微流控技术在复杂注射剂制备中的应用

滕健皓，刘庆鑫，刘　涛，赵　建*
（重庆博腾制药科技股份有限公司，重庆 401221）

摘要：复杂注射剂是全球制药研发的热点，但其传统制备技术存在诸多问题。微流控技术是一种使用微通道精准操控流体的技术，具有优良的可控性和重现性，易于工艺放大，与传统技术相比优势明显。文章就微流控技术概述及其在实验室研究和工业化生产中的应用等进行了综述，以期为该技术的进一步发展和应用提供参考。

关键词：微流控技术；复杂注射剂；纳米载体；实验室研究；工业化生产；研究进展
中图分类号：R944.9；R943；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)05-0576-08
引用：滕健皓，刘庆鑫，刘　涛，等．微流控技术在复杂注射剂制备中的应用［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(5)：576-583．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.002

Application of Microfluidic Technology to the Preparation of Complex Injectables

TENG Jianhao, LIU Qingxin, LIU Tao, ZHAO Jian*
(*Porton Pharma Solutions Ltd., Chongqing 401221*)

ABSTRACT: Complex injectables is a hotspot in global pharmaceutical research and development, but its traditional preparation technology has many problems. Microfluidics is a technology that uses microchannels to precisely manipulate fluids with excellent controllability and reproducibility, easy process scale-up, and obvious advantages over traditional technologies. The article provides a review on the introduction of microfluidic technology and its applications to laboratory research and industrial manufacture, with a view to providing references for the further development and application of this technology.

Key Words: microfluidic technology; complex injectables; nanocarrier; laboratory research; industrial manufacture; research progress

复杂注射剂，亦称特殊注射剂，在国内外相关法规和指南中尚未有明确且统一的定义。2020 年 5 月，NMPA 药品审评中心发布了《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》[1]，其中将“特殊注射剂”定义为体内药代动力学受处方和工艺影响较大的注射剂，例如脂质体、静脉乳、微球、混悬型注射剂、油溶液、胶束等。FDA 也将脂质体、胶束、缓释注射液等注射剂归类为“复杂产品”[2]。复杂注射剂涵盖多种剂型，是一类复杂的载药系统，旨在提高药物的载药量和稳定性、提高生物利用度、减轻不良反应，并赋予药物靶向性和缓释性[3]。因其显著的临床优势、高技术壁垒和高附加值，复杂注射剂已成为全球制药研发领域的热点。

复杂注射剂通常采用微米级或纳米级载体进行载药和递送。而这些载药系统的传统制备方法依赖于复杂的工艺流程，涉及众多参数，可控性和重现性较差，放大生产极具挑战[4]。微流控技术使用微通道处理或操纵微流体，通过将制备过程化整为零，大幅减少需要控制的工艺参数，更易于工艺放大，是制备复杂注射剂的新技术[5—6]。微流控技术在诸多领域应用广泛，本文聚焦其在复杂注射剂制备领

收稿日期：2024-11-26
作者简介：滕健皓（1996—），男，硕士，从事无菌制剂开发。
通信作者：赵　建（1980—），男，执行总监，从事创新药药学开发。
E-mail：Kelvin.Zhao@portonpharma.com

域的应用，主要从微流控技术概述、微流控技术在实验室研究和工业化生产中的应用方面进行阐述。

1 微流控技术概述

微流控技术是一种借助微流控装置在微尺度空间中对流体进行精确操控的制造工艺，现已广泛应用于有机合成、化学分析、临床诊断以及药物递送载体制备等多个领域[7—8]。在复杂注射剂的开发中，微流控技术主要通过 2 种方式制备微纳米级载体：一是使互溶的流体快速、高效地混合，生成均一的颗粒；二是使不互溶的流体在混合过程中发生剪切，形成均一的液滴[9]。流体在微混合器中混合并生成颗粒或液滴，涉及的工艺参数和产物属性如图 1 所示。

受通道尺寸的影响，微混合器内的微流体通常呈现层流状态，与宏观流体性质存在显著不同[10]。当流体处于严格的层流状态时，流体混合主要通过不同流层间的分子扩散来实现，混合效率低。为提高混合效率，可以通过设计微通道结构，使流体在流动过程中反复折叠，增加流体间的接触面积和接触时间，从而增强混沌对流[11]；也可以通过提高流速等方式来增加雷诺数，促使流体从层流向湍流过渡，甚至转变为湍流[12]。

2 微流控技术在实验室研究中的应用

微流控技术在复杂注射剂制备方面的实验室研究已有数十年，现在正朝着多元化方向发展，包括多样化的剂型、复杂的应用情景以及与人工智能（artificial intelligence，AI）技术相结合的应用等，这进一步拓展了其应用范围和潜力。

2.1 多样化的剂型

微流控技术正被广泛应用到更多种类的复杂注射剂制备中，包括基于脂质的纳米颗粒[13—18]、白蛋白纳米粒[19—20]、聚合物胶束[21—22]、纳米晶[23—24]、微晶[25]、微球[26—27]等。表 1 总结了部分利用微流控技术制备复杂注射剂的案例。

BRESSELEERS 等[28]使用人字形微流控玻璃芯片，通过调节聚乙二醇-*b*-聚（*N*-2-苯甲酰氧基丙基甲基丙烯酰胺）[poly(ethylene glycol)-*b*-poly(*N*-2-benzoyloxypropyl methacrylamide)，mPEG-*b*-p(HPMA-Bz)]嵌段共聚物中的亲水性嵌段 mPEG 和疏水性嵌段 p(HPMA-Bz) 的相对分子质量，开发了尺寸和形态可调控的纳米颗粒。通过改变聚合物浓度和微流控系统的总流速，成功制备了粒径和形态不同的纳米颗粒。具有不同长度 p(HPMA-Bz) 嵌段的共聚合物 A、B、C、D（疏水性嵌段的长度递减），在不同条件下可形成粒径和形态不同的纳米颗粒，如表 2 所示。

利用微流控技术可轻松调控 mPEG-*b*-p(HPMA-Bz) 嵌段共聚物自组装纳米颗粒的粒径和形态，这

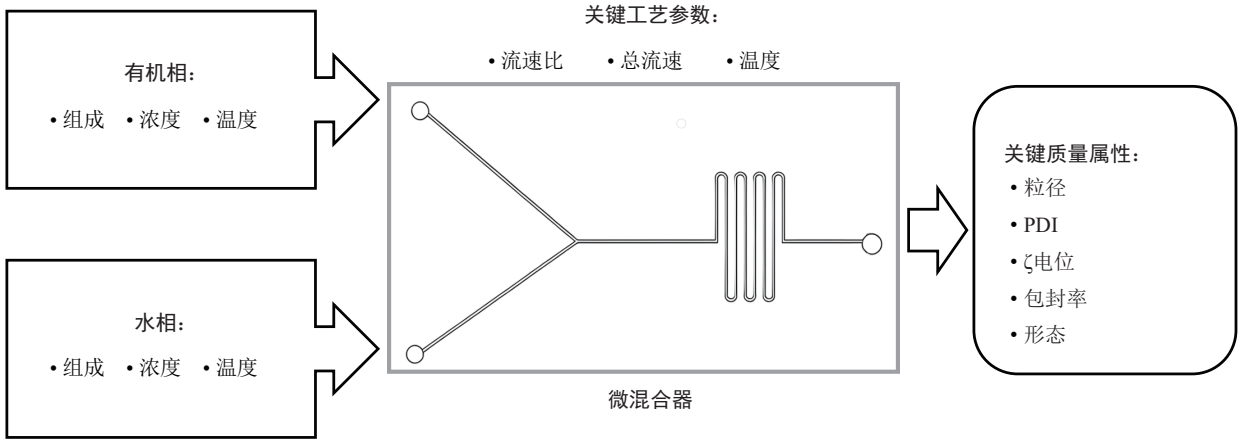


图 1 微混合器制备微米级和纳米级载体的示意图

Fig.1 Schematic Diagram of Micro- and Nano-scale Carriers Prepared by a Micro-mixer

表 1　微流控技术制备复杂注射剂的研究案例

Tab.1　Research Cases of Complex Injectables Prepared by Microfluidic Technology

名称	微混合器类型	制剂产品的粒度参数		参考文献
		粒径	PDI	
紫杉醇脂质体	Y 形	<200 nm	<0.20	[13]
姜黄素热敏脂质体	流动聚焦型	50 nm	0.21	[14]
多柔比星多响应性脂质体	微流控芯片	230 nm	<0.20	[15]
多柔比星脂质纳米粒	交错人字形	98 nm	0.13	[16]
阿替洛尔囊泡	交错人字形	<200 nm	<0.40	[17]
蓖麻油纳米乳	交错人字形	<100 nm	<0.30	[18]
牛血清白蛋白纳米粒	准 T 形	123 nm	0.11	[19]
卡巴他赛白蛋白纳米粒	流动聚焦型	142 nm	0.10	[20]
萘普生胶束	狭缝叉指形	37 nm	<0.20	[21]
吉西他滨 pH 响应性胶束	流动聚焦型	<170 nm	<0.20	[22]
粉防己碱（汉防己甲素）纳米晶	Y 形	136 nm	0.22	[23]
槲皮素纳米晶	Y 形	78 nm	0.26	[24]
伊曲康唑微晶	流动聚焦型	<10 μm	未给出	[25]
吉非替尼微球	流动聚焦型	91 μm	0.01	[26]
紫杉醇磁性微球	流动聚焦型	60 μm	未给出	[27]

种调控作用依赖于共聚物中疏水性 / 亲水性嵌段的比例和影响体系过饱和度的工艺参数。微流控技术为未来大规模制备各种纳米颗粒提供了有效途径。

2.2　复杂的应用情景

CHEN 等[29] 设计了一款三阶段微流控芯片，用于制备脂质 - siRNA- 索拉非尼纳米颗粒（lipid-siRNA-sorafenib nanoparticles，LSS NPs），以实现 2 种药物的共递送。该芯片的第一阶段形成索拉非尼 - 阳离子脂质核心，第二阶段吸附 siRNA，第三阶段包裹脂质膜。通过优化脂质、索拉非尼和 siRNA 的质量比，以及调节微流控不同阶段的流速和通道长度，最终制得的 LSS NPs 粒径为 80 ～ 90 nm，PDI 约为 0.2，2 种药物的包封率均高于 90%。小鼠体内试验结果表明，在多种肿瘤模型中，LSS NPs 相比单独用药均表现出更优的肿瘤治疗效果。

LUO 等[30] 结合微流控技术和 DepoFoam 技术，制备了天麻素多囊脂质体。首先，将含有卵磷脂、胆固醇、三油酸甘油酯的乙醇溶液与含有天麻素的水溶液混合，通过超声乳化制得 W/O 型乳液。然后，通过微流控芯片将 W/O 型乳液与含有 Tween-80 的水溶液混合，制得 W/O/W 型乳液。最后，通入氮气除去有机溶剂，制得天麻素多囊脂质体。通过优化制备过程中的流速比、总流速以及各成分质量比，最终制得的天麻素多囊脂质体粒径为（2.09±0.17）μm，PDI 为（0.258±0.013），包封率为（34.47±0.39）%。

2.3　与 AI 技术结合

微流控技术具有优异的结果可控性和重现性，因而能顺利地与 AI 技术对接，用于复杂注射剂的制备[31]。DAMIATI 等[32] 将微流控技术和 AI 技术结合，制备载吲哚美辛的聚合物微球，以解决吲哚美辛水溶性差和不良反应严重的问题。该研究采用人工神经网络（artificial neural networks，ANN）模型，以 PLGA 浓度、PLGA 溶液流速和 PVA 水溶液流速为输入参数，以空白 PLGA 微滴粒径为输出参数。利用 23 次试验的结果对模型进行训练和优化，所得到的 ANN 模型预测准确性高，观察值和预测值的相关性强（R^2=0.990），且残差随机分布在 ±5 μm 内。通过分析模型结果筛选出合适的工艺参数，最终成功制备了粒径（45.35±0.40）μm 的吲哚美辛微滴。固化后的吲哚美辛微球粒径缩小约 45%，粒度分布呈单分散特性，载药量为 7.79%，包封率为 62.35%；9 d 内的药物累积释放率约 80%。该方法不仅高效，而且可灵活调控粒径，在药物递送系统的制备方面具有应用潜力。

3　微流控技术在工业化生产中的应用

微流控技术不仅在复杂注射剂的实验室研究中取得了显著成果，而且正逐步在工业界得到推广和应用。2018 年，美国 Alnylam Pharmaceuticals 公司开发的全球首款脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，

表 2　工艺参数对聚合物颗粒的影响

Tab.2　Effects of Process Parameters on Polymeric Particles

聚合物	所得颗粒粒径	所得颗粒形态
A	低浓度下，随流速降低，颗粒粒径从 55 nm 增至 90 nm；高浓度下，粒径受流速变化的影响减弱	低浓度或低流速下，形成囊泡和胶束；高浓度或高流速下，主要形成胶束
B 和 C	粒径受浓度和流速变化的影响较小	形成囊泡和胶束，浓度和流速的变化会影响二者的占比
D	不同浓度下，降低流速均使颗粒粒径从 30 nm 增至 65 nm；浓度变化对粒径的影响较小	低流速下形成实心球形颗粒和囊泡，高流速下以其中某一单一形态为主，浓度对形态变化的影响较小

LNP）药品 Onpattro（帕替西兰脂质体）获批上市，用于治疗成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hereditary transthyretin amyloidosis，hATTR）引起的周围神经病变，标志着微流控技术在制药工业界的应用正式开启[33—34]。COVID-19 mRNA 疫苗的快速上市和大量供应，进一步证明了微流控技术的生产能力和可靠性。目前，国内外已有多种使用微流控技术制备的药品上市（表 3）或处于临床试验阶段（表 4），包括 LNP、脂质体和微球等剂型，这表明该技术的工业化应用已相对成熟。

3.1 微流控设备介绍

为满足生产需求，微流控设备应具备高通量（可增加数量或进行并行化处理）、生产过程稳定和结果可重现等特点。微流控设备的组成相对简单，主要包括微混合器、驱动泵、阀门和控制系统等部分，不同设备之间的主要差异在于微混合器的设计。首个获批上市的 LNP 药品 Onpattro 使用了 T 形微混合器。该微混合器开发较早[35]，可通过高流速产生湍流以实现快速混合，但由于自身结构的局限性，混合效率和可控性一般。此后，微混合器经过持续优化，逐步实现了高效混合与过程可控的双重目标。例如，加拿大 Precision NanoSystems 公司开发的两代商用微混合器：交错人字形混合器（staggered herringbone mixer，SHM）和环形混合器（toroidal mixer，TrM）[36]。表 5 对上述 3 款混合器进行了详细对比。

美国 Pfizer 公司在 COVID-19 mRNA 疫苗的大规模生产中使用了德国 Knauer 公司的碰撞喷射混合器（impingement jets mixing，IJM）。有研究者将该混合器纳入微流控范畴，但这一说法仍有待商榷[37]。由于知识产权原因，IJM 的内部结构尚未公开，但据推测，其结构应与图 2（显示了 2 种 IJM 的纵截面）所示相似，与传统微流控混合器有较大差异[38]。此外，根据产品手册，IJM 的通道和腔室尺寸为厘米级，均超出了传统微流控设备定义的范围。尽管 IJM 也是 T 形结构，但因独特的腔室设计，通量可达 60 L/h，相较于传统的 T 型混合器，具有更高的通量和混合效率（资料来源于 Knauer 公司官网）。为了应对疫苗的大规模供应需求，Pfizer 公司同时运行 100 个 IJM，将疫苗产量提高至每月 1 亿剂[39]。

CHON 等[40] 开发了一种新型微球制备技术平台 IVL-DrugFluidic®，基于微流控技术实现聚合物微球的 GMP 生产。研究人员通过并行化设计将 140 套流

表 3 应用微流控技术的上市药品

Tab.3 Marketed Drugs Applying Microfluidic Technology

产品	商品名或代号	剂型	适应证	研发企业	上市年份（批准机构）
帕替西兰（patisiran）脂质体	Onpattro	LNP	家族性淀粉样多发性神经病变	Alynlam	2018 年（FDA）
COVID-19 mRNA 疫苗	Comirnaty	LNP	预防新型冠状病毒感染	BioNtech/Pfizer	2020 年（EMA）
COVID-19 mRNA 疫苗	Spikevax	LNP	预防新型冠状病毒感染	Moderna	2021 年（EMA）
盐酸米托蒽醌脂质体注射液	多恩达	脂质体	复发性或难治性的外周 T 细胞淋巴瘤	石药中诺	2022 年（NMPA）
COVID-19 mRNA 疫苗	SYS-6006	LNP	预防新型冠状病毒感染	石药中奇	2023 年（NMPA）
COVID-19 变异株 mRNA 疫苗	RQ-3033	LNP	预防新型冠状病毒感染	蓝鹊生物 / 沃森生物 / 复旦大学	2023 年（NMPA）
呼吸道合胞病毒疫苗	Mresvia	LNP	预防呼吸道合胞病毒感染	Moderna	2024 年（FDA）

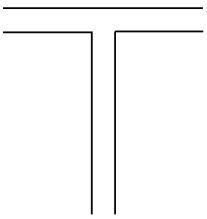
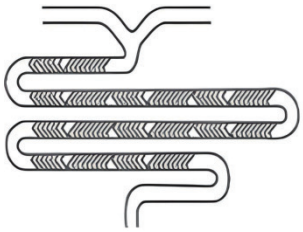
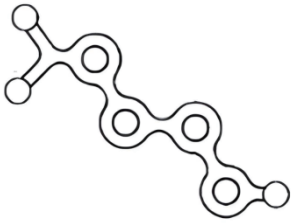
表 4 应用微流控技术的临床试验阶段药品

Tab.4 Products Applying Microfluidic Technology in Clinical Stage

临床试验登记号	代号	剂型	适应证	申请人	临床试验分期
CTR20232745	ABO2011	LNP	实体瘤	艾博生物	Ⅰ期
CTR20243885	WGc-043	LNP	淋巴瘤	威斯津生物	Ⅰ期
CTR20243880	SYS6016	LNP	预防呼吸道合胞病毒感染	石药巨石	Ⅰ期
NCT05620940	IVL4002/ IVL3004	微球	阿片类药物依赖；酒精依赖	Inventage Lab	Ⅰ期
NCT05345509	IVL3003	微球	阿尔茨海默病	Inventage Lab	Ⅰ期 / Ⅱ期
NCT04945226	IVL3001	微球	雄激素性脱发	Inventage Lab	Ⅰ期 / Ⅱ期

表 5　三款微混合器的对比

Tab.5　Comparison of Three Micromixers

对比项目	T 形微混合器	SHM	TrM
结构示意图			
流速范围 /（mL·min^{-1}）	40 ～ 60	1 ～ 20	1 ～ 200
优点	设计简单，价格低廉；生产通量较高；生产中不易发生堵塞	混合效率高，可控性良好；适用于研发和生产，可将研发时的工艺参数转移至生产阶段使用	混合效率高，可控性良好；适用于研发和生产，可将研发时的工艺参数转移至生产阶段使用；生产通量高；生产中不易发生堵塞
缺点	不适用于研发，无法将研发时的工艺参数转移至生产阶段使用，生产需重新开发工艺；混合效率和可控性一般	设计复杂，价格昂贵；生产通量低；生产中易发生堵塞	设计相对复杂，价格昂贵

动聚焦型微通道整合到 1 块玻璃芯片上，并通过结构设计将微通道间的流速差异降至 1%以内。同时使用 4 块芯片（共包含 560 套微通道）进行生产，成功制备了 3 批微球用于临床试验。这些微球表面光滑，呈完美球形，平均直径 38.19 μm，粒度分布均匀（变异系数为 10.87）。低、中、高载药量微球的包封率分别为 99.3%、102.7%和 102.8%，残留溶剂分别为 138.7×10^{-6}、129.2×10^{-6} 和 257.1×10^{-6}，均符合标准。将所得的载非那雄胺微球经皮下注射给予健康志愿者，结果显示制品安全性高，药物释放速度稳定，无突释现象，药代动力学参数（AUC 和 c_{max}）具有剂量依赖性，同时药效（抑制双氢睾酮的效果）也与剂量相关。据文献[41]报道，采用 IVL-DrugFluidic® 技术制备的多款载药微球已进入临床阶段。

3.2　与传统制备技术对比

生产以微米级和纳米级载体进行药物递送的复杂注射剂时，载体制备技术是关键，直接影响载体的形态、粒径及分布、包封率等关键质量属性，进而影响药物的有效性和安全性。传统制备技术存在过程难以有效控制、生产规模放大困难以及批间差异大等问题，影响复杂注射剂的开发和利用[42]。以盐酸多柔比星脂质体注射液的生产为例，图 3 虚线框内传统工艺中的水化和整粒步骤可用微流控方法替代，从而大幅减少所需控制的工艺参数[43]。2 种

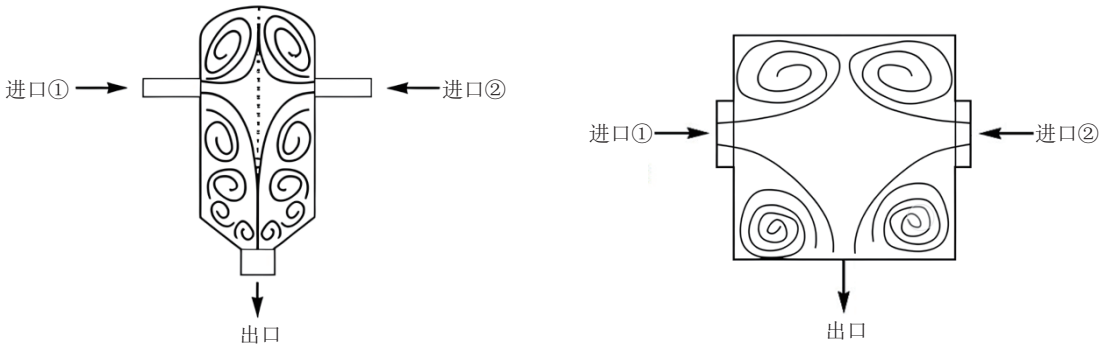


图 2　2 种 IJM 的结构示意图

Fig.2　Schematic Structures of Two Impingement Jet Mixers

制备技术的详细对比如表 6 所示。

与批量放大方法相比，微流控技术能显著降低工艺放大难度，有效缩短从实验室小试到生产阶段的转化时间，加快药品开发进程。通过微流控技术生产的药品批间差异小，质量稳定。与传统制备技术相比，微流控技术在各方面均优势明显，工业化应用虽未完全成熟，但其巨大价值已初见端倪。

3.3 潜在问题与风险

微流控设备设计和制造的复杂性、材质选择的局限性以及复杂注射剂制备原理的多样性，使其普适性面临较大挑战[44]。例如，常用的高分子聚合物和玻璃材质微混合器的强度较低，在生产过程中可能发生形变或破碎；高分子聚合物材质的溶剂相容性较差，限制了应用范围；微混合器的通道狭窄且结构复杂，容易在生产中发生堵塞或在生产后清洗困难。此外，若为了提高生产通量而增大微通道尺寸，可能会导致混合效率降低；流速的增大会改变流体流动状态，进而削弱混合过程的可控性。虽然增加数量或进行并行化设计可以解决部分问题，但也会导致设备维护和运行成本的增加[45]。

4 结语与展望

微流控技术在复杂注射剂制备中的应用优势显著，为生产粒径、组成、形态和性能可控的复杂注射剂提供了新的平台。成功的商业化不仅验证了该技术的实力与潜力，同时也暴露出若干问题，显示出其仍具备广阔的提升空间。首先，微流控技术在制备复杂注射剂时所涉及的流体力学理论和颗粒形成机制仍需进一步探索。这些研究将有助于指导和优化药物载体构建过程中的稳定性和载药问题。其次，目前微流控技术的应用仍存在较大的局限性，

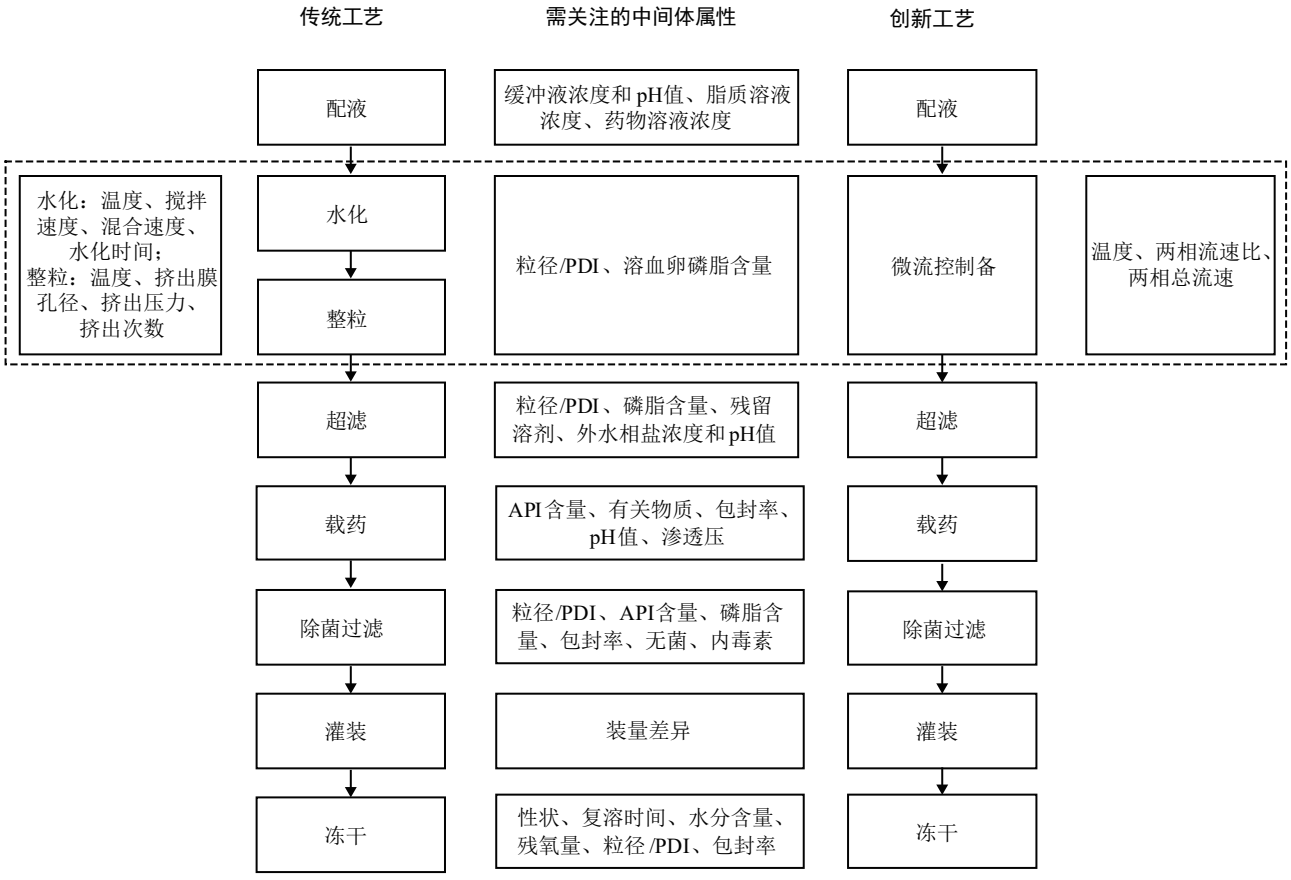


图 3 盐酸多柔比星脂质体的制备流程图

Fig.3 Flow Charts for Preparation of Doxorubicin Hydrochloride Liposomes

表 6　2 种制备技术的对比

Tab.6　Comparison of the Two Preparation Techniques

对比项目	水化 / 整粒工序	
	传统工艺	微流控技术
核心原理	通过油相水化形成脂质体，再经机械挤压或均质化整粒	利用微混合器的微观通道结构，实现脂质溶液与缓冲液的精准混合和自组装
生产过程复杂度	分步操作，需先水化形成初级脂质体，再通过多次挤压或均质化完成粒径控制，大规模生产时流程冗长、劳动密集	一步合成，脂质溶液与缓冲液通过微流控芯片连续混合，直接形成粒径均一的脂质体，自动化程度高
质量控制	通过调整物理挤压次数和压力参数控制脂质体粒径，可能存在批次间差异；需要高温处理，可能加速磷脂的降解；批量越大，质量控制越困难	通过调整微流控芯片结构、两相流速比等参数能实现精准控制，粒度分布更窄
生产规模灵活性	批生产方式，从实验室规模到商业规模需要逐级放大，更适合小规模或中试生产	连续生产方式，易于放大，生产规模调节灵活，适合各种规模的生产
技术成熟度	技术相对成熟，部分方法如乙醇注入法在商业生产中应用广泛，但存在的问题也较为明显	在学术研究中受到广泛关注，已在实验室成功应用，但大规模商业化应用仍处于发展阶段，尚未完全成熟
成本	工艺放大成本高，设备购置和维护成本较高，材料利用率较低，人力需求较大，生产耗时长，生产能耗较高	除初期设备投入比传统方法高以外，其余方面均更优

微流控装置的设计和优化仍有待改进。总体来看，微流控技术在制备复杂注射剂方面展现出极为广阔的应用前景。相信随着技术的不断进步和完善，微流控技术将能够适配更多种类复杂注射剂的制备工艺，并得到更广泛的应用。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求［EB/OL］．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=bd48d9ea178b60d6d100848ca5a87b35．

[2] FDA．Formal meetings between FDA and ANDA applicants of complex products under GDUFA guidance for industry［EB/OL］．(2023-01-11)［2024-11-26］．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/formal-meetings-between-fda-and-anda-applicants-complex-products-under-gdufa-guidance-industry．

[3] 董　敏，王爱萍，邵亚婷，等．美欧日复杂注射剂技术要求及案例分析［J］．中国医药工业杂志，2019, **50**(10)：1228-1236．

[4] LIU X S, MENG H．Consideration for the scale-up manufacture of nanotherapeutics—a critical step for technology transfer［J］．*View*, 2021, **2**(5)：20200190．

[5] WAGNER A, VORAUER-UHL K, KREISMAYR G, *et al*．The crossflow injection technique: an improvement of the ethanol injection method［J］．*J Liposome Res*, 2022, **12**(3)：259-270．

[6] LIU Y, SUN L, ZHANG H, *et al*．Microfluidics for drug development: from synthesis to evaluation［J］．*Chem Rev*, 2021, **121**(13)：7468-7529．

[7] NICULESCU A G, CHIRCOV C, BÎRCĂ A C, *et al*．Fabrication and applications of microfluidic devices: a review［J］．*Int J Mol Sci*, 2021, **22**(4)：2011．

[8] 胡阳阳，罗华菲．微流控芯片应用于皮肤领域研究的创新探索［J］．中国医药工业杂志，2024, **55**(5)：593-603．

[9] CONG H J, ZHANG N．Perspectives in translating microfluidic devices from laboratory prototyping into scale-up production［J］．*Biomicrofluidics*, 2022, **16**(2)：021301．

[10] MOHAMMADI M, AHMED QADIR S, MAHMOOD FARAJ A, *et al*．Navigating the future: microfluidics charting new routes in drug delivery［J］．*Int J Pharm*, 2024, 124142．(DOI: 10.1016/j·ijpharm．2024．124142．)

[11] MA L, ZHAO X, HOU J, *et al*．Droplet microfluidic devices: working principles, fabrication methods, and scale-up applications［J］．*Small Methods*, 2024, **8**(8)：e2301406．

[12] TOMEH M A, ZHAO X．Recent advances in microfluidics for the preparation of drug and gene delivery systems［J］．*Mol Pharm*, 2020, **17**(12)：4421-4434．

[13] JARADAT E, WEAVER E, MEZIANE A, *et al*．Microfluidic paclitaxel-loaded lipid nanoparticle formulations for chemotherapy［J］．*Int J Pharm*, 2022, **628**: 122320．

[14] CAO X, LIU Q, SHI W, *et al*．Microfluidic fabricated bisdemethoxycurcumin thermosensitive liposome with enhanced antitumor effect［J］．*Int J Pharm*, 2023, **641**: 123039．

[15] LV S, JING R, LIU X, *et al*．One-step microfluidic fabrication of multi-responsive liposomes for targeted delivery

of doxorubicin synergism with photothermal effect [J]. *Int J Nanomed*, 2021, **16**: 7759-7772.

[16] LEE C Y, TSAI T, PENG P C, *et al*. Fabrication of doxorubicin-loaded lipid-based nanocarriers by microfluidic rapid mixing [J]. *Biomedicines*, 2022, **10**(6): 1259.

[17] OBEID M A, KHADRA I, ALJABALI A A A, *et al*. Characterisation of niosome nanoparticles prepared by microfluidic mixing for drug delivery [J]. *Int J Pharm-X*, 2022, **4**: 100137.

[18] RIEWE J, ERFLE P, MELZIG S, *et al*. Antisolvent precipitation of lipid nanoparticles in microfluidic systems – a comparative study [J]. *Int J Pharm*, 2020, **579**: 119167.

[19] ZHANG L, BEATTY A, LU L, *et al*. Microfluidic-assisted polymer-protein assembly to fabricate homogeneous functional nanoparticles [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2020, **111**: 110768.

[20] SUN Y, LEE R J, MENG F, *et al*. Microfluidic self-assembly of high cabazitaxel loading albumin nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(32): 16928-16933.

[21] ABAD M, MENDOZA G, USÓN L, *et al*. Microfluidic synthesis of block copolymer micelles: application as drug nanocarriers and as photothermal transductors when loading pd nanosheets [J]. *Macromol Biosci*, 2022, **22**(5): 2100528.

[22] IACOBAZZI R M, ARDUINO I, DI FONTE R, *et al*. Microfluidic-assisted preparation of targeted pH-responsive polymeric micelles improves gemcitabine effectiveness in PDAC: *in vitro* insights [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **14**(1): 5.

[23] HUANG J, HUANG S, LIU S, *et al*. Preparation of tetrandrine nanocrystals by microfluidic method and its *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **25**(1): 4.

[24] ZHENG G, WU W, LIU Z, *et al*. Quercetin nanocrystals prepared using a microfluidic chip with improved *in vitro* dissolution [J]. *Pharm Dev Technol*, 2024, **29**(3): 143-152.

[25] NANDI S, VERSTREPEN L, HUGO SILVA M, *et al*. Continuous microfluidic antisolvent crystallization as a bottom-up solution for the development of long-acting injectable formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(3): 376.

[26] HUANG R H, ZHANG H, LV L L, *et al*. Design of gefitinib-loaded PLGA microspheres via microfluidics for lung cancer [J]. *Mater Design*, 2023, **234**: 112336.

[27] HE C, ZENG W, SU Y, *et al*. Microfluidic-based fabrication and characterization of drug-loaded PLGA magnetic microspheres with tunable shell thickness [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 692-699.

[28] BRESSELEERS J, BAGHERI M, LEBLEU C, *et al*. Tuning size and morphology of mPEG-*b*-p(HPMA-Bz) copolymer self-assemblies using microfluidics [J]. *Polymers* (Basel), 2020, **12**(11): 2572.

[29] CHEN Y, ZHAO D, XIAO F, *et al*. Microfluidics-enabled serial assembly of lipid-siRNA-sorafenib nanoparticles for synergetic hepatocellular carcinoma therapy [J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(13): e2209672.

[30] LUO Y, CHE X, ZHENG G, *et al*. Microfluidic preparation and evaluation of multivesicular liposomes containing gastrodin for oral delivery across the blood-brain barrier [J]. *Mol Pharmaceut*, 2024, **21**(11): 5607-5618.

[31] REBOLLO R, OYOUN F, CORVIS Y, *et al*. Microfluidic manufacturing of liposomes: development and optimization by design of experiment and machine learning [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(35): 39736-39745.

[32] DAMIATI SA, DAMIATI S. Microfluidic synthesis of indomethacin-loaded PLGA microparticles optimized by machine learning [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, **8**: 677547.

[33] AKINC A, MAIER MA, MANOHARAN M, *et al*. The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, **14**(12): 1084-1087.

[34] KIMURA N, MAEKI M, SATO Y, *et al*. Development of a microfluidic-based post-treatment process for size-controlled lipid nanoparticles and application to siRNA delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(30): 34011-34020.

[35] ALI M S, HOOSHMAND N, EL-SAYED M, *et al*. Microfluidics for development of lipid nanoparticles: paving the way for nucleic acids to the clinic [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, **6**(9): 3566-3576.

[36] Cytiva. Microfluidic devices for scaling nanoparticle production [EB/OL]. (2024-11-27)[2024-11-26]. https://www.cytivalifesciences.com/en/us/knowledge-center/microfluidic-technology-for-scaling-nanoparticle-production.

[37] LIU Y, YANG G, HUI Y, *et al*. Microfluidic nanoparticles for drug delivery [J]. *Small*, 2022, **18**(36): e2106580.

[38] DEVOS C, MUKHERJEE S, INGUVA P, *et al*. Impinging jet mixers: a review of their mixing characteristics, performance considerations, and applications [J]. *AIChE J*, 2025, **71**(1): e18595.

[39] SEALY A. Manufacturing moonshot: how Pfizer makes its

（下转第 658 页）

with static multiple light scattering (S-MLS)[J]. *Food Hydrocoll*, 2022, **127**: 107503.

[6] YE J, LI R , CHENG J, *et al*. Comparative colloidal stability of commercial amphotericin nanoformulations using dynamic and static multiple light scattering techniques[J]. *Int J Nanomed*, 2022, **17**: 6047-6064.

[7] 严玉丽 , 谢 松. 用多重光散射技术判断柳氮磺吡啶口服混悬液的物理稳定性[J]. 上海医药 , 2020, **41**(3): 72-75.

[8] LIU J, DAI S, BAO X, *et al*. Investigation into the influence of droplet size on the stability of diesel emulsions based on multiple light scattering[J]. *J Mol Liq*, 2023, **390**: 123182.

[9] GE D, YANG X, CHEN Z, *et al*. Colloidal inks from bumpy colloidal nanoparticles for the assembly of ultrasmooth and uniform structural colors[J]. *Nanoscale*, 2017, **9**: 17357-17363.

[10] CELIA C, TRAPASSO E, COSCO D, *et al*. Turbiscan Lab® expert analysis of the stability of Ethosomes® and ultradeformable liposomes containing a bilayer fluidizing agent[J]. *Colloid Surface B*, 2009, **72**: 155-160.

[11] 陆文岐 , 陈 斌 , 孔祥生 , 等. 一种阿立哌唑缓释微球及其制备方法 : 中国 , 108498456A[P]. 2018-09-17.

[12] CAMPOS F F, CAMPMANY A C, DELGADO G R, *et al*. Development and characterization of a novel nystatin-loaded nanoemulsion for the buccal treatment of candidosis: ultrastructural effects and release studies[J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(10): 3739-3752.

[13] MUNOZ J, PRIRTO-VARGAS P, GARCIA M C, *et al*. Effect of a change in the $CaCl_2$/pectin mass ratio on the particle size, rheology and physical stability of lemon essential oil/w emulgels[J]. *Foods*, 2023, **12**(6): 1137.

(上接第 583 页)

millions of COVID-19 vaccine doses[EB/OL]. (2021-04-02)[2024-11-26]. https://edition. cnn. com/2021/03/31/health/pfizer-vaccine-manufacturing/index. html.

[40] CHON C H, KIM J H, ON H S, *et al*. A microfluidic application for mass production of drug-loaded polymeric microspheres for a long-acting injectable with IVL-DrugFluidic®, a novel microfluidic microsphere manufacturing platform technology[J]. *OpenNano*, 2023, **12**: 100153.

[41] KIM M, KIM J H, KIM S, *et al*. New long-acting injectable microspheres prepared by IVL-DrugFluidic™ system: 1-month and 3-month *in vivo* drug delivery of leuprolide[J]. *Int J Pharm*, 2022, **622**: 121875.

[42] LIN H, LENG J, FAN P Q, *et al*. Scalable production of microscopic particles for biological delivery[J]. *Mater Adv*, 2023, **4**(14): 2885-2908.

[43] SHAH V M, NGUYEN D X, PATEL P, *et al*. Liposomes produced by microfluidics and extrusion: a comparison for scale-up purposes[J]. *Nanomedicine*, 2019, **18**: 146-156.

[44] MEHTA M, BUI TA, YANG X, *et al*. Lipid-based nanoparticles for drug/gene delivery: an overview of the production techniques and difficulties encountered in their industrial development[J]. *ACS Mater Au*, 2023, **3**(6): 600-619.

[45] SHAH S, DHAWAN V, HOLM R, *et al*. Liposomes: advancements and innovation in the manufacturing process[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2020, **154-155**: 102-122.