

مطالعه‌ی جامع جداسازی ذرات در دستگاه‌های میکروسیالی: روش‌های فعال و غیرفعال

محسن ناظمی اشنی (دانشجوی دکتری)

مرتضی بیاره* (دانشیار)

بهزاد قاسمی (استاد)

افشین شیرینی (دانشجوی کارشناسی ارشد)

گروه مهندسی مکانیک، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه شهرکرد

مهندسی مکانیک شریف، بهار ۱۴۰۰
دوره ۳-۳۷، شماره ۱، ص. ۹۱-۱۱۰ (مژده)

جداسازی ذرات با توجه به کاربرد گسترده در علوم مختلف مهندسی، پزشکی و زیست فناوری، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. از آنجا که حجم سیال در دستگاه‌های میکروسیالی بسیار کم است، استفاده از آن‌ها مزایای متعددی از جمله هزینه کم و زمان تحلیل کوتاه دارد. به‌طور کلی، جداسازی ذرات با استفاده از دو روش فعال و غیرفعال صورت می‌گیرد. در روش فعال از یک نیروی خارجی به‌عنوان نیروی محرک استفاده می‌شود و در روش غیرفعال، جدایش ذرات بر اساس هندسه‌ی دستگاه و بدون بهره‌گیری از نیروی خارجی رخ می‌دهد. جداسازی فعال با استفاده از نیروهای مغناطیسی، الکتریکی، صوتی، نور و گرمایی انجام می‌شود. روش‌های جداسازی غیرفعال شامل جداسازی بر اساس اندازه‌ی ذرات، فیلتراسیون، اثر ژوفینگ - فانگ، اینرسی و گردابه‌ی دین و نیز استفاده از میکروگردابه است. در پژوهش حاضر، روش‌های جداسازی فعال و غیرفعال توصیف و معادلات حاکم بر جریان میکرو و فرضیات لازم بیان می‌شوند.

واژگان کلیدی: جداسازی ذرات، روش‌های فعال، روش‌های غیرفعال، شبیه‌سازی عددی، روش‌های آزمایشگاهی.

msn.nazemiashani@gmail.com
m.bayareh@sku.ac.ir
ghasemi@sku.ac.ir
shiriny@stu.sku.ac.ir

۱. مقدمه

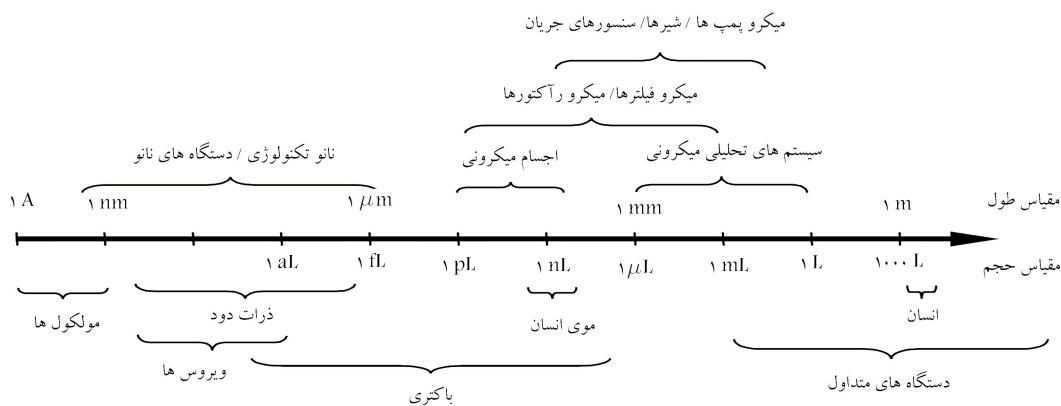
در چند دهه‌ی اخیر استفاده از دستگاه‌های میکروسیالی مورد توجه و کاربرد قرار گرفته است. دستگاه‌های میکروسیالی در زمینه‌های مختلفی مانند مهندسی، پزشکی، علوم زیستی و علوم شیمیایی کاربرد دارد. این دستگاه‌ها مزایای زیادی مانند بازدهی بالا، سازگاری با محیط و همچنین قیمت کمتر نسبت به دستگاه‌های مشابه دارند. این دستگاه‌ها برای تحلیل ذرات موجود در سیالات نیوتنی و غیرنیوتنی به کار رفته‌اند؛ زیرا، بیشتر سیالات زیستی مانند خون و همچنین سیالات شیمیایی خواص غیرنیوتنی از خود نشان می‌دهند. دستگاه‌های میکروسیالی برای تحلیل در ابعاد کوچک (ابعاد میکرو) در کانال‌های میکرو استفاده می‌شوند.^[۱] تاریخچه‌ی دستگاه‌های میکروسیالی به دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی باز می‌گردد که در چاپگرهای جوهرافشان استفاده می‌شدند. در اصل در این چاپگرها، جوهر توسط لوله‌های بسیار نازکی برای چاپ به کار برده می‌شدند. استیون و نگویان^[۱] برای درک بهتر از اندازه‌ی دستگاه‌های میکروسیالی و حجم سیالی که در آن‌ها استفاده می‌شود، شکل ۱ را ارائه کردند. مطالعات بین رشته‌ی در زمینه‌ی میکروسیالی انقلابی در فناوری مورد نیاز برای

* نویسنده مسئول

تاریخ: دریافت ۱۱/۴/۱۳۹۹، اصلاحیه ۲۱/۷/۱۳۹۹، پذیرش ۲۷/۷/۱۳۹۹.

DOI:10.24200/J40.2020.55816.1552

مدیریت ذرات در مقیاس کوچک، هزینه‌ی کم و زمان سریع عکس‌العمل، ایجاد کرده است.^[۲] پیشرفت دستگاه‌های میکروسیالی باعث شده است که علاقه‌ی زیادی برای استفاده از این دستگاه‌ها در زمینه‌ی علوم پزشکی و استفاده در چپ‌های آزمایشگاهی ایجاد شود. از مزیت‌های این دستگاه‌ها می‌توان به کاهش مصرف نمونه‌ها (واکنش دهنده‌ها)، قابلیت کنترل بالا و امکان دست‌کاری نمونه‌ها در حین فرایند و همچنین نسبت سطح به حجم زیاد اشاره کرد.^[۳] به‌طور کلی می‌توان گفت که دستگاه‌های میکروسیالی محرک اصلی در چهار زمینه‌ی تجزیه و تحلیل مولکولی، علوم زیستی، مولکولی زیستی و سیستم‌های میکروالکترومکانیکی^۱ هستند.^[۴] یکی از کاربردهای وسیع سیستم‌های میکروسیالی، جداسازی سلولی^۲ است. سلول‌های توموری در حال گردش درون خون بیماران مبتلا به سرطان یا CTC^۳ گونه‌های نادری از سلول‌های سرطانی هستند که از تومورهای اولیه جدا می‌شوند و به همراه جریان خون به سایر نقاط بدن حرکت می‌کنند و بدین ترتیب موجب گسترش سرطان در سرتاسر بدن می‌شوند. به‌منظور تشخیص و جداسازی انواع مختلف CTC‌ها برای ارائه‌ی روش‌های درمانی مناسب، با توجه به تعداد اندک آن‌ها درون خون بیماران (حدود ۱ تا ۱۰۰ سلول در ۱ میلی‌لیتر خون)، نیاز به استفاده از روش‌های دقیق و کارآمد با توان عملیاتی، خلوص و نرخ جمع‌آوری بالاست.^[۶] در این میان،



شکل ۱. اندازه‌ی دستگاه‌های میکروسیالی و حجم سیالی.^[۲]

جدول ۱. جداسازی میکروسیالی سلول‌های سرطانی از خون.

روش جداسازی	اساس جداسازی	مرجع
نیروی اینرسی	تفاوت در اندازه‌ی سلول‌ها	[۹-۱۲]
مگنتوفورسیس	تفاوت در ضریب مغناطیس‌پذیری سلول‌ها	[۱۳-۱۵]
دی الکتروفورسیس	تفاوت در نفوذپذیری الکتریکی سلول‌ها	[۱۶-۱۸]
آکوستیک	تفاوت در ضریب هم‌سنجی صوتی سلول‌ها	[۱۹-۲۰]

دستاوردهای زیادی در زمینه‌های مختلف به‌ویژه در علوم پزشکی و تشخیص بیماری‌ها^[۲۳] و جداسازی سلول‌های سرطانی دارد.^[۲۵] علاوه بر این مزایا، در این دستگاه‌ها دقت قابل توجهی در پیش‌بینی رفتار ذرات و سیال وجود دارد.^[۲۶-۲۸] در میکروسیالی دیجیتال، قطرات به کمک نیروهای مختلفی مثل موج‌های سطحی،^[۲۹] دی‌الکتروفورسیس،^[۳۰] نیروی الکتریکی وارد بر ماده‌ی دی‌الکتریک،^[۳۱] مغناطیس،^[۳۲] نیروی مویینگی،^[۳۳] نوری^[۳۴] و حرکت مغناطیسی می‌توانند ایجاد و کنترل شوند. پس از معرفی دستگاه دیجیتال پیوسته،^[۳۵] مطالعات زیادی برای بهبود و پیشرفت این دستگاه‌ها و کاربرد روی ترانه‌های آزمایشگاهی انجام شد. در چندین پژوهش، مزایای میکروسیالی پیوسته در کاربردهای الکتروشیمی،^[۳۶] تشخیص کلینیکی^[۳۷] و تشخیص و جداسازی سلول‌ها^[۳۸] ارائه شده است. در دستگاه میکروسیالی دیجیتال، الکترودهای الکتریکی با لایه‌ی از ماده‌ی دی‌الکتریک که عمدتاً از سیلیکون یا شیشه است، پوشانده می‌شوند.^[۳۹] این الکترودها (دو الکتروود)، نزدیک به هم قرار می‌گیرند و قطرات بین الکتروود و صفحه‌ی بالایی آن که یک صفحه‌ی عایق است، بررسی می‌شوند. برای تحلیل، نیروی الکتریکی مستقیم یا متناوب^[۴۰] اعمال می‌شود. بررسی مفصل و جامع این دستگاه را می‌توان در تحقیق موگل و برت^[۴۱] مشاهده کرد.

۲. معادلات میکروسیالی

۱.۲. معادلات جریان

معادله‌ی مومنوم برای این نوع جریان همان معادلات ناویر-استوکس است.^[۴۲]

$$\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + (V \nabla) V \right) = F_{ext} - \nabla P + \mu \nabla^2 V \quad (1)$$

در این رابطه، ρ چگالی، V میدان سرعت، F_{ext} نیروی خارجی، P فشار و μ لزجت دینامیکی سیال است. عامل حرکت می‌تواند گرادیان فشار یا نیروها و محرک‌های خارجی مثل میدان الکتریکی، میدان مغناطیسی و ... باشد. معادله‌ی پیوستگی عبارت است از:^[۴۳]

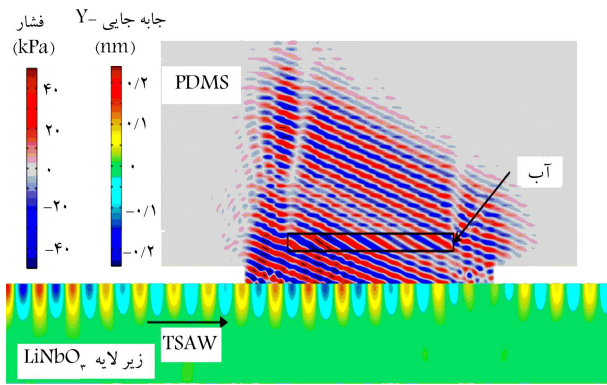
$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (2)$$

شرط عدم لغزش و شرط عدم پرش دما به‌عنوان شرایط مرزی برای اکثر مایعات میکروسکوپی معتبر است. به‌عبارت دیگر، در این حالت، سرعت و دمای سیال

سیستم‌های میکروسیالی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد در استفاده از حجم‌های اندک نمونه‌ی مورد آزمایش، زمان پردازش سریع، حساسیت بالا، هزینه‌ی پایین و کاهش مداخلات انسانی در سال‌های اخیر کاربردهای متنوعی در جداسازی سلولی و آزمایشگاه بر روی ترانه^۴ به خود اختصاص داده‌اند.^[۴۴] در جدول ۱ نمونه‌هایی از موارد جداسازی سلول‌های سرطانی از خون به کمک انواع روش‌های جداسازی میکروسیالی ارائه شده است.

کاربرد هم‌زمان دستگاه‌های میکروسیالی با ترانه‌ها موجب پیدایش ترانه‌های آزمایشگاهی،^[۴۵] سیستم‌های تحلیلی میکرو و دستگاه‌های تشخیص نقطه‌ی شد. در این دستگاه‌ها بیشتر فرایندهای زیستی به خوبی شبیه‌سازی و مشاهده می‌شوند.^[۴] با توجه به این‌که در دستگاه‌های میکروسیالی حجم کمی از سیال مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌توان این دستگاه‌ها را در دو دسته‌ی میکروسیالی پیوسته^۵ و میکروسیالی دیجیتال^۶ بررسی کرد. میکروسیالی پیوسته به یک وسیله‌ی خارجی نیاز دارد که سیال را به‌طور پیوسته به میکروکانال برساند.^[۴۶] دو اتفاق مهم که در میکروسیالی فعال رخ می‌دهد، اختلاط و جداسازی ذرات است که ظاهراً متناقض هم هستند. جداسازی ذرات نقش اساسی به‌خصوص در کاربردهای شیمیایی و زیستی برای آماده‌سازی نمونه‌ها دارد. از طرفی نسبت سطح به حجم بالا و نیز مقدار کم نمونه موجب شده است که دستگاه‌های میکروسیالی دارای کاربردهای متعدد در علوم زیستی و شیمیایی باشند. علاوه بر آن، رژیم جریان آرام و عدد رینولدز کم باعث می‌شود که برای این دستگاه‌ها نیاز به طول زیاد احساس شود.^[۴۷] برای حل این مشکل، به‌ویژه در ترانه‌های آزمایشگاهی، منبع انرژی بیرونی استفاده می‌شود، که این راه‌کار منجر به تمایز دستگاه‌های میکروسیالی فعال^۷ و غیرفعال^۸ می‌شود.

ساجیش و سن^[۴۸] یک پژوهش کامل در مورد تفاوت در روش‌های فعال و غیرفعال جداسازی و دسته‌بندی ذرات انجام دادند. می‌توان این‌گونه گفت که میکروسیالی در مطالعات بین‌رشته‌ی به سرعت در حال پیشرفت است و



شکل ۲. جداسازی به کمک موج صوتی. [۵۲]

صوتی در محیط پلی‌دی متیل سیلیکسان (معادلات هلمهولتز [۵۵]) به صورت کوپل شده حل شد و جواب‌ها به دست آمد (شکل ۲). مشخصات و پارامترهای ذرات و میدان صوتی در مرجع [۵۲] آمده است.

در پژوهشی دیگر، کالینز و همکاران [۵۶] به کمک روش المان محدود در نرم‌افزار کامسول مالتی فیزیکس خطوط جریان در حضور میدان صوتی را بررسی و ترسیم کردند. آن‌ها اثر صوت را بر روی ذرات با قطرهای ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ نانومتر بررسی و صوت ایستا را توسط یک پیزوالکتریک لیتیومی با بسامد ۶۶۳ مگاهرتز تولید کردند. از آن‌جا که در بسیاری از مطالعات عددی به جداسازی سلول‌های سرطانی و ذرات زیستی پرداخته شده است، ویژگی‌های این ذرات و نیز فرضیات صورت گرفته در اینجا توضیح داده خواهد شد.

حجم استاندارد نمونه‌های خون حدود ۵ لیتر است که شامل ۵ میلیارد گلبول قرمز، ۳۰۰ میلیون پلاکت و ۵ تا ۱۰ میلیون گلبول سفید در هر میلی‌لیتر است. در این میان، تعداد سلول‌های نادر (مثل سلول‌های سرطانی) بین ۱ تا ۱۰۰۰ سلول است. بنابراین، تهیهی حجم زیادی از خون بیمار برای جداسازی سلول‌های نادر مورد نیاز است. به همین دلیل است که بازده جداسازی دستگاه‌های میکروفلوئیدیک باید خیلی زیاد باشد تا امکان داشتن تعداد قابل قبول سلول‌ها فراهم باشد. با توجه به تفاوت ویژگی‌ها و خواص گلبول‌های سفید و قرمز خون، امکان دست‌کاری و جداسازی آن‌ها با اعمال میدان مغناطیسی یا الکتریکی امکان‌پذیر است. [۵۷] از سوی دیگر، تمام ذرات زیستی دارای چگالی بیشتری از سیال پیرامونشان هستند و این موجب می‌شود که تحت نیروی سانتیفریوژ این ذرات بر اساس چگالی و اندازه‌شان از یکدیگر جدا شوند. همچنین، به دلیل تفاوت نفوذپذیری نسبی مغناطیسی گلبول‌های سفید و قرمز خون با سیال اطراف آن‌ها که پلاسماست، می‌توان این سلول‌ها را به کمک سازوکار مگنتوفورسیس از یکدیگر جدا کرد. [۵۸] اندازه‌ی قطر سلول‌های سرطانی بین ۱۵ تا ۲۵ میکرومتر است که از اندازه‌ی گلبول‌های خون (قطر ۶ - ۸ میکرون برای گلبول‌های قرمز و ۸ - ۱۲ میکرون برای گلبول‌های سفید) بزرگتر است. [۵۹، ۶۰] به‌طور کلی می‌توان گفت که جداسازی سلول‌های سرطانی و سلول‌های خون بر اساس خواص هندسی و مکانیکی آن‌ها صورت می‌گیرد. اگرچه بسیاری از مطالعات عددی گلبول‌های قرمز خون را به صورت کروی در نظر گرفته‌اند، اما این سلول‌ها دارای شکل دمبل‌مانند هستند. در واقع، یک کره‌ی بزرگ که به دو کره‌ی کوچکتر تغییرشکل دهد، در حالی که این دو کره‌ی کوچک در محور به هم چسبیده باشند. اما سلول‌های توموری چرخان کروی هستند و اندازه‌ی آن‌ها دو برابر گلبول‌های قرمز خون است. از مهم‌ترین مواردی که باید در شبیه‌سازی‌های عددی مدنظر قرار گیرد، مدل کردن برخورد بین سیال بیرونی و ذرات است. در دستگاه‌های

مجاور دیواره برابر سرعت و دمای دیواره است. [۴۹] برای جریان گازها نیز این روابط معتبرند ولی شرایط مرزی آن‌ها متفاوت است. در جریان گازها شرط لغزش در دما و در سرعت وجود دارد و شرایط مرزی به شکل زیر تغییر می‌کنند: [۵۰]

$$u_{gas} - u_{wall} = \lambda \frac{\tau - \sigma_v}{\sigma_v} \frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{wall} + \frac{\tau}{\rho T_{gas}} \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{wall} \quad (3)$$

$$T_{gas} - T_{wall} = \frac{\gamma - \sigma_T}{\sigma_T} \frac{\gamma k}{k + \lambda Pr} \frac{\lambda}{\partial y} \Big|_{wall} \quad (4)$$

که در این رابطه k نسبت گرماهای ویژه است:

$$\kappa = \frac{c_p}{c_v} \quad (5)$$

۲.۲. معادله‌ی پخش و جابه‌جایی

غلظت ذرات در هر نقطه توسط رابطه‌ی زیر به دست می‌آید: [۴۸]

$$\frac{\partial c}{\partial t} + V \cdot \nabla c = D \nabla^2 c \quad (6)$$

در این رابطه c و D به ترتیب غلظت و ضریب پخش هستند.

۳.۲. اعداد بی بعد

اعداد بی‌بعدی که در این نوع از جریان مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارت‌اند از: عدد رینولدز؛ برابر است با نسبت نیروی لزوج به نیروی اینرسی

$$Re = \frac{\rho V D_h}{\mu} \quad (7)$$

عدد نادسن؛ برابر است با نسبت متوسط پوشش آزاد مولکولی به طول مشخصه‌ی فیزیکی.

$$Kn = \frac{\lambda}{L} \quad (8)$$

در این رابطه λ فاصله‌ی متوسط پوشش مولکولی و L طول مشخصه (قطر هیدرولیکی میکروکانال) است. [۵۱]

۳. روش‌های عددی

روش‌های زیادی برای شبیه‌سازی عددی جریان سیال وجود دارد. برخی از این روش‌ها که در دینامیک سیالات محاسباتی استفاده می‌شوند، عبارت‌اند از روش المان محدود، روش اختلاف محدود و روش حجم محدود. برای شبیه‌سازی عددی جداسازی ذرات از روش المان محدود یا حجم محدود در نرم‌افزارهای تجاری انسیس فلونت و کامسول مالتی فیزیکس یا نرم‌افزارهای غیرتجاری مانند اوپن‌فوم استفاده می‌شود. ژیکائو و همکاران [۵۲] با توجه به این روش در نرم‌افزار کامسول مالتی فیزیکس با مدل کردن پیزوالکتریک وابسته به زمان، بررسی‌های خود را انجام دادند. انتشار موج در محیط پیزوالکتریک توسط معادلات ماکسول حاکم در میدان الکتریکی و معادلات فشار - تنش مکانیکی برای حرکت [۵۳، ۵۴] و معادلات حاکم بر میدان

۲.۴. مواد کاربردی

۲.۴.۱. مواد مرتبط با فتاوری سیلیکون

موادی که در این دسته قرار می‌گیرند عبارت‌اند از: کریستال منفرد سیلیکون، اپیتاکسیال سیلیکون، پلی‌سیلیکون، دی‌اکسید سیلیکون، سیلیکون فسفات شیشه‌ی، نیتريد سیلیکون و سیلیکات (آلیاژی از سیلیکون و فلزات) که هر کدام از این موارد با فتاوری خاصی ساخته می‌شوند. مثلاً دی‌اکسید سیلیکون به‌وسیله‌ی اکسیداسیون گرما ایجاد می‌کند.^[۲]

۲.۴.۲. بسپار

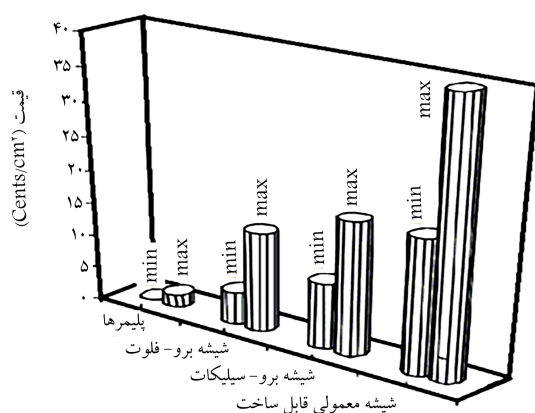
برخلاف کاربردهای مگنتوهیدرودینامیک، برخی دستگاه‌های میکروسیالی، میکروکانال‌های طویل را بررسی می‌کنند. همچنین، نیاز به حجم بیشتری از سیال نسبت به مگنتوهیدرودینامیک دارند. در این گونه موارد، هزینه‌ی ساخت روکش‌های پلیمری زیاد می‌شود. خواص فیزیکی و شیمیایی پلیمرها برای کاربردهای فیزیکی، شیمیایی و حتی علوم زیستی مناسب است.^[۷۴] غشاهای پلیمری و محیط‌های پلیمری به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از ویژگی‌های پلیمرها مانند ارگانیک بودن آن‌ها سبب استفاده در دستگاه‌های میکروسیالی می‌شود. از طرف دیگر، برخی از دستگاه‌های میکروسیالی برای تحلیل فرایندهای شیمیایی و زیستی نیاز به موادی دارند که قابلیت فلورسنسی داشته باشند. این خاصیت باعث می‌شود که در نورهایی با طول موج کم به خوبی برانگیخته شوند و بر حساسیت و تشخیص دستگاه‌های میکروسیالی بیفزاید. بر اساس این دسته‌بندی، رفتار و ویژگی‌های پلیمرها را می‌توان به‌صورت زیر طبقه‌بندی کرد:

مواد الاستومتری،^{۱۶} مواد دوروالاستیک،^{۱۷} مواد ترموالاستیک.^{۱۸} [۲] بکر و گرتنر^[۷۵] مقایسه‌ی در مورد قیمت پلیمرها و مواد شیشه‌ی رایج برای ساخت میکروسیالی‌ها انجام داده‌اند (شکل ۳).

۳.۴. روش‌های دیگر ساخت و ماشین‌کاری دستگاه‌های میکرو

غیر از این روش‌هایی که گفته شد، چند روش دیگر برای ساخت دستگاه‌های میکروسیالی وجود دارد. از مزایای این روش‌ها می‌توان به این مورد اشاره کرد که این روش‌ها به جنس مواد بستگی ندارند. این روش‌ها به دو دسته تقریقی و اضافی تقسیم می‌شوند.

الف) روش‌های تقریقی^[۱۹] [۲]



شکل ۳. مقایسه‌ی قیمت ماده‌ی سازنده‌ی دستگاه‌های میکروسیالی.^[۶۱]

میکروسیالی فعال، سیال بر ذرات غوطه‌ور نیرویی وارد می‌کند که ناشی از اعمال میدان خارجی نظیر میدان مغناطیسی یا الکتریکی است. این نیرو موجب حرکت و تغییر شکل ذرات - اگر تغییر شکل پذیر باشند - می‌شود. ذرات نیز بر جریان سیال نیرو وارد می‌کنند. روش‌های مختلفی برای مدل‌سازی عددی حرکت جسم غوطه‌ور در دامنه‌ی محاسباتی سیال وجود دارد. برخی از این روش‌ها عبارت‌اند از رهیافت المان محدود شبکه‌ی متحرک،^[۶۱] فرمول‌بندی لاگرانژی - اولیری^[۶۲] یا روش مرز غوطه‌ور.^[۶۳]

بر اساس مطالعات عددی پیشین،^[۶۴-۷۰] چه در دستگاه‌های میکروسیالی فعال و چه غیرفعال، فرضیات زیر در نظر گرفته می‌شوند: الف) رژیم جریان آرام در نظر گرفته می‌شود، ب) جریان سیال کاملاً توسعه یافته فرض می‌شود، ج) سیال تراکم‌ناپذیر است، د) شرط مرزی عدم لغزش برای دیواره‌های کانال در نظر گرفته می‌شود، ه) ورودی دستگاه به‌صورت دو یا سه جریان است، و) در اغلب شبیه‌سازی‌های از جریان کمکی استفاده می‌شود، به‌گونه‌ی که یکی از ورودی‌های جریان سیال بدون ذرات است که به جهت‌گیری اولیه‌ی ذرات کمک می‌کند، ز) معمولاً چگالی ذرات یکسان در نظر گرفته می‌شود و تفاوت ذرات در اندازه‌ی آن‌ها خلاصه می‌شود، ح) اغلب، ذرات به‌صورت کروی و تغییر شکل‌ناپذیر فرض می‌شوند، ط) در برخی موارد، عمق کانال در مقایسه با عرض آن بزرگتر در نظر گرفته می‌شود تا از اثرات جانبی دیواره‌ها کاسته شود (در این صورت شبیه‌سازی دوبعدی قابل قبول است) و ی) در برخی موارد، حل اولیه‌ی جریان بدون ذرات به‌عنوان ورودی برای شبیه‌سازی فرایند جداسازی در نظر گرفته می‌شود.

۴. روش‌های آزمایشگاهی

۴.۱. ساخت و روش‌های متداول برای ساخت دستگاه‌های

میکروسیالی

در سال‌های اخیر فتاوری میکرو بسیار پیشرفت کرده است، به‌گونه‌ی که اکنون میکروکانال‌ها با لوازم جانبی نظیر حسگرها، عملگرها و دیگر وسایل الکترونیکی ترکیب می‌شوند و در آزمایشگاه‌ها برای کاربرد در علوم زیستی به‌کار می‌روند.^[۷۱] دستگاه‌ها در مقیاس نانو و میکرو سال‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ اما دستگاه‌هایی که اکنون در دسترس هستند دقت خیلی بیشتری نسبت به دستگاه‌های قبلی دارند.^[۷۲] در میکروکانال‌ها یک عدد تحت عنوان نسبت منظر تعریف می‌شود که عبارت است از نسبت ارتفاع به پهناي کانال (عرض کانال). در کانال‌های دو بعدی، این عدد می‌تواند کوچکتر یا بزرگتر از یک باشد که در این صورت کانال افقی یا قائم است. همچنین این دستگاه‌ها می‌توانند از مواد قدیمی‌تر و غیر ارگانیک مثل سیلیکون و شیشه یا مواد جدید و ارگانیک مثل پلی دی متیل سلیکسان یا پلی متیل متاکریلات که به سرعت در حال پیشرفت و توسعه با سیالات مختلف‌اند، ساخته شوند. از روش‌های رایج ساخت دستگاه‌های میکروسیالی، روش لیتوگرافی است. دو روش عمده برای لیتوگرافی رایج وجود دارد: فتولیتوگرافی و لیتوگرافی پرتو ذرات.^{۱۵} فتولیتوگرافی روش انتخابی در صنعت میکروالکترونیک است. پیشرفته‌ترین سیستم‌های عکس برداری فتولیتوگرافی، نور را از طریق صفحه‌ی کوارتز با یک پوشش کروی جمع می‌کنند. صفحه با روکش کروم دارای دهانه‌هایی با ابعاد خطی تقریباً چهار برابر بزرگتر از تصویر نهایی پیش‌بینی شده و بر نقطه‌ی کانونی قرار دارد. در روش دوم، زمان عکس‌برداری بستگی به تراکم و اندازه‌ی ذرات دارد.^[۷۳]

۱. ماشین کاری لیزری
۲. ماشین کاری توسط یون پرتویی
۳. ماشین کاری توسط تخلیه میکروالکترو
۴. انفجار پودر
۵. ماشین کاری فوق صوت

(ب) روش های اضافی^[۲۰]

۱. انباشت بخار شیمیایی با کمک لیزر^[۲۱] (LCVD)
۲. انباشت موضعی الکتروشیمیایی^[۲۲] (LECD)

۵. جداسازی

در دو دهه اخیر پیشرفت های زیادی در جداسازی ذرات به کمک میکروسیالی رخ داده است. در دستگاه های میکروسیالی پیوسته می توان به دقت بالایی در جداسازی دست پیدا کرد. جداسازی به کمک میکروسیالی قابلیت های دیگری مثل مشاهده فرایند جداسازی و قابلیت جمع با مواد دیگر را دارد.^[۷۶] همچنین جداسازی نقش اساسی و مهمی در آماده سازی ذرات برای فرایندهای شیمیایی و زیستی دارد.^[۸] به علاوه، دسته بندی و جداسازی سلول ها باید با نهایت دقت انجام شود که امروزه با تراشه های آزمایشگاهی حاصل از جمع دستگاه های میکروسیالی و منبع انرژی خارجی است، عملی می شود.^[۷۷-۸۶] اگر دستگاه میکروسیالی از یک نیروی محرک خارجی استفاده کند، دستگاه میکروسیالی فعال است. در غیر این صورت، عمل جداسازی ذرات به کمک هندسه میکروکانال و پیچیده کردن آن صورت می گیرد (دستگاه میکروسیالی غیرفعال). ساجیش و کومار^[۸] در یک تحقیق جامع به مزایا و معایب روش های فعال و غیرفعال جداسازی پرداختند.

۱.۵. جداسازی غیرفعال

دستگاه هایی وجود دارد که برای جداسازی و دسته بندی ذرات از نیروی خارجی استفاده نمی کنند. این دستگاه ها برای جداسازی از نیروی بین ذرات، میدان سیال و ساختار میکروکانال بهره می گیرند.^[۷۴] بنابراین، نیاز به نیروی خارجی ندارند. برای بهبود و بالا بردن دقت جداسازی پارامترهایی مثل دبی جریان ورودی به میکروکانال، لزجت سیال یا اندازه ذرات را تغییر می دهند. در روش های فعال، بازده جداسازی ذرات بیشتر است، ولی روش های غیرفعال در مواردی که نگرانی در مورد مصرف انرژی وجود دارد بیشتر قابل قبول هستند. در روش های ترکیبی، روش های غیرفعال برای بالا بردن بازده جداسازی از یک میدان خارجی استفاده می کنند.^[۸] روش های غیرفعال را می توان به صورت زیر دسته بندی کرد:

۱.۱.۵. جریان استخراجی (جداسازی بر اساس اندازه ذرات)

جریان استخراجی یک روش جداسازی غیرفعال است که با استفاده از خواص جریان آرام و همچنین اندازه یکسان ذرات در میکروکانال مورد استفاده قرار می گیرد. در این نوع جداسازی، سیال حاوی ذرات از یک ورودی و سیال خالص از ورودی دیگر وارد میکروکانال می شود. میکروکانال یک قسمت مرکزی دارد که ذرات در آن قسمت به خط می شوند و در کنار دیواره قرار می گیرند. این اتفاق با تغییر و کنترل دبی جریان رخ می دهد. در این حالت، در خروجی میکروکانال ذرات بر اساس تمایلی که به

۲.۱.۵. اینرسی و جریان دین

هنگامی که ذره در یک میکروکانال مستقیم حرکت می کند دو نیروی لیفت بر آن وارد می شود: نیروی برآ ناشی از گرادیان نیروی برشی و نیروی لیفت ناشی از اثر دیواره.^[۸۷] مورد اول ناشی از ماهیت سهموی پروفیل سرعت در میکروکانال است. گرادیان سرعت برای ذرات کروی روی خط مرکزی میکروکانال بیشتر از ذرات نزدیک دیواره است.^[۸۸] بنابراین، ذرات کروی از خط مرکزی کانال منحرف می شوند. اثر القایی دیواره را می توان با در نظر گرفتن میدان جریان اطراف ذرات کروی تشریح کرد. ناحیه ای متقارن دنباله ای پشت ذره کروی یک نیروی لیفت به ذره اعمال می کند.^[۸۸] رزوسکی و همکاران^[۸۹] طی یک مطالعه تجربی، سلول های سرطانی پروستات (Pca) با قطر متوسط ۱۵ تا ۲۰ میکرومتر را از ادرار بیماران مبتلا به سرطان پروستات با استفاده از یک میکروکانال اسپیرال ۵ حلقه ای جدا کردند و به بازده جداسازی ۸۶٪ دست یافتند. سطح مقطع میکروکانال پیشنهادی آن ها دوزنقه ای بود و یک ورودی برای تزریق نمونه ادرار و دو خروجی برای جداسازی سلول های سرطانی در نظر گرفته شده و نرخ بهینه جریان برابر با ۱/۷ ml/min گزارش شده است.

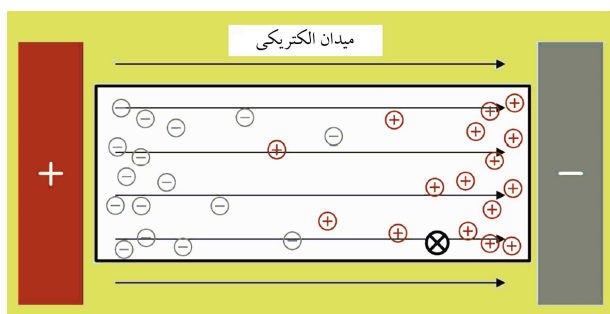
کروز و همکاران^[۹۰] طی یک مطالعه تجربی، ذرات پلی استایرن با قطر ۲ - ۱ μm را درون جریان آب با استفاده از یک میکروکانال اسپیرال ۲ حلقه ای جدا کردند و به بازده جداسازی ۹۶/۸٪ برای ذرات ۱ μm و ۹۸/۱٪ برای ذرات ۲ μm دست یافتند. سطح مقطع میکروکانال پیشنهادی آن ها مستطیلی بود و یک ورودی برای تزریق نمونه جریان آب حاوی ذرات و پنج خروجی برای جداسازی ذرات در نظر گرفته گرفتند. نرخ بهینه جریان برابر با ۱۰ μl/min گزارش شد. البعدادی و همکاران^[۹۱] طی یک مطالعه تجربی، ذرات پلی استایرن با قطر ۵، ۱۰ و ۱۵ میکرومتر را درون جریان آب با استفاده از یک میکروکانال اسپیرال ۸ حلقه ای جدا کردند و به بازده جداسازی ۱۰۰٪ دست یافتند. سطح مقطع میکروکانال پیشنهادی آن ها دوزنقه ای بود و یک ورودی برای تزریق نمونه جریان آب حاوی ذرات و دو خروجی برای جداسازی ذرات در نظر گرفته شدند. نرخ بهینه جریان برابر با ۱ ml/min - ۰/۱ گزارش شد.

۳.۱.۵. میکروگرادیه^{۲۳}

این روش برای تمرکز بر روی چند نوع ذره و جداسازی آن هاست. در این جا، ذرات سبک تر به سمت بالای کانال می روند و تعادل بین نیروی شناوری به سمت بالا و نیروی گرانش به سمت پایین ایجاد می کنند. ذرات سنگین تر در قسمت پایینی کانال باقی می مانند.

۴.۱.۵. اثر ژوئیفک - فانگ

اثر ژوئیفک-فانگ^{۲۴} بیان می کند که هنگامی که ذره به منطقه جداسازی می رسد، ذرات تمایل دارند به سمتی بروند که دبی جریان بیشتر است.^[۹۲،۹۳] همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، میکروکانال به دو خروجی منشعب می شود که دبی متفاوتی را دارند.^[۹۲] ذرات نوع ۱ که به صورت مرکزی پشت سر خط جریان بحرانی قرار دارند، به شاخه ای از خروجی می روند که دبی بیشتری دارد. ذرات نوع ۲ که درون خط جریان بحرانی هستند، به شاخه ای می روند که دبی جریان کمتری دارد. ذرات نوع ۳ که روی خط جریان بحرانی هستند نیز به شاخه ای می روند که دبی



شکل ۶. تأثیر میدان الکتریکی غیریکنواخت روی ذرات. [۱۲۳]

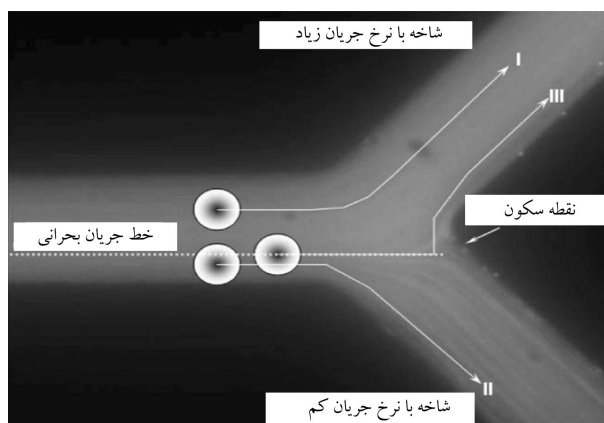
۲.۵. جداسازی فعال

۱.۲.۵. نیروی دی‌الکتروفورسیس

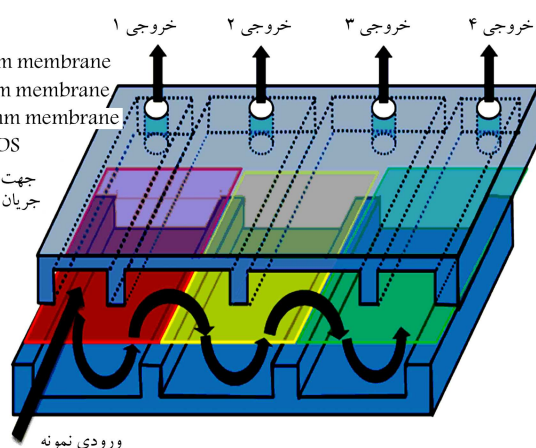
نیروی دی‌الکتروفورسیس اولین بار در دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی توسط هربرت پل [۱۲۰] استفاده شد. اگر یک ذره‌ی خنثی در یک میدان غیریکنواخت الکتریکی قرار بگیرد، ذره قطبی می‌شود و به نیرویی که به آن وارد می‌شود نیروی دی‌الکتروفورسیس گفته می‌شود (شکل ۶). بنابراین دی‌الکتروفورسیس به حرکت ذرات قطبی شده (یا سلول‌های قطبی شده) در یک میدان الکتریکی غیریکنواخت گفته می‌شود. [۱۲۲، ۱۲۱] نتیجه‌ی به‌کارگیری این میدان غیریکنواخت جذب یا دفع ذرات به دلیل دو قطبی شدن آنهاست. [۱۲۳] اگر میدان الکتریکی همگن باشد، نیرویی که به ذره وارد می‌شود، صفر است. استفاده از نیروی دی‌الکتروفورسیس یکی از روش‌هایی است که در سال‌های اخیر برای جداسازی ذرات مورد استفاده قرار گرفته است. استفاده از نیروی دی‌الکتروفورسیس به همراه دستگاه‌های میکروسایالی مزایایی مانند قیمت کم، سرعت عمل زیاد و حساسیت به اندازه‌ی ذرات را دارد. [۱۲۴-۱۲۷] چوی و همکاران [۱۲۸] یک روش شامل نیروی دی‌الکتروفورسیس بر اساس اندازه‌ی ذرات پیشنهاد کردند. آنها ذکر کردند که با اعمال پالس‌های مختلف الکتریکی، ذرات بزرگ‌تر جدا می‌شوند و ذرات کوچک‌تر و ذرات با اندازه‌ی متوسط باقی می‌مانند. کیم و سو [۱۲۹] یک روش ترکیبی مشتمل بر نیروی دی‌الکتروفورسیس و مغناطیس ارائه کردند. طرح آنها با دقت بالای ۹۵٪ بعد از یک مرحله جداسازی عمل می‌کرد. ملکان‌فرد و همکاران [۱۳۰] در یک مطالعه‌ی تجربی، ذرات پلی‌استایرن با اندازه‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میکرون را درون یک سیال غیرنیوتونی در یک میکروکانال مستطیلی مستقیم از جنس PDMS [۲۶] با استفاده از نیروی دی‌الکتروفورسیس متمرکز کردند و دریافتند که برخلاف سیالات نیوتنی که در آنها موقعیت تعادلی ذرات در مرکز میکروکانال است، ذرات معلق در سیالات غیرنیوتنی به سمت دیواره‌های میکروکانال مهاجرت می‌کنند. به‌طور کلی می‌توان گفت که به‌کارگیری این نیرو دارای مزایایی از جمله انعطاف پذیری، قابل کنترل بودن و کاربردی بودن است. [۱۳۱] نیروی دی‌الکتروفورسیسی که به ذره وارد می‌شود طبق رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$F(t) = \frac{1}{2} \pi \epsilon - m r^3 \{ \text{Re}(f - CM(\omega)) \nabla E - r m s^2 + \text{Im}(f - CM(\omega)) \times (E - x^2 \nabla \varphi - x + E - y^2 \nabla \varphi - y + E - z^2 \nabla - z) \} \quad (9)$$

از r ، ω ، E_{rms} ، E_i ، φ_i و $\text{Re}(f_{CM}(\omega))$ و $\text{Im}(f_{CM}(\omega))$ به ترتیب عبارت‌اند از شعاع ذره، بسامد زاویه‌ی، متوسط میدان الکتریکی، اندازه و فاز میدان الکتریکی در جهت i قسمت حقیقی و موهومی ضریب کلازیوس - موسوتی و همچنین CM



شکل ۴. میکروکانال پژوهش یانگ و همکاران. [۸۰]



شکل ۵. جداسازی از طریق فیلتراسیون. [۸۲]

جریان زیاد است. تمام این روندها به دلیل اثر زوئیفنگ - فانگ است. [۹۵] انقباض در جریان باعث افزایش سرعت ذرات و شتاب آنها می‌شود.

۵.۱.۵. فیلتراسیون ۲۵

فیلتراسیون روشی است که برای جداسازی ذرات بر اساس اندازه‌ی آنها صورت می‌گیرد. برای جداسازی و دسته‌بندی ذرات در یک ترکیب شامل چندجزئی، غشاهای مختلفی برای جداسازی در میکروکانال قرار می‌گیرد. در شکل ۵، دستگاهی که شامل سه فیلتر ۲ و ۵ میکرومتری و ۴۰۰ نانومتری است نشان داده شده است. [۹۶] به‌طور کلی می‌توان گفت که در این روش جداسازی نیز، جداسازی بر اساس اندازه‌ی ذرات صورت می‌گیرد. جداسازی عرضی جریان نیز روشی است که در جداسازی گلبول‌های سفید مورد استفاده قرار گرفته است، [۹۷] که در آن گلبول‌های سفید قبل از گردش خون به سرتاسر بدن، از خون جدا می‌شوند.

۶.۱.۵. جداسازی هیدرودینامیکی

این روش همانند فیلتراسیون جریان عرضی است. با این تفاوت که بر اساس اندازه‌ی ذرات عمل می‌کند. در جداسازی عرضی یک نوع ذره‌ی خاص در کانال اصلی جدا می‌شود؛ ولی در این روش پس از جداسازی ذرات در کنار کانال اصلی چند کانال وجود دارد که جداسازی در این کانال‌های جانبی بر اساس اندازه‌ی ذرات صورت می‌گیرد؛ زیرا، هر چه اندازه‌ی ذره بزرگتر باشد سرعت آن کمتر است. در جدول ۲ تعدادی از کارهای صورت گرفته در زمینه‌ی جداسازی با استفاده از روش‌های غیرفعال ارائه شده است.

جدول ۲. جداسازی با استفاده از روش‌های غیرفعال.

مرجع	نوع میکروکانال	نوع ذرات و اندازه‌ی آن‌ها	جداسازی بر اساس نوع جداسازی
[۹۰]	کانال دوزنقه‌یی	سلول‌های سرطان پروستات قطر $15\mu m - 20\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۹۱]	کانال مستطیلی	پلی‌استایرن قطر $1, 2\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۹۲]	کانال دوزنقه‌یی	پلی‌استایرن با قطر ۲، ۵ و $10\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۹۸]	کانال مربعی	سلول‌های خون و قطر $1, 5\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۹۹]	کانال مستطیلی	پلی‌استایرن با قطر $3, 1\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۱۰۰]	کانال مربعی	پلی‌استایرن با قطر ۲، ۳ و $4, 5\mu m$	اندازه‌ی ذرات - نیروی اینرسی
[۱۰۱]	تقاطع T شکل	قطره (مشابه ذرات پلیمری)	اندازه‌ی ذرات - جریان پینچ
[۱۰۲]	کانال مستطیلی	پلی‌استایرن با قطر $4, 2\mu m$	نیروی اینرسی و جریان پینچ
[۱۰۳]	کانال منحنی‌شکل	سلول‌ها و باکتری‌ها برای تصفیه	اندازه‌ی (چگالی) ذرات - جریان پینچ
[۱۰۴]	میکروکانال شعاعی (بررسی نیروی گریز از مرکز)	ذرات سیلیکا و پلی‌استایرن	جریان پینچ و جداسازی بر اساس اندازه و چگالی
[۱۰۵]	میکروکانال مربعی	سلول‌های سرطانی	نیروی اینرسی و جریان دین
[۱۰۶]	میکروکانال مارپیچ	ذرات پلی‌استایرن با اقطار $3, 7, 10, 15, 20\mu m$	بر اساس اندازه و قطر ذرات - نیروی اینرسی و جریان دین
[۱۰۷]	میکروکانال با موانع ماشی	جداسازی بر اساس اندازه	روش میکروگردابه
[۱۰۸]	-	تغییر اندازه‌ی جانبی سلول‌ها	روش میکروگردابه
[۱۰۹]	میکروکانال T شکل	جداسازی پلاسمای خون	اثر زوئینک - فانگ
[۱۱۰]	میکروکانال شعاعی	جداسازی پلاسمای خون	اثر زوئینک - فانگ
[۱۱۱]	میکروکانال مربعی پیچ در پیچ	جداسازی سلول‌ها	فیلتراسیون
[۱۱۲]	چیپ آزمایشگاهی ساخته شده از سیلیکون	جداسازی پلاسمای خون	فیلتراسیون

ادامه‌ی جدول ۲.

مرجع	نوع میکروکانال	نوع ذرات و اندازه‌ی آنها	جداسازی بر اساس نوع جداسازی
لی و همکاران ^[۱۱۳]	یک تقاطع T شکل	جداسازی قطره	فیاتراسیون
جی و همکاران ^[۱۱۴]	میکروکانال ساخته شده از سیلیکون دی‌اکسید	جداسازی گلبول‌های سفید خون از گلبول‌های قرمز	هیدرودینامیکی
یامادا و سکی ^[۱۱۵]	یک کانال ۴ شاخه‌یی (چهار راهی)	ذرات پلیمری با قطر ۱ تا ۳ میکرومتر	هیدرودینامیکی
لانگ و همکاران ^[۱۱۶]	میکروکانال مستطیلی با موانعی که هم شکل تغییر جهت عرضی ذرات است (موانع به صورت نقطه‌یی است)	ذرات کروی که در نهایت به صورت زیگزاگی دسته‌بندی می‌شوند	میکروگردها
بالوین و همکاران ^[۱۱۷]	میکروکانال مستطیلی با موانعی که هم شکل تغییر جهت عرضی ذرات است	ذرات کروی	میکروگردها
کرس و کرهوس ^[۱۱۸]	میکروکانال مستطیلی	پلاسمای خون	هیدرودینامیکی
آران و همکاران ^[۱۱۹]	میکروکانال متخلخل	پلاسمای خون	فیاتراسیون

۲.۲.۵. نیروی مغناطیسی

میدان مغناطیسی توسط جریان آزاد الکتریکی (J_f) و جریان محدود شده‌ی الکتریکی (J_b) ایجاد می‌شود. میدان مغناطیسی توسط دستگاه معادلات ماکسول به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\nabla \times H = J_f \quad (۱۰)$$

$$\nabla \times M = J_b \quad (۱۱)$$

$$\nabla \times B = \mu_0 (J_f + J_b) = \mu_0 J \quad (۱۲)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (۱۳)$$

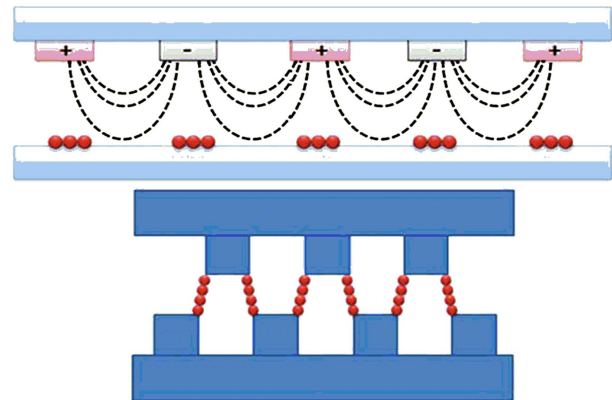
در این معادلات H ، M ، B و $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ به ترتیب عبارت‌اند از چگالی شار میدان مغناطیسی بر حسب $\frac{A}{m}$ ، چگالی موضعی قدرت میدان بر حسب $\frac{A}{m}$ ، شدت میدان مغناطیسی بر حسب تسلا و نفوذپذیری خلأ بر حسب $\frac{N}{A}$ = رابطه‌ی بین چگالی شار، قدرت میدان و همچنین میزان آهن‌ربایی موضعی برابر است با:

$$B = \mu_0 (H + M) = \mu_0 (1 + \chi)H \quad (۱۴)$$

در رابطه‌ی ۱۴، χ حساسیت ماده است. مواد با حساسیت مثبت پارامغناطیس و با حساسیت منفی دیامغناطیس گفته می‌شوند. موادی مانند آهن، کبالت، نیکل و موادی از این دست دارای حساسیت مثبت بسیار زیادند. به این مواد فرومغناطیس گفته می‌شود. نیروی لورنتز که بر ذره‌یی با بار q و سرعت v در میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی به بزرگی E و B برابر است با:^[۱۳۴]

$$f_{Lorentz} = q(E + v \times B) \quad (۱۵)$$

برای نیروی متقابل بین یک میدان الکتریکی و میدان مغناطیسی (مختص میدان الکتریکی) اعداد بدون بعد زیر را می‌توان تعریف کرد:



شکل ۷. کاربرد نیروی دی‌الکتروفورسیس در دسته‌بندی ذرات.^[۱۳۷]

بیان‌گر اندازه‌ی بسامد اعمالی به ذره است. میدان الکتریکی به هر ذره‌یی که در آن واقع شود، نیرو وارد می‌کند و نیازی نیست که خود ذره شارژ باشد (از لحاظ الکتریکی).^[۱۳۲] همان‌طور که از رابطه‌ی ۹ مشخص است، مقدار نیروی وارد شده به محیط (سیال پایه)، خصوصیات الکتریکی ذرات، اندازه و شکل ذرات و همچنین بسامد میدان بستگی دارد.^[۸۴]

نیروی دی‌الکتروفورسیس همچنین برای قرار دادن ذرات در جای مناسب خود نیز به کار می‌رود. مثلاً در شکل ۷ (بالا) یک ردیف الکتروود در بالای کانال قرار گرفته است و ذرات به علت نیروی اعمالی به آن‌ها در پایین میکروکانال قرار می‌گیرند.^[۱۳۷] همچنین بسته به نحوه‌ی قرارگیری الکتروودها و نوع آرایش آن‌ها ذرات می‌توانند در شکل‌های زنجیری ارتباطی و ... قرار بگیرند.^[۱۳۳] در شکل ۷ (پایین)، زنجیره‌یی از ذرات مشاهده می‌شوند که با توجه به نوع آرایش الکتروودها و به‌کارگیری نیروی دی‌الکتروفورسیس به دست آمده است. از دیگر کاربردهای این نیرو می‌توان به انتقال ذرات و همچنین تعیین مشخصات ذرات اشاره کرد.

عدد رینولدز: [۱۳۴]

$$Re_m = \frac{\text{Advection of magnetic field}}{\text{Diffusion of magnetic field}} = \frac{ul}{\lambda} \quad (۱۶)$$

عدد هارتمن: [۱۳۵]

$$Ha = \frac{\text{Lorentz force}}{\text{Friction force}} = Bl\sqrt{\frac{\sigma_{el}}{\eta}} \quad (۱۷)$$

پارامتر تقابل: [۱۳۵]

$$N = \frac{\text{Lorentz force}}{\text{Inertial force}} = \frac{\sigma_{el} B^2 l}{\rho u} \quad (۱۸)$$

عدد باند: [۱۳۶]

$$Bo = \frac{\text{Magnetic force}}{\text{Surface tension force}} = \begin{cases} \frac{\mu \cdot \chi_m l H^2}{\sigma} & (\text{below saturation}) \\ \frac{\mu \cdot \phi M_{sat} l H}{\sigma} & (\text{above saturation}) \end{cases} \quad (۱۹)$$

در روابط ۱۶ تا ۱۹ پارامترهای σ ، M_{sat} ، μ ، ϕ ، ρ ، η ، σ_{el} ، λ ، l ، u عبارتند از سرعت سیال، طول مشخصه، نفوذ مغناطیسی $(1/(\mu\sigma_{el}))$ ، هدایت الکتریکی، لزجت دینامیکی، چگالی سیال، کسر حجمی ذرات مغناطیسی، نفوذپذیری الکتریکی، ضریب بالک اشباع ذرات و کشش سطحی متقابل بین ذرات و سیال است. نیروی مغناطیسی اخیراً به صورت گسترده‌یی در تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرد. از مرابای این نیرو می‌توان به تغییر ندادن مقدار PH نمونه، دمای نمونه و همچنین نداشتن اثر بر روی زنده ماندن سلول‌ها اشاره کرد. [۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹] می‌توان نیروی مغناطیسی را به دو دسته تقسیم کرد: نیروی مغناطیسی مثبت و نیروی مغناطیسی منفی. اگر خاصیت مغناطیسی سیال پایه بیش از ذرات باشد، نیروی مغناطیسی منفی و در غیر این صورت نیروی مغناطیسی مثبت است. در دهه‌ی اخیر پژوهش‌های بسیاری در مورد به‌کارگیری نیروی مغناطیسی مثبت و منفی برای جداسازی ذرات و سلول‌ها انجام شده است. [۱۴۰-۱۴۳] سیالات سوپرمغناطیس، مانند سیال فرومغناطیس، یک جریان ثانویه به اطراف ایجاد می‌کند. به این پدیده جابه‌جایی مغناطیسی گفته می‌شود. [۱۴۳، ۱۴۴] همان‌طور که گفته شد دستگاه آزمایشگاهی مغناطیسی ارزان‌تر از سایر روش‌های جداسازی فعال است. جداسازی با استفاده از یک میدان مغناطیسی با گرادین زیاد بر روی ذرات مغناطیسی و غیرمغناطیسی با به‌کارگیری یک آهن‌ربای دائمی انجام شده است. [۱۴۵] در حضور میدان مغناطیسی، ذرات مغناطیسی باقی می‌مانند و ذرات غیرمغناطیسی جدا می‌شوند.

نیروی مغناطیسی که در یک میدان غیر یکنواخت به ذرات کروی وارد می‌شود، از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید: [۱۴۶]

$$F_{MAP} = 2\pi\mu_0 f_{CM} r^3 \nabla [H_{ext}(r_0)]^2 \quad (۲۰)$$

در این رابطه f_{CM} و r ، $\nabla[H_{ext}]$ به ترتیب عبارت‌اند از گرادین میدان مغناطیسی، قطر ذرات، و ضریب کلازیوس - موسوتی (مشابه نیروی دی‌الکتروفورسیس) است که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$f_{CM}(\mu_0, \mu) = \frac{\mu - \mu_0}{\mu + 2\mu_0} \quad (۲۱)$$

در این معادله μ_0 و μ به ترتیب عبارت‌اند از ضریب نفوذپذیری مغناطیسی ذرات و خلاصاً طبق رابطه‌ی ۲۰ نیروی مغناطیسی وارد به ذرات متناسب با گرادین میدان

مغناطیسی است. همان‌گونه که قبلاً گفته شد، برای وارد شدن نیروی مغناطیسی به ذرات به یک میدان غیرهمگن نیاز است. لنشوف و همکاران [۸۴] جداسازی را با به‌کارگیری میدان مغناطیسی انجام دادند. دستگاه آنها دو ورودی و دو خروجی داشت (شکل ۸). از یکی از ورودی‌های سیال خالص و از دیگری ترکیب نمونه‌ها وارد می‌شود. این دو ورودی توسط یک جداکننده جدا از هم قرار می‌گیرند. اثر میدان مغناطیسی بر ذرات بزرگ‌تر بیشتر از ذرات کوچک‌تر است. بنابراین، ذرات بزرگ‌تر از ذرات کوچک‌تر جدا می‌شوند. کیم و همکاران [۱۴۷] جداسازی دو مرحله‌ی ذرات دیامغناطیسی بر اساس اندازه و با به‌کارگیری نیروی اینرسی و میدان مغناطیسی را بر روی مخلوط ذرات و سیال فرومغناطیسی به‌عنوان سیال پایه انجام دادند. در مرحله‌ی اول ذرات روی محور مرکزی میکروکانال قرار می‌گیرند. در گام دوم سیال فرومغناطیسی در حضور میدان مغناطیسی نیرویی به ذرات وارد می‌کند که موجب انحراف ذرات به سمت آهن‌ربا، که میدان مغناطیسی را تولید می‌کند، می‌شود (شکل ۹). یک جداسازی دو مرحله‌یی مشابه نیز بعدها توسط ژانگ و همکاران [۱۴۸] صورت گرفت. آن‌ها جداسازی ذرات با قطرهای ۵ و ۱۳ میکرومتر را بررسی کردند. شاملو و همکاران [۱۴۹] در یک پژوهش عددی با استفاده از نیروی مگنتوفورسیس و دی‌الکتروفورسیس سلول‌های سرطانی HT - ۲۹ با قطر ۱۱ میکرون را از گلبول‌ها و پلاکت‌های خون جدا کردند. آن‌ها از یک آهن‌ربای دائمی از جنس نئودیمیوم برای اعمال نیروی مگنتوفورسیس و تعدادی الکتروود برای اعمال نیروی دی‌الکتروفورسیس به سلول‌های درون محلول رقیق شده‌ی PBS استفاده کردند و موفق شدند سلول‌های سرطانی را به‌طور کامل از سلول‌های خون جدا کنند.

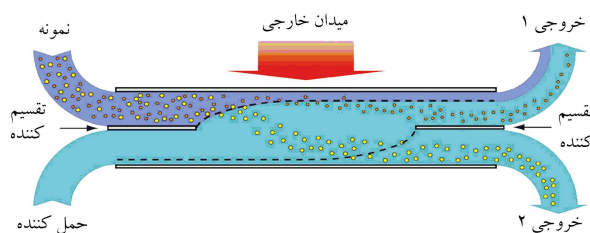
هی و همکاران [۱۵۰] به‌صورت تجربی و عددی ذرات غیرمغناطیسی پلی‌استایرن با قطرهای ۱/۴ و ۲۰ میکرون را به کمک دو آهن‌ربای دائم از جنس نئودیمیوم درون فروسیال EMG۶۰۷ در یک میکروکانال مستقیم مستطیلی از یکدیگر جدا کردند.

لین و همکاران [۱۵۱] در یک مطالعه به‌صورت تجربی و عددی گلبول‌های سفید را از خون محیطی با استفاده از قرار دادن یک آهن‌ربای دائمی در نزدیکی یک میکروکانال مستطیلی با بازده ۹۳٪ جدا کردند.

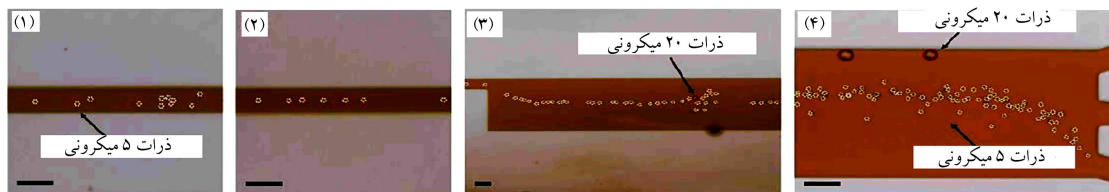
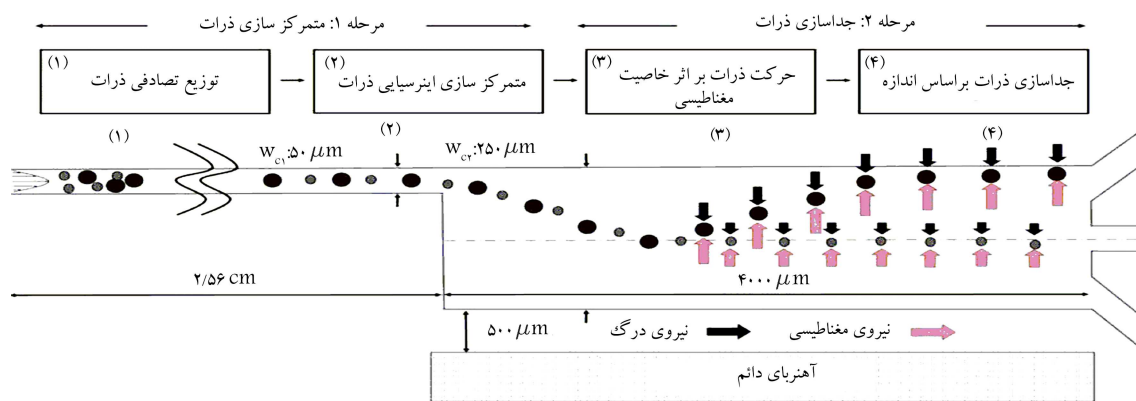
در جدول ۳ برخی جداسازی‌های صورت گرفته به کمک نیروی دی‌الکتروفورسیس و نیروی مغناطیس آورده شده است.

۳.۲.۵. جداسازی نوری

جداسازی نوری یا روش نوری در اصل استفاده از اثر لیزر بر ذرات یا سلول‌هاست که در سال‌های اخیر رشد یافته است. یک میدان سه‌بعدی نوری می‌تواند نیرویی ایجاد کند که ذرات را وادار به حرکت در راستای عمودی کند. در این روش، جداسازی و تفکیک بر اساس اندازه‌ی ذرات یا انعکاس نور در آن‌ها صورت می‌گیرد. ذرات با کمک نیروی نوری مواجه می‌شوند و مومستوم آنها تغییر می‌کند. این نور باعث تغییر انرژی فوتون‌های آنها می‌شود. هنگامی که نور به ذرات تابیده می‌شود، همان‌طور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، نیرویی ذرات را به کناره‌ها جذب می‌کند و



شکل ۸. طرح واره‌ی تحقیق لنشوف و همکاران. [۸۴]



شکل ۹. طرح‌واره‌ی تحقیق کیم و همکاران [۱۴۷]

میکروکانال استفاده شوند. [۱۷۰] موج‌های صوتی سطحی ایستا توسط مبدل‌ها در سطح میکروکانال ایجاد می‌شوند. این امواج بر روی ذرات و میکروکانال یک جریان صوتی سیال و نیروی صوتی ایجاد می‌شوند. این نیرو بر اساس خصوصیات صوتی و کسر حجمی ذرات بر آنها اثر می‌کند. [۱۷۱] یک نیروی شعاعی به ذرات معلق در سیال وارد می‌شود. مقدار این نیرو که از طرف میدان به ذره وارد می‌شود از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید: [۱۷۲]

$$F_{ax} = 4\pi a^2 E_{ac} k \sin(2kz)\phi \quad (22)$$

که ϕ و z ، f ، k ، a ، E_{ac} اثر از انرژی میدان صوتی، شعاع ذرات، عدد موج، بسامد موج و فاصله از نقاط غیرفشاری در روی محور انتشار موج و ضریب کنتراست صوت. عدد موج نیز به شکل زیر تعریف می‌شود:

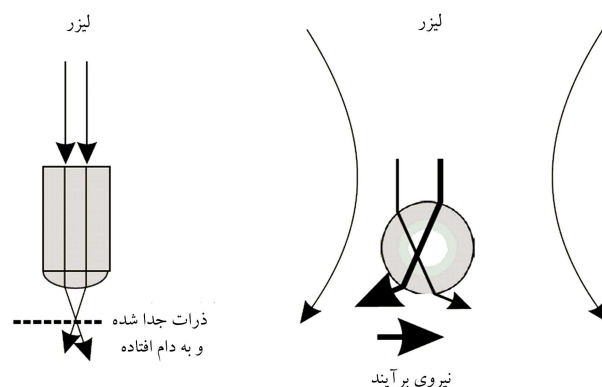
$$k = \frac{2\pi f}{c_s} \quad (23)$$

مقدار ضریب کنتراست صوت نیز از رابطه‌ی زیر به دست می‌آید.

$$\phi = \frac{\rho_p + \frac{1}{3}(\rho_p - \rho_s)}{2\rho_p + \rho_s} - \frac{1}{3} \frac{\rho_s c_p^2}{\rho_p c_p^2} \quad (24)$$

لیو و همکاران [۱۷۳] در یک مطالعه‌ی تجربی با استفاده از میدان صوتی موفق به جدایش میکروذرات پلی‌استایرن با اندازه‌های ۱، ۵ و ۱۰ میکرونی در جریان آب به ترتیب با بازده ۹۶/۶۷٪، ۸۹/۱۹٪ و ۹۶/۷۷٪ شدند. آنها نرخ بهینه‌ی جریان سیال درون میکروکانال برای دست‌یابی به این بازده جداسازی را ۴ mm/s اعلام کردند.

در جدول ۴ تعدادی از کارهای انجام شده به وسیله‌ی نیروی نوری و نیروی صوتی آورده شده است.



شکل ۱۰. تغییر حرکت ذرات در اثر تابش نور. [۱۶۷]

سبب می‌شود تا ذرات نسبت به این‌که در مرکز باشند به کناره‌ها بروند. مک گولین اثر نیروی را بر ذرات دی‌الکتریک بررسی [۱۶۷] و ذرات را بر اثر نیروی نور و اندازه‌ی آنها دسته‌بندی کرد. این نیرو در حال حاضر به نیروی قیچی نوری معروف است. نیروی نوری می‌تواند در راستای دست‌کاری سلول‌های بیولوژیکی و ذرات کلونیدی در مواردی که تماس فیزیکی وجود ندارد، استفاده شود. این ویژگی در علوم زیستی و شیمیایی بسیار ارزشمند است. در به‌کارگیری نیروی نوری قانون گاوس برقرار است و اگرچه این قانون بسیار قدرتمند و کاری است اما شکل و دامنه‌ی نور به‌کار گرفته شده، ابعاد و صور مختلفی برای تحقیق و دست‌کاری ذرات ایجاد می‌کند. [۱۶۸] کوتاری و موتوسوکی [۱۶۹] در یک تحقیق جداسازی ذرات بر اساس فشار نور تابشی را بررسی کردند. آنها تحلیل جداسازی ذرات را بر اساس قانون قیچی گاوس انجام دادند.

۴.۲.۵. جداسازی با نیروی صوتی

ماهیت موج‌های صوتی را که در دستگاه‌های میکروسیالی مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به سه دسته موج‌های صوتی حجمی ایستا، موج‌های صوتی ایستا و موج‌های صوتی متحرک تقسیم کرد. موج صوتی حجمی ایستا زمانی اتفاق می‌افتد که موج‌های فوق صوت برای ارتعاش ذرات با طول موج تشدید مربوط به

جدول ۳. جداسازی به کمک نیروی دی الکتروفورسیس و نیروی مغناطیس.

نحوه‌ی مدل‌سازی	روش جداسازی	نوع ذرات	نوع میکروکانال	نیروی محرک	مرجع
آزمایشگاهی	بر اساس خواص الکتریکی ذرات	ذرات پلی استایرن با قطرهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میکرومتر	مستطیلی	نیروی دی الکتروفورسیس	ملکان فرد و همکاران [۱۳]
عددی	با استفاده از میدان های مغناطیسی و الکتریکی	سلول های سرطانی ۲۹ - HT از پلاکت ها و گلبول های خون	مستطیلی	مگنتوفورسیس دی الکتروفورسیس	شاملو و همکاران [۱۴۹]
آزمایشگاهی - عددی	میدان مغناطیسی	ذرات پلی استایرن با قطرهای ۱۰/۴ و ۲۰ میکرون	مستطیلی	مگنتوفورسیس منفی	هی و همکاران [۱۵۰]
آزمایشگاهی - عددی	میدان مغناطیسی	گلبول های سفید خون	مستطیلی Y شکل	مگنتوفورسیس	لین و همکاران [۱۵۱]
آزمایشگاهی - عددی	-	ذرات با اقطار ۳ و ۱۰ میکرومتر	-	نیروی دی الکتروفورسیس و اعمال میدان الکتریکی	یان و همکاران [۱۵۲]
آزمایشگاهی	بر اساس خواص الکتریکی ذرات	سلول های زیستی	-	نیروی دی الکتروفورسیس	دوی و همکاران [۱۵۳]
آزمایشگاهی	بر اساس پیچش وارد شده به هر رشته و طول رشته ها	رشته هایی با طول مختلف	یک تقاطع چهارراه ساخته شده روی شیشه	نیروی دی الکتروفورسیس	آسوکان و همکاران [۱۵۴]
آزمایشگاهی - عددی	بر اساس اندازه	ذرات کروی با اقطار ۶۰ و ۱۹۰ نانومتر	میکروکانال با دو ورودی و در خروجی به صورت Y شکل	نیروی مغناطیس	وو و همکاران [۱۵۵]
آزمایشگاهی	بر اساس اندازه‌ی ذرات	ذرات با قطر متوسط ۵ میکرومتر	میکروکانال مستطیلی	نیروی مغناطیس	ژو و وانگ [۱۵۶]
آزمایشگاهی	بر اساس ویژگی های سلول ها	سلول های زیستی	یک میکروکانال مستطیلی با دو خروجی با فاصله از هم	نیروی مغناطیس	آدامز و همکاران [۱۵۷]
آزمایشگاهی - عددی	در این تحقیق سرعت کار مهم بوده است	دسته بندی سلول ها (به طور خاص سلول های T)	یک میکروکانال با دو ورودی و خروجی Y شکل	نیروی مغناطیس طی دو مرحله با دو آهن ربا	کیم و همکاران [۱۵۸]
آزمایشگاهی - عددی	-	قطرات با قطر ۰/۶-۰/۹ میلی متر	میکروکانال روی یک تراشه آزمایشگاهی	دی الکتروفورسیس	پنگ و همکاران [۱۵۹]
آزمایشگاهی	شکل، زاویه تماس و حرکت ذرات	قطرات فروفلوئید	قطرات روی یک صفحه بر روی یک تراشه آزمایشگاهی	نیروی مغناطیس	نگریان و همکاران [۱۶۰]
آزمایشگاهی	در یک مورد با دقت ۹۸٪ و در مورد دیگر دقت ۷۷٪	قطرات و دانه های شیشه‌یی	میکروکانال مستطیلی پوشش داده شده با شیشه	نیروی دی الکتروفورسیس	ژائو و همکاران [۱۶۱]
آزمایشگاهی - عددی	-	قطرات موجود در سیال	روی سطح شیشه	نیروی مغناطیس	گارسیا و همکاران [۱۶۲]
آزمایشگاهی	جداسازی بر اساس اندازه	ذرات غیرمغناطیسی با قطر ۳/۱ تا ۴/۸ میکرومتر	میکروکانال مستطیلی	نیروی مغناطیس به صورت دو ستون در دوطرف کانال	حجازیان و نگویان [۱۶۳]

ادامه‌ی جدول ۳.

نحوه‌ی مدل‌سازی	روش جداسازی	نوع ذرات	نوع میکروکانال	نیروی محرک	مرجع
عددی	تأثیر میدان مغناطیسی بر ذرات	ذرات مغناطیسی و دیامغناطیسی	شکل T میکروکانال	نیروی مغناطیسی به‌وسیله‌ی یک جفت آهن‌ربا نزدیک میکروکانال	ژو و همکاران [۱۶۴]
آزمایشگاهی	تأثیر میدان مغناطیسی بر ذرات	ذرات مغناطیسی با قطر ۱ میکرومتر	یک میکروکانال با یک ورودی انحرافی به آن	نیروی مغناطیسی به کمک یک ماشین متمرکزکننده‌ی میدان مغناطیسی	افشار و همکاران [۱۶۵]
آزمایشگاهی	تأثیر میدان مغناطیسی بر ذرات	ذرات پلی استایرن	یک میکروکانال مستطیلی بر روی چیپ آزمایشگاهی	نیروی مغناطیسی به‌وسیله‌ی دو آهن‌ربا در طرفین میکروکانال	فایور و همکاران [۱۶۶]

در رابطه‌ی ۲۹، N_T و N_O به ترتیب تعداد سلول‌های عبوری از یک خروجی و تعداد کل سلول‌های وارد شده به میکروکانال هستند.

۲.۳.۵. روش‌های آزمایشگاهی

آماده‌سازی و ساخت میکروکانال در بخش ۴ توضیح داده شد. به دنبال آن باید نمونه‌ی سیال مورد نظر و ذرات مورد مطالعه را تهیه کرد. سیال حاوی ذرات با غلظت مورد نظر به همراه سیال بافر در صورت وجود توسط یک یا چند پمپ سرنگی با سرعت مشخص و مورد نظر از قسمت ورودی به درون میکروکانال تزریق می‌شود. در صورت نیاز، میدان خارجی نیز به ذرات اعمال می‌شود. در قسمت خروجی برای مشاهده‌ی ذرات از یک دوربین که بر روی میکروسکوپ سوار شده است، استفاده می‌شود. همچنین، به منظور شمارش ذرات هدف در هر یک از خروجی‌های میکروکانال، نمونه‌ی خروجی مورد نظر با استفاده از روش فلوسایتومتری تجزیه و تحلیل می‌شود و در انتها بازده جداسازی هر یک از ذرات به روش اشاره شده در قسمت پیشین محاسبه می‌شود.

۶. نتیجه‌گیری

در این مقاله پژوهش‌هایی که به‌صورت آزمایشگاهی و عددی در سال‌های اخیر برای جداسازی ذرات انجام گرفته، ارائه شده است. به‌طور کلی، جداسازی ذرات با استفاده از دو روش فعال و غیرفعال صورت می‌گیرد. در روش فعال از یک نیروی خارجی به‌عنوان نیروی محرک استفاده می‌شود و در روش غیرفعال، جدایش ذرات بر اساس هندسه‌ی دستگاه و بدون بهره‌گیری از نیروی خارجی رخ می‌دهد. جداسازی فعال با استفاده از نیروهای مغناطیسی، الکتریکی، صوتی، نور و گرمایی انجام می‌شود. روش‌های جداسازی غیرفعال شامل جداسازی بر اساس اندازه‌ی ذرات، فیلتراسیون، اثر زویفنگ - فان، اینرسی و گردابه‌ی دین و نیز استفاده از میکروگردابه است. بسیاری از روش‌های به‌کاررفته برای جداسازی سلول‌های زیستی، به‌خصوص سلول‌های سرطانی، قابل توسعه هستند. برای مدل‌سازی آزمایشگاهی از تجهیزات در مقیاس کوچک استفاده می‌شود به‌طوری‌که بیشترین شباهت را به محیط بدن داشته باشند. در پژوهش‌هایی که با ذرات غیرزیستی صورت گرفته است، از ذراتی استفاده شده است که از نظر اندازه و در صورت امکان ویژگی‌های فیزیکی، بیشترین شباهت را به سلول‌های بدن داشته باشد. می‌توان گفت که به‌طور کلی برای افزایش بازده جداسازی ذرات، استفاده از یک نیروی محرک خارجی غیر قابل انکار است. نکته‌ی قابل توجه این است که

۳.۵. روش‌های عددی و آزمایشگاهی

۱.۳.۵. روش‌های عددی

یکی از پرکاربردترین روش‌های شبیه‌سازی عددی در زمینه‌ی جداسازی میکروسیالی ذرات روش اجزای محدود و از جمله نرم‌افزارهای قدرتمند در این حیطه، نرم‌افزار کامسول مالتی‌فیزیکس^{۲۷} است. بدین ترتیب، شبیه‌سازی مدل مورد نظر برای دستگاه‌های غیرفعال شامل دو بخش حل جریان سیال و ردیابی موقعیت ذرات و برای دستگاه‌های فعال شامل سه بخش حل جریان سیال، حل میدان خارجی اعمال شده و ردیابی موقعیت ذرات است. با توجه به ابعاد کوچک دستگاه‌های میکروسیالی، رژیم جریان سیال در محدوده‌ی جریان آرام قرار دارد.^[۱۸۶] بنابراین، برای دست‌یابی به توزیع میدان سرعت سیال در هندسه‌ی مورد نظر، جریان دائم سیال نیوتنی یا غیرنیوتنی به‌صورت آرام درون میکروکانال حل می‌شود. معادلات مربوط به این بخش شامل معادلات پیوستگی و ناویر - استوکس است.^[۵۸]

$$\rho \nabla \cdot u = 0 \quad (25)$$

$$\rho(u \cdot \nabla)u = \nabla \cdot [-pl + \mu(\nabla u)] \quad (26)$$

در این روابط u و p سرعت و فشار سیال هستند. به دنبال آن در صورت وجود میدان خارجی اعمالی، برای دست‌یابی به توزیع میدان در هندسه‌ی میکروکانال، میدان مورد نظر نیز حل می‌شود. سپس به‌منظور ردیابی موقعیت ذرات درون میکروکانال، ذرات با سرعت اولیه‌ی برابر با سرعت سیال ورودی از ورودی مورد نظر به درون میکروکانال تزریق می‌شوند و نیروی متناسب با نوع مسئله به ذرات اعمال می‌شود. این نیرو عموماً شامل نیروی درگ و نیروی میدان خارجی در صورت وجود است. معادله‌ی اصلی حاکم بر حرکت ذرات از قانون دوم نیوتن تبعیت می‌کند:^[۵۸]

$$\frac{d}{dt}(m_p v) = F_D + F_{ex} \quad (27)$$

$$F_D = 3\pi d_p \mu (u - v) \quad (28)$$

در روابط فوق m_p ، v و d_p به ترتیب جرم، سرعت و قطر ذرات، F_{ex} نیروی میدان خارجی و F_D نیروی درگ است. در نهایت، با شمارش ذرات در هر یک از خروجی‌های میکروکانال، بازده جداسازی ذرات به‌صورت زیر به دست می‌آید:

$$SE(\%) = \frac{N_O}{N_T} \times 100 \quad (29)$$

جدول ۴. جداسازی‌های انجام شده به وسیله‌ی نیروی نوری و نیروی صوتی.

نحوه‌ی مدل‌سازی	معیار جداسازی (میزان موفقیت)	انواع ذرات مورد استفاده	میکروکانال	نوع نیروی	مرجع
آزمایشگاهی	بر اساس اندازه	ذرات پلی استایرن ۵، ۱ و ۱۰ میکرون	میکروکانال مستطیلی با سه ورودی	نیروی آکوستوفورسیس	لندربرگر و همکاران [۱۷۴]
آزمایشگاهی	-	میکروقطره‌ها با قطر ۶۵ میکرومتر	روی سطح شیشه‌یی	تحریک نوری	رحمان و همکاران [۱۷۵]
آزمایشگاهی	-	ذرات نیکل، روی و مس برای دسته بندی سلول‌ها	میکروکانال مستطیلی روی یک کاور	نیروی نوری	ورگچ و همکاران [۱۷۶]
آزمایشگاهی	جداسازی بر اساس خواص نوری سلول‌ها	جداسازی سلول‌ها	میکروتزاشه آزمایشگاهی	نیروی نوری	کی و همکاران [۱۷۷]
آزمایشگاهی	بر اساس خصوصیات نوری سلول‌ها - با ۹۰٪ دقت در جداسازی	جداسازی سلول‌ها	-	دو نوع میکروکانال: ۱- میکروکانال PDMS ۲- هر لایه میکروکانال برای یک ورودی	چن و همکاران [۱۷۸]
آزمایشگاهی	سرعت به دام انداختن ذرات و خواص آنها در برابر نور	ذرات خنثی	-	نیروی نوری	اشکین [۱۷۹]
شبیه سازی عددی اجزای محدود	بر اساس اندازه‌ی سلول‌ها	جداسازی گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها از خون	میکروکانالی با سه ورودی	نیروی صوتی	شاملو و بوداغی [۱۸۰]
آزمایشگاهی - عددی	اعتبارسنجی با دقت بیش از ۸۳٪- بهینه کردن پارامترهای مختلف از جمله رسیدن به بهترین دبی جریان	جداسازی سلول‌های سرطانی از خون	میکروکانال شکل Y	موج صوتی زاویه‌دار از نوع سطحی ساکن	لی و همکاران [۱۸۱]
عددی	تعیین موقعیت مکانی سلول‌ها بر اساس نوع غشای آنها	جداسازی سلول‌های کروی از خون	-	به‌کارگیری امواج صوتی	جوهرانسون و همکاران [۱۸۲]
عددی و بررسی بسامد تشدید بر اساس قطر ذرات	بر اساس اندازه	ذرات آنتی بادی با پوسته‌یی که اثر منفی دارد	-	نیروی صوتی فوق با امواج فراصوت	کوتوپولیستا و همکاران [۱۸۳]
عددی	-	حباب‌های کروی شکل شامل یک هسته مشتمل بر قطره در حال تعادل با یک پوسته	-	نیروی صوتی	جوهرانسون و پستیما [۱۸۴]
عددی	-	ذرات در مقیاس میکرو و نانو	-	نیروی امواج صوتی	براس [۱۸۵]

تراشه‌های ساخته شده هنوز از موادی ساخته می‌شوند که امکان قابلیت تجاری‌سازی ندارند.

۱.۶. محدودیت‌ها و مطالعات آتی

به‌طور کلی، جداسازی ذرات و کنترل جریان سیال در مقیاس میکرو دارای محدودیت‌هایی از قبیل حجم نمونه و نرخ جریان اندکی است که برای تحلیل بیولوژیکی کافی نیست. بنابراین، ساخت دستگاه‌های میکروسیالی با دبی جریان بالا یکی از موضوعاتی است که باید مد نظر محققان قرار گیرد. از سوی دیگر سازوکار فیزیکی و شیمیایی جریان در مقیاس میکرو با جریان ماکرو متفاوت است و این موجب می‌شود که پدیده‌های انتقال جرم و سیال دارای پیچیدگی‌های بیشتری باشد.

محدودیت دیگری که در این دستگاه‌ها وجود دارد، اندازه‌ی ذرات است. در یک دستگاه میکروسیالی که برای جداسازی ذرات به کار می‌رود، معمولاً گستردگی اندازه‌ی ذرات وجود ندارد. از سوی دیگر، ذرات کوچک‌تر یا بزرگ‌تر از اندازه‌های مرسوم قابلیت جداسازی با بازده بالا ندارند. ترکیب روش‌های فعال و غیرفعال می‌تواند تا حد زیادی بر این محدودیت فائق آید. مثلاً، با بهینه‌سازی شعاع یک کانال مارپیچ می‌توان طیف بزرگ‌تری از ذرات را جدا کرد و سپس، باقی‌مانده‌ی ذرات با استفاده از یک نیروی خارجی کاملاً جدا شوند.

چالش دیگری که سر راه محققان این حوزه قرار دارد، فشارکاری بالای دستگاه است که عملکرد آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و حتی موجب می‌شود سلامت سلول‌ها به خطر افتد. طراحی مناسب دستگاه میکروسیالی می‌تواند به بهبود عملکرد آن کمک کند. در این طراحی‌ها باید حتی‌الامکان از به‌کار بردن موانع یا انقباض و انبساط سطح مقطع‌ها اجتناب کرد.

در نهایت، هزینه‌ی تمام شده‌ی دستگاه‌ها در حال حاضر قابل توجه است که مانعی برای تجاری‌سازی آن‌هاست.

به‌عنوان نتیجه کلی، می‌توان گفت که پژوهش‌های آتی باید موارد زیر را مد نظر قرار دهند:

- افزایش نرخ جداسازی ذرات با افزایش حجم سیال ورودی؛
- افزایش دقت جداسازی ذرات با بهبود طراحی دستگاه‌های میکروسیالی؛
- استفاده از سیالات بیولوژیکی واقعی و خصوصیات آن‌ها در شبیه‌سازی‌های عددی؛
- جداسازی طیف بزرگ‌تری از اندازه‌ی ذرات در شبیه‌سازی‌های و مطالعات تجربی؛
- کاهش هزینه‌های ساخت با به‌کار بردن مواد مناسب و قابل استفاده در تجهیزات میکروسیالی؛
- کاهش اندازه‌ی دستگاه‌ها برای حمل آسان و کاربرد راحت‌تر؛
- کاهش فشار کاری دستگاه با بهینه‌سازی پارامترهای هندسی مؤثر آن؛
- انجام شبیه‌سازی‌های عددی برای مقایسه‌ی نتایج حاصل از جداسازی ذرات زیستی بدون برچسب و ذرات مشخص؛
- مطالعه‌ی روش‌های عددی و احیاناً ترکیب چند روش برای پوشاندن طیف گسترده‌تری از مشخصات جداسازی؛
- از آن‌جا که سلول‌های سرطانی افراد بیمار کاملاً ناهمگون و نامتقارن است، بهبود روش‌های عددی برای در نظر گرفتن ویژگی‌های بیوفیزیکی این سلول‌ها ضروری به نظر می‌رسد؛
- شبیه‌سازی عددی و مطالعه‌ی تجربی جداسازی ذرات در محیط سیال غیرنیوتنی نظیر سیالات ویسکوالاستیک؛
- ارائه‌ی دستورالعمل‌هایی برای استانداردسازی ترکیب روش‌های فعال و غیرفعال در شبیه‌سازی‌های عددی؛
- کاهش اندازه‌ی ابزار و لوازم آزمایشگاهی، مثلاً ارائه‌ی راهکاری برای عدم استفاده از پمپ سرنگی؛
- انجام آزمایش‌های مختلف برای معرفی موادی که قابلیت استفاده‌ی مجدد در آزمایشگاه‌ها را داشته باشند.

پانویس‌ها

1. MEMS
2. cell separation
3. circulating tumor cells
4. lab on chip
5. continue microfluidic
6. digital microfluidic (DMF)
7. active
8. passive
9. DEP
10. EWOD
11. thermocapillary force
12. optoelectro wetting
13. DC or AC current

14. lab-on-chip
15. particle beam lithography
16. elastomeric
17. duroplastic
18. thermoplastic
19. subtractive techniques
20. additive technique
21. laser Cchemical vapor deposition (LCVD)
22. localized electrochemical deposition (LECD)
23. microvortex manipulation
24. Zweifach-Fung
25. Filtration
26. Polydimethylsiloxane (PDMS)
27. COMSOL Multiphysics

منابع (References)

1. Yan S., Tan, S.H., Li, Y. and et al. "A portable, hand-powered microfluidic device for sorting of biological particles", *Microfluidics and Nanofluidics*, **22**, p. 8 (2018).
2. Nguyen N.-T., Wereley, S.T. and Shaegh, S.A.M., *Fundamentals and Applications of Microfluidics*, Artech House (2019).
3. Nguyen, N.-T., Hejazian, M., Ooi, C. and et al. "Recent advances and future perspectives on microfluidic liquid handling", *Micromachines*, **8**, p. 186 (2017).
4. Samiei, E., Tabrizian, M. and Hoorfar, M. "A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on-a-chip applications", *Lab on a Chip*, **16**, pp. 2376-2396 (2016).
5. Whitesides G.M. "The origins and the future of microfluidics", *Nature*, **442**, p. 368 (2006).
6. Ozbey, A., Karimzadehkhoei, M., Kocaturk, N.M. and et al. "Inertial focusing of cancer cell lines in curvilinear microchannels", *Micro and Nano Engineering*, **2**, pp. 53-63 (2019).
7. Dalili, A., Samiei, E. and Hoorfar, M. "A review of sorting, separation and isolation of cells and microbeads for biomedical applications: microfluidic approaches", *Analyst*, **144**, pp. 87-113 (2019).
8. Volpe, A., Gaudiuso, C. and Ancona, A. "Sorting of particles using inertial focusing and laminar vortex technology: a review", *Micromachines*, **10**, p. 594 (2019).
9. Abdulla, A., Liu, W., Gholamipour-Shirazi, A. and et al. "High-throughput isolation of circulating tumor cells using cascaded inertial focusing microfluidic channel", *Analytical Chemistry*, **90**, pp. 4397-4405 (2018).
10. Hou, H.W., Warkiani, M.E., Khoo, B.L. and et al. "Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces", *Scientific Reports*, **3**, p. 1259 (2013).
11. Chen, H. "A triplet parallelizing spiral microfluidic chip for continuous separation of tumor cells", *Scientific Reports*, **8**, pp. 1-8 (2018).
12. Warkiani, M.E., Guan, G., Luan, K.B. and et al. "Slanted spiral microfluidics for the ultra-fast, label-free isolation of circulating tumor cells", *Lab on a Chip*, **14**, pp. 128-137 (2014).
13. Seo, H.-K., Kim, H.-O. and Kim, Y.-J. "Hydrodynamics and magnetophoresis based hybrid blood cell sorter", in *10th IEEE International Conference on Nanotechnology*, IEEE. pp. 911-914 (2010).
14. Seo, H.-K., Kim, Y.-H., Kim, H.-O. and et al. "Hybrid cell sorters for on-chip cell separation by hydrodynamics and magnetophoresis", **20**(9), p. 095019 (2010).
15. Nam, J., Huang, H., Lim, H. and et al. "Magnetic separation of malaria-infected red blood cells in various developmental stages", **85**(15), pp. 7316-7323 (2013).
16. Vykoukal, J., Vykoukal, D.M., Freyberg, S. and et al. "Enrichment of putative stem cells from adipose tissue using dielectrophoretic field-flow fractionation", *Lab chip*, **8**(8), pp. 1386-1393 (2008).
17. Shim, S., Stemke-Hale, K., Noshari, J. and et al. "Dielectrophoresis has broad applicability to marker-free isolation of tumor cells from blood by microfluidic systems", *Biomicrofluidics*, **7**, pp.011808 (2013).
18. Shim, S., Stemke-Hale, K., Tsimberidou, A.M. and et al. "Antibody-independent isolation of circulating tumor cells by continuous-flow dielectrophoresis", *Biomicrofluidics*, **7**, pp. 011807 (2013).
19. Chen, Y. and et al. "High-throughput acoustic separation of platelets from whole blood", **16**(18), pp. 3466-3472 (2016).
20. Zmijan, R., Jonnalagadda, U.S., Carugo, D. and et al. "High throughput imaging cytometer with acoustic focussing", *RSC advances*, **5**(101), pp. 83206-83216 (2015).
21. Nguyen, N.-T., Shaegh, S.A.M., Kashaninejad, N. and et al. "Design, fabrication and characterization of drug delivery systems based on lab-on-a-chip technology", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**, pp. 1403-1419 (2013).
22. Kashaninejad, N., Chan, W.K. and Nguyen, N.-T. "Fluid mechanics of flow through rectangular hydrophobic microchannels", in *Proceedings of the ASME 9th International Conference on Nanochannels, Microchannels, and Minichannels*, Edmonton, AL, Canada pp. 19-22 (2011).
23. Sajeesh, P. and Sen, A.K. "Particle separation and sorting in microfluidic devices: a review", *Microfluidics and Nanofluidics*, **17**, pp. 1-52 (2014).
24. Chen, J., Li, J. and Sun, Y. "Microfluidic approaches for cancer cell detection, characterization, and separation", *Lab on a Chip*, **12**, pp. 1753-1767 (2012).
25. Shields C.W., Ohiri, K.A., Szott, L.M. and et al. "Translating microfluidics: cell separation technologies and their barriers to commercialization", *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, **92**, pp. 115-125 (2017).
26. Samiei, E. and Hoorfar, M. "Systematic analysis of geometrical based unequal droplet splitting in digital microfluidics", *Journal of Micromechanics and Microengineering*, **25**, p. 055008 (2015).
27. Gong, J. "All-electronic droplet generation on-chip with real-time feedback control for EWOD digital microfluidics", *Lab on a Chip*, **8**, pp. 898-906 (2008).
28. Liu, Y., Banerjee, A. and Papautsky, I. "Precise droplet volume measurement and electrode-based volume metering in digital microfluidics", *Microfluidics and Nanofluidics*, **17**, pp. 295-303 (2014).
29. Renaudin, A., Tabourier, P. and Camart, J.-C. "Surface acoustic wave two-dimensional transport and location of microdroplets using echo signal", ed: *AIP* (2006).
30. Guttenberg, Z., Müller, H., Habermüller, H. and et al. "Planar chip device for PCR and hybridization with surface acoustic wavepump", *Lab on a Chip*, **5**, pp. 308-317 (2005).
31. Velev, O.D., Prevo, B.G. and Bhatt, K.H. "On-chip manipulation of free droplets", *Nature*, **426**, p. 515 (2003).
32. Hunt, T.P., Issadore, D. and Westervelt, R.M. "Integrated circuit/microfluidic chip to programmably trap and move cells and droplets with dielectrophoresis", *Lab on a Chip*, **8**, pp. 81-87 (2008).

33. Guo, Z.-G., Zhou, F., Hao, J.-C. and et al. "Stick and slide ferrofluidic droplets on superhydrophobic surfaces", *Applied Physics Letters*, **89**, p. 081911 (2006).
34. Lehmann, U., Vandevyver, V., Parashar, V.K. and et al. "Droplet- based DNA purification in a magnetic lab-on-a-chip", *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, pp. 3062-3067 (2006).
35. Chen, J. Z., Troian, S.M., Darhuber, A.A. and et al. "Effect of contact angle hysteresis on thermocapillary droplet actuation", *Journal of Applied Physics*, **97**, p. 014906 (2005).
36. Darhuber, A. A., Valentino, J.P., Troian, S.M. and et al. "Thermocapillary actuation of droplets on chemically patterned surfaces by programmable microheater arrays", *Journal of Microelectromechanical Systems*, **12**, pp. 873-879 (2003).
37. Pei, S. N., Valley, J.K., Neale, S.L. and et al. "Light-actuated digital microfluidics for large-scale, parallel manipulation of arbitrarily sized droplets", In *2010 IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*, pp. 252-255 (2010).
38. Chiou, P.Y., Moon, H., Toshiyoshi, H. and et al. "Light actuation of liquid by optoelectrowetting", *Sensors and Actuators a: Physical*, **104**, pp. 222-228 (2003).
39. Pollack, M.G., Fair, R.B. and Shenderov, A.D. "Electrowetting-based actuation of liquid droplets for microfluidic applications", *Applied Physics Letters*, **77**, pp. 1725-1726 (2000).
40. Vallet, M., Berge, B. and Vovelle, L. "Electrowetting of water and aqueous solutions on poly (ethylene terephthalate) insulating films", *Polymer*, **37**, pp. 2465-2470 (1996).
41. Washizu, v. "Electrostatic actuation of liquid droplets for micro-reactor applications", *IEEE Transactions on Industry Applications*, **34**, pp. 732-737 (1998).
42. Rackus, D.G., Shamsi, M.H. and Wheeler, A.R. "Electrochemistry, biosensors and microfluidics: a convergence of fields", *Chemical Society Reviews*, **44**, pp. 5320-5340 (2015).
43. Pollack, M.G., Pamula, V.K., Srinivasan, V. and et al. "Applications of electrowetting-based digital microfluidics in clinical diagnostics", *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **11**, pp. 393-407 (2011).
44. Ng, A.H., Li, B.B., Chamberlain, M.D. and et al. "Digital microfluidic cell culture", *Annual Review of Biomedical Engineering*, **17**, pp. 91-112 (2015).
45. He, J.-L., Chen, A.-T., Lee, J.-H. and et al. "Digital microfluidics for manipulation and analysis of a single cell", *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, pp. 22319-22332 (2015).
46. Malic, L., Brassard, D., Veres, T. and et al. "Integration and detection of biochemical assays in digital microfluidic LOC devices", *Lab on a Chip*, **10**, pp. 418-431 (2010).
47. Mugele, F. and Baret, J.-C. "Electrowetting: from basics to applications", *Journal of Physics: Condensed Matter*, **17**, p. R705 (2005).
48. Chen, X. and Zhang, L. "A review on micromixers actuated with magnetic nanomaterials", *Microchimica Acta*, **184**, pp. 3639-3649 (2017).
49. Dietzel, A., *A Brief Introduction to Microfluidics, In Microsystems For Pharmatechnology*, ed: Springer, pp. 1-21 (2016).
50. Maxwell, J.C. "III. On stresses in rarefied gases arising from inequalities of temperature", *Proceedings of the Royal Society of London*, **27**, pp. 304-308 (1878).
51. Karniadakis, G., Beskok, A. and Aluru, N. "Microflows and nanoflows: fundamentals and simulation", *Springer Science & Business Media*, **29** (2006).
52. Ma, Z., Collins, D.J. and Ai, Y. "Detachable acoustofluidic system for particle separation via a traveling surface acoustic wave", *Analytical Chemistry*, **88**, pp. 5316-5323 (2016).
53. Ai, Y. and Marrone, B.L. "Droplet translocation by focused surface acoustic waves", *Microfluidics and Nanofluidics*, **13**, pp. 715-722 (2012).
54. Tan, M.K., Friend, J.R., Matar, O.K. and et al. "Capillary wave motion excited by high frequency surface acoustic waves", *Physics of Fluids*, **22**, p. 112112 (2010).
55. Guo, J., Kang, Y. and Ai, Y. "Radiation dominated acoustophoresis driven by surface acoustic waves", *Journal of Colloid and Interface Science*, **455**, pp. 203-211 (2015).
56. Collins, D.J., Ma, Z., Han, J. and et al. "Continuous micro-vortex-based nanoparticle manipulation via focused surface acoustic waves", *Lab on a Chip*, **17**, pp. 91-103 (2017).
57. Baek, M.K. "Numerical analysis for magnetophoretic separation of blood cells in fluid and magnetic field", **22**(3), pp. 4401604 (2011.s).
58. Shiriny, A. and Bayareh, M. "On magnetophoretic separation of blood cells using Halbach array of magnets", *Meccanica*, **55**, pp.1903-1916 (2020).
59. Sun, J. "Double spiral microchannel for label-free tumor cell separation and enrichment", *Lab On a Chip*, **12**(20), pp. 3952-3960 (2012).
60. Gregoratto, I., McNeil, C.J. and Reeks, M.W. "Micro-devices for rapid continuous separation of suspensions for use in micro-total-analysis-systems (μ TAS)", In *Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems V. International Society for Optics and Photonics* (2007).
61. Li, R., Tang, T. and Zhang, P.W. "A moving mesh finite element algorithm for singular problems in two and three space", *J. Comput. Phys*, **177**, pp. 365-393 (2002).
62. Hu, H.H., Patankar, N.A. and Zhu, M.Y. "Direct numerical simulations of fluid-fluid systems using arbitrary Lagrangian-Eulerian Technique", *J. Comput. Phys*, **169**, pp. 427-462 (2001).
63. Feng, Z. and Michaelides, E. "The immerses boundary-lattice Boltzmann method for solving fluid-particle interaction problem", *J. Comput. Phys*, **95**(2), pp. 602-628 (2004).
64. Panwala, F.C., Kumar, R. and Shakeel, P.M. "An analysis of bacteria separation and filtration from blood sample using passive methods", *Measurement*, **140**, pp.24-46 (2019).

65. Hwang, B., Lee, D., Kim, B. and et al. "Numerical simulation and experimental validation for a novel dielectrophoresis activated cell sorter to achieve high throughput and efficiency", *Journal of Mechanical Science and Technology*, **30**(8), pp. 3749-3755 (2016).
66. Lee, D., Kim, D., Jang, Y. and et al. "Numerical simulation and channel configuration design for a negative dielectrophoresis based high efficiency cell sorting platform", *Journal of Mechanical Science and Technology*, **28**(11), pp. 4673-4679 (2014).
67. Aljaghtam, M.S., Liu, Z., Guo, J.J. and et al. "Numerical simulations of cell flow and trapping within microfluidic channels for stiffness based cell isolation", *Journal of Biomechanics*, **85**, pp. 43-49 (2019).
68. Derakhshan, R., Ramiar, A. and Ghasemi, A. "Numerical investigation into continuous separation of particles and cells in a two-component fluid flow using dielectrophoresis", *Journal of Molecular Liquids*, **310**, pp. 113211 (2020).
69. Munaz, A., Shiddiky, M.J.A. and Nguyen, N.-T. "Magnetophoretic separation of diamagnetic particles through parallel ferrofluid streams", *Sensors and Actuators B: Chemical*, **275**, pp. 459-469 (2018).
70. Shirinkami, H., Wang, G., Park, J. and et al. "Red blood cell and white blood cell separation using a lateral-dimension scalable microchip based on hydraulic jump and sedimentation", *Sensors and Actuators B: Chemical*, **307**, pp. 127412 (2020).
71. Reyes, D.R., Iossifidis, D., Auroux, P.-A. and et al. "Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology", *Analytical Chemistry*, **74**, pp. 2623-2636 (2002).
72. Duan, C., Wang, W. and Xie, Q. "Fabrication of nanofluidic devices", *Biomicrofluidics*, **7**, p. 026501 (2013).
73. Gates, B.D., Xu, Q., Stewart, M. and et al. "New approaches to nanofabrication: molding, printing, and other techniques", *Chemical Reviews*, **105**, pp. 1171-1196 (2005).
74. Chaurasia, A., Jahanzad, F. and Sajjadi, S. "Flexible microfluidic fabrication of oil-encapsulated alginate microfibers", *Chemical Engineering Journal*, **308**, pp. 1090-1097 (2017).
75. Becker, H. and Gärtner, C. "Polymer microfabrication methods for microfluidic analytical applications", *ELECTROPHORESIS: An International Journal*, **21**, pp. 12-26 (2000).
76. Pamme, N. "Continuous flow separations in microfluidic devices", *Lab on a Chip*, **7**, pp. 1644-1659 (2007).
77. Akagi, T., Kato, K., Kobayashi, M. and et al. "On-chip immunoelectrophoresis of extracellular vesicles released from human breast cancer cells", *PLoS one*, **10**, p. e0123603 (2015).
78. Zheng, S., Lin, H.K., Lu, B. and et al. "3D microfilter device for viable circulating tumor cell (CTC) enrichment from blood", *Biomedical Microdevices*, **13**, pp. 203-213 (2011).
79. Wang, S., Wang, H., Jiao, J. and et al. "Three-dimensional nanostructured substrates toward efficient capture of circulating tumor cells", *Angewandte Chemie International Edition*, **48**, pp. 8970-8973 (2009).
80. Del Giudice, F., Madadi, H., Villone, M.M. and et al. "Magnetophoresis 'meets' viscoelasticity: deterministic separation of magnetic particles in a modular microfluidic device", *Lab on a Chip*, **15**, pp. 1922 (2015).
81. Hoshino, K., Huang, Y.-Y., Lane, N. M. and et al. "Microchip-based immunomagnetic detection of circulating tumor cells", *Lab on a Chip*, **11**, pp. 3449-3457 (2011).
82. Vanapalli, S.A., Duits, M.H. and Mugele, F. "Microfluidics as a functional tool for cell mechanics", *Biomicrofluidics*, **3**, p. 012006 (2009).
83. Kim, D.-H., Wong, P.K., Park, J. and et al. "Microengineered platforms for cell mechanobiology", *Annual Review of Biomedical Engineering*, **11**, pp. 203-233 (2009).
84. Lenshof, A. and Laurell, T. "Continuous separation of cells and particles in microfluidic systems", *Chemical Society Reviews*, **39**, pp. 1203-1217 (2010).
85. Oakey, J., Allely, J. and Marr, D.W. "Laminar-flow-based separations at the microscale", *Biotechnology Progress*, **18**, pp. 1439-1442 (2002).
86. Yamada, M., Nakashima, M. and Seki, M. "Pinched flow fractionation: continuous size separation of particles utilizing a laminar flow profile in a pinched microchannel", *Analytical Chemistry*, **76**, pp. 5465-5471 (2004).
87. Park, J.-S. and Jung, H.-I. "Multiorifice flow fractionation: continuous size-based separation of microspheres using a series of contraction/expansion microchannels", *Analytical Chemistry*, **81**, pp. 8280-8288 (2009).
88. Bhagat, A.A.S., Kuntaegowdanahalli, S.S. and Papautsky, I. "Enhanced particle filtration in straight microchannels using shear-modulated inertial migration", *Physics of Fluids*, **20**, p. 101702 (2008).
89. Rzhavskiy, A.S., Razavi Bazaz, S., Ding, L. and et al. "Rapid and label-free isolation of tumour cells from the urine of patients with localised prostate cancer using inertial microfluidics", pp. 12-81 (2020).
90. Cruz, J., Graells, T., Walldén, M. and et al. "Inertial focusing with sub-micron resolution for separation of bacteria", *Lab on a Chip*, **19**, pp. 1257-1266 (2019).
91. Albagdady, A. and Dietzel, A. "Sheath-less high throughput inertial separation of small microparticles in spiral microchannels with trapezoidal cross-section", *RSC Advances*, **9**, pp. 41970-41976 (2019).
92. Takagi, J., Yamada, M., Yasuda, M. and et al. "Continuous particle separation in a microchannel having asymmetrically arranged multiple branches", *Lab on a Chip*, **5**, pp. 778-784 (2005).
93. Hsu, C.-H., Di Carlo, D., Chen, C. and et al. "Microvortex for focusing, guiding and sorting of particles", *Lab on a Chip*, **8**, pp. 2128-2134 (2008).
94. Yang, S., Ündar, A. and Zahn, J.D. "A microfluidic device for continuous, real time blood plasma separation", *Lab on a Chip*, **6**, pp. 871-880 (2006).
95. Xue, X., Patel, M.K., Kersaudy-Kerhoas, M. and et al. "Analysis of fluid separation in microfluidic T-channels", *Applied Mathematical Modelling*, **36**, pp. 743-755, (2012).

96. Lo, M.-c. and Zahn, J.D. "Development of a multi-compartment microfiltration device for particle fractionation", *In 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, Okinawa, Japan (2012).
97. Sethu, P., Sin, A. and Toner, M. "Microfluidic diffusive filter for apheresis (leukapheresis)", *Lab on a Chip*, **6**, pp. 83-89 (2006).
98. Nam, J., Lim, H., Kim, D. and et al. "Continuous separation of microparticles in a microfluidic channel via the elasto-inertial effect of non-Newtonian fluid", *Lab on a Chip*, **12**, pp. 1347-1354 (2012).
99. Lu, X. and Xuan, X. "Continuous microfluidic particle separation via elasto-inertial pinched flow fractionation", *Analytical Chemistry*, **87**, pp. 6389-6396 (2015).
100. Ahn, S.W., Lee, S.S., Lee, S.J. and et al. "Microfluidic particle separator utilizing sheathless elasto-inertial focusing", *Chemical Engineering Science*, **126**, pp. 237-243 (2015).
101. Maenaka, H., Yamada, M., Yasuda, M. and et al. "Continuous and size-dependent sorting of emulsion droplets using hydrodynamics in pinched microchannels", *Langmuir*, **24**, pp. 4405-4410 (2008).
102. Lu, X. and Xuan, X. "Elasto-inertial pinched flow fractionation for continuous shape-based particle separation", *Analytical Chemistry*, **87**, pp. 11523-11530 (2015).
103. Morijiri, T., Sunahiro, S., Senaha, M. and et al. "Sedimentation pinched-flow fractionation for size-and density-based particle sorting in microchannels", *Microfluidics and Nanofluidics*, **11**, pp. 105-110 (2011).
104. Sunahiro, S., Senaha, M., Yamada, M. and et al. "Pinched flow fractionation device for sizes and density dependent separation of particles utilizing centrifugal pumping", *In Twelfth International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences October*, pp. 12-16 (2008).
105. Van de Stolpe, A., Pantel, K., Sleijfer, S. and et al. "Circulating tumor cell isolation and diagnostics: toward routine clinical use", ed: AACR (2011).
106. Chatterjee, A. "Size-dependant separation of multiple particles in spiral microchannels", *Master thesis*, University of Cincinnati (2011).
107. Louterback, K., Chou, K.S., Newman, J. and et al. "Improved performance of deterministic lateral displacement arrays with triangular posts", *Microfluidics and Nanofluidics*, **9**, pp. 1143-1149 (2010).
108. Beech, J.P., Holm, S.H., Adolffson, K. and et al. "Sorting cells by size, shape and deformability", *Lab on a Chip*, **12**, pp. 1048-1051 (2012).
109. Tripathi, S., Prabhakar, A., Kumar, N. and et al. "Blood plasma separation in elevated dimension T-shaped microchannel", *Biomedical Microdevices*, **15**, pp. 415-425 (2013).
110. Geng, Z., Zhang, L., Ju, Y. and et al. "A plasma separation device based on centrifugal effect and Zweifach-Fung effect", *In 15th International Conference On Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, Seattle, Washington, USA (2011).
111. Chen, X., Liu, C.C. and Li, H. "Microfluidic chip for blood cell separation and collection based on crossflow filtration", *Sensors and Actuators B: Chemical*, **130**, pp. 216-221 (2008).
112. Chen, X., Cui, D. and Zhang, L. "Isolation of plasma from whole blood using a microfluidic chip in a continuous cross-flow", *Chinese Science Bulletin*, **54**, pp. 324-327 (2009).
113. Lee, H., Xu, L., Ahn, B. and et al. "Continuous-flow in-droplet magnetic particle separation in a droplet-based microfluidic platform", *Microfluidics and Nanofluidics*, **13**, pp. 613-623 (2012).
114. Ji, H.M., Samper, V., Chen, Y. and et al. "Silicon-based microfilters for whole blood cell separation", *Biomedical Microdevices*, **10**, pp. 251-257 (2008).
115. Yamada, M. and Seki, M. "Hydrodynamic filtration for on-chip particle concentration and classification utilizing microfluidics", *Lab on a Chip*, **5**, pp. 1233-1239 (2005).
116. Long, B.R., Heller, M., Beech, J.P. and et al. "Multidirectional sorting modes in deterministic lateral displacement devices", *Physical Review E*, **78**, p. 046304 (2008).
117. Balvin, M.E., Sohn, T., Iracki, G. and et al. "Directional locking and the role of irreversible interactions in deterministic hydrodynamics separations in microfluidic devices", *Physical Review Letters*, **103**, p. 078301 (2009).
118. Kersaudy-Kerhoas, M., Dhariwal, R., Desmulliez, M.P. and et al. "Hydrodynamic blood plasma separation in microfluidic channels", *Microfluidics and Nanofluidics*, **8**, p. 105 (2010).
119. Aran, K., Fok, A., Sasso, L.A. and et al. "Microfiltration platform for continuous blood plasma protein extraction from whole blood during cardiac surgery", *Lab on a Chip*, **11**, pp. 2858-2868 (2011).
120. Pohl, H.A. "The motion and precipitation of suspensions in divergent electric fields", *Journal of Applied Physics*, **22**, pp. 869-871 (1951).
121. Ramos, A., Morgan, H., Green, N.G. and et al. "Ac electrokinetics: a review of forces in microelectrode structures", *Journal of Physics D: Applied Physics*, **31**, p. 2338 (1998).
122. Pohl, H. "Dielectrophoresis : the behavior of natural matter in nonuni from electric fields", *Cambridge, New York, Cambridge University*, press (1978).
123. Karle, M., Vashist, S.K., Zengerle, R. and et al. "Microfluidic solutions enabling continuous processing and monitoring of biological samples: A review", *Analytica Chimica Acta*, **929** pp. 1-22 (2016).
124. Jubery, T.Z., Srivastava, S.K. and Dutta, P. "Dielectrophoretic separation of bioparticles in microdevices: a review", *Electrophoresis*, **35**, pp. 691-713 (2014).
125. Dash, S. and Mohanty, S. "Dielectrophoretic separation of micron and submicron particles: a review", *Electrophoresis*, **35**, pp. 2656-2672 (2014).
126. Khoshmanesh, K., Nahavandi, S., Baratchi, S. and et al. "Dielectrophoretic platforms for bio-microfluidic systems", *Biosensors and Bioelectronics*, **26**, pp. 1800-1814 (2011).

127. Zhang, C., Khoshmanesh, K., Mitchell, A. and et al. "Dielectrophoresis for manipulation of micro/nano particles in microfluidic systems", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **396**, pp. 401-420 (2010).
128. Cui, H.-H., Voldman, J., He, X.-F. and et al. "Separation of particles by pulsed dielectrophoresis", *Lab on a Chip*, **9**, pp. 2306-2312 (2009).
129. Kim, U. and Soh, H.T. "Simultaneous sorting of multiple bacterial targets using integrated dielectrophoretic-magnetic activated cell sorter", *Lab on a Chip*, **9**, pp. 2313-2318 (2009).
130. Malekanfard, A., Bulloch, L., Baldwin, A. "Experimental Study of Particle Electrophoresis in Shear-Thinning Fluids", *Physics of Fluids*, **31**(2), pp.022002 (2019).
131. Huang, Y., Mather, E.L., Bell, J.L. and et al. "MEMS-based sample preparation for molecular diagnostics", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **372**, pp. 49-65 (2002).
132. Voldman, J. "Electrical forces for microscale cell manipulation", *Annu. Rev. Biomed. Eng*, **8**, pp. 425-454 (2006).
133. Yang, M. and Zhang, X. "Electrical assisted patterning of cardiac myocytes with controlled macroscopic anisotropy using a microfluidic dielectrophoresis chip", *Sensors and Actuators A: Physical*, **135**, pp. 73-79 (2007).
134. Nam-Trung, N. "Micro-magnetofluidics: interactions between magnetism and fluid flow on the microscale", *Microfluid Nanofluid*, **12**, pp. 1-16 (2012).
135. Davidson, P.A., Kaneda, Y., Moffatt, K. and et al. "A voyage through turbulence: Cambridge University Press", (2011).
136. Ganguly, R. and Puri, I.K. "Microfluidic transport in magnetic MEMS and bioMEMS", *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **2**, pp. 382-399 (2010).
137. Chen, Y., Li, P., Huang, P.-H. and et al. "Rare cell isolation and analysis in microfluidics", *Lab on a Chip*, **14**, pp. 626-645 (2014).
138. Nguyen, N. "Micro-magnetofluidics: interactions between magnetism and fluid flow on the microscale Microfluid", ed: Nanofluid, (2012).
139. Hejazian, M., Li, W. and Nguyen, N.-T. "Lab on a chip for continuous-flow magnetic cell separation", *Lab on a Chip*, **15**, pp. 959-970 (2015).
140. Gijs, M.A. "Magnetic bead handling on-chip: new opportunities for analytical applications", *Microfluidics and Nanofluidics*, **1**, pp. 22-40 (2004).
141. Gijs, M.A., Lacharme, F. and Lehmann, U. "Microfluidic applications of magnetic particles for biological analysis and catalysis", *Chemical Reviews*, **110**, pp. 1518-1563 (2009).
142. Pamme, N. "Magnetism and microfluidics", *Lab on a Chip*, **6**, pp. 24-38 (2006).
143. Hejazian, M., Phan, D.-T. and Nguyen, N.-T. "Mass transport improvement in microscale using diluted ferrofluid and a non-uniform magnetic field", *RSC Advances*, **6**, pp. 62439-62444 (2016).
144. Hejazian, M. and Nguyen, N.-T. "Negative magnetophoresis in diluted ferrofluid flow", *Lab on a Chip*, **15**, pp. 2998-3005 (2015).
145. Miltenyi, S., Müller, W., Weichel, W. and et al. "High gradient magnetic cell separation with MACS", *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, **11**, pp. 231-238 (1990).
146. Raj, A. and Sen, A. "Flow-induced deformation of compliant microchannels and its effect on pressure-flow characteristics", *Microfluidics and Nanofluidics*, **20**, p. 31 (2016).
147. Kim, M.J., Lee, D.J. Youn, J.R. "Two step label free particle separation in a microfluidic system using elastoinertial focusing and magnetophoresis", *RSC Advances*, **6**, pp. 32090-32097 (2016).
148. Zhang, J., Yan, S., Yuan, D. and et al. "A novel viscoelastic-based ferrofluid for continuous sheathless microfluidic separation of nonmagnetic microparticles", *Lab on a Chip*, **16**, pp. 3947-3956 (2016).
149. Shamloo, A., Yazdani, A. and Saghaifar, F. "Investigation of a Two- Step Device Implementing Magnetophoresis and Dielectrophoresis for Separation of Circulating Tumor Cells from Blood Cells", *Engineering in Life Sciences* (2020).
150. He, Y., Luo, L. and Huang, S. J. I. J. o. M. P. B. "Magnetic manipulation on the unlabeled nonmagnetic particles", **33**(07), p. 1950047 (2019).
151. Lin, S. and et al. "A flyover style microfluidic chip for highly purified magnetic cell separation", **129**, pp. 175-181 (2019).
152. Yan, S., Zhang, J., Yuan, Y. and et al. "A hybrid dielectrophoretic and hydrophoretic microchip for particle sorting using integrated prefocusing and sorting steps", *Electrophoresis*, **36**, pp. 284-291 (2015).
153. Devi, U.V., Puri, P. and Sharma, N. and et al. "Electrokinetics of cells in dielectrophoretic separation: a biological perspective", *BioNanoScience*, **4**, pp. 276-287 (2014).
154. Asokan, S.B., Jawerth, L., Carroll, R.L. and et al. "Two-Dimensional Manipulation and Orientation of Actin- Myosin Systems with Dielectrophoresis", *Nano Letters*, **3**, pp. 431-437 (2003).
155. Wu, J., Yan, Q., Xuan, S. and et al. "Size-selective separation of magnetic nanospheres in a microfluidic channel", *Microfluidics and Nanofluidics*, **21**, p. 47 (2017).
156. Zhou, R. and Wang, C. "Microfluidic separation of magnetic particles with soft magnetic microstructures", *Microfluidics and Nanofluidics*, **20**, p. 48 (2016).
157. Adams, J.D., Kim, U. and Soh, H.T. "Multitarget magnetic activated cell sorter", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, pp. 18165-18170 (2008).
158. Kim, J., Lee, H.-H., Steinfeld, U. and et al. "Fast capturing on micromagnetic cell sorter", *IEEE Sensors Journal*, **9**, pp. 908-913 (2009).
159. Peng, C., Wang, Y. and Ju, Y.S. "Finger-powered electrophoretic transport of discrete droplets for portable digital microfluidics", *Lab on a Chip*, **16**, pp. 2521-2531 (2016).

160. Nguyen, N.-T., Zhu, G., Chua, Y.-C. and et al. "Magnetowetting and sliding motion of a sessile ferrofluid droplet in the presence of a permanent magnet", *Langmuir*, **26**, pp. 12553-12559 (2010).
161. Zhao, Y., Yi, U.-C. and Cho, S.K. "Microparticle concentration and separation by traveling-wave dielectrophoresis (twDEP) for digital microfluidics", *Journal of Microelectromechanical Systems*, **16**, pp. 1472-1481 (2007).
162. Garcia, A.A., Egatz-Gómez, A., Lindsay, S.A. and et al. "Magnetic movement of biological fluid droplets", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **311**, pp. 238-243 (2007).
163. Hejazian, M. and Nguyen, N.-T. "Magnetofluidic concentration and separation of non-magnetic particles using two magnet arrays", *Biomicrofluidics*, **10**, p. 044103 (2016).
164. Zhou, Y., Kumar, D.T., Lu, X. and et al. "Simultaneous diamagnetic and magnetic particle trapping in ferrofluid microflows via a single permanent magnet", *Biomicrofluidics*, **9**, p. 044102 (2015).
165. Afshar, R., Moser, Y., Lehnert, T. and et al. "Three-dimensional magnetic focusing of superparamagnetic beads for on-chip agglutination assays", *Analytical Chemistry*, **83**, pp. 1022-1029 (2011).
166. Faivre, M., Gelszinnis, R., Degouttes, J. and et al. "Magnetophoretic manipulation in microsystem using carbonyl iron-polydimethylsiloxane microstructures", *Biomicrofluidics*, **8**, p. 054103 (2014).
167. McGloin, D. "Optical tweezers: 20 years on", *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **364**, pp. 35 (2006).
168. Dholakia, K. and Čižmár, T. "Shaping the future of manipulation", *Nature photonics*, **5**, p. 335 (2011).
169. Kotari, H. and Motosuke, M. "Simple applications of microparticle transportation by tender optical scattering force", *Microfluidics and Nanofluidics*, **18**, pp. 549-558 (2015).
170. Shields, IV C. W., Reyes, C.D. and López, G.P.L. "Microfluidic cell sorting: a review of the advances in the separation of cells from debulking to rare cell isolation", *Lab on a Chip*, **15**, pp. 1230-1249 (2015).
171. Schmid, L., Weitz, D.A. and Franke, T. "Sorting drops and cells with acoustics: acoustic microfluidic fluorescence-activated cell sorter", *Lab on a Chip*, **14**, pp. 3710-3718 (2014).
172. Lenshof, A., Magnusson, C. and Laurell, T. "Acoustofluidics 8: applications of acoustophoresis in continuous flow microsystems", *Lab on a Chip*, **12**, pp. 1210-1223 (2012).
173. Liu, G., He, F., Li, X. and et al. "Multi-level separation of particles using acoustic radiation force and hydraulic force in a microfluidic chip", *Microfluidics and Nanofluidics*, **23**(2), pp. 23-33 (2019).
174. Landenberger, B., Höfemann, H. and Wadle, S. "Microfluidic sorting of arbitrary cells with dynamic optical tweezers", *Lab on a Chip*, **12**, pp. 3177-3183 (2012).
175. Rahman, M.A., Cheng, J., Fan, Q. and et al. "Automated actuation of multiple bubble microrobots using computer-generated holograms", in *Next-Generation Robotics II; and Machine Intelligence and Bio-inspired Computation: Theory and Applications IX*, p. 94940G (2015).
176. Vergucht, E., Brans, T., Beunis, F. and et al. "In vivo X-ray elemental imaging of single cell model organisms manipulated by laser-based optical tweezers", *Scientific Reports*, **5**, p. 9049 (2015).
177. Qi, X., Carberry, D.M., Cai, C. and et al. "Optical sorting and cultivation of denitrifying anaerobic methane oxidation archaea", *Biomedical Optics Express*, **8**, pp. 934-942 (2017).
178. Chen, Y., Wu, T.-H., Kung, Y.-C. and et al. "3D pulsed laser-triggered high-speed microfluidic fluorescence-activated cell sorter", *Analyst*, **138**, pp. 7308-7315 (2013).
179. Ashkin, A. "Optical trapping and manipulation of neutral particles using lasers", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**, pp. 4853-4860 (1997).
180. Shamloo, A. and Boodaghi, M. "Design and simulation of a microfluidic device for acoustic cell separation", *Ultrasonics*, **84**, pp. 28 (2018).
181. Li, P., Mao, Z., Peng, Z. and et al. "Acoustic separation of circulating tumor cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, pp. 4970-4975 (2015).
182. Johansen, K., kimmel, E. and Postema, M. "Theory of red blood cell oscillations in an ultrasound field", *Archives of Acoustics*, **42**, pp. 121-126 (2017).
183. Kotopoulisa, S., Johansenb, K., Giljaa, O. and et al. "Acoustically active antibubbles", *Dynamics*, **2**, p. 9 (2015).
184. Johansen, K. and Postema, M. "Lagrangian formalism for computing oscillations of spherically symmetric encapsulated acoustic antibubbles", *Hydroacoustics*, **19**, (2016).
185. Bruus, H. "Theoretical aspects of microscale acoustofluidics", Nobel symposium, Stockholm, Sweden (2017).
186. Bayareh, M., Nazemi Ashani, M. and Usefian, A. "Active and Passive micromixers: A comprehensive review", *Chemical Engineering and Processing-Process Intensifications*, **147**, pp. 107771 (2019).