ИЗВЕСТИЯ РАН. СЕРИЯ ФИЗИЧЕСКАЯ, 2021, том 85, № 8, с. 1148–1153

УДК 544.353.3

ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТОВ ДИФФУЗИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИОНОВ В МИКРОФЛЮИДНОМ КАНАЛЕ

© 2021 г. А. Н. Безруков[1], *, Ю. Г. Галяметдинов[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский национальный исследовательский технологический университет", Казань, Россия*

**E-mail: artem_bezrukov@kstu.ru*

Поступила в редакцию 12.03.2021 г.
После доработки 05.04.2021 г.
Принята к публикации 28.04.2021 г.

Рассмотрены реакционные процессы в параллельных ламинарных потоках микрофлюидного устройства для фокусировки потока. На примере гидроксид-анионов проанализированы возможности оценки коэффициентов диффузии реагирующих частиц в микроканале путем сравнения результатов эксперимента с данными математического моделирования. Полученные значения коэффициентов диффузии согласуются с литературными данными.

DOI: 10.31857/S0367676521080056

ВВЕДЕНИЕ

Процессы массопереноса занимают важное место в различных физических и биологических процессах [1, 2]. Данные о коэффициентах диффузии участников подобных процессов являются ключевыми для решения задач нанотехнологии, биотехнологии и медицины [1–4].

Определение коэффициентов диффузии молекул и молекулярных систем с помощью различных экспериментальных методик, таких как ядерный магнитный резонанс с импульсным градиентом магнитного поля, динамическое рассеяние света и т.д. не теряет актуальности в последние годы [5–7]. Одной из перспективных технологий, позволяющей непосредственно наблюдать эффекты диффузии молекул и оценивать их значения, является микрофлюидика [8, 9]. Микрофлюидика оперирует потоками жидкостей в каналах диаметром порядка 100 мкм и позволяет одновременно осуществлять ряд физических и химических процессов в устройствах размером несколько сантиметров [9]. Это особенно перспективно для развития новых решений для медицинских задач, что обуславливает преобладающий интерес к микрофлюидике как к технологии для медицинской диагностики и получения новых лекарственных средств [3, 10].

Комбинирование микрофлюидных чипов с различными экспериментальными методами позволяет осуществлять оценку коэффициентов диффузии широкого спектра различных частиц. Для решения данных задач были адаптированы такие методы как спектроскопия ядерного магнитного резонанса [11, 12], рамановская спектроскопия [13], флуоресцентная микроскопия [14], оптическая микроскопия [15], УФ-спектроскопия [16] и т.д.

Измерение коэффициентов диффузии различных частиц в микрофлюидных устройствах основано на анализе их распределения в микроканале и сравнении экспериментальных результатов с соответствующими решениями уравнений конвекции-диффузии [8, 9]. Результаты первых исследований с данной области в устройствах типа T-sensor [17–19] в настоящее время находятся на стадии практического применения [20].

В данной работе предлагается способ оценки коэффициентов диффузии в микрофлюидных устройствах, основанный на новой методике – анализе поведения ламинарных потоков растворов реагирующих частиц. На примере реакционной системы соляная кислота–гидроксид калия рассматривается возможность оценки коэффициентов диффузии протонов или гидроксид-анионов по известному значению коэффициента диффузии другого реагента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Микрофлюидные устройства изготавливали по методике [21]. Фотошаблоны с негативным изображением структуры микроканалов были отпечатаны в компании CAD/Art Services, США с разрешением 20000 пикселей на квадратный дюйм.

Для получения матриц негативный фоторезист SU-8 (компания MicroChem, США) наносили на пластину монокристаллического кремния с

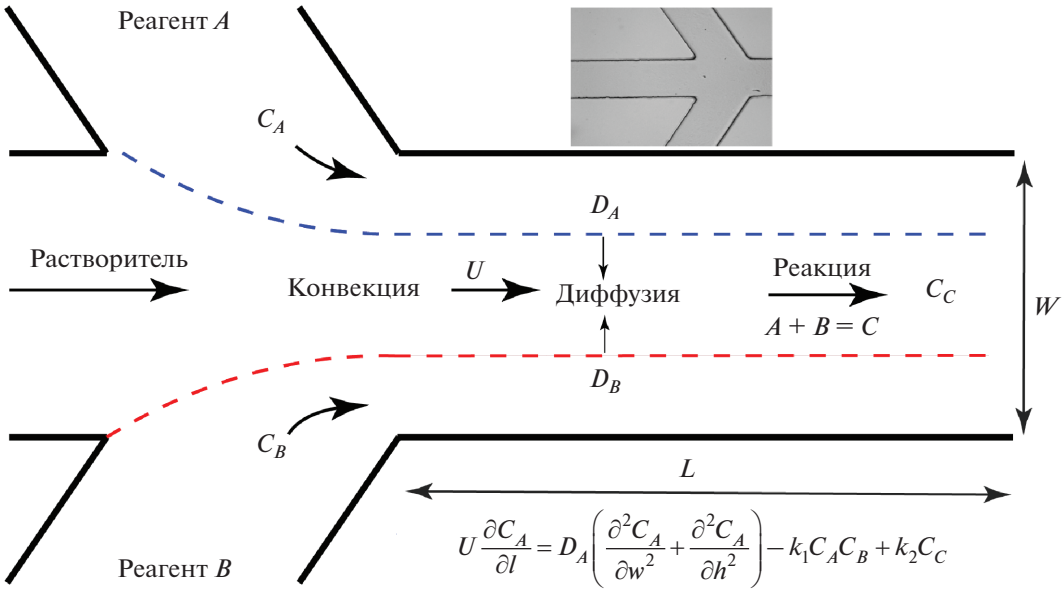

Рис. 1. Модель микрофлюидного устройства с боковыми ламинарными потоками реагентов и центральным потоком растворителя.

помощью спин-коутера и обрабатывали ультрафиолетовым излучением через фотошаблон в течение 1 мин. Толщина нанесенного слоя фоторезиста в матрицах составляла 100 мкм. Нанесение слоя фоторезиста заданной толщины осуществляли в соответствии со спецификациями изготовителя.

Для изготовления микрофлюидных устройств использовали полидиметилсилоксан (ПДМС) марки Sylgard-184 компании Dow Corning, поставляемый изготовителем в виде двухкомпонентного комплекта: полимер и отвердитель. Навеску ПДМС смешивали с поставляемым отвердителем в массовом соотношении 10 : 1, выдерживали под вакуумом в течение 30 мин для удаления пузырьков воздуха и заливали полимером матрицу, предварительно обеспыленную продувкой азотом, до образования слоя толщиной 3–4 мм. Оставшийся ПДМС помещали в чашку Петри для изготовления подложки толщиной составляла 2–3 мм. Отверждение полимера проводили в течение 4 ч при температуре 60°C. Отвержденный полимер и подложку после отверждения обрабатывали в кислородной плазме на приборе Harrick Plasma Cleaner PDC-32G в течение 1 мин и соединяли друг с другом непосредственно после обработки. Микрофлюидный чип выдерживали при температуре 180°C в течение 1 ч для усиления связывания активированных плазмой контактирующих поверхностей ПДМС.

Фотосъемку процессов, протекающих в микроканале, осуществляли на микроскопе Levenhuk D320 с видеокамерой Levenhuk M1400 Plus при стократном увеличении. Разрешение видеокамеры при данном увеличении составляло 0.27 мкм/пиксель.

Расчет коэффициентов диффузии производили путем сравнения экспериментальных данных с результатами математического моделирования. Для моделирования был разработан специальный скрипт в программном пакете Matlab 2020a с модулем Partial Differential Equations Toolbox.

В работе анализировали реакционную систему на основе соляной кислоты (х. ч., Лабхим) и гидроксида калия (х. ч., Лабхим). Концентрация реагентов составляла 0.01 моль/л. В качестве индикатора использовали фенолфталеин.

Для оценки коэффициентов диффузии низкомолекулярных ионов были использованы устройства с Ψ-образным расположением микроканалов (три сходящихся входных канала и основной канал для проведения реакции). Длина основного канала составляла 15 мм, ширина – 200 мкм. Для подачи растворов реагентов и растворителя в микрофлюидный чип использовали шприцевые насосы SHE-ISPLab01 и SHE SPLab02. Объемные расходы реагентов и растворителя составляли 10 мкл/мин.

МОДЕЛЬ РЕАКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В МИКРОКАНАЛЕ

Взаимодействие реагирующих частиц в параллельных ламинарных потоках микроканала можно описать системой уравнений конвекции-диффузии-кинетики (рис. 1). Ряд химических процессов как в системах с низкомолекулярными реагентами (таких как реакция протонов с ионами гидроксида с образованием молекулы воды),

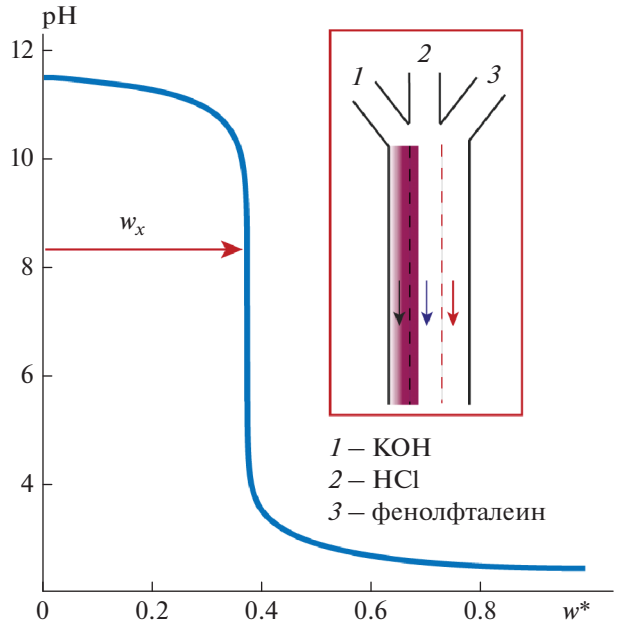

Рис. 2. Изменение pH по радиусу микроканала с параллельными боковыми потоками растворов HCl и KOH.

так и в супрамолекулярных системах (например, связывание иона ПАВ макромолекулой полиэлектролита, распределение ПАВ между раствором и мицеллярной фазой [22, 23]) можно описать следующим уравнением:

$$\frac{dC_A}{d\tau} = -kC_AC_B + k_bC_C, \tag{1}$$

где C_A, C_B, C_C – концентрации реагентов и продукта реакции, k_f и k_b – скорости прямой и обратной реакции, соответственно.

Концентрационное распределение исходных веществ или продуктов реакции в микрофлюидном канале с расположением ламинарных потоков, соответствующих рис. 1, описывается уравнением конвекции–диффузии [8]. На примере реагента A:

$$U\frac{\partial C_A}{\partial l} = D_A\frac{\partial^2 C_A}{\partial w^2}, \tag{2}$$

где U – скорость движения потока в микрофлюидном канале, D_A – коэффициент диффузии реагента A, l, w – координаты по оси и ширине микроканала, соответственно.

Комбинируя данные уравнения (1) и (2) для исходных веществ и продуктов реакции, можно составить систему уравнений, которая позволяет охарактеризовать концентрационное распределение участников реакции в ламинарных потоках микроканала, соответствующих рис. 1:

$$\begin{cases} U\dfrac{\partial C_A}{\partial l} = D_A\dfrac{\partial^2 C_A}{\partial w^2} - k_fC_AC_B + k_bC_C \\ U\dfrac{\partial C_B}{\partial l} = D_B\dfrac{\partial^2 C_B}{\partial w^2} - k_fC_AC_B + k_bC_C \\ U\dfrac{\partial C_C}{\partial l} = D_C\dfrac{\partial^2 C_C}{\partial w^2} + k_fC_AC_B - k_bC_C \end{cases}. \tag{3}$$

Для перевода данной системы уравнений в безразмерную форму необходимо ввести следующие соотношения: $l^* = l/L$, $w^* = w/W$, $C_A^* = C_A/C_A^0$, $C_B^* = C_B/C_B^0$, $C_C^* = C_C/C_C^0$, $Z = C_A^0/C_B^0$, $C_A^* = C_A/C_A^0$, $D_B^* = D_B/D_A$, $D_C^* = D_C/D_A$:

$$\begin{cases} \dfrac{UW}{D_A}\dfrac{W}{L}\dfrac{\partial C_A^*}{\partial l^*} = \dfrac{\partial^2 C_A^*}{\partial w^{*2}} - \dfrac{W^2}{D_A}k_fC_A^0ZC_A^*C_B^* + \dfrac{W^2}{D_A}k_bC_C^* \\ \dfrac{UW}{D_B}\dfrac{W}{L}\dfrac{\partial C_B^*}{\partial l^*} = \dfrac{\partial^2 C_B^*}{\partial w^{*2}} - \dfrac{W^2}{D_B}k_fC_B^0ZC_A^*C_B^* + \dfrac{W^2}{D_B}k_bC_C^* \\ \dfrac{UW}{D_A}\dfrac{W}{L}\dfrac{\partial C_C^*}{\partial l^*} = \dfrac{\partial^2 C_C^*}{\partial w^{*2}} - \dfrac{W^2}{D_C}k_fC_A^0ZC_A^*C_B^* + \dfrac{W^2}{D_C}k_bC_C^* \end{cases}. \tag{4}$$

Граничным условием для данных уравнений будет условие непроницаемости стенок микроканала для участников реакции:

$$\begin{cases} \left.\dfrac{\partial C}{\partial w}\right|_{w=0;1} = 0 \\ \left.\dfrac{\partial C}{\partial h}\right|_{h=0;1} = 0 \end{cases}. \tag{5}$$

Для входа потоков растворов компонентов в месте объединения входных микроканалов вводится граничное условие Дирихле. Согласно данному условию, концентрация реагента соответствует его начальной концентрации в потоке раствора данного реагента и равна нулю в остальной области микроканала. На примере реагента A:

$$\begin{cases} C_A(w \in w_A) = C_A^0 \\ C_A(w \notin w_A) = 0 \end{cases}, \tag{6}$$

где w_A – область микроканала, занятая ламинарным потоком раствора реагента A (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 показаны результаты решения системы уравнений (4) для реакции HCl + KOH в условиях конвективной диффузии микрофлюидного канала, модель которого изображена на рис. 1.

Для ламинарных потоков в неравновесных условиях микроканала можно подобрать условия, в которых реализуется дискретное изменение по-

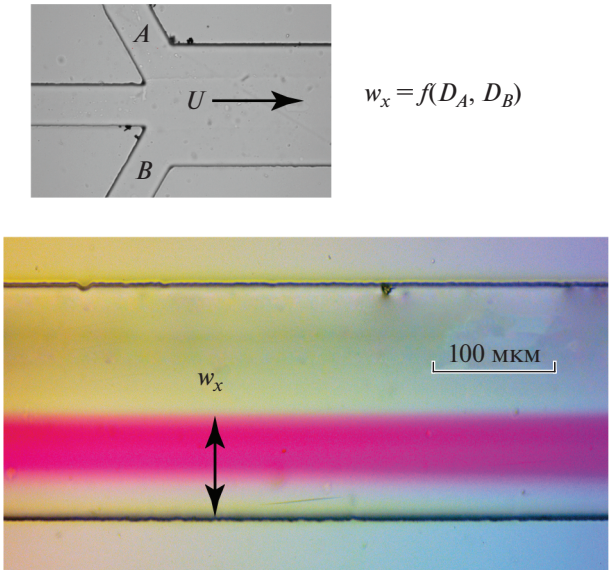

Рис. 3. Изменение pH по радиусу микроканала в микрофлюидном чипе с параллельными боковыми потоками растворов HCl и KOH.

ведения реакционной среды, в частности – ее фазовых свойств. Ранее данный эффект был продемонстрирован на примере взаимодействия полимеров с ПАВ [24]. В данной работе аналогичный эффект был выявлен при математическом моделировании изменения pH раствора по ширине микроканала (рис. 2).

Согласно результатам математического моделирования, в области микроканала, размер которой не превышает 1–2% от его ширины, может наблюдаться значительное изменение pH раствора: pH > 10 при $w^* < 0.4$ и pH < 3 при $w^* > 0.4$. Данный эффект подтверждается изменением цвета раствора (появлением малиновой окраски при диффузии индикатора) в микроканале в области $w^* < 0.4$ (рис. 2). При этом граница между областями с различными значениями pH ($w^* \approx 0.4$) четко фиксируется по цвету раствора на всем протяжении микроканала (рис. 3).

В соответствии с моделью процессов конвекции–диффузии–кинетики, описываемой уравнениями (1)–(6), концентрационное распределение реагирующих веществ и продуктов реакции по длине и ширине микроканала будут определяться значениями коэффициентов в системе уравнений (4). Для реакции HCl + KOH концентрации H^+ и OH^- будут, в свою очередь, определять изменение pH в микроканале.

Концентрации реагентов, размеры микрофлюидного чипа и скорость потока в микроканале являются параметрами, значения которых задаются в ходе подготовки к эксперименту. Согласно результатам моделирования, скорость реакции оказывает крайне незначительное влияние на концентрационное распределение реагирующих веществ в микроканале, что можно объяснить намного более быстрым протеканием реакционных процессов в микроканале по сравнению с диффузией реагирующих компонентов [8]. Решения системы уравнений (4) при различных значениях k_f в диапазоне 10^2–10^9 л · моль$^{-1}$ · с$^{-1}$ показали, что положение зоны резкого падения pH по ширине микроканала изменяется не более чем на 1–1.5%.

Таким образом, главными параметрами, которые определяют концентрационное распределение реагирующих веществ в микроканале, являются коэффициенты диффузии реагирующих компонентов. Это позволяет определить коэффициент диффузии одного из данных компонентов по известному значению коэффициента диффузии другого компонента и положению реакционного фронта. Возможность детектирования положения реакционного фронта по изменению свойств системы внутри микроканала (выпадение осадка, изменение цвета раствора и т.д.) будет определять применимость данной методики к анализу диффузионных характеристик компонентов реакционных систем.

Для реакционной системы HCl–KOH в микроканале, положение реакционного фронта удобно регистрировать по изменению pH раствора. В свою очередь, pH раствора удобно определять по окраске раствора индикатора. В микрофлюидном устройстве, модель которого показана на рис. 1, раствор индикатора подается в центральный по-

ток микроканала, растворы реагентов – в боковые потоки.

На рис. 3 показаны экспериментальные результаты, полученные при данном расположении потоков растворов HCl, KOH и индикатора (фенолфталеина). Во всех выполненных экспериментах наблюдается четкая граница между окрашенной и прозрачной областями. Положение данной границы соответствует положению зоны резкого падения pH на рис. 2.

Путем подстановки известного значения коэффициента диффузии протона [25] в уравнения (4), в программе Matlab был оценен коэффициент диффузии гидроксид-аниона по положению границы между зонами с различной окраской раствора индикатора (рис. 3). Значение коэффициента диффузии составило ~$5.8 \cdot 10^{-9}$ м^2/с, что удовлетворительно согласуется со справочными и литературными данными по коэффициенту диффузии гидроксид-аниона ($5.23 \cdot 10^{-9}$ м^2/с) [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложен метод оценки коэффициентов диффузии низкомолекулярных ионов в микрофлюидных устройствах путем анализа изменения значения pH по ширине микроканала в системе реагирующих компонентов. Коэффициент диффузии одного из реагирующих веществ определяется по известному коэффициенту диффузии другого компонента.

В отличие от существующих микрофлюидных методик определения коэффициентов диффузии различных веществ по их концентрационному распределению в микроканале, данный метод основан на анализе дискретного сигнала микрофлюидного устройства – положения границы окрашенной области в микроканале при добавлении pH-индикатора. Подобная методика является более простой и не требует дополнительного оборудования.

Предложенная методика была протестирована на системе соляная кислота – гидроксид калия. Результаты оценки коэффициентов диффузии гидроксид-аниона согласуются с литературными данными. Анализ занимает 1–2 мин. Объем реагентов, требуемый для анализа, не превышает 20–30 мкл.

Данная методика может быть использована в качестве дополнительного или альтернативного метода оценки коэффициентов диффузии низкомолекулярных ионов по изменению pH среды в микрофлюидном канале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Erbas-Cakmak S., Leigh D.A., McTernan C.T. et al.* // Chem. Rev. 2015. V. 115. No. 18. Art. No. 10081.
2. *Mircioiu C., Voicu V., Anuta V., Tudose A. et al.* // Pharmaceutics. 2019. V. 11. No. 3. P. 140.
3. *He Z., Ranganathan N., Li P.* // Nanotechnology. 2018. V. 29. No. 49. Art. No. 492001.
4. *Ribeiro A.C.F., Esteso M.A.* // Biomolecules. 2018. V. 8. No. 4. P. 148.
5. *Hassan P.A., Rana S., Verma G.* // Langmuir. 2015. V. 31. No. 1. P. 3.
6. *Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R.* // Biophys. Rev. 2016. V. 8. No. 4. P. 409.
7. *Артёмов В.Г., Волков А.А., Сысоев Н.Н., Волков А.А. мл.* // Изв. РАН. Сер. физ. 2015. Т. 79. № 12. P. 1642; *Artemov V.G., Volkov A.A., Sisoev N.N., Volkov A.A. Jr.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2015. V. 79. No. 12. P. 1435.
8. *Berthier J., Silberzan P.* Microfluidics for biotechnology. Second Edition. London: Artech House, 2009. 512 p.
9. *Tabeling P.* Introduction to Microfluidics. Oxford University Press, 2005. 312 p.
10. *Li J., Mooney D.J.* // Nature Rev. Mat. 2016. V. 1. No. 12. Art. No. 16071.
11. *Evans R.* // Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2020. V. 117. P. 33.
12. *Swyer I., Von der Ecken S., Wu B. et al.* // Lab. Chip. 2019. V. 19. No. 4. P. 641.
13. *Peters C., Thien J., Wolff L. et al.* // J. Chem. Eng. Data. 2020. V. 65. No. 3. P. 1273.
14. *Kopp M.R.G., Villois A., Capasso Palmiero U. et al.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2018. V. 57. No. 21. P. 7112.
15. *Talebi S., Abedini A., Lele P. et al.* // Fuel. 2017. V. 210. P. 23.
16. *Yu M., Silva T.C., van Opstal A. et al.* // Biophys. J. 2019. V. 116. No. 4. P. 595.
17. *Kamholz A.E., Schilling E.A., Yager P.* // Biophys. J. 2001. V. 80. No. 4. P. 1967.
18. *Kamholz A.E., Weigl B.H., Finlayson B.A. et al* // Analyt. Chem. 1999. V. 71. No. 23. P. 5340.
19. *Kamholz A.E., Yager P.* // Biophys. J. 2001. V. 80. No. 1. P. 155.
20. *Azouz M., Gonin M., Fiedler S. et al.* // BBA Biomembranes. 2020. V. 1862. No. 6. Art. No. 183215.
21. *McDonald J.C., Duffy D.C., Anderson J.R. et al.* // Electrophoresis. 2000. V. 21. No. 1. P. 27.
22. *Zana R.* Dynamics of surfactant self-assemblies. Surfactant science series. V. 125. CRC Press, 2019. 537 p.
23. *Holmberg K., Jönsson B., Kronberg B., Lindman B.* Surfactants and polymers in aqueous solution. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, 2003. 545 p.
24. *Безруков А.Н., Галяметдинов Ю.Г.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2020. № 8. С. 1436; *Bezrukov A.N., Galyametdinov Y.G.* // Russ. Chem. Bull. 2020. V. 69. No. 8. P. 1436.
25. *Fischer S.A., Dunlap B.I., Gunlycke D.* // Chem. Sci. 2018. V. 9. No. 35. P. 7126.
26. *Lee S.H., Rasaiah J.C.* // J. Chem. Phys. 2011. V. 135. No. 12. Art. No. 124505.

Evaluation of diffusion coefficients of small ions in a microfluidic channel

A. N. Bezrukov[a, *], Yu. G. Galyametdinov[a]

[a] *Kazan National Research Technological University, Kazan, 420075 Russia*

**e-mail: artem_bezrukov@kstu.ru*

We analyze reaction processes that occur in laminar flows of a flow focusing microfluidic device. The microfluidic reaction systems that comprise hydroxonium and hydroxyl ions are proposed as the media for evaluating diffusion coefficients of reacting particles. Diffusion coefficients are calculated by comparing the experimental data with the results of mathematical simulations. The diffusion coefficients evaluated with microfluidic chip agree well with the literature data.