

◆ 专论: 纳米农药(特约稿) ◆

# 纳米药物制备技术与装备及其 在纳米农药中的应用

谢锦珊<sup>1</sup>, 腾萱铭<sup>1</sup>, 杨 峥<sup>2</sup>, 付智楠<sup>2</sup>, 杨泱泱<sup>1</sup>, 赵 方<sup>2</sup>, 乐 园<sup>3</sup>, 郭旭虹<sup>2</sup>, 朱维平<sup>1\*</sup>

(1. 华东理工大学药学院, 上海 200237; 2. 华东理工大学化工学院, 上海 200237; 3. 北京化工大学化学工程学院, 北京 100029)

**摘要:** 传统农药的长期不合理使用会导致诸多问题, 如加剧环境污染、病虫草害抗性增强、资源消耗增加等, 严重制约着我国农业的可持续发展。纳米农药具有粒径小、比表面积大、靶向释放等优势, 可有效提高农药使用率, 改善药物溶解性和叶面黏附性, 从而显著提高农药的药效、安全性和经济性。纳米农药是未来农药发展的趋势, 具有广阔的应用前景, 但其制备技术及工业化放大仍面临着巨大挑战。本文总结了当前常用的纳米药物制备技术, 包括乳化技术、微流控技术、超重力技术和纳米沉淀技术, 介绍了制备技术原理及装备特点。这将有助于指导纳米农药的规模化生产, 对实现可持续农业和全球粮食安全具有至关重要的意义。

**关键词:** 农业; 纳米农药; 制备技术; 装备

中图分类号:TQ 450 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2023.02.003

## Technology and Equipment of Nanomedicine and Its Application on Nanopesticides

XIE Jinshan<sup>1</sup>, TENG Xuanming<sup>1</sup>, YANG Zheng<sup>2</sup>, FU Zhinan<sup>2</sup>, YANG Yangyang<sup>1</sup>, ZHAO Fang<sup>2</sup>, LE Yuan<sup>3</sup>, GUO Xuhong<sup>2</sup>, ZHU Weiping<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. School of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 3. The College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** The long-term improper use of traditional pesticides can lead to a series of problems, such as aggravated environmental pollution, enhanced resistance to diseases, insect pests and weeds and increased resource consumption, which seriously restrict the sustainable development of agriculture in China. Nanopesticides with small particle size, large specific surface area and targeted release can effectively enhance the utilization efficiency of agrochemicals, reduce the dosage, and improve solubility and foliar adhesion, so as to significantly improve the efficacy, safety and economic value of agrochemicals. Nanopesticides are the trend of pesticide development in the future and have broad application prospects, but their preparation technologies and industrial scale-up still face huge challenges. This review summarizes the current preparation technologies in nanomedicine including emulsification technology, microfluidic technology, high-gravity technology, and nanoprecipitation technology, emphasizing their preparation principles, characteristics and equipments, which will help guide the production of nanopesticides with small particle size, uniform distribution, and good stability. It can effectively promote the innovation and development of nanopesticides, and be of vital significance to achieve sustainable agriculture and global food security.

**Key words:** agriculture; nanopesticide; preparation technology; equipment

收稿日期: 2023-02-26

作者简介: 谢锦珊(1998—), 女, 广东汕头人, 硕士研究生, 研究方向为纳米药物的装备技术开发与应用。E-mail: y30211243@mail.ecust.edu.cn  
通信作者: 朱维平(1967—), 男, 江苏镇江人, 博士, 研究员, 主要从事纳米药物制备加工及应用开发研究。E-mail: wpzhu@ecust.edu.cn

农药是保护农作物免受病虫草害的重要手段，在现代农业生产中发挥着重要作用<sup>[1-2]</sup>。全球每年用于防治植物病害、杂草和害虫的农药超过240万t<sup>[2-3]</sup>。据统计，农药的施用每年保护了全世界30%以上的农作物免受病虫害侵袭，提高了作物产量与土地利用率<sup>[1]</sup>，满足了全球日益增多的人口粮食需求。然而，传统的农药剂型及粗放式的使用方法不仅导致农药利用率低，环境污染加剧，同时也造成了病虫草害抗性不断增强以及资源消耗增加。目前粮食产业无法达到绿色可持续发展的要求<sup>[4]</sup>，传统的农业做法难以在不破坏环境的情况下维持不断增长的粮食需求。现代农业正在通过绿色纳米技术和可再生纳米材料来寻找有效解决农业面临的多种问题的可能方案，以实现可持续发展的绿色农业，确保粮食安全和环境安全，减少土壤退化，可持续地利用资源，维护生物多样性，并支持农业生态系统的建立。

纳米技术应用材料和颗粒长度尺度为1~100 nm，具有革新农业的潜力<sup>[5]</sup>，其所生产的纳米颗粒(NPs)的尺寸、形状、表面部分和内部结构的修饰使其成为递送农药和遗传物质以提高作物产量的理想选择，为农业生态系统的可持续发展提供了一种新的解决方法<sup>[6-7]</sup>。这些工程化的纳米产品颗粒尺寸小、比表面积大，具有较好溶解性、低毒性、可控靶向释放、强黏附性等优点，通过改善农药、化肥和生长调节剂的质量，提高作物产量、抑制植物病原体、去除杂草和害虫，使得农药或者肥料利用效率更高，并通过减少废弃物和能源实现农业可持续发展<sup>[8-10]</sup>。尽管纳米技术在农药方面的应用前景广阔，但其仍旧存在一些问题，包括制备方法、对靶标生物的渗透机制以及所涉及的风险<sup>[10]</sup>。目前已报道的大多数纳米农药仅限于在实验室进行开发制备，商业化水平较低，质量可控的纳米农药规模化制备与生产是当前纳米农药发展的一大挑战<sup>[11-12]</sup>。因此，探索适合纳米农药的制备技术及装备具有重要的意义。本文通过详细介绍纳米药物常用的制备技术，如乳化技术、微流控技术、超重力技术和纳米沉淀技术，及其原理、优势和应用条件等，展望其在纳米农药制备上的应用，作为纳米农药制备的有力借鉴。

## 1 乳化技术

纳米乳液是热力学稳定的各向同性体系，由至少两种互不相溶的液体(如油和水)和各种稳定剂

(包括乳化剂、质构调节剂、熟化抑制剂和加重剂)组成的热力学不稳定的胶体分散体<sup>[13]</sup>。纳米乳液可以以液体形式使用，也可以在乳化后通过喷雾干燥或冷冻干燥技术转化为粉末形式。乳化是构建农用化学品递送系统的高效和简单的技术。纳米乳不仅能保证包封于其中的亲脂性活性成分具有较高的生物利用度，其具有较高的稳定性，因此不易出现微粒聚集和重力引起的分离。为了构建纳米乳液，多采用高能乳化方法，如溶剂乳化-蒸发、超声乳化、动态高压微射流、高压均质、熔融分散等方法。这些方法在最短的时间内提供最高的能量，从而使得流动过程均匀稳定，以保证小尺寸的液滴形成。

### 1.1 溶剂乳化-蒸发

溶剂乳化-蒸发是通过分散预成型聚合物制备纳米颗粒的最广泛使用的技术。聚合物溶解在挥发性有机溶剂中，将溶液乳化在单水相或双水相中，这一过程需蒸发溶剂，并使球形纳米粒子沉淀，然后收集和纯化。这一方法不需要高温或相分离诱导剂，对设备要求低，易于操作<sup>[14]</sup>。Oliveira等<sup>[15]</sup>为防止除虫菊酯(Pyrethrins)快速降解，提高其稳定性和效率，使其能够应用于作物，采用了溶剂乳化-蒸发的方法制备了含有除虫菊酯的固体脂质纳米颗粒(SLN)，在亚致死剂量(1或10 ng/μL)下，该纳米颗粒不会引起消化细胞的形态变化，对非目标生物蜜蜂相对安全。Sun等<sup>[16]</sup>为了克服新型氰基丙烯酸酯类杀菌剂氰烯菌酯(Phenamacril)所带来的基因抗性，采用了溶剂乳化-蒸发与高压均质相结合的方法，以乙基纤维素为载体构建了氰烯菌酯纳米胶囊体系。

### 1.2 超声乳化

超声乳化则是利用高强度的高频压力波产生破坏性的力，将油相和水相分解和混合，并将大液滴转化为较小的液滴。超声波通过含有压电材料的超声换能器施加在样品上，将电能转化为机械能。在声呐尖端附近产生强烈的空化、湍流和剪切力，导致其附近的物质被完全分解<sup>[13]</sup>。Balaji等<sup>[17]</sup>为了提高溴氰菊酯(Deltamethrin)的可用性、稳定性和溶解速率，制备了水分散型溴氰菊酯纳米乳液(NDM)。他们在搅拌条件下将有机相加入到水相中，在自发乳化得到粗乳液后进一步进行超声乳化，获得的液滴的大小控制在40 nm以下。Mo等<sup>[18]</sup>为了避免阿维菌素本身的光解，利用木质素磺酸钠与对苯二胺重氮盐的交联反应，对其进行包埋，采用高速乳化和超声分散技术使得阿维菌素纳米递送体系的粒径维持在80~150 nm范围内。Wang等<sup>[19]</sup>以水相[烷基酚甲

醛树脂聚氧乙烯醚(乳化剂700)与十二烷基苯磺酸钠(SDBS)]和油相( $\lambda$ -氯氟氰菊酯),通过剪切乳化和载体负载开发了 $\lambda$ -氯氟氰菊酯纳米颗粒(LCN)。

### 1.3 动态高压微射流

动态高压微射流(DHPM)技术是一项新兴且先进的乳液制备技术<sup>[20]</sup>。如图1a所示,DHPM设备主要由动力单元和撞击腔组成,物料在被加压后,在撞击腔内的微小通道中发生高速撞击,使物料发生高频率振荡、急速压降、气穴、高强度剪切等综合作用,从而实现物料的细化和均质<sup>[21]</sup>。撞击腔有2种型式,如图1b所示,单入口的撞击腔可以用于粗乳液的细化,双入口的撞击腔可以用于油水两相的乳化和均质。

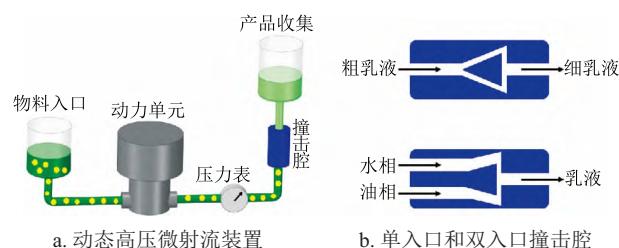


图1 动态高压微射流装置以及撞击腔内部结构示意图

DHPM属于高能量输入的乳液均质技术,相较于传统的高能耗设备(如高速剪切均质机、高压均质机等),DHPM设备中能形成非常高的压力,例如工业应用的DHPM设备最高可以形成275 MPa的压力<sup>[22]</sup>,从而使物料获得更快的速度以及更强烈的撞击,能够在短时间内(小于1 s)实现乳液的细化和均质,得到分散均匀且稳定的纳米乳液。同时,DHPM可实现规模化的连续生产,通过调节压力和处理次数可很方便地实现乳液尺寸的调控<sup>[23]</sup>。

Alkanawati等<sup>[24]</sup>将油包水的粗乳液进行细乳化,经过交联反应之后制备得到了聚合物纳米药物载体颗粒,通过将DHPM设备的操作压力由27.6 MPa提高到103 MPa,能够将物料流量由250 mL/min增加到660 mL/min,所得到的细乳液尺寸从~300 nm减小到~180 nm,且分散指数(PDI)均保持在0.1以下。与超声均质设备相比,无论是在处理量方面,还是乳液尺寸、批次之间重复性、PDI等方面,DHPM均优于超声均质设备,有望应用于纳米农药的制备。Yang等<sup>[25]</sup>将维生素C脂质体的粗物料通过DHPM设备,得到了纳米脂质体分散液,使得维生素脂质体尺寸由388.8 nm降至73.9 nm,药物包覆率由41.6%增加为47.16%,在4℃下保存至少60 d,能够更好地实现维生素C的缓释,更快地渗透进入皮肤。Kwon

等<sup>[26]</sup>使用DHPM技术制备得到了负载有辅酶Q<sub>10</sub>的PMMA纳米颗粒悬浮液,药物包覆率大于95%,同时药物负载率高达38.7%。在45℃下储存25 d相较于药物溶液中药物残留量减少到50%以下,DHPM设备制得的纳米药物颗粒包封率达84%~88%,药物的稳定性得到明显改善。

由此可见,DHPM是一个连续、高效的纳米乳液制备技术,可用于制备尺寸分布均一且尺寸<100 nm的纳米载体颗粒或负载型纳米药物颗粒,但使用DHPM设备时,需要控制操作压力和处理次数,以防过度加工<sup>[27]</sup>。

## 2 微流控技术及装备应用

微流控技术以微尺度通道和连续流操作为特征,具有过程高效、设备体积小、易放大等优势,能够快速实现过程参数的筛选和优化,能够实现流量、温度、停留时间等操作条件的精准控制,从而实现纳米药物尺寸、形貌、负载率等特性的精准控制<sup>[28-30]</sup>。同时,微流控设备可以很方便地集成在线相分离、在线检测、自动化等单元,从而发展出模块化、定制化的生产装备<sup>[31]</sup>。

### 2.1 微流控设备的材质与加工

微流控设备的材质种类较多,使用者可以根据使用过程中的操作条件、物料的性质(相态、黏度、反应活性、腐蚀性等)、制作成本等来进行选择。常见的微流控设备的材质包括硅、金属(不锈钢316L、钛合金、锆合金、哈氏合金、碳钢等)、玻璃、陶瓷、高分子材料(聚二甲基硅氧烷PDMS、聚四氟乙烯PTFE、聚甲基丙烯酸甲酯PMMA)等。根据微流控设备的材质与性能要求,使用者可以选择不同的微加工技术进行设备的加工。例如,金属材质的微通道可以使用激光刻蚀、机械加工等方法进行制作,玻璃的微通道可以通过光刻蚀技术加工,PDMS微通道一般使用软刻蚀技术,热塑性聚合物材质的微通道可以采用数控机床、激光雕刻机等进行加工。此外,3D打印技术也可以用于金属、聚合物等材质的微流控设备的灵活加工。

### 2.2 微通道的流体接触

微通道内流体接触发生在混合/分散单元,这是形成纳米分散体(如纳米颗粒、纳米乳液等)的第一步,也是非常重要的一步,在很大程度上决定了流体之间的混合效率以及纳米粒子的分散尺寸、分散均一性等。如图2所示,根据流体接触方式的不同,混合/分散单元有三类常见的结构,T型、同轴环管型

和流动聚焦型,且三类结构都有各种不同的型式和设计供使用者选择。

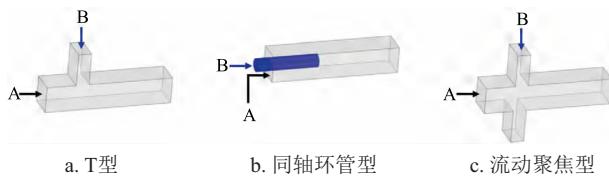


图2 两股流体接触时微通道的三类结构型式

当两股互溶的流体在微流控装置内发生接触并混合时,如溶剂与抗溶剂之间的混合,离子溶液与聚电解质溶液之间的混合等,微通道内的混合效果将直接影响体系的过饱和度与反应物浓度分布,从而影响纳米颗粒的成核与生长过程。因此,在微通道的微小特征尺寸的基础上,通常会采取措施来进一步强化微通道内的混合效果,所用的措施分为主动混合和被动混合2种,如图3所示。主动混合措施一般会引入外界能量,例如振荡、超声场、电场等;被动混合措施一般是通过特殊的微通道设计来加强流体的湍动性,例如分裂-复合结构、双螺旋结构、带障碍物的结构、交错人字形结构等。

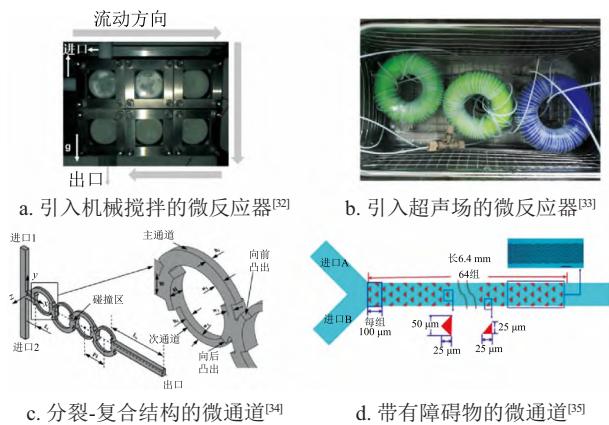


图3 微通道中不同的混合强化方法

当不互溶的两股流体在微通道内接触时,会形成不同流态,常见的流态有滴状流、射流和同向流等,图4给出了同轴环管微通道中形成的以上3种流态<sup>[36]</sup>。微通道中形成流态的类型和分散尺寸,与流体的物性有关,例如两相的黏度、界面张力等,同时也与微通道的结构和尺寸以及操作条件(如两相的流量)有关。因为微通道中黏性力和界面张力占主导,因此研究者通常会使用连续相和分散相的毛细管数(Ca数)来预测流态和分散尺寸, $Ca = \frac{\mu U}{\gamma}$ ( $\mu$ 、 $U$ 和 $\gamma$

分别表示黏度、流速和界面张力)。而当惯性力开始成为主要作用力时,预测时还会使用韦伯数( $We$

数), $We = \frac{\rho d U^2}{\gamma}$ ( $\rho$ 和 $d$ 分别表示密度和液滴尺寸)。

Utada等<sup>[37]</sup>研究同轴环管微通道得出:在分散相We数较小( $10^{-3} \sim 1$ )的情况下,当连续相Ca数在 $10^{-3} \sim 10^{-1}$ 范围内时,出现滴状流;当连续相Ca数在 $10^{-1} \sim 1$ 范围内时,出现射流;而当分散相We数较大( $1 \sim 10^3$ )的情况下,大多出现射流。此外,也会使用相比或黏度比来进行流态和分散尺寸的预测。由此可见,由于微流控设备能够精准地控制操作条件,因此液滴尺寸能够得到精准调控,且重复性好。

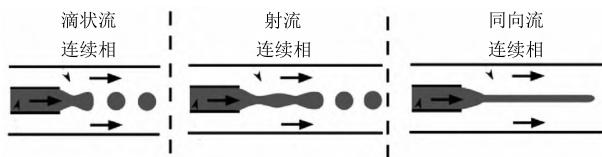


图4 同轴环管微通道中形成滴状流、射流和同向流<sup>[36]</sup>

### 2.3 微流控技术的应用

在纳米沉淀过程中,要得到尺寸小且分布均一的纳米颗粒,需要在制备装置中营造均匀的成核和生长环境。将药物载体溶解于合适的溶剂中,利用微流控装置进行载体溶液与抗溶剂之间的高效混合,瞬间形成均匀的高饱和度,使载体爆炸性成核,得到尺寸均一的载体纳米颗粒。Liu等<sup>[38]</sup>利用玻璃毛细管制作了同轴环管型微流控设备,分别制备得到了缩醛化葡聚糖、PLGA、疏水壳聚糖的纳米颗粒,产量达到242.8 g/d。此外,通过改变雷诺数( $Re$ )以及两相的线速度比,可以在90~340 nm范围对纳米颗粒的尺寸进行调控。Li等<sup>[39]</sup>采用微流控技术进行纳米农药的制备,将乙酸乙酯作为油相,吐温-80与十二烷基苯磺酸钙(农药乳化剂500)作为表面活性剂,通过不断调试油相与水相的流速,得到了粒径为 $21.8 \pm 0.8$  nm的辛硫磷纳米乳液。通过Ritger-Peppas方程拟合证明了该纳米乳液在体外可快速释放,触杀效果高于活性成分。因此,使用辛硫磷纳米乳可以减少农药用量,并且增强杀虫效果。Zhong等<sup>[40]</sup>利用两级同轴环管微流控装置制备了农药胶囊,将吡唑醚菌酯和PVA的悬浮液作为内层流体,PLGA溶液作为中层流体,两股流体形成同向流,再进一步利用另一股惰性流体(外层流体)对同向流进行分散,形成了双重乳液,该乳液经溶剂蒸发之后得到了包覆有吡唑醚菌酯的微胶囊。

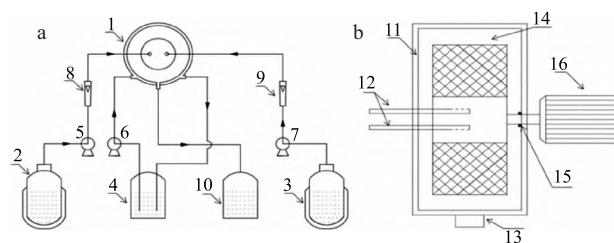
### 3 超重力技术与装备

超重力技术是近年来发展起来的一种强化传

质和微观混合的技术。所谓超重力指的是在比地球重力加速度大得多的环境下,物质所受到的力。在超重力环境下,液体的表面张力变得微不足道,而且液体在巨大剪切力的作用下被拉伸成膜、成丝、成滴,产生出巨大的相间接触面积,极大地提高了传质速率,也提高了气液逆向流操作的泛点气速<sup>[41-43]</sup>。超重力床能极大地强化分子混合及传递过程,形成均一的微观混合环境和空间分布均匀的过饱和度,而过饱和度在纳微颗粒的形成过程中起决定性因素<sup>[42]</sup>。此外,超重力工艺通常在常温下进行,不存在热效应的问题,而且易于工业化,操作方便,生产弹性大<sup>[44-45]</sup>。

### 3.1 超重力液相沉淀

超重力液相沉淀法是以超重力旋转填充床为依托,以溶质过饱和度为推动力,通过调节成核过程和晶体生长过程来调节颗粒尺寸的方法(图5)<sup>[41]</sup>。一般情况下,液相沉淀过程成核诱导期 $t_{ind}$ 据估算一般为1 ms,并且随着过饱和度增大而变短。由于传统搅拌反应器的微观混合特征时间 $t_m$ 在5~50 ms内,因此在传统搅拌反应器中进行液相沉淀过程,微观混合特征时间大于成核诱导期特征时间( $t_m > t_{ind}$ ),使得沉淀过程处于非均匀的过饱和环境,导致颗粒粒径分布宽,重复性差。旋转填充床与传统搅拌反应器不同,其微观混合特征时间与成核诱导期特征时间呈现 $t_m < 0.1 \text{ ms} < t_{ind}$ 的规律,因此液相沉淀过程在均匀的过饱和环境下成核,各位置成核速率相同,从而能够制备粒径分布均一的纳米颗粒。



注:1为旋转床;2为药物溶液罐;3为反溶剂罐;4为循环水罐;5~7为泵;8~9为流量计;10为产品罐;11为壳;12为液体分布器;13为出口;14为填料转子;15为密封圈;16为电机

图5 超重力技术制备纳米药物过程(a)和旋转床结构图(b)

在旋转填充床中,两相物料流在任意时间内均按照设定的比例通过喷嘴混合,体系在旋转填充床内过饱和度与设定的过饱和度一致,不会发生稀释现象,并且晶核和沉淀颗粒无返混。与传统反应器相比,旋转床内过饱和度高,从而有助提高成核速率,减小纳微颗粒平均粒径。除此之外,旋转床微观混合时间短,达到过饱和速率快,有助于制备粒径

小且分布均匀的纳米药物。

成核速率对于构建难溶性纳米药物至关重要。较高的成核速率和较低的生长速率有助于减小颗粒尺寸。在极限情况下,最小的颗粒尺寸可以通过提高成核速率以至于生长过程可以被忽略的条件下制备得到。Wu等<sup>[41]</sup>对超重力旋转填充床内药物成核过程做了研究,通过控制索拉非尼成核过程,制备了粒径为80 nm的非定型索拉非尼纳米颗粒,显著提高了索拉非尼的溶出速率,具有良好的体外细胞毒性,提高了其生物利用度。此外,经160 d储存后,冻干得到的索拉非尼粉体未出现晶型转变和颗粒团聚,呈现出良好的稳定性和水再分散性。

### 3.2 超重力技术应用

Shen等<sup>[42]</sup>采用超重力反溶剂沉淀法制备了分散度良好的非定型西罗莫司纳米颗粒,平均粒径为250 nm。通过改变药物浓度、超重力水平和喷雾干燥工艺条件等,还可以进一步调控纳米药物的粒径。体外溶出试验表明,西罗莫司纳米颗粒溶出速率显著提高,10 min内累积溶出达90%。制备的西罗莫司纳米粒可稳定储存4个月,并可进一步处理成片剂。在模拟胃肠道环境的条件下,含西罗莫司纳米颗粒的自制片剂比市售片剂的溶出性能更好。

陈建峰院士课题组采用超重力液相沉淀法成功制备了头孢呋辛酯<sup>[46]</sup>、硫酸沙丁胺醇<sup>[47]</sup>、达那唑<sup>[48]</sup>、格列本脲<sup>[49]</sup>、伊曲康唑<sup>[45]</sup>和头孢克肟<sup>[44]</sup>等一系列纳米药物制剂,从构建过程上调控纳米药物的粒径及表面性质以提高口服生物利用率,促进纳米药物的透过性,为超重力技术可控构建同类型药物纳米粒提供了理论指导。除了上述提到的纳米药物颗粒和分散体,还利用超重力技术制备了一系列纳米药物载体,如脂质体<sup>[50]</sup>、纳米乳<sup>[43]</sup>和聚合物纳米粒<sup>[51]</sup>等。

## 4 纳米沉淀技术及装备应用

纳米沉淀法也称溶剂置换法,是生产聚合物纳米颗粒(尺寸小于100 nm)最常用和最有效的技术。该过程涉及向聚合物溶液中加入非溶剂后,由于极性改变发生聚合物沉淀,导致聚合物纳米颗粒或聚集体的形成。该技术生产得到的纳米颗粒表现出良好的稳定性、更高的包封效率和生物利用度、持续释放和增强吸收的特点。通常使用可生物降解的聚合物,如聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)、纤维素酯、蛋白质等<sup>[52]</sup>。

### 4.1 瞬时纳米沉淀

瞬时纳米沉淀技术(FNP)成为了纳米沉淀技

术领域的热点。这一技术在极高的能量及微小的密闭容器内,将可溶于有机相的疏水物质与表面活性剂进行湍流下的共混合,使得能溶于水的有机相快速扩散于水相中,疏水性物质与表面活性剂在过饱和的瞬间共同析出。这一毫秒级的过程<sup>[53]</sup>产生了两亲性嵌段共聚物形成的亲水层以及疏水性化合物形成的疏水核<sup>[54-56]</sup>,二者构成了纳米粒子。通过调节进入物料的浓度、组成或流速等参数可方便简单地对形成的纳米粒子进行尺寸<sup>[57]</sup>和结构的改变。因这一技术能量消耗少、过程短时高效、传质传热性能优异等特点,使得其得到了广泛的应用,包括生物医药<sup>[55,58-59]</sup>、荧光成像<sup>[60-61]</sup>、纳米农药、电极材料<sup>[62]</sup>以及催化剂<sup>[63]</sup>等方面。

FNP技术于2003年由普林斯顿大学的Johnson等<sup>[53,64]</sup>首次提出,封闭撞击流混合器(CIJ)是其设计的第一代装置,如图6a所示。尽管CIJ装置采用泵将溶液推入反应腔中,通过流体动量相等的两股射流的直射动态碰撞提高了纳米粒子的成核和生长效率,但第一代混合腔的几何形状限制了溶剂与非溶剂的比例范围<sup>[65]</sup>。由于CIJ混合装置的几何形状并不是FNP过程装置中的不可变量,因此Liu等<sup>[66]</sup>对第一代CIJ进行了改进,产生了第二代的多通道涡流混合器(MIVM),如图6bc和d<sup>[65]</sup>所示。在保持动态微混合的条件下,MIVM装置混合腔内的湍流混合由每一流股的动量独立地参与,摆脱了CIJ装置中要求“相对碰撞的两股射流动量相等”的条件,进而能较大幅度地改变射入混合腔中的各个流股的流量比。对MIVM装置流股的物理性质进行探讨显示,Re对于混合效率起着至关重要的作用。相较于第一代CIJ装置 $Re \leq 3\ 500$ 的限制,MIVM混合装置,提升为 $Re \leq 5\ 000$ <sup>[67]</sup>,流股溶液的范围得到了扩大,可适用于反应体系<sup>[62,68]</sup>或流股中含有不混溶组分的情况<sup>[69]</sup>。因其结构较CIJ装置更为复杂,因此MIVM装置对注射泵的要求更高,在清洗过程中更为耗时。除了常规的制造方法外,MIVM装置也可采用3D打印技术进行生产<sup>[70]</sup>。

为了获得更好的湍流混合效果,研究者们进一步在上述二者的基础上对瞬时沉淀装置进行了改造,设计了配有稀释器的CIJ混合器<sup>[71]</sup>等,而Y型混合器<sup>[72]</sup>、T混合器<sup>[73-74]</sup>以及同轴湍流混合器<sup>[75-76]</sup>等其他湍流混合器也被广泛运用。由于FNP技术的便捷高效,生产的纳米颗粒稳定、粒径均一且高等特性,能使纳米农药颗粒的快速高效连续化制备得以实现,因此成为了工艺研究的热点。

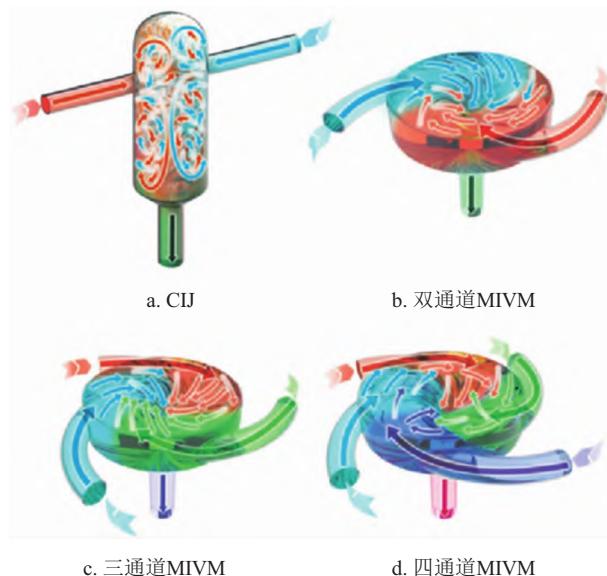


图6 FNP 装置示意图

## 4.2 纳米沉淀技术的应用

Ma等<sup>[77]</sup>利用FNP制备了结构和尺寸可控的绿色纳米农药递送系统。在FNP中,含有疏水性农药高效氯氟氰菊酯和两亲性载体槐糖脂的水溶性有机溶液与反溶剂在受限的多入口涡流混合器(MIVM)中快速混合,大多数高效氯氟氰菊酯被载体有效封装形成均匀分散的纳米农药,具有较高的包封率、载药量、储存稳定性和杀虫能力。该研究基于FNP技术构建了连续、环境友好、具有经济效益的纳米农药递送系统,促进了可持续农业的发展。Pirzada等<sup>[78]</sup>通过溶剂置换法制备了3种可生物降解的纤维素酯(CEs)颗粒,包括醋酸纤维素(CA)、醋酸丙酸纤维素(CAP)和醋酸丁酸纤维素(CAB),并负载杀线虫剂氟吡菌酰胺(Fluopyram),用于农业。该颗粒具有良好的稳定性、叶面附着力和耐雨性,同时制备方法对环境友好,因此该配方是有前途的绿色农业配方,并有望推广应用于多种作物。Conner等<sup>[79]</sup>采用FNP技术大量制备浓缩木质素纳米颗粒(LNPs),可通过改变进料浓度来有效控制纳米农药颗粒的大小,该方法有望实现工业化制备环境友好型农药。FNP技术在农药方面的应用集成了高负载量、环境友好、强化制备工艺、减施增效、减少剂量等优点,为农药的绿色可持续发展提供新的途径。

## 5 总结与展望

与传统农药相比,纳米农药能够减少农药的施用剂量与频率,提高农药的药效和安全性,具有广阔的应用前景。本综述总结了纳米药物的常见制备

技术及装备应用,为纳米农药的规模化制备与生产提供有效参考。选择安全和可持续化的纳米制备技术来生产纳米农药是当前重要的研究方向,有利于保证纳米农药的规模化制备、稳定生产和大规模推广应用。同时,目前纳米农药的制备多停留在实验室,如何放大化规模生产质量可控的纳米农药,提高纳米农药的生产效率仍是亟待解决的问题,这是纳米农药制剂能否成功走向市场、发挥优势的关键。最后,需要考虑纳米农药的生产成本,探索高效经济的生产方式,确保农民的生计,降低农业生产的成本。未来,纳米农药的研发与产业化将是农业生产发展的方向和趋势,是推动我国农业可持续发展、绿色发展、经济发展的重要举措。

### 参考文献

- [1] MACHADO T O, GRABOW J, SAYER C, et al. Biopolymer-based nanocarriers for sustained release of agrochemicals: a review on materials and social science perspectives for a sustainable future of agri- and horticulture[J]. *Advances Colloid Interface Science*, 2022, 303:102645.
- [2] LI N J, SUN C J, JIANG J J, et al. Advances in controlled-release pesticide formulations with improved efficacy and targetability[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(43): 12579-12597.
- [3] LIANG J, YU M L, GUO L Y, et al. Bioinspired development of P (St-MAA)-ivermectin nanoparticles with high affinity for foliage to enhance folia retention[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(26): 6578-6584.
- [4] CECILIA B, AMINA A, FABIANA A, et al. Green nanomaterials fostering agrifood sustainability[J]. *TrAC*, 2020, 125: 115840.
- [5] SCOTT N R, CHEN H D, CUI H X. Nanotechnology applications and implications of agrochemicals toward sustainable agriculture and food systems[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(26): 6451-6456.
- [6] WALKER G W, KOOKANA R S, SMITH N E, et al. Ecological risk assessment of nano-enabled pesticides: a perspective on problem formulation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(26): 6480-6486.
- [7] DHIMAN S, YADAV A, DEBNATH N, et al. Application of core/shell nanoparticles in smart farming: a paradigm shift for making the agriculture sector more sustainable[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(11): 3267-3283.
- [8] KAARUNYA S K, KEI X TAN, SAY C J L. Developing nano-delivery systems for agriculture and food applications with nature-derived polymers[J]. *iScience*, 2020, 23(5): 101055.
- [9] RALIYA R, SAHARAN V, DIMKPA C, et al. Nanofertilizer for precision and sustainable agriculture: current state and future perspectives[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 66(26): 6487-6503.
- [10] SINGH R P, HANDA R, MANCHANDA G. Nanoparticles in sustainable agriculture: an emerging opportunity[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 329: 1234-1248.
- [11] ALI S S, AL-TOHAMY R, KOUTRA E, et al. Nanobiotechnological advancements in agriculture and food industry: applications, nanotoxicity, and future perspectives[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 792: 148359.
- [12] XIAO D X, WU H X, ZHANG Y L, et al. Advances in stimuli-responsive systems for pesticides delivery: recent efforts and future outlook[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 352: 288-312.
- [13] OZOGUL Y, KARSLI G T, DURMUS M, et al. Recent developments in industrial applications of nanoemulsions[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2022, 304: 102685.
- [14] ZIMMERMANN R, LEAL B B J, BRAGHIROLI D I, et al. Production of nanostructured systems: main and innovative techniques[J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(2): 103454.
- [15] OLIVEIRA C R, DOMINGUES C E C, DE MELO N F S, et al. Nanopesticide based on botanical insecticide pyrethrum and its potential effects on honeybees[J]. *Chemosphere*, 2019, 236: 124282.
- [16] SUN C J, LI X Y, HUANG B G, et al. Construction and characterization of ethyl cellulose-based nano-delivery system for phenamacril[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 221: 1251-1258.
- [17] BALAJI A P B, SASTRY T P, MANIGANDAN S, et al. Environmental benignity of a pesticide in soft colloidal hydrodispersive nanometric form with improved toxic precision towards the target organisms than non-target organisms[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 579: 190-201.
- [18] MO D M, LI X Y, CHEN Y, et al. Fabrication and evaluation of slow-release lignin-based avermectin nano-delivery system with UV-shielding property[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 23248.
- [19] WANG C X, CUI B, ZHAO X, et al. Preparation and characterization of efficient and safe lambda-cyhalothrin nanoparticles with tunable particle size[J]. *Pest Management Science*, 2021, 77(4): 2078-2086.
- [20] LIU M P, WANG R, LI J, et al. Dynamic high pressure microfluidization (DHPM): physicochemical properties, nutritional constituents and microorganisms of yam juice[J]. *Czech Journal of Food Sciences*, 2021, 39(3): 217-225.
- [21] LIU C M, LIANG L, SHUAI X X, et al. Dynamic high-pressure microfluidization-treated pectin under different ethanol concentrations[J]. *Polymers*, 2018, 10(12): 1410.
- [22] WILLIAMS P A. Food emulsions: principles, practice, and techniques[J]. *International Journal of Food Science and Technology*, 2001, 36(2): 223-224.
- [23] ZHANG R J, ZHANG Z P, ZOU L Q, et al. Enhancement of carotenoid bioaccessibility from carrots using excipient emulsions: influence of particle size of digestible lipid droplets[J]. *Food and*

- Function, 2016, 7(1):93-103.
- [24] ALKANAWATI M S, WURM F R, THÉRIEN-AUBIN H, et al. Large-scale preparation of polymer nanocarriers by high-pressure microfluidization[J]. Macromolecular Materials and Engineering, 2018, 303(1): 1700505.
- [25] YANG S B, LIU W, LIU C M, et al. Characterization and bioavailability of vitamin C nanoliposomes prepared by film evaporation-dynamic high pressure microfluidization[J]. Journal of Dispersion Science and Technology, 2012, 33(11): 1608-1614.
- [26] KWON S S, NAM Y S, LEE J S, et al. Preparation and characterization of coenzyme Q<sub>10</sub>-loaded PMMA nanoparticles by a new emulsification process based on microfluidization[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2002, 210(1): 95-104.
- [27] DESRUMAUX A, MARCAND J. Formation of sunflower oil emulsions stabilized by whey proteins with high-pressure homogenization (up to 350 MPa): effect of pressure on emulsion characteristics[J]. International Journal of Food Science and Technology, 2002, 37(3): 263-269.
- [28] CAMBIÉ D, BOTTECCHIA C, STRAATHOF N J, et al. Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment [J]. Chemical Reviews, 2016, 116(17): 10276-10341.
- [29] MARRE S, JENSEN K F. Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems[J]. Chemical Society Reviews, 2010, 39(3): 1183-1202.
- [30] ILLATH K, KAR S, GUPTA P, et al. Microfluidic nanomaterials: from synthesis to biomedical applications[J]. Biomaterials, 2022, 280: 121247.
- [31] CHRISTOPHER P B, ANIRUDH M K N, TIMOTHY F J, et al. Ready, set, flow! Automated continuous synthesis and optimization [J]. Trends in Chemistry, 2021, 3(5): 373-386.
- [32] YIMING M, KLAWS F J. A miniature CSTR cascade for continuous flow of reactions containing solids[J]. Reaction Chemistry and Engineering, 2016, 1: 501-507.
- [33] FAN W T, ZHAO F, CHEN M, et al. Accelerated and simplified synthesis of magnetic mesoporous nanoparticles in a continuous multistep microfluidic system[J]. Chemical Engineering and Processing-Process Intensification, 2022, 181: 109104.
- [34] WASIM R, KWANG-YONG K. Unbalanced split and recombine micromixer with three-dimensional steps[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2019, 59(9): 3744-3756.
- [35] WANG L, MA S H, WANG X J, et al. Mixing enhancement of a passive microfluidic mixer containing triangle baffles[J]. Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering, 2014, 9(6): 877-885.
- [36] NUNES J K, TSAI S S H, WAN J, et al. Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis [J]. Journal of Physics D-Applied Physics, 2013, 46(11): 114002.
- [37] UTADA A S, FERNANDEZ-NIEVES A, STONE H A, et al. Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams[J]. Physical Review Letters, 2007, 99(9): 094502.
- [38] LIU D F, CITO S, ZHANG Y Z, et al. A versatile and robust microfluidic platform toward high throughput synthesis of homogeneous nanoparticles with tunable properties[J]. Advanced Materials, 2015, 27(14): 2298-2304.
- [39] LI Z N, ZHANG Y X, ZHANG Z A, et al. Microfluidic preparation of a novel phoxim nanoemulsion pesticide against *Spodoptera litura*[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2022, 29: 59653-59665.
- [40] ZHONG F J, YANG C Y, WU Q, et al. Preparation of pesticide-loaded microcapsules by liquid-driven coaxial flow focusing for controlled release[J]. International Journal of Polymeric Materials, 2020, 69(13): 840-847.
- [41] WU K, WU H R, DAI T C, et al. Controlling nucleation and fabricating nanoparticulate formulation of sorafenib using a high-gravity rotating packed bed[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2018, 57(6): 1903-1911.
- [42] SHEN Y D, LI X Y, LE Y. Amorphous nanoparticulate formulation of sirolimus and its tablets[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 155.
- [43] Wu H R, Wang C Q, Wang J X, et al. Engineering of long-term stable transparent nanoemulsion using high-gravity rotating packed bed for oral drug delivery[J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 2391-2402.
- [44] KUANG Y Y, ZHANG Z B, XIE M L, et al. Large-scale preparation of amorphous cefixime nanoparticles by antisolvent precipitation in a high-gravity rotating packed bed[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2015, 54(33): 8157-8165.
- [45] ZHANG Z L, LE Y, WANG J X, et al. Development of stabilized itraconazole nanodispersions by using high-gravity technique [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2012, 38(12): 1512.
- [46] CHEN J F, ZHANG J Y, SHEN Z G, et al. Preparation and characterization of amorphous cefuroxime axetil drug nanoparticles with novel technology: high-gravity antisolvent precipitation [J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2007, 45 (25): 8723-8727.
- [47] CHIOU H, LI L, HU T T, et al. Production of salbutamol sulfate for inhalation by high-gravity controlled antisolvent precipitation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 331(1): 93-98.
- [48] ZHAO H, WANG J X, ZHANG H X, et al. Facile preparation of danazol nanoparticles by high-gravity anti-solvent precipitation (HGAP) method[J]. Chinese Journal of Chemical Enginnering, 2009(2): 318-323.
- [49] YU L, LI C X, LE Y, et al. Stabilized amorphous glibenclamide nanoparticles by high-gravity technique[J]. Materials Chemistry and Physics, 2011, 130(1-2): 361-366.
- [50] LIU Y P, WU K, WANG J X, et al. Continuous production of antioxidant liposome for synergistic cancer treatment using high-gravity rotating packed bed[J]. Chemical Engineering Journal, 2018, 334(2): 1766-1774.
- [51] LIU X Z, JIN J S, CHEN Y L, et al. Controllable polymerization of

- n*-butyl cyanoacrylate using a high-gravity rotating packed bed[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 379: 122400.
- [52] MARTINEZ R C J, TARHINI M, BADRI W, et al. Nanoprecipitation process: from encapsulation to drug delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 532(1): 66-81.
- [53] JOHNSON B K, PRUD'HOMME R K. Flash nanoprecipitation of organic actives and block copolymers using a confined impinging jets mixer[J]. Australian Journal of Chemistry, 2003, 56(10): 1021.
- [54] JOHNSON B K, PRUD'HOMME R K. Mechanism for rapid self-assembly of block copolymer nanoparticles[J]. Physical Review Letters, 2003, 91(11): 118301-118302.
- [55] ZHAO H, WANG M, WANG X, et al. Controlled fabrication of drug-loaded protein nanoparticles via flash nanoprecipitation [J]. Aiche Journal, 2023, 69(2): e17941.
- [56] WANG S T, ZHAI X W, SHI Y L, et al. Continuous surface strain tuning for NiFe-layered double hydroxides using a multi-inlet vortex mixer[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2020, 59(45): 19897-19906.
- [57] ZHANG X R, CHAU L Y, CHAN H W, et al. Physical stability and *in vivo* brain delivery of polymeric ibuprofen nanoparticles fabricated by flash nanoprecipitation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2021, 598: 120224.
- [58] QI Z Y, QIU Y N, ZHONG Z L, et al. Regulated preparation of celastrol-loaded nanoparticle by flash nanoprecipitation[J]. Journal of Drug Delivery Science Technology, 2022, 69: 103146.
- [59] WANG X M, WANG M W, ZHAO H Y, et al. Flash nanoprecipitation enables regulated formulation of soybean protein isolate nanoparticles[J]. Food Hydrocolloids, 2022, 131: 107798.
- [60] WANG M W, XU Y S, LIU Y J, et al. Morphology tuning of aggregation-induced emission probes by flash nanoprecipitation: shape and size effects on *in vivo* imaging[J]. ACS Applied Materials Interfaces, 2018, 10(30): 25186-25193.
- [61] LI M, XU Y S, SUN J L, et al. Fabrication of charge-conversion nanoparticles for cancer imaging by flash nanoprecipitation [J]. ACS Applied Materials Interfaces, 2018, 10(13): 10752-10760.
- [62] ZHU Z X, XU P, FAN G K, et al. Fast synthesis and separation of nanoparticles via in-situ reactive flash nanoprecipitation and pH tuning[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 356: 877-885.
- [63] TU T Y, ZHOU W J, WANG M W, et al. One-pot synthesis of small and uniform gold nanoparticles in water by flash nanoprecipitation[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2020, 59(23): 11080-11086.
- [64] JOHNSON B K, PRUD'HOMME R K. Chemical processing and micromixing in confined impinging jets[J]. Aiche Journal, 2003, 49(9): 2264-2282.
- [65] HU H Z, YANG C, LI M Q, et al. Flash technology-based self-assembly in nanoformulation: fabrication to biomedical applications[J]. Materials Today, 2021, 42: 99-116.
- [66] LIU Y, CHENG C Y, LIU Y, et al. Mixing in a multi-inlet vortex mixer (MIVM) for flash nano-precipitation[J]. Chemical Engineering Journal, 2008, 63(11): 2829-2842.
- [67] SHARRATT W N, LEE V E, PRIESTLEY R D, et al. Precision polymer particles by flash nanoprecipitation and microfluidic droplet extraction[J]. ACS Applied Materials and Interfaces, 2021, 3(10): 4746-4768.
- [68] FAN W T, ZHAO F, DOU J H, et al. Continuous preparation of dual-mode luminescent LaPO<sub>4</sub>:Tb<sup>3+</sup>,Yb<sup>3+</sup> nanoparticles by reactive flash nanoprecipitation[J]. Chemical Engineering Science, 2021, 242: 116734.
- [69] SAAD W S, PRUD'HOMME R K. Principles of nanoparticle formation by flash nanoprecipitation[J]. Nano Today, 2016, 11(2): 212-227.
- [70] WU H S, HE J B, Cheng H R, et al. Development and analysis of machine-learning guided flash nanoprecipitation (FNP) for continuous chitosan nanoparticles production[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 222: 1229-1237.
- [71] HAN J, ZHU Z X, QIAN H T, et al. A simple confined impinging jets mixer for flash nanoprecipitation[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101(10): 4018-4023.
- [72] CHOI Y J, CHUNG S T, OH M, et al. Investigation of crystallization in a jet Y-mixer by a hybrid computational fluid dynamics and process simulation approach[J]. Crystal Growth and Design, 2005, 5(3): 959-968.
- [73] GRADL J, SCHWARZER H C, SCHWERTFIRM F, et al. Precipitation of nanoparticles in a T-mixer: coupling the particle population dynamics with hydrodynamics through direct numerical simulation[J]. Chemical Engineering and Processing, 2006, 45(10): 908-916.
- [74] KAMIO E, ONO T, YOSHIZAWA H. Design of a new static micro-mixer having simple structure and excellent mixing performance [J]. Lab Chip, 2009, 9(12): 1809.
- [75] 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.
- [76] LIM J M, CAI T, MANDARIC S, et al. Drug loading augmentation in polymeric nanoparticles using a coaxial turbulent jet mixer: young investigator perspective[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2019, 538:45-50.
- [77] MA E G, CHEN K, SUN L, et al. Rapid construction of green nanopesticide delivery systems using sophorolipids as surfactants by flash nanoprecipitation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(16): 4912-4920.
- [78] PIRZADA T, SOHAIL M, TRIPATHI A, et al. Toward sustainable crop protection: aqueous dispersions of biodegradable particles with tunable release and rainfastness [J]. Advanced Functional Materials, 2022, 32(18):2108046.
- [79] CONNER C G, VELEVA A N, PAUNOV V N, et al. Scalable formation of concentrated monodisperse lignin nanoparticles by recirculation-enhanced flash nanoprecipitation [J]. Particle and Particle Systems Characterization, 2020, 37(7): 2000122.

(责任编辑:金兰)