

微流控技术用于制备纳米制剂的研究进展

尉广飞, 刘东飞*

(中国药科大学药剂学教研室 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 纳米药物递送系统的研究进展迅速, 多项研究表明该系统对疾病的诊断和治疗具有一定的应用潜力。但纳米药物递送系统的工业化转化速度较为缓慢, 主要是由常规制备方法的局限性所致, 包括批次间质量差异大和工业化放大可行性差等。微流控技术对于流体的混合具有良好的可控性和重现性, 能够突破常规制备方法的局限, 加快纳米药物制剂的工业化和临床转化。从微流控纳米沉淀法的机制和特点、相关的微流控装置以及所制备的纳米药物制剂等 3 个方面, 对微流控技术用于制备纳米制剂的研究进展进行综述。

[关键词] 微流控技术; 沉淀法; 纳米制剂

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 11-0831-07

Advances of Microfluidic Technology in the Preparation of Nanoparticulate Drug Delivery Systems

WEI Guangfei, LIU Dongfei

(Department of Pharmaceutics, State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Nowadays significant progress has been made in the study of nanoparticulate drug delivery systems which hold great potentials for the diagnosis and therapy of many diseases. However, the rate of industrial and clinical translation of these systems is slow, mainly due to the limitations of conventional preparation methods such as high batch-to-batch variations in physicochemical properties and poor feasibility in process scale-up. With good controllability and reproducibility in fluid mixing, microfluidic technology has been utilized to overcome the limitations of conventional precipitation methods and accelerate the industrial and clinical translation of nanoparticulate drug preparations. This article reviewed the advances of microfluidic technology in the preparation of nanoparticulate drug delivery systems from the perspectives of principles and characteristics of microfluidic precipitation, the engineering of microfluidic devices, and the prepared nanoparticulate drugs.

[Key words] microfluidic technology; precipitation; nano-preparation

纳米药物递送系统是由药物与辅料制成的粒径为 10~1 000 nm 的载药纳米微粒或纳米药物制剂。该系统具有粒径小、比表面积大等特性, 能够显著提高所包载药物的稳定性, 改善难溶性药物的水分散性, 控制药物释放以及提高药物的靶向效率等^[1]。近年来已有数种纳米药物制剂成功上市, 包括药物纳米晶、基于脂质的纳米制剂(脂质体等)、基于聚合物的纳米制剂(胶束等)和无机纳米粒(磁性纳米粒等)^[2]。沉淀法是纳米药物制剂的主要制备方法之一, 但是传统的沉淀法在生产转化的过程中存在批次间质量差异大、工业放大可行性差等问题^[3]。因此, 现有的制备方法亟待改进, 以得到一种可控性高、重现性好的方法来制备纳米药物制剂。

微流控技术是指在微米尺度的管道中操控流体的技术^[4]。纳米药物递送系统可以通过沉淀法结合微流控

技术(微流控纳米沉淀法)制备, 即在微流控管道的流体中, 以载体材料和药物沉淀来制备纳米制剂^[5-6]。通过对管路和流体的流速进行设计, 微流控技术能够对溶剂实现快速混合且其可控性高, 从而可以连续快速地生产纳米颗粒, 避免批次间的质量差异。目前, 该制备方法已成功用于药物纳米晶、聚合物纳米粒、复合物和多层纳米粒等多种纳米制剂的制备。本文将从微流控沉淀法制备纳米制剂的机制、微流控装置和微流控沉淀法所制备的纳米制剂 3 个方面对微流控技术及其在纳米制剂中的应用情况进行介绍。

1 微流控沉淀法制备纳米制剂的机制及特点

沉淀法是制备纳米药物递送系统的常用方法之一。经典的沉淀法是将载体材料和药物溶于与水互溶的有机溶剂(良溶剂)中, 然后将该良溶剂加入到水中(不良溶剂)中使得载体材料和药物沉淀, 从而形成纳米制剂。以嵌段共聚物为例, 当良溶剂与不良溶剂混合, 嵌段共聚物在混合溶剂中的溶解性下降, 然后沉淀并组装形成纳米颗粒。纳米颗粒的形成首先是多个嵌段共聚物分子相互靠近沉淀成核, 然后多个小核聚集成大核,

接受日期: 2018-11-16

项目资助: 天然药物活性组分与药效国家重点实验室资助项目
(No. SKLNMZZRC02)

***通讯作者:** 刘东飞, 教授;

研究方向: 长效缓控释制剂及技术;

E-mail: dongfei.liu@cpu.edu.cn

核继续生长并固化, 最后形成纳米颗粒 (见图 1) [7-8]。

在沉淀法制备纳米药物制剂的过程中, 良溶剂与不良溶剂的混合速度对纳米制剂的粒径尺寸和粒度分布具有重要影响 [9-10]。在传统的制备方法中, 通常借助搅拌、振荡、超声等方法实现 2 种溶剂的混合, 但是这些方法在混合的过程中存在混合不均以及混合速

度慢等问题。因此, 传统制备方法中的纳米颗粒是在 2 种溶剂混合不完全的情况下沉淀生成的。在这种溶剂混合不完全的条件下, 首先聚合物分子容易吸附在纳米颗粒聚集体上, 形成粒径更大的纳米颗粒 [11]; 其次, 溶剂混合不均匀使纳米颗粒出现粒径尺寸不一致、粒度分布宽以及批次间质量差异大等现象。

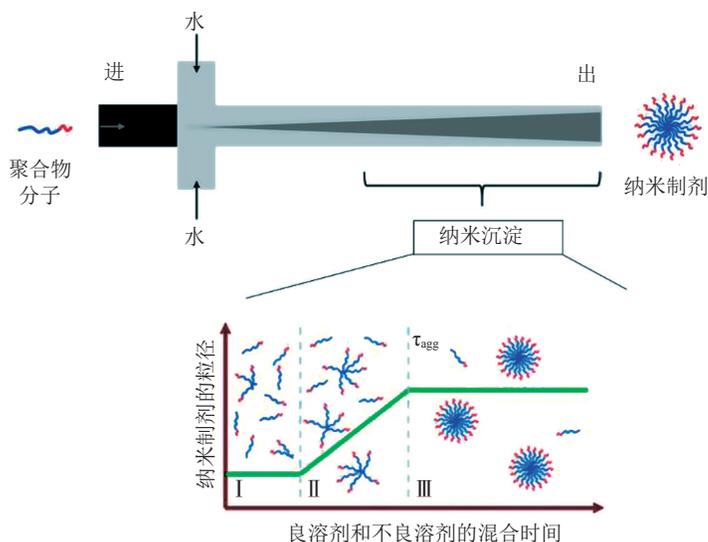


图 1 微流控沉淀法制备纳米颗粒的机制 [7]

Figure 1 Mechanism of microfluidic nanoprecipitation method for nanoparticle preparation

相比之下, 微流控技术可以在纳米颗粒开始形成之前实现溶剂的快速混合, 保证聚合物 (如聚乳酸羟基乙酸、聚苯乙烯等) 的沉淀发生在混合完全且良溶剂含量稳定的环境中 [12-13], 防止聚合物分子吸附或插入纳米颗粒中, 从而可以得到粒径更小、粒度分布更窄的纳米颗粒 [14]。另一方面, 微流控技术具有良好的可控性, 可以通过调节良溶剂和不良溶剂的流速实现对纳米颗粒粒径的精确控制, 制备不同粒径的纳米制剂。微流控装置通常以连续流动的方式快速生产质量均一的纳米制剂, 从而减少了批次间的质量差异 [15-16]。总的来说, 与常规制备方法相比, 微流控技术的上述特性使之在纳米制剂的工业化生产方面具有独特的优势。

2 微流控装置

微流控装置根据流体接触面的不同可以分为 Y 型、T 型和同轴型 3 种基本的类型。在 Y 型微流控装置中, 2 种流体之间只通过 1 个接触面进行相互扩散; 在 T 型微流控装置中, 流体存在 2 个接触面。对于同轴型微流控装置, 2 种流体间可以通过 360° 的接触面进行相互扩散。这些微流控装置可以由多种材料组装而成,

如聚二甲基硅氧烷、玻璃、硅、石英、水凝胶、聚四氟乙烯和金属材料等 [17-19]。其中聚二甲基硅氧烷和玻璃的应用最为广泛, 本文将重点介绍由这 2 种材料所制备的微流控装置。

2.1 聚二甲基硅氧烷微流控装置

聚二甲基硅氧烷微流控装置常由光刻法制备, 其基本的管路设计主要分为 Y 型和 T 型。通常先将聚二甲基硅氧烷和固化剂倒在母模上, 待其固化后, 分离聚二甲基硅氧烷模块与母模, 连接管道, 即得聚二甲基硅氧烷微流控装置 [20]。另外, 也可以通过 3D 打印技术 [21] 或模版法 [22] 制造微流控装置。聚二甲基硅氧烷微流控装置适用于复杂管路的设计, 比如多管道连接的多室系统 [23-24]。但二甲基硅氧烷在常用的有机溶剂中存在溶解或溶胀的现象, 这限制了其所能制备的纳米制剂的种类, 也存在潜在的安全性问题 [25]。

2.2 玻璃微流控装置

玻璃毛细管微流控装置通常将毛细管拉成具有精确尺寸孔径的细尖端, 在较大的正方形或圆形毛细管内同轴组装, 最后将这些毛细管固定到载玻片上 [26]。根据制剂的需要, 可以采用不同形式组装成具有不同内外

径的圆形和方形毛细管; 此外, 这些毛细管可经化学反应处理来改变其内外表面的亲水性与疏水性^[13]。玻璃蚀刻形成管道是另一种制备玻璃微流控装置的方法, 但是该方法耗时且技术要求高^[27]。与玻璃蚀刻法相比, 毛细管组合法更加方便快捷。由于玻璃在有机溶剂中有溶解惰性, 并且玻璃材料具有出色的耐高压性能, 使得玻璃微流控装置在纳米包封过程中的应用更加灵活和广泛。因此, 玻璃毛细管被广泛用于搭建制备纳米药物递送系统的微流控装置^[27]。

3 微流控沉淀法制备的纳米制剂

3.1 药物纳米晶

随着高通量筛选和组合化学技术在药物发现领域的广泛应用, 越来越多的药物活性成分被发现。但是通过上述技术发现的候选化合物大多存在溶解性差和生物利用度低的问题^[28]。为了提高难溶性药物的溶出度和生物利用度, 药物纳米晶、纳米粒^[29]、胶束^[30]、脂质体^[31]等多种纳米制剂被开发出来。其中药物纳米晶是由药物分子本身结晶而成的粒径为纳米级的药物晶体, 该类制剂无需载体材料, 依靠少量稳定剂即可维持其颗粒稳定性。Ali 等^[32]以乙醇和水分别作为良溶剂和不良溶剂, 在 Y 型微流控装置中成功制备了氢化可的松纳米晶; 其粒径为 (295 ± 32) nm、粒度分布 (多分散系数, PDI) 为 0.18。以微流控纳米沉淀法制备的纳米晶是形状规则、尺寸均一的球形颗粒, 而常规研磨法制备的纳米晶形状不规则且尺寸均一性较差。

除了水之外, 有机溶剂也可以用作不良溶剂。Zhu 等^[33]以丙酮作为良溶剂、异丙醚作为不良溶剂在同轴型微流控装置中制备了头孢呋辛酯纳米晶, 且微流控纳米沉淀法合成头孢呋辛酯纳米晶的速率较快, 每分钟可制备 6 L 的头孢呋辛酯纳米混悬液。另外, 微流控纳米沉淀法的可控性高, 通过调节良溶剂和不良溶剂的比例可以有效地控制纳米晶的粒径^[34]。Zhang 等^[35]以甲醇作为良溶剂、异丙醇为不良溶剂制备了阿托伐他汀钙纳米晶, 且发现阿托伐他汀钙纳米晶的粒径尺寸受药物浓度、良溶剂与不良溶剂的流速以及流体总流速的影响: 当阿托伐他汀钙的质量浓度从 $30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 增至 $60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 纳米晶的粒径从 760 nm 降至 300 nm; 当阿托伐他汀钙甲醇溶液的流速从 $2.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 增至 $16 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 纳米晶的粒径从 430 nm 增至 2 500 nm。另外, 该研究

显示, 在异丙醇和甲醇的流速比 (v_1/v_2) 为 10 时, 当总流速从 $10/1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 增至 $30/3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 纳米晶的粒径从 240 nm 降至 210 nm; 当总流速从 $40/4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 增至 $80/8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 纳米晶的粒径从 220 nm 增至 680 nm。这表明微流控纳米沉淀法在生产过程中的可控范围较宽, 能够有效地控制药物纳米晶的尺寸, 因此可以根据实际需求, 制备合适粒径的药物纳米晶。

3.2 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒是一类以天然或合成的高分子材料为载体制成的固态胶体微粒, 广泛地应用于药物的递送^[36]。根据研究的需要, 微流控技术可以对溶剂混合时间及聚合物纳米粒的粒径进行控制^[37]。Karnik 等^[7]利用微流控纳米沉淀法, 以乙腈为良溶剂、水为不良溶剂制备了包载多西紫杉醇的聚乳酸羟基乙酸-聚乙二醇 (PLGA-PEG) 纳米粒。结果显示, 调节 2 种溶剂的流量比可以改变溶剂的混合时间: 当水与乙腈的流速比从 10/1 变为 10/0.3 时, 2 种溶剂的混合时间从 0.4 ms 缩短至 0.04 ms。另外, PLGA-PEG 纳米粒粒径的尺寸随着混合时间的缩短呈下降趋势, 具体表现为: 当 PLGA-PEG 的质量浓度为 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、混合时间从 0.4 ms 缩短至 0.04 ms 时, 纳米粒的粒径从 29 nm 降至 23 nm; 当 PLGA-PEG 的质量浓度为 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、混合时间从 0.4 ms 缩短至 0.04 ms 时, 纳米粒的粒径从 26 nm 降至 20 nm。

微流控纳米沉淀法也可以将 2 种药物共载于一个载体中, 实现联合治疗。Kolishetti 等^[38]通过微流控纳米沉淀法实现了将铂类前药 (聚乳酸-铂, PLA-Pt) 和多西紫杉醇 (docetaxel) 共包载于 PLGA-PEG 纳米粒, 具体的做法是将 PLGA-PEG、PLA-Pt 和多西紫杉醇共溶解在乙腈中, 然后将该溶剂加入到水溶液中使聚合物沉淀, 形成粒径小于 100 nm 的纳米粒, 该纳米粒对顺铂和多西紫杉醇的包封率分别为 95% 和 80%。Capretto 等^[39]则用泊洛沙姆聚合物胶束共递送地塞米松和抗坏血酸-棕榈酸酯用于诱导成骨分化, 在快速混合的作用下, 2 种药物可以被高效地包载, 并且聚合物胶束的粒径等参数可以得到有效地控制。

3.3 聚离子复合物

聚离子复合物是指在带电聚合物与带相反电荷的药物或聚合物之间通过静电作用而得到的胶体粒子。目前, 聚乙烯亚胺、壳聚糖和聚 β -氨基酯已广泛应用于药物的递送, 尤其是核酸药物的递送^[40-41]。目前, 微

流控技术常被用于核酸药物复合物的制备。Debus 等^[42]比较了移液混合法和微流控纳米沉淀法 2 种制备方法对聚乙烯亚胺-DNA 复合物性质的影响, 结果表明, 以微流控纳米沉淀法制备的复合物粒径 (140~160 nm) 相对恒定, 而移液混合法制备的复合物粒径 (90~160 nm) 范围较大。Wilson 等^[43]通过测定基因的表达或抑制能力来评估聚 β -氨基酯-DNA 复合物的核酸递送行为, 结果表明, 以微流控纳米沉淀法制备的复合物在 GB319、B16 和 MDA-MB-231 癌细胞系中的体外转染效率高于常规混合法制备的复合物。

3.4 结构化纳米粒

结构化纳米粒是指将纳米粒或药物纳米晶进一步包载在纳米载体中得到的具有壳/核结构的药物载体, 该制剂能够进一步提高被包载的纳米粒或药物纳米晶的稳定性, 延长循环时间或实现药物的刺激响应性释放^[3]。Liu 等^[14]在载有甲氨蝶呤的多孔硅的表面包裹了一层具有 pH 响应性的聚合物材料 (缩醛化葡聚糖), 该聚合物材料可将多孔硅的孔道封闭以提高制剂的稳定性并实现响应性的药物释放; 在酸性条件 (pH 5.0) 下, 聚合物外壳降解, 多孔硅的孔道暴露, 从而实现甲氨蝶

呤的释放。另有研究将掺有锌的氧化铜 (Zn-CuO) 纳米粒包封在 pH 响应且表面功能化的聚合物材料中用于癌症的治疗, 细胞实验表明该制剂能够提高 Zn-CuO 纳米粒抑制 MCF-7 乳腺癌细胞增殖的能力^[44]。

除了无机纳米粒以外, 包载药物纳米晶的结构化纳米粒也可以在微流控装置中制备。目前, 一种包载索拉非尼纳米晶的结构化纳米粒通过两步沉淀法制备 (见图 2)^[45]。第 1 步沉淀是形成药物纳米晶: 将药物的良溶剂和不良溶剂 (含稳定剂) 分别注入内外毛细管内, 在内毛细管的喷嘴处, 2 种溶剂之间发生扩散混合使药物分子沉淀形成药物纳米晶; 第 2 步沉淀是形成具有壳/核结构的纳米粒: 将药物纳米晶纯化浓缩后, 分散在含有精胺修饰的缩醛化葡聚糖的乙醇溶液中, 以水作为不良溶剂, 使得精胺修饰的缩醛化葡聚糖沉积在药物纳米晶的表面, 形成具有壳/核结构的纳米粒^[45]。上述 2 步沉淀法需要先制备出稳定的药物纳米晶, 然后对其进行浓缩纯化, 最后用载体材料进行包衣。因此, 选择合适的稳定剂是结构化纳米粒成功制备的关键, 此外, 该 2 步沉淀法以非连续性的方式生产结构化纳米粒, 存在生产效率低的问题。

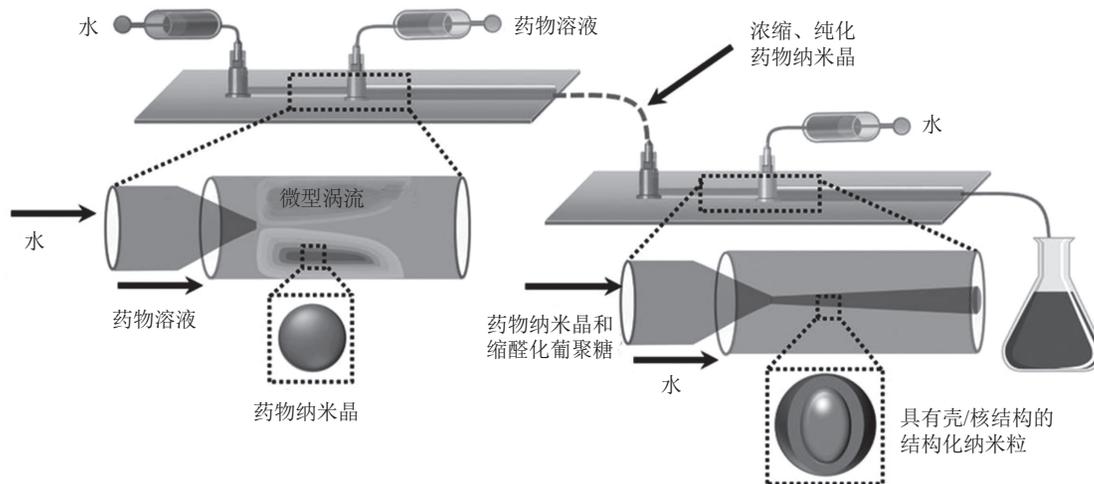


图 2 2 步微流控沉淀技术制备药物纳米晶包裹的核/壳结构的纳米颗粒^[45]

Figure 2 Schematics of the nanoencapsulation process to synthesize the nano-in-nano vectors through the two-step microfluidic nanoprecipitation

为了提高生产效率, 笔者所在课题组开发了一种“微流体联动生产技术”, 且成功制备了包裹索拉非尼或紫杉醇颗粒的核/壳结构纳米粒^[46]。该项技术将微流控混合和包衣有机整合到同一个微流体装置中, 极短时间内 (0.1~12 s) 在药物纳米晶的表面形成聚合物包衣。得益药物纳米晶的生成和包衣之间超短的时间

间隔, 该技术避免了稳定剂的使用, 提高了药物递送系统的安全性; 而且这种方法避免了制备过程的中间处理步骤, 实现了连续性生产, 提高了生产效率, 单一装置产量约达 $700 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 具有较好的工业转化优势。该技术显著提高了制剂的载药量, 将索拉非尼和紫杉醇的载药量从约 5% 提高至约 45%; 所得的微粒药物递

送系统同时又具有传统载体药物释放速率可控的特点, 在酸性条件 (pH 为 1.2 和 5.0) 下聚合物外壳保持完整, 使得药物的释放非常缓慢; 在中性条件下 (pH 7.4), 聚合物外壳溶解, 药物可以快速进行释放。

4 结语与展望

综上所述, 微流控技术具有流体混合速度快、可控性高的优点, 目前已在纳米药物递送系统的制备方面取得了一定的研究进展^[6]。但将这种技术应用于工业化生产仍有很长的路要走, 主要是微流控装置的尺寸小, 毛细管通道仅为微米级, 生产效率有限, 暂时不能满足工业化大规模生产的需求^[16]。目前, 有研究报道了一种多功能同轴射流微流控装置, 其单装置的生产速率可高达 $3 \text{ kg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[47]。通常情况下, 如果多个微流控通道并行生产, 生产量会成倍地提高。因此, 微流控并行通道是目前

的研究热点之一, 该方法为加快工业化生产纳米制剂提供了一种新途径^[48-49]。一般来说, 微流控装置的流体流速越高, 纳米制剂的产出就越高, 但是当流速增加时, 微流控装置内的压力会显著提高, 因此寻找耐高压的微流控装置材料和流速精确控制的流体泵入装置是提高纳米药物制剂产量的前提^[50]。微流控纳米沉淀法在制备纳米制剂的过程中, 不可避免地会含有游离的药物和稳定剂^[3]。纯化所制备的纳米制剂以除去游离的药物和稳定剂也是一个重要的方面。现有适合大规模生产的制剂纯化方法有渗透、过滤或错流过滤等^[51], 将这些纯化方法与微流控装置相结合进行连续化的生产也是研究的重点。总的来说, 微流控装置在工业化生产纳米药物制剂方面具有一定的应用前景, 同时其存在的问题也是不可忽视的, 期望微流控技术在工业化生产纳米制剂方面的瓶颈可以被快速突破。

【参考文献】

- [1] Xu X Y, Ho W, Zhang X Q, *et al.* Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(4): 223-232.
- [2] Markman J L, Rekechenetskiy A, Holler E, *et al.* Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1866-1879.
- [3] Liu D F, Zhang H B, Fontana F, *et al.* Current developments and applications of microfluidic technology toward clinical translation of nanomedicines[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 128: 54-83.
- [4] Whitesides G M. The origins and the future of microfluidics[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 368-373.
- [5] Wang J M, Song Y J. Microfluidic synthesis of nanohybrids[J]. *Small*, 2017, 13(18): 1604084. Doi: 10.1002/sml.201604084.
- [6] Liu D F, Zhang H B, Fontana F, *et al.* Microfluidic-assisted fabrication of carriers for controlled drug delivery[J]. *Lab Chip*, 2017, 17(11): 1856-1883.
- [7] Karnik R, Gu F, Basto P, *et al.* Microfluidic platform for controlled synthesis of polymeric nanoparticles[J]. *Nano Lett*, 2008, 8(9): 2906-2912.
- [8] Johnson B K, Prud'homme R K. Mechanism for rapid self-assembly of block copolymer nanoparticles[J]. *Phys Rev Lett*, 2003, 91(11): 118302. Doi: 10.1103/PhysRevLett.91.118302.
- [9] Khan I U, Serra C A, Anton N, *et al.* Production of nanoparticle drug delivery systems with microfluidics tools[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(4): 547-562.
- [10] Capretto L, Carugo D, Mazzitelli S, *et al.* Microfluidic and lab-on-a-chip preparation routes for organic nanoparticles and vesicular systems for nanomedicine applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(11/12): 1496-1532.
- [11] Valencia P M, Farokhzad O C, Karnik R, *et al.* Microfluidic technologies for accelerating the clinical translation of nanoparticles[J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(10): 623-629.
- [12] Lu M Q, Ozcelik A, Grigsby C L, *et al.* Microfluidic hydrodynamic focusing for synthesis of nanomaterials[J]. *Nano Today*, 2016, 11(6): 778-792.
- [13] Fontana F, Ferreira M P A, Correia A, *et al.* Microfluidics as a cutting-edge technique for drug delivery applications[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2016, 34: 76-87.
- [14] Liu D, Zhang H, Mäkilä E, *et al.* Microfluidic assisted one-step fabrication of porous silicon@acetalated dextran nanocomposites for precisely controlled combination chemotherapy[J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 249-259.
- [15] Ding S, Anton N, Vandamme T F, *et al.* Microfluidic nanoprecipitation systems for preparing pure drug or polymeric drug loaded nanoparticles:

- an overview[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(10): 1447-1460.
- [16] Kim Y, Lee Chung B, Ma M, *et al*. Mass production and size control of lipid-polymer hybrid nanoparticles through controlled microvortices[J]. *Nano Lett*, 2012, 12(7): 3587-3591.
- [17] Nge P N, Rogers C I, Woolley A T. Advances in microfluidic materials, functions, integration, and applications[J]. *Chem Rev*, 2013, 113(4): 2550-2583.
- [18] Begolo S, Colas G, Viovy J L, *et al*. New family of fluorinated polymer chips for droplet and organic solvent microfluidics[J]. *Lab Chip*, 2011, 11(3): 508-512.
- [19] Li H W, Fan Y Q, Kodzius R, *et al*. Fabrication of polystyrene microfluidic devices using a pulsed CO₂ laser system[J]. *Microsyst Technol*, 2011, 18(3): 373-379.
- [20] Qin D, Xia Y, Whitesides G M. Soft lithography for micro- and nanoscale patterning[J]. *Nat Protoc*, 2010, 5(3): 491-502.
- [21] Chen D, Taylor K P, Hall Q, *et al*. The neuropeptides FLP-2 and PDF-1 act in concert to arouse caenorhabditis elegans locomotion[J]. *Genetics*, 2016, 204(3): 1151-1159.
- [22] Odera T, Hirama H, Kuroda J, *et al*. Droplet formation behavior in a microfluidic device fabricated by hydrogel molding[J]. *Microfluid Nanofluid*, 2014, 17(3): 469-476.
- [23] Zhao C X. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(11/12): 1420-1446.
- [24] Khan I U, Serra C A, Anton N, *et al*. Microfluidics: a focus on improved cancer targeted drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 1065-1074.
- [25] Lee J N, Park C, Whitesides G M. Solvent compatibility of poly(dimethylsiloxane)-based microfluidic devices[J]. *Anal Chem*, 2003, 75(23): 6544-6554.
- [26] Shah R K, Shum H C, Rowat A C, *et al*. Designer emulsions using microfluidics[J]. *Mater Today*, 2008, 11(4): 18-27.
- [27] Iliescu C, Taylor H, Avram M, *et al*. A practical guide for the fabrication of microfluidic devices using glass and silicon[J]. *Biomicrofluidics*, 2012, 6(1): 016505. Doi: 10.1063/1.3689939.
- [28] Chen W, Zhou S, Ge L, *et al*. Translatable high drug loading drug delivery systems based on biocompatible polymer nanocarriers[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(6): 1732-1745.
- [29] Deng C, Jia M, Wei G, *et al*. Inducing optimal antitumor immune response through coadministering iRGD with pirarubicin loaded nanostructured lipid carriers for breast cancer therapy[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(1): 296-309.
- [30] Zhou Z, Li L, Yang Y, *et al*. Tumor targeting by pH-sensitive, biodegradable, cross-linked *N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer micelles[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6622-6635.
- [31] Zhang Q, Tang J, Fu L, *et al*. A pH-responsive alpha-helical cell penetrating peptide-mediated liposomal delivery system[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(32): 7980-7993.
- [32] Ali H S, York P, Ali A M, *et al*. Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling[J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 175-181.
- [33] Zhu W Z, Wang J X, Shao L, *et al*. Liquid antisolvent preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles in a tube-in-tube microchannel reactor[J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1/2): 260-265.
- [34] Wang J X, Zhang Q X, Zhou Y, *et al*. Microfluidic synthesis of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles with size-dependent and enhanced dissolution rate[J]. *Chem Eng J*, 2010, 162(2): 844-851.
- [35] Zhang H X, Wang J X, Shao L, *et al*. Microfluidic fabrication of monodispersed pharmaceutical colloidal spheres of atorvastatin calcium with tunable sizes[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, 49(9): 4156-4161.
- [36] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55(3): 329-347.
- [37] Brannigan R P, Dove A P. Synthesis, properties and biomedical applications of hydrolytically degradable materials based on aliphatic polyesters and polycarbonates[J]. *Biomater Sci*, 2016, 5(1): 9-21.
- [38] Kolishetti N, Dhar S, Valencia P M, *et al*. Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 17939-17944.
- [39] Capretto L, Mazzitelli S, Colombo G, *et al*. Production of polymeric micelles by microfluidic technology for combined drug delivery: application to osteogenic differentiation of human periodontal ligament mesenchymal stem cells (hPDLSCs)[J]. *Int J Pharm*, 2013, 440(2): 195-

- 206.
- [40] Kumar M N, Muzzarelli R A, Muzzarelli C, *et al.* Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives[J]. *Chem Rev*, 2004, 104(12): 6017-6084.
- [41] Godbey W T, Wu K K, Mikos A G. Size matters: molecular weight affects the efficiency of poly(ethylenimine) as a gene delivery vehicle[J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, 45(3): 268-275.
- [42] Debus H, Beck-Broichsitter M, Kissel T. Optimized preparation of pDNA/poly(ethylene imine) polyplexes using a microfluidic system[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(14): 2498-2506.
- [43] Wilson D R, Mosenia A, Suprenant M P, *et al.* Continuous microfluidic assembly of biodegradable poly(beta-amino ester)/DNA nanoparticles for enhanced gene delivery[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(6): 1813-1825.
- [44] Zhang H B, Liu D F, Wang L, *et al.* Microfluidic encapsulation of prickly zinc-doped copper oxide nanoparticles with VD1142 modified spermine acetalated dextran for efficient cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(11): 1601406. Doi: 10.1002/adhm.201601406.
- [45] Liu D F, Bernuz C R, Fan J, *et al.* A nano-in-nano vector: merging the best of polymeric nanoparticles and drug nanocrystals[J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(9): 1604508. Doi: 10.1002/adfm.201604508.
- [46] Liu D F, Zhang H B, Cito S, *et al.* Core/shell nanocomposites produced by superfast sequential microfluidic nanoprecipitation[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(2): 606-614.
- [47] Lim J M, Swami A, Gilson L M, *et al.* Ultra-high throughput synthesis of nanoparticles with homogeneous size distribution using a coaxial turbulent jet mixer[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(6): 6056-6065.
- [48] Romanowsky M B, Abate A R, Rotem A, *et al.* High throughput production of single core double emulsions in a parallelized microfluidic device[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(4): 802-807.
- [49] Eggersdorfer M L, Zheng W, Nawar S, *et al.* Tandem emulsification for high-throughput production of double emulsions[J]. *Lab Chip*, 2017, 17(5): 936-942.
- [50] Liu D F, Cito S, Zhang Y, *et al.* A versatile and robust microfluidic platform toward high throughput synthesis of homogeneous nanoparticles with tunable properties[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(14): 2298-2304.
- [51] Limayem I, Charcosset C, Fessi H. Purification of nanoparticle suspensions by a concentration/diafiltration process[J]. *Sep Purif Technol*, 2004, 38(1): 1-9.



[专家介绍] 刘东飞: 博士、博士生导师, 现任中国药科大学药学院教授。2014年9月获得芬兰赫尔辛基大学药学博士学位; 2016年10月—2018年2月在哈佛大学约翰·保尔森工程与应用科学学院David A. Weitz教授课题组进行研究工作; 2017年9月晋升为赫尔辛基大学药学院Principal Investigator, 随后在2017年6月获聘为赫尔辛基生命科学研究所HiLIFE Fellow; 2017年9月被评为赫尔辛基大学药学院优秀青年研究员; 于2018年入选第十四批国家“千人计划”青年项目。研究工作紧密围绕医药领域中药剂学方向的国际前沿和热点, 聚焦于制约微粒药物递送系统发展的关键——工业转化。结合药剂学、应用物理学、材料学、生物医学工程等学科知识, 在革新微流体纳米沉淀技术高通量制备具有均一粒径的药物载体、利用自主开发的“超快速连续序列微流体沉淀新技术”制备具有超高载药量和可控药物释放的微粒药物递送系统、拓展液滴微流体技术用于精确控制载体中多种药物包载剂量和释放等方面取得了一些研究进展。2013年以来以第一作者和(或)通讯作者身份在*Adv Mater*、*Adv Drug Deliver Rev*、*Nano Lett*、*Adv Funct Mater*、*Biomaterials*、*Small*、*J Control Release*等学术期刊上发表论文18篇。