

微流控技术在纳微胶囊合成中的应用研究进展

纪红兵*, 黄丽云

(中山大学化学学院 精细化工研究院, 广州 510275)

摘要: 纳微胶囊在生物、医药、食品、化妆品等领域得到了广泛的应用。相比于传统的制备方法, 微流控技术能够产生单分散的单重和多重乳滴, 并对这些乳滴的尺寸和结构进行精确控制, 是合成尺寸均一、结构可控以及释放可控的纳微胶囊的理想方法。文章首先介绍了微流控芯片的结构类型, 如同轴聚焦、流动聚焦、T型、Y型及其组合型等; 然后总结了微流控可控制备单一乳滴、双重乳滴以及多重乳滴模板与乳滴的固化方法, 最后着重介绍了微流控制备的纳微胶囊在可控释放方面的应用, 其中分为持续释放(受粒径、表面形貌和形状等控制)和刺激响应释放(受外界环境刺激, 如pH、温度、光和离子等控制)2部分, 并进行了综述。

关键词: 纳微胶囊; 微流控; 单一乳滴; 多重乳滴; 可控释放

中图分类号: O363.2; TP34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5463(2018)05-0020-10

Research Progress in Synthesis of Nano-Microcapsules with Microfluidic Technology

Ji Hongbing*, HUANG Liyun

(Fine Chemical Industry Research Institute, School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Nano-microcapsules are widely used in biology, medicine, food, cosmetics and other fields. Compared with the traditional techniques for preparing nano-microcapsules, the microfluidic technology can be used to generate monodisperse single and multiple emulsion droplets and control the size and structure of these droplets accurately. It is an ideal method to synthesize the nano-microcapsules with the properties of uniform size, controllable structure and controlled release. The review starts with the structure types of microfluidic chips, such as co-flow, flow-focusing, T-junction, Y-shaped and their combination. And then the controllable microfluidic fabrication of single droplet, double droplets and multiple droplet templates and the solidification methods of droplets are summarized. Finally, the controlled release of nano-microcapsule preparing with flow microfluidics is introduced in two parts: sustained release (controlled by particle size, surface morphology and shape, etc.) and stimuli-responsive release (controlled by external environment such as pH, temperature, light and ion, etc.).

Key words: nano-microcapsules; microfluidics; single emulsions; multiple emulsions; controlled release

纳微胶囊^[1]是指将液体、固体或气体组分作为胶囊的芯材, 用成膜材料在其外部形成一层或多层连续而极薄包囊的复合材料。通常粒径在1~1 000 μm之间的称为微米级的微胶囊, 而纳米胶囊的直径尺寸则为0.01~1 μm。微胶囊化技术研究始于20世纪30年代, 美国大西洋海岸渔业公司利用这一技术制备出了鱼肝油微胶囊。而纳米胶囊技术最早是由MARTY等^[2]在20世纪70年代末首先提出来的。

的。纳微胶囊技术不仅可以保护活性组分且可以控制其释放速率, 被广泛地应用于生物^[3]、食品、医药、化妆品、织物^[4]和显示^[5]等领域。纳微胶囊通常是通过使用具有稳定封闭的液-液界面的乳化液滴(例如单油包水(W/O)或油包水(O/W)乳液、W/O/W或O/W/O双乳液等)作为模板, 进一步通过聚合、交联、溶剂蒸发等固化手段来合成。其尺寸、均一性及结构等对于实现芯材的定量封装和可控释

收稿日期: 2018-08-30 《华南师范大学学报(自然科学版)》网址: <http://journal.scnu.edu.cn/>

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(21425627); 国家重点研发计划“纳米科技”重点专项(2016YFA0200300); 广东省协同创新与平台环境建设专项资金项目(2014B090902006)

* 通讯作者: 纪红兵 教授, 长江学者, 国家杰出青年科学基金获得者, Email: jihb@mail.sysu.edu.cn.

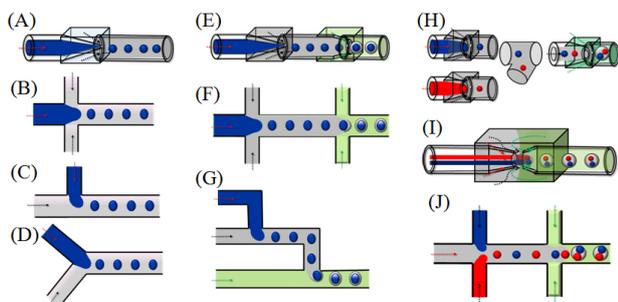
放是至关重要的,所以在合成过程中精确控制纳微胶囊的尺寸、均一性和结构等成为研究的重点. 传统的制备方法有喷雾干燥、复凝聚、界面聚合等,这些方法主要是通过机械搅拌来控制乳滴形成的,所得到的纳微胶囊模板的尺寸和内部结构难以精确控制,从而影响纳微胶囊的性能和应用.

近年发展起来的微流控技术可以通过多种互不相溶的流体剪切形成单重 O/W (W/O) 或者二重 O/W/O (W/O/W) 甚至更高阶的模板液滴,进而固化形成纳微胶囊. 利用该技术可以产生能精确控制尺寸、形状和结构的乳液液滴,这为合成具有可控尺寸、形状和功能性的纳微胶囊提供了极好的模板. 对于壳核结构的乳滴,它可以精确控制壳层的厚度和内核的大小及个数. 材料选择的灵活性及与乳滴结构的多样性相结合,极大地拓宽了纳微胶囊的生产范围. 微流体提供的可控性和多功能性使得这种技术能够制造出理想的纳微胶囊,通过这一技术可以设计出高度复杂的药物输送载体.

本文主要介绍近年来采用微流控法来制备纳微胶囊的研究新进展,首先简要介绍微流控芯片的结构类型,然后介绍利用微流控法制备单一乳滴、双重乳滴和多重乳滴等模板的研究现状,以及乳滴的固化方法. 最后着重介绍了通过微流控合成的纳微胶囊的释放性能,以便为进一步设计和研制新型纳微胶囊提供新的途径和指导.

1 微流控芯片结构

目前用于单一乳液装置的基本微通道结构主要有以下 4 种同轴聚焦型 (co-flow)、流动聚焦 (flow-focusing)、T-型 (T-junction) 和 Y-型 (Y-shaped), 如图 1A~D 所示.



(A) 同轴聚焦装置; (B) 流动聚焦型; (C) T 型; (D) Y 型; (E~G) 组合型; (H~J) 改进装置

图 1 用于可控生成单分散乳液的微流体装置

Figure 1 The microfluidic devices for controllable generation of monodisperse emulsions

同轴聚焦装置是一组同轴的管状微通道组成,简单来说,就是将锥形和圆柱形玻璃毛细管分别作为注射管和承接管,插入到方形玻璃毛细管中(如图 1A). 分散相通过注射管流入,在锥端或锥端下游处破裂成液滴(W/O 或者 O/W). 其中,在通道尺寸一定的条件下,液滴的尺寸则主要由两相流体间的界面张力、剪切力以及黏度决定. 这可以通过调节两相流体的成分组成以及流速来控制. 该装置最突出的优点就是无节流孔存在,不需要对装置内通道表面进行亲疏水改性,且制作方法简单,操作方便,当然,但由于该装置是用胶水封口,容易存在漏液等问题. 流动聚焦型微流控装置示意图如图 1B 所示,一般由并列的 3 条微流体通道组成,分散相由中间流道流入,连续相由两侧的流道流入. 当连续相和分散相在出口处相遇时,由于连续相的挤压,造成分散相流体的不稳定,通过界面张力和剪切力的共同作用,最终破碎成小液滴(W/O 或者 O/W). T 型微流控装置示意图如图 1C 所示,是较早被用于单分散液滴的微流控装置,通过 2 条微通道在连接交叉点处相互垂直,形成 T 型. 使用这种装置制备乳液,是将水相和油相分别由 2 条微通道注入,在连接点出交汇,通过流体间的界面张力和剪切力的作用,分散相可以破裂形成乳滴(W/O 或者 O/W). Y 型微流控装置示意图如图 1D 所示,2 条通道以一定的角度汇合,在汇合处或后面进行流体剪切,形成液滴. 对于该装置,2 条通道的角度对于液滴的形成也有影响^[6]. 由以上几种基本微通道互相组合形成的复杂微通道可以用于制备双重(图 1E~G)乃至多重乳液,从而制备核壳结构或多核结构的乳滴模板. 通过对设备进行改装(图 1H~J),可以制备出多腔式的壳核纳微胶囊.

2 纳微胶囊模板的可控制备

2.1 单一乳滴模板的微流控制备

单一乳液是 2 种不混溶液体的混合体系,其中一种液体的液滴分散在另一种液体的连续相中. 对比传统的制备技术,微流控技术可以精确控制单一液滴的大小和单分散性,可以利用玻璃毛细管微流控芯片(图 1A)和 PDMS 芯片(图 1B~D)可控生成单一乳滴(W/O 或者 O/W). 其中,可以通过调节芯片的尺寸、流体的性质(黏度、界面张力等)及流体流速来控制液滴的尺寸.

在两相流体流动过程中,一些无量纲参数对生成液滴扮演很重要的作用,包括有雷诺数(Re)、毛

细数(Ca)、韦伯数(We)、流量比(φ)等。其中 Re 描述了惯性力对黏性力的相对作用:

$$Re = \frac{\rho du}{\mu} \quad (1)$$

Ca 表示黏性力对界面张力的相对作用:

$$Ca = \frac{\mu u}{\sigma} \quad (2)$$

We 为惯性力对表面张力的比值:

$$We = Re \cdot Ca = \frac{\rho u^2 d}{\sigma} \quad (3)$$

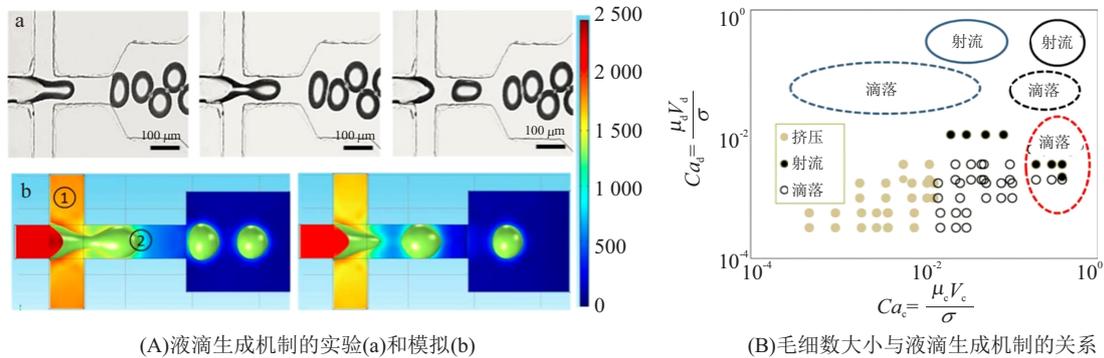
φ 是连续相与分散相的流量比:

$$\varphi = \frac{Q_c}{Q_d} \quad (4)$$

式(1)~(4)中 ρ 是流体密度(kg/m^3); u 是流体速度(m/s); d 是通道水力直径(m); μ 是动态黏度($\text{Pa}\cdot\text{s}$); σ 是 2 种流体间的界面张力(N/m); Q 是流体流量(mL/h), 下标 c 和 d 分别代表连续相和分

散相。

由于通道一般都是微米尺寸的($Re < 1$, 流体呈层流状态), 因此毛细数 Ca 在流体流动中起着重要作用, 它代表界面上的黏性力和表面张力的相对大小。流体流动状态可以分为 3 种模式: 挤压(squeezing)、滴落(dripping)及射流(jetting)。在 T 型微流控装置中, TICE 等^[7]对这 3 种流动模式进行了实验研究, 并通过 Ca 来进行区分。同样, 在流动聚焦装置中, COS-TA 等^[8]通过实验和模拟研究了流速和流量比(Q)对液滴形成规律的影响。在 Q 为 0.5 和 1.0 之间时流体状态为挤压型, 而 $Q < 0.5$ 时为滴落型。SAMANIPOUR 等^[9]采用流动聚焦装置, 对 W/O 凝胶预聚物溶液的液滴产生进行了实验和计算研究, 探索了不同参数对流动聚焦装置中水凝胶液滴尺寸的影响, 且通过实验和模拟研究了液滴的生成机制(图 2A), 液滴在一定条件下由挤压机制生成, 并通过实验绘制了毛细数大小与液滴生成机制的关系图(图 2B)。



(A)液滴生成机制的实验(a)和模拟(b)

(B)毛细数大小与液滴生成机制的关系

图 2 微流法可控制备单一乳滴^[9]

Figure 2 The controllable microfluidic fabrication of single droplets^[9]

2.2 双重乳滴模板的微流控制备

与均匀的微球相比,核-壳纳微胶囊可以提供大的内部空间用于包裹芯材,且具有更高的装载效率(几乎可达 100%)。通常,传统的制备核-壳纳微胶囊的方法通常需要苛刻的条件来实现。同时,传统的方法对壳层和芯材的结构进行灵活、精确的设计仍然是一个挑战。通过在液滴结构中的嵌套液滴,双乳滴为合成具有核-壳结构的纳微胶囊提供了理想的模板。双乳滴中的内液滴和外液滴可以分别作为模板来构建微胶囊的核与壳层。微流控技术可以精确地控制内液滴和外液滴的尺寸,以精确地调整芯材直径和壳层的厚度。此外,微流控的液滴形成过程能够将各种功能材料结合在内液滴和外液滴中,灵活地和单独地调整芯和壳的结构和功能。

2.2.1 单组分壳核乳滴的可控制备 CHU 等^[10]通过 2 个同轴聚焦芯片组合制备出了壳核乳滴,是由两步乳化过程控制液滴形成,可以调节三相流体的

流速来精确调控内核的尺寸及个数(图 3A)。所有的液滴都是以高度单分散的尺寸生产的。内液滴和双乳液的直径变异系数(CV)总是小于 2.3% 和 1.6%。此外,作者还建立了内核个数与流量和管径之间的关系式。SEIFFERT 等^[11]利用 2 个流动聚焦芯片组合制备出了 O/W/O 壳核液滴,通过调节三相流速制备单核、双核及三核的液滴(图 3B),并将温敏性的聚(N-异丙基丙烯酰胺)作为壳层进一步合成出了温敏性的微胶囊。OKUSHIMA 等^[12]双 T 型芯片制备了 W/O/W 壳核液滴,也是分为两步法进行,首先在疏水性的 T 型芯片中形成 O/W 液滴,接着在下端的亲水性 T 型芯片上再次进行剪切形成 W/O/W 双重乳滴(图 3C)。与同轴玻璃芯片不同的是,通过这一芯片制备液滴时需要提前对通道进行亲疏水改性。壳核液滴的生成机制比较复杂,受芯片材料、通道尺寸以及流体的性质等影响。NABA-VI 等^[13]通过流体体积-连续表面力(VOF-CSF)模

型对壳核液滴生成行为的参数进行了研究,这一模型成功地预测了壳核及多核双重乳滴的生成机制

(滴落和射流),并用于研究各相的流速,流体性质和几何形状对液滴大小、形态及产量的影响。

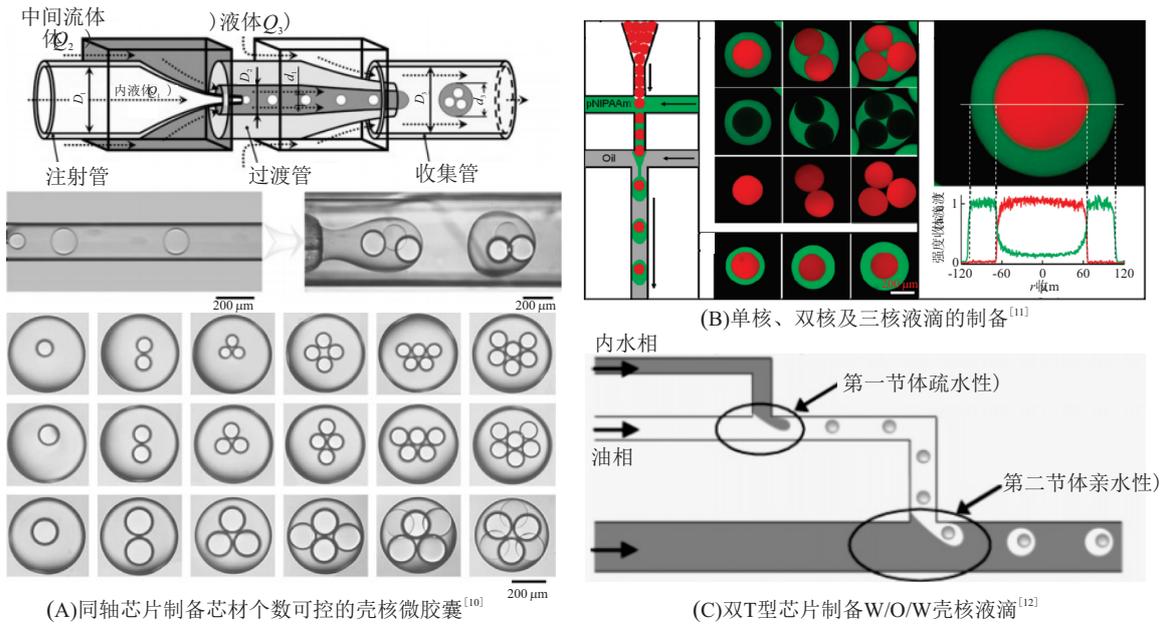


图 3 微流控法可控制制备壳核液滴

Figure 3 The controllable microfluidic fabrication of core-shell droplets

2.2.2 多组分壳核乳滴的可控制备 包裹不同组分的多隔室壳核微胶囊被广泛用于各种活性成分的可控释放^[14]以及不同反应物的微反应器^[15](图4A).传统的纳微胶囊制备方法难以独立、精确地控制内部各个腔室的结构,而微流体技术产生的多组

分双重乳液为多隔室纳微胶囊的合成提供了极好的模板.同时,基于微流控芯片对不同内液滴的数量、比例和尺寸的优良控制,可以精确地控制纳微胶囊的内部结构和不同组分的包裹剂量,WANG等^[15]用三通连接器将3个单独的同轴芯片分别连接,其中,

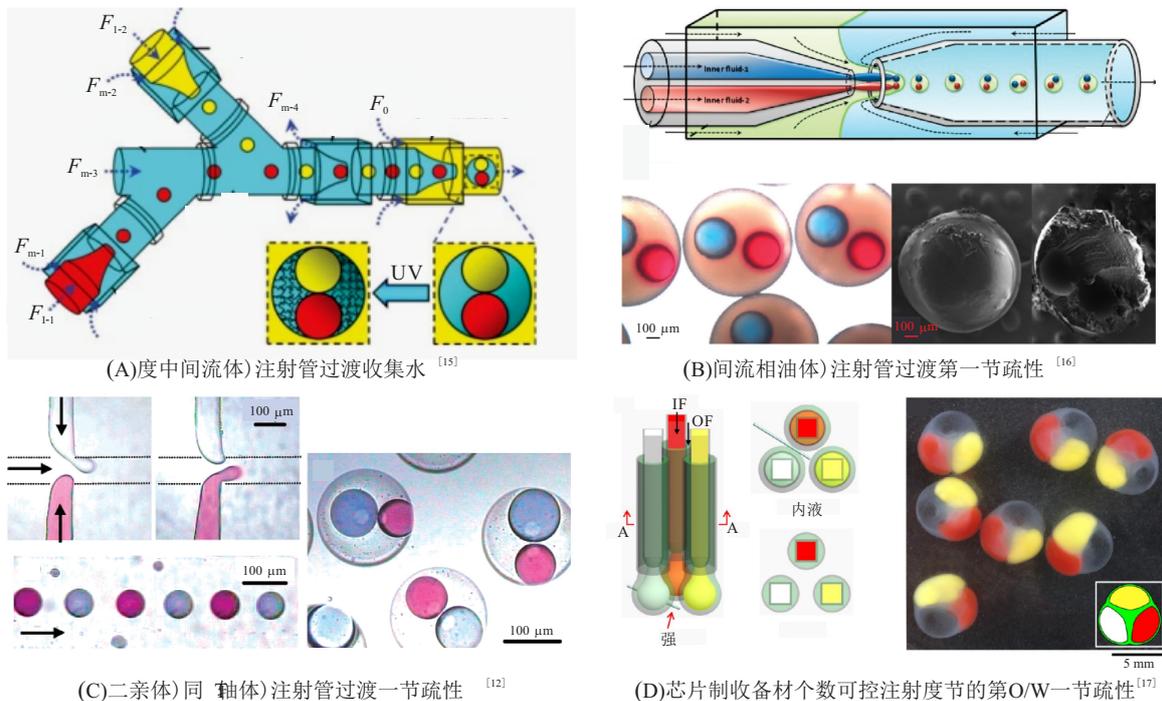


图 4 微流控法可控制制备多腔式壳核液滴

Figure 4 The controllable microfluidic fabrication of multicompartmental core-shell droplets

在 2 个单独的同轴芯片内管注入不同的内相流体, 然后经过中间相流体剪切后通过三通流入另外一个同轴芯片中, 被通入的外相流体剪切形成双组分微胶囊(图 4A), 作者还通过调节流速可控地制备了包裹不同内核个数的壳核乳滴. SUN 等^[16]通过同轴玻璃芯片制备了双组分的壳核乳滴, 在芯片中插入 2 根内管, 分别用来注射不同组分的内相(图 4B), 在制备过程中, 需要控制好 2 个内相流速, 避免它们融合. OKUSHIMA 等^[12]通过结合十字芯片与 T 型芯片, 分别在十字芯片的垂直两端注入不同组分的内相, 然后通过中间相将 2 种不同的内相剪切形成小液滴, 再通过 T 型芯片时被外相溶液剪切形成双组分壳核乳滴(图 4C). HE 等^[17]通过 3 个共挤压微流控装置结合, 制备了分别含有 3 种不同核心材料的 O/W 壳核乳滴, 在滴落的过程中进行壳层的合并和固化(图 4D), 从而制备出多组分微胶囊. 文中还通过调节不同装置的内外相流速来控制核的大小. 这一装置对于生成多组分微胶囊比较灵活, 可在不同装置的外相中加入不同的功能性材料, 从而使胶囊的部

分壳具有功能化, 进一步控制核的释放.

2.3 多重乳液模板的微流控制制备

高阶多重乳液(如三重乳液)以多个嵌套液滴作为模板, 以制造更复杂的多室微胶囊. 在将三重乳液的外层转化为固体或水凝胶壳之后, 它们的第二层内液滴和最里面的液滴可以用作单独的隔室, 用于包封油和水溶性组分. 这些多重乳液的优势为多隔室纳微胶囊的设计提供了新的机会.

CHU 等^[10]通过增加同轴芯片的串联个数, 制备了 W/O/W/O 三重乳液. 同样, 在三级乳液的每一级上, 内液滴的直径和数量都可以被精确地控制(图 5A). WANG 等^[18]通过在每个分支微通道中放置 2 个同轴装置以产生双重乳液, 可控地生成更复杂的六元组分三元乳液(图 5B). 在每个支路微通道中可以形成 2 种 O/W/O 双乳液, 这 2 种双乳液可以分别用来包裹不同组分, 且可以通过调节流速精确控制其尺寸. ABATE 等^[19]使用将流体聚焦芯片进行连接, 并设计出适合生成液滴的喷嘴, 从而制备了高度分散的多重乳液(图 5C).

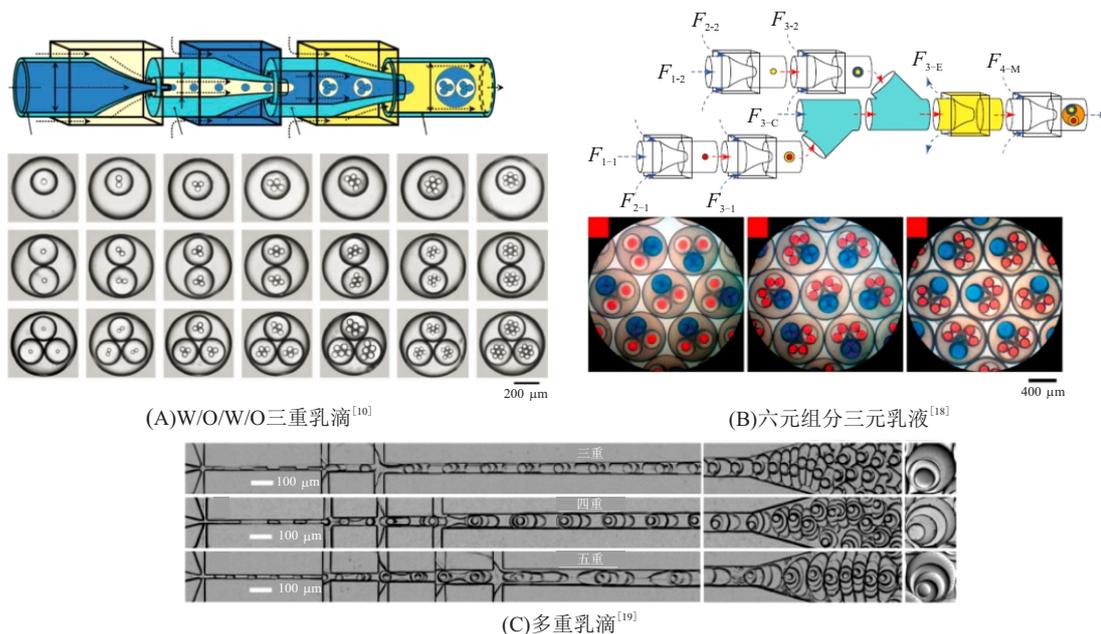


图 5 微流控法可控制制备多重乳液

Figure 5 The controllable microfluidic fabrication of multiple droplets

3 乳滴的固化方法

用微流控制制备出乳滴模板后, 需要考虑后续的固化. 常用的固化方法主要有聚合反应法、交联法、溶剂挥发法.

3.1 聚合反应法

在乳滴中的单体或低聚物可以聚合形成固体壳. 在聚合时, 单体通过共价键连接, 从而产生稳定的膜. 这一固化方法主要是用合成高分子(如 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)、丙烯酰胺^[10, 18-19]、丙烯酸^[21]、三甘醇二丙烯酸酯(TPGDA)^[22]等)作为壳层进行的. 聚合是由外部刺激触发的, 否则, 反应会发生在微流体

中的液滴生成过程中,这会增加黏度并干扰液滴的生成。光触发是启动聚合最方便的方法,因此,可以在单体溶液中加入少量的光引发剂。光引发剂在紫外(UV)光照射下产生自由基,从而激活单体进行聚合反应。对于热触发,光引发剂被替换为产生高于一定温度的自由基的热引发剂;热触发不太受欢迎,因为高温经常导致不稳定的界面,导致聚结。

3.2 交联法

凝胶前体可以通过形成离子络合物而不是共价键交联。例如,海藻酸钠分子在二价阳离子如钙离子的存在下形成凝胶。但是,二价阳离子应该在海藻酸钠乳滴形成后再引入,以避免堵塞微流道。为了实现这一点,可在乳滴形成后的下游通道引入钙离子进行交联固化^[23-24],或者将碳酸钙纳米颗粒和光酸剂加入到海藻酸钠流体中,在乳滴形成后通过UV光照射,使得光酸剂释放出 H^+ ,进一步与碳酸钙反应释放出钙离子^[25]。壳聚糖分子可与三聚磷酸盐发生静电反应生成凝胶^[26]。也可在壳聚糖乳滴的下游通道引入戊二醛溶液进行希夫碱反应交联固化^[27]。

3.3 溶剂挥发法

乳滴中聚合物或胶体溶液的溶剂为易挥发物质,挥发性溶剂缓慢扩散到连续相中并蒸发到周围空气中。从壳层选择性地除去溶剂,浓缩固体材料并最终将其固化,形成固体壳,在固化过程中,壳体变薄,而芯保持其尺寸。固化过程相对于聚合过程是缓慢的,乳滴需要保持较长的稳定时间。壳层的固体材料一般为合成高分子,如聚乳酸(PLA)^[28]或聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)^[29]等。

3.4 其他固化方法

除了以上的固化方法之外,也还可以利用冷冻

法,适用于于琼脂、明胶以及一些脂质分子等,但由于液滴受到温度的变化容易产生不稳定的现象,如造成液滴破裂或融合等。这些缺陷也限制了这一方法的使用。

4 纳微胶囊的释放

4.1 持续释放

药物的持续释放有时对于长期治疗疾病很重要。纳微胶囊的药物释放取决于各种参数,包括粒径和粒径分布、表面形貌和颗粒结构、交联程度,还取决于体外环境的性质,如pH、极性、盐等。药物从纳微胶囊中释放通常涉及3种机制^[30]:(1)从表面释放;(2)通过系统扩散;(3)由于颗粒侵蚀、溶胀或降解而释放。在大多数情况下,药物释放通过这3种机制的组合而发生。一旦微粒分散在释放介质中,表面或表层的药物释放迅速发生,从而产生突发性释放效应。随后,药物通过扩散、溶胀或降解释放开始发挥作用,并导致持续释放。

MAJEDI等^[31]制备了疏水改性的壳聚糖纳米颗粒,研究表明:微流体形成的纳米颗粒(NPs)具有比本体合成的NPs较慢的释放速率(图6)。在2周内,本体合成的NPs中紫杉醇药物释放率为98%,而微流控合成的DS III-75 nm、DS III-99 nm、DS III-109 nm和DS III-122 nm纳米颗粒中释放率分别为84%、75%、64%和96%。由图6可知,在一定粒径范围内(如75、99、109 nm),这些颗粒的释放曲线服从大小释放关系(越小的颗粒具有越大的比表面积,所以具有较快的释放速率)。当颗粒越大时,制备时所需的流量比越小以及混合时间更短,此时对药物

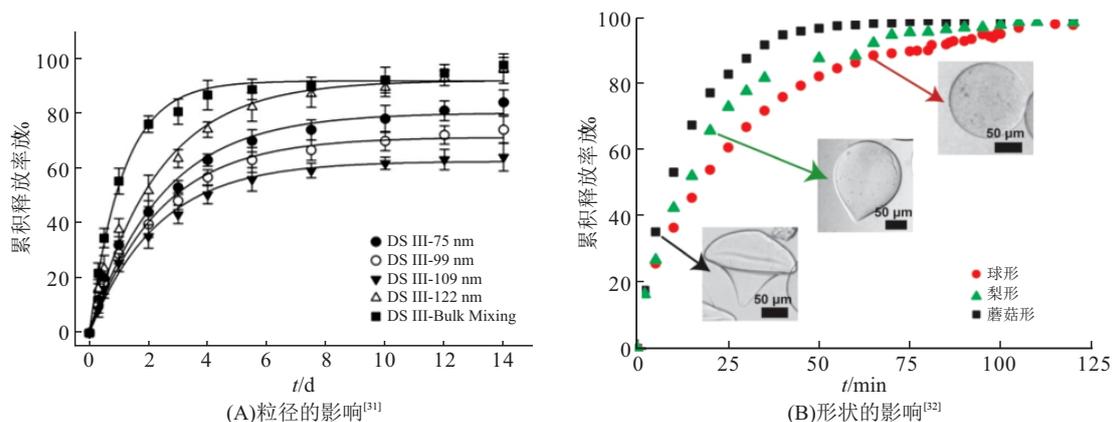


图6 粒径和形状对微胶囊持续释放的影响

Figure 6 The effects of particle size and shape on sustained release of nano-microcapsules

的固定能力下降,导致释放速率更快. HU 等^[32]探索了微胶囊的形状对释放的影响. 不同形态的海藻酸钙微凝胶负载碘帕米醇表现出不同的释放动力学. 球形微凝胶在约 100 min 时达到释放平衡,而蘑菇状微凝胶需要更短的时间(约 50 min)(图 6B). 此外,从球形微凝胶中释放碘帕米醇,它与时间的平方根成正比,由 Fick 扩散控制,而蘑菇状微凝胶表现出快速的初始爆发,随后在 100 min 内持续释放. 梨状微凝胶的释放动力学介于球形和类蘑菇微凝胶之间. 当然,体外释放介质在控制药物释放中也起着重要作用.

胶囊的表面形貌对释放也有影响,如 DUNCAN-SON 等^[33]报道了多孔聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球比缺少孔的相同直径的微球更快地释放尼罗红. 释放介质对释放行为也很重要,如 KIM 等^[34]人报道了用双乳液作为胶囊模板的可降解聚乳酸(PLA, $M_n = 15\ 000$)微胶囊的制备,其壳厚度为几十纳米. 胶囊在质量分数为 3% 的 PVA 水溶液中 71 d 内全部破裂. 与之相反,PLA 胶囊由于高渗透压差而在蒸馏水中分散 61 h 后破裂释放.

4.2 刺激响应释放

具有所谓“刺激响应释放”功能的纳微胶囊是一种对外界环境的刺激具有一定的感知能力、可响应的微胶囊. 各种生理条件已经被用于刺激释放,包括温度、pH 和离子的浓度等. 对于具有这一刺激响应功能的微胶囊,对其壳层的成分也有相应的要求. 如 PNIPAM 水凝胶是一种众所周知的热响应材料,当环境温度在其低临界相转变温度(LCST, T_{LCST})或体积相变温度(VPTT, T_{VPT})变化时,它具有显著的相变性质. 所以我们可根据所需的响应来选择合适的材料.

LIU 等^[35]制备了具有 pH 响应的壳聚糖壳核微胶囊,为了评价 pH 响应型核壳微胶囊对酸引发的突释能力,系统研究了微胶囊壳在 pH 1.5~4.7 范围内的分解. 当微胶囊在 pH 为 4.7 的环境中分散时,在 22 min 内完全分解,而当 pH 降至 1.5 时,其分解仅需 39 s. 将红色荧光染料 LR300 成功地封装在微胶囊中作为亲脂性模型药物,当 LR300 负载的壳聚糖微胶囊经受 pH 3.1 缓冲溶液时,微胶囊在 122 s 内迅速分解(图 7).

ABBASPOURRAD 等^[36]以丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子嵌段共聚物(PAA-b-PMMA)为胶

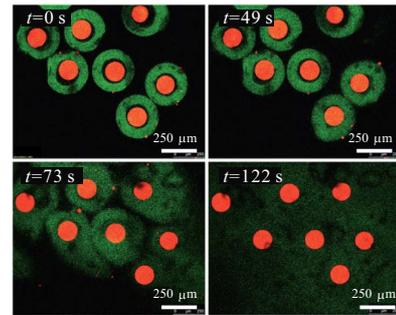


图 7 不同 pH 下微胶囊的响应释放^[35]

Figure 7 The triggered release of nano-microcapsules under different pH^[35]

囊壳层制备了 pH 响应的微胶囊,当 $\text{pH} > 7.0$ 时, PAA-b-PMMA 材料以一定的速率溶解,从而释放出活性成分.

光响应型释放通常是通过在热响应膜中加入金属纳米粒子来制备的,金属纳米粒子可以通过等离子体激光热效应将辐射转化为热能. 因此,光照射增加了微胶囊的温度,这引发了通过热敏膜释放芯材的温度. 如 AMSTAD 等^[37]报道了一种光-温度响应型微胶囊,含有 PNIPAM-b-PLGA 嵌段共聚物和金纳米粒子聚合体的壳层在可见光照射下,使温度高于 PNIPAM 的 T_{LCST} 从而导致 PNIPAM 块坍塌,进一步导致药物的释放(图 8).

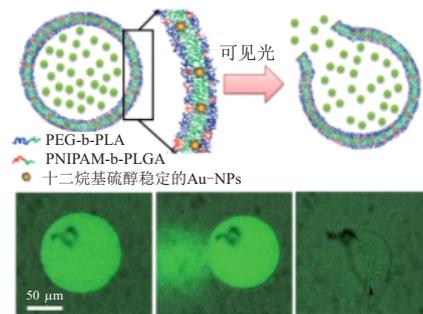


图 8 微胶囊对不同物质浓度的光-温响应^[37]

Figure 8 The photo- and thermo-response of nano-microcapsules^[37]

ZHANG 等^[38]为了构建具有长期稳定性和重复葡萄糖响应的微胶囊,以葡萄糖响应型 3-丙烯酰胺基苯基硼酸(AAPBA)和热响应性聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)分别作为葡萄糖传感器和致动器用于构建微胶囊壳. 如图 9A,在 pH 值接近 AAPBA 的 $\text{p}K_a$ 时($\text{p}K_a = 8.6$)其中 PBA 被认为存在于不带电和带电的形式中,葡萄糖响应微胶囊最初在 37 °C 收缩(图 9A-a). 当葡萄糖浓度增加时,水凝胶

壳中 PBA 的电荷形式通过可逆共价键与葡萄糖形成稳定的络合物. 该复合物消耗电荷形式的 PBA, 并改变 PBA 的解离平衡, 将更疏水和不带电的 PBA 基团转变为亲水性和带电的苯硼酸盐离子^[17]. 这使得微胶囊的 T_{VPT} 转变到更高的温度, 并形成 DONANN 电位, 导致葡萄糖诱导的微胶囊在 37 °C 的溶胀(图 9A-b). 在葡萄糖响应过程中, 基于 PNIPAM 的 T_{VPT} 位移可以表现出葡萄糖诱导的溶胀行为.

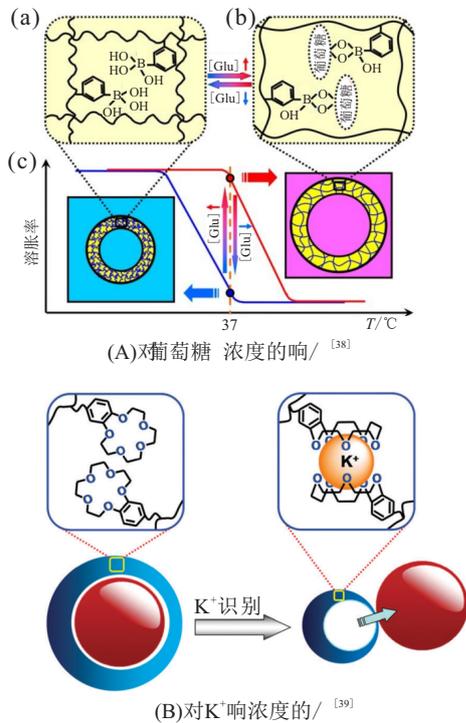


图 9 微胶囊对不同物质浓度的响应释放

Figure 9 The triggered release of nano-microcapsules in response to different substances

LIU 等^[39]报道了 K^+ 识别的核壳微胶囊用于 K^+ 响应性释放. 微胶囊的壳层以苯并-15-冠-5-丙烯酸酰胺(B15C5AM)单元为 K^+ 传感器、NIPAM 单元作为致动器、丙烯酸酰胺(AAM)单元作为亲水性调节器. 15-冠-5 部分可以通过稳定的 2:1 “夹心”配合物的形成而选择性地识别 K^+ . 壳层中的“夹心”复合物的形成可以将 PNIPAM 的 T_{VPT} 转移到较低的值. 因此, 在 2 个 T_{VPT} 之间的温度范围, 微胶囊壳由于 K^+ 识别胶囊从溶胀状态到收缩状态进行等温收缩, 从而用于突释内部芯材(图 9B). 此外, 由于 PNIPAM 基共聚物的 T_{VPT} 可以通过引入亲水性单体而增加, 将 AAM 掺入到 PNIPAM 基壳中, 能够调节 K^+ 识别从 32 °C 到体温的操作温度.

SEIFFERT 等^[11]制备了由 2 个可混溶但不同的

层 PAAM 和 PNIPAM 组成的热敏 PAAM/PNIPAM 微凝胶胶囊, 其表现出良好的温度刺激响应释放. 在环境温度下, PNIPAM 壳层膨胀, 呈现出是多孔的和可渗透的特性. 而当它在升高的温度下收缩时, 它变得无孔和不可渗透. 相比之下, PAAM 核保持不受温度的影响, 保持形状的稳定. 图 10 显示了 RITC 标记的葡聚糖 ($M_r = 10\,000$, 粒径 2~5 nm) 释放的图像, 当 PANIPAM 颗粒膨胀时, 它们可以穿透 PAAM-PNIPAM 颗粒的核心和外壳, 但是一旦温度升高, 收缩的壳将孔封住, 葡聚糖被捕获在 PAAM 核内.

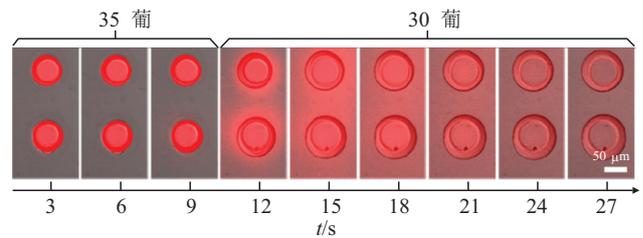


图 10 微胶囊的温度响应释放^[11]

Figure 10 The triggered release of nano-microcapsules in response to different temperatures^[11]

WEI 等^[40]探究了 pH-温度多刺激响应且具有磁性靶向的微胶囊. 该微胶囊壳由生物相容性和 pH 响应性的壳聚糖胶囊膜所组成, 其包埋有磁性纳米颗粒和温度响应亚微球. WANG 等^[41]制备了热响应且磁性靶向的核壳微胶囊. 微胶囊壳层是由聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)和均匀嵌入的超顺磁性 Fe_3O_4 纳米粒子组成的热响应壳. SUN 等^[16]制备了温度响应释放的壳核微胶囊, 通过熔融状态下的脂肪甘油酯作为壳层, 用冷冻法进行固化形成壳核微胶囊, 温度升高时导致壳层溶解, 进一步使活性成分快速释放出来. HUANG 等^[42]报道了一种超声调控释放的中空微胶囊, 并通过调节核心的位置(核在中心位置及核偏离中心位置)可进一步调控释放的速率. LIU 等^[43]研究了醇响应性突释型核-壳微胶囊, 壳层是由 PNIPAM 组成, 其原理是在加入乙醇时, 水和醇分子由于溶剂-溶剂相互作用而形成络合物, 从而导致 PNIPAM 聚合物链周围的水分子数量减少, 进而 PNIPAM 壳收缩. 这一收缩现象可以导致内部油芯在酒精触发下突释出来.

5 总结与展望

本文综述了近年来利用微流控技术合成纳微胶

囊的研究新进展. 利用微流控技术可控制制备纳微胶囊模板, 不仅可以对纳微胶囊的粒径、单分散性、内部的结构等进行精确控制, 还可以通过灵活地选择壳层材料, 使得纳微胶囊的智能释放更加符合实际应用需求. 虽然近十几年来对微流控的研究已经可以让其技术产生精确可控的乳滴, 但是微流控液滴受芯片材料及尺寸、流体性质及流速等复杂因素的影响, 后期希望通过实验和计算两种手段结合提出预测液滴尺寸的定量公式. 微流控技术在这几年也被广泛应用于合成纳微胶囊且已取得很大的突破, 但对于微胶囊的功能化及其应用, 目前还处于起步阶段, 且微流控制备微胶囊的低产量也是目前急需解决的一大挑战.

参考文献:

- [1] GHARSALLAOUI A, ROUDAUT G, CHAMBIN O, et al. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview [J]. *Food Research International* 2007 40(9): 1107-1121.
- [2] MARTY J J, OPPENHEIM R C, SPEISER P. Nanoparticles-A new colloidal drug delivery system [J]. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1978, 53(1): 17-23.
- [3] 水玲玲, 李岚慧, 金名亮, 等. 微流控法 DNA 片段化研究进展 [J]. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 48(1): 23-27.
SHUI L L, LI L H, JIN M L, et al. Recent progress of DNA fragmentation based on microfluidics [J]. *Journal of South China Normal University (Natural Science Edition)* 2016 48(1): 23-27.
- [4] 梁柏俊, 石光, 李秋沅, 等. 棉织物用香精纳米胶囊的制备及耐洗性能研究 [J]. *华南师范大学学报(自然科学版)* 2014 46(6): 63-67.
LIANG B J, SHI G, LI Q R, et al. Preparation of essence nano-capsule and its water-washing resistance for cotton fabric [J]. *Journal of South China Normal University (Natural Science Edition)* 2014 46(6): 63-67.
- [5] 朱云飞, 水玲玲, 周国富, 等. 微流控法制备可用于电泳显示微胶囊的微液珠研究 [J]. *华南师范大学学报(自然科学版)* 2015 47(3): 19-23.
ZHU Y F, SHUI L L, ZHOU G F, et al. Microfluidic fabrication of monodisperse microdroplets for electrophoretic display applications [J]. *Journal of South China Normal University (Natural Science Edition)* 2015 47(3): 19-23.
- [6] 刘赵淼, 刘丽昆, 申峰. Y 型微通道两相流内部流动特性 [J]. *力学学报* 2014 46(2): 209-216.
- [7] TICE J D, LYON A D, SMAGILOV R F. Effects of viscosity on droplet formation and mixing in microfluidic channels [J]. *Analytica Chimica Acta* 2004 507(1): 73-77.
- [8] COSTA A L R, GOMES A, CUNHA R L. Studies of droplets formation regime and actual flow rate of liquid-liquid flows in flow-focusing microfluidic devices [J]. *Experimental Thermal & Fluid Science* 2017 85: 167-175.
- [9] SAMANIPOUR R, WANG Z, AHMADI A, et al. Experimental and computational study of microfluidic flow-focusing generation of gelatin methacrylate hydrogel droplets [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 133(29): 59-78.
- [10] CHU L Y, UTADA A S, SHAH R K, et al. Controllable monodisperse multiple emulsions [J]. *Angewandte Chemie-International Edition* 2007 46(47): 8970-8974.
- [11] SEIFFERT S, THIELE J, ABATE A R, et al. Smart microgel capsules from macromolecular precursors [J]. *Journal of the American Chemical Society* 2010 132(18): 6606-6609.
- [12] OKUSHIMA S, NISISAKO T, TORII T, et al. Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices [J]. *Langmuir*, 2004 20(23): 9905-9908.
- [13] NABAVI S A, VLADISAVLJEVIĆ G T, GU S, et al. Double emulsion production in glass capillary microfluidic device: Parametric investigation of droplet generation behaviour [J]. *Chemical Engineering Science*, 2015, 130(1): 183-196.
- [14] WANG W, LUO W, JU T, et al. Microfluidic preparation of multicompartment microcapsules for isolated co-encapsulation and controlled release of diverse components [J]. *International Journal of Nonlinear Sciences and Numerical Simulation* 2012 13(5): 325-332.
- [15] HOU L, REN Y, JIA Y, et al. Continuously electrotriggered core coalescence of double-emulsion drops for microreactions [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017 9(14): 12282-12289.
- [16] SUN B J, SHUM H C, HOLTZE C, et al. Microfluidic melt emulsification for encapsulation and release of actives [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2010 2(12): 3411-3416.
- [17] HE F, WANG W, HE X H, et al. Controllable multi-compartmental capsules with distinct cores and shells for synergistic release [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016 8(13): 8743-8754.
- [18] WANG W, XIE R, JU X J, et al. Controllable microfluidic production of multicomponent multiple emulsions [J]. *Lab on a Chip* 2011 11(9): 1587-1592.
- [19] ABATE A R, WEITZ D A. High-order multiple emulsions formed in poly(dimethylsiloxane) microfluidics [J]. *Small* 2009 5(18): 2030-2032.
- [20] KHAN I U, STOLCH L, SERRA C A, et al. Microfluidic conceived pH sensitive core-shell particles for dual drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015 478(1): 78-87.

- [21] NISISAKO T ,HATSUZAWA T. Microfluidic fabrication of oil-filled polymeric microcapsules with independently controllable size and shell thickness via Janus to core-shell evolution of biphasic droplets [J]. *Sensors & Actuators B: Chemical* 2016 ,223(1) : 209-216.
- [22] SEO M ,NIE Z ,XU S ,et al. Continuous microfluidic reactors for polymer particles [J]. *Langmuir* ,2005 ,21(25) : 11614-11622.
- [23] REN P W ,JU X J ,XIE R ,et al. Monodisperse alginate microcapsules with oil core generated from a microfluidic device [J]. *Journal of Colloid & Interface Science* 2010 , 343(1) : 392-395.
- [24] EQBAL M D ,GUNDABALA V. Controlled fabrication of multi-core alginate microcapsules [J]. *Journal of Colloid & Interface Science* 2017 ,507: 27-34.
- [25] LIU L ,WU F ,JU X J ,et al. Preparation of monodisperse calcium alginate microcapsules via internal gelation in microfluidic-generated double emulsions [J]. *Journal of Colloid & Interface Science* 2013 ,404(32) : 85-90.
- [26] MARK D ,HAEBERLE S ,ZENGERLE R ,et al. Manufacture of chitosan microbeads using centrifugally driven flow of gel-forming solutions through a polymeric micronozzle [J]. *Journal of Colloid & Interface Science* ,2009 ,336(2) : 634-641.
- [27] HE X H ,WANG W ,DENG K ,et al. Microfluidic fabrication of chitosan microfibers with controllable internals from tubular to peapod-like structures [J]. *RSC Advances* 2014 ,5(2) : 928-936.
- [28] EKANEM E E ,ZHANG Z ,VLADISAVLJEVIĆ G T. Facile microfluidic production of composite polymer core-shell microcapsules and crescent-shaped microparticles [J]. *Journal of Colloid & Interface Science* ,2017 ,498: 387-394.
- [29] CHEN H ,JIA F ,ZHU C ,et al. Controllable preparation of SB-3CT loaded PLGA microcapsules for traumatic-brain-injury pharmaco-therapy [J]. *Chemical Engineering Journal* 2018 ,346-358.
- [30] ZHAO C X. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews* ,2013 ,65(11/12) : 1420-1446.
- [31] MAJEDI F S ,HASANI-SADRABADI M M ,EMAMI S H , et al. Microfluidic assisted self-assembly of chitosan based nanoparticles as drug delivery agents [J]. *Lab on A Chip* 2013 ,13(2) : 204-207.
- [32] HU Y ,WANG Q ,WANG J ,et al. Shape controllable microgel particles prepared by microfluidic combining external ionic crosslinking [J]. *Biomicrofluidics* ,2012 ,6(2) : 26502/1-9.
- [33] DUNCANSON W J ,ZIERINGER M ,WAGNER O ,et al. Microfluidic synthesis of monodisperse porous microspheres with size-tunable pores [J]. *Soft Matter* ,2012 ,8(41) : 10636-10640.
- [34] KIM S H ,KIM J W ,CHO J C ,et al. Double-emulsion drops with ultra-thin shells for capsule templates [J]. *Lab on A Chip* 2011 ,11(18) : 3162-3166.
- [35] LIU L ,YANG J P ,JU X J ,et al. Monodisperse core-shell chitosan microcapsules for pH-responsive burst release of hydrophobic drugs [J]. *Soft Matter* ,2011 ,7(10) : 4821-4827.
- [36] ABBASPOURRAD A ,DATTA S S ,WEITZ D A. Controlling release from pH-responsive microcapsules [J]. *Langmuir* 2013 ,29(41) : 12697-12702.
- [37] AMSTAD E ,KIM S H ,WEITZ D A. Photo- and thermo-responsive polymersomes for triggered release [J]. *Angewandte Chemie* 2012 ,51(50) : 12667-12671.
- [38] ZHANG M J ,WANG W ,XIE R ,et al. Microfluidic fabrication of monodisperse microcapsules for glucose-response at physiological temperature [J]. *Soft Matter* , 2013 ,9(16) : 4150-4159.
- [39] LIU Z ,LIU L ,JU X J ,et al. K(+) -recognition capsules with squirting release mechanisms [J]. *Chemical Communications* 2011 ,47(45) : 12283-12285.
- [40] WEI J ,JU X J ,ZOU X Y ,et al. Multi-stimuli-responsive microcapsules for adjustable controlled-release [J]. *Advanced Functional Materials* 2014 ,24(22) : 3312-3323.
- [41] WANG W ,LIU L ,JU X J ,et al. A novel thermo-induced self-bursting microcapsule with magnetic-targeting property [J]. *Chemphyschem* 2009 ,10(14) : 2405-2409.
- [42] ZHOU J ,HUANG J ,LI W ,et al. Generation of uniform polymer eccentric and core-centered hollow microcapsules for ultrasound-regulated drug release [J]. *Journal of Materials Chemistry B* 2014 ,2(39) : 6848-6854.
- [43] LIU L ,SONG X L ,JU X J ,et al. Conversion of alcoholic concentration variations into mechanical force via core-shell capsules [J]. *Journal of Physical Chemistry B* , 2012 ,116(3) : 974-979.

【责任编辑:谭春林 责任校对:谭春林 英文审校:程杰】