



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Villamosmérnöki és Informatikai Kar  
Szélessávú Hírközlés és Villamosságtan Tanszék



Energiatudományi Kutatóközpont  
Mikrorendszerek Laboratórium

# Folyadékdinamikai jelenségek modellezése és vizsgálata kétfázisú cseppes mikrofluidikai rendszerekben

TDK dolgozat

**Szomor Zsombor**

Konzulensek: Dr. Fürjes Péter, Dr. Hajnal Zoltán, Reichardt András

2019

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés és elméleti alapok</b>	<b>3</b>
1.1. Mikrofluidikai rendszerek jellemzői . . . . .	4
1.1.1. Mikrofluidikai rendszerek felosztása . . . . .	4
1.1.2. Áramlásokat jellemző paraméterek . . . . .	4
1.2. Cseppes mikrofluidikai rendszerek . . . . .	5
1.2.1. Laplace nyomás . . . . .	6
1.2.2. Plateau - Rayleigh instabilitás . . . . .	6
1.2.3. Cseppgenerálási geometriák . . . . .	7
1.2.4. Cseppes mikrofluidika alkalmazása a gyakorlatban . . . . .	7
1.3. Mikrokeverők . . . . .	9
1.3.1. Szekvenciális laminációs és kaotikus advekción alapuló keverők . . . . .	9
1.3.2. Cseppekben kialakuló, keveredést segítő áramlások . . . . .	10
1.4. Célkitűzés . . . . .	11
<b>2. Kísérleti eszközök és módszerek</b>	<b>13</b>
2.1. Mikrofluidikai chip megmunkálásának folyamata . . . . .	13
2.2. Sötétlátóterű és fluoreszcens mikroszkópia . . . . .	14
2.3. Fluidikai rendszerek modellezése . . . . .	15
2.3.1. Végeselem módszer - Finite Element Method . . . . .	15
<b>3. Cseppképződést befolyásoló hidrodinamikai paraméterek vizsgálata</b>	<b>17</b>
3.1. A mikrofluidikai szerkezet . . . . .	17
3.2. A mérés menete . . . . .	19
3.3. Hidrodinamikai paraméterek kísérleti vizsgálata . . . . .	19
3.4. Hidrodinamikai paraméterek vizsgálata végeselem módszerrel . . . . .	22
3.4.1. A Level Set metódu s . . . . .	22
3.4.2. Hidrofil illetve hidrofób felületek definiálása . . . . .	23
3.5. A modellalkotás és szimuláció folyamata . . . . .	23
3.6. Következtetések . . . . .	29
<b>4. Cseppeken belüli keveredés vizsgálata</b>	<b>30</b>
4.1. Keverés vizsgálata fluoreszcensen festett mintafolyadék alkalmazásával . . . . .	30
4.2. Keverés vizsgálata végeselem módszerrel . . . . .	34
<b>5. Összefoglalás és köszönetnyilvánítás</b>	<b>38</b>
5.1. Összefoglalás . . . . .	38
5.2. Köszönetnyilvánítás . . . . .	39

## ABSTRACT

Manufacturing and application of compact medical diagnostic devices are becoming more and more important these days, especially in the case of complicated tasks, which usually have required complex laboratory equipment. Thus the application of the microfluidic and integrated Lab-on-a-Chip systems are getting ever more diversified and their importance is significant in the field of miniaturisation bioanalytical / cell analytical devices.

We are facing many problems that necessitate moving, manipulating, sorting, counting or analysing localised cells and particles with commensurate dimensions. The response of the individual cells to physical and chemical effects can be precisely analysed in the cell-size scale micro-environment. Two-phase microfluidic systems can create such a specific environment by generating monodisperse microemulsions as cell traps. The long-term goal of our research is to design and create a microfluidic system that generates a specific chemical environment in cell-size trapping in containers.

However, understanding and designing physical processes on the microscale is quite challenging, thus deeper characterisation of the behaviour of the fluids in such environment is crucial. During my work, I have investigated the design, preparation and analysis of two-phased microfluidic devices, being able to generate controlled microdroplets and changes the chemical environment within them.

These microfluidic systems have been manufactured at the Microsystems Laboratory of the Centre for Energy Research with soft lithography technology in Polydimethylsiloxane (PDMS) polymer. A stable emulsion of an oil and water phase was prepared in the devices and the influence of the hydrodynamic and geometric parameters on the droplet sizes was determined. The key parameters of the droplet formation have also been studied by finite element modelling (FEM) and simulations, using available standard methods of multiphase dynamics in Comsol Multiphysics. The influence of volume flow ratio at the inlets, viscosity of the fluids, and interface tension were determined in successive parametric sweep simulations. I have also identified the advantages and disadvantages of the different design geometries.

Further development of the system allows for analysing the dynamic processes involving two different fluids inside the droplets, which are important in the understanding and control of the chemical reactions within the droplets.

During my laboratory work, I have studied the mixing process of fluorescence fluids in a closed volume by high-speed imaging and simulation. My future goal is making the system suitable for trapping particles and cells in the droplets to analyse the formation and influence of the chemical environment.

# 1. fejezet

## Bevezetés és elméleti alapok

Napjainkban a mikroanalitikai és diagnosztikai eszközök kutatása és egyre szélesebb körben történő alkalmazása új igényeket teremtett a mikromechanikai rendszerek (*Micro–Electro–Mechanical Systems, MEMS*) fejlesztésének területén. Elengedhetlenné vált az eszközök további miniaturizálása és így az alacsonyabb mérettartományban végbemenő fizikai és kémiai folyamatok megértése. Ezzel párhuzamosan a létrehozott *MEMS* és *BioMEMS* rendszerek, elrendezések lehetőséget adnak mikroszkopikus skálán lejátszódó folyamatok behatóbb, kísérleti megismerésére.

Azokat a mikrorendszereket, amik folyadékok mikroszkópikus környezetben történő manipulációjával és vizsgálatával foglalkoznak mikrofluidikai rendszereknek nevezzük. Ez egy interdiszciplináris, viszonylag új tudományterület, hiszen az ilyen méretekben lejátszódó fizikai folyamatok és jelenségek megértése nem magától érthető. A folyadékok és részecskés ( $2\text{--}20\ \mu\text{m}$ ) oldatok mikrofluidikai rendszerekben való viselkedésének vizsgálata különös fontosságú, tekintettel a diagnosztikai alkalmazások biológiai mintáinak kezelésére. A megvalósított mikrofluidikai rendszerekkel lehetőség nyílik arra, hogy közelebb kerülhessünk a Lab-on-a-chip (*LOC*) diagnosztikai eszközök megvalósításához. Ezen eszközök előnye, hogy egy kis mikrolaboratórium állítható össze egy chipen akár néhány négyzetcentiméter vagy négyzetmilliméter területen, ennél fogva a mikrolaboratóriumok az orvosi diagnosztikai eszközök új generációját alkothatják. Az alkalmazás egyik fontos aspektusa a vér és sejt vizsgálatokat célozza meg. A vérből kimutathatók olyan molekula markerek [1], amik specifikusan jelennek meg adott betegségek esetén, így ezen mérésekkel gyorsan meg lehet állapítani, hogy a beteg állapota mennyire súlyos. Továbbá fontos, hogy ezek az eszközök minél könnyebben elérhetőek legyenek (fizikailag és gazdaságilag is), amihez arra van szükség, hogy kis méretűnek, olcsónak, eldobhatónak alkossuk meg őket. Az ilyen gyors tesztek lehetővé teszik akár egy csepp vérből a vércukorszint ellenőrzését vagy az allergia kimutatását (IgE tesztek), de akár baktériumok, vírusok vagy drogok jelenlétének ellenőrzését is. A különféle *immunoassay*-ek közül az ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) a legelterjedtebb nagylaboratóriumi megoldás, ilyen teszttel mutatják ki az AIDS betegséget is. A legtöbb assay megvalósítása során a mintaoldatok megfelelő előkészítése magában foglalja adott reagensok hozzáadását. Ennek megfelelően a különböző sejtes vagy molekuláris meghatározási módszerek miniaturizálásánál egyik fontosabb feladatot a vizsgált oldat valamely reagensoldattal történő keverése jelenti, ami mikroszkopikus méretekben nem tekinthető triviális feladatnak, tekintettel a jellemzően lamináris áramlásokban tapasztalható alacsony keveredési hatékonyságra. Ennek megfelelően a keveredés mikroskálán történő vizsgálata, illetve hatékonyságának növelése alapvető feladat.

## 1.1. Mikrofluidikai rendszerek jellemzői

### 1.1.1. Mikrofluidikai rendszerek felosztása

Mikrofluidikai rendszereket folyadékkezelés szempontjából két fő csoportra oszthatjuk. Az első a **folytonos mikrofluidika**, ahol a csatornában a folyadékfázisok folytonos módon közlekednek, emellett a kialakuló áramlás lehet lamináris vagy turbulens (örvényes). Alkalmazástól függően változó a rendszereket jellemző *Reynolds* szám. Alacsony érték mellett döntően lamináris áramlás alakul ki, ami a fázisok keveredését akadályozza. Lamináris áramlás esetén a keveredés csak diffúzió útján valósítható meg a határfelületeken keresztül [2].

A másik jellemző folyadékkezelési megközelítés a **cseppes** vagy **digitális mikrofluidika**, ahol diszkrét folyadékcseppek manipulálációja történik vagy speciális hidrodinamikai elvek vagy az ún. *electrowetting* hatás (megfelelő elektródarendszer) alkalmazásával. Ez utóbbi az elektromos potenciál változásán alapul, aminek következtében a folyadék felületi kontaktszöge megváltozik és így akár mozgatható az elektródákon. Az elektromágneses tér segítségével különböző műveleteket végezhetünk a cseppeken. Egyesíthetjük, szétválaszthatjuk vagy keverhetjük őket.

A digitális mikrofluidika tudományterületéhez tartozik a **kétfázisú (cseppes) mikrofluidika**, ahol különböző, egymással nem keveredő folyadékok áramlanak egymástól fázishatárral elválasztva. Az ilyen rendszerekre jellemző, hogy egy diszperz fázist hozunk létre egy folytonos fázison belül, melyek akár sejtszűrésnek vagy mikroreaktoroként is funkcionálhatnak. Ezáltal lehetőségünk van egyedi sejtek/sejtpopulációk szeparált vizsgálatára egyfajta konténerként használva a cseppeket, illetve kémiai hatások követésére is lehetőség lehet bennük.

### 1.1.2. Áramlásokat jellemző paraméterek

A mikrofluidikai környezet egyik fő jellemzője, hogy a kis méretek végett a felületi viszkozus erők dominálnak. Ebből kifolyólag lamináris áramlás alakul ki, ami sok folyadékrétegből áll. Az áramlás jellemzésére többféle dimenzió nélküli szám szolgál. A *Reynolds* szám a tehetetlenségi és a viszkozus erők közötti, a közeg belső surlódására jellemző viszonyszám, mely a folyadékok kinematikai jellemzésére használatos. Magas számnál turbulens áramlásról beszélünk (2000-es érték felett), azonban kicsi értékeknél (10 alatt) lamináris az áramlás. Mikrofluidikai alkalmazásoknál általában nem haladja meg az 1-et. A következő képlettel fejezhető ki [3].

$$Re = \frac{\rho va}{\mu} \quad (1.1)$$

Ahol:

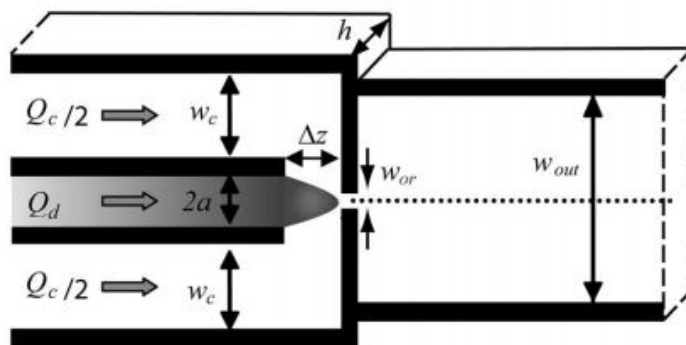
- $\rho$  a folyadék sűrűsége [ $\frac{kg}{m^3}$ ]
- $v$  a karakterisztikus sebesség [ $\frac{m}{s}$ ]
- $a$  a hidrodinamikai átmérő [ $m$ ]
- $\mu$  a dinamikus viszkozitás [ $Pa \cdot s$ ]

A *Kapillaris* - számmal a felületi feszültségek és a viszkozus erők közötti összefüggést tudjuk leírni. A definiálása több úton is lehetséges. A laborban töltött időm során egy

kifejezetten kétfázisú áramlási rendszerre adott definíciót vettem alapul, melyel könnyen vizsgálható a hidrodinamikai paraméterek hatása a cseppképződésre [4],[5]. A képlet főbb elemeit az 1.1 ábra szemlélteti.

$$Ca = \frac{\mu_c a \Delta U}{\gamma \Delta z} = \frac{\mu_c Q_c a}{\sigma h \Delta z} \left( \frac{1}{w_{or}} - \frac{1}{2w_c} \right) \quad (1.2)$$

- $\mu_c$  a folytonos fázis viszkozitása
- $\sigma$  az egyensúlyi felületek közti feszültség
- $Q_c$  a folytonos fázis térfogatárama
- $a$  a diszpergált fázis beömlő csatornájának félszélessége
- $h$  a csatorna magassága
- $\Delta z$  a diszpergált fázis csatorna kimenete, illetve a szűkület közti távolság
- $w_c$  a folytonos fázis csatorna szélessége
- $w_{or}$  a szűkület szélessége



1.1. ábra. A *Kapillaris* - szám kiszámításához figyelembe vett paraméterek.

## 1.2. Cseppes mikrofluidikai rendszerek

A cseppes mikrofluidikai rendszerek olyan szuszpenzió létrehozását és kezelését látják el, amelyekben a mintaoldat adott méretű cseppekre bontva van jelen. Ezek a cseppek alkalmasak lehetnek fizikai és kémiai folyamatok pontos végrehajtására, de akár biológiai minták (alakos elemek) adott térben és kémiai környezetben való lokalizálására is. A vizsgálatok során elvárható, hogy a rendelkezésre álló mintafolyadékból lehetőség szerint azonos méretű cseppek keletkezzenek a kialakított mikrofluidikai rendszerben, így a cseppgenerálás fizikai hátterének ismerete elengedhetetlen.

### 1.2.1. Laplace nyomás

A cseppszakadás jelenségét a Laplace nyomás kialakulása vezérli, ami a görbült felületek mentén kialakuló, a két felszín közötti nyomáskülönbség. A nyomáskülönbséget a felületi feszültség okozza [4], mértékét pedig a Young-Laplace egyenletből számolhatjuk ki:

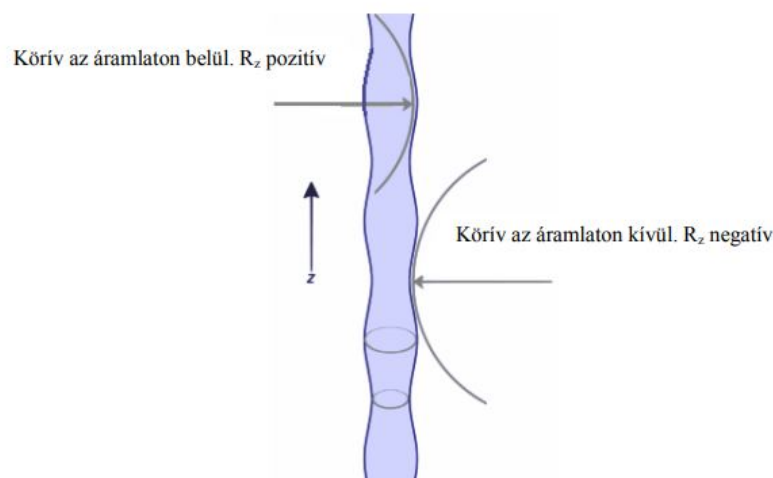
$$\Delta P = P_b - P_k = \gamma \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (1.3)$$

Ahol:

- $\Delta P$  a nyomáskülönbség [Pa]
- $P_b$  és  $P_k$  a felület belső illetve külső felén kialakuló nyomás [Pa]
- $\gamma$  a felületi feszültség [ $mNm^{-1}$ ]
- $R_1$  és  $R_2$  a görbület sugarai

### 1.2.2. Plateau - Rayleigh instabilitás

Egy másik fontos befolyásoló tényező a Plateau-Rayleigh instabilitás, mely a folyadékáram cseppekre való bomlását magyarázza meg [6]. Cseppez állapotban kevesebb lesz az érintkező felület, ezért egy energetikailag kedvezőbb állapot jön létre, amivel magyarázható a csap csöpögése vagy az, hogy a zuhanyrózsából érkező vízszugár miért bomlik cseppekre. A csepp leválását megelőzően egy nyak képződik, és annak átmérőjében a Rayleigh instabilitás folyamán létrejön egy oszcilláció, amit kapilláris hullámnak nevezünk. A kapilláris hullámok két fázis határfelületén létrejövő, csak a felületi feszültség által befolyásolt hullámok. Ez a hullám áramlási irányban egyre nő és a határfelületnél sebessége a folyadékét közelíti. A jelenséget az 1.2 ábra mutatja.

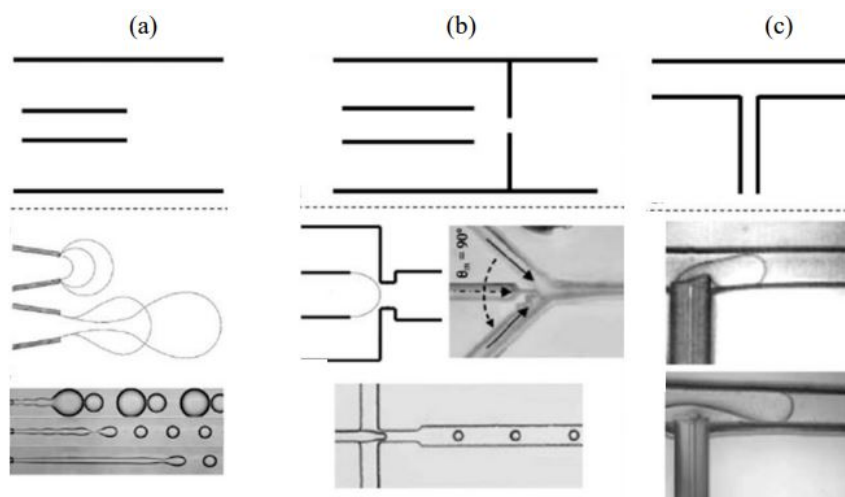


1.2. ábra. Plateau-Rayleigh instabilitás

### 1.2.3. Cseppgenerálási geometriák

A kétfázisú cseppes fluidikai rendszerekben alkalmazott csatornarendszerek cseppkeletkezésért felelős szakaszának geometriája jelentősen befolyásolja az áramlási karakterisztikát, ezért ezek kialakítása különös figyelmet igényel. Leggyakrabban három geometriát [7] használunk:

- Co-flowing (Együttáramlásos geometria (az 1.3.a ábra)): A diszpergált fázis folytonos fázisba való érkezése egy kapillárison keresztül történik. Ebben az esetben a cseppek a kapilláris végénél alakulnak ki vagy akár a folytonos fázis belsejében.
- Flow-focusing (Folyadék fókuszáló geometria (az 1.3.b ábra)): A diszpergált fázis egy középső csatornából érkezik, melyet a folytonos fázis két oldalsó csatornából érkező fókuszál. A cseppkeletkezés irányítható az áramlási sebességek arányának beállításával, illetve nyomásszabályozással egyaránt.
- T-junction (T-geometria (az 1.3.c ábra)): A geometriában két egymásra merőleges csatorna alakítja ki a keresztáramlást. Ebben az elrendezésben szintén két módja van a folyadékok csatlakoztatásának. Amikor a vízszintes csatornában áramlik a folytonos fázis és rá merőlegesen érkezik a diszpergált, illetve ennek inverze.



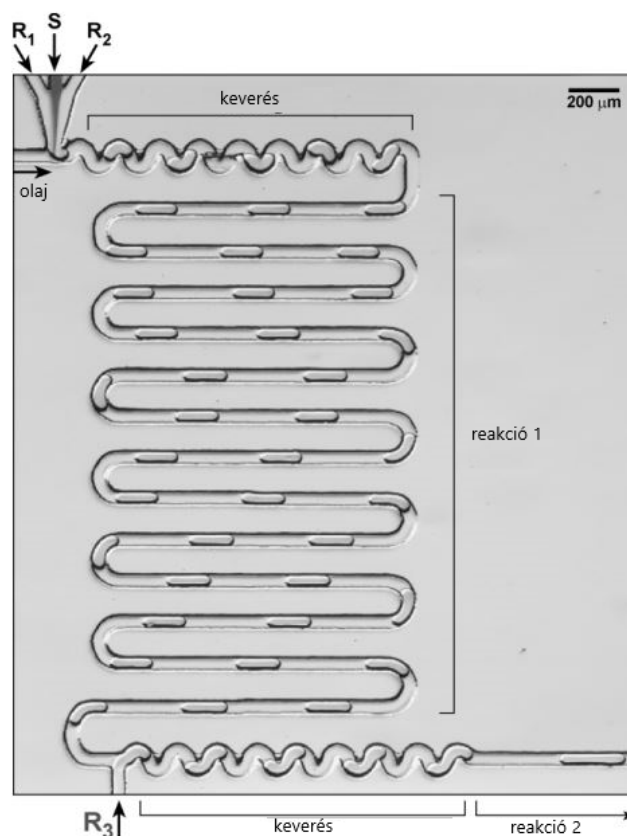
1.3. ábra. Leggyakrabban használt fluidikai cseppképző geometriák [8]

### 1.2.4. Cseppes mikrofluidika alkalmazása a gyakorlatban

A cseppes mikrofluidikai rendszereket széleskörűen alkalmazzák a modern orvosi analitikában, alkalmazott kémiai és biológiai vizsgálatokban. Egy lehetséges alkalmazás a kémiai szintézis kialakítása cseppekben, melyet Shestopalov és társai elemeztek munkájuk során, amelyben nanorészecskék szintézisét mutatták be [9]. Az elrendezés az 1.4 ábrán látható.

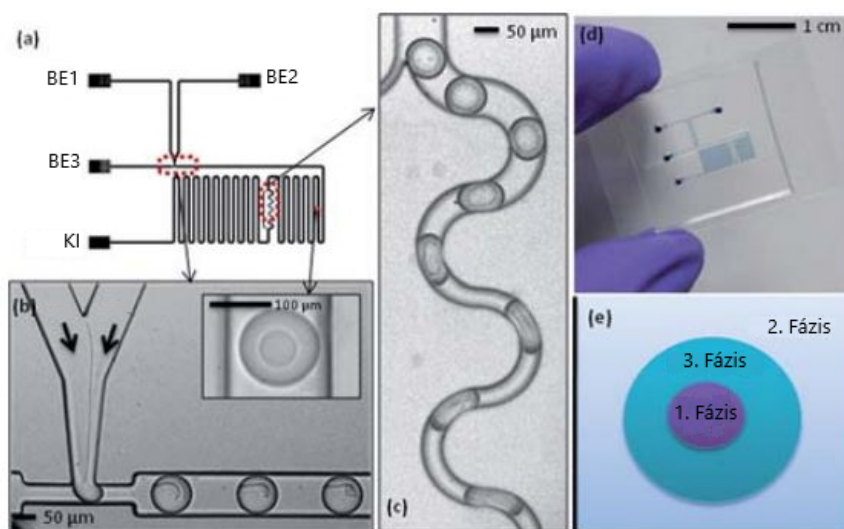
Egy másik alkalmazásban háromfázisú rendszerben, cseppek segítségével kémiai reakciók összetételét vizsgálták vizes és szerves oldatban egy automatizált oszcillációs áramlás segítségével. Ezzel a módszerrel sikerült a hidrofil és hidrofób együtthatók arányát néhány perc alatt meghatározni [10].





1.4. ábra. Mikrofluidikai rendszer kétlépcsős kémiai szintézis végrehajtására

deMello és csapata egy új módszert fejlesztett ki heterogén sejtek nagy teljesítményű passzív izolálására, valamint cseppek egymásba ágyazására egy kettős emulziót létrehozva kétfázisú mikrofluidikai rendszerben [11]. A rendszer (az 1.5.a és az 1.5.d ábrák) rendelkezik egy három bemenetű, cseppgenerálásra alkalmas T-csomóponttal (az 1.5.b ábra), egy kimenettel és egy keverést elősegítő szakasszal (az 1.5.c ábra), melynek kimenetén az egymásba ágyazott cseppek jelennek meg (az 1.5.e ábra). Az elrendezés és részei az 1.5. ábrán láthatóak.



1.5. ábra. Mikrofluidikai rendszer nagyteljesítményű sejtizoláció végrehajtására

Ismagilov és munkatársai pontosan szabályozott cseppeket alkalmazva enzimatikus reakciók kinetikáját vizsgálták fehérje alapú biokémiai rendszerekben. A mikrocseppekben a reagensoldatok keverése során milliszekundumok alatt használható eredményre jutottak [12].

Emellett számos alkalmazás lelhető fel, amely egyedi sejtek elemzését vagy baktériumpopulációk vizsgálatát célozza. Cottinet egy olyan alkalmazást mutatott be tanulmányában, amely táplálékiszegény körülmények között tartott baktériumok között kialakuló fenotípusos és genotípusos változásokat detektált egyetlen sejt esetén [13].

### 1.3. Mikrokeverők

Mikroméretben tervezett kémiai folyamatok megvalósítása, vagy biokémiai elemzések során számos esetben szükséges reagensoldat bejuttatása a mikrofluidikai rendszerekbe. Ezekben a fluidikai szerkezetekben a mikrométeres karakterisztikus méretek miatt alacsony *Reynolds* szám, döntően lamináris áramlás és korlátozott keveredés jellemző. A kémiai reakciók lefolyásának gyorsításához keverő szerkezetek alkalmazása szükséges.

Működésük szerint beszélhetünk **aktív** és **passzív** mikrokeverőkről. Az aktív keverőknél külső tényezőket használunk (pl. mágneses vagy elektromos mező, időben változó nyomáseloszlás, akusztikus hullámok stb.), míg a passzív keverő az áramlás kinetikus energiáján kívül nem használ más energiaforrást.

Az egyik legegyszerűbb mikrokeverő a kígyó keverő (Snake mixer), melynél a keverés két megközelítésen alapszik. Az első megközelítésnél a hosszan kígyózó csatornában a tovább tartózkodó folyadék miatt a diffúzióknak több ideje van az érintkezési felületen lezajlani. A másik megközelítésnél a nagy térfogatáramok végett úgynevezett *Dean* örvények alakulnak ki [14], melyek a folyadék laterális mozgásával segítik a keveredést. A folyamatot a dimenzió nélküli Dean számmal lehet jellemezni, mely a centripetális, viszkózus és inerciális erők nagyságát mutatja meg:

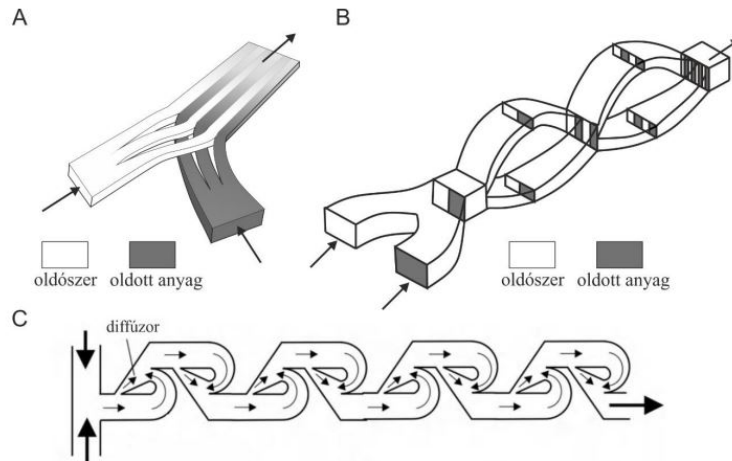
$$De = \sqrt{\frac{d}{2r}} \cdot Re \quad (1.4)$$

Ahol  $d$  a csatorna átmérője,  $r$  a görbületi sugara,  $Re$  pedig a Reynolds - szám. A keverés hatásfoka arányosan nő a magasabb Dean számmal [15].

#### 1.3.1. Szekvenciális laminációs és kaotikus advekción alapuló keverők

A szekvenciális laminációs keverők egyik fajtája a szétválasztás és újraegyesítés (Split and recombine) módszeren alapul. A keverés alapelve a diffúziós felület megnövelése a folyadék kettéválasztásával és újra egymás mellé helyezésével [16]. A módszert szemlélteti az 1.6 ábrán látható három elrendezés, mely segítségével növelhető a diffúziós felület és felgyorsítható a keveredés.

Ahogy az 1.6.B ábrán látható keverő a bemenetet több részre osztva és egymás mellé helyezve növeli a diffúziós felületet, míg a Tesla keverő (1.6.C ábra) a *Coanda* effektust használja ki [17].

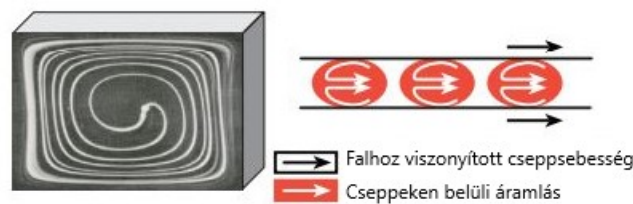


1.6. ábra. Párhuzamos (A) és szekvenciális (B) laminációs és Tesla (C) keverők. [2]

A kaotikus advekción alapuló keverők a geometriából adódó másodlagos transzportot, a kaotikus (transzverzális) advekciót használják ki. Mivel a kaotikus rendszerek viselkedésének leírása mikrokeverők esetén inkább kvalitatív, nincsen működésükre egységesen elfogadott definíció [18]. Az advekción egy passzív módon kialakuló jelenség, melyet az áramlás dinamikája hoz létre [19].

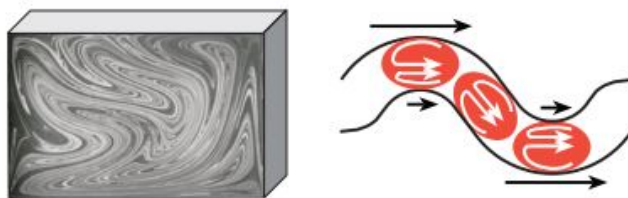
### 1.3.2. Cseppekben kialakuló, keveredést segítő áramlások

A mérések során a kaotikus advekción alapuló keveredést figyeltem meg olyan cseppeknél, melyek mérete megfelelően nagy ahhoz, hogy szemléletes képet kapjak a keveredés dinamikájáról. Ezek a cseppek kitöltötték a csatornát, ezért feltételezhetjük, hogy a folytonos fázis érintkezik a fallal. A cseppek és a fal között minden esetben egy vékony filmréteg alakul ki [20] (- viszont, a két fázis egymáson való elcsúszása elhanyagolható [21]). Az egyenes mikrofluidikai csatornában mozgó cseppek belsejében recirkulációs áramlások indukálódnak, melyet az 1.7 ábra szemléltet.



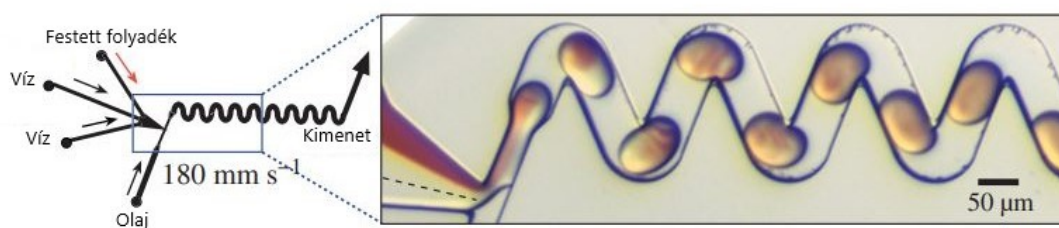
1.7. ábra. Recirkulációs áramlás zárt térfogatban és csatornában

Haladás közben két örvény alakul ki, az egyik a bal oldalon, a másik a jobb oldalon. Ez az áramlás felhasználható a keverés fokozására. A kialakuló örvények formálódása független az áramlási sebességtől [22]. Ha a csatornában kanyarulatok vannak, akkor kaotikus advekción is létrejön a cseppekben, mely az 1.8 ábrán látható.



1.8. ábra. Kaotikus advekció zárt térfogatban és csatornában

A keveredési jelenséget sikerült kísérlettel is alátámasztani, amit az 1.9 ábra mutat. Amíg a csepp kialakul, addig a használt fluoreszcensen vörösre festett folyadék és a víz nem elegyedik egymással, lamináris marad az áramlás. Azonban az élesebb kanyaroknál deformálódik a csepp és ez örvényeket indukál benne, ami a keveredést jelentősen felgyorsítja.



1.9. ábra. Kaotikus advekció a csatornában mozgó cseppekben

## 1.4. Célkitűzés

A mikrofluidikai szerkezetekben lejátszódó folyamatok vizsgálata, és az eredmények felhasználása közelebb vihet a biológiai, főként orvosdiagnosztikai rendszerekben alkalmazható sejtanalitikai rendszerek fejlesztéséhez. A hosszútávú feladat olyan passzív mikrofluidikai rendszer tervezése, megvalósítása és vizsgálata, amely alkalmas eltérő tulajdonságú folyadékok keverésével célzott méretű cseppek létrehozására és ezen cseppek meghatározott geometria szerinti mozgatására, valamint a cseppekben irányított módon meghatározott és tervezett számú sejt elhelyezése, csapdázására későbbi vizsgálatok céljára. A kialakított szerkezetek alkalmazásával és integrációjával közelebb kerülhetünk a Lab-on-a-Chip diagnosztikai eszközök megvalósításához. Ennek megfelelően kiemelkedően fontos a cseppek mikrofluidikai rendszerek fejlesztése és sejtkonténerbe helyezett szuszpenziók viselkedésének vizsgálata.

A különböző sejtes vagy molekuláris meghatározási módszerek miniaturizálásánál a csapdázás mellett az egyik legfontosabb feladatot a vizsgált oldat valamely reagensoldattal történő keverése jelenti. A cseppben belüli kémiai kötnyezet változásának fontos jelentősége van mind az élelmiszer, mind a gyógyszeriparban egyaránt. Emellett felhasználják az immunvizsgálatokban és egyéni anyagok szintézisében is.

A munkám célja mikrofluidikai rendszerek készítése lágy litográfias módszerek alkalmazásával PDMS polimerben. Az általam tervezett kétfázisú rendszerben olaj és vizes fázisok keverésével stabil emulziót kell létrehozni, hogy a monodiszperz cseppek létrejöttét és a cseppméretet befolyásoló geometriai és hidrodinamikai paraméterek hatását megfelelően tudjam elemezni. Az ezt követő feladat a laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek

összehasonlítása végeselem módszert alkalmazó számítógépes szimulációval. A cseppgenerálás jelenségének időlépéses modellben való reprodukálása, és a mikrofluidikai környezet paramétereinek hatásainak megjelenítése a szimuláció során. Továbbá a különböző geometriával rendelkező struktúrák működési előnyeinek és hátrányainak vizsgálata.

A mikrofluidikai rendszer továbbfejlesztésével alkalmassá tehető cseppekbe juttatott kétféle folyadék keveredés dinamikájának elemzésére, mely a cseppen beüli kémiai reakciók lefolyásának vizsgálata során játszik fontos szerepet. Kísérleti és szimulációs módszerekkel szeretném vizsgálni a mikrométerű cseppekben lejátszódó keveredési folyamatokat emellett nagy sebességű kamera felvételeinek segítségével elemezni fluoreszcens folyadékok keveredését a zárt térfogatban.

## 2. fejezet

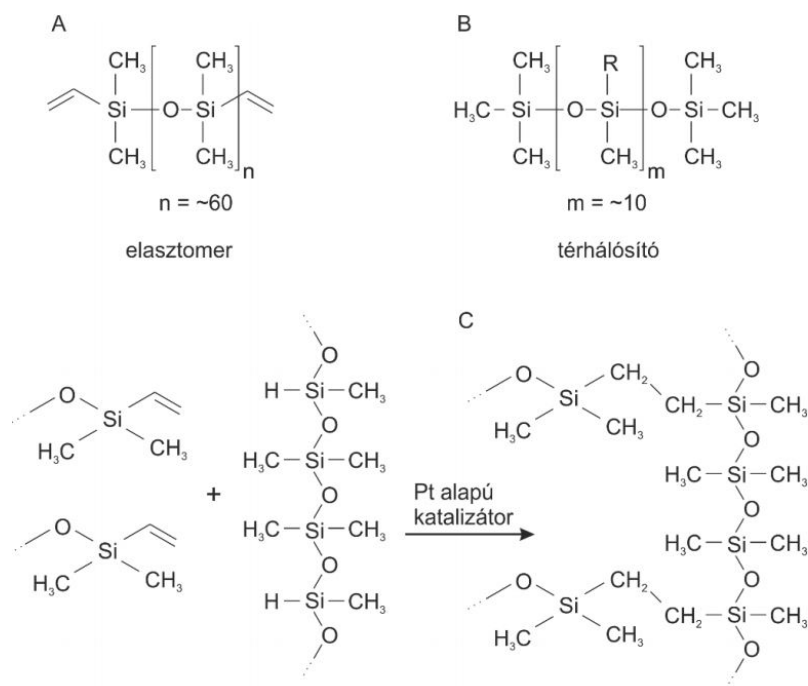
# Kísérleti eszközök és módszerek

### 2.1. Mikrofluidikai chip megmunkálásának folyamata

A dolgozat elkészítése során a kísérleti munkát az Energiatudományi Kutatóközpont Mikrorendszerek Laboratóriumában végeztem, ahol a mikrofluidikai rendszerek megmunkálásának megismerése elengedhetetlen volt. A gyártástechnológiai bevezetés során megismerkedtem a litográfias lépések és vékonyrétegek leválasztásának technikáival, illetve a polimer alapú eszközök készítésének gyakorlati alapjaival.

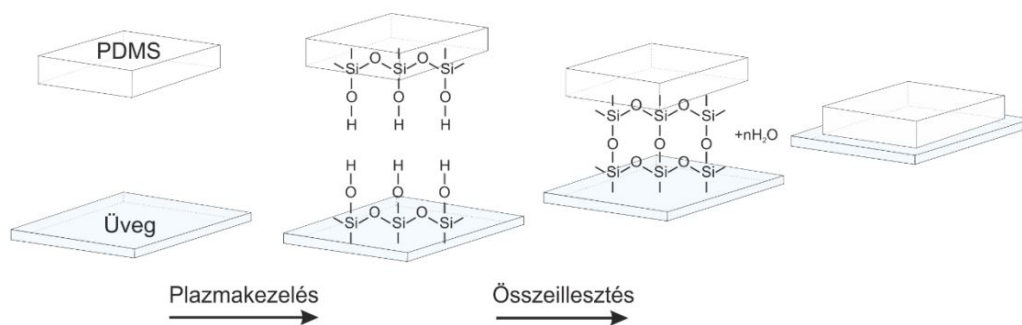
A mikrofluidikai szerkezetek leghatékonyabb megmunkálási technikája a lágy litográfia, amely során a szerkezeteket PDMS (poli-dimetilsziloxán) polimer alapanyagban valósítjuk meg öntéses technikával. A mikrorendszerek litográfias lépéseinek kivitelezéséhez a tervezett alakzatok layout rajzolatát a *CleWin* nevű tervező programban rajzoltam meg [23]. A struktúrák megformázásához SU-8 fotolakk réteget használunk, mely egy negatív tónusú, epoxi alapú fotoreziszt anyag, mely a megvilágított területeken polimerizálódik. A levilágítás megkezdése előtt a szilícium szeleteket 300°C-on dehidratáljuk, ezáltal hidrofób felületet kialakítva. Ezután történik a fotoreziszt lakk felvitele, melyet a *Brewer Science Cee 200CBX* spin-coater centrifuga segítségével terítjük szét egyenletesen. Ezt követően 65°C-on, majd 95°C-on az előírt paraméterek szerint hot plate-en szárítjuk majd relaxáltatjuk. A következő lépés a maszkréteg levilágítása a *Süss MicroTech MA6* maszkillesztővel, majd újabb hőkezelés és relaxáltatás veszi kezdetét. Az előhívás során a negatív fotorezisztnek azon részei oldódnak ki, melyek nem kaptak fényt a levilágítás folyamán. Végül rétegvastagság mérést végzünk *Bruker Dektak* tűs profilométerrel. (Az általam használt chip csatornamagassága 50 $\mu$  volt.)

A mikrofluidikai chipek alapanyaga a könnyen előállítható poli-dimetil-sziloxán (PDMS), mely egy szilícium bázisú polimer. Előállításának alapanyaga szilikon alapú elasztomer és platinát tartalmazó térhálósító, melyet 10:1 arányban kell összekeverni és addíciós reakcióba hozni egymással. Mindkét komponens tartalmaz vinil csoporttal lezárt sziloxán oligomereket, a térhálósító emellett még keresztkötött sziloxán oligomereket is legalább három szilikon-hidrogén kötéssel. Ezeken a kötéseken keresztül tudnak a vinil csoport ketts kötéseinek felbomlásával a sziloxán oligomerek keresztkötéseket kialakítani egymással, ezáltal egy stabil háromdimenziós struktúra alakítható ki. A térhálós polimer és a két komponense a 2.1 ábrán látható [24].



2.1. ábra. A PDMS két komponense és a belőlük létrejövő térhálós polimer

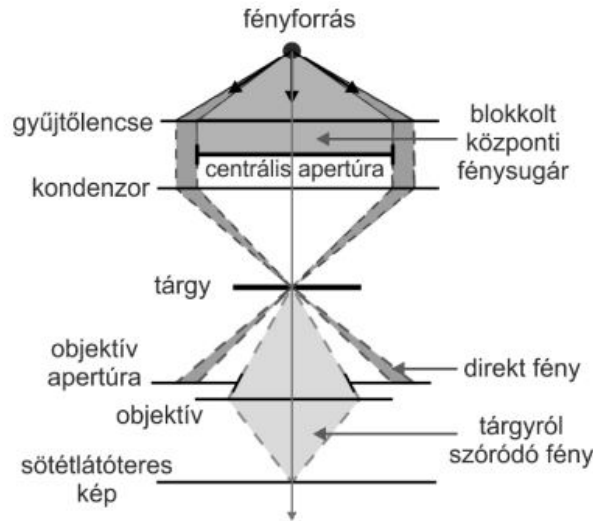
A PDMS - ben létrejövő kötések hőkezeléssel gyorsíthatjuk fel, majd a polimerizáció után egyszerűen kivághatóvá válnak az öntőformák. Ezután a kivágott formát egy üveglapra helyezük. A felületek aktiválása oxigénplazma kezeléssel történik (Diener Pico 116265), ami után kovalens kötések alakulnak ki az üveg és a PDMS között, így egy kellően szigetelt rendszert kapunk. A folyamat a 2.2 ábrán látható.



2.2. ábra. A PDMS üveghez való kovalens kötésének kialakítása oxigénplazmás kezeléssel

## 2.2. Sötétlátóterű és fluoreszcens mikroszkópia

A megvalósított mikrofluidikai chipet sötétlátóteres és fluoreszcens mikroszkópiával vizsgáltam. A mérések során a *Zeiss Axio Vert A1* [25] típusú inverz mikroszkópot használtam. A sötétlátóteres mikroszkópia esetén (a 2.3 ábra) a vizsgált objektumot nem közvetlenül éri fény, középen blokkoljuk azoknak útját, így a fénysugarak kívül esnek az objektív nyílásszögén. Az objektívbe így csak azok a fénysugarak jutnak be, amik a tárgyon szóródnak [24]. A keveredés során alkalmazott fluoreszcens festék megfigyeléséhez a mikroszkóp -FITC szűrőkészletét használtam reflektív módban (Zeiss Filter Set 38, EX BP 470/40, EM BP 525/50).



2.3. ábra. Sötét látóterű mikroszkóp működési elve (inverz mikroszkópelrendezés esetén)

## 2.3. Fluidikai rendszerek modellezése

A cseppkeletkezést és a méretet befolyásoló paramétereket számítógépes szimulációval is vizsgáltam. A numerikus megközelítéshez a végeselem módszeren (*Finite Element Method, FEM* [26]) alapuló *Comsol Multiphysics* nevű szoftver 5.3a verzióját választottam. A programban lehetőség van kettő, illetve három dimenziós geometria létrehozására és különböző fizikai közegek definiálására az egyes vizsgálatokhoz. A folyadékok mozgását a Navier - Stokes egyenlet írja le, ami Newton második törvényén alapszik [27].

$$\underbrace{\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \cdot \nabla u \right)}_1 = \underbrace{-\nabla p}_2 + \underbrace{\nabla \cdot \left( \mu \left( \nabla u + (\nabla u)^T \right) - \frac{2}{3} \mu (\nabla \cdot u) I \right)}_3 + \underbrace{F}_4 \quad (2.1)$$

ahol  $u$  a folyadék sebessége,  $p$  a nyomása,  $\rho$  a sűrűsége,  $\mu$  pedig a viszkozitása. Az egyenlet egyes részei a tehetetlenség erőt (1), a nyomást (2), viszkozitási erőket (3) és a külső erőket (4) fejezik ki. A szimuláció során ezen egyenletben szereplő paraméterek megadásával és változtatásával tudjuk befolyásolni a folyadékok viselkedését. A fenti egyenletet minden esetben a kontinuitási egyenlettel együtt oldja meg a program, ami a tömegmegmaradást fejezi ki:

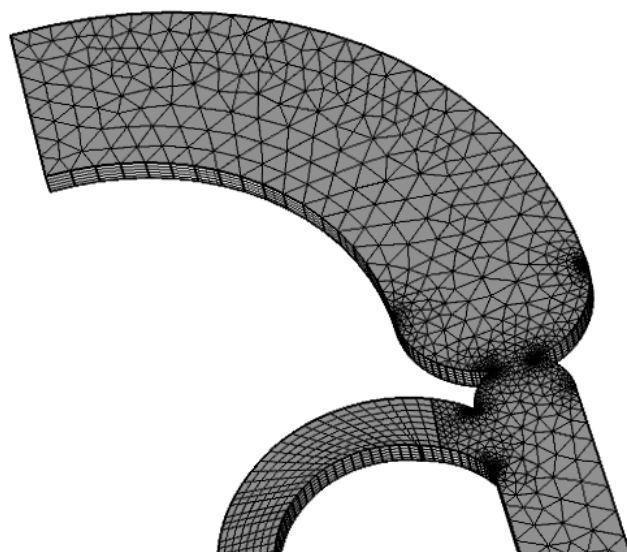
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho u) = 0 \quad (2.2)$$

### 2.3.1. Végeselem módszer - Finite Element Method

A fentiekben említett *FEM* egy numerikus módszer, mely segítségével parciális differenciálegyenleteket tudunk megoldani egyes tartományokon. A módszer a felületeket/térfogatokat egyénileg kiválaszható geometriai alakzatokból álló hálóval borítja be és véges darabokra osztja fel. Ezzel diszkretizálja a struktúrát és így a megoldás is diszkrét érték lesz. A felosztást a számítási pontosság növeléséhez lehet bizonyos mértékben finomítani is. Ahhoz, hogy ne kapjunk a szimuláció során hibát, különösen oda kell figyelni a felosztás finomítására a szűkebb keresztmetszeteknél, hiszen a megoldó algoritmus ez alapján számol és megeshet, hogy ezen okból nem konvergál. A térháló megfelelő részekenél való



sűrűsítése egy kezdetben létrehozott három dimenziós struktúrán látható, mely egy oldal-támasszal rendelkezik (2.4 ábra).



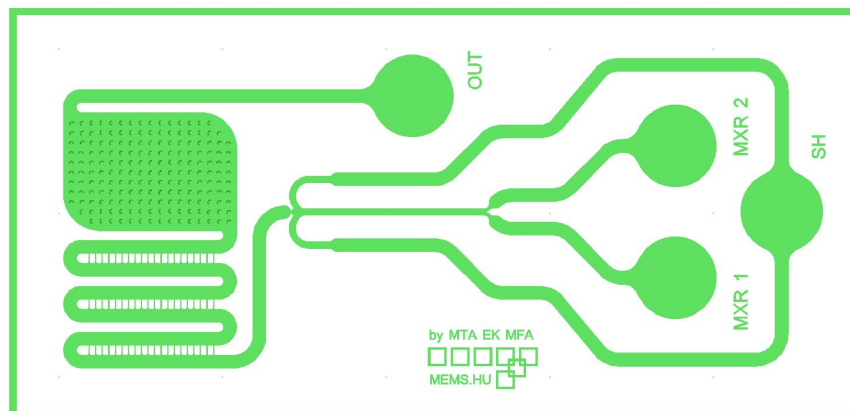
2.4. ábra. A térháló (mesh) finomítása a szűkületeknél

## 3. fejezet

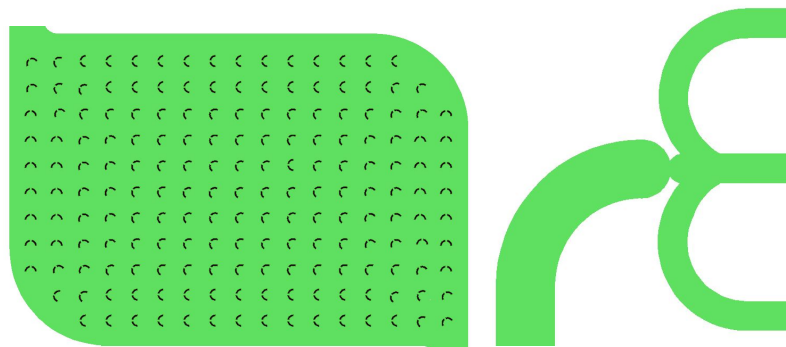
# Cseppképződést befolyásoló hidrodinamikai paraméterek vizsgálata

### 3.1. A mikrofluidikai szerkezet

A mikrofluidikai rendszerek tervezésének megismerése után résztvettem egy olyan geometria létrehozásában, mely a megfelelő térfogatáramok mellett képes létrehozni cseppeket és csapdázni őket a rajtuk történő vizsgálatok elvégzése végett. A kezdeti struktúra CleWin-ben megrajzolt és a PDMS-ben kiöntött formája a 3.1 és a 3.2 ábrán látható.

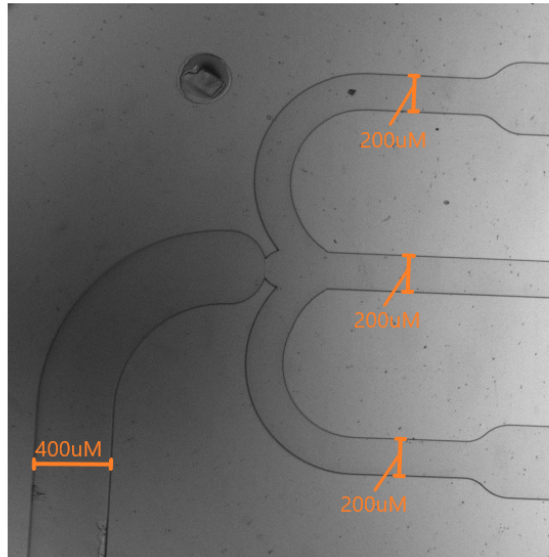


(a) A kezdetben létrehozott chip maszkja

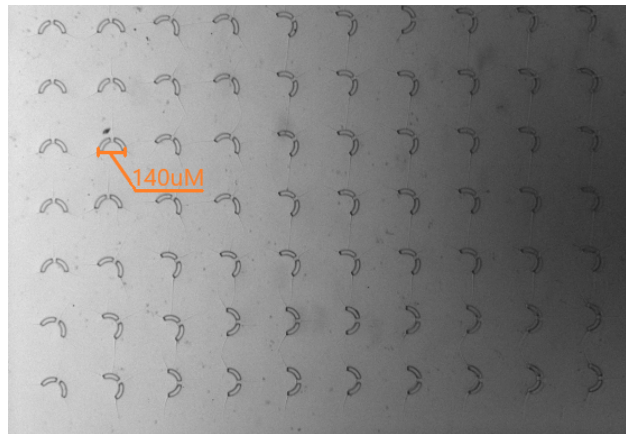


(b) A kialakított csapdázási rendszer (c) A cseppgenerálásért felelős rész

3.1. ábra. A CleWin-ben megrajzolt struktúra



(a) Cseppgenerálási szakasz



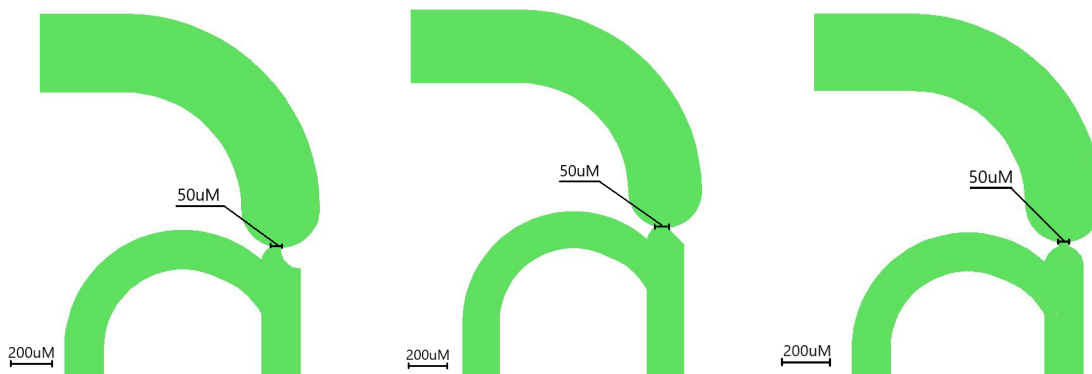
(b) Csapdázási szakasz

3.2. ábra. A PDMS-ben kiöntött struktúra

A chipen három folyadékbevitel és egy kimenet található. A jobb oldalon lévő  $SH$  bemenetet a folytonos fázist alkotó olaj számára kialakítottam ki, mely két oldalról támasztja a középső csatornában érkező folyadékot, mely esetűben a diszpergált fázisként használt desztillált víz, mely az  $MXR_1$  bemeneten áramlik be a mikrofluidikai rendszerbe. Az  $MXR_2$  bemenetet a későbbiekben vizsgált keveréshez használtam, fluoreszcensen festett folyadék bejuttatására.

A chip architektúrájának kialakítása lehetővé teszi, hogy a cseppgenerálási szakaszban létrehozott cseppek a csapdázási rendszer előtt lévő járatok között lelassuljanak, majd megálljanak a félkör alakú csapdáknak a későbbi vizsgálatokat lehetővé téve. Ennek érdekében a lassító szakasz csarnokait csatornarendszer köti össze - a hidrodinamikai nyomás-gradienst csökkentve. Azok a cseppek, amelyek megállítása sikertelen volt a csapdarendszer után lévő járaton távoznak a kimenet felé. Többek között a csapdába ejtés szempontjából is fontos a cseppek mérete, hiszen ha túlságosan kis átmérővel rendelkeznek, akkor átfűződhetnek a csapdákon, azonban ha túlságosan nagy az átmérőjük a csapdák nem lesznek képesek befogni őket.

A korábban bemutatott két oldaltámaszos elrendezés hátránya a nyomás szimmetrikus fenntartásának komplikáltsága a cseppképző szűkületben. Ezért a későbbi vizsgálatokhoz többféle asszimmetrikus cseppgenerálási struktúrát is terveztem, melyeknél már csak egy oldalról támasztja az olaj a középső csatornában áramló fázist. Ilyen elrendezéseket szemléltet a 3.3 ábra.



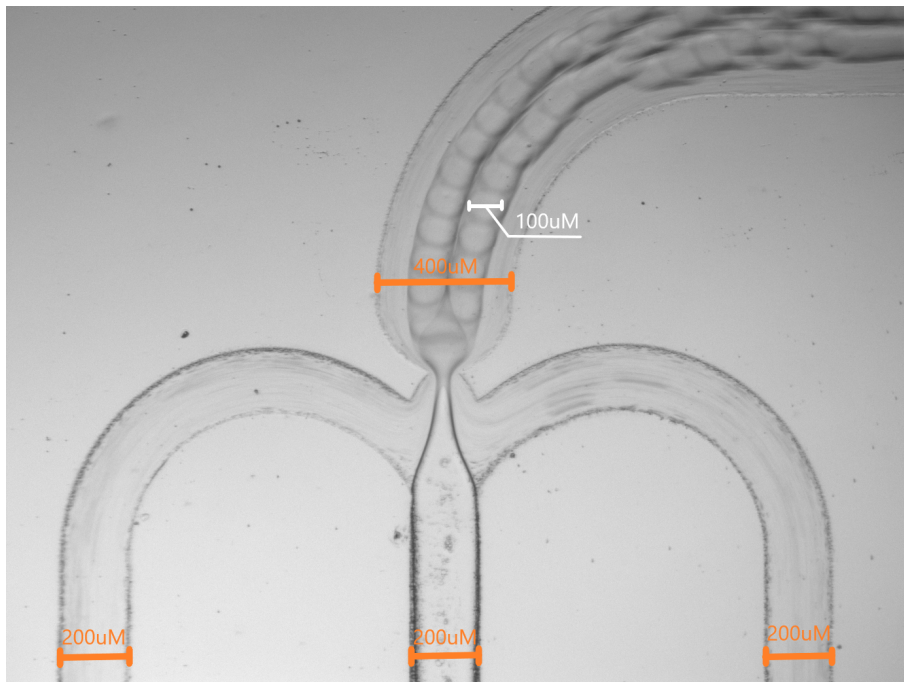
3.3. ábra. A megvalósított egy oldaltámaszú cseppgenerálási struktúrák

## 3.2. A mérés menete

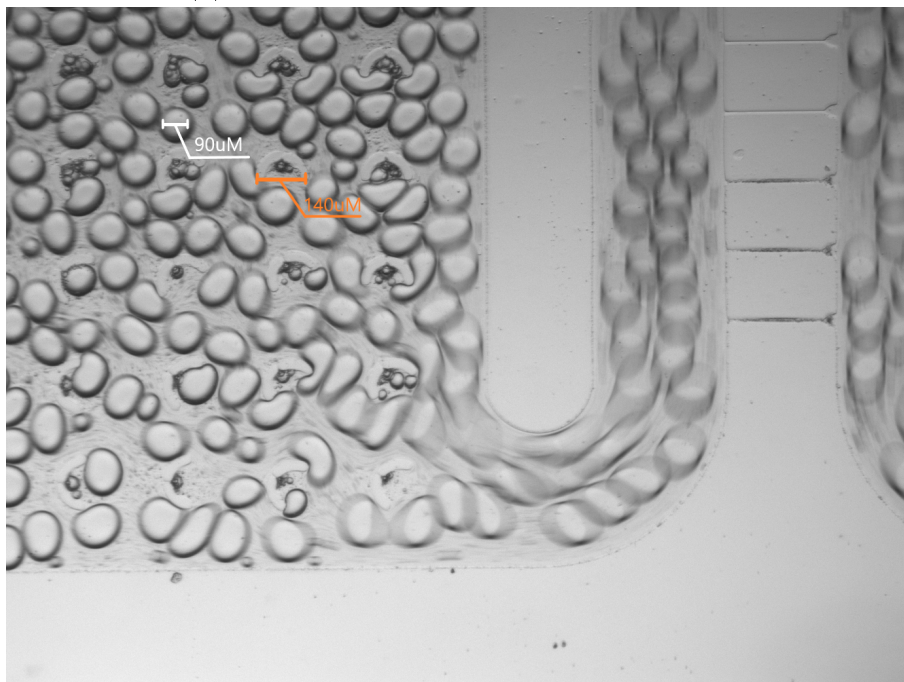
A folyadékok chipbe való juttatását az *RS232 ADDR* mechanikus pumparendszer segítségével hajtottam végre. A pumparendszert az *Advantech GeniDAQ Runtime* programmal vezéltem, mellyel a fecskendőkből kiáramló folyadékok sebességét külön lehetett szabályozni. A chipet a *Zeiss Axio Vert A1* típusú fluoreszcens gerjesztést és detektálást is lehetővé tevő mikroszkóppal vizsgáltam, melyből az adatokat a *ZEN lite* programmal tudtam digitalizálni.

## 3.3. Hidrodinamikai paraméterek kísérleti vizsgálata

A cseppméretet befolyásoló tényezők vizsgálatánál elsődlegesen a *Kapillaris* - számot vettem alapul. Ez a szám teremt kapcsolatot a felületi feszültség és a folytonos fázis térfogatárama között. A két paraméter közül az olaj térfogatáramának változtatás vizsgáltam a laboratóriumban történő mérések során, míg a szimulációban mindkét paraméteret változtattam. A cseppméret csökkenését úgy értem el, hogy a víz folyási sebességét konstans értéken hagytam miközben az olaj folyási sebességét változtattam. Az olaj sebességének növelése a kialakuló meniszkuszt jobban összenyomja és ezáltal a cseppek leszakadását előidéző instabilitás hamarabb következik be, így kisebb térfogatú cseppek keletkeznek, melyek szemléltetésére a 3.4 és a 3.5 ábra szolgál. Ha túlságosan nagy a térfogatáramok különbsége, akkor az oldalt áramló olaj visszamoshatja a középső járatban áramló folyadékot.



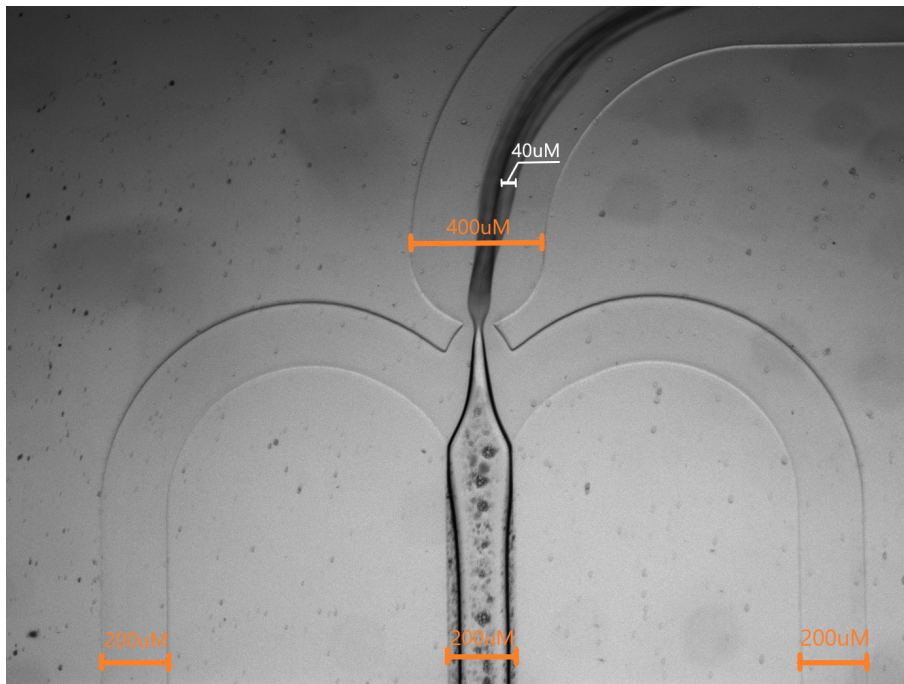
(a) A cseppkeletkezését szemléltető szakasz



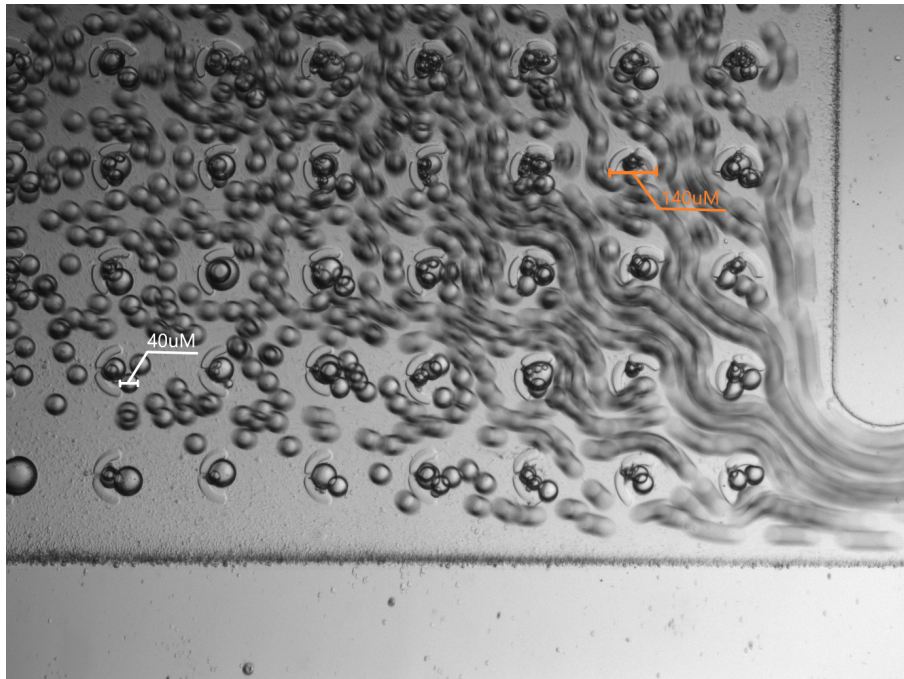
(b) A csapdázási rendszerbe érkező cseppek

3.4. ábra. Cseppgenerálás mikrofluidikai rendszerben a következő áramlási sebességek mellett: víz:  $0.1 \text{ } [\mu\text{l/s}]$  olaj:  $0.3 \text{ } [\mu\text{l/s}]$

A víz áramlási sebességét konstans értéken hagytam, majd több mérést is elvégeztem az olaj áramlási sebességének növelése mellett, az eltérő geometriák alkalmazásával. Azt tapasztaltam, hogy az elvártak szerint a cseppek átmérője csökkenő tendenciát mutat az olaj sebességének növelése mellett.



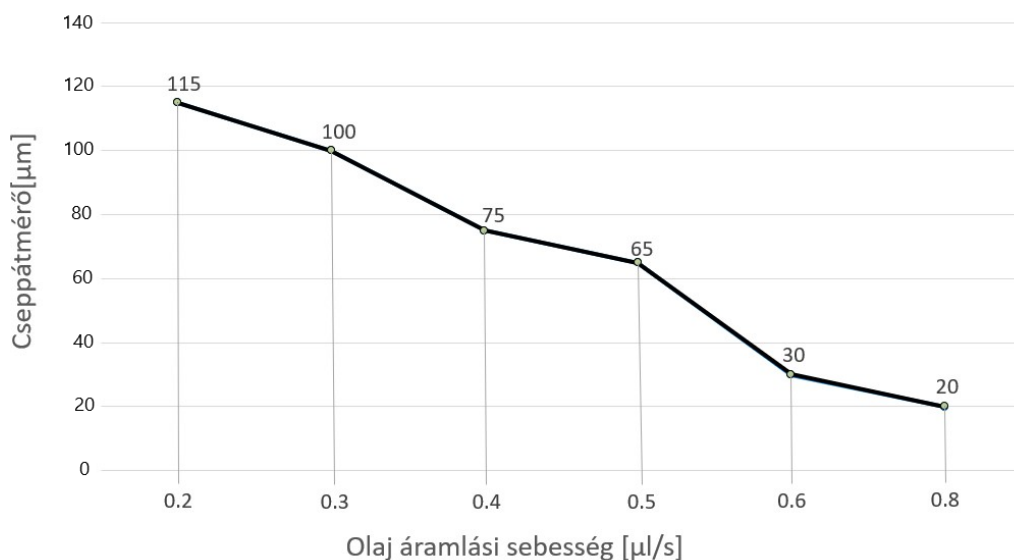
(a) A cseppkeletkezését szemléltető szakasz



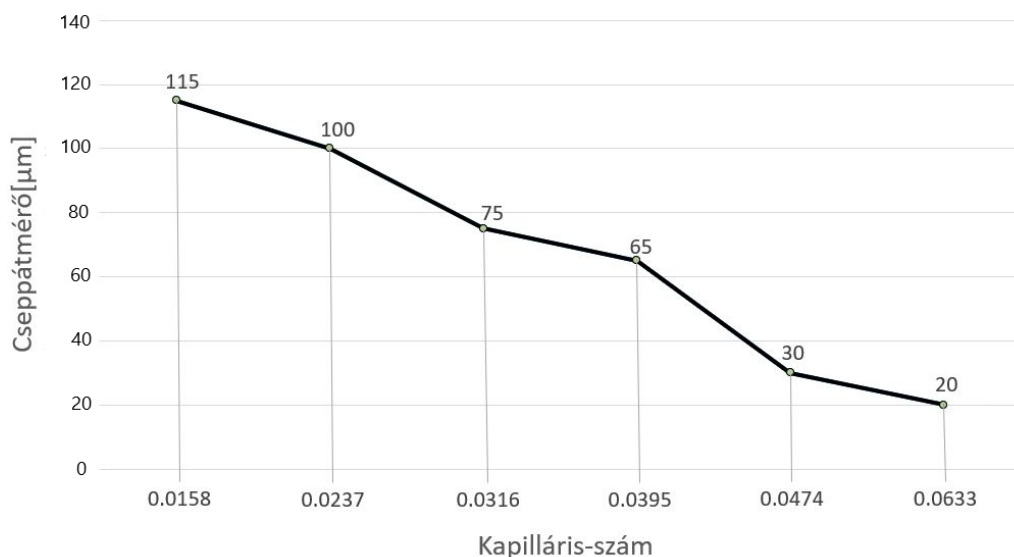
(b) A csapdázási rendszerbe érkező cseppek

3.5. ábra. Cseppgenerálás mikrofluidikai rendszerben a következő áramlási sebességek mellett: víz:  $0.1 \text{ } [\mu\text{l/s}]$  olaj:  $0.4 \text{ } [\mu\text{l/s}]$

A mérések során kapott eredmények átlagát a 3.6 ábra diagramján ábrázoltam. Az cseppméretek ígéretesek, azonban a jövőbeli biológiai vizsgálatok során ha sejteket helyeznénk a cseppekbe, melyek átlagosan  $5\text{--}10\mu\text{m}$  átmérőjűek, az ehhez szükséges cseppátmérő  $10\text{--}15\mu\text{m}$ .



(a) Cseppátmérő változása az olaj folyási sebességének függvényében



(b) Cseppátmérő változása a Kapillaris-szám függvényében

3.6. ábra. A cseppátmérő áramlási paramétereiktől való függése

## 3.4. Hidrodinamikai paraméterek vizsgálata végeelem módszerrel

### 3.4.1. A Level Set metódus

Az eddig tárgyalt egyenletek jellemzően az egyfázisú folyadékok áramlásra esetén jól kezelhetők, a mi esetünkben viszont többfázisú folyadékáramlás kialakítása volt a cél. Ekkor további változókkal kell számolni, vagyis peremfeltételek a folyadék felületén, kontaktszög, felületi feszültség, felületközi áramlás és időfüggés. Ahhoz, hogy többfázisú folyadékokkal is tudjunk dolgozni létezik egy egyszerű és robusztus számítási módszer, az úgynevezet *Level Set* módszer [28],[29].

Ez a számítási módszer akkor alkalmazandó, ha a térháló rögzített, de a tartományok mozgást végeznek. Az egymáshoz képes mozgást végző tartományokat egy felület választja el egymástól. A számolások során egy  $\Phi$  változót hoz létre a rendszer ennek a felületnek a jellemzésére, mely 0-tól 1-ig vehet fel értéket. Amikor a modellezés során a megoldófüggvény kiszámolja a tartományokra a differenciálegyenletet ez a  $\Phi$  változó 0-tól finom lépésekkel 1-ig növekszik, ahogy a két tartomány elmozdul egymáson. Ezzel a módszerrel nem kapunk konvergencia problémákat és megoldhatóvá válik a többfázisú folyadékok mozgásegyenletének megoldása is.

### 3.4.2. Hidrofil illetve hidrofób felületek definiálása

A hidrofil (vízkedvelő), illetve a hidrofób (víztasító) anyagok a polaritásukban különböznek egymástól. A hidrofil anyagok általában polárosak, azaz bennük az elektromos töltések megoszlása nem egyenletes. A hidrofób anyagok apolárosak, azaz egyenletes töltéeloszlásúak. A folyadéklepergető hatást a peremszögek ( $\Theta_w$ ) értékeinek meghatározásával és a felületi energia számításával jellemezzük (amennyiben ez lehetséges) [30].

A peremszög (más néven kontaktszög) a folyadékprofil szilárd felszínhez való illeszkedését jellemző szög. Az én esetemben hidrofób felületet kellett létrehozni, hogy a falhoz érő csepp ne tapadjon le a rá, ezért a kontaktszöget derékszög alattinak kellett választani, melyet a szimuláció során ez  $75^\circ$ -nak választottam.

## 3.5. A modellalkotás és szimuláció folyamata

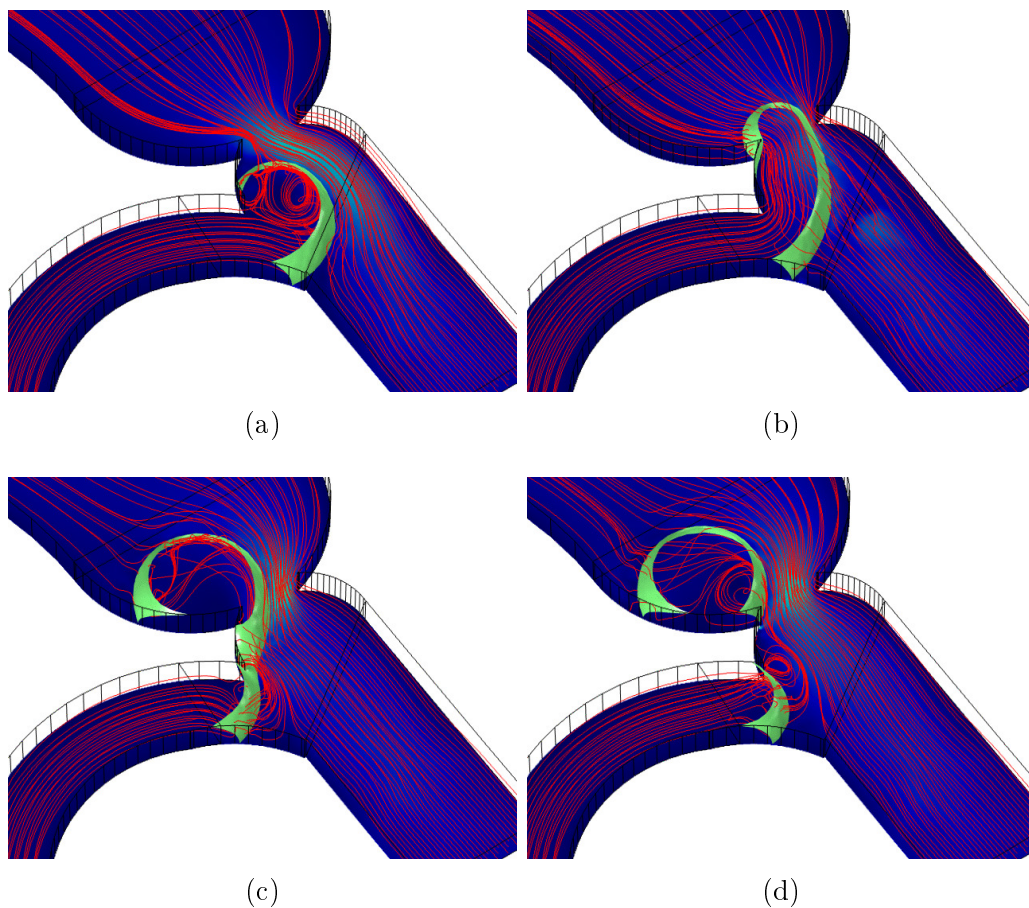
Ahhoz, hogy a hidrodinamikai paraméterek hatásairól átfogóbb képet kapjak, a laborban végzett mérések során felderített folyamatokat szimulációval is meg akartam közelíteni. Az első létrehozott geometria (2.6 ábra) három dimenziós volt, ahol az középső szakaszon víz folyt és az oldalágakon pumpáltam be az olaj támaszfolyadékot. A kezdetben futtatott tesztek során a cseppkeletkezés jelenségét figyeltem meg. Az elvárásom az volt, hogy a középről érkező víz az oldalról áramló olajat a szűkületen áttolja és cseppeket választ le belőle. Egy ilyen folyamatot mutat be a 3.7 ábra.

A szimuláció során a víz sűrűsége  $\rho = 1000[kg/m^3]$ , míg a dinamikus viszkozitása  $\mu = 1.95 \cdot 10^{-3}[Pa \cdot s]$  volt. A modellben az olaj sűrűségét a vízével azonosra állítottam be, illetve a viszkozitást a  $\mu = 20 \cdot 10^{-3}[Pa \cdot s]$ -ra választottam. Ezek a paraméterek azonosak a laboratóriumban végzett mérésekhez kikevert olajéval és a további szimulációk során változatlanok voltak. Az olaj összetevői a 3.1 táblázatban szerepelnek.

Összetevő	Térfogat	Tömegszázalék (w/w %)
AR20 szilikon olaj (Sigma Aldrich)	20ml	30,7 %
DC 5225C formula (Dow Corning)	25ml	38,4 %
DC 749 formula (Dow Corning)	20ml	30,7 %
Triton X-100 felületaktív anyag	130 $\mu$ l	0,2 %

3.1. táblázat. Az alkalmazott olaj összetétele





3.7. ábra. Cseppképződés folyamata három dimenziós modellben

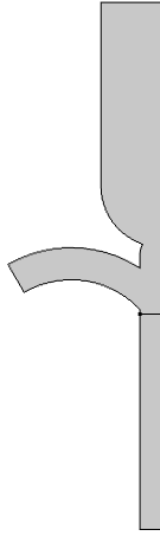
Jól látszik, hogy az oldalsó ágon kialakított határfelület (zölddel) elmozdul és belekerülve az alulról érkező áramlatba átpréselődik a szűkületen, majd leválva a nyakról egy csepp keletkezik belőle.

Sajnos a bonyolultabb struktúrák és nagyobb térfogatáramarányok esetén a jelentősen nagyobb számítási igény miatt a későbbiekben két dimenziós modellt alkalmaztam. A két dimenziós modellben is a két oldaltámaszú geometriát vizsgáltam. Ahhoz, hogy csökkentsem a számításhoz szükséges időt, kihasználtam a geometria hosszanti szimmetriáját, mely a 3.8 ábrán is látható, ahol középső csatornában definiáltam a kezdeti határfelületet. Erre azért volt szükség, mert a valóságban a középső csatornában áramlik a víz hiszen a sejtek csapdázásához olajban szeretnénk vízcseppeket kialakítani.

A két folyadék sebességének arányát a folyási ráta határozza meg, melyet  $\phi$ -vel jelöltem [31],[32],[33].

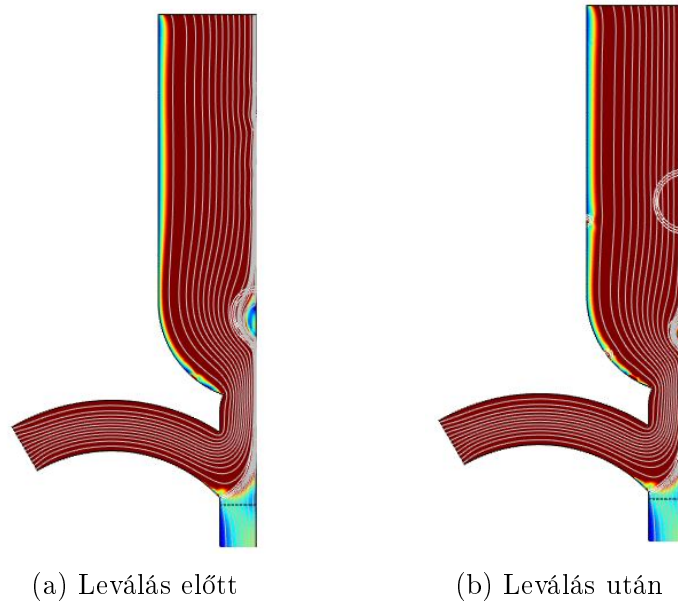
$$\phi = \frac{Q_c}{Q_d} \quad (3.1)$$

Ahol a  $Q_c$  az olaj és  $Q_d$  a víz térfogatárama.



3.8. ábra. A 2D-s elrendezés geometriája

A sebességek beállítása során több nehézséggel is szembe kellett nézni. Az alacsony sebességviszonyok miatt a szűkület után kialakuló csepp mellett elfolyik az olaj, így nem történt meg a csepp leszakadása a nyakról. Magasabb sebességek esetén pedig instabilitás jelenik meg a cseppméretek szórásában is, ami számunkra nem megfelelő, hiszen egy monodiszperz rendszert szeretnénk létrehozni. A sebességeket változtatva végül sikerült optimális sebességtatományt találni, hogy leszakadjon a csepp a nyakról. Az olaj sebessége a fentebb definiált Kapilláris szám számlálójában van, így azt megnövelve nő a Kapilláris szám is, ami a csepp méretének csökkenéséhez vezet. Az olaj áramlási sebességét a vízéhez viszonyítva tízszer nagyobbra beállítva már létrejött a cseppleszakadás, amit a 3.9 ábra mutat.

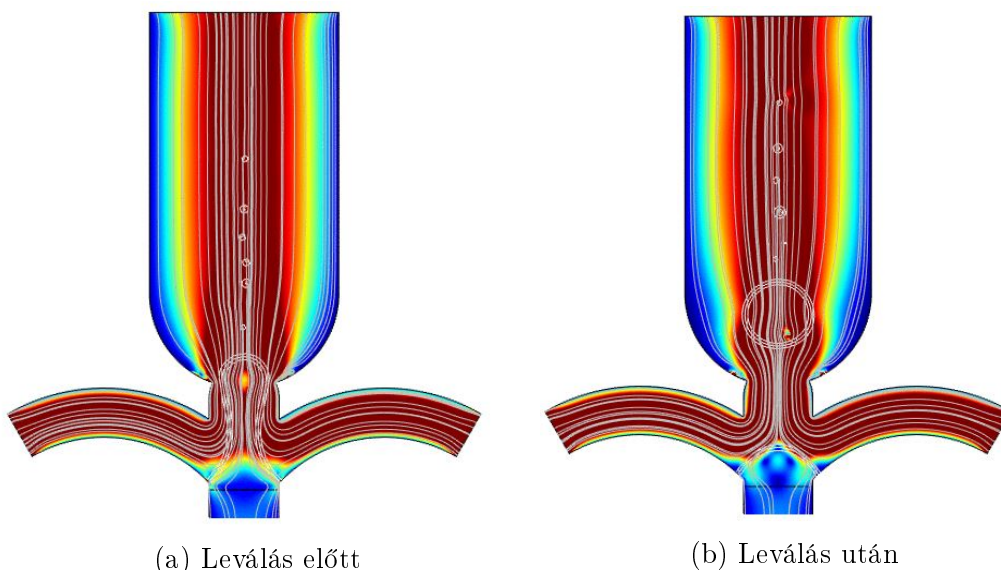


3.9. ábra. Cseppképződés folyamata a szimmetria alkalmazásával  $\phi = 10$  esetén

Ez a cseppméret azonban még jóval nagyobb az általunk elvárttól. Az olaj sebességét tovább növelve sikerült kisebb cseppméretet elérni, azonban még polidiszperz jelleget mutatott a rendszer. A Comsol-ban található Level Set módszer lehetőséget ad a paraméterek között a két fázist elválasztó határfelület vastagságának beállítására, ami alapesetben  $5\mu\text{m}$ . Ennek hangolásával lehetőségünk van tovább finomítani a cseppkeletkezés jelenségének számításán.

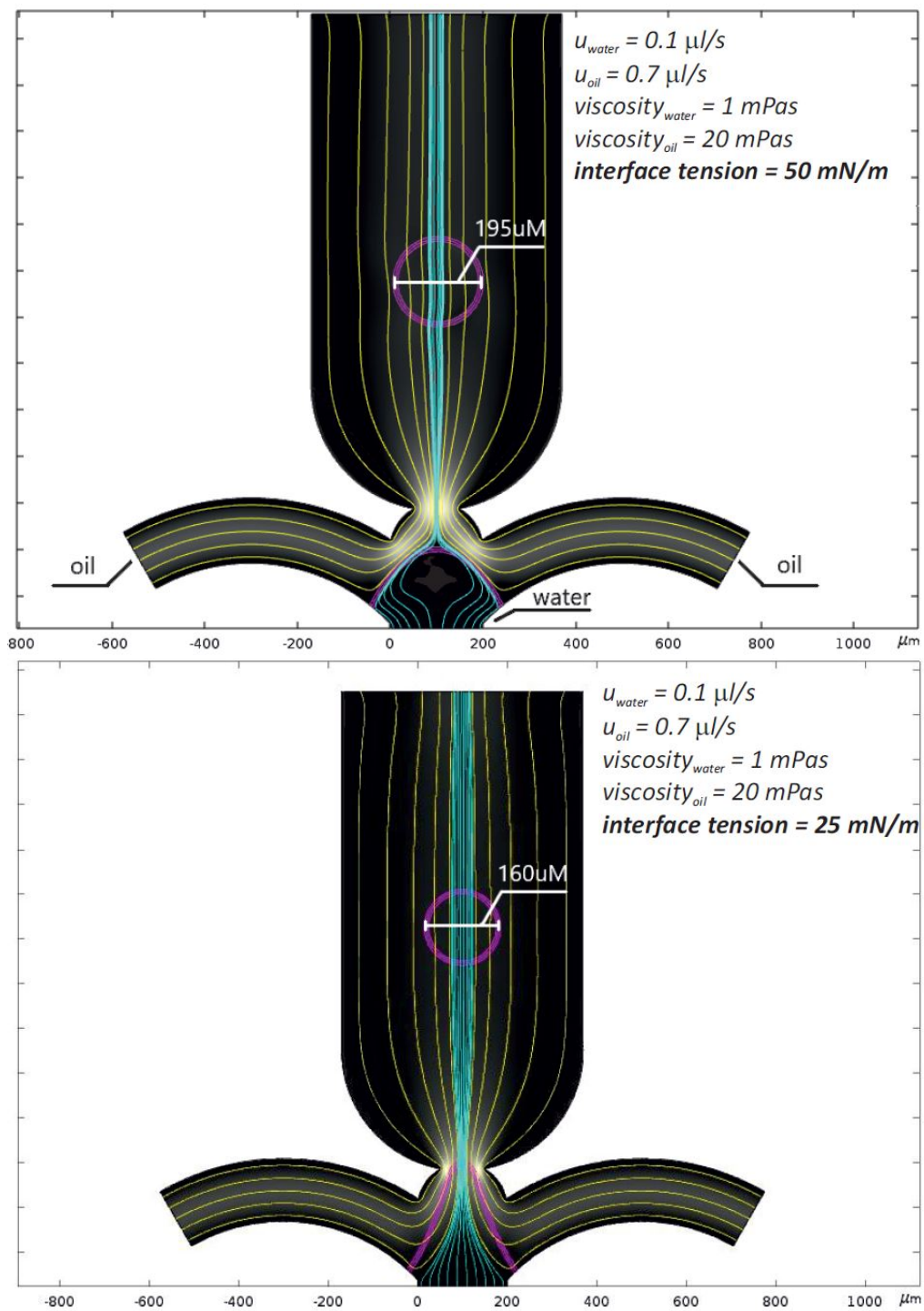
A szimuláció futása közben megfigyelhető egy a fizikai szemléletünknek ellentmondó jelenség is, ami a csepp leszakadása előtt tapasztalható. A folyadéknyak, ami a csepp kialakulása előtt jön létre túlságosan hosszú lesz és irreálisan vékony. Azt tapasztaltam, hogy ennek oka a modell felépítésénél definiált szimmetriatengely. A tengelyre merőlegesen érkező hatásokat ekkor nem kezeli a rendszer, és az esetlegesen létrejövő hullámzás a nyakon, ami elősegíti a cseppleszakadást nem jön létre.

A szimmetriát kivéve már a valóságnak megfelelő nyakat kaptunk, sőt ebben az esetben az oldalról áramló olaj okozta perturbációk apróbb cseppek leszakadását is generálták. A folyamat a 3.10 ábrán látható.

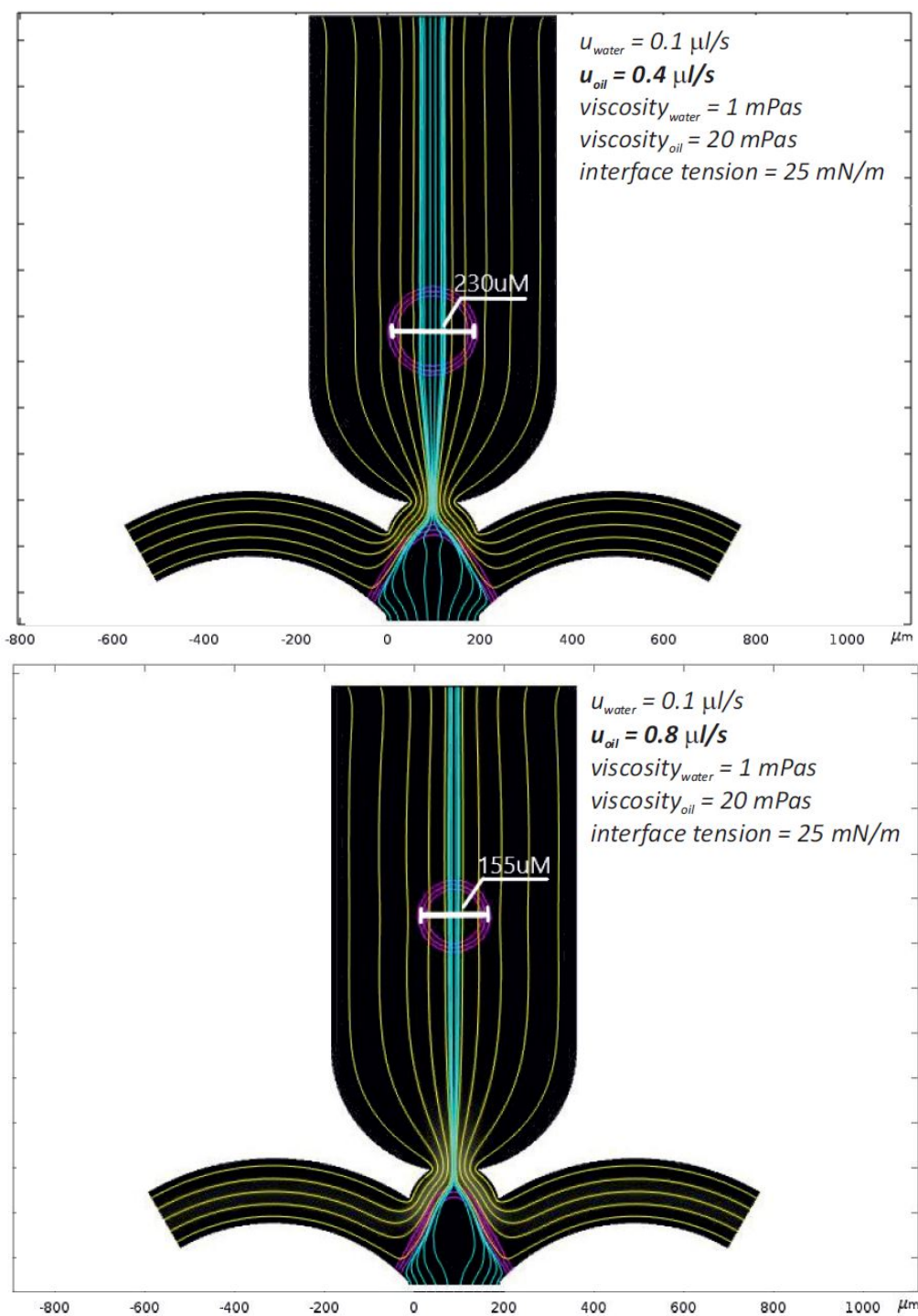


3.10. ábra. Cseppképződés folyamata a szimmetria kivétele után ( $\phi = 10$ )

A modell finomítása után megvizsgáltam két jelentős hidrodinamikai paramétert, ami befolyásolja a cseppek méretét. Ez a felületi feszültség és a már fent is kifejtett olajsebesség. Sikerült elérnem változást a cseppméretben ezen értékek változtatásával úgy, hogy a többi érték konstans maradt. A kapott eredmények a 3.11 és a 3.12 ábrákon láthatóak.



3.11. ábra. Cseppátmérő változása a felületi feszültség függvényében

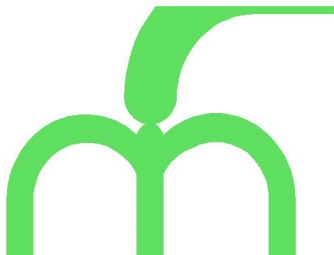
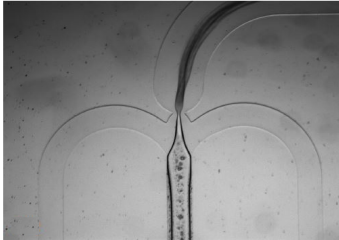
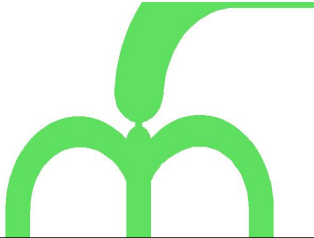
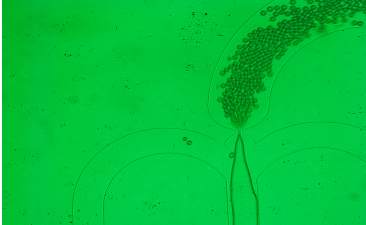
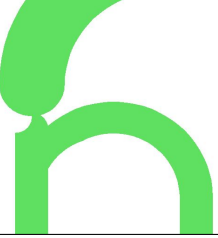
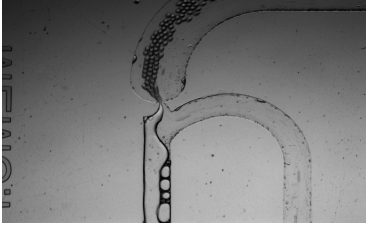
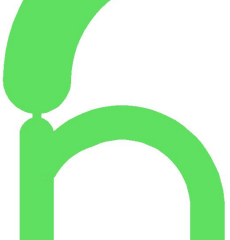
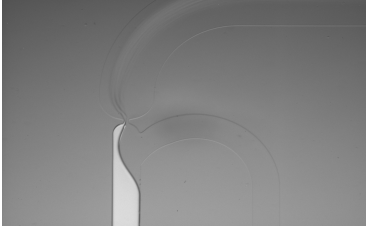


3.12. ábra. Cseppátmérő változása az olajsebesség függvényében

### 3.6. Következtetések

Az irodalomkutatás után laborban történő mérésekkel és szimuláció segítségével is vizsgáltam a Kapillaris számban megjelenő főbb paraméterek hatásait a cseppképződésre. Az eredmények jól mutatják, hogy az olaj folyási sebességének növelésével és/vagy a felületi feszültség csökkenésével a keletkezett cseppek átmérője csökken. Az olaj sebességének változtatása a valós mérések során erőteljesebben befolyásolta a cseppek átmérőjét, mint a szimulációk folyamán. Ez is azt mutatja, hogy a végeelem módszer jó kvalitatív közelítést ad, de nem kvantitatívan pontos értékeket. A térfogatáram arányok emelkedésével a cseppméretben szórás jelenik meg, majd idővel a kísérletek szerint az olaj visszamossa a diszpergált fázist és megszűnik a cseppgeneráció.

A cseppek keletkezését nagyban befolyásolja a geometria kialakítása is, ugyanis a nyílásnál kialakult nyomásviszonyok ettől nagyban függenek. A cseppkeletkezési szakasznál szűkebbre vett struktúrák hatékonyabbnak bizonyultak, mert a kialakuló nagyobb nyomások miatt jóval kisebb cseppek alakulhatnak ki. Az átalakított struktúrák egyetlen hátránya, hogy gondosabban igénylik a folyási sebességek arányának beállítását. Az előnyösebb struktúrák tulajdonságait a 3.2 táblázatban foglaltam össze. A jövőben ezen struktúrákon szeretném végezni a méréseket.

Megrajzolt maszk	Elkészült struktúra	Rövid jellemzés
		Akár $15\text{-}20\mu\text{m}$ átmérőjű cseppek keletkezése azonos nyomásviszonyok mellett
		Azonos nyomásviszonyok mellett $20\text{-}30\mu\text{m}$ átmérőjű cseppek
		Stabil elrendezés. A félhold alak miatt $20\mu\text{m}$ átmérőjű cseppek létrehozása lehetséges
		A szűk keresztmetszet végett $15\text{-}20\mu\text{m}$ átmérőjű cseppek

3.2. táblázat. Az előnyösebb struktúrák összefoglalása

## 4. fejezet

# Cseppeken belüli keveredés vizsgálata

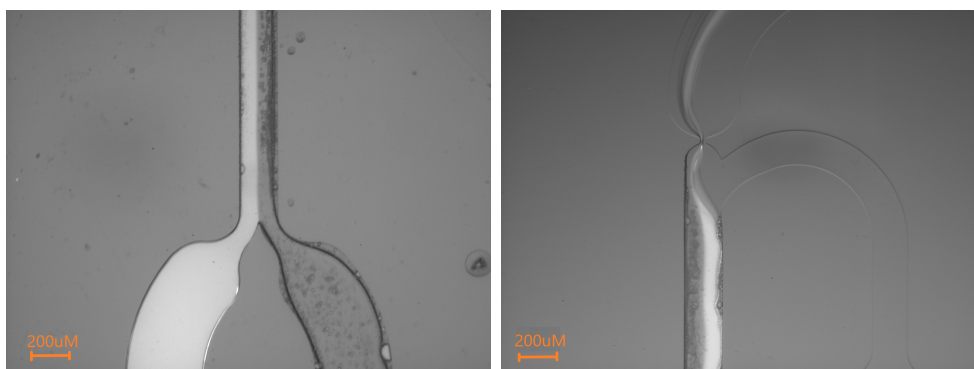
Mivel a későbbiekben tervezett sejtanalitikai alkalmazások szempontjából fontos a cseppen belüli kémiai környezet pontos kialakítása, kontrolálhatósága, részletesen vizsgáltam a mikrokonténerekben végbemenő keveredési folyamatokat.

### 4.1. Keverés vizsgálata fluoreszcensen festett mintafo-lyadék alkalmazásával

A cseppen belüli keverés vizsgálatához kétféle fluoreszcens jelölő molekulát használtam. A szérum-albumin (HSA-Human Serum Albumin és BSA-Bovine Serum Albumin) a vérben megtalálható fehérjemolekula, a leggyakoribb protein a vérplazmában [34]. A két molekula közötti különbségek az általam vizsgált esetben irrelevánsak voltak, mert a mérések során csak a keverés dinamikájának elemzésére összpontosítottam. A diffúziós állandójuk pedig hasonlóak ( $D_{HSA} = 6,1 \cdot 10^{-11} [m^2/s]$ ,  $D_{BSA} = 5,9 \cdot 10^{-11} [m^2/s]$  [35],[26])

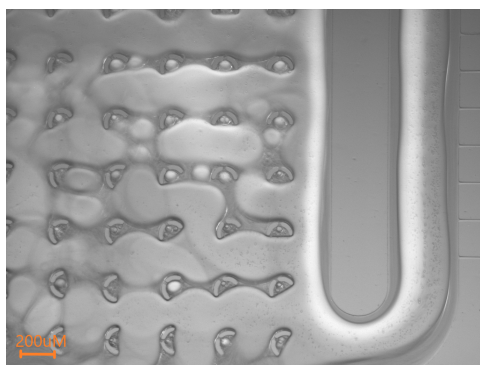
Ahhoz, hogy a keverendő anyagot be tudjam juttatni a PDMS-ből elkészített mikrofluidikai rendszerbe, szükségem volt a rendszeren kialakított mindhárom bemenet használatára. A rendszer (a 3.1 ábra)  $MXR_1$  és  $MXR_2$  bemenetén a desztillált vizet és a fluoreszcens mintát injektáltam be, míg az  $SH$  bemeneten az olaj folyt. A két  $MXR$  bemenet egy csatornában egyesült, melyet a cseppkegeneráló, keverői és a csapdázó szakasz követett. A desztillált víz és a mintaoldat közötti eltéréseket szabad szemmel nehéz követni, ezért mindkét molekula fluoreszcensen jelölt, hogy a mikroszkópban a megfelelő gerjesztés és szűrőmodul alkalmazása mellett tudjam követni a keveredés folyamatát. A mérésnél több kamerát is kipróbáltam. Az első kísérletek során a *Zeiss Axio IC m1* monokróm típusú monokróm kamerát használtam, majd áttértem a *Cannon G9*-es típusra. Ezeknél a kameráknál azonban az alacsony fluoreszcens jelintenzitás miatt nehézkes volt a gyors folyamatok követéséhez szükséges záridőt elérni. Végezetül a *Zeiss Axio 512* mono sorozatszámú kamerára esett a választásunk. Ez a kamera több állítható paraméterrel is rendelkezett, melyek konfigurálása megkönnyítette a mérés menetét.

A chip megmunkálása során előforduló sérülése vagy a fecskendőpumpák nem megfelelő csatlakoztatása jelentős instabilitást okozhat. Ilyen esetben lehetséges, hogy nem jönnek létre cseppek, vagy csak az egyik folyadék kerül be a csepp belsejébe. Ebből adódóan a keveréshez szükséges környezeti hatások és cseppek létrejötte nélkül a két folyadék jóformán keverés nélkül halad végig a chipben, ezt szemlélteti a 4.1 ábra is.



(a) A két folyadék találkozása

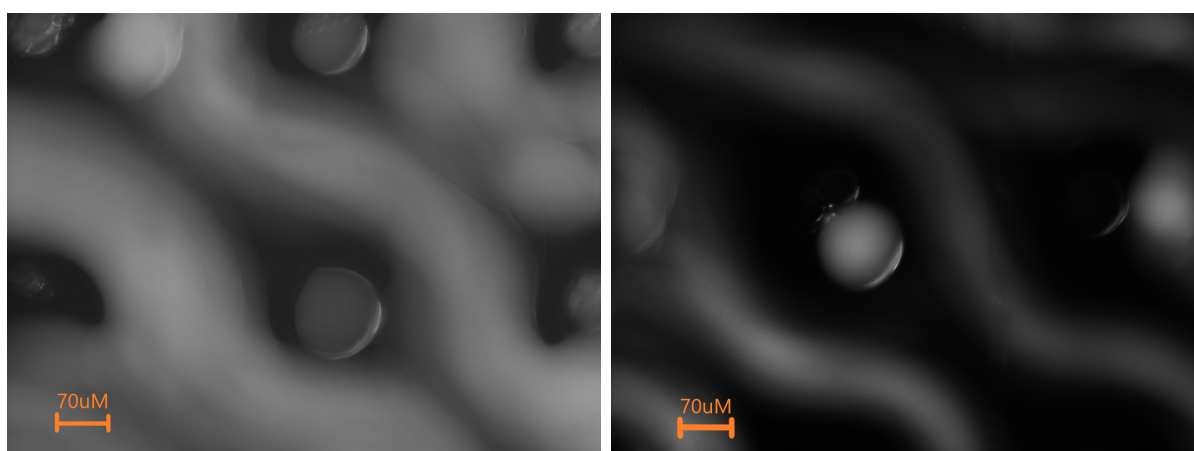
(b) A cseppgenerátor rész



(c) A csapdáknál beáramló folyadékok

4.1. ábra. Cseppek nélküli folyadékmozgás

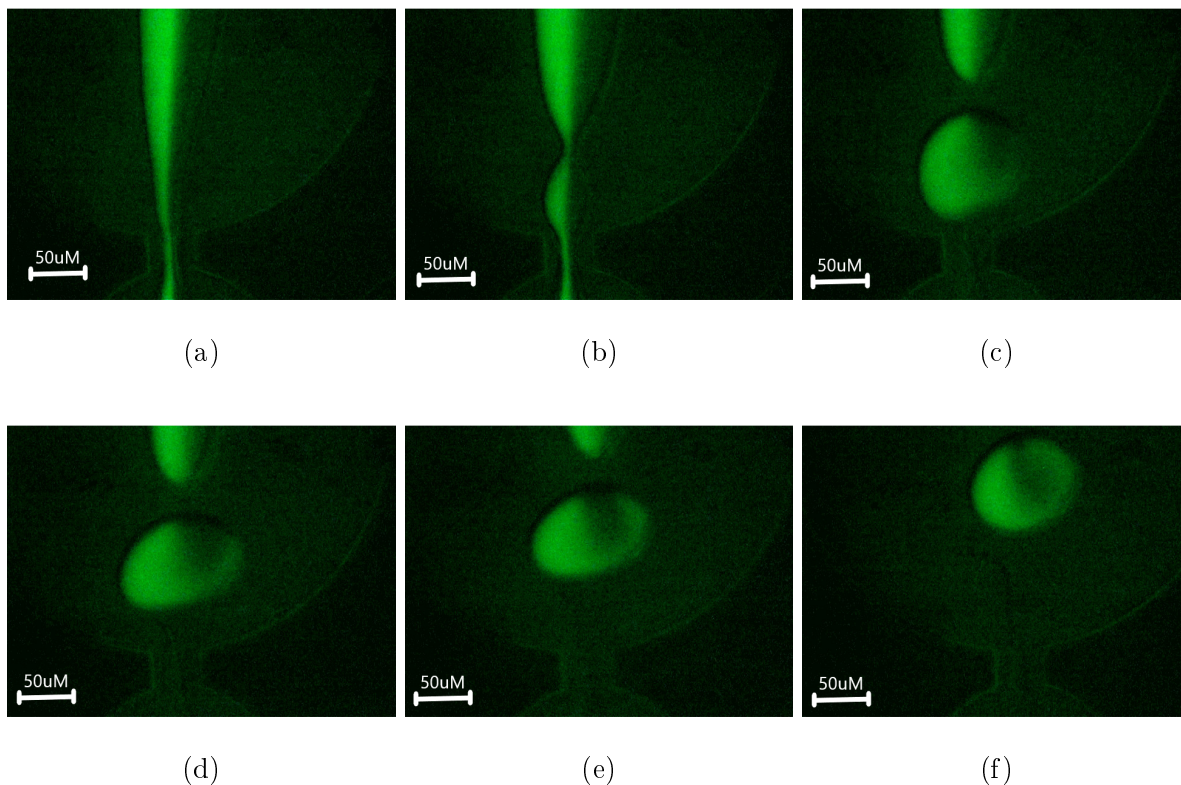
A cseppek sikeres létrehozása után az első vizsgált paraméter a csapdázási szakaszban elhelyezkedő cseppek HSA koncentráció-eloszlása volt. A mikroszkóppal végzett megfigyelések alapján azt a következtetést vontam le, hogy a generálási szakasz után lévő kigyózó járatokban a cseppekben lévő HSA közelítőleg homogén módon keveredik a vízzel, mire a csapdába került. Emellett a csapdák körüli áramlás dinamikus hatásai tovább segítették a keveredést. A csapdázott cseppek és az ezek körüli áramlatok a 4.2 képeken láthatóak.



4.2. ábra. A csapdába esett cseppek és a körülöttük lévő áramlás (*Zeiss Axio IC m1*)



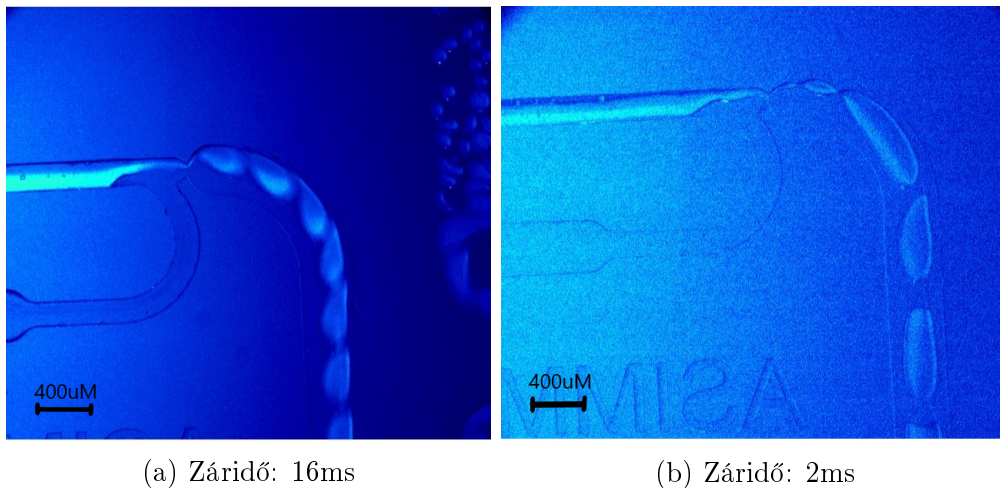
A *Zeiss Axio IC m1* kamera után a *Canon G9* típusú kamerát alkalmaztam. Az ebbe beépített színes CCD fluoreszcens mód zöld színárnyalattal jelenítette meg a képeket (560–520 nm hullámhosszon). Ezzel a kamerával a cseppkeletkezési szakaszt vizsgáltam. Ahogy az a 4.3 ábrán is látszik a szűkületet elhagyva a cseppek belsejében a leszakadást követően a dinamikus hatások által örvény keletkezik, mely elősegíti a mintaoldat és a víz keveredését.



4.3. ábra. A cseppleszakadás keltette örvény

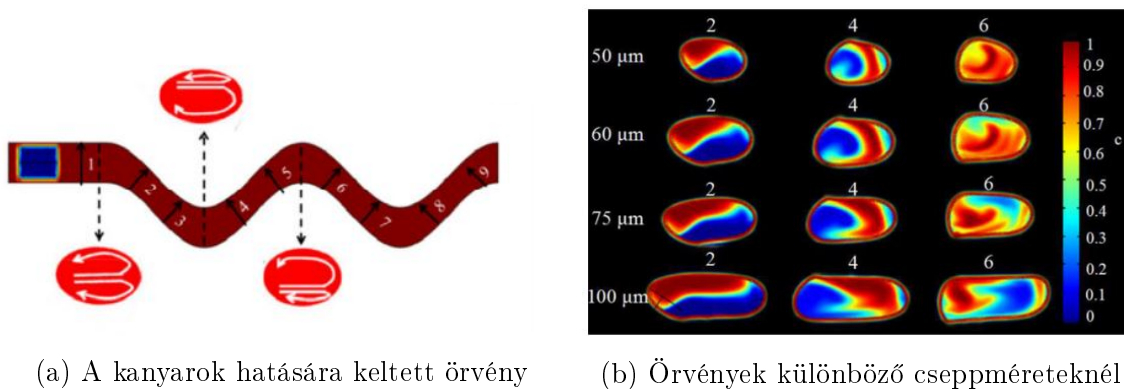
A cseppkeletkezés és a keverés folyamatának megfigyelésének nehézségét az adta, hogy a cseppek meglehetősen nagy frekvenciával keletkeztek és gyorsan haladtak a csatornában. Emiatt nagyobb képsebességre, vagyis alacsonyabb záridő beállítására van szükség. Azonban a *Canon* és az *Axio IC m1* kamerák záridejét nem tudtam 15-20ms-nál kisebbre állítani, mert a nem megfelelő hűtés, alacsony kvantumhatásfok és fotonszám miatt a képminősége elfogadhatatlanná vált.

A *Zeiss Axio 512* kamerában a megfelelő paraméterek állításával a záridőt akár 2ms-ra is le tudtam csökkenteni. Az alacsonyabb záridővel készített felvételek a 4.4 ábrán láthatóak. A továbbiakban a gyors jelenségek láthatóságának javítása céljából a háttér színárnyalatot átállítottam kékre.



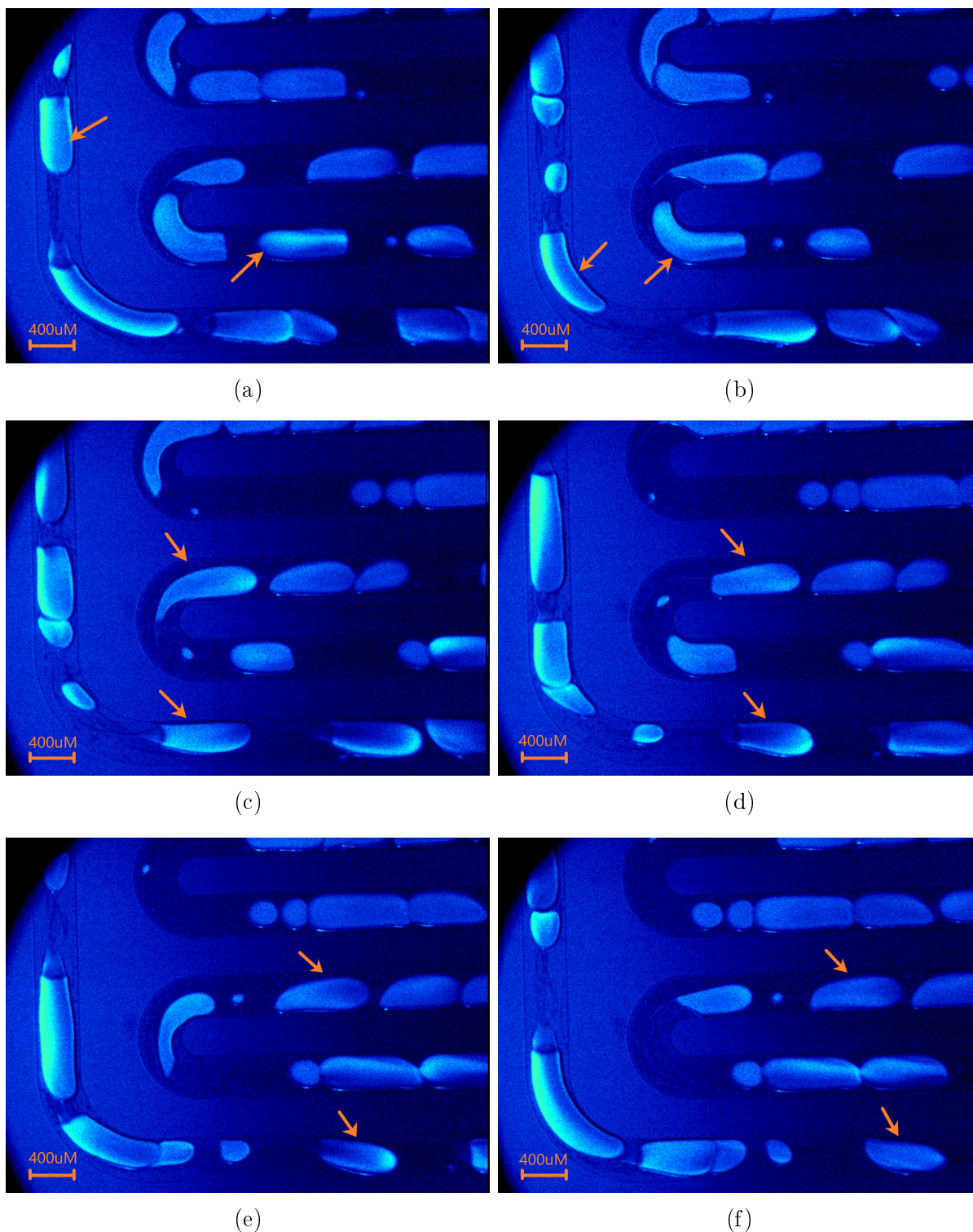
4.4. ábra. A kép minőségének romlása az alacsony fotomszám miatt (*Zeiss Axio 512*)

A záridő változtatásával és nagyobb átmérőjű cseppek létrehozásával sikerült elérni, hogy a két folyadék egymástól elhatárolhatónak látszódjon. A leválás pillanatában keletkező turbulens erő nem elég ahhoz, hogy jelentős keveredés jöjjön létre. Ha viszont a cseppek elérik a kigyózó járat első szakaszát, torziós hatást szenved el az őket alkotó olajburok és deformálódnak a cseppek, mely jelentősen elősegíti a keveredést. A kanyarban fellépő centrifugális erők hatására a cseppben belső cirkulációs áramlás keletkezik, melyet Dean örvénynek nevezünk. Ez az áramlás egy konvekciós hatást okoz, mely szintén elősegíti a keveredést. Ezt a hatást Li Yang és társai is részletesen vizsgálták munkásságuk során [36]. A keletkező örvényeket megfigyelték több eltérő cseppméreten is, amely a 4.5 ábrán látható.



4.5. ábra. Dean örvények kialakulása a kanyarulatoknál

Az általam vizsgált rendszerben a harmadik kanyarnál még látható a két fázist határoló szakasz a cseppeken belül, azonban az ötödik kanyarhoz érve már szinte teljesen bekeveredik a fluoreszcens minta a víz fázissal. Két kanyar közötti távolság 1,4 mm a mikrofluidikai rendszerben. A jelenséget a 4.6 ábra szemlélteti.



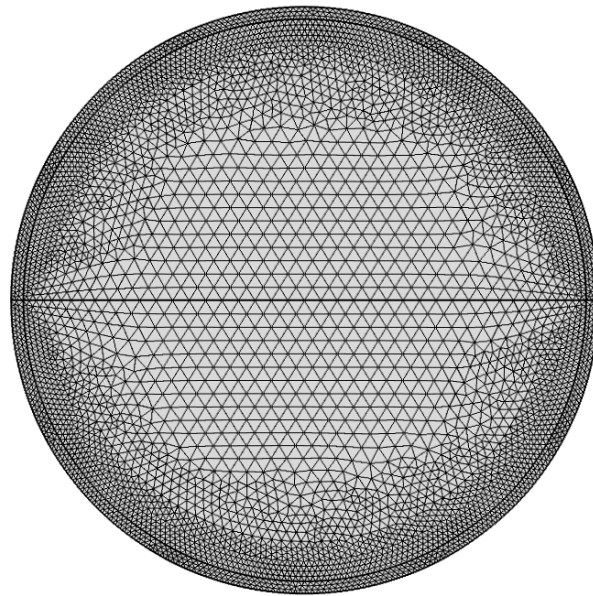
4.6. ábra. A csatornában lévő keveredés szemléltetése

## 4.2. Keverés vizsgálata végeelem módszerrel

A laboratóriumban történő mérések eredményeit célszerű ismét szimulációval is elemezni, hogy átfogóbb képet kapjunk a keveredési folyamatokról. Létrehoztam egy két dimenziós modellt a cseppben történő keveredés szemléltetéséhez. A vizsgálatok során az a felvetés merült fel, hogy a keveredést elősegítő tényezőként az emulziót összetartó olajburok forgómozgást végez a csepp előrehaladása közben a kanyarokban. Kiindulás-

képp létrehoztam egy kört, melyet középen elválasztottam egy vonalszegmással. A belső tartomány anyagát vízre állítottam a kör szélső tartományát pedig a laborban használt olajéra. Ez reprezentálja az olajburkot, -mely majd a forgómozgást végzi. A szimulációban a részecske követést (*Particle Tracing for Fluid Flow*) és a keverési modul (*Rotating Machinery, Mixture Model*) fizikáját alkalmaztam.

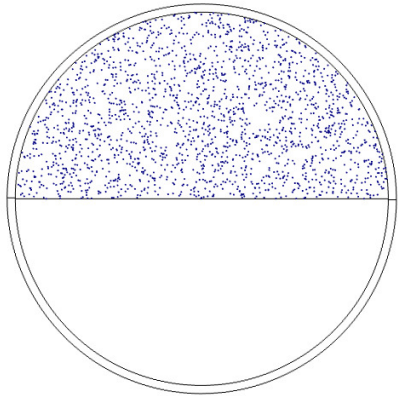
A modellben adaptív *rotating mesh* funkciót használtam. Ez a számítások során minden iterációnál a kijelölt területen elmodzítja a térhálót. Ahhoz, hogy a megoldás konvergáljon ki kellett jelölnöm azt a tartományt, amely a mozgást végzi. Ezt a *rotating domain* funkció hozzárendelésével végeztem el. Azon a peremszakaszon, ahol az elmozdulás végbemegy a két tartomány között finomítottam a térhálót. A térháló a 4.7 ábrán látható.



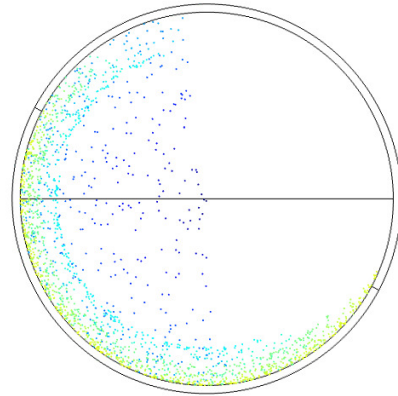
4.7. ábra. A mesh finomítása az elfordulás pereménél

A kört középen elválasztó szegmens két részre osztja azt. A felső félkörbe elhelyeztem néhány részecskét, hogy szemléltessem a rájuk ható erőt amit a körgyűrű forgása okoz. A részecskék ebben az esetben a mintamolekulát, a HSA-t reprezentálják. (A víz és a HSA oldat tulajdonságai hasonlóak egymáshoz.) A kezdeti sebességvektorokat nullának választottam. A forgás frekvenciáját  $0.8 [1/s]$ -ra állítottam. A nulla időpillanatban az elforduló tartomány ugrásszerűen változik az állóhoz képest, ezért konvergencia problémákat kaphatunk a számolás során. Ezért a frekvenciát megszoroztam egy lépcsőzetes függvénnyel, hogy a tartomány fokozatosan érje el a végsebességet. A forgás keltette hatást a 4.8 képen szemléltettem.

A szimulációt egy  $[0,100]$  másodperc időintervallumban futtattam és azt tapasztaltam, hogy a részecskék a forgatás hatására megközelítőleg 50-60 másodperc után érte el azt az állapotot amit a 4.8.b ábrán láthatunk.



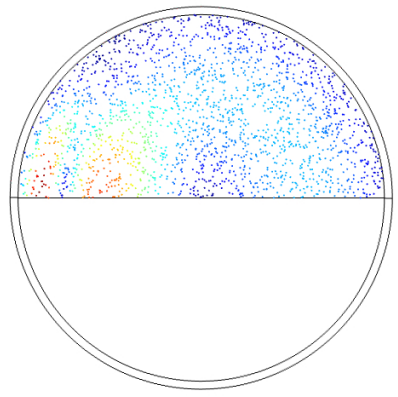
(a) Részecskék az elfordulás előtt



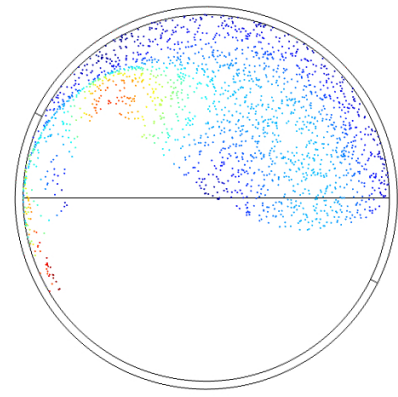
(b) Részecskék az elfordulást követve

4.8. ábra. A forgás keltette hatás a részecskére

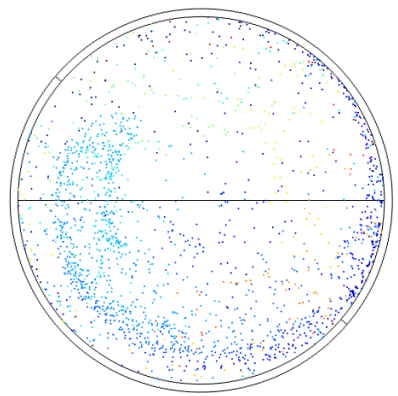
A csepp leszakadásakor a burokban lévő folyadék egy kezdeti sebességgel rendelkezik a leválás keltette hatás miatt. Ezért a keverő modulban definiáltam egy vektorteret, -ami jellemzi a kezdeti sebességet. Az így kapott eredményt a 4.9 képen szemléltettem.



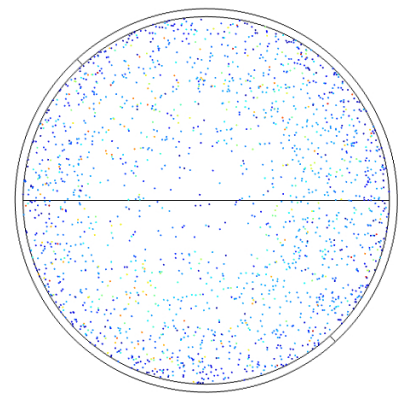
(a)



(b)



(c)



(d)

4.9. ábra. Keveredés kezdeti sebesség esetén

A szimulációt  $[0,40]$  másodperc intervallumban futtattam. A részecskék a 4.9.d ábrán látható állapotot már 10 másodperc körül érték és onnantól homogén keveredést végeztek. Ez azt mutatja, hogy a csepp keletkezésének pillanatában létrejövő kezdeti sebesség a csepp belsejében elősegíti a keveredés végbemenetelét [37].

## 5. fejezet

# Összefoglalás és köszönetnyilvánítás

### 5.1. Összefoglalás

Az orvostudomány fejlődésével egyre nagyobb igény merül fel a cseppek mikrofluidikai rendszerek alkalmazására. A megfelelő mérettartományban létrehozott cseppek lehetővé teszik biológiai minták mozgatását és szeparált vizsgálatát egyfajta konténerként funkcionálva. Emellett különböző folyadékok keverése, és annak követése is fontos szerepet játszik a kémiai és az orvostudományi területeken, -ahol a biokémiai reakciók lefolyásának behatóbb ismerete fontos. A cseppek belüli megfelelő keverés megvalósításával elérhető, hogy a cseppek egyfajta mikroreaktorként funkcionáljanak elősegítve a diagnosztikai vizsgálatok lebonyolítását.

A dolgozat elkészítése során különböző struktúrákkal rendelkező mikrofluidikai rendszerekben figyeltem meg a cseppkeletkezéshez szükséges feltételeket és az azokat befolyásoló hatásokat. Az áramlást jellemző *Kapillaris*-szám alapján megvizsgáltam a cseppméret változását befolyásoló főbb paramétereket (felületi feszültség, térfogatáram) az Energia-tudományi Kutatóközpont Mikrorendszerek Laboratóriumában és az ott kapott eredményeket elemeztem számítógépes szimuláció segítségével.

Ezt követően megfigyeltem a keveredés jelenségét fluoreszcensen megjelölt anyagot juttatva a cseppekbe. A keverési jelenségeket a kamerák zárídejének és a kép színárnyalatának módosításával részletesebben tudtam elemezni az események gyors lefolyása mellett is. Azt a következtetést vontam le, hogy cseppek létrehozása nélkül a két fázis jóformán elegyedés nélkül jut végig a rendszeren, azonban a cseppek létrejötte esetén a leszakadás pillanatában a dinamikus hatások elősegítik a keveredést. A kanyarral rendelkező csatornaszakaszban a centrifugális erők keltette Dean örvények létrejötte miatt a csapdákhöz eljutott cseppekben homogenizálódik a víz a fluoreszcensen jelölt molekulákkal.

A jövőbeli munkálatok során a céljaim között szerepel a rendszer stabilitásának javítása és további konfigurálása, ezáltal a számunkra megfelelő mérettartományba eső cseppek létrehozása, ezt követően pedig sejtek bejuttatása, csapdázása a cseppekben további vizsgálatokhoz. Távlati tervem továbbá a rendszer alkalmassá tétele, hogy a cseppekbe juttatott sejtszuspenziókat elszeparált körülmények között reagensoldattal tudjam keverni, megfigyelve a megváltozott kémiai környezetre adott válaszukat.

Kapcsolódó publikáció:

P. Hermann, Zs. Szomor, O. Hakkel, Z. Hajnal, P. Fürjes, Effects of hydrodynamic parameters of droplet formation in two-phase microfluidic structures, Lab-on-a-Chip Europe Conference, Rotterdam, The Netherlands, 2019

## 5.2. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Dr. Fürjes Péternek a kitartó és lelkes segítségét, útmutatását. Köszönettel tartozom Dr. Hajnal Zoltánnak, aki a számítógépes szimulációban nyújtott segítséget és Hermann Petrának, aki a laboratóriumban történő méréseknél segített. Emellett köszönet illeti Reichardt Andrást, aki biztatott és korrigálta a munkámat. Köszönöm a családomnak, akik munkám és tanulmányom során végig támogattak.



# Irodalomjegyzék

- [1] [http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/BME\\_ETT\\_BIOMEMS\\_LOC\\_2017.pdf](http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/BME_ETT_BIOMEMS_LOC_2017.pdf),(slide 27.), last access: 2019.10.22.
- [2] N.T. Nguyen, „Micromixers: Fundamentals, Design and Fabrication”, Elsevier, p. 22 (2011).
- [3] E. M. Purcell Citation, „Life at low Reynolds number,, Am. J. Phys., vol. 45, no. 3 (1977), doi: 10.1119/1.10903
- [4] W. Lee, L. M. Walker, Shelley L. Anna, „Role of Geometry and Fluid Properties in Droplet and Thread Formation Processes in Planar Flow Focusing”, Physics of Fluids, 1305 Walt Whitman Rd. Suite 300 Melville, USA, vol. 21, no. 3 (2009), doi:10.1063/1.3081407
- [5] S. L. Anna, H. C. Mayer, Microscale tipstreaming in a microfluidic flow focusing device, Physics of Fluids, 1305 Walt Whitman Rd. Suite 300 Melville, USA vol. 18, no. 12, p. 121512 (2006)
- [6] J. Eggers, „Nonlinear dynamics and breakup of free-surface flows”, Reviews of Modern Physics (1997), doi: 10.1103/Rev. Mod. Phys. 69, 865
- [7] Tóth Anna Borbála, „Csepp alapú mikroáramlási rendszerek tervezése és vizsgálata”, Pázmány Péter Katolikus Egyetem, [http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/TDK\\_TothAnnaBori.pdf](http://www.biomems.hu/sites/www.biomems.hu/files/TDK_TothAnnaBori.pdf), last access: 2019.10.22.
- [8] C. M. Zhao, C. Xia, Anton P. J. Middelberg, „Two-Phase Microfluidic Flows”, Chemical Engineering Science, Microfluidic Engineering, Kidlington, Oxford, U.K., vol. 66, no. 7, p. 1394–1411 (2011), doi:10.1016/j.ces.2010.08.038.
- [9] I. Shestopalov, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, „ Multi-step synthesis of nanoparticles performed on millisecond time scale in a microfluidic droplet-based system”, Lab Chip, vol. 4, nr.4 (2004), doi: 10.1039/b403378g
- [10] M. Abolhasani, C. W. Coley and K. F. Jensen, Multiphase Oscillatory Flow Strategy for in Situ Measurement and Screening of Partition Coefficients, Anal. Chem., 87, 21 (2015) pp. 11130-11136
- [11] K. Vijayakumar, Shelly Gulati, A. J. deMello, J. B. Edel, „Rapid cell extraction in aqueous two-phase microdroplet systems”, Chem. Sci., 1, 447-452 (2010), doi: 10.1039/c0sc00229a
- [12] H. Song, R. F. Ismagilov, „Millisecond Kinetics on a Microfluidic Chip Using Nanoliters of Reagents” , J. Am. Chem. Soc. 125, 47 (2003) pp. 14613-14619

- [13] D. Cottinet, F. Condamine, N. Bremond, A. D. Griffiths, P. B. Rainey, J. A. G. M. de Visser, J. Baudry and J. Bibette, „Lineage Tracking for Probing Heritable Phenotypes at Single-Cell Resolution”, *PLoS One*, vol. 11, e0152395. (2016), doi: 10.1371/journal.pone.0152395
- [14] P. B. Howell Jr, D. R. Mott, J. P. Golden, F. S. Ligler, „Design and evaluation of a Dean vortex-based micromixer”, *Lab. Chip*, vol. 4, no. 6, p. 663–669 (2004)
- [15] N. Nivedita, P. Ligrani, I. Papautsky, „Dean Flow Dynamics in Low-Aspect Ratio Spiral Microchannels”, *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 44072 (2017)
- [16] X. Feng, Y. Ren, H. Jiang, „An effective splitting-and-recombination micromixer with self-rotated contact surface for wide Reynolds number range applications”, *Biomicrofluidics*, vol. 7, no. 5 (2013)
- [17] S. Hossain, M. A. Ansari, A. Husain, K.-Y. Kim, „Analysis and optimization of a micromixer with a modified Tesla structure”, *Chem. Eng. J.*, vol. 158, no. 2, p. 305–314 (2010)
- [18] S. Wiggins, J. M. Ottino, „Foundations of chaotic mixing”, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 362, no. 1818, p. 937–970 (2004)
- [19] J. H. E. Cartwright, Mario Feingold, Oreste Piro, „An Introduction to Chaotic Advection”, *Kluwer Academic/Plenum Publishers*, New York (1999)
- [20] H. Song, M. R. Bringer, J. D. Tice, C. J. Gerdt, R. F. Ismagilov, „Scaling of mixing by chaotic advection in droplets moving through microfluidic channels.”, *Appl. Phys. Lett.* no. 83, p. 4664. (2003)
- [21] M. R. Bringer, C. J. Gerdt, H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, „Microfluidic systems for chemical kinetics that rely on chaotic mixing in droplets”, *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, vol 362. (2004), doi: 10.1098/rsta.2003.1364
- [22] H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, „A microfluidic system for controlling reaction networks in time”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, England, vol. 42, no. 7, p. 768. (2007), doi: 10.1002/anie.200390203
- [23] <https://wieweb.com/site/product-category/clewin-software>, last access: 2019.10.22.
- [24] Leelőssyné Tóth Eszter, „Részecske- és sejtranszport modellezése mikrofuidikai rendszerekben”, PhD disszertáció, Pázmány Péter Katolikus Egyetem [http://real-phd.mtak.hu/817/1/LeelC591ssynC3A9\\_TC3B3th\\_Eszter\\_PhD\\_dissz\\_EFOP\\_D0I\\_A.pdf](http://real-phd.mtak.hu/817/1/LeelC591ssynC3A9_TC3B3th_Eszter_PhD_dissz_EFOP_D0I_A.pdf), doi:10.15774/PPKE.ITK.2019.004
- [25] <https://www.zeiss.com/microscopy/int/products/light-microscopes/axio-vert-a1-for-materials.html>, last access: 2019.10.22.
- [26] M. Paz, W. Leigh, „Introduction to Finite Element Method”, *Integrated Matrix Analysis of Structures*, Springer US, p. 261–300. (2001)
- [27] <https://www.comsol.com/multiphysics/navier-stokes-equations>, last access: 2019.10.22.

- [28] K. J. Donovan, „Computational Fluid Dynamics Modeling of Two - Dimensional and Three - Dimensional Segmented Flow in Microfluidic Chips”, San Jose State University (2014), doi:10.31979/etd.3tzd-y6xm
- [29] <https://www.comsol.com/forum/thread/attachment/37361/The-level-set-methodfrom-MEMS-Module-5198.pdf>, last access: 2019.10.22.
- [30] Dr. F. Lajos, „Kenőanyag-tároló és -leadó képesség vizsgálata felújított alkatrészekenél”, A XXVII. Karbantartó Szimpóziumon elhangzott előadás szerkesztett változat, [http://epa.oszk.hu/00800/00892/00045/pdf/EPA00892\\_2010\\_05\\_18-21.pdf](http://epa.oszk.hu/00800/00892/00045/pdf/EPA00892_2010_05_18-21.pdf), last access: 2019.10.22
- [31] Y. Li, M. Jain, K. Nandakumar, „Numerical Study of Droplet Formation inside a Microfluidic Flow-Focusing Device”, Cain Department of Chemical Engineering, Louisiana State University (2012)
- [32] D. Conchouso, E. Rawashdeh, A. Arevalo, D. Castro, I. G. Foulds, „Simulation of a 3D Flow-Focusing Capillary-Based Droplet Generator” , King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, Saudi Arabia (2013)
- [33] L. Peng, M. Yang, S. S. Guo, W. Liu, X. Z. Zhao, „The effect of interfacial tension on droplet formation in flow-focusing microfluidic device”, Biomed Microdevices, vol. 13 (3) (2011), p. 559-64, doi: 10.1007/s10544-011-9526-6.
- [34] dr. O. Rosero, dr. L. Harsányi, dr. A. Szíjártó., „Akut mesenterialis ischaemia: biomarker egyenlő diagnózis?”, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, [https://docksci.com/acute-mesenteric-ischemia-do-biomarkers-contribute-to-diagnosis\\_5a8c0464d64ab237ddb6169.html](https://docksci.com/acute-mesenteric-ischemia-do-biomarkers-contribute-to-diagnosis_5a8c0464d64ab237ddb6169.html), last access: 2019.10.22.
- [35] [https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product\\_Information\\_Sheet/b4287pis.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/b4287pis.pdf), last access: 2019.10.22.
- [36] L. Yan, S. Li, J. Liu, J. Cheng, „Fluid mixing in droplet-based microfluidics with T junction and convergent–divergent sinusoidal microchannels”, Electrophoresis, vol. 39 (3), p.512-520 (2018), doi 10.1002/elps.201700374
- [37] C. Chen, Y. Zhao, J. Wang, P. Zhu, Y. Tian, M. Xu, L. Wang, X. Huang, „Passive Mixing inside Microdroplets Review”, Micromachines, vol. 9 (4), p. 160 (2018), doi: 10.3390/mi9040160

# Ábrák jegyzéke

1.1.	A <i>Kapilláris</i> - szám kiszámításához figyelembe vett paraméterek. . . . .	5
1.2.	Plateau-Rayleigh instabilitás . . . . .	6
1.3.	Leggyakrabban használt fluidikai cseppképző geometriák [8] . . . . .	7
1.4.	Mikrofluidikai rendszer kétlépcsős kémiai szintézis végrehajtására . . . . .	8
1.5.	Mikrofluidikai rendszer nagyteljesítményű sejtizoláció végrehajtására . . . . .	8
1.6.	Párhuzamos (A) és szekvenciális (B) laminációs és Tesla (C) keverők. [2] .	10
1.7.	Recirkulációs áramlás zárt térfogatban és csatornában . . . . .	10
1.8.	Kaotikus advekción zárt térfogatban és csatornában . . . . .	11
1.9.	Kaotikus advekción a csatornában mozgó cseppekben . . . . .	11
2.1.	A PDMS két komponense és a belőlük létrejövő térhálós polimer . . . . .	14
2.2.	A PDMS üveghez való kovalens kötésének kialakítása oxigénplazmás kezeléssel . . . . .	14
2.3.	Sötét látóterű mikroszkóp működési elve (inverz mikroszkópelrendezés esetén) . . . . .	15
2.4.	A térháló (mesh) finomítása a szűkületeknél . . . . .	16
3.1.	A CleWin-ben megrajzolt struktúra . . . . .	17
3.2.	A PDMS-ben kiöntött struktúra . . . . .	18
3.3.	A megvalósított egy oldaltámaszú cseppgenerálási struktúrák . . . . .	19
3.4.	Cseppgenerálás mikrofluidikai rendszerben a következő áramlási sebességek mellett: víz: $0.1 [\mu\text{l}/\text{s}]$ olaj: $0.3 [\mu\text{l}/\text{s}]$ . . . . .	20
3.5.	Cseppgenerálás mikrofluidikai rendszerben a következő áramlási sebességek mellett: víz: $0.1 [\mu\text{l}/\text{s}]$ olaj: $0.4 [\mu\text{l}/\text{s}]$ . . . . .	21
3.6.	A cseppátmérő áramlási paramétereiktől való függése . . . . .	22
3.7.	Cseppképződés folyamata három dimenziós modellben . . . . .	24
3.8.	A 2D-s elrendezés geometriája . . . . .	25
3.9.	Cseppképződés folyamata a szimmetria alkalmazásával $\phi = 10$ esetén . . . . .	25
3.10.	Cseppképződés folyamata a szimmetria kivétele után ( $\phi = 10$ ) . . . . .	26
3.11.	Cseppátmérő változása a felületi feszültség függvényében . . . . .	27
3.12.	Cseppátmérő változása az olajsebesség függvényében . . . . .	28
4.1.	Cseppek nélküli folyadékmozgás . . . . .	31
4.2.	A csapdába esett cseppek és a körülöttük lévő áramlás ( <i>Zeiss Axio IC m1</i> ) . . . . .	31
4.3.	A cseppleszakadás keltette örvény . . . . .	32
4.4.	A kép minőségének romlása az alacsony fotomszám miatt ( <i>Zeiss Axio 512</i> ) . . . . .	33
4.5.	Dean örvények kialakulása a kanyarulatoknál . . . . .	33
4.6.	A csatornában lévő keveredés szemléltetése . . . . .	34
4.7.	A mesh finomítása az elfordulás pereménél . . . . .	35
4.8.	A forgás keltette hatás a részecskékre . . . . .	36
4.9.	Keveredés kezdeti sebesség esetén . . . . .	36