

聚乳酸-乙醇酸共聚物降解行为对缓控释制剂药物释放行为影响的研究进展

朱柏儒¹, 薛慧芳², 刘全礼¹, 张淑丽², 汤宇^{2*}

1. 包头医学院 药学院, 内蒙古 包头 014000

2. 江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223003

摘要:在以聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)为辅料的药物缓控释制剂中,药物的释放行为主要取决于 PLGA 聚合物的降解行为。PLGA 的降解行为受骨架结构、环境因素和剂型因素等影响。对 PLGA 的降解机制进行剖析,并综述影响 PLGA 降解行为的相关因素,包括 PLGA 的单体聚乳酸与聚乙醇酸的比率、相对分子质量、pH 值、结晶度、温度、药物的类型和基质包封药物后的剂型等,同时论述了其对于缓控释制剂药物释放行为的影响。

关键词:聚乳酸-乙醇酸共聚物;缓控释制剂;影响因素

中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1674-5515(2020)12-2496-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.041

Research progress on effect of degradation behavior of polylactic acid-glycolic acid copolymer on drug release behavior of sustained and controlled release formulations

ZHU Bo-ru¹, XUE Hui-fang², LIU Quan-li¹, ZHANG Shu-li², TANG Yu²

1. School of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou 014000, China

2. Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd., Huaian 223003, China

Abstract: In the drug sustained and controlled release preparations with polylactic acid-glycolic acid copolymer (PLGA) as excipients, the drug release behavior mainly depends on the degradation behavior of PLGA polymer. The degradation behavior of PLGA is affected by the skeleton structure, environmental factors and dosage form factors. In this paper, the degradation mechanism of PLGA was analyzed, and the related factors affecting the degradation behavior of PLGA were systematically reviewed, including the ratio of PLGA monomer polylactic acid and polyglycolic acid, relative molecular weight, pH value, crystallinity, temperature, drug type and dosage form after drug encapsulated by matrix, and its effect on the drug release behavior of sustained and controlled release preparations was discussed.

Key words: PLGA; sustained and controlled release preparations; influencing factor

聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)为生物可降解型聚合物,其降解是一个包括聚合物主链断裂、单体和低聚物形成的化学过程^[1],在这个过程中,端羧基数量不断增加,降解速度随之加快,会产生降解自催化现象^[2],导致相对分子质量降低,形成水溶性碎片,并进一步水解为具有生物相容性的内源性单体乳酸和乙醇酸,最终被代谢成能量、二氧化碳和水^[3-5]。在这个过程中,水在聚合物中的扩散速度比酯键的水解速度快^[6],并且在生理环境中,会在制剂上形成多孔性溶蚀结构,由聚合物包埋的

药物通过孔径结构释放到环境中,从而达到缓控释的效果^[7],因此由 PLGA 制成的药物制剂被称为本体溶蚀型药物传输系统^[8]。根据 PLGA 这样独特的降解行为,研发人员可以根据病灶环境的不同、给药方式的不同需求、活性药物本身特性等因素将其设计成微球、埋植剂、凝胶等多种缓控释制剂。

经美国食品药品监督管理局批准以 PLGA 为辅料的缓控释注射剂有 19 种,根据剂型可分为微球、固体植入剂和原位凝胶控释剂^[9]。其中微球 12 种,多为皮下注射或肌肉注射,作用部位可以选择上臂、

收稿日期: 2020-10-12

作者简介: 朱柏儒(1997—),女,硕士研究生,研究方向为缓控释制剂。E-mail: 1967732596@qq.com

*通信作者 汤宇(1976—),男,博士,研究方向为缓控释制剂。E-mail: 18630996976@163.com

臀部、腹部。已上市的代表药物如醋酸亮丙瑞林用于治疗前列腺癌、绝经前乳腺癌，释药时间根据不同载药量有 4 种，为 1、3、4、6 个月，剂量为 7.5 mg/月。植入剂 3 种，主要代表药物有治疗前列腺癌的醋酸戈舍瑞林，分为 3.6、10.8 mg 两种，对应的释药时间为 1、3 个月。原位凝胶控释剂 4 种，其中广谱抗生素盐酸多西环素可用于治疗牙周炎等疾病，释药时间为 1 周，剂量是 42.5 mg。临床上可根据不同释药时间和不同需求选择合适的药物剂型进行给药。

PLGA 聚合物的降解行为影响缓控释制剂药物的释放行为。通过调节影响 PLGA 降解行为的相关因素可实现不同程度的缓控释制剂释药目的^[10]，这些因素包括 PLGA 的单体聚乳酸 (PLA) 与聚乙醇酸 (PGA) 的比例、相对分子质量、pH 值、结晶度、温度、药物的类型和基质包封药物后的剂型等。

1 PLA 与 PGA 的比例

PLGA 的组成形式通常通过它们的单体 PLA 与 PGA 的比例来确定，PGA 含量越高，PLGA 的亲水性、润湿性、无定形性越强，降解速度越快，随之药物释放也就越快^[7]。Kapoor 等^[11]比较了不同组分 (PLA、PGA 比例为 85:15、75:25、65:35、50:50) 但相对分子质量相近的 PLGA 聚合物，随着 PLA 的比例减少，PGA 的比例增大时，PLGA 的降解速率加快，并发现 PLA (100% 乳酸) 的体内吸收期为 12~24 个月，而 PGA (100% 乙醇酸) 的体内吸收期仅为 6~12 个月。这种吸收周期的变化可能是由于乳酸中存在甲基侧基导致其比乙醇酸疏水性更高，降解速度更慢^[12]。Essa 等^[13]研究发现 PLGA 聚合物中的乙醇酸含量越高，它的无定形越多，并且由于它具有更大的亲水性，因此降解得越快。PLGA 的这一特性为控制改性释药系统的药物释放方面提供了良好的灵活性。

2 相对分子质量

PLGA 聚合物的相对分子质量对其物理化学性能有显著影响。Brauner 等^[14]研究了低相对分子质量 PLGA 2300 和 PLGA 503H 的释放速率，结果表明低相对分子质量 PLGA 可产生比高相对分子质量 PLGA 更快的水溶性低聚物，最终释放出更快的药物。此外，Prakapenka 等^[15]以雌二醇为活性药物，将 PLGA (50:50) 的相对分子质量从 14 500 提高到 213 000，发现药物的释放显著减少。以上研究结果均表明，随着 PLGA 相对分子质量的减小，聚

合物降解速率和药物释放速率都会增加，Lee 等^[16]解释这是由于低相对分子质量 PLGA 的聚合物链之间物理缠结较少，在初始水化过程中能较快地形成孔隙，加速低聚物生成，这些低聚物扩散出本体聚合物基质，进一步增加了系统的孔隙率，故分解和降解所需的时间较短，药物释放速率越快。一般而言，具有更高相对分子质量的聚合物保留了更多的结构完整性，并表现出更长的降解时间^[17]。

3 pH 值

周围介质的 pH 值对聚合物降解速率、稳定性和药物释放有很大影响^[18]。在 Xu 等^[10]的研究中，PLGA 为共聚物，酸性条件下以地塞米松为活性药物，在 PLGA 相对分子质量为 25 000 的情况下，pH 2.4 是 pH 7.4 降解速率常数的 1.63 倍。在他的另一组实验中，以 5-氟尿嘧啶为活性药物，pH 7.4 的中性环境下完全释放药物需 21 d，而 pH 10.8 的碱性环境下释放药物仅需 2 d，显著加速了药物释放。因此，酸性或碱性都可催化 PLGA 的降解。然而 Ford 等^[19]指出，虽然酸或碱都可催化 PLGA 的降解，但在 PLGA 基质内局部酸性 pH 值的实验数据表明，只有酸催化的反应机制是有意义的。

4 结晶度

PLGA 共聚物的结晶度影响聚合物的机械强度、溶胀行为、生物降解速率和药物的释放。聚合物本身的结晶度取决于乙醇酸和乳酸共聚合过程中形成的单体单元^[16]。增加 PLA 的比例会导致降解速度减慢，这不仅能从 PLA 含量可以提高 PLGA 结晶度的观点解释，也可以从 PLA 含有甲基会增加 PLGA 的疏水性的观点来解释，较低的结晶度加速 PLGA 的水解和降解速率^[20]。Frank 等^[21]以利多卡因为活性药物，共聚物为高度结晶形式左旋乳酸，当结晶度由 40% 升高为 50% 时，药物的扩散系数从 $6.95 \times 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ 降低至 $3.84 \times 10^{-14} \text{ cm}^2/\text{s}$ ，释放减慢。然而，目前关于结晶度对降解速率的影响有相互矛盾的报道。Hurrell 等^[22]的研究结果表明初始结晶度高的聚合物反而释放更多的药物 (茶碱、初始载药量为 5%)，其观点认为，这可能是由于在样品制备过程中药物浓度的再分配所致，表面上的药物浓度比本体上的要高。

5 温度

高温可以增强聚合物的水合作用和降解，从而加速溶蚀控制的药物释放^[23]。温度升高会提高聚合物的迁移率，增加聚合物的流动性，提高 PLGA 的

降解速率,从而加速药物的扩散。Faisant 等^[24]研究了包封 5-氟尿嘧啶的 PLGA 在不同温度下 75 h 药物的释放情况,当温度从 37 °C 提高到 53 °C 时,释放速率显著增加(37 °C 时为 56%,45 °C 时为 85%,53 °C 时为 100%)。在他的另一组实验在 53 °C 时药物完全释放的时间需要 75 h,而在 60 °C 时仅需 25 h。因此,升高温度会加快 PLGA 的降解速率,从而加速了药物的扩散和释放。

6 药物本身的影响

PLGA 基质的降解和药物释放行为随药物类型的不同而变化。由于亲水性和药物释放之间存在着一种恰当的相关性,因此根据药物和聚合物的类型来解释药物的释放机制非常重要^[8]。Naidu 等^[25]研究了药物类型(亲水性或疏水性)对生物降解载体 PLGA 基质降解速率的影响,结果表明亲水性药物与疏水性药物相比会明显加快 PLGA 聚合物的降解速率,这可能是由于疏水性药物的水溶性低导致持续的低驱动力,初始破裂程度也更低^[1]。因此在缓控释制剂领域,与亲水性药物相比,疏水性药物的研究更为普遍。

7 基质包封药物后的剂型

Acharya 等^[26]研究了载有非洛地平的微型圆柱形结构的 PLGA,制备了具有不同的 4 个颗粒尺寸(10 μm×10 μm、50 μm×5 μm、20 μm×20 μm、50 μm×50 μm)的样品,结果发现 14 d 后,这些样品的累积释放量分别是 100%、100%、70%、60%。说明同一剂型的比表面积越大,PLGA 聚合物降解速率越快,药物释放速率也越大。

不同剂型对 PLGA 的降解有一定影响,但并未呈现出明确规律。如 Klose 等^[27]研究了在相同的薄膜厚度或微粒直径下,布洛芬和利多卡因在薄膜中的扩散系数比在微球中的扩散系数高 4~5 倍。Witt 等^[28]分别研究了片剂、棒状剂、薄膜和微球 4 种剂型对 PLGA 降解的影响,随着比表面积的增加,侵蚀时间按照棒状剂(30 d)=片剂(30 d)>膜剂(19 d)>微球(16 d)的顺序减少,降解速率按棒状剂(0.11/d)>片剂(0.10/d)>膜剂(0.094/d)>微球(0.042/d)的顺序减少,但这些剂型的降解速率都在相近的范围内,规律性并不明显,可能是因为复杂的孔道扩散机制影响了 PLGA 的降解。

一般来说,在水性环境中,PLGA 的降解过程中可描述为 4 个步骤:(1)水合:水渗透到非晶区并破坏范德华力和氢键,导致某些固有属性如玻璃

化转变温度降低;(2)初始降解:共价键断裂,相对分子质量降低;(3)持续降解:端羧基自动催化降解过程,质量损失从主链共价键的大量裂解开始,导致完整性丧失;(4)增溶:将片段进一步裂解成可溶于水环境的分子^[29-30]。

在过去的几十年里,许多基于 PLGA 的药物-聚合物系统被开发出来,并用于治疗各种疾病^[20],基于 PLGA 的产品已被广泛用于多种药物的缓控释释放,包括大分子药物(如人类生长因子、基因、肽、蛋白质、疫苗、抗原等)和相对小分子药物(亲水或疏水性药物)^[31]。以 PLGA 为载体药物的应用包括疫苗给药系统^[32-33]、免疫系统靶向性和癌症免疫疗法^[34-35],PLGA 在医药领域体现出了强大价值。

8 结语

PLGA 凭借其优良的性能已广泛应用于多种药物的缓控释制剂中,药物的释放行为主要取决于聚合物的降解行为。PLGA 的生物降解受多种因素影响,包括骨架因素、环境因素和剂型因素等。其中骨架因素起关键性作用,具体包括 PLA 与 PGA 的比例、相对分子质量、结晶度、药物的种类等,PLA 与 PGA 的比例、相对分子质量与 PLGA 的降解和药物释放速率呈现出明确的规律性,且在生产过程中易于调控,提高 PLA 的比例或提高相对分子质量都有助于减缓 PLGA 的降解,延长药物的缓控释时间,是人们针对 PLGA 的研究中研究较多的因素。另外,环境因素如 pH 值、温度等和剂型因素也对于聚合物的降解产生一定的影响。因此在缓控释制剂的药物研发过程中,可通过调控上述相关因素来影响 PLGA 的降解速率,控制药物的释放行为,满足不同的临床需要。

参考文献

- [1] Gasmi H, Siepmann F, Hamoudi M C, et al. Towards a better understanding of the different release phases from PLGA microparticles: Dexamethasone-loaded systems [J]. *Int J Pharm*, 2016; 189-199.
- [2] Liu Z, Ye W, Zheng J, et al. Corrigendum to: Hierarchically electrospraying a PLGA@chitosan sphere-in-sphere composite microsphere for multi-drug-controlled release [J]. *Regen Biomater*, 2020, 7(4): 441.
- [3] 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.
- [4] Sequeira J A D, Santos A C, Serra J, et al. Nanostructures

- for the Engineering of Cells, Tissues and Organs [M]. Amsterdam: Elsevier Inc., 2018: 375-402.
- [5] Kim S H, Moon J H, Jeong S U, *et al.* Induction of antigen-specific immune tolerance using biodegradable nanoparticles containing antigen and dexamethasone [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 5229-5242.
- [6] Ford Versypt A N, Arendt P D, Pack D W, *et al.* Derivation of an analytical solution to a reaction-diffusion model for autocatalytic degradation and erosion in polymer microspheres [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135506.
- [7] Ding D, Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 1041-1060.
- [8] Han F Y, Thurecht K J, Whittaker A K, *et al.* Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 185.
- [9] Park K, Skidmore S, Hadar J, *et al.* Injectable, long-acting PLGA formulations: Analyzing PLGA and understanding microparticle formation [J]. *J Control Release*, 2019, 304: 125-134.
- [10] 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.
- [11] Kapoor D N, Bhatia A, Kaur R, *et al.* PLGA: a unique polymer for drug delivery [J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(1): 41-58.
- [12] Sánchez A, Mejía S P, Orozco J. Recent advances in polymeric nanoparticle-encapsulated drugs against intracellular infections [J]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3760.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Prakapenka A V, Bimonte-Nelson H A, Sirianni R W. Engineering poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) micro- and nano-carriers for controlled delivery of 17 β -estradiol [J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(7): 1697-1709.
- [16] Lee P W, Pokorski J K. Poly (lactic-co-glycolic acid) devices: Production and applications for sustained protein delivery [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2018: e1516.
- [17] Sun X, Xu C, Wu G, *et al.* Poly (lactic-co-glycolic acid): applications and future prospects for periodontal tissue regeneration [J]. *Polymers*, 2017, 9(6): 189.
- [18] Zolnik B S, Burgess D J. Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release [J]. *J Control Release*, 2007, 122(3): 338-344.
- [19] Ford Versypt A N, Pack D W, Braatz R D. Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres - A review [J]. *J Control Release*, 2013, 165(1): 29-37.
- [20] Makadia H K, Siegel S J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. *Polymers*, 2011, 3(3): 1377.
- [21] Frank A, Rath S K, Venkatraman S S. Controlled release from bioerodible polymers: effect of drug type and polymer composition [J]. *J Control Release*, 2005, 102(2): 333-344.
- [22] Hurrell S, Cameron R E. The effect of initial polymer morphology on the degradation and drug release from polyglycolide [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(11): 2401-2409.
- [23] Shen J, Burgess D J. Accelerated in-vitro release testing methods for extended-release parenteral dosage forms [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(7): 986-996.
- [24] Faisant N, Akiki J, Siepman F, *et al.* Effects of the type of release medium on drug release from PLGA-based microparticles: experiment and theory [J]. *Int J Pharm*, 2006, 314(2): 189-197.
- [25] Naidu P S R, Norret M, Dunlop S A, *et al.* Novel hydrophilic copolymer-based nanoparticle enhances the therapeutic efficiency of doxorubicin in cultured MCF-7 cells [J]. *Acs Omega*, 2019, 4(17): 17083-17089.
- [26] Acharya G, Shin C S, Vedantham K, *et al.* A study of drug release from homogeneous PLGA microstructures [J]. *J Control Release*, 2010, 146(2): 201-206.
- [27] Klose D, Siepman F, Elkharraz K, *et al.* PLGA-based drug delivery systems: importance of the type of drug and device geometry [J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1/2): 95-103.
- [28] Witt C, Kissel T. Morphological characterization of microspheres, films and implants prepared from poly (lactide-co-glycolide) and ABA triblock copolymers: is the erosion controlled by degradation, swelling or diffusion? [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 51(3): 171-181.
- [29] Zheng Y, Sheng F, Wang Z, *et al.* Shear speed-regulated

- properties of long-acting docetaxel control release poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1286.
- [30] Li Y, Chu Z, Li X, *et al.* The effect of mechanical loads on the degradation of aliphatic biodegradable polyesters [J]. *Regen Biomater*, 2017, 4(3): 179-190.
- [31] Operti M C, Dlen Y, Keulen J, *et al.* Microfluidics-assisted size tuning and biological evaluation of PLGA particles [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 590.
- [32] Cappellano G, Comi C, Chiocchetti A, *et al.* Exploiting PLGA-based biocompatible nanoparticles for next-generation tolerogenic vaccines against autoimmune disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 204.
- [33] Gu P, Liu Z, Sun Y, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharide encapsulated into PLGA nanoparticles as a vaccine delivery and adjuvant system for ovalbumin to promote immune responses[J]. *Int J Pharm*, 2019, 554: 72-80.
- [34] Gu P, Wusiman A, Zhang Y, *et al.* Rational design of PLGA nanoparticle vaccine delivery systems to improve immune responses [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(12): 5000-5012.
- [35] Liu Q, Wang X, Liu X, *et al.* Use of polymeric nanoparticle platform targeting the liver to induce Treg-mediated antigen-specific immune tolerance in a pulmonary allergen sensitization model [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4778-4794.