

## Experimental study of manufacturing and characterization of a flow-focusing microchannel to produce thermoresponsive microparticles for on-demand smart drug delivery

A. Mahdavi, M. Nazari\*

Faculty of mechanical engineering, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

**ABSTRACT:** In targeted drug delivery, the use of temperature-sensitive micro-drops as drug carriers has recently been considered. In this approach, the use of N-isopropylacrylamide microparticles as temperature-sensitive drug carriers can be effective in the topical treatment of chronic burn wounds and diabetes. In this study, first, a flow-focusing microchannel was fabricated by photolithography. Then N-isopropylacrylamide polymer solution was made with different percentages and used as a drop phase in the microchannel. 10% N-isopropylacrylamide solutions and silicone oil were used as intermediate and continuous phase currents, respectively, and N-isopropylacrylamide microparticles were produced by microchannel. The results of the study showed that by changing the ratio of intermittent to continuous phase flow from 0.14 to 0.84, the diameter of the produced droplets increases from 360 to 515 microns. It was also observed that if the syringe container containing the polymer fluid is kept cold, an aqueous solution containing 10% N-isopropylacrylamide, 0.3% BIS and 4% ammonium persulfate can be used as the drop phase And thus produced temperature-sensitive polymer droplets. Increasing the temperature of the produced micro-drops from 20 to 26° C led to a 50% reduction in their diameter.

### Review History:

Received: Apr. 09, 2020

Revised: Oct. 02, 2020

Accepted: Oct. 25, 2020

Available Online: Nov. 27, 2020

### Keywords:

Flow focusing device

Thermoresponsive microparticles

N-isopropylacrylamide

Targeted drug delivery

Photolithography

## 1. Introduction

Microfluidics and its applications in the field of biomedical engineering have been of interest to many researchers. The use of temperature-sensitive biomaterials in targeted drug delivery and topical treatment of infectious and diabetic wounds are some the examples in this field [1, 2].

N-isopropylacrylamide (NIPAM) as one of biomaterials is considered by many researchers in drug delivery field [3-5]. Copolymerization of this material in an aqueous solution can lead to its temperature-controlled behavior. The critical point of this material is about 32°C and can be changed by copolymerizing with other polymers [6-8]. Biocompatibility and Critical temperature compatibility of this material with human skin temperature [9], make this a suitable and usable candidate in the treatment of chronic skin wounds [10]. So in this study, first the poly-NIPAM microparticles were generated using a flow-focusing device. Then the behavior of water adsorption and diffusion was studied.

## 2. Methodology

This study was performed experimentally. First, a flow-focusing microchannel was fabricated by photolithography. The dimensions of the channel are specified in Fig. 1.

Then NIPAM solutions with different concentrations were made and used in microchannel as drop phase. So the Paraffin oil (containing 20% Span 80) and different NIPAM solutions were used as continuous and drop phase respectively in microchannel to generate NIPAM microparticles. Table 1

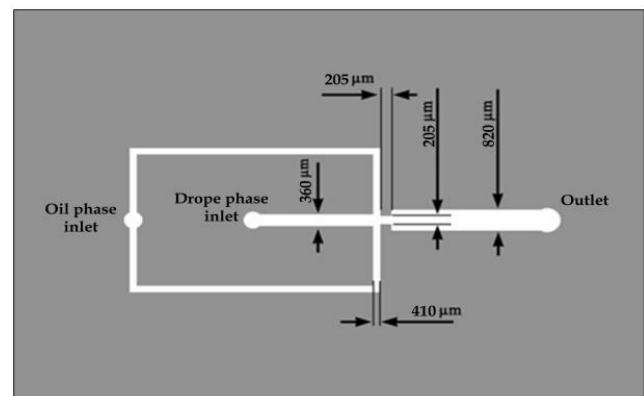


Fig. 1. Flow focusing microchannel dimensions

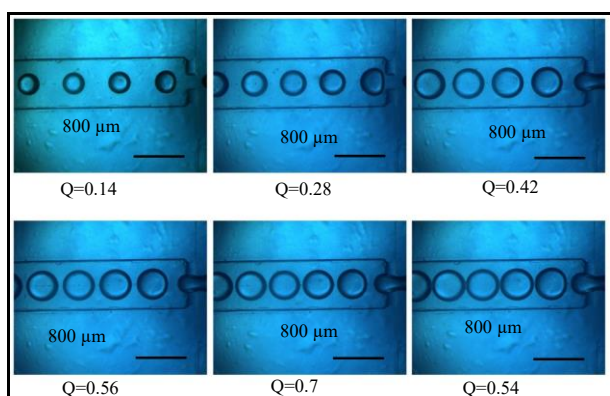
shows the NIPAM solutions with different concentrations that were used in the experiment.

In order to generate uniform microparticles with the same size, the flow rate ratio between two phases of microchannel was adjusted using syringe pumps. Also in order to prevent polymerization of NIPAM solution in syringe, a cooling chamber was 3D-printed. The syringe cylinder was enclosed inside the chamber. Thus the syringe chamber was kept at a low temperature by circulating water at zero degrees Celsius by a mini-centrifugal pump. Particles diameter is

\*Corresponding author's email: mnazari@shahroodut.ac.ir

**Table 1. NIPAM solutions that be used in experiment**

Solution Name	Percent of NIPAM	Percent of BIS <sup>1</sup>	Percent of APS <sup>2</sup>
A	6	0.3	4
B	6	0.3	6
C	8	0.3	4
D	8	0.3	6
E	10	0.3	4
F	10	0.3	6



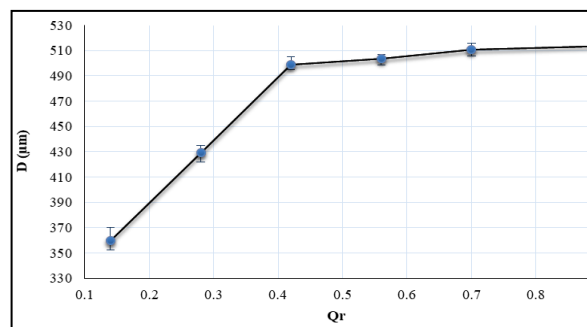
**Fig. 2. Images of micro droplets recorded by digital microscope at different flow rates**

an important parameter due to its importance of diffusion behavior. So microparticles diameter and center to center distance of them at outlet of channel were measured as a function of flow rate ratio using image processing.

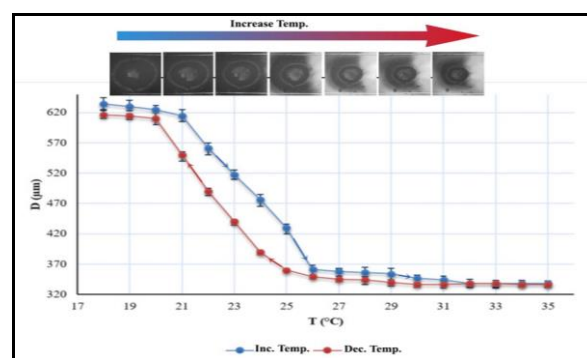
Particles generated collected in a petri dish and kept in 30°C for polymerization. After 4 hours, particles phase changed from aqueous form to jelly form. Then some of particles were randomly selected to investigate their response to temperature. Each particle was placed on a thin glass and a few drops of water were poured on it. Then the glass was placed on a thermoelectric device to control temperature. By change temperature step by step, particles diameters were measured and recorded using image processing.

### 3. Discussion and Results

The microparticles produced were examined after 24 hours. It was observed that solution “E” has the most suitable physical state among the solutions made. Therefore, solution “E” was found to be suitable for use in microchannel and micro droplets and was named as 10% NIPAM solution. In order to produce micro droplets, the 10% NIPAM solution was reconstituted and stored at 4° C to prevent polymerization. The use of Span 80 as a surfactant in the oil phase showed that it could lead to more stability of the droplets in contact with each other. Fig. 2 shows microscopic images of micro-droplets produced in the microchannel. “Q” is the ratio of polymer phase flow to oil phase flow.



**Fig. 3. Diameter of the produced droplets in terms of flow rate ratio at the outlet of channel**



**Fig. 4. Microparticles diameter as a function of temp**

The results showed that with increasing the flow ratio of the two phases, the diameter of the produced droplets increases. The results also show that this increase in diameter is limited to flow rates upper than about 0.42 and its upward trend decreases rapidly.

The results obtained from the diameter of the produced droplets in the outlet of channel are shown in Fig. 3. Examination of the sensitivity of polymerized droplets to temperature showed that increasing the temperature reduces the diameter of the droplets. Diameter as a function of temp is shown in Fig. 4.

### 4. Conclusions

Diabetic wounds, burn wounds, and deep skin injuries are some of the conditions which can prevent blood and growth factors from reaching the wound bed. Therefore, in such cases, the need to intervene in the treatment process is necessary. Therefore, in this study, the production of temperature-sensitive polymer micro-particles was investigated as a new strategy in the production of smart skin coatings. For this purpose, the combination of NIPAM, BIS and ammonium persulfate in distilled water was used as droplet phase and the combination of liquid paraffin and span 80 was used as a continuous phase. NIPAM microparticles were produced was shown good response to temperature and shown are suitable candidate for drug delivery.

## References

- [1] M. Sponchioni, U.C. Palmiero, D. Moscatelli, Thermo-responsive polymers: Applications of smart materials in drug delivery and tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 102 (2019) 7.
- [2] A. Gandhi, A. Paul, S.O. Sen, K.K. Sen, Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications, *asian journal of pharmaceutical sciences*, 10(2) (2015) 99-107.
- [3] F. Zhang, W. Wu, X. Zhang, X. Meng, G. Tong, Y. Deng, Temperature-sensitive poly-NIPAm modified cellulose nanofibril cryogel microspheres for controlled drug release, *Cellulose*, 23(1) (2016) 415-425.
- [4] R.R. Kokardekar, V.K. Shah, H.R. Mody, PNIPAM Poly (N-isopropylacrylamide): A thermoresponsive "smart" polymer in novel drug delivery systems, *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*, 7(2) (2012).
- [5] F. Natalia, G. Stoychev, N. Puretskiy, I. Leonid, V. Dmitry, Porous thermo-responsive pNIPAM microgels, *European Polymer Journal*, 68 (2015) 650-656.
- [6] A. Burmistrova, M. Richter, C. Uzum, R.v. Klitzing, Effect of cross-linker density of P (NIPAM-co-AAc) microgels at solid surfaces on the swelling/shrinking behaviour and the Young's modulus, *Colloid and Polymer Science*, 289(5-6) (2011) 613-624.
- [7] K. Jain, R. Vedarajan, M. Watanabe, M. Ishikiriyama, N. Matsumi, Tunable LCST behavior of poly (N-isopropylacrylamide/ionic liquid) copolymers, *Polymer Chemistry*, 6(38) (2015) 6819-6825.
- [8] A. Burmistrova, M. Richter, M. Eisele, C. Üzüüm, R. Von Klitzing, The effect of co-monomer content on the swelling/shrinking and mechanical behaviour of individually adsorbed PNIPAM microgel particles, *Polymers*, 3(4) (2011) 1575-1590.
- [9] E. Roux, R. Stomp, S. Giasson, M. PÉzolet, P. Moreau, J.C. Leroux, Steric stabilization of liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer, *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(8) (2002) 1795-1802.
- [10] H. Hathaway, D.R. Alves, J. Bean, P.P. Esteban, K. Ouadi, J.M. Sutton, A.T.A. Jenkins, Poly (N-isopropylacrylamide-co-allylamine)(PNIPAM-co-ALA) nanospheres for the thermally triggered release of Bacteriophage K, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96 (2015) 437-441.

### HOW TO CITE THIS ARTICLE

A. Mahdavi, M. Nazari, Experimental study of manufacturing and characterization of a flow-focusing microchannel to produce thermoresponsive microparticles for on-demand smart drug delivery, *Amirkabir J. Mech. Eng.*, 53(Special Issue 5) (2021) 767-770.

DOI: [10.22060/mej.2020.18239.6777](https://doi.org/10.22060/mej.2020.18239.6777)







## بررسی تجربی ساخت و مشخصه‌یابی یک میکروکانال جریان متمرکز شونده به منظور تولید میکروقطرات حساس به دما جهت استفاده در دارورسانی هوشمند

امیر مهدوی، محسن نظری\*

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

### تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۲۱  
بازنگری: ۱۳۹۹/۰۷/۱۱  
پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۰۴  
ارائه آنلاین: ۱۳۹۹/۰۹/۰۷

### کلمات کلیدی:

میکروکانال  
فوتولیتوگرافی  
میکروقطرات  
نیپام  
دارورسانی هدفمند

**خلاصه:** در دارورسانی هدفمند، استفاده از میکروقطرات حساس به دما به عنوان حامل‌های دارویی، اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. در این رویکرد، استفاده از میکروقطرات نیپام به عنوان حامل‌های دارویی حساس به دما، می‌تواند در درمان موضعی زخم‌های سوختگی مزمن و دیابتی موثر واقع شود. در این مطالعه، ابتدا ساخت یک میکروکانال جریان متمرکز شونده به روش فوتولیتوگرافی صورت پذیرفت. سپس محلول پلیمری نیپام با درصدهای مختلف ساخته و به عنوان فاز قطره در میکروکانال استفاده شد. محلول‌های نیپام ۱۰ درصد و روغن سیلیکون به ترتیب به عنوان جریان‌های فاز میانی و فاز پیوسته مورد استفاده قرار گرفتند و میکروقطرات نیپام توسط میکروکانال تولید شدند. نتایج مطالعه نشان داد که با تغییر نسبت دبی فاز منقطع به پیوسته از ۰٫۱۴ به ۰٫۸۴، قطر قطره‌های تولیدی از ۳۶۰ به ۵۱۵ میکرون افزایش می‌یابد. همچنین مشاهده شد که در صورت سردنگه‌داشتن محفظه سرنگ حاوی سیال پلیمری، می‌توان از یک محلول آبی حاوی ۱۰٪ نیپام، ۰٫۳٪ بی‌آی‌اس و ۴٪ آمونیوم پرسولفات به عنوان فاز قطره استفاده و بدین شکل قطرات پلیمری حساس به دما تولید نمود. افزایش دمای میکروقطرات تولیدشده از دمای ۲۰ به ۲۶ درجه سانتی‌گراد، منجر به کاهش ۵۰ درصدی قطر آن‌ها شد.

### ۱- مقدمه

عبارت دیگر، این ماده با قرار گرفتن در دمای پایین (حدود ۴ درجه سانتی‌گراد) می‌تواند به پلیمری آب‌دوست تبدیل شده و در مقابل با قرار گرفتن در دماهای بالاتر از نقطه بحرانی، به پلیمری آب‌گریز تبدیل شود. نقطه بحرانی این ماده در حدود ۳۲ درجه سانتی‌گراد است و با کopolyمرسازی این ماده با سایر پلیمرها، قابل تغییر می‌باشد [۶-۸]. سازگاری دمای بحرانی این ماده با دمای پوست انسان و همچنین وجود خاصیت زیست‌سازگاری [۹] در آن، این ماده را به عنوان یک کاندید مناسب و قابل استفاده در درمان جراحات مزمن پوستی مطرح می‌کند [۱۰]. تمایل و همکاری در یک مطالعه نشان دادند که در صورت تولید میکروقطرات پلی‌نیپام، می‌توان از آن‌ها به عنوان حامل‌های دارویی در درمان موضعی زخم‌های مزمن پوستی بهره جست. آن‌ها به منظور کopolyمرسازی نیپام با سایر پلیمرها از یک آغازگر نوری استفاده نمودند [۱۱]. بدین ترتیب با قراردادن میکروقطرات تولیدشده تحت نور یووی<sup>۳</sup>، آغازگر شیمیایی عمل

میکروسایالات و کاربردهای آن در حوزه مهندسی پزشکی مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. توسعه میکروکانال‌ها و انجام تحقیقات بین رشته‌ای در حوزه میکروسایالات، علوم مهندسی و پزشکی زمینه‌ساز پیشرفت‌های سریع و اثرگذار در حوزه درمان بیماری‌های چالش برانگیز شده است. توسعه دانش سیالات در حوزه میکرو و نانو در حدود سال ۲۰۰۰ میلادی زمینه ظهور و بروز کاربردهای جدید این تکنولوژی در درمان زخم‌های مزمن را به عمل آورد. به عنوان نمونه می‌توان به کاربرد بیومواد حساس به دما در دارورسانی هدفمند و درمان موضعی زخم‌های عفونی و دیابتی اشاره نمود [۱، ۲]. نیپام<sup>۱</sup> به عنوان یکی از این بیومواد مورد توجه بسیاری از محققان این حوزه قرار دارد [۳-۵]. کopolyمرسازی<sup>۲</sup> این ماده در یک محلول آبی می‌تواند منجر به رفتار کنترل پذیر آن با دما شود. به

- 1 NIPAM or N-isopropylacrylamide
- 2 Copolymerization

\*نویسنده عهده‌دار مکاتبات: mnazari@shahroodut.ac.ir

3 UV

حقوق مؤلفین به نویسندگان و حقوق ناشر به انتشارات دانشگاه امیرکبیر داده شده است. این مقاله تحت لایسنس آفرینندگی مردمی (Creative Commons License) در دسترس شما قرار گرفته است. برای جزئیات این لایسنس، از آدرس <https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode> دیدن فرمائید.



نموده و فرآیند کopolyمرسازی صورت پذیرفت.

به منظور توسعه و حرکت در جهت دانش مربوطه، فرآیند انجام شده توسط تمایل و همکاران مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفت و در جهت پیاده سازی آن تلاش های بسیاری صورت پذیرفت. با توجه به پرهزینه بودن و کم یاب بودن ماده آغازگر و همچنین دشواری فرآیند پلیمریزاسیون، تولید این قطرات و استفاده از آن در سطحی گسترده تر مقرون به صرفه نبوده و با دشواری های بسیاری همراه است. بدین ترتیب در مطالعه پیشرو از یک آغازگر حرارتی به منظور کopolyمرسازی قطرات نیپام استفاده شده و مکانیزی به جهت کنترل فرآیند پلیمریزاسیون طراحی و معرفی شده است. همچنین یک میکروکانال جریان متمرکزشونده به روش فوتولیتوگرافی ساخته و جهت تولید میکروقطرات یکنواخت نیپام مورد استفاده قرار گرفته است. در این مطالعه به چالش های موجود در این روش و عوامل اثرگذار بر ساینز قطرات تولیدی نیز پرداخته شده است.

## ۲- الگوسازی تجربی

### ۲-۱- مقدمه

در زخم های مزمن پوستی عمدتاً به دلیل آسیب دیدگی بافت و مویرگ های منتهی به ناحیه زخم، رسیدن خون و فاکتورهای رشد به بافت های سطحی با اختلال مواجه شده و این عامل می تواند منجر به ایجاد عفونت، سیاه شدن بافت آسیب دیده و حتی در مواردی رشد فراگیر عفونت و قطع عضو شود. بدین ترتیب در چنین مواردی ضرورت مداخله در فرآیند ترمیم زخم وجود داشته و می تواند در درمان زخم موثر واقع شود [۱۲].

استفاده از انواع آنتی بیوتیک های خوراکی و تزریقی از جمله مرسوم ترین روش های درمانی هستند که در بسیاری از موارد به عنوان فرآیند اصلی درمان مورد استفاده قرار می گیرند. هر چند استفاده از روش های درمانی فوق می تواند در مواردی سبب بروز مشکلات و یا عوارض احتمالی در فرآیند درمان شود. به عنوان نمونه، در مواردی که جراحات عمیق پوستی وجود دارد، به دلیل آسیب دیدگی عروق و مویرگ های منتهی به ناحیه سطح زخم، انتقال آنتی بیوتیک های خوراکی و تزریقی به بستر زخم دچار اختلال شده و بنابراین ضرورت استفاده از دُزهای بالاتر دارو وجود دارد. اما مصرف دارو در دُزهای بالا ممکن است سبب آسیب رساندن و مسموم نمودن سایر بافت های

بدن شود [۱۳].

بنابراین روش های مختلف دارورسانی موضعی<sup>۱</sup> به عنوان جایگزین مواردی که جذب خوراکی و تنفسی در آن امکان پذیر نیست توجه محققان این حوزه را به خود جلب نموده است [۱۴]. استفاده از تجهیزاتی به منظور دارورسانی هدفمند و کنترل پذیر به بستر زخم می تواند در این زمینه موثر واقع شود. مطالعه صورت یافته توسط تمایل و همکاران نشان داد که میکروقطرات پلی نیپام می توانند به عنوان حامل های دارویی حساس به دما در فرآیند نشر کنترل پذیر دارو به کار گرفته شوند همچنین آن ها نشان دادند که در صورت تولید میکروقطرات یکنواخت، می توان فرآیند نشر دارو را به صورت تابعی از دما و با دقتی مناسب کنترل نمود [۱۱].

بدین ترتیب به منظور توسعه و حرکت در جهت دانش مربوطه و پیاده سازی موارد مطرح در فناوری دارورسانی هدفمند در کشور، مطالعه تمایل و همکاران به شکلی گسترده و با جزئیات مورد بررسی و پیاده سازی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده از آغازگر نوری به دلیل هزینه بسیار بالا و کم یاب بودن آن منجر به دشواری های بسیاری در فرآیند تولید می شود. بنابراین در مطالعه پیشرو تصمیم بر تولید میکروقطرات با آغازگری متفاوت و در نتیجه استفاده از روشی متفاوت در تولید میکروقطرات گرفته شد. در این مطالعه طراحی و ساخت یک میکروکانال جریان متمرکزشونده به منظور تولید میکروقطرات نیپام صورت پذیرفت. در ابتدا قالب میکروکانال مربوطه با استفاده از فرآیند فوتولیتوگرافی ساخته شد. سپس با استفاده از قالب، میکروکانال مربوطه ساخته شد و با استفاده از آن ترکیبات پلی نیپام به شکل میکروقطرات تولید شدند. در این فرآیند، اعمال کنترل دقیق بر ساینز قطرات تولیدی صورت پذیرفت و به ارائه مواردی در خصوص حفظ یکنواختی قطرات در فرآیند تولید پرداخته شد. همچنین اثرات پارامترهای مختلف بر اندازه قطرات مورد مطالعه قرار گرفت و به ارائه راه حلی به منظور تولید قطرات یکنواخت پرداخته شد.

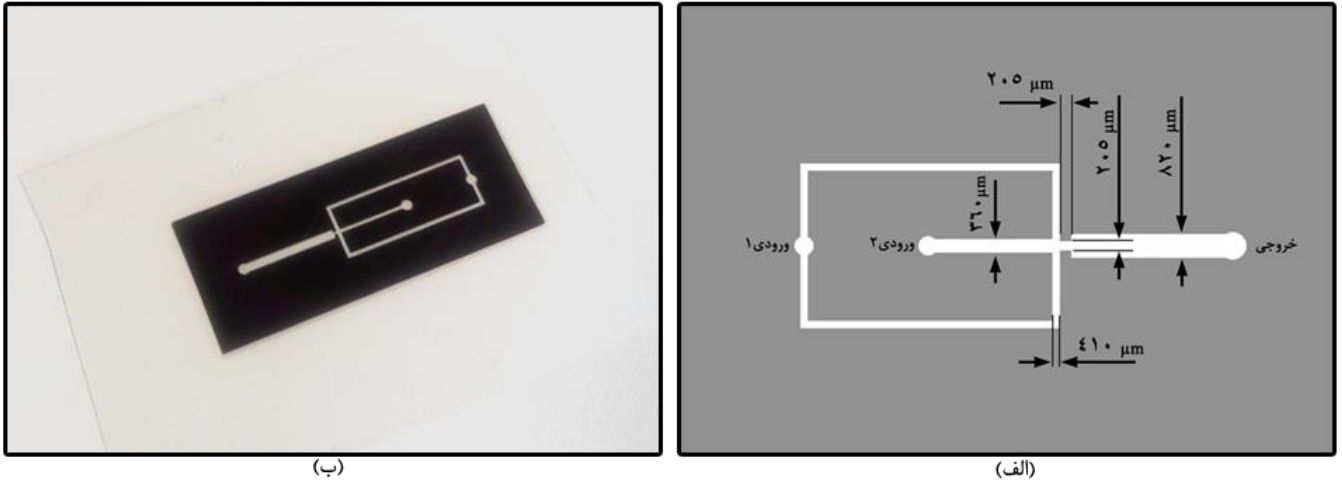
### ۲-۲- ساخت میکروکانال

به منظور تولید قطرات سیال در مقیاس میکرو، روش های مختلفی از جمله استفاده از امولسیون سازی [۱۵]، استفاده از میکروکانال های دو یا چند فاز [۱۶، ۱۷]، استفاده از جوهرافشان الکترو هیدرودینامیکی

جدول ۱. مقادیر سرعت، شتاب و زمان دوران دستگاه لایه‌نشانی دورانی

Table 1. Speed, acceleration and rotation time of the spin coater device

مرحله	شتاب (rpm/s)	سرعت (rpm)	مدت زمان (s)
۱	۱۰۰	۵۰۰	۲۰
۲	۳۰۰	۲۱۰۰	۳۰



شکل ۱. فوتوماسک مورد استفاده در ساخت قالب. الف: ابعاد میکروکانال؛ ب: طرح چاپ‌شده بر روی فوتوپلاتر

Fig. 1. Photomask used in making the microchannel mold. a: Dimensions of microchannel; b: Design printed on a photo platter

شد. سپس ویفر سیلیکونی مطابق برنامه جدول ۱ به چرخش درآمد. مرحله دوم، لایه‌نشانی دورانی<sup>۵</sup> بدون وقفه و به دنبال مرحله اول صورت پذیرفت. بدین ترتیب لایه‌ای یکنواخت از فوتورزیست منفی بر روی ویفر سیلیکونی تشکیل شد.

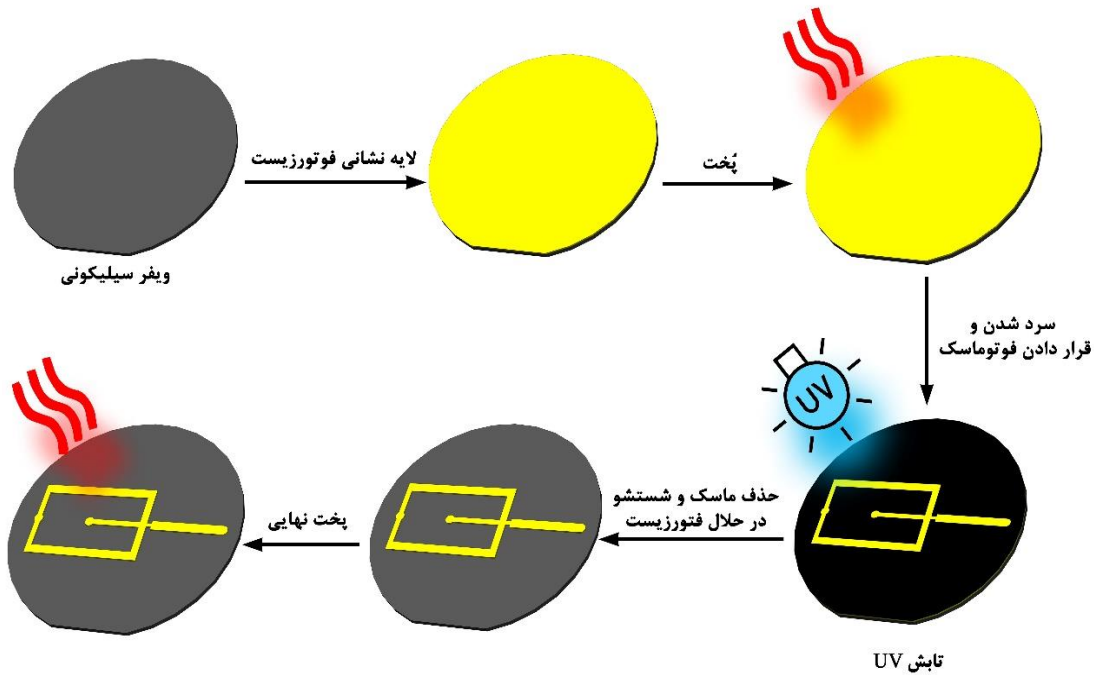
سپس ویفر سیلیکونی روی یک دستگاه گرم‌کننده صفحه‌ای<sup>۶</sup> قرار داده شد و به مدت ۳ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتیگراد حرارت داده شد. پس از سرد شدن ویفر در دمای محیط، مجدداً به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد پخت اولیه شد تا از میزان سیالیت آن کاسته شده و به حالت‌شبه جامد تبدیل شود. ویفر مجدداً در دمای محیط خنک شد و روی میز دستگاه تابش یووی قرار گرفت. در این مرحله فوتوماسک چاپ‌شده بر روی سطح لایه فوتورزیست منفی قرار گرفته و به منظور جلوگیری از جابجاشدن آن در زمان تابش یووی، یک شیشه شفاف روی آن قرار داده شد. سپس نور یووی به مدت ۲۰۰ ثانیه و با شدت ۸ میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع به مجموعه تابانیده شد. به دلیل قرارگیری فوتوماسک بر روی لایه فوتورزیست، نور یووی از

[۱۸] و... وجود دارد. در میان این روش‌ها، استفاده از میکروکانال‌های جریان متمرکزشونده<sup>۱</sup> به عنوان یکی از روش‌های کنترل‌پذیر در زمینه تولید میکروقطرات مطرح می‌باشد. این روش امکان اعمال کنترل بر سایز قطرات تولیدی از طریق کنترل نسبت دبی جریان‌های فاز پیوسته و منقطع را فراهم می‌آورد [۱۹]. بنابراین در این مطالعه فرآیند ساخت و استفاده از میکروکانال جریان متمرکزشونده به منظور تولید میکروقطرات صورت پذیرفت.

بدین ترتیب به منظور ساخت میکروکانال جریان متمرکزشونده از روش فوتولیتوگرافی<sup>۲</sup> استفاده شد. بنابراین ابتدا طرح کانال به شکل دقیق در یک نرم‌افزار رسم و سپس به شکل سیاه و سفید بر روی یک فوتوپلاتر چاپ شد (شکل ۱). سپس یک ویفر سیلیکونی<sup>۳</sup> به قطر ۲ اینچ در چند مرحله در آب مقطر و استون شستشو و بر روی دستگاه لایه‌نشانی دورانی قرار داده شد. در فضای تاریک، مقدار ۱ سی‌سی فوتورزیست منفی<sup>۴</sup> در مرکز ویفر سیلیکونی ریخته

5 Spin coat  
6 Hotplate

1 2 Flow focusing device  
2 3 Photolithography  
3 4 Silicon wafer  
4 SU8 photoresist



شکل ۲. مراحل ساخت قالب میکروکانال جریان متمرکزشونده به روش فوتولیتوگرافی  
 Fig. 2. Steps of fabricating mold of flow focusing microchannel by photolithography

فوتورزیست از ویفر سیلیکونی جلوگیری به عمل آید. در نهایت، پس از حل نمودن قسمت‌های اضافی، مجموعه در دمای اتاق خشک و سپس در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت نیم ساعت روی دستگاه گرم‌کننده صفحه‌ای قرار داده شد تا

قسمت‌های مشکی رنگ عبور نکرده و صرفاً با عبور از قسمت‌های شفاف، منجر به واکنش فوتورزیست و سخت شدن قسمت‌های تحت تابش شد.

پس از جدانمودن شیشه و فوتوماسک از سطح فوتورزیست، مجموعه به مدت ۳ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد و پس از سرد شدن در دمای محیط مجدداً به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. در این مرحله سختی قسمت‌هایی که تحت نور یووی قرار گرفته بودند افزایش می‌یابد. در مرحله بعد ویفر درون یک ظرف شیشه‌ای حاوی حلال فوتورزیست (دولوپر<sup>۱</sup>) به مدت تقریبی ۵ ثانیه قرار گرفت. سپس مجموعه از ظرف خارج و با محلول ایزوپروپیل الکل<sup>۲</sup> شستشو داده شد. این مرحله تا حل شدن کلیه قسمت‌هایی که در معرض یووی قرار نگرفته‌اند تکرار شد. در واقع در این مرحله دولوپر قسمت‌هایی از فوتورزیست که سخت نشده‌اند را حل می‌کند اما به مقدار کمی روی قسمت‌های سخت شده نیز اثر می‌گذارد. بنابراین لازم است تا پس از گذشت مدت کوتاهی از قرارگرفتن مجموعه در دولوپر، مجموعه از آن خارج شده و با ایزوپروپیل الکل شسته شود تا از جدا شدن قسمت‌های سخت

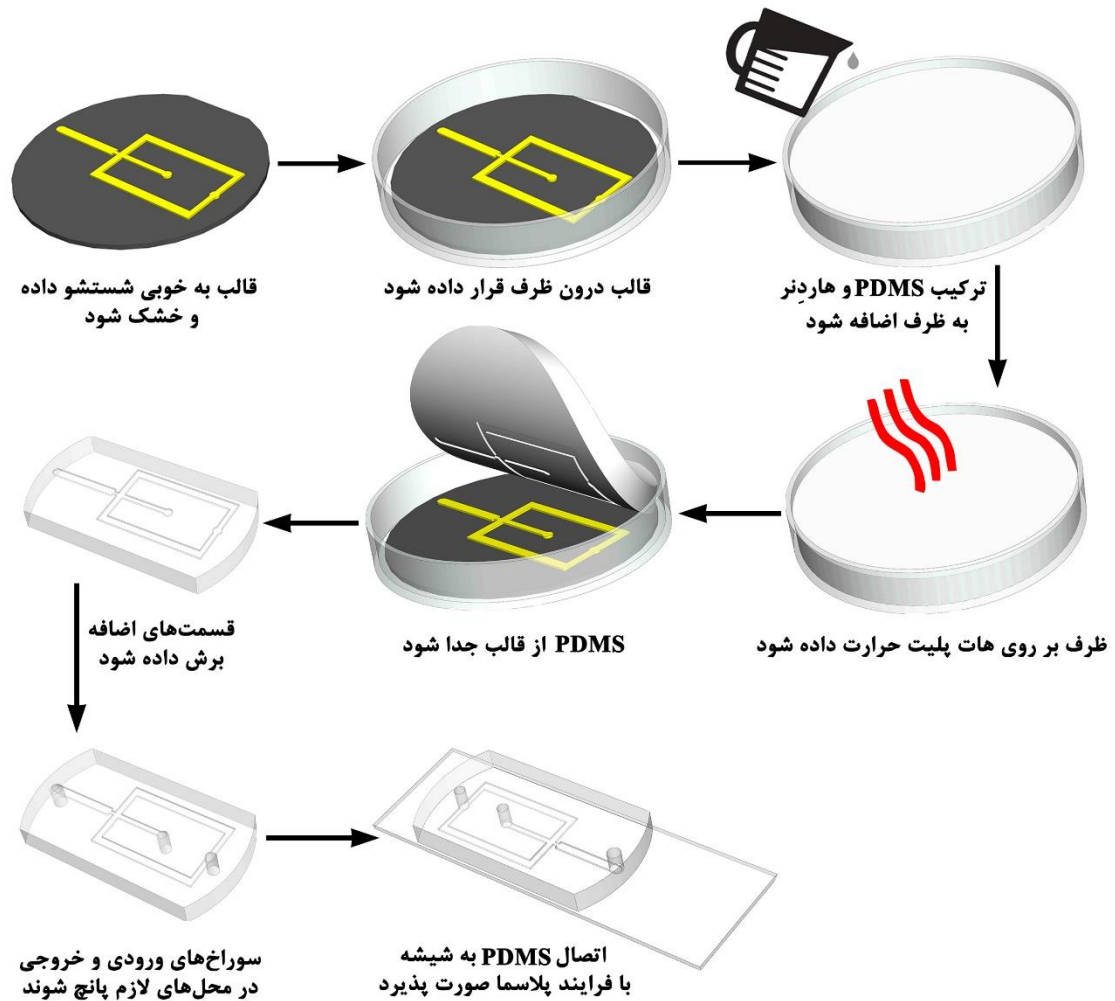


شکل ۳. قالب ساخته شده میکروکانال جریان متمرکزشونده بر روی ویفر سیلیکونی

Fig. 3 Mold of flow focusing microchannel on silicon wafer

- 1 2 Developer
- 2 3 Isopropyl alcohol / 2-Propanol / Isopropanol



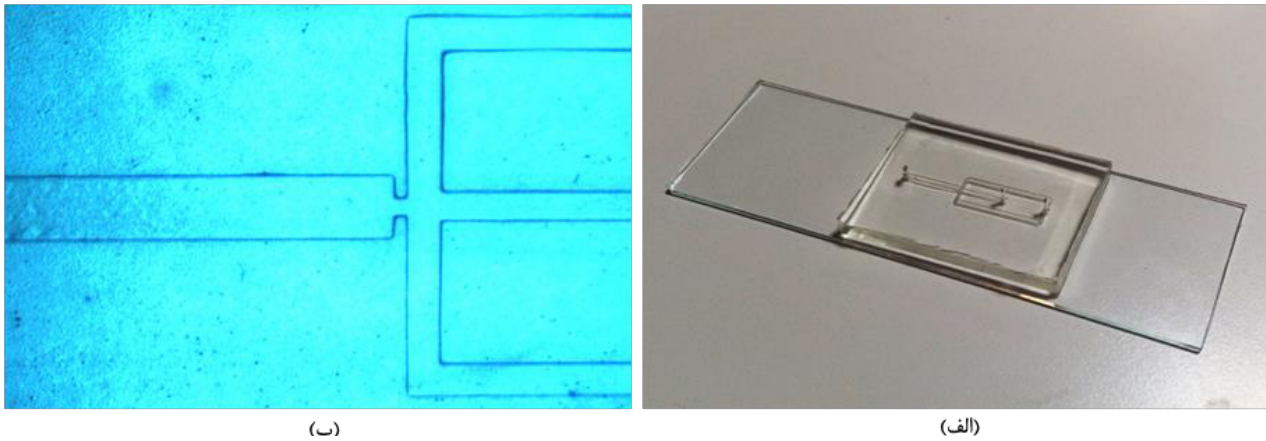


شکل ۴. مراحل ساخت میکروکانال پی‌دی‌ام‌اس با استفاده از قالب  
 Fig. 4. Steps of making PDMS microchannel using mold

دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و سپس به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بدین ترتیب پی‌دی‌ام‌اس پلیمریزه شد و به حالت جامد درآمد. در ادامه، پی‌دی‌ام‌اس به همراه قالب از درون ظرف جدا شد و درون یک ظرف آب قرار گرفت. سپس پی‌دی‌ام‌اس در همان ظرف آب از قالب جدا شد. به دلیل آب‌دوست بودن پی‌دی‌ام‌اس، جدانمودن آن از قالب در ظرف آب به شکل ساده‌تری صورت پذیرفت. بنابراین با جداسدن پی‌دی‌ام‌اس از قالب، یک میکروکانال شفاف ساخته شد که دارای انتهایی باز بوده و باید انتهای آن به یک شیشه مسطح چسبانده شود تا سیال بتواند درون آن جریان یابد. بدین ترتیب سطوح یک شیشه لام و میکروکانال به مدت ۲ دقیقه در فشار ۱ میلی‌بار تحت پلاسمای اکسیژن با توان تقریبی ۲۰ وات قرار گرفتند و سپس شیشه و میکروکانال به یکدیگر چسبانده شدند. پلاسمای

فوتورزیست‌های باقی‌مانده به میزان کافی سخت شوند. بدین ترتیب طرح فوتوماسک به صورت برجسته روی ویفر سیلیکونی ایجاد و ساخت قالب میکروکانال تکمیل شد. شکل ۲ مراحل ساخت قالب میکروکانال و شکل ۳ تصویر قالب ساخته‌شده را نشان می‌دهد.

پس از ساخت قالب میکروکانال، ساخت میکروکانال با استفاده از آن صورت پذیرفت. بدین ترتیب ویفر سیلیکونی که بر روی آن طرح میکروکانال به شکل برجسته تشکیل شده است درون یک ظرف پلاستیکی قرار داده شد و روی آن به اندازه تقریبی ۶ میلی‌متر از ترکیب پی‌دی‌ام‌اس و هاردنر به ترتیب با نسبت حجمی ۱۰ به ۱ ریخته شد. به منظور خروج حباب‌های موجود در پی‌دی‌ام‌اس، ظرف پلاستیکی درون یک محفظه خلاء قرار داده شد و محفظه تا رسیدن به فشار ۰٫۱ بار مطلق خلاء شد. پس از آن ظرف پلاستیکی روی دستگاه گرم‌کننده صفحه‌ای قرار داده شد و در ابتدا به مدت ۳۰ دقیقه در



شکل ۵ الف: میکروکانال ساخته از جنس پی‌دی‌ام‌اس؛ ب: تصویر میکروکانال تحت میکروسکوپ نوری دیجیتال

Fig. 5. a: PDMS Microchannel that made in this study; b: Image of microchannel under digital microscope

جدول ۲. ترکیبات پلیمری ساخته شده به منظور بررسی پلیمریزاسیون

Table 2 Percentages of polymer compounds made to investigate polymerization

درصد آمونیوم پرسولفات	درصد بی‌آی‌اس	درصد نیپام	نام محلول	ردیف
٪ ۴	٪ ۰/۳	٪ ۶	A	۱
٪ ۶	٪ ۰/۳	٪ ۶	B	۲
٪ ۴	٪ ۰/۳	٪ ۸	C	۳
٪ ۶	٪ ۰/۳	٪ ۸	D	۴
٪ ۴	٪ ۰/۳	٪ ۱۰	E	۵
٪ ۶	٪ ۰/۳	٪ ۱۰	F	۶

کراس‌لینکر و همچنین از آمونیوم پرسولفات<sup>۳</sup> به عنوان آغازگر واکنش استفاده شد. انتخاب درصد نیپام از ساخت محلول‌های متفاوت و بررسی فرآیند پلیمریزاسیون صورت پذیرفت. بدین ترتیب ابتدا پودر نیپام<sup>۴</sup> به روش تبلور مجدد<sup>۵</sup> خالص سازی شد. سپس شش محلول مختلف با مقدار ۰,۳ درصد وزنی به حجمی بی‌آی‌اس در آب سه بار تقطیر ساخته و محلول‌ها با حروف A تا F نام‌گذاری شدند. پس از آن، نیپام و آمونیوم پرسولفات با درصدهای مشخص شده در جدول ۲ به محلول‌ها اضافه شدند و محلول‌های به دست آمده در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند تا فرآیند پلیمریزاسیون در آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

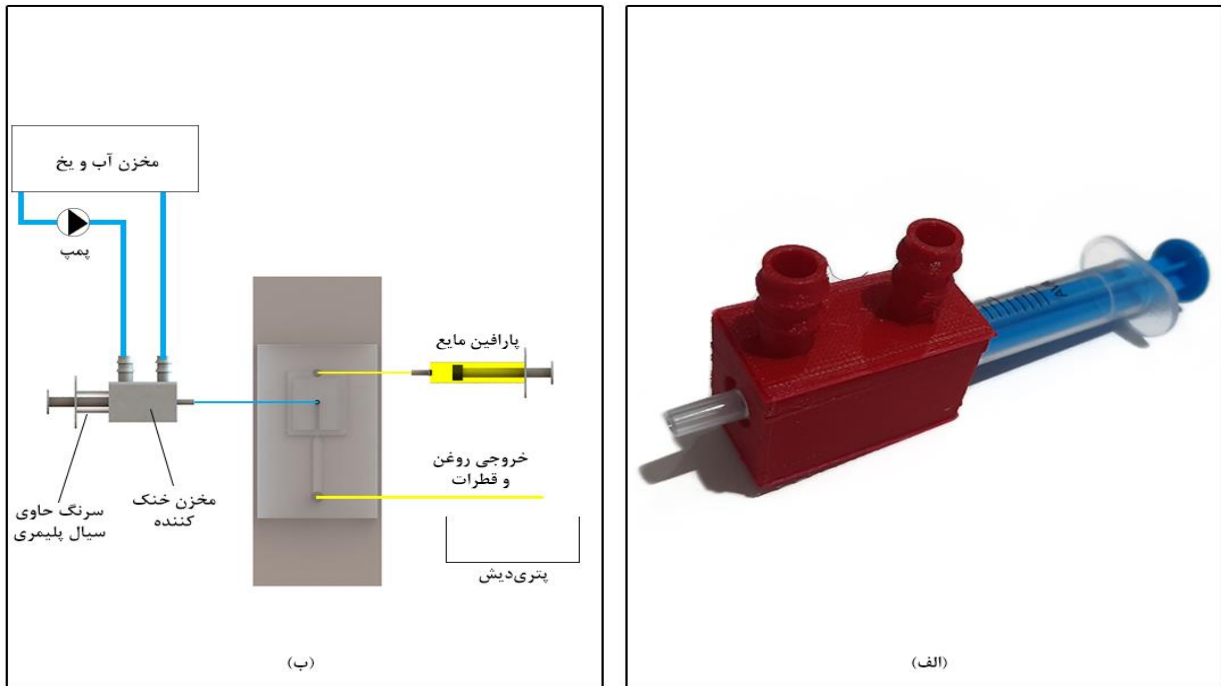
اکسیژن سبب فعال شدن سطوح و ایجاد پیوند بین دو سطح می‌شود<sup>۱</sup>. شکل ۴ مراحل کلی ساخت میکروکانال با استفاده از قالب ساخته شده را نشان می‌دهد. همچنین شکل ۵-الف نشان‌دهنده میکروکانال جریان متمرکز شونده ساخته شده پس از مرحله پلازما و شکل ۵-ب نشان‌دهنده تصویر بخشی از آن تحت میکروسکوپ نوری<sup>۲</sup> می‌باشد.

### ۲-۳- ساخت ترکیبات پلیمری

به منظور تولید میکروقطرات حساس به دما، در ابتدا محلول پلیمری مناسب ساخته شد. به منظور ساخت محلول پلیمری، از آب به عنوان حلال، نیپام به عنوان پلیمر اصلی، بی‌آی‌اس به عنوان

3 N,N-methylene-bis-acrylamide or BIS  
4 Ammonium persulfate  
5 N-isopropylacrylamide

1 به این فرآیند Plasma bonding نیز گفته می‌شود.  
2 میکروسکوپ مورد استفاده در این مطالعه از نوع میکروسکوپ پرسرعت دیجیتال و از برند تجاری Dolomite با شماره فنی 3200531 بوده است.



شکل ۶. الف: محفظه خنک‌کننده سرنگ حاوی سیال پلیمری؛ ب: شمای اتصالات سرنگ‌ها در سیستم

Fig. 6. a: Chamber of syringe cooling containing polymer fluid; b: Scheme of syringe connections in the system

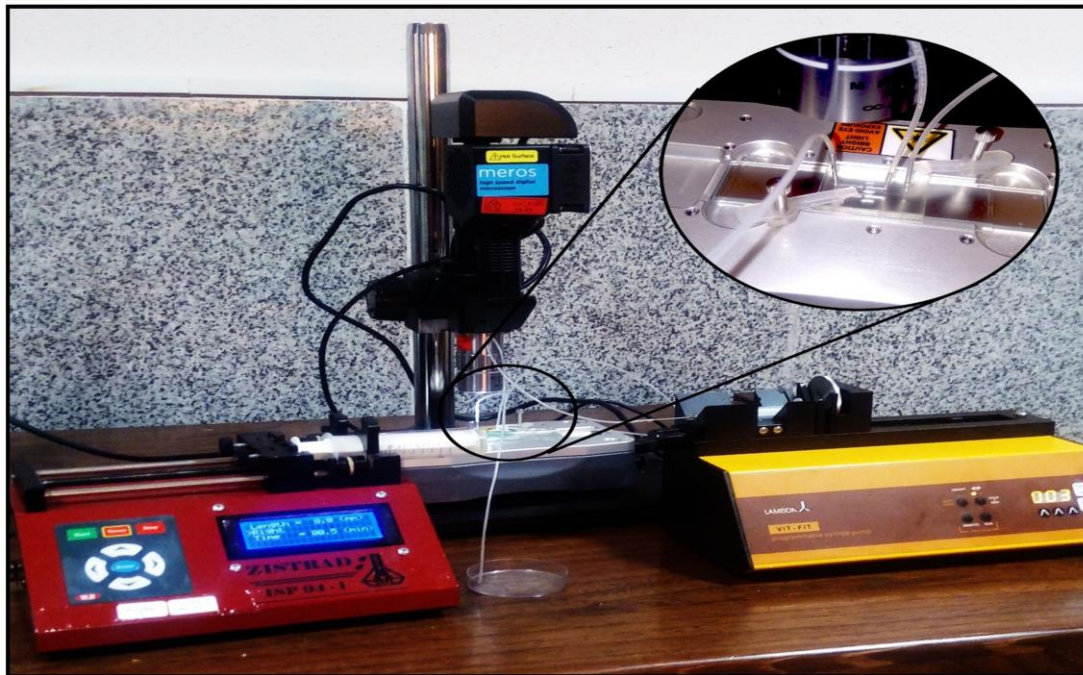
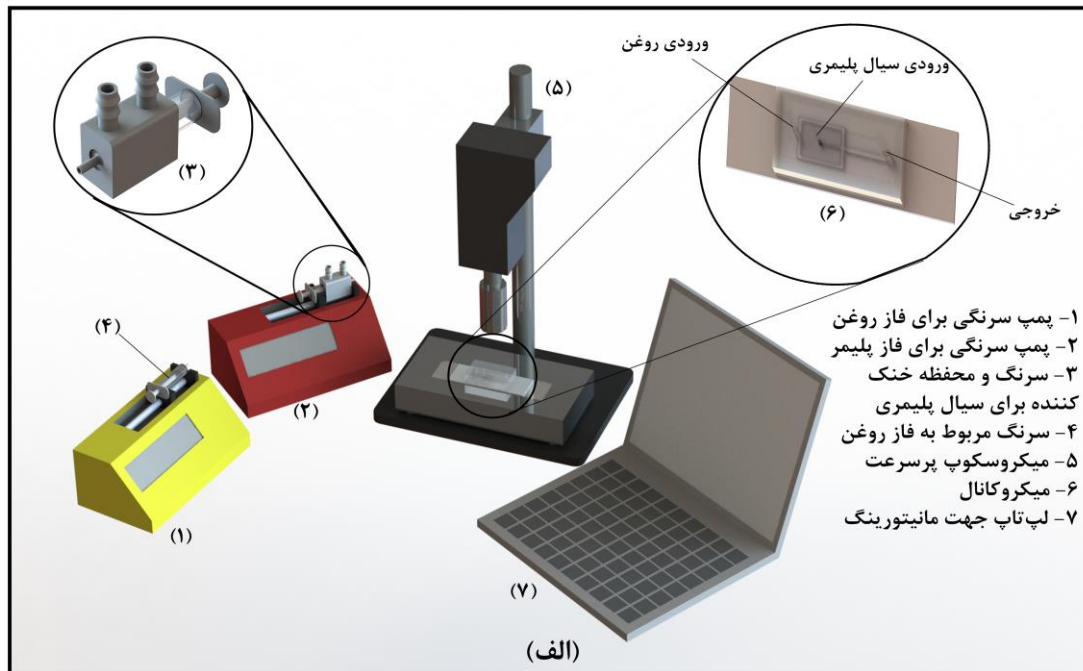
#### ۴-۲- تولید میکروقطرات

استفاده شد. با توجه به استفاده از آمونیوم پرسولفات در سیال پلیمری به عنوان آغازگر، یک محفظه پلاستیکی به روش چاپ سه‌بعدی تولید و سرنگ در مرکز آن قرار داده شد (شکل ۶-الف). این محفظه با احاطه سرنگ و عبور جریان آب سرد از آن به جهت جلوگیری از عمل‌نمودن آغازگر و آغاز فرآیند پلیمریزاسیون در زمان تولید میکروقطرات در نظر گرفته شده است. به عبارت دیگر با توجه به آن که آغازگر مورد استفاده در دمای محیط به سرعت عمل نموده و باعث شروع فرآیند پلیمریزاسیون می‌شود، سردنگه‌داشتن سرنگ می‌تواند مانع آغاز واکنش گردد. بدین ترتیب آب صفر درجه به وسیله یک پمپ سانترفیوژ کوچک و به شکل چرخشی از ظرفی حاوی آب و یخ به محفظه محاط‌کننده سرنگ پمپ شد تا در زمان فرآیند تولید قطره، دمای سیال پلیمری پایین بماند. شکل ۶-ب، شمای کلی اتصالات سرنگ‌ها در سیستم را نشان می‌دهد.

سپس با اعمال دبی‌های دو جریان توسط پمپ‌های سرنگی، فرآیند تولید قطره در میکروکانال صورت پذیرفت. قطرات تولیدشده در میکروکانال توسط یک شیلنگ میکرو از میکروکانال خارج و به یک ظرف پلاستیکی هدایت شدند. در این زمان با استفاده از میکروسکوپ

در این روش، سیال پلیمری ساخته‌شده به عنوان فاز تولید قطره به میکروکانال جریان متمرکزشونده تزریق شد به منظور تولید میکروقطرات لازم است تا از یک سیال امتزاج ناپذیر با سیال پلیمری در فاز پیوسته استفاده شود. در این مطالعه از ترکیب ۲۰ درصد حجمی اسپن ۸۰ در پارافین مایع به عنوان سیال فاز پیوسته استفاده شده است. در اینجا به منظور شکل‌گیری قطرات سیال پلیمری در سیال دوم، ضروریست میزان دبی سیال دوم نسبت به سیال پلیمری بیشتر باشد. بدین ترتیب با اعمال مومنتوم ناشی از اختلاف سرعت دو فاز به سیال پلیمری واردشده در سیال دوم و غلبه نیروی مومنتوم اعمالی بر کشش سطحی، پدیده گلوبه‌شدن در جریان سیال پلیمری به وجود می‌آید و بنابراین قطره‌ای از سیال پلیمری در سیال فاز پیوسته تشکیل شده و به سمت خروجی میکروکانال هدایت می‌شود. تداوم این فرآیند منجر به تولید مداوم قطرات پلیمری در فاز پیوسته می‌شود.

بدین ترتیب در این مطالعه ابتدا میکروکانال جریان متمرکزشونده تحت میکروسکوپ نوری دیجیتال قرار داده شد و به منظور اعمال جریان‌های سیالات فاز پیوسته و گسسته از دو پمپ سرنگی مجزا

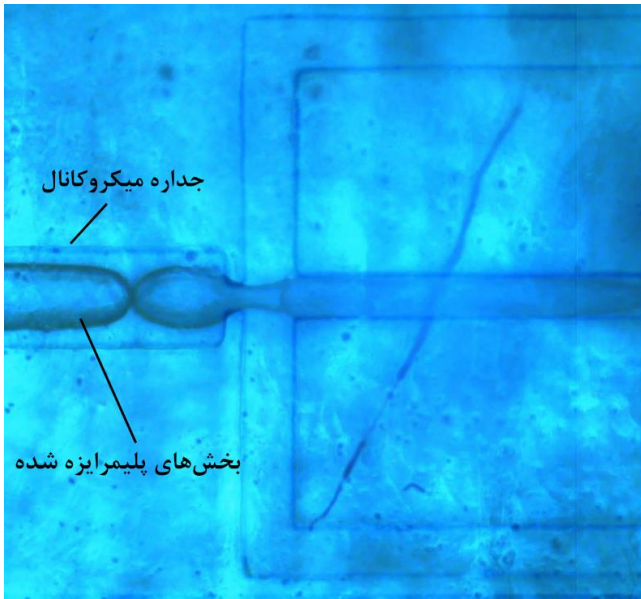


شکل ۷. الف: شمای تجهیزات مورد استفاده در فرآیند تولید میکروقطرات؛ ب: تصویر میکروسکوپ نوری دیجیتال و میکروکانال متصل به پمپ‌های سرنگی

Fig. 7. a: Scheme of equipment used in the production process of microparticles; b: Image of digital optical microscope and microchannel connected to syringe pumps

دیجیتال از فرآیند تولید قطره در میکروکانال تصویر برداری شد. در شکل ۷-الف، شمای تجهیزات مورد استفاده در فرآیند تولید میکروقطرات و در شکل ۷-ب، تصویر ستاپ شامل نحوه قرارگیری میکروکانال تحت میکروسکوپ دیجیتال و اتصال شیلنگ‌های میکرو

به آن مشخص شده است. پس از مرحله تولید قطرات، قطرات جمع‌آوری شده در درون یک ظرف پلاستیکی به مدت ۴ ساعت در دمای حدود ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و بدین ترتیب فرآیند پلیمریزاسیون به شکل کامل



شکل ۹. پلیمریزه شدن سیال فاز قطره در میکروکانال و اختلال در فرآیند تولید قطره

**Fig. 9. Polymerization of the droplets phase fluid in the microchannel and disruption of the droplet production process**

و مقدار آن برابر ۲۵۰ میکرومتر و با میزان ۵ میکرومتر تلرانس در نواحی مختلف کانال می‌باشد. بدین ترتیب با حصول اطمینان از کیفیت ساخت میکروکانال با فرآیند فوتولیتوگرافی، تولید میکروقطرات مورد ارزیابی قرار گرفت.

محلول‌های پلیمری ساخته شده در بخش ۲-۳ پس از گذشت مدت زمان ۲۴ ساعت از زمان ساخت مورد بررسی قرار گرفتند. مشاهده شد که محلول‌های D و F کاملاً خشک و ترک خورده شده و حالت سیالیت خود را به شکلی از دست داده‌اند که حرکت دادن آن‌ها موجب خردشدنشان می‌شود. همچنین در محلول‌های A و B چندان تغییر قابل ملاحظه‌ای نسبت به حالت اولیه مشاهده نشد. مشاهدات نشان داد که در مدت زمان ۲۴ ساعت، تنها به مقدار کمی از سیالیت محلول C کاسته شده و لزجت محلول افزایش یافته است. اما با تکان دادن ظرف C مشخص شد که پلیمر بدست آمده پایداری چندانی نداشته و ساختار آن به شکلی است که به سرعت دچار فروپاشی می‌شود. مشاهدات نشان داد که محلول E دارای مناسب‌ترین حالت فیزیکی در میان محلول‌های ساخته شده می‌باشد. این محلول در واقع به شکل ژله‌ای و شبه جامد درآمده و در اثر حرکت دادن و جابجایی دچار فروپاشی نشد. بنابراین محلول E به جهت استفاده در میکروکانال

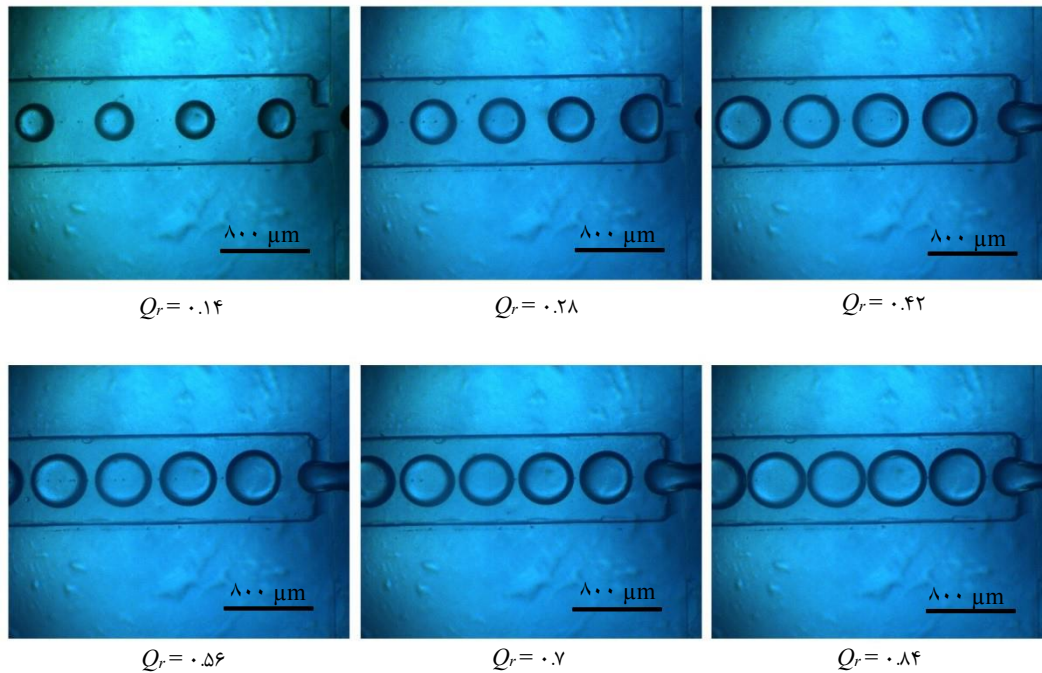


شکل ۸. تصویر فوتوپلاتر چاپ شده به منظور بررسی قطر میکروقطرات پلیمری و بررسی حساسیت قطرات به دما  
**Fig.. 8. Image of printed photo plotter to check the diameter of polymer microparticles and to evaluate the temperature sensitivity of the droplets**

صورت پذیرفت. در این مرحله میکروقطرات از حالت سیالیت خارج و به حالت شبه جامد و ژله‌ای تبدیل شدند. به منظور بررسی ویژگی حساسیت به دمای قطرات، چند عدد از قطرات پلیمریزه شده جهت بررسی انتخاب و از ظرف جدا شدند. سپس یک فوتوپلاتر مطابق شکل ۸ چاپ و بر روی صفحه دستگاه ترموالکترونیک قرار داده شد. یک شیشه نازک به ضخامت ۰,۳ میلی‌متر بر روی فوتوپلاتر قرار داده شد و قطرات جدا شده بر روی شیشه به گونه‌ای قرار داده شدند که بین دو نوار سیاه رنگ واقع شوند. سپس چند قطره آب دو بار تقطیر بر روی قطرات ریخته شد تا قطره کاملاً توسط آب احاطه شود. دمای ترموالکترونیک با نرخ ۰,۳۳ درجه در دقیقه از ۴ تا ۳۵ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت و در پایان هر مرحله، تصویر قطرات توسط میکروسکوپ دیجیتال ثبت شد. این مرحله برای روند کاهش دما از ۳۵ تا ۴ درجه سانتی‌گراد نیز تکرار و تصاویر قطرات به منظور بررسی ابعادی ثبت شدند.

### ۳- نتایج و بحث

بررسی ابعادی میکروکانال ساخته شده، از طریق بررسی قالب آن صورت پذیرفت. بدین ترتیب، در ابتدا عمق قالب میکروکانال توسط یک میکرومتر مکانیکی اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری انجام شده نشان داد عمق کانال در قسمت‌های مختلف دارای یکنواختی مناسبی بوده



شکل ۱۰. تصاویر ثبت شده از میکروقطرات به وسیله میکروسکوپ نوری در نسبت دبی های مختلف  
**Fig. 10. Images of microdroplets recorded by optical microscope at different flow rates**

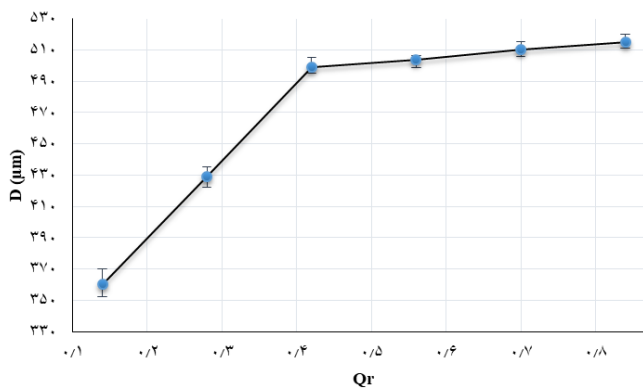
تولید قطرات حاصل شد. نتایج این آزمایش نشان داد که در صورت سرد نگه داشتن محفظه سرنگ، فرآیند تولید قطرات به مدت بسیار طولانی و بدون مشکل می تواند ادامه پیدا کند.

با توجه به اینکه یکی از اهداف این مطالعه تولید میکروقطرات پلیمری به صورت کاملاً یکنواخت می باشد، ضروریست تا از اختلاط و برخورد میکروقطرات تولید شده با یکدیگر در خروجی کانال جلوگیری به عمل آید. به عبارت دیگر، تا زمانی که میکروقطرات پلیمریزه نشوند، می توانند در اثر برخورد با یکدیگر منجر به تولید قطرات بزرگ تر و در

و ساخت میکروقطرات مناسب تشخیص داده و با عنوان نیپام ۱۰٪ نام گذاری شد.

به منظور تولید میکروقطرات، محلول نیپام ۱۰٪ مجدداً ساخته و در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد تا از پلیمریزه شدن آن جلوگیری شود. این محلول به عنوان فاز قطره در میکروکانال مورد استفاده قرار گرفت. با برقراری جریان های فاز سیال پلیمری و فاز روغن به میکروکانال، میکروقطرات سیال پلیمری در مجرای خروجی میکروکانال تولید و به ظرف پلاستیکی هدایت شدند. آزمایشات مختلف با نسبت دبی های مختلف و همچنین در حضور و عدم حضور سیال خنک کننده انجام شد تا ابعاد قطرات تولیدی و رفتار سیال مورد بررسی قرار گیرند.

نتایج نشان داد که در صورت عدم استفاده از محفظه خنک کننده سرنگ، آغازگر در همان ابتدا عمل نموده و سیال پلیمری به سرعت در برخی نواحی پلیمریزه می شود و در نتیجه ورود بخش های پلیمریزه شده و شبه جامد به میکروکانال سبب مسدودی کانال و اختلال در جریان فاز قطره می شود (شکل ۹). در این صورت فرآیند تولید قطره با مشکل مواجه شده و در بهترین حالت نیز امکان تولید قطرات هم اندازه وجود ندارد. بنابراین در آزمایشی دیگر، با اعمال جریان خنک کننده به سرنگ حاوی سیال پلیمری، نتایج متفاوتی در



شکل ۱۱. نمودار قطر قطرات تولیدی بر حسب نسبت دبی های دو فاز  
**Fig. 11. The diameter of the produced droplets in terms of the ratio of two-phase flows**

جدول ۳. ارزیابی عدم قطعیت تجهیزات در تولید میکروقطرات

Table 3. Evaluation of equipment uncertainty in the production of microparticles

ردیف	عوامل تاثیرگذار	بازه عملکرد دستگاه	حداکثر میزان خطای دستگاه	عدم قطعیت دستگاه
۱	پمپ سرنگی فاز پیوسته	۱۰۰ میلی متر بر دقیقه	$\pm 0.1$ میلی متر بر دقیقه	۰.۱ %
۲	پمپ سرنگی فاز گسسته	۸۰ میلی متر بر دقیقه	$\pm 0.08$ میلی متر بر دقیقه	۰.۱ %
۳	ترازو	۵۱۰ گرم	۰.۰۰۲ گرم	۰.۰۰۰۳۹ %
۴	دستگاه گرم کننده صفحه	۱۸۰ درجه سانتی گراد	$\pm 0.5$ درجه سانتی گراد	۰.۲۷ %
۵	دستگاه لایه نشانی دورانی	۴۰۰۰ دور بر دقیقه	$\pm 10$ دور بر دقیقه	۰.۲۵ %

جدول ۴. مقادیر قطر قطرات تولیدی بر حسب نسبت دبی دو فاز

Table 4. Diameter values of produced droplets in terms of two-phase flow ratio

ردیف	$Q_r$	قطر قطرات در مجرای خروجی در آزمایش منتخب (µm)	عدم قطعیت کل
۱	۰/۱۴	۳۶۰	۴/۸ %
۲	۰/۲۸	۴۲۹	۳/۰۳ %
۳	۰/۴۲	۴۹۹	۲ %
۴	۰/۵۶	۵۰۳/۵	۱/۵ %
۵	۰/۷	۵۱۰/۵	۱/۹ %
۶	۰/۸۴	۵۱۵	۱/۷ %

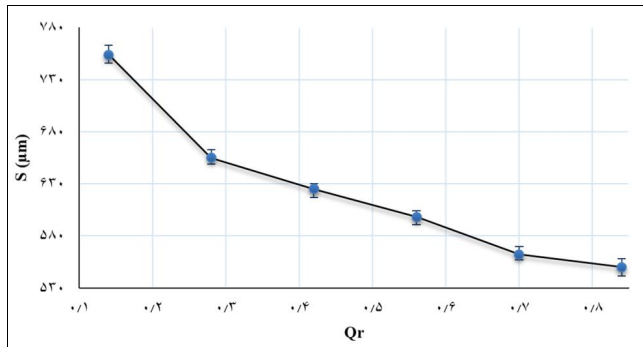
نتیجه عدم حصول نتیجه مناسب در تولید قطرات هم اندازه شوند. استفاده از اسپین ۸۰ در فاز روغن به عنوان سورفکتانت نشان داد که می تواند منجر به پایداری بیشتر قطرات در برخورد با یکدیگر شود. به عبارت دیگر نتایج مطالعات مختلف نشان داد که در صورت عدم استفاده از اسپین ۸۰ در فاز روغن، در اثر برخورد احتمالی قطرات با یکدیگر، قطرات بزرگتری تشکیل شده و قطرات از حالت یکنواختی خارج می شوند.

شکل ۱۰ تصاویر میکروسکوپی از میکروقطرات در حال تولید در میکروکانال را در حالتی نشان می دهد که برای سردنگه داشتن سرنگ حاوی سیال پلیمری از محفظه خنک کننده استفاده شده است. در این مطالعه میزان دبی سیال فاز پیوسته در مقدار ۰/۱ میلی لیتر در دقیقه تنظیم شد. همچنین میزان دبی فاز سیال پلیمری به دبی فاز روغن که با نماد  $Q_r$  نشان داده شده است از ۰/۱۴ تا ۰/۸۴ تغییر داده شد و در هر مرحله از قطرات تولیدی در مجرای خروجی کانال تصویربرداری شد. تصاویر بدست آمده ذخیره و با استفاده از نرم افزار پردازش تصویر میکروسکوپ نوری پرسرعت مورد بررسی قرار گرفتند. بدین ترتیب با مرجع قراردادن اندازه عرض کانال در مجرای خروجی، قطر قطرات تولیدی و همچنین فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در مجرای خروجی کانال بدست آمد.

نتایج بدست آمده از قطر قطرات تولیدی در مجرای خروجی در شکل ۱۱ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که با افزایش نسبت دبی دو فاز، قطر قطرات تولید شده افزایش می یابد. دلیل این افزایش قطر می تواند کاهش میزان غلبه مومنتوم اعمالی به سیال پلیمری بر نیروی کشش سطحی به دلیل کاهش اختلاف سرعت دو فاز در نظر گرفته شود. همچنین نتایج نشان می دهد که این افزایش قطر در

نسبت دبی های بالاتر از حدود ۰/۴۲ محدود شده و روند صعودی آن به سرعت کاهش می یابد. دلیل محدود شدن شیب افزایش قطر در این قسمت می تواند نزدیک شدن دبی فاز قطره به دبی فاز پیوسته تلقی شود. هر چند وجود خاصیت شبه پلیمری نیز توجیه رفتار سیال در این ناحیه را مشکل می سازد.

نتایج مشاهدات در تست های مختلف نشان داد که کنترل قطر قطرات در این روش با دقت مناسبی قابل انجام است. به عبارت دیگر با وجود امکان بروز خطا در اندازه گیری پارامترهای مختلف، نتایج این مطالعه تکرارپذیر بوده و اعمال نسبت دبی های یکسان در آزمایشات مختلف منجر به تولید میکروقطرات با قطر تقریباً یکسان شده و حداکثر میزان عدم قطعیت کل در این آزمایش ها حداکثر به میزان ۴/۸ % بوده است. خطاهای کلی اندازه گیری و عوامل مخرب اثرگذار در این مطالعه شامل خطای انسانی، اندازه گیری جرم و حجم در ساخت سیال پلیمری، ارتعاشات پمپ های سرنگی، ورود سیال پلیمری شده به میکروکانال و خطای ابعادی در فوتولیتوگرافی و ساخت میکروکانال می باشد. به منظور گزارش عدم قطعیت در فرایند



شکل ۱۲. نمودار فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در مجرای خروجی میکروکانال

Fig. 12. The distance from the center to the center of two consecutive drops in the microchannel outlet

به شیلنگ‌های میکرو یا درون کانال نیز از دیگر مواردیست که می‌تواند خطای قابل توجهی در به‌دست‌آوردن سایز قطرات ایجاد کند. چرا که هرگونه تغییر دبی فازهای سیال در میکروکانال، بر سایز قطرات اثرگذار است. بدین ترتیب ورودی سیال پلیمرایزه‌شده به سیستم، سبب مسدودی موضعی شیلنگ‌های میکرو یا کانال‌ها شده و می‌تواند باعث ایجاد نوسان در دبی و تولید قطرات غیریکنواخت شود. به منظور جلوگیری از این پدیده ضروریست که در تمامی مراحل آزمایش، سیال پلیمری سرد نگه داشته شود تا از پلیمرایزه‌شدن آن به هر شکل جلوگیری شود. همچنین طول زیاد شیلنگ‌های میکرو که در حد فاصل سرنگ تا میکروکانال قرار گرفته‌اند نیز از جمله موارد دیگر است که می‌تواند سبب گرم‌شدن سیال در طول مسیر و تغییر ویسکوزیته آن شود. بنابراین استفاده از شیلنگ‌های کوتاه در این قسمت نیز تا حد امکان به کاهش خطا کمک می‌کند.

یکی دیگر از عوامل اثرگذار بر عدم یکنواختی قطرات تولیدی،

تولید میکروقطره‌های پلیمری، تجهیزات مختلف تاثیرگذار بر ابعاد نهایی قطرات تولیدی در جدول ۳ ذکر شده‌اند. بازه عملکرد هر تجهیز و میزان خطا در هر قسمت مطابق دیتاشیت و کاتالوگ تجهیزات ذکر شده و مقدار عدم قطعیت دستگاه نیز گزارش شده است.

بروز خطا در ساخت سیال پلیمری می‌تواند منجر به ساخت سیالاتی با خواص متفاوت شود. تفاوت در خواص سیالات مورد استفاده در آزمایش‌های مختلف، سبب بروز انحراف در مقادیر اندازه‌گیری شده می‌شود. بدین منظور سیال پلیمری نیپام ۱۰ درصد در چندین نوبت ساخته و آزمایشات مختلف انجام شد. فرآیند تولید قطرات با استفاده از نمونه‌های ساخته‌شده صورت پذیرفت و نتایج هر تست به شکل مجزا ثبت شد. در جدول ۴ مقادیر قطر قطرات در نسبت دبی‌های مختلف و همچنین عدم قطعیت کل در هر دبی نشان داده شده است. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در خصوص درصد‌های مورد استفاده از مواد مختلف در ساخت سیال پلیمری، حساسیت این بخش قابل تشخیص است. مطابق مشاهدات چنانچه درصد مواد در مقادیر مناسب استفاده نشوند، سیال پلیمری تشکیل نشده و یا به شکل سخت و ترد تشکیل می‌شود که مطلوب بحث این مطالعه نمی‌باشد. به منظور کاهش این خطا می‌توان در هنگام ساخت محلول پلیمری، از مقادیر جرمی بیشتری استفاده نمود. چرا که با توجه به کم‌بودن درصد موادی از جمله بی‌آی‌اس، خطای اندازه‌گیری جرم می‌تواند منجر به اثر نامطلوبی در اندازه‌گیری جرم آن شود که استفاده از مقادیر جرمی بیشتر برای تمامی مواد به ازای درصد‌های ثابت ذکر شده، می‌تواند این خطا را به شکل قابل توجهی کاهش دهد.

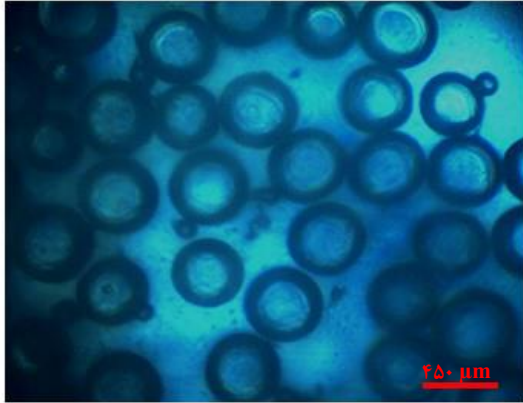
همچنین ارتعاشات پمپ‌های سرنگی و ورود سیال پلیمرایزه‌شده

جدول ۵. مقادیر فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی به ازای نسبت دبی‌های مختلف

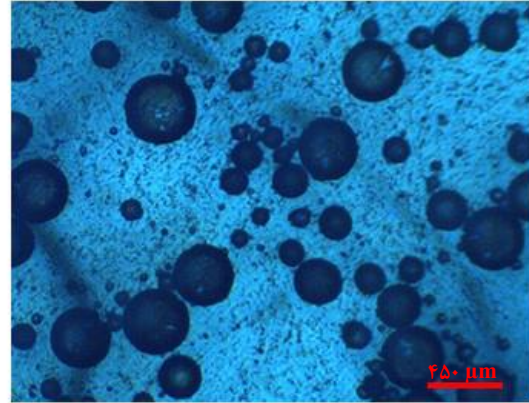
Table 5. Center-to-center distance values of two consecutive drops for different flow rates

ردیف	$Q_r$	فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در آزمایش منتخب ( $\mu\text{m}$ )	عدم قطعیت کل
۱	۰/۱۴	۷۵۲/۱۸	۲/۲۳
۲	۰/۲۸	۶۵۵	۲/۱۳
۳	۰/۴۲	۶۲۵	۲/۰۸
۴	۰/۵۶	۵۹۸	۲/۱۷
۵	۰/۷	۵۶۲	۲/۳۱
۶	۰/۸۴	۵۵۰	۳





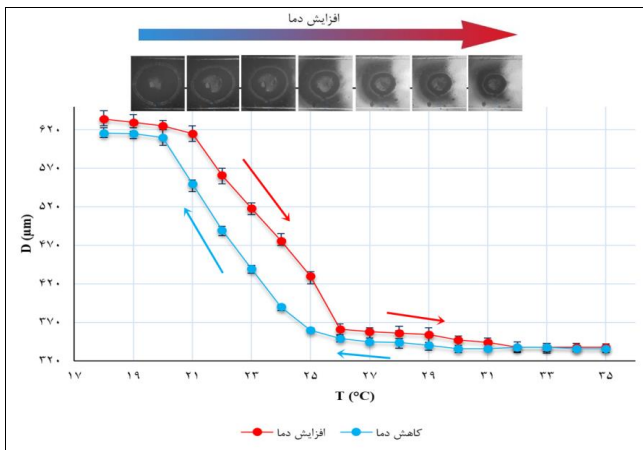
قبل از پلیمریزاسیون



بعد از پلیمریزاسیون

شکل ۱۳. تصاویر میکروسکوپ نوری از میکروقطرات تولیدشده قبل و بعد از پلیمریزاسیون

Fig. 13. Optical microscope images of microparticles produced before and after polymerization



شکل ۱۴. نمودار قطر قطره بر حسب دمای اعمالی

Fig. 14. Drop diameter diagram in terms of applied temperature

ابتدا قطرات در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد پلیمریزه شدند (شکل ۱۳). سپس چند قطره انتخابی بر روی دستگاه ترموالکتریک قرار گرفته و مراحل ثبت تصاویر قطره‌ها در دماهای مختلف مطابق موارد مطرح در قسمت ۲-۴ صورت پذیرفت. تصاویر ثبت شده از میکروقطرات با استفاده از نرم‌افزار میکروسکوپ دولومیت مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب با مرجع قراردادن فاصله بین دو نوار مشکی رنگ از فوتوپلاتر، قطر میکروقطرات در دماهای مختلف با استفاده از پردازش تصویر، اندازه‌گیری و ثبت شد. نتایج این مرحله نشان داد که با وجود آن که قطرات درون آب مقطر مستغرق می‌باشند، افزایش دما، کاهش

برخورد و ادغام قطرات تولیدشده در مجرای خروجی کانال می‌باشند. مشاهده الگوی حرکتی قطرات در تصاویر میکروسکوپی نشان داد که افزایش نسبت دبی دو فاز سبب کاهش فاصله دو قطره متوالی می‌شود. با توجه به آن که کاهش این فاصله می‌تواند احتمال برخورد و ترکیب دو یا چند قطره قبل از فرآیند پلیمریزاسیون را افزایش دهد، بهتر است تا حد امکان از نزدیک شدن بیش از حد میکروقطرات به یکدیگر جلوگیری نمود. هر چند استفاده از سورفکتانت به عدم ترکیب قطرات با یکدیگر کمک بسیاری نموده است، اما افزایش فاصله دو قطره نیز می‌تواند اطمینان بیشتری در این فرآیند حاصل کند. بنابراین با توجه به آن که افزایش میزان نسبت دبی در مقادیر بیشتر از ۰/۴۲ اثر قابل توجهی بر سایز میکروقطرات نداشته و اما منجر به کاهش فاصله دو قطره متوالی شده است، می‌توان گفت که نسبت دبی‌های بیشتر از ۰/۴۲ در این فرآیند چندان مفید نبوده و لذا بهتر است میکروقطرات در نسبت دبی‌های کمتر از ۰/۴۲ تولید شوند. نتایج بررسی تغییر فاصله مرکز تا مرکز دو قطره متوالی در ۱۰ تست جداگانه برای هر دبی با استفاده از پردازش تصویر بدست آمده و ثبت شد. شکل ۱۲ نتیجه تست منتخب به همراه درصد انحراف از سایر تست‌ها را نشان می‌دهد. مطابق این نتایج، حداکثر میزان دامنه انحراف نسبت به مقدار متوسط فواصل ۳٪ اندازه‌گیری شده است. مقادیر داده‌های استخراج شده از این تست و همچنین عدم قطعیت مربوط به آن در جدول ۵ نشان داده شده است. همچنین به منظور بررسی ویژگی حساسیت میکروقطرات به دما،

جدول ۶. مقادیر قطر قطرات بر حسب دما در سیر صعودی و نزولی دما

Table 6. Drop diameter values in terms of temperature in the ascending and descending course of temperature

ردیف	دما (درجه سانتی‌گراد)	قطر قطره در سیر صعودی دما در آزمایش منتخب (μm)	قطر قطره در سیر نزولی دما در آزمایش منتخب (μm)
۱	۱۸	۶۳۴	۶۱۶
۲	۱۹	۶۳۰	۶۱۵
۳	۲۰	۶۲۵	۶۱۰
۴	۲۱	۶۱۵	۵۵۰
۵	۲۲	۵۶۱	۴۹۰
۶	۲۳	۵۱۸	۴۴۰
۷	۲۴	۴۷۶	۳۹۰
۸	۲۵	۴۳۰	۳۶۰
۹	۲۶	۳۶۱	۳۴۹
۱۰	۲۷	۳۵۸	۳۴۵
۱۱	۲۸	۳۵۶	۳۴۴
۱۲	۲۹	۳۵۴	۳۴۰
۱۳	۳۰	۳۴۷	۳۳۶
۱۴	۳۱	۳۴۴	۳۳۶
۱۵	۳۲	۳۳۸	۳۳۸
۱۶	۳۳	۳۳۸	۳۳۸
۱۷	۳۴	۳۳۸	۳۳۶
۱۸	۳۵	۳۳۸	۳۳۶

یکی از عوامل ایجاد خطا در ثبت تغییر قطر قطرات با دما، اختلاف دمای صفحه ترموالکتریک با دمای واقعی میکروقطرات می‌باشد. با توجه به آن که سنسور دما به صفحه ترموالکتریک متصل است، دمای ترموالکتریک را اندازه‌گیری نموده و دمای قطره‌ها ممکن است به میزان اندکی متفاوت با دمای ثبت شده باشد. هر چند شیشه استفاده‌شده در زیر میکروقطرات ضخامت بسیار کمی داشته و تا حد امکان تلاش شده است که با بسته نگه‌داشتن محفظه ترموالکتریک، دمای میکروقطرات بیشترین تاثیر را از ترموالکتریک بپذیرد. کوچک‌بودن قطر قطرات و مستغرق‌بودن آن‌ها در حجم بسیار اندک آب (هر کدام از ذرات پلیمری توسط یک قطره آب احاطه شده‌اند) نیز سبب توزیع یکنواخت دما در قطره و تسریع تغییر دما در آن می‌شود. همچنین

قطر قطرات را در پی داشته و همچنین کاهش دما منجر به جذب مجدد آب درون میکروقطرات می‌باشد. در این مرحله مشاهده شد که افزایش دمای قطرات از ۴ تا ۱۹ درجه سانتی‌گراد اثر چندانی در تغییر قطر قطرات نداشته و ابعاد قطره در این بازه تقریباً ثابت باقی می‌ماند. اما با عبور دما از حدود ۲۰ درجه سانتی‌گراد، تغییر قطر قطرات با شدت قابل توجهی صورت می‌پذیرد.

مطابق نتایج نشان‌داده‌شده در شکل ۱۴، روند کاهش قطر قطرات با افزایش دما تا رسیدن به دمای ۲۶ درجه ادامه یافته و قطر قطرات در این بازه از حدود ۶۰۰ میکرون به ۳۵۰ میکرون کاهش می‌یابد. همچنین نتایج نشان داد که کاهش مجدد دما منجر به جذب مجدد آب درون بافت پلیمری قطره و افزایش مجدد قطر قطرات می‌شود.

نیز به دلیل عدم قابلیت اعمال کنترل دقیق بر دارورسانی به بستر زخم در بسیاری از موارد موثر واقع نشده و منجر به طولانی شدن زمان درمان و در نتیجه عفونت و سیاه شدن بافت آسیب دیده می شود.

بنابراین در این مطالعه به تولید میکروقطرات پلیمری حساس به دما پرداخته شد تا به عنوان یک راهبرد جدید در تولید پوشش های پوستی هوشمند مورد بررسی قرار گیرند. بدین منظور ابتدا یک میکروکانال جریان متمرکزشونده به روش فوتولیتوگرافی ساخته شد. سپس از ترکیب نیپام، بی آی اس و آمونیوم پرسولفات در آب سه بار تقطیر به عنوان سیال فاز قطره و همچنین از ترکیب پارافین مایع و اسپن ۸۰ به عنوان فاز پیوسته استفاده شد. میکروقطرات نیپام با استفاده از میکروکانال و در شرایط کنترل شده دما، تولید و در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد نگهداری و پلیمرایزه شدند. نتایج نشان داد که با تنظیم نسبت دبی فازهای مورد استفاده در میکروکانال، امکان کنترل دقیق بر قطر قطرات تولیدی وجود خواهد داشت.

پس از فرآیند پلیمرایزاسیون، میکروقطرات نیپام سیالیت خود را از دست داده و به حالت شبه جامد درآمدند. سپس میکروقطرات در بستری مناسب قرار گرفتند تا اثر تغییر دما بر قطر آن ها مطالعه شود. بدین ترتیب نتایج بدست آمده نشان داد که در صورتی که میکروقطرات در دمای پایین در مجاورت آب قرار گیرند، قطر آن ها افزایش یافته و به عبارتی، آب در شبکه پلیمری آن ها جذب می شود (آب دوست می شوند) و همچنین افزایش دما منجر به کاهش قطر و نشر آب از شبکه پلیمری قطرات می گردد. این فرآیند نشان داد که تغییر دما در محدوده ۲۰ تا ۲۶ درجه سانتی گراد منجر به تغییر قطر میکروقطرات در محدوده ۶۰۰ تا ۳۵۰ میکرونی می گردد. بنابراین تغییر قطر قابل توجه میکروقطرات با دما، آن ها را به عنوان کاندیدهای مناسب به عنوان حامل های دارویی حساس به دما مطرح می کند. به عبارت دیگر قطرات تولیدی در این روش می توانند به عنوان حامل های دارویی در زخم پوش های پلیمری استفاده شده و امکان نشر کنترل پذیر دارو با دما را در بستر زخم فراهم آورند.

سهولت دسترسی به مواد مورد استفاده در این مطالعه، روش تولید به کاررفته و همچنین روش به کاررفته در پلیمریزاسیون قطرات تولیدشده در این مطالعه، امکان تولید انبوه میکروقطرات به شکلی نه چندان پیچیده را میسر می سازد و لذا در صورت انجام مطالعات آینده در سایر جوانب از جمله بررسی زیست سازگاری، بررسی پوشش های

در این مطالعه به منظور کاهش هرچه بیشتر خطای مذکور، تصاویر میکروقطرات سه دقیقه پس از هر بار تغییر دمای ترموالکتریک ثبت شدند تا فرصت کافی برای تغییر دمای قطره وجود داشته باشد و بدین ترتیب میزان خطا به حداقل مقدار ممکن برسد. مقادیر ثبت شده قطر قطرات در سیر صعودی و نزولی دما در جدول ۶ نشان داده شده است. بدین ترتیب این مکانیزم با نشان دادن رفتاری مناسب در جذب و نشر کنترل پذیر آب در بافت پلیمری قطرات، می تواند آن را به عنوان یک فرآیند مناسب در جذب و نشر دارو مطرح کند. به عبارت دیگر، با تولید قطرات هم اندازه و یکنواخت و قراردادن آن ها در محلول آب و دارو در دمای پایین، امکان جذب دارو در شبکه پلیمری آن ها فراهم شده و قطرات به حامل های دارویی تبدیل می شوند. با توجه به خاصیت میکروقطرات ساخته شده در جذب و نشر کنترل پذیر با تغییر دما، امکان استفاده از آن ها در قالب یک زخم پوش پلیمری میسر می گردد. بدین ترتیب در صورت گردآوری میکروقطرات در یک پوشش منعطف متخلخل و صفحه ای، می توان زخم پوشی حامل دارو ایجاد نمود. اعمال حرارت به این زخم پوش می تواند سبب نشر داروی محبوس در آن شود. بنابراین می توان با در نظر گرفتن یک سیستم تحریک حرارتی مناسب، یک مجموعه کنترل پذیر ساخت که متناسب با دمای اعمالی به آن، داروی محبوس در خود را روی زخم یا هدف مورد نظر آزاد کند. با توجه به مشخص بودن ابعاد قطرات و با دانستن رفتار قطرات نسبت به دما (مطابق شکل ۱۴)، می توان مجموع داروی آزاد شده از تمامی قطرات را محاسبه نمود. این رفتار می تواند در تنظیم میزان آزادسازی دارو متناسب با وضعیت زخم کمک نموده و در سیستم های هوشمند پزشکی مورد استفاده قرار گیرد.

#### ۴- نتیجه گیری

زخم های دیابتی، زخم های سوختگی و جراحات عمیق پوستی از جمله مواردی هستند که ممکن است در آن ها آسیب وارده به مویرگ های منتهی به ناحیه زخم منجر به جلوگیری از رسیدن خون و فاکتورهای رشد به بستر زخم شود. بنابراین در چنین مواردی ضرورت مداخله در فرآیند درمان احساس می شود. در این موارد استفاده از داروهای خوراکی به دلیل آسیب دیدگی عروق ناحیه زخم چندان موثر واقع نشده و بالا بردن دُز دارو در این روش نیز می تواند منجر به مسمویت سایر بافت های بدن شود. همچنین استفاده از انواع پمادها

- applications, *asian journal of pharmaceutical sciences*, 10(2) (2015) 99-107.
- [3] F. Zhang, W. Wu, X. Zhang, X. Meng, G. Tong, Y. Deng, Temperature-sensitive poly-NIPAm modified cellulose nanofibril cryogel microspheres for controlled drug release, *Cellulose*, 23(1) (2016) 415-425.
- [4] R.R. Kokardekar, V.K. Shah, H.R. Mody, PNIPAM Poly (N-isopropylacrylamide): A thermoresponsive "smart" polymer in novel drug delivery systems, *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*, 7(2) (2012).
- [5] F. Natalia, G. Stoychev, N. Pureskiy, I. Leonid, V. Dmitry, Porous thermo-responsive pNIPAM microgels, *European Polymer Journal*, 68 (2015) 650-656.
- [6] A. Burmistrova, M. Richter, C. Uzum, R.v. Klitzing, Effect of cross-linker density of P (NIPAM-co-AAc) microgels at solid surfaces on the swelling/shrinking behaviour and the Young's modulus, *Colloid and Polymer Science*, 289(5-6) (2011) 613-624.
- [7] K. Jain, R. Vedarajan, M. Watanabe, M. Ishikiriyama, N. Matsumi, Tunable LCST behavior of poly (N-isopropylacrylamide/ionic liquid) copolymers, *Polymer Chemistry*, 6(38) (2015) 6819-6825.
- [8] A. Burmistrova, M. Richter, M. Eisele, C. Üzüüm, R. Von Klitzing, The effect of co-monomer content on the swelling/shrinking and mechanical behaviour of individually adsorbed PNIPAM microgel particles, *Polymers*, 3(4) (2011) 1575-1590.
- [9] E. Roux, R. Stomp, S. Giasson, M. PÉzolet, P. Moreau, J.C. Leroux, Steric stabilization of liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer, *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(8) (2002) 1795-1802.
- [10] H. Hathaway, D.R. Alves, J. Bean, P.P. Esteban, K. Ouadi, J.M. Sutton, A.T.A. Jenkins, Poly (N-isopropylacrylamide-co-allylamine) (PNIPAM-co-ALA) nanospheres for the

متخلخل به منظور احاطه میکروقطرات حساس به دما در قالب یک مجموعه، ساخت میکروهیترهای انعطاف‌پذیر و محرک‌های اعمال دما به منظور گرم‌نمودن میکروقطرات جهت آزادسازی دارو و همچنین بررسی اثر استفاده از میکروقطرات حامل دارو بر زخم‌های مزمن پوستی و مقایسه آن با سایر روش‌های درمانی می‌تواند دست‌یابی به یک چسب زخم کنترل‌پذیر حامل دارو به منظور درمان زخم‌های مزمن پوستی و تجاری‌سازی آن را میسر سازد.

## تشکر و قدردانی

مطالعه صورت‌یافته در راستای یکی از به روزترین و دشوارترین موضوعات مطرح در حوزه مهندسی مکانیک سیالات می‌باشد. بدین ترتیب لازم است مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی عزیزانی که ما را در این مسیر همراهی نمودند به خصوص جناب آقای دکتر محسن اکبری، عضو هیات علمی دانشگاه ویکتوریا کانادا، جناب آقای دکتر علی تمایل، عضو هیات علمی دانشگاه نیراسکا و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه صنعتی شاهرود اعلام نماییم.

## فهرست علائم

### علائم انگلیسی

Q دبی حجمی (میلی لیتر در دقیقه)

T دما (درجه سانتی‌گراد)

D قطر (میکرومتر)

### زیرنویس

r نسبی، نسبت

### بالانویس

\* شرایط مرجع

## مراجع

- [1] M. Sponchioni, U.C. Palmiero, D. Moscatelli, Thermo-responsive polymers: Applications of smart materials in drug delivery and tissue engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 102 (2019) 7.
- [2] A. Gandhi, A. Paul, S.O. Sen, K.K. Sen, Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical

- delivery, Nature biotechnology, 26(11) (2008) 1261.
- [15] T.F. Tadros, Fundamental principles of emulsion rheology and their applications, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 91 (1994) 39-55.
- [16] S. Takeuchi, P. Garstecki, D.B. Weibel, G.M. Whitesides, An axisymmetric flow-focusing microfluidic device, Advanced materials, 17(8) (2005) 1067-1072.
- [17] Y.-C. Tan, J.S. Fisher, A.I. Lee, V. Cristini, A.P. Lee, Design of microfluidic channel geometries for the control of droplet volume, chemical concentration, and sorting, Lab on a Chip, 4(4) (2004) 292-298.
- [18] E.R. Lee, Microdrop generation, CRC press, 2018.
- [19] L. Martín-Banderas, M. Flores-Mosquera, P. Riesco-Chueca, A. Rodríguez-Gil, Á. Cebolla, S. Chávez, A.M. Gañán-Calvo, Flow focusing: a versatile technology to produce size-controlled and specific-morphology microparticles, Small, 1(7) (2005) 688-692.
- thermally triggered release of Bacteriophage K, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 96 (2015) 437-441.
- [11] S. Bagherifard, A. Tamayol, P. Mostafalu, M. Akbari, M. Comotto, N. Annabi, M. Ghaderi, S. Sonkusale, M.R. Dokmeci, A. Khademhosseini, Dermal patch with integrated flexible heater for on demand drug delivery, Advanced healthcare materials, 5(1) (2016) 175-184.
- [12] B. Behm, P. Babilas, M. Landthaler, S. Schreml, Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 26(7) (2012) 812-820.
- [13] R.D. Galiano, O.M. Tepper, C.R. Pelo, K.A. Bhatt, M. Callaghan, N. Bastidas, S. Bunting, H.G. Steinmetz, G.C. Gurtner, Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells, The American journal of pathology, 164(6) (2004) 1935-1947.
- [14] M.R. Prausnitz, R. Langer, Transdermal drug

برای ارجاع به این مقاله از عبارت زیر استفاده کنید:

A. Mahdavi, M. Nazari, *Experimental study of manufacturing and characterization of a flow-focusing microchannel to produce thermoresponsive microparticles for on-demand smart drug delivery*, Amirkabir J. Mech. Eng., 53(Special Issue 5) (2021) 3254-3274.

DOI: [10.22060/mej.2020.18239.6777](https://doi.org/10.22060/mej.2020.18239.6777)



