

Sunshine：灵活可拓展的治疗性纳米颗粒一站式制备平台

简介

将治疗性纳米颗粒药物推向市场需要经历一系列密集的开发阶段。在这些阶段中，候选治疗性有效载荷通常需要被包封到纳米颗粒中，以便进行性能和功效测试。在某些关键阶段，研究人员会聚焦于纳米颗粒制剂本身，致力于优化颗粒组成及其生产工艺参数。这一切的终极目标是：为珍贵的治疗性有效载荷（通常是 DNA 或 RNA 等核酸构建体）打造出优化的纳米颗粒递送载体，并建立可转移至 GMP 规范用于临床试验的精密生产工艺（图 1）。

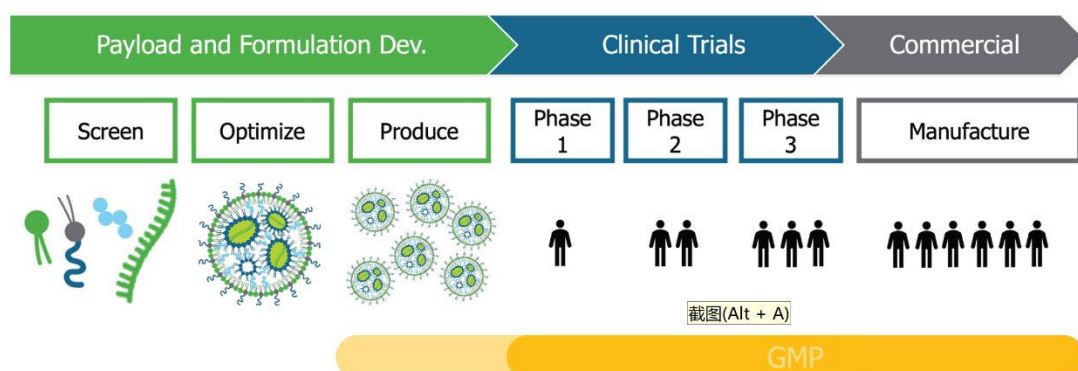


图 1：纳米颗粒开发过程

在优化纳米颗粒递送载体之前，候选核酸构建体的开发过程往往需要反复进行包封操作，以便通过体外和体内性能测试筛选成功候选物。这一阶段通常采用标准化的纳米颗粒制剂方案，要求其具备快速、稳定的包封能力及细胞递送效率。由于单个独特 RNA 或 DNA 有效载荷候选物的合成成本高昂且耗时，每个分子都至关重要——因此在候选物包封环节，微量操作与高效产出成为关键要素。

Sunshine 系统通过自动化技术、可重复使用的微流控芯片及灵活的生产规模调控能力，为脂质纳米颗粒 (LNPs)、聚合物纳米粒 (PNPs) 和脂质体等治疗性纳米颗粒的合成提供行业领先的解决方案。该系统既能实现连续流纳米颗粒生产，

又可自动生成序贯式微量纳米颗粒样品，其应用场景覆盖从早期研究阶段（锁定有效载荷）直至临床前产品工艺优化的全流程。

Sunshine 提供三种配置方案（图 2），可根据具体研发任务需求灵活选择系统功能。随着项目推进需求变化，系统可在不同配置间自由转换，通过模块化升级实现功能扩展，无需重新购置整套设备。



图 2: Sunshine Single、Sunshine Lite 和 Sunshine 仪器配置

承接快捷简便的设计理念，Sunshine Single 专用软件引导用户完成每次实验的设置与执行，使实验室人员能够即开即用——仅需一次纳米颗粒制剂操作，即可实现有效载荷的即刻包封。该系统的紧凑流路设计支持低至 400 μL 的实验体积，同时保持高样品产量，非常适合有效载荷开发的早期阶段，其中构建的快速性能测试至关重要，但每一滴核酸样品都弥足珍贵。Sunshine Single 作为 Sunny Suite 系列产品（含高通量纳米颗粒制剂筛选平台的“Sunscreen”及符合 GMP 生产系统的“Sunbather”）的全新入门级设备，为研发工作提供灵活起点。

Sunshine Lite 集成自动化收集与连续生产模式。用户可预设实验队列探索选定制剂的条件，精准调控 Sunny 混合芯片参数，待准备就绪后切换至连续泵送模式，即可批量制备纳米颗粒。该系统采用与微量自动化实验相同的流速及流率比，确保从 1 mL 样品到数升产品的颗粒质量高度一致。

在本应用中，我们将展示 Sunshine、Sunshine Lite 及 Sunshine Single 系统分别制备的脂质纳米颗粒（LNPs），以并列对比三者的系统性能。

结 果

粒 径

在本次实验中，我们使用 Sunshine、Sunshine Lite 及 Sunshine Single 三套系统，在不同流速条件下合成了 PolyA-SM-102 脂质纳米颗粒 (LNPs)。三组设备配置的测试数据显示：当流速从最低 2 mL/min 提高至 12 mL/min 时，颗粒粒径从约 170 nm 递减至 85 nm。特别在 Sunny 190X 微流控芯片（所有实验均采用该组件）中观察到：随着流速提高至 6 mL/min，颗粒粒径持续减小；当流速超过该临界值后，粒径趋于稳定。该现象归因于流体混合状态的转变——低于 6 mL/min 时为纯层流状态，高于该流速则转变为湍流混合。所有测试流速下，三套设备配置产生的颗粒粒径差异均在标准误差范围内保持稳定。

通 量

Sunny Suite 系列所有系统在实验结束后均采用原位清洁技术处理可重复使用的微流控芯片。这意味着用户可直接开展下一轮实验，无需耗时手动清洁系统，从而快速生成用于表征与性能测试的样品。通过 Sunshine 及 Sunshine Lite 对 6 种流速的程序化操作，仅需一次装载试剂，每组 6 份样品均在 10 分钟内完成制备。Sunshine Single 的单次实验耗时不足 5 分钟（图 3），54 组实验当日即可在 Sunshine 系统完成制备，并经由 Stunner 检测平台完成表征——整套流程均使用同一个 Sunny190X 微流控混合芯片。

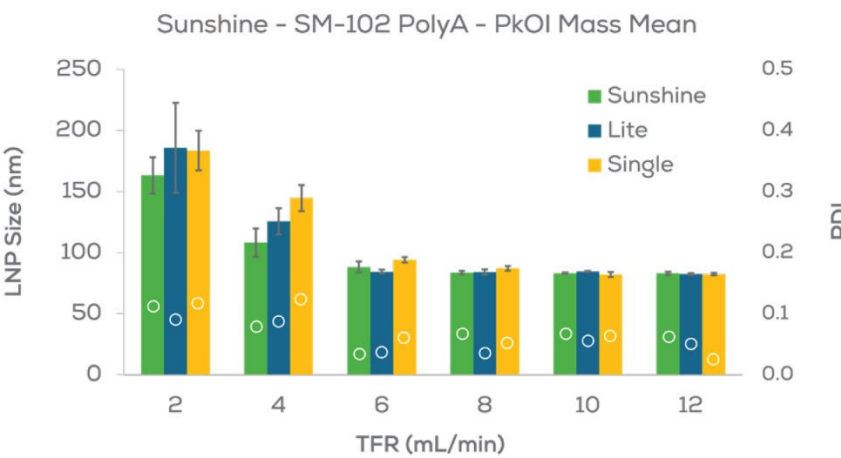


图 3：Sunshine 不同配置随流速变化的测试结果对比

包封率

在纳米颗粒制备工艺中，确保颗粒高效包封目标有效载荷至关重要——对于脂质纳米颗粒 (LNPs) 而言，该载荷通常为核酸。本实验采用聚腺苷酸 (PolyA) 作

为 RNA 替代物。实验自动化流程与 Sunny 微流控芯片精密工艺特性协同创造的混合一致性, 各 Sunshine 系统制备的 LNPs 均展现出>98%的高质量包封率 (图 4)。如需通过单台仪器同步获取包封率、粒径、多分散指数 (PDI)、颗粒浓度及有效载荷定量数据, 可以进一步了解 Stunner 检测平台。

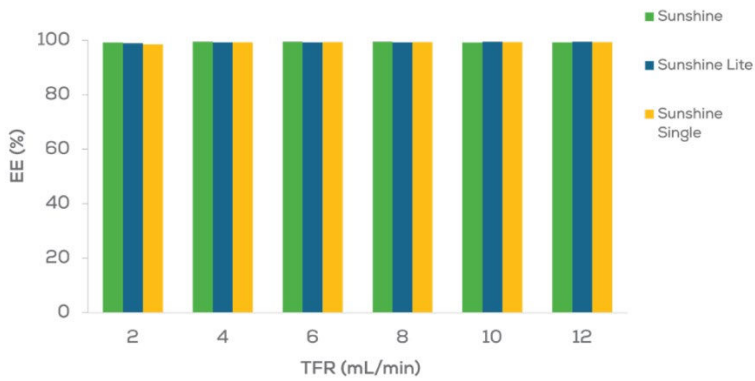


图 4：不同流速下各样品的平均包封率 (EE%)

样品体积

为确保每份珍贵的核酸载荷都得以充分利用, 在实现高包封率的同时, 亦需精准控制下游检测所需用量。因此所有 Sunshine 系统均可支持低至 400 μ L 的微量实验 (含 100 μ L 乙醇脂质混合液+300 μ L 缓冲 RNA 溶液)。Sunshine 与 Sunshine Single 系统样品粒径及多分散指数 (PDI) 对比 (图 5) (注: Sunshine Lite 流路结构与 Sunshine 相同, 数据一致, 故省略)。如图所示, 样品收集体积从 1000 μ L 梯度递减至 400 μ L, 实验设置含 (+) 与不含 (-) 100 μ L 头尾切除操作, 具体数据可见 (图 6)。

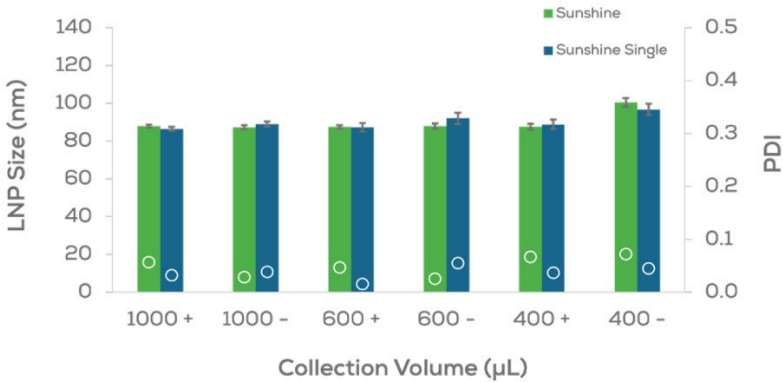


图 5：不同体积 LNP 样品的头尾切除 ($\pm$ 100 μ L) 对比

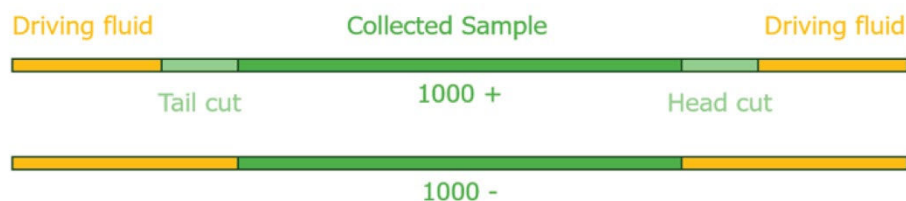


图 6：管路中 1000 μL 纳米颗粒样品在实施与未实施 100 μL 头尾切除操作下的对比。对于标注“1000+”的样品，其总体积为 1200 μL ，最终收集体积为 1000 μL 。

为进行 Sunshine 与 Sunshine Single 的直接对比实验，Sunshine 系统采用独立运行模式。当使用 Sunshine 或 Sunshine Lite 自动化执行多组实验时，建议样品体积 $\geq 1 \mu\text{L}$ ，以最大限度降低样品与驱动液扩散的影响。

数据显示：大体积样品 $\geq 1 \text{ mL}$ ，所有实验颗粒品质优异。最低体积样品（400 μL ）：粒径轻微增大，推测因样品与驱动液扩散导致，实施 100 μL 头尾切除可消除该现象。

结 论

Sunshine 系列产品为各研发阶段的研究者提供灵活可配置的解决方案，所有设备配置均能在测试流速及体积范围内产出同等高品质纳米颗粒。系统共享三大核心技术：自动化流路清洁技术、低至 400 μL 的微量制备工艺，以及适配各类应用的 100%可重复使用 Sunny 玻璃芯片，既降低运行成本又环保。这些核心组件及精密泵送技术共同构成全系列统一的技术平台，确保工艺参数无缝转移，全流程颗粒质量稳定如一。

方 法

为制备脂质纳米颗粒（LNPs），采用 Spikevax 配方体系：SM-102、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱（DSPC）、胆固醇与 DMG-PEG 2000（配比 50:10:38.5:1.5），总浓度 6.2 mg/mL。聚腺苷酸（PolyA, Sigma Aldrich）溶解于 50 mM 醋酸缓冲液（pH 4.50）中，配制氮磷比（N/P）为 6 的溶液。所有 LNP 样品均通过三批次独立实验重复制备，图中误差棒表示三次样品粒径的标准偏差（每次粒径测量取三次 DLS 测定的平均值）。

所有实验均采用 3:1 (水相: 有机相) 的流速比 (FRR)。使用 50 mM、pH 4.0 的醋酸缓冲液作为水相驱动流体, 乙醇作为有机相驱动流体, 并通过 Sunny 190X 微流控芯片制备脂质纳米颗粒 (LNPs)。

对于图 3 所示数据, 每个脂质纳米颗粒 (LNP) 实验的总样品量为 1000 μL , 并进行了 100 μL 的头尾切除, 因此每个样品最终收集体积为 800 μL 。对于 Sunshine 和 Sunshine Lite 平台, 所有流速下的实验均采用自动化流程: 脂质配方和 PolyA 通过单次加载步骤注入 5mL 样品环中, 实验从流速最快到最慢的顺序进行。样品环的装载量超出其标称容量的 10%。而对于 Sunshine Single 平台, 每个实验均是单独运行的。

对于图 6 所示数据, 所有实验均独立进行, 以便直接比较 Sunshine 和 Sunshine Single 平台的性能。所有实验均采用 10 mL/min 的流速。

所有粒径和 PDI 数据均通过使用 Stunner 仪器进行的旋转角度动态光散射 (RADLS) 测量收集, 并在 7 个不同角度下进行测量。图中展示的粒径数据为质量平均主峰粒径 (mass mean PkOI)。所有样品均进行三次重复测量。总 RNA 定量同样在 Stunner 仪器上通过紫外/可见 (UV/Vis) 光谱法完成。包封率 (EE%) 测定采用 Invitrogen Quant-it Ribogreen 试剂盒, 并严格遵循制造商说明书进行。样品分别在完整状态和 1% Triton X 裂解后进行测量, 荧光信号使用 FLUOstar Omega 酶标仪检测。



Unchained Labs
4747 Willow Road
Pleasanton, CA 94588
Phone: 1.925.587.9800
Toll-free: 1.800.815.6384
Email: info@unchainedlabs.com

© 2025 Unchained Labs. All rights reserved. The Unchained Labs logo, Sunshine, Sunshine Single, Sunshine Lite, and Stunner are trademarks and/or registered trademarks of Unchained Labs. All other brands or product names mentioned are trademarks owned by their respective organizations.

Rev A