

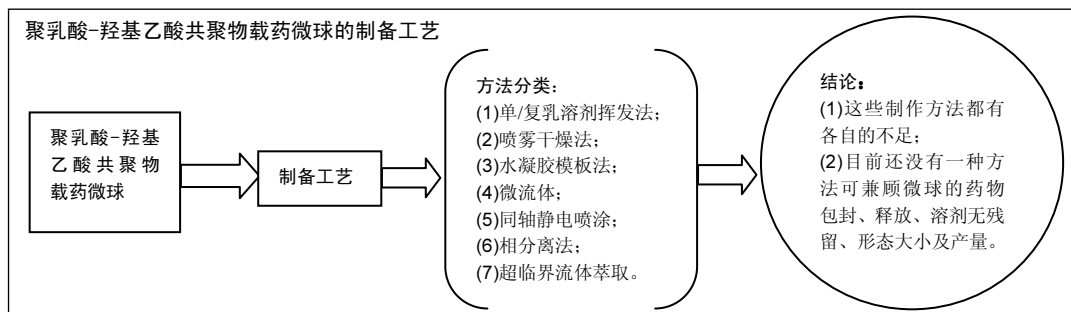
# 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球制备工艺研究进展

邱晓明, 甄平, 李松凯(兰州总医院骨科中心, 甘肃省兰州市 730000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0722

ORCID: 0000-0002-3277-7805(邱晓明)

文章快速阅读:



邱晓明, 男, 1986年生, 甘肃省临潭县人, 藏族, 兰州大学第二临床医学院在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 甄平, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 兰州总医院骨科中心, 甘肃省兰州市 730000

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受: 2017-11-03



## 文题释义:

**单乳溶剂挥发法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球:** 将聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶解在具有挥发特性的有机溶剂中, 加入疏水性药物, 将溶解有聚乳酸-羟基乙酸共聚物、药物的溶液乳化后, 形成第一个油相, 加入含有乳化剂的大量水中, 在适当温度下经过一段时间的搅拌, 使搅拌形成乳滴中的有机溶剂挥发, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物硬化并将药物包裹于其中, 形成微球, 离心清洗负压冻干收集得到药物微球。  
**复乳溶剂挥发法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球:** 首先, 将适量的药物溶解在水相(去离子水), 然后这种药物添加到溶解有聚乳酸-羟基乙酸共聚物的有机溶剂中, 乳化后形成初乳, 将这种油包水乳液添加聚乙二醇水溶液再次乳化, 搅拌挥发有机溶剂, 最终产生微球。

## 摘要

**背景:** 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球制作工艺存在缺陷, 致使缓释微球内毒性溶剂残留, 载药率、包封率低下。

**目的:** 综述各种不同工艺方法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球的原理、优缺点、适用范围、研究现状及进展方向。

**方法:** 通过计算机检索 CNKI、PubMed 及 Google 学术数据库中, 2012年1月至2017年4月发表的关于聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球制作、实验、应用研究的文章, 分析各种制作工艺原理及优缺点。

**结果与结论:** 目前制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球的方法主要有: 单/复乳溶剂挥发法、喷雾干燥法、水凝胶模板法、微流体、同轴静电喷涂、相分离法、超临界流体萃取法。这些制作方法都有各自的不足, 目前还没有一种方法可兼顾微球的药物包封、释放、溶剂无残留、形态大小及产量。通过对制作工艺的研究和改进, 将不同工艺的的优点结合起来, 有望制作出各种包封率理想、释放平稳的聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球。

## 关键词:

生物材料; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; PLGA; 微球; 制作工艺; 国家自然科学基金

## 主题词:

微球体; 工艺学, 制药; 组织工程

## 基金资助:

国家自然科学基金资助项目(81371983); 甘肃省自然科学基金资助项目(1308RJZA146); 全军医药卫生科研基金课题(CLZ14JB03)

## 缩略语:

聚乳酸-羟基乙酸共聚物: poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA

## Current advances in the drug-loading preparation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres

Qiu Xiao-ming, Zhen Ping, Li Song-kai (Department of Orthopaedics, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Existing flaws have been found in the production process of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) copolymer microspheres, which lead to residual solvent, low drug loading rate and low encapsulation efficiency of sustained-release microspheres.

Qiu Xiao-ming, Master candidate, Department of Orthopaedics, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Zhen Ping, Professor, Master's supervisor, Chief physician, Department of Orthopaedics, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

**OBJECTIVE:** To review different methods for preparing PLGA microspheres from the following aspects: basic principles, advantages/disadvantages, indications and future development.

**METHODS:** We retrieved CNKI, PubMed and Google scholar to access the articles related to the technique process of preparing PLGA microspheres published from January 2012 to April 2017, including experiment and application research on the principles and advantages/disadvantages of the various processes.

**RESULTS AND CONCLUSION:** To date, the main methods to prepare PLGA microspheres include single/re-emulsion solvent evaporation method, spray drying method, hydrogel template method, microfluid, coaxial electrostatic spraying, phase separation method, and supercritical fluid extraction. However, no valid evidences suggest that there is a technique that completely solves all potential problems, such as drug encapsulation and release, residual solvent and appropriate shape and size. Combination and modification of the production processes is expected to develop novel PLGA microspheres with ideal encapsulation efficiency and stable drug release.

**Subject headings:** Microspheres; Technology, Pharmaceutical; Tissue Engineering

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81371983; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1308RJZA146; the Medical and Health Research Foundation of PLA, No. CLZ14JB03

## 0 引言 Introduction

自1966年kulkarni等提出聚乳酸在体内无毒降解后,学者们对其进行了大量的研究,合成了以聚乳酸为主的各类共聚物,如:右旋聚乳酸、左旋聚乳酸等。聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]为其中一类,它具有良好的生物相容性<sup>[1]</sup>、合适的机械强度<sup>[2]</sup>、可控的生物降解性<sup>[3]</sup>。研究发现在修复或重建组织时,单独使用内植物治疗效果欠佳,而配合PLGA这种缓释药物微球在骨或软骨缺损修复、骨感染治疗、慢性炎症的控制时可获得更好的效果。由于PLGA被FDA批准,因此PLGA成为了多种药物的缓释载体,被广泛应用于多种药物的实验研究及临床应用。

PLGA作为药物缓释载体微球的常见制备方法有以下几种:单/复乳溶剂挥发法、喷雾干燥法、水凝胶模板法、微流体、同轴静电喷涂、相分离法、超临界流体萃取。上述多种方法都是利用PLGA物理性质的变化制作微球,其中以溶剂挥发法操作简单,易于重复,而最为常用。然而制作工艺的缺陷致使缓释微球内毒性溶剂残留,载药率、包封率低下。同时药物释放时间、浓度及突释等问题则需要详细评估。文章对PLGA作为载体制备缓释微球的这些制备工艺方法进行总结,探究其优缺点及其最新研究进展,并对未来微球制作工艺方法的改进进行展望,为生物组织工程、组织修复重建、医疗领域的研究提供些许参考。

## 1 材料和方法 Materials and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索 CNKI、PubMed及google学术数据库中2012年1月至2017年4月发表的关于PLGA载药微球制作、实验、应用研究的文章,中文检索关键词为“聚乳酸-羟基乙酸共聚物,微球,制作工艺”,英文检索关键词为“PLGA, microspheres, Production process”。

### 1.2 纳入与排除标准

**纳入标准:** ①具有原创性及科学性,有相关实验或临床证据支持的文章;②选择近期最新或权威杂志发表的文章。

**排除标准:** 重复性研究及陈旧理论观点。

**1.3 数据提取** 初检得到72篇文献,其中中文32篇、英文40篇,阅读文章题目及摘要排除与研究不符、质量不

高和重复性文章,最后选择38篇符合标准的文献。

**1.4 质量评价** 符合纳入标准的38篇文献中,文献[1-3]介绍了PLGA良好的生物学性能,文献[4-8]探讨了溶剂挥发法制备PLGA微球,文献[9-13]探讨了喷雾干燥法制备PLGA微球,文献[14-16]探讨了水凝胶模板法制备PLGA微球,文献[17-20]探讨了微流体制造法制备PLGA微球,文献[21-23]探讨了同轴静电喷涂制备PLGA微球,文献[24-26]探讨了相分离法制备PLGA微球,文献[27-30]探讨了超临界流体萃取制备PLGA微球,文献[31-35]探讨了以上几种制备PLGA微球工艺的优缺点,文献[36-38]为制备理想微球新技术的证据支持。

## 2 结果 Results

各种制备PLGA微球的方法及优缺点总结,见表1。

### 2.1 溶剂挥发法

**2.1.1 单乳溶剂挥发法** 单乳溶剂挥发法(图1)的代表方法是经典的水包油方法<sup>[4]</sup>。首先,将聚合物PLGA溶解在具有挥发特性的有机溶剂(二氯甲烷等)中,加入疏水性药物,将溶解有PLGA、药物的溶液乳化后,形成第一个油相也就是初乳相,加入含有乳化剂(聚乙烯醇等)的大量水中,在适当温度下经过一段时间(一般为4-6 h或者过夜)的搅拌,使搅拌形成乳滴中的有机溶剂挥发,PLGA硬化并将药物包裹于其中,形成微球,离心清洗负压冻干收集得到药物微球。

邵文尧等<sup>[5]</sup>通过改变内外水相体积比、搅拌转速剪切力,以明胶和吐温作为外水相乳化剂,制作出了形态光滑、分散性好、粒径为1.3 μm、包封率为52.42%的维A酸聚乳酸微球,并发现微球的平均粒径随着聚乳酸浓度的降低、剪切力增大呈减小趋势。而有机溶剂的挥发时间对粒径有直接影响,挥发速度快时,微球粒径增大且包封率提高,如果挥发时间长,内部药物会转移至外水相,包封率减低。

**2.1.2 复乳溶剂挥发法** 复乳溶剂挥发法(图2)的代表方法是经典水包油包水方法<sup>[6]</sup>。首先,将适量药物溶解在水相(去离子水),然后这种药物添加到溶解有PLGA的有机溶剂(二氯甲烷等)中,乳化后形成初乳。将这种油包水乳液添加聚乙烯醇水溶液再次乳化,搅拌挥发有机溶剂,最终产生微球。笔者在课题研究中发现用此法成功造出微球的关键是必须构建出稳定的初乳液,而要

表 1 制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球方法的优缺点总结

制备微球方法	原理	优点	缺点	参考文献
单乳溶剂挥发法	持续搅拌液体中聚合物溶剂挥发固化原理	可制作脂溶性或者疏水性药物微球, 简单易复制, 适用于包封多种药物, 容易控制粒径大小, 用于医学生物科学研究	产量低, 水溶性药物包封率低, 微粒易粘连聚集, 有机溶剂残留	[4-8]
复乳溶剂挥发法	持续搅拌液体中聚合物溶剂挥发固化原理	适合封装水溶性药物多肽、蛋白质、和疫苗等, 简单易复制, 适用于包封多种药物, 容易控制粒径大小, 用于医学生物科学研究	产量低, 水溶性药物包封率低, 微粒易粘连聚集, 有机溶剂残留	[4-8]
喷雾干燥法	热空气中聚合物溶剂挥发固化原理	广泛使用且工业化, 可用于制备多种药物微球, 可达到很高的包封率, 生物活性无显著损失	不适合热敏感物质, 粒子易聚集; 微球粒径大小控制差	[9-13]
水凝胶模板	模板中聚合物溶剂挥发固化原理	可包封更多种的药物, 具有极高的药物利用率和包封率并能精确控制微球粒径大小和形状	新技术使用不广泛	[14-16]
微流体制造	固定直径流速液体通道中聚合物溶剂挥发固化原理	可用于制备多种药物微球, 极大减少制作微球所需试剂, 可精确控制微球形状和大小	微球只能一个一个造出, 耗时长, 难以实现批量生产	[17-20]
同轴静电喷涂	在高电场作用下形成聚合物乳滴, 乳滴中溶剂挥发固化原理	优越的微球形态和大小控制能力, 能够对水溶性药物和蛋白质实现 100% 封装, 可有效保护生物活性	常常因为喷嘴的原因或控制装置的原因导致微球形态控制不佳; 微球易聚集	[21-23]
相分离法	改变聚合物在有机液体中的溶解度, 析出药物微球	微球的成球性好, 操作简单	微球易粘连、载药量低, 需消耗大量有机溶剂	[24-26]
超临界流体萃取	利用聚合物临界状态物理性质的改变萃取微球	无需加入有机溶剂, 或经萃取后几乎无有机溶剂残留, 可连续批量生产	控制微球粒径的能力差, 微球表面微孔多, 易出现突释	[27-30]

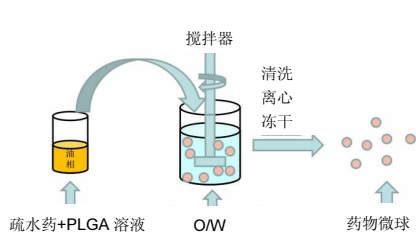


图 1 单乳溶剂挥发法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[4]</sup>  
图注: PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物。

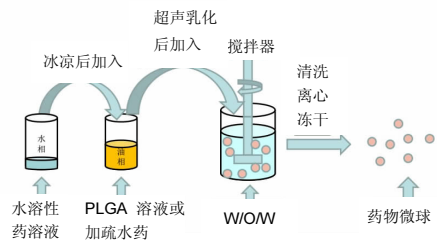


图 2 复乳溶剂挥发法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[6]</sup>  
图注: PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物。

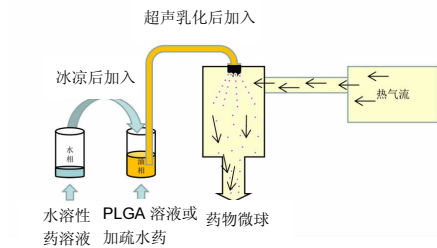


图 3 喷雾干燥法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[9-10]</sup>  
图注: PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物。

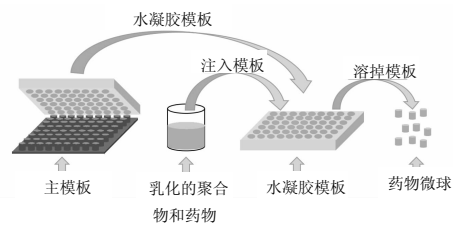


图 4 水凝胶模板法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[14]</sup>

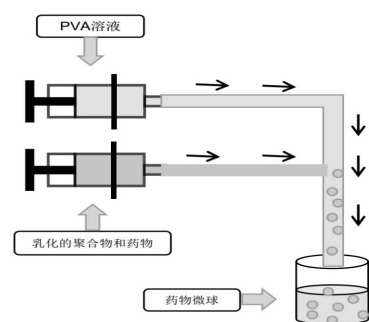


图 5 微流体法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[17]</sup>  
图注: 图中 PVA 为聚乙烯醇。

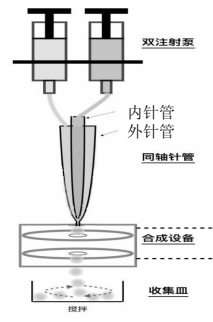


图 6 同轴静电喷涂制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物缓释微球过程示意图<sup>[21]</sup>

构成稳定乳液的条件是: 油水相比比例要大(9:1), 油相中聚合物的浓度要高( $\geq 5\%$ )。王飞<sup>[7]</sup>采用复乳溶剂挥发法, 通过正交试验优化制备微球方案, 最终制备出了粒径约 60  $\mu\text{m}$ , 包封率 70% 的盐酸万古霉素/PLGA 载药微球, 检测其体外释放时间超过 30 d, 兔椎间盘局部此载药微球较静脉注射药物更能有效治疗感染性椎间盘炎。何胤等<sup>[8]</sup>基

至用此方法制备出了三联抗结核菌药物 PLGA 微球, 得出微球圆整均匀无粘连, 粒径为 10  $\mu\text{m}$  大小, 缓释微球中 3 种药物的包封率均超过了 50%。前 10 d 药物缓释度达 50%, 3 种药物的累计缓释度均超过了 50%, 且于缓释 50 d 时释放药物各自浓度均大于最低抑菌浓度。

采用溶剂挥发法制备微球的过程中, 聚合物浓度、

溶剂选择和搅拌速度是影响微球包封率和粒径大小的主要因素。单乳溶剂挥发法经常用于制作脂溶性或者疏水性药物微球,而复乳溶剂挥发法则适合封装水溶性药物多肽、蛋白质和疫苗等。此法简单易复制,适用于包封多种药物,容易控制粒径大小,被大量用于医学生物科学研究,但也有很多不足之处,如产量低、水溶性药物包封率低、微粒易粘连聚集、有机溶剂残留等。

**2.2 喷雾干燥法** 喷雾干燥法(图3)是把药物溶液加入到聚合物PLGA溶液中并乳化,通过喷头将乳液喷入热空气流,乳滴在热空气的作用下溶剂蒸发,PLGA硬化成膜包裹形成微球<sup>[9-10]</sup>。

张丽梅<sup>[11]</sup>采用油包固体喷雾干燥法制备了异烟肼/聚乳酸微球,微球表面光滑,粒径为5.62 μm,包封率达89%,体外23 d药物累计释放70%,无明显突释;体内药物释放缓释效果良好,28 d肺内药物浓度为仍高于的最低抑菌浓度。施敏<sup>[12]</sup>用此法制备了聚乳酸-乙基纤维素为聚合物的罗红霉素中空微球,结果微球药物包封率均在90%以上,药物与聚合物的比例明显影响微球的药物释放机制,药物释放速率及释药率随着药物与聚合物的比例的增大而增多、加快。Zhu等<sup>[13]</sup>用喷雾干燥法和磁盘旋转的方法分别制作了粒径5 μm、33 μm,包封率85%、90%的艾塞那肽缓释微球,磁盘旋转相比较喷雾干燥法制作的微球圆整光滑,体外为期60 d的药物释放对比中,喷雾干燥法制作的微球20 d释放70%,45 d全部释放;磁盘旋转原理微球释放较平缓,20 d释放60%,60 d时释放完全。

喷雾干燥方法被广泛使用且可工业化,可用于制备多种药物微球,制备过程中无外水相的药物损失,可达到很高的包封率,生物活性无显著损失,但这种技术在制作微球时,微球易黏附在喷雾干燥器的内部墙壁且不适合对热敏感的药物。干燥温度在制备过程中的重要影响因素之一,高干燥温度易至微球变形、粒子易聚集;干燥温度过低时溶剂残余量大、微球粒径大小控制差。

**2.3 水凝胶模板法** 水凝胶模板法(图4)是利用凝胶的溶胶-凝胶可转换的物理特性,用事先制作好的硅模板为母模板制作出不溶于有机溶剂的水凝胶模板,在模板中加入乳化的聚合物药物溶液,待聚合物PLGA药物溶液中溶剂挥发后,溶解水凝胶模板,得到药物微球<sup>[14]</sup>。

齐献利<sup>[15]</sup>采用溶剂挥发法和水凝胶模板法制作出不同形状的PLGA微球,并对制作工艺进行改进,制作出了粒径2 μm、包封率最高可达95%的药物缓释微球,体外药物释放结果表明,溶剂挥发法制作的球形微球24 h释放率显著高于水凝胶模板制作的圆柱体微球,水凝胶模板制作的圆柱体微球突释效应不明显。Lu等<sup>[16]</sup>通过孔径10 μm的水凝胶模板母板制作出粒径10 μm(测量偏离不超过10%)的利培酮/PLGA微球,与传统溶剂挥发法制作的利培酮/PLGA微球进行了21 d的体外释放比较,21 d时两种微球释放率均为60%,但水凝胶模板法制作的微球释放更平稳。

水凝胶模板方法可包封更多种药物,具有极高的药物利用率和包封率并能精确控制微球粒径大小和形状,

生产出各种理想粒径的微球,制作微球过程简单快速,但由于是新技术使用不广泛。

**2.4 微流体制造** 微流体制造是将乳化好的聚合物药物乳液经过微通道(图5),进入流动中的外水相,在微通道内形成微球,通过调整微通道直径的大小和改变外水相的流速,控制微球粒径大小,待微球中溶剂挥发后得到微球<sup>[17]</sup>。

Liu等<sup>[18]</sup>利用T型微通道装置,通过调节微通道中油相和水相的流速,制备出粒径150 μm、包封率为60%的Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/聚乳酸磁性微球,有癌症治疗和靶向药物输送的潜在用途。Leno等<sup>[19]</sup>利用溶剂挥发微流体方法经过改进微球药物配方,制备出了粒径145 μm、3 d释放率20%的地塞米松/PLGA缓释微球,可作为一种很有前途的局部眼部药物,减少滴眼药水频率,显著促进患者的依从性和严格的激素药物使用剂量。Xu等<sup>[20]</sup>用此方法制作出了粒径均一(28 μm)的布比卡因/PLGA缓释微球,并与传统溶剂挥发法制作出的11,41 μm布比卡因/PLGA缓释微球进行了比较,结果单纯溶剂挥发法制作的微球粒径大小不一,体外药物突释效应较微流体微球明显,且粒径越小这种突释越明显。

微流体制作方法可极大减少制作微球所需的试剂,可精确控制微球壳厚度、微球形状和大小、药物包封率,良好缓控药物释放速率。不足之处是微球只能一个一个造出,耗时长,难以实现批量生产。

**2.5 同轴静电喷涂** 同轴静电喷涂(图6)方法:内针管内为PLGA丙酮药物溶液,外针管作为聚合物PLGA乙酸乙酯溶液,于喷嘴尖端在电极高电场的作用下形成乳滴,滴入聚乙烯醇水溶液中并磁力搅拌挥发溶剂,微球硬化,最后清洗冻干收集<sup>[21]</sup>。

Yuan等<sup>[21]</sup>研究发现,在同轴静电喷涂过程中改变正电压会导致不同流动模式,最终优化制备方案,制备出了2 μm左右、包封率最高达95.4%的姜黄素PLGA微球,体外第一个12 h药物释放10%,之后药物持续缓慢释放,30 d时累计释放60%,认为应用电电压和液体流速是影响微球的大小最重要因素。Zhang等<sup>[22]</sup>用改进同轴静电喷涂法制造出了针对年龄相关性黄斑变性的血管生长因子/PLGA微球,粒径为5 μm,包封率达70%,采用Rhodamine-6G模型作了25 d药物体外释放实验,21 d药物释放为70%;体内实验以小鸡为模型,注射微球后评估炎症和视网膜细胞死亡,结果表明这种微球内包封的药物能够持续释放超过1个月,没有明显小胶质细胞反应或细胞死亡。Wang等<sup>[23]</sup>以牛血清白蛋白作为模型蛋白,用此法制作出了粒径23 μm的PLGA缓释微球,体外第1天药物释放超过30%,之后释放速度减慢,40 d时累计释放60%,结果认为同轴电喷射法是一个很好的制作缓释药物微球方法。

理论上来说,此方法能够对水溶性药物和蛋白质实现100%的封装,可有效保护生物活性,可控制微球形态和大小,但这些很大程度上都依赖于喷嘴的设计和制作过程中电场控制装置,常常因为喷嘴的原因或控制装

置的原因导致微球形态控制不佳;常用的收集方法也易致微球发生聚集,且不能很好地促进壳硬化,致使乳滴中药物损失,包封率降低。

**2.6 相分离法** 相分离法是将亲水性药物溶于水,分散于聚合物溶液中;或将疏水性药物溶解、分散与有机聚合物溶液中,在持续搅拌中加入有机媒介,使聚合物溶解度降低形成载药乳滴,通过改变搅拌速率、温度、聚合物浓度可调节乳滴大小,再将此液体倒入萃取液中,最终洗涤、筛选、过滤、离心分离、冷冻干燥收集微球<sup>[24]</sup>。

Awwad等<sup>[25]</sup>用此法制备了地塞米松/PLGA微球,粒径250-425 μm,球体圆整光滑,表面遍布0.2-1.0 μm大小孔隙,在体外眼睛房水流出模型实验显示,相分离法制作出的这种地塞米松/PLGA微球明显延长了药物释放。郁晓等<sup>[26]</sup>用此方法以丙酮为聚乳酸-聚乙二醇的溶剂,制备出了包封率50%、粒径122 nm的两性霉素B缓释微球,在不同溶剂、不同表面活性剂、不同聚合物共聚比等方面研究了对微球成型及包封率的影响,结果显示微球粒径和包封率随聚合物分子量和聚乳酸与聚乙二醇比值的增大而增大。

相分离制备微球的过程较其他方法而言比较复杂,聚合物浓度、搅拌方式、搅拌速率、萃取液加入时机及加入量等均对微球形态和载药率、包封率产生影响,进而影响药物的释放特性。该法的优点是微球的成球性好,操作简单,缺点是微球易发生粘连、载药量低,需消耗大量的有机溶剂,微球中有机溶剂残留。

**2.7 超临界流体萃取** CO<sub>2</sub>在一定压力和温度下,由气体状态转变为液体状态,而这个气液相互转变的条件就叫做临界点。PLGA正常的玻璃化温度为40-60 °C,但其在CO<sub>2</sub>超临界的环境下,塑化温度显著降低,无需溶剂就可溶解于CO<sub>2</sub>超流体中,再经喷头喷入到低于CO<sub>2</sub>临界点的气体环境中,聚合物溶解度迅速降低析出成微球<sup>[27]</sup>。

Falco等<sup>[28]</sup>使用超临界乳剂萃取法制备出了粒径为1 μm和5 μm、包封率75%-80%之间的醋酸氢化可的松/PLGA微球,可持续释放药物6-15 d,一种可注射的长期抗炎药物,且可根据治疗要求制备出不同载药率的微球。Della等<sup>[29]</sup>用超临界乳剂萃取法制作出了粒径2 μm加载3 mg/g胰岛素和粒径3 μm加载6 mg/g胰岛素的PLGA微球,包封率均在60%以上,进行体外药物释放提示这种微球释放胰岛素平稳,对细胞的存活与增殖无影响。Della等<sup>[30]</sup>研究发现,临界乳剂萃取法可有效无污染的制作出包封率90%、粒径1.4 μm和 2.2 μm的特立帕肽、硫酸庆大霉素/PLGA微球,将不同微球在体外PBS中15 d检测其药物释放,结果证实微球壳聚糖涂层可明显降低药物微球的突释现象,可用于复杂骨折局部、骨感染治疗或老年患者的治疗。

超临界CO<sub>2</sub>流体萃取方法在制备微球的过程中无需加入有机溶剂,或经萃取后几乎无有机溶剂残留,可连续批量生产,但此法控制微球粒径的能力差,且微球表面微孔多,易出现突释现象。

### 3 讨论 Discussion

以上多种方法都是基于PLGA良好的生物相容性、生物降解性及其溶解性、黏度、电学特性等物理性质的特点,制造出各种各样的药物缓释微球,控缓释时长均达到或超过20 d<sup>[31]</sup>。总结各种不同制作工艺发现,单/复乳溶剂挥发法、喷雾干燥法、水凝胶模板、微流体制造、同轴静电喷涂均是利用溶剂挥发法聚合物固化原理制作微球,其中单/复乳溶剂挥发法需要改变聚合物浓度和外水相,精确控制工艺参数,以提高封装效率<sup>[32]</sup>,利用控制转速调节微球粒径的大小,虽然便捷,粒径大小可控制在一定的范围内,但不精确;水凝胶模板、微流体制造、同轴静电喷涂均可精确调整粒径大小,但同轴静电喷涂收集方法传统,微球易聚集;微流体由于制作过程限制只能一个一个制作,不能大批量生产,限制了其发展;水凝胶模板法不仅能精确控制粒径及形态,还有极高的包封率,但需要事先制作好精密的模板,由于是新技术应用不多;喷雾干燥法加工参数少、简单、快速、方便,适合工业化批量生产,但这种技术不适合热敏感物质,从而一定程度上限制了这种技术的适用性<sup>[34]</sup>;另外,相分离技术产生的微球易聚集并需要消耗大量的有机相,这使得无法进行大规模的生产<sup>[33]</sup>;超临界流体萃取法是惟一一种使微球内无有机溶剂残留的制备方法<sup>[35]</sup>,但超临界流体萃取技术操作步骤和变量条件较多,不适合大众研究,多用于药物的纯化提炼,一定程度上限制了其在制作微球中的应用。

近几年,许多科研学者将上述多种经典方法进行改进、创新,在提高微球包封率、粒径大小控制、药物缓释控制等方面取得了相当大的进展。然而,这些不同方法都有各自的不足和缺点,制作的微球仍不理想。这里笔者提出一个大胆的构想,如果利用超临界流体技术,在PLGA临界状态性状为液体时无需任何有机溶剂参与便可与药物混合,结合模板技术铸模,可精确控制微球粒径及形态,随后改变其临界条件,PLGA与药物混合的液体状态转变为固态,制作出微球,此制作过程中无有机溶剂参与,收集时也不会有药物从微球中逸出,无药物损失,为理想的微球。如今,随着3D打印技术在医疗领域的飞速发展,可借助3D打印技术实现微球的优化制作<sup>[36]</sup>。应用最多的普通熔融打印需要较高的温度,会导致材料发生热降解<sup>[37]</sup>;溶液打印又需要添加可挥发的有机溶剂,材料中常伴有有机溶剂残留。可否找到无毒或者低毒有机溶剂(如:乙酸乙酯可溶解羟基乙酸含量比较低的PLGA<sup>[38]</sup>),而改变PLGA物理性状成为半流体打印墨水,加载药物后打印出所需要大小、形态、载药率、释放时间等均理想的缓释微球,这些都需要进行更多的探索和研究。

**致谢:** 甄平教授对该论文在写作过程中给予了悉心指导,感谢老师给予充分的理解和支持。

**作者贡献:** 第一作者查阅、分析文献,并完成本综述;第二作者查阅文献,修改本文;通讯作者审核论文并提出了重要修改意见。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金资助项目(81371983)”、“甘肃省自然科学基金资助项目(1308RJZA146)”、“全军医药卫生科研基金课题(C LZ14JB03)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 第一作者邱晓明、通讯作者甄平、科研课题负责人李松凯对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

- [1] 谭深,宋媛媛,张建安,等.聚乳酸载药微球的制备及改性的应用进展[J].化工新型材料,2015,43(9):231-233.
- [2] Sherwood JK,Riley SL,Palazzolo R,et al.A three-dimensional osteochondral composite scaffold for articular cartilage repair. Biomaterials.2002;23(24):4739-4751.
- [3] Park TG.Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: effect of copolymer composition. Biomaterials.1995;16(15):1123-1130.
- [4] 李秀娟.乳化-减压溶剂挥发法制备聚合物微球的研究[D].天津大学,2012.
- [5] 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.
- [6] 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].天津大学,2015.
- [7] 王飞.万古霉素局部微球注射治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染性椎间盘炎的实验研究[J].中国骨与关节外科,2013,6(6):519-525.
- [8] 何胤,杨宗强,王莺,等.复合三联抗结核药聚乳酸-羟基乙酸缓释微球的制备及体外释药特性[J].中国脊柱脊髓杂志,2015,25(5):456-461.
- [9] Wan F,Yang M.Design of PLGA-based depot delivery systems for biopharmaceuticals prepared by spray drying.Int J Pharm. 2015; 498(1-2):82-95.
- [10] Sosnik A,Seremeta KP.Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers.Adv Colloid Interface Sci. 2015;223:40-54.
- [11] 张丽梅.异烟肼缓释微球的制备与评价研究[D].北京协和医学院中国医学科学院;北京协和医学院,中国医学科学院,清华大学医学部,2013.
- [12] 施敏.喷雾干燥法制备P(MMA-BA)、PLA/EC中空微球及其性能研究[D].湖南大学,2012.
- [13] Zhu C,Huang Y,Zhang X,et al.Comparative studies on exenatide-loaded poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) microparticles prepared by a novel ultra-fine particle processing system and spray drying. Colloids Surf B Biointerfaces.2015;132:103-110.
- [14] Malavia N,Reddy L,Szinai I,et al.Biodegradable sustained-release drug delivery systems fabricated using a dissolvable hydrogel template technology for the treatment of ocular indications.Inv Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(7):1296-1296.
- [15] 齐献利.伊立替康微球突释效应的影响因素及控制方法[D].河北科技大学,2015.
- [16] Lu Y,Sturek M,Park K.Microparticles produced by the hydrogel template method for sustained drug delivery.Int J Pharm. 2013; 461(1-2):258-269.
- [17] 魏文浩.单分散微球制备装置的构建及载COL海藻酸钙-壳聚糖复合微球制备的研究[D].中国海洋大学,2015.
- [18] Liu P,Zhong Y,Luo Y.Preparation of monodisperse biodegradable magnetic microspheres using a novel T-shaped microchannel reactor.Mater Lett.2014;(117):37-40.
- [19] Leon RAL,Somasundar A,Badruddoza AZM,et al.Microfluidic Fabrication of Multi - Drug - Loaded Polymeric Microparticles for Topical Glaucoma Therapy.Part Part Syst Char. 2015;32(5):567-572.
- [20] Xu Q,Hashimoto M,Dang TT,et al.Preparation of Monodisperse Biodegradable Polymer Microparticles Using a Microfluidic Flow-focusing Device for Controlled Drug Delivery.Small. 2009; 5(13):1575.
- [21] Yuan S,Lei F,Liu Z,et al.Coaxial Electrospray of Curcumin-Loaded Microparticles for Sustained Drug Release.PLoS One. 2014;10(7):e0132609.
- [22] Zhang L,Si T,Fischer AJ,et al.Coaxial Electrospray of Ranibizumab-Loaded Microparticles for Sustained Release of Anti-VEGF Therapies.PloS One.2015;10(8):e0135608.
- [23] Wang Y,Yang X,Liu W,et al.Controlled release behaviour of protein-loaded microparticles prepared via coaxial or emulsion electrospray.J Microencapsul.2013;30(5):490.
- [24] Jain RA.The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. Biomaterials. 2001;21(23):2475-2490.
- [25] Awwad S,Day RM,Khaw PT,et al.Sustained release ophthalmic dexamethasone: In vitro in vivo correlations derived from the PK-Eye. Int J Pharm.2017;522(1-2):119-127..
- [26] 郁晓,任杰,任天斌,等.两性霉素B缓释微球的制备及缓释性能研究[J].中国生物医学工程学报,2007,26(3):445-451.
- [27] 忻娜.超临界CO<sub>2</sub>抗溶剂法制备姜黄素及姜黄素-PLGA复合纳米颗粒[D].上海交通大学,2014.
- [28] Falco N,Reverchon E,Porta GD.Injectable PLGA/hydrocortisone formulation produced by continuous supercritical emulsion extraction. Int J Pharm. 2013;441(1-2):589-597.
- [29] Della PG,Falco N,Giordano E,et al.PLGA microspheres by Supercritical Emulsion Extraction: a study on insulin release in myoblast culture.J Biomater Sci Polym Ed. 2013;24(16):1831.
- [30] Della PG,Campardelli R,Cricchio V,et al.Injectable PLGA/Hydroxyapatite/ Chitosan Microcapsules Produced by Supercritical Emulsion Extraction Technology: An In Vitro Study on Teriparatide/Gentamicin Controlled Release.J Pharm Sci. 2016;105(7):2164-2172.
- [31] 安森博,汪龙,胡懿邵.聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球性质及缓释行为的影响因素[J].中国医院药学杂志,2016,36(13):1140-1144.
- [32] 王芳,袁健,刘秀秀,等.PLGA基载药复合微球的制备及其释放性能[J].南京林业大学学报(自然科学版),2016,40(2):95-99.
- [33] 程德林.骨修复聚合物微球/支架的表面形貌构建及其对干细胞影响规律研究[D].华南理工大学,2014.
- [34] 孙爱平.喷雾干燥法制备聚乳酸载药微球及其药物释放行为研究[D].天津大学,2008.
- [35] 缪世锋.基于超临界流体技术的银杏黄酮提取和微粒化过程研究[D].浙江大学,2011.
- [36] 李俊起,朱爱臣,马丽霞,等.聚乳酸在3D打印医疗器械产品中的研究进展[J].生物医学工程研究,2016,35(4):309-312.
- [37] 贺超良,汤朝晖,田华雨,等.3D打印技术制备生物医用高分子材料的研究进展[J].高分子学报,2013,57(6):722-732.
- [38] 黄玉,孟令贤,侯一帆,等.小粒径PLGA纳米颗粒的制备[J].平顶山学院学报,2015,30(2):44-49.