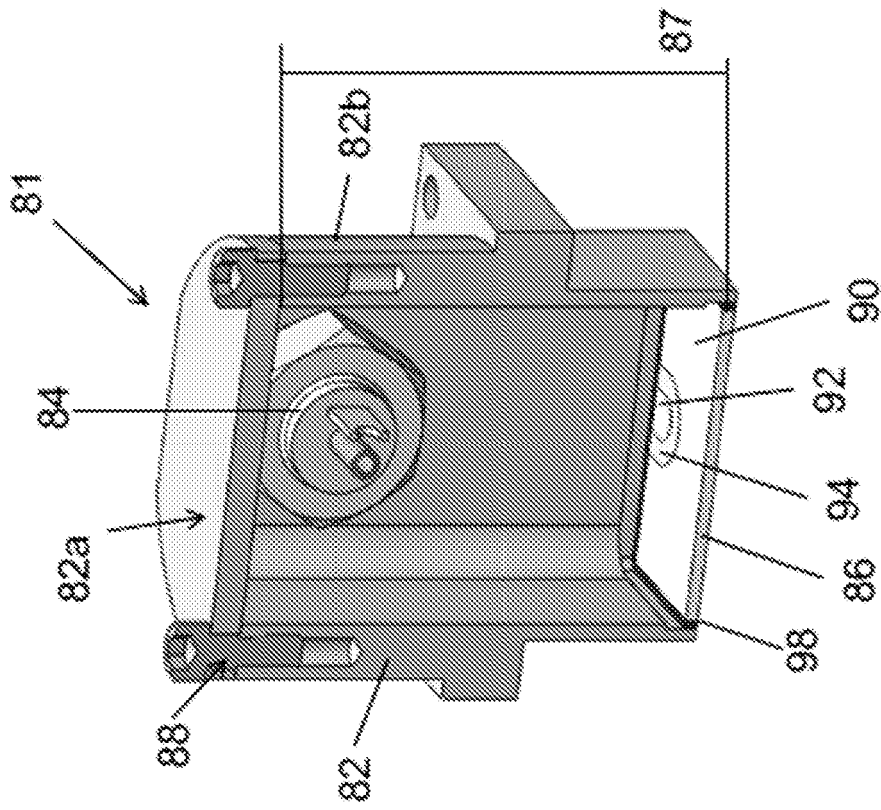


FIG. 18