

03

Количественная оценка методов воздушной и капельной микрофлюидики при определении размера, скорости и количества частиц гидрогеля

© А.Е. Пискунова^{1,2}, М.В. Пискунов^{1,2}, П.А. Стрижак^{1,2}

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

E-mail: aes41@tpu.ru

Поступило в Редакцию 30 сентября 2024 г.

В окончательной редакции 3 ноября 2024 г.

Принято к публикации 3 ноября 2024 г.

Выполнен сравнительный анализ методов воздушной и капельной микрофлюидики в отношении следующих экспериментальных данных: начальный диаметр, скорость движения и количество формируемых частиц гидрогеля. Получены эмпирические зависимости для прогнозирования указанных параметров. Обоснована целесообразность применения этих методов в биоинженерии.

Ключевые слова: биопечать, микрофлюидика, тканевая инженерия.

DOI: 10.21883/0000000000

Микрофлюидика является востребованной технологией производства капель и частиц в биомедицинской промышленности, в частности в задачах 3D-биопечати и адресной доставки лекарств. Различают капельную микрофлюидику (КМ) и воздушную микрофлюидику (ВМ). КМ основана на контролируемом смешивании жидкостей в микрофлюидных чипах с помощью сети микроканалов [1], ВМ — на взаимодействии микроструй жидкостей в воздухе [2]. Применение микрофлюидных чипов имеет ограничения, одним из которых является наличие непрерывной фазы. Отделение непрерывной фазы является в большинстве случаев сложной задачей и подразумевает наличие дополнительной производственной стадии. Также существует риск закупоривания микроканалов чипа. Формирование частиц жидкости в воздухе позволяет избежать этой проблемы и делает производство одностадийным. Сформированные частицы могут сразу оседать в трехмерные конструкции, например, в задачах биопечати. Метод ВМ также имеет ограничения. Для контролируемого формирования микрокапельного потока раствора полимера необходимо применять внешнее возмущающее воздействие (например, за счет обратного пьезоэлектрического эффекта или акустического воздействия). ВМ предназначена для формирования мягкого геля, т.е. формируемые частицы представляют собой не твердые капсулы, а микросферы с тонкой, непрочной оболочкой, уязвимой для различных внешних воздействий. Поэтому в основном ВМ применяется в тканевой инженерии [3]. КМ в данном случае имеет преимущество. В конфигурации микрофлюидного чипа предусматривается мини-реактор [4]. По мере движения частиц по нему оболочка становится контролируемо более плотной, а на выходе получается полностью сшитая частица с твердой оболочкой. Такие

частицы могут применяться в качестве микрокапсул для транспорта лекарств и живых клеток с их контролируемым экстрагированием. Целью настоящей работы является количественное сравнение методов воздушной и капельной микрофлюидики с точки зрения варьирования размеров и скорости движения формируемых частиц, а также производительности процесса.

Для формирования частиц методом КМ используется микроканальное устройство с коаксиальным расположением канала дисперсной фазы ($d = 0.22 \text{ mm}$) внутри канала непрерывной фазы ($D = 0.90 \text{ mm}$). Диапазон расхода дисперсной фазы составляет $Q_d = 0.01–0.06 \text{ ml/min}$, непрерывной фазы — $Q_c = 0.8–3.2 \text{ ml/min}$. В качестве дисперсной фазы использовались водный раствор альгината натрия (ALG) с добавлением карбоната кальция (CaCO_3), в качестве непрерывной фазы — рафинированное подсолнечное масло, уксусная кислота и эмульгатор Полисорбат 80 (табл. 1). Формирование частиц в воздухе осуществляется при взаимодействии двух микропотоков жидкости с реализацией ионного сшивания биополимера. Для скрещивания двух микропотоков в воздухе разработан и распечатан на 3D-принтере каркас для креп-

Таблица 1. Компонентный состав частиц гидрогеля, производимых методом КМ

Фаза	Наименование компонента	Концентрация, wt.%
Дисперсная	Дистиллированная вода	98.9
	Альгинат натрия	0.6
	Карбонат кальция	0.5
Непрерывная	Подсолнечное масло	98.7
	Полисорбат 80	1.0
	Ледяная уксусная кислота	0.3

Таблица 2. Компонентный состав частиц гидрогеля, производимых методом ВМ

Образец гидрогеля	Полимер	Кросслинкер	
	Концентрация ALG, mg/ml	Концентрация CaCl ₂ , mg/ml	Концентрация C ₂ H ₅ OH, wt.%
G1	2	15	10
G2	4	15	10
G3	6	15	10
G4	8	15	10

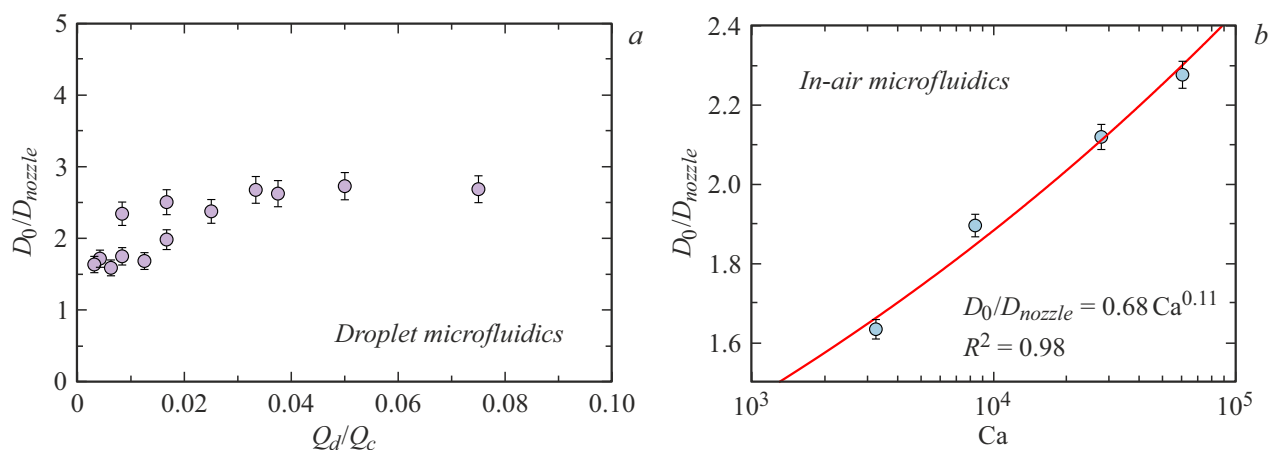


Рис. 1. Безразмерный диаметр частиц гидрогеля D_0/D_{nozzle} при варьировании отношения расходов дисперсной и непрерывной фаз Q_d/Q_c (*droplet microfluidics* — капельная микрофлюидика) (a) и числа капиллярности Ca для частиц гидрогеля (*in-air microfluidics* — воздушная микрофлюидика) (b).

ления игл с внутренним диаметром 0.21 mm. По трубкам в иглы с помощью шприцевых насосов подаются рабочие жидкости. Для формирования частиц гидрогеля методом ВМ использовались водный раствор ALG в качестве полимера (расход полимера $Q_d = 12$ ml/min) и водный раствор хлорида кальция ($CaCl_2$) с добавлением этилового спирта (C_2H_5OH) в качестве сшивающего агента (расход кросслинкера варьировался в диапазоне $Q_c = 8–18$ ml/min) (табл. 2). Более подробное описание экспериментальных стенов приведено в работах [4] (для КМ) и [5] (для ВМ).

Одним из основных преимуществ микрофлюидики является контроль размера формируемых частиц гидрогеля: D_0/D_{nozzle} (D_0 — диаметр формируемых частиц, D_{nozzle} — диаметр сопла). Данное исследование показало, что для метода КМ варьирование D_0/D_{nozzle} осуществляется преимущественно за счет изменения соотношения расходов дисперсной и непрерывной фаз Q_d/Q_c (рис. 1, a). Увеличение Q_d/Q_c приводит к практически линейному увеличению значений D_0/D_{nozzle} . В случае ВМ изменение Q_d/Q_c не влияет на размер частиц гидрогеля. Установлено, что D_0/D_{nozzle} увеличивается при росте числа капиллярности Ca (рис. 1, b). Число Ca учитывает свойства гидрогелевых частиц (вязкость и поверхностное натяжение), которые в свою очередь зависят от концентрации полимера. Размер частиц,

формируемых при помощи двух указанных методов, сопоставим. КМ в этом отношении является более перспективной и позволяет получать частицы размером в несколько десятков микрометров [1]. В микроканалах формируются монодисперсные частицы с полным контролем их размеров и сферичности формы. В воздухе контролировать указанные параметры сложнее. Поэтому в данном случае разброс по размерам больше, а форма частиц представляет собой вытянутый с двух концов эллипсоид. На рис. 1, b приведена эмпирическая зависимость, позволяющая прогнозировать размер формируемых гидрогелевых частиц для ВМ. Данные аппроксимированы степенной аллометрической функцией с коэффициентом детерминации $R^2 = 0.98$ (рис. 1, b).

Скорость формирования частиц гидрогеля определяет производительность процесса в сопряженных задачах тканевой инженерии и адресной доставки лекарств в ткани. Начальная скорость движения частиц гидрогеля в микроканальном устройстве U_0 , выраженная через число Рейнольдса Re, варьируется за счет изменения Q_d/Q_c . Из рис. 2, a видно линейное снижение значений Re с увеличением отношения Q_d/Q_c . Повышение Q_d/Q_c приводит к увеличению Re по линейному закону в случае формирования частиц в воздухе (рис. 2, b). Начальная скорость движения частиц гидрогеля, сформированных методом ВМ, выше, чем U_0 в случае КМ. Это отража-

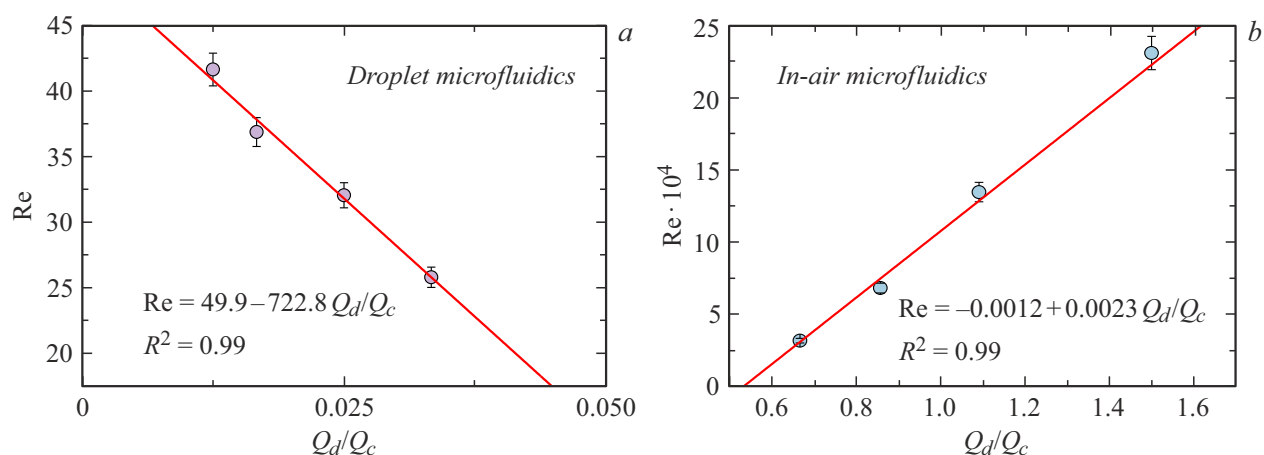


Рис. 2. Число Рейнольдса Re для частиц гидрогеля при варьировании отношения расходов дисперсной и непрерывной фаз Q_d/Q_c . a — капельная микрофлюидика (*droplet microfluidics*), b — воздушная микрофлюидика (*in-air microfluidics*).

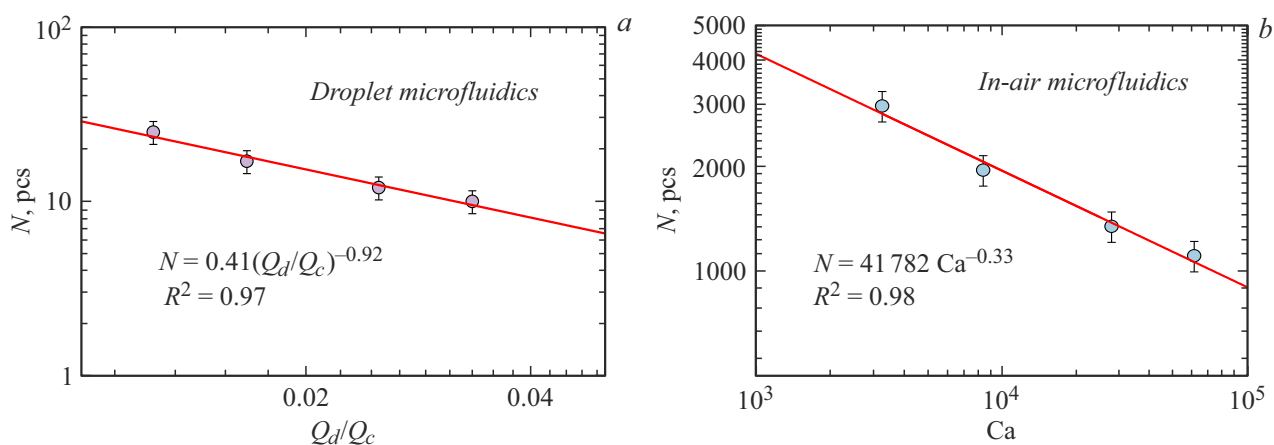


Рис. 3. Количество частиц гидрогеля N , формируемых за 1 s, при изменении отношения расходов дисперсной и непрерывной фаз Q_d/Q_c (*droplet microfluidics* — капельная микрофлюидика) (a) и числа капиллярности Ca для частиц гидрогеля (*in-air microfluidics* — воздушная микрофлюидика) (b).

ется и на производительности процессов формирования частиц гидрогеля (рис. 3). Производительность метода ВМ на два порядка превышает производительность метода КМ. Количество частиц гидрогеля (N), формируемых в микрофлюидном чипе в течение 1 s, снижается при увеличении соотношения расходов дисперсной и непрерывной фаз Q_d/Q_c (рис. 3, a). В свою очередь количество N частиц, формируемых в течение 1 s в воздухе, снижается при росте числа Ca (рис. 3, b). Данные на рис. 2, a и 3, a приведены для $Q_d = 0.04$ ml/min. При других расходах вид функции сохраняется. На рис. 2 и 3 представлены эмпирические функции для прогнозирования числа Re (как способ оценки скоростей частиц гидрогеля) и количества формируемых частиц гидрогеля N с высоким коэффициентом детерминации ($R^2 > 0.97$).

Таким образом, для приложений и технологий, в которых важны высокая производительность и скорость формирования частиц, целесообразным является метод

ВМ. Однако, как указано выше, при методе ВМ формируются частицы с оболочкой, уязвимой для внешних факторов. Поэтому перспективной задачей является выбор компонентного состава таким образом, чтобы обеспечить приемлемое сшивание. КМ остается эффективным методом для производства капель и частиц с различными размерами и формами.

Финансирование работы

Исследование выполнено в рамках государственного задания Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (тема № 2023-578-05, „Разработка методов капельной микрогидродинамики для высокоточного производства лекарственных форм в ХМАО“).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] P. Zhang, K.-C. Chang, A.R. Abate, Lab Chip, **21** (8), 1484 (2021). DOI: 10.1039/D0LC01327G
- [2] C.W. Visser, T. Kamperman, L.P. Karbaat, D. Lohse, M. Karperien, Sci. Adv., **4** (1), 1 (2018). DOI: 10.1126/sciadv.aao1175
- [3] T. Kamperman, V.D. Trikalitis, M. Karperien, C.W. Visser, J. Leijten, ACS Appl. Mater. Interfaces, **10** (28), 23433 (2018). DOI: 10.1021/acsami.8b05227
- [4] A. Ashikhmin, M. Piskunov, D. Kochkin, F. Ronshin, L. Chen, Langmuir, **40** (30), 15906 (2024). DOI: 10.1021/acs.langmuir.4c01940
- [5] M. Piskunov, N. Khomutov, A. Semyonova, A. Di Martino, E. Khan, E. Bolbasov, Langmuir, **39** (25), 8841 (2023). DOI: 10.1021/acs.langmuir.3c00882