

基于乳化 - 溶剂挥发法的聚合物微球可控制备及机理研究

赵童童^{1,2}, 董良润^{1,2}, 王思宁^{1,2}, 陈毅^{1,2*}

¹华熙生物科技(海南)有限公司, 海南 海口

²海南省再生医学技术与材料转化重点实验室, 海南 海口

收稿日期: 2025年8月14日; 录用日期: 2025年9月12日; 发布日期: 2025年9月22日

摘要

乳化 - 溶剂挥发法是聚合物微球制备领域的重要技术, 其工艺参数的调控对微球的粒径分布、表面形貌和结构均一性等关键性能具有显著影响。本文系统梳理了乳化 - 溶剂挥发法中主要工艺参数的作用机制, 重点探讨了乳化剂种类与浓度对液滴界面稳定性的影响、有机相浓度及油水比对分散效果和微球形成的调控规律, 以及搅拌速率和固化温度对微球结构与性能的动态调节作用。通过厘清各因素对微球质量的影响趋势, 为优化制备工艺、实现聚合物微球的可控制备提供理论依据, 推动其在药物控释、生物医药及组织工程等领域的应用发展。

关键词

乳化 - 溶剂挥发法, 聚合物微球, 工艺参数调控, 机理研究, 生物医用材料

Controllable Preparation and Mechanism Study of Polymer Microspheres Based on Emulsification-Solvent Evaporation Method

Tongtong Zhao^{1,2}, Liangrun Dong^{1,2}, Sining Wang^{1,2}, Yi Chen^{1,2*}

¹Bloomage Biotechnology (Hainan) Co., Ltd., Haikou Hainan

²Hainan Provincial Key Laboratory of Regenerative Medicine Technology and Materials Translation, Haikou Hainan

Received: Aug. 14th, 2025; accepted: Sep. 12th, 2025; published: Sep. 22nd, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赵童童, 董良润, 王思宁, 陈毅. 基于乳化-溶剂挥发法的聚合物微球可控制备及机理研究[J]. 材料科学, 2025, 15(9): 1783-1796. DOI: 10.12677/ms.2025.159190

Abstract

Emulsification-solvent evaporation method is a significant technique in the field of polymer microsphere preparation, and the regulation of its process parameters has a pronounced impact on the critical properties of microspheres, including particle size distribution, surface morphology, and structural homogeneity. This paper systematically reviews the mechanisms of the main process parameters in emulsification-solvent evaporation, focusing on the effects of emulsifier type and concentration on the stability of droplet interfaces, the influence rules of organic phase concentration and oil-to-water ratio on dispersion and microsphere formation, as well as the dynamic regulatory effects of stirring rate and curing temperature on the structure and performance of microspheres. By clarifying the influence trends of various factors on the quality of microspheres, this study provides a theoretical foundation for optimizing the preparation process and achieving controllable preparation of polymer microspheres, thereby advancing their applications in drug-controlled release, biomedicine, and tissue engineering.

Keywords

Emulsification-Solvent Evaporation, Polymer Microspheres, Process Parameter Modulation, Mechanistic Study, Biomedical Materials

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

聚合物微球是一类尺寸在亚微米至微米级别的重要功能材料。凭借其高比表面积、小粒径效应以及易于表面修饰等特性，聚合物微球在药物控释、组织工程、生物诊断和个人护理等领域展现出广泛应用前景[1](图 1)。例如，在药物递送系统中，通过调节微球的降解速率和包封方式，可以实现小分子药物、蛋白质或核酸等活性成分的长效缓释，并借助表面修饰实现靶向递送，从而提升治疗效果并减少副作用。在组织工程中，负载生长因子的微球可作为三维支架促进组织再生；在诊断检测领域，功能化微球则用于细胞分选和高灵敏度检测。此外，随着材料科学的发展，对高质量、结构可控的聚合物微球需求日益增长，这对制备技术提出了更高要求[2]。因此，开发高效可控的制备方法，并深入理解影响微球结构与性能的机理，是当前该领域的重要研究方向。

2. 聚合物微球的制备方法

2.1. 常用制备方法概述

目前，聚合物微球的制备技术已较为成熟，主要包括以下几类[1](图 2)：

(1) 相分离法

该方法通过向聚合物溶液中加入非溶剂(如盐溶液、醇类)或调节温度、pH 值，使聚合物从连续相析出并包裹分散相形成微球。该方法设备简单，但存在有机溶剂残留高、微球粒径分布宽等问题，难以满足注射级制剂的无菌要求与纯度标准。

(2) 喷雾干燥法

该方法将聚合物溶液经高压雾化成液滴，在热气流中快速蒸发溶剂并固化成球。其优势在于可实现连

续化生产,但受雾化效率与溶剂挥发速率的限制,对高分子量聚合物易产生热降解,且粒径调控范围有限。

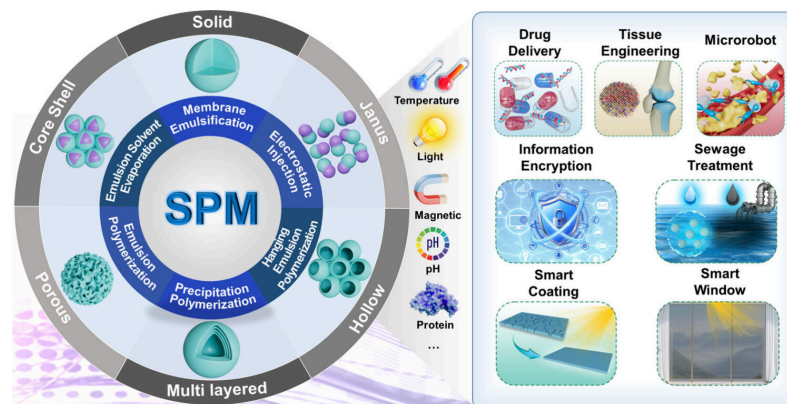


Figure 1. Preparation methods, microstructures and applications of polymer microspheres [1]

图 1. 聚合物微球的制备方法、微观结构及应用[1]

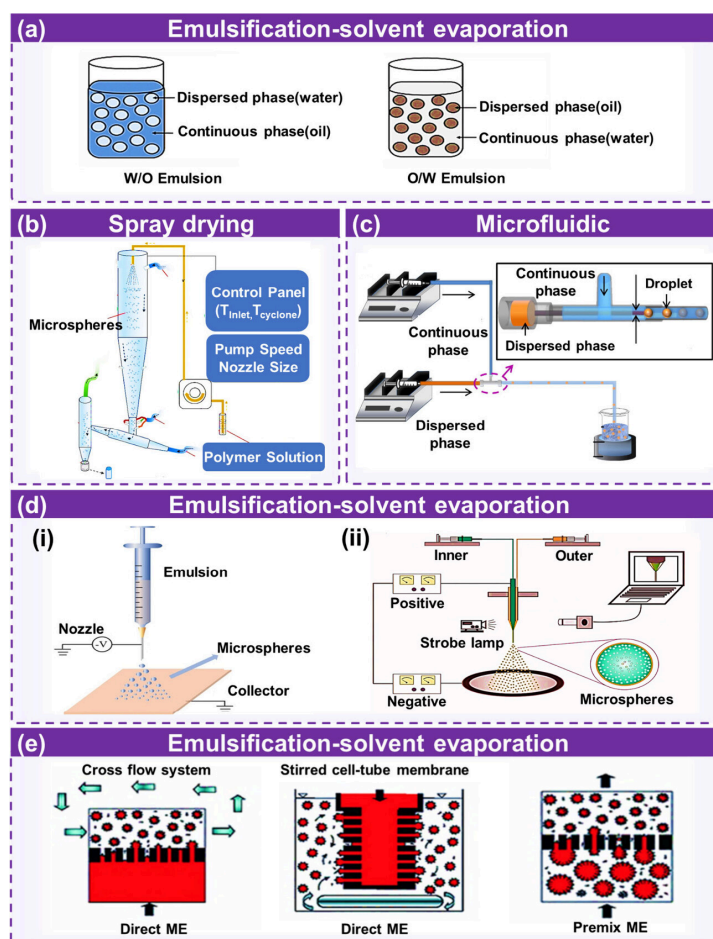


Figure 2. Preparation methods of polymer microspheres. [1] (a) Schematic of the emulsification-solvent evaporation method; (b) Schematic of the spray-drying method; (c) Schematic of the microfluidic method; (d) (i) Schematic of the electrostatic spraying method; (ii) Schematic of the coaxial electrohydrodynamic nebulization method; (e) Schematic of the membrane emulsification method

图 2. 聚合物微球制备方法示意图[1]。(a) 乳化 - 溶剂挥发法示意图; (b) 喷雾干燥法示意图; (c) 微流控法示意图; (d) (i) 静电喷涂法示意图; (ii) 同轴电流体动力学雾化法示意图; (e) 膜乳化法示意图

(3) 电喷法

该方法利用高压电场使聚合物溶液形成带电液滴，经溶剂挥发固化得到微球。该方法可制备单分散性优异的微球，但产量极低(通常<1 g/h)，且对聚合物溶液的粘度、导电性等参数敏感，设备维护成本高，仅限实验室小规模制备。

(4) 微流控法

该方法通过微通道内的流体剪切作用精确控制液滴形成，经固化后得到尺寸均一的微球。其核心优势是粒径可精确调控(误差 < 2%)，但微通道易堵塞，生产效率极低(每小时仅毫克级)，不易规模放大。

(5) 乳化 - 溶剂挥发法

该方法利用油水界面张力差异，经机械搅拌分散聚合物有机相为液滴，借溶剂扩散挥发固化成球。适用多种聚合物，可精准调控粒径，微球形态好、包封率高、溶剂残留低，具中试潜力(公斤级产量)，是相关微球工业化首选技术[3] (表 1)。

(6) 膜乳化法

该方法通过将含聚合物的有机相在压力作用下挤压通过微孔膜，形成均匀液滴，再经固化获得微球。该法粒径可精确控制、分布窄，适合制备高质量微球。但存在通量低、易堵膜、设备成本高等不足，难以满足大规模工业生产需求。

Table 1. The advantages and disadvantages of microsphere preparation methods [3]
表 1. 微球制备方法的优缺点[3]

Method	Advantages	Disadvantages
Emulsification	1. Simple operation and low equipment cost	1. Wide particle size distribution 2. Use of one or more surfactants 3. Low yield
Phase separation	1. Simple equipment	1. Microspheres are easy to agglomerate and difficult to separate
Spray drying	1. High productivity without additional drying process; 2. Suitable for a wide range of drugs 3. High encapsulation rate	1. Part of the undried raw material adheres to the inner wall of the instrument, resulting in loss of material. 2. Precise control of the drying temperature is required
Electrospray	1. Adjustable microsphere size and shape 2. High encapsulation rate 3. Preparation of complex structures	1. High equipment cost and complex operation 2. Requirements for material properties 3. Slow preparation process and low yield 4. Highly volatile solvents present safety hazards and pollution problems
Microfluidics	1. Adjustable microsphere size and shape 2. Suitable for a variety of materials and reaction conditions 3. Small amount of reagents and low cost	1. Complexity of operation and need for precise control 2. Unsuitable for large-scale production 3. High and time-consuming equipment maintenance
Membrane emulsification	1. Narrow particle size distribution of droplets 2. Easy operation and low energy consumption 3. Gentle operating conditions	1. High equipment requirements, most microfiltration membranes are not suitable for membrane emulsification

2.2. 乳化 - 溶剂挥发法原理及流程

乳化 - 溶剂挥发法根据体系类型可分为 O/W 型(水包油)、W/O 型(油包水)及复乳型。其核心原理是：将含有聚合物和活性成分的有机相溶液，在机械搅拌下缓慢加入含乳化剂的水相，通过剪切力将其分散成细小液滴[4] (图 3)。乳化剂定向吸附于液滴表面，降低界面张力并防止液滴聚并，从而保证体系稳定。随后，有机相中的挥发性溶剂在浓度梯度驱动下扩散进入水相，再由水/空气界面蒸发至环境中。随着溶剂逐

步去除,液滴内聚合物浓度升高并发生链段缠结、收缩与固化,最终形成结构致密、形貌规整的固态微球。

以 O/W 型体系(机械搅拌法)为例,其详细制备步骤如下:

① 两相制备:将乳化剂完全溶解于水中配成水相,同时将聚合物及功能组分溶解于易挥发有机溶剂中配成有机相;

② 乳化分散:在机械搅拌下,将有机相缓慢加入水相,通过剪切力将其分散为细小液滴;

③ 溶剂挥发与固化:控制温度、压力等条件促使有机溶剂从液滴中移除,实现聚合物固化;

④ 后处理:离心、清洗及干燥获得最终产品。

本章对聚合物微球的常用制备方法进行了系统梳理,并重点介绍了乳化-溶剂挥发法的原理和工艺流程。下文将围绕该方法,深入探讨各环节中的关键影响因素及其作用机理,为实现微球结构和性能的可控调节提供理论基础。

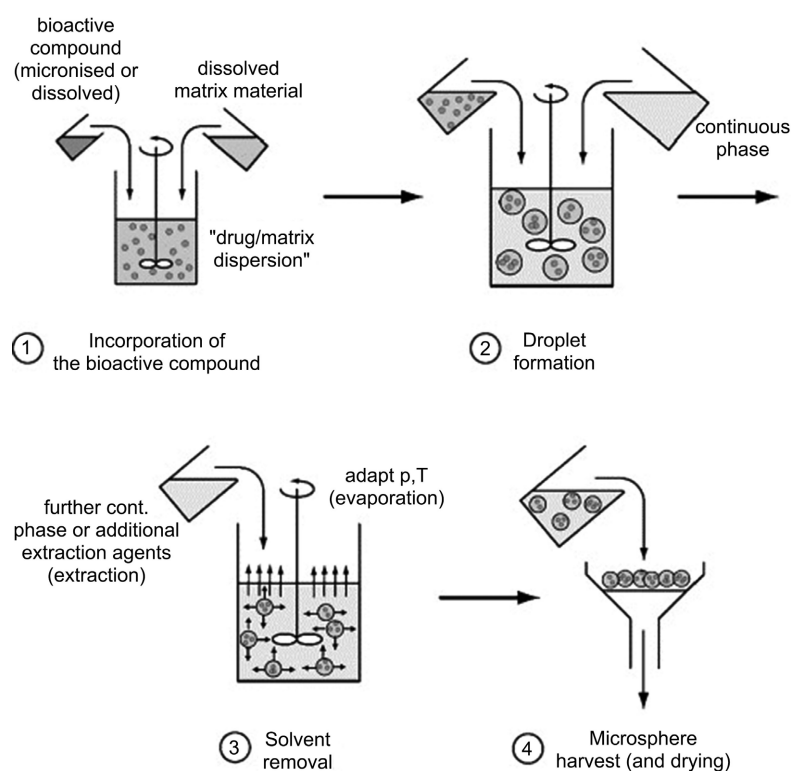


Figure 3. Schematic overview over the four principal process steps in microsphere preparation by solvent extraction/evaporation [4]

图 3. 乳化-溶剂挥发法制备聚合物微球的主要工艺步骤示意图[4]

3. 乳化-溶剂挥发法各工艺参数对微球性能的影响

注射填充用微球的质量通常以形貌、粒径及其分布、降解周期和有机溶剂残留为主要评价指标。鉴于降解周期主要受聚合物分子量影响,有机溶剂残留则与后处理工艺相关,本文重点分析影响微球形貌和粒径分布的关键工艺参数。乳化-溶剂挥发法的核心在于乳化与溶剂挥发过程,这两个阶段的相关参数对微球质量具有决定性作用。

3.1. 两相制备阶段

对于疏水性聚合物,常采用 O/W 型乳液-溶剂挥发法制备微球。聚合物先溶于有机溶剂形成有机相,

再分散于含乳化剂的水相中,通过溶剂挥发使液滴固化为微球[5]。合理配制水相和有机相是获得稳定乳液和高质量微球的关键。

3.1.1. 水相制备

在乳化-溶剂挥发法制备微球的过程中,机械搅拌产生的剪切力将油相分散为液滴悬浮于水相中。此时,油相液滴因碰撞可能发生聚并形成大液滴,而大液滴又会在剪切作用下重新分散为小液滴,乳化过程本质上是液滴聚并与分散的动态平衡。乳化剂通过降低油水界面张力和形成空间位阻,增强液滴稳定性,其种类和浓度直接影响最终微球的粒径和均一性。

(一) 乳化剂种类

不同类型乳化剂显著影响水相粘度及界面稳定性,其醇解度及固有粘度特性的差异直接导致所制备水相的粘度差异:过低粘度的乳化剂难以维持油水界面张力平衡,易引发乳液失稳破乳;过高粘度的乳化剂则可能增加微球粘连、团聚风险,且后续洗脱去除难度显著提升。在 O/W 型微球制备中,常用乳化剂的性能及适用场景如下:

- 聚乙烯醇(PVA): 界面活性强,可通过调节醇解度(如 88%、98%)调控水相粘度,低醇解度 PVA 水溶性更优,但形成的界面膜稳定性较弱,高醇解度 PVA 则相反。其优势在于残留易去除、生物相容性良好,是注射用载药微球(如 PLGA 微球)的首选[6],尤其适用于要求低毒性或无菌性的场景;
- 明胶: 天然高分子乳化剂,生物相容性优异且粘度可调,但受 pH 及温度影响显著,高浓度时易导致微球团聚,且洗脱需严格控制条件。适宜用于组织工程支架微球等对生物安全性要求极高的场景;
- 羟丙基纤维素(HPC): 水溶性好、粘度适中,界面活性较弱但对聚合物兼容性广,需较高浓度以稳定乳液。因胃肠道刺激性低,更适用于口服缓释微球的制备;
- 吐温(如 Tween 80): 非离子型表面活性剂,毒性低且水溶性优异,但界面膜强度较低,高浓度易导致乳滴聚并、粒径分布变宽。常用于化妆品用微球或局部给药微球,依托其良好的皮肤相容性。

(二) 乳化剂浓度

乳化剂浓度通过调控液滴界面稳定性显著影响微球粒径及分布。在低浓度下,乳化剂分子在油相液滴表面的覆盖度不足,形成的保护膜较薄,液滴间易碰撞聚并,导致微球粒径大且分布宽。随着浓度增加,保护膜增厚、空间位阻增强,聚并减少,粒径随之减小且分布收窄[7](图 4)。但过高浓度会在液滴表面形成过厚界面层,阻碍溶剂挥发,残留溶剂在后续清洗过程中二次逃逸,易在微球表面产生空腔或孔洞。总体来看,乳化剂浓度存在最佳范围,超过饱和范围后对粒径调控作用有限,还需结合其他条件综合优化。

3.1.2. 有机相制备

有机相制备过程中的多种参数通过调控聚合物与溶剂的相互作用及液滴固化动力学,显著影响微球的表面形貌、内部结构和粒径分布。从分子层面看,聚合物的种类、组分比例和分子量决定了其亲水性、结晶度和玻璃化转变温度等特性,进而影响微球结构形成;而有机溶剂的挥发速率、沸点和水溶性等性质则通过调节固化过程中的传质与传热行为,进一步改变微球的最终形貌。具体机制如下:

(一) 聚合物组成与分子量

聚合物组成直接影响微球的结构与性能。当分子链中含有结晶和非结晶片段(如聚-3-羟基丁酸酯-4-羟基丁酸酯/P34HB 共聚物)时,在溶剂挥发与固化过程中,结晶区与非晶区因收缩速率不同,易在微球表面产生局部应力不均,从而形成褶皱等特殊结构;而高度规整、单一结晶结构(如聚己内酯/PCL)则有助于形成表面光滑、形貌均一的微球。此外,聚合物的分子量越大,有机相粘度相应越高,导致乳化时液滴在搅拌剪切作用下难以被分散为更小单元,最终微球粒径随之增大。同时,高分子量聚合物的分子链缠结程度更高,固化后的微球机械强度更高,但内部溶剂残留风险也增加。

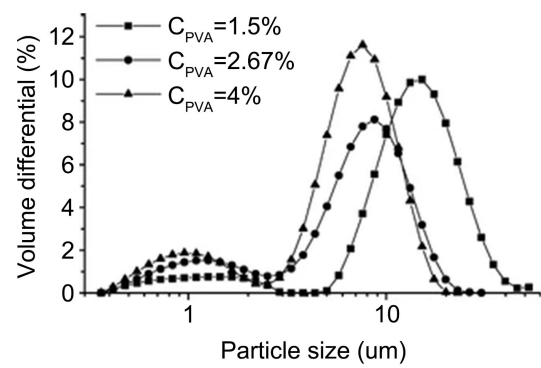


Figure 4. Effect of PVA concentration on particle size distribution [7]
图 4. 乳化剂 PVA 浓度对微球粒径分布的影响[7]

(二) 有机相浓度

有机相浓度通过双重机制影响微球的尺寸、形貌及结构完整性，其作用规律为：在宏观分散层面，有机相浓度与微球粒径呈显著正相关。当聚合物浓度升高时，有机相粘度随之急剧增大，在相同搅拌剪切力作用下，液滴难以被有效破碎为更小单元，导致分散后的液滴尺寸增大且分布变宽，最终形成的微球粒径呈现同步增长趋势[8](表 2)。从微观成球机制分析，有机相浓度存在临界窗口。当浓度过高时，聚合物分子链缠结密度过大，固化过程中易因分子运动受限形成不规则结晶区，导致液滴难以维持球形轮廓；而浓度过低时，分子链间作用力不足，液滴在溶剂挥发阶段失去结构支撑，易发生形态塌陷[9]。

这两个机制协同作用决定微球质量，实际应用中需根据聚合物特性及工艺要求，精准调控有机相浓度至适宜范围。

Table 2. Effect of PLA concentration in organic phase on particle size distribution of microspheres [8] (Left group: oil-water ratio = 1:10; Right group: oil-water ratio = 1:20)

表 2. 有机相 PLA 浓度对微球粒径分布的影响[8] (左图组油水比为 1:10，右图组油水比为 1:20)

聚乳酸/mg·mL ⁻¹	粒径/nm	PDI	聚乳酸/mg·mL ⁻¹	粒径/nm	PDI
10.0	807.2	0.249	5.0	359.8	0.005
20.0	1089.0	0.149	10.0	467.2	0.015
30.0	1365.2	0.208	15.0	651.0	0.107

(三) 有机溶剂种类

溶剂的扩散与挥发特性直接影响微球的表面形貌和内部结构。挥发速率过快(如低沸点溶剂)易导致聚合物分子链无序排列，形成表面皱缩和高孔隙率；挥发过慢(如高沸点溶剂)则易造成微球粘连、结构致密、孔隙率降低。同时，溶剂与水相的互溶度也至关重要，水溶性过高会导致液滴过早失稳破裂，水溶性过低则阻碍溶剂向水相扩散，延长固化周期并增加表面缺陷风险。

乳化-溶剂挥发法中常用有机溶剂的性能及适用场景如下：

- 二氯甲烷(Dichloromethane, DCM)：低沸点(39.6℃)，极性较强，挥发快，微溶于水(约 2% v/v)，对多种高分子如 PLGA、PLA 等有良好溶解性，但因挥发速率过快，易使微球表面形成褶皱、内部产生多孔结构[10]。最常用于生物可降解聚酯微球的制备，特别适合需要快速固化和溶剂残留控制程度高的体系；
- 乙酸乙酯(Ethyl Acetate, EA)：沸点 77.1℃，极性弱，水中溶解度较高(8.3% w/w)，对某些聚合物有良好溶解性。毒性较低，相对环保，挥发速度适中，有利于获得均匀结构，但对部分高分子的溶解

能力有限，且水溶性高时易造成乳滴失稳、破裂。适用于组织工程支架微球或需低孔隙率的长效给药系统：

- 丙酮(Acetone)：沸点 56℃，水溶性完全混溶，挥发速率居中。中等挥发速率使微球表面平整度与孔隙率介于前两者之间，但高水溶性可能导致液滴稳定性不足。适用于需要极快挥发或特殊结构调控的体系，也常作为辅助共溶剂使用。

(四) 油水比

油水比是影响微球成球性和形貌的关键因素。油相作为分散相，其与水相的体积比例直接决定了乳化过程中油滴的形成与稳定。油相比例过高时，油滴难以充分分散于水相，液滴间容易发生聚并，导致微球在搅拌过程中受力不均、形态不规则，球形度下降[11](图 5)。随着油水比的适当增加，油相能够更均匀地分散在水相中，单个油滴所处的空间增大，相互碰撞和聚并的概率降低，有助于形成粒径均匀、表面光滑、球形度高的微球。然而，当油水比进一步增大时，体系中的有机溶剂总量也随之增加，这会显著延长溶剂挥发和微球固化时间，进而影响固化效果，可能导致部分微球出现结构缺陷或内部异常[5]。因此，油水比过低或过高都会对微球质量产生负面影响。因此，在实际制备中需根据聚合物种类、溶剂性质及目标粒径等参数综合优化油水比，以获得性能优良的聚合物微球。

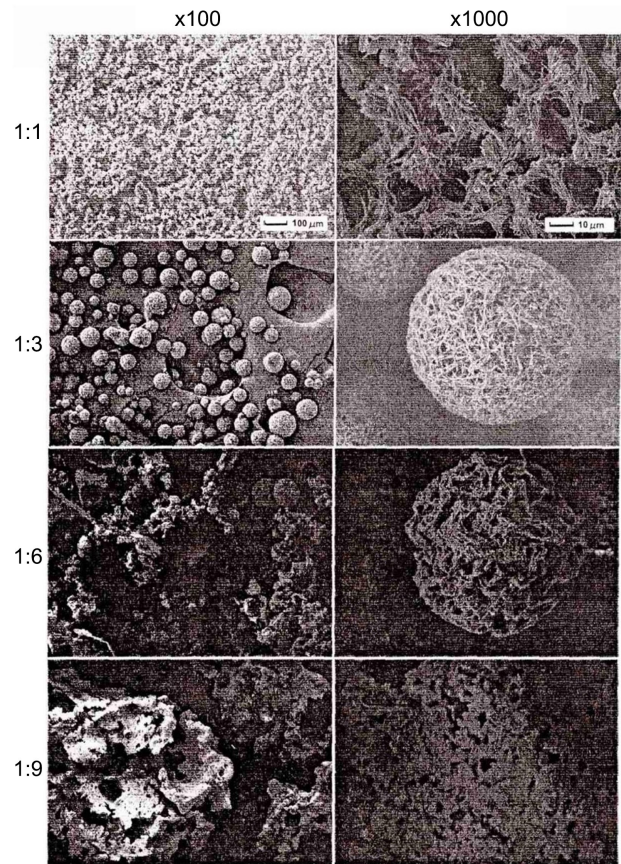


Figure 5. Effect of (PLLA/THF): glycerol on the morphology of PLLA [11]
图 5. (聚乳酸/四氢呋喃)与甘油的油水比对聚乳酸微球形态的影响[11]

3.2. 乳化阶段

乳化是指将一种液体分散于互不相溶的另一种液体中，形成稳定乳液的过程，其核心是通过降低相

界面张力或界面膜保护,使分散相以液滴形式稳定存在。机械搅拌法作为乳化阶段应用最广泛的分散手段,其通过搅拌桨的剪切作用实现油相-水相的混合分散:搅拌产生的流体剪切力克服液滴界面张力,将大液滴破碎为微米级单元[12]。

在此过程中,搅拌转速与乳化时间是调控微球粒径及分布的关键参数:转速通过改变剪切力强度直接影响液滴破碎效率[13],而乳化时间则决定液滴在剪切场中达到稳态分散的程度,二者协同作用对微球的最终尺寸及均一性产生显著影响。

3.2.1. 搅拌转速

在乳化-溶剂挥发法制备微球的过程中,机械搅拌通过调节体系内的流体动力学环境,对油相液滴的分散和稳定性产生决定性影响。搅拌速度越高,体系内湍流强度越大,液滴受到的剪切力也随之增强,这有助于将油相分割成更细小且均匀的液滴,从而为获得粒径较小、分布较窄的微球创造条件。反之,搅拌速度较低时,剪切力不足,油相难以充分破碎,易形成粒径较大的液滴,同时液滴间聚并现象增多,导致最终得到的微球粒径偏大且分布不均。

具体而言,在低速搅拌下,所得微球往往呈现出粒径大、分布宽和形貌不规则等特点;随着搅拌速度的提升,微球粒径逐渐减小,分布趋于集中,球形度和表面光滑度也明显改善(图6)。然而,当搅拌速度超过一定临界值后,继续提高转速对进一步减小微球粒径已无显著作用,此时体系已达到液滴最优分散状态。因此,通过合理控制搅拌速度,可以有效调节微球的尺寸、均一性及形貌质量,从而满足不同应用对微球性能的需求[14]。

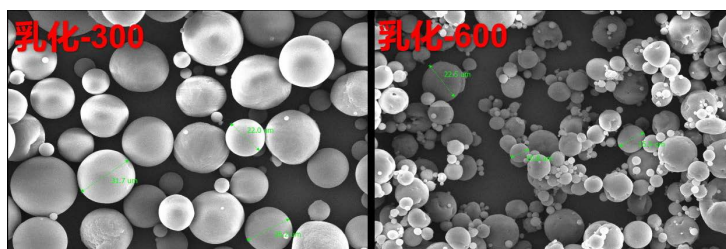


Figure 6. SEM images of polymer microspheres prepared under different stirring speeds: Left image: low-speed stirring; Right image: high-speed stirring

图 6. 不同搅拌转速下制得的聚合物微球电镜图: 左图为低速搅拌, 右图为高速搅拌

3.2.2. 乳化时间

乳化时间同样对微球的形貌和圆整度产生重要影响。乳化时间过短时,体系内剪切作用不充分,油相液滴难以均匀分散,常导致形成棱角明显、形状不规则的多边形微球。随着乳化时间的延长,在恒定搅拌速率下,体系内的剪切力作用更加均匀,油相液滴能够更充分地分散于连续相中,乳滴聚集现象明显减少,从而提高了液滴的稳定性。这一过程中,微球粒径逐渐减小,球形度和表面圆润度显著提升。因此,适当延长乳化时间有助于获得粒径更小、形貌更为圆整均一的聚合物微球。

3.3. 固化阶段

在乳化-溶剂挥发法制备微球的过程中,固化是指油相中的聚合物随着有机溶剂逐步去除而由液态转为固态微球的过程。该过程主要包括两个阶段:首先,溶剂从油相扩散到水相;随后,再通过水/空气界面挥发到大气中[15][16]。这两个阶段的扩散和挥发速率对微球的最终形貌和内部结构有重要影响。

3.3.1. 固化温度

在微球形成过程中,固化温度对微球的粒径演变、形貌和最终性能具有重要影响,其作用需结合所

用有机溶剂的沸点综合考虑。一般而言, 温度升高和反应时间延长能够加快溶剂挥发速率, 使油相液滴粒径逐渐减小并加速固化。反应初期, 油相液滴中溶剂含量较高, 粒径较大, 表现为透明且流动性强。随着溶剂逐步挥发, 液滴粘度增加、流动性降低, 并发生收缩, 宏观上由透明变为浑浊。当温度进一步升高时, 溶剂挥发更快, 微球迅速进入固化阶段并获得一定硬度, 此时粒径趋于稳定。

然而, 若固化温度过低, 尤其对于沸点较高的有机溶剂(如乙酸乙酯、甲苯等), 会导致溶剂挥发缓慢、微球固化过程延长, 从而易引发液滴聚并、微球粘连及表面凹陷等结构缺陷。相反, 当固化温度过高且远高于所用有机溶剂的沸点(如二氯甲烷、丙酮等)时, 溶剂会迅速挥发, 使聚合物链段来不及充分迁移和重排, 易造成表面皱缩或塌陷, 并可能在内部形成空洞或孔隙, 同时抑制结晶结构的形成[17][18]。

因此, 应根据聚合物特性和有机溶剂的沸点合理优化固化温度, 以实现微球粒径均匀、表面光滑、结构致密, 从而获得性能优良的聚合物微球。

3.3.2. 搅拌转速

在微球固化过程中, 搅拌速度的调控对微球的粒径分布具有重要影响: 若转速过低, 剪切力不足以对抗液滴凝聚趋势, 聚并现象加剧, 粒径分布宽化; 若转速过高, 虽能抑制凝聚, 但可能导致已部分固化的液滴发生机械破碎, 引入新的粒径不均因素。因此, 固化阶段早期将搅拌速度控制在适宜范围, 可通过平衡剪切分散与液滴凝聚的动力学过程, 有效保证微球粒径分布的均一性。

3.3.3. 压强与湿度

固化环境的物理参数对微球表面形态及固化进程具有显著调控作用。

压力条件的差异直接影响微球表面完整性: 常压条件下, 溶剂挥发速率相对较慢, 聚合物链段有更多时间迁移与重排, 易在微球表面形成孔洞或粗糙结构。相比之下, 减压条件能够加快溶剂的挥发和去除, 使聚合物迅速固化, 限制了孔洞的形成, 从而获得表面光滑、致密的微球[18][19]。这种差异不仅与溶剂去除速率有关, 还受到聚合物本身结晶性的影响: 无定形聚合物在快速固化下更易形成光滑表面, 而结晶性较高的聚合物则可能因相分离而产生不规则结构。然而, 当压力过低时, 体系中乳化剂溶液容易起泡, 泡沫会扰乱乳液界面稳定性, 导致部分微球表面出现裂缝或缺陷[17]。

此外, 固化环境的湿度和空气流通性同样关键。高湿度或通风不畅会使反应容器上方积聚有机溶剂蒸汽, 形成局部饱和蒸汽压, 从而抑制溶剂进一步挥发, 不利于微球充分固化, 并可能造成表面缺陷或结构不均一。

因此, 通过合理调控压力、湿度和空气流通性, 可以有效优化溶剂去除过程, 实现微球表面光滑、结构致密且均一的目标[20] (图 7)。

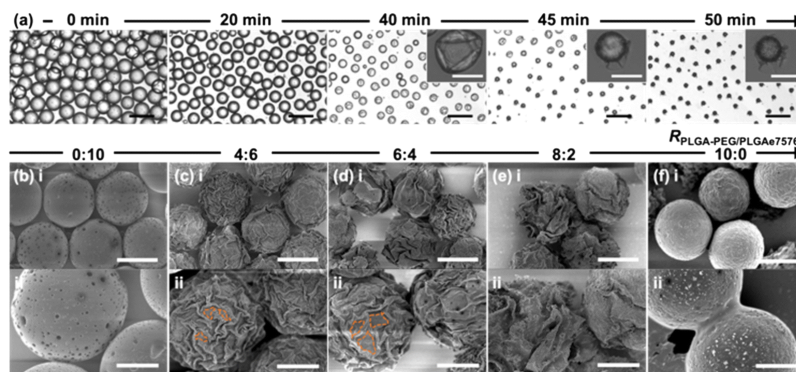


Figure 7. Optical microscopy images of droplets during the solidification process [20]
图 7. 微球固化过程中液滴的光学显微镜图像[20]

3.4. 后处理阶段

微球制备的后处理主要包括纯化、筛分和冻干三个环节，对最终产品纯度、储存稳定性和应用性能具有重要影响。

3.4.1. 纯化过程

微球的纯化过程主要用于去除其表面残留的表面活性剂及其他加工助。若清洗不充分，表面活性剂残留过多，会导致微球表面黏度升高，易发生团聚和粘连，在干燥后结块[21][22]，影响后续分散和应用性能。此外，高粘度助剂残留还可能影响微球的生物安全性和药物释放行为[23]。因此，多次水洗是确保微球纯度与分散性的关键。

3.4.2. 筛分过程

筛分是指对制得微球进行粒径分级以获得均一分布的过程。其中，湿法筛分利用水悬浮体系减少静电吸附和团聚，适合小粒径、易粘连微球，但可能残留水分；干法筛分效率高且便于大批量操作，但易致细粉飞扬和颗粒破碎。筛网孔径的选择直接影响产品粒径范围与收率，因此需要结合目标应用优化筛分方式及参数以保证微球粒径分布均匀。

3.4.3. 冻干过程

冻干是去除微球中残留有机溶剂(如二氯甲烷)及水分的重要步骤，同时有助于提高产品的储存稳定性并保证无菌性。有效冻干可显著降低溶剂残留，减少毒副作用风险，并抑制水解降解过程[24]。此外，冻干保护剂的选择对微球的复溶效果有显著的影响[25]。因此，应根据微球种类及用途选择合适的干燥程序，以获得低含水率、结构稳定且便于长期保存和运输的高质量微球产品。

4. 微球质量控制与表征

经过系统的乳化-固化-后处理工艺后，还需对聚合物微球进行全面的质量控制与表征，以确保其满足应用需求。以下将从粒径分布、药物包封率、溶剂残留和无菌控制等方面，对微球产品进行系统评价。

4.1. 粒径及分布

微球的粒径及分布是影响其生物学行为和应用性能的关键指标。粒径分析常采用激光粒度仪或动态光散射法(DLS)，对于形貌不规则或大尺寸微球，也可辅以光学显微镜或扫描电镜测量。均一且分布窄的粒径有助于提升微球产品的批次一致性和临床效果[26]。

4.2. 药物包封率

药物包封率反映了微球载药能力和释放性能，常用紫外分光光度法或高效液相色谱(HPLC)进行定量分析[27]。聚合物种类、有机相浓度以及溶剂挥发速率等工艺参数均会影响包封效率。优化这些参数可提高药物负载量并减少初始爆发释放，满足不同治疗需求。

4.3. 溶剂残留

溶剂残留量直接关系到微球的安全性，尤其在注射级产品中需严格控制。气相色谱(GC)是常用检测方法。工艺流程中的溶剂选择、挥发时间和干燥方式(如冻干)对残留量有重要影响。以二氯甲烷为例，通过延长挥发时间和采用真空冻干，可有效降低其残留，确保产品符合相关法规标准。

4.4. 无菌性检测

对于注射级或植入型微球，无菌性是基础且关键的质量要求。如在骨修复、眼科植入等应用场景中，

无菌操作和无菌检测尤为重要。无菌性检测一般参照《中国药典》标准，通过培养基法或快速微生物检测系统进行[28]。生产过程中应采取无菌环境、设备灭菌以及终端灭菌等措施，以保障最终产品的安全可靠。

5. 总结与展望

5.1. 总结

本文系统分析了乳化-溶剂挥发法制备聚合物微球过程中主要工艺参数对微球质量的影响。例如，乳化剂种类与浓度影响界面稳定性，从而影响粒径大小与均匀性；有机相浓度及油水比决定了体系粘度及液滴形成效率；搅拌速度影响剪切力强度，是控制粒径的重要手段；固化温度则调节了溶剂挥发速率及固态结构形成过程(图 8)。合理优化这些工艺条件，有助于实现粒径可控、形貌规整和高纯度的聚合物微球制备。此外，后处理环节如纯化和干燥方式，也对微球的分散性、稳定性及应用性能产生重要影响。

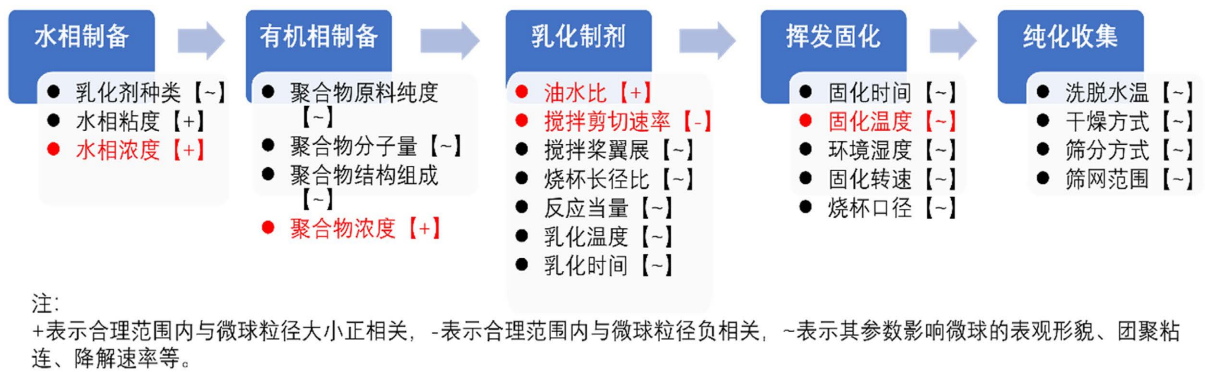


Figure 8. Summary of influencing factors for preparing polymer microspheres by emulsion-solvent evaporation method
图 8. 乳化-溶剂挥发法制备聚合物微球的影响因素小结

本研究也存在一定局限性。首先，诸如反应容器结构、搅拌桨叶设计、共溶剂选择等操作细节，同样会对微球成型效率和质量产生影响，但未在本文中深入探讨。其次，本文主要分析了各单一变量对微球性能的作用，未能系统揭示多因素间复杂的耦合关系。在实际制备过程中，各工艺参数之间常常相互作用，调控机制复杂，需要综合优化以满足不同应用需求。

5.2. 展望

乳化-溶剂挥发法凭借其操作简便、工艺成熟和成本可控等优势，在聚合物微球制备领域具有广泛应用前景。然而，该方法仍面临工艺重现性有限、粒径分布较宽、有效收率偏低以及有机溶剂潜在毒副作用等挑战。尤其是工艺参数的微小调整常导致产品性能显著波动，影响大规模生产的一致性和稳定性。

未来，应加强多因素协同调控机制的系统研究，探索数据驱动或智能优化方法，实现工艺参数的精准控制。同时，可积极推动连续流反应、自动化控制等先进制造技术在微球制备中的应用，以提升产品一致性与生产效率。此外，开发绿色环保型溶剂体系与提升生物安全性的工艺路线，也是推动该技术可持续发展的重要方向。通过不断优化和创新，有望进一步拓展聚合物微球在生物医药、组织工程及功能材料等领域的高质量应用。

参考文献

[1] Guo, T., Luo, L., Wang, L., Zhang, F., Liu, Y. and Leng, J. (2025) Smart Polymer Microspheres: Preparation,

- Microstructures, Stimuli-Responsive Properties, and Applications. *ACS Nano*, **19**, 18003-18036. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c00998>
- [2] Xue, R., Wu, H., Li, S., Pu, N., Wei, D., Zhao, N., *et al.* (2024) Biodegradable Microspheres Come into Sight: A Promising Biomaterial for Delivering Drug to the Posterior Segment of the Eyeball. *Materials Today Bio*, **27**, Article ID: 101126. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101126>
 - [3] Zhai, M., Wu, P., Liao, Y., Wu, L. and Zhao, Y. (2024) Polymer Microspheres and Their Application in Cancer Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 6556. <https://doi.org/10.3390/ijms25126556>
 - [4] Freitas, S., Merkle, H.P. and Gander, B. (2005) Microencapsulation by Solvent Extraction/Evaporation: Reviewing the State of the Art of Microsphere Preparation Process Technology. *Journal of Controlled Release*, **102**, 313-332. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.10.015>
 - [5] Li, X., Li, L., Wang, D., Zhang, J., Yi, K., Su, Y., *et al.* (2024) Fabrication of Polymeric Microspheres for Biomedical Applications. *Materials Horizons*, **11**, 2820-2855. <https://doi.org/10.1039/d3mh01641b>
 - [6] Fu, Z., Cui, J., Zhao, B., Shen, S.G. and Lin, K. (2021) An Overview of Polyester/Hydroxyapatite Composites for Bone Tissue Repairing. *Journal of Orthopaedic Translation*, **28**, 118-130. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.02.005>
 - [7] Qian, Z., Li, S., He, Y., Zhang, H. and Liu, X. (2004) Preparation of Biodegradable Polyesteramide Microspheres. *Colloid and Polymer Science*, **282**, 1083-1088. <https://doi.org/10.1007/s00396-003-1037-4>
 - [8] 邵文尧, 何彩云, 冯艳玲, 等. 乳化-溶剂挥发法制备聚乳酸载药微球[J]. 功能材料, 2015, 46(3): 3121-3126.
 - [9] Azizi, S., Mohamad, R., Abdul Rahim, R., Mohammadinejad, R. and Bin Ariff, A. (2017) Hydrogel Beads Bio-Nanocomposite Based on Kappa-Carrageenan and Green Synthesized Silver Nanoparticles for Biomedical Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 423-431. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.010>
 - [10] Sousa, S., Costa, A., Silva, A. and Simões, R. (2019) Poly(Lactic Acid)/Cellulose Films Produced from Composite Spheres Prepared by Emulsion-Solvent Evaporation Method. *Polymers*, **11**, Article No. 66. <https://doi.org/10.3390/polym11010066>
 - [11] 胡家朋, 刘瑞来, 饶瑞晔, 等. 聚乳酸多孔微球的制备及释药性能[J]. 高分子材料科学与工程, 2016, 32(5): 144-150.
 - [12] 邱晓明, 甄平, 李松凯. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球制备工艺研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(10): 1599-1604.
 - [13] Su, Y., Zhang, B., Sun, R., Liu, W., Zhu, Q., Zhang, X., *et al.* (2021) PLGA-Based Biodegradable Microspheres in Drug Delivery: Recent Advances in Research and Application. *Drug Delivery*, **28**, 1397-1418. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1938756>
 - [14] 李静涵. 复乳溶剂挥发法制备利多卡因-PLGA 缓释微球工艺改进[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2015.
 - [15] 郝军正. 多孔聚合物微球的制备及贯通性能研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.
 - [16] 冯子雄, 徐建昌, 章莉娟. 溶剂挥发法制备大孔聚合物微球[J]. 高校化学工程学报, 2019, 33(6): 1509-1515.
 - [17] Saeedi Garakani, S., Davachi, S.M., Bagher, Z., Heraji Esfahani, A., Jenabi, N., Atoufi, Z., *et al.* (2020) Fabrication of Chitosan/Polyvinylpyrrolidone Hydrogel Scaffolds Containing PLGA Microparticles Loaded with Dexamethasone for Biomedical Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **164**, 356-370. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.138>
 - [18] Hua, Y., Su, Y., Zhang, H., Liu, N., Wang, Z., Gao, X., *et al.* (2021) Poly(lactic-co-glycolic Acid) Microsphere Production Based on Quality by Design: A Review. *Drug Delivery*, **28**, 1342-1355. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1943056>
 - [19] 李秀娟. 乳化-减压溶剂挥发法制备聚合物微球的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2012.
 - [20] Chen, W., Li, H., Zhang, X., Sang, Y. and Nie, Z. (2024) Microfluidic Preparation of Monodisperse PLGA-PEG/PLGA Microspheres with Controllable Morphology for Drug Release. *Lab on a Chip*, **24**, 4623-4631. <https://doi.org/10.1039/d4lc00486h>
 - [21] Han, D., Zhou, D., Guo, Q., Lin, X., Zhang, Q. and Fu, Q. (2021) Engineering the Surface Pattern of Microparticles: From Raspberry-Like to Golf Ball-Like. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 31215-31225. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c08663>
 - [22] Idris, M.I., Zaloga, J., Detsch, R., Roether, J.A., Unterweger, H., Alexiou, C., *et al.* (2018) Surface Modification of SPIONs in PHBV Microspheres for Biomedical Applications. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7286. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25243-9>
 - [23] Long, S., Xiao, Y. and Zhang, X. (2020) Progress in Preparation of Silk Fibroin Microspheres for Biomedical Applications. *Pharmaceutical Nanotechnology*, **8**, 358-371. <https://doi.org/10.2174/2211738508666201009123235>
 - [24] 刘超, 张鹏宇, 蔡沈燕. 体外诊断试剂大规模生产新形式: 冻干微球技术[J]. 流程工业, 2025(2): 39-43.

- [25] 郝建丽, 黄文字, 邱野, 等. 明胶微球缓释系统冻干工艺的建立及其溶解释放效果检测[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(12): 1383-1385.
- [26] 韦祎, 马光辉. 尺寸均一微球制剂的研究进展[J]. 化工学报, 2021, 72(12): 6176-6187.
- [27] 邹龄娇, 张瑜, 岳华, 等. 多孔 PLGA 微球作为新型冠状病毒疫苗佐剂的研究[J]. 过程工程学报, 2024, 24(3): 360-370.
- [28] 徐婧, 王连艳, 杨婷媛, 等. 聚乳酸纳米颗粒的制备与表征[J]. 过程工程学报, 2015, 15(3): 495-500.