



بررسی اثر نسبت منظری روی تمرکز نانو ذرات زیستی با استفاده از خواص ویسکوالاستیک جریان

لیلا کریمی منفرد^۱، شهرام طالبی^{۲*} و مهدی محمدی آشانه^۳

^۱ دانشجوی دکتری مهندسی مکانیک، دانشگاه یزد، دپارتمان مهندسی مکانیک

^۲ دانشیار، دانشگاه یزد، دپارتمان مهندسی مکانیک

^۳ دانشجوی پسا دکتری، دانشگاه کلگری کانادا، دپارتمان مهندسی مکانیک

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۴/۲۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۹

چکیده

جداسازی و تمرکز نانوذرات زیستی در تشخیص، درمان و مراقبت در حوزه‌ی پزشکی بسیار پرکاربرد است. نانوذرات زیستی مانند انوع ویروس، DNA، پروتئین و آگزوسوم^۱ حاوی اطلاعات قابل توجهی هستند که می‌توانند به تشخیص و درمان بیماری‌هایی مانند سرطان کمک کنند. در این مقاله سیال ویسکوالاستیک مدل اولدروییدی، با روش المان محدود در نرم افزار کامسول ۶ شبیه‌سازی شده است. نیروی لیفت اینرسی نیز از روش شبیه‌سازی مستقیم عددی در متلب و کوپلینگ با نرم‌افزار کامسول ۶ محاسبه شده است. با توجه به هندسه‌های پرکاربرد چهارگوش در میکروکانال‌ها، برای اولین بار اثر پارامتر مهم نسبت منظری در تمرکز نانوذرات زیستی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتری در سیال ویسکوالاستیک رقیق با غلظت پلیمر PEO ۱/۰/۰٪ و عدد رینولدز ۸ به شکل سه بعدی مطالعه شده است. با بررسی نتایج مشاهده شده که در نسبت‌های منظری بزرگتر از ۱، تمرکز یگانه برای انواع ذرات دیده نشده است، اما در کانال مربع با نسبت منظری ۱ تمرکز یگانه بخوبی برای ذرات ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ در سیال رقیق ویسکوالاستیک رخ داده است.

کلمات کلیدی: نانو ذرات؛ ذرات زیستی؛ ویسکوالاستیک؛ تمرکز ذرات؛ میکروسیال.

Investigation of aspect ratio effect on focusing of Nano-bio particle in viscoelastic fluid

Leila karami monfared¹, Shahram Talebi², Mehdi Mohammadi³

¹ PhD. Student, Department of mechanical engineering, Yazd University, Yazd, Iran

² Assoc. Prof., Department of mechanical engineering, Yazd University, Yazd, Iran

³ Dielectrophoresis department of Biomedical Engineering, University of Calgary, Calgary, AB, T2N 1N4, Canada

Abstract

Nano-bio particle separation has been widely implemented in diagnosis and treatment in the medical area. Nano-bio particles such as virus, DNA, protein and exosome contain significant information that can help in the diagnosis and treatment of diseases like cancer. In this article, viscoelastic fluid in the Oldroyd-b model is simulated in a steady state in COMSOL 6.1 multiphysics. In the first stage and to calculate the net of inertial lift force on the particles, a direct numerical approach has been implemented through coupling a FEM solver and a code developed in MATLAB. Considering quadrilateral geometry as an applicable microchannel, the aspect ratio effect on Nano-bio particles focusing in the viscoelastic fluid is investigated in a range of particle size of 100 to 1000 nanometer in Reynolds number 8 and polymer concentration 0.1%. Results show single line focusing has not been seen greatly in the channel with an aspect ratio greater than 1, but complete single line focusing has happened in channel with an aspect ratio of 1 in the dilute viscoelastic flow for particles greater than 500nm up to 1000nm.

Keywords: Nano particle, Bio particle, Viscoelastic, Focusing, Microfluidic.

^۱ آگزوسوم (Exosome) ذراتی با اندازه ۳۰ تا ۲۰۰ نانومتر شامل حامل‌های خارج سلولی با غشای چربی دولایه هستند که نقش مهمی را در انتقال سلولی دارند.

۱- مقدمه

میکروسیال به عنوان روشی به نسبت ارزان، ساده و پیوسته برای جداسازی میکرو و نانوذرات پیشنهاد شده است. دو نوع روش مرسوم در حوزه جداسازی و تمرکز ذرات زیستی کاربرد دارد. یکی روش‌های فعال^۶ و دیگری روش‌های منفعل^۷ است. روش‌های فعال در واقع ترکیب میکروسیالات با میدان خارجی است که بطور فوق العاده‌ای قادر به مرتب‌سازی، منحرف‌سازی و ضبط کردن ذرات بر پایه‌ی خواص آنها است. روش‌های فعال فراوانی تاکنون برای تمرکز و جدایش نانوذرات زیستی به کار رفته‌اند [۷-۹]. روش‌های فعال، روش‌های پیوسته‌ای نیستند و نیازمند مراحل چندگانه آمادگی و حجم حداقلی نمونه هستند. اگرچه روش‌های فعال دارای بازده جدایش بزرگی هستند، اما آنها محدودیت ترکیب با تجهیزات دیگر برای تامین میدان خارجی یا مواد مخصوص از قبیل پادتن‌ها را دارند. از طرف دیگر روش‌های منفعل، روش‌های بدون برچسب^۸ برای جداسازی ذرات زیستی هستند که نیازی به میدان خارجی و نیروی رانش برای جداسازی ندارند. در عوض نیروهای هیدوردینامیک و سطحی، مکانیزم‌های جدایش اولیه هستند. برخی از مهمترین روش‌های گزارش شده منفعل شامل اینرسی [۱۰]، جابجایی جانبی قطعی (DLD) [۱۱]، فیلترسازی هیدوردینامیک [۱۲] و استفاده از سیال ویسکوالاستیک [۱۳] است. از آنجایی که بعضی از مواد شیمیایی مانند سوسپانسیون‌های کلویدی و محلول‌های پلیمری [۱۴]، همچنین نمونه‌های زیستی مانند خون، آب دهان، محلول-های DNA و هیالورونیک اسید [۱۵] دارای خواص غیرنیوتنی هستند، روش سیال ویسکوالاستیک به عنوان روشی نو و موثر در تمرکز و جداسازی ذرات ظهور کرده است. در تمرکز منظور یک‌خط کردن^۹ ذرات برای اهداف مختلفی از جمله جدا کردن^{۱۰}، شمارش^{۱۱}، دنبال کردن^{۱۲} و کپسوله کردن^{۱۳}، ذرات است. این مرحله در واقع پیش

حامل‌های خارج سلولی^۱ ذرات محصور شده دولایه لیپیدی هستند که توسط سلول‌ها در خارج سلول آزاد شده‌اند. EVs راهی ایمن برای انتقال اطلاعات مهم بیولوژیکی است. آنها اکنون به عنوان یک مکانیسم مهم ارتباط سلول-سلول شناخته شده‌اند و دریچه جدیدی را برای درک بهتر زیست‌شناسی سرطان باز کرده‌اند. EVs به سه دسته تقسیم شده‌اند، دسته اول اگزوسوم‌ها هستند که به آنها EVs های کوچک گفته شده، دسته دوم و سوم هم به ترتیب میکرووسیکلزها^۲ و ذرات آپتوتیک^۳ هستند. EVs های کاربردهای زیادی از جمله در ابزارهای تشخیصی، رصد کردن و همچنین تحویل دارو^۴ دارند. مهمترین منبع آنها خون و بزاق دهان است. EVs های منبع مهمی از زیست نشانگرها^۵ برای تشخیص و پیش‌بینی بیماری‌ها هستند [۱]. اگزوسوم با قطری در محدوده نانومتر، به عنوان گروه مهمی از EVs های خارج سلولی، حاوی پروتئین و اسید نوکلئیک است که نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی بازی می‌کند. اگزوسوم به مقدار زیادی در سیال‌های زیستی از قبیل خون [۲]، شیرمادر [۳]، مایع بین مفصلی [۴] و بزاق دهان [۲] یافت شده است. حضور همزمان انواع مختلف حامل‌های خارج سلولی در سیالات زیستی اغلب روی تحلیل رفتار اگزوسوم اثرگذار است. برای درک بهتر اطلاعات حمل شده توسط اگزوسوم، نیاز فوری برای تمرکز و جداسازی اگزوسوم از انواع حامل‌های خارج سلولی احساس شده است. جداسازی نانوذرات در تشخیص، درمان و مراقبت‌ها در حوزه‌ی پزشکی و کاربردهای صنعتی، بسیار پرکاربرد است [۵-۶]. اخیراً اگزوسوم‌ها به دلیل نقش مهمی که در ارتباطات بین سلولی دارند، مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته‌اند. البته اندازه کوچک اگزوسوم و ماهیت پیچیده‌ی سیالات زیستی چالش‌های مهمی در جدایش ذرات دارد و به دام انداختن و جداسازی آنها کار نسبتاً دشواری است؛ بنابراین روش‌های موثر و کارآمد برای ارتقا در این حوزه بسیار واجب است.

⁶ Active

⁷ Passive

^۸ در بعضی از روش‌ها مانند روش مگنتوفورسیس باید ذرات را با نشانگرهای مخصوصی برای رصد کردن، کد گذاری کرد.

⁹ Alignment

¹⁰ Separation

¹¹ Counting

¹² Detecting

¹³ Encapsulating

¹ Extracellular Vesicles

² Microvesicles (MVs)

³ Apoptotic Bodies

⁴ Drug Delivery

⁵ Bio Marker

همکاران [۲۰] بطور آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی در کانال استوانه‌ای شکل به قطر ۵۰ میکرومتر با پلیمر PVP به تمرکز ذراتی با قطر ۲/۴ و ۵/۹ میکرومتر در محدوده‌ی دبی جریان ۰/۶ تا ۶ میکرولیتر بر ساعت پرداخته‌اند. سئو و همکاران [۲۱] بطور آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی تمرکز ذرات کروی غیرکلوئیدی را در میکروکانال استوانه‌ای شکل به قطر ۳۰۰ میکرومتر در سیال ویسکوالاستیکی با پلیمر PVP با تکنیک هلوگرافیک که موقعیت سه بعدی ذرات و اطلاعات آماری آنها را فراهم می‌کند، بررسی کرده‌اند. اثر نسبت انسداد، دبی جریان، طول ورودی و رقیق‌شوندگی روی مهاجرت ذرات با قطر ۷، ۱۵ و ۳۰ میکرومتر ارزیابی شده - است. کانگ و همکاران [۲۲] بجای استفاده از پلیمرهای صنعتی برای ایجاد خاصیت الاستیکی سیال، از DNA که دارای خاصیت الاستیسیته‌ی زیادی است، استفاده کرده‌اند. آنها به بازده بیشتری در تمرکز ذرات با قطر ۵/۸ و ۱۰/۵ میکرومتر در میکروکانال استوانه‌ای شکل به قطر ۵۰ میکرومتر مربع در محدوده‌ی دبی جریان ۵ تا ۲۰۰۰ میکرولیتر بر ساعت دست یافته‌اند. لیو و همکاران [۲۳] بطور آزمایشگاهی از میکروکانال مستطیل شکل با نسبت‌های منظری مختلف در اندازه‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ در ۵۰ میکرومتر مربع برای تمرکز ذرات با قطرهای ۵ و ۱۵ میکرومتر در محدوده‌ی دبی‌های جریان ۰/۲ تا ۱۰ میلی لیتر بر ساعت استفاده کرده‌اند. یانگ و همکاران [۲۴] بطور آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی به بررسی تمرکز چندگانه‌ی ذرات در یک میکروکانال مستطیل شکل با ابعاد ۲۵ در ۲۵ میکرومتر مربع و نسبت‌های منظری ۲ و ۴ در محیطی الاستیک با پلیمر PEO به همراه نیروی اینرسی برای ذراتی با قطر ۶/۴۲، ۱۰ و ۱۵ پرداخته‌اند. آنها اثر هندسه و نسبت منظری کانال را روی تمرکز ذرات بررسی کرده‌اند. بعدها ترکیب این روش با روش‌های منفعل دیگر نیز مورد استقبال قرار گرفت، از جمله روش‌هایی که می‌توان برای ترکیب با این روش استفاده کرد استفاده از نیروی دین^۱ کانال است. لی و همکاران [۲۵] بطور آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی علاوه بر استفاده از اثر الاستیسیته‌ی سیال که از ماهیت ویسکوالاستیک بودن محیط ناشی می‌شود، از نیروی اضافه‌ی

زمینه‌ای برای سایر اهداف از جمله جدایش ذرات است. اولین بار گاوئیر [۱۶] رفتار ذره در محیط سیال ویسکوالاستیک را بین دو سیلندر هم‌مرکز بررسی و تمرکز ذرات را در شدت-های برش بیشتر مشاهده کرده است. در ادامه تهرانی [۱۷] بطور تجربی مهاجرت ذرات درون کانال را در سیال ویسکوالاستیک بررسی کرده است. او دریافت که حرکت ذرات تحت تاثیر خواص الاستیسیته سیال است و ذرات به مناطقی مهاجرت می‌کنند که شدت برش در آنجا کمتر است. ذراتی که در تحقیق تهرانی بررسی شده‌اند، دارای قطر ۶۰۰ تا ۷۰۰ میکرومتر هستند. لشانسکی [۱۸] تمرکز ذره ۸ میکرومتری را بطور آزمایشگاهی و عددی در اثر تغییرات دبی جریان بررسی کرده و متوجه توافق خوب نتایج هر دو روش شده است. او نتیجه گرفته که این روش می‌تواند بطور قابل توجهی در تفکیک ذرات در کاربردهای مربوطه در آینده موثر باشد. این روش که به طرز چشم‌گیری طراحی دستگاه‌های میکروسیالی را آسان کرده، در سال‌های بعد علی‌الخصوص بعد از، ۲۰۱۰ مورد استقبال محققین قرار گرفته و تنوع کارهای تحقیقاتی در این زمینه بیشتر شده است. یانگ و همکاران [۲۰] بطور آزمایشگاهی از میکروکانال مربع با مقطع ۵۰ در ۵۰ و ۱۰۰ در ۱۰۰ میکرومتر مربع و پلیمر صنعتی PEO برای تولید محلول ویسکوالاستیک برای تمرکز ذرات ۲/۴ و ۵/۹ میکرومتری استفاده کرده‌اند. آنها علاوه بر نیروی الاستیسیته‌ی سیال از نیروی اینرسی نیز برای تمرکز و یک-خط کردن ذرات در محدوده‌ی وسیعی از دبی جریان ۰/۴ تا ۰/۳۲ میلی‌لیتر بر ساعت استفاده کرده‌اند. آنها نشان داده‌اند که بدون استفاده از هیچ‌گونه نیروی خارجی یا هندسه‌ی پیچیده، می‌توان ذرات را بطور جداگانه در خروجی کانال به دست آورد. داوینو و همکاران [۱۹] بطور آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی به بررسی تمرکز ذرات در یک لوله استوانه‌ای شکل به قطر ۵۰ میکرومتر پرداخته‌اند. آنها از جریان ویسکوالاستیک غالب در غیاب نیروی اینرسی با پلیمرهای PVP و PEO در محدوده‌ی وسیعی از دبی‌های جریان از ۰/۴۵ تا ۴۵ میکرولیتر بر ساعت برای متمرکز کردن ذره‌ای با قطر ۴ میکرومتر استفاده کرده‌اند. نتایج تجربی آنها نشان داده است که مهاجرت ذرات چه در مرکز کانال و چه در کنار دیواره‌ها می‌تواند بخوبی توسط خواص رفتاری سوسپانسیون سیال، ابعاد ذره و کانال تنظیم شود. رومئو و

¹ Dean Drag Force

قطر ۴/۷۸ میکرومتر در جریان‌های الاستیک-اینرسی در میکروکانال مربع شکلی به ابعاد ۵۰ در ۵۰ میکرومتر مربع پرداخته‌اند. آنها در محدوده‌ی دبی جریان از ۴۰ تا ۳۲۰ میکرولیتر بر ساعت و ویسکوالاستیسیته بودن جریان رقیق و نیمه رقیق رفتار ذرات را مطالعه کرده‌اند. با افزایش دبی جریان و عدد وایزنبرگ تا محدوده مشخصی، تمرکز ذرات در حال بهبود است؛ اما با گذر از مقدار مشخصی رفتار تمرکز ذرات بر هم خورده شده است. ژیانگ و همکاران [۳۰] بطور آزمایشگاهی تمرکز ذرات با اندازه ۲، ۵ و ۱۰ میکرومتری را تحت دو جریان قابل مقایسه‌ی اینرسی و الاستیک در کانالی با نسبت‌های منظری ۱، ۲ و ۳ بررسی کرده‌اند. دو نوع پلیمر PEO و PVP برای ایجاد محیط الاستیک در آب مقطر استفاده شده است. دبی جریان استفاده شده در این آزمایش ۱ تا ۱۸۰ میکرولیتر بر دقیقه، عدد رینولدز ۰/۰۶ تا ۱۰/۱۶ و عدد وایزنبرگ از ۰/۲۹ تا ۵۲/۷ متغیر بوده است.

کارهای ذکر شده به تمرکز و یک‌خط کردن ذرات در ابعاد میکرومتر پرداخته‌اند. علی‌رغم کاربردهای مهم نانوذرات در حوزه‌های پزشکی، به دلیل چالش‌های پیش‌رو در بررسی رفتار این ذرات، در سال‌های اخیر کارهای کمی روی تمرکز و جدایش آنها انجام شده است. به عنوان نمونه، در روش فعال گریز از مرکز اولترا [۳۱] به علت بزرگ بودن دور دستگاه، بافت زنده نانوذرات زیستی آسیب می‌بیند. از این رو استفاده از روش‌های منفعل و پیوسته در این حوزه مورد توجه است. اخیراً روش سیال ویسکوالاستیک به عنوان روشی ساده و بدون برچسب استفاده شده است. در مقاله حاضر برای اولین بار، تمرکز نانوذرات در کانال‌های چهارگوش مختلف به عنوان پرکاربردترین هندسه، در سیال ویسکوالاستیک رقیق مطالعه شده است. جریان سیال ویسکوالاستیک و حرکت ذرات به ترتیب با روش المان محدود و مدل اویلری-لاگرانژی در نرم افزار کامسول ۶ مدل‌سازی شده‌اند. استفاده از هندسه‌های پرکاربرد چهارگوش با ابعاد میکرومتر، جریان‌هایی با دبی در محدوده میکرولیتر بر دقیقه و سیال ویسکوالاستیک رقیق از جمله امتیازات این مقاله علاوه بر انتخاب اندازه نانو ذرات، است. با بررسی نتایج، تمرکز یگانه^۳ نانوذرات به عنوان بهترین

دیگری تحت عنوان نیروی درگ دین که ناشی از هندسه‌ی منحنی شکل کانال است، برای تمرکز ذرات ۱/۵، ۵ و ۱۰ میکرومتری استفاده کرده‌اند. مقطع کانال مارپیچ، مستطیل شکل با ابعاد ۱۰۰ در ۲۰ میکرومتر است. آنها اثر تعداد دوره‌های قسمت مارپیچ و نوع محیط سیال را روی تمرکز ذرات بررسی کرده‌اند. یوان و همکاران [۲۶] بطور آزمایشگاهی از یک میکروکانال با مقطع مستطیل ۱۰۰ در ۴۰ میکرومتر مربع همراه با حفره‌های نامتقارن منقبض-منبسط^۱ در محیطی با سیال ویسکوالاستیک PEO برای تمرکز ذراتی با اندازه‌های ۳/۲ و ۴/۸ و ۱۳ میکرومتر استفاده کرده‌اند. هدف آنها از این آرایش، استفاده از نیروی دین یا جریان‌های ثانویه است. آنها اثر تغییرات دبی جریان را در بازه ۳۰ تا ۱۲۰ میکرولیتر بر دقیقه و فاصله از ورودی را روی تمرکز ذرات بررسی کرده‌اند. کیم و همکاران [۲۷] بطور آزمایشگاهی برای تمرکز پیوسته ذرات، ابتدا از مهره‌های پلی استیرن در محلول ساختگی PEO با غلظت ۵۰۰ PPM در میکروکانالی به مقطع ۵۰ در ۵۰ میکرومتر مربع استفاده کرده‌اند. ذرات با اندازه‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ نانومتر و دبی جریان در بازه‌ی ۵ و ۱۰ و ۱۵ میکرولیتر بر ساعت تحت آزمایش قرار گرفته‌اند. سپس برای تمرکز ذره λ -DNA^۲ انعطاف‌پذیر، از هندسه‌ی با مقطع ۳۰ در ۱۰ میکرومتر مربع و از محیطی با عدد الاستیسیته‌ی ۱۲۰ استفاده و با محیط دیگر حاوی سیال نیوتنی مقایسه کرده‌اند. آنها نشان داده‌اند که تمرکز ذره DNA بطور چشم‌گیری با الاستیسیته‌ی محیط افزایش یافته است. سئو و همکاران [۲۸] بطور آزمایشگاهی در کانال مربع شکل با مقطع ۳۰۰ در ۳۰۰ میکرومتر مربع اثر نسبت انسداد، دبی جریان و خواص رقیق شونده‌ی سیال با استفاده از پلیمرهای ویسکوالاستیک مختلف PEO و PVP را روی مهاجرت و تمرکز ذرات با قطر ۳۰ و ۵۰ میکرومتر بررسی کرده‌اند؛ همچنین در ادامه اثر شرایط متفاوت جریان مانند غالب بودن جریان الاستیک، غالب بودن جریان اینرسی و ترکیب این دو حالت با هم روی مهاجرت ذرات بررسی شده است. سانگ و همکاران [۲۹] بطور آزمایشگاهی به بررسی ارتباط اعداد بی بعد جریان روی مهاجرت و تمرکز ذراتی با

^۱ Expansion-Contraction Cavity Arrays

^۲ نوع انعطاف‌پذیری از ملکول DNA

^۳ Single line focusing

هستند. معادله ۱ و ۲ به ترتیب معادله بقای جرم و مومنتوم برای سیال تراکم‌ناپذیر هستند. در سمت راست معادله ۳ عبارت T، تنش ناشی از الاستیک بودن سیال است که وارد معادلات شده است. معادله ساختاری ۴ معروف به معادله اولدروییدی^۷، رفتار سیال بوگر را بخوبی مدل می‌کند. در مدل اولدروییدی برای به دست آوردن تنش T، رابطه ۴ حل شده است. در معادله ۴، η_p ویسکوزیته پلیمر بر حسب پاسکال در ثانیه و λ زمان آسودگی برحسب ثانیه، از خصوصیت مهم پلیمرها در سیال ویسکوالاستیک هستند. λ یا همان زمان آسودگی، معیاری از مرتبه زمانی آن چیزی است که آسایش نام دارد و به همین دلیل زمان آسودگی نامیده شده است.

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \quad (1)$$

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho(\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} = \nabla \cdot \vec{\sigma} \quad (2)$$

$$\vec{\sigma} = -pI + \tau \eta_s e(\vec{u}) + T \quad (3)$$

$$\vec{\sigma} = -pI + \tau \eta_s e(\vec{u}) + T \quad (4)$$

دو عدد بی بعد دخیل در مسئله $Re = \frac{\rho V L}{\eta_s}$ و $Wi = \lambda \frac{V}{L}$ عدد رینولدز و Wi عدد وایزبرگ هستند. عدد وایزبرگ در واقع به نوعی نسبت نیروی الاستیک به نیروی اینرسی سیال است. بزرگ بودن این کمیت بی بعد، نشانگر بیشتر بودن میزان غیرخطی بودن رفتار یک سیال است [۳۴]. وجود تنش الاستیک T، در سیال منجر به وجود نیروی اضافی، تحت عنوان نیروی الاستیک در سیال است. در سیال غیرنیوتنی ویسکوالاستیک برخلاف سیال نیوتنی بواسطه وجود تنش T، دو تنش N_1 و N_2 وجود دارد. N_1 اختلاف تنش نرمال اولیه و N_2 اختلاف تنش نرمال ثانویه نامیده شده‌اند. در حالت کلی مقدار N_2 در حدود ۱۰ یا کمتر از ۱۰ درصد مقدار N_1 است و اغلب قابل اغماض است [۳۵]. اختلاف تنش نرمال اولیه، تنشی در جهت جریان و گرادبان سرعت است. این دو کمیت مطابق روابط ۵ و ۶ محاسبه شده‌اند:

⁷ Oldroyd-B

الگوی تمرکز ذرات، در کانال مربع با نسبت منظری ۱ بخوبی مشاهده شده است.

۲- سیال ویسکوالاستیک

دسته‌ای از سیالات وجود دارند که قوانین سیال نیوتنی در مورد آنها صادق نیست. سیال ویسکوالاستیک یکی از این مجموعه است که دارای خاصیت الاستیک یا کشسان بودن است. برخی از محلول‌های رقیق زیستی، مانند هیالورونیک اسید و DNA دارای خواص الاستیسیته هستند [۱۵]. در بسیاری از حالات، سیال مورد نظر بخودی خود دارای خواص ویسکوالاستیک نیست و در اغلب موارد، از پلیمرهای زیست سازگاری که دارای خاصیت الاستیک هستند، استفاده شده است. این پلیمرها می‌توانند دارای غلظت و وزن ملکولی‌های متفاوتی باشند. از جمله معروفترین آنها PEO^۱، PVP^۲ و PAA^۳ با وزن‌های ملکولی ۲، ۰/۳۶ و ۱۸ در ده به توان شش دالتون^۴ اشاره کرد. ترکیب پلیمرهای سبک PEO، در سیالات منجر به تولید سیالی رقیق با خاصیت الاستیک شده است. تا زمانی که غلظت پلیمرها در محدوده‌ای نباشد که سیال از خود رفتار غلیظشوندگی^۵ نشان دهد، با تقریب خوبی می‌توان سیالات رقیق ویسکوالاستیک را بوگر^۶ در نظر گرفت [۳۲-۳۴]. این سیال دارای خواص مشترکی از سیال نیوتنی و سیال ویسکوالاستیک بطور همزمان است. خصوصیت بارز این سیال به این شکل است که علاوه بر داشتن خاصیت الاستیک، مانند سیال نیوتنی دارای ویسکوزیته ثابت است. در بسیاری از کارهای آزمایشگاهی و شبیه‌سازی از این سیال استفاده شده است [۳۲-۳۴].

۲-۱- معادلات حاکم بر جریان و حرکت ذرات

معادلات اساسی حاکم بر جریان سیال ویسکوالاستیک که در محدوده محیط پیوسته قرار دارند، شامل معادلات ۱ تا ۴

¹ Polyethylene oxide

² Polyvinylpyrrolidone

³ Polyvinylpyrrolidone

⁴ دالتون، یک یکای اندازه‌گیری برای جرم در مقیاس‌های اتمی یا ملکولی است که به صورت یک‌دوازدهم جرم اتم کربن-۱۲ شناخته می‌شود.

⁵ Shear-Thickening behavior

⁶ سیال ویسکوز با سوسپانسیون پلیمری رقیق

حرکت ذره در کانال شده‌اند. این نیروها شامل نیروی درگ، نیروی لیفت الاستیک و نیروی اینرسی سیال است و به دلیل نزدیک بودن چگالی ذرات و سیال ویسکوالاستیک و همچنین طرز قرارگیری کانال، از نیروی وزن ذرات صرف نظر شده است [۳۵]. معادله ۱۱ معادله حرکت ذره تحت تاثیر نیروهای سیال است. در این معادله همچنین از اثر نیروهای ذرات بر یکدیگر و اثر ذره بر سیال صرف نظر و حرکت ذرات به صورت یک‌راهه^۱ مدل شده است [۳۷]. در این حالت از شبیه‌سازی به دلایلی که در ادامه تشریح شده، از اثر ذرات بر یکدیگر و اثر ذرات بر سیال صرف نظر شده است. یکی از پارامترهای مهم در انتخاب نوع شبیه‌سازی ذرات درون سیال، غلظت ذرات درون سیال است که در واقع مربوط به تعداد ذرات است. با افزایش تعداد ذرات اثرات ذرات بر یکدیگر و ذرات بر سیال مهم هستند. پارامتر دیگر، قطر ذرات درون سیال است. هر چه قطر ذرات نسبت به مقطع کانال^۲ یا در واقع نسبت انسداد بیشتر باشد، اثرات ذرات بر یکدیگر و اثرات ذرات بر سیال نیز بیشتر است و صرف نظر کردن از اثر آنها معقول نیست. اثر برخورد ذرات با هم و اثر ذرات بر سیال زمانی که درصد حجمی ذرات معلق در سیال، کمتر از ۵ درصد باشد قابل چشم پوشی است [۳۹].

$$\frac{\partial \vec{v}_p}{\partial t} = \vec{F}_D + \vec{F}_e + \vec{F}_i \quad (11)$$

۲-۲- الگوی حرکت ذرات در جریان‌های نیوتنی و غیرنیوتنی

نیروی اینرسی رابطه ۱۰ در مقاطع مختلف موقعیت‌های متفاوتی را برای ذرات رقم می‌زند. نسبت عرض به ارتفاع کانال در هندسه‌های چهارگوش نسبت منظری است (شکل ۱-الف). موقعیت مختلفی برای ذرات مطابق شکل ۱-ب و شکل ۱-ج برای نسبت‌های منظری متفاوت در سیال نیوتنی پیش‌بینی شده است. در هندسه چهارگوش مربع با نسبت منظری ۱، موقعیت ذرات به صورتی است که ذرات در مرکز اضلاع ساکن شده و موقعیت چهارگانه‌ی برای ذرات رقم

$$N_1 = T_{zz} - T_{xx} \quad (5)$$

$$N_2 = T_{xx} - T_{yy} \quad (6)$$

تنش N_1 مطابق رابطه ۷ بدست آمده است [۳۵]:

$$\vec{N}_1 = 2\eta_p \lambda \dot{\gamma}^2 \quad (7)$$

در رابطه ۷ کمیت N_1 به ویسکوزیته پلیمر، زمان آسودگی و مجذور شدت برش وابسته است. بواسطه وجود تنش N_1 در سیال، نیرویی تحت عنوان نیروی الاستیک به ذرات معلق در سیال، وارد شده است. این نیرو مطابق رابطه ۸ با a قطر ذره و تغییرات تنش N_1 وابسته است [۳۵]. با ضرب ثابت C در رابطه ۷، نیروی لیفت ویسکوالاستیک وارد بر ذره محاسبه شده است [۳۵]:

$$\vec{F}_e = C a^3 \nabla \vec{N}_1 \quad (8)$$

نیروی لیفت الاستیک برای اندازه‌های مختلف ذره در محدوده میکرو و نانومتر و همچنین انواع هندسه‌ها صادق است. تنها محدودیتی که وجود دارد، این است که این نیرو برای سیالات ویسکوالاستیک رقیق و غلظت‌های کم پلیمر برقرار است. نیروی دیگر F_D نیروی درگ لزجی سیال است که مطابق رابطه ۹ تعریف شده است. این نیرو که حاصل اختلاف سرعت ذرات و سیال است، در اعداد رینولدز کم حائز اهمیت است. در رابطه ۹، V_f سرعت سیال، V_p سرعت ذره و η_s لزجت سیال است [۳۶].

$$\vec{F}_D = 3\pi a \eta_s (\vec{V}_f - \vec{V}_p) \quad (9)$$

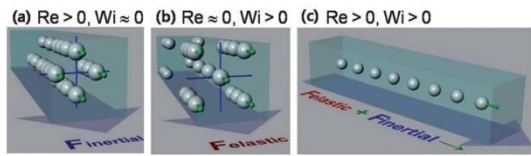
نیروی بعدی، نیروی لیفت اینرسی است که ناشی از اینرسی جریان است. این نیرو مطابق رابطه ۱۰ تعریف شده است [۳۶]:

$$\vec{F}_i = C_{il} \dot{\gamma}^2 \rho a^4 \quad (10)$$

ذرات شناور در سیال، تحت تاثیر جریان سیال هستند. طبق قانون دوم نیوتن نیروهای وارد از سیال بر ذره، موجب

¹ One Way

² Blockage Ratio



شکل ۲- تمرکز ذرات در کانال مربع در سیال نیوتنی [۲۴].

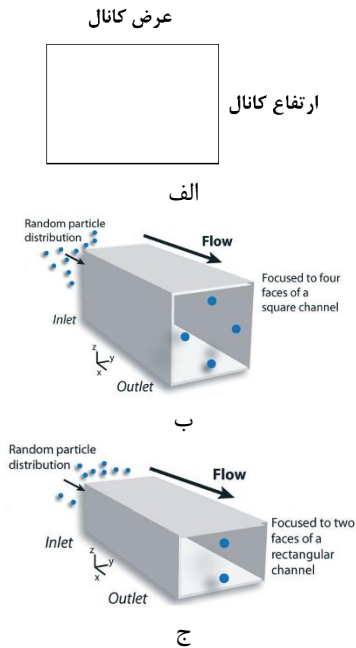
۳- اعتبارسنجی

یانگ و همکاران [۲۴] بطور آزمایشگاهی در میکروکانال مربع با مقطع ۱۰۰ در ۱۰۰ میکرومتر مربع با طول ۵ سانتی‌متر و پلیمر صنعتی PEO برای تولید محلول ویسکوالاستیک، تمرکز ذرات ۵/۹ میکرومتری را بررسی کرده‌اند. آنها علاوه بر نیروی الاستیسته‌ی سیال از نیروی اینرسی نیز برای متمرکز کردن ذرات استفاده کرده‌اند. مشخصات جریان آنها در جدول ۱ ذکر شده است. کانال شکل ۳ شماتیک هندسه مسئله اعتبارسنجی است. آنها برای ارائه نتایج، توزیع ذرات را در طول ۴ سانتی‌متر بعد از ورودی، در مقطع کانال بررسی کرده‌اند. مقطع به نواحی مختلفی مطابق شکل ۴ تقسیم شده و توزیع ذرات در ۶ ناحیه مطابق شکل ۴ در شکل ۵ رسم شده است. در این جریان به علت بیشتر بودن خواص الاستیک علی‌رغم کم بودن عدد رینولدز تقریباً ۷۳ درصد ذرات در مرکز کانال (ناحیه ۱) قرار گرفته‌اند. خطای نسبی کار حاضر با نتایج آزمایشگاهی [۲۴]، ۵/۲۳ درصد است که بیانگر توافق خوب بین نتایج است.

جدول ۱- پارامترهای جریانی [۲۴]

پارامتر	مقدار	واحد
Re	۰/۰۱۶	-
Q	۸/۹	μl/min
λ	۰/۰۰۱۳	S
η_p	۰/۰۹	Pa*s

خورده است (شکل ۱-ب). در هندسه‌های چهارگوش غیر مربع با نسبت منظری بزرگتر از ۱، موقعیت تعادلی ذرات بشکلی است که ذرات در وسط اضلاع بزرگتر ساکن شده و موقعیت دوگانه‌ای برای ذرات پیش‌بینی شده است (شکل ۱-ج) [۱۹].



شکل ۱- الف، تعریف نسبت منظری، الگوی تمرکز ذرات در کانال ب- مربع با نسبت منظری ۱، ج- مستطیل با نسبت منظری بزرگتر از ۱ در سیال نیوتنی [۴۰].

در سیال غیرنیوتنی ویسکوالاستیک علاوه بر نیروی رابطه ۱۰ نیروی لیفت الاستیک (رابطه ۸) نیز بر ذرات وارد شده است. با اعمال هر دو نیروی لیفت اینرسی و الاستیک موقعیت ذرات شکل ۱ تغییر یافته و به صورت شکل ۲ ارائه شده است. در هندسه مربع با نسبت منظری ۱ موقعیت چهارگانه سیال نیوتنی به موقعیت یگانه^۱ تغییر یافته است. مقایسه اثر هر دو سیال نیوتنی و ویسکوالاستیک روی ذرات در شکل ۲ مشخص است.

^۱ Single line focusing

برای الاستیک کردن سیال پایه، از پلیمر زیست سازگار PEO، با وزن ملکولی ۴۰۰ کیلو دالتون و غلظت ۰/۱ درصد استفاده شده است. پس از مطالعه استقلال از شبکه شکل ۶- الف و ۶- ب، نتایج شبکه انتخابی در جدول ۳ ارائه شده است. تعداد ذرات رها شده در ورودی کانال‌ها به ترتیب ۴۰۰، ۶۰۰ و ۷۰۰ ذره برای نسبت‌های منظری ۱، ۱/۵ و ۲ است. در ورودی و خروجی کانال، شرایط مرزی به ترتیب سرعت یکنواخت، فشار ثابت و سایر مرزها نیز دیوار هستند. برای قسمت حل همراه با ذرات، مرز ورودی و خروجی کانال به ترتیب ورود ذرات و شرط freeze^۱ در خروجی است. دیوارها نیز شرط bounce هستند. شرط اولیه در حرکت ذرات، سرعت جریان است. در حل وابسته به زمان برای ذرات، چندین گام زمانی انتخاب و نتایج آنها مقایسه شده است. در گام‌های زمانی ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۰۱ ثانیه نتایج همراه با خطا است. ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۱ ثانیه نیز نتایج مشابه داشته‌اند که برای زمان محاسباتی کمتر گام زمانی ۰/۰۰۰۰۱ ثانیه انتخاب شده است.

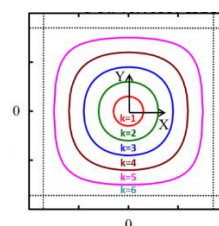
جدول ۲- مشخصات جریانی و هندسی در کار حاضر

پارامتر	مقدار	واحد
Re	۸	-
Q	۰/۳۸۸	μl/min
λ	۰/۰۰۰۵۵	S
η _p	۰/۰۰۰۴۱	Pa*s
η _s	۰/۰۰۱	Pa*s
C	٪ ۰/۱	-
ρ _p	۱۰۵۰	kg/m ³
ρ _s	۹۹۵	kg/m ³
M _w	۴۰۰	KDa
Length	۳۰۰۰	μm
Width	۲۰ ; ۳۰ ; ۴۰	μm
Height	۲۰	μm

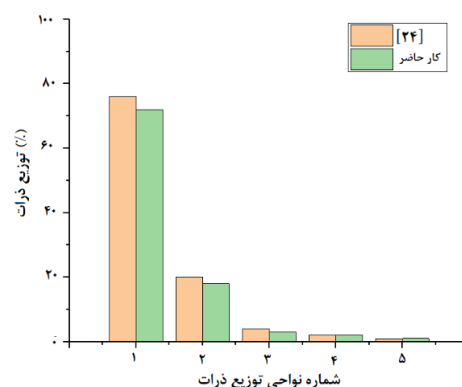
^۱ این شرط در خروجی کانال برای چسبیدن ذرات در انتهای کانال است تا از کانال خارج نشوند و بتوان موقعیت ذرات در انتهای کانال را رصد کرد.



شکل ۳- هندسه اعتبار سنجی



شکل ۴- تقسیم بندی مقطع به نواحی مختلف [۲۴]

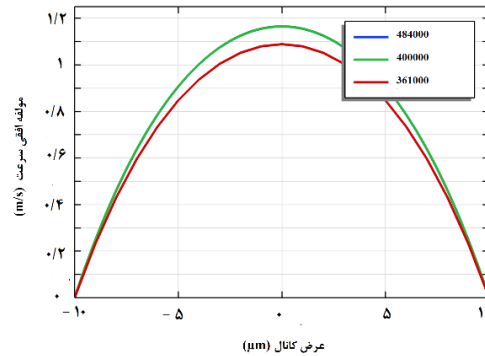
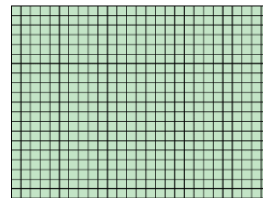
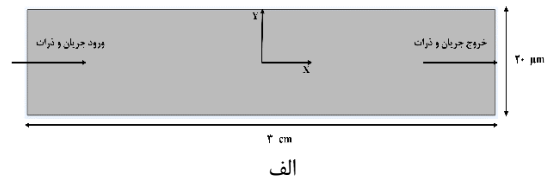


شکل ۵- مقایسه توزیع ذرات در نواحی شکل ۴، برای کار حاضر و نتایج [۲۴]

۴- کار حاضر

جریان سه بعدی سیال ویسکوالاستیک با مدل اولدرویدی به صورت پایا و تراکم‌ناپذیر با روش المان محدود در نرم‌افزار کامسول ۶ حل شده است. نیروی لیفت اینرسی نیز از روش شبیه‌سازی مستقیم عددی در متلب و کولپینگ با نرم‌افزار کامسول محاسبه شده است [۴۰]. حرکت ذرات نیز بطور اولیری-لاگرانژی مدل‌سازی شده‌اند. تمرکز ذرات ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۷۰۰ و ۱۰۰۰ نانومتری که نماینده اندازه ذرات زیستی از جمله DNA، انواع ویروس و آگزوسوم [۴۱-۴۲] هستند، بررسی شده است. سه کانال چهارگوش با نسبت‌های منظری ۱، ۱/۵ و ۲ مطابق با مشخصات هندسی و جریانی جدول ۲ انتخاب شده‌اند. هندسه کانال مطابق با شکل ۶-الف است.

نسبت سطح تجمع ذرات به سطح کل مقطع کانال به - ترتیب برابر با ۸ و ۱۱ درصد است که در مقایسه با ذره ۱۰۰ نانومتری تمرکز بیشتری رخ داده است. با افزایش اندازه ذرات به ۵۰۰ نانومتر، در هندسه مربع تمرکز سه بعدی یا تمرکز یگانه [۴۳] تقریباً در حال رخ دادن است و همه ذراتی که در ابتدای کانال کل سطح مقطع را پوشانده بودند، در نقاط مرکزی کانال متمرکز شده‌اند. برای نسبت‌های منظری ۱/۵ و ۲ تمرکز نسبت به ذره ۳۰۰ نانومتری بسیار بیشتر شده است و ذرات در راستای ارتفاع کانال، تقریباً در یک راستا قرار دارند، شکل ۹. با افزایش اندازه ذرات به ۷۰۰ و ۱۰۰۰ نانومتر مطابق با شکل ۱۰ و ۱۱ تمرکز یگانه به معنی مرتب شدن ذرات در نقطه مرکزی کانال و حالت ایده‌آل تمرکز است، در نسبت منظری ۱ بطور کامل رخ داده است. در نسبت‌های منظری ۱/۵ و ۲ نیز برای ذره ۷۰۰ و ۱۰۰۰ نانومتری تمرکز ذرات در مرکز کانال علاوه بر راستای ارتفاع کانال در راستای عرض کانال هم افزایش یافته است. آنچه که در شکل‌های ۷ تا ۱۱ مشاهده می‌شود، اثر همزمان مربوط به تغییر دو پارامتر هندسه کانال و اندازه ذرات است. با کاهش نسبت منظری در تمامی اندازه‌ها، تمرکز ذرات به سمت مرکز کانال بیشتر است. با توجه به وابستگی نیروی الاستیک در رابطه ۸ به گرادیان نرخ برش، در شکل ۱۲ پروفیل سرعت جریان در مرکز کانال برای هر سه نسبت منظری در عدد رینولدز ۸ رسم شده است. نرخ برش نیز خود با گرادیان پروفیل



شکل ۶- الف، هندسه کار حاضر برای سه کانال با عرض ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکرومتر. ب، شبکه بندی. ج، نتیجه استقلال از شبکه برای نسبت منظری ۱ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱٪

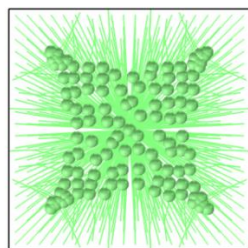
۵- نتایج

تمرکز ذرات ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتری در سه نسبت منظری مختلف بررسی و نتایج در شکل‌های ۷ تا ۱۱ ارائه شده است. در شکل ۷، ذرات ۱۰۰ نانومتری در هندسه مربع با نسبت منظری ۱، از دیوارهای کانال فاصله گرفته‌اند و در نواحی نزدیک به مرکز کانال قرار دارند، اما در نسبت منظری ۱/۵ و ۲ ذرات شروع به حرکت به سمت مرکز کانال کرده‌اند، اما هنوز بطور کامل از دیواره‌ها فاصله نگرفته‌اند. برای ذرات ۳۰۰ نانومتری، با توجه به شکل ۸، در هندسه مربع با نسبت منظری ۱ تمرکز بهتری نسبت به ذره ۱۰۰ نانومتر مشاهده شده و ذرات قادر به حرکت تا فاصله ۲/۱۵ میکرومتری مرکز کانال بوده‌اند و به عبارت دیگر کمتر از ۲ درصد سطح کل مقطع را در بر گرفته‌اند. در کانال با نسبت منظری ۱/۵ و ۲

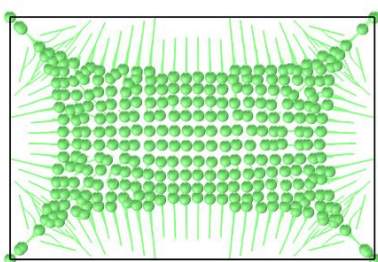
جدول ۳- شبکه انتخابی در هندسه‌های مختلف

هندسه مسئله	شبکه نهایی انتخاب شده
کانال با مقطع مربع	تعداد گره در طول کانال ۱۰۰۰ تعداد گره در مقطع ۲۰*۲۰
کانال با مقطع مستطیل با نسبت منظری ۱/۵	تعداد گره در طول کانال ۱۰۰۰ تعداد گره در مقطع ۲۰*۳۰
کانال با مقطع مستطیل با نسبت منظری ۲	تعداد گره در طول کانال ۱۰۰۰ تعداد گره در مقطع ۲۰*۴۰

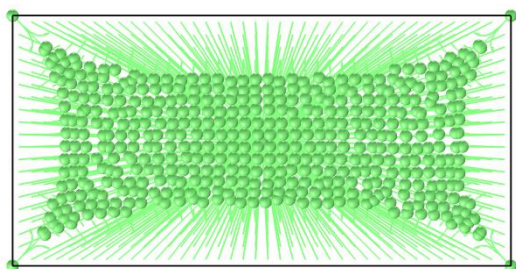
سرعت مرتبط است. در شکل ۱۲، پروفیل سرعت برای کانال با نسبت منظری ۱ دارای شیب بیشتری نسبت به دو هندسه



AR ۱



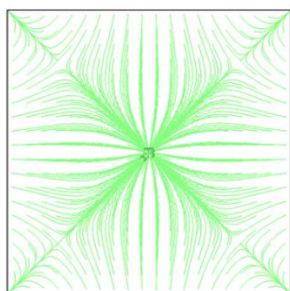
AR ۱/۵



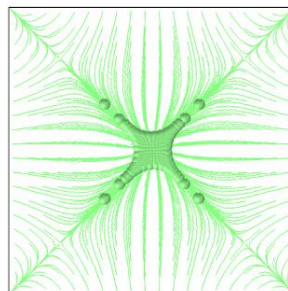
AR ۲

شکل ۷- الف، هندسه کار حاضر برای سه کانال با عرض ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکرومتر. ب، شبکه بندی. ج، نتیجه استقلال از شبکه برای نسبت منظری ۱ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۱٪.

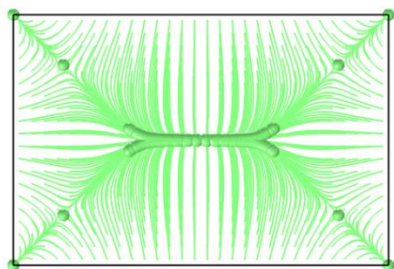
دیگر با نسبت منظری ۱/۵ و ۲ است. پس با فرض ثابت ماندن اندازه ذره، افزایش تمرکز در شکل‌های ۷ تا ۱۱ در کانال با نسبت منظری ۱ نسبت به دو هندسه دیگر و نسبت منظری ۱/۵ نسبت به هندسه با نسبت منظری ۲ مرتبط با نرخ برش جریان در این سه هندسه است. در کانال با نسبت منظری ۱/۵ و ۲ به دلیل تخت‌تر بودن پروفیل سرعت نسبت به نسبت منظری ۱ و تضعیف شدت برش ذرات توانایی مهاجرت از گوشه‌ها را نداشته و هنوز در چهار گوشه هندسه‌ها قرار دارند، اما در کانال با نسبت منظری ۱ به دلیل شیب تند پروفیل سرعت و در نتیجه بیشتر بودن نرخ برش ذرات بخوبی از گوشه‌ها جدا شده و در مرکز کانال قرار گرفته‌اند و این با نتایج [۴۴-۴۵] سازگار است. از شکل‌های ۷ تا ۱۱ مشخص است که تغییر اندازه ذرات نیز در تمرکز موثر است. همانطور که انتظار می‌رود، با توجه به رابطه ۸ و اثر توان سوم قطر ذره بر نیروی الاستیک، تمرکز ذرات با افزایش اندازه ذرات شیب تندتری را دنبال می‌کند. به نحوی که در اندازه ذره ۵۰۰ نانومتری نسبت به ذره ۳۰۰ و ۱۰۰ نانومتری تمرکز یگانه با روند تندتری در حال رخ دادن است.



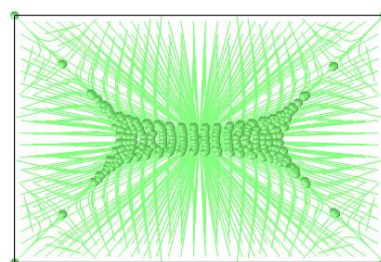
AR ۱



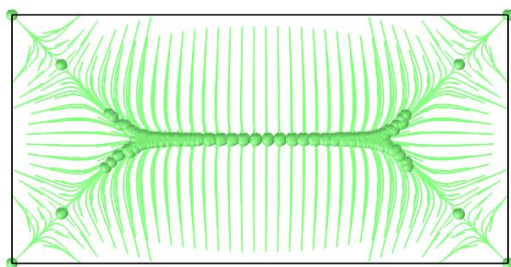
AR ۱



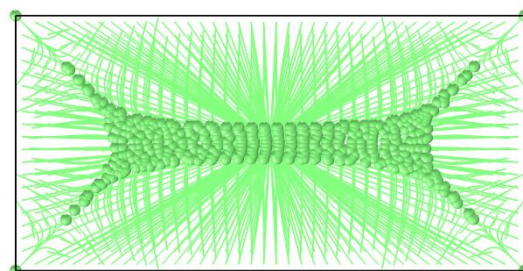
AR ۱/۵



AR ۱/۵



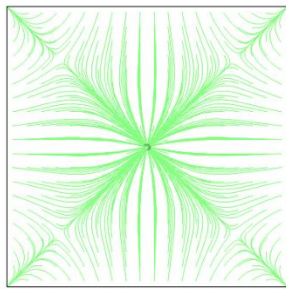
AR ۲



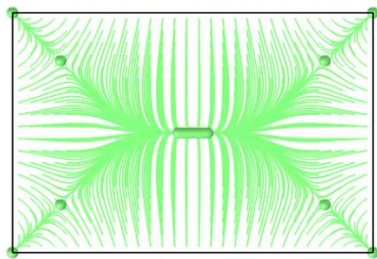
AR ۲

شکل ۹- تمرکز ذره ۵۰۰ نانومتری برای نسبت منظری ۱، ۱/۵ و ۲ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱ درصد

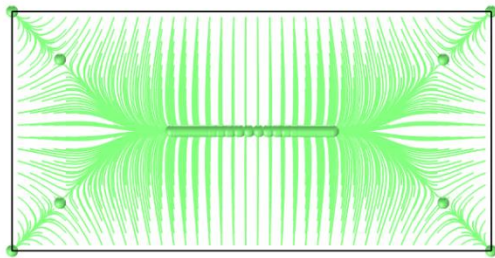
شکل ۸ - تمرکز ذره ۳۰۰ نانومتری برای نسبت منظری ۱، ۱/۵ و ۲ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱ درصد



AR ۱

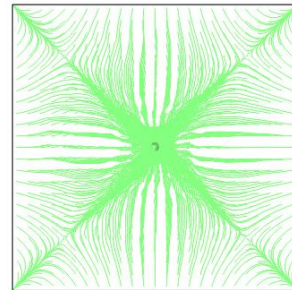


AR ۱/۵

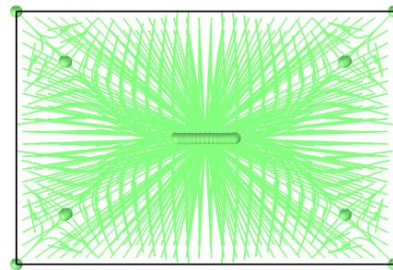


AR ۲

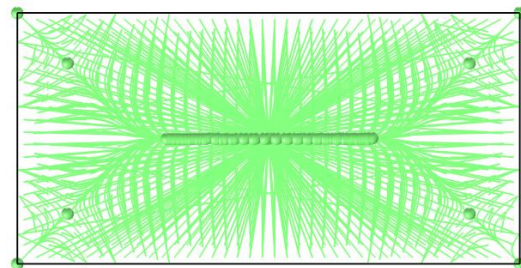
شکل ۱۱- تمرکز ذره ۱۰۰۰ نانومتری برای نسبت منظری ۱، ۱/۵ و ۲ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱ درصد



AR ۱



AR ۱/۵

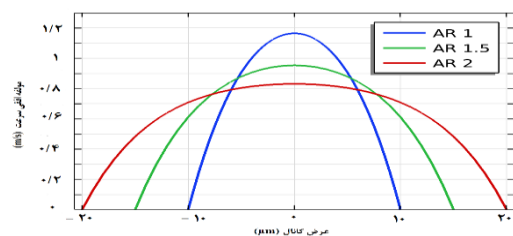


AR ۲

شکل ۱۰- تمرکز ذره ۷۰۰ نانومتری برای نسبت منظری ۱، ۱/۵ و ۲ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱ درصد

۶- نتیجه گیری

تمرکز نانو ذرات زیستی با کاهش اندازه آنها موضوع چالشی و پیچیده‌ای است. استفاده از روش‌های منفعل، پیوسته و بدون برچسب در این حوزه بسیار مورد توجه است. در این مقاله با روش منفعل و بدون برچسب سیال ویسکوالاستیک تمرکز نانو ذرات زیستی برای هندسه‌های چهارگوش برای اولین بار با موفقیت بررسی شده است. علاوه بر اندازه ذرات در مقیاس نانو، استفاده از هندسه‌هایی با ابعاد میکرومتر و دبی در محدوده میکرولیتر بر دقیقه از امتیازات این مقاله است؛ زیرا که کاهش اندازه کانال از نظر فرآیند ساخت کانال، سخت و با حتی نشدنی است. تمرکز یگانه که بهترین الگوی تمرکز



شکل ۱۲- مقایسه پروفیل سرعت برای هر سه نسبت منظری ۱، ۱/۵ و ۲ در عدد رینولدز ۸ و غلظت پلیمر ۰/۱ درصد

[7] Salafi, T, Zeming, K K, Zhang, Y (2017) Advancements in microfluidics for nanoparticle separation. *Lab. Chip* 17(1): 11-33.

[8] Sajeesh, P, Sen, A K (2014) Particle separation and sorting in microfluidic devices: *Microfluid Nanofluidic* 17.

[۹] نوروزشمسیان ع، محسنی آ، مجدم م (۱۳۹۹) طراحی میکروجداساز سلولهای سرطانی همراه جریان خون با استفاده از ترکیب روش‌های جداسازی پیچ و دی الکتروفورسیس. *مجله علمی پژوهشی سازه‌ها و شاره‌ها* ۲۹۶-۲۸۱ (۱) ۱۰۱.

[۱۰] اربابی س، مافی م، سلطانی م (۱۳۹۷) مدل‌سازی دو بعدی جداسازی ذرات زیستی با استفاده از اینری در میکروکانال. *مجله علمی پژوهشی مکانیک مدرس* ۲۴۶-۲۳۹ (۱) ۱۸.

[11] Huang, LR (2004) Continuous particle separation through deterministic lateral displacement. *Science* ۳۰۴(۵۶۷۳): 987-990.

[12] Bhagat, A A S, S S Kuntaegowdanahalli, I Papautsky (2009) Inertial microfluidics for continuous particle filtration and extraction. *Microfluid.Nanofluidics* 7(2): 217-226.

[13] Lee, D J, Brenner, H, Youn, J R Song, Y S (2013) Multiplex particle focusing via hydrodynamic force in viscoelastic fluids. *Sci. Rep* 3(1): 1-8.

[14] Stickel, J J, Powell, R L (2005) Fluid mechanics and rheology of dense suspensions. *Annu. Rev. Fluid Mech* 37:129-149.

[15] Hemminger, O L, Boukany, P E, Wang, S Q, Lee, L J (2010) Flow pattern and molecular visualization of DNA solutions through a 4: 1 planar micro-contraction. *J. Nonnewton. Fluid. Mech* 165(23-24):1613-1624.

[16] Gauthier, F, Goldsmith, H L, Mason, S G (1971) Particle motions in non-Newtonian media. *Rheol. Acta* 10(3): 344-364.

[17] Tehrani, M A (1996) An experimental study of particle migration in pipe flow of viscoelastic fluids. *J.Rheol* 40(6): 1057-1077.

[18] Leshansky, A M, Bransky, A, Korin, N, Dinnar, U (2007) Tunable nonlinear viscoelastic "focusing" in a microfluidic device. *Phys. Rev. lett* 98(23): 234501.

[19] D'Avino, G, (2012) Single line particle focusing induced by viscoelasticity of the suspending liquid: theory, experiments and simulations to design a micropipe flow-focuser. *Lab. Chip*12(9):1638-1645.

ذرات است، در هندسه مربع با مقطع ۲۰ در ۲۰ میکرومتر مربع با نسبت منظری ۱ و عدد رینولدز ۸ برای ذرات ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر بخوبی قابل مشاهده است. در هندسه با نسبت منظری ۱/۵ و ۲ تمرکز یگانه رخ نداده است که می‌توان برای بهبود تمرکز ذرات در هندسه‌های با نسبت منظری بالاتر از ۱، از افزایش غلظت پلیمر در محدوده مجاز و افزایش دبی جریان بهره برد، همچنین از ترکیب روش‌های منفعل با یکدیگر یا با روش‌های فعال نیز استفاده کرد.

۷-علائم

ویسکوزیته سیال، Pa*s	η_s
چگالی ذره، kg/m ³	ρ_p
چگالی سیال، kg/m ³	ρ_s
غلظت پلیمر	c
وزن ملکولی پلیمر، KDa	M_w
دبی حجمی، m ³ /s	Q
نسبت منظری	AR
عدد واینبرگ	Wi

مراجع

[1] Dong L, Zieren, R C, Wang Y, de Reijke, T M, Xue, W, Pienta, K J (2019) Recent advances in extracellular vesicle research for urological cancers: From technology to application. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1871(2): 342-360.

[2] Gonzalez-Begne, M (2009) Proteomic analysis of human parotid gland exosomes by multidimensional protein identification technology (MudPIT). *J.Proteome.Res* 8 (3): 1304-1314.

[3] C Admyre, S M Johansson, K R Qazi, J J Filén, R Lahesmaa, M Norman, E P Neve, A Scheynius, S Gabrielsson (2007) Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J. Immunol* 179(3): 1969-1978.

[4] Skriner, K (2006) Association of citrullinated proteins with synovial exosomes. *Arthritis Rheumatol* 54(12): 3809-3814.

[5] Gonzales, P A (2009) Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. *JASN* 20(2): 363-379.

[6] Liu, S J, S H Hwang, H H Wei (2008) Nonuniform Electro-osmotic Flow on Charged Strips and Its Use in Particle Trapping. *Langmuir* 24(1): 13776-13789.

- and Properties of Polymer Materials, Eds. Jc. Seferis. PS Theocaris, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 307.
- [33] James, D F (2009) Boger fluids. *Annu. Rev. Fluid Mech* 41: 129-142.
- [34] Phan-Thien N, Mai-Duy N. (2013) Understanding viscoelasticity: an introduction to rheology Berlin: Springer:34-37.
- [35] Liu C (2017) Field-free isolation of exosomes from extracellular vesicles by microfluidic viscoelastic flows. *ACS nano*11(7):6968-6976.
- [36] Liu C, Xue C, Sun J, Hu G (2016) A generalized formula for inertial lift on a sphere in microchannels. *Lab Chip* 16(5):884-92
- [37] Karamelas, I H, Gómez-Pastora, J (2022) Novel approaches concerning the numerical modeling of particle and cell separation in microchannels: a review. *Processes*10(6): 1226.
- [38] Di Carlo D, Edd JF, Humphry KJ, Stone HA, Toner M (2009) Particle segregation and dynamics in confined flows. *Phys Rev Lett* 102(9):094503
- [39] Amini H, Lee W, Di Carlo D (2014) Inertial microfluidic physics. *Lab. Chip* 14(15):2739-2761.
- [40] Yaghoobi M, Saidi MS, Ghadami S, Kashaninejad N (2020) An interface-particle interaction approach for evaluation of the co-encapsulation efficiency of cells in a flow-focusing droplet generator. *Sensors*, 20(13):3774.
- [41] Kim JY, Ahn SW, Lee SS, Kim JM (2012) Lateral migration and focusing of colloidal particles and DNA molecules under viscoelastic flow. *Lab Chip*, 12(16):2807-14
- [42] Wang S (2012) Simple filter microchip for rapid separation of plasma and viruses from whole blood. *Int J Nanomedicine* 7:5019.
- [43] Ni C, Jiang D (2020) Three-dimensional numerical simulation of particle focusing and separation in viscoelastic fluids. *Micromachines* 11(10):908.
- [44] Tian F, Feng Q, Chen Q, Liu C, Li T, Sun J (2019) Manipulation of bio-micro/nanoparticles in non-Newtonian microflows. *Microfluid. Nanofluidics* 23:1-9.
- [45] Del Giudice F, Romeo G, D'Avino G, Greco F, Netti PA, Maffettone PL (2013) Particle alignment in a viscoelastic liquid flowing in a square-shaped microchannel. *Lab.Chip* 13(21):4263-71.
- [20] Romeo, G (2013) Viscoelastic flow-focusing in microchannels: scaling properties of the particle radial distributions. *Lab. Chip*13(14):2802-2807.
- [21] Seo, KW (2014) Particle migration and single-line particle focusing in microscale pipe flow of viscoelastic fluids. *RSC. Adv.* 4(7): 3512-3520.
- [22] Kang, K (2013) DNA-based highly tunable particle focuser. *Nature communications* 4:2567.
- [23] Liu, C (2015) Size-based separation of particles and cells utilizing viscoelastic effects in straight microchannels. *Anal. Chem* 87(12):6041-6048.
- [24] Yang, S H (2017) Multiple-line particle focusing under viscoelastic flow in a microfluidic device. *Anal. chem* 89(6): 3639-3647.
- [25] Lee, D J (2013) Multiplex particle focusing via hydrodynamic force in viscoelastic fluids. *Sci. Rep* 3:3258.
- [26] Yuan D, Zhang J, Yan S, Pan, C Alici, G Nguyen, N T, Li, W H (2015) Dean-flow-coupled elasto-inertial three-dimensional particle focusing under viscoelastic flow in a straight channel with asymmetrical expansion-contraction cavity arrays. *Biomicrofluidics*, 9(4).
- [27] Kim B, JM Kim (2016) Elasto-inertial particle focusing under the viscoelastic flow of DNA solution in a square channel. *Biomicrofluidics* 10(2): 24111.
- [28] Seo, K W, Y J Kang, S J Lee (2014) Lateral migration and focusing of microspheres in a microchannel flow of viscoelastic fluids. *Phys . Fluids* 26(6): 063301.
- [29] Song, H Y (2016) Relationship between particle focusing and dimensionless numbers in elasto-inertial focusing. *Rheo. Acta* 55(11-12):889-900.
- [30] Xiang, N, Q Dai, Z Ni (2016) Multi-train elasto-inertial particle focusing in straight microfluidic channels. *Appl. Phys. Lett* 109(13): 134101.
- [31] Mohammadi, M Zargartalebi, H Salahandish, R Aburashed, R Yong, K W, Sanati-Nezhad A (2021) Emerging technologies and commercial products in exosome-based cancer diagnosis and prognosis. *Biosens. Bioelectron* 183: 113176.
- [32] Boger, D V (1984) Dilute polymer solutions and their use to model polymer processing flows. *Interrelations between Processing Structure*