

POLITECNICO DI TORINO

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN INGEGNERIA
BIOMEDICA



Tesi di Laurea Specialistica

Progettazione di filtri MEMS per processi di manifattura additiva di polimeri

Relatori

Prof. Giorgio De Pasquale

Prof. Luciano Scaltrito

Candidato

Manuela Cocciolo

Indice

1. Introduzione	11
1.1. Microfluidica e Lab-On-Chip	11
1.2. Simulazioni numeriche per lo studio di device microfluidici	13
1.3. Stereolitografia per stampa 3D di dispositivi microfluidici	15
1.4. Dispositivi microfluidici per separazione in ambito diagnostico	16
1.1.1. Sedimentazione	17
1.1.2. Effetti idrodinamici: Pinched Flow Fractionation	18
1.1.3. Effetti idrodinamici: Zweifach - Fung	19
1.1.4. Deviazione Laterale Deterministica (DLD)	20
1.1.5. Filtrazione	21
1.5. Introduzione al problema di un filtro posto all'inlet di un canale microfluidico	23
2. Impostazione di un caso semplificato: canale in PMMA	26
2.1. Descrizione del sistema	26
2.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi	27
2.2.1. Il calcolo analitico	28
2.2.2. La prova sperimentale	31
2.2.3. La simulazione computazionale	33
2.3. Risultati e confronto tra le prove	36

3. Studio di un canale in un device microfluidico	41
3.1. Descrizione e stampa del microchip	41
3.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi	44
3.2.1. Il calcolo analitico	44
3.2.2. La prova sperimentale	45
3.2.3. La simulazione computazionale	46
3.3. Misura della rugosità superficiale	48
3.4. Risultati e confronto tra le prove	53
3.5. Influenza dei tubi di collegamento sulla pressione registrata	59
4. Studio di un filtro micrometrico nel canale microfluidico	62
4.1. Descrizione e stampa del microchip con il filtro	62
4.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi	65
4.2.1. La simulazione computazionale	65
4.3. Risultati e confronto tra le prove	66
5. Studio dell'occlusione del filtro	75
5.1. Descrizione e stampa del microchip con il filtro	76
5.2. Svolgimento delle prove e confronto dei risultati	78
5.3. Simulazione della progressiva occlusione del filtro	85
5.3.1. Restringimento graduale della luce dei fori	85
5.3.2. Occlusione completa di un foro per volta	97
5.3.3. Confronto tra i due modelli di occlusione	101
5.4. Previsione dell'occlusione del filtro	103

Elenco dei simboli

A	Sezione condotto
D	Diametro
ε	Rugosità superficiale
g	Accelerazione di gravità
L	Lunghezza
λ	Coefficiente di attrito fluido-parete
μ	Viscosità
p	Pressione
ρ	Densità
Q	Portata
Re	Numero di Reynolds
v	Velocità
ζ	Coefficiente tabulato perdite concentrate
z	Quota

Elenco delle figure e delle tabelle

Figura

1.1: Funzionamento della tecnica di sedimentazione nel dispositivo di Dimov et al (2010)	18
1.2: Principio di funzionamento della tecnica PFF, Yamada et al (2004)	19
1.3: Vista dall'alto del dispositivo che separa batteri e globuli bianchi dai globuli rossi, Hou et al (2012)	20
1.4: Illustrazione del principio di funzionamento della DLD, Beech (2011)	21
1.5: Schema di funzionamento del filtro dead end, Wang et al (2012)	22
1.6: Schema di funzionamento del filtro cross flow, Aran et al (2011)	23
1.7: Vista esplosa del montaggio del dispositivo, Perrucci et al (2018)	23
1.8: Dispositivo montato contenente il microchip, Perrucci et al (2018)	23
2.1: Canale in PMMA	26
2.2: Vista superiore del canale in PMMA, quote in mm	27
2.3: Vista frontale del canale in PMMA, quote in mm	27
2.4: Dominio fluido del set up sperimentale per il canale in PMMA, quote in mm	28
2.5: Banco di prova per la prova sperimentale	31
2.6: Canale in PMMA e tubi di collegamento per la prova sperimentale	32
2.7: Set up sperimentale per la prova di misura di pressione	33
2.8: Geometria del modello del dominio fluido del canale in PMMA, quote in mm	34
2.9: Dettaglio di una porzione del modello con la mesh utilizzata	35
2.10: Andamento temporale della pressione registrata dal sensore, per diversi livelli di portata in ingresso	37
2.11: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 1 ml/min, quote in mm	38

2.12: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi	39
3.1: Chip con micro-canale	42
3.2: Vista superiore del chip con micro-canale, quote in mm	42
3.3: Inlet del canale microfluidico stampato 3D	43
3.4: Outlet del canale microfluidico stampato 3D	44
3.5: Setup sperimentale per la prova di misura di pressione all'inlet del canale microfluidico	46
3.6: rappresentazione della configurazione sperimentale per la simulazione computazionale	47
3.7: Mesh del canale, dettaglio dell'inlet	47
3.8: Campioni utilizzati per la misura della rugosità superficiale, con diversi valori di HS	49
3.9: Profilo di rugosità superficiale per il campione con HS=0.05 mm	50
3.10: Profilo di rugosità superficiale per il campione con HS=0.01 mm	51
3.11: Pressione risultante dalla simulazione Comsol senza rugosità superficiale imposta, quote in mm	52
3.12: Pressione risultante dalla simulazione Comsol con rugosità superficiale imposta, quote in mm	53
3.13: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale	54
3.14: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 50 $\mu\text{l}/\text{min}$, quote in mm	55
3.15: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 50 $\mu\text{l}/\text{min}$, dettaglio sul microcanale	55
3.16: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ (a), 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ (b), 75 $\mu\text{l}/\text{min}$ (c), 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ (d), quote in mm	56
3.17: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi	57
3.18: Confronto tra pressione calcolata al sensore e all'inlet al variare della portata	59
3.19: Errore percentuale introdotto dall'uso dei tubi di collegamento, al variare della portata in ingresso	60
3.20: Confronto tra la caduta di pressione totale, dovuta alle perdite distribuite e concentrate, al variare della portata	61
4.1: Chip con microcanale e filtro da 200 μm all'inlet	62
4.2: Vista superiore del chip con microcanale e filtro da 200 μm all'inlet, quote in mm	63
4.3: Inlet del canale microfluidico stampato 3D, filtro con pori da 200 μm	64
4.4: Inlet del canale microfluidico stampato 3D, filtro con pori da 180 μm	64

4.5: Modello geometrico dell'inlet con filtro da 200 μm	66
4.6: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 200 μm	67
4.7: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 180 μm	67
4.8: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 100 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm , quote in mm	68
4.9: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 100 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm , zoom sul microcanale	69
4.10: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 100 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm , zoom sull'inlet	69
4.11: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ (a), 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ (b), 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ (c), 75 $\mu\text{l}/\text{min}$ (d), quote in mm	70
4.12: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 200 μm	71
4.13: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 180 μm	72
5.1: Filtro da 200 μm con 10 fori aperti	77
5.2: Filtro da 200 μm con 4 fori aperti	77
5.3: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 200 μm con 10 fori aperti	78
5.4: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 200 μm con 4 fori aperti	79
5.5: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm con 4 fori aperti, quote in mm	80
5.6: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm con 4 fori aperti, zoom sul microcanale	80
5.7: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm con 4 fori aperti, zoom sull'inlet	81
5.8: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 10 fori aperti	82
5.9: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 4 fori aperti	83
5.10: Andamento della pressione sentita dal sensore al variare della portata in ingresso, per diverse dimensioni del filtro	88
5.11: Andamento della pressione sentita dal sensore al variare della portata in ingresso, per diverse dimensioni del filtro, dettaglio per portate inferiori a 25 $\mu\text{l}/\text{min}$	89
5.12: Pressione a monte del filtro al variare della luce del filtro, per diversi livelli di portata	90

5.13: Pressione a valle del filtro al variare della luce del filtro, per diversi livelli di portata	90
5.14: Differenza tra pressione a monte e valle del filtro, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione	92
5.15: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione	92
5.16: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di occlusione, all'aumentare della portata in ingresso	93
5.17: Differenza percentuale tra pressione sentita dal sensore e pressione a monte del filtro, per diverse dimensioni del filtro al variare della portata	94
5.18: Pressione al sensore per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, al diminuire delle dimensioni del filtro	95
5.19: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, al diminuire delle dimensioni del filtro	96
5.20: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, al diminuire delle dimensioni del filtro, dettaglio per le percentuali sotto al 100%	96
5.21: Pressione a monte del filtro al variare del numero di fori ostruiti, per diversi livelli di portata	98
5.22: Pressione a valle del filtro al variare del numero di fori ostruiti, per diversi livelli di portata	98
5.23: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione	99
5.24: Pressione al sensore per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, all'aumentare del numero di fori ostruiti	100
5.25 Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, all'aumentare del numero di fori ostruiti	101
5.26: Pressione al sensore al diminuire della luce del filtro, per due modalità di occlusione	102
5.27: Pressione al sensore al diminuire della luce del filtro, per due modalità di occlusione, zoom per luce maggiore del 5%	103
5.28: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, all'aumentare del numero di fori ostruiti	104

Tabella

2.1: Riassunto delle condizioni imposte nella simulazione Comsol	36
--	----

2.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi	38
2.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale	39
3.1: Riassunto delle condizioni imposte nella simulazione Comsol	48
3.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi	57
3.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione numerica	58
4.1: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 200 μm	71
4.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 180 μm	72
4.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro da 200 μm	73
4.4: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro da 180 μm	73
5.1: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 10 fori aperti	81
5.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 4 fori aperti	82
5.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro con 10 fori aperti	84
5.4: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro con 4 fori aperti	84
5.5: Pressione al sensore, a monte e a valle del filtro, per diverse dimensioni del filtro	85

Abstract

Negli ultimi decenni un nuovo e promettente campo sta emergendo nel mondo scientifico: si tratta della microfluidica, una nuova frontiera della tecnologia che trova applicazione nei dispositivi Lab-On-Chip. La filtrazione è uno dei possibili compiti di tali dispositivi, ma presenta un grosso limite: l'occlusione del filtro dopo breve tempo e la conseguente inefficienza dell'operazione. Ci si propone quindi di creare un modello per monitorare il progressivo occludersi del filtro e valutare il momento in cui il dispositivo smetterà di funzionare correttamente, attraverso l'osservazione dell'andamento della pressione misurata a monte del filtro, posto all'inlet di un micro canale. Il modello sarà realizzato grazie all'ausilio di simulazioni computazionali svolte con il software *Comsol Multiphysics 5.1* e sarà validato mediante il confronto con il valore di pressione ottenuto sperimentalmente, per diversi livelli di portata in ingresso.

Capitolo 1

Introduzione

1.1. Microfluidica e Lab-On-Chip

Negli ultimi decenni un nuovo e promettente campo sta emergendo nel mondo scientifico: si tratta della microfluidica, una nuova frontiera della tecnologia che attraverso canali di dimensioni di decine o centinaia di micrometri riesce a manipolare volumi infinitesimi di liquidi, anche inferiori ai nanolitri (*Whitesides, 2006*).

Numerosi sono i vantaggi della microfluidica, in primis la ridotta quantità di campioni e reagenti necessari allo svolgimento dello studio, fattore che comporta anche una notevole riduzione di costi e tempi legati al processo. Inoltre la facoltà di avere un elevato controllo nella manipolazione del campione e nella concentrazione delle molecole nel tempo e nello spazio permette il raggiungimento di risultati con risoluzione e sensibilità molto soddisfacenti. Da non sottovalutare anche caratteristiche meno evidenti ma altrettanto utili e favorevoli di questa tecnologia, come ad esempio il regime laminare del flusso che scorre nei micro canali dei dispositivi, o la possibilità di eseguire numerose analisi in parallelo grazie alla geometria piccola e compatta.

Le principali ragioni che hanno incentivato lo sviluppo della microfluidica si devono ricercare nella storia degli ultimi decenni; infatti, alla fine della guerra fredda, la diffusione di nuove e pericolose armi chimiche e biologiche ha indotto la DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) del Dipartimento della Difesa USA a supportare gli studi per lo sviluppo di dispositivi microfluidici e portatili che fungessero da detector di minacce chimiche e biologiche (*Whitesides, 2006*). Negli stessi anni esplodeva l'interesse per il campo della genomica e dell'analisi del DNA, che necessita di tecniche ad altissima risoluzione e sensibilità, caratteristiche ritrovabili nei dispositivi microfluidici, adatti ad affrontare sfide che fino a quel momento la biologia non era stata in grado di superare. Infine il grande successo della microelettronica ha incoraggiato la comunità scientifica ad applicare le medesime tecnologie (fotolitografia) e materiali (silicio) utilizzati nello sviluppo di dispositivi Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) anche alla microfluidica, sebbene nel corso degli anni gli studi hanno individuato i materiali polimerici come più adatti alle applicazioni di interesse.

La microfluidica trova applicazione nei Lab-On-Chip, dispositivi di pochi centimetri quadrati in grado di svolgere tutte le funzioni di un vero laboratorio scientifico a misura d'uomo, come il trasferimento di campioni, il prelievo di un volume piccolo e preciso di reagente, o il miscelamento di due reagenti e molte altre ancora. I primi Lab-On-Chip avevano reti di micro canali in silicio e vetro, ma la vasta diffusione arrivò con il passaggio ai materiali polimerici, in particolare con l'utilizzo del PDMS (polidimetilsilossano), particolarmente indicato essendo un elastomero non rigido e con proprietà ottica di trasparenza. In generale un Lab-On-Chip oltre ai micro canali comprende anche altri elementi come valvole, pompe e sensori, pertanto le applicazioni

possono essere le più svariate: non solo microfluidiche, ma anche meccaniche o elettroniche.

1.2. Simulazioni numeriche per lo studio di device microfluidici

I Lab-On-Chip attraversano una fase di grande crescita e sviluppo, ma spesso purtroppo i ricercatori non dispongono né di tempo né di fondi sufficienti per costruire e testare un gran numero di prototipi del dispositivo, nell'ottica di ottimizzarne le prestazioni e migliorarne le funzionalità. Per questo motivo recentemente sta prendendo piede uno strumento dalle straordinarie potenzialità, di grande ausilio soprattutto nella fase di progettazione del device: le simulazioni computazionali. Le simulazioni numeriche permettono infatti di prevedere, ad esempio, come alcuni cambiamenti di design andranno ad influire sul funzionamento e sulle proprietà del Lab-On-Chip, riducendo notevolmente il numero di prototipi da testare, risparmiando sui costi di produzione e diminuendo drasticamente il tempo che intercorre tra l'idea del nuovo dispositivo e la sua realizzazione finale.

Tutti i fenomeni che avvengono alla microscala, e in particolare la microfluidica, comportano alle simulazioni diversi fattori di complicazione, che li distinguono definitivamente da quelli alla macroscala. La prima e più rilevante è il range di interesse della scala di lunghezza, che varia di almeno 7 ordini di grandezza, dai nanometri ai centimetri. Avere una scala di dimensioni così ridotte significa non poter trascurare molti fenomeni superficiali e interfacciali, e dover tenere in considerazione anche cambiamenti rapidi e localizzati di proprietà del fluido o del materiale del dispositivo, soprattutto per analisi termiche. La difficoltà maggiore delle simulazioni numeriche è anche la sua più

importante potenzialità: nei Lab-On-Chip possono avvenire fenomeni microfluidici, micro meccanici, microelettronici, micro termici, ottici e di micro trasporto, pertanto l'obiettivo della simulazione computazionale è riuscire a studiare non solo tutte le fisiche che agiscono separatamente sul dispositivo, ma anche la loro combinazione, per avere un'analisi completa, corretta ed esaustiva.

Le tecniche di analisi computazionale si differenziano a seconda del metodo in cui le equazioni sono discretizzate, esistono i metodi delle differenze finite, dei volumi finiti, degli elementi finiti e degli elementi al contorno; il metodo più utilizzato per le simulazioni microfluidiche è quello agli elementi finiti. Il metodo degli elementi finiti (FEM) descrive i quattro aspetti fondamentali di una struttura: geometria, proprietà dei materiali costituenti, condizioni di carico, condizioni al contorno e di interfaccia. Il procedimento consiste nel suddividere una struttura complessa in un insieme di elementi semplici di forma geometrica e caratteristiche ben definite, connessi fra loro; il risultato di questa procedura iniziale è definito mesh. Con il metodo degli elementi finiti quindi si simula il comportamento di un sistema continuo sostituendolo con un sistema discreto, costituito da un certo numero di elementi, dei quali si devono poi definire le proprietà meccaniche. Il vantaggio principale rispetto agli altri metodi è di riuscire a creare mesh adeguate anche per zone con irregolarità geometriche e di trovare con facilità la soluzione al contorno, ma lo svantaggio è di non riuscire a gestire in modo ottimale elementi della mesh con forma eccessivamente distorta. Numerosi sono i software per analisi CFD (fluidodinamica computazionale), come Ansys Fluent o Comsol Multiphysics, in particolare quest'ultimo è quello scelto per lo svolgimento delle simulazioni numeriche per il lavoro presentato in questo elaborato.

1.3. Stereolitografia per stampa 3D di dispositivi microfluidici

La stereolitografia è una tecnica di stampa 3D molto versatile, è in grado di costruire oggetti con dimensioni dai micrometri fino ai decimetri. Originariamente era applicata nel campo della prototipazione rapida per produrre oggetti fisici da testare e di cui ottimizzare il design prima della fabbricazione vera e propria.

Per poter effettuare l'operazione di stampa, la stampante 3D deve ricevere in ingresso un file contenente la geometria del pezzo da realizzare in formato STL (Standard Triangulation Language), che lo descrive mediante una mesh triangolare: nel file sono riportate le coordinate di tutti i vertici dei triangoli e la normale ad ogni triangolo. Il software di gestione della stampante provvederà a suddividere l'oggetto in strati, per poter effettuare la stampa tramite una tecnica layer-by-layer.

Questa tecnica solidifica la resina liquida in modo controllato spazialmente mediante il principio della polimerizzazione a singolo fotone: durante la stampa, lo spot di un fascio laser colpisce il piatto su cui è distribuita la resina e la polimerizza secondo la geometria del CAD, solidificandone un primo strato di spessore definito (solitamente circa 100 μm). Successivamente, strato dopo strato, il piatto è immerso nuovamente nella vaschetta contenente la resina per permettere il ricoprimento, e si effettua ancora la foto polimerizzazione, per il numero di strati utili a comporre l'oggetto finale. Terminata la stampa, la resina in eccesso viene eliminata mediante una breve immersione in isopropanolo, e la polimerizzazione è completata inserendo l'oggetto in un forno a luce ultravioletta.

Per ottenere un oggetto molto curato nei dettagli, è fondamentale scegliere i parametri di stampa in modo ottimale, perché andranno a influire sullo spessore dei layer

impostato e sulla precisione generale; tra i parametri da impostare compare ad esempio la potenza del laser, lo spessore nominale di ogni layer, l'interlinea e le velocità di polimerizzazione dell'area interna e dei bordi di ogni strato.

La maggior parte delle resine per stereolitografia sono basate su monomeri multifunzionali a basso peso molecolare, che andranno poi a formare reti altamente reticolate: i materiali solidi ottenuti saranno prevalentemente vetrosi, rigidi e fragili.

1.4. Dispositivi microfluidici per separazione in ambito

diagnostico

I dispositivi Lab-On-Chip hanno molteplici possibili applicazioni, tra cui, in ambito diagnostico, la separazione di cellule, vescicole o altri elementi da fluidi come il sangue, liquidi corporei o qualsivoglia soluzione.

Le tecniche per separazione in ambito diagnostico possono essere classificate in due grossi ambiti: tecniche attive e tecniche passive. La separazione attiva prevede l'impiego di campi di forza esterni, ad esempio campi elettrici, magnetici, acustici o ottici, che agiscano direttamente sul campione e che pertanto rendono la realizzazione del device molto più complessa e costosa, sconsigliata rispetto all'alternativa. I sistemi passivi invece sfruttano forze inerziali, filtri, meccanismi di adesione, controllo del flusso e biforcazioni, in generale hanno un design meno complesso, la realizzazione è più semplice ed economica e sono facilmente integrabili in dispositivi con biosensori (*Sajeesh & Sen, 2014*).

Le tecniche di separazione passive si possono ulteriormente classificare in quattro grandi categorie, a seconda del principio fisico sui cui si basano:

- Sedimentazione;
- Effetti idrodinamici;
- Deviazione laterale;
- Filtrazione.

Di seguito sono riportati alcuni esempi per ognuna di queste categorie, per approfondire e chiarificare gli aspetti principali di ognuna di esse (*Tripathi, Kumar, Prabhakar, Joshi, & Agrawal, 2015*).

1.1.1. Sedimentazione

La sedimentazione è una tecnica che trova applicazione nella scomposizione del sangue nei suoi elementi. A causa della differenza di densità, le parti corpuscolate del sangue sospese nel plasma tendono spontaneamente a depositarsi sul fondo di un micro canale per effetto gravitazionale, lasciando in alto uno strato di solo plasma che può quindi essere estratto. Il maggior limite di questa tecnica è il tempo: la sedimentazione è un processo particolarmente lento, inoltre la differenza di densità tra globuli e plasma non è poi così rilevante, pertanto per piccoli volumi di sangue (come quelli in gioco nei Lab-On-Chip) il successo dell'operazione non è assicurato. Per superare il problema, nei micro dispositivi spesso la sedimentazione è usata con particolari accorgimenti di design, come ad esempio nel lavoro di Dimov et al. in cui grazie ad un pozzetto lungo il tragitto del fluido, la parte corpuscolata del sangue passa e si sedimenta per effetto della gravità, invece il plasma confluisce in un micro canale (*Dimov, Basabe-Desmonts, Garcia-Cordero, Ross, Ricco, & Lee, 2010*).

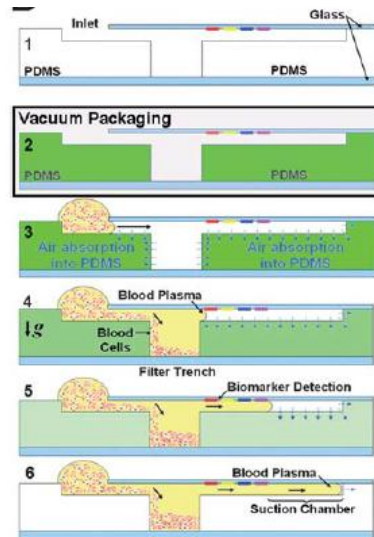


Figura 1.1: Funzionamento della tecnica di sedimentazione nel dispositivo di Dimov et al (2010)

1.1.2. Effetti idrodinamici: Pinched Flow Fractionation

La tecnica Pinched Flow Fractionation (PFF) sfrutta le caratteristiche del flusso laminare all'interno di un microcanale per dividere le particelle presenti in funzione della loro dimensione. Nel flusso laminare infatti ogni particella tende a fluire lungo la linea di flusso che passa per il suo centro di massa: in seguito ad un restringimento del canale, le linee passanti per il centro di massa delle particelle più piccole saranno più vicine alla parete del micro canale, quelle delle particelle più grandi invece saranno posizionate in prossimità del centro del microcanale. Il fluido contenente le particelle e un fluido privo di particelle vengono fatti convergere in un microcanale molto stretto (pinched segment), la miscela uscente presenterà le particelle separate ed ordinate per dimensione lungo le linee di flusso. Questa tecnica assume che il fluido sia incomprimibile, sia soddisfatta la condizione no slip a parete (velocità nulla), il numero di Reynolds sia basso (flusso

laminare), il moto sia stazionario e che le particelle non perturbino il flusso del fluido né interagiscano con le pareti del canale (Yamada, Nakashima, & Seki, 2004).

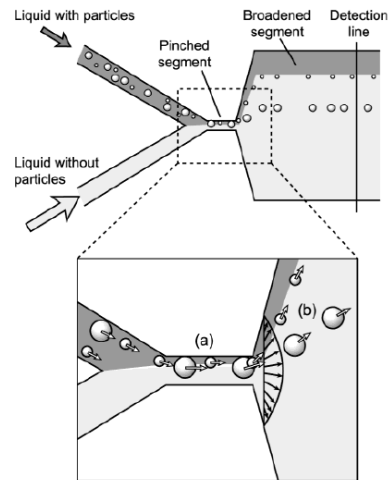


Figura 1.2: Principio di funzionamento della tecnica PPF, Yamada et al (2004)

1.1.3. Effetti idrodinamici: Zweifach – Fung

I dispositivi che si servono dell'effetto Zweifach – Fung sono costituiti da un micro canale con una biforcazione in cui i due rami hanno flussi diversi: una particella che fluisce all'interno del micro canale, nei pressi della biforcazione, andrà nel ramo con flusso maggiore se il centroide della particella si trova al di sopra della linea di flusso critica (la linea di flusso che si separa nei due rami), in quello con flusso minore se si trova al di sotto, mentre se si trova esattamente sulla linea di flusso critica andrà nel ramo con flusso maggiore. Tale comportamento è dovuto al gradiente di pressione e alle forze di taglio che agiscono sulle particelle. Ad esempio, se il fluido in esame è il sangue, la separazione può avvenire anche grazie all'effetto Fahraeus – Lindqvist, per cui i globuli rossi all'interno di un micro canale tendono ad accumularsi verso il centro dello stesso, lasciando ai margini

gli altri componenti del sangue (globuli bianchi e plasma), rendendo possibile la separazione per effetto Zweifach - Fung; lo stesso principio è applicabile per isolare eventuali batteri presenti nel sangue (Hou, Gan, Bhagat, Li, Lim, & Han, 2012).

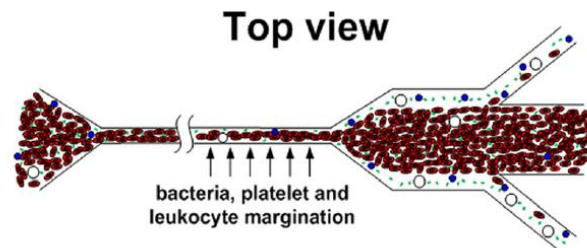


Figura 1.3: Vista dall'alto del dispositivo che separa batteri e globuli bianchi dai globuli rossi, Hou et al (2012)

1.1.4. Deviazione Laterale Deterministica (DLD)

La Deviazione Laterale Deterministica è una tecnica di separazione che si basa sulla biforcazione asimmetrica del flusso laminare attorno a un ostacolo. Il design del micro canale impiegato è composto da una matrice di ostacoli, tra cui le particelle si muovono in modo deterministico, a seconda della loro dimensione e deformabilità, risultando effettivamente separate alla fine del micro canale secondo la loro taglia. Questa tecnica ha alcuni limiti, in particolare il campione deve essere notevolmente diluito e il flusso va mantenuto basso, comportando però un avanzamento molto lento dell'attività del dispositivo. Inoltre, il design del dispositivo, già molto costoso e complesso da fabbricare, rischia fortemente di essere intasato dalle cellule che fluiscono all'interno di esso, causando il fallimento della separazione (Beech, 2011).

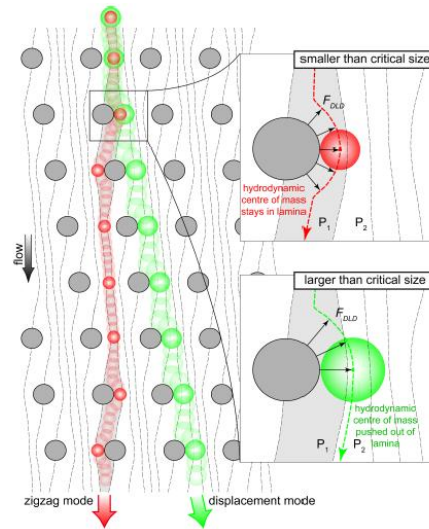


Figura 1.4: Illustrazione del principio di funzionamento della DLD, Beech (2011)

1.1.5. Filtrazione

La filtrazione si basa sul principio secondo cui se una particella si può considerare rigida, essa non passerà attraverso un poro con dimensioni inferiori alle sue. I filtri si dividono principalmente in due grosse categorie: dead end e cross flow. I primi prevedono che il fluido fluisca direttamente all'interno del filtro, invece nei secondi la filtrazione avviene lungo il canale, in direzione tangenziale al flusso.

Il grosso limite della filtrazione è l'occlusione della membrana, infatti non appena le particelle resteranno bloccate tra le maglie del filtro, questo si saturerà rapidamente comportando il fallimento del device. Inoltre spesso il fluido deve essere ben diluito e la portata molto bassa, causando una notevole dilatazione dei tempi di processo. Un'ulteriore problematica si riscontra nella dimensione dei fori: più essi sono piccoli e maggiore è sia la complessità di fabbricazione del dispositivo sia il costo finale.

Un esempio di micro dispositivo con filtro dead end è quello studiato da Wang et al nel 2012. Il device è formato da quattro layers di PMMA uniti da quattro strati biadesivi, e una membrana filtrante con fori da 0.4 a 3 μm di diametro. Wang et al hanno usato 40 μl di sangue diluito in 200 μl di tampone fosfato salino e hanno notato che mentre per il filtro con fori da 0.4 μm l'efficienza della separazione era del 99.7% ma il volume di plasma diluito ottenuto di soli 55 μl , con i fori da 3 μm l'efficienza calava al 75% ma il volume di plasma diluito ottenuto era di circa 200 μl . In entrambi i casi il filtro si occludeva dopo pochi minuti di utilizzo (Wang, et al., 2012).

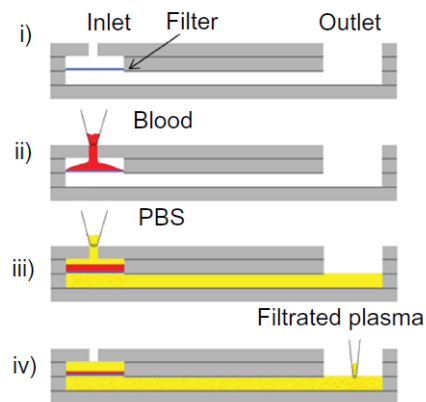


Figura 1.5: Schema di funzionamento del filtro dead end, Wang et al (2012)

Aran et al invece hanno realizzato un dispositivo cross flow, con micro canali formati da due strati di PDMS separati da una membrana filtrante in policarbonato con pori di dimensione di circa 200 nm. Il dispositivo, usando sangue diluito, era in grado di separare sangue puro con una resa del 15%, senza causare emolisi dei globuli rossi e riuscendo efficacemente a recuperare le proteine plasmatiche (Aran, et al., 2011).

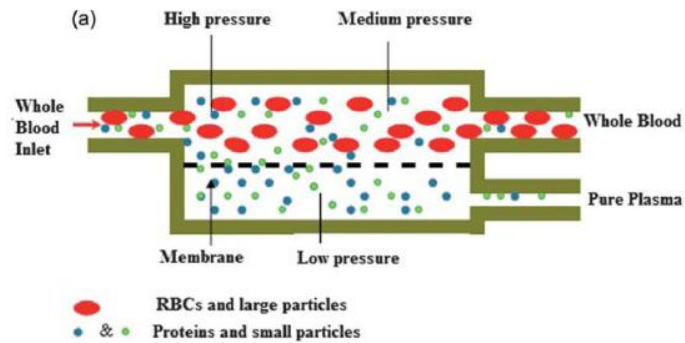


Figura 1.6: Schema di funzionamento del filtro cross flow, Aran et al (2011)

1.5. Introduzione al problema di un filtro posto all'inlet di un canale microfluidico

Il dispositivo studiato nel lavoro di tesi è un filtro dead end per la separazione di micro particelle. Il chip si comporrà di un singolo microcanale con un inlet contenente il filtro e un outlet, sarà realizzato in resina polimerica grazie alla stampa 3D mediante la tecnica della stereolitografia; la particolarità del canale è l'assenza di una chiusura in resina polimerica superiore e inferiore, per permettere una migliore pulizia del lume del canale e del filtro. La chiusura del canale sarà invece effettuata grazie a due layers di PDMS (polidimetisilossano), materiale scelto per la sua idrofobicità e poiché è potenzialmente non tossico per eventuali applicazioni biologiche. Il dispositivo finale prevede l'utilizzo di due piatti in PMMA (polimetilmetacrilato) per tenere fermo il chip e i layers di PMDS, fissati tramite quattro viti agli angoli. In Figura 1.7 e Figura 1.8 è mostrato l'assemblaggio finale del dispositivo contenente il canale microfluidico (Perrucci, et al., 2018).

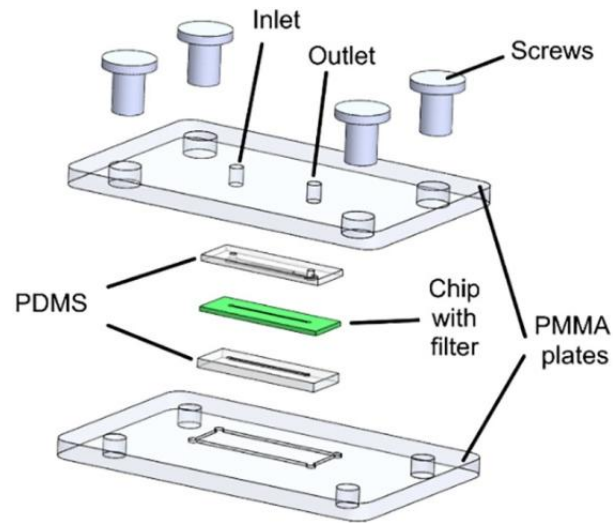


Figura 1.7: Vista esplosa del montaggio del dispositivo, Perrucci et al (2018)

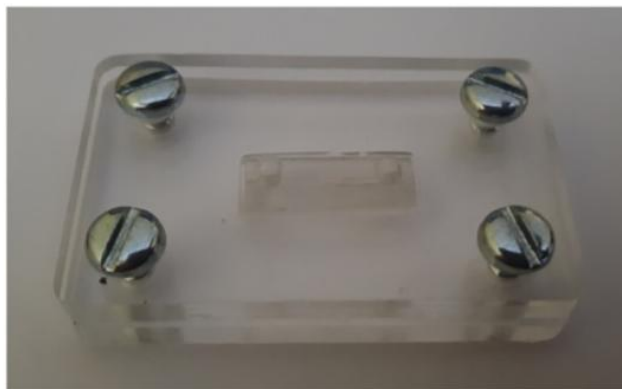


Figura 1.8: Dispositivo montato contenente il microchip, Perrucci et al (2018)

Una delle maggiori criticità di un filtro dead end è l'occlusione del filtro a opera delle particelle, entro pochi minuti dall'inizio dell'operazione, compromettendo l'efficienza della filtrazione e comportando il fallimento del dispositivo. Il presente lavoro

di tesi propone quindi di creare un modello per monitorare la progressiva occlusione del filtro e valutare il fine vita del dispositivo, attraverso l’osservazione dell’andamento della pressione misurata a monte del filtro, posto all’inlet di un micro canale. Il modello sarà realizzato grazie all’ausilio di simulazioni computazionali svolte con il software Comsol Multiphysics 5.1 e sarà validato mediante il confronto con il valore di pressione ottenuto sperimentalmente, per diversi livelli di portata in ingresso.

Capitolo 2

Impostazione di un caso semplificato: canale in PMMA

2.1. Descrizione del sistema

Prima di affrontare lo studio del microchip con all'interno un filtro, si è deciso di analizzare un caso semplificato per comprendere a fondo la fisica in gioco nel dispositivo e le caratteristiche più rilevanti da esaminare.

La scelta è ricaduta su un canale in PMMA (polimetilmetacrilato) (Figura 2.1), le cui dimensioni sono riportate in mm in Figura 2.2 e Figura 2.3.

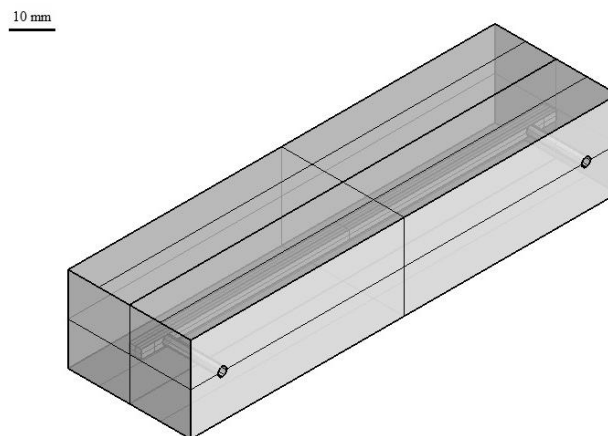


Figura 2.1: Canale in PMMA

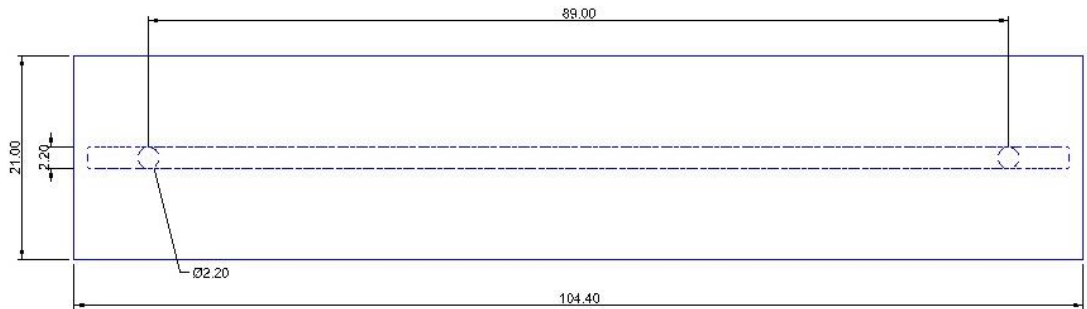


Figura 2.2: Vista superiore del canale in PMMA, quote in mm

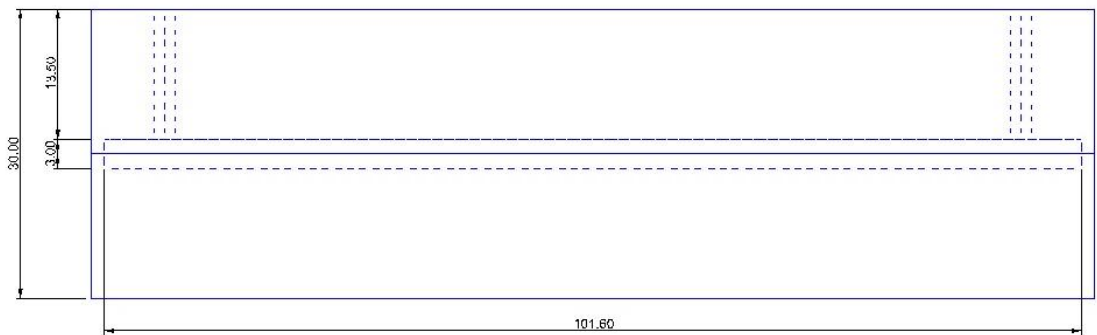


Figura 2.3: Vista frontale del canale in PMMA, quote in mm

2.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi

Lo studio delle pressioni all'interno del canale in PMMA è stato affrontato seguendo tre diverse strategie. La prima è un calcolo analitico della caduta di pressione nel canale eseguito grazie alcune semplificazioni e all'ausilio del software *Matlab*, la seconda consiste nello svolgimento di una prova sperimentale in cui si misura la pressione all'inlet del canale considerando all'outlet $p=p_{ambiente}=0$, la terza prevede l'utilizzo del software *Comsol Multiphysics* per effettuare una simulazione computazionale del modello.

Di seguito si illustreranno i principi fondamentali per lo svolgimento di ciascuna prova.

2.2.1. Il calcolo analitico

Il primo passo da compiere per comprendere a fondo la fisica del problema è svolgere un calcolo analitico della caduta di pressione all'interno del canale, per poter stimare l'ordine di grandezza delle pressioni in gioco nel sistema. L'analisi è stata svolta considerando la geometria del dominio fluido scelta per la prova sperimentale (Figura 2.4), di cui si approfondirà nel sottoparagrafo successivo.

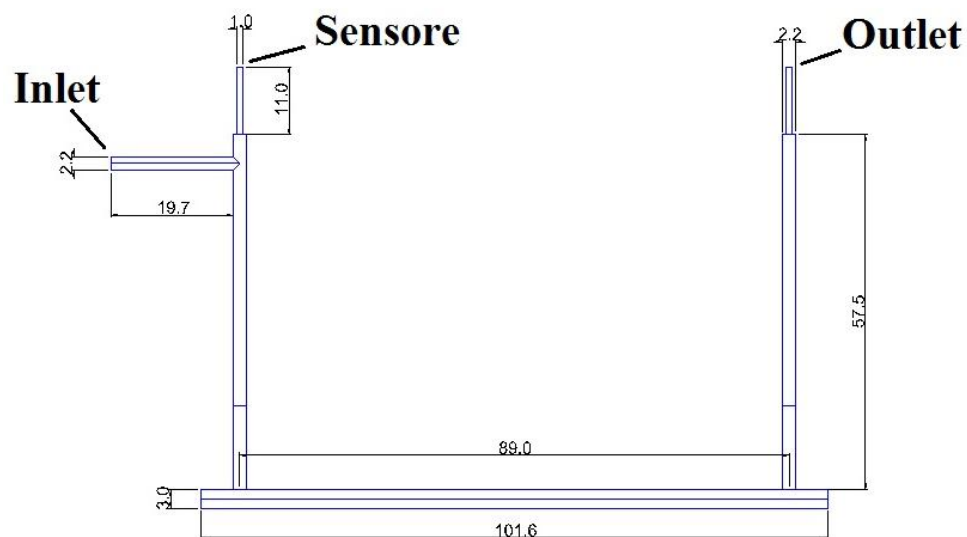


Figura 2.4: Dominio fluido del set up sperimentale per il canale in PMMA, quote in mm

Sotto le ipotesi di fluido incompressibile, pareti rigide del condotto, flusso stazionario e viscosità del fluido trascurabile, valgono la legge di continuità (Equazione 2.1) , per cui la portata ha sempre lo stesso valore in ogni punto del volume fluido, e

l'equazione di Bernoulli (Equazione 2.2), per cui la somma dei contributi pressori piezometrico, idrostatico e cinetico è costante in tutte le sezioni del condotto:

Equazione 2.1: Legge di continuità

$$Q = Av = \text{const}$$

Equazione 2.2: Legge di Bernoulli

$$p + \rho gz + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{const}$$

Con Q portata, A sezione del condotto, v velocità del fluido, p pressione, ρ densità del fluido, g accelerazione di gravità, z quota.

In un circuito idraulico però bisogna tener in considerazione l'esistenza di perdite distribuite (che agiscono lungo l'intero condotto) e concentrate (localizzate, dovute a bruschi restringimenti/allargamenti o curvature), pertanto la differenza di pressione tra due punti del modello sarà calcolabile attraverso l'equazione di Bernoulli (Equazione 2.3):

Equazione 2.3

$$p_A + \rho gz_A + \frac{1}{2} \rho v_A^2 = p_B + \rho gz_B + \frac{1}{2} \rho v_B^2 + \Delta p_{conc} + \Delta p_{dist}$$

Per la configurazione geometrica del sistema in analisi (Figura 2.), risulta che la differenza di pressione tra la posizione del sensore (B) e l'outlet (A) dipenda unicamente dalla caduta di pressione dovuta alle perdite distribuite e concentrate all'interno del sistema, in quanto tutti gli altri contributi dell'equazione di Bernoulli si annullano, assumendo convenzionalmente la pressione atmosferica pari a 0. Infatti:

- $p_B = p_{atm} = 0$
- $v_A = v_B$ perché $A_A = A_B$ e la portata Q è costante
- $z_A = z_B$

Pertanto, si ottiene (Equazione 2.4):

Equazione 2.4

$$p_B - p_A = \Delta p_{\text{conc}} + \Delta p_{\text{dist}}$$

In particolare, le perdite distribuite e concentrate sono calcolate nel seguente modo (Equazione 2.5, Equazione 2.6):

Equazione 2.5

$$\Delta p_{\text{distr}} = \sum \rho \lambda \frac{v^2 L}{2 D}$$

Equazione 2.6

$$\Delta p_{\text{conc}} = \sum \rho \zeta \frac{v^2}{2}$$

Con λ coefficiente di attrito tra fluido e parete, ζ coefficiente tabulato dipendente dalla tipologia di perdita concentrata, ρ densità del fluido, L lunghezza del canale, D diametro (o diametro equivalente) del canale, v velocità del fluido.

Il coefficiente di attrito λ è ricavato sperimentalmente e le informazioni sono raccolte in forma grafica nell'Abaco di Moody, ma per numeri di Reynolds molto bassi (nel nostro caso non superiori a poche decine), il moto è fortemente laminare e per il coefficiente di attrito esiste una soluzione analitica esprimibile come $\lambda = \frac{64}{Re}$, per cui esso dipende solo dal numero di Reynolds e non dalla scabrezza del materiale. Il numero di Reynolds (Re) si calcola come (Equazione 2.7)

Equazione 2.7

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu}$$

Con ρ e μ proprietà del fluido, v velocità del fluido, D diametro del condotto. In questo caso il fluido considerato è l'acqua, con densità $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$ e viscosità $\mu = 0,001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

2.2.2. La prova sperimentale

Per lo svolgimento della prova sperimentale per la misura di pressione all'inlet del canale, gli strumenti necessari che deve possedere un adeguato banco di prova sono: una motosiringa per pompare il fluido (acqua deionizzata) all'interno del canale, un sensore di pressione, accompagnato da un alimentatore e da un data logger per l'acquisizione dati, e infine un computer per analizzarli.

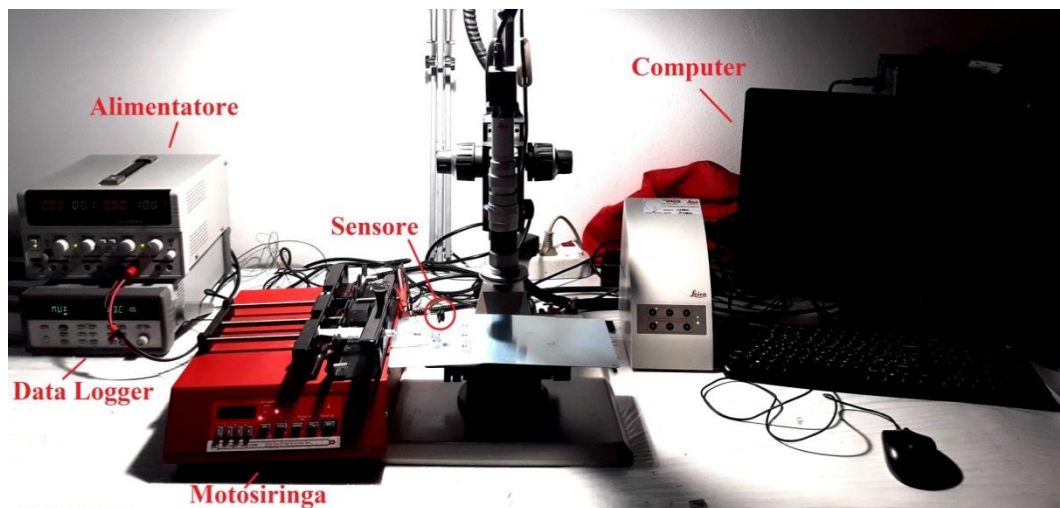


Figura 2.5: Banco di prova per la prova sperimentale

In particolare, gli strumenti usati sono una motosiringa Syringe Pump, un alimentatore GW Instek e un data logger Agilent.

Il sensore utilizzato per eseguire le prove è un trasduttore di pressione Honeywell 286-658 con range 0 - 5 psi¹, sensibilità 10 mV/psi, accuratezza di $\pm 0.2\%$ del fondo scala, e necessita di una tensione di alimentazione pari a 10 V.

Per poter collegare il canale al sensore di pressione e alla siringa, è stato necessario l'uso di tubi di collegamento e connettori, come illustrato in Figura 2.6. In particolare, si è cercato di rendere simmetrici l'inlet e l'outlet, in modo che la quota di uscita fosse esattamente la stessa rispetto al sensore, e si è deciso di porre tutto il sistema orizzontalmente durante la misura, per rendere minimo il contributo gravitazionale che avrebbe potuto influire sulla caduta di pressione all'interno del canale (Figura 2.7).

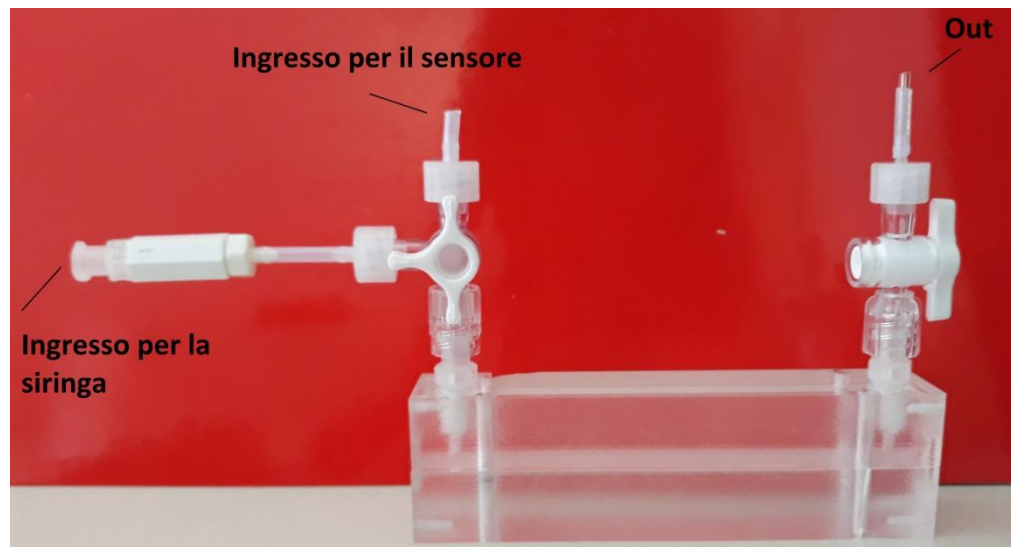


Figura 2.6: Canale in PMMA e tubi di collegamento per la prova sperimentale

¹ Si ricorda che 1 psi = 68,95 mbar

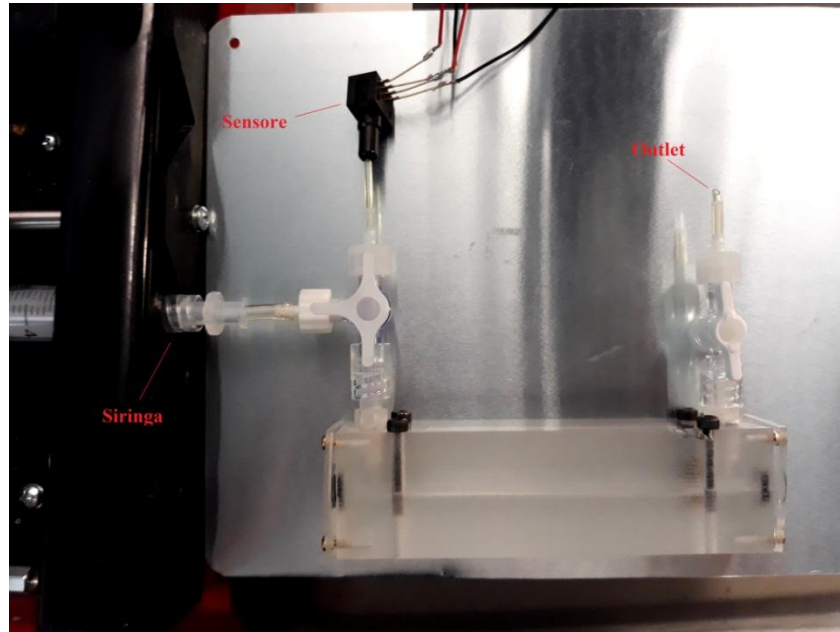


Figura 2.7: Set up sperimentale per la prova di misura di pressione

Ogni prova è stata eseguita fornendo in ingresso diversi valori di portata (in questo caso sono stati scelti 100 $\mu\text{l}/\text{min}$, 500 $\mu\text{l}/\text{min}$, 1 ml/min e 5 ml/min) e registrando il segnale acquisito per circa 30 s.

2.2.3. La simulazione computazionale

Per lo svolgimento delle simulazioni computazionali è stato impiegato il software Comsol Multiphysics 5.1, che permette l'uso di interfacce grafiche facilitate per una grandissima varietà di fisiche disponibili, riuscendo anche a simulare efficacemente l'interazione tra fisiche diverse. La fisica generale utilizzata in questo studio è "Flusso di fluido", che all'interno si suddivide in ulteriori sottoclassi; in particolare, "Flusso laminare" e "Flusso nelle tubazioni" sono le due di cui si è usufruito. Il moto analizzato è stazionario.

Il primo passo da compiere è la creazione del modello geometrico 3D del dominio fluido riprodotto identico a quello impiegato durante le prove sperimentali, grazie all'aiuto dei software CAD *Solidworks* e *Rhinoceros* (Figura 2.8). Si noti che mentre per il caso del canale in PMMA l'intero modello utilizzato ha geometria 3D, successivamente nell'analisi dei chip si è optato per rappresentare i domini corrispondenti alle tubazioni di collegamento con geometria monodimensionale, per diminuire la complessità computazionale del modello.

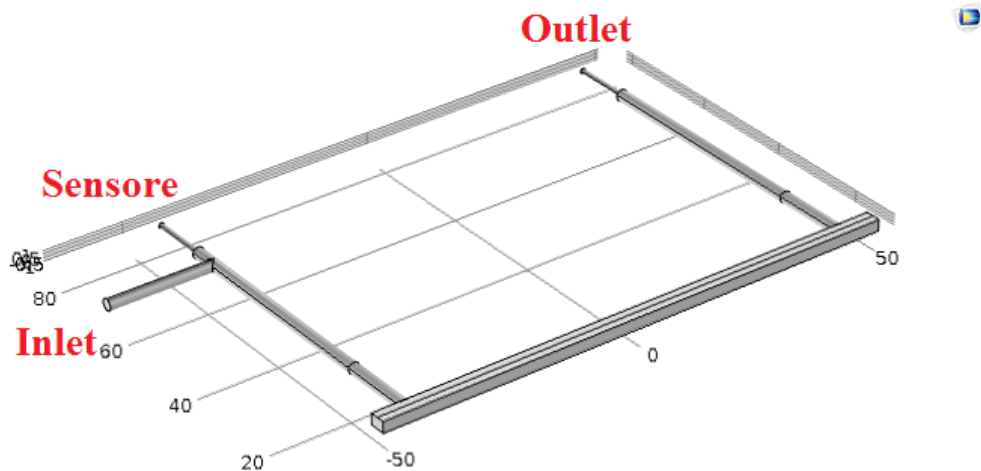


Figura 2.8: Geometria del modello del dominio fluido del canale in PMMA, quote in mm

Il materiale assegnato a tutto il dominio è l'acqua: *Comsol* contiene al suo interno una vasta libreria di materiali predefiniti con le relative proprietà fisiche, in alternativa si sarebbe potuto creare un nuovo materiale con proprietà inseribili manualmente.

In seguito sono state definite le condizioni al contorno: a parete è stata assegnata la condizione no slip ($v = 0$), in inlet per ogni simulazione è stata imposta una delle portate considerate durante la prova sperimentale, in outlet è stata stabilita una condizione di

pressione pari a 0, attribuendo arbitrariamente al valore 0 il livello di pressione atmosferica.

L'ultimo passo prima di avviare la simulazione è la definizione della mesh: *Comsol* in questo caso semplifica il compito perché è possibile impostare direttamente una mesh controllata dalla fisica del modello, che automaticamente adatta la dimensione degli elementi rendendoli più fitti nelle zone di geometria più complessa; all'utente è richiesto solamente di definire una dimensione generale della mesh, variabile tra "estremamente rada" ad "estremamente fitta". Nel caso del canale in PMMA, la geometria è piuttosto semplice e priva di discontinuità geometriche, quindi la dimensione generale selezionata per gli elementi è "normale". La mesh utilizzata è tetraedrica (Figura 2.9).



Figura 2.9: Dettaglio di una porzione del modello con la mesh utilizzata

In Tabella 2.1 sono riassunte le condizioni principali scelte ed impostate per la simulazione numerica su *Comsol*.

Tabella 2.1: Riassunto delle condizioni imposte nella simulazione Comsol

<i>Impostazioni</i>	Valore
<i>Geometria</i>	3D
<i>Materiale</i>	Acqua
<i>Parete</i>	<i>No slip condition</i>
<i>Inlet</i>	Portata (valori come prove sperimentali)
<i>Outlet</i>	Pressione nulla
<i>Mesh</i>	Tetraedrica, dimensione "normale"

2.3. Risultati e confronto tra le prove

Dalle prove sperimentali svolte è stato ricavato un andamento della pressione rilevata dal sensore nel tempo (Figura 2.10). Per ogni valore di portata posto in inlet è stato assunto come livello 0 (a pressione atmosferica) il primo valore di ogni registrazione per eliminare eventuali errori di offset del sensore. Come si vede, l'andamento della pressione subisce delle oscillazioni, probabilmente dovuti a disturbi ed alla formazione e successiva caduta di ogni goccia all'outlet.

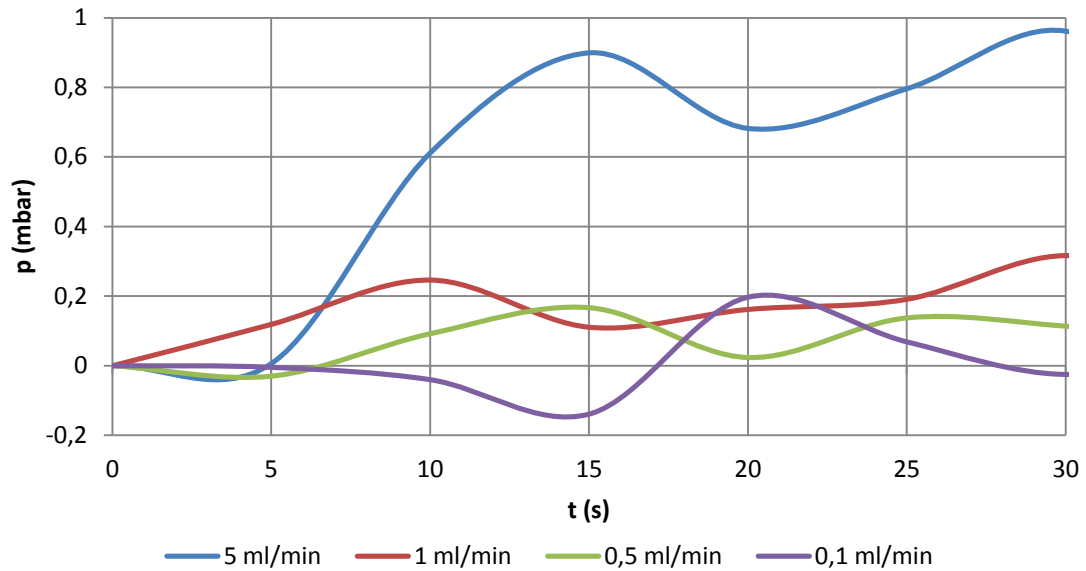


Figura 2.10: Andamento temporale della pressione registrata dal sensore, per diversi livelli di portata in ingresso

Per ogni livello di portata, a transitorio esaurito, è stato calcolato un valor medio attorno a cui la pressione oscillava, ed è stato considerato quello come risultato da confrontare con i valori ottenuti dalla simulazione numerica e dal calcolo analitico.

La simulazione computazionale invece ha dato come risultato l'andamento spaziale della pressione su tutta la geometria del canale, che ovviamente risulta il medesimo per ogni valore di portata in ingresso e che qui si riporta a titolo di esempio per la portata di 1 ml/min (Figura 2.11). Essendo le dimensioni del canale in PMMA e dei tubi di collegamento confrontabili, a differenza del caso del microchip sviluppato in seguito, la caduta di pressione principale non è dovuta al canale ma ai tubi di collegamento, in particolare al restringimento del tubo posto in outlet.

Il valore utilizzato per il confronto con gli altri risultati è quello calcolato nella posizione del sensore.

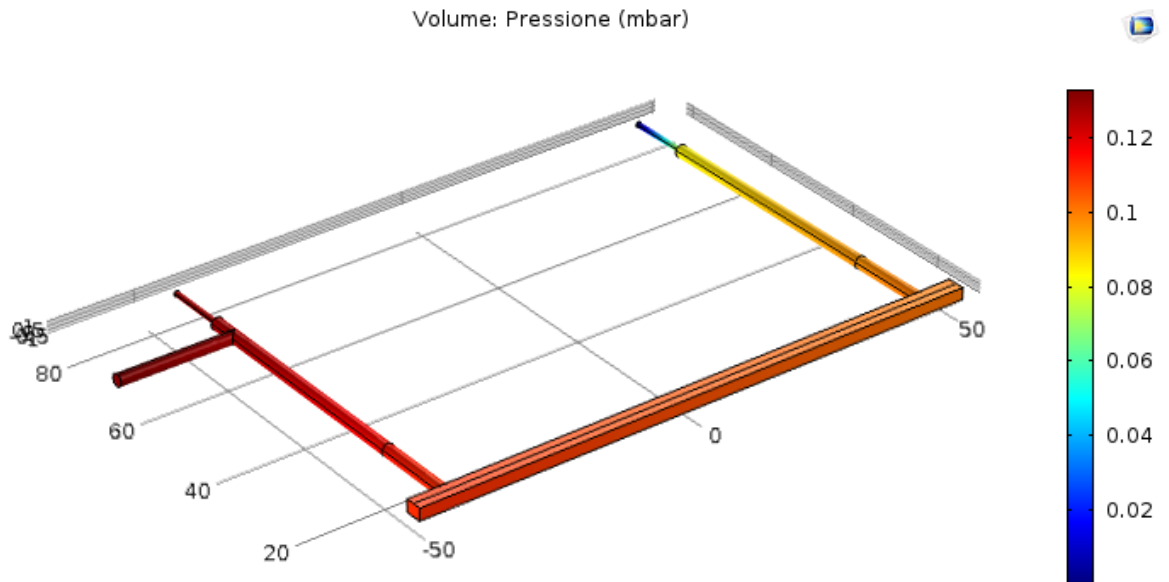


Figura 2.11: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 1 ml/min, quote in mm

In Tabella 2.2 e Figura 2.12 sono riportati i valori di pressione ottenuti mediante le tre prove. In Tabella 2.3 invece sono riportati gli errori percentuali calcolati tra i risultati ottenuti mediante prove sperimentali e quelli derivanti dalle simulazioni computazionali.

Tabella 2.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi

Portata (ml/min)	Caduta di pressione nel canale (mbar)		
	Calcolo analitico	Simulazione numerica	Prova sperimentale
0,1	0.02	0.01	0.02
0,5	0.10	0.06	0.10
1	0.19	0.13	0.20
5	0.96	0.82	0.77

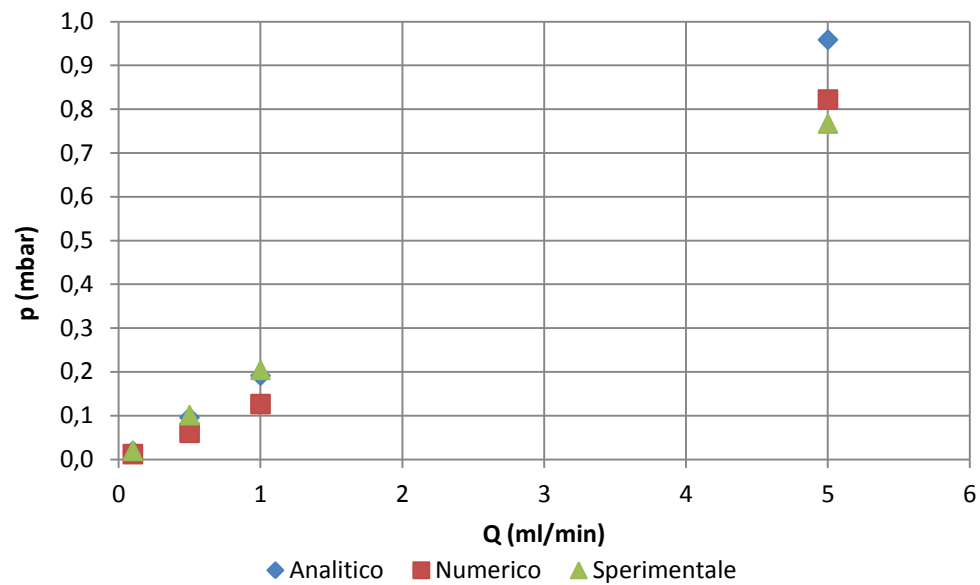


Figura 2.12: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi

Tabella 2.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale

Portata (ml/min)	Errore percentuale (%)
0.1	38.9
0.5	40.0
1	38.2
5	7.2
Errore medio (%)	31.1

L'errore medio tra valore sperimentale e numerico ottenuto risulta essere intorno al 31%, probabilmente perché il sensore utilizzato non si è dimostrato abbastanza accurato per le misure svolte; i valori della simulazione sperimentale rientrano comunque nel

range di accuratezza del sensore. Poiché lo studio del canale in PMMA è stato svolto solamente come prova per valutare la correttezza dei tre modelli, ma non è di interesse ai fini dello studio dell'occlusione del filtro, si considera accettabile l'errore ottenuto e quindi validato sperimentalmente il modello computazionale.

Capitolo 3

Studio di un canale in un device microfluidico

3.1. Descrizione e stampa del microchip

Il dispositivo studiato è stato sottoposto ad un'analisi preliminare in cui ci si è concentrati sul solo canale microfluidico, trascurando momentaneamente il filtro che sarà successivamente posto all'inlet.

Il canale è stato stampato 3D in resina polimerica Spot HT - SpotAmaterials, mediante la tecnica della stereolitografia. Il chip contenente il canale è stato progettato grazie all'ausilio dei software Solidworks e Rhinoceros, in Figura 3.1 e Figura 3.2 si illustra la geometria fornita alla stampante; il chip è composto da 5 strati, o layers, ognuno dello spessore di 100 μm , per uno spessore complessivo del dispositivo di 500 μm . La stampante utilizzata è una stampante customizzata Microla Optoelectronics, in cui sono stati imposti i seguenti parametri per realizzare la stampa dei chip:

- Potenza = 10 mW
- Spessore layer = 100 μm

- Velocità polimerizzazione area interna = 1000 mm/s
- Velocità polimerizzazione bordi = 1800 mm/s
- Interlinea = 10 μm

Si rimanda al Paragrafo 1.3 per la descrizione dettagliata del processo di stampa.

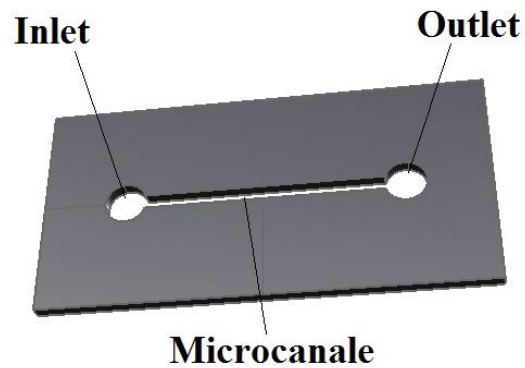


Figura 3.1: Chip con micro-canale

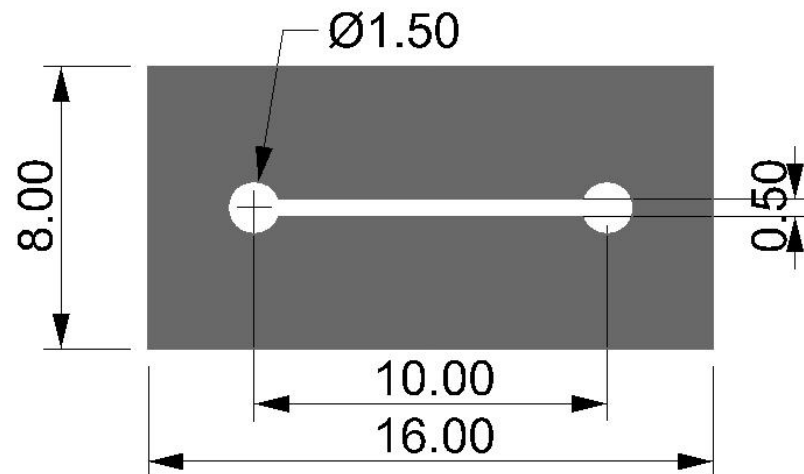


Figura 3.2: Vista superiore del chip con micro-canale, quote in mm

Il risultato della stampa 3D è riportato in Figura 3.3 e Figura 3.4. Come si vede dalle immagini, le dimensioni effettive del canale sono leggermente ridotte rispetto a quelle nominali stabilite in fase di progetto, pertanto per la simulazione su *Comsol* è stata successivamente ricostruita una geometria con dimensioni corrispondenti a quelle reali (vedere Paragrafo 3.2). Tale differenza nelle misure è dovuta alla tecnologia e ai parametri impostati per la stampa: nelle zone di bordo, la polimerizzazione oltrepassa il limite imposto nel disegno progettuale a causa dello spessore del fascio laser. Inoltre, nel layer inferiore del chip compaiono ulteriori imperfezioni causate da un effetto di sovra polimerizzazione dovuto alla presenza di un layer sottostante, corrispondente alla piastra su cui cresce l'oggetto stampato, con indice di rifrazione diverso dalla resina stessa.

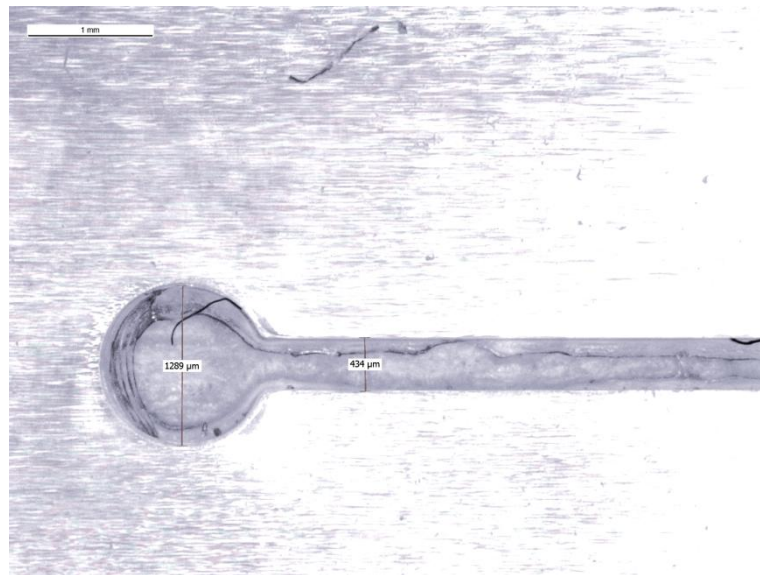


Figura 3.3: Inlet del canale microfluidico stampato 3D

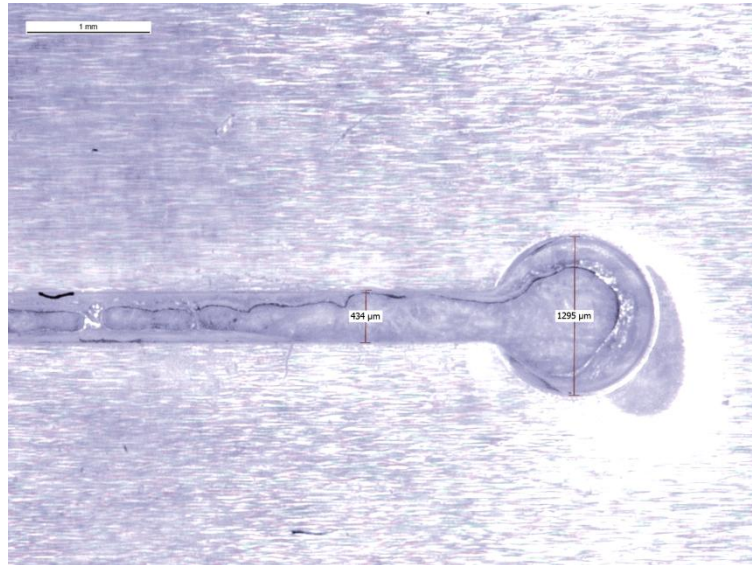


Figura 3.4: Outlet del canale microfluidico stampato 3D

3.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi

Come per il caso del canale in PMMA, lo studio delle pressioni all'interno del microcanale in resina polimerica è stato effettuato seguendo tre diverse metodologie: il calcolo analitico, la prova sperimentale e la simulazione numerica.

Lo svolgimento delle tre prove è analogo a quello descritto per il canale in PMMA (vedere Paragrafo 2.2); di seguito sono riportate piccole ed eventuali differenze dovute principalmente al sistema preso in analisi.

3.2.1. Il calcolo analitico

Le ipotesi e le formule matematiche considerate sono le medesime di quelle riportate nel Paragrafo 2.2; la sostanziale differenza con il caso del canale in PMMA risiede ovviamente nella dimensione del canale studiato e dei tubi utilizzati per il montaggio del set up sperimentale (vedere 3.2.2). In particolare, il tratto tubulare

compreso tra l'inlet del microcanale e il sensore è di lunghezza 71.5 mm e diametro 1.2 mm.

3.2.2. *La prova sperimentale*

Gli strumenti utilizzati per la misura della pressione all'inlet del canale sono gli stessi già citati per il caso del canale in PMMA (Paragrafo 2.2), fatta eccezione per il sensore, in questo caso caratterizzato da maggiore accuratezza. Il sensore utilizzato per eseguire le prove è un trasduttore di pressione Silicon Microstructures SM5852 con range 0 - 0.3 psi², errore di accuratezza dell'1.6% del fondo scala, e necessita di una tensione di alimentazione pari a 5 V.

Anche in questo caso, si è optato per una disposizione orizzontale dei tubi e del canale per poter ragionevolmente trascurare l'effetto gravitazionale sia durante la prova sperimentale, sia durante la simulazione computazionale. Inoltre, il dispositivo contenente il microcanale è stato posizionato all'interno di una vaschetta piena d'acqua, con l'outlet posizionato al pelo dell'acqua, per evitare, sul segnale registrato dal sensore, l'artefatto dovuto al gocciolamento (Figura 3.5).

² Si ricorda che 1 psi = 68,95 mbar

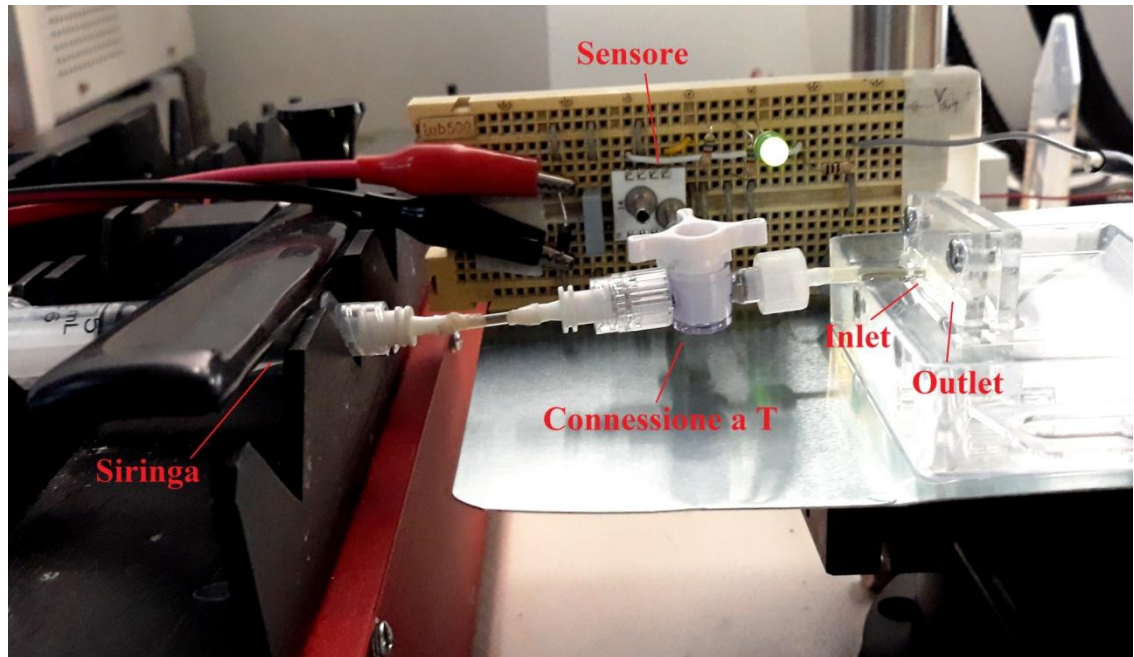


Figura 3.5: Setup sperimentale per la prova di misura di pressione all'inlet del canale microfluidico

3.2.3. La simulazione computazionale

Per ottenere l'andamento della pressione all'interno del chip con un microcanale, sono stati impostati sul software Comsol Multiphysics 5.1 parametri e condizioni analoghe a quelle del caso precedentemente studiato relativo al canale in PMMA. La sola modifica apportata è nella costruzione del modello per i tubi di collegamento impiegati per la prova sperimentale: avendo tutti lo stesso diametro interno, è stato imposto un modello 1D anziché 3D per rappresentarli (Figura 3.6). Così, semplificando la geometria, conseguentemente la mesh risulta semplificata ed i tempi computazionali ridotti. Per il dominio fluido all'interno del micro-canale, invece, è stato mantenuto un modello 3D per conservare l'accuratezza della geometria più complessa (Figura 3.7).

10 mm

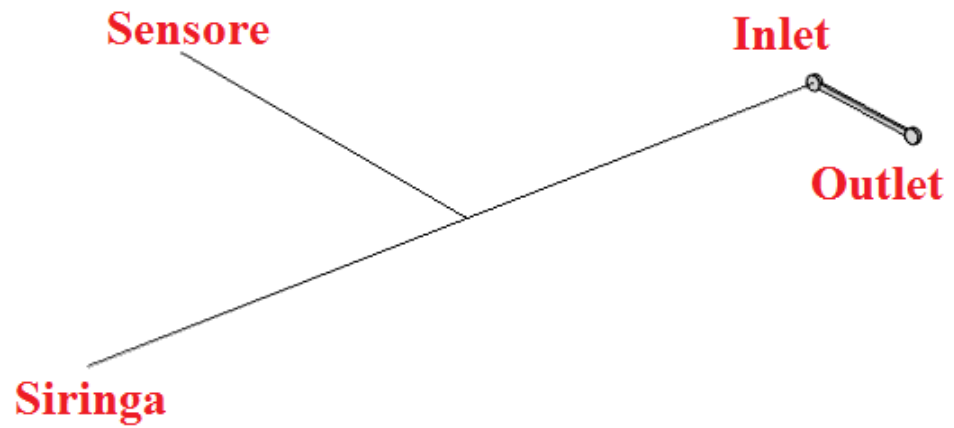


Figura 3.6: rappresentazione della configurazione sperimentale per la simulazione computazionale

500 μm

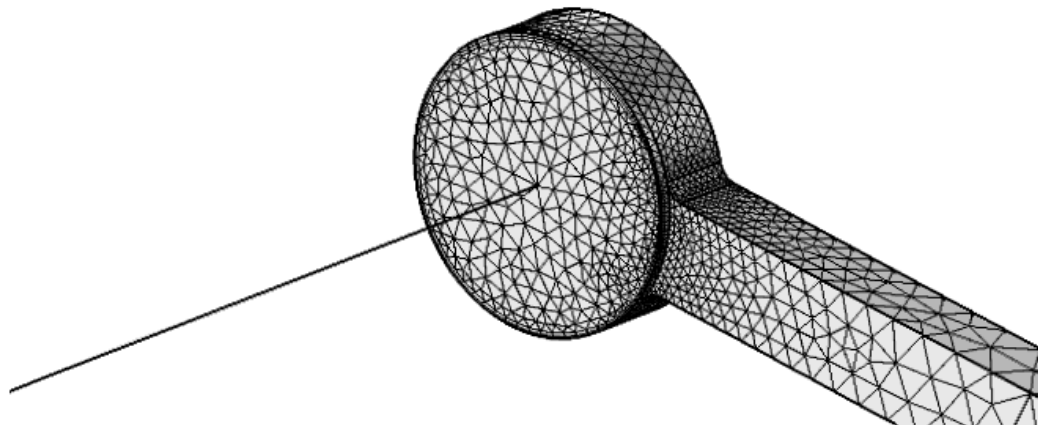


Figura 3.7: Mesh del canale, dettaglio dell'inlet

In Tabella 3.1 sono riassunte le condizioni principali impostate per la simulazione numerica su Comsol.

Tabella 3.1: Riassunto delle condizioni imposte nella simulazione Comsol

<i>Impostazioni</i>	Valore
<i>Geometria</i>	Microcanale: 3D – Tubi: 1D
<i>Materiale</i>	Acqua
<i>Parete</i>	<i>No slip condition</i>
<i>Inlet</i>	Portata (valori come prove sperimentali)
<i>Outlet</i>	Pressione nulla
<i>Mesh</i>	Tetraedrica, dimensione "normale"

3.3. Misura della rugosità superficiale

Per analizzare numericamente nel migliore dei modi un canale microfluidico, è bene capire se e in che modo il materiale di cui è costituito il microchip influisca sul moto del fluido e sull'andamento della pressione all'interno del canale. In particolare, il materiale potrebbe avere una influenza sulla rugosità superficiale, caratteristica legata alla scabrezza del materiale.

Come già discusso nel Paragrafo 2.2.1, il coefficiente di attrito λ tra materiale del chip e fluido all'interno del canale, dipende dal numero di Reynolds (Re) e dal coefficiente di rugosità relativa ε/D , con ε rugosità superficiale del materiale del condotto e D diametro del condotto. In particolare, per le applicazioni in device microfluidici, i valori di portata (e quindi di velocità) impostati sono solitamente molto bassi, nell'ordine di

grandezza delle decine di $\mu\text{l}/\text{min}$, pertanto è garantito che il numero di Reynolds risultante sia inferiore a poche decine, tale da poter considerare il relativo moto laminare. Se il moto è laminare, il coefficiente di attrito λ è semplificabile come $\lambda = \frac{64}{\text{Re}}$, risultando quindi indipendente dal valore di rugosità superficiale.

Grazie alle argomentazioni appena riportate, si può facilmente dedurre che il materiale e la sua rugosità superficiale non influiscano sull'andamento della pressione all'interno del dispositivo microfluidico in analisi. Per dimostrare la veridicità di questa ipotesi, è stata misurata la rugosità superficiale della resina polimerizzata usata per la stampa dei microchip e il parametro ottenuto è stato inserito all'interno della simulazione in Comsol, per confrontarne il risultato con quello ricavato dalla simulazione in cui il parametro di rugosità era stato trascurato.

Innanzitutto, sono stati stampati, in resina polimerica Spot HT, due parallelepipedi di dimensioni $3 \times 3 \times 1.5 \text{ mm}^3$, che differiscono tra loro esclusivamente per il parametro di stampa di interlinea del laser (HS): il primo ha $\text{HS}=0.05 \text{ mm}$ e il secondo ha $\text{HS}=0.01 \text{ mm}$. Entrambi sono stati sezionati lungo la direzione verticale (di interesse per lo studio della rugosità, in quanto analoga alle pareti del canale) e sono stati posizionati orizzontalmente su un supporto piano (Figura 3.8).



Figura 3.8: Campioni utilizzati per la misura della rugosità superficiale, con diversi valori di HS

La prova si è svolta in camera pulita, tramite l'uso di un profilometro KLA Tencor, strumento che, grazie alla traslazione sulla superficie di interesse di uno stilo micrometrico, riesce a tracciarne il profilo. Il supporto con i campioni è stato posizionato sull'apposito piatto del profilometro,. I parametri di acquisizione impostati sono stati $\text{sampling rate} = 50 \text{ Hz}$ e $\text{velocità} = 20 \text{ }\mu\text{m/s}$. In Figura 3.9 e Figura 3.10 si riportano i profili ottenuti dei due campioni.

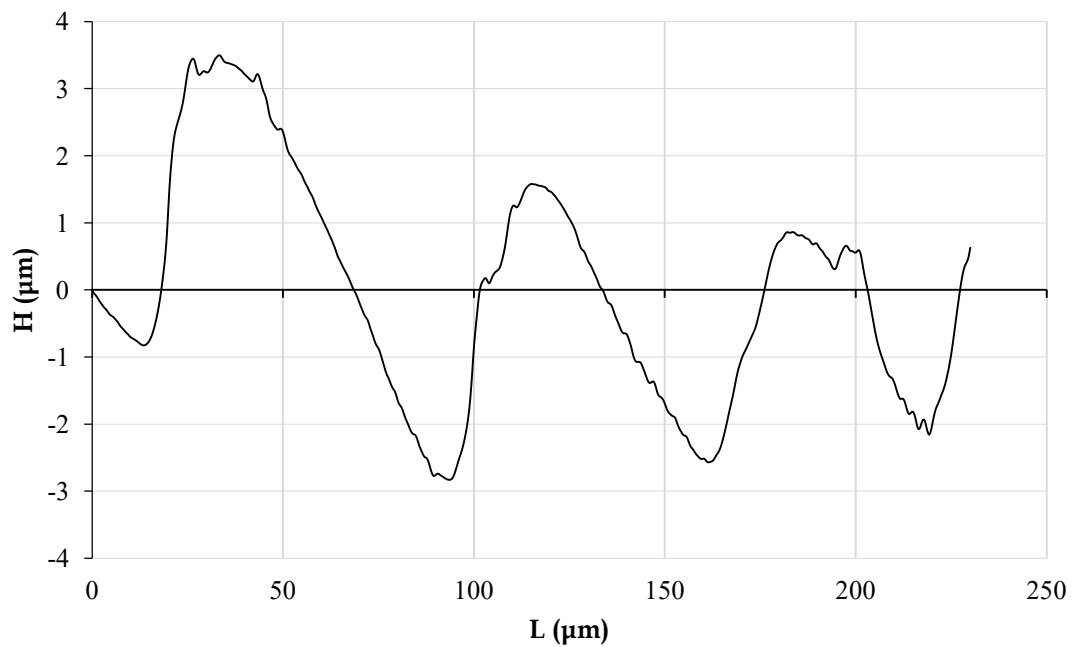


Figura 3.9: Profilo di rugosità superficiale per il campione con $HS=0.05 \text{ mm}$

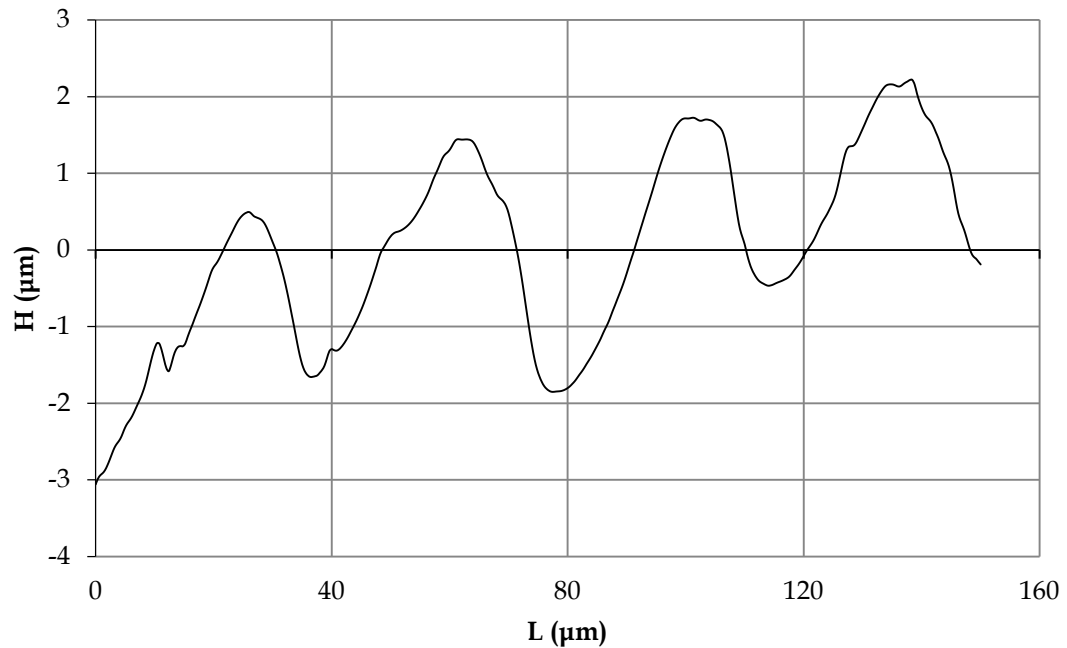


Figura 3.10: Profilo di rugosità superficiale per il campione con HS=0.01 mm

Il parametro utilizzato in simulazione è la rugosità media ε , calcolata come la media delle distanze tra ogni punto e la linea del valor medio (Equazione 3.1 e Equazione 3.2):

Equazione 3.1: Valor medio

$$y_m = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i$$

Equazione 3.2: Rugosità media

$$\varepsilon = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - y_m|$$

I valori di rugosità media ottenuti sono:

- $\varepsilon = 1.5 \mu\text{m}$ per il campione con HS = 0.05 mm
- $\varepsilon = 1.1 \mu\text{m}$ per il campione con HS = 0.01 mm

I due valori risultano confrontabili, pertanto si può affermare che la rugosità superficiale si mantiene pressoché costante ed è indipendente dai parametri di stampa, pur mantenendo però lo spessore di ogni layer a pari a 100 μm .

Infine, i parametri di rugosità superficiale ottenuti sono stati inseriti nella simulazione computazionale del canale microfluidico, questa volta effettuata mediante un modello monodimensionale per semplicità di inserimento dei parametri, infatti in una simulazione tridimensionale la caratteristica di rugosità si sarebbe dovuta attribuire al materiale della parete del canale, dovendo quindi aggiungere un ulteriore elemento geometrico (il chip) e aumentando notevolmente la complessità del modello. Come evidenziato in Figura 3.11 e Figura 3.12, per una velocità di ingresso del fluido imposta arbitrariamente pari a 5 mm/s, gli andamenti e i valori di pressione all'interno del microcanale risultano i medesimi con e senza l'applicazione del parametro di rugosità superficiale, come atteso.

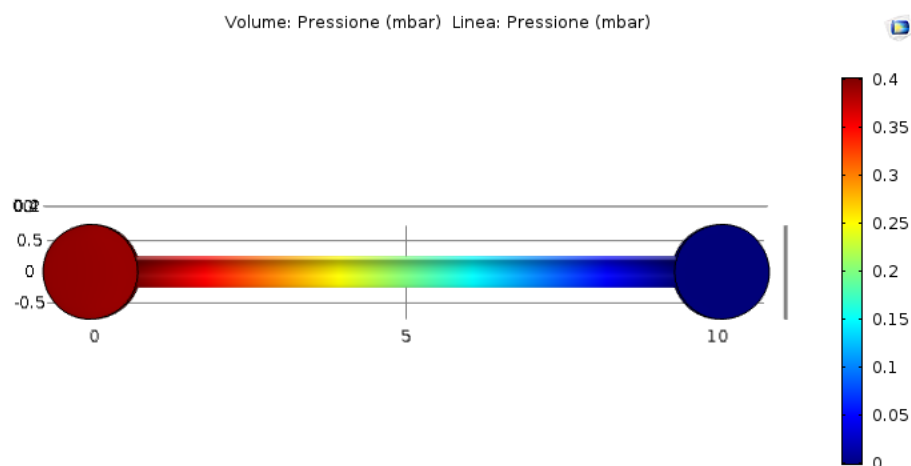


Figura 3.11: Pressione risultante dalla simulazione Comsol senza rugosità superficiale imposta, quote in mm

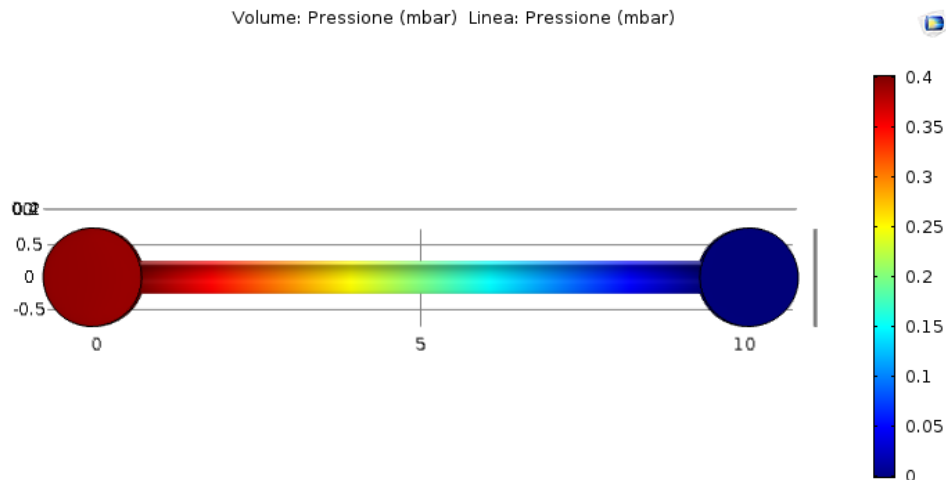


Figura 3.12: Pressione risultante dalla simulazione Comsol con rugosità superficiale imposta, quote in mm

Si può pertanto concludere che l'andamento della pressione all'interno del dispositivo microfluidico in esame è del tutto indipendente dal materiale selezionato e dalla sua rugosità superficiale, per i valori di portata (e quindi velocità) utilizzati in questa applicazione.

3.4. Risultati e confronto tra le prove

Analogamente al caso del canale in PMMA, illustrato nel Capitolo 2, dalle prove sperimentali svolte è stato ricavato un andamento della pressione rilevata dal sensore nel tempo (Figura 3.13). Per ogni valore di portata imposto in inlet tramite la motosiringa, è stato assunto come livello 0 (a pressione atmosferica) il primo valore di ogni registrazione per eliminare eventuali errori di offset del sensore. Come si vede, anche in questo caso l'andamento della pressione subisce delle oscillazioni, probabilmente dovuti a disturbi ed alla formazione e successiva caduta di ogni goccia all'outlet.

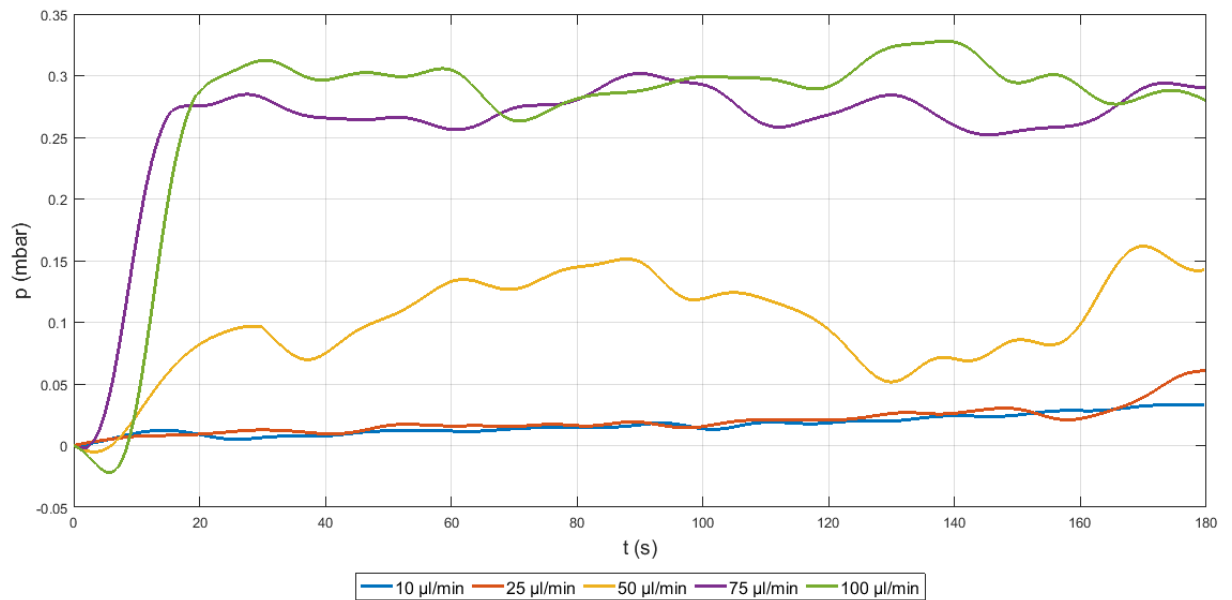


Figura 3.13: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale

Il valore scelto per il confronto con i modelli analitico e numerico è il valor medio della pressione a transitorio esaurito.

L'andamento della pressione lungo il canale, che ovviamente risulta il medesimo fissato il valore di portata in ingresso, è stato fornito dalla simulazione numerica svolta su Comsol. In Figura 3.14 e Figura 3.15 sono riportate, a titolo di esempio, gli andamenti di pressione per la portata di 50 $\mu\text{l}/\text{min}$, ed è indicato in Tabella 3.2 il valore utilizzato per il confronto con i metodi sperimentale e analitico, che corrisponde alla pressione nel punto in cui è posizionato il sensore.

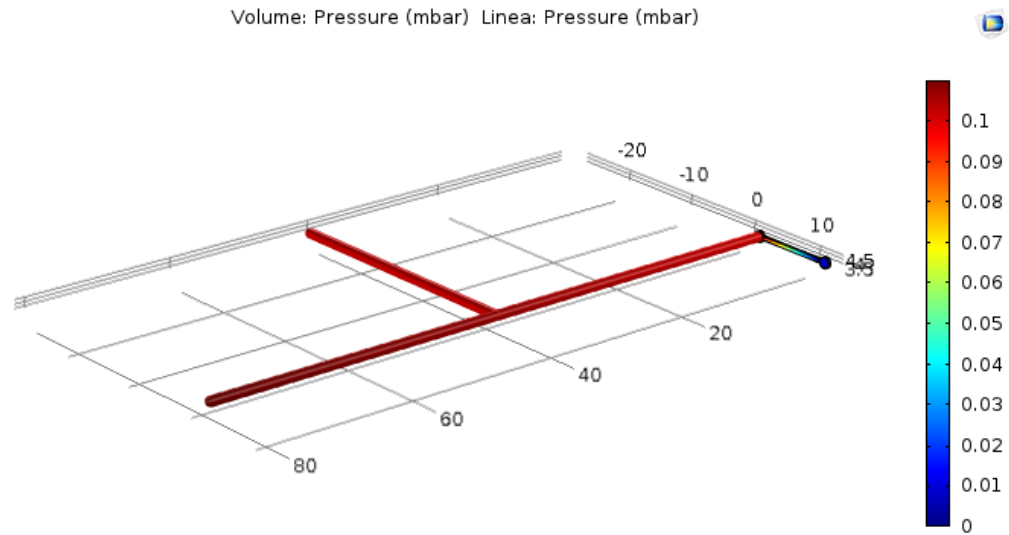


Figura 3.14: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $50 \mu\text{l}/\text{min}$, quote in mm

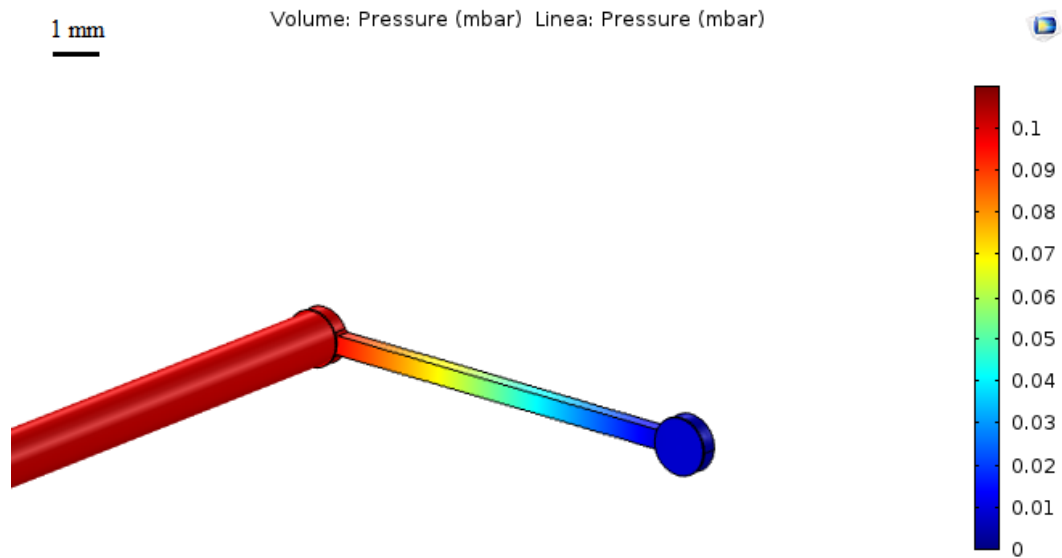


Figura 3.15: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $50 \mu\text{l}/\text{min}$, dettaglio sul microcanale

In Figura 3.16 sono riportati gli andamenti per le altre misure di portata posta in ingresso, rispettivamente $10 \mu\text{l}/\text{min}$, $25 \mu\text{l}/\text{min}$, $75 \mu\text{l}/\text{min}$ e $100 \mu\text{l}/\text{min}$.

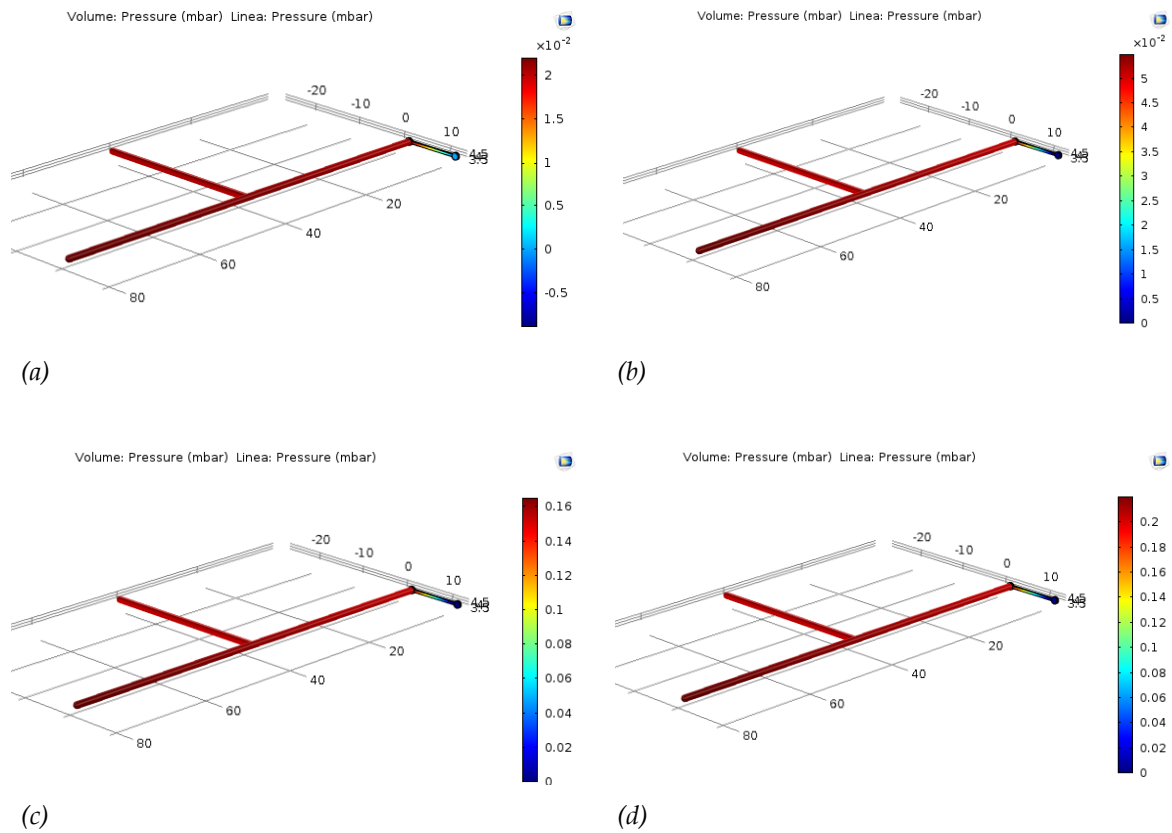


Figura 3.16: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ (a), 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ (b), 75 $\mu\text{l}/\text{min}$ (c), 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ (d), quote in mm

In Tabella 3.2 e Figura 3.17 sono riportati i valori di pressione ottenuti mediante le tre prove. In Tabella 3.3 invece, sono riportati gli errori percentuali calcolati tra i risultati ottenuti mediante prove sperimentali e quelli derivanti dalle simulazioni numeriche.

Tabella 3.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Caduta di pressione nel canale (mbar)		
	Calcolo analitico	Simulazione numerica	Prova sperimentale
10	0.021	0.021	0.022
25	0.053	0.052	0.036
50	0.107	0.103	0.096
75	0.160	0.155	0.281
100	0.214	0.207	0.290

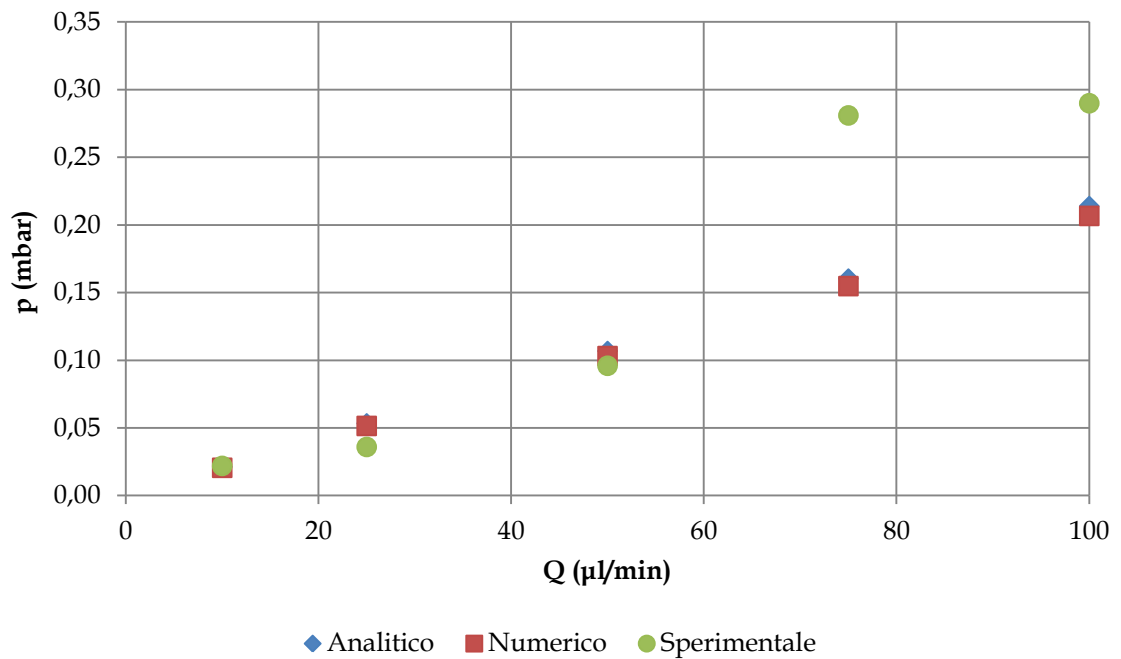


Figura 3.17: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi

Tabella 3.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione numerica

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Errore percentuale (%)
10	6.3
25	30.1
50	6.9
75	44.9
100	28.7
Errore medio (%)	23.4

L'andamento spaziale della pressione all'interno del microcanale, ricavato dalla simulazione computazionale, è fisicamente congruente a quanto atteso: la caduta di pressione principale si registra a causa delle perdite distribuite lungo tutta la lunghezza del microcanale. Inoltre, i valori di pressione calcolati dalla simulazione si sovrappongono quasi totalmente a quelli calcolati per via analitica, e presentano un errore del 23% circa rispetto ai valori misurati durante la prova sperimentale. Tale risultato si può considerare soddisfacente alla luce di eventuali errori di accuratezza del sensore ed errori sistematici non eliminabili e permette di validare i risultati ottenuti dalle simulazioni computazionali sul software *Comsol Multiphysics*.

3.5. Influenza dei tubi di collegamento sulla pressione registrata

I tubi di collegamento sono strettamente necessari per lo svolgimento della prova sperimentale, per connettere il microcanale alla siringa e al sensore di pressione. Pertanto, si deduce facilmente che la pressione registrata dal sensore non sarà esattamente quella all'inlet del chip, ma sarà influenzata anche dal tratto tubulare di collegamento.

Grazie alla simulazione computazionale su *Comsol*, però, è stato possibile conoscere non solo il valore nella posizione del sensore ma anche quello calcolato all'inlet del chip; il confronto, eseguito anche per portate maggiori a 100 $\mu\text{l}/\text{min}$, è rappresentato in Figura 3.18.

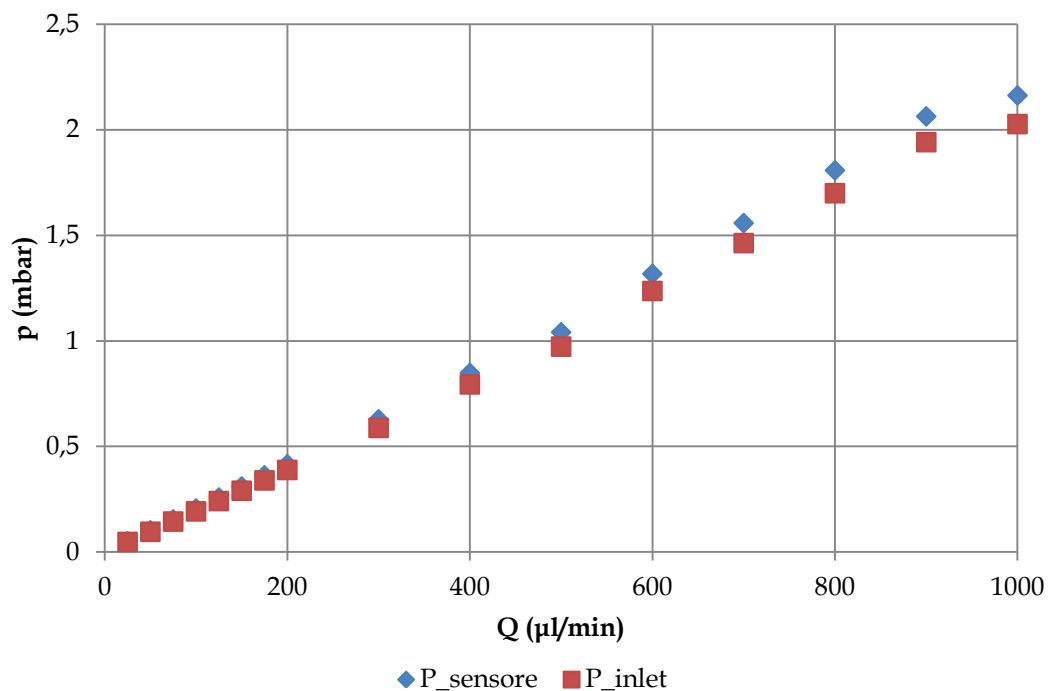


Figura 3.18: Confronto tra pressione calcolata al sensore e all'inlet al variare della portata

È stato calcolato l'errore percentuale introdotto dalla presenza dei tubi di collegamento rispetto alla pressione sentita dal sensore, che è risultato circa costante al variare della portata in ingresso e di valore compreso tra il 6% e il 7% (Figura 3.19): si può affermare che tale errore dovuto all'introduzione dei tubi di collegamento risulta trascurabile rispetto al valore di pressione registrato, pertanto la misura sperimentale del sensore di pressione si può considerare una buona approssimazione della pressione reale all'inlet del microcanale.

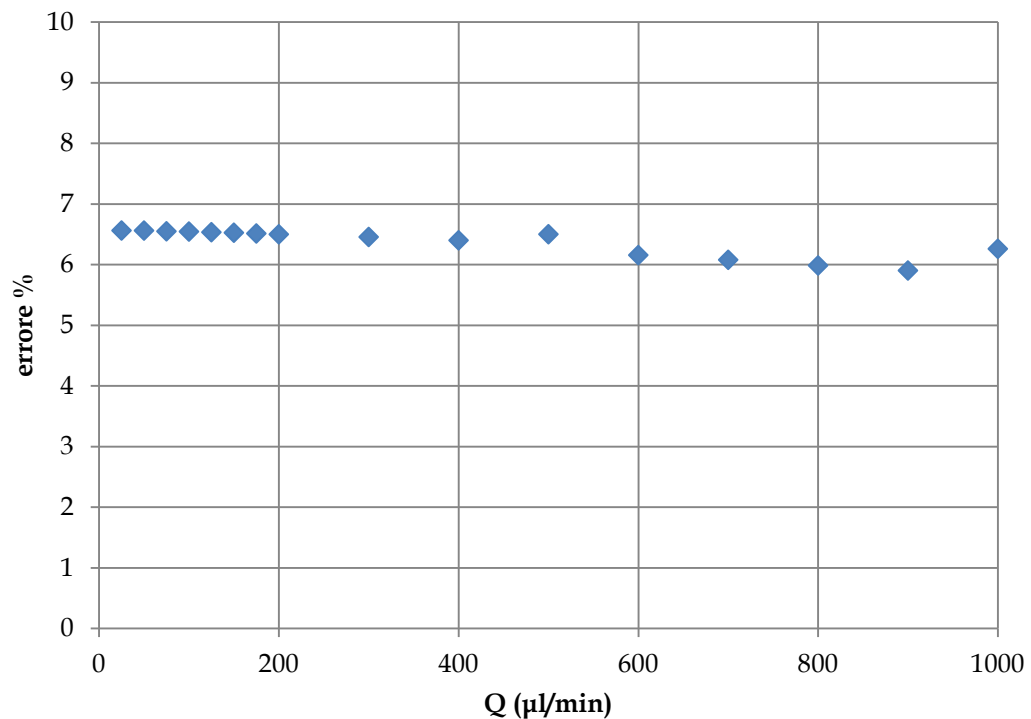


Figura 3.19: Errore percentuale introdotto dall'uso dei tubi di collegamento, al variare della portata in ingresso

Il sistema utilizzato per la prova sperimentale introduce perdite di carico, misurate dal sensore, sia distribuite (dovute alla lunghezza dei tubi e del canale), che concentrate

(dovute a restringimenti, gomiti, connessioni a T). Grazie al software *Matlab*, come già spiegato nel Paragrafo 2.2, è stato possibile calcolarle analiticamente e verificare quale dei due tipi di perdite fosse maggiormente influente sulla caduta di pressione. Nella Figura 3.20 sono mostrati gli andamenti della caduta di pressione dovuta alle perdite distribuite, alle perdite concentrate e la caduta di pressione totale: come si vede, l'ordine di grandezza delle perdite concentrate è largamente trascurabile rispetto a quello delle perdite distribuite, che contribuiscono alla caduta di pressione misurata quasi per il 100%.

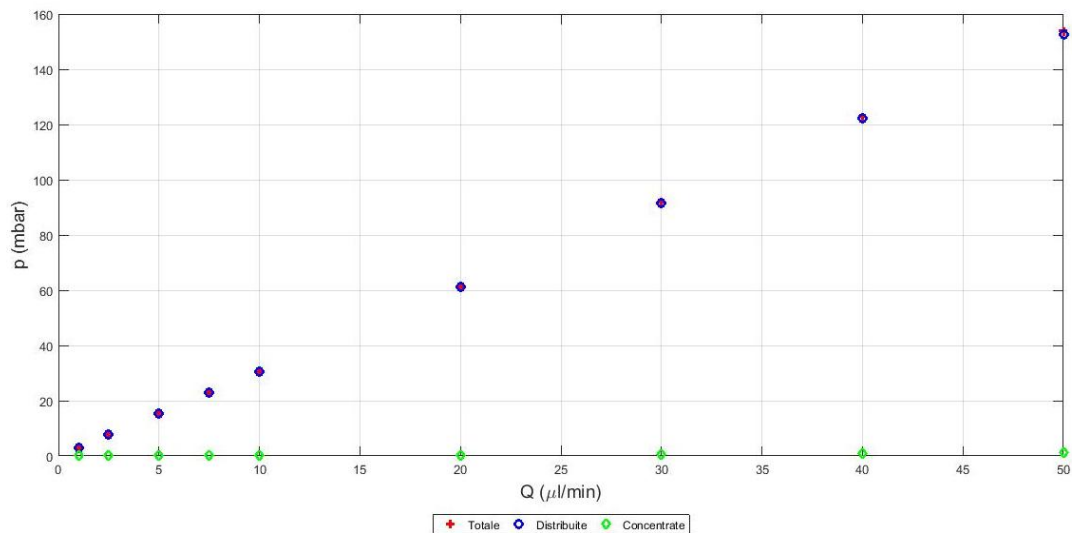


Figura 3.20: Confronto tra la caduta di pressione totale, dovuta alle perdite distribuite e concentrate, al variare della portata

Capitolo 4

Studio di un filtro micrometrico nel canale microfluidico

4.1. Descrizione e stampa del microchip con il filtro

In seguito allo studio del solo canale microfluidico, è stato inserito nell'inlet del canale un filtro con fori di dimensione di $200\ \mu\text{m}$. Il chip, analogamente a quello descritto nel capitolo 3, è stato progettato grazie all'ausilio dei software *Solidworks* e *Rhinoceros* (Figura 4.1 e Figura 4.2), ed è stato stampato in resina polimerica Spot HT mediante la tecnica della stereolitografia.

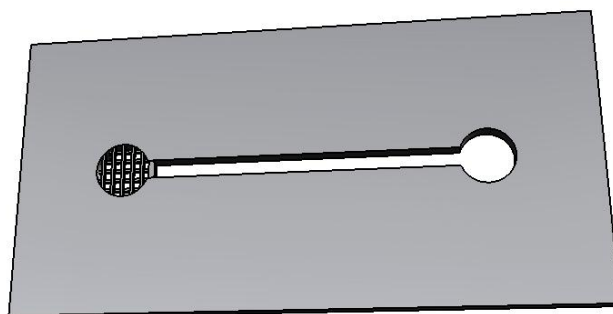


Figura 4.1: Chip con microcanale e filtro da $200\ \mu\text{m}$ all'inlet

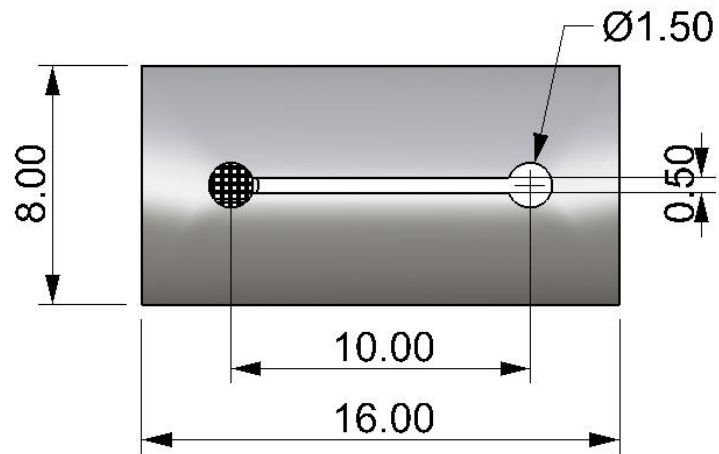


Figura 4.2: Vista superiore del chip con microcanale e filtro da 200 μm all'inlet, quote in mm

Il risultato della stampa 3D è illustrato in Figura 4.3 e Figura 4.4. Come si può notare, sono stati fabbricati due filtri con geometrie che si discostano da quella nominale, a seconda dei parametri di stampa impostati. In particolare, uno ha mantenuto le dimensioni progettuali dei fori, mentre l'altro ha subito una riduzione della luce dei moduli, risultando un filtro con fori di dimensione di 180 μm .

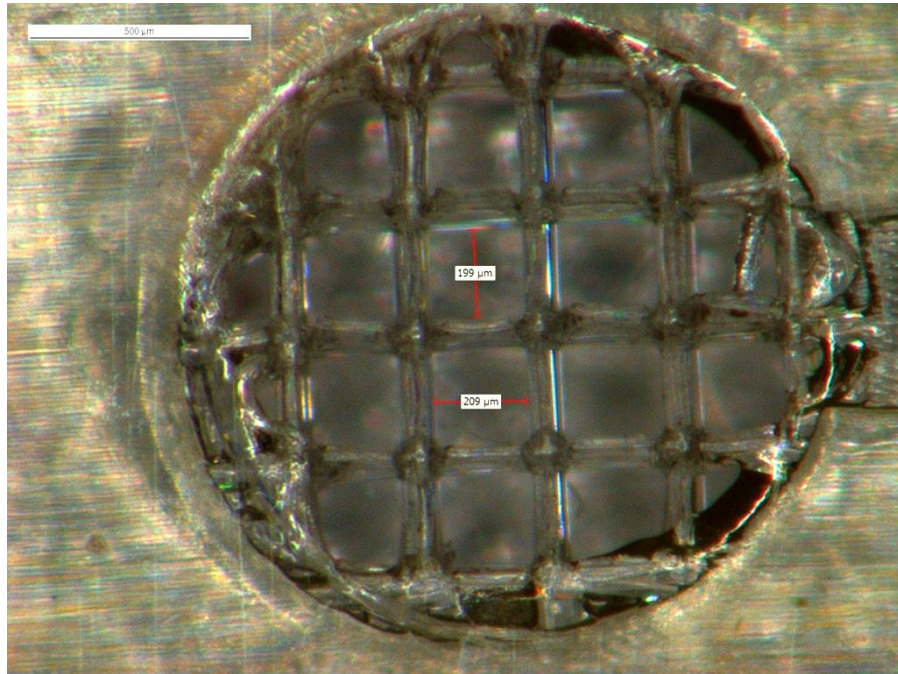


Figura 4.3: Inlet del canale microfluidico stampato 3D, filtro con pori da 200 µm

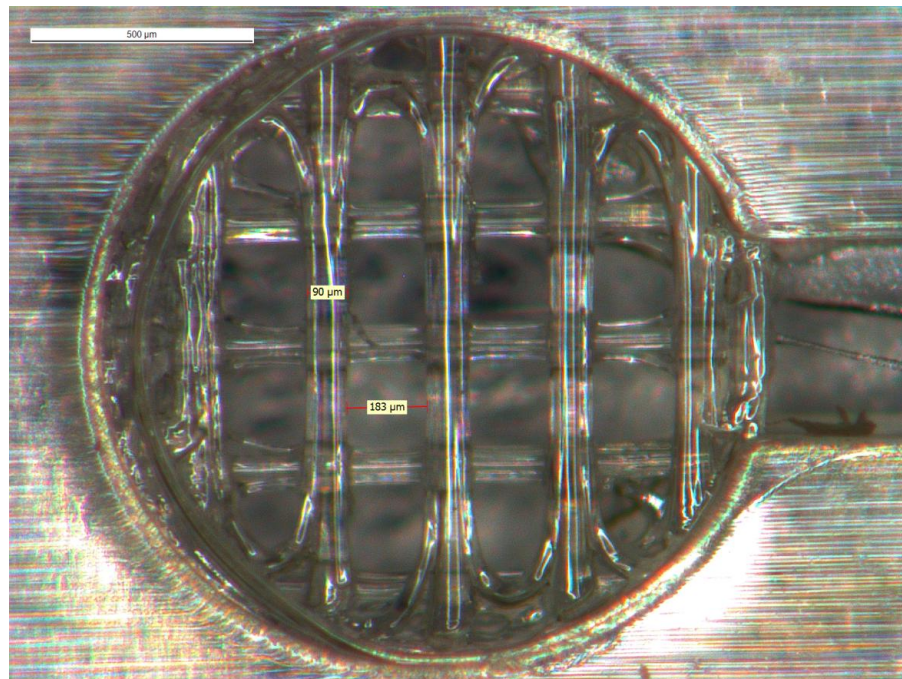


Figura 4.4: Inlet del canale microfluidico stampato 3D, filtro con pori da 180 µm

4.2. Descrizione dei tre modelli usati per l'analisi

Con l'introduzione di un filtro all'inlet del canale microfluidico, si è deciso di abbandonare la prova di calcolo analitico della caduta di pressione, per proseguire solamente con le misure sperimentali e con le simulazioni computazionali.

Le prove sperimentali si sono svolte in modo analogo a quanto descritto nei Paragrafi 2.2 e 3.2, mentre per le simulazioni numeriche si illustreranno i passaggi aggiuntivi svolti, collegati alla presenza del filtro.

4.2.1. La simulazione computazionale

La costruzione del modello, con l'inclusione dei tubi di collegamento, si è svolta in modo analogo a quanto descritto nei Paragrafi 2.2 e 3.2, con la sola differenza del cambio di geometria dovuto al filtro. In particolare, poiché nel modello creato è rappresentato il solo dominio fluido, per inserire nel modello il nuovo componente, è stata sottratta la geometria del filtro a quella del canale microfluidico, come illustrato in Figura 4.5 per un filtro con fori di dimensione di 200 μm . Si noti che in figura è stato reso invisibile il piatto di dominio fluido posto sopra il filtro, per rendere ben visibile la geometria dello stesso.

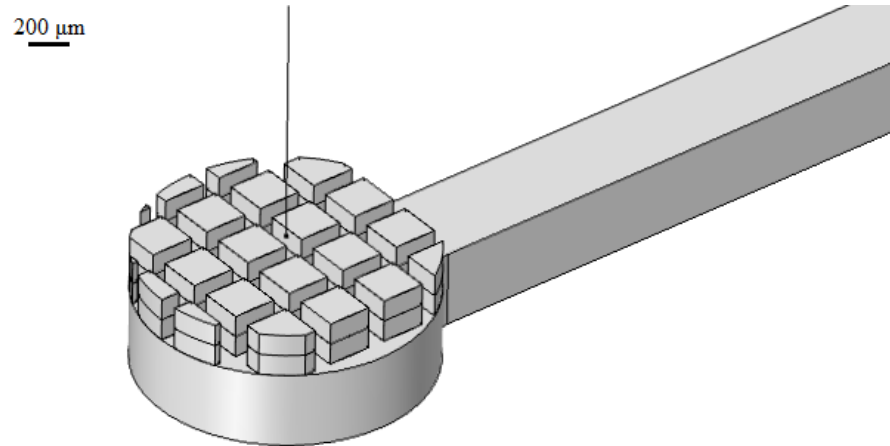


Figura 4.5: Modello geometrico dell'inlet con filtro da 200 µm

4.3. Risultati e confronto tra le prove

I risultati delle misure sperimentali, che mostrano l'andamento della pressione all'inlet del canale nel tempo, sono illustrati in Figura 4.6 per il filtro da 200 µm e in Figura 4.7 per il filtro da 180 µm; per ogni valore di portata posto in inlet è stato assunto come livello 0 (a pressione atmosferica) il primo valore di ogni registrazione per eliminare eventuali errori di offset del sensore. Il valore scelto per il confronto con il risultato della simulazione su Comsol è il valor medio della pressione a transitorio esaurito.

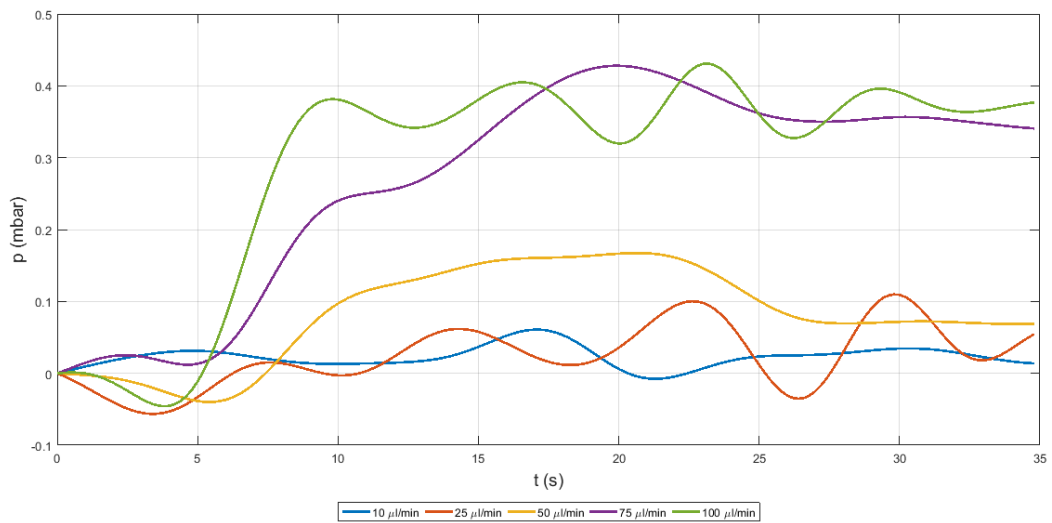


Figura 4.6: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da $200 \mu\text{m}$

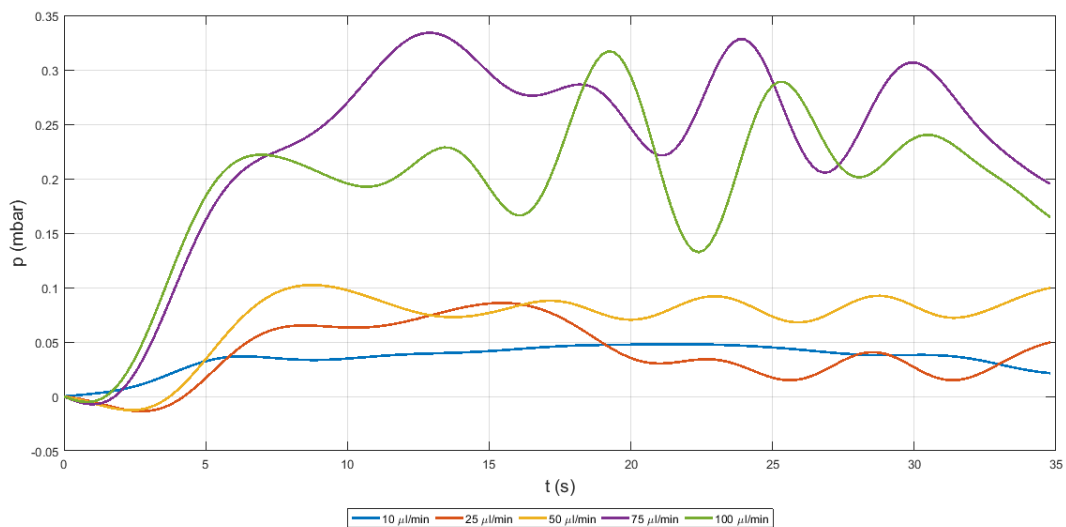


Figura 4.7: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da $180 \mu\text{m}$

La simulazione numerica svolta su Comsol ha permesso di conoscere l'andamento spaziale della pressione su tutta la geometria del canale, che ovviamente risulta il

medesimo per ogni valore di portata in ingresso e circa lo stesso per entrambi i filtri, a titolo di esempio in Figura 4.8, Figura 4.9 e Figura 4.10 è rappresentato per una portata in ingresso di $100 \mu\text{l}/\text{min}$ sul filtro con fori di $200 \mu\text{m}$. Il valore di pressione calcolato nella posizione del sensore è stato usato per il confronto con la misura sperimentale (come precedentemente specificato nel Paragrafo 3.4).

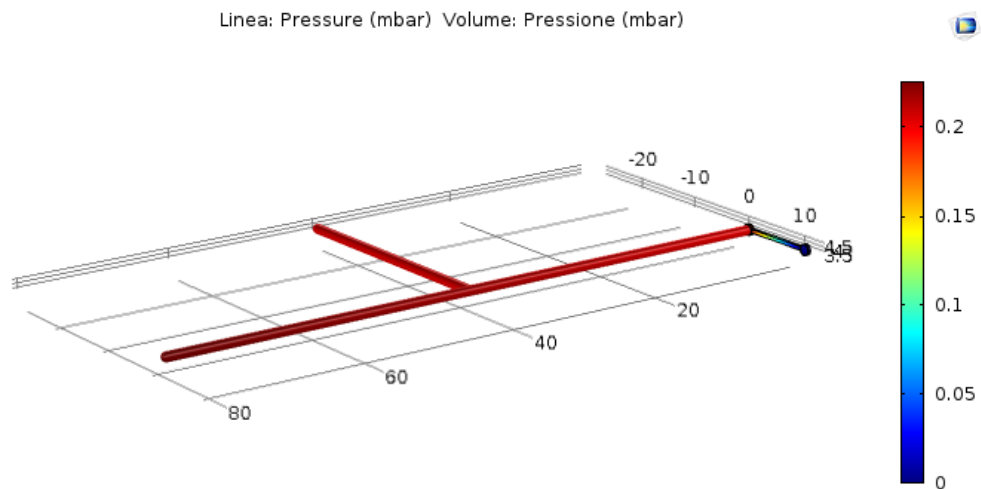


Figura 4.8: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $100 \mu\text{l}/\text{min}$, filtro da $200 \mu\text{m}$, quote in mm

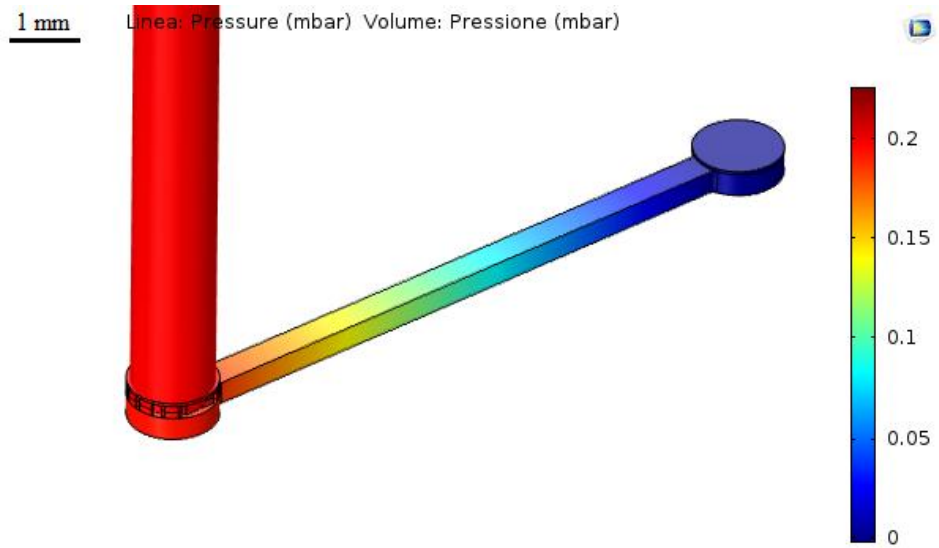


Figura 4.9: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $100 \mu\text{l}/\text{min}$, filtro da $200 \mu\text{m}$, zoom sul microcanale

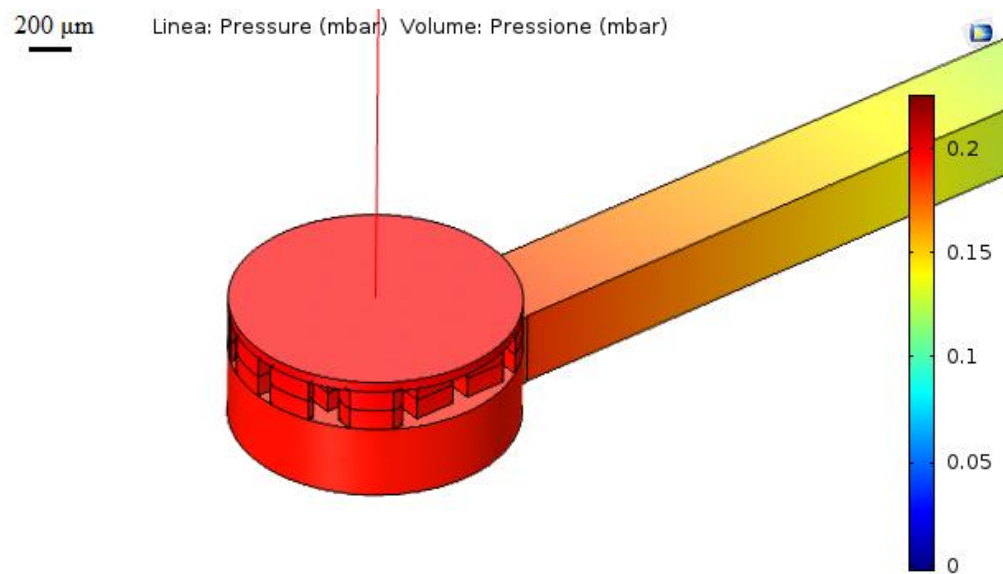


Figura 4.10: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $100 \mu\text{l}/\text{min}$, filtro da $200 \mu\text{m}$, zoom sull'inlet

I risultati per gli altri valori di portata sono visualizzati in Figura 4.11.

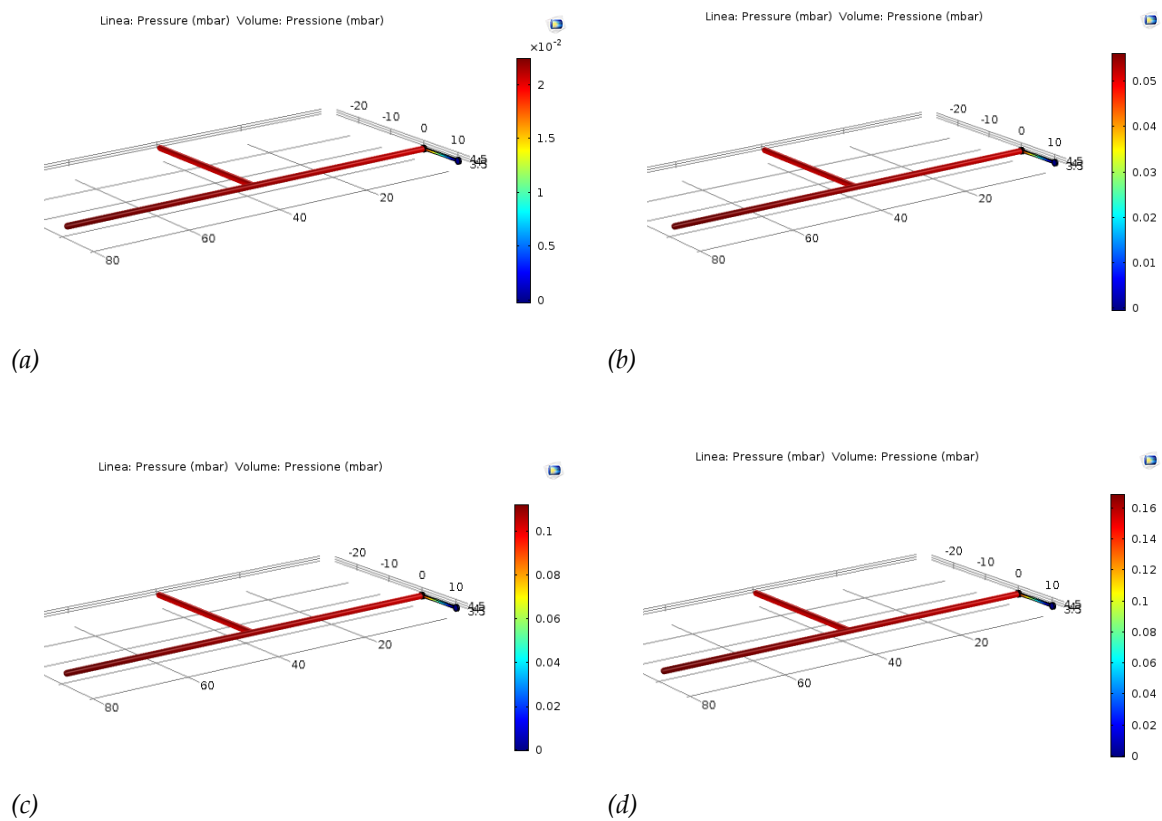


Figura 4.11: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$ (a), $25 \mu\text{l}/\text{min}$ (b), $50 \mu\text{l}/\text{min}$ (c), $75 \mu\text{l}/\text{min}$ (d), quote in mm

In Tabella 4.1 e Figura 4.12 sono riportati i valori di pressione ottenuti dalla prova sul filtro con fori da $200 \mu\text{m}$, in Tabella 4.2 e Figura 4.13 per il filtro con fori da $180 \mu\text{m}$.

Tabella 4.1: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 200 μm

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Caduta di pressione nel canale (mbar)	
	Simulazione numerica	Prova sperimentale
10	0.021	0.023
25	0.052	0.037
50	0.104	0.107
75	0.157	0.331
100	0.209	0.363

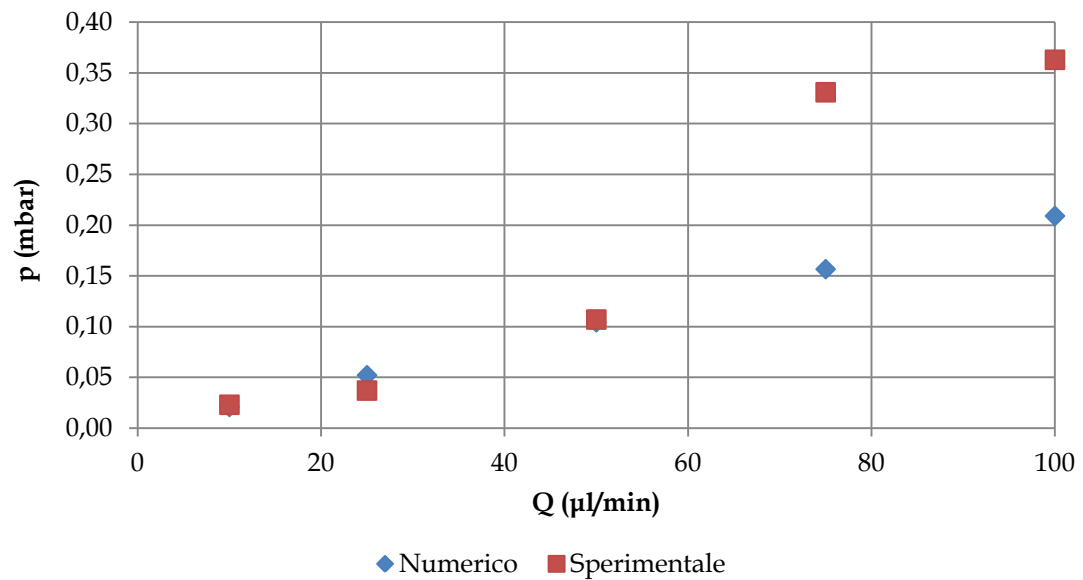


Figura 4.12: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 200 μm

Tabella 4.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 180 μm

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Caduta di pressione nel canale (mbar)	
	Simulazione numerica	Prova sperimentale
10	0.021	0.039
25	0.053	0.048
50	0.105	0.083
75	0.158	0.269
100	0.211	0.218

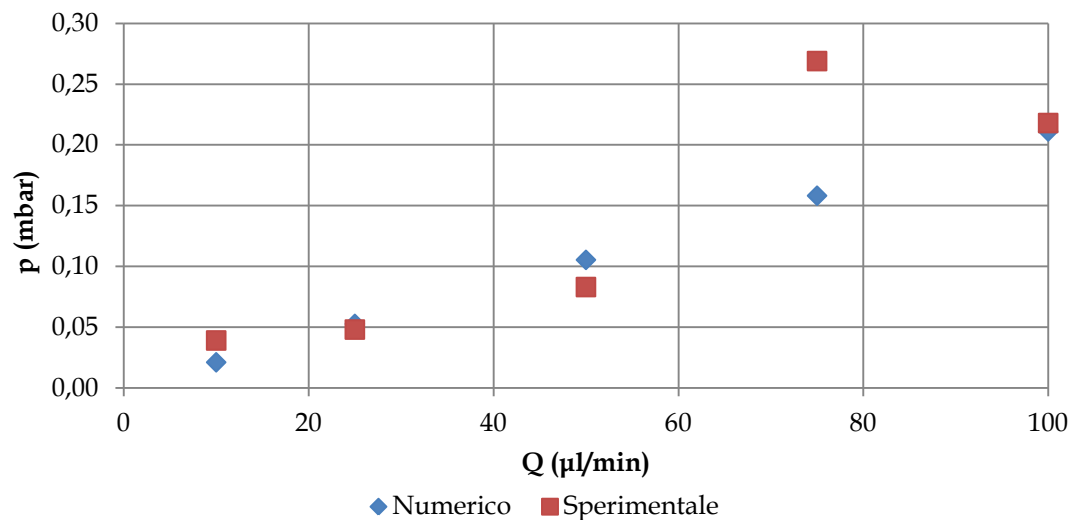


Figura 4.13: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro da 180 μm

Dai risultati sia della prova sperimentale sia della simulazione computazionale si nota che l'inserimento di un filtro nell'inlet del microcanale comporta una caduta di pressione aggiuntiva molto lieve, quasi trascurabile per le portate in gioco, probabilmente perché una luce passante di 200 μm o 180 μm è di dimensioni confrontabili rispetto al

microcanale, la cui lunghezza continua ad essere la causa principale della caduta di pressione registrata, in assenza di una forte diminuzione della sezione disponibile in corrispondenza del filtro.

In Tabella 4.3 e Tabella 4.4 sono riportati gli errori percentuali calcolati tra i risultati numerici e sperimentali ottenuti per entrambi i filtri.

Tabella 4.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro da 200 μm

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Errore percentuale (%)
10	9.4
25	29.0
50	2.5
75	52.7
100	42.4
Errore medio (%)	27.2

Tabella 4.4: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro da 180 μm

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Errore percentuale (%)
10	46.0
25	8.8
50	21.2
75	41.2
100	3.2
Errore medio (%)	24.1

L'errore medio riscontrato tra i dati sperimentali e quelli derivanti dal modello numerico è del 27.2% per il filtro da 200 μm e del 24.1% per quello da 180 μm . Tali valori sono vicini all'errore medio calcolato per il solo microcanale senza filtro, pertanto anche in questo caso il modello computazionale si considera validato ed utilizzabile per le future analisi.

Capitolo 5

Studio dell'occlusione del filtro

L'obiettivo del lavoro svolto è creare un modello che permetta di prevedere, tramite il valore di pressione registrato, il momento in cui il filtro rimanga occluso, a causa del passaggio di particelle rimaste intrappolate, e risulterà quindi non più efficace nella separazione.

Simulare la reale dinamica di occlusione del filtro è un'operazione molto complessa, pertanto si è scelto di semplificare il modello riconducendosi a due possibili tipologie di occlusione, e verificando che la modalità con cui il filtro si occlude progressivamente non influisca sull'incremento di pressione registrato dal sensore. In particolare, i due modelli studiati sono:

- Occlusione per restringimento graduale della luce dei fori;
- Occlusione completa di un foro per volta.

La prima modalità consiste nel diminuire gradualmente la dimensione dei fori del filtro, partendo da dimensioni del lato di un foro di 200 μm fino ad arrivare a 20 μm , a passi di 20 μm . L'affidabilità dei risultati ottenibili dalla simulazione computazionale con

questa tecnica è già stata assicurata nel capitolo 4, attraverso lo studio svolto sui due microchip con filtri rispettivamente da 200 μm e 180 μm di lato dei fori.

La seconda modalità, invece, prevede di chiudere completamente un foro alla volta, fino all'occlusione totale del filtro, ipotizzando particelle di dimensioni confrontabili a quelle dei fori. La validazione dei risultati ottenuti computazionalmente in questo caso è avvenuta eseguendo le misure sperimentali di pressione su due dispositivi stampati appositamente con alcuni fori ostruiti, e confrontando i risultati con quelli ottenuti dal corrispondente modello simulato, come illustrato nei paragrafi seguenti.

5.1. Descrizione e stampa del microchip con il filtro

In un filtro con fori da 200 μm di lato, posto all'inlet di un canale microfluidico con diametro 1.5 mm, si possono contare 16 fori aperti. I due chip stampati in 3D per le misure sperimentali per la validazione della simulazione di occlusione sono filtri con rispettivamente 10 e 4 fori aperti, scelti in modo che rappresentassero due casi sensibilmente diversi tra loro e rispetto all'uso di un filtro completamente aperto. L'inlet dei due microcanali è mostrato in Figura 5.1 e Figura 5.2.

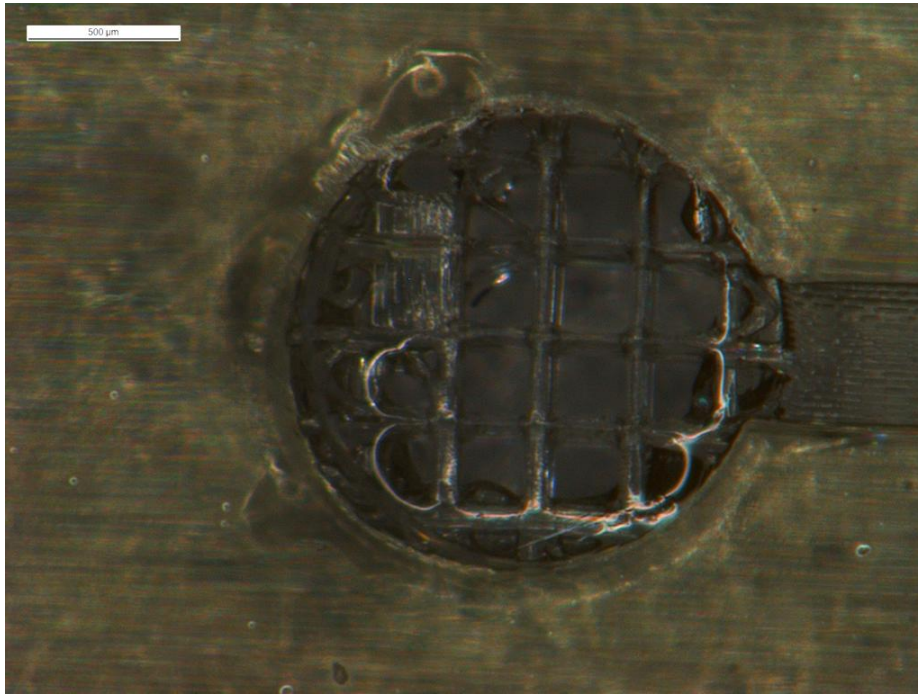


Figura 5.1: Filtro da 200 μm con 10 fori aperti

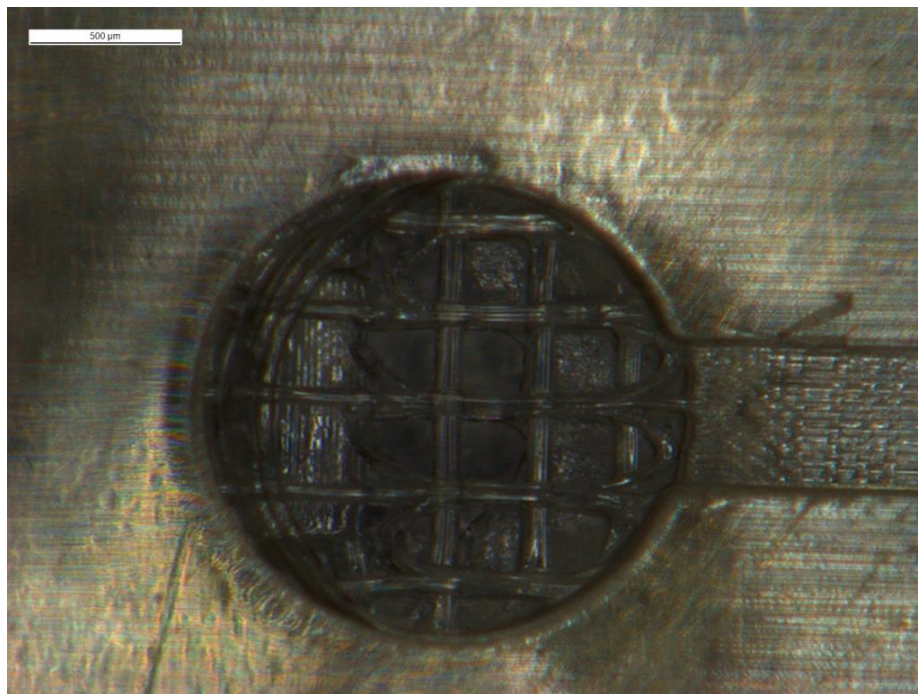


Figura 5.2: Filtro da 200 μm con 4 fori aperti

5.2. Svolgimento delle prove e confronto dei risultati

I principi seguiti per lo svolgimento delle prove, sia sperimentali sia computazionali, sono i medesimi già dichiarati per i casi precedenti illustrati nei capitoli 2,3,4. In particolare, in simulazione numerica su Comsol al dominio fluido sono state eliminate le zone appositamente ostruite nel filtro.

In Figura 5.3 e Figura 5.4 si mostrano i risultati delle misure sperimentali di pressione all'inlet del microcanale con un filtro che ha rispettivamente solo 10 e 4 fori aperti (sui 16 totali).

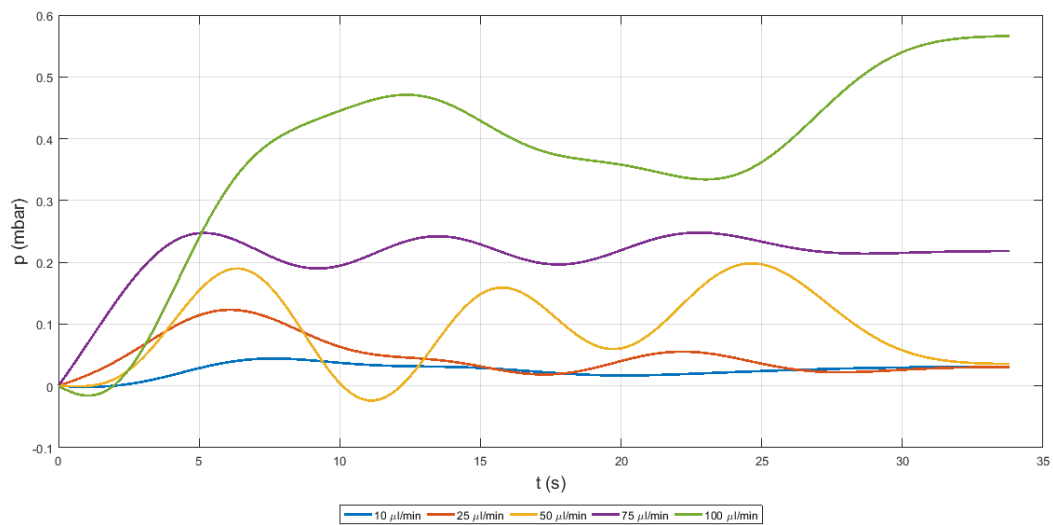


Figura 5.3: Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 200 μm con 10 fori aperti

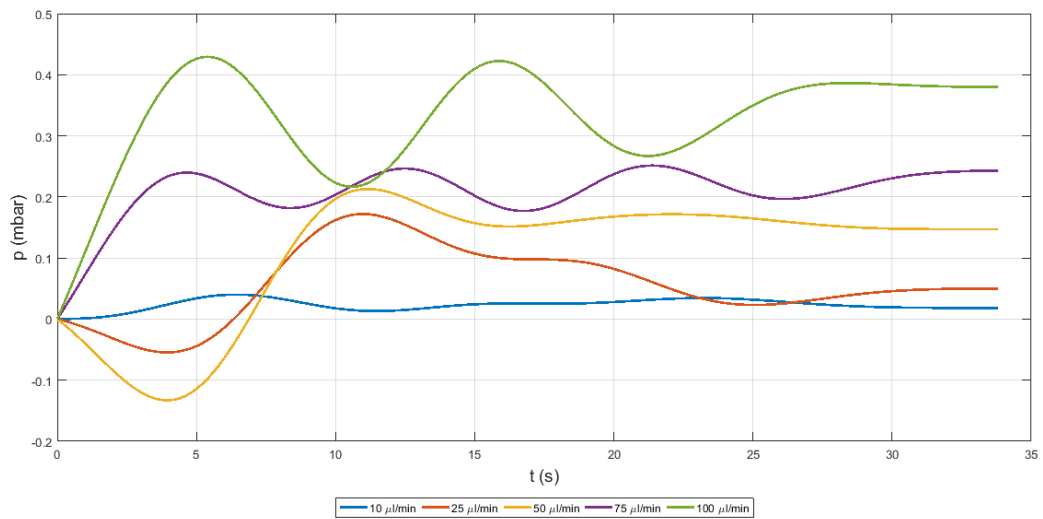


Figura 5.4 Andamento temporale della pressione all'inlet del microcanale, filtro da 200 µm con 4 fori aperti

In Figura 5.5, Figura 5.6 e Figura 5.7 sono illustrati invece gli andamenti della pressione risultanti dalla simulazione sul software Comsol Multiphysics, a titolo di esempio riportati per un filtro da 200 µm con 4 fori aperti per una portata in ingresso di 10 µl/min.

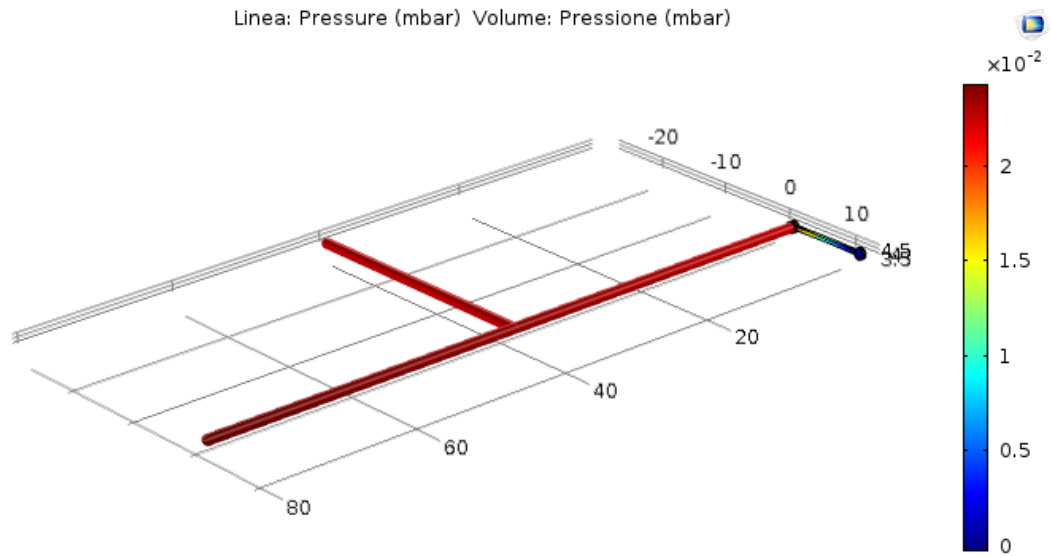


Figura 5.5: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$, filtro da $200 \mu\text{m}$ con 4 fori aperti, quote in mm

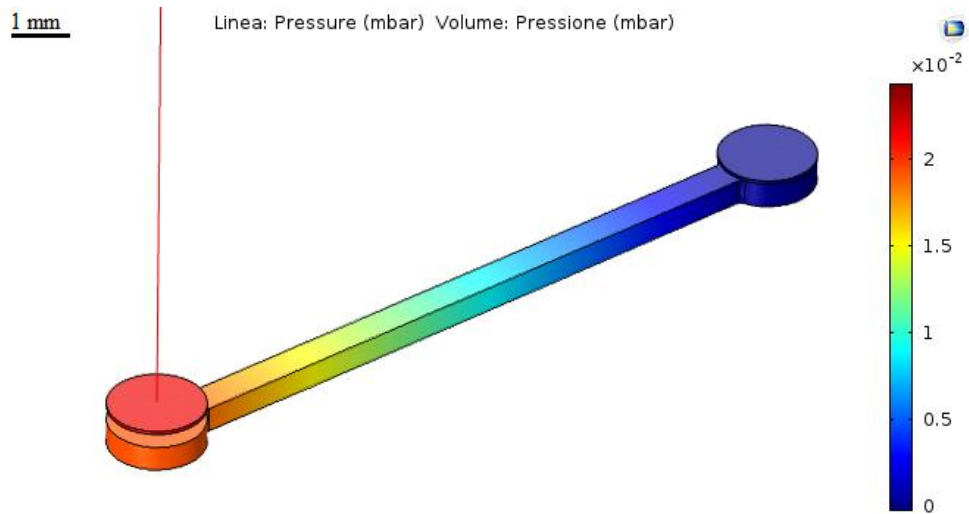


Figura 5.6: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$, filtro da $200 \mu\text{m}$ con 4 fori aperti, zoom sul microcanale

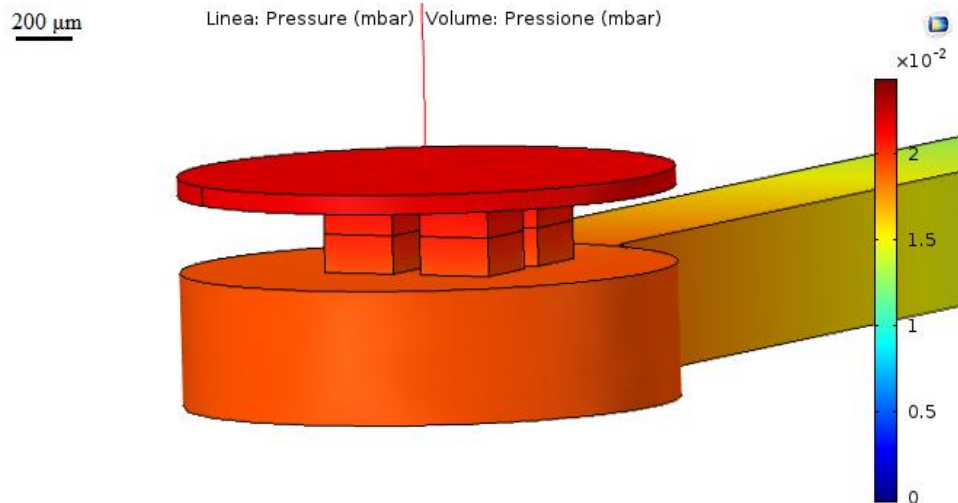


Figura 5.7: Pressione (mbar) ottenuta dalla simulazione Comsol, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, filtro da 200 μm con 4 fori aperti, zoom sull'inlet

In Tabella 5.1 e Figura 5.8 sono riportati i valori di pressione ottenuti dalla prova sul filtro con 10 fori aperti, in Tabella 5.2 e Figura 5.9 per il filtro 4 fori aperti.

Tabella 5.1: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 10 fori aperti

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Caduta di pressione nel canale (mbar)	
	Simulazione numerica	Prova sperimentale
10	0.021	0.028
25	0.052	0.042
50	0.105	0.096
75	0.157	0.219
100	0.209	0.431

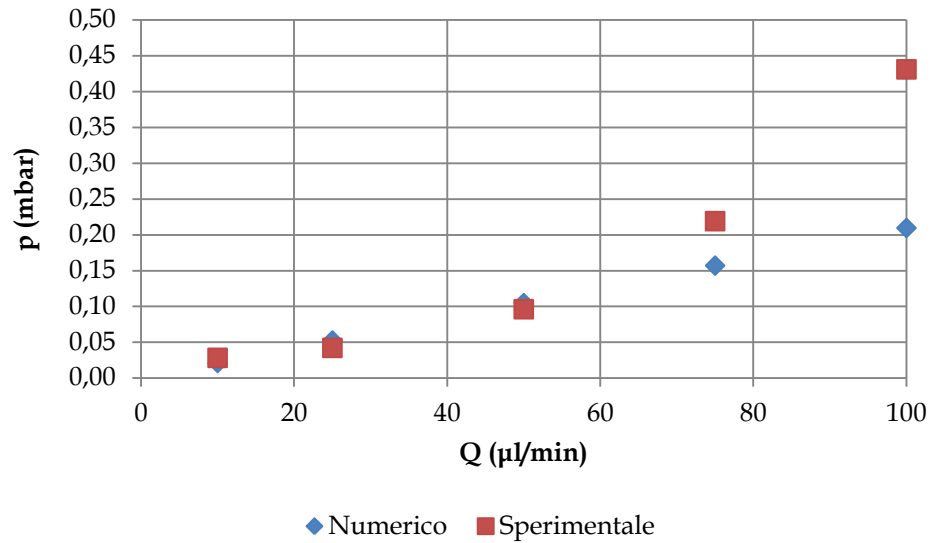


Figura 5.8: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 10 fori aperti

Tabella 5.2: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 4 fori aperti

Portata (µl/min)	Caduta di pressione nel canale (mbar)	
	Simulazione numerica	Prova sperimentale
10	0.022	0.025
25	0.055	0.078
50	0.109	0.158
75	0.164	0.217
100	0.219	0.337

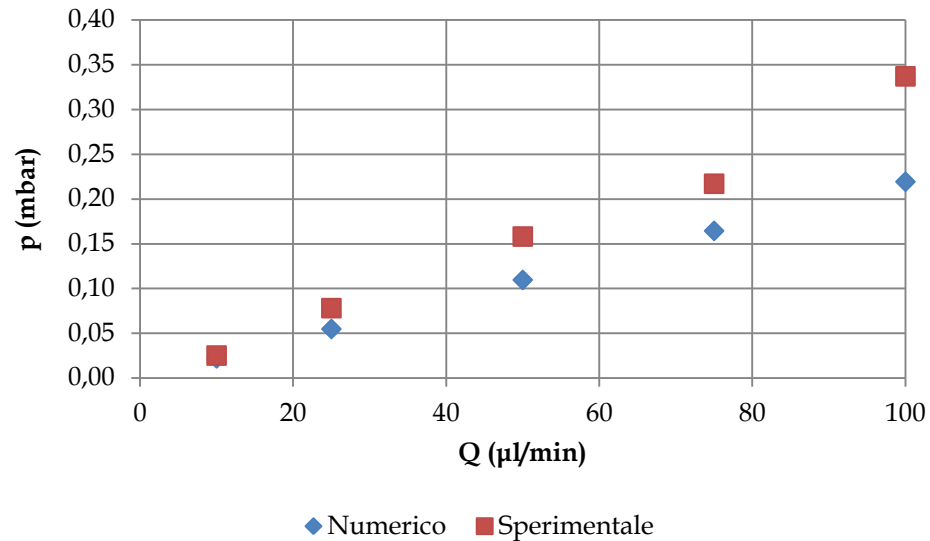


Figura 5.9: Confronto tra le pressioni ottenute con i tre diversi metodi, filtro con 4 fori aperti

Dai risultati sia della prova sperimentale sia della simulazione computazionale si nota che nonostante l'occlusione di 6 o 12 fori del filtro nell'inlet del microcanale, la caduta di pressione aggiuntiva rispetto alla presenza del solo filtro non è particolarmente ampia, sebbene si noti un cambiamento nell'andamento della pressione simulato su Comsol per il filtro con 4 fori aperti. Ciò probabilmente accade perché la luce passante è ancora di dimensioni confrontabili rispetto al microcanale, la cui lunghezza continua ad essere la causa principale della caduta di pressione registrata in assenza di una forte diminuzione della sezione disponibile in corrispondenza del filtro.

In Tabella 5.3 e Tabella 5.4 sono riportati gli errori percentuali calcolati tra i due risultati ottenuti per entrambi i filtri.

Tabella 5.3: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro con 10 fori aperti

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Errore percentuale (%)
10	25.4
25	19.6
50	8.1
75	28.4
100	51.4
Errore medio (%)	26.6

Tabella 5.4: Errore percentuale tra pressione nella prova sperimentale e nella simulazione computazionale, filtro con 4 fori aperti

Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Errore percentuale (%)
10	12.5
25	29.9
50	30.7
75	24.3
100	34.9
Errore medio (%)	26.5

L'errore medio riscontrato tra i dati sperimentali e quelli derivanti dal modello numerico è del 26,6% per il filtro con 10 fori aperti e del 26,5% per quello da 4 fori aperti. Tali valori sono vicini all'errore medio calcolato per i casi precedenti, pertanto anche in questo caso il modello computazionale si considera validato ed utilizzabile per le future analisi.

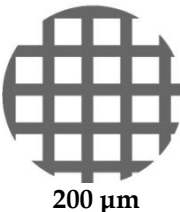
5.3. Simulazione della progressiva occlusione del filtro

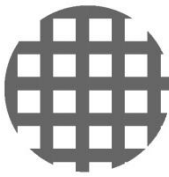



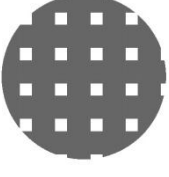
Validati sperimentalmente i risultati delle simulazioni computazionali riguardanti le diverse modalità di occlusione del filtro, si può procedere allo studio approfondito dell'occlusione del filtro utilizzando solamente la tecnica della simulazione numerica su Comsol Multiphysics. In particolare, si analizzeranno prima le due modalità di occlusione singolarmente, e poi verranno confrontati i due casi per trarre le conclusioni finali.

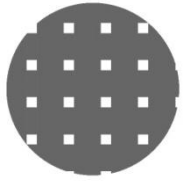
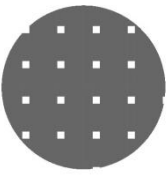
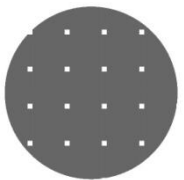
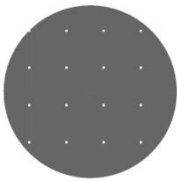
5.3.1. Restringimento graduale della luce dei fori

Il primo modello per simulare l'occlusione del filtro si basa sulla graduale diminuzione della luce dei fori. Sono stati pertanto disegnati 10 diversi filtri, ognuno con luce sempre minore, partendo da 200 μm di lato arrivando a 20 μm di lato a passi di 20 μm ; per ogni filtro sono state eseguite le simulazioni computazionali con le stesse condizioni già precedentemente applicate per i valori di portata in ingresso di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, 25 $\mu\text{l}/\text{min}$, 50 $\mu\text{l}/\text{min}$, 75 $\mu\text{l}/\text{min}$ e 100 $\mu\text{l}/\text{min}$. Per ogni simulazione svolta, sono stati registrati i valori di pressione nella posizione del sensore, a monte del filtro e a valle del filtro: i risultati sono riportati in Tabella 5.5.

Tabella 5.5: Pressione al sensore, a monte e a valle del filtro, per diverse dimensioni del filtro

	Portata ($\mu\text{l}/\text{min}$)	Pressioni (mbar)		
		Sensore	Monte filtro	Valle filtro
 200 μm	10	0.021	0.019	0.018
	25	0.052	0.048	0.046
	50	0.104	0.097	0.092
	75	0.155	0.146	0.138
	100	0.208	0.194	0.184

 180 μm	10	0.021	0.020	0.018
	25	0.052	0.049	0.046
	50	0.105	0.098	0.092
	75	0.157	0.147	0.138
	100	0.209	0.196	0.184
 160 μm	10	0.021	0.020	0.019
	25	0.053	0.050	0.046
	50	0.106	0.100	0.092
	75	0.159	0.149	0.139
	100	0.213	0.199	0.185
 140 μm	10	0.022	0.020	0.019
	25	0.054	0.051	0.046
	50	0.109	0.102	0.093
	75	0.163	0.153	0.139
	100	0.218	0.204	0.185
 120 μm	10	0.023	0.021	0.019
	25	0.056	0.053	0.046
	50	0.113	0.106	0.093
	75	0.170	0.160	0.139
	100	0.226	0.213	0.185
 100 μm	10	0.024	0.023	0.019
	25	0.061	0.057	0.046
	50	0.121	0.115	0.093
	75	0.182	0.172	0.139
	100	0.243	0.230	0.185

 80 μm	10	0.028	0.027	0.019
	25	0.070	0.067	0.046
	50	0.141	0.134	0.092
	75	0.211	0.201	0.139
	100	0.282	0.269	0.185
 60 μm	10	0.040	0.038	0.019
	25	0.099	0.096	0.046
	50	0.199	0.192	0.092
	75	0.299	0.289	0.139
	100	0.399	0.385	0.185
 40 μm	10	0.076	0.075	0.019
	25	0.190	0.187	0.046
	50	0.381	0.375	0.093
	75	0.574	0.564	0.139
	100	0.768	0.755	0.185
 20 μm	10	0.488	0.487	0.019
	25	1.227	1.223	0.046
	50	2.472	2.465	0.092
	75	3.736	3.726	0.139
	100	5.020	5.007	0.185

La prima analisi si concentra sull'andamento della pressione registrato nella posizione del sensore, per le diverse dimensioni dei fori del filtro, al variare della portata in ingresso. In Figura 5.10 si può notare come la pressione aumenti fortemente soltanto per una consistente diminuzione della luce di passaggio del filtro; per evidenziare meglio le minori differenze tra le pressioni con il filtro con luce dei fori maggiore, si riporta anche la Figura 5.11, dettaglio della precedente, per valori di portata solo fino a 25 $\mu\text{l}/\text{min}$. I valori in legenda si riferiscono alla dimensione della luce del filtro.

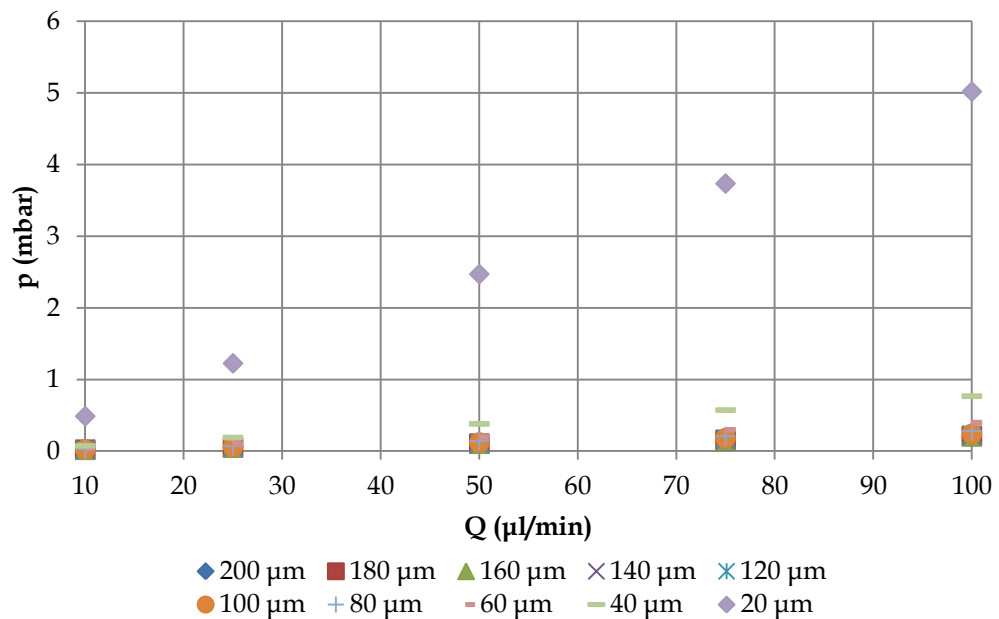


Figura 5.10: Andamento della pressione sentita dal sensore al variare della portata in ingresso, per diverse dimensioni del filtro

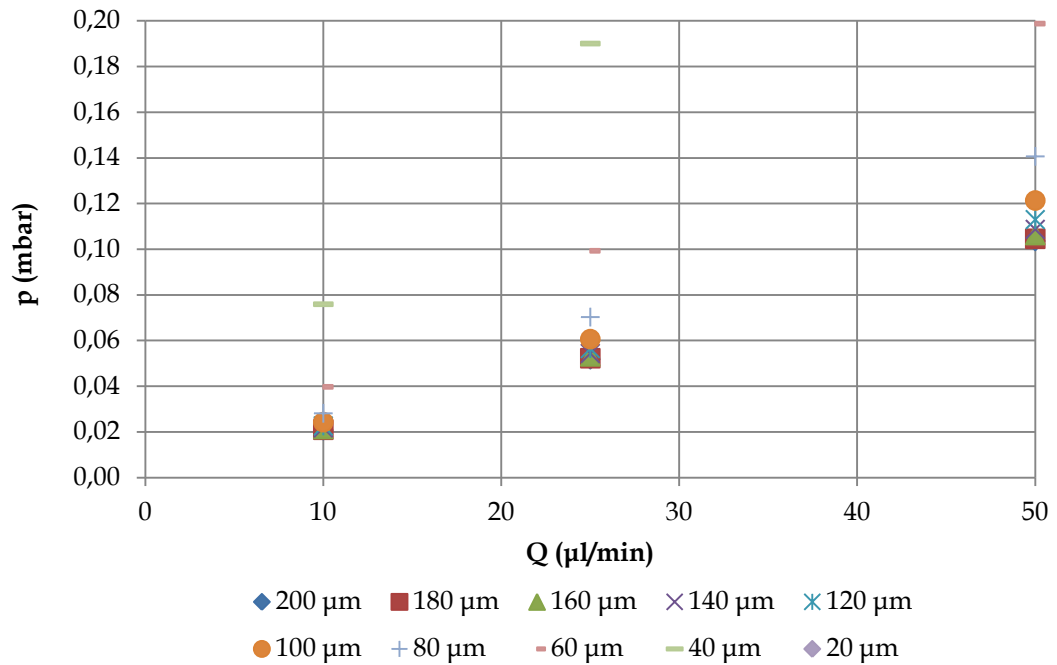


Figura 5.11: Andamento della pressione sentita dal sensore al variare della portata in ingresso, per diverse dimensioni del filtro, dettaglio per portate inferiori a 25 µl/min

In Figura 5.12 e Figura 5.13 sono visualizzate rispettivamente la pressione a monte e a valle del filtro al variare della dimensione dei fori dello stesso, per diversi livelli di portate in ingresso. Come atteso, si riscontra che, per diversi livelli di portata, la pressione a monte del filtro aumenta al diminuire della luce dei pori del filtro (proporzionalmente alla pressione sentita dal sensore), mentre la pressione a valle del filtro rimane pressoché costante al diminuire della taglia dei pori, a pari portata. Ciò significa che per un dato valore di portata in ingresso, il microcanale darà sempre lo stesso contributo alla caduta di pressione, e un'eventuale differenza sarà dovuta solamente ad un cambiamento avvenuto a livello del filtro.

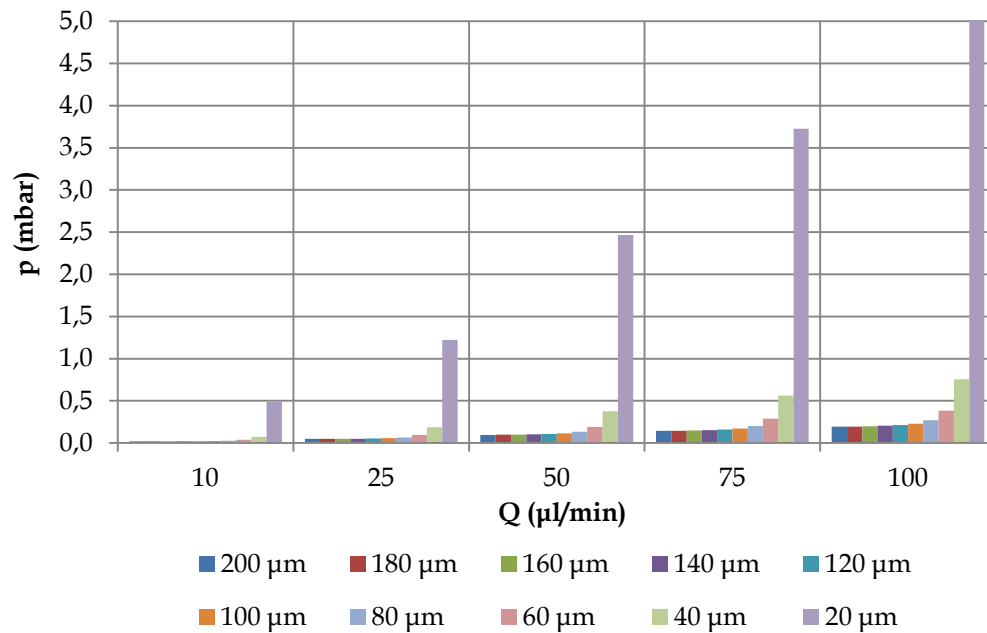


Figura 5.12: Pressione a monte del filtro al variare della luce del filtro, per diversi livelli di portata

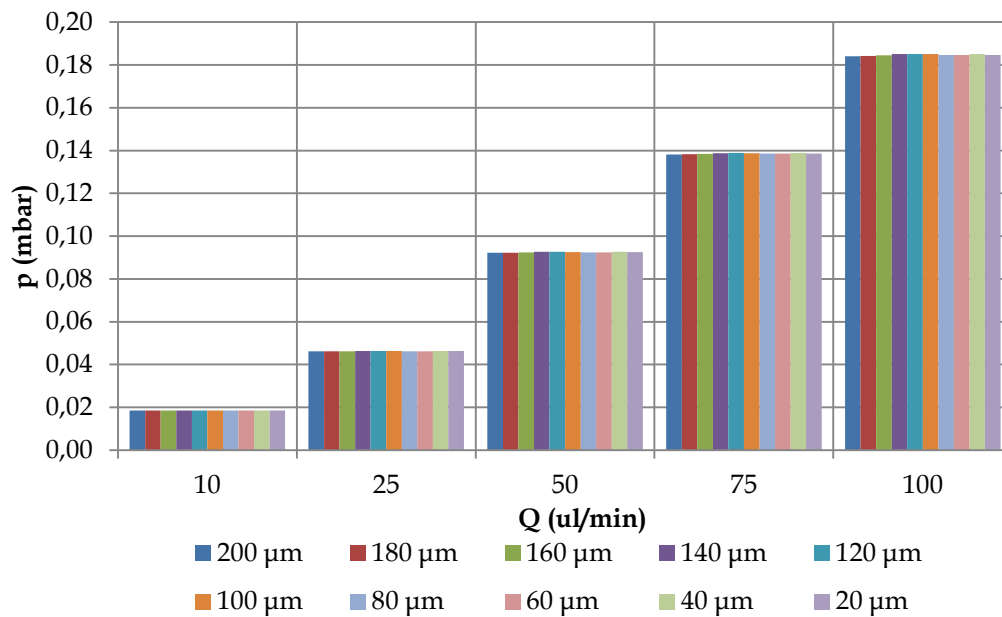


Figura 5.13: Pressione a valle del filtro al variare della luce del filtro, per diversi livelli di portata

Si osservi ora la differenza tra pressione a monte e a valle del filtro, rappresentata al variare della luce di passaggio del filtro per diversi livelli di portata in ingresso, sia in termini assoluti (Figura 5.14) sia in termini percentuali rispetto al valore della pressione a monte del filtro (Figura 5.15).

Ovviamente il valore di caduta di pressione nel filtro è sensibilmente diverso in termini assoluti al variare della portata e dell'area occlusa, ma, come si vede, esso risulta percentualmente confrontabile a parità di portata all'aumentare dell'occlusione (Figura 5.16): ciò permette di generalizzare il risultato per qualsiasi livello di portata in ingresso. Infatti, il valore di portata a cui si sta lavorando risulta ininfluenza ai fini di comprendere quale sia la caduta di pressione percentuale rispetto a quella a monte del filtro, pertanto un determinato livello di occlusione comporterà sempre lo stesso aumento di pressione percentuale a qualsiasi portata tra 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ e 100 $\mu\text{l}/\text{min}$.

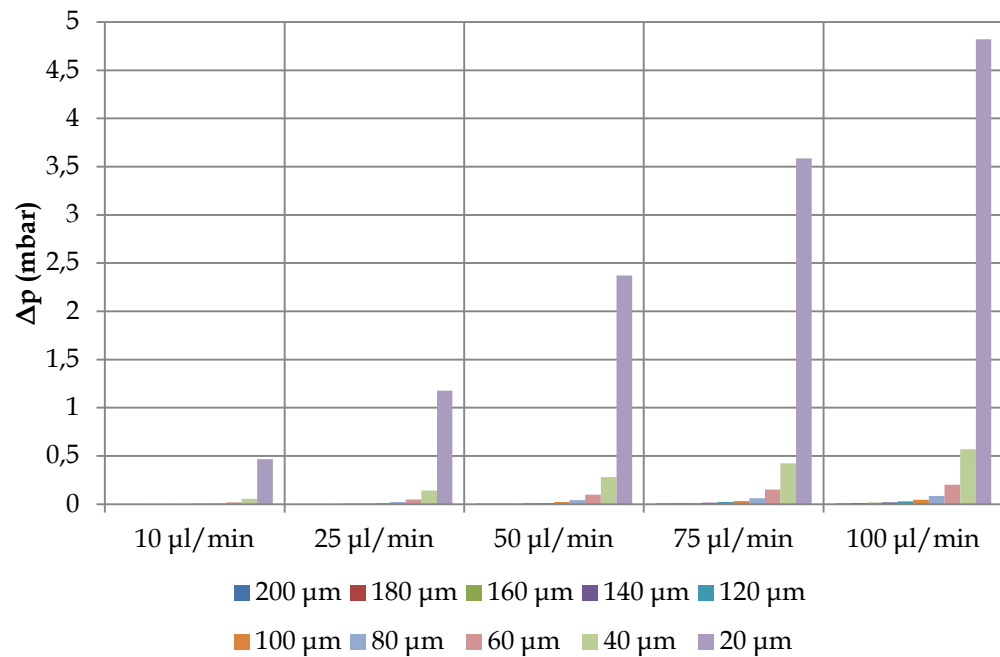


Figura 5.14: Differenza tra pressione a monte e valle del filtro, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione

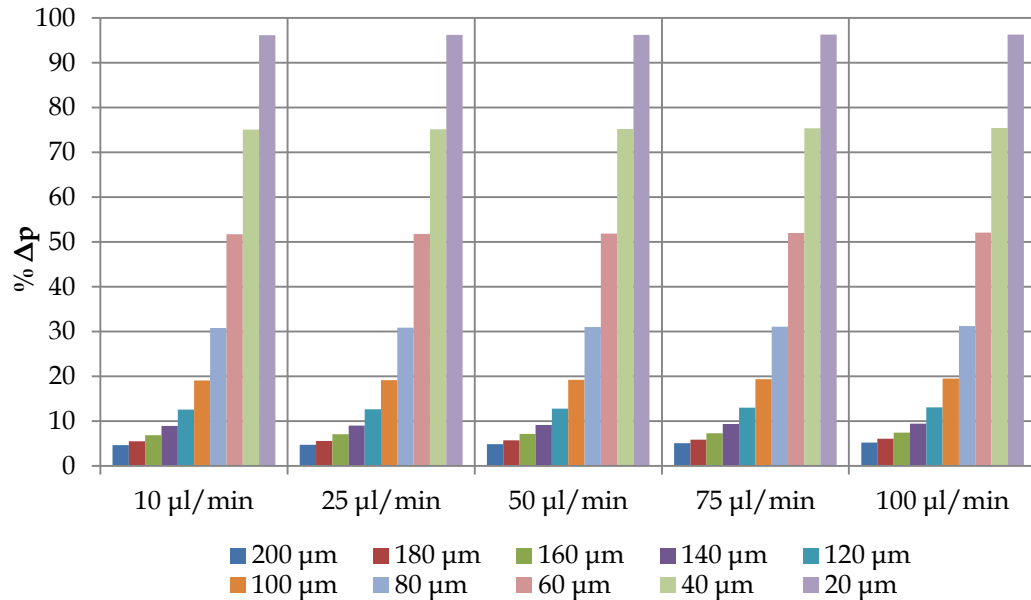


Figura 5.15: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione

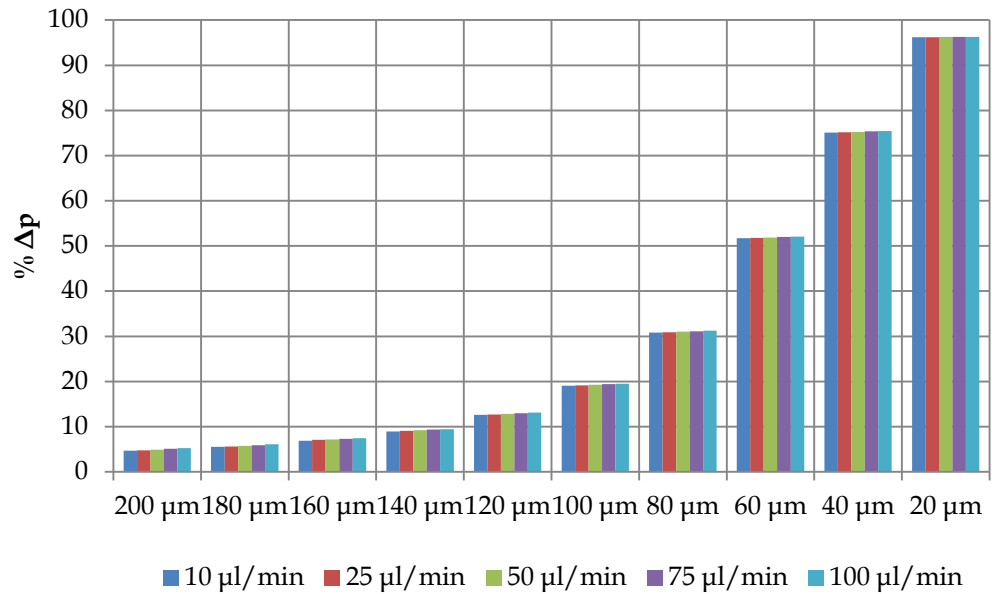


Figura 5.16: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di occlusione, all'aumentare della portata in ingresso

In Figura 5.17 è mostrata la differenza percentuale tra la pressione sentita dal sensore e la pressione a monte del filtro, cioè la caduta di pressione dovuta esclusivamente al contributo dei tubi di collegamento. Si nota che i due valori risultano sempre più confrontabili all'aumentare dell'occlusione del filtro (l'errore tra le due passa da più del 6% a meno dell'1%), pertanto si può assumere che per filtri con fori di dimensione minore la pressione registrata dal sensore sarà quasi esattamente quella sentita a monte del filtro, indipendentemente dall'impostazione del setup sperimentale. Inoltre, si osserva che l'errore percentuale rimane costante per tutte le portate in ingresso.

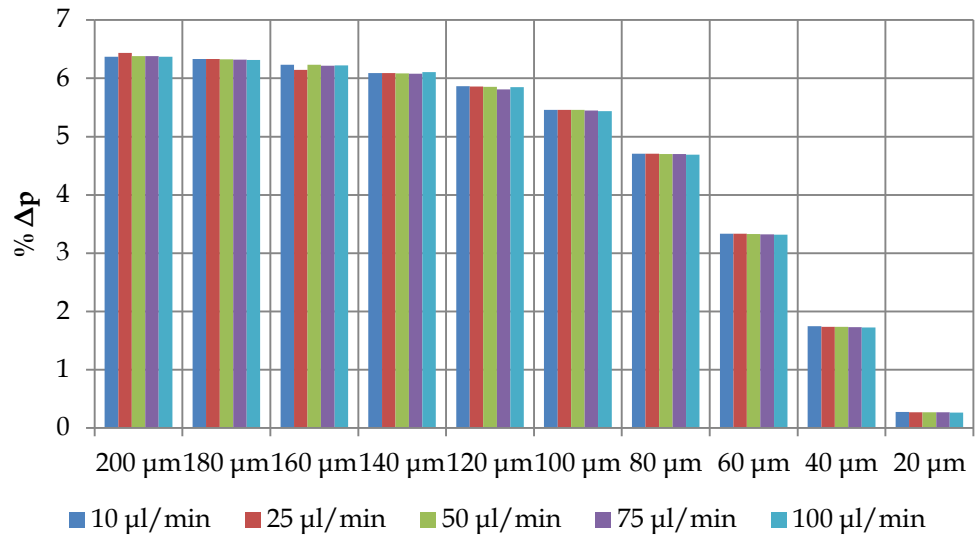


Figura 5.17: Differenza percentuale tra pressione sentita dal sensore e pressione a monte del filtro, per diverse dimensioni del filtro al variare della portata

In Figura 5.18 viene illustrato l'andamento della pressione registrato nella posizione del sensore, per la portata di 10 μl/min a titolo di esempio. Come si nota dal grafico, la pressione non subisce grosse variazioni nei primi stadi della riduzione di luce, ma per dimensioni di filtri di 20 μm e 40 μm l'aumento è tangibile.

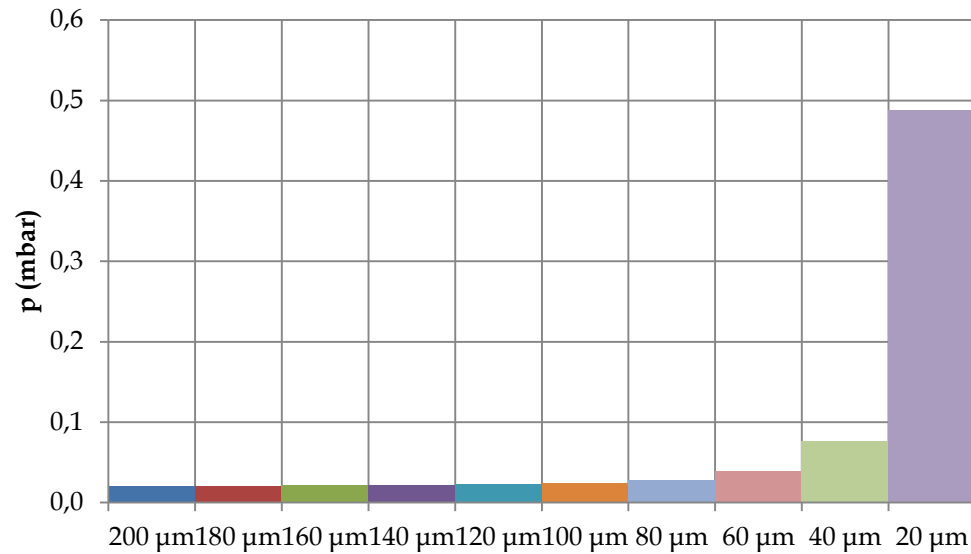


Figura 5.18: Pressione al sensore per una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$, al diminuire delle dimensioni del filtro

In Figura 5.9 si illustra l'aumento percentuale della pressione registrato nella posizione del sensore rispetto al valore iniziale (quello registrato per un filtro con fori da $200 \mu\text{m}$), per tutte le portate impostate in ingresso. Come si nota dal grafico, l'aumento percentuale non dipende dal valore di portata, pertanto il risultato è generalizzabile per ogni portata in ingresso. Esattamente come già discusso per il grafico precedente, la pressione non subisce grosse variazioni nei primi stadi della riduzione di luce, ma per dimensioni di filtri di $20 \mu\text{m}$ e $40 \mu\text{m}$ l'aumento è tangibile e supera il 100% del valore iniziale della pressione sentita dal sensore. Per visualizzare meglio il graduale cambiamento per filtri con fori di dimensione maggiore si riporta la Figura 5.20, dettaglio della precedente, che illustra percentuali di aumento di pressione sotto il 100% del valore iniziale. In particolare, si osserva che solo per filtri più piccoli di $80 \mu\text{m}$ l'aumento percentuale supera l'errore del sensore utilizzato.

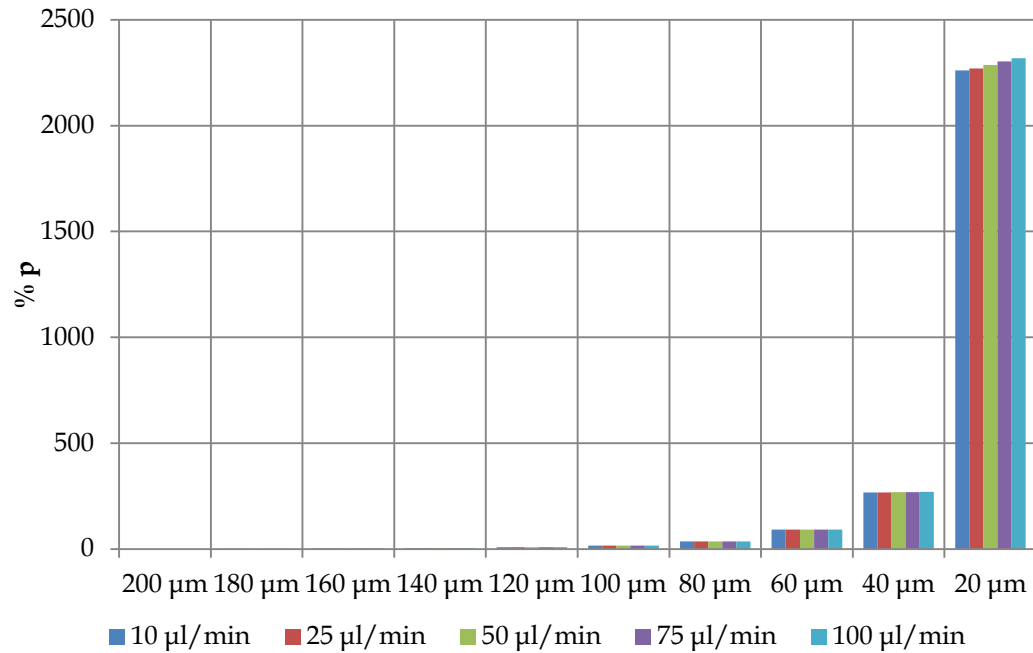


Figura 5.19: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 µl/min, al diminuire delle dimensioni del filtro

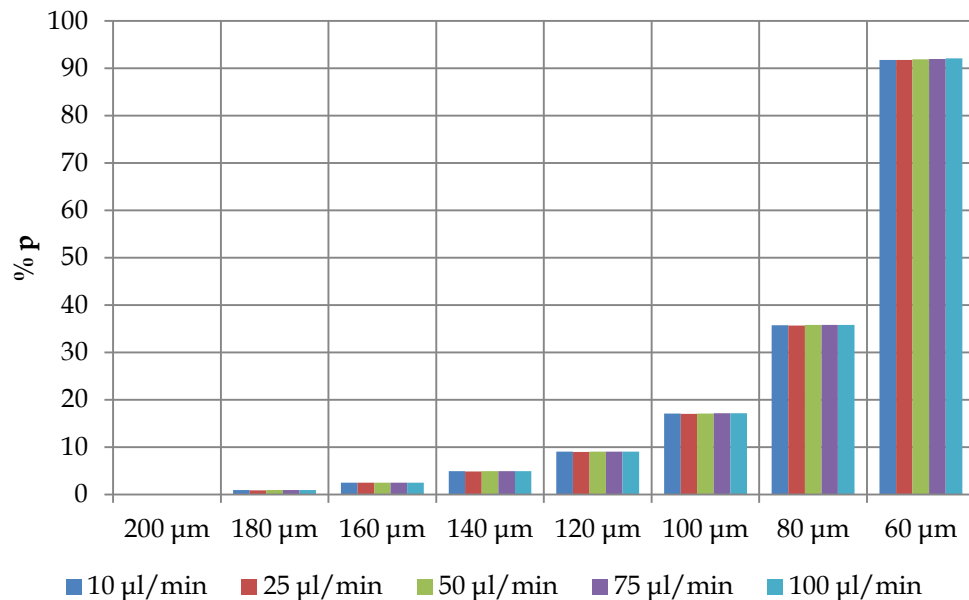


Figura 5.20: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 µl/min, al diminuire delle dimensioni del filtro, dettaglio per le percentuali sotto al 100%

5.3.2. *Occlusione completa di un foro per volta*

Il secondo modello di occlusione si basa sull'ostruzione di interi fori uno per volta, partendo dai 16 fori liberi fino ad arrivare al filtro completamente occluso. Le analisi sono state svolte per un filtro di partenza con lato di un foro di 180 μm . Constatato che il valore di portata in ingresso non influisce sugli andamenti percentuali della pressione, le analisi sono state svolte come esempio solamente per i valori di portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ e 100 $\mu\text{l}/\text{min}$. Nei grafici seguenti i valori in legenda si riferiscono al numero di fori ostruiti.

In Figura 5.21 e Figura 5.22 sono visualizzate rispettivamente la pressione a monte e a valle del filtro al variare della dimensione dei fori dello stesso, per diversi livelli di portate in ingresso. Come atteso, esattamente come per il modello precedente, si riscontra che, per diversi livelli di portata, la pressione a monte del filtro aumenta all'aumentare del numero di fori occlusi, mentre la pressione a valle del filtro rimane pressoché costante al diminuire dello stesso parametro, a pari portata. Ciò significa che, per un dato valore di portata in ingresso, il microcanale darà sempre lo stesso contributo alla caduta di pressione, e un'eventuale differenza sarà dovuta solamente ad un cambiamento avvenuto a livello del filtro.

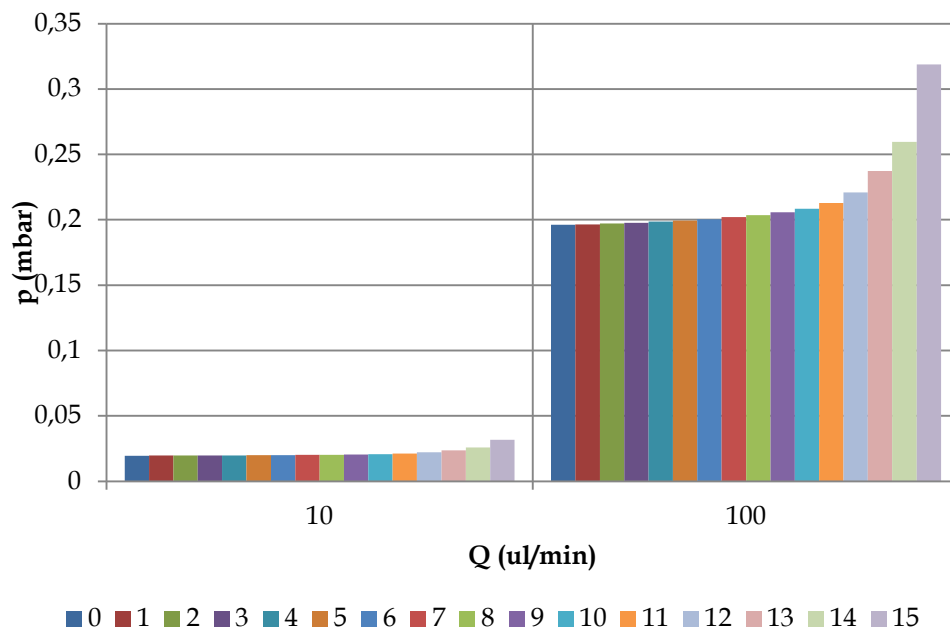


Figura 5.21: Pressione a monte del filtro al variare del numero di fori ostruiti, per diversi livelli di portata

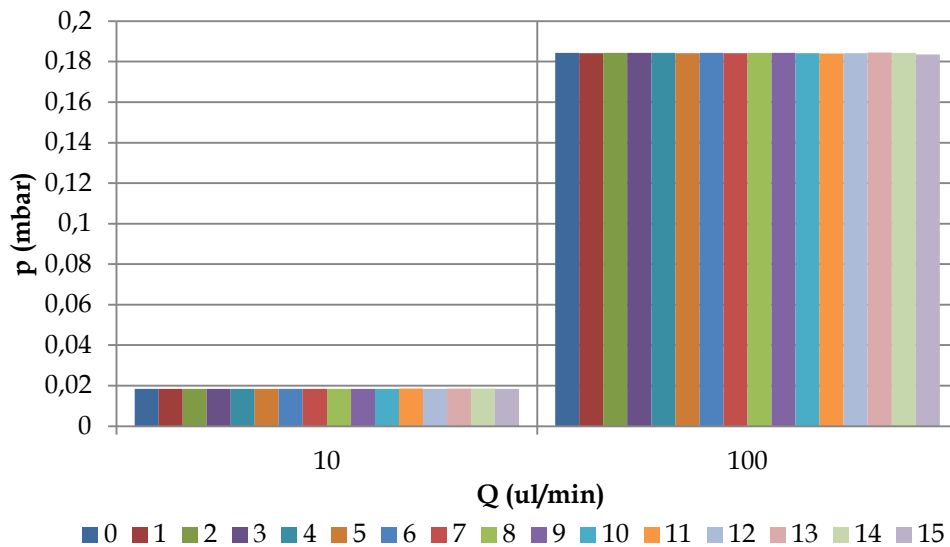


Figura 5.22: Pressione a valle del filtro al variare del numero di fori ostruiti, per diversi livelli di portata

In Figura 5.23 è mostrata la differenza tra pressione a monte e a valle del filtro, rappresentata al variare del numero di fori ostruiti in termini percentuali rispetto al valore della pressione a monte del filtro. Come prevedibile, l'andamento di caduta di pressione nel filtro risulta percentualmente confrontabile a pari livello di portata all'aumentare dell'occlusione: ciò permette di generalizzare il risultato per qualsiasi livello di portata in ingresso.

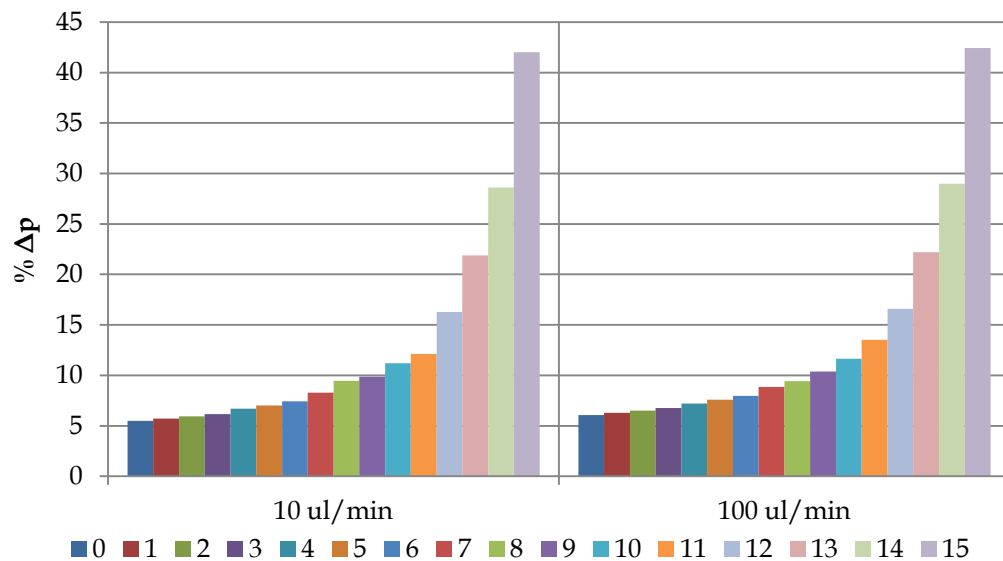


Figura 5.23: Differenza percentuale tra pressione a monte e valle del filtro rispetto la pressione a monte, per diversi livelli di portata, all'aumentare dell'occlusione

In Figura 5.24 si illustra l'andamento della pressione registrato nella posizione del sensore, per la portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ a titolo di esempio. Come si nota dal grafico, la pressione non subisce grosse variazioni nei primi stadi di ostruzione del filtro, ma

l'aumento diventa tangibile solo nel momento in cui quasi la totalità dei fori è stata ostruita.

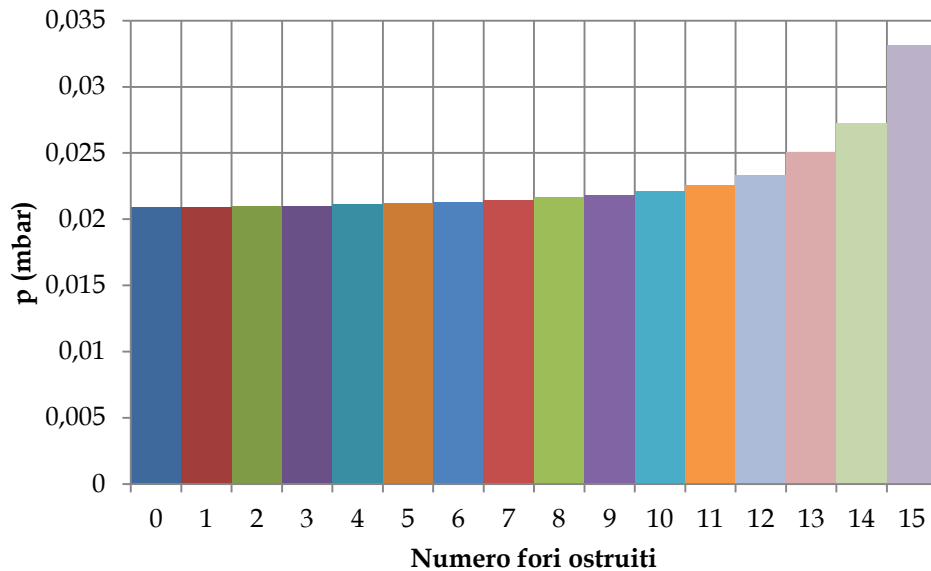


Figura 5.24: Pressione al sensore per una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$, all'aumentare del numero di fori ostruiti

Come già ampiamente dimostrato, la portata in ingresso non influisce sull'aumento percentuale della pressione, pertanto in Figura 5.25 si illustra solo il caso di una portata di $10 \mu\text{l}/\text{min}$. In particolare, si nota come l'incremento di pressione rispetto al valore iniziale sia tangibile solo per un numero di fori ostruiti maggiore a 13 sui 16 totali; ciò accade probabilmente perché il filtro di partenza scelto ha una luce di passaggio troppo grande rispetto alle dimensioni del microcanale, per cui per un numero non abbastanza ampio di fori ostruiti la sezione di passaggio complessiva è ancora sufficiente a non causare un brusco aumento di pressione registrata al sensore, che probabilmente sarebbe maggiore con un filtro di partenza con fori di dimensione molto inferiore.

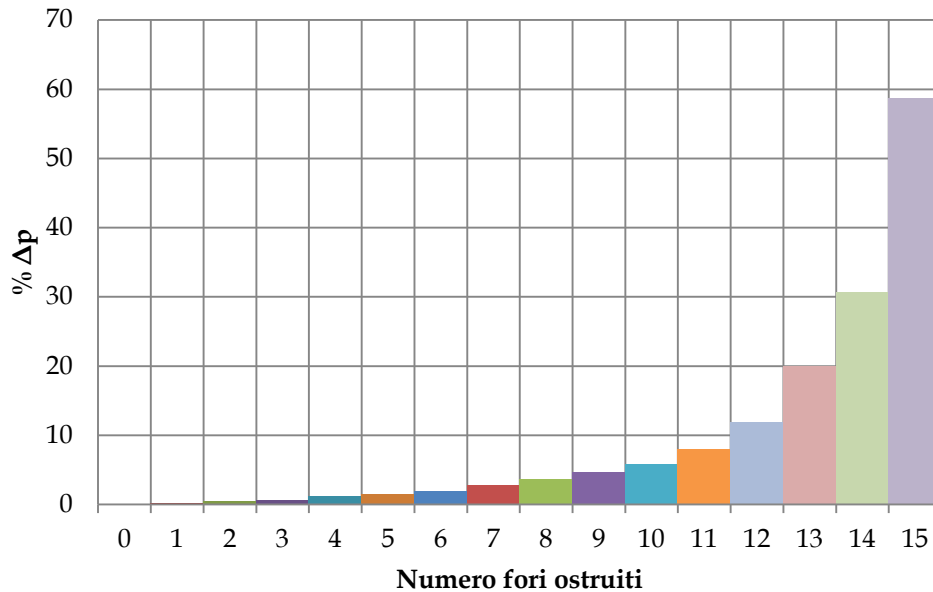


Figura 5.25 Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, all'aumentare del numero di fori ostruiti

5.3.3. Confronto tra i due modelli di occlusione

Analizzati dettagliatamente i due differenti modelli di occlusione del filtro, si vuole verificare se la modalità di occlusione influisca o meno sull'aumento della pressione, per comprendere se i due modelli diano risultati simili ed eventualmente quale dei due sia più significativo ai nostri scopi. Il grafico in Figura 5.26 mostra, per una portata di 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ scelta come esempio, l'andamento della pressione sentita dal sensore all'aumentare dell'occlusione dell'area di passaggio per i due diversi modelli. Purtroppo, nel caso dell'ostruzione di un foro alla volta è impossibile simulare un'area di passaggio libera inferiore al 5%, poiché per far sì che avvenga la simulazione almeno uno dei 16 fori deve essere aperto, mentre sfruttando la tecnica della riduzione della dimensione del filtro è possibile esplorare condizioni con aree di passaggio inferiori. Tuttavia, come ben

illustrato in Figura 5.27, dettaglio della precedente per area libera superiore al 5%, i due andamenti risultano confrontabili tra di loro: si può assumere che almeno per una occlusione inferiore al 95% dell'area di passaggio disponibile, inizialmente le due modalità di ostruzione sono sovrapponibili, pertanto entrambe ugualmente valide.

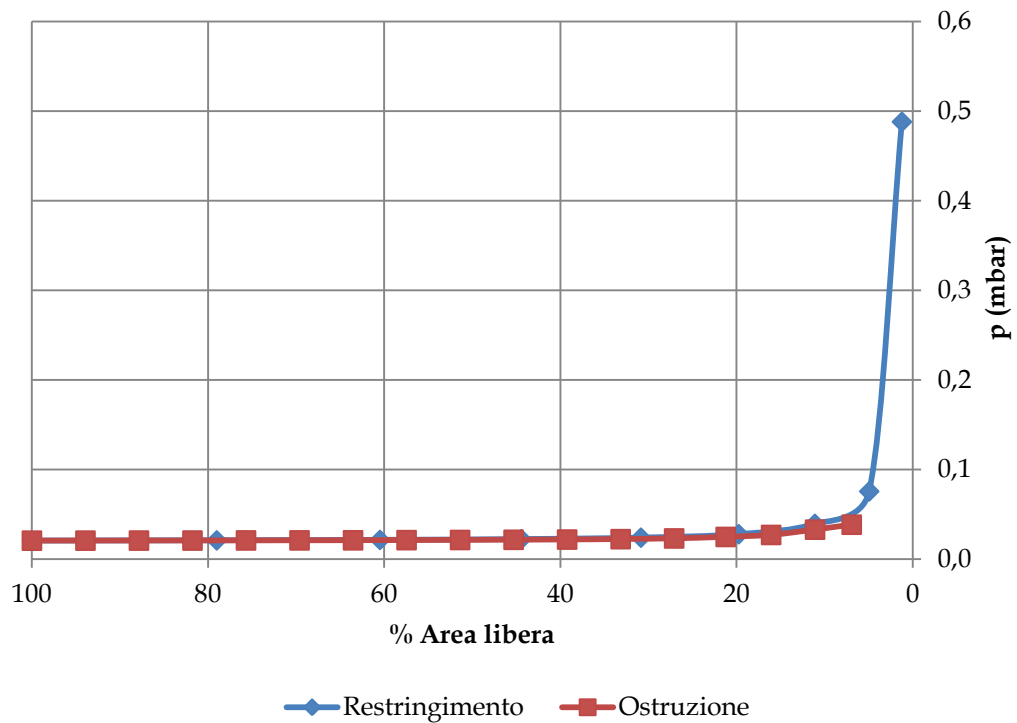


Figura 5.26: Pressione al sensore al diminuire della luce del filtro, per due modalità di occlusione

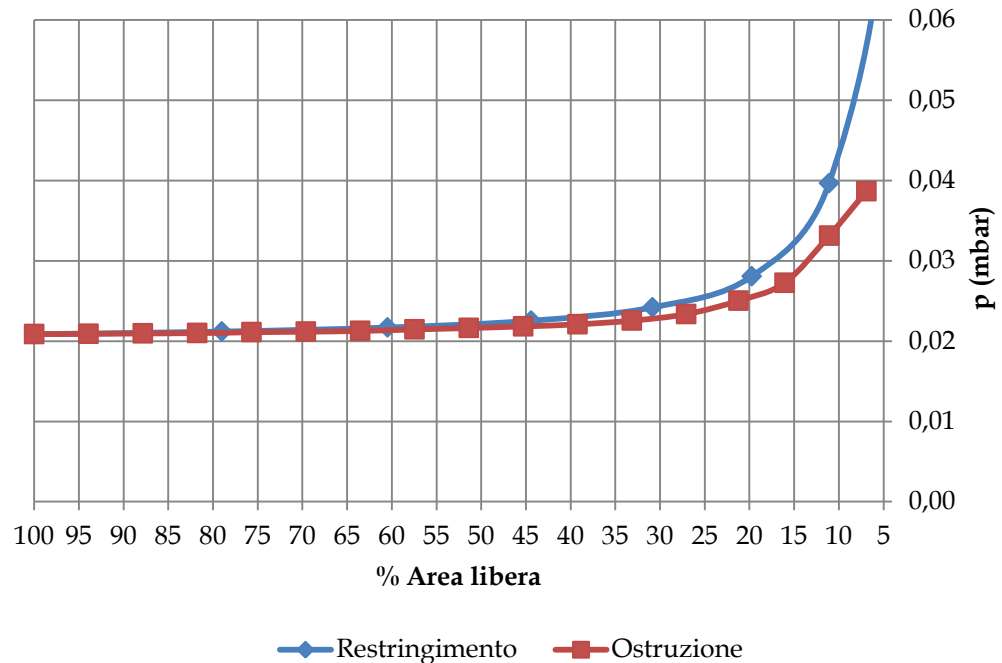


Figura 5.27: Pressione al sensore al diminuire della luce del filtro, per due modalità di occlusione, zoom per luce maggiore del 5%

5.4. Previsione dell'occlusione del filtro

Lo studio portato avanti grazie alla simulazione computazionale permette all'utente di capire il momento in cui il filtro si è otturato a causa della presenza delle particelle rimaste incastrate tra le maglie. In particolare, avendo dimostrato che il valore di portata in ingresso non influenza l'aumento percentuale di pressione rispetto al valore iniziale registrato nel momento in cui il filtro è completamente libero, il grafico in Figura 5.28 si può considerare adatto e generalizzabile per qualsiasi portata utilizzata.

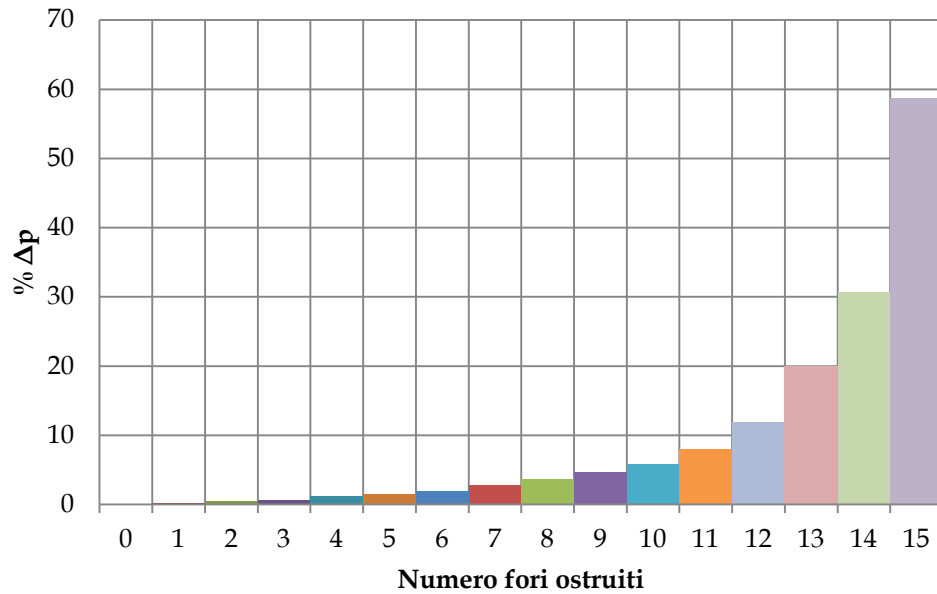


Figura 5.28: Aumento percentuale di pressione al sensore rispetto a quella iniziale, all'aumentare del numero di fori ostruiti

Durante il funzionamento del filtro, monitorando l'andamento della pressione all'inlet del dispositivo tramite un sensore, esattamente come eseguito nelle misure sperimentali effettuate, è possibile conoscere il numero di fori ostruiti e quindi prevedere il momento in cui il filtro non sarà più funzionante per la separazione di particelle tramite un semplice algoritmo, che in futuro potrebbe essere implementato per avere un riscontro a video *real time*. L'algoritmo per conoscere il livello di occlusione del filtro deve registrare il valore della pressione misurato con il filtro completamente libero, che corrisponde alla caduta di pressione dovuta al solo dispositivo contenente filtro e microcanale. Per ogni valore di pressione misurato durante lo svolgimento della prova, l'algoritmo deve eseguire un semplice calcolo, il rapporto tra la differenza tra il valore presente $p(i)$ e quello iniziale $p(1)$ rispetto al valore iniziale (Equazione 5.1)

$$\text{aumento \% di pressione} = \frac{p(i) - p(1)}{p(1)}$$

Per limitare l'effetto di disturbi ed eventuali oscillazioni sulla misura, il calcolo percentuale si potrebbe effettuare non sui singoli valori registrati ma sulla media di essi in un intervallo temporale di 1 s (la frequenza di campionamento è di 5 campioni al secondo).

Quando l'aumento di pressione risulta superiore al 30%, l'utente sa che 14 fori su 16 sono ostruiti, quando l'aumento corrisponde ad oltre il 50% il numero di fori ostruiti è 15 su 16, pertanto il filtro non è più efficiente nella separazione di particelle e l'utente può interrompere il funzionamento del dispositivo per raccogliere le particelle divise e preparare il filtro per un nuovo eventuale utilizzo.

Conclusioni

L'obiettivo del lavoro svolto per la tesi era creare un modello in grado di conoscere lo stato di occlusione di un filtro *dead end* per via delle particelle rimaste intrappolate tra le maglie e prevedere quindi il momento in cui il dispositivo microfluidico smetterà di funzionare in modo efficace.

Per realizzare il modello di occlusione attraverso la simulazione computazionale sul software *Comsol Multiphysics 5.1*, per prima cosa si è deciso di analizzare un canale di dimensioni macroscopiche realizzato in PMMA come test preliminare per comprendere a fondo la fisica del problema. Lo studio si è svolto sperimentalmente misurando il valore di pressione all'inlet del canale, computazionalmente replicando sul software *Comsol Multiphysics 5.1* le condizioni della prova sperimentale e visualizzandone la pressione, analiticamente sfruttando le equazioni relative alle perdite distribuite e concentrate all'interno di un condotto; il confronto tra i risultati derivati dai tre modelli ha permesso di validare i risultati ottenuti con la simulazione computazionale.

In secondo luogo si è replicato con le stesse metodologie lo studio su un microcanale privo di filtro stampato 3D in resina polimerica, per valutare la caduta di pressione dovuta alla sola presenza del microcanale, e si è visto che anche in questo caso la

simulazione computazionale forniva un buon modello per replicare l'attività sperimentale.

Infine, accantonando il modello analitico, è stato inserito nel microcanale un filtro con fori di dimensione di 200 μm e sono state effettuate le misure di pressione all'inlet del filtro sia con metodo sperimentale sia con metodo numerico. Trovando nuovamente corrispondenza tra i risultati, si è deciso di sfruttare la sola simulazione computazionale per studiare l'andamento della pressione nel dispositivo all'aumentare dell'occlusione del filtro. Sono stati realizzati due modelli di occlusione, uno che prevede un graduale restringimento dei fori e l'altro che si basa sull'ostruzione completa di un foro alla volta, e si è visto che i due modelli coincidono fino a valori molto ridotti di area libera. L'utilizzatore del dispositivo è così in grado, attraverso uno dei due modelli, di conoscere il numero di fori occlusi o la percentuale di area di passaggio del filtro ancora libera per il corretto funzionamento dell'operazione di separazione.

La principale difficoltà riscontrata nello svolgimento del lavoro è stata rendere le condizioni della prova di misura sperimentale ripetibili e indipendenti dall'operatore, in particolare per l'elevata sensibilità del sensore di pressione ad anche minimi disturbi, alla differenza di quota rispetto al dispositivo, alla presenza di un artefatto dovuto al gocciolamento dell'acqua in uscita dal dispositivo, problema che potrebbe essere limitato immergendo il *device* al pelo dell'acqua in una vaschetta.

Un eventuale sviluppo dell'attività potrebbe condurre alla creazione di un dispositivo microfluidico con all'interno, oltre al solo microcanale con il filtro, un sensore di pressione integrato molto accurato che permetta di ridurre il più possibile i problemi sopra citati; un'ulteriore possibilità di proseguimento del lavoro consiste di sviluppare un

algoritmo con relativa interfaccia grafica che esegua l'analisi dei dati raccolti *real time* (il sensore fornisce ovviamente valori di potenziale elettrico) e che permetta all'utente di avere un'indicazione dell'andamento dell'occlusione in tempo reale. Inoltre, sarebbe interessante replicare la realizzazione di un modello per un filtro con fori di dimensioni più piccole, dell'ordine di grandezza di pochi μm , per comprendere eventuali differenze con il modello creato e per poterlo applicare ad un dispositivo Lab-On-Chip che per esempio riesca ad eseguire la separazione dei componenti del sangue per poi analizzarli.

Bibliografia

- [1] Abgrall, P., & Gué, A.-M. (2007). *Lab-on-chip technologies: making a microfluidic network and coupling it into a complete microsystem – a review*. Journal of Micromechanics and Microengineering .
- [2] Aran, K., Fok, A., Sasso, L. A., Kamdar, N., Guan, Y., Sunb, Q., et al. (2011). *Microfiltration platform for continuous blood plasma protein extraction from whole blood during cardiac surgery*. Lab Chip .
- [3] Beech, J. (2011). *Microfluidics Separation and Analysis of Biological Particles*. Lund University.
- [4] Berthier, J., Renaudot, R., Dalle, P., Blanco-Gomez, G., Rivera, F., Agache, V., et al. (2010). *COMSOL Assistance for the Determination of Pressure Drops in Complex Microfluidic Channels*. COMSOL Conference. Paris.
- [5] Dimov, I. K., Basabe-Desmonts, L., Garcia-Cordero, J. L., Ross, B. M., Ricco, A. J., & Lee, L. P. (2010). *Stand-alone self-powered integrated microfluidic blood analysis system*. Lab on a Chip .
- [6] Erickson, D. (2005). *Towards numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for integrated microfluidic devices*. Microfluid Nanofluid .

-
- [7] Haeberle, S., & Zengerle, R. (2007). *Microfluidic platforms for lab-on-a-chip applications*. The Royal Society of Chemistry .
- [8] Hashim, U., Diyana, P. A., & Adam, T. (2012). *Numerical Simulation of Microfluidic Devices*. IEEE - ICSE. Kuala Lumpur, Malaysia.
- [9] Hou, H. W., Gan, H. Y., Bhagat, A. A., Li, L. D., Lim, C. T., & Han, J. (2012). *A microfluidics approach towards high-throughput pathogen removal from blood using margination*. *Biomicrofluidics* .
- [10] Melchels, F., Feijen, J., & Grijpma, D. (2010). *A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering*. *Biomaterials* .
- [11] Perrucci, F., Bertana, V., Marasso, S., Scordo, G., Ferrero, S., Pirri, C., et al. (2018). *Optimization of a suspended two photon polymerized microfluidic filtration system*. *Microelectronic Engineering* .
- [12] Sajeesh, P., & Sen, A. K. (2014). *Particle separation and sorting in microfluidic devices: a review*. *Microfluid Nanofluid* .
- [13] Samiei, E., Tabrizian, M., & Hoorfar, M. (2016). *A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on a-chip applications*. The Royal Society of Chemistry.
- [14] Tripathi, S., Kumar, Y. V., Prabhakar, A., Joshi, S. S., & Agrawal, A. (2015). *Passive blood plasma separation at the microscale: A review of design principles and microdevices*. *Journal of Micromechanics and Microengineering* .
- [15] Wang, S., Sarenac, D., Chen, M. H., Huang, S.-H., Giguel, F. F., Kuritzkes, D. R., et al. (2012). *Simple filter microchip for rapid separation of plasma and viruses from whole blood*. *International Journal of Nanomedicine* .

- [16] Whitesides, G. M. (2006). *The origins and the future of microfluidics*. Nature .
- [17] Yamada, M., Nakashima, M., & Seki, M. (2004). *Pinched Flow Fractionation: Continuous Size Separation of Particles Utilizing a Laminar Flow Profile in a Pinched Microchannel*. Analytical Chemistry .

Ringraziamenti

Ringrazio il professor Giorgio De Pasquale e il professor Luciano Scaltrito per il prezioso aiuto scientifico fornitomi per lo svolgimento del lavoro di tesi.

Ringrazio Valentina Bertana per la costante presenza, la disponibilità e il grande supporto in laboratorio che è stato per me fondamentale in tutti i mesi trascorsi per l'attività di tesi.

Ringrazio mia mamma, mio papà e mia sorella Elena per l'amorevole sostegno e per aver creduto in me, non solo durante il mio percorso universitario, ma soprattutto lungo tutto il cammino della mia vita. A loro dedico il frutto del mio lavoro, probabilmente irrealizzabile senza la forza che ogni giorno mi hanno regalato.

Ringrazio tutti i miei amici; in particolare Celeste per esserci sempre stata in ogni momento, per aver asciugato ogni mia lacrima, per aver ascoltato ogni mio sfogo, per aver gioito con me di ogni sorriso; Clelia per tutte le giornate e le notti insonni trascorse a studiare insieme, per l'allegria con cui abbiamo condiviso questo percorso, per ogni abbraccio di conforto; Elena, Noemi e Stefania per la determinazione e la spensieratezza con cui abbiamo affrontato insieme questi anni, per essere state molto più che semplici colleghe.

Ringrazio i miei coinquilini, Alice, Giampaolo e Tommaso per essere stati una seconda famiglia, per avermi accompagnato in questa nuova fase della mia vita, per avermi sempre fatta sentire a casa in loro compagnia.

Infine ringrazio me stessa, per la tenacia e l’impegno, per aver superato ogni ostacolo, per aver raggiunto questo grande obiettivo.