

УДК 615.032



PLGA – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОЛИМЕР ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. Сурья, С. Бхаттачарья

Фармацевтический колледж Крүпаниди
560035, Индия, Карнатака, Бангалор, Офф Сарджапур Роуд
Кармеларам Гунджур Роуд Вартур Хобли, Чикка Белландур, 12/1

E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Получено 27.07.2021

Принята к печати 07.09.2021

Полимеры стали неотъемлемой частью новой системы доставки лекарственных средств. Одним из успешных биоразлагаемых полимеров является PLGA, который состоит из сложных полиэфиров молочной и гликолевой кислот. Это один из одобренных «U. S. Food and Drugs Administration» (FDA, США) биоразлагаемых полимеров, который в последнее время широко используется в терапевтических целях.

Цель. Познакомить химиков-исследователей с новыми свойствами и применением PLGA в области фармации.

Материалы и методы. В качестве источников информации использовались различные базы данных, такие как Science Direct, Scopus, Web of Science, PubMed и Google Scholar. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: PLGA, доставка новых лекарств, наночастицы PLGA, биомедицинское применение PLGA.

Результаты. Фармацевтическая и биомедицинская промышленность переполнены синтетическими и натуральными полимерами. Механические и вязкоэластичные свойства полимеров делают их пригодными для временной и пространственной доставки лекарственных препаратов в течение длительного периода. Применение методов сополимеризации приводит к модификации водорастворимости полимеров и делает их пригодными для различного использования системами доставки лекарственных веществ. Благодаря свойствам биосовместимости и биоразлагаемости полимеры стали использоваться в новых системах таргетной доставки лекарств. Соплимер молочной и гликолевой кислоты PLGA – представитель этих систем. PLGA универсален, так как может использоваться для инкапсуляции малых молекул, в тканевой инженерии, при восстановлении костей и т. д., ввиду способности воспроизводить любой размер и принимать любую форму.

Заключение. Сенситивность и способность к биоразложению PLGA делают этот сополимер интеллектуальным полимером для адресной и непрерывной доставки лекарств, а также в различных видах биомедицинского использования.

Ключевые слова: PLGA; перспективный полимер; биоразлагаемый; биосовместимые полимеры

Список сокращений: PLGA – сополимер молочной и гликолевой кислоты; PLA – полимер молочной кислоты; PGA – полигликолевая кислота; ПЭГ – полиэтиленгликоль; SNA – сферическая нуклеиновая кислота; NP – наночастицы; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США; EMA – Европейское агентство лекарственных средств; CFTR – трансмембранный регулятор муковисцидоза; ЛВ – лекарственное вещество.

PLGA – THE SMART POLYMER FOR DRUG DELIVERY

N. Surya, S. Bhattacharyya

Krupanidhi College of Pharmacy
12/1, Chikka Bellandur, Carmelaram Gunjur Road Varthur Hobli
Off Sarjapur Rd, Bengaluru, Karnataka, India, 560035

E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Received 27 July 2021

Accepted 7 Sep 2021

Для цитирования: Н. Сурья, С. Бхаттачарья. PLGA – перспективный полимер для доставки лекарственных средств. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):334-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345

© Н. Сурья, С. Бхаттачарья, 2021

For citation: N. Surya, S. Bhattacharyya. PLGA – the smart polymer for drug delivery. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):334-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345

Polymers have become an integral part of novel drug delivery system. One such successful biodegradable polymer is poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) which consists of polyesters of lactic acid and glycolic acid. It is one of the FDA-approved biodegradable polymers which is extensively used for therapeutic purposes in recent times.

The aim. To illuminate researchers on the chemistry, novel properties and applications of PLGA in pharmaceutical fields.

Materials and methods. Various internet sources like Science Direct, Scopus, Web of Science, PubMed and google scholar were used as the data source. The key words search was carried out for the following words and combinations: PLGA, Novel drug delivery, PLGA Nano particles, biomedical applications of PLGA.

Results. Pharmaceutical and biomedical industries are flooded with the use of synthetic and natural polymers. The mechanical and viscoelastic properties of the polymers make them suitable for the temporal and spatial delivery of therapeutic agents for an extended period. Employment of copolymerization techniques lead to the modification of water solubility of the polymers and make them suitable for various applications of drug delivery systems. Biodegradable polymers due to their biocompatibility and biodegradable property have attracted their use in novel drug delivery systems. PLGA is one of them. PLGA is versatile as it can be fabricated into any size, shape, and can be used to encapsulate small molecules, tissue engineering, and bone repair, etc.

Conclusion. The sensitivity and biodegradability of PLGA makes it a smart polymer for targeted and sustained delivery of drugs and in various biomedical applications.

Keywords: PLGA; Smart Polymer; Biodegradable; Biocompatible Polymers

Abbreviation: PLGA – poly lactic-co-glycolic acid; PLA – Polylactic acid; PGA – Poly glycolic acid, PEG – Poly ethylene glycol; SNA – spherical nucleic acid; NP – Nano particles; FDA – U. S. Food and Drugs Administration; EMA – European Medicines Agency; CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene.

ВВЕДЕНИЕ

Сополимер полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), или полилактид-ко-гликолид (PLG), представляет собой сополимер полимолочной кислоты (PLA) и полигликолевой кислоты (PGA), одобренный Food and Drugs Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) [1–3]. PLGA – это линейный сополимер, который обладает огромным потенциалом в качестве переносчика для доставки лекарственных веществ (ЛВ), белков, нуклеиновых кислот, пептидов, а также является основой для тканевой инженерии [4]. Биосовместимость, эффективное разложение и свойство замедленного высвобождения делают его популярным полимером для доставки лекарств. Высвобождение встроенных в PLGA ЛВ посредством стимуляции делает его перспективным полимером для доставки ЛВ [5]. В последние годы он показал свой потенциал в качестве монолитных инъекционных имплантатов для длительной доставки ЛВ в желаемых дозах без хирургического вмешательства [6]. Преимуществами PLGA являются настраиваемые физические свойства, то есть молекулярная масса и соотношение лактида к гликолиду. Гидролитическое биоразложение PLGA также влияет на механизм высвобождения ЛВ, основанный на системах доставки ЛВ путем диффузии или эрозии [7].

В обзоре литературы сообщается, что различные системы PLGA с микро- и наночастицами продемонстрировали превосходную биосовместимость, длительное и целенаправленное высвобождение с высокой степенью безопасности, тем самым улучшая биодоступность и стабильность инкапсулированных биофармацевтических препаратов против ферментативной деградации [8]. Они могут способствовать оказанию местного и системного действия лечебных биопрепаратов.

Полимер успешно используется для направленной

работы с противораковыми лекарствами, помогает в органоспецифическом целенаправленном действии ЛВ, особенно на печень, легкие или мозг, и, как обнаружено, очень эффективен для доставки терапевтических генов [9, 10].

ЦЕЛЬ. Представить подробный обзор перспективного полимерного соединения (PLGA) на основе его химических свойств, синтеза и применения в различных новых лекарственных средствах, вакцинах и генах с оптимальной эффективностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источников информации использовались такие интернет-ресурсы, как: Science Direct, Scopus, Web of Science, Pub Med и Google Scholar, в период с 2018 по апрель 2021 года. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: PLGA; доставка новых лекарств; PLGA наночастицы; применение PLGA для доставки пептидов; биомедицинское применение полимера PLGA, и т. д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химические свойства и синтез PLGA

Полимолочная кислота впервые была признана биоразлагаемой и биосовместимой в 1966 году. Для полигликолевой кислоты в 1967 году было доказано то же самое, а затем внедрено в медицину в виде хирургических швов. Новые систематические исследования объединили компоненты PLA и PGA для разработки нового сополимера PLGA с целью доставки ЛВ в биосовместимую и биоразлагаемую матрицу с чувствительным к стимулам высвобождением и контролируемыми свойствами. Таким образом, сополимер молочной и гликолевой кислот был разработан и признан умным полимером для целенаправленной доставки лекарств [11–14].

PLGA – это алифатический полимер [13], содержащий полимолочную кислоту, которая имеет асимметричный α -углерод, обычно описываемый как D- или L-формы, а иногда и R- и S-формы [15]. Как правило PLGA содержит формы D- и L-молочной кислоты в равном соотношении [16, 17]

Химический синтез PLGA происходит поэтапно (17), как показано на рисунке 1.

Если гликолевая кислота используется в более высоком соотношении, чем молочная, образующийся сополимер более гидрофобен из-за повышенной гидрофобности молочной кислоты [18]. PLGA может быть получен в различных формах и размерах, в оболочке могут содержаться молекулы любого размера [17–19].

После полимеризации очистку полимера осуществляют с помощью хлороформа, затем осаждают этанолом. Выпавшие кристаллы сушат под вакуумом 48 часов при комнатной температуре. В промышленных масштабах он может быть использован либо в кислотной, либо в сложноэфирной форме. В зависимости от молекулярной массы доступны разные формы PLGA с разными степенями вязкости. PLGA различной степени вязкости производится компанией Boehringer Ingelheim GmbH Lactel под коммерческим названием RESOMER®RG, сложноэфирные формы PLGA – компанией Lactel Absorbable polymers под торговой маркой DL-PLG, а другой сорт этерифицированной или подкисленной формы доступен под названием Purasorb PDLG от Purac Biomaterials [17].

Свойства PLGA

Физико-химические свойства PLGA во многом зависят от соотношения мономеров молочной и гликолевой кислот. Молочная кислота имеет меньшую гидрофильность по сравнению с гликолевой кислотой. Следовательно, если доля молочной кислоты увеличивается, скорость разложения PLGA уменьшается. Когда количество мономерных единиц гликолевой кислоты увеличивается, происходит обратное – разложение PLGA ускоряется [20, 21]. При этом увеличение содержания гликолида приводит к снижению прочности полимера на разрыв [22]. Следовательно, соотношение PLA и PGA 50:50 может дать полимер, имеющий хорошую биоразлагаемость, также свойство поддерживать высвобождение лекарственного средства при разрыве, тогда как высокое содержание лактида помогает поддерживать высвобождение лекарства при биоэрозии. В зависимости от пропорций PLA и PGA свойства полимера могут меняться.

Полимеры всегда характеризуются кристалличностью, молекулярной массой и характерной вязкостью.

Степень кристалличности зависит от количества мономерных единиц PLA и PGA, используемых при сополимеризации, и влияет на механические свойства, способность к набуханию и биоразложению PLGA. Обычно они аморфны и имеют температуру стеклования, равную 45–55°C, что подтверждает

жесткость полимера. PLGA размягчается во влажной среде и приводит к снижению температуры стеклования и таких механических свойств полимера, как прочность на разрыв, модуль Юнга, процент удлинения до разрыва и т.д. [23].

Характерная вязкость полимера зависит от его молекулярной массы. С увеличением молекулярной массы вязкость полимера увеличивается. PLGA растворим во многих органических растворителях, таких как ацетон, бензиловый спирт, хлороформ, дихлорметан, этилацетат, гексафторизопропанол и тетрагидрофуран. Физико-химические свойства различных типов полимера, а также их применение представлены в таблице 1.

Биоразложение PLGA

В живом организме PLGA подвергается двум типам разложения – гидролитическому и автокаталитическому. Произвольный гидролиз происходит в основной цепи полимера внутри сложноэфирных связей в присутствии воды, образуются водорастворимые фрагменты молочной и гликолевой кислоты, как показано на рис. 2. Эти водорастворимые фрагменты попадают в метаболический путь организма, выделяя энергию, углекислый газ и воду.

Соотношение мономеров молочной и гликолевой кислот играет важную роль в гидролитической деградации. Таким образом, PLGA в соотношении 50:50 подвергается деградации быстрее, чем PLGA 85:15 [24].

Автокаталитическое разложение PLGA происходит в кислой среде, как показано на рис. 3.

Следовательно, механизм высвобождения лекарственного вещества из матрицы PLGA отличается от того механизма высвобождения, который описан в таблице 2.

Оценка различных факторов, отвечающих за разложение PLGA, может помочь в синтезе адаптированных новых сополимеров, наиболее подходящих для эффективной доставки лекарственного средства. Факторы, влияющие на распад PLGA, перечислены в таблице 3.

Актуальные исследования микро- и наночастиц PLGA для доставки ЛВ

В последнее время PLGA привлек большое внимание как универсальный носитель для гидрофильных или гидрофобных лекарственных средств, так и носитель микро- или макромолекул. Исследуемый полимер используется для предотвращения разложения лекарства или для контроля над его высвобождения, что приводит к улучшению применяемого лечения.

Zhang Z. и соавт. сообщили об эффективности загруженных паклитакселом микросфер PLGA при лечении солидных опухолей. Для приготовления этих микросфер использовали метод испарения растворителя. Было достигнуто пролонгированное высвобождение лекарственного вещества, и исследование *in*

vivo показало, что пролонгированное высвобождение лекарства могло вызвать апоптоз опухолевой клетки и снижение токсичности нормальной клетки [30].

Микронизированный триамцинолон был получен методом инкапсулирования в носители PLGA/PLA с целью увеличения времени удерживания в суставах после внутрисуставного введения. Эти микросферы были приготовлены с помощью ультразвуковой обработки и распылительной сушки. Модели на крысах *in vivo* показали, что удерживание препарата составляло 28 дней [31].

Abuzar S.M. с соавт. создали гидрогель, снабженный микрочастицами PLGA с оксалиплатином, для лечения колоректального рака у крыс. Для приготовления микрочастиц использовали метод двойной эмульсии. Исследование *in vivo* установило наличие пролонгированного действия препарата и, следовательно, его биодоступность [32].

Jusu S.M. с соавторами изучали рецептуру и оценивали смеси микросфер PLGA, снабженных продигозином и паклитаксолом, для лечения рака груди. Смесь микросфер конъюгировали с лютеинизирующим гормоном. Микросферы получали методом испарения растворителя с использованием PLGA и PEG в соотношении 1:1. Исследование показало, что у мышей данная смесь способна поддерживать высвобождение ЛВ в течение 62 дней, что привело их к выводу о том, что микросферы PLGA-PEG обладают потенциалом для лечения трижды негативного рака груди [33].

Ryu WM и его коллеги разработали быстро растворяющуюся глазную таблетку, состоящую из наночастиц дексаметазона и PLGA в альгинатной матрице. Удерживание наночастиц на преокулярной поверхности может увеличить биодоступность препарата [34].

Varga N. с соавторами разработали наночастицы альфа-токоферола, включенных в носитель PLGA-PLA. Наночастицы, стабилизированные с помощью Pluronic F127, способны выдержать высвобождение препарата [35].

Jo A. с коллегами изготовили большие плазмидные наночастицы CRISPR-Cas9, инкапсулированные в PLGA, и представили их как революционный инструмент для доставки генов. Доставка плазмиды была нацелена на макрофаги костного мозга *in vitro*. Размер частиц был моделирован до 160 нм. Исследования костного мозга мышей показали положительные результаты по индукции экспрессии бактериального Cas9 [36].

РОЛЬ PLGA В ДОСТАВКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ Клиническое применение PLGA Таргетная терапия нанопрепаратами

Для достижения успешной доставки ЛВ через полимерные наночастицы важную роль играют физи-

ко-химические характеристики полимера. Чтобы избежать быстрого выведения из организма, полимер должен иметь нечто общее с клетками-мишенями, а именно – обладать следующими идеальными свойствами полимера для нано-таргетной доставки:

- Совместимость с препаратом;
- Способность к высокой лекарственной нагрузке;
- Подходящую молекулярную массу для диффузии или поглощения при эндоцитозе;
- Неиммуногенность, биосовместимость и биоразлагаемость.

Для достижения этих параметров полимер должен обладать способностью к модификации своей структуры во время процесса полимеризации; обеспечивать образование сополимеров или блок-полимеров, чтобы сделать его пригодным для таргетной доставки конкретного лекарственного средства.

PLGA демонстрирует универсальность модификации за счет изменения отношения лактида к гликолиду и может подвергаться сополимеризации с PEG для адаптации к конкретным характеристикам. Блок-полимер PLGA с PEG (PLGA-PEG-PLGA) также был изучен для модификации высвобождения доцетаксела для таргетной доставки ЛВ к метастазам в кости [37].

Сополимер наночастиц PLGA-хитозан-ПЭГ был изучен для доставки паклитаксела при ретинобластоме человека, раке груди и к клеточной линии поджелудочной железы для эффективной таргетной доставки к опухоли [38].

Благодаря своей универсальности в модификациях полимерной цепи, PLGA широко изучается в различных областях наноисследований, таких как доставка гена, пептидов, белков и нуклеиновых кислот [39, 40].

В системах доставки ген-препарат биоразлагаемые наносферы PLGA были исследованы как невирусные векторы, улучшающие эффективность качественной трансфекции [41, 42].

В последнее время внимание привлекла полимерная сферическая нуклеиновая кислота (SNA), являющаяся новым классом полимерных конъюгатов. Она состоит из ядер наночастиц (NP) PLGA. Оболочка нуклеиновой кислоты PLGA-SNA продемонстрировала увеличенный период полураспада (> 2 ч) в эмбриональной телячьей сыворотке, которая могла регулировать высвобождение нуклеиновой кислоты из полимерных конъюгатов [43, 44].

Vijet с соавт. рассмотрели состояние муковисцидоза, которое было вызвано мутацией в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR). Они сообщили, что $\Delta F508$ -CFTR – это распространенная чувствительная к температуре мутация, возникающая из-за мутантного гена, который, в свою очередь, снижает транспорт хлоридов и усиливает иммунный ответ. Для такого явления FDA

одобрило препарат PS-341 (бортезомиб), который вызывает селективное ингибирование активности хитотриптической треониновой протеазы. Они также установили, что ингибиторы протеасом в наночастицах PLGA могут влиять на протеолиз и последующие процессы. Таким образом, доставка в легкие PS-341, опосредованная наночастицами, была успешной при лечении состояния муковисцидоза, при котором ЛВ было загружено биоразлагаемой наночастицей PLGA (PLGA-PEGPS-341) и могло производить контролируемую и устойчивую целенаправленную доставку ЛВ в нужное место [45].

Pillai R.R. и соавт. исследовали разработку загруженных нафциллином поли-DL-лактид-ко-гликолидных наночастиц для адресной доставки на остеобласты при лечении остеомиелита, опосредованного *Staphylococcus aureus*. Для приготовления наночастиц нафциллина была использована методика однократного испарения эмульсии и растворителя. Высвобождение препарата *in vitro* вместе с исследованием жизнеспособности клеток показало, что наночастицы нафциллина эффективны при лечении инфицированных остеобластов [46].

Kumar R. с коллегами изучили повышенную растворимость амфотерицина В, встроенного в наночастицы PLGA-PEG, а также наблюдали направленный эффект этих наночастиц на макрофаги инфицированных тканей при лечении висцерального лейшманиоза. Таким образом, нагруженные амфотерицином В блок-полимерные наночастицы PLGA-PEG показали большую эффективность, чем обычный амфотерицин В, в отношении ингибирования амастигот в ткани селезенки, вызвали пониженную токсичность и лучшую терапевтическую эффективность, чем обычный препарат [47].

При нацеливании нанолекарств с помощью PLGA возникают проблемы, связанные с несоответствием размера частиц, которые могут препятствовать клиническому успеху препарата [3, 48]. Помимо этого, существуют проблемы, связанные с типом органических растворителей, используемых для растворения PLGA, и типом устройства для смешивания, которое используется для диспергирования полимерной фазы в антирастворителе, а также влияет на физико-химические свойства препарата, встроенного в PLGA [49].

Микросфера PLGA для адресной доставки ЛВ

Микросферы представляют собой полимерные частицы размером от 1 до 1000 мкм [50]. Использование PLGA в составе полимерных микросфер, нагруженных лекарственным средством, дало несколько ощутимых преимуществ для адресной доставки лекарства.

Feng T. с коллегами экспериментировали с эффектом замедленного высвобождения PLGA микросфер доксорубицина и паклитаксела, проводили исследо-

вания клеток B16F10 при лечении метастатического рака легких. Было установлено, что носитель PLGA показал в лечении лучшие результаты по сравнению с другими носителями [51].

Успешная доставка химиотерапевтических препаратов – камптотецина или винкристина – в мозг животных наблюдали Ozekia с коллегами путем включения микросфер PLGA в полимерную матрицу с термообратимым гелеобразованием. После инъекции в мозг животных трансформация золь-геля происходила при температуре тела, и микросфера обеспечивала длительное высвобождение ЛВ в целевом участке для терапии глиомы с выживаемостью более 60 дней [52].

Сложность производства микросфер PLA/PLGA создает множество проблем для успешной доставки ЛВ [53]. Некоторые из проблем заключаются в разложении PLA/PLGA, которые начинаются после его введения: pH желудочного сока, низкая нагрузка лекарственного средства, недостаточная стабильность препарата [54]. Проблема повышения стабильности может быть решена при модификации системы носителя посредством достижения желаемой гидрофильности поверхности полимера. Для оптимизации загрузки лекарственного средства на PLGA наиболее эффективным способом является изменение физико-химических свойств PLGA таким образом, чтобы в полимерную сеть не было проникновения воды; тогда можно было бы избежать выселачивания лекарственного средства [55–57]. Исследования показали, что эти физико-химические модификации полимера могут быть достигнуты с помощью различных методов, таких как электроспиннинг, облучение и химическая обработка [58].

Адресная доставка белковых и пептидных вакцин

Белки и пептиды – это новые терапевтические средства, которые в последнее время используются для лечения различных заболеваний человека [59]. Частицы PLGA в организме человека являются одними из многообещающих полимеров, используемых для доставки белков и пептидов [60].

Allahyari M. и соавт. определили, что важными критериями, которые следует учитывать при приготовлении вакцины, является инкапсуляция антигена и его стабильность в системе частиц полимера. Данная статья посвящена доставке вакцины через систему частиц PLGA. Антигенные белки/пептиды также могут быть инкапсулированы на поверхности частиц PLGA, которые показывают контролируемое высвобождение антигенного белка/пептидов с полимерной поверхности в течение некоторого времени [61].

Jiang и соавт. установили, что полимерное таргетирование пероральной вакцины с использованием высокопористых микрочастиц PLGA было успешным подходом для адресной доставки на пептиды [62].

Частицы PLGA сталкиваются с некоторыми про-

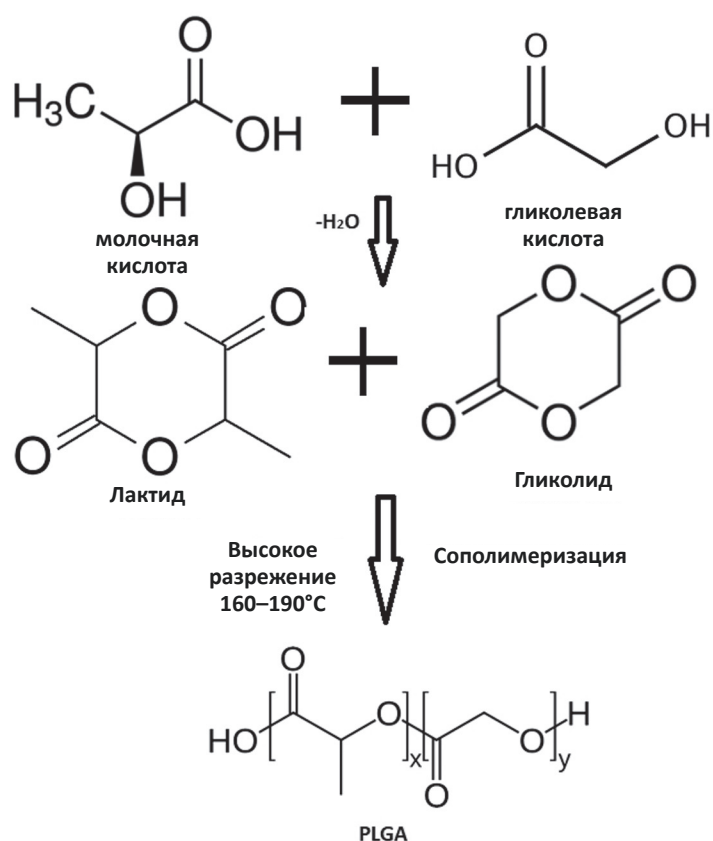


Рисунок 1 – Синтез PLGA

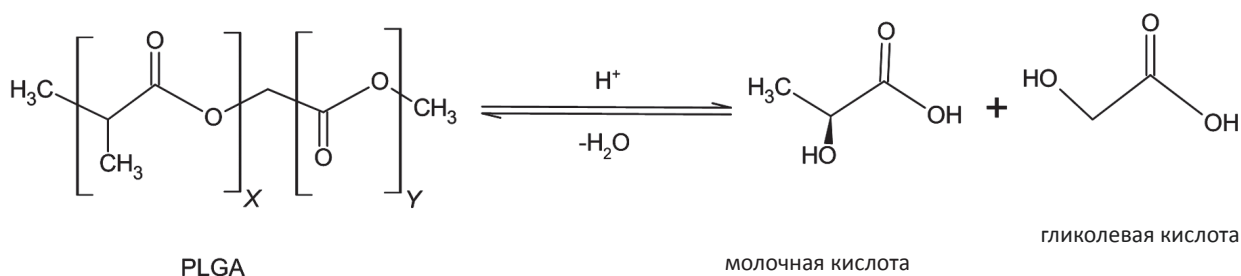


Рисунок 2 – Гидролитическое разложение PLGA

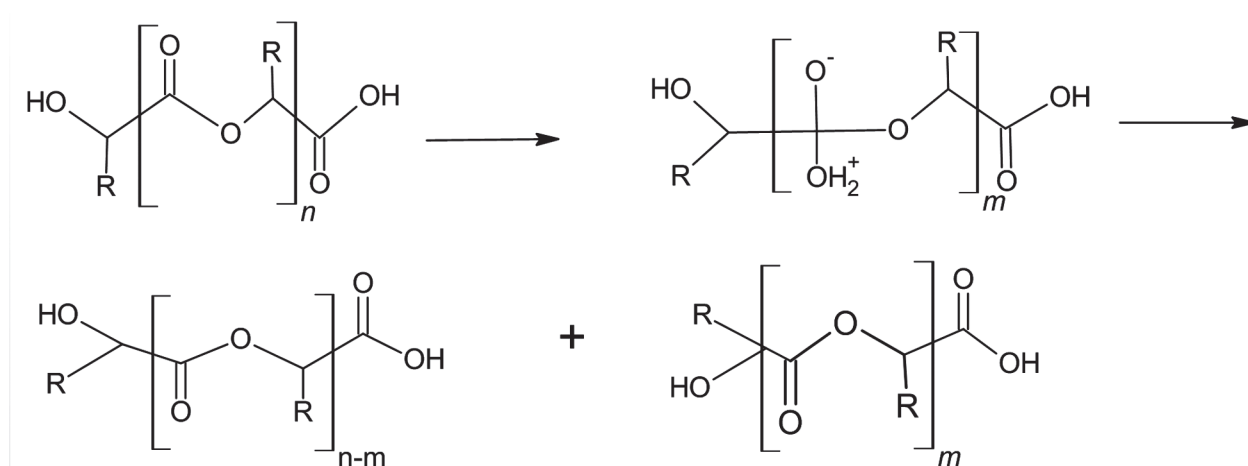


Рисунок 3 – Автокаталитическая деградация PLGA

Таблица 1 – Физико-химические свойства и применение различных марок PLGA¹

Полимер	Тип	Вязкость (дЛ/г)	Температура стеклования (°C)	Температура перехода в кристаллическое состояние (°C)	Растворимость	Применение
RESOMER® RG 502	Поли (D, L-лактид-гликолид) 50:50	0.16–0.24	42–46	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 653 H	Поли (D, L-лактид-гликолид) 65:35	0.32–0.44	46–50	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 752 H	Поли (D, L-лактид-гликолид) 75:25	0.14–0.22	42–46	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® RG 858 S	Поли (D, L-лактид-гликолид) 85:15	1.3–1.7	50–55	Аморфный	A, B, C, D, E, F	Контролируемое высвобождение
RESOMER® L 206 S	Поли (L-лактид)	0.8–1.2	60–65	180–185	A, D, E	Медицинское устройство

Примечание: A – дихлорметан, B – тетрагидрофуран, C – этилацетат, D – хлороформ, E – гексахлорпропанол, F – ацетон

Таблица 2 – Механизмы биodeградации PLGA

Механизмы биodeградации	Последствия
Эрозия поверхности полимера в связи с накоплением воды	Медленное разложение кристаллического лекарственного средства и быстрое разложение аморфного лекарственного средства при высвобождении
Разрыв связи между ЛВ и полимером	Высвобождение ЛВ путем диффузии
Сочетание диффузионного и эрозионного процессов	Длительное высвобождение ЛВ

Таблица 3 – Факторы, влияющие на деградацию PLGA

Факторы	Исследуемые свойства	Влияние на скорость деградации	Список литературы
Состав	Увеличение количества гликолевой кислоты, критический параметр	Увеличивается	[22]
Кристалличность	Кристалличность молочной кислоты	Увеличивается	[25]
Молекулярный вес	Длинные полимерные цепи	Уменьшается	[26]
pH	Сильнокислотные и щелочные среды	Увеличивается	[27]
Химические свойства препарата	Гидрофильность	Увеличивается	[28]
Форма и размер матрицы	Отношение площади поверхности к объему устройства	Увеличивается	[29]

Таблица 4 – Продукты, представленные на рынке

Лекарственный препарат	Активный ингредиент	Лекарственная форма / способ применения
Люпрон	Лейпролида ацетат	Микросфера / Внутримышечно ²
Сандостатин ЛАР	Октреотид	Микросфера / подкожно ³
Гозерелина ацетат	Гозерелина ацетат	Имплантат / подкожно ⁴
Атридокс	Доксициклина гиклат	Инситу-образующий гель / Пародонтально ⁵
Элигард	Лейпролида ацетат	Инситу-образующий гель / подкожно [87]
Приальт	Цинконотид ацетат	Имплантат / Интракально ⁶

¹ RESOMER® Biodegradable Polymers for Medical Device Applications Research (sigmaaldrich.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/IN/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/drug-delivery/resomer>. (Дата обращения: 31 марта 2021)

² LUPRON DEPOT (leuprolide acetate for depot suspension), 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020517s036_019732s0411bl.pdf. (Дата обращения: 31 мая 2021).

³ Sandostatin LAR (Octreotide Acetate Injection): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/sandostatin-lar-drug.htm>. (Дата обращения 31 мая 2021).

⁴ Zoladex 3.6 (Goserelin Acetate Implant): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/zoladex-36-drug.htm>. (Дата обращения 31 мая 2021).

⁵ Atridox (Doxycycline Hyclate): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rxlist.com/atridox-drug.htm>. (Дата обращения: 31 мая 2021).

⁶ PRIALT (ziconotide intrathecal infusion). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021060s0031bl.pdf. (Дата обращения: 31 мая 2021).

блемами, связанными с доставкой белков и пептидов, учитывая их стабильность в кислой или агрессивной среде [63]. Нестабильность возникает в процессе инкапсуляции, поскольку удаление органических растворителей связано с гидратацией, что приводит к частичной агрегации белков. Другой причиной неустойчивости является гидролиз PLGA до PLA и PGA и, таким образом, создание кислой среды, в которой белки денатурируются. Добавление в состав стабилизаторов для модификации белка или полимера приводит к усилению защиты белков от агрессивных сред [64].

Ингаляционная терапия

В настоящее время PLGA широко используется в ингаляционной терапии из-за способности преодолевать внутриклеточные и внеклеточные барьеры легких, которые, в свою очередь, могут приводить к увеличению депонирования в легких [65]. PLGA применяется для ингаляционной терапии благодаря свойству замедленного высвобождения ЛВ [51, 66] и, как сообщается, является наиболее многообещающим полимером в составе ингаляционных сухих порошков [51].

Feng и соавт. вывели химическую формулу биоразлагаемых микрочастиц PLGA доксорубина для достижения пролонгированного высвобождения ЛВ при ингаляционной терапии. Это приводило к высокопористой и эффективной аэролизации препарата [51].

Системы окулярной доставки

Более сложной частью системы адресной окулярной доставки ЛВ является преодоление анатомических и физиологических барьеров глаза [67]. В последнее время для решения этих проблем доставки ЛВ в офтальмологии использовалось множество биоразлагаемых полимеров. Изучение применения PLGA проводилось из-за лучшей адгезии к тканям, увеличенной продолжительности действия захваченного ЛВ, улучшенной биодоступности и сниженной токсичности при адресной окулярной доставке [68].

Chang и соавт. наблюдали эффект адресной доставки на поверхность глаза PLGA с доксициклином и альбумином, меченным флуоресцеином. ЛВ были инкапсулированы в PLGA путем многократного эмульгирования воды в масле, а затем опять в воде (вода/масло/вода). Безопасность и воспалительные реакции для микросфер PLGA, загруженных лекарственным средством, оценивали путем проведения субконъюнктивных инъекций грызунам. В исследовании сообщается, что высвобождение ЛВ из микросфер достигалось в течение контролируемых периодов. Было обнаружено, что загруженные доксициклином микросферы PLGA эффективны для предотвращения нарушения барьера роговицы у мышей

[69].

Gupta H. и соавт. изучили новую коллоидную систему доставки наночастиц спарфлоксацина – PLGA с целью улучшения проникновения препарата в глаз и время пребывания в нем. Наносuspension была лиофилизирована, а восстановление состава перед введением сделало его более стабильным, чем обычные коммерческие составы [70].

Биомедицинское применение Технология 3D-печати

3D-печать – это конструктивный способ изготовления трехмерного объекта медицинского назначения в цифровом формате [71]. Впервые лекарственные средства, напечатанные на 3D-принтере, использовал Чарльз Халл в 1984 году в дентальных имплантатах [72, 73]. Недавно, в августе 2015 года, FDA одобрило 3D-фармацевтический продукт, Spritam®, единственное лекарственное средство, распечатанное в формате 3D, для лечения эпилептических приступов¹.

3D-печать актуальна в производстве сложных биомедицинских устройств на основе конкретных анатомических данных пациента в соответствии с компьютерным дизайном. Для использования полимеров в 3D-печати необходимо учитывать две основные характеристики: биосовместимость и пригодность для печати [63]. С учетом этих характеристик наиболее предпочтительным полимером считается PLGA [74,75]. PLGA – один из полимеров, который может легко абсорбироваться и выводиться из организма человека, не оказывая токсического воздействия [76].

Shim J. H. и соавт. установили, что остеоинтеграция и регенерация костей являются одной из тех научных областей, которые в основном требуют использования биоразлагаемых полимеров; использование PLGA также привлекло внимание к 3D-печати. Этот полимер был успешно изучен при регенерации костей у кроликов, что только доказывает высокую эффективность данной 3D-модели [77].

Gwak S.J. и соавт. экспериментировали с напечатанным на 3D-принтере альгинатным сополимером PLGA, обеспечивающим контролируемое высвобождение индометацина, итраконазола и гентамицина на эмбриональных почках и линиях стромальных стволовых клеток костей человека. Они сделали заключение о длительном действии препаратов из данной полимерной матрицы [78].

Сообщается об исследованиях с использованием сополимера метоксиполиэтиленгликоля и PLGA при формировании новой кости [79] и регенерации кости с использованием кальций-фосфатного цемента и PLGA [80].

¹ Spritam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.spritam.com/#/patient>. (Дата обращения 23 апреля 2021).

Прочие области применения PLGA

Пародонтит, воспаление и инфекция, связанные с пародонтальными карманами, требуют длительного высвобождения лекарственного средства на воспаленном участке. Nafea E. с соавт. изучили влияние мукоадгезивного сополимера хитозан-PLGA-хитозан на захват алендроната натрия при лечении пародонтита [81].

Предотвращение фоторазрушения солнцезащитных агентов и улучшение проникновения тоников-витализаторов для волос можно улучшить с помощью наносфер PLGA [82].

Обнаружено, что стенты с лекарственным покрытием и PLGA – покрытием, а также сердечные имплантаты на основе PLGA являются оптимальным способом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями как для пролонгированной, так и для локальной доставки ЛВ в сердечно-сосудистые ткани. В недавнем исследовании были изучены революционные возможности визуализации микропузырьков PLGA для обнаружения дефектов миокарда. Было установлено, что микропузырьки PLGA могут противостоять разрушению ультразвуковой визуализацией со значительным усилением частоты сердечных сокращений [83, 84].

Ввиду биоразлагаемой природы, PLGA считается ключевым полимером для медицинских устройств с лекарственным покрытием и продуктов тканевой инженерии. Наносистемы на основе PLGA подходят для адресной доставки лекарства в мозг, раковые или опухолевые клетки [85]. Трансплантация моноклональных антител на поверхность матрицы PLGA может обеспечить активную целенаправленную доставку лекарств на различные типы раковых клеток и клеток эндотелия опухоли.

Было обнаружено, что поглощение наночастиц PLGA, загруженных кортикостероидами, изъязвленными тканями в толстой или тонкой кишке, эффективно для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Это повышенное поглощение связано с наличием отрицательного заряда на полимере, который прикрепляется положительно заряженным белком в изъязвленных тканях [86].

Исследования все еще продолжаются, чтобы обнаружить новые эффекты этого полимера. Составы, представленные на рынке, перечислены в таблице 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование PLGA либо полимеров на основе PLGA для адресной доставки ЛВ продемонстрировало бесчисленные возможности для биомедицинских исследований. Адаптируемые физико-химические свойства, биосовместимость и биоразлагаемость делают их уникальными полимерами для доставки лекарств и создания новых устройств. PLGA стал перспективным полимером для эффективной доставки противоопухолевых препаратов, белков, пептидов и вакцин, продемонстрировал свой потенциал в области тканевой инженерии и микрофлюидики для медицинских устройств. Благодаря сополимеризации PLGA с другими полимерами, специальная модификация обеспечивает его эффективность в различных применениях для контролируемой и длительной адресной доставки лекарств.

На основании вышесказанного, можно сделать следующий вывод: в области биомедицинских исследований, связанных с тканевой инженерией, стволовыми клетками с PLGA для лечения и диагностики различных критических заболеваний, ожидается прогресс.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор выполнен без финансовой поддержки сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н. Сурья, С. Бхаттачарья – концепция, сбор материалов, написание и редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rafiei P., Haddadi A. A robust systematic design: optimization and preparation of polymeric nanoparticles of PLGA for docetaxel intravenous delivery // Materials Science and Engineering: C. – 2019. – Vol. 104. – Art. No.109950. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109950.
2. Astete C.E., Sabliov C.M. Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. – 2006. – Vol. 17, No.3. – P. 247–289. DOI: 10.1163/156856206775997322.
3. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Pr  at V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications // J. Control. Release. – 2012. – Vol. 161, No.2. – P. 505–522. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
4. Perinelli D.R., Cespi M., Bonacucina G., Palmieri G.F. PEGylated polylactide (PLA) and poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) copolymers for the design of drug delivery systems // J. Pharm. Investig. – 2019. – Vol. 49, No.4. – P. 443–458. DOI: 10.1007/s40005-019-00442-2.
5. Zhao J., Yang H., Li J., Wang Y., Wang X. Fabrication of pH-responsive PLGA (UCNPs/DOX) nanocapsules with upconversion luminescence for drug delivery // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-017-16948-4.
6. Mitragotri S., Burke P.A., Langer R. formulation and delivery strategies // Nat. Publ. Gr. – 2014. – Vol. 13, No.9. – P. 655–672. DOI: 10.1038/nrd4363.
7. Xu Y., Kim C.S., Saylor D.M., Koo D. Polymer degradation and drug delivery in PLGA-based drug–polymer

- applications: A review of experiments and theories // *J. Biomed. Mater. Res. – Part B Appl Biomater.* – 2017. – Vol. 105, No.6. – P. 1692–1716. DOI: 10.1002/jbm.b.33648.
8. Patel B.K., Parikh R.H., Patel N. Targeted delivery of mannosylated-PLGA nanoparticles of antiretroviral drug to brain // *Int. J. Nanomed.* – 2018. – Vol. 13. – P. 97–100.
 9. Jose S., Sowmya S., Cinu T.A., Aleykutty N.A., Thomas S., Souto E.B. Surface modified PLGA nanoparticles for brain targeting of Bacoside-A // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 63. – P. 29–35. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.06.024.
 10. Zhao W., Zhang C., Li B., Zhang X., Luo X., Zeng C., Li W., Gao M., Dong Y. Lipid Polymer Hybrid Nanomaterials for mRNA Delivery // *Cell Mol. Bioeng.* – 2018. – Vol. 11, No.5. – P. 397–406. DOI: 10.1007/s12195-018-0536-9.
 11. Kapoor D.N., Bhatia A., Kaur R., Sharma R., Kaur G., Dhawan S. PLGA: A unique polymer for drug delivery // *Ther Deliv.* – 2015. – Vol. 6, No.1. – P. 41–58. DOI: 10.4155/tde.14.91.
 12. Song R., Murphy M., Li C., Ting K., Soo C., Zheng Z. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 3117–3145. DOI: 10.2147/DDDT.S165440.
 13. Gandhi K.J., Deshmene S.V., Biyani K.R. Polymers in pharmaceutical drug delivery system: A review // *Int J Pharm Sci Rev Res.* – 2012. – Vol. 14, No.2. – P. 57–66.
 14. Wu C., Baldursdottir S., Yang M., Mu H. Lipid and PLGA hybrid microparticles as carriers for protein delivery // *J Drug Deliv Sci Technol.* – 2018. – Vol. 43. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.09.006.
 15. Righetti M.C., Gazzano M., Di Lorenzo M.L., Androsch R. Enthalpy of melting of α' - and α -crystals of poly(L-lactic acid) // *Eur Polym J.* – 2015. – Vol. 70. – P. 215–220. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.07.024.
 16. Ansary R.H., Awang M.B., Rahman M.M. Biodegradable poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-based micro/nanoparticles for sustained release of protein drugs – A review // *Trop J Pharm Res.* – 2014. – Vol. 13, No.7. – P. 1179–1190. DOI: 10.4314/tjpr.v13i7.24.
 17. Hirenkumar M., Steven S. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier // *Polymers (Basel).* – 2012. – Vol. 3, No.3. – P. 1–19. DOI: 10.3390/polym3031377.Poly.
 18. Hines D.J., Kaplan D.L. Poly(lactic-co-glycolic) acid-controlled-release systems: experimental and modeling insights // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* – 2013. – Vol. 30, No.3. – P. 257–276. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013006475.
 19. Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., Hatton P.V. An overview of poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15, No.3. – P. 3640–3659. DOI: 10.3390/ijms15033640.
 20. Elmowafy E.M., Tiboni M., Soliman M.E. Biocompatibility, biodegradation and biomedical applications of poly(lactic acid)/poly(lactic-co-glycolic acid) micro and nanoparticles // *J. Pharm. Investig.* – 2019. – Vol. 49. – P. 347–380. DOI: 10.1007/s40005-019-00439-x.
 21. Netti PA, Biondi M, Frigione M. Experimental Studies and Modeling of the Degradation Process of Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Microspheres for Sustained Protein Release // *Polymers.* – 2020. – Vol. 12. – Art. No.2042. DOI: 10.3390/polym12092042.
 22. Haggag Y.A., Faheem A.M., Tambuwala M.M., Osman M.A., El-Gizawy S.A., O'Hagan B, et al. Effect of poly (ethylene glycol) content and formulation parameters on particulate properties and intraperitoneal delivery of insulin from PLGA nanoparticles prepared using the double-emulsion evaporation procedure // *Pharm Dev Technol.* – 2018. – Vol. 23, No.4. – P. 370–381. DOI: 10.1080/10837450.2017.1295066.
 23. Chou S.F., Woodrow K.A. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends // *J Mech Behav Biomed Mater.* – 2017. – Vol. 6. – P. 724–733. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.09.004.
 24. Machatschek R., Schulz B., Lendlein A. The influence of pH on the molecular degradation mechanism of PLGA // *MRS Adv.* – 2018. – Vol. 3, No.63. – P. 3883–3889. DOI: 10.1557/adv.2018.602.
 25. Teixeira S., Eblagon K.M., Miranda F.R., Pereira M.F., Figueiredo J.L. Towards Controlled Degradation of Poly(lactic) Acid in Technical Applications // *C.* – 2021. – Vol. 7, No.2. – Art. No.42. DOI: 10.3390/c7020042.
 26. Ying L., ZhaoWei C., Xiaoming L., Xili D., Meng G., Haoran Z., Jie Y., Lizhen W., Qiang C., Yubo F. The effect of mechanical loads on the degradation of aliphatic biodegradable polyesters // *Regenerative Biomaterials.* – 2017. – Vol. 4, No.3. – P. 179–190. DOI: 10.1093/rb/rbx009.
 27. Rapier C.E., Shea K.J., Lee A.P. Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – Art. No.14512. DOI: 10.1038/s41598-021-93785-6.
 28. Siegel S.J., Kahn J.B., Metzger K., Winey K.I., Werner K., Dan N. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2006. – Vol. 64, No.3. – P. 287–293. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.06.009.
 29. Grizzi I., Garreau H., Li S., Vert M. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence // *Biomaterials.* – 1995. – Vol. 16, No.4. – P. 305–311. DOI: 10.1016/0142-9612(95)93258-f.
 30. Zhang Z., Wang X., Li B., Hou Y., Cai Z., Yang J., Li Y. Paclitaxel-loaded PLGA microspheres with a novel morphology to facilitate drug delivery and antitumor efficiency // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8. – Art. No.3274. DOI: 10.1039/C7RA12683B.
 31. Ho M.J., Jeong H.T., Im S.H., Kim H.T., Lee J.E., Park J.S., Cho H.R., Kim D.Y., Choi Y.W., Lee J. Design and in vivo pharmacokinetic evaluation of Triamcinolone Acetonide microcrystals-loaded PLGA microsphere for increased drug retention in knees after intra-articular injection // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.419. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080419.
 32. Abuzar S.M., Ahn J.H., Park K.S., Park E., Baik S., Hwang S.J. Pharmacokinetic Profile and Anti-Adhesive Effect of Oxaliplatin-PLGA Microparticle-Loaded Hydrogels in Rats for Colorectal Cancer Treatment // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.392. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080392.
 33. Jusu S.M., Obayemi J.D., Salifu A.A., Nwazojie C.C., Uzonwanne V., Odusanya O.S., Soboyejo W.O. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: in vitro and in vivo study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No.1. – Art. No.14188. DOI: 10.1038/s41598-020-71129-0.
 34. Ryu W.M., Kim S.N., Min C.H., Bin Choy Y. Dry Tablet Formulation of PLGA Nanoparticles with a Preocular Applicator for Topical Drug Delivery to the Eye // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – Art. No.651. DOI: 10.3390/pharmaceutics11120651.

35. Varga N., Turcsányi Á., Hornok V., Csapó E. Vitamin E-Loaded PLA- and PLGA-Based Core-Shell Nanoparticles: Synthesis, Structure Optimization and Controlled Drug Release // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11. – Art. No.57. DOI: 0.3390/pharmaceutics11070357.
36. Jo A., Ringel-Scaia V.M., McDaniel D.K. Fabrication and characterization of PLGA nanoparticles encapsulating large CRISPR–Cas9 plasmid // *J Nanobiotechnol.* – 2020. – Vol. 18. – Art. No.16. DOI: 10.1186/s12951-019-0564-1.
37. Primavera R, Kevadiya BD, Swaminathan G, Wilson RJ, De Pascale A, Decuzzi P, Thakor AS. Emerging Nano- and Micro-Technologies Used in the Treatment of Type-1 Diabetes // *Nanomaterials (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, No.4. – Art. No.789. DOI: 10.3390/nano10040789.
38. Parveen S., Sahoo S.K. Long circulating chitosan / PEG blended PLGA nanoparticle for tumor drug delivery // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 670, No.2–3. – P. 372–383. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.09.023.
39. Riley M.K., Vermerris W. Recent advances in nanomaterials for gene delivery—A review // *Nanomaterials*. – 2017. – Vol. 7, No.5. – P. 1–19. DOI: 10.3390/nano7050094.
40. Matteucci F., Giannantonio R., Calabi F., Agostiano A., Gigli G., Rossi M. Deployment and exploitation of nanotechnology nanomaterials and nanomedicine // *AIP Conf Proc.* – 2018. – Vol. 1990. – Art. No.020001. DOI: 10.1063/1.5047755.
41. Tahara K., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y. Development of gene delivery system using PLGA nanospheres // *Yakugaku Zasshi*. – 2007. – Vol. 127, No.10. – P.1541–1548. DOI: 10.1248/yakushi.127.1541.
42. Figueiredo M., Esenaliev R. PLGA Nanoparticles for Ultrasound-Mediated Gene Delivery to Solid Tumors // *J Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–20. DOI: 10.1155/2012/767839.
43. Figueiredo M., Esenaliev R. PLGA Nanoparticles for Ultrasound-Mediated Gene Delivery to Solid Tumors // *J Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. No.767839. DOI: 10.1155/2012/767839.
44. Juliano R.L. The delivery of therapeutic oligonucleotides // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – Vol. 4, No.14. – P. 6518–6548. DOI: 10.1093/nar/gkw236.
45. Vij N., Min T., Marasigan R., Belcher C.N., Mazur S., Ding H., et al. Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis // *J Nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 1–18. DOI: 10.1186/1477-3155-8-22.
46. Pillai R.R., Somayaji S.N., Rabinovich M., Hudson M.C., Gonsalves K.E. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis // *Biomed Mater.* – 2008. – Vol. 3, No.3. – Art. No.034114. DOI: 10.1088/1748-6041/3/3/034114.
47. Kumar R., Sahoo G.C., Pandey K., Das V., Das P. Study the effects of PLGA-PEG encapsulated Amphotericin B nanoparticle drug delivery system against Leishmania donovani // *Drug Deliv.* – 2015. – Vol. 22, No.3. – P. 383–388. DOI: 10.3109/10717544.2014.891271.
48. Pasut G. Grand Challenges in Nano-Based Drug Delivery // *Front Med Technol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 10–13. DOI: 10.3389/fmedt.2019.00001.
49. Sah E., Sah H. Recent trends in preparation of poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles by mixing polymeric organic solution with antisolvent // *J Nanomater.* – 2015. – Vol. 2015. DOI: 10.1155/2015/794601.
50. Varde N.K., Pack D.W. Microspheres for controlled release drug delivery // *Expert Opin Biol Ther.* – 2004. – Vol. 4, No.1. – P. 35–51. DOI: 10.1517/14712598.4.1.35.
51. Feng T.S., Tian H.Y., Xu C.N., Lin L., Lam M.H.W., Liang H.J. Doxorubicin-loaded PLGA microparticles with internal pores for long-acting release in pulmonary tumor inhalation treatment // *Chinese J Polym Sci.* – 2015. – Vol. 33, No.7. – P. 947–954. DOI: 10.1007/s10118-015-1642-y.
52. Ozeki T., Kaneko D., Hashizawa K., Imai Y., Tagami T., Okada H. Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel // *Int J Pharm.* – 2012. – Vol. 427, No.2. – P. 299–304. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.012.
53. Kamaly N., Yameen B., Wu J., Farokhzad O.C. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release // *Chem Rev.* – 2016. – Vol. 116, No.4. – P. 2602–2663. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00346.
54. Lagreca E., Onesto V., Di Natale C., La Manna S., Netti P.A., Vecchione R. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery // *Prog Biomater.* – 2020. – Vol. 9, No.4. – P. 153–174. DOI: 10.1007/s40204-020-00139-y.
55. Han F.Y., Thurecht K.J., Whittaker A.K., Smith M.T. Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1–11. DOI: 10.3389/fphar.2016.00185.
56. Lanao R.P.F., Jonker A.M., Wolke J.G.C., Jansen J.A., Van Hest J.C.M., Leeuwenburgh S.C.G. Physicochemical properties and applications of poly(lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration // *Tissue Eng – Part B Rev.* – 2013. – Vol. 19, No.4. – P. 380–390. DOI: 10.1089/ten.teb.2012.0443.
57. Bansal H., Preet kaur S, Gupta AK. Microsphere: Methods of preparation and applications; A comparative study // *Int J Pharm Sci Rev Res.* – 2011. – Vol. 10, No.1. – P. 69–78.
58. Vasita R., Shanmugam K., Katti D.S. Degradation behavior of electrospun microfibers of blends of polymer // *Polym Degrad Stab.* – 2010. – Vol. 95, No.9. – P. 1605–1613. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.05.032.
59. Baig M.H., Ahmad K., Saeed M., Alharbi A.M., Barreto G.E., Ashraf G.M., et al. Peptide based therapeutics and their use for the treatment of neurodegenerative and other diseases // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 103. – P. 574–581. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.025.
60. Koerner J., Horvath D., Groettrup M. Harnessing Dendritic Cells for Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres (PLGA MS)-Mediated Anti-tumor Therapy // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00707.
61. Allahyari M., Mohit E. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles // *Hum Vaccines Immunother.* – 2016. – Vol. 12, No.3. – P. 806–828. DOI: 10.1080/21645515.2015.1102804.
62. Jiang T., Singh B., Li H., Kim Y., Kang S., Nah J., et al. Biomaterials Targeted oral delivery of BmpB vaccine using porous PLGA microparticles coated with M cell homing peptide-coupled chitosan // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35, No.7. – P. 2365–2373. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.073.
63. Kholgh Eshkalak S., Rezvani Ghomi E., Dai Y., Choudhury D., Ramakrishna S. The role of three-dimensional printing in healthcare and medicine // *Mater Des.* – 2020. – Vol. 194. – Art. No.108940. DOI: 10.1016/j.matdes.2020.108940.
64. Wang W. Advanced protein formulations // *Protein Sci.* – 2015. – Vol. 24, No.7. – P. 1031–1039. DOI: 10.1002/pro.2684.

65. Sánchez A., Mejía S.P., Orozco J. Recent advances in polymeric nanoparticle-encapsulated drugs against intracellular infections. // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No.16. – P. 1–45. DOI: 10.3390/molecules25163760.
66. Jensen D.M.K., Cun D., Maltesen M.J., Frokjaer S., Nielsen H.M., Foged C. Spray drying of siRNA-containing PLGA nanoparticles intended for inhalation // *J Control Release*. – 2010. – Vol. 142, No.1. – P. 138–145. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.10.010.
67. Bachu R.D., Chowdhury P., Al-Saedi Z.H.F., Karla P.K., Boddu S.H.S. Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases // *Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 10, No.1. – P. 28. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010028.
68. Tsai C.H., Wang P.Y., Lin I.C., Huang H., Liu G.S., Tseng C.L. Ocular drug delivery: Role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, No.9. – Art. No.2830. DOI: 10.3390/ijms19092830.
69. Chang E., McClellan A.J., Farley W.J., Li D.Q., Pflugfelder S.C., De Paiva C.S. Biodegradable PLGA-Based Drug Delivery Systems for Modulating Ocular Surface Disease under Experimental Murine Dry Eye // *J Clin Exp Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 2, No.11. – Art. No.191. DOI: 10.4172/2155-9570.1000191.
70. Gupta H., Aqil M., Khar R.K., Ali A., Bhatnagar A., Mittal G. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery // *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. – 2010. – Vol. 6, No.2. – P. 324–333. DOI: 10.1016/j.nano.2009.10.004.
71. Jiménez M., Romero L., Domínguez I.A., Espinosa M.D.M., Domínguez M. Additive Manufacturing Technologies: An Overview about 3D Printing Methods and Future Prospects // *Complexity*. – 2019. – Vol. 2019. DOI: 10.1155/2019/9656938.
72. Peng Q., Tang Z., Liu O., Peng Z. Rapid prototyping-assisted maxillofacial reconstruction // *Ann Med*. – 2015. – Vol. 47, No.3. – P. 186–208. DOI: 10.3109/07853890.2015.1007520.
73. Azad M.A., Olawuni D., Kimbell G., Badruddoza A.Z.M., Hossain M.S., Sultana T. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials-process perspective // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, No.2. – P. 1–34. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020124.
74. Beg S., Almalki W.H., Malik A., Farhan M., Aatif M., Rahman Z., et al. 3D printing for drug delivery and biomedical applications // *Drug Discov Today*. – 2020. – Vol. 25, No.9. – P. 1668–1681. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.07.007.
75. Mathew E., Pitzanti G., Larrañeta E., Lamprou D.A. Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, No.3. – P. 1–9. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030266.
76. Naseri E., Butler H., MacNevin W., Ahmed M., Ahmadi A. Low-temperature solvent-based 3D printing of PLGA: a parametric printability study // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2020. – Vol. 46, No.2. – P. 173–178. DOI: 10.1080/03639045.2019.1711389.
77. Shim J.H., Won J.Y., Sung S.J., Lim D.H., Yun W.S., Jeon Y.C., et al. Comparative efficacies of a 3D-printed PCL/PLGA/β-TCP membrane and a titanium membrane for guided bone regeneration in beagle dog // *Polymers (Basel)*. – 2015. – Vol. 7, No.1. – P. 2061–2077.
78. Gwak S.J., Yun Y., Yoon D.H., Kim K.N., Ha Y. Therapeutic use of 3β-[N-(N',N'-dimethylaminoethane) carbamoyl] cholesterol-modified PLGA nanospheres as gene delivery vehicles for spinal cord injury // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, No.1. – P. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0147389.
79. Lai P., Hong D., Lin C.T., Chen L., Chen W., Chu I. Composites : Part B Effect of mixing ceramics with a thermosensitive biodegradable hydrogel as composite graft // *Compos Part B*. – 2012. – Vol. 43, No.8. – P. 3088–3095.
80. Lanao R.P.F., Leeuwenburgh S.C.G., Wolke J.G.C., Jansen J.A. In vitro degradation rate of apatitic calcium phosphate cement with incorporated PLGA microspheres // *Acta Biomater*. – 2011. – Vol. 7. – P. 3459–3468. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.05.036.
81. Nafea E.H., El-massik M.A., El-khordagui L.K., Marei M.K., Khalafallah N.M. Alendronate PLGA microspheres with high loading efficiency for dental applications // *J Microencapsul*. – 2007. – Vol. 24. – P. 525–538. DOI: 10.1080/02652040701439807.
82. Tsujimoto H., Hara K., Tsukada Y., Huang C.C., Kawashima Y., Arakaki M., et al. Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2007. – Vol. 17. – P. 4771–4777. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.057.
83. Iverson N., Plourde N., Chnari E., Nackman G.B., Moghe P.V. Convergence of nanotechnology and cardiovascular medicine progress and emerging prospects. *Biodrugs*. – 2008. – Vol.22, No.1. – P. 1–10. DOI: 10.2165/00063030-200822010-00001.
84. Yokoyama R., Massaki L., Tabata Y., Hoshiga M., Ishizaka N., Ashai M. Cardiac Regeneration by statin-polymer nanoparticle-loaded adipose-derived stem cell therapy in myocardial infarction // *Stem Cells Transl Med*. – 2019. – Vol.8. – P. 1055–1067. DOI: 10.1002/sctm.18-0244.
85. Sadat Tabatabaei Mirakabad F., Nejati-Koshki K., Akbarzadeh A., Yamchi M.R., Milani M., Zarghami N., Zeighamian V., Rahimzadeh A., Alimohammadi S., Hanifehpour Y., Joo S.W. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15, No.2. – P. 517–535. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.2.517.
86. Lamprecht A., Schäfer U., Lehr C.M. Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa // *Pharm Res*. – 2001. – Vol. 18, No.6. – P. 788–793. DOI: 10.1023/a:1011032328064.
87. Renzulli J.F., Tagawa S.T., Atkinson S.N., Boldt-Houle D.M., Moul J.W. Subcutaneous in situ gel delivered leuprolide acetate's consistent and prolonged drug delivery maintains effective testosterone suppression independent of age and weight in men with prostate cancer // *BJUI Compass*. – 2020. – Vol. 1, No.2. – P. 64–73. DOI: 10.1002/bco2.13.

АВТОРЫ

Нагаджьоти Сурья – аспирант в области фармации, научный сотрудник фармацевтического колледжа Крюпаниди, Бангалор, Индия. ORCID ID: 0000-0002-2844-3669. E-mail: nagajyothisurya@gmail.com

Саяни Бхаттачарья – магистр фармацевтики, доцент фармацевтического колледжа Крюпаниди, Бангалор, Индия. ORCID ID: 0000-0002-4013-4316. E-mail: sayanibh@gmail.com