



POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Chimica e dei Processi Sostenibili

SVILUPPO DI FARMACI INNOVATIVI PER
LA RIMOZIONE DI OSTRUZIONI
ARTERIOSE: MODELLAZIONE
FLUIDODINAMICA DEL PROCESSO
DI ATTIVAZIONE

Candidato:
Lorenzo Vasquez Giuliano

Relatori:
Prof. Marco Vanni
Prof. Antonio Buffo
Dr. Graziano Frungieri

Ottobre 2019

INDICE

Elenco delle figure	III
Elenco delle tabelle	VII
1 Introduzione	1
2 Metodi	5
2.1 FLUIDODINAMICA COMPUTAZIONALE	5
2.2 DINAMICA STOKESIANA	13
2.2.1 EQUAZIONI DI STOKES	13
2.2.2 SINGOLA PARTICELLA IN REGIME DI STOKES	15
2.2.3 SISTEMA MULTIPARTICELLARE	18
2.2.4 AGGREGATO COMPOSTO DA PIU' MONOMERI	22
2.2.5 TENSIONI INTERNE E CONDIZIONI DI ROTTURA	22
2.3 COMPORTAMENTO REOLOGICO DEL SANGUE	24
3 Risultati	27
3.1 SISTEMA STUDIATO	27
3.1.1 GEOMETRIA E CONDIZIONI AL CONTORNO	27
3.1.2 STIMA DEL NUMERO DI REYNOLDS	28
3.2 CAMPO DI MOTO	31
3.2.1 CARATTERIZZAZIONE DETTAGLIATA DEL CAMPO DI MOTO	31
3.2.2 SIMULAZIONE DINAMICA	41
3.2.3 CONFRONTO CON LA SOLUZIONE ANALITICA	42
3.2.4 TRAIETTORIE	45
3.2.5 SCALABILITA'	46
3.3 AGGREGATI	49
3.3.1 ASPETTI GENERALI	49
3.3.2 AGGREGATI DLCA	53
3.3.3 AGGREGATI RCP	63
3.3.4 AGGREGATI RCP CON CAVITA'	69
3.3.5 CONFRONTO TRA CLASSI DI AGGREGATI	72
3.3.6 MOTO DI TAGLIO PURO	73
4 Conclusioni	77

Indice

A Estrazione delle traiettorie	79
Lista dei simboli	81
Bibliografia	85
Ringraziamenti	89

ELENCO DELLE FIGURE

1.1	Nanoparticelle (NP) attivate da incremento locale dello <i>shear stress</i>	1
2.1	Metodo di risoluzione <i>pressure-based segregated algorithm</i>	7
2.2	Rappresentazione schematica di due celle adiacenti.	8
2.3	Singola particella in regime di Stokes: scomposizione del moto.	15
2.4	Profilo di velocità di un fluido newtoniano tra due piatti paralleli.	24
2.5	Possibili relazioni tra <i>shear stress</i> e <i>shear rate</i>	25
2.6	Confronto tra il comportamento reologico di un fluido newtoniano ed uno di Casson.	26
3.1	Geometria del condotto.	29
3.2	Mesh adottata - dettaglio sul restringimento di sezione.	30
3.3	Mesh adottata - vista laterale	30
3.4	Linee di flusso nelle zone di imbocco e sbocco.	32
3.5	Profili di u in diverse sezioni del condotto.	33
3.6	<i>Strain rate</i> $\dot{\gamma}$ sul pavimento del condotto ($Y=0$).	34
3.7	<i>Strain rate</i> $\dot{\gamma}$ in corrispondenza delle sezioni di imbocco e sbocco.	35
3.8	Moto del fluido al variare di λ	36
3.9	<i>Mixing index</i> λ in corrispondenza delle sezioni di imbocco e sbocco.	37
3.10	<i>Strain rate</i> su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.	38
3.11	<i>Strain rate</i> su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.	38
3.12	<i>Mixing index</i> su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.	39
3.13	<i>Mixing index</i> su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.	39
3.14	Velocità u su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.	40
3.15	Velocità u su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.	40
3.16	Flussi secondari - velocità v e w	41
3.17	Velocità nel punto sonda al variare del tempo. Blu: velocità u ; rosso: velocità v ; verde: velocità w	42
3.18	Confronto del profilo di velocità ottenuto tramite metodi numerici (in blu) con la soluzione analitica (in rosso).	43
3.19	Errore relativo per ogni centro-cella.	44
3.20	Traiettorie in prossimità della sezione di imbocco.	45
3.21	$\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / h}$ e λ in funzione della coordinata X per tre traiettorie diverse. Blu: traiettoria 1; rosso: traiettoria 2; verde: traiettoria 3.	46

3.22	Confronto tra profili di velocità nella sezione longitudinale mediana per diverse velocità in ingresso - imbocco. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	47
3.23	Confronto tra profili di velocità nella sezione longitudinale mediana per diverse velocità in ingresso - sbocco. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	47
3.24	$\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / h}$ lungo una traiettoria per diverse velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	48
3.25	Profilo di $\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / a}$ lungo una traiettoria.	49
3.26	Mesh sulla sezione di ingresso del condotto.	50
3.27	CDF e PDF relative a $\frac{\dot{\gamma}_{max}}{\langle U_r \rangle / a}$	51
3.28	CDF e PDF relative a $\frac{\dot{\gamma}_{max}}{\langle U_r \rangle / a}$ per diverse velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	52
3.29	Aggregato DLCA.	53
3.30	Aggregati DLCA - Condizione di rottura.	56
3.31	Aggregati DLCA - Andamento di $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}(x)}$ e $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}(x) \cdot \lambda(x)}$ in funzione della coordinata X	56
3.32	Massima sollecitazione subita da un aggregato DLCA formato da 96 monomeri in funzione della posizione di partenza sulla sezione del condotto.	57
3.33	Aggregati DLCA - CDF e PDF relative ad aggregati formati da 96 monomeri.	58
3.34	Aggregati DLCA - CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	58
3.35	Aggregati DLCA - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati composti da 48, 96 e 192 monomeri. Blu: $n_p=48$; rosso: $n_p=96$; verde: $n_p=192$	59
3.36	Aggregati DLCA - Condizioni di rottura con parametri adimensionali.	60
3.37	DLCA - Distribuzione dimensionale dopo rottura.	62
3.38	Aggregato del tipo <i>Random Close Packing</i>	63
3.39	Aggregati RCP - Andamento di $\frac{N_{max}}{6\pi\eta a}$ in funzione della coordinata X	64
3.40	Aggregati RCP - CDF e PDF relative ad aggregati formati da 200 monomeri.	65
3.41	Aggregati RCP - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati composti da 200, 500 e 1000 monomeri. Blu: $n_p=200$; rosso: $n_p=500$; verde: $n_p=1000$	65
3.42	Aggregati RCP - CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	66
3.43	Aggregati RCP - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati con diverso modulo elastico. Blu: $E=3.40 \times 10^9$ kg m ⁻¹ s ⁻² ; rosso: $E=17.0 \times 10^9$ kg m ⁻¹ s ⁻² ; verde: $E=0.68 \times 10^9$ kg m ⁻¹ s ⁻²	66
3.44	Aggregati RCP - raggio critico $R(N_{max})$	67
3.45	Aggregato del tipo <i>Random Close Packing</i> con cavità.	69
3.46	Aggregati RCP cavi - Andamento di $\frac{N_{max}}{6\pi\eta a}$ in funzione della coordinata X	70
3.47	Aggregati RCP con cavità - CDF e PDF.	70

3.48	Aggregati RCP cavi- CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.	71
3.49	Confronto tra classi di aggregati - CDF. Blu: Aggregati DLCA; rosso: aggregati RCP; verde: aggregati RCP cavi.	72
3.50	Moto di taglio puro - Confronto con la CDF ottenuta nel condotto di prova per aggregati DLCA. Blu: CDF relativo al sistema studiato; rosso: CDF relativa ad un moto di taglio puro.	75
3.51	Moto di taglio puro - CDF relativa alla quantità $\frac{N^*}{6\pi\eta a^2\dot{\gamma}}$ per aggregati DLCA.	75

ELENCO DELLE TABELLE

2.1	Proprietà del sangue.	25
3.1	Raggio idraulico nel tratto a sezione larga e nel tratto a sezione ristretta.	28
3.2	Stima di Re nel tratto a sezione larga e nel tratto a sezione ristretta.	28
3.3	Proprietà della mesh.	29
3.4	Stima del numero di Reynolds sui profili di interesse.	31
3.5	Aggregati DLCA: caratteristiche.	54
3.6	Aggregati RCP: caratteristiche.	63
3.7	Aggregati RCP - Posizione relativa del legame critico.	67
3.8	Aggregati RCP cavi: caratteristiche.	69
3.9	Confronto tra classi di aggregati - Posizione relativa del legame critico.	72
3.10	$\frac{N^*}{6\pi\eta a^2\dot{\gamma}}$ per diverse classi di aggregati.	74

1 | INTRODUZIONE

Le ostruzioni di vasi sanguigni dovute a trombosi rappresentano al giorno d'oggi una delle principali cause di condizioni patologiche e di mortalità a livello mondiale [1]. Alcune delle difficoltà nel trattare questo tipo di malattie risiedono nelle strette tempistiche richieste affinché la somministrazione della cura risulti efficace e nelle limitate dosi che possono essere impiegate, al fine di evitare effetti collaterali nocivi dovuti alla libera diffusione del farmaco lungo il corpo. Negli ultimi anni la ricerca nell'ambito si è rivolta allo sviluppo di farmaci depositati su nano- e micro-particelle: il loro impiego come carrier del principio attivo permette di prolungare il tempo di circolazione all'interno del sangue, mentre la possibilità di avere un meccanismo specifico di rilascio del principio attivo consente di limitare gli effetti nocivi causati dalla possibile azione del farmaco su tessuti sani. Questo tipo di farmaci ad azione altamente localizzata è estremamente promettente, ma ancora relativamente poco impiegato per via della mancanza di un numero sufficiente di test che permettano di prevedere con precisione i risultati sul corpo umano.

Sono stati proposti svariati meccanismi di attivazione impiegabili. Uno dei possibili approcci è stato identificato a partire dall'osservazione del meccanismo operativo dei trombociti naturali presenti nel sangue. Questi vengono "attivati" dall'incremento di sforzo di taglio (*shear stress*) dovuto al restringimento della sezione del vaso sanguigno in corrispondenza della stenosi, per poi aderire alla superficie del vaso ed esplicare così la propria funzione: come carrier del farmaco sono utilizzati degli aggregati polimerici (*clusters*) in grado di esibire un comportamento analogo. Il carrier è ricoperto da attivatori plasminogeni (*tissue plasminogen activators*, tPA), enzimi in grado di provocare la rottura del coagulo [2].

Sono state esplorate svariato altre strade per rendere maggiormente efficaci gli interventi antitrombotici: una di queste prevede l'utilizzo di carrier liposomici che traspor-

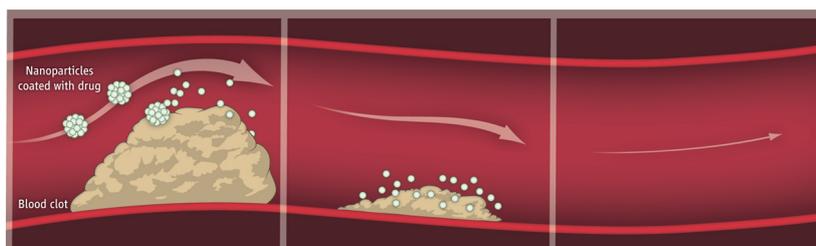


Figura 1.1: Nanoparticelle (NP) attivate da incremento locale dello *shear stress*. [2]

tano il farmaco, il quale viene poi rilasciato localmente mediante l'impiego di ultrasuoni [3]. Questo approccio è però limitato dalla possibile disattivazione dei tPA ad opera di ultrasuoni troppo potenti e dal fatto che non sempre è possibile conoscere la posizione esatta dell'ostruzione, oltre all'inevitabile azione di forze meccaniche interne che potrebbero portare ad un rilascio non richiesto del farmaco. Studi promettenti in quest'ambito vertono sulla produzione di carrier di idrogel dalla peculiare struttura *cross-linked*, la quale permetterebbe di limitare la perdita accidentale di agente antitrombotico dovuta a forze meccaniche interne [4]. È anche possibile utilizzare come innesco la presenza dell'enzima *trombina* in corrispondenza di coaguli: in questo caso il farmaco è composto da peptidi e da eparina, un polisaccaride che può fungere da anticoagulante. In condizioni normali il farmaco circola nei vasi sanguigni, ma una elevata concentrazione di trombina scinde i peptidi e libera l'anticoagulante, che può così agire in maniera localizzata [5].

Il lavoro di ricerca qui presentato verte sull'impiego di agenti antitrombotici attivati da forze *interne*. L'obiettivo è lo studio del comportamento di aggregati di dimensione paragonabile a quella delle piastrine (circa 5-6 μm di diametro) composti da nanoparticelle (NP) polimeriche primarie ricoperte da tPA, che si rompano esattamente in corrispondenza del restringimento di sezione del vaso sanguigno grazie all'incremento locale dello *shear stress*. Non è quindi necessario un meccanismo di attivazione esterno: gli agenti antitrombotici sono rilasciati grazie alla distorsione nel campo di moto del sangue indotta proprio dal restringimento di sezione.

Il design del farmaco (ossia la definizione di dimensioni dell'aggregato e delle particelle primarie, rugosità, struttura dell'aggregato...) consente di modificare la forza coesiva tra tali aggregati in modo da far avvenire la rottura nel punto desiderato. Le nanoparticelle subiscono forze di trascinamento inferiori rispetto agli aggregati più grandi, pertanto si accumulano nel luogo di rottura e il farmaco può agire in maniera localizzata sulla occlusione; la sua efficacia è incrementata dalla migliore adesione delle microparticelle alle pareti del vaso sanguigno rispetto a particelle più grandi. Uno dei limiti presentati da un farmaco attivato da incrementi dello *shear stress* è costituito dalla difficoltà nel prevedere l'effetto ottenuto su una eventuale occlusione completa del vaso sanguigno.

Il problema è analizzato utilizzando due approcci complementari: in questa tesi vengono riportati i risultati ottenuti utilizzando la fluidodinamica computazionale e il calcolo strutturale meccanico per simulare la storia delle tensioni cui è sottoposto un campione di particelle SANT (*Shear Activated Nano-Therapeutics*) che si muove in un condotto di prova, una riproduzione semplificata di un condotto ostruito; i risultati saranno poi confrontati con quelli ottenuti tramite approccio sperimentale dall'Istituto di Nanotecnologia di Lecce (CNR) in modo da poter raffinare il modello e applicarlo a descrizioni più realistiche del sistema di interesse. Una volta definita la geometria del condotto e impostate le desiderate condizioni al contorno, si può ricavare il campo di moto completo del fluido che si muove al suo interno in regime laminare.

Diversi tipi di aggregati sono stati oggetto di studio: DLCA (*Diffusion-Limited Cluster Aggregation*), RCP (*Random Close Packing*) e RCP con cavità. Le varie classi di aggregati possono presentare caratteristiche molto diverse tra loro, ad esempio porosità

e numero di particelle primarie che compongono l'aggregato. Grazie alla conoscenza del campo di moto, si calcola la traiettoria seguita dalla singola particella e le tensioni a cui è sottoposta lungo il suo moto. È quindi possibile identificare il modo in cui aggregati di classe diversa rispondono allo stesso campo di moto e, all'interno di una stessa classe, effettuare un'analisi statistica per risalire alla percentuale di clusters che subiscono rottura una volta ipotizzata una certa forza coesiva tra le particelle primarie. Infatti i cluster possono rispondere in modo leggermente diverso, per via delle diverse traiettorie seguite da ognuno di essi e per via delle differenze che essi presentano tra loro pur facendo parte della stessa classe.

Mentre il campo di moto del fluido e le traiettorie degli aggregati sono ricavati per mezzo della fluidodinamica computazionale (*Computational Fluid Dynamics*, CFD), la storia delle tensioni subite dal cluster all'interno del fluido è ottenuta utilizzando un metodo agli elementi discreti (*Discrete Element Method*, DEM), un'efficace tecnica per simulare il comportamento di un grande numero di particelle interagenti. Le forze fluidodinamiche agenti su ogni particella sono calcolate utilizzando la dinamica Stokesiana, illustrata nel seguito. Le forze di interazione interparticellari considerate sono la forza di attrazione di Van Der Waals, le forze elastiche, di attrito e i momenti torcenti dovuti alla deformazione che avviene al contatto tra due nanoparticelle (NP). In una prima fase di studio del problema, gli aggregati sono considerati rigidi fino a rottura. Approcci simili sono già stati utilizzati dal gruppo di ricerca in passato. Nello stesso modo sono state valutate le tensioni su aggregati frattali in moto di taglio puro [6], elongazionale [7] e in turbolenza omogenea isotropa [8].

L'ultimo step è l'identificazione delle condizioni di rottura. Le tensioni interne subite dal cluster sono fortemente dipendenti dalle sue dimensioni e dal tipo di aggregato, mentre la forza di adesione tra particelle primarie è legata alle loro dimensioni (particelle più grandi sono sottoposte a forze di adesione più alte) ma anche alla loro vicinanza: la presenza di asperità molto pronunciate sulla superficie delle NP rende più alta la distanza media tra di esse e di conseguenza indebolisce la forza di adesione. Pertanto il diametro dell'aggregato, il diametro delle nanoparticelle e la rugosità superficiale di queste ultime possono essere variati in modo che la rottura dell'aggregato si verifichi esattamente nel punto desiderato.

Il lavoro di ricerca è finalizzato alla raccolta e all'interpretazione di dati utili alla progettazione di farmaci a base di aggregati, identificando la struttura necessaria affinché l'agglomerato si rompa esattamente sul coagulo e possa esplicare la sua azione in maniera efficace e localizzata. L'obiettivo finale è lo sviluppo di una metodologia che consenta di indirizzare l'attività sperimentale, mediante la capacità di predire l'effetto di modifiche alla struttura del farmaco quali dimensioni degli aggregati e delle particelle primarie, compattezza e rugosità.

2 | METODI

Il primo passo per la risoluzione del problema è la valutazione del campo di moto del fluido attraverso un condotto che presenta un restringimento di sezione. La risoluzione delle equazioni di trasporto avviene per via numerica utilizzando tecniche di fluidodinamica computazionale (CFD, *Computational Fluid Dynamics*). Il software utilizzato per la risoluzione del campo di moto è *ANSYS Fluent v19.0*, il quale utilizza un metodo di risoluzione ai volumi finiti: in altre parole, il dominio di interesse viene diviso in sotto-domini (*celle*) e la soluzione viene raggiunta in maniera iterativa sfruttando la conoscenza delle relazioni intercorrenti tra i vari sotto-domini.

Il sistema in esame è un sistema bifasico solido-liquido molto diluito in cui la fase discreta è composta da particelle di dimensione ridotta: questo fa sì che il moto della fase continua non risenta della presenza delle particelle disperse e possa quindi essere ricavato separatamente. Al termine di questa prima fase si ottengono le forze idrodinamiche esercitate dal fluido, necessarie a loro volta per il calcolo delle tensioni interne di un aggregato posto in movimento nel fluido stesso.

Il problema presenta due scale di risoluzione distinte: la grandezza del condotto in cui scorre il fluido è molto maggiore rispetto a quella degli agglomerati, caratterizzati da dimensioni complessive dell'ordine dei μm e composti da monomeri dal raggio rientrante nella nanoscala (ordine dei nm). Questa distinzione così netta si riflette nell'utilizzo di tecniche di risoluzione differenti: mentre si fa riferimento alla CFD per la scala più grande, che riguarda la fase *continua*, il problema su scala microscopica degli aggregati (vasta popolazione di particelle che costituiscono la fase *discreta*) viene risolto utilizzando un metodo agli elementi discreti (*DEM*) basato sulla dinamica stokesiana [9].

2.1 FLUIDODINAMICA COMPUTAZIONALE

CAMPO DI MOTO DELLA FASE CONTINUA

Nelle simulazioni che seguono si utilizza l'ipotesi di fluido incomprimibile (densità ρ costante) e newtoniano; Come sarà illustrato nel seguito, il sistema è laminare e non sono considerati effetti di turbolenza; evolve rapidamente verso una condizione di stazionarietà, pertanto le equazioni di bilancio sono risolte in condizioni *steady-state*.

Per ricavare il campo di moto della fase continua all'interno del condotto di prova, si risolve l'equazione di continuità e l'equazione di Navier-Stokes per fluidi incomprimibili,

imponendo la condizione di *no-slip* alle pareti ed una velocità uniforme di ingresso come condizioni al contorno [10].

In condizioni stazionarie l'equazione di conservazione per una generica quantità ϕ riferita ad un volume di controllo V è:

$$\oint \rho \phi \mathbf{u} \cdot d\mathbf{A} = \oint \Gamma_\phi \nabla \phi \cdot d\mathbf{A} + \int_V S_\phi dV \quad (2.1)$$

dove:

- ρ è la densità;
- \mathbf{u} è il vettore velocità;
- $d\mathbf{A}$ è il vettore di modulo pari all'area infinitesima dA e direzione perpendicolare e uscente da essa;
- Γ_ϕ è il coefficiente di trasporto molecolare relativo alla quantità ϕ ;
- $\nabla \phi$ è il gradiente di ϕ ;
- S_ϕ rappresenta la generazione di ϕ per unità di volume.

Ponendo $\phi = \mathbf{u}$, $\Gamma_\phi = \mu$, $S_\phi = -\frac{\partial p}{\partial \mathbf{x}}$ si ricava l'equazione di Navier-Stokes.

L'equazione viene risolta dal solver utilizzando dei metodi numerici a volumi finiti [11]. Il volume di controllo viene diviso in sotto-volumi infinitesimi detti *celle* e l'equazione 2.1 in forma discretizzata viene risolta per ogni cella.

$$\sum_f^{N_{faces}} \rho_f \mathbf{u}_f \phi_f \cdot \mathbf{A}_f = \sum_f^{N_{faces}} \Gamma_\phi \nabla \phi_f \cdot \mathbf{A}_f + S_\phi V \quad (2.2)$$

dove:

- N_{faces} è il numero di facce che racchiudono la cella;
- ϕ_f è il valore di ϕ sulla cella f ;
- $\rho_f \mathbf{u}_f \phi_f$ è il flusso massico attraverso la faccia f ;
- \mathbf{A}_f è l'area della faccia f in forma vettoriale;
- $\nabla \phi_f$ è il gradiente di ϕ sulla faccia f ;
- V è il volume della cella.

L'equazione può essere riscritta in modo da ottenere un sistema di equazioni lineari risolvibile iterativamente per arrivare alla soluzione finale, garantendo la conservazione di ϕ in ogni cella, e dunque nell'intero volume di controllo considerato. ANSYS Fluent assegna un valore discreto di ϕ ad ogni centro-cella, ma per risolvere l'equazione (2.2) è

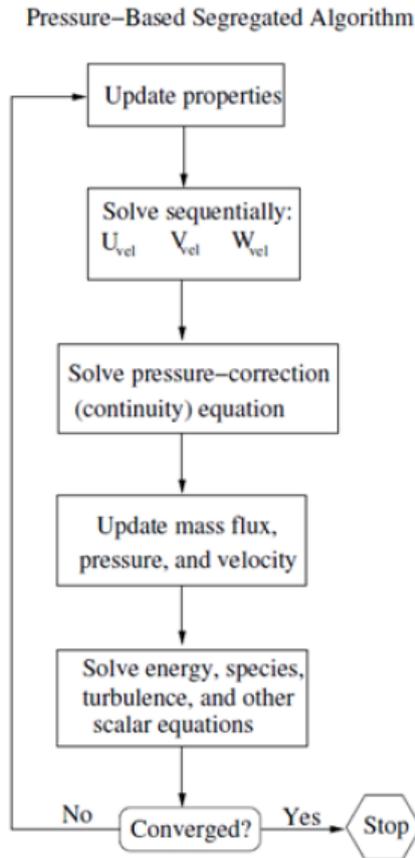


Figura 2.1: Metodo di risoluzione *pressure-based segregated algorithm* [12].

necessario il valore ϕ_f in corrispondenza delle facce, ossia al confine tra una cella e l'altra. Tale valore è ricavato solitamente tramite schemi *upwind*, ossia tramite interpolazione con il valore di ϕ nella cella precedente rispetto alla direzione del vettore velocità [12].

Il metodo iterativo impiegato da ANSYS Fluent è del tipo *pressure-based*: a partire da una prima approssimazione della soluzione del campo di moto, la soluzione successiva è ottenuta tramite la *pressure correction equation*, una equazione ricavata a partire dalle equazioni di continuità e di conservazione della quantità di moto, in modo tale che la soluzione ottenuta soddisfi la continuità. Il procedimento viene applicato iterativamente fino ad arrivare a convergenza. La procedura è descritta in Figura 2.1:

1. le proprietà del fluido vengono aggiornate;
2. le equazioni di conservazione della quantità di moto vengono risolte;
3. con il nuovo campo di moto ottenuto, viene risolta la *pressure correction equation*;
4. pressione, campo di moto e flussi di massa sono corretti sulla base dei nuovi risultati ottenuti;

5. vengono risolte le equazioni per la determinazione di grandezze ulteriori, qui non considerate;
6. viene verificata la convergenza della soluzione: se è raggiunta il processo si arresta.

Per la risoluzione del bilancio di quantità di moto è stato utilizzato uno schema del tipo *Second-Order Upwind (SOU)*.

Il valore di ϕ_f è ottenuto tramite una espansione in serie di Taylor partendo dal valore di ϕ e del suo gradiente $\nabla\phi$ nel centro-cella (centroide) della cella antecedente.

$$\phi_{f,SOU} = \phi + \nabla\phi \cdot \mathbf{r} \quad (2.3)$$

\mathbf{r} è la distanza tra il centro-cella e la faccia considerata.

Per calcolare il valore di $\nabla\phi$, necessario per l'impiego di schemi del secondo ordine, si utilizza il metodo definito come *Least Squares Cell-Based Gradient Evaluation*.

Si prenda come riferimento una cella con centro-cella c_0 . In figura 2.2 è rappresentata la cella c_0 e le celle adiacenti ad essa, in particolare è evidenziato il centro cella della cella i -esima (c_i). c_0 e c_i si trovano ad una distanza espressa dal vettore \mathbf{r}_i . Si ipotizza che la quantità ϕ vari linearmente, secondo quanto espresso dall'equazione (2.4):

$$(\nabla\phi)_{c_0} \cdot \Delta r_i = (\phi_{c_i} - \phi_{c_0}) \quad (2.4)$$

Considerando tutte le celle adiacenti alla cella c_0 si ottiene il sistema:

$$[J](\nabla\phi)_{c_0} = \Delta\phi \quad (2.5)$$

dove $[J]$ è una matrice di coefficienti dipendente dalla geometria delle celle. L'equazione (2.5) rappresenta un sistema lineare risolvibile tramite il metodo di Gram-Schmidt [13]. Dalla matrice dei coefficienti è possibile ricavare una matrice di *pesi* per ogni cella. In altre parole, viene prodotta una terna di pesi ($W_{i0}^x, W_{i0}^y, W_{i0}^z$) per ognuna delle facce di c_0 . Grazie a questi valori, si ricava il gradiente al centro-cella tramite le seguenti equazioni:

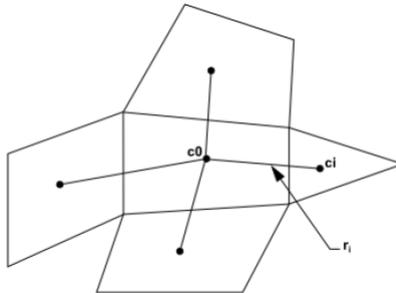


Figura 2.2: Rappresentazione schematica di due celle adiacenti.

$$(\phi_x)_{c0} = \sum_{i=1}^n W_{i0}^x \cdot (\phi_{ci} - \phi_{c0}) \quad (2.6)$$

$$(\phi_y)_{c0} = \sum_{i=1}^n W_{i0}^y \cdot (\phi_{ci} - \phi_{c0}) \quad (2.7)$$

$$(\phi_z)_{c0} = \sum_{i=1}^n W_{i0}^z \cdot (\phi_{ci} - \phi_{c0}) \quad (2.8)$$

E infine:

$$(\nabla\phi)_{c0} = \phi_x \hat{i} + \phi_y \hat{j} + \phi_z \hat{k} \quad (2.9)$$

imponendo per brevità $(\phi_j)_{c0} = \phi_j$ per $j = x, y, z$.

Per facilitare la convergenza della soluzione, ANSYS Fluent utilizza dei fattori di sottorilassamento, coefficienti che riducono la differenza tra il valore ottenuto in una iterazione e quello precedente. Essi sono necessari per non avere un cambiamento di ϕ troppo marcato da un'iterazione all'altra, evitando così possibili divergenze.

ANSYS Fluent può estrarre il campo di moto di interesse tramite un *pressure-based solver*. Secondo questo approccio, a partire dall'equazione di continuità e dal bilancio di quantità di moto viene ricavata una equazione che esprime l'andamento della pressione; questa viene sfruttata per correggere la soluzione di partenza, fino ad arrivare a convergenza tramite il processo iterativo illustrato in Figura 2.1.

È possibile risolvere in sequenza le equazioni che governano le singole variabili di interesse (*segregated algorithm*) oppure risolvere un sistema di equazioni, in modo da arrivare a convergenza più rapidamente ma incrementando il costo computazionale (*coupled algorithm*). Il metodo di risoluzione utilizzato è un algoritmo di tipo *segregated*, il metodo *SIMPLE*. L'equazione di continuità allo stazionario e in forma integrale è:

$$\oint \rho \mathbf{u} \cdot d\mathbf{A} = 0 \quad (2.10)$$

mentre, in forma discretizzata:

$$\sum_f^{N_{\text{faces}}} J_f A_f = 0 \quad (2.11)$$

dove $J_f = \rho u_n$ è il flusso massico attraverso la faccia f ; u_n è la velocità normale alla faccia. La velocità in corrispondenza della faccia f , posta tra due celle, viene calcolata a partire dal valore della velocità nei rispettivi centri-cella.

L'equazione utilizzata per esprimere il flusso massico è del tipo:

$$\begin{aligned}
 Jf &= \rho_f \frac{a_{p,c_0} u_{n,c_0} + a_{p,c_1} u_{n,c_1}}{a_{p,c_0} + a_{p,c_1}} + d_f ((p_{c_0} + (\nabla p)_{c_0} \cdot \vec{r}_0) - (p_{c_1} + (\nabla p)_{c_1} \cdot \vec{r}_1)) \\
 &= \hat{J}_f + d_f (p_{c_0} - p_{c_1})
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

u_{n,c_0} , u_{n,c_1} , p_{c_0} e p_{c_1} sono i valori di velocità normale e pressione nei centri delle celle poste sui due lati della faccia f ; a_{p,c_0} e a_{p,c_1} sono coefficienti che emergono dalla linearizzazione delle equazioni di bilancio, con d_f funzione di tali coefficienti.

Per ottenere il campo di moto, si ipotizza un campo di pressione p^* da inserire nell'equazione (2.12):

$$J_f^* = \hat{J}_f^* + d_f (p_{c_0}^* - p_{c_1}^*) \tag{2.13}$$

Il flusso massico così ottenuto non soddisfa l'equazione di continuità, pertanto viene applicata una correzione J'_f , di modo che $J_f = J_f^* + J'_f$ soddisfi l'equazione. Il termine correttivo è:

$$J'_f = d_f (p'_{c_0} - p'_{c_1}) \tag{2.14}$$

dove i termini p'_{c_0} e p'_{c_1} rappresentano le *correzioni* sulla pressione. Il termine correttivo sulla pressione è ottenuto accoppiando le equazioni di correzione del flusso con l'equazione di continuità (2.11), ottenendo:

$$a_P p' = \sum_{nb} a_{nb} p'_{nb} + b \tag{2.15}$$

dove nb sta per *neighbor cells*, celle vicine, mentre $b = \sum_f^{N_{\text{faces}}} J_f^* A_f$. In ogni iterazione, la pressione nel centro-cella e il flusso massico alla parete vengono calcolate utilizzando l'equazione (2.16).

$$\begin{aligned}
 p &= p^* + \alpha_p p' \\
 J_f &= J_f^* + d_f (p'_{c_0} - p'_{c_1})
 \end{aligned} \tag{2.16}$$

dove α_p è un fattore di sotto-rilassamento.

La discretizzazione spaziale fin qui descritta è sufficiente nel caso di bilanci stazionari, ossia bilanci in cui il termine di derivata temporale è nullo. Nel caso in cui si volesse studiare l'evoluzione del sistema nel tempo, è opportuno definire dei metodi di discretizzazione *temporale*. L'evoluzione nel tempo della variabile ϕ può essere espressa in generale come:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = F(\phi) \tag{2.17}$$

Una volta definito un intervallo temporale Δt , possono essere usati schemi del primo o del secondo ordine per ricavare il valore di ϕ in un certo time-step basandosi sul valore di ϕ negli istanti precedenti e successivi. Ad esempio, una discretizzazione temporale

del *primo* ordine è data da:

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = F(\phi) \quad (2.18)$$

Mentre una del *secondo* ordine è data da:

$$\frac{3\phi^{n+1} - 4\phi^n + \phi^{n-1}}{2\Delta t} = F(\phi) \quad (2.19)$$

dove:

- $n + 1$ è il valore nell'istante di tempo successivo a quello considerato, $t + \Delta t$;
- n è il valore nell'istante di tempo corrente, t ;
- $n - 1$ è il valore nell'istante di tempo precedente a quello considerato, $t - \Delta t$.

Il campo di moto ottenuto può essere considerato stazionario e quindi indipendente dal tempo. In questo campo di moto verranno poste le particelle, allo scopo di simulare l'azione che il fluido avrà su di esse.

PARTICLE TRACKING

In sistemi molto diluiti e con particelle di piccole dimensioni rispetto alla scala del sistema, come in questo caso, la perturbazione apportata dalle particelle al campo di moto è trascurabile. Pertanto si può calcolare il campo di moto come se fosse monofasico e successivamente ricavare la traiettoria della particella a partire dalle forze trasmesse dal fluido.

Per particelle in regime di Stokes la traiettoria è calcolabile in modo rigoroso utilizzando la *BBO equation* (Basset-Boussinesq-Oseen): in altre parole, si descrive il moto di una particella di ridotte dimensioni tramite un bilancio di forze agenti su di essa [14]. In un sistema di riferimento *lagrangiano*, ossia solidale con la particella, l'equazione assume la forma:

$$\begin{aligned} \frac{\pi}{6} \rho_p d_p^3 \frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = 3\pi\eta d_p (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) - \frac{\pi}{6} d_p^3 \nabla p + \frac{\pi}{12} \rho d_p^3 \frac{d}{dt} (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) \\ + \frac{3}{2} d_p^2 \sqrt{\pi\rho\eta} \int_{t_0}^t \frac{1}{\sqrt{t-\tau}} \frac{d}{d\tau} (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) d\tau + \sum_k F_k \end{aligned} \quad (2.20)$$

dove ρ_p e d_p rappresentano la densità e il diametro della particella, mentre $\mathbf{u}_p(t) = d\mathbf{x}_p/dt$ è la velocità della particella, con \mathbf{x}_p coordinata del suo centro.

L'equazione (2.20) può essere vista come un bilancio di forze sulla particella: il termine a sinistra rappresenta la velocità di variazione della quantità di moto, la quale è posta uguale alla sommatoria di tutte le forze agenti sulla particella.

- $3\pi\eta d_p (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p)$: forza di trascinamento (*drag force*) dovuta alla differenza di velocità tra la particella e il fluido circostante;

2.1. FLUIDODINAMICA COMPUTAZIONALE

- $-\frac{\pi}{6}d_p^3\nabla p$: forza dovuta al gradiente di pressione all'interno del fluido, agente in direzione del gradiente stesso;
- $\frac{\pi}{12}\rho d_p^3 \frac{d}{dt}(\mathbf{u} - \mathbf{u}_p)$: *forza di massa virtuale*, forza non stazionaria dovuta a cambiamenti nella velocità relativa tra fluido e particella. Per accelerare o decelerare all'interno di un fluido, la particella deve spostare anche una parte del fluido stesso: di questa inerzia aggiuntiva si tiene conto tramite la forza di massa virtuale. In altre parole, per accelerare una particella dotata di una certa massa bisogna applicare una forza esterna, ma il necessario spostamento di parte del fluido va di fatto ad incrementare la forza richiesta, come se la particella fosse dotata di una massa più elevata.
- $\frac{3}{2}d_p^2\sqrt{\pi\rho\eta}\int_{t_0}^t \frac{1}{\sqrt{t-\tau}} \frac{d}{d\tau}(\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) d\tau$: *forza di Basset*, anch'essa non stazionaria. Quando la particella accelera o decelera, attorno ad essa si sviluppa uno strato limite, ma con un ritardo che provoca l'applicazione di una tensione aggiuntiva sulla particella. Il valore della forza di Basset dipende da come l'accelerazione è variata nel tempo.
- $\sum_k F_k$ rappresenta le forze esterne (gravità, etc.) non legate all'interazione fluido-particella.

L'equazione (2.20) è stata derivata in maniera rigorosa da Maxey e Riley [15] ed è utilizzabile nel caso di particelle sferiche in regime di Stokes: il numero di Reynolds particellare deve essere minore di 1.

$$Re_p = \frac{\rho|\mathbf{u} - \mathbf{u}_p|d_p}{\eta} \ll 1 \quad (2.21)$$

L'equazione è stata risolta all'interno di ANSYS Fluent nella forma semplificata:

$$\frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = F_D(\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) + \frac{\mathbf{g}(\rho_p - \rho)}{\rho_p} + \mathbf{F} \quad (2.22)$$

Le forze di massa virtuale e di Basset legate alla accelerazione del fluido sono infatti trascurabili in flussi stazionari. Per particelle con densità paragonabile a quella del fluido la forza di gravità bilancia la spinta di pressione, che genera l'effetto di galleggiamento. La procedura applicata da ANSYS Fluent è descritta in Appendice A [16].

2.2 DINAMICA STOKESIANA

Il sistema di interesse è costituito da aggregati rigidi dispersi in un fluido newtoniano e composti da nanoparticelle sferiche. I monomeri che costituiscono il cluster sono legati tra loro da forze interparticellari coesive di tipo Van Der Waals, ma tali legami possono scindersi per effetto delle tensioni fluidodinamiche causate dal moto del fluido. Per risalire alle tensioni indotte dal moto del fluido sui legami interni dei cluster si fa ricorso ad un Metodo agli Elementi Discreti (DEM) e basato sulla dinamica stokesiana [17].

L'approccio più generale al problema prevede la risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes per fluidi newtoniani incomprimibili, considerando le particelle come corpi rigidi ed imponendo le adeguate condizioni al contorno, ad esempio la condizione di *no-slip* sulla superficie delle particelle. In forma adimensionale, le equazioni sono:

$$\nabla^* \cdot \mathbf{u}^* = 0 \quad (2.23)$$

$$St \frac{\partial \mathbf{u}^*}{\partial t^*} + Re \mathbf{u}^* \cdot \nabla^* \mathbf{u}^* = -\nabla^* p^* + \nabla^{*2} \mathbf{u}^* \quad (2.24)$$

dove:

$$- \nabla^* = L \nabla$$

$$- \mathbf{u}^* = \frac{\mathbf{u}}{U}$$

$$- Re = \frac{\rho U L}{\eta}$$

$$- St = \frac{L^2}{T \nu}$$

$$- t^* = \frac{t}{T}$$

$$- p^* = \frac{p L}{\eta U}$$

L e U sono una lunghezza ed una velocità caratteristiche del sistema in esame, ρ è la densità del fluido, η la sua viscosità dinamica, $\nu = \eta/\rho$ la sua viscosità cinematica. Vedremo in seguito che il comportamento del sangue risponde al modello reologico di Casson ma in questa fase del lavoro di ricerca è possibile considerarlo come un fluido newtoniano ed incomprimibile senza allontanarsi troppo dalle sue reali proprietà.

2.2.1 EQUAZIONI DI STOKES

Una prima semplificazione che ci viene in aiuto nella risoluzione dell'equazione è la *approssimazione di Stokes*: le ridotte dimensioni delle particelle considerate fanno sì che il numero di Reynolds *particellare* e il numero di Stokes siano estremamente bassi.

$$Re_p = \frac{\rho U a}{\eta} \ll 1 \quad (2.25)$$

$$St = \frac{a^2}{T\nu} \ll 1 \quad (2.26)$$

ν è la viscosità cinematica del fluido, T il tempo caratteristico e a il raggio della particella. In assenza di variazioni di velocità con frequenza imposta dall'esterno, ad esempio fluttuazioni turbolente o passaggi ravvicinati di palette, il tempo caratteristico T può essere assunto pari a a/U e dunque $St = Re_p$.

In queste condizioni, il termine inerziale e di accelerazione possono essere trascurati e le equazioni vengono ridotte nella forma di Stokes (condizioni di *creeping flow*):

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.27)$$

$$0 = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2.28)$$

Il campo di moto descritto dalle equazioni (2.27) e (2.28) provoca l'azione di una forza idrodinamica \mathbf{F}^{hydro} sulle particelle, dovuta alle tensioni viscosi e alle disuniformità di pressione presenti.

La trascurabile inerzia associata a particelle di dimensione ridotta permette di considerare nulla la forza totale agente sulla particella in ogni istante di tempo. In altre parole, la forza idrodinamica bilancia sempre la forza colloidale agente tra le particelle e lo stesso vale per il momento torcente. Matematicamente, ciò si traduce in:

$$\begin{cases} \mathbf{F}^{hydro} = -\mathbf{F}^{coll} \\ \mathbf{T}^{hydro} = -\mathbf{T}^{coll} \end{cases} \quad (2.29)$$

dove gli apici *hydro* e *coll* indicano rispettivamente le interazioni idrodinamiche e quelle colloidali tra le particelle. La condizione descritta dalle equazioni (2.29) si applica ad ogni particella dispersa nel fluido.

Le equazioni di Stokes presentano tre proprietà che permettono di semplificare notevolmente lo studio del sistema in esame: esse sono *lineari* rispetto alla velocità \mathbf{u} , il che permette di applicare il principio di sovrapposizione delle soluzioni; sono *reversibili*, ossia se (p, \mathbf{u}) è una soluzione dell'equazione lo è anche $(-p, -\mathbf{u})$; sono *istantanee*, poiché il termine dell'equazione originale contenente la dipendenza temporale risulta trascurabile e pertanto il flusso è determinato esclusivamente dalle condizioni al contorno imposte [18].

Ricavare numericamente i campi di moto e di pressione per le equazioni di Stokes richiede l'uso di tecniche CFD simili a quelle descritte nelle sezioni precedenti e comporta un costo computazionale estremamente elevato, anche in presenza di poche particelle primarie. Tuttavia nel caso in esame l'obiettivo è il calcolo delle forze idrodinamiche agenti sui monomeri: in questo caso si può fare riferimento alla *Dinamica Stokesiana (SD)*, un approccio che prevede l'impiego di una espansione troncata della soluzione di Stokes per le interazioni "*far-field*" (quando le particelle sono relativamente lontane tra

loro), e che fa invece riferimento alla *lubrication theory* per le interazioni tra particelle vicine [19] [20].

2.2.2 SINGOLA PARTICELLA IN REGIME DI STOKES

Per arrivare a modellare il comportamento di un insieme di particelle e il modo in cui esse interagiscono tra loro sotto le condizioni di Stokes, è opportuno iniziare analizzando il caso di una singola particella [21].

Si consideri un campo di moto \mathbf{u}^∞ , ossia il campo di moto che si avrebbe in assenza di particelle. L'apice evidenzia la condizione di moto indisturbato del fluido. Il campo di moto in una posizione identificata dal vettore \mathbf{x} può essere scritto utilizzando una espansione di Taylor centrata in \mathbf{x}_0 , trascurando gli elementi di ordine superiore al primo, come:

$$\mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}) \approx \mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}_0) + \nabla \mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}_0) \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \quad (2.30)$$

Se $(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)$ è sufficientemente piccolo, l'approssimazione è accurata. Centrando il riferimento in \mathbf{x}_0 e scomponendo il gradiente della velocità in una parte antisimmetrica ed in una simmetrica si ottiene:

$$\mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}) = \mathbf{u}^\infty + \boldsymbol{\Omega}^\infty \cdot \mathbf{x} + \mathbf{E}^\infty \cdot \mathbf{x} \quad (2.31)$$

Per alleggerire la notazione, si impone $\mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}_0) = \mathbf{u}^\infty$. Grazie alla linearità dell'equazione di Stokes, risulta evidente che il comportamento di una singola particella immersa in un generico campo di moto può essere descritto come somma del comportamento della suddetta particella in un campo di moto uniforme \mathbf{u}^∞ (Figura 2.3a), uno puramente rotazionale $\boldsymbol{\Omega}^\infty \cdot \mathbf{x}$ (Figura 2.3b), dove $\boldsymbol{\Omega}^\infty$ è il tensore di rotazione, e uno di pura deformazione $\mathbf{E}^\infty \cdot \mathbf{x}$ (Figura 2.3c), dove \mathbf{E}^∞ è il tensore di deformazione.

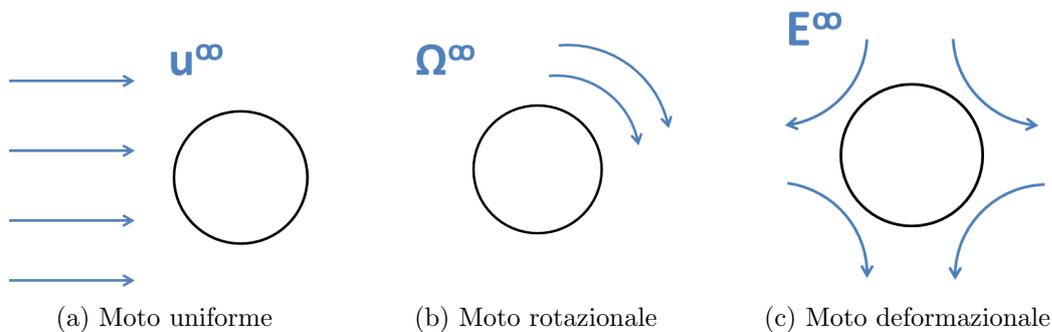


Figura 2.3: Singola particella in regime di Stokes: scomposizione del moto.

MOTO UNIFORME

Si consideri una particella sferica di raggio a immersa in un campo di moto uniforme di velocità \mathbf{u}^∞ . Imponendo la condizione di *no-slip* sulla superficie della sfera e che per distanze tendenti a infinito da essa il campo di moto non sia influenzato dalla presenza della stessa, si ricava:

$$u_r = u^\infty \left(1 - \frac{3a}{2r} + \frac{1}{2} \frac{a^3}{r^3} \right) \cos \theta \quad (2.32)$$

$$u_\theta = u^\infty \left(-1 + \frac{3a}{4r} + \frac{1}{4} \frac{a^3}{r^3} \right) \sin \theta \quad (2.33)$$

$$p = p^\infty - \frac{3\mu u^\infty a^2}{2a} \frac{a^2}{r^2} \cos \theta \quad (2.34)$$

utilizzando un sistema di riferimento in coordinate sferiche centrato nel centro della particella sferica. Si può notare che il disturbo del campo di moto indotto dalla particella si annulla per distanze elevate dalla particella stessa, come imposto dalla seconda condizione al contorno, ma tale disturbo decade come r^{-1} . Ciò significa che una particella è in grado di influenzare il campo di moto subito da altre particelle presenti nel sistema anche quando la distanza che intercorre tra di esse è relativamente alta. È inoltre possibile calcolare la forza idrodinamica \mathbf{F}^{hydro} che agisce sulla particella integrando il tensore degli sforzi $\boldsymbol{\sigma}$ sulla superficie della stessa, come descritto nell'equazione (2.35); si ricorda a questo scopo che il tensore degli sforzi è dato da $\boldsymbol{\sigma} = -p\mathbf{I} + \mu (\nabla\mathbf{u} + \nabla\mathbf{u}^T)$.

$$\mathbf{F}^{hydro} = \int_{S_p} \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n} dS \quad (2.35)$$

Nel caso di moto uniforme, il risultato finale è:

$$\mathbf{F}^{hydro} = 6\pi\eta a \mathbf{u}^\infty \quad (2.36)$$

Tale risultato si può estendere facilmente al caso di una particella che si muove con velocità \mathbf{u}^α in un fluido con velocità \mathbf{u}^∞ , risolvendo il problema utilizzando un sistema di riferimento sempre solidale con il centro della particella e riportando poi la soluzione rispetto ad un sistema di riferimento fisso. Poiché l'inerzia non è considerata nel regime di Stokes, una variazione del sistema di riferimento non provoca la comparsa di forze fittizie.

$$\mathbf{F}^{hydro} = 6\pi\eta a (\mathbf{u}^\infty - \mathbf{u}^\alpha) \quad (2.37)$$

Nel caso in cui $\mathbf{u}^\alpha = 0$ si ricade nel caso di particella fissa discusso precedentemente.

MOTO ROTAZIONALE

Si consideri ora la stessa particella sferica immersa in un fluido che ruota con velocità $\boldsymbol{\omega}^\infty$. Applicando condizioni al contorno analoghe a quelle discusse precedentemente (*no-slip* sulla superficie della particella e campo di moto indisturbato per distanze elevate

dalla particella) si ottiene:

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}) = \boldsymbol{\omega}^\infty \times \mathbf{x} \left[1 - \left(\frac{a}{r} \right)^3 \right] \quad (2.38)$$

$$p(\mathbf{x}) = p^\infty \quad (2.39)$$

In questo caso l'effetto della particella sul campo di moto decade più rapidamente (come r^{-2}) mentre il campo di pressione risulta inalterato. La forza idrodinamica totale agente in questo caso è nulla, mentre è possibile evidenziare la presenza di un momento torcente idrodinamico \mathbf{T}^{hydro} .

$$\mathbf{T}^{hydro} = 8\pi\eta a^3 \boldsymbol{\omega}^\infty \quad (2.40)$$

In maniera analoga al caso precedente, se la particella ruota con velocità $\boldsymbol{\omega}^\alpha$:

$$\mathbf{T}^{hydro} = 8\pi\eta a^3 (\boldsymbol{\omega}^\infty - \boldsymbol{\omega}^\alpha) \quad (2.41)$$

MOTO DEFORMAZIONALE

Si consideri la particella sferica immersa in un moto di pura deformazione $\mathbf{u} = \mathbf{E}^\infty \cdot \mathbf{x}$. Con condizioni al contorno analoghe alle precedenti si ottiene, in notazione indiciale:

$$u_i(\mathbf{x}) = u_i^\infty(\mathbf{x}) - \frac{5a^3}{2} \frac{x_i (x_j E_{jk}^\infty x_k)}{r^5} - \frac{a^5}{2} E_{jk}^\infty \left[\frac{\delta_{ij} x_k + \delta_{ik} x_j}{r^5} - \frac{5x_i x_j x_k}{r^7} \right] \quad (2.42)$$

Sia la forza totale che il momento torcente totale risultano nulli, mentre risulta non nullo il tensore definito come *stresslet* S_{ij} , la porzione simmetrica del primo momento della forza idrodinamica.

La forza idrodinamica agente sulla particella è, in generale, ricavata dall'equazione (2.35). In notazione indiciale, il *primo momento* della forza idrodinamica è dato da:

$$M_{ij} = \int_{S_p} \sigma_{ik} n_k x_j dS \quad (2.43)$$

il quale può essere scomposto in una componente *simmetrica* S_{ij} ed una *antisimmetrica* A_{ij} . Quest'ultima è associata al momento torcente, mentre S_{ij} è lo *stresslet*.

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \int_{S_p} [\sigma_{ik} x_j + \sigma_{jk} x_i] n_k dS \quad (2.44)$$

In termini fisici, lo *stresslet* può essere visto come la resistenza opposta da particelle rigide alla deformazione imposta dal fluido. Per una sfera di raggio a immersa in un campo di moto deformazionale $\mathbf{E}^\infty \cdot \mathbf{x}$:

$$S_{ij} = \frac{20}{3} \pi \eta a^3 E_{ij}^\infty \quad (2.45)$$

MOTO DI TAGLIO PURO

Infine, è utile analizzare il caso di una singola particella sferica di raggio a immersa in un campo di moto in cui la velocità del fluido varia linearmente rispetto ad una direzione, secondo la legge $\mathbf{u}^\infty = (0, 0, \dot{\gamma}y)$; $\dot{\gamma}$ è lo *shear rate*. Tale campo di moto può essere scomposto in una componente *rotazionale* e in una *deformazionale*.

$$\mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}) = \boldsymbol{\Omega}^\infty \cdot \mathbf{x} + \mathbf{E}^\infty \cdot \mathbf{x} \quad (2.46)$$

$$\boldsymbol{\Omega}^\infty = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\dot{\gamma} \\ 0 & \dot{\gamma} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.47)$$

$$\mathbf{E}^\infty = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dot{\gamma} \\ 0 & \dot{\gamma} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.48)$$

In questo caso la particella trasla e ruota alla stessa velocità del fluido circostante e questo si traduce in un annullamento di \mathbf{F}^{hydro} e \mathbf{T}^{hydro} , mentre è comunque prodotto un disturbo nel campo di moto, legato alla componente deformazionale e quindi descritto dall'equazione (2.42).

2.2.3 SISTEMA MULTIPARTICELLARE

Velocità lineare e angolare della particella relative al fluido sono direttamente proporzionali alla forza e al momento torcente esercitati dal fluido sulla particella (Equazioni 2.36 e 2.40): questi ultimi bilanciano inoltre le altre forze e momenti agenti sulla particella (Equazione 2.29). Sulla base di queste equazioni è possibile scrivere un sistema lineare per determinare la velocità relativa della particella.

$$\begin{bmatrix} a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & b' & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2c' & 0 & 0 & 0 & c' \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2c' & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2c' & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2c' & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c' & 0 & 0 & 0 & 2c' \end{bmatrix} \begin{pmatrix} F_x^{ext} \\ F_y^{ext} \\ F_z^{ext} \\ T_x^{ext} \\ T_y^{ext} \\ T_z^{ext} \\ S_{xx} \\ S_{xy} \\ S_{xz} \\ S_{yz} \\ S_{yy} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u^\infty(x^\alpha) - u_x^\alpha \\ u^\infty(y^\alpha) - u_y^\alpha \\ u^\infty(z^\alpha) - u_z^\alpha \\ \omega_x^\infty - \omega_x^\alpha \\ \omega_y^\infty - \omega_y^\alpha \\ \omega_z^\infty - \omega_z^\alpha \\ E_{xx}^\infty - E_{zz}^\infty \\ 2E_{xy}^\infty \\ 2E_{xz}^\infty \\ 2E_{yz}^\infty \\ E_{yy}^\infty - E_{zz}^\infty \end{pmatrix} \quad (2.49)$$

$$a' = \frac{1}{6\pi\eta a}, \quad b' = \frac{1}{8\pi\eta a^3}, \quad c' = \frac{3}{20\pi\eta a^3} \quad (2.50)$$

Il metodo può essere applicato ad un sistema *multiparticellare* formato da n_p particelle ottenendo una matrice di mobilità di dimensione $11n_p \times 11n_p$, ma non tiene conto delle interazioni tra le particelle: queste possono essere tutt'altro che trascurabili, come si evince dalla lenta velocità di decadimento del disturbo esercitato dalle particelle sul campo di moto in cui sono immerse.

È possibile tenere conto del fatto che una particella α risente di un campo di moto deformato dalla presenza di tutte le altre particelle utilizzando le *leggi di Faxen*. Definito il disturbo del campo di moto in notazione indiciale come $u'_i(\mathbf{x}) = u_i(\mathbf{x}) - u_i^\infty(\mathbf{x})$, ovvero come la differenza tra il campo di moto disturbato dalla presenza di una pluralità di particelle e quello indisturbato, le leggi di Faxen permettono di calcolare forza, momento torcente e *stresslet* agenti sulla particella α .

$$F_i^\alpha = 6\pi\eta a \left[- \left(1 + \frac{a^2}{6} \nabla^2 \right) u'_i(x^\alpha) + (u_i^\alpha - u_i^\infty(x^\alpha)) \right] \quad (2.51)$$

$$T_i^\alpha = 8\pi\eta a^3 \left[-\frac{1}{2} \epsilon_{ijk} \nabla_j u'_k(x^\alpha) + (\omega_i^\alpha - \omega_i^\infty(x^\alpha)) \right] \quad (2.52)$$

$$S_{ij}^\alpha = \frac{20}{3} \pi\eta a^3 \left[- \left(1 + \frac{a^2}{10} \nabla^2 \right) E'_{ij}(x^\alpha) + (-E_{ij}^\infty) \right] \quad (2.53)$$

È evidente la parentela con le equazioni relative alla singola particella, le quali sono ri-ottenute a partire dalle leggi di Faxen nel caso in cui il disturbo proveniente da altre particelle sia nullo ($u'_i(\mathbf{x}^\alpha) = 0$). Tali leggi possono anche essere scritte in una forma che mette in evidenza la relazione del termine aggiuntivo con la curvatura $\nabla^2 \mathbf{u}^\infty$ nel caso della forza e dello stresslet.

Esistono dei metodi che permettono di analizzare il moto delle particelle evitando l'effettiva risoluzione delle leggi di Stokes: a questo scopo, è possibile utilizzare la soluzione fondamentale del flusso di Stokes, o *Stokeslet*. Si consideri il caso di una particella di raggio a posta in un campo di moto uniforme. Le equazioni (2.32) e (2.33) possono essere scritte in notazione indiciale come:

$$u_i = -\frac{3}{4} a u_j^\infty \left(\frac{\delta_{ij}}{r} + \frac{x_i x_j}{r^3} \right) - \frac{3}{4} a^3 u_j^\infty \left(\frac{\delta_{ij}}{3r^3} - \frac{x_i x_j}{r^5} \right) \quad (2.54)$$

Esprimendo il campo della velocità in funzione della forza di trascinamento \mathbf{F}^{hydro} (ossia combinando le equazioni 2.54 e 2.36) e imponendo $a \rightarrow 0$ si ottiene la *point-force solution*.

$$u_i^{PF} = J_{ij} \cdot \frac{F_j^{hydro}}{8\pi\eta} \quad (2.55)$$

Dove J_{ij} è il tensore di Oseen-Burgers, o *tensore di propagazione della forza*.

$$J_{ij} = \left(\frac{\delta_{ij}}{r} + \frac{x_i x_j}{r^3} \right) \quad (2.56)$$

Applicando un procedimento simile ai casi di pura rotazione e pura deformazione si ottiene:

$$u_i^{PT} = \frac{1}{8\pi\eta} \frac{\epsilon_{ijk} T_j^{hydro} r_k}{r^3} = R_{ij} \frac{T_j^{hydro}}{8\pi\eta} \quad (2.57)$$

$$u_i^{PS} = -\frac{3x_i x_j x_k}{r^5} \frac{S_{jk}}{8\pi\eta} = K_{ijk} \frac{S_{jk}}{8\pi\eta} \quad (2.58)$$

u_i^{PT} e u_i^{PS} rappresentano rispettivamente la *point-torque solution* e la *point-stresslet solution*, con R_{ij} e K_{ijk} tensori di propagazione del momento torcente e dello stresslet. ϵ_{ijk} è il tensore di Levi-Civita, tensore di rango 3 necessario per rappresentare il prodotto vettoriale \times in notazione indiciale (ϵ_{ijk} è uguale a 1 se i, j, k sono una terna ciclica, -1 se sono una terna anticiclica, 0 in tutti gli altri casi).

Si può scrivere la soluzione del flusso di Stokes per una certa distribuzione di forze, dovuta alla presenza di n_p particelle, come sovrapposizione dei campi di moto generati indipendentemente dalle varie forze. Se la distribuzione di forza i -esima è uguale a $f_j = \sigma_{jk} n_k$, dove σ_{jk} è il tensore degli sforzi e n_k il vettore normale alla superficie della particella e uscente da essa, il campo di moto è:

$$u_i(\mathbf{x}) = u_i^\infty(\mathbf{x}) - \frac{1}{8\pi\eta} \sum_{\alpha=1}^{n_p} \int_{S_\alpha} J_{ij}(\mathbf{x} - \mathbf{y}) f_j(\mathbf{y}) dS_y \quad (2.59)$$

dove:

- u_i^∞ è il campo di moto non disturbato;
- \mathbf{x} è una generica posizione;
- α è l'indice rappresentativo di ogni particella, compreso tra 1 e n_p);
- \mathbf{y} è il vettore che indica il punto di applicazione di ogni forza differenziale sulla superficie.

Si utilizza poi uno sviluppo multipolare centrato nel centro di ogni particella (\mathbf{x}_α):

$$u_i(\mathbf{x}) = u_i^\infty(\mathbf{x}) - \frac{1}{8\pi\eta} \sum_{\alpha=1}^{n_p} \int_{S_\alpha} J_{ij}(\mathbf{x} - \mathbf{y}) \Big|_{\mathbf{y}=\mathbf{x}^\alpha} f_j(\mathbf{y}) dS_y + \int_{S_\alpha} \frac{\partial}{\partial x_k} J_{ij}(\mathbf{x} - \mathbf{y}) \Big|_{\mathbf{y}=\mathbf{x}^\alpha} (y_k - x_k^\alpha) f_j(\mathbf{y}) dS_y + \dots \quad (2.60)$$

Il generico momento n -esimo del succitato sviluppo è:

$$M_n^\alpha = - \int_{S_\alpha} (y_i - x_i^\alpha)^n f_j(\mathbf{y}) dS_y \quad (2.61)$$

Il momento di ordine 0 è la forza totale esercitata dalla particella sul fluido F_j^α (si noti l'analogia con l'equazione 2.35), mentre il momento di ordine 1 è scomponibile in

una parte antisimmetrica legata al momento torcente T_j^α ed una simmetrica legata allo stresslet S_{jk}^α (Equazione 2.43). Si ottiene quindi l'equazione:

$$u'_i(\mathbf{x}) = u_i(\mathbf{x}) - u_i^\infty(\mathbf{x}) = \frac{1}{8\pi\eta} \sum_{\alpha=1}^{n_p} \left(1 + \frac{1}{6}a^2\nabla^2 \right) J_{ij}F_j^\alpha + R_{ij}T_j^\alpha + \left(1 + \frac{1}{10}a^2\nabla^2 \right) K_{ijk}S_{jk}^\alpha \quad (2.62)$$

Tale equazione può essere accoppiata alle leggi di Faxen, permettendo di risolvere il problema senza risolvere esplicitamente le equazioni di Stokes.

Si ottiene un sistema lineare $11n_p \times 11n_p$ in cui velocità lineare e angolare della particella α e *rate-of-strain* sono accoppiati a forza, momento torcente e stresslet per ogni particella tramite una matrice di mobilità *far-field* \mathcal{M}^∞ .

$$\begin{pmatrix} \mathbf{u}^1 - \mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}^1) \\ \vdots \\ \mathbf{u}^\alpha - \mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}^\alpha) \\ \vdots \\ \mathbf{u}^{n_p} - \mathbf{u}^\infty(\mathbf{x}^{n_p}) \\ \boldsymbol{\omega}^1 - \boldsymbol{\omega}^\infty \\ \vdots \\ \boldsymbol{\omega}^\alpha - \boldsymbol{\omega}^\infty \\ \vdots \\ \boldsymbol{\omega}^{n_p} - \boldsymbol{\omega}^\infty \\ -\mathbf{e}^\infty \\ \vdots \\ -\mathbf{e}^\infty \\ \vdots \\ -\mathbf{e}^\infty \end{pmatrix} = -\mathcal{M}^\infty \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{F}^1 \\ \vdots \\ \mathbf{F}^\alpha \\ \vdots \\ \mathbf{F}^{n_p} \\ \mathbf{T}^1 \\ \vdots \\ \mathbf{T}^\alpha \\ \vdots \\ \mathbf{T}^{n_p} \\ \mathbf{s}^1 \\ \vdots \\ \mathbf{s}^\alpha \\ \vdots \\ \mathbf{s}^{n_p} \end{pmatrix} \quad (2.63)$$

La quantità \mathbf{e}^∞ è legata al tensore di deformazione \mathbf{E}^∞ . Esso è simmetrico e a traccia nulla, pertanto può essere ridotto ad un vettore di cinque elementi:

$$\mathbf{e}^\infty = (E_{xx} - E_{zz}, 2E_{xy}, 2E_{xz}, 2E_{yz}, E_{yy} - E_{zz}) \quad (2.64)$$

I coefficienti della matrice \mathcal{M}^∞ possono essere espressi in funzione della posizione relativa delle particelle. Le espressioni necessarie sono riportate da Durlofsky et al. [19].

La dinamica Stokesiana tiene conto anche di interazioni a corto raggio, in particolare di “forze di lubrificazione” tra coppie di particelle. L'inversa della matrice di mobilità è una matrice di *resistenza*: a questa si aggiunge la matrice \mathcal{R}_{2B} contenente le interazioni *pair-wise* e si sottrae la matrice \mathcal{R}_{2B}^∞ che tiene conto unicamente delle interazioni *pair-wise* a lungo raggio, già considerate all'interno dell'inversa della matrice di mobilità.

$$\mathcal{R} = (\mathcal{M}^\infty)^{-1} + \mathcal{R}_{2B} - \mathcal{R}_{2B}^\infty \quad (2.65)$$

Le espressioni delle interazioni binarie a corto raggio che consentono di valutare \mathcal{R}_{2B} sono riportate nel testo di Kim e Karrila [18].

2.2.4 AGGREGATO COMPOSTO DA PIU' MONOMERI

Quanto discusso precedentemente è valido per una generica sospensione colloidale di n_p particelle in un fluido, tuttavia nel sistema di interesse la fase discreta è composta da aggregati di più particelle primarie, o *monomeri*.

Si analizza il caso di un aggregato formato da n_p monomeri che si comporta come un corpo rigido. In questo caso la matrice di mobilità è una matrice $11n_p \times 11n_p$ e le forze di lubrificazione non devono essere tenute in considerazione poichè hanno effetto su particelle in avvicinamento tra loro, mentre in un aggregato rigido la posizione relativa delle particelle che lo compongono non cambia. Se si volesse tener conto della deformazione subita da essi, sarebbe necessario utilizzare metodologie diverse [22]. Sempre grazie alla condizione di corpo rigido, la velocità del monomero α può essere espressa come:

$$\begin{cases} \mathbf{u}^\alpha = \mathbf{u}^{cm} + \boldsymbol{\omega}^{cm} \times (\mathbf{x}^\alpha - \mathbf{x}^{cm}) \\ \boldsymbol{\omega}^\alpha = \boldsymbol{\omega}^{cm} \end{cases} \quad (2.66)$$

con $\alpha = 1, 2, \dots, n_p$. L'apice *cm* fa riferimento alle proprietà del centro di massa dell'aggregato.

Se si considera l'inerzia dell'intero aggregato come trascurabile, tutte le forze e i momenti torcenti agenti su di esso devono essere in equilibrio.

$$\begin{cases} \sum_{\alpha=1}^{n_p} (\mathbf{F}^\alpha + \mathbf{F}_e^\alpha) = 0 \\ \sum_{\alpha=1}^{n_p} [\mathbf{T}^\alpha + (\mathbf{x}^\alpha - \mathbf{x}^{cm}) \times (\mathbf{F}^\alpha + \mathbf{F}_e^\alpha)] = 0 \end{cases} \quad (2.67)$$

dove \mathbf{F}_e^α è la forza agente sul monomero α . Combinando le equazioni (2.66) e (2.67) con la matrice di mobilità *far-field* è possibile ottenere un sistema lineare, la cui risoluzione permette di conoscere forza, momento torcente e stresslet agenti su ogni monomero, oltre alla velocità traslazionale e rotazionale dell'intero aggregato. [23].

2.2.5 TENSIONI INTERNE E CONDIZIONI DI ROTTURA

Le forze idrodinamiche esercitate dal fluido sui monomeri sono la causa della rottura degli aggregati: la scissione dei legami avviene quando le tensioni interne superano le forze coesive tra le particelle primarie. Queste ultime vengono descritte per mezzo della teoria *JKR* (Johnson-Kendall-Roberts) che prende in considerazione sia le forze di interazione tra di esse sia le loro proprietà elastiche [24] [25].

I monomeri sono in contatto e le tensioni interne comprendono sforzi normali alla superficie di contatto, sforzi tangenziali, momenti flettenti e torcenti. Nel modello utilizzato, la rottura del legame instauratosi tra due monomeri si verifica per il solo effetto degli sforzi *normali*, mentre sforzi tangenziali e momenti sono soltanto causa di ristrutturazione dell'agglomerato. La forza di trazione normale a cui sono sottoposti i monomeri per effetto del fluido è quindi la grandezza che sarà confrontata con la forza

di legame tra particelle primarie: in altre parole, il legame si spezza quando le tensioni interne avvertite dall'aggregato superano la forza di legame.

Senza entrare nei dettagli della teoria, ci si limita a riportare la massima forza di legame che intercorre tra due particelle primarie secondo questo modello:

$$F_{legame} = \frac{3}{2}\pi a\xi \quad (2.68)$$

dove ξ è l'energia superficiale delle particelle primarie. La formula è valida per sfere perfettamente lisce, ma nella pratica i monomeri presentano una rugosità superficiale ε più o meno accentuata che indebolisce l'intensità del legame. Poichè la rugosità non compare nella relazione descritta nell'equazione (2.68), è utile considerare ξ una costante empirica, comprendendo al suo interno l'effetto della rugosità.

2.3 COMPORTAMENTO REOLOGICO DEL SANGUE

Il sangue non è un fluido omogeneo: è costituito da una fase continua, il plasma, all'interno della quale sono presenti varie fasi disperse come eritrociti, leucociti e piastrine, caratterizzate da dimensioni dell'ordine dei micrometri. Mentre il plasma è un fluido *newtoniano*, il sangue nel suo complesso non lo è, bensì esibisce il comportamento di un *fluido di Casson* [26]. Anche in quest'ottica, la natura multiscala del sistema in esame è un aspetto cruciale. A livello *macroscopico* il sangue si comporta come un fluido omogeneo non newtoniano, mentre a livello *microscopico* l'aggregato è immerso in una fase continua costituita da plasma, un fluido newtoniano.

Vengono riassunte brevemente alcune proprietà di un fluido newtoniano, al fine di spiegare a partire da queste le caratteristiche reologiche più complesse di altri tipi di fluidi. Si considerino due lastre parallele di area A separate da una distanza h , in mezzo alle quali è presente un fluido newtoniano; una delle lastre è tenuta ferma, mentre l'altra è messa in movimento tramite l'applicazione di una forza F . Allo stazionario, si ottiene il profilo di velocità illustrato in Figura 2.4.

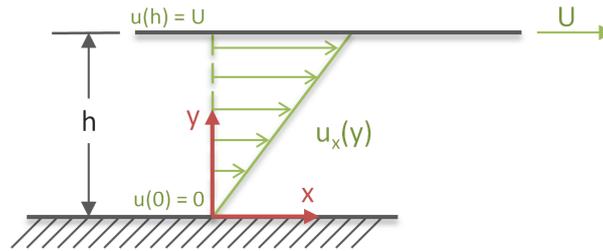


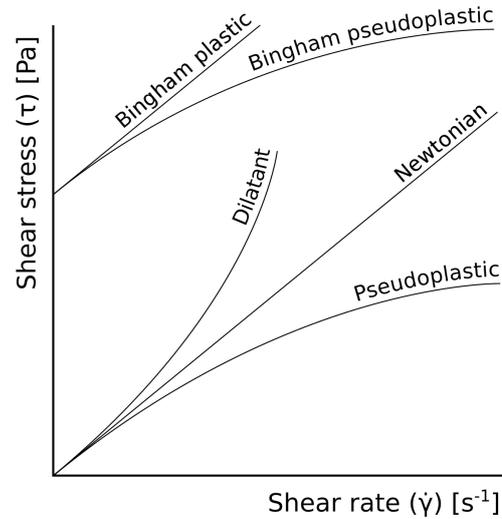
Figura 2.4: Profilo di velocità di un fluido newtoniano tra due piatte parallele.

Lo sforzo di taglio (*shear stress*) τ_{yx} sul piatto in movimento è pari a F/A ed è in generale correlato allo *shear rate* $\dot{\gamma} = \frac{du_x}{dy}$ tramite una legge che tiene conto anche della viscosità dinamica η del fluido. Ad esempio, per un fluido newtoniano:

$$\tau_{yx} = \eta \dot{\gamma} = \eta \frac{du_x}{dy} \quad (2.69)$$

La relazione tra *shear stress* e *shear rate* nel caso di un fluido newtoniano è *lineare*, ossia in un grafico avente $\dot{\gamma}$ sulle ascisse e $\tau_{yx} = \tau$ sulle ordinate si osserverebbe una linea retta caratterizzata da una pendenza pari alla viscosità dinamica η . Fluidi *non newtoniani* esibiscono comportamenti diversi, riassunti graficamente nella Figura 2.5. Un fluido dilatante è un fluido la cui viscosità apparente aumenta all'aumentare dello *shear rate* (si noti l'aumento della pendenza della curva per $\dot{\gamma}$ crescente), mentre uno pseudoplastico esibisce comportamento opposto.

Nel caso di fluidi eterogenei, le fasi disperse possono formare degli aggregati che impediscono alla miscela di fluire, a meno che non venga superato un valore di soglia dello *shear stress* definito come *yield stress* τ_y , visibile sul grafico come l'intersezione della curva con l'asse delle ordinate. Un fluido di Bingham plastico esibisce il comportamento


 Figura 2.5: Possibili relazioni tra *shear stress* e *shear rate*.

di un fluido newtoniano una volta superato il valore di soglia, mentre un fluido di *Casson* (o di Bingham pseudoplastic) è caratterizzato da una viscosità apparente decrescente con $\dot{\gamma}$ fino al raggiungimento di un valore costante. La legge reologica che determina il comportamento di un fluido di Casson è:

$$\tau^{1/2} = \tau_y^{1/2} + s\dot{\gamma}^{1/2} \quad (2.70)$$

Dove s è una costante che emerge da dati viscosimetrici. Se si riporta l'equazione (2.70) in una forma del tipo $\tau = \eta_{app}\dot{\gamma}$ si può ricavare la formula della viscosità apparente:

$$\eta_{app} = \frac{(\tau_y^{1/2} + s\dot{\gamma}^{1/2})^2}{\dot{\gamma}} \quad (2.71)$$

Questo è il comportamento esibito dal sangue, tuttavia la viscosità del fluido tende ad un valore costante nel caso di *shear rate* maggiore di 100 s^{-1} (Figura 2.6b) e il valore di soglia è relativamente basso. Alcune proprietà reologiche del sangue sono illustrate in Tabella 2.1. Come verrà illustrato nel seguito, nelle nostre condizioni operative il sangue può essere considerato un fluido newtoniano senza alterare significativamente i risultati delle simulazioni.

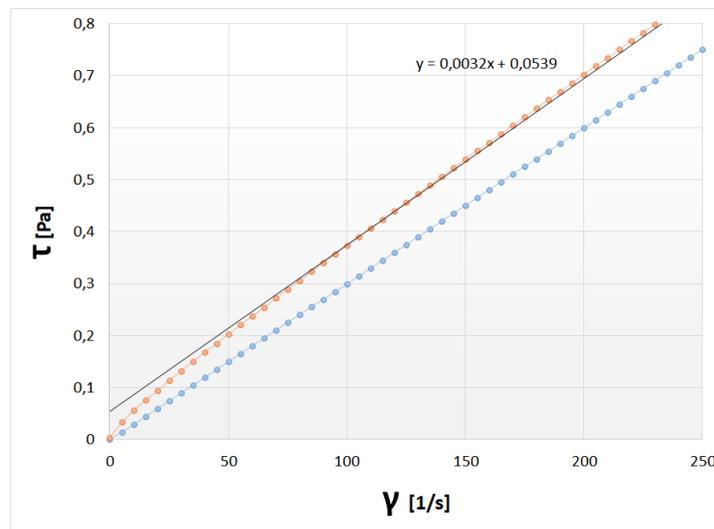
Proprietà	Valore
Viscosità η [cP]	3.0 (<i>ad elevati shear rate</i>)
Yield Stress τ_y [Pa]	0.004
s [cP ^{1/2}]	0.055

Tabella 2.1: Proprietà del sangue.

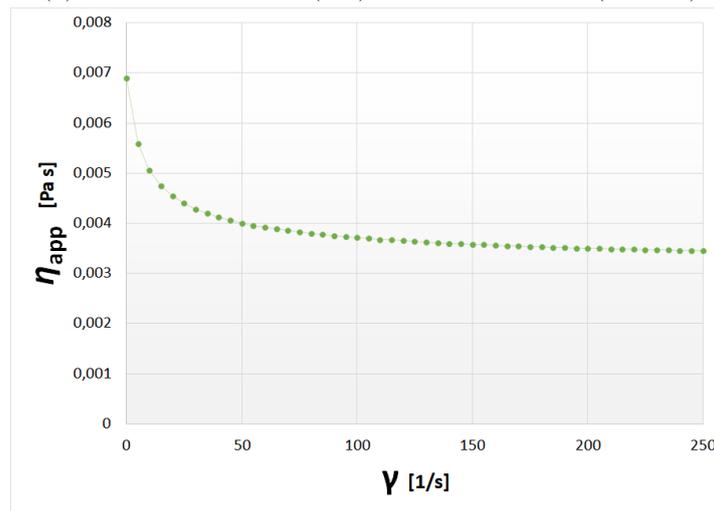
2.3. COMPORTAMENTO REOLOGICO DEL SANGUE

Il grafico rappresentato in Figura 2.6a illustra un confronto tra un fluido newtoniano con viscosità pari a 0.003 Pa s e un fluido di Casson con *yield stress* pari a 0.004 Pa e costante s pari a $1.732 \text{ cP}^{0.5}$: si tratta dei valori tipici per il sangue considerato nella sua interezza, ovverosia tenendo conto delle fasi disperse in esso. Si può notare che per elevati valori di $\dot{\gamma}$ il comportamento reologico del sangue è assimilabile a quello di un fluido plastico di Bingham, rappresentato da una retta non passante per l'origine in cui l'intercetta è lo *yield stress* (linea di tendenza in nero).

Nel sistema studiato, $\dot{\gamma}$ risulta sufficientemente elevato da poter considerare raggiunta la condizione di viscosità costante e da rendere il valore di soglia poco influente, pertanto nelle successive simulazioni si adotta l'ipotesi di fluido newtoniano.



(a) Fluido newtoniano (blu) e fluido di Casson (arancio).



(b) Viscosità apparente di un fluido di Casson in funzione di $\dot{\gamma}$.

Figura 2.6: Confronto tra il comportamento reologico di un fluido newtoniano ed uno di Casson.

3 | RISULTATI

3.1 SISTEMA STUDIATO

3.1.1 GEOMETRIA E CONDIZIONI AL CONTORNO

In figura 3.1 è illustrata la geometria utilizzata per le simulazioni fluidodinamiche: si tratta di un canale a sezione rettangolare di dimensione $2 \text{ mm} \times 0.64 \text{ mm}$ il quale presenta un restringimento a distanza di 20 mm dall'ingresso del fluido. Si noti che la distanza tra l'ingresso del fluido e il restringimento fa sì che si raggiungano le condizioni di moto completamente sviluppato. La sezione ristretta è di dimensione $0.4 \text{ mm} \times 0.16 \text{ mm}$ e pari al 5% della sezione iniziale. Il tratto a sezione ristretta si sviluppa per 10 mm lungo la direzione X , dopodichè la sezione torna alle dimensioni di partenza e anche in quest'ultimo tratto si raggiungono le condizioni di moto completamente sviluppato. Il condotto è simmetrico e in figura è rappresentata solo la metà del condotto: il piano di simmetria è localizzato in $Z=1 \text{ mm}$. È evidente che la morfologia del condotto è poco rappresentativa di una reale ostruzione arteriosa, tuttavia si è optato per una geometria regolare al fine di rendere possibile il confronto delle simulazioni effettuate con analoghe sperimentazioni *in vitro* eseguite in un condotto di uguali dimensioni; un sistema di questo tipo è già stato realizzato e utilizzato in sperimentazioni mirate all'ottenimento di dati sulla rottura di cluster in corrispondenza di strizioni [27].

Data la semplicità geometrica del condotto di interesse, la mesh è costruita con celle rettangolari. Il sistema è simmetrico, pertanto in ANSYS Fluent viene modellato solo metà del condotto; le informazioni relative all'altra metà sono del tutto analoghe. Per adattarsi al restringimento di sezione, la dimensione delle celle varia gradualmente in funzione della loro vicinanza alla sezione ristretta: le celle più grandi hanno una sezione dell'ordine di 10^{-8} m^2 mentre quelle più piccole arrivano ad un ordine di 10^{-11} m^2 . La dimensione lungo l'asse X non subisce particolari variazioni, risultando pari a circa 10^{-4} m . La mesh utilizzata è illustrata in Figura 3.2, in prossimità del restringimento di sezione, e in Figura 3.3, dove è rappresentata una sezione longitudinale del condotto. Le sue caratteristiche principali sono riassunte in Tabella 3.3.

Anche le proprietà del fluido selezionato sono vicine a quelle del fluido reale impiegato in tali sperimentazioni: si tratta di una soluzione con proprietà simili a quelle dell'acqua, ossia densità $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$ e viscosità $\eta = 10^{-3} \text{ Pa s}$. Le velocità di ingresso investigate sono dell'ordine di 0.1 m/s , tali da dare tensioni viscosive alla parete analoghe

3.1. SISTEMA STUDIATO

a quelle in corrispondenza di reali ostruzioni arteriose. Sia lungo la sezione normale sia lungo il restringimento ci si trova in condizioni di regime laminare, poiché la ridotta sezione fa sì che il numero di Reynolds sia sufficientemente basso.

3.1.2 STIMA DEL NUMERO DI REYNOLDS

Nelle condizioni adottate per la simulazione non viene superato il valore critico del numero di Reynolds per nessuna sezione del condotto, per cui è lecito considerare il moto come laminare. Occorre però fare attenzione ad effetti di imbocco e sbocco dovuti alla repentina variazione della sezione di passaggio, i quali possono portare alla formazione di vorticità. Questi effetti sono stati osservati e tenuti in considerazione, tuttavia si verificano prevalentemente al termine della sezione ristretta, ossia nella zona di minore interesse per le nostre simulazioni poiché la rottura degli aggregati con conseguente dispersione di NP deve verificarsi in corrispondenza del restringimento.

La tabella 3.2 mostra una stima dei numeri di Reynolds che si otterrebbero nella sezione larga e nella sezione ristretta del condotto per diverse velocità di alimentazione del fluido. La formula utilizzata è:

$$Re = \frac{\rho \cdot U \cdot 4r_H}{\eta} \quad (3.1)$$

dove r_H è il raggio idraulico che approssima il condotto a sezione rettangolare con una sezione circolare ed è dato dal rapporto tra la sezione del condotto e il suo perimetro.

La velocità media del fluido all'interno di un tratto del condotto è inversamente proporzionale all'ampiezza della sezione di passaggio, pertanto nel tratto a sezione ristretta la velocità aumenta. In ogni caso, anche in questo tratto la condizione $Re < 2000$ è rispettata e il sistema rimane sempre laminare.

	A [m ²]	$4r_H$ [m]
Sez. larga	1.28×10^{-6}	9.70×10^{-4}
Sez. stretta	6.40×10^{-8}	2.29×10^{-4}

Tabella 3.1: Raggio idraulico nel tratto a sezione larga e nel tratto a sezione ristretta.

U sez. larga [m/s]	U sez. stretta [m/s]	Re sez. larga	Re sez. stretta
0.05	1.00	48	229
0.10	2.00	97	457
0.20	4.00	194	914

Tabella 3.2: Stima di Re nel tratto a sezione larga e nel tratto a sezione ristretta.

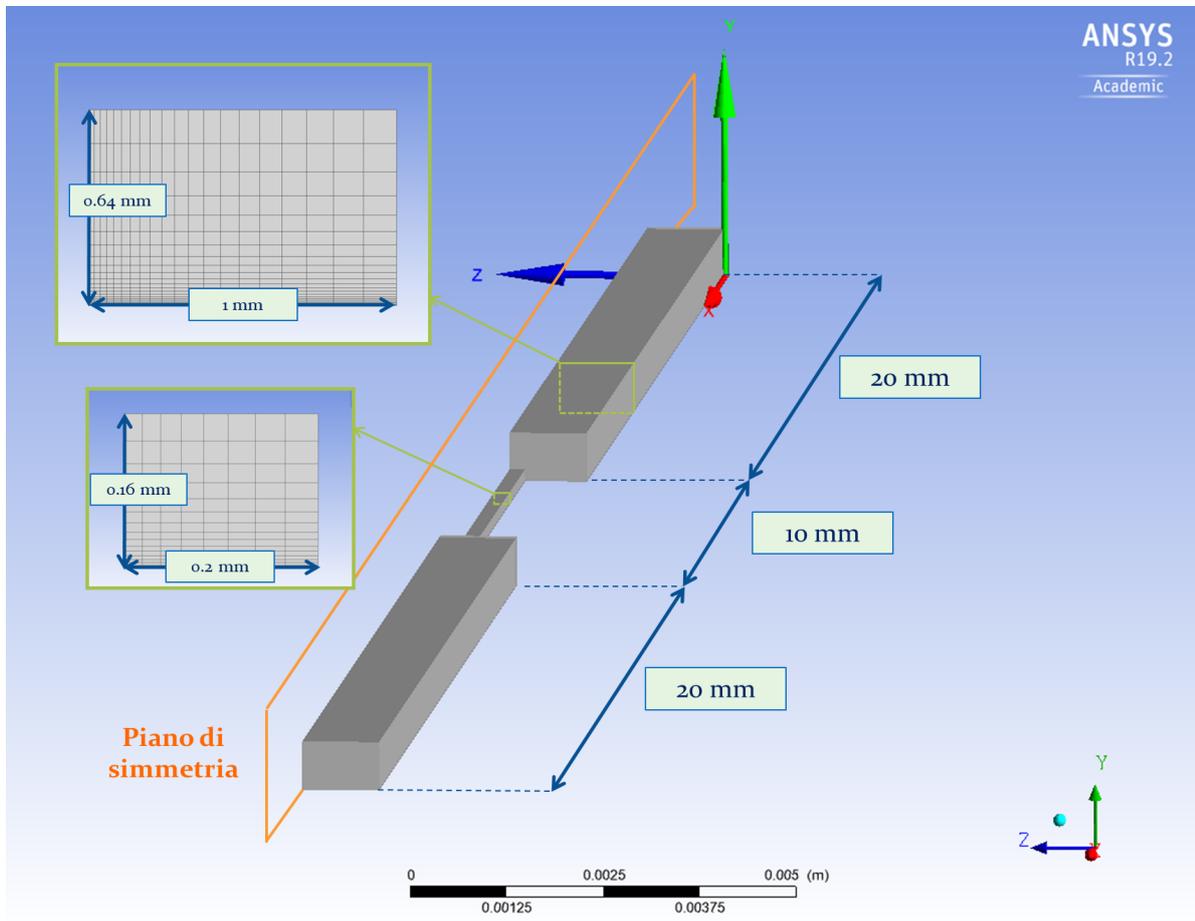


Figura 3.1: Geometria del condotto.

Celle	188440	
Nodi	208905	
	Sezione larga	Sezione ristretta
Nodi lungo X	201	101
Nodi lungo Y	23	16
Nodi lungo Z	23	9

Tabella 3.3: Proprietà della mesh.

3.1. SISTEMA STUDIATO

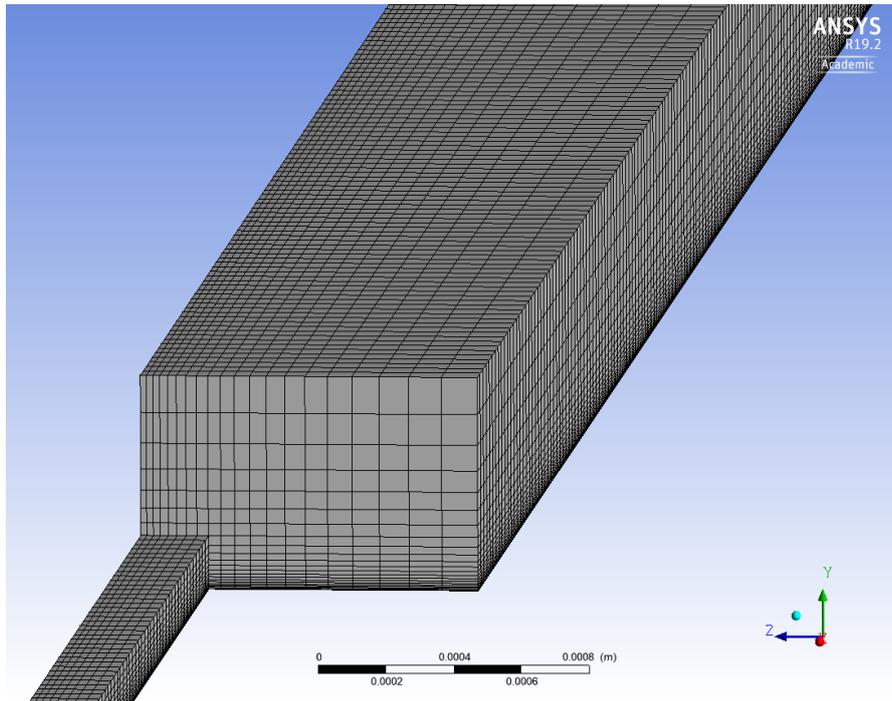


Figura 3.2: Mesh adottata - dettaglio sul restringimento di sezione.

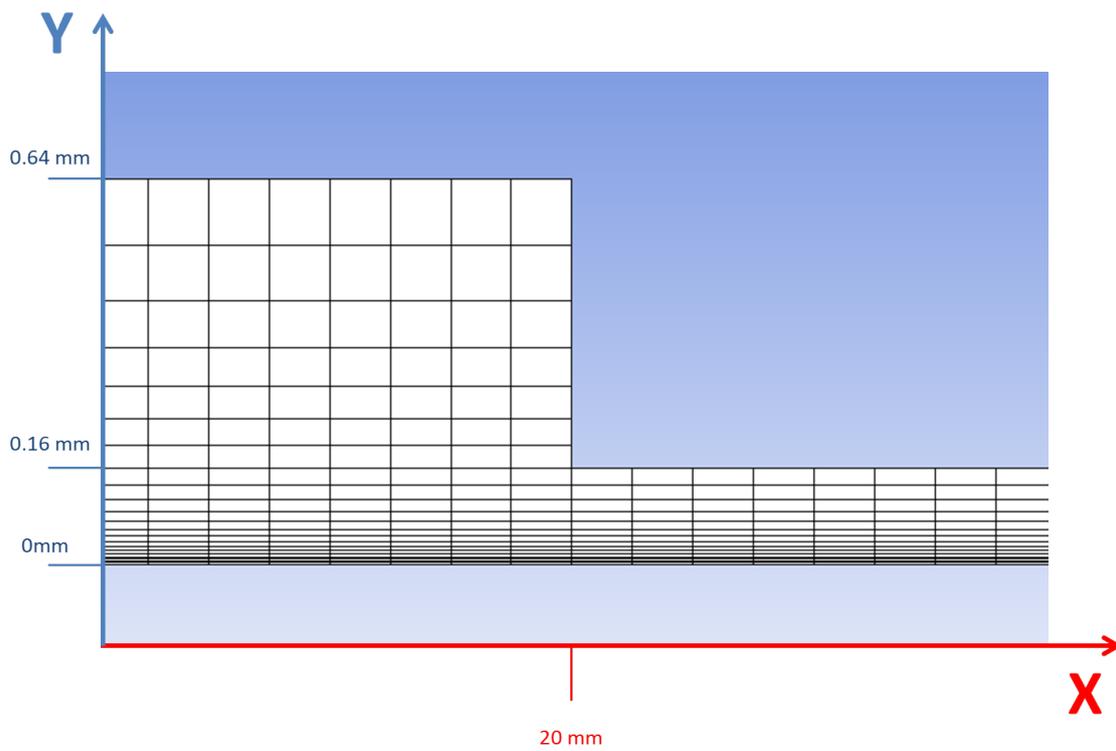


Figura 3.3: Mesh adottata - vista laterale

3.2 CAMPO DI MOTO

3.2.1 CARATTERIZZAZIONE DETTAGLIATA DEL CAMPO DI MOTO

SEZIONE MEDIANA LONGITUDINALE

I risultati illustrati di seguito sono relativi a simulazioni effettuate in condizioni stazionarie con velocità di inlet uniforme in direzione X e pari a 0.1 m/s . Il primo tratto di condotto è sufficientemente lungo da permettere lo sviluppo completo del campo di moto, fino ad arrivare in prossimità del restringimento di sezione: qui il campo di moto subisce una distorsione e il fluido entra nel tratto a sezione ristretta. Anche lungo questo tratto il campo di moto si sviluppa completamente, fino allo sbocco nel successivo tratto a sezione larga.

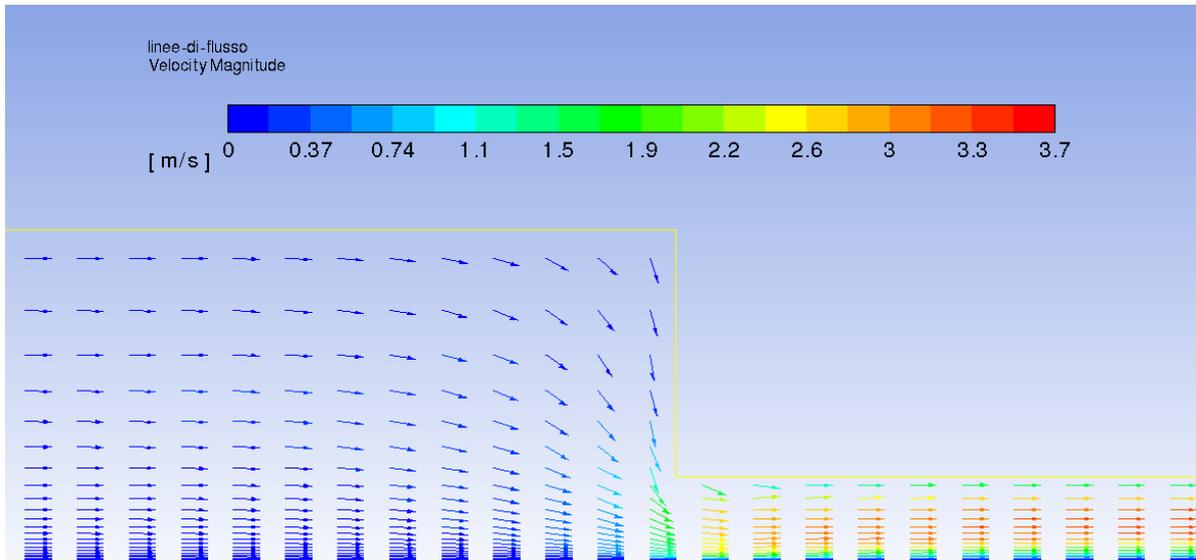
Il tratto di condotto di maggiore interesse è il restringimento di sezione: in Figura 3.4 sono rappresentate le linee di flusso lungo la sezione mediana longitudinale in corrispondenza della sezione di imbocco e di sbocco, per mettere in evidenza il percorso tracciato dai filetti fluidi e la loro velocità (in modulo) in ogni punto. In Figura 3.5 sono rappresentati i profili di u , ossia la velocità lungo l'asse X , per diverse posizioni lungo l'asse X a monte e a valle di imbocco e sbocco. I valori di u sono normalizzati rispetto a $\langle U_r \rangle$, la velocità media lungo la sezione ristretta in condizioni di moto completamente sviluppato.

Per alcune di queste sezioni è stato stimato il numero di Reynolds, utilizzando una velocità media $\langle u \rangle$ lungo il profilo (Tabella 3.4). Il valore di Re risulta sufficientemente basso da poter ritenere il moto non turbolento, seppur soggetto alle distorsioni provocate dall'occlusione. La situazione più critica si ha in presenza dell'allargamento di sezione, dove è infatti possibile la formazione di vortici.

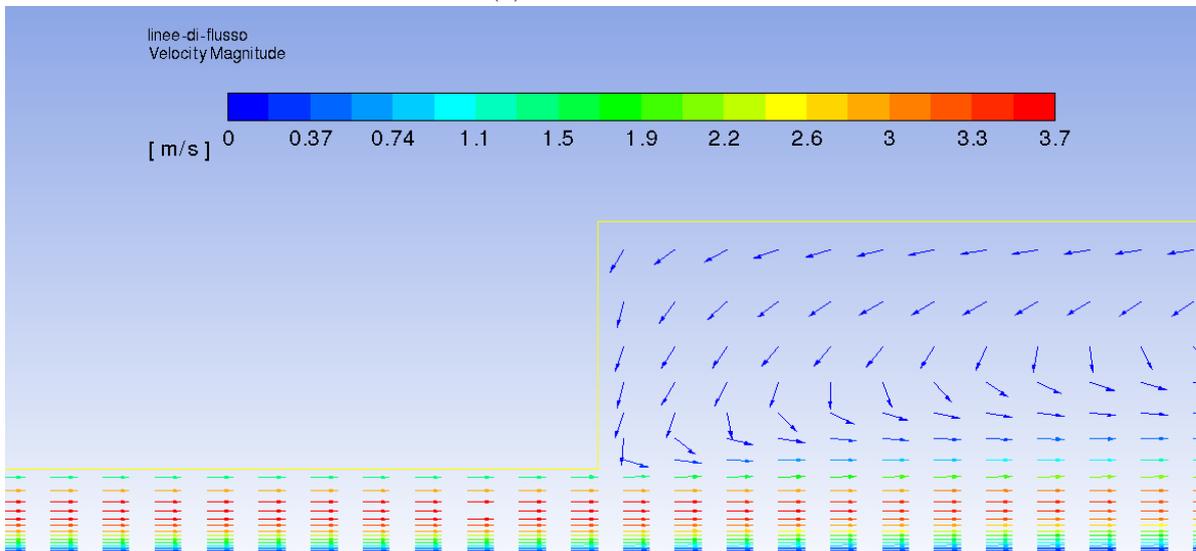
Sezione	$\langle u \rangle$ [m/s]	Re
$X=10.0$ mm	0.09	86
$X=25.0$ mm	1.82	415
$X=19.8$ mm	0.29	278
$X=20.2$ mm	1.50	342
$X=29.8$ mm	1.82	416
$X=30.2$ mm	1.79	1738

Tabella 3.4: Stima del numero di Reynolds sui profili di interesse.

3.2. CAMPO DI MOTO

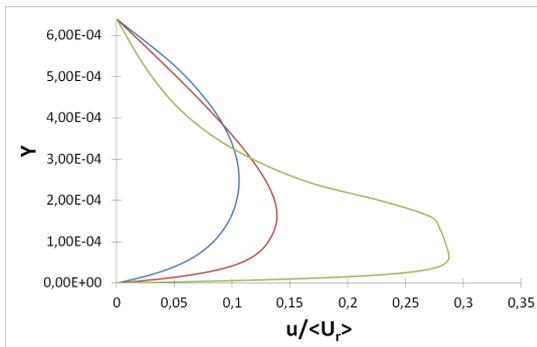


(a) Zona di imbocco

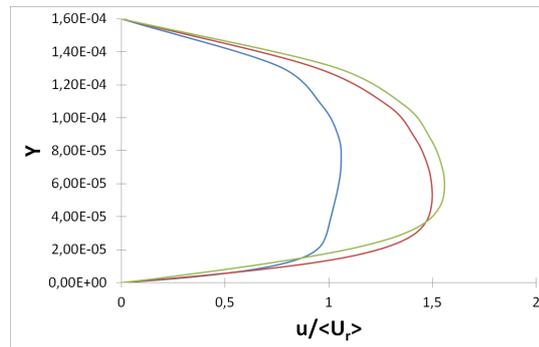


(b) Zona di sbocco

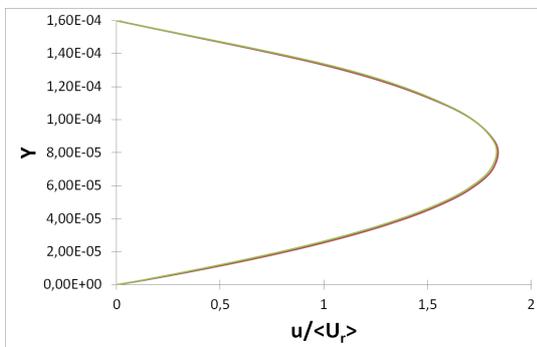
Figura 3.4: Linee di flusso nelle zone di imbocco e sbocco.



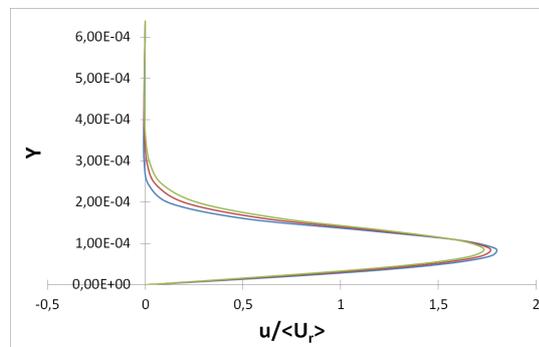
(a) Sezioni a monte dell'imbocco. Blu: $X=19.4$ mm; rosso: $X=19.6$ mm; verde: $X=19.8$ mm .



(b) Sezioni a valle dell'imbocco. Blu: $X=20.0$ mm; rosso: $X=20.2$ mm; verde: $X=20.4$ mm .



(c) Sezioni a monte dello sbocco. Blu: $X=29.6$ mm; rosso: $X=29.8$ mm; verde: $X=30.0$ mm .



(d) Sezioni a valle dello sbocco. Blu: $X=30.2$ mm; rosso: $X=30.4$ mm; verde: $X=30.6$ mm .

Figura 3.5: Profili di u in diverse sezioni del condotto.

3.2. CAMPO DI MOTO

STRAIN RATE, VORTICITA' E MIXING INDEX

Conoscere il valore dei gradienti di velocità in ogni punto del campo di moto consente di calcolare lo *strain rate*. Il gradiente di velocità $\nabla \mathbf{u}$ in un punto è dato dal prodotto diadico (tensoriale) tra l'operatore ∇ e il vettore velocità.

$$\nabla \mathbf{u} = \begin{bmatrix} \frac{\delta u}{\delta x} & \frac{\delta u}{\delta y} & \frac{\delta u}{\delta z} \\ \frac{\delta v}{\delta x} & \frac{\delta v}{\delta y} & \frac{\delta v}{\delta z} \\ \frac{\delta w}{\delta x} & \frac{\delta w}{\delta y} & \frac{\delta w}{\delta z} \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

La sua componente simmetrica è il tensore \mathbf{D} , che fornisce informazioni sulla componente deformazionale del fluido.

$$\mathbf{D} = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T) = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 2\frac{\delta u}{\delta x} & \frac{\delta u}{\delta y} + \frac{\delta v}{\delta x} & \frac{\delta u}{\delta z} + \frac{\delta w}{\delta x} \\ \frac{\delta v}{\delta x} + \frac{\delta u}{\delta y} & 2\frac{\delta v}{\delta y} & \frac{\delta v}{\delta z} + \frac{\delta w}{\delta y} \\ \frac{\delta w}{\delta x} + \frac{\delta u}{\delta z} & \frac{\delta w}{\delta y} + \frac{\delta v}{\delta z} & 2\frac{\delta w}{\delta z} \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

Il valore dello *strain rate* $\dot{\gamma}$ è associato al secondo invariante del tensore \mathbf{D} , Π_D .

$$\Pi_D = \frac{1}{2}[\text{tr}(\mathbf{D})^2 - \text{tr}(\mathbf{D}^2)] \quad (3.4)$$

$$\dot{\gamma} = 2\sqrt{\Pi_D} \quad (3.5)$$

In Figura 3.7 sono riportati i valori di *strain rate* $\dot{\gamma}$ sulla sezione longitudinale, in corrispondenza delle sezioni di imbocco e sbocco.

Lo *strain rate* è più elevato in corrispondenza delle pareti del condotto. In figura 3.6 ne è messo in evidenza lo spiccato incremento locale sul pavimento in corrispondenza del restringimento di sezione.

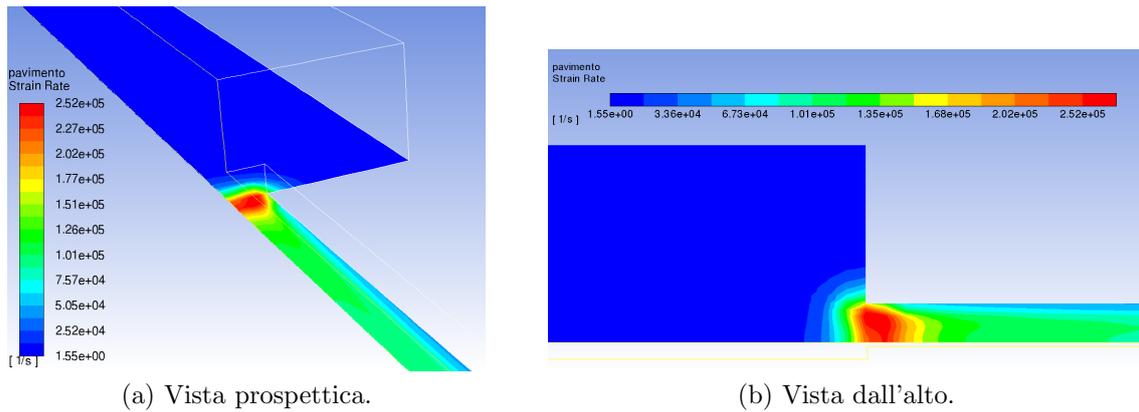
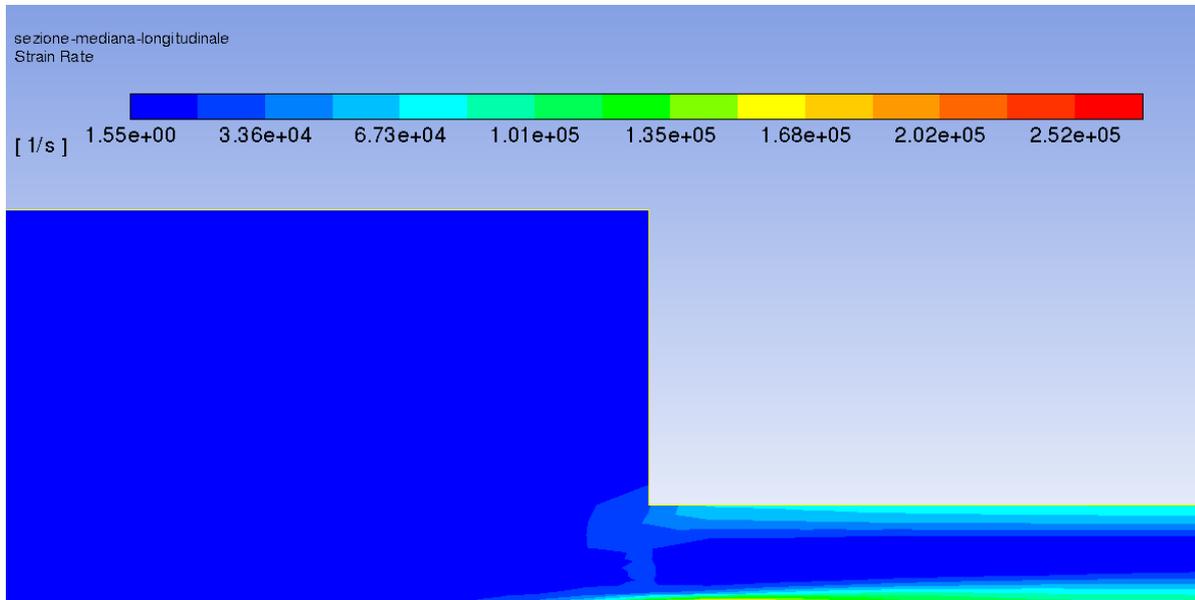
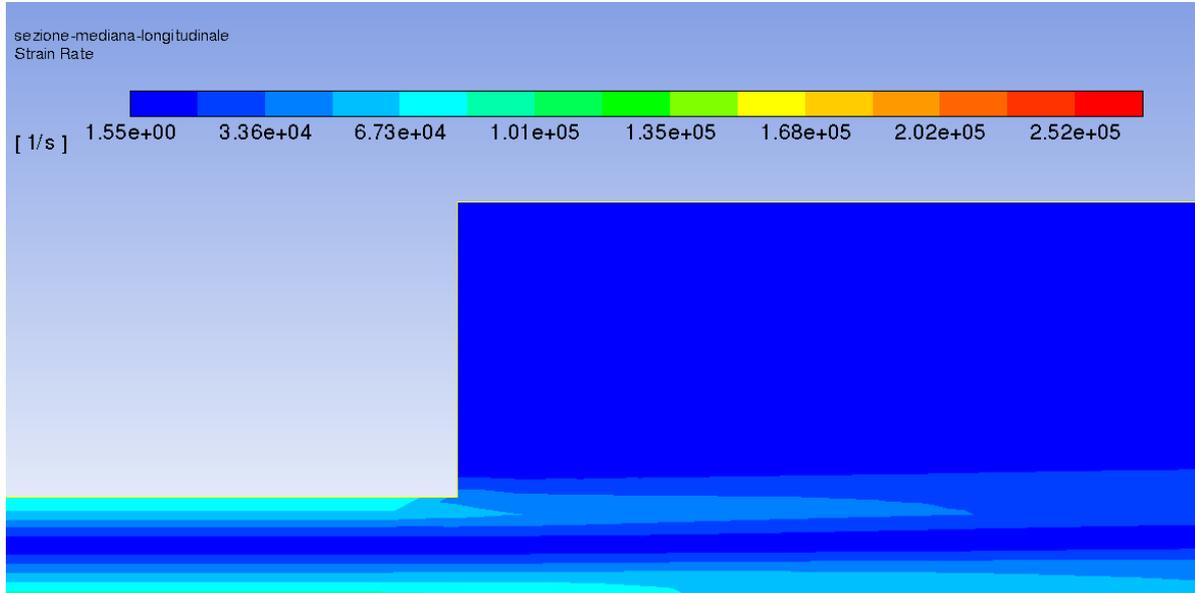


Figura 3.6: *Strain rate* $\dot{\gamma}$ sul pavimento del condotto ($Y=0$).



(a) Sezione di imbocco



(b) Sezione di sbocco

Figura 3.7: *Strain rate* $\dot{\gamma}$ in corrispondenza delle sezioni di imbocco e sbocco.

3.2. CAMPO DI MOTO

Il moto del fluido può essere localmente caratterizzato dal *Mixing Index* λ , definito come:

$$\lambda = \frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma} + \tilde{\omega}} \quad (3.6)$$

Dove $\dot{\gamma}$ è lo *strain rate*, mentre $\tilde{\omega}$ è la *vorticità*, legata alla componente antisimmetrica del gradiente di velocità come illustrato nelle equazioni (3.7) e (3.8) :

$$\tilde{\omega} = \sqrt{2\omega_{ij}^{\infty}\omega_{ij}^{\infty}} \quad (3.7)$$

$$\omega_{ij}^{\infty} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} - \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (3.8)$$

Il *mixing index* definisce il peso che assume la componente *elongazionale* del campo di moto rispetto a quella rotazionale: nel caso di moto completamente rotazionale il suo valore è zero, per un moto elongazionale il suo valore tende a 1 mentre in un moto di taglio (*shear-flow*) le due componenti hanno uguale peso, e dunque il *mixing index* assume valore 1/2 (Figura 3.8).

Quando il moto è completamente sviluppato, si ricade in quest'ultimo caso. Invece in corrispondenza del restringimento di sezione si ha una distorsione nel campo di moto che provoca *localmente* un avvicinamento alle condizioni di moto elongazionale (Figura 3.9a): tali condizioni sono proprio quelle che possono in prima istanza provocare un aumento delle forze idrodinamiche agenti sugli aggregati, e dunque la rottura degli stessi. Un aumento del peso della componente elongazionale si osserva anche in corrispondenza del successivo allargamento (Figura 3.9b), anche se meno marcato: questo perché il fluido fuoriesce dal restringimento con una velocità molto elevata, tale da rendere la successiva deformazione del campo di moto più graduale.

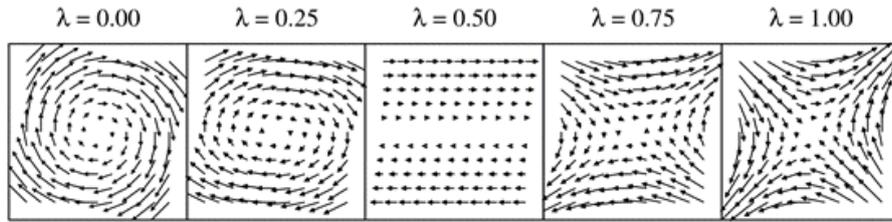
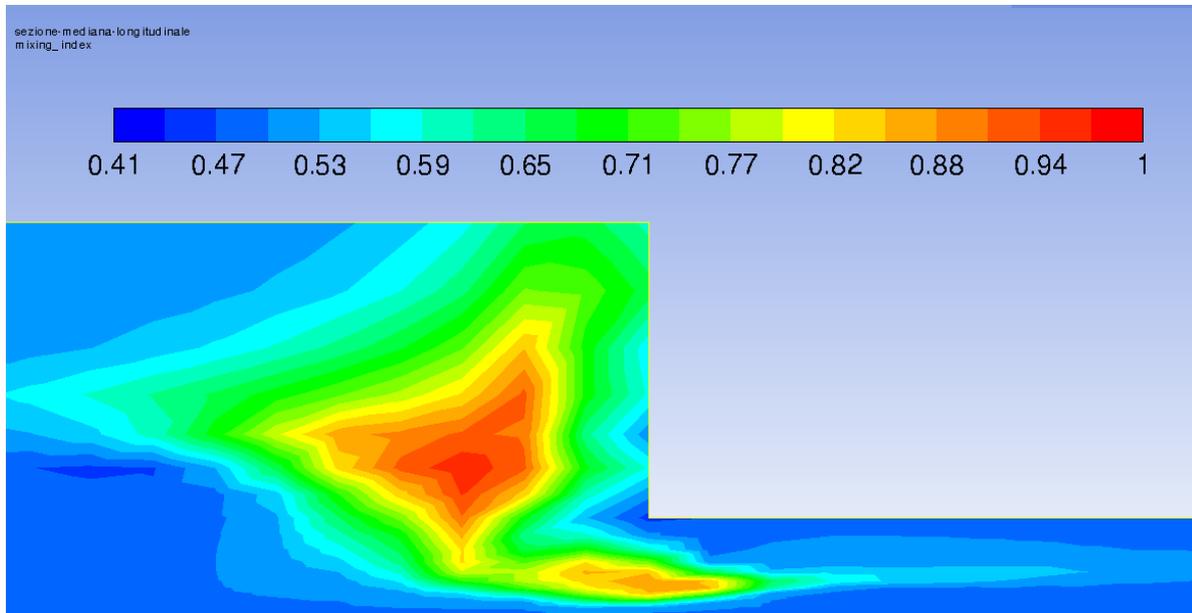


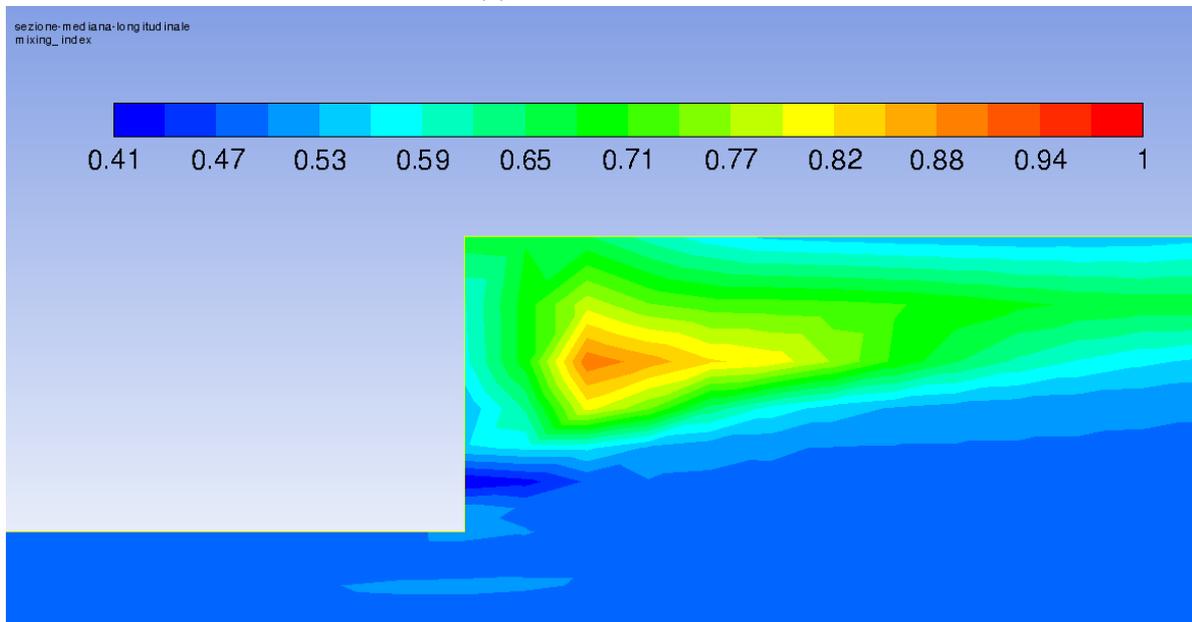
Figura 3.8: Moto del fluido al variare di λ .

I seguenti grafici illustrano i contour di $\dot{\gamma}$, λ e u per diverse sezioni trasversali, in prossimità di imbocco e sbocco e per profili completamente sviluppati nel tratto a sezione larga e nel tratto a sezione stretta.

Il valore di $\dot{\gamma}$ e λ , circa costante in condizioni di moto completamente sviluppato, incrementa avvicinandosi al restringimento di sezione. Nel tratto di condotto a sezione ristretta il moto torna alle condizioni di sviluppo completo, dunque λ assume nuovamente un valore di circa 0.5 mentre $\dot{\gamma}$ si attesta su un valore costante ma più elevato rispetto al tratto a sezione più larga. Si noti che $\dot{\gamma}$ è molto alto vicino alle pareti del condotto, dove le condizioni del moto sono più vicine a quelle di taglio puro.



(a) Sezione di imbocco



(b) Sezione di sbocco

Figura 3.9: *Mixing index* λ in corrispondenza delle sezioni di imbocco e sbocco.

3.2. CAMPO DI MOTO

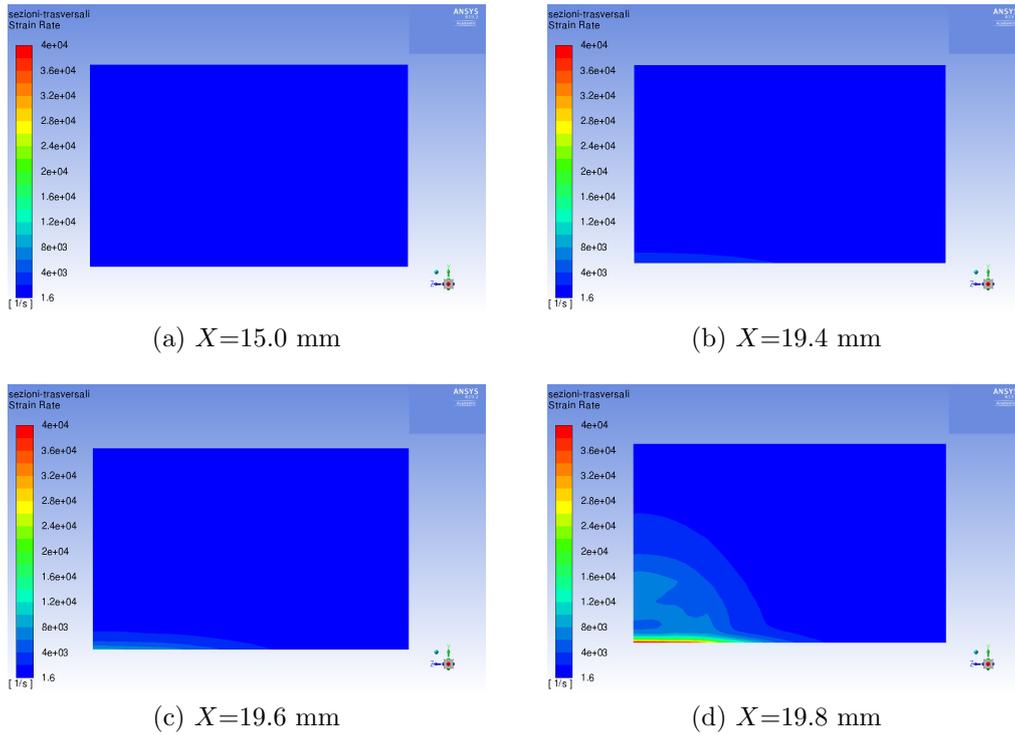


Figura 3.10: *Strain rate* su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.

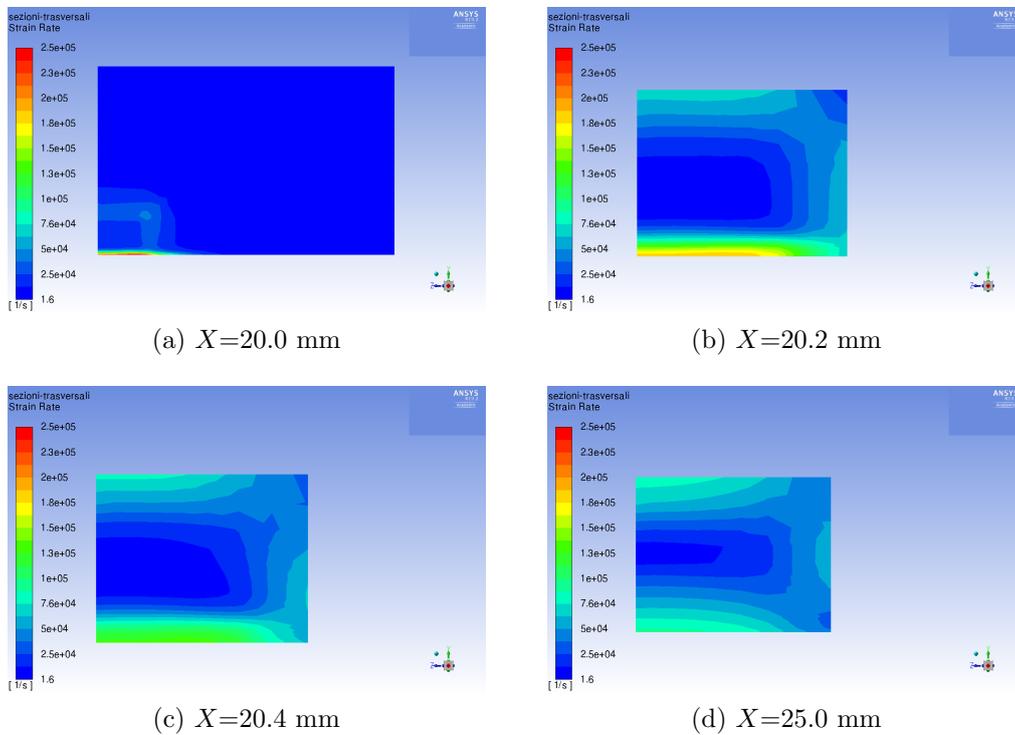


Figura 3.11: *Strain rate* su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.

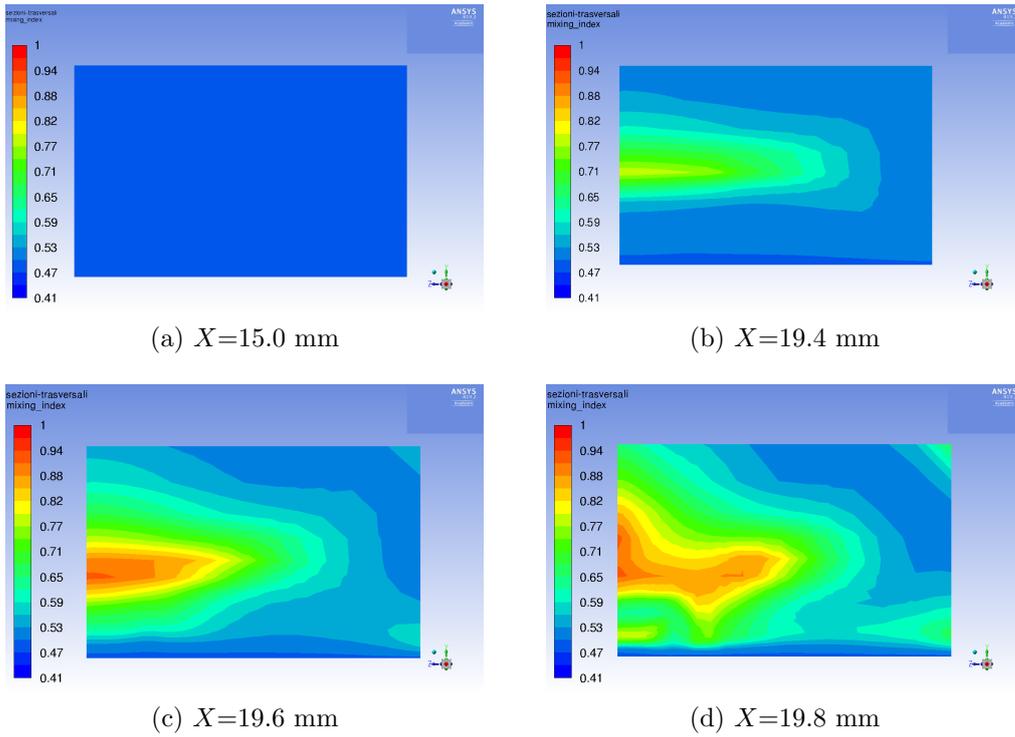


Figura 3.12: *Mixing index* su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.

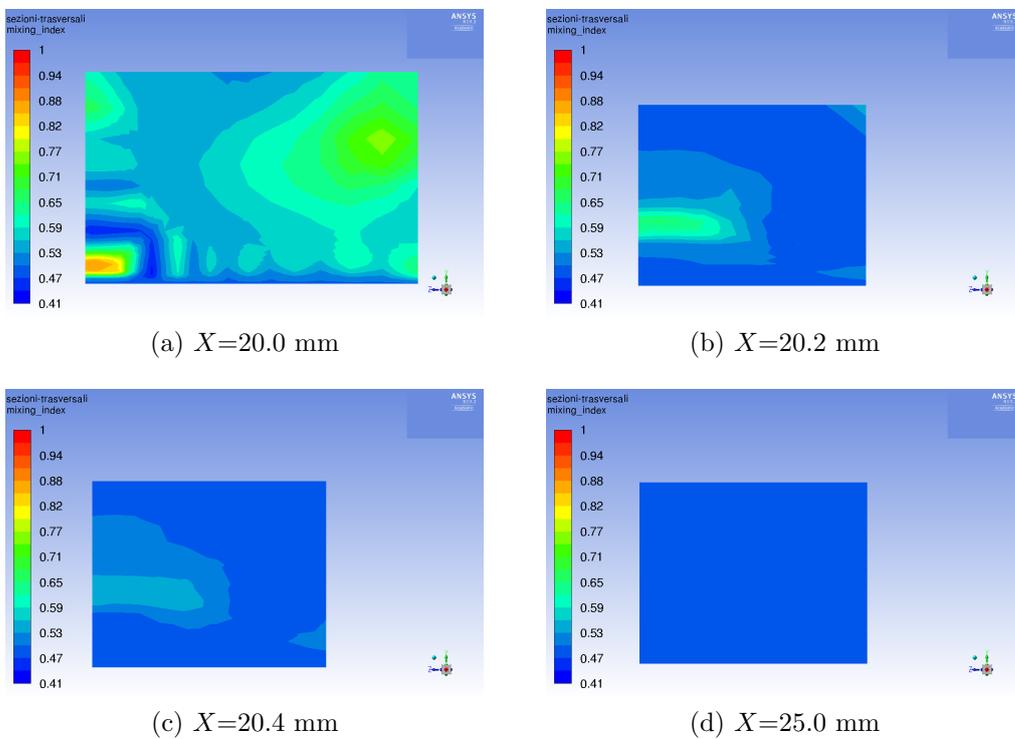


Figura 3.13: *Mixing index* su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.

3.2. CAMPO DI MOTO

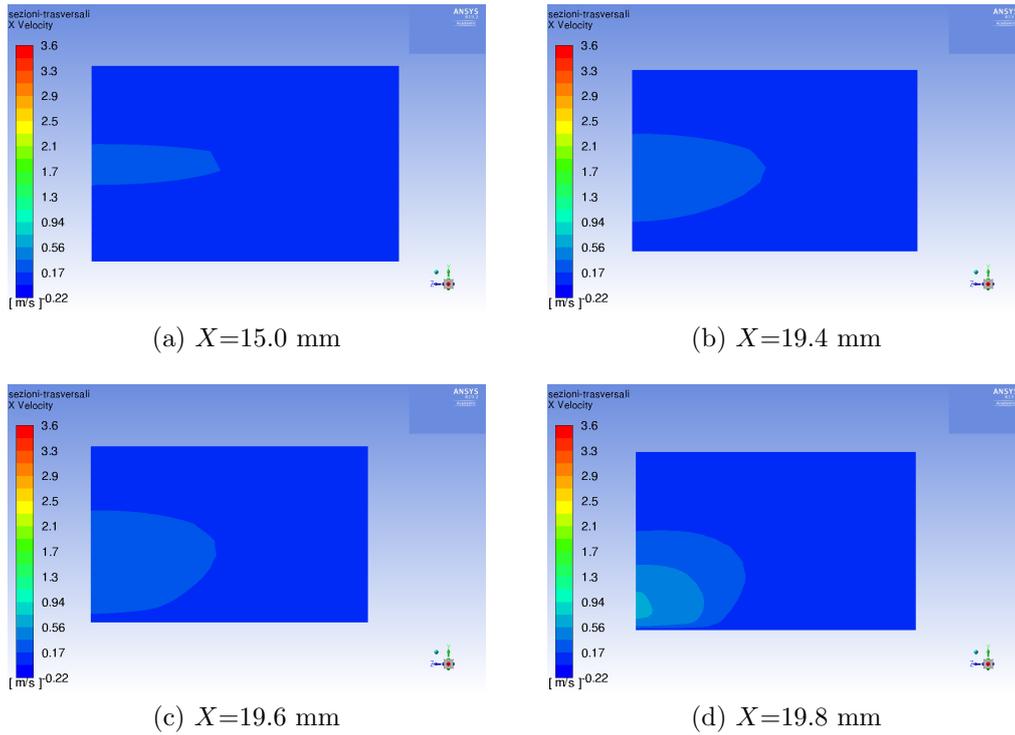


Figura 3.14: Velocità u su sezioni trasversali a monte dell'imbocco.

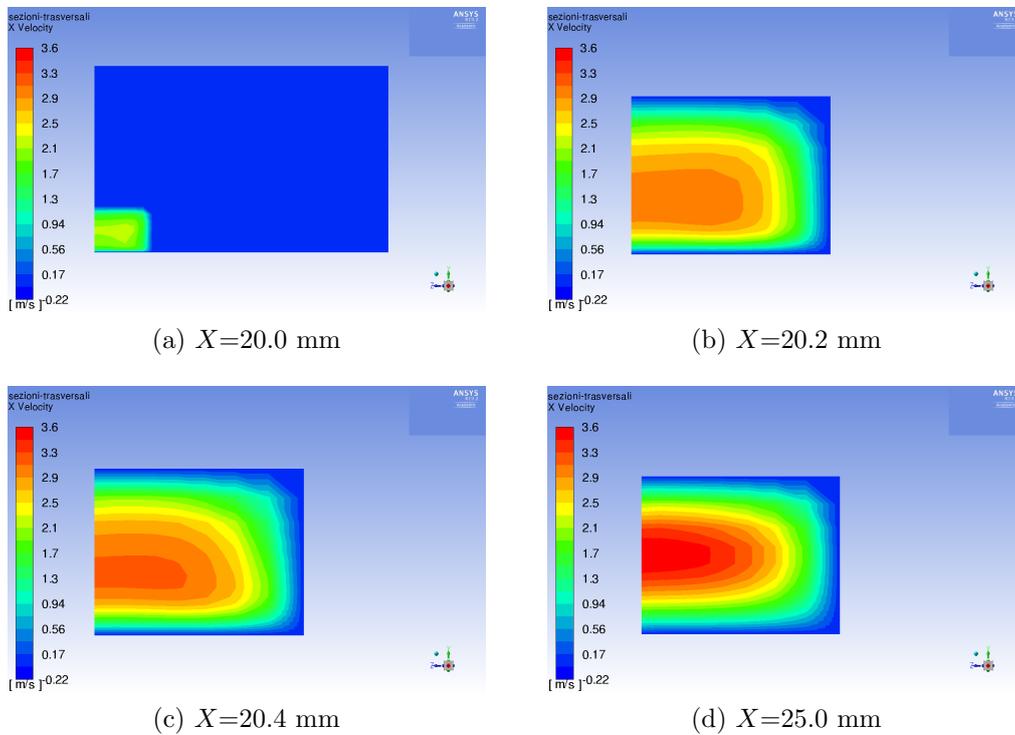


Figura 3.15: Velocità u su sezioni trasversali a valle dell'imbocco.

FLUSSI SECONDARI

Il fluido entra nel condotto con una certa velocità lungo l'asse X , mentre sono nulle le componenti di velocità lungo l'asse Y e lungo l'asse Z , nominate rispettivamente v e w . La presenza di ostacoli lungo il condotto provoca la comparsa di componenti di velocità non parallele all'asse X .

In Figura 3.16 sono riportati i flussi secondari di velocità su coordinate prossime alla sezione di imbocco. I vettori sono costruiti tenendo conto di entrambe le componenti di velocità non solidali all'asse X sulla sezione di interesse e sono colorati sulla base della quantità $\sqrt{v^2 + w^2}$; in Figura 3.16a è evidenziato in rosso il restringimento di sezione.

Le componenti di velocità v e w sono significative solo lungo sezioni molto vicine alla strizione, dove il fluido è costretto a deviare dal suo moto per incanalarsi nella sezione ristretta. Questo porta alla formazione di vorticosità all'imbocco, ma dopo averlo superato il flusso si riporta rapidamente nelle condizioni di moto completamente sviluppato.

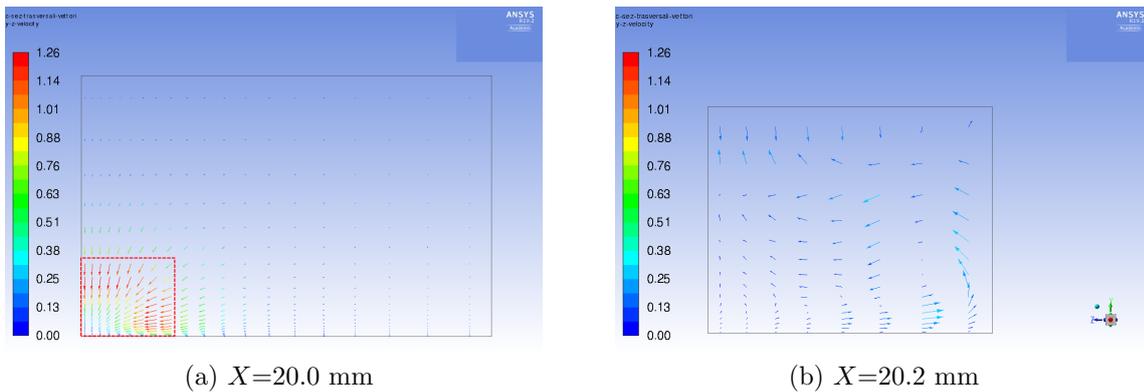


Figura 3.16: Flussi secondari - velocità v e w .

3.2.2 SIMULAZIONE DINAMICA

Lo studio effettuato si rifà ad una condizione di moto stazionario, ma la presenza di effetti di imbocco e sbocco introduce delle distorsioni nel campo di moto, dunque può essere utile verificare che il campo di moto raggiunga effettivamente una condizione stazionaria indipendente dal tempo. Per fare questo si ricorre ad una simulazione dinamica.

È opportuno selezionare un intervallo temporale sufficientemente piccolo da rispettare il limite superiore sulla condizione di Courant-Friedrichs-Lewy (CFL):

$$C = \frac{U \Delta t}{\Delta x} < C_{max} \quad (3.9)$$

dove C è il numero di Courant, Δx è la lunghezza caratteristica della cella (circa 10^{-4} m nel nostro caso), U il valore caratteristico della velocità, C_{max} il valore massimo del numero di Courant che garantisce la stabilità numerica della soluzione. C_{max} è pari a 1 per schemi espliciti, mentre può assumere valori più elevati se lo schema di calcolo

3.2. CAMPO DI MOTO

utilizzato è implicito. Al fine di verificare la stazionarietà del sistema, si è scelto un timestep sufficientemente ridotto ($\Delta t = 5 \times 10^{-4} s$) e si è selezionato un punto del sistema studiato nel quale monitorare i valori di velocità nel corso del tempo. Il punto “sonda” ha coordinate ($X=30.2$ mm, $Y=0.32$ mm, $Z=0.8$ mm); è situato a valle dello sbocco, ossia dove la sezione si espande nuovamente. La sonda è posta in questa zona poichè si rilevano dei vortici di ricircolazione, dunque il rapido raggiungimento di uno stazionario è più difficile: se ciò si verifica in questo punto critico, tutto il sistema può essere considerato allo stazionario.

In Figura 3.17 è rappresentato l’andamento della velocità lungo X , lungo Y e lungo Z nel punto sonda al variare della coordinata temporale. Si osserva che dopo un rapido transitorio i parametri assumono un valore costante indipendente dal tempo, pertanto si può considerare valida la soluzione stazionaria finora considerata e non tenere conto di fenomeni dinamici.

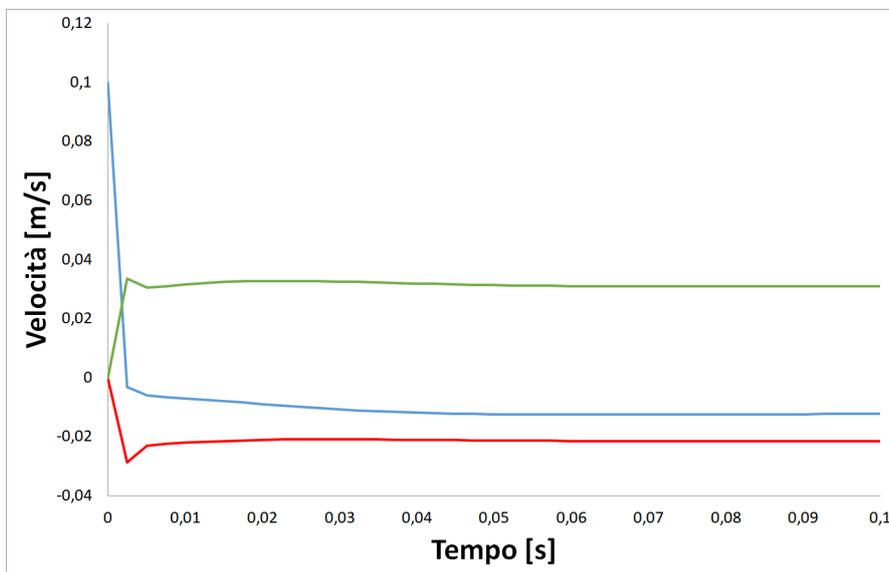


Figura 3.17: Velocità nel punto sonda al variare del tempo. Blu: velocità u ; rosso: velocità v ; verde: velocità w .

3.2.3 CONFRONTO CON LA SOLUZIONE ANALITICA

La mesh adottata garantisce un costo computazionale ridotto ma è importante verificare che sia al contempo abbastanza fitta da non influenzare il risultato. Si effettua quindi uno studio di *grid independence*, ossia si verifica che una mesh più fitta dia lo stesso risultato: ciò significa che la mesh precedente, anche se più larga, fornisce un risultato corretto e può essere utilizzata per simulazioni accurate. In questo caso il condotto ha una forma regolare ed è possibile effettuare un’ulteriore verifica: poiché esiste una espressione analitica che descrive il campo di velocità completamente sviluppato di un fluido newtoniano all’interno di un condotto a sezione rettangolare, si è confrontata tale

espressione con il risultato ottenuto numericamente. Il profilo di velocità completamente sviluppato è calcolato con la seguente formula [28]:

$$u(y, z) = \frac{16c^2}{\eta\pi^3} \left(-\frac{dp}{dx} \right) \sum_{i=1,3,5..}^{\infty} (-1)^{(i-1)/2} \left[1 - \frac{\cosh(i\pi y/2c)}{\cosh(i\pi b/2c)} \right] \times \frac{\cos(i\pi z/2c)}{i^3} \quad (3.10)$$

dove b e c sono le semiampiezze dei lati del condotto paralleli rispettivamente all'asse Y e Z . La formula è valida per un sistema di riferimento tale per cui $-b \leq y \leq b$ e $-c \leq z \leq c$. La soluzione analitica è stata confrontata con il profilo ottenuto dalle simulazioni numeriche nella sezione ristretta, avendo cura di variare il sistema di riferimento in modo che le due curve fossero sovrapponibili. Si è verificato che la soluzione ottenuta numericamente coincidesse con la soluzione analitica (Figura 3.18).

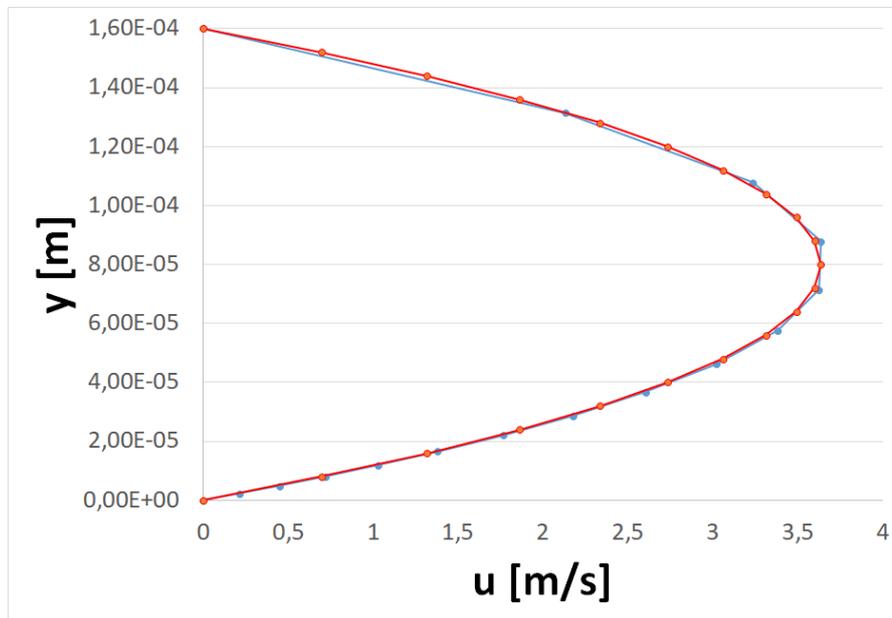
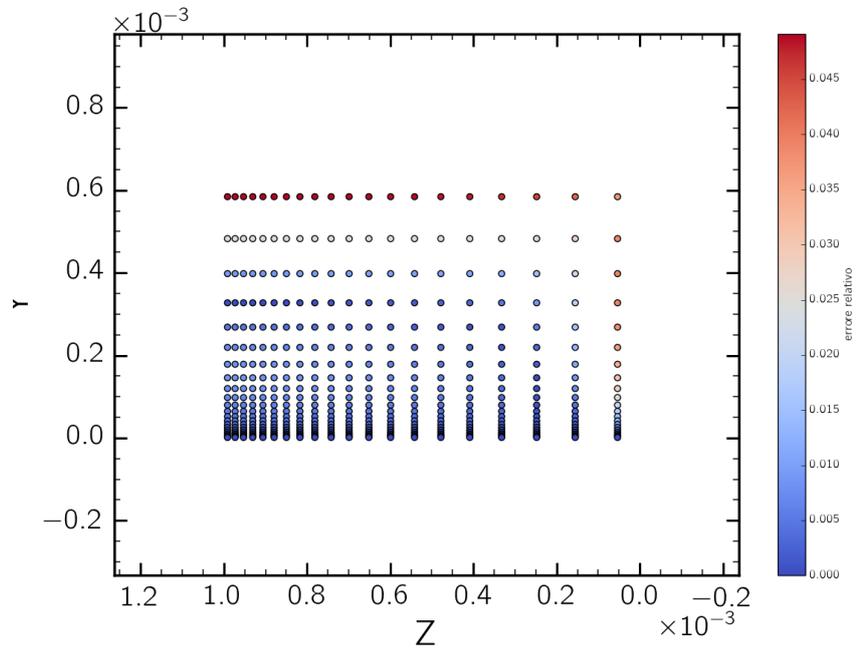


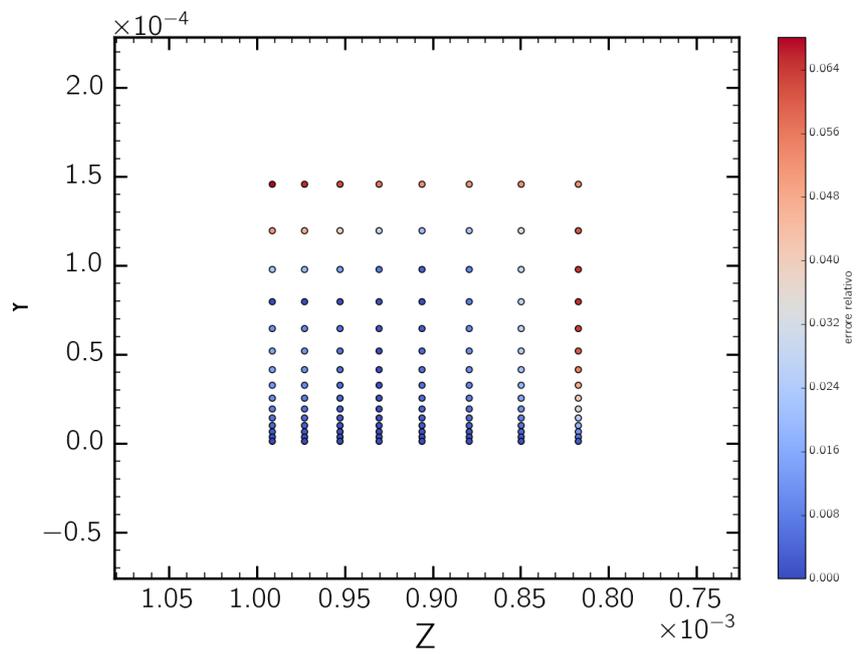
Figura 3.18: Confronto del profilo di velocità ottenuto tramite metodi numerici (in blu) con la soluzione analitica (in rosso).

La soluzione analitica può essere calcolata su un'intera sezione del condotto. Per verificare ulteriormente la bontà dei dati ottenuti per via numerica sono state scelte due sezioni in cui il moto è da ritenersi completamente sviluppato ($X=15$ mm e $X=25$ mm) e si è calcolata per ogni centro-cella la differenza tra il valore numerico ottenuto e il valore predetto dalla soluzione analitica. Tale differenza è stata riferita ad un valore rappresentativo di velocità lungo quella sezione, rispettivamente 0.1 m/s per la sezione larga e 2 m/s per la sezione ristretta. L'errore relativo così ottenuto è riportato in Figura 3.19.

3.2. CAMPO DI MOTO



(a) $X=15.0$ mm



(b) $X=25.0$ mm

Figura 3.19: Errore relativo per ogni centro-cella.

3.2.4 TRAIETTORIE

In seguito alla simulazione eseguita su ANSYS Fluent, è possibile estrarre le componenti di velocità u, v, w e i rispettivi gradienti nelle tre direzioni dello spazio per ogni cella. In ciascuna cella i valori di velocità e dei gradienti sono assunti costanti. Da questi dati si può ricavare la traiettoria seguita da una particella immersa nel fluido integrando l'equazione del moto. Il procedimento può essere applicato per varie particelle, ciascuna posizionata in un centro-cella. Sono state ottenute 439 traiettorie, ciascuna nella forma di un file di dati contenente, per ogni step temporale, le coordinate spaziali e il valore delle velocità e dei gradienti in quelle coordinate. Il timestep è fisso e pari a 2×10^{-5} s. Tale valore consente di registrare un numero sufficiente di punti della traiettoria anche in prossimità del restringimento, dove la velocità complessiva incrementa notevolmente. In Figura 3.20 sono rappresentate alcune delle traiettorie calcolate in prossimità della sezione di imbocco.

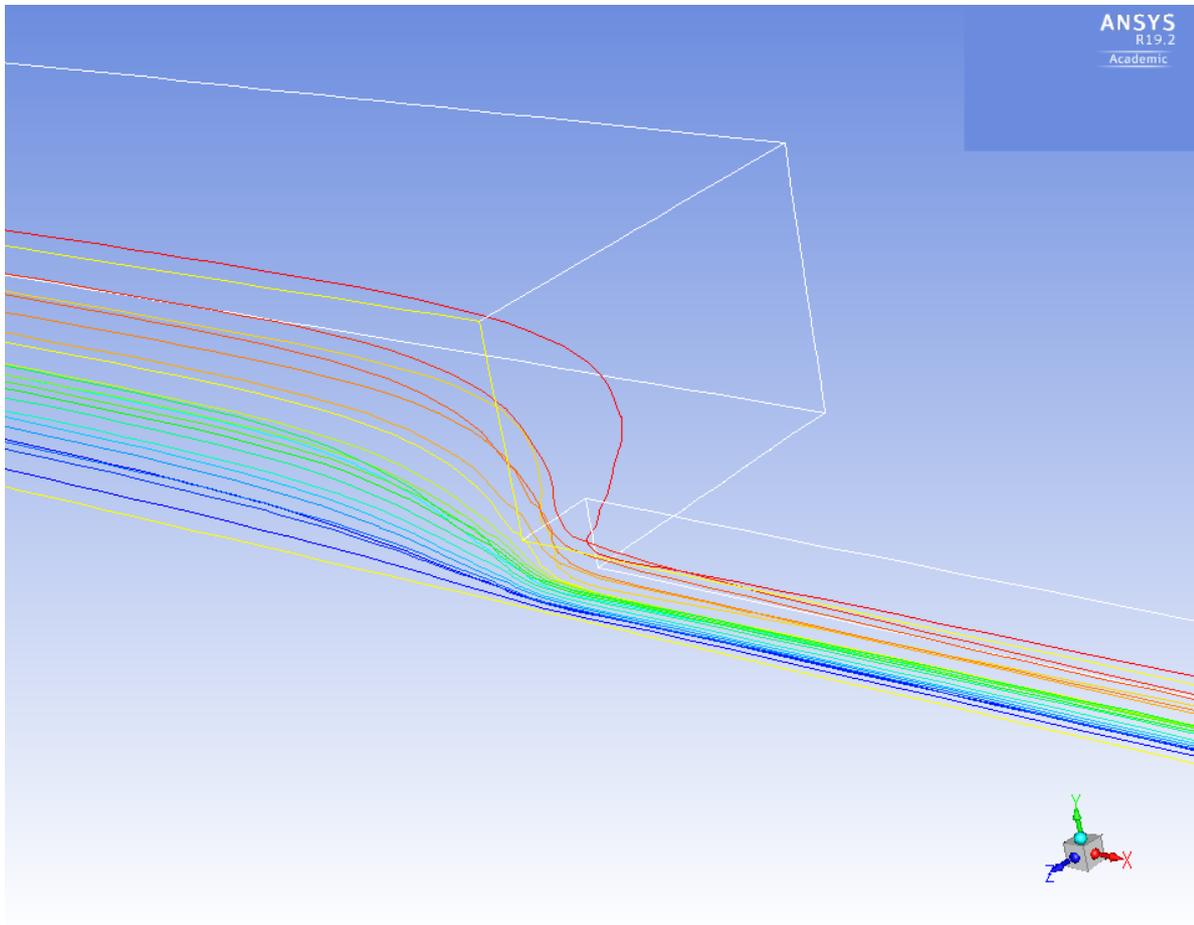


Figura 3.20: Traiettorie in prossimità della sezione di imbocco.

Ad ogni punto della traiettoria percorsa dall'aggregato è associato un valore di $\dot{\gamma}$ ricavabile dai gradienti di velocità: quest'ultimo non è influenzato da dimensioni e conformazione dell'aggregato che andrà a percorrere quella traiettoria, bensì è una proprietà

3.2. CAMPO DI MOTO

del campo di moto del fluido in quel punto. Il valore di $\dot{\gamma}$ aumenta in prossimità del restringimento di sezione e questo si rifletterà in una sollecitazione maggiore subita dall'aggregato in corrispondenza dell'occlusione.

La Figura 3.21a illustra quanto appena espresso: il grafico riporta l'andamento di $\dot{\gamma}$ rispetto alla coordinata X per tre traiettorie diverse, per la condizione in cui $\langle U_r \rangle = 2$ m/s. Il valore di $\dot{\gamma}$ è normalizzato rispetto a $\langle U_r \rangle / h$, dove h è l'altezza del condotto nella sezione ristretta, ossia 0.16 mm : si osserva per tutte e tre le traiettorie un picco nel valore di $\dot{\gamma}$ poco prima del restringimento di sezione, situato in $X = 20$ mm. In alcuni casi il valore di *strain rate* può incrementare ulteriormente per via delle elevate velocità raggiunte nella sezione ristretta, a seconda della vicinanza alla parete della particella una volta superata l'occlusione. In alcuni casi presenta una forte componente elongazionale.

In Figura 3.21b è invece riportato l'andamento del *mixing index* λ : questo è pari a 0.5 quando il moto è completamente sviluppato, mentre presenta variazioni più o meno pronunciate in corrispondenza della distorsione del campo di moto causata dall'occlusione.

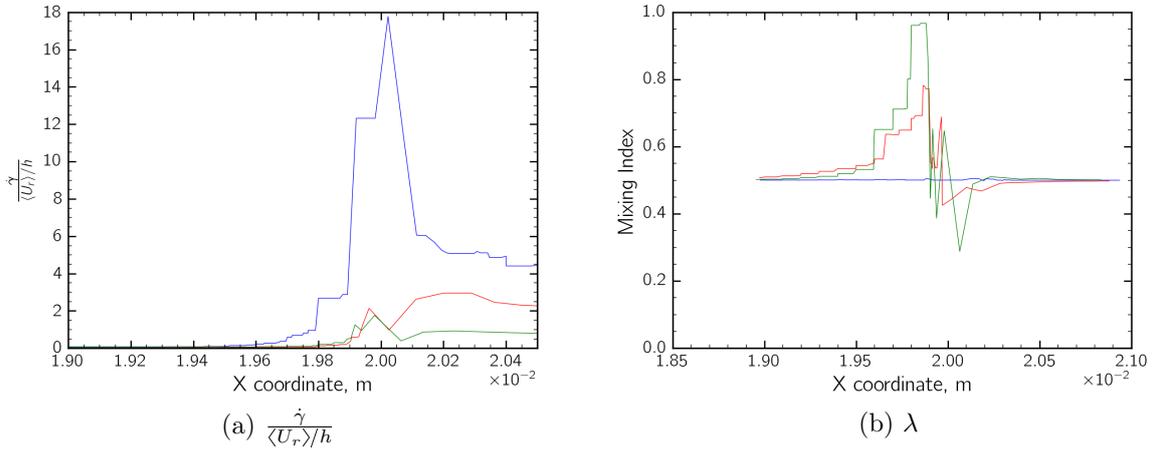


Figura 3.21: $\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / h}$ e λ in funzione della coordinata X per tre traiettorie diverse. Blu: traiettoria 1; rosso: traiettoria 2; verde: traiettoria 3.

3.2.5 SCALABILITA'

Le simulazioni sono state effettuate imponendo una velocità u uniforme all'ingresso del condotto e pari a 0.1 m/s . Sono state effettuate delle prove a velocità di ingresso diverse (rispettivamente la metà e il doppio della velocità di ingresso nominale) per ottenere informazioni sull'eventuale *scalabilità* del problema: in altre parole, ci si chiede se i risultati ottenuti nelle condizioni nominali possono essere facilmente estesi ad un range più ampio di condizioni di prova.

I profili in condizioni di moto completamente sviluppato sono perfettamente scalabili con la velocità media, come appare evidente dalla loro espressione analitica (Equazione 3.10). Pertanto la funzione $\frac{u(y,z)}{\langle u \rangle}$ è indipendente dal valore effettivo di portata, in queste

condizioni. Al contrario, si è rilevato che nelle sezioni di imbocco e sbocco la scalabilità non è perfetta e i profili adimensionati cambiano leggermente con la portata (Figura 3.22 e 3.23). I profili sono stati normalizzati rispetto a $\langle U_r \rangle$, velocità media nella sezione ristretta, pari rispettivamente a 1, 2 e 4 m/s per $u_{inlet}=0.05, 0.1$ e 0.2 m/s.

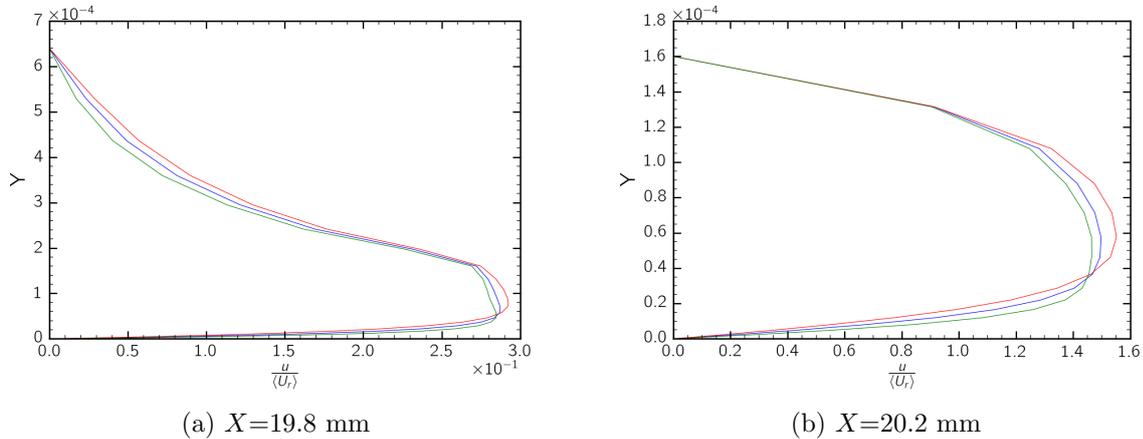


Figura 3.22: Confronto tra profili di velocità nella sezione longitudinale mediana per diverse velocità in ingresso - imbocco. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

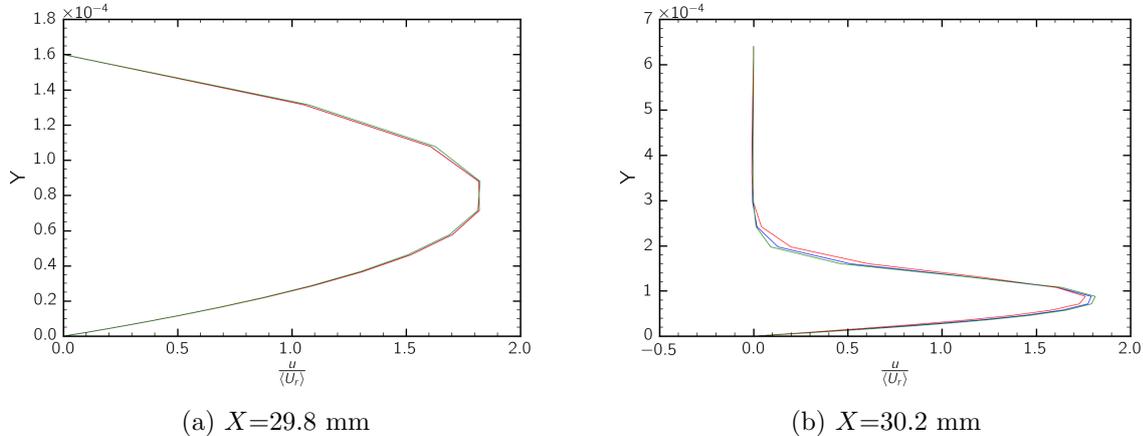


Figura 3.23: Confronto tra profili di velocità nella sezione longitudinale mediana per diverse velocità in ingresso - sbocco. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

Una ulteriore verifica è effettuata misurando $\dot{\gamma}$ lungo la traiettoria percorsa da una particella, in particolare si fa riferimento alla traiettoria 2 già analizzata nella Sezione 3.2.4. In Figura 3.24 è riportato l'andamento di $\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / h}$ in funzione della coordinata X lungo la traiettoria 2 per diverse velocità di ingresso; anche in questo caso il valore di $\langle U_r \rangle$ varia in base a u_{inlet} come illustrato precedentemente.

Il picco di $\dot{\gamma}$ di poco precedente al restringimento di sezione è confrontabile nei tre casi; notevoli differenze si riscontrano però lungo il tratto a sezione ristretta. Per questa

3.2. CAMPO DI MOTO

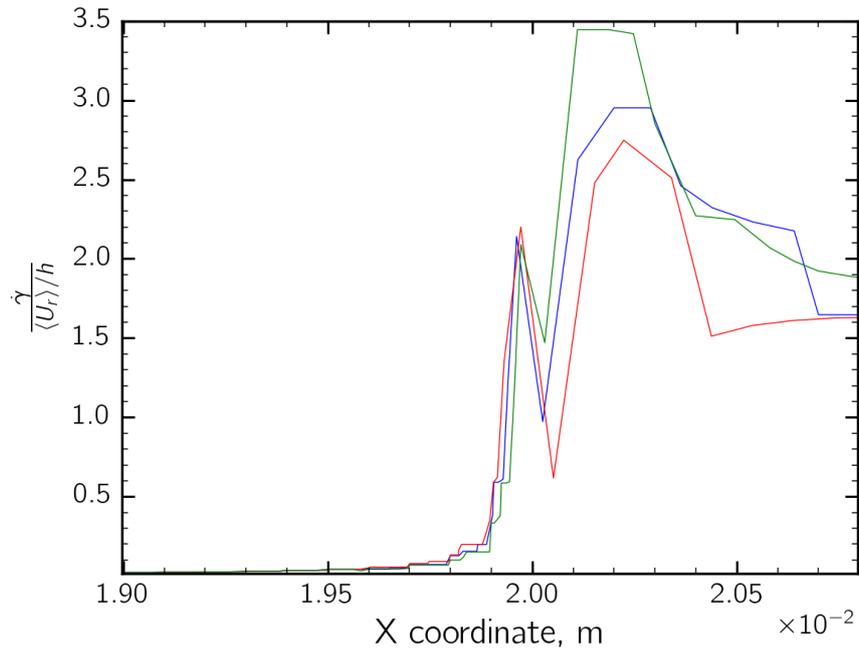


Figura 3.24: $\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / h}$ lungo una traiettoria per diverse velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

traiettoria, piccole differenze nei profili adimensionati di velocità innescano variazioni rilevanti nella tensione viscosa. Ne risulta che per questo sistema non è possibile ottenere previsioni affidabili estrapolando i dati risultati ottenuti ed applicandoli a condizioni differenti, ma si deve sempre simulare il sistema nelle effettive condizioni operative.

3.3 AGGREGATI

3.3.1 ASPETTI GENERALI

Una volta calcolate le traiettorie percorse da particelle immerse nel fluido, e di conseguenza la storia delle tensioni idrodinamiche a cui queste ultime sono sottoposte, è possibile calcolare l'effetto del campo di moto studiato sulle particelle di interesse, ovvero su dei cluster di diametro micrometrico composti da nanoparticelle. Le tensioni viscosive agenti sul cluster si traducono in una forza di trazione interna applicata ai legami tra i monomeri che compongono l'aggregato: una volta raggiunto un valore critico, si può osservare la rottura del cluster stesso. Le tensioni viscosive agenti lungo diverse traiettorie possono essere molto variabili, come si è evidenziato nella Sezione 3.2.4: di conseguenza, anche le tensioni interne massime avvertite da aggregati posti su traiettorie diverse possono essere molto differenti tra loro. Inoltre i cluster non sono tutti uguali: viene studiato un insieme di aggregati dalle proprietà simili ma dalla diversa morfologia, per ottenere dei risultati maggiormente aderenti alla realtà. L'effetto non trascurabile della traiettoria percorsa e della morfologia del cluster sulla rottura dello stesso rende necessaria una analisi statistica sui risultati ottenuti.

In Figura 3.25 è riportato il profilo di $\dot{\gamma}$ relativo ad una traiettoria, normalizzato rispetto a $\langle U_r \rangle / a$, dove a è il raggio dei monomeri. Le massime sollecitazioni su un aggregato che percorre questa traiettoria si registrano in corrispondenza di $\dot{\gamma}_{max} = \max(\dot{\gamma})$: l'aggregato si spezza se le tensioni interne dovute a $\dot{\gamma}_{max}$ risultano più elevate della forza di legame tra due monomeri. L'orientazione istantanea dell'aggregato rispetto al flusso gioca un ruolo rilevante, in quanto può esaltare o smorzare le tensioni interne. Le traiettorie sono diverse e ad ognuna di esse corrisponde un diverso $\dot{\gamma}_{max}$: l'approccio statistico ci permette di individuare la percentuale di aggregati sottoposti a forze idrodinamiche (e conseguenti tensioni interne) abbastanza elevate da innescare la rottura degli stessi.

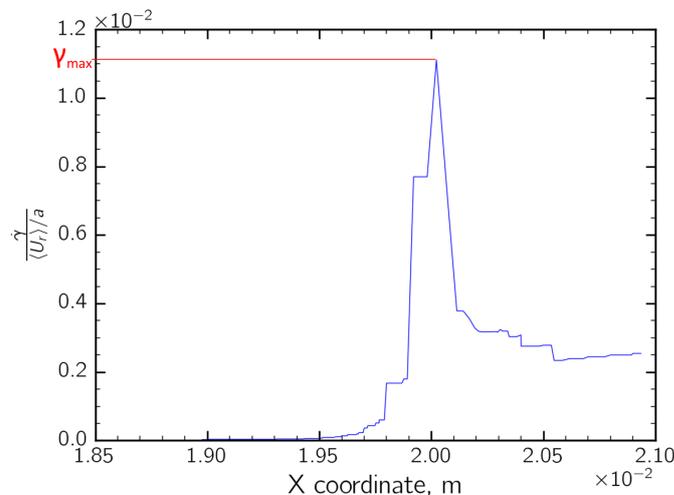


Figura 3.25: Profilo di $\frac{\dot{\gamma}}{\langle U_r \rangle / a}$ lungo una traiettoria.

È possibile calcolare una CDF (*Cumulative Distribution Function*) per avere un'idea più chiara delle sollecitazioni subite dagli aggregati e quale percentuale di essi arriva a rottura, una volta ipotizzata l'energia di legame tra due monomeri. Prima di fare questo occorre fare delle considerazioni sul *peso* che ciascuna traiettoria calcolata può avere su un calcolo di questo tipo. Ogni traiettoria è calcolata a partire dal centro-cella di una delle celle che compongono la sezione di ingresso, ma la dimensione di queste celle non è uniforme: la mesh è più larga nelle zone più lontane dalla sezione ristretta per poi infittirsi avvicinandosi ad essa, in modo tale da avere un grado di precisione adeguato senza incrementare troppo il costo computazionale (Figura 3.26). Ne consegue perciò che le traiettorie associate a celle più grandi, ossia aventi la faccia perpendicolare alla direzione X di superficie più elevata, sono rappresentative di un maggior numero di particelle e che quindi debbano avere un peso maggiore nell'analisi statistica successiva.

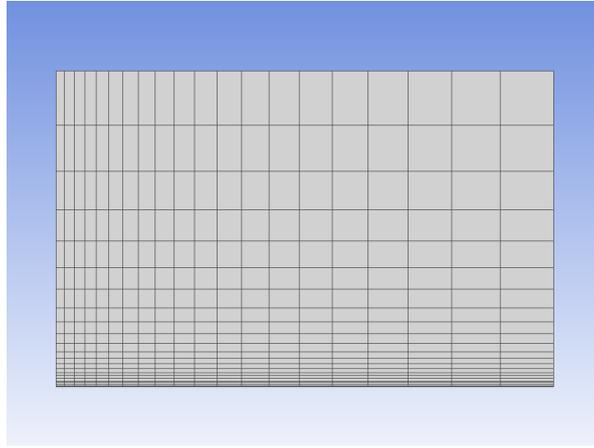


Figura 3.26: Mesh sulla sezione di ingresso del condotto.

Sono note l'area totale della sezione e la superficie delle singole facce, e nella sezione di ingresso la velocità è uniforme spazialmente. Se alla cella k -esima è associata la k -esima traiettoria, il peso della traiettoria k -esima è:

$$W_k = A_k/A_{tot} \quad (3.11)$$

dove A_k è l'area della k -esima faccia e A_{tot} l'area totale della sezione. Pertanto W_k è la frazione in numero di particelle attribuite alla traiettoria k .

La CDF (*Cumulative Distribution Function*) e la PDF (*Probability Density Function*) costituiscono degli utili strumenti per caratterizzare una popolazione di particelle. Sia ϕ una generica proprietà della particella; siano ϕ_1 il valore minimo e ϕ_n il valore massimo considerati per quella proprietà e si divida questo range in $n-1$ intervalli; Q_i è la frazione di particelle presenti nell' i -esimo intervallo, ossia aventi ϕ di valore compreso tra ϕ_{i-1} e ϕ_i , che si valuta sommando i pesi W_k delle traiettorie che soddisfano la condizione su ϕ . Si definisce F_i come la frazione di particelle aventi $\phi < \phi_i$:

$$F_i = \sum_{j=1}^i Q_j \quad (3.12)$$

Rappresentando graficamente questa funzione si ottiene una linea spezzata con andamento monotono crescente che tende a 1. È inoltre possibile calcolare la PDF in accordo con la seguente formula:

$$f_i = \frac{Q_i}{\phi_i - \phi_{i-1}} \quad (3.13)$$

La PDF è la derivata della CDF: ad ogni intervallo è associato un valore coincidente con la derivata della funzione CDF in quell'intervallo, costante poiché in un singolo intervallo la CDF è una retta. È inoltre possibile far tendere le ampiezze degli intervalli a zero, ottenendo delle funzioni continue. In questo caso $F_n(\phi^*)$ è la frazione di particelle con $\phi < \phi^*$ mentre $f_n(\phi^*)d\phi^*$ è la frazione di particelle con ϕ compresa tra ϕ^* e $\phi^* + d\phi^*$.

Nel nostro caso, la proprietà ϕ considerata è $\frac{\dot{\gamma}_{max}}{\langle U_r \rangle / a}$ e si ottengono la CDF e la PDF illustrate in Figura 3.27.

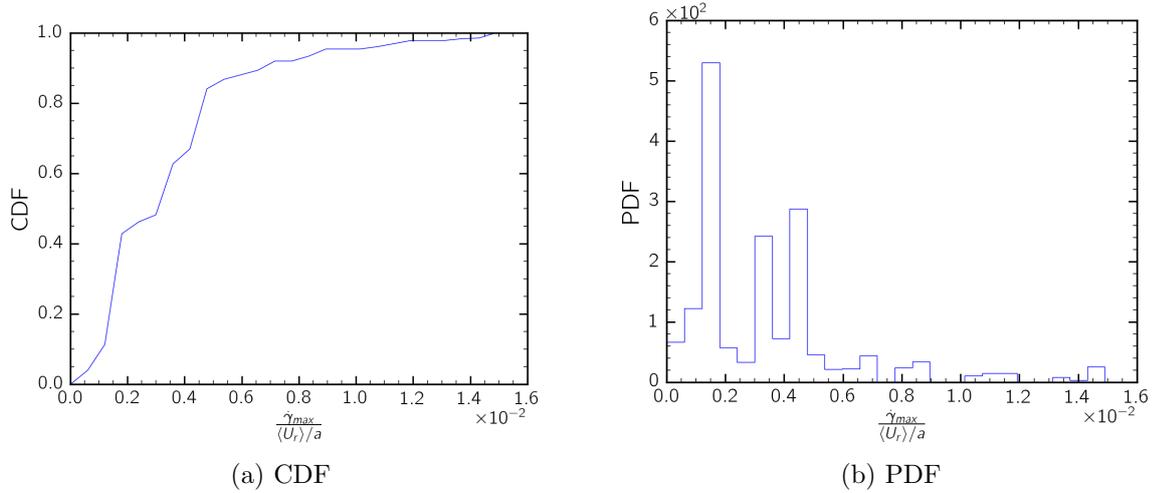


Figura 3.27: CDF e PDF relative a $\frac{\dot{\gamma}_{max}}{\langle U_r \rangle / a}$.

Queste funzioni illustrano l'effetto della traiettoria considerata sulle tensioni viscosse subite dall'aggregato: come anticipato, anche la particolare morfologia del cluster e la sua orientazione giocano un ruolo fondamentale, pertanto nel seguito verranno valutate CDF e PDF con riferimento diretto alla forza di trazione interna massima.

In Figura 3.28 sono rappresentate la CDF e la PDF ottenute per diverse condizioni al contorno, in particolare per diverse velocità di ingresso: si nota che le curve sono sovrapponibili, pertanto le tensioni agenti sugli aggregati nelle condizioni di prova possono essere scalate con $\langle U_r \rangle / a$ nel range considerato. I valori di $\langle U_r \rangle$ utilizzati per la adimensionalizzazione sono gli stessi impiegati nelle verifiche precedenti.

3.3. AGGREGATI

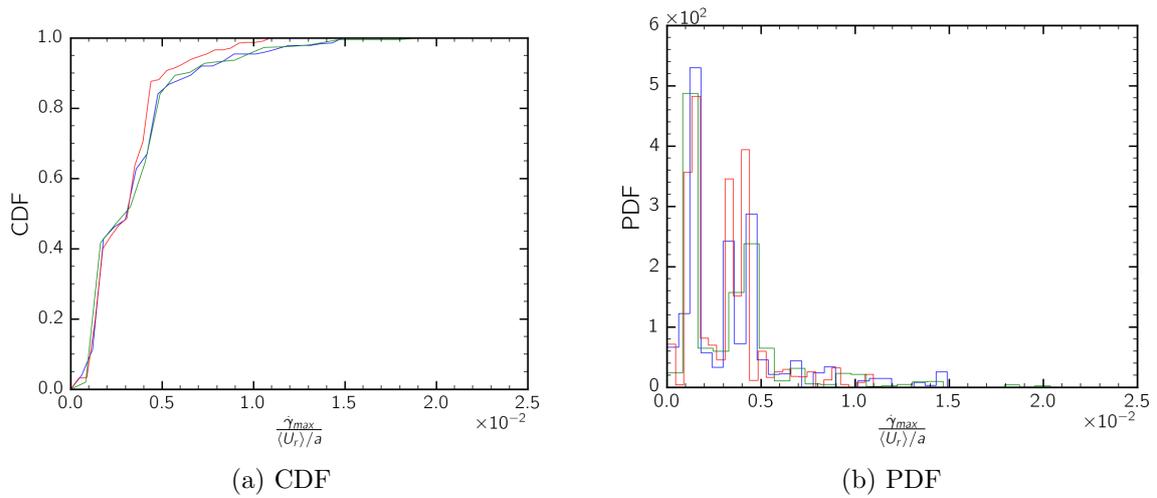


Figura 3.28: CDF e PDF relative a $\frac{\dot{\gamma}_{max}}{\langle U_r \rangle / a}$ per diverse velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

Sono stati analizzati tre diversi tipi di aggregati: *Diffusion-Limited Cluster Aggregation* (DLCA), *Random Close Packing* (RCP) e *RCP con cavità*. Tutte e tre le tipologie sono composte da particelle primarie sferiche di raggio a uniforme e pari a 100 nm.

3.3.2 AGGREGATI DLCA

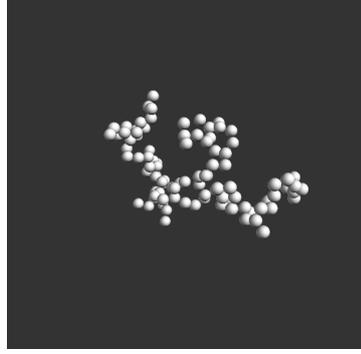


Figura 3.29: Aggregato DLCA.

Gli aggregati DLCA (Figura 3.29) sono creati con l’algoritmo “tunable cluster-cluster” [29]: si tratta di aggregati caratterizzati da n_p monomeri e n_p-1 legami, di modo che la scomparsa di un singolo legame causi l’immediata rottura dell’aggregato in due frammenti. Questa struttura rende l’aggregato *isostatico*, pertanto la distribuzione delle tensioni interne non dipende dalle proprietà elastiche (modulo di Young E , coefficiente di Poisson ν_p , modulo di elasticità tangenziale G) ma solo dalle forze applicate e dalla geometria dell’agglomerato. E , ν_p e G influenzano invece la forza di pull-off, ossia la forza necessaria per scindere il legame tra due monomeri. Gli aggregati della classe DLCA sono caratterizzati da una dimensione frattale D_f , tale per cui:

$$n_p = k_f \left(\frac{R_g}{a} \right)^{D_f} \quad (3.14)$$

k_f è un pre-fattore, mentre R_g il raggio di giro.

$$R_g = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{cm})^2} \quad (3.15)$$

$$\mathbf{r}_{cm} = \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} \mathbf{r}_i \quad (3.16)$$

$\mathbf{r}_i = (x_i, y_i, z_i)$ è il vettore che definisce la posizione dell’ i -esimo monomero, mentre \mathbf{r}_{cm} è la posizione del centro di massa.

L’algoritmo utilizzato permette di generare un database di aggregati DLCA con dimensione frattale e pre-fattore uniformi. In questo caso si è imposto $D_f=1.8$ e $k_f=1.3$ in modo da riprodurre la morfologia degli aggregati ottenibili tramite *diffusion-limited cluster aggregation*. Dalla relazione tra numero di particelle contenute nell’aggregato e la dimensione frattale emerge in modo chiaro come, a parità di raggio, una D_f più elevata sia associata ad un aggregato formato da un numero di monomeri più elevato; un valore di D_f basso è invece associato ad un aggregato meno denso e più “filamentoso”.

3.3. AGGREGATI

	48 monomeri	96 monomeri	192 monomeri
n_p [-]	48	96	192
a [nm]	100	100	100
R_g [-]	$7.4a$	$10.9a$	$16.0a$
E [kg m ⁻¹ s ⁻²]	3.40×10^9	3.40×10^9	3.40×10^9
ν_p [-]	0.5	0.5	0.5

Tabella 3.5: Aggregati DLCA: caratteristiche.

Gli aggregati DLCA di riferimento sono composti da 96 particelle primarie. Verranno presentati i risultati relativi a questa condizione di base, per poi confrontarli con aggregati di diversa dimensione, composti rispettivamente da 48 e 192 particelle primarie.

DLCA - STUDIO CONDIZIONI DI BASE

Si è fatto riferimento ad un database di aggregati aventi caratteristiche uguali: $k_f=1.3$, $D_f=1.8$, $a=100$ nm. Gli aggregati sono definiti anche dalle loro proprietà elastiche, ossia il modulo di Young E ed il coefficiente di Poisson ν_p . Ad ogni monomero e ad ogni legame tra monomeri sono associati indici e coordinate, di modo che la geometria indicata corrisponda ad una precisa conformazione spaziale. Gli aggregati sono formati dallo stesso numero di particelle primarie ma hanno una diversa conformazione, rispecchiando la diversità che tali particelle avrebbero nella realtà e rendendo quindi necessaria un'analisi statistica sui risultati ottenuti.

Il file di definizione della geometria riporta anche i valori R_{max} , R_{out} ed R_g , così definiti: R_{max} è la distanza dal centro di massa dell'aggregato del monomero più lontano, R_{out} è il raggio della più piccola sfera in grado di contenere tutto l'aggregato, R_g è il raggio di giro già definito. La tabella 3.5 riassume le caratteristiche di tutte e tre le famiglie di aggregati DLCA considerate. In particolare, gli aggregati DLCA formati da 96 monomeri presentano:

- $R_{max} \approx 19.1a$
- $R_{out} \approx 16.6a$
- $R_g \approx 10.9a$

Il database è composto da 100 aggregati di diversa conformazione; su ognuna delle 439 traiettorie calcolate viene posto uno dei cluster presenti nel database. Ogni coppia traiettoria-geometria viene analizzata da un programma al fine di produrre in output la storia completa delle tensioni interne agenti sui monomeri che compongono il cluster: quest'ultimo si muove come un corpo rigido e ruota a seconda delle forze idrodinamiche che subisce lungo la traiettoria, di modo che le forze di trazione esercitate sui legami cambino non solo per via dello *strain rate* più elevato ma anche a seconda di come i legami tra i monomeri sono esposti al fluido.

Per ridurre il costo computazionale si è ristretto lo studio alla porzione di traiettoria a cavallo del restringimento di sezione, poiché il tratto precedente e quello successivo sono meno significativi. Infatti, sebbene le sollecitazioni subite dagli aggregati incrementino nuovamente nel tratto a sezione ristretta arrivando in alcuni casi a produrre sollecitazioni ancora più intense, il design delle particelle SANT verrà effettuato col preciso scopo di riuscire ad innescare la rottura grazie al picco di $\dot{\gamma}$ situato in corrispondenza del restringimento di sezione. Viene inoltre posto un limite massimo alle iterazioni compiute dal programma su una singola particella: questo perché alcune traiettorie non riescono a percorrere l'intero condotto e l'agglomerato associato a una traiettoria del genere si ritrova "intrappolato", non arrivando a subire una sollecitazione sufficientemente alta per provocarne la rottura. Questi risultati verranno tenuti in considerazione per stabilire la percentuale di aggregati che sono effettivamente andati incontro a rottura.

Il programma è in grado di calcolare in ogni step la forza di trazione N subita da ciascuno dei legami di cui è composto l'aggregato. Questa viene riferita alla quantità $6\pi\eta a$, dove η è la viscosità dinamica e a il raggio del monomero. La quantità $\frac{N}{6\pi\eta a}$ è espressa in m/s. Viene inoltre identificata la tensione più elevata N_{max} , indicando anche il legame che la subisce. Altri dati forniti sono il momento torcente M_t e flettente M_b per ogni legame, in ogni istante di tempo. Per ogni traiettoria si ottiene un file che riporta istante per istante, e quindi punto per punto: la posizione lungo la coordinata X ; il valore massimo tra le sollecitazioni subite dai legami N_{max} ; la posizione del legame più sollecitato rispetto al centro di massa $R(N_{max})$; il valore dello *strain rate* $\dot{\gamma}$ e del *mixing index* λ calcolati come esposto precedentemente e non dipendenti dall'aggregato considerato; l'indice identificativo del legame più sollecitato e dei monomeri coinvolti. In Figura 3.30 si osserva il risultato anticipato, ossia un picco nella sollecitazione subita dall'aggregato in corrispondenza del restringimento di sezione. Nel tratto a sezione ristretta, N_{max} è mediamente più alto rispetto al tratto precedente.

Affinchè l'aggregato si spezzi, è necessario che la forza di trazione interna su almeno un legame superi la forza di legame tra i due monomeri, o forza di pull-off N_{po} . La condizione di rottura è dunque $max(N_{max}) \geq N_{po}$ in almeno un punto lungo la traiettoria: se il legame maggiormente sollecitato subisce una forza di trazione superiore o uguale alla forza di pull-off, tale legame si spezza e l'aggregato DLCA va incontro a immediata rottura per via della sua natura isostatica. La sollecitazione massima lungo la traiettoria sarà indicata con N^* , come mostrato in figura. Sono di seguito riportati anche gli andamenti rispetto alla coordinata X delle quantità $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}(x)}$ e $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}(x) \cdot \lambda(x)}$ (Figura 3.31).

Poichè N è legato al valore locale di $\dot{\gamma}$, il loro rapporto varia poco lungo la coordinata X : ciò significa che l'informazione sulla rottura del cluster può essere estratta anche solo dall'andamento di $\dot{\gamma}$ lungo la traiettoria. Si osservano principalmente delle variazioni a gradino dovute alla rotazione del cluster lungo il percorso e di conseguenza al cambiamento del legame maggiormente sollecitato. L'andamento di $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}(x) \cdot \lambda(x)}$ è molto simile, poichè λ assume valore prossimo a 0.5 lungo tutta la coordinata X , eccetto in prossimità del restringimento di sezione.

3.3. AGGREGATI

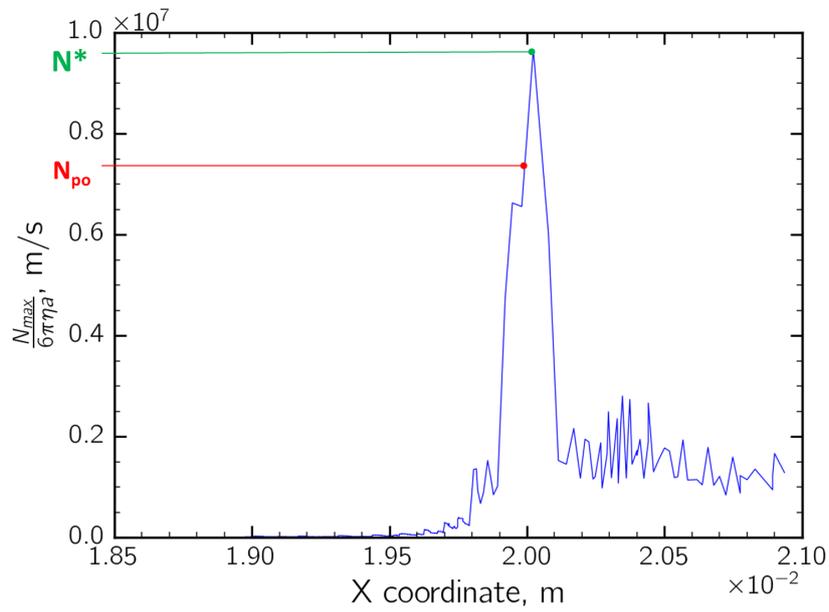


Figura 3.30: Aggregati DLCA - Condizione di rottura.

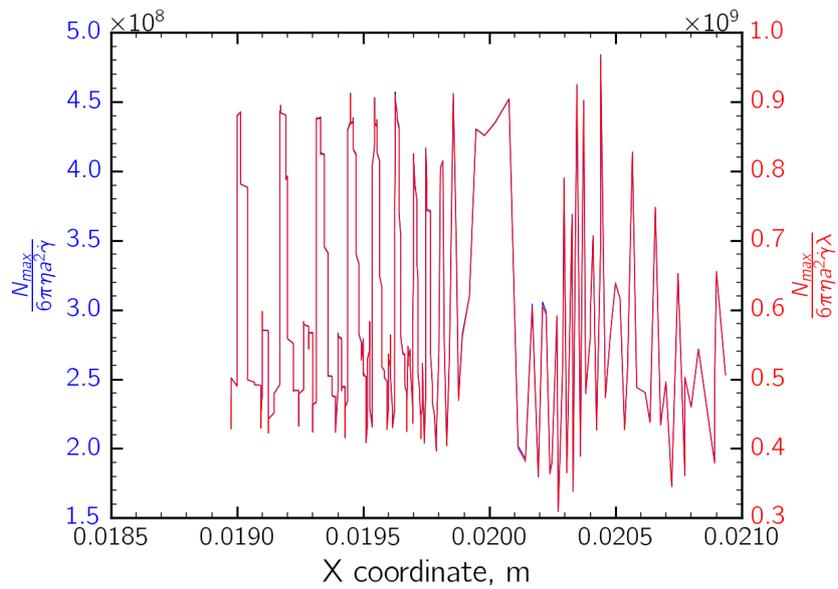


Figura 3.31: Aggregati DLCA - Andamento di $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \gamma(x)}$ e $\frac{N_{max}(x)}{6\pi\eta a^2 \gamma(x) \cdot \lambda(x)}$ in funzione della coordinata X .

È possibile associare ad ogni aggregato il massimo valore di trazione subito. Posto $N^* = \max(N_{max})$, si verifica se N^* è in qualche modo correlato alla posizione di partenza della particella; si riscontra che le sollecitazioni maggiori sono subite da particelle che si trovano nella parte bassa del condotto, ossia la zona più vicina alla sezione ristretta (Figura 3.32). Ciò non sorprende, poiché in quella regione lo *strain rate* assume valori più alti.

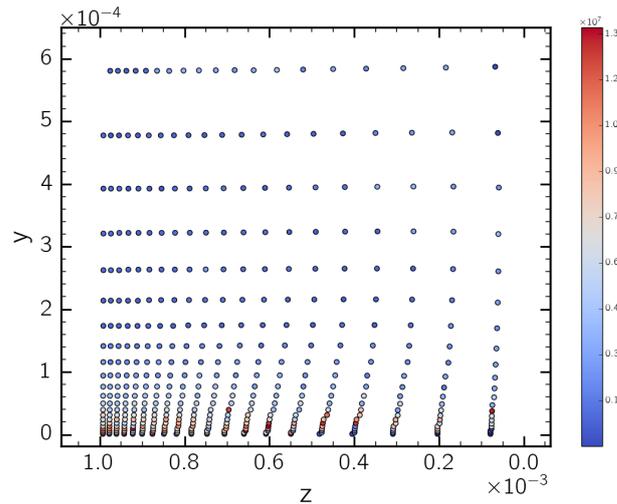


Figura 3.32: Massima sollecitazione subita da un aggregato DLCA formato da 96 monomeri in funzione della posizione di partenza sulla sezione del condotto.

Si possono tracciare una CDF ed una PDF relative alla grandezza adimensionale $\frac{N^*}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle}$, dove $\langle U_r \rangle = 2$ m/s : le due funzioni sono illustrate in Figura 3.33.

La CDF ci permette di estrarre dei dati utili al design delle particelle SANT: preso un punto sull'asse delle ascisse, ossia un valore di N^* , il corrispondente valore sull'asse delle ordinate rappresenta la percentuale di aggregati che hanno subito una forza di trazione massima di valore uguale o inferiore. Ad esempio, N_{20} è il valore di N^* tale per cui il 20% della popolazione presenta una tensione interna massima uguale o inferiore ad esso. Ciò significa che se la forza di legame tra i monomeri è pari a N_{20} , il 20% degli aggregati resta integra durante l'attraversamento del restringimento di sezione, mentre il restante 80% va incontro a rottura.

DLCA - ESTENSIONE DEI RISULTATI AD ALTRE CONDIZIONI

In Figura 3.34 è illustrato il confronto tra CDF e PDF ottenute in precedenza con quelle che si ottengono utilizzando la stessa popolazione di agglomerati ma con valori di velocità del fluido in ingresso pari alla metà e al doppio del valore nominale, variando di conseguenza la velocità di normalizzazione $\langle U_r \rangle$. Si può osservare che le curve sono sovrapponibili: ciò significa che i risultati dell'analisi statistica ottenuti nelle condizioni di base possono essere riportati a condizioni di diversa velocità del fluido nel range

3.3. AGGREGATI

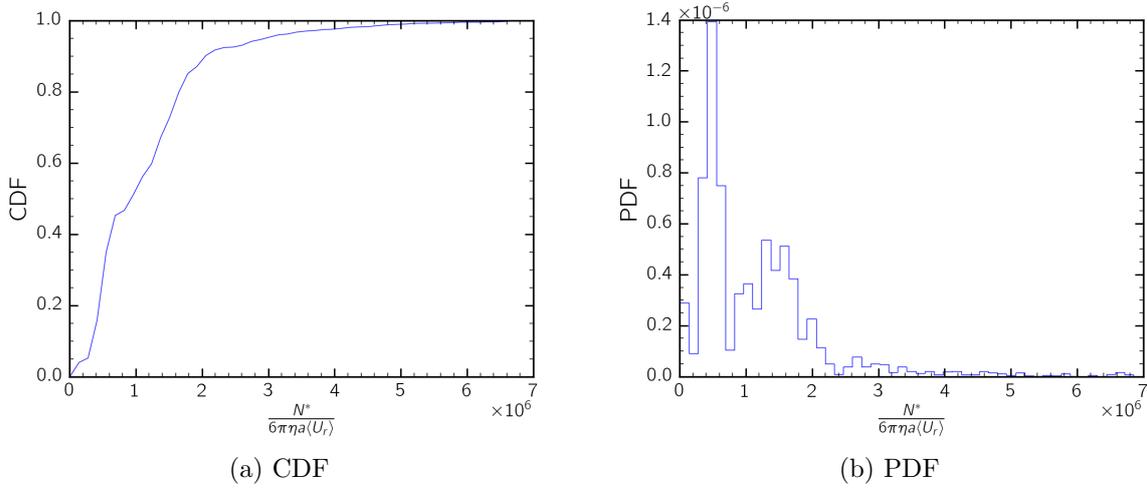


Figura 3.33: Aggregati DLCA - CDF e PDF relative ad aggregati formati da 96 monomeri.

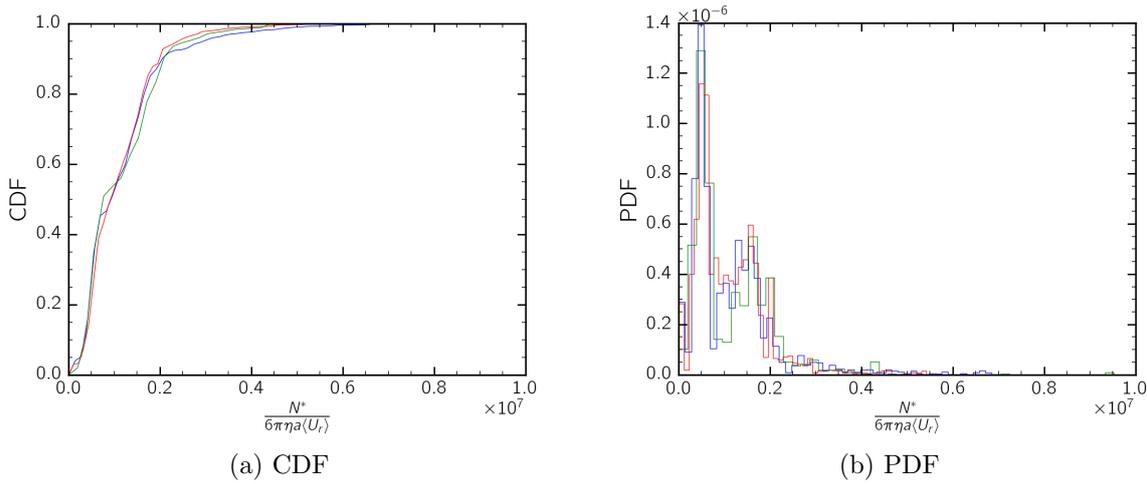


Figura 3.34: Aggregati DLCA - CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

considerato. Calcoli analoghi sono stati effettuati su aggregati aventi le stesse proprietà ma formati da un diverso numero di monomeri (rispettivamente, 48 e 192). In Figura 3.35a è riportato il confronto tra le CDF ottenute. Gli aggregati formati da un numero più elevato di particelle sono più fragili: si può infatti notare che, identificando N^* con una energia di legame, a parità di N^* gli aggregati con più monomeri si rompono in una percentuale maggiore.

Anche in questo caso è opportuno verificare l'eventuale sovrapponibilità delle CDF ottenute per le tre diverse popolazioni: per fare questo, si scalano i risultati sulla base del raggio di giro medio delle tre classi. Il risultato è illustrato in Figura 3.35b: le differenze tra le curve tendono a ridursi tenendo conto del raggio di giro medio R_g .

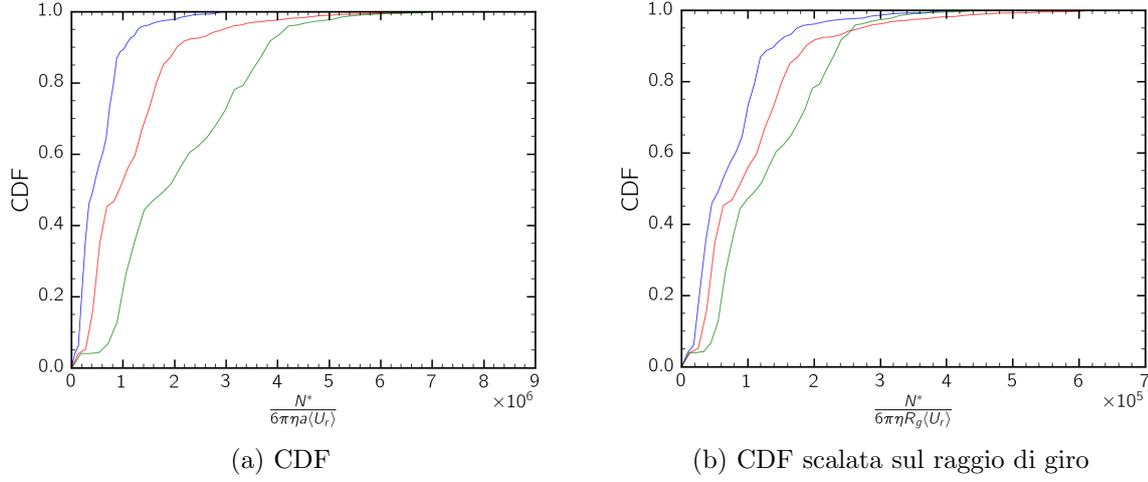


Figura 3.35: Aggregati DLCA - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati composti da 48, 96 e 192 monomeri. Blu: $n_p=48$; rosso: $n_p=96$; verde: $n_p=192$.

DLCA - CONDIZIONI DI ROTTURA

L'azione del farmaco si esplica attraverso la rottura dei legami tra le particelle primarie: la forza di legame tra di esse deve risultare sufficientemente alta da mantenere l'aggregato integro nelle normali condizioni di moto del fluido, ma abbastanza bassa da esser superata dalle tensioni interne agenti in corrispondenza del restringimento di sezione. Si ricorda che secondo la teoria JKR, la forza di legame tra due monomeri di uguale raggio a e di energia superficiale ξ è:

$$F_{legame} = \frac{3}{2}\pi a \xi \quad (3.17)$$

Si può scrivere $F_{legame} = N_{po}$, in quanto la forza di legame è uguale alla forza di trazione da applicare per provocare la rottura (forza di *pull-off*). La rottura del legame avviene quando le tensioni interne superano la forza di pull-off. Ricordando che la condizione di rottura è $N^* \geq N_{po}$, tramite la normalizzazione applicata in precedenza si ottiene:

$$\frac{N^*}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle} \geq \frac{\frac{3}{2}\pi a \xi}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle} = \frac{\xi}{4\eta \langle U_r \rangle} \quad (3.18)$$

Sulla base di questa condizione è possibile ricavare l'energia superficiale che le particelle devono avere affinché gli aggregati si rompano in corrispondenza del restringimento di sezione. Un valore di ξ pari a circa 4 g s^{-2} fa sì che almeno il 50% di aggregati DLCA composti da 48 monomeri vadano incontro a rottura. Il valore ottenuto è compatibile con l'energia superficiale tipica di polimeri dispersi in acqua, solitamente minore di 10 g s^{-2} . Il calcolo è effettuato sull'insieme di aggregati più resistenti, ossia quelli di dimensione più ridotta: aggregati più grandi si romperebbero in percentuale molto più alta, generando frammenti sempre più piccoli e sempre più resistenti. Se l'energia superficiale è quella indicata, la forza di legame è tale da arrivare ad una popolazione di aggregati sufficientemente piccoli. Tale forza di legame è inoltre sufficiente a mantenere gli aggre-

3.3. AGGREGATI

gati integri lungo il tratto di condotto a sezione larga, poichè in quella zona le tensioni interne agli aggregati sono minori rispetto alle condizioni di picco di circa due ordini di grandezza.

Nel caso di aggregati DLCA, in cui i risultati possono essere scalati rispetto al raggio di giro, si può scrivere:

$$\frac{N^*}{6\pi\eta R_g \langle U_r \rangle} \geq \frac{\frac{3}{2}\pi a \xi}{6\pi\eta R_g \langle U_r \rangle} = \frac{\xi}{4\eta \langle U_r \rangle (R_g/a)} = \kappa \quad (3.19)$$

Il parametro κ identifica le condizioni di rottura in forma adimensionata: regolando opportunamente ξ , η , $\langle U_r \rangle$ o R_g/a si può variare la percentuale di cluster che vanno incontro a rottura come illustrato in Figura 3.36. Nel caso di aggregati DLCA è possi-

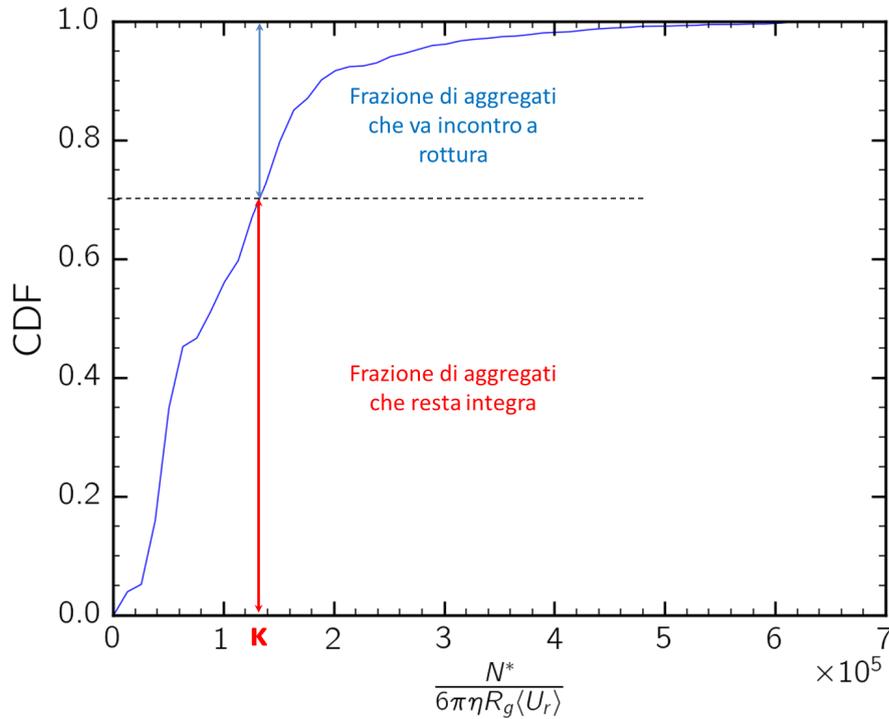


Figura 3.36: Aggregati DLCA - Condizioni di rottura con parametri adimensionali.

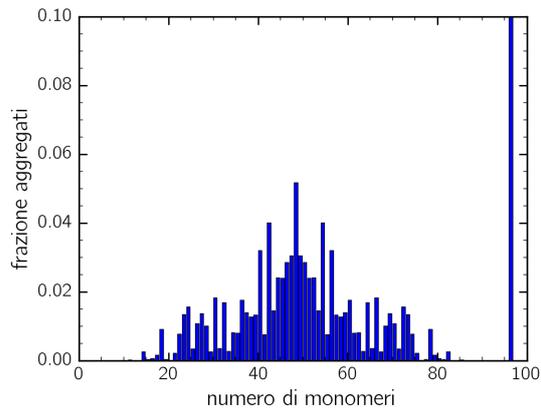
bile ricavare la distribuzione dimensionale degli aggregati in seguito alla prima rottura, basata sul numero di monomeri che li compongono: nelle simulazioni vengono iniettati all'ingresso del condotto 439 aggregati composti da uno stesso numero di particelle primarie (ad esempio 96), perciò la distribuzione è inizialmente monomodale. In seguito al restringimento della sezione una frazione di aggregati va incontro a rottura e tale frazione è tanto più alta quanto più bassa è l'energia di legame. È possibile scrivere uno script di calcolo che sfrutti tutte le informazioni raccolte fino a questo momento per ricavare la distribuzione dimensionale in seguito a rottura. L'aggregato di partenza è isostatico, pertanto la scomparsa di un legame dà origine ad una immediata rottura

dalla quale sono generati sempre e solo due frammenti. Per i seguenti calcoli ci si limita a considerare la prima rottura dell'aggregato, senza considerare l'effetto delle forze idrodinamiche sui nuovi frammenti.

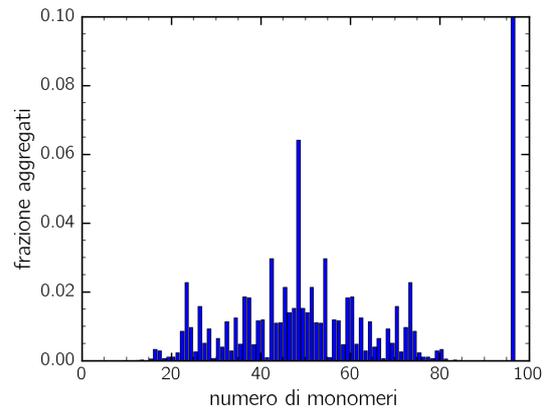
È possibile anche estrarre la posizione del legame critico, intesa come distanza del legame critico dal c.d.m.: tale informazione sarà utile in seguito per confrontare la dinamica di rottura degli aggregati isostatici con quella delle altre famiglie di aggregati considerate.

La Figura 3.37 illustra i risultati ottenuti per aggregati DLCA formati da 96 particelle impostando come energia di legame, rispettivamente, i valori di N_{20} , N_{50} e N_{80} ricavati dalla corrispondente CDF. Anche per il calcolo di queste distribuzioni è stato tenuto conto dei pesi attribuiti a ciascuna traiettoria, e di conseguenza a ciascun aggregato. Numericamente, $N_{20} < N_{50} < N_{80}$: infatti se l'energia di legame è più bassa la percentuale di particelle che restano integre è minore, mentre la percentuale di quelle che vanno incontro a rottura è maggiore. La distribuzione è simmetrica e centrata attorno al valore $n_p=48$, la metà dei monomeri che compongono gli aggregati iniziali, fatta eccezione per la presenza di aggregati rimasti integri ($n_p=96$).

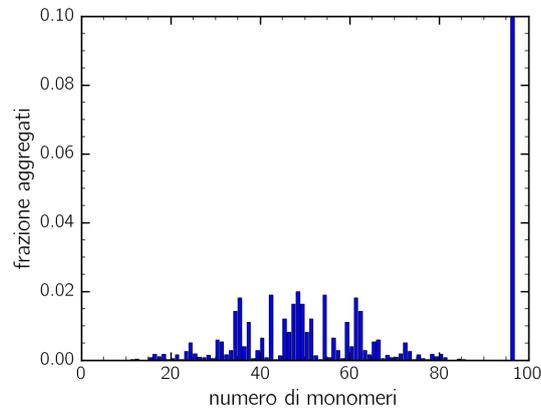
3.3. AGGREGATI



(a) energia di legame pari a N_{20} - frazione di aggregati con $n_p=96$ dopo rottura: 12%



(b) energia di legame pari a N_{50} - frazione di aggregati con $n_p=96$ dopo rottura: 34%



(c) energia di legame pari a N_{80} - frazione di aggregati con $n_p=96$ dopo rottura: 67%

Figura 3.37: DLCA - Distribuzione dimensionale dopo rottura.

3.3.3 AGGREGATI RCP

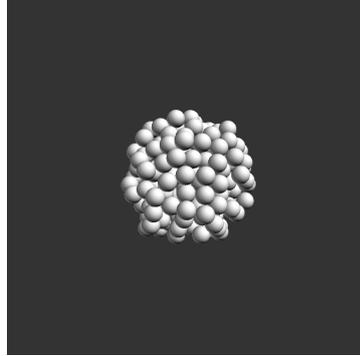


Figura 3.38: Aggregato del tipo *Random Close Packing*.

La seconda classe di aggregati considerati è del tipo Random Close Packing (Figura 3.38), ossia aggregati in cui i monomeri sferici sono disposti in modo tale da minimizzare la frazione di volume vuoto, mantenendo però una struttura disordinata. La frazione di solido in questi sistemi è attorno al 64%. L'impaccamento è stato generato utilizzando il codice sviluppato da Skoge et al. [30]: da esso sono stati "ritagliati" aggregati dalla forma sferica composti da circa 200 particelle primarie. Le dimensioni rappresentative sono:

- $R_{max} \approx 7.4a$
- $R_{out} \approx 7.2a$
- $R_g \approx 5.6a$

Anche in questo caso saranno presentati i risultati relativi a queste condizioni di base, per poi passare ad un confronto con aggregati costituiti da un diverso numero di monomeri; le caratteristiche delle tre classi di aggregati analizzate sono esposte in Tabella 3.6. Ogni monomero presenta numero di coordinazione di circa 5.2, pertanto la struttura è fortemente iperstatica e la rottura di un legame tra monomeri *non* risulta necessariamente in una rottura completa dell'intero aggregato. In questo caso il tipo di materiale utilizzato influenza le proprietà elastiche e di conseguenza la distribuzione delle tensioni interne.

	200 monomeri	500 monomeri	1000 monomeri
n_p [-]	200	500	1000
a [nm]	100	100	100
R_g [-]	$5.6a$	$7.5a$	$8.9a$
E [kg m ⁻¹ s ⁻²]	3.40×10^9	3.40×10^9	3.40×10^9
ν_p [-]	0.5	0.5	0.5

Tabella 3.6: Aggregati RCP: caratteristiche.

RCP - STUDIO CONDIZIONI DI BASE

Nel grafico di Figura 3.39 è illustrato l'andamento di N_{max} , che si ricorda essere la forza di trazione agente sul legame più sollecitato, lungo una traiettoria percorsa da un aggregato RCP.

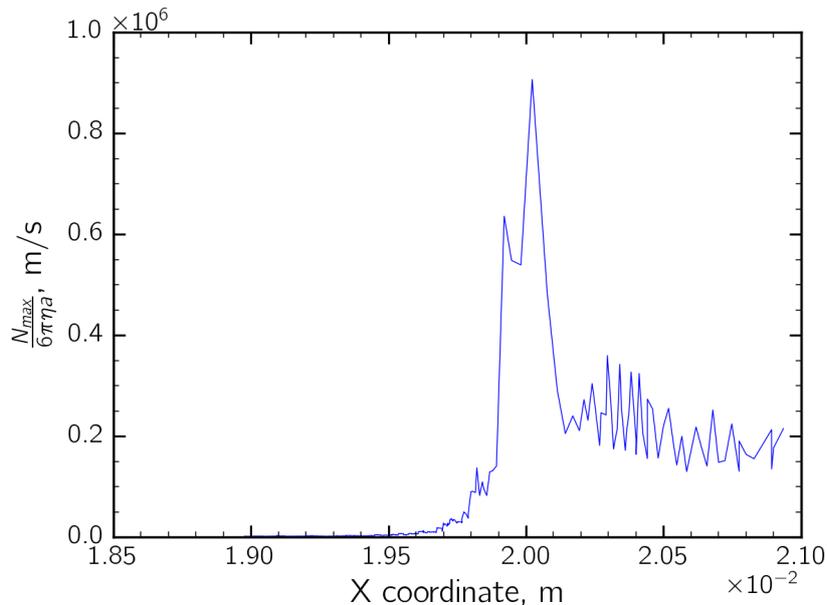


Figura 3.39: Aggregati RCP - Andamento di $\frac{N_{max}}{6\pi\eta a}$ in funzione della coordinata X .

Dal confronto con l'andamento di $\frac{N_{max}}{6\pi\eta a}$ nel caso di aggregati DLCA, ricavato dai dati relativi alla stessa traiettoria, è evidente come gli aggregati del tipo RCP risultino meno sollecitati, dunque maggiormente resistenti a parità di forza di legame tra i monomeri. Con un procedimento del tutto analogo al caso precedente, è possibile costruire CDF e PDF relative a questa famiglia di aggregati, illustrate in Figura 3.40.

RCP - ESTENSIONE DEI RISULTATI AD ALTRE CONDIZIONI

In Figura 3.41 è riportato il confronto tra le CDF ottenute nel caso di cluster con un diverso numero di monomeri. Si osserva che gli aggregati formati da 500 particelle primarie sono più fragili, mentre un ulteriore incremento nel numero di monomeri ($n_p=1000$) comporta la formazione di cluster più resistenti. In altre parole, la resistenza a rottura degli aggregati decresce con n_p fino ad un minimo per poi incrementare nuovamente.

Anche in questo caso si verifica la possibilità di estendere i risultati ottenuti ad un range più ampio di condizioni operative. In Figura 3.42 si riportano CDF e PDF relative alla popolazione di aggregati RCP composti da 200 monomeri ottenute per velocità in ingresso del fluido, e quindi di portata, diverse da quello nominale. Gli aggregati RCP sono iperstatici, pertanto le proprietà elastiche hanno un'influenza sulla

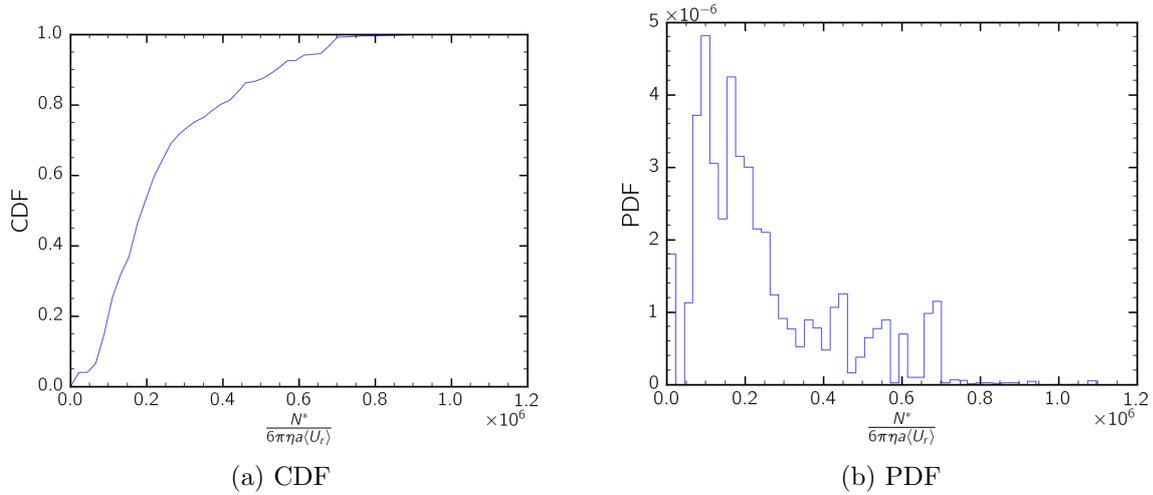


Figura 3.40: Aggregati RCP -CDF e PDF relative ad aggregati formati da 200 monomeri.

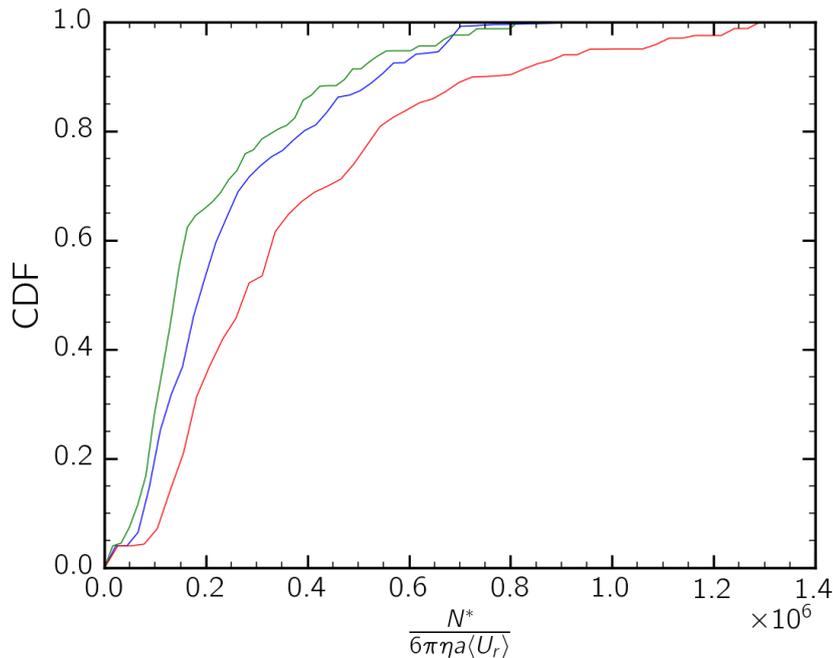


Figura 3.41: Aggregati RCP - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati composti da 200, 500 e 1000 monomeri. Blu: $n_p=200$; rosso: $n_p=500$; verde: $n_p=1000$.

distribuzione delle tensioni interne. I valori di E e ν_p utilizzati nelle simulazioni di base fanno riferimento ad aggregati polimerici. Per studiare l'effetto del modulo elastico E si effettua uno studio su cluster composti da 200 particelle primarie ma con modulo elastico incrementato e ridotto di 5 volte rispetto al valore ipotizzato nelle condizioni di base (Figura 3.43). Se le particelle hanno E più elevato, il cluster da esse composto risulta più fragile; lo scostamento dalle condizioni di base è comunque poco significativo.

3.3. AGGREGATI

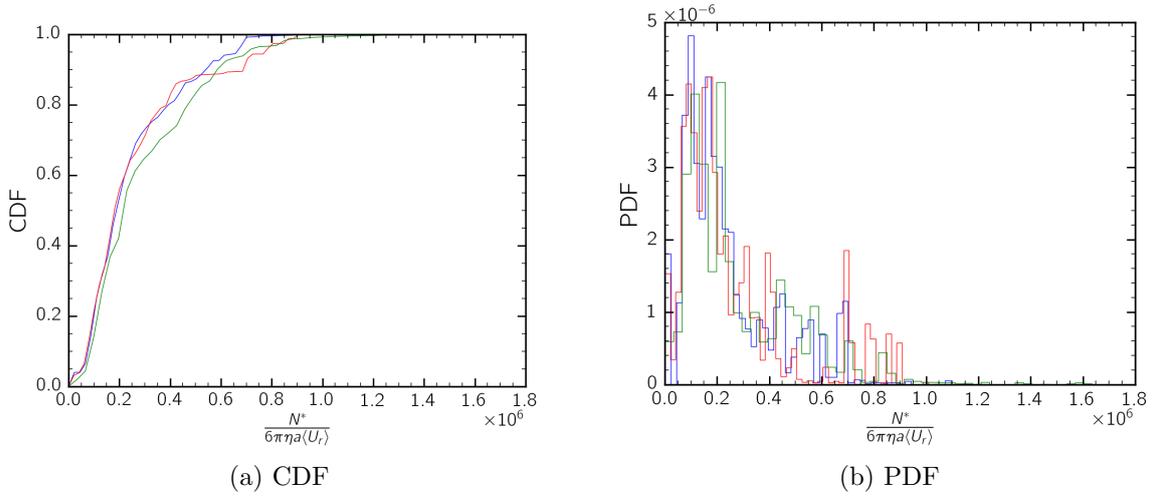


Figura 3.42: Aggregati RCP - CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

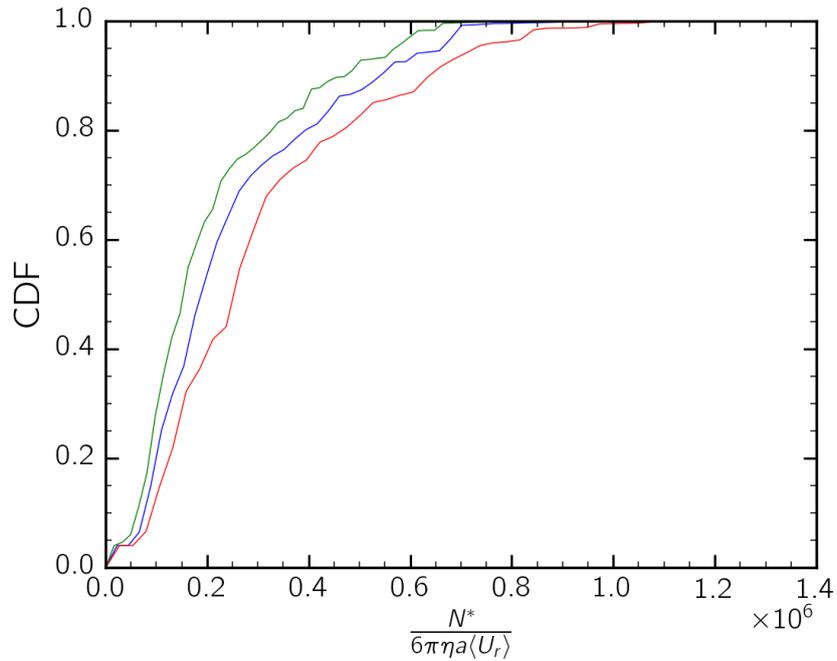
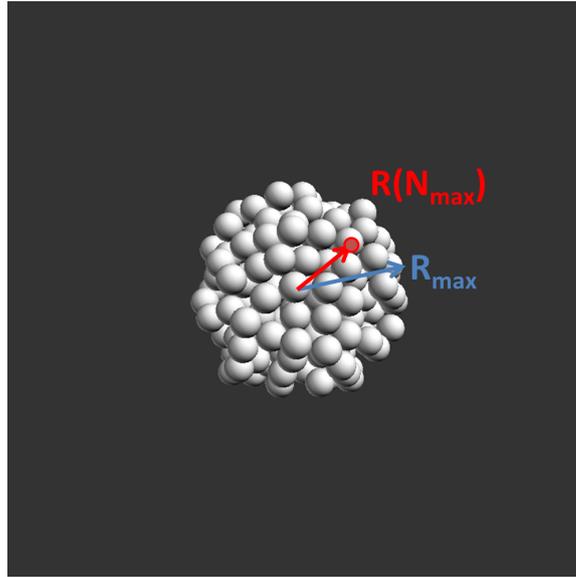


Figura 3.43: Aggregati RCP - Confronto tra le CDF relative a popolazioni di aggregati con diverso modulo elastico. Blu: $E=3.40 \times 10^9$ kg m⁻¹ s⁻²; rosso: $E=17.0 \times 10^9$ kg m⁻¹ s⁻²; verde: $E=0.68 \times 10^9$ kg m⁻¹ s⁻².

RCP - CONDIZIONI DI ROTTURA

Gli aggregati RCP non sono isostatici, ossia la rottura di un legame non causa l'istante collasso della struttura originaria: si può tuttavia supporre che la rottura di un legame inneschi la formazione di una “cricca”, con successiva propagazione. In prima approssimazione, dunque, si può supporre che anche in questo caso il raggiungimento di


 Figura 3.44: Agregati RCP - raggio critico $R(N_{max})$.

un valore critico di N_{max} causi la rottura dell'aggregato, tuttavia non è possibile ricavare informazioni sulla distribuzione dimensionale dei frammenti in seguito alla rottura con i metodi fin qui utilizzati.

Per ogni aggregato si conosce la posizione del legame critico, ossia la distanza del legame critico dal c.d.m., indicata con $R(N_{max})$. Utilizzando la grandezza R_{max} come stima del raggio dell'intero aggregato, si ricava la posizione relativa in cui avviene la rottura (Figura 3.44). In Tabella 3.7 si riporta la posizione relativa media di rottura per le tre classi di aggregati RCP considerati; l'utilizzo di una distanza relativa permette di confrontare più facilmente le condizioni di rottura in particelle di dimensioni diverse. Nel caso di aggregati RCP composti da circa 200 monomeri, la posizione relativa *media* del legame critico è 0.62, mentre per aggregati più grandi questo valore aumenta. Infatti i legami più interni sono maggiormente schermati, ossia sono meno sollecitati, e questo effetto è tanto più marcato quanto maggiore è la dimensione del cluster. Per questo motivo, in cluster più grandi i legami più sollecitati sono i più esterni e la posizione relativa del legame critico tende a 1.

Per avere la rottura di circa il 50% della popolazione di aggregati più resistenti, ossia quelli formati da 200 monomeri, è necessario che l'energia superficiale sia pari a circa 1.6 g s^{-2} . In tali condizioni, aggregati di poco più grandi sono più fragili e vanno incontro

	$R(N_{max})$	R_{max}	$R(N_{max})/R_{max}$
$n_p=200$	$4.5a$	$7.4a$	0.62
$n_p=500$	$6.7a$	$9.8a$	0.68
$n_p=1000$	$8.9a$	$11.5a$	0.77

Tabella 3.7: Agregati RCP - Posizione relativa del legame critico.

3.3. AGGREGATI

a rottura ma se la loro dimensione supera una certa soglia questi possono essere più resistenti, come si è ricavato dalle CDF di Figura 3.41. Occorre pertanto scegliere con cura la dimensione dei cluster di partenza per assicurarsi che si verifichi effettivamente la separazione in frammenti più piccoli una volta raggiunto il restringimento di sezione.

3.3.4 AGGREGATI RCP CON CAVITÀ

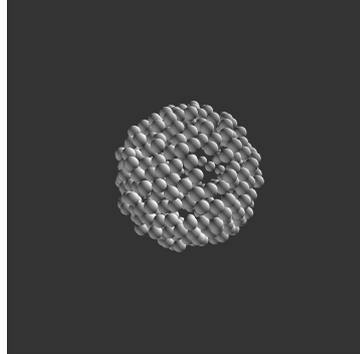


Figura 3.45: Aggregato del tipo *Random Close Packing* con cavità.

La terza e ultima classe è composta da aggregati simili ai precedenti ma dotati di cavità al loro interno (Figura 3.45), ottenuti per sottrazione di monomeri a partire dal database di aggregati RCP: il numero di coordinazione di ogni monomero sarà più basso e ci si aspetta che i cluster cavi siano meno resistenti rispetto agli RCP compatti. Per questa classe di aggregati si definisce il raggio R_{min} , ossia la distanza tra il c.d.m. del cluster e il monomero più vicino ad esso: in altre parole, R_{min} è proporzionale al volume vuoto all'interno dell'aggregato. I risultati presentati nel seguito fanno riferimento ad un'insieme di aggregati cavi aventi $\frac{R_{min}}{R_{max}}$ pari a circa 0.82; altre caratteristiche sono esposte in Tabella 3.8.

In Figura 3.46 è illustrato l'andamento di N_{max} relativo a questa classe di aggregati: le sollecitazioni a cui sono sottoposti risultano molto intense per via della concentrazione degli sforzi sulle cavità presenti. In Figura 3.47 sono illustrate la CDF e la PDF ottenuta. I legami soggetti a rottura sono situati in una posizione più vicina all'esterno dell'aggregato per via della cavità interna: la posizione del legame critico è 0.904. Si verifica nuovamente la possibilità di estendere i risultati ottenuti ad un range più ampio di condizioni operative. In Figura 3.48 si riportano le CDF relative alla popolazione di aggregati RCP cavi analizzata per diversi valori di u_{inlet} .

n_p [-]	a [nm]	R_g [-]	R_{min} [-]	E [kg m ⁻¹ s ⁻²]	ν_p [-]
310-380	100	$10.7a$	$9.0a-9.8a$	3.40×10^9	0.5

Tabella 3.8: Aggregati RCP cavi: caratteristiche.

3.3. AGGREGATI

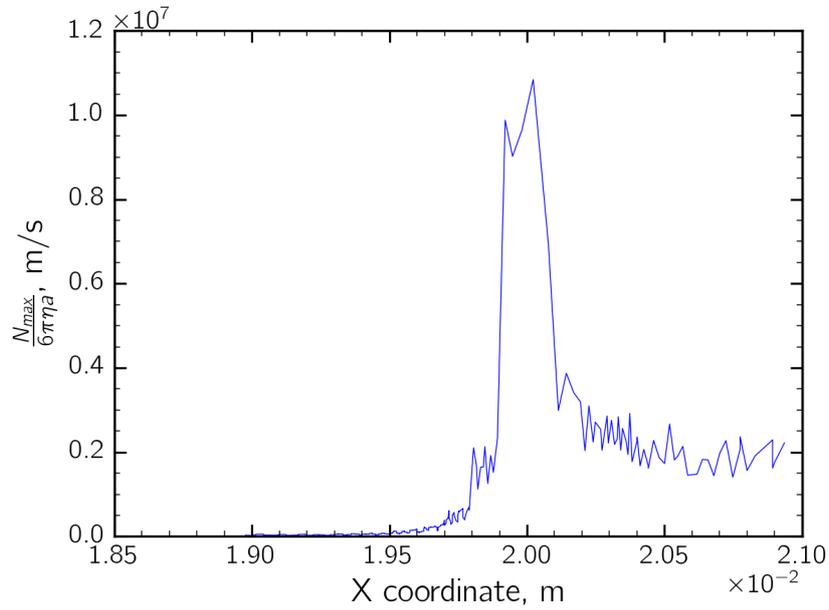


Figura 3.46: Aggregati RCP cavi - Andamento di $\frac{N_{max}}{6\pi\eta a}$ in funzione della coordinata X .

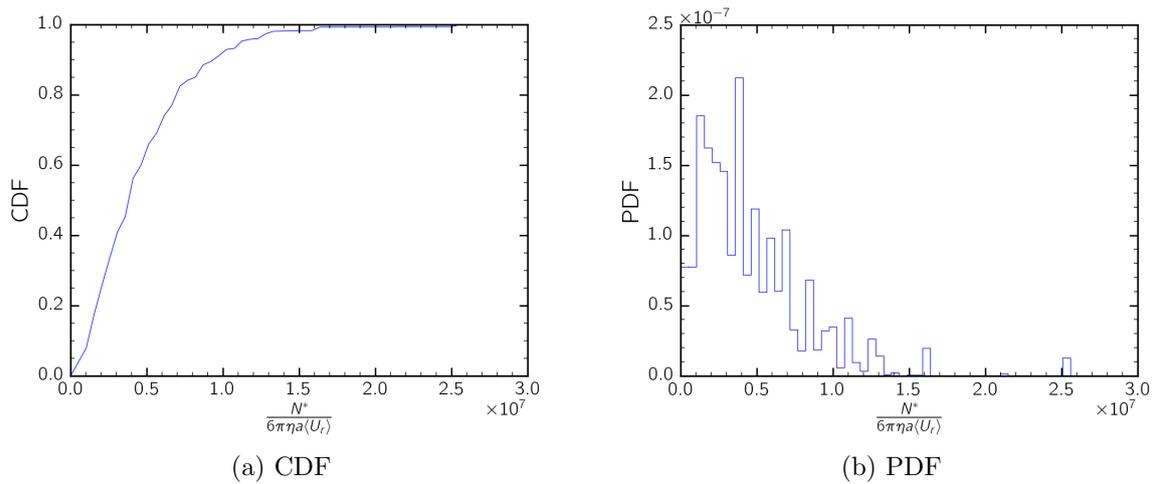


Figura 3.47: Aggregati RCP con cavità - CDF e PDF.

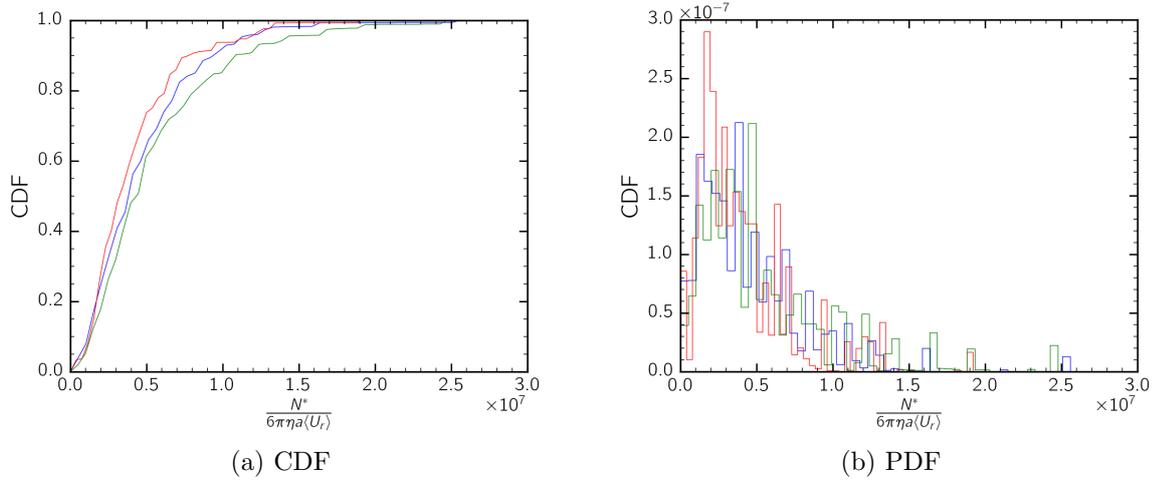


Figura 3.48: Aggregati RCP cavi- CDF e PDF al variare della velocità in ingresso. Blu: $u_{inlet}=0.1$ m/s; rosso: $u_{inlet}=0.05$ m/s; verde: $u_{inlet}=0.2$ m/s.

Affinchè si verifichi la rottura del 50% della popolazione di aggregati, è richiesta una energia superficiale di circa 32 g s^{-2} . Tale valore è incompatibile con i tipici valori di ξ di polimeri in acqua, normalmente più bassi: pertanto l'energia di legame sarà più bassa e la percentuale di aggregati che andrà incontro a rottura sarà maggiore.

3.3.5 CONFRONTO TRA CLASSI DI AGGREGATI

In Figura 3.49 sono confrontate le CDF relative alle tre classi di aggregati studiate: le curve degli aggregati DLCA e RCP sono quelle relative alle condizioni di base analizzate, ossia cluster DLCA composti da 96 monomeri e cluster RCP formati da 200 monomeri. Gli aggregati del tipo Random Close Packing compatti sono i più resistenti, nel senso che a parità di sollecitazione fluidodinamica avvertono minori tensioni interne; gli aggregati del tipo RCP con cavità sono i più fragili, mentre quelli DLCA si collocano in una fascia intermedia.

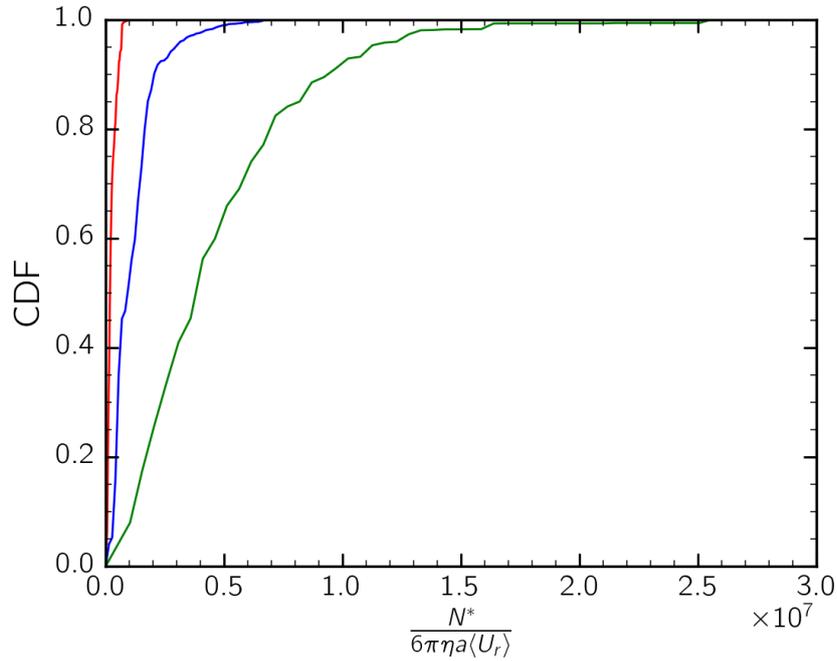


Figura 3.49: Confronto tra classi di aggregati - CDF. Blu: Aggregati DLCA; rosso: aggregati RCP; verde: aggregati RCP cavi.

Un'ulteriore confronto si basa sulla posizione relativa del raggio critico di rottura, riportato in Tabella 3.9. Gli aggregati DLCA sono filamentosi, pertanto la posizione del legame critico è più vicina al centro di massa. Viceversa, negli RCP cavi la posizione del legame critico è per forza di cose molto più prossima alla superficie esterna del cluster.

	$R(N_{max})/R_{max}$
DLCA	0.37
RCP	0.62
RCP Cavi	0.90

Tabella 3.9: Confronto tra classi di aggregati - Posizione relativa del legame critico.

3.3.6 MOTO DI TAGLIO PURO

I test di rottura delle particelle verranno effettuati all'atto pratico anche tramite dispositivi in grado di generare un moto di *taglio puro*: è pertanto utile testare lo stesso campione di aggregati in tali condizioni, in modo da identificare le condizioni di taglio puro più adatte a rappresentare il campo di moto in cui sono collocate le particelle SANT. Per fare questo vengono applicati gli stessi algoritmi utilizzati in precedenza ma su traiettorie diverse: viene impostato un timestep di 2×10^{-5} s, una velocità lungo l'asse X pari a $u=0.1$ m/s mentre le altre componenti della velocità (v, w) sono pari a zero. L'unica componente non nulla del gradiente di velocità è $\delta u/\delta y=1000$ s $^{-1}$. In questo modo si ottiene una traiettoria con $\dot{\gamma}$ costante e pari a 1000 s $^{-1}$. Il test di taglio puro è stato effettuato per ognuna delle tre classi di aggregati studiate.

Tra lo *shear rate* e la sollecitazione applicata ai legami dell'aggregato esiste una proporzionalità lineare: ciò significa che $\dot{\gamma}$ può essere opportunamente scalato per ottenere una CDF sovrapponibile a quella del caso precedente, ossia ottenere delle condizioni di rottura che possano essere efficacemente ricondotte a quelle presenti nel condotto con restringimento di sezione. L'aggregato ruota lungo la traiettoria e la rotazione è influenzata dallo sforzo di taglio applicato, dunque un cambiamento nello *shear rate* potrebbe far sì che il legame più sollecitato in un certo punto della traiettoria sia diverso, facendo conseguentemente variare N_{max} e N^* in maniera non perfettamente proporzionale a $\dot{\gamma}$. Si è tuttavia verificato nel seguito che questo fenomeno ha un'incidenza molto ridotta e che la variazione può essere considerata lineare.

Per ricavare il valore di $\dot{\gamma}$ da impiegare affinché le due CDF siano sovrapponibili, è utile confrontare i valori di $\frac{N_{50}}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle}$ nei due casi: si riportano a titolo di esempio i risultati ottenuti con gli aggregati DLCA formati da 96 monomeri. Il valore di $\frac{N_{50}}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle}$ ottenuto nel condotto è $\frac{N_{50,condotto}}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle} = 9.2 \times 10^5$, mentre quello che si otterrebbe nel moto di taglio puro con $\dot{\gamma}=1000$ s $^{-1}$ è $\frac{N_{50,taglio}}{6\pi\eta a \langle U_r \rangle} = 22750$. Il valore di *shear rate* effettivo da utilizzare per ottenere una CDF sovrapponibile a quella relativa al condotto con restringimento è:

$$\dot{\gamma}_{eff} = \frac{N_{50,condotto}}{N_{50,taglio}} \dot{\gamma} \cong 40400 s^{-1} \quad (3.20)$$

Utilizzando questo valore di *shear rate* si ottiene la CDF illustrata in Figura 3.50. La CDF relativa al moto di taglio puro è ora sovrapponibile alla precedente e i valori di N_{50} sono circa coincidenti, come si evince anche dall'intersezione tra le due curve. Si nota che la CDF relativa al condotto con restringimento di sezione è più larga: ciò è dovuto al fatto che in quelle condizioni gli aggregati seguono traiettorie diverse, pertanto la differenza tra le forze idrodinamiche subite da un aggregato rispetto ad un altro può essere molto più marcata.

La CDF relativa al moto di taglio puro è dunque assimilabile ad un gradino: in altre parole, si può ricavare un unico valore di N^* rappresentativo delle tensioni avvertite dalla popolazione di aggregati e se questo valore viene normalizzato rispetto a $a\dot{\gamma}$ si ottiene un valore indipendente dallo *shear rate* impiegato e dunque rappresentativo della tipologia di aggregati. In Figura 3.51 è illustrata la CDF relativa alla quantità $\frac{N^*}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}}$; In Tabella

3.3. AGGREGATI

3.10 sono riportati i valori di $\frac{N^*}{6\pi\eta a^{2\dot{\gamma}}}$ associati ad ogni classe di aggregati.

Il valore associato alla classe degli RCP è inferiore rispetto a quello dei DLCA: ciò significa che a parità di $\dot{\gamma}$ i primi avvertono tensioni interne minori, infatti sono più resistenti. Al contrario, gli aggregati RCP con cavità sono i più fragili, infatti il valore di $\frac{N^*}{6\pi\eta a^{2\dot{\gamma}}}$ ad essi associato è il più elevato.

	$\frac{N^*}{6\pi\eta a^{2\dot{\gamma}}}$
DLCA	$4.55 \cdot 10^8$
RCP	$4.77 \cdot 10^7$
RCP con cavita'	$7.16 \cdot 10^8$

Tabella 3.10: $\frac{N^*}{6\pi\eta a^{2\dot{\gamma}}}$ per diverse classi di aggregati.

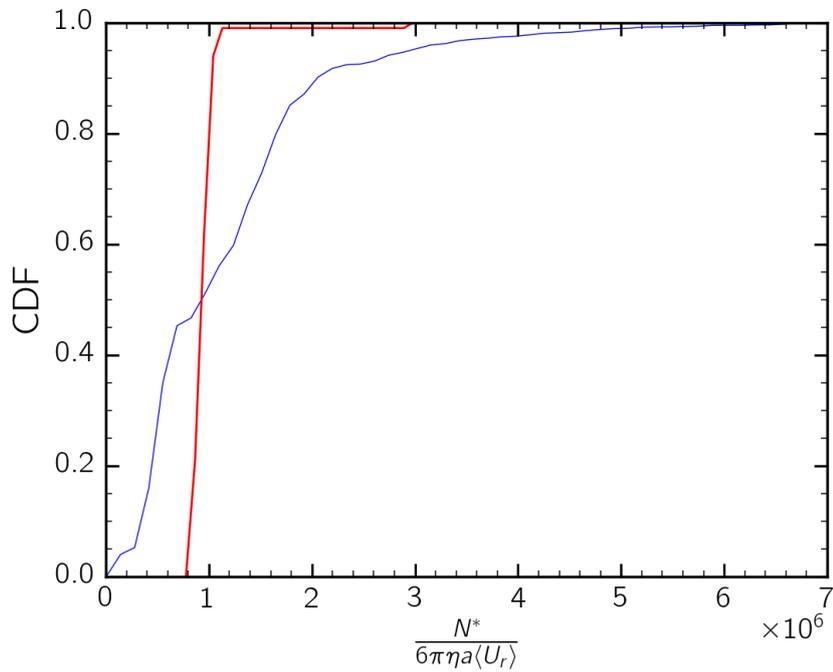


Figura 3.50: Moto di taglio puro - Confronto con la CDF ottenuta nel condotto di prova per aggregati DLCA. Blu: CDF relativo al sistema studiato; rosso: CDF relativa ad un moto di taglio puro.

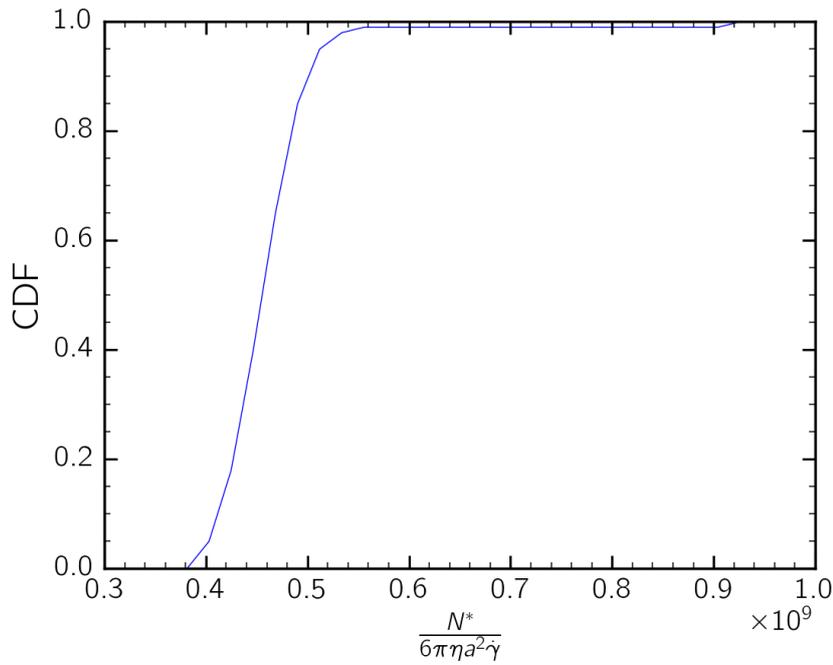


Figura 3.51: Moto di taglio puro - CDF relativa alla quantità $\frac{N^*}{6\pi\eta a^2 \dot{\gamma}}$ per aggregati DLCA.

4 | CONCLUSIONI

Il moto del fluido all'interno del condotto si presenta come un moto di taglio puro fino al raggiungimento del restringimento di sezione, dove la distorsione causata dal restringimento stesso provoca la comparsa di una componente elongazionale: questa è la causa di un picco locale dello *strain rate* e, conseguentemente, delle tensioni avvertite da un aggregato in quel punto. Le forze di trazione interne che tendono a spezzare i legami tra le particelle primarie sono massime in corrispondenza dell'occlusione e provocano la rottura di una certa percentuale di aggregati. La classe di aggregati più fragili è quella degli RCP con cavità: in altre parole, per questa classe di aggregati si registrano le tensioni interne più elevate. Gli aggregati RCP sono i più resistenti, mentre le tensioni interne subite dagli aggregati DLCA si collocano a valori intermedi; questi ultimi sono inoltre tanto più resistenti quanto minore è il numero di aggregati che li compongono.

Una adeguata progettazione dei cluster permette di ottenere degli aggregati che si mantengono integri mentre circolano all'interno del corpo, salvo andare incontro a rottura e dunque esplicitare la loro funzione in corrispondenza dell'occlusione arteriosa, sfruttando i picchi di tensione interna in corrispondenza di essa. In accordo con il modello impiegato, l'energia di legame che tiene insieme i monomeri componenti il cluster è legata all'energia superficiale ξ delle particelle primarie, al loro raggio a e, implicitamente, alla loro rugosità ε . I monomeri devono essere dotati di una energia superficiale tale per cui gli aggregati di dimensione maggiore, spesso più fragili, restino integri lungo il normale moto del fluido mentre vadano incontro a rottura in corrispondenza dell'occlusione in percentuale elevata. L'evento porta alla formazione di aggregati più piccoli e più fragili, i quali a loro volta devono andare a formare frammenti di dimensioni sempre più ridotte fino a raggiungere la dispersione necessaria per una corretta azione del farmaco. Il valore di ξ necessario al soddisfacimento di queste condizioni potrebbe in alcuni casi essere incompatibile con i materiali utilizzati: in questo caso è necessario modificare a ed ε per raggiungere le specifiche desiderate.

I risultati ottenuti evidenziano l'effettiva applicabilità di una terapia basata su farmaci ad azione altamente localizzata, sebbene il modello necessiti di ulteriori rifiniture prima di passare alle sperimentazioni successive. Possibili miglioramenti nelle simulazioni effettuate possono tenere conto degli effetti browniani subiti dalle particelle e modellare il sangue in maniera più accurata, prendendo in considerazione la sua natura multifasica e considerando quindi le interazioni tra le particelle e le altre fasi discrete disperse nel plasma. Ulteriori possibilità vertono sull'utilizzo di particelle non sferiche

più simili alle piastrine o ai globuli rossi: carrier di questo tipo sono in grado di allinearsi con il flusso sanguigno ed evitare più facilmente collisioni con le altre fasi disperse nel sangue, aumentando così il tempo di circolazione dell'agente antitrombotico. Un altro vantaggio dato dall'impiego di geometrie diverse da quella sferica è la migliore adesione delle particelle alle pareti del vaso sanguigno, come nel caso di particelle discoidali [31]. Questo tipo di approccio al problema è ancora in una fase preliminare e potrebbe risultare tecnologicamente limitato dalla difficoltà nel produrre carrier aventi tali caratteristiche.

A | ESTRAZIONE DELLE TRAIETTORIE

Il calcolo numerico della traiettoria percorsa dalle particelle immerse nel fluido è effettuato da ANSYS Fluent tramite un approccio lagrangiano nel quale il moto del fluido viene calcolato separatamente attraverso la risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes, mentre la traiettoria delle particelle è tracciata tenendo conto di alcune ipotesi e semplificazioni fondamentali: la frazione di volume occupata dalle particelle è sensibilmente bassa, dunque le interazioni tra particelle possono essere trascurate. Ciò permette di calcolare ogni traiettoria in maniera indipendente dalle altre.

ANSYS Fluent traccia la traiettoria seguita da una particella tramite la risoluzione del bilancio di forze agenti su di essa, in una forma equivalente alla *BBO Equation* discussa nel corpo principale.

$$\frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = F_D (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) + \frac{\mathbf{g}(\rho_p - \rho)}{\rho_p} + \mathbf{F} \quad (\text{A.1})$$

dove:

- \mathbf{u}_p è la velocità della particella;
- \mathbf{u} è la velocità del fluido
- ρ_p è la densità della particella;
- ρ è la densità del fluido;
- \mathbf{g} è l'accelerazione gravitazionale;
- \mathbf{F} rappresenta eventuali forze addizionali;
- $F_D = \frac{18\eta}{\rho_p d_p^2} \frac{C_D Re}{24}$ è la forza di trascinamento (*drag force*), con d_p diametro della particella, $Re \equiv \frac{\rho d_p |\mathbf{u}_p - \mathbf{u}|}{\eta}$ numero di Reynolds relativo, C_D coefficiente di drag, in questo caso pari a $24/Re$.

La traiettoria percorsa dalla particella è descritta dall'equazione:

$$\frac{dx}{dt} = u_p \quad (\text{A.2})$$

Tale equazione può essere riscritta nella forma:

$$\frac{du_p}{dt} = \frac{1}{\tau_p} (u - u_p) + a_c \quad (\text{A.3})$$

dove il termine a_c include le eventuali accelerazioni dovute alle forze agenti sulla particella, eccetto quella di trascinamento. La risoluzione del sistema di equazioni differenziali formato da (A.2) e (A.3) consente di calcolare la traiettoria percorsa da una particella nel fluido e di conoscere punto per punto la sua velocità.

La risoluzione di questo sistema di equazioni può essere attuata numericamente, impiegando schemi di discretizzazione temporale. Fissato un intervallo temporale Δt , l'equazione (A.3) può essere discretizzata attraverso una schema implicito trapezoidale per calcolare la velocità della particella allo step $n + 1$ con la seguente equazione:

$$\frac{u_p^{n+1} - u_p^n}{\Delta t} = \frac{1}{\tau_p} (u^* - u_p^*) + a_c^n \quad (\text{A.4})$$

dove:

- u_p^{n+1} è la velocità della particella allo step $n + 1$;
- u_p^n è la velocità della particella allo step n ;
- a_c^n è l'accelerazione nell'istante n ;
- $u_p^* = \frac{1}{2} (u_p^n + u_p^{n+1})$
- $u^* = \frac{1}{2} (u^n + u^{n+1})$

u_p^* e u^* rappresentano la velocità *media* tra i due step temporali considerati, rispettivamente della particella e del fluido. Per calcolare questi termini è necessario un calcolo preliminare delle velocità all'istante $n + 1$. Vengono applicati i seguenti schemi espliciti:

$$u^{n+1} = u^n + \Delta t u_p^n \cdot \nabla u^n \quad (\text{A.5})$$

$$u_p^{n+1} = \frac{u_p^n \left(1 - \frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\tau_p}\right) + \frac{\Delta t}{\tau_p} \left(u^n + \frac{1}{2} \Delta t u_p^n \cdot \nabla u^n\right) + \Delta t a_c^n}{1 + \frac{1}{2} \frac{\Delta t}{\tau_p}} \quad (\text{A.6})$$

La nuova posizione della particella è calcolata attraverso una discretizzazione trapezoidale dell'equazione (A.2).

$$x_p^{n+1} = x_p^n + \frac{1}{2} \Delta t (u_p^n + u_p^{n+1}) \quad (\text{A.7})$$

Nel sistema analizzato, la massa della singola particella è considerata trascurabile: di conseguenza la velocità della particella è uguale alla velocità della fase continua ($u = u_p$) e il procedimento risolutivo si semplifica notevolmente.

LISTA DEI SIMBOLI

Simbolo	Descrizione	u.d.m.
\mathbf{x}	vettore posizione	m
ρ	densità del fluido	kg/m ³
\mathbf{u}	vettore velocità del fluido	m/s
η	viscosità dinamica del fluido	cP
ν	viscosità cinematica del fluido	m ² /s
p	pressione	Pa
ρ_p	densità della particella	kg/m ³
\mathbf{u}_p	vettore velocità della particella	m/s
d_p	diametro della particella	m
a	raggio della particella	m
C_D	coefficiente di forma	-
a_c	accelerazione	m/s ²
Re	numero di Reynolds	-
Re_p	numero di Reynolds particellare	-
St	numero di Stokes	-
L	lunghezza caratteristica	m
U	velocità caratteristica	m/s
T	tempo caratteristico	s
\mathbf{F}^{hydro}	forza esercitata dal fluido sulle particelle	N
\mathbf{F}^{coll}	forza colloidale agente tra le particelle	N
\mathbf{T}^{hydro}	momento torcente esercitato dal fluido	N m
\mathbf{T}^{coll}	momento torcente dovuto a interazioni colloidali	N m
\mathbf{u}^∞	velocità del fluido in assenza di particelle	m/s
$\boldsymbol{\omega}^\infty$	velocità rotazionale del fluido in assenza di particelle	rad/s

Lista dei simboli

Ω^∞	tensore di rotazione	s^{-1}
E^∞	tensore di deformazione	s^{-1}
e^∞	tensore di deformazione ridotto	s^{-1}
σ	tensore degli sforzi	N/m^2
u^α	velocità della particella α -esima	m/s
ω^α	velocità rotazionale della particella α -esima	rad/s
u^{cm}	velocità del centro di massa	m/s
ω^{cm}	velocità rotazionale del centro di massa	rad/s
δ_{ij}	delta di Kronecker	-
ϵ_{ijk}	tensore di Levi-Civita	-
M_{ij}	primo momento della forza idrodinamica	$N\ m$
A_{ij}	componente antisimmetrica di M_{ij}	$N\ m$
S_{ij}	<i>stresslet</i>	$N\ m$
D	tensore di deformazione	s^{-1}
$\dot{\gamma}$	<i>strain rate</i>	s^{-1}
$\dot{\gamma}_{max}$	$\dot{\gamma}$ massimo lungo una traiettoria	s^{-1}
n_p	numero di particelle presenti nel sistema	-
J_{ij}	tensore di propagazione della forza	m^{-1}
R_{ij}	tensore di propagazione del momento torcente	m^{-2}
K_{ijk}	tensore di propagazione dello stresslet	m^{-2}
\mathcal{M}^∞	matrice di mobilità <i>far-field</i>	var
\mathcal{R}	matrice di resistenza	var
\mathcal{R}_{2B}	\mathcal{R} per interazioni <i>pair-wise</i>	var
\mathcal{R}_{2B}^∞	\mathcal{R} per interazioni <i>pair-wise</i> a lungo raggio	var
F_{legame}	forza di legame tra due monomeri	N
ξ	energia superficiale dei monomeri	kg/s^2
ϵ	rugosità superficiale dei monomeri	-
τ	sforzo di taglio	N/m^2
τ_y	<i>yield stress</i>	N/m^2
s	costante della legge di Casson	$cP^{1/2}$
r_H	raggio idraulico	m
u	velocità lungo l'asse X	m/s

v	velocità lungo l'asse Y	m/s
w	velocità lungo l'asse X	m/s
$\langle U_r \rangle$	velocità media lungo la sezione ristretta	m/s
$\tilde{\omega}$	vorticità	s ⁻¹
λ	Mixing index	-
C	numero di Courant	-
h	altezza del condotto nella sezione ristretta	m
u_{inlet}	velocità del fluido all'ingresso del condotto	m/s
E	modulo di Young	kg m ⁻¹ s ⁻²
ν_p	coefficiente di Poisson	-
G	modulo di elasticità tangenziale	kg m ⁻¹ s ⁻²
D_f	dimensione frattale degli aggregati DLCA	-
k_f	pre-fattore degli aggregati DLCA	-
\mathbf{r}_i	posizione del monomero i -esimo	m
\mathbf{r}_{cm}	posizione del c.d.m. dell'aggregato	m
R_g	raggio di giro	m
R_{max}	distanza dal c.d.m. dell'aggregato del monomero più lontano	m
R_{out}	raggio della più piccola sfera contenente tutto l'aggregato	m
R_{min}	distanza tra il c.d.m. e il monomero più vicino ad esso	m
N	forza di trazione subita da un legame	N
N_{max}	massima tensione interna lungo una traiettoria	N
N^*	massimo valore di N_{max}	N
N_{po}	forza di pull-off	N
M_t	momento torcente su un legame interno all'aggregato	N m
M_b	momento flettente su un legame interno all'aggregato	N m
$R(N_{max})$	posizione del legame più sollecitato rispetto al c.d.m.	m
N_{XX}	N^* tale per cui per XX% degli aggregati vale $N^* \leq N_{XX}$	m/s
κ	condizione di rottura	-

BIBLIOGRAFIA

- [1] C.J.L. Murray and A.D. Lopez. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *The Lancet*, 349:1269 – 1276, 1997.
- [2] E. Lavik and J. Ustin. Leveraging shear stress to bust clots with nanoparticles. *Science*, 337:658–659, 2012.
- [3] C.F. Greineder, M.D. Howard, R. Carnemolla, D. Cines, and V. Muzykantov. Advanced drug delivery systems for antithrombotic agents. *Blood*, 122, 2013.
- [4] W. Sun, H. Jiang, X. Wu, Z. Xu, C. Yao, J. Wang, M. Qin, Q. Jiang, W. Wang, D. Shi, and Y. Cao. Strong dual-crosslinked hydrogels for ultrasound-triggered drug delivery. *Nano Research*, 12:115–119, 2019.
- [5] K.Y. Lin, J. Lo, N. Consul, G.A. Kwong, and S.N. Bhatia. Self-titrating anticoagulant nanocomplexes that restore homeostatic regulation of the coagulation cascade. *ACS nano*, 2014.
- [6] M. Vanni and A. Gastaldi. Hydrodynamic forces and critical stresses in low-density aggregates under shear flow. *Langmuir*, 27:12822–12833, 2011.
- [7] L. Sanchez and M. Vanni. The effect of flow configuration on hydrodynamic stresses and dispersion of low density rigid aggregates. *Journal of Colloid and Interface science*, 388:47–55, 2012.
- [8] L. Sanchez, C. Twist, and M. Vanni. Motion of rigid aggregates under different flow conditions. *Acta Mechanica*, 224:2225–2248, 2013.
- [9] J. De Bona, A.S. Lanotte, and M. Vanni. Internal stresses and breakup of rigid isostatic aggregates in homogeneous and isotropic turbulence. *Journal of Fluid Mechanics*, pages 365–396, 2014.
- [10] R.B. Bird, W.E. Stewart, and E.N. Lightfoot. *Transport Phenomena*. Wiley, 2006.
- [11] J. Ferziger and M. Peric. *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer Berlin Heidelberg, 2002.
- [12] ANSYS, Inc. *ANSYS Fluent Theory Guide 15.0, chapter 20: Solver Theory*, 2013.

- [13] W.K. Anderson and D.L. Bonhaus. An implicit upwind algorithm for computing turbulent flows on unstructured grids. *Computers and Fluids*, 23:1 – 21, 1994.
- [14] C.T. Crowe, M. Sommerfeld, and Y. Tsuji. *Multiphase flows with droplets and particles*. CRC Press, 1998.
- [15] M.R. Maxey and J.J. Riley. Equation of motion for a small rigid sphere in a nonuniform flow. *The Physics of Fluids*, 26:883–889, 1983.
- [16] ANSYS, Inc. *ANSYS Fluent Theory Guide 15.0, chapter 16: Discrete Phase*, 2013.
- [17] G. Frungieri. A novel Monte Carlo - Discrete Element Method approach for the micro-mechanics of colloidal suspensions. PhD. Thesis, Politecnico di Torino, 2018.
- [18] S. Kim and S.J. Karrila. *Microhydrodynamics: Principles and Selected Applications*. Dover, 2005.
- [19] L. Durlofsky, J.F. Brady, and G. Bossis. Dynamic simulation of hydrodynamically interacting particles. *Journal of Fluid Mechanics*, 180:21–49, 1987.
- [20] J.F. Brady, R.J. Phillips, J.C. Lester, and G. Bossis. Dynamic simulation of hydrodynamically interacting suspensions. *Journal of Fluid Mechanics*, 195:257–280, 1988.
- [21] E. Guazzelli and J. Morris. *A Physical Introduction to Suspension Dynamics*. Cambridge University Press, 2012.
- [22] G. Frungieri and M. Vanni. Shear-induced aggregation of colloidal particles: A comparison between two different approaches to the modelling of colloidal interactions. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, pages 1768–1780, 2017.
- [23] M. Vanni. Accurate modelling of flow induced stresses in rigid colloidal aggregates. *Computer Physics Communications*, 192, 2015.
- [24] K.L. Johnson, K. Kendall, and A.D. Roberts. Surface energy and contact of elastic solids. *Proceedings of The Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 324:301–313, 1971.
- [25] K. L. Johnson. *Contact Mechanics*. Cambridge University Press, 1985.
- [26] R. Fournier. *Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering*. CRC Press, 1999.
- [27] N. Korin, M. Kanapathipillai, B.D. Matthews, M. Crescente, A. Brill, T. Mammoto, K. Ghosh, S. Jurek, S.A. Bencherif, D. Bhatta, A.U. Coskun, C.L. Feldman, D.D. Wagner, and D.E. Ingber. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science*, 337:738–742, 2012.
- [28] F.M. White. *Viscous Fluid Flow*. McGraw-Hill, 1991.

- [29] R. Thouy and R. Jullien. A cluster-cluster aggregation model with tunable fractal dimension. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 27:2953–2963, 1994.
- [30] M. Skoge, A. Donev, F.H. Stillinger, and S. Torquato. Packing hyperspheres in high-dimensional euclidean spaces. *Physical Review E*, page 041127, 2006.
- [31] N.Bhise, J. Ribas, V. Manoharan, Y. Zhang, A. Polini, S. Massa, M. Dokmeci, and A. Khademhosseini. Organ-on-a-chip platforms for studying drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 190, 2014.

RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo faticoso ma soddisfacente lavoro di tesi, vorrei ringraziare alcune delle persone che ne hanno reso possibile la stesura e che, in generale, sono state indispensabili per completare questo percorso.

Ringrazio chiunque abbia letto queste pagine e sia riuscito ad arrivare alla fine, con piacere o per dovere, scusandomi per l'aggiunta di queste righe finali ma sentite. Ringrazio i miei relatori, che hanno stimolato la mia curiosità e mi hanno aiutato a rendere questa tesi un lavoro di cui potermi sentire soddisfatto grazie alla loro competenza, alla loro grande disponibilità e alla loro infinita pazienza.

Ringrazio i miei genitori, senza i quali non avrei potuto intraprendere questi studi e che mi hanno sempre dato la massima libertà lasciandomi fare le mie scelte, le mie esperienze e i miei sbagli: non credo ci sia un modo migliore di crescere. Ringrazio mio padre, che nonostante mi avesse espressamente concesso un solo anno di tempo alla fine mi ha tenuto a libro paga per cinque lunghi anni, e mia madre, costretta ad accontentarsi di avere mie notizie a giorni alterni ma che mi ha sempre fatto sentire un bambino una volta tornato a casa. Spero di diventare almeno la metà dell'Uomo che è lui e della Donna che è lei. Ringrazio mio fratello piccolo, ora più alto di me, perché la volontà di renderlo fiero del suo fratello maggiore così diverso da lui è uno degli stimoli più importanti in ogni cosa che faccio.

Ringrazio i miei nonni materni, per non avermi mai fatto mancare affetto, lavate di capo e piatti caldi in alcuna fase della mia vita. E ringrazio i miei nonni paterni: non posso esserne assolutamente certo, ma penso che in un certo qual modo sarebbero orgogliosi di me quanto io lo sono di loro. Ringrazio la zia Mariarosaria, per le estati spensierate che mi ha sempre fatto passare e per avermi sempre trattato come un figlio.

Ringrazio Cristiana e Betti, per le giornate passate a parlare delle cose belle, delle cose brutte e soprattutto delle cose tragicomiche che accadono nelle nostre vite. Ringrazio Caterina, Gabriele, Christiano e tutti gli innumerevoli cugini che sono praticamente fratelli: insieme agli altrettanto innumerevoli zii, componete una famiglia che non potrei mai immaginare diversa da come è.

Il lettore mi perdoni nuovamente per le lungaggini, ma è il momento di ringraziare l'altra mia famiglia.

Ringrazio Alessandro, Giorgio, Manuel, Daniele, gli Andrea, Angelo, Cesare, Simone, i Davide, Marco, Filippo, Isa, Angela, le Silvie e altri che avrò colpevolmente dimenticato, per oltre dieci anni non riassumibili in queste poche righe (e stiamo ancora contando). Mi dispiace non avere lo spazio per dedicare pagine intere ad ognuno di voi singolarmente, come meritereste, ma siete davvero troppi e questo rende bene l'idea di quanto io sia fortunato. Ringrazio Chiara, per gli anni in cui mi è stata accanto e per avermi reso una persona migliore.

Sono poi convinto che per la buona riuscita di una tesi sia fondamentale anche la qualità del tempo passato mentre non ci si lavora: ringrazio quindi le persone con cui ho legato qui Torino per essersi sempre fatti trovare per una festa, una birra o quattro chiacchiere: lo devo a loro se di questi anni universitari mi resteranno un sacco di storie da raccontare.

Ringrazio Livio, Carlo, Claudia e Mariagrazia, il gruppo di lavoro più chiassoso del corso, per aver condiviso le risate e la disperazione che l'ultimo semestre della magistrale porta con sé. Ringrazio Carola, Eleonora, Federica e Silvia per aver sempre perdonato i miei ritardi tenendo un posto libero a lezione, e per aver reso le grigie giornate trascorse al Politecnico un po' meno grigie.

E ringrazio Agnese, per le lezioni sopportate assieme, per gli esami preparati gomito a gomito, per le giornate trascorse in laboratorio a lavorare sulla tesi, per le parole e i gesti inaspettati, per i sorrisi e per i pianti: non avrei potuto trovare una compagna di viaggio migliore.