
Fizyka w mikroskali, czyli o kroplach Pickeringa, mikrokapsułkach oraz strukturach *liquid marbles*

Physics on a microscale. Pickering droplets, microcapsules and *liquid marbles*

Tomasz Kubiak*

Akademia Nauk Stosowanych im. H. Cegielskiego w Gnieźnie

Abstrakt. Mikrostruktury typu rdzeń-powłoka ze względu na ogromny potencjał aplikacyjny są coraz powszechniej wytwarzane i badane przez fizyków. Szczególne zainteresowanie budzą sferyczne obiekty złożone z ciekłego rdzenia i zaadsorbowanych na jego powierzchni cząstek stałych, które tworzą otoczkę. Tak zbudowane krople Pickeringa, mikrokapsułki oraz struktury *liquid marbles* zdolne są do bezpiecznego transportowania i kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych, w tym leków przeciwnowotworowych. W niniejszym artykule przedstawiono metodę, wykorzystującą pole elektryczne do formowania kropli Pickeringa zarówno z powłoką jednorodną, jak i heterogeniczną (janusową oraz łaciątą). Omówiono również sposób wzmacniania pokrycia wspomnianych kropli w celu uzyskania mikrokapsulek oraz strategię kontrolowanego wyzwalania ich zawartości z wykorzystaniem bodźca ultradźwiękowego. W ostatniej części tekstu przybliżono metody formowania i funkcjonalizowania struktur *liquid marbles*.

Słowa kluczowe: krople Pickeringa, mikrokapsułki, kontrolowane wyzwalanie, ultradźwięki, *liquid marbles*, marble

Abstract. Core-shell microstructures due to their great application potential are increasingly produced and studied by physicists. Spherical objects composed of a liquid core and solid particles adsorbed on its surface and forming a shell are of particular interest. Pickering droplets, microcapsules and liquid marbles that have such a structure are capable of safely transporting and controlled release of active substances, including anticancer drugs. This article presents an electric field based method of forming Pickering droplets both with a homogeneous and heterogeneous (Janus and patchy) coating. The method of strengthening the shells of the mentioned droplets in order to obtain microcapsules and the strategy of controlled release of their content using an ultrasonic stimulus are also discussed. The last part of the text shows the techniques of forming and functionalizing liquid marbles.

Keywords: Pickering droplets, microcapsules, controlled release, ultrasound, liquid marbles

Projektowanie, wytwarzanie i charakteryzowanie mikrostruktur coraz częściej absorbuje uwagę naukowców, którzy zajmują się biofizyką, fizyką materii miękkiej czy inżynierią materiałową, interdyscyplinarne badania eksperymentalne w tym zakresie są bowiem zorientowane na dostarczenie praktycznych rozwiązań, mogących zrewolucjonizować różne aspekty naszego życia. W przemyśle spożywczym, naftowym, branży kosmetycznej a przede wszystkim w farmacji oraz medycynie szczególnie duży potencjał aplikacyjny mają emulsje Pickeringa, mikrokapsułki oraz opłaszczane nano- lub mikrocząstkami kropelki o angielskiej nazwie *liquid marbles*. Zastosowania biomedyczne wymienionych struktur wiążą się m.in. z bezpiecznym przenoszeniem cząsteczek biologicznych oraz substancji aktywnych, np. leków przeciwnowotworowych. Ładunek zamykamy wewnątrz powłoki, cechującej się ograniczoną przepuszczalnością. W drodze do miejsca docelowego transportowany materiał nie wcho-

dzi zatem w reakcje z otoczeniem, nie ulega dezaktywacji, a jego ewentualne szkodliwe działanie na środowisko jest ograniczone do minimum. Do formowania powłok mikrokapsulek przeznaczonych do zastosowań medycznych najczęściej wykorzystuje się biogodne polimery [1]. Dobrze zaprojektowana powłoka nie tylko zabezpiecza substancję aktywną zawartą w rdzeniu, ale również sprzyja zaplanowanej strategii jej kontrolowanego uwalniania w sposób przedłużony albo wyzwalany w dowolnym miejscu i czasie pod wpływem wybranego bodźca. A zatem przyjrzyjmy się wytwarzanym w laboratoriach mikrostrukturom typu rdzeń-powłoka z punktu widzenia fizyki.

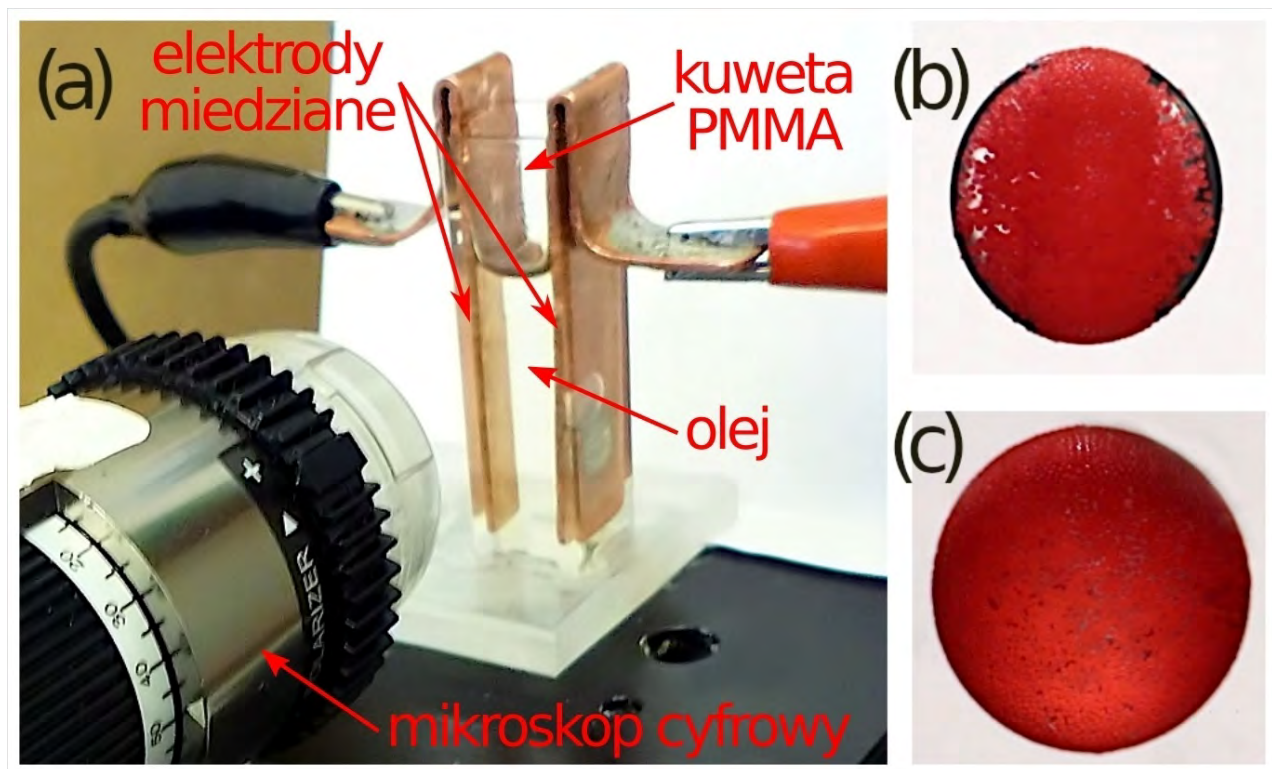
Krople Pickeringa

Układy dyspersyjne dwóch niemieszających się wzajemnie cieczy, z fazą rozproszoną występującą w postaci mikroskopijnych kropelek, znane są powszechnie pod nazwą emulsji. Jeśli powierzchnia zawieszonych kropelek jest dodatkowo stabilizowana nano- bądź mikrocząstkami

*ORCID: 0000-0002-6991-6127

stałymi, to mamy do czynienia z emulsją Pickeringa. Nie trudno się domyślić, że nazwa ta upamiętnia naukowca Percivala Spencera Umfreville'a Pickeringa, który jako pierwszy w 1907 roku zastosował wspomniane rozwiązanie [2]. Poszczególne krople Pickeringa posiadają strukturę typu rdzeń-powłoka. Warstwa cząstek zaadsorbowana na powierzchni międzyfazowej nie tylko zapobiega ich koalescencji, ale również nadaje układowi szereg nowych, pożądanych właściwości. Ważnymi parametrami charakteryzującymi emulsje Pickeringa są: kąt zwilżania (cząstki stałe są częściowo zwilżalne przez obie fazy ciekłe), stosunek promienia nieopłaszczony kropelki do promienia cząstek tworzących jej powłokę oraz udział objętościowy kropelki w fazie ciągłej [3]. Chociaż wytwarzanie emulsji odbywać się może wieloma technikami, np. poprzez homogenizację ultradźwiękową, emulgację

membranową, mieszanie mechaniczne czy wykorzystanie mikroprzepływów, to w ostatnich latach intensywnie rozwijane są nowe metody wykorzystujące pole elektryczne [4]. Co ciekawe, krople Pickeringa mogą być produkowane nawet pojedynczo i posiadać otoczkę zbudowaną z dwóch lub więcej rodzajów cząstek. Warto zatem przyjrzeć się dokładniej procedurze elektroformowania takich struktur. Nie wymaga ona wykorzystania zaawansowanego sprzętu laboratoryjnego. Potrzebny jest tylko zasilacz, wzmacniacz wysokiego napięcia, generator funkcyjny oraz cyfrowy mikroskop wykorzystujący światło odbite do kontrolowania przebiegu doświadczenia [5-7]. Sam eksperyment przeprowadza się w kuwecie z elektrodami w postaci płytek miedzianych, które nakłada się na jej dwie przeciwległe ścianki (fot. 1(a)).



Fot. 1. (a) Krople Pickeringa formowane są pod kontrolą mikroskopu w kuwecie wyposażonej w parę elektrod miedzianych; (b) pod wpływem działania pola elektrycznego cząstki tworzą pierścień na równiku kropli; (c) po kilku minutach cząstki pokrywają równomiernie całą powierzchnię kropli

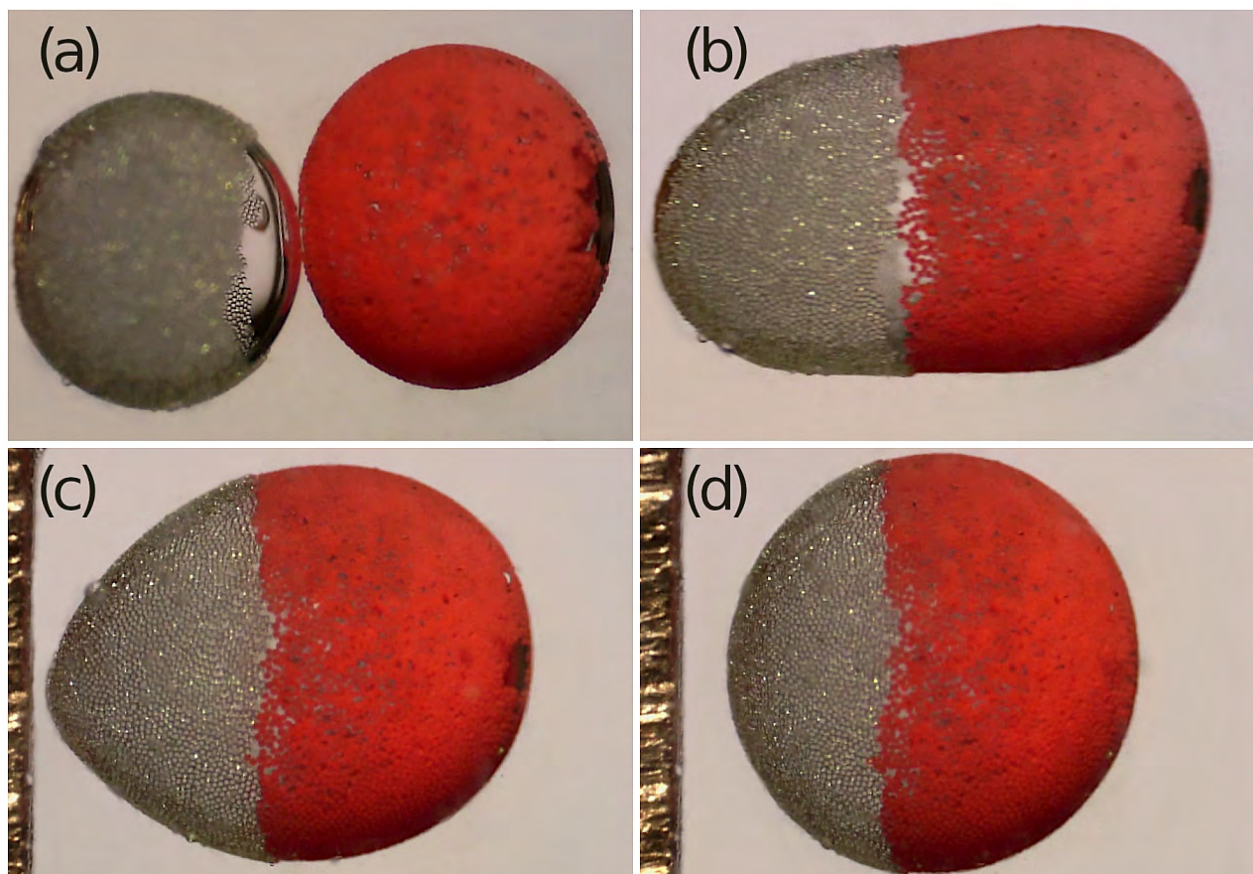
W oleju (np. rycynowym) wypełniającej wspomnianą kuwecę, za pomocą pipety automatycznej formuje się kropelkę utworzoną z układu dyspersyjnego mikrocząstek w cieczy nośnej (np. oleju silikonowym). Po przyłożeniu pola elektrycznego o natężeniu 230 V/mm mikrocząstki pod wpływem sił elektrycznych przemieszczają się stopniowo z wnętrza kropli na jej powierzchnię stanowiącą granicę faz stosowanych olejów. Następnie, w wyniku indukowanego polem elektrycznym przepływu cieczy, kierowane są w stronę równika elektrycz-

nego kropli, gdzie tworzą pierścień (fot. 1(b)). Poszerza się on stopniowo i w czasie nie dłuższym niż kilka minut cała kropelka otoczona zostaje szczelnie powłoką (fot. 1(c)). Po odłączeniu napięcia cały układ pozostaje stabilny, a mikrocząstki utrzymują się na granicy faz. Warto wspomnieć, iż jednym z kluczowych czynników powodzenia całej operacji jest dobór stężenia dyspersji wejściowej. Zbyt małe sprawi, że w pokryciu pozostaną luki. Za duże będzie z kolei skutkowało uzyskaniem powłoki wielowarstwowej. Optymalna koncentracja da

natomiast kroplę Pickeringa w pełni otoczoną monowarstwą cząstek. Warto wspomnieć, iż energia ich wiązania na granicy faz jest proporcjonalna do $a^2\gamma(1 \pm \cos \theta)^2$, gdzie: a – promień cząstki, θ – kąt zwilżania, γ – napięcie powierzchniowe pomiędzy kroplą a otaczającym ją ośrodkiem [7].

Otrzymywanie niejednorodnych kropli Pickeringa jest nieco bardziej skomplikowane, gdyż wykorzystuje się zarówno przepływy elektrohydrodynamiczne, jak i zjawisko elektrokoalescencji. Procedurę tę (fot. 2) najlepiej omówić na przykładzie kropli Janusa, czyli struktury z powłoką utworzoną po połowie z cząstek o odmiennych właściwościach. W pierwszej kolejności w oleju wypełniającym kuwetę w bliskim sąsiedztwie formuje się dwie krople, z których każda zawiera dyspersję innych cząstek. Ich stężenie musi być obliczone tak, aby po

przyłożeniu pola elektrycznego, pokryły powierzchnię rdzenia tylko w około 70%. Gdy takie nie w pełni opłaskowane (pokryte) struktury o jednakowej średnicy zbliżą się do siebie w wyniku działania przepływów elektrohydrodynamicznych i sił elektrostatycznych, a następnie zetkną się nieosłoniętymi częściami swoich powierzchni, nastąpi ich koalescencja [8]. Powierzchnia wynikowej kropli Janusa, zredukowana o ponad 20% w stosunku do sumy powierzchni kropli składowych, będzie posiadała pełną, aczkolwiek niejednorodną pod względem składu, powłokę. Struktury łaciate, mające niejednakowy udział cząstek o odmiennych właściwościach w składzie otoczki, uzyskuje się natomiast w wyniku elektrokoalescencji dwóch lub więcej kropli, które różnią się wielkością albo stopniem pokrycia mikrocząstkami.



Fot. 2. Elektrokoalescencja dwóch kropli częściowo opłaskzonych różnymi cząstkami prowadzi do powstania kropli Pickeringa z powłoką janusową

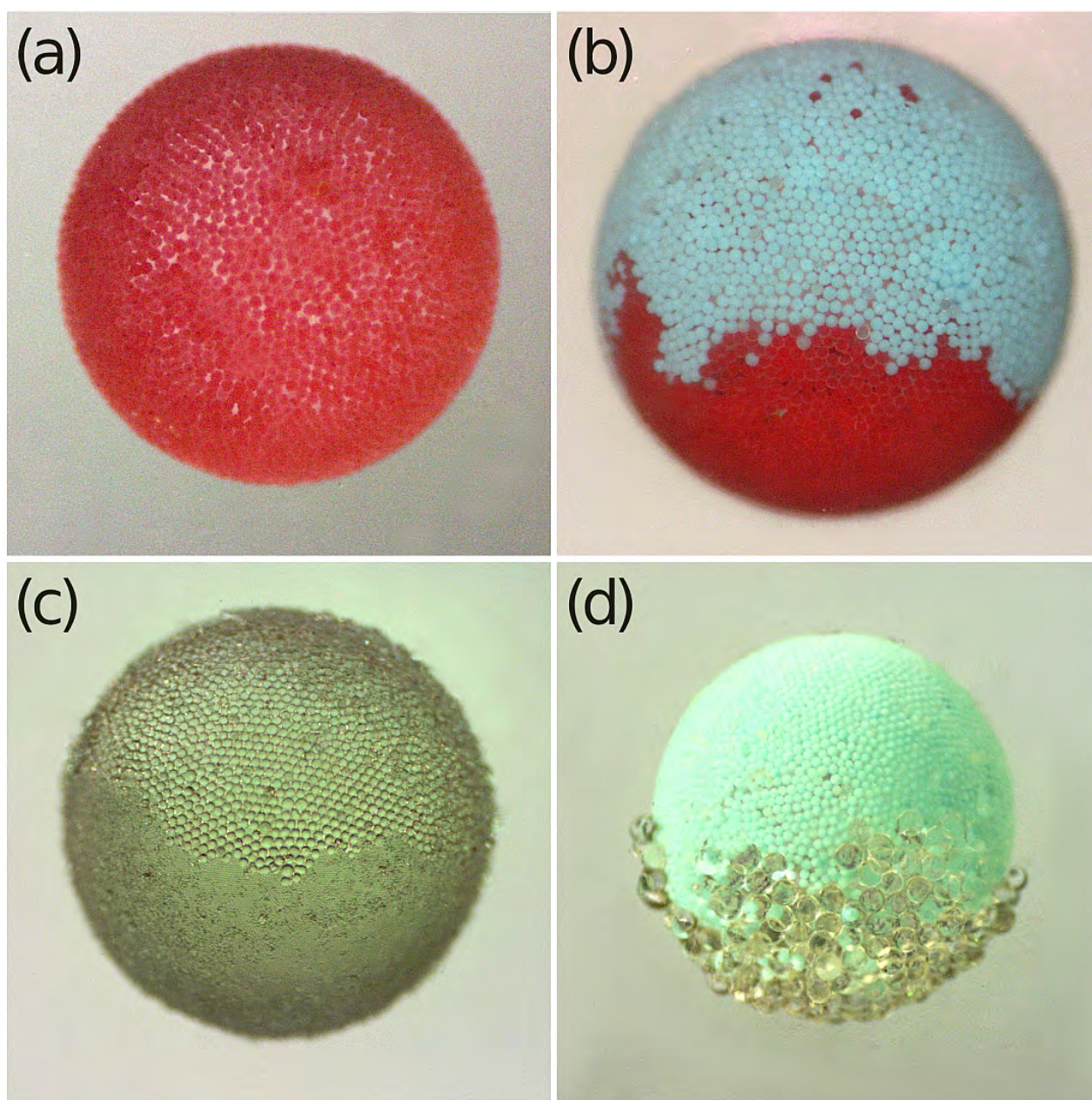
Mikrokapsułki

Cząstki zaadsorbowane i gęsto upakowane na powierzchni kropli Pickeringa nie wykazują tendencji do migracji w obrębie powłoki ani do odrywania się od granicy faz. Należy jednak pamiętać, że nie są one trwale ze sobą związane, więc kształt powłoki będzie elastycznie dopasowywał się do zmian struktury ciekłego

rdzenia. Aby przekształcić kroplę Pickeringa w mikrokapsułkę, należy zablokować i połączyć mikrocząstki tworzące otoczkę i w ten sposób uzyskać mechanicznie stabilne a zarazem sztywniejsze pokrycie. Wzmacnianie powłoki, w zależności od użytego materiału, można uzyskać stosując koagulant lub polikationy, wykorzystując siły van der Waalsa, żelowanie bądź indukowane promie-

niowaniem ultrafioletowym sieciowanie chemiczne [9]. W przypadku mikrosfer polimerowych, zamykających ciekły rdzeń, bardzo popularną metodą jest ich spiekanie. Procedurę tę można przeprowadzić za pomocą energii promieniowania z zakresu mikrofalowego. Co ważne, właściwości mechaniczne oraz przepuszczalność otoczki reguluje się stopniem jej spieczenia, który zależy od czasu działania bodźca termicznego [5], czas obróbki cieplnej reguluje bowiem wzajemną fuzję cząstek a tym samym gładkość i porowatość zewnętrznej powierzchni kapsułki. Zbyt krótki skutkuje większą płynnością powłoki, a zbyt długi może powodować stopienie się

materiału a nawet dezintegrację całej struktury. W przypadku kropli Pickeringa z niejednorodnym pokryciem, utworzonym z dwóch lub więcej rodzajów mikrocząstek, stosuje się czas spiekania dopasowany do materiału wymagającego najkrótszej obróbki termicznej [6]. Dzięki temu poszczególne partie kapsuły Janusa bądź łaciatej uzyskują odmienne właściwości mechaniczne, co dodatkowo sprzyja strategiom kontrolowanego uwalniania substancji z jej wnętrza. Fotografia 3 przedstawia przykładowe kapsułki uzyskane dzięki mikrofalowemu spiekanu powłoki kropli Pickeringa: jednorodnej (a), janusowej (b-c), łaciatej (d).



Fot. 3. Kapsułki uzyskane w wyniku spieczenia kropli Pickeringa. Powłokę stanowią odpowiednio mikrocząstki: (a) Czerwone polietylenowe $\approx 50 \mu\text{m}$; (b) czerwone $\approx 50 \mu\text{m}$ oraz niebieskie $\approx 45 \mu\text{m}$ polietylenowe; (c) polistyrenowe $40 \mu\text{m}$ i $10 \mu\text{m}$; (d) polistyrenowe $140 \mu\text{m}$ oraz turkusowe polietylenowe $45 \mu\text{m}$

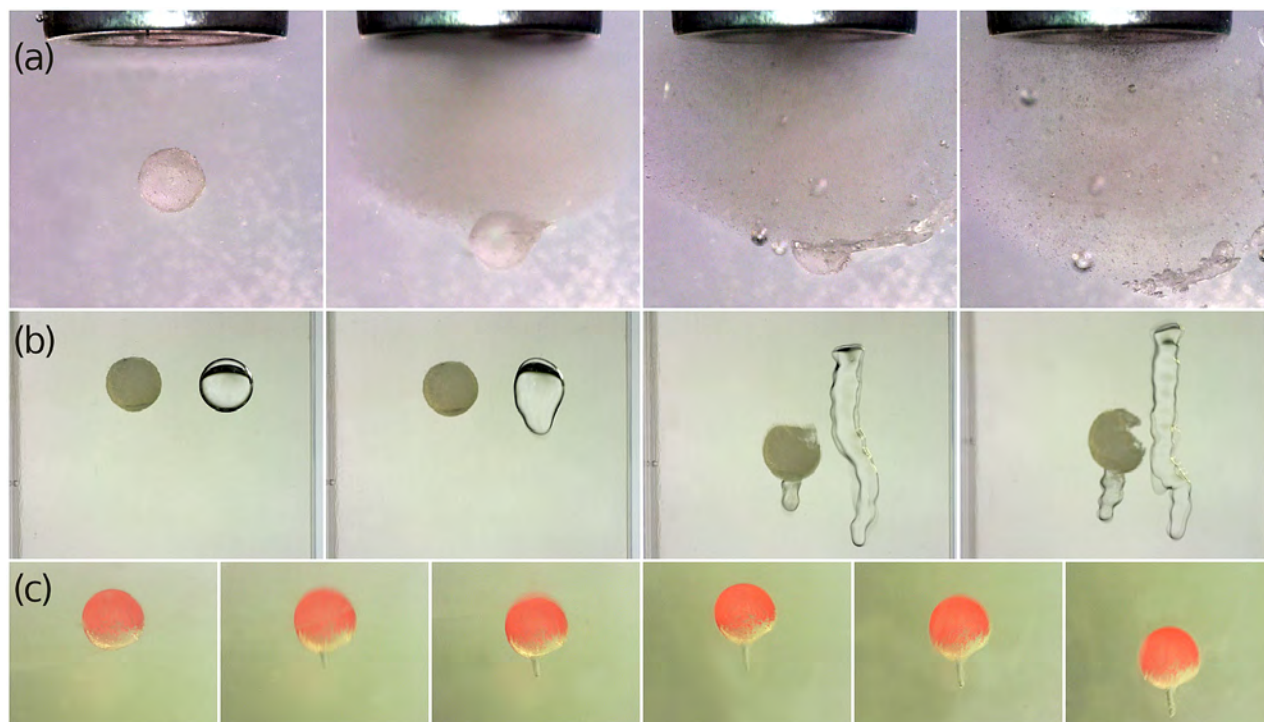
Fizyczne czynniki wspomagające kontrolowane uwalnianie zawartości kapsuł

Podstawową rolą kapsułek jest nie tylko bezpieczne dostarczenie ładunku do wyznaczonego celu, ale również kontrolowane uwalnianie go w tym ściśle zaplanowanym miejscu. Potrzebny jest zatem bodziec, który zainicjuje przekazanie do otoczenia uwięzionej we wnętrzu zawartości. Czynniki wyzwalające można podzielić na trzy grupy: biologiczne (aktywność enzymów), chemiczne (zmiana pH ośrodka) oraz fizyczne (działanie promieniowania podczerwonego, pól elektrycznych lub magnetycznych, temperatury, bezpośrednio przyłożonej siły mechanicznej bądź ultradźwięków) [10, 11]. Spośród nich największy potencjał wydają się mieć fale ultradźwiękowe, które posiadają wystarczającą głębokość penetracji, są łatwe do skupiania oraz szeroko stosowane ze względu na dużą dostępność urządzeń komercyjnych umożliwiających ich emisję [12]. Należy jednak podkreślić, iż nie chodzi tu o generowane przez sonotrody homogenizatorów fale o częstotliwościach 20-50 kHz i dużej mocy wyjściowej, ponieważ te wywołują efekty kawitacyjne. Zdolność wiązki ultradźwięków do inicjowania kawitacji inercyjnej w tkankach określa wskaźnik mechaniczny MI (ang. *mechanical index*)

$$MI = \frac{P_{r\alpha}}{\sqrt{f}},$$

gdzie $P_{r\alpha}$ – wartość szczytowa wytwarzanego podciśnienia [MPa] przeliczona z uwzględnieniem stopnia osłabienia wiązki w tkance, f – średnia częstotliwość fali akustycznej. Maksymalna akceptowalna wartość tego parametru w przypadku diagnostyki ultrasonograficznej wynosi 1,9 [13], przydatne a zarazem bezpieczne do zastosowań medycznych są zatem jedynie ultradźwięki o małych natężeniach i częstotliwościach z zakresu MHz. W przypadku użycia fal akustycznych do wyzwolenia ładunku z kapsuł, pojawia się dodatkowo argument przeciwko stosowaniu niskich częstotliwości i dużych mocy, pokazano bowiem, że ultradźwięki o $f = 20$ kHz oraz dużym natężeniu 20-100 W/cm² powodują błyskawiczne rozerwanie, a w zasadzie kompletną defragmentację kapsułek, której towarzyszy wielokierunkowe rozrzucenie ich zawartości łącznie z elementami powłoki, co zdecydowanie nie jest korzystne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań [5]. Na fotografii 4(a) widać właśnie takie całkowite rozbicie mikrokapsułki osadzonej w żelu.

W różnych zastosowaniach wskazane jest, aby wyzwolenie substancji czynnej było stopniowe oraz kontrolowane zarówno pod względem czasowym, jak i przestrzennym. W związku z tym opracowano oraz opisano metodę, w której pod wpływem oddziaływania ultradźwięków o częstotliwościach z zakresu 1-4,5 MHz i natężeniu kilku W/cm² następuje jedynie punktowe przekłucie powłoki i w pełni kierunkowe uwolnienie zawartości



Fot. 4. (a) Całkowita defragmentacja mikrokapsułki z powłoką z cząstek polistyrenowych pod wpływem ultradźwięków o $f = 20$ kHz oraz natężeniu 40 W/cm²; (b) wpływ ultradźwięków o $f = 1$ MHz i natężeniu 2,5 W/cm² na kroplę oleju silikonowego i kapsułkę ze spieczoną powłoką zbudowaną z cząstek polistyrenowych o średnicy 10 μm ; (c) kontrolowane i ukierunkowane uwalnianie zawartości z kapsułki łaciastej pod wpływem ultradźwięków o $f = 3,5$ MHz i natężeniu 2,5 W/cm²

mikrokapsułki [5]. Jej ciekły rdzeń ulega wówczas rozciągnięciu w kierunku propagacji fali akustycznej, wywierając nacisk na wewnętrzną stronę powłoki. Ta miejscowo pęka pozwalając, aby substancja zamknięta w środku wypłynęła. Efekt jest szczególnie widoczny dla kapsulek o rozmiarach 300 μm –5 mm, przygotowanych przy użyciu oleju silikonowego. Relacja średnicy rdzenia do długości fali akustycznej ma w ich przypadku istotne znaczenie. Gdy w ośrodku wytworzy się fala stojąca, krople mniejsze niż około połowa długości fali ultradźwiękowej migrują w stronę jej węzłów pod wpływem ciśnienia akustycznego. Struktury o średnicy $d \geq 1/2\lambda$ są natomiast rozciągane na kilka długości fal ultradźwiękowych, przenosząc materię pomiędzy sąsiednimi węzłami [5]. Siła akustyczna F_a działająca na kroplę, nawet w przybliżeniu określona jest dosyć skomplikowanym wzorem

$$F_a \approx 2\pi^2 r^3 \lambda^{-1} \langle |p^2| \rangle \beta_o \left(\frac{(5\rho_k - 2\rho_o)}{(2\rho_k + \rho_o)} - \frac{\beta_k}{\beta_o} \right),$$

gdzie r – promień kropli, λ – długość fali, p – ciśnienie akustyczne, β – ściśliwość, ρ – gęstość, indeksy „k” i „o” oznaczają odpowiednio kroplę i otaczający ośrodek [14]. Siła akustyczna wydłuża kroplę, zwiększając jej powierzchnię, działając tym samym przeciw siłom napięcia powierzchniowego F_{NP} . Te ostatnie, również w przybliżeniu, dla wydłużonej sferoidy obliczyć można ze wzoru

$$F_{NP} = -3\pi\gamma\Delta r,$$

gdzie: γ – współczynnik napięcia powierzchniowego, Δr – przyrost długości promienia odkształconej kropli [15]. Stopień deformacji zależy istotnie od natężenia ultradźwięków. Pokazano eksperymentalnie, że gdy przekroczy ono 2 W/cm², kropla oleju rozpada się na mniejsze [5]. W opisie procesu uwalniania zawartości z kapsulek należy dodatkowo zwrócić uwagę na sprężystość ich otoczki. Właściwości mechaniczne powłoki zależą od jej rozmiaru, grubości oraz stopnia połączenia cząstek, które ją budują [7]. Akustyczna siła rozciągająca musi zatem nie tylko pokonać napięcie powierzchniowe kropli cieczy stanowiącej rdzeń, ale również siły utrzymujące integralność powłoki. Na fotografii 4 (b) porównano wpływ ultradźwięków o $f = 1$ MHz na kroplę oleju silikonowego i kapsułkę ze spieczoną powłoką, zbudowaną z cząstek polistyrenowych o średnicy 10 μm .

Warto zwrócić uwagę, że różnice właściwości mechanicznych poszczególnych fragmentów otoczki, jakie występują w przypadku kapsulek janusowych i łaciatych, mogą dodatkowo ukierunkowywać proces uwalniania ładunku z kapsuły, co widać na fot. 4(c). W pierwszej kolejności przebijana będzie ta część powłoki, która wykazuje mniejszą integralność, czyli zbudowana z mikrocząstek słabiej spieczonych [6]. Samą dynamikę procesu

uwalniania reguluje się także dobierając odpowiednio częstotliwości fal akustycznych. Przykładowo strumień substancji wydobywający się z kapsułki, na którą działa fala akustyczna o częstotliwości $f = 3,5$ MHz, jest węższy niż przy 1 MHz, co oczywiście skutkuje bardziej przedłużonym uwalnianiem [7]. Na koniec warto wspomnieć, że działanie fal akustycznych o wysokich częstotliwościach, oprócz punkowego przebijania otoczek, może wywoływać także obserwowany w ośrodkach ciekłych ruch translacyjny kapsułki. Jego przyczyną to strumieniowanie akustyczne, czyli lokalne przemieszczanie się płynu w kierunku od przetwornika. Zjawisko to nie jest obserwowane, gdy kapsułki osadzone są w hydrożelu, który w badaniach naukowych często stanowi fantom imitujący ludzkie tkanki. Pod wpływem ultradźwięków kapsułki ulegają w nim przebiciu, pozostając jednak w spoczynku i utrzymując swą strukturę. Zawartość wypływa z nich wąską, ukierunkowaną stróżką, co jest niezwykle obiecujące w kontekście przyszłych zastosowań biomedycznych.

Krople Pickeringa oraz utworzone z nich mikrokapsułki można potencjalnie stosować w różnych sektorach gospodarki. Warto wymienić chociażby przemysł chemiczny (kapsułkowanie rozmaitych katalizatorów), papierniczy (papier samokopiujący), tekstylny (utrzymywanie trwałych substancji zapachowych neutralizujących nieprzyjemną woń ciała), maszynowy (gromadzenie a także uwalnianie smarów, spoiw i pigmentów), a także sektor obronny (samonaprawiające się kompozyty, gromadzenie substancji odkażających), ochronę środowiska (zamykanie i usuwanie szkodliwych substancji ropopochodnych). Z kolei struktury z biokompatybilnymi powłokami przydadzą się na pewno w rolnictwie (ochrona upraw poprzez długotrwałe uwalnianie środków ochrony roślin) i przetwórstwie spożywczym (wyzwalanie aromatu lub maskowanie zapachu, smaku, koloru), w branży kosmetycznej (produkcja perfum), biotechnologii (transport bakterii, DNA i enzymów), a przede wszystkim w farmacji i medycynie (przeniesienie, a później kontrolowane uwalnianie leków oraz substancji aktywnych).

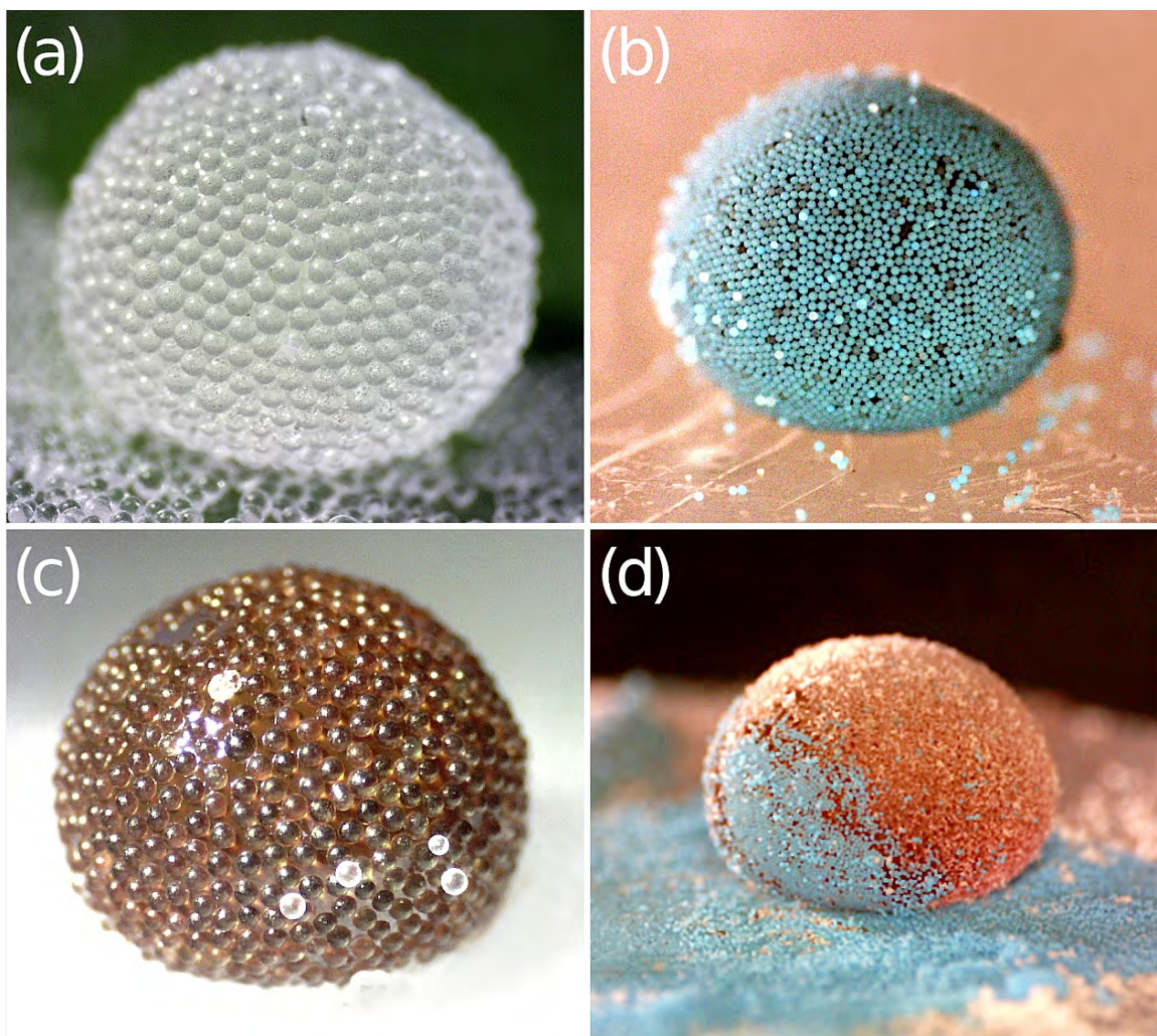
Struktury *liquid marbles* (marble*)

Struktury *liquid marbles* dotychczas nie doczekały się optymalnej i akceptowanej przez ogół naukowców polskiej nazwy. Te kuleczki o średnicy od kilkuset μm do kilku mm mają formę ciekłego rdzenia otoczonego warstwą mikrocząstek. W odróżnieniu od opisanych wcześniej kropli Pickeringa, marble wytwarza się w otoczeniu

*Roboczy termin używany przez autora artykułu i współprac. – przyp. red.).

powietrza a nie w cieczy. Materiał powłoki stanowią mikrocząstki zbudowane z syntetycznych polimerów (np. polistyrenu, polietylenu czy poli(tetrafluoroetylenu)) albo granulki pochodzenia naturalnego, np. proszek kurkumy czy pyłek z widłaka (*Lycopodium*). Te ostatnie cechuje biodegradowalność oraz biokompatybilność, co oznacza, że nadają się do zastosowań biomedycznych nie tylko dzięki braku toksyczności, ale również ze względu na zdolność do zachowania swoich funkcjonalności w środowisku biologicznym [16]. Oczywiście zadaniem powłoki jest izolacja rdzenia od środowiska zewnętrznego, a także utrzymywanie stabilności całej struktury. Szybkość parowania cieczy z jej wnętrza zależy m.in.

od wielkości porów powłoki, która jest determinowana rozmieszczeniem i wielkością mikrocząstek tworzących otoczkę. Mniejsze cząstki oferują gęstsze upakowanie, a zatem szczelniejsze pokrycie, co jest szczególnie istotne, gdy powłoka stanowi monowarstwę. W zależności od przeznaczenia oraz zaplanowanej funkcji, zewnętrzna powierzchnia marbla może być utworzona z mikrocząstek jednego rodzaju (pod względem średnicy i materiału) albo dwóch bądź więcej ich typów (w przypadku odpowiednio struktur janusowych oraz łaciatych). Przykłady obrazuje fot. 5. Warto przyjrzeć się, jak struktury *liquid marbles* są wytwarzane i przekonać, że ta procedura wcale nie musi być skomplikowana.



Fot. 5. Struktury typu *liquid marbles* zbudowane z: (a) wodnego rdzenia i otoczki z cząstek polistyrenowych 140 µm; (b) rdzenia z cieczy magnetycznej i otoczki z cząstek polietylenowych 45 µm; (c) rdzenia z cieczy magnetycznej i otoczki z cząstek polistyrenowych 140 µm; (d) rdzenia z cieczy magnetycznej i powłoki łaciatej z cząstek polietylenowych 45 µm oraz pyłku z widłaka

Na początku należy przygotować odpowiednie podłoże. Można w tym celu wykorzystać szkło podstawowe pokryte warstwą wosku (zapewniającą hydrofobo-

wość) i posypać je równomiernie wybranymi do eksperymentu mikrocząstkami. Następnie za pomocą pipety automatycznej umieścić na wspomnianych cząstkach

kroplę o wybranej objętości. Będzie ona stanowiła rdzeń marbla. Do jego uformowania używa się różnych cieczy, np. wody, HEPESu (popularnego bufora organicznego), ciekłego poliglikolu PEG400 a nawet ferrocieczy (zawiesiny nanocząstek o właściwościach magnetycznych) [17, 18]. Ciekawą alternatywę stanowi hydrożel przygotowany przy użyciu żelatyny lub agaru jako składnika żelującego. Wówczas kropla podgrzanego roztworu nanoszona jest pipetką Pasteura na podłoże, a w miarę oddawania ciepła do otoczenia zastyga tworząc elastyczną kulkę. Ukonstytuowany rdzeń jest turlany następnie mechanicznie po podłożu z mikrocząstek, aby całkowicie otoczyć nimi jego powierzchnię. W celu kontrolowania całego procesu warto wspomagać się cyfrowym mikroskopem optycznym, który umożliwia podgląd obszaru roboczego na ekranie komputera. Jest to szczególnie przydatne, gdy trzeba wytworzyć marbel janusowy albo łaciaty, tego typu heterogeniczne struktury mają bowiem szersze spektrum zastosowań, ale równocześnie są nieco trudniejsze w przygotowaniu. Jak można je otrzymać? Jedną z metod polega na toczeniu kropli po podłożu, dokładnie wzdłuż granicy pomiędzy obszarami zawierającymi dwa rodzaje cząstek. Wówczas każda z jej półkul uzyska inne pokrycie. Innym, zdecydowanie ciekawszym sposobem jest wykorzystanie koalescencji dwóch (lub więcej) mniejszych kropelek, z których każda jest tylko częściowo opłaszczona, ale różnymi materiałami. Przed połączeniem wspomniane kropelki należy przybliżyć do siebie, by ich nieosłonięte części się zetknęły. Samo przemieszczenie następuje na skutek działania czynnika mechanicznego (np. popychania końcówką pipety) lub magnetycznego (gdy krople w rdzeniu bądź powłoce zawierają materiał magnetyczny).

Warto jeszcze wspomnieć, że struktury *liquid marbles* mogą posiadać również wielowarstwową bądź niejednorodną powłokę uzyskiwaną poprzez kilkukrotne toczenie ich kolejno po różnych podłożach. Istnieje także opcja uzupełniającego posypania otoczki cząstkami o odmiennych właściwościach, aby uzyskać efekt nakrapiania. Dodatkowy materiał wzbogaca właściwości powierzchniowe a tym samym może przyczynić się do rozszerzenia spektrum zastosowań danego typu marbli. Należy pamiętać, że wszystkie mikrostruktury wytwarzane są po to, aby spełniać określone funkcje. Dużo projektów naukowych skupia się m.in. na aplikacjach biomedycznych. Sensory pH, mikrowiskozymetry (mikrolepkociomierze – przyp. red.), miniaturowe reaktory biochemiczne a nawet swego rodzaju „laboratoria” w kropli, pozwalające np. szybko ustalić grupę krwi, to tylko niektóre z testowanych dotychczas pól eksploatacji [19, 20]. We wnętrzu marbli można ponadto zamykać leki i inne substancje aktywne. Przykładem są biozgodne struktury przenoszące antybiotyk – klarytromycynę rozpuszoną

w oleju lnianym [18]. Co ciekawe, wprowadzenie właściwego ładunku może odbyć się już po uformowaniu marbla i utrwaleniu jego powłoki. Po odparowaniu pierwotnego ciekłego rdzenia, wewnątrz zbudowanej z cząstek skorupki napełniane jest ponownie wybranym roztworem. Jeśli natomiast rdzeń jest kulką hydrożelu, to substancję czynną wstrzykuje się lub wysypuje bezpośrednio do niej. Pozwala to nawet hydrofobowy ładunek przetransportować w izolacji.

Optymalizację produkcji oraz poszerzenie spektrum zastosowań struktur *liquid marbles* zdecydowanie ułatwia ich funkcjonalizacja z wykorzystaniem nanocząstek tlenku żelaza w postaci proszku lub ferrocieczy. Magnetytowy proszek jest wysypywany do rdzenia poprzez otwór nawiercony w powłoce, natomiast dyspersja nanocząstek wstrzykiwana do wnętrza za pomocą pipety lub igły opuszczanej na ruchomym ramieniu. Warto zwrócić uwagę, iż w marblach zamykano już nawet magnetosomy, czyli łańcuchy otoczonych błoną nanocząstek magnetytu (Fe_3O_4) wytworzonych przez bakterie magnetotaktyczne [18]. Dodanie tlenku żelaza do marbli sprawia, że są one podatne na działanie zewnętrznego pola magnetycznego. Dzięki temu można je przemieszczać, zderzać niczym kule bilardowe bądź, w przypadku kropelek nie w pełni opłaszczonych, doprowadzać do magnetokoalescencji. Nanocząstki Fe_3O_4 znajdują również zastosowanie jako medium generujące ciepło z wykorzystaniem zmiennego, zewnętrznego pola magnetycznego (hipertermia magnetyczna – nieinwazyjna metoda leczenia nowotworów). Jeśli rdzeń marbla stanowi ferrociecz, tego typu ogrzewanie pozwala szybciej odparować rozpuszczalnik, osadzając jednocześnie zawieszony w nim nanocząstki na wewnętrznej powierzchni powłoki. Dodatkowo wzrost temperatury sprzyja spiekaniu (ang. *sintering*) polimerowych cząstek, które tworzą otoczkę, a to pociąga za sobą wzmocnienie i uszczelnienie całej struktury [17]. Należy jeszcze dodać, iż do charakterystyki wsadu magnetycznego są używane różne zaawansowane techniki badawcze wykorzystujące fascynujące zjawiska fizyczne. Warto wspomnieć chociażby spektroskopię elektronowego rezonansu paramagnetycznego EPR (ang. *electron paramagnetic resonance*) czy magnetometrię wibracyjną VSM (ang. *vibrating sample magnetometry*). Pierwsza z wymienionych metod pozwala m.in. weryfikować, jakie rodzaje tlenku żelaza obecne są w próbce (magnetit, magnetyt itp.), ocenić ich stężenie oraz interakcje z otoczeniem. Druga technika umożliwia np. wyznaczenie krzywej namagnesowania zastosowanego materiału.

Bibliografia

- [1] Kubiak T., Polymeric capsules and micelles as promising carriers of anticancer drugs, *Poly-*

- mers in *Medicine* 52(1), 37-50 (2022) (DOI: 10.17219/pim/145513).
- [2] Yang Y., Fang Z., Chen X., Zhang W., Xie Y., Chen Y., Liu Z., Yuan W., An Overview of Pickering Emulsions: Solid-Particle Materials, Classification, Morphology, and Applications, *Frontiers in Pharmacology* 8, 287 (2017) (DOI: 10.3389/fphar.2017.00287).
- [3] Pal R., A simple model for the viscosity of Pickering emulsions, *Fluids* 3, 2 (2018) (DOI: 10.3390/fluids3010002).
- [4] Rozynek Z., Bielas R., Józefczak A., Efficient formation of oil-in-oil Pickering emulsions with narrow size distributions by using electric fields, *Soft Matter* 14, 5140-5149 (2018) (DOI: 10.1039/C8SM00671G).
- [5] Kubiak T., Banaszak J., Józefczak A., Rozynek Z., Direction-Specific Release from Capsules with Homogeneous or Janus Shells Using an Ultrasound Approach, *ACS Applied Materials & Interfaces* 12(13), 15810-15822 (2020) (DOI:10.1021/acsami.9b21484).
- [6] Kubiak T., Zubko M., Józefczak A., The impact of ultrasound on Janus capsules at gel-liquid interface, *Current Applied Physics* 38, 22-29 (2022) (DOI: 10.1016/j.cap.2022.03.008).
- [7] Kubiak T., Zubko M., Józefczak A., Ultrasound-triggered directional release from turmeric capsules, *Particuology* 57, 19-27 (2021) (DOI: 10.1016/j.partic.2020.12.010).
- [8] Rozynek Z., Mikkelsen A., Dommersnes P., Fossum J.O., Electroformation of Janus and patchy capsules, *Nature Communications* 5, 3945 (2014) (DOI: 10.1038/ncomms4945).
- [9] Rodriguez A.M.B., Binks B.P., Capsules from Pickering emulsion templates, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 44, 107-129 (2019) (DOI: 10.1016/j.cocis.2019.09.006).
- [10] Stavarache C.E., Paniwnyk L., Controlled rupture of magnetic LbL polyelectrolyte capsules and subsequent release of contents employing high intensity focused ultrasound, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 45, 60-69 (2018) (DOI: 10.1016/j.jddst.2018.02.011).
- [11] Urbas R., Milošević R., Kašiković N., Pavlović Ž., Elesini U.S., Microcapsules application in graphic arts industry: a review on the state-of-the-art, *Iranian Polymer Journal (English Edition)* 26 541-561 (2017) (DOI: 10.1007/s13726-017-0541-1).
- [12] Liu T.Y., Huang T.C., A novel drug vehicle capable of ultrasound-triggered release with MRI functions, *Acta Biomaterialia* 7, 3927-3934 (2011) (DOI: 10.1016/j.actbio.2011.06.038).
- [13] Quarato C.M.I., Lacedonia D., Salvemini M., Tucari G., Mastrodonato G., Villani R., Fiore L.A., Scioscia G., Mirijello A., Saponara A., Sperandeo M., A Review on Biological Effects of Ultrasounds: Key Messages for Clinicians, *Diagnostics* 13, 855 (2023) (DOI: 10.3390/diagnostics13050855).
- [14] Leibacher I., Reichert P., Dual J., Microfluidic droplet handling by bulk acoustic wave (BAW) acoustophoresis, *Lab on a Chip* 15, 2896-2905 (2015) (DOI: 10.1039/c5lc00083a).
- [15] Møller P.C.F., Oddershede L.B., Quantification of droplet deformation by electromagnetic trapping, *Europhysics Letters* 88, 48005 (2009) (DOI: 10.1209/0295-5075/88/48005).
- [16] Kubiak T., Wykorzystanie pokryć z poli(glikolu etylenowego) i chitozanu do zapewnienia biokompatybilności nanocząstkom w aplikacjach biomedycznych, *Polimery w Medycynie* 44(2), 119-127 (2014).
- [17] Bielas R., Kubiak T., Kopčanský P., Šafařík I., Józefczak A., Tunable particle shells of thermoresponsive liquid marbles under alternating magnetic field, *Journal of Molecular Liquids* 391, 123283 (2023) (DOI: 10.1016/j.molliq.2023.123283).
- [18] Bielas R., Kubiak T., Molcan M., Dobosz B., Rajnak M., Józefczak A., Biocompatible hydrogel-based liquid marbles with magnetosomes, *Materials* 17(1), 99 (2024) (DOI: 10.3390/ma17010099).
- [19] Sun Y., Zheng Y., Liu C., Zhang Y., Wen S., Song L., Zhao M., Liquid marbles, floating droplets: preparations, properties, operations and applications, *RSC Advances*, 12, 15296-15315 (2022) (DOI: 10.1039/D2RA00735E).
- [20] Avramescu R.E., Ghica M.V., Dinu-Pîrvu C., Udeanu D. I., Popa L., Liquid Marbles: From Industrial to Medical Applications, *Molecules* 23, 1120 (2018) (DOI: 10.3390/molecules23051120).