

一种共轴微通道反应器设计及单分散生物质 聚合物微珠的可控制备^{*}

朱丽萍 李耀刚 张青红 王宏志^{**} 朱美芳^{**}

(东华大学材料学院 纤维材料改性国家重点实验室 上海 201620)

摘 要 采用不同尺寸的聚四氟乙烯(PTFE)微管为内外管、玻璃毛细管(glass capillary)或聚丙烯(PP)中空纤维为内管管头设计制作了一种共轴微通道反应器(N-CAMFR).以聚乳酸(PLA)/二氯甲烷(CH_2Cl_2)溶液和海藻酸钠(Na-alginate)水溶液分别作为分散相,在 N-CAMFR 内形成 O/W 和 W/O 乳液后,收集乳液并使其中的液滴固化,制备出单分散的生物质聚合物微珠(BPM).研究了固定管头尺寸时,改变连续相的流速及表面活性剂的种类对微珠尺寸的影响.结果表明,使用 N-CAMFR 制备微珠,反应过程流畅,所制得的微珠粒径分布均匀,其分散系数(f)可低至 2.16%.通过改变内管管头的尺寸可方便地调控 N-CAMFR 的尺度,与传统微通道反应器相比,降低制作成本的同时拓宽了其应用的范围,而且降低了微通道反应器堵塞的几率.为粒径范围 200 ~ 800 μm 的单分散聚合物微珠的可控连续制备提供了快捷绿色的新方法.

关键词 微通道, 生物材料, 单分散, 微珠, 共轴

20 世纪 80 年代以来,细胞胶囊化技术(encapsulated cell technology, ECT)的出现和迅猛发展,使得组织工程研究中修复重建受损组织和器官的临床应用向前迈进了一步^[1~3].以纤维素、壳聚糖、海藻酸钠、聚乳酸等天然可降解的生物质高分子^[4]为原料制成的微珠、微囊成为目前组织工程研究中最常用的移植和培养细胞的支架材料之一^[5~7].此类生物质聚合物微珠(BPM)可帮助移植的细胞和组织抵御免疫系统的攻击,可控制细胞和组织的生长,可方便地进行植入和移出^[8].因此,制备形貌和尺寸可控的 BPM 一直是组织工程研究领域的重点和难点.

目前,制备 BPM 的常用方法主要有乳化—固化法、相分离法、液滴挤出法等.其中,乳化—固化法是先将其制备成 O/W、W/O、W/O/W、O/W/O 型乳液,然后用除去溶剂的方法使液滴固化成微珠.这种乳化—固化的方法依据其不同的乳化方式和乳化条件,可制得不同粒径和粒径分布的聚合物微珠,小可达到几百纳米,大可至数百微米.如高长有等^[9]在溶液诱导相分离的基础上,用乳液溶剂挥发法制备了粒径范围为 170 ~ 480 μm 的聚乳酸(PLA)微球.Tatard 等^[10]也通过乳化—挤出一挥

发的过程制备了聚乳酸/乙醇酸共聚物(PLGA)微球,并研究了分散剂的浓度和机械搅拌的速度对微球粒径的影响.但采用乳化固化法一般均采用机械搅拌法乳化使其形成液滴,而以此法形成的液滴粒径分布较宽,特别是制备粒径为数百微米的微球时,控制生成粒径均匀的液滴的难度较大,难以获得单分散的微球.而王身国和 Orive 研究小组^[11,12],采用液滴发生器来生成尺寸相对均匀的大液滴,然后将生成的液滴滴入凝固浴进行固化以制备海藻酸盐的微胶囊.通过调整静电电压或空气压力、液流流速、针尖与凝固浴间距离以及针尖的直径等参数可控制液滴的尺寸.

近年来,微流体技术(microfluidic technology)的出现及微反应器(microreactor)的产生,给制备单分散的聚合物微珠带来了新的可选途径^[13~15].微通道反应器内部包含各种形状的微通道,当反应物通过微通道时发生相应的反应.与常规的反应器相比,微反应器的结构小而精密,具有高的传热、传质和反应效率,并且安全又便于携带,因此引起了越来越多的科学家的注意^[16].目前,用于制备聚合物微珠的微反应器可分为芯片型和微管型两种.其中,芯片型又可分为两种,一种是用软

^{*} 2008-12-04 收稿,2009-02-25 修稿.国家自然科学基金(基金号 50772022)和教育部“新世纪优秀人才计划”(项目号 NECT-05-0419)资助项目;^{**} 通讯联系人,E-mail: wanghz@dhu.edu.cn, zmf@dhu.edu.cn

刻法制作的聚二甲基硅氧烷(PDMS)芯片;另一种是利用微加工或光刻等技术在硅片、玻璃片或者陶瓷片上制作微米级的通道和各种部件后,再将形成的管道密封到基质材料上。芯片型微反应器的主要缺点有,(1)制作一只微反应器需要许多特殊的设备,封接困难,要耗费大量的时间;(2)在反应的过程中容易发生堵塞现象^[17]。此外,由PDMS制备的芯片型微反应器在有机溶剂中还会发生溶胀效应^[18]。Weitz、Ganan-calvo等^[19,20]制备了共轴的玻璃微管道反应器、McQuade等^[17]用聚氯乙烯(PVC)管材和注射针制备了T形微管道反应器,一定程度上解决了以上的问题。

本文采用PTFE微管、玻璃毛细管(glass capillary)和PP中空纤维制备了共轴微通道反应装置,通过改变玻璃毛细管和中空纤维的尺寸即达到调控微通道尺度的目的,选用聚乳酸和海藻酸钠为原料,分别作为O/W和W/O乳液体系的代表,制备了粒径可控的单分散BPM。

1 实验部分

1.1 实验原料

L-聚乳酸(PLA, $M_w = 75000$,深圳光华伟业有限公司);二氯甲烷(CH_2Cl_2)、聚乙烯醇(PVA124, 平均 $M_w = 8.5 \times 10^4 \sim 1.24 \times 10^5$,脱乙酰度 98% ~ 99%)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、海藻酸钠(Na-alginate)、甲醇(CH_3OH)、乙酸(CH_3COOH)、氯化钙(CaCl_2)皆为分析纯试剂,购于中国医药集团上海化学试剂有限公司,未经处理,直接使用;大豆油(上海良友海狮油脂实业有限公司);所用水为去离子水。

1.2 共轴微通道反应器的制作

N-CAMFR的制作过程如下。将两根内径较小的PTFE微管 a_1 、 a_2 作为内管(inner channel)放入一根内径较大的PTFE微管A(外管, outside channel)中,其中一根内管 a_1 的末端封接一段玻璃毛细管或PP中空纤维以减小末端的内径,并将其置于外管的中轴线上,使其进入外管的长度大于另一根内管 a_2 封接固定好微管后,将两根内管分别与两支放置于注射泵上的注射器相连,分别用于注入分散相和连续相,如图1所示。其中,中空纤维由化学性质较稳定的聚合物经熔融纺丝所得,可为聚四氟乙烯中空纤维、聚苯硫醚中空纤维、聚丙烯中空纤维或聚乙烯中空纤维中任意一

种,其尺寸可以通过改变纺丝条件方便地进行调控,最终可获得内径为几十个微米到几百个微米的中空微管。本文所用微通道反应器使用了内径为 $200\ \mu\text{m}$ 的玻璃毛细管及内径为 $120\ \mu\text{m}$ 的PP中空纤维。

1.3 单分散聚乳酸微珠的制备——W/O体系

单分散聚乳酸微珠的制备方法,主要包括(1)分散相和连续相的配置。将PLA溶解于二氯甲烷中制得分散相;将表面活性剂溶解于去离子水中制得连续相;(2)聚乳酸液滴的形成。将上述两种溶液分别装入10 mL的玻璃注射器中,置于两台注射泵上,连接微通道反应器后,通过调整注射泵的推进速度,使得在两相的相遇处不断生成尺寸均一的液滴;(3)液滴固化成微珠。收集生成的液滴于装有聚乙烯醇稀溶液的烧杯中,再将烧杯置于变频振荡器上振荡2~4 h,待溶剂完全挥发后,液滴即可固化成微珠;(4)微珠的洗涤烘干。用去离子水洗涤数次后,置于60℃的烘箱中烘干,即得单分散聚乳酸微珠。

1.4 单分散海藻酸钠微珠的制备——O/W体系

单分散海藻酸钠微珠的制备方法基本同上所述,主要包括(1)分散相和连续相的配置。将海藻酸钠溶解于去离子水中获得分散相,使用大豆油作为连续相;(2)海藻酸钠液滴的形成。将上述两种溶液分别装入10 mL的玻璃注射器中,置于两台推进泵上,连接微通道反应器后,通过调整推进泵的推进速度,使得在两相的相遇处不断生成尺寸均一的液滴;(3)液滴凝胶固化成球。收集生成的液滴于装有凝固浴(CaCl_2 (4 g), CH_3OH (30 mL), H_2O (30 mL), CH_3COOH (2 mL))的烧杯中,液滴即可交联固化成微珠。

2 结果与讨论

2.1 共轴微通道反应器的设计

针对传统的芯片型微反应器所存在的一些缺点,本文设计制作了如图1所示的共轴微通道反应器。首先,由于传统的芯片型微反应器一旦制作成型以后,就很难对其再做改变,因此当需要不同尺寸的微通道时,制作的成本就增加了许多,所耗费的时间也增加许多,而N-CAMFR只要通过更换内管的管头,就可以方便地改变微通道的尺寸。其次,相对于一些沉淀物或其他污染物而言,传统微通道反应器的尺度较小,在应用的过程中容易发生堵塞的现象;而本文所设计的N-CAMFR装置中

只有内管的管头尺度较小,使得微通道堵塞的机率降低,且微通道设计为共轴的形状,使得分散相能被流动相完整地包裹,避免了分散相接触外管的内壁,因此管道被堵塞的可能性再次降低.最后,用 PDMS 制备的微反应器在一些有机溶剂里会发生溶胀效应,因此限制了其在有机反应中的应用,而制作 N-CAMFR 所需的 PTFE 微管、玻璃毛细管和 PP 中空纤维都是具有优良化学稳定性的材料,因此拓宽了微通道反应器的应用范围.另外,圆形的管道可以产生最大的流量,因此在微通道器件中是最合适和最受欢迎的管道形状.但是,在基板上通常较难刻蚀圆形的管道,一般都只能刻蚀矩形或梯形的管道,也因此采用毛细管制作微管道的技术备受关注,内径越小的毛细管制备出的微管道尺度越小,从而有利于制得粒径较小的微珠.但是,毛细管的加工和生产不仅成本较高,且受加工精度和加工能力的限制,所能达到的尺寸是有限的,而本设计选用实验室纺制的 PP 中空纤维,通过简单地调控纺丝条件其内径尺寸可从几十微米变化到数百微米.

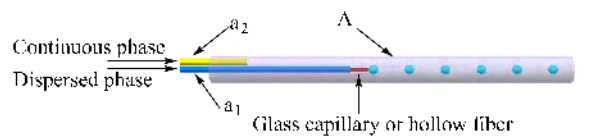


Fig. 1 The scheme of the microfluidic device
Channel A (outside channel, the inner diameter is about 1 ~ 2 mm); Channel a₁ (the inlet for the dispersed phase, the inner diameter is about 300 ~ 500 μm); Channel a₂ (the inlet for the continuous phase, the inner diameter is about 300 ~ 500 μm), and glass capillary or hollow fiber (tip of the channel a₁).

2.2 单分散液滴的生成

在微通道反应器中,液体的流动属于层流,不会产生紊流,因此给聚合物的界面反应提供了机会.在一个两相的流动体系中,两种层流流体的界面间存在表面张力,它和流体本身黏滞力的平衡情况决定了流体的结构.随体系参数的变动,当流体相对于周围环境不稳定的情况下,液流就会断裂为液滴以减小表面积获得稳定性.因此,对流体的性质或流速做小的变动,就能产生不同尺寸的液滴,且此时形成的液滴粒径均一,可用来制备单分散的微珠或胶囊.图 2 为实验过程中所拍摄的液滴的照片,在其他实验条件一致的前提下,设置连续相流速分别为 200 μL/min (图 2a) 和 600 μL/min (图 2b),则从图中可清晰地观察到不同流速

下所形成的液滴的大小不同,且液滴与液滴之间间隔的距离也不同,流速越快所形成的液滴的尺寸越小且相互之间的间隔越大.但同一流速下,所形成的液滴的尺寸均一,如图 2(c) 所示的为收集于烧杯中的尺寸均一的液滴.

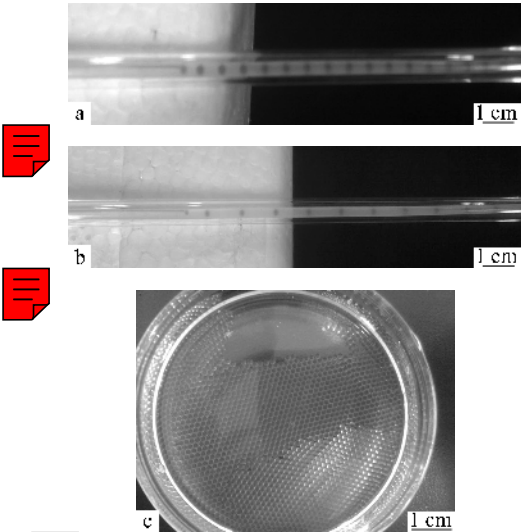


Fig. 2 Photographs of monodisperse PLA droplets flowing in the microchannel with different flow rates of the continuous phase
a) 200 μL/min; b) 600 μL/min; c) A photograph of monodisperse PLA droplets collected in a beaker

2.3 微珠的形貌

在生物制药或组织工程等相关领域中,表面光滑多孔的微珠往往较受欢迎.在 PLA 微珠的固化过程中,实验表明使用变频振荡器不仅有利于形成表面光滑多孔的微珠,而且加快了液滴固化成微珠的速度.实验初始,将尺寸均一的 PLA 液滴收集于烧杯中,静置,待溶剂慢慢挥发,此挥发过程往往需持续 10 h 以上,液滴才能固化成微珠.固化后的微珠表面褶皱较多,分布有许多尺寸不一的小孔,如图 3(a) 所示,这主要是由于溶剂挥发过程中,液滴浸泡在 PVA 溶液中,其表面受到的来自溶液的不均匀的力的作用.而使用变频振荡器后,整个挥发过程缩短了很多,一般不到 2 h 就能固化完全,且固化后的表面较平滑,表面上小孔的分布较均匀,尺寸稳定,为 1 ~ 2 μm,如图 3(b) 所示.另外,在制备海藻酸钠微珠的过程,观察到所形成的海藻酸钠的微珠都带有一个小尾巴,如图 4 所示,这主要是由其特殊的凝胶固化过程所引起的.在微通道中形成尺寸均一的海藻酸钠液滴后,需要将液滴收集于凝固浴中进行固化,而当液滴从 W/O 乳液的油相中进入凝固浴(水溶

液)时,由于两相的黏度不一样而产生了一个拖曳力,使得液滴进入凝固浴的过程受到阻碍,速度减慢,因此形成了有尾巴的微珠.通过在保证凝固浴凝固效果的基础上,调整两相的黏度可以改善这种情况^[21].

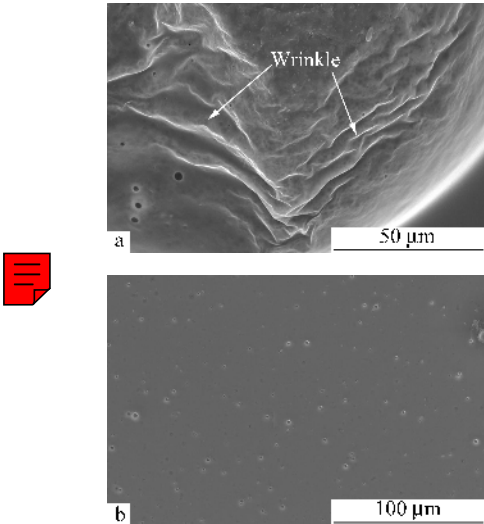


Fig. 3 The surface of PLA microbeads (SEM)
a) Dried without shaking b) Dried with shaking

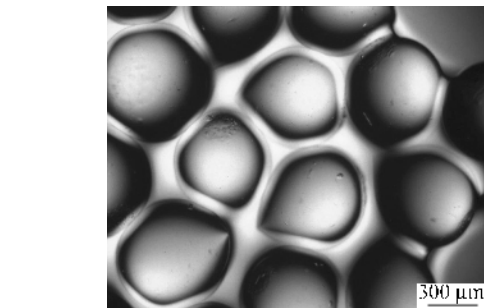


Fig. 4 Optical microscopy image of Na-alginate microcapsules

2.4 连续相流速对微珠尺寸的影响

微珠的尺寸在其应用过程中往往有着决定性的作用,微通道反应器中,微珠的尺寸主要取决于两个因素,第一,微通道的尺寸;第二,微通道中所形成的液滴的尺寸,也即分散相液流何时能断裂为液滴.第一个因素在微通道的设计部分我们已作讨论,此处不再赘述.而液流何时断裂为液滴主要是由两个力所决定的,其一是分散相本身的黏滞力,它阻止液流的断裂;其二是由于流动而施加于分散相上的剪切力,它使得液流变得不稳定,最终断裂为圆形的液滴以获得稳定.在分散相性质不变的情况下,通过改变作用于其上的剪切力,可以控制液流的断裂,即控制液滴的生成,最终可调控微珠的大小.

正如其他研究者所提及的,微流体中液滴的大小可以通过调整两相的相对流速得到控制,一般当固定分散相流速时,增加连续相的流速可以使得液滴的尺寸减小^[22,23].而微珠的尺寸与所形成的液滴的大小紧密相关,因此,我们可以通过简单方便地控制连续相的流速改变作用于分散相上的剪切力,制备不同尺寸的单分散的微珠.实验发现,当固定分散相流速为 40 μL/min,将连续相的流速从 100 μL/min 增加到 900 μL/min 时,固化后的微珠的直径从 460 μm 减小到 342 μm,详细结果见表 1,粒径分散系数均小于 4%.图 5 为不同流速下 PLA 微珠的光学显微镜图,由图可观察到微珠的单分散性较好.使用 Motic 公司的 Image Plus

Table 1 Variations in diameters of PLA microbeads with the different flow rates of the continuous phase (PVA solutions)^a

V_c^b (μL/min)	Average diameter D (μm)	Coefficient of variance f (%)
100	460	2.89
300	412	2.90
400	374	2.16
600	363	2.23
900	342	3.94

^a PLA microbeads were made by the following conditions: concentration of the PLA solution was 0.02 g/mL, concentration of the PVA solution was 0.03 g/mL, the flow rate of the dispersed phase was 40 μL/min, using the microcapillary with a diameter of 200 μm as the tip of the channel a₁);

^b V_c : The flow rates of the continuous phase

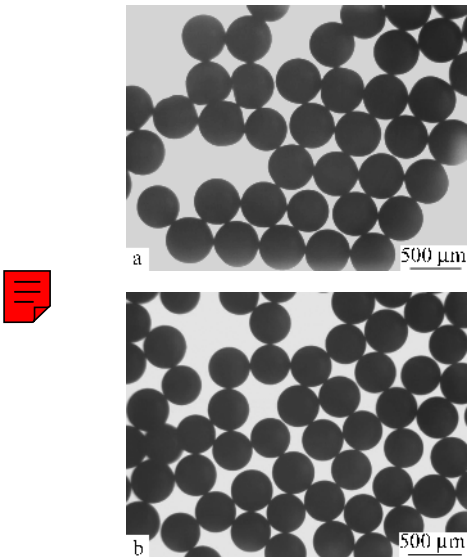


Fig. 5 Optical microscopy images of PLA microbeads with different flow rates of the continuous phase
a) 300 μL/min b) 600 μL/min

2.0 测量光学显微镜图中微珠的直径,并随机选取 100 个数据,采用下列两式可分别计算微珠的平均粒径(D)及粒径分散系数(f): $D = \sum D_i/n$, $f = [\sum (D_i - D)^2/n]^{1/2}/D$.

2.5 连续相中表面活性剂对微珠尺寸的影响

将合适的表面活性剂溶入连续相中能降低溶液的表面张力,而溶液的表面张力越小,则越容易生成液滴,生成的液滴的尺寸也越小.实验中,固定连续相和分散相流速分别为 300 $\mu\text{L}/\text{min}$ 和 20 $\mu\text{L}/\text{min}$,分散相 PLA 溶液浓度为 0.03 g/mL,选取 SDBS 和 PVA124 分别配制连续相,考察了他们对微珠尺寸的影响.结果如表 2 所示.纯水的表面张力为 72.8 mN/m,加入高分子表面活性剂 PVA 124 后,表面张力有所降低,配制的 3% 的 PVA 水溶液表面张力为 67.71 mN/m,使用其作为连续相能生成稳定的液滴,但液滴的尺寸较大,为 1 mm 左右,固化后生成的微珠的平均直径为 460 μm ,单分散性高,如图 6(a)所示.当在水中加入低分子表面活性剂 SDBS 后,表面张力降低较多,3% 的 SDBS 水溶液表面张力为 30.98 mN/m,此时能连续不断地生成液滴,且液滴尺寸小于玻璃毛细管内径(200 μm),在连续相中排列较紧密,但是液滴不能稳定地存在,在固化过程中小液滴易发生团聚,最终生成的微珠大小不均,单分散性较差,如图 6(b)所示.最后,当在 3% 的 PVA 水溶液中加入少量 SDBS (0.2%)时,液滴生成的速度较快,最终微珠的尺寸单分散性也较好,如图 6(c)所示.因此,可以认为连续相表面张力的大小对微珠尺寸的影响较大,通过单独或混合使用不同种类的表面活性剂,最终可以控制生成尺寸和稳定性都符合需要的微珠.

Table 2 The effect of the different surfactant in continuous phase on the size of the microbeads^{*}

Surfactant	Surface tension $F(\text{mN/m})$	Average size of droplets $D(\mu\text{m})$	Average size of microbeads $D(\mu\text{m})$	Coefficient of variance $f(\%)$
3% PVA	67.71	1000	460	2.95
3% SDBS	30.98	< 200	—	—
3% PVA124 and 0.2% SDBS	$30.98 < F < 67.71$	800	372	5.49

^{*} PLA microbeads were made by the following conditions: concentration of the dispersed phase (PLA solution) was 0.03 g/mL, the flow rate of the dispersed phase was 20 $\mu\text{L}/\text{min}$, the flow rate of the continuous phase was 300 $\mu\text{L}/\text{min}$, using the microcapillary with a diameter of 200 μm as the tip of the channel a_1 .

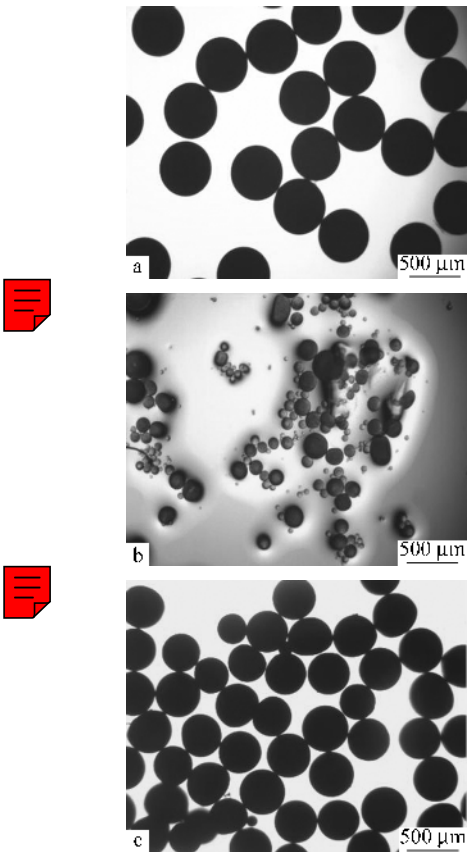


Fig. 6 The effect of the different surfactant in continuous phase on the size of PLA microbeads
a) 3% PVA124 solution ;b) 3% SDBS solution ;c) 3% PVA124 and 0.2% SDBS solution

3 结论

通过使用玻璃毛细管和 PP 中空纤维更换了共轴微通道反应器的内管管头,以很低的成本、较少的时间制备不同尺度的微通道反应器,并且降低了微通道反应器堵塞的几率,拓宽了其应用的范围.由此,为单分散的聚合物微珠的制备提供了一种新的方法,并且只要所使用的聚合物能溶于某种溶剂,此方法即可适用.所制备的聚合物微珠的粒径可以方便地通过调整流动相的流速和流动相中所含表面活性剂得到控制,最终所获得的单分散聚合物微珠的粒径可为 200 ~ 800 μm ,在细胞包覆、组织工程等生物和制药领域有着潜在的应用.

致谢 感谢东华大学材料学院中心实验室吴文华、刘桂清老师在纺制中空纤维时给予的关心与帮助.

REFERENCES

1 Orive G,Hernandez R M,Gascon A R,Calafiore R,Chang T M S,de Vos P,Hortelano G,Hunkeler D,Lacic I,Pedraz J L.Trends in Biotechnology, 2004,22 37 ~ 92

2 Wilson J T,Chaikof E L. Advanced Drug Delivery Reviews,2008,60(2) 124 ~ 145

3 Bhatia S R,Khattak S F,Roberts S C. Current Opinion in Colloid & Interface Science,2005,10(1-2) 45 ~ 51

4 Gao zhenhua(高振华),Di Mingwei(邱明伟). Biomass and Its Applications(生物质材料及应用). Beijing(北京):Chemical Industry Press(化学工业出版社),2008. 6 ~ 10

5 Orive G,Tam S K,Pedraz J L,Halle J P. Biomaterials,2006,27(20) 3691 ~ 3700

6 Anderson J M,Shive M S. Adv Drug Deliv Rev,1997,28(1) 5 ~ 24

7 Liu S Q,Yang Y Y,Liu X M,Tong Y W. Biomacromolecules,2003,4(6) 1784 ~ 1793

8 Orive G,Hernandez R M,Gascon A R,Igartua M,Pedraz J L. Trends Biotechnol,2002,20(9) 382 ~ 387

9 Hong Y,Gao C Y,Shi Y C,Shen J C. Polym Adv Technol,2005,16(8) 622 ~ 627

10 Tataro V M,Venier-Julienne M C,Saulnier P,Prechter E,Benoit J P,Menei P,Montero-Menei C N. Biomaterials,2005,26(17) 3727 ~ 3737

11 Zhang Hanwei(张汉威),Cai Qing(蔡晴),Bei Jianzhong(贝建中),Wang Shenguo(王身国). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2004,(3) : 454 ~ 457

12 Orive G,Hernandez R M,Gascon A R,Igartua M,Pedraz J L. Eur J Pharmaceutical Sci,2003,18(1) 23 ~ 30

13 Zhang H,Tumarkin E,Peerani R,Nie Z,Sullan R M A,Walker G C,Kumacheva E. J Am Chem Soci,2006,128(37) 12205 ~ 12210

14 Nisisako T,Torii T,Higuchi T. Chem Engi J,2004,101(1-3) 23 ~ 29

15 Abraham S,Jeong E H,Arakawa T,Shoji S,Kim K C,Kim I,Go J S. Lab on a Chip,2006,6(6) 752 ~ 756

16 Steinbacher J L,McQuade D T. J Polym Sci Part A Polym Chem,2006,44(22) 5505 ~ 5533

17 Poe S L,Cummings M A,Haaf M R,McQuade D T. Angew Chem Int Ed,2006,45(10) 1544 ~ 1548

18 Lee J N,Park C,Whitesides G M. Anal Chem,2003,75(23) 5544 ~ 5554

19 Utada A S,Lorenceau E,Link D R,Kaplan P D,Stone H A,Weitz D A. Science,2005,308(5721) 537 ~ 541

20 Martin-Banderas L,Flores-Mosquera M,Riesco-Chueca P,Rodriguez-Gil A,Cebolla A,Chavez S,Ganan-Calvo A M. Small,2005,1(7) 888 ~ 692

21 Capretto L,Mazzitelli S,Balestra C,Tosi A,Nastruzzi C. Lab on a Chip,2008,8(4) 617 ~ 621

22 Okushima S,Nisisako T,Torii T,Higuchi T. Langmuir,2004,20(23) 9905 ~ 9908

23 Nisisako T,Torii T,Higuchi T. Lab on a Chip,2002,2(1) 24 ~ 26

PREPARATION OF MONODESPERSE BIOPOLYMER MICROBEADS
USING A NEW AND SIMPLE METHOD

ZHU Liping, LI Yaogang, ZHANG Qinghong, WANG Hongzhi, ZHU Meifang
(State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials,
College of Materials Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract A new and simple method to prepare the monodisperse microbeads was developed for soluble polymers. Using a microchannel,we generated the uniform droplets by pushing the dispersed phase into the continuous phase and then solidified them by solvent-evaporation or gelation to obtain the PLA and sodium alginate microbeads. The microchannel was fabricated in our lab,and all of the materials were commercially produced. By using a frequency-modulation oscillator to help evaporation,the droplets can be solidified within 2 h,and especially the surface of the microbeads was smooth,and small pores with diameter of 1 ~ 2 μm were well-dispersed. By controlling the flow rates of the continuous phase conveniently,we could adjust the sizes of the microbeads. The diameters of the microbeads decreased from 460 μm to 342 μm when we increased the flow rates from 100 μL/min to 900 μL/min,and the lowest coefficients of variance of the microbeads was 2.16%. Also we studied the effect of the different continuous phases on the size of the microbeads,and it was believed that the size of the microbeads can be controlled by using different surfactants or mixing them in the continuous phase.

Keywords Microfluidic, Biomaterials, Monodisperse, Microbeads, Coaxial