PLGA 分子特性对其微球性质影响的研究进展

张　城[1]，颜　东[2]，常　罡[2]，刘茜英[2]，翟光喜[1*]
（1. 山东大学药学院，山东济南 250012；2. 华润双鹤利民药业（济南）有限公司，山东济南 250200）

摘要：微球作为一种新型给药系统，能实现药物数周至数月的持续释放，从而减少给药频率、改善患者依从性。聚丙交酯乙交酯共聚物（PLGA）作为微球载体材料的应用较广泛，但其分子特性会影响微球的载药、粒径及释药周期等重要性质，是微球处方设计优化阶段应重点考察的一项指标。该文章通过回顾近期关于 PLGA 微球制备与评价的相关研究，筛选出 PLGA 的相对分子质量及其分布等 5 种对微球性质影响显著的关键分子特性，逐一总结其对微球性质的影响并阐明原因，为开发具有预期性质微球过程中 PLGA 型号的选择提供参考。

关键词：聚丙交酯乙交酯共聚物；分子特性；微球；缓释
中图分类号：R944.9；TQ314　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）09-1294-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.002

Effects of PLGA Molecular Characteristics on Properties of Microspheres

ZHANG Cheng[1], YAN Dong[2], CHANG Gang[2], LIU Qianying[2], ZHAI Guangxi[1*]
（*1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012;*
2. Huarun Shuanghe Limin Pharmaceutical（Jinan）Co., Ltd., Jinan 250200）

ABSTRACT: As a novel drug delivery system, microspheres can provide a sustained-release drug delivery lasting from weeks to months, which reduce drug administration frequency and improve patient compliance. Poly（lactide-*co*-glycolide）（PLGA）has been widely used as a carrier material for microspheres manufacture. However, the molecular characteristics of PLGA are the key influence factors in the stage of formulation design, which are related to the pivotal behaviors of microspheres, such as drug loading, particle size and sustained-release properties. In this paper, by reviewing the recent studies on the preparation and evaluation of PLGA microspheres, five momentous molecular properties of PLGA（such as the relative molecular weight and distribution）, which have significant effects on the properties of microspheres are screened out. The effects of each molecular property on the behaviors of microspheres are summarized and the reasons are explained, which provides a reference for the selection of PLGA type in the development of microspheres with expected properties.

Key Words: poly（lactide-*co*-glycolide）; molecular characteristics; microsphere; sustained-release

PLGA 是一种由一定比例丙交酯和乙交酯聚合而成的可生物降解高分子材料，由于具有优异的生物相容性被广泛用作微球载体材料。PLGA 在体内的降解产物为乳酸和羟基乙酸，前者在体内最终以二氧化碳和水的形式排出，后者可参与三羧酸循环或随尿液排出体外[1—2]。PLGA 可包载药物的范围广泛，除传统的小分子药物外，还可包载生物制品如多肽类药物、抗体、核酸甚至活细胞[3—5]。截至 2022 年 10 月，我国已上市 9 款长效注射微球制剂（表 1），除博恩特、丽珠及武田公司的醋酸亮丙瑞林微球产品外，其余产品均使用 PLGA 作为载体材料。研究[6]表明，PLGA 的体内降解行为在以特定剂量控制药物释放方面起至关重要的作用。在与生物体液接触后，PLGA 中的酯键在水解作用下断裂，分子逐步降解，最终降解为短链醇和酸，周围

收稿日期：2022-10-24
作者简介：张　城（1999—），男，硕士研究生，专业方向：长效缓释制剂。
通信作者：翟光喜（1968—），男，教授，博士生导师，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：professorgxzhai@126.com

微环境的 pH 值会随着酸降解产物的积累而显著降低，进一步加速 PLGA 的降解，即 PLGA 的自催化循环。降解速率与多种因素有关，自身因素包括相对分子质量及其分布、丙交酯（LA）与乙交酯（GA）的比例（LA/GA）、官能团封端、玻璃化转变温度（T_g）等，制剂因素包括微球形态、粒径、内部结构等，环境因素包括温度、pH 值以及酶[7—9]。通过改变 PLGA 的相对分子质量及其分布、2 种单体的组成比例或官能团封端等分子特性，可实现对微球载药及释放特性的精确调控。因此，本综述总结了近期有关 PLGA 分子特性对其微球性质影响的研究，期望为微球开发过程中 PLGA 的筛选提供参考。

1 相对分子质量及其分布

1.1 相对分子质量的影响

医疗用 PLGA 的相对分子质量一般为数千至数万[10—11]。用于表征 PLGA 相对分子质量特性的参数包括重均分子量（M_w）和数均分子量（M_n）。PLGA 相对分子质量的变化会影响微球的形态、载药及释放情况。不同相对分子质量的 PLGA 所含有的端羧基数量有所差异，会影响能与端羧基发生相互作用药物的包载。相对分子质量的改变还会影响 PLGA 的非特异性水解速度，进而影响微球中药物的释放。

BRAUNER 等[12] 使用 2 种不同相对分子质量（PLGA 2300，M_w 为 2 000 ～ 2 500；PLGA 503H，M_w 为 24 000 ～ 38 000）的酸封端 PLGA（50/50），以 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法分别制备了粒径约 19 μm、在体外 37 ℃条件下能缓释约 14 d 的甲氧苄啶微球。结果显示，在相同处方（药物与 PLGA 质量比 1 ∶ 10、油 - 水相体积比 0.46 ∶ 1、水相中乳化剂 Pluronic F68 浓度 1%）及制备工艺下，使用 PLGA 2300 制得的微球比 PLGA 503H 制品载药量更高（分别为 4.03% 和 2.75%），表面孔隙率更大。推测造成载药量差异的原因是与相同质量的高分子 PLGA 相比，低分子 PLGA 具有更多可与甲氧苄啶作用的端羧基数量。LI 等[13] 的一项研究得出了相同的结论，使用 3 种不同相对分子质量（M_n 分别为 12 000、25 000 和 45 000，记作 E、P 和 L）的酸封端 PLGA 以快速膜乳化法分别制备了粒径约 18.6 μm、体外缓释时长约 7 d 的罗哌卡因微球。结果显示，在相同的处方［药物与 PLGA 质量比 1 ∶ 1、油 - 水相体积比 1 ∶ 10，水相中乳化

表 1 国内已上市的长效注射微球制剂

Tab.1 Long-acting Injectable Microspheres Listed in China

药品名称	载体材料	产品形式	适应证	给药剂量/mg	给药途径	缓释时长	原研企业	国内上市时间	备注
注射用利培酮微球（Ⅱ）	PLGA	粉末+溶媒	精神分裂症	25，37.5，50	肌注	2周	绿叶	2021	国产
注射用艾塞那肽微球	PLGA	粉末+溶媒	2型糖尿病	2	肌注	1周	阿斯利康	2017	进口
注射用醋酸奥曲肽微球	PLGA	粉末+溶媒	肢端肥大、子宫内膜异位症、神经内分泌肿瘤	10，20，30	肌注	1个月	诺华	2017	进口
注射用醋酸亮丙瑞林微球	PLGA或聚乳酸（PLA）	粉末+溶媒	前列腺癌、乳腺癌	1.88 和 3.75 mg 制品采用 PLGA 载体，11.25 mg 产品采用 PLA 载体	肌注	1个月（1.88和3.75 mg）；3个月（11.25 mg）	武田	2015	进口
注射用曲普瑞林	PLGA	粉末+溶媒	转移性前列腺癌	3.75	肌注或皮下注射	1个月	辉凌	2014	进口
注射用醋酸曲普瑞林	PLGA	粉末+溶媒	前列腺癌、子宫内膜异位症、子宫肌瘤	3.75	肌注	1个月	益普生	2014	进口
注射用双羟萘酸曲普瑞林	PLGA	粉末+溶媒	转移性前列腺癌	15	肌注	3个月	益普生	2013	进口
注射用醋酸亮丙瑞林微球	PLGA，明胶	粉末+溶媒	前列腺癌、乳腺癌	3.75	皮下注射	1个月	丽珠	2009	国产
注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球	PLGA，明胶	粉末+溶媒	前列腺癌、乳腺癌	3.75	皮下注射	1个月	博恩特	2009	国产

剂 PVA 浓度 1％］及制备工艺下，使用低分子 PLGA 制得的微球表现出更高的载药量及包封率（E、P、L 组制品的载药量分别为 42.13％、37.28％和 30.87％，包封率分别为 84.26％、74.56％和 61.74％）。该现象同样是由于低分子 PLGA 中的端羧基数量更多，与罗哌卡因分子中胺基的静电相互作用更强，从而提高了对罗哌卡因的包载能力。

BRAUNER 等[12] 制得的 2 种微球在 37 ℃的人工尿液（pH 5）中，体外均能在 2 周后释放全部药物且前 24 h 的突释量接近（约 30％）。但 PLGA 2300 组在前 2 d 内释放了约 50％的药物，d7 时达到平台期；PLGA 503H 组释放 50％药物用时需 4 d，达到平台期用时 10 d。由此可见，PLGA 2300 组在释放阶段表现出更高的药物释放率。该现象可解释为低分子 PLGA 因非特异性水解产生水溶性低聚物的速度更快，加速了药物的释放[14]。

此外，PLGA 相对分子质量的变化会改变其特性黏度，进而影响微球的平均粒径。FANG 等[15] 使用 4 种不同相对分子质量（M_w 分别为 12 000、20 000、29 000 和 47 000，记作 E、P、L 和 N）的 PLGA（75/25），以 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法分别制备了载药量约 14％、在体外 37 ℃环境中能缓释约 42 d、体内能缓释约 21 d 的多奈哌齐微球。粒径测定结果显示，在相同的处方（药物与 PLGA 质量比 1 ∶ 5、油 - 水相体积比 1 ∶ 20、水相中乳化剂 PVA 浓度 1％）及制备工艺下，微球平均粒径与所用 PLGA 的相对分子质量呈正相关（E、P、L、N 组制品的平均粒径分别为 41.46、45.73、51.53 和 70.59 μm）。PLGA 的特性黏度与相对分子质量呈正相关，即 PLGA 相对分子质量越大，乳化过程中油相的黏度越大，在相同均质条件下形成的乳滴粒径越大，因此挥干溶剂后所得微球的平均粒径越大。

1.2　相对分子质量分布的影响

用于表征 PLGA 相对分子质量分布的方法包括使用 PDI 或绘制相对分子质量分布曲线。PLGA 相对分子质量分布主要影响微球的形态及突释。

OCHI 等[16] 使用 8 种不同相对分子质量分布［低相对分子质量（小于 3 000）组分的比例分别为 21.7％（A1）、14.5％（A2）、13.4％（A3）、10.9％（A4）、23.9 ％（B1）、9.6 ％（B2）、6.7 ％（B3）、4.7％（B4），系列 A 和 B 表示来源不同］的酸封端 PLGA（75/25），以 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法分别制备了载药量约 8.5％、平均粒径约 40 μm、在体外 37 ℃能缓释约 70 d 的醋酸亮丙瑞林微球。该微球表面形态及体外释放曲线（图 1）考察结果显示，在相同的处方（药物与 PLGA 质量比 3 ∶ 20、油 - 水相体积比 11 ∶ 2 000、水相中乳化剂 PVA 浓度 0.35％）及制备工艺条件下，PLGA 中低相对分子质量组分越少则微球表面越光滑；低相对分子质量组分的增加会导致微球表面孔隙率以及微球突释量的增大（A1 ～ A4 和 B1 ～ B4 组前 7 d 的突释量分别为 79.5％、59.3％、55.1％、37.6％和 79.4％、54.0％、44.1％、29.3％）。推测原因为聚合物的 T_g 随聚合物相对分子质量的减小而降低[17]。借助 Flory-Fox 方程[18] 计算得相对分子质量为 3 000 的 PLGA 的 T_g 约为 37.1 ℃，因此这些组分在体外释放试验开始不久后就将转变为高弹性态，导致药物的扩散速度加快，突释量增大。在体外释放阶段使用模型制剂醋酸亮丙瑞林微球（1-month Lupron Depot®，RLD）作为对照，结果发现 RLD 和用 A 系列 PLGA 制备的微球基本遵循三相释放特征，即首先是突释阶段，然后进入缓慢的恒定释放阶段，最后是快速的恒定释放阶段。A 系列 PLGA 的相对分子质量分布对微球突释阶段的影响显著，而对随后的缓慢和快速恒定释放阶段影响较小。用 B 系列 PLGA 制备的微球似乎不遵循三相释放，前 35 d 的释放速率与 PLGA 的相对分子质量分布密切相关，在 d35 后除 B1 组制品外，其他组制品均进入快速恒定释放阶段且释放曲线均与 RLD 相似。上述结果表明微球恒定释药阶段可能不受 PLGA 低分子组分的影响。

此外，有文献[19] 指出 PLGA 的降解速度与其相对分子质量分布有关。相对分子质量分布较宽的 PLGA 有相对较多的自由羧基，有利于 PLGA 的自催化降解，降解速度较快；而相对分子质量分布较窄的制品可用于自催化的自由羧基减少。

2 丙交酯与乙交酯比例（LA/GA）

LA/GA 的不同会改变 PLGA 的亲水性，影响 PLGA 载体与被包载药物间的相互作用，也会影响药物向水中的扩散速度，进而影响微球的载药和释放情况。市售 PLGA 的 LA/GA 通常为 75/25、65/35 和 50/50。此外，LA/GA 还会影响 PLGA 的结晶度，而 PLGA 的降解速度同时受到结晶度与亲水性的影响。

CHOI 等[20]通过基于微机电系统和微流体技术的精密粒子制造方法（precision particle fabrication method，PPFM®），以 2 种相对分子质量相同（M_w 17 000）且均为酸封端的 PLGA（75/25）和 PLGA（50/50）为载体，分别制备了平均粒径为 43.16 和 49.67 μm、体内缓释时长为 420 与 350 h 的多奈哌齐微球。结果显示，在相同的处方（药物与 PLGA 质量比 1 ∶ 2、油相中 PLGA 含量 15%，水相中乳化剂 PVA 浓度 0.25%）及制备工艺下，以 PLGA（75/25）为载体时所得微球的载药量和包封率（分别为 31%和 94%）较 PLGA（50/50）制品高（分别为 26.9%和 81.6%）。多奈哌齐为疏水性药物，而 PLGA 的亲水性随 GA 比例的增大而变强，导致二者间作用力减弱，因此微球的载药量和包封率均减小。使用 Beagle 犬为模型，皮下注射该微球（含多奈哌齐 127.68 mg）以考察其体内药动学特性，结果显示上述 2 种微球的 $AUC_{0\to t}$ 接近［PLGA（75/25）微球组为 4 391.69 μg·h·L^{-1}，PLGA（50/50）微球组为 4 141.53 μg·h·L^{-1}］，但 PLGA（50/50）微球组的 c_{max} 高于 PLGA（75/25）组（分别为 135.17 和 55.38 μg/L），即 PLGA（50/50）组微球的体内突释量较大。一般来说，GA 比例增大会降低 PLGA 的结晶度并提高其亲水性，而无定形度升高时更易被水渗透，加快降解速度，并促进药物的扩散及其在水合表面的溶解。有研究[21—22]指出，PLGA（50/50）的降解速度较快。

同样，KIM 等[1]通过 PPFM® 以 2 种同为酸封端的 PLGA（7502A，75/25）和 PLGA（5002A，50/50）为载体分别制备了平均粒径约 40 μm、包封率约 97%的非那雄胺微球。使用 Beagle 犬为模型，皮下注射该微球（含药 28 mg）以考察药物的体内释放情况（图 2）。结果显示，在相同的处方及制备工艺下，5002A 制品和 7502A 制品的缓释时长、前 2 d 内突释量、$AUC_{0\to\infty}$ 及 c_{max} 分别为 12 和 28 d、28.71 %和 3.14 %、1 776.58 和 2 450.77 μg·h·L^{-1}、28.71 和 9.43 μg/L。因此相较于 5002A 制品，基于 7502A 制备的微球体内突释量较小且缓释时间较长。

3 官能团封端

PLGA 的官能团封端可分为酸封端与酯封端，和 PLGA 的 LA/GA 对微球的影响相似，官能团封端主要对微球的载药和释放情况造成影响。PLGA 的端基会影响聚合物亲水性及其与药物可能的化学

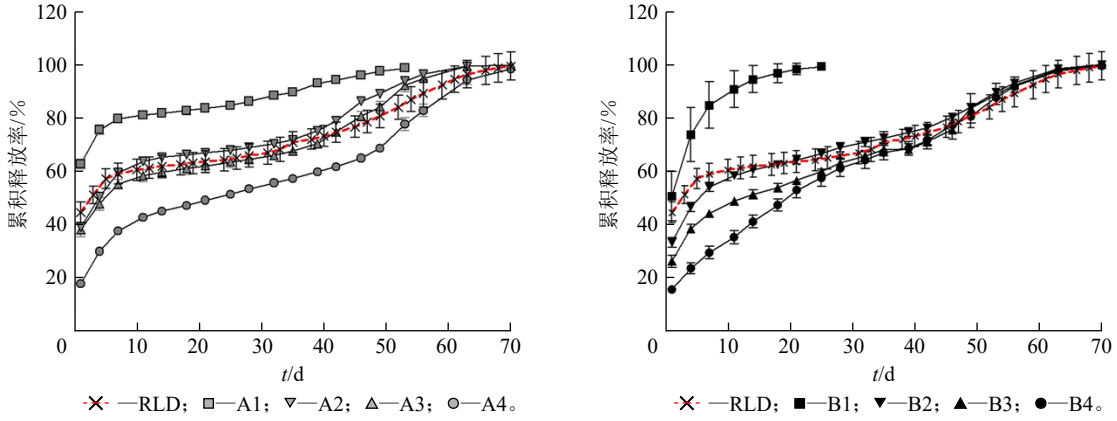
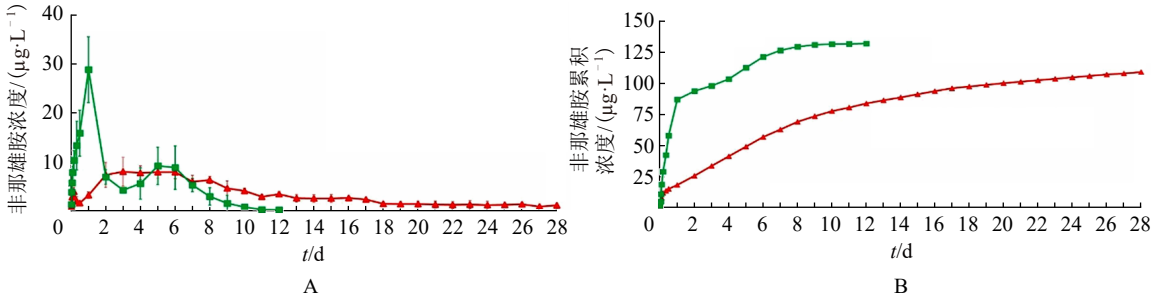


图 1 醋酸亮丙瑞林微球在 37 ℃、pH 7.4 介质中的体外释放曲线（样品分离法）[16]

Fig.1 *In vitro* Release Profiles of Leuprolide Acetate Microspheres at 37 ℃ in pH 7.4 Release Medium (Using a Sample-and-separate Method) [16]



▲— 微球 1 组［7502A 和非那雄胺（质量比 4 ∶ 1）］；■— 微球 2 组［5002A 和非那雄胺（质量比 4 ∶ 1）］。

图 2　血浆药物浓度 - 时间曲线（A）以及累积血浆药物浓度 - 时间曲线（B）[1]

Fig.2　Plasma Drug Concentration-time Profiles (A) and Cumulative Plasma Drug Concentration-time Profiles (B)[1]

键合作用，从而导致微球载药情况的差异。同样，PLGA 的端基差异造成的亲水性不同，对药物向水中扩散的速度会产生影响；同时也会影响聚合物的降解速度，进而影响微球的释药情况。

WANG 等[23] 分别以酸封端和酯封端的相同相对分子质量（P2-D，酯封端，M_w 17 000；P2A-D，酸封端，M_w 17 000；P4-D，酯封端，M_w 44 000；P4A-D，酸封端，M_w 44 000）PLGA（50/50）为载体，使用电喷雾法制备了平均粒径约 1 μm 的盐酸多西环素微球，用于考察 PLGA 端基对微球载药和 37 ℃条件下体外释放的影响。结果显示，在相同处方（药物与 PLGA 质量比 0.75 ∶ 10，溶剂为丙酮或乙腈，P2-D 和 P2A-D 组的 PLGA 浓度为 0.16 g/mL；P4-D 和 P4A-D 组的 PLGA 浓度为 0.1 g/mL）及制备工艺条件下，酯封端 P2-D 制成的微球比酸封端 P2A-D 制品的载药量及包封率更高（分别为 4.8% 和 2.8%，66.7% 和 40.8%）。由高分子 PLGA 制成的微球，也观察到类似的趋势，即 P4-D 组的包封率为 58.6%，而 P4A-D 组为 46.6%。37 ℃下的体外释放结果显示，酯封端 PLGA 微球具有典型的三相释放特征，即初始爆发期、滞后期和加速释放期，而酸封端 PLGA 微球仅表现出突释性。P2A-D、P4A-D 组于 7 d 内释药完毕，而 P2-D、P4-D 组的前 7 d 累积释放率均小于 20%，释放至 d42 时的累积释放率仅为 47% 和 43%。该现象是由于酸封端 PLGA 的亲水性更强，药物在微球的收集和洗涤过程中更易向水中扩散，导致较低的载药量和包封率；此外，端羧基对 PLGA 酯键的水解起到了催化作用，加速了降解过程中的自催化循环，使药物释放加快。

该课题组的另一项研究[24] 也得出了相同结论，将酸封端（P2A）和酯封端（P2）的相同相对分子质量（M_w 17 000）PLGA（50/50）按不同质量比混合后作为微球载体，使用电喷雾法制备多西环素（DOX）微球并将其包载到多异氰肽（PIC）水凝胶中，考察 37 ℃时的体外释放情况。共设计了 6 个处方，D1 ～ D6（D6 为原料药对照组），处方 D1 ～ D5 中 P2/P2A 分别为 100/0、75/25、50/50、25/75、0/100，溶剂均为丙酮，PLGA 浓度均为 0.16 g/mL，DOX 用量均为 24 mg，不同处方制得微球的平均粒径约 1 μm。最终将 15 mg 微球加至 0.5% PIC 溶液 200 μL 中制备水凝胶。体外 37 ℃条件下 DOX 的释放结果表明，普通 PIC 凝胶（D6）组的 DOX 释放持续约 4 d，突释量最大；100% P2A 微球水凝胶（D5）组中的 DOX 释放持续约 1 周，且突释量仅小于 D6 组。在前 4 d，D5 至 D1 组的突释量从 95% 逐渐降低至 70%，其 DOX 的释放速率也逐渐降低，而释放周期逐渐变长；D1 组 DOX 释放周期长达 6 周，即微球载体中酯封端 PLGA 的比例越大，DOX 释放速率越慢、缓释时间越长。

4　分子结构与构型

按分子结构，PLGA 可分为线形 PLGA 或支链化（星形、多臂形、环形等）PLGA。根据已上市 PLGA 长效注射微球制剂的说明书和相关文献提供的信息，除 Sandostatin（醋酸奥曲肽，诺华制

药）使用 Glu-PLGA［系由葡萄糖做引发剂合成的支链化（星形）PLGA］外，几乎所有产品都使用线形 PLGA。不同结构 PLGA 在同种溶剂中的分子构象会因空间位阻的不同而有所差异，支链化 PLGA 的空间位阻比线形 PLGA 大，因此制得的微球存在理化性质上的差异。BOLTNAROVA 等 [11] 分别以聚丙烯酸支链化 PLGA（M_w 14 400，50/50）和市售线形 PLGA（M_w 17 000，50/50）为载体，使用纳米沉淀法制备了负载荧光染料罗丹明 B（RhB）的纳米球。对该纳米球的表征结果显示，在相同处方及制备工艺条件下，支链化 PLGA 组制品的粒径、ζ 电位和载药量分别为 162.0 nm、－31 mV 和 61%，而线形 PLGA 组分别为 164.6 nm、－24 mV 和 18%。载药量产生差异的原因是相同质量的聚丙烯酸支链化 PLGA 与线形 PLGA 相比，羧基含量较高，而 RhB 是一种结构中带有正电荷的水溶性分子，易与羧基配对结合。与线形 PLGA 相比，基于支链化 PLGA 的体系是否具有不同的释放特性尚不清楚 [25]。但也有观点认为 PLGA 的分子结构会影响其降解性，进而影响微球制剂的释放情况 [26]。

5 玻璃化转变温度（T_g）

T_g 指 PLGA 从无定形状态变为高弹性状态的温度，是决定微球释放行为的潜在关键因素之一 [27]。PLGA 的 T_g 一般为 40 ～ 60 ℃。当温度高于 T_g 时，PLGA 转变为高弹性状态，聚合物降解及药物释放速度加快。PLGA 的链柔韧性与 T_g 呈负相关，T_g 越低则 PLGA 链柔韧性越高，这会增强微球的亲水性，更有利于药物的释放。

KOHNO 等 [28] 分别使用 3 种不同 T_g 值（E1 为 49.40 ℃，E2 为 48.82 ℃，L 为 45.31 ℃）的酯封端 PLGA（75/25），以 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法制备了载药量约 36%，平均粒径分别为 67.63、64.11 和 73.35 μm 的利培酮微球。37 ℃体外释放结果显示，3 种制剂均呈现出经典的三相释放模式，PLGA 的 T_g 对微球的药物释放影响显著。在开始释放前，3 种制剂均存在释放滞后期，但 L 组制品的滞后期（约 20 d）明显短于其他 2 组（约 25 d），L 组制品约 25 d 达到释放曲线的平台期，而其他 2 组约 35 d。L 组微球所用 PLGA 的 T_g 明显低于 E1 和 E2 组，因此 L 组微球的聚合物链柔韧性更高，水的渗透性更强，释放滞后期及缓释时长均更短。同样，WAN 等 [29] 分别使用 3 种不同 T_g 值（E 为 40.49 ℃，L 为 44.27 ℃，P 为 44.34 ℃）的 PLGA（75/25），以 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法制备了醋酸亮丙瑞林微球（载药量约 11%，平均粒径分别为 42、46 和 50 μm，微球的 T_g 值分别为 48.04、49.05 和 49.58 ℃）。在相同的处方（油相中 PLGA 浓度 45%，水相为 0.35% PVA 水溶液 100 mL）及制备工艺下，3 种微球在 37 ℃下的体外释放特性存在显著差异。3 种制剂的总体释放速率存在差异，释放持续时间为：E 制品（65 d）<L 制品（70 d）<P 制品（90 d）。比较不同制品的释放曲线可见，E 制品的突释率较高（约 12%）且没有释放滞后期，而 P 制品和 L 制品的突释率较小（约 6%）且存在释放滞后期（约 10 d）。

PLGA 的 T_g 也会影响微球的表面形态。微球制备温度高于 PLGA 的 T_g 时，可得到基质致密且表面光滑的微球，而低于 T_g 时可制得表面多孔的微球 [30]。推测是温度高于 T_g 会导致链的可塑性增加，从而使聚合物重排成致密的基质 [31]。

6 总结

PLGA 的分子特性对微球性质影响显著。微球载药情况与 PLGA 的相对分子质量、LA/GA 和官能团封端有关。PLGA 亲水性的差异会导致其与被包载药物间相互作用力的变化以及微球收集和洗涤过程中药物向水相扩散的程度。为满足微球载药量及包封率要求，应考虑 LA/GA 和官能团封端对 PLGA 亲水性的影响。此外，当采用酸封端 PLGA 为微球载体时还应考虑药物是否与端羧基存在相互作用，以及 PLGA 相对分子质量变化对端羧基数量的影响。微球的突释及释药周期与 PLGA 的相对分子质量及其分布、LA/GA、官能团封端、T_g 等有关。微球的药物释放基于药物扩散与 PLGA 降解 2 种机制，前者受 PLGA 亲水性的影响，后者与 PLGA 结晶度和降解过程的自催化循环速度相关。为确保微球具有合适的释药周期，应考虑 LA/GA 对 PLGA 的亲水性和结晶度的影响，以及官能团封

端对 PLGA 的亲水性和降解过程的自催化循环的影响。此外，还应考虑不同相对分子质量 PLGA 的非特异性水解速度差异和不同 T_g 值 PLGA 的链柔韧性差异。为减小微球的突释，应降低 PLGA 分子中低分子（<3 000）组分的含量。由于乳化法在微球制备中的应用较广泛，在微球粒径控制方面应考虑 PLGA 相对分子质量对油相黏度的影响。

参考文献：

[1] KIM J H, RYU C H, CHON C H, *et al*. Three months extended-release microspheres prepared by multi-microchannel microfluidics in beagle dog models [J]. *Int J Pharm*, 2021, **608**: 121039.

[2] REZVANTALAB S, KESHAVARZ MORAVEJI M. Microfluidic assisted synthesis of PLGA drug delivery systems [J]. *RSC Adv*, 2019, **9**(4): 2055-2072.

[3] LU Y, WU F, DUAN W, *et al*. Engineering a "PEG-*g*-PEI/DNA nanoparticle-in- PLGA microsphere" hybrid controlled release system to enhance immunogenicity of DNA vaccine [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **106**: 110294.

[4] MALAMATARI M, CHARISI A, MALAMATARIS S, *et al*. Spray drying for the preparation of nanoparticle-based drug formulations as dry powders for inhalation [J]. *Processes*, 2020, **8**(7): 788.

[5] TANHAEI A, MOHAMMADI M, HAMISHEHKAR H, *et al*. Electrospraying as a novel method of particle engineering for drug delivery vehicles [J]. *J Control Release*, 2021, **330**: 851-865.

[6] XU Y, KIM C S, SAYLOR D M, *et al*. Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug-polymer applications: a review of experiments and theories [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017, **105**(6): 1692-1716.

[7] LIN X, YANG H, SU L, *et al*. Effect of size on the *in vitro*/*in vivo* drug release and degradation of exenatide-loaded PLGA microspheres [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, **45**: 346-356.

[8] MARTINS C, SOUSA F, ARAÚJO F, *et al*. Functionalizing PLGA and PLGA derivatives for drug delivery and tissue regeneration applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(1): 1701035.

[9] EL-HAMMADI M M, ARIAS J L. Recent advances in the surface functionalization of PLGA-based nanomedicines [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2022, **12**(3): 354.

[10] KIM E S, LEE M S, JEONG H, *et al*. Sustained-release microspheres of rivoceranib for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(10): 1548.

[11] BOLTNAROVA B, KUBACKOVA J, SKODA J, *et al*. PLGA based nanospheres as a potent macrophage-specific drug delivery system [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2021, **11**(3): 749.

[12] BRAUNER B, SCHUSTER C, WIRTH M, *et al*. Trimethoprim-loaded microspheres prepared from low-molecular-weight PLGA as a potential drug delivery system for the treatment of urinary tract infections [J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(15): 9013-9022.

[13] LI X, WEI Y, LV P, *et al*. Preparation of ropivacaine loaded PLGA microspheres as controlled-release system with narrow size distribution and high loading efficiency [J]. *Colloid Surface A*, 2019, **562**: 237-246.

[14] PRAJAPATI V D, JANI G K, KAPADIA J R. Current knowledge on biodegradable microspheres in drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(8): 1283-1299.

[15] FANG Y, ZHANG N, LI Q, *et al*. Characterizing the release mechanism of donepezil-loaded PLGA microspheres *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **51**: 430-437.

[16] OCHI M, WAN B, BAO Q, *et al*. Influence of PLGA molecular weight distribution on leuprolide release from microspheres [J]. *Int J Pharm*, 2021, **599**: 120450.

[17] CASALINI T, BASSAS-GALIA M, GIRARD H, *et al*. A systematic experimental and computational analysis of commercially available aliphatic polyesters [J]. *Appl Sci*, 2019, **9**(16): 3397.

[18] HERRERA L C, DEFAIN M V, HERMIDA L, *et al*. *In vitro* release testing of PLGA microspheres with franz diffusion cells [J]. *Dissolut Technol*, 2012, **19**(2): 6-11.

[19] SHIVE M S, ANDERSON J M. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, **28**(1): 5-24.

[20] CHOI G W, LEE S, KANG D W, *et al*. Long-acting injectable donepezil microspheres: formulation development and evaluation [J]. *J Control Release*, 2021, **340**: 72-86.

[21] ESSA D, KONDIAH P P D, CHOONARA Y E, *et al*. The design of poly(lactide-*co*-glycolide) nanocarriers for medical

applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, **8**: 48.

[22] KOERNER J, HORVATH D, GROETTRUP M. Harnessing dendritic cells for poly (D,L-lactide-*co*-glycolide) microspheres (PLGA MS)-mediated anti-tumor therapy [J]. *Front Immunol*, 2019, **10**: 707.

[23] WANG J, HELDER L, SHAO J, *et al*. Encapsulation and release of doxycycline from electrospray-generated PLGA microspheres: effect of polymer end groups [J]. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 1-9.

[24] WANG B, WANG J, SHAO J, *et al*. A tunable and injectable local drug delivery system for personalized periodontal application [J]. *J Control Release*, 2020, **324**: 134-145.

[25] KAPRALOS I, DOKOUMETZIDIS A. Population pharmacokinetic modelling of the complex release kinetics of octreotide LAR: defining sub-populations by cluster analysis [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(10): 1578.

[26] HUA Y, SU Y, ZHANG H, *et al*. Poly (lactic-*co*-glycolic acid) microsphere production based on quality by design: a review [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1342-1355.

[27] HUA Y, WANG Z, WANG D, *et al*. Key factor study for generic long-acting PLGA microspheres based on a reverse engineering of Vivitrol® [J]. *Molecules*, 2021, **26**(5): 1247.

[28] KOHNO M, ANDHARIYA J V, WAN B, *et al*. The effect of PLGA molecular weight differences on risperidone release from microspheres [J]. *Int J Pharm*, 2020, **582**: 119339.

[29] WAN B, BAO Q, ZOU Y, *et al*. Effect of polymer source variation on the properties and performance of risperidone microspheres [J]. *Int J Pharm*, 2021, **610**: 121265.

[30] VAY K, FRIEß W, SCHELER S. A detailed view of microparticle formation by in-process monitoring of the glass transition temperature [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **81**(2): 399-408.

[31] LIM Y W, TAN W S, HO K L, *et al*. Challenges and complications of poly (lactic-*co*-glycolic acid)-based long-acting drug product development [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 614.

