制药中微流控技术的应用及技术关注

汪　泓[1]，王佳静[1]，胡小娟[2]，林快乐[3]，陈一飞[1*]

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 华东师范大学药学院，上海 200241；3. 上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：微流控技术可在关键尺寸为微米级到亚毫米级的微设备中，实现连续流化学反应与分离。近年来，微流控技术已从概念萌芽快速发展到产业化应用。微反应器作为实现微流控技术的核心载体和关键设备，具有传质传热性能优越、安全性高、控制性能精确、易于放大等优势。因此，微流控技术在制药领域的应用发展迅速，代表场景包括药物合成与纳米制剂的制备。文章简要介绍了微流控技术的结构，重点探讨了其在制药领域中应用情况及生产管理中的技术关注。

关键词：微流控技术；微流反应器；制药；技术关注

中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)08-0886-07

引用：汪泓, 王佳静, 胡小娟, 等. 制药中微流控技术的应用及技术关注[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 886-892.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.002

Application of Microfluidic Technology in Pharmaceutical Manufacturing and Technology Concerns

WANG Hong[1], WANG Jiajing[1], HU Xiaojuan[2], LIN Kuaile[3], CHEN Yifei[1*]

(*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210; 2. School of Pharmacy, East China Normal University, Shanghai 200241; 3. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Microfluidic technology involves continuous-flow chemical reactions and separations in micro-devices with critical dimensions ranging from micrometers to sub-millimeter scales. In recent years, microfluidic technology has evolved rapidly from initial concept to industrial-scale applications. The microfluidic reactor, serving as the core platform and a key device for microfluidic technology, offers advantages including excellent mass- and heat-transfer performance, high safety, precise controllability, and ease of scale-up. These advantages have driven rapid development of microfluidic technology applications in the pharmaceutical field, with representative scenarios including drug synthesis and the preparation of nanoformulations. This review briefly introduces the structure of microfluidic technology, with a focus on its pharmaceutical applications and technical considerations for production-scale implementations.

Key Words: microfluidic technology; microfluidic reactor; pharmaceutical manufacturing; technology concern

微流控技术可在关键尺寸为微米级到亚毫米级的微设备中实现连续流动化学反应与分离。微反应器经精密加工和微加工技术制得，是微流控技术的反应场所及核心。与传统的间歇反应釜（比表面积为 100 ～ 1 000 m^2/m^3）相比，微流反应器比表面积大，可达 10 000 ～ 50 000 m^2/m^3，因此传热性能优越[1]。微流控技术具有优异的传热和混合效率，能抑制副产物形成、加速慢速反应速率，并可对强放热反应实现精准的温度控制。该技术所用的反应物料体积小，减少了放热、有毒或爆炸性反应物的使用，有利于保障操作人员安全。通过放大微反应器的尺寸或将多个微反应器并联运行，可实现微流控工艺的规模放大。此外，微反应器还能无缝集成过程分析技术（process analytical technology，PAT），并与计

收稿日期：2026-03-10

作者简介：汪　泓，主管药师，博士，从事生物技术药物质量研究及药品监督管理科学研究。

通信作者：陈一飞，正高级工程师，博士，从事药品监管科学研究。

算机自优化、动力学分析、动态试验等智能控制技术结合，推动工艺的自动化、智能化发展。

通过使用具有微米级甚至纳米级尺寸通道的微流控芯片（microfluidic chip），微流控技术可对皮升级至纳升级体积的反应进行精确控制。微流控技术在混合、液滴生成或纳米沉淀等过程的控制上优于传统技术，为纳米颗粒制造提供了新途径，并在推动微／纳米药物递送系统的发展方面具有重要潜力[2]。

2022 年，我国发布《“十四五”生物经济发展规划》，提出要发展微流控芯片等先进手段，推动生物药产业发展；《“十四五”智能制造发展规划》中的“智能制造装备创新发展行动”指出，应建造满足 GMP 要求的无菌原料药智能成套装备。本文简要介绍了以微反应器结构为核心的微流控技术，及其在制药行业的应用，主要从药物化学合成与脂质纳米制剂生产设备管理的角度，阐述其技术关注。

1 微流控技术及其在制药中的应用

1.1 微反应器

微反应器的设计、制造与应用水平直接决定了微流控技术应用的性能和潜力。常见微混合器的材质包括硅胶、金属、玻璃、陶瓷、聚合材料等。微反应器由泵机、微反应区（混合接触、微混合器、反应固化）、后处理等部分组成。其中，微混合器是微反应器中的关键部分，其结构设计和组合影响流体的物理特性，从而影响混合的灵敏度和效率，对化学反应的传质效率和纳米颗粒的形成具有重要意义。根据强化传质的能量来源，可将微混合器分成主动式和被动式。后者通过优化微通道设计来实现传质强化，应用范围更广泛。常见的被动式微混合器类型可进一步分为增强混合结构型和基于障碍物结构型（表 1）[3-6]。

1.2 微流控技术在小规模制药中的应用

微流控技术已被广泛应用于多种化学反应（如氧化反应、选择性锂化、加氢反应、硝基还原反应等）。在药物合成中，微反应器多采用 T 型、Y 型微流通道来强化混合，还可将反应通道设计成螺旋线圈状，以延长流体路径、增加反应停留时间，从而提高混合和传热效率。目前，微流控技术已被用于合成布洛芬、华法林、阿托品、奥司他韦、瑞德西韦等[7-13]。

布洛芬的传统合成方法多采用间歇式反应。反应过程中使用的氟化氢腐蚀性强，对反应设备要求较高；且最后一步羰化反应需要使用贵金属催化剂钯，难以回收利用，生产成本高[8]。Snead 等[9]采用连续微流反应，从简单的起始原料和价廉的试剂（如 ICl、$AlCl_3$ 等）出发，成功制备了布洛芬原料药。该工艺包括 3 步成键反应、1 次后处理和 1 次在线萃取，合成仅需 3 min，且每步反应的收率均大于 90%。

瑞德西韦是一种腺苷核苷酸类似物，对埃博拉病毒、新型冠状病毒都展现出了强大的抗病毒活性。文献[12]报道其合成共需 6 步，关键步骤是通过立体选择性氰化反应在核糖核苷 1' 位引入氰基。这一步通常要在低温（－ 78 ℃）条件下进行，并可能释放大量氰化氢。为了满足临床前和临床研究对公斤级瑞德西韦的需求，有研究[13]采用连续微流技术，于－ 30 ℃条件下实现了对核糖核苷的氰化，不仅规避了大量危险试剂所带来的风险，还可以精准地控制反应参数。

通过管路设计和流速控制，微流控技术已能实现溶剂的快速、可控混合，从而减少不同批次间产物的质量差异。目前，微流控技术已被用于复杂纳米制剂（脂质体、纳米胶束、LNP、纳米乳、微球、纳米晶等）的生产。

表 1 被动式微混合器的类型

Tab.1 Types of Passive Micromixer

类型	混合器	应用
增强混合结构	Y 型和 T 型通道、流体动力聚焦（hydrodynamic flow focusing，HFF）型混合通道、分离重组结构（split-and-recombine，SAR）等	药物化学合成、脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）制备
基于障碍物结构	锯齿状交错微混合器（staggered herringbone micromixer，SHM）、侵入性脂质纳米颗粒生产装置（invasive lipid nanoparticle production，iLiNP）	微／纳米颗粒制备

LNP 由可电离脂质、PEG 修饰脂质、中性脂质和胆固醇组成，外壳为单分子层结构。不同类型脂质及脂质与胆固醇的比例对最终制剂的颗粒粒径、PDI、包封率、载药量等有重要影响。目前，LNP 多采用 SHM、iLiNP 等制备，可用于包封 siRNA、mRNA[14-15]。辉瑞 /BioNTech 的 BNT162b2 和 Moderna 的 mRNA-1273 疫苗均采用微流控技术生产，以减少工艺步骤、保障批次一致性，从而显著提高了疫苗的稳定性和递送效率，所制备的 LNP 包封率超过 90%。

研究[16]构建了可规模化生产的多酚 - 氨基酸缩合物库（用于纳米颗粒载体优化），并基于该缩合物库采用连续微流控设备合成了包载紫杉醇的纳米颗粒，所得产物的包封率为 86%，且 PDI<0.2。该工艺生产速率为 5 mL/min（即每天 36 g），为高通量、连续流动生产高载药量纳米药物提供了系统性的解决方案。

微流控技术在肽合成中的应用已取得显著进展，已被用于 *α*- 肽，*N*- 甲基化肽、*β*- 肽和环状肽等的合成[17]。Mata 等[18]在微流反应器中采用酰胺基叠氮化物生成肽键，在 0 ℃反应 16 min 即可高效形成肽键，副反应（如异构化和重排）非常少，且产率良好（70%～ 80%）。该工艺可直接采用带有未保护侧链的氨基酸，有效简化合成步骤、缩短合成流程。

Bourguignon 等[19]开发了适于哺乳动物细胞培养的大型面积微流控（large-area microfluidic）生物反应器。该反应器具有 32 个腔室，面积可达 184 cm^2；连接注射泵系统后可用于培养基灌注，培养 CHO-ahIFN-α2b 贴壁细胞系，以表达人抗干扰素 α2b 重组 scFv-Fc 单克隆抗体。

微流控芯片还可以用于 CAR-T 细胞的生产。有研究[20]通过特定芯片的结构设计，持续向细胞生长室输入新鲜培养基，可实现高密度 CAR-T 细胞培养（如在 2 mL 体积内，可培养淋巴瘤患者源细胞超过 6 000 万个，健康人源细胞超过 2 亿个），且所培养 CAR-T 细胞的功能表现与传统培养方式的类似。该应用为实现 CAR-T 细胞的高密度、高效率、高质量生产提供了有效途径。

1.3　微反应器应用于药品工业生产中的应用

尽管微反应器往往能得到比传统批式合成质量更优的产品，但其产能通常远低于批式工艺。为了满足生产放大的需求，可采用将多个微米级微反应器并联或放大通道这 2 种策略来提高生产能力。但前一种策略的总流速比（total flow ratio，TFR）较低。Shepherd 等[21]开发了一种由多个可同时运行的 SHM 构成的装置。其优势在于可将多个 SHM 单元集成到单一微流控芯片中，实现从小规模（mL/h）到工业规模（L/h）的直接放大，无需进行工艺优化。且并联的 SHM 还可减小通道堵塞产生的影响：单个单元堵塞时不会干扰整体性能。Kim 等[22]开发的三维 HFF 型混合通道能使用更高的流速（可达 2.2 ～ 11 mL/min，而传统 SHM 的流速低于 1 mL/min）生产 LNP，从而提高产量和可重复性。

然而，并行反应器的流量偏差可能会导致混合效率产生差异，从而影响产品的最终质量。因此，需要设计复杂的分流系统来确保各通道流速均衡。此外，在生产过程中，通道尺寸增大、流体路径变长、流速增加等都可能导致压力下降、混合效率降低，造成局部反应不完全，从而影响设备运行安全及产品质量。针对这些问题，需要重点关注压力、混合效率对产品关键质量属性（critical quality attributes，CQA）的影响。通过精确控制微反应器的通道设计、流速及投料量等，调节混合效率与压力的平衡。同时，为了避免通道堵塞，使用前应及时、彻底地清洁设备，并在使用过程中应用在线过滤器去除可能存在于流动液体中的碎屑。

为了控制生产过程，微反应器中通常集成了在线分析工具（如红外光谱和色谱感应器），以实时监测与控制化学反应进程。通过搭建在线检测反馈回路，能将反应体系稳定控制在最优工况，并快速响应原料或环境参数的波动。在线分析对于质量源于设计（quality by design，QbD）理念的实施至关重要，可在整个生产周期内持续保障产品质量稳定。充分挖掘和分析生产过程中产生的大量数据，对于在线检查反馈、工艺开发及优化等工作具有重要意义。近年来，机器学习和人工智能已被用于微流控技术

的数据分析。例如，采用人工神经网络、支持向量机、随机森林等机器学习模型对有限的微流控数据进行分析，可正向预测 LNP 的颗粒粒径、PDI、包封率等关键质量属性[23]。进一步与实验设计（design of experiment，DoE）相结合，可实现数据驱动的优化。此外，利用夏普利加性解释（Shapley additive explanations，SHAP）等 AI 工具可提升模型的可解释性[24]。

目前，在原料药化学合成、纳米制剂制备等方面微流控设备逐渐替代了部分传统工艺装置[25]。为了满足药品生产管理和质量控制的基本要求，应前瞻性地考虑设备和管理是否符合药品生产相关法规指南的要求。例如，《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》、ChP 2025 年版、NMPA 药品审评中心发布的相关指南中关于设备安装、确认、操作、清洁、维护的要求，以及 ICH、WHO 和 PIC/S 等国际通行标准的相关要求。如果涉及无菌药品、生物制品的生产，还应满足上述法规和指南中关于无菌药品和生物制品的特殊要求。

2 微流控设备生产管理中的技术关注

微流控设备完全不同于传统的反应釜，在遵循法律法规、指南要求的基础上，还需根据其结构及运行特点，进一步细化生产管理中的技术管控要点。本项将讨论微流设备应用于生产管理中的共性问题，分别介绍药物合成和 mRNA 脂质纳米制剂生产的特定情况。

2.1 设备的确认与验证

由于微流技术设备特殊，在选择时要充分考量设备性能与物料属性、产品工艺特点、上下游工序的衔接与匹配情况，并额外关注设备的安装、确认、验证、使用、维护。企业应关注设备从选型、设计、安装直到报废的全生命周期管理。在设备安装时，应建立工艺设备流程图，详细描述工艺中物料的进口与出口，以及主要物料的流向、采样点、分流点、缓冲设备，以及产品收集设备的位置[26]。在对设备确认和验证时，既要确认微流通道精密尺寸与密封是否满足要求，又要确认在模拟生产工艺条件下，进料流量、温度及压力的控制精度是否满足设计要求。在工艺验证确认方面，应重点关注微反应器工艺参数和过程参数的控制范围，针对所用微反应器的材质和结构特点（如材料的耐用性，是否容易存在残留，反应器的温度、压力变化等），结合产品自身的质量标准进行验证。此外，工艺验证阶段还需重点强化游离药物去除工艺的有效性验证。除菌工艺中应关注过程控制策略，有效避免吸附、阻塞，同时严格开展除菌效果验证与过滤器完整性测试。

由于连续包封的效率和稳定性与生产设备、测控设备和信息化、自动化设计密切相关，在设备确认中应主要关注设备性能确认的方案（仪器校准、取样计划、批记录、操作步骤和物料要求）和性能确认结果、不同单元之间的技术连接、数字化管理现状等。应当关注设备的电子化数据管理［如电子记录（生产、检验、维修）、审计追踪功能］能否满足工艺需求、设备集成互联、数据采集等有关要求。过程监测装置和过程分析设备的仪器精度、校准周期也须满足长期监测的要求。生产过程监测数据须具备良好的稳定性，以满足实时过程监控需求。当出现压力、流速、温度异常时，设备报警功能和反馈控制应及时启动，实现工艺风险管控[26]。在微反应器管理方面，应重点基于流速、压力等参数的监测数据进行趋势分析，以确认日常设备维护、保养、校准能保证微反应器持续符合工艺要求。

2.2 生产工艺控制与工艺验证

生产工艺参数控制是保障生产顺利进行的核心。以药物合成为例，关键的工艺参数包括停留时间、温度、流速、压力等。通过控制反应温度、起始原料流速和压力、保证停留时间，确保起始原料转化为目标产品，并减少杂质的生成。物料属性对工艺参数和产品质量具有重要影响，如进料溶液的黏度、浓度或多相性质可能会影响流动特性或转化。对于一些放热速度快、受热影响大的反应，可通过分散进料、调节各反应物料的体积比以及分段控温方式实现良好的关键工艺参数控制。通过对比取样点样品的在线或离线分析结果与中控质量指标的差异，可判定进料流量、反应温度的设定值是否符合生产规范要求。此外，还应对药物的关键质量属性（包

括纯度、含量、溶剂残留、晶型、粒径、已知和未知杂质含量等）开展质量研究及试验方法学考察。

在 mRNA-LNP 的生产过程中，需要关注药物溶液浓度、脂质溶液浓度、投料比、流速、压力、pH 值、温度、反应时间等关键工艺参数的控制情况，以保证工艺的一致性和可重现性。建立适当的中间过程控制策略（如监测包封过程的电导、压力及流速等），有利于保障质量的一致性。在连续包封工艺验证中，应主要关注工艺可重现性、CQA 及其可接受限度、关键工艺参数及其范围，以及关键物料的质量属性和工艺参数与包封效果之间的关系等。

2.3 过程分析和控制

将微流控技术与 PAT 相结合并应用于药物的连续制造，可保证产品批次内与批次间的质量均一性。在过程分析和控制中，应重点关注质量属性（如与包封效果相关的粒径、PDI、脂质浓度、包封效率等，与药物合成相关的纯度、含量、溶剂残留、晶型、粒径、杂质等）的监测结果及监测频率，确保生产系统实现全工艺过程监控和反馈控制，保证工艺参数保持在可接受范围内；尤其应注意原位、在线、近线或离线检测方式的选择，以及取样点的设置和取样频率的确定。当检测到质量不符合要求的产品时，应及时将其从生产线上隔离出来，防止混入。所采用的 PAT 应有效识别温度、流速、流量比的波动，分析可能出现的质量问题（如包封不完整、颗粒聚集），并能实现及时调整。

实时放行检测（real time release testing，RTRT）指在经过注册批准的情况下，根据在生产过程中采集的信息、产品知识，以及对工艺过程的理解和控制而实行批放行检测 [27]。RTRT 通常利用近红外光谱、拉曼光谱等 PAT 技术替代传统检测方法。实施 RTRT 时，应首先开展风险评估［在数据收集中任何中断（如重新校准近红外探头）对产品质量可能产生的影响］，并建立替代或额外的质量控制策略 [28]；还应关注在线检测仪器管理、方法确认、采样频率、实时放行检验操作规程、数据处理及储存、定期备份等。

2.4 清洁验证与防止交叉污染

相较于传统反应釜，微反应器结构特殊，内部易残留的组分种类更为繁杂，多步连续反应的微通道体系组分复杂程度尤为突出。微流控技术在药品生产应用中的难点之一就是清洁验证。通常可从设备使用情况、所用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置、残留物的性质和限度、残留物检验 5 个维度来建立清洁验证方法 [29]。①应分析生产过程中的污染风险点，如离线检测采样、不同反应单元的连接情况等，发现潜在污染源；②明确所用的清洁剂、消毒剂，以及清洁溶液温度；③采用淋洗等取样方法在混合器、反应器进出口处取样；④利用色谱、紫外 - 可见光谱、质谱等方法对残留物进行鉴定和含量检测，并验证检测方法的灵敏度及回收率；⑤通过积累数据，制定残留物的限度要求。此外，还应通过最差条件及最差点（如死角）取样，检验现有清洁方法能否有效清除残留 [27]。定期（如每个生产批次后、物料发生变化后、经一定的物料使用量或生产天数等）检测关键设备的清洁效果，确认清洁策略的持续有效性。

为了防止交叉污染，在已有清洁策略的基础上，应进一步了解积聚对原料药质量的影响。例如，采用进料泵出口处的压力监控数据来判断系统的潜在堵塞或固体在管道中的积聚情况，并相应触发响应措施 [26]；在设备冲洗时采集并分析样品，评估清洁效果；通过对进料流体实施过滤、选用易清洁且低残留材质（如不锈钢）的微反应器，并避免设计死角，最大程度降低物质残留风险，防止堵塞或污染。除了上述控制手段外，也可采用针对特定药品的专用反应器有效降低污染风险 [26]。

LNP 的连续包封设计通常采用一次性混合器或芯片，以降低批次间交叉污染风险。鉴于一次性系统已将消毒和清洁验证的需求降至最低，实际生产中可重点关注其使用管理情况（避免重复使用或误用）及交叉污染防控措施。微流控芯片启动生产阶段产出的药品质量波动较大，因此一般会排除该阶段生产的产品。这一步骤也有助于清除材料残留，有利于维持 LNP 的质量均一性。此外，还应注意防范人为操作或系统泄漏造成的交叉污染，关注酸性缓冲液对通道的腐蚀情况，以及一次性芯片使用过

程中的压力、流速比情况（防止发生堵塞、残留物污染等）。

3 总结与展望

在生物医药领域，微流控技术凭借核心载体微反应器独特的结构，大幅提升了合成效率、产物收率与过程安全性，被成功用于复杂药物分子的合成，更在纳米药物载体、难溶性药物改造等方面展现出强大潜力。

然而，微流控技术术语的统一和标准化还有待提高。例如，除了微流控技术描述外，还有纳微流、微流控芯片、微流体、微反应等描述。为了提高设备开发效率，可参考国内外行业共识，对微流技术的相关概念进行明确定义，制定行业术语表。通过对微流通道合成药物、微流控芯片制备纳米颗粒等典型应用案例的阐释，来帮助研究人员在具体情境中辨别概念差异，从而为制药领域微流控技术标准化奠定基础。

为满足药品生产持续稳定产出符合预期产品的核心需求，生产设备在标准化程度与运行稳定性方面均面临极高要求。然而，微反应器尺寸精度高、设计制造工艺复杂，制造技术掌握在少量能力强的企业手中，设备标准化面临挑战。目前，国际上正在建立微流控设备的标准化体系，如ISO 22916:2022 国际标准《微流控器件 尺寸、连接和初始器件分类的互操作性要求》，规定了微流体设备的尺寸、连接和初始设备分类的互操作性要求，涉及芯片尺寸、通道尺寸、连接方式、接口类型等。这些要求有利于确保不同厂家生产的微流控设备之间具有互操作性和兼容性。

微流体通道的设计、制造复杂，提高了微反应器的制造成本；而微反应器通道狭窄、反应条件复杂，也对生产工艺提出了较高要求。因此，行业需要通过多领域、交叉学科的共同努力，建立制药领域微流技术标准化体系，推动微流技术从反应器研发、制造到医药产业应用方面多维度的协作，突破制造成本及放大瓶颈，助力微流控技术在制药领域的更多创新发展，从而保障药品生产的稳定性、质量一致性和合规要求。

参考文献：

[1] Mallia C J, McCreanor N G, Legg D H, *et al*. Development and manufacture of a curtius rearrangement using continuous flow towards the large-scale manufacture of AZD7648 [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(12): 3312-3322.

[2] Kumar V, Yang Y S, Boley J W, *et al*. Modeling, analysis, and experimental validation of a bifurcation based microsensor [J]. *J Microelectromech S*, 2012, **21**(3): 549-558.

[3] Lamprou D A, Weaver E. Microfluidics in pharmaceutical sciences [M/OL]. Switzerland: Springer Cham, 2024. https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-60717-2.

[4] Hadjigeorgiou A G, Boudouvis A G, Kokkoris G. Thorough computational analysis of the staggered herringbone micromixer reveals transport mechanisms and enables mixing efffciency-based improved design [J]. *Chem Eng J*, 2021, **414**: 128775.

[5] Suzuki Y, Onuma H, Sato R, *et al*. Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein-oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition [J]. *J Control Release*, 2021, **330**: 61-71.

[6] Wang J J, Wang C, Wang Q, *et al*. Microfluidic preparation of gelatin methacryloyl microgels as local drug delivery vehicles for hearing loss therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(41): 46212-46223.

[7] 叶欣然, 吴赞, 王海鸥, 等. 气液两相流体系下微反应器技术研究进展[J]. 过程工程学报, 2024, **24**(9): 1002-1015.

[8] 戴俊涛, 冯康博, 廖杰, 等. 布洛芬的连续流合成研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2024, **46**(6): 591-598.

[9] Snead D R, Jamison T F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, **54**(3): 983-987.

[10] Sambiagio C, Noël T. Flow photochemistry: shine some light on those tubes! [J]. *Trends Chem*, 2020, **2**(2): 92-106.

[11] Kassin V H, Gérardy R, Toupy T, *et al*. Expedient preparation of active pharmaceutical ingredient ketamine under sustainable continuous flow conditions [J]. *Green Chem*, 2019, **21**(11): 2952-2966.

[12] 秦宁, 闵清, 胡文祥. 瑞德西韦和法匹拉韦的合成方法[J]. 比较化学, 2020, **4**(1), 1-11.

[13] Vieira T, Stevens A C, Chtchemelinine A, *et al*. Development of a large-scale cyanation process using continuous flow

chemistry en route to the synthesis of remdesivir [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(10): 2113-2121.

[14] Younis M A, Sato Y, Elewa Y H A, *et al*. Self-homing nanocarriers for mRNA delivery to the activated hepatic stellate cells in liver fibrosis [J]. *J Control Release*, 2023, **353**: 685-698.

[15] Maeki M, Okada Y, Uno S, *et al*. Mass production system for RNA-loaded lipid nanoparticles using piling up microfluidic devices [J]. *Appl Mater Today*, 2023, **31**: 101754.

[16] Yi Z, Ma X M, Tong Q L, *et al*. A library of polyphenol-amino acid condensates for high-throughput continuous flow production of nanomedicines with ultra-high drug loading [J]. *Adv Mater*, 2025, **37**(15): 2417534.

[17] Hisashi M, Shinichiro F. Recent advances in the solid- and solution-phase synthesis of peptides and proteins using microflow technology [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(6): 1751-1765.

[18] Mata A, Weigl U, Flögel O, *et al*. Acyl azide generation and amide bond formation in continuousflow for the synthesis of peptides [J]. *React Chem Eng*, 2020, **5**(4): 645-650.

[19] Bourguignon N, Karp P, Attallah C, *et al*. Large area microfluidic bioreactor for production of recombinant protein [J]. *Biosensors* (Basel), 2022, **12**(7): 526.

[20] Sin W X, Jagannathan N S, Teo D B L, *et al*. A high-density microfluidic bioreactor for the automated manufacturing of CAR T cells [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024, **8**: 1571-1591.

[21] Shepherd S J, Warzecha C C, Yadavali S, *et al*. Scalable mRNA and siRNA lipid nanoparticle production using a parallelized microfluidic device [J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(13): 5671-5680.

[22] Kim Y T, Lee C B, Ma M M, *et al*. Mass production and size control of lipid-polymer hybrid nanoparticles through controlled microvortices [J]. *Nano Lett*, 2012, **12**(7): 3587-3591.

[23] Saeed M M, Carthy E, Dunne N, *et al*. Advances in nanoparticle synthesis assisted by microfluidics [J]. *Lab on a Chip*, 2025, **25**(13), 3060-3093.

[24] Has C, Kureel S K. Advances in microfluidic and artificial intelligence-assisted design of liposomes for drug delivery applications [J]. *J Liposome Res*, 2026, **36**(1): 111-128.

[25] 俞佳宁, 刘芬. 预防用mRNA疫苗生产及工艺关注[J]，中国医药工业杂志, 2025, **56**(4): 547-551.

[26] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 化学原料药连续制造检查指南[EB/OL]. (2025-12-18)[2025-09-30]. https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/attachment/ueFile/2025/12/VGh1IERlYyAxOCAxNTowNDo1MiAyMDI1MTY3NzI=.pdf.

[27] 卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2025-09-30]. https://www.samr.gov.cn/cms_files/filemanager/samr/www/samrnew/samrgkml/nsjg/bgt/202106/W020211124550209322832.pdf.

[28] Markla D, Warmana M, Dumareyd M, *et al*. Review of real-time release testing of pharmaceutical tablets: state-of-the art, challenges and future perspective [J]. *Int J Pharm*, 2020, **582**: 119353.

[29] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 清洁验证技术指南[EB/OL]. (2025-01-16)[2025-09-30]. https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/attachment/ueFile/2025/01/RnJpIEphbiAxNyAxNDoxMTowMSAyMDI1NzE3NzQ=.pdf.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

909 页：公益广告