ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)
https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-39-50
УДК 66.063.8

CC BY

Процессы течения и перемешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания: оценка параметров и цветометрический анализ

К.А. Сарбашев[1,2], М.В. Никифорова[1,3,@], Д.П. Шульга[1,3], М.А. Шишкина[1], С.А. Тарасов[1,4]

[1]ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва 129272, Россия
[2]Российский государственный аграрный университет – МСХА им. К.А. Тимирязева, Москва 127550, Россия
[3]Российский университет дружбы народов, Москва 117198, Россия
[4]Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва 125315, Россия
[@]Автор для переписки, e-mail: nauka@materiamedica.ru

Цели. *Разработка микрофлюидных систем является одним из перспективных направлений развития науки и техники. В большинстве процедур, проводимых с помощью микрофлюидных систем, важное значение имеет эффективное перемешивание в микрофлюидных каналах микрореакторов (чипов), которое влияет на чувствительность и быстроту аналитических процедур. Целью работы являлись описание и оценка основных параметров течения и смешивания в микрофлюидном микросмесителе пассивного смешивания и разработка информационно-измерительной системы контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в нем.*
Методы. *Данная статья содержит обзор концепции микрофлюидных чипов смешивания (микросмесителей), их классификацию, обсуждены разновидности точек смешивания и микрофлюидных каналов смешивания. Приведены описание и расчеты критериев гидродинамического подобия (числа Рейнольдса, Пекле и Дина), являющихся критическими параметрами для разработки и оптимизации микросмесителей (на примере прямого и изогнутого каналов в диапазоне скоростей потоков от 100 до 1000 мкл/мин). Разработана информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале, состоящая из микроскопа с цифровым окуляром («ЛОМО» МИБ, Россия), шприцевого насоса Atlas (Syrris Ltd., Великобритания) и исследуемого микрофлюидного чипа пассивного смешивания, изготовленного из прозрачного стекла. Данная система предназначена для того, чтобы оперативно проиллюстрировать принципы перемешивания в микрофлюидных каналах разной конфигурации.*
Результаты. *С помощью разработанной системы проведен цветометрический анализ режимов и динамики перемешивания двух жидкостей (5% водного раствора красителя азорубина и воды) в Т-образной точке смешивания, на прямом и изогнутых (в форме змеевика) участках микрофлюидного канала микросмесителя пассивного типа при варьировании скорости потоков от 100 до 400 мкл/мин.*

Заключение. *Согласно полученным расчетам, доля адвективных процессов смешивания (образование вихревых потоков и увеличение площади контакта смешиваемых веществ) в протекающих жидкостях существенно выше в изогнутых микроканалах микрочипов. Разработанная информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале является удобным инструментом для работ по оптимизации режимов смешивания в каналах микросмесителей и для проектирования новых конфигураций каналов в микрочипах, что позволяет интенсифицировать процессы и увеличить производительность микрофлюидных систем.*

Ключевые слова: *микрофлюидика, микрофлюидный чип, микросмеситель пассивного смешивания, критерии гидродинамического подобия, цветометрический анализ.*

Для цитирования: Сарбашев К.А., Никифорова М.В., Шульга Д.П., Шишкина М.А., Тарасов С.А. Процессы течения и перемешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания: оценка параметров и цветометрический анализ. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(5):39-50. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-39-50

Flow and mixing processes in a passive mixing microfluidic chip: Parameters' estimation and colorimetric analysis

Kirill A. Sarbashev[1,2], Marina V. Nikiforova[1,3,@], Darya P. Shulga[1,3], Margarita A. Shishkina[1], Sergey A. Tarasov[1,4]

[1]*Materia Medica Holding, Moscow 129272, Russia*
[2]*Russian State Agrarian University – Timiryazev Moscow Agricultural Academy, Moscow 127550, Russia*
[3]*Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow 117198, Russia*
[4]*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow 125315, Russia*
[@]*Corresponding author, e-mail: nauka@materiamedica.ru*

Objectives. *The development of microfluidic systems is one of the promising areas of science and technology. In most procedures performed using microfluidic systems, effective mixing in microfluidic channels of microreactors (chips) is of particular importance, because it has an effect on the sensitivity and speed of analytical procedures. The aim of this study is to describe and evaluate the major parameters of the flow and mixing processes in a passive microfluidic micromixer, and to develop an information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids.*
Methods. *This article provides an overview of the concept of microfluidic mixing chips (micromixers) and their classification, and analyzes the kinds of points of mixing and microfluidic channels for mixing. The article presents the description and calculations of the hydrodynamic similarity criteria (Reynolds, Dean and Peclet numbers), which are the critical parameters for creating and optimizing micromixers (for example, straight and curved channels in the flow rate range between 100 and 1000 μl/min). We have developed an information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids in a microfluidic channel, which consists of a microscope with a digital eyepiece (LOMO MIB, Russia), an Atlas syringe pump (Syrris Ltd., UK) and a passive mixing microfluidic chip of interest (made of clear glass). This system was designed to quickly illustrate the principles of mixing in microfluidic channels of different configurations.*
Results. *The developed system has allowed carrying out a colorimetric analysis of the modes and dynamics of mixing two liquids (5% aqueous solution of azorubine dye and water) at the T-shaped mixing point, at the straight and curved (double-bend shaped) sections of the microfluidic channel of the passive-type micromixer with flow rates varying from 100 to 400 μl/min.*
Conclusions. *According to the obtained calculations, the share of the advective mixing processes (formation of vortex flows and increase in the contact area of the mixed substances) in flowing liquids is significantly higher in curved microchannels. The developed information-measuring system to monitor the dynamics of flow (mixing) of liquids in a microfluidic channel is a convenient tool for optimizing the mixing modes in the channels of micromixers, and for designing new configurations of channels in microchips. It would allow intensifying processes and increasing the performance of microfluidic systems.*

Keywords: *microfluidics, microfluidic chip, passive micromixer, criteria of hydrodynamic similarity, colorimetric analysis.*

For citation: Sarbashev K.A., Nikiforova M.V., Shulga D.P., Shishkina M.A., Tarasov S.A. Flow and mixing processes in a passive mixing microfluidic chip: Parameters' estimation and colorimetric analysis. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(5):39-50. (in Russ.). https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-5-39-50

В настоящее время остаются востребованными инновационные подходы в химических и биологических анализах с целью ускорения и упрощения их проведения, а также повышения эффективности. Наблюдается повышение интереса к разработкам микрофлюидных систем для их применения в различных областях науки и техники, в том числе в химических и биохимических аналитических процедурах. Импульсом для активного развития этого направления стало создание микроэлектромеханических систем (MEMS – micro-electromechanical systems), получивших название микроэлектронные системы на кристалле/чипе (System-on-a-Chip) и позволяющих разместить несколько функциональных компонентов на одном микроустройстве, а также тенденция к миниатюризации, повышению производительности и чувствительности приборов для проведения химических и биологических процессов, аналитических процедур [1]. Такие миниатюризованные системы полного анализа (μTASs – miniaturized total analysis systems) применяют в химии, биологии и медицине, называя технологией «лаборатория на чипе» (LoC – lab-on-a-chip) [2, 3]. Микрофлюидный чип (микрореактор) – это устройство, которое объединяет одну или несколько функций при переходе от реагента к продукту или от пробы к анализу в единую комплексную систему размером от нескольких миллиметров до нескольких квадратных сантиметров [4].

Главным отличием микрофлюидных систем от прочего распространенного сегодня аналитического лабораторного оборудования является использование микрообъемов жидкостей (порядка микролитров), что позволяет значительно снизить расход реагентов, электроэнергии, объем исследуемого вещества или биопробы и в совокупности позволяет уменьшить затраты на проведение различных анализов. Микрофлюидные системы открывают возможности разработки многофункциональных автоматизированных аналитических и производственных комплексов компактных размеров, позволяющих провести достаточно быстро различные химические и биохимические реакции в малых объемах с минимальным вмешательством оператора. Использование малых объемов растворов веществ приводит к необходимости рассмотрения течения жидкостей в микрофлюидных системах как с точки зрения молекулярной динамики, так и механики сплошных сред. Исследователями разработаны микрофлюидные микрореакторы для выполнения нескольких операций с жидкостями на одном чипе, например, перемешивание, разделение, дробление, отбор проб для измерений и т. д. [2–10], а также микрофлюидные чипы, выполняющие обособленно только одну необходимую процедуру, например, перемешивание, являющуюся одной из наиболее важных операций и входящую практически во все процедуры химического и биохимического анализов [11–14].

Микрофлюидные чипы для смешивания, так называемые микросмесители (микромиксеры), применяются для контроля и ускорения процесса смешивания [13, 14]. Микросмесители классифицируют на чипы активного и пассивного типа. В чипах активного смешивания для интенсификации процесса используют дополнительное оборудование, обеспечивающее внешнее воздействие на поток жидкости. Например, это могут быть пьезоакустические преобразователи, вызывающие сдвиговые напряжения в потоке жидкости ультразвуковыми волнами и формирующие флуктуации в поле скоростей, за счет чего увеличивается интенсивность смешивания, либо намагниченные частицы в специальной зоне микрофлюидного чипа, которые в результате своего активного движения перемешивают потоки жидкостей [14].

Разработка и внедрение активных микросмесителей в микрофлюидные системы – достаточно сложный и дорогостоящий процесс, в отличие от микромиксеров пассивного типа. При создании пассивных микрофлюидных смесителей разработчики руководствуются геометрическими параметрами каналов микросмесителя и показателями текучести жидкости [4]. В пассивных микросмесителях смешивание потоков жидкости интенсифицируется за счет различных конструктивных особенностей микрофлюидных каналов, позволяющих увеличить площади поверхности между смешиваемыми жидкостями и уменьшить диффузионный путь. Например, в каналах микросмесителя изготавливают препятствия или используют каналы с изгибами различных конфигураций, позволяющими резко изменять направление, сталкивать струи, создавать вихри потоков (тем самым повышая эффективность смешивания разных растворов) [15, 16]. Также используют супергидрофобные подложки в каналах чипа, которые улучшают скольжение растворов веществ у стенок каналов, что увеличивает скорость потока [17].

Целью данной исследовательской работы являлись описание и оценка основных параметров течения и смешивания в микрофлюидном микросмесителе пассивного смешивания и разработка информационно-измерительной системы контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в нем.

Оценка критериев гидродинамического подобия течения и смешивания в микрофлюидном чипе пассивного смешивания

Эффективность перемешивания в микрофлюидных чипах пассивного смешивания, как было описано выше, зависит от конструктивных особенностей каналов. Ключевыми зонами конструкции чипа, обеспечивающими эффективное перемешивание, являются точка и канал смешивания. Точка смешивания – это определенное место в чипе, где происходит соединение двух или более каналов (в которые подаются потоки смешиваемых жидкостей). Канал, в котором смешиваемые жидкости протекают вместе, называется каналом смешивания (рис. 1).

Изменяя геометрию перечисленных зон конструкции чипов, разработчики микрофлюидных систем добиваются максимально эффективного перемешивания различных растворов. Точка смешивания может быть выполнена в виде Т-образного, Y-образного или стреловидного перекрестков (рис. 2).

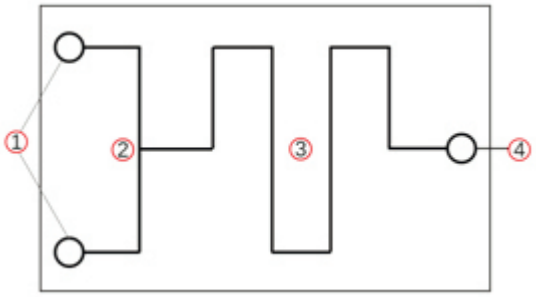
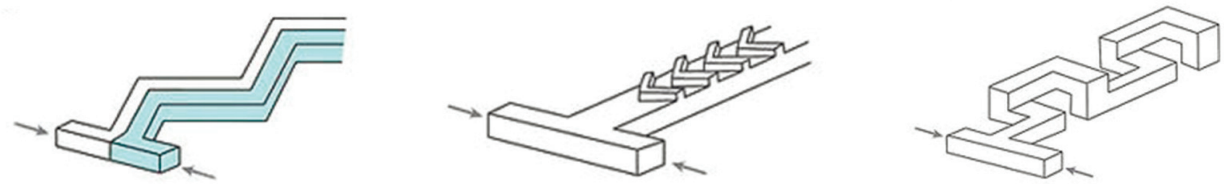


Рис. 1. Принципиальная схема микрофлюидного чипа-микросмесителя:
1 – две точки ввода смешиваемых жидкостей;
2 – точка смешивания;
3 – канал смешивания;
4 – точка вывода полученного раствора.
Fig. 1. Scheme of a microfluidic chip (micromixer):
1 – two points of entry of the liquids;
2 – the point of mixing;
3 – the channel of mixing;
4 – the point of exit of the resulting solution.

Т-образный перекресток / T- junction | *Y-образный перекресток / Y- junction* | *Стреловидный перекресток / Arrow-shaped junction*

Рис. 2. Конфигурации каналов в точке смешивания микрофлюидных чипов пассивного смешивания.
Fig. 2. Channel configurations at the point of mixing in passive mixing microfluidic chips.

Каналы смешивания микромиксеров пассивного смешивания могут быть выполнены в форме двухмерного змеевика, прямого плоского канала с дополнительной ребристой поверхностью, зигзагообразного канала, изменяющего свою геометрию в трехмерном пространстве (рис. 3), а также других конфигураций [4].



a b c

Рис. 3. Примеры конфигураций каналов микрофлюидных чипов пассивного смешивания:
a) в форме змеевика; b) ребристая форма; c) трехмерная зигзагообразная форма [4].
Fig. 3. Examples of channel configurations in passive microfluidic chips:
a) Zigzag-shaped channel for chaotic mixing at high Reynolds numbers;
b) Staggered-herringbone grooves for chaotic mixing at low Reynolds numbers;
c) Three-dimensional L-shaped channel for chaotic mixing at intermediate Reynold numbers [4].

На процесс смешивания растворов оказывают влияние их характеристики, связанные с природой растворенного вещества, такие, как вязкость, коэффициент диффузии и скорость подачи жидкостей. Также процесс смешивания зависит от материала, из которого изготовлен микрофлюидный чип, и его параметров: шероховатости стенок каналов, длины и углов поворота каналов.

Для описания процесса смешивания жидкостей в микрофлюидном чипе следует руководствоваться

следующими гидродинамическими коэффициентами подобия: числом Пекле (Pe), характеризующим отношение адвективных процессов в потоке к диффузным; числом Прандтля (Pr), характеризующим термодинамику смешиваемых жидкостей; числом Рейнольдса (Re), характеризующим режим течения жидкости; числом Дина (Dn), характеризующим возникающие поперечные потоки жидкости в местах поворота/кривизны каналов (рис. 4).

С целью исследования параметров процесса смешивания в микрофлюидных каналах чипов пассивного типа с Т-образным перекрестком двух конфигураций: прямой и в форме змеевика, были рассчитаны вышеупомянутые параметры.

Рис. 4. Схема параметров процесса смешивания растворов в микрофлюидном чипе пассивного типа.
Fig. 4. Scheme of parameters for mixing of solutions in a passive microfluidic chip.

Рассмотрим ситуацию, когда в микрофлюидном чипе нужно смешать 5% водный раствор азорубина (кармуазина, пищевого красителя E122 красного цвета компании Roha Dyechem Pvt. Ltd., каталожный номер RD-09, Индия) и воду бидистиллированную деионизированную (полученную на установке очистки воды Milli-Q Integral 5, Merck Millipore, Франция, далее по тексту «вода Milli-Q»), то есть провести разбавление водой исходного раствора красителя и получить однородный раствор. Микрофлюидный канал на протяжении всего чипа имеет одинаковую площадь поперечного сечения 1 мм^2, и его протяженность составляет 1080 мм. Два раствора подаются в каналы микросмесителя со скоростью 400 мкл/мин.

Рассчитаем число Re по формуле (1) [18]:

$$\mathrm{Re} = \frac{pvd}{\eta}, \qquad (1)$$

где ρ – плотность среды, кг/м^3;

v – характерная скорость, м/с;

d – гидравлический диаметр, м;

η – динамическая вязкость среды, кг/(м·с).

Таким образом, число Re в прямом канале при скорости потока 400 мкл/мин составило 6.6.

В данном процессе массообмена при смешивании раствора красителя с водой важнее и нагляднее оценивать соотношение адвективных процессов к диффузным, то есть отношение массопереноса, вызванного движением среды, к массопереносу, вызванному хаотическим тепловым движением молекул. Для такой оценки рассчитывается число Пекле (Pe) согласно формуле (2) [18]:

$$\mathrm{Pe} = \mathrm{Re} \times \mathrm{Pr} \qquad (2)$$

Число Прандтля (Pr) для потока водного раствора азорубина при 20 ºС равно 7.02 [19]. Следовательно,

для потока жидкости со значением Re = 6.6 (скорость потока 400 мкл/мин) в прямом канале число Пекле составило 46.33.

Протекая по каналу смешивания в форме змеевика, жидкость изменяет направление движения, попадая в повороты канала, причем, как видно из схемы участка такого канала (рис. 5), поток изменяет направление своего движения два раза. В результате действия изгибающей силы слои потока начинают течь неравномерно, поток разделяется на слои, что и приводит к интенсификации смешивания.

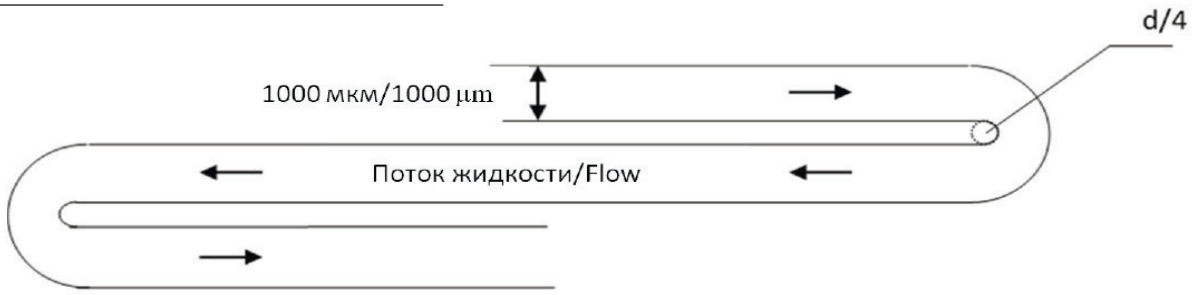


Рис. 5. Схема участка канала смешивания в форме змеевика с двумя изгибами.
Fig. 5. Scheme of a part of a double-bend shaped channel.

Используя коэффициенты подобия, течение в криволинейных каналах можно охарактеризовать числом Дина [18]:

$$Dn = \frac{\nu}{\upsilon} \times \sqrt{\frac{L^3}{2 \times r}}, \quad (3)$$

где υ – кинематическая вязкость, м^2/с;
ν – скорость течения, м/с;
L –характеристическая длина, м;
r – радиус кривизны, м.

Число Дина можно также выразить через число Re [18]:

$$Dn = \mathrm{Re} \times \sqrt{\frac{L}{r}} \quad (4)$$

Тогда число Pe для данного типа канала смешивания можно описать следующей формулой:

$$\mathrm{Pe} = (\mathrm{Re}_1 \times \mathrm{Re}_2) \times \mathrm{Pr}, \quad (5)$$

$$\mathrm{Re}_2 = 2 \times \left(\frac{Dn}{\sqrt{\frac{L}{r}}} \right), \quad (6)$$

где Re_2 характеризует движение жидкости в изгибах канала формы змеевика (в формуле (6) множитель 2 – число, характеризующее количество изменений направления движения потока, то есть число изгибов канала); Re_1 – критерий Рейнольдса для прямого участка канала.

Суммарное число (Re_1+ Re_2) для такого канала будет равно 35.5. Таким образом, число Pe для канала смешивания формы змеевика будет составлять 250.6. Ниже в таблице представлены сводные результаты вышеупомянутых расчетов.

Сводная таблица критериев подобия для прямого канала и канала в форме змеевика с двумя изгибами
Similarity criteria for the straight channel and the double-bend shaped channel

Критерии подобия / Similarity criteria	Прямой канал / Straight channel	Канал в форме змеевика с двумя изгибами / Double-bend shaped channel
Re (число Рейнольдса) /Re (Reynolds number)	6.6	35.5
Pe (число Пекле) /Pe (Peclet number)	46.33	250.6

Вышеописанные расчеты подтверждают, что при использовании канала в форме змеевика доля адвективных процессов смешивания в потоке жидкостей существенно выше, чем при использовании прямого канала. Это свидетельствует о целесообразности увеличения количества изгибов микрофлюидных каналов для быстрого и эффективного перемешивания жидкостей. Аналогично были рассчитаны числа Пекле и Дина для прямого канала и канала в форме змеевика при различных скоростях потока. Полученные зависимости вышеупомянутых критериев подобия от скоростей потоков подаваемых растворов изображены на рис. 6.

Согласно вышеописанным графикам, для канала в форме змеевика критерий Pe (характеризующий отношение адвективных процессов в потоке к диффузным) увеличивается прямо пропорционально критерию Re, то есть в значительной степени зависит от изменения

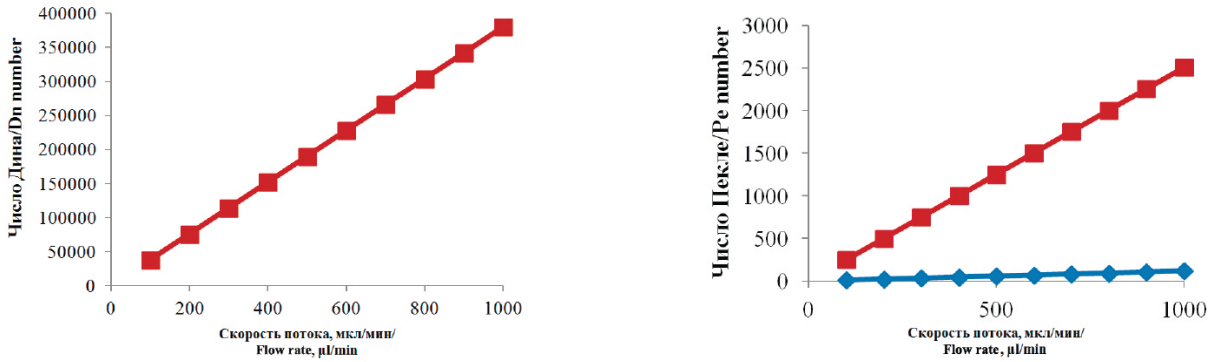


Рис. 6. Зависимость значений числа Dn и числа Pe от скорости потока в ходе смешивания раствора азорубина и воды Milli-Q (*слева* – для канала в форме змеевика, *справа* – для прямого канала (ромбы, прямая синего цвета) и для канала в форме змеевика (квадраты, прямая красного цвета)).

Fig. 6. Dependency of Dn and Pe numbers on flow rates for the mixing of azorubine aqueous solution with Milli-Q water. *Left*, double-bend shaped channel; *Right*, straight channel (diamonds, blue line) and double-bend shaped channel (squares, red line).

скорости подачи жидкостей. Чем больше появляется вихревых потоков в изгибах канала смешивания, тем больше будет площадь взаимодействия смешивающихся жидкостей и эффективнее перемешивание.

Цветометрический анализ течения жидкости в микроканалах

Для исследования процесса протекания и перемешивания растворов в микрофлюидном чипе пассивного смешивания была разработана информационно-измерительная система (ИИС) контроля динамики протекания жидкостей, состоящая из микроскопа с цифровым окуляром (для выполнения фотографий и записи видео при подключении к компьютеру, «ЛОМО» МИБ, Россия), шприцевого насоса Atlas (для подачи жидкостей с заданной скоростью в микрофлюидный чип, Syrris Ltd., Великобритания) и исследуемого микрофлюидного чипа пассивного смешивания (с каналами в форме змеевика), изготовленного из прозрачного стекла (рис. 7).

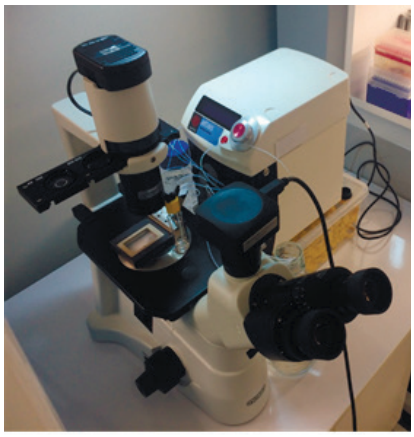


Рис. 7. Фотография информационно-измерительной системы контроля динамики протекания жидкостей в микрофлюидном чипе.

Fig. 7. View of the information-measuring system (IMS) for monitoring of the dynamics of liquid flow in a microfluidic chip.

В ходе модельных экспериментов получена серия микроскопических фотографий, характеризующих процесс смешивания 5% водного раствора азорубина (красителя красного цвета) с водой Milli-Q. Для цветометрического анализа использовался алгоритм, составленный с помощью скриптового языка программирования AutoHotKey. Полученные результаты в координатах цветометрического пространства RGB преобразованы в систему цветовых координат CIELab. Оттенок красного цвета рассчитан путем деления координаты “a” (зеленый-красный) на координату “L” (яркость) [19].

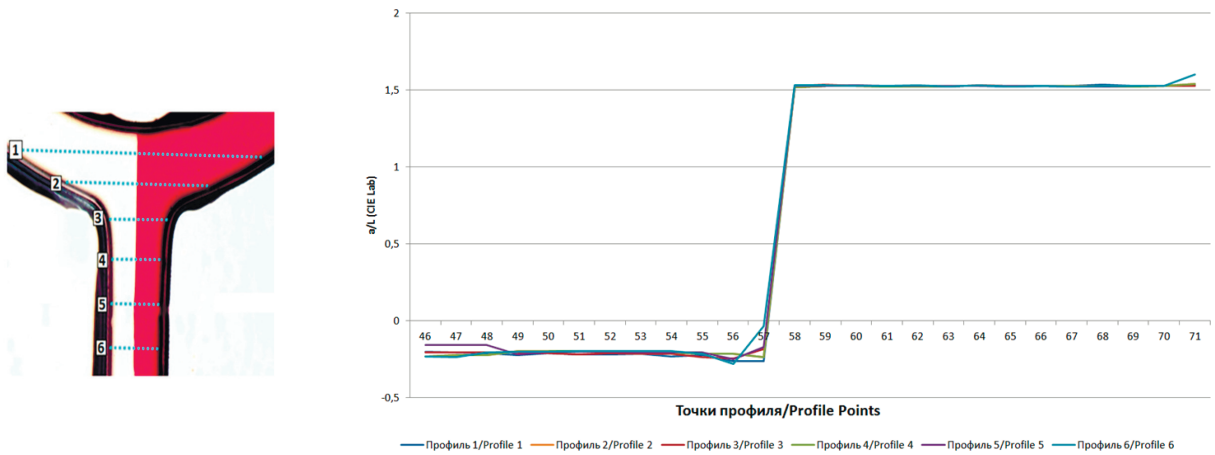
С помощью разработанной ИИС был проведен цветометрический анализ протекания (при скорости потоков 400 мкл/мин) в Т-образной точке смешивания микрофлюидного чипа 5% водного раствора азорубина (раствор насыщенного красного цвета) и воды Milli-Q (рис. 8).

Как видно, интенсивность оттенка красного цвета всегда постоянна и заметна четкая граница между потоками. Это позволяет предположить, что концентрация также не изменяется, а значит, в точке смешивания не происходит конвективных процессов массопереноса. Ранее похожая кривая распределения концентраций была получена исследователями в ходе численного моделирования [20, 21].

При уменьшении скорости одного из потоков до 100 мкл/мин наблюдался эффект перекрытия каналов (рис. 9), который вызван избытком плотности одного из потоков и является некорректным, так как при этом отсутствует смешивание.

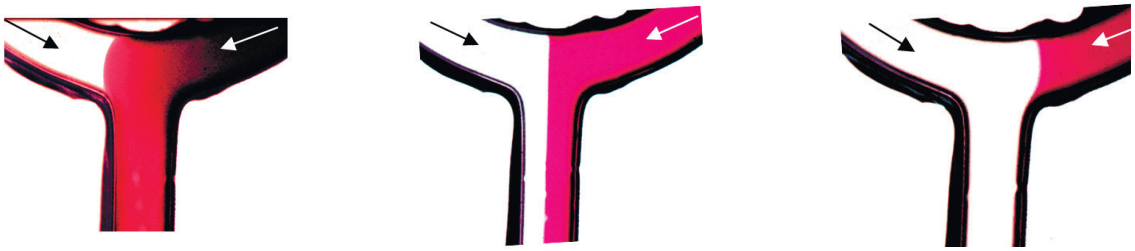
Цветометрический профиль распределения красителя при протекании в прямом канале представлен на рис. 10.

На полученной кривой распределения интенсивности цвета четко видны флуктуация краевых значений, формирование неоднородности концентрации азорубина, связанное с взаимодействием молекул



a b

Рис. 8. a) Микроскопическая фотография (увеличение в 4 раза) Т-образного перекрестка смешивания с протекающими по нему потоками 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q. Пунктирными линиями отмечены цветометрические профили – линии измерения оттенков цвета. б) Кривые значений цветности.
Fig. 8. a) Microscopic photograph (4× magnified) of the T-shaped mixing point, with flows of 5% aqueous solution of azorubine and Milli-Q water. Dotted lines show colorimetric profiles – lines where chromaticity changes; b) Chromaticity curves.



a) Эффект перекрытия левого канала. Скорости потоков: растворителя (слева) – 100 мкл/мин, красителя (справа) – 400 мкл/мин / a) Left channel blocking. Flow rates: solvent (left) – 100 µl/min, dye (right) – 400 µl/min

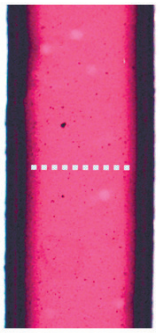
b) Эффект равномерного распределения потоков. Скорости потоков: растворителя (слева) – 100 мкл/мин, красителя (справа) – 100 мкл/мин / b) Uniform flow. Flow rates: solvent (left) – 100 µl/min, dye (right) – 100 µl/min

c) Эффект перекрытия правого канала. Скорости потоков: растворителя (слева) – 400 мкл/мин, красителя (справа) – 100 мкл/мин / c) Right channel blocking. Flow rates: solvent (left) – 400 µl/min, dye (right) – 100 µl/min

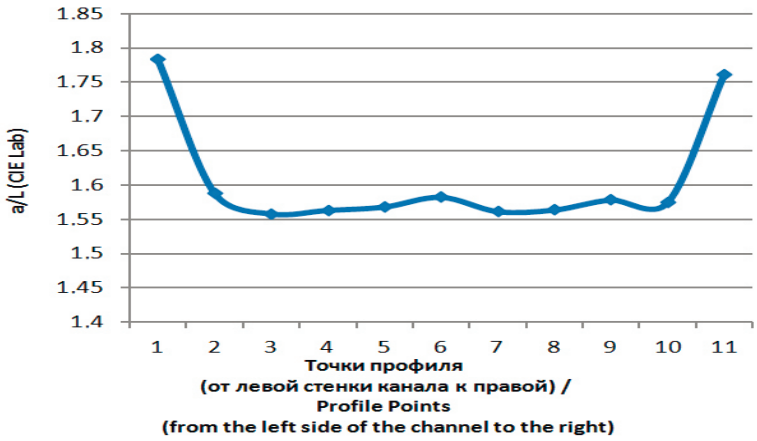
Рис. 9. Микроскопические фотографии (увеличение в 4 раза) режимов протекания 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q в Т-образной точке смешивания микрофлюидного чипа. Стрелками указаны направления течения потоков.
Fig. 9. Microscopic photographs (4× magnified) for various flow modes of 5% aqueous solution of azorubine and Milli-Q water at the T-shaped mixing point of the microfluidic chip. Arrows show directions of flow.

красителя со стенками канала. Профиль скоростей течения имеет параболическую форму, так как поток в канале состоит из быстрого ядра потока и медленных краевых слоев. Вид полученной кривой распределения интенсивности цвета в канале (рис. 10) похож на вид кривой, полученной авторами [20] в ходе моделирования течения в прямом канале методами молекулярной динамики (рис. 11). Исследователи выдвинули предположение, что неоднородность скоростей потока может провоцировать неоднородность концентраций растворенного вещества в поперечном сечении канала [20].

Известно, что при снижении скорости течения обоих потоков смешиваемых жидкостей в канале происходит стабилизация потока, нарушается режим смешивания, поток возвращается к ламинарному режиму, разделяется на слои без смешивания [22]. Для цветометрического анализа режимов смешивания потоки 5% водного раствора азорубина и воды Milli-Q пропускали в микросмеситель с каналами в форме змеевика со скоростями 100, 200, 300, 400 мкл/мин. Полученные микроскопические фотографии и кривые распределения интенсивности цвета представлены на рис. 12.



Микроскопическая фотография (увеличение в 4 раза) / Microscopic photograph (4×magnified)



Кривая распределения интенсивности цвета в канале / Distribution curve for intensity of chromaticity in the channel

Рис. 10. Цветометрический профиль течения в прямом канале 5% водного раствора красителя азорубина.
Fig. 10. Colorimetric profile of flow in a straight channel for 5% aqueous solution of azorubine.

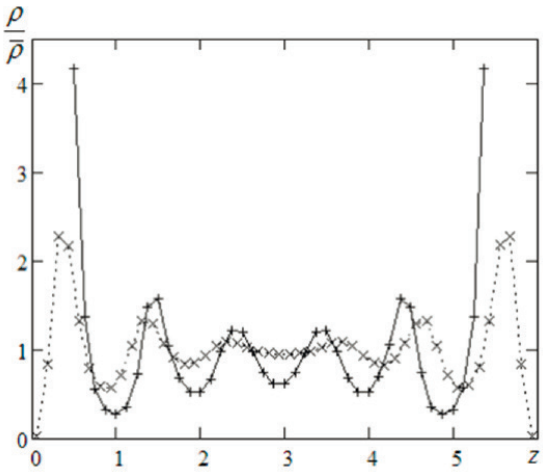
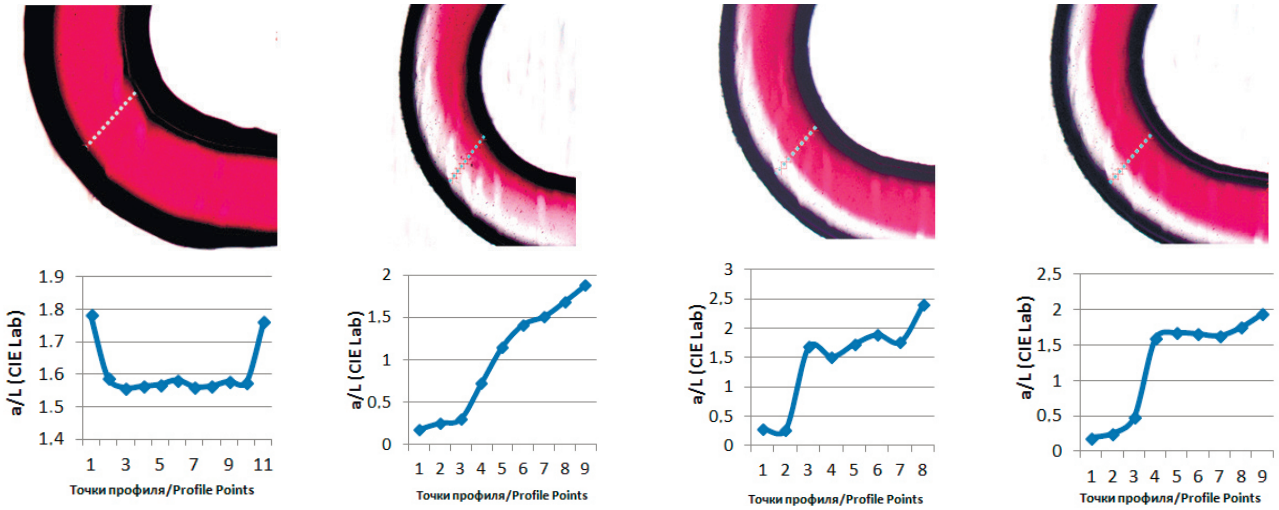


Рис. 11. Профиль плотности течения в поперечном сечении прямого канала для молекул протекающего вещества, взаимодействие которых описано: потенциалом твердых сфер (+); потенциалом Леннарда-Джонса (×) [20].
Fig. 11. Profile of flow density in the cross-section of a straight channel for molecules whose interaction is described: by the potential of hard spheres (+); by the Lennard-Jones potential (×) [20].

Как видно на приведенных графиках цветометрического профиля канала, падение скорости потока вызывает его расслоение. При скорости потоков 400 мкл/мин в изогнутом канале окрашенный раствор заполняет достаточно равномерно все поперечное сечение, что подтверждает эффективное смешивание двух потоков. Кривая оттенка красного цвета при скорости в 300 мкл/мин свидетельствует о возникновении градиента концентрации красителя, происходит концентрирование красителя в правой части канала. При скорости в 200 мкл/мин заметно еще неустойчивое, но формирующееся плато концентрации красителя. На кривой значений интенсивности окраски при скорости потоков в 100 мкл/мин течение стабилизировалось в виде двух ламинарных потоков, концентрация красителя в правом потоке равномерная, что отражено на графике в виде четко определимого плато с точки профиля 4 до точки 8.

Исследован также характер протекания со скоростью 100 мкл/мин раствора красителя в изгибах канала, заполненного водой Milli-Q (рис. 13).

Заметно, что краситель заполняет сначала его центральную часть, т. е. ядро потока. Изгиб потока вызывает возникающая центробежная сила, которая оказывает влияние на поток, так как его скорость существенно выше скорости краевых слоев. Сравнивая цветометрические профили 1 и 2, видно, что поток после изгиба канала сместился. При больших скоростях дестабилизирующее усилие оказывается выше и происходит активное перемешивание.



a) Скорость потоков: 400 мкл/мин / a) Flow rate: 400 µl/min

b) Скорость потоков: 300 мкл/мин / b) Flow rate: 300 µl/min

c) Скорость потоков: 200 мкл/мин / c) Flow rate: 200 µl/min

d) Скорость потоков: 100 мкл/мин / d) Flow rate: 100 µl/min

Рис. 12. Микроскопические фотографии и кривые распределения интенсивности цвета смешивания в изогнутом канале микросмесителя при снижении скорости обоих потоков – раствора азорубина и воды Milli-Q (см. слева направо – от a к d).

Fig. 12. Microscopic photographs and curves of distribution of chromaticity intensity for mixing in a bent channel of a micromixer, while decreasing rate in both flows – azorubine solution and Milli-Q water (see from left to right – from a to d).

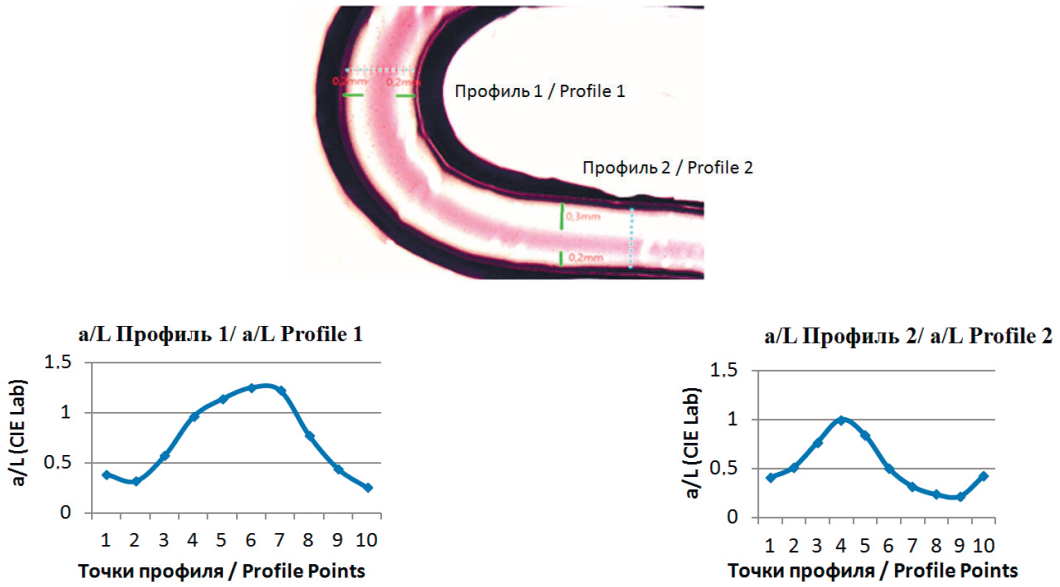


Рис. 13. Исследование процесса протекания красителя по уже заполненному водой каналу.

Fig. 13. Analysis of dye flow in a channel already filled with water.

Выводы

Можно сделать вывод о том, что для разработки и оптимизации микрофлюидных смесителей критическими параметрами являются критерии гидродинамического подобия: числа Рейнольдса, Пекле и Дина. Данные параметры являются маркерами для оперативной оценки и корректировки режимов протекания жидкостей в микромиксерах различной конфигурации с целью обеспечения эффективного смешивания.

Нами была разработана информационно-измерительная система контроля динамики протекания (перемешивания) жидкостей в микрофлюидном канале, позволяющая быстро проиллюстрировать принципы перемешивания в микрофлюидных каналах разной конфигурации и оценить режимы и динамику перемешивания жидкостей на различных участках каналов. С помощью данной ИИС было показано, что в исследованном в данной работе микросмесителе скорости потока, равной 400 мкл/мин, оказалось доста-

точно для эффективного перемешивания жидкостей. Тем самым получено подтверждение ранее описанного в литературе факта, что при небольших значениях числа Рейнольдса можно добиться быстрого и эффективного смешивания жидкостей в микрофлюидных смесителях. Разработанная ИИС является удобным инструментом для работ по оптимизации режимов смешивания в каналах микросмесителей и для проектирования новых конфигураций каналов в микрочипах, позволяющих интенсифицировать процессы и увеличить производительность микрофлюидных систем.

Конфликт интересов. *Авторы данной статьи являются сотрудниками компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», которая выступает спонсором данного исследования.*

Conflict of interests. *The authors of this article are employed by OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING", a company sponsoring this study.*

Список литературы / References:

1. Sackmann E.K., Fulton A.L., Beebe D.J. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature.* 2014;507(7491):181-189. https://doi.org/10.1038/nature13118

2. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical-analysis systems—A novel concept for chemical sensing. *Sens. Actuator B – Chem.* 1990;1:244-248. https://doi.org/10.1039/b907652m

3. Reyes D.R., Iossifidis D., Auroux P.A., Manz A. Micro total analysis systems. 1. Introduction, theory, and technology. *Anal. Chem.* 2002;74(12):2623-2636. https://doi.org/10.1021/ac0202435

4. Demello A.J. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. *Nature.* 2006;442(7101):394-402. https://doi.org/10.1038/nature05062

5. Hessel V., Löb P., Krtschil U., Löwe H. Microstructured reactors for development and production in pharmaceutical and fine chemistry. *Ernst Schering Found Symp. Proc.* 2006;3:205-240. http://dx.doi.org/10.1007/2789_2007_035

6. Samiei E., Tabrizian M., Hoorfar M. A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on-a-chip applications. *Lab Chip.* 2016;16(13):2376-2396. https://doi.org/10.1039/c6lc00387g

7. Mou L., Jiang X. Materials for microfluidic immunoassays: A review. *Adv. Healthcare Mater.* 2017;6(15):1-20. https://doi.org/10.1002/adhm.201601403

8. Yáñez-Sedeño P., Campuzano S., Pingarrón J.M. Multiplexed electrochemical immunosensors for clinical biomarkers. *Sensors (Basel).* 2017;17(5):1-30. http://dx.doi.org/10.3390/s17050965

9. Mancera-Andrade E.L., Parsaeimehr A., Arevalo-Gallegos A., Ascencio-Favela G., Parra-Saldivar R. Microfluidics technology for drug delivery: A review. *Front Biosci. (Elite Ed.).* 2018;10:74-91. http://dx.doi.org/10.2741/e809

10. Kimura H., Sakai Y., Fujii T. Organ/body-on-a-chip based on microfluidic technology for drug discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2018;33(1):43-48. https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2017.11.003

11. Ottino J.M., Wiggins S. Introduction: Mixing in microfluidics. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.* 2004;362:923-935. https://doi.org/10.1098/rsta.2003.1355

12. Chin P., Barney W.S., Pindzola B.A. Microstructured reactors as tools for the intensification of pharmaceutical reactions and processes. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2009;12(6):848-861.

13. Nguyen N.T., Wu Z. Micromixers – a review. *J. Micromech. Microeng.* 2005;15:R1–R16. http://dx.doi.org/10.1088/0960-1317/15/2/R01

14. Cai G., Xue L., Zhang H., Lin J. A review on micromixers. *Micromachines (Basel).* 2017;8(9):E274. https://doi.org/10.3390/mi8090274

15. Soleymani A., Kolehmainen E., Turunen I. Numerical and experimental investigations of liquid mixing in T-type micromixers. *Chem. Eng. J.* 2008;135:S219-S228. http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2007.07.048

16. Sudarsan A.P., Ugaz V.M. Multivortex micromixing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103(19):7228-7233. https://doi.org/10.1073/pnas.0507976103

17. Nizkaya T.V., Asmolov E.S., Vinogradova O.I. Advective superdiffusion in superhydrophobic microchannels. *Phys. Rev. E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics.* 2017;96:033109. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.033109

18. Кухтевич И.В., Посмитная Я.С., Белоусов К.И., Букатин А.С., Евстрапов А.А. Принципы, технологии и устройства «капельной» микрофлюидики. Ч. 1 (Обзор). *Научное приборостроение.* 2015;25(3):65-85. https://doi.org/10.18358/np-25-3-i6585

[Kukhtevich I.V., Posmitnaya Ya.S., Belousov K.I., Bukatin A.S., Evstrapov A.A. Principles, technologies and droplet-based microfluidic devices. Part 1 (Review). *Nauchnoe Priborostroenie* = Scientific Instrumentation. 2015;25(3):65-85 (in Russ.). https://doi.org/10.18358/np-25-3-i6585]

19. Черных В.Я., Сарбашев К.А., Шуленини А.В., Жирнова Е.В. Определение цветовых характеристик пшеничной муки при производстве хлебобулочных и макаронных изделий. *Хлебопродукты.* 2017;(2):44-47.

[Chernykh V.Ya., Sarbashev K.A., Shulenini A.V., Zhirnova E.V. Determination of the color characteristics of wheat flour in the production of bread and pasta. *Khleboproducty* [Bakery products]. 2017;(2):44-47 (in Russ.).]

20. Рудяк В.Я., Белкин А.А., Егоров В.В., Иванов Д.А. Моделирование течений в наноканалах методом молекулярной динамики. *Наносистемы: физика, химия, математика.* 2011;2(4):100-112.

[Rudyak V.Ya., Belkin A.A., Egorov V.V., Ivanov D.A. Simulation of flows in nanochannels by the molecular dynamics method. *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika* = Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. 2011;2(4):100-112 (in Russ.).]

21. Nizkaya T.V., Asmolov E.S., Zhou J., Schmid F., Vinogradova O.I. Flows and mixing in channels with misaligned superhydrophobic walls. *Phys. Rev. E.* 2015;91(3):033020. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.91.033020

22. am Ende M.T., am Ende D.J. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling. New York: John Wiley & Sons, 2019. 688 p.

Об авторах:

Сарбашев Кирилл Артемович, технолог научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры технологии хранения и переработки продуктов животноводства ФГБОУ ВО Российского государственного аграрного университета – МСХА им. К.А. Тимирязева (127550, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 49). E-mail: SarbashevKA@materiamedica.ru. ResearcherID X-1340-2019, https://orcid.org/0000-0002-2368-5562

Никифорова Марина Владимировна, руководитель проектов по фармацевтическим технологиям научно-аналитического отдела ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (1171981, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6). E-mail: nauka@materiamedica.ru. ResearcherID X-3703-2019, https://orcid.org/0000-0002-9139-7255

Шульга Дарья Петровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1); аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (1171981, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6). E-mail: Shulgadp@materiamedica.ru. ResearcherID X-3272-2019, https://orcid.org/0000-0002-5158-9500

Шишкина Маргарита Андреевна, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1). E-mail: KanareykinaMA@materiamedica.ru. ResearcherID O-8014-2014, https://orcid.org/0000-0001-9508-2384

Тарасов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, директор департамента научных исследований и разработок ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (129272, Россия, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1); ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8). E-mail: TarasovSA@materiamedica.ru. ResearcherID X-2509-2018, https://orcid.org/0000-0002-2425-174X

About the authors:

Kirill A. Sarbashev, Technologist, Research Laboratory, OOO *"*NPF *"*MATERIA MEDICA HOLDING*"* (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Storage and Processing Technologies of Animal Origin Products, Russian State Agrarian University – Timiryazev Moscow Agricultural Academy (49, Timiryazevskaya ul., Moscow 127550, Russia). E-mail: SarbashevKA@materiamedica.ru. ResearcherID X-1340-2019, https://orcid.org/0000-0002-2368-5562

Marina V. Nikiforova, Pharmaceutical Technology Project Manager, Research and Analytical Department, OOO *"*NPF *"*MATERIA MEDICA HOLDING*"* (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN) (6, Miklukho-Maklaya ul., Moscow 117198, Russia). E-mail: nauka@materiamedica.ru. ResearcherID X-3703-2019, https://orcid.org/0000-0002-9139-7255

Darya P. Shulga, Junior Researcher, Research Laboratory, OOO *"*NPF *"*MATERIA MEDICA HOLDING*"* (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Postgraduate Student, Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN) (6, Miklukho-Maklaya ul., Moscow 117198, Russia). E-mail: Shulgadp@materiamedica.ru. ResearcherID X-3272-2019, https://orcid.org/0000-0002-5158-9500

Margarita A. Shishkina, Senior Researcher, Research Laboratory, OOO *"*NPF *"*MATERIA MEDICA HOLDING*"* (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia). E-mail: KanareykinaMA@materiamedica.ru. ResearcherID O-8014-2014, https://orcid.org/0000-0001-9508-2384

Sergey A. Tarasov, Cand. of Sci. (Medicine), Director of Research & Development Department, OOO *"*NPF *"*MATERIA MEDICA HOLDING*"* (47-1, Trifonovskaya ul., Moscow 129272, Russia); Leading Research Associate, Laboratory of Physiologically Active Substances, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya ul., Moscow 125315, Russia). E-mail: TarasovSA@materiamedica.ru. ResearcherID X-2509-2018, https://orcid.org/0000-0002-2425-174X

Поступила: 18.06.2019; Получена после доработки: 30.08.2019; Принята к опубликованию: 01.10.2019.
Submitted: June 18, 2019; Reviewed: August 30, 2019; Accepted: October 01, 2019.