

文章编号 1004-924X(2015)增-0361-06

## 微流体脉冲喷射技术制备多组分微胶囊

朱 丽\*, 朱晓阳, 杨利军, 章维一

(南京理工大学 机械工程学院, 江苏 南京 210094)

**摘要:**研究了基于微流体脉冲驱动喷射和玻璃微流体器件组合制作工艺制备多组分微胶囊的方法。通过对电磁铁致动器施加周期性电场,使与之固连的组合微喷嘴固壁产生周期性运动,实现不同流体的脉冲微流动与喷射。开展了壳流体海藻酸钠溶液的稳定喷射实验,得到了稳定驱动电压为 6~15 V,然后进行了微流体脉冲驱动喷射制备微胶囊的实验。以同轴型组合微喷嘴制得了玻璃微珠-橄榄油-海藻酸钠多层微胶囊,以 Y 型组合微喷嘴制得了双室微胶囊,利用 Y-同轴型复合微喷嘴制得了多组分同时包覆的多室结构微胶囊。实验结果表明:微流体脉冲喷射技术制备的多组分微胶囊外表规则,多组分扩展了单组分胶囊的功能,多室结构可对被封装的核材料进行保护;其制作过程简单、无需高压电场、能包覆固态和液态核材料。

**关键词:**微流体脉冲驱动;微喷射;多组分微胶囊;组合微喷嘴

**中图分类号:**TP69 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20152313.0361

## Fabrication of multicomponent microcapsule based on pulse driving microfluid injection

ZHU Li\*, ZHU Xiao-yang, YANG Li-jun, ZHANG Wei-yi

(School of Mechanical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

\* Corresponding author, E-mail: nlgzl@163.com

**Abstract:** A method for multicomponent microcapsule molding was proposed by combination of pulse driving microfluid injection with glass micro fluid devices. The electromagnet acuator was exerted a periodical field, which allowed the solid wall of micro nozzle conneted to the acuator to move periodically and the pulse micro fluidic and jetting of different flows were implemented. Firstly, the influences of the system parameters on the stable micro injection of shell material sodium alginate solution were researched. The driving voltage amplitude range is from 6 V to 15 V. Then the multicomponent microcapsule molding experiments were carried out. The glass bead and olive oil were multilayered and encapsulated by using coaxial type micro nozzle, the "θ" structured compartment microcapsule were encapsulated by using the Y type micro nozzle, and the two core materials and compartment microcapsule was encapsulated by using the Y-coaxial type micro nozzle. Experimental results indicate that the multicomponent microcapsules molded by pulse driving microfluids injection have regular ap-

收稿日期:2015-04-17;修订日期:2015-05-06.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 51175268, No. 11102090);江苏省博士后科研基金资助项目(No. 1402006B)

pearance, the multiple components can expand the function of single component capsule, and the multi compartments can protect each of the core ingredients from each other and from the environment. The technology has advantages over simple process, no high voltage electric field and the multi core materials including powder and liquid can be encapsulated.

**Key words:** microfluid pulse driving; micro injection; multicomponent microcapsule; combined micro nozzle

## 1 引言

微胶囊化是把分散的固体物质颗粒、液滴或气体完全包封在一层膜中形成球状微胶囊的技术。随着生物微胶囊的发展,可以将酶、蛋白质和激素乃至细胞等生物活性物质包封在选择性透过膜中,其核心在于构建由分子识别的囊膜以及含有活性物种的囊内空腔组成的具有类似于生物体的细胞结构<sup>[1]</sup>。其微囊壁具有筛分作用,可以选择性地使一些客体分子进入囊内空腔,并与囊内活性物种作用发生反应,屏蔽另一些客体分子,由于在微囊内化学反应被控制在微空间内,也可称之为微囊反应器。传统的微胶囊是单组分的,近年来,多组分的微胶囊越来越多的引起人们关注。如生物多组分结构微胶囊,可将多种生物材料如酶、蛋白质、核酸等集成到一个微粒中,并对它们进行分隔保护。这种多组分结构不但可以扩大单一胶囊的功能,在使用时可选择性的释放某一组分或多个组分,而且通过外场环境刺激可控制组分的分离和混合从而引发反应<sup>[2]</sup>。

迄今为止,关于自组装法制备多组分微胶囊的报道较多,其中较典型的有 Vogel 研究小组<sup>[3]</sup>,利用磷脂分子自组装技术,构建了一种大磷脂囊泡包裹多个小磷脂囊泡的集成多反应室微反应器。Kreft 研究小组<sup>[4]</sup>利用聚电解质层层自组合法制备了具有同心双室结构的微胶囊。

乳化法是制备多组分微胶囊的另一种方法。Nisisako 研究小组<sup>[5]</sup>设计了一种多级 T 形通道,实现了 2 种不同水滴同时包覆于一个油滴的双组分 W/O/W 双乳液的制备,该方法需要对通道的不同部位分别进行疏水和亲水修饰。Utada 等<sup>[6]</sup>研究了毛细管流动共聚焦技术,实现了双层液滴的制备。Chu 等<sup>[7]</sup>利用毛细管流动共聚焦技术,将多级毛细管串联,制备出单分散、内部液滴数目及尺寸可控的多乳液;由三乳液制备了温度响应

水凝胶微胶囊。

但上述多组分微胶囊制备技术具有一定的局限性。自组装技术是一个多步过程,即一次操作一般只能封装一种组分,当需要封装多种组分尤其是活性组分时,为了保护各组分的活性,难免导致操作繁琐、封装效率低下等问题<sup>[2]</sup>。而乳化法受材料选择的限制比较大,目前只能封装液体物质,难以实验固体物质的封装。

Lahann 研究小组报道了“肩并肩”高压电喷的方法,可将两种或 3 种不同的材料结合到同一个粒子当中,制备出具有“双面神”或三相结构的各向异性微纳米粒子<sup>[8-9]</sup>,该方法制备的粒子虽不具有微胶囊结构,但为如何实现多种组分的可控封装提供了新的思路。中国的江雷在此基础上,利用复合高压电喷技术,用一步法制备了具有多室的微囊结构<sup>[10]</sup>。在这种方法中,对于流体有一定的要求,如果核流体不导电,理论上是不能进行电喷的,只有在相当高的电压下,具有合适黏度的壳流体才可以驱动绝缘的核流体随其一起运动形成复合射流,如果电场力太小或壳流体黏度太低,可能不能形成稳定连续的驱动作用<sup>[2]</sup>。而对于活性材料来说,利用高压电喷,会带来一系列的问题,如高压电场对其活性是否有影响、影响的大小、影响是正面还是负面等<sup>[11-13]</sup>。

由于多组分微胶囊具有特殊的微反应环境,即其内部的空腔,它不同于传统微反应器中的微通道,因此有望满足高清洁性能和可处理含固体体系的要求;同时,微胶囊的大规模化生产较容易实现,相比传统微反应器,多组分微囊反应器的数增大,即更易实现大处理量的要求。本课题组对此进行了前期探索<sup>[14-17]</sup>,通过分析研究目前国内外在此方面的研究成果,利用微流体脉冲驱动控制技术实现玻璃基组合微流体器件内的流体流动,完成多类型组分包括液滴、固体颗粒等的组合封装。

## 2 材料与方 法

### 2.1 材 料

海藻酸钠(化学纯,国药集团化学试剂有限公司),去离子水配制为浓度 2%(w/V)。氯化钙(分析纯,广东汕头市西陇化工厂),去离子水配制为浓度 2%(w/V)。橄榄油(8001-25-0, CP,上海亿欣生物科技有限公司)。玻璃微珠(1250 目,深圳市华麟化工有限公司)。

### 2.2 实验系统

图 1 所示为多组分微胶囊微流体脉冲喷射技术制备实验系统,主要由电磁铁驱动-控制系统、电磁铁致动器、三维调节架、显微镜、CCD 图像采集系统、组合微喷嘴、计算机及凝固浴等构成。显微镜为倒置显微镜 TS100(Nikon 公司),CCD 为 WK-23F1 型(Mintron 公司,中国台湾)。电磁铁致动器为 SDO-0630S 型(深圳宗泰电子有限公司),以电磁铁致动器为作动器的微流体脉冲驱动-控制参数是指电磁铁驱动-控制系统(南京理工大学微系统研究室自制)提供给电磁铁致动器的驱动电压幅值( $U$ )和驱动频率( $f$ );电压幅值为 0~24 V,频率为 1~8 Hz。用电磁铁为作动器撞击振动梁产生弹性回复力作用于微管壁,通过微流边界层驱动微管道内的流体,微流体获得足够的脉冲惯性力并克服黏性力或摩擦力从端口处喷出。

组合微喷嘴为多组分微胶囊微流体脉冲喷射技术制备系统的核心器件,采用硼硅酸盐玻璃毛

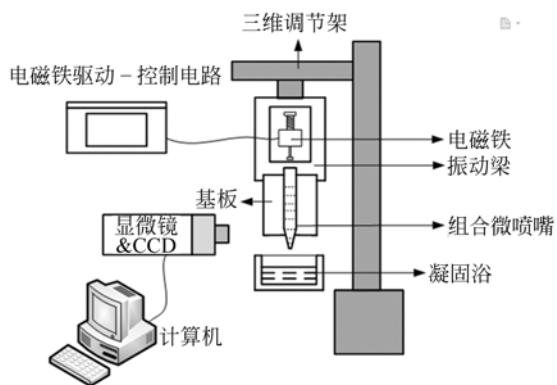


图 1 多组分微胶囊制备实验系统示意图

Fig. 1 Schematic diagram of experiment system for fabrication of multicomponent microcapsules

细管经拉制、截取、锻制、组合等工艺制作<sup>[14,18-19]</sup>。最终得到了两基本型微喷嘴包括同轴组合型和 Y-组合型,图 2(a)为同轴组合型微喷嘴制备多层微胶囊过程,图 2(b)为 Y-组合型微喷嘴制备多室微胶囊过程。

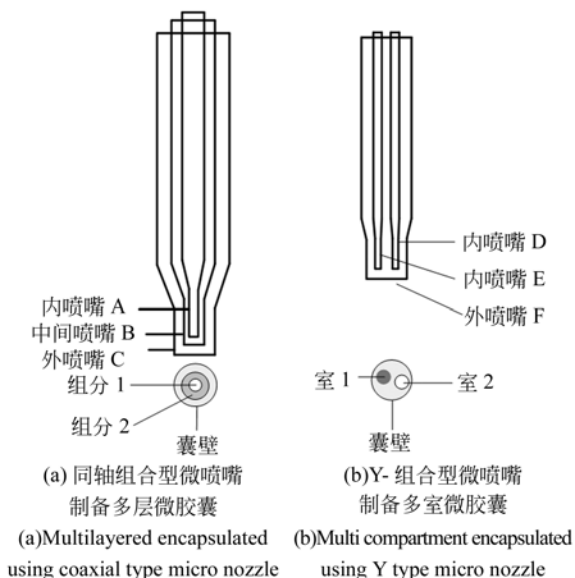


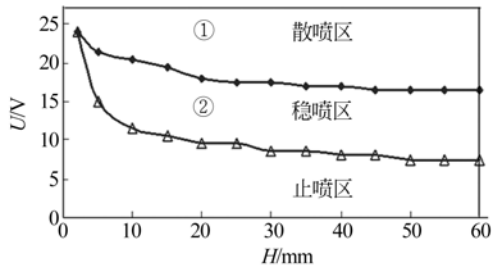
图 2 多组分微胶囊制备原理图

Fig. 2 Schematic diagram of multicomponent microcapsules fabrication process

## 3 结果与讨论

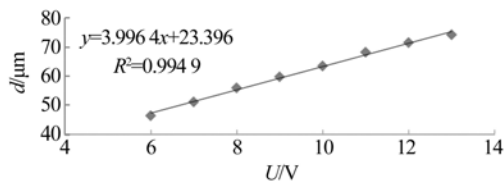
在复合脉冲微喷过程中,壳流体海藻酸钠溶液能否稳定喷射决定最终微胶囊制备能否成功,为此进行了海藻酸钠溶液稳定喷射实验。图 3(a)实验条件:微喷嘴内径  $d = 80 \mu\text{m}$ ,驱动频率  $f = 2 \text{ Hz}$ ,液柱高度  $H$ ,海藻酸钠溶液浓度 2%。实验结果表明存在临界止喷电压和稳定喷射区域,表明微流体脉冲微喷射系统能够输出较大的脉冲惯性力,适用于中高黏度的液体稳定脉冲喷射,驱动电压在 6~15 V 内,海藻酸钠溶液能稳定喷射。图 3(b)实验条件: $d = 50 \mu\text{m}$ , $f = 2 \text{ Hz}$ ,海藻酸钠溶液浓度 2%。实验结果表明随着驱动电压  $U$  的增大,微滴平均直径增大。图 3(c)实验条件: $d = 50 \mu\text{m}$ , $U = 9 \text{ V}$ ,海藻酸钠溶液浓度 2%。实验结果表明随着驱动频率  $f$  的增大,微滴平均直径略有减小,驱动频率对海藻酸钠溶液喷射影响不大。因此,在后续实验中,通过调整驱

动电压来实现流体的稳定喷射。



(a) 海藻酸钠溶液稳定喷射状态控制图

(a) Stable micro injection status control of sodium alginate



(b) 驱动电压  $U$  与微滴平均直径的关系

(b) Variation of driving voltage with the droplet diameter

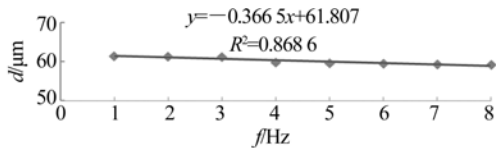


图 3 海藻酸钠溶液稳定喷射实验

Fig. 3 Micro injection experiments of sodium alginate

利用同轴组合型微喷嘴进行了多层微胶囊制备实验,制备时内喷嘴 A、中间喷嘴 B 内分别放入不同的核流体,外喷嘴 C 内通入壳流体。采用如图 1 所示的装置,以海藻酸钠溶液为壳流体吸入到外喷嘴 C 中、玻璃微珠放入内喷嘴 A 中、橄榄油吸入中间喷嘴 B 中进行复合脉冲微喷。施加合适的驱动电压,玻璃微珠首先喷入中间喷嘴内被橄榄油包覆,由于橄榄油-海藻酸钠溶液不混溶,两者相遇后在喷口处形成边界分明的复合液滴,最后该复合液滴从外喷嘴端口喷出落入凝固浴氯化钙溶液内,而后将其收集用光学显微镜进行表征,制得了玻璃微珠(固)-橄榄油(液)-海藻酸钠(壁)的多层结构微胶囊,如图 4 所示;实验条件:  $d_A = 30 \mu\text{m}$ ,  $d_B = 80 \mu\text{m}$ ,  $d_C = 300 \mu\text{m}$ ,  $f = 2 \text{ Hz}$ ,  $U = 9 \text{ V}$ 。

利用 Y-组合型微喷嘴进行了多室微胶囊制备实验,制备时在内喷嘴 D、E 内吸入核流体橄榄油,外喷嘴 F 内吸入壳流体海藻酸钠溶液进行复合脉冲微喷。施加合适的驱动参数,内喷嘴内的

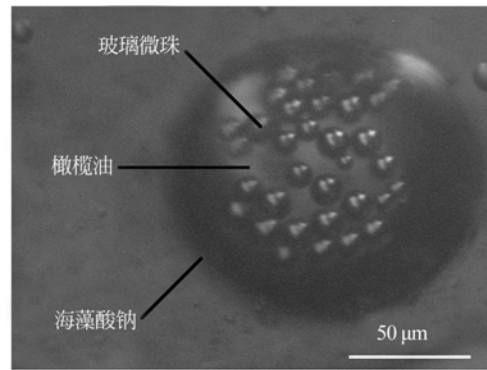


图 4 玻璃微珠-橄榄油-海藻酸钠-多层微胶囊显微照片

Fig. 4 Micrograph of glass bead-olive oil-sodium alginate multilayer microcapsule

橄榄油喷至海藻酸钠溶液内,由于内喷嘴 D、E 在内管中不接触,海藻酸钠溶液由内管之间以及内管与外管之间的空隙流动,从而形成了对两路橄榄油核流体的独立包覆,由于核壳流体不混溶,三者相遇后在喷口处形成边界分明的复合液滴。最后制得了具有“双面神”结构的双室微胶囊,如图 5 所示;实验条件:  $d_D = d_E = 80 \mu\text{m}$ ,  $d_F = 500 \mu\text{m}$ ,  $f = 2 \text{ Hz}$ ,  $U = 15 \text{ V}$ 。

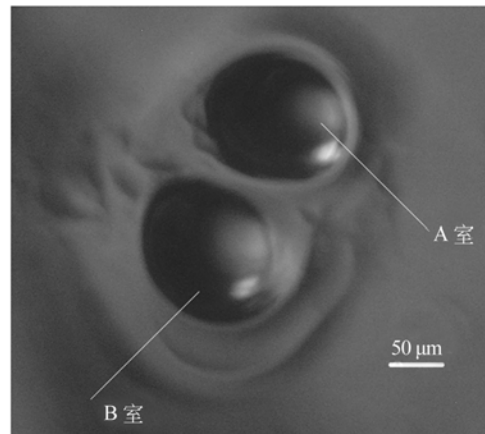


图 5 橄榄油-海藻酸钠双室微胶囊显微照片

Fig. 5 Micrograph of olive oil-sodium alginate multi compartments microcapsule

在 Y 型的基础上再组合同轴型微喷嘴,即在 Y 型内管 D 内再插入微喷嘴  $A_1$ ,即又形成同轴型内管,制备时同轴型内管  $A_1$  内放入一种核流体喷射至 Y 型内管 D 内完成第二种核流体的封装,最后经由 F 管形成第一内腔室;Y 型内管 E 相应完成同轴型内管  $A_2$  核组分的封装及第二内腔室。实验制得了玻璃微珠-橄榄油-海藻酸钠-多层多室

微胶囊,如图 6 所示,多组分-多室微胶囊不仅可以扩展单一组分胶囊的功能,而且其多室结构可

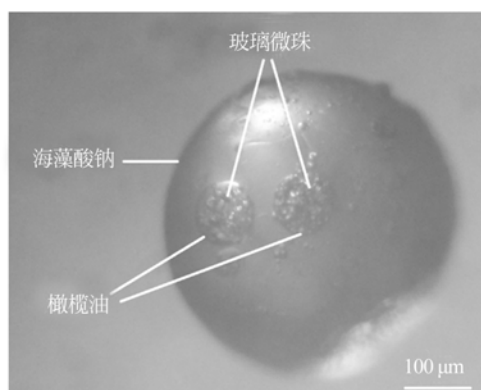


图 6 玻璃微珠-橄榄油-海藻酸钠-多层多室微胶囊显微照片

Fig. 6 Micrograph of glass bead-olive oil-sodium alginate multilayer and multi compartments microcapsule

#### 参考文献:

- [1] 史静,任楠,张亚红,等. 微囊反应器研究进展[J]. 化学进展,2009,21(9):1750-1756.  
SHI J, REN N, ZHANG Y H, *et al.*. Advances in the research of microcapsular reactor [J]. *Progress in Chemistry*, 2009, 21(9): 1750-1756. (in Chinese)
- [2] 陈洪燕,赵勇,江雷. 一种有效的多室结构微胶囊制备方法:多流体复合电喷技术[J]. 科学通报,2009,54(10):1338-1343.  
CHEN H Y, ZHAO Y, JIANG L. Compound-fluidic electrospray: an efficient method for the fabrication of microcapsules with multicompartment structure [J]. *Chinese Sci. Bull.*, 2009, 54(10): 1338-1343. (in Chinese)
- [3] BOLINGER P Y, STAMOU D, VOGEL H. Integrated nanoreactor systems: triggering the release and mixing of compounds inside single vesicles[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 8594-8595.
- [4] KREFT O, PREVOT M, MÖHWALD H, *et al.*. Shell-in-shell microcapsules: A novel tool for integrated, spatially confined enzymatic reactions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46: 5605-5608.
- [5] OKUSHIMA S, NISISAKO T, TORII T. Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices [J]. *Langmuir*, 2004, 20: 9905-9908.
- [6] UTADA A S, LORENCEAU E, LINK D R, *et al.*. Monodisperse double emulsion generated from a microcapillary device [J]. *Science*, 2005, 308(5721): 537-541.
- [7] CHU L Y, UTADA A S, SHAH R K, *et al.*. Controllable monodisperse multiple emulsions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46: 8970-8974.
- [8] ROH K H, MARTIN D C, LAHANN J. Biphasic Janus particles with nanoscale anisotropy [J]. *Nat Mater*, 2005, 4: 759-763.
- [9] ROH K H, MARTIN D C, LAHANN J. Triphasic nanocolloids [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 6796-6797.
- [10] CHEN H, ZHAO Y, SONG Y, *et al.*. One-step multicomponent encapsulation by compound-fluidic electrospray [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130: 7800-7801.
- [11] MURR L E. Mechanism of plant-cell damage in an electrostatic field [J]. *Nature*, 1964, 201: 1305-1306.
- [12] GINER J, GROUBERMAN P, GIMENO V, *et al.*. Reduction of pectinesterase activity in a commercial enzyme preparation by pulsed electric fields: comparison of inactivation kinetic models [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2005, 85(10): 1613-1621.
- [13] 梁国珍,孙沈鲁,陈锦权. 高压脉冲电场对 HRP

对被封装的核材料进行保护;实验条件:  $d_{A1} = d_{A2} = 30 \mu\text{m}$ ,  $d_D = d_E = 80 \mu\text{m}$ ,  $d_F = 500 \mu\text{m}$ ,  $f = 2 \text{ Hz}$ ,  $U = 15 \text{ V}$ 。

#### 4 结 论

提出的微流体脉冲喷射技术可以实现多组分微胶囊的制备。壳流体稳定喷射的电磁铁致动器驱动电压为 6~15 V。利用同轴型微喷嘴制备了玻璃微珠-橄榄油多组分微胶囊,利用 Y 型微喷嘴制备了多室结构微胶囊,利用 Y-同轴型复合微喷嘴制得了多组分多室微胶囊。结果表明微流体脉冲喷射技术制备多组分微胶囊具有制作过程简单、无需高压电场、能包覆不同流体材料(固体、液体)等特点,该方法在药物输运、微反应器等领域具有潜在的应用前景。

- 活性及其构象的影响和分子模拟其构象改变的研究[J]. 中国食品学报, 2009, 9(5): 5-13.
- LIANG G ZH, SUN SH L, CHEN J Q. Effects of high pulsed electric field on the activity and conformation of horseradish peroxidase and studies on the conformation changes by computer molecular imitate technique[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2009, 9(5): 5-13. (in Chinese)
- [14] ZHU L, HOU L Y, ZHANG W Y. A new fabrication method for glass microfluidic devices used in micro chemical system[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2010, 148(2): 135-146.
- [15] 朱丽, 侯丽雅, 章维一. 数字化微混合器用于微胶囊成型的实验[J]. 光学 精密工程, 2011, 19(7): 126-131.
- ZHU L, HOU L Y, ZHANG W Y. Microcapsule modeling experiments using digital micro mixer [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2011, 19(7): 126-131.
- [16] 李清, 侯丽雅, 朱丽, 等. 微流体数字化喷射制备细胞微胶囊及表征[J]. 南京理工大学学报, 2014, 38(1): 89-93.
- LI Q, HOU L Y, ZHU L, et al.. Preparation and characterization of cell microcapsules based on digital injection of micro-fluidic technology [J]. *Journal of Nanjing University of Science and Technology*, 2014, 38(1): 89-93. (in Chinese)
- [17] 朱晓阳, 侯丽雅, 郑悦, 等. 微流体数字化技术制备聚合物微透镜阵列[J]. 光学 精密工程, 2014, 22(2): 360-368.
- ZHU X Y, HOU L Y, ZHENG Y, et al.. Fabrication of polymer micro-lens array by micro-fluid digitalization[J]. *Optics and Precision Engineering*, 2014, 22(2): 360-368. (in Chinese)
- [18] 杨眉, 朱丽, 侯丽雅. 数字化微喷射用玻璃基组合微喷嘴设计及实验[J]. 光学 精密工程, 2012, 20(7): 1580-1586.
- YANG M, ZHU L, HOU L Y. Design and experiment of vitreous combined micro nozzle used in digital micro injection [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2012, 20(7): 1580-1586. (in Chinese)
- [19] 李宗安, 朱丽, 章维一. 微流体脉冲惯性驱动-控制用 T 型玻璃微喷嘴设计及实验[J]. 南京理工大学学报, 2014, 38(6): 795-801.
- LI Z AN, ZHU L, ZHANG W Y. Design and experiment of T-shape glass micro-nozzle used in pulse driving-controlling of micro-fluids[J]. *Journal of Nanjing University of Science and Technology*, 2014, 38(6): 795-801. (in Chinese)

#### 作者简介:



朱 丽(1977—),女,江苏扬州人,副研究员,分别于1999年、2003年、2009年在南京理工大学获得学士、硕士、博士学位,主要从事微流体系统、微反应等方面的研究。E-mail: nlgzl@163.com



朱晓阳(1988—),男,山东临沂人,博士研究生,2010年于烟台大学获得学士学位,主要从事微流体驱动-控制技术及其应用、机械制造及自动化、微光学器件制作等方面的研究。E-mail: zhuxy1026@163.com