

# 基于液滴微流控技术的药物研发及研究进展

罗永皓<sup>1,2</sup>, 朱晓武<sup>2,3</sup>, 刘文文<sup>3</sup>, 张伟业<sup>2,4</sup>, 陈兴驰<sup>2</sup>, 董东东<sup>2</sup>

(1. 石河子大学化学化工学院/化工绿色过程兵团重点实验室, 新疆 石河子 832003; 2. 广东省科学院新材料研究所/现代材料表面工程技术国家工程实验室/广东省现代表面工程技术重点实验室, 广东 广州 510651; 3. 温州大学机电工程学院, 浙江 温州 325035; 4. 沈阳工业大学材料科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110870)

**摘要:** 单分散性载药缓释微球作为新型药物释放系统, 已成为缓释药物制剂研究的热点之一。传统制备方法获得的载药微球大多存在大小不均一、粒径分布宽、载药量低、缓释效果不明显等问题, 极大地限制了其应用。液滴微流控技术是一种通过芯片微通道结构, 实现在微尺度上对流体进行精细操控, 形成高通量的结构和微液滴尺寸精确可调的新型制备工艺。微流控芯片作为微液滴技术的载体, 可采用多种材料及制备工艺制备, 以适用于不同种类的溶剂, 进一步拓展其应用范围。通过微流控技术生产出的液滴具有体积小、尺寸均匀、封闭环境和内部稳定等特点, 并能形成特定结构与功能的微球, 在纳米材料、制药工程和生命科学等相关领域中具有巨大的应用潜力。相对于传统的微球制备方法, 液滴微流控技术不仅可以构建多种形态的微球, 还能提供优秀的模板, 丰富和扩展微球的应用领域。以科学原理及应用实例为综述主线, 概括了微液滴生成的机理及流道设计(包括T型通道法、流动聚焦法和共轴流法等), 对不同结构形貌与特定功能的微球进行了归纳梳理(实心微球、Janus颗粒、核壳结构、多孔结构和不规则结构等), 重点介绍了其在药物研发中的应用。通过对微液滴技术的研究现状的概括总结, 提出了未来研究的方向及建设性意见。

**关键词:** 微流控技术; 液滴驱动; 微流道结构; 微液滴; 多重乳液; 微球制备; 药物微球; 药物递送

**中图分类号:** TQ021

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-9981(2024)04-0522-16

**引文格式:** 罗永皓, 朱晓武, 刘文文, 等. 基于液滴微流控技术的药物研发及研究进展[J]. 材料研究与应用, 2024, 18(4): 522-537.

LUO Yonghao, ZHU Xiaowu, LIU Wenwen, et al. Drug Development Based on Droplet Microfluidics and Its Research Progress[J]. Materials Research and Application, 2024, 18(4): 522-537.

## 0 引言

微流控芯片(Microfluidic Chip)又称为“芯片实验室(Lab-on-a-Chip)”, 其将化学和生物等领域中所涉及的样品制备、反应、分离、检测及细胞培养、分选、裂解等基本操作单元集成于芯片上<sup>[1]</sup>, 用以拓展常规化学或生物实验室功能的一种技术平台<sup>[2]</sup>。微流控芯片为物理<sup>[3]</sup>、化学<sup>[4]</sup>、生物<sup>[5]</sup>和医学<sup>[6]</sup>领域的多学科研究提供了新的方式。

液滴微流控作为微流控芯片研究的重要分支, 其通过微通道内不相溶的多相流来产生和操纵离散微液滴<sup>[7]</sup>。微液滴具有尺寸可控、单分散性高、结构多样的特点, 在多领域中发挥越来越重要的作用。例如: 在纳米材料制备方面, 微流控芯片作为生成纳米或微米颗粒的载体, 可以利用高度可控及可重复操作的方式合成微粒, 其生产效率和微粒单分散性

远高于常规乳化方法<sup>[8-9]</sup>, 通过几何约束、特定的物理和化学过程及功能成分的加入, 颗粒的结构和组成不仅非常灵活, 而且可以生成具有特性的新材料<sup>[10]</sup>; 在药物研发方面, 药物作为递送载体, 可以用确定的结构和组合物制备成微胶囊或多核微粒, 而且封装效率高、密封性良好, 通过响应物质控制其释放<sup>[11-13]</sup>; 在生物医学方面, 微液滴作为反应器在较短的扩散距离内表现出较强的混合和传质能力, 避免了边界效应, 可快速检测特殊物质<sup>[14-15]</sup>。水凝胶微粒作为细胞的外基质能够保护细胞免受周围环境的侵害, 维持高效的营养物质和代谢交换, 可用于长期细胞培养<sup>[16]</sup>。通过负载不同类型细胞的微凝胶“模块”可以组合或重新配置, 以模拟各种类型的组织<sup>[17]</sup>。

本文对液滴微流控技术进行全面的综述, 梳理了微液滴生成的物理机制, 并对微液滴形貌及相应

收稿日期: 2023-12-24

基金项目: 石河子大学创新发展专项(CXFZ202204); 广东省科学院发展专项资金项目(2022GDASZH-2022010107; 2022GDASZH-2022010203-003; 2019BT02C629); 广州市科技计划项目(202007020008; 202102020327)

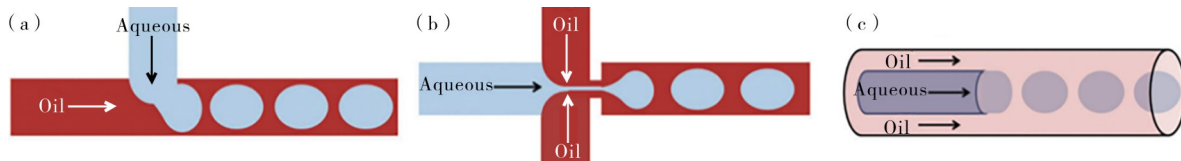
作者简介: 罗永皓, 博士, 副教授, 研究方向为特种加工、微流控技术及3D打印。E-mail: 453277049@qq.com。

功能性进行了对照举例,详细阐述了液滴微流控技术在药物研发领域中的应用。通过对液滴微流控的研究现状进行总结归纳,对未来研究方向提出了展望与建设性意见。

## 1 微流道构造与液滴生成机制

液滴的生成方法是利用两种不相溶的液体,一种作为分散相,一种作为连续相,通过对芯片通道结构的设计,操控分散相液体在通道的局部产生速度梯度,在两相流之间的界面张力、粘性力和剪切力等

相互作用下,分散相流体的微量液体会克服界面张力进入连续相形成液滴。作为分散相和连续相流体的亲水性不同,液滴分为水包油(O/W)型和油包水(W/O)型。芯片通道的亲疏水性会对液滴类型造成影响,疏水性微通道有利于生成油包水(W/O)型液滴,而亲水性通道有利于生成水包油(O/W)型液滴。同时,还可以通过加入表面活性剂促进液滴生成。制备液滴的通道结构主要有3种,分别为T型通道结构、流动聚焦结构和共轴流动聚焦结构(见图1)。下面分别对3种通道结构形成液滴的方式进行介绍。



(a)—T型通道结构;(b)—流动聚焦结构;(c)—共轴流动聚焦结构。

(a)—T-channel structure; (b)—flow focusing structure; (c)—coaxial flow focusing structure.

图1 液滴生成通道结构

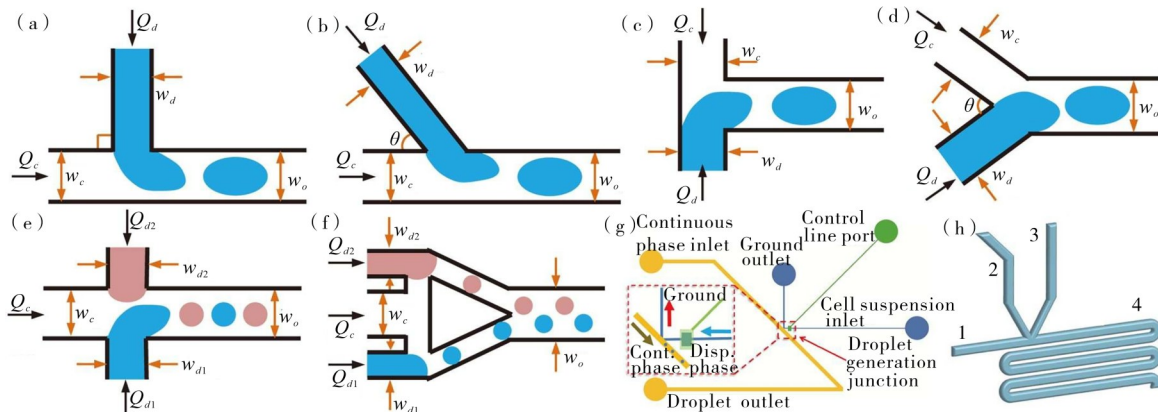
Figure 1 Droplet generation channel structure

### 1.1 T型通道结构

T型通道结构可将两种不互溶的液相在通道交叉口相交,分散相流体前端进入主流道,在连续相流体的剪切力推动下失稳,生成液滴。Thorsen等<sup>[18]</sup>最早使用T型通道结构生成液滴,他们通过压力来控制微通道内的流体流动,使用油作为连续相、水作为分散相,生成了稳定的油包水液滴。液滴生成过程主要分为两个阶段,即头部生长阶段和颈部挤压断裂分离阶段。分散相流体前端进入两相相交处,

其前端在主流道内继续生长,随着分散相液滴前端体积不断增大,主流道被堵塞部分越来越大,液滴前端和流道壁面之间的阻力也会相应增加,而随着连续相流体沿液滴前端和流道壁之间的薄层向前流动,分散相流体前端受到的压力增大,在压力的作用下分散相前端继续向下游流动,最终被连续相挤压断裂,形成液滴。

人们基于单一的T型通道构型,已研发出其余的类T型通道,如Y型、K型通道等<sup>[19]</sup>(见图2)。对于复杂的流道结构,目前有一种新型加工技术(即激



(a)—连续相流体和分散相流体垂直相交的T型结构( $\theta=90^\circ$ );(b)—两种流体以一定角度相交的T型结构( $0^\circ < \theta < 90^\circ$ );(c)—迎面几何形状( $\theta=180^\circ$ );(d)—交角为0的Y形结构( $0^\circ < \theta < 180^\circ$ );(e)—在同一位置产生液滴对的双T型结构;(f)—在分开的平行T型结上产生液滴对的双T型结;(g)—K型接头;(h)—V型接合。

(a)—T-junction where the continuous and dispersed phase fluid meet perpendicularly ( $\theta=90^\circ$ );(b)—T-junction in which the two fluids intersect at an angle  $\theta$  ( $0^\circ < \theta < 90^\circ$ );(c)—head-on geometry ( $\theta=180^\circ$ );(d)—Y-shaped junction with intersection angle of 0 ( $0^\circ < \theta < 180^\circ$ );(e)—double T-junction with droplet pairs generated at the same location;(f)—double T-junction that produces droplet pairs at separated parallel T-junctions;(g)—K-junction;(h)—V-junction.

图2 由简至繁的T型流道设计原理<sup>[19]</sup>

Figure 2 Design principle of T-shaped runner from simple to complex

光直写加工技术)可对金属、塑料等多种材料进行非接触式的加工<sup>[20-21]</sup>。Wu等<sup>[22]</sup>利用激光扫描,在聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)材料表面加工微流道结构,通过热压键合制备了微流控芯片。另外,还研发出双T型通道或多T型通道构型等。Okushima等<sup>[23]</sup>设计了双T型结构芯片,并生成了油包水包油(O/W/O)型和水包油包水(W/O/W)型的双重液滴。Zeng等<sup>[24]</sup>在T型通道上整合微泵/微阀装置,通过控制微阀开/关的时间,可准确地控制液滴的尺寸。

## 1.2 流动聚焦结构

经过不断的探索,在T型通道的基础上加工出流动聚焦结构。流动聚焦结构是使两侧对称通道的连续相流体和中间通道的分散相流体聚焦到主流道中,在交叉处挤压分散相流体前端,并利用液体前端下游处通道的颈状结构,使分散相流体前沿发生收缩变形而失稳,从而形成液滴。Anna等<sup>[25]</sup>是最早使用流动聚焦法的,他们探究了不同的流量比和孔口宽度对液滴形成的影响(见图3)。液滴生成过程主要分为3个阶段:(1)分散相和连续相在流道相交处形成界面,分散相并沿着主流道向下游流动;(2)在连续相压力作用下,分散相形成收缩颈;(3)随着连续相压力不断增大,收缩颈前端液滴完全失稳,从而形成液滴。

与T型通道法的单侧剪切相比,流动聚焦法利用连续相流体从两侧对分散相流体施加对称的剪切作用来生成液滴,所生成的液滴更稳定、更容易控制<sup>[26]</sup>。Abate等<sup>[27]</sup>在流动聚焦基础上引入隔膜阀,通过调控生成液滴,实现了在微流控系统中对串行和组合执行多次、稳健的滴加试剂。

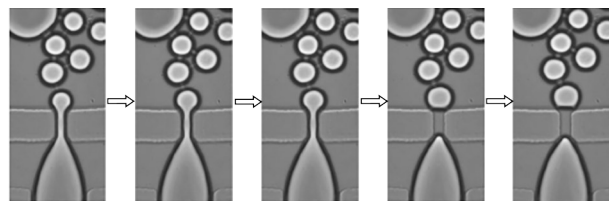


图3 发生在流动聚焦孔内的液滴破碎序列的实验图像<sup>[25]</sup>  
Figure 3 Experimental images of drop breakup sequences occurring inside the flow-focusing orifice

## 1.3 共轴流动聚焦结构

共流聚焦结构是在微通道内嵌入一个毛细管,在毛细管内和微通道内分别通入分散相和连续相,利用连续相流体对分散相流体的对称剪切来生成液滴。Cramer等<sup>[28]</sup>首次的微流控系统中应用共轴流聚焦结构来制备液滴。液滴生成过程与流动聚焦法相

同,共流聚焦结构采用的是两个微通道以同轴嵌套的方式组合在一起,所以连续相是以环绕分散相挤压的方式形成收缩颈,使分散相流体前端失稳,从而生成液滴。共轴流结构生成液滴的主要原理为两相界面的开尔文-亥姆霍兹不稳定性,即在有剪力速度的连续流体内部或有速度差的两个不同流体的界面之间发生不稳定现象。当分散相和连续相在毛细管内外以不同的速度向前运动时,两相界面会由开尔文-亥姆霍兹不稳定性产生一定的波动,在某一速度范围内两相界面张力可以保持界面稳定,但超出该速度范围,波长较小的波不稳定性增加,最后形成液滴。共流聚焦结构能够很好地避免液滴内分散相与通道壁的接触污染,同时所得到的液滴也较为稳定、尺寸较为均一<sup>[29]</sup>。Chen等<sup>[30]</sup>使用共轴流动聚焦结构生成含有两个不同内液滴的双乳液滴,其中每个液滴包含两个内芯A和B(见图4),然后通过控制包裹液滴,使之在内部聚并。

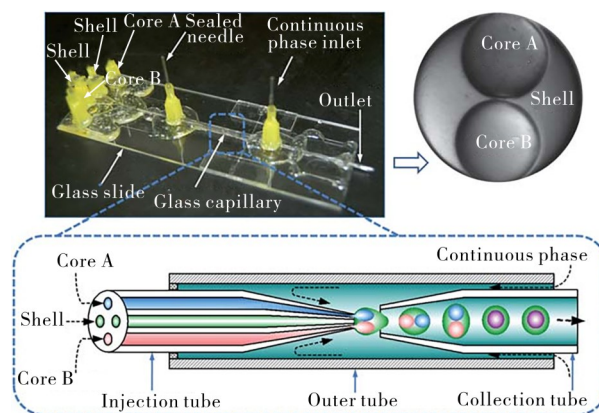


图4 玻璃微流体装置设计用于制造双重乳液<sup>[30]</sup>

Figure 4 The glass microfluidic device designed to make double emulsions

综上所述,生成液滴的流道结构主要有T型通道结构、流动聚焦结构和共轴流动聚焦结构等,其中流动聚焦结构由T型通道结构发展而来,而共轴流动聚焦结构采用同轴聚焦改变了聚焦方式。对不同的流道的液滴形成原理、加工难度、加工精度要求及生成液滴稳定性进行了归纳,结果列于表1。

表1 液滴生成结构的区别与联系

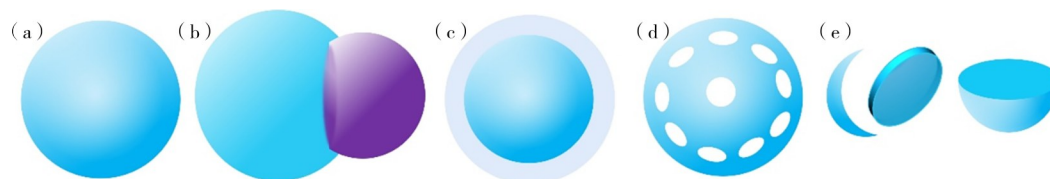
Table 1 Differences and connections between droplet generation structures

| 液滴生成流道结构 | 形成原理 | 加工难度 | 加工精度要求 | 生成液滴稳定性 |
|----------|------|------|--------|---------|
| T型通道结构   | 剪切   | 低    | 低      | 较稳定     |
| 流动聚焦结构   | 聚焦   | 中    | 中      | 稳定      |
| 共轴流动聚焦结构 | 聚焦   | 高    | 高      | 稳定      |

## 2 微液滴的结构

随着液滴微流控技术的发展,流道结构的设计愈来愈丰富,通过对串联和并联的微通道进行精确

调控,为合成多相、多组分的复杂微结构颗粒提供了思路。随着新兴材料不断的出现,可以制备大量形状和结构不同的微粒(见图5),如微球、Janus、核壳结构、多孔结构和不规则结构等。



(a)—实心微球结构;(b)—Janus微粒;(c)—核壳结构微球;(d)—多孔微粒;(e)—不规则微粒。

(a)—solid microsphere structure; (b)—Janus microparticles; (c)—core-shell microspheres; (d)—porous microspheres; (e)—irregular microparticles.

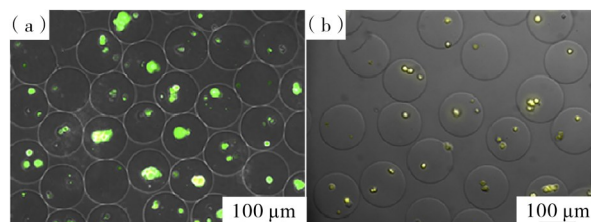
图5 具有各种结构的微流体微粒

Figure 5 Microfluidic particles with various structures

### 2.1 微球和微凝胶

使用T型通道结构、流动聚焦结构和共轴聚焦结构制备的单分散乳状液滴,由于其在自然状态下表面能的最小化而保持球形,通过凝固单个乳滴,可以得到由聚合物链或交联聚合物网络组成的聚合物微球或微凝胶,他们主要应用于填充、力学支撑、医学应用等领域。尤其是具备尺寸可调、力学性能和功能良好的单分散性微粒在药物传递和细胞包封等生物医学应用上发挥着巨大的作用。例如:液滴微流控技术制备的聚合物微球或微凝胶,其释放特性、生物分布和给药途径随着药物的粒径和材料组成的变化也会发生改变,从而使其可以灵活地输送药物<sup>[31]</sup>;此外,将细胞封装在微凝胶中可为活细胞提供生物相容性的3D微环境,这样不仅可以保护细胞远离周围环境,同时还提供维持细胞所需的充足水分、氧气和营养物质<sup>[32]</sup>;随着微凝胶内部的分子结构的调整,封装细胞微凝胶的力学性能会发生改变,同时也改变了细胞的迁移、增殖和分化<sup>[33]</sup>。图6为用于生成具有可调节弹性的琼脂糖微凝胶的微流控

装置示意图,图7为在HBSS缓冲液中包封R1和YC5-YFP-NEO mES细胞的琼脂糖微凝胶的荧光光学显微镜图像<sup>[32]</sup>。



(a)—R1;(b)—YC5-YFP-NEO mES。

图7 在HBSS缓冲液中包封R1和YC5-YFP-NEO mES细胞的琼脂糖微凝胶的荧光光学显微镜图像<sup>[32]</sup>

Figure 7 Fluorescence optical microscopy images of agarose microgels encapsulating R1 and YC5-YFP-NEO mES cells in HBSS buffer

### 2.2 Janus微粒

Janus微粒有两个或多个独立的隔室,多个隔室间可以由不同组分构成,且相互之间可以发挥协同效应或拮抗效应。这独特的物理化学性质,常用于药物传递的特殊性能。Janus液滴作为模板时,利用液滴微流控技术中流动聚焦结构,通过分散相的聚合或离子交联直接合成各种类型的Janus水凝胶颗粒<sup>[34]</sup>。Yuet等<sup>[35]</sup>通过外加磁场,使具有超顺磁性和化学各向异性的Janus水凝胶颗粒自组装成二维链状结构(见图8)。在形成方式上,均匀乳液液滴也可以通过相分离合成Janus颗粒<sup>[36]</sup>。Shah等<sup>[37]</sup>使用热响应体积相变材料将含有丙烯酰胺的聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)纳米粒子悬浮液加热到转变温度以上,使悬浮液中微凝胶聚集收缩,同时将含有水的丙烯酰胺推向另一侧,并在液滴的一侧压实,从而形成相分离的Janus液滴。

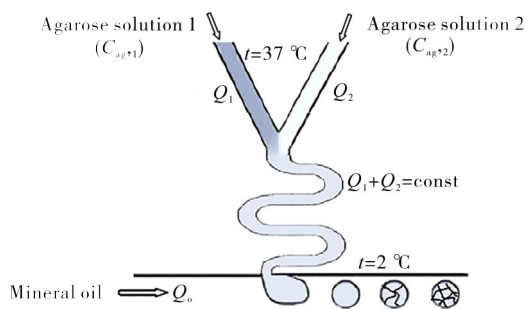


图6 用于生成具有可调节弹性的琼脂糖微凝胶的微流控装置示意图<sup>[32]</sup>

Figure 6 Schematic diagram of the microfluidic device used to generate agarose microgels with tunable elasticity

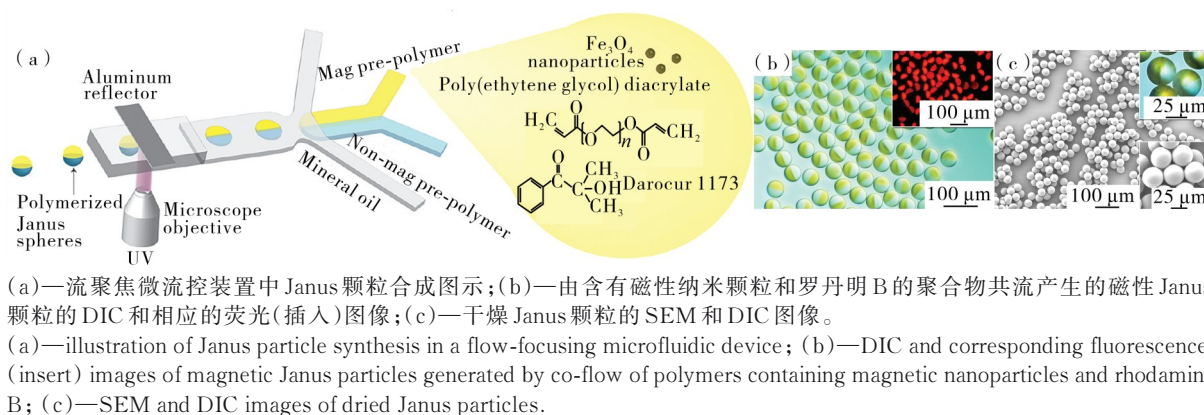
图8 Janus水凝胶颗粒的自组装<sup>[35]</sup>

Figure 8 Self-assembly of Janus hydrogel particles

### 2.3 核壳结构的微胶囊

核壳结构的微粒或微胶囊,一般由固体、液体或保护壳包围的气泡组成,常用于物质的控制释放和多功能材料的一体构型,加入不同组分也可以发挥协同作用或拮抗作用。由于独特的核-壳结构,这种微胶囊能够高效地封装和保护有价值的药物不受周围环境的影响。根据壳层材料的选择可以使微胶囊具有多种性质和功能,如控制释放和刺激响应。尺寸和形态精确可控的均匀乳液滴可以生成可调节释

放的微胶囊,用于负载药物使释放更加稳定。通过相位分离和润湿性制备的单个乳液液滴<sup>[38-39]</sup>可以生成微胶囊,而更常用使用的双 T 型通道结构、双十字流动聚焦结构、共轴聚焦结构制备的双乳液滴可以生成将壳层凝固的微胶囊,保持壳相固化过程中双乳液的稳定性可以将很多的材料用作核壳材料<sup>[40]</sup>。Amato 等<sup>[41]</sup>通过液滴微流控技术和醇烯光聚合来制备具有可调封装、降解和热性能的微胶囊,而且还设计出连续流动光图案的快速固化一侧的液滴微球,可以用于半球形微粒的生产(见图9)。

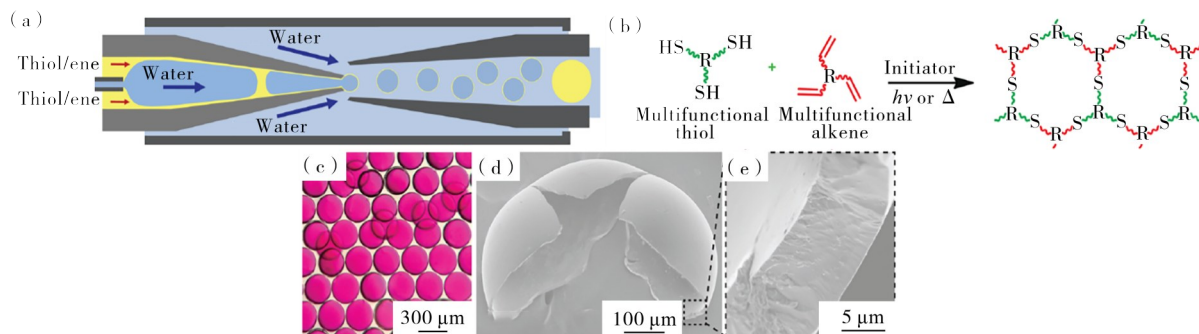
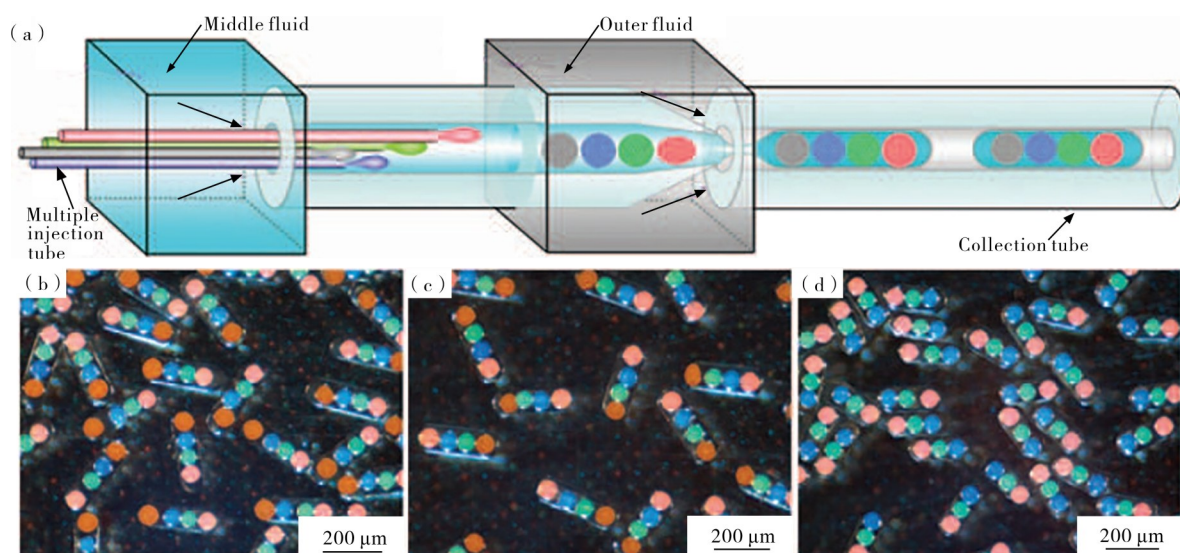
图9 利用硫醇-烯制备的具有可调封装、降解和热特性的微胶囊<sup>[41]</sup>

Figure 9 Microcapsules with tunable encapsulation, degradation and thermal properties by utilizing thiol-enes

经过不断探索,研究者通过在乳液滴中生成多个隔室(可以是在核或壳中),使得微胶囊的结构更加多样化。例如,在乳化过程中利用几种分离的内流合成了具有多个核的微胶囊,这些内核要么被固体外壳隔开,要么经紫外线照射后在外壳内部形成单个 Janus 核<sup>[42]</sup>。Zhao 等<sup>[43]</sup>通过添加更多的内流,制备了核数更多的微胶囊。Seiffert 等<sup>[44]</sup>在乳化过

程中采用平行的中间相流制备了含有 Janus 壳的微胶囊(见图10)。

三乳液液滴在核与壳材料的选择上更加多样,是实现不相容药物高包封率的有效途径<sup>[45]</sup>。含有超薄中间层的三重乳液液滴能够高效地将疏水性药物包裹在聚合物微胶囊中<sup>[46]</sup>。



(a)—生成具有棒状电极的双乳液的毛细管微流体装置的示意图;(b)—具有位置索引光子晶体芯的聚合条形码;(c)—使用相同的内芯成分粒子产生不同的代码;(d)—选择性注入微流体的油相生成不同种类的条形码。  
(a)—schematic illustration of capillary microfluidic device generating double emulsions with rod-like electrodes; (b)—polymerization with position-indexed photonic crystal cores Barcoding; (c)—using the same core composition, the particles generate different codes; (d)—the oil phase selectively injected into the microfluidics generates different kinds of barcodes.

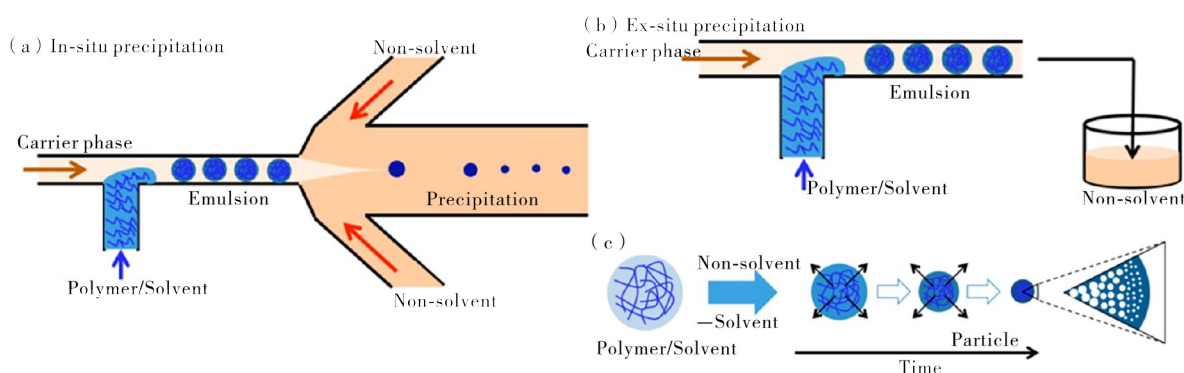
图 10 具有多个核心成分的微胶囊作为棒状光子晶体条形码<sup>[49]</sup>

Figure 10 Microcapsules with multiple core components as rod-like photonic crystal barcodes

## 2.4 多孔微粒

采用T型通道结构、流动聚焦结构和共轴流动聚焦结构制备单乳液液滴,将其作为前驱体液滴并引入牺牲模板,凝固后去除模板,制备出的多孔微粒可作为载体来运输物质。Huang<sup>[47]</sup>和Mou<sup>[48]</sup>等通过加入不同浓度和分子量的聚乙二醇(PEG),合成了一系列微粒形貌可调、具有温敏特性的聚N-异丙基丙

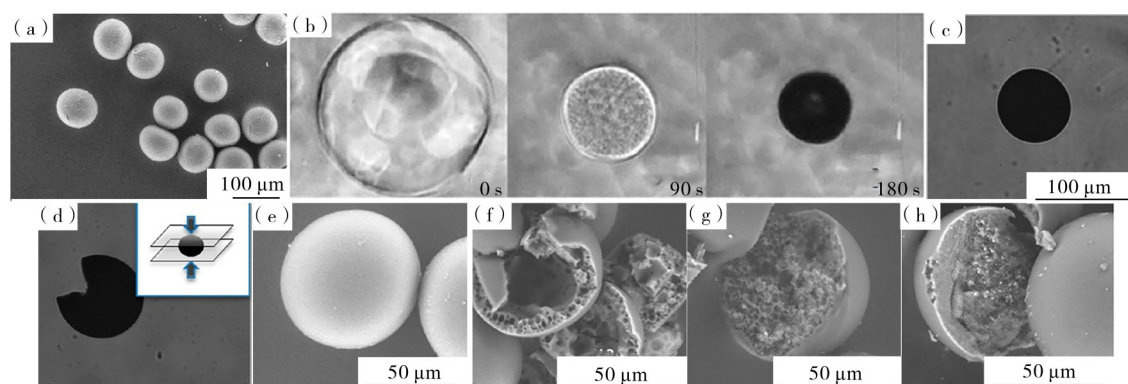
烯酰胺(PNIPAM)微球。Chu等<sup>[49]</sup>使用微流体装置制备了具有球形空隙的PNIPAM微凝胶,该微胶囊对温度变化的响应更快。Watanabe等<sup>[50]</sup>利用微流控技术通过选择性溶剂萃取控制形成直径从几十微米到几百微米的内孔聚电解质颗粒,颗粒内部多孔结构呈现出聚合物密度梯度,从致密的表面皮层到本质上的空心核心(见图11和图12)。



(a)—原位沉淀方法;(b)—非原位沉淀方法;(c)—聚合物溶液液滴萃取和沉淀机理的详细信息。  
(a)—in situ precipitation methods; (b)—ex situ precipitation methods; (c)—details of droplet extraction and precipitation mechanism of polymer solutions.

图 11 通过微乳液和溶剂萃取制备 NaPSS 颗粒的示意图<sup>[50]</sup>

Figure 11 Schematic illustration of the preparation of NaPSS particles by microemulsion and solvent extraction



(a)—沉淀质量分数 5% 的 NaPSS 颗粒的光滑表面; (b)—液滴提取的时间序列及表面结构的显微镜图像; (c)和(d)—压缩前后质量分数 2.5% 的 NaPSS 颗粒在水溶液中的沉淀; (e)—CNaPSS 颗粒的表面; (f)—CNaPSS 颗粒(质量分数 2.5%)的 SEM 图像; (g)—CNaPSS 颗粒(质量分数 5%)的 SEM 图像; (h)—初始聚合物浓度(质量分数 10%)获得的微粒的内部结构。

(a)—precipitated 5 wt% NaPSS particles showing smooth particle surface; (b)—time series of droplet extraction, together with Optical microscope images; (c, d)—NaPSS particles precipitated from a 2.5 wt% aqueous solution before and after compression; (e) surface; (f)—SEM images(CNaPSS, 2.5 wt%); (g)—SEM images(CNaPSS, 5 wt%); (h) internal structure of microparticles obtained from initial polymer concentration(CNaPSS, 10 wt%).

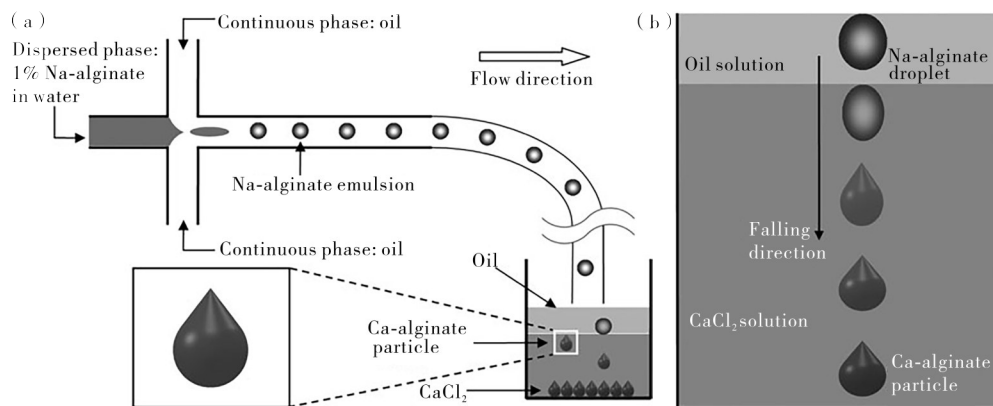
图 12 溶剂萃取法制备的 NaPSS 颗粒的光学和 SEM 图像<sup>[50]</sup>

Figure 12 Optical and SEM images of NaPSS particles prepared by solvent extraction

## 2.5 不规则微粒

在使用 T 型通道结构、流动聚焦结构和共轴流动聚焦结构制备单乳液过程中,可以通过调节反应条件来制备非球形微粒,不规则微粒的特殊结构具有特殊应用,如新月形结构的两亲性颗粒。Lin

等<sup>[51]</sup>利用海藻酸钠水溶液在含  $\text{Ca}^{2+}$  的油相中沉降和反应速度相对较慢,通过改变粘度和  $\text{Ca}^{2+}$  浓度可以制备水滴状或尾巴形颗粒(见图 13)。Xu 等<sup>[52]</sup>通过在 Janus 型乳液液滴中选择性固化一个隔室,制备出各种形状的微粒。同理,通过调整界面张力的相对值,可产生哑铃、橡子或新月形微粒(见图 14)<sup>[53]</sup>。

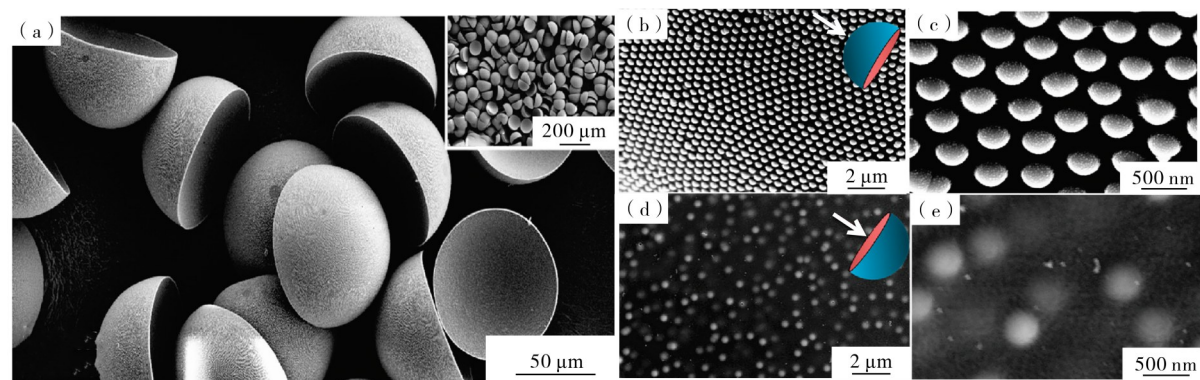


(a)—微流控乳化与海藻酸盐和  $\text{CaCl}_2$  溶液之间的交联反应过程耦合的示意图; (b)—从球形海藻酸钠液滴形成尾状海藻酸钙颗粒。

(a)—schematic illustration of the coupling of microfluidic emulsification with the cross-linking reaction process between alginate and  $\text{CaCl}_2$  solutions; (b) from spherical sodium alginate solution droplets form tail-shaped calcium alginate particles.

图 13 泪滴状或尾状海藻酸盐微粒的合成<sup>[51]</sup>

Figure 13 Synthesis of teardrop-shaped or tail-shaped alginate microparticles



(a)—两亲性微粒的SEM图像(插图是低倍率的SEM图像);(b)和(c)—高倍率下凸面的SEM图像;(d)和(e)—没有暴露二氧化硅颗粒的微米颗粒凹面的SEM图。  
(a)—SEM image of amphiphilic microparticles(insets are SEM images at low magnification); (b, c)—SEM images of convex surfaces at high magnifications; (d, e)—SEM images of concave surfaces of microparticles without exposed silica particles.

图 14 Janus型乳液液滴的选择性固化得到新月形状的微粒<sup>[53]</sup>

Figure 14 Selective solidification of Janus-type emulsion droplets yields crescent-shaped microparticles

综上所述,不同的流道设计和不同的溶液材料,自身的特殊化学性质和反应可以制备形状和结构不同的微粒,主要有微球、Janus、核壳结构、多孔结构

和不规则结构等。对具有特殊结构的微液滴结构性、形成机制及应用领域进行归纳,结果列于表2。

表 2 不同结构微液滴的特性及其应用

Table2 Properties and applications of microdroplets with different structures

| 微液滴的结构 | 结构特性           | 形成机制                       | 芯片结构                       | 应用领域               |
|--------|----------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| 微球     | 实心微球           | 凝固单个乳滴得到聚合物微球              | T型通道结构、流动聚焦结构、共轴流动聚焦结构     | 填充、力学支撑、药物传递、细胞培养等 |
| Janus  | 有两个或多个独立的隔室    | 分散相的聚合或离子交联合成              | 流动聚焦结构                     | 药物传递、多药物组分治疗等      |
| 核壳结构   | 保护壳包围的气泡组成     | 双乳液将壳层凝固制备微胶囊              | 双T型通道结构、双十字流动聚焦结构、共轴流动聚焦结构 | 药物包封、靶向治疗、多药物组分治疗等 |
| 多孔结构   | 微球表面或内部具有多孔隙结构 | 前驱体液滴中引入牺牲模板,凝固后去除模板制备多孔微粒 | T型通道结构、流动聚焦结构、共轴流动聚焦结构     | 物质运输、有机催化、建筑、化工等   |
| 不规则结构  | 形状不规则微粒        | 调节反应条件来制备非球形微粒             | T型通道结构、流动聚焦结构、共轴流动聚焦结构     | 制药、催化、生物学、稳定气液界面等  |

3 液滴微流控技术在药物研发上的应用

液滴微流控技术在药物研发领域中得到广泛应用。例如,通过液滴微流控技术将单个分子分离成稳定的微液滴的思路,可以制备微流控液滴微型化反应器,或通过改变流道结构和使用不同试剂控制微粒尺寸、形貌和功能,可以做到高效封装药物和多组分封装。同时,微流控技术还具备高度可重复性和按需制备等优势,使得该技术能够适应不同的反应条件。在药物研发中,液滴微流控技术的通量高、测试剂量少、单分散性好、可制备结构多样的微球等优势,可以促进新药物的筛选测试和药物微载体的开发。药物微载体可以应用于药物运输和药物的精准控释,为药物不同成分和剂量的快速筛选和开发药物微载体系统,以及提高药物的利用率、安全性和有效性、降低给药频率提供了有效的工具。

3.1 药物筛选

不同的药物成分可以治疗不同的疾病,为了确定合适的药物成分,需要进行药物成分筛选。单克隆抗体(mABs)是许多疾病的重要治疗手段,包括自身免疫、癌症和传染病<sup>[54]</sup>。Debs等<sup>[55]</sup>利用液滴微流控技术,在一天内实现了多达30万个克隆的单细胞杂交瘤筛选,作用于靶点的血管紧张素转换酶1(ACE-1),用于治疗高血压和充血性心力衰竭。除了杂交瘤细胞筛选之外,药物成分筛选还依赖于生成不同组成的液滴库(见图15(a))。Postek等<sup>[56]</sup>通过液滴微流控技术开发了一种检测系统,该系统通过测量照射到液滴上光的散射来分析细菌的生长或死亡状态,每秒数千个液滴并与高通量单细胞测定相结合,以更好地了解耐药性获得和损失的机制。

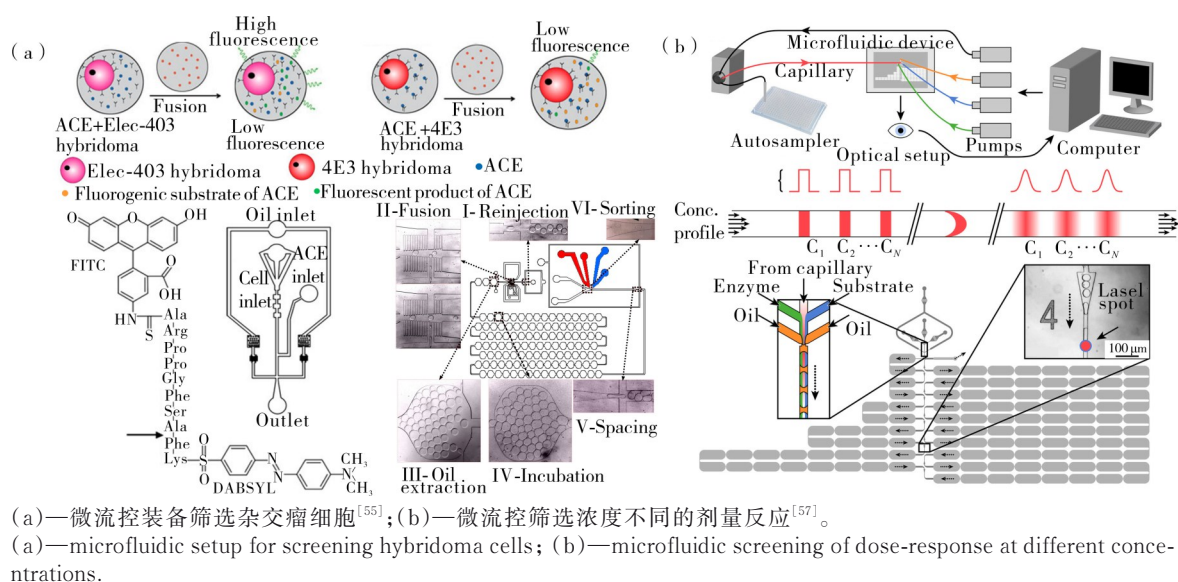


图 15 液滴微流控技术的应用  
Figure 15 Application of droplet microfluidics

化学化合物的生物学效应与浓度密切相关。为了确定合适的药物浓度,需要通过药效评价进行剂量-反应筛选。在液滴微流控系统中,可以通过改变相对流速来精确调节组分的浓度。Miller等<sup>[57]</sup>报告了一种根据泰勒-阿利斯色散现象产生浓度梯度的方法,该方法可在微流道内形成抛物线型流速剖面,化合物浓度分布由初始的矩形剖面转换为高斯剖面,将化合物-缓冲液流连同酶和底物溶液分割成液滴,在不同分析点进行筛选(见图5(b))。Seeto等<sup>[58]</sup>基于液滴的微流体系统,将快速、简单和可重复地制造具有转移性乳腺癌细胞用的均匀癌症微球用于筛选药物的试应用。

### 3.2 药物包封

采用液滴微流控技术可实现药物包封,在微粒内部以W/O或者O/W乳液可以将亲水性药物或疏水性药物封装,但在材料选择上要考虑使用与药物具有良好相容性<sup>[59-63]</sup>。核壳结构的微粒包封效果更佳,壳层作为屏障可以更好地抑制药物扩散,而且通过调节壳层厚度和网格大小可以达到控制药物释放周期。Lee等<sup>[64]</sup>制备了具有半透明性PLGA外壳的微胶囊,调节PLGA初始浓度,将外壳厚度控制在70—150 μm范围内,实现了在人体内长达3—5个月的药物释放(见图16(a))。Chen等<sup>[65]</sup>采用微流控技

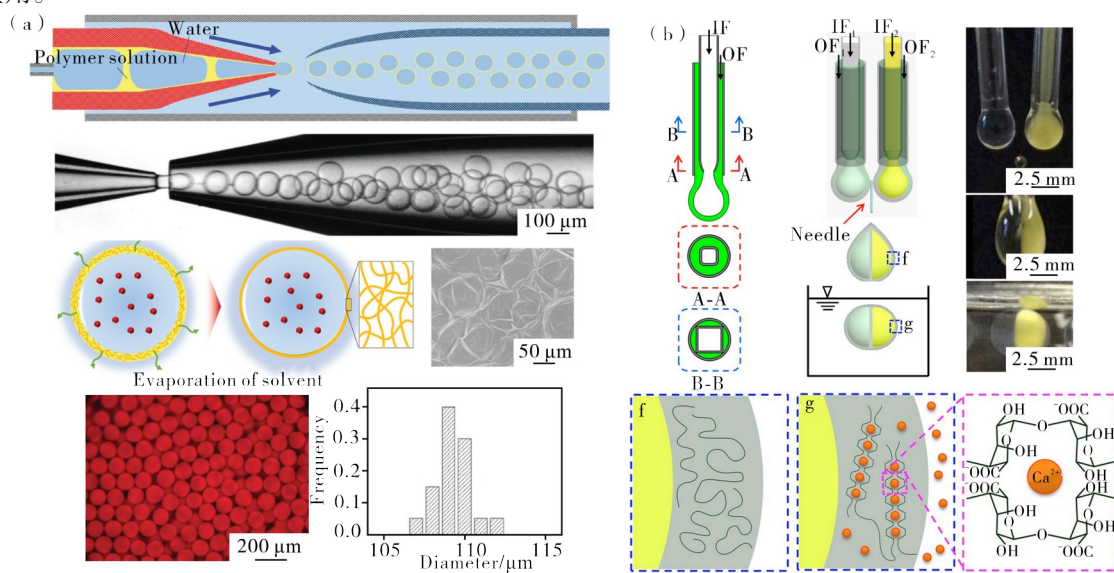


图 16 液滴微流控技术在药物包封中应用  
Figure 16 Application of droplet microfluidics in drug encapsulation

术,设计制备出由PLGA壳和气泡核组成的新型载药气泡微胶囊,并将其用于口服给药。

多室结构微粒可以包封多种药物,实现单独微囊化和协同释放,避免药物之间的交叉感染,实现对药物的独立控制<sup>[66]</sup>。He等<sup>[67]</sup>利用液滴微流控器件制备了具有异质Ca<sup>+</sup>海藻酸盐水凝胶壳层的多室微囊,多个组分的掺入并独立控制其释放,在将具有热响应性的纳米凝胶引入Janus壳的双室胶囊中,两个室中活性物质的释放可分别由温度和浓度梯度触发(见图16(b))。Hu等<sup>[68]</sup>通过使用交叉结构的微流体装置将初级纳米胶囊限制在液滴中,待液滴中的溶剂蒸发后纳米胶囊自发地组装成精确大小的多室颗粒,为实现药物多组分奠定基础。

### 3.3 药物控释

药物缓释是指在较长时间内逐步释放药物,该释药模式适用于许多需要最小药物剂量才能达到最大患者依从性的治疗方案,以实现长期安全有效的给药<sup>[69-71]</sup>。突释是指药物迅速而突然的释放,使局部药物浓度在短时间内迅速增加<sup>[72]</sup>,如具有刺激响应特性的微粒子可用于药物在指定部位的释放,该材料在温度<sup>[73]</sup>、酸碱度<sup>[74]</sup>、超声<sup>[75]</sup>、光照<sup>[76]</sup>下会改变自身的物理性质和化学性质。

药物缓释主要通过控制微粒结构、基体网格尺寸,使药物可以在预定的时间内从微粒中释放<sup>[77]</sup>。Liu等<sup>[78]</sup>将4种不同溶解度和亲脂性模型药物包封于多孔硅中,表面再覆盖一层固体脂质作为壳,无论在何种酸碱度值下,药物从核壳结构释放速度总是比裸露的多孔硅慢(见图17(a))。Zhou等<sup>[79]</sup>将重均分子量(mw)为376 da的荧光素钠盐包封于蛋白质微胶囊内,因为比微胶囊的网状尺寸小,在1 h内释放了60%,而mw为6 800 da的大FITC-牛血清白蛋白基本不释放,在多成分运输起到多阶段释放效果(见图17(b))。

药物突释是通过施加外部刺激,在由响应材料组成的微粒中可以实现的控释<sup>[80-83]</sup>。这些响应材料可以对外界刺激做出响应,突然改变或断裂微粒结构而快速释放出药物。温度触发快速响应是最常用的一种,温度的变化会诱导微粒熔化或者体积变化以达到突释。通过低温固化的微胶囊,在环境温度高于壳体材料熔点,在几秒内固体壳体就会熔化药物快速释放。Liu等<sup>[84]</sup>制备了以脂肪酸甘油酯为壳体的微胶囊(见图17(c)),该微胶囊在室温下保持稳定时长可达6个多月且没有药物释放,当加热到37℃以上时,固体外壳在30 s内变成液体,封装的活性物质被快速释放出来。Chen等<sup>[85]</sup>将喜树碱和盐

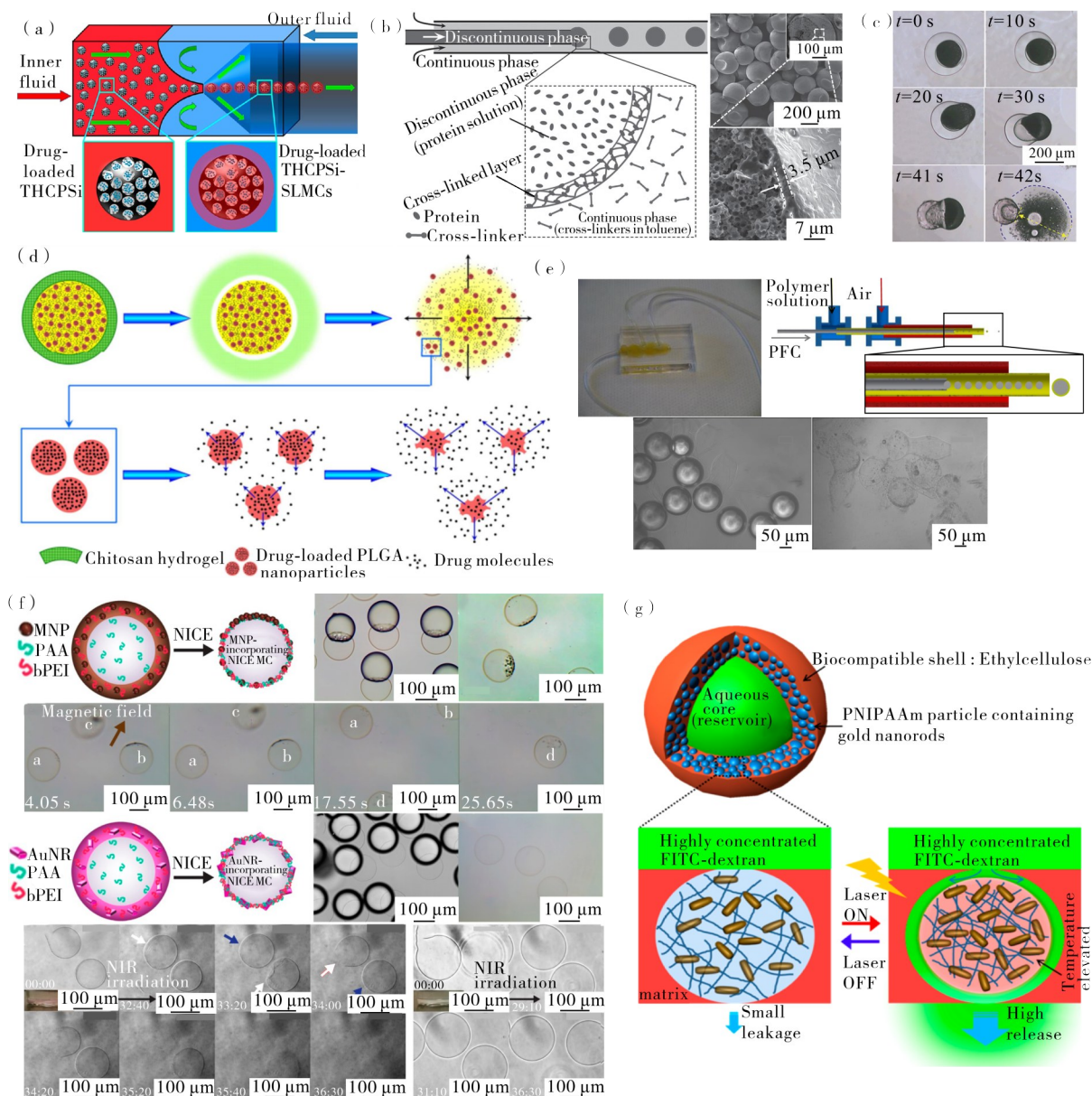
酸多柔比星2种抗癌药物负载在生成的液态核层和壳层中,在高频交变磁场的作用下引起磁性纳米颗粒的热效应,而使水凝胶的温度升高并改变其溶胀状态,实现包封药物的持续可控释放。Qin等<sup>[86]</sup>利用温度梯度诱导热毛细管流动,以此来控制双乳液滴的内核释放,从而对核内包封药物实现控释。

酸碱度的变化会改变聚合物的溶解性,从而使粒径变化甚至颗粒基质分解。在酸性条件下,壳聚糖壳层会迅速分解,可让染料在几分钟内完全释放<sup>[87]</sup>。Yang等<sup>[88]</sup>为了实现更有效的急性胃病治疗,制备不同的壳聚糖酸碱度响应微胶囊(见图17(d)),在酸性环境下微胶囊在60 s内迅速释放游离药物和PLGA纳米粒,实现给药后患者症状立即得到缓解的目的,当药物剂量足够时PLGA纳米粒内的药物可缓慢释放2 d以上,以维持治疗效果和减少并发症。Larrea等<sup>[89]</sup>采用简单而稳健的微流体方法制备出对pH值敏感的特洛伊微粒,其外壳由甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物组成,该微粒通过胃时并不会降解,而是溶解在肠液中。Jung等<sup>[90]</sup>基于液滴微流体合成具有超分子交联的刺激响应微凝胶,在低pH值下微凝胶会膨胀和收缩,而在高pH值下微凝胶会膨胀和崩解。

超声和光具有远程操控能力,是有潜力的触发微粒释放药物的刺激方式。Duarte等<sup>[91]</sup>制备了海藻酸核-全氟碳-油-壳微胶囊,将其注入到模拟组织基质的聚丙烯酰胺凝胶中仍能保持完整,在超声作用15 min后,颗粒会被破坏而释放出里面的药物。近红外光(NIR)可以深入到人体组织中,几乎不会被血红蛋白和水吸收(见图17(e))。Kim等<sup>[92]</sup>制备了含有PNiPAM纳米凝胶的乙基纤维素壳体的微胶囊,金纳米材料经过NIR激光辐照后,吸收能量而产生局域热,局部温度的升高导致PNiPAM纳米凝胶的收缩和宏观间隙的形成,从而导致包覆药物的释放增强(见图17(f))。Huang等<sup>[93]</sup>使用液滴微流控技术制备超声响应水凝胶,水凝胶壳由热敏聚N-异丙基丙烯酰胺组成,水胶囊可以在声波引起的封装气体振荡产生的轻度热疗下收缩,将封装在水凝胶壳或包裹在芯中的化疗药物可控释放出来。Field等<sup>[94]</sup>基于微流控水性两相系统制备出微胶囊,作为该胶囊外相的聚乙二醇二丙烯酸酯可有效防止载药的过早释放,作为内相的高分子量葡聚糖会响应聚焦超声而分解。多响应特性的微粒被用于突放释放(见图17(g))<sup>[95]</sup>。Ge等<sup>[96]</sup>在O/W/O双乳液中通过引力和磁力的联合作用制备了具有磁偏心核壳结构的微胶囊,该胶囊由具有偏心核的PNiPAM壳

层和分散在壳层中的磁性纳米粒子组成,当温度升高到PNiPAM的LCST以上时,壳层在较薄的一侧

断裂而弹出内核,通过施加外磁场药物可以在特定的定向位置释放。



(a)—制备单分散热敏化多孔硅固体脂质微复合材料(THCPsi-SLMCs)<sup>[78]</sup>; (b)—制备的蛋白质微胶囊和网状结构<sup>[79]</sup>; (c)——将环境温度从20℃提高到50℃,热触发纳米粒子从微胶囊中喷射<sup>[84]</sup>; (d)——核心壳型壳聚糖微胶囊的药物顺序释放方案示意图<sup>[88]</sup>; (e)——微流控生产的海藻酸微球超声曝光后释放<sup>[91]</sup>; (f)——微胶囊的结构和在近红外激光辐照下的载荷释放<sup>[92]</sup>; (g)——多级响应聚电解质微胶囊的结构和释放图<sup>[95]</sup>。

(a)—preparation of monodisperse THCPsi-SLMCs; (b)—prepared protein microcapsules and network structures; (c)—heat-triggered ejection of nanoparticles from microcapsules by increasing the ambient temperature from 20℃ to 50℃; (d)—schematic diagram of the sequential drug release scheme of core-shell chitosan microcapsules; (e)—microfluidic production of alginate-chitosan microspheres released after ultrasonic exposure; (f)—structure of microcapsules and load release under NIR laser irradiation; (g)—structure and release diagram of multi-level response polyelectrolyte microcapsules.

图 17 液滴微流控技术在药物控释中的应用

Figure 17 Application of droplet microfluidics in controlled drug release

综上所述,利用微液滴的结构多样性、通量高等特性,液滴微流控技术为药物研发提供了有效的工具,促进了新药物的筛选测试和药物微载体的开发,如筛选测试利用率高、速度快、准确度高,不同的微

液滴结构(如微球、Janus、核壳、多孔、不规则等)可以使药物治疗方法多样化和高效化,并且主要应用在药物筛选、药物包封和药物突释等方面。表3为液滴微流控技术在各领域中的应用。

表3 液滴微流控技术在药物研发上的应用  
Table 4 Application of droplet microfluidic technology in drug research and development

| 领域   | 应用      | 实例                                                            | 参考文献 |
|------|---------|---------------------------------------------------------------|------|
| 药物筛选 | 药物成分筛选  | 24 h内实现了多达30万个克隆的单细胞杂交瘤筛选,用于治疗高血压和充血性心力衰竭                     | [54] |
|      | 药物剂量筛选  | 筛选出704个浓度范围在3个数量级以上的药物,用于抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1B (PTP1),其参与治疗癌症、2型糖尿病和肥胖 | [57] |
| 药物包封 | 单组分药物包封 | 制备壳聚糖微球用于封装亲水性氨苄青霉素 <sup>[61]</sup> 或牛血清白蛋白药物                 | [62] |
|      | 多组分药物包封 | 制备两亲性水凝胶封装亲水性丙烯酸和疏水性丙烯酸正丁酯,多药物成分的混合包封                         | [63] |
| 药物控释 | 微粒结构    | 制备实体、多孔、核壳三种不同的结构壳聚糖球,多孔结构释放快,核壳结构释放缓慢                        | [78] |
|      | 网格尺寸    | 封于蛋白质微胶囊内的重均分子量为376 da的荧光素钠盐比6 800 da的大FITC-牛血清白蛋白包释放量        | [79] |
|      | 温度控制    | 以脂肪酸甘油酯为壳体的微胶囊当加热到37℃以上时,固体外壳在30 s内变成液体,封装的活性物质快速释放出来         | [84] |
|      | 酸碱度控制   | 制备壳聚糖酸碱度响应微胶囊,在酸性环境下,微胶囊在60 s内迅速释放游离药物和PLGA纳米粒                | [88] |
|      | 超声和光控制  | 海藻酸核-全氟碳-油-壳微胶囊在超声作用15分钟后,颗粒会被破坏                              | [91] |
|      | 多级响应    | 具有磁偏心核壳结构的微胶囊,当温度升高,壳层在较薄的一侧断裂,弹出内核,通过施加外磁场,药物可以在特定的定向位置释放    | [97] |

4 总结与展望

本文总结了液滴微流控技术在药物领域中的研究进展,包括从典型的液滴生成流道、液滴转化为各种结构的微颗粒的方法,以及这些性质可控、功能集成的微液滴在药物研发方面取得的成果。

液滴微流控技术在药物研发方面有诸多优势,然而技术的局限性和设备要求仍然存在一些挑战,需要进一步发展和完善。

(1)通过对流道设计和精确控制,可以制备多样结构的微液滴,主要有微球、Janus、核壳结构、多孔结构和不规则结构等,这些微粒滴可以应用在多领域中。但是,复杂的液滴结构需要进行精密设计和工程构建。例如,建立微流控芯片等较为复杂的系统,不仅要求研究学者具备一定的技术水平和专业知识,而且对实验室的装备要求比较高。

(2)液滴微流控技术可以在高通量下对药物进行筛选,从而快速地判断药物的效能和毒性。与传统的实验室技术相比,液滴微流控技术使用的试剂和药物量大大降低,可以明显减少研究成本,而且研发周期相比传统方法大大缩短,有助于更快地推进药物研发进程。但是,长时间高通量测试对液滴微流控平台的稳定性和可靠性存在一定的挑战,需要进一步的技术改进和优化。

(3)液滴微流控技术可以在单个微流控芯片上同时处理多个样品和参数,这对于药物研发中的多样品筛选和数据采集非常有价值。但是,由于微流控系统的复杂性和设计的高精度要求,对样品类型

和性质均有一定限制,颗粒的存在或样品凝聚会导致微流道的堵塞。

(4)由于微滴尺寸较小,液滴微流控技术需要较少的反应体积,这有助于降低药物研发过程中的副反应和废物产生。但是,液滴的产量不足导致不能大批量的制备,局限了液滴微流控技术的工业化应用。

综上所述,现阶段液滴微流控技术还需要大量的研究和实践,才能在实际应用中取得重大成果。随着液滴微流控领域的基础科学化和技术不断改进,液滴微流控技术会发展成为一种广泛可靠、真正的工业技术,从而实现各种复杂微载体的大规模生产。

参考文献:

[1] WHITESIDES G M. The origins and the future of microfluidics[J]. Nature, 2006, 442(7101):368-373.  
[2] 于瑾,徐司雨,姜茜雨,等.微流控技术在含能材料制备中的应用及其发展趋势[J].火炸药学报,2022,45(4): 439-451.  
[3] XIA H M, WU J W, ZHENG J J, et al. Nonlinear microfluidics: Device physics, functions, and applications[J]. Lab on a Chip, 2021, 21(7): 1241-1268.  
[4] FANI M, POURAFSHARY P, MOSTAGHIMI P, et al. Application of microfluidics in chemical enhanced oil recovery: A review[J]. Fuel, 2022, 315: 123225.  
[5] MI F, HU C, WANG Y, et al. Recent advancements in microfluidic chip biosensor detection of foodborne

- pathogenic bacteria: A review [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2022, 414(9): 2883-2902.
- [6] BHAT M P, THENDRAL V, UTHAPPA U T, et al. Recent advances in microfluidic platform for physical and immunological detection and capture of circulating tumor cells[J]. *Biosensors*, 2022, 12(4): 220.
- [7] LEE T Y, CHOI T M, SHIM T S, et al. Microfluidic production of multiple emulsions and functional microcapsules[J]. *Lab Chip*, 2016, 16(18): 3415-3440.
- [8] ILLATH K, KAR S, GUPTA P, et al. Microfluidic nanomaterials: From synthesis to biomedical applications[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121247.
- [9] WOJNICKI M, HESSEL V. Quantum materials made in microfluidics-critical review and perspective [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 438: 135616.
- [10] XIE X, WANG Y, SIU S Y, et al. Microfluidic synthesis as a new route to produce novel functional materials[J]. *Biomechanics*, 2022, 16(4): 41301.
- [11] MA Z, LI B, PENG J, et al. Recent development of drug delivery systems through microfluidics: From synthesis to evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 434.
- [12] SHI X, MA B, CHEN H, et al. An asymmetric microfluidic/chitosan device for sustained drug release in guided bone regeneration applications [J]. *Biosensors*, 2022, 12(10): 847.
- [13] FANG Y, QIAO N, DENG H, et al. PEDOT: PSS-based microfluidic-spun microfibers for tunable release of acetaminophen via electrical stimulation [J]. *Advanced Materials Technologies*, 2022, 7(10): 2200103.
- [14] CHEN S, SUN Y, FAN F, et al. Present status of microfluidic PCR chip in nucleic acid detection and future perspective [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, 157: 116737.
- [15] GAO D, MA Z, JIANG Y. Recent advances in microfluidic devices for foodborne pathogens detection [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, 157: 116788.
- [16] SART S, RONTEIX G, JAIN S, et al. Cell culture in microfluidic droplets[J]. *Chemical Reviews*, 2022, 122(7): 7061-7096.
- [17] 满佳, 华泽升, 夏荷, 等. 微流控技术在机械工程-生命科学交叉领域的应用[J]. *中国机械工程*, 2022, 33(15): 1857-1868.
- [18] THORSEN T, ROBERTS R W, ARNOLD F H, et al. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device [J]. *Physical Review Letters*, 2001, 86(18): 4163.
- [19] ZHU P, WANG L. Passive and active droplet generation with microfluidics: a review [J]. *Lab on a Chip*, 2017, 17(1): 34-75.
- [20] 易林, 常成, 岳术俊, 等. 激光选区熔化镁合金研究进展[J]. *材料研究与应用*, 2022, 16(3): 337-352.
- [21] 褚清坤, 闫星辰, 岳术俊. 激光选区熔化成形 Ti-12Mo-6Zr-2Fe (TMZF) 合金微观组织及力学性能的研究[J]. *材料研究与应用*, 2021, 15(4): 350-357.
- [22] WU Z, CHEN X, WU Z, et al. Experimental study of fabricating a four-layers Cantor fractal microfluidic chip by CO<sub>2</sub> laser system [J]. *Microsystem Technologies*, 2019, 25(4): 1251-1256.
- [23] 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.
- [24] ZENG S, LI B, QIN J, et al. Microvalve-actuated precise control of individual droplets in microfluidic devices[J]. *Lab on a Chip*, 2009, 9(10): 1340-1343.
- [25] ANNA S L, BONToux N, STONE H A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels[J]. *Applied Physics Letters*, 2003, 82(3): 364-366.
- [26] HASHIMOTO M, SHEVKOPLYAS S S, ZASONSKA B, et al. Formation of bubbles and droplets in parallel, coupled flow-focusing geometries [J]. *Small*, 2008, 4(10): 1795-1805.
- [27] ABATE A R, HUNG T, MARY P, et al. High-throughput injection with microfluidics using picoinjectors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(45): 19163-19166.
- [28] CRAMER C, FISCHER P, WINDHAB E J. Drop formation in a co-flowing ambient fluid [J]. *Chemical Engineering Science*, 2004, 59(15): 3045-3058.
- [29] ENGL W, BACKOV R, PANIZZA P. Controlled production of emulsions and particles by milli-and microfluidic techniques[J]. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2008, 13(4): 206-216.
- [30] CHEN H, ZHAO Y, LI J, et al. Reactions in double emulsions by flow-controlled coalescence of encapsulated drops[J]. *Lab on a Chip*, 2011, 11(14): 2312-2315.
- [31] 罗泽霞. 基于微流控技术的药物缓释研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2017.
- [32] KUMACHEV A, GREENER J, TUMARKIN E, et al. High-throughput generation of hydrogel microbeads with varying elasticity for cell encapsulation [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(6): 1477-1483.
- [33] ZHANG L, TANG H, XIAHOU Z, et al. Solid multifunctional granular bioink for constructing chondroid basing on stem cell spheroids and chondrocytes[J]. *Biofabrication*, 2022, 14(3): 35003.
- [34] NIE Z, LI W, SEO M, et al. Janus and ternary particles generated by microfluidic synthesis: Design, synthesis, and self-assembly [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(29): 9408-9412.
- [35] YUET K P, HWANG D K, HAGHGOOIE R, et al.

- Multifunctional superparamagnetic Janus particles [J]. *Langmuir*, 2010, 26(6): 4281-4287.
- [36] MIN N G, KU M, YANG J, et al. Microfluidic production of uniform microcarriers with multicompartments through phase separation in emulsion drops [J]. *Chemistry of Materials*, 2016, 28(5): 1430-1438.
- [37] SHAH R K, KIM J, DA W. Janus Supraparticles by induced phase separation of nanoparticles in droplets [J]. *Advanced Materials*, 2009, 21(19): 1949-1953.
- [38] 王泓岚, 黄庆, 潘大伟, 等. 渗透诱导结构演化的微流控双重乳液为模板合成聚合物微颗粒的研究 [J]. *现代化工*, 2023, 43(4): 93-100.
- [39] 傅宥铤, 张伟, 陈强, 等. 基于液滴微流控技术的复合乳粒形貌调控 [J]. *高校化学工程学报*, 2022, 36(3): 419-425.
- [40] KIM S H, KIM J W, CHO J C, et al. Double-emulsion drops with ultra-thin shells for capsule templates [J]. *Lab Chip*, 2011, 11(18): 3162-3166.
- [41] AMATO D V, LEE H, WERNER J G, et al. Functional microcapsules via thiol-ene photopolymerization in droplet-based microfluidics [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(4): 3288-3293.
- [42] ZHAO Y, SHUM H C, CHEN H, et al. Microfluidic generation of multifunctional quantum dot barcode particles [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(23): 8790-8793.
- [43] ZHAO Y, XIE Z, GU H, et al. Multifunctional photonic crystal barcodes from microfluidics [J]. *NPG Asia Materials*, 2012, 4(9): e25-e25.
- [44] SEIFFERT S, ROMANOWSKY M B, WEITZ D A. Janus microgels produced from functional precursor polymers [J]. *Langmuir*, 2010, 26(18): 14842-14847.
- [45] CHOI C H, LEE H, ABBASPOURRAD A, et al. Triple emulsion drops with an ultrathin water layer: High encapsulation efficiency and enhanced cargo retention in microcapsules [J]. *Adv Mater*, 2016, 28(17): 3340-3344.
- [46] LEE H, CHOI C H, ABBASPOURRAD A, et al. Fluorocarbon oil reinforced triple emulsion drops [J]. *Adv Mater*, 2016, 28(38): 8425-8430.
- [47] HUANG S, LIN B, QIN J. Microfluidic synthesis of tunable poly-(N-isopropylacrylamide) microparticles via PEG adjustment [J]. *Electrophoresis*, 2011, 32(23): 3364-3370.
- [48] MOU C L, JU X J, ZHANG L, et al. Monodisperse and fast-responsive poly-(N-isopropylacrylamide) microgels with open-celled porous structure [J]. *Langmuir*, 2014, 30(5): 1455-1464.
- [49] CHU L Y, KIM J W, SHAH R K, et al. Monodisperse thermoresponsive microgels with tunable volume-phase transition kinetics [J]. *Advanced Functional Materials*, 2007, 17(17): 3499-3504.
- [50] WATANABE T, LOPEZ G C, DOUGLAS J F, et al. Microfluidic approach to the formation of internally porous polymer particles by solvent extraction [J]. *Langmuir*, 2014, 30(9): 2470-2479.
- [51] LIN Y S, YANG C H, HSU Y Y, et al. Microfluidic synthesis of tail-shaped alginate microparticles using slow sedimentation [J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(3): 425-431.
- [52] XU S, NIE Z, SEO M, et al. Generation of monodisperse particles by using microfluidics: Control over size, shape, and composition [J]. *Angewandte Chemie*, 2005, 117(5): 734-738.
- [53] KIM S H, ABBASPOURRAD A, WEITZ D A. Amphiphilic crescent-moon-shaped microparticles formed by selective adsorption of colloids [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(14): 5516-5524.
- [54] FAUSTINI M, KIM J, JEONG G Y, et al. Microfluidic approach toward continuous and ultrafast synthesis of metal-organic framework crystals and hetero structures in confined microdroplets [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(39): 14619-14626.
- [55] DEBS B E, UTHARALA R, BALLYASNIKOVA I V, et al. Functional single-cell hybridoma screening using droplet-based microfluidics [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(29): 11570-11575.
- [56] POSTEK W, GARSTECKI P. Droplet microfluidics for high-throughput analysis of antibiotic susceptibility in bacterial cells and populations [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2022, 55(5): 605-615.
- [57] MILLER O J, HARRAK A E, MANGEAT T, et al. High-resolution dose-response screening using droplet-based microfluidics [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(2): 378-383.
- [58] SEETO W J, TIAN Y, PRADHAN S, et al. Droplet microfluidics-based fabrication of monodisperse poly(ethylene glycol)-fibrinogen breast cancer microspheres for automated drug screening applications [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2022, 8(9): 3831-3841.
- [59] 许瑞呈, 叶思远, 尤蓉蓉, 等. 微流控制备纳米药物载体的研究进展 [J]. *传感器与微系统*, 2021, 40(10): 1-4.
- [60] JIA F, GAO Y, WANG H. Recent advances in drug delivery system fabricated by microfluidics for disease therapy [J]. *Bioengineering*, 2022, 9(11): 625.
- [61] YANG C H, HUANG K S, CHANG J Y. Manufacturing monodisperse chitosan microparticles containing ampicillin using a microchannel chip [J]. *Biomed Microdevices*, 2007, 9(2): 253-259.
- [62] XU J H, ZHAO H, LAN W J, et al. A novel microfluidic approach for monodispersed chitosan microspheres with controllable structures [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2012, 1(1): 106-111.
- [63] LU B, TARN M D, PAMME N, et al. Microfluidically fabricated pH-responsive anionic amphiphilic microgels for drug release [J]. *Journal of*

- Materials Chemistry B, 2016, 4(18): 3086-3093.
- [64] LEE T Y, KU M, KIM B, et al. Microfluidic production of biodegradable microcapsules for sustained release of hydrophilic actives [J]. *Small*, 2017, 13(29): 1700646.
- [65] CHEN X, LIANG D, SUN W, et al. Suspended bubble microcapsule delivery systems from droplet microfluidic technology for the local treatment of gastric cancer [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 458: 141428.
- [66] LI Y, YAN D, FU F, et al. Composite core-shell microparticles from microfluidics for synergistic drug delivery [J]. *Science China Materials*, 2017, 60(6): 543-553.
- [67] HE F, WANG W, HE X H, et al. Controllable multicompartmental capsules with distinct cores and shells for synergistic release [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(13): 8743-8754.
- [68] HU M, REICHHOLF N, XIA Y, et al. Multi-compartment supracapsules made from nano-containers towards programmable release [J]. *Materials Horizons*, 2022, 9(6): 1641-1648.
- [69] CHEN Z, SONG S, MA J, et al. Fabrication of magnetic core/shell hydrogels via microfluidics for controlled drug delivery [J]. *Chemical Engineering Science*, 2022, 248: 117216.
- [70] GIMONDI S, GUIMARÃES C F, VIEIRA S F, et al. Microfluidic mixing system for precise PLGA-PEG nanoparticles size control [J]. *Nanomedicine Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2022, 40: 102482.
- [71] DEHGHAN-BANIANI D, MEHRJOU B, WANG D, et al. A dual functional chondro-inductive chitosan thermogel with high shear modulus and sustained drug release for cartilage tissue engineering [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 205: 638-650.
- [72] CHEN Z, SONG S, MA J, et al. Fabrication of magnetic core/shell hydrogels via microfluidics for controlled drug delivery [J]. *Chemical Engineering Science*, 2022, 248: 117216.
- [73] PRADHAN P, GIRI J, RIEKEN F, et al. Targeted temperature sensitive magnetic liposomes for thermo-chemotherapy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 142(1): 108-121.
- [74] SAN MIGUEL A, SCRIMGEOUR J, CURTIS J E, et al. Smart colloidosomes with a dissolution trigger [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(14): 3163-3166.
- [75] KOOIMAN K, BÖHMER M R, EMMER M, et al. Oil-filled polymer microcapsules for ultrasound-mediated delivery of lipophilic drugs [J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 133(2): 109-118.
- [76] OCHS M, CARREGAL-ROMERO S, REJMAN J, et al. Light-addressable capsules as caged compound matrix for controlled triggering of cytosolic reactions [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(2): 695-699.
- [77] LIU L, WANG W, JU X J, et al. Smart thermo-triggered squirting capsules for nanoparticle delivery [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(16): 3759-3763.
- [78] LIU D, HERRANZ-BLANCO B, MÄKILÄE, et al. Microfluidic templated mesoporous silicon-solid lipid microcomposites for sustained drug delivery [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(22): 12127-12134.
- [79] ZHOU J, HYUN D C, LIU H, et al. Protein capsules with cross-linked, semipermeable, and enzyme-degradable surface barriers for controlled release [J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2014, 35(16): 1436-1442.
- [80] HUANG J, LI W, LI Y, 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.
- [81] LIU D, ZHANG H, HERRANZ-BLANCO B, et al. Microfluidic assembly of monodisperse multistage ph-responsive polymer/porous silicon composites for precisely controlled multi-drug delivery [J]. *Small*, 2014, 10(10): 2029-2038.
- [82] MAHER S, SANTOS A, KUMERIA T, et al. Multifunctional microspherical magnetic and ph-responsive carriers for combination anticancer therapy engineered by droplet-based microfluidics [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(22): 4097-4109.
- [83] LIU D, CHEN J, JIANG T, et al. Biodegradable spheres protect traumatically injured spinal cord by alleviating the glutamate - induced excitotoxicity [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(14): 1706032.
- [84] LIU L, WANG W, JU X J, et al. Smart thermo-triggered squirting capsules for nanoparticle delivery [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(16): 3759-3763.
- [85] CHEN Z, SONG S, MA J, et al. Fabrication of magnetic core/shell hydrogels via microfluidics for controlled drug delivery [J]. *Chemical Engineering Science*, 2022, 248: 117216.
- [86] QIN J, WANG Z, CHEN Y, et al. Thermocapillary flow-induced core release from double-emulsion droplets in microchannels [J]. *Droplet*, 2023, 2(3): e54.
- [87] 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.
- [88] YANG X L, JU X J, MU X T, et al. Core-shell chitosan microcapsules for programmed sequential drug release [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*,

- 2016, 8(16): 10524-10534.
- [89] LARREA A, ARRUEBO M, SERRA C A, et al. Trojan pH-sensitive polymer particles produced in a continuous-flow capillary microfluidic device using water-in-oil-in-water double-emulsion droplets [J]. *Micromachines*, 2022, 13(6): 878.
- [90] JUNG S H, BULUT S, GUERZONI L P B B, et al. Fabrication of pH-degradable supramacromolecular microgels with tunable size and shape via droplet-based microfluidics [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2022, 617: 409-421.
- [91] DUARTE A R C, UNAL B, MANO J F, et al. Microfluidic production of perfluorocarbon-alginate core-shell microparticles for ultrasound therapeutic applications [J]. *Langmuir*, 2014, 30 (41) : 12391-12399.
- [92] KIM M, YEO S J, HIGHLEY C B, et al. One-step generation of multifunctional polyelectrolyte microcapsules via nanoscale interfacial complexation in emulsion (NICE) [J]. *Acs Nano*, 2015, 9(8) : 8269-8278.
- [93] HUANG D, ZHANG X, ZHAO C, et al. Ultrasound-responsive microfluidic microbubbles for combination tumor treatment [J]. *Advanced Therapeutics*, 2021, 4 (7) : 2100050.
- [94] FIELD R D, JAKUS M A, CHEN X, et al. Ultrasound-responsive aqueous two-phase microcapsules for on-demand drug release [J]. *Angewandte Chemie*, 2022, 134(20): e202116515.
- [95] JEONG W C, KIM S H, YANG S M. Photothermal control of membrane permeability of microcapsules for on-demand release [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(2): 826-832.
- [96] GE X H, HUANG J P, XU J H, et al. Controlled stimulation-burst targeted release by smart decentered core-shell microcapsules in gravity and magnetic field [J]. *Lab on a Chip*, 2014, 14(23): 4451-4454.

## Drug Development Based on Droplet Microfluidics and Its Research Progress

LUO Yonghao<sup>1,2</sup>, ZHU Xiaowu<sup>2,3</sup>, LIU Wenwen<sup>3</sup>, ZHANG Weiye<sup>2,4</sup>, CHEN Xingchi<sup>2</sup>, DONG Dongdong<sup>2</sup>

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering/Key Laboratory for Green Processing of Chemical Engineering of Xinjiang Bingtuan, Shihezi University, Shihezi 832003, China; 2. National Engineering Laboratory of Modern Materials Surface Engineering Technology/Guangdong Provincial Key Laboratory of Modern Surface Engineering Technology/Institute of New Materials, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou 510651, China; 3. College of Mechanical and Electrical Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China; 4. College of Materials Science and Engineering, Shenyang University of Technology, Shenyang 110870, China)

**Abstract:** Monodisperse drug-loaded sustained-release microspheres, as an innovative drug release system, have become a focal point in the research of sustained-release pharmaceutical formulations. However, the traditional preparation methods often result in microspheres with uneven sizes, broad particle size distributions, low drug loading capacities, and unclear sustained-release effects, significantly limiting their applications. Droplet microfluidics is an advanced fabrication technique that utilizes microchannel structures on chips to precisely control fluids at the microscale, enabling high-throughput production of microdroplets with tunable sizes and structures. Serving as carriers for microdroplet technology, microfluidic chips can be made from various materials and through different fabrication processes to accommodate diverse solvents, thus broadening their applications. Microdroplets produced via microfluidic technology are characterized by their small volume, uniform size, enclosed environment, and internal stability, and can form microspheres with specific structures and functions. This has great potential in fields such as nanomaterials, pharmaceutical engineering, and life sciences. Compared to traditional microsphere preparation methods, droplet microfluidics not only facilitates the creation of microspheres in various shapes but also provides excellent templates that enhance and diversify the applications of microspheres. This paper reviews the scientific principles and application examples of microdroplet generation, including the mechanisms of microdroplet formation and channel design (such as T-junction, flow focusing, and coaxial flow methods). It also categorizes microspheres with different structural morphologies and specific functions (solid microspheres, Janus particles, core-shell structures, porous structures, and irregular structures) and highlights their applications in drug development. The current status and progress of microdroplet technology research are outlined, and constructive suggestions and future research directions are proposed.

**Keywords:** microfluidics; droplet actuation; microfluidic structures; microdroplets; multiple emulsions; microsphere preparation; drug microspheres; drug delivery

(学术编辑:褚欣)