

УДК 544.773.3, 66.063.6, 542.07

EDN: LDILFQ

© М. А. Полдушов, 2026

ИЗГОТОВЛЕНИЕ МИКРОФЛЮИДНОГО ЧИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ FDM- И LCD-ПЕЧАТИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ АЛЬГИНАТНЫХ МИКРОСФЕР

Несмотря на большой потенциал применения микрофлюидных систем в исследовательской и производственной практике, их широкое распространение ограничивается высокой стоимостью производства ключевых элементов, в частности микрофлюидных чипов (МФЧ). По этой причине ведется активный поиск новых методов прототипирования МФЧ. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к использованию для этих целей технологий 3D-печати. В настоящей работе обсуждается возможность создания МФЧ для генерации одинарных монодисперсных эмульсий, который был сконструирован как система, объединяющая компоненты, созданные посредством технологии FDM- и LCD-печати, с легкодоступными элементами — медицинскими иглами и стеклянными капиллярами. Собранные МФЧ были использованы в составе установки для синтеза гидрогелевых частиц на основе альгината кальция. С ее помощью были получены микросферы с высокой степенью монодисперсности.

Ключевые слова: микрофлюидный чип, капельная микрофлюидика, FDM-печать, LCD-печать, гидрогелевые микросферы

ВВЕДЕНИЕ

Гидрогелевые микрочастицы, включая микросферы, активно применяются как средства доставки лекарственных препаратов, в технологии 3D-биопринтинга при печати тканей и органов [1, 2]. Среди многочисленных способов синтеза гидрогелевых частиц микрофлюидная технология выделяется благодаря ряду неоспоримых преимуществ, которые включают возможность точного контроля формы и размеров частиц, снижения расхода компонентов, используемых при синтезе, и обеспечения высокой воспроизводимости [3]. Совершенствование процессов масштабирования сделало микрофлюидную технологию ведущей в биомедицинском производстве микрочастиц [3, 4]. Тем не менее высокая стоимость и технологическая сложность изготовления компонентов микрофлюидных систем остается серьезным барьером на пути к массовому применению микрофлюидики. Внедрение 3D-печати стало переломным моментом, значительно упростившим доступ к данной технологии. Методы 3D-печати применяются как при создании систем точного дозирования жидких и газообразных компонентов [5, 6], так и при производстве микрофлюидных чипов (МФЧ). Для создания МФЧ удалось адаптировать основные технологии 3D-печати, включая печать методами экструзии материала [7, 8], полимеризации в ванне (vat photopolymerization) [9] и др. [10].

Каждая из указанных технологий имеет ряд ограничений. В частности FDM-печать (Fused Deposition Modeling, моделирование методом послойного наплавления) усложняет получение прозрачных и герметичных устройств из-за возможного наличия пустот между сплавляемыми нитями полимера. В некоторых работах удается преодолеть ограничения FDM-технологии путем тщательного подбора параметров процесса печати [11, 12]. Кроме того FDM-принтеры имеют ограничение по точности: их разрешение не превышает 300 мкм. Технологии фотополимеризации позволяют изготавливать микроканалы с более высокой детализацией, однако при формировании внутренних полостей возникает риск нежелательного отверждения в них смолы из-за паразитной засветки [13]. Только благодаря разработке специальных фотополимерных составов с оптимизированными дозировками инициаторов и поглотителей света удается приблизиться к разрешению 100–150 мкм [13]. Распространенной практикой является применение 3D-печатных компонентов микрофлюидных систем в комбинации с элементами, изготовленными из других материалов. Такое сочетание дает возможность максимально эффективно использовать уникальные характеристики каждого компонента. Например, объединяя распечатанные на FDM-принтере каналы и подложку из полиметилметакрилата, удается изготавливать прозрачные МФЧ [14]. Совместно с распе-

чатыми частями в работе [15] использовались стеклянные капилляры для создания устройств капельной микрофлюидики. Подобная интеграция разнородных материалов лежит в основе создания гибридных МФЧ и в различных вариациях используется многими авторами [16, 17].

Целью настоящей работы являлось создание гибридного микрофлюидного чипа с применением FDM- и LCD- (Liquid Crystal Display) печати, конструкция которого позволяет преодолеть возможные ограничения данных технологий посредством внедрения готовых доступных деталей, таких как медицинские иглы и стеклянные капилляры, используемых в качестве каналов в МФЧ. Разработанные чипы применялись в установке, предназначенной для синтеза гидрогелевых микросфер на основе альгината кальция.

УСТРОЙСТВО МИКРОФЛЮИДНОЙ УСТАНОВКИ

В литературе были предложены многочисленные способы производства гидрогелевых микросфер на основе альгината с применением микрофлюидных технологий, включающие различные стратегии их гелеобразования [18–20]. В настоящей работе процесс синтеза проводился в две стадии, с использованием установки, изображенной на рис. 1, а. На первой стадии происходила генерация дискретных капель водного раствора альгината натрия в масляной фазе. Процесс генерации осуществлялся в пределах микрофлюидного чипа 1. Жидкие компоненты подавались в МФЧ при помощи системы шприцевых насосов 2, которые были изготовлены самостоятельно в соответствии с методикой, описанной в работе [21], и подключались к МФЧ посредством стандартных удлинительных магистралей 3. На второй стадии эмульсия собиралась в емкость 4, которая была последовательно заполнена двумя слоями жидкостей. В качестве нижнего слоя использовался раствор хлорида кальция (CaCl_2) в воде с концентрациями 0.3, 0.5 и 1.0 масс.%, в котором происходил процесс гелеобразования капель альгината натрия с образованием гидрогелевых микросфер. Над ним располагался слой, состоящий из смеси вазелинового масла (ВМ) с добавлением 7 масс.% сорбитан моноолеата (Span 80).

Процесс гелеобразования раствора альгината натрия под действием CaCl_2 подробно изучен в литературе и происходит в основном за счет связывания двухвалентных катионов Ca^{2+} с гуруонатными блоками альгината [22]. В процессе сшивания происходит частичное вытеснение воды из капель водного раствора альгината, что приводит к увеличению их плотности и, как следствие, постепенному оседанию на дно емкости. Для того

чтобы избежать деформации сформированных капель, выходной капилляр МФЧ располагался в непосредственной близости от поверхности жидкости в емкости 4.

КОНСТРУКЦИЯ И ПРОЦЕСС ИЗГОТОВЛЕНИЯ МИКРОФЛЮИДНОГО ЧИПА

Разработанный микрофлюидный чип, предназначенный для получения монодисперсных эмульсий, представляет собой гибридное устройство, в котором объединены элементы, произведенные методом 3D-печати, и доступные компоненты, включающие стеклянные капилляры и медицинские иглы. Конструкция чипа представлена на рис. 1, б. МФЧ состоит из корпуса 5, двух крышек 6, стекол 7 и прокладок 8. После сборки устройство стягивается винтами $\text{M3} \times 16$ 9. Прокладки 8 используются для обеспечения герметичности чипа. Возможен альтернативный вариант герметизации – использование отверждаемого герметика, который наносится непосредственно в посадочные места прокладок в корпусе устройства. В рамках проведенных испытаний успешно зарекомендовал себя силиконовый герметик-прокладка KR-146-3 (Kerry, Россия). Конструкция микрофлюидного чипа разработана так, чтобы при необходимости его можно было легко разобрать и повторно собрать.

Подача матричной фазы в МФЧ осуществлялась через иглы 10 калибра 18G с внутренним диаметром 0.8 мм, которые вклеивались в корпус 5. Зона генерации микрофлюидного чипа, изображенная отдельно на рис. 1, г, была реализована в виде системы соосных каналов. Дисперсная фаза подавалась по металлическому капилляру 11, который был внедрен во второй стеклянный капилляр 12 на расстояние $h = 10$ мм. Для работы были выбраны металлический капилляр с внутренним диаметром $D_1 = 150$ мкм, в качестве которого использовалась игла калибра 30G с тупым наконечником, и два стеклянных капилляра с внутренними диаметрами D_3 , равными 1.340 и 0.570 мм. В дальнейшем для микрофлюидного чипа с $D_3 = 1.340$ мм будет использоваться сокращение МФЧ 1, для чипа с $D_3 = 0.570$ мм — МФЧ 2. Основные размеры областей генерации капель обоих чипов представлены в табл. 1.

Устройство микрофлюидного чипа также предусматривает возможность быстрой замены капилляров. Для этого на 3D-принтере распечатывались специальные фитинги 13, в которые вклеивались капилляр 12 и игла 11, как показано на рис. 1, б. Фитинги вставляются в корпус МФЧ в специальные углубления. Место установки фитинга в корпус может дополнительно герметизироваться.

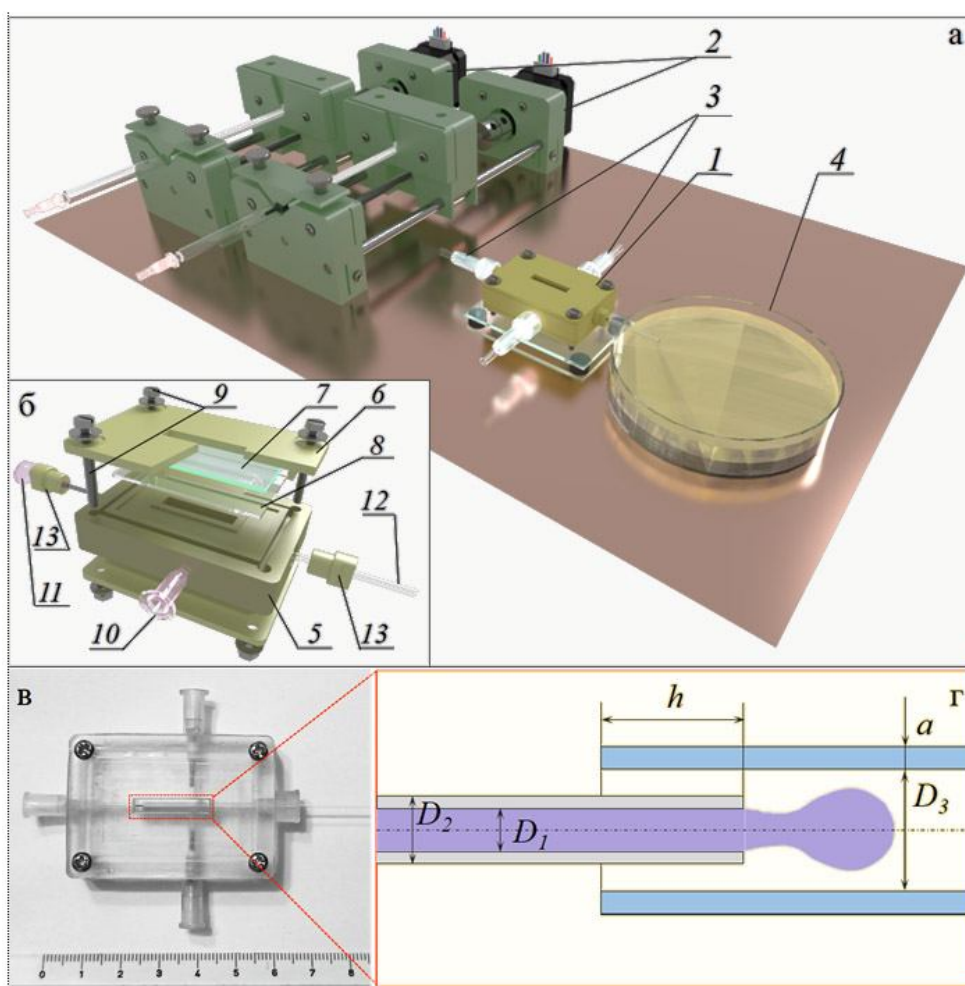


Рис. 1. Схема установки (а) и микрофлюидного чипа (б), предназначенных для синтеза гидрогелевых микросфер на основе альгината кальция; фотография МФЧ в собранном виде (в) и схема зоны генерации капель МФЧ (г).

D_1 , D_2 — внутренний и наружный диаметры меньшего капилляра; D_3 — внутренний диаметр большего капилляра; a — толщина стенки большего капилляра; h — расстояние между концами капилляров;

1 — микрофлюидный чип, 2 — шприцевые насосы, 3 — удлинительные магистрали, 4 — емкость для проведения процесса гелеобразования капель альгината натрия, 5 — корпус МФЧ, 6 — крышка, 7 — стекло, 8 — силиконовая прокладка, 9 — винты М3×16 и гайки М3, 10 — игла для подачи матричной фазы, 11 — игла для подачи дисперсной фазы, 12 — стеклянный капилляр, 13 — фитинги

Табл. 1. Основные размеры участка генерации капель микрофлюидных чипов, изображенного на рис. 1, г

Параметр участка генерации	Размеры, мм	
	МФЧ 1	МФЧ 2
D_1	0.150	0.150
D_2	0.300	0.300
D_3	1.340	0.570
a	0.245	0.096
h	10.0	10.0

Корпус 5, крышки 6 и фитинги 13 для МФЧ были изготовлены двумя способами, с использованием FDM-печати и методом фотополимеризации в ванне по технологии LCD. FDM-печать производилась на принтере Hercules Strong Duo (ООО "Компания Импринта", Россия) с применением филамента Clotho ABS GF13 (сополимер акрилонитрила, бутадиена и стирола, наполненный 13% стекловолокна) (Clotho Filaments, Россия). Печать осуществлялась при температуре сопла 280 °С, температуре стола 100 °С и скорости печати 60 мм/с. Для достижения герметичности корпуса была выбрана 100% степень заполнения детали. Для фотополимеризационной печати использовался принтер Anycubic Photon Mono M5s и стандартная смола Anycubic Standard Resin Clear (Shenzhen Anycubic Technology Co., Ltd., Китай). Были выбраны следующие параметры печати: толщина слоя — 0.070 мм, время засветки слоя — 2.5 с, время засветки базовых слоев — 25 с, количество базовых слоев — 5. На рис. 1, в, приведена фотография микрофлюидного чипа, отдельные детали которого были изготовлены с использованием метода LCD-печати. Обе технологии при выбранных параметрах печати позволили изготовить герметичные чипы, пригодные для дальнейшей эксплуатации.

Использование прозрачных стеклянных капилляров 12, а также стекол 7 в конструкции чипа, позволяло наблюдать за характером течения дисперсной фазы. Для этого МФЧ устанавливался на прозрачный предметный столик, под которым располагался источник света. Наблюдение за процессом генерации проводилось при помощи микроскопа МИР-2. Видеозапись осуществлялась через окуляр микроскопа на камеру смартфона Xiaomi Redmi Note8T в режиме 240 кадров в секунду.

ЖИДКИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ

Для синтеза гидрогелевых микросфер использовался водный раствор альгината натрия 1000

производства King-Nore Co., Ltd. (Китай) с концентрацией 0.5 масс.%. Для приготовления раствора заданной концентрации необходимая масса альгината натрия перемешивалась с дистиллированной водой на магнитной мешалке в течение 2 часов при комнатной температуре до полного растворения. Перед использованием полученный раствор выдерживался 24 часа в темном месте.

В качестве непрерывной масляной фазы в процессе генерации эмульсии, а также верхнего слоя при заполнении емкости 4 (рис. 1, а), было использовано вазелиновое масло (ВМ) производства АО "Самарамедпром" (Россия) с добавлением сорбитана моноолеата Span 80 (ГОСТ 32770-2014) в количестве 7 масс.%, который выступал в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ). Для приготовления сшивающего раствора использовался хлорид кальция производства Henan Jindan Lactic Acid Technology Co., Ltd. (Китай).

Характеристики применяемых в работе жидкостей приведены в табл. 2. Поверхностные натяжения для растворов ВМ + 7 масс.% Span 80, вода + 0.5 масс.% альгината натрия, а также межфазное натяжение в данной системе были определены с использованием метода висящей капли на гониометре ЛК-1 (OpenScience, Россия). Плотность растворов определялась пикнометрическим методом. Динамическая вязкость измерялась на приборе HAAKE Rheostress 1 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Все величины измерялись при температуре 23.0 ± 0.5 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы изучалось влияние объемных расходов дисперсной и матричной фаз на механизм генерации и диаметр капель водного раствора альгината натрия в вазелиновом масле с добавлением 7 масс.% Span 80. Для определения диаметров капель небольшая часть эмульсии собиралась в отдельную емкость и изучалась под микроскопом. Для каждого образца эмульсии анализировалось порядка 80 капель с использованием программы Fiji [23].

Табл. 2. Характеристики используемых в работе жидкостей

Характеристики	Вазелиновое масло + 7 масс.% Span 80	Вода + альгинат натрия 0.5 масс.%
Вязкость динамическая, Па·с	0.084	0.080
Поверхностное натяжение, мН/м	28.91	51.33
Межфазное натяжение, мН/м	4.10	
Плотность, кг/м ³	852.5	1001.2

Для оценки степени монодисперсности капель альгината натрия определялся коэффициент вариации (c_v) для их диаметров, который есть отношение среднеквадратичного отклонения (S) к среднему диаметру капли (d): $c_v = S \cdot 100 / d$.

Диаграммы, демонстрирующие зависимость размеров капель от объемных расходов дисперсной (Q_d) и матричной фаз (Q_c) для обоих МФЧ, приведены на рис. 2. Диаметры кругов соответ-

ствуют диаметрам генерируемых капель. Масштаб указан в правом верхнем углу каждой диаграммы. Заливка кругов отвечает режимам течения: серая — капаящему (dripping), белая — струйному (jetting) и градиентная — переходному. На рисунке дополнительно представлены наиболее типичные микрофотографии процесса генерации, которые представляют собой кадры, вырезанные из видеозаписи данного процесса

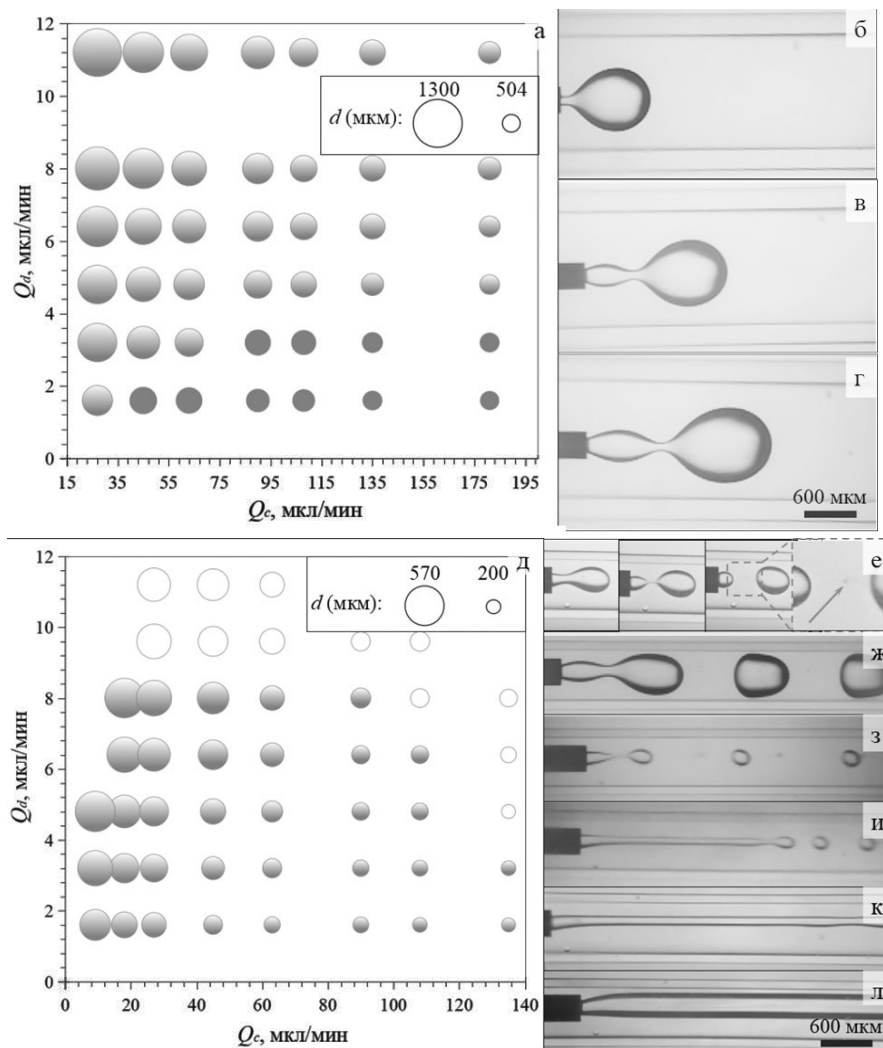


Рис. 2. Зависимость среднего диаметра капель альгината натрия d от объемного расхода матричной Q_c и дисперсной Q_d фаз для МФЧ 1 (а) и МФЧ 2 (д) и микрофотографии процесса генерации капель в МФЧ 1 (б–г) и МФЧ 2 (е–л) при различных Q_d и Q_c . б — $Q_c = 45.0$ мкл/мин, $Q_d = 1.6$ мкл/мин; в — $Q_c = 90.0$ мкл/мин, $Q_d = 8.0$ мкл/мин; г — $Q_c = 90.0$ мкл/мин, $Q_d = 11.2$ мкл/мин; е — $Q_c = 27.0$ мкл/мин, $Q_d = 1.6$ мкл/мин (стрелкой указана образующаяся капля-спутник); ж — $Q_c = 9.1$ мкл/мин, $Q_d = 4.8$ мкл/мин; з — $Q_c = 135.0$ мкл/мин, $Q_d = 3.2$ мкл/мин; и — $Q_c = 135.0$ мкл/мин, $Q_d = 4.8$ мкл/мин; к — $Q_c = 135.0$ мкл/мин и $Q_d = 8.0$ мкл/мин; л — $Q_c = 27.0$ мкл/мин и $Q_d = 11.2$ мкл/мин. Заливка кругов на диаграмме отвечает режимам течения: серая — капаящему, белая — струйному и градиентная — переходному

В работе для изученной системы были обнаружены несколько режимов течения, ранее описанные в литературе [24–26]. К ним относятся капляющий и струйный режимы. Капающий режим (КР) характеризуется строго периодическим процессом отрыва капли вблизи кончика внутреннего капилляра (рис. 2, б), в то время как в струйном режиме образуется длинная струя, и отрыв капли происходит с ее конца на значительном удалении от капилляра (рис. 2, и–л). Благодаря строгой периодичности процесса генерации в капляющем режиме образующиеся капли характеризуются высокой степенью монодисперсности. В струйном режиме разрушение образовавшегося жидкого цилиндра происходит в результате распространения флуктуаций, вызванных неустойчивостью Релея – Плато [26]. При этом значительно увеличивается коэффициент вариации, что демонстрирует микрофотография эмульсии, полученной с использованием МФЧ 2 при $Q_c = 45.0$ мкл/мин и $Q_d = 9.6$ мкл/мин, которая приведена на рис. 3, в. Среднее значение c_v в данном режиме превышает 10.0%. При использовании МФЧ 1 струйный режим течения не был достигнут.

Переход от капляющего режима к струйному осуществляется через промежуточный (переходный) режим [25]. В этом режиме наблюдается сходство со струйным: капли отделяются на некотором удалении от конца внутреннего капилляра, формируя небольшое удлинение, как показано на рис. 2, в, г, е–з. При этом процесс отрыва капель, как и в КР, происходит с высокой периодичностью. Однако в переходном режиме при разрыве шейки в процессе генерации образуются дополнительные капли-спутники, диаметр которых значительно меньше, чем у основной капли. В капляющем режиме образование капель-спутников не происходит. Появление таких спутников приводит к заметному росту коэффициента вариации, без их учета он составляет для обоих чипов в среднем 2.5%. Наличие капель-спутников может служить индикатором нахождения системы в переходном режиме [24]. Как можно видеть из рис. 2, а, для МФЧ 1 область капляющего режима лежит при значениях Q_d ниже 3.2 мкл/мин.

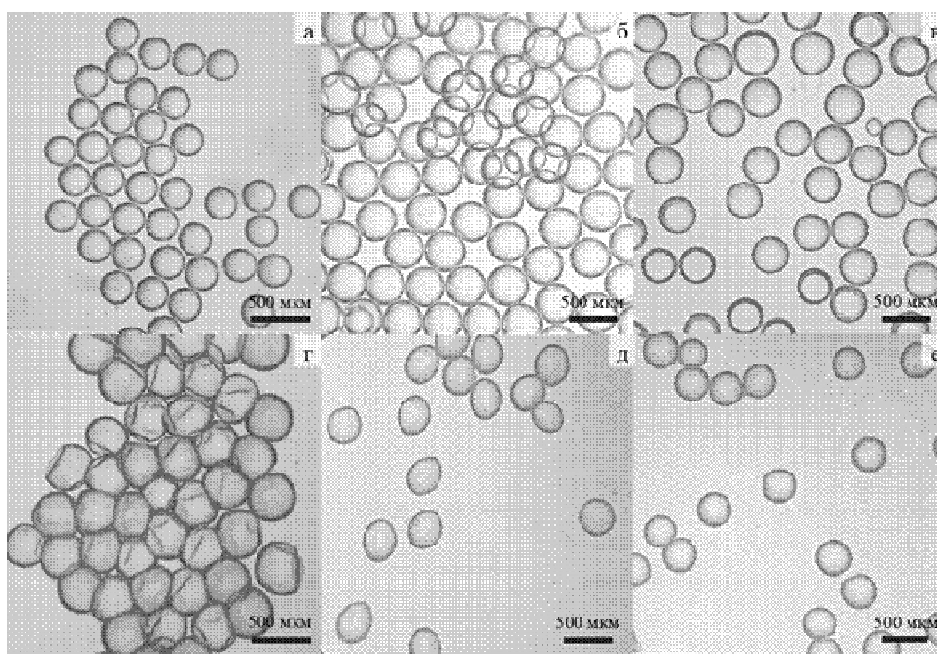


Рис. 3. Микрофотографии эмульсии водного раствора альгината натрия в фазе ВМ + 7 масс.% Span 80, полученные с использованием МФЧ 2 при различных объемных расходах матричной Q_c и дисперсной Q_d фаз (а–в), и гидрогелевых микрочастиц (г–е), синтезированных из капель, сгенерированных при $Q_c = 45.0$ мкл/мин и $Q_d = 6.4$ мкл/мин.
а — $Q_c = 45.0$ мкл/мин, $Q_d = 1.6$ мкл/мин; б — $Q_c = 45.0$ мкл/мин, $Q_d = 6.4$ мкл/мин; в — $Q_c = 45.0$ мкл/мин, $Q_d = 9.6$ мкл/мин; г — сшивание в течение 10 мин в растворе 1.0 масс.% CaCl_2 ; д — сшивание в течение 40 мин в растворе 0.5 масс.% CaCl_2 ; е — сшивание в течение 40 мин в растворе 0.3 масс.% CaCl_2

В случае МФЧ 2 даже при самых малых используемых в работе значениях Q_d формируется удлинение у внутреннего капилляра и наблюдается образование капель-спутников. Это подтверждается, в частности, последовательными снимками процесса отрыва капли для случая $Q_d = 1.6$ мкл/мин и $Q_c = 27.0$ мкл/мин, приведенными на рис. 2, е. Образующаяся капля-спутник указана стрелкой.

При $Q_c \leq 63.0$ мкл/мин для МФЧ 2 и во всем изученном интервале Q_c для МФЧ 1 в переходном режиме наблюдается удлинение в форме уширенной струи. Ее диаметр сопоставим с наружным диаметром D_2 малого капилляра, как видно из рис. 2, в, г, ж. При значениях Q_c , больших 63.0 мкл/мин, для МФЧ 2 наблюдается сужающееся удлинение (см. рис. 2, з), которое переходит в вытянутую суженную струю при постепенном увеличении Q_d (рис. 2, и). Дальнейшее увеличение Q_d приводит к росту длины струи и постепенному вырождению в режим совместных непрерывных потоков двух фаз. На рис. 2, к, л, показаны результаты такой эволюции струи для случая $Q_c = 135.0$ мкл/мин и $Q_c = 27.0$ мкл/мин соответственно. Разрушение образовавшихся жидких цилиндров в обоих случаях происходит вне поля зрения окуляра микроскопа.

Анализ экспериментальных данных показал, что область генерации монодисперсных эмульсий (без учета возможного образования капель-спутников) для МФЧ 2 совпадает с областью переходного режима, в котором c_v не превышает 2.0%. В этом можно убедиться, к примеру, из рис. 3, а, б, на котором представлены микрофотографии эмульсий, полученных в данном режиме. Для МФЧ 1 при всех значениях Q_c и Q_d наблюдается формирование однородных капель со средним значением $c_v = 2.8\%$.

Благодаря модульной конструкции чипов, предусматривающей простую замену капилляров, МФЧ 1 может быть легко преобразован в МФЧ 2. Это позволяет существенно уменьшить диаметры генерируемых капель: с использованием МФЧ 1 они варьируются в диапазоне 505–1300 мкм, тогда как с использованием МФЧ 2 — в интервале 200–570 мкм.

Как было отмечено выше, полученная эмульсия собиралась в емкость, частично заполненную водным раствором CaCl_2 , в котором происходил процесс сшивания каплей альгината натрия с образованием гидрогелевых микрочастиц. Во время прохождения процесса гелеобразования, а также после его завершения, проводилось наблюдение частиц под микроскопом. Критерием окончания процесса сшивания являлось оседание частиц на дно емкости. По данным микроскопических исследо-

ваний определялась форма, размер и коэффициенты вариации диаметров для случая сферических частиц. Было обнаружено, что в зависимости от концентрации сшивающего раствора могут быть получены частицы различной формы. При концентрации раствора CaCl_2 , равной 0.3 масс.%, формируются частицы правильной сферической формы с высокой степенью монодисперсности, как можно видеть из рис. 3, е. Коэффициент вариации для диаметров формирующихся частиц (рис. 3, е) имеет те же значения, что и для исходных капель, из которых они были синтезированы. При этом диаметр исходных капель альгината натрия несколько уменьшается по причине частичного вытеснения воды из их объема.

В приведенном случае средний диаметр микросфер составил 390 мкм. В среднем диаметр исходных капель при использовании 0.3 масс.% раствора CaCl_2 уменьшается на 8.5%. На полное сшивание в данном случае требуется около 40 мин, а при снижении концентрации CaCl_2 время прохождения процесса дополнительно увеличивается. Повышение концентрации CaCl_2 в сшивающем растворе вызывает деформацию частиц альгината в ходе гелеобразования. Это наглядно продемонстрировано на рис. 3, г, для случая раствора с концентрацией 1.0 масс.%. Причиной таких деформаций служит быстрое гелеобразование в поверхностном слое капли, которое происходит до вытеснения воды из ее объема. Последующая диффузия воды приводит к сжатию уже сшитой оболочки и искажению формы частицы. При использовании 0.5 масс.% раствора CaCl_2 формируются частицы в форме вытянутых эллипсоидов вращения, как показано на рис. 3, д. На основании проведенных наблюдений для использованной марки альгината натрия установлено, что оптимальной концентрацией раствора CaCl_2 для получения сферических частиц является 0.3 масс.%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящей работы были изготовлены микрофлюидные чипы, предназначенные для получения одинарных эмульсий вода-в-масле. Конструктивно чип состоит из корпуса, изготовленного методами FDM- и LCD-печати, и узла генерации капель, который представляет собой систему соосных каналов, выполненных из доступных деталей, таких как медицинские иглы и стеклянные капилляры. Разработанная конструкция МФЧ позволяет легко разбирать и повторно собирать устройство при необходимости его очистки. Также в конструкцию заложена возможность быстрой замены капилляров, что позволяет существенно расширить размеры генерируемых капель.

С использованием разработанных чипов были получены эмульсии водного раствора альгината натрия в вазелиновом масле с добавлением Span 80 в качестве ПАВ. При использовании большего капилляра с внутренним диаметром 1.340 мм были получены капли диаметром от 505 до 1300 мкм при среднем значении коэффициента вариации $c_v = 2.8\%$. При замене капилляра на вариант с внутренним диаметром 0.570 мм (при сохранении тех же объемных расходов) удалось более чем вдвое сократить диаметр генерируемых капель — до 200–570 мкм. Затем из полученных капель альгината натрия путем сшивания в водном растворе CaCl_2 формировались гидрогелевые микросферы. В ходе исследования установили оптимальную концентрацию CaCl_2 в сшивающем растворе, равную 0.3 масс.%, при которой формируются монодисперсные микрочастицы сферической формы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Iyer K.S., Bao L., Zhai J., Jayachandran A., Luwor R., Li J.J., Li H. Microgel-based bioink for extrusion-based 3D bioprinting and its applications in tissue engineering // *Bioactive Materials*. 2025. Vol. 48. P. 273–293. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.02.003
2. Highley C.B., Song K.H., Daly A.C., Burdick J.A. Jammed microgel inks for 3D printing applications // *Adv. Sci.* 2018. Vol. 6, no. 1. Id. 1801076. DOI: 10.1002/advs.201801076
3. Yue J., Liu Z., Wang L., Wang M., Pan G. Recent advances in bioactive hydrogel microspheres: Material engineering strategies and biomedical prospects // *Materials Today Bio*. 2025. Vol. 31. Id. 101614. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101614
4. Wei Z., Wang S., Hirvonen J., Santos H.A., Li W. Microfluidics fabrication of micrometer-sized hydrogels with precisely controlled geometries for biomedical applications // *Adv. Healthc. Mater.* 2022. Vol. 11, no. 16. Id. 2200846. DOI: 10.1002/adhm.202200846
5. Ching T., Vasudevan J., Tan H.Y., Lim C.T., Fernandez J., Toh Y.C., Hashimoto M. Highly-customizable 3D-printed peristaltic pump kit // *HardwareX*. 2021. Vol. 10. Id. e00202. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468067221000316>
6. Boeshaghi A.S., Beltrame E.V., Bannon D., Gehring J., Pachter L. Principles of open source bioinstrumentation applied to the poseidon syringe pump system // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, no. 1. Id. 12385. DOI: 10.1038/s41598-019-48815-9
7. Romanov V., Samuel R., Chaharlang M., Jafek A.R., Frost A., Gale B.K. FDM 3D printing of high-pressure, heat-resistant, transparent microfluidic devices // *Anal. Chem.* 2018. Vol. 90, no. 17. P. 10450–10456. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b02356
8. Duong L.H., Chen P.C. Simple and low-cost production of hybrid 3D-printed microfluidic devices // *Biomicrofluidics*. 2019. Vol. 13. Id. 024108. DOI: 10.1063/1.5092529
9. Qiu J., Li J., Guo Z., Zhang Y., Nie B., Qi G., Zhang X., Zhang J., Wei R. 3D printing of individualized microfluidic chips with DLP-based printer // *Materials*. 2023. Vol. 16, no. 21. Id. 6984. DOI: 10.3390/ma16216984
10. Macdonald N.P., Cabot J.M., Smejkal P., Guijt R.M., Paull B., Breadmore M.C. Comparing microfluidic performance of three-dimensional (3D) printing platforms // *Anal. Chem.* 2017. Vol. 89, no. 7. P. 3858–3866. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b00136
11. Quero R.F., da Silveira G.D., da Silva J.A.F., de Jesus D.P. Understanding and improving FDM 3D printing to fabricate high-resolution and optically transparent microfluidic devices // *Lab. Chip*. 2021. Vol. 21, no. 19. P. 3715–3729. DOI: 10.1039/D1LC00518A
12. Gordeev E.G., Galushko A.S., Ananikov V.P. Improvement of quality of 3D printed objects by elimination of microscopic structural defects in fused deposition modeling // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, no. 6. Id. e0198370. DOI: 10.1371/journal.pone.0198370
13. Xu J., Harasek M., Gföhler M. From soft lithography to 3D printing: current status and future of microfluidic device fabrication // *Polymers*. 2025. Vol. 17, no. 4. Id. 455. DOI: 10.3390/polym17040455
14. Bressan L.P., Adamo C.B., Quero R.F., de Jesus D.P., da Silva J.A.F. A simple procedure to produce FDM-based 3D-printed microfluidic devices with an integrated PMMA optical window // *Anal. Methods*. 2019. Vol. 11, no. 8. P. 1014–1020. DOI: 10.1039/c8ay02092b
15. Bandulasena M.V., Vladisavljevic G.T., Benyahia B. Versatile reconfigurable glass capillary microfluidic devices with Lego[®] inspired blocks for drop generation and micro-mixing // *J. Colloid Interface Sci.* 2019. Vol. 542. P. 23–32. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.01.119
16. Duong L.H., Chen P.C. Simple and low-cost production of hybrid 3D-printed microfluidic devices // *Biomicrofluidics*. 2019. Vol. 13, no. 2. Id. 024108. DOI: 10.1063/1.5092529
17. Duong L.H., Chen P.C. Novel solvent bonding method for creation of a three-dimensional, non-planar, hybrid PLA/PMMA microfluidic chip // *Sens. Actuators, A*. 2018. Vol. 280. P. 350–358. DOI: 10.1016/j.sna.2018.08.002
18. Zhang H., Tumarkin E., Sullan R.M.A., Walker G.C., Kumatheva E. Exploring microfluidic routes to microgels of biological polymers // *Macromol. Rapid Commun.* 2007. Vol. 28, no. 5. P. 527–538. DOI: 10.1002/marc.200600776
19. Huang K.S., Lai T.H., Lin Y.C. Manipulating the generation of Ca-alginate microspheres using microfluidic channels as a carrier of gold nanoparticles // *Lab Chip*. 2006. Vol. 6, no. 7. P. 954–957. DOI: 10.1039/b606424h
20. Tran D.T., Galogahi F.M., Nguyen N.K., Roshan U., Yadav A.S., Sreejith K.R., Nguyen N.T. Microfluidic generation of calcium alginate hydrogel beads using external gelation for microalgae cultivation // *ChemNanoMat*. 2025. Vol. 11, no. 3. Id. e202400549. DOI: 10.1002/cnma.202400549
21. Полдушов М.А. Разработка DIY-установки для капельной микрофлюидики // *Научное приборостроение*. 2023. Т. 33, № 3. С. 3–26. URL: <https://iairas.ru/mag/2023/full3/Art1.pdf>
22. Леньшина Н.А., Конев А.Н., Батенькин М.А., Бардина П.С., Черкасова Е.И., Кашина А.В., Загайнова Е.В., Загайнов В.Е., Чесноков С.А. Функционализация альгината для микроинкапсуляции инсулин-продуцирующих клеток // *Высокомолекулярный соед. Серия Б*. 2021. Т. 63, № 6. С. 365–382. DOI: 10.31857/S2308113921060127

23. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis // Nat. Methods. 2012. Vol. 9, № 7. P. 676–682. DOI: 10.1038/nmeth.2019
24. Ren Y., Liu Z., Shum H.C. Breakup dynamics and dripping-to-jetting transition in a Newtonian/shear-thinning multiphase microsystem // Lab Chip. 2015. Vol. 15, no. 1. P. 121–134. DOI: 10.1039/C4LC00798K
25. Shen C., Liu F., Wu L., Yu C., Yu W. Dripping, jetting and regime transition of droplet formation in a buoyancy-assisted microfluidic device // Micromachines. 2020. Vol. 11, no. 11. Id. 962. DOI: 10.3390/mi11110962
26. Fu T., Wu Y., Ma Y., Li H.Z. Droplet formation and breakup dynamics in microfluidic flow-focusing devices: from dripping to jetting // Chem. Eng. Sci. 2012. Vol. 84. P. 207–217. DOI: 10.1016/j.ces.2012.08.039

МИРЭА – Российский технологический университет, г. Москва

Контакты: Полдушов Максим Александрович
poldushov@mail.ru

Материал поступил в редакцию 23.02.2026

FABRICATION OF A MICROFLUIDIC CHIP VIA FDM AND LCD PRINTING FOR ALGINATE HYDROGEL MICROSPHERES PRODUCTION

M. A. Poldushov

MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

Despite their great potential in research practice, microfluidic systems are not more widely adopted due to the high cost of producing key components, particularly microfluidic chips (MFCs). For this reason, there is active research into new MFC prototyping methods. Over the past decade, there has been an increasing trend towards using 3D printing technologies for this purpose. This paper discusses the possibility of using MFCs to generate single monodisperse emulsions. The MFC is designed as a system that integrates components created using fused deposition modelling (FDM) and LCD printing technology with readily available elements, such as medical needles and glass capillaries. The assembled MFCs were used as part of a setup for synthesis calcium alginate-based hydrogel particles. Using this setup, highly uniform microspheres were produced.

Keywords: microfluidic chip, droplet-based microfluidic, FDM-printing, LCD-printing, hydrogel microspheres

REFERENCES

- Iyer K.S., Bao L., Zhai J., Jayachandran A., Luwor R., Li J.J., Li H. Microgel-based bioink for extrusion-based 3D bioprinting and its applications in tissue engineering. *Bioactive Materials*, 2025, vol. 48, pp. 273–293. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.02.003
- Highley C.B., Song K.H., Daly A.C., Burdick J.A. Jammed microgel inks for 3D printing applications. *Adv. Sci.* 2018, vol. 6, no. 1, id. 1801076. DOI: 10.1002/advs.201801076
- Yue J., Liu Z., Wang L., Wang M., Pan G. Recent advances in bioactive hydrogel microspheres: Material engineering strategies and biomedical prospects. *Materials Today Bio*, 2025, vol. 31, id. 101614. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101614
- Wei Z., Wang S., Hirvonen J., Santos H.A., Li W. Microfluidics fabrication of micrometer-sized hydrogels with precisely controlled geometries for biomedical applications. *Adv. Healthc. Mater.* 2022, vol. 11, no. 16, id. 2200846. DOI: 10.1002/adhm.202200846
- Ching T., Vasudevan J., Tan H.Y., Lim C.T., Fernandez J., Toh Y.C., Hashimoto M. Highly-customizable 3D-printed peristaltic pump kit. *HardwareX*, 2021, vol. 10, id. e00202. DOI: 10.1016/j.ohx.2021.e00202
- Booeshaghi A.S., Beltrame E.V., Bannon D., Gehring J., Pachter L. Principles of open source bioinstrumentation applied to the poseidon syringe pump system. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, id. 12385. DOI: 10.1038/s41598-019-48815-9
- Romanov V., Samuel R., Chaharlang M., Jafek A.R., Frost A., Gale B.K. FDM 3D printing of high-pressure, heat-resistant, transparent microfluidic devices. *Anal. Chem.*, 2018, vol. 90, no. 17, pp. 10450–10456. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b02356
- Duong L.H., Chen P.C. Simple and low-cost production of hybrid 3D-printed microfluidic devices. *Biomicrofluidics*, 2019, vol. 13, id. 024108. DOI: 10.1063/1.5092529
- Qiu J., Li J., Guo Z., Zhang Y., Nie B., Qi G., Zhang X., Zhang J., Wei R. 3D printing of individualized microfluidic chips with DLP-based printer. *Materials*, 2023, vol. 16, no. 21, id. 6984. DOI: 10.3390/ma16216984
- Macdonald N.P., Cabot J.M., Smejkal P., Guijt R.M., Paull B., Bredmore M.C. Comparing microfluidic performance of three-dimensional (3D) printing platforms. *Anal. Chem.*, 2017, vol. 89, no. 7, pp. 3858–3866. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b00136
- Quero R.F., da Silveira G.D., da Silva J.A.F., de Jesus D.P. Understanding and improving FDM 3D printing to fabricate high-resolution and optically transparent microfluidic devices. *Lab. Chip.*, 2021, vol. 21, no. 19, pp. 3715–3729. DOI: 10.1039/D1LC00518A
- Gordeev E.G., Galushko A.S., Ananikov V.P. Improvement of quality of 3D printed objects by elimination of microscopic structural defects in fused deposition modeling. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 6, id. e0198370. DOI: 10.1371/journal.pone.0198370
- Xu J., Harasek M., Gföhler M. From soft lithography to 3D printing: current status and future of microfluidic device fabrication. *Polymers*, 2025, vol. 17, no. 4, id. 455. DOI: 10.3390/polym17040455
- Bressan L.P., Adamo C.B., Quero R.F., de Jesus D.P., da Silva J.A.F. A simple procedure to produce FDM-based 3D-printed microfluidic devices with an integrated PMMA optical window. *Anal. Methods*, 2019, vol. 11, no. 8, pp. 1014–1020. DOI: 10.1039/c8ay02092b
- Bandulasena M.V., Vladislavjevic G.T., Benyahia B. Versatile reconfigurable glass capillary microfluidic devices with Lego[®] inspired blocks for drop generation and micro-mixing. *J. Colloid Interface Sci.*, 2019, vol. 542, pp. 23–32. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.01.119
- Duong L.H., Chen P.C. Simple and low-cost production of hybrid 3D-printed microfluidic devices. *Biomicrofluidics*, 2019, vol. 13, no. 2, id. 024108. DOI: 10.1063/1.5092529

17. Duong L.H., Chen P.C. Novel solvent bonding method for creation of a three-dimensional, non-planar, hybrid PLA/PMMA microfluidic chip. *Sens. Actuators A*, 2018, vol. 280, pp. 350–358. DOI: 10.1016/j.sna.2018.08.002
18. Zhang H., Tumarkin E., Sullan R.M.A., Walker G.C., Kumacheva E. Exploring microfluidic routes to microgels of biological polymers. *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, vol. 28, no. 5, pp. 527–538. DOI: 10.1002/marc.200600776
19. Huang K.S., Lai T.H., Lin Y.C. Manipulating the generation of Ca-alginate microspheres using microfluidic channels as a carrier of gold nanoparticles. *Lab Chip*, 2006, vol. 6, no. 7, pp. 954–957. DOI: 10.1039/b606424h
20. Tran D.T., Galogahi F.M., Nguyen N.K., Roshan U., Yadav A.S., Sreejith K.R., Nguyen N.T. Microfluidic generation of calcium alginate hydrogel beads using external gelation for microalgae cultivation. *ChemNanoMat*, 2025, vol. 11, no. 3, id. e202400549. DOI: 10.1002/cnma.202400549
21. Poldushov M.A. [Development of a DIY platform for droplet-based microfluidics]. *Nauchnoe Priborostroenie* [Scientific Instrumentation], 2023, vol. 33, no. 3, pp. 3–26. URL: <https://iairas.ru/mag/2023/full3/Art1.pdf>. (In Russ.).
22. Len'shina N.A., Konev A.N., Baten'kin A.A., Bardina P.S., Cherkasova E.I., Kashina A.V., Zagainova E.V., Zagainov V.E., Chesnokov S.A. Alginate Functionalization for the Microencapsulation of Insulin Producing Cells. *Polymer Science, Series B*, 2021, vol. 63, no. 6, pp. 640–656. DOI: 10.1134/S1560090421060129
23. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods*, 2012, vol. 9, no. 7, pp. 676–682. DOI: 10.1038/nmeth.2019
24. Ren Y., Liu Z., Shum H.C. Breakup dynamics and dripping-to-jetting transition in a Newtonian/shear-thinning multiphase microsystem. *Lab Chip*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 121–134. DOI: 10.1039/C4LC00798K
25. Shen C., Liu F., Wu L., Yu C., Yu W. Dripping, jetting and regime transition of droplet formation in a buoyancy-assisted microfluidic device. *Micromachines*, 2020, vol. 11, no. 11, id. 962. DOI: 10.3390/mi11110962
26. Fu T., Wu Y., Ma Y., Li H.Z. Droplet formation and breakup dynamics in microfluidic flow-focusing devices: from dripping to jetting. *Chem. Eng. Sci.*, 2012, vol. 84, pp. 207–217. DOI: 10.1016/j.ces.2012.08.039

Contacts: *Poldushov Maxim Aleksandrovich*,
poldushov@mail.ru

Article received by the editorial office on 23.02.2026

INTRODUCTION

Hydrogel microparticles, including microspheres, are actively used as drug delivery vehicles and in 3D bioprinting technology for tissue and organ printing [1, 2]. Among the numerous methods for synthesizing hydrogel particles, microfluidic technology stands out due to a number of undeniable advantages, including the ability to precisely control particle shape and size, reduce the consumption of components used in synthesis, and ensure high reproducibility [3]. Improvements in scaling processes have made microfluidic technology a leading technology in the biomedical production of microparticles [3, 4]. However, the high cost and technological complexity of manufacturing microfluidic system components remain a significant barrier to the widespread use of microfluidics. The introduction of 3D printing has become a turning point, significantly simplifying access to this technology. 3D printing methods are used both in the creation of precision dosing systems for liquid and gaseous components [5, 6] and in the production of microfluidic chips (MFCs). Key 3D printing technologies have been adapted to create MFCs, including material extrusion [7, 8], vat photopolymerization [9], and others [10].

Each of these technologies has a number of limitations. In particular, FDM (Fused Deposition Modeling) printing complicates the production of transparent and hermetic devices due to the possible presence of voids between the fused polymer strands. Some studies have overcome the limitations of FDM technology by carefully selecting printing parameters [11, 12]. Furthermore, FDM printers have limited accuracy: their resolution does not exceed 300 μm . Photopolymerization technologies allow the fabrication of microchannels with greater detail; however, when forming internal cavities, there is a risk of unwanted resin curing within them due to stray light [13]. Only through the development of specialized photopolymer formulations with optimized dosages of initiators and light absorbers is it possible to approach a resolution of 100–150 μm [13]. A common practice is to use 3D-printed microfluidic system components in combination with elements made of other materials. This combination allows for the most efficient use of the unique characteristics of each component. For example, by combining FDM-printed channels with a polymethyl methacrylate substrate, it is possible to fabricate transparent MFCs [14]. In addition to printed parts, glass capillaries were used in [15] to create droplet microfluidics devices. This integration of dissimilar materials underlies the creation of hybrid MFCs and is used in various variations by many authors [16, 17].

The aim of this study was to create a hybrid microfluidic chip using FDM and LCD (Liquid Crystal Display) printing. The design overcomes potential limitations of these technologies by incorporating readily available components, such as medical needles and glass capillaries, as channels in the microfluidic chip. The developed chips were used in a setup designed for the synthesis of calcium alginate-based hydrogel microspheres.

MICROFLUIDIC SETUP DESIGN

Numerous methods for producing alginate-based hydrogel microspheres using microfluidic technologies have been proposed in the literature, including various gelation strategies [18–20]. In this study, the synthesis process was carried out in two stages, using the setup shown in Fig. 1, a. In the first stage, discrete droplets of an aqueous sodium alginate solution were generated in an oil phase. The generation process took place within microfluidic chip 1. Liquid components were fed into the MFC using a system of syringe pumps 2, which were manufactured in-house according to the method described in [21], and connected to the microfluidic chip via standard extension lines 3. In the second stage, the emulsion was collected in container 4, which was sequentially filled with two layers of liquid. The bottom layer consisted of a water solution of calcium chloride (CaCl_2) with concentrations of 0.3, 0.5, and 1.0 wt.%, in which the sodium alginate droplets gelated to form hydrogel microspheres. Above it was a layer consisting of a mixture of vaseline oil (VO) with 7% by weight sorbitan monooleate (Span 80).

Fig. 1. Schematic diagram of the setup (a) and microfluidic chip (b), proposed for the synthesis of calcium alginate-based hydrogel microspheres; photograph of the assembled MFC (b) and diagram of the MFC droplet generation zone (r).

D_1 , D_2 — inner and outer diameters of the smaller capillary; D_3 — inner diameter of the larger capillary; a — wall thickness of the larger capillary; h — distance between the ends of the capillaries;

1 — microfluidic chip, 2 — syringe pumps, 3 — extension lines, 4 — sodium alginate droplet gelation tank, 5 — microfluidic chip housing, 6 — lid, 7 — glass, 8 — silicone gasket, 9 — M3×16 screws and M3 nuts, 10 — matrix phase injection needle, 11 — dispersed phase injection needle, 12 — glass capillary, 13 — fittings

The process of gelation of sodium alginate solution under the action of CaCl_2 has been studied in detail in the literature and occurs primarily due to the binding of divalent CaCl_2 cations to the guluronic acid blocks of alginate [22]. During the cross-linking process, water is partially displaced from the droplets of the aqueous alginate solution, which leads to an increase in their density and, as a consequence, their gradual settling to the bottom of the container. To prevent deformation of the formed droplets, the output capillary of the microfluidic chip was positioned in close proximity to the liquid surface in container 4.

Design and fabrication process of the microfluidic chip

The developed microfluidic chip, designed to produce monodisperse emulsions, is a hybrid device that combines 3D-printed elements with readily available components, including glass capillaries and medical needles. The chip design is shown in Fig. 1, б. The MFC consists of a housing 5, two covers 6, glass panels 7, and gaskets 8. After assembly, the device is tightened with $\text{M}3 \times 16$ screws 9. Gaskets 8 are used to ensure the chip's hermetic seal. An alternative sealing option is the use of a curable sealant, which is applied directly to the gasket seats in the device housing. The KR-146-3 silicone sealant (Kerry, Russia) demonstrated successful performance in the tests. The microfluidic chip was designed to be easily disassembled and reassembled if necessary.

The matrix phase was fed into the MFC through gauge 10, 18G needles with an internal diameter of 0.8 mm, which were glued into the housing 5. The microfluidic chip's generation zone, shown separately in Fig. 1, r, was implemented as a system of coaxial channels. The dispersed phase was fed through a metal capillary 11, which was inserted into a second glass capillary 12 at a distance of $h = 10$ mm. A metal capillary with an inner diameter $D_1 = 150$ μm , using a 30G needle with a blunt tip, and two glass capillaries with inner diameters D_3 of 1.340 and 0.570 mm were selected for this study. From here on, the microfluidic chip with $D_3 = 1.340$ mm will be referred to as MFC 1, while the chip with $D_3 = 0.570$ mm will be referred to as MFC 2. The main dimensions of the droplet generation regions for both chips are presented in Tab. 1.

Tab. 1. Main dimensions of the microfluidic chip droplet generation section, shown in Fig. 1, r

The microfluidic chip design also allows for quick replacement of capillaries. For this purpose, special fittings 13 were 3D printed, into which capillary 12

and needle 11 were glued, as shown in Fig. 1, б. The fittings are inserted into the MFC housing in special recesses. The fitting insertion point can be additionally sealed.

The housing 5, covers 6, and fittings 13 for the MFC were manufactured using two methods: FDM printing and vat photopolymerization using LCD technology. FDM printing was performed on a Hercules Strong Duo printer (Imprinta Company JSC, Russia) using Clotho ABS GF13 filament (an acrylonitrile-butadiene-styrene copolymer filled with 13% glass fiber) (Clotho Filaments, Russia). Printing was performed at a nozzle temperature of 280 °C, a table temperature of 100 °C, and a print speed of 60 mm/s. To ensure a hermetic seal, a 100% infill rate was selected. An Anycubic Photon Mono M5s printer and Anycubic Standard Resin Clear (Shenzhen Anycubic Technology Co., Ltd., China) were used for photopolymerization printing. The following printing parameters were selected: layer thickness of 0.070 mm, layer exposure time of 2.5 s, base layer exposure time of 25 s, and the number of base layers was 5. Figure 1, б, shows a photograph of the microfluidic chip, individual parts of which were manufactured using the LCD printing method. Both technologies, with the selected printing parameters, made it possible to produce hermetic chips suitable for further use.

The use of transparent glass capillaries 12 and glass 7 in the chip design allowed for the observation of the dispersed phase flow pattern. For this purpose, the MFC was mounted on a transparent stage, with a light source positioned underneath. The generation process was observed using a MHP-2 microscope. The video was recorded through the microscope eyepiece using a Xiaomi Redmi Note8T smartphone camera at 240 frames per second.

LIQUID INGREDIENTS USED IN THE WORK

An aqueous solution of sodium alginate 1000 (King-Hope Co., Ltd., China) with a concentration of 0.5 wt% was used to synthesize hydrogel microspheres. To prepare a solution of the required concentration, the required mass of sodium alginate was stirred with distilled water on a magnetic stirrer for 2 hours at room temperature until completely dissolved. Before use, the resulting solution was kept in a dark place for 24 hours.

Vaseline oil (VO) manufactured by Samaramed-prom JSC (Russia) was used as the continuous oil phase during emulsion generation, as well as the top layer when filling vessel 4 (Fig. 1, a). Vaseline oil (VO) was added to Span 80 sorbitan monooleate (GOST 32770-2014) at a rate of 7% by weight, which acted as a surfactant. Calcium chloride manufactured by Henan Jindan Lactic Acid Technology Co., Ltd. (China) was used to prepare the cross-linking solution.

The characteristics of the fluids used in this study are presented in Tab. 2. The surface tensions for solutions of VO + 7 wt.% Span 80, water + 0.5 wt.% sodium alginate, as well as the interfacial tension in this system, were determined using the hanging drop method on a goniometer JIK-1 (OpenScience, Russia). Solution density was determined using the pycnometric method. Dynamic viscosity was measured on a HAAKE Rheostress 1 instrument (Thermo Fisher Scientific Inc., USA). All values were measured at a temperature of 23.0 ± 0.5 °C.

Tab. 2. Characteristics of the liquids used in the work

RESULTS AND DISCUSSION

The effect of the volumetric flow rates of the dispersed and matrix phases on the generation mechanism and droplet diameter of an aqueous solution of sodium alginate in VO with the addition of 7 wt% Span 80 was studied. To determine the droplet diameters, a small portion of the emulsion was collected in a separate container and examined under a microscope. For each emulsion sample, approximately 80 droplets were analyzed using the Fiji program [23].

To assess the degree of monodispersity of sodium alginate droplets, we determined the coefficient of variation (c_v) for their diameters, this coefficient is the ratio of the standard deviation (S) to the average droplet diameter d): $c_v = S \cdot 100 / d$.

Diagrams demonstrating the dependence of droplet size on the volumetric flow rates of the dispersed (Q_d) and matrix phases (Q_c) for both MFCs are shown in Fig. 2. The circle diameters correspond to the diameters of the generated droplets. The scale is indicated in the upper right corner of each diagram. The circle fills correspond to the flow regimes: gray for dripping, white for jetting, and a gradient for transitional. The figure also includes the most typical micrographs of the generation process, which are frames cut from a video recording of this process.

Several flow regimes previously described in the literature [24–26] were discovered for the studied system in this work. These include dripping and jet regimes. The dripping mode (DM) is characterized by a strictly periodic process of droplet detachment near the tip of the inner capillary (Fig. 2, б), whereas in the jet mode, a long stream is formed, and droplet detachment occurs from its end at a significant distance from the capillary (Fig. 2, и–л). Due to the strictly periodic generation process in the dripping mode, the resulting droplets are characterized by a high degree of monodispersity. In the jet mode, the destruction of the formed liquid cylinder occurs as a result of the

propagation of fluctuations caused by the Rayleigh-Plato instability [26].

Fig. 2. Dependence of the average diameter of sodium alginate droplets d on the volumetric flow rate of the matrix Q_c and dispersed Q_d phases for MFC 1 (a) and MFC 2 (д) and micrographs of the droplet generation process in MFC 1 (б–г) and MFC 2 (е–л) at various Q_d and Q_c .

б — $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 1.6$ $\mu\text{L}/\text{min}$; в — $Q_c = 90.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 8.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$; г — $Q_c = 90.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 11.2$ $\mu\text{L}/\text{min}$; е — $Q_c = 27.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 1.6$ $\mu\text{L}/\text{min}$ (the arrow indicates the forming satellite droplet); ж — $Q_c = 9.1$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 4.8$ $\mu\text{L}/\text{min}$; з — $Q_c = 135.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 3.2$ $\mu\text{L}/\text{min}$; и — $Q_c = 135.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 4.8$ $\mu\text{L}/\text{min}$; к — $Q_c = 135.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_d = 8.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$; л — $Q_c = 27.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_d = 11.2$ $\mu\text{L}/\text{min}$. The filled circles in the diagram correspond to the flow regimes: gray — dripping, white — jet, and gradient — transition

In this case, the variation coefficient increases significantly, as demonstrated by the micrograph of the emulsion obtained using MFC 2 at $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_d = 9.6$ $\mu\text{L}/\text{min}$, which is shown in Fig. 3, в. The average c_v value in this mode exceeds 10.0%. A jet flow regime was not achieved using MFC 1.

Fig. 3. Micrographs of an aqueous sodium alginate emulsion in the VO + 7 wt% Span 80 phase obtained using MFC 2 at different volume flow rates of the matrix Q_c and dispersed Q_d phases (a–c), and hydrogel microparticles (d–f) synthesized from droplets generated at $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_d = 6.4$ $\mu\text{L}/\text{min}$.

а — $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 1.6$ $\mu\text{L}/\text{min}$; б — $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 6.4$ $\mu\text{L}/\text{min}$; в — $Q_c = 45.0$ $\mu\text{L}/\text{min}$, $Q_d = 9.6$ $\mu\text{L}/\text{min}$; г — crosslinking for 10 min in a 1.0 wt.% CaCl_2 solution; д — crosslinking for 40 min in a solution of 0.5 wt.% CaCl_2 ; е — crosslinking for 40 min in a solution of 0.3 wt.% CaCl_2

The transition from dripping to jet flow occurs through an intermediate (transitional) regime [25]. This regime exhibits a similarity to the jet flow regime: droplets separate at some distance from the end of the inner capillary, forming a small elongation, as shown in Fig. 2, в, г, е–з. Moreover, the droplet detachment process, as in DM, occurs with high periodicity. However, in the transitional regime, when the neck ruptures during generation, additional satellite droplets are formed, the diameter of which is significantly smaller than that of the main droplet. In dripping flow, satellite droplets do not form. The appearance of such

satellites leads to a significant increase in the variation coefficient; without taking them into account, it averages 2.5% for both chips. The presence of satellite droplets can serve as an indicator that the system is in a transient mode [24]. As can be seen from Fig. 2, a, for MFC 1, the dripping mode region lies at Q_d values below 3.2 $\mu\text{L}/\text{min}$.

In the case of MFC 2, even at the lowest Q_d values used in the study, an elongation forms at the inner capillary, and the formation of satellite droplets is observed. This is confirmed, in particular, by the sequential images of the droplet detachment process for $Q_d = 1.6 \mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_c = 27.0 \mu\text{L}/\text{min}$, shown in Fig. 2, e. The forming satellite droplet is indicated by an arrow.

At $Q_c \leq 63.0 \mu\text{L}/\text{min}$ for MFC 2 and throughout the entire Q_c range studied for MFC 1, an elongation in the form of a broadened jet is observed in the transient regime. Its diameter is comparable to the outer diameter D_2 of the small capillary, as can be seen in Fig. 2, b, g, ж. At Q_c values greater than 63.0 $\mu\text{L}/\text{min}$, a tapering elongation is observed for MFC 2 (see Fig. 2, з), which transitions into an elongated, narrowed jet with a gradual increase in Q_d (Fig. 2, и). A further increase in Q_d leads to an increase in the jet length and gradual degeneration into a regime of combined continuous flows of two phases. Figures 2, к, л, show the results of this jet evolution for the case of $Q_c = 135.0 \mu\text{L}/\text{min}$ and $Q_c = 27.0 \mu\text{L}/\text{min}$, respectively. The destruction of the resulting liquid cylinders in both cases occurs outside the field of view of the microscope eyepiece.

An analysis of the experimental data showed that the region of monodisperse emulsion generation (excluding the possible formation of satellite droplets) for MFC 2 coincides with the transition region, in which c_v does not exceed 2.0%. This can be seen, for example, in Fig. 3, a, б, which show micrographs of emulsions obtained in this mode. For MFC 1, the formation of uniform droplets with an average c_v value of 2.8% is observed for all values of Q_c and Q_d .

Thanks to the chip modular design, which allows for simple replacement of capillaries, MFC 1 can be easily converted to MFC 2. This allows for a significant reduction in the diameter of the generated droplets: with MFC 1, they vary in the range of 505–1300 μm , while with MFC 2, they range from 200–570 μm .

As noted above, the resulting emulsion was collected in a container partially filled with an aqueous CaCl_2 solution, where sodium alginate droplets were cross-linked to form hydrogel microparticles. During and after the gelation process, the particles were observed under a microscope. The end of the cross-linking process was determined by the particles settling to the bottom of the container. Based on the microscopic data, the shape, size, and diameter variation coefficients for spherical particles were determined. It

was found that, depending on the concentration of the cross-linking solution, particles of various shapes can be obtained. At a CaCl_2 solution concentration of 0.3 wt.%, particles of a regular spherical shape with a high degree of monodispersity are formed, as can be seen in Fig. 3, e. The coefficient of variation for the diameters of the formed particles (Fig. 3, e) has the same values as for the initial droplets from which they were synthesized. However, the diameter of the initial sodium alginate droplets decreases slightly due to the partial displacement of water from their volume.

In this case, the average diameter of the microspheres was 390 μm . On average, the diameter of the initial droplets decreases by 8.5% when using a 0.3 wt.% CaCl_2 solution. Complete crosslinking in this case requires approximately 40 min, and with a decrease in the CaCl_2 concentration, the process time further increases. Increasing the CaCl_2 concentration in the crosslinking solution causes deformation of the alginate particles during gelation. This is clearly demonstrated in Fig. 3, г, for a solution with a concentration of 1.0 wt.%. The cause of such deformations is rapid gelation in the droplet's surface layer, which occurs before water is displaced from its bulk. Subsequent water diffusion leads to compression of the already cross-linked shell and distortion of the particle's shape. Using a 0.5 wt.% CaCl_2 solution, particles are formed in the shape of elongated ellipsoids of revolution, as shown in Fig. 3, д. Based on observations for the grade of sodium alginate used, it was established that the optimal concentration of CaCl_2 solution for obtaining spherical particles is 0.3 wt.%.

CONCLUSION

In this study, microfluidic chips designed for generating single water-in-oil emulsions were fabricated. Structurally, the chip consists of a housing fabricated using FDM and LCD printing methods and a droplet generation unit, which is a system of coaxial channels made from readily available components, such as medical needles and glass capillaries. The developed MFC design allows for easy disassembly and reassembly of the device for cleaning. The design also allows for quick replacement of capillaries, significantly increasing the size of the generated droplets. Using the developed chips, emulsions of an aqueous solution of sodium alginate in paraffin oil with the addition of Span 80 as a surfactant were obtained. Using a larger capillary with an internal diameter of 1.340 mm, droplets ranging in diameter from 505 to 1.300 μm were obtained with an average coefficient of variation of $c_v = 2.8\%$. Replacing the capillary with a version with an internal diameter of 0.570 mm (while maintaining the same volume flow rates) more than halved the generated droplet diameter, to 200–570 μm . Hydrogel microspheres were then formed

from the resulting sodium alginate droplets by cross-linking in an aqueous CaCl_2 solution. During the study, the optimal CaCl_2 concentration in the cross-

linking solution was established at 0.3 wt.%, which produced monodisperse spherical microparticles.