

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ У РОЗРОБЦІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ПОЛІ(ЛАКТИД-КО-ГЛІКОЛІДУ): ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Владислав Удовицький<sup>1</sup>, Вікторія Лижнюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій  
та дизайну, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім.  
Л.М. Литвиненка НАН України

Наразі розробка лікарських засобів із пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є одним із найбільш перспективних та актуальних напрямів сучасної фармацевтичної науки та практики. Лікарські форми з пролонгованою дією забезпечують контрольовану кінетику вивільнення діючих речовин та підтримання їх стабільних терапевтичних рівнів у плазмі крові протягом тривалого періоду. Це мінімізує ризик розвитку побічних ефектів, зумовлених піковими коливаннями концентрації, та суттєво підвищує комплаєнс (прихильність до лікування) пацієнтів за рахунок зниження кратності прийому препаратів. Використання лікарських засобів із пролонгованою дією є раціональним і обґрунтованим підходом для лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема онкологічних патологій, цукрового діабету, гормональних порушень та психіатричних розладів, які потребують суворого та регулярного дотримання режиму прийому ліків [1, 2].

Для створення фармацевтичних композицій з пролонгованою дією нині застосовуються різні типи ексципієнтів, серед яких ключову роль відіграють біодеградуючі полімерні носії, які здатні забезпечити стабільне і контрольоване тривале вивільнення АФІ та водночас є біосумісними і нетоксичними. До найвідоміших біодеградуючих та біосумісних полімерів належать полігліколід (PGA), полілактид (PLA), полі(лактид-ко-гліколід) (PLGA), полікапролактон (PCL), полі(3-гідроксибутират) (PHB), хітозан тощо [1, 2].

PLGA вважається одним з найкращих полімерних носіїв для розробки пролонгованих лікарських форм, що обумовлено його безпекою, біорозкладністю та керованими функціональними властивостями [2]. Він був схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для контрольованої доставки АФІ, розробки імплантів та багатьох інших біомедичних застосувань [2, 3].

Розробка та ефективність систем пролонгованого вивільнення на основі PLGA значною мірою зумовлена керованими фізико-хімічними властивостями полімеру, такими як молекулярна маса, співвідношення мономерів, кристалічність, в'язкість тощо. Ці характеристики визначають швидкість біодеградації та профіль вивільнення активних

фармацевтичних інгредієнтів з лікарської форми [3]. Окрім властивостей самого полімеру, вирішальне значення мають також технологічні підходи до формування фармацевтичних композицій на основі PLGA.

Широкий діапазон практичного застосування PLGA у фармацевтиці підтверджується успішною розробкою та виведенням на фармацевтичний ринок лікарських засобів на його основі, які наразі успішно використовуються для лікування різноманітних патологій – від онкологічних до психічних розладів. Однак, незважаючи на значні успіхи у створенні пролонгованих систем на основі PLGA, існує ряд науково-технологічних складнощів, пов'язаних із оптимізацією складу фармацевтичних композицій, прогнозуванням профілю вивільнення АФІ та масштабуванням виробництва.

Стрімке зростання наукового й комерційного інтересу до PLGA у фармацевтичних розробках, підтвержене тенденцією до збільшення кількості публікацій останніх років, обумовлює потребу в критичному аналізі літератури для узагальнення досягнень, виявлення невирішених проблем та визначення подальших перспектив у напрямку розробки фармацевтичних систем із пролонгованою дією на основі цього полімеру.

Метою даної роботи є систематичний аналіз наукової літератури щодо використання полі(лактид-ко-гліколід) у розробці фармацевтичних композицій пролонгованої дії, що включає характеристику фізико-хімічних властивостей полімеру, дослідження асортиментного портфелю лікарських засобів на його основі, огляд методів їхнього отримання, а також визначення перспективних напрямів подальших наукових розвідок.

Методологія дослідження ґрунтувалася на комплексному аналітичному огляді наукових робіт, опублікованих у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах даних Scopus і Web of Science, а також представлені у спеціалізованій базі PubMed. Опрацьовано оригінальні дослідження, огляди, мета-аналізи та патенти. У роботі застосовано методи критичного аналізу, структуризації інформації, порівняльної оцінки даних та узагальнення результатів.

*Методи синтезу та фізико-хімічні властивості PLGA.* PLGA – це кополімер, виготовлений з ланок полі(молочної кислоти) та полі(гліколевої кислоти), з'єднаних ефірними зв'язками в лінійний ланцюг. Класичними методами синтезу полі(лактид-ко-гліколід) є реакції полімеризації з розкриттям кільця, приєднання та прями реакції поліконденсації (рисунк 1) [3, 4]. Використання першого підходу значною мірою утруднене через необхідність застосування металовмісних каталізаторів та усунення залишкових мономерів при виробництві високомолекулярних PLGA [4]. Хоча процедура прямої поліконденсації є менш дорогою, її використання дещо обмежене через отримання PLGA з невеликою молекулярною масою [4].

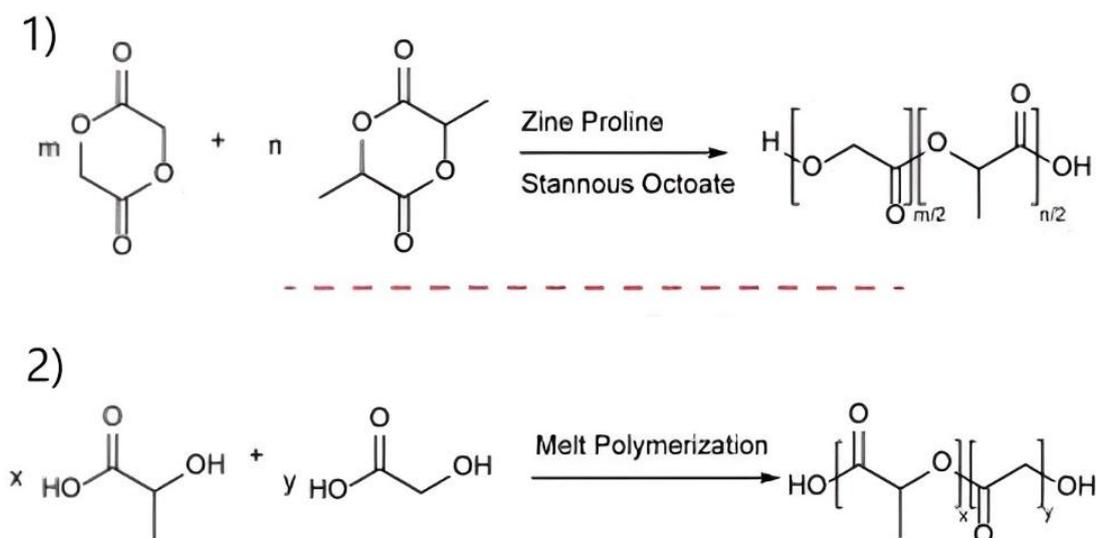


Рисунок 1. Синтез PLGA шляхом: 1) полімеризації з розкриттям кільця циклічних димерів лактиду та гліколіду; 2) прямої поліконденсації розплаву [1]

Нещодавно вчені дослідили новий підхід метаболічної інженерії до синтезу PLGA. Зокрема, Choi S. Y. та його дослідницька група [5] запропонували одностадійне ферментативне виробництво PLGA в геномі *Escherichia coli*. Для одночасного синтезу D-молочної кислоти (D-LA) та гліколевої кислоти (GA) клітини культивували на середовищі з глюкозою та ксилосою як вуглецевими субстратами. Геном *Escherichia coli* було модифіковано для забезпечення синтезу гліколату з ксилози. Надалі D-LA та GA піддавалися трансформації у відповідні CoA-тіоефіри (проміжні продукти коферменту А) за участю пропіоніл-коферменту А трансферази. На завершальному етапі ці CoA-проміжні продукти були кополімеризовані полігідроксикарбоксилатсинтазою з утворенням PLGA. Завдяки можливості інтеграції різних мономерів через внутрішньоклітинні метаболічні шляхи цей метод не лише знижує витрати на виробництво, а й дозволяє отримувати широкий ряд функціональних кополімерів, що підтверджує його перспективу для промислового застосування [5].

Фізико-хімічні властивості PLGA багато в чому залежать від співвідношення мономерів молочної та гліколевої кислот. Молочна кислота має меншу гідрофільність у порівнянні з гліколевою кислотою. Отже, якщо частка молочної кислоти у складі полімеру збільшується, швидкість розкладання PLGA зменшується. Коли кількість мономерних одиниць гліколевої кислоти збільшується, відбувається зворотне – розкладання PLGA прискорюється [6, 7]. PGA є кристалічним гідрофільним полімером, тоді як PLA є жорстким і більш гідрофобним полімером; тому сополімери PLGA з вищим вмістом PLA менш гідрофільні, схильні поглинати менше води і, як наслідок, мають довший час розкладу. Молекулярна маса ( $M_w$ ) полімеру знаходиться в широкому діапазоні від 5 000 до 200 000 г/моль (Da) [7, 8]. Температура

склування ( $T_g$ ) полімеру перевищує 37 °C. У науково-літературних джерелах було описано, що  $T_g$  зменшується зі зменшенням вмісту LA у кополімері та зі зменшенням молекулярної маси [8, 9]. PLGA розчинний у різних органічних розчинниках, зокрема хлороформі, метилпіролідоні, дихлорметані, ацетоні, диметилсульфоксиді (DMCO), етилацетаті та тетрагідрофурані [7, 10]. Тип кінцевих груп PLGA (карбоксильні або естерні) також є важливим параметром, що безпосередньо визначає поведінку деградації та функціональні властивості полімеру [11].

Продуктами біодеградації PLGA є молочна кислота та гліколева кислота, які метаболізуються в організмі і виводяться за участю циклу Кребса. Молочна кислота перетворюється на вуглекислий газ і піруват, які вступають у цикл Кребса, тоді як гліколева кислота або виділяється з сечею, або окислюється до гліюксилату, який також перетворюється на піруват і далі бере участь в циклі Кребса. Це призводить до виробництва вуглекислого газу та води, які безпечно виділяються, мінімізуючи системну токсичність [12]. Ефективна метаболізація мономерів через цикл трикарбонових кислот виключає можливість акумуляції залишків полімеру, що гарантує низьку токсичність в організмі.

*Властивості деградації PLGA та фактори, що впливають на неї.* Основними процесами деградації PLGA є гідролітична деградація ефірних зв'язків та автокаталітична деградація [13]. У водному середовищі деградація PLGA ініціюється шляхом гідролізу. На початковому етапі молекули води дифундують в аморфні області полімерної матриці, що спричиняє ефект пластифікації та зниження температури склування. Це призводить до ослаблення сил Ван-дер-Ваальса та водневих зв'язків, підвищуючи рухливість полімерних ланцюгів. Підвищення рухливості полімерних ланцюгів полегшує доступ води до ефірних груп, що призводить до розриву

ланцюгів і поступового зниження молекулярної маси. Накопичення продуктів гідролізу з кінцевими карбоксильними групами створює кисле середовище всередині матриці, що зумовлює автокаталітичне прискорення деградації. У результаті полімер розпадається на олігомери та водорозчинні фрагменти [14]. Зрештою, ці фрагменти гідролізуються на LA та

GA, які потім розщеплюються метаболічними шляхами з виділенням енергії на CO<sub>2</sub> та воду, як зазначалося вище.

У таблиці 1 систематизовано ключові параметри, що дозволяють керувати швидкістю деградації полімеру.

**Таблиця 1. Характеристика факторів, що впливають на деградацію PLGA [10, 15]**

№	Фактор впливу	Принцип дії	Пояснення
1	Співвідношення мономерів LA: GA	Чим вищий коефіцієнт LA, тим повільніша деградація	Чим вищий відсоток LA, тим він більш гідрофобний і тим повільніша швидкість розкладання
2	Кінцева група полімеру	З кислотними залишками розкладається швидше, ніж зі складними ефірами	Кінцеві карбоксильні групи прискорюють деградацію полімеру, тоді як складнофірні групи сповільнюють його.
3	Молекулярна маса	Чим вища молекулярна маса, тим повільніше розпад	Чим більша молекулярна маса, тим довший полімерний ланцюг і тим повільніша деградація
4	pH	Нижча швидкість розкладання в лужних умовах порівняно з кислотними	H <sup>+</sup> , що утворюється в результаті розкладання, нейтралізується за допомогою OH <sup>-</sup> у середовищі, що робить автокаталітичний ефект -COOH слабшим.
5	Температура	Чим вища температура, тим швидше розкладання	Підвищення температури сприяє утворенню шару гідратації.

Отже, швидкість деградації PLGA є контрольованим параметром. Встановлення кореляційних залежностей між швидкістю деградації PLGA та характеристиками, представленими у таблиці, дозволяє цілеспрямовано розробляти фармацевтичні композиції на основі PLGA з прогнозованою кінетикою вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі PLGA з пролонгованим вивільненням АФІ. У ході проведеного аналізу науково-літературних джерел, встановлено, що сьогодні FDA схвалено 25 лікарських засобів пролонгованої дії на основі PLGA.

При цьому варто відзначити, що серед комерційно доступних препаратів на основі полімеру PLGA виділяють три основні типи фармацевтичних композицій: ін'єкційні системи на основі мікрочастинок PLGA (мікросфер PLGA); гелі, що формують імпланти *in situ* при ін'єкційному підшкірному введенні (гель *in situ* у таблиці), а також тверді імпланти. Перелік виведених на фармацевтичний ринок лікарських засобів на основі PLGA, що забезпечують пролонговане вивільнення АФІ, представлено в таблиці 2.

**Таблиця 2. Перелік комерційних лікарських засобів на основі PLGA, що забезпечують пролонговане вивільнення АФІ та схвалені FDA**

№	Торгова назва ЛЗ	АФІ	Дозування	Показання	Тип PLGA-системи	Шлях введення	Тривалість дії	Рік затвердження
1	Lupron Depot® [16, 17]	Лейпроліду ацетат	7,5 мг, 22,5 мг, 30 мг, 45 мг	Рак простати, ендометріоз, фіброма	мікросфери	в/м	1, 3, 4, 6 місяців	1989, 1995, 1997, 2011
2	Zoladex® [18]	Гозереліну ацетат	3,6 мг, 10,8 мг	Рак молочної залози у жінок у менопаузі, ендометріоз та рак простати	твердий імплант	підшкірно	1, 3 місяці	1989, 1996

№	Торгова назва ЛЗ	АФІ	Дозування	Показання	Тип PLGA-системи	Шлях введення	Тривалість дії	Рік затвердження
3	Sandostatin® LAR [16, 17]	Октреотиду ацетат	10 мг, 20 мг, 30 мг	Акромегалія	мікросфери	в/м	1 місяць	1998
4	Atridox™ [19]	Доксицикліну гіклат	50 мг	Хронічний пародонтит у дорослих	гель <i>in situ</i>	пародонтально	1 тиждень	1998
5	Nutropin Depot® [20]	Соматотропін	13,5 мг, 18 мг, 22,5 мг	Дефіцит гормону росту	мікросфери	підшкірно	1 місяць	1999
6	Trelstar® [17]	Триптореліну памоат	3,75 мг, 11,25 мг, 22,5 мг	Паліативне лікування запущеного раку простати	мікросфери	в/м	1, 3, 6 місяців	2000, 2001, 2010
7	Arestin® [19]	Міноциклін у НСІ	1 мг	Пародонтит	мікросфери	пародонтально	2 тижні	2001
8	Eligard® [19]	Лейпроліду ацетат	7,5 мг, 22,5 мг, 30 мг, 45 мг	Запущений рак простати	гель <i>in situ</i>	підшкірно	1, 3, 4, 6 місяців	2002
9	Risperidal® Consta® [16]	Рисперидон	12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг	Шизофренія, біполярний розлад I типу	мікросфери	в/м	2 тижні	2003, 2007
10	Vivitrol® [21]	Налтрексон	380 мг	Алкогольна залежність, опіїдна залежність	мікросфери	в/м	1 місяць	2006
11	Somatuline® Depot [17]	Ланреотид	60 мг, 90 мг, 120 мг	Акромегалія, гастроентеро-панкреатичні нейроендокринні пухлини, карциноїдний синдром	мікросфери	підшкірно	1 місяць	2007
12	Ozurdex® [22]	Дексаметазон	0,7 мг	Макулярний набряк	твердий імплант	інтравітреальна ін'єкція	3 місяці	2009
13	Propel® [19]	Мометазон у фураат	370 мкг	Назальні поліпи	твердий імплант	синусовий імплант	1 місяць	2011
14	Lupron Depot-PED® [16]	Лейпроліду ацетат	7,5 мг, 11,25 мг, 15 мг, 30 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	мікросфери	в/м	1 місяць	2011
15	Bydureon® [23]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2012

№	Торгова назва ЛЗ	АФІ	Дозування	Показання	Тип PLGA-системи	Шлях введення	Тривалість дії	Рік затвердження
16	Lupaneta Pack™ [24]	Лейпроліду ацетат та норетиндрону ацетат *	3,75 мг / 5 мг щоденно	Ендометріоз	мікросфери	в/м	1, 3 місяці	2012
17	Bydureon® Pen [16, 17]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2014
18	Signifor® LAR [16, 25]	Пасиреотид	20 мг, 40 мг, 60 мг	Акромегалія	мікросфери	в/м	1 місяць	2014
19	Bydureon Bcise® [25]	Ексенатид	2 мг	Цукровий діабет 2 типу	мікросфери	підшкірно	1 тиждень	2017
20	Triptodur™ [25]	Триптореліну памоат	22,5 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	мікросфери	в/м	6 місяців	2017
21	Zilretta® [26]	Триамцінолону ацетонід	32 мг	Остеоартрит	мікросфери	внутрішньо-суглобово	3 місяці	2017
22	Sublocade® [27]	Бупренорфін	100 мг, 300 мг	Помірна та тяжка опіоїдна залежність	гель <i>in situ</i>	в/м	1 місяць	2017
23	Sinuva™ [28]	Мометазон у фураат	1350 мкг	Назальні поліпи	твердий імплант	синусовий імплант	3 місяці	2017
24	Perseris™ [25]	Рисперидон	90 мг, 120 мг	Шизофренія у дорослих	гель <i>in situ</i>	підшкірно	1 місяць	2018
25	Fensolvi® [29]	Лейпроліду ацетат	45 мг	Центральне передчасне статеве дозрівання	гель <i>in situ</i>	підшкірно	6 місяців	2020

\* в/м – внутрішньом'язово

Аналіз портфеля затверджених FDA препаратів на основі PLGA свідчить, що найбільш поширеними є засоби на основі PLGA-мікросфер. Наявність для окремих АФІ декількох різних комерційних форм із різним дозуванням та тривалістю дії вказує на технологічну гнучкість систем контролюваного вивільнення на основі полімерного носія PLGA. Для комплексного розуміння принципів PLGA-систем із пролонгованим вивільненням АФІ необхідною є характеристика кожного типу композицій, кінетичних механізмів та технологічних аспектів їхнього виробництва.

*Фармацевтичні композиції на основі PLGA-мікросфер: характеристика та методи отримання.* Протягом останніх кількох десятиліть фармацевтичні композиції на основі PLGA-мікросфер стали одними з найбільш успішних складних парентеральних лікарських форм на ринку завдяки ряду вагомим перевагам. Вони характеризуються низькою токсичністю та хорошою біологічною сумісністю у місці ін'єкції, дозволяють точно контролювати ступінь завантаження та профіль вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, а також забезпечують стабільне утримання водорозчинних сполук у полімерній матриці [30]. Зазвичай лікарські засоби на основі полімерних мікросфер PLGA постачаються у вигляді попередньо заповненого двокамерного шприца, одна з

камер якого містить стерильні PLGA-мікросфери з інкапсульованим АФІ, а інша – розчинник. Після змішування вмісту обох камер утворюється однорідна суспензія, призначена для ін'єкційного введення. Типовий діапазон розмірів мікросфер на основі PLGA для внутрішньом'язового та підшкірного введення становить 8-60 мкм. Це дозволяє легко вводити суспензію через стандартні голки розміром 19-25 G без ризику їх закупорювання. Розмір мікросфер є критичним параметром, який визначає не лише технічну зручність проведення ін'єкції, а й ключові фармакокінетичні характеристики системи: профіль вивільнення діючої речовини, розпад полімерної структури, тривалість дії та імунну відповідь організму [31]. Однією з особливостей мікрочастинок PLGA, що часто описується в науковій літературі, є їхня здатність розпізнаватися клітинами імунної системи, що може стимулювати імунну відповідь на інкапсульовані білки. Проте цей ефект характерний переважно для часток розміром менше 10 мкм, тому небажаних реакцій можна уникнути шляхом точного налаштування рецептури та збільшення розміру мікросфер [32].

Кінетику вивільнення АФІ з PLGA-мікросфер можна описати декількома типами, де кількість фаз кумулятивного вивільнення зазвичай варіюється від однієї до трьох. Початкове вивільнення відбувається,

коли мікросфера стикається з водним середовищем і стає вологою, що дозволяє молекулам АФІ на поверхні мікросфери або поблизу неї розчинитися та вивільнитися в середовище. Зазвичай ця фаза характеризується швидким вивільненням АФІ (burst release). Однак таке швидке вивільнення може викликати занепокоєння щодо потенційної токсичності, оскільки завантаження АФІ розраховане на забезпечення терапевтичної дози протягом досить значного періоду вивільнення, який може тривати кілька місяців [31]. Наприклад, різке вивільнення 10% АФІ у лікарській формі, призначеній для місячного застосування, може призвести до перевищення рекомендованої дози протягом перших днів після введення, що потенційно збільшує ризик токсичності. Після фази швидкого вивільнення настає стабілізована фаза вивільнення, яка підпорядковується степеневому

закону. Іноді також може другою може бути фаза затримки (lag phase), під час якої вивільнення АФІ є мінімальним. Така затримка виникає, якщо структура полімерних частинок має недостатню кількість пор або каналів, що може призвести до тимчасового зниження концентрації АФІ в організмі нижче необхідного терапевтичного рівня. Однак цей процес можна регулювати шляхом введення допоміжних речовин до складу мікросфер. Стабілізована фаза характеризується безперервним і пролонгованим вивільненням АФІ (дифузією із мікросфери), що відбувається паралельно з деградацією (ерозією) полімерної матриці [31]. Механізм деградації мікросфер PLGA із вмістом АФІ наочно представлено на рисунку 2.

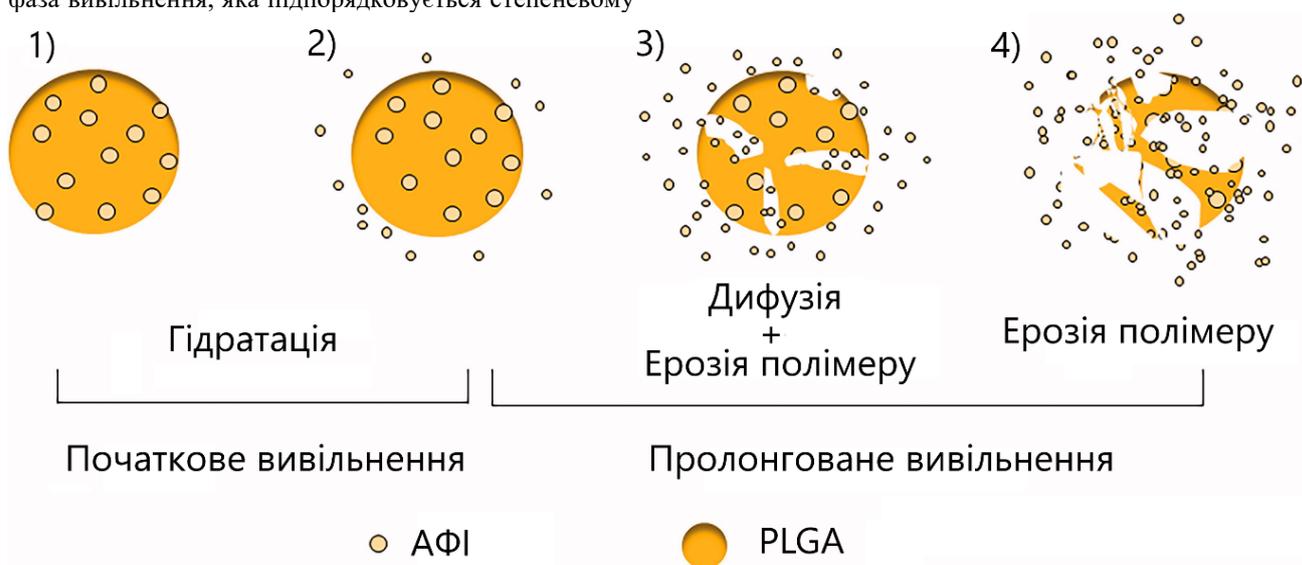


Рисунок 2. Механізм деградації мікросфер PLGA [31]

Хоча наразі на фармацевтичному ринку більшість лікарських засобів основі PLGA представлено саме з використанням мікросфер, процес їхнього виробництва характеризується значною технологічною складністю, що може пояснювати обмежену кількість генеричних продуктів на ринку. Основні труднощі зумовлені багатоетапністю та складністю виробничих процесів, що призводить до великої кількості критичних технологічних параметрів, які необхідно контролювати [33].

Сьогодні фармацевтична практика пропонує широкий спектр технологічних підходів до отримання PLGA-мікросфер, кожен з яких має специфічні особливості [34]. Традиційні методи емульгування, такі як вода в олії (W/O), олія у воді (O/W) та подвійного емульгування (W/O/W), широко використовуються завдяки своїй низькій вартості та простоті процесу [35]. Однак, перехід від однієї з цих емульсійних методик до іншої суттєво впливає на властивості отриманих частинок PLGA з точки зору ефективності інкапсуляції АФІ та поведінки вивільнення діючих речовин. Для важкорозчинних АФІ найчастіше використовується метод емульгування O/W. Цей метод має такі етапи: розчинення АФІ в органічному розчиннику, що

містить полімер PLGA; емульгування органічної або дисперсної фази у водній або безперервній фазі; екстракція розчинника з дисперсної фази безперервною фазою, що супроводжується випаровуванням розчинника, перетворюючи краплі дисперсної фази на тверді частинки; а потім збір та сушіння мікросфер для видалення залишкового розчинника [36]. Цей метод емульгування O/W не підходить для інкапсуляції високогідрофільних АФІ через те, що вони під час утворення емульсії дифундують у безперервну фазу, що призводить до втрати АФІ [36, 37].

Метод подвійного емульгування є оптимальним для інкапсуляції гідрофільних молекул і базується на послідовному формуванні первинної та вторинної емульсій з подальшим видаленням органічного розчинника. На першому етапі водний розчин гідрофільного АФІ емульгують у розчині полімеру в органічному розчиннику (дихлорметані, хлороформі або етилацетаті) за допомогою гомогенізації або ультразвукової обробки [11, 38]. Отриману первинну емульсію повторно диспергують у зовнішній водній фазі, що зазвичай містить полівініловий спирт (ПВС) як стабілізатор для запобігання агрегації крапель. Затвердіння мікросфер

відбувається шляхом дифузії розчинника в об'єм екстракційного середовища або його випаровуванням за контрольованої температури та/або тиску [37, 39]. На завершальному етапі сформовані мікрочастинки промивають для видалення залишків емульгатора та неінкапсульованого АФІ, після чого піддають сушінню (зазвичай ліофільному) [11, 39]. Метод подвійного емульгування дозволяє одержувати PLGA-мікросфери з високим виходом та ефективним включенням

АФІ [11, 40]. Водночас суттєвим обмеженням при інкапсуляції гідрофільних речовин у мікросфери PLGA є їхня схильність до міграції з внутрішньої водної фази у зовнішнє водне середовище [11]. Етап видалення розчинника є критичним чинником технологічного процесу, оскільки під час затвердіння мікросфер краплі первинної емульсії контактують із великим об'ємом води. У процесі дифузії розчинника інкапсульовані молекули АФІ можуть перерозподілятися у зовнішню фазу або накопичуватися на поверхні частинок. Це призводить до зниження ступеня навантаження та ефективності інкапсуляції, а також зумовлює виражений ефект швидкого початкового вивільнення АФІ із поверхні частинок [41].

Мікросфери PLGA, отримані методами емульгування, часто характеризуються значною варіабельністю між різними партіями через обмежений контроль над процесом [41]. Основними причинами таких відхилень вважається недостатній контроль за параметрами змішування, теплопереносу та масопереносу під час приготування. Відмінності у розмірах частинок зумовлюють варіабельність профілю вивільнення АФІ, що негативно впливає на загальну ефективність системи доставки.

Формування мікросфер PLGA з АФІ методом коацервації ґрунтується на керованому розділенні полімерного розчину на дві фази. Процес розпочинається з розчинення PLGA та АФІ в органічному розчиннику, після чого його ініціюють додаванням коацервувальних агентів, таких як несумісні розчинники або силіконові олії, чи зміною фізико-хімічних параметрів (температури, рН). Це спричиняє виділення збагаченої полімером фази (коацервату) у вигляді дрібних крапель, які адсорбуються на поверхні часток АФІ, формуючи первинні оболонки. Подальша десольватація (видалення розчинника) у середовищі осаджувача забезпечує затвердіння структури та утворення мікросфер. Основним технологічним обмеженням даного методу є складність повного видалення залишків коацервувальних агентів та осаджувачів, що може впливати на біосумісність кінцевого продукту [11, 41].

Метод розпилювального сушіння є ефективним одностадійним процесом отримання PLGA-мікросфер. У методі розпилювального сушіння розчин полімеру з АФІ розпилюється в потоці нагрітого повітря, що призводить до швидкого випаровування розчинника та утворення мікросфер із різним розміром частинок, залежно від умов процесу. Мікросфери збираються з потоку повітря за допомогою циклонного сепаратора, а залишкові

розчинники можуть видалятися додатково за допомогою процесу ліофільного сушіння. Процес розпилювального сушіння може виконуватися у замкнутому циклі в асептичних умовах. Параметри процесу, такі як температура повітря на вході та виході, швидкість потоку сушіння та швидкість подачі матеріалу істотно впливають на фізико-хімічні властивості отриманих мікросфер PLGA, включно з розміром частинок, щільністю та профілем вивільнення інкапсульованих АФІ [42, 43]. Метод розпилювального сушіння забезпечує високу відтворюваність, що є його перевагою порівняно з іншими технологіями. Хоча температура повітряного потоку може бути високою, час контакту гарячого повітря з краплями обмежений, що мінімізує термічний вплив на полімер та АФІ. При проходженні через камеру розпилені краплі поглинають тепло, і температура їхньої поверхні підвищується, що забезпечує швидке і рівномірне випаровування розчинника. Основним недоліком цього методу є те, що у ході процесу частинки зазвичай прилипають до внутрішніх стінок розпилювальної сушарки, тому кінцевий вихід продукту здебільшого не дуже високий [43, 44]. Крім того, швидке випаровування розчинника може спричинити утворення мікросфер з менш пористою структурою, що сповільнюватиме вивільнення АФІ із частинок PLGA [44].

Ще одним способом отримання мікросфер PLGA є метод надкритичних рідин. Він базується на використанні речовин, температура і тиск яких вищі за критичні точки, що дозволяє їм набувати властивостей як рідини, так і газу. Тобто їх густина подібна до рідини, що забезпечує хорошу сольватаційну здатність, тоді як в'язкість і коефіцієнт дифузії подібні до газоподібного стану, що сприяє ефективному масообміну [45]. Існує значна кількість речовин, що можуть використовуватися як надкритичні рідини, такі як CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, Xe, SF<sub>6</sub>, N<sub>2</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, CHF<sub>3</sub>, етилен, пропілен, пропан, аміак, тощо [46]. Однак з багатьох причин найчастіше використовуваним протягом багатьох років залишається – діоксид вуглецю (CO<sub>2</sub>). Основною перевагою надкритичного CO<sub>2</sub> (Sc-CO<sub>2</sub>) є його низька критична точка при  $T = 31^{\circ}\text{C}$  і  $P = 73,82$  бар, що вказує на низькі експлуатаційні витрати та зручність при роботі з термолабільними фармацевтичними сполуками [47]. Також Sc-CO<sub>2</sub> підлягає повторній переробці та практично не залишає слідів у кінцевому продукті, оскільки його можна легко відокремити на кінцевій стадії процесу через зниження тиску до атмосферного [45, 46]. У класичному варіанті процесу приготування мікросфер PLGA із використанням методу надкритичних рідин полімер та АФІ розчиняють у відповідному органічному розчиннику, після чого суміш контактує з Sc-CO<sub>2</sub>. Надкритичний CO<sub>2</sub> дифундує в розчинник, знижуючи його розчинну здатність і викликаючи швидку преципітацію (осадження) у вигляді мікрочастинок. Розмір та морфологія отриманих мікрочастинок залежать від параметрів процесу: тиску та температури надкритичного CO<sub>2</sub>, концентрації полімеру, швидкості змішування та відведення CO<sub>2</sub> [47]. Цей метод забезпечує контрольоване формування частинок із вузьким розподілом розмірів, мінімізує

залишковий розчинник у продукті та дозволяє отримувати частинки з високою біосумісністю та збереженням активності інкапсульованих речовин [47].

Також впродовж останніх років новітня мікрофлюїдна технологія була розроблена для подолання обмежень, з якими стикаються традиційні методи. Ця технологія також відома як «лабораторія на мікросхемі», яка дозволяє точно контролювати, маніпулювати рідинами в діапазоні від піколітрів до піколітрів [48]. Весь процес утворення крапель виконується в мікрофлюїдному пристрої, що містить канали мікронного розміру різної форми, серед яких найбільш часто використовувалися геометричні форми для приготування нано- та мікрочастинок – Т-подібний канал, канал прямого та канал фокусування потоку [49]. Методологія отримання PLGA-мікросфер за допомогою гідродинамічного фокусування потоку

передбачає наступне: розчин АФІ та полімеру, зазвичай у органічному розчиннику, та водна фаза, що містить поверхнево-активну речовину (зазвичай ПВС), вводяться через окремі входи в систему мікрофлюїдного каналу. Обидві фази формують ламінарний потік і змішуються на межі розділу шляхом молекулярної дифузії. Це забезпечує швидкий обмін розчинником і призводить до осадження частинок PLGA та формування мікросфер з високою однорідністю [48, 49]. Швидкістю змішування та процесом тепло- та масообміну рідини на мікрофлюїдному чіпі можна точно керувати шляхом проєктування архітектури мікросистем, регулювання швидкості потоку та в'язкості на межі розділу між двома фазами [49]. Різні мікрофлюїдні конструкції (чіпи), які можуть бути використані для отримання мікросфер PLGA, представлено на рисунку 3.

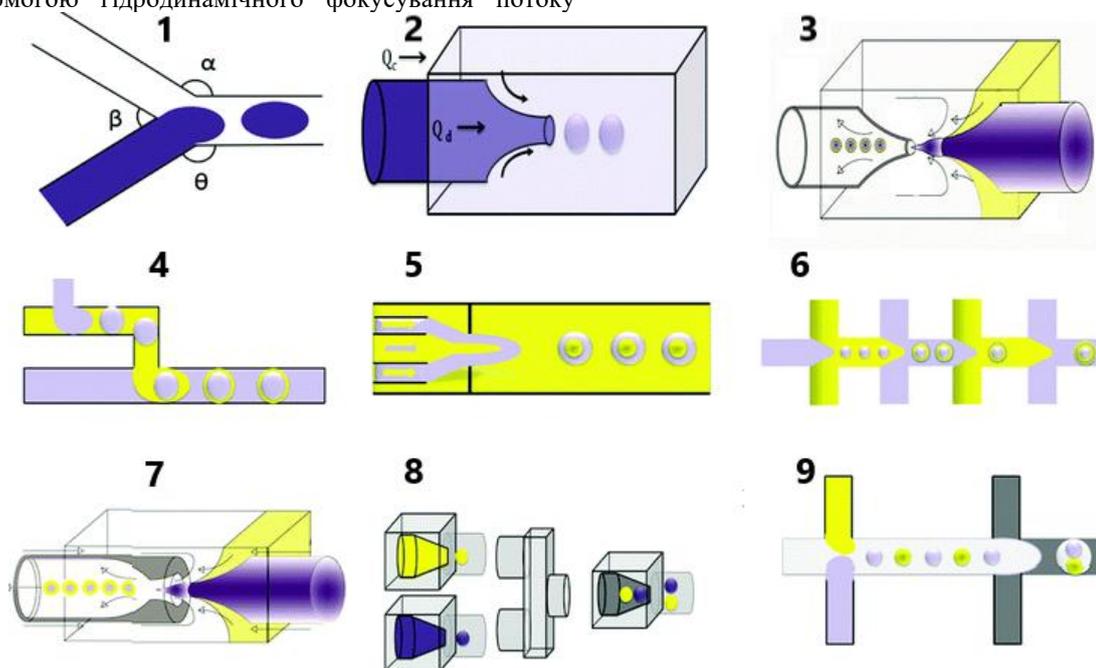


Рисунок 3. Мікрофлюїдні конструкції на основі крапель, які можуть бути застосовані для отримання мікросфер PLGA: 1) перехресний потік, 2) супутній потік, 3) фокусування потоку, 4) два Т-подібні з'єднання в ряд, 5) три концентричні канали з однією точкою фокусування, 6) фокусування потоку рядами, 7) комбінація геометрій супутнього потоку та фокусування потоку, 8) три супутні потоки, 9) комбінація двох Т-подібних з'єднань та фокусування потоку [48]

Мікрофлюїдна система пропонує економічно ефективно та безпечно для навколишнього середовища методи з використанням невеликої кількості реагентів і простих у використанні платформ для контролю умов потоку [49]. Також використання мікрофлюїдних пристроїв для виробництва частинок PLGA для фармацевтичного застосування має наступні переваги: посилений контроль над кожним етапом процесу виготовлення частинок, більший вихід частинок, легкість масштабування. Однак вартість отримання полімерних мікрочастинок може бути значно вищою, у порівнянні із зазначеними раніше методами.

Загалом вибір методу отримання мікросфер PLGA з пролонгованим вивільненням АФІ залежить від багатьох факторів, які включають фізико-хімічні властивості використовуваних матеріалів, вимоги до

контролю швидкості вивільнення, стабільність компонентів, а також економічну ефективність процесу виробництва.

*Властивості фармацевтичних композицій у формі гелів, що формують in situ імпланти.* Гелі, що формують імпланти безпосередньо у місці введення (*in situ*), також є одним із найбільш перспективних класів парентеральних лікарських форм пролонгованої дії на основі PLGA, які забезпечують локальне утворення імпланту без необхідності хірургічного втручання. Механізм формування імпланту базується на явищі фазової інверсії: після ін'єкційного підшкірного введення фармацевтичної композиції, яка складається зазвичай із органічного розчинника, полімеру PLGA та АФІ, відбувається дифузія розчинника в оточуючі тканинні рідини. Одночасно з цим проникнення

водного середовища організму всередину системи спричиняє преципітацію (осадження) полімеру, що призводить до перетворення гелю на тверду або напівтверду матрицю (депо) [50].

Залежно від кінетики фазового розділення, ці фармацевтичні композиції класифікують на типи швидкого або повільного формування. Фармацевтичні композиції, що містять високогідрофільні розчинники, такі як диметилсульфоксид або N-метил-2-піролідон (NMP), зазнають швидкої фазової інверсії завдяки повній змішаності цих сполук з водою. На противагу їм, використання у складі рецептур гідрофобних розчинників (наприклад, триацетину, етилбензоату або бензилового спирту) зумовлює сповільнену фазову інверсію через обмежену спорідненість до водного середовища. Процес вивільнення АФІ з таких систем зазвичай описується трифазною кінетикою: початковим інтенсивним вивільненням (так званим «burst-ефектом»), зумовленим виходом АФІ з поверхневих шарів до моменту завершення повного формування депо; тривалим етапом дифузії АФІ крізь сформовану полімерну матрицю; та фінальною фазою прискореного вивільнення, що ініціюється біодеградацією (ерозією) залишків полімеру [51].

У випадках, коли АФІ є нерозчинним або нестабільним у середовищі розчинника під час тривалого зберігання, лікарський засіб постачається у вигляді двокомпонентної системи. Вона складається з ліофілізованого АФІ та в'язкого гелеподібного розчину полімеру (PLGA в органічному розчиннику). Стабільність діючої речовини забезпечується розділним зберіганням, а гомогенізація складу проводиться безпосередньо перед застосуванням шляхом циклічного перемішування у замкненій системі «шприц-у-шприці» (рисунок 4). Комерційно доступні лікарські засоби у формі гелів, що після ін'єкційного підшкірного введення формують *in situ* імплант (наведені у таблиці 2) переважно використовують саме цю технологію. Якщо ж АФІ має достатню стабільність і розчинність, лікарська форма може випускатися у вигляді готового до використання в'язкого гелю, що спрощує процедуру підготовки до введення. На жаль, наразі вибір біосумісних розчинників для отримання цих фармацевтичних систем на ринку дещо обмежений (переважно використовуються NMP, ДМСО та низькомолекулярний поліетиленгліколь), тому для успішної розробки рецептур бажано, щоб АФІ був у них розчинним [50].

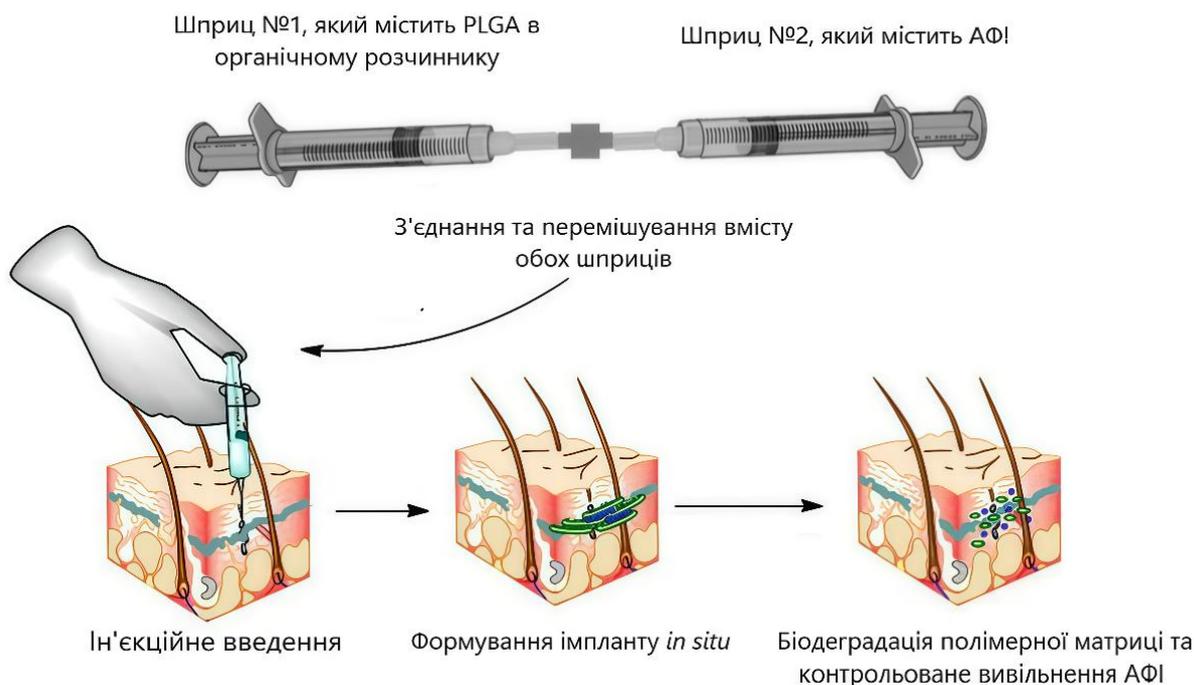


Рисунок 4. Схематичне зображення приготування та підшкірного введення ін'єкційного гелю, який формує імплант *in situ* з подальшою біодеградацією полімерної матриці та контрольованим пролонгованим вивільненням АФІ [52]

На процес формування депо та кінетику вивільнення із нього АФІ впливає низка ключових параметрів, зокрема швидкість надходження води або тканинної рідини, швидкість відтоку розчинника системи, взаємна змішаність води та органічного розчинника, а також фізико-хімічні характеристики полімеру, включаючи молекулярну масу і співвідношення мономерних ланок. Швидкий обмін між водою та розчинником системи може призводити

до інтенсивного осадження полімеру на межі фаз із формуванням поверхневої оболонки, яка діє як бар'єр для подальшої дифузії. Це, зокрема, може зумовлювати початковий сплеск вивільнення АФІ, що часто пояснюється високою гідрофільністю молекул АФІ та їх здатністю швидко дифундувати в навколишнє середовище. Повний процес фазового розділення і затвердіння імпланту може тривати від кількох секунд до кількох годин залежно від

властивостей полімеру, його концентрації та умов формування матриці. Кінетику фазової інверсії можна цілеспрямовано регулювати шляхом оптимізації складу рецептури та концентрації використовуваного розчинника [53].

Порівняно з виробничими процесами полімерних мікросфер і твердих імплантів, гелі, що формують *in situ* імпланти, характеризуються суттєво простішою технологією виготовлення. Критичним параметром при розробці таких систем є в'язкість, яка прямо залежить від молекулярної маси та концентрації полімеру у складі рецептури. Висока в'язкість може створювати суттєві технологічні перешкоди на етапах приготування та фінішної стерилізації форми. Окрім того, надмірна в'язкість ускладнює процес ін'єкції (збільшує прикладену силу на поршень шприца), що вимагає ретельного балансу між вмістом полімеру для забезпечення пролонгованого ефекту та реологічними властивостями системи для забезпечення її технологічності та зручності у застосуванні [50-53].

Однак навіть незважаючи на це, дані системи мають низку суттєвих переваг порівняно з полімерними мікросферами. До них належать можливість використання більш високих дозувань АФІ, спрощений процес стерилізації (зазвичай шляхом стерильної фільтрації), а також, подібно до твердих імплантів, потенційна можливість видалення системи у разі необхідності. Сукупність цих характеристик робить гелі, що формують *in situ* імпланти, привабливою платформою для розробки перспективних пролонгованих лікарських засобів.

*Складнощі у розробці фармацевтичних композицій на основі PLGA та майбутні перспективи досліджень.* Незважаючи на значний прогрес за понад три десятиліття та наявність схвалених препаратів, розробка як оригінальних, так і генеричних фармацевтичних систем на основі PLGA досі залишається викликом через складність підбору оптимального складу та потребу у ретельній оптимізації виробничих процесів для досягнення стабільної й передбачуваної фармакокінетики АФІ.

У науково-літературних джерелах повідомляється, що більшість із перших розроблених ін'єкційних препаратів на основі PLGA характеризувалися ефектом початкового швидкого вивільнення АФІ, що призводило до надмірного підвищення концентрації діючої речовини в організмі впродовж перших днів після введення [54]. Небажане прискорене вивільнення АФІ *in vivo* з фармацевтичних композицій на основі PLGA може спричинити розвиток серйозних побічних ефектів, зокрема початкове передозування з подальшим швидким зниженням концентрації діючої речовини до недостатнього терапевтичного рівня. У зв'язку з цим розуміння механізму вивільнення діючої речовини із розроблених полімерних фармацевтичних систем пролонгованої дії має першочергове значення [54]. Проте кінетичні профілі вивільнення АФІ з препаратів на основі PLGA мають складний багатофакторний характер і визначаються сукупністю параметрів, як згадувалося раніше: властивостями полімеру, характером взаємодії полімеру, АФІ та

допоміжних речовин, а також умовами навколишнього середовища (рН, температура).

Ряд сучасних досліджень були зосереджені на встановленні якісної ідентичності полімерів PLGA, оскільки варіативність їхніх параметрів визнана критичним фактором, що зумовлює розбіжності у властивостях готових лікарських формах. Було встановлено, що полімери PLGA з різних джерел, навіть за однакових номінальних специфікацій, можуть істотно відрізнятися за фізико-хімічними параметрами, зокрема за в'язкістю, середньою молекулярною масою, температурою склування. Ці розбіжності суттєво впливають на кінетику вивільнення АФІ із засобів пролонгованої дії на основі PLGA. Так, Wan B. та його дослідницька група [55] здійснили порівняльний аналіз полімерів PLGA від різних постачальників для оцінки впливу міжпартійних відмінностей фізико-хімічних характеристик на властивості та кінетику вивільнення *in vitro* лейпроліду ацетату із полімерних мікросфер. Результати підтвердили критичний вплив походження полімеру на відтворюваність атрибутів якості та терапевтичну ефективність мікросферичних систем [53]. Встановлені закономірності визначають необхідність розробки специфічних критеріїв якості полімерів як передумови для стандартизації регуляторних вимог до реєстрації генеричних препаратів.

Додатковим суттєвим викликом є відсутність валідованих стандартизованих методів оцінки кінетики вивільнення АФІ та ефективності систем доставки на основі PLGA. Актуальною залишається потреба у фармакопейному методі тестування вивільнення АФІ *in vitro* для розробки генеричних препаратів на основі PLGA. Згідно з літературними даними, традиційні методи дослідження вивільнення АФІ *in vitro*, зокрема діалізні методи, методи безперервного відбору проб та розділення, а також методи безперервного потоку [55], мають обмеження у відтворюваності та прогностичній здатності.

Методи вибірки та окремого введення, а також методи на основі діалізу є найпоширенішими методами тестування вивільнення для підшкірних ін'єкційних *in situ* імплантів. Додатково агарозні гелі, макропористі акриламідні матриці, а також розчини гіалуранової кислоти досліджувалися як системи для визначення кінетики вивільнення АФІ *in vitro* гелевих лікарських форм, що формують *in situ* імпланти [56]. Однак ці підходи мають істотний недолік: вони не відтворюють комплексних біофізичних та біохімічних властивостей позаклітинного матриксу, зокрема в'язкості, механічного тиску тканин та дифузії в інтерстиціальній рідині. Отже, попри те, що сучасні методи *in vitro* дозволяють отримати цінні дані щодо кінетики вивільнення АФІ з лікарських форм на основі PLGA, їхня здатність прогнозувати поведінку імплантів *in situ* в живих тканинах залишається обмеженою. Це зумовлює необхідність розробки більш фізіологічно релевантних моделей тестування.

**Висновки.** Отже, PLGA є універсальним і перспективним полімерним носієм для розробки та виробництва новітніх лікарських засобів із

продовженим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів, що обумовлено його здатністю до біодеградації, біосумісністю та регульованими фізико-хімічними властивостями. Комерційно доступні препарати на основі PLGA з контрольованим і пролонгованим вивільненням АФІ, включно з гелями, що формують *in situ* імпланти, мікросферами та твердими імплантами, наразі застосовуються для терапії широкого спектра захворювань.

Вибір оптимальної системи доставки на основі PLGA залежить від фізико-хімічних властивостей АФІ та полімеру, методів отримання, а також від бажаної цільової тривалості пролонгованого вивільнення. Крім того, необхідно враховувати комплекс технологічних чинників: від методу формування системи на основі PLGA до масштабування виробництва згідно з регуляторними стандартами. Водночас відсутність валідованих стандартизованих методів оцінки кінетики вивільнення АФІ, включно із встановленням кореляції між профілями розчинення *in vitro* та фармакокінетичними даними *in vivo* залишається складним науковим завданням, що потребує подальших досліджень.

#### Перспективи подальших досліджень.

Подальші наукові розвідки мають бути зосереджені на стратегіях мінімізації ефекту початкового швидкого вивільнення АФІ, розробці та валідації стандартизованих методик вивчення кінетики вивільнення АФІ із PLGA-систем та оцінки ефективності розроблених засобів з кореляцією досліджень *in vitro*–*in vivo*; а також створення уніфікованих підходів до контролю якості, що забезпечать відтворюваність у розробці інноваційних фармацевтичних композицій пролонгованої дії на основі PLGA.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Current trends and prospects in the development of pharmaceutical compositions with prolonged action based on poly(lactide-co-glycolide): a literature review Vladyslav Udovtyskiy, Viktoriia Lyzhniuk

The development of prolonged-action drugs is a relevant and promising area of modern pharmaceutical science and practice. One of the best polymer carriers for creating prolonged-release dosage forms is considered to be poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), due to its biocompatibility, biodegradability, and controllable physicochemical properties. The aim of the work is to systematically analyze the scientific literature on the use of poly (polylactide-co-glycolide) in the development of prolonged-action pharmaceutical compositions, including the characterization of the physicochemical properties of the polymer, research on the range of drugs based on it, a review of methods for their production, and the identification of promising areas for further scientific research. The research methodology was based on a comprehensive analytical review of scientific papers published in journals indexed in the international scientometric databases Scopus and Web of Science, as well as those presented in the specialized PubMed database. The work uses methods of critical analysis,

information structuring, comparative data evaluation, and generalization of results. This work presents an analytical literature review on the use of PLGA polymer carriers for the development of pharmaceutical compositions with controlled and prolonged release of active pharmaceutical ingredients (APIs). The methods of synthesis and physicochemical properties of PLGA are characterized, and the key factors affecting polymer degradation are identified. A comprehensive analysis of the pharmaceutical market for PLGA-based drugs is performed. Various types of PLGA-based injectable pharmaceutical compositions are characterized, namely systems based on polymer microspheres and gels that form an *in situ* implant after subcutaneous administration, including an analysis of the mechanisms of API release from these forms. Modern promising methods for obtaining PLGA microspheres with prolonged API release are described, in particular emulsification, coacervation, spray drying, supercritical fluids, and microfluidic technologies. The properties of gels that form *in situ* implants are characterized, including phase inversion mechanisms and factors affecting the kinetics of API release. The main difficulties in the development of PLGA-based pharmaceutical compositions are identified, in particular, the problem of initial rapid API release, the lack of standardized methods for assessing the kinetics of active substance release, and the influence of polymer property variability on the reproducibility of the characteristics of finished dosage forms. The results of the study emphasize the effectiveness of using PLGA as a polymer carrier for the creation of highly effective prolonged-action drugs used to treat a wide range of diseases. The key tasks for future scientific research are to develop and validate standardized methods for studying the kinetics of active substance release, and to evaluate the effectiveness of PLGA systems using correlations between *in vitro* and *in vivo* studies. In addition, the creation of unified approaches to quality control of production processes remains a relevant area of focus in order to ensure the reproducibility and stability of innovative pharmaceutical compositions based on PLGA. **Key words:** pharmaceutical compositions, poly(lactide-co-glycolide), polymer, microspheres, *in situ* implants, prolonged release, active pharmaceutical ingredient

#### References

1. Yang J, Zeng H, Luo Y, Chen Y, Wang M, Wu C, Hu P. Recent Applications of PLGA in Drug Delivery Systems. *Polymers*. 2024;16(18):2606. <https://doi.org/10.3390/polym16182606>
2. Rocha CV, Gonçalves V, da Silva MC, Bañobre-López M, Gallo J. PLGA-Based Composites for Various Biomedical Applications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2034. <https://doi.org/10.3390/ijms23042034>
3. Little A, Wemyss AM, Haddleton DM, Tan B, Sun Z, Ji Y, Wan C. Synthesis of Poly(Lactic Acid-co-Glycolic Acid) Copolymers with High Glycolide Ratio by Ring-Opening Polymerisation. *Polymers*. 2021;13(15):2458. <https://doi.org/10.3390/polym13152458>
4. Lu Y, Cheng D, Niu B, Wang X, Wu X, Wang A. Properties of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) and Progress of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)-Based Biodegradable

- Materials in Biomedical Research. Pharmaceuticals. 2023;16(3):454. <https://doi.org/10.3390/ph16030454>
5. Choi SY, Park SJ, Kim WJ, Yang JE, Lee H, Shin J, Lee SY. One-step fermentative production of poly(lactate-co-glycolate) from carbohydrates in *Escherichia coli*. *Nat Biotechnol*. 2016;34(4):435–440. <https://doi.org/10.1038/nbt.3485>
6. Mahar R, Chakraborty A, Nainwal N, Bahuguna R, Sajwan M, Jakhmola V. Application of PLGA as a Biodegradable and Biocompatible Polymer for Pulmonary Delivery of Drugs. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(1):39. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02502-1>
7. Chavan YR, Tambe SM, Jain DD, Khairnar SV, Amin PD. Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery. *Ann Pharm Fr*. 2022;80(5):603–616. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.009>
8. Yan J, Huang L, Feng J, Yang X. The Recent Applications of PLGA-Based Nanostructures for Ischemic Stroke. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2322. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092322>
9. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):3640–3659. <https://doi.org/10.3390/ijms15033640>
10. Garner J, Skidmore S, Hadar J, Park H, Park K, Kuk Jhon Y, Qin B, Wang Y. Analysis of semi-solvent effects for PLGA polymers. *Int J Pharm*. 2021;602:120627. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120627>
11. Butreddy A, Gaddam RP, Kommineni N, Dudhipala N, Voshavar C. PLGA/PLA-Based Long-Acting Injectable Depot Microspheres in Clinical Use: Production and Characterization Overview for Protein/Peptide Delivery. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8884. <https://doi.org/10.3390/ijms22168884>
12. Operti MC, Bernhardt A, Grimm S, Engel A, Figdor CG, Tagit O. PLGA-based nanomedicines manufacturing: Technologies overview and challenges in industrial scale-up. *Int J Pharm*. 2021;605:120807. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120807>
13. Singh S, Singha P. Effect of Modifications in Poly (Lactide-co-Glycolide) (PLGA) on Drug Release and Degradation Characteristics: A Mini Review. *Curr Drug Deliv*. 2021;18(10):1378–1390. <https://doi.org/10.2174/1567201818666210510165938>
14. Kim G, Gavande V, Shaikh V, Lee WK. Degradation Behavior of Poly(Lactide-Co-Glycolide) Monolayers Investigated by Langmuir Technique: Accelerating Effect. *Molecules*. 2023;28(12):4810. <https://doi.org/10.3390/molecules28124810>
15. Smith AN, Ulsh JB, Gupta R, Tang MM, Peredo AP, Teinturier TD, Mauck RL, Gullbrand S, Hast MW. Characterization of degradation kinetics of additively manufactured PLGA under variable mechanical loading paradigms. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2024;153:106457. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106457>
16. Schoubben A, Ricci M, Giovagnoli S. Meeting the unmet: from traditional to cutting-edge techniques for poly lactide and poly lactide-co-glycolide microparticle manufacturing. *J Pharm Investig*. 2019;49(4):381–404.
17. Zhang C, Yang L, Wan F, Bera H, Cun D, Rantanen J, Yang M. Quality by design thinking in the development of long-acting injectable PLGA/PLA-based microspheres for peptide and protein drug delivery. *Int J Pharm*. 2020;585:119441. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119441>
18. Simões MF, Pinto RMA, Simões S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. *Drug Discov Today*. 2019;24(9):1749–1768. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.013>
19. Park K, Skidmore S, Hadar J, Garner J, Park H, Otte A, Soh BK, Yoon G, Yu D, Yun Y, Lee BK, Jiang X, Wang Y. Injectable, long-acting PLGA formulations: Analyzing PLGA and understanding microparticle formation. *J Control Release*. 2019;304:125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.003>
20. Wan F, Yang M. Design of PLGA-based depot delivery systems for biopharmaceuticals prepared by spray drying. *Int J Pharm*. 2016;498(1-2):82–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.025>
21. Jarvis BP, Holtyn AF, Subramaniam S, Tompkins DA, Oga EA, Bigelow GE, Silverman K. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review. *Addiction*. 2018;113(7):1188–1209. <https://doi.org/10.1111/add.14180>
22. Pellegrini GABP, Bordon AF, Allemann N. Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) findings over time: ultrasound and ultra-widefield fundus photography. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40942-024-00625-6>
23. Genovese S, Mannucci E, Ceriello A. A Review of the Long-Term Efficacy, Tolerability, and Safety of Exenatide Once Weekly for Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2017;34(8):1791–1814. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0499-6>
24. Soliman AM, Bonafede M, Farr AM, Castelli-Haley J, Winkel C. Analysis of Adherence, Persistence, and Surgery Among Endometriosis Patients Treated with Leuprolide Acetate Plus Norethindrone Acetate Add-Back Therapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):573–587. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.5.573>
25. Lim YW, Tan WS, Ho KL, Mariatulqabiah AR, Abu Kasim NH, Abd Rahman N, Wong TW, Chee CF. Challenges and Complications of Poly(lactic-co-glycolic acid)-Based Long-Acting Drug Product Development. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):614. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030614>
26. Paik J, Duggan ST, Keam SJ. Triamcinolone Acetonide Extended-Release: A Review in Osteoarthritis Pain of the Knee. *Drugs*. 2019;79(4):455–462. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01083-3>
27. Ramage M, Bishop B, Mangano V, Mankabady B. Monthly buprenorphine depot injection (SUBLOCADE®) for opioid use disorder during pregnancy. *Am J Addict*. 2025;34(5):485–494. <https://doi.org/10.1111/ajad.70034>
28. Kern RC, Stolovitzky JP, Silvers SL, Singh A, Lee JT, Yen DM, Iloretta AMC Jr, Langford FPJ, Karanfilov B, Matheny KE, Stambaugh JW, Gawlicka AK, RESOLVE II study investigators. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent

- nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(4):471–481. <https://doi.org/10.1002/alr.22084>
29. Popovic J, Geffner ME, Rogol AD, Silverman LA, Kaplowitz PB, Mauras N, Zeitler P, Eugster EA, Klein KO. Gonadotropin-releasing hormone analog therapies for children with central precocious puberty in the United States. *Front Pediatr*. 2022;10:968485. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.968485>
30. Smishko RO, Lyzhniuk VV. Development of a technology for a pharmaceutical composition with prolonged release of the antihistamine active pharmaceutical ingredient desloratadine. *Farmatsevychnyi Zhurnal*. 2025;(2):64–77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06> [in Ukrainian].
31. Hua Y, Su Y, Zhang H, et al. Poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere production based on quality by design: a review. *Drug Deliv*. 2021;28(1):1342–1355. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1943056>
32. Lavelle EC, Yeh MK, Coombes AG, Davis SS. The stability and immunogenicity of a protein antigen encapsulated in biodegradable microparticles based on blends of lactide polymers and polyethylene glycol. *Vaccine*. 1999;17:512–529. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00229-1)
33. Muddineti OS, Omri A. Current trends in PLGA based long-acting injectable products: The industry perspective. *Expert Opin Drug Deliv*. 2022;19(5):559–576. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2075845>
34. Kim SM, Patel M, Patel R. PLGA Core-Shell Nano/Microparticle Delivery System for Biomedical Application. *Polymers*. 2021;13(20):3471. <https://doi.org/10.3390/polym13203471>
35. Han FY, Thurecht KJ, Whittaker AK, Smith MT. Bioerodable PLGA-Based Microparticles for Producing Sustained-Release Drug Formulations and Strategies for Improving Drug Loading. *Front Pharmacol*. 2016;7:185. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00185>
36. Lagreca E, Onesto V, Di Natale C, La Manna S, Netti PA, Vecchione R. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. *Prog Biomater*. 2020;9(4):153–174. <https://doi.org/10.1007/s40204-020-00139-y>
37. Ramazani F, Chen W, van Nostrum CF, Storm G, Kiessling F, Lammers T, Hennink WE, Kok RJ. Strategies for encapsulation of small hydrophilic and amphiphilic drugs in PLGA microspheres: State-of-the-art and challenges. *Int J Pharm*. 2016;499(1-2):358–367. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.020>
38. Hu L, Zhang H, Song W. An overview of preparation and evaluation sustained-release injectable microspheres. *J Microencapsul*. 2013;30(4):369–382. <https://doi.org/10.3109/02652048.2012.742158>
39. El-Hammadi MM, Arias JL. Recent Advances in the Surface Functionalization of PLGA-Based Nanomedicines. *Nanomaterials*. 2022;12(3):354. <https://doi.org/10.3390/nano12030354>
40. Ye M, Kim S, Park K. Issues in long-term protein delivery using biodegradable microparticles. *J Control Release*. 2010;146(2):241–260. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.05.011>
41. Giles MB, Hong JKY, Liu Y, et al. Efficient aqueous remote loading of peptides in poly(lactic-co-glycolic acid). *Nat Commun*. 2022;13:3282. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30813-7>
42. Wan F, Yang M. Design of PLGA-based depot delivery systems for biopharmaceuticals prepared by spray drying. *Int J Pharm*. 2016;498(1-2):82–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.025>
43. Jensen DM, Cun D, Maltesen MJ, Frokjaer S, Nielsen HM, Foged C. Spray drying of siRNA-containing PLGA nanoparticles intended for inhalation. *J Control Release*. 2010;142(1):138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.010>
44. Ding D, Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Mater Sci Eng C*. 2018;92:1041–1060. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.12.036>
45. Badens E, Masmoudi Y, Mouahid A, Crampon C. Current situation and perspectives in drug formulation by using supercritical fluid technology. *J Supercrit Fluids*. 2018;134:274–283. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.12.038>
46. Champeau M, Thomassin JM, Tassaing T, Jérôme C. Drug loading of polymer implants by supercritical CO<sub>2</sub> assisted impregnation: A review. *J Control Release*. 2015;209:248–259. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.002>
47. Gangapurwala G, Vollrath A, De San Luis A, Schubert US. PLA/PLGA-Based Drug Delivery Systems Produced with Supercritical CO<sub>2</sub>—A Green Future for Particle Formulation? *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1118. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111118>
48. Rezvantlab S, Keshavarz Moraveji M. Microfluidic assisted synthesis of PLGA drug delivery systems. *RSC Adv*. 2019;9(4):2055–2072. <https://doi.org/10.1039/c8ra08972h>
49. Zhao P, Wang J, Chen C, Wang J, Liu G, Nandakumar K, Li Y, Wang L. Microfluidic Applications in Drug Development: Fabrication of Drug Carriers and Drug Toxicity Screening. *Micromachines*. 2022;13(2):200. <https://doi.org/10.3390/mi13020200>
50. Omidian H, Wilson RL. PLGA Implants for Controlled Drug Delivery and Regenerative Medicine: Advances, Challenges, and Clinical Potential. *Pharmaceutics*. 2025;18(5):631. <https://doi.org/10.3390/ph1805063151>
51. Li Z, Mu H, Larsen SW, Jensen H, Østergaard J. An in vitro gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA in situ forming implants. *Int J Pharm*. 2021;609:121183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121183>
52. Amini-Fazl MS. Biodegradation study of PLGA as an injectable in situ depot-forming implant for controlled release of paclitaxel. *Polym. Bull*. 2022;79:2763–2776. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03347-5>
53. Parent M, Nouvel C, Koerber M, Sapin A, Maincent P, Boudier A. PLGA in situ implants formed by phase inversion: critical physicochemical parameters to modulate drug release. *J Control Release*. 2013;172(1):292–304. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.024>
54. Lim YW, Tan WS, Ho KL, Mariatulqabiah AR, Abu Kasim NH, Abd Rahman N, Wong TW, Chee CF. Challenges and Complications of Poly(lactic-co-glycolic

- acid)-Based Long-Acting Drug Product Development. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):614.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030614>
55. Wan B, Andhariya JV, Bao Q, Wang Y, Zou Y, Burgess DJ. Effect of polymer source on in vitro drug release from PLGA microspheres. *Int J Pharm*. 2021;607:120907.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120907>
56. Hernandez C, Gawlik N, Goss M, Zhou H, Jeganathan S, Gilbert D, Exner AA. Macroporous acrylamide phantoms improve prediction of in vivo performance of in situ forming implants. *J Control Release*. 2016;243:225–231. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.10.009>