



**Universidad  
Zaragoza**

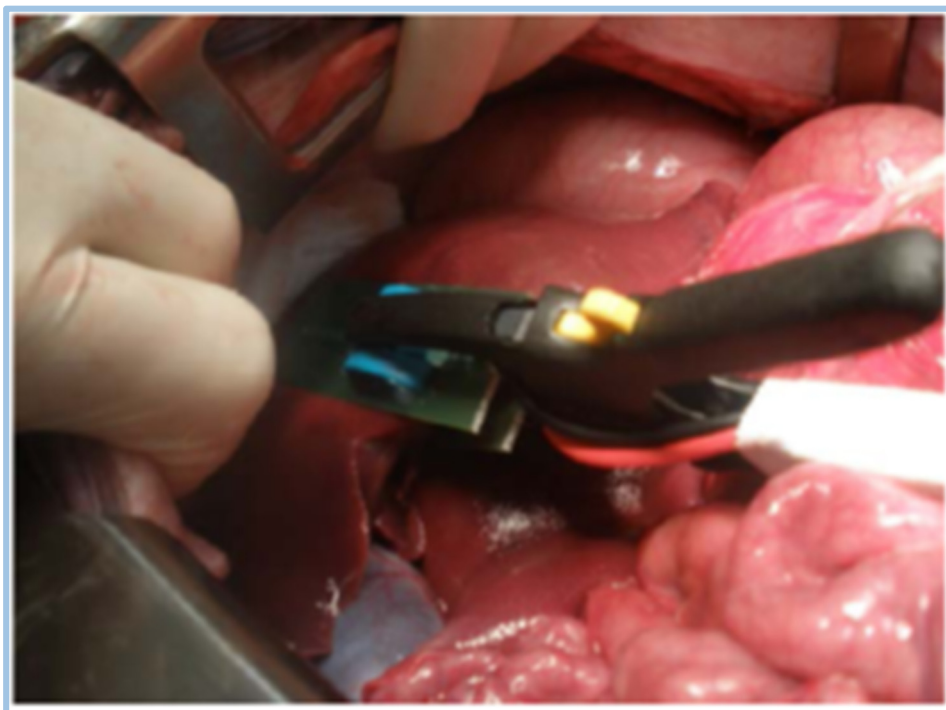


**instituto  
de investigación  
en ingeniería de Aragón**

## **Trabajo Fin de Máster**

# Sistema para el tratamiento de cáncer basado en electroporación irreversible

*Máster en Ingeniería Biomédica*



Autor:

*Tomás Cabeza Gozalo*

Directores del Trabajo:

*José Miguel Burdio Pinilla*

*Carlos Bernal Ruiz*

Escuela de Ingeniería y Arquitectura

*Universidad de Zaragoza*

*Diciembre 2014*



A José Miguel y Carlos calidez y calidad...



## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría mostrar absoluta gratitud a mis directores de trabajo fin de máster José Miguel Burdio Pinilla y Carlos Bernal Ruiz por la confianza depositada en mí, dándome la posibilidad de realizar un proyecto de inicialización a la investigación en el campo de la biomedicina. Agradezco enormemente todo el tiempo que han dedicado a mi formación no sólo a nivel académico sino también a nivel profesional y personal. Ambos son para mí un referente de voluntad, esfuerzo y compromiso con la enseñanza en sí y con el alumno. Ellos me han enseñado que el conocimiento de calidad es el verdadero tesoro que subyace debajo de cada nuevo proyecto y que no debemos contentarnos con arañar su superficie por miedo al fracaso. El enfrentarse a los retos siendo conscientes de lo que somos ya es en sí una victoria.

A todos los integrantes del proyecto “METABLE- Modelo teórico y experimentación para técnicas ablativas basadas en energía”, gracias. Sin su trabajo continuado y su lucha incesante en la investigación de estas técnicas pioneras nunca podría llegar a sus potenciales beneficiarios, todos nosotros. En especial me gustaría agradecer a Antoni Ivorra todo el material técnico suministrado, así como el grado de implicación de este prototipo y los continuos aportes que realiza al conocimiento general.

Quiero dar gracias a la totalidad de los profesores integrantes del máster y en general a la Universidad de Zaragoza por su labor y espíritu docente, animándoles en su empeño de generar una formación de la más alta calidad para sus alumnos, tan necesitada en estos días, y que a veces por otras preocupaciones secundarias no se le presta la atención que merece.

Me gustaría también agradecer a todos los alumnos del máster por su grado de compañerismo y cohesión ejemplar como grupo. Se podría decir que durante un año hemos convivido como una pequeña familia y me siento muy feliz de haber podido formar parte de esta experiencia. Ha habido muchos momentos buenos y malos pero creo que lo significativo es la cantidad de los mismos que recuerdo.

A nivel personal querría agradecer el apoyo incondicional de mis padres Tomás y Raquel, y a mi hermana Raquel por luchar cada día de sus vidas para sacarme adelante y darme recursos para permitirme hacer lo que más me gusta.

A Victoria Rodrigo y Alberto Domínguez, dos increíbles profesionales y partes indisolubles de mi vida hoy en día. Solo recordaré una cita de este hermano, “Demostramos quienes somos no con nuestros triunfos, sino con la forma que tenemos de levantarnos”, añadiré, “y cada día lo hacemos mejor porque lo hacemos juntos”.



## Resumen

La electroporación es una técnica consistente en la exposición celular a campos eléctricos de alta intensidad, favoreciendo de este modo el aumento de la permeabilidad de sus membranas y permitiendo la circulación de iones y macromoléculas a través de esta. Este aumento de la permeabilidad está vinculado a la afectación de todo el contorno de la membrana celular.

Hay dos tipos de electroporación. En una electroporación ligera una vez suspendido el campo eléctrico, los mecanismos de auto-reparación permiten restablecer los poros generados recobrándose así la permeabilidad selectiva que favorece la homeostasia de la célula. Si esto se produce podemos hablar de lo que se denomina electroporación reversible (EPR). En cambio, si la estimulación de la membrana ha sido suficiente puede provocarse una afectación no reversible, la cual recibe el nombre de electroporación irreversible (EPI). En condiciones muy extremas de poración, la célula no es capaz de recuperar el equilibrio y se desencadena la lisis celular, muerte natural.

Si se persigue la muerte celular, el método de la electroporación irreversible es el más directo y seguro, aunque también una electroporación con niveles de tensión menores pero prolongada en el tiempo puede provocar alteraciones a nivel celular suficientes para provocar la muerte necrótica o apóptica de la célula. Las propiedades de la electroporación pueden usarse para producir muerte celular en tratamientos médicos.

La principal ventaja que presenta la electroporación, aplicada a los procesos de muerte programada, respecto a otros métodos como el tratamiento por hipertermia, es que induce a la muerte celular sin producir calentamiento del tejido circundante, evitando así sus efectos adversos en el resto del tejido sano.

El objetivo del presente trabajo es investigar el diseño de un sistema electrónico para la aplicación de tratamientos con niveles de tensión elevados (en torno a 15kV) que permitan verificar de manera experimental los rangos de aplicación de la electroporación sin que la barrera tecnológica de campo eléctrico, 2500V/cm, o mantenimiento del pulso, 100  $\mu$ s, sean limitantes.

Además de presentar un planteamiento general de la arquitectura del equipo, en este trabajo fin de máster se profundizará en el aspecto más desconocido: el diseño del acoplamiento electromagnético del pulso y la adaptación a una determinada carga. El tipo de señal requerida para el rango de la aplicación es de alta potencia y alta frecuencia. Para ello se propondrá una metodología de diseño basada en hipótesis del estado de la técnica, que se verificará finalmente a partir de la comparación de los valores teóricos y de los resultados numéricos extraídos de los ensayos realizados con el prototipo.

El presente trabajo está enmarcado en una línea de colaboración de la Universidad de Zaragoza con un grupo multidisciplinar (formado por cirujanos, veterinarios e ingenieros) de otras Universidades y centros de investigación.



# Índice de contenidos de la memoria

1	Introducción y motivación.....	1
1.1	Estudio de la técnica .....	3
1.2	Antecedentes aplicados al tratamiento de tumores: Estudios y modelos de intensidad de campo.....	5
1.3	Alcance y Objetivos.....	7
1.4	Objetivos del trabajo final de máster .....	9
2	Diseño del equipo.....	11
2.1	Estudio y selección de la arquitectura .....	11
2.2	Arquitectura seleccionada.....	13
2.3	Topologías propuestas.....	14
2.3.1	Topología lado de red (AC/DC): Rectificador no controlado y elevador.	14
2.3.2	Topología lado de alta frecuencia (DC/AC): Puente completo.....	15
2.3.3	Acoplamiento magnético con la carga .....	15
3	Diseño del acoplamiento magnético.....	17
3.1	Modelo eléctrico equivalente a la respuesta al pulso .....	18
3.1.1	Flanco ascendente.....	20
3.1.2	Techo del pulso .....	21
3.2	Obtención de los parámetros constructivos .....	23
3.2.1	Selección del núcleo .....	23
3.2.2	Diseño de los devanados .....	27
3.3	Modelo teórico eléctrico equivalente y su respuesta.....	28
3.4	Entorno de diseño y caracterización: aplicación dedicada.....	33
4	Entorno de simulación.....	35
4.1	Procedimiento de simulación .....	35
4.2	Variación de la respuesta con los parámetros .....	39
5	Montaje y verificación experimental .....	43
6	Conclusiones del Trabajo Fin de Máster .....	47
7	Líneas Futuras.....	49

ANEXO 1	Historia de la electroporación.....	51
ANEXO 2	Efecto del tratamiento de macroelectropolación .....	53
ANEXO 3	Cambios en la conductividad de la membrana.....	55
ANEXO 4	Revisión de las topologías típicas en electroporación.....	57
ANEXO 5	Conceptos básicos del transformador monofásico .....	58
ANEXO 6	Parámetros constructivos del núcleo.....	60
ANEXO 7	Materiales magnéticos para núcleos.....	61
ANEXO 8	Selección del núcleo comercial más favorable .....	65
ANEXO 9	Optimización y cálculo de la filástica de los devanados .....	67
ANEXO 10	Modelado conjunto acoplamiento más tejido .....	75
ANEXO 11	Entorno de diseño gráfico teórico .....	81
ANEXO 12	Entorno de simulación temporal.....	85
ANEXO 13	Bibliografía .....	88

## 1 Introducción y motivación

Las investigaciones en el campo de la electroporación han permitido considerar la técnica de electroporación irreversible como una posible alternativa al tratamiento de células cancerígenas o tumorales. Un breve resumen de los hitos más destacados se presenta en el ANEXO 1. Dicha técnica presenta ventajas claramente destacables frente a los tratamientos clásicos como: pronta recuperación, rapidez de tratamiento, alta efectividad y bajo carácter invasivo; ventajas fundamentales en comparación a otras posibles técnicas como: electroterapia, radioterapia, quimioterapia o ablaciones por método tradicional y térmico.

El grupo de investigación de Electrónica de Potencia y Microelectrónica (GEPM) dentro del instituto de investigación I3A de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con la Universidad Pompeu Fabra, el Hospital del Mar de Barcelona y otros socios de investigación, se encuentra desarrollando un sistema experimental para el análisis de las técnicas de electroporación irreversible aplicadas al tratamiento de tumores hepáticos.

Este capítulo presenta una visión general de los aspectos principales de la Electroporación (EP), orientado hacia el objetivo final del trabajo del grupo, que es la construcción de un prototipo de experimentación con los niveles de tensión y forma de onda requeridos. A continuación se exponen los fundamentos científicos de la electroporación.

Electroporar consiste en exponer las células a campos eléctricos de alta intensidad. Dicho campo induce el aumento de la permeabilidad de la membrana celular favoreciendo la circulación de iones y macromoléculas a través de ella. El aumento de la permeabilidad está vinculado a la generación de pasos permeables a lo largo de la membrana, este efecto es representado en la Figura 1.

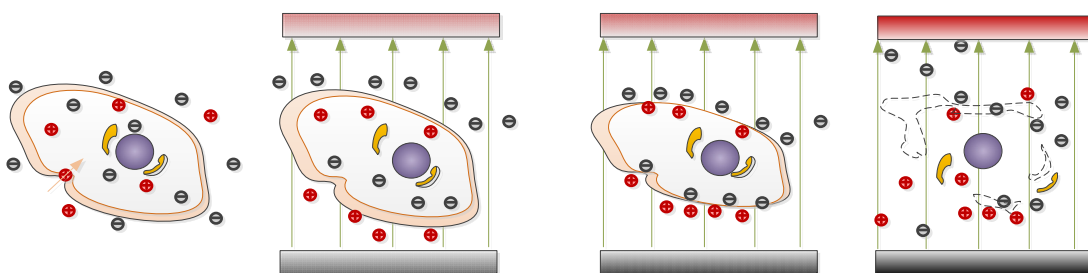


Figura 1 Electroporación de una célula

Una vez suspendido el campo eléctrico, los mecanismos de auto-reparación permiten restablecer los poros generados recobrándose así la permeabilidad selectiva que favorece la homeostasia de la célula. Si esto se produce, podemos hablar de lo que se denomina electroporación reversible (EPR). En cambio, si la estimulación de la membrana ha sido excesiva puede haber sufrido una afectación no reversible, a este efecto se le denomina electroporación irreversible (EPI). En condiciones extremas de deterioro de la

membrana, la célula no es capaz de recuperar el equilibrio y se desencadena la lisis celular, una muerte de forma natural.

Las características de la EPI son clave en algunos tipos de intervenciones, sobre todo por su carácter no invasivo y la baja generación de secuelas post-tratamiento, frente a las graves repercusiones que puede producir un tratamiento con agentes citotóxicos o ionizantes. Por tanto, el desarrollo y control de esta técnica puede suponer un gran hito en el tratamiento oncológico de cara a la duración y efectividad en los tratamientos.

La principal ventaja que presenta la EPI es que provoca la muerte celular instantánea sin producir el calentamiento del tejido tratado ni del circundante, evitando de este modo efectos adversos como la carbonización y afectando sólo al área tratada, favoreciendo el tiempo de recuperación post-tratamiento. La diferencia más significativa frente a métodos abrasivos resulta clave en regiones con alta perfusión debida a la proximidad de vasos sanguíneos, los cuales no deben ser deteriorados. Se ha demostrado que la EP provoca de manera localizada oclusión microvascular, necrosis celular endotelial y diapeses. Esta característica permite a la EPI aplicarse de forma segura en la vecindad de vasos sanguíneos grandes. La EPI no provoca afectación a la matriz conectiva de los vasos sanguíneos mientras que el número de células del músculo liso vascular sí se ve afectado considerablemente, reduciendo su volumen[1]. Además en los resultados no se observan patologías como aneurismas, trombos o necrosis nada deseables. Por ello, la EPI se está aplicando en tratamientos relacionados con patologías como reestenosis [2] y procesos ateroscleróticos[3].

La EPI se establece como un método ablativo singular con capacidad de monitorización en tiempo real, tiempo de procedimiento corto, ablación no térmica y muerte de la célula apóptica controlada y centrada. El tejido parenquimal tratado por ablación resulta totalmente necrosado aunque sus transiciones con tejidos próximos no son bruscas. Además, al no requerirse la respuesta del sistema inmune, este tratamiento es útil en pacientes con cánceres inmunodeprimidos.

Una desventaja es que durante la aplicación de la EPI puede producirse un alto grado de contracción muscular en zonas cercanas o alejadas, este efecto puede ser mitigado con la administración de relajantes musculares. Además, algunas medidas preventivas respecto a la sincronización del tratamiento con la contracción cardiovascular se deben tener en cuenta para evitar inducir contracciones involuntarias del miocardio.

Por último, cabe destacar que la fácil caracterización del tejido y del tipo de pulso permite desarrollar planificaciones de tratamiento más sencillas que las requeridas en otras técnicas, como por ejemplo la radioterapia.

## 1.1 Estudio de la técnica

En los métodos descritos el campo eléctrico produce cambios conformacionales en la estructura de la membrana y el orden de importancia viene determinado en primer lugar por su magnitud y después por el tiempo de exposición a éste, como puede seguirse en la referencia [4].

Para poder planificar y estimar la efectividad de los tratamientos es necesario conocer las características claves de la evolución del tejido durante la macroporalización. Resulta de utilidad disponer pues de un modelo equivalente eléctrico sobre el que extrapolarlas. Disponer de este modelo permite estimar el rango de variabilidad de la carga equivalente durante el tratamiento y la manera en que éste puede influir.

### Modelo equivalente eléctrico

Se va a utilizar un modelo de tejido (carga) desarrollado por miembros del equipo de investigación y presentado en [5]. En primer lugar, se tiene en cuenta que cada porción infinitesimal de los medios de comunicación extracelular e intracelular pueden modelarse como resistencias ( $R_e$  y  $R_i$ ), dado que su contenido está compuesto casi en su totalidad por iones. Del mismo modo, para caracterizar la membrana, la cual puede considerarse una capa lipídica de espesor nanométrico impermeable a iones, se aproxima a una serie de capacidades infinitesimales en serie y paralelo dando lugar a la capacidad equivalente de la membrana ( $C_m$ ). De este modo, se obtiene un circuito equivalente visto desde los terminales de los electrodos muy simple pero que se aproxima razonadamente al comportamiento celular, circuito que puede observarse en la Figura 2.

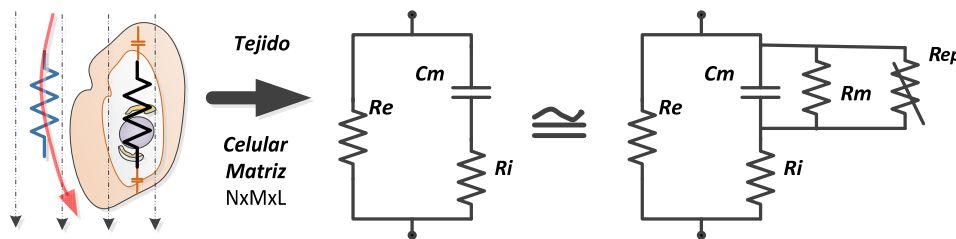


Figura 2 Circuito eléctrico equivalente del tejido

También es necesario caracterizar los efectos de la electroporación sobre el carácter dieléctrico de la membrana. El aumento de la conductividad residual que se manifiesta con la EP se representa mediante una resistencia de carácter variable con la tensión  $R_{ep}$ , y surge del deterioro paulatino de su carácter dieléctrico, el cual resulta irreversible en algunas condiciones y por eso aparece un efecto "memoria" de la carga entre ciclos consecutivos del tratamiento, como se demuestra en [6]. Una vez alcanzada la permeabilidad total de la membrana, tras producirse el bloqueo de los canales iónicos con la tensión quedando estos abiertos, el modelo puede caracterizarse por una

resistencia  $R_m$ , aproximable a un cortocircuito. La caracterización de la membrana que recoge todos estos aspectos se muestra en el ANEXO 3.

Además de los parámetros estáticos anteriormente citados, existen dos parámetros adicionales que afectan drásticamente a la impedancia equivalente del sistema: la frecuencia de estimulación y el estado de electroporación.

En situaciones normales, la corriente eléctrica viaja extracelularmente. En cambio, para altas frecuencias (10kHz a 1MHz) las corrientes son capaces de atravesar la membrana reduciendo significativamente la impedancia del conjunto, como muestra la Figura 3.

Por otro lado, la electroporación provoca una caída considerable de la impedancia al aumentar la conducción total equivalente de la misma. Este efecto, aunque ocurre en todo el espectro de estimulación, se hace más significativo a bajas frecuencias.

Por ello, aunque se favorezca una electroporación con menores niveles de tensión a los considerados para la EPI, si se mantiene un tiempo de exposición suficiente, pueden provocarse alteraciones suficientes a nivel celular como para inducir la muerte necrótica o apoptótica [7].

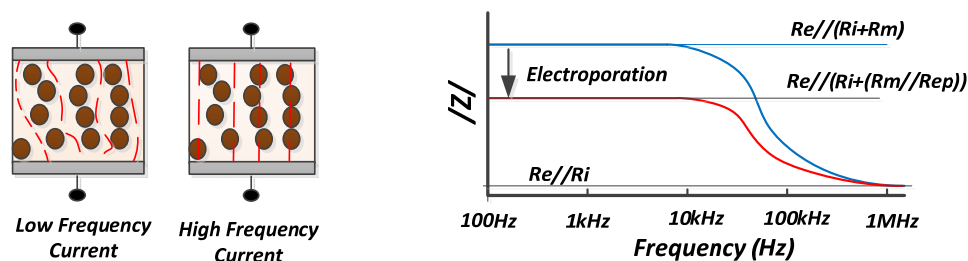


Figura 3 Afectación de la impedancia con la frecuencia y la electroporación [5]

### Clasificación de las técnicas de electroporación

Existen algunas técnicas como nsPEF (*nanosecond Pulsed Electric Field*) que se basan en el uso de múltiples pulsos estrechos de alta magnitud, intentando inferir en las estructuras intracelulares sin afectar significativamente la carga de la membrana. Esta técnica establece la premisa de que la afectación al pulso viene determinada por la dinámica del tejido ya que la capacidad es proporcional a su tamaño. Aunque si bien es cierto que existe afectación de la carga en la membrana con pulsos menores a ns a diferencia de lo que se esperaba, se establecen efectos favorables como: la inducción a la apoptosis y la reducción de la velocidad de crecimiento de los tumores.

El SPEF (*Steep Pulsed Electric Field*) en cambio, es otra técnica que se basa en la verticalidad de los flancos de subida de los pulsos, seguidos de un decaimiento exponencial lento. De este modo se intenta aunar los efectos asociados a la alta y baja frecuencia, deteriorando en primera instancia el núcleo y después la membrana. Las limitaciones tecnológicas no permiten verificar su efectividad frente a otras.

En el presente trabajo se intentará desarrollar un prototipo que permita alcanzar la mejor tasa de verticalidad del pulso intentando favorecer a su vez el mantenimiento de la tensión de salida con las mayores anchuras posibles de pulso.

### 1.2 Antecedentes aplicados al tratamiento de tumores: Estudios y modelos de intensidad de campo

Recientemente, en el equipo multidisciplinar se han realizado estudios preliminares sobre procedimientos de macroelectroporación de tumores hepáticos. Se ha trabajado a nivel experimental con ratones [8], dada la facilidad para inducir células tumorales en esta especie. El inconveniente de la experimentación en roedores es que su tamaño hace complejo aplicar la técnica a regiones tan reducidas sin que todo el órgano sea dañado. Para superar esta barrera se está escalando el estudio a la experimentación con cerdos, ya que éstos poseen hígados más parecidos a los humanos.

Realizar la electroporación de un hígado completo resulta inviable para los sistemas actuales, dados los grandes niveles de tensión y corriente requeridos para cargar las grandes capacidades asociadas al tejido. Por ello, el tratamiento se aplica por segmentos. El modelo de carga de cada segmento a electroporar es aproximadamente un cilindro de tejido blando (hígado) definido por la superficie de contacto de dos electrodos circulares (5 cm de diámetro) con una separación entre ambos (6 cm) y una resistividad de 150  $\Omega/\text{cm}$ . El nivel de campo eléctrico debe establecerse en un rango superior a 2000 V/cm, como se muestra en la simulación de la Figura 4.

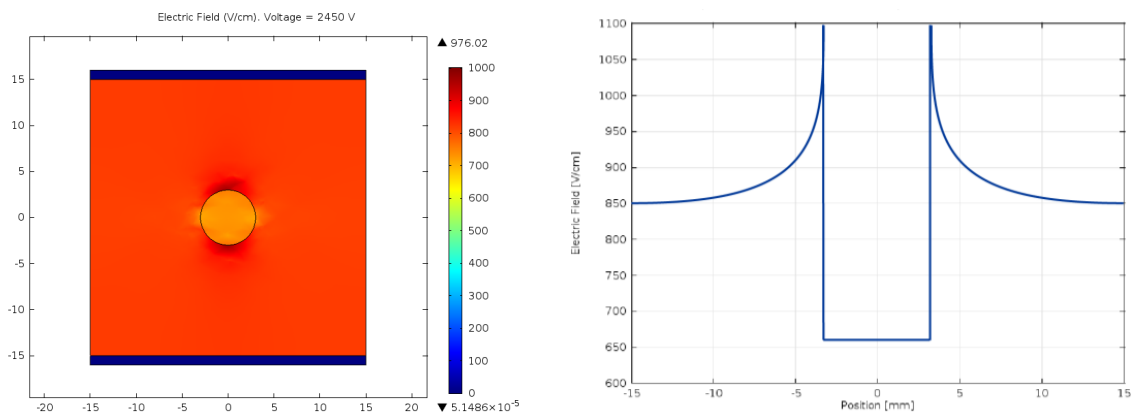


Figura 4 Niveles de campo eléctrico sobre un tejido tras aplicar 2450V.

A través de varios estudios se ha descubierto que, mediante la perfusión de suero salino en los tejidos sanos, es posible afectar regiones de tejido con tensiones menores a las originales. Si se realiza una simulación por elementos finitos de la macroelectroporación, Figura 5, es posible verificar la reducción significativa de la caída de tensión en los tejidos sanos perfundidos. Una descripción completa de la afectación de la conductividad del tejido parenquimal sano se muestra en el ANEXO 2.

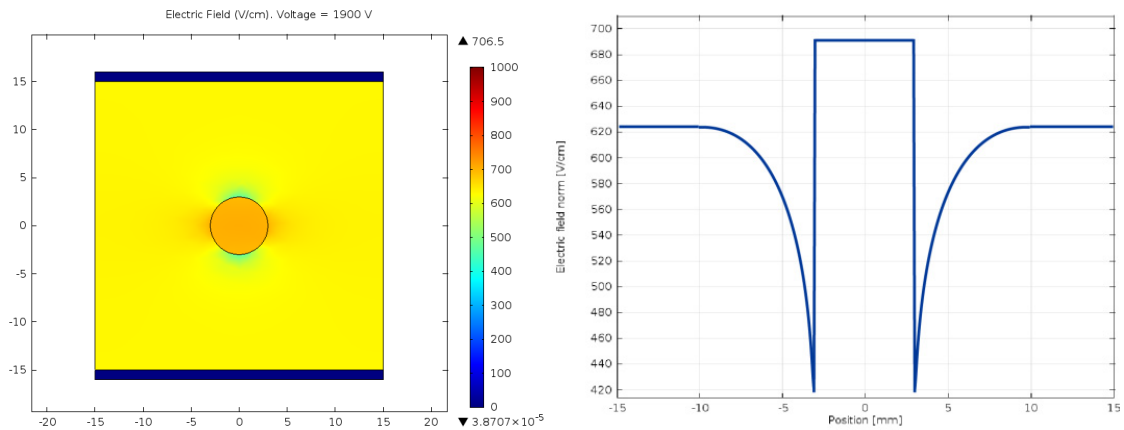


Figura 5 Niveles de campo E en un tejido perfundido con solución salina tras aplicar 1900V.

A través de la simulación se ha constatado que manteniéndose la excitación anterior, los tejidos sanos pasan a conducir con mayor facilidad, reduciéndose el potencial eléctrico especialmente en la zona afectada por irrigación. Estableciéndose un mayor campo eléctrico en la zona de baja conductividad correspondiente al tumor. Así se puede conseguir una electroporación selectiva, reduciendo el deterioro del tejido sano y se va aumentando el rendimiento y especificidad del tratamiento.

Por otro lado, a partir de los estudios teóricos y de carácter experimental se propone el modelo circuital equivalente a la carga. El modelo es similar al antes citado ya que contiene los elementos clave como  $R_e$ ,  $R_i$  y  $C_m$ . Añade algunos efectos de segundo orden, como el crecimiento gradual de la conductividad y también aproxima  $R_m$  y  $R_{ep}$  a un cortocircuito desde la tensión de polarización. Los efectos de contacto de los electrodos se modelan como una capacidad y sus correspondientes barreras de potencial. También son caracterizadas las conexiones de cable (2m) y sondas utilizadas para la aplicación del tratamiento [9] como impedancias de parámetros concentrados.

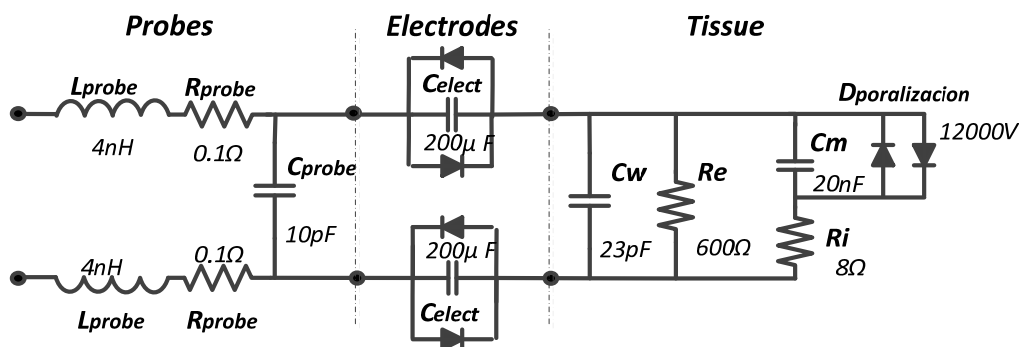


Figura 6 Modelo electrico de la carga biológica en conjunto con los cables y sondas

Dada la dependencia de los parámetros equivalentes del avance del proceso de electroporación se propone como solución de futuro la identificación de la carga en vivo, la cual puede realizarse durante o después del tratamiento.



De realizarse la identificación posterior al mismo, ha de hacerse justo después del fin de la secuencia (décimas de segundo) [10]. También la implementación de sistemas de identificación “on-line” de impedancia puede servir como indicadores de avance del tratamiento.

Por este hecho, es necesaria la identificación y caracterización del tejido a través de la impedancia, su argumento y la conductividad del mismo; pudiéndose realizar el control en bucle cerrado, en tiempo real. La identificación permite disponer de un parámetro de realimentación durante todo el procedimiento. Esta prestación permitiría acomodar la amplitud de la señal de excitación, capacidad indispensable de cara a poder asegurar las planificaciones de tratamiento propuestas.

### 1.3 Alcance y Objetivos

Como se mostró en el apartado anterior, la EPI se basa en la aplicación de altas intensidades de campo eléctrico. Para obtener mejores resultados durante el tratamiento no es tan importante el tipo de onda de estimulación, sino más bien los niveles de tensión máximos aplicados (decenas de kV), su carácter bipolar, la verticalidad de sus flancos y el tiempo de mantenimiento sobre el tejido, éstas son las claves para obtener mejores resultados durante el tratamiento tal y como se justifica en [4]. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es desarrollar un equipo de electrónica de potencia, versátil y capaz, que permita evaluar la afectación de la variación de dichos parámetros en el tratamiento. No se han encontrado sistemas similares actualmente a comerciales o descritos en la literatura.

Los estudios previos realizados por el grupo de desarrollo establecen que una intensidad de campo de 1900-2000 V/cm en tejido hipersalino puede ser suficiente para la macroelectropolación selectiva. Sin embargo, se pretende obtener una intensidad de campo de 2500 V/cm para nuevas pruebas. Dado que la longitud del cilindro de aplicación propuesto es de 6 cm, el equipo debe ser capaz de administrar pulsos bipolares de 15 kV con un consumo de 400A. Esta tensión además de ser regulable, debe poseer una tolerancia inferior al 5% en todo el rango de cargas consideradas.

Otro aspecto clave en la dinámica de los sistemas de EP es la posibilidad de generar de manera indirecta potenciales de acción en los músculos y nervios circundantes o incluso lejanos. Dichos potenciales provocan bruscas contracciones involuntarias que pueden producir dolor agudo, por lo que resulta necesario el uso de anestésicos locales, generales o relajantes musculares para mitigar este efecto. El verdadero problema reside en la posible afectación al tejido muscular del miocardio con la consiguiente aparición de arritmias. Aunque no se han documentado casos previos de lesiones graves por esta causa, resulta obvio que el uso de pulsos estrechos se hace indispensable en este caso. Se

debe asegurar entonces, que sus componentes armónicas de mayor potencia queden fuera del ancho de banda de la respuesta muscular para evitar el uso de altas cantidades de relajantes en el paciente durante el tratamiento. El uso de baterías o secuencias de pulsos, en torno a 100 pulsos, de alta frecuencia permite evitar dichos efectos no deseados aprovechando el periodo refractario de las células del miocardio. Adicionalmente, la sincronización de dicha batería con el ECG es deseable.

Para poder proporcionar una herramienta en la investigación biomédica la duración de los pulsos debe ser variable entre 10 y 100  $\mu$ s, serán de carácter bipolar y ciclo de trabajo simétrico. La secuencia debe ser repetitiva cada segundo y síncrona con ECG. Además el tiempo de transición en los flancos debería corresponder con un máximo del 10% del periodo.

Por último, los niveles de corriente máxima requeridos son muy elevados, varias centenas de amperios. Es importante destacar que la impedancia equivalente en el peor de los casos, correspondiente con la porción, es de  $R_e // R_i \cong 37.5 \Omega$ , y las tensiones rondan los kV. Estas magnitudes implican corrientes de centenares de amperios (para decenas de kV) que se traducen en potencias instantáneas del orden de unidades de MW, aunque la energía en cada tanda de pulsos no supera varios kilojulios. Además, el equipo deberá sobrevivir a posibles cortocircuitos producidos por una mala colocación de los electrodos u otras causas.

En rasgos generales, se puede decir que: el gradiente de tensión determina el nivel de efectividad del tratamiento, cuanto mayor espesor de tejido se desee tratar mayor tensión de aplicación se requiere. La sección de aplicación determina tanto la capacidad como la resistencia equivalente del tejido, cuanto mayor sea mayor cantidad de corriente instantánea se requerirá.

Una vez presentadas la panorámica general de la aplicación, algunas de sus ventajas y desventajas de manera cualitativa y determinadas algunas especificaciones, objetivos y alcance, necesarios en términos cuantitativos, ya es posible plantear algunos de los primeros pasos que deben realizarse para poder investigar en el equipo requerido.

## 1.4 Objetivos del trabajo final de máster

Los objetivos a cumplir a lo largo del presente trabajo fin de master son los siguientes:

- Estudio y análisis de los modelos de electroporación celular y macroelectroporación con el fin de determinar el rango de variación de carga válido para las especificaciones propuestas.
- Proposición de una estructura de Electrónica de Potencia que dé solución a las barreras tecnológicas impuestas por la exigencia del tratamiento de EPI. Dicha propuesta debe contrastarse a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva de las topologías de EPI actuales.
- Establecimiento de una metodología de diseño para dicha estructura a partir de ecuaciones analíticas. El uso de herramientas analíticas, combinada con la simulación permite alcanzar un modelo de conocimiento orientado a futuras mejoras del circuito.
- Diseño, simulación e implementación, a través de una metodología de diseño de una forma clara y sencilla, del módulo del acoplamiento magnético. Desarrollo de las herramientas necesarias para favorecer posteriores diseños de optimización.
- Construcción física de un prototipo para el módulo del acoplamiento magnético a partir del método propuesto y verificación experimental.
- Obtención de conclusiones sobre la validez del método de diseño analítico y viabilidad del equipo en la aplicación real basadas en los resultados del prototipo desarrollado. De no ajustarse a las especificaciones propuestas, extraer las posibles causas de la desviación a la respuesta esperada y proponer una serie de mejoras que puedan dar lugar a su viabilidad.



## 2 Diseño del equipo

Los sistemas de EP utilizan etapas de electrónica de potencia de muy altas prestaciones. En este apartado se expondrán las características técnicas deseables para este tipo de equipos y las principales limitaciones tecnológicas que presentan.

Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales arquitecturas utilizadas hasta la fecha examinando sus pros y contras. La topología seleccionada será aquella que mejores prestaciones presente para nuestra aplicación. Además, se establecerá la metodología a seguir para el diseño de las mismas.

### 2.1 Estudio y selección de la arquitectura

Con el fin de poder concretar la eficacia del procedimiento, no sólo con la amplitud máxima alcanzada sino también con el mantenimiento de la misma y repetitividad, es necesario disponer de un equipo que permita variar amplitud, frecuencia y ciclo de trabajo con modulación bipolar.

Bajo estas especificaciones de: alta frecuencia, gran amplitud de señal y potencia instantánea, la limitación más directa es disponer de dispositivos electrónicos que soporten tal régimen de trabajo. Con el fin de reducir el stress en los dispositivos, se podría plantear el uso de topologías de potencia resonantes en sintonía con la carga. Dichas etapas permitirían reducir pérdidas de conmutación, mediante conmutaciones suaves tipo ZVS (*Zero Voltage Switching*) o ZCS (*Zero Current Switching*) para el rango de frecuencias de trabajo. El uso de este tipo de topologías exige gran precisión en la estimación de la carga para sintonizar la de resonancia y además, no permite controlar con exactitud la dosis aplicada ya que su forma de onda es cuasi senoidal y la medición de su valor de pico es compleja [11],[12].

Existe un número de diferentes propuestas cuya revisión básica se recoge en [13], aunque desafortunadamente en ninguno caso estos diseños sobrepasan los 3000V en su tensión de salida. Algunos modelos comerciales como el descrito en [14], poseen niveles de salida similares y generan tan solo un gradiente de 800V/cm para evitar exceder su corriente de salida máxima limitada a 50 A para cargas mínimas de 500Ω. En el caso que nos ocupa este rango de cargas sólo puede considerarse para el estado previo a la electroporación completa, luego cae bruscamente a una décima parte.

Al margen de las configuraciones resonantes, descartadas por su sensibilidad al desintonizado, las topologías más comunes se describen en [15] y a continuación se caracterizan brevemente de forma cualitativa con el fin de identificar ventajas e inconvenientes.

Por norma, la topología de descarga de condensador es la más utilizada, principalmente por su sencillez y bajo coste. Presenta algunos inconvenientes: baja flexibilidad en su tensión de salida al ser discreta y generalmente en escasos niveles, poca verticalidad de los flancos, generación de chispas y el tiempo de repetición entre pulsos es grande al necesitar recargar un RC [16] y [17].

Los elevadores pasivos, como los generadores de Marx [18] o Crockcroft, son topologías basadas en redes de componentes de gran simplicidad y que requieren fuentes de tensión de bajas prestaciones por su carácter elevador. En cambio, la fluctuación de la tensión de salida es dependiente con el consumo, aumenta con el número de niveles y empeora con bajas impedancias y los consumos intermitentes.

Topologías como los generadores analógicos con etapas de amplificación a su salida presentan buenas dinámicas en cuanto a la forma de onda, pero rápidamente quedan descartados por el bajo nivel de corriente suministrable, salvo que se hiciera uso de técnicas de combinación (serialización y paralelización) de gran número de amplificadores. Esto es debido a que la SOA (*Safe Operation Area*) para un único interruptor resulta insuficiente.

Otra opción son las denominadas fuentes de alta tensión modular, basadas en la puesta en serie de estructuras celulares muy básicas [19]. Las comúnmente utilizadas son las de capacidades conmutadas o células *boost* [20], ambas poseen buena dinámica de salida y altos niveles de corriente y tensión. En estas estructuras, el número de componentes es elevado, tienen alta dependencia con la carga, generan chispas, no puede estimarse la energía entregada, la variabilidad de la tensión de salida es discreta y no poseen aislamiento.

Otra variante en las estructuras distribuidas es la serialización de etapas elevadoras con aislamiento galvánico, bien sean mono-celulares como las *flyback* [21] o multicelulares [22], estructuras están destinadas a generar pulsos de gran anchura. En estas últimas se paralelizan varios convertidores DC/AC-AC/DC desfasados, permitiendo una reducción del rizado en la zona plana del pulso y evitando saturar los acoplamientos.

Una revisión de todas las estructuras se incluye en el ANEXO 4. En dicho anexo se identifican las ventajas y problemáticas de cada topología, pudiendo realizar una comparativa cualitativa, junto a su clasificación con facilidad.

## 2.2 Arquitectura seleccionada

La topología seleccionada es de tipo indirecto denominada en la bibliografía como HVPS (*High Voltage Pulse Supply*), y la señal aplicada no es generada directamente sino que se genera a menor voltaje y posteriormente se eleva y acopla magnéticamente, mediante un transformador como muestra la Figura 7.

Como el equipo debe ser capaz de generar señales cuadradas de alta magnitud y alta frecuencia, será necesario realizar una doble conversión. La energía inicial de carácter alterno que procede de la red eléctrica de baja frecuencia (50Hz) se almacenará en un bus de continua (conversión AC-DC) y posteriormente será invertida (conversión DC/AC) para obtener la señal de alta frecuencia (centenas de kHz) deseada.

La estructura conceptual que se propone se compone de cuatro unidades claramente diferenciadas: un rectificador (AC/DC), un elevador/reductor (DC/DC'), un inversor (DC'/AC) y un acoplamiento magnético elevador de tensión.

La selección de esta arquitectura viene determinada por su sencillez conceptual, robustez, aislamiento galvánico y posibilidad de hacerse multicelular, pudiendo elevar tanto el nivel de tensión (colocación en serie) como la potencia a partir del incremento de corriente (paralelo). Esta etapa presenta desfase entre el primario y secundario, pero en esta aplicación no es relevante, y la complejidad del diseño del acoplamiento es elevada.

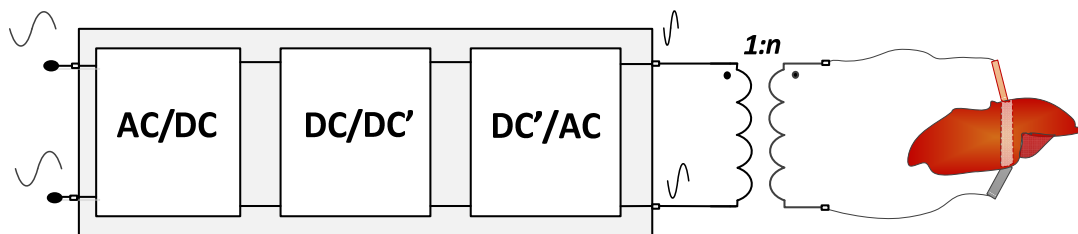


Figura 7 Esquema de la estructura de electrónica de potencia del sistema de EPI

Además, disponer de una estructura modular permite poder diseñar y optimizar cada etapa de la generación de la señal con independencia del resto de la arquitectura.

## 2.3 Topologías propuestas

A continuación se presentaran las distintas topologías de Electrónica de Potencia propuestas para dar solución a los bloques funcionales de la arquitectura planteada previamente.

### 2.3.1 Topología lado de red (AC/DC): Rectificador no controlado y elevador

Como se ha presentado, la energía de la red debe almacenarse en tensión continua. Aunque el transformador será el encargado de elevar la señal ya modulada, se debe intentar mantener la relación de transformación en valores lo más reducidos posibles. Este aspecto se tratará en el apartado relativo al diseño del transformador. Tensiones en el rango de 650V suelen ser aceptables, incluso hasta 1000V, el problema es que las estructuras más básicas de carácter no controlado monofásicas no alcanzan los valores de tensión de las especificaciones (15 kV). Para el diseño de un sistema de macro-electroporación se hace necesario el uso de una segunda etapa que permita elevar el nivel de tensión de la alimentación.

Las etapas más comúnmente utilizadas para este fin son las *flyback* o *boost*. Dado que ya se dispone de aislamiento galvánico (en el acoplamiento de carga) no es necesario utilizar la topología *flyback*.

La elección de las etapas a utilizar va ligada a la potencia final del equipo, requisitos de reducción de ruido, calidad de red o la complejidad del control de la modulación del elevador. La solución propuesta es una configuración de puente no controlado (puente de diodos) y una etapa elevadora de tipo *boost*, como se muestra en la Figura 8.

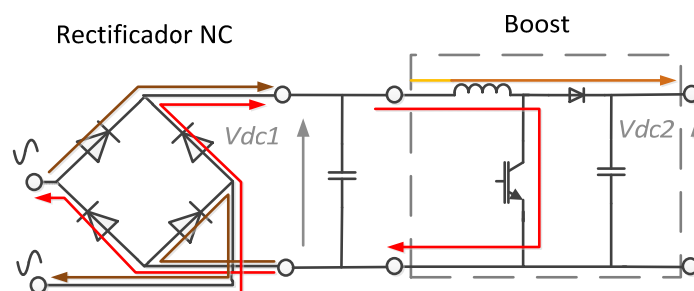


Figura 8 Estructura propuesta para lado de red: rectificador no controlado + etapa boost

También parece razonable el uso de un rectificador doblador de tensión si se desea elevar de inicio y reducir así el nivel de corriente por el elevador. Este tipo de topologías son posibles ya que aunque la potencia instantánea de los pulsos es del orden de MW, la potencia activa (valor medio de la potencia instantánea) no llega a las un kW para cada tanda de pulsos.



### 2.3.2 Topología lado de alta frecuencia (DC/AC): Puente completo

Para el diseño del modulador de alta frecuencia se utiliza una topología de puente completo con tecnología IGBT. Esta tecnología es suficiente para tensiones de 650-1000 V y frecuencias de 100 kHz, resultando una tecnología madura. Si en última instancia la relación de transformación debiera degradarse y por tanto elevarse la tensión con la que conmutar, tecnologías emergentes como el carburo de silicio serían las idóneas, pero su investigación se escapa a los objetivos de este proyecto.

La modulación utilizada en el puente es SW (*Square Wave*) con un ciclo de trabajo 0.5 asegurando la simetría bipolar de la tensión de tratamiento, al tratarse de un puente completo. Los diagramas de los modos de conducción se muestran en la Figura 9.

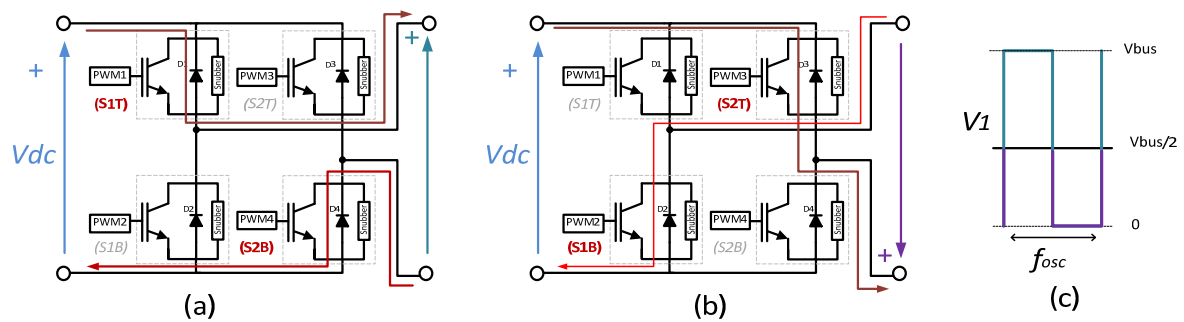


Figura 9 Secuencia de disparo (a) (b) y salida (c) de un puente completo

Es importante caracterizar bien el circuito equivalente de los semiconductores en conducción (impedancia derivada del modelo de pérdidas) ya que deberán ser incluidos en el modelo de carga del circuito equivalente total del diseño. Esto es debido a que al trabajar en conmutación “dura”, con solape entre la tensión y corriente, las pérdidas de dicha conmutación se disipan en calor dentro del interruptor degradando su vida útil o incluso destruyéndolo. Un modelo de IGBT idóneo para esta aplicación puede ser, por ejemplo, el FF450R12I de Fairchild Semiconductor. Debido a que no es motivo de este trabajo el diseño específico de esta etapa, aunque sí la selección de esta topología, no se va a profundizar en más detalles al respecto.

### 2.3.3 Acoplamiento magnético con la carga

Esta parte del trabajo se centra principalmente en el diseño del acoplamiento y en determinar cuantitativamente cuál es la relación de transformación máxima admisible que no degrada las especificaciones del pulso propuestas.

Como punto de partida, se tomará una relación de transformación ambiciosa  $n=25$ . Esto permite obtener 15 kV en la carga, asegurando los 2500 V/cm en cargas de 6 cm de espesor, con una tensión de primario cercana a 600 V. El diseño íntegro de esta parte se determinará a lo largo del resto del documento.



### 3 Diseño del acoplamiento magnético

En todo generador de onda cuadrada existen una serie de parámetros que determinan la calidad de la forma de onda de su salida. En el caso de las fuentes con aislamiento galvánico, estas especificaciones se hacen mucho más exigentes, ya que comprenden tanto las de la propia fuente de tensión como las del acoplamiento magnético.

Es posible hacer una subdivisión de estos parámetros de calidad en dos grupos Figura 10: los relativos al régimen permanente, estáticos, como la tensión de salida  $V_o$ , el tiempo de mantenimiento ( $T_{Step}$ ), el factor de repetitividad o la frecuencia ( $f_{sw}$ ); y en dinámicos, correspondientes a los estados transitorios como el tiempo de subida de la onda  $T_r$  (rise time), el factor de sobreoscilación ( $SO$  (%)) o el valor de caída de tensión  $V_{droop}$  (droop). Estos últimos son mucho más difíciles de caracterizar y verificar ya que suelen ir asociados a la aparición de efectos parásitos de según orden [23].

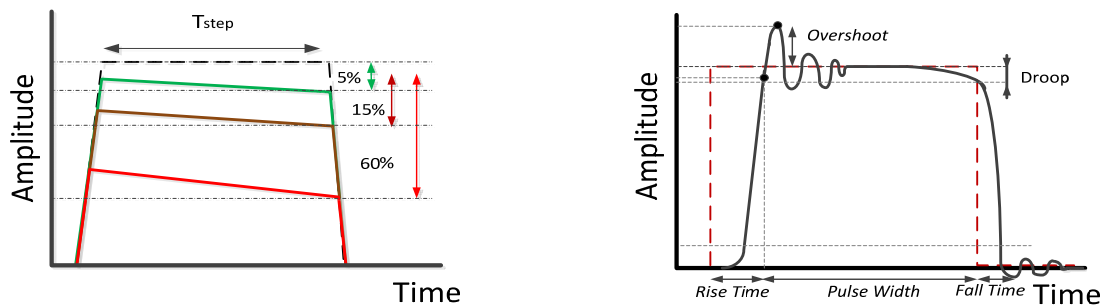


Figura 10 Simplificación del efecto del pulso frente a la sensibilidad con el valor resistivo de la carga (izq) y con las impedancias parásitas de orden mayor (der)

El cálculo de las magnitudes de las variables eléctricas a partir de los parámetros constructivos puede realizarse de forma aproximada a partir de expresiones comúnmente aceptadas. A su vez los parámetros de calidad de pulso pueden ser estimados a partir de estas últimas. En cambio, el proceso contrario resulta complicado.

Uno de los objetivos del presente trabajo es proponer una metodología de diseño basada en hipótesis cualitativas que permitan extraer una relación directa entre los parámetros de calidad del pulso ( $SO$ ,  $droop$ ), las variables eléctricas (elementos del circuito) y los parámetros constructivos (materiales y geometrías) del sistema fabricado, como determina la Figura 11. Al no disponerse de bibliografía previa en el desarrollo de acoplamientos para este tipo de aplicaciones, las aproximaciones adoptadas son extrapoladas de otras que pueden guardar similitud en aspectos concretos con la EPI.

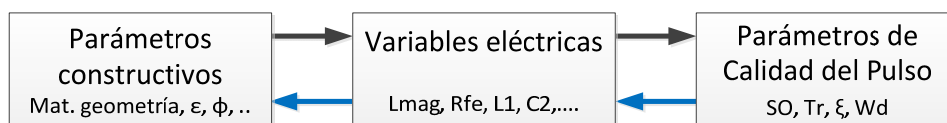


Figura 11 Interrelación de las distintas semánticas del sistema

El primer paso lógico es presentar de forma muy simplificada las variables eléctricas que componen el modelo del circuito equivalente aproximado de un acoplamiento, para después establecer una relación entre éstas y los parámetros de calidad. En la siguiente parte del apartado, se propondrán algunas expresiones que permitan la estimación de las variables eléctricas en función de los parámetros constructivos.

### 3.1 Modelo eléctrico equivalente a la respuesta al pulso

Para poder evaluar el comportamiento del sistema es necesario proponer un modelo que lo caracterice y éste debe ser lo más real posible, pero con las simplificaciones pertinentes para que pueda ser manejado de manera operativa. Este caso es muy exigente al tratarse de pulsos de alta frecuencia y alta potencia, por ello, alguna de las simplificaciones clásicas no resultan válidas y deben ser matizadas. Se ha descrito un modelo exhaustivo en [24]. Sin embargo se trata de un modelo de “caja negra”, con demasiados parámetros y pocas posibilidades de interpretación. Para poder desarrollar un modelo pseudo físico de conocimiento, que permita comprender los fenómenos básicos se parte de un modelo de transformador-acoplador estandarizado y ampliamente acogido como el que se propone en el estándar del IEEE [25]. Siguiendo esta metodología se ha desarrollado el circuito de la Figura 12, el cual se explica más extensamente en el ANEXO 5 .

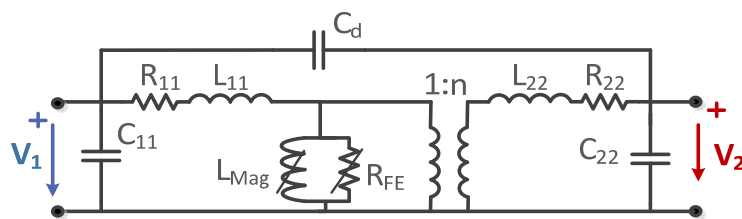


Figura 12 Modelo completo del acoplamiento magnético

Muchos de los elementos del circuito equivalente del transformador no son alterados durante el pulso, como se demuestra en un trabajo con puntos paralelos [26]. Estos componentes son esencialmente los que no presentan sensibilidad a la excitación del núcleo y por lo general se caracterizan con un comportamiento en DC, dichos componentes son: las resistencias de ambos bobinados  $R_{11}$  y  $R_{22}$ ; las inductancias de fugas  $L_{11}$  y  $L_{22}$  (*leakage*), asociadas a la dispersión de campo magnético en los devanados, y las capacidades distribuidas entre espiras asociadas a cada devanado  $C_{11}$  y  $C_{22}$ , así como la existente entre ambos  $C_d$ . En el caso de estas últimas, existe dependencia con la evolución de la tensión en bornes.

Los elementos no lineales del circuito, que son los estrechamente asociados con el núcleo,  $L_{Mag}$  y  $R_{Fe}$ , sí son fuertemente dependientes de la excitación. El parámetro  $L_{Mag}$  se asocia al flujo en la trayectoria del acoplamiento y  $R_{Fe}$  es un parámetro que caracteriza las pérdidas sufridas en el núcleo por diversos factores como histéresis y Foucault, entre otros. Ambos parámetros dependen principalmente de la permeabilidad magnética del material del núcleo, el cual se ve afectado por la frecuencia, el nivel de densidad de flujo,

tanto DC como AC y la temperatura. Además puede ser drásticamente aumentada mediante el corte del material o *gap*.

Una simplificación aplicable a este modelo se basa en la hipótesis de que, con un número de espiras de primario reducido (transformador elevador), es posible despreciar  $C_{11}$ . Asumiendo también que existe una separación extensa de los devanados de primario y secundario, la capacidad  $C_D$  puede ser suprimida. El circuito equivalente simplificado resultante se muestra en la Figura 13 (a) y (b), donde en éste último los elementos están referenciados a primario.

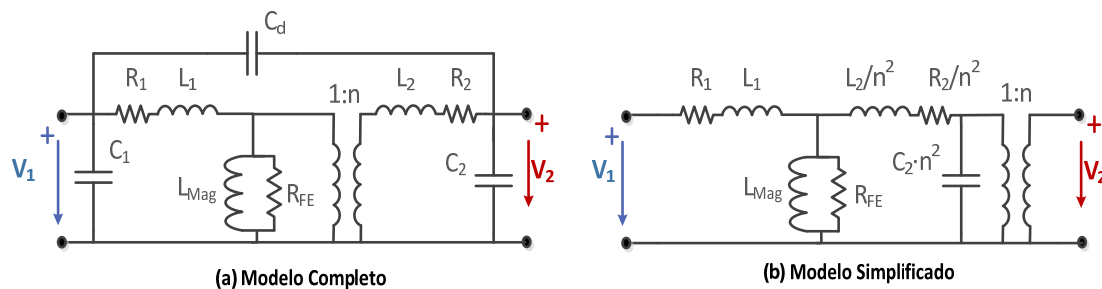


Figura 13 Modelo equivalente del transformador completo (a) y simplificado (b)

Otro aspecto destacable es que el cociente entre  $L_{Mag}$  y la *leakage* ( $L_1$  y  $L_2$ ) debe ser reducido indicando el buen acoplamiento entre devanados (factor  $k$ ) al ser baja la proporción dispersa de flujo.

El cálculo de algunos de estos parásitos resulta complejo ya que dependen de las geometrías, como ocurre con el flujo de dispersión o algunas capacidades, y no siempre es posible obtener una expresión analítica general. Por ello, algunos componentes se estiman o se caracterizan mediante ensayos en condiciones de excitación sinusoidal o continua (pequeña señal). En cambio, para el cálculo de los parámetros magnéticos deben tomarse condiciones de pulso (gran señal).

Para poder simplificar aún más el circuito, sin perder precisión significativamente, se destacan los elementos relevantes para cada parte del pulso y se estudian por separado, permitiendo la reducción de orden en cada intervalo. Así se estudian por separado tres casos particulares que coinciden con tres partes de la respuesta del transformador: subida, mantenimiento y bajada, estableciendo un circuito equivalente para cada uno de ellos como se mostrará en los siguientes apartados.

### 3.1.1 Flanco ascendente

Al tratarse de un estadio inicial de la excitación no existen pérdidas asociadas al núcleo  $R_{FE}$ . Además,  $L_{Mag}$  puede considerarse de un valor elevado al oponerse al inicio de la circulación de la corriente. Este hecho se puede asumir dado que el núcleo no es capaz de magnetizarse fuertemente y menos saturarse. Así pues, puede desprejiciarse la rama de vacío ( $L_{mag}-R_{fe}$ ).

Es posible también desprejiciar la influencia de las resistencias asociadas a los devanados de primario y secundario, siempre que éstas sean de un valor muy inferior a la impedancia equivalente de la carga, de no ser así existiría un problema de adaptación en tensión de impedancias y deberán considerarse.

Por otro lado, la capacidad del secundario  $C_{22}$  resulta significativa durante la subida del pulso. Las inductancias de dispersión también son relevantes en este primer tramo, ya que limitan el establecimiento de la corriente por el acoplamiento. Primeramente,  $L_1$  limita la corriente que el convertidor es capaz de inyectar en el acoplamiento y  $L_2$  limita la corriente inducida a la carga. Ambos parámetros afectan a la verticalidad del pulso y por tanto al tiempo de subida del mismo.

El modelo equivalente resultante se muestra en Figura 14, junto con el simplificado.

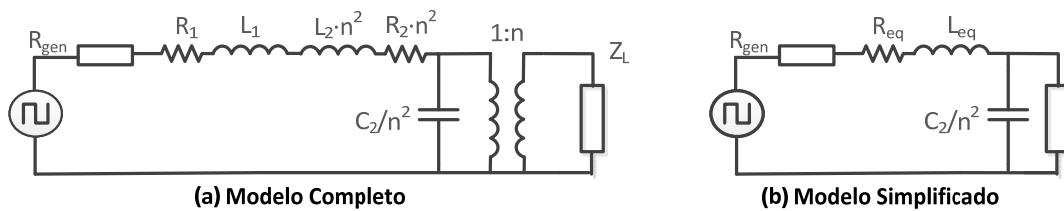


Figura 14 Modelo de transformador monofásico para flanco de pulso ascendente

El análisis del flanco de bajada es equivalente, pero al tratarse de una excitación bipolar coincide con el flanco de subida de la polaridad inversa, por este hecho las excursiones en la curva de histéresis son simétricas.

La función de transferencia del modelo expuesto anteriormente es de orden elevado pero tras las aproximaciones ((b) Modelo simplificado) puede caracterizarse por una respuesta de 2º orden. Una correspondencia entre los términos eléctricos y los parámetros de calidad puede obtenerse a partir de la relación entre denominador (1) y ecuación general (2), para el modelo de acoplamiento sin tener en cuenta la carga.

$$V_o = \frac{V}{s} \cdot \frac{1}{L \cdot C \cdot s^2 + R \cdot C \cdot s + 1} \quad (1)$$

$$\frac{1}{W_n^2} \cdot s^2 + \frac{2 \cdot \xi}{W_n} \cdot s + 1 = 0 \quad (2)$$

Cabe resaltar que el parámetro  $T_r$  viene fuertemente ligado tanto por la frecuencia natural de oscilación  $W_n$  como por su factor de amortiguamiento  $\xi$ .

$$W_n = \frac{1}{\sqrt{L \cdot C}} \quad (3)$$

$$\xi = \frac{R \cdot C \cdot \frac{1}{\sqrt{L \cdot C}}}{2} \quad (4)$$

Existen 3 comportamientos típicos de la respuesta en función del tipo de amortiguamiento  $\xi$  que puede presentar un sistema:

Subamortiguado $0 < \xi < 0.7$	Criticamente estable $\xi = 1$	Sobreamortiguado $\xi > 1$
$Tr = \frac{\pi}{\xi \cdot W_n}$	$Tr = \frac{4,75}{W_n}$	$Tr = Cte \text{ polo más lento}$

En el caso de obtenerse sobreoscilación, ésta viene determinada para un sistema de segundo orden por la expresión:

$$SO(\%) = e^{\frac{-\xi \cdot \pi}{\sqrt{1-\xi^2}}} \cdot 100 \quad (5)$$

### 3.1.2 Techo del pulso

En este tramo, el comportamiento del sistema puede suponerse en condiciones de excitación por un escalón. La  $L_{Mag}$  toma relevancia, tendiendo al cortocircuito, debido al efecto de la pérdida del acoplamiento magnético por la saturación del material. Por este motivo, la respuesta en tensión comienza a descender (efecto *droop*).

En este caso, la inductancia de dispersión equivalente de ambos devanados pasa a convertirse en un cortocircuito por tratarse de corriente estabilizada.

$$V_L = L \cdot \frac{dI_L}{dt} \approx 0 \quad (6)$$

Y la capacidad de secundario tiende a ser un circuito abierto

$$I_C = C \cdot \frac{dV_C}{dt} \approx 0 \quad (7)$$

No afectando ninguna de ellas. De manera similar al caso anterior, las resistencias de los devanados pueden desprejarse, en primera instancia, frente a la de la carga según su magnitud. Su afectación vendrá determinada por la reducción del valor de tensión del pulso respecto al inicial por caída de tensión en la misma.

La constante de tiempo asociada al circuito equivalente de caída y la duración del pulso permitirán obtener el *droop* del transformador. Valores elevados de  $L_{Mag}$  favorecerán mayor mantenimiento del pulso, si no se produce la saturación del núcleo, en cuyo caso la inductancia cae rápidamente.

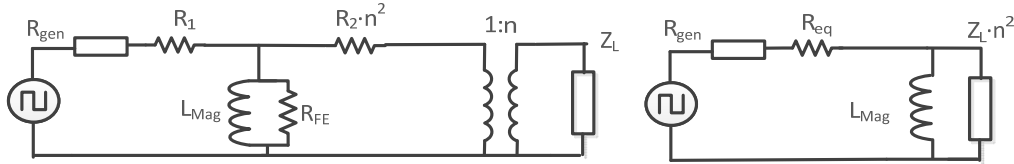


Figura 15 Modelo de transformador monofásico para techo del pulso

La función de transferencia del circuito equivalente resultante, sin tener en cuenta la carga es la siguiente:

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq} + L_{eq} \cdot s} = \frac{s}{\frac{R_{eq}}{L_{eq}} + s} \quad (8)$$

Y la constante de tiempo de sistema puede ser fácilmente caracterizada al disponerse de un sistema de primer orden con un cero en el origen y un polo:

$$\tau = \frac{L_{eq}}{R_{eq}} \rightarrow V_o(t) = V_i e^{-t/\tau} \quad (9)$$

Una vez conocido el comportamiento del acoplamiento en los diversos estadios de la excitación y conocidos los elementos que intervienen en cada etapa, es posible realizar un diseño físico del equipo orientado a las funcionalidades buscadas.



### 3.2 Obtención de los parámetros constructivos

En el siguiente apartado se expondrá de manera breve la metodología adoptada para el diseño y selección de los parámetros del prototipo. Los detalles de cada uno de los pasos están correctamente documentados en los anexos correspondientes indicados.

#### 3.2.1 Selección del núcleo

El aspecto más importante en el diseño del acoplamiento magnético es el núcleo. Éste determina las cantidades de energía transmitida y almacenada. Con el presente acoplamiento se busca transferir gran cantidad de potencia intentando almacenar la menor posible, por ello, es necesario maximizar el cociente entre la inductancia magnética y la *leakage* para asegurar un buen rendimiento. Además, otro parámetro crítico, que afecta al diseño, es que resulta indispensable disponer de un alto aislamiento entre ambos devanados, lo que se traduce en un alejamiento físico entre primario y secundario, incrementando con esto el flujo de dispersión.

El primer paso es seleccionar la forma geométrica del núcleo, para ello todos los formatos comerciales son analizados y valorados. Las principales características se muestran en la Tabla 1 y ampliados en el ANEXO 6.

Tabla 1 Tabla comparativa de las distintas estructuras de núcleos

Material	Pot Core	RM Cores	Núcleos E	EC, ETD	Núcleos PQ	Núcleos EP	Toroides
Coste núcleo	Alto	Alto	Bajo	Medio	Alto	Medio	Bajo
Coste Carrete	Bajo	Bajo	Bajo	Medio	Alto	Alto	Ninguno
Coste Bobinado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Flex. devanado	Bueno	Bueno	Muy Bueno	Muy Bueno	Bueno	Bueno	Pobre
Montaje	Fácil	Fácil	Fácil	Medio	Fácil	Fácil	Ninguno
Flex. Estructura	Bueno	Bueno	Bueno	Justo	Justo	Bueno	Pobre
Disipación	Pobre	Bueno	Muy bueno	Bueno	Bueno	Pobre	Bueno
Blindaje	M. bueno	Bueno	Pobre	Pobre	Justo	Muy bueno	Bueno

La conclusión obtenida es que la estructura toroidal es la que mejores prestaciones otorga. El aspecto más importante de esta estructura es que permite la mayor separación entre devanados, favoreciendo el aislamiento y la reducción de capacidad entre los mismos, la simetría del núcleo permite asegurar bajo flujo disperso.

Respecto al circuito magnético (inductancia magnetizante) dada su alta longitud magnética equivalente (*le*) permite minimizar el número de capas en el devanado, favoreciendo la reducción de *leakage*, bajas capacidades parásitas, baja resistencia de los devanados y un alto blindaje. Otra ventaja de esta estructura es que es abierta, con gran capacidad de disipación térmica y permite la inclusión de elementos con *gap*.

Además, al no poseer partes móviles, en el toroide no se producen efectos acústicos no deseados. Como contrapartida, el proceso de bobinado es complejo y poco flexible. Una ventaja importante de este formato es su disponibilidad comercial para aplicaciones de EMC o alta frecuencia, en variedad de dimensiones y de materiales.

El siguiente paso consiste en la selección del material del núcleo. Un análisis de los materiales disponibles se realiza en el ANEXO 7 y se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2** Tabla comparativa de los distintos materiales ferromagnéticos

Material	$\mu$ inicial	$B_{max}$	$T_{cuire}$	Frecuencia
Fe	250	2.2	770	60-1000 Hz
50-50 Ni Fe	2000	1.6	360	60-1000 Hz
79 Permaloy	12.000-100.000	0.8-1.1	450	1kHz-75kHz
Amorphous alloy B	3000	1,5-1,6	370	< 250kHz
Amorphous Alloy E	20.0000	0,5-0,65	20	< 250kHz
Permalloypowder	14-550	0,3	450	10kHz-1MHz
High Flux powder	14-160	1,5	360	10kHz-1MHz
Kool Mu powder	26-125	1	740	< 10kHz
Ferrita -MnZn	750-150.000	0,3-0,5	100-300	10kHz-2MHz
Ferrita-NiZn	10-1.500	0,3-0,5	150-450	200kHz-100MHz

A grandes rasgos, existen tres clases de materiales para utilizar: ferritas blandas, aleaciones de polvo compacto y materiales amorfos.

Los materiales amorfos poseen alto rendimiento por sus estructuras irregulares y su baja granularidad (nm) favorece una alta permeabilidad magnética, alta densidad de flujo de saturación y buena estabilidad térmica; además, reducen las pérdidas por histéresis y por Foucault. Su baja disponibilidad comercial en variedad de tamaños, generalmente destinados a supresión de EMI (*Electromagnetic interference*), provocan su descarte. Tampoco presentan anchos de banda suficientes para esta aplicación.

Las ferritas blandas poseen altas permeabilidades pero muy bajos niveles de saturación debido a la verticalidad de su curva de histéresis, lo que hace necesario un alto volumen y peso. Una solución es la inclusión de *gap* o corte que produce un aumento de la reluctancia magnética, la curva de histéresis reduce su verticalidad permitiendo mayor excursión de intensidad de campo y por tanto, mayor potencia de acoplamiento. Como contrapartida el *gap* produce pérdidas de proximidad, la necesidad de incrementar mucho el número de espiras y problemas de EMI por flujo disperso. Además, su permeabilidad es fuertemente dependiente con la temperatura.

Finalmente, los núcleos de polvo o *powder core* poseen valores muy elevados de flujo de saturación, inherente al hierro, en una sección muy reducida, favoreciendo el diseño de un transformador compacto. La fabricación de estos materiales se basa en la compactación de granos de aleación recubiertas, lo que permite la generación de un *gap* distribuido a lo largo de todo el material, reduciendo de esta forma su permeabilidad. Esta reducción favorece la reducción de pérdidas. Como ventajas frente a las ferritas se destacan: una curva de saturación suave reduciendo el tamaño, no son sensibles a las variaciones de temperatura, su tolerancia de fabricación es baja y su inductancia de dispersión lo es también. Por lo tanto, este tipo de material será el seleccionado para la aplicación.

Una vez seleccionado el tipo de material a utilizar, el primer paso es la selección de la aleación es asegurar que ésta no ve comprometida su permeabilidad en el rango de frecuencias de la aplicación, manteniendo la linealidad de ésta. El segundo es determinar el área de sección mínima ( $A_e$ ) necesaria para que no se produzca la saturación del núcleo para los niveles de tensión ( $V$ ) y tiempo de activación ( $T$ ) del pulso con un arrollamiento de  $n$  espiras, de acuerdo con la ley de Faraday. Para ello, en la Tabla 3, se muestran los materiales de interés más comercializados.

Tabla 3 Comparativa de los principales materiales de polvo compacto

Características	MPP	High Flux	Kool M $\mu$ ®	XFlux
Rango Frecuencias	60 Hz-1MHz	60 Hz-200kHz	60 Hz-500kHz	60 Hz-25kHz
Permeabilidad	14-550	14-160	26-125	26-60
Perdidas Núcleo	Muy bajas	Moderadas	Bajas	Moderadas
Per vs DC bias	Buena	Muy buena	Buena	Excelente
Saturación	0.75 T	1.5 T	10.5 T	1.6 T
Contenido Nickel	80%	50%	0%	0%
Coste Relativo	Alto	Medio	Muy bajo	Bajo

Dada la gran magnitud de campo y el tiempo de mantenimiento, la sección necesaria para evitar la saturación es superior a los modelos comerciales disponibles. Una solución posible es el apilamiento de varios núcleos, como en la referencia [28]. Como contrapartida, se aumenta la resistencia de los devanados al aumentar la longitud de las espiras. El número de núcleos ( $St$ ) se obtiene como:

$$St = \frac{V \cdot T}{B_{max} \cdot n \cdot A_e} \quad (10)$$

Donde  $B_{max}$  representa la densidad de campo magnético máximo soportado por el material;  $A_e$  la *cross section* o área interna del núcleo,  $n$  el número de espiras,  $V$  la tensión del pulso y  $T$  la duración del mismo. El núcleo comercial con mejores especificaciones geométricas pertenece a la empresa Magnetics y presenta unas dimensiones de (165x102x31mm), además esta geometría se encuentra disponible para los 3 materiales de polvo de hierro con mejores características de saturación: *Kool mu*, *MPP* y *Highflux*. Una comparativa entre los materiales y el número de toroides a apilar para evitar la saturación para un valor de tensión de pulso concreto, Figura 16.

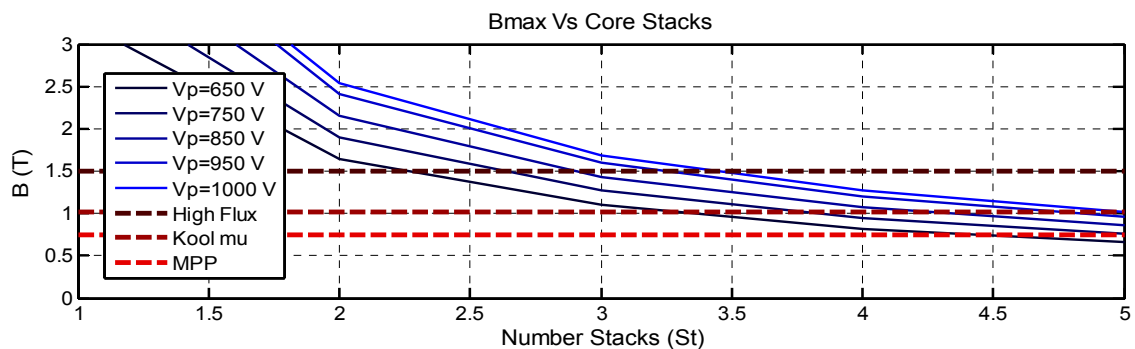


Figura 16 Comparativa de número de apilamiento para distintos materiales

Aunque el material *HighFlux* es el que mejores prestaciones presenta, lamentablemente no se fabrica todavía para la geometría seleccionada. Hay que tener en cuenta que estos materiales son de desarrollo reciente. Por este hecho, se selecciona *Kool mu* que aunque presenta valores de saturación menores sigue resultando válido para la utilidad.

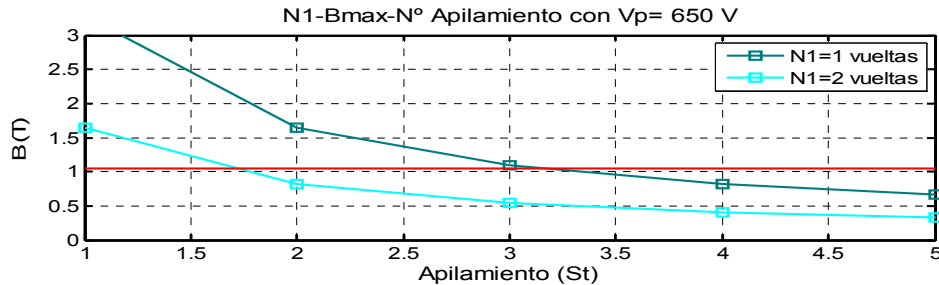


Figura 17 Relación de número de apilamiento y campo para un pulso de 650V

El último paso es la selección de la permeabilidad, ésta afecta directamente a las  $L_{Mag}$  y  $R_{Fe}$ . Asumiendo que para el ancho de banda del transformador el flujo es esencialmente sinusoidal, es importante determinar el bucle que describe la curva de magnetización y por tanto su excursión respecto del origen depende del carácter de la excitación, asimétrica para el caso de señal unipolar y simétrica para bipolar.

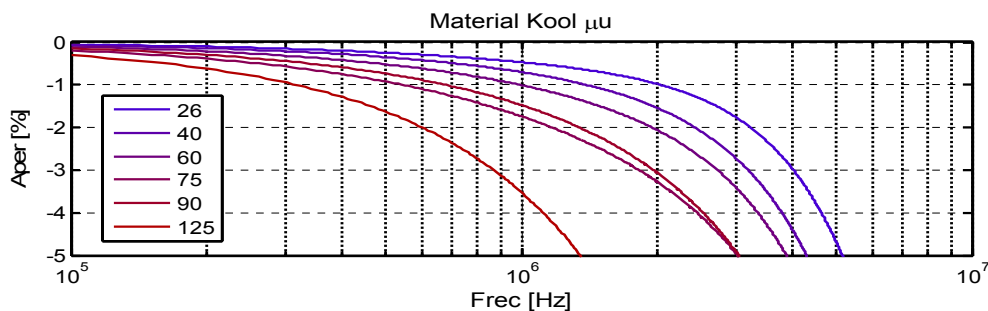


Figura 18 Relación de curvas que relacionan variación de permeabilidad con la frecuencia

En esta aplicación se trabaja con señales bipolares evitando campo remanente entre pulsos del tren [27], consecuentemente pueden considerarse las condiciones iniciales iguales y el flujo neto por el núcleo en un pulso nulo. La selección de una permeabilidad baja favorece una  $L_{Mag}$  y  $R_{Fe}$  de mayor magnitud. Consecuentemente con un mayor mantenimiento del pulso y una reducción de las pérdidas asociadas. La permeabilidad seleccionada es la menor disponible por catálogo, o sea  $\mu=26$ .

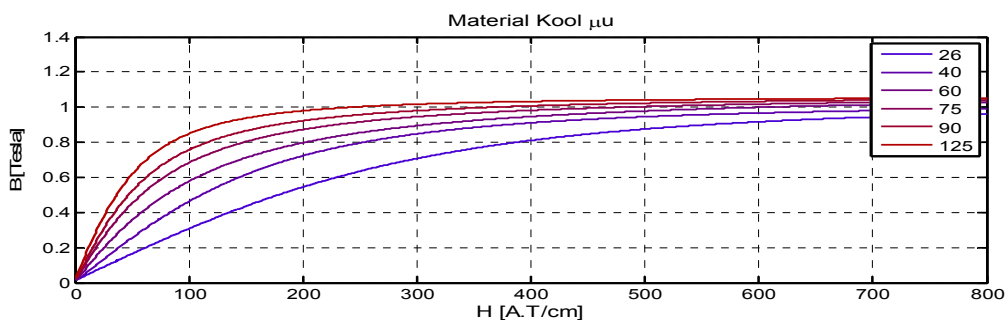


Figura 19 Relación de curvas B-H para Kool mu

### 3.2.2 Diseño de los devanados

Uno de los problemas que entraña trabajar con niveles tan altos de tensión es la necesidad de aislamiento. El problema del aislamiento es que ocupa espacio, sobre todo en geometrías del núcleo reducidas, como en los *powder cores*. Además, el aislamiento genera capacidades asociadas complejas de calcular, como demuestra [29]. Asimismo, el posicionamiento, la distribución y la estructura del bobinado presentan efectos difíciles de caracterizar analíticamente, como se intenta reflejar en [30].

Para aumentar el aislamiento entre devanados se deja un 20% de la sección de la bobina sin arrollar y se introduce un material aislante. Esta zona vacía de cobre produce dos efectos contrapuestos, se reduce la capacidad entre ambos devanados  $C_d$  con la distancia pero el distanciamiento de los mismos provoca un aumento del flujo disperso y por tanto un aumento de la inductancia de la rama serie. El 80% restante se divide de forma equiparable entre primario y secundario, superficies que deben ser llenadas de cobre, asemejando de este modo tanto las pérdidas (por DC) como la densidad máxima de corriente en ambos y minimizando la dispersión de flujo en el área sin llenar. Dado que la relación de transformación es 1:25, las geometrías de los devanados serán distintas.

En el caso del secundario es necesario repartir dicha sección efectiva entre 25 conductores que aseguren la conducción de la corriente estimada y el correcto aislamiento entre espiras para el lado de 15kV. Además, si la disposición de los conductores requiere un arrollamiento en capas superpuestas se aumentará la tensión entre espiras continuas, por lo tanto será necesario realizar un bobinado de manera entrecruzada (imbricada).

Para el primario, al existir una única espira se busca maximizar la sección del conductor para un alto flujo de corriente, entorno a algunos miles de amperios.

La resolución de esta parte toma complejidad al tener en cuenta que con la frecuencia de trabajo el efecto pelicular reduce la sección a varias centenas de micras localizadas en la periferia del conductor. Además aparece un segundo efecto, las pérdidas de proximidad, asociadas a que cada espira está recorrida por la misma corriente pero no tiene la misma densidad de flujo.

Finalmente, el devanado de primario está construido a partir de pletinas de *Copperfoil* [31], cinta de cobre de gran anchura y sección reducida, aislada por una cara con poliéster, como se muestra en sección en la figura 20. El secundario está construido a partir de cable de litz, constituido por un alto número de hebras de diámetro menor a dos veces el espesor de penetración (*skin*). Además, además al barniz que recubre cada hebra se ha añadido una cubierta aislante adicional, de PTFE, para evitar el arco entre espiras cercanas. La configuración final puede observarse en la Figura 20.

El diseño completo de los devanados se documenta en detalle en el ANEXO 9.

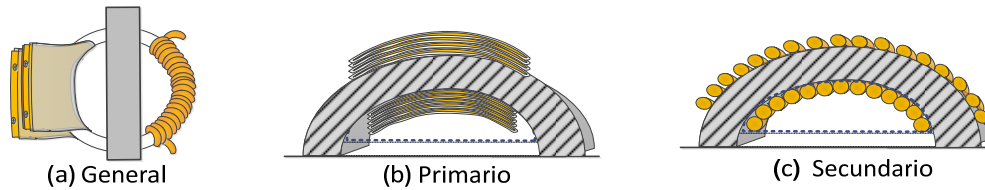


Figura 20 Representación de los bobinados característicos del prototipo

### 3.3 Modelo teórico eléctrico equivalente y su respuesta

Tras describir brevemente todo el proceso de diseño en los apartados anteriores, justificado en su totalidad en el ANEXO 9, se presentan las especificaciones finales del modelo propuesto.

El núcleo está compuesto por 5 toroides de dimensiones 165x102x31mm de Kool  $\mu$  con permeabilidad relativa 26, suficientemente baja maximizando  $L_{Mag} = 468nH$  y  $R_{Fe} = 4.98 k\Omega$ .

La filástica correspondiente al primario está compuesta por 120 pletinas de *CooperFoil* (0.2 x 36 mm) dispuestas en paralelo en dos subconjuntos y aisladas entre sí con una fina capa de poliéster. Esto permite una relación de transformación configurable de 1:12.5 o 1:25. En términos de componentes eléctricos equivalentes se especifica una resistencia equivalente  $R_{11} = 11.4\mu\Omega$ , una inductancia de dispersión de  $L_{11} = 14nH$  y una capacidad estimada de  $C_{11} = 47.8nF$ . A de tenerse en cuenta los valores de resistencia propuesta surgen de las hipótesis formuladas para comportamiento DC y están subdimensionadas al no tenerse en cuenta su componente AC. De igual modo, el valor de las inductancias de dispersión son aproximadas aun 3% del valor de la inductancia magnetizante, estimación comúnmente utilizada que caracteriza un acoplamiento de calidad media-baja. La proposición de estos valores tienen como finalidad la obtención de un modelo completo que permita converger a los valores finales a partir de un doble iteración entre los valores estimados y los obtenidos de la caracterización del prototipo final mediante ensayos.

En el caso del secundario, el cable de Litz utilizado se compone de 8000 hebras de sección 0,05 mm<sup>2</sup> (AWG44). La cubierta tubular de protección aislante añadida es de PTFE de 8,5 mm de diámetro interior con un espesor de 0,381 cm asegurando, un aislamiento de 4700V entre espiras en contacto. En el caso del secundario la resistencia equivalente del cable de Litz es de  $R_{22} = 10 m\Omega$ , la inductancia de dispersión de  $L_{22} = 8.77\mu H$  y una capacidad parásita de  $C_{22} = 1.31nF$ . Referidas a primario las magnitudes quedan como  $R_2' = 16\mu\Omega$ ,  $L_2' = 14nH$  y  $C_2' = 820nF$ .

El desarrollo de todos los cálculos justificativos de este apartado está correctamente justificado en el ANEXO 10.

Una vez se dispone de un circuito equivalente con componentes eléctricos caracterizados en magnitud, ya es posible establecer un modelo completo del sistema, mostrado en la Figura 21 .

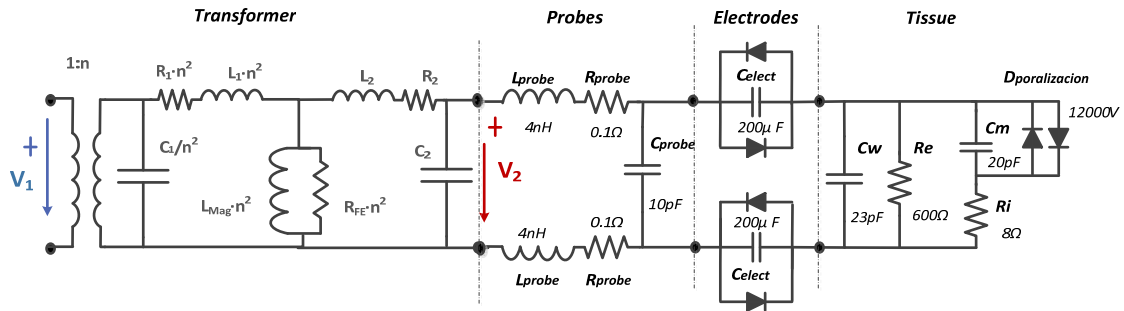


Figura 21 Circuito eléctrico aproximado de la totalidad del sistema para una carga biológica, compuesta de tejido blando hepático (5 cm diametro, 6 cm espesor)

A partir del circuito propuesto anteriormente es posible proponer dos expresiones aproximadas que permitan definir el comportamiento dinámico del sistema, como se propone en [32] con la carga propuesta, un cilindro de tejido hepático de 5cm de diámetro y 6 cm de espesor.

*Modelo del circuito equivalente al pulso del transformador*

Como se ha presentado en el apartado 3.1.1, en el caso del flanco vertical del pulso es posible establecer un circuito no lineal a partir de la unión de dos circuitos asociados a los dos tramos del flanco, ambos se muestran en Figura 22 . El primero representa el tejido hasta alcanzar la electroporación de la membrana (a), y el segundo representa el tejido completamente electroporado (b). Ambos pueden ser representados en un único circuito equivalente (c) cuyos componentes varían su magnitud dependiendo de la tensión de salida. Este tipo de modelo de carga no lineal no es dependiente del tiempo sino de la variable  $V_o$ , cambiando de impedancia con el umbral localizado en 2000V/cm.

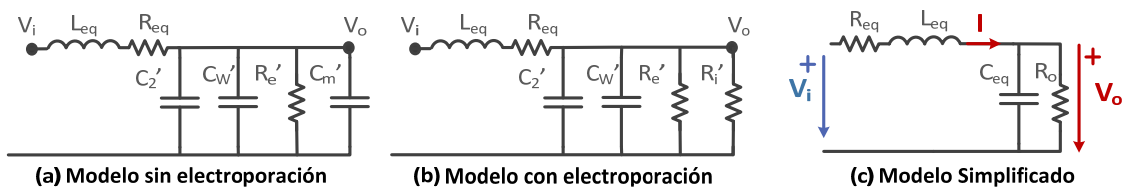


Figura 22 Modelo completo previo(a) y post(b) poración y equivalente común (c)

Para manejar este problema utilizando metodología de análisis de circuitos se han dividido las conclusiones en dos partes. De esta forma para tensiones por debajo del valor de EP la respuesta (tiempo de arranque y derivada) es la de un circuito lineal con valores altos de impedancia.

Para los valores superiores, tensión superior a la EP, la sobreoscilación y el mantenimiento (SO, *droop*) corresponderán a un circuito lineal con valores inferiores. Aunque la discontinuidad en el modelo (no linealidad) no permite un análisis conjunto si se puede hacer un análisis localizado con cada uno de los submodelos.

Por lo tanto dependiendo del nivel de tensión en la carga, deberán tenerse en cuenta los componentes que intervienen en cada uno de los modelos parciales para caracterizar los componentes equivalentes que intervendrán en la general expresión en cada momento (11). Aunque se trata de un modelo lineal a efectos de los análisis cuantitativos los submodelos lineales (modelos localizados) sirven para estimar el tipo de respuesta.

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{\frac{1}{C_{eq} \cdot L_{eq}}}{s^2 + \left(\frac{R_{eq}}{L_{eq}} + \frac{1}{C_{eq} \cdot R_0}\right)s + \left(\frac{R_{eq}}{R_0} + 1\right)} \quad (11)$$

También pueden ser deducidos los parámetros dinámicos de  $W_n$  y  $\xi$ , de lo anterior.

$$W_n = \sqrt{1 / \left( \left( \frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} \cdot L_{eq} \right)} \quad (12)$$

$$\xi = \frac{\left( \frac{(R_{eq} \cdot R_0)}{(R_{eq} + R_0)} \cdot C_{eq} + \frac{L_{eq}}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot W_n}{2} \quad (13)$$

A partir de las expresiones anteriores es posible representar la respuesta del circuito en el dominio frecuencial como muestra la Figura 23.

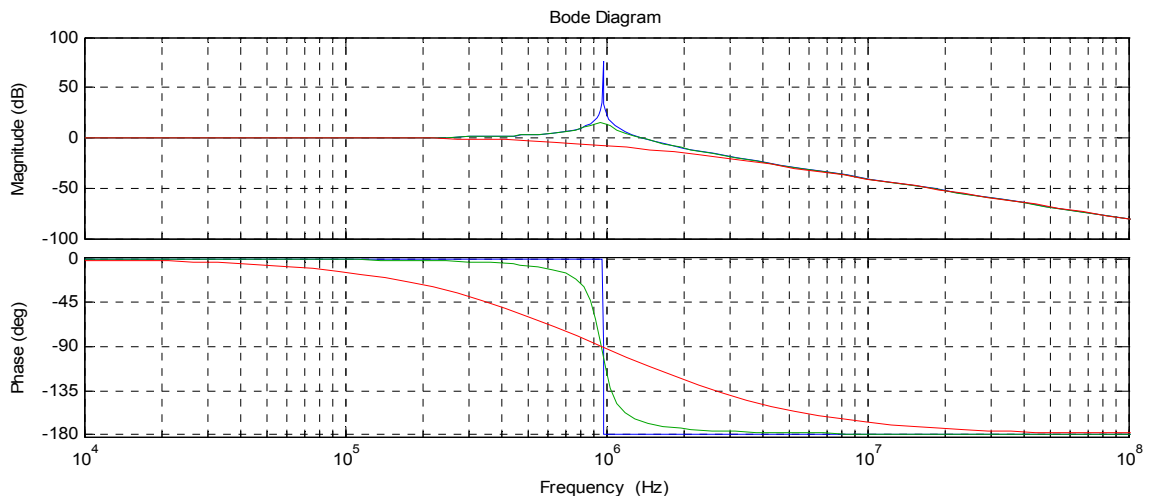


Figura 23 Respuesta frecuencial al modelo propuesto de flanco ascendente del pulso

En el diagrama anterior se muestran 3 funciones de transferencia, la primera (azul) es el del acoplamiento sin carga, el segundo (verde) es el acoplamiento más el tejido no electroporado y el tercero (rojo) es el acoplamiento más el tejido electroporado.



Del mismo modo es posible representar la respuesta frente a la excitación de un pulso de amplitud unidad, como muestra la Figura 24.

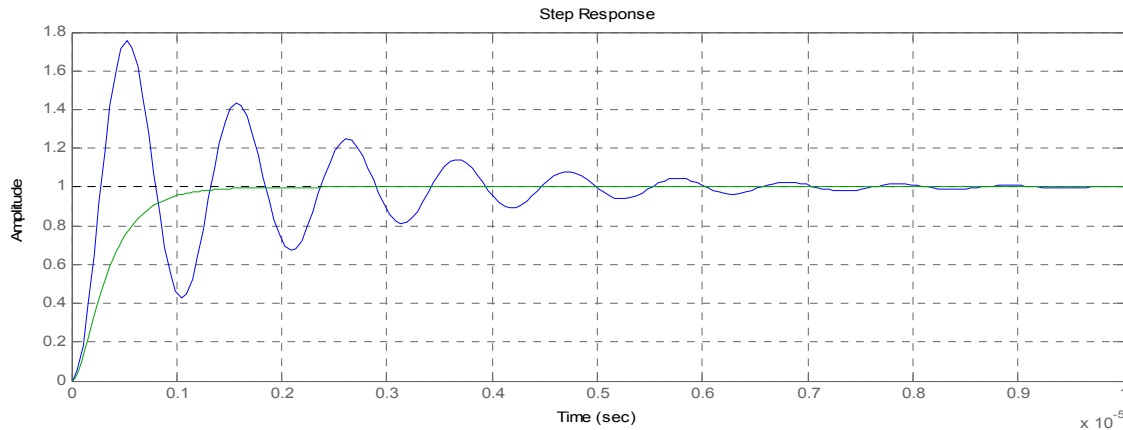


Figura 24 Respuesta al pulso de los modelos con carga electroporada y no.

Es posible observar que la respuesta al pulso de la carga no lineal (modelo dependiente de la tensión) presentará los dos comportamientos expuestos. En la primera parte del pulso, el crecimiento será rápido con tendencia a la sobreoscilación (azul). Pero después de superarse el punto de electroporación el modelo sufrirá un amortiguamiento debido a la reducción de la resistencia equivalente y la sobre oscilación se verá reducida (verde), lo cual resulta favorable.

Modelo del circuito equivalente al techo del transformador con carga

Para el caso del techo del pulso, el modelo equivalente resultante es más simple, dado que tan solo se tiene en cuenta la inductancia de magnetización del núcleo. El modelo y circuito equivalente queda reflejado en la Figura 25.

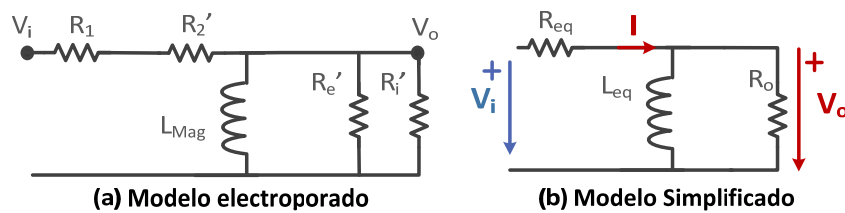


Figura 25 Modelo del acoplamiento y carga para el techo del pulso

La función de transferencia y la constante de tiempo del sistema pueden obtenerse:

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{R_o}{(R_o + R_{eq})} \cdot \frac{s}{\frac{R_o // R_{eq}}{L_{eq}} + s} \quad (14)$$

En este caso, la constante de tiempo del sistema puede ser fácilmente caracterizada al tratarse de un sistema de primer orden. El modelo posee un cero en el origen.

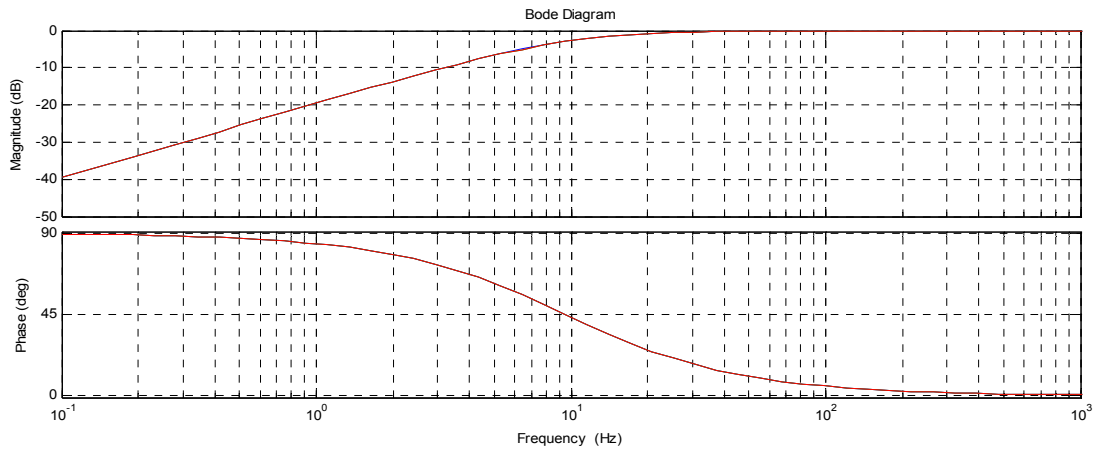


Figura 26 Función de transferencia frecuencial al modelo propuesto para el techo del pulso

La respuesta impulsional del modelo para el techo del pulso, Figura 27, determina la tasa de decaimiento de la tensión.

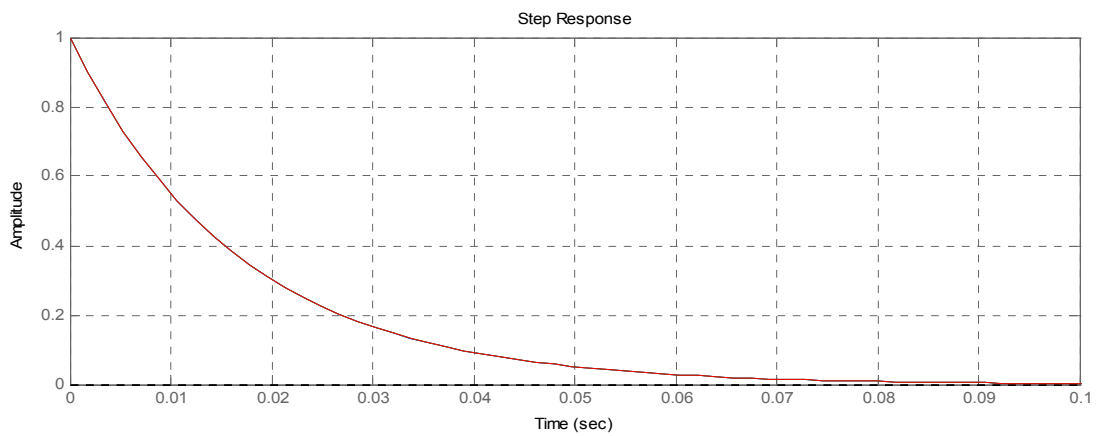


Figura 27 Respuesta al pulso de los modelos con carga electroporada en el techo del pulso.

### 3.4 Entorno de diseño y caracterización: aplicación dedicada

Dada la complejidad del diseño y el número de factores que intervienen en el mismo y que pueden condicionar la respuesta final al pulso se ha desarrollado una aplicación gráfica que permita realizar el proceso de iterativa. Desde la comprobación geométrica de los devanados, Figura 28, a la respuesta final al pulso, Figura 29.

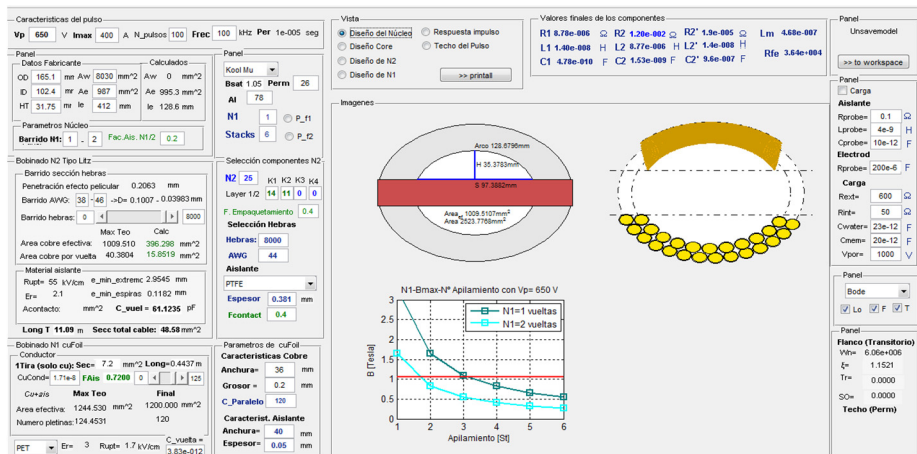


Figura 28 Interface de diseño, configuración de parámetros constructivos

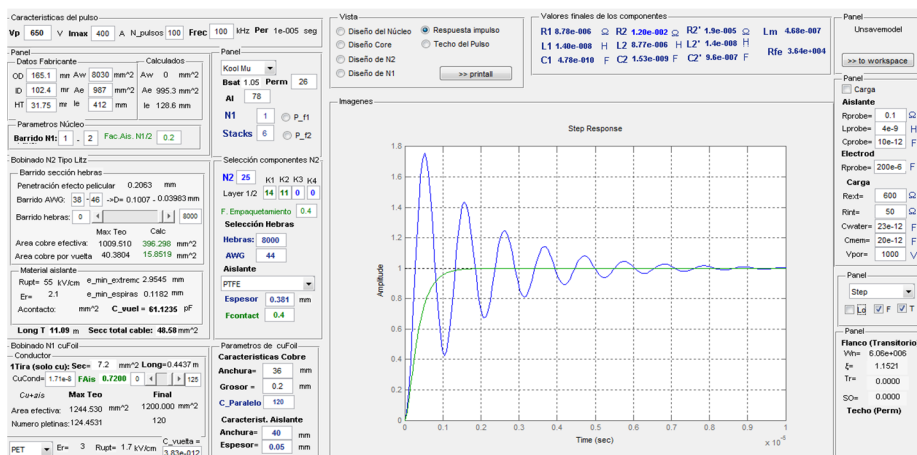


Figura 29 Interface de diseño, respuesta final al escalón

Además la aplicación permite obtener los parámetros característicos directamente en el área de trabajo para poder realizar simulaciones conjuntas en el campo continuo a partir de herramientas del soporte Simulink.

Desarrollar una herramienta que permita asegurar la veracidad de los cálculos y las expresiones utilizadas en la caracterización del sistema han sido los principales objetivos a cumplir. Además la posibilidad de trabajar con ficheros de diseño favorece la integridad de los datos de los diseños. Dicha aplicación está desarrollada a partir de una librería funcional desarrollada expresamente para este proyecto. La versatilidad se demuestra por el elevado número de funciones específicas. Una breve descripción de la metodología de uso de la herramienta se muestra en el ANEXO 12.



## 4 Entorno de simulación

Una vez obtenidas las expresiones que definen el comportamiento dinámico y espectral del modelo del sistema completo con carga no lineal para los diferentes tramos del pulso, resulta interesante determinar su validez frente a un modelo circuital equivalente reducido.

Si la comparación de las formas de onda en ambos modelos tienen una correspondencia aceptable, es posible determinar a partir del modelo circuital algunos escenarios de utilidad que pueden darse durante el tratamiento, así como poder estudiar los rangos de cargas aceptable que permiten la correcta controlabilidad del sistema. La plataforma de simulación utilizada es Matlab-Simulink.

### 4.1 Procedimiento de simulación

El modelo propuesto en este caso es uno de orden reducido presente en la Figura 30. En él se incluyen tanto el modelo del generador de señales, una fuente ideal con resistencia interna de salida baja; el modelo del acoplamiento, ya determinado; los cables coaxiales, electrodos y finalmente la carga, los parámetros concretos de la caracterización de estos elementos se mostraron en la Figura 21.

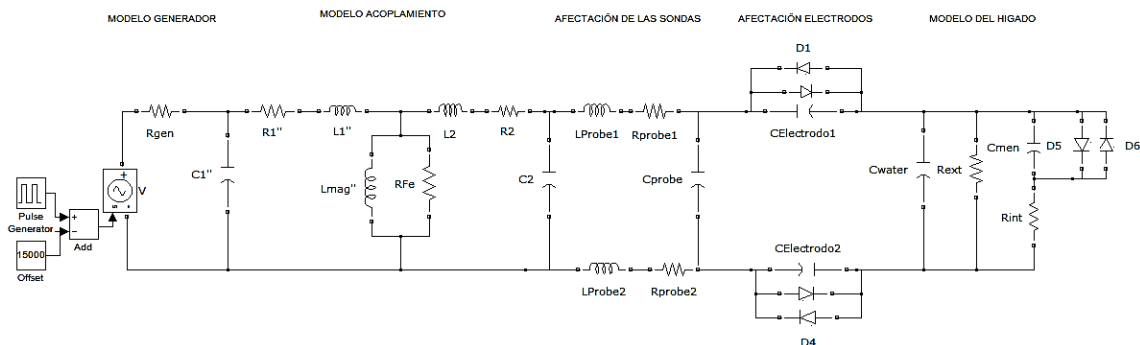


Figura 30 Modelo de simulación temporal

De igual modo que en las ecuaciones propuestas el modelado no lineal del tejido biológico se ha caracterización en dos tramos, con dos circuitos eléctricos. Además, se pretende verificar la escasa influencia de los parásitos asociados a cables y terminales de aplicación, los cuales favorecen comportamientos de alta dinámica asociados a componentes frecuenciales muy distantes del ancho de banda de la aplicación.

La transición entre circuito reducidos con electroporación y no, se realiza a través de la conducción de dos diodos (D5, D6), uno para tensiones positivas y otro para negativas, que modifican de manera suave y continua la conducción por la carga en función del nivel de electroporación. Esta selectividad se establece mediante la caracterización de la tensión de forward de los diodos con la tensión de 12000 V, tensión equivalente de un tejido de espesor 6 cm en condiciones de 2000V/cm.

A continuación se muestra la comparación se presenta la evolución temporal de las simulaciones del circuito eléctrico no lineal (rojo) y modelo los dos modelos parciales sujetos a la ecuación ( 11), cuyo umbral de transición se estable en 0.8, Figura 31.

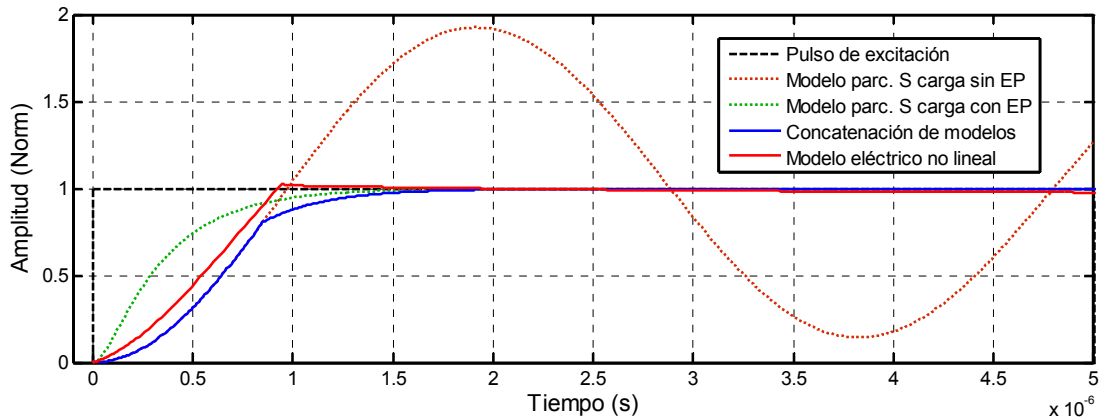


Figura 31 Comparación del modelo circuital no lineal y los modelos parciales.

Viendo los resultados obtenidos se verifica que aunque tanto el modelo parcial como el circuito equivalente asociado al tejido no electroporado tiende a la sobreoscilación, en el momento de producirse la EP el sistema pasa a ser fuertemente amortiguado por el cambio de carga.

Las formas de onda y magnitudes de corriente asociadas a ambos sub-estados durante el transitorio del pulso pueden verse en la Figura 32. En ella es posible observar, la corriente total por la carga, la corriente parcial por  $R_{ext}$ ,  $R_{int}$  y  $C_{men}$ , además de la global, cuya magnitud es cercana a la espada de 400 A.

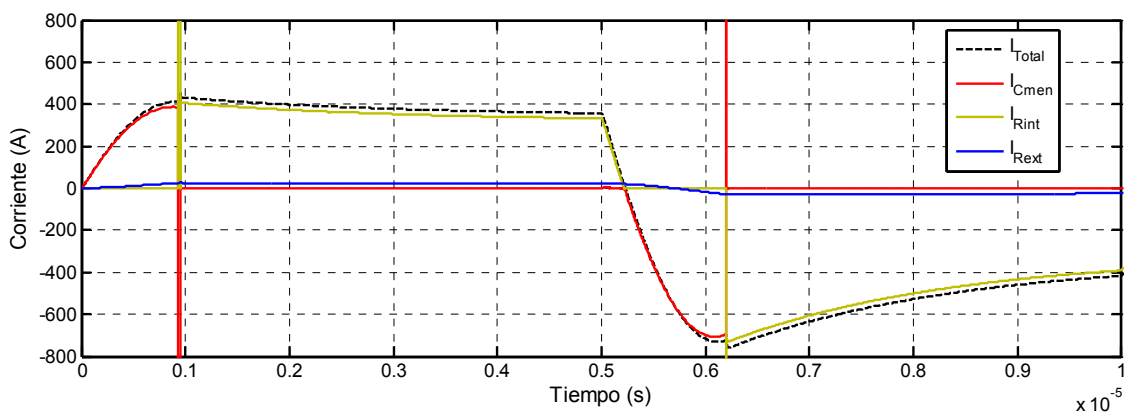


Figura 32 Forma de onda de corriente por el circuito equivalente no lineal de la carga

En la Figura 33, se puede la escasa degradación de la tensión en el techo del pulso o droop. El alto valor de inductancia  $L_{mag}$  permite la sostenibilidad del pulso, aunque este comportamiento es únicamente eléctrico. En el prototipo real la variación de la permeabilidad con las excursiones de campo magnético en el núcleo provocarían ligeras variaciones del valor equivalente de inductancia. Efecto que culmina con la equivalencia de  $L_{mag}$  a un cortocircuito con la saturación magnética del núcleo.

Valores bajos de corriente magnetizante frente a los de la rama serie indican una baja tasa de almacenamiento de energía en el núcleo frente a la corriente transferida.

En cuanto la caída de tensión en la rama serie, que provoca la reducción de la amplitud del pulso puede verificarse que su afectación es baja debido a su baja impedancia y que aumenta con el incremento de la corriente por la rama de vacío.

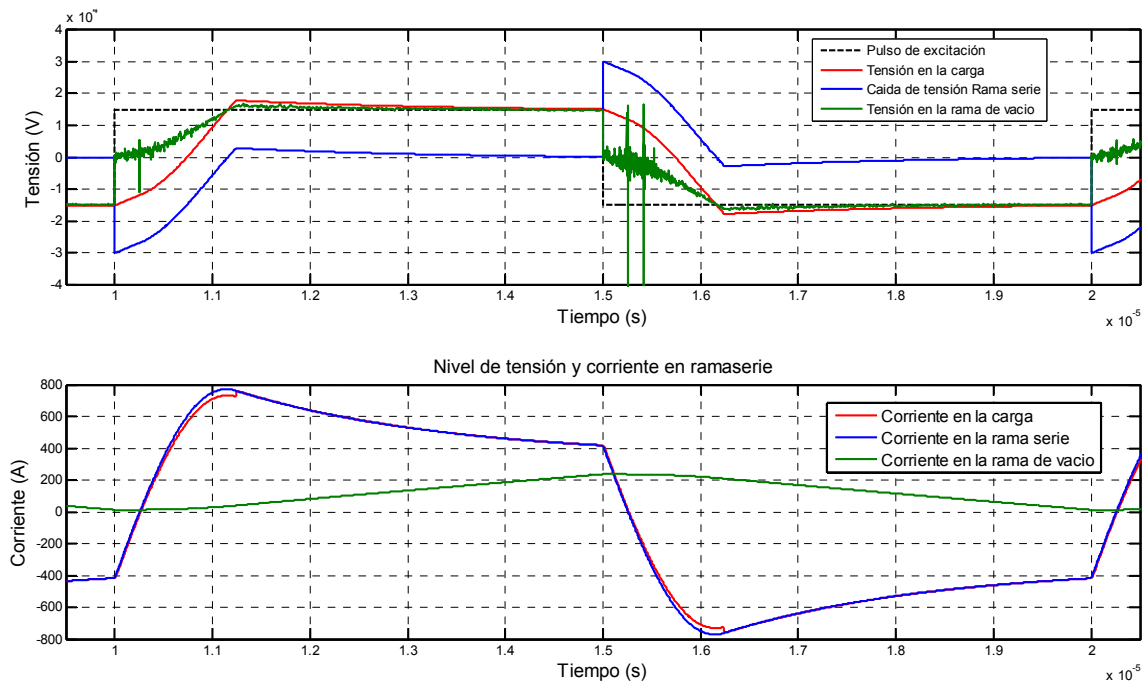


Figura 33 Caída de tensión con el consumo de corriente de la carga y la rama de vacío

Otro efecto importante es la estimulación con pulsos que no aseguren el efecto de la electroporación, como se muestra en la Figura 34 (rojo). Como puede verse en la gráfica, cuando se producen excitaciones con una densidad de campo V/cm menor al umbral, las sobreoscilaciones producidas en el flanco del pulso no son amortiguadas con rapidez y perduran en el techo del pulso. Este efecto puede ser determinante para verificar la correcta aplicación del tratamiento.

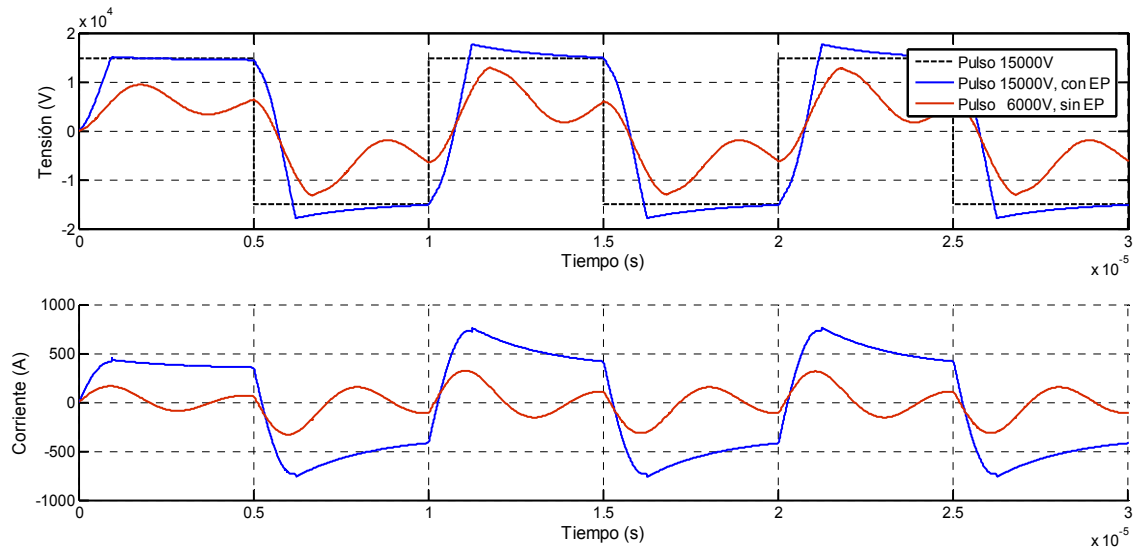


Figura 34 Verificación de la electroporación con la amplitud del pulso de estimulación.

Otro efecto similar al anterior pero más acentuado es la alto grado de sobreoscilación del sistema en situaciones vacío, o sea sin carga entre sus terminales. En este caso el amortiguamiento de la oscilación es despreciable y los niveles máximos alcanzados y la forma de onda generada es claramente característica, Figura 35. La detección de los altos niveles de tensión de manera automática es clave en temas de la seguridad.

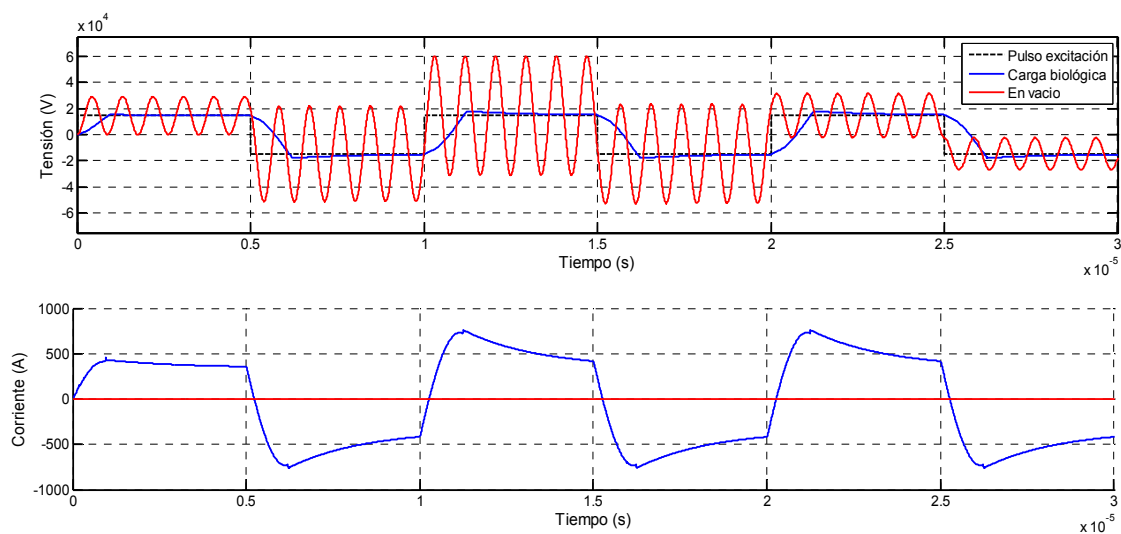


Figura 35 Verificación de la buena conexión de los electrodos con el nivel de sobreoscilación.



## 4.2 Variación de la respuesta con los parámetros

En el proceso de análisis, comprensión y optimización del prototipo, también es interesante conocer la sensibilidad que presenta el sistema frente la variación de los parámetros en condiciones de pulso. Es necesario recordar que dichos parámetros en la mayoría de los casos son parásitos difícilmente caracterizables y que resulta interesante realizar un ejercicio de comprensión acerca de los mismos e intentar comprender como afectan a los parámetros de calidad del pulso, que son las especificaciones requeridas.

Una forma de determinar de manera rápida la influencia de los mismos es estudiar casos desfavorables sufren variaciones de orden positivas y negativas, 3 y -3, estableciéndose un rango significativo de dispersión del componente, permitiendo esto identificar su afectación. Los resultados obtenidos para la variación de todos los componentes eléctricos del circuito aproximado del diseño están en el ANEXO 12.

A modo de resumen se puede establecer que como se esperaba la baja impedancia estimada en DC de los devanados  $R_1$  y  $R_2$  no suponen un problema de acoplo de impedancias, de aumentar considerablemente su magnitud con el carácter AC, efecto de esperar, sí supondría una reducción de la amplitud del pulso acoplado considerable, efecto que se muestra en las Figura 78 y Figura 82 .

La capacidad  $C_1$  no supone una limitación al establecimiento de la tensión de primario por lo que puede ser despreciada, como se muestra en la Figura 80. Del mismo modo la selección de un material que favorece bajas perdidas magnéticas permite establecer una  $R_{Fe}$  de elevado valor frente a la carga, quedando demostrado que su variación no provoca un aumento de la corriente de la rama de vacío, Figura 81.

En el caso de la inductancia de dispersión de la rama serie asociada al *leakage* ( $Lk_1, Lk_2$ ), se verifica su afectación como se presuponía. El incremento de cualquiera de las dos magnitudes dificulta el establecimiento de la corriente de entrada o de salida del acoplamiento, produciendo la degradación del pulso, Figura 36. De producirse una reducción significativa de ambas se tendería a situaciones contrarias a la expuesta, favoreciéndose la sobreoscilación ante el pulso.

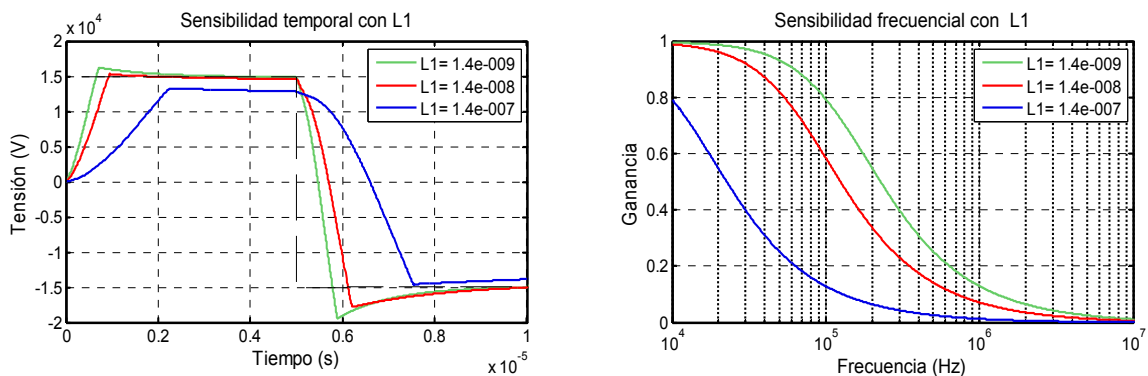


Figura 36 Sensibilidad del sistema frente a variaciones de  $L_1$

También es posible identificar que con los valores actuales de inductancia el comportamiento del sistema es claramente subamortiguado.

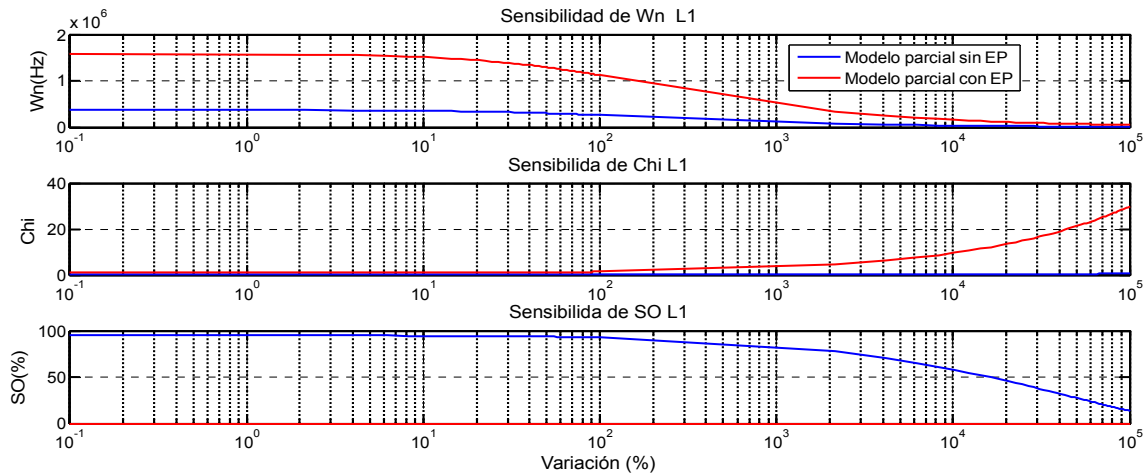


Figura 37 Sensibilidad de los modelos parciales a la variación de L1 en (p.u.)

Otro elemento crítico en el diseño es la capacidad asociada al secundario, como puede observarse en la Figura 38, el aumento de la magnitud de  $C_2$  favorece la oscilación del sistema, debido a la aparición de un pico de resonancia localizado dentro del ancho de banda del sistema completo, este efecto a su vez tiene que ver con el factor Q del filtro.

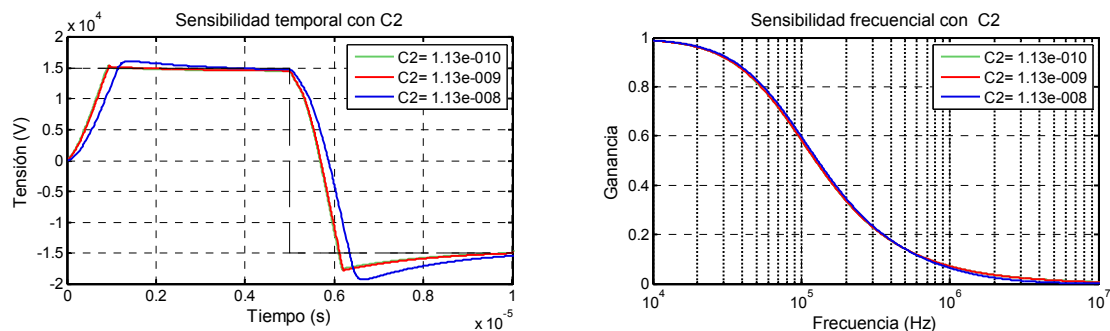


Figura 38 Sensibilidad del sistema frente a variaciones de  $C_2$

De forma similar es posible caracterizar la sensibilidad de los parámetros del pulso frente a la variación de la capacidad del secundario Figura 39.

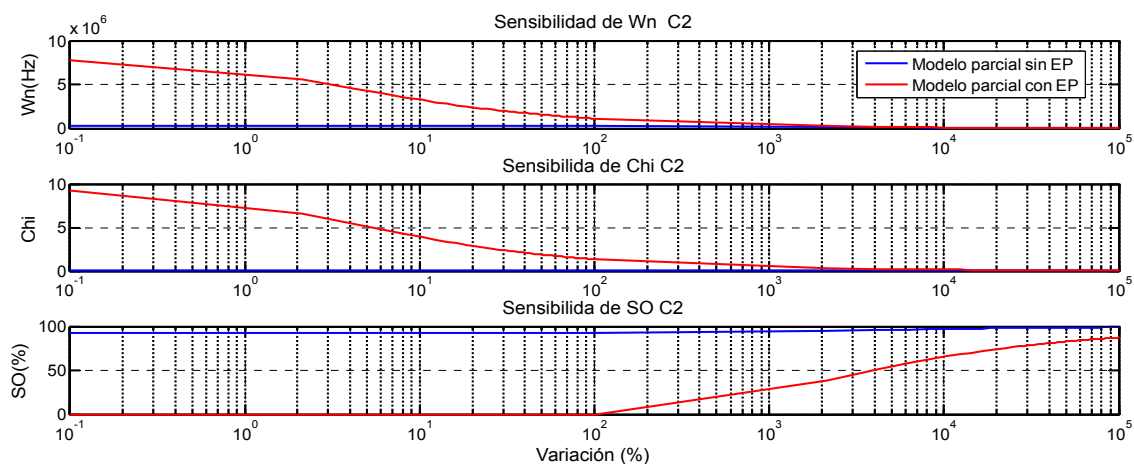


Figura 39 Sensibilidad de los modelos parciales a la variación de  $C_2$  en (p.u.)

En las Figura 40 (sin EP) y Figura 41 (con EP) se realiza un análisis de la sensibilidad de 4 parámetros clave para en el pulso, la sobreoscilación, la frecuencia de resonancia, la constante de amortiguación y el tiempo de respuesta. En todos ellos se observa que la situación más favorable corresponde con la disminución de la inductancia y el aumento de la capacidad, acorde a las Figura 36 y Figura 38. En tales condiciones llega a producirse sobre oscilación incluso en el submodelo con amortiguamiento.

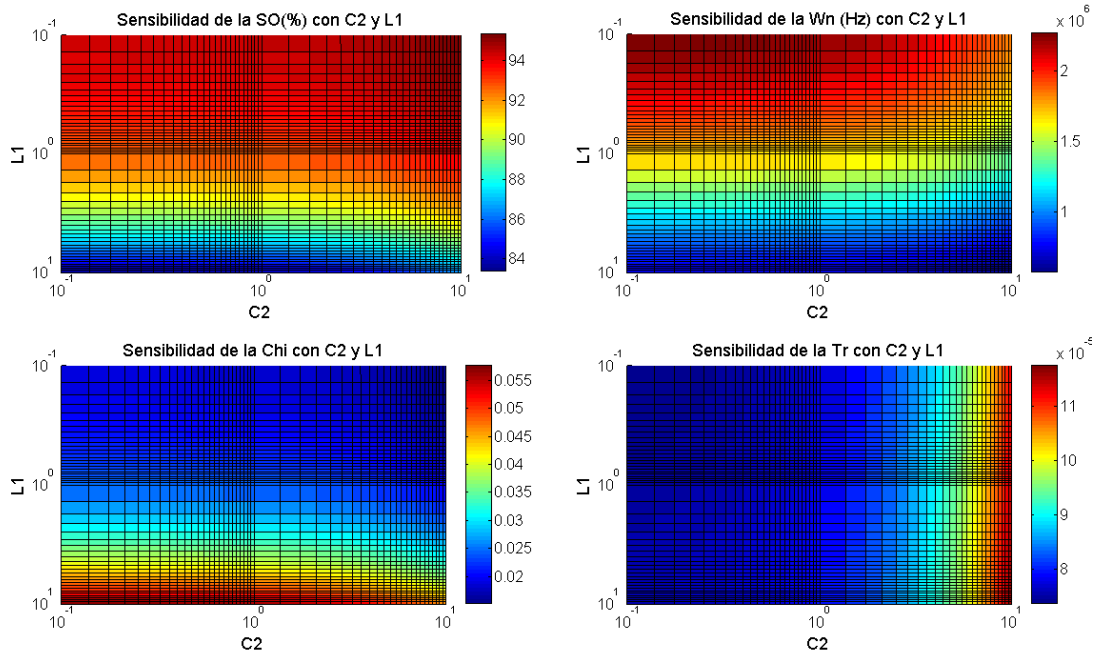


Figura 40 Sensibilidad de la SO,  $T_r$ ,  $\xi$  y  $W_n$  con la variación de  $L_1$  y  $C_2$  (p.u.) para carga sin EP

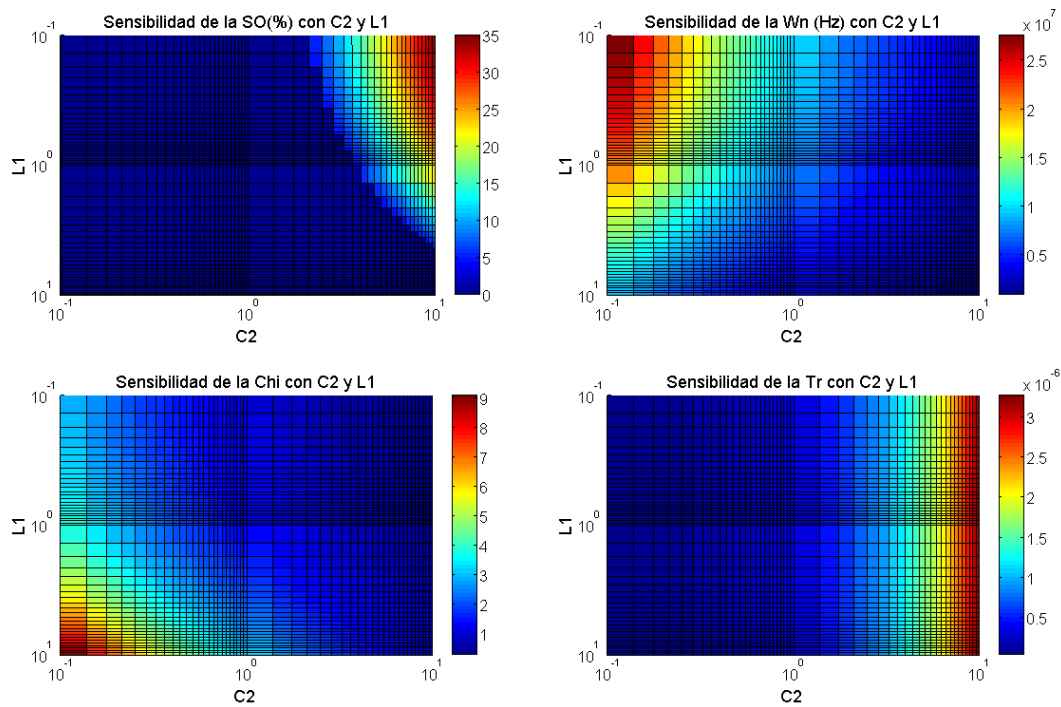


Figura 41 Sensibilidad de la SO,  $T_r$ ,  $\xi$  y  $W_n$  con la variación de  $L_1$  y  $C_2$  (p.u.) para carga con EP

Por último, la selección de un apilamiento con núcleos de baja permeabilidad genera una inductancia de magnetización elevada. Esta magnitud resulta ser un compromiso aceptable entre mantenimiento de pulso y buena dinámica en el establecimiento de la corriente de magnetización en el acoplamiento, tal como muestra la Figura 42.

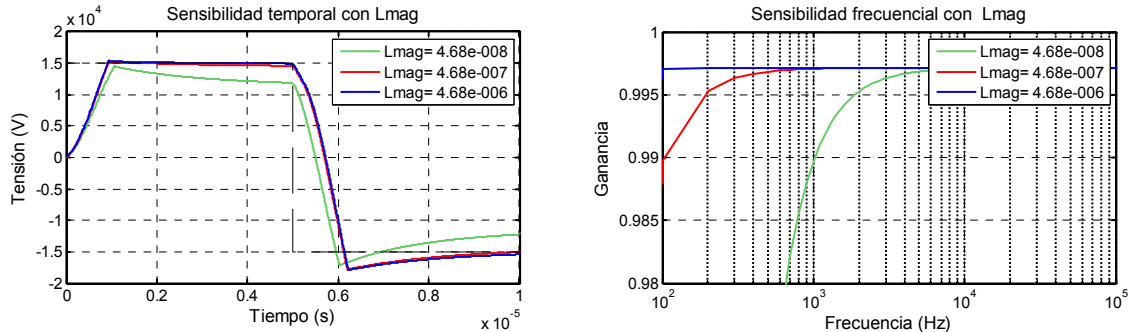


Figura 42 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $L_{mag}$

Se puede concluir que los resultados obtenidos son positivos porque concuerdan conceptualmente con las hipótesis planteadas a lo largo del proceso de diseño.

Además es posible concluir que tanto  $L_1$ ,  $L_2$  como  $C_2$  son parámetros que afectan a los parámetros de  $T_r$  y SO del sistema principalmente. Y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $L_{mag}$  a los parámetros de amplitud y droop del pulso.

Es interesante destacar el efecto de carga de la capacidad  $C_2$ , que deberá considerarse en la construcción de las paletas de acoplamiento en quirófano. Otro efecto a resaltar es que la reducción de  $L_1$ , si bien favorece la reducción del tiempo de respuesta al pulso lo hace a costa de aumentar la sobreoscilación, por lo que interesa mantener un compromiso entre ambos aspectos. Por último, como es lógico, mantener las resistencias de los devanados reducidas favorece el buen acoplo de impedancias con la carga evitando la reducción de la amplitud del pulso sobre el tejido.

## 5 Montaje y verificación experimental

El último paso del trabajo es la fabricación del prototipo y la verificación de las hipótesis planteadas a lo largo del diseño mediante el análisis de los ensayos realizados sobre el prototipo final.

### Ensamblaje del prototipo.

Con el objeto de contar con mayor margen de seguridad, finalmente el prototipo ha sido fabricado con 6 núcleos en vez de 5. Este hecho provocará el aumento de la resistencia e inductancia de ambos devanados debido al aumento de la longitud de las hebras, pero como ventaja permitirá disponer de mayor sección efectiva de núcleo y por tanto de menor saturación del mismo. Particularmente el  $B_{max}$  para un pulso de  $10 \mu s$  se reduce hasta  $0.56 T$ , pudiendo disponer de pulsos de hasta  $15 \mu s$  con la inclusión del nuevo núcleo ( $1.03 T$ ).

El apilamiento se recubre con una cinta de bobinado de alta temperatura, con buenas propiedades eléctricas y térmicas. Otra de las características que aporta este recubrimiento es gran rigidez mecánica al conjunto evitando el movimiento y vibración de los núcleos durante el transporte o incluso durante la aplicación del pulso.

El secundario está compuesto de 4 paquetes de 2000 hebras formando un único cable. Aunque la primera intención fue entrelazar los paquetes para mejorar el factor de empaquetamiento, finalmente no se realizó ya que se planteó la hipótesis del aumento de la inductancia del cable con la torsión de las hebras. Las imágenes de la parte inferior muestran de los distintos pasos llevados a cabo para la el montaje.

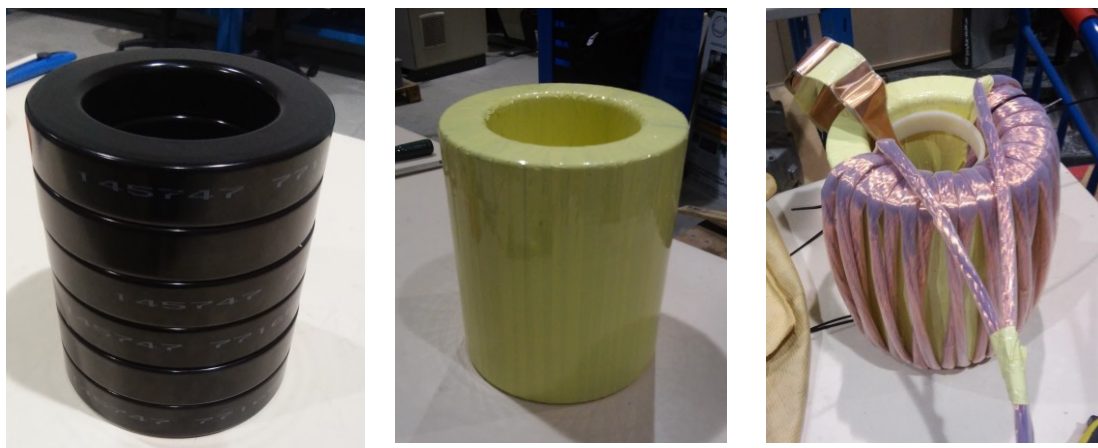


Figura 43 Etapas del proceso de montaje del prototipo: apilamiento de los toroides, recubrimientos aislante y bobinado de los devanados.

El análisis de los distintos componentes ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_d$  y  $L_{mag}$ ) que caracterizan el circuito equivalente planteado requiere una serie de ensayos para su obtención ya que no pueden ser caracterizados a través de una única medida. Además es necesario que en todo momento al hacer uso del modelo equivalente propuesto se están aproximando dichos componentes a un modelo de parámetros de carácter concentrado, mientras en la realidad esto no es exactamente así. Esta aproximación se considera válida por término general en el diseño habitual de acoplamientos ya que no suele producir un error apreciable. A continuación se presenta una batería de ensayos que permitirá caracterizar los componentes reales del prototipo.

### Caracterización de la capacidad entre devanados

La caracterización de la capacidad entre devanados puede realizarse de manera directa mediante el cortocircuito de ambos de devanado consigo mismos, Figura 44. Esta medida debe hacerse con un instrumental de precisión. Para la presente tanda de ensayos se hace uso de un analizador de impedancias de altas prestaciones, modelo Wayne Kerr 4300.

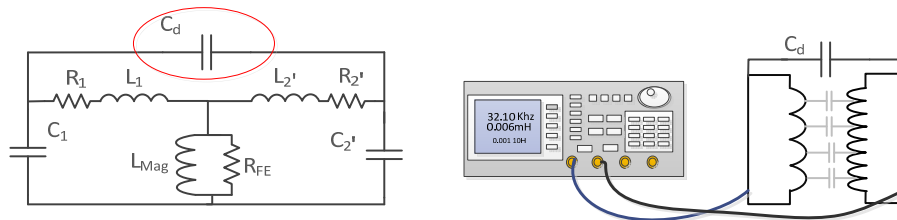


Figura 44 Metodología de caracterización de  $C_d$

Del mismo modo es posible realizar la medición de las capacidades asociadas a ambos devanados como se muestra en la Figura 45.

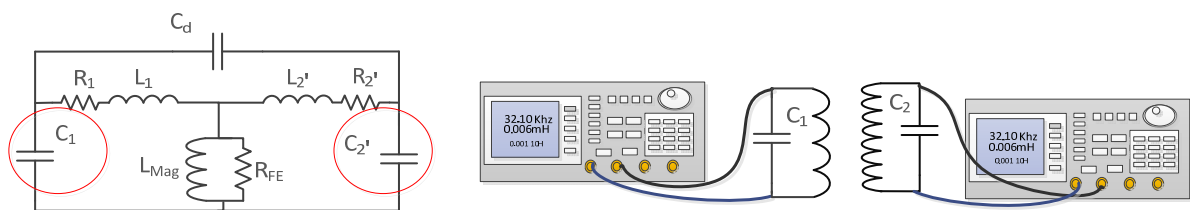


Figura 45 Metodología de caracterización de  $C_1$  y  $C_2$

Para el caso de la  $L_{mag}$  no es posible realizar su determinación de manera directa, pero puede obtenerse de manera indirecta. Despreciando la afección de la  $L_2$  y  $R_2$ , debido a que  $Z_{L_2 R_2} \ll Z_{L_{mag}}$  es posible obtener la frecuencia de resonancia del paralelo  $L_{mag}$  y  $C_2$  a partir de la excitación del secundario con el primario en circuito abierto, de igual modo puede determinarse excitando desde primario y cortocircuitando el secundario.

$$f_{\text{resonancia experimental}} = 1/\sqrt{L_{\text{mag}} \cdot C_2} \quad (15)$$

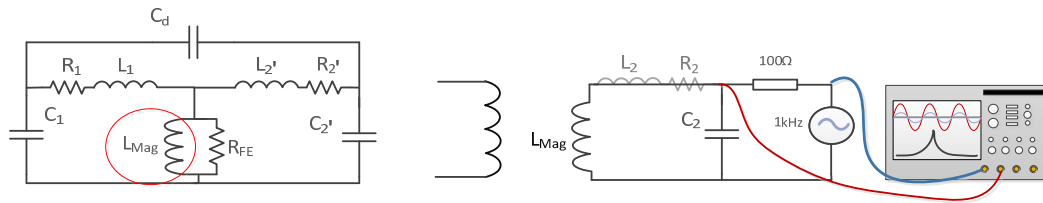


Figura 46 Metodología de caracterización de  $L_{\text{mag}}$

La caracterización de las de inductancias de dispersión puede obtenerse por separado de igual modo que en el caso anterior, a partir de la frecuencia de resonancia de la inductancia de la rama serie y la capacidad de uno de los devanados. Este mismo ensayo puede realizarse con el analizador de impedancias, permitiendo obtener la suma de las resistencias de la rama serie y la inductancia de dispersión serie.

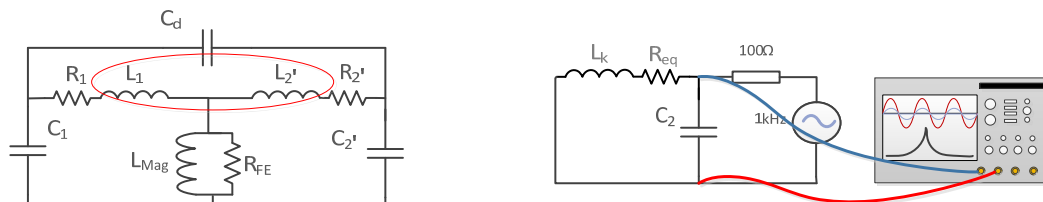


Figura 47 Metodología de caracterización de  $L_1$  y  $L_2$

Para la caracterización de  $R_{Fe}$  no basta con los ensayos en pequeña señal, es necesario la energización del núcleo, para lo cual es necesario aplicar pulsos de señal similares a los de la aplicación final.





## 6 Conclusiones del Trabajo Fin de Máster

Se han estudiado los modelos del tejido a electroporar que se disponen en colaboración con la parte biomédica del equipo de investigación. De este modo se ha propuesto tanto un modelo no lineal (completo) del sistema como de modelos parciales que afectan a cada parte del pulso para la carga propuesta (diámetro 5 cm y espesor 6 cm).

Se ha realizado una revisión del estado de la técnica en la generación de pulsos para electroporación. No se han encontrado propuestas que satisfagan las características técnicas deseadas por el equipo médico. De la búsqueda surge una clasificación (no descrita anteriormente) de las topologías típicas de EP, que se resume en la Tabla 4.

Como consecuencia del estudio de arquitecturas se ha propuesto un diseño concreto. De los bloques funcionales se ha escogido uno especialmente (el acoplamiento) para su investigación. En el caso del resto de bloques (rectificador, convertidor DC-DC) se proponen unas topologías, pero no se desarrollan por considerarse más comunes.

Del análisis del acoplador y su modelo de parásitos, se ha propone una metodología que relaciona parámetros de calidad del pulso ( $T_r$  y  $SO$ , *droop*) con criterios de diseño del transformador. Hecho posible a través del análisis localizado, con dos sub-modelos de orden reducido, orientado al flanco y al mantenimiento del pulso respectivamente.

Otro resultado interesante es la propuesta de una herramienta integrada (Matlab) para el diseño paramétrico del transformador (material, tipo y apilamiento, filástica, aislantes, geometría). Esta herramienta permite extraer un modelo de acoplamiento que, junto al de la carga, puedan validar el diseño. De los parámetros los de resistencia ( $R_1$ ,  $R_2$  y los de inductancia de fugas parásita ( $L_1$ ,  $L_2$ ) se fijan arbitrariamente dejando el modelo corregido para la verificación experimental del prototipo. El tener un modelo simplificado, de conocimiento, que permita abordar los rediseños de una forma sencilla y clara será una aportación para este proyecto de investigación.

A partir de un ajuste concreto de pulso (15kV, 10-100us, 400A) se ha propuesto un transformador concreto. Se han conseguido los materiales y se ha montado. Este prototipo está pendiente ensayos en el momento de la redacción de esta memoria. Especialmente en lo que se refiere a los parásitos menos estimables. El prototipo, junto con un banco de evaluación completo, se probará en los próximos meses en quirófano.

Se ha determinado que para los rangos esperables, tanto el techo de pulso como su forma pueden ser controlados. Es especialmente importante las conclusiones de este TFM respecto a la sobre oscilación en el caso de alcanzar los umbrales de la electroporación. Esto permite tanto identificar el progreso del tratamiento como proponer un control en lazo cerrado basado en la tensión del bus de continua.



## 7 Líneas Futuras

- Realización de un banco de pruebas del prototipo real con cargas patrón de carácter eléctrico para una primera verificación de las características del equipo.
- Desarrollo y fabricación de la etapa de potencia necesaria para la generación de los pulsos, de acuerdo las especificaciones técnicas determinadas por el acoplamiento del presente trabajo.
- Verificar el funcionamiento del sistema completo en ambiente clínico, realizando tratamientos controlados en tejido hepático real porcino. Ensayando diferentes tipos de aplicación y electrodos.
- Diseñar una metodología de control (e identificación on-line del proceso) basada en la estimación corriente – tensión (VI) junto a un lazo de realimentación que permita la regulación de los parámetros de tensión de salida y duración del pulso con el fin de poder realizar tratamientos lo más acordes a la planificación propuesta.
- Diseñar medidas de seguridad para la utilización segura del equipo basada en la detección del mal posicionamiento de la sonda o su falta de conexión. Método que puede desarrollarse a partir del nivel de sobreoscilación de la respuesta al flanco del pulso.



## ANEXO 1 Historia de la electroporación

El interés de este trabajo se centra principalmente en la EPI aunque es inevitable no hablar de EPR. Ambas técnicas hoy en día tienen un campo de aplicación claramente diferenciado, aunque su evolución cronológica fue fuertemente ligada [7].

Los primeros indicios documentales de los efectos del campo eléctrico datan de 1754, donde J.A. Nollet diagnosticó la formación de manchas rojas en tejidos tras haber recibido chispas eléctricas. Descartando el efecto térmico debido a la baja capacidad de corriente de los generadores de la época, se estableció la tensión como fuente del efecto. En 1898 G.W. Fuller utilizaba la destrucción celular por campo eléctrico en técnicas de potabilización, pero desconocía su origen en la permeabilización de la membrana.

En la primera mitad del siglo XX ya se conoce el carácter dieléctrico de la misma y su deterioro irreversiblemente. En 1950, R.Stämpfi aportó la primera cifra sobre la tasa de campo en pulso único que permitía ocasionar la lisis celular, estableciendo el umbral del gradiente de campo en 500 V/cm (potenciales de membrana de 110 mV). En la segunda mitad, se utilizó como germinicidas para el procesamiento de alimentos.

Ya antes de 1970, Venta y Hamilton sentaron las bases de la electroporación irreversible. Llegaron a la conclusión de que el campo eléctrico produce cambios conformacionales en la estructura de la membrana y el orden de importancia viene determinado en primer lugar por la magnitud de campo eléctrico y después por el tiempo de exposición. Además, establecieron el primer modelo para estimar la tensión transmembrana inducida haciendo uso de las expresiones de Maxwell.

En 1972, Neumann y Rosenheck demostraron el carácter no térmico de la EP. U.Zimmerman estableció un máximo asintótico en el efecto de poración para un tiempo entre los 50-100 $\mu$ s y la intensidad de campo eléctrico 2.6 a 2.8 kV, determinando a su vez la tensión de ruptura transmembrana en 1 V. Se demostró también la variabilidad de estos valores asintóticos en función del tipo de tejido.

En 1977, T.Kinosita da un gran paso justificando que la disminución de la temperatura produce efectos similares a la EPI con parámetros de EPR, al frenar la recuperación de la membrana. En 1982 la fusión celular y la introducción de ADN plasmático supusieron un avance en los campos de la biotecnología y medicina, utilizándose la EPR en la inclusión de agentes citotóxicos en células cancerosas, electroquimioterapia.

En 1998 se descubrió el bloqueo vascular por campo eléctrico, dada la reducción del flujo y la aparición de isquemia en tejidos tratados. El estímulo eléctrico induce la vasoconstricción refleja por medio de las arteriolas aferentes, así la permeabilización de las células endoteliales provoca un aumento de la presión intestinal y una disminución

de la presión intravascular que produce el colapso vascular. En este punto se establece la EP como apoyo a los tratamientos farmacológicos.

La EPI se asocia a la necrosis debido a la permeabilización excesiva de la membrana y la ruptura del equilibrio osmótico. Sin embargo a finales de los 90, ya se justificó que la EPI no sólo causa necrosis sino que también induce a la muerte celular con funciones compatibles con la apoptosis, conduciendo a la fragmentación del ADN cromosómico.

Establecidos ya unos parámetros claves por U.Zimmerman, surgieron técnicas asociadas a la parametrización del pulso. Así en 1997, K.H. Schoenbach buscaba pulso de alta amplitud y escasa duración n (nsPEF). Esta técnica intentaba inferir en las estructuras intracelulares sin afectar significativamente la carga de la membrana. Estudios posteriores descartan la no afectación de la carga en la membrana con pulsos menores a ns pero establecen efectos favorables como la inducción a la apoptosis e incluso la reducción de la velocidad de crecimiento de los tumores. Otra variante, el SPEF, se basa en la verticalidad de los flancos de subida de los pulsos seguido de un decaimiento exponencial lento. Esta técnica intenta aunar los efectos asociados a la alta y baja frecuencia, destruyendo así primero el núcleo y después la membrana. Las limitaciones tecnológicas frenan esta técnica como se verá a lo largo del trabajo.

En 2004, R.Danalos y B.Rubinsky proponen el uso de EPI para la ablación de tejidos con pulsos mayores de 5ms, sobre todo para aquellos con alta perfusión con proximidad a vasos. En comparación a las técnicas de ablación térmicas, EPI presenta mejor cicatrización post-tratamiento. Su tratamiento se caracteriza por oclusión microvascular, necrosis celular endotelial y diapeses. Además, la aplicación de EPI provoca un grado alto de contracción muscular que puede ser mitigada con la administración de relajantes musculares. El tejido parenquimal tratado por ablación resulta totalmente necrosado aunque sus transiciones con tejidos otros no son bruscas.

EPI puede aplicarse de forma segura en vecindad de vasos sanguíneos grandes. La matriz conectiva de los vasos sanguíneos se mantiene intacta mientras que el número de células del músculo liso vascular (CMLV) si se reduce considerablemente. Al no observarse patologías como aneurismas, trombos o necrosis, se está aplicando en tratamientos para patologías como las reestenosis y procesos ateroscleróticos.

EPI se establece como un método ablativo singular con capacidad de monitorización en tiempo real, tiempo de procedimiento corto, ablación no térmica y muerte de la célula apóptica controlada y centrada. Además al no requerirse la respuesta del sistema inmune este tratamiento es útil en pacientes con cáncer inmunodeprimidos.

Por último, cabe destacar que la fácil caracterización del tejido y el tipo de pulso permiten al EPI realizar planificaciones de tratamiento muy sencillas.

## ANEXO 2 Efecto del tratamiento de macroelectropolación

El método de aplicación de la tensión de electroporación para tratamiento de tumores hepáticos se lleva a cabo a través de electrodos percutáneos. La sección en contacto del electrodo y la distancia entre los mismos determinan el volumen de tejido a tratar.

Dependiendo del potencial aplicado entre electrodos se producirá la afectación del tejido de manera irreversible. El nivel de campo eléctrico necesario para obtener la EPI del 100% del tejido, sano y tumoral, debe exceder los 2450V. En la Figura 48 se muestra tanto la distribución del campo eléctrico de manera superficial como en un corte longitudinal.

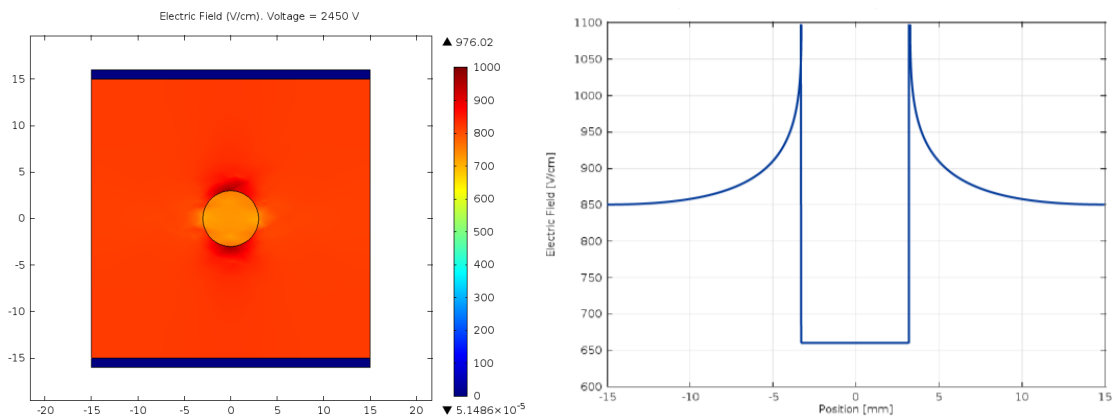


Figura 48 Niveles de campo eléctrico sobre un tejido tras aplicar 2450V.

Existe un claro problema de selectividad, para ello se infunde suero hipersalino (7.5%) a través de la vena porta extra hepática, mejorando la conductividad eléctrica del tejido sano y manteniendo la del tumor constante, Figura 49.

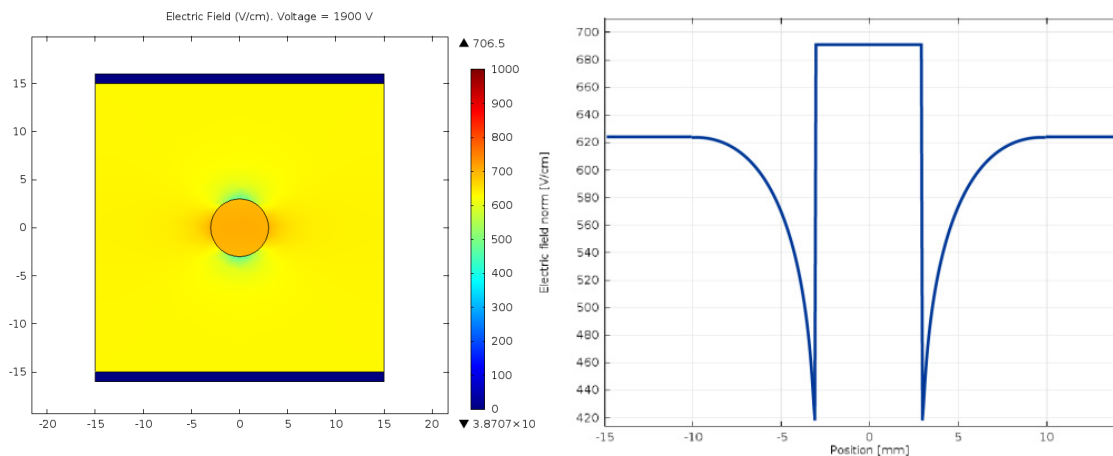


Figura 49 Niveles de campo eléctrico sobre un tejido perfundido con solución salina tras aplicar 1900V.

Al aumentar de manera drástica la conductividad del tejido sano se provoca que con 1900V es suficiente para electroporar el 100% del tumor pero el campo eléctrico en el tejido sano no es suficiente para que sea afectado irreversiblemente. Así pues se puede

establecer una ventana de trabajo en la que conseguir electroporar el tumor sin hacerlo en el tejido sano (1860-2040V).

Una vez conocida la necesidad de infundir y determinados los niveles máximos de tensión para asegurar la no EPI del tejido conjuntivo sano debemos extraer un modelo celular para poder determinar el comportamiento de la célula tumoral, Figura 50

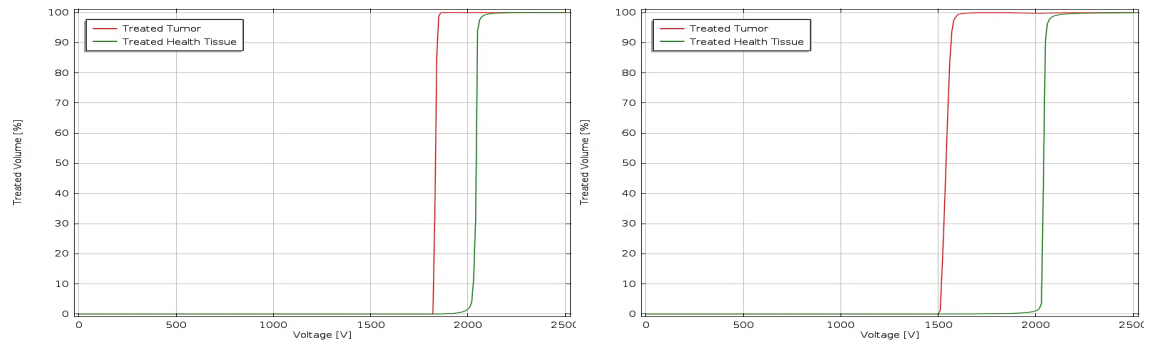


Figura 50 Umbral de poralización del tejido sano frente al tumoral sin y con solución hipersalina



### ANEXO 3 Cambios en la conductividad de la membrana

Durante el pulso la conductividad de la membrana aumenta significativamente. Tras el cese del pulso la conductividad cae drásticamente de forma rápida ( $\ll 1\text{ms}$ ). Posteriormente la conductividad continúa cayendo de forma más lenta hasta el valor inicial e incluso valores inferiores. Este largo tiempo de recuperación coincide con poros de gran tamaño o larga duración y el aumento de la resistividad viene asociada por la reducción de las conducciones debido al espacio que ocupa el agua precipitada dentro de la célula durante el proceso, Figura 51.

Si el tratamiento consiste en una batería de pulsos, queda demostrado el efecto memoria derivado de la no recuperación de la conductividad en el tiempo entre pulsos. Por lo tanto, la conductividad final depende del valor de ésta al inicio, aumentándose gradualmente con el número de pulsos sucesivos.

En la figura se muestra el comportamiento de la conductividad en función del tiempo de exposición para dos niveles de campo eléctrico correspondiente a EPR y EPI.

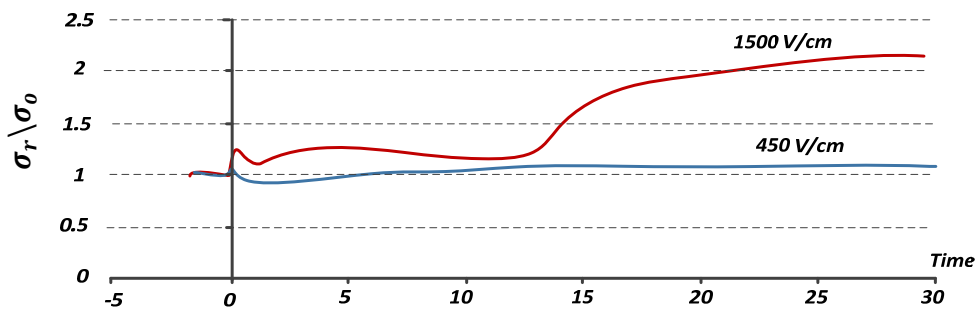


Figura 51 Variación de la conductividad con la tensión y el tiempo de exposición

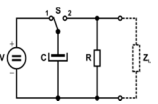
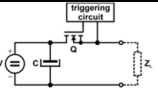
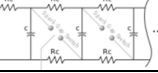
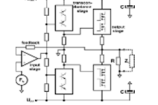
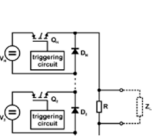
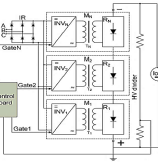
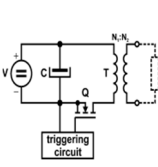
Para el modo reversible (450V/cm), primero se produce un aumento de la conductancia. Luego a los 2 minutos alcanza su valor mínimo debido a un efecto osmótico debido a una oclusión arterial provocando isquemia e inflamación celular. Después la conductancia sube lentamente alcanzando valores altos debido a la EPI (lisis celular) alrededor de los bordes del electrodo.

En el modo no reversible (1500V/cm) se produce un aumento inicial de cerca del 35%. El patrón siguiente hasta los 10 minutos es similar al reversible. Sin embargo a partir de los 10-15 minutos se observa un drástico incremento de la conductividad relacionado con la lisis masiva de las células hepáticas. Así pues queda de manifiesto que el efecto de la EP viene condicionado por la magnitud y posteriormente por el tiempo de exposición.



## ANEXO 4 Revisión de las topologías típicas en electroporación

Tabla 4 Tabla de topologías típicas de EP

	Técnica		Ventajas	Desventajas
Directos	Descarga de condensador		<ul style="list-style-type: none"> <li>Simple y barato</li> <li>Tau descarga: mientras se cumpla <math>R &gt; 10RL</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baja flexibilidad de parámetros: <math>V_0</math> fija</li> <li>Difícil estimar los parámetros de alto y bajo: <i>forma 1º orden</i></li> <li>Baja tasa de repetición: <i>Carga lenta de C</i></li> <li>Generación de chispas: <i>requiere componentes adicionales</i></li> </ul>
	Generador onda cuadrada (transistor)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Construcción simple</li> <li>Mejor control de los parámetros del pulso</li> <li>Permite controlar la tensión de disparo con la fuente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación potencia: límite potencia salida de la fuente.</li> <li>Fluctuación de la tensión de salida: requiere C muy elevada.</li> <li>Elevadas prestaciones de fuente y los interruptores: coste</li> </ul>
	Elevadores pasivos		<ul style="list-style-type: none"> <li>Construcción simple</li> <li>Requiere fuente de bajas prestaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere alta impedancia de carga</li> <li>El rizado en los niveles superiores aumenta</li> </ul>
	Generador analógico arbitraria unipolar/bipolar		<ul style="list-style-type: none"> <li>etapas de amplificación: (V e I), zona lineal</li> <li>Etapas V-&gt; Mosfet amplifica V (4-200V)</li> <li>Etapas I-&gt; Mosfet en paralelo (baja potencia)</li> <li>Alta flexibilidad de los parámetros del pulso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación de la corriente y voltaje de salida debido a la tecnología de los semiconductores (SOA, área operación segura)</li> <li>Requiere fuente con aislamiento galvánico (distinta circuitería)</li> <li>Permiten generar ondas sinusoidales (Requiere tecnología dual (PNP-NPN))</li> </ul>
	Fuente de alta tensión modular		<ul style="list-style-type: none"> <li>Buena dinámica de la salida</li> <li>Alta corriente y tensión de salida</li> <li>[16] Se permite configurar los niveles de salida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alto número de componentes</li> <li>Requiere que la C salida sea al menos 10 veces la de la carga.</li> <li>Se trata conversor DA, amplitud de salida de paso fijo (2N)[16], [20]:</li> <li>-&gt; Al cerrar L todos <i>switch on</i> -&gt; evitar resonancias</li> <li>-&gt; Se desconoce la potencia, se puede estimar la energía.</li> <li>-&gt; Sustituir termistancias por diodos reduce eficiencia pero mejora seguridad</li> </ul>
Indirectos	HVPS Fuentes pulsantes de alta potencia		<ul style="list-style-type: none"> <li>Poseen aislamiento galvánico</li> <li>Topologías conocidas</li> <li>[22] Topología multifase reduce fluctuaciones salida</li> <li>&gt;Reduce altas dimensiones y precio transformadores</li> <li>[33] Alta serialización de apilamiento de hasta 12 IGBT</li> <li>-&gt; Propuesta de circuito de corte: evitar sobretensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desfase de los módulos puede reducir la eficiencia</li> <li>Aumento significativo de componentes y módulos</li> <li>[22] Complejidad del diseño transformador trifásico y su modelado</li> <li>-&gt; Alta tolerancia de la capacidad parasita de los transformadores</li> <li>[33] Poca tolerancia sobretensiones muy importante equilibrado entre módulos.</li> </ul>
	Generador onda cuadrada (transformador impulsos)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora de la seguridad (diseño trafo. saturable)</li> <li>Pulso de alta amplitud: con baja tensión de entrada</li> <li>Requiere un único interruptor</li> <li>Permite controlar energía circulante por I como V</li> </ul> <p>[21] Propone aumentar V (serie) e I(paralelo) módulos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación tiempos : dinámica del trans-&gt; <i>duración pulso y frecuencia de repetición</i></li> <li>Complejo diseño del transformador</li> <li>-&gt; <i>no linealidades densidad de Camp (B) intensidad. Magnética (H)</i></li> <li>Requiere de circuito adicional para desmagnetizar trafo</li> <li>-&gt; <i>Puede desmagnetizarse durante al carga, onda cuasi bipolar</i></li> <li>[21] Alto número de componentes y transformadores.</li> <li>Se precisa la descarga de C toda energía de L acabe en C</li> </ul>

## ANEXO 5 Conceptos básicos del transformador monofásico

Un transformador es un circuito eléctrico que permite la transmisión de potencia eléctrica por medio de un acoplamiento magnético.

### Modelo ideal de un transformador

La relación que existe entre la magnitud de corriente eléctrica circulante por el devanado de excitación (I) y la magnitud de flujo magnético (H) inducida en la trayectoria circular del núcleo magnético, queda reflejada por la ley de Ampere (16).

$$\oint H \cdot dl = N \cdot I \quad (16)$$

Al establecerse una intensidad de flujo magnético a través de un material, la densidad de flujo magnético (B) en él aumentará. Y lo hará proporcionalmente a la curva de permeabilidad ( $\mu$ ) del material que lo compone, Ley Biot-Savat, (17). Por norma se denotará como  $\mu_0$  cuando se haga referencia a la permeabilidad del aire, material no magnético y  $\mu_r$  cuando se quiera expresar la permeabilidad del material frente a  $\mu_0$ .

$$B = \mu \cdot H \quad (17)$$

Este proceso permite la conversión de potencia eléctrica en potencia magnética. Si a su vez localizamos un segundo arrollamiento en la sección normal a B, la fuerza electromotriz ( $\varepsilon$ ) que se induce en los extremos del inductor al oponerse a la derivada de flujo magnético, provoca la circulación de corriente eléctrica por el mismo, Ley Faraday (18). Este es el fundamento del funcionamiento de un transformador.

$$\varepsilon_N = -N \cdot \frac{d\Phi}{dt} \quad (18)$$

Si dichos arrollamientos se realizan sobre un material ferromagnético los rendimientos de las transformaciones aumentan drásticamente. De este modo suponiendo la resistencia eléctrica de los devanados despreciable y la reluctancia magnética ( $\mathfrak{R}$ ) del núcleo nula ( $\mu = \infty$ ) se obtiene un acoplamiento ideal y por tanto unos criterios de calidad de la señal acoplada también ideales.

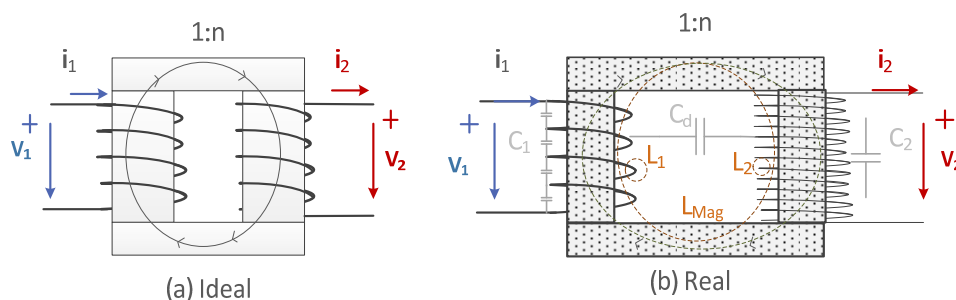


Figura 52 (a) Modelo ideal transformador monofásico (b) Modelo real monofásico

Modelo real de un transformador

El objetivo de este apartado es poder caracterizar los efectos no ideales que se manifiestan en un transformador real y que se han presentado en la Figura 52. Caracterizar de forma analítica todos los efectos parásitos de un transformador resulta de gran complejidad [30] y en muchas ocasiones, ese nivel de detalle carece de operatividad según las expectativas de la aplicación. El objetivo es establecer los parámetros eléctricos mínimos para poder establecer una metodología de diseño de cierta fiabilidad. Por ello, para la obtención del modelo adoptado en el presente trabajo se han adoptado algunos modelos previos como los expuestos en [23] o [26] que resultan abordables, sus circuitos equivalente se muestran en la Figura 53.

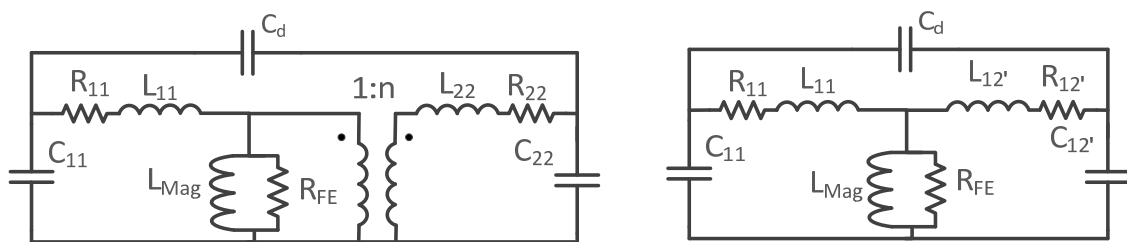


Figura 53 Circuito equivalente de del modelo real de un transformador monofásico

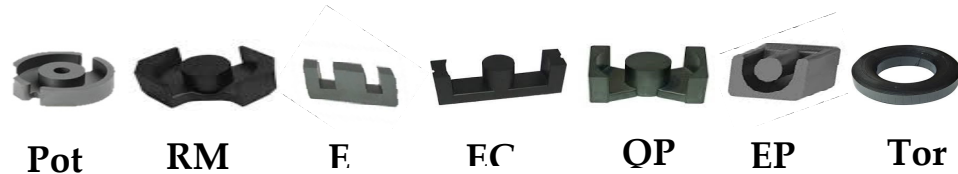
Los componentes que determinan el circuito equivalente pueden diferenciarse en dos grupos, los que dependen del núcleo y los de los devanados.

Para el caso de los devanados existen 3 parámetros clave. Anteriormente se idealizó la resistividad eléctrica de ambos devanados despreciándola, en el modelo real tanto  $R_{11}$  como  $R_{22}$  están determinadas por la geometría de los conductores de los devanados, sección y longitud, y la conductividad del material. Otro efecto es el debido a que la permeabilidad magnética del núcleo no es infinita y la del aire no es nula, por lo tanto se produce dispersión de campo magnético en el arrollamiento. Este efecto se caracteriza mediante la inserción de los parámetros  $L_{11}$  y  $L_{22}$ , autoinductancias. De este modo, las pérdidas asociadas a la fuga de flujos serán proporcionales a la corriente circulante por cada devanado. Por último existen efectos capacitivos entre conductores dentro de un mismo devanado  $C_{11}$  y  $C_{22}$  así como entre ambos arrollamientos  $C_D$ . Efectos producidos por el tipo de aislante en los arrollamientos, la geometría o el tipo de bobinado son algunos de los parámetros que junto a los procedimientos expuestos en [29] permiten caracterizar dichas capacidades.

Respecto al núcleo, aparecen dos parámetros importantes. En el caso de  $L_{Mag}$  el parámetro representa la reducción del flujo efectivo que alcanza al secundario del transformador debido a la existencia de una reluctancia magnetizante no nula en el núcleo. En el caso de  $R_{Mag}$  se caracterizan las pérdidas producidas en el núcleo debidas a los efectos de histéresis magnética y corriente de Foucault.

## ANEXO 6 Parámetros constructivos del núcleo

El punto de partida en el diseño de un transformador es seleccionar la estructura del núcleo. Ésta condiciona la disponibilidad del material, el tipo de bobinado a utilizar y delimita a su vez las características de los componentes a través de parámetros indirectos como: volumen de cobre, tamaño del entre hierro o tipo de arrollamiento. A fin de poder determinar algunas de las ventajas o desventajas de los distintos formatos disponibles a nivel comercial, se ha realizado una tabla que resume brevemente sus características.



Material	Pot Core	RM Cores	Núcleos E	EC, ETD	Núcleos PQ	Núcleos EP	Toroides
Coste núcleo	Alto	Alto	Bajo	Medio	Alto	Medio	Bajo
Coste Carrete	Bajo	Bajo	Bajo	Medio	Alto	Alto	Ninguno
Coste Bobinado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Flex. devanado	Bueno	Bueno	Muy Bueno	Muy Bueno	Bueno	Bueno	Pobre
Montaje	Fácil	Fácil	Fácil	Medio	Fácil	Fácil	Ninguno
Flex. Estructura	Bueno	Bueno	Bueno	Justo	Justo	Bueno	Pobre
Disipación	Pobre	Bueno	Muy bueno	Bueno	Bueno	Pobre	Bueno
Blindaje	M. bueno	Bueno	Pobre	Pobre	Justo	Muy bueno	Bueno

Para el desarrollo del prototipo se selecciona el tipo de estructura toroidal. La principal utilidad de esta estructura en la aplicación es que su geometría permite maximizar el aislamiento entre ambos devanados evitando ruptura dieléctrica entre ellos. Es posible colocar una separación aislante entre ambos si fuera necesario, aumentando la rigidez dieléctrica y disminuyendo su capacidad parásita.

Otro aspecto clave a la hora de desarrollar prototipos con características especiales es la disponibilidad de encontrar productos comerciales. Esta estructura al sinterizarse en una sola pieza, su coste es bajo y existe una amplia variedad de materiales y tamaños. De cara al bobinado, no requiere montaje ni componentes adicionales como carretes. Y aunque el coste de bobinado industrial es más elevado, en este caso al realizarlo manualmente no es un parámetro decisivo. La ausencia de piezas provoca la ausencia de vibraciones mecánicas y por tanto de efecto acústico. Aunque el armónico fundamental pueda encontrarse localizado fuera del espectro audible, componentes de menor frecuencia pueden manifestarse dada la naturaleza de la señal, cuadrada.

Finalmente, dado que el bobinado puede realizarse en una o dos capas debido a su bajo número de vueltas, se minimiza el efecto de *leakage*, flujo disperso. Éste provoca no sólo la reducción de pérdidas de flujo propiamente sino también el aumento del blindaje magnético y la reducción de emisiones.

## ANEXO 7 Materiales magnéticos para núcleos

En la selección de un núcleo existen infinidad de parámetros a tener en cuenta: requerimiento de energía a almacenar, espacio, coste, tolerancia a fallos, rendimiento, estabilidad con la temperatura y fiabilidad. A modo de resumen se plantea este anexo con la finalidad de aportar conocimientos suficientes para poder seleccionar de forma acertada el material magnético a utilizar para esta aplicación.

La primera clasificación en materiales magnéticos se realiza entre: materiales blandos y duros, Figura 54. Los materiales blandos son aquellos cuya imantación y desimantación resulta fácil. En términos técnicos se habla de materiales con bajos campos remanentes y curvas de histéresis magnéticas muy estrechas. Por tanto este tipo de materiales presenta bajas pérdidas de energía en cada ciclo, características ideales para aplicaciones de corriente alterna como las actuales. Por el contrario, los materiales duros se utilizan en la construcción de motores y de generadores de corriente continua.

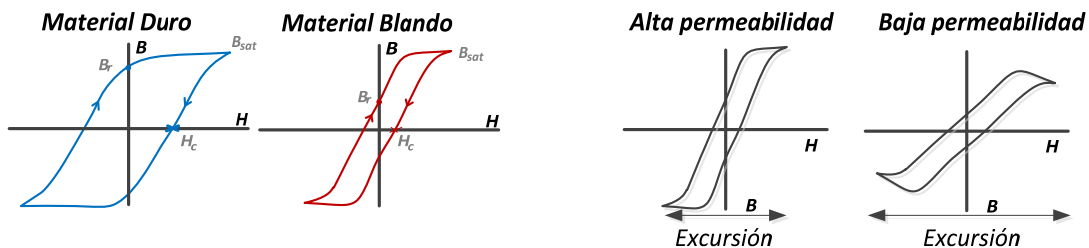


Figura 54 a) Materiales duros y blandos b) Materiales con alta y baja permeabilidad

Dentro de los materiales blandos que son los de interés para esta aplicación hay gran variedad de grupos o tipos dependiendo de su naturaleza. Pero principalmente son destacables tres grupos: ferritas blandas, aleaciones amorfas y las estructuras nanocrystalinas. La física actual de estos materiales varía en un espectro de  $B_{sat}$  de 0.3-1.8T para los materiales blandos hasta los 2.2T para los materiales más exóticos como puede ser el supermendur (cobalto-hierro\_vanadio), Figura 55.

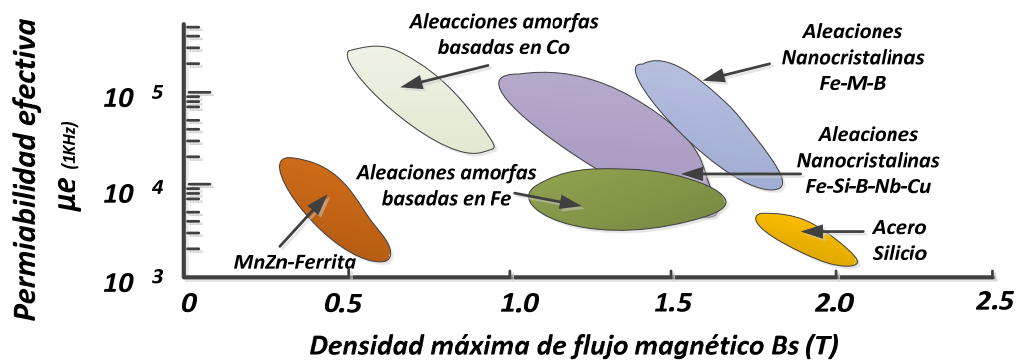


Figura 55 Localización de los materiales según sus características

Los materiales con estructuras nanocrystalinas principalmente basada en Fe (Fe-Si-B, 'Finemet') con adición de Nb y Cu, este tipo de compuestos se forman a partir de granos de bajo tamaño a altas temperaturas por encima de la de cristalización. Esta elaboración proporciona materiales con altas saturaciones (1,2T) y presentan buenas propiedades respecto a pérdidas a altas frecuencias, comparables a los materiales amorfos de cobalto. Estos materiales destacan en todas las características frente a otros pero poseen niveles de saturación menores que algunos materiales amorfos con base de Fe. Para solventar esta problemática existen otro tipo de estructuras nanocrystalinas denominadas 'NanoPerm' basadas en Fe (Fe-Zr-B), su concentración de Fe es mucho mayor y sus niveles de saturación más elevadas (1.6-1.7T). Los materiales nanocrystalinos presentan las pérdidas de energía más bajas que cualquier otro material, pero presentan gran fragilidad. Además su coste y disponibilidad comercial están muy limitados en cuanto a dimensiones.

Las ferritas son materiales homogéneos compuestos de óxidos, principalmente de hierro. La ferritas blandas se dividen principalmente en dos categorías: manganeso-Zinc y nickel-zinc, la diferencia más significativa es que las Mn-Zinc presentan gran permeabilidad y las Ni-Zn alta resistividad. Como rasgos generales se puede establecer que las ferritas poseen elevadas permeabilidades pero valores de campo máximo bastante reducidos. Una de las opciones para trabajar con estos materiales es aumentar su área (*cross section*) pero su volumen y peso se hacen incompatibles con algunas aplicaciones, por lo que por norma general requieren de un corte o gap. Este corte permite aumentar considerablemente su reluctancia produciendo una inclinación significativa de su curva de histéresis, de este modo se permite aumentar el campo de saturación a costa de reducir drásticamente la permeabilidad evitando una rápida saturación del material, Figura 56.



Figura 56 Métodos para evitar la saturación del material

La despermeabilización del núcleo puede realizarse de manera discreta, o corte o distribuido. Esta técnica se aplica a los núcleos de polvo compacto (*powder cores*). La principal ventaja del método distribuido es la eliminación de la separación física que presenta pérdidas de dispersión, EMI, ruido acústico y no reducción de las pérdidas de Foucault tan efectiva como en disperso. Esta tecnología suele ser la más utilizada en los materiales amorfos.



El proceso de fabricación es clave, por lo tanto a continuación se presenta una relación entre las características de producción y las propiedades que otorgan a los materiales.

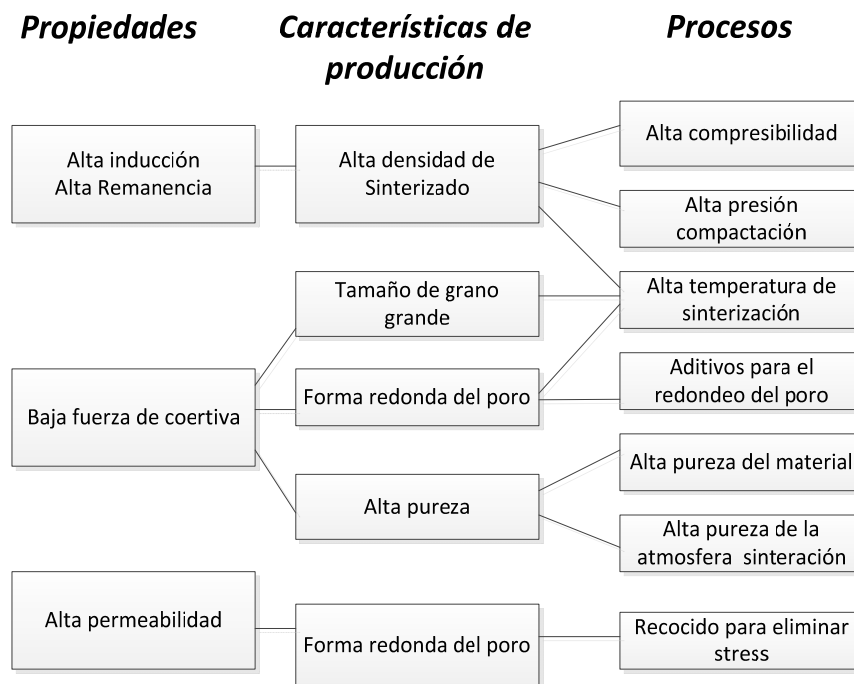


Figura 57 Propiedades derivadas del proceso de sinterización del núcleo

En la tabla se realiza una revisión de los principales parámetros característicos de los materiales más utilizados.

Material	$\mu$ inicial	$B_{max}$	$T_{cuire}$	Frecuencia
Fe	250	2.2	770	60-1000 Hz
Si-Fe(no orientado)	400	2	740	60-1000 Hz
Si-Fe(orientado)	1500	2	740	60-1000 Hz
50-50 Ni Fe	2000	1.6	360	60-1000 Hz
79 Permaloy	12.000-100.000	0.8-1.1	450	1kHz-75kHz
Amorphous alloy B	3000	1,5-1,6	370	< 250kHz
Amorphous Alloy E	20.0000	0,5-0,65	20	< 250kHz
Permalloypowder	14-550	0,3	450	10kHz-1MHz
High Flux powder	14-160	1,5	360	10kHz-1MHz
Kool Mu powder	26-125	1	740	< 10kHz
Iron powder	5-80	1	770	100kHz-100MHz
Ferrita -MnZn	750-150.000	0,3-0,5	100-300	10kHz-2MHz
Ferrita-NiZn	10-1.500	0,3-0,5	150-450	200kHz-100MHz
Co-Fe 50%	800	2,4	980	-

Finalmente tras seleccionar el tipo de material a utilizar, material amorfo con base de Fe, falta discernir cuál es el más propicio para este caso.

### Aleaciones amorfas de basadas en Fe

La selección de este tipo de estructuras viene determinada principalmente por el mantenimiento de su permeabilidad inicial para un ancho de banda de hasta 1MHz. Esta permeabilidad es de valores bajos, permitiendo por un lado evitar las pérdidas asociadas a circulación a través del núcleo (Foucault) y por otro que el núcleo almacene energía. De manera indirecta esto permite disponer de tasas de saturación elevadas desde 1 a 1,7 Teslas.

Existen varias aleaciones amorfas basadas en Fe, esta tabla resume las principales.

Características	MPP	High Flux	Kool M $\mu$ ®	XFlux
<b>Rango Frecuencias</b>	60 Hz-1MHz	60 Hz-200kHz	60 Hz-500kHz	60 Hz-25kHz
<b>Permeabilidad</b>	14-550	14-160	26-125	26-60
<b>Perdidas Núcleo</b>	Muy bajas	Moderadas	Bajas	Moderadas
<b>Per vs DC bias</b>	Buena	Muy buena	Buena	Excelente
<b>Saturación</b>	0.75 T	1.5 T	1.1T	1.6 T
<b>Contenido Nickel</b>	80%	50%	0%	0%
<b>Coste Relativo</b>	Alto	Medio	Muy bajo	Bajo

Dado el ancho de banda de la aplicación, los tres materiales a evaluar serán MPP, Highflux y Kool M $\mu$ . La selección del material dependerá del campo máximo que debe absorberse durante el pulso, dichas especificaciones se comentan en el ANEXO 8.

Principalmente la mejor opción cuando el coste y la disponibilidad de material no es un problema es el High Flux, presenta las mejores prestaciones a excepción de las pérdidas de núcleo. La segunda mejor opción es el Kool mu, que presenta mejores prestaciones que el HighFlux pero con un precio mucho más reducido.

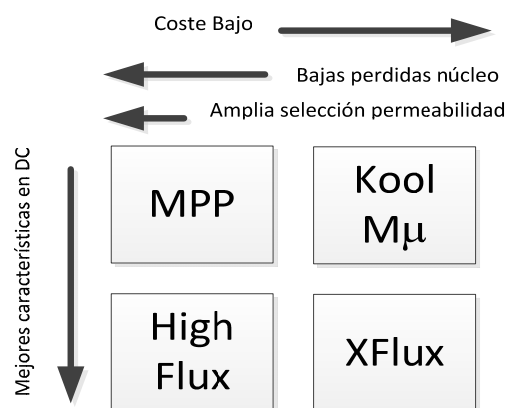


Figura 58 Diagrama comparativo de los materiales de núcleo de polvo.

## ANEXO 8 Selección del núcleo comercial más favorable

Como primera aproximación se seleccionará un núcleo toroidal de material ferromagnético, al tratarse de un circuito magnético homogéneo las líneas de campo magnético describirán trayectorias de campo cerradas minimizando el flujo disperso.

Así como la ley de Faraday describía la Fmm inducida en función de B,

$$\varepsilon = v = -n \cdot \frac{d\phi}{dt} \rightarrow \int \varepsilon \cdot dt = \phi = B \cdot S \quad (19)$$

Inversamente podemos determinar cuál es el campo máximo soportable por el núcleo para unas condiciones de excitación determinadas, pulso de amplitud  $\varepsilon$  y duración T.

$$\Delta B = B_{max} - B_{inicial} = \frac{1}{n \cdot A_e} \cdot \int_{t_0}^{t_p} v \cdot dt = \frac{v \cdot T}{n \cdot A_e} \quad (20)$$

Si por el contrario disponemos del valor de campo máximo que soporta el material podemos despejar la sección efectiva requerida para evitar la saturación.

$$A_{e_{min}} = \frac{v \cdot T}{n \cdot B_{max}} \quad (21)$$

Como criterio de diseño se requiere asegurar la no saturación del núcleo. Al utilizar un núcleo de alta permeabilidad y al poseer ambos bobinados una gran área así se puede suponer que el B en la sección del núcleo es uniforme.

El pulso de excitación obedecerá a las siguientes características:

$$V_{primario} = V_{secundario} / r_t = 15000 / 25 = 650 \text{ V } T=100\mu\text{s} \quad (22)$$

Se busca maximizar 3 parámetros: BW, Ae y Bmax. Como se mencionó en el ANEXO 7, el tipo de material deseable sería una aleación amorfa de FE con  $B_{max}$  alto. De acuerdo a esto se debe seleccionar un modelo comercial con la mayor área disponible.

El modelo de dimensiones 165x102x31mm de Magnetizs está disponible para los 3 componentes. Se realizará un barrido para los 3 materiales propuestos anteriormente en función de la tensión del pulso, para un periodo fijo, y para varios apilamientos.

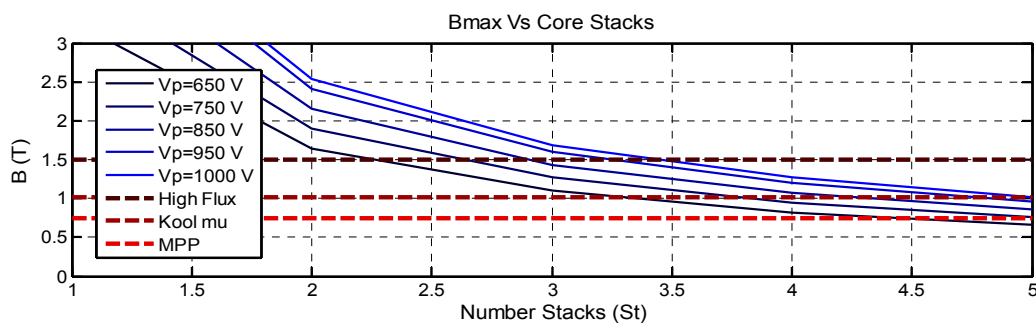


Figura 59 Comparativa de nivel máximo de saturación para el núcleo con 3 materiales.

El material que mejor comportamiento manifiesta es el High flux, pero es un material que la compañía continua en desarrollo para estas dimensiones.

Finalmente se selecciona Kool  $\mu$ . El siguiente paso es determinar el número de núcleos a apilar para evitar la saturación del núcleo como muestra la Figura 60.

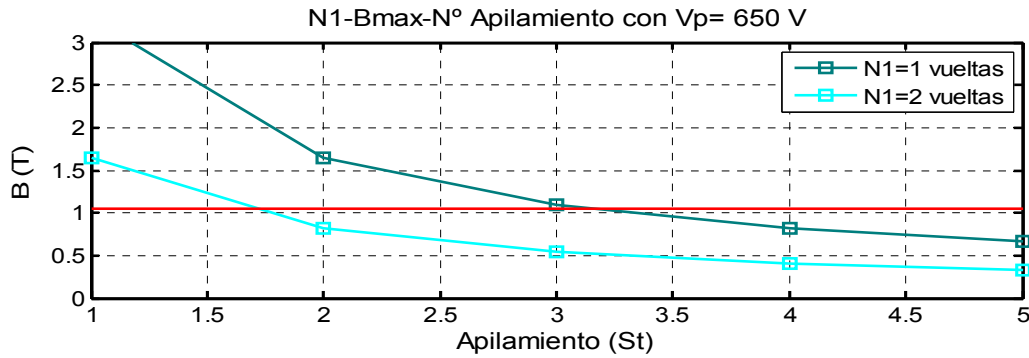


Figura 60 Relación entre Bmax soportado por el núcleo en función de número de apilamiento

La relación entre la duración del pulso y el número de núcleos requeridos para su mantenimiento en un rango entre 10-100  $\mu$ seg, se presenta en la Figura 61.

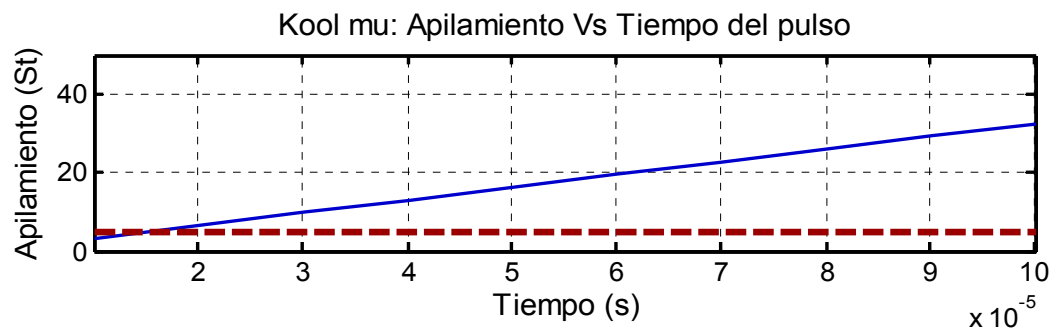


Figura 61 Relación entre duración del techo del pulso y número de apilamientos

Con la selección de 5 núcleos no es posible exceder una duración del techo del pulso de 15  $\mu$ seg, una magnitud todavía alejada de los 50  $\mu$ seg deseados, frecuencia de 10Khz.

## ANEXO 9 Optimización y cálculo de la filástica de los devanados

El presente anexo intenta representar conceptos básicos necesarios para la selección de la filástica de la presente aplicación, así como realizar los cálculos oportunos para su obtención.

### *Criterios de selección del conductor*

Una vez se dispone de las características geométricas del núcleo seleccionado es el momento de determinar qué tipo de filástica ha de bobinarse en el mismo.

De acuerdo a esta aplicación, el tipo de núcleo es de geometría toroidal con un gran diámetro y considerable altura debido a los apilamientos realizados. Además dada la relación de transformación tan exigente (1:25) y las altas magnitudes de tensión en el secundario y corriente en el primario, la estructura del mismo es un poco especial.

En el caso del primario al sólo requerirse una espira pero de gran sección se propone el uso de un pletina. Mientras que para el secundario se hará uso de cable con un gran aislante debido a la alta tensión entre espiras de este devanado. Además dada la alta frecuencia de trabajo, efectos parásitos derivados de la circulación de la corriente de forma pelicular o efecto skin van a manifestarse. Por ello, la pletina se sustituye por varias pletinas de *cooper foil*, consistente en láminas de cobre con bajo espesor, dispuestas en paralelo y el devanado del secundario se fabricará con hilo de Litz.

Para poder obtener una optimización de la resistencia de ambos devanados, las áreas de cobre de ambos deben ser equivalentes y así intentar equilibrar la densidad de corriente en ellos. Aprovechando la inclusión de un material aislante entre éstos se intentará llenar toda el área interna disponible en cada semicírculo.

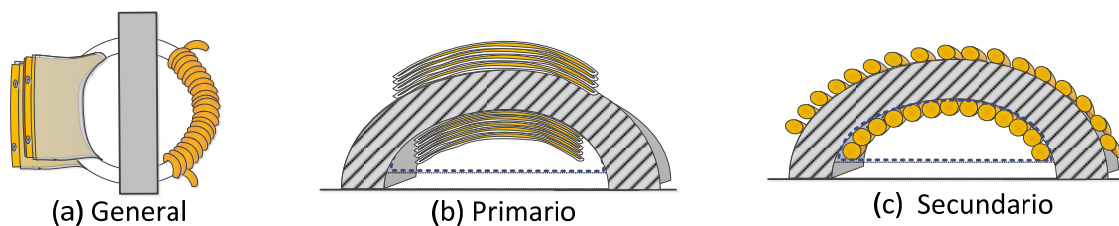


Figura 62 Vista general del núcleo (a), vista del devanado de primario (b) y secundario (c).

Un parámetro importante es el llamado factor de empaquetamiento que va de 0-1 donde 1 es todo cobre y 0 todo aislante. Generalmente una postura conservadora frente a este parámetro exige cuantificarlo entre 0.3-0.4.

Para la estimación de la resistencia no es necesario utilizar la conductividad del cobre a altas temperaturas mientras se verifique que no se produce cambio apreciable de la misma durante el procedimiento, es suficiente con utilizar la concerniente a 25°C. Y este escaso calentamiento puede aproximarse dado que aunque los pulsos son de gran potencia, son de escasa duración y las baterías muy espaciadas en el tiempo.

### Criterio de selección del aislante.

A continuación se presentarán unos conceptos simples sobre los materiales aislantes eléctricos y el procedimiento consecuente para seleccionar uno de acuerdo a las especificaciones solicitadas por la aplicación.

El material dieléctrico es aquel que puede ser polarizado en presencia de un campo eléctrico y no circula carga eléctrica a través de él. La polarización en el eje del campo de las moléculas constituyentes provoca una reducción del campo eléctrico global. El término que cuantifica la capacidad de polarización es la permeabilidad y ésta se suele expresar de manera relativa a la del vacío ( $\epsilon_0$ ), denominándose permeabilidad relativa ( $\epsilon_r$ ) o constante dieléctrica. Generalmente el término aislante denota ausencia de circulación de corriente, mientras que el término dieléctrico manifiesta almacenamiento de energía.

Por este motivo, al utilizar un aislante eléctrico introducimos de manera indirecta un dieléctrico entre los conductores, favoreciendo la formación de capacidades parásitas entre los conductores de espiras contiguas. La siguiente tabla recoge alguno de los materiales más comunes a nivel comercial.

	Material	Abr	T <sup>a</sup> (°C)		Ten. rup kW/mm	$\epsilon_r$ (10 <sup>-3</sup> )	Res. Vol. ( $\Omega$ .cm)	Loss Fact (tan $\delta$ )	Rest. Tra N/mm <sup>2</sup> )
Termoplásticos	Polyninyl Chloride	PVC	-30	+70	25	4	10 <sup>12</sup> 10 <sup>15</sup>	4 · 10 <sup>-2</sup>	10-25
	High density polythene	LDPE	-50	+70	70	2.3	10 <sup>17</sup>	2 · 10 <sup>-4</sup>	20-30
	Low density polythene	HDPE	-50	+100	85	2.3	10 <sup>17</sup>	3 · 10 <sup>-4</sup>	30
	Polyurethane	PUR	-40	+95	20	4.0-6.0	10 <sup>12</sup>	2.3 · 10 <sup>-4</sup>	300-600
	Polyamide	PA	-40	+80	30	3.5-7.0	10 <sup>14</sup>	2 · 10 <sup>-2</sup>	50-180
	Ther. Polyolefin elastomer	PO	-40	+120	30	2.7-3.6	5 · 10 <sup>14</sup>	1.8 · 10 <sup>-2</sup>	>6
	Ther.Polyester elastomer	PE	-70	+125	40	3.7-5.1	10 <sup>12</sup>	1.8 · 10 <sup>-2</sup>	3-25
Termoestables	Styrene triblock copolymer	PS	-70	+125	30	2.5	10 <sup>16</sup>	1 · 10 <sup>-4</sup>	9-25
	Chlorophenol Rubber	CR	-40	+100	20	6.0-8.0	10 <sup>13</sup>	5 · 10 <sup>-2</sup>	25
	Silicon Rubber	SIR	-60	+180	20	3-4	10 <sup>15</sup>	6 · 10 <sup>-3</sup>	5-10
	Ethylvinylacetate	EVA	-30	+125	30	5-7	10 <sup>13</sup>	2 · 10 <sup>-2</sup>	5
Alta temp.	Ethylene propylene Rubber	EPR	-30	+120	20	3.2	10 <sup>14</sup>	3.4 · 10 <sup>-2</sup>	5-25
	Poly-butylene trephthalate	PBTP	-60	+80		3.0-4.0	10 <sup>18</sup>		50-100
	Polytetrafluorethylene	PTFE	-190	+260	20	2.1	10 <sup>18</sup>	3 · 10 <sup>-4</sup>	14-40
	Tetra-fluor	FEP	-100	+200	25	2.6	10 <sup>18</sup>	3 · 10 <sup>-4</sup>	20-25
	Ethylene tetrafluorethylene	ETFE	-100	+150	36	2.6	10 <sup>18</sup>	8 · 10 <sup>-4</sup>	40-50
Perfluoralcoxi polymer	PFA	-190	+260	25	2.1	10 <sup>15</sup>	3 · 10 <sup>-4</sup>	30	

Finalmente la selección del ETFE o teflón parece la más favorable, aunque presenta temperaturas algo menores posee la tensión de ruptura más elevada y una permeabilidad baja. El único inconveniente es su rigidez media, aunque es apropiada para devanar sin problemática dado su espesor.

### Cálculos justificativos

A continuación se realizarán los cálculos necesarios para la caracterización del devanado, cálculos similares a los de la aplicación desarrollada, ANEXO 9.

Tomando como antecedentes los datos obtenidos de la selección del núcleo del apartado anterior, un apilamiento de 5 toroides con una permeabilidad de  $\mu=26$ .

### Cálculo de los parámetros asociados a los componentes magnéticos

Para el cálculo de la rama de vacío el fabricante suministra una serie de expresiones obtenidas del registro de experiencias previas, aunque es cierto que existen expresiones analíticas, dependen de muchos factores de orden elevado difíciles de caracterizar, por este hecho se hace uso de la caracterización del fabricante:

$$L_{mag} = Al \cdot N^2 \cdot 10^{-3} \cdot Stacks = 468 \cdot 10^{-3} nH \rightarrow L_{mag} = 468 \cdot 10^{-9} H \quad (23)$$

Para el cálculo de la  $R_{fe}$  es necesario conocer las pérdidas por volumen que presenta el material de dicha permeabilidad a la frecuencia de operación. Los coeficientes que terminan la curvas de pérdidas del material son suministradas por el fabricantes y pueden visualizarse en la Figura 63.

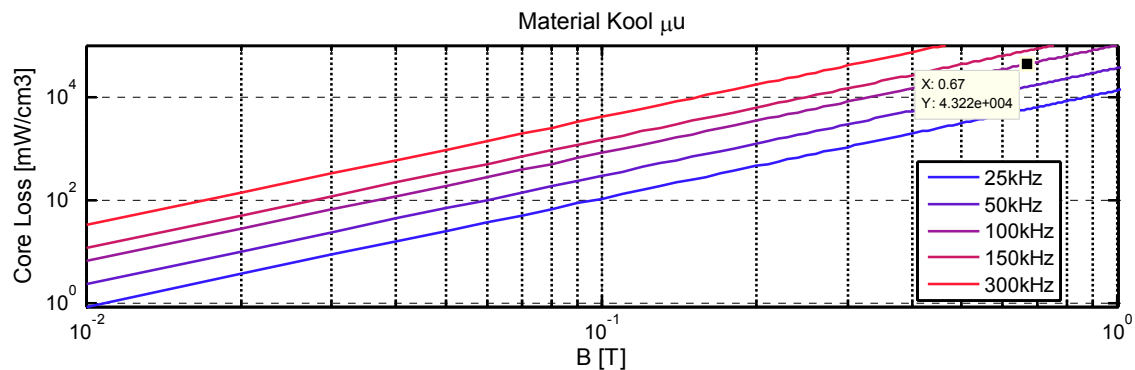


Figura 63 Diagrama de pérdidas del núcleo en función de la frecuencia

A partir del valor de las pérdidas obtenidas para una permeabilidad de 26 y la frecuencia de operación de 100kHz, un campo máximo en los pulsos de 0.658 Teslas y un volumen de  $407mm^3$  por núcleo, se obtiene:

$$P_{Fe} = Volume \cdot St \cdot Loss = 407 \cdot 10^{-3} \cdot 5 \cdot 41617.24 = 84.69W \quad (24)$$

Despejando la resistencia equivalente a partir de la potencia de pérdidas y la tensión del pulso en primario:

$$R_{Fe} = \frac{V_p^2}{P_{Fe}} = \frac{650^2}{84.69} = 4.9887k\Omega \quad (25)$$

### Cálculo del devanado de secundario: hilo de litz

En primer lugar deben realizarse unos cálculos simples acerca de la geometría del núcleo. Dado que se desea introducir un aislante en la parte interna, debe tenerse en cuenta la longitud máxima disponible para el arrollamiento a ambos lados del mismo.

La longitud de diámetro interno ( $l_n$ ) para cada bobinado queda:

$$l_n = (1 - F_{ais}) * ID * \pi = (1 - 0.2) * (102.4 \cdot 10^{-3} * \pi) = 0.2574m \quad (26)$$

Del mismo modo se determina el ángulo barrido con el devanado:

$$\theta = (1 - F_{ais}) * \pi = (1 - 0.2) * \pi = 2.5133 \text{ rad} \quad (27)$$

Pudiéndose determinar el área geométrica disponible para el devanado  $A_{SC}$ :

$$A_{SC} = \frac{(ID/2)^2}{2} (\theta - \sin \theta) = \frac{\left(102,4 \cdot \frac{10^{-3}}{2}\right)^2}{2} (\theta - \sin \theta) = 0.0025 \text{ m}^2 \quad (28)$$

Que no coincide con el área efectiva  $A_{efSC}$  de cobre la cual depende del factor  $F_{emp}$

$$A_{efSC} = A_{SC} \cdot F_{emp} = 0.0025 * 0.3 = 7.5713 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 \rightarrow 757.13 \text{ mm}^2 \quad (29)$$

A partir del área efectiva de cobre se determina la sección disponible por vuelta.

$$S_{wireN2} = \frac{A_{efSC}}{N2} = \frac{7.5713 \cdot 10^{-4}}{25} = 30.285 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \rightarrow 30.285 \text{ mm}^2 \quad (30)$$

La longitud de cada vuelta depende del perímetro de un toroide por el apilamiento  $St$

$$L_{wire1esp} = \left( \frac{(OD - ID)}{2} + HT \cdot St \right) \cdot 2 \quad (31)$$

$$l_{wire1esp} = \left( \frac{(165,1 \cdot 10^{-3} - 102,4 \cdot 10^{-3})}{2} + 37,75 \cdot 10^{-3} \cdot 5 \right) \cdot 2 = 0.3802 \text{ m}$$

De este modo es posible determinar la longitud de ampos devanamos.

$$l_{wireN1} = N1 \cdot l_{wireN2\_1esp} = 1 * 0.3802 = 0.3802 \text{ m} \quad (32)$$

$$l_{wireN2} = N2 \cdot l_{wireN2\_1esp} = 25 * 0.3802 = 9.5050 \text{ m} \quad (33)$$

Una vez determinada la sección efectiva disponible es posible estimar el tipo de filástica a utilizar. Dado que se desea utilizar hilo de Litz con hebras de diámetro 0,05mm. Se selecciona una filástica de hebra AWG 44, posee

$$\text{Seleccionando AWG=44} \rightarrow \phi_{hebra} = 0,05\text{mm} \rightarrow r_{hebra} = 0,025\text{mm} \quad (34)$$

La sección por hebra se puede calcular de manera sencilla

$$S_{hebra} = \pi \cdot r_{hebra}^2 = 1.9635 \cdot 10^{-9} \quad (35)$$

De este modo es posible determinar la resistencia por hebra



$$R_{hebra} = \rho_{cu} \cdot \frac{l_{hebra}}{S_{hebra}} = \rho_{cu} \cdot \frac{l_{wireN2}}{S_{hebra}} = 1.71 \cdot 10^{-8} \cdot \frac{9.5050}{1.9635 \cdot 10^{-9}} = 82.778\Omega \quad (36)$$

De este modo es posible determinar cuál es el número de hebras máximas a introducir para el área de cobre efectiva destinada a cada vuelta

$$nhebras_{max} = \frac{S_{wireN2}}{S_{hebra}} = \frac{30.285 \cdot 10^{-6}}{1.9635 \cdot 10^{-9}} = 15424 \quad (37)$$

En este caso no se van a utilizar este número tan elevado para poder bobinar con un número máximo de 2 capas, por lo que se seleccionan 8000 hebras.

$$R_{8000\ hebras} = \frac{R_{hebra}}{nhebras_{select}} = \frac{82.778\Omega}{8000} = 0.01034\Omega = R_2 \quad (38)$$

En cuanto al cálculo de la inductancia de dispersión es directo

$$L_2 = 0.03 \cdot L_{mag} = 0.003 \cdot 468 \cdot 10^{-9} \cdot 25^2 = 8.77\mu H \quad (39)$$

Para el cálculo de la capacidad asociada ha de tenerse en cuenta el material utilizado como envoltura de protección. Dado la alta tensión del devanado y la necesidad de flexibilidad del material, el teflón es el material seleccionado:

Las características eléctricas del teflón son Teflón:  $F_{Rup} = 55kV/cm$   $\epsilon_r = 2.1$

Se determina el espesor de dieléctrico a introducir para soportar toda la tensión,

$$Edie_{max} = V_p \cdot \frac{N2}{N1} \cdot \frac{1}{F_{Rup}} = 650 \cdot 25 \cdot \frac{1}{36 \cdot 10^3} = 16250 \cdot \frac{1}{55 \cdot 10^3} = 0.02954\ m \quad (40)$$

Si se selecciona un aislante de espesor  $Edie_{N2} = 0.381mm$

$$V_{max\ espiras} = Edie_{max} \cdot 2 \cdot F_{Rup} \cdot 100 = 0.02954 \cdot 2 \cdot 5.5 \cdot 10^6 = 4191V \quad (41)$$

Para calcular la capacidad se debe establecer el área de contacto:  $F_{contact}=0.125$

$$S_{WireN2} = S_{hebra} \cdot \frac{nhebras_{select}}{F_{emp}} = 1.9635 \cdot 10^{-9} \cdot \frac{6000}{0.3} = 39.27 \cdot 10^{-6}m^2 \quad (42)$$

$$r_{WireN2} = \sqrt{S_{WireN2}/\pi} = 0.003535m \rightarrow 3.535mm; \quad (43)$$

$$d_{WireN2} = 2 \cdot r_{WireN2} = 2 \cdot 0.003535 = 0.007071m \rightarrow 7.071mm \quad (44)$$

$$w_{concat\_hebra} = (2 \cdot \pi \cdot r_{WireN2}) \cdot F_{contact} = 2 \cdot 7.071 \cdot 10^{-3} \cdot 0.125 = 2.776 \cdot 10^{-3} \quad (45)$$

$$l_{concat\_hebra} = L_{wireN2\_1esp} = 0.3802 \quad (46)$$

$$A_{concat\_hebra} = w_{concat\_hebra} \cdot l_{concat\_hebra} = 1.05574 \cdot 10^{-3} \quad (47)$$

Se calcula la capacidad por vuelta

$$C2_{vuelta} = \frac{\epsilon_r \cdot \epsilon_o \cdot A_{concat\_hebra}}{Edie_{min}} = \frac{8.854e - 12 \cdot 2.1 \cdot 1.05574 \cdot 10^{-3}}{0.02954} = 51.15228 \cdot 10^{-12} \quad (48)$$

$$C2 = C2_{vuelta} \cdot N2 = 1.288 \cdot 10^{-9} \quad (49)$$

Si se realiza una transposición de los parámetros a primario se obtiene:

$$R2' = R2/rt^2 = 0.0138/25^2 = 22.07\mu\Omega \quad (50)$$

$$L2' = L2/rt^2 = 8.77 \cdot 10^{-6}/25^2 = 14nH \quad (51)$$

$$C2' = C2 \cdot rt^2 = 1.288 \cdot 10^{-9} \cdot 25^2 = 0.805\mu F \quad (52)$$

Cabe destacar que debe esperarse una variación respecto de los valores de los componentes estimados en DC por el método anterior. Dicha variación viene determinada por efecto de las componentes AC difícilmente estimables y que deben ser caracterizadas para cada prototipo de manera experimental.

**Cálculo del devanado de primario: CuFoil**

Como se mencionó anteriormente el devanado de primario sólo dispone de una espira. Esta constitución es debida a la alta relación de transformación deseada 1:25, si se elevase el número de vueltas de primario no habría espacio suficiente para el bobinado de secundario. De acuerdo a la alta densidad de corriente, es necesario disponer de una elevada sección efectiva para el rango de frecuencias de la utilidad. La forma de evitar la reducción de sección por efecto pelicular es utilizar láminas de cobre de espesor reducido y superponerlas.

La lámina utilizada es de espesor 0.2mm y anchura 36mm. Dicha lámina esta empaquetada entre dos láminas de aislante de 0.05mm de espesor y anchura 40mm.

$$S_{lamina} = w_{lamina} \cdot e_{lamina} = 0.036 \cdot 0.0002 = 7.2 \cdot 10^{-6} m^2 \quad (53)$$

$$R_{lamina} = \rho_{cu} \cdot \frac{l_{lamina}}{S_{lamina}} = \rho_{cu} \cdot \frac{L_{wireN1}}{S_{lamina}} = 1.71 \cdot 10^{-8} \cdot \frac{0.3802}{7.2 \cdot 10^{-6} mm^2} = 90.2 \cdot 10^{-3} \Omega \quad (54)$$

$$R_1 = R_{120 lamina} = \frac{R_{lamina}}{120} = \frac{90.2 \cdot 10^{-3}}{120} = 7.524 \cdot 10^{-6} \quad (55)$$

El cálculo de la inductancia de dispersión es directo

$$L_1 = 0.03 \cdot L_{mag} = 0.003 \cdot 78 \cdot 10^{-9} = 2.3nH \quad (56)$$

Se calcula la capacidad por vuelta

$$A_{concat\_hebra} = l_{lamina} \cdot w_{aislante} = 0.3802 \cdot 0.040 = 0.0152 m^2 \quad (57)$$

$$C1_{vuelta} = \frac{\epsilon_r \cdot \epsilon_o \cdot A_{concat\_hebra}}{e_{aislante}} = \frac{8.854 \cdot 10^{-12} \cdot 3 \cdot 0.0152}{0.05 \cdot 10^{-3}} = 8.07 \cdot 10^{-12} \quad (58)$$

$$C1 = C1_{vuelta} \cdot par = 8.07 \cdot 10^{-12} \cdot 120 = 9.6898 \cdot 10^{-9} \quad (59)$$

Las expresiones anteriores ayudan a obtener los parámetros eléctricos una vez seleccionados los materiales de construcción y sus dimensiones. Desarrollada por escrito esa gran cantidad de formulación carece de sentido, su implementación directa está presente en las librerías asociadas a la aplicación desarrollada, cuyas funcionalidades se presentaran en el siguiente anexo 11.



## ANEXO 10 Modelado conjunto acoplamiento más tejido

En este apartado se presentarán los modelos simplificados de la planta del sistema en el dominio de Laplace. Dichas expresiones serán utilizadas para la estimación de los parámetros dinámicos del sistema, paso previo a la medición experimental.

### Zona de verticalidad del pulso

A continuación se determinarán las expresiones correspondientes al dominio transformado de la planta con y sin carga de tejido, en vacío.

### Modelo del circuito equivalente al pulso del transformador

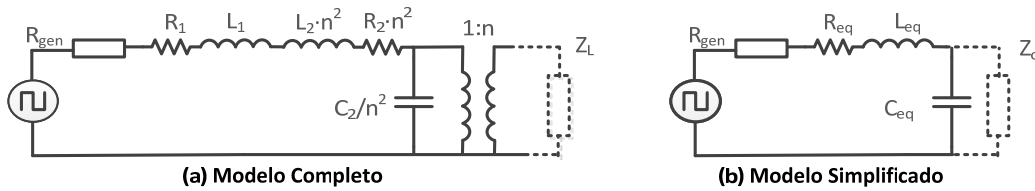


Figura 64 Modelo propuesto para el flanco del pulso sin carga

Las ecuaciones que define la tensión de salida en el divisor de impedancias.

$$V_o = V_i \frac{\frac{1}{C_{eq} \cdot s}}{L_{eq} \cdot s + R_{eq} + \frac{1}{C_{eq} \cdot s}} = V_i \frac{1}{L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + R_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s + 1} \quad (60)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{1}{L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + R_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s + 1} = \frac{\frac{1}{L_{eq} \cdot C_{eq}}}{s^2 + \frac{R_{eq}}{L_{eq}} \cdot s + \frac{1}{L_{eq} \cdot C_{eq}}} \quad (61)$$

Cuyas expresiones para los parámetros dinámicos  $W_n$  y  $\xi$

$$W_n = \sqrt{L_{eq} \cdot C_{eq}} \quad \xi = \frac{(R_{eq} \cdot C_{eq}) \cdot W_n}{2}$$

### Modelo del circuito equivalente al pulso del transformador con carga

En este caso se tiene en cuenta el modelo equivalente de la carga previa a la polarización debido a que es el comportamiento más predominante durante el flanco. El circuito equivalente completo y simplificado se muestra en la Figura 65.

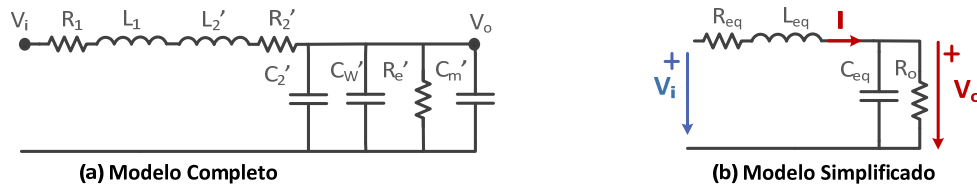


Figura 65 Modelo propuesto para el flanco del pulso con carga biológica

Para determinar la impedancia que determina el paralelo de  $C_{eq}$  y  $R_0$  se establece la ley de Ohm.

$$I = V_o \cdot C_{eq} \cdot s + \frac{V_o}{R_0} = V_o \left( C_{eq} \cdot s + \frac{1}{R_0} \right) = V_o \left( \frac{R_0 \cdot C_{eq} \cdot s + 1}{R_0} \right) \rightarrow \frac{V_o}{I} = \left( \frac{R_0}{R_0 \cdot C_{eq} \cdot s + 1} \right) = \left( \frac{\frac{1}{C_{eq}}}{s + \frac{1}{R_0 \cdot C_{eq}}} \right) \quad (62)$$

$$V_o = V_i \cdot \frac{\left( \frac{R_0}{R_0 \cdot C_{eq} \cdot s + 1} \right)}{\left( \frac{R_0}{R_0 \cdot C_{eq} \cdot s + 1} \right) + L_{eq} \cdot s + R_{eq}} = V_i \cdot \frac{R_0}{R_0 + (L_{eq} \cdot s + R_{eq}) \cdot (R_0 \cdot C_{eq} \cdot s + 1)} \quad (63)$$

Obteniendo de este modo la función de transferencia en ambos formatos de utilidad. El formato que permite determinar las constantes características del sistema  $W_n$  y  $\xi$ .

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{R_0}{R_0 \cdot C_{eq} \cdot L_{eq} \cdot s^2 + (R_{eq} \cdot R_0 \cdot C_{eq} + L_{eq})s + (R_{eq} + R_0)} = \frac{1}{C_{eq} \cdot L_{eq} \cdot s^2 + \left( R_{eq} \cdot C_{eq} + \frac{L_{eq}}{R_0} \right) s + \left( \frac{R_{eq}}{R_0} + 1 \right)} \quad (64)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{\frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)}}{\left( \frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} \cdot L_{eq} \cdot s^2 + \left( \frac{(R_{eq} \cdot R_0)}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} + \frac{L_{eq}}{(R_{eq} + R_0)}} s + 1} \quad (65)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)} \cdot \frac{1}{\left( \frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} \cdot L_{eq} \cdot s^2 + \left( \frac{(R_{eq} \cdot R_0)}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} + \frac{L_{eq}}{(R_{eq} + R_0)}} s + 1} \quad (66)$$

En este caso las expresiones correspondientes a los parámetros dinámicos del pulso se deducen de:

$$W_n = \sqrt{1 / \left( \left( \frac{R_0}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} \cdot L_{eq} \right)} \quad (67)$$

$$\xi = \frac{\left( \frac{(R_{eq} \cdot R_0)}{(R_{eq} + R_0)} \right) \cdot C_{eq} + \frac{L_{eq}}{(R_{eq} + R_0)}}{2} \cdot W_n \quad (68)$$

Y las que determinan la ecuación características de un sistema de segundo orden

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{1}{s^2 + \left(\frac{R_{eq}}{L_{eq}} + \frac{1}{C_{eq} \cdot R_0}\right)s + \left(\frac{R_{eq}}{R_0} + 1\right)} \quad (69)$$

En la Figura 66, se puede observar el comportamiento de los 3 modelos antes anunciados:

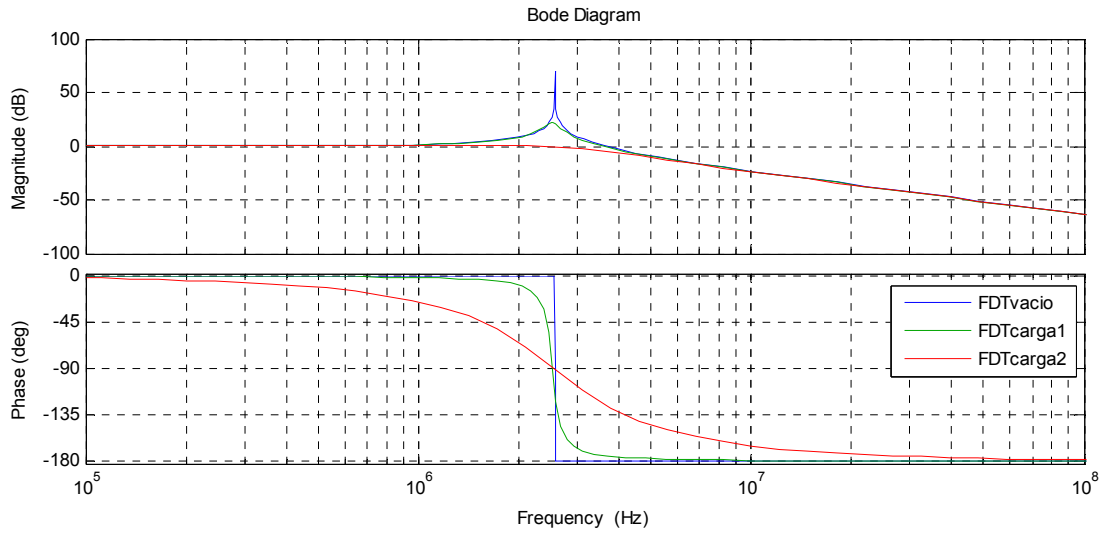


Figura 66 Función de transferencia frecuencial para modelo del flanco del pulso

En azul el transformador sin carga, en verde el transformador y el tejido durante la electroporación y en rojo tras la completa permeabilización de la membrana

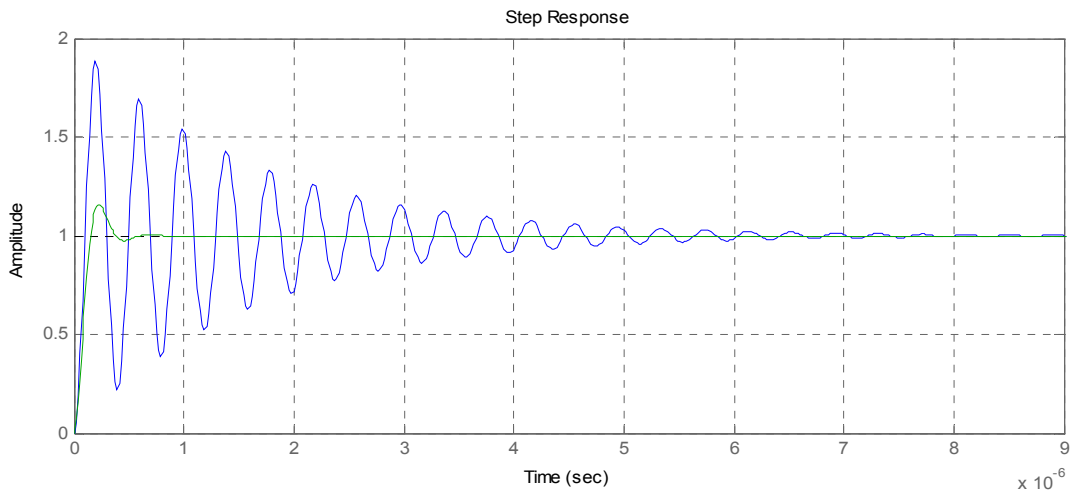


Figura 67 Respuesta al escalón del modelo propuesto para el flanco del pulso.

### Zona de techo del pulso

A continuación se determinarán las expresiones correspondientes al dominio transformado de la planta con y sin carga de tejido para el techo del pulso.

### Modelo del circuito equivalente al techo del pulso en el transformador

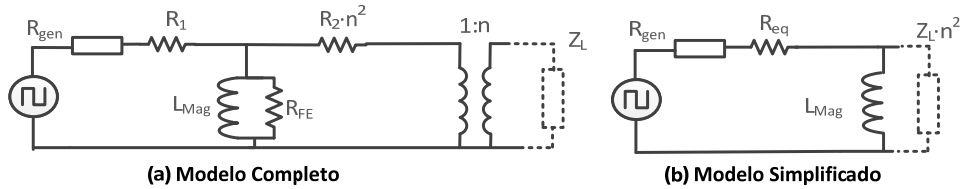


Figura 68 Modelo propuesto para el techo del pulso sin carga

$$V_o = V_i \cdot \frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq} + L_{eq} \cdot s} = V_i \cdot \frac{\frac{L_{eq}}{R_{eq}} \cdot s}{1 + \frac{L_{eq}}{R_{eq}} \cdot s} \rightarrow \frac{V_o}{V_i} = \frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq} + L_{eq} \cdot s} = \frac{s}{\frac{R_{eq}}{L_{eq}} + s} \quad (70)$$

Al ser un primer orden es sencillo poder obtener la constante de caída del sistema.

$$\tau = \frac{L_{eq}}{R_{eq}} \rightarrow V_o(t) = V_i e^{-t/\tau} \quad (71)$$

### Modelo del circuito equivalente al techo del transformador con carga

Dado que durante el techo del pulso, la caída de tensión sobre la carga no viene condicionada tanto por las capacidades parásitas del tejido sino por el efecto desmagnetizador del núcleo, dichas capacidades pueden ser obviadas como muestra el circuito equivalente de la Figura 69.

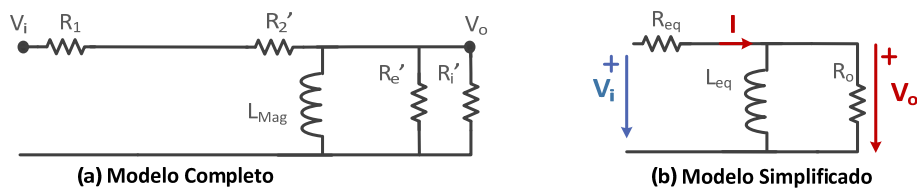


Figura 69 Modelo propuesto para el flanco del pulso con electroporación

$$I = \frac{V_o}{L_{eq} \cdot s} + \frac{V_o}{R_o} = V_o \left( \frac{1}{L_{eq} \cdot s} + \frac{1}{R_o} \right) = V_o \left( \frac{1}{L_{eq} \cdot s} + \frac{1}{R_o} \right) = V_o \left( \frac{R_o + L_{eq} \cdot s}{L_{eq} \cdot s \cdot R_o} \right) \quad (72)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \left( \frac{L_{eq} \cdot s \cdot R_o}{R_o + L_{eq} \cdot s} \right) = \left( \frac{L_{eq} \cdot s}{1 + \frac{L_{eq}}{R_o} \cdot s} \right) = \left( \frac{R_o \cdot s}{\frac{R_o}{L_{eq}} + s} \right) \quad (73)$$



Si tenemos en cuenta todo el circuito

$$V_o = V_i \frac{\frac{R_0 \cdot s}{\frac{R_0}{L_{eq}} + s}}{R_{eq} + \frac{R_0 \cdot s}{\frac{R_0}{L_{eq}} + s}} = V_i \frac{R_0 \cdot s}{R_{eq} \cdot \left(\frac{R_0}{L_{eq}} + s\right) + R_0 \cdot s} = V_i \cdot \frac{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s}{R_{eq} \cdot R_0 + (R_0 + R_{eq}) \cdot L_{eq} \cdot s} \quad (74)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{\frac{R_0}{(R_{eq} \cdot R_0)} \cdot L_{eq} \cdot s}{1 + \frac{(R_0 + R_{eq}) \cdot L_{eq} \cdot s}{(R_{eq} \cdot R_0)}} = \frac{\frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq}}}{1 + \frac{(R_0 + R_{eq}) \cdot L_{eq} \cdot s}{(R_{eq} \cdot R_0)}} = \frac{\frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq}}}{1 + \frac{L_{eq}}{(R_0 // R_{eq})} \cdot s} \quad (75)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{\frac{R_0}{(R_0 + R_{eq})} \cdot s}{\frac{(R_{eq} \cdot R_0)}{(R_0 + R_{eq})} \cdot \frac{1}{L_{eq}} + s} = \frac{\frac{R_0}{(R_0 + R_{eq})} \cdot s}{\frac{R_0 // R_{eq}}{L_{eq}} + s} = \frac{R_0}{(R_0 + R_{eq})} \cdot \frac{s}{\frac{R_0 // R_{eq}}{L_{eq}} + s} \quad (76)$$

De la deducción se extrae que las capacidades asociadas no van a representar una afectación significativa dentro del modelo, Figura 70. Para evaluar este hecho o disponer de las expresiones en función de la capacidad, dichas expresiones se proporcionan a continuación.

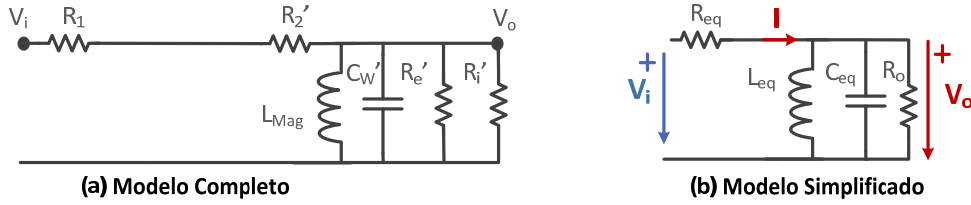


Figura 70 Modelo propuesto para el flanco del pulso sin electroporación

$$I = \frac{V_o}{L_{eq} \cdot s} + V_o \cdot C_{eq} \cdot s + \frac{V_o}{R_0} = V_o \left( \frac{R_0 + R_0 \cdot L_{eq} \cdot C \cdot s^2 + L_{eq} \cdot s}{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s} \right) \quad (77)$$

$$\frac{V_o}{I} = \left( \frac{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s}{R_0 \cdot L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + L_{eq} \cdot s + R_0} \right) = \left( \frac{L_{eq} \cdot s}{L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + \frac{L_{eq}}{R_0} \cdot s + 1} \right) \quad (78)$$

Para calcular la función de transferencia es necesario la totalidad del circuito.

$$V_o = V_i \frac{\frac{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s}{R_0 \cdot L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + L_{eq} \cdot s + R_0}}{\frac{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s}{R_0 \cdot L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + L_{eq} \cdot s + R_0} + R_{eq}} = V_i \frac{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s}{R_0 \cdot L_{eq} \cdot s + R_{eq} (R_0 \cdot L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + L_{eq} \cdot s + R_0)} \quad (79)$$

$$\frac{V_o}{V_i} = \frac{\frac{L_{eq} \cdot s}{R_{eq}}}{L_{eq} \cdot C_{eq} \cdot s^2 + L_{eq} \cdot \left(\frac{1}{R_{eq}} + \frac{1}{R_0}\right) \cdot s + 1} = \frac{\frac{1}{R_{eq} \cdot C_{eq}} \cdot s}{s^2 + \frac{1}{C_{eq}} \left(\frac{1}{R_{eq}} + \frac{1}{R_0}\right) \cdot s + \frac{1}{L_{eq} \cdot C_{eq}}} \quad (80)$$



## ANEXO 11 Entorno de diseño gráfico teórico

El objetivo del trabajo se basa en encontrar un método de diseño del acoplamiento magnético que permita acoplar el pulso de tensión requerido a la carga biológica. La metodología propuesta está basada en ecuaciones analíticas e hipótesis comúnmente aceptadas. Como se mencionó, esta metodología se eligió intentando buscar un camino alternativo al diseño con herramientas de elementos finitos tan comúnmente extendido pero que no siempre son correctamente utilizadas o interpretadas. Una vez propuestas las expresiones, realizar el cálculo repetitivo de las ecuaciones con la variación de los parámetros resulta tedioso durante el diseño, por este motivo se ha desarrollado una aplicación que tiene como objetivo presentar un entorno visual y agradable que facilite el diseño actual y posteriores diseños que hubieran de realizarse. A continuación se presentará brevemente sus utilidades y la metodología de uso.

En la Figura 71 se muestra la vista general del interface, en él se distinguen 4 zonas:

La de la izquierda en la que se introducen los parámetros físicos de los componentes que intervienen en la construcción del núcleo; una parte superior donde se presentan los modos de visualización que existen y los valores finales de los componentes eléctricos; en la parte izquierda están presentes los parámetros de caracterización de la carga biológica; y finalmente en la parte inferior es la zona de visualización de gráficas y vistas de montaje.

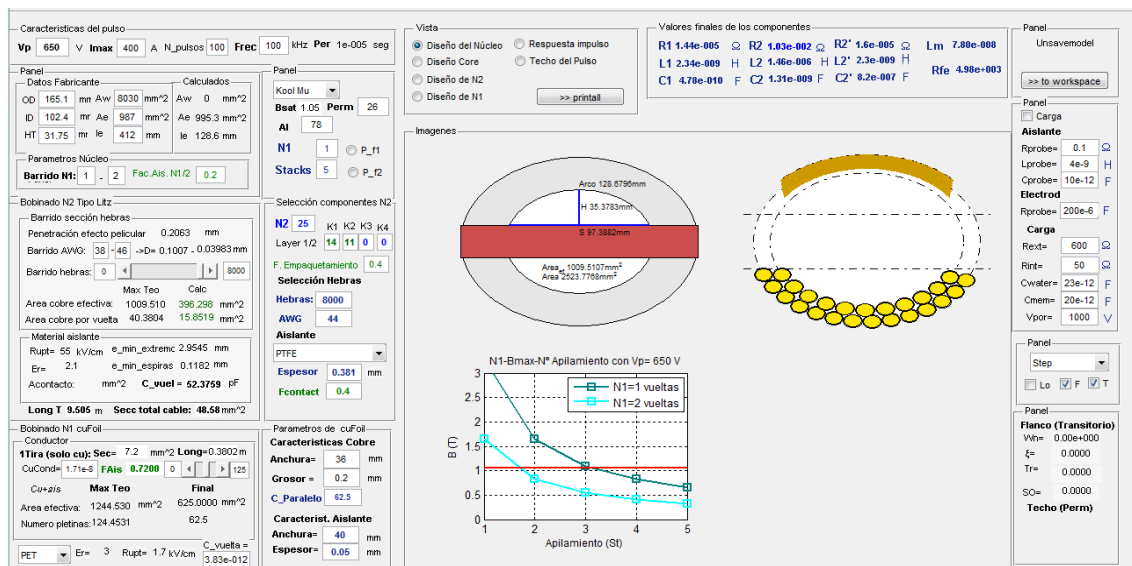


Figura 71 Vista general del la aplicación desarrollada

La primera parte del diseño es la selección del núcleo y los parámetros del pulso, esto se observa en la zona delimitada con un cuadrante rojo en la Figura 72. Es posible seleccionar: material, número de espiras, la *cross section*, permeabilidad y otros parámetros.

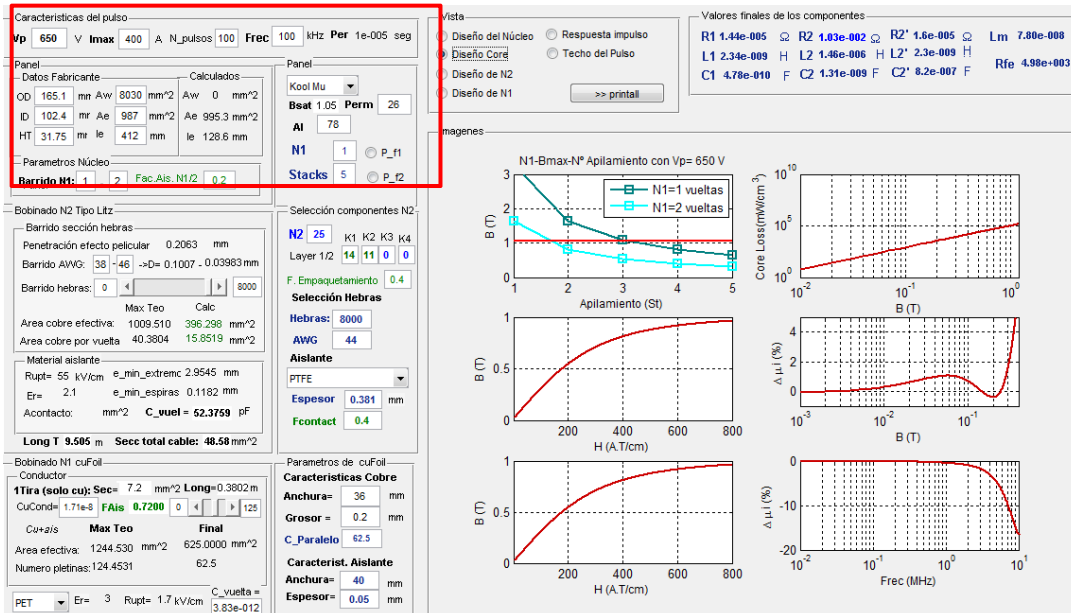


Figura 72 Entorno de diseño: diseño y caracterización del núcleo

Las gráficas de la parte inferior muestran: la relación de apilamiento necesario para asegurar el pulso, curva B-H y curva de pérdidas. Además, es posible visualizar la reducción de la permeabilidad con el flujo y la frecuencia. Todas estas curvas son suministradas en coeficientes por el fabricante, Magnetics.

El segundo paso es la selección del devanado secundario como muestra la Figura 73.

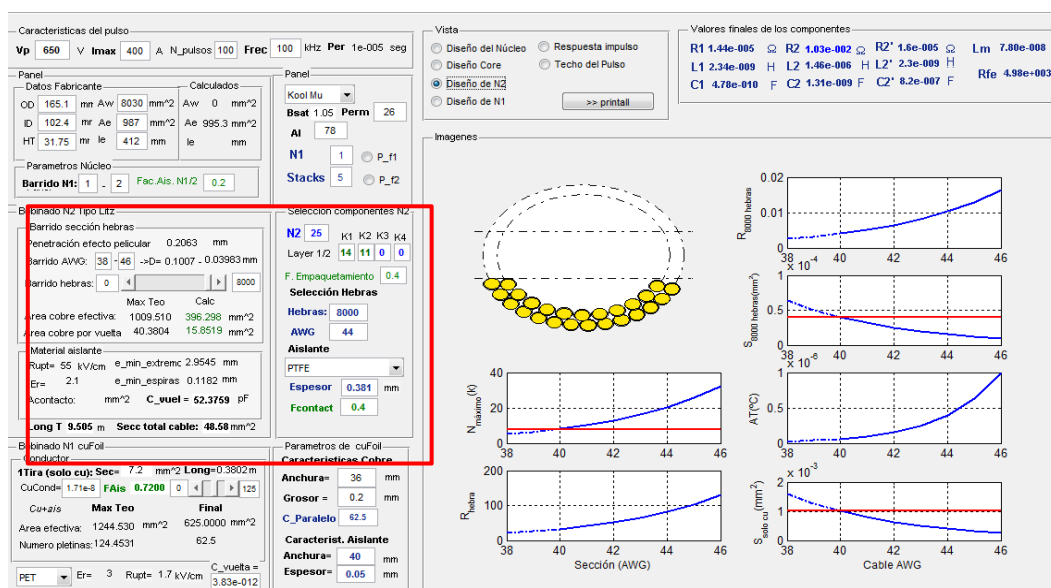


Figura 73 Entorno de diseño: diseño y caracterización del devanado del secundario

En este caso al tratarse de hilo de litz es posible seleccionar el tipo de hebra, número de ellas, factor de empaquetamiento, disposición, aislante, espesor del mismo y otros parámetros. En la parte inferior se observa una distribución visual del devanado, a través de ella es posible determinar si existirán limitaciones espaciales del montaje, este hecho se remarca con la coloración de los conductores en rojo si exceden la superficie del carrete asignada al secundario. Es posible visualizar también el número máximo de hebras a colocar en función del factor de empaquetamiento señalado, la temperatura del bobinado durante el pulso, la resistencia por hebra y la resistencia final para el número de hebras señalado, todo esto en función de un rango de secciones de hebras configurable.

El siguiente paso es la selección de la geometría y disposición del *cooper foil* y del número de láminas a utilizar. La aplicación también posee una representación visual del espacio que ocupa. Como información adicional, se muestra la sección total utilizada y la resistencia que presenta la configuración en función de las capas usadas. Del mismo modo, la parte concerniente a la configuración del primario se encuentra localizada en el cuadrante delimitado en rojo de la Figura 74.

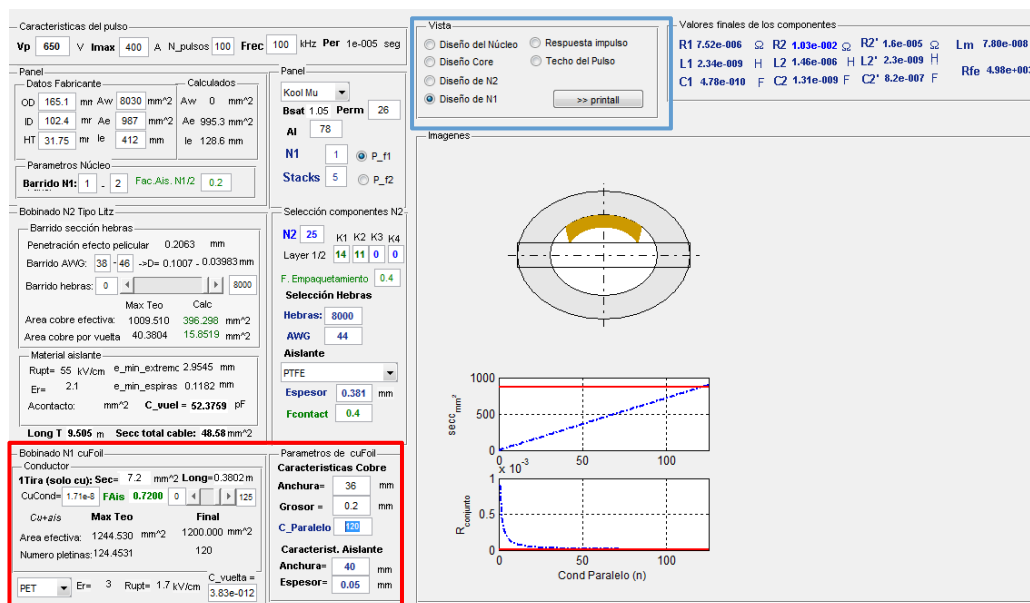


Figura 74 Entorno de diseño: diseño y caracterización del devanado del primario

El cambio de vista de una parte del diseño a otra, se realiza a partir de la selección de ventana que está marcado en azul en la Figura 74. Como funcionalidad adicional es posible graficar estas curvas en pantallas externas a partir del botón “>>print”.

Finalmente después del diseño es necesario visualizar los resultados obtenidos. En primer lugar es posible observar de manera directa los valores de los componentes obtenidos en la zona delimitada en rojo en la Figura 75.

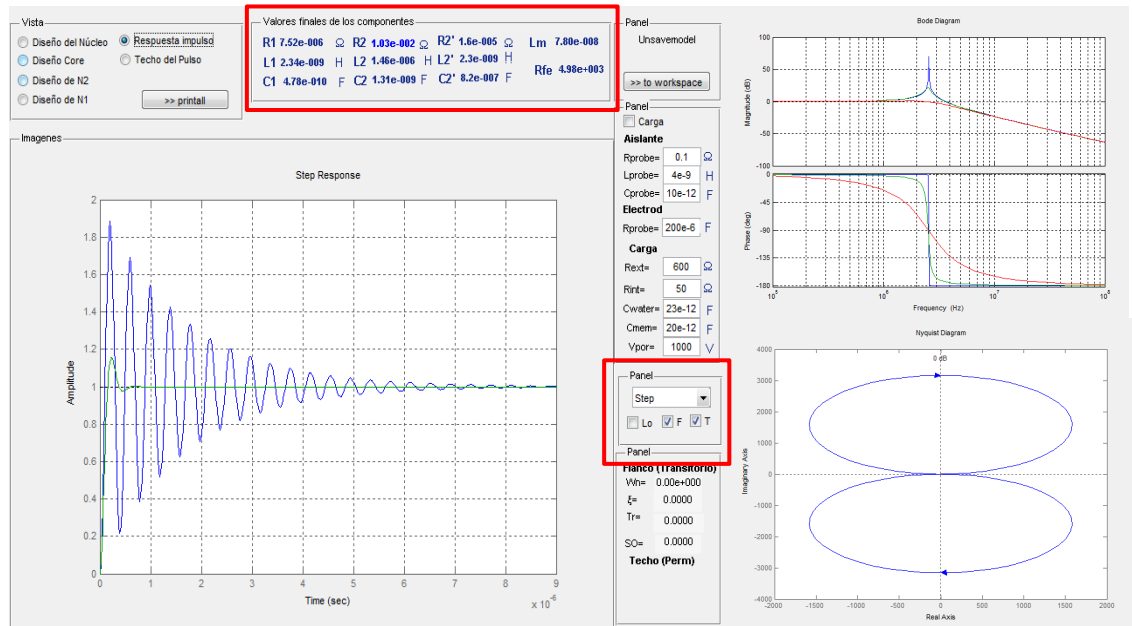


Figura 75 Entorno de diseño: caracterización del modelo del flanco del pulso.

En la presente pantalla es posible visualizar la respuesta del sistema en la primera parte del pulso, durante el flanco. En este modo es posible obtener información del modelo propuesto en diferentes formatos de representación: bode, respuesta al impulso, diagrama de Nichols, de Nyquist o polar.

Del mismo modo ocurre para el modelo de respuesta al techo del pulso que se muestra en la Figura 76.

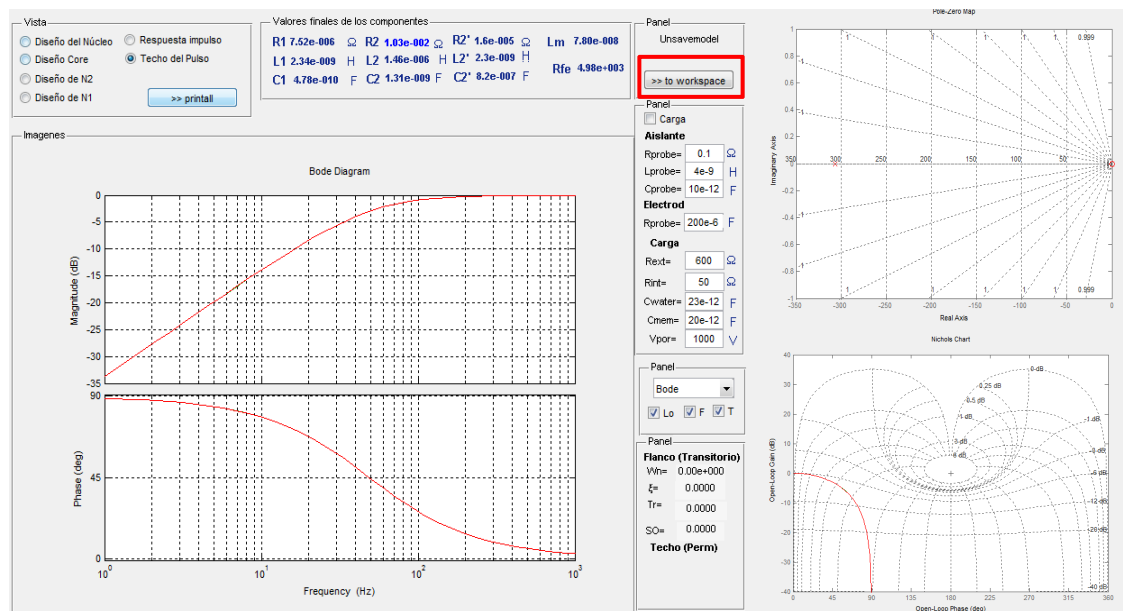


Figura 76 Entorno de diseño: caracterización del modelo del techo del pulso.

Como funcionalidades adicionales es posible, guardar un diseño, cargar un diseño y exportar las variables eléctricas obtenidas al área de trabajo para ser usadas en la simulación temporal, la cual se muestra en el siguiente anexo.

## ANEXO 12 Entorno de simulación temporal

Una vez analizados los modelos y obtenidos los parámetros eléctricos del diseño que según las hipótesis establecidas serán coincidentes con el prototipo real a fabricar, es el momento de realizar una estimación del comportamiento temporal del sistema. Para ello se realizarán una serie de simulaciones con la herramienta Simulink.

El modelo propuesto para el desarrollo de las mismas es el siguiente.

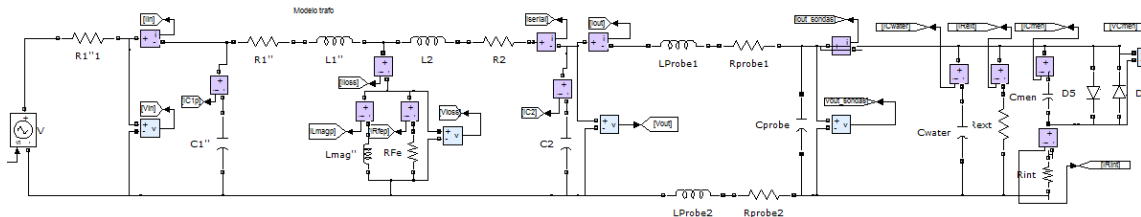


Figura 77 Modelo Matlab-Simulink del sistema completo.

Una forma de determinar la afectación de los distintos parámetros a la respuesta temporal es realizar variaciones y así determinar su sensibilidad a los mismos. En la Figura 78 se ha realizado una variación de la resistencia respecto a la seleccionada (rojo), mil veces mayor (azul) y unas 1000 veces menor (verde).

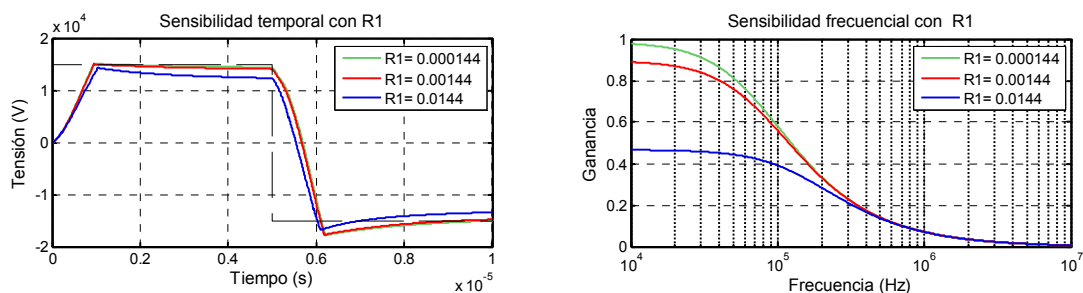


Figura 78 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $R_1$

El resultado obtenido es el esperado, ya que se produce una atenuación de la amplitud del pulso en el momento en que esta resistencia aproxima su magnitud a la de la carga, produciéndose un problema de acople de impedancia.

Del mismo modo, en la  $L_1$  de nuevo se produce una variación de un factor mil.

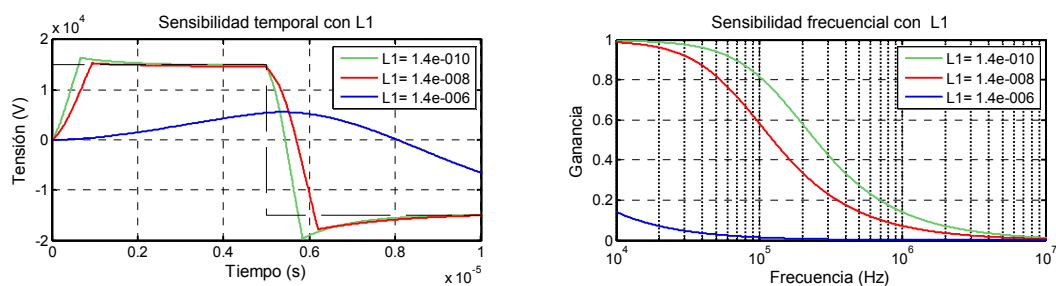


Figura 79 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $L_1$

Los resultados obtenidos, también concuerdan con lo esperado. Magnitudes altas de inductancia en primario imposibilitan el establecimiento de la corriente de excitación del núcleo. Por el contrario, valores excesivamente bajos producen sobreoscilaciones muy energéticas. El leve aumento de la magnitud respecto de la seleccionada, reduce la sobreoscilación a costa de aumentar el tiempo de respuesta del pulso.

En la Figura 80 se verifica la no afectación de la capacidad de primario,  $C_1$ .

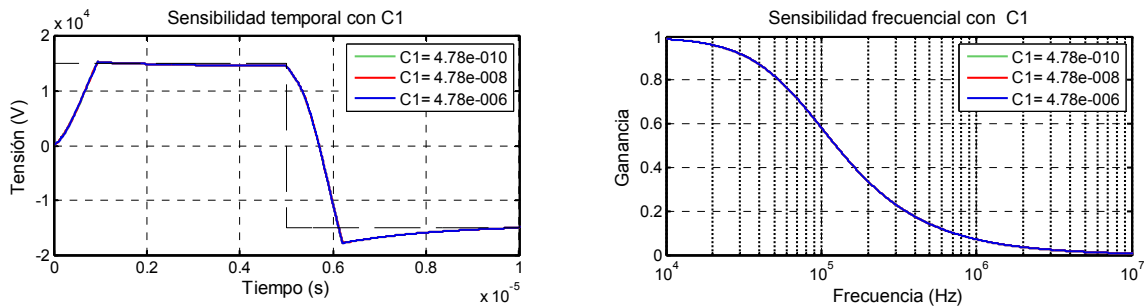


Figura 80 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $C_1$

Del mismo modo en la Figura 81 se verifica que las pérdidas asociadas al núcleo magnético no producen afectación al pulso,  $R_{Fe}$ .

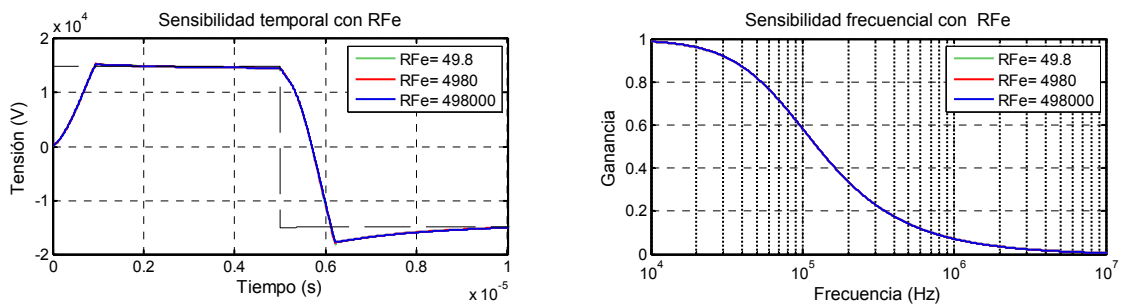


Figura 81 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $R_{Fe}$

En el caso de secundario, si analizamos el comportamiento del sistema con las variaciones de  $R_2$  ocurre al igual que con  $R_1$ , afectan a la magnitud del pulso, y atenúan la sobreoscilación del flanco al oponerse al establecimiento del mismo.

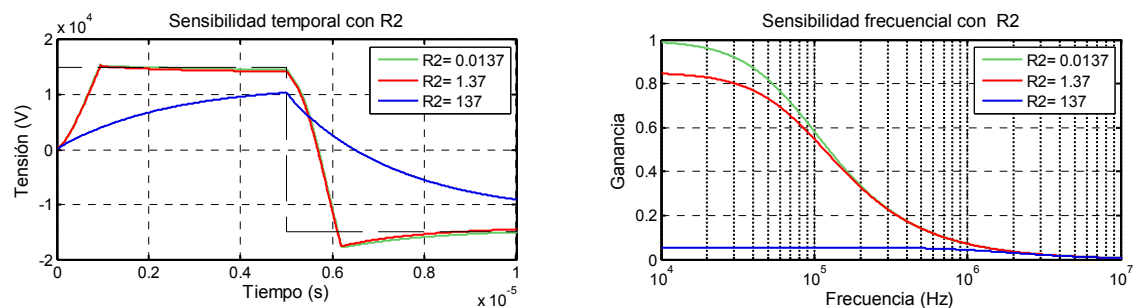


Figura 82 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $R_2$

La inductancia  $L_2$  tampoco resulta crítica, ya que la mayor limitación procede del establecimiento en primario.



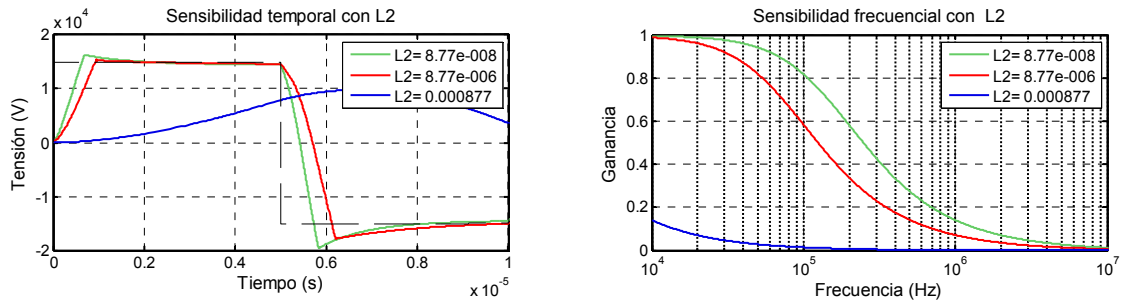


Figura 83 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $L_2$

El parámetro de la capacidad del secundario,  $C_2$ , sí que presenta una clara afectación en la dinámica del sistema. El aumento de la latencia del sistema y el retraso de la señal, tal y como muestra la Figura 84.

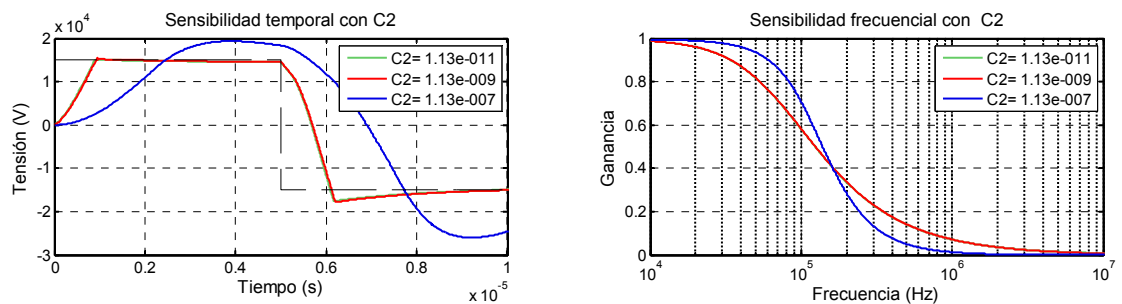


Figura 84 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $L_1$

Finalmente el parámetro de  $L_{mag}$  afecta al mantenimiento del pulso, aunque su análisis no debe hacerse en exclusiva desde el plano eléctrico. Observando su comportamiento se muestra que valores muy bajos de la inductancia producen la mitigación del pulso.

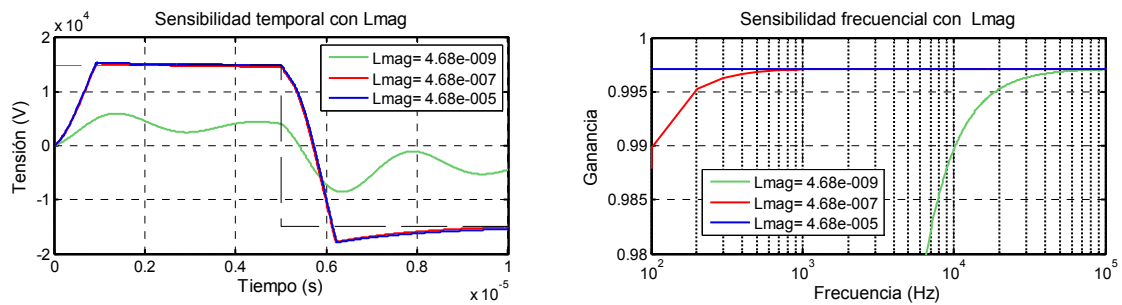


Figura 85 Cambio de la respuesta al pulso del sistema con la variación de  $L_{mag}$

## ANEXO 13 Bibliografía

- [1] E. Maor, A. Ivorra, J. Leor, and B. Rubinsky, "Irreversible Electroporation Attenuates Neointimal Formation After Angioplasty," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, pp. 2268-2274, 2008.
- [2] J. Leor and B. Rubinsky, "The effect of irreversible electroporation on blood vessels," 2007.
- [3] E. Maor, A. Ivorra, and B. Rubinsky, "Non Thermal Irreversible Electroporation: Novel Technology for Vascular Smooth Muscle Cells Ablation," *PLoS ONE*, vol. 4, p. e4757, 2009.
- [4] T. Kotnik, G. Pucihar, M. Rebersek, D. Miklavcic, and L. M. Mir, "Role of pulse shape in cell membrane electroporation," *Biochim Biophys Acta*, vol. 7, pp. 193-200, 2003.
- [5] A. Ivorra, "Tissue Electroporation as a Bioelectric Phenomenon: Basic Concepts" pp. 23-61 in "Irreversible Electroporation" Ed. B. Rubinsky, 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [6] A. Ivorra, B. Al-Sakere, B. Rubinsky, and L. M. Mir, "In vivo electrical conductivity measurements during and after tumor electroporation: conductivity changes reflect the treatment outcome," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, p. 5949, 2009.
- [7] A. Ivorra, B. Rubinsky "Historical Review of Irreversible Electroporation in Medicine" pp. 1-21 in "Irreversible Electroporation" Ed. B. Rubinsky, 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg."
- [8] A. P. Sola, L.2; López-Martí, J.1; Ivorra, A.3; Noguera, N.3; Gómez, R.3; Villa, R.3; Aguiló, J.3; Hotter, G.1, "Multiparametric monitoring of ischemia-reperfusion in rat kidney: effect of ischemic preconditioning," *27 March 2003*, vol. Volume 75, pp. pp 744-749, 2003.
- [9] A. Ivorra, M. Genescà, A. Sola, L. Palacios, R. Villa, G. Hotter, and J. Aguiló, "Bioimpedance dispersion width as a parameter to monitor living tissues," *Physiological Measurement*, vol. 26, p. S165, 2005.
- [10] A. Ivorra and B. Rubinsky, "In vivo electrical impedance measurements during and after electroporation of rat liver," *Bioelectrochemistry*, vol. 70, pp. 287-295, 2007.
- [11] M. M. Jovanovic, C. S. Leu, and F. C. Y. Lee, "Zero-voltage-switched multiresonant converter for high-power, pulse-load applications," *Industrial Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 37, pp. 544-555, 1990.
- [12] T. Cabeza, A. Domínguez, O. Jiménez, A. Otín, L. A. Barragán, and I. Urriza, "2nd-order EA ADC Applied to the Output Current Measurement in Resonant Power Converters," 2013.
- [13] R. e. Matej and M. Damijan, "Concepts of Electroporation Pulse Generation and Overview of Electric Pulse Generators for Cell and Tissue Electroporation," in *Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine*, ed: CRC Press, 2010, pp. 323-339.
- [14] M. P. Bertacchini C1, Bergamini E, Lodi A, Ronchetti M, Cadossi R., "Design of an Irreversible Electroporation System for Clinical Use," vol. Technol Cancer Res Treat. 2007 Aug;6(4):313-20.

- [15] M. Puc, S. Corovic, K. Flisar, M. Petkovsek, J. Nastran, and D. Miklavcic, "Techniques of signal generation required for electropermeabilization. Survey of electropermeabilization devices," *Bioelectrochemistry*, vol. 64, pp. 113-24, 2004.
- [16] S. Zabihi, F. Zare, G. Ledwich, and A. Ghosh, "A novel high voltage pulsed power supply based on low voltage switch-capacitor units," in *Pulsed Power Conference, 2009 IET European*, 2009, pp. 1-4.
- [17] S. R. Jang, H. J. Ryoo, and G. Goussev, "Compact and high repetitive pulsed power modulator based on semiconductor switches," *Dielectrics and Electrical Insulation, IEEE Transactions on*, vol. 18, pp. 1242-1249, 2011.
- [18] D. Weidong, R. Hang, Z. Qiaogen, and Y. Lanjun, "Repetitive Frequency Marx Generator Based on Magnetic Switches and Its Application in Dielectric Barrier Discharge," *Plasma Science, IEEE Transactions on*, vol. 40, pp. 2373-2378, 2012.
- [19] R. Tymerski and V. Vorperian, "Generation, Classification and Analysis of Switched-Mode DC-to-DC Converters by the Use of Converter Cells," in *Telecommunications Energy Conference, 1986. INTELEC '86. International*, 1986, pp. 181-195.
- [20] S. Zabihi, F. Zare, G. Ledwich, A. Ghosh, and H. Akiyama, "A new pulsed power supply topology based on positive buck-boost converters concept," *Dielectrics and Electrical Insulation, IEEE Transactions on*, vol. 17, pp. 1901-1911, 2010.
- [21] P. Davari, F. Zare, A. Ghosh, and H. Akiyama, "High-Voltage Modular Power Supply Using Parallel and Series Configurations of Flyback Converter for Pulsed Power Applications," *Plasma Science, IEEE Transactions on*, vol. 40, pp. 2578-2587, 2012.
- [22] A. Pokryvailo, C. Carp, and C. Scapellati, "A High-Power High-Voltage Power Supply for Long-Pulse Applications," *Plasma Science, IEEE Transactions on*, vol. 38, pp. 2604-2610, 2010.
- [23] Z. Zhang and X. Tan, "Review of High Power Pulse Transformer Design," *Physics Procedia*, vol. 32, pp. 566-574, 2012.
- [24] W. Yingying, L. Ming, L. Kang, and Z. Guoqiang, "Optimal Design and Experimental Study of Pulse Transformers With Fast Rise Time and Large Pulse Duration," *Plasma Science, IEEE Transactions on*, vol. 42, pp. 300-306, 2014.
- [25] "IEEE Standard for Pulse Transformers," *ANSI/IEEE Std 390-1987*, p. 0\_1, 1987.
- [26] D. Bortis, G. Ortiz, J. W. Kolar, and J. Biela, "Design procedure for compact pulse transformers with rectangular pulse shape and fast rise times," *Dielectrics and Electrical Insulation, IEEE Transactions on*, vol. 18, pp. 1171-1180, 2011.
- [27] D. Aguglia, P. Viarouge, and C. A. Martins, "Frequency domain non-linear identification method for high voltage pulse transformers," in *Electrical Machines (ICEM), 2012 XXth International Conference on*, 2012, pp. 1977-1983.
- [28] T. Filchev, F. Carastro, P. Wheeler, and J. Clare, "High voltage high frequency power transformer for pulsed power application," in *Power Electronics and Motion Control Conference (EPE/PEMC), 2010 14th International*, 2010, pp. T6-165-T6-170.
- [29] L. Dalessandro, F. da Silveira Cavalcante, and J. W. Kolar, "Self-Capacitance of High-Voltage Transformers," *Power Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 22, pp. 2081-2092, 2007.
- [30] D. Habibinia and M. R. Feyzi, "Optimal winding design of a pulse transformer considering parasitic capacitance effect to reach best rise time and overshoot,"

- Dielectrics and Electrical Insulation, IEEE Transactions on*, vol. 21, pp. 1350-1359, 2014.
- [31] P. Scoggins, "A Guide to Designing Copper-Foil Inductors," *Power Electronics Technology*, vol. July, pp. 30-34, 2007.
- [32] S. Candolfi, D. Aguglia, P. Viarouge, and J. Cros, "Efficient parametric identification method for high voltage pulse transformers," in *Pulsed Power Conference (PPC), 2013 19th IEEE*, 2013, pp. 1-6.
- [33] K. Jong-Hyun, M. Byung-Duk, S. V. Shenderey, and R. Geun-Hie, "High Voltage Pulsed Power Supply Using IGBT Stacks," *Dielectrics and Electrical Insulation, IEEE Transactions on*, vol. 14, pp. 921-926, 2007.