

Mikrokeverők tervezése és összehasonlítása a COMSOL modell segítségével

Készítette:

Tóth Eszter

IV. éves Molekuláris bionika BSc szakos hallgató

Témavezetők:

dr. Iván Kristóf docens, Laki András József

Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai Kar

dr. Fürjes Péter,

Magyar Tudományos Akadémia Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet



Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Információs Technológiai Kar

Budapest, 2011.

Tartalom

Bevezetés	4
1. Irodalmi áttekintés	5
1.1. A mikrofluidika tárgya és eredményei	5
1.2. Mikrofluidikai eszközök fejlesztésének lépései	6
1.2.1. Numerikus modellezés	6
1.2.2. Anyagválasztás	7
1.3. A keverők jelentősége a mikrofluidikában	7
1.4. A keverés alapelvei	8
1.5. Mikrofluidikai keverők bemutatása	9
1.5.1. Az áramlások skálafüggése	9
1.5.2. Különböző halmazállapotú fázisok keverése	9
1.5.3. Áramlási sebesség	10
1.5.4. Reakciókinetika	10
1.6. Keverőtípusok	12
2. Saját keverők készítése	13
2.1. Fizikai háttér	13
2.2. A PDMS technológia bemutatása	14
2.2.1. Többrétegű SU-8 technológia	14
2.3. A keverők modellezése a COMSOL programban	15
2.3.1. Paraméterek beállítása	15
2.3.2. A geometria létrehozása	16
2.3.3. Kezdeti és peremfeltételek beállítása	16
2.4. A keverő jóságának meghatározása	17
2.5. A keverők megépítése és tesztelése	17
3. Eredmények	19
3.1. Grafikus eredmények a COMSOL programban	19

3.1.1.	Sebességprofil a csatornában	19
3.1.2.	Koncentráció-eloszlás a $z = 10 \mu\text{m}$ síkmetszeten	21
3.1.3.	A keverés alakulása a csatorna mentén	22
3.2.	A MATLAB programmal számolt eredmények	24
3.2.1.	Koncentráció-eloszlás és keverés hatékonyságának vizsgálata a kimeneti keresztmetszeten	24
3.2.2.	Koncentráció-eloszlás és keverési jóság vizsgálata a kimenet középvonalánál	25
3.2.3.	A koncentráció-eloszlás változása a csatorna hossza mentén	26
3.3.	A keverés jósága	28
4.	A modell eredményeinek összevetése laboratóriumi mérésekkel	28
4.1.	Áramlási kép	29
4.2.	Intenzitáselemzés	30
4.3.	A halszájka-keverő további vizsgálata	33
4.4.	Trajektóriamodell tesztelése a kísérleti adatok alapján	33
5.	Következtetések	36
	Összefoglalás	38
	Köszönetnyilvánítás	40
	Irodalomjegyzék	41

Bevezetés

A modern orvosi biológiai készülékek többféle laboratóriumi feladatot is elláthatnak, képesek bonyolult diagnosztikai vizsgálatok elvégzésére, amelyek alapját a különböző minták áramoltatása, reagáltatása és keverése adja. A mikrofluidika fejlődése lehetővé teszi olyan elemzések elvégzését akár egyetlen chipen, amelyhez korábban laboratóriumokra volt szükség. Az azonnali eredményt biztosító, kisméretű és olcsón előállítható eszközökkel a beteg akár saját otthonában elvégezheti a folyadék-, például vérelemzéssel járó vizsgálatokat.

A folyadékok elemzését egyetlen chipen megvalósító, ún. *Lab On a Chip* eszközökön alapvető fontosságú a minta (pl. vér) összekeverése más folyadékokkal. A mikrométeres mérettartományú csatornáknál a keveredés nem érhető el a makroskálán megszokott módszerekkel, új struktúrákra, ún. mikrokeverőkre van szükség.

A továbbiakban a keveréssel, mint mikrofluidikai problémával foglalkozunk. A keverés alapelveinek szakirodalmi áttekintése után bemutatunk néhány egyszerű keverőstruktúrát, valamint azok megépítésének folyamatát. A keverők tervezésének első fázisa a numerikus modellezés, amely költség- és időigényes laboratóriumi vizsgálatok nélkül lehetővé teszi a keverők előzetes tesztelését és összehasonlítását. Három mikrokeverő modelljét készítettük el a mikrofluidikai célokra adaptált COMSOL Multiphysics általános célú áramlásmodellező (CFD) szoftver segítségével.

A keverők hatékonyságának jellemzése nem könnyű feladat. A dolgozatban bemutatunk néhány módszert, amelyekkel számszerűen összehasonlítható különböző keverők hatékonysága. A modell eredményeinek mérésekkel történő ellenőrzése során ezek különös jelentőséget kapnak.

A modell eredményeit az MTA MFA MEMS laboratóriuma által végzett kísérleti mérésekkel is összevetettük. Az eredmények egyfelől megalapozzák a COMSOL modell további mikrofluidikai célokra való alkalmazását, másfelől fontos információkat nyújtanak a vizsgált keverők tulajdonságairól, lehetővé téve azok prototípusának megépítését és további fejlesztését.

1. Irodalmi áttekintés

1.1. A mikrofluidika tárgya és eredményei

A biotechnológiai kutatások alapját számos kísérlet képezi, mint a DNS- és molekulaelemzés, betegek szűrése, kombinatorikus szintézis, stb. [1]. Mindegyik eljárás folyadékok kezelését igényli. Ahogy a kísérletek száma napról napra nő, úgy csökken a mérete azoknak az eszközöknek, amelyek a kísérletek elvégzéséhez szükségesek. Az innovatív biotechnológiai alkalmazások nagy része mikroméretű csatornában áramló folyadékok kezelését igényli. Ez az igény hozta létre a mikrofluidikai kutatásokat, s vele együtt három kutatási területet; a mikrofluidikai eszközök kialakításának új technológiai módszerét, a rendszerek építőelemeinek alkalmazott kutatását, illetve mikroszkopikus mérettartományban játszódó áramlástani folyamatok alapkutatását. A mikrofluidika technológiájának fejlődése újfajta kísérleteket tesz lehetővé a biotechnológiában, anyagtudományban, illetve a fizikai kémiában [2].

A mikrofluidikai kutatásokkal új fejezet kezdődött a modern biológia történetében. A mikrofluidikai eszközök kevesebb mintát igényelnek, lehetővé teszik számos kísérlet párhuzamos lebonyolítását és rövidebb reakcióidőt biztosítanak. Magukban rejtik azt a lehetőséget is, hogy egy laboratóriumot alakítsunk ki akár egyetlen chip felületén [3]. Azonban a legnagyobb előny nem csak a miniatürizálásból származik. A mikroskálára jellemző fizikai folyamatokat megismerve és a bennük rejlő lehetőségeket kiaknázva olyan jelenségek válnak elérhetővé, amelyek a makroskálán nem lehetségesek [4].

A mikrofluidikai eszközök számos molekuláris biológiai eljárást forradalmasítottak, mint például az enzimatisz analízist (glükóz és laktát próbák), DNS-elemzést (polimeráz láncreakció, nagy áteresztőképességű szekvenálás) és a proteomikát. A biochip funkcionálisan magában foglalja a próbához szükséges műveleteket, a detektálást, a minta előkezelését és előkészítését is [5].

A biochipet alkalmazzák a klinikai patológiában, így számos betegségnek létezik már betegség melletti (*Point-of-Care, POC*) tesztje [6].

Az analóg mikrofluidika általában zárt csatornarendszerekkel foglalkozik, melyekben az áramlást külső pumpa, nyomáskülönbség, kapilláris erő vagy elektrokinetika mechanizmusok hozzák létre, míg a digitális mikrofluidika diszkrét, függetlenül irányítható cseppekkel dolgozik.

1.2. Mikrofluidikai eszközök fejlesztésének lépései

1.2.1. Numerikus modellezés

A mikrofluidikai eszközök laboratóriumi tervezése és megvalósítása hosszadalmas és költséges feladat. Az alapkutatás és a tervezés kezdeti fázisa azonban számítógépes szimulációk segítségével lerövidíthető, amelynek során laboratóriumi kísérletek nélkül lehetőségünk nyílik a tervezett szerkezetek – estünkben keverők – működőképességének és hatékonyságának előzetes vizsgálatára, különböző struktúrák kipróbálására és összehasonlítására.

A CFD (*Computational Fluid Dynamics*) áramlásmodellező szoftverek a műszaki és természettudományok széles területén alkalmazhatók. Az általános célú kereskedelmi CFD programcsomagok közül a legelterjedtebbek az ANSYS cég termékei, köztük a CFX és a Fluent, amelyeknek számos alkalmazásával találkozunk a mikroelektronika [7], a biotechnológia [8, 9] és a mikrofluidika [10] területén. A mikrofluidikai kutatásokban a Fluent mellett a STAR-CCM+, az CFD-ACE [11, 12], a FLOW-3D, valamint az általunk is alkalmazott COMSOL Multiphysics nevű programcsomag terjedt el [13]. A nyílt kódú szoftverek közül az OpenFoam nevű csomag érdemel említést, amelyet egyéb műszaki tudományok mellett sikerrel használnak a mikrofluidikában is [14]. Magyarországon a Fluentet és más CFD szoftvereket a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen fejlesztik és alkalmazzák műszaki és környezetvédelmi célokra [15].

A CFD modellek a Navier-Stokes-egyenletek numerikus megoldásán alapulnak, amelyek lezárására a feladatnak megfelelően további egyenletek (kontinuitás, hő- és anyagtranszport, állapotegyenlet, turbulenciamodellek) kapcsolódnak. A CFD modellek általában három részből állnak: a geometriát és a megoldás alapjául szolgáló rácsot biztosító hálózási (*mesh*) modulból, a numerikus megoldóból, valamint az utófeldolgozást és megjelenítést végző grafikus programrészből. A modellfutás stabilitása és számításigénye szempontjából kulcsfontosságú a feladatnak megfelelő rács típus és megoldó algoritmus megválasztása, amelyekből széles választék áll rendelkezésünkre a modellesomagokban. A megoldás pontossága nagyban függ a kezdeti és peremfeltételek helyes megadásán. A modellekben számos kész peremfeltétel-beállítás közül választhatunk, amelyek biztosítják a sebességre és a nyomásra vonatkozó peremfeltételeket is (pl. *velocity inlet*, *no-slip*). A CFD modellek megbízhatósága az egyfázisú, nem reaktív folyadékok lamináris áramlása esetén a legnagyobb, míg a turbulens áramlások, a többfázisú rendszerek és a kémiai reakciók szimulációja további közelítéseket igényel [16].

1.2.2. Anyagválasztás

A számítógépes tervezés után a keverő kialakítására kerül sor. A hagyományos mikrofluidika polimerekben hozza létre a mikrocsatorna struktúráját az ún. mikrofabrikáció lépéseivel. Ezeket az anyagokat a kiváló anyagszerkezeti, mechanikai és biológiai tulajdonságai teszik alkalmassá a mikrofluidikai eszközök kialakítására. A leginkább elterjedt polimer, a poli(dimetilsziloxán) (PDMS) szilícium alapú szerves vegyület, összegképlete: $(C_2H_6OSi)_n$ [17].

A PDMS legfőbb előnye, hogy térhálósodása előtt – folyadék révén – kitölti a legkisebb, akár 0,1 mikron méretű hézagokat is, rugalmassága és szakítószilárdsága révén, polimerizáció után pontos negatív jön létre az öntőformáról, továbbá nem zsugorodik, ezáltal a geometriát megbízhatóan megtartja. Biokompatibilitása lehetővé teszi az orvosi eszközökben való alkalmazást, az átlátszó és hajlékony PDMS-ből készített rendszerek pedig fénymikroszkóppal is jól megfigyelhetők [18]. Megmunkálása (*molding* – öntés) olcsó, gyors és egyszerű, így a prototípus gyors kialakítására alkalmas. A megmunkálás során a PDMS-t egy előre kialakított replikalemezre öntik, mely tartalmazza a kialakítandó mikrocsatorna negatívját. A polimerizálódás után eltávolítják a kész struktúrát tartalmazó polimert az öntőformáról. Ez az öntőforma lehet a sík szilícium szubsztráton kialakított fotoreziszt lakkábra, megfelelő vastagságú fényérzékeny lakkot használva (SU-8: vastag, epoxi bázisú negatív fotoreziszt) [19]. A polimer hátránya a hidrofób tulajdonsága, mivel a biológiai mintáknál a hidrofób ligandumok kikötődhetnek a csatorna falára, illetve a vizes alapú oldatok esetén romolhatnak az áramlástani tulajdonságok is. Az eszközök hosszú távon történő alkalmazásánál figyelembe kell venni a PDMS elhasználódását, degradációját is.

1.3. A keverők jelentősége a mikrofluidikában

Az elmúlt évtizedben egyre elterjedtebb lett a mikrofluidikai eszközök használata az analitikus kémiában és a vegyipari termelésben. A keverés központi helyet kap az orvosi diagnosztikában, DNS-szekvenálásban, kémiai termelésben, gyógyszerkutatásban és a proteomikában is [1,4]. A kémia analízishez és szintézishez használt mikrofluidikai rendszereknél a mikrokeverők jelentőségét az integrált áramkörökben alkalmazott tranzistorokéhoz hasonlíthatjuk.

A mikrokeverők mikroreaktorként való alkalmazása valószínűleg nagy hatással lesz a kémiai technológiára. Kis méretük miatt a mikrokeverők a termelési folyamat számos paraméterét szabályozhatják a kémiában és a gyógyszergyártásban. A makroskálán szokatlan reakciókörülmények technikailag megvalósíthatóak a mikrokeverőknél [20]. A mikrokeverőkkel megvalósított reakciók előnyei a kis hőtehetetlenség, az egyenletes hőmérséklet, a különböző fizikai mezők nagy gradiense, a rövid tartózkodási idő és a nagy felület-térfogat arány. A kis hőtehetetlenség gyors és precíz hőmérsékletszabályozást tesz lehetővé. A méretcsökkentés nagyobb arányú hő- és anyagszállításhoz

vezethet. A mikrokeverők agresszívabb reakciófeltételeket tudnak biztosítani makroskálájú társaikhoz képest. A reakcióhoz szükséges anyagmennyiségek és a szükséges kísérleti idők csökkenésének köszönhetően számos drága kémiai folyamat esetén jelenthet alternatívát az alkalmazásuk (pl. gyógyszervegyészet). A nagy felület-térfogat arány segít a heterogén katalizált gázfázisú reakcióknál a homogén melléreakciók elfojtásában. A mikrokeverő kis mérete biztonságossá is teszi a reakciót, hiszen elfojtja a lángokat és a robbanást. A robbanást úgy fojthatjuk el, hogy olyan keverőcsatornát használunk, melynek hidraulikus átmérője kisebb, mint az elfojtási távolság [21]. Például a toluol fluorozása mikrokeverőben már akár $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kivitelezhető, míg a hagyományos reaktorok $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ot igényelnek a reakció robbanásveszélyes volta miatt [21]. Baleset esetén pedig a kisebb mennyiségű veszélyes reakcióterméket könnyebb visszatartani.

1.4. A keverés alapelvei

A keverők mérete

Mikrokeverőn olyan miniaturizált keverő berendezést értünk, mely legalább két különböző fázist kever össze (ez lehet folyadék, szilárd vagy gáz). Struktúráját részben vagy teljes egészében mikrotechnológiával vagy precíziós megmunkálással alakítják ki. A jellemző csatornaméret a mikrokeverőknél milliméter alatti tartományban van: az általános csatornaszélesség általában $10\text{--}500\text{ }\mu\text{m}$ között mozog, míg a hosszúság lehet pár milliméter is. A csatorna magasságának nagyságrendje vagy a szélességével megegyező, vagy annál kisebb. Az általános térfogat mikroliteres, milliliteres intervallumban mozog [13]. A molekuláris méretekhez hasonlítva a mikrokeverők méretének, illetve térfogatának skálája igen nagy. Amíg a keverők számos előnyt jelentenek a kémiai tervezésnél, addig a molekuláris szintű folyamatok, mint például a reakciókinetika, szinte változatlanok maradnak. A mikrokeverő tervezése a csatornában lévő áramlás manipulálásán alapul a geometria, vagy külső beavatkozás segítségével [13].

Keverés

A keverés egy olyan transzportfolyamat részecskékre, energiára és fázisokra nézve, amelynek során a minta inhomogenitása csökken. Másodlagos jelenségekhez is vezethet, mint például kémiai reakció, tulajdonságok változása, stb. A hagyományos makroskálán történő keverésre kialakult terminológia három kifejezést takar: makrokeverés, mezokeverés és mikrokeverés [22]. A makrokeverés alatt olyan keverést értünk, melyet a folyadékmozgás legnagyobb skálája ural. A makrokeverés nagyságrendje összefügg a keverőtartály átmérőjével. A mikrokeverés a legalacsonyabb skálájú folyadékmozgáson, illetve molekulamozgáson alapul. A makrokeverésnél a folyadékmozgás legalacsonyabb skálája összemérhető a turbulens örvényekével, amit más néven Kolmogorov-skálának is neveznek. A mezokeverésen a makrokeverés és a mikrokeverés közti skálát értjük [23].

Keverési módok

Számos lehetőség van a makroskálájú keverésre: molekuláris diffúzió, turbulens diffúzió, advekcio és Taylor-diszperzió [23]. A turbulens diffúzió a részecskék nagy csoportjának transzportja, turbulens áramlást igényel. Mikroskálán a molekuláris diffúzió dominál, míg turbulencia ezeken a mérettartományokon nem jelenik meg. A turbulens diffúzió alapuló keverés a struktúrákra jellemző alacsony Reynolds-szám miatt a mikrokeverőknél nem jöhet szóba. A fő transzportjelenségek a mikrokeverőknél tehát: a molekuláris diffúzió, advekcio és Taylor-diszperzió. A molekuláris diffúziót a molekulák véletlenszerű mozgása okozza. Ezt a transzportmechanizmust az anyagra jellemző diffúziós állandó jellemzi. Advekción a folyadékmozgás által létrehozott transzportjelenséget értjük. A lamináris áramlásban létrejöhet strukturális jellemzők által generált kaotikus advekcio, ami ideális lehet a mikrokeverőknél a keverés hatásfokának szempontjából. Taylor-diszperziónak a sebességmező nyírása által okozott advekciónat nevezzük, amely akár 2-3 nagyságrenddel hatékonyabb keverést biztosíthat a molekuláris diffúzióval [24].

1.5. Mikrofluidikai keverők bemutatása

1.5.1. Az áramlások skálafüggése

A mikrokeverők tervezése során nagy jelentősége van a mikro- és makroskálájú áramlások összehasonlításának. Különböző méretskálákon azonos áramlási tulajdonságokról csak bizonyos megkötések mellett beszélhetünk. A leskálázás egyik fő kihívása a felületi (viszkózus) jelenségek dominanciája a térfogati jelenségekkel szemben. Ezek arányának jellemzésére a dimenziómentes Reynolds-számot vezették be, amely alapján az áramlások dinamikai hasonlóságát vizsgálhatjuk:

$$Re = V \cdot \frac{L}{\nu}$$

ahol V a karakterisztikus áramlási sebesség, L egy jellemző keresztmetszet, ν pedig a kinematikai viszkozitás. A Reynolds-szám jellemezi az áramlás laminaritását. $Re < 2200$ esetén az áramlás lamináris, míg $Re > 4000$ felett turbulens, örvényes. A két tartomány között átmeneti állapot áll fenn. A mikrofluidikai áramlások Reynolds-száma igen alacsony, legtöbb esetben 1 alatti. Ezen a skálán kizárólag lamináris áramlásokkal találkozunk, amelyeknél a makroskálán jól működő, térfogati jelenségeken (pl. rázás, forgatás) alapuló keverési koncepciók nem alkalmazhatók.

1.5.2. Különböző halmazállapotú fázisok keverése

A domináns felületi hatás szintén befolyásolja a keverési folyamatokat a nem elegyedő fázisoknál. Egy folyékony és szilárd fázist is tartalmazó rendszerben a keverés a szilárd részecskék szuszpendálásával kezdődik [25]. A szuszpenziót követő oldási folyamat mikroskálán a nagy felület-

térfogat arány miatt könnyen megvalósítható, így a szuszpendálás marad a fő kihívás. Mivel a részecskék mérete aránylag nagy, ennek megfelelően a diffúziós együtthatójuk kicsi, a mikroskálán történő szuszpendálásuk csak a kaotikus advekció segítségével valósítható meg. A folyékony-szilárd keverés jóságát tehát mikroskálán a keverés eljárása határozza meg. Nem elegyedő folyadékoknál további energia szükséges a felületi feszültség leküzdéséhez. Egyfelől a nem elegyedő fázisok diszperziója nehéz feladat, másfelől a felületi feszültség a feszített folyadékot mikro-cseppeknek nevezett szegmensekre töri szét. A mikroskála előnye azonban, hogy az átalakítási folyamat cseppenként vezérelhető, így egy, a cseppek méretére nézve homogén emulziót lehet létrehozni a mikrokeverővel.

A domináns felületi hatás a gáz-folyadék rendszerekre is hatással van [23]. Számos eljárás gáz- és folyadékfázis diszperzióját igényli. Ilyen folyamat például a hidrogénezés, az oxidálás és a klórozás is. A folyadék-folyadék emulzióval ellentétben a gázmolekulákat abszorbeálni lehet a folyékony fázisban. A gáz-folyadék keverési eljárás a gázbuborékok diszperziójából és abszorpciójából áll. Mivel a nagyobb rendelkezésre álló határfelület megkönnyíti az abszorpciót, a diszperzió a nagyobb kihívás az e rendszerek mikrokeverőjének tervezésénél.

1.5.3. Áramlási sebesség

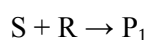
Számos alkalmazásnál az áramlási sebesség a mikrokeverőben nem lehet túl nagy. A mikrokeverő kis mérete rendkívül nagy nyírófeszültséghez vezet még viszonylag alacsony áramlási sebesség mellett is. Ez a nyírófeszültség károsíthatja a sejteket, vagy egyéb érzékeny biológiai részecskéket. Magas nyírófeszültségnél a komplex folyadék – mely nagy molekulákat és sejteket tartalmaz – nemnewtoni folyadékká válik. Egyfelől a nagy nyírás gyengíti a sejtek metabolikus és fizikai integritását, másfelől viszont e feltételek mellett a viszkoelasztikus hatás az áramlás instabilitásához vezethet, melyet jól hasznosíthatunk a keverés tökéletesítéséhez [23].

1.5.4. Reakciókinetika

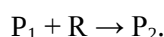
A kicsinyítéssel változik a keverési folyamat időskálája is. A legtöbb mikrokeverőt mint a szintézishez, illetve analízishez szükséges reakcióteret használják. A keverés és a kémiai reakció egymástól függenek [26]. Míg a reakciókinetika és a reakcióidő nem változik a kicsinyítéssel, a keverési időt jelentősen befolyásolja a keverő modellje és típusa. Ez a tény két fontos dolgot vetít előre: a valós reakciókinetika mérését és a reakciótermékek irányíthatóságát.

Makroskálán a keverési idő általában sokkal nagyobb, mint a reakcióidő. A reakciósebességet tehát főleg a keverés ideje határozza meg. Mikroskálán a keverési időt a reakcióidővel azonos, vagy még kisebb nagyságrendűre csökkenthetjük. Így tehát a valós reakciókinetika mérhetővé válik a mikrokeverők alkalmazásával.

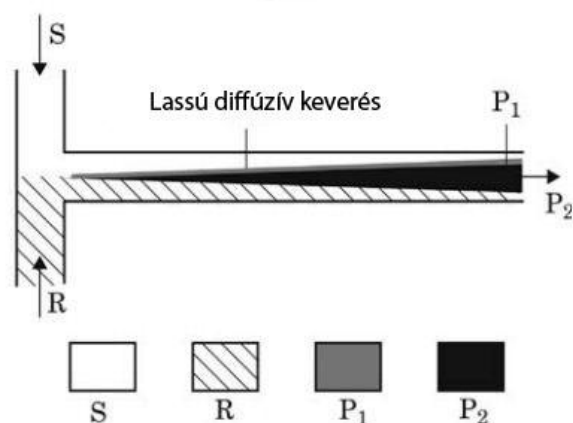
Mikroskálán a keverési idő, s így nagy valószínűséggel a keletkező reakciótermékek is irányíthatók. Ha a reakcióban egyetlen termék jön létre, a keverési idő a reakciósebességre lehet csak hatással. Ha több termék van, a keverési idő meghatározza a termékek összetételét és eloszlását. A következő példa bemutatja a keverési típus hatását a reakciótermékekre. Tegyük fel a következő reakciót S szubsztrát és R reagens között [23]:



ahol P_1 a kívánt reakciótermék. Azonban P_1 reakcióba lép R-rel amivel a P_2 nem kívánt termék jön létre:

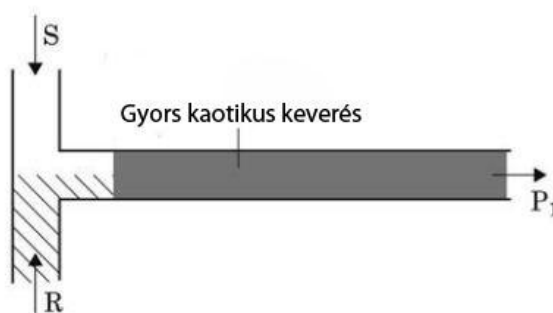


Ha a keverés a molekuláris diffúzió lassú folyamatán alapul, mint a párhuzamos lamináris mikrokeverő esetében, P_1 -nek elég ideje van reagálni R-rel. Így tehát a reakció fő terméke P_2 (1. ábra).



1. ábra: lassú diffúzív keverés – a P_2 nem kívánt termék dominál [23]

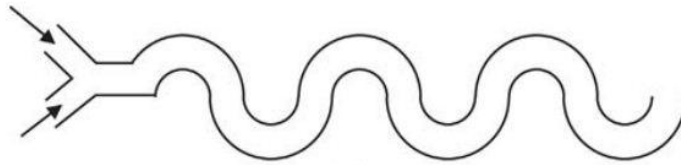
Ha a keverés gyorsan történik, például kaotikus advekcióval, az összes R molekula elreagál S-sel, és P_1 lesz belőle, csak egy kevés marad a másodlagos reakcióhoz. Így a reakció fő terméke a P_1 lesz (2. ábra).



2. ábra: gyors kaotikus keverés – a P_2 nem kívánt termék mennyisége minimális [23]

1.6. Keverőtípusok

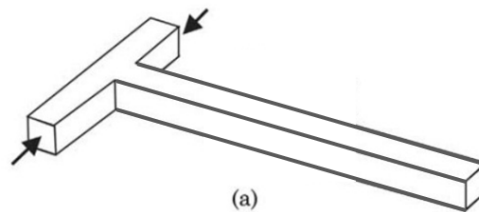
Kígyó-keverő



3. ábra: kígyó-keverő [23]

Meander mixer, Snake mixer vagy Zig-zag mixer néven szerepel a szakirodalomban. Nevét a kanyargós struktúráról kapta. Groisman és Steinberg használta ezt a geometriát, hogy viszkoelasztikus instabilitást hozzon létre [27]. A kanyar által okozott instabilitás a tehetetlenségi, viszkózus, centrifugális és viszkoelasztikus erők bonyolult összjátéka, ezek arányát a geometria valamint az áramlási feltételek határozzák meg.

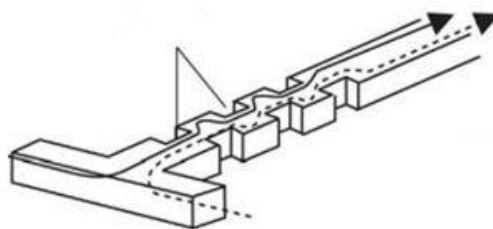
T-csatorna



4. ábra: T-csatorna [23]

Alacsony Reynolds-számoknál használhatjuk a T-csatornát, magasabb Reynolds-számok esetén azonban egyéb módszereket kell alkalmazni a megfelelő geometria kialakítására. Ezt a keverőt referenciaként használtuk a többi keverővel való összehasonlításnál.

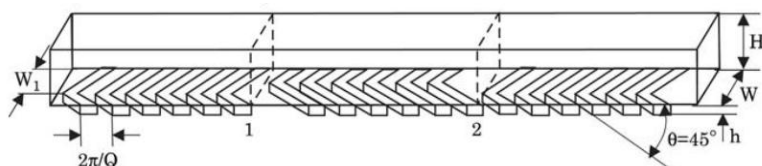
Akadályokkal ellátott T-csatorna



5. ábra: akadályokkal ellátott T-csatorna [23]

Az akadályokkal ellátott T-csatorna is a kaotikus advekció elvén alapul, és passzív keverőként működik. A részben összekevert folyadék a csatorna falában elhelyezett akadályok mentén halad. Ez a folyamat magas Reynolds-számnál örvényeket generál, s ezek megszakítják a lamináris áramlásmintát, így transzverzális transzportot eredményeznek [28].

Halszáлка-keverő



6. ábra: halszáлка-keverő [23]

A halszáлка-keverő is a kaotikus advekció jelenségén alapul. A lépcsőzetes keverő jellegzetességei a csatorna falán elhelyezkedő ferde mélyedések, melyek anizotróp folyadék-ellenállásként viselkednek, és másodlagos transzverzális transzportot hoznak létre [29, 30].

2. Saját keverők készítése

2.1. Fizikai háttér

A mikrokeverő tervezésének első lépéseként számítógéppel modelleztük a keverőt és a várható eredményeket. A szimulációt a COMSOL Multiphysics mérnöki tervezőprogram CFD (*Computational Fluid Dynamics*) moduljával végeztük [16]. A COMSOL a végeselem-módszert alkalmazza az (1-3) hidrodinamikai egyenletrendszer megoldására [31].

Az egyfázisú folyadékok lamináris áramlását a tömegre és mozgásmennyiségekre vonatkozó megmaradási tételek írják le. A tömegmegmaradást leíró kontinuitási egyenlet összenyomhatatlan áramlásra vonatkozó alakja a következő:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (1)$$

ahol $\mathbf{u}$ a sebességvektor. A folyadékokra vonatkozó mozgásegyenlet (Navier-Stokes-egyenlet) általunk használt alakja:

$$\rho \cdot \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{F} \quad (2)$$

ahol p a nyomás, ρ a sűrűség, $\mathbf{F}$ a térfogati erők vektora (esetünkben a gravitációs erő), μ pedig a dinamikai viszkozitás. A (2) egyenlet jobb oldalának első tagja a nyomáskülönbségből származó erő, második tagja a belső súrlódás, utolsó tagja pedig a gravitáció hatását írja le.

A keverők modellezésénél a keveredést úgy figyelhetjük meg, hogy az áramlási profil mellett kémiai anyagok transzportját is modellezzük. Ez a transzport a konvekció és a diffúzió által jöhet létre. Nem reaktív anyagok tömegegyensúlyát a következőképpen írhatjuk fel:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla c = \nabla \cdot (D \nabla c) \quad (3)$$

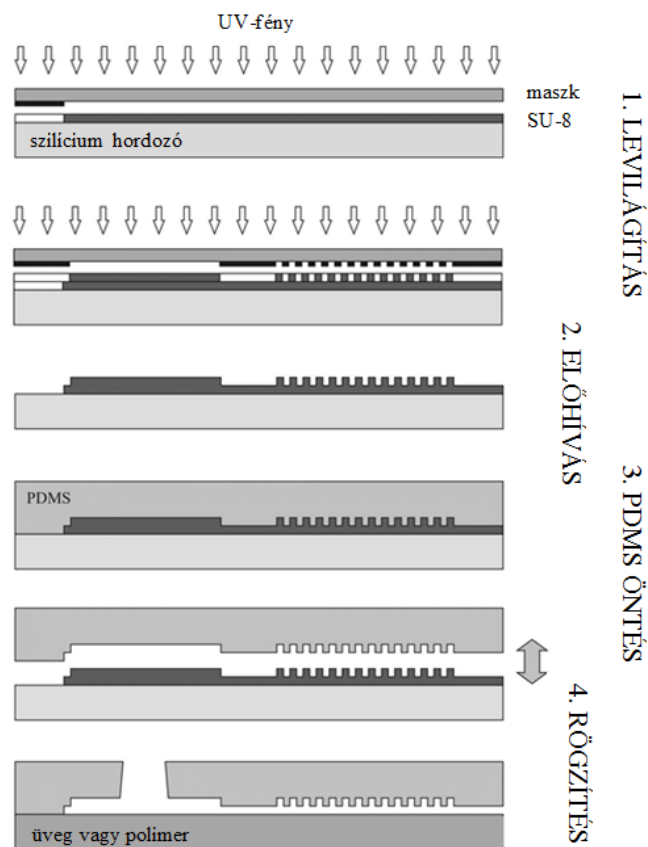
ahol c a kémiai anyag koncentrációja, D pedig a diffúziós együttható. A (3) egyenlet bal oldalán található első tag a lokális koncentrációváltozást fejezi ki, míg a második tag az $\mathbf{u}$ sebességmező által létrehozott konvektív anyagtranszportot. A jobb oldalon szereplő kifejezés a diffúzió hatását írja le.

2.2. A PDMS technológia bemutatása

2.2.1. Többrétegű SU-8 technológia

Az SU-8 epoxi bázisú negatív fényérzékeny lakk (fotoreziszt) öntőformaként szolgál a mikrocsatorna kialakításánál. Az összetett háromdimenziós struktúrák többrétegű megmunkálást igényelnek, a különböző rétegek különböző funkcionális egységeket alkotnak. A keverők megvalósításánál az első SU-8 réteg tartalmazza a mikrocsatornát, rezervoárokat, T-csatornákat, míg a második réteg biztosítja a be- és kimenetet és a halszálla-keverő keverőegységeit.

Az SU-8 réteget szilícium szubsztrátra visszük fel, majd azt magas fordulatszámon pörgetve érjük el a kívánt vastagságot. A negatív fotoreziszt a fény hatására polimerizál, így az UV-fénnyel történő megvilágítás során a maszk által takart, nem megvilágított helyeken oldódik ki az SU-8. Az első réteg felvitele, megvilágítása és hőkezelése után a második réteg megvilágítása következik. Miután a kívánt részek polimerizálódtak, a rétegekben megtörténik a nem polimerizált fotoreziszt kioldása. Ezután a megmaradt többrétegű struktúrára öntjük a PDMS-t, kialakítva benne a mikrocsatornát. A PDMS-t polimerizálódása után eltávolítjuk az öntőformáról, majd oxigén plazmában való felületkezelés után ráilleszthetjük a tárgylemezre vagy más üveglapra, esetleg PDMS-re. A PDMS kémiai tulajdonságainak köszönhetően kovalens kötést tud kialakítani felületkezelt üveggel, szilíciummal illetve saját anyagával is.



7. ábra: mikrocsonna kialakításának folyamata a PDMS-ben [32]

2.3. A keverők modellezése a COMSOL programban

A COMSOL program szimulációjának alapja a parciális differenciálegyenlet-rendszert megoldó CFD modul, mely a végelem-módszert használja. A differenciálegyenletek megoldásánál nagy szerepet kapnak a kezdeti feltételek. Fontos tehát, hogy minden modellnél a megfelelő paramétereket állítsuk be.

2.3.1. Paraméterek beállítása

A modellezés egyik első lépése a megfelelő mérettartomány beállítása, ami ebben az esetben a mikronos tartomány. A számításhoz – az egyszerűség kedvéért – a víz sűrűségét (1000 kg/m^3) és dinamikai viszkozitását ($10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$) adtuk meg.

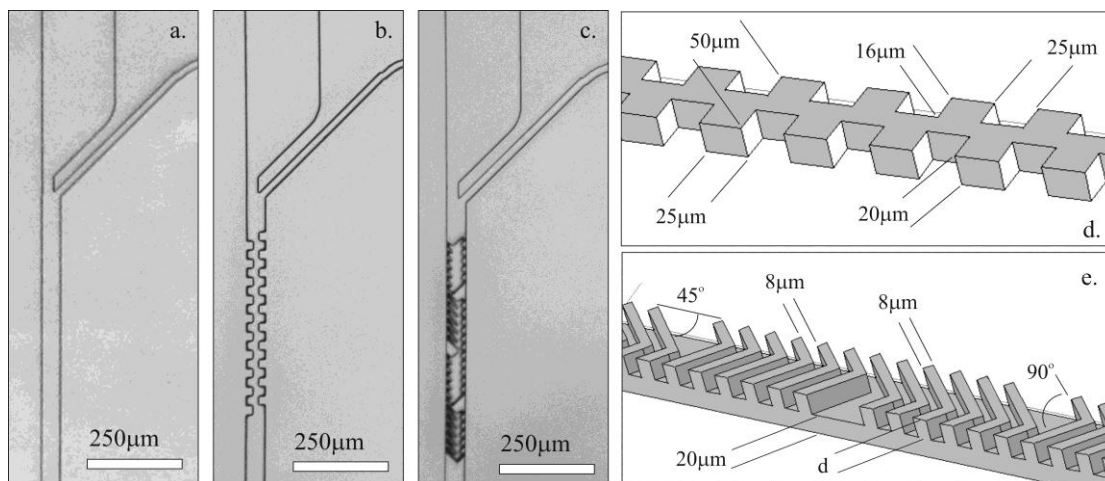
A keverők teszteléséhez a modellben az *emberi szérum albumin* (HSA) diffúziós együtthatóját ($7,1 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$) adtuk meg, a bemeneti koncentráció 100 mol/m^3 volt.

A felbontás és a rács típus megadása alapvető fontosságú a parciális differenciálegyenletek numerikus megoldásánál. A COMSOL program *mesh* modulja figyelembe veszi és biztosítja a különféle stabilitási kritériumok kielégítését. A számításokat tetraédres rácson végeztük el, a felbontást jellemző legnagyobb élhossz a T-csatornánál és az akadályokkal ellátott T-csatornánál

8.8 μm , a kifinomultabb struktúrájú halszálla-keverőnél 7.6 μm volt. A modellfutattásokat a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karának „nikola” szerverén végeztük. A szerver Intel Core i7 típusú négymagos, 2,67 GHz órajelű processzorral és 10 GB RAM memóriával rendelkezik. A rendelkezésre álló számítási teljesítmény lehetővé tette a modellek rövid idő, kb. 30 perc alatti lefutását.

2.3.2. A geometria létrehozása

A modell geometriájának létrehozásánál megterveztük a keverő kinézetét, majd a megfelelő értékeket meghatározva elkészítettük a háromdimenziós modelleket. Az előzetes eredmények alapján az MTA MFA MEMS laboratóriuma készítette el a maszktervet [32].



8. ábra: a T-csatorna (a), az akadályokkal ellátott T-csatorna (b, d) és a halszálla-keverő (c, e) terve és az akadályok paraméterei μm -ben. A csatornák magassága 20 μm , szélessége 50 μm . [32]

2.3.3. Kezdeti és peremfeltételek beállítása

A geometria és a rács tulajdonságainak megadása után a kezdeti és peremfeltételek helyes megválasztása döntő fontosságú a modellezés szempontjából. A csatorna falánál a no-slip peremfeltételt használtuk, vagyis a falak mentén az áramlási sebesség nulla. A 12-14. ábrán látható modelleknél a nagyobbik bemeneten volt a puffer oldat, a kisebbiken pedig a HSA mintaoldat. Mivel a két bemeneti felület aránya 1:10, a bemeneti sebességet ennek megfelelően 10:1 arányban állítottuk be a megfelelő tömegáram eléréséhez. A program tudja kezelni a szimmetriákat, a kontrollnál és az akadályokkal ellátott T-csatornánál ezt a tulajdonságot ki is használtuk: a csatorna közepén x - y síkon elhelyeztünk egy szimmetriasíkot, mely gyorsította a számolást. A csatorna kimeneténél nem állítottunk be nyomásértéket, azaz egyszerű kifolyásként modelleztük.

2.4. A keverő jóságának meghatározása

A program grafikusán jeleníti meg a számítási eredményeket. Nekünk azonban szükségünk volt a konkrét szám adatokra a keverők minősítéséhez. Ezért a programból egy táblázatba exportáltuk a csatornák kimenetén lévő metszeten vett pontonkénti koncentrációértéket, s ezeket használtuk fel a további számításokhoz. Az exportált táblázatot egy MATLAB-szkripttel beolvastuk, az adatokat interpoláltuk a nagyobb felbontás érdekében. Hogy jobb képet kapjunk a kimeneti koncentráció-eloszlásáról, háromdimenziós ábrát készítettünk a kapott koncentrációmezőről, majd ábráztuk a koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérését. A koncentráció-eloszlás ábrájánál minél laposabb a sík, annál jobb a keverés. A négyzetes eltérésnél pedig a keveretlen vagy kevésbé kevert modellnél V alakú síkot, míg a kevertnél minél laposabb síkot várunk.

A keverés jóságának meghatározásához a Danckwerts-féle szegregáció-intenzitás képletét használtuk [33].

$$I_s = \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} \quad (4)$$

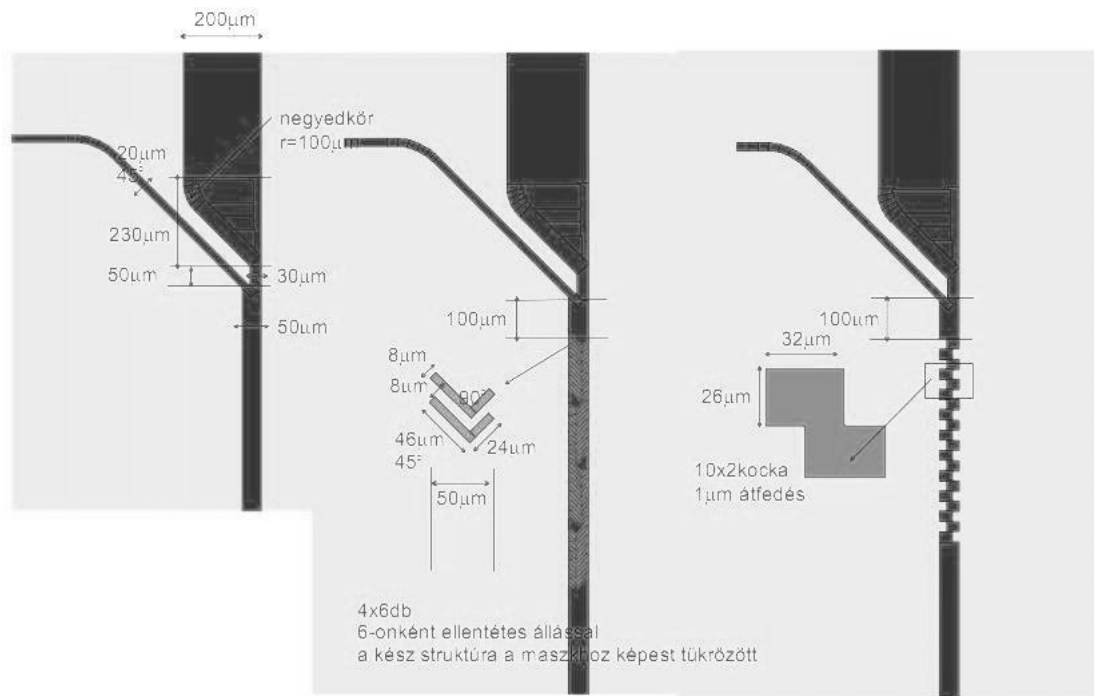
$$\sigma^2 = \frac{1}{|V|} \int_V (c - \bar{c})^2 dV \quad (5)$$

$$\sigma_0^2 = \bar{c}(c_{\max} - \bar{c}) \quad (6)$$

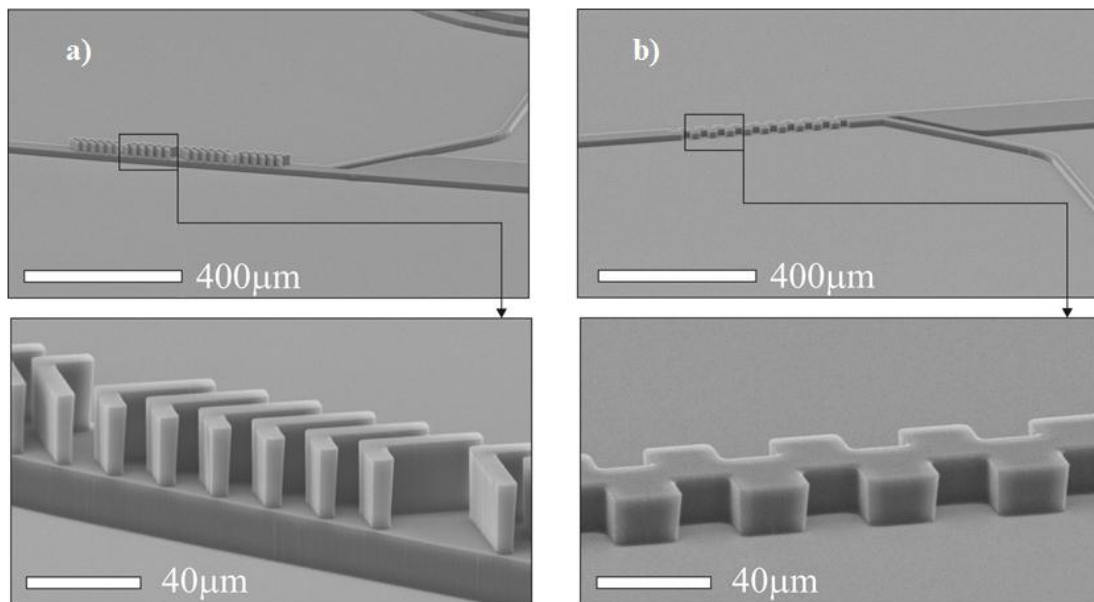
A képletekben a V a térfogatot, c a helyi koncentrációt, $c_{\max}$ a bemenő anyag koncentrációját (ha a másik bemeneten nincs bemenő koncentráció), $\bar{c}$ pedig a koncentrációmező átlagos értékét jelöli. Az integrálszámítást a COMSOL programon belül végeztük el. A (4) egyenlet alapján számolva a keverés jóságára egy 0-1 közé normált dimenzió nélküli számot kapunk, azt azonban figyelembe kell veyük az összehasonlításnál, hogy az az összefüggés nem lineáris [33, 34].

2.5. A keverők megépítése és tesztelése

A keverők megvalósítását, a vizsgálat méréseit az Magyar Tudományos Akadémia Műszaki Fizikai Kutatóintézetének (MTA MFA) MEMS laboratóriuma végezte el. Először a végleges struktúrának megfelelő krómmaszkot tervezték meg a *Mask Editor* program segítségével (9. ábra). Ennek a maszknak megfelelő lakkábra adja a mikrocsonka öntőformáját az SU-8 rétegben (10. ábra) [32].

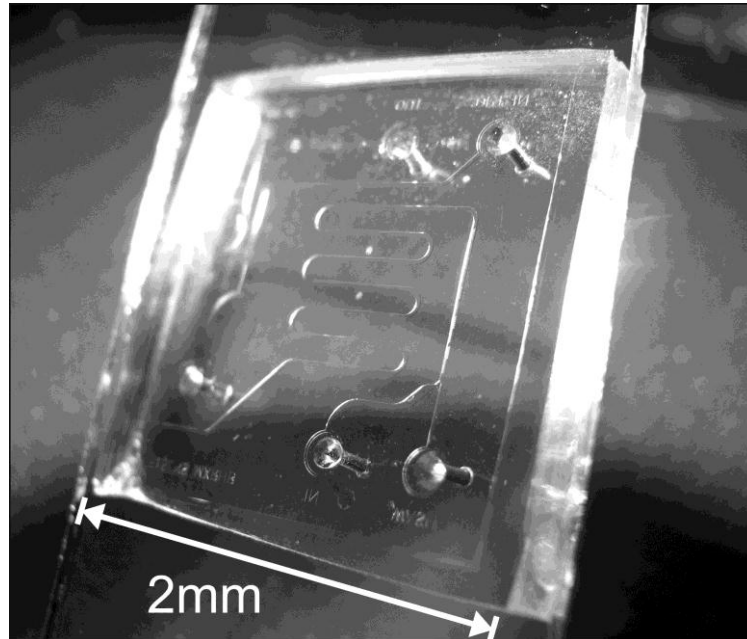


9. ábra: az MTA MFA MEMS laboratóriumában készült maszkterv a keverő PDMS-ben történő elkészítéséhez. Az ábrán bal oldalt a T-csatorna, középen a halszálla-keverő, jobb oldalon pedig az akadályokkal ellátott T-csatorna terve látható az elkészült pontos adatokkal [32].



10. ábra: SU-8 öntőforma a halszálla-keverő (a) és az akadályokkal ellátott T-csatorna (b) elkészítéséhez (a képek pásztázó elektronmikroszkóppal készültek) [32]

Az öntőformára öntött PDMS-t a polimerizálódás után eltávolították, majd oxigénplazmával való felületkezelés után kovalensen hozzákötötték a tárgylemezhez. A 11. ábrán látható a kész mikrofluidikai chip [32].



11. ábra: a tárgylemezre kötött PDMS lapka és az elkészült keverő [32]

3. Eredmények

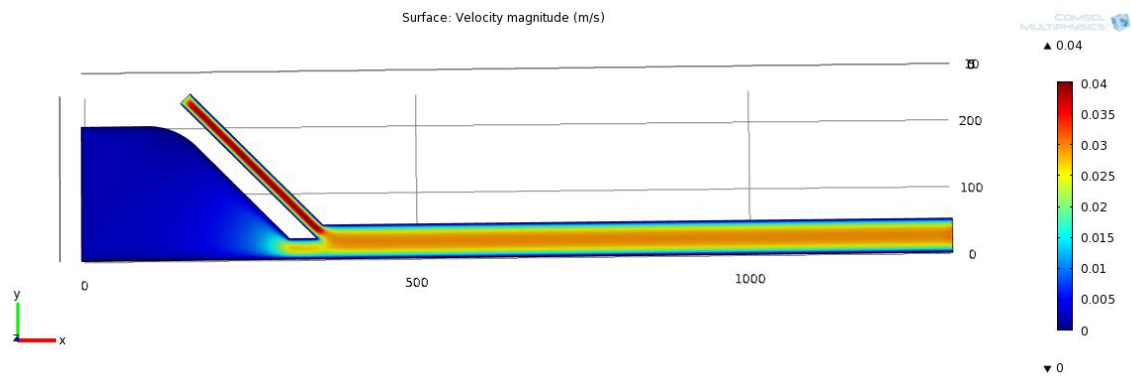
3.1. Grafikus eredmények a COMSOL programban

A szimulációk futtatása után a program grafikusan jeleníti meg a modell felszínére, vagy egy általunk felvett síkra vetítve a kiválasztott változó konkrét értékeit. A szimuláció magában foglalta az áramlási sebesség profiljának számítását, továbbá az erre a profilra illesztett pontonkénti koncentrációértékeket.

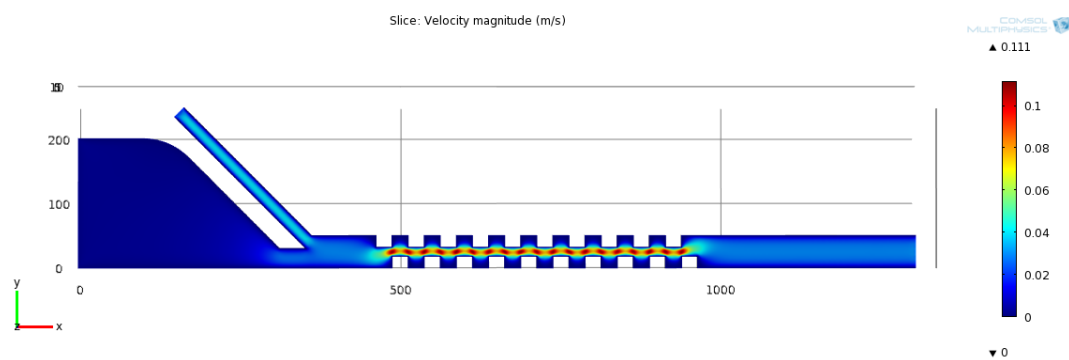
A keverőknél elsősorban a koncentráció eloszlására voltunk kíváncsiak. A modelltartomány közepénél vettünk fel tehát egy x-y metszetet, és erre a síkra vetítve jelenítettük meg a modell által számolt koncentrációértékeket.

3.1.1. Sebességprofil a csatornában

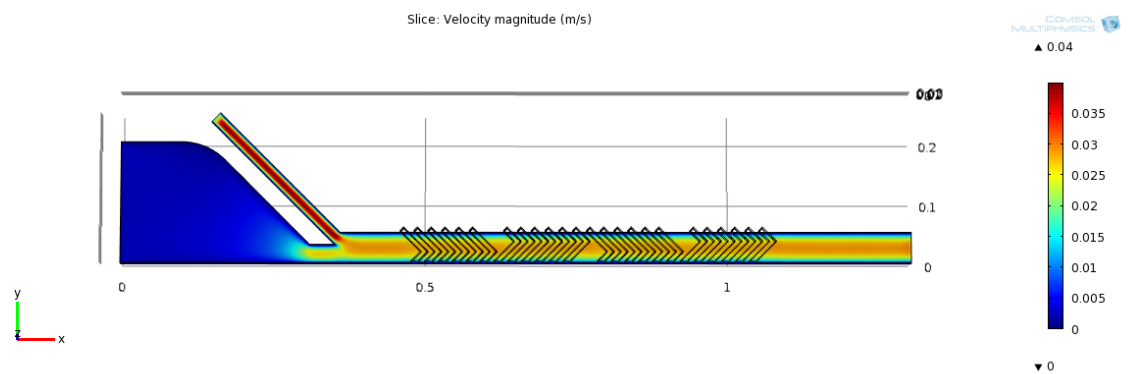
A 12-14. ábrán síkmetszeteken mutatjuk be a sebességprofilt. Jól látható, hogy ahol a csatorna keresztmetszete lecsökken, ott a sebesség megnő. A képekhez tartozó színskála a különböző sebességmaximumok miatt különbözik, így jobban lehet tanulmányozni a profilt az egyedi esetekben. Összehasonlítást a koncentráció alapján végeztünk, itt volt fontos, hogy a skála megegyezzen mindegyik ábránál.



12. ábra: a T-csatorna (kontrollcsatorna) sebességprofilja

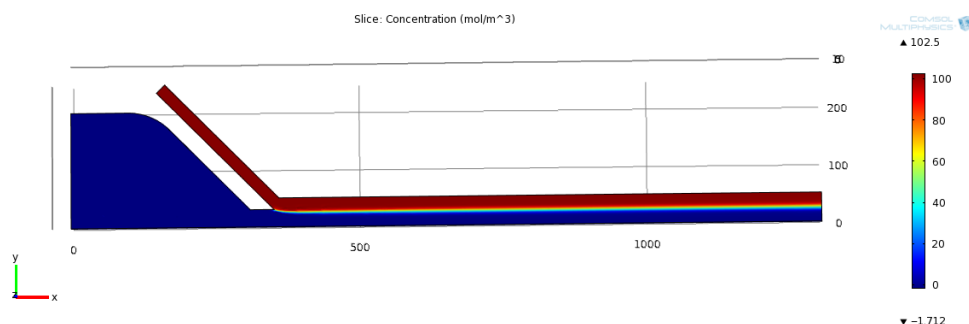


13. ábra: akadályokkal ellátott T-csatorna sebességprofilja



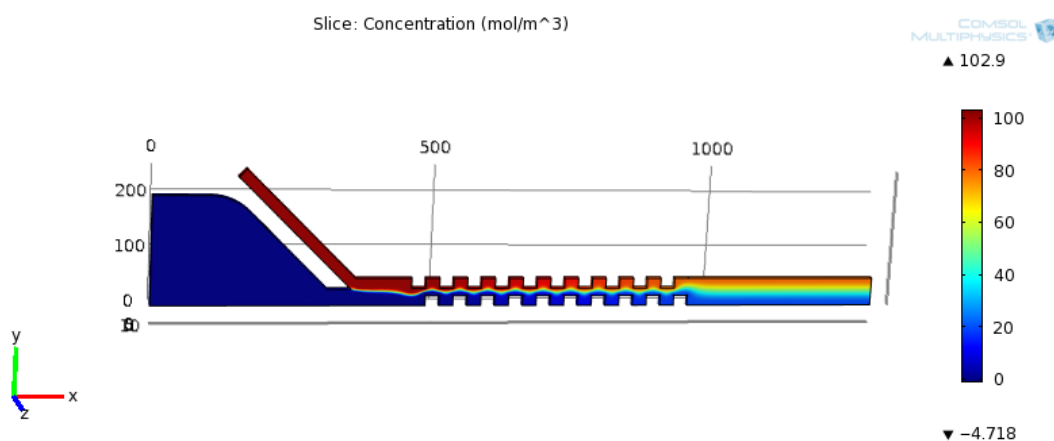
14. ábra: a halszáлка-keverő sebességprofilja

3.1.2. Koncentráció-eloszlás a $z = 10 \mu\text{m}$ síkmetszeten

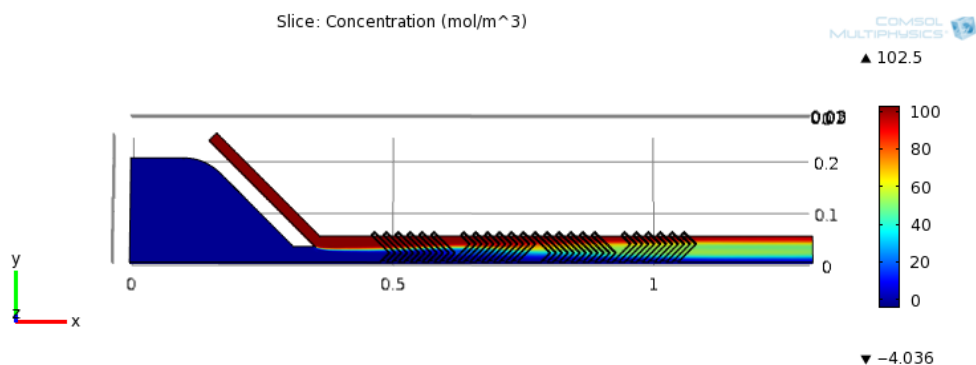


15. ábra: koncentráció-eloszlás a T-csatornában. Keveredés csak a két oldat határfelületén figyelhető meg.

Az ábrákon látható a koncentráció változása a csatorna hosszában. A 15. ábra jól szemlélteti a keverés problémáját. A T-csatornát a továbbiakban referencia-keverőnek használtuk. Látjuk, hogy a beérkező albumin csak a két oldat határfelületén keveredik a pufferoldattal. Az akadályokkal ellátott T-keverőnél már láthatjuk, hogy a csatorna falában lévő akadályok valóban segítik a keveredést, folytonos az átmenet (16. ábra). A halszájka-keverő is hatékonyabbnak bizonyult a referenciánál (17. ábra), azonban itt az átmenet nem olyan folytonos, mint a 16. ábránál.



16. ábra: koncentráció-eloszlás az akadályokkal ellátott T-csatornában. A csatorna falában lévő akadályok segítik a keveredést.



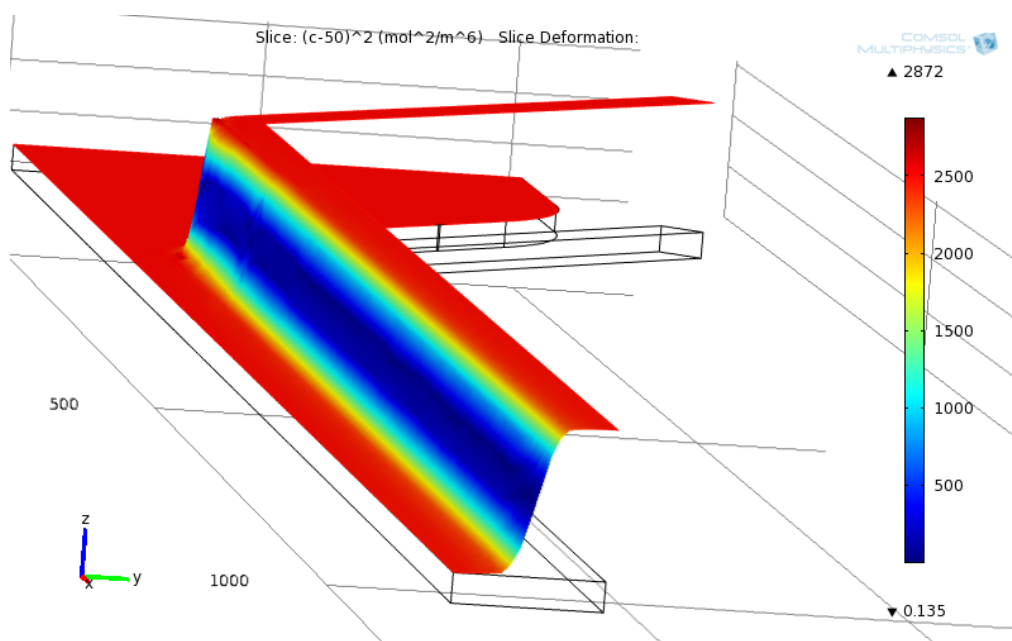
17. ábra: koncentráció-eloszlás a halszájka-keverőben. A kimeneti rész két szélén éles az átmenet a kevert és a keveretlen részek között.

3.1.3. A keverés alakulása a csatorna mentén

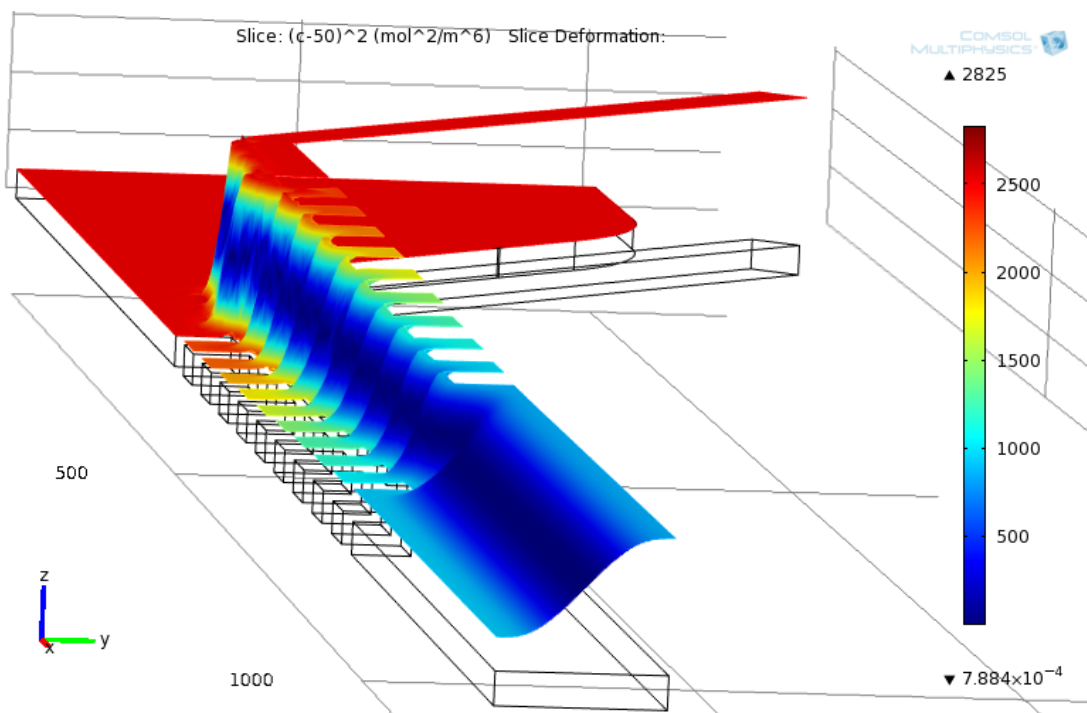
Ahhoz, hogy jobban lássuk a keverőkben a koncentrációváltozást a keverés alatt, különféle megjelenítési módokat alkalmaztunk. A COMSOL programban lehetőség van a koncentráció egy tetszőleges függvényét is megjeleníteni grafikusán a felületre vetítve. Ezt a kétdimenziós megjelenítési módot még kiegészítettük egy harmadik dimenzióval, a felület deformációjával.

Először a színezéssel a koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérését jelenítettük meg, majd ezt az ábrát kiegészítettük a felület deformálásával, amely a koncentrációértékre utal (18-20. ábra). Ahol nagy az átlagtól való eltérés, ott kevésbé kevert az oldat, ahol alacsony, ott jó a keverés.

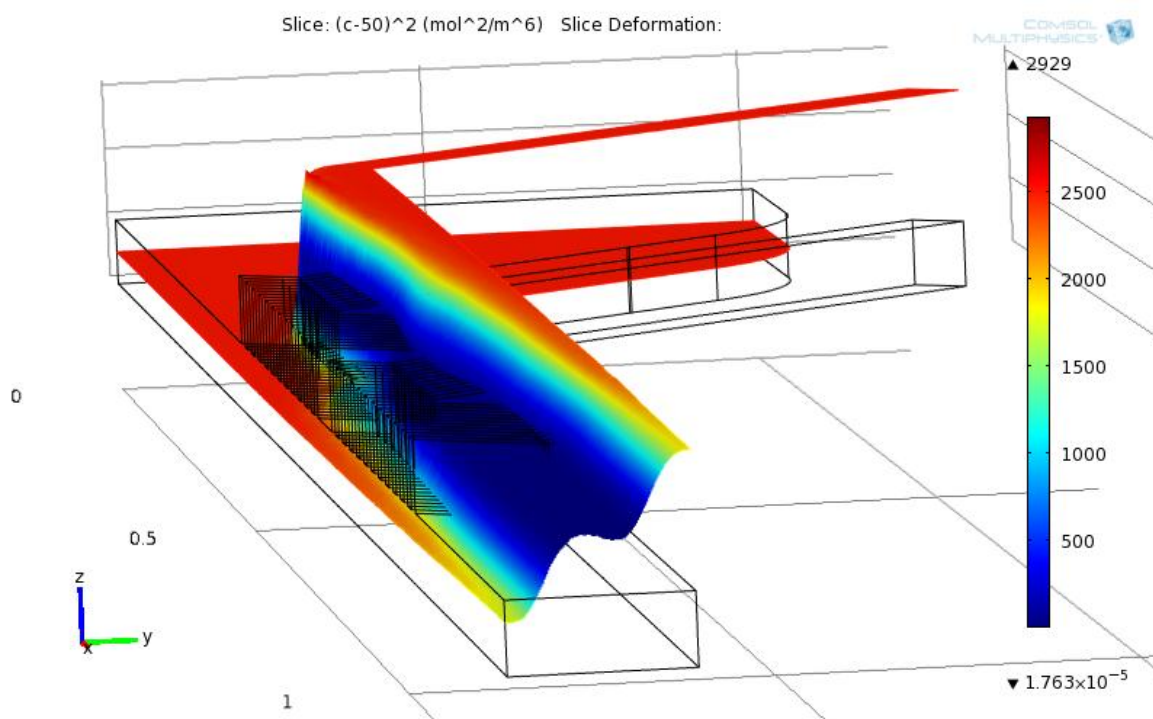
A halszájka-keverőnél egy z-y irányú metszetet is készítettünk a csatorna kimeneténél, hogy a kimeneti profilról teljesebb képet kapjunk (21. ábra).



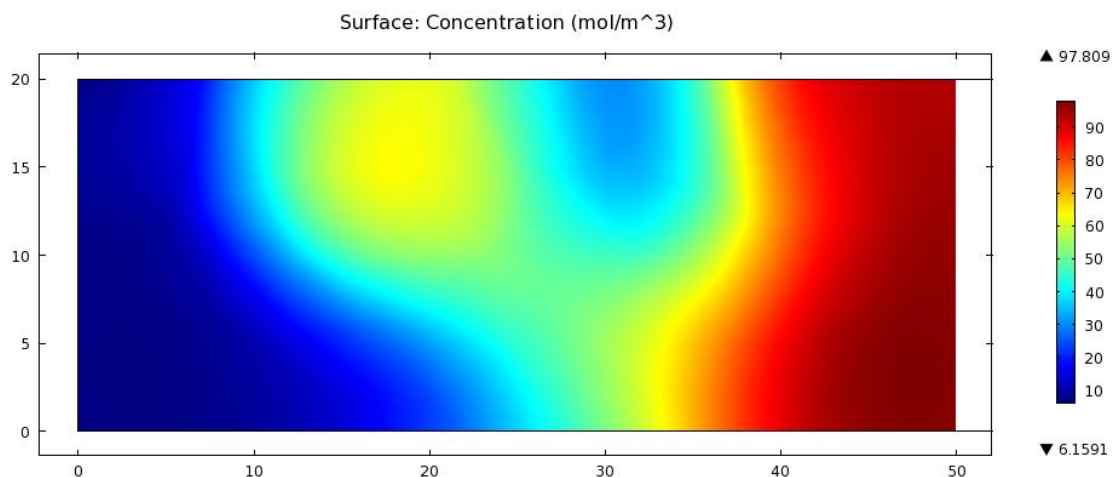
18. ábra: a színezés a koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérését mutatja a T-csatornában. A jó keveredést mutató alacsony értékek csak a középvonal mentén figyelhetők meg. A felület emelkedése a koncentráció értékére utal, a csatorna két szélén annak teljes hosszában szinte változatlan marad a koncentráció.



19. ábra: koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérése (színezés) és a koncentráció értéke (emelkedés) az akadályokkal ellátott T-csatornában. A keveredés a csatorna keresztmetszetének nagy részén végbement.



20. ábra: koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérése (színezés) és a koncentráció értéke (emelkedés) a halszálka-keverőben. A szálkák forgató hatására a puffertartó egy rétege beékelődik a kevésbé átkevert tartományba, lokális minimumot hozva létre a koncentráció keresztmetszeti képén.



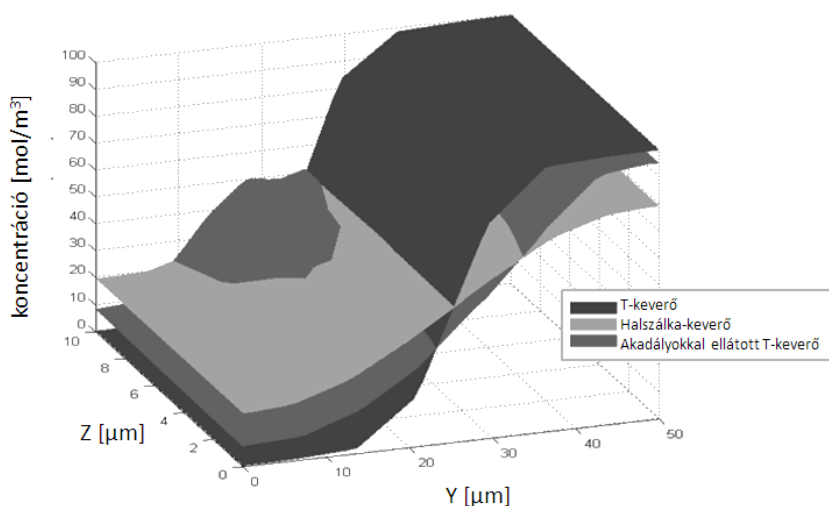
21. ábra: kimeneti koncentráció-eloszlás a keverő y-z irányú metszetén. Jól látható, hogy a pufferoldat (kék színnel jelölve) a halszálkák forgató hatására beékelődött a HSA oldatba.

3.2. A MATLAB programmal számolt eredmények

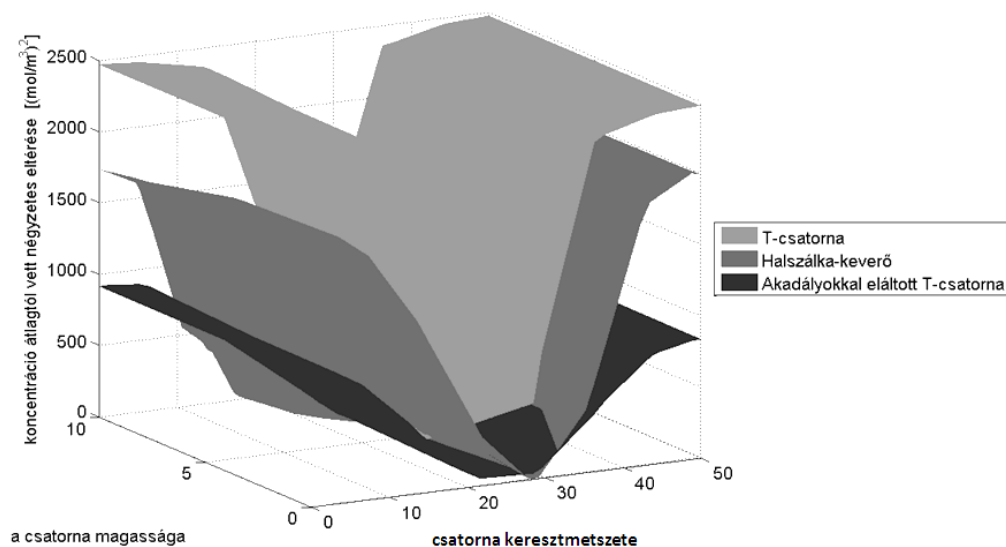
Mindhárom struktúra kimeneténél keresztmetszetet készítettünk, s az ezen a metszeten vett pontonkénti koncentrációértékeket exportáltuk. Mivel a COMSOL tetraédes rácsot használt, ezeket az adatokat még interpolálnunk kellett négyzetes rácsra, amelyet a MATLAB *TriScatteredInterp* függvényével végeztünk.

3.2.1. Koncentráció-eloszlás és keverés hatékonyságának vizsgálata a kimeneti keresztmetszeten

Az interpoláció után háromdimenziós grafikont készítettünk a koncentráció-eloszlásról, illetve a koncentráció átlagától vett négyzetes eltérésről. A három csatorna metszetét a 22-23. ábrán megjelenítve következtetéseket vonhatunk le a keverés jószágáról.



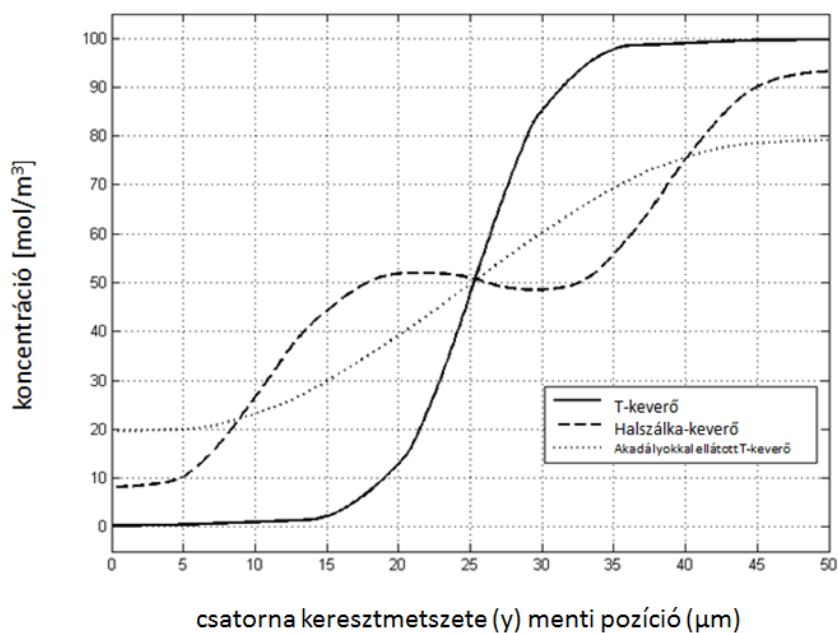
22. ábra: koncentráció-eloszlás a kimeneti y-z keresztmetszeten. Az akadályokkal ellátott T-csatorna bizonyult a leghatékonyabb keverőnek. A halszáлка-keverőnél függőleges (z) irányban is eltérést tapasztaltunk a koncentrációmezőben, a száلكák hatására az áramlás háromdimenzióssá vált.



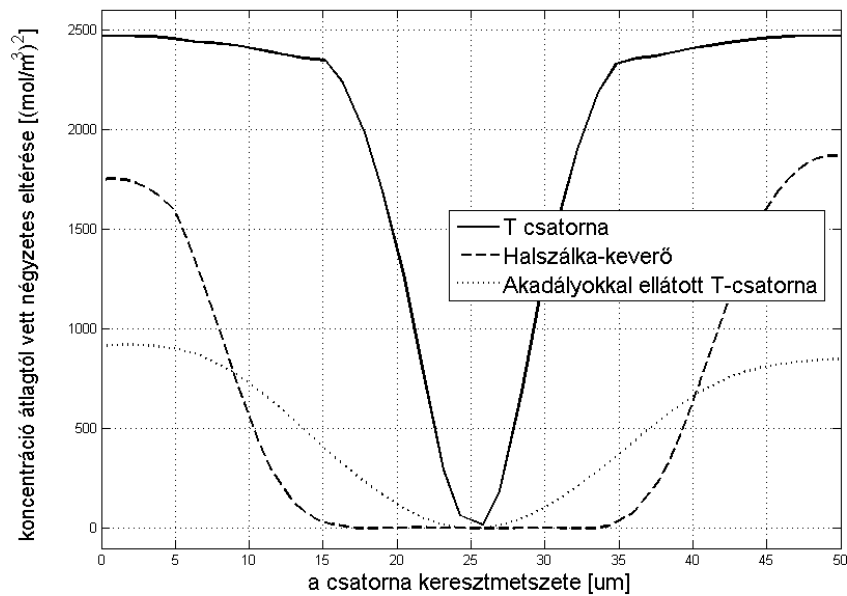
23. ábra: koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérése a kimeneti keresztmetszeten. Feltűnő az akadályokkal ellátott T-csatorna hatékonysága, illetve, hogy a halszálla-keverőben az áramlás háromdimenzióssá vált (a koncentráció értéke a csatorna magassága mentén is változik).

3.2.2. Koncentráció-eloszlás és keverési jóság vizsgálata a kimenet középvonalánál

A csatornák kimenetének középvonalában ($x = 1300 \mu\text{m}$, $z = 10 \mu\text{m}$) vett értékek ábrázolásánál egy könnyebben értelmezhető ábrát kapunk. A 24-25. ábra alapján egyszerűbb következtetéseket levonni a keverők hatékonyságáról.



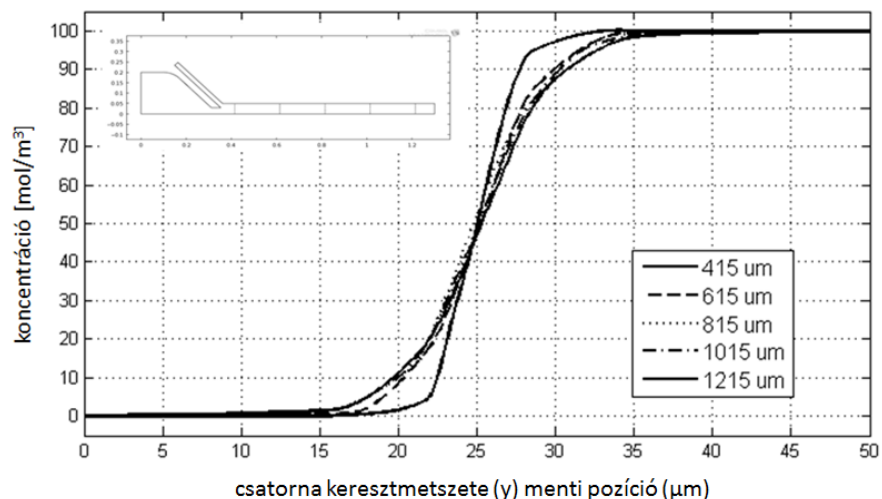
24. ábra: koncentráció-eloszlás a kimenet középvonalánál ($x = 1300 \mu\text{m}$, $z = 10 \mu\text{m}$). A keveredés az akadályokkal ellátott T-csatorna és a halszálla-keverő esetében a csatorna teljes szélességében kimutatható.



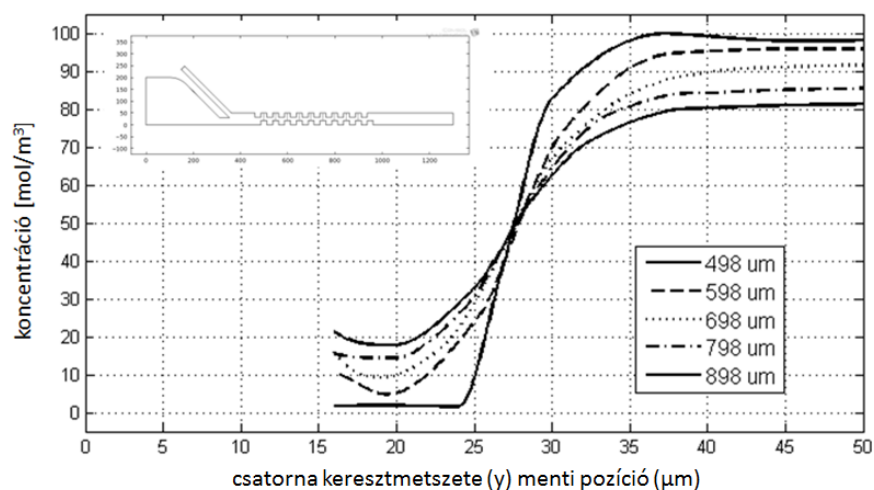
25. ábra: koncentráció átlagtól vett négyzetes eltérés a kimenet középvonalánál
($x = 1300 \mu\text{m}$, $z = 10 \mu\text{m}$)

3.2.3. A koncentráció-eloszlás változása a csatorna hossza mentén

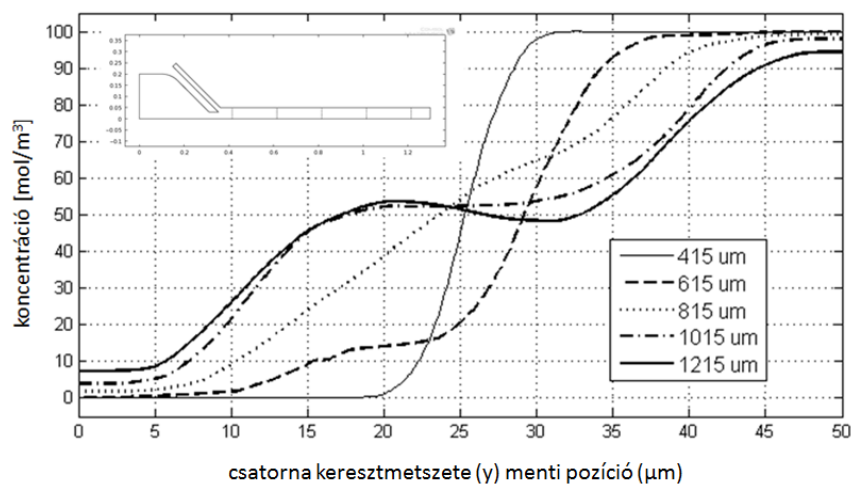
A 26-28. ábrán különböző x értékeknél ábrázoltuk a középvonalban mérhető koncentrációértékeket, mely a keverés folyamatát mutatja be a folyadék előrehaladása során a csatornában.



26. ábra: a keveredés folyamata a folyadék előrehaladása során a T-csatornában. A grafikonok a koncentráció eloszlását mutatják az ábra bal felső sarkában látható keresztmetszetekben. A keveredés a középvonal mentén, egy egyre szélesedő, azonban a csatorna végén



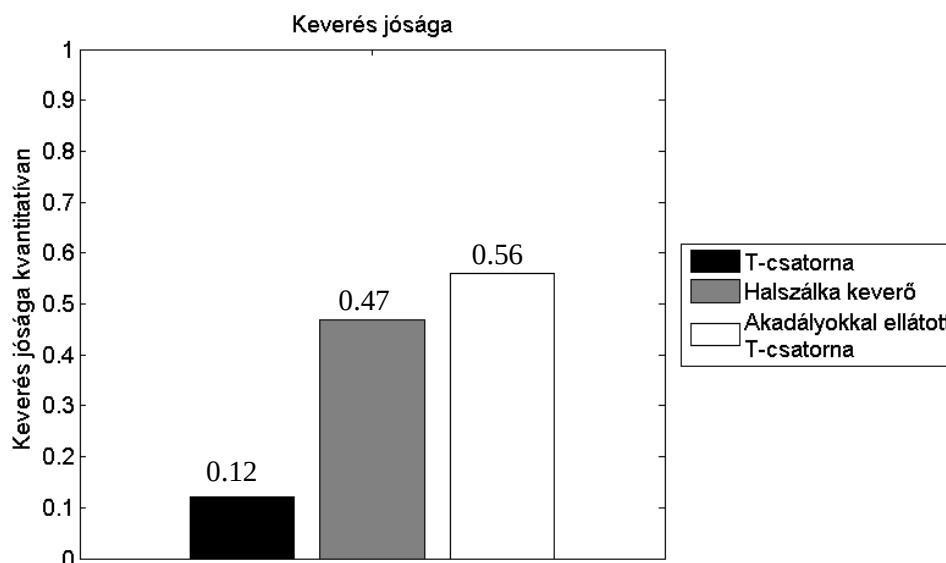
27. ábra: a koncentráció-eloszlás keresztmetszete a folyadék előrehaladása során az akadályokkal ellátott T-csatornában. Az átkevert sáv a középvonal mentén gyorsan szélesedik.



28. ábra: a koncentráció-eloszlás keresztmetszete a folyadék előrehaladása során a halszájka-keverőben. A csatorna végére a keveredés az áramlás teljes szélességében jelentős.

3.3. A keverés jósága

A (4) – (6) egyenletek alapján számolva a keverés jósága az akadályokkal ellátott T-csatornánál valamivel jobbnak bizonyult, mint a halszájka-keverő esetében. A T-csatorna hatékonysága gyenge. (29. ábra)



29. ábra: a keverők kvantitatív összehasonlítása a Danckwerts-féle szegregáció-intenzitás alapján ((4)-(6) egyenletek alapján)

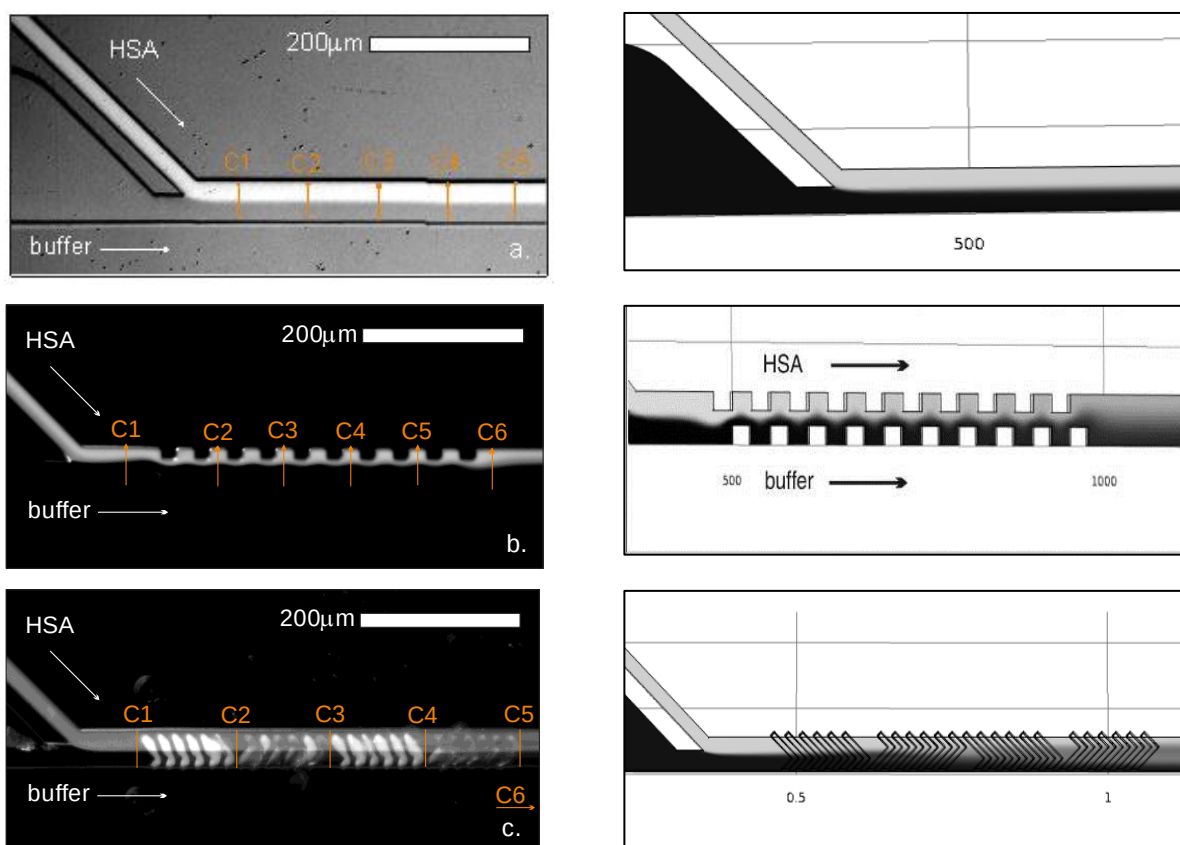
4. A modell eredményeinek összevetése laboratóriumi mérésekkel

A keverés minőségének kvalitatív meghatározásához, illetve a számítógépes modell validálásához az elkészült keverők tulajdonságait az MTA MFA MEMS laboratóriumában fluoreszcens mikroszkóp segítségével ellenőrizték [32]. A keveredés láthatóvá tételéhez a kisebb bemeneten fluoreszcensen jelölt emberi szérum albumint (HSA), a nagyobb bemeneten pedig foszfát-pufferelt sóoldatot adagoltak. A fluoreszcens oldat koncentrációja meghatározza annak fényerősségét, így a keveredés folyamata fluoreszcens mikroszkóppal láthatóvá vált.

A PDMS hidrofób tulajdonsága miatt bizonyos fehérjék be tudnak kötődni a mikrocsatorna falára, s ezzel befolyásolják a mérés eredményét. Az emberi szérum albumin is képes bekötődni a csatorna falára [35], így a nem specifikus bekötődés gátlásaként, marha szérum albuminnal (BSA) blokkolták a csatorna felszínét a mérés előtt.

4.1. Áramlási kép

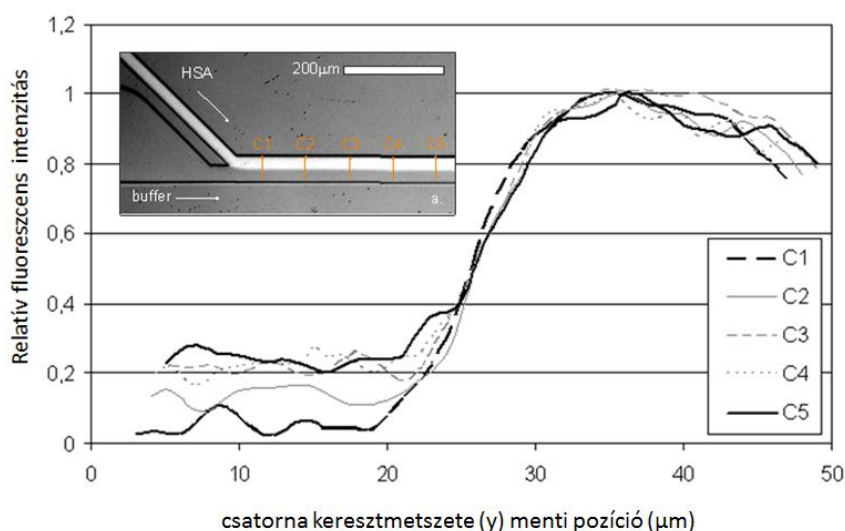
A fluoreszcens mikroszkóppal készített áramlási képeket [32] a 30. ábra mutatja be összevetve az általunk elvégzett modellszimulációk eredményeivel. A referenciaként használt T-csatorna fluoreszcens képén (30.a ábra) látszik, hogy keveredés valóban csak a két fázis határánál mehet végbe, a kép egybevág a modellben kapott áramlási képpel. Az akadályokkal ellátott T-csatorna áramlási képe (30.b ábra) is hasonlít a modellhez, azonban a keverő hatékonysága a vártnál alacsonyabbnak látszik. A felvételeken jól látszik a különbség a kontrollcsatorna, illetve az akadályokkal ellátott T-csatorna és a halszálla-keverő kimeneti koncentráció-eloszlása között. A halszálla-keverő áramlási képe (30.c ábra) ugyanakkor jobban egybevág a modellével, mint az akadályokkal ellátott keverőé.



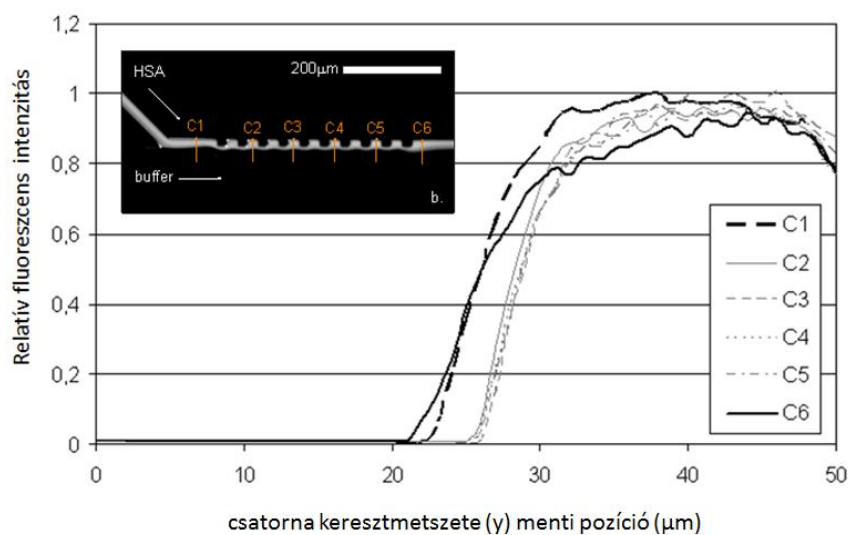
30. ábra: a mért és a modellezett áramlási képek – T-csatorna (a), Akadályokkal ellátott T-csatorna (b), halszálla-keverő (c). A T-csatorna és a halszálla-keverő modellezett eredményei jó egyezést mutatnak a mérésekkel, azonban az akadályokkal ellátott T-csatorna hatékonyságát a modell kismértékben túlbecsülte.

4.2. Intenzitáselemzés

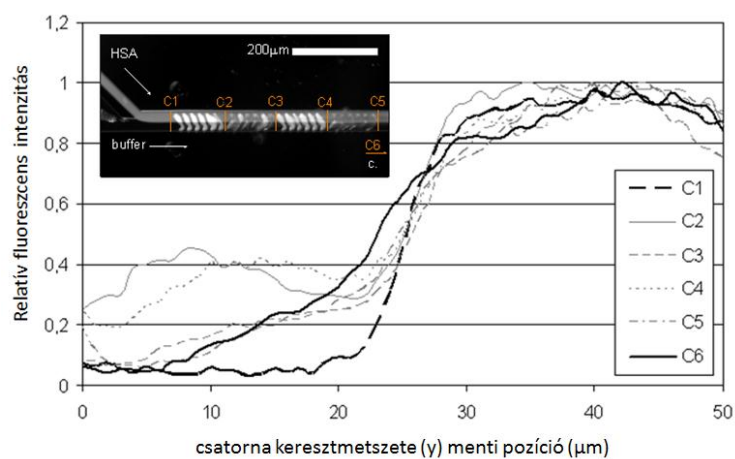
A fluoreszcens képek intenzitáselemzését az *ImageJ* [36] képelemző szoftverrel végezték el. A felvételeken a fényerősség intenzitása a koncentrációt jellemzi, ami lehetővé teszi a modell eredményeivel történő összevetést. A kapott intenzitás-görbéket a 31-37. ábra mutatja. A görbék menete jó egyezést mutat a modell eredményeivel. A kapott intenzitásértékek alapján a halszálla-keverő bizonyult a leghatékonyabbnak, ami ellentmondásban van a modell eredményeivel. A számszerű értékek vizsgálatából kiderül, hogy az akadályokkal ellátott T-csatorna keverési hatékonyságát a numerikus modell túlbecsülte. A további elemzésekhez valószínűleg a keveredést eltérő bemeneti sebességek esetén is érdemes lenne vizsgálni. A halszálla-keverő aszimmetrikus kimeneti koncentráció-eloszlását a mérési eredmények is visszaadták.



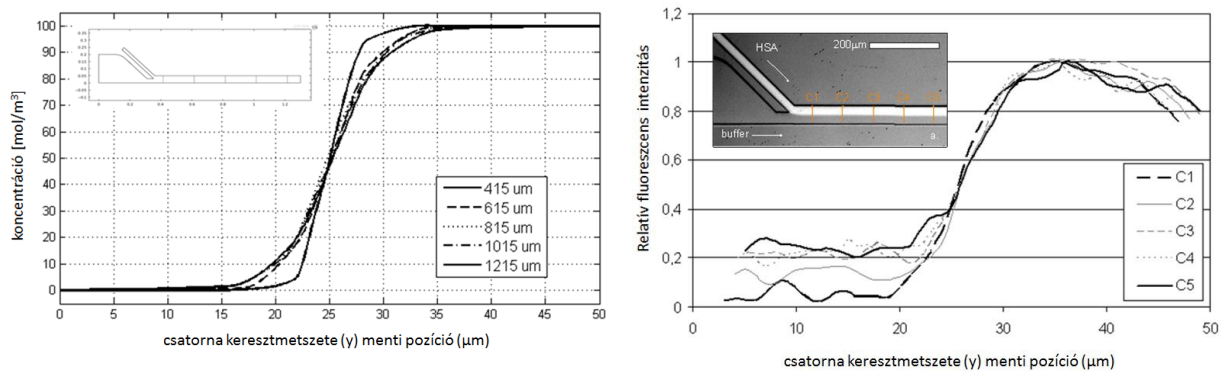
31. ábra: koncentráció-eloszlás a jelölt keresztmetszetek mentén a fluoreszcens mérés alapján a T-csatornánál



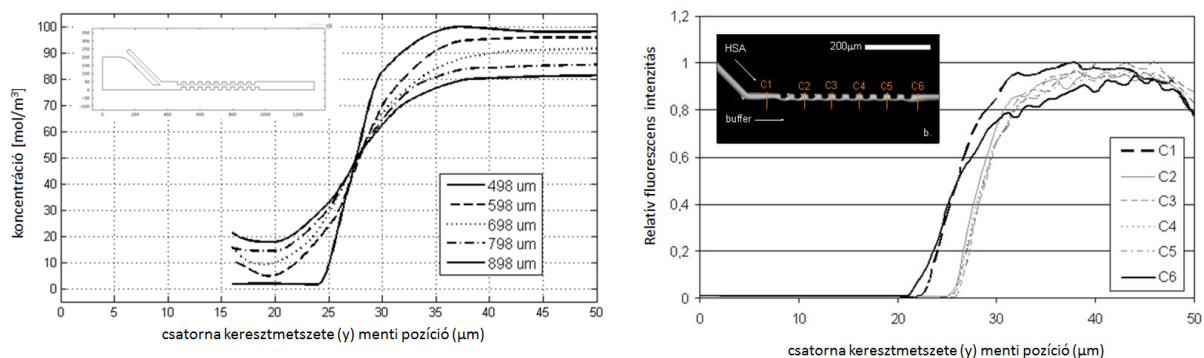
32. ábra: koncentráció-eloszlás a jelölt keresztmetszetek mentén a fluoreszcens mérés alapján az akadályokkal ellátott keverőnél



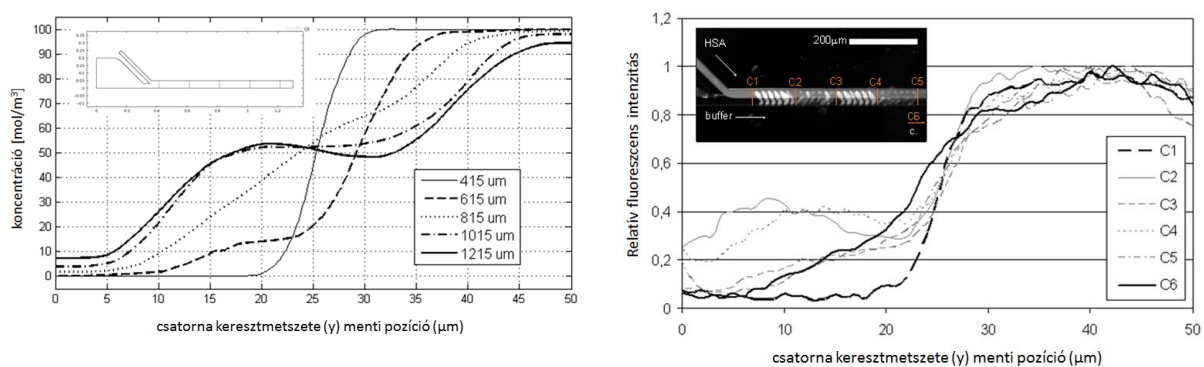
33. ábra: koncentráció-eloszlás a jelölt keresztmetszetek mentén a fluoreszcens mérés alapján a halszállka-keverőnél



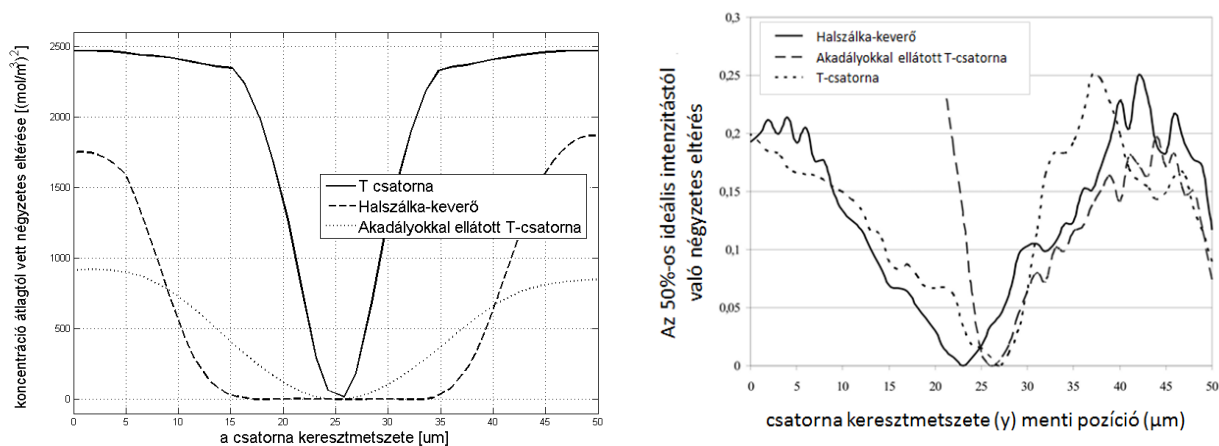
34. ábra: a modell (balra) és a fluoreszcens mérés (jobbra) adatai alapján kapott koncentráció-eloszlások a T-csatorna keresztmetszetei mentén. A modellezett és a mért adatok jó egyezést mutatnak.



35. ábra: a modell (balra) és a fluoreszcens mérés (jobbra) adatai alapján kapott koncentráció-eloszlások az akadályokkal ellátott T-csatorna keresztmetszetei mentén.



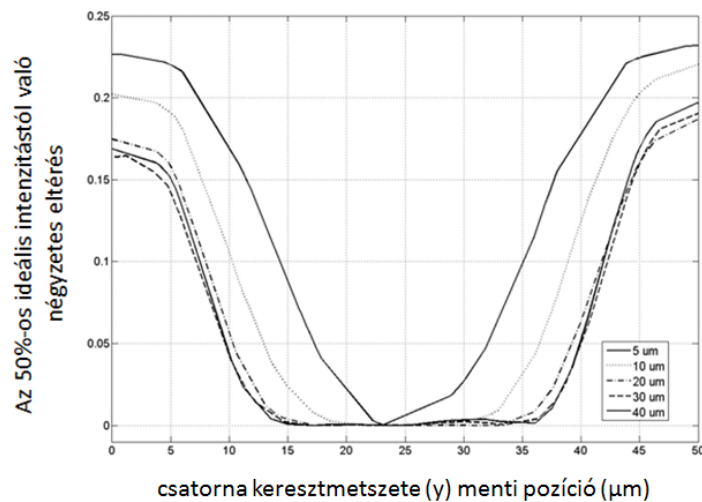
36. ábra: a modell (balra) és a fluoreszcens mérés (jobbra) adatai alapján kapott koncentráció-eloszlások a halszájka-keverő keresztmetszetei mentén.



37. ábra: a modell (balra) és a fluoreszcens mérés (jobbra) adatai alapján kapott átlagtól való négyzetes eltérések a kimeneti keresztmetszeten. A kísérleti eredmények a maximális, vagyis a bemeneti intenzitásértékekhez normáltak.

4.3. A halszáлка-keverő további vizsgálata

Mivel a mérési eredmények azt mutatják, hogy a halszáлка-keverő hatékonyabb az akadályokkal ellátott keverőnél, további vizsgálatokat végeztük a számítógépes modell segítségével. A csatorna falán lévő mélyedések különböző mélységei mellett vizsgáltuk a kimeneti koncentráció-eloszlást (38. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a szálkák mélysége meghatározza a keverő hatékonyságát. Minél mélyebbek ezek a struktúrák, annál kisebb a kimeneti koncentrációértékek eltérése az átlagkoncentrációtól, azaz jobb a keverés. A maximális keverési hatékonyság akkor érhető el, amennyiben a keverő struktúrák vertikális mérete a csatornamélységgel egy méretbe esik.



38. ábra: a halszáлка-keverőnél a csatorna falába ágyazott struktúrák meghatározzák a keverő hatékonyságát. Mélyebb struktúrák mellett kisebb a kimeneti koncentráció eltérése az átlagkoncentrációtól, és a koncentrációmező aszimmetriája is hangsúlyosabb.

4.4. Trajektóriamodell tesztelése a kísérleti adatok alapján

A laboratóriumi mérések jó közelítéssel megegyeztek a modell által számított eredményekkel, azonban néhány helyen a keverés a vártnál kevésbé volt hatékony. A modelleredmények javítása érdekében a COMSOL 2011 októberében megjelent háromdimenziós trajektória- (particle tracing) modelljével futtattunk további szimulációkat.

A trajektóriamodell a koncentrációmezőre vonatkozó (3) terjedési egyenlet megoldása helyett egyes részecskék mozgását számítja a következő mozgásegyenlet alapján:

$$\frac{d}{dt}(m_p \mathbf{v}_p) = \mathbf{F}_D + \mathbf{F}_g \quad (7)$$

ahol m_p a részecske tömege, $\mathbf{v}_p$ a részecske sebessége, $\mathbf{F}_D$ a közegellenállási, $\mathbf{F}_g$ pedig a gravitációs erő.

A közegellenállási erő alacsony Reynolds-számok esetén a Stokes-törvény alapján írható fel:

$$\mathbf{F}_D = 3\pi\eta d_p(\mathbf{v} - \mathbf{v}_p) \quad (8)$$

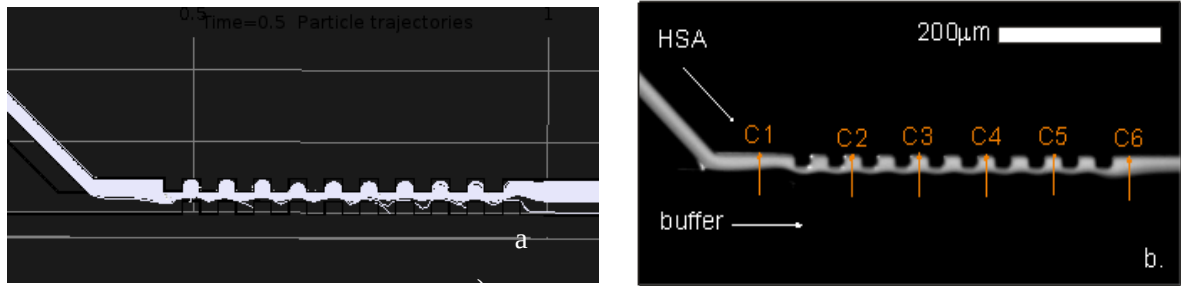
ahol η a folyadék dinamikai viszkozitása, $\mathbf{v}$ az áramlás sebessége, d_p pedig a részecske átmérője.

A gravitációs erőt a sűrűségkülönbségből származó felhajtóerő figyelembe vételével a következőképpen kapjuk:

$$\mathbf{F}_g = m_p \mathbf{g} \frac{(\rho_p - \rho)}{\rho_p} \quad (9)$$

ahol ρ_p a részecske, ρ a folyadék sűrűsége, $\mathbf{g}$ pedig a gravitációs gyorsulás vektora.

A szimuláció eredményeként egyes részecskék trajektóriáját rajzolhatjuk ki. A mintaoldat bemenetétől indított trajektóriákat fehér színnel jelölve a laboratóriumi felvételekhez hasonló ábrát kapunk az akadályokkal ellátott keverő esetében (39. ábra).

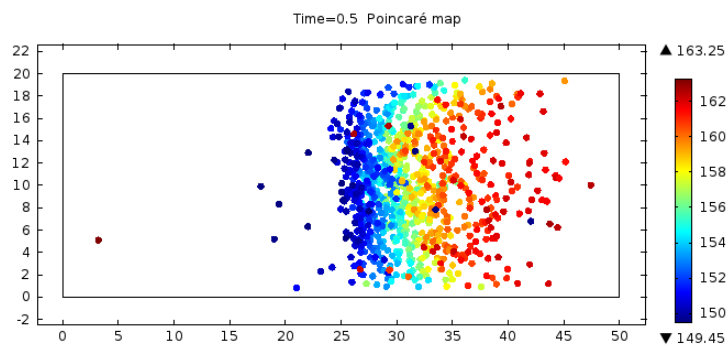


39. ábra: a trajektóriamoddal kapott (a) és a fluoreszcens mikroszkóppal mért (b) eredmény. A trajektóriákat fehér színnel színezve a laboratóriumban készült képhez hasonló ábrát kapunk. Bár néhány részecske átlépi a csatorna középvonalát, a keveredés közel sem tökéletes.

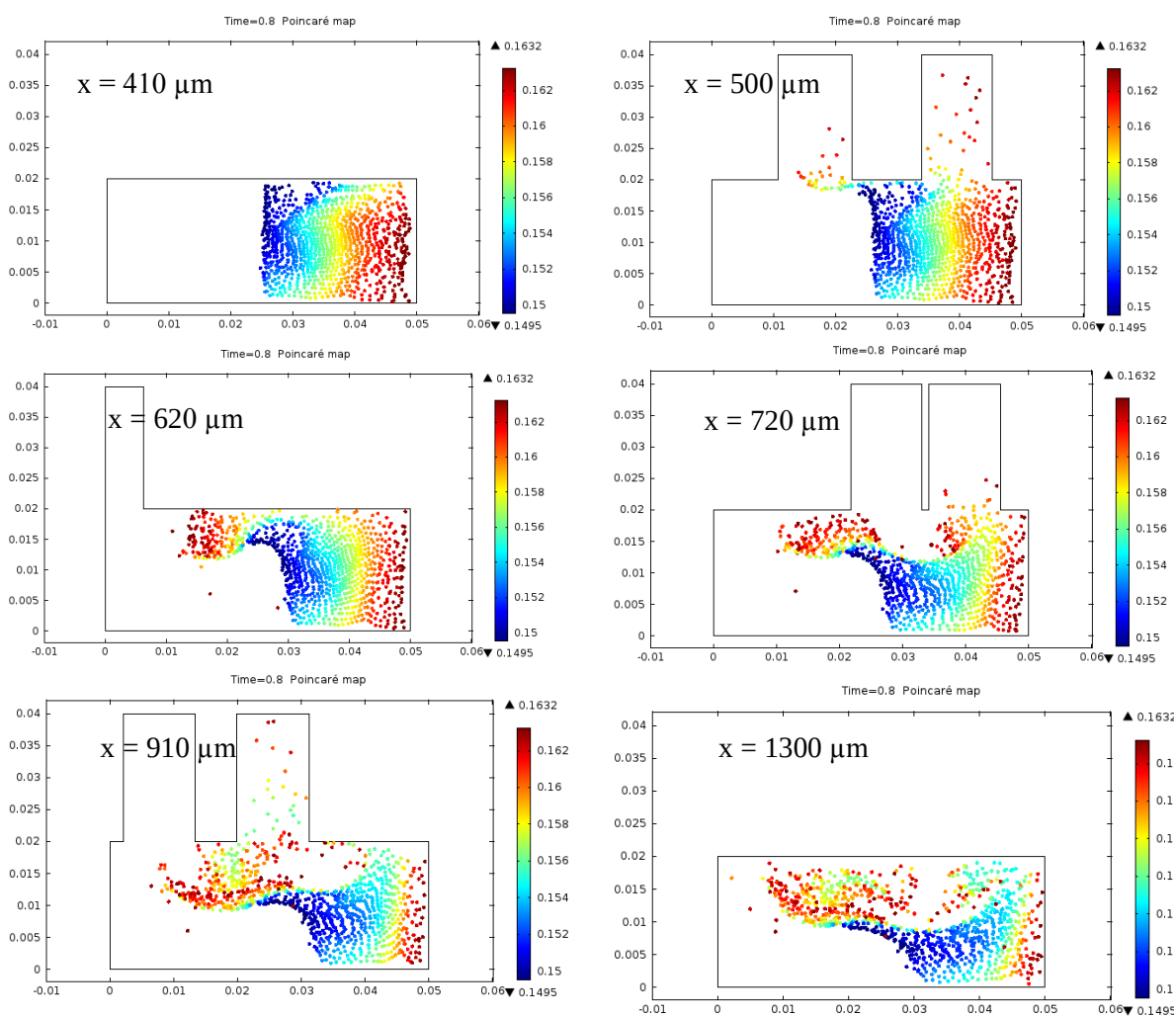
A csatorna bemeneti keresztmetszetén egyenletesen elosztva 1000 részecskét indítottunk, amelyeket a 40-41. ábrákon látható y-z metszeteken az adott kiindulási helynek megfelelően (x koordináta szerint) színeztünk. A trajektóriák adott keresztmetszeten vett metszéspontjain (ún. Poincarè-térképen) látható, hogy a részecskék milyen mértékben keveredtek – így a metszetek kellően nagy számú részecske esetén összevethetők a keveredésre vonatkozó laboratóriumi eredményekkel.

Az akadályokkal ellátott keverő esetén (40. ábra) a Poincarè-térképen azt látjuk, hogy a részecskék alig lépik át a csatorna középvonalát. A részecskék színe azt mutatja, hogy nagyjából megtartották a bemeneti pozíciójukat, egymással nem keveredtek jelentős mértékben.

A halszáлка-keverőnél azonban (41. ábra) a csatorna mentén haladva jól látszik a halszáлкаk forgató hatása. Mivel csoportonként a halszáлкаk irányát változtattuk, így ezek először balra, majd jobbra forgatnak. Ezt a két forgatást tekinthetjük egy ciklusnak. A keverő két ciklust tartalmaz, ez a Poincarè-térképen is követhető. Jól látható, ahogy az első ciklus első felében a részecskék beékelődnek a pufferoldatba (azt a részt tekintjük pufferoldatnak, ahol nem, vagy alig találhatók részecskék), majd a pufferoldat ékelődik a részecskék közé. A következő ciklusban ez megismétlődik, így alakul ki az előzőekben dupla S-nek nevezett profil. A részecskék nem csak a pufferoldattal keverednek jól, de egymáshoz képest is jelentősen elmozdulnak.



40. ábra: Poincaré-térkép az akadályokkal ellátott keverő kimenetén. A pontok a trajektóriáknak a keverő kimenetével vett metszéspontjait jelölik, a színezés pedig a részecskék kezdeti pozícióját mutatja (x koordinátájuk szerint). Az ábrán látszik, hogy a kimeneten a részecskék túlnyomó része nem lépte át a csatorna középvonalát, egymáshoz viszonyított helyzetük sem változott meg jelentősen. A keveredés tehát gyenge.



41. ábra: A halszálla-keverő Poincaré-térképe a különböző metszetek mentén. A metszetek helyét az egyes képeken tüntettük fel. A csatorna mentén előre haladva jól látszik a halszállák forgató hatása. Mivel a szállák orientációját a csoportoknál változtattuk, így az egyik csoportnál balra, a másiknál pedig jobbra forog a keverő. Az ábrákon jól követhető, ahogy a puffervolat beékelődik a részecskék közé.

5. Következtetések

A keverők összehasonlítása, minősítése nem egyszerű feladat. Többféle szempont alapján is vizsgálatot kell végeznünk, és nem hagyhatjuk el a valódi kvantitatív összehasonlítást sem. A fenti eredmények azt mutatják, hogy mind a halszáлка-keverő, mind az akadályokkal ellátott keverő ellátja feladatát.

A 15-17. ábrákon látjuk a különbséget a keverők és a kontrollesatorna között. A 15. ábra mutatja be magát a keverés mikroskálán jelentkező problémáját. A két folyadék elfolyik egymás mellett, keveredés csak a felülethatáron van. A 16. ábrán látható, ahogy az akadályokkal ellátott keverőnél néhány akadály után már elindul a keveredés. A halszáлка-keverőnél látszik, hogy később indul meg a keveredés, mint az akadályokkal ellátott keverőnél (17. ábra).

A 18-20. ábrákon a különbség még jobban megfigyelhető. Itt a koncentráció átlagától vett négyzetes eltérést ábrázoltuk. A képen a színérték a koncentráció átlagától vett négyzetes eltérésnek felel meg, míg a deformáció, azaz a z magasság a koncentráció értékét mutatja. Ennél az ábrázolásmódnál ott kapunk magasabb értéket, ahol a koncentráció jobban eltér az átlagkoncentrációtól, tehát minél sötétebb, annál jobb a keveredés. A 18. ábrán láthatjuk, hogy a T-csatornában is van keveredés egy szélesedő sávban, azonban ennek mértéke gyenge a bonyolultabb keverők hatékonyságához képest. A kimenetnél a nem jól kevert, meredek S-alakú profilt látjuk. A 19. ábrán az akadályokkal ellátott T-csatornánál láthatjuk, ahogy a vékony átkevert sáv egyenletesen szélesedik, a keverés mértéke tehát akadályról akadályra egyenletesen növekszik. A kimenet a már kevert, kevésbé meredek S alakú profilt mutatja. Látszik, hogy a meredekség a keverés alatt folyamatosan csökken. A középvezetékben jobb a keveredés, viszont a kimeneten a koncentráció-eloszlás egyenletesebb, mint a 19. ábrán látható halszáлка-keverőnél. Itt megfigyelhető a halszáلكák nem szimmetrikus szerkezete miatti eltolódás, amit a többi ellentétes irányú halszáлка végül kiegyenlít. Bár szélesebb a jól kevert csík, a csatorna két szélén megmarad egy sokkal kevésbé kevert vékony sáv. A csatorna hosszában nem olyan egyenletes a csökkenés, mint az akadályokkal ellátott T-csatornánál, és érdekes a kimenetnél a dupla S alakú profil, mely a keverési ciklusok alatt alakul ki. A deformáción is látszanak azonban a csatorna két szélénél található szélsőértékek, melyet a piros szín is jelöl.

A két keverő közül a kvantitatív összehasonlítás, azaz a Danckwerts-féle szegregáció-intenzitás alapján az akadályokkal ellátott T-csatorna bizonyult jobbnak, azonban a fluoreszcens mikroszkóppal készített képek és az intenzitáselemzés alapján a halszáлка-keverő hatékonyabban működik a valóságban. A keverés jósága és a száلكák magassága között is találtunk összefüggést. A modell szerint a mélyebb száلكák jobb keverést biztosítanak egy bizonyos határig, ami a csatornamélységgel korrelál.

A mérések jól visszaadták a modellezéssel kapott eredményeket, azonban a valóságban az akadályokkal ellátott T-csatornánál a keverés mértéke a várttól elmaradt. A modell javítására a

COMSOL Multiphysics program ún. particle tracing moduljával végeztünk további szimulációkat, melyek az akadályokkal ellátott keverő esetében gyengébb, a kísérletekkel összhangban lévő keveredést mutattak. A szimulációkat a halszálla-keverőre is elvégezve az eredmények visszaadták a jellegzetes, dupla S alakú koncentráció-profilt.

Összefoglalás

A mikrokeverők tervezésének első lépése a számítógépes modellezés, amely lehetőséget biztosít a különböző keverő struktúrák olcsó és gyors elemzésére, összehasonlítására és a várható eredmények vizsgálatára. Munkánk első részében a COMSOL numerikus áramlásmodellező szoftvert adaptáltuk mikrofluidikai alkalmazásokra. Az áramlási modellek fizikai hátterének áttekintése, valamint a szoftver kezelésének elsajátítása után a szakirodalomban fellelhető leírások alapján három, kaotikus advekción alapuló keverő geometriáját építettük meg: a T-csatornát, az akadályokkal ellátott T-csatornát és a halszálla-keverőt. Első lépésként a modellparaméterek változtatásával biztosítottuk a futás stabilitását és az eredmények összehasonlíthatóságát. A keverés hatékonyságát fluoreszcens festékkel jelölt *emberi szérum albumin* segítségével vizsgáltuk fluoreszcens mikroszkóppal készített képek intenzitáselemzése nyomán. Az MTA MFA által végzett mérések alapján leghatékonyabbnak bizonyult halszálla-keverővel további modellfuttatásokat végeztünk, amely a szállák méretének keverésre gyakorolt hatását vizsgálta.

A keverés mértékének számszerű jellemzése nem egyszerű feladat. A kimeneti keresztmetszeten vett koncentráció-eloszlás, illetve a koncentráció átlagától vett négyzetes eltérés alapján lehetett legjobban következtetni a keverés hatékonyságára. A csatorna hosszában több helyen felvett keresztmetszetek mentén a keverés folyamatát figyelhettük meg a folyadék előrehaladása során. A keverés jóságát egyetlen számmal, a Danckwerts-féle szegregáció-intenzitással is jellemezhetjük, amely a koncentráció teljes keresztmetszetre vett homogenitását jellemzi.

A sikeres számítógépes tervezés után a végleges keverők elkészítését, valamint a modell mérésekkel történő validációját az MTA MFA MEMS laboratóriumának kutatói végezték el. A mért adatok jó kvalitatív egyezést mutatnak a modell eredményeivel, ami megalapozza a későbbi számítógépes kutatások megbízhatóságát. Ugyanakkor az eredmények között bizonyos eltérések is adódtak, amelyek további vizsgálatokat tesznek szükségessé.

A bemutatott eredmények alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- a COMSOL képes a mikrokeverőben kialakuló áramlás sebesség- és koncentráció-eloszlásának stabil és megbízható szimulációjára;
- az akadályokkal ellátott T-csatorna és a halszálla-keverő is magas keverési hatékonysággal rendelkezik, kimeneti koncentráció-profiljuk azonban jelentősen eltér;
- a halszálla-keverő forgató hatása miatt az áramlás háromdimenzióssá válik, azaz a koncentrációérték függ a z koordinátától is;
- a halszálla-keverőben a szállák méretének növelésével a keverés hatékonysága, ugyanakkor a koncentráció-profil aszimmetriája is jelentősen megnő;
- a T-csatorna keverési hatékonysága alacsony Reynolds-számoknál igen gyenge;
- a COMSOL az akadályokkal ellátott T-csatorna hatékonyságát némiképp túlbecsülte;

- a COMSOL trajektóriamodelljével végzett szimulációk az akadályokkal ellátott T-csatornánál is összhangban voltak a mérési eredményekkel;
- a trajektória-szimulációkat elvégeztük a halszájka-keverőre is, így teljesebb képet kaptunk annak működéséről.

A bemutatott eredmények alapul szolgálnak a COMSOL modell további alkalmazásához a mikrokeverők tervezésében és az ahhoz kapcsolódó mikrofluidikai alapkutatásban.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, dr. Iván Kristófnak, dr. Fürjes Péternek és Laki Andrásnak a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségükért, rendkívül értékes tanácsaikért és türelmükért.

Köszönetet mondok Kovács Dánielnek a COMSOL kezelésének elsajátításában nyújtott segítségéért.

Köszönetem fejezem ki a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Mikrofluidikai Kutatócsoport összes tagjának hasznos szakmai tanácsaikért és segítőkészségükért.

Irodalomjegyzék

- [1] K. Mawatari, Y. Kazoe, A. Aota, T. Tsukahara, K. Sato, és T. Kitamori, „Microflow Systems for Chemical Synthesis and Analysis: Approaches to Full Integration of Chemical Process”, *Journal of Flow Chemistry*, vol. 1, o. 3-12, aug 2011.
- [2] András Laki, Ismael Rattalino, Fernando Corinto, Kristóf Iván, Danilo Demarchi and Pierluigi Civera, „An integrated LOC hydrodynamic focuser with a CNN-based camera system for cell counting application”, submitted to IEEE Biomedical Circuits and Systems 2011
- [3] Petra S. Dittrich és Andreas Manz, „Lab-on-a-chip: microfluidics in drug discovery”, *Lab on a Chip*, vol. 5, sz. 9, o. 1094-1110.
- [4] J. Berthier és P. Silberzan, *Microfluidics for biotechnology*. Artech House, 2009.
- [5] B. Lin, *Microfluidics: Technologies and Applications*. Springer, 2011.
- [6] C. P. Price, A. S. John, és J. M. Hicks, *Point-of-care testing*. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry, 2004.
- [7] K. Maruta et al., „Catalytic combustion in microchannel for MEMS power generation”, in *Third Asia-Pacific Conference on Combustion*, o. 24–27.
- [8] A. J. Blake, T. M. Pearce, N. S. Rao, S. M. Johnson, és J. C. Williams, „Multilayer PDMS microfluidic chamber for controlling brain slice microenvironment”, *Lab on a Chip*, vol. 7, o. 842, 2007.
- [9] M. Krishnan, N. Agrawal, M. A. Burns, és V. M. Ugaz, „Reactions and fluidics in miniaturized natural convection systems”, *Analytical chemistry*, vol. 76, sz. 21, o. 6254–6265, 2004.
- [10] D. Erickson, „Towards numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for integrated microfluidic devices”, *Microfluidics and Nanofluidics*, vol. 1, o. 301-318, júl 2005.
- [11] H. Lu, S. Gaudet, M. A. Schmidt, és K. F. Jensen, „A Microfabricated Device for Subcellular Organelle Sorting”, *Analytical Chemistry*, vol. 76, o. 5705-5712, okt 2004.
- [12] L. H. Lu, K. S. Ryu, és C. Liu, „A magnetic microstirrer and array for microfluidic mixing”, *Microelectromechanical Systems, Journal of*, vol. 11, sz. 5, o. 462–469, 2002.
- [13] M. A. Rahman, D. Kuila, S. Ilias, és R. Shankar, „A comparative study of microfluidics in T-, Y-, and W-micromixers.”
- [14] J. L. C. Santos, L. P. Fonseca, és V. Geraldes, „CFD Analysis of creeping flow around a spherical paricle in rectangular microchannels”.
- [15] G. Szabó és J. Györgyi, „Szelterhelési paraméterek numerikus számítása”, *Építés-Építészettudomány*, vol. 38, sz. 3, o. 297–328, 2010.
- [16] COMSOL 4.1 CFD Module User's Guide, COMSOL AB, 2010.
- [17] J. E. Mark, *Polymer data handbook*. Oxford University Press, 2009.

- [18] G. M. Whitesides és A. D. Stroock, „Flexible methods for microfluidics”, *Physics Today*, vol. 54, sz. 6, o. 42–48, 2001.
- [19] MicroChem Corporation, www.microchem.com
- [20] T. Fukuyama, Y. Kajihara, Y. Hino, és I. Ryu, „Continuous Microflow [2 + 2] Photocycloaddition Reactions Using Energy-saving Compact Light Sources”, *Journal of Flow Chemistry*, vol. 1, o. 40-45, aug 2011.
- [21] H. Lowe, V. H. (2002.). Microreactors. prospects already achieved and possible misuse. *Pure Applied Chemistry*, 2271-2276.
- [22] E.L. Paul, V. A.-O. (2004.). *Handbook of Industrial Mixing*. NewYork: Wiley.
- [23] Nguyen, N.-T. (2008.). Micromixers: fundamentals, design and fabrication. William Andrew.
- [24] Huiqian, Y., Nguyen, N-T., Huang, X. (2006.). Micromixer Based on Taylor Dispersion. *Journal of Physics: Conference Series*, 136-141.
- [25] A. Laki, I. Rattalino, A. Sanginario, N. Piacentini, K. Ivan, D. Lapadatu, J. Taylor, D. Demarchi, P. Civera , “An Integrated and Mixed Technology LOC Hydrodynamic Focuser for Cell Counting Application”, in Conf. Rec. 2010 IEEE Biomedical Circuits and Systems, p. 74-77 IEEE Catalog Number: CFP10837-USB, ISBN:978-1-4244-7268-0
- [26] Bourne, J. (2003.). Mixing and the Selectivity of Chemical Reactions. *Organic Process Research& Development*, 471-508.
- [27] Groisman, V. S. (2001.). Efficient mixing at low reynolds number using polymer additives. *Nature*, 905–908.
- [28] S.H. Wong, M.C.L. Ward and C.W. Wharton, “Micro T-mixer as a rapid mixing micro-mixer,” *Sensors and Actuators B: Physical*, pp. 359–379, 2004.
- [29] A.D. Stroock, S. D. (2002.). Chaotic mixer for microchannels. *Science*, 647–650.
- [30] A.D. Stroock, G. W. (2003.). Controlling flows in microchannels with patterned surface charge and topography. *Accounts of Chemical Research*, 597–604.
- [31] O.C. Zienkiewicz, R. T. (2005.). *The finite element method for fluid dynamics*. Butterworth-Heinemann.
- [32] Z. Fekete, E. G. Holczer, E. Tóth, K. Iván, P. Fürjes, „Chaotic mixing in microfluidics integrable in polymer based bioanalytical systems”, *Sensors and Actuators A: Physics*. submitted
- [33] Danckwerts, P. (1952.). The definition and measurement of some characteristics of mixtures. *Appl. Sci. Res.*, 279-96.
- [34] D. Bothe, C. S. (2008.). Computation of scales and quality of mixing in a T-shaped microreactor. *Computers & Chemical Engineering*, 108–114.
- [35] J. Seo, L. P. Lee, *Effects on wettability by surfactant accumulation/depletion in bulk polydimethylsiloxane (PDMS)*, *Sensors and Actuators B* 119 (2006) 192–198
- [36] National Institute of Health, US Dept. Of Health and Human Services, rsbweb.nih.gov/ij

