

УДК 62-33 + 62-38

© А. Н. Зубик, Г. Е. Рудницкая, А. А. Евстапов, 2023

МИКРОКЛАПАНЫ В МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВАХ. ЧАСТЬ 1. АКТИВНЫЕ МИКРОКЛАПАНЫ (ОБЗОР)

Микроклапан является одним из важнейших функциональных элементов микрофлюидного устройства. Микроклапаны позволяют организовать движение потоков, их дозирование, регулирование расхода, смешивание, загрузку жидкости и ее изоляцию в реакционной камере, что широко используется в интегрированных микрофлюидных системах. Существует много типов микроклапанов, каждый из которых имеет разные характеристики и предназначен для решения определенных задач. Микроклапаны разработаны в виде активных или пассивных конструктивных элементов с механическими, немеханическими внутренними или внешними системами. В этой статье представлен обзор наиболее используемых конструкций микроклапанов в микрофлюидике, основанных на различных исполнительных механизмах.

Кл. сл.: микрофлюидика, микроклапан, активный клапан, пассивный клапан

ВВЕДЕНИЕ

Микроклапаны являются ключевым компонентом многих микрофлюидных платформ "лаборатория на чипе" (lab on a chip) и систем полного микроанализа (μ TAS, MicroTotal Analysis System). Идеальная микрофлюидная система объединяет многочисленные последовательные или параллельные операции, обеспечивает точное пространственно-временное высвобождение реагентов, управление потоками и необходимые условия для проведения синтетических или аналитических реакций, сбор продуктов реакций. Эффективные микроклапаны необходимы для интеграции в одно устройство нескольких операций, таких как транспортировка жидкости, смешивание, аликвотирование, дозирование, промывка и фракционирование. Микроклапаны контролируют направление потоков жидкости, обеспечивают их синхронизацию и разделение внутри микрофлюидного устройства [1].

Однако многие современные подходы и требования при эксплуатации клапана усложняют конструкцию микрофлюидного устройства, поскольку приводят к необходимости включения дополнительных конструктивных элементов и влекут за собой дополнительные этапы или процессы при изготовлении [2].

В работе [3] отмечается, что основными показателями работы высокопроизводительного микроклапана являются: низкая утечка в закрытом состоянии, высокая скорость потока в открытом состоянии, низкое энергопотребление, устойчивость к загрязнениям и высокая стабильность ра-

боты в течение всего срока службы. Кроме того, медицинские приложения, такие как носимые устройства для дозирования лекарств или имплантаты, требуют герметичности устройства, высокой надежности, а также биосовместимости всех смачиваемых или контактирующих с организмом поверхностей.

В качестве примера, где целесообразно использование клапанов с соответствующими требованиями, можно привести микрофлюидные устройства для полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая играет важную роль в современных исследованиях в области биохимии, биологии и генетики. Потенциальные преимущества микрофлюидных устройств для ПЦР по сравнению с ПЦР-системами стандартного формата (микропланшеты и микропробирки) включают: снижение объемов потребления образцов и реагентов, сокращение времени анализа, большую чувствительность и портативность. Чипы для проведения ПЦР прошли путь от простых микрофлюидных чипов до высокоинтегрированных систем. Встраиваемые в чипы микроклапаны обеспечивают более высокий уровень интеграции и аналитической производительности, позволяя параллельно анализировать множество образцов, существенно сократить время анализа и избежать перекрестного загрязнения. Такие микроклапаны должны выдерживать давление, создаваемое при термоциклировании, и легко открываться после ПЦР. Оснащение клапанами входных, выходных или вентиляционных портов является важной функцией для успешного проведения ПЦР [4].

Конструкция микроклапанов определяется механизмом срабатывания, областью применения и функциональными особенностями. Большинство из них имеют микроканал и мембрану для управления его открытием / закрытием. Хотя в настоящее время существует множество конструкций микроклапанов, по-прежнему существуют такие проблемы, как утечка, низкая точность, невысокая надежность, значительное энергопотребление и высокая стоимость. Из-за огромного разнообразия нет общепринятой классификации конструкций микроклапанов [5].

Авторы обзорной статьи [6] предлагают условно разделить микроклапаны на две основных категории, как показано на рис. 1.

В работе [5] предложено аналогичное деление. Отмечается, что активные клапаны используют внешние приводы, такие как магнитный, электрический или пневматический, для регулирования гидравлических сопротивлений микроканалов. Пассивные микроклапаны контролируют поток за счет обратного давления.

Кроме того, по исходному состоянию микроклапаны можно разделить на два типа: нормально открытые и нормально закрытые [5].



Рис. 1. Классификация микроклапанов [6]

Нормально открытые микроклапаны препятствуют потоку жидкости только тогда, когда клапан активирован.

АКТИВНЫЕ МИКРОКЛАПАНЫ

Общая характеристика

Активные микроклапаны используют внешние физические поля или химическую стимуляцию для приведения в действие механических и немеханических движущихся частей и управления потоком жидкости [7, 8].

В активных микроклапанах применяются различные принципы срабатывания. Рис. 2 иллюстрирует широко используемые в конструкциях микроклапанов принципы срабатывания: магнитные, электрические, пьезоэлектрические, тепловые или другие способы [6].

Электростатический микроклапан

Электростатический микроклапан состоит из электрода, закрывающего клапан, электрода, открывающего клапан, и гибкой подвижной мембраны. Работа клапана осуществляется за счет управления напряжением, подаваемым на мембрану. Электростатические микроклапаны в основном представляют собой нормально закрытые микро-

клапаны. Время отклика клапана короткое, а потребление энергии низкое [9]. Этот тип клапана в основном используется для управления потоком воздуха. Когда клапан используется для управления потоком жидкости, требуется высокое приложенное напряжение [5].

Конструкции нормально-закрытого электростатического микроклапана и нормально-открытого электростатического микроклапана не имеют явных отличий (рис. 3). Отличием является оригинальная форма мембраны, которая у нормально закрытого микроклапана она плоская, а у нормально открытого — вогнутая [10, 11].

Электрохимические микроклапаны

Электрохимические микроклапаны считаются высокоинтегрированными компонентами с очень низким мертвым объемом и потребляемой мощностью. Встраивание в микрофлюидную сеть может быть легко осуществлено благодаря их внеплоскостной архитектуре. Клапан отличается компактным приводом, незначительной занимаемой площадью и подходит для массового производства. Эти характеристики делают подобные клапаны особенно привлекательными для приложений "лаборатория на чипе" [12].

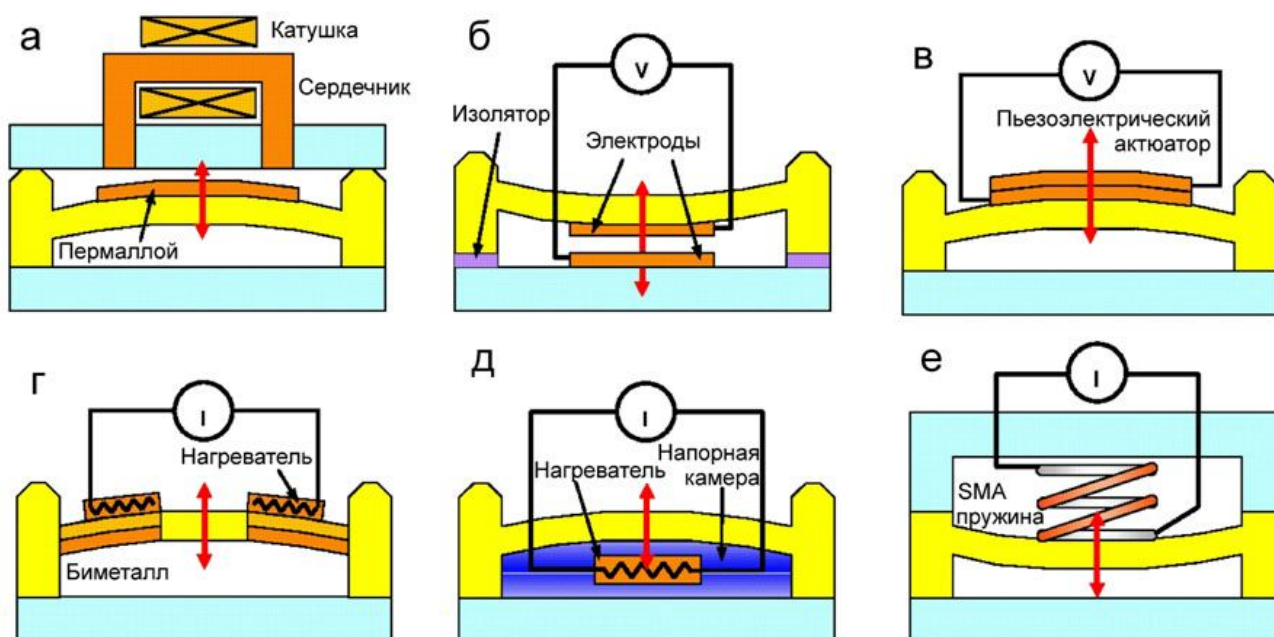


Рис. 2. Иллюстрация принципов срабатывания активных микроклапанов с механическими подвижными частями.

а — электромагнитный; б — электростатический; в — пьезоэлектрический; г — биметаллический; д — термопневматический; е — привод из сплава с памятью формы [6]

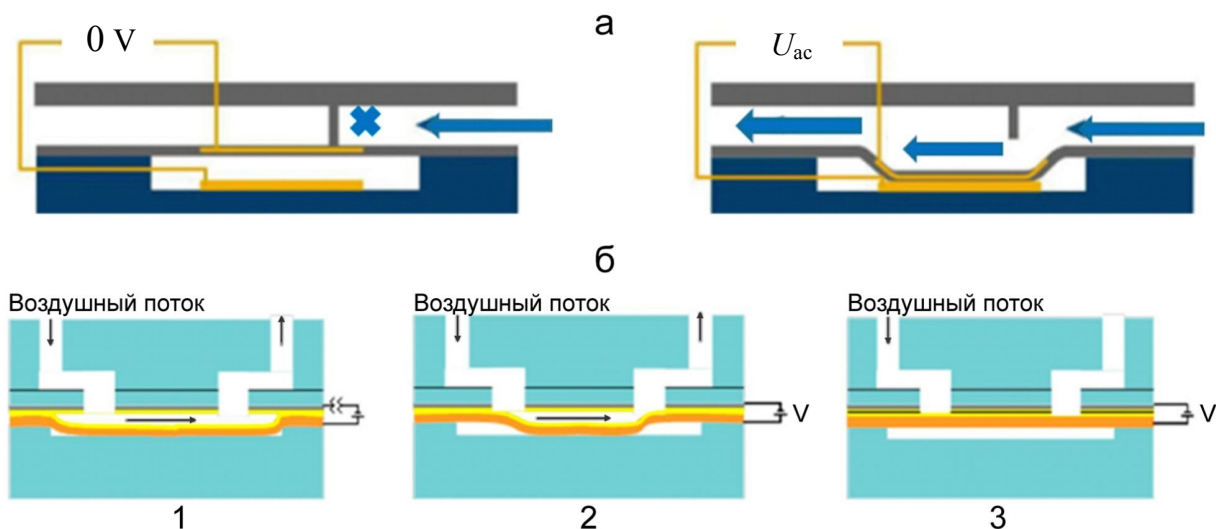


Рис. 3. Сравнение работы нормально закрытого (а) [11] и нормально открытого электростатических микроклапанов (б).

1 — напряжение отключено, клапан полностью открыт; 2 — напряжение включено, клапан начинает закрываться; 3 — напряжение включено, клапан полностью закрыт [10]

В отличие от электростатических микроклапанов, электрохимические микроклапаны используют электроды для электролиза растворов с целью получения водорода [13]. Микроклапан состоит из электрохимического привода, гибкой, например полидиметилсилоксановой (ПДМС) мембраны (или кантилевера из SU8) и микрокамеры. Привод имеет камеру, содержащую окислительно-восстановительную пару в растворе, а объем раствора определяется требуемым объемом срабатывания клапана. Полученный при электролизе газ

заставляет мембрану электрохимического микроклапана отклоняться [12].

Два типа принципиальных схем микроклапана с электрохимическим приводом:

- 1) микроклапан на основе кантилевера SU8 с электрохимическим приводом [12],
 - 2) микрожидкостный клапан на основе мембраны с электрохимическим приводом [14], —
- показаны на рис. 4 и 5 соответственно.

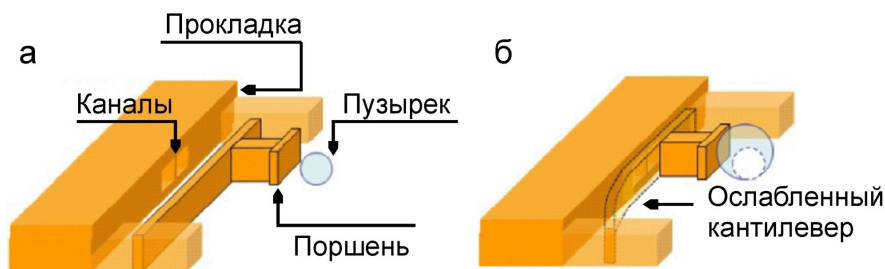


Рис. 4. Схематическое изображение работы электрохимического клапана с кантилевером.

а — в состоянии покоя и б — в закрытом состоянии [12]

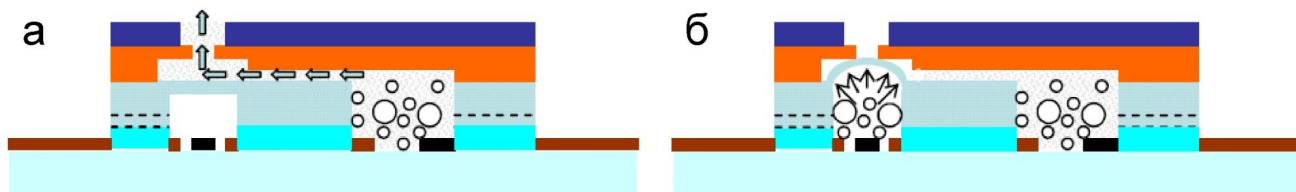


Рис. 5. Принципиальная схема работы электрохимического клапана [14]. а — клапан открыт, и жидкость откачивается из камеры и течет через клапан к выходу; б — клапан закрыт

Представленный в работе [12] клапан состоит из кантилевера, расположенного рядом с электрохимическим приводом, где пузырек газа образуется в результате реакции электролиза (рис. 4, а). Достигнув критического размера, пузырек начнет прижимать кантилевер к каналам с помощью поршня и блокирует их (рис. 4, б). Клапан имеет прокладку для минимизации утечек в закрытом режиме.

В работе [14] описана работа электрохимического микроклапана, изготовленного с помощью технологий LIGA (Lithographie, Galvanoformung, Abformung; литография, гальванопластика и формовка). Устройство состоит из двух электрохимических приводов. В качестве рабочего электрода использовались платиновые черненые электроды, а в качестве электрода сравнения — электроды Ag/AgCl (рис. 5).

Как показано на рис. 5, а, в результате электролиза раствора в правой камере возникающие пузырьки газа вытесняют жидкость и прогоняют ее через клапан к выходу. Электролиз в левой камере (рис. 5, б) приводит к увеличению перепада давления на ПДМС-мембране. Эта разница давлений толкает мембрану вверх. В результате мембрана

закрывает выходное отверстие, и поток в канале останавливается.

Клапан можно снова открыть, манипулируя электрическим напряжением, подаваемым на электроды в камерах клапана. Перепад давления на мембране преодолевается силой восстановления эластичности мембраны, что приводит к уменьшению прогиба мембраны и открытию клапана.

Электрокинетический клапан

Электрокинетический клапан лучше всего описать как "маршрутизатор", который работает только с непрерывным потоком.

Группы А. Manz и J. Michael Ramsey [15, 16] продемонстрировали, как можно использовать электроосмотический поток для быстрого переключения жидкости из одного канала в другой на системе капиллярного электрофореза. В экспериментах использовали стеклянный микрочип (рис. 6); буферный раствор — 20 мМ тетраборат натрия (рН 9.2); образец — 100 мкМ раствор флуоресцентного красителя родамина В (в этом же буфере). При наложении электрического поля электроосмотический поток в канале чипа направлен к аноду [16].

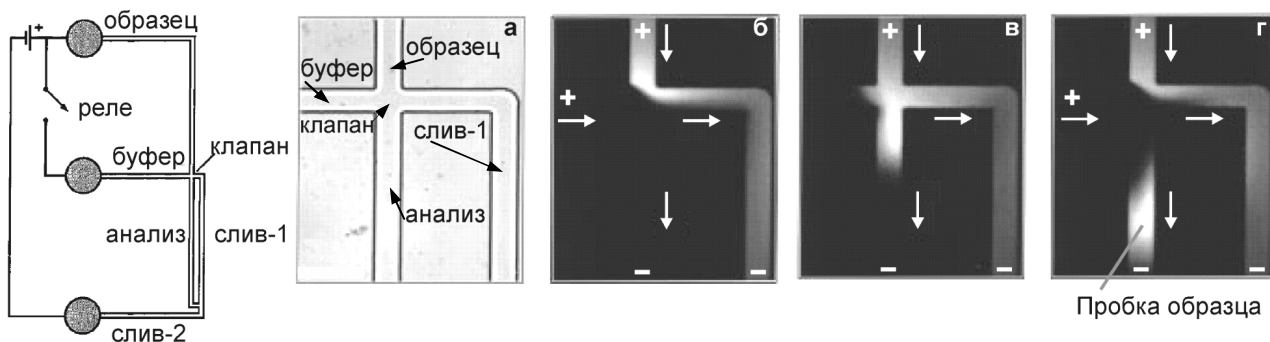


Рис. 6. Схема микрочипа с электрокинетическим клапаном (слева). Изображение клапана в светлом поле (а); изображения флуоресценции красителя: б — загрузка, в — дозирование и г — в режиме анализа [16]

Потенциал, подаваемый на буферный резервуар через высоковольтное реле, препятствовал транспортировке пробы в канал анализа, а проба могла свободно течь по перекрестию в канал слива (рис. 6, б). Для подачи пробы в аналитический канал потенциал в буферном резервуаре выключается путем размыкания высоковольтного реле на короткий период времени, например 0,4 с (рис. 6, в). В результате чего образуется небольшая пробка образца, размер которой зависит от длительности выключения напряжения и скорости электроосмотического потока [16]. Таким образом проба электрокинетически транспортировалась в канал анализа. Чтобы остановить транспортировку образца в канал анализа, в буферном резервуаре был повторно приложен потенциал (рис. 6, г).

Электрокинетический клапан в настоящее время применяется в специфическом наборе приложений (главным образом в капиллярном электрофорезе, где используется электроосмотический поток) из-за серьезных недостатков, а именно на потоки жидкости при электрокинетическом транспорте влияют: 1) свойства поверхности каналов (на практике надежно работает только со стеклянными поверхностями, а микрочипы из стекла сложны и дороги); 2) ионный состав буфера. Кроме того, требуются дорогие и небезопасные источники высокого напряжения и коммутаторы напряжений, а для работы клапанов требуется течение непрерывного потока жидкости, поскольку

работа клапана сводится только к перенаправлению двух потоков жидкости [16].

Пьезоэлектрический микроклапан

Пьезоэлектрические приводы широко используются в микронасосах, т.к. пьезоэлектрический эффект может генерировать как чрезвычайно большое изгибающее усилие (несколько МПа), так и малые перемещения (с деформацией менее 0,1%) [6].

Важнейшими компонентами пьезоэлектрического микроклапана являются пьезоактюатор, мембрана клапана (гибкая пробка клапана) и седло клапана [17, 18]. К преимуществам клапанов этого типа относятся: относительная простота конструкции привода, масштабируемая геометрия, низкое энергопотребление, надежность и энергоэффективность. В традиционном варианте такого микроклапана пьезоэлектрический актюатор обычно используется в качестве пробки клапана, чтобы держать канал закрытым или открытым, поскольку смещение пьезоэлектрического актюатора невелико, пропускная способность и устойчивость к частицам низкие [19].

Представленный в работе [19] микроклапан приводится в действие дисковым пьезоэлектрическим актюатором, основанным на механизме гидравлического усиления. Пьезоэлектрический клапан (рис. 7) имеет гибкую запорную часть, основание

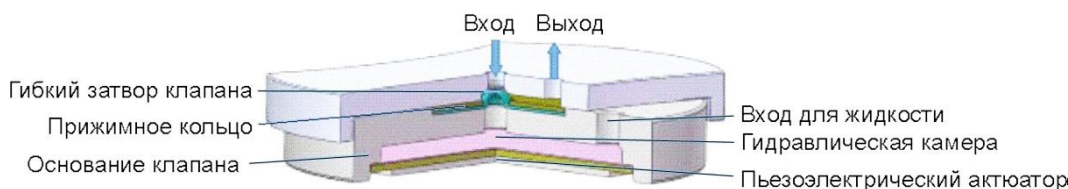


Рис. 7. Конструкция пьезоэлектрического микроклапана [19]

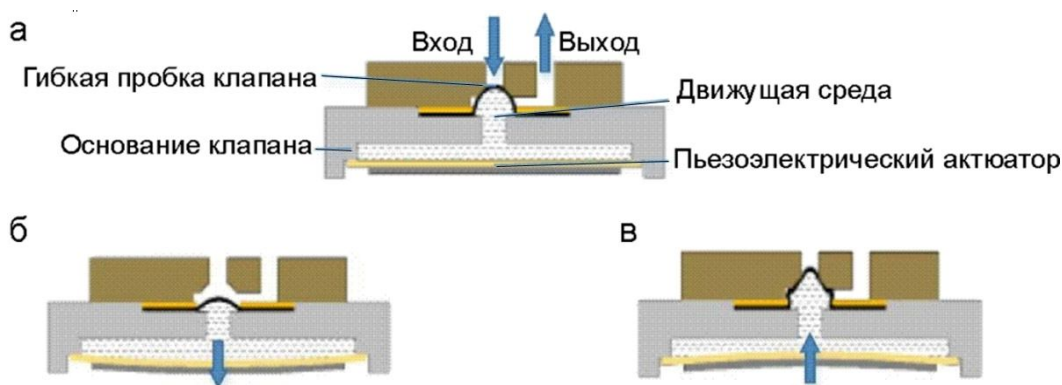


Рис. 8. Принцип работы пьезоэлектрического микроклапана.

а — нет внешнего напряжения; б — обратное напряжение; в — прямое напряжение [19]

клапана, камеру для гидравлической жидкости, пьезоэлектрический актюатор, прижимное кольцо, входное отверстие для жидкости, выпускное отверстие и т.д. Гибкий затвор (пробка) клапана с полусферической поверхностью хорошо согласуется с отверстием клапана, что имеет очевидное преимущество.

Принцип работы микроклапана показан на рис. 8. Так как в камере с жидкостью имеется давление, гибкая пробка клапана со сферической формой плотно прилегает к отверстию клапана, имеющему соответствующую сферическую конфигурацию, обеспечивая хорошее уплотнение в "нормально закрытом" состоянии микроклапана (рис. 8, а). При подаче внешнего напряжения, называемого обратным напряжением, имеющим направление, совпадающее с направлением поляризации пьезоэлектрического актюатора, последний деформируется в направлении, показанном стрелкой (рис. 8, б). При этом жидкость в камере испытывает разрежение и заставляет гибкую пробку клапана соответственно сжиматься. Гибкая пробка клапана выходит из отверстия клапана, и канал открывается. При подаче внешнего напряжения, имеющего противоположное направление поляризации пьезоэлектрического актюатора (прямое напряжение), происходит его деформация, за счет которой возникает давление в жидкости, приводящее к уплотнению и перекрытию входного отверстия гибкой мембраной (рис. 8, в). Таким образом, разработанный микроклапан меняет рабочее состояние за счет изменения внешнего напряжения, воздействующего на пьезоэлектрический актюатор.

Магнитные клапаны

Типичный магнитный микроклапан состоит из постоянного магнита и гибкой эластичной мембраны из мягкого магнитного материала. Отклонение мембраны вызывается магнитными силами. Этот тип микроклапана относится к микроклапанам

с внешним управлением. Простота конструкции обеспечивает низкую стоимость и портативность, что важно для одноразовых микрофлюидных систем. Магнитная консольная балка [20] и магнитный шарик [21–23] также могут быть использованы для управления (включение / выключение) клапаном. Кроме того, применение магнитоэологических жидкостей, нанесенных на поверхность эластичной мембраны, позволяет управлять деформацией мембраны под действием магнита, обеспечивая возможность перекрытия микрофлюидного канала [24]. Таким образом, принцип работы магнитного микроклапана прост. Различные положения магнита определяют направление отклонения мембраны, а отклонение мембраны, вызванное магнитной силой, открывает или закрывает клапан. Операция может производиться дистанционно с помощью магнитных полей. Такой тип микроклапана приводится в действие извне, поэтому взаимодействие с контролируемой жидкостью отсутствует, что обеспечивает безопасность операторов при работе с некоторыми опасными веществами. Отмечается, что самым большим недостатком магнитных микроклапанов является невозможность полного перекрытия канала клапаном под действием магнитной силы [5].

В работе [20] использована магнитная V-образная консольная балка для управления клапаном. Базовая конструкция микроклапана показана на рис. 9, где представлены две основные части микроклапана: верхняя V-образная консольная балка и нижняя мембрана. Для того, чтобы закрыть микроклапан, V-образная балка имеет гальванически осажденный Co – Ni слой, который вызывает отклонение верхней балки в присутствии внешнего магнитного поля, создаваемого постоянным магнитом, расположенным вблизи микроклапана. Так, в зависимости от положения магнита, консольная балка открывает или закрывает путь течения жидкости (рис. 9).

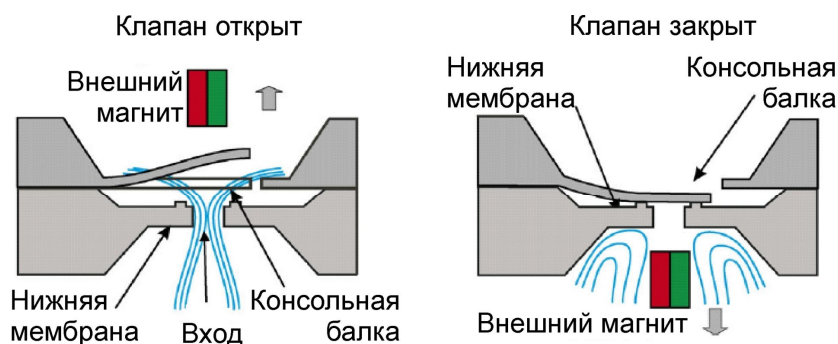


Рис. 9. Схема функционирования микроклапана с магнитным приводом [20]

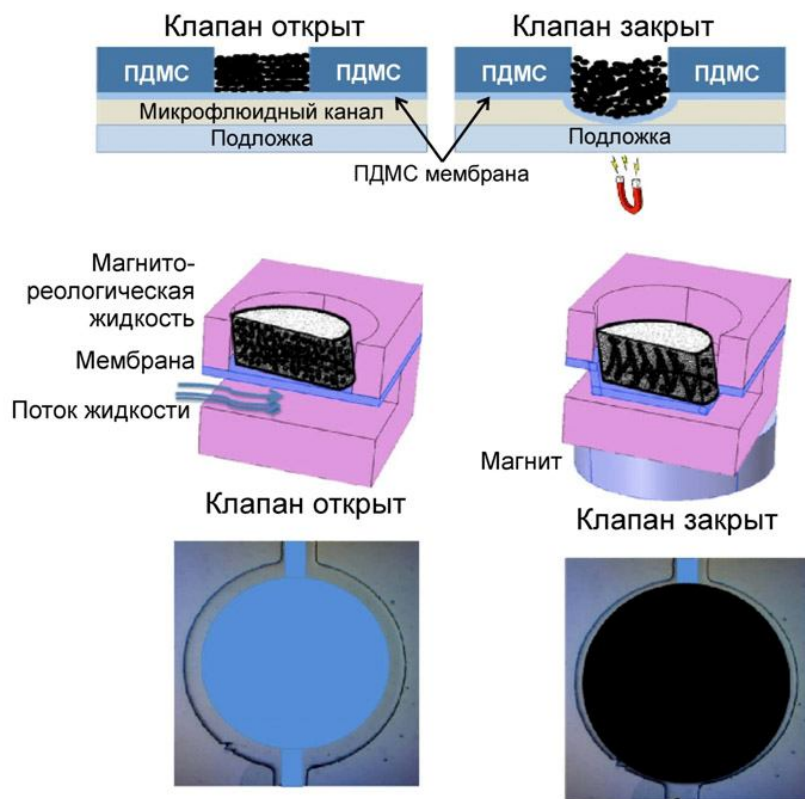


Рис. 10. Принцип действия эластомерного мембранного клапана с магнито-реологической жидкостью и постоянным магнитом [24]

В работе [24] использовали магнито-реологические жидкости, нанесенные поверх деформируемой мембраны из ПДМС. На рис. 10 приведен принцип действия микрофлюидного клапана с интегрированной мембраной с магнито-реологической жидкостью. Воздействие магнита на магнито-реологическую жидкость вызывает деформацию тонкого слоя ПДМС, что приводит к перекрытию канала.

Магнито-реологическая жидкость представляет собой суспензию микрочастиц в жидкости-носителе. Ключевым преимуществом этого подхода является то, что магнитная проницаемость магнито-реологической жидкости значительно выше по сравнению с магнитно-легированными ПДМС-мембранами, поэтому может быть достигнута значительно бóльшая деформация. Это позволяет изготавливать клапаны меньшего размера, что делает этот подход более подходящим для крупномасштабной микрофлюидной интеграции. Другими преимуществами этого подхода является экономическая эффективность, а также совместимость с широко используемыми процессами мягкой литографии для изготовления микрофлюидных каналов.

В [25] подробно описывается конструкция и использование магнитно-адгезивного клапана для хранения реагентов и управления потоком жидко-

сти в микрофлюидном устройстве (рис. 11). Как схематично показано на рис. 11, первоначально закрытый клапан состоит из порта, соединяющего две (или более) камеры в разных плоскостях внутри многослойного устройства. Тонкое кольцо из чувствительной к давлению двусторонней клейкой ленты (PSA, pressure-sensitive adhesive) служило седлом для неодимового дискового магнита, который закрывает отверстие порта (рис. 11, "Закрыто"), предотвращая перемещение жидкости между двумя камерами. В закрытом состоянии клапана неодимовый дисковый магнит удерживается кольцом клеевой пленки над отверстием, соединяющим две камеры. Клапан приводился в действие путем контакта внешнего магнита с внешней поверхностью устройства (рис. 11, "Активировано"). Приложенное магнитное поле создавало усилие, достаточное для отрыва внутреннего магнита от кольца PSA и его смещения. При этом открывался соединительный порт между двумя камерами, что позволяло транспортировать содержимое между камерами в разных плоскостях просто при встряхивании устройства (рис. 11, "Открыто").

Нижняя панель рис. 11 содержит фотографии изготовленного магнитно-адгезивного клапана, соответствующие этапам работы, показанным на верхней панели.

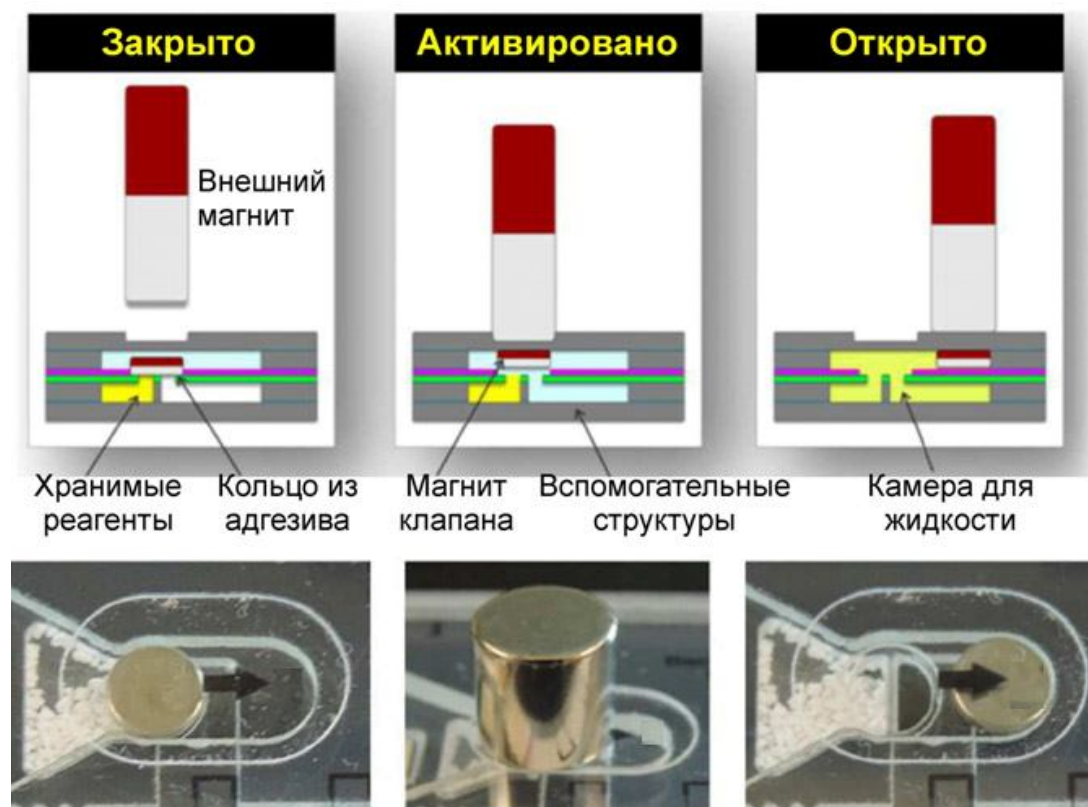


Рис. 11. Схема и фотографии работы магнитно-адгезивного клапана [25]

Таким образом, было продемонстрировано использование клапана на магнитно-адгезивной основе для контроля транспортировки и смешивания реагентов в устройстве без источников напряжения (источников энергии) с использованием только внешнего магнита и физического встряхивания устройства. Кроме того, приведение в действие клапана и управление потоком жидкости практически не требуют технических знаний или специального обучения, а также механических, тепловых или электрических воздействий. Это позволяет сохранить герметичность устройства во время работы, что повышает безопасность пользователя при анализе потенциально опасных материалов и помогает избежать загрязнения окружающей среды. Таким образом, простая и недорогая конструкция клапана (менее 0.20 доллара США за клапан) может облегчить разработку устройств "лаборатория на чипе" для использования в условиях ограниченных ресурсов [25].

Электромагнитный клапан

Разработаны специальные электромагнитные микроклапаны, основанные на использовании

феррожидкости. Феррожидкости — это магнитные жидкости: взвесь ферромагнитных частиц размером 10 нм в жидкости-носителе. Жидкости-носители могут представлять собой воду, диэфиры, углеводороды или фторуглероды и подходят для различных применений. Феррожидкости принимают форму канала, потенциально обеспечивая хорошее уплотнение, и реагируют на внешние локализованные магнитные силы, обеспечивая срабатывание клапана. Конструкция и принцип работы электромагнитного микроклапана на основе феррожидкости показаны на рис. 12. Феррожидкость контролировала отклонение мембраны и регулировала поток жидкости в канале [26].

Клапан представляет собой многослойную конструкцию из трех кремниевых пластин, герметично соединенных между собой, и состоит из четырех основных частей: микроканала, электромагнитной катушки, гибкой мембраны из ПДМС и привода на основе феррожидкости. Микроканал размером 100 мкм × 3000 мкм × 15 мм (высота × ширина × длина) с полостью для удержания феррожидкости изготовлен методом глубокого реактивного ионного травления на кремниевой подложке

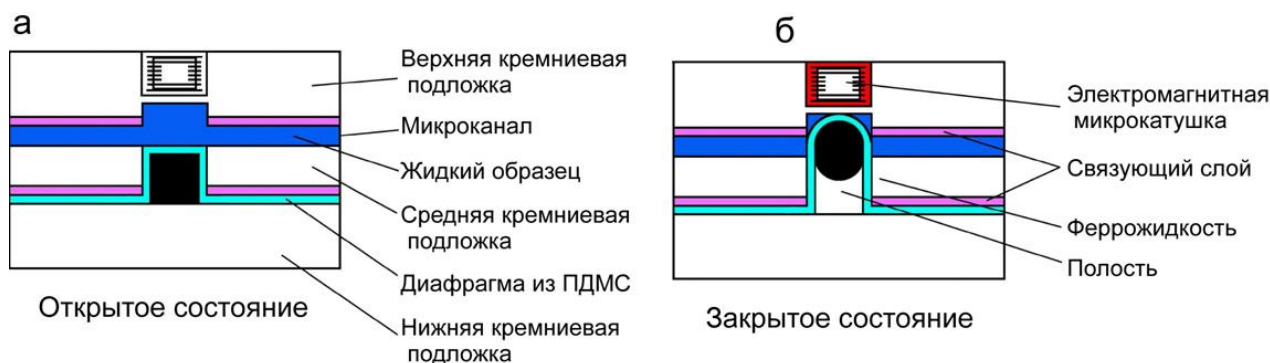


Рис. 12. Устройство и принцип работы электромагнитного микроклапана на основе феррожидкости [26].

размером $1000 \text{ мкм} \times 15 \text{ мм} \times 15 \text{ мм}$, расположенной посередине. Таким же способом получена полость для микрокатушки на верхней кремниевой подложке. Мембрана из ПДМС используется в качестве диафрагмы, а феррожидкость впрыскивается в полость. В качестве основания используется нижняя кремниевая подложка.

При подаче тока на микрокатушку создается поле магнитной индукции, которое вызывает электромагнитную силу между катушкой и феррожидкостью, вследствие чего мембрана между микрокатушкой и феррожидкостью упруго деформируется и блокирует поток жидкости в микроканале. Это — закрытое состояние клапана, как показано на рис. 12, б. Как только ток катушки отключается, электромагнитная сила исчезает, и диафрагма становится плоской благодаря силе упругости. Это — открытое состояние клапана, как показано на рис. 12, а.

Основная идея состоит в том, чтобы открывать и закрывать поток жидкости в микроканале, используя феррожидкость и электромагнитный привод. Отсутствие каких-либо механических движущихся частей и предотвращение загрязнения феррожидкостью являются основными преимуществами данной конструкции. Благодаря своей плоской конструкции такой микроклапан может быть интегрирован с другими микрофлюидными устройствами "лаборатории на чипе".

Пневматические микроклапаны

Пневматические микроклапаны широко используются в качестве ключевых компонентов для автоматизации манипуляций с жидкостями и управления потоком в микрофлюидике. Для их функционирования требуется внешняя система, обычно состоящая из вакуумного насоса (или компрессора) и пневматического привода.

Мембрана также является одной из наиболее важных частей пневматического микроклапана, изготавливаемая, например, из ПДМС, силикона или силиконовой резины [27]. Эти гибкие мембраны могут быть деформированы с помощью пневматического привода для закрытия или открытия жидкостного канала соответствующего клапана. В операционный (управляющий) канал встраивается тонкая мембрана, которая под действием разрежения или давления изгибается, что приводит к закрытию (или открытию) жидкостного микроканала, сопряженного с операционным. Толщина мембраны, давление срабатывания, конфигурация, уровень сложности конструкции и положение микроклапана в устройстве влияют на характеристики микроклапанов [5].

Варианты конструкций пневматических микроклапанов приведены в таблице [5].

Отметим, что наряду с клапанами, которые работают при приложении отрицательного давления (разрежении) в операционном канале (поз. 1 и 2, таблица), в микрофлюидике широко применяются клапаны, функционирующие при приложении повышенного давления к управляющему каналу или камере (поз. 3, таблица). Микроклапан такого типа изготавливается путем размещения тонкой мембраны из ПДМС между двумя микроканалами. Приложение пневматического давления к одному из микроканалов вызывает изгиб тонкой мембраны, в результате чего другой микроканал перекрывается [32–34].

Однако микроканал прямоугольного сечения (рис. 13, а) не способен обеспечить полное перекрытие потока жидкости из-за наличия прямых углов, т.к. мембрана не вписывается в прямоугольную форму микроканала. Это может привести к перекрестному загрязнению в случае использования микроклапанов для биологических экспериментов, например, с несколькими типами клеток.

Табл. Варианты конструкций пневматических микроклапанов [5]

№ п/п	Принцип работы	Ссылка	Конструкция	Давление (кПа)	
				Состояние	
				открыто	закрыто
1		[29]		1	0
		[28]		0	100
2		[30]			40
3		[31]		0	190

Примечание. LC — жидкостный канал; P — давление/разряжение, указывающее полость (канал, камера), в которой применяется давление для открытия или закрытия; штриховка означает слой ПДМС; диагональная штриховка — стекло или слои термопластика.

Для решения этой проблемы предложен микроканал с полукруглым поперечным сечением. В микроканале с таким сечением (рис. 13, б) мембрана способна надежно и плотно прилегать к стенке, что приводит к полному закрытию [32].

Из-за простой конструкции и низкой стоимости пневматический микроклапан применяется во многих приложениях, включая использование микрофлюидных контуров, для смешивания реагентов и сортировки капель, для быстрого ввода пробы и т.д. [5].

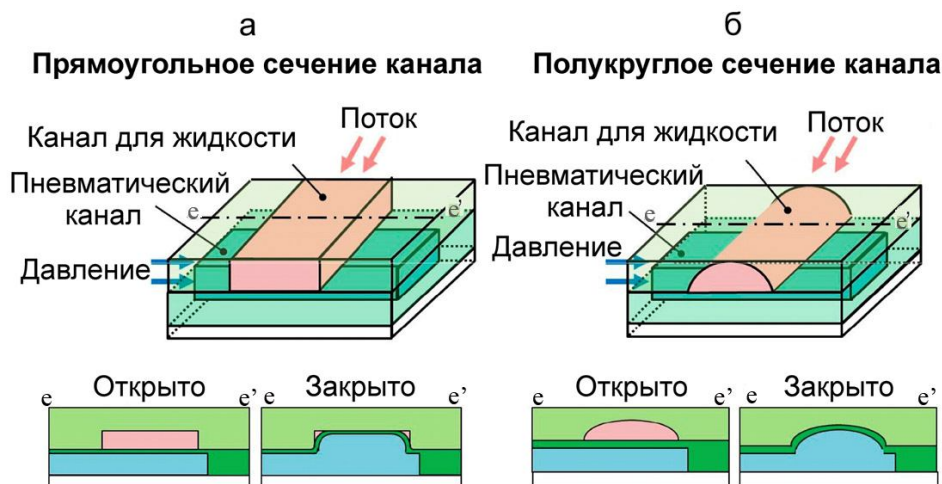


Рис. 13. Сечения микроканалов пневмоприводных микроклапанов [32].
а — прямоугольное сечение; б — полукруглое сечение

Микроклапаны на основе сплава с памятью формы

Эффект памяти формы является привлекательным явлением, обеспечивающим возможность приложения больших усилий в малых объемах, на основе которого разработан ряд простых и компактных конструкций микроклапанов, способных контролировать большие перепады давления и потоки [35–37].

Материалы с памятью формы (SMA, shape memory alloy) обладают термоупругостью и сверхупругостью, что позволяет им после существенной деформации (до 10%) восстанавливать свою форму, действуя с большими усилиями (доступные плотности энергии достигают 10^7 Дж/м³). Структуры SMA микрометрового размера допускают цикличность срабатывания порядка 100 Гц [38]. В работе [39] показано, что эффект памяти формы сохраняется для миниатюрных приводов размером до 100 нм.

Необычный запорный клапан (с управляющим элементом из SMA) для контроля движения жид-

кого образца в ПЦР-чипе описан в работе [40] (рис. 14, а). Клапан представляет собой вентиляционное гидрофобное отверстие (диаметром 800 мкм) и внешний уплотнительный поршень, встроенный в микрочип и приводимый в движение проволокой из материала с памятью формы. Как только жидкая "пробка" образца под действием давления проходит мимо вентиляционного отверстия, давление сбрасывается, и образец останавливается за отверстием в определенном месте (рис. 14, б). Активация материала с SMA (на рисунке не показано) вызывает закрытие вентиляционного отверстия поршнем, при этом давление на "пробку" снова возрастает и приводит ее в движение (рис. 14, в). Благодаря встроенным клапанам в разработанном микрочиповом устройстве можно было проводить несколько этапов ПЦР-анализа (выделение ДНК, приготовление смеси для ПЦР, проведение реакции с определением конечного продукта) в полностью автоматизированном режиме [4].

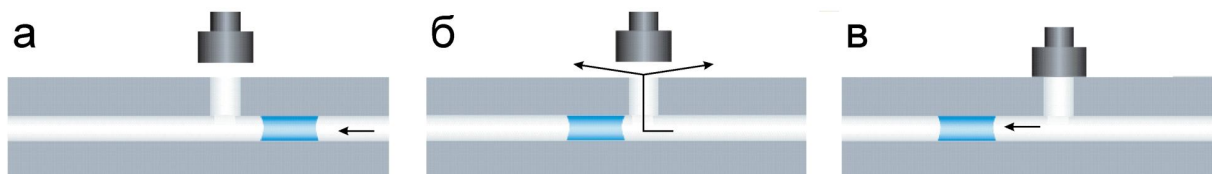


Рис. 14. Принцип работы микроклапанов с эффектом памяти для точного позиционирования образца.
а — жидкая "пробка" пробы проходит гидрофобное вентиляционное отверстие и сразу после него останавливается; б — воздух выходит через вентиляционное отверстие; в — после закрытия отверстия поршнем "пробка" пробы может двигаться дальше [40]

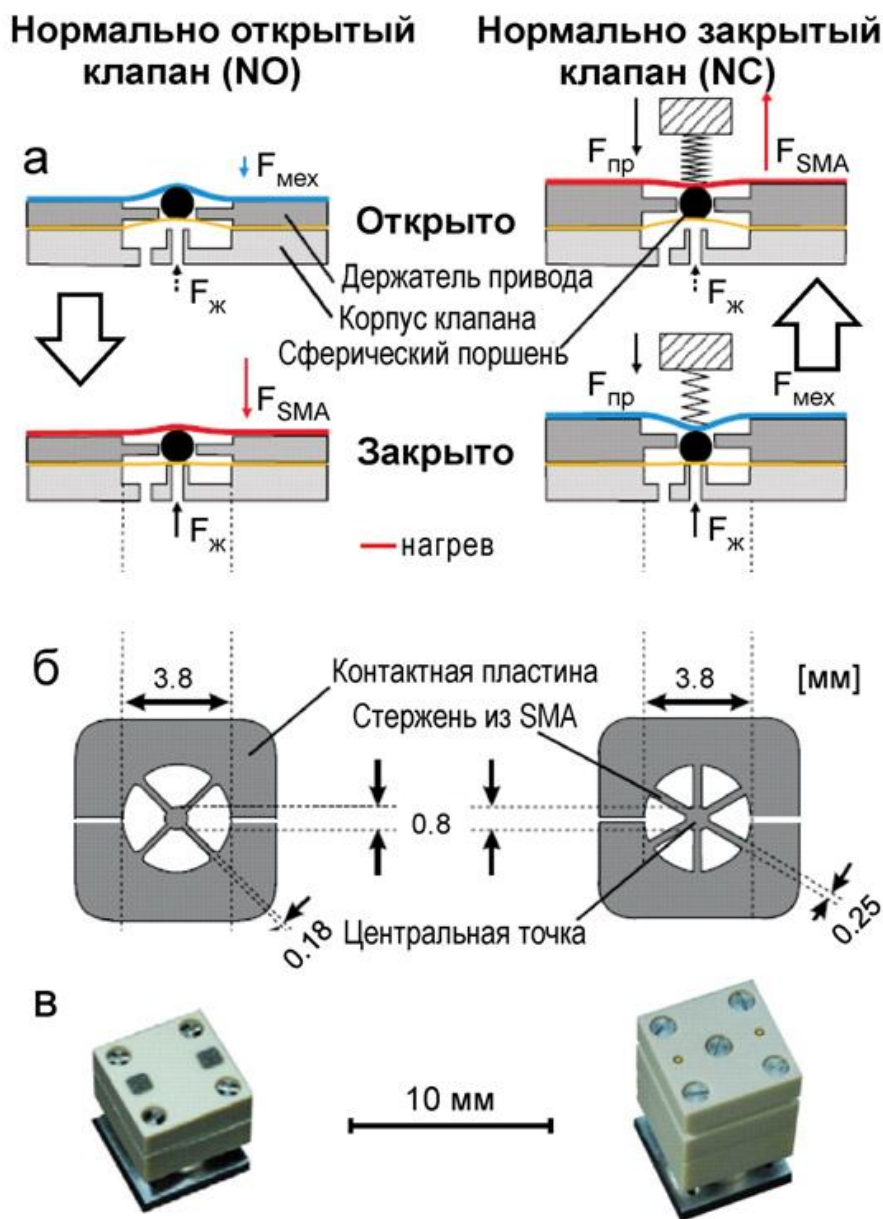


Рис. 15. Нормально открытый (NO) и нормально закрытый (NC) микроклапаны из сплава с памятью формы для переключения и управления жидкостями. а — вид сбоку в открытом и закрытом состояниях; б — схематический вид сверху микроактюатора SMA для микроклапанов NO (слева) и NC (справа); в — фотографии микроклапанов [41]

В работе [41] описаны конструкции нормально открытого (NO) и нормально закрытого (NC) микроклапанов из сплава с памятью формы для управления потоками жидкости (рис. 15). Основным рабочим элементом клапанов является тонкая (толщиной 20 мкм) титано-никелевая SMA-фоль-

га, которая обладает односторонним эффектом. В клапане фольга механически нагружается сферическим плунжером (диаметром 750 мкм) или нажимной пружиной (рис. 15, а). Для микроклапана NO при электрическом нагреве SMA-фольга принимает плоскую форму и прижимает плунжер

вниз к седлу клапана. В микроклапане NC изначально пружина запирает клапан, при этом усилие пружины ($F_{пр}$) преобладает над механическим усилием ($F_{мех}$) фольги из SMA и давлением жидкости ($F_{ж}$). При джоулевым нагреве SMA-фольга преодолевает усилие пружины и открывает микроклапан. Постоянные времени при электрическом нагреве определяются массой элемента из SMA, поэтому форма в виде расходящихся от центральной области тонких лучей позволила повысить скорость срабатывания клапана, а также регулировать усилие микропривода во внеплоскостном направлении за счет изменения ширины, толщины и количества лучей (рис. 15, б). SMA-элемент изготавливается методом фотолитографии и мокрого химического травления, технологический процесс был специально разработан для серийного производства.

Микроклапаны были рассчитаны на расход 12.5 мл в минуту (вода) в открытом состоянии при разнице давлений 200 кПа. Расход регулируется обратной связью с помощью высокоскоростного датчика скорости потока. Точность управления потоком составила $\sim 1.5\%$, время отклика — менее 24 мс. Высота микроклапанов NO и NC равна 7 и 11 мм соответственно (рис. 15, в). На верхней стороне обоих микроклапанов расположены четыре крепежных винта и две электрические соединительные площадки, а микроклапан NC имеет дополнительный винт для регулировки натяжения пружины.

В дальнейшем [42] был предложен многоходовой микроклапан, в котором два аналогичных элемента из SMA, работающих независимо друг от друга, обеспечивают смешивание или разделение потоков, предлагая либо два входа и один выход, либо один вход и два выхода. Контактующие с жидкостью части клапана были изготовлены из биосовместимых материалов, благодаря чему микроклапан можно было использовать для биологических исследований.

С 2017 г. компания Memetis GmbH (<https://www.memetis.com/>) в Германии запустила в промышленное производство микроклапаны на основе фольги SMA, предназначенные для аналитических, биологических и медицинских применений. В работе [43] продемонстрирована компактная микрофлюидная платформа для полуавтоматического культивирования клеток, при изготовлении которой использовалось 11 клапанов Memetis GmbH, в том числе для точной регулировки расхода жидкости. Было протестировано два типа первичных клеток человека: эндотелиальные клетки пупочной вены и мезенхимальные стволовые клетки. Для сравнения использовали клетки, выращенные в стандартных культуральных чашках. Авторы работы [43] отмечают, что

использование прецизионных миниатюрных клапанов и пьезоэлектрического насоса позволяет поддерживать ламинарный поток на протяжении всего многодневного анализа, избегая резких изменений напряжения сдвига во время перфузии среды, влияющих на клеточные культуры.

В работе [44] описан микроклапан на основе стержня из сплава с SMA, который сгибается / распрямляется при необычном способе нагрева: на подложку со стержнем нанесено парафиновое масло, которое нагревалось под действием поверхностных акустических волн от генератора радиочастотного сигнала и пары встречно-штыревых преобразователей. Как только температура SMA-стержня приближалась к температуре перехода ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$), стержень распрямлялся и алюминиевым упором перекрывал ПДМС-канал с жидкостью. Для нагрева 10 мкл масла требовалось 30 с, при этом мощность электрического сигнала должна быть не менее 21 децибел-милливатт. При увеличении мощности в 1.5 раза время включения микроклапана составило примерно 20 с, время выключения — менее 46 с.

К преимуществам клапанов на основе SMA можно отнести: бесшумную работу, низкое энергопотребление, большие усилия и сравнительно большие перемещения.

Микроклапаны с немеханическими движущимися частями

Благодаря особым свойствам некоторые материалы могут использоваться для прямого приведения в действие микроклапанов. Например, материалы с фазовым переходом, включая полимерные (гидрогели, золь-гели), парафины, легкоплавкие сплавы (сплавы с низкой температурой плавления) и др. Микроклапаны с фазовым переходом являются относительно новыми и дешевыми по сравнению с традиционными механическими активными микроклапанами. Немеханические активные микроклапаны представляют особый интерес с точки зрения их простой конструкции и одноразовости, что делает их подходящими для применения в устройствах "лаборатории на чипе".

Биологические микроклапаны

Некоторые микроорганизмы и бактерии используются в качестве актюаторов микроклапана в составе микрофлюидных устройств. Существует вид колониальных одноклеточных зеленых водорослей рода *Volvox*, называемый *V. carteri*, обладающий фототаксисом. В работе [45] сообщается о модели управляемого светом микроклапана, основанного на активации *Volvox* как подвижного элемента в многослойном микрофлюидном устройстве (рис. 16), изготовленном методом литья.

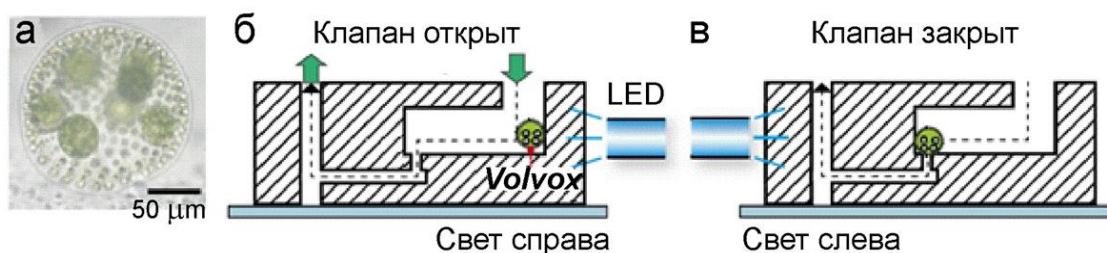


Рис. 16. Биологический микроклапан.
а — микрофотография колонии *V. Carteri*; б, в — схема управления движением *Volvox* с помощью сине-зеленого светодиода LED [45]

Использовали фототаксическое поведение *V. Carteri* и контролировали их движение в микроканале при освещении светом. *V. Carteri* мигрировали по каналу к источнику света. Было обнаружено, что колония останавливает поток.

Микроклапаны с фазовым переходом

В микроклапанах используется парафин с низкой температурой плавления, фазовые переходы которого в твердую и жидкую фазы позволяют перекрывать поток жидкости в микроканале через деформируемую мембрану. Переключение клапана контролируется плавлением парафина при нагревании. Тонкая верхняя стенка отделяет канал для жидкости от парафиновой камеры, и основная задача заключается в том, чтобы жидкость в канале не была загрязнена твердым парафином. Для этого типа микроклапана требуется микрокамера для хранения парафина и микронагреватель

для его нагрева. Время отклика на открытие и закрытие относительно медленное [5].

Авторы работы [46] разработали клапанный механизм, в котором парафин используется в качестве исполнительного материала, который претерпевает фазовый переход из твердого состояния в жидкое в ответ на изменения температуры. Продемонстрировано несколько схем клапана однократного применения (рис. 17). Первый клапан типа "закрыто – открыто" имеет блок из парафина, который изначально закрывает канал (рис. 17, а). Чтобы открыть канал, парафин расплавляется с помощью нагревателя под ним и под давлением перемещается по каналу далее по потоку. Как только расплавленный парафин выходит из зоны нагрева, он начинает затвердевать на стенке широкого участка канала, в результате чего канал становится открытым (рис. 17, б). Второй клапан типа "открыто – закрыто – открыто" представляет

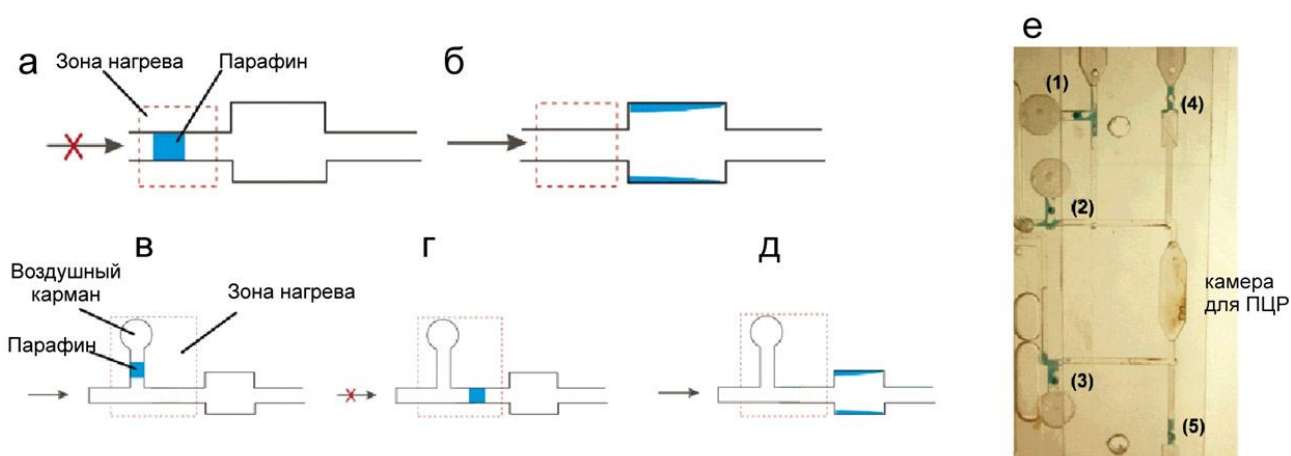


Рис. 17. Схематические иллюстрации конструкции парафинового микроклапана.
а, б — клапаны типа "закрыто – открыто"; в, г, д — клапаны типа "открыто – закрыто – открыто";
е — фотография камеры для ПЦР с парафиновыми микроклапанами [46]

собой нормально открытый клапан с блоком парафина, соединенным с воздушным карманом, который действует как воздушный насос с термическим приводом (рис. 17, в). При включении нагревателя воздух в кармане расширяется и выталкивает расплавленный парафин в регулируемый канал. Если нагреватель немедленно выключается, парафин затвердевает в канале основного потока, что приводит к закрытию канала (рис. 17, г). Канал можно снова открыть, повторно активировав нагреватель (рис. 17, д).

Планарная конструкция этих микроклапанов упрощает их изготовление и интеграцию. Эксперименты показали, что микроклапаны на основе парафина имеют нулевую утечку в "закрытом" положении. Клапаны на основе парафина прочны и обладают превосходной механической стабильностью. Время отклика, необходимое для открытия и закрытия клапанов на основе парафина, составляет порядка 10 с. Успешная амплификация ДНК в камере, закрытой микроклапанами на основе парафина, показала, что парафин совместим с ПЦР. На рис. 17, е, приведено изображение камеры ПЦР, окруженной пятью микроклапанами на основе парафина: клапаны 1–3 представляют собой "открытые – закрытые" клапаны, а клапаны 4 и 5 — "закрытые – открытые" клапаны. Перед началом ПЦР все клапаны находятся в "закрытом" положении.

Планарные конструкции клапанов на основе парафина не содержат гибкую диафрагму и поэтому являются более простыми, чем традицион-

ные конструкции привода с мембраной, для которых требуются многослойные структуры [46].

Клапаны с применением металлического сплава с низкой температурой плавления

В работе [47] предложен ПДМС-клапан с фиксацией конечного положения за счет применения металлического сплава с низкой температурой плавления. По механизму работы клапан похож на пневматический, где к тонкой мембране на пересечении двух каналов (воздушному управляющему и жидкостному) добавляется промежуточный слой, заполненный материалом с низкой температурой плавления, известным как сплав или металл Филда (32.5% Bi, 51% In и 16.5% Sn) (рис. 18). Слой из металлического сплава при нагреве выше 62 °С становится жидким, позволяя управляющему воздушному каналу перекрывать участок жидкостного канала, при этом сплав Филда в жидком состоянии заполняет образовавшуюся выемку (рис. 18, б). Когда сплав остывает и затвердевает, закрытое положение клапана фиксируется (рис. 18, в) и может удерживаться в таком состоянии без потребления энергии. Клапан можно перевести в открытое состояние за счет нагрева в отсутствие пневматического давления, тогда восстанавливающая сила мембраны ПДМС выталкивает расплавленный сплав обратно в его исходную зону (рис. 18, г) с последующей фиксацией клапана в открытом положении после охлаждения (рис. 18, а).

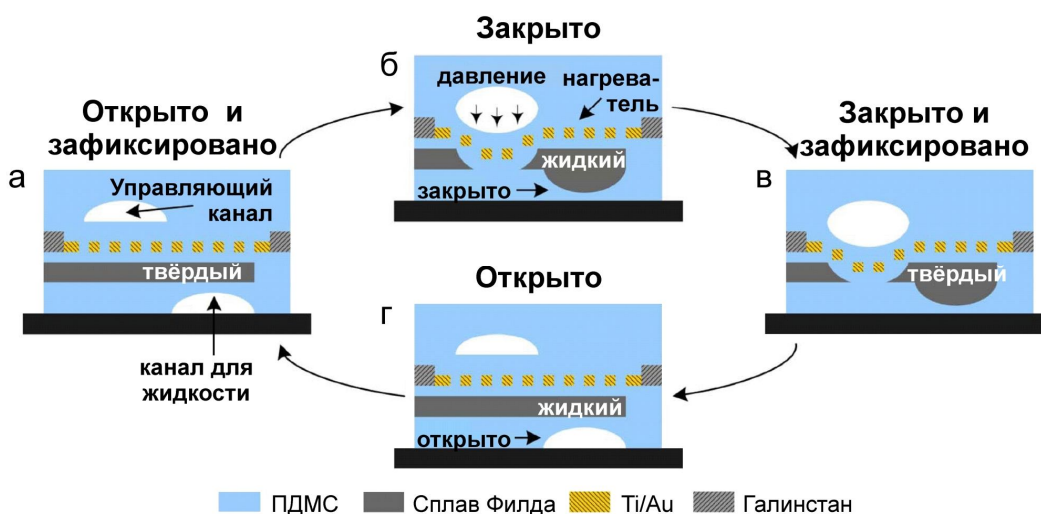


Рис. 18. Схема работы фиксирующегося клапана с легкоплавким сплавом [47]. а — клапан открыт и зафиксирован; б — локальный нагрев сплава Филда с помощью встроенного тонкопленочного нагревателя и подача пневматического давления в управляющий канал вытесняют сжиженный сплав Филда и закрывают клапан; в — отвод тепла приводит к затвердеванию сплава Филда, фиксируя клапан в закрытом состоянии; г — нагрев сплава Филда без пневматического давления возвращает клапан в открытое состояние

Регулируя пневматическое давление, мембрану можно зафиксировать в любом положении между открытым и закрытым состояниями.

Было изготовлено устройство из ПДМС с площадью мембраны клапана $100 \text{ мкм} \times 100 \text{ мкм}$. Нагрев осуществлялся за счет встроенного тонкопленочного металлического нагревателя. Время срабатывания определялось временем, требуемым для размягчения сплава Филда, и оценивалось примерно в 100 мс, время затвердевания сплава после отключения нагревателя было менее 33 мс. Мощность, необходимая для расплавления металла, составила 50 мВт при напряжении 1.2 В. Установлено, что при давлении жидкости выше 0.14 МПа мембрана закрытого клапана деформировалась, что приводило к утечке жидкости. Увеличение площади клапана позволило бы повысить критическое давление, однако это приведет к увеличению времени срабатывания клапана. Предполагается, что подобный запирающийся клапан можно использовать для хранения реагентов, когда рабочие давления невысокие, а требуется низкое энергопотребление и длительное хранение.

Гидрогелевые микроклапаны

Гидрогели представляют собой трехмерные сшитые полимерные сетки, способные поглощать большое количество воды. Гидрогели, чувствительные к стимулам, обладают большим потенциалом для миниатюрных, интегрированных сенсорных и исполнительных систем, особенно для технологии "лаборатория на чипе", но их применение все еще находится в зачаточном состоянии. Одна из основных причин может заключаться в том, что проектирование и реализация систем на основе гидрогеля являются сложными и трудоемкими [48].

Реагирующий на стимулы, или "умный", гидрогель способен обратимо и воспроизводимо изменять свой объем более чем на порядок даже при очень небольших изменениях параметров среды, таких как pH, температура, электрическое поле или световое излучение [6].

Veebe и коллеги [49] представили концепцию микроклапана на основе гидрогеля для автономного управления потоком внутри микрофлюидных каналов. Структурные элементы из гидрогеля были сформированы в микроканалах методом жидкофазной фотополимеризации *in situ* и были способны обратимо расширяться и сжиматься в зависимости от pH окружающей среды. Был разработан трехслойный гибридный микроклапан, который соединял гибкую ПДМС-мембрану с гидрогелевым приводом [50]. Гидрогелевый привод расширился по мере того, как раствор с pH 11 протекал по управляющему каналу. Мембрана дефор-

мировалась и полностью перекрывала рабочий канал.

Было обнаружено, что если поперечные размеры объектов из гидрогеля меньше высоты канала, они склонны деформироваться или мигрировать по каналу при изменении объема. Для изготовления стабильных объектов с малым временем отклика предложено полимеризовать гидрогелевые структуры вокруг предварительно изготовленных в канале штифтов. Штифты обеспечивают надежную поддержку, а также улучшают временной отклик благодаря небольшому расширению каждой из тонких гидрогелевых оболочек, окружающих

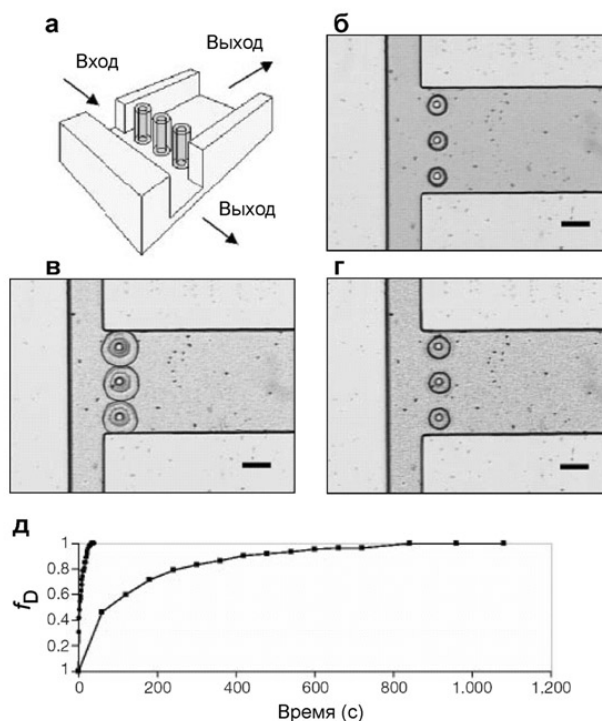


Рис. 19. Конструкция микроклапана со штифтами в микроканале, служащими опорой для гидрогелей [49].

а — схема клапана со штифтами с гидрогелевыми оболочками; б — изображение сечения канала после полимеризации гидрогеля; в — гидрогелевые оболочки блокируют боковой канал в активном состоянии; г — "сжатые" оболочки гидрогеля позволяют жидкости протекать по боковому каналу; д — улучшение временного отклика конструкции с гидрогелевой оболочкой (кружки) по сравнению с альтернативной конструкцией, в которой используется единственная цилиндрическая структура большего размера в канале того же размера (квадраты), f_D — относительное изменение диаметра

штифты. Массив штифтов с гидрогелевым покрытием может контролировать поток в больших каналах, как показано на рис. 19. Реакция на изменение рН для расширения этой конструкции клапана со штифтами составляет 8 с (реакция на сжатие имеет тот же порядок). Напротив, альтернативная конструкция клапана, в которой используется одна большая цилиндрическая структура в канале того же размера, имеет переходную характеристику 130 с в том же диапазоне рН. Таким образом, интеграция штифтов с гидрогелевыми оболочками в микрожидкостные системы обеспечивает преодоление основного недостатка гидрогелевых клапанов — медленного отклика [49].

В [49] также представлена конструкция, в которой гидрогелевый компонент может характеризовать химическую среду в одном канале и регулировать поток в соседнем канале, как показано

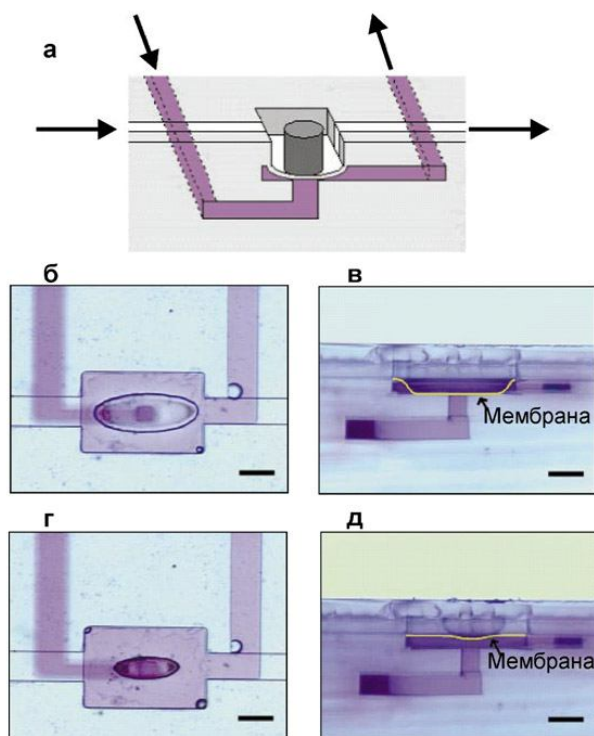


Рис. 20. Конструкция и принцип функционирования запорного клапана с гидрогелем [49].

а — конструкция клапана, стрелки обозначают направление потока жидкости; б, в — гидрогель расширяется и деформирует мембрану, блокируя поток в соседнем канале.

На изображениях слева (б, г) показан вид устройства сверху, а на изображениях справа (в, д) показан вид сбоку. Жидкость в закупоренном канале окрашена для наглядности; г, д — гидрогель сжимается, и мембрана возвращается в положение, позволяющее жидкости течь в соседний канал

на рис. 20. Это устройство содержит гибкую мембрану, которая может деформироваться, блокируя поток в соседнем канале. Структура гидрогеля, полимеризованного в канале над мембраной, расширяется или сжимается при изменении рН. Силы, связанной с этими объемными изменениями, достаточно, чтобы деформировать мембрану и, следовательно, контролировать поток в нижнем канале.

В этой же работе [49] представлен "сортировщик потоков". Это устройство состоит из Т-образного канала, в котором вход в каждую ветвь перекрывается гидрогелевой структурой уникального химического состава. Гидрогель одного состава расширяется при высоком рН и сжимается при низком рН в первом канале, в то время как гидрогель другого состава закрывает второй канал и демонстрирует обратное поведение (т.е. сжимается при высоком рН и расширяется при низком рН). Устройство и график его результирующих выходных характеристик показаны на рис. 21. Это устройство автоматически направляет поток в центральный канал в ту или иную ветвь в зависимости от рН. В определенном диапазоне рН (5.7–6.8) оба гидрогелевых клапана набухают, закупоривая канал. Каждый гидрогелевый клапан выполняет исполнительные и регулирующие

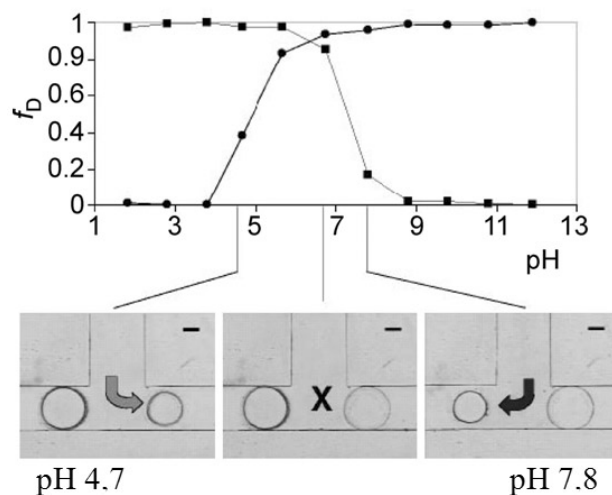


Рис. 21. Реакция разных гидрогелей на рН окружающей жидкости [49].

Вверху — относительное изменение диаметра (f_D) гидрогелей в зависимости от рН. Внизу — изображения, демонстрирующие переключение ("сортировку") потока жидкости в зависимости от рН. Гидрогель, закрывающий правый канал (кружки), расширяется в щелочной среде и сжимается в кислой. Гидрогель, закрывающий левый канал (квадраты), расширяется в кислой и сжимается в щелочной среде. При рН 7.8 поток направлен в левый канал. При рН 4.7 поток направлен в правый канал

функции, обычно реализуемые отдельными компонентами (клапан, датчики, электроника) в традиционной системе. Подбирая химический состав гидрогеля, можно изменить выходную характеристику, что позволяет использовать чувствительные к рН гидрогели в различных областях.

Известно, что термочувствительный гидрогель, поли(N-изопропилакриламид), претерпевает значительные обратимые объемные изменения при повышении его температуры от комнатной до температуры выше температуры фазового перехода 32 °С.

Wang и соавторы [51] воспользовались этим эффектом изменения объема для создания термоклапанов на основе гидрогеля для микрофлюидных систем. Эти клапаны привлекательны тем, что они не требуют каких-либо механических компонентов, в них нет движущихся частей, и их легко интегрировать в подложки из различных материалов. Были сконструированы два типа клапанов. В одном случае клапан состоял из цилиндрической пробки, вставленной в тефлоновую трубку. Во втором случае клапан был вставлен в полость, встроенную в поликарбонатную конструкцию. В последнем случае гидрогель занимал около половины объема полости. В обоих случаях время закрытия (набухания) клапана составило около 4.5 с. Время открытия клапана зависело от объема гидрогеля. Гидрогелевые клапаны работали в течение многих циклов открытия и закрытия с хорошей воспроизводимостью и без каких-либо видимых ухудшений производительности.

В работе [51] также описываются конструкции устройств с гидрогелевыми клапанами, их применение для управления потоками, дозирования образцов и реагентов, распределения образцов по нескольким каналам анализа.

На рис. 22 схематично показан делитель потоков на основе гелевых клапанов, который распределяет образец по четырем камерам. Устройство изготовлено из поликарбоната. Дозирующие камеры могут иметь как одинаковые, так и разные объ-



Рис. 22. Схема делителя потока с гелевыми клапанами [51]

емы. Каналы после дозирующих камер снабжены гидрогелевыми клапанами. Образец поступает через входной канал и заполняет дозирующие камеры. Камера с наименьшим гидравлическим сопротивлением заполняется первой. Когда жидкость достигает гидрогелевой пробки, гидрогель набухает и блокирует проход в этом конкретном канале. Затем заполняется другая из оставшихся камер и т.д., пока не будут заполнены все дозирующие камеры. Как только все дозирующие камеры заполнены, гидрогелевые клапаны нагреваются (термочувствительный гель сжимается) и открываются. Аликвоты жидкости из дозирующих камер продвигаются по четырем различным каналам анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей при создании микроаналитических систем и систем "лаборатория-на-чипе" для биохимических, биологических и медицинских применений является обеспечение прецизионного и контролируемого движения микропотоков жидких (и газообразных) сред в микрофлюидном устройстве. Для решения этой задачи исследовательские группы предлагают разнообразные конструкции микроклапанов для активного управления потоками жидкости [4, 6]. Однако активные микроклапаны имеют ряд недостатков, а именно: относительно высокую стоимость, определенные трудности при интеграции в устройство, необходимость применения высокотехнологичных процессов при изготовлении и сборке, а иногда — достаточно сложных схем управления.

Активный механический клапан обычно состоит из механически управляемой мембраны или рычажной конструкции в сочетании с приводным механизмом для перекрытия потока жидкости. Привод клапана может быть встроенным в устройство (магнитным, электростатическим, пьезоэлектрическим или тепловым, таким как сплав с памятью формы или реологический материал) или приводиться в действие от внешних систем (источники магнитного или электромагнитных полей, вакуумные насосы или газовые компрессоры). Внешние системы увеличивают сложность и стоимость устройства, не подходят для компактных или миниатюрных систем.

Немеханические активные клапаны (с фазовым переходом, биологические, гидрогелевые), хотя и представляют особый интерес для исследователей с позиций простоты конструкции, невысокой стоимости, возможности однократного использования, но все-таки на настоящий момент времени являются достаточно редко применяемыми.

Следует отметить, что практически все активные клапаны, за исключением некоторых гидрогелевых, требуют использования внешних источников

энергии для обеспечения работы приводов, что ограничивает их применение, например, при создании устройств для использования в условиях ограниченных ресурсов, например систем для диагностики на месте события "Point-of-Care".

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-01157-23-00, тема "Микрофлюидные устройства с интегрированными функциональными микро- и наноразмерными структурами для биологических и медицинских исследований", шифр FFZM-2022-0012.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Au A.K., Lai H., Utela B.R., Folch A. Microvalves and Micropumps for BioMEMS // *Micromachines*. 2011. Vol. 2. P. 179–220. DOI: 10.3390/mi2020179
2. Woolf M.S., Dignan L.M., Lewis H.M., Tomley C.J., Naudman A.Q., Landers J.P. Optically-controlled closable microvalves for polymeric centrifugal microfluidic devices // *Lab Chip*. 2020. Vol. 20. P. 1426–1440. DOI: 10.1039/C9LC01187K
3. Durasiewicz C.P., Güntner S.T., Maier P.K., Hölzl W., Schrag G. Piezoelectric normally open microvalve with multiple valve seat trenches for medical applications // *Appl. Sci*. 2021. Vol. 11, iss. 19. Id. 9252. DOI: 10.3390/app11199252
4. Zhang C., Xing D., Li Y. Micropumps, microvalves, and micromixers within PCR microfluidic chips: Advances and trends // *Biotechnology Advances*. 2007. Vol. 25, iss. 5. P. 483–514. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2007.05.003
5. Qian J-Y., Hou C-W., Li X-J., Jin Z-J. Actuation mechanism of microvalves: a review // *Micromachines*. 2020. Vol. 11, no. 2. Id. 172. DOI: 10.3390/mi11020172
6. Oh K.W., Ahn C.H. A review of microvalves // *J. Micromech. Microeng.* 2006. Vol. 16, no. 5. P. R13–R39. DOI: 10.1088/0960-1317/16/5/R01
7. Wu J., Fang H., Zhang J., Yan S. Modular microfluidics for life sciences // *J Nanobiotechnol*. 2023. Vol. 21. Art. 85. DOI: 10.1186/s12951-023-01846-x
8. Huang M., Zheng L., Zhang H., Xue S., Ni H. Application of microvalve based on computer control in biological chemical and medical // *Proceedings of the 2019 International Conference on Artificial Intelligence and Advanced Manufacturing - AIAM 2019*. Dublin, Ireland. Art. 18. P. 1–6. DOI: 10.1145/3358331.3358349
9. Bae B., Han J., Masel R.I., Shannon M.A. A bidirectional electrostatic microvalve with microsecond switching performance // *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2007. Vol. 16, no. 6. P. 1461–1471. DOI: 10.1109/jmems.2007.907782
10. Anjewierden D., Liddiard G.A., Gale B.K. An electrostatic microvalve for pneumatic control of microfluidic systems // *J. Micromech. Microeng.* 2012. Vol. 22. Id. 025019. DOI: 10.1088/0960-1317/22/2/025019
11. Yildirim E., Arikian M.S., Kūlah H., Arikian M.S. A normally closed electrostatic parylene microvalve for micro total analysis systems // *Sens. Actuators A: Phys.* 2012. Vol. 181. P. 81–86. DOI: 10.1016/j.sna.2012.05.008
12. Ezkerra A., Fernández L.J., Mayora K., Ruano-López J.M. A microvalve for lab-on-a-chip applications based on electrochemically actuated SU8 cantilevers // *Sens. Actuators B: Chem.* 2011. Vol. 155, iss. 2. P. 505–511. DOI: 10.1016/j.snb.2010.12.054
13. Das C., Payne F. Design and characterization of low power, low dead volume electrochemically-driven microvalve // *Sens. Actuators A: Phys.* 2016. Vol. 241. P. 104–112. DOI: 10.1016/j.sna.2016.01.038
14. Lee N.E., Soper S., Wang W. Design and fabrication of an electrochemically actuated microvalve // *Microsyst. Technol.* 2008. Vol. 14. P. 1751–1756. DOI: 10.1007/s00542-008-0594-3
15. Harrison D.J., Fluri K., Seiler K., Fan Z.H., Effenhauser C.S., Manz A. Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical-analysis system on a chip // *Science*. 1993. Vol. 261, iss. 5123. P. 895–897. DOI: 10.1126/science.261.5123.895
16. Jacobson S.C., Ermakov S.V., Ramsey J.M. Minimizing the number of voltage sources and fluid reservoirs for electrokinetic valving in microfluidic devices // *Anal. Chem.* 1999. Vol. 71, no. 15. P. 3273–3276. DOI: 10.1021/ac990059s
17. Fazal I., Elwenspoek M.C. Design and analysis of a high pressure piezoelectric actuated microvalve // *J. Micromech. Microeng.* 2007. Vol. 17, no. 11. P. 2366–2379. DOI: 10.1088/0960-1317/17/11/026
18. Nafea M., Nawabjan A., Sultan Mohamed Ali M. A wirelessly-controlled piezoelectric microvalve for regulated drug delivery // *Sensors and Actuators A: Physical*. 2018. Vol. 279, iss. 15. P. 191–203. DOI: 10.1016/j.sna.2018.06.020
19. Chen S., Lu S., Liu Y., Wang J., Tian X., Liu G., Yang Z. A normally-closed piezoelectric micro-valve with flexible stopper // *AIP Adv.* 2016. Vol. 6, iss. 4. Id. 045112. DOI: 10.1063/1.4947301
20. Casals-Terré J., Duch M., Plaza J.A., Esteve J., Pérez-Castillejos R., Vallés E., Gomez E. Design, fabrication and characterization of an externally actuated ON/OFF microvalve // *Sens. Actuators A: Phys.* 2008. Vol. 147, iss. 2. P. 600–606. DOI: 10.1016/j.sna.2008.06.022
21. Chang P.J., Chang F.W., Yuen M.C., Otilar R., Horsley D.A. Force measurements of a magnetic micro actuator proposed for a microvalve array // *J. Micromech. Microeng.* 2014. Vol. 24, no. 3. Id. 034005. DOI: 10.1088/0960-1317/24/3/034005
22. Pan T., McDonald S.J., Kai E.M., Ziaie B. A magnetically driven PDMS micropump with ball check-valves // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2005. Vol. 15, no. 5. P. 1021–1026. DOI: 10.1088/0960-1317/15/5/018
23. Fu C., Rummeler Z., Schomburg W. Magnetically driven micro ball valves fabricated by multilayer adhesive film bonding // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2003. Vol. 13, no. 4. P. S96–S102. DOI: 10.1088/0960-1317/13/4/316
24. Gholizadeh A., Javanmard M. Magnetically actuated microfluidic transistors: miniaturized micro-valves using

- magnetorheological fluids integrated with elastomeric membranes // *J. Microelectromechanical Syst.* 2016. Vol. 25, iss. 5. P. 922–928. DOI: 10.1109/JMEMS.2016.2586420
25. Harper J.C., Andrews J.M., Ben C., Hunt A.C., Murton J.K., Carson B.D., Bachand G., Lovchik J.A., Arndt W.D., Finley M.R., Edwards T.L. Magnetic-adhesive based valves for microfluidic devices used in low-resource settings // *Lab Chip*. 2016. Vol. 16. P. 4142–4151. DOI: 10.1039/C6LC00858E
 26. Liu T.G., Wu J., Xia C., Qian Z.H. A microvalve driven by a ferrofluid-based actuator // *Adv. Mater. Res.* 2012. Vol. 433–440. P. 3767–3772. DOI: 10.4028/www.scientific.net/amr.433-440.3767
 27. Hulme S.E., Shevkopyas S.S., Whitesides G.M. Incorporation of prefabricated screw, pneumatic, and solenoid valves into microfluidic devices // *Lab Chip*. 2009. Vol. 9, no. 1. P. 79–86. DOI: 10.1039/b809673b
 28. Goldowsky J., Knapp H.F. Gas penetration through pneumatically driven PDMS micro valves // *RSC Adv.* 2013. Iss. 39. DOI: 10.1039/c3ra42977f
 29. Perdigones F., Luque A., Quero J.M., Sánchez F.A.P. Pneumatically actuated positive gain microvalve with n-channel metal-oxide semiconductor-like behaviour // *Micro Nano Lett.* 2011. Vol. 6, no. 6. P. 363–365. DOI: 10.1049/mnl.2011.0150
 30. Baek J.Y., Park J.Y., Ju J.I., Lee T.S., Lee S.H. A pneumatically controllable flexible and polymeric microfluidic valve fabricated via in situ development // *J. Micromech. Microeng.* 2005. Vol. 15. P. 1015–1020. DOI: 10.1088/0960-1317/15/5/017
 31. Samuel R., Thacker C.M., Maricq A.V., Gale B. Simple and cost-effective fabrication of microvalve arrays in PDMS using laser cut molds with application to *C. elegans* manipulation in microfluidics // *J. Micromech. Microeng.* 2014. Vol. 24, no. 10. Id. 105007. DOI: 10.1088/0960-1317/24/10/105007
 32. Kaminaga M., Ishida T., Omata T. Fabrication of pneumatic microvalve for tall microchannel using inclined lithography // *Micromachines*. 2016. Vol. 7, iss. 12. Id. 224. DOI: 10.3390/mi7120224
 33. Oh J., Kim G., Noh H. A novel PDMS/Parylene microvalve with three dimensional dome petal shape // *Proceedings of the 2010 IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*, Wanchai, Hong Kong, China, 24–28 January 2010. P. 1075–1078. DOI: 10.1109/MEMSYS.2010.5442396
 34. Galanopoulos S., Chatzidai N., Melissinaki V., Selimis A., Schizas C., Farsari M., Karalekas D. Design, fabrication and computational characterization of a 3D micro-valve built by multi-photon polymerization // *Micromachines*. 2014. Vol. 5, no. 3. P. 505–514. DOI: 10.3390/mi5030505
 35. Wolf R.H., Heuer A.H. TiNi (shape memory) films on silicon for MEMS applications // *J. Microelectromech. Syst.* 1995. Vol. 4, iss. 4. P. 206–212. DOI: 10.1109/84.475547
 36. Kahn H., Huff M.A., Heuer A.H. The TiNi shape-memory alloy and its applications for MEMS // *J. Micromech. Microeng.* 1998. Vol. 8, no. 3. P. 213–221. DOI: 10.1088/0960-1317/8/3/007
 37. Kohl M., Skrobanek K.D., Miyazaki S. Development of stress-optimised shape memory microvalves // *Sensors Actuators A: Phys.* 1999. Vol. 72, iss. 3. P. 243–250. DOI: 10.1016/S0924-4247(98)00221-0
 38. Kohl M., Brugger D., Ohtsuka M., Takagi T. A novel actuation mechanism on the basis of ferromagnetic SMA thin films // *Sens Actuators A: Phys.* 2004. Vol. 114, iss. 2–3. P. 445–450. DOI: 10.1016/j.sna.2003.11.006
 39. Kohl M., Schmitt M., Backen A., Schultz L., Krevet B., Fähler S. Ni-Mn-Ga shape memory nanoactuation // *Appl Phys Lett.* 2014. Vol. 104, iss. 4. Id. 043111. DOI: 10.1063/1.4863667
 40. Münchow G., Dadic D., Doffing F., Hardt S., Drese K.S. Automated chip-based device for simple and fast nucleic acid amplification // *Expert Rev Mol Diagn.* 2005. Vol. 5, no. 4. P. 613–620. DOI: 10.1586/14737159.5.4.613
 41. Megnin C., Kohl M. Shape memory alloy microvalves for a fluidic control system // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2014. Vol. 24, no. 2. Id. 025001. DOI: 10.1088/0960-1317/24/2/025001
 42. Megnin C., Moradi B., Zuern J. et al. Shape memory alloy based controllable multi-port microvalve // *Microsyst Technol.* 2020. Vol. 26. P. 793–800. DOI: 10.1007/s00542-019-04614-w
 43. Orecchio F.M., Tommaso V., Santaniello T., Castiglioni S., Pezzotta F., Monti A., Butera F., Maier J.A.M., Milani P. A novel fluidic platform for semi-automated cell culture into multiwell-like bioreactors // *Micromachines*. 2022. Vol. 13, no. 7. Id. 994. DOI: 10.3390/mi13070994
 44. Liu W.-Y., Fu X.-T., Zhang X.-Q., Hu W.-Y. A new shape memory alloy microvalve based on surface acoustic wave // *Ferroelectrics*. 2016. Vol. 504, no. 1. P. 22–30. DOI: 10.1080/00150193.2016.1238709
 45. Nagai M., Oguri M., Shibata T. Characterization of light-controlled *Volvox* as movable microvalve element assembled in multilayer microfluidic device // *Jpn. J. Appl. Phys.* 2015. Vol. 54, no. 6. Id. 067001. DOI: 10.7567/JJAP.54.067001
 46. Liu R.H., Yang J., Lenigk R., Bonanno J., Grodzinski P. Self-contained, fully integrated biochip for sample preparation, polymerase chain reaction amplification, and DNA microarray detection // *Anal. Chem.* 2004. Vol. 76, iss. 7. P. 1824–1831. DOI: 10.1021/ac0353029
 47. Shaikh K.A., Li S., Liu C. Development of a latchable microvalve employing a low-melting-temperature metal alloy // *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2008. Vol. 17, no. 5. P. 1195–1203. DOI: 10.1109/JMEMS.2008.2003055
 48. Beck A., Obst F., Gruner D., Voigt A., Mehner P.J., Gruenzner S., Koerbitz R., Shahadha M.H., Kutscher A., Paschew G., Marschner U., Richter A. Fundamentals of hydrogel-based valves and chemofluidic transistors for Lab-on-a-Chip technology: a tutorial review // *Advanced Materials Technologies*. 2023. Vol. 8, no. 3. Id. 2200417. DOI: 10.1002/admt.202200417
 49. Beebe D.J., Moore J.S., Bauer J.M., Yu Q., Liu R.H., Devadoss C., Jo B.H. Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels // *Nature*. 2000. Vol. 404 (6778). P. 588–590. DOI: 10.1038/35007047

50. *Liu R.H., Yu Q., Beebe D.J.* Fabrication and characterization of hydrogel-based microvalves // *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2002. Vol. 11, no. 1. P. 45–53. DOI: 10.1109/84.982862
51. *Wang J., Chen Z., Mauk M., Hong K.-S., Li M., Yang S., Bau H.H.* Self-actuated, thermo-responsive hydrogel valves for Lab on a Chip. // *Biomedical Microdevices*. 2005. Vol. 7, no. 4. P. 313–322. DOI: 10.1007/s10544-005-6073-z

Контакты: Зубик Александра Николаевна,
tunix@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 27.07.2023

***Институт аналитического приборостроения РАН,
Санкт-Петербург***

MICROVALVES IN MICROFLUIDIC DEVICES. PART 1. ACTIVE MICROVALVES

A. N. Zubik, G. E. Rudnitskaya, A. A. Evstrapov

Institute for Analytical Instrumentation of RAS, Saint Petersburg, Russia

The microvalve is one of the most important functional elements of a microfluidic device. Microvalves allow dosing, mixing, starting/stopping liquid flows, flow control, and sealing reaction chambers — widely used operations in integrated microfluidic systems. There are many types of microvalves, each of which has different characteristics, and is designed to solve specific problems. Microvalves have been developed as active or passive structural elements with mechanical, non-mechanical, and external systems. This article provides an overview of the most commonly used designs of microvalves based on various actuators in microfluidics.

Keywords: microfluidics, microvalve, active valve, passive valve

REFERENCES

1. Au A.K., Lai H., Utela B.R., Folch A. Microvalves and Micropumps for BioMEMS. *Micromachines*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 179–220. DOI: 10.3390/mi2020179
2. Woolf M.S., Dignan L.M., Lewis H.M., Tomley C.J., Nauman A.Q., Landers J.P. Optically-controlled closable microvalves for polymeric centrifugal microfluidic devices. *Lab Chip*, 2020, no. 8, pp. 1426–1440. DOI: 10.1039/C9LC01187K
3. Durasiewicz C.P., Güntner S.T., Maier P.K., Hölzl W., Schrag G. Piezoelectric normally open microvalve with multiple valve seat trenches for medical applications. *Appl. Sci.*, 2021, vol. 11, iss. 19, id. 9252. DOI: 10.3390/app11199252
4. Zhang C., Xing D., Li Y. Micropumps, microvalves, and micromixers within PCR microfluidic chips: Advances and trends. *Biotechnology Advances*, 2007, vol. 25, no. 5, pp. 483–514. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2007.05.003
5. Qian J.-Y., Hou C.-W., Li X.-J., Jin Z.-J. Actuation mechanism of microvalves: a review. *Micromachines*, 2020, vol. 11, no. 2, id. 172. DOI: 10.3390/mi11020172
6. Oh K.W., Ahn C.H. A review of microvalves. *J. Micromech. Microeng.*, 2006, vol. 16, no. 5, pp. R13–R39. DOI: 10.1088/0960-1317/16/5/R01
7. Wu J., Fang H., Zhang J., Yan S. Modular microfluidics for life sciences. *J Nanobiotechnol.*, 2023, vol. 21, art. 85. DOI: 10.1186/s12951-023-01846-x
8. Huang M., Zheng L., Zhang H., Xue S., Ni H. Application of microvalve based on computer control in biological chemical and medical. *Proceedings of the 2019 International Conference on Artificial Intelligence and Advanced Manufacturing - AIAM 2019*. Dublin, Ireland, art. 18, pp. 1–6. DOI: 10.1145/3358331.3358349
9. Bae B., Han J., Masel R.I., Shannon M.A. A bidirectional electrostatic microvalve with microsecond switching performance. *J. Microelectromechanical Syst.*, 2007, vol. 16, no. 6, pp. 1461–1471. DOI: 10.1109/jmems.2007.907782
10. Anjewierden D., Liddiard G.A., Gale B.K. An electrostatic microvalve for pneumatic control of microfluidic systems. *J. Micromech. Microeng.*, 2012, vol. 22, id. 025019. DOI: 10.1088/0960-1317/22/2/025019
11. Yıldırım E., Arıkan M.S., Kūlah H., Arıkan M.S. A normally closed electrostatic parylene microvalve for micro total analysis systems. *Sens. Actuators A: Phys.*, 2012, vol. 181, pp. 81–86. DOI: 10.1016/j.sna.2012.05.008
12. Ezkerra A., Fernández L.J., Mayora K., Ruano-López J.M. A microvalve for lab-on-a-chip applications based on electrochemically actuated SU8 cantilevers. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2011, vol. 155, no. 2, pp. 505–511. DOI: 10.1016/j.snb.2010.12.054
13. Das C., Payne F. Design and characterization of low power, low dead volume electrochemically-driven microvalve. *Sens. Actuators A: Phys.*, 2016, vol. 241, pp. 104–112. DOI: 10.1016/j.sna.2016.01.038
14. Lee N.E., Soper S., Wang W. Design and fabrication of an electrochemically actuated microvalve. *Microsyst. Technol.*, 2008, vol. 14, pp. 1751–1756. DOI: 10.1007/s00542-008-0594-3
15. Harrison D.J., Fluri K., Seiler K., Fan Z.H., Effenhauser C.S., Manz A. Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical-analysis system on a chip. *Science*, 1993, vol. 261, no. 5123, pp. 895–897. DOI: 10.1126/science.261.5123.895
16. Jacobson S.C., Ermakov S.V., Ramsey J.M. Minimizing the number of voltage sources and fluid reservoirs for electrokinetic valving in microfluidic devices. *Anal. Chem.*, 1999, vol. 71, no. 15, pp. 3273–3276. DOI: 10.1021/ac990059s
17. Fazal I., Elwenspoek M.C. Design and analysis of a high pressure piezoelectric actuated microvalve. *J. Micromech. Microeng.*, 2007, vol. 17, no. 11, pp. 2366–2379. DOI: 10.1088/0960-1317/17/11/026
18. Nafea M., Nawabjan A., Sultan Mohamed Ali M. A wirelessly-controlled piezoelectric microvalve for regulated drug delivery. *Sens. Actuators A: Phys.*, 2018, vol. 279, no. 15, pp. 191–203. DOI: 10.1016/j.sna.2018.06.020

19. Chen S., Lu S., Liu Y., Wang J., Tian X., Liu G., Yang Z. A normally-closed piezoelectric micro-valve with flexible stopper. *AIP Adv.*, 2016, vol. 6, no. 4, id. 045112. DOI: 10.1063/1.4947301
20. Casals-Terré J., Duch M., Plaza J.A., Esteve J., Pérez-Castillejos R., Vallés E., Gomez E. Design, fabrication and characterization of an externally actuated ON/OFF microvalve. *Sens. Actuators A: Phys.*, 2008, vol. 147, no. 2, pp. 600–606. DOI: 10.1016/j.sna.2008.06.022
21. Chang P.J., Chang F.W., Yuen M.C., Otilar R., Horsley D.A. Force measurements of a magnetic micro actuator proposed for a microvalve array. *J. Micromech. Microeng.*, 2014, vol. 24, no. 3, id. 034005. DOI: 10.1088/0960-1317/24/3/034005
22. Pan T., McDonald S.J., Kai E.M., Ziaie B. A magnetically driven PDMS micropump with ball check-valves. *J. Micromech. Microeng.*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 1021–1026. DOI: 10.1088/0960-1317/15/5/018
23. Fu C., Rummel Z., Schomburg W. Magnetically driven micro ball valves fabricated by multilayer adhesive film bonding. *J. Micromech. Microeng.*, 2003, vol. 13, no. 4, pp. S96–S102. DOI: 10.1088/0960-1317/13/4/316
24. Gholizadeh A., Javanmard M. Magnetically actuated microfluidic transistors: miniaturized micro-valves using magnetorheological fluids integrated with elastomeric membranes. *J. Microelectromechanical Syst.*, 2016, vol. 25, no. 5, pp. 922–928. DOI: 10.1109/JMEMS.2016.2586420
25. Harper J.C., Andrews J.M., Ben C., Hunt A.C., Murton J.K., Carson B.D., Bachand G., Lovchik J.A., Arndt W.D., Finley M.R., Edwards T.L. Magnetic-adhesive based valves for microfluidic devices used in low-resource settings. *Lab Chip.*, 2016, no. 21, pp. 4142–4151. DOI: 10.1039/C6LC00858E
26. Liu T.G., Wu J., Xia C., Qian Z.H. A microvalve driven by a ferrofluid-based actuator. *Adv. Mater. Res.*, 2012, vol. 433-440, pp. 3767–3772. DOI: 10.4028/www.scientific.net/amr.433-440.3767
27. Hulme S.E., Shevkopyas S.S., Whitesides G.M. Incorporation of prefabricated screw, pneumatic, and solenoid valves into microfluidic devices. *Lab Chip.*, 2009, vol. 9, no. 1, pp. 79–86. DOI: 10.1039/b809673b
28. Goldowsky J., Knapp H.F. Gas penetration through pneumatically driven PDMS micro valves. *RSC Adv.*, 2013, no. 39, pp. 17698–17976. DOI: 10.1039/c3ra42977f
29. Perdignes F., Luque A., Quero J.M., Sánchez F.A.P. Pneumatically actuated positive gain microvalve with n-channel metal-oxide semiconductor-like behavior. *Micro Nano Lett.*, 2011, vol. 6, no. 6, pp. 363–365. DOI: 10.1049/mnl.2011.0150
30. Baek J.Y., Park J.Y., Ju J.I., Lee T.S., Lee S.H. A pneumatically controllable flexible and polymeric microfluidic valve fabricated via in situ development. *J. Micromech. Microeng.*, 2005, vol. 15, pp. 1015–1020. DOI: 10.1088/0960-1317/15/5/017
31. Samuel R., Thacker C.M., Maricq A.V., Gale B. Simple and cost-effective fabrication of microvalve arrays in PDMS using laser cut molds with application to *C. elegans* manipulation in microfluidics. *J. Micromech. Microeng.*, 2014, vol. 24, no. 10, id. 105007. DOI: 10.1088/0960-1317/24/10/105007
32. Kaminaga M., Ishida T., Omata T. Fabrication of pneumatic microvalve for tall microchannel using inclined lithography. *Micromachines*, 2016, vol. 7, no. 12, id. 224. DOI: 10.3390/mi7120224
33. Oh J., Kim G., Noh H. A novel PDMS/Parylene microvalve with three dimensional dome petal shape. *Proceedings of the 2010 IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*. Wanchai, Hong Kong, China, 24–28 January 2010, pp. 1075–1078. DOI: 10.1109/MEMSYS.2010.5442396
34. Galanopoulos S., Chatzidai N., Melissinaki V., Selimis A., Schizas C., Farsari M., Karalekas D. Design, fabrication and computational characterization of a 3D micro-valve built by multi-photon polymerization. *Micromachines*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 505–514. DOI: 10.3390/mi5030505
35. Wolf R.H., Heuer A.H. TiNi (shape memory) films on silicon for MEMS applications. *J. Microelectromech. Syst.*, 1995, vol. 4, no. 4, pp. 206–212. DOI: 10.1109/84.475547
36. Kahn H., Huff M.A., Heuer A.H. The TiNi shape-memory alloy and its applications for MEMS. *J. Micromech. Microeng.*, 1998, vol. 8, no. 3, pp. 213–221. DOI: 10.1088/0960-1317/8/3/007
37. Kohl M., Skrobanek K.D., Miyazaki S. Development of stress-optimised shape memory microvalves. *Sensors Actuators A: Phys.*, 1999, vol. 72, no. 3, pp. 243–250. DOI: 10.1016/S0924-4247(98)00221-0
38. Kohl M., Brugger D., Ohtsuka M., Takagi T. A novel actuation mechanism on the basis of ferromagnetic SMA thin films. *Sensors Actuators A: Phys.*, 2004, vol. 114, no. 2-3, pp. 445–450. DOI: 10.1016/j.sna.2003.11.006
39. Kohl M., Schmitt M., Backen A., Schultz L., Krevet B., Fähler S. Ni-Mn-Ga shape memory nanoactuation. *Appl Phys Lett.*, 2014, vol. 104, no. 4, id. 043111. DOI: 10.1063/1.4863667
40. Münchow G., Dadić D., Doffing F., Hardt S., Drese K.S. Automated chip-based device for simple and fast nucleic acid amplification. *Expert Rev Mol Diagn.*, 2005, vol. 5, no. 4, pp. 613–620. DOI: 10.1586/14737159.5.4.613
41. Megnin C., Kohl M. Shape memory alloy microvalves for a fluidic control system. *J. Micromech. Microeng.*, 2014, vol. 24, no. 2, id. 025001. DOI: 10.1088/0960-1317/24/2/025001
42. Megnin C., Moradi B., Zuern J., et al. Shape memory alloy based controllable multi-port microvalve. *Microsyst Technol.*, 2020, vol. 26, pp. 793–800. DOI: 10.1007/s00542-019-04614-w
43. Orecchio F.M., Tommaso V., Santaniello T., Castiglioni S., Pezzotta F., Monti A., Butera F., Maier J.A.M., Milani P. A novel fluidic platform for semi-automated cell culture into multiwell-like bioreactors. *Micromachines*, 2022, vol. 13, no. 7, id. 994. DOI: 10.3390/mi13070994
44. Liu W.-Y., Fu X.-T., Zhang X.-Q., Hu W.-Y. A new shape memory alloy microvalve based on surface acoustic wave. *Ferroelectrics*, 2016, vol. 504, no. 1, pp. 22–30. DOI: 10.1080/00150193.2016.1238709
45. Nagai M., Oguri M., Shibata T. Characterization of light-controlled *Volvox* as movable microvalve element assembled in multilayer microfluidic device. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 2015, vol. 54, no. 6, id. 067001. DOI: 10.7567/JJAP.54.067001

46. Liu R.H., Yang J., Lenigk R., Bonanno J., Grodzinski P. Self-contained, fully integrated biochip for sample preparation, polymerase chain reaction amplification, and DNA microarray detection. *Anal. Chem.*, 2004, vol. 76, no. 7, pp. 1824–1831. DOI: 10.1021/ac0353029
47. Shaikh K.A., Li S., Liu C. Development of a latchable microvalve employing a low-melting-temperature metal alloy. *J. Microelectromech. Syst.*, 2008, vol. 17, no. 5, pp. 1195–1203. DOI: 10.1109/JMEMS.2008.2003055
48. Beck A., Obst F., Gruner D., Voigt A., Mehner P.J., Gruenzner S., Koerbitz R., Shahadha M.H., Kutscher A., Paschew G., Marschner U., Richter A. Fundamentals of hydrogel-based valves and chemofluidic transistors for Lab-on-a-Chip technology: a tutorial review. *Advanced Materials Technologies*, 2023, vol. 8, no. 3, id. 2200417. DOI: 10.1002/admt.202200417
49. Beebe D.J., Moore J.S., Bauer J.M., Yu Q., Liu R.H., Devadoss C., Jo B.H. Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels. *Nature*, 2000, vol. 404, no. 6778, pp. 588–590. DOI: 10.1038/35007047
50. Liu R.H., Yu Q., Beebe D.J. Fabrication and characterization of hydrogel-based microvalves. *J. Microelectromech. Syst.*, 2002, vol. 11, no. 1, pp. 45–53. DOI: 10.1109/84.982862
51. Wang J., Chen Z., Mauk M., Hong K.-S., Li M., Yang S., Bau H.H. Self-actuated, thermo-responsive hydrogel valves for Lab on a Chip. *Biomedical Microdevices*. 2005, vol. 7, no. 4, pp. 313–322. DOI: 10.1007/s10544-005-6073-z

Contacts: Zubik Aleksandra Nikolaevna,
tunix@yandex.ru

Article received by the editorial office on 27.07.2023

INTRODUCTION

Microvalves are a key component of many microfluidic platforms "laboratory on a chip" (lab on a chip) and complete microanalysis systems (μ TAS, Micro-Total Analysis System). An ideal microfluidic system combines numerous sequential or parallel operations, provides accurate spatiotemporal release of reagents, flow control, and necessary conditions for synthetic or analytical reactions, and collects reaction products. Efficient microvalves are needed to integrate multiple operations such as fluid transfer, mixing, aliquoting, dosing, washing, and fractionation into one device. Microvalves control the direction of fluid flows, ensure their synchronization and separation inside the microfluidic device [1].

However, many modern approaches and requirements for valve operation complicate the design of a microfluidic device, since they lead to the need to include additional structural elements and entail additional steps or processes in the manufacture [2].

In [3], it is noted that the main indicators of a high-performance microvalve are: low leakage in the closed state, high flow rate in the open state, low power consumption, resistance to contamination and high stability of operation over the entire lifetime. In addition, medical applications such as wearable drug dispensing devices or implants require device tightness, high reliability, and biocompatibility of all wetted or body-contact surfaces.

As an example of the advisable use of valves with appropriate requirements, one can note microfluidic devices for polymerase chain reaction (PCR), which plays an important role in modern research in the fields of biochemistry, biology, and genetics. Potential advantages of microarray PCR devices over standard format PCR systems (microplates and microtubes) include: reduced sample and reagent consumption, reduced analysis time, greater sensitivity, and portability. PCR chips have evolved from simple microfluidic chips to highly integrated systems. On-chip microvalves provide higher levels of integration and analytical performance, allowing multiple samples to be analyzed in parallel, significantly reducing analysis time and avoiding cross-contamination. Such microvalves must withstand the pressure created by thermal cycling and be easy to open after PCR. Equipping inlet, outlet, or ventilation ports with valves is an important function for successful PCR [4].

The design of microvalves is determined by the actuation mechanism, scope, and functional features. Most of them have a microchannel and a membrane to control their opening/closing. Although there are many designs of microvalves at present, there are still problems such as leakage, low accuracy, low reliability, significant power consumption, and high cost. Due

to the huge variety, there is no generally accepted classification of microvalves [5].

The authors of the review article [6] propose to conditionally divide microvalves into two main categories, as shown in Fig. 1.

Fig. 1. Classification of microvalves

In [5], a similar division is proposed. It is noted that active valves use external drives, such as magnetic, electric, or pneumatic, to regulate the hydraulic resistance of microchannels. Passive microvalves control the flow due to back pressure.

In addition, according to the initial state, microvalves can be divided into two types: normally open and normally closed [5].

Normally, open microvalves prevent fluid flow only when the valve is activated.

ACTIVE MICROVALVES

General characteristics

Active microvalves use external physical fields or chemical stimulation to launch mechanical and non-mechanical moving parts and control fluid flow [7, 8].

Active microvalves use different actuation principles. Fig. 2 illustrates the principles of actuation widely used in the designs of microvalves: magnetic, electrical, piezoelectric, thermal, or other methods [6].

Fig. 2. An illustration of the operating principles of active microvalves with mechanical moving parts. a — electromagnetic; б — electrostatic; в — piezoelectric; г — bimetallic; д — thermopneumatic; e — shape memory alloy drive [6]

Electrostatic microvalve

The electrostatic microvalve consists of an electrode that closes the valve, an electrode that opens the valve, and a flexible movable membrane. The operation of the valve is carried out by controlling the voltage applied to the membrane. Electrostatic microvalves are basically normally closed microvalves. Valve response time is short, and energy consumption is low [9]. This type of valve is mainly used to control the flow of air. When a valve is used to control fluid flow, a high applied voltage is required [5].

The designs of a normally-closed electrostatic microvalve and a normally-open electrostatic microvalve do not have obvious differences (Fig. 3). The difference is the original shape of the membrane, which is

flat for a normally closed microvalve, and concave for a normally open microvalve [10, 11].

Fig. 3. Comparison of normally closed (a) [11] and normally open electrostatic microvalves (б).
1 — the voltage is off, the valve is fully open; 2 — voltage is on, the valve starts to close; 3 — voltage is on, the valve is completely closed [10]

Electrochemical microvalves

Electrochemical microvalves are considered highly integrated components with very low dead volume and power consumption. Embedding in a microfluidic network can be easily accomplished due to its out-of-plane architecture. The valve features a compact actuator, a small footprint, and is suitable for mass production. These characteristics make such valves particularly promising for lab-on-a-chip applications [12].

Unlike electrostatic microvalves, electrochemical microvalves use electrodes for the electrolysis of solutions in order to produce hydrogen [13]. The microvalve consists of an electrochemical drive, a flexible (for example, polydimethylsiloxane PDMS), membrane (or a SU8 cantilever) and a micro-chamber. The actuator has a chamber containing a redox couple in solution, and the solution volume is set by the required actuation volume of the valve. The gas obtained during electrolysis causes the membrane of the electrochemical microvalve to deviate [12].

There are two types of schematic diagrams of microvalves with an electrochemical actuator:

- 1) microvalve based on a SU8 cantilever with electrochemical drive [12],
- 2) microfluidic valve based on a membrane with an electrochemical drive [14], — shown in Figs. 4 and 5, respectively.

Fig. 4. Schematic representation of the operation of an electrochemical valve with a cantilever.
a — at rest and б — in the closed state [12]

Fig. 5. Schematic diagram of the operation of an electrochemical valve [14].
a — the valve is open, and the liquid is pumped out of the chamber and flows through the valve to the outlet; б — the valve is closed

The valve presented in [12] consists of a cantilever located next to the electrochemical drive, where a gas

bubble is formed as a result of the electrolysis reaction (Fig. 4, a). Having reached a critical size, the bubble starts to press the cantilever against the channels with the help of a piston and block them (Fig. 4, б). The valve has a gasket to minimize leakage when closed.

The work [14] describes the operation of an electrochemical microvalve manufactured using LIGA technologies (Lithographie, Galvanofornung, Abformung; lithography, electroforming and molding). The device consists of two electrochemical drives. Blackened platinum electrodes are used as the working electrode, and Ag/AgCl electrodes are used as the reference electrode (Fig. 5).

As shown in Fig. 5, a, as a result of the electrolysis of the solution in the right chamber, the emerging gas bubbles displace the liquid and drive it through the valve to the outlet. Electrolysis in the left chamber (Fig. 5, б) leads to an increase in the pressure drop across the PDMS membrane. This pressure difference pushes the membrane up. As a result, the membrane closes the outlet, and the flow in the channel stops.

The valve can be opened again by manipulating the electrical voltage supplied to the electrodes in the valve chambers. The pressure drop across the membrane is overcome by the force of restoring the elasticity of the membrane, which leads to a reduction in diaphragm deflection and valve opening.

Electrokinetic valve

An electrokinetic valve is best described as a "router" that only works with continuous flow.

The groups of A. Manz and J. Michael Ramsey [15, 16] demonstrated how electroosmotic flow can be used to quickly switch fluid from one channel to another using the example of a capillary electrophoresis system. In the experiments, a glass microchip was used (Fig. 6); buffer solution, 20 mM sodium tetraborate (pH 9.2); sample — 100 μM solution of fluorescent dye rhodamine B (in the same buffer). When an electric field is applied, the electroosmotic flow in the chip channel is directed towards the anode [16].

Fig. 6. Diagram of a microchip with an electrokinetic valve (left).
a — image of the valve in a bright field;
dye fluorescence images: б — loading, в — dosing, and г — in analysis mode [16]

The potential supplied to the buffer tank through a high-voltage relay prevented the sample from being transported to the analysis channel, and the sample could freely flow along the crosshair into the drain channel (Fig. 6, б). To supply the sample to the analytical channel, the potential in the buffer tank is turned off by opening the high-voltage relay for

a short period of time, for example, 0.4 s (Fig. 6, в). As a result, a small jam of the sample forms; the size of jam depends on the duration of the voltage off and the speed of the electroosmotic flow [16]. Thus, the sample was electrokinetically transported to the analysis channel. To stop the transport of the sample into the analysis channel, the potential was reapplied in the buffer tank (Fig. 6, г).

The electrokinetic valve is currently used in a specific set of applications (mainly in capillary electrophoresis where electroosmotic flow is used) due to serious disadvantages. Fluid flows during electrokinetic transport are affected by: 1) properties of the channel surface (in practice, it works reliably only with glass surfaces, but glass microchips are complex and expensive); 2) ionic composition of the buffer. In addition, expensive and unsafe high voltage sources and voltage switches are required, and the operation of valves requires a continuous flow of fluid, since the operation of the valve is reduced only to redirecting two fluid flows [16].

Piezoelectric microvalve

Piezoelectric actuators are widely used in micro-pumps, because the piezoelectric effect can generate both an extremely large bending force (several MPa) and small displacements (with a deformation of less than 0.1%) [6].

The most important components of a piezoelectric microvalve are a piezoactuator, a valve membrane (a flexible plug for the valve) and a valve seat [17, 18]. The advantages of valves of this type include: the relative simplicity of the actuator design, scalable geometry, low power consumption, reliability, and energy efficiency. In the traditional version of such a microvalve, a piezoelectric actuator is usually used as a valve plug to keep the channel closed or open. Since the displacement of the piezoelectric actuator is small, the throughput and resistance to particles are low [19].

The microvalve presented in [19] is driven by a disk piezoelectric actuator based on a hydraulic amplification mechanism. The piezoelectric valve (Fig. 7) has a flexible obturator, a valve base, a hydraulic fluid chamber, a piezoelectric actuator, a pressure ring, a fluid inlet, outlet, etc. A flexible shutter (plug) valve with a hemispherical surface matches well with the valve opening, which has an obvious advantage.

Fig. 7. The design of the piezoelectric microvalve [19]

The principle of operation of the microvalve is shown in Fig. 8. Since there is pressure in the liquid

chamber, the flexible valve plug of a spherical shape fits snugly into the valve opening, which has a corresponding spherical configuration, providing a good seal in the "normally closed" state of the microvalve (Fig. 8, а). When an external voltage, called reverse voltage, having a direction coinciding with the direction of polarization of the piezoelectric actuator, is applied, the latter is deformed in the direction shown by the arrow (Fig. 8, б). In this case, the liquid in the chamber experiences a discharge, and causes the flexible valve plug to contract accordingly. The flexible plug of the valve comes out of the valve hole, and the channel opens. When an external voltage is applied in the direction opposite to the polarization of the piezoelectric actuator (forward voltage), its deformation occurs, due to which pressure arises in the liquid, leading to sealing and overlapping of the inlet with a flexible membrane (Fig. 8, в). Thus, the developed microvalve changes its operating state due to the external voltage acting on the piezoelectric actuator.

Fig. 8. The principle of operation of the piezoelectric microvalve.
а — no external voltage; б — reverse voltage; в — forward voltage [19]

Magnetic valves

A typical magnetic microvalve consists of a permanent magnet and a flexible elastic membrane made from a soft magnetic material. The deflection of the membrane is caused by magnetic forces. This type of microvalve belongs to microvalves with external control. The simplicity of the design ensures low cost and portability, which are important for disposable microfluidic systems. A magnetic cantilever beam [20] and a magnetic ball [21–23] can also be used to control (on/off) the valve. In addition, the use of magnetorheological fluids deposited on the surface of an elastic membrane makes it possible to control the deformation of the membrane under the action of a magnet to provide the possibility of blocking the microfluidic channel [24]. Thus, the principle of operation of the magnetic microvalve is simple. The various positions of the magnet set the direction of the membrane deflection, and the deflection of the membrane caused by the magnetic force opens or closes the valve. The operation can be performed remotely using magnetic fields. This type of microvalve is externally actuated, so there is no interaction with the controlled fluid in order to ensure the safety of operators when working with some hazardous substances. It is noted that the biggest drawback of magnetic microvalves is the impossibility of completely closing the channel under the action of magnetic force [5].

In [20], a magnetic V-shaped cantilever beam was used to control the valve. The basic design of the microvalve is presented in Fig. 9, which shows the two main parts of a microvalve: the top V-shaped cantilever and the bottom diaphragm. In order to close the micro-valve, the V-beam has a galvanically deposited Co-Ni layer, which causes the upper beam to deviate in the presence of an external magnetic field generated by a permanent magnet placed near the microvalve. So, depending on the position of the magnet, the cantilever beam opens or closes the fluid flow path (Fig. 9).

Fig. 9. Scheme of functioning of a microvalve with a magnetic drive [20]

In [24], magnetorheological liquids applied over a deformable PDMS membrane were used. Fig. 10 shows the principle of operation of a microfluidic valve with an integrated membrane and a magnetorheological fluid.

Fig. 10. The principle of operation of an elastomeric diaphragm valve with a magnetorheological fluid and a permanent magnet [24]

The impact of a magnet on a magnetorheological fluid causes deformation of a thin layer of PDMS, which leads to channel blockage.

A magnetorheological fluid is a suspension of microparticles in a carrier fluid. The key advantage of this approach is that the magnetic permeability of the magnetorheological fluid is much higher compared to magnetically doped PDMS membranes, therefore, significantly higher strain can be achieved. This allows smaller valves to be made, making this approach more suitable for large-scale microfluidic integration. Other advantages of this approach are cost-effectiveness, as well as compatibility with commonly used soft lithography processes to fabricate microfluidic channels.

In [25], the design and use of a magnetic adhesive valve for storing reagents and controlling fluid flow in a microfluidic device are described in detail (Fig. 11). As shown schematically in Fig. 11, the initially closed valve consists of a port connecting two (or more) chambers in different planes within a multilayer device. A thin ring of double-sided pressure-sensitive adhesive (PSA) tape served as a seat for a neodymium disk magnet that covers the port opening (Fig. 11, "Closed"), preventing fluid from moving between the two chambers. In the closed state of the valve, the neodymium disk magnet is held by a ring of adhesive film over the hole connecting the two chambers. The

valve was actuated by the contact of an external magnet with the outer surface of the device (Fig. 11, "Activated"). The applied magnetic field creates a force sufficient to separate the inner magnet from the PSA ring and displace it. At the same time, the connecting port between the two chambers was opened, which made it possible to transport the contents between the chambers in different planes simply by shaking the device (Fig. 11, "Open").

Fig. 11. Scheme and photographs of the operation of the magnetic adhesive valve [25]

Fig. 11, bottom panel, contains photographs of the manufactured magnetic adhesive valve, corresponding to the work steps shown in the top panel.

Thus, the use of a magnetic adhesive based-valve to control the transport and mixing of reagents in a device without voltage sources (energy sources) using only an external magnet and physical shaking of the device was demonstrated. In addition, valve actuation and fluid flow control require little or no technical knowledge or special training, or mechanical, thermal or electrical inputs. This allows the device to be sealed during operation, which increases user safety when analyzing potentially hazardous materials and helps avoid environmental pollution. Thus, a simple and inexpensive valve design (less than US \$0.20 per valve) can facilitate the development of lab-on-a-chip devices for use in resource-limited settings [25].

Solenoid valve

Special electromagnetic microvalves based on the use of ferrofluid have been developed. Ferrofluids are magnetic fluids: a suspension of ferromagnetic particles 10 nm in size in a carrier fluid. Carrier fluids can be water, diesters, hydrocarbons, or fluorocarbons and are suitable for a variety of applications. The ferrofluids take the form of a channel, potentially providing a good seal, and respond to external localized magnetic forces to actuate the valve. The design and principle of operation of an electromagnetic microvalve based on ferrofluid are shown in Fig. 12. Ferrofluid controlled the deflection of the membrane and regulated the fluid flow in the channel [26].

Fig. 12. Layout and principle of operation of an electromagnetic microvalve based on a ferrofluid [26]

The valve is a multilayer structure of three silicon plates hermetically interconnected and consists of four main parts: a microchannel, an electromagnetic coil, a flexible PDMS membrane and a drive based on ferro-

fluid. A microchannel measuring of $100\ \mu\text{m} \times 3000\ \mu\text{m} \times 15\ \text{mm}$ (height \times width \times length) with a cavity for holding ferrofluid was fabricated by deep reactive ion etching on a silicon substrate $1000\ \mu\text{m} \times 15\ \text{mm} \times 15\ \text{mm}$, located in the middle. In the same way, a cavity for a microcoil was obtained on the upper silicon substrate. A PDMS membrane is used as a diaphragm, and ferrofluid is injected into the cavity. The lower silicon substrate is used as the base.

When current is applied to the microcoil, a magnetic induction field is created, which causes an electromagnetic force between the coil and ferrofluid, as a result of which the membrane between the microcoil and ferrofluid is elastically deformed and blocks the fluid flow in the microchannel. This is the closed state of the valve, as shown in Fig. 12, б. As soon as the coil current is turned off, the electromagnetic force disappears, and the diaphragm becomes flat due to the restoring force. This is the open state of the valve, as shown in Fig. 12, а.

The main idea is to open and close the fluid flow in a microchannel using a ferrofluid and an electromagnetic drive. The absence of any mechanical moving parts and the prevention of ferrofluid contamination are the main advantages of this design. Due to its flat design, this microvalve can be integrated with other lab-on-a-chip microfluidic devices.

Pneumatic microvalves

Pneumatic microvalves are widely used as key components for automating fluid handling and flow control in microfluidics. To operate, they require an external system, usually consisting of a vacuum pump (or compressor) and a pneumatic actuator.

The membrane is also one of the most important parts of a pneumatic microvalve, made, for example, from PDMS, silicone, or silicone rubber [27]. These flexible membranes can be deformed by means of a pneumatic actuator to close or open the respective valve's fluid passage. A thin membrane is built into the operating (control) channel, which bends under the action of vacuum or pressure, which leads to the closure (or opening) of the liquid microchannel associated with the operating one. Membrane thickness, response pressure, configuration, design complexity, and position of the microvalve in the device affect the characteristics of microvalves [5].

Design options for pneumatic microvalves are given in the table [5].

It should be noted that along with valves that operate when a negative pressure (rarefaction) is applied in the operating channel (Tab., pos. 1 and 2), in microfluidics there are widely used valves that operate when an increased pressure is applied to the control channel or chamber (Tab., pos. 3). This type of microvalve is made by placing a thin PDMS membrane

between two microchannels. The application of pneumatic pressure to one of the microchannels causes the thin membrane to bend, as a result of which the other microchannel is blocked [32–34].

Tab. Design options for pneumatic microvalves [5]

However, a microchannel of rectangular cross section (Fig. 13, а) is not able to provide a complete overlap of the liquid flow due to the presence of right angles, because the membrane does not fit into the rectangular shape of the microchannel. This can lead to cross-contamination when microvalves are used for biological experiments, for example, with multiple cell types.

Fig. 13. Sections of microchannels of pneumatically actuated microvalves [32]. а — rectangular cross section; б — semicircular cross section

To solve this problem, a microchannel with a semicircular cross section is proposed. In a microchannel with such a cross section (Fig. 13, б), the membrane is able to reliably and tightly adhere to the wall, which leads to complete closure [32].

Due to its simple design and low cost, the pneumatic microvalve is used in many applications, including the use of microfluidic contours for mixing reagents, and droplet sorting, for fast sample injection, etc. [5].

Shape memory alloy microvalves

The shape memory effect is an attractive phenomenon that makes it possible to apply large forces in small volumes, on the basis of which a number of simple and compact designs of microvalves were developed to control large pressure drops and flows [35–37].

Materials with shape memory (SMA, shape memory alloy) have thermoelasticity and superelasticity, which allows them to restore their shape after significant deformation (up to 10%), acting with great effort (available energy densities reach $107\ \text{J}/\text{m}^3$). Micrometer-sized SMA structures allow cycling on the order of 100 Hz [38]. It was shown in [39] that the shape memory effect is preserved for miniature actuators up to 100 nm in size.

An unusual shut-off valve (with an SMA control element) for controlling the movement of a liquid sample in a PCR chip is described in [40] (Fig. 14, а). The valve consists of a hydrophobic vent (diameter $800\ \mu\text{m}$) and an external sealing piston embedded in

a microchip and driven by a shape memory wire. As soon as the liquid "plug" of the sample under the action of pressure passes past the ventilation hole, the pressure is released, and the sample stops behind the hole in a certain place (Fig. 14, б). Activation of a material with SMA (not shown) causes the piston to close the vent, and pressure on the "plug" increases again and causes its motion (Fig. 14, в). Thanks to the built-in valves in the developed microchip device, it was possible to carry out several stages of PCR analysis (DNA isolation, preparation of a mixture for PCR, reaction with the determination of the final product) in a fully automated mode [4].

Fig. 14. Working principle of microvalves with memory effect for precise sample positioning. а — liquid "plug" of the sample passes through the hydrophobic vent and stops immediately after it; б — air exits through the vent; в — after the hole is closed with the piston, the "plug" of the sample can move further [40]

The paper [41] describes the designs of normally open (NO) and normally closed (NC) shape memory alloy microvalves for fluid flow control (Fig. 15). The main working element of the valves is a thin (20 microns thick) titanium-nickel SMA foil, which has a one-sided effect. In the valve, the foil is mechanically loaded with a spherical plunger (diameter 750 μm) or a pressure spring (Fig. 15, а). For a NO microvalve, when the SMA is electrically heated, the foil flattens and presses the plunger down against the valve seat. In the NC microvalve, the spring initially closes the valve, while the spring force (F_{np}) prevails over the mechanical force ($F_{\text{мех}}$) of the SMA foil and the fluid pressure ($F_{\text{ж}}$). With Joule heating, the SMA foil overcomes the force of the spring and opens the microvalve. Time constants for electrical heating are determined by the mass of the SMA element, therefore, the shape of thin rays diverging from the central region made it possible to increase the speed of the valve actuation, as well as to adjust the microactuator force in the out-of-plane direction by changing the width, thickness, and number of rays (Fig. 15, б). The SMA element is produced by photolithography and wet chemical etching, the process has been specially developed for mass production.

Fig. 15. Normally open (NO) and normally closed (NC) shape memory alloy microvalves for switching and controlling fluids. а — side view in the open and closed states; б — sketchtop view of the SMA microactuator for NO (left) and NC (right) microvalves; в — photographs of microvalves [41]

The microvalves were designed for a flow rate of 12.5 ml per minute (water) in the open state at a pressure difference of 200 kPa. The flow rate is feedback controlled using a high speed flow sensor. The flow control accuracy was $\sim 1.5\%$, the response time was less than 24 ms. The height of NO and NC microvalves is 7 and 11 mm, respectively (Fig. 15, в). Both microvalves have four mounting screws and two electrical connection pads on the top side, while the NC microvalve has an additional screw for adjusting the spring tension.

Later in [42], a multi-port microvalve was proposed, in which two similar SMA elements, operating mutually independently, provide mixing or separation of flows, offering either two inlets and one outlet, or one inlet and two outlets. Valve parts contacting liquid have been manufactured from biocompatible materials, thanks to which the microvalve could be used for biological research.

Since 2017, Memetis GmbH (Germany) has launched industrial production of microvalves based on SMA foil, designed for analytical, biological, and medical applications. The work [43] demonstrates a compact microfluidic platform for semi-automatic cell cultivation, in the manufacture of which 11 valves from Memetis were used, including those for precise regulation of the liquid flow. Two types of primary human cells were tested: umbilical vein endothelial cells and mesenchymal stem cells. For comparison, cells grown in standard culture dishes were used. The authors of [43] note that the use of precision miniature valves and a piezoelectric pump makes it possible to maintain a laminar flow throughout the entire multi-day analysis, avoiding sudden changes in shear stress during medium perfusion that affect cell cultures.

The paper [44] describes a microvalve based on an SMA alloy rod, that bends / straightens using an unusual heating method: the substrate with the rod was covered with paraffin oil, which was heated under the action of surface acoustic waves from a radio frequency signal generator and a pair of interdigital transducers. As soon as the temperature of the SMA rod approached the transition temperature (60 $^{\circ}\text{C}$), the rod straightened out and blocked the PDMS channel filled with liquid by means of an aluminum stop. It took 30 s to heat 10 μl of oil, and the power of the electrical signal must be at least 21 dBm. With a 1.5-fold increase in power, the turn-on time of the microvalve was approximately 20 s, and the turn-off time was less than 46 s.

The advantages of valves based on SMA include: silent operation, low power consumption, high forces, and relatively large movements.

Microvalves with non-mechanical moving parts

Due to their special properties, some materials can be used for the direct actuation of microvalves. For example, phase change materials, including polymers (hydrogels, sol-gels), paraffins, fusible alloys (alloys with a low melting point), etc. Phase change microvalves are relatively new and cheap compared to traditional mechanically active microvalves. Non-mechanical active microvalves are of particular interest in terms of their simple design and disposability, making them suitable for applications in lab-on-a-chip devices.

Biological microvalves

Some microorganisms and bacteria are used as microvalve actuators in microfluidic devices. There is a species of colonial unicellular green algae of the genus *Volvox*, called *V. carteri*, which has phototaxis. In [45], a model of a light-controlled microvalve based on *Volvox* activation is reported as a moving element in a multilayer microfluidic device (Fig. 16) manufactured by casting.

Fig. 16. Biological microvalve.

a — micrograph of a *V. carteri* colony; б, в — *Volvox* motion control scheme using a blue-green LED [45]

They used the phototaxis of *V. carteri* and controlled their movement in the microchannel under light illumination. *V. carteri* migrated through the channel to the light source. The colony was found to have stopped the flow.

Phase change microvalves

Microvalves use paraffin with a low melting point; the phase transitions of this material into solid and liquid phases make it possible to block the flow of liquid in the microchannel through a deformable membrane. The switching of the valve is controlled by the melting of the paraffin when heated. A thin top wall separates the liquid channel from the paraffin chamber, and the main concern is that the liquid in the channel is not contaminated with solid paraffin. This type of microvalve requires a microchamber to store the paraffin and a microheater to heat it. The response time to open and close is relatively slow [5].

The authors of [46] developed a valve mechanism in which paraffin is used as an actuating material, that undergoes a phase transition from a solid to a liquid state in response to temperature changes. Several schemes for the single-use valve are demonstrated (Fig. 17). The first valve of the "closed - open" type has a block of paraffin, which initially closes the

channel (Fig. 17, а). To open the channel, the paraffin is melted with the help of a heater underneath and moves along the channel further downstream under pressure. As soon as the molten paraffin leaves the heating zone, it begins to solidify on the wall of the wide section of the channel, as a result of which the channel becomes open (Fig. 17, б). The second valve of the "open - closed - open" type is a normally open valve with a paraffin block connected to an air pocket, which acts as a thermally driven air pump (Fig. 17, в). When the heater is turned on, the air in the pocket expands and pushes the melted paraffin into the adjustable channel. If the heater is immediately turned off, the paraffin solidifies in the main flow channel, which leads to the channel closing (Fig. 17, г). The channel can be opened again by re-activating the heater (Fig. 17, д).

Fig. 17. Schematic illustrations of the construction of a paraffin microvalve.

а, б — valves of the "closed-open" type; в, г, д — valves of the "open-closed-open" type; е — photograph of a PCR chamber with paraffin microvalves [46]

The planar design of these microvalves simplifies their fabrication and integration. Experiments have shown that paraffin-based microvalves have zero leakage in the "closed" position. Wax based valves are strong and have excellent mechanical stability. The response time required to open and close the paraffin-based valves is in the order of 10 s. Successful DNA amplification in a chamber closed with paraffin-based microvalves showed that the paraffin was compatible with PCR. Fig. 17, e shows an image of a PCR chamber surrounded by five paraffin-based microvalves: valves 1–3 are "open-closed" valves, and valves 4 and 5 are "closed-open" valves. Before starting the PCR, all valves are in the "closed" position.

Paraffin-based planar valve designs do not contain a flexible diaphragm and are therefore simpler than traditional diaphragm actuator designs that require multilayer structures [46].

Valves from metal alloys with low melting points

[47] highlights a PDMS valve with fixation of the end position due to the use of a metal alloy with a low melting temperature. The mechanism of operation of the valve is similar to pneumatic, where an intermediate layer is added to a thin membrane at the intersection of two channels (air control and liquid), filled with a material with a low melting point, known as a Field's alloy or metal (32.5% Bi, 51% In and 16.5% Sn) (Fig. 18). The metal alloy layer, when heated above 62 °C, becomes liquid, allowing the control air channel to block the section of the liquid channel

while the Field's alloy in the liquid state fills the formed recess (Fig. 18, б). When the alloy cools and solidifies, the closed position of the valve is fixed (Fig. 18, в) and can be kept in this state without consuming energy. The valve can be moved to the open state by heating in the absence of pneumatic pressure, then the restoring force of the PDMS membrane pushes the molten alloy back to its original zone (Fig. 18, г) with subsequent fixation of the valve in the open position after cooling (Fig. 18, а).

By adjusting the pneumatic pressure, the diaphragm can be locked in any position between open and closed states.

Fig. 18. Scheme of operation of a locking valve from a low-melting alloy [47].

а — the valve is open and fixed; б — local heating of the Field's alloy using a built-in thin-film heater and the supply of pneumatic pressure to the control channel displace the liquefied Field's alloy and close the valve; в — heat removal leads to solidification of the Field's alloy, fixing the valve in the closed state; г — heating the Field's alloy without pneumatic pressure returns the valve to the open state

A PDMS device was fabricated with a valve membrane area of $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$. Heating was carried out by means of a built-in thin-film metal heater. The response time was determined by the time required to soften the Field's alloy and was estimated at about 100 ms, the solidification time of the alloy after turning off the heater was less than 33 ms. The power required to melt the metal was 50 mW at a voltage of 1.2 V. It was found that at a liquid pressure above 0.14 MPa, the membrane of the closed valve got deformed, which led to fluid leakage. An increase in the area of the valve would increase the critical pressure, but this would also lead to an increase in the response time of the valve. Such a shut-off valve is expected to be used to store reagents when operating pressures are low and low power consumption and long storage are required.

Hydrogel microvalves

Hydrogels are three-dimensional cross-linked polymer networks capable of absorbing large amounts of water. Stimulus-responsive hydrogels have great potential for miniaturized, integrated sensory and actuating systems, especially for lab-on-a-chip technology, but their applications are still in their infancy. One of the main reasons may be that the design and implementation of systems based on hydrogel are complex and labor-intensive [48].

A stimulus-responsive, or "smart", hydrogel is capable of reversibly and reproducibly changing its vo-

lume by more than an order of magnitude even in the case of very small changes in environmental parameters such as pH, temperature, electric field, or light emission [6].

Beebe and colleagues [49] presented the concept of a hydrogel-based microvalve for autonomous flow control inside microfluidic channels. Hydrogel structural elements were formed by *in situ* liquid-phase photopolymerization in microchannels and were able to reversibly expand and contract depending on the pH of the environment. A three-layer hybrid microvalve was developed to connect a flexible PDMS membrane with a hydrogel actuator [50]. The hydrogel actuator expanded as the pH 11 solution flowed through the control channel. The membrane became deformed and completely blocked the working channel.

It was found that if the transverse dimensions of hydrogel objects were less than the height of the channel, they tended to deform or migrate along the channel when the volume changed. For the manufacture of stable objects with a short response time, it was proposed to polymerize hydrogel structures around pre-fabricated pins in the channel. The pins provide secure support as well as improve temporal response due to a slight expansion of each of the thin hydrogel shells surrounding the pins. An array of hydrogel-coated pins can control flow in large channels, as shown in Fig. 19. The response to a pH change for the expansion of this (with pins) valve design is 8 s (the response to compression is of the same order). In contrast, an alternative valve design that uses a single large cylindrical structure in a channel of the same size, has a step response of 130 s in the same pH range. Thus, the integration of pins with hydrogel shells into microfluidic systems overcomes the main disadvantage of hydrogel valves — slow response [49].

Fig. 19. Design of a microvalve with pins in the microchannel serving as a support for hydrogels [49].

а — diagram of a valve with pins with hydrogel shells; б — image of the channel cross section after hydrogel polymerization; в — hydrogel shells block the lateral channel in the active state; г — "compressed" shells of the hydrogel allow the liquid to flow through the side channel; д — improvement in time response of the hydrogel sheath design (circles) compared to an alternative design that uses a single larger cylindrical structure in a channel of the same size (squares), f_D — relative change in diameter

[49] also presents a design in which the hydrogel component can characterize the chemical environment in one channel and regulate the flow in the adjacent channel, as shown in Fig. 20. This device contains

a flexible membrane that can deform, blocking flow in an adjacent channel. The structure of a hydrogel polymerized in a channel above the membrane expands or contracts in accordance with a change in pH. The force associated with these volume changes is sufficient to deform the membrane and therefore control the flow in the lower channel.

Fig. 20. The design and principle of operation of the shut-off valve with hydrogel [49].

a — valve design, arrows indicate the direction of fluid flow; б, в — the hydrogel expands and deforms the membrane, blocking the flow in the adjacent channel.

The images on the left (б, г) show a top view of the device, while the images on the right (в, д) show a side view. The fluid in the blocked channel is colored for clarity; г, д — the hydrogel gets compressed, and the membrane returns to a position that allows the liquid to flow into the adjacent channel

In the same work [49], a "stream sorter" is presented. This device consists of a T-shaped channel, in which the entrance to each branch is blocked by a hydrogel structure of a unique chemical composition. A hydrogel of one composition expands at high pH and contracts at low pH in the first channel, while a hydrogel of another composition closes the second channel and exhibits the opposite behavior (i.e., shrinks at high pH and expands at low pH). The device and the graph of its resulting output characteristics are shown in Fig. 21. This device automatically directs the flow in the central channel into one or another branch, depending on the pH. In a certain pH range (5.7–6.8), both hydrogel valves swell, blocking the channel. Each hydrogel valve performs executive and regulatory functions normally implemented by individual components (valve, sensors, and electronics) in a conventional system. By adjusting the chemical composition of the hydrogel, the output characteristic can be changed, which allows the use of pH-sensitive hydrogels in various applications.

Fig. 21. Reaction of various hydrogels to the pH of the surrounding liquid [49].

Top — relative change in diameter (f_D) of hydrogels as a function of pH. Below are images demonstrating the switching ("sorting") of liquid flow depending on pH. The hydrogel blocking the right channel (circles) expands in an alkaline environment and contracts in an acidic one. The hydrogel blocking the left channel (squares) expands in an acidic environment and contracts in an alkaline environment. At pH 7.8, the flow is directed to the left channel. At pH 4.7, the flow is directed to the right channel

It is known that a thermosensitive hydrogel, poly(N-isopropylacrylamide), undergoes significant reversible volume changes as its temperature rises from room temperature to above the phase transition temperature of 32 °C.

Wang et al. [51] took advantage of this volume effect to design hydrogel-based thermal valves for microfluidic systems. These valves are attractive in that they do not require any mechanical components, have no moving parts, and are easy to integrate into substrates made from various materials. Two types of valves have been designed. In one case, the valve consisted of a cylindrical plug inserted into a Teflon tube. In the second case, the valve was inserted into a cavity built into a polycarbonate structure. In the latter case, the hydrogel occupied about half of the cavity volume. In both cases, the closing (swelling) time of the valve was about 4.5 s. The valve opening time depended on the hydrogel volume. The hydrogel valves have operated through many opening and closing cycles with good reproducibility and without any visible degradation in performance.

The paper [51] also describes the designs of devices with hydrogel valves, their application for flow control, dosing of samples and reagents, distribution of samples through multiple channels of analysis.

Fig. 22 schematically shows a gel valve flow divider that distributes the sample into four chambers. The device is made of polycarbonate. Dosing chambers can have both the same and different volumes. The channels located behind the dosing chambers, are equipped with hydrogel valves. The sample enters through the inlet channel and fills the dosing chambers. The chamber with the least hydraulic resistance is filled first. When the fluid reaches the hydrogel plug, the hydrogel swells and blocks the passage in that particular channel. Then another of the remaining chambers is filled, and so on, until all dosing chambers are filled. As soon as all dosing chambers get filled, the hydrogel valves heat up (the thermosensitive gel shrinks) and open. Liquid aliquots from the dosing chambers move through four different analysis channels.

Fig. 22. Flow divider diagram with gel valves [51]

CONCLUSION

The main task in creating microanalytical systems and "laboratory-on-a-chip" systems for biochemical, biological, and medical applications is to provide precise and controlled movement of microflows of liquid (and gaseous) media in a microfluidic device. To

solve this problem, research groups propose various designs of microvalves for active control of fluid flows [4, 6]. However, active microvalves have a number of disadvantages, namely: a relatively high cost, certain difficulties in integrating into the device, a need to use high-tech processes in manufacturing and assembly, and sometimes quite complex control schemes.

An active mechanical valve usually consists of a mechanically operated diaphragm or lever combined with an actuator to shut off the fluid flow. The valve actuator may be built into the device (magnetic, electrostatic, piezoelectric, or thermal, such as shape memory alloy or rheological material) or driven by external systems (sources of magnetic or electromag-

netic fields, vacuum pumps, or gas compressors). External systems increase the complexity and cost of the device, and don't suit compact or miniature systems.

Non-mechanical active valves (phase change, biological, hydrogel) are of particular interest to researchers from the standpoint of simplicity of design, low cost, the possibility of single use, but still quite rarely used at the present time.

It should be noted that almost all active valves, with the exception of some hydrogel valves, require the use of external energy sources to ensure the operation of actuators, which limits their use, for example, when creating devices for use in resource-limited conditions, for example, systems for on-site "Point-of-Care" diagnostics.