

毫米级水溶性芯材胶囊的微流控制备方法研究

冯守爱¹ 黄江锋¹ 刘 鸿¹ 白家峰¹ 简瑞君² 杨璐茜² 纪 季^{2*}

(1.广西中烟工业有限责任公司技术中心,南宁 530001;2.复旦大学化学系,上海 200433)

摘 要 为开发水溶性芯材胶囊制备新技术,基于微/毫流控技术设计了一种三维结构流动聚焦微通道芯片,采用该芯片制备了水包油包水(W/O/W)型双重乳液,以特种改性环氧丙烯酸酯为中间相,通过在线光固化方式进行中间相的固化,从而制备出粒径均一、颗粒圆整、包封率高的毫米级水溶性芯材胶囊,并研究了流速等因素对乳液形成过程、乳液粒径的影响。当三相流速分别为 10mL/h、12mL/h、110mL/h 时,所制备的微胶囊平均粒径为 2.02mm,分散度小于 3%。微/毫流控技术具有较好的稳定性和可操控性,实验装置具有易安装、易拆卸、便于清洗及可重复多次利用等优点。选用绿色环保、高效的光固化方式实现了胶囊壁的快速固化和高效封装。微/毫流控技术设备简单、容易操作,速度快、通量高,溶剂浪费少,达到节能降耗 and 环境保护的目的,适用于工业推广。

关键词 微胶囊,毫米级,微/毫流控技术

Preparation of millimeter water soluble core material microcapsules by microfluidic chip

Feng Shouai¹ Huang Jiangfeng¹ Liu Hong¹ Bai Jiafeng¹ Jian Ruijun² Yang Luxi² Ji Ji²

(1.Guangxi Technology Centre of China Tobacco Industrial Co.,Ltd.,Nanning 530001;

2.Department of Chemistry,Fudan University,Shanghai 200433)

Abstract To develop the new technology for the preparation of water soluble core material microcapsule, a three-dimensional flow confocal microchannel chip was designed based on micro/millifluidic technology. The chip was used to prepare W/O/W (water in oil in water) double emulsion. The special modified epoxy acrylate was chosen as middle phase and cured by on-line light curing. The effects of velocity and other factors on emulsion formation and capsule size were studied. When the flow rate of inner phase, middle phase and outer phase was 10, 12, 110mL/h respectively, the average diameter of the prepared microcapsules was 2.02mm and the dispersion was less than 3%. The technology had good stability and controllability. At the same time, the device had the advantages of easy installation, easy cleaning and can be reused many times. The rapid solidification and efficient encapsulation of capsule wall were realized by adopting green, environment-friendly and efficient light curing method. Milli/microfluidic technology equipment was simple, easy to operate, fast speed, high flux, less waste of organic solvents, energy saving and environmental protection, suitable for industrial promotion.

Key words microcapsule, milli-level, micro/millifluidics technology

微胶囊制备技术始于 20 世纪 30 年代,在 70 年代中期得到了迅猛发展。微胶囊具有改善物质物理性质、提高物质稳定性、控制释放和屏蔽气味等功能^[1],因此其制备技术成为 21 世纪食品、医药等工业领域重点开发的高新技术之一。微胶囊的制备方

法有很多,如相分离法、喷雾干燥法和乳液聚合方法等^[2]。目前制备及应用的微胶囊尺寸通常在 1~1000 μm 之间^[3],体积更大的毫米级胶囊也有其独特的应用之处。如惯性约束聚变实验中需要直径大、薄壁、表面粗糙度低、球壳组成均匀、壁厚均匀及

基金项目:国家自然科学基金资助(21575030)

作者简介:冯守爱(1974-),男,博士,高级工程师,主要从事烟用材料研究工作。

联系人:纪季(1983-),女,博士,副教授,主要从事微流控芯片新技术应用研究工作。

高球形度的空心微球作为靶丸^[4-5];食品及医药行业需要能封装较大剂量芯材的大尺寸胶囊;烟草行业需要生产粒径较大的脆性爆珠用于增香添香^[6]。传统机械搅拌法制备的乳液液滴粒径分布不均匀,大小和形态难以控制,且生产多重乳液较困难。目前常用的滴注法对胶囊的壁材和芯材种类有特殊的要求,水溶性芯材胶囊的制备受到了很大的限制^[7]。所以开发一种简单、快速、胶囊粒径均一可控、包封率高、壁材芯材适用范围广,尤其是制备水溶性芯材胶囊的新技术,对胶囊的生产和应用非常重要。

20 世纪 90 年代,Manz 等^[8]首次提出了微全分析系统的概念,其目的是通过化学分析设备的微型化与集成化,最大限度地将分析实验室的功能转移到便携的分析设备中,甚至集成到方寸大小的芯片上。这种分析系统具有尺寸小、集成化、检测效率高等优点^[9-12]。微流控技术是在微通道中精确操控和处理微量流体的技术。液滴微流控技术是微流控技术的又一次升级,它是利用几种互不相溶的流体相互剪切,从而高效、高通量地制备粒径均一可控的乳液液滴^[13-19],再通过各种固化技术制备成微胶囊。目前基于微流控技术制备的微胶囊多为微纳米级,毫米级的微胶囊非常少见。

本研究基于微/毫流控技术设计了一种三维结构流动聚焦微通道芯片,采用该芯片将 2 种或 2 种以上不溶的液体制备成双重乳液,根据中间相物质特性选用合适的固化方式进行固化,制备出毫米级粒径均一、颗粒圆整和包封率高的胶囊。利用该方法可产生水包油包水(W/O/W)型双重乳液,通过光固化制备了粒径 2mm 左右、分散度小于 3%的水溶性芯材微胶囊,并研究了流速等因素对乳液形成过程、乳液粒径的影响。

1 实验部分

1.1 试剂

聚二甲基硅氧烷(PDMS,牌号 RTV-615)热塑聚合物(由 PDMS 预聚体和 PDMS 固化剂按一定比例混合),购自美国迈图公司;光引发剂 I-184,购自上海厚诚精细化工有限公司;特种改性环氧丙烯酸酯(RJ34714),购自日本 RYOJI 公司;表面活性剂 Pluronic F108(三嵌段共聚物 PEO₁₃₃-PPO₅₀-PEO₁₃₃),购自 Aldrich 公司。

1.2 实验装置

微流控芯片实验装置结构示意图见图 1。芯片

整体结构由 3 根石英管组装而成,1 号内管输出口径 1.15mm,2 号内管接液口内径 1.85mm,1 号内管与 2 号内管的间距为 2~2.5mm,3 号外管内径 3.13mm,其中 1 号管和 2 号管为圆管,3 号管为方形管。首先选取内外径合适的石英管,在激光拉制仪上拉制成合适的圆锥管。选取与圆管外径一致的方形石英管,使圆管和方管按图 1 所示组装,尽量使 3 根管子保持同轴。将 3 根管子组装完成后,粘贴在玻璃载玻片上备用。采用 PDMS 热塑聚合物作为密封物。PDMS 预聚体和 PDMS 固化剂按质量比 10:1 混合均匀,抽气后将混合物浇注在制作好的管路上,在 80℃烘箱中放置 2~3h 进行固化。取出固化好的 PDMS,在进样口和流出口处打孔,然后与组装管路再次组装好,并用等离子体处理 20s,完成 PDMS 与玻璃片的粘合和芯片的封装。三维毫流控芯片中各相流体不在同一平面流动,离散相大多被包裹在连续相中而不会(或很少)与通道壁面接触,避免了壁面润湿性造成的影响,无需对芯片的玻璃管内外壁进行化学修饰。

注射泵为四通道独控注射泵(TS-1B 型,上海兰格恒流泵有限公司),紫外点光源固化装置(依瓦塔(上海)精密光电有限公司)功率为 3600mW/cm²。

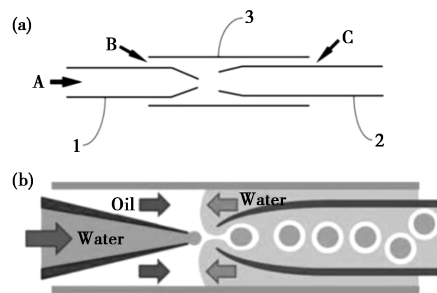


图 1 微流控芯片实验装置结构示意图

[(a) 芯片组装结构示意图;(b) 芯片中流体流动方向及乳液产生示意图]

1.3 微胶囊的制备

将水相(内相)、含 4%(质量分数)光引发剂 I-184 的环氧丙烯酸酯(中间相)、含 1%(体积分数) Pluronic F108 表面活性剂的水相(外相)以一定流速分别从 A 口、B 口和 C 口(如图 1 所示)泵入乳液生成通道中。在流体剪切力和重力的作用下,形成 W/O/W 型乳液。在紫外光照射下,中间相环氧丙烯酸酯在光引发剂的作用下发生快速聚合反应,在几秒内胶囊壳层即可固化形成胶囊。

2 结果与讨论

2.1 胶囊壁材的选择

胶囊的使用效果很大程度上取决于其壁材,不同的应用条件对胶囊壁材有不同的要求。胶囊壁的材质有天然高分子、半合成高分子和合成高分子材料,通常根据芯材的物理性质来选择壁材,油溶性的芯材需选用水溶性的壁材,水溶性的芯材则选油溶性的壁材,即壁材应不与芯材反应或者混溶。除此之外,壁材的选择还要考虑渗透性、稳定性、机械强度、溶解性、黏度、吸湿性、壁材的毒性及与芯材的相容性等特点。在使用微流控芯片技术产生双乳化液滴时,为保证液体的流动性,应使用黏度低、具有一定流动性的聚合物前驱体。为此,选择最常用的环氧丙烯酸酯作为胶囊壁材预聚物。

以特种改性环氧丙烯酸酯作为胶囊壁材,考察了光引发剂含量对样品固化时间的影响(见表 1)。由表可知:随着光引发剂含量的增加,固化速率提高,固化时间缩短;当光引发剂含量为 4%(wt,质量分数,下同)时,紫外照射 1s 即可完全固化。在微/毫流控通道中,乳液生成的频率较快,为实现乳液的在线固化,需要有较快的固化速率,为此选用含量为 4%的光引发剂用于后续实验。

表 1 光引发剂含量对样品固化时间的影响

项目	1 [#]	2 [#]	3 [#]	4 [#]	5 [#]
I-184 含量/%	4	3	2	1	0
固化所需时间/s	1	3	8	15	—

2.2 表面活性剂的影响

虽然外相使用纯水时也能形成双重乳液,但双重乳液在流动过程中液滴不稳定,会发生破乳现象。乳液的稳定性一般是指乳液中分散的液滴抵抗聚集的能力。有关乳液的稳定理论,目前还没有较完整的体系。目前常见的理论有定向楔理论、界面张力理论、界面理论、电效应理论和 DLVO 理论。这些理论都是针对乳液形成的某一方面来解释其稳定性的。研究显示大多数情况下,多重乳液是第 2 层乳液滴破坏^[20]。通常采用在水相中加入表面活性剂的方法来稳定油包水(O/W)型乳液,所以在外相水中加入表面活性剂 Pluronic F108 后大幅度提高了乳液的稳定性。

2.3 流速对乳液尺寸的影响

在乳液生成过程中,进行了 2 次流体剪切。第一步,油相剪切内层水相,形成水包油(W/O)型乳液;第二步,外层水相剪切油相,形成 W/O/W 双重乳液。对于三相流速而言,先固定其中二相的流速,通过改变第三相的流速来研究其规律。

2.3.1 外层水相流速对乳滴粒径的影响

外层水相流速对乳滴粒径的影响见图 2。将内层水相和油相的速度分别控制在 10mL/h 和 12mL/h,只改变外层水相的流速。当水相流速为 100~150mL/h 时,均可生成双重乳液,随着流速的降低,乳滴的外径不断增大。当外层水相流速低于 100mL/h 时,乳液交替出现一大一小的乳滴(见图 2 中圆点);外层水相流速降低时,则无法生成双重乳液。

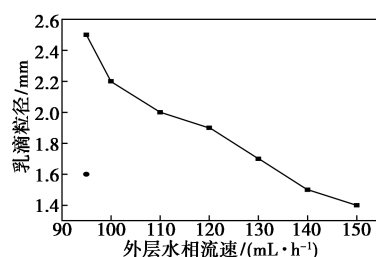


图 2 外层水相流速对乳滴粒径的影响

2.3.2 内层水相和油相流速对乳滴粒径的影响

保持外层水相流速为 100mL/h,油相流速为 12mL/h,通过改变内层水相流速考察其对乳滴粒径的影响。结果表明:随着内层水相流速的提高,双重乳液内部粒径增加;流速从 7mL/h 增加到 10mL/h 时,双重乳液内部粒径从 1.53 增加到 1.75μm。内层水相流速再增加时,无法生成稳定的乳液,内层水相倾向于和外层水相融合,产生的是 W/O 型乳液。

保持内层水相流速为 10mL/h,外层水相流速为 100mL/h,通过改变油相流速考察其对乳滴粒径的影响。结果表明:随着油相流速的提高,双重乳液内部粒径略微缩小,外部粒径不断增大;油相流速从 10mL/h 增加到 12mL/h 时,乳滴外部粒径与内部粒径之差(固化后相当于胶囊的壁厚)从 0.30 增加到 0.50mm。

2.4 单分散微胶囊的制备

综合考虑壁厚、颗粒均一性等因素,将内相、中间相和外相流速分别设定为 10mL/h、12mL/h、

110mL/h,在此条件下能产生稳定且均一性良好的乳液。在管道的末端用紫外灯照射,乳液瞬间被固化成胶囊。取 20 颗胶囊测量其粒径,其平均粒径为 2.02mm,分散度小于 3%。图 3 为制备的胶囊实物图,为明显起见,在内层水相中添加了一定数量的红色墨水。

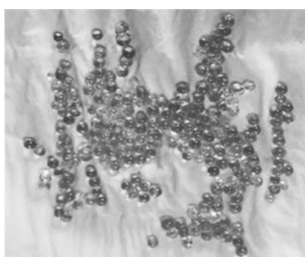


图 3 制备的胶囊实物图

2.5 胶囊渗透性能分析

在胶囊制备过程中,生成的是 W/O/W 乳滴,水相芯材被全部包封,所以包埋率可视为 100%。将制备的胶囊置于 60℃ 加热板加热 0.5h,称量加热前后胶囊的质量,以此来判断胶囊的渗透性。加热后胶囊质量比加热前质量缩小了 0.8%,由此说明制备的胶囊具有较好的防渗透性,可较好地保存水溶性芯材。胶囊放置在瓶中保存 8 个月,未发现明显的发霉迹象。胶囊制备过程中使用的是去离子水,胶囊壁材具有良好的防水、防渗透的作用,因此有效阻止了细菌的生长。

3 结论

基于微/毫流控技术设计了一种三维结构流动共聚焦微通道芯片,成功制备出大尺寸 W/O/W 型双重乳液,研究了流速等因素对乳液形成过程、乳滴粒径的影响。对乳滴进行在线紫外光固化得到毫米级粒径均一、颗粒圆整和包封率高的胶囊。当三相流速分别为 10mL/h、12mL/h、110mL/h 时,所制备的微胶囊平均粒径为 2.02mm,分散度小于 3%。由于微/毫流控技术具有易操控、通量高和绿色高效的优点,将其用于毫米级微胶囊的工业生产具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] 宋健、陈磊、李效军.微胶囊化技术及应用[M].北京:化学工业出版社,2001:9.
- [2] 肖作兵.香精微胶囊的制备方法及其研究进展[C].中国香料

香精化妆品工业协会.第十届中国香料香精学术研讨会论文集.北京:中国香料香精化妆品工业协会,2014:7.

- [3] 刘宁,刘鹏芝.微胶囊技术及其在固化环氧体系中的应用[J].包装学报,2011,3(4):39-44.
- [4] 陈素芬,刘一杨,魏胜,等.毫米级单分散聚- α -甲基苯乙烯空心微球制备[J].强激光与粒子束,2012,24(11):2647-2650.
- [5] 曾燕,桑元华,廖其龙,等.毫米级 Al_2O_3 空心球的模板法制备[J].中国陶瓷,2014,50(1):43-47;51.
- [6] 杨君,朱丽云,张拥军,等.烟用香精微胶囊技术及其应用前景[J].中国食品工业,2009(5):54;56.
- [7] Chu L Y, Utada A S, Shah R K, et al. Controllable monodisperse multiple emulsions[J]. Angew Chem Int Ed, 2007, 46(47):8970-8974.
- [8] Manz A, Graber N, Widmer H M. Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing[J]. Sens Actuators B, 1990, 1:244-248.
- [9] 林炳承.微纳流控芯片实验室[M].北京:科学出版社,2013.
- [10] Zhu P, Wang L. Passive and active droplet generation with microfluidics: a review[J]. Lab on a Chip, 2017, 17:34-75.
- [11] Ren K, Zhou J, Wu H. Materials for microfluidic chip fabrication[J]. Accounts of Chemical Research, 2013, 46:2396-2406.
- [12] Nge P, Rogers C, Woolley A. Advances in microfluidic materials, functions, integration, and applications[J]. Chemical Reviews, 2013, 113:2550-2583.
- [13] Nisisako T, Torii T, Higuchi T. Novel microreactors for functional polymer beads[J]. Chem Eng, 2004, 101(3):23-29.
- [14] Ji J, Nie L, Li Y, et al. Simultaneous online enrichment and identification of trace species based on microfluidic droplets[J]. Anal Chem, 2013, 85:9617-9622.
- [15] Ji J, Nie L, Qiao L, et al. Proteolysis in microfluidic droplets: an approach to interface protein separation and peptide mass spectrometry[J]. Lab on a Chip, 2012, 12:2625-2629.
- [16] Ji J, Zhao Y, Guo L, et al. Interfacial organic synthesis in a simple droplet-based microfluidic system[J]. Lab on a Chip, 2012, 12:1373-1377.
- [17] Edgar J, Milne G, Zhao Y, et al. Compartmentalization of chemically separated components into droplets[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48:2719-2722.
- [18] Fidalgo L, Whyte G, Ruotolo B, et al. Coupling microdroplet microreactors with mass spectrometry: reading the contents of single droplets online[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48:3665-3668.
- [19] Abate A, Weitz D. Faster multiple emulsification with drop splitting[J]. Lab on a Chip, 2011, 11:1911-1915.
- [20] 孟江,向阳,魏小林,等.稠油 O/W 乳液中多重乳滴对稳定性的影响[J].西南石油学院学报,2006,28(5):89-92;113-114.

收稿日期:2018-07-03

修稿日期:2019-08-22