



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



**FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ
ENERGETICKÝ ÚSTAV**

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING
ENERGY INSTITUTE

MIKROFLUIDICKÁ ZAŘÍZENÍ

MICROFLUIDIC DEVICES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

MARTIN STEHLÍK

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. PAVEL RUDOLF, Ph.D.

BRNO 2015

Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství

Energetický ústav

Akademický rok: 2014/15

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

student(ka): Martin Stehlík

který/která studuje v **bakalářském studijním programu**

obor: **Základy strojního inženýrství (2341R006)**

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma bakalářské práce:

Mikrofluidická zařízení

v anglickém jazyce:

Microfluidic devices

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Mikrofluidická zařízení se stávají stále častější součástí diagnostických přístrojů a léčebných pomůcek. Cílem je miniaturizace zařízení i úspora z hlediska množství dávkovaných chemikálií. Návrh mikrofluidických zařízení přináší ovšem problémy z hlediska mechaniky tekutin. Jedním z nich je snížená účinnost směšování vlivem neexistence turbulentního proudění v mikroměřících.

Cíle bakalářské práce:

Cílem je popsat mikrofluidická zařízení používaná při léčbě nemocí (např. cukrovka, rakovina) a v diagnostických zařízeních a soustředit se na mikrofluidické směšovače, popsat jejich principy, konstrukční řešení a způsoby výroby.

Seznam odborné literatury:

- [1] Karniadakis, G., Beskok, A., Aluru, N.: Microflows nad nanoflows, Springer, 2005
- [2] Lee, C.Y., Chang, C.L., Wang, Y.N., Fu, L.M.: Microfluidic mixing: a review, Int J Mol Sci. 2011; 12(5): 3263–3287
- [3] Capretto, L., Cheng, W., Hill, M., Zhung, X.: Micromixing within microfluidic devices, Top Curr Chem (2011) 304: 27–68

Vedoucí bakalářské práce: doc. Ing. Pavel Rudolf, Ph.D.

Termín odevzdání bakalářské práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2014/15.

V Brně, dne 21.11.2014



J. Pospíšil

doc. Ing. Jiří Pospíšil, Ph.D.
Ředitel ústavu

J. Katolický

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.
Děkan

Abstrakt

Bakalářská práce se zabývá problematikou míchání kapalin v zařízeních s mikrorozměry a jejich výrobou. První část práce je zaměřena na problematiku Reynoldsova, Pécletova a Strouhalova čísla. V druhé části jsou popsány mikromíchadla a jejich rozdělení. Závěrečná část se věnuje konkrétním příkladům výroby mikrofluidních zařízení.

Abstract

The bachelor's thesis deals with the phenomenon of mixing fluid in an equipment with micro scale and its production. The first part is dedicated to describe Reynolds, Peclet and Strouhal number. The second part describes micromixers and their distribution. The final part deal's with specific examples of manufacturing microfluidic devices.

Klíčová slova

Mikrofluidika, Reynoldsovo číslo, Pécletovo číslo, Strouhalovo číslo, mikromíchadla, výroba mikrofluidních zařízení

Key words

Microfluidics, Reynold's number, Peclet number, Strouhal number, micromixers, manufacturing microfluidic devices

Bibliografická citace mé práce:

STEHLÍK, M. *Mikrofluidická zařízení*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2015. 35 s. Vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Pavel Rudolf, Ph.D..

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Mikrofluidická zařízení“ vypracoval samostatně pod vedením doc. Ing. Pavel Rudolf, Ph.D. a s použitím odborné literatury uvedené v seznamu.

V Brně dne:

Martin Stehlík

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych chtěl tímto velmi poděkovat svému vedoucímu práce panu doc. Ing. Pavlu Rudolfovi, Ph.D. za výborné vedení, vstřícnost, ochotu a pomoc. Dále bych chtěl poděkovat všem, kteří mi byli při vypracování této bakalářské práce nápomocni.

Obsah

1. Úvod.....	14
2. Potřebné veličiny	15
2.1 Reynoldsovo číslo	15
2.2 Pécletovo číslo	15
2.3 Strouhalovo číslo.....	15
3. Mikromíchadla	16
3.1 Pasivní míchání	16
3.1.1 T-tvar a Y-tvar.....	17
3.1.2 Paralelní laminace	17
3.1.3 Sekvenční laminace.....	18
3.1.4 Zaměřování proudu	19
3.1.5 Míchače s chaotickým prouděním	20
3.1.6 Staggered Herringbone Mixer (SHM)	20
3.1.7 Vícefázová mikrofluidika a (mikro) kapičkové mísiče.....	22
3.2 Aktivní míchání.....	23
3.2.1 Narušování tlakového pole.....	23
3.2.2 Elektrokinetická nestabilita (EKI).....	24
3.2.3 Dielektroforézní nestabilita	25
3.2.4 Elektrosmáčecí otřesy (EWOD).....	25
3.2.5 Magneto-hydrodynamické mísiče (MHD)	25
3.2.6 Ultrazvukové mísiče.....	26
3.2.7 Jiné typy aktivního míchání	26
4. Výroba mikrofluidních zařízení	28
4.1 Fotolitografie	28
4.2 Mikroopracování laserem	29
4.3 Ražení za tepla	29
4.4 Vstříkování	29
4.5 Computer Numerical Control (CNC) mikroobrábění	30
4.6 Lehká litografie	30
4.7 Metrologie	31
4.7.1 Metoda skenování	31
4.7.2 Optické metody	32
5. Závěr	33
Seznam použitých zdrojů.....	34

1. Úvod

Práce se zabývá mikrofluidikou a mikrofluidními zařízeními. Mikrofluidika je obor zabývající se manipulací tekutin v kanálcích o rozměrech cca 5–500 μm . Těmito kanálky proudí v řádech mikrolitrů až fentolitrů tekutiny. Mikrofluidická zařízení jsou využívána pro své velké výhody, což jsou především malé rozměry zařízení a nutnost malého množství vzorku k analýze. Proto jsou využívána v mnoha oborech, jejichž počet se stále rozšiřuje v závislosti na vývoji nových zařízení a metod. V současnosti jsou nejvíce využívána např. v chemii, medicíně, biologii. Další vývoj je zaměřen na rozšíření funkcí a přesnost. Cílem výzkumu je vytvoření tzv. lab-on-chipu, který umožní přípravu vzorku jeho zpracování a následnou analýzu v jednom zařízení.

V úvodní kapitole jsou uvedeny důležité fyzikální veličiny, výpočetní vztahy a jejich význam pro proudění kapaliny v mikrofluidních zařízeních. Hlavní část práce je věnována problematice mikromíchadel, používaných v současné době, což je hlavním cílem této práce. Jsou rozdělena podle aktivního (dodávání externí energie) a pasivního přístupu k míšicímu procesu. Je charakterizována jejich konstrukce a výhody a nevýhody při praktickém využití. V poslední části se práce zabývá výrobou a metodami výroby mikrofluidních zařízení. Je uvedena náročnost z hlediska konstrukce, časová náročnost na výrobu a kvalita výsledného povrchu. Jsou zde zmíněny materiály, které se při výrobě používaly dříve a které se používají nyní.

2. Potřebné veličiny

Proudění uvnitř mikromíchadel je obvykle charakterizováno podle tří bezrozměrných veličin: Reynoldsova, Pécletova a Strouhalova čísla.

2.1 Reynoldsovo číslo

Reynoldsovo číslo je definováno:

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot D_h}{\mu} = \frac{v \cdot D_h}{\nu} \quad (1)$$

ρ – hustota kapaliny [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$], v – rychlost kapaliny v kanálku [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$], D_h – hydraulický průměr [m], μ – dynamická viskozita [$\text{Pa}\cdot\text{s}$], ν – kinematická viskozita [$\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$], Re – Reynoldsovo číslo [-] [1]

Reynoldsovo číslo nám udává, zda bude proudění turbulentní nebo laminární. Pokud je $Re > 2320$ jedná se o proudění turbulentní. Pokud je $Re < 2320$ jedná se o proudění laminární. V mikrofluidice se Re pohybuje řádově v jednotkách až stovkách, proto uvažujeme pouze laminární proudění. [1]

2.2 Pécletovo číslo

Pécletovo číslo je definováno:

$$Pe = \frac{v \cdot L}{D} \quad (2)$$

v – rychlost kapaliny [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$], L – charakteristická délka kanálku [m], D – koeficient difuze [$\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$], Pe – Pécletovo číslo [-] [1]

Pécletovo číslo je měřítkem advekce a difuze při mísení pracovních látek. Advekce převládá při vyšších Pe . [1]

$Pe < 0,01$	- převládá difuze
$0,001 < Pe < 104$	- projevuje se difuze i advekce (v určitém poměru)
$Pe > 104$	- převládá advekce

2.3 Strouhalovo číslo

Strouhalovo číslo je definováno:

$$St = \frac{D_h \cdot f}{v} \quad (3)$$

D_h – hydraulický průměr [m], f – frekvence vytváření vírů [Hz], v – rychlost kapaliny [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$], St – Strouhalovo číslo [-] [1]

Strouhalovo číslo je většinou spojováno s aktivním mícháním. Při ustáleném proudění platí, že $St = 0$. [1]

3. Mikromíchadla

Poslední dvě desetiletí se výzkum mikrofluidního míchání zabývá výhodami, které vyplývají z jedinečného chování tekutin v mikroměřítku. Avšak je zde také celá řada nevýhod, kvůli neexistenci turbulentního proudění. Stále více tekutin je testováno v mikrofluidním prostředí a tím se poskytují možnosti dalšího zpracování. U turbulentního proudění dochází k lepšímu míchání, ale díky malým rozměrům a lépe předvídatelnému laminárnímu proudění se kontrola a rychlost míchacího procesu stále zlepšuje. Tyto výhody mohou být použity u rychlých kinetických reakcí nebo pro řešení nestabilních meziproductů látek. Rychlé mísení je zároveň cenná výhoda na výrobu koloidních systémů nebo nanočástic. Také je umožněno zachycování nestabilních meziproductů během rychlé chemické nebo biochemické reakce.

Další výhodou mikrofluidních systémů je možnost sledování a kontroly probíhající reakce přidáním činidel v přesných časových intervalech během reakčního procesu. Díky mikroměřítku je pro analýzu a reakce zapotřebí malé množství vzorků. Toto je velká výhoda při práci se vzácnými nebo cennými vzorky. Malé množství je také velkou výhodou při manipulaci s nebezpečnými látkami a chemickými reakcemi.

Mikrofluidické systémy se také v poslední době zabývají chemickými a biologickými procesy, jako například syntézou biomolekul, systémy pro aplikaci léků nebo diagnostické testy. Mikrofluidická zařízení jsou schopna vytvářet vysoce monodisperzní kapičky a zabránit vzájemnému splynutí dvou kapiček za použití nemísitelných kapalin nebo plynů. Mikrofluidika je velmi zajímavá také díky tomu, že dokáže zacházet s jednou kapičkou, ovládat ji a analyzovat.

Míchání v makro-měřítku je realizováno většinou turbulentním prouděním (zamíchání čaje po přidání cukru lžičkou), kde je velké Reynoldsovo číslo. Avšak v mikro-měřítku je toto číslo příliš malé na to, aby zde docházelo k turbulentnímu proudění, a proto se uvažuje pouze laminární proudění. Míchání v mikro-měřítku je rozděleno do dvou základních podskupin: pasivní a aktivní. [1] [2] [3] [4] [5] [6]

3.1 Pasivní míchání

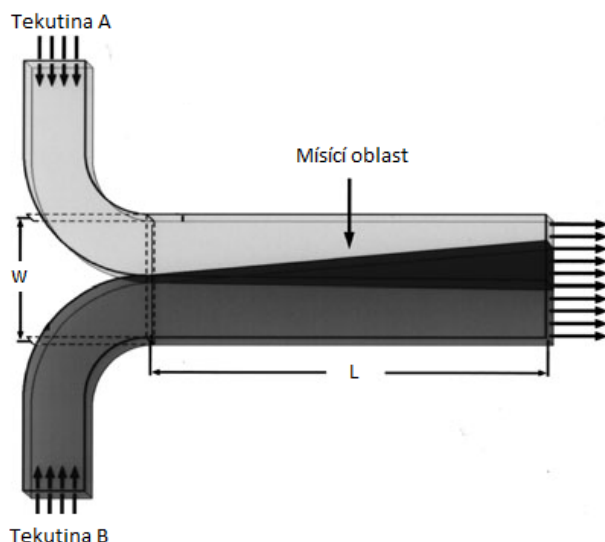
Pasivní míchání spoléhá na energii uvnitř proudění, která je daná tvarem a konstrukcí kanálku. Tyto konstrukce nemají žádné pohyblivé části a nevyžadují žádnou externí energii. Tato zařízení jsou navržena tak, aby docházelo k míchání za pomoci geometrie kanálku. Základní princip je rozdělení toku kapaliny do dvou dalších toků. Tím se zvětší jejich kontaktní plocha a sníží délka difuze. Zároveň se v ohybech vytvoří rotující proud (vír), který pomáhá při promíchání. Úpravou konstrukce lze také manipulovat s laminárním prouděním a tím dosáhnout zvýšení advekčního chaosu. Tato úprava je charakterizována kratší difuzí, která zlepšuje míchání. Principy pasivního míchání jsou například:

- metody pasivního míchání jsou:
- T-tvar a Y-tvar
- paralelní laminace
- sekvenční laminace
- zaměřování proudu
- míchače s chaotickým prouděním
- vícefázová mikrofluidika a kapičkové mísiče

[1] [2] [3]

3.1.1 T-tvar a Y-tvar

Nejjednodušší konstrukce mikro-míchadel je T a Y tvar kanálků. Principem míchání dvou látek v tomto typu konstrukce je spojení dvou proudů kanálku do jednoho, kde jsou následně vzájemným kontaktem promíchány. Avšak díky jednoduché konstrukci je míchání závislé na difuzivitě látek a rozhraní mezi nimi. Účinnost míchacího procesu lze zvýšit úpravou kanálku, jako například přidáním překážky nebo zdrsněním stěn kanálků. Snížení potřebného času k promíchání, lze také dosáhnout zvýšením rychlosti tekutiny nebo zúžením kanálku. Tím dosáhneme vyššího Reynoldsova čísla a zkrácení délky difuze. [1] [2] [3]



Obr. 1

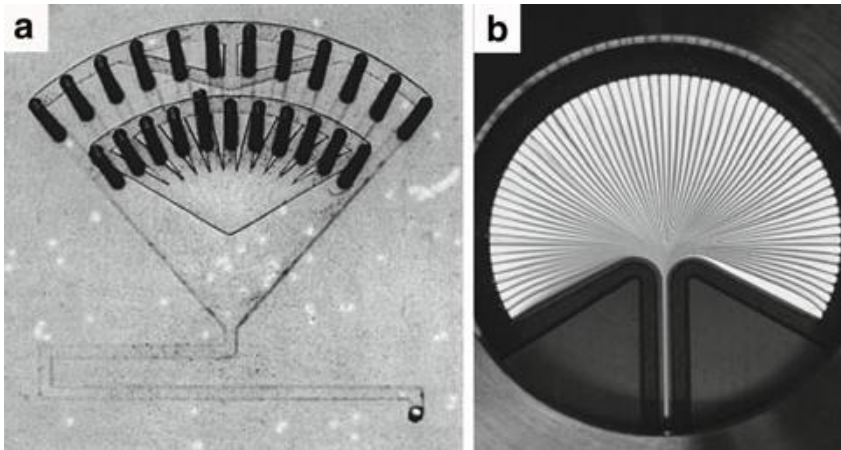
T-tvar se dvěma vstupy, kde se smíchávají dvě tekutiny (A a B). L je délka kanálku a w je šířka [1]

3.1.2 Paralelní laminace

Paralelní laminace je vylepšení T a Y tvaru využitím složitější konstrukce. Rozdělením základního přívodního proudu do n podproudů a jejich opětovného spojení do jednoho proudu, se vylepší míchací proces. U tohoto typu mísiců se mísící proces zlepšil v závislosti na snížení délky difuze a zvětšení plochy pracovních látek. Paralelní laminace se dá dosáhnout dvěma způsoby uspořádání přívodů. Tyto dvě uspořádání jsou známé pod názvy bifurkace a interdigitální uspořádání.

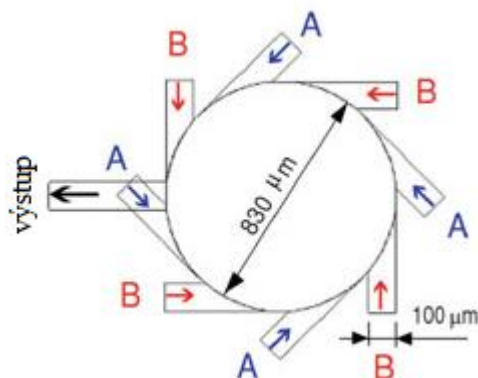
Bifurkace se vyznačuje střídavým uspořádáním přívodů. Tyto přívody jsou spojeny přes inverzní bifurkační kanál, na který dále navazuje složený mísící kanál, ve kterém dochází k samotnému mísení. Využitím této konfigurace bylo dokázáno, že mísení jsou dokončena za 100 ms, avšak 95% míchání je dokončeno za 40 ms.

Paralelní tok interdigitálním typem kanálku je používanějším konceptem než bifurkace. Je podobný jako bifurkace, ale na rozdíl od bifurkace je tento typ založený na tlakové ztrátě. K tlakové ztrátě dojde po propojení více kanálků do jednoho a tím dojde ke snížení délky difuze (viz obr. 2 – b). [1] [2] [3]



Obr. 2
Zařízení využívající paralelní laminaci
(a) bifurkace
(b) interdigitální uspořádání [1]

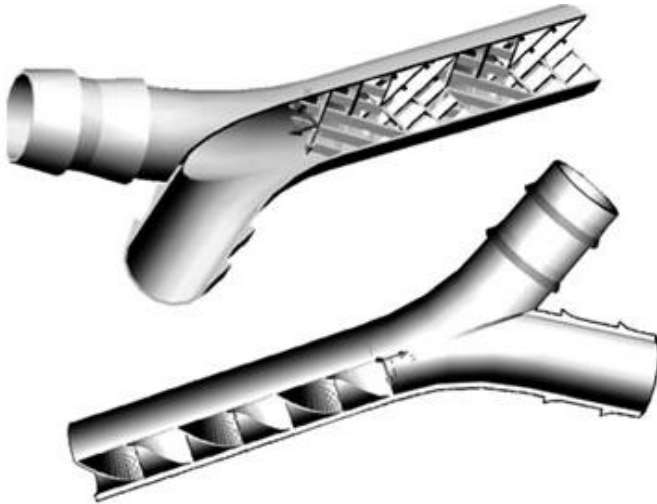
Další zajímavý koncept je kruhový mísič, který je založen na několika vstupech. Tyto vstupy jsou umístěny téměř tečně na kruhovou směšovací komoru. Po vstříknutí tekutiny do vstupů se díky vlastní rotaci kapaliny vytvoří vír. Tento typ mísiče měl vynikající výkonnost při nízkých ($Re=4$) i při vysokých ($Re=150$) Reynoldsových číslech. [1]



Obr. 3
Schéma kruhového mísiče – A a B vstupy tekutiny
[1]

3.1.3 Sekvenční laminace

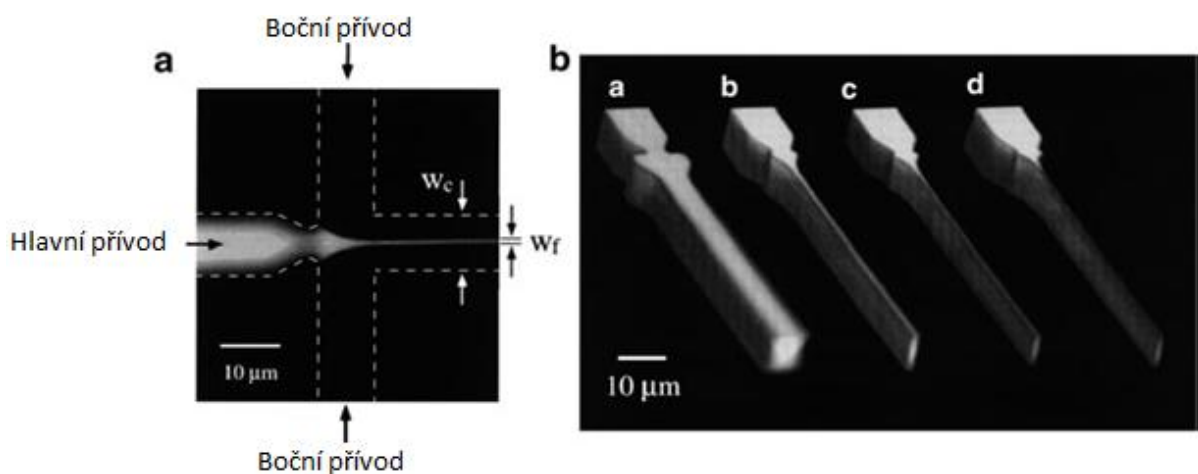
Stejně jako paralelní laminace používá sekvenční laminace ke snížení potřebného mísičího času zvětšení plochy pracovních látek a snížení délky difuze. Tato metoda je známa pod zkratkou SAR (split-and-recombine). Rozdíl mezi těmito typy je v metodě potřebné k dosažení laminace kapaliny. Již z názvu plyne, že podstatou laminace je po sobě jdoucí rozdělování a opětovné spojování proudů. Toho lze dosáhnout vložím šikmých prvků do kanálku. Její největší účinnost je při malých Reynoldsových číslech. Nevýhodou SAR je náročnost výroby zařízení, kde je požadována 3D struktura. [1] [2] [3] [4]



Obr. 4
Průřez kanálkem využívající principu sekvenční laminace [1]

3.1.4 Zaměřování proudu

Další způsob, jak zkrátit čas potřebný k promíchání, je pomocí hydrodynamického zaměřování. Základní konstrukcí tohoto zařízení jsou tři vstupy s pracovními látkami. Hlavní látka je přiváděna prostředním přívodem a do bočních vstupů proudí vedlejší tekutiny. Boční proudy omezují pohyb látky uprostřed. Tím je dosažen menší paprsek látky s tenčí šířkou laminace. Šířka tohoto paprsku závisí na poměru hlavního průtoku a bočních proudů. Čím větší je rozdíl průtoků, tím je menší paprsek hlavní látky. Šířka proudu je velice důležitá na míchací čas. Užší paprsek hlavní kapaliny znamená kratší čas na promíchání. Zaměřený proud je funkcí relativní rychlosti těchto tří vstupů. Změnou relativní rychlosti průtoku bočních proudů lze nasměrovat prostřední proud hlavní kapaliny do zvoleného výstupu. Ovládání relativní rychlosti těchto tří proudů se děje za pomoci různých tlakových zařízení nebo čerpadel (například injekčních pump). [1] [2] [3] [6]

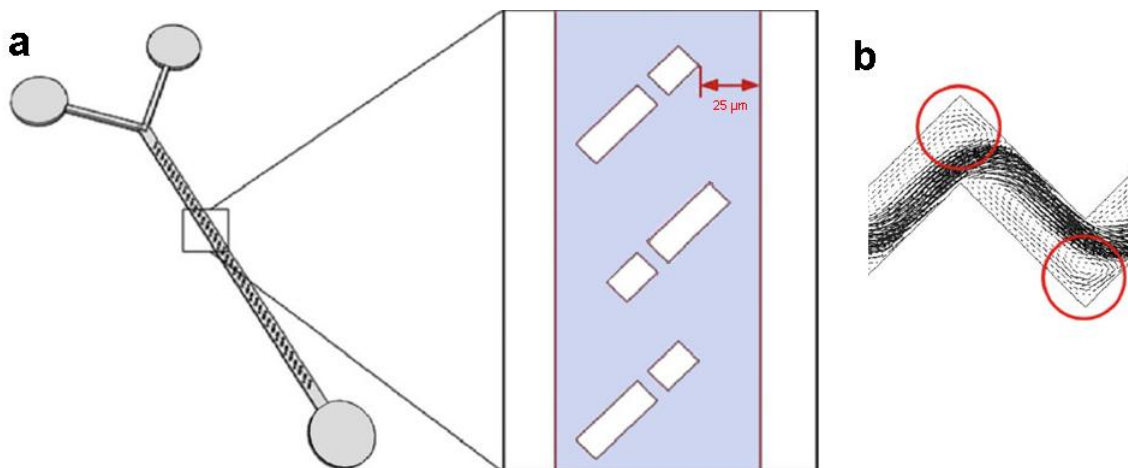


Obr. 5
(a) Vlevo je přiváděna hlavní látka, nahoře/dole je boční přívod vedlejších tekutin. W_c je šířka kanálku a W_f je šířka paprsku
(b) Různé šířky paprsků [1]

Klasické zaměřování proudu se odehrává pouze horizontálně. Různí autoři navrhli zařízení, které bylo schopné zaměřit vzorek jak v horizontálním tak ve vertikálním směru. Avšak k zhotovení takového zařízení bylo nutné použití složitých metod, jako je například vícestupňová fotolitografie, což vedlo ke zvýšení nákladů. [1] [2] [3] [6]

3.1.5 Míchače s chaotickým prouděním

V předchozích metodách docházelo k proudění pouze ve směru proudu a nedocházelo k příčnému přenosu látky. U chaotického proudění však k příčnému přenosu látky dochází. Tento příčný přenos látky způsobí exponenciální růst kontaktní plochy mezi pracovními látkami, a tím se výrazně zlepšuje účinnost samotného mísení. Příčný přenos látky může být dosažen ve 2D zahnutém nebo ve 3D stočeném kanálku a vložením překážek na stěnu kanálku. Překážky mohou být vloženy do stěn nebo do samotného kanálku. Překážky mění směr proudění a tím vytváří víry, které způsobí příčný přenos jedné látky do druhé. Tyto překážky se však používají jen při vyšších hodnotách Reynoldsova čísla ($Re > 100$), protože při nižších hodnotách Re se příčný přenos netvoří nebo velice málo. [1] [2] [3]



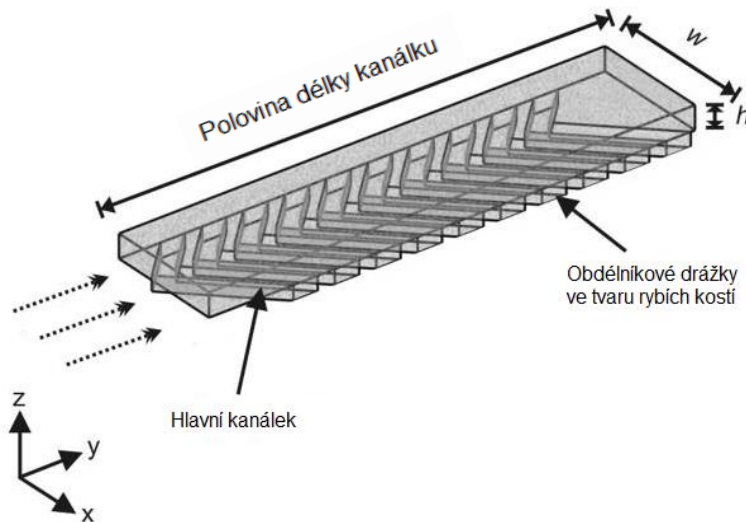
Obr. 6

- (a) Míchač s chaotickým prouděním
- (b) Vzniklé víry v záhybech [1]

3.1.6 Staggered Herringbone Mixer (SHM)

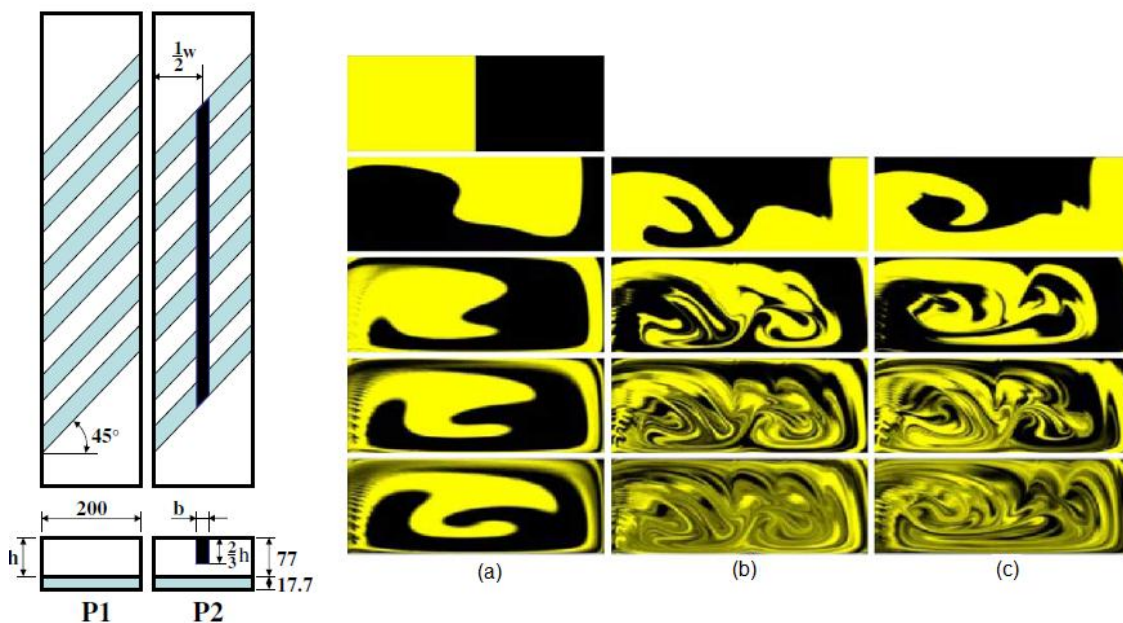
SHM je v mikrofluidice velice elegantní a jednoduché řešení mísení kapalin, jehož výroba není náročná. Skládá se z obdélníkových drážek ve tvaru rybích kostí (herring=slaneček). Tyto drážky způsobí příčné proudění, což má za následek proti sobě se otáčející dva proudy (víry) v celé délce kanálku (viz obr. 11 – a). Drážky jsou zasazeny zhruba v jedné třetině výšky kanálku. Kapaliny cestují z jedné drážky do druhé, a tím z jednoho proudění do druhého. Tímto systémem dojde k velice efektivnímu mísení.

Kromě jednoduché výroby je také jednoduché použití. Má také velmi efektivní mísení při trvalém průtoku. [7] [8] [9]



Obr. 7
Schéma SHM [8]

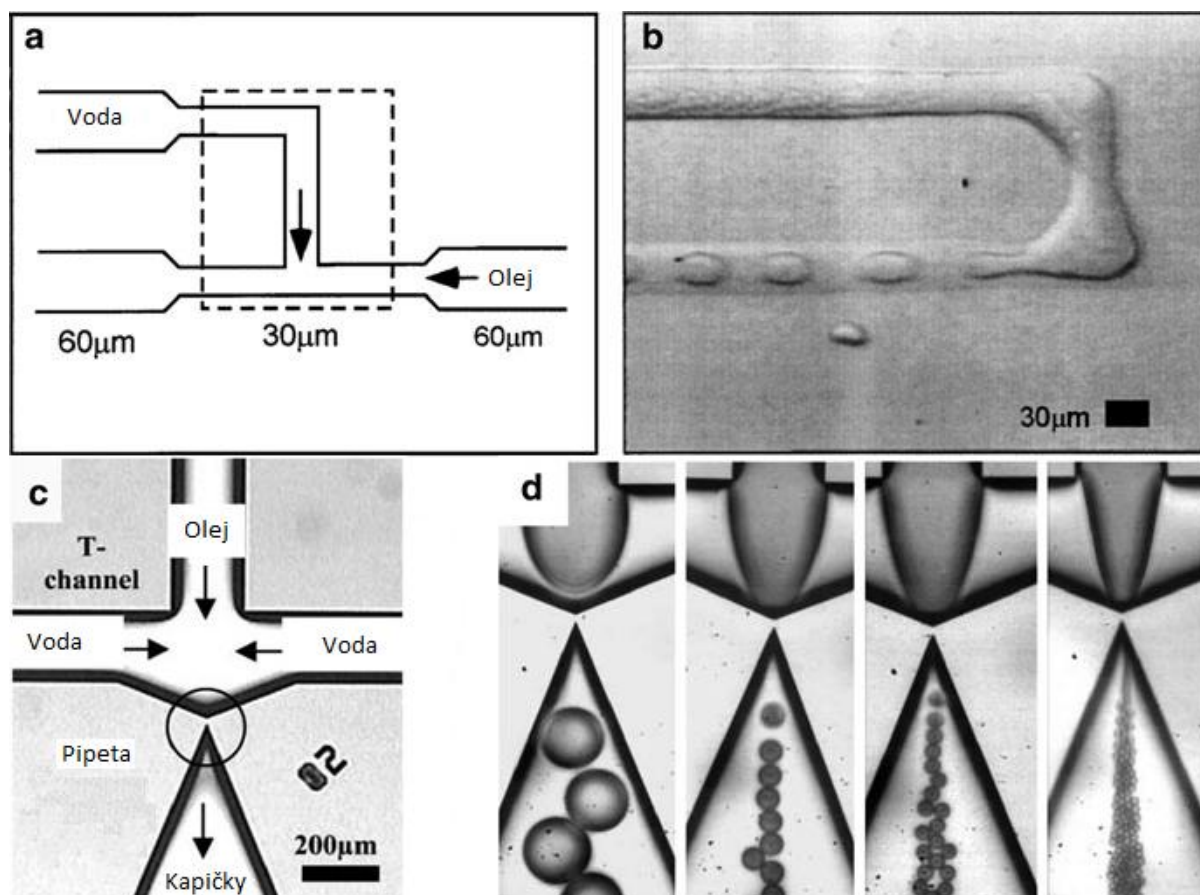
Vložené bariéry (barrier-embedded micromixer) – BEM je vylepšení SHM. BEM se skládá ze stejných obdélníkových drážek, ale na vrchní části je umístěná bariéra. Tato bariéra vytváří dva souběžně rotující proudy, které zlepšují míchání. BEM může být tvořen ze dvou jednotek (P1 a P2 – viz obr. 11). Pokud použijeme na promísení pouze jednotku P1, tok se bude otáčet pouze kolem eliptického bodu, a tím nedojde ke zlepšení mísení během procesu. Když se použijí jednotky P1 a P2, které jdou symetricky po sobě, dojde k výraznému zlepšení mísení, protože bariéra umístěná na horní části kanálku vytvoří další proudy. Jestliže se jednotky P1 a P2 střídají náhodně, nedojde ke zlepšení (viz obr. 11 – c). [7] [8] [9]



Obr. 8
Vlevo pohled z vrchu P1 bez bariéry, P2 s bariérou
Vpravo průběh mísení u jednotlivých kanálků
(a) použití pouze jednotky P1
(b) Jednotky P1 a P2 jdoucí symetricky po sobě
(c) Jednotky P1 a P2 jdoucí náhodně po sobě [9]

3.1.7 Vícefázová mikrofluidika a (mikro) kapičkové mísiče

Kapičky v mikrofluidice mohou být vytvořeny mnoha způsoby, jako například elektrickým polem, jehlami nebo tryskami. Nejvíce používaná metoda generování kapiček však spoléhá na nestabilní tok mezi nemísitelnými tekutinami, které vedou k tzv. vícefázovému proudění. Každý tok se skládá z více jak jedné fáze. Příklady vícefázové tekutiny je emulze a pěna. Výsledkem tradičních metod mísení nemísitelných kapalin je směs polydisperzních kapiček (za použití emulgátorů). [1] [2] [3]

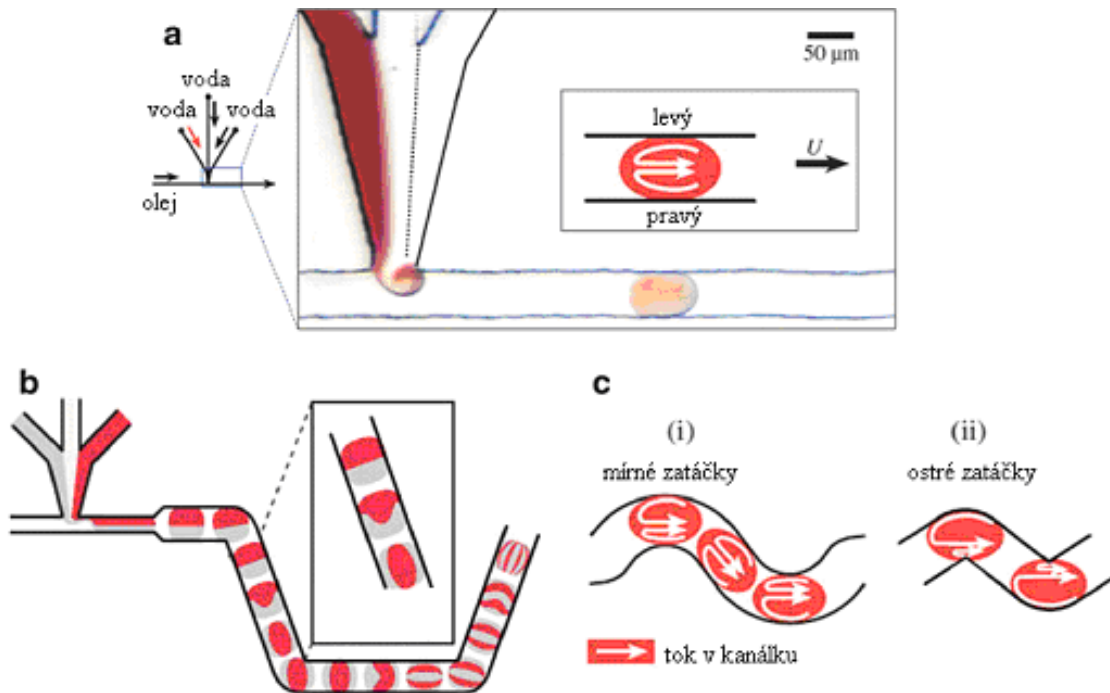


Obr. 9

Mechanismus tvorby kapiček za pomoci nestabilního toku mezi nemísitelnými kapalinami [1]

V mikrofluidních zařízeních je vícefázový tok vytvořen kontaktem dvou (nebo více) nemísitelných kapalin. V závislosti na působení povrchových a viskozních sil vznikne vícefázové proudění, které může mít různé podoby, jako například zavěšené kapky nebo kapky zaplňující celý kanálek. Kromě sil vyvolaných mezi kapalinami hraje také důležitou roli v procesu mísení geometrie kanálku a fyzikální vlastnosti. V obecné rovině platí, že intenzita mísení kapiček je zvýšena snížením délky difuze a kontaktu mezi tekutinami. Navíc kontakt mezi povrchem kapiček a stěnami kanálku vytváří recirkulační proudění. Když je kapička přepravena skrz přímý kanál, jsou tyto proudy vytvářeny v obou polovinách kapičky a skládají se ze dvou proti sobě jdoucích proudů (viz obr. 7 – a). Tento proud poskytuje promíchání obou polovin. Avšak při větším přenosu kapaliny skrz kanálek se neaktivují obě části a tím zůstávají oddělené a nepromíchané. V zájmu vytvoření advekčního chaosu v celém

objemu je zapotřebí změnit geometrii kanálku tak, aby se tekutina roztáhla a složila do kapiček. [1] [2] [3]



Obr. 10
Míchání uvnitř kapiček [1]

3.2 Aktivní míchání

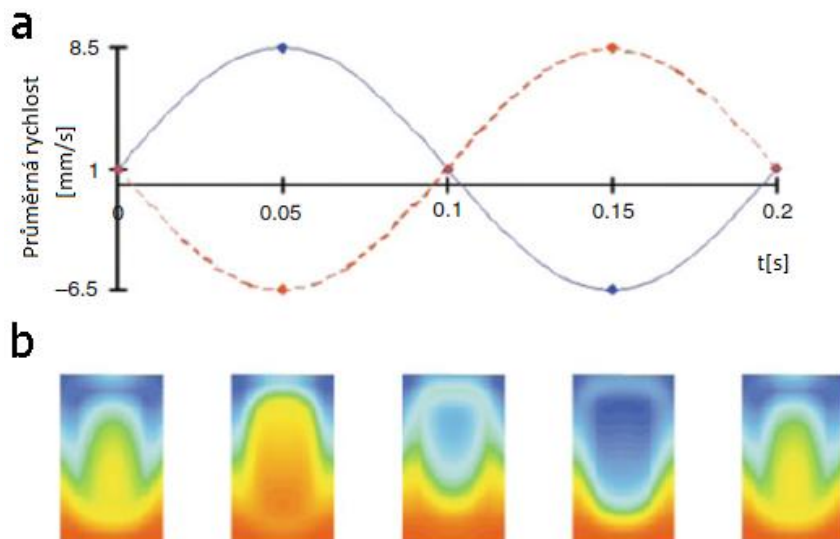
Aktivní míchání spoléhá na externí energii, která zavádí rychlostní gradienty v míchaných látkách, a tím dochází k míchání. Principy aktivního míchání jsou například:

- narušování tlakového pole
- elektrokinetická nestabilita
- dielektroforezní nestabilita
- elektrosmáčecí otřesy
- magneto-hydrodynamické mísiče
- ultrazvukové mísiče
- jiné typy aktivního míchání

[1] [2] [3]

3.2.1 Narušování tlakového pole

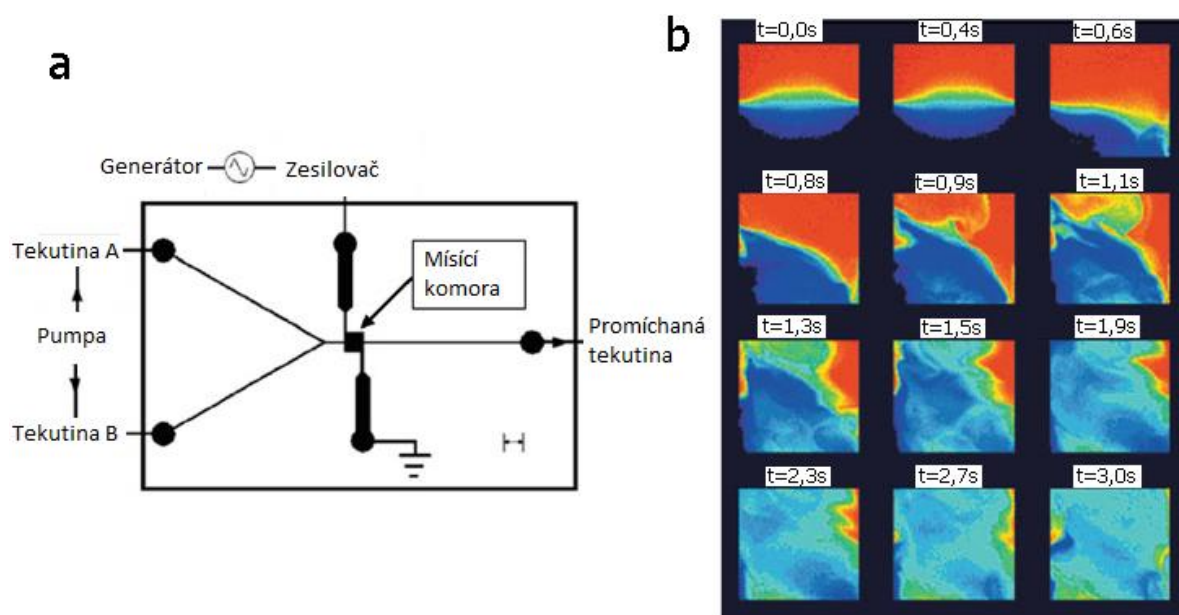
Jedná se o nejjednodušší způsob aktivního míchání. V této metodě vznikají poruchy proudu v samotném proudění vlivem pulzující rychlosti. Výsledné prolínání a difuze látek způsobí chaotickou konvekci, čímž dojde ke smísení látek. Použitím klasického T-tvaru kanálku a pomocí integrovaných mikropump se vstupní rychlost bude střídavě zvyšovat a snižovat (pulzující rychlost). Tím dojde k vytvoření pulzujícího toku. Touto metodou se dají velice efektivně promíchat tekutiny při nízkých Reynoldsových číslech (0,3–2,55). Také bylo prokázáno, že když oba vstupy pulzují současně, zvětší se plocha mezi mísenými látkami. Tím dojde k lepšímu promíchání. Ještě bylo zjištěno, že nejlepšími výsledky se dosáhne, když má pulz rozdíl fází 180°. [1] [2] [3]



Obr. 11
(a) Graf ukazuje pulz s rozdílem fází 180°
(b) Pulzace tekutin v kanálku [1]

3.2.2 Elektrokinetická nestabilita (EKI)

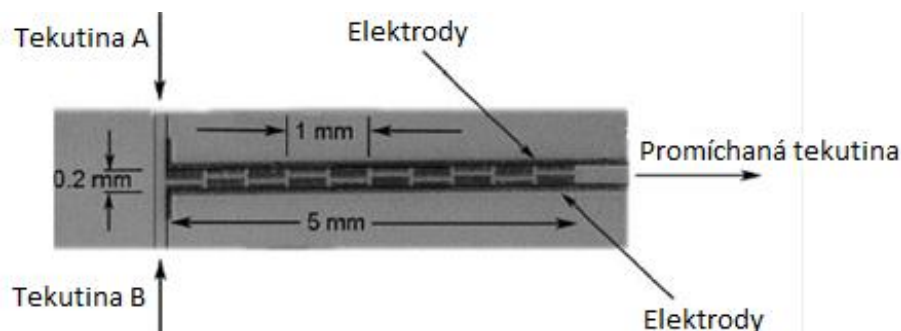
Elektrokinetická nestabilita (nebo rušení) využívá proměnlivého elektrického pole, a tím vyvolá míchání v kanálkách nebo komorách. Mění se elektrické pole způsobí rychlé změny v pracovní ploše tekutiny. Touto změnou se tekutina promíchá i při velice nízkých hodnotách Reynoldsova čísla ($Re < 1$). Nedávno bylo zjištěno, že tento typ aktivního míchání lze zkombinovat s pasivním mícháním použitím rozdílné geometrie kanálku. Tím se vytvoří sekundární tok. Výsledky prokázaly, že při použití kanálku o délce 10 mm T-tvaru s kombinací aktivního a pasivního míchání lze dosáhnout účinnosti z 50% na 90%. [1] [2] [3]



Obr. 12
(a) Tekutiny A a B jsou pomocí pumpy dopravovány do mísací komory, kde jsou v důsledku elektrického pole míseny
(b) Změny v ploše tekutin a jejich vzájemné mísení [1]

3.2.3 Dielektroforézní nestabilita

Dielektroforéza je jev, při kterém je polarizace částic vyvolaná nerovnoměrným elektrickým polem. Polarizované částice se mohou pohybovat od nebo k elektrodě v závislosti na zvoleném elektrickém poli. Společným propojením pohybujících se částic s geometrií kanálku způsobíme advekční chaos, který vede k dokonalému a velice efektivnímu mísení látek. [1] [2] [3]



Obr. 13

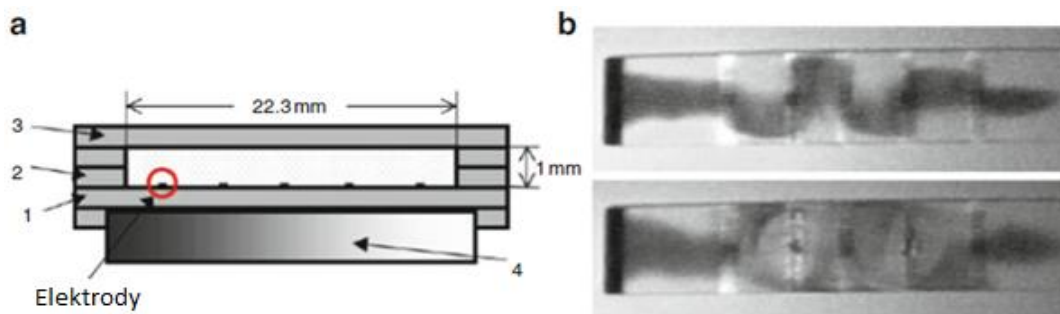
Schéma přístroje využívající dielektroforézní nestabilitu [1]

3.2.4 Elektrosmačecí otřesy (EWOD)

Aktivní způsob jak vyvolat míchání kapiček je elektrosmačecí dielektrika (electrowetting). EWOD závisí na ovlivnění povrchového napětí kapky v závislosti na změnách elektrického pole. Díky jevu EWOD se kapičky s různým obsahem mísených látek mohou spojit za pomoci elektrického pole. Po jejich spojení dojde k samovolné difuzi a tím se vzájemně promísí. Nevýhodou tohoto způsobu je pomalé promíchání. [1] [2] [3]

3.2.5 Magneto-hydrodynamické mísiče (MHD)

Tyto mísiče pracují na principu Lorentzových sil v elektrolytickém roztoku. MHD využívají pole elektrod uložených ve stěnách kanálku, které vytváří proud v mísené látce tak, že se střídá potenciál na elektrodách. Spojením tohoto elektrického pole s magnetickým polem se vytvoří Lorentzova síla. Celkový tok vytvořený deformací a zvětšením kontaktní plochy zvyšuje mísení. [1] [2] [3]



Obr. 14

Schéma zařízení využívající ultrazvukové vlny

(a) 1. spodní vrstva zařízení obsahující elektrody, 2. vrstva vytvářející mísící komoru,

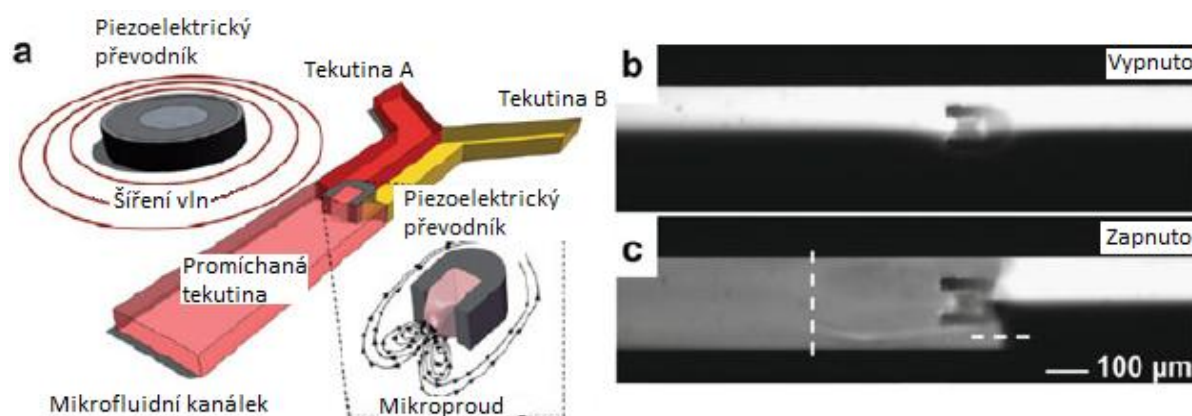
3. víko, 4. magnet

(b) Horní obrázek představuje deformaci tekutiny a dolní obrázek představuje tvorbu vírů. [1]

3.2.6 Ultrazvukové mísiče

Míchání může být dosaženo například i akustickým podnětem ve formě ultrazvukových vln. Ultrazvukové vlny jsou do kanálků zaváděny integrovanými piezoelektrickými převodníky vyrobenými z keramiky. Ultrazvuk způsobí akustické míchání kolmo na směr proudu, a tím vede ke zlepšení míchání uvnitř kanálku nebo komory.

Bublinky také mohou přispět ke zlepšení míchacího procesu. Když vystavíme bublinku zvukovým vlnám, může se začít chovat jako vibrující membrána. Tyto vibrace způsobí v mísené látce pohyb všemi směry, a tím dojde k lepšímu promísení. Tento jev je také známý jako kavitace. [1] [2] [3]



Obr. 15

(a) Schéma ultrazvukového mísiče

(b) Průtok kapaliny kanálkem při vypnutém piezoelektrickém převodníku

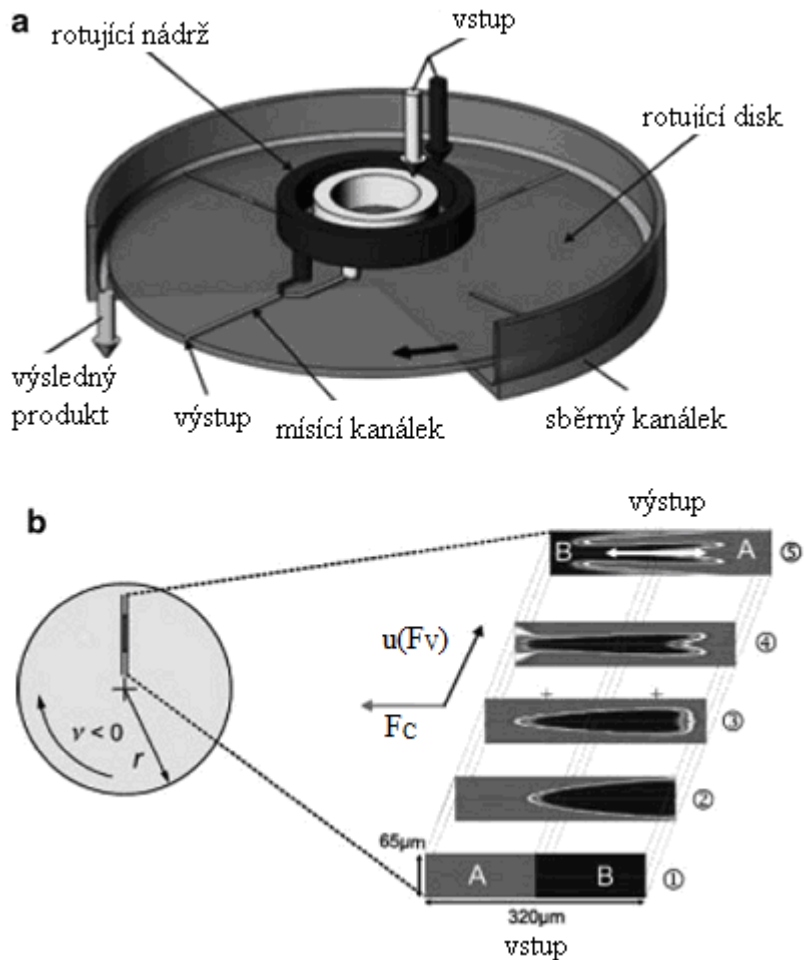
(c) Průtok kapaliny kanálkem při zapnutém piezoelektrickém převodníku [1]

3.2.7 Jiné typy aktivního míchání

Termální mísiče jsou založeny na snížení délky difuze v důsledku zvýšení teploty. Další možností, jak docílit promíchání tekutiny, je přemísťováním mikročástic, které zapříčiní turbulentní proudění. Tyto zařízení umožňují rychlé promíchání velkého objemu vzorků. Tento princip se dá aplikovat na široké spektrum tekutin.

Promíchání lze docílit také rotující feromagnetickou tyčí poháněnou externím rotujícím magnetickým polem. Podobný přístup byl použit na diagnostiku těžkého akutního respiračního syndromu (SARS). Tento systém používal rotující magnetický disk poháněný klasickým rotujícím magnetem. [10]

Další typ mísiče je založen na modulární odstředivé síle, která je zdrojem čerpací i mísící energie. Tento mísič je založený na principu Coriolisovi síly, která způsobí zvětšení kontaktní plochy mezi tekutinami. Mísič se skládá z rovinného rotujícího disku, který je v kanálku, dále z rotační jednotky (klasická laboratorní odstředivka) a contact-free nádrže. Tento systém dokáže promíchat až několik mikrolitrů za minutu. [1] [2] [3]



Obr. 16

(a) Schéma mísiče s odstředivou silou

(b) Simulace mísicího procesu. F_C – Coriolisova síla. F_v – odstředivá síla tlačí kapalinu k výstupu

[1]

4. Výroba mikrofluidních zařízení

Prvními materiály při výrobě mikrofluidních zařízení byly nejčastěji sklo nebo křemík. Sklo se používalo pro jeho vynikající biokompatibilitu a odolnost vůči vysokým teplotám a silným rozpouštědlům. Avšak velkou nevýhodou byly vysoké náklady a složitost mikroobrábění.

Postupně byly tyto materiály nahrazeny výhodnějšími polymery, které jsou levnější, odolnější jak mechanicky tak i chemicky a jsou průhledné. Mají širokou škálu použití. Nyní se tyto materiály používají samostatně nebo v kombinaci.

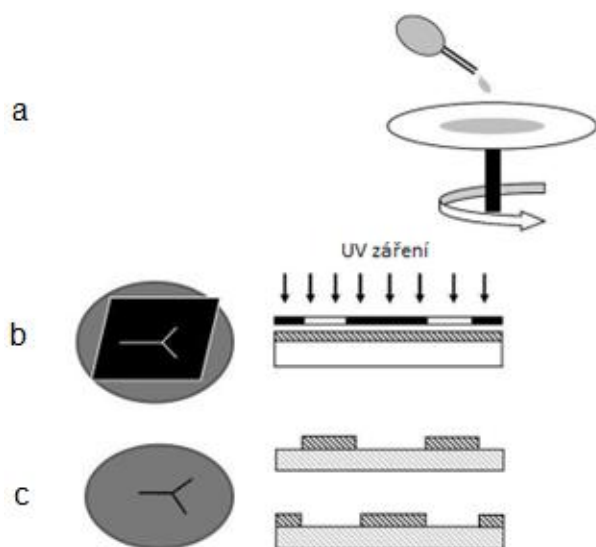
Snížení nákladů a optimalizaci času také pomohla technika rapid prototyping, která rychle zhotoví geometrii daného zařízení. Výroba mikrofluidních zařízení je v současnosti prováděna mnoha metodami, jako například odpařování materiálu laserem, mikroobrábění polymerů pomocí laseru, fotolitografie, optická litografie, lehká litografie, ražení za tepla nebo vstřikování. [11]

4.1 Fotolitografie

Tato technika je založena na fotoreaktivním materiálu, na který působí UV světlo. Tento materiál prochází chemickou reakcí mezi kapalným a pevným stavem. Fotolitografie se skládá ze světelného zdroje (UV světlo s 254 – 365 nm), spin coater s programovatelným časem a rychlostí a vhodný fotoreaktivní materiál.

Na rotující (spin coater) nepolymerní pevný podklad (sklo nebo křemík) se nanese tenká vrstva (1-500 μm) fotorezistu. Nejdříve se mírným zahřátím vypaří rozpouštědla a poté se vystaví UV záření skrz přesnou masku ze skla nebo křemíku s požadovaným vzorem. Následně se z fotorezistu odstraní vrstva chemickou lázní, buď ta která byla vystavena UV záření nebo naopak stíněna. Tím můžeme získat buď pozitiv stínící masky nebo negativ. Negativy jsou často používány dále v měkké litografii.

Výhodou fotolitografie je především vysoká přesnost vzoru. Avšak je limitovaná nižší kvalitou těsnění, chemickou stálostí povrchu a absencí jiných materiálů, kvůli nutnosti použít fotoreaktivní materiál. [11]



Obr. 17

- (a) Rozprostření fotoreaktivního materiálu po rotujícím podkladu ze skla nebo křemíku.
(b) Vystavení fotorezistu UV záření
(c) Výsledný negativ nebo pozitiv [11]

4.2 Mikropracování laserem

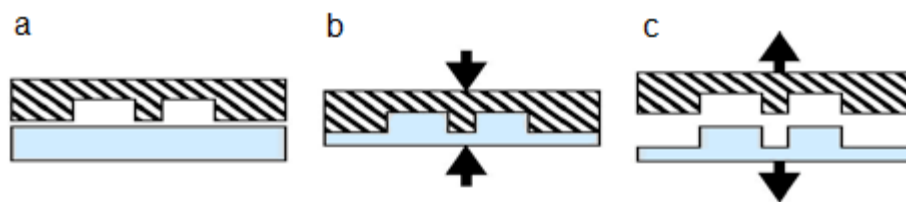
Tato metoda je založena na porušování vazeb v polymerní molekule pomocí laserových impulsů a následného odebrání rozložených polymerních úlomků. V závislosti na energii pulsu a vybraném materiálu se může vytvořit kanálek o tloušťce a hloubce od 0,1 až 5 μm . Výhodou je krátká doba výroby. Nevýhoda je především vysoká cena. [11]

4.3 Ražení za tepla

Tato technika je založena na tlačení zahřátého polymeru do formy určitou silou. Polymer je zahříván mírně nad teplotu skelného přechodu (T_g) daného polymeru. Po ochlazení je vyndán. Díky zahřátí má sklovitou nebo polokrystalickou mikrostrukturu. Tato metoda umožňuje jednoduchou výrobu mikrofluidních zařízení s tenkými kanálky. Avšak k výrobě uzavřených kanálek je zapotřebí spojení více vrstev pomocí tepla, lepením nebo jinou technikou.

Výhodou této techniky je možnost vytvořit nano nebo mikro strukturu a rychlé zhotovení mnoha kopií bez poškození originálu. Jsou však kladeny nároky na kratší čas při masové výrobě.

V současnosti probíhá další vývoj za účelem zvýšení kvality a snížení nákladů. Díky úpravám v simulačních programech je možné vylepšit demontáž a tím snížit poškození, jako je například smrštění nebo deformace mikrostruktury. [11]



Obr. 18

- (a) Zahřátí polymeru nad teplotu skelného přechodu (T_g)
- (b) Tlačení polymeru do formy
- (c) Ochlazení a následné vyndání z formy [11]

4.4 Vstřikování

Tato metoda je založená, stejně jako v makro měřítku, na roztavení termoplastického polymeru a jeho vstřikování pod velkým tlakem do formy. Forma se poté rychle ochladí pod T_g a hotové zařízení se vyndá. Výhodou je rychlá masová výroba a kvalita geometrie kanálku. Nároky jsou kladeny na snížení nákladů výroby vysoce přesných forem a na sestavení jednotlivých vrstev pro montáž uzavřených mikrofluidních zařízení.

Další možností zlepšení procesu je zvýšit teplotu vstřikovaného polymeru a rychlé tepelné reakce a tím zvýšit kvalitu vstřikování. Avšak je problém se zvýšením doby celého cyklu. [11]

4.5 Computer Numerical Control (CNC) mikroobrábění

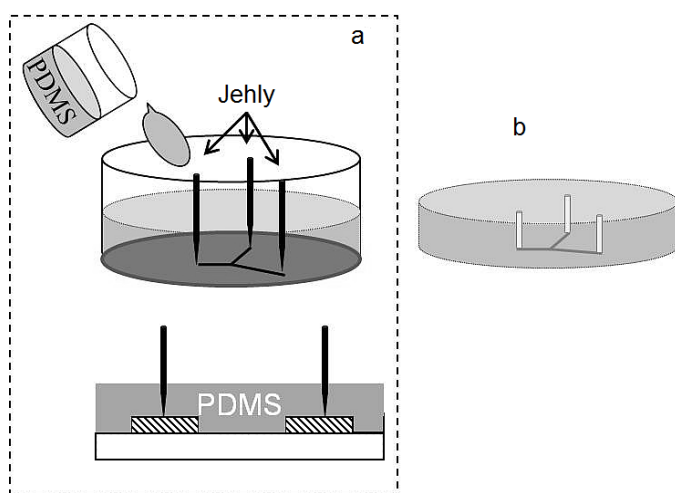
CNC se používají na obrábění mikrofluidních zařízení z PMMA (Polymethylmethacrylate). Tolerance, kterou potřebují mikrofluidní zařízení (10 až 200 μm), je možno splnit na standardních CNC. Někdy se CNC stroje kombinují s jinými zařízeními pro zpřesnění frézování (2 – 10 μm). CNC frézování se používá na výrobu prototypů nebo pro výrobu zařízení s potřebou použít tvrdší materiál.

Výhodou CNC je krátký čas na výrobu daného zařízení a dostupnost CNC na vysokých školách nebo v komerčních dílnách. Nevýhody jsou špatná kvalita povrchu, nízká mez kluzu a malé tolerance. Na vytvoření analytického mikročipu nebo lab-on-chipu je potřeba tolerance $<10 \mu\text{m}$ a to je nejvíce limitující faktor CNC strojů. [11]

4.6 Lehká litografie

Lehká litografie je jedna z nejčastěji používaných metod k výrobě mikrofluidických zařízení a její princip spočívá v odlévání polydimethylsiloxanu (PDMS) do formy s negativem daného zařízení. Většinou je negativ vyroben pomocí fotolitografie. Tato technika je levná a proto dobrá alternativa oproti konvekčním metodám, jako je výroba pomocí laseru nebo fotolitografie. Lehká litografie se také používá často pro nevyzkoušené prototypy, protože je velice rychlá (zhruba 1 den). Hlavní nevýhodou lehké litografie je, že není kompatibilní s nepolárními rozpouštědly. Další nevýhodou je vytvoření přípojek, které se obvykle ručně vyrábí pomocí jehel (viz obr. 17) a tím se snižuje přesnost výsledného produktu.

PDMS je velice dobrý materiál na použití pro výrobu mikrokanálek, protože je měkký, flexibilní, nereaktivní a hlavně propustný pro plyny, ale skoro nepropustný pro vodu. Nevýhodou PDMS je však to, že pohlcuje řadu organických sloučenin, což stěžuje kontrolu jeho povrchových vlastností. [11]



Obr. 19

Schéma lehké litografie

(a) Jehly jsou umístěny nad kanálky před nalitím PDMS do formy

(b) Jehly jsou vyndány a po tepelném vytvrzování je hotový mikrofluidní systém vyndán z formy [11]

4.7 Metrologie

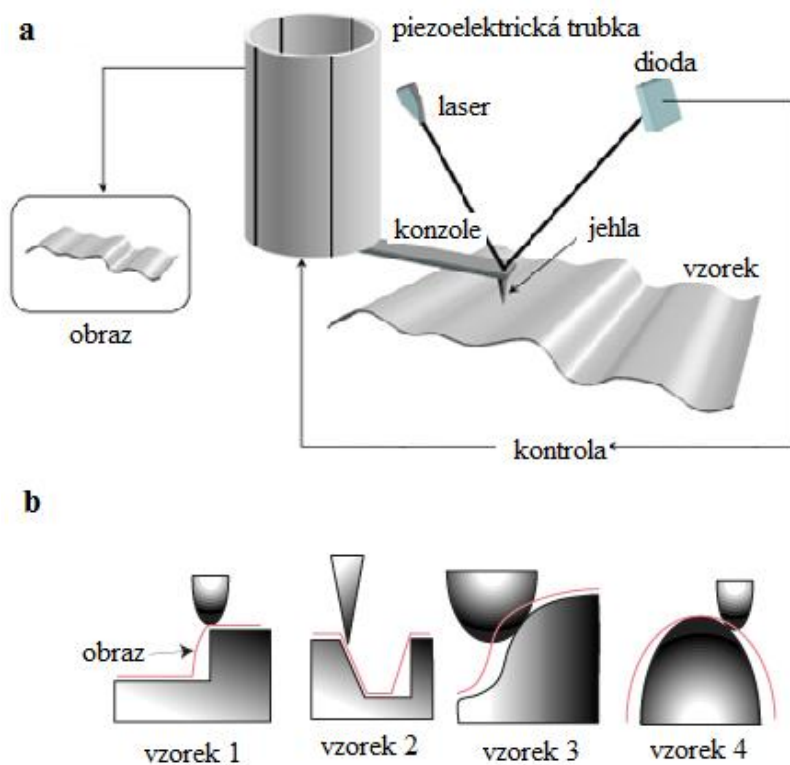
Metrologie je obor zabývající se měřením, měřicími jednotkami a metodami měření.

Většina měřících přístrojů v mikrofluidice je založena na měření vlastností zařízení na bázi křemíku. Tyto přístroje se používají na měření vlastností důležitých pro výkon a přesnost daných zařízení. Optické a mechanické vlastnosti se však u polymerních zařízení (PMMA) značně liší. Přístroje, které se používají na měření křemíkových zařízení, nemusí být použitelné na měření polymerních. Proto bylo nutné vytvořit techniky, které budou schopné měřit vlastnosti polymerních zařízení. [12] [13]

4.7.1 Metoda skenování

Jednou z technik v metrologii je metoda skenování. Jedná se o techniku, která je založena na vytváření obrazu povrchu pomocí jehly. Tato metoda dokáže mít mnohem vyšší rozlišení než mají optické metody, protože není limitována difrakcí. Tato metoda je omezena pouze ostrostí jehly a díky tomu může měřit v hodnotách nanometrů. Metody skenování jsou například skenovací elektronová mikroskopie, mechanická profilometrie a mikroskopie atomárních sil.

Mikroskopie atomárních sil je nejpoužívanější skenovací metodou v mikrofluidice díky svému vysokému rozlišení. Přístroj je tvořen třemi hlavními částmi. Piezoelektrická trubka je umístěna na horní části mikroskopu. Na spodní části je volně uložena, aby byl možný pohyb ve všech třech osách vzhledem k vzorku. Dole na trubce je připevněna konzole, na které je ostrá jehla. Jehla přejíždí přes vzorek a tím způsobuje výchylky konzole. Tyto výchylky jsou měřeny laserem a diodou. Nevýhodou této metody je rozsah pro vertikální měření, který je omezen na několik mikrometrů. Při měření hlubších mikrofluidních kanálků nebo bočních stěn je nutná úprava polohy vzorku (například naklonění). [12] [13]



Obr. 20

(a) Schéma mikroskopu atomárních sil

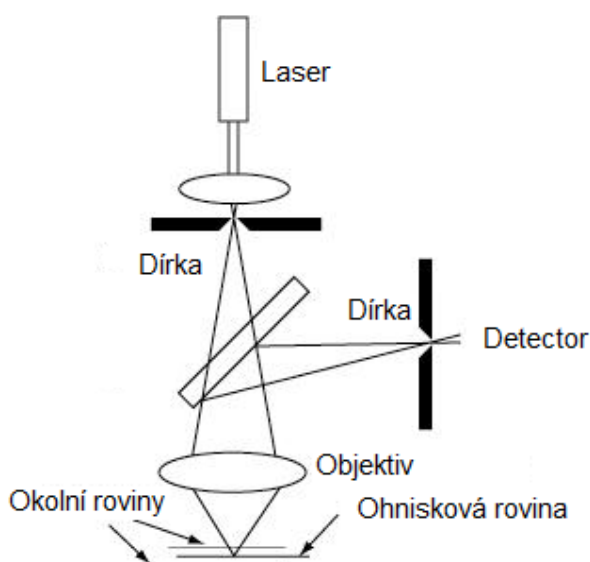
(b) Různé jehly při měření bočních stěn [12]

4.7.2 Optické metody

Optické metody se používají běžně v metrologii, protože jsou nedestruktivní a bezkontaktní. Dvourozměrné měření, jako je například délka a šířka kanálku, je obvykle měřeno klasickým mikroskopem. Optické metody jsou limitovány příčným rozlišením (difrakcí). Příkladem těchto metod je interferometrie, konfokální mikroskopie nebo holografie.

Interferometrie je založena na optické interferenci. Tato metoda může být použita pro měření velkého zorného pole s vysokým rozlišením. Rozpoznávacím znakem interferometrie je, že může získat celý trojrozměrný profil současně s hloubkou s přesností nanometrů. Interferometrie je však limitována používanou zobrazovací optikou.

Konfokální mikroskopie je velice slibná pro povrchové a podpovrchové měření zařízení na bázi polymerů. Tato metoda se široce používá v materiálových vědách a biologii už od roku 1957, kdy byla vynalezena. Konfokální mikroskopy mohou mít až o 20% lepší rozlišení než konvenční mikroskop. Teoretické příčné rozlišení je přibližně 300 nm a vertikální rozlišení je 700 nm. Tato metoda je limitována pouze čočkou objektivu. [12] [13]



Obr. 21

Schéma konfokálního mikroskopu. Dírky zajišťují, že obraz se získá pouze z ohniskové roviny a ne z okolních rovin. [12]

5. Závěr

Předložená práce se zabývá mikrofluidikou, konkrétně je zaměřena na podstatnou část mikrofluidních zařízení – mikromíchadla a jejich výrobu. Mikromíchadla jsou velice přesná a stále se vyvíjející zařízení na míchání tekutin. Díky malým rozměrům, ve kterých mikromíchadla pracují, a laminárnímu proudění bylo nutné definovat veličiny, které jsou popsány v první části.

Jelikož se jedná o nový obor mechaniky tekutin, je literatura zabývající se touto problematikou omezená. Většina zdrojů informací je cizojazyčná, především v angličtině. Proto také jedním z cílů bylo zpracovat tyto informace do českého jazyka.

Mikrofluidika je perspektivní obor jehož vývoj bude probíhat v následujících letech a zejména praktické využití v plném rozsahu bude realizováno v budoucnosti. Výsledky vývoje a rozvoje mikrofluidiky budou uplatněny nejen při míchání a analýze vzorků, ale je zde příslib podstatně širšího uplatnění například v automobilním průmyslu, vytváření buněk v medicíně a vojenském průmyslu.

Seznam použitých zdrojů

- [1] CAPRETTO, Lorenzo, Wei CHENG, Martyn HILL a Xunli ZHANG. Micromixing Within Microfluidic Devices. [online]. s. 27 [cit. 2014-03-08]. DOI: 10.1007/128_2011_150. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/128_2011_150
- [2] LEE, Chia-Yen, Chin-Lung CHANG, Yao-Nan WANG a Lung-Ming FU. Microfluidic Mixing: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2011, vol. 12, issue 12, s. 3263-3287 [cit. 2014-03-14]. DOI: 10.3390/ijms12053263. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/12/5/3263/>
- [3] KARNIADAKIS, George, Ali BEŞKÖK a Narayana Rao ALURU. *Microflows and nanoflows: fundamentals and simulation*. New York: Springer, 2005, xxi, 817 s. Interdisciplinary applied mathematics. ISBN 03-872-2197-2.
- [4] SENTURIA, Stephen D. *Microsystem design*. Boston: Kluwer Academic, 2002, xxvi, 716 s. ISBN 0-7923-7246-8
- [5] WEIBEL, D a G WHITESIDES. Applications of microfluidics in chemical biology. *Current Opinion in Chemical Biology* [online]. 2006, vol. 10, issue 6, s. 584-591 [cit. 2015-04-12]. DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.10.016
- [6] Stone, H.A., Stroock, A.D., Ajdari, A. Engineering Flows in Small Devices: Microfluidics Toward Lab-on-Chip, *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 36, s. 381-411. doi: 10.1146/annurev.fluid.36.050802.122124
- [7] MEIJER, Han E.H., Mrityunjay K. SINGH, Tae Gong KANG, Jaap M.J. den TOONDER a Patrick D. ANDERSON. Passive and Active Mixing in Microfluidic Devices. *Macromolecular Symposia* [online]. 2009, vol. 279, issue 1, s. 201-209 [cit. 2015-04-13]. DOI: 10.1002/masy.200950530.
- [8] Stroock, A.D., Dertinger, S.K., Ajdari, A., Stone, H.A., and Whitesides, G.M. *Chaotic mixer for microchannels*. *Science*, 2002. 295: s. 647-651.
- [9] Singh, M.K., Kang, T.G., Meijer, H.E.H., and Anderson, P.D. *The mapping method as a toolbox to analyze, design, and optimize micromixers*. *Microfluidics and nanofluidics*, online, 2008.
- [10] Huh Y, Park T, Lee E, Hong W, Lee S (2008) Development of a fully integrated microfluidic system for sensing infectious viral disease. *Electrophoresis* 29(14):2960–2969.
- [11] ALRIFAIY, Ahmed, Olof A. LINDAHL a Kerstin RAMSER. Polymer-Based Microfluidic Devices for Pharmacy, Biology and Tissue Engineering. *Polymers*. 2012, vol. 4, issue 4, s. 1349-1398. DOI: 10.3390/polym4031349. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4360/4/3/1349/>

- [12] SHILPIEKANDULA, Vijay, Daniel J. BURNS, Shiguang LI, Zhiguang XU, Hayden K. TAYLOR, Kamal Youcef TOUMI, Zhongping FANG, Ivan READING a Soon Fatt YOON. Fusion of metrology data for large-scale high-volume manufacturing of polymer-based microfluidic devices. *International Journal of Nanomanufacturing* [online]. 2009, vol. 3, issue 4 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.1504/ijnm.2009.027505.
- [13] LI, Shiguang, Zhiguang XU, Aaron MAZZEO, Daniel J. BURNS, Gang FU, Matthew DIRCKX, Vijay SHILPIEKANDULA, Xing CHEN, Nimai C. NAYAK, Eehern WONG, Soon Fatt YOON, Zhong Ping FANG, Kamal YUCEF-TOUMI, David HARDT, Shu Beng TOR, Chee Yoon YUE a Jung-Hoon CHUN. . *MEMS, MOEMS, and Micromachining III*. 2008. DOI: 10.1117/12.781942. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1117/12.781942>