ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ & ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ Ε.Μ.Π.

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ:
Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. "ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ"

Institute
Nanoscience
Nanotechnology
Ινστιτούτο
Νανοεπιστήμης
Νανοτεχνολογίας

Δ.Π.Μ.Σ. ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΗΜΑΤΑ & ΝΑΝΟΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΙΩΑΝΝΑ Ν. ΚΕΦΑΛΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ Ε.Μ.Π.

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:
Δρ. Κόκκορης Γεώργιος, Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης & Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

ΑΘΗΝΑ 2015

ABSTRACT

A systematic computational study examining several geometric and operational parameters of passive micromixers is performed; the aim is to propose a simple passive micromixer for bioanalytical applications.

The mathematical problem utilized in the mixing study is reduced to the mixing between two streams, a solution with a solute and the solvent. The study starts with a one dimensional analysis of the problem of pure diffusion which is described by Fick's second law of diffusion. A three dimensional study follows which includes the numerical solution of continuity, Navier-Stokes, and species mass conservation equation. A comparison of one-, two-, and three-dimensional models is performed.

The first finding, provided by the one-dimensional model, is that the concentration profile at the inlet as well as the number of inlets of a micromixer are crucial issues for its performance. Using this conclusion along with designs from previous studies from the literature, a passive micromixer with zigzag geometry and three inlets is fabricated. The geometrical specifications (width and depth) are imposed from flexible printed circuit (FPC) technology and the polyimide(PI)-based substrate which is used for its fabrication. The total length (or volume) of the zigzag micromixer required for complete mixing is estimated by three-dimensional simulation. The micromixer is evaluated by enzymatic digestion of DNA; it achieves complete DNA digestion with restriction enzymes within 2.5 min. The second finding originates from the comparison –through a computational study- of existing passive micromixer designs with a new one which combines advantages of the already existing ones. The new design is a split and merge (SAM) micromixer with labyrinthine channels, called hereafter labyrinth-SAM. The labyrinth-SAM combines mechanisms which potentially enhance the mixing efficiency: a) Dean vortices due to the curvature of the channel walls, b) the decrease of the diffusion length due to split and merging of the flow streams, c) the formation of high concentration gradients at the interface of the flow streams, and d) the gradual formation of lamination flow. The labyrinth-SAM is compared to a linear, a zig-zag, and a spiral micromixer. All micromixers are planar with two inlets and their geometrical specifications are imposed from flexible printed circuit (FPC) technology. The comparison is performed under the same volumetric rate and the same Re number, and they all have the same volume (2.54 μL). The diffusion coefficient used for the calculations is 10^{-10} m^2/s; a typical value for biomolecules in water. The calculations results show that the labyrinth-SAM micromixer exhibits the highest mixing efficiency. Specifically, compared to the linear micromixer, the spiral micromixer improves the mixing efficiency by 8%, the zigzag by 11%, and the labyrinth-SAM by 92%. The calculations are extended to higher Re numbers where the superiority of labyrinth-SAM micromixer maintained for the range of interest in microfluidics devices (up to Re = 10).

The labyrinth-SAM is realized, implementing FPC technology, and its performance is experimentally evaluated by means of fluorescence microscopy using an aqueous solution of fluorescein. The mixing efficiency along the micromixer channel is found in good agreement with the computational results. The labyrinth-SAM is also applied to the enzymatic digestion of DNA; the digestion is achieved within 30 s of sufficient mixing of DNA and enzyme solutions in the labyrinth-SAM. Despite the numerous previous works of micromixers, the labyrinth-SAM is a novel design of an efficient passive micromixer. The efficiency together with its

simplicity, which is manifested by a) the planar (and not complex 2- or 3-dimensional) geometry, b) the two-, instead of multiple-, inlet configuration, c) the small number of steps for its fabrication, and d) the compatibility to mass production (FPC technology), make the proposed micromixer promising for integration in Lab-on-a-Chip systems for bioanalytical purposes.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι μία συστηματική υπολογιστική μελέτη, που περιλαμβάνει μονοδιάστατες και τριδιάστατες προσομοιώσεις, με σκοπό την ανάλυση του φαινομένου της διάχυσης σε μικροαναμίκτες και τελικό σκοπό τη σχεδίαση και κατασκευή ενός παθητικού μικροαναμίκτη για βιοαναλυτικές εφαρμογές.

Στην πράξη η μελέτη για την αποτελεσματικότητα της ανάμιξης ανάγεται στο πρόβλημα ανάμιξης δύο ρευμάτων, ενός διαλύματος με μία διαλυμένη ουσία και του διαλύτη. Η υπολογιστική μελέτη ξεκινάει με τη μονοδιάστατη ανάλυση του προβλήματος, που ουσιαστικά αντιστοιχεί στο πρόβλημα της καθαρής διάχυσης και περιγράφεται από το 2^{ο} νόμο διάχυσης του Fick. Ακολουθεί, η τριδιάστατη μελέτη του προβλήματος, όπου περιλαμβάνει την εξίσωση της συνέχειας, τις εξισώσεις Navier-Stokes, καθώς και την εξίσωση διατήρησης της μάζας του διαλυμένου συστατικού για μόνιμη και ασυμπίεστη ροή. Επιπλέον, επιχειρείται η σύνδεση / σύγκριση της μελέτης του προβλήματος σε μία, δύο και τρεις διαστάσεις.

Το πρώτο εύρημα της υπολογιστικής μελέτης είναι ότι το πλήθος και η ακριβής θέση των εισόδων του μικροαναμίκτη παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητά του. Με βάση αυτό το συμπέρασμα και με βάση σχέδια μικροαναμικτών από τη βιβλιογραφία κατασκευάζεται ένας παθητικός μικροαναμίκτης με γεωμετρία ζιγκ-ζαγκ και τρεις εισόδους κατάλληλα τοποθετημένες. Οι διαστάσεις του καναλιού (βάθος και πλάτος) του μικροαναμίκτη προέρχονται από τις προδιαγραφές της τεχνολογίας εύκαμπτων τυπωμένων κυκλωμάτων (Flexible Printed Circuit, FPC) και το υπόστρωμα που χρησιμοποιείται (φωτοευαίσθητο πολυμερές με βάση το πολυιμίδιο, PI). Το απαιτούμενο μήκος (ή όγκος) του μικροαναμίκτη για αποτελεσματική ανάμιξη προέρχεται από την υπολογιστική μελέτη. Ο μικροαναμίκτης αξιολογείται μέσω ενζυμικής πέψης DNA και σε χρόνο μόλις 2.5 min επιτεύχθηκε πέψη. Το δεύτερο εύρημα της υπολογιστικής μελέτης προέρχεται από τη σύγκριση μικροαναμικτών της βιβλιογραφίας με ένα νέο μικροαναμίκτη που συνδυάζει χαρακτηριστικά από τους προηγούμενους. Πρόκειται για ένα μικροναμίκτη διαχωρισμού και επανένωσης (Split and Merge, SAM) με λαβυρινθώδη κανάλια (labyrinth-SAM), ο οποίος συνδυάζει μηχανισμούς που εν δυνάμει ενισχύουν την ανάμιξη: (α) Την ανάπτυξη των «δινών Dean» (Dean Vortices) λόγω της καμπυλότητας των καναλιών, (β) τη μείωση του μήκους διάχυσης εξαιτίας της τεχνικής του διαχωρισμού και επανένωσης της ροής, (γ) τη δημιουργία υψηλών βαθμίδων συγκέντρωσης που ενισχύουν τη διάχυση και δ) τη σταδιακή δημιουργία πολυστρωματικής ροής. Ο μικροαναμίκτης labyrinth-SAM συγκρίνεται με ευθύγραμμο μικροαναμίκτη (μικροαναμίκτης αναφοράς), με ένα μικροαναμίκτη σπιράλ και με ένα ζιγκ-ζαγκ. Όλοι οι μικροαναμίκτες είναι επίπεδοι, έχουν δύο εισόδους και οι διαστάσεις των καναλιών τους προέρχονταν από τις προδιαγραφές της τεχνολογίας FPC. Η σύγκριση γίνεται υπό την ίδια ογκομετρική παροχή και τον ίδιο αριθμό Re (0.5) και όλοι οι μικροαναμίκτες έχουν τον ίδιο όγκο (2.54 μL). Ο συντελεστής διάχυσης της διαλυμένης ουσίας στο διαλύτη που χρησιμοποιείται στους υπολογισμούς είναι τυπικός των βιομορίων στο νερό (10^{-10} m^2/s), επομένως η μελέτη αναφέρεται σε μικροαναμίκτες βιοαναλυτικών εφαρμογών.

Τα αποτελέσματα της σύγκρισης έδειξαν ότι ο μικροαναμίκτης labyrinth-SAM δίνει την υψηλότερη απόδοση ανάμιξης. Συγκεκριμένα, συγκρινόμενοι με τον ευθύ μικροαναμίκτη, ο σπιράλ μικροαναμίκτης βελτιώνει την απόδοση ανάμιξης κατά 8%, ο ζιγκ-ζαγκ κατά 11% και

ο labyrinth-SAM κατά 92%. Οι υπολογισμοί επεκτάθηκαν και σε μεγαλύτερους αριθμούς Re, όπου η υπεροχή του labyrinth-SAM διατηρείται για το εύρος τιμών ενδιαφέροντος των μικρορευστονικών διατάξεων (μέχρι Re = 10). Έπειτα, ο προτεινόμενος μικροαναμίκτης labyrinth-SAM κατασκευάζεται με την τεχνολογία FPC και η απόδοσή του αξιολογείται και πειραματικά: Η ανάμιξη υδατικού διαλύματος φθοριεσκίνης με νερό παρατηρείται με μικροσκόπιο φθορισμού. Η απόδοση ανάμιξης κατά μήκος του καναλιού του μικροαναμίκτη βρίσκεται πολύ κοντά στις υπολογιστικές προβλέψεις. Ο μικροαναμίκτης labyrinth-SAM χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση ενζυμικής πέψης του DNA, η οποία και επιτεύχθηκε ακόμα και σε χρόνο μόλις 30 s ανάμιξης του DNA και του διαλύματος του ενζύμου μέσα στον μικροαναμίκτη. Παρά το σημαντικό πλήθος εργασιών στη βιβλιογραφία για μικροαναμίκτες, ο labyrinth-SAM αποτελεί ένα απλό και πρωτότυπο σχέδιο παθητικού μικροαναμίκτη. Η αποτελεσματικότητα του σε συνδυασμό με την απλότητα κατασκευής του, που δηλώνεται από: α) την επίπεδη γεωμετρία του (δεν είναι κάποια πολύπλοκη γεωμετρία τριών διαστάσεων), β) τις δύο, αντί για πολλαπλές, εισόδους, γ) τον μικρό αριθμό κατασκευαστικών βημάτων και δ) την συμβατότητα του με τη μαζική παραγωγή (τεχνολογία FPC), καθιστά τον προτεινόμενο μικροαναμίκτη πολλά υποσχόμενο για την ολοκλήρωση του σε μικρο-εργαστήρια σε ψηφίδα (Lab-on-a-Chip).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ABSTRACT _____ **II**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ _____ **IV**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ _____ **VI**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ _____ **X**

ΛΙΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ _____ **XI**

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ _____ **XVIII**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ _____ **XIX**

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ _____ **- 1 -**

1.1 Σύντομη εισαγωγή στη μικορευστονική _____ **- 2 -**

1.2 Ανάμιξη _____ **- 2 -**

1.3 Φαινόμενα μεταφοράς στην μικρό-κλίμακα _____ **- 6 -**

1.3.1 Μοριακό επίπεδο _____ - 6 -

1.3.2 Επίπεδο συνέχειας _____ - 8 -

1.3.3 Χαρακτηριστικοί αριθμοί και μεγέθη στη μικροκλίμακα _____ - 8 -

1.4 Μικροαναμικτες _____ **- 12 -**

1.4.1 Ενεργητικοί μικροαναμίκτες _____ - 13 -

1.4.1.1 Διαταραχή πεδίου πίεσης _____ - 13 -

1.4.1.2 Ηλεκτρο-υδροδυναμική διαταραχή _____ - 14 -

1.4.1.3 Διηλεκτροφορητική διαταραχή _____ - 14 -

1.4.1.4 Ηλεκτροκινητική διαταραχή _____ - 14 -

1.4.1.5 Μαγνητο-υδροδυναμική διαταραχή _____ - 15 -

1.4.1.6 Ακουστική διαταραχή _____ - 15 -

1.4.1.7 Θερμική διαταραχή _____ - 16 -

1.4.2 Παθητικοί μικροαναμίκτες _____ - 17 -

1.4.2.1 Τ-μικροαναμίκτεςκαι Υ-μικροαναμίκτες _____ - 17 -

1.4.2.2 Μικροαναμίκτες διαστρωμάτωσης _____ - 17 -

1.4.2.3 Μικροαναμίκτες χαοτικής συναγωγής _____ - 22 -

1.4.2.4 Σύγκρουση πιδάκων _____ - 29 -

1.4.2.5 Μικροαναμίκτες κινούμενων σταγονιδίων _____ - 30 -

1.4.2.6 Εξιδεικευμένες γεωμετρίες _____ - 30 -

1.5 Εφαρμογές μικροαναμικτών _____ **- 31 -**

1.5.1 Χημικές εφαρμογές _____ - 32 -

1.5.1.1 Εφαρμογές κρυσταλλοποίησης _____ - 33 -

1.5.1.2 Εφαρμογές διαδικασίας εκχύλισης - 33 -
1.5.1.3 Εφαρμογές πολυμερισμού - 34 -
1.5.1.4 Εφαρμογές οργανικής σύνθεσης - 34 -
1.5.2 Βιολογικές ή βιοχημικές εφαρμογές - 34 -
1.5.2.1 Εφαρμογές προσδιορισμού ενζύμων - 35 -
1.5.2.2 Βιολογικοί έλεγχοι - 35 -
1.5.2.3 Βιοαναλυτικές διαδικασίες - 35 -
1.5.2.4 Αναδίπλωση πρωτεϊνών - 36 -
1.5.3 Εφαρμογές ανίχνευσης ή αναλυτικές - 36 -
1.5.3.1 Εφαρμογές NMR - 36 -
1.5.3.2 Εφαρμογές FT-IR - 36 -
1.5.3.3 Εφαρμογές φασματοσκοπίας Raman - 37 -

1.6 Αξιολόγηση ανάμιξης - 37 -
1.6.1 Πειραματικές μετρήσεις - 37 -
1.6.1.1 Τεχνικές απεικόνισης - 37 -
1.6.2 Ποσοτικές μέθοδοι - 43 -
1.6.2.1 Άμεσες στατιστικές μέθοδοι - 43 -
1.6.2.2 Έμμεσες μέθοδοι - 45 -
1.6.3 Ποιοτικές μέθοδοι - 45 -
1.6.3.1 Τροχιές - 45 -
1.6.3.2 Poincaré maps - 45 -
1.6.4 Αξιολόγηση ανάμιξης σε αποτελέσματα υπολογισμών - 46 -

1.7 Μεθοδολογίες μελέτης των προβλημάτων - 46 -
1.7.1 Επίλυση των εξισώσεων του συνεχούς μέσου - 46 -
1.7.2 Ιχνηλασία σωματιδίων (Particle tracing) - 47 -

1.8 Λογισμικά για την υλοποίηση των μεθοδολογιών - 50 -

1.9 Σκοπός της εργασίας - 51 -

2 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΚΡΙΤΟΠΟΙΗΣΗΣ - 54 -

2.1 Εισαγωγή - 55 -
2.1.1 Μονοδιάστατο Μοντέλο - 55 -
2.1.1.1 Οριακές συνθήκες - 56 -
2.1.1.2 Μέτρο απόδοσης ανάμιξης - 57 -
2.1.1.3 Επίλυση εξίσωσης - 57 -
2.1.1.4 Αναλυτική λύση - 58 -
2.1.1.5 Αριθμητική λύση - 58 -
2.1.2 Λεπτομερές τριδιάστατο Μοντέλο - 59 -
2.1.2.1 Οριακές συνθήκες - 60 -

2.2 Αριθμητική επίλυση με το Fluent - 60 -
2.2.1 Δημιουργία γεωμετρίας και πλέγματος - 60 -
2.2.2 Επιβολή εξισώσεων και οριακών συνθηκών - 61 -
2.2.3 Μέθοδος διακριτοποίησης και επιλυτής του FLUENT - 61 -
2.2.4 Ανεξαρτησία πλέγματος - 62 -

2.3 Αριθμητική επίλυση με το Comsol - 62 -

2.4 Μέθοδος των πεπερασμένων όγκων - 62 -
2.4.1 Πλέγμα και όγκοι ελέγχου - 63 -
2.4.1.1 Διακριτοποίηση της εξίσωσης μεταφοράς - 63 -
2.4.1.2 Παραδοχές - 64 -
2.4.1.3 Όροι συναγωγής και διάχυσης - 65 -
2.4.1.4 Όροι πηγής - 68 -
2.4.1.5 Αριθμητική σύγκλιση - 69 -
2.4.2 Βελτίωση σύγκλισης-υποχαλάρωση - 70 -
2.4.3 Τελική επίλυση υδροδυναμικού πεδίου - 70 -
2.4.3.1 Αλγόριθμος SIMPLE - 70 -
2.4.3.2 Αλγόριθμος SIMPLEC - 72 -

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ - 73 -

3.1 Εισαγωγή - 74 -

3.2 Η επίδραση του προφίλ συγκέντρωσης στην είσοδο και του αριθμού εισόδων - 74 -
3.2.1 Προφίλ συγκέντρωσης στην είσοδο - 75 -
3.2.2 Αριθμός εισόδων - 77 -

3.3 Σύνδεση 3δ-2δ-1δ προβλημάτων - 79 -

3.4 Συνολικό μήκος μικροαναμίκτη ενζυμικής πέψης DNA με γεωμετρία ζιγκ-ζαγκ - 84 -
3.4.1 Γεωμετρία και υπολογιστικό μοντέλο - 85 -
3.4.2 Υπολογιστικά αποτελέσματα - 85 -

3.5 Μικροαναμίκτης λαβύρινθος για βιοαναλυτικες εφαρμογές – επίδραση της γεωμετρίας στην ανάμιξη - 87 -
3.5.1 Γεωμετρία - 87 -
3.5.2 Αποτελέσματα - 88 -
3.5.3 Παραλλαγές του labyrinth-SAM - 92 -
3.5.4 Η επίδραση του αριθμού Reynolds στην ανάμιξη - 93 -
3.5.5 Προτεινόμενη γεωμετρία - 94 -

4 ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ, ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΩΝ - 97 -

4.1 Εισαγωγή - 98 -

4.2 Διαδικασία κατασκευής - 98 -

4.3 Ενζυμική πέψη DNA στον ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη - 100 -
4.3.1 Πέψη χωρίς μικροαναμίκτη - 101 -
4.3.2 Ανάμιξη στον μικροαναμίκτη και πέψη εκτός - 101 -
4.3.3 Ανάμιξη και πέψη στον μικροαναμίκτη - 101 -

4.4 Πειραματική αξιολόγηση του μικροαναμίκτη labyrinth-SAM - 102 -

4.5 Ενζυμική πέψη DNA στον μικροαναμίκτη labyrinth-SAM - 105 -

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - 107 -

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ _____ - 110 -

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ _____ - 112 -

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α _____ - 118 -

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β _____ - 119 -

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ _____ - 122 -

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Νανοτεχνολογίας και Μικροσυστημάτων του ΙΝΝ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, στα πλαίσια του διατμηματικού προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Μικροσυστήματα και Νανοδιατάξεις» του Ε.Μ.Π. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν στην προσπάθεια μου αυτή.

Πολλές ευχαριστίες στον Δρ. Κόκκορη Γεώργιο, μεταδιδακτορικό ερευνητή στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης & Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», για την άριστη συνεργασία που είχαμε. Ως επιβλέπων της εργασίας, συμβούλεψε, καθοδήγησε και ενέπνευσε τόσο στο πεδίο ενδιαφέροντος της εργασίας όσο και γενικότερα στην έννοια της επιστημονικής έρευνας. Ο συστηματικός, διεξοδικός και αναλυτικός τρόπος δουλειάς και η επιμονή στη λεπτομέρεια και ακρίβεια αποτελούν χαρακτηριστικά του.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Δρ. Τσερέπη Αγγελική, διευθύντρια ερευνών Α’ στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης & Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», η οποία μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ ερευνητικά με το ενδιαφέρον πεδίο των μικρο-εργαστηρίων σε ψηφίδα. Οι πολύτιμες συμβουλές της και η καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της εργασίας συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της. Η ευρεία επιστημονική της γνώση και η έμφυτη διεπιστημονικότητα της είναι χαρακτηριστικά που θαυμάζω.

Θερμές ευχαριστίες στον συνάδελφο και συνεργάτη Παπαδόπουλο Βασίλειο, Ηλεκτρολόγο Μηχανικό & Μηχανικό Υπολογιστών Ε.Μ.Π., για την άριστη συνεργασία που είχαμε. Ο κ. Παπαδόπουλος συνδυάζει τη γρήγορη εξοικείωση με νέα επιστημονικά πεδία και ταυτόχρονα την ικανότητα να χρησιμοποιεί γνώσεις και εργαλεία που ήδη διαθέτει. Η συνεργασία μαζί του είναι ευχάριστη, δημιουργική και εποικοδομητική. Οι συζητήσεις μας πάνω στα θέματα των εργασιών μας ήταν πάντα καρποφόρες, οδηγώντας τη δουλειά μας πάντα ένα βήμα παρακάτω. Ο κ. Παπαδόπουλος αποτέλεσε και αποτελεί αρωγός σε κάθε μου προσπάθεια.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτωρ Κάπρου Γωγώ, Χημικό Μηχανικό Ε.Μ.Π., για τη συνεργασία μας σε επίπεδο συζητήσεων, καθώς και για την βοήθεια της στο κατασκευαστικό και πειραματικό μέρος της εργασίας. Η συνεργασία της ήταν άψογη και η βοήθεια της καθοριστική.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στους φίλους μου. Στην Ευφροσύνη Κονστοκώστα που βρίσκεται κοντά μου τόσα χρόνια. Στην Ελένη Νταλαμανή για την ηθική στήριξη της στην προσπάθεια μου αυτή, καθώς και την κατανόηση της για την έλλειψη χρόνου που είχα λόγω της ενασχόλησης μου με την εργασία. Επίσης, και στους νέους φίλους που γνώρισα κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού, Ελένη Βάθη, Όλγα Βασιλειάδου και Πέτρο Τσαμπά.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου, Πολυτίμη και Νικόλαο Κεφαλά, που πάντα βρίσκονται δίπλα μου και στηρίζουν τις προσπάθειες μου. Η υποστήριξη τους αποτελεί πολύτιμο εφαλτήριο για κάθε μου προσπάθεια. Καθώς και τον αδερφό μου Κωνσταντίνο Κεφαλά που είναι πάντα παρών όταν τον χρειάζομαι, με καταλαβαίνει και με στηρίζει.

Η εργασία υποστηρίχθηκε μερικώς από το έργο “SYNERGASIA 2011-Converging Lamb wave sensors with microtechnologies towards an integrated Lab-on-chip for clinical diagnostics-LambSense” (11Syn_5_502). Η πηγή χρηματοδότησης είναι το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο (ΕΚΤ)–Ευρωπαϊκή Ένωση και Εθνικοί Πόροι.

ΛΙΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1.α) Μικροανάμιξη: ανάμιξη σε μικρές κλίμακες μέσω των μικρότερης διάστασης τυρβωδών δινών και της μοριακής κίνησης, β) μακροανάμιξη: Ανάμιξη σε μεγάλες κλίμακες μέσω μεταφοράς μάζας ρευστού για παράδειγμα ανάμιξη σε δεξαμενή και γ) μεσοανάμιξη: Ανάμιξη στις ενδιάμεσες κλίμακες [6]. .....- 4 -

Εικόνα 2. Ανάμιξη μέσω μοριακής διάχυσης. .....- 4 -

Εικόνα 3. Ανάμιξη μέσω διασποράς Taylor. Διασπορά σωματιδίων σε ένα μικροκανάλι: α) Με ομοιόμορφη κατανομή της ταχύτητας - η ανάμιξη πραγματοποιείται μόνο μέσω μοριακής διάχυσης και β) Με παραβολική κατανομή της ταχύτητας - η ανάμιξη πραγματοποιείται μέσω μοριακής διάχυσης και διασποράς Taylor. .....- 5 -

Εικόνα 4. Ανάμιξη μέσω δινών (τυρβώδης ροή). Η παρουσία των δινών προκαλεί κίνηση μεγάλων ομάδων σωματιδίων ενισχύοντας την ανάμιξη. .....- 5 -

Εικόνα 5. Ανάμιξη μέσω χαοτικής συναγωγής. Ο σχηματισμός μίας δίνης στην διεπιφάνεια των υπό ανάμιξη ρευστών δημιουργεί ένα πεδίο ροής που αυξάνει εκθετικά τη διεπιφάνειακαι ενισχύει την ανάμιξη. .....- 5 -

Εικόνα 6. Ολοκλήρωμα σύγκρουσης Ω ως συνάρτηση της αδιάστατης θερμοκρασίας $k_B T/\varepsilon$. .....- 7 -

Εικόνα 7. Μήκος διάχυσης σε ένα πρόβλημα ανάμιξης δύο ρευστών μεταξύ δύο πλακών. .....- 10 -

Εικόνα 8. Ενεργητικοί μικροαναμίκτες: α) Σειριακή τμηματοποίηση μέσω διαταραχής πίεσης, β) Διαταραχή πίεσης κατά μήκος του μικροκαναλιού ανάμιξης, γ) Ενσωματωμένος μικροαναδευτήρας σε μικροκανάλι ανάμιξης, δ) Ηλεκτρο-υδροδυναμική διαταραχή, ε) Διηλεκτροφορητική διαταραχή, ζ) Ηλεκτροκινητική διαταραχή σε θάλαμο ανάμιξης και η) Ηλεκτροκινητική διαταραχή σε μικροκανάλι ανάμιξης. Πηγή: [2] .....- 15 -

Εικόνα 9. Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη ηλεκτροκινητικής διαταραχής των Oddy et al. της εικόνας 8ζ [19]. Τα υγρά αντλούνται από τις εισόδους 1 και 2, και ρέουν προς την έξοδο 5, διερχόμενα από τον τετράγωνο θάλαμο ανάμιξης. Στο πλάι οι θύρες 3 και 4 επιτρέπουν την AC διέγερση. Η ανάμιξη πραγματοποιείται εντός του θαλάμου ανάμιξης. .....- 15 -

Εικόνα 10. Ανάμιξη με ακουστική διαταραχή. α) Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη των Ahmed et al. [23]. Μία φυσαλίδα αέρος εγκλωβίζεται εντός της δομής με σχήμα πετάλου και όταν ενεργοποιείται μέσω του πιεζοηλεκτρικού μετατροπέα η μεμβράνη της φυσαλίδας ταλαντώνεται στη συχνότητα συντονισμού της και δημιουργεί ένα μοτίβο ανακυκλοφορίας γύρω της. β) Πειραματική απεικόνιση του μηχανισμού ανάμιξης του μικροαναμίκτη. ..- 16 -

Εικόνα 11. Υπολογιστική μελέτη για Υ-τύπου μικροαναμίκτες από την εργασία των Gobby et al. [24]: α) 45° γωνία με το κυρίως κανάλι, β) -45° γωνία με το κυρίως κανάλι και γ) Μείωση της υδραυλικής διαμέτρου του καναλιού στο σημείο ένωσης των δύο ροών. .....- 17 -

Εικόνα 12. Μικροαναμίκτης με τροφοδότηση μέσω διακλάδωσης [25] .....- 18 -

Εικόνα 13. Μικροαναμίκτης με τροφοδοσία διαψηφιακού τύπου [26]. .....- 18 -

Εικόνα 14. Μικροαναμίκτης υδροδυναμικής εστίασης [27]. .....- 18 -

Εικόνα 15. Μικροαναμίκτης με τροφοδότηση τύπου διακλάδωσης από την εργασία των Bessoth et al [28]: α) Σκαρίφημα λεπτομέρειας μικροαναμίκτη και β) Εικόνα μικροσκοπίου της ροής χρησιμοποιώντας φθοριεσκίνη και ροδαμίνη Β. .....- 18 -

Εικόνα 16. Μικροαναμίκτης τύπου σκακιέρα από την εργασία των Junghun et al [29]. .....- 19 -

Εικόνα 17. Κυκλικός μικροαναμίκτης διαστρωμάτωσης από την εργασία των Che-Hsin et al [30]. α) Σκαρίφημα κάτοψης του μικροαναμίκτη, φαίνονται οι είσοδοι, β) Τριδιάστατο σκαρίφημα όπου φαίνονται οι ροϊκές γραμμές σε πλαγια οψη και κάτοψη, γ) Ισοϋψείς συγκέντρωσης από αριθμητικά αποτελέσματα προσομοίωσης σε διάφορες κάθετες προς το ύψος του θαλάμου τομές. .....- 19 -

Εικόνα 18. Ο μικροαναμίκτης των Bhopte et al. Φαίνονται οι Ισοϋψείς συγκέντρωσης στο μέσο ύψος και στην έξοδο του. .....- 20 -

Εικόνα 19. Οι μικροαναμίκτες των Nimafar et al. [32]: α) Απλός επίπεδος μικροαναμίκτης διαχωρισμού-και-επανένωσης και β) Τριών διαστάσεων μικροαναμίκτης διαχωρισμού-και-επανένωσης. - 21 -

Εικόνα 20. Τεχνική μικροαναμίκτη διαχωρισμού και επανασύνθεσης από την εργασία των Schonfeld et al. [31].....- 21 -

Εικόνα 21. Γεωμετρία μικροαναμίκτη διαχωρισμού και επανασύνθεσης από την εργασία των Schonfeld et al. [33].....- 21 -

Εικόνα 22. Εσωτερική όψη της δομής μικροαναμίκτη παράλληλης διαστρωμάτωσης από την εργασία των Bertsch et al [34].Η μέθοδος κατασκευής είναι η μίκρο-στερεολιθογραφία. Μικροαναμίκτης με: α) Τεμνόμενα στοιχεία και β) Ελικοειδή στοιχεία. .....- 22 -

Εικόνα 23. Εικόνες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (Scanning Electron Microscope - SEM) ενός μικροαναμίκτης πολλαπλής διέλευσης (Crossing Manifold Micromixer - CMM) από την εργασία των Lim et al [35]. Το κανάλι κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας φωτολιθογραφία και στερεολιθογραφία διαδοχικά. .....- 22 -

Εικόνα 24. Τριδιάστατοι μικροαναμίκτες SAR από την εργασία των Vladimir & Mohammad [36]: α) Τύπου δάκρυ (tear-drop), β) Τύπου αλυσίδας-1 (chain-1) και γ) Τύπου αλυσίδας-2 (chain-2). δ) Φαίνεται ο δομικός σχεδιασμός των μικροαναμικτών. .....- 22 -

Εικόνα 25. Μικροαναμίκτης με εμπόδια ρομβικής διατομής από την εργασία των Ali Asgar et al. [38].- 23 -

Εικόνα 26. Μικροαναμίκτης με εμπόδια ορθογωνικής διατομής από την εργασία των Ali Asgar et al. [39]. .....- 23 -

Εικόνα 27. Μικροαναμίκτης με αυλακώσεις τύπου ψαροκόκαλο από την εργασία των Stroock et al. [50]: α) Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη, φαίνεται μία και μισή μοναδιαία κυψελίδα του μοτίβου των αυλακώσεων και β) Φωτογραφίες από συνεστιακό μικροσκόπιο σε κάθετες διατομές του καναλιού. .....- 23 -

Εικόνα 28. Μικροαναμίκτες με μοτίβα και εμπόδια σε όλα τα τοιχώματα εσωτερικά του μικροκαναλιού. α) Μικροναναμίκτης συνδεόμενων αυλακώσεων (connected-groove micromixer - CGM) από την εργασία των Jing-Tang et al. [68] και β) Διαταραχής κυκλοφορίας μικροαναμίκτης (circulation–disturbance micromixer - CDM) από την εργασία των Yang et al [69]. .....- 24 -

Εικόνα 29. α) Κάτω διδιάστατος ελικοειδής μικροαναμίκτης και πάνω μία εγκάρσια τομή του καναλιού που φαίνονται οι «δίνες Dean» [70], β) Σκαρίφημα μικροαναμίκτη που συνδυάζει τη δημιουργία των «δινών Dean» (σε κάθετο επίπεδο) και την έκταση των δινών αυτών (σε οριζόντιο επίπεδο) [72]. .....- 25 -

Εικόνα 30. Διανύσματα ταχύτητας σε ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη με αριθμό Re=267. Στις εξωτερικές γωνίες των ζιγκ-ζαγκ παρουσιάζεται ανακυκλοφορία της ροής [73]. .....- 25 -

Εικόνα 31. α) Μικροαναμίκτης τύπου αυξομείωσης διατομής καναλιού – φαίνονται οι γραμμές ροής (path lines), β) Μικροαναμίκτης τύπου ζιγκ-ζαγκ – φαίνονται οι γραμμές ροής, γ) Μικροαναμίκτης τύπου αυξομείωσης διατομής καναλιού – φαίνεται το προφίλ ταχυτήτων και δ) Μικροαναμίκτης τύπου ζιγκ-ζαγκ – φαίνεται το προφίλ ταχυτήτων [40]. .....- 26 -

Εικόνα 32. Μικροαναμίκτης τύπου λογαριθμικής σπείρας (logarithmic spiral) των Scherr et al. [74]. Αριστερά ένα σκαρίφημα του μικροαναμίκτη με τις εξισώσεις της γεωμετρίας του καναλιού και δεξιά ένα σκαρίφημα της διάταξης.....- 26 -

Εικόνα 33. Ο μικροαναμίκτης από την εργασία των Hong et al. [75]. .....- 27 -

Εικόνα 34. Τριδιάστατοι μικροαναμίκτες οφιοειδούς σχήματος: α) Τύπου C, β) Τύπου L και γ) Βελτιωμένου οφιοειδούς σχήματος διαστρωμάτωσης [76]. .....- 28 -

Εικόνα 35. Ο τοπολογικός τριδιάστατος μικροαναμίκτης των Chen et al. [79]. α) Σχηματική δομή του μικροαναμίκτη, β) Σκαρίφημα της κατασκευής του και γ) Ανάμιξη δύο υγρών με ίδιο αριθμό Re αλλά διαφορετική ταχύτητα και ιξώδες (πάνω - κάτω).....- 29 -

Εικόνα 36. Υ-τύπου πίδακας μέσω ενός μικροαναμίκτη πίδακα. Πηγή: [80] .....- 29 -

Εικόνα 37. Ο μικροαναμίκτης των He et al. [81]: α) Σκαρίφημα συσσωρευμένων στηλών και σχηματική παράσταση μιας πιθανής ανάμιξης των δύο ρευμάτων, β) Ένα ανάλογο της μικροδομής των συσσωρευμένων στηλών της εικόνας (α), γ) Το ανάλογο της εικόνας (β) με λιγότερες όμως στήλες ώστε να δημιουργηθεί ένα μεγαλύτερο κυρίως κανάλι, δ) Μικροαναμίκτης βασισμένος στην ιδέα των συσσωρευμένων κλινών και ε) Ο κατασκευασμένος μικροαναμίκτης. .....- 30 -

Εικόνα 38. Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη των Melin et al. [82]. Παρατηρείται το χρονικά μεταβαλλόμενου μοτίβο της ροής, καθώς η ροή κινείται στον θάλαμο της ανάμιξης. Τα μαύρα βελάκια δείχνουν την ροή των υπό ανάμιξη υγρών. .....- 31 -

Εικόνα 39. Γεωμετρική προσαρμογή των οπών της γεωμετρίας της εικόνας 38 για να μπορεί ο μικροαναμίκτης να χρησιμοποιηθεί με α) υδρόφιλα τοιχώματα και β) για υδρόφοβα τοιχώματα καναλιών. .....- 31 -

Εικόνα 40. Κατηγοριοποίηση μικροαναμικτών με βάση την εφαρμογή τους. .....- 32 -

Εικόνα 41. Σχηματικό διάγραμμα ροής τύπων χημικών αντιδράσεων, όπου φαίνεται η αναγκαιότητα της ανάμιξης: α) Η ανάμιξη και η αντίδραση γίνεται ταυτόχρονοα στον μικροαναμίκτη, β) Σειριακός τύπος, όπου πρώτα γίνεται η ανάμιξη και έπειτα η αντίδραση και γ) Πολύ-λειτουργικός τύπος, όπου αρχικά γίνεται η ανάμιξη μετά η αντίδραση και έπειτα ανάμιξη νέου συτατικού και πάλι αντίδραση. .....- 33 -

Εικόνα 42. Μικροσκόπιο φθορισμού: α) Σχηματικό διάγραμμα ροής και β) Χαρακτηριστικά μετάδοσης .....- 39 -

Εικόνα 43. Σκαρίφημα της αρχής λειτουργίας του συνεστιακού μικροσκόπιου σάρωσης λέιζερ με δύο οπές και μία τράπεζα σάρωσης. .....- 40 -

Εικόνα 44. Σχηματική αναπαράσταση του πίνακα της έντασης μίας MxN (pixels) ψηφιακής εικόνας...- 41 -

Εικόνα 45. Τυπικά αποτελέσματα μίας μέτρησης micro-PIV: α) Εικόνα σωματιδίων και β) Πεδίο ταχύτητας. .....- 42 -

Εικόνα 46. Εικόνες εντασης του πεδίου συγκέντρωσης, καθώς και τα αντίστοιχα διαγράμματα: α) Αυθεντική και β) Μετά το φίλτρο θορύβου. ..... - 43 -

Εικόνα 47. Δημιουργία Poincaré map μέσω τροχίας ενός σωματιδίου ..... - 46 -

Εικόνα 48. Αλγόριθμος υπολογισμού ταχύτητας και νέας θέσης σωματιδίου. ..... - 48 -

Εικόνα 49. Εξαεδρικό κελί που αποσυντίθεται σε πέντε τετράεδρα για διεύκολυνση στην εύρεση της θέσης σημείου. ..... - 49 -

Εικόνα 50. Γεωμετρία τετράεδρου μετά την αποσύνθεση του εξαεδρικού κελιού. N_i, i = 1–4 είναι οι συναρτήσεις βάσης. ..... - 49 -

Εικόνα 51. α) Υλικά και διαδικασία κατασκευής, β) Γεωμετρία διάταξης, γ) Αποτελέσματα προσομοίωσης που παρουσιάζουν: γ) Τη θερμοκρασιακή κατανομή ενός θερμικού κύκλου για 2 ταχύτητες εισόδου καθώς και δ) Την θερμοκρασιακή ομοιομορφία (%) σε κάθε ζώνη, ε) Θερμοκρασιακή κατανομή της διάταξης από θερμική κάμερα., στ) Φωτογραφία της όλης διάταξης, ζ) Εικόνα από την ηλεκτροφόρηση γέλης όπου εμφανίζει το ποσό DNA που παράγεται με δύο διαφορετικές ταχύτητες ροής. ..... - 52 -

Εικόνα 52. Πρόβλημα ανάμιξης μεταξύ δύο πλακών: α) Στην αριστερή πλευρά υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση c_0 και στη δεξιά διάλυμα με συγκέντρωση 0 («βήμα»), β) Στα πλάγια υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση 0 και στο κέντρο με συγκέντρωση c_0 («παλμός»), γ) Η κατάληξη μετά από θεωρητικά άπειρο χρόνο, και για τις δύο περιπτώσεις, όταν τα δύο διαλύματα αναμιχθούν πλήρως με τελική συγκέντρωση $c_0/2$ ..... - 56 -

Εικόνα 53. Προφίλ συγκέντρωσης μονοδιάστατου προβλήματος για την χρονική στιγμή $t=0$. Με πράσινη διακεκομμένη γραμμή φαίνεται η αναμενόμενη τιμή της συγκέντρωσης σε πλήρη ανάμιξη. ..... - 56 -

Εικόνα 54. Αρχική συνθήκη συγκέντρωσης στο 1δ μοντέλο: Ι) Βηματικό και ΙΙ) Παλμικό προφίλ. Όπου z το πλήθος των βημάτων ή παλμών αντίστοιχα. ..... - 57 -

Εικόνα 55. Διάγραμμα ροής πληροφοριών του σχήματος FTCS. ..... - 59 -

Εικόνα 56. Τριδιάστατο πρόβλημα ανάμιξης δύο υγρών σε αγωγό τετραγωνικής διατομής. ..... - 59 -

Εικόνα 57. Στοιχειώδης όγκος ελέγχου διδιάστατου πλέγματος. Διακρίνονται οι κόμβοι που ορίζουν τα μέτωπα του όγκου ελέγχου, καθώς και το μετατοπισμένο πλέγμα. ..... - 63 -

Εικόνα 58. Γραμμικοποίηση του όρου πηγής στο σημείο φ^*_P. ..... - 69 -

Εικόνα 59. Πρόβλημα ανάμιξης μεταξύ δύο πλακών: α) Στην αριστερή πλευρά υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση c_0 και στη δεξιά διάλυμα με συγκέντρωση 0 («βήμα»), β) Στα πλάγια υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση 0 και στο κέντρο με συγκέντρωση c_0 («παλμός»), γ) Η κατάληξη μετά από θεωρητικά άπειρο χρόνο, και για τις δύο περιπτώσεις, όταν τα δύο διαλύματα αναμιχθούν πλήρως με τελική συγκέντρωση $c_0/2$ ..... - 74 -

Εικόνα 60. Κατανομή της συγκέντρωσης για διάφορους χρόνους που προβλήματος με αρχικό προφίλ μορφής «βήματος». Με διακεκομένη γραμμή φαίνονται τα προφίλ συγκέντρωσης που δίνει η αναλυτική λύση, ενώ η συνεχή γραμμή αφορά την αριθμητική λύση. ..... - 75 -

Εικόνα 61. Κατανομή της συγκέντρωσης για διάφορους χρόνους του προβλήματος με αρχικό προφίλ μορφής «παλμού». Με διακεκομμένη γραμμή φαίνονται τα προφίλ συγκέντρωσης που δίνει η αναλυτική λύση, ενώ η συνεχής γραμμή αφορά την αριθμητική λύση. ..... - 76 -

Εικόνα 62. Θέση παλμού αρχικής συγκέντρωσης. Το x είναι το ποσοστό μετακίνησης του «παλμού»..- 77 -

Εικόνα 63. Χρόνος ανάμιξης συναρτήσει του ποσοστού μετατόπισης του «παλμού». Στο μηδέν ο παλμός είναι στο κέντρο της εισόδου του καναλιού και στο 50% μετατοπίζεται εξ' ολοκλήρου στο δεξιό τμήμα του, μετατρέπεται δηλαδή σε «βήμα». .....- 77 -

Εικόνα 64. Χρόνος ανάμιξης συναρτήσει του πλήθος των παλμών και των βημάτων όπως προκύπτει από το μονοδιάστατο μοντέλο.....- 78 -

Εικόνα 65. Προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γεωμετρίας για διάφορους χρόνους με αρχικό προφίλ συγκέντρωσης μορφής: α) Δύο «παλμών» και α) Δύο «βημάτων». Ο χρόνος είναι κανονικοποιημένος ως προς το χρόνο ανάμιξης της κάθε περίπτωσης και το μήκος γεωμετρίας είναι σε μm. .....- 78 -

Εικόνα 66. Απόδοση ανάμιξης συναρτήσει του πλήθος των παλμών και των βημάτων για δύο χρονικές στιγμές (1 sec και 2 sec), όπως προκύπτει από το μονοδιάστατο μοντέλο.....- 79 -

Εικόνα 67. Διδιάστατη γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, δύο εισόδων, μικροαναμίκτη.....- 80 -

Εικόνα 68. Τριδιάστατη γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, δύο εισόδων, μικροαναμίκτη. .....- 81 -

Εικόνα 69. Προφίλ ταχύτητας κάθετα στη ροή, σε μία τυχαία απόσταση από την είσοδο, για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού. .....- 82 -

Εικόνα 70. Προφίλ ταχύτητας κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση τριδιάστατου μοντέλου σε διάφορα ύψη από το κάτω τοίχωμα του καναλιού. Το ύψος 12.50 μm είναι στο μέσο του ύψους.....- 82 -

Εικόνα 71. Προφίλ συγκέντρωσης κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού. .....- 83 -

Εικόνα 72. Γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, πέντε εισόδων, μικροαναμίκτη για την περίπτωση μοντέλου: α) Δύο διαστάσεων και β) Τριών διαστάσεων. Το προφίλ της συγκέντρωσης στην είσοδο του μικροαναμίκτη είναι μορφής «παλμού».....- 83 -

Εικόνα 73. Προφίλ συγκέντρωσης κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη πέντε εισόδων με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού. .....- 84 -

Εικόνα 74. Κάτοψη α) των εισόδων και β) της ζιγκ-ζαγκ γεωμετρίας του μικροαναμίκτη.....- 85 -

Εικόνα 75. Κάτοψη (ή λιθογραφική μάσκα) του ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη. Οι τοποθεσίες των εισόδων και της εξόαδου φαίνονται με τους κύκλους. Το αποτύπωμα είναι διαστάσεων 7.98 x 0.72 cm^2.....- 85 -

Εικόνα 76. Απόδοση της ανάμιξης [n, εξίσωση (25)] συναρτήσει του αριθμού των ζιγκ-ζαγκ (και του όγκου του αναμίκτη, βλ. επάνω άξονας) για διαφορετικές τιμές του συντελεστή διάχυσης του ενζύμου. Η ταχύτητα εισόδου είναι 2 mm/s, που αντιστοιχεί στην ογκομετρική παροχή των 3 μL/min. Όλες οι καμπύλες σταματούν σε απόδοση ανάμιξης n=0.98. Η μονάδα του ζιγκ-ζαγκ ορίζεται το τμήμα σχήματος V της γεωμετρίας (όχι το W).....- 86 -

Εικόνα 77. Απόδοση ανάμιξης [n, εξίσωση (25)] συναρτήσει του αριθμού των ζιγκ-ζαγκ (και του όγκου του αναμίκτη, βλ. επάνω άξονας) για διαφορετικές τιμές της ταχύτητας εισόδου (1, 2 και 4 mm/s που αντιστοιχούν σε ογκομετρικές παροχές 1.5, 3 και 6 μL/min). Ο συντελεστής

διάχυσης του ενζύμου είναι ίσος με 10^{-10} m^2/s. Όλες οι καμπύλες σταματούν σε απόδοση ανάμιξης n=0.98. Η μονάδα του ζιγκ-ζαγκ ορίζεται το τμήμα σχήματος V της γεωμετρίας (όχι το W).....- 86 -

Εικόνα 78. CAD σχέδιο του μικροαναμίκτη με: α) Labyrinth-SAM γεωμετρία, β) Σπιράλ γεωμετρία γ) Ζιγκ-ζαγκ γεωμετρία (μόνο ένα μέρος φαίνεται, το συνολικό μήκος είναι 87.7 mm) και δ) Ευθύγραμμη γεωμετρία (μόνο ένα μέρος φαίνεται, το συνολικό μήκος είναι 140.7 mm).....- 88 -

Εικόνα 79. Ανεξαρτησία πλέγματος για τους μικροαναμίκτες: α) Ευθύς, β) Σπιράλ, γ) Ζιγκ-ζαγκ και δ) Labyrinth-SAM. .....- 89 -

Εικόνα 80. Ισοϋψείς συγκέντρωσης στο μέσο ύψος του μικροκαναλιού των τεσσάρων μικροαναμικτών: α) Labyrinth-SAM, β) Σπιράλ, γ) Ζιγκ-ζαγκ και δ) Ευθύς. Οι περιοχές (Α) - (Δ) στο σχήμα (α) είναι οι περιοχές ένωσης από την δεύτερη (η πρώτη ένωση είναι εκτός του μικροαναμίκτη) έως την τελευταία ένωση, αντίστοιχα. Τα προφίλ συγκέντρωσης αυτών των περιοχών φαίνονται στην εικόνα 83. .....- 90 -

Εικόνα 81. Σύγκριση των μικροαναμικτών σε όρους απόδοσης ανάμιξης [Εξ 4] στην έξοδο τους. ..- 90 -

Εικόνα 82. CAD σχέδιο του linear-SAM μικροαναμίκτη. Οι Α, Β, Γ, και Δ περιοχές ανταποκρίνονται στις τέσσερις περιοχές ένωσης του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη.....- 91 -

Εικόνα 83. Ισουψείς συγκέντρωσης στις τέσσερις περιοχές ένωσης [(Α)-(Δ)] στο μέσο βάθος του μικροκαναλιού για α) τον linear-SAM και β) τον labyrinth-SAM μικροαναμίκτη. γ) Τα προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γραμμής κάθετα προς τη ροή στις τέσσερες διασταυρώσεις: Ο labyrinth-SAM δημιουργεί υψηλότερες βαθμίδες συγκέντρωσης σε κάθε διασταύρωση σε σχέση με τον linear-SAM. Επιπλέον δημιουργεί σταδιακά περισσότερες βαθμίδες συγκέντρωσης. .....- 91 -

Εικόνα 84. Πάνω – κάτω όψη του SAM–labyrinth μικροαναμίκτη με: α) Μεγαλύτερο μήκος εισόδου (longer labyrinth-SAM), β) Τις δύο εισόδους τοποθετημένες στο κέντρο του (reverse labyrinth-SAM) και γ) Ασύμμετρα κανάλια διαχωρισμού (non-symmetric labyrinth-SAM). δ) Συγκριτικό ραμβοδιάγραμμα της απόδοσης ανάμιξης για τους μικροαναμίκτες (α), (β) και (γ).....- 93 -

Εικόνα 85. Διάγραμμα απόδοσης ανάμιξης σε συνάρτηση με τον αριθμό Re για τους labyrinth-SAM, labyrinth-SAM reverse, σπιράλ και ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτες.....- 94 -

Εικόνα 86. Μικροαναμίκτης herringbone (συμβατός με την τεχνολογία κατασκευής): α) Κάτοψη και β) 3D σχέδιο, διακρίνονται οι αυλακώσεις τύπου herringbone στο κάτω τοίχωμα του μικροκαναλιού. .....- 95 -

Εικόνα 87. Διάγραμμα απόδοσης ανάμιξης συναρτήσει του όγκου για τον μικροαναμίκτη herringbone. Οι κουκίδες αντιστοιχούν στις μοναδιαίες κυψελίδες του μοτίβου του ψαροκόκαλου. .- 96 -

Εικόνα 88. Διάγραμμα ροής της κατασκευαστικής διαδικασίας του μικροαναμίκτη. .....- 99 -

Εικόνα 89. Ο κατασκευασμένος ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτης (επάνω) και μεγεθυμένες λεπτομέρειες (κάτω). Φαίνονται η διασταύρωση των τριών εισόδων και μέρος του ζιγκ-ζαγκ καναλιού. ..- 100 -

Εικόνα 90. Ο κατασκευασμένος labyrinth-SAM μικροαναμίκτης. Φαίνονται οι δύο είσοδοι του μικροαναμίκτη και στο κέντρο η έξοδος. .....- 100 -

Εικόνα 91. Δοκιμή του κατασκευασμένου ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη μέσα στο χειροποίητο PMMA chip holder. .....- 100 -

Εικόνα 92. Εικόνες από την ανάλυση ηλεκτροφόρησης γέλης τμήματος 273 bp DNA. α) Δεν έχει υποστεί πέψη και β) Έχει υποστεί πέψη. Η ανάμιξη έγινε σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθησε επώαση στους 37°C. γ) Πέψη DNA μέσα στο κανάλι του μικροαναμίκτη, τοποθετημένος πάνω σε ζεστή πλάκα, χωρίς περαιτέρω επώαση. .....- 102 -

Εικόνα 93. Ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης και τα σημεία στα οποία λήφτησαν οι εικόνες με τη βοήθεια του μικροσκοπίου. .....- 103 -

Εικόνα 94. Εικόνες από το μικροσκόπιο φθορισμού, καθώς και τα αντίστοιχα διαγράμματα του προφίλ των συγκεντρώσεων για τα πειραματικά και τα υπολογιστικά δεδομένα: α) Στην ένωση των ροών μετά τις εισόδους, β) Στην πρώτη ένωση (σημείο Α στην εικόνα 80α), γ) Στην δεύτερη ένωση (σημείο Β στην εικόνα 80α) , δ) Στην τρίτη ένωση (σημείο Γ στην εικόνα 80α) και ε) Στην τελευταία ένωση (σημείο Δ στην εικόνα 80α). Ο συντελεστής διάχυσης είναι 4.9×10^{-10} m^2/s. .....- 104 -

Εικόνα 95. Σύγκριση υπολογιστικών και πειραματικών δεδομένων βάσει της απόδοσης ανάμιξης. .....- 105 -

Εικόνα 96. Εικόνες από την ηλεκτροφόρηση γέλης με: α) Μερική πέψη τμήματος 635 bp DNA μετά από 30 s επώασης χωρίς ανάμιξη, σε έναν σωλήνα Eppendorf και β) Μετά τη χρήση του μικροαναμίκτη για 30 s. γ) Μη πέψη (γραμμή 2) και μερική πέψη (γραμμές 3 και 4). Τμήμα 635 bp DNA στο ευθύ (γραμμή 3) και στον μικροαναμίκτη labyrinth-SAM (γραμμή 4). Η ανάμιξη και η πέψη (χωρίς επώαση) πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Στην πρώτη γραμμή των τριών εικόνων, φαίνεται μία κλίμακα DNA. .....- 106 -

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κεντρικές και ανάντη διαφορές, εισαγωγή ψευτοδιάχυσης. .....- 67 -

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

$\overline{c^*}$: Αναμενόμενη κανονικοποιημένη συγκέντρωση ..... - 44 -

$\overline{I'(x,y)^2}$: Μέση τετραγωνική ρίζα του πεδίου διαταραχής ..... - 45 -

$\vec{n}$: Μοναδιαίο κάθετο διάνυσμα στην επιφάνεια A ..... - 62 -

$\Delta\Gamma_e = 0.5(\rho u)\Delta x$: Συντελεστής ψευτοδιάχυσης ..... - 67 -

ABS: Αποτέλεσμα μετρούμενης απορρόφησης στην περίπτωση εμμέσων μεθόδων αξιολόγησης ανάμιξης ..... - 45 -

ABS_∞: Απορρόφηση πλήρως αναμιγμένου διαλύματος στην περίπτωση εμμέσων μεθόδων αξιολόγησης ανάμιξης ..... - 45 -

A_{ew}: Επιφάνεια του δυτικού μετώπου του όγκου ελέγχου ..... - 71 -

C: Συγκέντρωση συστατικού ..... - 56 -, - 60 -

c_0: Αρχική συγκέντρωση διαλύματος ..... - 55 -, - 59 -, - 60 -, - 76 -

C_e: Ροή μάζας από την ανατολική επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 66 -

CE: Ροή ποσότητας φ από την ανατολική επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

c_i^*: Κανονικοποιημένη συγκέντρωση ..... - 44 -

CN: Ροή ποσότητας φ από τη βόρεια επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

CS: Ροή ποσότητας φ από τη νότια επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

C_w: Ροή μάζας από τη δυτική επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 66 -

CW: Ροή ποσότητας φ από τη δυτική επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

D: Συντελεστής διάχυσης ..... - 8 -, - 56 -, - 60 -

D_e: Γενικευμένος συντελεστής διάχυσης στην ανατολική επιφάνεια του όγκου ελέγχου - 66 -

D_h: Υδραυλική διάμετρος του καναλιού ..... - 9 -

D_w: Γενικευμένος συντελεστής διάχυσης στη δυτική επιφάνεια του όγκου ελέγχου ..... - 66 -

e: Ανατολική επιφάνεια (μέτωπο) του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

E: Πλεγματικό σημείο στο κέντρο του ανατολικού όγκου ελέγχου ..... - 65 -

F_{ij}: Δύναμη μεταξύ των μορίων λόγω δυναμικού Lennard-Jones ..... - 7 -

Fo: Αριθμός Fourier ..... - 10 -, - 11 -

I :Ένταση εικόνας σε συγκεκριμένο σημείο ..... - 43 -

$I_i(x,y)$: Πίνακας έντασης για κάθε εικόνα ..... - 44 -

I_i: Τιμή έντασης σε μία δεδομένη θέση (pixel) της περιοχής ενδιαφέροντος ..... - 44 -

I_{max} : Μέγιστη ένταση εικόνας ..... - 43 -

I_{min}: Ελάχιστη ένταση εικόνας ..... - 43 -

k_B: Σταθερά Boltzmann ..... - 7 -

Kn: Αριθμό Kundsen ..... - 11 -

L: Μήκος γεωμετρίας ..... - 74 -

L_{ch}: Χαρακτηριστικό μήκος καναλιού ..... - 9 -

L_{diff}: Μήκος διάχυσης ..... - 10 -

Le: Αριθμός Lewis ..... - 9 -

L_{mixing}: Μήκος ανάμιξης ..... - 10 -

MI: Δείκτη ανάμιξης (Mixing Index) ..... - 44 -

$N(I)$: Αριθμός pixel με τιμή έντασης ίση με I ..... - 43 -

n: Βόρεια επιφάνεια (μέτωπο) του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

N: Πλεγματικό σημείο στο βόρειο του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

n: Χαρακτηριστική παράμετρος ρευστού για τον προσδιορισμό του αδιάστατου προφίλ ταχύτητας ενός ιξωδοελαστικού ρευστού ..... - 13 -

N_i: Συναρτήσεις βάσεις ..... - 48 -

n_{mixing}: Απόδοση ανάμιξης (Mixing Efficiency) ..... - 44 -

$P(c^*)$: Τιμή πιθανότητας συγκέντρωσης ..... - 43 -

$\mathbf{p}(t)$: Διάνυσμα θέση σωματιδίου τη χρονική στιγμή t ..... - 47 -

P^*: Εκτίμηση πεδίου πίεσης ..... - 70 -, - 72 -

P: Πλεγματικό σημείο στο κέντρο του όγκου ελέγχου ..... - 63 -, - 65 -

P: Υδροστατική πίεση πεδίου ..... - 8 -, - 60 -, - 63 -, - 70 -

Pe: Αριθμός Peclet ..... - 9 -, - 11 -, - 67 -, - 68 -

Pe_c: Τοπικός αριθμός Peclet ..... - 67 -, - 68 -

r: Απόσταση μεταξύ των δύο μορίων ..... - 6 -

r_0: Ακτίνα καναλιού ..... - 13 -

R_c*:* Ακτίνα καμπυλότητας καναλιού ..... - 24 -

Re: Αριθμός Reynolds ..... - 9 -

s: Νότια επιφάνεια (μέτωπο) του όγκου ελέγχου ..... - 63 -, - 65 -

S*:* Πλεγματικό σημείο στο νότιο του όγκου ελέγχου ..... - 65 -

Sc: Αριθμός Schmidt ..... - 8 -

T: θερμοκρασία ..... - 8 -, - 63 -, - 70 -

t_{diff}*:* Μέσος χρόνος διάχυσης ή χρόνος που απαιτείται για να γίνει πλήρη ανάμιξη ..... - 10 -

$t_{ολ}$*:* Συνολικός χρόνος που απαιτείται για ένα τμήμα ρευστού να διανύσει ολόκληρη την απόσταση του μικροαναμίκτη ..... - 10 -

u^**:* Αδιάστατο προφίλ ταχύτητας ιξωδοελαστικού ρευστού ..... - 13 -

u: Διάνυσμα της ταχύτητα του πεδίου ..... - 8 -, - 47 -, - 60 -

u: Μέση ταχύτητα ρευστού ..... - 9 -, - 10 -

V Όγκος ελέγχου ..... - 62 -

w: Δυτική επιφάνεια (μέτωπο) του όγκου ελέγχου ..... - 63 -, - 65 -

W*:* Πλεγματικό σημείο στο κέντρο του ανατολικού όγκου ελέγχου ..... - 65 -

z: Πλήθος βημάτων ή παλμών ..... - 56 -

A: Επιφάνεια συνόρου ..... - 62 -

α*:* Θερμική διαχυτότητα ..... - 8 -

α: Συντελεστής υποχαλάρωσης ..... - 70 -

γ: Αδιάστατος συντελεστής αριθμητικής διάχυσης ..... - 59 -, - 75 -

Γ_φ: Συντελεστής εναλλαγής ..... - 62 -, - 65 -

δt: Χρονικό βήμα ..... - 47 -

ε*:* Χαρακτηριστική ενέργεια, ίση με τη μέγιστη ενέργεια έλξης μεταξύ των μορίων ..... - 6 -

ε_μ: Μέσος ρυθμός διάλυσης των αναταράξεων της κινητικής ενέργειας της τύρβης ..... - 3 -

η: Κλίμακα Kolmogorov..... - 3 -

K: Αδιάστατος αριθμός Dean ..... - 24 -

λ: Μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων ..... - 12 -

μ: Δυναμικό ιξώδες ..... - 7 -, - 60 -

M: Μοριακή μάζα ..... - 7 -

N: Αριθμός εικόνων..... - 44 -

ν: Κινηματικό ιξώδες ρευστού ..... - 3 -, - 8 -

ρ: Πυκνότητα του ρευστού ..... - 9 -, - 60 -, - 63 -, - 65 -

σ: Χαρακτηριστική διάμετρο των μορίων..... - 6 -

σ_{st}: Τυπική απόκλιση ..... - 44 -

τ: Χαρακτηριστικός χρόνος μοντέλου Lennard-Jones..... - 7 -

Φ: Δυναμικό Lennard-Jones ..... - 6 -

φ: Μεταβλητή ενδιαφέροντος ..... - 61 -, - 62 -, - 63 -, - 64 -, - 65 -, - 66 -, - 68 -, - 70 -

φ^{new}: Νέα τιμή της φ στο πλεγματικό σημείο ..... - 70 -

φ^{old}: Τιμή της μεταβλητής φ στην προηγούμενη επανάληψη..... - 70 -

Ω: Ολοκλήρωμα σύγκρουσης μοντέλου Lennard-Jones ..... - 7 -

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΡΕΥΣΤΟΝΙΚΗ

Μικρορευστονική («Microfluidics») είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη ροή σε συστήματα με διαστάσεις μερικών μικρών έως εκατοστών που διαχειρίζονται όγκους από νανο-λίτρα (nL) έως μικρο-λίτρα (μL) (10^{-9} – 10^{-6} L) [1]. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη μικρορευστονική, κυρίως λόγω της ανάπτυξης των μικρο-εργαστηρίων σε ψηφίδα (Lab-on-a-Chip, LoC), καθώς και λόγω της επιρροής των τεχνολογιών των μικρο-ηλεκτρο-μηχανικών συστημάτων (Microelectromechanical Systems - MEMS). Η κατασκευή των μικρορευστονικών συστημάτων αρχικά βασίζονταν στις τεχνικές των MEMS, γι' αυτό και τα βασικά υλικά των υποστρωμάτων τους ήταν πυρίτιο και γυαλί [2]. Πρόσφατα, λόγω της ανάγκης του χαμηλού κόστους και της βιοσυμβατότητας, πολυμερικά υλικά χρησιμοποιούνται εκτεταμένα για την κατασκευή τέτοιων συστημάτων. Σκοπός των LoC είναι η ολοκλήρωση πολλών μεγάλης κλίμακας (large-scale) συμβατικών εργαστηριακών διεργασιών ή/και (βίο)χημικών αναλύσεων σε μικρών διαστάσεων (miniaturized devices) αυτόνομες συσκευές σε ψηφίδα (chip), με πολλαπλά πλεονεκτήματα, όπως μείωση κόστους υλικών κατασκευής, χαμηλή κατανάλωση αντιδραστηρίων, μικρότερους χρόνους ανάλυσης, καθώς και τη δυνατότητα λειτουργίας σε μαζική παράλληλη κλίμακα, αυξάνοντας έτσι την απόδοση. Σε οικονομικούς όρους, η παγκόσμια αγορά των LoC ήταν το 2000 $400 εκατομμύρια [3], το 2012 ανήλθε στα $3.3 δισεκατομμύρια, το 2013 περίπου $3,9 δις. και εκτιμάται ότι θα είναι $14,4 δις. το 2018 [4].

Στα συστήματα αυτά οι μικρορευστονικές διατάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλες εφαρμογές, όπως για παράδειγμα η μεταφορά, η ανάμιξη, ο διαχωρισμός και οι χημικές αντιδράσεις. Συνήθως, η λειτουργία τους καθορίζει τη συνολική απόδοση ενός μικρο-εργαστηρίου σε ψηφίδα. Για παράδειγμα ένας καλά σχεδιασμένος μικροαναμίκτης μπορεί να ελαττώσει τον συνολικό χρόνο ανάλυσης και τις διαστάσεις (αποτύπωμα, footprint) ενός μικρο-εργαστηρίου σε ψηφίδα. Επίσης, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή τους παίζει και η ανάπτυξη των πεδίων εφαρμογής τους, όπως η αναλυτική χημεία, η σύνθεση υλικών υψηλής απόδοσης και τα συστήματα μικροβιολογικών αναλύσεων.

Για παράδειγμα, στο πλαίσιο του έργου "Love-wave fully integrated Lab-on-a-chip platform for food pathogen detection - LOVE-FOOD" (Contract No 317742) κατασκευάζεται ένα ολοκληρωμένο μικρο-εργαστήριο σε ψηφίδα για τον ταχύ και αξιόπιστο έλεγχο τροφίμων, κυρίως γαλακτοκομικών προϊόντων, από παθογόνους οργανισμούς. Το σύστημα αυτό αποτελείται από μία διάταξη για τη δέσμευση και λύση των παθογόνων κυττάρων που μπορεί να βρίσκονται στα τρόφιμα, από μία διάταξη για την εξαγωγή δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος (Deoxyribonucleic acid, DNA) από τα παθογόνα κύτταρα και τέλος από έναν μικροαντιδραστήρα όπου γίνεται η ενίσχυση του DNA με βάση την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). Οι διατάξεις αυτές περιέχουν μικρορευστονικά συστήματα, ενώ για την μεταξύ τους ολοκλήρωση απαιτούνται μικρορευστονικά δίκτυα για τη μεταφορά του δείγματος.

1.2 ΑΝΑΜΙΞΗ

Παρόλα τα πλεονεκτήματα και τις αναρίθμητες εφαρμογές των μικρορευστονικών συστημάτων, υπάρχουν αρκετά εμπόδια που προκύπτουν κατά τον χειρισμό ρευστών σε τέτοια κλίμακα, που πρέπει να ξεπεραστούν για να αξιοποιηθούν πλήρως οι δυνατότητές

τους. Ένα από τα πιο σημαντικά εμπόδια είναι η ανάμιξη δύο ή περισσότερων ρευστών. Η ροή σε μικροκλίμακα είναι εκ φύσεως στρωτή, εξαιτίας του μικρού αριθμού Re, και επομένως η ανάμιξη μεταξύ δύο ρευστών σε ένα μικροκανάλι μπορεί να πραγματοποιηθεί κυρίως λόγω διάχυσης μέσω της διεπιφάνειας των δύο υπό ανάμιξη ρευστών. Σε μακροκλίμακα δεν υπάρχει αυτός ο περιορισμός, όπου μπορούν εύκολα να δημιουργηθούν δίνες και τυρβώδη ροή, επιτρέποντας έτσι τα ρευστά να αναμιχθούν μέσω «αναδίπλωσης» (folding) του ενός με το άλλο. Επιπλέον, εξωτερικές συσκευές όπως περιστρεφόμενα πτερύγια ανάμιξης ή μεγάλης πίεσης πίδακες, που μπορούν ενεργητικά να ενισχύσουν την ανάμιξη των ρευστών, είναι δύσκολο να κατασκευαστούν στην μικροκλίμακα.

Η ανάμιξη είναι μια διαδικασία μεταφοράς συστατικών, θερμοκρασίας ή φάσεων κατά την οποία μειώνεται η ανομοιογένεια. Η ανάμιξη οδηγεί σε δευτερεύοντα φαινόμενα, όπως αντιδράσεις και αλλαγή ιδιοτήτων. Σε συμβατικές τεχνικές ανάμιξης στην μακροκλίμακα, υπάρχουν τρεις καθιερωμένες ορολογίες για την ανάμιξη [5]: Η μακροανάμιξη (macromixing), η μεσοανάμιξη (mesomixing) και η μικροανάμιξη (micromixing). Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται παραδείγματα μακροανάμιξης, μεσοανάμιξης και μικροανάμιξης αντίστοιχα.

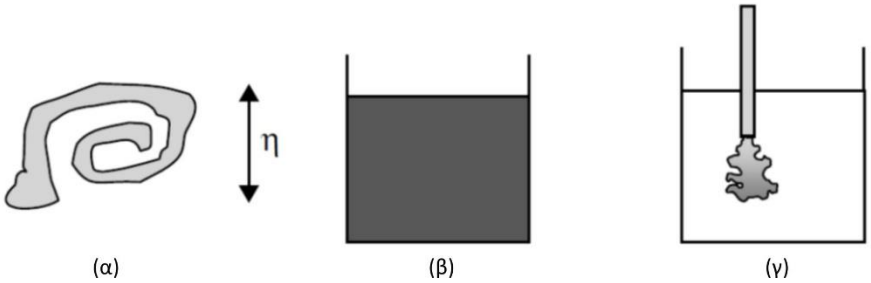
<u>*Μακροανάμιξη*</u>: Η μακροανάμιξη είναι η μακροσκοπική μεταφορά της μάζας του ρευστού, δημιουργώντας ανακυκλοφορίες, μέσω των οποίων πραγματοποιείται ανταλλαγή μάζας των υπό ανάμιξη ρευστών [6]. Στην περίπτωση αυτή, οι διακυμάνσεις της ταχύτητας είναι τόσο έντονες που οι αδρανειακές δυνάμεις κυριαρχούν των ιξωδών, ενώ η διάχυση μέσω των μικρότερης κλίμακας κινήσεων του ρευστού λόγω των ιξωδών δυνάμεων, καθώς και η μοριακή διάχυση γίνονται αμελητέα.

<u>*Μικροανάμιξη*</u>: Η μικροανάμιξη είναι η ανάμιξη που οφείλεται στη μικρότερη κλίμακα της κίνησης ρευστού και στη μοριακή κίνηση. Σε συμβατική ανάμιξη στη μακροκλίμακα, το μικρότερο μέγεθος της κίνησης ρευστού είναι η μικρότερη διάσταση των τυρβωδών δινών, που ονομάζεται κλίμακα Kolmogorov (Kolmogorov length scale), ή αλλιώς κλίμακα απορρόφησης ή εκφυλισμού. Στην κλίμακα Kolmogorov οι ιξώδεις δυνάμεις είναι περίπου ίσες με τις αδρανειακές λόγω των διακυμάνσεων της τυρβώδους ταχύτητας, ενώ η κινητική ενέργεια της τύρβης μετατρέπεται (ή εκφυλίζεται) σε θερμότητα. Η ποσοτικοποίηση της κλίμακας Kolmogorov, η, γίνεται με τον παρακάτω τύπο:

$$\eta = \left(\frac{\nu^3}{\varepsilon_\mu} \right)^{1/4} \qquad (1)$$

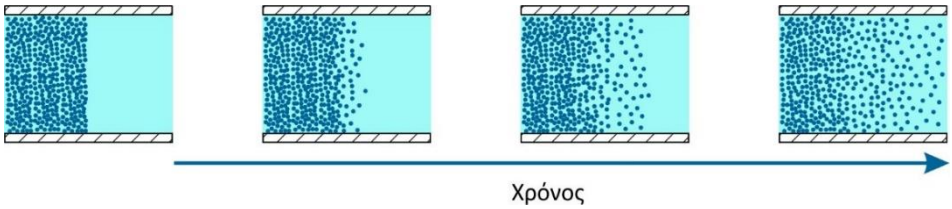
Όπου ε είναι ο μέσος ρυθμός διάλυσης των αναταράξεων της κινητικής ενέργειας της τύρβης (average rate of dissipation of turbulence kinetic energy) ανά μονάδα μάζας, και το ν είναι το κινηματικό ιξώδες του ρευστού.

<u>*Μεσοανάμιξη*</u>: Η μεσοανάμιξη αναφέρεται στην κλίμακα μεταξύ μακροανάμιξης και μικροανάμιξης, όπου και η μοριακή διάχυση και η διάχυση λόγω ιξωδών δυνάμεων κυριαρχούν.

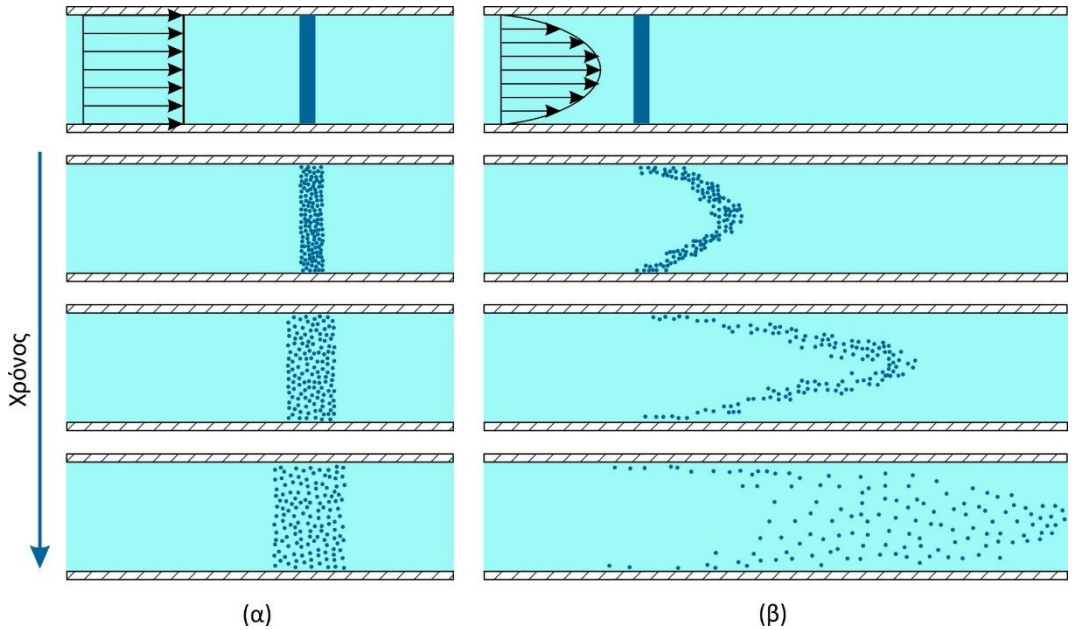


Εικόνα 1.α) Μικροανάμιξη: ανάμιξη σε μικρές κλίμακες μέσω των μικρότερης διάστασης τυρβωδών δινών και της μοριακής κίνησης, β) μακροανάμιξη: Ανάμιξη σε μεγάλες κλίμακες μέσω μεταφοράς μάζας ρευστού για παράδειγμα ανάμιξη σε δεξαμενή και γ) μεσοανάμιξη: Ανάμιξη στις ενδιάμεσες κλίμακες [6].

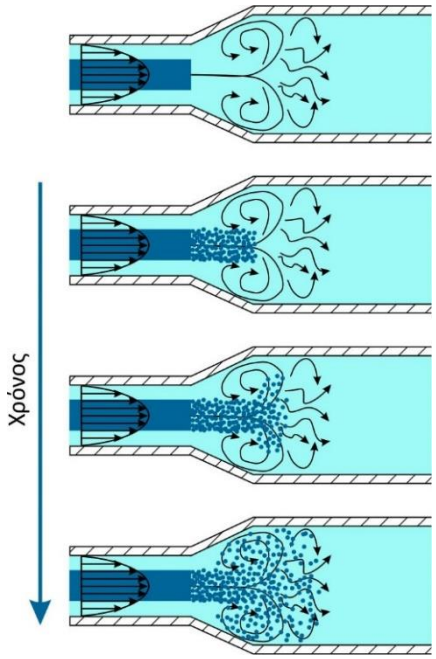
Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι για να επιτευχθεί ανάμιξη στην μακροκλίμακα, όπως η *μοριακή διάχυση*, η *διάχυση μέσω δινών*, η *συναγωγή* και η *διασπορά Taylor (Taylor dispersion) [5]*. Η διάχυση μέσω δινών αναφέρεται στη χαοτική μεταφορά μεγάλων ποσοτήτων μάζας ρευστού, λόγω της κίνησης του ρευστού μέσω των δινών και απαιτεί τυρβώδη ροή (εικόνα 4). Ο αριθμός Re όμως στις ροές στους μικροαναμίκτες είναι πολύ μικρός, της τάξης της μονάδος. Αυτό σημαίνει ότι τα ιξώδη φαινόμενα κυριαρχούν στην μικροκλίμακα και η τύρβη δεν είναι δυνατή. Η διάχυση λοιπόν, μέσω δινών δεν συμβαίνει στους μικροαναμίκτες. Η μοριακή διάχυση (εικόνα 2) προκαλείται από την τυχαία κίνηση των μορίων και χαρακτηρίζεται από το *συντελεστή διάχυσης* (diffusion coefficient). Η συναγωγή (advection) είναι το φαινόμενο μεταφοράς μάζας που προκαλείται από την κίνηση του ρευστού. Μια σταθερή (σε μόνιμη κατάσταση) και στρωτή ροή μπορεί, υπό κατάλληλες συνθήκες, να οδηγήσει σε μία χαοτική κατανομή των υπό ανάμιξη ρευστών. Η χαοτική αυτή συναγωγή δεν πρέπει να συγχέεται με τη χαοτική ροή μίας τυρβώδους ροής. Ο μηχανισμός αυτός ουσιαστικά αφορά τον χειρισμό μίας στρωτής ροής, όπως για παράδειγμα με χρήση εμποδίων ή κατάλληλης γεωμετρίας καναλιών, έτσι ώστε να μπορεί να δημιουργηθεί ένα κατάλληλο πεδίο ροής, το οποίο να ενισχύει τα τυχαία φαινόμενα της διάχυσης, αυξάνοντας έτσι εκθετικά την ανάμιξη [7]. Η εκθετική ανάμιξη μέσω αυτού του μηχανισμού επιτυγχάνεται με την χρονικά εκθετική αύξηση της διεπιφάνειας των υπό ανάμιξη ρευστών (εικόνα 5). Επομένως, η χαοτική συναγωγή μπορεί να αποτελέσει μία ιδανική μέθοδος ανάμιξης για τους μικροαναμίκτες που βρίσκονται σε συνθήκες στρωτής ροής. Η διασπορά Taylor είναι η συναγωγή που προκαλείται από τη βαθμίδα της ταχύτητας. Για παράδειγμα σε έναν κυκλικό αγωγό αξονική διασπορά συμβαίνει λόγω της συναγωγής και της ενδοδιάχυσης (interdiffusion) μεταξύ των στρωμάτων του ρευστού με διαφορετικές ταχύτητες, όπως φαίνεται στην εικόνα 3. Εξαιτίας αυτού του φαινομένου η ανάμιξη που βασίζεται στην διασπορά Taylor μπορεί να είναι κατά δύο ή και τρεις φορές πιο γρήγορη από την καθαρή μοριακή διάχυση.



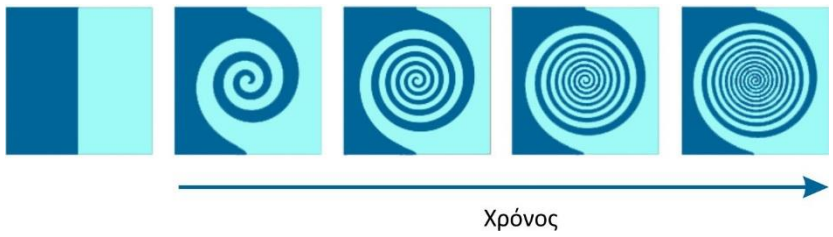
Εικόνα 2. Ανάμιξη μέσω μοριακής διάχυσης.



Εικόνα 3. Ανάμιξη μέσω διασποράς Taylor. Διασπορά σωματιδίων σε ένα μικροκανάλι: α) Με ομοιόμορφη κατανομή της ταχύτητας - η ανάμιξη πραγματοποιείται μόνο μέσω μοριακής διάχυσης και β) Με παραβολική κατανομή της ταχύτητας - η ανάμιξη πραγματοποιείται μέσω μοριακής διάχυσης και διασποράς Taylor.



Εικόνα 4. Ανάμιξη μέσω δινών (τυρβώδης ροή). Η παρουσία των δινών προκαλεί κίνηση μεγάλων ομάδων σωματιδίων ενισχύοντας την ανάμιξη.



Εικόνα 5. Ανάμιξη μέσω χαοτικής συναγωγής. Ο σχηματισμός μίας δίνης στην διεπιφάνεια των υπό ανάμιξη ρευστών δημιουργεί ένα πεδίο ροής που αυξάνει εκθετικά τη διεπιφάνειακαι ενισχύει την ανάμιξη.

1.3 ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΟ-ΚΛΙΜΑΚΑ

Γενικά οι ίδιοι νόμοι που διέπουν τη ροή στη μακροκλίμακα, περιγράφουν και τη ροή των ρευστών στη μικροκλίμακα. Παρόλα αυτά, η σμίκρυνση (miniaturization) παρέχει επιπλέον χαρακτηριστικά που μπορούν να αξιοποιηθούν για διαδικασίες που δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν σε μακροκλίμακα [5].

Οι μικρορευστονικές συσκευές δεν αποτελούν απλώς μια μικρογραφία της μακροκλίμακας, εξαιτίας πολλών φυσικών φαινομένων, όπως ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο, της επιφανειακής τάσης και της διάχυσης. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι οι συνθήκες της στρωτής ροής που επικρατούν, λόγω της κυριαρχίας των ιξωδών δυνάμεις εξαιτίας των μικρών διαστάσεων των καναλιών.

Τα φαινόμενα μεταφοράς των μικροαναμικτών μπορούν θεωρητικά να περιγραφούν σε δύο βασικά επίπεδα: μοριακό και επίπεδο συνέχειας. Η θεωρία της συνέχειας μπορεί να περιγράψει τα περισσότερα φαινόμενα μεταφοράς στους μικροαναμίκτες σε ένα εύρος κλίμακας από μικρόμετρα μέχρι εκατοστόμετρα. Οι περισσότεροι μικροαναμίκτες για πρακτικές εφαρμογές είναι στα όρια αυτά.

Σε επίπεδο συνέχειας, το ρευστό θεωρείται ως ένα συνεχές μέσο, όπου οι ιδιότητες του ρευστού μπορούν να ορίζονται συνεχώς σε όλο τον χώρο. Στο επίπεδο αυτό, οι ιδιότητες του ρευστού, όπως το ιξώδες, η πυκνότητα, και η αγωγιμότητα, θεωρούνται ως ιδιότητες των υλικών. Τα φαινόμενα μεταφοράς μπορούν να περιγραφούν από ένα σύνολο εξισώσεων διατήρησης μάζας, ορμής και ενέργειας. Οι εξισώσεις αυτές είναι μερικές διαφορικές εξισώσεις, οι οποίες μπορούν να λυθούν για τα φυσικά μεγέθη στο πεδίο ροής του μικροαναμίκτη, όπως η συγκέντρωση, η ταχύτητα και η θερμοκρασία.

Οι τεχνολογίες της σμίκρυνσης (miniaturization technologies) ωθούν την κλίμακα μήκους των μικροσυσκευών περαιτέρω. Με την έλευση της νανοτεχνολογίας, οι επιστήμονες και οι μηχανικοί αντιμετωπίζουν περισσότερα φαινόμενα σε μοριακό επίπεδο. Σε αυτό το επίπεδο, τα φαινόμενα μεταφοράς μπορούν να περιγραφούν μέσω μοριακής δομής και διαμοριακών δυνάμεων. Επειδή πολλοί μικροαναμίκτες χρησιμοποιούνται ως μικροαντιδραστήρες, η κατανόηση των θεμελιωδών μοριακών διεργασιών είναι σημαντική για το σχεδιασμό συσκευών σε μια κλίμακα μήκους από μικρόμετρα μέχρι εκατοστά.

1.3.1 Μοριακό επίπεδο

Σε μοριακό επίπεδο, η πιο απλή περιγραφή των φαινομένων μεταφοράς βασίζεται στην κινητική θεωρία των διαλυμένων μονατομικών αερίων (kinetic theory of diluted monatomic gases), η οποία είναι γνωστή ως θεωρία Chapman-Enskog. Η αλληλεπίδραση μεταξύ μη πολικών μορίων αντιπροσωπεύεται από το δυναμικό Lennard-Jones, Φ, που περιγράφεται από την παρακάτω εμπειρική σχέση.

$$\Phi_{ij}\left(r\right)=4\varepsilon\left[c_{ij}\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12}-d_{ij}\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6}\right] \qquad (2)$$

Όπου σ είναι η χαρακτηριστική διάμετρο των μορίων, r είναι η απόσταση μεταξύ των δύο μορίων και ε είναι η χαρακτηριστική ενέργεια, η οποία είναι η μέγιστη ενέργεια έλξης μεταξύ

των μορίων. Στην παραπάνω σχέση ο όρος $\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12}$ αντιπροσωπεύει το δυναμικό απώθησης, ενώ ο όρος $\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6}$ αντιπροσωπεύει το δυναμικό έλξη μεταξύ του ζεύγους των μορίων. Οι συντελεστές c_{ij} και d_{ij} καθορίζονται από το είδος του μορίου και συχνά θεωρούνται ίσοι με την μονάδα. Μέσω του δυναμικού Lennard-Jones, η δύναμη, F_{ij}, μεταξύ των μορίων μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$F_{ij} = -\frac{d\Phi_{ij}(r)}{dr} = \frac{48\varepsilon}{\sigma}\left[c_{ij}\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{13} - d_{ij}\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{7}\right] \quad (3)$$

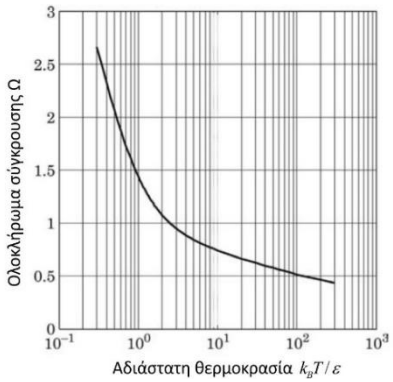
Το μοντέλο Lennard-Jones οδηγεί στον παρακάτω χαρακτηριστικό χρόνο, τ:

$$\tau = \sigma\sqrt{\mathrm{M}/\varepsilon} \quad (4)$$

όπου το M είναι η μοριακή μάζα. Αυτός ο χαρακτηριστικός χρόνος αντιστοιχεί στην περίοδο ταλάντωσης μεταξύ της απώθησης και της έλξης. Επιπλέον, το μοντέλο επιτρέπει τον προσδιορισμό του δυναμικού ιξώδους, μ, ενός καθαρού μονοατομικά αερίου:

$$\mu = \frac{2.68\times10^{-26}\sqrt{MT}}{\sigma^2\Omega} \quad (5)$$

Όπου Ω είναι το ολοκλήρωμα σύγκρουσης και αποτελεί συνάρτηση της αδιάστατης θερμοκρασίας k_BT/ε που περιγράφει την απόκλιση από την συμπεριφορά των άκαμπτων σφαιρών. Το k_B είναι η σταθερά του Boltzmann. Το παρακάτω σχήμα (εικόνα 6) απεικονίζει τη λειτουργία του Ω. Η τιμή του ολοκληρώματος σύγκρουσης είναι της τάξης της μονάδας. Η παραπάνω εξίσωση επιτρέπει τον προσδιορισμό των παραμέτρων σ και ε της σχέσης Lennard-Jones από τη μέτρηση του ιξώδους μ, μίας μακροσκοπικής ιδιότητας.



Εικόνα 6. Ολοκλήρωμα σύγκρουσης Ω ως συνάρτηση της αδιάστατης θερμοκρασίας k_BT/ε.

Για την εύρεση των μακροσκοπικών ιδιοτήτων γίνεται χρήση στατιστικών μοντέλων ή αριθμητικών μοντέλων, όπως η μοριακή δυναμική (Molecular Dynamics - MD) ή η μέθοδος Monte Carlo (MC).

1.3.2 Επίπεδο συνέχειας

Σε επίπεδο συνέχειας, τα φαινόμενα μεταφοράς περιγράφονται με ένα σύνολο εξισώσεων διατήρησης. Οι τρεις βασικές εξισώσεις είναι:

- Διατήρησης της μάζας: εξίσωση συνέχειας
- Διατήρηση της ορμής: δεύτερος νόμος του Newton ή εξισώσεις Navier-Stokes
- Διατήρηση της ενέργειας: πρώτος νόμος της θερμοδυναμικής ή εξίσωση ενέργειας

Η επίλυση αυτών των εξισώσεων δίνει τις τρεις βασικές παραμέτρους: την ταχύτητα του πεδίου **u**, την πίεση του πεδίου P και τη θερμοκρασία T. Οι ιδιότητες του ρευστού, που εξαρτώνται από την θερμοδυναμική κατάσταση (πίεση και θερμοκρασία), όπως η πυκνότητα, το ιξώδες, η θερμική αγωγιμότητα και η ενθαλπία μπορούν να εξαχθούν από αυτές τις παραμέτρους και να τροφοδοτήσουν πίσω το σύστημα των εξισώσεων. Οι εξισώσεις αυτές αφορούν ρευστά ομογενή και μίας φάσεως. Στους μικροαναμίκτες όμως τα περισσότερα ρευστά αποτελούνται από ένα ή περισσότερα είδη εκτός από το κυρίως ρευστό. Εάν μάλιστα οι μικροαναμίκτες χρησιμοποιούνται ως μικροαντιδραστήρες, οι χημικές αντιδράσεις πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψιν. Επομένως, επιπρόσθετα των τριών παραπάνω εξισώσεων, δύο επιπλέον τύποι εξισώσεων μπορούν να προστεθούν στο σύστημα των εξισώσεων για την περιγραφή των φαινομένων μεταφοράς.

- Διατήρηση των συστατικών: εξίσωση συναγωγής / διάχυση και
- Οι νόμοι των χημικών αντιδράσεων.

Οι παραπάνω εξισώσεις, εκτός από αυτές που αφορούν τους νόμους των χημικών αντιδράσεων, αναλύονται στο κεφάλαιο του μαθηματικού μοντέλου (Κεφ. 2).

1.3.3 Χαρακτηριστικοί αριθμοί και μεγέθη στη μικροκλίμακα

Ο συντελεστής διάχυσης D, το κινηματικό ιξώδες ν και η θερμική διαχυτότητα α[1],είναι ιδιότητες μεταφοράς και όλες έχουν τις ίδιες μονάδες ($\mathrm{m^2/s}$) [5]. Οι λόγοι μεταξύ αυτών των ιδιοτήτων αναπαριστούν ένα σύνολο από αδιάστατους αριθμούς, χαρακτηριστικούς για τους λόγους μεταξύ των ανταγωνιστικών φαινομένων μεταφοράς. Αυτοί οι αδιάστατοι αριθμοί βοηθούν στη σύγκριση μεταξύ της μοριακής διάχυσης και των άλλων φαινομένων μεταφοράς στις μικρορευστονικές διατάξεις.

Ο αριθμός Schmidt, Sc, είναι ο λόγος της μεταφοράς της ορμής προς τη μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης.

$$Sc = \frac{\text{μεταφορά ορμής}}{\text{μεταφορά ορμής μέσω διάχυσης}} = \frac{\nu}{D} = \frac{\mu}{\rho D} \qquad (6)$$

Όπου ρ η πυκνότητα του ρευστού.

[1] Θερμική διαχυτότητα: $\alpha = k\rho c$, όπου k, ρ και c είναι η θερμική αγωγιμότητα, η πυκνότητα και η ειδική θερμοχωρητικότητα.

Για τα περισσότερα υγρά και αέρια ο αριθμός Schmidt είναι μεγαλύτερος από την μονάδα, $Sc \geq 1$.

Ο αριθμός Lewis, Le, είναι ο λόγος της μεταφοράς θερμότητας προς τη μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης.

$$Le = \frac{\text{μεταφορά θερμότητας}}{\text{μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης}} = \frac{\alpha}{D} = \frac{k}{\rho c D} \qquad (7)$$

Ο λόγος μεταξύ μεταφοράς μάζας μέσω συναγωγής προς τη μεταφορά ορμής ορίζει τον αριθμό Re.

$$Re = \frac{\text{μεταφορά μάζας μέσω συναγωγής}}{\text{μεταφορά ορμής}} = \frac{\rho u L_{ch}}{\mu} = \frac{u L_{ch}}{\nu} \qquad (8)$$

Όπου u είναι η μέση ταχύτητα του ρευστού και L_{ch} είναι το χαρακτηριστικό μήκος του καναλιού μέσα στο οποίο κινείται το ρευστό. Το χαρακτηριστικό αυτό μήκος στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η υδραυλική διάμετρος του καναλιού (D_h) και σε κυκλικά κανάλια ισούται με τη διάμετρο του καναλιού, ενώ σε περιπτώσεις καναλιών ορθογωνικής διατομής η τιμή της προσδιορίζεται από την σχέση 9.

$$D_h = \frac{4 \cdot (\text{εμβαδόν ορθογωνικής διατομής})}{(\text{περίμετρο ορθογωνικής διατομής})} = \frac{4(a \cdot b)}{2(a+b)} = \frac{2(a \cdot b)}{a+b} \qquad (9)$$

Όπου α και b είναι το μήκος και το πλάτος της ορθογωνικής διατομής του καναλιού.

Ένα παράδειγμα τυπικών μεγεθών για ροή σε μικρορευστονικό σύστημα είναι D_H = 100 μm, u = 1mm/s και $\nu = 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ (τιμή κινηματικού ιξώδους για το νερό σε θερμοκρασία δωματίου). Οι τιμές αυτές δίνουν αριθμό Re ίσο με 0.1, που σημαίνει ότι τυπικά οι ροές στα μικρορευστονικά συστήματα είναι στρωτές.

Ο αριθμός Peclet, Pe, είναι άλλος ένας αδιάστατος χαρακτηριστικός αριθμός για τη ροή ρευστών και εκφράζει το λόγο της μεταφοράς μάζας μέσω συναγωγή προς τη μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης.

$$Pe = \frac{\text{μεταφορά μάζας μέσω συναγωγής}}{\text{μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης}} = \frac{u L_{ch}}{D} \qquad (10)$$

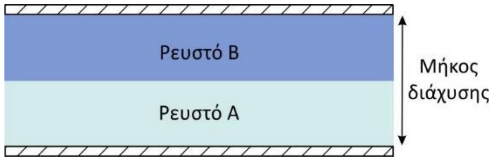
Θεωρώντας τις τυπικές τιμές του παραπάνω παραδείγματος και για τιμές συντελεστή διάχυσης μεταξύ 10^{-8} και $10^{-11}\text{m}^2/\text{s}$, τυπικές τιμές για βιολογικά δείγματα, ο αριθμός Peclet είναι $10 < Pe < 10.000$. Αυτό σημαίνει ότι η μεταφορά μέσω συναγωγής κυριαρχεί της μεταφοράς μέσω διάχυσης σε όλες σχεδόν τις εφαρμογές μικρορευστονικών συστημάτων. Ο λόγος δε του αριθμού Pe προς τον αριθμό Re εκφράζει το λόγο της μεταφοράς της ορμής προς τη μεταφορά μάζας μέσω διάχυσης που είναι ο αριθμός Sc της σχέσης 6.

$$\frac{Pe}{Re} = \frac{\frac{uL_{ch}}{D}}{\frac{uL_{ch}}{\nu}} = \frac{\nu}{D} = Sc \qquad (11)$$

Ο μέσος χρόνος διάχυσης t_{diff} σε σχέση με το μήκος διάχυσης L_{diff} (diffusion path) εκφράζεται από τον αριθμό Fourier, Fo, ο οποίος συνήθως παίρνει τιμές από 0.1 έως 1.

$$Fo = \frac{Dt_{diff}}{L_{diff}^2} \qquad (12)$$

Ως μήκος διάχυσης ορίζεται η απόσταση μέσα στην οποία πρέπει να πραγματοποιηθεί η ανάμιξη. Για παράδειγμα, σε ένα πρόβλημα διάχυσης μεταξύ δύο πλακών, όπου στο ένα μισό του χώρο μεταξύ των πλακών είναι ένα ρευστό Α και στον υπόλοιπο ένα ρευστό Β, το μήκος διάχυσης για το πρόβλημα ανάμιξης των δύο αυτών ρευστών είναι η απόσταση μεταξύ των δύο πλακών (εικόνα 7). Το μήκος ανάμιξης L_{mixing} είναι το μήκος που πρέπει να διανύσουν τα υπό ανάμιξη ρευστά μέχρι να επιτευχθεί μεταξύ τους πλήρης ανάμιξη, με άλλα λόγια είναι το ελάχιστο μήκος που απαιτείται να έχει ένας μικροαναμίκτης έτσι ώστε να έχει απόδοση ανάμιξης 100%.



Εικόνα 7. Μήκος διάχυσης σε ένα πρόβλημα ανάμιξης δύο ρευστών μεταξύ δύο πλακών.

Εάν θελήσουμε να βρούμε μία σχέση μεταξύ του συνολικού μήκους ανάμιξης L_{mixing}, σε έναν απλό Τ - μικροαναμίκτη με πλάτος καναλιού W και μέση ταχύτητα ρευστού u, τότε ξεκινάμε από την εξίσωση 13 [5].

$$t_{ολ} = t_{diff} \qquad (13)$$

Όπου $t_{ολ}$ και t_{diff} είναι ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για ένα τμήμα ρευστού να διανύσει ολόκληρη την απόσταση του μικροαναμίκτη και ο χρόνος που απαιτείται για να γίνει πλήρη ανάμιξη, αντίστοιχα.

Η σχέση 13 μέσω της σχέσης 12 και λαμβάνοντας υπόψη ότι $t_{ολ} = L_{mixing}/u$ και ότι το μήκος διάχυσης στο παράδειγμα αυτό είναι ίσο με το μήκος του καναλιού W, γίνεται ως ακολούθως.

$$\frac{L_{mixing}}{u} = Fo\frac{L_{diff}^2}{D} = Fo\frac{W^2}{D} \qquad (14)$$

Επομένως, ο λόγος του μήκους ανάμιξης προς το πλάτος του καναλιού είναι:

$$\frac{L_{mixing}}{W} = Fo\frac{uW}{D} = FoPe_W \qquad (15)$$

Εάν ληφθούν υπόψη οι τυπικές τιμές για τους αριθμούς Fo και Pe, τότε ο λόγος της σχέσης 15 παίρνει τιμές $10 < L_{mixing}/W < 10.000$. Για παράδειγμα για πλάτος καναλιού 100μm το μήκος ανάμιξης είναι $1mm < L_{mixer} < 1m$, που σημαίνει ότι σε πολλές εφαρμογές το απαιτούμενο μήκος του μικροαναμίκτη είναι πολύ μεγάλο.

Εάν οι είσοδοι του μικροαναμίκτη χωριστούν και ενωθούν ξανά ως n ζεύγη υπό ανάμιξη ρευστών στρωμάτων, το μήκος διάχυσης έχει ελαττωθεί σε $L_{diff} = W/n$ και τότε ο λόγος του μήκους ανάμιξης προς το πλάτος του καναλιού θα γίνει:

$$\frac{L_{mixing}}{W} = Fo\frac{uW}{D} = \frac{1}{n^2}FoPe_W \qquad (16)$$

Αυτή ουσιαστικά είναι και η λογική της παράλληλης διαστρωμάτωσης (βλ. §1.4.2.2), όπου το μήκος του μικροαναμίκτη μπορεί να ελαττωθεί κατά έναν παράγοντα n^2 ελαττώνοντας ουσιαστικά το μήκος διάχυσης.

Εάν πάλι τα στρώματα της ροής των εισόδων «εκτείνονται» και «αναδιπλώνονται» (stretched and folded) με ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο σε έστω n κύκλους, τότε το μήκος διάχυσης μπορεί να ελαττωθεί σε $L_{diff} = W/\gamma^n$. Η βάση γ εξαρτάται από τον τύπο του μικροαναμίκτη. Για παράδειγμα στην περίπτωση της σειριακής διαστρωμάτωσης η βάση αυτή είναι ίση με 2, ενώ για ανάμιξη μέσω χαοτικής συναγωγής θα μπορούσε να έχει διαφορετική τιμή. Με βάση τα παραπάνω ο λόγος του μήκους ανάμιξης προς το πλάτος του καναλιού δίνεται από τη σχέση 17, η οποία αποκαλύπτει ότι η χρήση των μηχανισμών της διαστρωμάτωσης και της χαοτικής συναγωγής θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο σχεδιασμό πολύ αποτελεσματικών μικροαναμικτών.

$$\frac{L_{mixing}}{W} = \frac{1}{\gamma^{2n}}FoPe_W \qquad (17)$$

Γενικά, η γρήγορη ανάμιξη μπορεί να επιτευχθεί ελαττώνοντας το μήκος διάχυσης και αυξάνοντας την επιφάνεια επαφής (interfacial area) των υπό ανάμιξη ρευστών. Μεγαλώνοντας όμως πολύ το πλάτος των καναλιών υπάρχει ο κίνδυνος τα μόρια του ρευστού να συγκρούονται πολύ πιο συχνά με τα τοιχώματα των καναλιών και όχι με τα άλλα μόρια. Σε αυτή την περίπτωση η διαδικασία της διάχυσης ονομάζεται διάχυση Knudsen (Knudsen diffusion) και χαρακτηρίζεται από τον αριθμό Kundsen (Kn) .

$$Kn = \frac{\lambda}{D_H} \qquad (18)$$

Όπου ο λ είναι η μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων (mean free path).

Όμως, η μέση ελεύθερη διαδρομή των μορίων για τα υγρά είναι της τάξης των ångström, οπότε συνθήκες Knudsen μπορούν να δημιουργηθούν μόνο σε πόρους διαστάσεων νανομέτρων. Στα αέρια η μέση ελεύθερη διαδρομή είναι της τάξης από 100 nm μέχρι μερικά μm, επομένως θα μπορούσαν να υπάρξουν τέτοιες συνθήκες σε κανάλια μερικών μm.

1.4 ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΕΣ

Οι μικροαναμίκτες είναι πολύ μικρής κλίμακας συσκευές ανάμιξης τουλάχιστον δύο διαφορετικών ρευστών, που μπορεί να είναι υγρά ή αέρια [5]. Οι τεχνικές κατασκευής τους προέρχονται από την μικροτεχνολογία και συνήθως συμβαδίζουν με τις τεχνολογίες των MEMS. Το χαρακτηριστικό μέγεθος των καναλιών των μικροαναμικτών είναι μικρότερο από χιλιοστό (mm), τα πλάτη και ύψη αυτών των καναλιών είναι από 10 έως 500 μm, ενώ το μήκος τους μπορεί να είναι μερικά χιλιοστά ή περισσότερο. Ο συνολικός όγκος ενός μικροαναμίκτη είναι από μικρολίτρα μέχρι χιλιοστόλιτρα. Αυτές οι μικρές διαστάσεις συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες σε συμβατικά συστήματα ανάμιξης οδηγούν σε μεγάλο λόγο επιφάνειας προς όγκο (surface-to-volume ratio) και σε μικρά μήκη διάχυσης (diffusion length), που αποτελούν γενικά χαρακτηριστικά των μικροαναμικτών [5, 8]. Όσο ο όγκος μειώνεται, τόσο ο λόγος επιφάνειας προς όγκο (surface-to-volume ratio) αυξάνει. Ο μεγάλος λόγος επιφάνειας προς όγκο είναι πλεονέκτημα στη μεταφορά θερμότητας, καθώς και στον θερμοκρασιακό έλεγχο, επιτρέποντας τον καλύτερο έλεγχο των αντιδράσεων που μπορεί να συμβαίνουν σε έναν μικροαναμίκτη (ή καλύτερα σε αυτή την περίπτωση μικροαντιδραστήρα), ενώ το μικρό μήκος διάχυσης ενισχύει την ανάμιξη. Από την άλλη πλευρά, συγκρίνοντας σε κλίμακες μοριακών μεγεθών, οι κλίμακες του μήκους και του όγκου των μικροαναμικτών είναι πολύ μεγάλες, που σημαίνει ότι η ανάμιξη μέσω μοριακής διάχυσης είναι πολύ αργή, ειδικά σε περιπτώσεις βιολογικών δειγμάτων όπου ο συντελεστής διάχυσης είναι πολύ μικρός. Επομένως, ο σχεδιασμός των μικροαναμικτών έγκειται στον χειρισμό της ροής μέσω καναλιών κατάλληλης γεωμετρίας ή εξωτερικών διεγέρσεων.

Οι συνθήκες της στρωτής ροής αποτελούν μία ακόμα πρόκληση για το σχεδιασμό των μικροαναμικτών. Τα προβλήματα είναι τα ίδια με αυτά των αναμικτών στην μακροκλίμακα με στρωτή ροή. Σε πολλές εφαρμογές η ταχύτητα της ροής στους μικροαναμίκτες δεν μπορεί να είναι πολύ υψηλή. Το μικρό μέγεθος των καναλιών των μικροαναμικτών οδηγεί σε πολύ υψηλές διατμητικές δυνάμεις ακόμα και σε σχετικά μικρές ταχύτητες ροής. Οι διατμητικές αυτές δυνάμεις μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα και άλλα ευαίσθητα βιοσωματίδια, θέτοντας σε κίνδυνο τόσο τη μεταβολική όσο και την φυσική ακεραιότητα τους. Από την άλλη πλευρά όμως τα φαινόμενα, που μπορεί να δημιουργηθούν υπό αυτές τις συνθήκες των υψηλών διατμητικών τάσεων, μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της ροής, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της ανάμιξης. Γενικά, σε ρευστά με μεγάλα μόρια και κύτταρα, οι ιδιότητες του ρευστού γίνονται μη-Νευτωνικές σε υψηλές διατμητικές δυνάμεις. Στα μη-Νευτωνικά ρευστά το ιξώδες, σε αντίθεση με τα Νευτωνικά, εξαρτάται από την βαθμίδα της ταχύτητας και τις διατμητικές τάσεις. Η ελαστική αυτή συμπεριφορά, που οφείλεται στο «τέντωμα» και στο «ξεδίπλωμα» των αλυσίδων των μεγαλομορίων, ονομάζεται ιξωδοελαστική συμπεριφορά. Η συμπεριφορά αυτή προκαλεί αλλαγή στο προφίλ της ταχύτητας του ρευστού. Το αδιάστατο προφίλ της ταχύτητας ενός ιξωδοελαστικού ρευστού, u^*, σε ένα κυκλικής διατομής κανάλι υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση.

$$u^* = \frac{u}{u_{\max}} \approx\sim 1 - \left(\frac{r}{r_0}\right)^{1+\frac{1}{n}} \qquad (19)$$

Όπου $0<n<1$ είναι μία χαρακτηριστική παράμετρος για το ρευστό και r_0 είναι η ακτίνα του καναλιού. Εάν το n είναι ίσο με 1 τότε θεωρείται Νευτωνικό και το προφίλ της ταχύτητας είναι παραβολικό.

Η κλίμακα του χρόνου, επίσης αλλάζει με την σμίκρυνση. Πολλοί μικροαναμίκτες χρησιμοποιούνται ως πλατφόρμες αντίδρασης για ανάλυση ή σύνθεση. Η ανάμιξη και η χημική αντίδραση είναι αλληλένδετα. Ενώ η κινητική και ο χρόνος της αντίδρασης δεν αλλάζουν με την αλλαγή της κλίμακας, ο χρόνος ανάμιξης μπορεί να επηρεαστεί αισθητά με τη σχεδίαση του κατάλληλου αναμίκτη. Στη μακροκλίμακα, ο χρόνος ανάμιξης είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερος από τον χρόνο της αντίδρασης [5]. Στη μικροκλίμακα, ο χρόνος ανάμιξης, λόγω των μικρών διαστάσεων, μπορεί να μειωθεί στην ίδια ή και σε μικρότερη τάξη μεγέθους με τον χρόνο της αντίδρασης. Επομένως, με τη σχεδίαση κατάλληλων μικροαναμικτών η μελέτη και η μέτρηση των πραγματικών κινητικών μίας αντίδρασης είναι δυνατή στη μικροκλίμακα, αφού οι μετρούμενοι πειραματικοί χρόνοι των αντιδράσεων περιλαμβάνουν μόνο το χρόνο της αντίδρασης και όχι και τον χρόνο της ανάμιξης των αντιδρώντων. Το παραπάνω οδηγεί και σε καλύτερο έλεγχο των προϊόντων μίας αντίδρασης [5].

Γενικά οι μικροαναμίκτες μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, τους ενεργητικούς (active) και τους παθητικούς (passive) [9, 10]. Οι ενεργητικοί μικροαναμίκτες απαιτούν εξωτερική διέγερση, όπως πνευματικές ή μηχανικές δονήσεις, για να προάγουν την ανάμιξη σε αντίθεση με τους παθητικούς που δεν απαιτούν εξωτερική διέγερση, εκτός από αυτή για τη μεταφορά των ρευστών. Παρόλο που οι ενεργητικοί μικροαναμίκτες είναι πιο αποτελεσματικοί από τους παθητικούς [10-12], απαιτούν πολύπλοκες διαδικασίες κατασκευής και ελέγχου, ενώ η ολοκλήρωση τους με άλλα μικρορευστονικά συστήματα είναι δύσκολη και ακριβή. Επιπρόσθετα, οι ενεργητικοί μικροαναμίκτες έχουν υψηλότερο κόστος για τον έλεγχο της ροής, συγκρινόμενοι με τους παθητικούς, και γενικά απαιτούν περισσότερη ενέργεια. Επιπλέον, μερικές εξωτερικές διεγέρσεις, όπως οι υπέρηχοι ή μεγάλες θερμοκρασιακές βαθμίδες, μπορεί να βλάψουν τα βιολογικά δείγματα και να καταστρέψουν τη διαδικασία της ανάλυσης [2, 8]. Οι παθητικοί μικροαναμίκτες μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματικοί όσο οι ενεργητικοί, όμως η κατασκευή τους συνήθως είναι εύκολη και είναι εύκολα ολοκληρώσιμοι με τα υπόλοιπα τμήματα ενός LoC συστήματος.

Επειδή σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο σχεδιασμός ενός μικροαναμίκτη για βιολογικά δείγματα, οι μικροαναμίκτες που αναφέρονται στη συνέχεια αφορούν την ανάμιξη υγρών.

1.4.1 Ενεργητικοί μικροαναμίκτες

Οι ενεργητικοί μικροαναμίκτες βασίζουν την ανάμιξη στη δημιουργία διαταραχής από κάποιο εξωτερικό πεδίο. Επομένως, οι ενεργητικοί μικροαναμίκτες μπορούν να χαρακτηριστούν από το είδος του εξωτερικού πεδίου που δημιουργεί τη διαταραχή. Τέτοια πεδία μπορεί να είναι η πίεση, η θερμοκρασία, το ηλεκτρο-υδροδυναμικόπεδίο, το διηλεκτροφορητικό πεδίο, το ηλεκτροκινητικό πεδίο, το μαγνητο-υδροδυναμικό πεδίο και το ακουστικό πεδίο [2].

1.4.1.1 Διαταραχή πεδίου πίεσης

Η διαταραχή του πεδίου της πίεσης (Pressure field disturbance) συνήθως γίνεται με τη χρήση μίας αντλίας που επαναλαμβανόμενα δίνει παροχή και έπειτα σταματά, δημιουργώντας έτσι σειριακά τμήματα ροής, με τα υπό ανάμιξη υγρά να εμφανίζονται εναλλάξ, αυξάνοντας με

αυτό τον τρόπο την επιφάνεια επαφής των υγρών, ενισχύοντας το φαινόμενο της διάχυσης [13]. Η τεχνική αυτή φαίνεται στην εικόνα 8α, ενώ στην εικόνα 8β φαίνεται μία παραλλαγή αυτής της τεχνικής, όπου η διαταραχή γεννάται με την δημιουργία μίας χρονικά μεταβαλλόμενης, με παλμικό τρόπο, ταχύτητας [14]. Διαταραχή μπορεί, επίσης να δημιουργηθεί μέσω ενός ενσωματωμένου μικρο-αναδευτήρα (εικόνα 8γ), ο οποίος τοποθετείται στην διεπιφάνεια των δύο προς ανάμιξη ρευστών [15].

1.4.1.2 Ηλεκτρο-υδροδυναμική διαταραχή

Η τεχνική της ηλεκτρο-υδροδυναμικής διαταραχής (Electrohydrodynamic disturbance) ομοιάζει με αυτή της διαταραχής του πεδίου πίεσης μέσω ενσωματωμένου μικρο-αναδευτήρα. Αντί όμως για πηγές πίεσης, ηλεκτρόδια τοποθετούνται κατά μήκος του καναλιού του μικροαναμίκτη, όπως φαίνεται και στην εικόνα 8δ. Για παράδειγμα, οι Moctar et al. [16] τοποθέτησαν μία σειρά από καλώδια τιτανίου κάθετα στη ροή του μικροκαναλιού και αλλάζοντας την τάση και τη συχνότητα στα ηλεκτρόδια προκάλεσαν ανάμιξη.

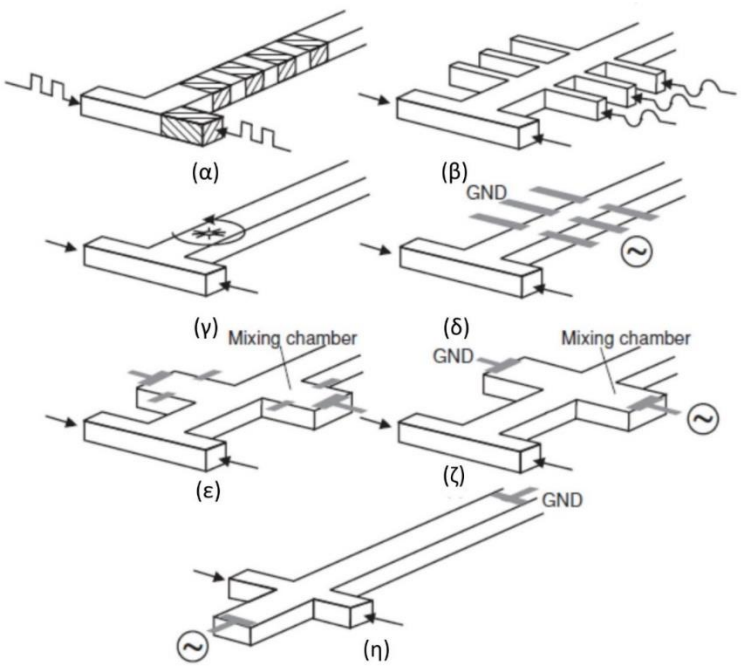
1.4.1.3 Διηλεκτροφορητική διαταραχή

Ο όρος «διηλεκτροφόρηση» (Dielectrophoresis - DEP) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πόλωση και την επαγόμενη κίνηση διηλεκτρικών σωματιδίων μέσω ενός μη-ομογενούς ηλεκτρικού πεδίου. Οι Deval et al. [17] δημιούργησαν χαοτική συναγωγή (chaotic advection) σε έναν μικροαναμίκτη μέσω ενσωματωμένων σωματιδίων σε συνδυασμό με ηλεκτρικές ωθήσεις και τοπικές γεωμετρικές εναλλαγές (εικόνα 8ε).

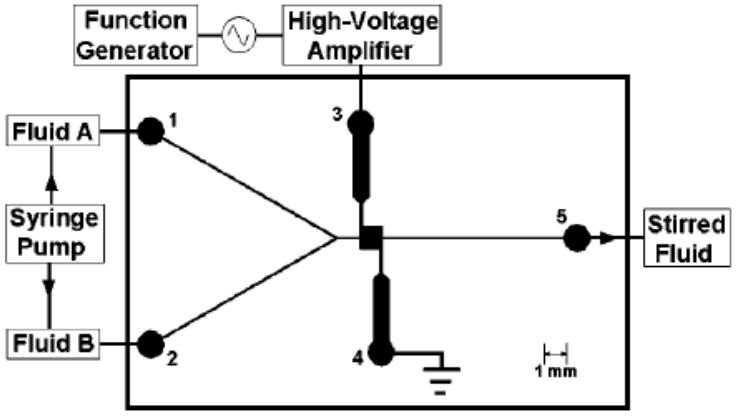
1.4.1.4 Ηλεκτροκινητική διαταραχή

Η ηλεκτροκινητική διαταραχή (Electrokinetic disturbance) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μεταφορά υγρών σε μικροαναμίκτες σαν εναλλακτική της ροής οδηγούμενη μέσω πίεσης (pressure driven flow). Οι μικροαναμίκτες αυτής της κατηγορίας εκμεταλλεύονται τις διακυμάνσεις του ηλεκτρικού πεδίου για να ενισχύσουν την ανάμιξη. Οι διακυμάνσεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν έντονη «έκταση» (stretching) και «αναδίπλωση» (folding) στις διεπιφάνειες των υγρών, αναμιγνύοντας έτσι τα στρώματα της ροής ακόμα και σε πολύ χαμηλούς αριθμούς Re.

Οι Jacobson et al. [18] παρουσίασαν έναν συμβατικού Τ-τύπου μικροαναμίκτη όπου εφάρμοσαν την τεχνική της ηλεκτροκινητικής διαταραχής. Επίσης, οι Oddy et al. προκάλεσαν ταλαντούμενη ηλεκτρο-ωσμωτική ροή σε έναν θάλαμο ανάμιξης μέσω εναλλασσόμενης τάσης (εικόνες 8ζ και 9) [19]. Με αυτό τον τρόπο η ροή γίνεται ασταθής μέσα σε ένα θάλαμο (εικόνα 8ζ) ή κανάλι (εικόνα 8η) ανάμιξης. Μία παραλλαγή αυτής της τεχνικής είναι η συνεχής ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση της τάσης, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο τμήματα ρευστού στο μικροκανάλι.



Εικόνα 8. Ενεργητικοί μικροαναμίκτες: α) Σειριακή τμηματοποίηση μέσω διαταραχής πίεσης, β) Διαταραχή πίεσης κατά μήκος του μικροκαναλιού ανάμιξης, γ) Ενσωματωμένος μικροαναδευτήρας σε μικροκανάλι ανάμιξης, δ) Ηλεκτρο-υδροδυναμική διαταραχή, ε) Διηλεκτροφορητική διαταραχή, ζ) Ηλεκτροκινητική διαταραχή σε θάλαμο ανάμιξης και η) Ηλεκτροκινητική διαταραχή σε μικροκανάλι ανάμιξης. Πηγή: [2]



Εικόνα 9. Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη ηλεκτροκινητικής διαταραχής των Oddy et al. της εικόνας 8ζ [19]. Τα υγρά αντλούνται από τις εισόδους 1 και 2, και ρέουν προς την έξοδο 5, διερχόμενα από τον τετράγωνο θάλαμο ανάμιξης. Στο πλάι οι θύρες 3 και 4 επιτρέπουν την AC διέγερση. Η ανάμιξη πραγματοποιείται εντός του θαλάμου ανάμιξης.

1.4.1.5 Μαγνητο-υδροδυναμική διαταραχή

Με την παρουσία ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου που δημιουργείται μέσω συνεχούς ρεύματος στα ηλεκτρόδια αναπτύσσονται δυνάμεις Lorentz, οι οποίες με τη σειρά τους δημιουργούν κινήσεις ανάμιξης στον θάλαμο ανάμιξης. Η δύναμη Lorentz μπορεί να κινήσει και να αναδιπλώσει τα υγρά ενισχύοντας έτσι την ανάμιξη. Η μέθοδος όμως αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο με ηλεκτρολυτικό διάλυμα. Οι Bau et al [20] κατασκεύασαν έναν τέτοιο μικροαναμίκτη.

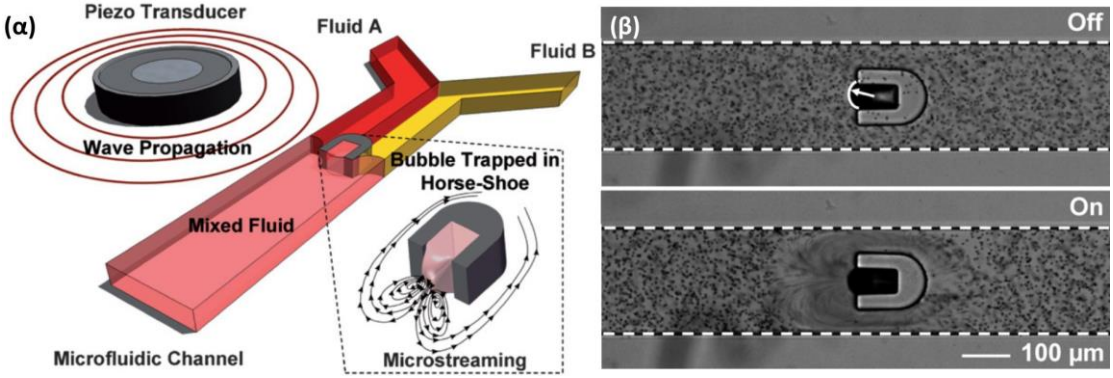
1.4.1.6 Ακουστική διαταραχή

Ακουστική διαταραχή (Acoustic disturbance) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της ανάμιξης σε μικροαναμίκτες. Μία φυσαλίδα με αέρα μπορεί να λειτουργήσει σαν

επενεργητής (actuator) όταν ενεργοποιείται μέσω ενός ακουστικού πεδίου, όταν για παράδειγμα η επιφάνεια της φυσαλίδας συμπεριφέρεται σαν δονούμενη μεμβράνη [21]. Η ενεργοποίηση αυτή της φυσαλίδας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά συντονισμού της [22]. Η δόνηση της φυσαλίδας λόγω του ακουστικού πεδίου εμφανίζει δυνάμεις τριβής στη διεπιφάνεια αερίου / υγρού, οι οποίες προκαλούν κίνηση του υγρού γύρω από την φυσαλίδα, φαινόμενο που ονομάζεται σπηλαίωση της μικρο-ροής (cavitation microstreaming) ή ακουστική μικρο-ροή (accoustic microstreaming). Η κίνηση αυτή της υγρού είναι ουσιαστικά η δημιουργία δινών γύρω από την φυσαλίδα, η οποία ενισχύει την ανάμιξη.

Για να γίνει παλμικός ο ήχος, η συχνότητα πρέπει να συναντήσει την συχνότητα συντονισμού της φυσαλίδας που εξαρτάται από την ακτίνα της. Η φυσαλίδα τότε πρέπει να τοποθετηθεί σε στερεό όριο, για παράδειγμα σε μία στερεά δομή σχήματος πετάλου, όπως φαίνεται στην εικόνα 10. Ακουστική ακτινοβολία χωρίς τη χρήση των φυσαλίδων αέρα προκαλεί μόνο μικρή κίνηση ρευστού και όχι δημιουργία δινών. Σε αντίθεση, η ακουστική ακτινοβολία με τη χρήση φυσαλίδων αέρα μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένη κίνηση του ρευστού.

Η ανάμιξη μέσω υπερήχων μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα στις εφαρμογές βιοχημικών ή χημικών αναλύσεων [2]. Ο λόγος είναι η αύξηση της θερμοκρασίας εξαιτίας της ακουστικής ενέργειας. Πολλά βιολογικά υγρά είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στη θερμοκρασία. Επιπλέον, η ύπαρξη φυσαλίδας σε μικροκανάλια συνήθως δεν είναι επιθυμητή, επειδή μπορεί να δημιουργήσει απόφραξη των μικροκαναλιών (clogging) ή και συσσώρευση υγρού σε σημεία του καναλιού.



Εικόνα 10. Ανάμιξη με ακουστική διαταραχή. α) Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη των Ahmed et al. [23]. Μία φυσαλίδα αέρος εγκλωβίζεται εντός της δομής με σχήμα πετάλου και όταν ενεργοποιείται μέσω του πιεζοηλεκτρικού μετατροπέα η μεμβράνη της φυσαλίδας ταλαντώνεται στη συχνότητα συντονισμού της και δημιουργεί ένα μοτίβο ανακυκλοφορίας γύρω της. β) Πειραματική απεικόνιση του μηχανισμού ανάμιξης του μικροαναμίκτη.

1.4.1.7 Θερμική διαταραχή

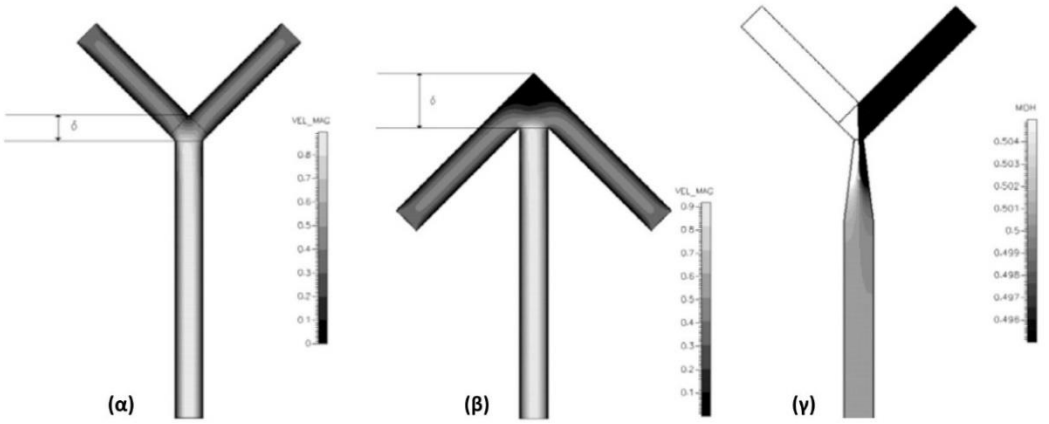
Επειδή ο συντελεστής διάχυσης εξαρτάται από την θερμοκρασία, η θερμική ενέργεια θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της ανάμιξης [2]. Για παράδειγμα αυξάνοντας τη θερμοκρασία ο συντελεστής διάχυσης αυξάνεται, ενισχύοντας την ανάμιξη. Η επιβολή όμως θερμικής διαταραχής μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα σε βιολογικά δείγματα λόγω της θερμοκρασιακής τους ευαισθησίας.

1.4.2 Παθητικοί μικροαναμίκτες

Εξαιτίας της στρωτής ροής που χαρακτηρίζει τη ροή στην μικροκλίμακα, η ανάμιξη στους παθητικούς μικροαναμίκτες βασίζεται κυρίως στη μοριακή διάχυση και στη χαοτική συναγωγή (chaotic advection) [2]. Αυξάνοντας την επιφάνεια επαφής, μεταξύ των υπό ανάμιξη υγρών και μειώνοντας το μήκος διάχυσης μπορεί να ενισχυθεί η μοριακή διάχυση. Χαοτική συναγωγή μπορεί να δημιουργηθεί με το χειρισμό της ροής μέσα στα μικροκανάλια, δημιουργώντας ένα μοτίβο ροής που ελαττώνει το μήκος διάχυσης, ενισχύοντας έτσι την ανάμιξη.

1.4.2.1 Τ-μικροαναμίκτεςκαι Υ-μικροαναμίκτες

Οι πιο απλοί και βασικοί τύποι παθητικού μικροαναμίκτη είναι ο Τ-μικροαναμίκτης (T-shaped) ή Υ-μικροαναμίκτης (Y-shaped). Η ονομασία τους προέρχεται από τη γεωμετρία των εισόδων του. Η διαδικασία ανάμιξης, σε έναν τέτοιου τύπου μικροαναμίκτη, οφείλεται στην οδήγηση των δύο υπό ανάμιξη υγρών σε επαφή μέσω του κυρίως καναλιού ανάμιξης. Η ανάμιξη των δύο υγρών σε αυτόν τον μικροαναμίκτη εξαρτάται πλήρως από τον συντελεστή διάχυσης των υγρών που έρχονται σε επαφή, επομένως η ανάμιξη είναι αργή και απαιτείται μεγάλο μήκος ανάμιξης και επομένως μεγάλο μήκος καναλιού. Οι Gobby et al. [24] μελέτησαν υπολογιστικά έναν τέτοιο μικροαναμίκτη για την ανάμιξη αέριας ροής. Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι η αύξηση της ταχύτητας εισόδου των ροών αυξάνει και το μήκος ανάμιξης. Ο λόγος του βάθους του μικροκαναλιού προς το πλάτος του επηρεάζει, επίσης, το μήκος ανάμιξης. Αυξάνοντας το λόγο βάθους μικροκαναλιού προς πλάτος αυξάνει και η επιφάνεια επαφής και επομένως ενισχύεται η ανάμιξη και μειώνεται το μήκος ανάμιξης. Η γωνία των δύο εισόδων ως προς το κυρίως κανάλι φαίνεται να επηρεάζει ελάχιστα το μήκος ανάμιξης. Τέλος, η μείωση του μήκους ανάμιξης επιτυγχάνεται με την μείωση της υδραυλικής διαμέτρου του καναλιού στο σημείο ένωσης των δύο ροών (εικόνα 11γ).



Εικόνα 11. Υπολογιστική μελέτη για Υ-τύπου μικροαναμίκτες από την εργασία των Gobby et al. [24]: α) 45° γωνία με το κυρίως κανάλι, β) -45° γωνία με το κυρίως κανάλι και γ) Μείωση της υδραυλικής διαμέτρου του καναλιού στο σημείο ένωσης των δύο ροών.

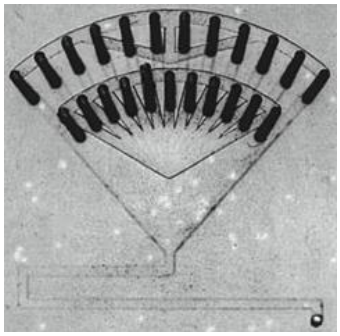
1.4.2.2 Μικροαναμίκτες διαστρωμάτωσης

Πολλοί παθητικοί μικροαναμίκτες βασίζονται στην αρχή του διαχωρισμού της ροής σε λεπτά φύλλα ροής (lamellae), συνήθως της τάξης των μερικών δεκάδων μm, και μετέπειτα ένωσης αυτών των φύλων ροής στην κυρίως ροή, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο μία διαστρωματική (ή πολυστρωματική) ροή (multi-lamination) [10]. Χωρίζοντας τις ροές εισόδου σε n υπο-ρεύματα και ενώνοντάς τα αργότερα, αυξάνει η επιφάνεια επαφής μεταξύ των δύο ρευστών, ενώ ελαττώνεται το μήκος διάχυσης (βλ. §1.3.3), καθιστώντας έτσι την

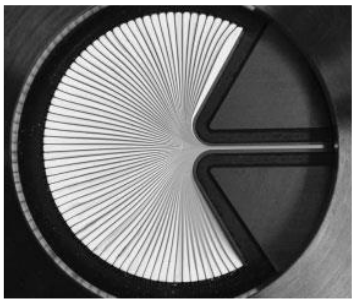
διαδικασία της ανάμιξης ταχύτερη. Οι μικροαναμίκτες αυτού του τύπου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περεταίρω σε παράλληλης και σειριακής ή διαφορετικά διαδοχικής διαστρωμάτωσης.

Παράλληλης διαστρωμάτωσης

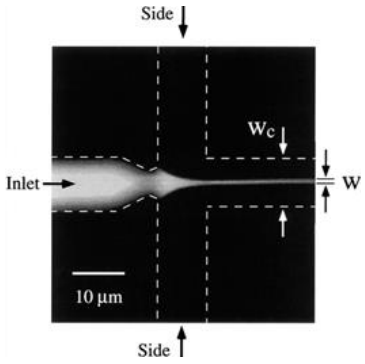
Παραδείγματα μικροαναμικτών παράλληλης διαστρωμάτωσης (parallel lamination micromixers), είναι οι «διαψηφιακού» τύπου (interdigital), οι κυκλικοί (circular), οι υπερ-εστιακοί (superfocus), καθώς και οι τύπου σκακιέρα (chessboard). Οι μικροαναμίκτες αυτοί βασίζονται συνήθως σε μία από τις ακόλουθες αρχές: (α) τροφοδότηση μέσω διακλάδωσης (bifurcation feeds) (εικόνα 12), (β) διαψηφιακού τύπου ροής (interdigital parallel flow) (εικόνα 13) και (γ) υδροδυναμικής εστίασης (hydrodynamic focusing) (εικόνα 14).



Εικόνα 12. Μικροαναμίκτης με τροφοδότηση μέσω διακλάδωσης [25]



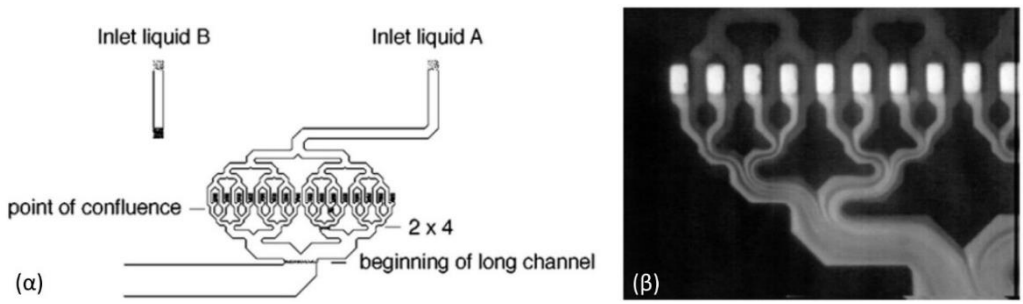
Εικόνα 13. Μικροαναμίκτης με τροφοδοσία διαψηφιακού τύπου [26].



Εικόνα 14. Μικροαναμίκτης υδροδυναμικής εστίασης [27].

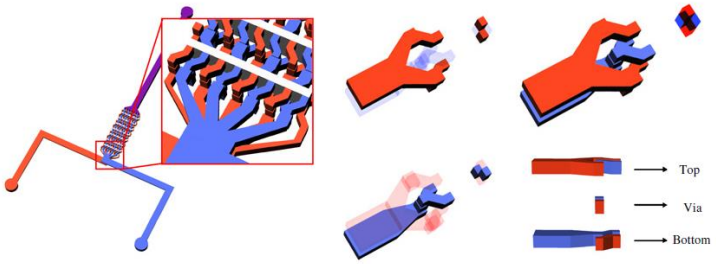
Τροφοδότηση τύπου διακλάδωσης

Η τροφοδότηση τύπου διακλάδωσης (εικόνες 12 & 15) δημιουργεί μία εναλλακτική αναδιάταξη της τροφοδοσίας. Η διαστρωματική ροή περνάει από ένα αντιστρόφως διακλαδούμενο κανάλι (inverse bifurcation structure), και έπειτα από ένα αναδιπλούμενο κανάλι στο οποίο γίνεται η ανάμιξη [25, 28]. Στην εικόνα 15 φαίνεται ένα παράδειγμα ενός τέτοιου μικροαναμίκτη [28]. Το υγρό Α εισέρχεται σε ένα κανάλι το οποίο σπάει σταδιακά σε πολλά μικρά κανάλια (διακλαδούμενο κανάλι), το υγρό Β μπαίνει από ένα παρόμοιο διακλαδούμενο κανάλι αλλά με αντίστροφη φορά, δηλαδή από τα μικρά κανάλια κινούμενο προς το κυρίως κανάλι (αντιστρόφως διακλαδούμενο κανάλι). Τα δύο αυτά κανάλια ενώνονται στις εξόδους του πρώτου καναλιού και στις εισόδους του δεύτερου και έπειτα τα κανάλια αυτά ενώνονται ανά δύο σταδιακά μέχρι να σχηματίσουν το κυρίως κανάλι, όπου γίνεται η ανάμιξη.

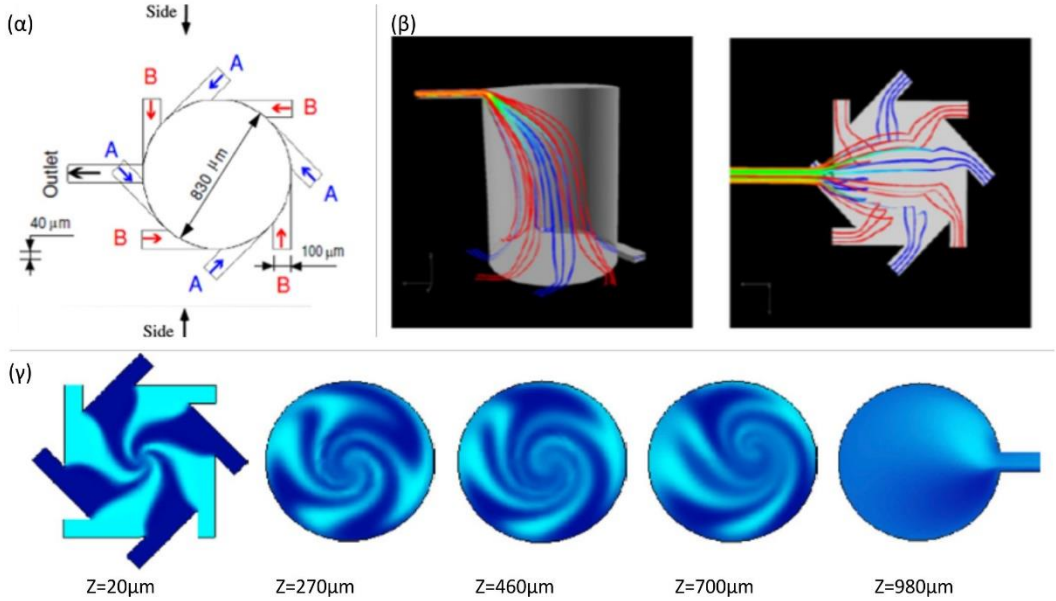


Εικόνα 15. Μικροαναμίκτης με τροφοδότηση τύπου διακλάδωσης από την εργασία των Bessoth et al [28]: α) Σκαρίφημα λεπτομέρειας μικροαναμίκτη και β) Εικόνα μικροσκοπίου της ροής χρησιμοποιώντας φθοριεσκίνη και ροδαμίνη Β.

Οι Cha et al. [29] παρουσίασαν ένα σχέδιο μικροαναμίκτη διαστρωμάτωσης (εικόνα 16) που το ονόμασαν μικροαναμίκτη σκακιέρα (chessboard) και το οποίο μελέτησαν υπολογιστικά και πειραματικά. Μία ακόμα γεωμετρία για τη δημιουργία της διαστρωματικής ροής είναι οι κυκλικοί μικροαναμίκτες [30]. Οι κυκλικοί μικροαναμίκτες βασίζονται στη λογική της δημιουργίας μίας κυκλικής κίνησης της ροής που ομοιάζει με δίνη λόγω της αυτο-περιστροφής που κάνει το ρεύμα της ροής καθώς εισάγεται σχεδόν εφαπτομενικά στον κυκλικό θάλαμο ανάμιξης (εικόνα 17).



Εικόνα 16. Μικροαναμίκτης τύπου σκακιέρα από την εργασία των Junghun et al [29].



Εικόνα 17. Κυκλικός μικροαναμίκτης διαστρωμάτωσης από την εργασία των Che-Hsin et al [30]. α) Σκαρίφημα κάτοψης του μικροαναμίκτη, φαίνονται οι είσοδοι, β) Τριδιάστατο σκαρίφημα όπου φαίνονται οι ροϊκές γραμμές σε πλαγια οψη και κάτοψη, γ) Ισοϋψείς συγκέντρωσης από αριθμητικά αποτελέσματα προσομοίωσης σε διάφορες κάθετες προς το ύψος του θαλάμου τομές.

Μικροαναμίκτες διαψηφιακού τύπου

Οι μικροαναμίκτες διαψηφιακού τύπου (εικόνα 13) είναι ευρέως χρησιμοποιούμενοι και περιλαμβάνουν έναν αριθμό μικροκαναλιών παράλληλων μεταξύ τους σε διαψηφιακή διάταξη καταλήγοντας, όπως και με την τροφοδοσία διακλάδωσης, σε ένα πολυ-διαστρωματικό ρευστό. Η εξερχόμενη ροή από την ένωση αυτών των μικροκαναλιών είναι ίδια με αυτή της περίπτωσης της διακλάδωσης. Όμως στην περίπτωση των μικροαναμικτών διαψηφιακού τύπου μετά την διαστρωμάτωση της ροής, η ροή εισέρχεται στο κυρίως κανάλι, όπου γίνεται η ανάμιξη, το οποίο όμως είναι μικρότερου πλάτους από ότι το συνολικό πλάτος των αρχικών μικροκαναλιών, με σκοπό τη μείωση του μήκους ανάμιξης και επομένως την ενίσχυση της ανάμιξης.

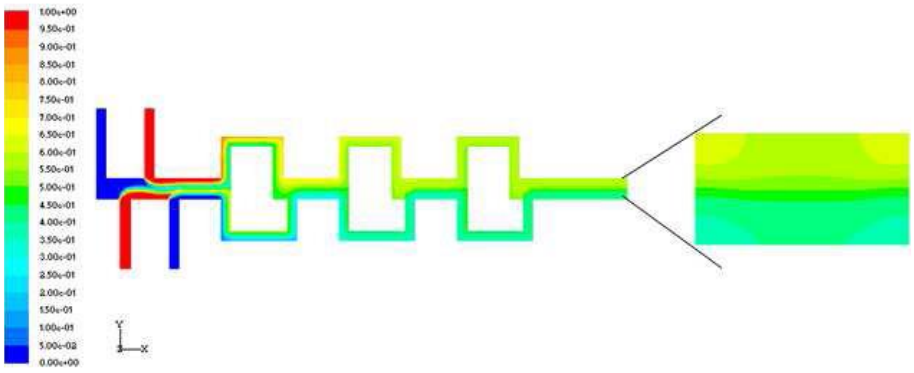
Μικροαναμίκτες υδροδυναμικής εστίασης

Η αρχή των μικροαναμικτών υδροδυναμικής εστίασης βασίζεται στο γεγονός ότι όσο πιο λεπτές είναι οι ροές των ρευστών, τόσο το μήκος διάχυσης μειώνεται, και επομένως η ταχύτητα της ανάμιξης αυξάνει. Ο μικροαναμίκτης υδροδυναμικής εστίασης λεπταίνει τα στρώματα ροής μέσω της γεωμετρίας του, η οποία οδηγεί τη ροή σε στενότερα κανάλια. Συνήθως ένα κεντρικό κανάλι ροής μαζί με άλλα δύο πλευρικά κανάλια ροής εισέρχονται στο κυρίως κανάλι, το οποίο έχει πλάτος μικρότερο από το άθροισμα των τριών εισόδων. Με αυτό τον τρόπο το πλάτος της κεντρικής ροής μειώνεται (εικόνα 14). Το πλάτος αυτό εξαρτάται από το πλάτος του κυρίως καναλιού και από τον λόγο της ογκομετρικής παροχής των πλευρικών ροών προς την κεντρική. Επειδή η ταχύτητα ανάμιξης είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου του μήκους της διάχυσης (στην συγκεκριμένη περίπτωση, του πλάτους της εστιασμένης κεντρικής ροής), μειώνοντας το πλάτος της κεντρικής ροής η ανάμιξη επιταχύνεται. Επιπλέον, η θέση της κεντρικής ροής ως προς το κυρίως κανάλι παίζει ρόλο στην ταχύτητα ανάμιξης. Αλλάζοντας τη σχέση των πλευρικών ογκομετρικών παροχών η κεντρική ροή μπορεί να μετατοπιστεί προς τα πλευρικά τοιχώματα. Συνήθως αυτές οι παροχές ελέγχονται μέσω εξωτερικών αντλιών.

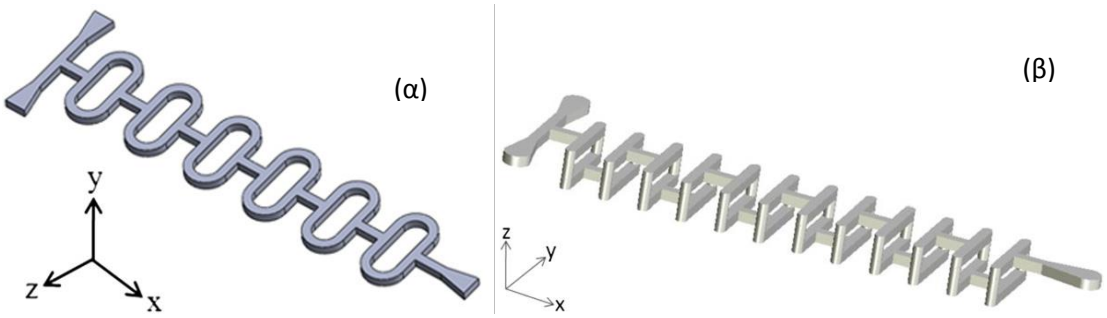
Μικροαναμίκτες διαδοχικής διαστρωμάτωσης

Με την ίδια λογική της παράλληλης διαστρωμάτωσης, οι διαδοχικής διαστρωμάτωσης (sequential lamination) μικροαναμίκτες ή αλλιώς οι διαχωρισμού-και-επανασύνδεσης (split-and-recombine, SAR) ή διαχωρισμού-και-επανένωσης (split-and-merge, SAM), βασίζονται επίσης στην αύξηση της επιφάνειας επαφής των υπό ανάμιξη ρευστών και τη μείωση του μήκους διάχυσης [8]. Η διαφορά αυτών των τύπων μικροαναμικτών είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για να επιτευχθεί η διαστρωματική ροή. Η διαδοχική διαστρωμάτωση επιτυγχάνεται με διαδοχικές διαδικασίες διαχωρισμού και επανένωσης της ροής. Βιβλιογραφικά απαντώνται πολλές γεωμετρίες για τη διαδικασία αυτή, γενικά όμως τρία είναι τα βασικά βήματα που απαιτούνται: (α) διαχωρισμός, (β) αναδιάταξη των διαχωρισμένων ρευμάτων και (γ) επανασύνδεση της ροής.

Ένας από τους πρώτους μικροαναμίκτες διαχωρισμού-και-επανένωσης είναι αυτός των Bhopte et al. [31], ο οποίος έχει 4 εισόδους, που διαδοχικά συνδέονται στο κυρίως κανάλι, ενώ το κυρίως κανάλι χωρίζεται σε δύο κανάλια και έπειτα ενώνονται πάλι. Η διαδικασία αυτή του διαχωρισμού και επανένωσης της ροής επαναλαμβάνεται κατά μήκος του καναλιού (βλ. εικόνα 18). Στην ίδια λογική είναι και ο μικροαναμίκτη των Nimafar et al. [32], που φαίνεται στην εικόνα 19α, ενώ στην εικόνα 19β παρουσιάζεται ένας τριών διαστάσεων, πιο πολύπλοκος και πιο αποτελεσματικός, μικροαναμίκτης από την ίδια εργασία.

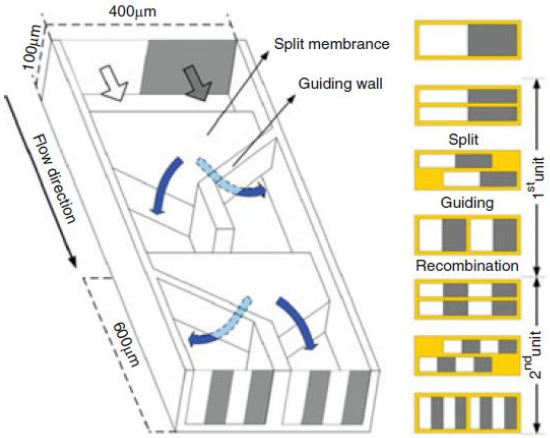


Εικόνα 18. Ο μικροαναμίκτης των Bhopte et al. Φαίνονται οι Ισοϋψείς συγκέντρωσης στο μέσο ύψος και στην έξοδο του.

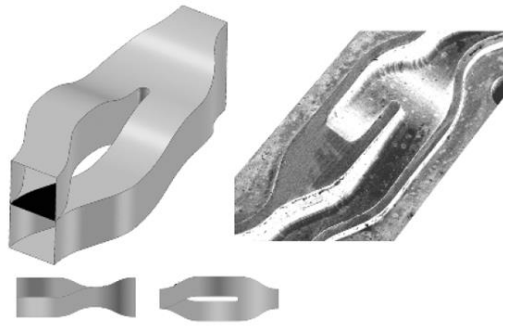


Εικόνα 19. Οι μικροαναμίκτες των Nimafar et al. [32]: α) Απλός επίπεδος μικροαναμίκτης διαχωρισμού-και-επανένωσης και β) Τριών διαστάσεων μικροαναμίκτης διαχωρισμού-και-επανένωσης.

Οι μικροαναμίκτες διαδοχικής διαστρωμάτωσης συνιστώνται σε περιπτώσεις ροής με χαμηλούς αριθμούς Re. Για μεγάλους αριθμούς Re οι αδρανειακές δυνάμεις μπορεί να δημιουργήσουν δευτερεύουσες ροές, προκαλώντας διαταραχές των στρωμάτων της ροής, διαταράσσοντας έτσι την ομοιομορφία της διαστρωματική ροής. Οι Schönfeld et al. [33] παρατήρησαν αυτή τη δευτερεύουσα ροή, σε ένα μικροαναμίκτη SAR που κατασκεύασαν (εικόνες 20 και 21), στις περιπτώσεις ροών με αριθμό Re μεγαλύτερο από το 15. Η δευτερεύουσα αυτή ροή είναι ουσιαστικά οι «δίνες Dean» και ποσοτικοποιούνται μέσω του αριθμό Dean [33]. Στην εικόνα 20 φαίνεται τι συμβαίνει σε αυτό το μικροαναμίκτη: (α) η ροή χωρίζεται κάθετα, (β) τα δύο ρεύματα ανασυνδυάζονται και (γ) έπειτα επανασυνδέονται δημιουργώντας μία ακόμα επιφάνεια επαφής.

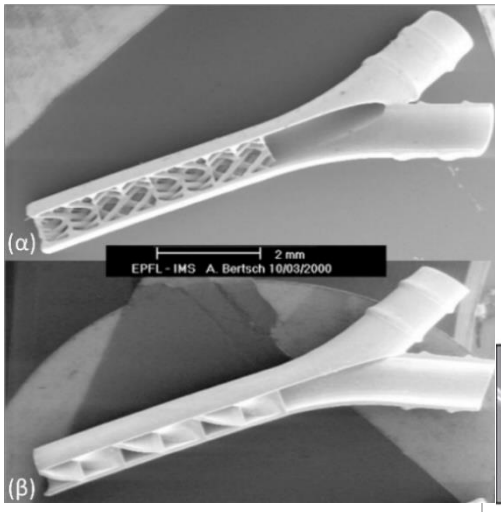


Εικόνα 20. Τεχνική μικροαναμίκτη διαχωρισμού και επανασύνθεσης από την εργασία των Schonfeld et al. [31].

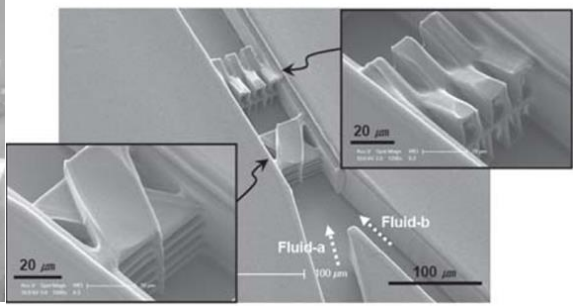


Εικόνα 21. Γεωμετρία μικροαναμίκτη διαχωρισμού και επανασύνθεσης από την εργασία των Schonfeld et al. [33].

Οι Bertsch et al. [34] παρουσίασαν δύο μικροαναμίκτες με εσωτερικές δομές που ομοιάζουν με τους στατικούς αναμίκτες μεγάλης κλίμακας. Ο πρώτος μικροαναμίκτης έχει εσωτερική δομή με τεμνόμενα κανάλια, τα οποία λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο με την τεχνική της διάσπασης και του ανασυνδυασμού των ρευμάτων του ρευστού (εικόνα 22α). Ο δεύτερος όμως μικροαναμίκτης αποτελείται από μία σειρά ελικοειδών στοιχείων (εικόνα 22β). Τα υπολογιστικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο πρώτος τύπος μικροαναμίκτη παρουσιάζει καλύτερη ανάμιξη σε σχέση με τον μικροαναμίκτη με τα ελικοειδή στοιχεία. Με βάση την ίδια τεχνική και οι Lim et al. [35] παρουσίασαν έναν τριδιάστατο μικροαναμίκτη (εικόνα 23), που ονόμασαν πολλαπλής διέλευσης μικροαναμίκτη (Crossing Manifold Micromixer - CMM).

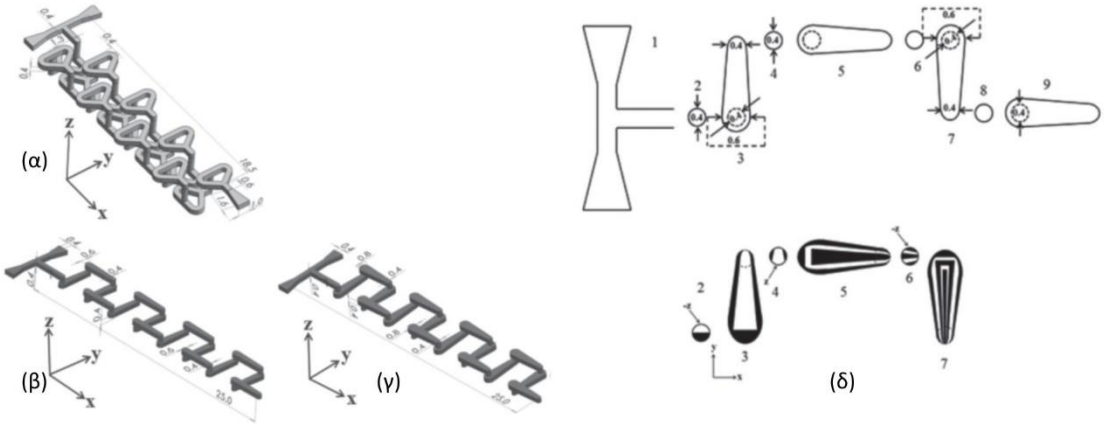


Εικόνα 22. Εσωτερική όψη της δομής μικροαναμίκτη παράλληλης διαστρωμάτωσης από την εργασία των Bertsch et al [34].Η μέθοδος κατασκευής είναι η μίκρο-στερεολιθογραφία. Μικροαναμίκτης με: α) Τεμνόμενα στοιχεία και β) Ελικοειδή στοιχεία.



Εικόνα 23. Εικόνες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (Scanning Electron Microscope - SEM) ενός μικροαναμίκτης πολλαπλής διέλευσης (Crossing Manifold Micromixer - CMM) από την εργασία των Lim et al [35]. Το κανάλι κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας φωτολιθογραφία και στερεολιθογραφία διαδοχικά.

Πολλές από τις τεχνικές που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία συνδυαστικά, ενισχύοντας έτσι επιπλέον την ανάμιξη. Για παράδειγμα, οι Viktorov et al. [36] παρουσίασαν έναν τριδιάστατο μικροαναμίκτη SAR με μικροδομές στα επάνω και κάτω τοιχώματα του καναλιού, τον οποίο ονόμασαν αναμίκτη αλυσίδα (chain mixer) (εικόνα 24).



Εικόνα 24. Τριδιάστατοι μικροαναμίκτες SAR από την εργασία των Vladimir & Mohammad [36]: α) Τύπου δάκρυ (tear-drop), β) Τύπου αλυσίδας-1 (chain-1) και γ) Τύπου αλυσίδας-2 (chain-2). δ) Φαίνεται ο δομικός σχεδιασμός των μικροαναμικτών.

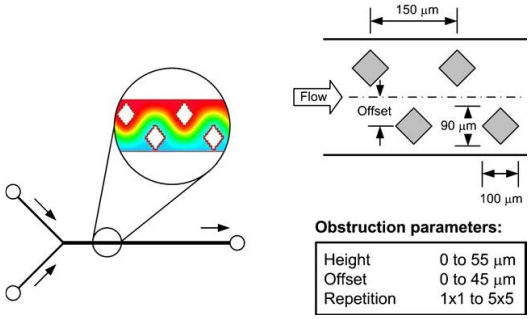
1.4.2.3 Μικροαναμίκτες χαοτικής συναγωγής

Συναγωγή είναι η μεταφορά μίας ουσίας σε ένα κινούμενο ρευστό [8]. Στους προαναφερθέντες μικροαναμίκτες η συναγωγή συμβαίνει μόνο κατά τη διεύθυνση της ροής και δεν υπάρχει καθόλου κατά την κάθετη διεύθυνση. Μικροαναμίκτες που χαρακτηρίζονται ως χαοτικής συναγωγής (chaotic advection) δημιουργούν συναγωγή και στην κάθετη διεύθυνση της ροής, αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια επαφής των υπό ανάμιξη ρευστών και τελικά την ταχύτητα της ανάμιξης. Τέτοιου τύπου ανάμιξη μπορεί να δημιουργηθεί από γεωμετρίες καναλιών που εκτείνονται, αναδιπλώνονται, σπάνε και γενικά διαταράσσουν το ρεύμα της στρωτής ροής προς την κάθετη τομή του καναλιού. Τα φαινόμενα αυτά μπορούν

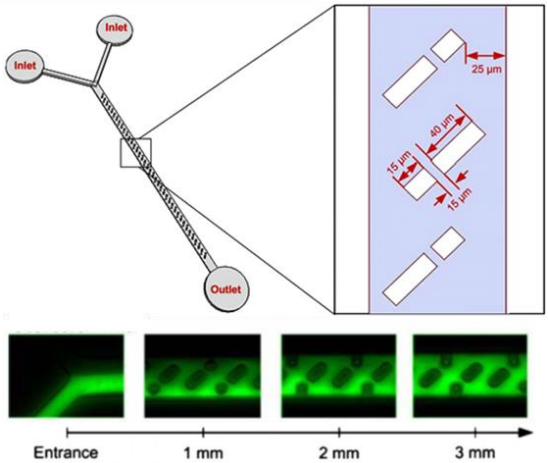
να δημιουργηθούν μέσω διδιάστατων καμπυλωτών ή τριδιάστατων πολύπλοκων καναλιών ή εισάγοντας στη γεωμετρία των καναλιών εμπόδια (obstacles) ή ανάγλυφα (grooves) στα τοιχώματα τους. Τέτοιου τύπου ροές φυσικά μπορούν να δημιουργηθούν και μέσω ενεργητικών μικροαναμικτών.

Ο πιο απλός τρόπος για να παραχθεί μία χαοτική συναγωγή είναι η ύπαρξη εμποδίων ή ανάγλυφων στα μικροκανάλια. Η παρουσία των εμποδίων αλλάζει την κατεύθυνση της ροής και οι ροϊκές γραμμές (streamlines) παρουσιάζουν τη ροή ως στροβιλώδη (whirl flow) με ανακυκλοφορίες (recirculation), που οδηγούν σε εγκάρσια μεταφορά μάζας. Γενικά, τα εμπόδια για να είναι αποτελεσματικά θα πρέπει η ροή να έχει σχετικά μεγάλο αριθμό Re, της τάξης του 100, αριθμός πολύ μεγάλος σε συνήθης εφαρμογές μικροαναμικτών [37]. Πάντως έχουν προταθεί και μικροαναμίκτες με εμπόδια (εικόνες 25 και 26) που έχουν αρκετά ικανοποιητική απόδοση ανάμιξης και σε μικρούς αριθμούς Re ακόμα και < 1 [38, 39].

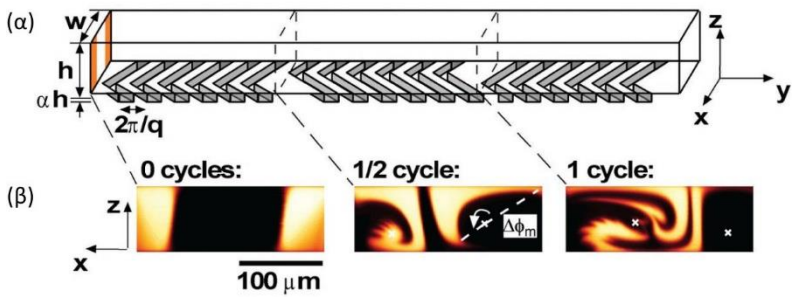
Στην βιβλιογραφία υπάρχουν άφθονες αναφορές σε μικροαναμίκτες με εμπόδια [38-43] και μοτίβα αυλακώσεων (εικόνες 27 και 28) [44-69]. Οι Stroock et al. παρουσίασαν και μελέτησαν υπολογιστικά έναν μικροαναμίκτη (εικόνα 27) με ασύμμετρες αυλακώσεις τύπου ψαροκόκαλου (herringbone grooves) [50]. Υπάρχουν επίσης γεωμετρίες μικροαναμικτών με μοτίβα και εμπόδια, όχι μόνο στο κάτω τοίχωμα του μικροκαναλιού, αλλά και στο επάνω και στα πλευρικά τοιχώματα ενισχύοντας έτσι περισσότερο την χαοτική συναγωγή και επομένως την ανάμιξη [68, 69].



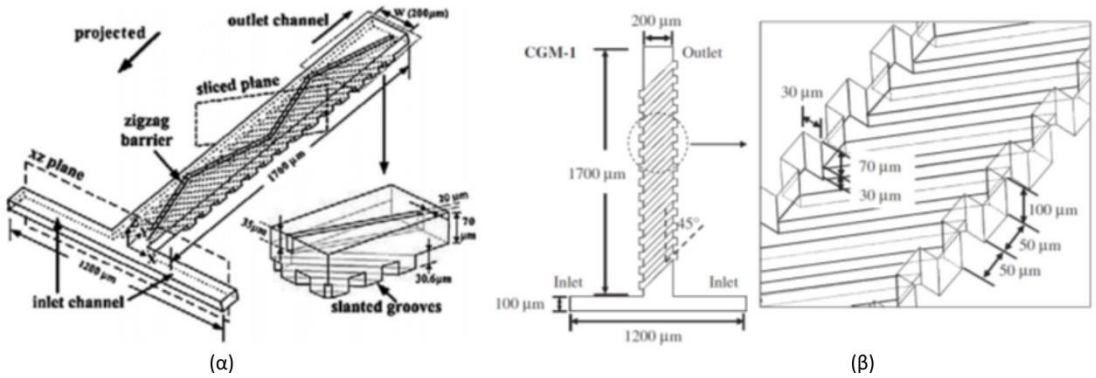
Εικόνα 25. Μικροαναμίκτης με εμπόδια ρομβικής διατομής από την εργασία των Ali Asgar et al. [38].



Εικόνα 26. Μικροαναμίκτης με εμπόδια ορθογωνικής διατομής από την εργασία των Ali Asgar et al. [39].



Εικόνα 27. Μικροαναμίκτης με αυλακώσεις τύπου ψαροκόκαλο από την εργασία των Stroock et al. [50]: α) Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη, φαίνεται μία και μισή μοναδιαία κυψελίδα του μοτίβου των αυλακώσεων και β) Φωτογραφίες από συνεστιακό μικροσκόπιο σε κάθετες διατομές του καναλιού.

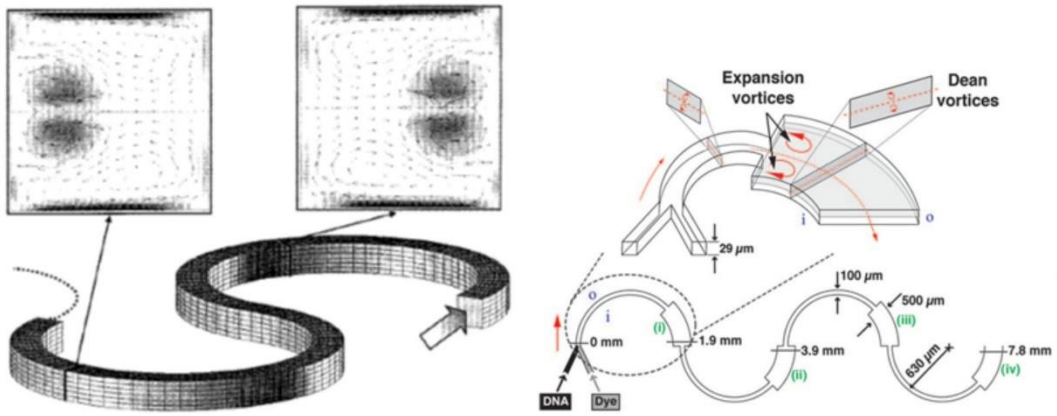


Εικόνα 28. Μικροαναμίκτες με μοτίβα και εμπόδια σε όλα τα τοιχώματα εσωτερικά του μικροκαναλιού. α) Μικροναναμίκτης συνδεόμενων αυλακώσεων (connected-groove micromixer - CGM) από την εργασία των Jing-Tang et al. [68] και β) Διαταραχής κυκλοφορίας μικροαναμίκτης (circulation–disturbance micromixer - CDM) από την εργασία των Yang et al [69].

Χαοτική συναγωγή μπορεί να παραχθεί επίσης και με διδιάστατες καμπυλωτές γεωμετρίες, όπως διδιάστατα οφιοειδή σχήματα (2D serpentine) [70, 71], ή με ζιγκ-ζαγκ σχήματα καναλιών ή με σχήματα αυξομείωσης διατομής των καναλιών (contraction-enlargement type micromixer) [40]. Στην περίπτωση των καμπυλωτών γεωμετριών για να πραγματοποιηθεί ικανοποιητική ανάμιξη απαιτούνται σχετικά μεγάλοι αριθμοί Re, της τάξης των 100. Οι υψηλοί Re είναι απαραίτητοι για τη δημιουργία μίας δευτερεύουσας ροής μέτρο της οποίας αποτελεί ο αδιάστατος αριθμός Dean, K.

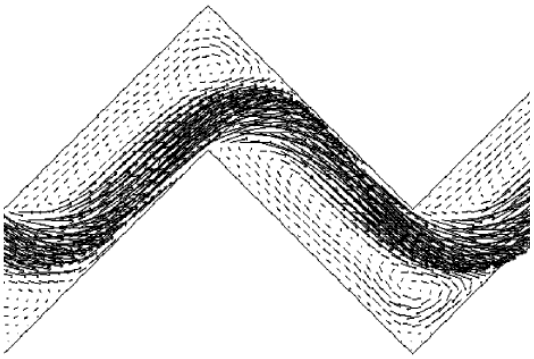
$$K = \mathrm{Re}\sqrt{\frac{D_h}{R_c}} \qquad (20)$$

όπου R_c είναι η ακτίνα της καμπυλότητας του καναλιού, D_h η υδραυλική διάμετρος του καναλιού και Re ο αριθμός Reynolds. Ο αριθμός Dean αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός Re και/ή η χαρακτηριστική διάσταση του καναλιού και όσο μειώνεται η ακτίνα της καμπυλότητας. Η δευτερεύουσα αυτή ροή, ουσιαστικά είναι μία επιπλέον κυκλική κίνηση του ρευστού κάθετη στην κατεύθυνση της ροής που δημιουργεί δίνες κατά μήκος του καμπυλωτού καναλιού. Οι δίνες αυτές ονομάζονται «δίνες Dean» (Dean Vortices). Υπάρχει μία κρίσιμη τιμή του αριθμού Dean (K_c ≈ 150), όπου το μοτίβο της δευτερεύουσας ροής αλλάζει. Για $K > K_c$ η δευτερεύουσα ροή αποτελείται από δύο αντίθετα περιστρεφόμενες δίνες, ενώ για $K < K_c$, δύο επιπλέον αντίθετα περιστρεφόμενες δίνες παρουσιάζονται κοντά στο κέντρο του εξωτερικού καναλιού. Οι Jiang et al. [70] υπολόγισαν ότι για να είναι ικανοποιητική η επίδραση των δινών αυτών στην ανάμιξη ο αριθμός Dean πρέπει να είναι μεγαλύτερος από το 140.

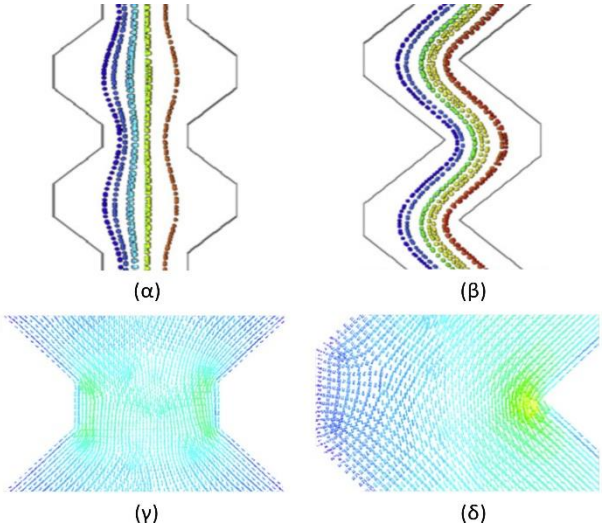


Εικόνα 29. α) Κάτω διδιάστατος ελικοειδής μικροαναμίκτης και πάνω μία εγκάρσια τομή του καναλιού που φαίνονται οι «δίνες Dean» [70], β) Σκαρίφημα μικροαναμίκτη που συνδυάζει τη δημιουργία των «δινών Dean» (σε κάθετο επίπεδο) και την έκταση των δινών αυτών (σε οριζόντιο επίπεδο) [72].

Σε έναν μικροαναμίκτη ζιγκ-ζαγκ μπορεί να δημιουργηθεί εγκάρσια ανακυκλοφορία της ροής στα σημεία των γωνιών του καναλιού, ακόμα και σε στρωτή ροή, ενισχύοντας έτσι την ανάμιξη. Μία τέτοια ανακυκλοφορία (εικόνα 30) παρατήρησαν οι Mengeaud et al., οι οποίοι μελέτησαν μικροαναμίκτες τύπου ζιγκ-ζαγκ [73]. Η ανακυκλοφορία, όμως αυτή εμφανίζεται μόνο σε μεγάλους αριθμούς Re (>80). Σε τέτοιες γεωμετρίες επίσης εμφανίζεται η δευτερεύουσα ροή των «δινών Dean», αλλά πάλι απαιτούνται μεγάλοι αριθμοί Re για να είναι αποτελεσματική η ανάμιξη. Ο μηχανισμός που ενισχύει την ανάμιξη στις γεωμετρίες ζιγκ-ζαγκ, καθώς και σε αυτές της αυξομείωσης της διατομής των καναλιών σε χαμηλούς αριθμούς Re, είναι το φαινόμενο της συνεχόμενης αλλαγής κατεύθυνσης της ταχύτητας που εμφανίζεται σε αυτούς τους μικροαναμίκτες και της αυξομείωσης της πίεσης της ροής, που οδηγεί λόγω της βαθμίδας της πίεσης πάλι σε αλλαγή κατεύθυνσης της ροής (εικόνα 31) [40]. Οι διακυμάνσεις αυτές της ταχύτητας και της πίεσης στον ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη παρουσιάζονται πιο έντονα στις εσωτερικές και εξωτερικές γωνίες των καναλιών και είναι πιο έντονες όταν η γωνία του ζιγκ-ζαγκ είναι 90^0 (εικόνα 31δ).

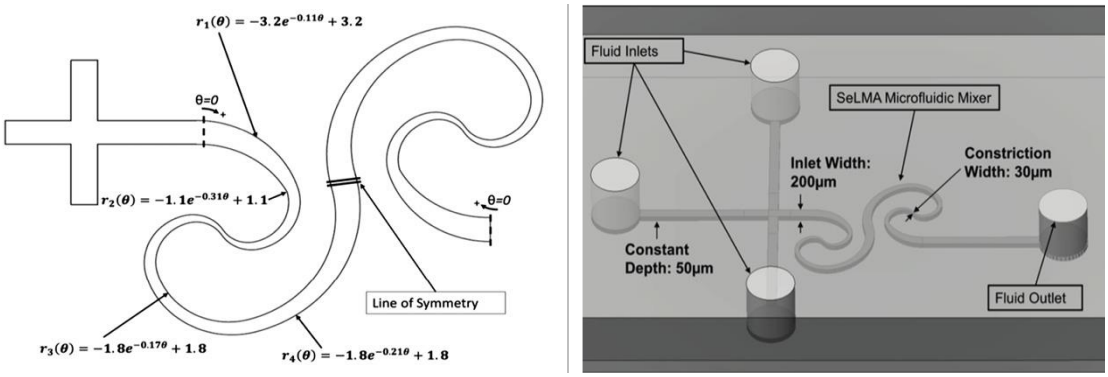


Εικόνα 30. Διανύσματα ταχύτητας σε ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη με αριθμό Re=267. Στις εξωτερικές γωνίες των ζιγκ-ζαγκ παρουσιάζεται ανακυκλοφορία της ροής [73].

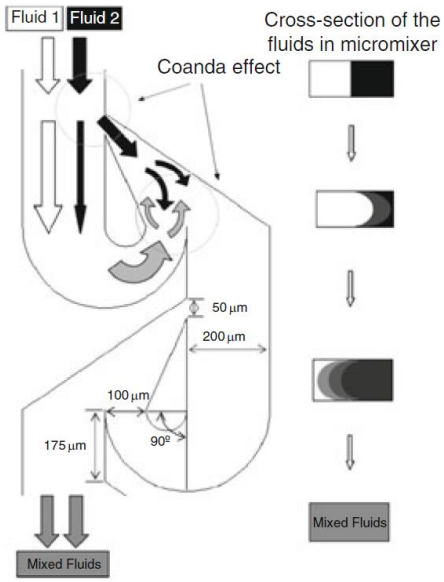


Εικόνα 31. α) Μικροαναμίκτης τύπου αυξομείωσης διατομής καναλιού – φαίνονται οι γραμμές ροής (path lines), β) Μικροαναμίκτης τύπου ζιγκ-ζαγκ – φαίνονται οι γραμμές ροής, γ) Μικροαναμίκτης τύπου αυξομείωσης διατομής καναλιού – φαίνεται το προφίλ ταχυτήτων και δ) Μικροαναμίκτης τύπου ζιγκ-ζαγκ – φαίνεται το προφίλ ταχυτήτων [40].

Μία ενδιαφέρουσα διδιάστατη γεωμετρία που εκμεταλλεύεται τα καμπυλωτά κανάλια και την αυξομείωση της διατομής του καναλιού (εικόνα 32) παρουσίασαν οι Scherr et al. [74]. Παρατήρησαν μία μείωση της ανάμιξης, καθώς ο αριθμός Re αυξάνονταν και αυτό συνεχίζονταν μέχρι ο αριθμός Re να φτάσει την τιμή 15, που εμφανίζονταν και η ελάχιστη ανάμιξη ίση με 53%. Με περαιτέρω αύξηση του αριθμού Re η ανάμιξη άρχισε να ενισχύεται δίνοντας για αριθμό Re ίσο με 67 ανάμιξη 86%. Οι Hong et al. επίσης, παρουσίασαν έναν ενδιαφέρων μικροαναμίκτη διδιάστατης γεωμετρίας (εικόνα 24), τον οποίο ονόμασαν τροποποιημένο μικροαναμίκτης Tesla (modified Tesla micromixer), που αλλάζει διαρκώς την κατεύθυνση του ρεύματος της ροής [72].

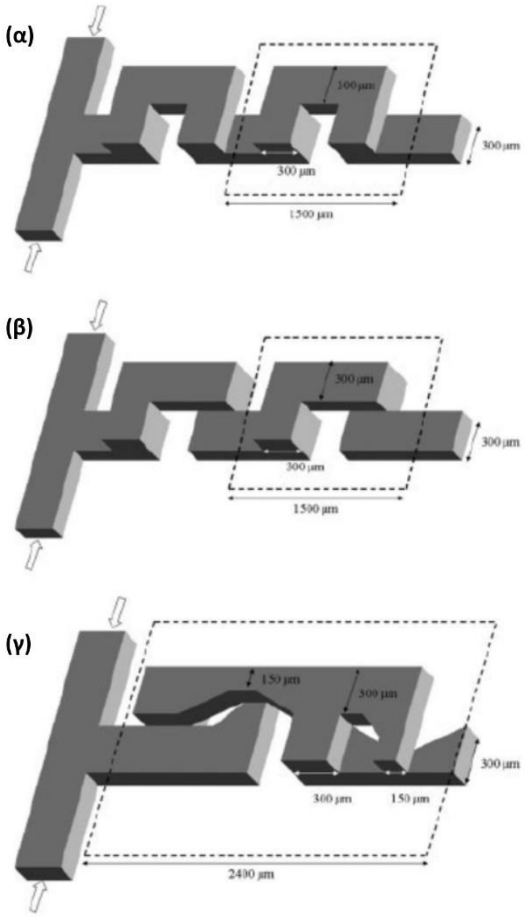


Εικόνα 32. Μικροαναμίκτης τύπου λογαριθμικής σπείρας (logarithmic spiral) των Scherr et al. [74]. Αριστερά ένα σκαρίφημα του μικροαναμίκτη με τις εξισώσεις της γεωμετρίας του καναλιού και δεξιά ένα σκαρίφημα της διάταξης.



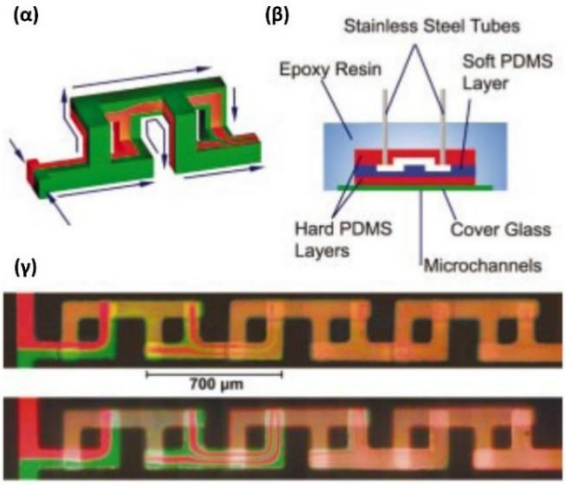
Εικόνα 33. Ο μικροαναμίκτης από την εργασία των Hong et al. [75].

Τριδιάστατες πολύπλοκες γεωμετρίες μικροαναμικτών όπως τριδιάστατα οφιοειδή σχήματα έχουν αναπτυχθεί και παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία [76-79]. Αυτές οι γεωμετρίες παρουσιάζουν πολύπλοκες τριδιάστατες δομικές μονάδες, δημιουργώντας δευτερεύουσες ροές που «εκτείνουν» και «αναδιπλώνουν» τη ροή, αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια επαφής των υπό ανάμιξη ρευστών, ενισχύοντας την ανάμιξη. Οι Park et al. μελέτησαν την ροή και την ανάμιξη τριδιάστατων μικροαναμικτών οφιοειδούς σχήματος (three-dimensional serpentine micromixer - TSM) [76]. Παρατήρησαν τρεις κυρίως μηχανισμούς ανάμιξης: (α) την περιστροφή, (β) τη διαστρωματοποίηση και (γ) την χαοτική συναγωγή. Ενώ παρουσίασαν τρεις τύπου TSM: (α) οφιοειδούς σχήματος τύπου C, (β) οφιοειδούς σχήματος τύπου L και (γ) βελτιωμένου οφιοειδούς σχήματος διαστρωμάτωσης (εικόνα 34). Οι Kang et al. επίσης, παρουσίασαν έναν χαοτικό οφιοειδή μικροαναμίκτη και έδειξαν έναν συστηματικό τρόπο, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο χαρτογράφησης, για την εύρεση του βέλτιστου του συνόλου των μεταβλητών σχεδιασμού αυτής της γεωμετρίας [77].



Εικόνα 34. Τριδιάστατοι μικροαναμίκτες οφιοειδούς σχήματος: α) Τύπου C, β) Τύπου L και γ) Βελτιωμένου οφιοειδούς σχήματος διαστρωμάτωσης [76].

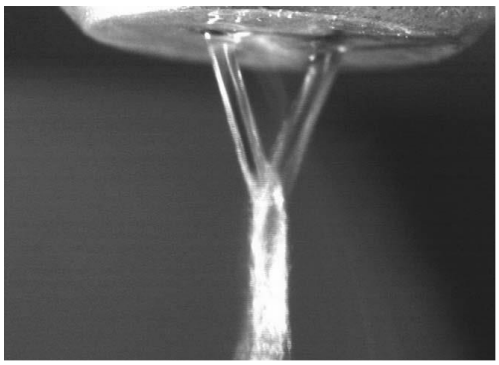
Οι Chen et al. παρουσίασαν μία ακόμα πιο πολύπλοκη τριδιάστατη γεωμετρία που επαναλαμβανόμενα «διπλώνει» τη ροή, δημιουργώντας εκθετική αύξηση της βαθμίδας συγκέντρωσης με αποτέλεσμα την γρήγορη και αποτελεσματική ανάμιξη μέσω του φαινομένου της διάχυσης [79]. Η γεωμετρία βασίζεται σε ελικοειδή κανάλια ενωμένα με τα αντίθετα χειρομορφά τους (opposite chiralities) που χωρίζουν, περιστρέφουν και αναδιατάσσουν τα ρεύματα της ροής με μία τοπολογία που θυμίζει τη λωρίδα Möbius (Möbius band) (εικόνα 35). Ο μικροαναμίκτης αυτός ονομάστηκε τοπολογικός μικροαναμίκτης (topological micromixer).



Εικόνα 35. Ο τοπολογικός τριδιάστατος μικροαναμίκτης των Chen et al. [79]. α) Σχηματική δομή του μικροαναμίκτη, β) Σκαρίφημα της κατασκευής του και γ) Ανάμιξη δύο υγρών με ίδιο αριθμό Re αλλά διαφορετική ταχύτητα και ιξώδες (πάνω - κάτω).

1.4.2.4 Σύγκρουση πιδάκων

Πίδακες υψηλής ταχύτητας (high-velocity jets) (εικόνα 36) μπορούν να προκαλέσουν γρήγορη ανάμιξη όταν ενώνονται μέσω τύρβης [21]. Ακόμη και σε χαμηλότερη ταχύτητα, αυτή η τεχνική μπορεί να είναι χρήσιμη ως εναλλακτική λύση, εάν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μικροαναμίκτης. Για παράδειγμα, σε διαλύματα παραγωγής σωματιδίων (particle-producing solutions) συνήθως δεν μπορούμε να κάνουμε χρήση μικροαναμικτών. Επίσης, λόγοι ασφάλειας μπορεί να μην επιτρέπουν τη χρήση μικροαναμικτών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η απόδοση της ανάμιξης δεν αποτελεί προτεραιότητα. Πλήρη συστήματα με πίδακα σύγκρουσης (jet collision) σε πολύ υψηλές ταχύτητες είναι εμπορικά διαθέσιμα και ευέλικτα σε εφαρμογές. Για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση σκονών (powder synthesis) και τη γαλακτωματοποίηση (emulsification).



Εικόνα 36. Υ-τύπου πίδακας μέσω ενός μικροαναμίκτη πίδακα. Πηγή: [80]

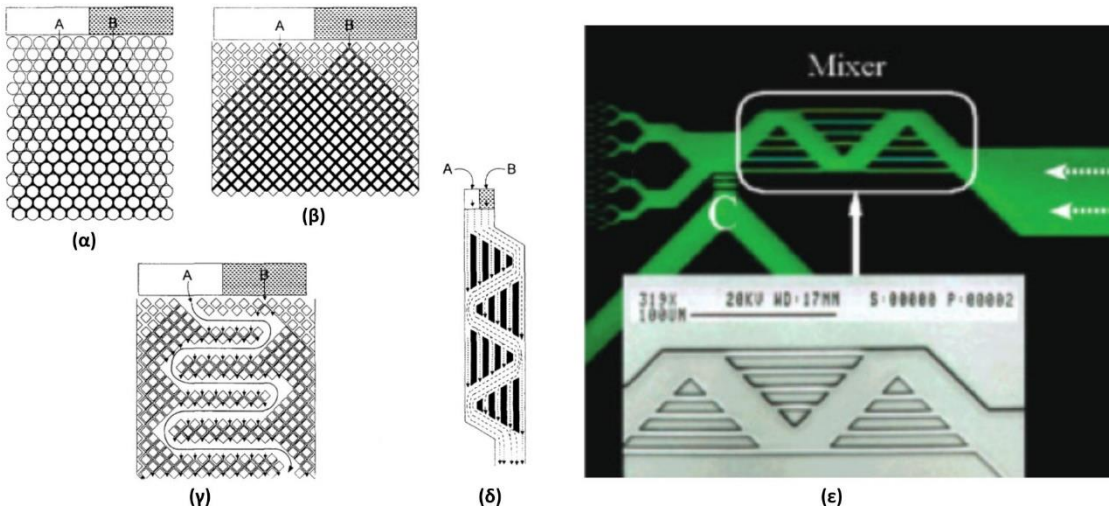
Μια χαμηλής ταχύτητας συσκευή εκτόξευσης σύγκρουσης τύπου Υ, χωρίς καθοδήγηση των πιδάκων (with free guided jets), δηλαδή μία συσκευή ανάμιξης τύπου «Τ χωρίς τοιχώματα καθοδήγησης», κατασκευάστηκε από τον B. Werner το 2002 για τη διεξαγωγή αντιδράσεων που οδηγούν σε άμεση και ισχυρή καθίζηση (precipitation) [80]. Το σύστημα αυτό είχε εφαρμοστεί με επιτυχία για την τεταρτοταγοποίηση (quaternisation) των τριμερών αμινών και του υποβοηθούμενου σχηματισμού αμιδίου, διαδικασίες οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι μη εφικτές σε άλλες τυποποιημένες συσκευές μικροκαναλιών.

1.4.2.5 Μικροαναμίκτες κινούμενων σταγονιδίων

Οι μικροαναμίκτες αυτοί βασίζονται στην αρχή ότι σταγονίδια μπορούν να μετακινηθούν μέσω του φαινομένου της ηλεκτροδιαβροχής (electrowetting), κατά το οποίο μεταβάλλεται η διαβρεκτικότητα της επιφάνειας ενός υλικού με την εφαρμογή ηλεκτρικών πεδίων [21]. Η ανάμιξη αυτή, μέσω κινούμενων σταγονιδίων (moving droplets), επιτυγχάνεται με ένα ηλεκτρόδιο γείωσης και μια γραμμική συστοιχία ηλεκτροδίων τα οποία δρουν ως διαδρομή για τα κινούμενα σταγονίδια. Το μέγεθος των σταγονιδίων επιλέγεται έτσι ώστε να είναι λίγο μεγαλύτερο από την επιφάνειά του ενός ηλεκτροδίου της συστοιχίας, ώστε να επικαλύπτεται μερικώς από τα γειτονικά ηλεκτρόδια. Εάν η ανάμιξη επιτυγχάνεται μόνο από την κίνηση των σταγονιδίων τότε η ανάμιξη θεωρείται παθητική και βασίζεται στην συναγωγή.

1.4.2.6 Εξιδεικευμένες γεωμετρίες

Οι He et al. [81] σχεδίασαν έναν αρκετά ενδιαφέρον και πρωτότυπο μικροαναμίκτη. Ο μικροαναμίκτης αυτός, που φαίνεται στην εικόνα 37, έχει δομή συσσωρευμένων στηλών (packed columns) και ο μηχανισμός ανάμιξης βασίζεται τόσο στην διάχυση όσο και στην συναγωγή και πραγματοποιείται μέσω της παρουσίας ταυτόχρονα μικρών και μεγάλων καναλιών.

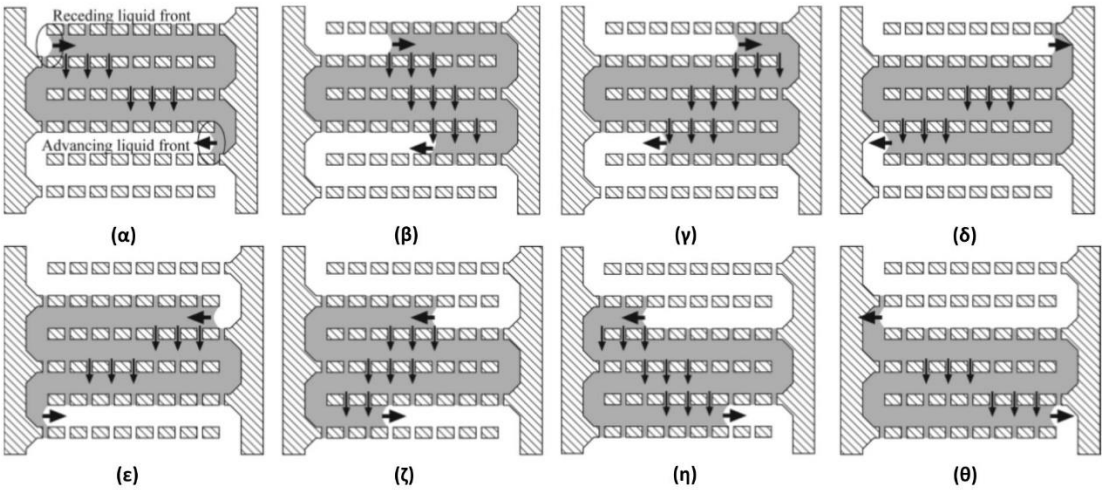


Εικόνα 37. Ο μικροαναμίκτης των He et al. [81]: α) Σκαρίφημα συσσωρευμένων στηλών και σχηματική παράσταση μιας πιθανής ανάμιξης των δύο ρευμάτων, β) Ένα ανάλογο της μικροδομής των συσσωρευμένων στηλών της εικόνας (α), γ) Το ανάλογο της εικόνας (β) με λιγότερες όμως στήλες ώστε να δημιουργηθεί ένα μεγαλύτερο κυρίως κανάλι, δ) Μικροαναμίκτης βασισμένος στην ιδέα των συσσωρευμένων κλινών και ε) Ο κατασκευασμένος μικροαναμίκτης.

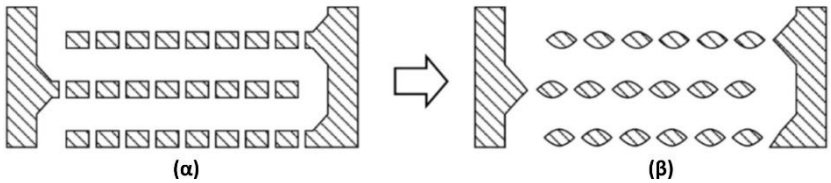
Άλλη μία ενδιαφέρουσα γεωμετρία μικροαναμίκτη είναι αυτή των Melin et al. [82]. Η ανάμιξη που επιτυγχάνεται βασίζεται στην επιφανειακή τάση (surface tension). Ένα χρονικά μεταβαλλόμενο μοτίβο ροής μεταξύ δύο υγρών ροών δημιουργείται καθώς η ροή κινείται μέσα στον επίπεδο θάλαμο του μικροαναμίκτη. Ο μικροαναμίκτης δεν χρησιμοποιεί εξωτερική ενέργεια και η κατασκευή του είναι εύκολη με την διαδικασία της εγχάραξης (etching process). Η εικόνα 38 δείχνει ένα σκαρίφημα της λογικής αυτού του μικροαναμίκτη. Οι άσπρες περιοχές είναι αέρας και οι γκρι είναι τα υπό ανάμιξη υγρά. Τα μικροκανάλια που κόβουν κάθετα την κυρίως ροή είναι κατασκευασμένα να έχουν διάμετρο 7 μm, έτσι ώστε όσο το υγρό συναντάει από την άλλη πλευρά αέρα, λόγω επιφανειακής τάσης, να μην μπορεί να περάσει μέσα από τις οπές, που ενώνουν τα κάθετα κανάλια με το κυρίως κανάλι. Στην περίπτωση όμως που από την άλλη πλευρά υπάρχει υγρό, τότε λόγω δυνάμεων συνοχής το

υγρό διαπερνάει τις οπές και κινείται μέσα στα κάθετα κανάλια. Με αυτό τον τρόπο το υγρό συνεχώς «διπλώνεται» επί του εαυτού του, με αποτέλεσμα η ανάμιξη να ενισχύεται.

Η γεωμετρία αυτή δοκιμάστηκε έχοντας υδρόφοβο καπάκι και υδρόφιλα κάτω και πλαϊνά τοιχώματα. Για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με εξολοκλήρου υδρόφοβα τοιχώματα θα πρέπει να γίνει προσαρμογή στη γεωμετρία των οπών, για παράδειγμα να έχουν στρογγυλεμένα άκρα (εικόνα 39). Επιπλέον, για να μπορεί ο μικροαναμίκτης να εκμεταλλευτεί την τεχνική αυτή πρέπει πάντα να υπάρχει αέρας στο τμήμα του καναλιού που βρίσκεται μπροστά από την επιφάνεια του υγρού. Αυτό σημαίνει ότι ο μικροαναμίκτης πρέπει γεωμετρικά να σχεδιαστεί λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο του δείγματος που να χρησιμοποιηθεί για την τελική εφαρμογή.



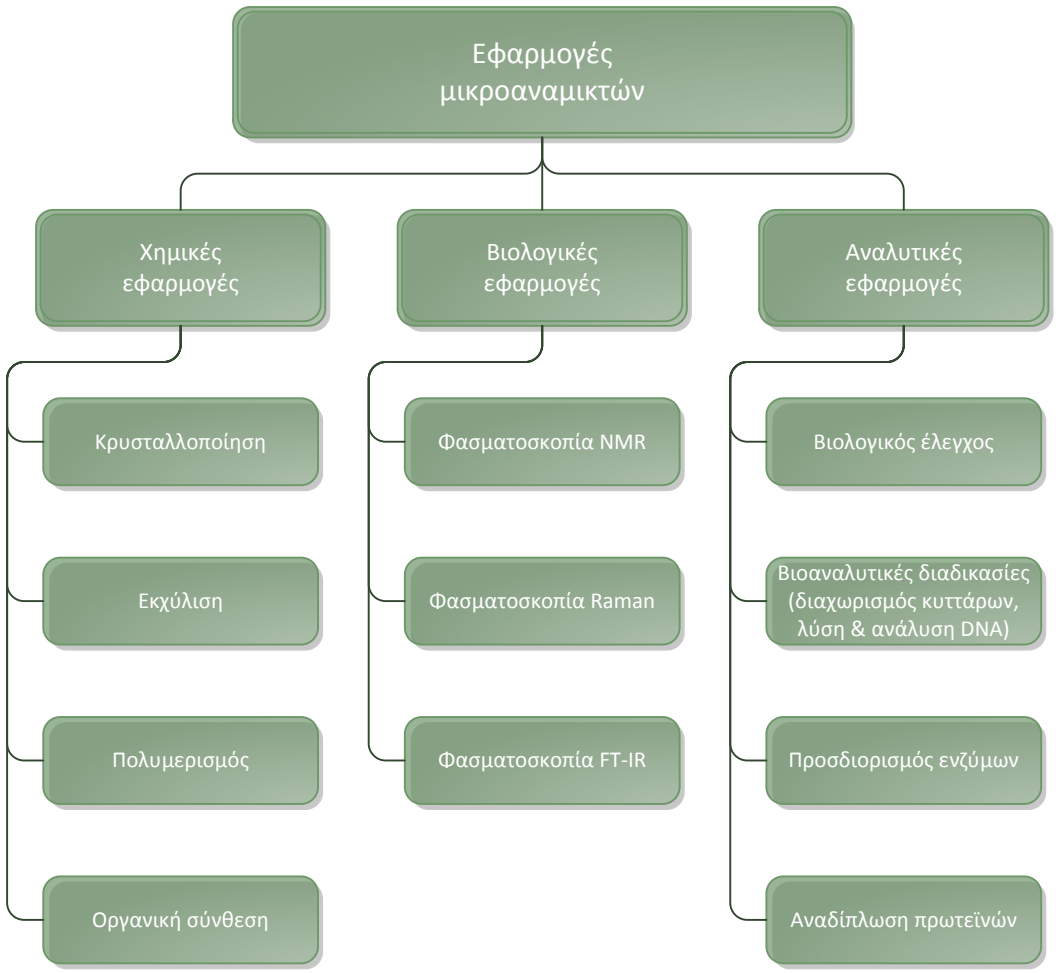
Εικόνα 38. Σκαρίφημα του μικροαναμίκτη των Melin et al. [82]. Παρατηρείται το χρονικά μεταβαλλόμενου μοτίβο της ροής, καθώς η ροή κινείται στον θάλαμο της ανάμιξης. Τα μαύρα βελάκια δείχνουν την ροή των υπό ανάμιξη υγρών.



Εικόνα 39. Γεωμετρική προσαρμογή των οπών της γεωμετρίας της εικόνας 38 για να μπορεί ο μικροαναμίκτης να χρησιμοποιηθεί με α) υδρόφιλα τοιχώματα και β) για υδρόφοβα τοιχώματα καναλιών.

1.5 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΩΝ

Οι μικροαναμίκτες ανάλογα με τις εφαρμογές τους μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μικροαναμίκτες: α) χημικών εφαρμογών, όπως χημικές συνθέσεις, πολυμερισμός και εκχύλιση, β) βιολογικών εφαρμογών, όπως ανάλυση DNA, βιολογικοί έλεγχοι και ενζυμικοί προσδιορισμοί και γ) εντοπισμού/ανάλυσης χημικού ή βιοχημικού περιεχομένου σε συνδυασμό με φασματοσκοπίες NMR (Πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός - Nuclear Magnetic Resonance), FTIR (φασματοσκοπία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier - Fourier transform spectroscopy) ή Raman [83]. Στην εικόνα 40 παρουσιάζεται συνοπτικά η κατηγοριοποίηση των μικροαναμικτών ανάλογα με την εφαρμογή τους.

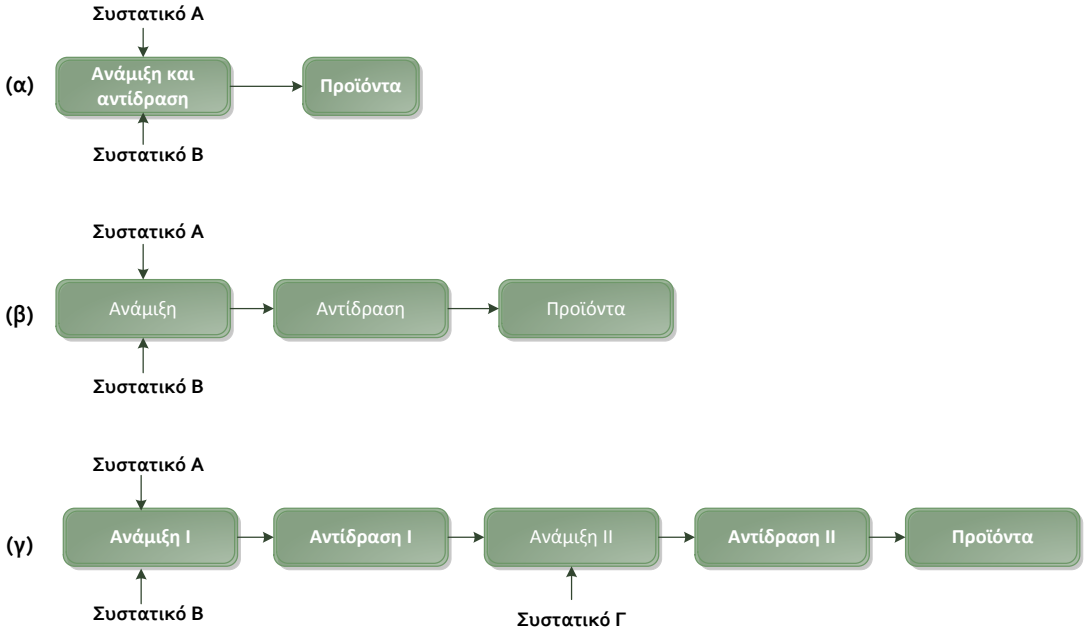


Εικόνα 40. Κατηγοριοποίηση μικροαναμικτών με βάση την εφαρμογή τους.

1.5.1 Χημικές εφαρμογές

Πολλά χημικά μικρορευστονικά συστήματα χρησιμοποιούν τεχνικές μικροανάμιξης. Η κρυσταλλοποίηση (crystallization), η εκχύλιση (extraction), ο πολυμερισμός (polymerization) και η οργανική σύνθεση (organic synthesis) είναι μερικές χημικές εφαρμογές μικροαναμικτών, τόσο για εργαστηριακές μελέτες, όσο και για βιομηχανικές εφαρμογές. Τεχνικές μικροκλίμακας χρησιμοποιούνται στη χημική σύνθεση για την ανάπτυξη μικροαντιδραστήρων. Οι μικροαναμίκτες είναι το κύριο συστατικό των μικροαντιδραστήρων, όπου χρησιμοποιούνται κατά το χειρισμό της συγκέντρωσης των αντιδραστηρίων ή του καταλύτη όπου απαιτείται. Σε μία χημική εφαρμογή, η χημική αντίδραση μπορεί να είναι είτε τύπου συνδυασμού (combined), δηλαδή ανάμιξη και ταυτόχρονη αντίδραση δύο ή περισσότερων αντιδρώντων και παραγωγή προϊόντων (εικόνα 41α),είτε σειριακού τύπου (serial), δηλαδή ανάμιξη, αντίδραση και παραγωγή προϊόντων (εικόνα 41β), ή τύπου πολύ-λειτουργικής ανάμιξης (multi-mode mixing), δηλαδή ανάμιξη, αντίδραση και ξανά ανάμιξη και αντίδραση (εικόνα 41γ). Οι περισσότερες χημικές εφαρμογές έχουν υιοθετήσει ταυτόχρονη ή σειριακή ανάμιξης, εκτός από τις εφαρμογές των καταλυτών, οι οποίες χρησιμοποιούν κυρίως την πολύ-λειτουργικού τύπου ανάμιξη. Το πλεονέκτημα της

μικροανάμιξης σε αυτές τις εφαρμογές είναι ο χρόνος, ο οποίος είναι μικρότερος σε σχέση με τις αντίστοιχες συμβατικές μεθόδους.



Εικόνα 41. Σχηματικό διάγραμμα ροής τύπων χημικών αντιδράσεων, όπου φαίνεται η αναγκαιότητα της ανάμιξης: α) Η ανάμιξη και η αντίδραση γίνεται ταυτόχρονοα στον μικροαναμίκτη, β) Σειριακός τύπος, όπου πρώτα γίνεται η ανάμιξη και έπειτα η αντίδραση και γ) Πολύ-λειτουργικός τύπος, όπου αρχικά γίνεται η ανάμιξη μετά η αντίδραση και έπειτα ανάμιξη νέου συτατικού και πάλι αντίδραση.

1.5.1.1 Εφαρμογές κρυσταλλοποίησης

Η κρυσταλλοποίηση παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλούς τομείς της χημικής βιομηχανίας, όπως στην ανάπτυξη φαρμάκων, στο σχεδιασμό καταλυτών και στην παραγωγή φωτογραφικών υλικών. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται σε μία συμβατική διαδικασία κρυσταλλοποίησης μπορεί να είναι δεξαμενές κρυσταλλοποίησης (tank crystallizers), κρυσταλλοποιητές απόξεσης επιφάνειας (scraped surface crystallizers) ή κρυσταλλοποιητές εξάτμισης υγρής κυκλοφορίας (circulating-liquid evaporator crystallizers). Συγκρινόμενη με τις συμβατικές μεθόδους, η κρυσταλλοποίηση μικροανάμιξης παρέχει μεγάλη ευελιξία και μεγάλη δυνατότητα ελέγχου. Τα δύο βήματα της κρυσταλλοποίησης είναι η πυρήνωση, δηλαδή η ανάπτυξη πυρήνων, και μετέπειτα η ανάπτυξη αυτών σε κρυστάλλους. Κατά τη διαδικασία της πυρήνωσης, ο υπερκορεσμός είναι μια σημαντική κινητήρια δύναμη και το επίπεδο υπερκορεσμού εξαρτάται από το τοπικό ποσοστό ανάμιξης. Ερευνητές έχουν αξιολογήσει διαδικασίες κρυσταλλοποίησης με χρήση μικροαναμικτών, κυρίως Τ ή Υ τύπου όπου πραγματοποιούνται κάτω από συνθήκες τύρβης (Re >2300) για παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κρυσταλλοποιημένων προϊόντων [84].

1.5.1.2 Εφαρμογές διαδικασίας εκχύλισης

Η εκχύλιση, χρησιμοποιώντας τεχνικές μικροανάμιξης, έχει κυρίως εφαρμογή σε εκχύλιση με διαλύτη, επίσης γνωστή ως εκχύλιση υγρού-υγρού. Οι διαδικασίες εκχύλισης γενικά αποτελούνται από δύο βήματα: α) τον σχηματισμό μιας διασποράς και β) τη φάση διαχωρισμού. Η κύρια παράμετρος που διέπει αυτή την διαδικασία είναι η μεταφορά μάζας σε όλη την οριακή φάση, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μικροαναμίκτες μπορούν να αποδειχθούν πολύ χρήσιμοι στην ενίσχυση της διαδικασίας. Για να επιτευχθεί η φάση του κορεσμού, αποτελεσματική ανάμιξη και ύπαρξη αποτελεσματικών μεθόδων διασποράς

απαιτούνται. Αρκετοί μικροαναμίκτες έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία για διαδικασίες έκχυλισης. Για παράδειγμα οι Freitas et al. [85] ανέπτυξαν έναν καλά σχεδιασμένο διαψηφιακού τύπου μικροαναμίκτη για ασηπτική παραγωγή μικροσφαιρίων χρησιμοποιώντας την μέθοδο εκχύλισης με διαλύτη.

1.5.1.3 Εφαρμογές πολυμερισμού

Ο πολυμερισμός είναι μία χημική διαδικασία, κατά την οποία τα μονομερή συνδέονται για να σχηματίσουν μια αλυσίδα πολυμερούς. Υπάρχουν πολλές διαδικασίες πολυμερισμού, συμπεριλαμβανομένου των ελεύθερων ριζών (free radical), του ιονισμού (ionic) και της διαδικασίας μέσω κατάλυσης μετάλλου (metal-catalyzed polymerization). Σε μία αντίδραση πολυμερισμού, ο έλεγχος του μοριακού βάρους είναι επιθυμητός. Πολλοί παράγοντες έχουν θεωρηθεί κρίσιμοι για τον έλεγχο του μοριακού βάρους, όπως η θερμοκρασία, η ταυτότητα του πολυμερούς και η συγκέντρωση του εκκινητή, καθώς και τα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου μικροαναμίκτη. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας είναι κρίσιμος παράγοντας για τον πολυμερισμό μεγαλομορίων μέσω ελεύθερων ριζών. Δύο παράγοντες που προκαλούν μεγάλη διασπορά στο μοριακό βάρος ενός πολυμερούς είναι η έλλειψη ομοιογένειας του διαλύματος και η αργή απομάκρυνση της θερμότητας που συνήθως συμβαίνει σε συμβατικούς αντιδραστήρες μακροκλίμακας. Το κυρίως πλεονέκτημα της μικροανάμιξης στις αντιδράσεις πολυμερισμού είναι ο λόγος επιφάνειας προς τον όγκο, ο οποίος επιτρέπει καλύτερο θερμικό έλεγχο των εξώθερμων αντιδράσεων, καθώς και των άλλων χημικών αντιδράσεων. Η ταχεία απομάκρυνση της θερμότητας μπορεί να επιτευχθεί μέσω των τοιχωμάτων των καναλιών του μικροαναμίκτη. Το δραστικό μέσο ομογενοποιείται εύκολα, λόγω της μικρής κλίμακας της ανάμιξης, η οποία επιτρέπει την ταχεία μεταφορά μάζας σε σχέση με τις χρονικές κλίμακες της αντίδρασης πολυμερισμού. Οι Mendez-Portillo et al. [86] χρησιμοποίησαν την τεχνική ανάμιξης διαχωρισμού-και-επανασύνδεσης για να αξιολογήσουν την δυνατότητα μεταφοράς θερμότητας δύο μικροαντιδραστήρων αποδεικνύοντας την δυνητική τους χρήση ως χημικοί αντιδραστήρες για τη συνεχή παραγωγή πολυμερισμού του μονομερούς στυρενίου μέσω ελευθέρων ριζών.

1.5.1.4 Εφαρμογές οργανικής σύνθεσης

Η οργανική σύνθεση με τη χρήση δικτύων μικροκαναλιών εφαρμόζεται ευρέως στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων. Στην οργανική σύνθεση πολλές αντιδράσεις έχουν ερευνηθεί σε δίκτυα μικροκαναλιών, όπως η προσθήκη Michael, η συμπύκνωση Knovenagel, η σύνθεση Witting, η αντίδραση Hantzsch και η προσθήκη Diels-Alder. Ένας μεγάλος αριθμός διαδικασιών χημικής σύνθεσης μέσω μικροκαναλιών έχουν ερευνηθεί και παρουσιαστεί σε επιστημονικά άρθρα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η οργανική σύνθεση σε μικρορευστονικές διατάξεις παρουσιάζει μεγάλα πλεονεκτήματα όχι μόνο σε εργαστηριακό επίπεδο, αλλά και στην εμπορική παραγωγή. Στο πεδίο της οργανικής σύνθεσης η μικρορευστονική μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες αποδόσεις και εκλεκτικότητες, μέσω της ταχείας ανάμιξης και της καλύτερης θερμικής διαχείρισης.

1.5.2 Βιολογικές ή βιοχημικές εφαρμογές

Στην κλινική ιατρική και στις βιολογικές μελέτες, τα μικρορευστονικά συστήματα χρησιμοποιούνται ευρέως για την ταυτοποίηση των βιοχημικών προϊόντων, τη διάγνωση, την ανακάλυψη φαρμάκων και τη διερεύνηση των συμπτωμάτων ασθενειών. Οι βιολογικές και βιοχημικές εφαρμογές περιλαμβάνουν επίσης προσδιορισμούς ενζύμων (enzyme assays), προσδιορισμού βιολογικού ελέγχου (biological screening assays), λύση κυττάρων (cell lysis),

αναδίπλωση πρωτεϊνών (protein folding) και βιολογικές αναλύσεις (biological analytical assays).

1.5.2.1 Εφαρμογές προσδιορισμού ενζύμων

Ο προσδιορισμός ενζύμων χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική και βιολογική χημεία για την μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την ποσοτικοποίηση των ενζυμικών διαδικασιών, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε συνεχείς ή ασυνεχείς. Η ολοκλήρωση των μικρορευστονικών συστημάτων σε ανιχνευτές ενζύμων προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, όπως η μείωση του κόστους και η απαίτηση μικρών δειγμάτων ακόμα και για τον προσδιορισμό δειγμάτων υψηλής πολυπλοκότητας. Τα αντιδραστήρια μπορούν να αναμιχθούν ταχέως με τα ένζυμα, ενώ τα ολοκληρωμένα συστήματα ανίχνευσης μπορούν επίσης να εφαρμοστούν στην ανίχνευση ή στην ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων μικρών μορίων.

1.5.2.2 Βιολογικοί έλεγχοι

Ο βιολογικός έλεγχος σε μικρορευστονικά κανάλια εφαρμόζεται εδώ και δεκαετίες. Δύο είναι οι βασικοί τύποι των βιολογικών ελέγχων: α) η επιλεκτική διαλογή βιομορίων και β) η στοχευμένη διαλογή κυττάρων. Στην επιλεκτική διαλογή βιομορίων, ένας μεγάλος αριθμός μορίων έχουν δοκιμαστεί για ένα συγκεκριμένο στόχο ή λειτουργία. Μέθοδοι υψηλής απόδοσης είναι αναγκαίες για να επιτευχθεί μαζική παράλληλη μοριακή διαλογή. Επιπλέον, όσον αφορά το κόστος της εύρεσης ενός ειδικού μορίου, τα εργαλεία επιλογής θα πρέπει να επιτρέπουν την έρευνα μικρών όγκων δειγμάτων. Για να μπορούν να επιτευχθούν αυτές οι απαιτήσεις τα μικρορευστονικά συστήματα και κυρίως οι τεχνικές μικροανάμιξης είναι απαραίτητα. Η στοχευμένη επιλογή κυττάρων είναι μία κρίσιμη διαδικασία στην κλινική ιατρική, όπως για παράδειγμα η επιλογή συγκεκριμένων κλάδων DNA (stained DNA fragments), η αξιολόγηση προσδιορισμού βιωσιμότητας (evaluate viability assays), ή η εκτέλεση ανοσομαγνητικού διαχωρισμού κυττάρων (perform immunomagnetic cell sorting). Οι Suzuki et al. [87] σχεδίασαν έναν μικροαναμίκτη οφιοειδούς (serpentine) τύπου, που χρησιμοποιεί μαγνητική δύναμη για να ενισχύσει την προσκόλληση των μαγνητικών σφαιριδίων σε βιομόρια υπό συνθήκες χαμηλού αριθμού Re (περίπου 0.013).

1.5.2.3 Βιοαναλυτικές διαδικασίες

Οι μικροαναμίκτες έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες βιολογικές αναλυτικές διαδικασίες, όπως κυτταρική καλλιέργεια (cell culturing), κυτταρική λύση (cell lysis), ανάλυση DNA, καθώς και διαδικασίες πλήρως ολοκληρωμένων βιολογικών διαδικασιών (συνολικής ανάλυσης μικροσυστήματα, m-Total Analysis Systems – m-TAS). Η λειτουργία των LoC συστημάτων απαιτεί πολλά υποσυστήματα, όπως μικροβαλβίδες, μικροαντλίες και μικροαναμίκτες. Ο μικροαναμίκτης ενώνει δύο ή περισσότερα δείγματα που συνήθως παράγονται σε προηγούμενα βήματα της διαδικασίας. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR) αποτελεί τεχνολογία κλειδί στην βιολογική μηχανική και ειδικά στην ανάλυση DNA και οι εφαρμογές της συνεχώς αυξάνονται στην βιολογική και βιοχημική μηχανική. Οι Hashimoto et al. [88] μελέτησαν μία συνεχούς ροής (continuous-flow) PCR και ένα μίγμα αντίδρασης ανίχνευσης σύνδεσης (ligation detection reaction - LDR) για την ανίχνευση χαμηλής πληθώρας σημειακών μεταλλάξεων DNA, χρησιμοποιώντας μόνο έναν Y-τύπου παθητικό μικροαναμίκτη.

1.5.2.4 Αναδίπλωση πρωτεϊνών

Η αναδίπλωση των πρωτεϊνών είναι σημαντική για τις φυσιολογικές και τις γονιδιωματικές δραστηριότητες, επειδή η αναδίπλωση/επανα-αναδίπλωση (folding/refolding) των πρωτεϊνών σχετίζεται με μια ποικιλία καρκίνων ή/και γενετικές ασθένειες. Η αναδίπλωση των πρωτεϊνών πραγματοποιείται σε νανοδευτερόλεπτα ή χιλιοστά του δευτερολέπτου και οι μικροαναμίκτες μπορούν να προσαρμοστούν στις διαδικασίες αυτές και να επιτύχουν ταχεία ανάμιξη εντός χιλιοστών του δευτερολέπτου (ms). Οι Roder et al. [89] προσάρμοσαν έναν παθητικό, τύπου πίδακα, μικροαναμίκτη για την πειραματική μελέτη της κινητικής της αναδίπλωσης του αναστολέα βασικής παγκρεατικής τρυψίνης (Basic Pancreatic Trypsin Inhibitor - BPTI). Ο συγκεκριμένος μικροαναμίκτης πραγματοποίησε ανάμιξη σε χρόνο 10 ms ικανό για την αναδίπλωση BPTI.

1.5.3 Εφαρμογές ανίχνευσης ή αναλυτικές

Μη καταστροφικές μέθοδοι αναλυτικές ή ανίχνευσης έχουν αποδώσει μια σειρά από οφέλη στις χημικές και βιοχημικές διεργασίες. Για παράδειγμα, οι φασματοσκοπικές τεχνικές χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανάλυση προϊόντων χημικών αντιδράσεων και την ανίχνευση αναδιπλωμένης πρωτεΐνης, ενώ η φασματοσκοπία πυρηνικής μαγνητικής αντήχησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των μοριακών δομών. Πρόσφατα, διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν προτείνει αναλυτικές τεχνικές για την ανίχνευση χημικών και βιοχημικών προϊόντων χρησιμοποιώντας μεθόδους μικροανάμιξης. Τεχνικές που συχνά ενσωματώνονται σε τεχνολογίες μικροανάμιξης είναι η φασματοσκοπία NMR (φασματοσκοπία πυρηνικής μαγνητικής αντήχησης, Nuclear Magnetic Resonance - NMR), η υπέρυθρης ακτινοβολίας (Fourier transform infrared spectroscopy - FT-IR) και η Raman.

1.5.3.1 Εφαρμογές NMR

Η φασματοσκοπία NMR έχει εφαρμοστεί ευρέως για την μελέτη των μοριακών δομών των συνθετικών χημικών/βιοχημικών προϊόντων, λόγω του μεγάλου φάσματος ευαισθησίας της. Η φασματοσκοπία NMR έπαιξε σημαντικό ρόλο στη μοριακή ανάλυση αξιολογώντας τις δυναμικές αλλαγές της δομής και λειτουργίας των πρωτεϊνών και των νουκλεϊκών οξέων. Οι συμβατικές συσκευές NMR είναι συνήθως πολύ μεγάλες σε μέγεθος. Ο συνδυασμός λοιπόν ενός μικροαναμίκτη ή ενός μικροαντιδραστήρα με μία τεχνική NMR επιτρέπει τόσο την ταυτοποίηση όσο και τον ποσοτικό προσδιορισμό των χημικών ειδών σε μικροκανάλια. Η ολοκλήρωση της τεχνικής των μικροαναμικτών με την φασματοσκοπία NMR επιτρέπει την ανάλυση της δομής σε κλίμακα χρόνου της τάξης των δευτερολέπτων, χρησιμοποιώντας δείγματα μL, χωρίς να χάνει σε ευαισθησία.

1.5.3.2 Εφαρμογές FT-IR

Η φασματοσκοπία FT-IR είναι πολύ χρήσιμη σε μη καταστροφικές μεθόδους προσδιορισμού της δομής των συνθετικών προϊόντων, των διαμορφώσεων των πρωτεϊνών και του σχεδιασμού της δομής των φαρμάκων, κυρίως λόγω του ότι τα περισσότερα μόρια εμφανίζουν τις δικές τους χαρακτηριστικές κορυφές απορρόφησης στο υπέρυθρο φάσμα, που αντιστοιχεί στις συχνότητες των δονήσεων μεταξύ των ατομικών δεσμών στα μόρια τους. Η φασματοσκοπία μπορεί να ταυτοποιήσει κάθε διαφορετικό μόριο, το οποίο έχει μοναδικό συνδυασμό ατόμων και να ανιχνεύσει τις πρωτεύοντες και τις δευτερεύοντες δομές του, όπως τα αποτυπώματα του folding και refolding των πρωτεϊνών ως μία συνάρτηση του χρόνου. Οι Hinsmann et al. [90] παρουσίασαν έναν τριδιάστατο πολύ-επίπεδο μικροαναμίκτη Y-τύπου και μία φασματοσκοπία stopped-flow TR-FTIR για την παρακολούθηση ταχέων

χημικών αντιδράσεων σε διάλυμα. Ο μικροαναμίκτης αυτός πραγματοποίησε ανάμιξη σε χρόνο της τάξης των 100 ms, με ροή χαμηλού αριθμού Re (περίπου 1.67).

1.5.3.3 Εφαρμογές φασματοσκοπίας Raman

Η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιείται ευρέως στη χημεία και στη βιολογική χημεία και βασίζεται στην ανελαστική σκέδαση του φωτός. Έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων φασματοσκοπικών μεθόδων κυρίως όσον αφορά την "επί τόπου" (in situ) ανάλυση των πολυμερών, αλλά και λόγω της υψηλής ευαισθησίας σε μια σειρά οργανικών μορίων και της χαμηλής ευαισθησίας στο νερό. Οι Barnes et al. [91] παρουσίασαν έναν εστιακό (flow focus) μικροαναμίκτη για παρακολούθηση φασματοσκοπίας Raman σταγονιδίων πολυμερισμού.

1.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΑΜΙΞΗΣ

Η αξιολόγηση της ανάμιξης μπορεί να γίνει είτε ποσοτικά, υπολογίζοντας για παράδειγμα το μέτρο της απόδοσης της ανάμιξης, είτε ποιοτικά παρουσιάζοντας εικόνες από την ανάμιξη, όπως τα Poincaré maps, σε συνάρτηση με τον χρόνο ή συγκριτικά με την ανάμιξη άλλων μικροαναμικτών. Επίσης, έχει σημασία εάν η αποτίμηση της ανάμιξης αφορά μία πειραματική διαδικασία ή μία υπολογιστική μελέτη. Στην υπολογιστική μελέτη το πεδίο της ροής και πολλές φορές το πεδίο της συγκέντρωσης είναι γνωστό, ενώ σε μία πειραματική διαδικασία απαιτείται η μέτρηση των μεγεθών του πεδίου της ροής και της συγκέντρωσης. Στις επόμενες παραγράφους αναλύονται οι τρόποι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποτίμηση της ανάμιξης σε έναν μικροαναμίκτη. Στην παράγραφο 1.6.1 αναφέρονται πειραματικές τεχνικές μέτρησης και στις παραγράφους 1.6.2 και 1.6.3 ποσοτικές και ποιοτικές, αντίστοιχα μέθοδοι για την αποτίμηση της ανάμιξης.

1.6.1 Πειραματικές μετρήσεις

Η αξιολόγηση της ανάμιξης σε πειραματικό επίπεδο περιλαμβάνει δύο στάδια: την απεικόνιση της ροής και την επεξεργασία των αντίστοιχων εικόνων. Στην παράγραφο αυτή πρώτα θα παρουσιαστούν οι τεχνικές απεικόνισης, όπως είναι το οπτικό μικροσκόπιο, το μικροσκόπιο φθορισμού και το συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης και έπειτα η επεξεργασία των ψηφιακών εικόνων.

1.6.1.1 Τεχνικές απεικόνισης

Διδιάστατο οπτικό μικροσκόπιο

Η οπτική μικροσκοπία (optical microscopy) είναι το βασικό εργαλείο για το χαρακτηρισμό των μικροαναμικτών [5] και προσφέρει μία μη επεμβατική τεχνική για τη ποσοτικοποίησητης ανάμιξης στην μικροκλίμακα. Με τη βοήθεια ψηφιακών φωτογραφικών μηχανών και την ψηφιακή επεξεργασία εικόνας, ένας αριθμός μετρήσεων σε μικροαναμίκτες μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της οπτικής μικροσκοπίας. Η οπτική μικροσκοπία λειτουργεί στο τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος που είναι ορατό στο ανθρώπινο μάτι (μήκη κύματος στον αέρα 400-700 nm).

Για τον ποσοτικό χαρακτηρισμό της ανάμιξης ενός μικροαναμίκτη, η οπτική μικροσκοπία δίνει τη μέτρηση της κατανομής της έντασης ενός στιγμιότυπου κατά την διαδικασία της ανάμιξης σε ένα σημείο του μικροαναμίκτη. Σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μικροσκοπίου για την μέτρηση της έντασης είναι η ποιότητα του συστήματος φωτισμού. Το σύστημα φωτισμού πρέπει να πληροί τρία βασικά κριτήρια:

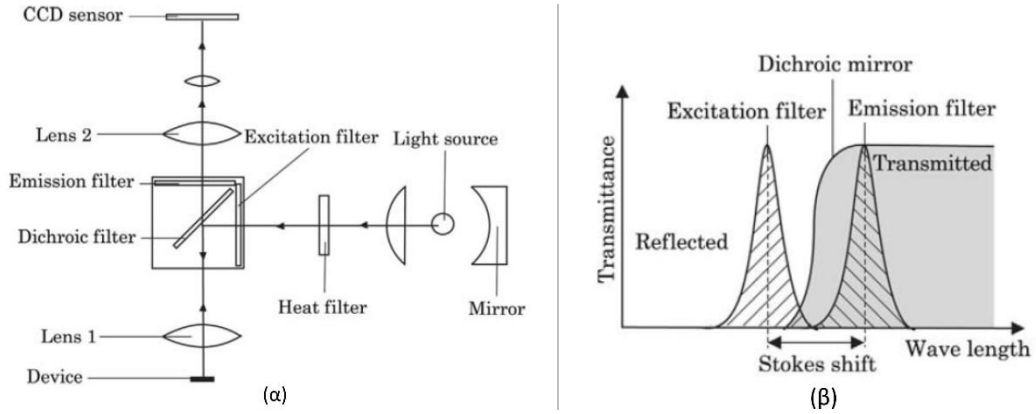
- Να επιτρέπει την μέγιστη ανάλυση (resolution) και μέγιστη αντίθεση (contrast),
- Να είναι απλό και εύκολο στην προσαρμογή, και
- Να παρέχει ομοιόμορφο φωτισμό.

Η πιο κοινή πηγή φωτισμού των σύγχρονων μικροσκοπίων είναι το λέιζερ. Το φως λέιζερ παράγει μία δέσμη εξόδου συνεκτική και παραλληλισμένη, ιδανική για την μέτρηση.

Διδιάστατο μικροσκόπιο φθορισμού

Μία λύση για τα προβλήματα που σχετίζονται με τη χρωματική παρέκκλιση είναι η χρήση μονοχρωματικού φωτισμού και ανίχνευσης. Η μικροσκοπία φθορισμού (fluorescence microscopy) βασίζεται στο φθορισμό, το οποίο είναι ένα οπτικό φαινόμενο που εμφανίζεται σε κρύα σώματα. Το φαινόμενο περιλαμβάνει την απορρόφηση ενός φωτονίου από ένα μόριο και την μετέπειτα εκπομπή ενός άλλου φωτονίου με μεγαλύτερο μήκος κύματος. Η διαφορά ενέργειας μεταξύ της απορρόφησης και της εκπομπής των φωτονίων διαχέεται ως θερμότητα. Το φωτόνιο που απορροφάται είναι συνήθως στην περιοχή του υπεριώδους φάσματος υψηλής ενέργειας και το εκπεμπόμενο φωτόνιο είναι στην ορατή περιοχή. Ωστόσο, πολλές φθορίζουσες χρωστικές έχουν τα μήκη κύματος τόσο για τη διέγερση όσο και για την εκπομπή στην ορατή περιοχή. Η διαφορά του μήκους κύματος μεταξύ της εκπομπής και της διέγερσης ονομάζεται μετατόπιση Stokes (Stokes shift).

Σε ένα μικροσκόπιο φθορισμού, τα μήκη κύματος της διέγερσης και της εκπομπής θα πρέπει να διαχωρίζονται από τα άλλα μήκη κύματος με τη χρήση οπτικών φίλτρων. Η εικόνα 42α δείχνει την βασική ιδέα του μικροσκοπίου φθορισμού. Φως από μια πηγή κατευθύνεται σε έναν κύβο φίλτρων μέσω ενός συστήματος φακών. Τυπικές πηγές φωτός για ένα σύστημα μικροσκοπίου φθορισμού είναι οι λαμπτήρες υψηλής πίεσης υδραργύρου, οι λάμπες ξένου, οι λάμπες αλογόνου ή το λέιζερ. Ένα φίλτρο θερμότητας συγκρατεί τα υπέρυθρα μήκη κύματος έξω από το οπτικό σύστημα για την αποφυγή της άσκοπης θέρμανσης. Υπάρχουν δύο φίλτρα στον κύβο. Το φίλτρο διέγερσης που επιτρέπει να περάσουν τα μήκη κύματος που είναι μικρότερα από τα μήκη κύματος του εκπεμπόμενου φθορισμού και το φίλτρο εκπομπής που επιτρέπει τη διέλευση των μεγαλύτερων μηκών κύματος. Οι κοινές φθορίζουσες χρωστικές έχουν σταθερά ζεύγη μήκους κύματος και χρειάζονται τα αντίστοιχα φίλτρων. Τα φίλτρα επιλέγονται από ένα τροχό φίλτρων πολλαπλών θέσεων. Επειδή το δείγμα λειτουργεί με χρήση δύο μηκών κύματος, το μικροσκόπιο φθορισμού πρέπει να εξασφαλίσει ότι μόνο μικρότερα μήκη κύματος διέγερσης κατευθύνεται πάνω στο δείγμα και ότι μόνο μεγαλύτερα μήκη κύματος εκπομπής χρησιμοποιούνται για τη σχηματοποίηση της εικόνας στον αισθητήρα. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ένα διχροϊκό κάτοπτρο, που λειτουργεί ως υψηπερατό φίλτρο (high pass filter), το οποίο αντανακλά το μικρότερο μήκος κύματος δηλαδή της διέγερσης και το κατευθύνει προς το δείγμα, ενώ αφήνει το μεγαλύτερο μήκος κύματος, της εκπομπής, να περάσει (εικόνα 42β). Η ένταση του εκπεμπόμενου σήματος είναι εξαιρετικά χαμηλή σε σύγκριση με την ένταση διέγερσης. Επομένως, το φως διεγέρσεως και το φως εκπομπής πρέπει να διαχωριστούν πλήρως. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται είτε με τη χρήση στενής ζώνης φίλτρων (narrow-band filters) είτε χρησιμοποιώντας φθορίζουσες χρωστικές με μεγάλη μετατόπιση Stokes.



Εικόνα 42. Μικροσκόπιο φθορισμού: α) Σχηματικό διάγραμμα ροής και β) Χαρακτηριστικά μετάδοσης

Συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης λέιζερ

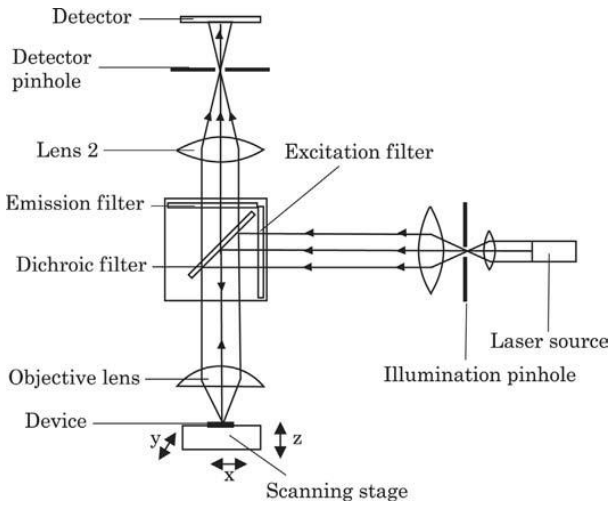
Το συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης λέιζερ (confocal laser scanning microscope) επιτρέπει την τριδιάστατη ανακατασκευή των ημιδιαφανών μικροδομών χρησιμοποιώντας διδιάστατα τμήματα του αντικειμένου. Η διδιάστατη εικόνα σχηματίζεται με σάρωση σε ένα εστιασμένο σημείο κατά μήκος του εικονιζόμενου τμήματος. Αυτή η έννοια της απεικόνισης απαιτεί ότι τόσο ο συγκεντρωτικός φακός του φωτισμού όσο και ο φακός του αντικειμένου έχουν το ίδιο σημείο εστίασης δηλαδή να είναι συνεστιακοί. Τα τυπικά οπτικά μικροσκόπια χρησιμοποιούν φακούς υψηλού αριθμού ανοίγματος (Numerical Aperture - NA) τόσο για τον φωτισμό όσο και για την εικόνα του δείγματος και επομένως είναι επίσης συνεστιακά. Ένα συνεστιακό μικροσκόπιο επιτρέπει το σχηματισμό ενός συγκεκριμένου επιπέδου χωρίς την πληροφορία σχετικά με τα επίπεδα εκτός εστίασης (out-of-focus planes). Τα καινούρια συνεστιακά μικροσκόπια χρησιμοποιούν μία δέσμη λέιζερ για να δημιουργήσουν ένα εστιασμένο σημείο στο εικονιζόμενο τμήμα. Η δέσμη λέιζερ σαρώνει μέσω του στόχου σε ένα μοτίβο raster (raster pattern - μοτίβο πλέγματος). Το ανακλώμενο φως συλλέγεται στον αισθητήρα εικόνας μέσω του ίδιου οπτικού συστήματος και μιας οπής. Η ταχύτητα του συνεστιακού μικροσκοπίου εξαρτάται από την ταχύτητα σάρωσης του φωτεινού σημείου.

Η εικόνα 43 δείχνει την αρχή λειτουργίας ενός συνεστιακού μικροσκοπίου σάρωσης λέιζερ με δύο οπές για φωτισμό και δημιουργία εικόνας. Το σύστημα φωτισμού αποτελείται από μία πηγή λέιζερ, μία οπή και μία ακτίνα εκτόνωσης. Επειδή η πηγή λέιζερ παρέχει ένα μονό μήκος κύματος, μπορεί να μην απαιτείται το φίλτρο διέγερσης. Το λέιζερ πρέπει να παρέχει μία σταθερή ένταση κατά τη διάρκεια της σάρωσης, επειδή μια αλλαγή στην ένταση της πηγής οδηγεί σε σφάλμα της μέτρησης. Σε ένα συνεστιακό μικροσκόπιο, ο αντικειμενικός φακός χρησιμοποιείται τόσο για τον φωτισμό όσο και για τη λήψη του ανακλώμενου φωτός. Το φως διέρχεται από τον αντικειμενικό φακό και επικεντρώνεται στο σημείο δειγματοληψίας. Η τράπεζα του μικροσκοπίου (scanning stage) που συγκρατεί την συσκευή σαρώνει σε ένα μοτίβο raster για να διαμορφώσει τη διδιάστατη εικόνα σημείο προς σημείο. Η τράπεζα πρέπει να έχει μεγάλη ταχύτητα, ακρίβεια θέσης και σταθερότητα. Η σάρωση στον κάθετο επίπεδο (z κατεύθυνση) συνήθως ελέγχεται μέσω ενός πιεζοηλεκτρικού μετατροπέα.

Οι οπές καθορίζουν τόσο την αξονική όσο και την εγκάρσια ανάλυση της συνεστιαζόμενης μέτρησης. Μια μεγάλη οπή επιτρέπει σε περισσότερο φως να περάσει, που οδηγεί σε ένα ισχυρότερο σήμα αλλά με μικρότερη ανάλυση. Από την άλλη μια μικρή οπή οδηγεί σε υψηλότερη ανάλυση, αλλά σε πιο αδύναμα σήματα με χαμηλότερη αναλογία σήματος προς θόρυβο.

Φως από το σημείο δειγματοληψίας περνά διαμέσου της οπής ανίχνευσης και προσπίπτει επί του ανιχνευτή. Ο οπτικός ανιχνευτής μπορεί να είναι μια φωτοδίοδος ή ένας σωλήνας φωτοπολλαπλασιαστής. Ένας φακός αναμετάδοσης μεταξύ της οπής και του ανιχνευτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της οπής στην επιφάνεια του ανιχνευτή. Επιπλέον, ένα φίλτρο στενής ζώνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει το επίπεδο του θορύβου που προκαλείται από το παρασιτικό φωτός. Το ανιχνευόμενο σήμα καταγράφεται μαζί με τις συντεταγμένες (x, y) της θέσης του σημείου δειγματοληψίας για να σχηματίσει η διδιάστατη εικόνα.

Η δέσμη διατηρείται σταθερή και η σάρωση πραγματοποιείται με την κίνηση της τράπεζας. Η σάρωση στο επίπεδο x-y πραγματοποιείται συνδυάζοντας συσκευές καθοδήγησης δεσμών, όπως είναι το γαλβανόμετρο καθρεφτών (galvannometer mirrors) και οπτικοακουστικούς εκτροπείς. Χρησιμοποιώντας μια x-σχισμή αντί της οπής, μια γραμμική συστοιχία CCD (charge-coupled devices) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή της εικόνας γραμμή προς γραμμή.



Εικόνα 43. Σκαρίφημα της αρχής λειτουργίας του συνεστιακού μικροσκόπιου σάρωσης λέιζερ με δύο οπές και μία τράπεζα σάρωσης.

Συλλογή και επεξεργασία ψηφιακών εικόνων

Αισθητήρες εικόνας

Ο χαρακτηρισμός των μικροαναμικτών απαιτεί ακριβή μέτρηση του πεδίου έντασης, η οποία αντιστοιχεί στο πεδίο συγκέντρωσης μιας φθορίζουσας χρωστικής. Εκτός από τις απαιτήσεις της φωτεινής πηγής και του οπτικού συστήματος, ο οπτικός ανιχνευτής θα πρέπει επίσης να προσφέρει καλές ιδιότητες, όπως γραμμικότητα, δυναμικό εύρος και ευαισθησία. Η απεικόνιση του φθορισμού είναι ο κύριος στόχος σε πολλά πειράματα που σχετίζονται με τους μικροαναμίκτες. Επειδή τα σήματα φθορισμού που προέρχονται από μικροσκόπια φθορισμού ή συνεστιακά μικροσκόπια είναι χαμηλά, η υψηλή ευαισθησία και το χαμηλό επίπεδο θορύβου είναι οι βασικές παράμετροι για την επιλογή ενός οπτικού ανιχνευτή για τα πειράματα χαρακτηρισμού των μικροαναμικτών.

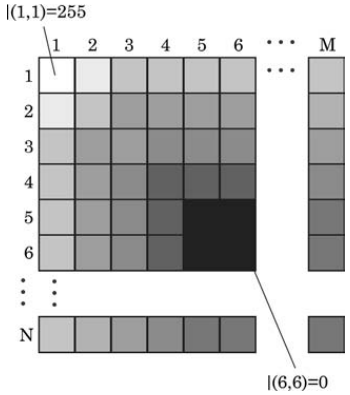
Δύο τύποι συσκευών απεικόνισης υψηλής ανάλυσης είναι εμπορικά διαθέσιμες: α) οι συσκευές συζευγμένου φορτίου (charge-coupled devices - CCDs) και β) οι συσκευές συμπληρωματικών ημιαγωγών μεταλλικού οξειδίου (complementary metal oxide semiconductor - CMOS). Και οι δύο τεχνολογίες ανιχνεύουν φως βάσει του φωτοηλεκτρικού

φαινομένου, όπου φωτόνια αλληλοεπιδρούν με πυρίτιο ώστε να μετακινηθούν ηλεκτρόνια από τη ζώνη σθένους στη ζώνη αγωγιμότητας. Αυτά τα ηλεκτρόνια ονομάζονται φωτοηλεκτρόνια (photoelectrons). Ο αριθμός των φωτοηλεκτρονίων που παράγονται είναι συνάρτηση του μήκους κύματος και της έντασης του φωτός. Τα φωτοηλεκτρόνια συλλέγονται σε ένα πηγάδι δυναμικού (potential well), μέχρι η περίοδος έκθεσης να ολοκληρωθεί. Αυτά τα φορτία στη συνέχεια μετατρέπονται είτε σε τάση (σε έναν αισθητήρα CMOS) ή μεταφέρονται σε ένα αισθητήρα CCD. Το pixel του αισθητήρα είναι μια φωτοδίοδος. Τα pixel τυπικά οργανώνονται σε έναν ορθογώνιο πίνακα μεγέθους συνήθως από 128x128 μέχρι 1280x1024. Και οι δύο αισθητήρες CCD και CMOS ανταποκρίνονται μόνο στην ένταση του φωτός και όχι στο χρώμα. Το χρώμα ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας μία διαδοχική σειρά κόκκινου, πράσινου και μπλε φίλτρων, ή μέσω πολυμερικών φίλτρων λεπτής μεμβράνης που τοποθετούνται σε ένα μωσαϊκό μοτίβο πάνω από την διάταξη των pixel.

Ψηφιακές εικόνες

Μια εικόνα που έχει καταγραφεί με ένα οπτικό μέσο είναι μία σειρά από συνεχώς μεταβαλλόμενες αποχρώσεις και χρωματικούς τόνους. Οι εικόνες, για παράδειγμα, που καταγράφονται στις ταινίες αναφέρεται ως συνεχούς τόνου (continuous-tone images), επειδή οι αποχρώσεις και οι χρωματικοί τόνοι αναμιγνύονται μεταξύ τους χωρίς διακοπή. Στον κόσμο των ψηφιακών συστημάτων, αυτές οι εικόνες συνεχούς τόνου πρέπει να μετατραπούν σε ψηφιακή μορφή. Στην περίπτωση αυτή, οι συνεχείς τόνοι μιας αναλογικής εικόνας υποδιαιρούνται σε μεμονωμένες τιμές έντασης. Παρόμοια με τη διαδικασία της μετατροπής του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό, η μετατροπή σε μία ψηφιακή εικόνα απαιτεί δύο βήματα: την δειγματοληψία και τον κβαντισμό. Σε μία σειρά pixel, η δειγματοληψία και η κβάντιση σε ένα CCD ή CMOS αισθητήρα εικόνας πραγματοποιούνται αυτόματα. Κάθε pixel περιέχει ειδικές πληροφορίες σχετικά με την ένταση και μπορεί να περιγραφεί από μια συγκεκριμένη ψηφιακή τιμή δεδομένων για μια ακριβή θέση.

Κάθε pixel της εικόνας αντιπροσωπεύεται από την τιμή της έντασης και ένα ζεύγος συντεταγμένων με συγκεκριμένες τιμές x και y διατεταγμένα σε ένα καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων. Μια ψηφιακή εικόνα είναι επομένως ενός διδιάστατος πίνακας τιμών έντασης. Για μία εικόνα μεγέθους MxN pixels, το pixel στη θέση $(1,1)$ είναι τοποθετημένο στην πάνω αριστερή γωνία του πίνακα, ενώ το pixel που είναι στη θέση (M,N) θα είναι τοποθετημένο στην κάτω δεξιά γωνία του πίνακα. Η εικόνα 44 είναι μία σχηματική αναπαράσταση του πίνακα της έντασης $I(x,y)$ μία MxN ψηφιακής εικόνας.



Εικόνα 44. Σχηματική αναπαράσταση του πίνακα της έντασης μίας MxN (pixels) ψηφιακής εικόνας.

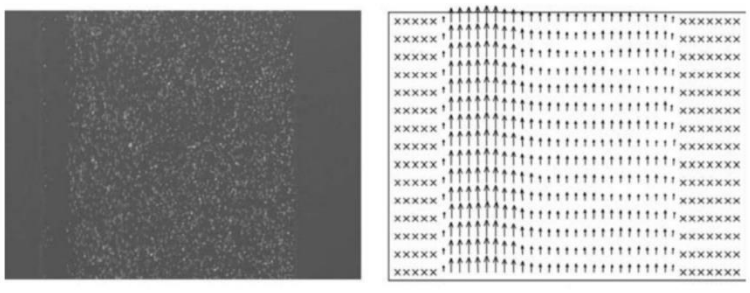
Ο λόγος των διαστάσεων (aspect ratio) της ψηφιακής εικόνας είναι η αναλογία μεταξύ του πλάτους και του ύψους της εικόνας M/N. Η ανάλυση της εικόνας καθορίζει την ποιότητα της εικόνας και αναφέρεται ως χωρική ανάλυση και ανάλυση στην κλίμακα του γκρι. Η χωρική ανάλυση καθορίζεται από τον αριθμό των pixels (MxN). Απεικονίζοντας μία συγκεκριμένη φυσική διάσταση, μια ψηφιακή εικόνα με υψηλότερο αριθμό pixels θα έχει υψηλότερη χωρική ανάλυση. Η ανάλυση στην κλίμακα του γκρι είναι ευθέως ανάλογη προς το βάθος bit (bit depth) της συσκευής ψηφιοποίησης.

Μέτρηση μέσω οπτικού μικροσκοπίου

Μέτρηση πεδίου ταχύτητας

Η πιο κοινή τεχνική για τη μέτρηση του πεδίου ταχύτητας μέσα σε έναν μικροαναμίκτη είναι η ροομετρία απεικόνισης μικροσωματιδίων (micro particle image velocimetry - micro-PIV). Η PIV αρχικά αναπτύχθηκε για τη μέτρηση διδιάστατων πεδίων ταχύτητας στο μακροκλίμακα και η ανίχνευση της ροής γινόταν αρχικά με χρήση σωματιδίων. Η μέτρηση πραγματοποιείται με την καταγραφή δύο ψηφιακών εικόνων των σωματιδίων της ροής σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Οι ψηφιακές εικόνες υποδιαιρούνται κατόπιν σε μικρότερα τμήματα - τα παράθυρα επεξεργασίας (interrogation windows), όπου οι μετατοπίσεις των σωματιδίων αξιολογούνται. Η μετατόπιση αξιολογείται χρησιμοποιώντας μία διδιάστατη συσχέτιση των δύο αντίστοιχων παραθύρων επεξεργασίας. Επειδή η συσχέτιση αφορά μόνο ένα pixel, αλγόριθμοι προσαρμογής καμπυλών (curve fitting algorithms) χρησιμοποιούνται. Η ίδια τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε πεδία ταχύτητας στην μικροκλίμακα χρησιμοποιώντας ένα φθορίζον σύστημα μικροσκοπίου σε συνδυασμό με φωτισμό λέιζερ.

Η εικόνα 45 δείχνει μία τυπική εικόνα σωματιδίων και το αντίστοιχο πεδίο της ταχύτητας. Τα αποτελέσματα της micro-PIV μπορούν να βελτιωθούν με διάφορες τεχνικές, όπως η αφαίρεση του background, βελτιώνοντας την πυκνότητα των σωματιδίων, καθώς και με την μείωση του θορύβου στον πίνακα συσχέτισης.

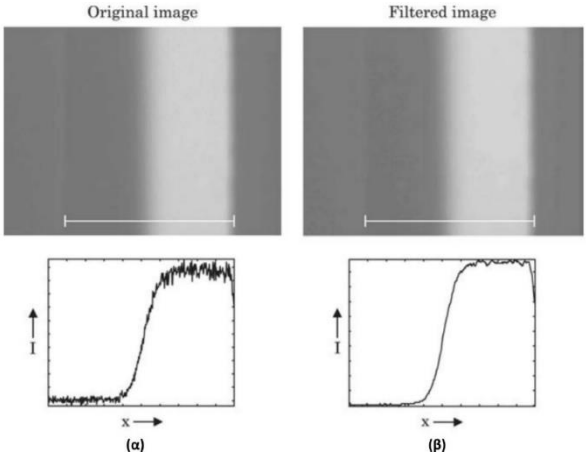


Εικόνα 45. Τυπικά αποτελέσματα μίας μέτρησης micro-PIV: α) Εικόνα σωματιδίων και β) Πεδίο ταχύτητας.

Μέτρηση του πεδίου συγκέντρωσης

Η ένταση του φθορίζοντος διαλύματος μίας χρωστικής ουσίας είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση των μορίων της χρωστικής. Έτσι, το πεδίο συγκέντρωση μπορεί να μετρηθεί εμμέσως, μετρώντας το πεδίο έντασης της φθορίζουσας χρωστικής ενός διαλύματος. Αυτή η μέτρηση επιτυγχάνεται εύκολα με μία κάμερα CCD, η οποία συνδέεται σε ένα μικροσκόπιο φθορισμού. Η εικόνα από την κάμερα, με χρήση κατάλληλών προγραμμάτων, μπορεί να μετατρέπει σε έναν διδιάστατο πίνακα τιμών έντασης. Για την μείωση του θορύβου χρησιμοποιούνται φίλτρα, τα οποία ανάλογα με τον αλγόριθμο που χρησιμοποιείται μπορεί να είναι γραμμικά ή μη γραμμικά. Στην εικόνα 46 παρουσιάζει μία εικόνα από την κάμερα

και η ίδια εικόνα μετά την επεξεργασία με φίλτρο θορύβου, καθώς και τα αντίστοιχα διαγράμματα έντασης.



Εικόνα 46. Εικόνες εντασης του πεδίου συγκέντρωσης, καθώς και τα αντίστοιχα διαγράμματα: α) Αυθεντική και β) Μετά το φίλτρο θορύβου.

1.6.2 Ποσοτικές μέθοδοι

1.6.2.1 Άμεσες στατιστικές μέθοδοι

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού για τους μικροαναμίκτες [5]. Επειδή η ανάμιξη γίνεται κατανοητή ως η ομοιογένεια του αποτελέσματος της ανάμιξης, η κατανομή των τιμών έντασης ή το ιστόγραμμα $H(I)$ μιας εικόνας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του βαθμού ανάμιξης. Οι τιμές της έντασης είναι ανάλογες προς τη συγκέντρωση των φθοριζόντων μορίων της χρωστικής. Επομένως, το ιστόγραμμα της κλίμακα του γκρι αντιπροσωπεύει πραγματικά τη συνάρτηση κατανομής πιθανότητας (Probability Distribution Function - PDF) της συγκέντρωσης. Η κανονικοποιημένη συγκέντρωση θεωρείται ότι είναι το ίδιο με την κανονικοποιημένη τιμή της έντασης της εικόνας και εκφράζεται με την παρακάτω σχέση:

$$c^* = I^* = \frac{I - I_{\min}}{I_{\max} - I_{\min}} \qquad (21)$$

Όπου I είναι η ένταση της εικόνας σε συγκεκριμένο σημείο και I_{min} και I_{max} η ελάχιστη και μέγιστη ένταση της εικόνας, αντίστοιχα.

Οι τιμές της πιθανότητας της συγκέντρωσης, $P(c^*)$, μπορούν να υπολογιστούν κανονικοποιώντας τον αριθμό των pixels της κάθε τιμής της έντασης βάσει του συνολικού αριθμού των pixels της αξιολογούμενης περιοχής.

$$P\left(c^*\right) = P\left(I^*\right) = P\left(I\right) = \frac{N\left(I\right)}{\sum_{I_{\min}}^{I_{\max}} N\left(I\right)} \qquad (22)$$

Όπου $N(I)$ ο αριθμός των pixel με τιμή έντασης ίση με I ενώ ο παρονομαστής του κλάσματος δίνει το συνολικό αριθμό των pixels.

Η ομοιογένεια μπορεί να εκφραστεί ως η τυπική απόκλιση, σ_{st}, των τιμών της συγκέντρωσης ή της έντασης.

$$\sigma_{st} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(c_i^* - \overline{c^*}\right)^2} \quad (23)$$

Όπου c_i^* είναι η κανονικοποιημένη συγκέντρωση, η οποία υπολογίζεται από την εξίσωση (21), και $\overline{c^*}$ η αναμενόμενη κανονικοποιημένη συγκέντρωση, όταν υπάρχει πλήρη ανάμιξη. Εάν η αναμενόμενη κανονικοποιημένη συγκέντρωση $\overline{c^*}$ είναι ίση με 0.5, τότε η τυπική απόκλιση είναι 0.5 για την περίπτωση όπου δεν έχει γίνει καθόλου ανάμιξη και 0 για την περίπτωση όπου η ανάμιξη είναι πλήρης.

Η τυπική απόκλιση μπορεί να κανονικοποιηθεί επιπλέον μέσω της μέσης συγκέντρωσης, ορίζοντας έτσι τον δείκτη ανάμιξης (Mixing Index - MI), ο οποίος φαίνεται στην εξίσωση (24).

$$MI = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{c_i^* - \overline{c^*}}{\overline{c^*}}\right)^2} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{I_i - \overline{I}}{\overline{I}}\right)^2} \quad (24)$$

Όπου I_i είναι η τιμή της έντασης σε μία δεδομένη θέση (pixel) της περιοχής ενδιαφέροντος. Επομένως, ο δείκτης ανάμιξης παίρνει τιμές από 1 έως 0. Η απόδοση ανάμιξης (Mixing Efficiency), n_{mixing}, μπορεί να οριστεί βάσει του MI μέσω της παρακάτω σχέσης:

$$n_{mixing} = 1 - MI = 1 - \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{I_i - \overline{I}}{\overline{I}}\right)^2} \quad (25)$$

Με βάσει λοιπόν τη σχέση (25), η απόδοση ανάμιξης είναι ίση με 1 εάν τα υπό ανάμιξη ρευστά είναι πλήρως αναμιγμένα και 0 εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί καθόλου ανάμιξη. Πολλές φορές στην βιβλιογραφία η απόδοση ανάμιξης αναφέρεται ως MI.

Για χρονοεξαρτώμενα πεδία συγκέντρωσης ενεργητικών μικροαναμικτών, μία εικόνα έχει μικρή πληροφορία για την απόδοση της ανάμιξης. Η έκταση της διαταραχής μπορεί να εκτιμηθεί από το μέσο όρο ενός μεγάλου αριθμού N εικόνων:

$$\overline{I(x,y)} = \frac{\sum_{i=1}^{N+1} I_i(x,y)}{N} \quad (26)$$

Όπου ο όρος $I_i(x,y)$ είναι ο πίνακας της έντασης για την κάθε εικόνα, ο οποίος είναι ισοδύναμος με το πεδίο συγκεντρώσεως. Η έκταση της διαταραγμένης συγκέντρωσης υποδεικνύεται από τη διασπορά του κατά μέσο όρο πεδίου. Για την αξιολόγηση του

ενεργειακού περιεχομένου της διαταραχής, η μέση τετραγωνική ρίζα του πεδίου διαταραχής, $\overline{I'(x,y)^2}$, μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

$$\overline{I'(x,y)^2} = \frac{\sum_{i=1}^{N+1}\left[I_i(x,y) - \overline{I_i(x,y)}\right]^2}{N} \qquad (27)$$

1.6.2.2 Έμμεσες μέθοδοι

Οι έμμεσοι μέθοδοι μετρούν την έκταση της ανάμιξης βάσει των προϊόντων των χημικών αντιδράσεων ή την αλλαγή της έντασης του φθορισμού λόγω της αλλαγής του επιπέδου του PH του μίγματος των υπό ανάμιξη ρευστών. Επίσης, παράλληλες ανταγωνιστικές αντιδράσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας της ανάμιξης. Οι συγκεντρώσεις των συστατικών μπορούν να μετρηθούν μέσω απορρόφησης κατάλληλων συχνοτήτων. Χρησιμοποιώντας μία τέτοια τεχνική, η απόδοση της ανάμιξης μπορεί να οριστεί ως:

$$\eta_{mixing} = \frac{ABS}{ABS_{\infty}} \qquad (28)$$

Όπου ABS είναι το αποτέλεσμα της μετρούμενης απορρόφησης και ABS_{∞} είναι η απορρόφηση του πλήρως αναμιγμένου διαλύματος.

Ένα από τα μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι ότι η μέτρηση της απορρόφησης θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιηθεί εκτός του chip. Από την άλλη η ολοκλήρωση οπτικών ινών για on-chip μέτρηση είναι ακριβή και μη πρακτική.

1.6.3 Ποιοτικές μέθοδοι

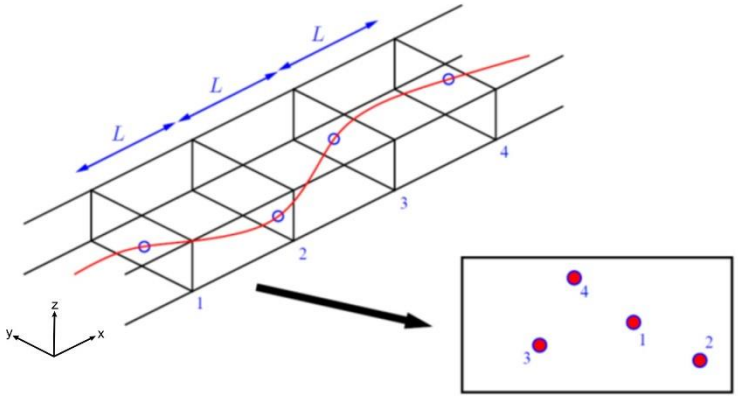
1.6.3.1 Τροχιές

Μία ποιοτική μέθοδος για την αξιολόγηση της ανάμιξης, τόσο σε πειράματα όσο και σε υπολογιστικές λύσεις, είναι οι τροχιές σωματιδίων (trajectories) [92]. Εάν δύο σωματίδια που αρχικά βρίσκονται κοντά το ένα με το άλλο, παρουσιάσουν αποκλίνουσες πορείες τότε αυτό είναι σημάδι χαοτικής συναγωγής που οδηγεί σε ανάμιξη. Εάν όμως δύο σωματίδια δεν έρθουν ποτέ κοντά το ένα με το άλλο, τότε αυτά τα σωματίδια ανήκουν σε δύο περιοχές που ενδεχομένως δεν παρουσιάζουν καθόλου ανάμιξη. Επομένως, για να θεωρηθεί ότι υπάρχει αποτελεσματική ανάμιξη, χαοτικές τροχιές σωματιδίων που καλύπτουν όλη την περιοχή του καναλιού είναι επιθυμητές.

1.6.3.2 Poincaré maps

Μία πολύ δημοφιλής και χρήσιμη ποιοτική μέθοδος για την αξιολόγηση της ανάμιξης είναι η αποτύπωση της ροής σε Poincaré maps[92-94]. Η μέθοδος αυτή ενδείκνυται για περιοδικά κανάλια και η λογική της βασίζεται σε αυτή την περιοδικότητα. Θεωρούνται για παράδειγμα δύο σωματίδια με τις ίδιες συντεταγμένες y και z αλλά με διαφορετική συντεταγμένη x, το ένα έχει συντεταγμένη $x=0$ και το άλλο $x=L$. Τα σωματίδια θα ακολουθήσουν ακριβώς την ίδια τροχιά εκτός από την x συντεταγμένη που θα διαφέρει κατά L. Το ίδιο ισχύει για κάθε πολλαπλάσιο του L και κάθε αρχικό σημείο αναφοράς π.χ. μία τροχιά θα είναι η ίδια εάν ξεκινήσει από το σημείο $x = x_0$ ή $x = x_0 + L$ ή $x = x_0 + 2L$ κ.λπ. Το Poincaré map είναι ένα

διάγραμμα που δείχνει από που έχουν περάσει τα σωματίδια στις κάθετες διατομές της ροής στα σημεία $x = x_0 + nL$ για ένα σύνολο περιόδων, n. Στην εικόνα 47 φαίνεται η λογική δημιουργίας ενός Poincaré map μέσω της τροχιάς ενός σωματιδίου της ροής.



Εικόνα 47. Δημιουργία Poincaré map μέσω τροχίας ενός σωματιδίου.

Η μοντελοποίηση της τροχιάς ενός σωματιδίου για πολλές περιόδους είναι το ίδιο με τη μοντελοποίηση πολλών σωματιδίων μέσα στην ίδια περιοχή της ροής για μερικές μόνο περιόδους. Ωστόσο, με τη μοντελοποίηση ενός σωματιδίου, το σωματίδιο αυτό μπορεί να παραμείνει σε μια περιοχή της ροής, για παράδειγμα ένα σωματίδιο πολύ κοντά στα τοιχώματα μπορεί λόγω μικρής ταχύτητας να παραμείνει κοντά στα τοιχώματα ακόμα και μετά από πολλές περιόδους. Γενικά όμως, όσο περισσότερες περιόδους ταξιδέψει το σωματίδιο, τόσα περισσότερα σημεία θα αποτυπωθούν στο Poincaré map. Εάν το Poincaré map έχει πολλά σημεία από μία τροχιά διασκορπισμένα σε όλη την επιφάνεια της κάθετης διατομής, τότε αυτό υποδεικνύει καλή ανάμιξη. Εάν όμως υπάρχουν πολλές περιοχές από όπου το σωματίδιο δεν έφυγε ποτέ, τότε η ανάμιξη δεν θεωρείται καλή. Τα Poincaré maps μπορούν να περιλαμβάνουν περισσότερες από μία τροχιές.

1.6.4 Αξιολόγηση ανάμιξης σε αποτελέσματα υπολογισμών

Σε υπολογιστικές μελέτες, όπου τα πεδία της ταχύτητας και της συγκέντρωσης είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 1.7.1 και κεφάλαιο 2), για την αξιολόγηση της απόδοσης ανάμιξης μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι σχέσεις της τυπικής απόκλισης (εξίσωση (23)), καθώς και του δείκτη απόδοσης και της απόδοσης ανάμιξης (εξισώσεις (24) και (25)) χρησιμοποιώντας τις τιμές της συγκέντρωσης στη θέση της έντασης του φθορισμού.

Όταν με την υπολογιστική μελέτη δεν υπολογίζεται το πεδίο συγκέντρωσης αλλά οι τροχιές σωματιδίων στο πεδίο ροής, για την αξιολόγηση της ανάμιξης χρησιμοποιούνται οι ποιοτικές μέθοδοι των τροχιών και των Poincaré map (βλ. §1.6.3).

1.7 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ

1.7.1 Επίλυση των εξισώσεων του συνεχούς μέσου

Η μεθοδολογία αυτή ουσιαστικά αναφέρεται στην επίλυση των εξισώσεων που διέπουν το φυσικό πρόβλημα, δηλαδή των εξισώσεων συνέχειας και Navier- Stokes για το πεδίο ροής και της εξίσωσης διατήρησης μάζας διαλυμένου συστατικού για το πεδίο συγκέντρωσης.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε αυτή η μεθοδολογία, η οποία αναλύεται στο κεφάλαιο του μαθηματικού μοντέλου (Κεφ. 2).

1.7.2 Ιχνηλασία σωματιδίων (Particle tracing)

Παρόλο όμως που ο τυπικός τρόπος για την αξιολόγηση της απόδοσης της ανάμιξης είναι η επίλυση όλων των εξισώσεων του προβλήματος (βλ. §1.7.1) [51], η προσέγγιση αυτή μπορεί να εισάγει και τεχνητές ροές διάχυσης που οφείλονται σε σφάλματα διακριτοποίησης ειδικά σε περιπτώσεις μεταξύ υγρών ροών και πολύ χαμηλών συντελεστών διάχυσης [41, 70]. Επιπλέον, η επίλυση όλων των εξισώσεων και μάλιστα με χρήση πολύ πυκνών πλεγμάτων, για την αποφυγή των παραπάνω προβλημάτων, παρουσιάζει υψηλό υπολογιστικό κόστος, τόσο σε μνήμη όσο και σε χρόνο. Για το λόγο αυτό πολλοί ερευνητές επιλέγουν την μέθοδο ιχνηλασίας σωματιδίων (particle tracing).

Κατά την μέθοδο αυτή σωματίδια, τοποθετούνται στο πεδίο ροής και με την παρατήρηση της κίνησης τους, μπορεί να αξιολογηθεί η μεταφορά της μάζας και τελικά να αξιολογηθεί η ανάμιξη [51]. Πειραματικά αυτό πραγματοποιείται με έκχυση πολύ λεπτών ροών έγχρωμου μελανιού στη ροή ή με PIV. Αριθμητικά τοποθετούνται εικονικά σωματίδια με μη φυσικές ιδιότητες, δηλαδή χωρίς θα διαθέτουν μάζα και συντελεστή διάχυσης, στο πεδίο ροής και οι τροχιές αυτών των σωματιδίων μπορούν να υπολογιστούν μέσω της Lagrangian μεθόδου, η οποία καταγράφει τις χωρικές θέσεις των σωματιδίων σε κάθε χρονικό βήμα. Σε μόνιμη ροή, οι τροχιές των σωματιδίων μπορούν να εξαχθούν από ένα σύστημα εξισώσεων:

$$\frac{d\mathbf{p}(t)}{dt} = \mathbf{u}\left(\mathbf{p}(t), t\right) \qquad (29)$$

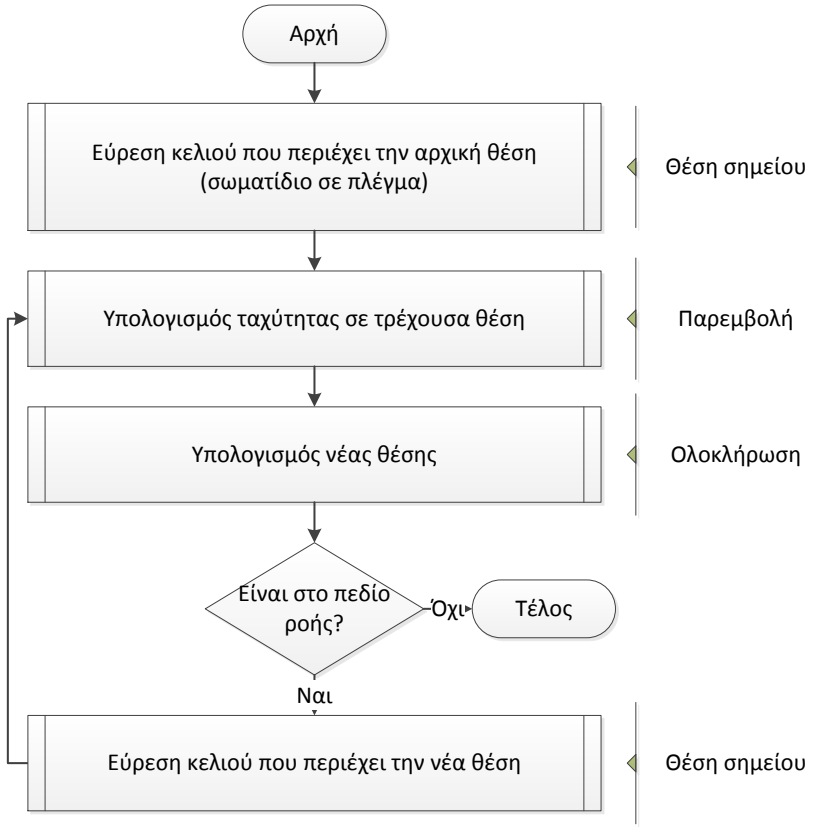
Όπου $\mathbf{p}(t)$ είναι η θέση του σωματιδίου τη χρονική στιγμή t και $\mathbf{u}$ είναι η ταχύτητα του πεδίου. Με ολοκλήρωση, η εξίσωση (29) γίνεται:

$$\mathbf{p}(t+\delta t) = \mathbf{p}(t) + \int_{t}^{t+\delta t} \mathbf{u}\left(\mathbf{p}(t), t\right) dt \qquad (30)$$

Όπου δt είναι το χρονικό βήμα.

Ο ολοκληρωτικός όρος στο δεξί μέρος της παραπάνω εξίσωσης μπορεί να υπολογιστεί αριθμητικά με μία μέθοδο πολλών σταδίων (multi-stage) ή αλλιώς πολλών βημάτων (multi-step). Το τελικό αποτέλεσμα είναι μία μετατόπιση, η οποία προστίθεται στην τρέχουσα θέση, $\mathbf{p}(t)$, δίνοντας τη νέα θέση του σωματιδίου τη χρονική στιγμή $t+\delta t$.

Σε ένα διακριτό πεδίο ταχύτητας, η ταχύτητα ενός σωματιδίου σε μία συγκεκριμένη θέση του πλέγματος υπολογίζεται μέσω παρεμβολής του στοιχείου που περιέχει τη θέση του σωματιδίου. Επομένως, πρώτα βρίσκεται η θέση του στοιχείου και έπειτα γίνεται η παρεμβολή. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι το σωματίδιο να φύγει από το πεδίο ροής. Ο αντίστοιχος αλγόριθμος περιγράφεται στο παρακάτω σχήμα:

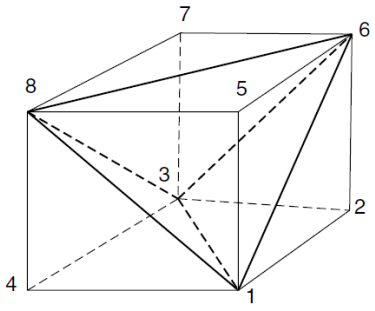


Εικόνα 48. Αλγόριθμος υπολογισμού ταχύτητας και νέας θέσης σωματιδίου.

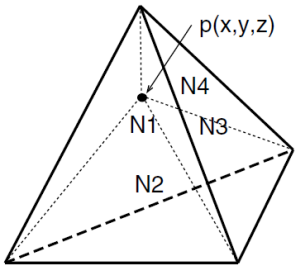
Θέση σημείου

Η θέση του σημείου απαιτείται για να βρεθεί το κελί που περιέχει το συγκεκριμένο σημείο. Εάν το πλέγμα του μικροκαναλιού είναι πολύπλοκο, η εύρεση της θέση του σωματιδίου σε ένα 8-κομβικό εξαεδρικό στοιχείο, που συνήθως χρησιμοποιείται για την επίλυση τέτοιων ροών, είναι αρκετά δύσκολο. Επομένως, συνήθως το εξαεδρικό στοιχείο χωρίζεται σε πέντε ή έξι, συνήθως σε πέντε, τετραεδρικά στοιχεία. Για κάθε τετράεδρο, θεωρώντας ένα σημείο **p** με συντεταγμένες $p(x,y,x)$, ο πιο απλός τρόπος για την εύρεση του στοιχείου, που αντιστοιχεί τη θέση **p** είναι να εκτελεστεί ένας υπολογιστικός βρόχος (loop) πάνω από όλα τα τετράεδρα, αξιολογώντας τις συναρτήσεις βάσεις τους, N_i, σεβόμενοι τη θέση $p(x,y,x)$ κάνοντας χρήση των παρακάτω εξισώσεων.

$$x = \sum_i N_i x_i \qquad y = \sum_i N_i y_i$$
$$z = \sum_i N_i z_i \qquad 1 = \sum_i N_i \qquad (31)$$



Εικόνα 49. Εξαεδρικό κελί που αποσυντίθεται σε πέντε τετράεδρα για διεύκολυνση στην εύρεση της θέσης σημείου.



Εικόνα 50. Γεωμετρία τετράεδρου μετά την αποσύνθεση του εξαεδρικού κελιού. N_i, i = 1–4 είναι οι συναρτήσεις βάσης.

Το σπάσιμο των κελιών σε τετραεδρικά γίνεται μόνο στα κελιά κατά μήκος της διαδρομής της γραμμής και τα αποτελέσματα δεν χρειάζεται να αποθηκευτούν. Κάθε τετράεδρο στοιχείο έχει τέσσερις συναρτήσεις βάσης (*i*=4). Οι παραπάνω εξισώσεις μπορούν να γραφτούν ως γραμμικό σύστημα εξισώσεων (32) και οι συναρτήσεις βάσης μπορούν να υπολογιστούν με τη μέθοδο απαλοιφής Gauss (Standard Gaussian Elimination).

$$\mathbf{x} = \mathbf{X} \cdot \mathbf{N}, \ \rightarrow \mathbf{N} = \mathbf{X}^{-1} \cdot \mathbf{x}_p \qquad (32)$$

$$\min\left(N_i, 1 - N_i\right) > 0 \quad \forall i \qquad (33)$$

Το παραπάνω κριτήριο (σχέση (33)) τίθεται για να καθοριστεί εάν ένα σημείο βρίσκεται εντός των ορίων ενός στοιχείου. Γεωμετρικά, οι συναρτήσεις βάσεις είναι οι αναλογίες των τεσσάρων όγκων διαιρούμενες από το σημείο $p(x,y,x)$ ως προς τον όγκο του τετράεδρου (εικόνα 50). Σε περίπτωση αρνητικών τιμών των N_i, σημαίνει ότι το σημείο $p(x,y,x)$ είναι εκτός του τετραεδρικού στοιχείου. Τότε η θέση του σημείου κινείται μέσω της προώθησης του και διασχίζοντας την αντίστοιχη πλευρά εντός του παρακείμενου τετράεδρου. Η χειρότερη παράβαση από τις τέσσερις προϋποθέσεις χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη του επόμενου τετραέδρου. Ακόμα κι αν το οριοθετημένο τετράεδρο δεν βρεθεί στο άμεσο γειτονικό, με το να κινούμαστε πάντα προς την κατεύθυνση της χειρότερης παράβασης, θα συγκλίνει τελικά στο σωστό κελί.

Παρεμβολή ταχύτητας

Υπάρχουν τρεις τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την χωρική παρεμβολή της ταχύτητας: η φυσική χωρική γραμμική παρεμβολή (physical space linear interpolation), η σταθμισμένη παρεμβολή όγκου (volume weighted interpolation) και η γραμμική παρεμβολή συναρτήσεων βάσης (linear shape function interpolation) [95]. Οι δύο πρώτες πραγματοποιούνται πάνω στο γεωμετρικό κελί στον φυσικό χώρο, ενώ η τελευταία σε ένα κελί κυψελίδα σε αδιάστατο χώρο. Και οι τρεις τεχνικές είναι μαθηματικά ισοδύναμες και παράγουν πανομοιότυπες συναρτήσεις βάσης. Παρόλα αυτά, η τελευταία (σχέση (34)) είναι πιο δημοφιλής και αποτελεσματική από τις υπόλοιπες, ενώ ταιριάζει καλύτερα με τον αλγόριθμο θέσης που περιγράφηκε παραπάνω.

$$u = \sum_{i=1}^{4} N_i \times u_i \qquad (34)$$

Όπου u_i είναι τα διανύσματα της ταχύτητας στις τέσσερις κορυφές του τετραέδρου.

Ολοκλήρωση

Πολλές μέθοδοι ολοκλήρωσης υπάρχουν στην βιβλιογραφία, από το απλό σχήμα πρώτης τάξεως Euler, μέχρι το σχήμα τέταρτης τάξεως Runge-Kutta ή ακόμα και μεγαλύτερης τάξεως σχήματα, που εφαρμόζονται με σταθερά ή χρονικά μεταβλητά βήματα. Για παράδειγμα το σχήμα τέταρτης τάξεως Runge-Kutta δίνει τις παρακάτω εξισώσεις.

$$
\begin{aligned}
&p(t+\delta t) = p(t) + (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)/6 \\
&k_1 = \delta t \cdot \mathbf{u}(p(t), t) \\
&k_2 = \delta t \cdot \mathbf{u}(p(t) + k_1/2, t + \delta t/2) \\
&k_3 = \delta t \cdot \mathbf{u}(p(t) + k_2/2, t + \delta t/2) \\
&k_4 = \delta t \cdot \mathbf{u}(p(t) + k_3/2, t + \delta t/2)
\end{aligned}
\qquad (35)
$$

Όπου k_i, $i=1\text{-}4$, είναι οι παράμετροι που αποφασίζονται από τη θέση του σωματιδίου p, την ταχύτητα u, τον χρόνο t και το χρονικό βήμα δt. Επομένως, χρησιμοποιώντας τις παραπάνω εξισώσεις, ένα σωματίδιο μπορεί να ολοκληρωθεί αριθμητικά και θα εντοπιστεί μέσω του πεδίου ροής.

1.8 ΛΟΓΙΣΜΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΩΝ

Για την επίλυση του προβλήματος της παρούσης εργασίας, αλλά και γενικά για προβλήματα ρευστομηχανικής, υπάρχουν πολλά υπολογιστικά πακέτα τόσο εμπορικά όσο και ανοιχτού κώδικα (open source). Τα εμπορικά υπολογιστικά πακέτα είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα από μηχανικούς της βιομηχανίας αλλά και της έρευνας, εξαιτίας των πολλών πλεονεκτημάτων. Τα πακέτα αυτά είναι συνήθως εύκολα στη χρήση (user-friendly) και παρέχουν λεπτομερή εγχειρίδια και υποστήριξη χρηστών. Από την άλλη υπάρχουν και αρκετά υπολογιστικά πακέτα ανοιχτού κώδικα, που ξεκίνησαν είτε από εμπορικές εταιρίες είτε από ακαδημαϊκούς φορείς, και αναπτύχθηκαν από τους ίδιους τους χρήστες. Παρατίθενται μερικά από τα πιο γνωστά λογισμικά για επίλυση προβλημάτων υπολογιστικής ρευστομηχανικής κατηγοριοποιημένα σε εμπορικά και ανοικτού κώδικα [96].

Εμπορικά πακέτα

Fluent: Το πακέτο αυτό ήταν της εταιρίας Fluent Inc., αλλά πλέον δεν υποστηρίζεται και έχει αντικατασταθεί από την πλατφόρμα Ansys Workbench της ANSYS, Inc. Η τελευταία έκδοση του ήταν το Fluent 6.3, ενώ η μέθοδος επίλυσης των εξισώσεων που χρησιμοποιούσε ήταν η μέθοδος των πεπερασμένων όγκων. Το κυρίως λογισμικό αυτού του πακέτου είναι ο επιλυτής, ενώ η γεωμετρία και το πλέγμα του προβλήματος δημιουργούνται με τη χρήση του Gambit ή/και του TGrid που αποτελούν λογισμικά του ίδιου πακέτου. Επίσης, μπορεί να γίνει εισαγωγή και από άλλα λογισμικά CAD.

Ansys Workbench (http://www.ansys.com/): Η πλατφόρμα αυτή περιλαμβάνει όλα τα στάδια για μία ολοκληρωμένη υπολογιστική ρευστομηχανική μελέτη, όπως η δημιουργία γεωμετρίας, κατασκευή πλέγματος, η επίλυση των εξισώσεων, καθώς και εργαλεία για την επεξεργασία και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων. Η μέθοδος επίλυσης των εξισώσεων είναι τα πεπερασμένα στοιχεία.

COMSOL Multiphysics (http://www.comsol.com/): Η πλατφόρμα αυτή αποτελεί ένα ολοκληρωμένο αριθμητικό πακέτο για προσομοίωση οποιασδήποτε φυσικής διεργασίας που

μπορεί να περιγραφεί μέσω των μερικών διαφορικών εξισώσεων (Partial Differential Equations, PDEs). Το περιβάλλον εργασίας είναι πολύ φιλικό για τον χρήστη, ενώ η μέθοδος για την επίλυση των εξισώσεων είναι αυτή των πεπερασμένων στοιχείων.

CFDRC (http://www.cfdrc.com/): Η πλατφόρμα αυτή μοντελοποιεί και συνδυάζει πολλές φυσικές διεργασίες, όπως η ροή ρευστών, η μεταφορά θερμότητας, χημικά, βιολογικά, ηλεκτρικά και μηχανικά φαινόμενα.

Phoenics (http://www.cham.co.uk/): Το λογισμικό PHOENICS (Parabolic Hyperbolic or Elliptic Numerical Integration Code Series) είναι της CHAM Ltd. και για την επίλυση των εξισώσεων κάνει χρήση της μεθόδου πεπερασμένων όγκων. Η εταιρία έβγαλε την τελευταία έκδοση το 2012 (v. 2012 of PHOENICS), ενώ παλαιότερες εκδόσεις του λογισμικού διατίθενται πλέον ως shareware (Λογισμικό δοκιμαστικής χρήσης).

Πακέτα ανοικτού κώδικα

SU² (http://su2.stanford.edu/): Το πακέτο SU² (Stanford University Unstructured) είναι μία συλλογή από λογισμικά εργαλεία ανοικτού κώδικα γραμμένα στην γλώσσα προγραμματισμού C++ για την επίλυση μερικών διαφορικών εξισώσεων, καθώς και την επεξεργασία και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων [97]. Το πακέτο αυτό κάνει χρήση τόσο της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων όσο και της μέθοδο των πεπερασμένων όγκων, ενώ σε περιπτώσεις που απαιτείται μπορεί να κάνει χρήση και των δύο μεθόδων.

OpenFOAM (http://www.openfoam.com): Το OpenFOAM είναι ένα δωρεάν, ανοικτού κώδικα υπολογιστικής ρευστομηχανικής πακέτο που αναπτύχθηκε, μέσω της γλώσσας προγραμματισμού C++, από την εμπορική εταιρία OpenCFD Ltd. Διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό χρηστών από μηχανικούς και επιστήμονες, τόσο σε εμπορικό όσο και σε ακαδημαϊκό επίπεδο. Το πακέτο περιλαμβάνει μία γκάμα από υπολογιστικά μοντέλα, όπως ροής, χημικών αντιδράσεων, μεταφοράς θερμότητας και ηλεκτρομαγνητισμού. Η μέθοδος επίλυσης που χρησιμοποιεί είναι οι πεπερασμένοι όγκοι. Μέχρι το 2004 το πακέτο πωλούνταν ως εμπορικός κώδικας από την εταιρία Nabla, όταν αποφάσισαν να το διαθέσουν ελεύθερα υπό το καθεστώς άδειας GNU (General Public License) και ήταν τότε που ονομάστηκε OpenFOAM.

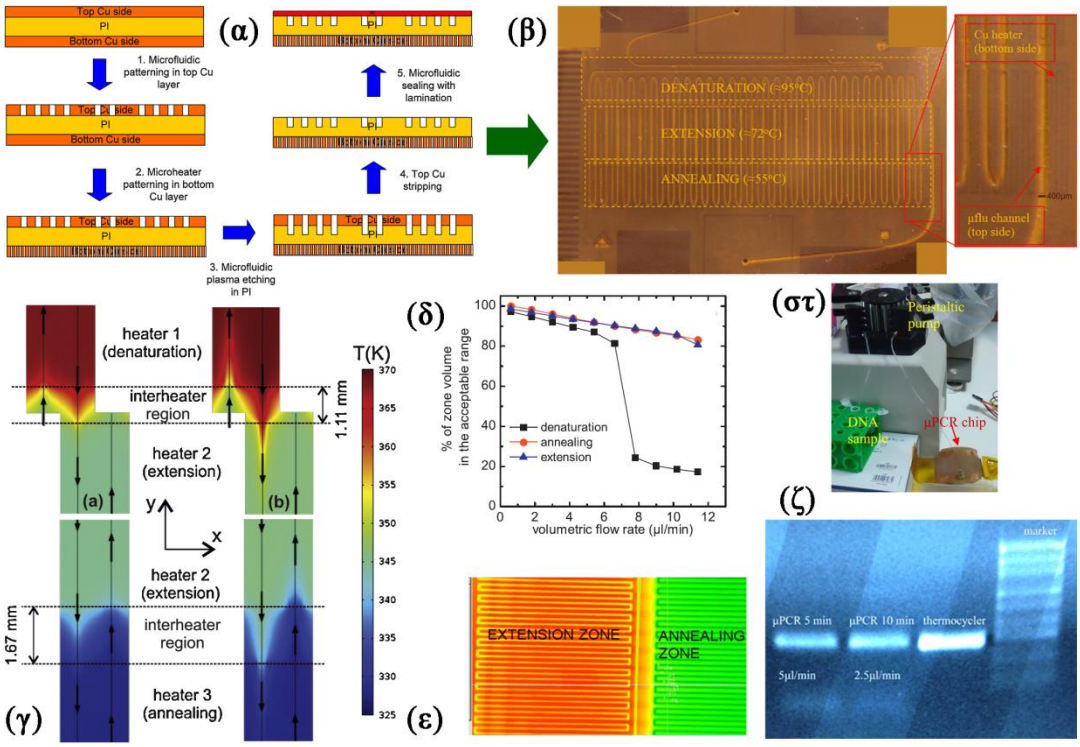
OpenFVM (http://openfvm.sourceforge.net/): Το OpenFVM είναι ένας γενικός επιλυτής υπολογιστικής ρευστομηχανικής και διατίθεται δωρεάν υπό GPL άδεια. Αναπτύχθηκε για να προσομοιώνει ροές σε πολύπλοκες τριδιάστατες γεωμετρίες και η επίλυση των μερικών διαφορικών εξισώσεων γίνεται με τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων. Ο κώδικας διαθέτει μοντέλα για πεδία ταχύτητας και πίεσης καθώς, και μη ισοθερμικές πολυφασικές ροές. Η τελευταία έκδοση του κώδικα είναι η OpenFVM v1.4 (02/04/2011).

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα εμπορικά πακέτα Fluent και Comsol, καθώς και πηγαίος κώδικας σε Matlab και γλώσσα προγραμματισμού Java.

1.9 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (ΙΝΝ) του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος. Τα τελευταία χρόνια στο ΙΝΝ έχει αναπτυχθεί σημαντική δραστηριότητα σε επίπεδο κατασκευής και προσομοίωσης διατάξεων που ολοκληρώνονται σε LoC συστήματα, όπως διατάξεις ενίσχυσης DNA [98-102] και μικροαναμίκτες [103].

Για παράδειγμα, οι Moschou et al. [102] κατασκεύασαν μία χαμηλού κόστους και χαμηλής ενεργειακής κατανάλωσης διάταξη ενίσχυσης του DNA με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) και πέτυχαν ενίσχυση μήτρας DNA 90 ζευγών βάσης του γονιδίου GAPDH μέσα σε 5 λεπτά (εικόνα 51). Η σχεδίαση της διάταξης προήλθε ως αποτέλεσμα υπολογιστικής μελέτης.



Εικόνα 51. α) Υλικά και διαδικασία κατασκευής, β) Γεωμετρία διάταξης, γ) Αποτελέσματα προσομοίωσης που παρουσιάζουν: γ) Τη θερμοκρασιακή κατανομή ενός θερμικού κύκλου για 2 ταχύτητες εισόδου καθώς και δ) Την θερμοκρασιακή ομοιομορφία (%) σε κάθε ζώνη, ε) Θερμοκρασιακή κατανομή της διάταξης από θερμική κάμερα., στ) Φωτογραφία της όλης διάταξης, ζ) Εικόνα από την ηλεκτροφόρηση γέλης όπου εμφανίζει το ποσό DNA που παράγεται με δύο διαφορετικές ταχύτητες ροής.

Η διάταξη της εικόνας 51 όπως και όλες οι διατάξεις ενίσχυσης DNA με την PCR απαιτούν μη ισοθερμοκρασιακές διεργασίες και συνεπώς θερμικά στοιχεία για την παροχή της απαιτούμενης θερμότητας. Η τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την ολοκλήρωση των θερμικών στοιχείων είναι η τεχνολογία εύκαμπτων τυπωμένων κυκλωμάτων (Flexible Printed Circuit, FPC), στην οποία χρησιμοποιούνται λεπτά πολυμερικά υποστρώματα με ολοκληρωμένα μεταλλικά στρώματα που διευκολύνουν την ολοκλήρωση των θερμικών στοιχείων.

Η τεχνολογία FPC υιοθετείται και για την κατασκευή μικροαναμικτών, αναπόσπαστων συστατικών στοιχείων των μικροεργαστηρίων σε ψηφίδα: Εκτός από το ότι διευκολύνει την ολοκλήρωσή τους στα μικροεργαστήρια, πρόκειται για τεχνολογία που χρησιμοποιείται για μαζική παραγωγή και συνεπώς μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλού κόστους διατάξεις.

Σχεδόν κάθε βιο-αναλυτική εφαρμογή απαιτεί καλή ανάμιξη μεταξύ των αντιδραστηρίων η οποία είναι δύσκολη λόγω των πολύ μικρών συντελεστών διάχυσης των βιομορίων στα υδατικά τους διαλύματα και την έλλειψη τυρβώδους ροής. Επομένως η απόδοση των μικροαναμικτών είναι κρίσιμη και μπορεί να καθορίσει τη συνολική απόδοση ενός

μικροεργαστηρίου σε ψηφίδα. Για παράδειγμα ένας καλά σχεδιασμένος μικροαναμίκτης μπορεί να ελαττώσει το συνολικό χρόνο ανάλυσης και τις διαστάσεις (αποτύπωμα, footprint) ενός μικροεργαστηρίου σε ψηφίδα.

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι ο σχεδιασμός ενός επίπεδου, χαμηλού κόστους, εύκολου στην κατασκευή, παθητικού μικροαναμίκτη για βιοαναλυτικές εφαρμογές, όπως η ενζυμική πέψη DNA. Οι προδιαγραφές του σχεδίου πηγάζουν από την τεχνολογία FPC. Η τεχνολογία αυτή επιβάλει επίπεδο σχέδιο και την ελάχιστη διάσταση των 150 μm εξαιτίας του ορίου ανάλυσης του λιθογραφικού υλικού, που είναι μία χαμηλού κόστους φωτοευαίσθητη ξηρή ρητίνη (Polyimide-based dry film).

Ο προτεινόμενος μικροαναμίκτης, που παρουσιάζεται στην παράγραφο 3.5, βασίζεται στην αρχή του διαχωρισμού και επανένωσης ρευμάτων της ροής (Split and Merge, SAM or Split and Recombine, SAR) και επιπλέον συνδυάζει πολλά πλεονεκτήματα από ήδη υπάρχοντα στη βιβλιογραφία σχέδια μικροαναμικτών. Πιο συγκεκριμένα, οι μικροαναμίκτες διαχωρισμού και επανένωσης μειώνουν το μήκος διάχυσης και αυξάνουν την επιφάνεια επαφής με τον διαχωρισμό και την μετέπειτα ένωση των ρευμάτων της ροής. Επιπλέον, ο μικροαναμίκτης αυτός έχει καμπυλωτά κανάλια που δημιουργούν «τέντωμα» (stretching) της ροής, καθώς και μία δευτερεύουσα ροή λόγω των «δινών Dean». Το πρωτοποριακό χαρακτηριστικό του προτεινόμενου μικροαναμίκτη είναι η λαβυρινθώδη γεωμετρία του, η οποία επιπρόσθετα εισάγει υψηλότερη βαθμίδα συγκέντρωσης και ως αποτέλεσμα μία υψηλότερη ροή διάχυσης στην διεπιφάνεια (επιφάνεια επαφής) των ρευμάτων, βελτιώνοντας την ανάμιξη.

Η απόδοση του μικροαναμίκτη αξιολογείται υπολογιστικά σε σχέση με άλλους τρεις μικροαναμίκτες και πειραματικά μέσω ανάμιξης υδατικού διαλύματος φθοριεσκίνης με νερό με χρήση μικροσκοπίου φθορισμού. Επιπρόσθετα, ο κατασκευασμένος μικροαναμίκτης χρησιμοποιείται για ενζυμική πέψη DNA, κατά την οποία απαιτείται ικανοποιητική ανάμιξη των τμημάτων του DNA με τα αντίστοιχα ένζυμα.

Το υπόλοιπο της εργασίας δομείται ως ακολούθως: Στα κεφάλαια 2 και 3 παρουσιάζεται το μαθηματικό μοντέλο και περιγράφονται τα σχέδια και τα υπολογιστικά αποτελέσματα. Στο κεφάλαιο 4 περιγράφεται η διαδικασία κατασκευής, παρουσιάζονται οι κατασκευασμένες συσκευές και παρουσιάζεται η πειραματική αξιολόγηση του μικροαναμίκτη, καθώς και η εφαρμογή του σε ενζυμική πέψη DNA. Το τελευταίο κεφάλαιο περιλαμβάνει τα συμπεράσματα και τις προτάσεις για μελλοντικές εργασίες

2 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΚΡΙΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρόβλημα της ανάμιξης αντιμετωπίζεται με δύο μαθηματικά μοντέλα διαφορετικής λεπτομέρειας. Και τα δύο μοντέλα αφορούν στην ανάμιξη υγρών διαλυμάτων με ένα διαλυμένο συστατικό. Το πρώτο μοντέλο είναι μονοδιάστατο (1δ) και χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για το φαινόμενο της καθαρής διάχυσης. Το δεύτερο μοντέλο είναι λεπτομερέστερο του πρώτου: Περιλαμβάνει την περιγραφή της ροής μέσα σε κανάλι και είναι τριδιάστατο (3δ).

Στην παράγραφο 2.1.1 ορίζεται το μαθηματικό πρόβλημα της καθαρής διάχυσης, όπου περιγράφονται η εξίσωση της διάχυσης και οι συνοριακές συνθήκες, και παρουσιάζεται η αναλυτική λύση για το προφίλ της συγκέντρωσης συναρτήσει του χρόνου. Η αναλυτική λύση περιλαμβάνει δύο περιπτώσεις όσον αφορά το αρχικό προφίλ της συγκέντρωσης των δύο υπό ανάμιξη υγρών. Συγκεκριμένα αναλύεται η περίπτωση όπου το αρχικό προφίλ της συγκέντρωσης είναι τύπου «βήματος» (εικόνα 52α) και τύπου «παλμού» (εικόνα 52β). Επιπρόσθετα το πρόβλημα της καθαρής διάχυσης λύνεται αριθμητικά με τη μεθόδου των πεπερασμένων διαφορών και συγκεκριμένα του σχήματος FTCS (Forward in Time - Central in Space). Για το τελευταίο αναπτύχθηκε πηγαίος κώδικας σε γλώσσα προγραμματισμού Java.

Το τριδιάστατο μοντέλο περιγράφεται στην παράγραφο 2.1.2 και περιλαμβάνει τις εξισώσεις και τις οριακές συνθήκες του μαθηματικού μοντέλου. Το γενικό πρόβλημα του τριδιάστατου μοντέλου φαίνεται στην εικόνα 56, όπου δύο υγρά εισάγονται από τις δύο εισόδους ενός τριδιάστατου ορθογωνικής διατομής καναλιού και αναμιγνύονται, καθώς κινούνται προς την έξοδο του καναλιού. Η επίλυση του μοντέλου αυτού γίνεται αριθμητικά με τον εμπορικό κώδικα Fleunt (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA) Version 6.2.16, εκτός από την περίπτωση του μικροαναμίκτη που παρουσιάζεται στην παράγραφο 3.4 (τριών εισόδων με γεωμετρία ζιγκ-ζαγκ) όπου γίνεται χρήση του εμπορικού κώδικα Comsol Version 4.3b. Το Comsol επιλύει τις εξισώσεις μέσω της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων, ενώ το Fluent με χρήση της μεθόδου των πεπερασμένων όγκων. Η προτίμηση του Fluent στα επόμενα προβλήματα (βλ. §3.5) έναντι του Comsol γίνεται λόγω καλύτερου χειρισμού από την πλευρά του Fluent όσον αφορά την υπολογιστική μνήμη, καθώς και κάποια αριθμητικά λάθη ως προς την επίλυση της εξίσωσης διατήρησης μάζας του συστατικού που παρουσιάζει το Comsol σε περιπτώσεις πολύ μικρού συντελεστή διάχυσης και πολύπλοκης γεωμετρίας. Η διαδικασία για την αριθμητική επίλυση μέσω του Fluent και του Comsol περιγράφονται στις παραγράφους 2.2 και 2.3 αντίστοιχα, ενώ η μέθοδος των πεπερασμένων όγκων στην παράγραφο 2.4.

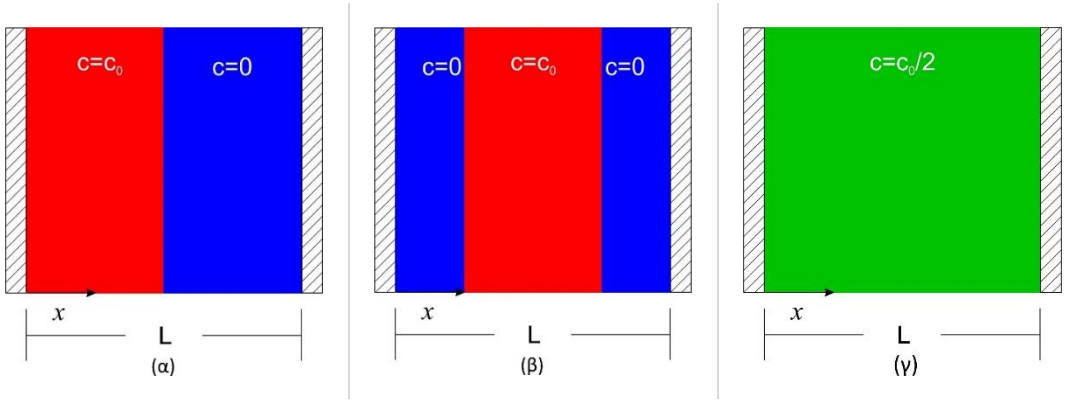
2.1.1 Μονοδιάστατο Μοντέλο

Το μονοδιάστατο μοντέλο αντιστοιχεί στο πρόβλημα ανάμιξης δύο υγρών μεταξύ δύο πλακών με μηδενική ταχύτητα ροής και ουσιαστικά αντιστοιχεί στο πρόβλημα της καθαρής διάχυσης. Στην εικόνα 52 φαίνεται ένα σκαρίφημα περιγραφής του φυσικού προβλήματος, για δύο περιπτώσεις αρχικού προφίλ συγκέντρωσης (χρονική στιγμή t=0 sec) των υπό ανάμιξη ρευστών. Στην πρώτη περίπτωση το προφίλ της αρχικής συγκέντρωσης είναι τύπου «βήματος» (εικόνα 52α), όπου το μισό αριστερό τμήμα είναι με διάλυμα αρχικής συγκέντρωσης c_0 και το άλλο μισό με διάλυμα μηδενικής συγκέντρωσης. Στη δεύτερη περίπτωση το προφίλ της αρχικής συγκέντρωσης είναι τύπου συμμετρικού «παλμού» (εικόμα 52β), όπου το διάλυμα με αρχική συγκέντρωση c_0 βρίσκεται στο κέντρο των δύο πλακών και δεξιά και αριστερά υπάρχει διάλυμα μηδενικής συγκέντρωσης. Επίσης, στην εικόνα 52γ φαίνεται η κατάληξη και των δύο περιπτώσεων μετά από θεωρητικά άπειρο χρόνο, όπου τα δύο διαλύματα έχουν πλήρως αναμιχθεί έχοντας τελική συγκέντρωση $c_0/2$. Ο όγκος των δύο

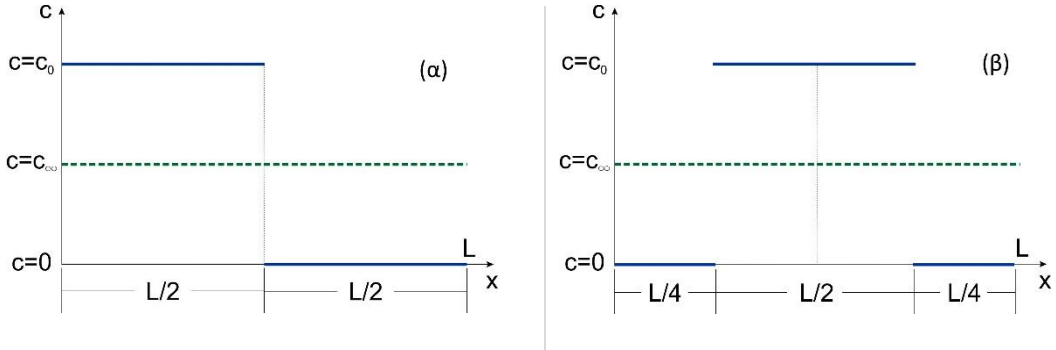
διαλυμάτων, ή διαφορετικά το μήκος αφού η ανάλυση γίνεται σε μονοδιάστατο μοντέλο, και στις δύο περιπτώσεις θεωρείται ίσος. Το μονοδιάστατο αυτό πρόβλημα περιγράφεται από το 2ο νόμο διάχυσης του Fick και εκφράζεται από την παρακάτω εξίσωση

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \qquad (36)$$

όπου C και D είναι η συγκέντρωση και ο συντελεστής διάχυσης του συστατικού και $x \in [0, L]$.



Εικόνα 52. Πρόβλημα ανάμιξης μεταξύ δύο πλακών: α) Στην αριστερή πλευρά υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση c_0 και στη δεξιά διάλυμα με συγκέντρωση 0 («βήμα»), β) Στα πλάγια υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση 0 και στο κέντρο με συγκέντρωση c_0 («παλμός»), γ) Η κατάληξη μετά από θεωρητικά άπειρο χρόνο, και για τις δύο περιπτώσεις, όταν τα δύο διαλύματα αναμιχθούν πλήρως με τελική συγκέντρωση $c_0/2$.



Εικόνα 53. Προφίλ συγκέντρωσης μονοδιάστατου προβλήματος για την χρονική στιγμή $t=0$. Με πράσινη διακεκομμένη γραμμή φαίνεται η αναμενόμενη τιμή της συγκέντρωσης σε πλήρη ανάμιξη.

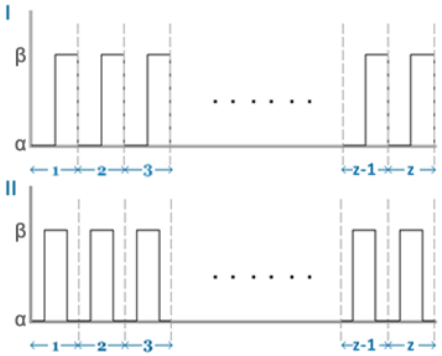
2.1.1.1 Οριακές συνθήκες

Οι οριακές συνθήκες περιλαμβάνουν τις συνοριακές συνθήκες στα τοιχώματα των δύο πλακών, όπου η κλίση της συγκέντρωσης είναι ίση με μηδέν (εξίσωση (37)) και την αρχική συνθήκη για το προφίλ της συγκέντρωσης.

$$\left.\frac{\partial C}{\partial x}\right|_{x=0,L} = 0 \qquad (37)$$

Με στόχο τη μελέτη της επίδρασης των πολλαπλών εισόδων σε ένα κανάλι ανάμιξης [βλέπε T-, Y-μικροαναμίκτες και μικροαναμίκτες διαστρωμάτωσης (lamination, βλ. §1.4.2.1 και §1.4.2.2)] μελετήθηκαν περίπτωσεις με αρχικό προφίλ συγκέντρωσης πολλαπλών (z) βημάτων (εικόνα 54I) και πολλαπλών (z) παλμών (εικόνα 54II). Τα προφίλ συγκέντρωσης της εικόνας 54 παραπέμπουν στα

προφίλ συγκέντρωσης σε κανάλι πολλαπλών, αντίστοιχης μορφής, εισόδων και οι τιμές της συγκέντρωσης για t=0 sec είναι α ή β με α<β.



Εικόνα 54. Αρχική συνθήκη συγκέντρωσης στο 1δ μοντέλο: I) Βηματικό και II) Παλμικό προφίλ. Όπου z το πλήθος των βημάτων ή παλμών αντίστοιχα.

2.1.1.2 Μέτρο απόδοσης ανάμιξης

Μέτρο για την απόδοση της ανάμιξης στο μοντέλο αυτό θεωρείται ο χρόνος ανάμιξης. Όσο μικρότερος είναι ο χρόνος ανάμιξης, τόσο πιο γρήγορα γίνεται η ανάμιξη. Ως *χρόνος ανάμιξης* ορίζεται το χρονικό διάστημα που χρειάζεται ώστε ο λόγος της τυπικής απόκλισης της συγκέντρωσης προς τη συγκέντρωση στη μόνιμη κατάσταση [(α+β)/2 στην περίπτωση αυτή] γίνει μικρότερος από 0.01 (1%). Τότε θεωρείται ότι προσεγγίζεται η πλήρη ανάμιξη.

2.1.1.3 Επίλυση εξίσωσης

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο των χωριζομένων μεταβλητών και εφαρμόζοντας τις οριακές συνθήκες η τελική μορφή της συγκέντρωσης συναρτήσει του χρόνου και της θέσης γίνεται:

$$C(x,t)=\sum_{n=0}^{\infty}\left[C_n\cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right)e^{-D\frac{n^2\pi^2}{L^2}t}\right] \qquad (38)$$

Οι συντελεστές C_n υπολογίζονται για τις δύο περιπτώσεις ως ακολούθως:

α) Συνάρτηση πολλαπλών βημάτων

$$C_n=\frac{2}{n\pi}\left[\alpha\left(\sum_{m=0}^{k-1}(-1)^{m+1}\sin\frac{mn\pi}{k}\right)+\beta\left(\sum_{l=0}^{k}(-1)^{l}\sin\frac{\ln\pi}{k}\right)\right] \qquad (39)$$

Όπου $k=2z$ και z ο αριθμός των βημάτων.

β) Συνάρτηση πολλαπλών παλμών

$$C_n=\frac{2}{n\pi}\left[\alpha\left(\sum_{m=0}^{\frac{k-4}{2}}(-1)^{m}\sin\left((2m+1)\frac{n\pi}{k}\right)\right)+\beta\left(\sum_{l=0}^{\frac{k-2}{2}}(-1)^{l+1}\sin\left((2l+1)\frac{n\pi}{k}\right)\right)\right] \qquad (40)$$

Όπου $k=4z$ και z ο αριθμός των παλμών.

Από τις εξισώσεις (38) και (39) ή (40), ανάλογα με την περίπτωση, υπολογίζεται η συγκέντρωση $C(x,t)$.

2.1.1.4 Αναλυτική λύση

Για παράδειγμα στην περίπτωση όπου η συνάρτηση εισόδου είναι ένα βήμα, τότε κάνοντας χρήση των σειρών Fourier η σχέση (38) γίνεται:

$$c(x,t)=\frac{\alpha+\beta}{2}+\sum_{n=1}^{\infty}\left[\frac{2(\alpha-\beta)}{n\pi}\sin\frac{n\pi}{2}\cos\frac{n\pi x}{L}e^{-D\frac{n^2\pi^2}{L^2}t}\right] \quad (41)$$

Η λύση της παραπάνω εξίσωσης σε κατάσταση ισορροπίας είναι ίση με $(\alpha+\beta)/2$ και θεωρητικά για να φτάσει εκεί απαιτεί πολύ χρόνο. Οι όροι της σειράς με μεγαλύτερες τιμές n συμβάλλουν στο άθροισμα λιγότερο από τις μικρότερες τιμές του n και προσεγγίζουν το μηδέν γρηγορότερα από αυτές με τις μικρότερες τιμές. Ο όρος με την τιμή 1 είναι ο μεγαλύτερος όρος και προσεγγίζει το μηδέν αργότερα από τους υπόλοιπους. Επομένως, ο όρος αυτός έχει μεγαλύτερη βαρύτητα για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης. Εάν λοιπόν θεωρηθεί ότι ο όρος αυτός είναι πρακτικά ίσος με μηδέν τότε ισχύει:

$$e^{-D\frac{1^2\pi^2}{L^2}t}=d\Rightarrow -D\frac{\pi^2}{L^2}t=\ln d\Rightarrow \boxed{t=-\frac{L^2}{\pi^2 D}\ln d} \quad (42)$$

Όπου d ένας πολύ μικρός αριθμός. Από την σχέση (42) παρατηρείται ότι ο χρόνος ανάμιξης είναι ανάλογος του τετραγώνου του μήκους και αντιστρόφως ανάλογος του συντελεστή διάχυσης.

2.1.1.5 Αριθμητική λύση

Της αναλυτικής λύσης προηγήθηκε ιστορικά η αριθμητική που συνίσταται στη χρήση της μεθόδου των πεπερασμένων διαφορών και συγκεκριμένα του σχήματος FTCS (Forward in Time - Central in Space) για την επίλυση της εξίσωσης 36. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκε πηγαίος κώδικας σε γλώσσα προγραμματισμού Java.

Η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών είναι μία αριθμητική μέθοδος για την επίλυση διαφορικών εξισώσεων, κατά την οποία γίνεται προσέγγιση του χωροχρονικού πεδίου με τη διακριτοποιημένη αναπαράσταση του, η οποία καλείται πλέγμα επίλυσης [104]. Η συνεχής συνάρτηση αναπαρίσταται με έναν αριθμό διακριτών σημείων και οι μερικές παράγωγοι προσεγγίζονται με πεπερασμένες διαφορές των διακριτών σημείων. Στο σχήμα FTCS χρησιμοποιούνται κατάντη διαφορές για τη χρονική παράγωγο και κεντρικές διαφορές για τη δεύτερη χωρική παράγωγο, όπως φαίνονται στις παρακάτω σχέσεις.

$$\left.\frac{\partial C}{\partial t}\right|_j\approx\frac{C_j^{n+1}-C_j^n}{\Delta t} \quad (43)$$

$$\left.\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}\right|_j\approx\frac{C_{j+1}^n-2C_j^n+C_{j-1}^n}{\Delta x^2} \quad (44)$$

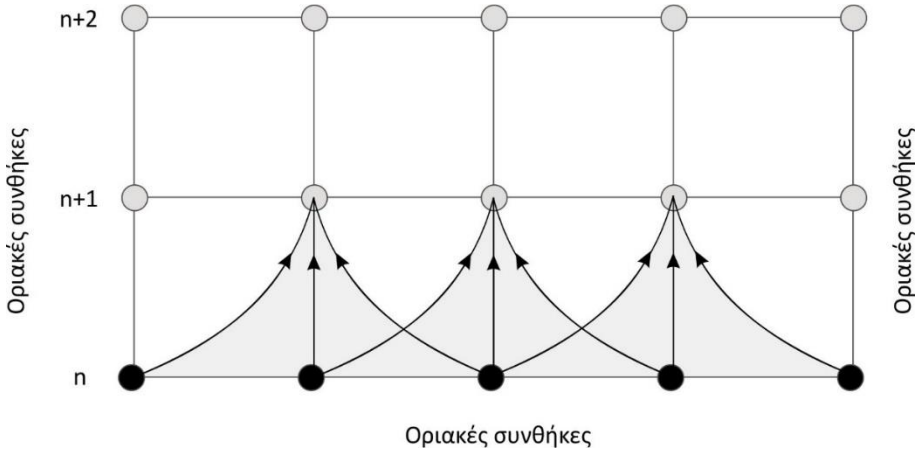
Με αντικατάσταση των δύο τελευταίων σχέσεων στην εξίσωση της διάχυσης (36) προκύπτει:

$$\frac{C_j^{n+1}-C_j^n}{\Delta t}=D\frac{C_{j+1}^n-2C_j^n+C_{j-1}^n}{\Delta x^2} \quad (45)$$

Με αναδιάταξη των όρων η παραπάνω σχέση γίνεται:

$$C_j^{n+1} = \gamma C_{j+1}^n + (1-2\gamma) C_j^n + \gamma C_{j-1}^n \qquad (46)$$

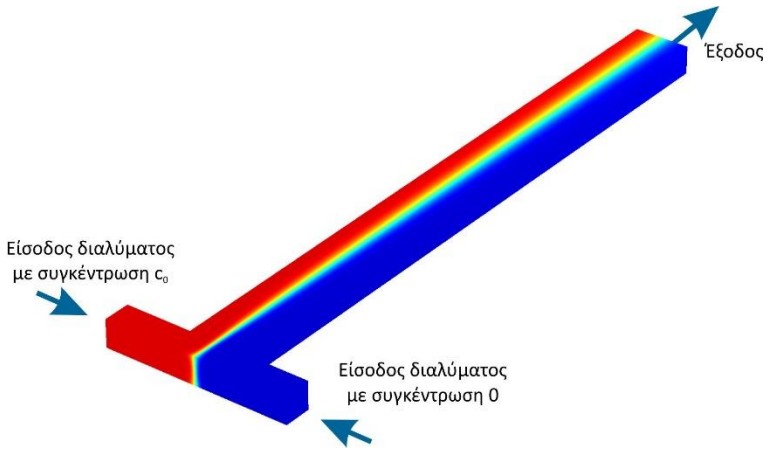
Όπου $\gamma = D\Delta t/\Delta x^2$ είναι ο αδιάστατος συντελεστής αριθμητικής διάχυσης. Στην εικόνα 55 φαίνεται η ροή των πληροφοριών στο πλέγμα του πεδίου του χωροχρόνου.



Εικόνα 55. Διάγραμμα ροής πληροφοριών του σχήματος FTCS.

2.1.2 Λεπτομερές τριδιάστατο Μοντέλο

Το τριδιάστατο μοντέλο περιγράφει την ανάμιξη δύο υγρών σε ένα κανάλι ορθογωνικής διατομής. Η ροή θεωρείται ασυμπίεστη και στρωτή, ενώ τα δύο υπό ανάμιξη υγρά θεωρούνται νευτωνικά. Στην εικόνα 56 φαίνεται ένα παράδειγμα τέτοιας ροής, όπου τα υπό ανάμιξη υγρά εισέρχονται από τις δύο εισόδους και πραγματοποιείται ανάμιξη τους μέσα στο κανάλι, καθώς κινούνται προς την έξοδο. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται το υγρό που έχει αρχική συγκέντρωση σε διαλύτη ίση με c_0 και με μπλε χρώμα το υγρό με συγκέντρωση ίση με 0, ενώ τα ενδιάμεσα χρώματα υποδηλώνουν συγκέντρωση διαλύματος μεταξύ 0 και c_0.



Εικόνα 56. Τριδιάστατο πρόβλημα ανάμιξης δύο υγρών σε αγωγό τετραγωνικής διατομής.

Οι εξισώσεις που διέπουν το μοντέλο είναι η εξίσωση διατήρησης συνέχειας και οι εξισώσεις Navier-Stokes για το πεδίο της ροής, καθώς και η εξίσωση διατήρησης της μάζας του διαλυμένου συστατικού για το πεδίο της συγκέντρωσης. Το πρόβλημα επιλύεται σε μόνιμη κατάσταση. Παρακάτω παρουσιάζονται οι εξισώσεις του μοντέλου.

Εξίσωση συνέχειας για μόνιμη και ασυμπίεστη ροή

$$\rho\nabla\mathbf{u}=0 \qquad (47)$$

όπου $\mathbf{u}$ είναι το διάνυσμα της ταχύτητας του υγρού στο κανάλι.

Εξισώσεις Navier-Stokes για μόνιμη και ασυμπίεση ροή (Νευτωνικού ρευστού)

$$\rho(\mathbf{u}\nabla)\mathbf{u}=\nabla\left[-p\mathbf{I}+\mu\left(\nabla\mathbf{u}+(\nabla\mathbf{u})^{T}\right)\right] \qquad (48)$$

όπου ρ και μ είναι η πυκνότητα και το δυναμικό ιξώδες του υγρού και p είναι η υδροστατική πίεση.

Εξίσωση διατήρησης της μάζας του διαλυμένου συστατικού σε μόνιμη κατάσταση

$$\nabla\cdot(-D\nabla C)+\mathbf{u}\cdot\nabla C=0 \qquad (49)$$

όπου C και D είναι η συγκέντρωση και ο συντελεστής διάχυσης του συστατικού.

2.1.2.1 Οριακές συνθήκες

Οι οριακές συνθήκες περιλαμβάνουν τις συνοριακές συνθήκες στις εισόδους των καναλιών, στην έξοδο και στα τοιχώματα του καναλιού.

Σε κάθε <u>*είσοδο*</u> καναλιού εφαρμόζεται προφίλ ταχυτήτας που αντιστοιχεί σε πλήρως ανεπτυγμένη ροή και σταθερή τιμή συγκέντρωσης (0 αν η εισερχόμενη ροή περιέχει μόνο διαλύτη και c_0 αν η εισερχόμενη ροή περιέχει και διαλυμένο συστατικό).

Στην <u>*έξοδο*</u> του καναλιού του μικροαναμίκτη οι κλίσεις των μεταβλητών της ταχύτητας και της συγκέντρωσης σε διεύθυνση κάθετη στην έξοδο θεωρούνται μηδενικές.

Τέλος, στα <u>*τοιχώματα του καναλιού*</u> εφαρμόζεται η συνθήκη μη ολίσθησης, ενώ η κλίση της συγκέντρωσης σε διεύθυνση κάθετη στα τοιχώματα θεωρείται μηδενική.

2.2 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΛΥΣΗ ΜΕ ΤΟ FLUENT

Για την επίλυση των εξισώσεων με το υπολογιστικό πακέτο ANSYS Fluent (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA), το οποίο εφαρμόζει τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων ελέγχου, χρησιμοποιήθηκε η Version 6.2.16. Η διαδικασία επίλυσης του προβλήματος έχει τα ακόλουθα στάδια: α) Δημιουργία γεωμετρίας και πλέγματος, β) επιβολή εξισώσεων και συνοριακών συνθηκών, γ) επίλυση και δ) ανεξαρτησία πλέγματος.

2.2.1 Δημιουργία γεωμετρίας και πλέγματος

Η γεωμετρία του κάθε προβλήματος σχεδιάστηκε αρχικά στο σχεδιαστικό πρόγραμμα AutoCAD 2014 (Autodesk Inc), από το οποίο έγινε εξαγωγή και αποθήκευση σε αρχείο SAT (Standard ACIS Text) της Spatial. Τα αρχεία SAT είναι αρχεία σε μορφή κειμένου ASCII στα οποία αποθηκεύονται πληροφορίες τριδιάστατης γεωμετρίας σε μία τυποποιημένη μορφή και χρησιμοποιούνται για την ανταλλαγή δεδομένων μεταξύ πολλαπλών συστημάτων. Τα αρχεία αυτά έγιναν εισαγωγή στο πρόγραμμα Gambit 2.2.30 στο οποίο δημιουργήθηκε το πλέγμα και εξάχθηκαν αρχεία MSH. Τα αρχεία MSH είναι επίσης σε μορφή ASCII και περιέχουν όλες τις πληροφορίες για τις συντεταγμένες των κόμβων, τον τρόπο με τον οποίο συνδέονται οι κόμβοι μεταξύ τους για να σχηματίσουν επιφάνειες και κελιά,

καθώς και τους τύπους και τους αριθμούς ζωνών όλων των επιφανειών (για παράδειγμα εάν είναι τοιχώματα της γεωμετρίας ή είσοδοι ή μία επιφάνεια αποτελεί συμμετρία της γεωμετρίας). Δεν περιέχουν όμως πληροφορίες για τις οριακές συνθήκες ή παραμέτρους για τη ροή και την επίλυση των εξισώσεων. Τα αρχεία αυτά εισάγονται στον υπολογιστικό πακέτο Fluent, στο οποίο προστίθενται οι οριακές συνθήκες και όλες οι παράμετροι για τη ροή και το σχήμα επίλυσης των εξισώσεων.

2.2.2 Επιβολή εξισώσεων και οριακών συνθηκών

Το στάδιο αυτό αφορά τις εξισώσεις που διέπουν το πρόβλημα και τις οριακές συνθήκες που συζητήθηκαν στην παράγραφο 2.1.2, καθώς και το σχήμα του χρησιμοποιείται για την επίλυση των εξισώσεων.

2.2.3 Μέθοδος διακριτοποίησης και επιλυτής του FLUENT

Η επίλυση των εξισώσεων της ροής που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενη παράγραφο (βλ. §2.1.2) δεν δύναται να λυθούν αναλυτικά [104]. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυσή τους. Οι αριθμητικές μέθοδοι συνίστανται στη μετατροπή των διαφορικών εξισώσεων, με κατάλληλα σχήματα διακριτοποίησης (discretisation schemes), σε σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων που μπορεί να επιλυθεί.

Πιο συγκεκριμένα, αν φ είναι η μεταβλητή που μας ενδιαφέρει, η αριθμητική επίλυση συνίσταται στην εύρεση ενός συνόλου αριθμητικών τιμών από τις οποίες μπορεί να προκύψει η κατανομή της φ στο πεδίο ροής. Για την κατάληξη σε τιμές σε συγκεκριμένα πλεγματικά σημεία, αντικαθίστανται οι πληροφορίες που δίνουν οι ακριβείς διαφορικές εξισώσεις με διακριτές μεμονωμένες τιμές. Έτσι πραγματοποιείται η διακριτοποίηση της κατανομής της φ.

Οι αλγεβρικές εξισώσεις που περιέχουν τους αγνώστους σε συγκεκριμένα πλεγματικά σημεία προκύπτουν από τις διαφορικές εξισώσεις που ελέγχουν την μεταφερόμενη ποσότητα φ.

Η διαδικασία επίλυσης περιλαμβάνει υποδιαίρεση του υπολογιστικού πεδίου σε μικρότερες υποπεριοχές, έτσι ώστε σε κάθε μία από αυτές να υποτίθεται ξεχωριστό προφίλ. Η συστηματική διακριτοποίηση του χώρου και των εξαρτημένων μεταβλητών καθιστούν εφικτή την αντικατάσταση των διαφορικών εξισώσεων από απλές αλγεβρικές εξισώσεις. Η εξίσωση διακριτοποίησης είναι μια αλγεβρική εξίσωση που προέρχεται από μια διαφορική εξίσωση και μεταφέρει όσο το δυνατόν επαρκέστερα το φυσικό νόημα που εκφράζει αυτή. Όσο ο αριθμός των διακριτών σημείων του πλέγματος αυξάνεται, η λύση που επιδίδουν οι εξισώσεις διακριτοποίησης πλησιάζει την ακριβή λύση που θα έδιναν οι διαφορικές εξισώσεις.

Στην βιβλιογραφία συναντώνται τρεις μέθοδοι διακριτοποίησης:

- Η μέθοδος των *πεπερασμένων όγκων ελέγχου* (Finite Volume Method, FVM), η οποία ανήκει στις ολοκληρωτικές μεθόδους (integral methods).

- Η μέθοδος των *πεπερασμένων διαφορών* (Finite Difference Method, FDM), η οποία ανήκει στις μη ολοκληρωτικές μεθόδους (non-integral methods).

- Η μέθοδος των *πεπερασμένων διαφορών* (Finite Element Method, FEM).

Το FLUENT υλοποιεί τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων, η οποία αναλύεται στην παράγραφο 2.4.

2.2.4 Ανεξαρτησία πλέγματος

Η αριθμητική λύση ενός υπολογιστικού προβλήματος εξαρτάται από την πύκνωση του πλέγματος που χρησιμοποιείται. Όσο πυκνώνει το πλέγμα τόσο η λύση πλησιάζει στην πραγματική. Όμως από ένα βαθμό πύκνωσης και πλέον η λύση αλλάζει ελάχιστα ώστε να θεωρείται σταθερή. Όταν λοιπόν, βρεθεί η κατάλληλη πύκνωση πέρα από την οποία οποιαδήποτε επιπλέον πύκνωση δεν επιφέρει αλλαγές στη λύση, η λύση θεωρείται ανεξάρτητη του θεωρούμενου αριθμητικού πλέγματος.

2.3 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΛΥΣΗ ΜΕ ΤΟ COMSOL

Η διαδικασία επίλυσης μέσω του υπολογιστικού πακέτου Comsol έγινε με τον ίδιο τρόπο, όπως και στην περίπτωση του Fluent, με τη διαφορά ότι η γεωμετρία και το πλέγμα δημιουργήθηκαν στο Comsol και όχι με τη χρήση άλλων προγραμμάτων. Το Comsol έχει επίσης τη δυνατότητα εισαγωγής της γεωμετρίας μέσω εξαγόμενων αρχείων από CAD προγράμματα, το τελικό όμως πλέγμα γίνεται στο ίδιο το πρόγραμμα. Επιπρόσθετα το Comsol διαθέτει τη δυνατότητα «LiveLink» με αρκετά CAD προγράμματα όπως το AutoCAD, Inventor και άλλα, με την οποία δημιουργείται άμεση σύνδεση των προγραμμάτων αυτών με το Comsol. Ουσιαστικά από σημαίνει ότι η γεωμετρία συνδέεται άμεσα με το Comsol κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της σε κάποιο πρόγραμμα CAD χωρίς να απαιτείται εξαγωγή και εισαγωγή αρχείου. Παρόλα αυτά όμως το Comsol διαθέτει ένα πολύ φιλικό στο χρήστη περιβάλλον για σχεδίαση της γεωμετρίας και επιπλέον τη δυνατότητα παραμετροποίησης της. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις που μελετάται η βελτιστοποίηση παραμέτρων της γεωμετρίας.

2.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΩΝ ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

Κατά τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων οι διακριτοποιημένες εξισώσεις που προκύπτουν εκφράζουν την αρχή διατήρησης της μεταβλητής φ για τον πεπερασμένο όγκο ελέγχου. Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα της ανάλυσης με τη μέθοδο αυτή είναι ότι η προκύπτουσα λύση θα εμπεριέχει την εφαρμογή επακριβώς της εξίσωσης διατήρησης ποσοτήτων όπως η μάζα, η ορμή, και η ενέργεια σε οποιοδήποτε υποσύνολο του υπολογιστικού πλέγματος και στο σύνολο του πλέγματος.

Η γενική εξίσωση μεταφοράς της μεταβλητής φ στον όγκο ελέγχου V με σύνορο την επιφάνεια A είναι:

$$\frac{\partial}{\partial t}[\rho\varphi]\Delta V + \iint (\rho\vec{u}\varphi - \Gamma_{\varphi} grad\varphi)\vec{n}dA = [S_{\varphi}]\Delta V \qquad (50)$$

Όπου $\vec{n}$ είναι το μοναδιαίο κάθετο διάνυσμα στην επιφάνεια A και Γ_{φ}[2] είναι ο συντελεστής εναλλαγής. Οι αγκύλες συμβολίζουν τη μέση τιμή μιας ποσότητας στον όγκο ελέγχου. Για παράδειγμα: $[\varphi] = \frac{1}{\Delta V}\iiint_V \varphi dV$.

[2] Συνήθως, αντί του **Γ** χρησιμοποιείται ο συντελεστής διάχυσης $D=\Gamma/\rho$.

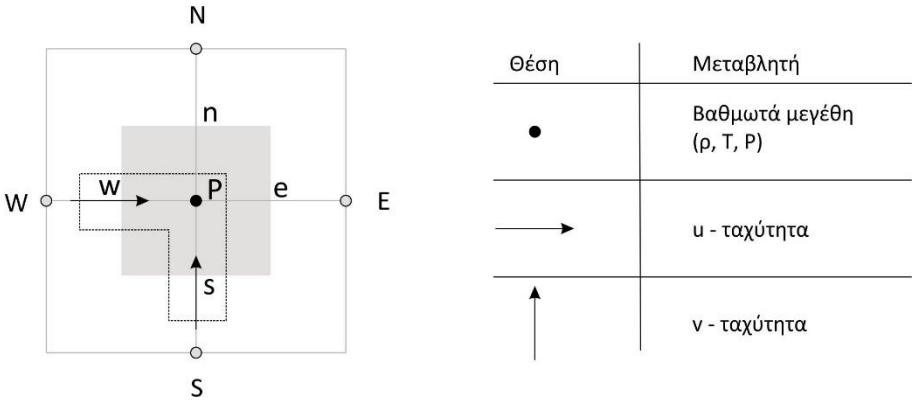
2.4.1 Πλέγμα και όγκοι ελέγχου

Η θεωρητική ανάλυση γίνεται σε διδιάστατο πεδίο για ευκολία στην παρουσίαση της μεθόδου. Στην παρούσα εργασία, το πρόβλημα αντιμετωπίζεται σε τριδιάστατο πεδίο, όπου οι εξισώσεις διατήρησης προκύπτουν με παρόμοιο τρόπο όπως και στο διδιάστατο πεδίο.

Η ολοκλήρωση του επιφανειακού ολοκληρώματος στην εξίσωση 50 απαιτεί τον ορισμό των όγκων ελέγχου [104]. Για το σκοπό αυτό, το πεδίο χωρίζεται σε πεπερασμένους όγκους τυχαίου μεγέθους αλλά τοπολογικά καρτεσιανού σχήματος. Στο εσωτερικό του όγκου ελέγχου ορίζεται το σημείο P (εικόνα 57), όπου αποθηκεύονται οι τιμές των βαθμωτών μεγεθών ρ, T, και P. Για τη δημιουργία του πλέγματος ορίζεται η θέση των κόμβων του πλέγματος (σημεία αποθήκευσης βαθμωτών μεταβλητών). Στη συνέχεια, στη μέση της απόστασης δύο κόμβων και κάθετα στη γραμμή που τους ενώνει, χαράσσονται τα μέτωπα των όγκων ελέγχου (εικόνα 57). Με την μέθοδο αυτή, όταν το πλέγμα είναι ανομοιόμορφο τα υπολογιστικά σημεία δεν βρίσκονται στο κέντρο των όγκων ελέγχου. Στα μέτωπα των όγκων ελέγχου αποθηκεύονται τα διανυσματικά μεγέθη.

Οι τιμές των ταχυτήτων *u*, *v* αποθηκεύονται στα μέτωπα των όγκων ελέγχου (*w*, *s* στην εικόνα 57). Οι όγκοι ελέγχου των ταχυτήτων είναι κατά συνέπεια μετατοπισμένοι προς τα πίσω ως προς τους όγκους ελέγχου των βαθμωτών μεγεθών. Η τριάδα των σημείων P, *w*, *s* έχει στη μνήμη του υπολογιστή την ίδια θέση αναφοράς.

Η πρακτική αυτή ορίζει τρία σύνολα όγκων ελέγχου. Ένα για τα βαθμωτά μεγέθη, ένα για τις *u*-ταχύτητες και ένα για τις *v*-ταχύτητες.



Εικόνα 57. Στοιχειώδης όγκος ελέγχου διδιάστατου πλέγματος. Διακρίνονται οι κόμβοι που ορίζουν τα μέτωπα του όγκου ελέγχου, καθώς και το μετατοπισμένο πλέγμα.

2.4.1.1 Διακριτοποίηση της εξίσωσης μεταφοράς

Εφαρμόζοντας τη γενική ολοκληρωτική εξίσωση μεταφοράς στον όγκο ελέγχου της εικόνας 57, προκύπτει:

$$\frac{d}{dt}[\rho\varphi]V_P + g_e - g_w + g_n - g_s = [S_\varphi]V_P \qquad (51)$$

Όπου για παράδειγμα η ροή της φ από την ανατολική επιφάνεια του όγκου ελέγχου θα είναι ίση με:

$$g_e = \iint_{A_e} (\rho u\varphi - \Gamma \frac{\partial \varphi}{\partial x}) dA_e \qquad (52)$$

2.4.1.2 Παραδοχές

Η διακριτοποίηση της εξίσωσης μεταφοράς, στη μορφή της εξίσωσης (51) επιτυγχάνεται βάσει των παρακάτω παραδοχών.

- Ομοιόμορφη κατανομή των διάφορων ποσοτήτων στον όγκο ελέγχου:

$$[\rho\varphi]V_P = \rho_P\varphi_P V_P \qquad (53)$$

$$[S_\varphi]V_P = S_{\varphi,P}V_P \qquad (54)$$

- Ομοιόμορφη κατανομή στα μέτωπα του όγκου ελέγχου. Για παράδειγμα, η ροή της ποσότητας φ από την ανατολική επιφάνεια του όγκου ελέγχου θα είναι:

$$g_e = (\rho u)_e A_e\varphi_e - \Gamma_e A_e[\frac{\partial\varphi}{\partial x}]_e = CE + DE \qquad (55)$$

- Χρησιμοποιείται πρώτης τάξης προσέγγιση με ανάντη διαφορές του όρου της χρονικής παραγώγου στην περίπτωση που γίνεται επίλυση σε μεταβατική κατάσταση:

$$\frac{d}{dt}[\rho\varphi]V_P = \frac{d}{dt}[\rho_P\varphi_P]V_P = \frac{(\rho_P\varphi_P - \rho_P{}^0\varphi_P{}^0)V_P}{\Delta t} \qquad (56)$$

Όπου με δείκτη "0" συμβολίζεται η τιμή της μεταβλητής στο προηγούμενο χρονικό βήμα. Όταν πρόκειται για μόνιμες συνθήκες ο πρώτος όρος της εξίσωσης (51) απαλείφεται.

Με τις παραπάνω παραδοχές, η εξίσωση μεταφοράς λαμβάνει την παρακάτω μορφή.

$$\frac{(\rho_P\varphi_P - \rho_P{}^0\varphi_P{}^0)V_P}{\Delta t} + (CE + DE) - (CW + DW) + (CN + DN) - (CS + DS) = S_{\varphi,P}V_P \qquad (57)$$

όπου:

$$CE = (\rho u)_e A_e\varphi_e \ , \quad DE = -\Gamma_e A_e \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_e$$

$$CW = (\rho u)_w A_w\varphi_w \ , \quad DW = -\Gamma_w A_w \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_w$$

$$CN = (\rho u)_n A_n\varphi_n \ , \quad DN = -\Gamma_n A_n \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_n \qquad (58)$$

$$CS = (\rho u)_s A_s\varphi_s \ , \quad DS = -\Gamma_s A_s \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_s$$

Στον υπολογισμό των όρων μέσω των επιφανειών του όγκου ελέγχου γίνεται προσπάθεια να ικανοποιείται η συντηρητική ιδιότητα, έτσι ώστε το ισοζύγιο της φυσικής ποσότητας να ισχύει γύρω από κάθε πεπερασμένη περιοχή και όχι σε ένα σημείο μόνο. Πράγματι, το αριθμητικό σχήμα που προκύπτει από την 51 με αντικατάσταση της ολοκληρωμένης έκφρασης από την 52 κατέχει τη

συντηρητική ιδιότητα[3], εάν στο σχηματισμό των αλγεβρικών εξισώσεων στον όγκο αναφοράς που περιβάλει το σημείο P (εικόνα 57), οι εκφράσεις για τις ροές μάζας, ορμής ή ενέργειας, είναι ίδιες με τις εκφράσεις που προκύπτουν αν ως όγκος αναφοράς θεωρηθεί αυτός που περιβάλει το σημείο E.

Όταν η εξαρτημένη μεταβλητή φ συμπίπτει με κάποια από τις συνιστώσες της ταχύτητας (u, v), οι όροι της συναγωγής (CE, CW, CN, CS) είναι μη γραμμικοί. Για τη γραμμικοποίηση των όρων αυτών, η πρώτη ταχύτητα (ταχύτητα συναγωγής) θεωρείται γνωστή και η δεύτερη (μεταφερόμενη ποσότητα) ως άγνωστη. Η προσέγγιση αυτή αντιστοιχεί άμεσα στον τρόπο που αντιμετωπίζονται οι όροι αυτοί κατά την επίλυση των βαθμωτών μεγεθών. Για να είναι όμως τότε δυνατή η επίλυση των εξισώσεων απαιτείται μια επαναληπτική διαδικασία.

Οι τιμές της πυκνότητας ρ και του συντελεστή εναλλαγής $\mathbf{\Gamma}$ (transport property)[4] στα μέτωπα των όγκων ελέγχου υπολογίζονται με γραμμική παρεμβολή. Στην περίπτωση που οι συντελεστές εναλλαγής παρουσιάζουν ασυνέχειες στα μέτωπα των όγκων ελέγχου είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί ο αρμονικός μέσος των τιμών, δηλαδή:

$$\Gamma_e = \frac{2\Gamma_P \Gamma_E}{\Gamma_P + \Gamma_E} \qquad (59)$$

2.4.1.3 Όροι συναγωγής και διάχυσης

Για την πλήρη διακριτοποίηση της εξίσωσης μεταφοράς απαιτείται ο υπολογισμός των τιμών της μεταβλητής φ και των παραγώγων της στα μέτωπα των όγκων ελέγχου e, w, n, s ως συνάρτηση των τιμών της στα υπολογιστικά σημεία E, W, N, S. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται συνήθως είναι το σχήμα των ανάντη διαφορών, το σχήμα των κεντρικών διαφορών και το υβριδικό σχήμα. Το υβριδικό σχήμα χρησιμοποιείται έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα μειονεκτήματα των ανάντη και κεντρικών διαφορών και να γίνει χρήση των πλεονεκτημάτων τους. Η ανάλυση των σχημάτων θα γίνει στο μονοδιάστατο πρόβλημα ροής, καθώς η επέκταση σε περισσότερες διαστάσεις είναι ανάλογη.

Σχήμα κεντρικών διαφορών

Στο σχήμα κεντρικών διαφορών γίνεται η υπόθεση της γραμμικής κατανομής της ποσότητας φ γύρω από τα μέτωπα των όγκων ελέγχου. Για παράδειγμα η τιμή της φ και η πρώτη παράγωγος της στο δυτικό μέτωπο του όγκου ελέγχου δίνονται από τις σχέσεις:

$$\varphi_w = 0.5\left(\varphi_W + \varphi_P\right) \qquad (60)$$

[3] Μία εξίσωση διατήρησης είναι γραμμένη σε *συντηρητική μορφή* (conservative form) όταν οι συντελεστές των παραγώγων που εμφανίζονται στην εξίσωση είναι σταθερές ποσότητες. Εάν οι συντελεστές των παραγώγων είναι μεταβλητές ποσότητες τότε δεν θα πρέπει οι παράγωγοί τους να εμφανίζονται στην εξίσωση. Για παράδειγμα οι δύο παρακάτω εξισώσεις είναι η συντηρητική και μη-συντηρητική μορφής της εξίσωσης συνέχειας.

Συντηρητική μορφή: $\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho u}{\partial x} + \frac{\partial \rho v}{\partial y} + \frac{\partial \rho w}{\partial z} = 0$

Μη συντηρητική μορφή: $\frac{\partial \rho}{\partial t} + u\frac{\partial \rho}{\partial x} + v\frac{\partial \rho}{\partial y} + w\frac{\partial \rho}{\partial z} + \rho\frac{\partial u}{\partial x} + \rho\frac{\partial v}{\partial y} + \rho\frac{\partial w}{\partial z} = 0$

[4] Ο συντελεστής εναλλαγής συνδέεται με τον συντελεστή διάχυσης μέσω της σχέσης $D=\mathbf{\Gamma}/\rho$.

$$\left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_w = \frac{\varphi_P - \varphi_W}{\Delta x} \qquad (61)$$

Η ολοκληρωμένη εξίσωση μεταφοράς για μονοδιάστατη, μόνιμη κατάσταση ροή γράφεται:

$$CE + DE - CW - DW = S_{\varphi,P}V_P \qquad (62)$$

ή

$$(\rho u)_e A_e \varphi_e - \Gamma_e A_e \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_e - (\rho u)_w A_w \varphi_w + \Gamma_w A_w \left.\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right|_w = S_{\varphi,P}V_P \qquad (63)$$

Μετά από αντικατάσταση των τιμών της φ και των παραγώγων στα μέτωπα των όγκων ελέγχου, προκύπτει:

$$A_P\varphi_P = A_E\varphi_E + A_W\varphi_W + S_{\varphi,P}V_P \qquad (64)$$

Όπου

$$A_E = D_e - 0.5C_e\ ,\quad A_W = D_w + 0.5C_w\ ,\quad A_P = A_E + A_W + \left(C_e - C_w\right) \qquad (65)$$

Με C_e, C_w, D_e και D_w να είναι:

$$\begin{aligned} C_e &= (\rho u)_e A_e \varphi_e\ ,\quad C_w = (\rho u)_w A_w \varphi_w \\ D_e &= \frac{\Gamma_e}{x_E - x_P} A_e\ ,\quad D_w = \frac{\Gamma_w}{x_P - x_W} A_w \end{aligned} \qquad (66)$$

Όταν ισχύει η διατήρηση της μάζας, δηλαδή όταν έχει συγκλίνει ο αλγόριθμος θα ισχύει:

$$C_e - C_w = 0$$

Που είναι η εξίσωση συνέχειας, και συνεπώς:

$$A_P = A_E + A_W \qquad (67)$$

Σχήμα ανάντη διαφορών

Συνήθως για τους όρους συναγωγής χρησιμοποιείται το σχήμα των ανάντη διαφορών. Σύμφωνα με το σχήμα αυτό η τιμή της φ στο δυτικό μέτωπο ορίζεται ως ακολούθως:

$$\varphi_w = \begin{cases} \varphi_W, \text{ όταν } u_w \geq 0 \\ \varphi_P, \text{ όταν } u_w < 0 \end{cases} \qquad (68)$$

Ενώ η παράγωγος της παραμένει όπως στο σχήμα των κεντρικών διαφορών.

Η ολοκληρωμένη εξίσωση μεταφοράς για το μονοδιάστατο, μόνιμης κατάστασης πρόβλημα γράφεται:

$$CE + DE - CW - DW = S_{\varphi,P} V_P \Rightarrow$$

$$C_e\varphi_e + D_e(\varphi_P - \varphi_E) - C_w\varphi_w - D_w(\varphi_W - \varphi_P) = S_{\varphi,P} V_P \quad (69)$$

Κάνοντας τις αντίστοιχες πράξεις η παραπάνω σχέση μπορεί να γραφεί στη μορφή της εξίσωσης (64) όπως και στην περίπτωση των κεντρικών διαφορών. Όπου όμως εδώ είναι:

$$A_E = D_e + \max\left[-C_e, 0\right], \quad A_W = D_w + \max\left[C_w, 0\right], \quad A_P = A_E + A_W + \left[C_e - C_w\right] \quad (70)$$

Ψευτοδιάχυση

Η διακριτοποίηση της εξίσωσης μεταφοράς εισάγει μία αριθμητικού τύπου διάχυση στα προβλήματα ροής. Έστω ροή από W → E και $A_e = A_w = 1$, τότε τα δύο παραπάνω σχήματα δίνουν τα παρακάτω:

Κεντρικές διαφορές	**Ανάντη διαφορές**
$A_E = \frac{\Gamma_e}{\Delta x} - 0.5(\rho u)_e$	$A_E = \frac{\Gamma_e}{\Delta x}$
$A_W = \frac{\Gamma_w}{\Delta x} + 0.5(\rho u)_w$	$A_W = \frac{\Gamma_w}{\Delta x} + (\rho u)_w$

Πίνακας 1. Κεντρικές και ανάντη διαφορές, εισαγωγή ψευτοδιάχυσης.

Από τις σχέσεις αυτές φαίνεται ότι το σχήμα των ανάντη διαφορών έχει σε σχέση με τις κεντρικές διαφορές αυξημένους συντελεστές κατά $0.5(\rho u)$, εμφανίζεται δηλαδή ένας όρος ψευτοδιάχυσης (False Diffusion) ίσος με:

$$\Delta D_e = 0.5(\rho u)\varphi = 0.5(\rho u)\frac{\Delta x}{\Delta x}\varphi = \Delta\Gamma_e \frac{\partial\varphi}{\partial x} \quad (71)$$

Όπου:

$$\Delta\Gamma_e = 0.5(\rho u)\Delta x \text{ = συντελεστής ψευτοδιάχυσης} \quad (72)$$

Η σχέση (56) μπορεί να γραφτεί με διαφορετική μορφή εισάγοντας τον αριθμό Pe, ο οποίος ορίζεται ως ακολούθως:

$$Pe = \frac{C_i}{D_i} \quad (73)$$

Όπου $C_i = A_i u_i \rho_i$ και $D_i = \frac{(\Gamma_j)_i A_i}{\delta_i}$ με A_i να είναι η επιφάνεια του μετώπου i και δ_i η απόσταση του κέντρου από το μέτωπο. Το D_i εκφράζει τη διάχυση και το C_i τη συναγωγή στο τοπικό σημείο i.

Ο τοπικός αριθμό Pe_c μπορεί να γραφτεί

$$Pe_c = \frac{\rho u \Delta x}{\Gamma}. \quad (74)$$

Επομένως, ο συντελεστής ψευτοδιάχυσης γίνεται

$$\Delta\Gamma_e = 0.5Pe_c . \qquad (75)$$

Ο αριθμός Pe από φυσικής απόψεως εκφράζει τη σχετική ένταση της συναγωγής προς τη διάχυση. Μεγάλος αριθμός Pe σημαίνει ότι η μεταφορά της φ με συναγωγή είναι πιο σημαντική από εκείνη λόγω διάχυσης και ότι η ανάντη είναι η πιο πιθανή μεταφερόμενη τιμή της φ.

Γενικά, ψευτοδιάχυση εμφανίζεται πάντα σε διακριτά αριθμητικά σχήματα λόγω σφαλμάτων αποκοπής, γίνεται όμως εντονότερη όταν χειρίζονται διδιάστατα και τριδιάστατα προβλήματα ως τοπικά μονοδιάστατα.

Υβριδικό σχήμα

Για την εκμετάλλευση των πλεονεκτημάτων των κεντρικών και των ανάντη διαφορών και ταυτόχρονα για να ελαχιστοποιηθούν τα μειονεκτήματα τους, εισάγεται το υβριδικό σχήμα.

Στο υβριδικό σχήμα η προσέγγιση των τιμών της φ στα μέτωπα του όγκου ελέγχου (φ_e, φ_w) είναι συνάρτηση της απόλυτης τιμής του τοπικού αριθμού Pe_c.

Για τον αριθμό Pe ισχύουν:

- Όταν $|Pe| \le 2$ χρησιμοποιείται το σχήμα των κεντρικών διαφορών, σύμφωνα με το οποίο η τιμή της φ μεταβάλλεται γραμμικά από το ένα πλεγματικό σημείο στο άλλο.

- Όταν $|Pe| > 2$ χρησιμοποιείται το σχήμα των ανάντη διαφορών, σύμφωνα με το οποίο η τιμή της φ στο μέτωπο ισούται με την τιμή στο κεντρικό πλεγματικό σημείο που βρίσκεται στο ανάντη της διεπιφάνειας.

2.4.1.4 Όροι πηγής

Στην γενική μορφή ο όρος της πηγής είναι συνάρτηση της εξαρτημένης μεταβλητής. Για τον χειρισμό του απαιτείται η γραμμικοποίηση του, που σύμφωνα με την εικόνα 58 είναι

$$S_{\varphi,P} = S^*_{\varphi,P} + \frac{dS}{d\varphi}\left(\varphi_P - \varphi^*_P\right) \text{ ή } S_{\varphi,P} = S_U + S_P\varphi_P \qquad (76)$$

Όπου:

$$S_P = \frac{dS}{d\varphi} \text{ και } S_U = S^*_{\varphi,P} + \frac{dS}{d\varphi}\varphi^*_P \qquad (77)$$

Πολλαπλασιάζοντας με τον όγκο V_P η σχέση (76) γίνεται

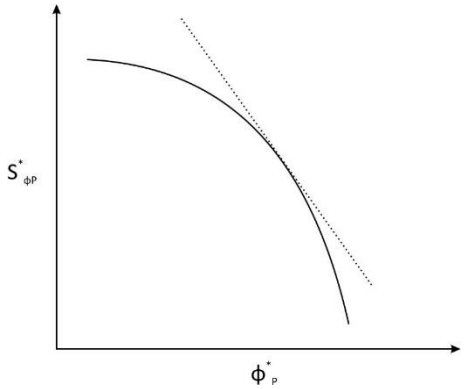
$$S_{\varphi,P}V_P = \left(S_U + S_P\varphi_P\right)V_P = SU + SP\cdot\varphi_P \qquad (78)$$

Όπου:

$$SU = S_U V_P \ , \quad SP = S_P V_P \le 0 \qquad (79)$$

Το S_P, που πολλαπλασιάζει την τιμή του φ_P, μεταφέρεται στο αριστερό μέρος της γενικής εξίσωσης και θεωρείται άγνωστο κάνοντας το σχήμα πιο πεπλεγμένο. Η γραμμικοποίηση του όρου πηγής

γίνεται με αρνητική βαθμίδα έτσι ώστε όταν ο όρος SP μεταφέρεται στο αριστερό σκέλος της γενικής εξίσωσης (64) να είναι πάντα μεγαλύτερος του μηδενός.



Εικόνα 58. Γραμμικοποίηση του όρου πηγής στο σημείο φ^*_P.

Η τελική μορφή της διακριτοποιημένης εξίσωσης μεταφοράς επεκτείνεται εύκολα για το τριδιάστατο πρόβλημα και είναι [104]

$$(A_P - SP)\varphi_P = A_E\varphi_E + A_W\varphi_W + A_N\varphi_N + A_S\varphi_S + A_H\varphi_H + A_L\varphi_L + SU \qquad (80)$$

όπου A_H και A_L είναι οι μεταφερόμενες με συναγωγή και διάχυση ποσότητες φ, από την πάνω και την κάτω z-επιφάνεια του όγκου ελέγχου.

Όπου:

$$\begin{aligned} A_E &= \max[|0,5C_e|, D_e] - 0,5C_e \;, \quad A_W = \max[|0,5C_w|, D_w] + 0,5C_w \\ A_N &= \max[|0,5C_n|, D_n] - 0,5C_n \;, \quad A_S = \max[|0,5C_s|, D_s] + 0,5C_s \\ A_H &= \max[|0,5C_h|, D_h] - 0,5C_h \;, \quad A_L = \max[|0,5C_l|, D_l] + 0,5C_l \end{aligned} \qquad (81)$$

$$A_P = A_E + A_W + A_N + A_S + A_H + A_L + [C_e - C_w + C_n - C_s + C_h - C_l] \qquad (82)$$

2.4.1.5 Αριθμητική σύγκλιση

Στόχος είναι η λήψη ικανοποιητικών και ρεαλιστικών αποτελεσμάτων όσον αφορά τα φυσικά μεγέθη που διέπουν το φαινόμενο και τις εξισώσεις που επιλύονται. Προϋπόθεση της επιτυχούς λύσεως του εκάστοτε προβλήματος με τη μέθοδο των πεπερασμένων όγκων ελέγχου, όπως και των άλλων μεθόδων, είναι η επίτευξη σύγκλισης.

Κριτήρια σύγκλισης

Για να θεωρηθεί ότι υπάρχει αριθμητική σύγκλιση πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω κριτήρια:

- Επίτευξη της απαιτούμενης ακρίβειας, δηλαδή η πτώση των υπολοίπων (residuals) κάτω από μία τιμή που έχει προεπιλεχθεί από το χρήστη και εκφράζει την απαιτούμενη ακρίβεια της σύγκλισης. Η τιμή αυτή στην παρούσα εργασία λαμβάνεται ως το 1/1.000.000 της εισροής για κάθε μεταβλητή που επιλύεται. Τα υπόλοιπα καθορίζονται για κάθε άγνωστη μεταβλητή και είναι το άθροισμα των διαφορών για όλα τα πλεγματικά σημεία.

$$(A_p - SP)\varphi_p - (A_E\varphi_E + A_W\varphi_W + A_N\varphi_N + A_S\varphi_S + A_H\varphi_H + A_L\varphi_L + SU) \qquad (83)$$

- Ανεξαρτησία της λύσης από το πλέγμα, που σημαίνει ότι η λύση έχει επιτευχθεί για κάποιο πλέγμα αν αυτή δε μεταβάλλεται κατά την περαιτέρω πύκνωση του πλέγματος.

2.4.2 Βελτίωση σύγκλισης-υποχαλάρωση

Για την καλύτερη σύγκλιση στα μη γραμμικά προβλήματα χρησιμοποιούνται μέθοδοι υποχαλάρωσης (sub-relaxation) [104, 105]. Η υποχαλάρωση, η οποία ελαττώνει την υπολογισμένη τιμή του φ σε κάθε επανάληψη, είναι απαραίτητη ώστε να αποφεύγεται η απόκλιση κατά την επαναληπτική διαδικασία. Στην επίλυση, που πραγματοποιήθηκε μέσω του Fluent, χρησιμοποιήθηκε η γραμμική μέθοδος υποχαλάρωσης. Σύμφωνα με αυτή την μέθοδο κατά την επαναληπτική διαδικασία ακολουθείται η εξής λογική

$$\varphi^{new} = a\varphi^{new} + (1-a)\varphi^{old}, \qquad (84)$$

όπου φ^{new} η νέα τιμή της φ στο πλεγματικό σημείο, φ^{old} η τιμή της μεταβλητής φ στην προηγούμενη επανάληψη στο ίδιο πλεγματικό σημείο και α ο συντελεστής υποχαλάρωσης, για τον οποίο ισχύει $\alpha \in (0,1)$.

Στην περίπτωση σύγκλισης ο όρος υποχαλάρωσης εξαλείφεται. Στην παρούσα εργασία, οι όροι της υποχαλάρωσης ήταν συνήθως ίσοι με 0.3 για την πίεση και 0.7 για την ορμή, ενώ για την συγκέντρωση του υπό ανάμιξη υγρού ήταν ίσος με την μονάδα, που σημαίνει ότι δεν χρησιμοποιήθηκε καθόλου υποχαλάρωση.

2.4.3 Τελική επίλυση υδροδυναμικού πεδίου

Οι διακριτοποιημένες εξισώσεις διατήρησης για τις μη υδροδυναμικές μεταβλητές (T) γραμμένες για όλα τα πλεγματικά σημεία δημιουργούν ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων το οποίο λύνεται με χρήση αλγόριθμου επίλυσης γραμμικών συστημάτων. Στην περίπτωση των υδροδυναμικών μεταβλητών (P, u, v) χρησιμοποιείται μια πρόσθετη διαδικασία. Ο λόγος είναι ότι οι εξισώσεις ορμής περιέχουν ως άγνωστο και την πίεση. Αν η τελευταία ήταν γνωστή τότε και οι εξισώσεις ορμής θα επιλύονταν με τον ίδιο τρόπο. Όμως η πίεση είναι και αυτή μεταβλητή που πρέπει να υπολογισθεί, πράγμα που δημιουργεί την ανάγκη εισαγωγής ενός αλγόριθμου επίλυσης του υδροδυναμικού πεδίου. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε στο πακέτο Fluent είναι ο αλγόριθμος SIMPLEC. Ο αλγόριθμος SIMPLEC είναι μία παραλλαγή του αλγόριθμου SIMPLE, ο οποίος αναλύεται παρακάτω.

2.4.3.1 Αλγόριθμος SIMPLE

Για την επίλυση μίας ορισμένης μεταβλητής φ, απαιτείται μία εξίσωση όπου η φ να είναι κυρίαρχη μεταβλητή, όλες οι μη υδροδυναμικές μεταβλητές ικανοποιούν αυτή την συνθήκη. Οι συνιστώσες της ταχύτητας επίσης ικανοποιούν αυτή την συνθήκη μέσω των εξισώσεων ορμής. Για την πίεση όμως δεν υπάρχει τέτοια εξίσωση. Στην εξίσωση της συνέχειας δεν εμφανίζεται καθόλου η πίεση. Ό αλγόριθμος SIMPLE (Semi-Implicit Method for Pressure Linked Equations) στηρίζεται στην εκτίμηση ενός πεδίου πίεσης P^* και στη διόρθωση αυτού μέχρι οι ταχύτητες που προκύπτουν να ικανοποιούν την εξίσωση συνέχειας και τις εξισώσεις ορμής. Ο αλγόριθμος αυτός αναπτύχθηκε από τον Καθηγητή Brian Spalding και τον μαθητή του Suhas Patankar στο Imperial College στις αρχές του 1970 [106, 107].

Έστω για παράδειγμα μία εκτίμηση της πίεσης P^*. Το πεδίο ταχυτήτων, που βασίζεται σε αυτήν την εκτίμηση της πίεσης θα είναι το

$$(u^*, v^*, w^*) \quad P = P^* + P' \qquad (85)$$

$$u = u^* + u' \quad (86)$$

όπου P, u είναι οι σωστές (correct) μεταβλητές και P', u' είναι η πίεση και η ταχύτητα διόρθωσης αντίστοιχα.

Για παράδειγμα η u-συνιστώσα που ορίζεται πάνω στο δυτικό μέτωπο του όγκου ελέγχου του κόμβου P, διακριτοποιείται ως ακολούθως:

$$A_P u_P = \sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i + A_{ew}\left(P_W - P_P\right) + S_{u,P} V_P \quad (87)$$

Όπου A_{ew} η επιφάνεια του δυτικού μετώπου και $A_{ew}(P_w\text{-}P_P)$ η δύναμη από τη βαθμίδα που δρα στον όγκο ελέγχου. Με γραμμικοποίηση του όρου πηγής, εξίσωση (78) η εξίσωση (87) γίνεται:

$$\left(A_P - SP_u\right) u_P = \sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i + A_{ew}\left(P_W - P_P\right) + SU_u \quad (88)$$

Τότε η εξίσωση πεπερασμένων όγκων για την u-ορμή μέσω της μεθόδου SIMPLE θα έχει την παρακάτω μορφή:

$$\left(A_P - SP_u\right) u_P^* = \sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i^* + A_{ew}\left(P_W^* - P_P^*\right) + SU_u \quad (89)$$

Αφαιρώντας την παραπάνω εξίσωση από την (88) προκύπτει:

$$A_P u_P' = \sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i' + A_{ew}\left(P_W' - P_P'\right) \quad (90)$$

Στον αλγόριθμο SIMPLE γίνεται η υπόθεση ότι:

$$\sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i' \to 0 \quad (91)$$

Οπότε:

$$A_P u_P' = A_{ew}\left(P_W' - P_P'\right) \quad (92)$$

Η διόρθωση της u-ταχύτητας υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση:

$$u_P' = DU_w\left(P_W' - P_P'\right) \quad (93)$$

Όπου:

$$DU_w = \frac{A_{ew}}{A_P} \quad (94)$$

Επομένως, οι σωστές ταχύτητες θα είναι:

$$u_p = u_P^* + DU_w\left(P_W' - P_P'\right) \qquad (95)$$

Γενικά τα βήματα του αλγόριθμου SIMPLE είναι τα ακόλουθα:

1. Εκτίμηση πεδίου πίεσης P^*
2. Επίλυση εξισώσεων ορμής για (u^*, v^*, w^*)
3. Επίλυση εξίσωσης διόρθωσης πίεσης
4. Υπολογισμός σωστής πίεσης $P=P^*+P'$
5. Διόρθωση ταχυτήτων από τη σχέση $u_w' = u_w^* + DU\left(P_W' - P_P'\right)$
6. Επίλυση της εξίσωσης θερμότητας, εάν επιλύεται, συγκέντρωση συστατικού και λοιπών βαθμωτών μεγεθών
7. Επιστροφή στο βήμα 1, τίθεται $P^*=P$ και επαναλαμβάνονται όλα τα βήματα μέχρι να πραγματοποιηθεί σύγκλιση

2.4.3.2 Αλγόριθμος SIMPLEC

Στον αλγόριθμο SIMPLE αγνοήθηκε ο όρος $\sum A_i u'$, ο οποίος οδηγεί σε μεγαλύτερες τιμές της μεταβλητής P', και επιπλέον αριθμητικά δεν είναι απόλυτα συνεπής. Ο όρος αυτός αγνοείται στο δεξιό μέρος της εξίσωσης (90) και ταυτόχρονα όρος της ίδιας τάξης μεγέθους, που βρίσκεται στο αριστερό μέρος της εξίσωσης, διατηρείται έμμεσα. Οι Van Doormal et al., το 1984, πρότειναν την παράλειψη του όρου αυτού και από τα δύο μέλη της εξίσωσης δίνοντας την παρακάτω εξίσωση:

$$\left(A_P - \sum_{i=\text{γείτονες}} A_i u_i'\right) u_P' = A_{ew}\left(P_W' - P_P'\right) \qquad (96)$$

Ο νέος αυτός αλγόριθμος είναι γνωστός ως αλγόριθμος SIMPLEC.

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ

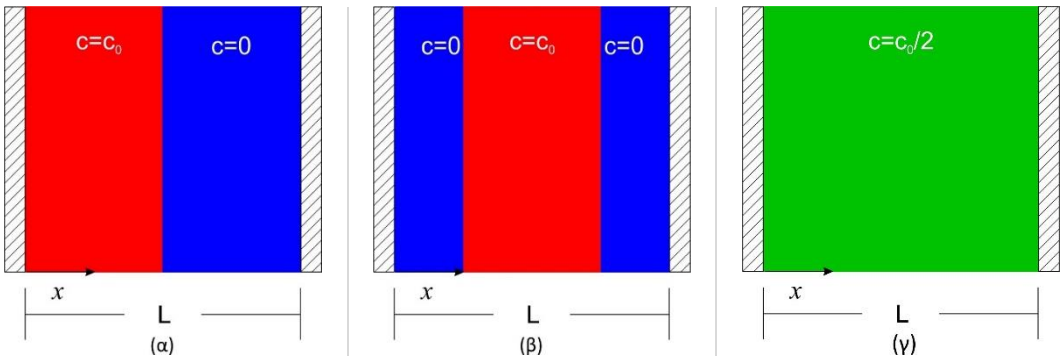
3.1 Εισαγωγη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αποτελέσματα υπολογιστικών μελετών που αφορούν στην επίδραση διαφόρων παραμέτρων στην απόδοση ανάμιξης παθητικών μικροαναμικτών. Πιο συγκεκριμένα, μελετάται η επίδραση του προφίλ συγκέντρωσης στην είσοδο του μικροαναμίκτη και του πλήθους των εισόδων (βλ. §3.2), η σημασία χρήσης μονοδιάστατου, διδιάστατου ή τριδιάστατου μοντέλου σε προβλήματα ανάμιξης (σε ευθύγραμμο μικροαναμίκτη, βλ. §3.3) η επίδραση της γεωμετρίας του μικροαναμίκτη μέσω σύγκρισης της απόδοσης ανάμιξης με διάφορες γεωμετρίες της βιβλιογραφίας (βλ. §3.4 και §3.5) και η επίδραση του αριθμού Re (βλ. §3.5.4).

Μέσα από τις υπολογιστικές μελέτες, υπολογίζεται το συνολικό μήκος μικροαναμίκτη τριών εισόδων με γεωμετρία ζιγκ-ζαγκ για την ενζυμική πέψη του DNA (βλ. §3.4) και προτείνεται ένα απλός (όσον αφορά την κατασκευή του) και αποδοτικός μικροαναμίκτης με γεωμετρία λαβυρίνθου (βλ. §3.5). Οι προτεινόμενοι μικροαναμίκτες κατασκευάστηκαν στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος και αξιολογήθηκαν πειραματικά σε διαδικασία ενζυμικής πέψης DNA και μέσω μικροσκοπίου φθορισμούμε χρήση διαλύματος φθοριεσκίνης. Η κατασκευή, πειραματική αξιολόγηση και η εφαρμογή τους περιγράφονται στο κεφάλαιο 4.

3.2 Η επιδραση του προφιλ συγκεντρωσης στην εισοδο και του αριθμου εισοδων

Στην παράγραφο αυτή μελετήθηκε η επίδραση του προφίλ της συγκέντρωσης (βλ. §2.1.1), καθώς και του αριθμού εισόδων στο χρόνο ανάμιξης. Το φυσικό μοντέλο του προβλήματος αναλύθηκε στον παράγραφο 2.1.1 και φαίνεται στην εικόνα 59. Η μελέτη του αριθμού των εισόδων ουσιαστικά αφορά τη μελέτη μικροαναμικτών πολλαπλών εισόδων και τελικά το σχηματισμό πολυστρωματικής ροής (βλ. §1.4.2.2) σε επίπεδο καθαρής διάχυσης. Στη μελέτη αυτή θεωρήθηκε μήκος γεωμετρίας L = 100 μm και συντελεστής διάχυσης $D = 10^{-10}$ m²/s, ενώ οι τιμές των συγκεντρώσεων στις εισόδους είναι c_0=1 M και 0. Η επίλυση των εξισώσεων έγινε τόσο αναλυτικά (βλ. §2.1.1.4), όσο και αριθμητικά με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών με το σχήμα FTCS (βλ. §2.1.1.5) σε μία διάσταση. Ως μέτρο ανάμιξης θεωρήθηκε ο χρόνος ανάμιξης που ορίστηκε στην παράγραφο 2.1.1.2.

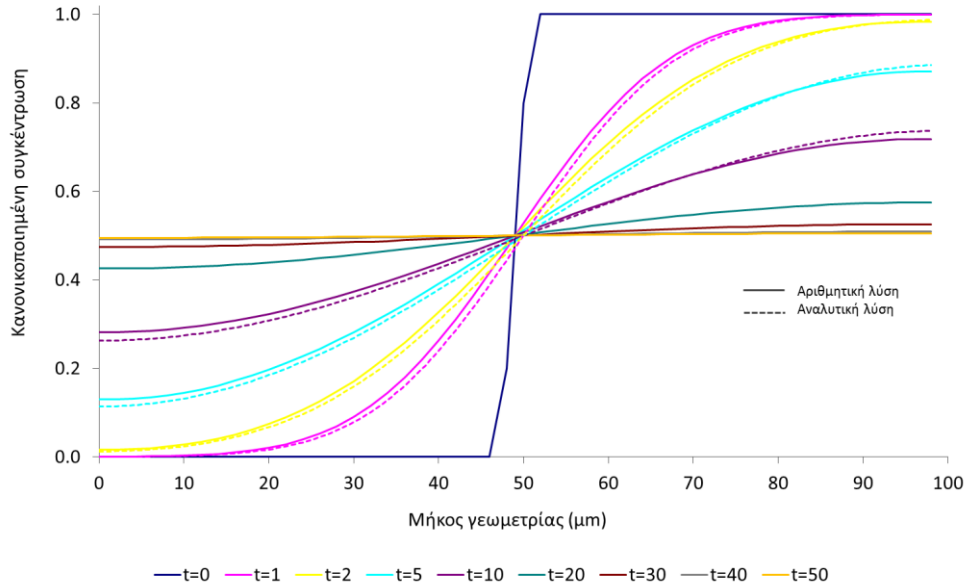


Εικόνα 59. Πρόβλημα ανάμιξης μεταξύ δύο πλακών: α) Στην αριστερή πλευρά υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση c_0 και στη δεξιά διάλυμα με συγκέντρωση 0 («βήμα»), β) Στα πλάγια υπάρχει διάλυμα με αρχική συγκέντρωση 0 και στο κέντρο με συγκέντρωση c_0 («παλμός»), γ) Η κατάληξη μετά από θεωρητικά άπειρο χρόνο, και για τις δύο περιπτώσεις, όταν τα δύο διαλύματα αναμιχθούν πλήρως με τελική συγκέντρωση $c_0/2$.

3.2.1 Προφίλ συγκέντρωσης στην είσοδο

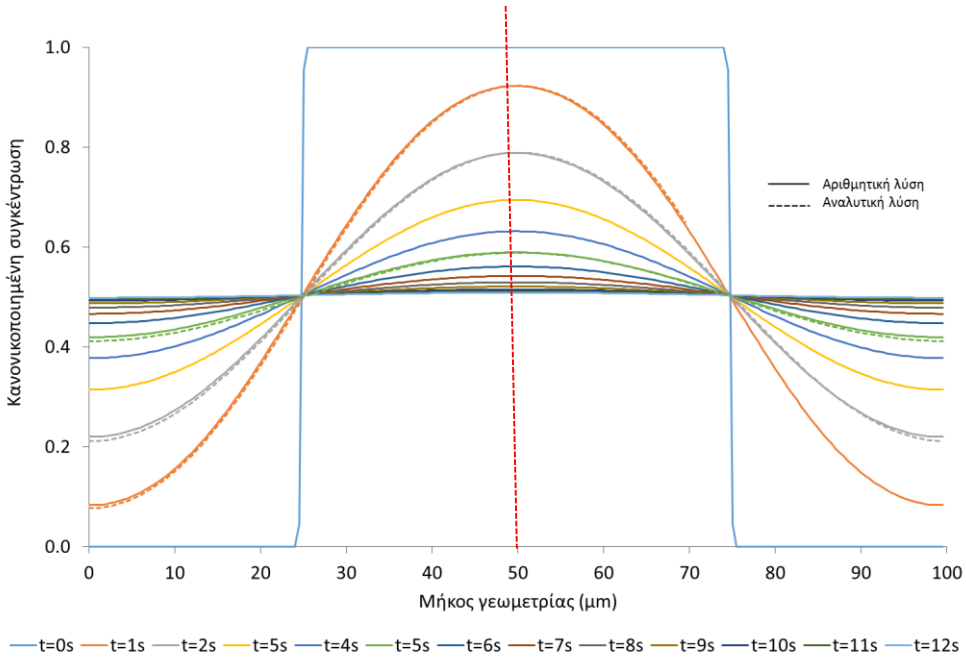
Αρχικά μελετήθηκε το πιο απλό προβλήματος της καθαρής διάχυσης, όπου δύο υγρά βρίσκονται αρχικά το ένα δίπλα στο άλλο και μέσω της διάχυσης σταδιακά αναμιγνύονται. Ουσιαστικά αυτό αντιστοιχεί στο πρόβλημα διάχυσης με αρχικό προφίλ συγκέντρωσης μορφής «βήματος» (εικόνα 59α). Μέσω της σχέσης 41 υπολογίστηκαν αναλυτικά (βλ. §2.1.1.4) τα προφίλ συγκέντρωσης σε διάφορους χρόνους (εικόνα 60, διακεκομμένες γραμμές). Η ανάμιξη θεωρήθηκε πλήρης όταν το προφίλ της συγκέντρωσης είχε τυπική απόκλιση από την πλήρη ανάμιξη ίση με 1%. Το αποτέλεσμα ήταν ανάμιξη σε 56.15 s.

Το ίδιο πρόβλημα λύθηκε και αριθμητικά (βλ. §2.1.1.5) με το αριθμητικό σχήμα FTCS και με πηγαίο κώδικα σε java. Στο σχήμα αυτό ο συντελεστής γ για λόγους ευστάθειας θεωρήθηκε ίσος με 0.045. Τα αποτελέσματα της επίλυσης για διάφορα χρονικά διαστήματα παρουσιάζονται στο διάγραμμα της εικόνας 60 (συνεχείς γραμμές), από όπου φαίνεται πως για την πλήρη ανάμιξη απαιτείται χρόνος ίσος με 50 s. Ο χρόνος αυτός είναι κοντά στο χρόνο που δίνει και η αναλυτική λύση.



Εικόνα 60. Κατανομή της συγκέντρωσης για διάφορους χρόνους που προβλήματος με αρχικό προφίλ μορφής «βήματος». Με διακεκομένη γραμμή φαίνονται τα προφίλ συγκέντρωσης που δίνει η αναλυτική λύση, ενώ η συνεχή γραμμή αφορά την αριθμητική λύση.

Το επόμενο πρόβλημα που μελετήθηκε αφορά το προφίλ της αρχικής συγκέντρωσης σε μορφή «παλμού» (εικόνα 59β). Η αναλυτική, καθώς και η αριθμητική λύση φαίνονται στην εικόνα 61. Οι δύο λύσεις δίνουν σχεδόν τον ίδιο χρόνο ανάμιξης, ίσο με περίπου 12 s, αρκετά μικρότερο από τον αντίστοιχο χρόνο για αρχικό προφίλ συγκέντρωσης μορφής «βήματος». Η ελάττωση του χρόνου ανάμιξης είναι αναμενόμενη διότι το προφίλ συγκέντρωσης μορφής «παλμού» αυξάνει τη διεπιφάνεια μεταξύ των υπό ανάμιξη ρευστών σε σχέση με το αντίστοιχο προφίλ μορφής «βήματος», ενισχύοντας την ανάμιξη.



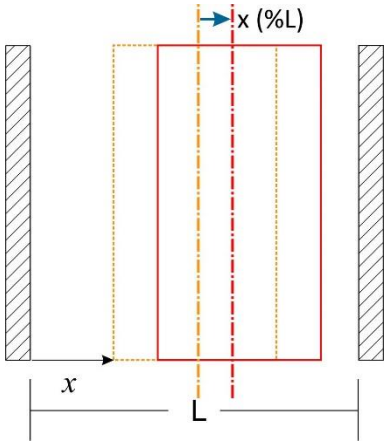
Εικόνα 61. Κατανομή της συγκέντρωσης για διάφορους χρόνους του προβλήματος με αρχικό προφίλ μορφής «παλμού». Με διακεκομμένη γραμμή φαίνονται τα προφίλ συγκέντρωσης που δίνει η αναλυτική λύση, ενώ η συνεχής γραμμή αφορά την αριθμητική λύση.

Έπειτα μελετήθηκε η επίδραση της αλλαγής του προφίλ της συγκέντρωσης, κινούμενο από μορφή «βήματος» σε μορφή «παλμού». Στην εικόνα 62 φαίνονται δύο προφίλ αρχικής συγκέντρωσης. Το πρώτο, φαίνεται με τη διακεκομμένη γραμμή, είναι ένα προφίλ μορφής «παλμού» (βλ. §2.1.1) όπου το διάλυμα με συγκέντρωση 1 βρίσκεται στο κέντρο ενώ δεξιά και αριστερά συμμετρικά βρίσκονται τα διαλύματα με συγκέντρωση 0. Το δεύτερο, φαίνεται με συνεχή γραμμή και είναι το πρώτο προφίλ αλλά μετατοπισμένο κατά x προς τα δεξιά δημιουργώντας έναν ασύμμετρο «παλμό». Το x ορίζεται ως το ποσοστό μετακίνησης του παλμού, δηλαδή όταν το x είναι ίσο με 0 το αρχικό προφίλ είναι συμμετρικού «παλμού», ενώ όταν το x είναι ίσο με 0.5 (ή 50%) το διάλυμα με συγκέντρωση c_0 έχει μετατοπιστεί πλήρως στο δεξιό τοίχωμα δημιουργώντας αρχικό προφίλ μορφής «βήματος». Οι ενδιάμεσες τιμές αναφέρονται σε ένα προφίλ τύπου ασύμμετρου «παλμού».

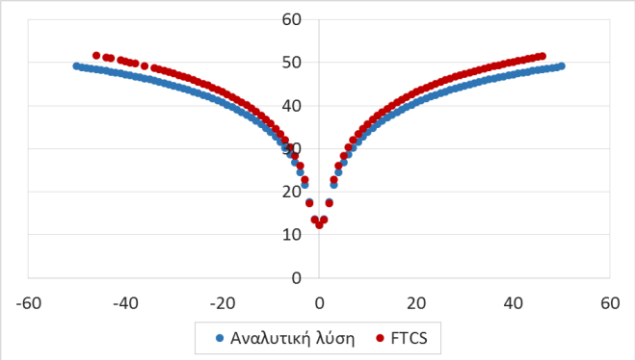
Τα αποτελέσματα για διαφορετικές τιμές του x παρουσιάζονται στην εικόνα 63, όπου παρατηρείται ότι ο μικρότερος δυνατός χρόνος ανάμιξης επιτυγχάνεται με το συμμετρικό προφίλ, δηλαδή με την αρχική συνθήκη μορφής «παλμού». Όσο αυξάνεται η ασυμμετρία και η αρχική συνθήκη πλησιάζει τη μορφή «βήματος», αυξάνεται και ο απαιτούμενος χρόνος ανάμιξης. Συγκεκριμένα, ενώ στην περίπτωση του βήματος (x=0.5) ο χρόνος ανάμιξης είναι περίπου ίσος με 50 s, στην περίπτωση του παλμού (x=0) είναι περίπου 12 s. Ενώ η μείωση του χρόνου ανάμιξης στην περίπτωση του «παλμού» δικαιολογείται από την αύξηση της διεπιφάνειας μεταξύ των υπό ανάμιξη υγρών, η ελαχιστοποίηση όμως του χρόνου στην περίπτωση του συμμετρικού «παλμού» σε σχέση με τους ενδιάμεσους ασύμμετρους «παλμούς» ερμηνεύεται μέσω της καμπύλης του προφίλ της συγκέντρωσης. Στην εικόνα 61 η κόκκινη διακεκομμένη γραμμή βρίσκεται στο κέντρο της γεωμετρίας, κοιτώντας δεξιά και αριστερά της διακρίνονται δύο κατοπτρικά «βήματα». Η ύπαρξη δηλαδή του ενός «παλμού», που σε τριδιάστατη γεωμετρία αντιστοιχεί σε τρεις εισόδους, οδηγεί σε δύο συμμετρικά «βήματα», εντελώς ανεξάρτητα μεταξύ τους λόγω της μηδενικής κλίσης της συγκέντρωσής τους στα σύνορα τους, που «θεωρητικά» σε τριδιάστατη γεωμετρία αντιστοιχεί σε τέσσερις εισόδους. Ουσιαστικά είναι σαν να ισομοιράζεται η ανάμιξη σε δύο αναμίκτες με αρχικό προφίλ μορφής «βήματος». Με αυτό τον τρόπο όχι μόνο αυξάνουμε την διεπιφάνεια, αλλά μειώνουμε και το συνολικό μήκος διάχυσης στο μισό. Στο προφίλ του ασύμμετρου «παλμού» το μήκος διάχυσης ενώ στην μία πλευρά είναι μικρότερο από το

μισό, που ενισχύει την ανάμιξη, στην άλλη πλευρά είναι μεγαλύτερο από το μισό, που επιβραδύνει την ανάμιξη, με αποτέλεσμα η συνολική ενίσχυση να είναι μικρότερη από την περίπτωση του συμμετρικού «παλμού».

Με τη δημιουργία παλμικού προφίλ συγκέντρωσης (x=0) δεν αλλάζει μόνο η μορφή της εισόδου αλλά και ο αριθμός των εισόδων. Στην περίπτωση του βήματος (x=0.5), οι είσοδοι είναι δύο, μία για το διάλυμα με συγκέντρωση 1 και μία για το διάλυμα με συγκέντρωση 0. Ενώ στην περίπτωση του παλμού οι είσοδοι είναι τρεις, μία για το διάλυμα με συγκέντρωση 1 που βρίσκεται στο κέντρο και δύο για το άλλο διάλυμα με συγκέντρωση 0 που βρίσκεται δεξιά και αριστερά της κεντρικής εισόδου. Το επόμενο βήμα, λοιπόν, της μελέτης αφορά τον αριθμό των εισόδων σε περιπτώσεις «βηματικού» και «παλμικού» προφίλ συγκέντρωσης.



Εικόνα 62. Θέση παλμού αρχικής συγκέντρωσης. Το x είναι το ποσοστό μετακίνησης του «παλμού».



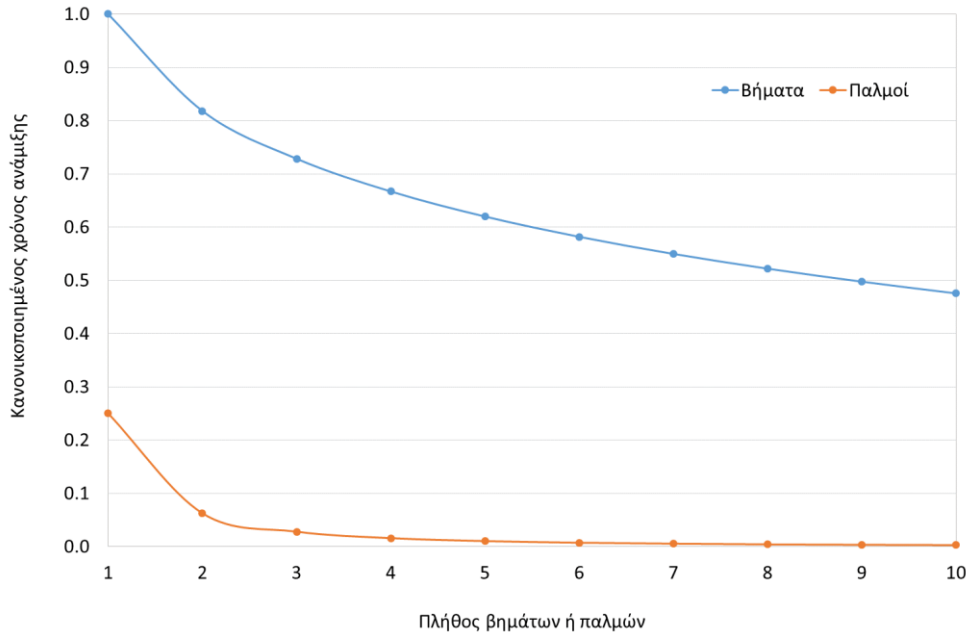
Εικόνα 63. Χρόνος ανάμιξης συναρτήσει του ποσοστού μετατόπισης του «παλμού». Στο μηδέν ο παλμός είναι στο κέντρο της εισόδου του καναλιού και στο 50% μετατοπίζεται εξ' ολοκλήρου στο δεξιό τμήμα του, μετατρέπεται δηλαδή σε «βήμα».

3.2.2 Αριθμός εισόδων

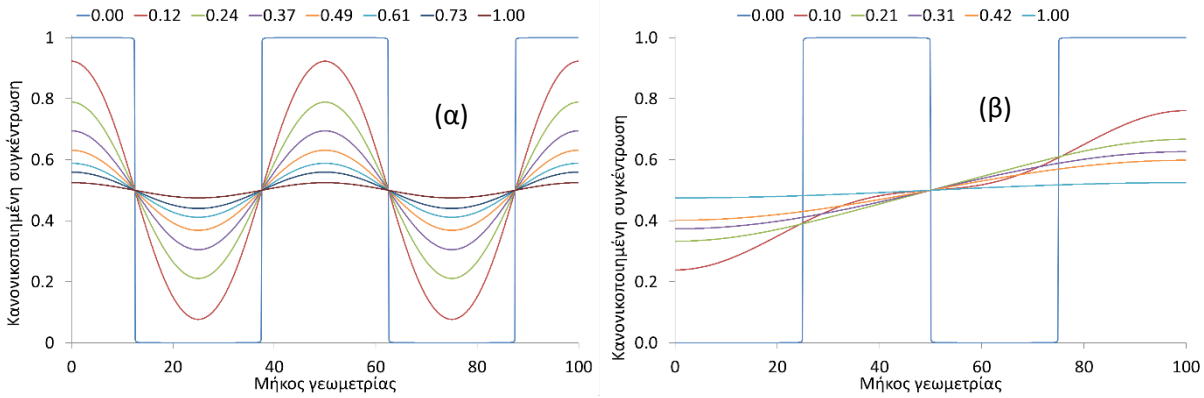
Η αύξηση του αριθμού εισόδων σε ένα πρόβλημα ανάμιξης οδηγεί σε πολυστρωματική ροή και λόγω της αύξησης της διεπιφάνειας των υπό ανάμιξη υγρών ενισχύεται η ανάμιξη. Η σημαντική όμως βελτίωση της ανάμιξης στην περίπτωση της «παλμικής» εισόδου, που μελετήθηκε στην προηγούμενη παράγραφο οδήγησε στην επέκταση της μελέτης σε προβλήματα πολλαπλών εισόδων σε δύο περιπτώσεις προφίλ αρχικής συγκέντρωσης, «βήματος» και συμμετρικού «παλμού».

Στην εικόνα 64 φαίνεται η επίδραση του πλήθους των «βημάτων» και των συμμετρικών «παλμών» στο χρόνο ανάμιξης. Η αύξηση του πλήθους τόσο των «βημάτων» όσο και των «παλμών» οδηγεί σε μείωση του χρόνου ανάμιξης. Όμως, με την «παλμική» είσοδο η μείωση του χρόνου ανάμιξης είναι πολύ πιο σημαντική σε σχέση με την αντίστοιχη «βηματική». Συγκεκριμένα με χρήση ενός «παλμού» ο απαιτούμενος χρόνος για την πλήρη ανάμιξη είναι σχεδόν το 25% του αντίστοιχου χρόνου με χρήση ενός «βήματος», ενώ με τη χρήση 3 «παλμών» έναντι 3 «βημάτων» το αντίστοιχο κλάσμα του χρόνου ανάμιξης είναι μόλις 4% (0.03 για τους «παλμούς» και 0.73 για τα «βήματα»). Αυτή η μεγάλη διαφορά μεταξύ των «παλμών» και των «βημάτων» ερμηνεύεται από το προφίλ της συγκέντρωσης σε διάφορες χρονικές στιγμές πριν την πλήρη ανάμιξη. Στην εικόνα 65 φαίνεται το προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γεωμετρίας δύο «παλμών» (εικόνα 65α) και δύο «βημάτων» (εικόνα 65β) σε διάφορους κανονικοποιημένους χρόνους. Φαίνεται πως το προφίλ των δύο «παλμών» διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ανάμιξης, ενώ το προφίλ των δύο «βημάτων» μετατρέπεται σταδιακά σε προφίλ ενός «βήματος» με αποτέλεσμα η πολυστρωματική ροή να εκφυλίζεται σε ροή δύο στρωμάτων, ενός με μέγιστη συγκέντρωση και ενός με ελάχιστη. Επομένως η διεπιφάνεια των

υπό ανάμιξη υγρών ελαττώνεται και αυξάνεται το μήκος διάχυσης, τα οποία επιβραδύνουν την ανάμιξη.



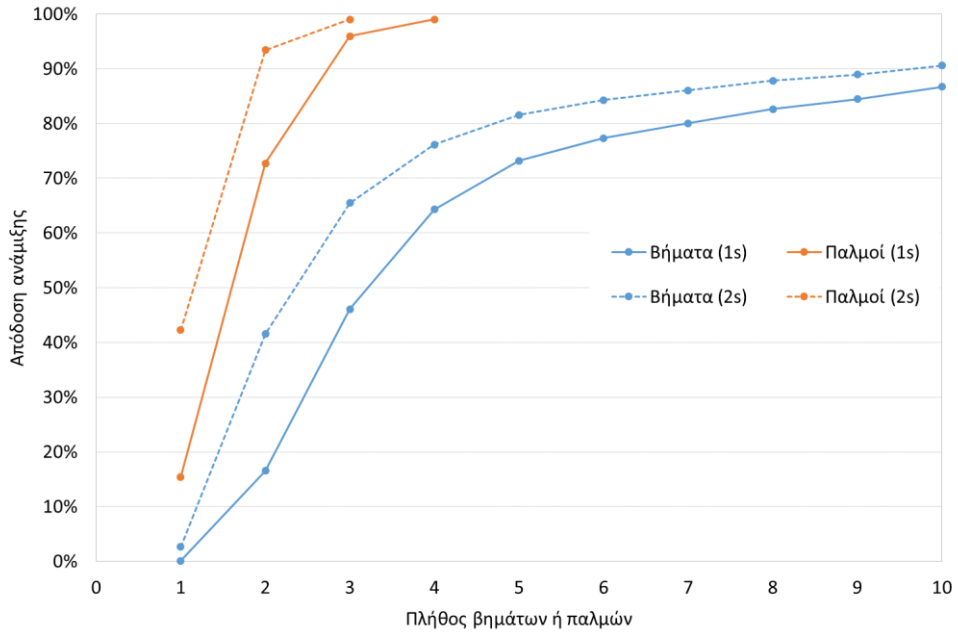
Εικόνα 64. Χρόνος ανάμιξης συναρτήσει του πλήθος των παλμών και των βημάτων όπως προκύπτει από το μονοδιάστατο μοντέλο.



Εικόνα 65. Προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γεωμετρίας για διάφορους χρόνους με αρχικό προφίλ συγκέντρωσης μορφής: α) Δύο «παλμών» και α) Δύο «βημάτων». Ο χρόνος είναι κανονικοποιημένος ως προς το χρόνο ανάμιξης της κάθε περίπτωσης και το μήκος γεωμετρίας είναι σε μm.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το προφίλ της αρχικής συγκέντρωσης είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για την απόδοση ενός μικροαναμίκτη και φαίνεται πως το προφίλ μορφής «παλμού» παρουσιάζει πολύ πιο μεγάλη ενίσχυση της ανάμιξης σε σχέση με το προφίλ μορφής «βήματος». Ως μέτρο ανάμιξης για τα αποτελέσματα αυτά χρησιμοποιήθηκε ο χρόνος ανάμιξης όπως ορίστηκε στην παράγραφο 2.1.1.2. Το μέτρο αυτό θεωρεί ότι η πλήρη ανάμιξη πραγματοποιείται όταν η τυπική απόκλιση της συγκέντρωσης προς τη συγκέντρωση στη μόνιμη κατάσταση γίνει μικρότερη από το 1%. Το μέτρο αυτό είναι αρκετά αυστηρό και γι' αυτό το λόγο υπολογίστηκε η απόδοση ανάμιξης του κάθε προφίλ σε χρόνους μικρότερους από τον χρόνο της πλήρης ανάμιξης. Η απόδοση ανάμιξης αναγόμενη επί της εκατό και τα αποτελέσματα για δύο χρονικές στιγμές (1 s και 2 s) φαίνονται στην εικόνα 66. Από το διάγραμμα της εικόνας 66 φαίνεται και πάλι η υπεροχή του προφίλ μορφής «παλμού» σε σχέση με το προφίλ μορφής «βήματος», όμως η διαφορά στην απόδοση ανάμιξης είναι

από 15% έως 52%, δηλαδή όχι τόσο μεγάλη όσο η διαφορά στους χρόνους για πλήρη ανάμιξη (εικόνα 64).



Εικόνα 66. Απόδοση ανάμιξης συναρτήσει του πλήθος των παλμών και των βημάτων για δύο χρονικές στιγμές (1 sec και 2 sec), όπως προκύπτει από το μονοδιάστατο μοντέλο.

3.3 Σύνδεση 3Δ-2Δ-1Δ προβλημάτων

Στις υπολογιστικές μελέτες ένα πολύ σημαντικό θέμα που προκύπτει συνήθως είναι το υπολογιστικό κόστος, τόσο από άποψη υπολογιστικού χρόνου, όσο και από άποψη υπολογιστικής μνήμης. Ένα υπολογιστικό μοντέλο τριών διαστάσεων είναι σίγουρα πιο λεπτομερές και πιο κοντά στο φυσικό πρόβλημα από ένα μοντέλο δύο διαστάσεων και πόσο μάλλον μίας διάστασης. Όμως ένα μοντέλο τριών διαστάσεων απαιτεί πλέγμα περισσότερων κελιών από ότι τα άλλα δύο μοντέλα, το οποίο συνεπάγεται μεγαλύτερο υπολογιστικό κόστος. Για παράδειγμα ένα μονοδιάστατο μοντέλο ενός απλού ευθύ μικροαναμίκτη δύο εισόδων που μπορεί να απαιτεί 100-500 κελιά, προσθέτοντας άλλη μία διάσταση με 1000 κελιά, το πλέγμα αυξάνεται σε 100.000-500.000 κελιά, ενώ προσθέτοντας επιπλέον μία διάσταση με 10 κελιά, καθιστώντας το τριών διαστάσεων, το πλέγμα αυξάνεται σε 1.000.000-5.000.000 κελιά. Επιπλέον, ένα μοντέλο τριών διαστάσεων μπορεί να έχει πολύπλοκη γεωμετρία, όπως μικρές δομές από αυλακώσεις ή εμπόδια, ή να εμφανίζει επιπρόσθετα φαινόμενα, όπως δευτερεύουσες ροές ή περιοχές με έντονες βαθμίδες συγκέντρωσης ή ταχύτητας που απαιτούν πιο πυκνό πλέγμα, αυξάνοντας έτσι κι άλλο το μέγεθος του συνολικού πλέγματος, άρα και το υπολογιστικό κόστος. Το θέμα, λοιπόν, του υπολογιστικού κόστους προβάλλει το ερώτημα εάν κάποια προβλήματα μπορούν να εκφυλιστούν σε προβλήματα μικρότερων διαστάσεων. Ή εάν τα αντιμετωπίσουμε ως προβλήματα δύο διαστάσεων ή μίας διάστασης ποια θα είναι η επίδραση στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων. Η παρακάτω ανάλυση δεν είναι γενική, αλλά αφορά το φυσικό πρόβλημα της παρούσας εργασίας, δηλαδή την ανάμιξη διαλυμάτων μέσα σε μικροαναμίκτες.

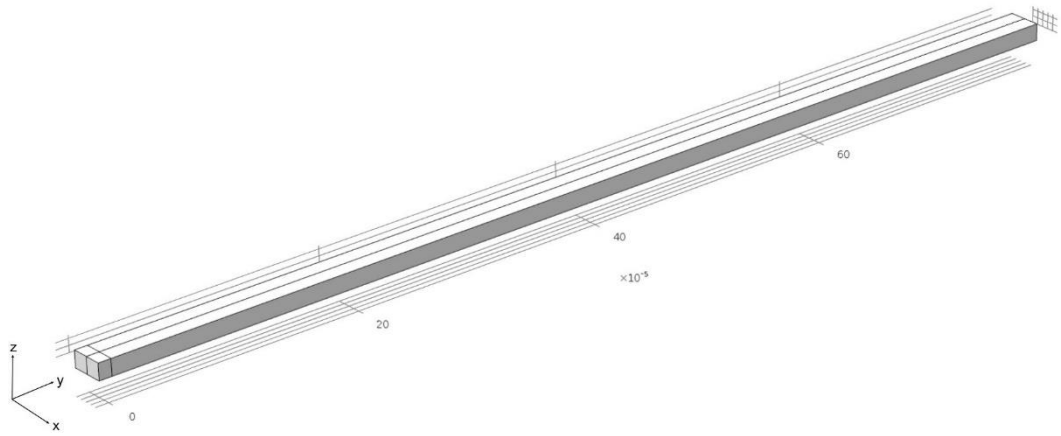
Η μονοδιάστατη προσέγγιση του προβλήματος, η οποία αναλύθηκε στην παράγραφο 2.1.1, αντιστοιχεί στο πρόβλημα της ομοιόμορφης ροής μεταξύ δύο πλακών, δηλαδή μηδενική ταχύτητα ροής ή ίδια σε όλο το πεδίο, και ουσιαστικά είναι το πρόβλημα της καθαρής διάχυσης. Σε ένα τέτοιο

μοντέλο η επίδραση του προφίλ της ταχύτητας και επομένως η γεωμετρία του μικροαναμίκτη αγνοούνται. Μία τέτοια προσέγγιση δεν μπορεί για παράδειγμα να αξιολογήσει έναν μικροαναμίκτη χαοτικής συναγωγής, όπου η αναμιξή του βασίζεται στη δημιουργία του αντίστοιχου πεδίου ροής και η γεωμετρία του αποτελείται από πολύπλοκα τριδιάστατα μοτίβα, όπως για παράδειγμα ασύμμετρες αυλακώσεις τύπου ψαροκόκαλου.

Τα παραμετρικά μεγέθη του μονοδιάστατου μοντέλου είναι ο συντελεστής διάχυσης και οι αρχικές συνθήκες της ανάμιξης. Με την μελέτη της επίδρασης του συντελεστή διάχυσης μπορεί κάποιος να αξιολογήσει τη δυσκολία του φυσικού προβλήματος που έχει να αντιμετωπίσει. Για παράδειγμα εάν για έναν συντελεστή διάχυσης 10^{-10} m^2/s απαιτείται χρόνος 50 s για την επίτευξη της πλήρης ανάμιξης, τότε για έναν συντελεστή 10^{-11} m^2/s απαιτείται χρόνος ίσος με 500 s (βλ. σχέση 42), ενώ για έναν συντελεστή 10^{-9} m^2/s ο αντίστοιχος χρόνος γίνεται 5 s. Εάν λοιπόν το αντίστοιχο πρόβλημα έχει μεγάλο συντελεστή διάχυσης τότε μπορεί ο απαιτούμενος χρόνος για την ανάμιξη, μόνο μέσω της καθαρής διάχυσης, να είναι αρκετά μικρός για την εφαρμογή ενδιαφέροντος και επομένως, να μην χρειαστεί περαιτέρω μελέτη όσον αφορά την βελτιστοποίηση του μικροαναμίκτη. Από την άλλη, η αρχική συνθήκη του μονοδιάστατου προβλήματος αντιστοιχεί στο προφίλ της εισόδου του μικροαναμίκτη (βλ. §3.2). Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά το προφίλ και το πλήθος των εισόδων ενός μικροαναμίκτη, κάτι ιδιαίτερα χρήσιμο για τους μικροαναμίκτες πολλαπλών εισόδων. Η μελέτη λοιπόν ενός προβλήματος ανάμιξης σε ένα μικροαναμίκτη με χρήση μονοδιάστατου αριθμητικού μοντέλου, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά το συντελεστή διάχυσης και το προφίλ συγκέντρωσης, καθώς και το πλήθος των εισόδων, αγνοεί όμως πλήρως το πεδίο της ροής, και επομένως, δεν μπορεί να αξιολογήσει μικροαναμίκτες με πολύπλοκες γεωμετρίες ή με ενεργητικούς μηχανισμούς ανάμιξης.

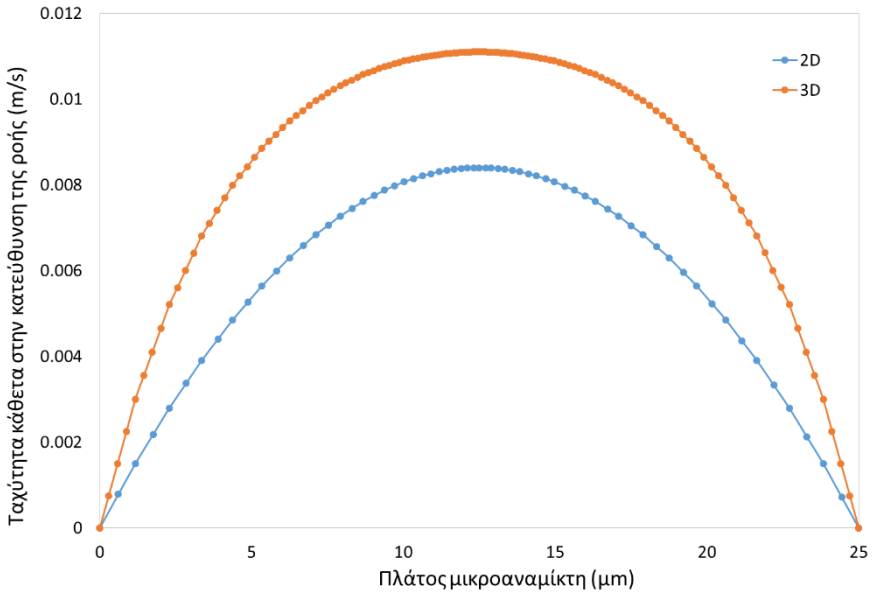
Το διδιάστατο αριθμητικό μοντέλο αντιστοιχεί στο πρόβλημα ασυμπίεστης ροής ανάμεσα σε δύο πλάκες και φυσικά περιλαμβάνει το πεδίο ροής. Η προσέγγιση αυτή είναι σίγουρα πιο κοντά στο φυσικό πρόβλημα σε σχέση με το μονοδιάστατο μοντέλο. Προκειμένου να συσχετιστεί με το τριδιάστατο μοντέλο παρατίθεται το ακόλουθο παράδειγμα. Ένας απλός, ευθύγραμμος, δύο εισόδων, μικροαναμίκτης, ορθογωνικής διατομής, με πλάτος του κύριου καναλιού 25 μm και ύψος 12.5 μm προσεγγίζεται με δύο αριθμητικά μοντέλα: Ένα δύο διαστάσεων και ένα τριών. Η ταχύτητα εισόδου των υπό ανάμιξη ρευστών είναι 5.6 mm/s και ο συντελεστής διάχυσης ίσος με 2.3×10^{-9} m^2/s και στα δύο μοντέλα. Οι γεωμετρίες των δύο μοντέλων φαίνονται στις εικόνες 67 και 68. Στα δύο αυτά μοντέλα επιλύθηκαν οι εξισώσεις της συνέχειας, των Navier-Stokes και της διατήρησης μάζας του διαλυμένου συστατικού και θεωρήθηκε μόνιμη, ασυμπίεστη ροή και νευτωνικό ρευστό με ιδιότητες αυτές του νερού σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Εικόνα 67. Διδιάστατη γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, δύο εισόδων, μικροαναμίκτη.

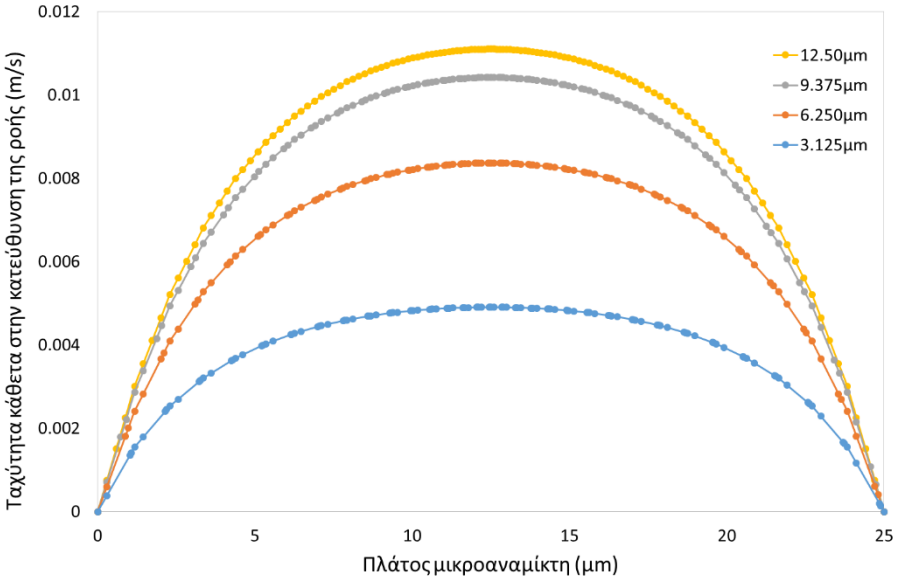


Εικόνα 68. Τριδιάστατη γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, δύο εισόδων, μικροαναμίκτη.

Το πρώτο που μελετήθηκε είναι το πεδίο της ροής. Στην εικόνα 69 φαίνονται τα προφίλ της ταχύτητας κάθετα στην κατεύθυνση της ροής για τα δύο μοντέλα (το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού). Από το διάγραμμα αυτό φαίνεται πως τα προφίλ των ταχυτήτων διαφέρουν αρκετά για τα δύο μοντέλα και συγκεκριμένα η μέγιστη ταχύτητα για το διδιάστατο είναι 0.0084 m/s, ενώ για το τριδιάστατο είναι 0.011 m/s (24% μεγαλύτερη). Επιπλέον, και η μορφή της καμπύλης του προφίλ της ταχύτητας διαφέρει στα δύο μοντέλα, αφού στο τριδιάστατο η καμπύλη είναι πιο πεπλατυσμένη σε σχέση με το διδιάστατο. Το προφίλ αυτό της ταχύτητας, δηλαδή η ύπαρξη βαθμίδας ταχύτητας, συσχετίζεται με τη διασπορά Taylor. Επομένως, τα διαφορετικά αυτά προφίλ υποδηλώνουν και διαφορετική ανάμιξη. Εκτός από το προφίλ της ταχύτητας κάθετα στην κατεύθυνση της ροής, το διδιάστατο μοντέλο αγνοεί και το πεδίο της ροής στο άξονα z. Στο διάγραμμα της εικόνας 70 φαίνονται τέσσερα προφίλ ταχύτητας του τριδιάστατου μοντέλου, κάθετα στην κατεύθυνση της ροής, σε διαφορετικά όμως ύψη. Το πρώτο βρίσκεται στο μέσο ύψος του καναλιού (12.50 μm) και τα άλλα τρία σε ύψη μικρότερα από το μέσο του ύψους, μετρώντας από το κάτω τοίχωμα του καναλιού. Όπως φαίνεται και από το διάγραμμα το προφίλ της ταχύτητας εξαρτάται από την απόσταση με το τοίχωμα του καναλιού, και όσο πιο κοντά στο κάτω, και άρα λόγω συμμετρίας και στο πάνω, τοίχωμα βρίσκεται τόσο πιο μικρή μέγιστη ταχύτητα έχει. Το τελευταίο ερμηνεύεται λόγω της συνθήκης μη ολίσθησης στα τοιχώματα του καναλιού. Αυτό σημαίνει ότι η διασπορά Taylor εφαρμόζεται και κατά τον άξονα z, κάτι που το διδιάστατο μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη.

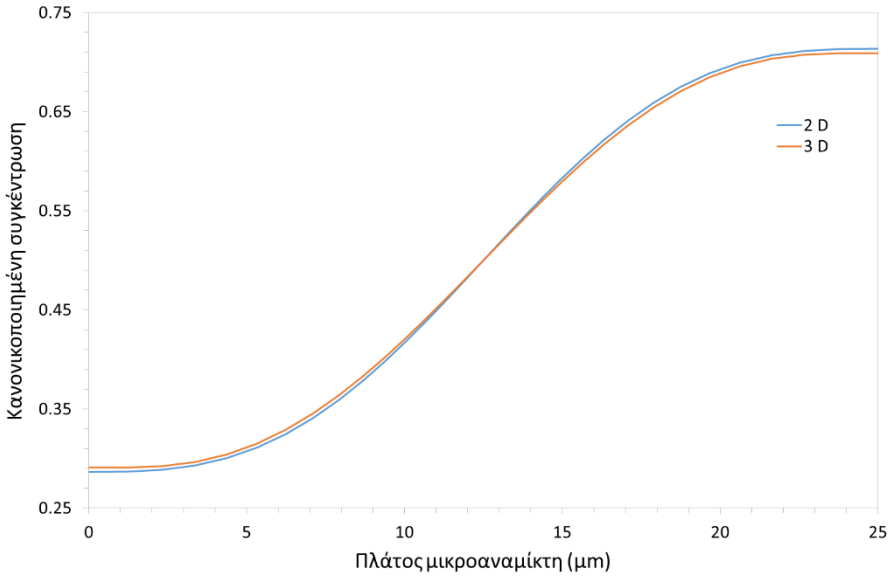


Εικόνα 69. Προφίλ ταχύτητας κάθετα στη ροή, σε μία τυχαία απόσταση από την είσοδο, για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού.



Εικόνα 70. Προφίλ ταχύτητας κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση τριδιάστατου μοντέλου σε διάφορα ύψη από το κάτω τοίχωμα του καναλιού. Το ύψος 12.50 μm είναι στο μέσο του ύψους.

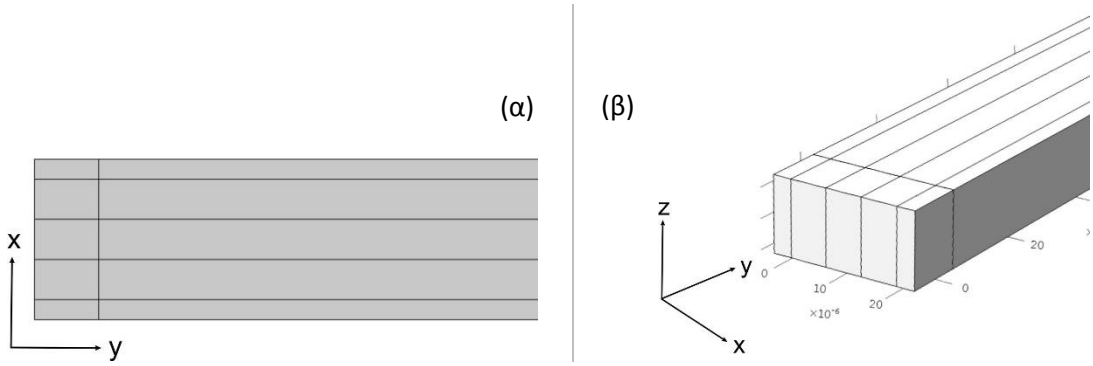
Στη συνέχεια μελετήθηκε το πεδίο της συγκέντρωσης που δίνουν τα δύο μοντέλα. Τα προφίλ της συγκέντρωσης κάθετα στην κατεύθυνση της ροής, σε μία τυχαία απόσταση από την είσοδο, για τα δύο μοντέλα (το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού) φαίνονται στην εικόνα 71. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το μοντέλου των τριών διαστάσεων δίνει ελαφρώς μεγαλύτερη ανάμιξη, αλλά σε γενικές γραμμές μπορεί να θεωρηθεί ότι δεν διαφέρουν.



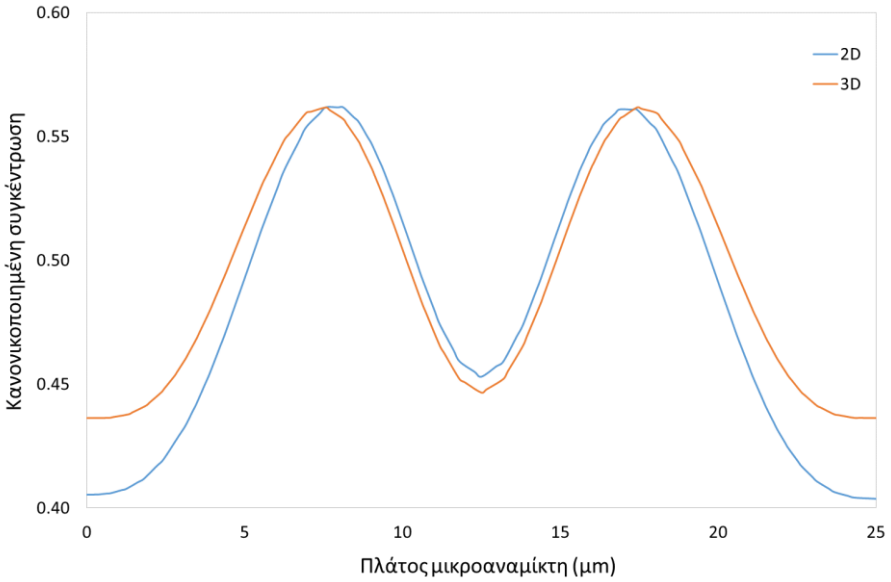
Εικόνα 71. Προφίλ συγκέντρωσης κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το πρόβλημα του απλού ευθύγραμμου, δύο εισόδων, μικροαναμίκτη, ορθογωνικής διατομής μπορεί να προσεγγιστεί αρκετά καλά με το μοντέλο των δύο διαστάσεων. Τι συμβαίνει όμως σε ένα πρόβλημα με μεγαλύτερη πολυπλοκότητα, που ενδεχομένως το πεδίο ροής επηρεάζει περισσότερο την ανάμιξη;

Στην εικόνα 72 φαίνονται οι γεωμετρίες του ίδιο μικροαναμίκτη αλλά με πέντε εισόδους και προφίλ εισόδου μορφής «παλμού» (βλ. §2.1.1) και για τα δύο μοντέλα. Στο πρόβλημα αυτό το πεδίο ροής από μία απόσταση και μετά τις εισόδους είναι το ίδιο με το προηγούμενο πρόβλημα του μικροαναμίκτη των δύο εισόδων. Επομένως, παρουσιάζεται μόνο το προφίλ συγκέντρωσης κάθετα στη ροή (εικόνα 73) στην ίδια απόσταση από την είσοδο με αυτή του προηγούμενου προβλήματος. Από τα προφίλ αυτά φαίνεται πως το διδιάστατο μοντέλο απομακρύνεται από το τριδιάστατο, σε σχέση με τα αποτελέσματα του προηγούμενου προβλήματος. Φαίνεται πως το πεδίο ροής σε αυτό το πρόβλημα επηρεάζει περισσότερο την ανάμιξη, παρόλο που η γεωμετρία του κυρίως καναλιού είναι η ίδια και στα δύο προβλήματα (των δύο και πέντε εισόδων).



Εικόνα 72. Γεωμετρία ενός ευθύγραμμου, πέντε εισόδων, μικροαναμίκτη για την περίπτωση μοντέλου: α) Δύο διαστάσεων και β) Τριών διαστάσεων. Το προφίλ της συγκέντρωσης στην είσοδο του μικροαναμίκτη είναι μορφής «παλμού».



Εικόνα 73. Προφίλ συγκέντρωσης κάθετα στη ροή για ευθύγραμμο μικροαναμίκτη πέντε εισόδων με προσέγγιση: α) Διδιάστατου και β) Τριδιάστατου μοντέλου. Το προφίλ του τριδιάστατου μοντέλου είναι στο μέσο ύψος του καναλιού.

Γενικά, δεν είναι εύκολο να ειπωθεί εάν μπορεί ένα πρόβλημα να προσεγγιστεί σε δύο διαστάσεις ή είναι καλύτερα, παρά το υπολογιστικό κόστος, να χρησιμοποιηθεί ένα μοντέλο τριών διαστάσεων. Στα δύο προβλήματα που παρουσιάστηκαν φάνηκε πως στο πρώτο μπορεί με μεγάλη ακρίβεια να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο των δύο διαστάσεων, ενώ το δεύτερο παρουσιάζει διαφορές με αυτό των τριών διαστάσεων, αν και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μοντέλο δύο διαστάσεων για να βγουν κάποια συμπεράσματα, παρά την έλλειψη ακρίβειας του. Τα δύο όμως αυτά προβλήματα είναι τα πιο απλά που θα μπορούσε κάποιος να αντιμετωπίσει σε μία μελέτη σχεδιασμού ενός μικροαναμίκτη. Υπάρχουν σχέδια μικροαναμικτών με πολύπλοκες γεωμετρίες, όπως ζιγκ-ζαγκ, σπιράλ ή λογαριθμικά που το πεδίο ροής που αναπτύσσεται εντός τους επηρεάζεται πολύ περισσότερο από την τρίτη διάσταση. Επιπρόσθετα, υπάρχουν και σχέδια που επιβάλλουν προσέγγιση τριών διαστάσεων διαφορετικά ο κυρίως μηχανισμός ανάμιξης τους δεν λαμβάνεται υπόψιν. Τέτοια σχέδια είναι τριδιάστατες γεωμετρίες όπως ο μικροαναμίκτης herringbone (εικόνα 27) ή οι τριδιάστατοι μικροαναμίκτες οφιοειδούς σχήματος των Park et al. (εικόνα 34).

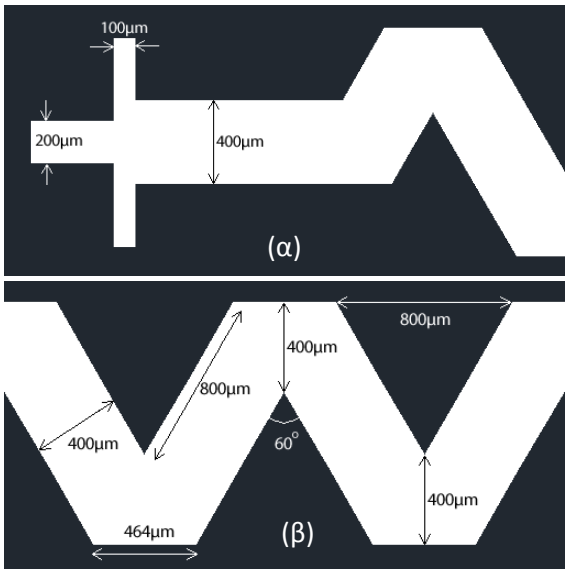
3.4 Συνολικο μηκος μικροαναμικτη ενζυμικης πεψης DNA με γεωμετρια ζιγκ-ζαγκ

Με βάση τη μελέτη για την επίδραση του αρχικού προφίλ συγκέντρωσης και του πλήθους των εισόδων (βλ. §3.2) σχεδιάστηκε ένας μικροαναμίκτης για ενζυμική πέψη του DNA [108]. Η γεωμετρία του μικροαναμίκτη βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες για την αποτελεσματικότητα μικροαναμικτών [40, 73] και επιλέχθηκε αυτή του ζιγκ-ζαγκ (εικόνες 74 και 75). Η γωνία του ζιγκ-ζαγκ (60°, εικόνα 74β) επιλέχθηκε με βάση υπολογισμούς που έδειξαν ότι σε αυτή τη γωνία η απόδοση ανάμιξης μεγιστοποιείται (με γωνία 60° επιτυγχάνεται ανάμιξη σε 10% μικρότερο μήκος σε σχέση με το αντίστοιχο μήκος με γωνία 90°). Με βάση τη μελέτη στην παράγραφο 3.2 εφαρμόστηκε παλμικό προφίλ συγκέντρωσης, επιλέγοντας 3 εισόδους, με την κεντρική διπλάσιας παροχής από τις δύο πλαϊνές (εικόνα 74α). Μεγαλύτερος αριθμός εισόδων θα οδηγούσε σε αύξηση της απόδοσης ανάμιξης, όμως θα καθιστούσε την κατασκευή και τη λειτουργία του μικροαναμίκτη πολύπλοκη. Ο στόχος της προσομοίωσης είναι ο υπολογισμός του μήκους ή του όγκου (για σταθερή διατομή) του μικροαναμίκτη που απαιτείται για υψηλή απόδοση ανάμιξης.

3.4.1 Γεωμετρία και υπολογιστικό μοντέλο

Στην εικόνα 74 φαίνεται η κάτοψη των τριών εισόδων του μικροαναμίκτη και της ζιγκ-ζαγκ γεωμετρίας του, ενώ στην εικόνα 75 φαίνεται ολόκληρη η γεωμετρία του μικροαναμίκτη. Το βάθος του καναλιού είναι 60 μm, ίσο με το πάχος του φωτοευαίσθητου πολυιμίδιο που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή (κεφάλαιο 4), ενώ το ελάχιστο πλάτος του καναλιού είναι 100 μm, αρκετά μεγάλο για μία αξιόπιστη φωτολιθογραφική διαδικασία (για το φωτοευαίσθητο πολυιμίδιο που χρησιμοποιήθηκε), ενώ παράλληλα δημιουργεί χαμηλή πτώση πίεσης. Το αποτύπωμα του μικροαναμίκτη έχει διαστάσεις 7.98x0.72 cm^2.

Το υπολογιστικό μοντέλο περιλαμβάνει την εξίσωση της συνέχειας, τις εξισώσεις Navier-Stokes, καθώς και την εξίσωση διατήρησης της μάζας για το ένζυμο, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 2.1.2. Η επίλυση του μοντέλου αυτού έγινε με το εμπορικό πακέτο COMSOL, το οποίο χρησιμοποιεί τη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων. Οι εξισώσεις λύθηκαν σε δύο διαστάσεις, ενώ ως μέτρο ανάμιξης χρησιμοποιήθηκε η απόδοση ανάμιξης, που περιγράφεται στην παράγραφο 1.6.2.1.



Εικόνα 74. Κάτοψη α) των εισόδων και β) της ζιγκ-ζαγκ γεωμετρίας του μικροαναμίκτη.

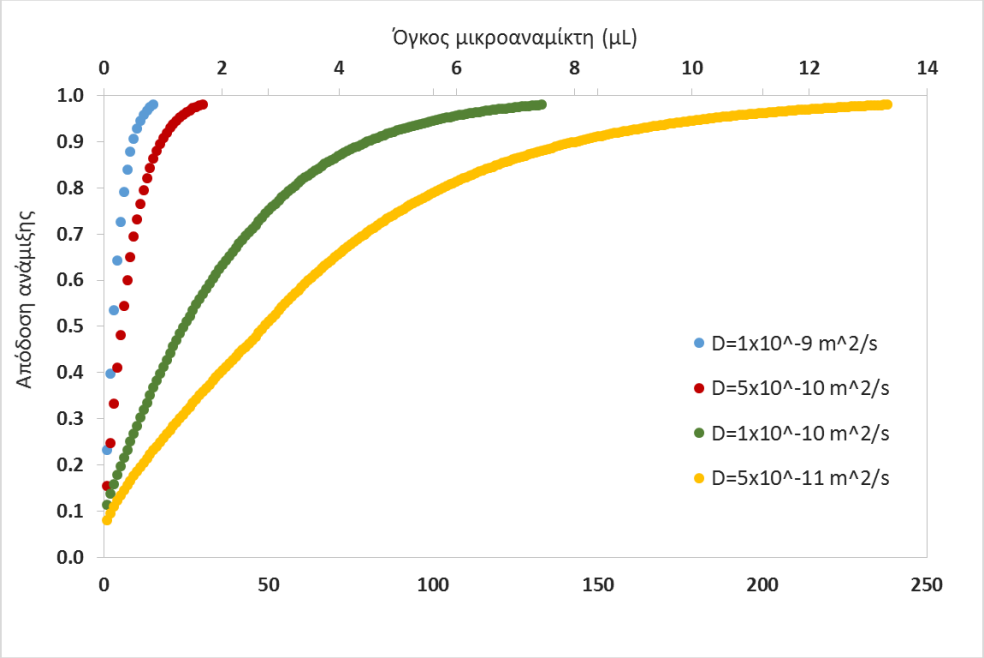
Εικόνα 75. Κάτοψη (ή λιθογραφική μάσκα) του ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη. Οι τοποθεσίες των εισόδων και της εξόαδου φαίνονται με τους κύκλους. Το αποτύπωμα είναι διαστάσεων 7.98 x 0.72 cm^2.

3.4.2 Υπολογιστικά αποτελέσματα

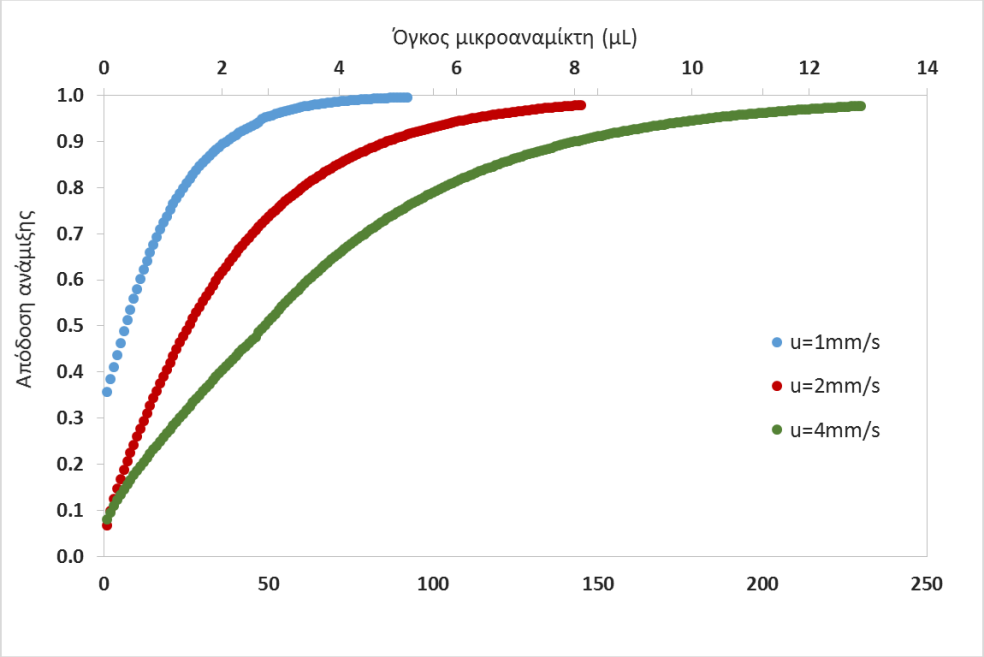
Από την προσομοίωση υπολογίζεται ο κατάλληλος αριθμός των ζιγκ-ζαγκ του μικροαναμίκτη, που οδηγούν σε αποτελεσματική ανάμιξη. Η απόδοση της ανάμιξης συναρτήσει του αριθμό των ζιγκ-ζαγκ φαίνονται στην εικόνα 76, για διάφορες τιμές του συντελεστή διάχυσης του ενζύμου.

Επίσης, μελετήθηκε η επίδραση της ταχύτητας εισόδου στην απόδοση της ανάμιξης (εικόνα 77). Μικρότερος αριθμός ζιγκ-ζαγκ απαιτείται για να επιτευχθεί η ίδια απόδοση ανάμιξης για μικρότερες ταχύτητες εισόδου. Όμως, ο χρόνος για την επίτευξη της ίδιας απόδοσης ανάμιξης είναι σχεδόν ο ίδιος για όλες τις ταχύτητες εισόδου (από 1.9 έως 2.2 min). Επομένως, η ταχύτητα εισόδου,

τουλάχιστον σε αυτά τα εύρη τιμών, κυρίως επηρεάζει τον απαιτούμενο αριθμό ζιγκ-ζαγκ και σαν συνέπεια το αποτύπωμα του μικροαναμίκτη.



Εικόνα 76. Απόδοση της ανάμιξης [n, εξίσωση (25)] συναρτήσει του αριθμού των ζιγκ-ζαγκ (και του όγκου του αναμίκτη, βλ. επάνω άξονας) για διαφορετικές τιμές του συντελεστή διάχυσης του ενζύμου. Η ταχύτητα εισόδου είναι 2 mm/s, που αντιστοιχεί στην ογκομετρική παροχή των 3 μL/min. Όλες οι καμπύλες σταματούν σε απόδοση ανάμιξης n=0.98. Η μονάδα του ζιγκ-ζαγκ ορίζεται το τμήμα σχήματος V της γεωμετρίας (όχι το W).



Εικόνα 77. Απόδοση ανάμιξης [n, εξίσωση (25)] συναρτήσει του αριθμού των ζιγκ-ζαγκ (και του όγκου του αναμίκτη, βλ. επάνω άξονας) για διαφορετικές τιμές της ταχύτητας εισόδου (1, 2 και 4 mm/s που αντιστοιχούν σε ογκομετρικές παροχές 1.5, 3 και 6 μL/min). Ο συντελεστής διάχυσης του ενζύμου είναι ίσος με 10^{-10} m^2/s. Όλες οι καμπύλες σταματούν σε απόδοση ανάμιξης n=0.98. Η μονάδα του ζιγκ-ζαγκ ορίζεται το τμήμα σχήματος V της γεωμετρίας (όχι το W).

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο μικροαναμίκτης με 150 μονάδες ζιγκ-ζαγκ οδηγεί σε πολύ αποδοτική ανάμιξη για την περίπτωση που ο συντελεστής διάχυσης είναι 10^{-10} m^2/s (n=0.98) και μία αρκετά ικανοποιητική ανάμιξη (n=0.88) εάν ο συντελεστής διάχυσης είναι ακόμα μικρότερος ($5x10^{-11}$ m^2/s).

Ο συνολικός όγκος του μικροαναμίκτη με 150 μονάδες ζιγκ-ζαγκ είναι 7.5 μL. Η διαδικασία κατασκευής και αξιολόγησής του περιγράφεται στο κεφάλαιο 4.

3.5 ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΗΣ ΛΑΒΥΡΙΝΘΟΣ ΓΙΑ ΒΙΟΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΜΙΞΗ

Μελετήθηκαν τρεις διαφορετικοί παθητικοί μικροαναμίκτες, ένας μικροαναμίκτης «διαχωρισμού και επανένωσης» (Split and Merge, SAM) με σχήμα καναλιών λαβύρινθου (labyrinth-SAM), ένας σπιράλ και ένας ζιγκ-ζαγκ. Επίσης, μελετήθηκε και ένας μικροαναμίκτης με ευθύ κανάλια ως βάση σύγκρισης. Η τεχνική «διαχωρισμού και επανένωσης» SAM συναντάται συχνά στη βιβλιογραφία [21, 31, 32] (βλ. §1.4.2.2), καθώς συγκεντρώνει αρκετά χαρακτηριστικά που ενισχύουν την ανάμιξη. Τα σχήματα του σπιράλ και του ζιγκ-ζαγκ είναι επίσης συχνά την βιβλιογραφία [40, 72-74] (βλ. § 1.4.2.3 στην εισαγωγή), ενώ ο ευθύγραμμος μικροαναμίκτης είναι το πιο απλό σχήμα για ανάμιξη δύο υγρών.

3.5.1 Γεωμετρία

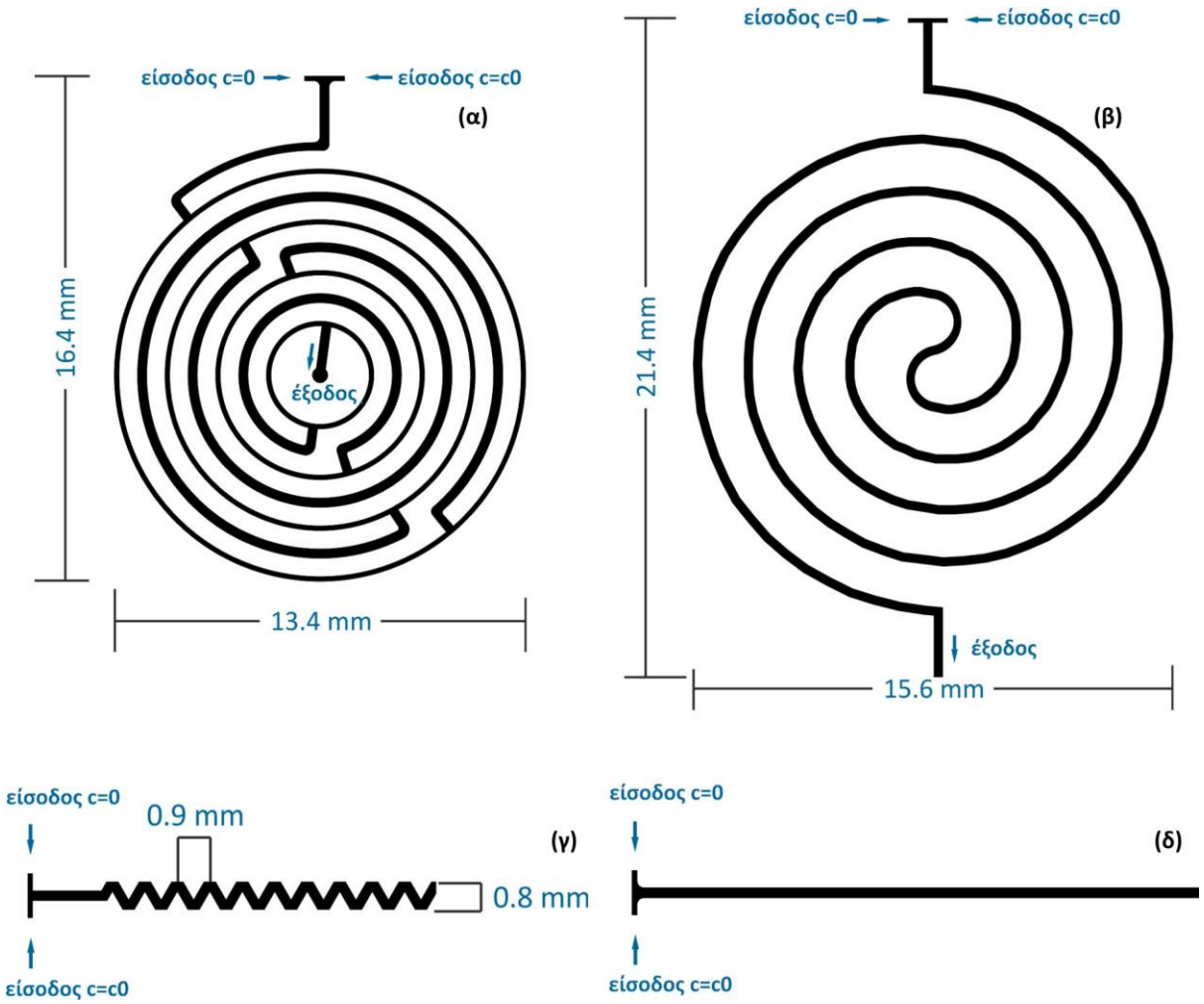
Το πρώτο σχήμα (εικόνα 78α) αποτελείται από ομόκεντρους κυκλικούς δακτυλίους, όπου η ροή διαχωρίζεται και επανενώνεται, καθώς κινείται από τα εξωτερικά κανάλια προς τα εσωτερικά. Η διαφοροποίηση της τεχνικής αυτού του σχήματος σε σχέση με την γενική τεχνική «διαχωρισμού και επανένωσης» οφείλεται στο τρόπο με τον οποίο οι διαχωριζόμενες ροές επανενώνονται με την κυρίως ροή. Η επανένωση των διαχωριζόμενων καναλιών με το κυρίως κανάλι δεν γίνεται με τα εσωτερικά τοιχώματα, ενώνοντας τα τμήματα του ρευστού που είχαν διαχωριστεί, αλλά με τα εξωτερικά τμήματα των καναλιών ενώνοντας έτσι τα τμήματα του ρευστού που προηγουμένως βρίσκονταν στα τοιχώματα του κυρίως καναλιού και που παρουσίαζαν τη μικρότερη ανάμιξη. Έτσι σε κάθε ένωση δημιουργείται η μεγαλύτερη δυνατή βαθμίδα συγκέντρωσης αφήνοντας την καθαρή διάχυση να «δράσει». Γενικά, η γεωμετρία αυτή συνδυάζει τρεις μηχανισμούς που εν δυνάμει ενισχύουν την ανάμιξη: (α) την ανάπτυξη των «δινών Dean» λόγω της καμπυλότητας των καναλιών, (β) τη μείωση του μήκους διάχυσης εξαιτίας της τεχνικής του διαχωρισμού και επανένωσης της ροής στο κυρίως κανάλι του μικροαναμίκτη και (γ) τη σταδιακή αύξηση των επιφανειών επαφής φέρνοντας σε επαφή τα υψηλά και χαμηλά προφίλ της συγκέντρωσης ενώνοντας τα διαχωριζόμενα κανάλια εσωτερικά της κυρίως ροής.

Το δεύτερο σχήμα (εικόνα 78β) αποτελεί μία σύνθεση δύο σπιράλ με δύο στροφές που ενώνονται στο κέντρο του μικροαναμίκτη με δύο αντικατοπτρίζοντα ημικύκλια. Η γεωμετρία αυτή εκμεταλλεύεται την κεντρομόλο δύναμη που δημιουργείται, καθώς το ρευστό κινείται κυκλικά κατά μήκος των καναλιών. Η δύναμη αυτή δημιουργεί μία εσωτερική έκταση («τέντωμα» – interfacial flow stretching) της ροής προς το εξωτερικό τοίχωμα του κυκλικού αγωγού, καθώς και μία δευτερεύουσα ροή. Η έκταση αυτή της ροής είναι ουσιαστικά μία μετατόπιση του μέγιστου του προφίλ της ταχύτητας της ροής προς το εξωτερικό τοίχωμα του κυκλικού αγωγού, ενώ η δευτερεύουσα ροή αναφέρεται στις «δίνες Dean», που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τον αριθμό Dean (βλ. §1.4.2.3) [70].

Το τελευταίο σχήμα (εικόνα 78γ) είναι μία ζιγκ-ζαγκ γεωμετρία με γωνία 60^0. Οι ζιγκ-ζαγκ γεωμετρίες δημιουργούν επίσης «δίνες Dean», αλλά και μία συνεχόμενη απότομη αλλαγή της κατεύθυνσης της ροής του ρευστού που κινείται κατά μήκος του καναλιού, το οποίο βελτιώνει αισθητά την ανάμιξη.

Τέλος, στην εικόνα 78δ φαίνεται ο ευθύγραμμος μικροαναμίκτης, ο οποίος είναι πολύ κοντά στην περίπτωση της καθαρής διάχυσης.

Οι προδιαγραφές των μελετώμενων γεωμετριών των μικροαναμικτών όσον αφορά τις διαστάσεις των καναλιών προέρχονται από την τεχνολογία (Flexible Printed Circuit - FPC technology) με την οποία κατασκευάστηκαν [108]. Το ύψος του καναλιού είναι 60 μm, όσο και το πάχος του χρησιμοποιούμενου φωτοευαίσθητου φιλμ, όπου θα σχηματοποιηθεί το κανάλι. Το ελάχιστο πλάτος είναι 150 μm, αναγκαίο για αξιόπιστη λιθογραφική διαδικασία στο χρησιμοποιούμενο φιλμ. Όλοι οι μικροαναμίκτες που συγκρίνονται έχουν δύο εισόδους με πλάτος καναλιού 150 μm που ενώνονται με το κυρίως κανάλι των 300 μm. Ο συνολικός όγκος τους είναι 2.54 μL. Οι μικροαναμίκτες συγκρίνονται κάτω από τις ίδιες συνθήκες: Μέση ταχύτητα εισόδου και στις δύο εισόδους ίση με 5 mm/s, που αντιστοιχεί σε ογκομετρική παροχή εισόδων 2.7 μL/min και συνολική παροχή εξόδου 5.4 μL/min. Υπό αυτές τις συνθήκες ο αριθμός Re είναι ίσος με 0.5. Ο συντελεστής διάχυσης της διαλυμένης ουσίας (π.χ. βιομόριο, ένζυμο) που χρησιμοποιείται στους υπολογισμούς είναι ίσος με 10^{-10} m^2/s, τυπική τιμή για βιομόρια [1].

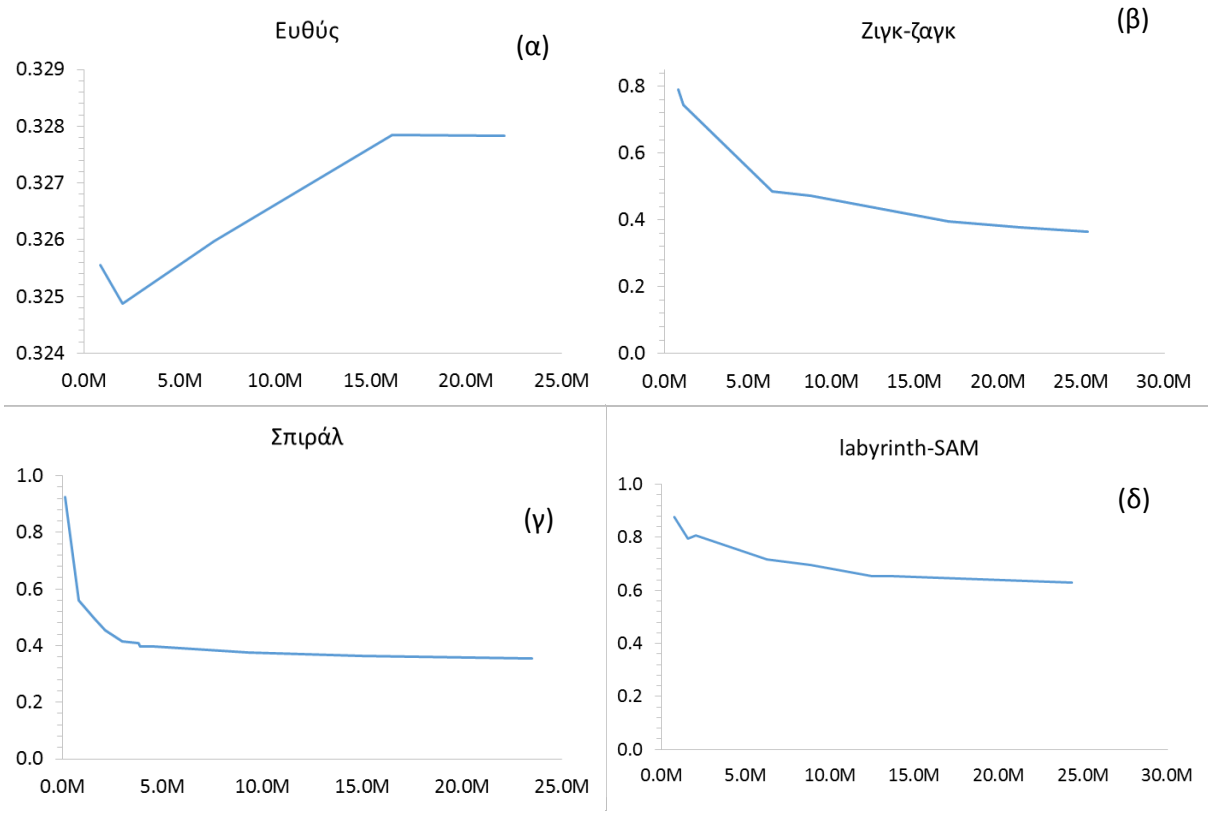


Εικόνα 78. CAD σχέδιο του μικροαναμίκτη με: α) Labyrinth-SAM γεωμετρία, β) Σπιράλ γεωμετρία γ) Ζιγκ-ζαγκ γεωμετρία (μόνο ένα μέρος φαίνεται, το συνολικό μήκος είναι 87.7 mm) και δ) Ευθύγραμμη γεωμετρία (μόνο ένα μέρος φαίνεται, το συνολικό μήκος είναι 140.7 mm).

3.5.2 Αποτελέσματα

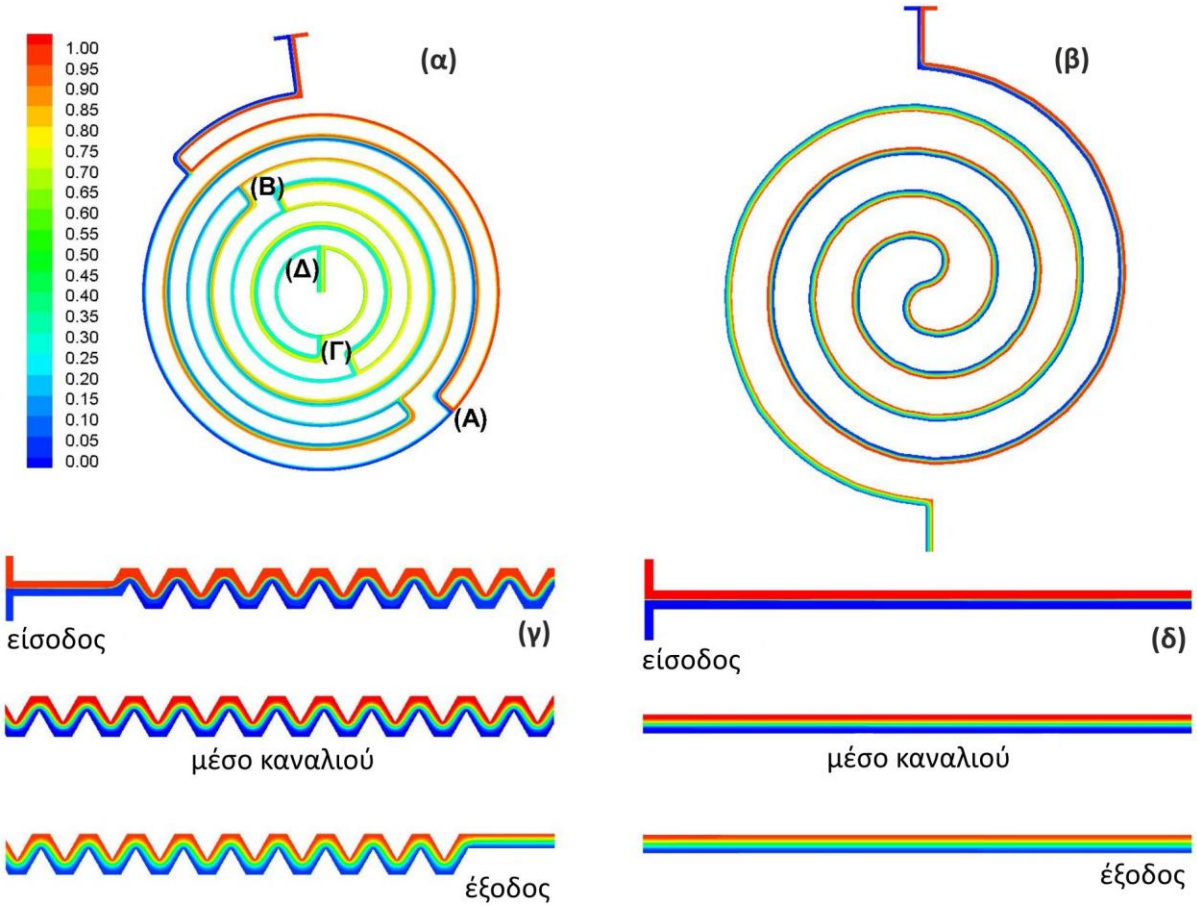
Το εξαεδρικό ορθογωνικό στοιχείο οκτώ κόμβων χρησιμοποιήθηκε για την διακριτοποίηση όλων των γεωμετριών. Για την ανεξαρτησία πλέγματος απαιτήθηκαν περίπου 23.5Μ , 25.4Μ, 24.3Μ κελιά για τις γεωμετρίες των σπιράλ, ζιγκ-ζαγκ και labyrinth-SAM, αντίστοιχα, ενώ για την ευθύγραμμη γεωμετρία απαιτήθηκαν περίπου 16Μ κελιά. Η διαδικασία για την ανεξαρτησία πλέγματος της λύσης

περιλαμβάνει τη συνεχή αύξηση του πλήθους των στοιχείων, μέχρις ότου η λύση (ταχύτητα και συγκέντρωση) σταθεροποιηθεί. Συγκεκριμένα, η πύκνωση του πλέγματος σταμάτησε όταν η διαφορά της απόδοσης ανάμιξης μεταξύ της τελευταίας λύσης και της προηγούμενης της ήταν μικρότερη από 2.5% (βλ. εικόνα 79).

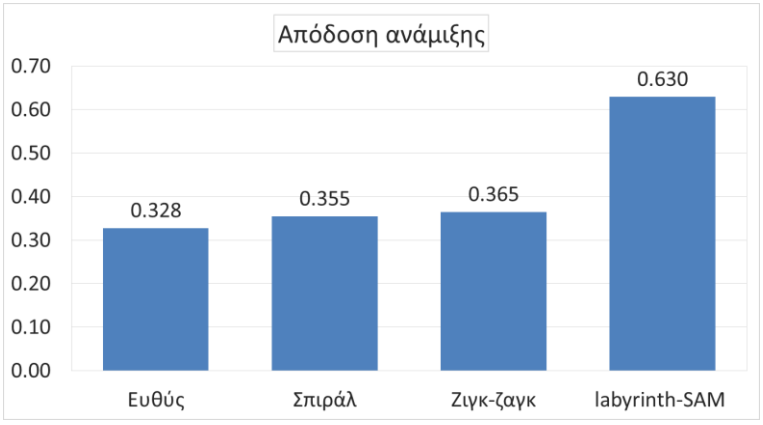


Εικόνα 79. Ανεξαρτησία πλέγματος για τους μικροαναμίκτες: α) Ευθύς, β) Σπιράλ, γ) Ζιγκ-ζαγκ και δ) Labyrinth-SAM.

Στην εικόνα 80 φαίνονται οι ισοϋψείς της συγκέντρωσης στο μέσο ύψος του μικροκαναλιού των τεσσάρων μικροαναμικτών. Οι υπολογισμένες αποδόσεις ανάμιξης στην έξοδο των μικροαναμικτών με δείκτη ανάμιξης αυτόν της απόδοσης ανάμιξης (βλ. § 1.6.2.1) φαίνονται στην εικόνα 81. Όπως παρατηρείται ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης παρέχει σημαντικά ταχύτερη ανάμιξη σε σχέση με τα άλλα δύο σχήματα: Ο labyrinth-SAM έχει απόδοση ανάμιξης ίση με 0.630, ο ζιγκ-ζαγκ ίση με 0.365, ο σπιράλ ίση με 0.355 και ο ευθύς ίση με 0.328. Συγκρίνοντάς τους με τον ευθύ μικροαναμίκτη, ο σπιράλ ενισχύει την ανάμιξη κατά 8%, ο ζιγκ-ζαγκ κατά 11% και ο labyrinth-SAM κατά 92%.



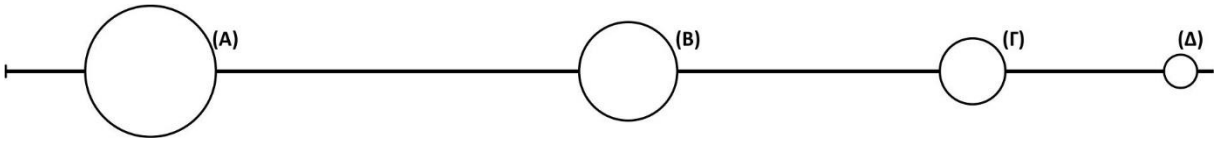
Εικόνα 80. Ισοϋψείς συγκέντρωσης στο μέσο ύψος του μικροκαναλιού των τεσσάρων μικροαναμικτών: α) Labyrinth-SAM, β) Σπιράλ, γ) Ζιγκ-ζαγκ και δ) Ευθύς. Οι περιοχές (Α) - (Δ) στο σχήμα (α) είναι οι περιοχές ένωσης από την δεύτερη (η πρώτη ένωση είναι εκτός του μικροαναμίκτη) έως την τελευταία ένωση, αντίστοιχα. Τα προφίλ συγκέντρωσης αυτών των περιοχών φαίνονται στην εικόνα 83.



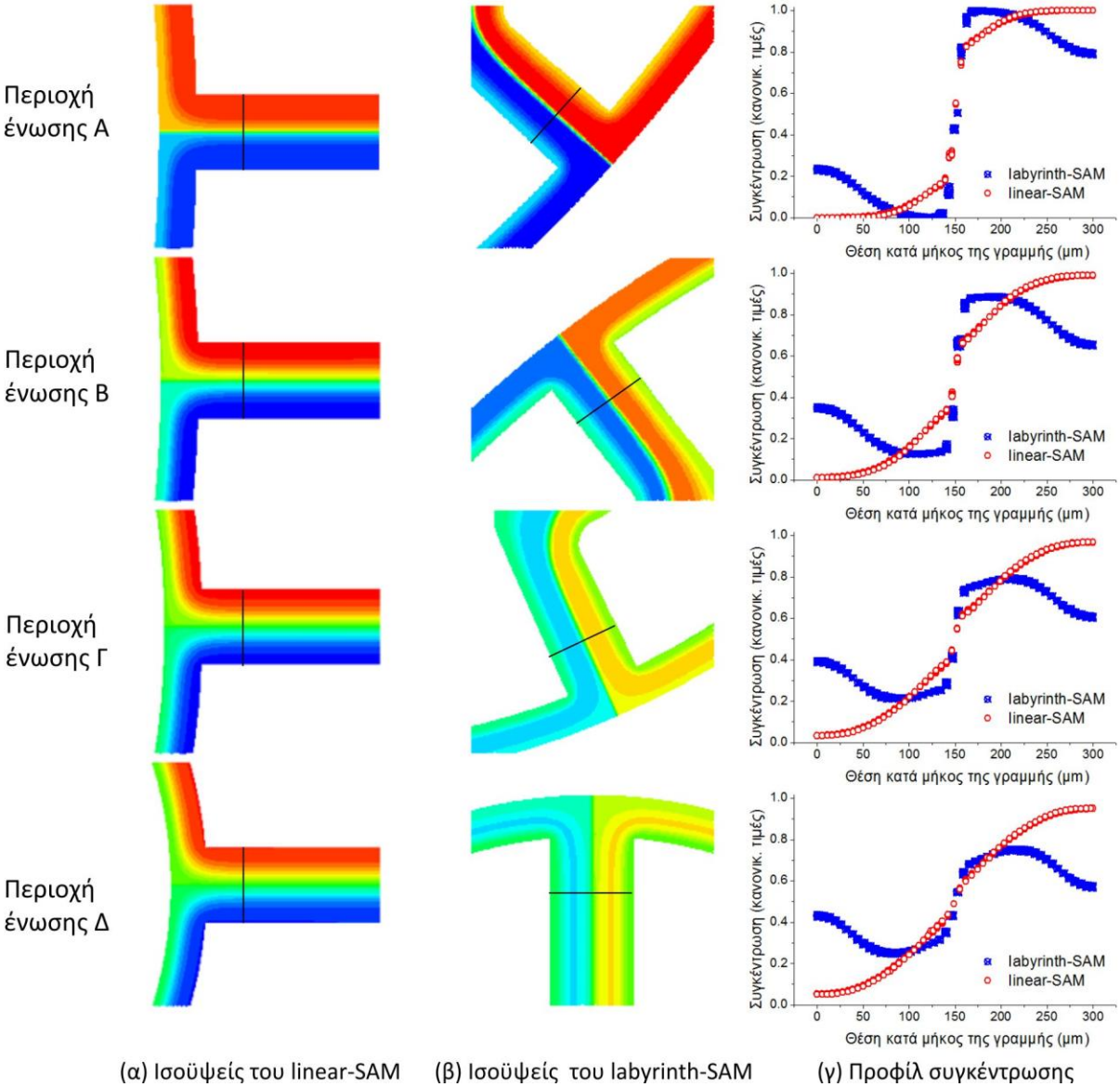
Εικόνα 81. Σύγκριση των μικροαναμικτών σε όρους απόδοσης ανάμιξης [Εξ 4] στην έξοδο τους.

Η γεωμετρία του labyrinth-SAM εισάγει μία μεγάλη βαθμίδα συγκέντρωση στις διασταυρώσεις των καναλιών [βλέπε περιοχές (Α)-(Δ) στην εικόνα 80α] δημιουργώντας σταδιακά μία ροή τύπου διαστρωμάτωσης. Η βαθμίδα αυτή είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την τυπική περίπτωση διαχωρισμού και επανένωσης. Για να γίνει κατανοητό αυτό, ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης συγκρίνεται με έναν παρόμοιο SAM μικροαναμίκτη με ευθεία κανάλια (linear-SAM, βλέπε εικόνα 82). Ο linear-SAM έχει τον ίδιο όγκο με τον labyrinth-SAM και οι αποστάσεις μεταξύ των περιοχών διαχωρισμού και ένωσης είναι οι ίδιες όπως στην περίπτωση του labyrinth-SAM. Ο linear-SAM χωρίζει και επανενώνει τη ροή χωρίς να δημιουργεί υψηλές βαθμίδες συγκέντρωσης όπως κάνει ο

labyrinth-SAM. Αυτό φαίνεται στις εικόνες 83α και 83β, όπου παρουσιάζεται η συγκέντρωση στο μέσω ύψος των δύο μικροαναμικτών. Τα προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γραμμής κάθετα προς τη ροή στις τέσσερες διασταυρώσεις φαίνονται στην εικόνα 83γ. Φαίνεται πως σε όλες (τέσσερις) διασταυρώσεις εμφανίζονται υψηλές βαθμίδες συγκέντρωσης, που ενισχύουν την ανάμιξη. Οι εικόνες 83β και 83γ επίσης δείχνουν την ύπαρξη διαστρωματικού τύπου ροής για τον labyrinth-SAM μικροαναμίκτη, ενώ τα προφίλ συγκέντρωσης του linear-SAM ακολουθούν μία μονοτονική συμπεριφορά (κατά μήκος της γραμμής).



Εικόνα 82. CAD σχέδιο του linear-SAM μικροαναμίκτη. Οι Α, Β, Γ, και Δ περιοχές ανταποκρίνονται στις τέσσερις περιοχές ένωσης του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη.

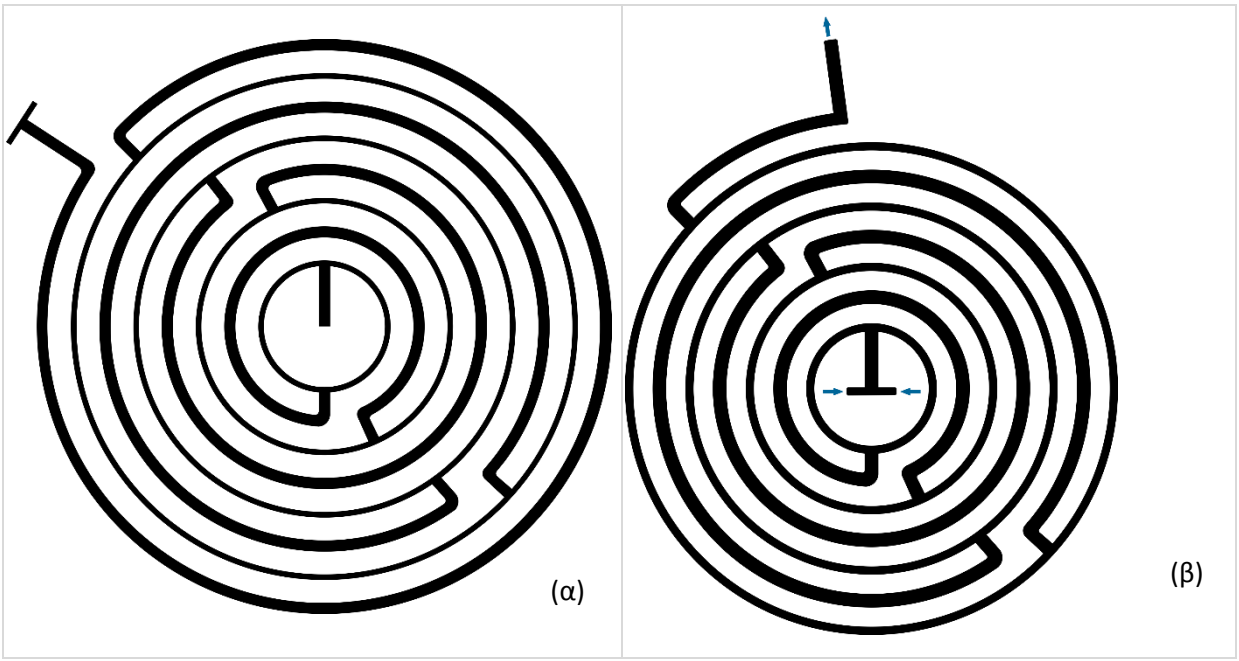


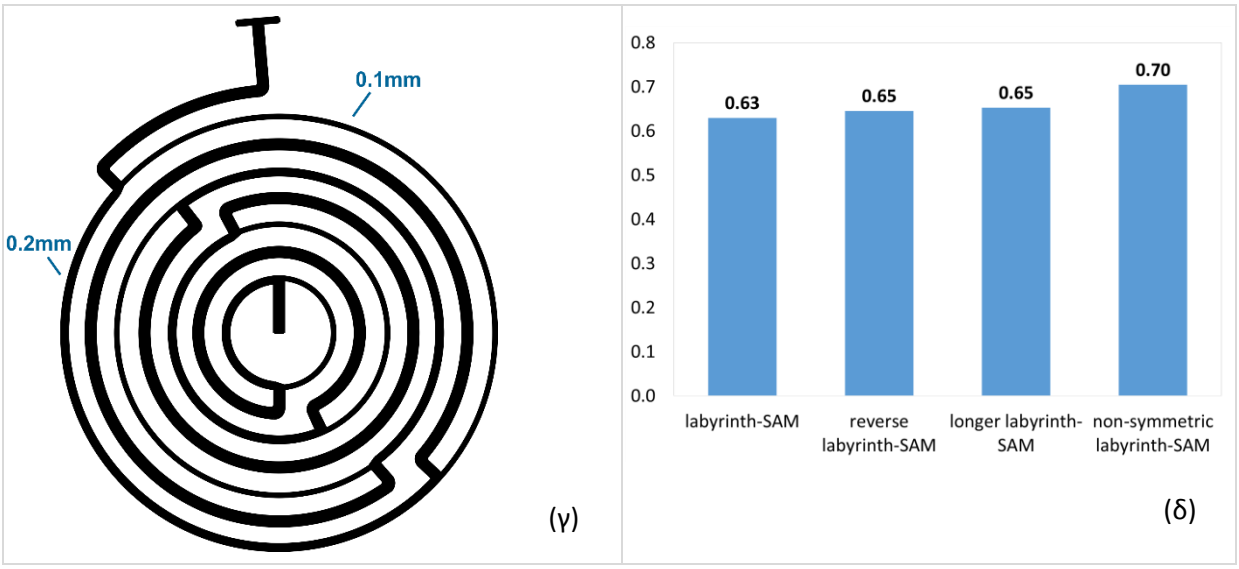
Εικόνα 83. Ισουψείς συγκέντρωσης στις τέσσερις περιοχές ένωσης [(Α)-(Δ)] στο μέσο βάθος του μικροκαναλιού για α) τον linear-SAM και β) τον labyrinth-SAM μικροαναμίκτη. γ) Τα προφίλ συγκέντρωσης κατά μήκος της γραμμής κάθετα προς τη ροή στις τέσσερες διασταυρώσεις: Ο labyrinth-SAM δημιουργεί υψηλότερες βαθμίδες συγκέντρωσης σε κάθε διασταύρωση σε σχέση με τον linear-SAM. Επιπλέον δημιουργεί σταδιακά περισσότερες βαθμίδες συγκέντρωσης.

Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι ο linear-SAM παρέχει σημαντικά χαμηλή ανάμιξη (n = 0.308), πιο χαμηλή και από τον ευθύ μικροαναμίκτη (εικόνα 81). Αυτό δικαιολογείται από τη μία από το γεγονός ότι τα καμπύλα μέρη του linear-SAM δεν δημιουργούν αποτελεσματικές «δίνες Dean» εξαιτίας του μικρού αριθμού Re (αριθμοί Dean από 1.89 έως 3.95) και από την άλλη ο ευθύς μικροαναμίκτης παρέχει περισσότερο χρόνο επαφής μεταξύ των δύο ρευμάτων. Για να αυξηθεί ο αριθμός Dean και να ενισχυθεί η ανάμιξη χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός Re, επομένως μεγαλύτερη ταχύτητα.

3.5.3 Παραλλαγές του labyrinth-SAM

Για την περαιτέρω βελτίωση της ανάμιξης του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη, διάφορες παραλλαγές μελετήθηκαν (εικόνα 84). Η πρώτη παραλλαγή (εικόνα 84α) αυξάνει το μήκος και τον χρόνο που τα δύο εισερχόμενα ρεύματα ρευστού ταξιδεύουν μαζί πριν τον πρώτο διαχωρισμό. Ο σκοπός είναι να δημιουργηθεί υψηλή αρχική βαθμίδα συγκέντρωσης στη διεπιφάνεια επαφής πριν τον πρώτο διαχωρισμό. Ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης με μεγαλύτερο μήκος εισόδου (longer labyrinth-SAM), μεγαλύτερο από του βασικού labyrinth-SAM, πριν τον πρώτο διαχωρισμό παρουσιάζεται στην εικόνα 84α. Οι υπολογισμοί έδειξαν μία μικρή αύξηση (~3.7%) της απόδοσης ανάμιξης από 0.630 σε 0.653. Όμως, αυξάνοντας το μήκος πριν τον πρώτο διαχωρισμό, αυξάνεται και ο συνολικός όγκος (και το footprint) του μικροαναμίκτη κατά 0.74 μL. Κάνοντας αναγωγή στον αρχικό όγκο 2.54 μL, η απόδοση ανάμιξης γίνεται ίσο με 0.505, χαμηλότερη από αυτή του βασικού σχεδίου του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη.





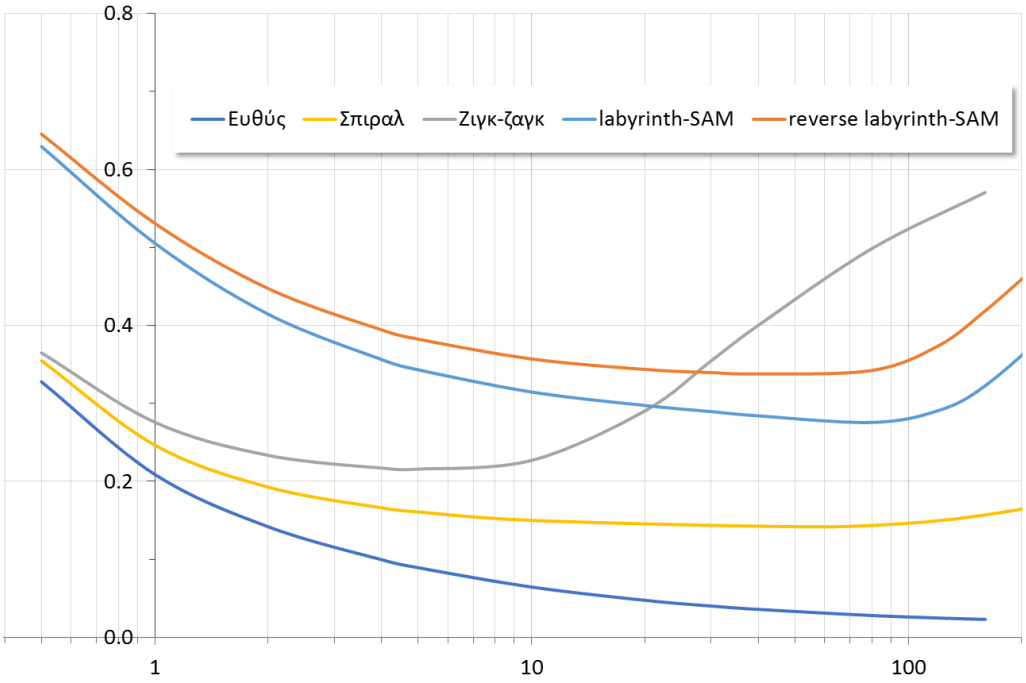
Εικόνα 84. Πάνω – κάτω όψη του SAM–labyrinth μικροαναμίκτη με: α) Μεγαλύτερο μήκος εισόδου (longer labyrinth-SAM), β) Τις δύο εισόδους τοποθετημένες στο κέντρο του (reverse labyrinth-SAM) και γ) Ασύμμετρα κανάλια διαχωρισμού (non-symmetric labyrinth-SAM). δ) Συγκριτικό ραμβοδιάγραμμα της απόδοσης ανάμιξης για τους μικροαναμίκτες (α), (β) και (γ).

Ο σκοπός της δεύτερης παραλλαγής (εικόνα 84β) είναι πάλι η δημιουργία υψηλής αρχικής βαθμίδας συγκέντρωσης στην διεπιφάνεια επαφής των δύο αρχικών ρευμάτων. Το σχέδιο αυτό μειώνει το μήκος και τον χρόνο που τα δύο αρχικά ρεύματα ταξιδεύουν χωριστά πριν την πρώτη διασταύρωση. Βασικά η διαφορά με το βασικό σχέδιο είναι η θέση των εισόδων. Στο σχήμα αυτό οι είσοδοι είναι τοποθετημένη στο κέντρο του μικροαναμίκτη και η ροή αντιστρέφεται. Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι ο μικροαναμίκτης labyrinth-SAM με ανάστροφή ροή (reverse labyrinth-SAM) επιτυγχάνει μία μικρή αύξηση της απόδοσης ανάμιξης (0.645) κατά περίπου 2.5% σε σχέση με το βασικό σχέδιο του labyrinth-SAM. Ο συνολικός όγκος του μικροαναμίκτη παραμένει ο ίδιος.

Η τρίτη παραλλαγή (εικόνα 84γ) αποσκοπεί επίσης στο να δημιουργήσει μεγάλη αρχική βαθμίδα συγκέντρωσης, χωρίς να αυξήσει τον συνολικό όγκο του μικροαναμίκτη. Το τελευταίο επιτυγχάνεται με έναν μη συμμετρικό διαχωρισμό της ροής. Τα πλάτη των καναλιών μετά τον διαχωρισμό δεν είναι ίσα μεταξύ τους αλλά το ένα είναι διπλάσιο του άλλου (200 μm και 100 μm). Το κυρίως κανάλι εξακολουθεί να είναι 300 μm και ο συνολικός όγκος είναι ίσος με αυτόν του βασικού σχεδίου. Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι η απόδοση ανάμιξης του μη-συμμετρικού labyrinth-SAM μικροαναμίκτη είναι 0.704, δηλαδή 11.9% υψηλότερη από το βασικό σχήμα.

3.5.4 Η επίδραση του αριθμού Reynolds στην ανάμιξη

Μέχρι αυτό το σημείο, η σύγκριση των μικροαναμικτών έγινε υπό τις ίδιες συνθήκες ροής, οι οποίες ανταποκρίνονται σε μικρό αριθμό Re (0.5). Παρόλο που οι πειραματικές συνθήκες, στις οποίες θα λειτουργήσει ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης, υποστηρίζουν αυτόν τον πολύ μικρό αριθμό Re, επιλέχτηκαν μεγαλύτεροι αριθμοί Re, μέχρι και 160, για τη σύγκριση των γεωμετριών της εικόνας 84. Ο αριθμός Re αυξάνεται με την αύξηση της ταχύτητας στις εισόδους από 0.005 m/s (Re = 0.5) μέχρι 1.6 mm/s (Re = 160). Αυξάνοντας τον αριθμό Re, δύο ανταγωνιστικά φαινόμενα λαμβάνουν χώρα όσον αφορά την ανάμιξη. Ο χρόνος που τα δύο ρεύματα έρχονται σε επαφή μειώνεται και ο αριθμός Dean αυξάνεται. Το πρώτο μειώνει την ανάμιξη και το δεύτερο την ενισχύει.



Εικόνα 85. Διάγραμμα απόδοσης ανάμιξης σε συνάρτηση με τον αριθμό Re για τους labyrinth-SAM, labyrinth-SAM reverse, σπιράλ και ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτες.

Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι η απόδοση ανάμιξης αρχικά μειώνεται μέχρι ένα ελάχιστο και μετά αυξάνεται με τον αριθμό *Re* για όλους τους μικροαναμίκτες εκτός από τον ευθύ. Ο κρίσιμος αριθμός *Re* είναι 80 για τον labyrinth-SAM και 60 για τον reverse labyrinth-SAM (εικόνα 85). Σε αυτή την κρίσιμη τιμή, η επίδραση των «δινών Dean» αρχίζει να κυριαρχεί έναντι της μείωσης του χρόνου επαφής των δύο ρευμάτων της ροής. Ο ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτης λειτουργεί πολύ καλύτερα σε μεσαίους και μεγάλους αριθμούς *Re*, σε σχέση με τα υπόλοιπα σχέδια. Ενώ ο σπιράλ μικροαναμίκτης δίνει πολύ χαμηλή ανάμιξη ακόμα και σε μεγάλους αριθμούς *Re*. Η απόδοση ανάμιξης του σπιράλ μικροαναμίκτη αυξάνεται σε υψηλούς αριθμούς *Re*, αλλά γενικά δεν είναι αρκετά αποτελεσματικός εξαιτίας της μικρής καμπυλότητάς του, η οποία οδηγεί σε χαμηλό αριθμό Dean.

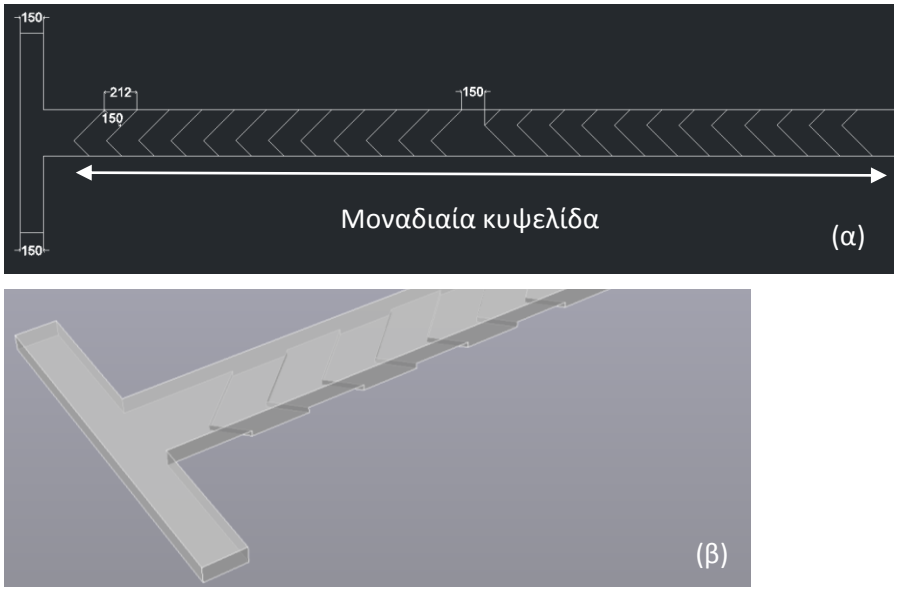
3.5.5 Προτεινόμενη γεωμετρία

Από την παραπάνω ανάλυση φαίνεται καθαρά πως ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης λειτουργεί πολύ καλύτερα από τα υπόλοιπα σχέδια (ευθύ, ζιγκ-ζαγκ και σπιράλ) έχοντας τον ίδιο όγκο και υπό τις ίδιες συνθήκες λειτουργίας ανταποκρινόμενες σε ένα πολύ χαμηλό αριθμό *Re* (0.5). Σε υψηλότερους αριθμούς *Re* το σχέδιο του ζιγκ-ζαγκ θεωρείται προτιμητέο εξαιτίας της ενίσχυσης της δευτερεύουσας ροής. Όμως, επειδή η εφαρμογή ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας απαιτεί συνθήκες λειτουργίας με πολύ χαμηλό αριθμό *Re* προτείνεται το σχέδιο του labyrinth-SAM. Οι παραλλαγές του labyrinth-SAM επηρεάζουν ελάχιστα την απόδοση της ανάμιξης, εκτός από την περίπτωση του σχεδίου με τα ασύμμετρα κανάλια διαχωρισμού (ενίσχυση ανάμιξης περίπου 10%). Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση το ελάχιστο πλάτος του καναλιού είναι 100 μm, οριακά κάτω από του ορίου διακριτικότητας του λιθογραφικού υλικού. Επιπλέον, η χρήση πολύ στενών καναλιών διατρέχει τον κίνδυνο φραγής των καναλιών από ακαθαρσίες ή μεγάλα βιομόρια. Συνεπώς, η προτεινόμενη γεωμετρία είναι η βασική γεωμετρία του labyrinth SAM που φαίνεται στο εικόνα 78α.

Ο προτεινόμενος, λοιπόν, labyrinth-SAM μικροαναμίκτης αποδίδει πολύ καλύτερα σε σχέση με παρόμοιους εύκολα-κατασκευάσιμους μικροαναμίκτες. Σε αυτό το σημείο λοιπόν, γίνεται σύγκριση

με έναν από τους πιο αποδοτικούς παθητικούς μικροαναμίκτες που υπάρχει στη βιβλιογραφία. Ένας πολύ καλά σχεδιασμένος και ένας από τους πιο μελετημένους μικροαναμίκτης είναι ο herringbone (ψαροκόκαλο), ο οποίος αποτελείται από αυλακώσεις τύπου ψαροκόκαλου στο κάτω τοίχωμα του καναλιού του [50].

Σχεδιάστηκε και μελετήθηκε υπολογιστικά ένας τέτοιος μικροαναμίκτης προσαρμοσμένος να είναι συμβατός με την τεχνολογία και τα υλικά που περιγράφονται σε επόμενη παράγραφο (βλ. §4.2), καθώς και να είναι δίκαια συγκρίσιμος με τον labyrinth-SAM υπό όρους διαστάσεων και συνθηκών ροής. Οπότε ο μελετώμενος μικροαναμίκτης herringbone έχει ελάχιστη διάσταση 150 μm, βάθος καναλιού 60 μm και βάθος αυλακώσεων 21.6μm (εικόνα 86). Οι δύο είσοδοι έχουν πλάτος 150 μm και ενώνονται με το κυρίως κανάλι των 300 μm. Τέλος, η μέση ταχύτητα εισόδου και στις δύο εισόδους είναι ίση με 5 mm/s (Re = 0.5).

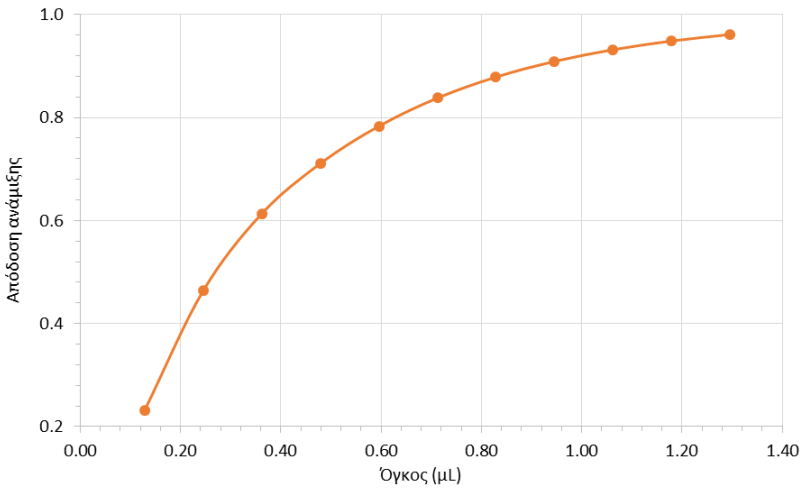


Εικόνα 86. Μικροαναμίκτης herringbone (συμβατός με την τεχνολογία κατασκευής): α) Κάτοψη και β) 3D σχέδιο, διακρίνονται οι αυλακώσεις τύπου herringbone στο κάτω τοίχωμα του μικροκαναλιού.

Η γεωμετρία αυτή είναι πολύ απαιτητική σε επίπεδο πλέγματος, οπότε για να επιτευχθεί η ανεξαρτησία και να εξαχθούν ακριβή αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε η μοναδιαία κυψελίδα του μοτίβου του herringbone (βλ. εικόνα 86α). Επομένως, γράφτηκε κώδικας σε γλώσσα του Fluent (παράρτημα Β) εκτελώντας μία επαναληπτική διαδικασία, όπου τα αποτελέσματα της κάθε κυψελίδας αποτελούσαν αρχικές συνθήκες της επόμενης.

Η ανεξαρτησία του πλέγματος έγινε και πάλι βάσει της απόδοσης ανάμιξης και βρέθηκε ότι απαιτούνται περίπου 10.8Μ κελιά για κάθε μοναδιαία κυψελίδα.

Στην εικόνα 87 φαίνεται η απόδοση ανάμιξης συναρτήσει του όγκου και του αριθμού των μοναδιαίων κυψελίδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένας μικροαναμίκτης herringbone συνολικού όγκου 0.50 μL (4 μοναδιαίες κυψελίδες) αποδίδει παρόμοια με το labyrinth-SAM (όγκου 2.54 μL). Όμως η κατασκευή του θα ήταν πιο πολύπλοκη και θα περιελάβανε μία επιπρόσθετη λιθογραφική διαδικασία για τη δημιουργία του μοτίβου του ψαροκόκαλου στο κάτω τοίχωμα του μικροκαναλιού. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας ένα σχέδιο με μικρές κοιλότητες σε βιοαναλυτικές εφαρμογές υπάρχει ο κίνδυνος να δημιουργηθούν συσσωματώματα βιομορίων σε αυτές, λόγω μεγάλου μεγέθους των βιομορίων.



Εικόνα 87. Διάγραμμα απόδοσης ανάμιξης συναρτήσει του όγκου για τον μικροαναμίκτη herringbone. Οι κουκίδες αντιστοιχούν στις μοναδιαίες κυψελίδες του μοτίβου του ψαροκόκαλου.

4 ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ, ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΩΝ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με βάση την υπολογιστική μελέτη του κεφαλαίου 0 κατασκευάστηκαν και αξιολογήθηκαν δύο μικροαναμίκτες. Ο πρώτος είναι ο μικροαναμίκτης τριών εισόδων με γεωμετρία σχήματος ζιγκ-ζαγκ (βλ. §3.4 εικόνα 75) και ο δεύτερος είναι ο μικροαναμίκτης δύο εισόδων διαχωρισμού και επανένωσης με λαβυρινθώδη κανάλια, ο αποκαλούμενος labyrinth-SAM (βλ. §3.5.1 εικόνα 78α). Η μελέτη έδειξε το μήκος ή τον όγκο που απαιτείται να έχουν οι μικροαναμίκτες για να εξασφαλιστεί η ανάμιξη και έπειτα κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας υπόστρωμα πολυιμιδίου (PI) πάνω σε PCB (Printed Circuit Board).

Ο κατασκευασμένος μικροαναμίκτης γεωμετρίας ζιγκ-ζαγκ αξιολογήθηκε μέσω ενζυμικής πέψης DNA. Ένα μίγμα PCR που περιέχει ένα ενισχυμένο προϊόν 273 bp (base pairs) αναμίχθηκε με το ένζυμο στους 37°C χωρίς περαιτέρω επώαση, όπου και παρατηρήθηκε ανάμιξη και αντίδραση (πέψη) στον μικροαναμίκτη. Η πειραματική εφαρμογή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Βιοαισθητήρων του τμήματος Τομέας Βιοτεχνολογίας και Εφαρμοσμένης Βιολογίας της σχολής Βιολογίας του Πανεπιστημίου της Κρήτης. Ο κατασκευασμένος labyrinth-SAM μικροαναμίκτης αξιολογήθηκε πειραματικά μέσω μικροσκοπίου φθορισμού στο εργαστήριο Ανοσοαναλύσεων και Ανοσοαισθητήρων του Ινστιτούτου Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Ενέργειας & Ασφάλειας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος. Τέλος και ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης αξιολογήθηκε μέσω ενζυμικής πέψης, όπου ένα προϊόν 635 bp DNA παράχθηκε μέσω PCR χρησιμοποιώντας ένα βακτηριακό γονιδιωματικό DNA (Salmonella enterica).

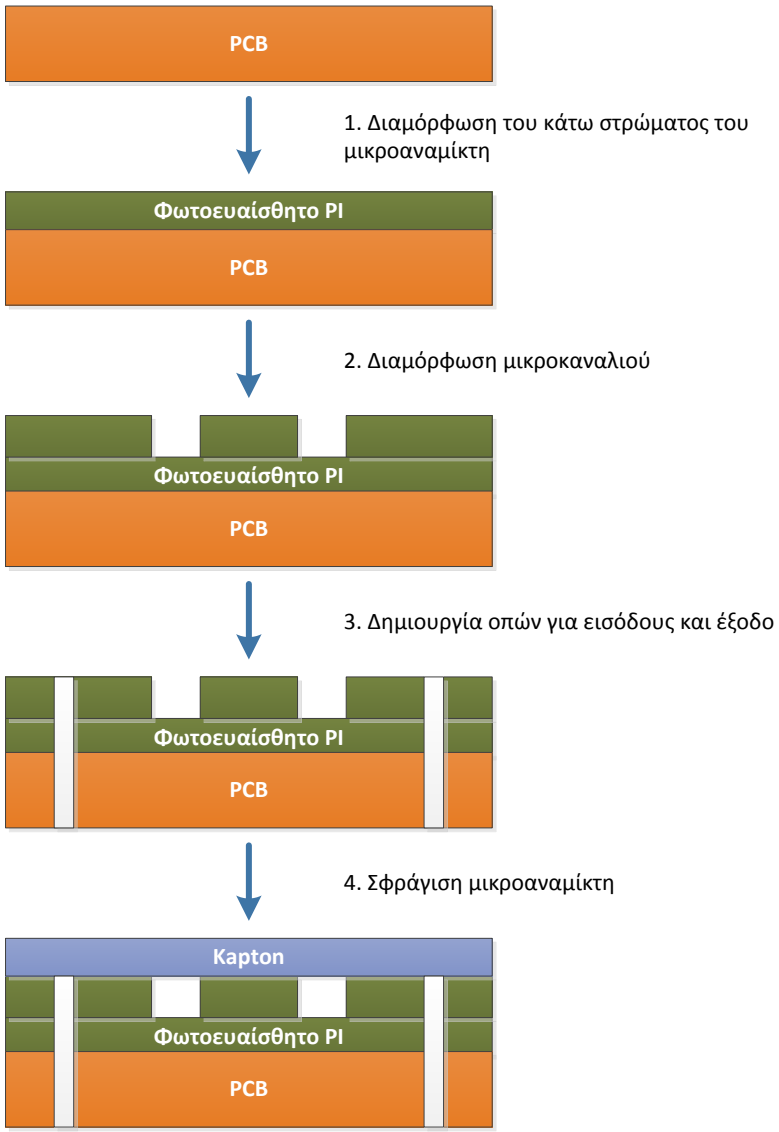
Στην παράγραφο 4.2 περιγράφεται η κατασκευαστική διαδικασία που αφορά και τους δύο μικροαναμίκτες, ενώ η αξιολόγηση μέσω ενζυμικής πέψης για τον μικροαναμίκτη γεωμετρίας ζιγκ-ζαγκ, καθώς και για τον labyrinth-SAM μικροαναμίκτη παρουσιάζονται στις παραγράφους 4.3 και 4.5 αντίστοιχα. Τέλος η πειραματική αξιολόγηση του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη μέσω μικροσκοπίου φθορισμού περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

4.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ

Η διαδικασία κατασκευής που ακολουθεί πραγματοποιήθηκε από την κα. Γεωργία Κάπρου Υπ. Διδάκτορα στο Ινστιτούτο Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας, ΕΚΕΦΕ, Δημόκριτος και φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 88. Το αρχικό υλικό είναι το εμπορικά διαθέσιμο PCB που χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα. Έπειτα το, επίσης εμπορικά διαθέσιμο, φωτοευαίσθητο PI (Dupont PYRALUX® PC1025), πάχους 60μm, πλαστικοποιείται στους 85°C, χρησιμοποιώντας ένα ρολό πλαστικοποίησης κατευθείαν στο επάνω μέρος του υποστρώματος του PCB ώστε να αποτελεί το κάτω τοίχωμα του μικροαναμίκτη. Οι ιδιότητες του PI, όπως η βιο-συμβατότητα, η χημική και θερμική σταθερότητα, αποτελούν μεγάλο πλεονέκτημα έναντι άλλων πολυμερικών υποστρωμάτων. Έπειτα, ένα δεύτερο στρώμα του φωτοευαίσθητου PI πλαστικοποιείται ώστε να δημιουργηθεί το μικρορευστονικό δίκτυο. Μετά από κάθε διαδικασία πλαστικοποίησης, μία τυπική διαδικασία φωτολιθογραφίας, με 1% w/w υδατικό διάλυμα διανθρακικού νατρίου (Na_2CO_3), πραγματοποιείται. Η διαμόρφωση των μικρορευστονικών καναλιών με τη βοήθεια της μάσκας πραγματοποιείται μέσω έκθεσης UV του δεύτερου στρώματος PI. Τέλος, ο μικροαναμίκτης ψήνεται στους 160°C.

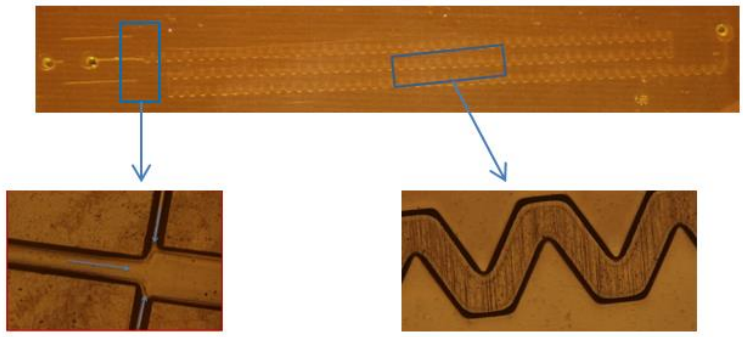
Ο μικροαναμίκτης μετά σφραγίζεται με ένα στρώμα 70 μm του εμπορικού Kapton® (πολυιμιδική ταινία) με μία κόλλα σιλικόνης με τη βοήθεια ρολού πλαστικοποίησης στους 50 ^{o}C. Έπειτα τοποθετείται σε μία πρέσα (περίπου 500 pounds) για δύο ώρες, ενώ ταυτόχρονα θερμαίνεται στους 85 ^{o}C. Μία κάτοψη του κατασκευασμένου μικροαναμίκτη φαίνεται στην εικόνα 89.

Η διαδικασία, που περιγράφηκε, ενδείκνυται για μαζική παραγωγή λόγω του χαμηλού κόστους. Παράλληλα, επιτρέπει την ολοκλήρωση του μικροαναμίκτη με άλλα μικρορευστονικά συστήματα σε πολύπλοκες πλατφόρμες LoC. Το PI έχει γενικά χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα σε στατικού θαλάμου PCR (Polymerase Chain Reaction, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) [109, 110], δεν έχει όμως χρησιμοποιηθεί στην κατασκευή μικροαναμικτών.

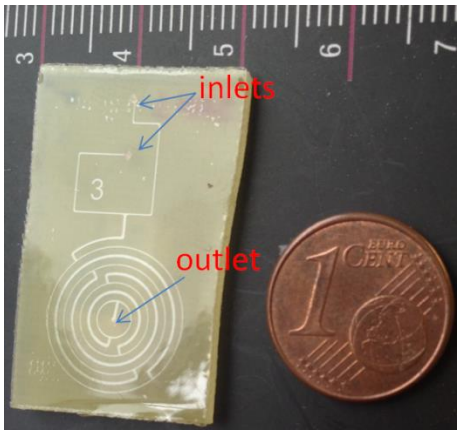


Εικόνα 88. Διάγραμμα ροής της κατασκευαστικής διαδικασίας του μικροαναμίκτη.

Τυχόν διαρροές, καθώς και η σωστή λειτουργία του μικρορευστονικού δικτύου ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας μία εργαστηριακή αντλία σύριγγας (Chemyx Inc, Fusion 200). Η διασύνδεση με την αντλία και την έξοδο επιτεύχθηκε μέσω ενός χειροποίητου PMMA chip holder (εικόνα 91).

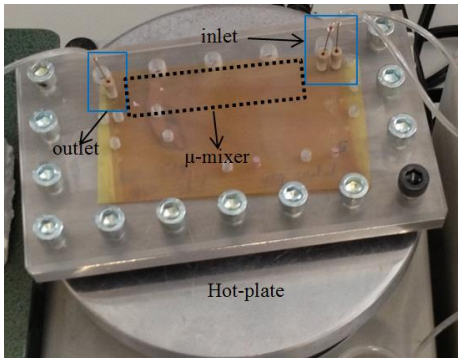


Εικόνα 89. Ο κατασκευασμένος ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτης (επάνω) και μεγεθυμένες λεπτομέρειες (κάτω). Φαίνονται η διασταύρωση των τριών εισόδων και μέρος του ζιγκ-ζαγκ καναλιού.



Εικόνα 90. Ο κατασκευασμένος labyrinth-SAM μικροαναμίκτης. Φαίνονται οι δύο είσοδοι του μικροαναμίκτη και στο κέντρο η έξοδος.

Λεπτομέρειες των κατασκευασμένων μικροαναμικτών φαίνονται στις εικόνες 89 και 90. Και οι δύο συσκευές δοκιμάστηκαν με απιονισμένο νερό, όπου παρατηρήθηκε κανονική ροή μέσα στο κανάλι και δεν παρουσίασαν διαρροή. Επιπλέον δοκιμάστηκαν υπό συνθήκες ροής και θέρμανσης μέχρι τους 45°C σε μία ζεστή πλάκα. Και οι δύο συσκευές αποδείχτηκαν εύρωστες υπό τις κανονικές συνθήκες λειτουργίας του μικροαναμίκτη για τη διαδικασία της ενζυμικής πέψης του DNA.



Εικόνα 91. Δοκιμή του κατασκευασμένου ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη μέσα στο χειροποίητο PMMA chip holder.

4.3 ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΠΕΨΗ DNA ΣΤΟΝ ΖΙΓΚ-ΖΑΓΚ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΗ

Ο ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη της παραγράφου 3.4 (βλ. εικόνες 75 και 89) αξιολογήθηκε πειραματικά με βάση την πέψη ενός προϊόντος PCR με μία ενδονουκλεάση. Ένα τμήμα DNA

με 273 bp παράχθηκε από το ανθρώπινο γονιδιωματικό πρότυπο DNA. Η αλληλουχία του ενισχυμένου τμήματος του DNA αποτελεί μέρος του γονιδίου BRCA1 και σχετίζεται με περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, όταν μία μόνο εισαγωγή βάσης εμφανίζεται στη θέση 5382. Το 273 bp DNA μπορεί να διασπαστεί με την ενδονουκλεάση DdeI (NEB, R0175S) σε δύο τμήματα των 20 και 253 bp.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ήταν απαραίτητο να συμπεριληφθεί, μαζί με το DNA και ένα διάλυμα ενζύμου, 1.5% PEG 8000 (PolyEthylene Glycol, πολυαιθυλενογλυκόλη) και 2 mg/ml BSA (Bovine Serum Albumin, λευκωματίνη βόειου ορού), για να αποτραπεί απώλεια δείγματος στα τοιχώματα του μικροκαναλιού.

Σκοπός του πειράματος ήταν να αξιολογηθεί η ικανότητα του μικροαναμίκτη για αποτελεσματική ανάμιξη ενός προϊόντος PCR με την αντίστοιχη ενδονουκλεάση σε θερμοκρασία δωματίου που θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλήρη πέψη του DNA μετά από επώαση στους 37 ^{o}C. Επιπλέον, δοκιμάστηκε και η δυνατότητα του μικροαναμίκτη να οδηγήσει σε ταχεία πέψη DNA μέσα στο μικροκανάλι του, εάν η ανάμιξη γίνονταν στους 37°C, χωρίς επιπλέον επώαση.

4.3.1 Πέψη χωρίς μικροαναμίκτη

Αρχικά, το ενισχυμένο DNA με το ενζυμικό διάλυμα αφού αναμίχθηκε με τη χρήση μίας πιπέτας τοποθετήθηκε σε ένα εκκολαπτήριο στους 37°C για 5min. Χρησιμοποιώντας ηλεκτροφόρηση γέλης βρέθηκε ότι η πέψη του DNA έγινε πλήρως.

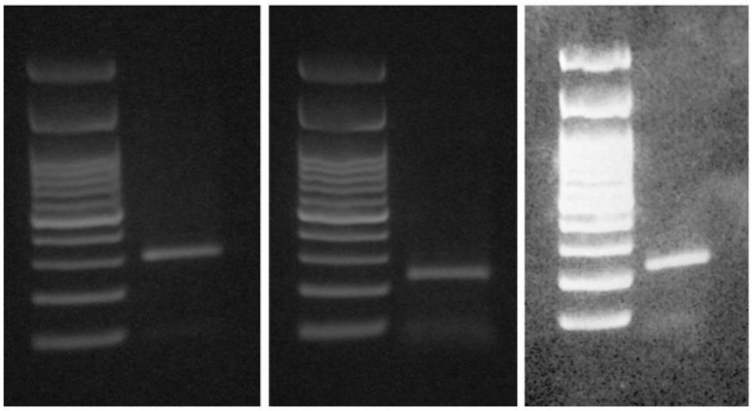
4.3.2 Ανάμιξη στον μικροαναμίκτη και πέψη εκτός

Έπειτα, το ενισχυμένο DNA εισήχθη από την κεντρική είσοδο του μικροαναμίκτη και το ενζυμικό διάλυμα από τις πλαϊνές εισόδους και οδηγήθηκαν στο μικροκανάλι με τη βοήθεια μίας περισταλτικής αντλίας. Η ογκομετρική παροχή ήταν 3 μL/min για κάθε είσοδο. Το υγρό από την έξοδο του μικροαναμίκτη συλλέχθηκε σε ένα σωλήνα eppendorf, που ήταν τοποθετημένος σε μία ζεστή πλάκα τους 37 ^{o}C, όπου και πραγματοποιήθηκε επώαση για 5 min. Η ανάλυση μέσου της ηλεκτροφόρησης γέλης έδειξε πάλι πλήρη πέψη του DNA, που υποδηλώνει υψηλή απόδοση ανάμιξης στο μικροαναμίκτη (εικόνες 92α και 92β).

4.3.3 Ανάμιξη και πέψη στον μικροαναμίκτη

Τέλος, τοποθετήθηκε ο μικροαναμίκτης στη ζεστή πλάκα και προσαρμόστηκε η θερμοκρασία της μικροσυσκευής περίπου στους 37 ^{o}C. Έγινε επανάληψη του προηγούμενου πειράματος ανάμιξης με την διαφορά ότι το εξερχόμενο μίγμα αυτή τη φορά τοποθετήθηκε κατευθείαν σε έναν σωλήνα που βρισκόταν σε πάγο και αμέσως πραγματοποιήθηκε ανάλυση μέσω ηλεκτροφόρηση γέλης, χωρίς επιπλέον επώαση. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης περιγράφονται στην εικόνα 92γ όπου και φαίνεται ότι η πέψη πραγματοποιήθηκε, που σημαίνει ότι στον μικροαναμίκτη η ανάμιξη ήταν αποτελεσματική. Ο μικροαναμίκτης, λοιπόν, πραγματοποίησε πλήρη πέψη των 7.5 μL του δείγματος σε χρόνο 2.5 min.

Ο χρόνος της πέψης μέσω του μικροαναμίκτη είναι ο μισός σε σχέση με τον συμβατικό τρόπο. Επιπλέον, η δυνατότητα του μικροαναμίκτη να ολοκληρωθεί σε ένα LoC σύστημα για διαγνωστικούς λόγους, καθιστά την χρήση του και την περαιτέρω ανάπτυξή του ελκυστική.



(α) (β) (γ)

Εικόνα 92. Εικόνες από την ανάλυση ηλεκτροφόρησης γέλης τμήματος 273 bp DNA. α) Δεν έχει υποστεί πέψη και β) Έχει υποστεί πέψη. Η ανάμιξη έγινε σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθησε επώαση στους 37°C. γ) Πέψη DNA μέσα στο κανάλι του μικροαναμίκτη, τοποθετημένος πάνω σε ζεστή πλάκα, χωρίς περαιτέρω επώαση.

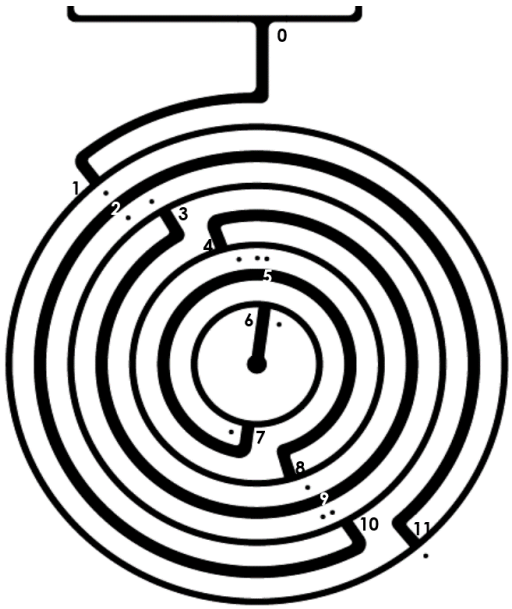
4.4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΗ LABYRINTH-SAM

Ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης (βλ. εικόνες 78α και 90) αξιολογήθηκε πειραματικά με τη χρήση μικροσκοπίου φθορισμού. Χρησιμοποιήθηκε το μικροσκόπιο Axioscope 2 Plus epifluorescence της εταιρίας Carl Zeiss (Germany) με ενσωματωμένη ψηφιακή κάμερα (Micropublisher 3.3 RTV, Qimaging).

Τα δύο διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ανάμιξης του μικροαναμίκτη είναι απιονισμένο νερό (dH_2O) και υδατικό διάλυμα 3×10-5 M φθοριεσκίνης. Ο συντελεστής διάχυσης της φθοριεσκίνης σε νερό είναι 4.9×10^{-10} m_2/s [111]. Για την πραγματοποίηση της αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα χειροποίητο chip holder από plexiglass για να συγκρατεί τον μικροαναμίκτη και τις εισόδους του σταθερές και μία αντλία σύριγγας (syringe pump - Chemyx Inc, Fusion 200) για να διατηρείται η ογκομετρική ροή σταθερή και ίση με 2.7 μL/min σε κάθε είσοδο του μικροαναμίκτη.

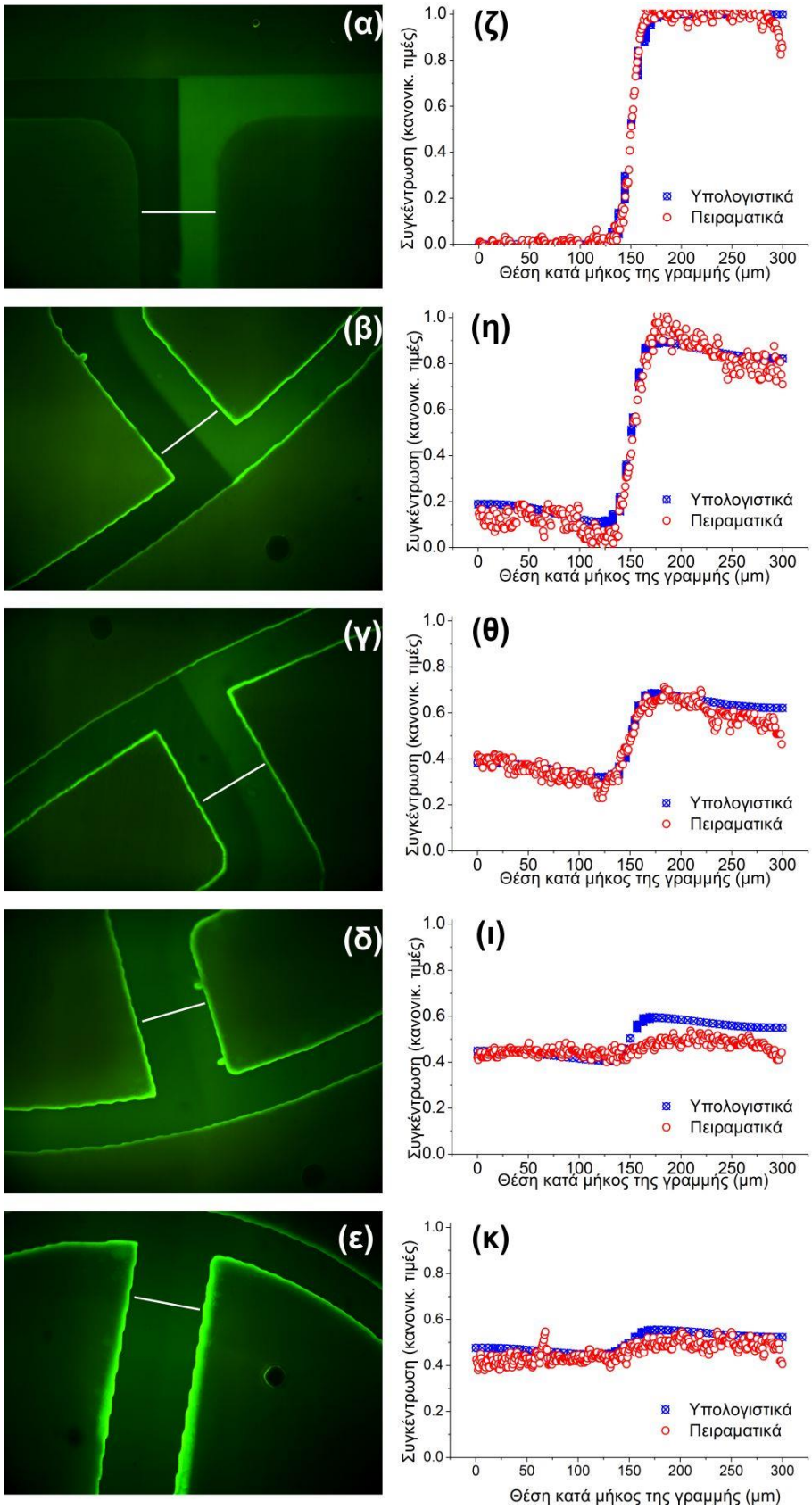
Ένα φίλτρο διέγερσης με ζώνη διέλευσης στα 485 nm και ένα φίλτρο εκπομπής με ζώνη διέλευσης στα 534 nm χρησιμοποιούνται για την οπτικοποίηση των εικόνων. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την λήψη της εικόνας είναι το ImagePro Plus (Media Cybernetics, Inc., USA).

Με τη βοήθεια του μικροσκοπίου ελήφθησαν συνολικά 12 εικόνες. Στην εικόνα 93 παρουσιάζονται τα σημεία των εικόνων αυτών αριθμημένα από το 0, που είναι η πρώτη ένωση των ροών πριν στην εισαγωγή της ροής στον μικροαναμίκτη, έως το 11 που βρίσκεται λίγο πριν την έξοδο του. Ενώ στην εικόνα 94 φαίνονται οι εικόνες από το μικροσκόπιο μαζί με τα αντίστοιχα διαγράμματα του προφίλ των συγκεντρώσεων για τα πειραματικά και τα υπολογιστικά δεδομένα. Στην περίπτωση αυτή ο συντελεστής διάχυσης είναι αυτός της φθοριεσκίνης, 4.9×10^{-10} m^2/s, και όχι 1×10^{-10} m^2/s όπως τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη παράγραφο.

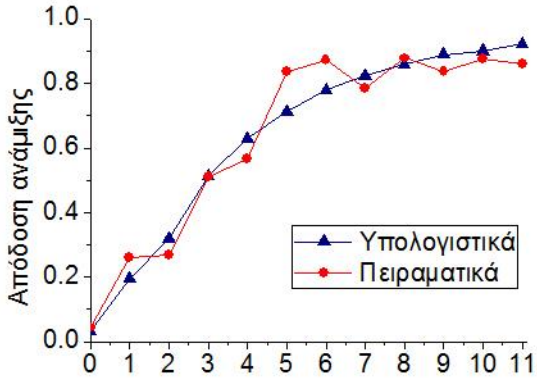


Εικόνα 93. Ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης και τα σημεία στα οποία λήφτησαν οι εικόνες με τη βοήθεια του μικροσκοπίου.

Παρά τον θόρυβο που υπάρχει στις μετρήσεις φαίνεται πως οι πειραματικές μετρήσεις συμφωνούν με τα υπολογιστικά αποτελέσματα. Η συμφωνία αυτή φαίνεται και στο διάγραμμα της εικόνα 95, όπου από τις μετρήσεις της κανονικοποιημένης έντασης των εικόνων του μικροσκοπίου υπολογίστηκε η ανάμιξη με μέτρο την απόδοση ανάμιξης και παρουσιάζεται μαζί με την αντίστοιχη απόδοση ανάμιξης των υπολογιστικών δεδομένων για τα σημεία 0 έως 11 (βλ. εικόνα 93) του μικροαναμίκτη labyrinth-SAM.



Εικόνα 94. Εικόνες από το μικροσκόπιο φθορισμού, καθώς και τα αντίστοιχα διαγράμματα του προφίλ των συγκεντρώσεων για τα πειραματικά και τα υπολογιστικά δεδομένα: α) Στην ένωση των ροών μετά τις εισόδους, β) Στην πρώτη ένωση (σημείο Α στην εικόνα 80α), γ) Στην δεύτερη ένωση (σημείο Β στην εικόνα 80α) , δ) Στην τρίτη ένωση (σημείο Γ στην εικόνα 80α) και ε) Στην τελευταία ένωση (σημείο Δ στην εικόνα 80α). Ο συντελεστής διάχυσης είναι 4.9×10^{-10} m^2/s.



Εικόνα 95. Σύγκριση υπολογιστικών και πειραματικών δεδομένων βάσει της απόδοσης ανάμιξης.

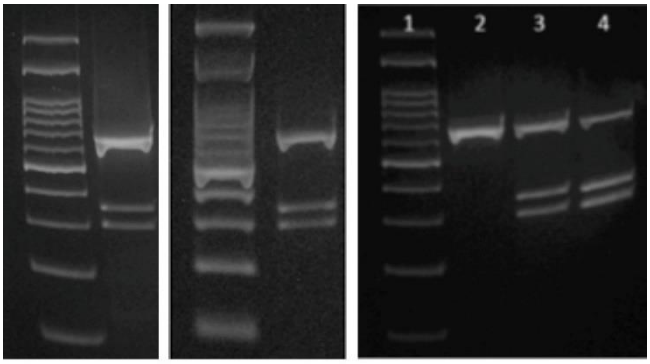
4.5 ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΠΕΨΗ DNA ΣΤΟΝ ΜΙΚΡΟΑΝΑΜΙΚΤΗ LABYRINTH-SAM

Επιπρόσθετα με την ανάμιξη νερού με φθοριεσκίνη, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του μικροαναμίκτη labyrinth-SAM βάσει της απόδοσής του στην πέψη ενός προϊόντος DNA με μία ενδονουκλεάση (ένζυμο). DNA με 635 bp παράχθηκε μέσω PCR χρησιμοποιώντας ένα βακτηριακό γονιδιωματικό DNA (Salmonella enterica) και τους ακόλουθους εκκινητές: 1) 5'–GACACCTCAAAAGCAGCGT-3' και 2) 5'-AGACGGCGATACCCAGCGG-3'. Το DNA με 635 bp μπορεί να υποστεί πέψη με την ενδονουκλεάση DdeI σε δύο θραύσματα 342 και 293 bp, αντίστοιχα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι είναι απαραίτητο να συμπεριληφθεί, μαζί με το DNA και ένα διάλυμα ενζύμου, 1.5% PEG 8000 και 2 mg/ml BSA, για να αποτραπεί απώλεια δείγματος στα τοιχώματα του μικροκαναλιού λόγω του μεγάλου λόγου επιφάνειας προ όγκο της συσκευής [112]. Σκοπός του πειράματος ήταν να αξιολογηθεί η ικανότητα του μικροαναμίκτη labyrinth-SAM για αποτελεσματική ανάμιξη ενός προϊόντος PCR με την αντίστοιχη ενδονουκλεάση σε θερμοκρασία δωματίου που θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλήρης πέψη του DNA και η σύγκριση αυτής της απόδοσης με την αντίστοιχη ενός ευθύ μικροαναμίκτη.

Αρχικά, δείγμα από αντίδραση PCR, που περιείχε ένα ενισχυμένο προϊόν (DNA με 635 bp), εισήχθη στον μικροαναμίκτη από την πρώτη είσοδο και το διάλυμα του ενζύμου από τη δεύτερη είσοδο και τα δύο υγρά οδηγήθηκαν στο κανάλι του μικροαναμίκτη μέσω μίας περισταλτικής αντλίας. Η παροχή κατά μήκος του καναλιού του μικροαναμίκτη είναι 10 μL/min. 5 μL μίγματος DNA – ενζύμου συλλέχθηκαν από την έξοδο μέσα σε 30 s, τοποθετήθηκαν σε πάγο και αμέσως μετά αξιολογήθηκε ο βαθμός της πέψης μέσω ηλεκτροφόρησης γέλης. Η ανάλυση αυτή αποκάλυψε μερική πέψη του DNA με μία αναλογία κομμένου / άκοπου DNA ίση με 0.72, ή 1.8 φορές υψηλότερη από την αναλογία που λαμβάνονταν χωρίς τον μικροαναμίκτη (εικόνες 96α και 96β). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν επαρκή ανάμιξη των αντιδραστηρίων εξασφαλίζοντας ταχεία πέψη DNA εντός της συσκευής του μικροαναμίκτη. Σε ένα δεύτερο πείραμα, 20 μL μίγματος DNA – ενζύμου συλλέχθηκαν από την έξοδο του μικροαναμίκτη labyrinth-SAM και ενός ευθύ μικροαναμίκτη μέσα σε 2.5 min, τοποθετήθηκαν σε πάγο και αμέσως αξιολογήθηκαν μέσω ηλεκτροφόρησης γέλης. Η ανάλυση (εικόνα 96γ) έδειξε μερική πέψη του DNA με μία αναλογία κομμένου / άκοπου DNA ίση με 2.13 και 1.03, για τον labyrinth-SAM και τον ευθύ μικροαναμίκτη αντίστοιχα. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει υψηλότερη απόδοση ανάμιξης (κατά 2.09

φορές) του labyrinth-SAM σε σχέση με τον ευθύ, που συμφωνεί με τα υπολογιστικά αποτελέσματα (εικόνα 81). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν το μαθηματικό μοντέλο και δείχνουν ότι ο προτεινόμενος μικροαναμίκτης είναι απαραίτητος ως ένα απλό, μικρό σε αποτύπωμα συστατικό των LoC συστημάτων για διαγνωστικούς σκοπούς.



Εικόνα 96. Εικόνες από την ηλεκτροφόρηση γέλης με: α) Μερική πέψη τμήματος 635 bp DNA μετά από 30 s επώασης χωρίς ανάμιξη, σε έναν σωλήνα Eppendorf και β) Μετά τη χρήση του μικροαναμίκτη για 30 s. γ) Μη πέψη (γραμμή 2) και μερική πέψη (γραμμές 3 και 4). Τμήμα 635 bp DNA στο ευθύ (γραμμή 3) και στον μικροαναμίκτη labyrinth-SAM (γραμμή 4). Η ανάμιξη και η πέψη (χωρίς επώαση) πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Στην πρώτη γραμμή των τριών εικόνων, φαίνεται μία κλίμακα DNA.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με σκοπό τη σχεδίαση και κατασκευή ενός αποτελεσματικού, επίπεδου παθητικού μικροαναμίκτη με απλή και μικρού κόστους διαδικασία παραγωγής για βιοχημικές εφαρμογές, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική υπολογιστική μελέτη. Αρχικά μελετήθηκε η επίδραση του προφίλ της συγκέντρωσης, καθώς και του πλήθους των εισόδων ενός μικροαναμίκτη σε μία διάσταση. Έπειτα, βάσει των συμπερασμάτων από την αρχική μελέτη καθώς και από την βιβλιογραφική ανασκόπηση, ακολούθησε η υπολογιστική μελέτη ενός μικροαναμίκτη τριών εισόδων και γεωμετρίας ζιγκ-ζαγκ. Τέλος, έγινε υπολογιστική σύγκριση μεταξύ ενός ζιγκ-ζαγκ, ενός σπιράλ και ενός «διαχωρισμού και επανένωσης» (SAM) μικροαναμίκτη με λαβυρινθώδη κανάλια (labyrinth-SAM). Η σύγκριση έγινε υπό τις ίδιες συνθήκες (ογκομετρική παροχή), ενώ οι γεωμετρικές προδιαγραφές (πλάτος, βάθος και όγκος των καναλιών των μικροαναμικτών) ήταν ίδια για όλους του μικροαναμίκτες και προέρχονται από την τεχνολογία των Εύκαμπτων Τυπωμένων Κυκλωμάτων (Flexible Printed Circuit, FPC), η οποία χρησιμοποιείται για την κατασκευή του τελικού προτεινόμενου μικροαναμίκτη.

Η μονοδιάστατη υπολογιστική μελέτη έδειξε ότι η μορφή του αρχικού προφίλ της συγκέντρωσης σε ένα μονοδιάστατο πρόβλημα καθαρής διάχυσης και κατ' επέκταση του προφίλ στην είσοδο ενός μικροαναμίκτη παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην τελική απόδοση του. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν δύο προφίλ, ένα μορφής «βήματος» (βλ. εικόμα 52α) και ένα μορφής «παλμού» (βλ. εικόμα 52β) και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το δεύτερο υπερέχει σημαντικά συγκριτικά με το πρώτο. Στην μελέτη αυτή θεωρήθηκε μήκος γεωμετρίας L = 100 μm και συντελεστή διάχυσης $D = 10^{-10}$ m^2/s και οι υπολογισμοί για τον απαιτούμενο χρόνο ανάμιξης στην περίπτωση του «βήματος» έδωσαν 50 s, ενώ για τον αντίστοιχο χρόνο στην περίπτωση του «βήματος» έδωσαν 12 s. Η μονοδιάστατη μελέτη ολοκληρώθηκε με την επίδραση του πλήθους των εισόδων, όπου παρουσιάστηκαν αποτελέσματα και για τις δύο περιπτώσεις αρχικού προφίλ συγκέντρωσης. Η αύξηση των εισόδων ενός μικροαναμίκτη, δημιουργεί πολυστρωματική ροή, αυξάνοντας τη διεπιφάνεια των υπό ανάμιξη υγρών, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την ανάμιξη. Η ενίσχυση αυτή της ανάμιξης είναι πολύ πιο έντονη στην περίπτωση του «παλμού» και αυτό εξηγείται μέσω δύο φαινομένων. Πρώτον, η καμπύλη του «παλμού», που σε τριδιάστατη γεωμετρία αντιστοιχεί σε τρεις εισόδους, οδηγεί σε δύο συμμετρικά «βήματα», εντελώς ανεξάρτητα μεταξύ τους λόγω της μηδενικής κλίση της συγκέντρωσης τους στα σύνορα τους, που «θεωρητικά» σε τριδιάστατη γεωμετρία αντιστοιχεί σε τέσσερες εισόδους. Και δεύτερον το προφίλ των «παλμών», όπως φαίνεται από τα διαγράμματα της εικόνα 65, διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ανάμιξης, ενώ το προφίλ των «βημάτων» μετατρέπεται σταδιακά σε προφίλ ενός «βήματος» με αποτέλεσμα η πολυστρωματική ροή να εκφυλίζεται σε ροή δύο στρωμάτων και επομένως, η διεπιφάνεια των υπό ανάμιξη υγρών να ελαττώνεται και να αυξάνεται το μήκος διάχυσης, που επιβραδύνει την ανάμιξη.

Τα αποτελέσματα από τον ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη τριών εισόδων έδειξαν ότι ένας τέτοιος μικροαναμίκτης με 150 μονάδες ζιγκ-ζαγκ και συνολικό όγκο 7.5 μL οδηγεί σε πολύ αποδοτική ανάμιξη, ίση με 0.98, για την περίπτωση που ο συντελεστής διάχυσης είναι 10^{-10} m^2/s και μία αρκετά ικανοποιητική ανάμιξη, ίση με 0.88, εάν ο συντελεστής διάχυσης είναι ακόμα μικρότερος ($5x10^{-11}$ m^2/s). Ο μικροαναμίκτης αυτός κατασκευάστηκε (βλ. εικόνα 89) και αξιολογήθηκε μέσω ενζυμικής πέψης DNA. Η πέψη πραγματοποιήθηκε και στην περίπτωση όπου η πέψη έγινε έξω από τον μικροαναμίκτη μετά την ανάμιξη σε αυτόν, καθώς και στην περίπτωση όπου ανάμιξη και πέψη έγιναν ταυτόχρονα μέσα στον μικροαναμίκτη.

Στην τελευταία μάλιστα περίπτωση ο χρόνος της πέψης ήταν ο μισός σε σχέση με τον συμβατικό τρόπο.

Τέλος, η συγκριτική μελέτη μεταξύ ενός ζιγκ-ζαγκ μικροαναμίκτη, ενός σπιράλ και του labyrinth-SAM, έδειξαν ότι για έναν συντελεστή διάχυσης ίσο με 10^{-10} m^2/s (τυπική τιμή για βιομόρια), αριθμό Re ίσο με 0.5 και για συνολικό όγκο 2.54 μL, ο labyrinth-SAM μικροαναμίκτης υπερτερεί των υπολοίπων. Η απόδοση ανάμιξης του είναι 0.630, ενώ για τον ζιγκ-ζαγκ και τον σπιράλ είναι 0.365 και 0.355, αντίστοιχα.

Η απόδοση του labyrinth-SAM μικροαναμίκτη ενισχύεται από τις υψηλότερες βαθμίδες συγκέντρωσης στις διασταυρώσεις των ρευμάτων (περιοχές ένωσης) σε σχέση με την περίπτωση των μικροαναμικτών SAM που συναντάμε στη βιβλιογραφία. Εξαιτίας του μικρού αριθμού Re (0.5), ο αριθμός Dean είναι χαμηλός για τις ζιγκ-ζαγκ και σπιράλ γεωμετρίες. Ως εκ τούτου, η απόδοση ανάμιξης τους είναι κοντά σε αυτή του ευθύ μικροαναμίκτη.

Ο προτεινόμενος μικροαναμίκτης, labyrinth-SAM, κατασκευάστηκε με την τεχνολογία του FPC σε ένα PCB υπόστρωμα (βλ. εικόνα 90). Τα κανάλια του μικροαναμίκτη διαμορφώθηκαν πάνω σε ένα φωτοευαίσθητο, με βάση το πολυϊμίδιο ξηρό φιλμ. Ο μικροαναμίκτης αυτός επιδέχεται μαζική παραγωγή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μικρο-εργαστήρια σε ψηφίδα και είναι εύκολα ολοκληρώσιμος με άλλες μικρορευστονικές συσκευές και αισθητήρες.

Τέλος, ο μικροαναμίκτης labyrinth-SAM αξιολογήθηκε πειραματικά μέσω μικροσκοπίου φθορισμού. Συγκεκριμένα, ανάμιξη απιονισμένου νερού και ενός υδατικού διαλύματος φθοριεσκίνης πραγματοποιήθηκε μέσα στον μικροαναμίκτη. Οι μετρήσεις της έντασης φθορισμού συμφωνούν με τα αποτελέσματα της προσομοίωσης, επικυρώνοντας το μοντέλο. Επιπρόσθετα, ο labyrinth-SAM χρησιμοποιήθηκε για ενζυμική πέψη DNA σε θερμοκρασία δωματίου μετά την ανάμιξη των αντιδραστηρίων μέσω αυτού. Η πέψη του DNA πραγματοποιήθηκε ακόμα και σε 30 s ανάμιξης / αντίδρασης στον μικροαναμίκτη labyrinth-SAM. Επομένως, ο προτεινόμενος μικροαναμίκτης labyrinth-SAM δείχνει πολλά υποσχόμενος για δυνητική ένταξη του σε μικρο-εργαστήρια σε ψηφίδα.

Δημοσίευση εργασιών σε επιστημονικά περιοδικά και παρουσίαση επιστημονικών εργασιών σε συνέδρια

Συμπεράσματα από την παρούσα εργασία δημοσιεύτηκαν στα παρακάτω επιστημονικά περιοδικά και συνέδρια:

Δημοσιεύσεις:

V. E. Papadopoulos, G. Kokkoris, I. N. Kefala, and A. Tserepi, *"Comparison of continuous-flow and static-chamber μPCR devices through a computational study: the potential of flexible polymeric substrates,"* Microfluid. Nanofluid. 19, 867 (2015).

I. N. Kefala, V. E. Papadopoulos, G. Karpou, G. Kokkoris, G. Papadakis, and A. Tserepi, *"A labyrinth split and merge micromixer for bioanalytical applications,"* Microfluid. Nanofluid. 19, 1047 (2015).

G. Kaprou, G. Papadakis, G. Kokkoris, V. Papadopoulos, I. Kefala, D. Papageorgiou, *"Miniaturized devices towards an integrated lab-on-a-chip platform for DNA diagnostics,"* Proc. SPIE 9518, Bio-MEMS and Medical Microdevices II, 95180G (2015).

V. E. Papadopoulos, I. N. Kefala, G. Kaprou, G. Kokkoris, D. Moschou, G. Papadakis, et al., *"A passive micromixer for enzymatic digestion of DNA,"* Microelectronic Engineering 124, 42 (2014).

Συνέδρια:

G. Kaprou, G.Kokkoris, G. Papadakis, V. Papadopoulos, I. Kefala, S. Chatzandroulis, E. Gizeli, A. Tserepi, *"DNA amplification microdevices towards diagnostic platforms for Pathogen detection"*, Microfluidics Congress, London, 20-21 October, 2015 (poster)

G. Kaprou, G. Papadakis, G.Kokkoris, V. Papadopoulos., I. Kefala, K. Ellinas, E. Gizeli., A. Tserepi, *"Designing microfluidic devices for temperature sensitive biochemical reactions"*, 6th International Conference on Micro-Nanoelectronics, Nanotechnologies & MEMs, Athens, 4-7 October, 2015 (oral)

V. Papadopoulos, I. Kefala, G. Kaprou, G. Kokkoris, A. Tserepi, *"Miniaturized DNA amplification devices towards Lab-on-a-chip Platforms for DNA diagnostics"*, 6th International Conference on Micro-Nanoelectronics, Nanotechnologies & MEMs, Athens, 4-7 October, 2015 (oral)

Β. Παπαδόπουλος, Ι. Κεφαλά, Γ. Κόκκορης, Γ. Παπαδάκης, Α. Τσερέπη, *"Σύγκριση μικρορευστονικών διατάξεων για την ενίσχυση DNA μέσω υπολογιστικής μελέτης"*, 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημικών Μηχανικών, Πάτρα, 4-6 Ιουνίου, 2015 (oral)

Ι. Κεφαλά, Β. Παπαδόπουλος, Γ. Κάπρου, Γ. Κόκκορης, Γ. Παπαδάκης, Α. Τσερέπη, *"Σύγκριση παθητικών μικροαναμικτών για βιοαναλυτικές εφαρμογές μέσω υπολογιστικής μελέτης"*, 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημικών Μηχανικών, Πάτρα, 4-6 Ιουνίου, 2015 (oral)

G. Kokkoris, G. Papadakis, V. Papadopoulos, I. Kefala, G. Kaprou, D. Papageorgiou, E. Gizeli, A. Tserepi, *"Microfluidics for an Integrated Lab-on-chip Platform for DNA diagnostics"*, SPIE Microtechnologies, Barcelona, 4-6 May, 2015 (oral).

I. Kefala, , V. Papadopoulos, G. Kokkoris, G. Kaprou, D. Moschou, G. Papadakis, A. Tserepi, *"Design of passive micromixer for the enzymatic digestion of DNA"*, 4th Micro and Nano Flows Conference, London, 7-10 September, 2014 (oral).

V. Papadopoulos, I. Kefala, G. Kokkoris, A. Tserepi, *"Continuous Flow vs. Stationary μPCR Devices on Ultra Thin Polymeric Substrates"*, 4th Micro and Nano Flows Conference, London, 7-10 September, 2014 (oral).

I. Kefala, G. Kokkoris, G. Kaprou, D. Moschou, G. Papadakis, E. Gizeli, A. Tserepi, *"A passive micromixer for enzymatic digestion of DNA"*, 39th International Conference on Micro and Nano Engineering, London, 16-19 September, 2013 (poster).

Β. Παπαδόπουλος, Ι. Κεφαλά, Γ. Κόκκορης, Γ. Παπαδάκης, Α. Τσερέπη, *"Σχεδιασμός παθητικού μικροαναμίκτη για ενζυμική πέψη δεσοξυριβοζονουκλεϊκού οξέος (DNA)"*, 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημικών Μηχανικών, Αθήνα, 23-25 Μαϊου, 2013 (poster).

Διαλέξεις:

(Invited) G. Kokkoris, I. Kefala, V. Papadopoulos, *" Simulation of microfluidic components of a LoC for food pathogen detection: A μPCR device and a passive micromixer"*, Faculty of Physical Sciences and Engineering, University of Southampton, UK, September 10, 2014.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] J. M. Ottino and S. Wiggins, "Introduction: mixing in microfluidics," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences,* vol. 362, pp. 923-935, 2004.

[2] N. Nam-Trung and W. Zhigang, "Micromixers—a review," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 15, p. R1, 2005.

[3] H. A. Stone and S. Kim, "Microfluidics: Basic issues, applications, and challenges," *AIChE Journal,* vol. 47, pp. 1250-1254, 2001.

[4] BCC Research LLC. (2013, June 19, 2014). *Global Biochip Markets: Microarrays and Lab-on-a-Chip - BIO049E*. Available: http://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biochip-markets-microarrays-bio049e.html

[5] N.-T. Nguyen, *Micromixers fundamentals, design and fabrication*: Elsevier, 2008.

[6] E. L. Paul, V. Atiemo-Obeng, and S. M. Kresta, *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*: John Wiley & Sons, 2004.

[7] B. J. Kirby, *Micro-and nanoscale fluid mechanics: transport in microfluidic devices*: Cambridge University Press, 2010.

[8] L. Capretto, W. Cheng, M. Hill, and X. Zhang, "Micromixing within microfluidic devices," *Top Curr Chem,* vol. 304, pp. 27-68, 2011.

[9] C.-Y. Lee, C.-L. Chang, Y.-N. Wang, and L.-M. Fu, "Microfluidic Mixing: A Review," *International Journal of Molecular Sciences,* vol. 12, pp. 3263-3287, 2011.

[10] E. A. Mansur, M. Ye, Y. Wang, and Y. Dai, "A State-of-the-Art Review of Mixing in Microfluidic Mixers," *Chinese Journal of Chemical Engineering,* vol. 16, pp. 503-516, // 2008.

[11] A. Alam and K.-Y. Kim, "Analysis of mixing in a curved microchannel with rectangular grooves," *Chemical Engineering Journal,* vol. 181–182, pp. 708-716, 2/1/ 2012.

[12] F. Lung-Ming and L. Che-Hsin, "A rapid DNA digestion system," *Biomedical Microdevices,* vol. 9, pp. 277-286, 2006.

[13] A. A. Deshmukh, D. Liepmann, and A. P. Pisano, "Continuous Micromixer with Pulsatile Micropumps," *Technical Digest of the IEEE Solid State Sensor and Actuator Workshop (Hilton Head Island, SC),* pp. 73-76, 2000.

[14] I. Glasgow and N. Aubry, "Enhancement of microfluidic mixing using time pulsing," *Lab on a Chip,* vol. 3, pp. 114-120, 2003.

[15] L. Liang-Hsuan, K. S. Ryu, and L. Chang, "A magnetic microstirrer and array for microfluidic mixing," *Microelectromechanical Systems, Journal of,* vol. 11, pp. 462-469, 2002.

[16] A. O. El Moctar, N. Aubry, and J. Batton, "Electro-hydrodynamic micro-fluidic mixer," *Lab on a Chip,* vol. 3, pp. 273-280, 2003.

[17] J. Deval, P. Tabeling, and H. Chih-Ming, "A dielectrophoretic chaotic mixer," in *Micro Electro Mechanical Systems, 2002. The Fifteenth IEEE International Conference on*, 2002, pp. 36-39.

[18] S. C. Jacobson, T. E. McKnight, and J. M. Ramsey, "Microfluidic Devices for Electrokinetically Driven Parallel and Serial Mixing," *Analytical Chemistry,* vol. 71, pp. 4455-4459, 1999/10/01 1999.

[19] M. H. Oddy, J. G. Santiago, and J. C. Mikkelsen, "Electrokinetic Instability Micromixing," *Analytical Chemistry,* vol. 73, pp. 5822-5832, 2001/12/01 2001.

[20] H. H. Bau, J. Zhong, and M. Yi, "A minute magneto hydro dynamic (MHD) mixer," *Sensors and Actuators B: Chemical,* vol. 79, pp. 207-215, // 2001.

[21] V. Hessel, H. Löwe, and F. Schönfeld, "Micromixers—a review on passive and active mixing principles," *Chemical Engineering Science,* vol. 60, pp. 2479-2501, 4// 2005.

[22] R. H. Liu, R. Lenigk, R. L. Druyor-Sanchez, J. Yang, and P. Grodzinski, "Hybridization Enhancement Using Cavitation Microstreaming," *Analytical Chemistry,* vol. 75, pp. 1911-1917, 2003/04/01 2003.

[23] D. Ahmed, X. Mao, J. Shi, B. K. Juluri, and T. J. Huang, "A millisecond micromixer via single-bubble-based acoustic streaming," *Lab on a Chip,* vol. 9, pp. 2738-2741, 2009.

[24] D. Gobby, P. Angeli, and A. Gavriilidis, "Mixing characteristics of T-type microfluidic mixers," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 11, p. 126, 2001.

[25] C. Erbacher, F. G. Bessoth, M. Busch, E. Verpoorte, and A. Manz, "Towards Integrated Continuous-Flow Chemical Reactors," *Microchimica Acta,* vol. 131, pp. 19-24, 1999/06/01 1999.

[26] P. Löb, K. S. Drese, V. Hessel, S. Hardt, C. Hofmann, H. Löwe*, et al.*, "Steering of Liquid Mixing Speed in Interdigital Micro Mixers – From Very Fast to Deliberately Slow Mixing," *Chemical Engineering & Technology,* vol. 27, pp. 340-345, 2004.

[27] J. B. Knight, A. Vishwanath, J. P. Brody, and R. H. Austin, "Hydrodynamic Focusing on a Silicon Chip: Mixing Nanoliters in Microseconds," *Physical Review Letters,* vol. 80, pp. 3863-3866, 04/27/ 1998.

[28] F. G. Bessoth, A. J. deMello, and A. Manz, "Microstructure for efficient continuous flow mixing," *Analytical Communications,* vol. 36, pp. 213-215, 1999.

[29] C. Junghun, K. Jinseok, R. Suk-Kyu, P. Jungyul, J. Yongwon, P. Sewan*, et al.*, "A highly efficient 3D micromixer using soft PDMS bonding," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 16, p. 1778, 2006.

[30] L. Che-Hsin, T. Chien-Hsiung, and F. Lung-Ming, "A rapid three-dimensional vortex micromixer utilizing self-rotation effects under low Reynolds number conditions," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 15, p. 935, 2005.

[31] S. Bhopte, B. Sammakia, and B. Murray, "Numerical study of a novel passive micromixer design," in *Thermal and Thermomechanical Phenomena in Electronic Systems (ITherm), 2010 12th IEEE Intersociety Conference on*, 2010, pp. 1-10.

[32] M. Nimafar, V. Viktorov, and M. Martinelli, "Experimental comparative mixing performance of passive micromixers with H-shapedsub-channels," *Chemical Engineering Science,* vol. 76, 2012.

[33] F. Schonfeld, V. Hessel, and C. Hofmann, "An optimised split-and-recombine micro-mixer with uniform 'chaotic' mixing," *Lab on a Chip,* vol. 4, pp. 65-69, 2004.

[34] A. Bertsch, S. Heimgartner, P. Cousseau, and P. Renaud, "Static micromixers based on large-scale industrial mixer geometry," *Lab on a Chip,* vol. 1, pp. 56-60, 2001.

[35] T. W. Lim, Y. Son, Y. J. Jeong, D.-Y. Yang, H.-J. Kong, K.-S. Lee*, et al.*, "Three-dimensionally crossing manifold micro-mixer for fast mixing in a short channel length," *Lab on a Chip,* vol. 11, pp. 100-103, 2011.

[36] V. Vladimir and N. Mohammad, "A novel generation of 3D SAR-based passive micromixer: efficient mixing and low pressure drop at a low Reynolds number," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 23, p. 055023, 2013.

[37] W. Hengzi, I. Pio, H. Erol, and M. Syed, "Optimizing layout of obstacles for enhanced mixing in microchannels," *Smart Materials and Structures,* vol. 11, p. 662, 2002.

[38] S. B. Ali Asgar, T. K. P. Erik, and P. Ian, "A passive planar micromixer with obstructions for mixing at low Reynolds numbers," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 17, p. 1017, 2007.

[39] S. B. Ali Asgar and P. Ian, "Enhancing particle dispersion in a passive planar micromixer using rectangular obstacles," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 18, p. 085005, 2008.

[40] W. Jeon and C. B. Shin, "Design and simulation of passive mixing in microfluidic systems with geometric variations," *Chemical Engineering Journal,* vol. 152, pp. 575-582, 10/15/ 2009.

[41] A. V. M. V.Ya. Rudyak, A.A. Gavrilov, and A.A. Dekterev, "Modelling of flows in micromixers," *Thermophysics and Aeromechanics,* vol. 17, p. 12, 2010.

[42] J. Jian Chen, Y. Ren Lai, R. Tang Tsai, J. Der Lin, and C. Yang Wu, "Crosswise ridge micromixers with split and recombination helical flows," *Chemical Engineering Science,* vol. 66, pp. 2164-2176, 5/15/ 2011.

[43] R. Wang, J. Lin, and H. Li, "Chaotic mixing on a micromixer with barriers embedded," *Chaos, Solitons and Fractals,* vol. 33, p. 5, 2007.

[44] M. A. Ansari and K.-Y. Kim, "Shape optimization of a micromixer with staggered herringbone groove," *Chemical Engineering Science,* vol. 62, pp. 6687-6695, 12// 2007.

[45] S. P. Kee and A. Gavriilidis, "Design and characterisation of the staggered herringbone mixer," *Chemical Engineering Journal,* vol. 142, pp. 109-121, 8/1/ 2008.

[46] M. S. Williams, K. J. Longmuir, and P. Yager, "A practical guide to the staggered herringbone mixer," *Lab on a Chip,* vol. 8, pp. 1121-1129, 2008.

[47] A. H. Shakhawat Hossain, Kwang-Yong Kim, "Shape optimization of a micromixer with staggered-herringbone grooves patterned on opposite walls," *Chemical Engineering Journal,* vol. 162, p. 8, 2010.

[48] A. Cantu-Perez, S. Barrass, and A. Gavriilidis, "Residence time distributions in microchannels: Comparison between channels with herringbone structures and a rectangular channel," *Chemical Engineering Journal,* vol. 160, pp. 834-844, 6/15/ 2010.

[49] M. Z. Cesar Augusto Cortes-Quiroz, Akira Goto, "On multi-objective optimization of geometry of staggered herringbone micromixer," *Microfluid Nanofluid,* vol. 7, p. 15, 2009.

[50] A. D. Stroock, S. K. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezic, H. A. Stone, and G. M. Whitesides, "Chaotic mixer for microchannels," *Science,* vol. 295, pp. 647-51, Jan 25 2002.

[51] P. I. Hengzi Wang, Erol Harvey and Syed Masood, "Numerical investigation of mixing in microchannels with patterned grooves," *J. Micromech. Microeng.,* vol. 13, p. 9, 2003.

[52] S. W. L. Dong Sung Kim, Tai Hun Kwon and Seung S Lee, "A barrier embedded chaotic micromixer," *J. Micromech. Microeng.,* vol. 14, p. 9, 2004.

[53] T. C. Chuang Li, "Simulation and optimization of chaotic micromixer using lattice Boltzmann method," *Sensors and Actuators,* vol. B 106, p. 7, 2005.

[54] S. I. Hironobu Sato, Kenji Tajima, Norimune Orimoto, Shuichi Shoji, "PDMS microchannels with slanted grooves embedded in three walls to realize efficient spiral flow," *Sensors and Actuators,* vol. A 119, p. 7, 2005.

[55] D. F. F. J. Aubin, C. Xuereb, "Design of micromixers using CFD modelling," *Chemical Engineering Science,* vol. 60, p. 14, 2005.

[56] M. K. a. I. M.-Z. Marco Camesasca, "Staggered passive micromixers with fractal surface patterning," *J. Micromech. Microeng.,* vol. 16, p. 16, 2006.

[57] N. S. Lynn and D. S. Dandy, "Geometrical optimization of helical flow in grooved micromixers," *Lab on a Chip,* vol. 7, pp. 580-587, 2007.

[58] M. L. a. M. D. Graham, "Enhancement of mixing and adsorption in microfluidic devices by shear-induced diffusion and topography-induced secondary flow," *PHYSICS OF FLUIDS,* vol. 20, p. 13, 2008.

[59] W. Lin, "A passive grooved micromixer generating enhanced transverse rotations for microfluids," *Chem. Eng. Technol.,* vol. 31, p. 6, 2008.

[60] T. G. K. Mrityunjay K. Singh, Han E. H. Meijer, Patrick D. Anderson, "The mapping method as a toolbox to analyze, design, and optimize micromixers," *Microfluid Nanofluid,* vol. 5, p. 13, 2008.

[61] D. Peter B Howell Jr, Frances S Ligler, Joel P Golden, Carolyn R Kaplan and Elaine S Oran, "A combinatorial approach to microfluidic mixing," *J. Micromech. Microeng.,* vol. 18, p. 8, 2008.

[62] M. K. S. Tae Gon Kang, Tai Hun Kwon, Patrick D. Anderson, "Chaotic mixing using periodic and aperiodic sequences of mixing protocols in a micromixer," *Microfluid Nanofluid,* vol. 4, p. 11, 2008.

[63] C. Y. Zhiyi Zhang, Min Lin, and Xudong Cao, "Quantitative characterization of micromixing simulation," *Biomicrofluidics* vol. 2, p. 034104, 2008.

[64] P. B. H. J. David R. Mott, Keith S. Obenschain, Elaine S. Oran, "The Numerical Toolbox: An approach for modeling and optimizing microfluidic components," *Mechanics Research Communications,* vol. 36, p. 6, 2009.

[65] M. I. P.S. Fodor, and M. Kaufman, "Assessment of mixing in passive microchannels with fractal surface patterning," *EPJ Applied Physics,* vol. 47, p. 8, 2009.

[66] A. A. Cesar A. Cortes-Quiroza, Mehrdad Zangeneh, Akira Goto, "Analysis and multi-criteria design optimization of geometric characteristics of grooved micromixer," *Chemical Engineering Journal,* vol. 160, p. 13, 2010.

[67] C. L. Zhongbin Xu, Damien Vadillo, Xiaodong Ruan, Xin Fu, "Numerical simulation on fluid mixing by effects of geometry in staggered oriented ridges micromixers," *Sensors and Actuators,* vol. 153, p. 9, 2011.

[68] Y. Jing-Tang, H. Ker-Jer, T. Kai-Yang, I. C. Hu, and L. Ping-Chiang, "A chaotic micromixer modulated by constructive vortex agitation," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 17, p. 2084, 2007.

[69] J.-T. Yang, W.-F. Fang, and K.-Y. Tung, "Fluids mixing in devices with connected-groove channels," *Chemical Engineering Science,* vol. 63, pp. 1871-1881, 4// 2008.

[70] F. Jiang, K. S. Drese, S. Hardt, M. Küpper, and F. Schönfeld, "Helical flows and chaotic mixing in curved micro channels," *AIChE Journal,* vol. 50, pp. 2297-2305, 2004.

[71] F. Schönfeld and S. Hardt, "Simulation of helical flows in microchannels," *AIChE Journal,* vol. 50, pp. 771-778, 2004.

[72] A. P. Sudarsan and V. M. Ugaz, "Multivortex micromixing," *Proceedings of the National Academy of Sciences,* vol. 103, pp. 7228-7233, 2006.

[73] V. Mengeaud, J. Josserand, and H. H. Girault, "Mixing Processes in a Zigzag Microchannel: Finite Element Simulations and Optical Study," *Analytical Chemistry,* vol. 74, pp. 4279-4286, 2002/08/01 2002.

[74] T. Scherr, C. Quitadamo, P. Tesvich, D. S.-W. Park, T. Tiersch, D. Hayes*, et al.*, "A planar microfluidic mixer based on logarithmic spirals," *Journal of Micromechanics and Microengineering,* vol. 22, p. 055019, 2012.

[75] C.-C. Hong, J.-W. Choi, and C. H. Ahn, "A novel in-plane passive microfluidic mixer with modified Tesla structures," *Lab on a Chip,* vol. 4, pp. 109-113, 2004.

[76] J. M. Park and T. H. Kwon, "Numerical characterization of three-dimensional serpentine micromixers," *AIChE Journal,* vol. 54, pp. 1999-2008, 2008.

[77] T. Kang, M. Singh, P. Anderson, and H. H. Meijer, "A chaotic serpentine mixer efficient in the creeping flow regime: from design concept to optimization," *Microfluidics and Nanofluidics,* vol. 7, pp. 783-794, 2009/12/01 2009.

[78] K.-Y. k. Mubashshir Ahmad Ansari, "Parametric study on mixing of two fluids in a three-dimensional serpentine microchannel," *Chemical Engineering Journal,* vol. 146, p. 10, 2009.

[79] H. C. a. J.-C. Meiners, "Topologic mixing on a microfluidic chip," *APPLIED PHYSICS LETTERS,* vol. 84, p. 3, 2004.

[80] B. Werner, "Specially suited micromixers for process involving strong fouling," in *Sixth International Conference on Microreaction Technology*, New Orleans, USA, 2002, pp. 168–183.

[81] B. He, B. J. Burke, X. Zhang, R. Zhang, and F. E. Regnier, "A Picoliter-Volume Mixer for Microfluidic Analytical Systems," *Analytical Chemistry,* vol. 73, pp. 1942-1947, 2001/05/01 2001.

[82] J. Melin, G. Gimenez, N. Roxhed, W. v. d. Wijngaart, and G. Stemme, "A fast passive and planar liquid sample micromixer," *Lab on a Chip,* vol. 4, pp. 214-219, 2004.

[83] G. S. Jeong, S. Chung, C.-B. Kim, and S.-H. Lee, "Applications of micromixing technology," *Analyst,* vol. 135, pp. 460-473, 2010.

[84] M. Ståhl, B. L. Åslund, and Å. C. Rasmuson, "Reaction crystallization kinetics of benzoic acid," *AIChE Journal,* vol. 47, pp. 1544-1560, 2001.

[85] S. Freitas, B. Rudolf, H. P. Merkle, and B. Gander, "Flow-through ultrasonic emulsification combined with static micromixing for aseptic production of microspheres by solvent extraction," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* vol. 61, pp. 181-187, 10// 2005.

[86] L. S. Méndez-Portillo, C. Dubois, and P. A. Tanguy, "Free-radical polymerization of styrene using a split-and-recombination (SAR) and multilamination microreactors," *Chemical Engineering Journal*.

[87] H. Suzuki, H. Chih-Ming, and N. Kasagi, "A chaotic mixer for magnetic bead-based micro cell sorter," *Microelectromechanical Systems, Journal of,* vol. 13, pp. 779-790, 2004.

[88] M. Hashimoto, F. Barany, F. Xu, and S. A. Soper, "Serial processing of biological reactions using flow-through microfluidic devices: coupled PCR/LDR for the detection of low-abundant DNA point mutations," *Analyst,* vol. 132, pp. 913-21, Sep 2007.

[89] H. Roder and K. Wüthrich, "Protein folding kinetics by combined use of rapid mixing techniques and NMR observation of individual amide protons," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* vol. 1, pp. 34-42, 1986.

[90] P. Hinsmann, J. Frank, P. Svasek, M. Harasek, and B. Lendl, "Design, simulation and application of a new micromixing device for time resolved infrared spectroscopy of chemical reactions in solution," *Lab Chip,* vol. 1, pp. 16-21, Sep 2001.

[91] S. E. Barnes, Z. T. Cygan, J. K. Yates, K. L. Beers, and E. J. Amis, "Raman spectroscopic monitoring of droplet polymerization in a microfluidic device," *Analyst,* vol. 131, pp. 1027-33, Sep 2006.

[92] M. A. Ewart, "Mixing in Microchannels," Thesis, 2004.

[93] M. F. Doherty and J. M. Ottino, "Chaos in deterministic systems: Strange attractors, turbulence, and applications in chemical engineering," *Chemical Engineering Science,* vol. 43, pp. 139-183, // 1988.

[94] H. M. Xia, C. Shu, Y. T. Chew, and Z. P. Wang, "Approximate mapping method for prediction of chaotic mixing in spatial-periodic microchannel," *Chemical Engineering Research and Design,* vol. 88, pp. 1419-1426, 10// 2010.

[95] D. N. Kenwright and D. A. Lane, "Interactive Time-Dependent Particle Tracing Using Tetrahedral Decomposition," *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics,* vol. 2, pp. 120-129, 1996.

[96] C. Online. (July 13, 2015). *http://www.cfd-online.com/*. Available: http://www.cfd-online.com/Links/soft.html

[97] http://su2.stanford.edu/. (July 13, 2015). *Stanford University Unstructured (SU2):* . Available: http://su2.stanford.edu/documents/SU2_AIAA_ASM2013.pdf

[98] G. Kaprou, G. Papadakis, G. Kokkoris, V. Papadopoulos, I. Kefala, D. Papageorgiou*, et al.*, "Miniaturized devices towards an integrated lab-on-a-chip platform for DNA diagnostics," in *Bio-MEMS and Medical Microdevices II Conference*, 2015.

[99] E. Mavraki, D. Moschou, G. Kokkoris, N. Vourdas, S. Chatzandroulis, and A. Tserepi, "A continuous flow μPCR device with integrated microheaters on a flexible polyimide substrate," *Procedia Engineering,* vol. 25, pp. 1245-1248, // 2011.

[100] D. Moschou, N. Vourdas, M. K. Filippidou, V. Tsouti, G. Kokkoris, G. Tsekenis*, et al.*, "Integrated biochip for PCR-based DNA amplification and detection on capacitive biosensors," 2013, pp. 87650L-87650L-9.

[101] V. E. Papadopoulos, G. Kokkoris, I. N. Kefala, and A. Tserepi, "Comparison of continuous-flow and static-chamber μPCR devices through a computational study: the potential of flexible polymeric substrates," *Microfluidics and Nanofluidics,* vol. 19, pp. 867-882, 2015.

[102] D. Moschou, N. Vourdas, G. Kokkoris, G. Papadakis, J. Parthenios, S. Chatzandroulis*, et al.*, "All-plastic, low-power, disposable, continuous-flow PCR chip with integrated microheaters for rapid DNA amplification," *Sensors and Actuators B: Chemical,* vol. 199, pp. 470-478, 8// 2014.

[103] I. N. Kefala, V. E. Papadopoulos, G. Karpou, G. Kokkoris, G. Papadakis, and A. Tserepi, "A labyrinth split and merge micromixer for bioanalytical applications," *Microfluidics and Nanofluidics,* 2015.

[104] Ν. Μαρκάτος and Δ. Ασημακόπουλος, *Υπολογιστική Ρευστομηχανική*: Παπασωτηρίου, 1995.

[105] F. Inc., *FLUENT 6.0 User's Guide*: Fluent Inc., 2001.

[106] S. V. Patankar and D. B. Spalding, "A calculation procedure for heat, mass and momentum transfer in three-dimensional parabolic flows," *International Journal of Heat and Mass Transfer,* vol. 15, pp. 1787-1806, 1972.

[107] S. Patankar, *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*: Taylor & Francis, 1980.

[108] V. E. Papadopoulos, I. N. Kefala, G. Kaprou, G. Kokkoris, D. Moschou, G. Papadakis*, et al.*, "A passive micromixer for enzymatic digestion of DNA," *Microelectronic Engineering,* vol. 124, pp. 42-46, 7/25/ 2014.

[109] B. C. Giordano, J. Ferrance, S. Swedberg, A. F. R. Hühmer, and J. P. Landers, "Polymerase Chain Reaction in Polymeric Microchips: DNA Amplification in Less Than 240 Seconds," *Analytical Biochemistry,* vol. 291, pp. 124-132, 4/1/ 2001.

[110] K. Shen, X. Chen, M. Guo, and J. Cheng, "A microchip-based PCR device using flexible printed circuit technology," *Sensors and Actuators B: Chemical,* vol. 105, pp. 251-258, 3/28/ 2005.

[111] D. Z. Ying Li, Xiaojun Feng, Youzhi Xu, Bi-Feng Liu, "A microsecond microfluidic mixer for characterizing fast biochemical reactions," *Talanta,* vol. 88, p. 6, 2012.

[112] J. Yang, Y. Liu, C. B. Rauch, R. L. Stevens, R. H. Liu, R. Lenigk*, et al.*, "High sensitivity PCR assay in plastic micro reactors," *Lab Chip,* vol. 2, pp. 179-87, Nov 2002.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Κώδικας Matlab για την αναλυτική λύση της εξίσωσης διάχυσης.

```
clear
%%Input Variables
concentrationRatio = 100.0;
length = 1e-4;
dCoefficient = 1e-10;
discretizationX = 200;
noOfN = 1000;
inTime = 56.15;
maxConcentration = 1;
%%Induced Variables
highConcentration = (100.0+concentrationRatio)*maxConcentration/200.0;
lowConcentration = maxConcentration -
(100.0+concentrationRatio)*maxConcentration/200.0;
concentration = zeros(0, discretizationX);
position = zeros(0, discretizationX);
deltaX = length/discretizationX;

for dx=0:discretizationX
   Cn=0.0;
   for n=0:noOfN
      if(n==0)
         Cn = Cn + (highConcentration+lowConcentration)/2.0;
      else
         Cn = Cn + (2.0*(lowConcentration-
         highConcentration)/pi)*((sin(n*pi/2.0))/n)*
         cos(n*pi*dx*deltaX/length)*
         exp(-dCoefficient*n*n*pi*pi*inTime/(length*length));
      end
   end
   position(dx+1) = dx*deltaX;
   concentration(dx+1) = Cn;
end
plot(position,concentration);
ylim([0-maxConcentration/10.0, maxConcentration+maxConcentration/10.0]);
xlim([0-length/10.0, length+length/10.0]);
```

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Κώδικας σε γλώσσα προγραμματισμού java για την αριθμητική λύση της εξίσωσης διάχυσης με χρήση του αριθμητικού σχήματος FTCS (Forward in Time - Central in Space).

```
package ntua.micronano;

import java.io.BufferedWriter;
import java.io.File;
import java.io.FileWriter;
import java.io.IOException;
import java.text.DecimalFormat;

public class FTCS2StepInput {

   static int discretizationX, discretizationT;
   static float dx, dt, dCoefficient, gama, tollerance, maxTime, length,
            maxConcentration, concentrationRatio, highConcentration,
lowConcentration;
   static float[] concentration, concentrationPrevious;

   public static void main(String[] args) {
      imput();
      initialization();
      FileWriter fileWriter;
      BufferedWriter out = null;
      try {
         File log = new File("res-3-step.txt");
         log.delete();
         fileWriter = new FileWriter("res-3-step.txt");
         out = new BufferedWriter(fileWriter);
      } catch (IOException e) {
         e.printStackTrace();
      }
      float printTime = 0.0f;
      for(int i=0; i<discretizationT; i++){
         //Define max and min values of concentration
         float min = maxConcentration/2.0f;
         float max = maxConcentration/2.0f;
         //Save Concentration Matrix
         for(int j=0; j<discretizationX; j++){
            concentrationPrevious[j] = concentration[j];
         }
         //Compute with method: Forward in Time - Central in Space
         for(int j=1; j<discretizationX-1; j++){
            concentration[j] = gama*concentrationPrevious[j+1]+(1.0f-
2.0f*gama)*concentrationPrevious[j]+gama*concentrationPrevious[j-1];
            if(min>concentration[j])
               min = concentration[j];
            if(max<concentration[j])
               max = concentration[j];
         }
         //boundary conditions
         concentration[0]=concentration[1];
         concentration[discretizationX-1]=concentration[discretizationX-2];
         //Save log
         try {
            if(i==0 || printTime-i*dt<=0.0f){
               printTime = printTime + 1.0f;
               out.append(printlData(i, min, max));
            }
         } catch (IOException e) {
            e.printStackTrace();
         }
```

```
            //Check convergence condition
            if((max-min)/maxConcentration<tollerance){
               try {
                  out.append(printlData(i, min, max));
               } catch (IOException e) {
                  e.printStackTrace();
               }
               break;
            }

         }
         try {
            out.close();
         } catch (IOException e) {
            e.printStackTrace();
         }
      }

      private static void imput(){
         //Variable Definitions
         maxConcentration = 0.000008f;
         dCoefficient = 0.0000000001f;
         gama = 0.2f;
         discretizationX = 200;
         length = 0.0001f;
         dx = length/((float)discretizationX);
         tollerance = 0.01f;
         maxTime = 1.0f;
         concentrationRatio = 100.0f;
         //Induced Variables
         highConcentration =
(100.0f+concentrationRatio)*maxConcentration/200.0f;
         lowConcentration = maxConcentration -
(100.0f+concentrationRatio)*maxConcentration/200.0f;
         concentration = new float[discretizationX];
         concentrationPrevious = new float[discretizationX];
         dt = gama*dx*dx/dCoefficient;
         discretizationT = (int) (maxTime/dt) + 1;
      }

      private static void initialization(){
         //initial conditions
         for(int i=0; i<discretizationX; i++){
            float x = i*dx;
            if(x<length/6.0f)
               concentration[i] = lowConcentration;
            else if(x>=length/6.0f && x<2.0F*length/6.0f)
               concentration[i] = highConcentration;
            else if(x>=2.0f*length/6.0f && x<3.0F*length/6.0f)
               concentration[i] = lowConcentration;
            else if(x>=3.0f*length/6.0f && x<4.0F*length/6.0f)
               concentration[i] = highConcentration;
            else if(x>=4.0f*length/6.0f && x<5.0F*length/6.0f)
               concentration[i] = lowConcentration;
            else
               concentration[i] = highConcentration;
         }
      }

      private static String printlData(int i, float min, float max){
         System.out.println("t="+formatDouble(i*dt,5)+":
max="+formatDouble(max,15)+", min="+formatDouble(min,15)+",
tollerance="+formatDouble(((max-min)*100.0f)/maxConcentration,4)+"%");
         String fileData = "";
         if(i==0){
            fileData = fileData + "nx: "+discretizationX+", deltax: "+dx+", nt:
"+discretizationT+", deltat: "+dt+", gama: "+gama+"\n";
```

```
            fileData = fileData + "----------------------------
\nx\t\t\t\t\tconcentration\n----------------------------\n";
         }
         fileData = fileData + "- t="+formatDouble(i*dt,5)+"\n"+"-
tollerance="+formatDouble(((max-min)*100.0f)/maxConcentration,4)+"%\n";
         for(int j=0; j<discretizationX; j++){
            fileData = fileData +
formatDouble(j*dx,6)+"\t"+formatDouble(concentration[j],15)+"\n";
         }
         fileData = fileData + "----------------------------\n";
         return fileData;
      }

      private static String formatDouble(double value, int noOfDecimals){
         String decimalDefinition = "0.";
         for(int i=0; i<noOfDecimals; i++){
            decimalDefinition = decimalDefinition + "0";
         }
         DecimalFormat twoDForm = new DecimalFormat(decimalDefinition);
         return twoDForm.format(value);
      }

}
```

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Κώδικας για την επαναληπτική διαδικασία επίλυσης του herringbone με το υπολογιστικό πακέτο Fluent.

```
(do ((x 1 (+ x 1)) (i 0 (+ i 1))) ((> x 20))
(if (= x 1)
(begin ;;if
(ti-menu-load-string (format #f "/file/read-case
\"main_unit_big.1.2.cas\" q"))
)
)
(ti-menu-load-string (format #f "/file/write-case
\"output_main_~d.cas\"" x))
(ti-menu-load-string (format #f "/file/read-profile
\"profData_~d.txt\"" i))
(ti-menu-load-string (format #f "/file/write-case
\"output_main_~d.cas\"" x))
(ti-menu-load-string (format #f "/define/boundary-
conditions/velocity-inlet/inlet1 no yes yes yes yes no \"outlet\"
\"x-velocity\" yes no \"outlet\" \"y-velocity\" yes no \"outlet\"
\"z-velocity\" no 300 yes no \"outlet\" \"h2o<l>-c0\""))
(ti-menu-load-string (format #f "/solve/iterate 10000"))
(ti-menu-load-string (format #f "/file/write-case-data
\"output_main_~d.cas\"yes" x))
(ti-menu-load-string (format #f "/file/write-profile
\"profData_~d.txt\" outlet () x-velocity y-velocity z-velocity
h2o<l>-c0 q" x))
)
```