聚丙交酯-乙交酯的合成及表征的研究进展

顾伟楠[1,2]，田 阳[2]，赵子明[1]，张 慧[2]，郑爱萍[2*]

（1. 徐州医科大学药学院，江苏徐州 221004；

2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所，抗毒药物与毒理学国家重点实验室，北京 100850）

摘要：聚丙交酯 - 乙交酯（PLGA）具有良好的缓释性能及生物相容性，是一类应用广泛的可生物降解的高附加值医用药用材料。PLGA 的常规质量标准评价体系仅包括谱图比对和一般性检查等，不能很好地区分不同型号 PLGA 之间的差异。本研究从 PLGA 的合成入手，阐述了国内外关于 PLGA 表征方法的研究进展，以期为 PLGA 的表征、制备及其在国内高端制剂中的广泛应用提供文献支持。

关键词：聚丙交酯-乙交酯；合成；表征；药用辅料；高端制剂

中图分类号：R943 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)06-0819-14

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.007

Research Progress of Synthesis and Characterization of Poly(lactide-*co*-glycolide)

GU Weinan[1,2], TIAN Yang[2], ZHAO Ziming[1], ZHANG Hui[2], ZHENG Aiping[2*]

(*1. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004; 2. State Key Lab. of Toxicology and Medical Countermeasures, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Sciences, Beijing 100850*)

ABSTRACT: Poly(lactide-*co*-glycolide)(PLGA) is a widely used biodegradable medical and pharmaceutical material with high added value because of its excellent sustained-release performance and biocompatibility. The conventional quality standard evaluation system of PLGA only involves spectrum comparison and general inspection, which cannot distinguish the differences between different types of PLGA well. Starting with the synthesis of PLGA, this paper summarizes the research progress in characterization methods of PLGA worldwide, and looks forward to providing literature support for the characterization, preparation and application of PLGA in domestic high-end preparations.

Key Words: poly(lactide-*co*-glycolide); synthesis; characterization; pharmaceutical excipient; high-end preparation

聚丙交酯 - 乙交酯［poly(lactide-*co*-glycolide)，PLGA］，又称聚乳酸 - 羟基乙酸，结构单元由乳酸（lactic acid，LA）和乙醇酸（glycolic acid，GA）组成，工业生产一般由丙交酯和乙交酯开环聚合（ring opening polymerization，ROP）而成。PLGA 可在体内代谢为 LA 和 GA，酶催化后进一步降解为水和二氧化碳，具有优异的生物相容性，已于 1997 年正式被美国 FDA 批准用作药用辅料[1]。在医药领域，PLGA 主要用于制备聚酯类载药微球、皮下植入剂、缓释凝胶、3D 打印制剂[2—7]，以及用作可降解的手术耗材[8]。PLGA 在体内安全、有效、稳定，且具有缓释、长效的作用，可实现每周 1 次甚至每月 1 次用药，大大提高了患者用药的顺应性。然而，PLGA 的常规质量标准评价体系仅包括谱图比对和一般性检查等，不能很好地区分不同型号 PLGA 之间的差异。本研究从 PLGA 的合成入手，综合国内外对于 PLGA 表征方法的研究进展，分析表征方面遇到的困难，并展望了 PLGA 的发展及后续在国内

收稿日期：2022-02-28

基金项目：国家自然科学基金项目(81573357)

作者简介：顾伟楠(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：PLGA 及其衍生物缓控释药物递送系统。

通信作者：郑爱萍(1970—)，女，博士，研究员，从事药物缓控释递送系统、纳米给药系统、3D打印个性化给药等研究。

E-mail：apzheng@163.com

高端制剂中的应用。

1　PLGA 合成工艺路线及其特点

PLGA 合成工艺基本可以分为 ROP、模块聚合（segmer assembly polymerization，SAP）、熔融缩聚（melt polycondensation，MP）等。每种工艺都各有优势和特点，可以根据需求获得不同性质的 PLGA。

1.1　ROP 工艺及其特点

1.1.1　ROP 工艺路线

将丙交酯与乙交酯按一定比例置三颈烧瓶中，以丙交酯质量分数 0.5％的辛酸亚锡作催化剂、丙交酯物质的量分数 0.1％的 1,4- 丁二醇或多羟基醇等作引发剂，在真空（10 Pa）、高温（200 ℃）条件下搅拌反应 5 h 后关闭加热模块，冷却至室温，用二氯甲烷（DCM）溶解后加入反应液 10 倍体积的冷乙醚，抽滤即得 PLGA[9—10]。根据丙交酯、乙交酯投料比不同，可粗略得到比例为 85 ∶ 15、75 ∶ 25 及 50 ∶ 50 的直链或支链 PLGA，成品为白色至略带黄色的絮状结晶。

有研究将丙交酯和乙交酯投料后，加入丙交酯质量分数 0.06％的乙酰丙酮锆催化，于 150 ℃反应 6 h，得到了相对分子质量较高、品相较好的 PLGA[11—12]。该催化剂和辛酸亚锡的催化聚合能力相似，但毒性较低、除杂工艺简便，显著提升了 PLGA 的安全性。

ROP 工艺路线如图 1 所示：先将 LA、GA 在真空下高温脱水，然后加入催化剂加热，脱去溶解催化剂的甲苯等溶剂，在氩气条件下真空加热缩合。最后利用 PLGA 在两相溶剂中溶解度的差异将其析出，除去杂质[13—14]，经多次洗涤干燥即得。

1.1.2　ROP 工艺的催化剂选择

ROP 合成工艺的关键在于催化剂的选择[15]。

阴离子开环聚合催化剂主要是有机强碱，如醇钠、丁基锂等[16]。此聚合过程中会发生很多副反应（如酯交换等），提纯操作烦琐，产物也多为低聚物，因此尽管其催化反应快、活性高，也逐渐被其他开环聚合催化剂所取代。

阳离子开环聚合催化剂根据聚合机制可以分为强酸类、烷基化试剂体系、路易斯金属盐、路易斯金属盐 - 水体系。其中，四氯化锡作为路易斯金属盐，曾被认为是 ROP 的高效催化剂[17]，优点是高温下不会使 LA 结构单元消旋化，且易被去除；缺点是反应聚合度较低，不能得到相对分子质量较高的 PLGA，因此逐渐被淘汰。目前，四氯化锡仅用于高温下的本体聚合。

配位型开环聚合催化剂有辛酸亚锡和乙酰丙酮锆等，但因不能彻底从 PLGA 产品中除去，长期使用或婴幼儿使用存在一定的神经毒性。近年来，将可被人体新陈代谢的金属离子作为 PLGA 合成过程中催化剂的研究有所发展，如 Ca^{2+}、Mg^{2+}、Zn^{2+} 的牛磺酸盐[18]，水杨酸铋[19]，脯氨酸锌[20]，有望降低催化剂残留对人体的影响，研究前景广阔。

1.1.3　ROP 工艺的特点

ROP 工艺是市售 PLGA 的主要合成方式。通过辛酸亚锡催化丙交酯和乙交酯开环，多元醇引发共聚后发生酯交换反应，重复单元发生结构重排，无需进行醇酸脱水缩合成酯的步骤，反应高效快速且彻底，所得 PLGA 成品呈洁白絮状，产率较高、杂质较少。通过控制聚合时间、单体和引发剂比例及催化剂用量等可调节 PLGA 的相对分子质量和丙交酯与乙交酯（L/G）比例[21]。

PLGA 中 LA 结构单元随其手性碳原子的不同而呈现出不同的旋光性[22]。L 型 LA（L-LA）和外

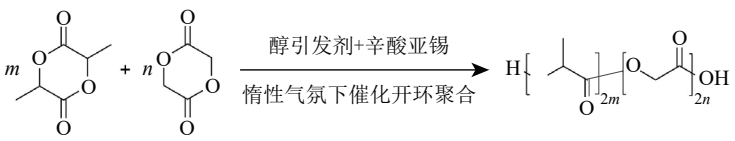


图 1　ROP 工艺示意图

Fig.1　Schematic Diagram of ROP Process

消旋 LA（*rac*-LA）均可以作为 PLGA 的合成原料，会把不同旋光性带入 PLGA 产物中，造成物理性质差异（图 2）[23]。由于 ROP 法合成的 PLGA 为无规共聚物，LA 和 GA 结构单元的随机排列也会引起批间偏差。

1.2 SAP 工艺路线及其特点

SAP 既可以合成交替共聚 PLGA，又可以合成随机共聚 PLGA，合成过程中 PLGA 序列可控。

1.2.1 SAP 工艺路线

如图 3a 所示，在 LA 的羧基端和 GA 的羟基端加入保护基团，形成苄基 -LA（Bn-L）和 G-1- 叔丁基 -1,1- 二苯基硅烷基衍生物（G-Si），使 LA 和 GA 的官能度降为 1，可定向合成由 LA 的羟基和 GA 的羧基脱水缩合形成的酯 Bn-LG-Si，水解脱去保护基团后即为 L-（O-CO）-G，简写成 LG[24]。同理可以合成出由 GA 的羟基和 LA 的羧基脱水缩合形成的酯 Bn-GL-Si，水解脱去保护基团后即为 G-（O-CO）-L，简写成 GL。合成出的 LG 通过单体脱水缩合，可形成 L/G=50 ∶ 50、排列规律的 poly LG，可以看成是 LA 和 GA 交替共聚的产物。如继续通过基团保护的方法得到 Bn-GL 和 LG-Si，可合成单体 GLLG。通过单体聚合，同样形成 L/G=50 ∶ 50 的 poly GLLG，其与 poly LG 的唯一差别在于每个结构单元均多一分子 LA 和一分子 GA 结构。

通过将已合成的 LG、GL、LL、GG 按 1 ∶ 1 ∶ 1 ∶ 1 的比例投料进行 SAP 反应，便可得到随机共聚的 PLGA（图 3b）。与图 3c 所示的 ROP 工艺相比，SAP 制备的 PLGA 中连续的 L 结构单元或连续的 G 结构单元所形成的 L 区块或 G 区块均较短，这有利于延长 PLGA 的降解时间。

1.2.2 SAP 特点

基于基团保护的方法，利用 SAP 工艺可以合成得到交替共聚、嵌段共聚、随机共聚的 PLGA，本法最大的特点在于序列可控。但相较于 ROP 工艺，SAP 工艺步骤多、反应过程中添加的催化剂及引发剂较多，导致除杂困难、反应烦琐、成本较高，不适用于工业化生产。

1.3 其他工艺路线及特点

吴剑波等以 L-LA 为原料、辛酸亚锡为催化剂，采用双螺杆挤出法在聚合温度 170 ℃、双螺杆转速

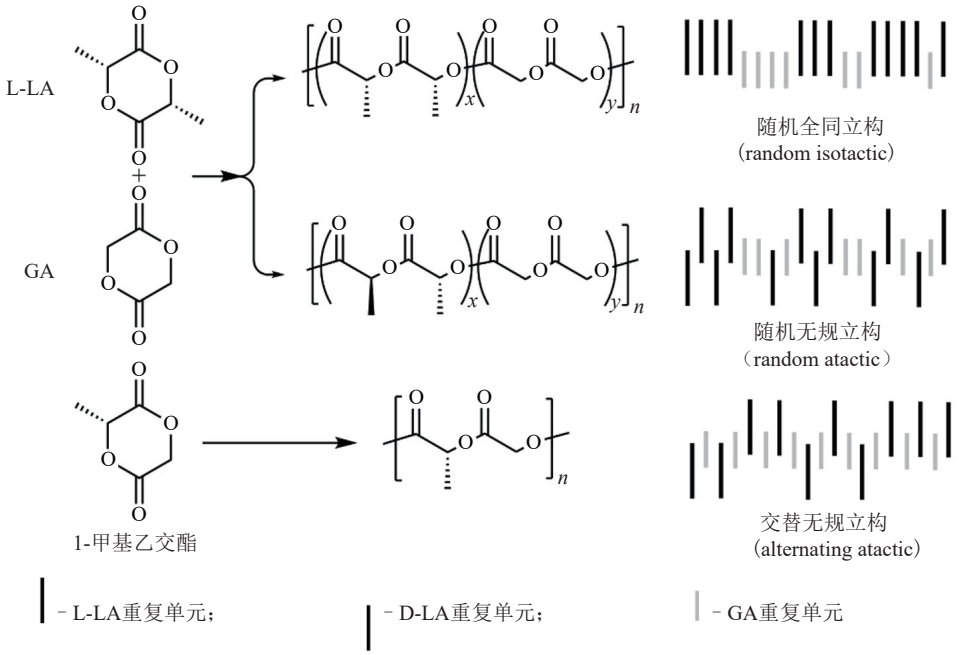


图 2 LA、GA 开环聚合得到的 PLGA 结构及旋光性

Fig.2 Structure and Optical Rotation of PLGA Synthesized by Ring Opening Polymerization of LA and GA

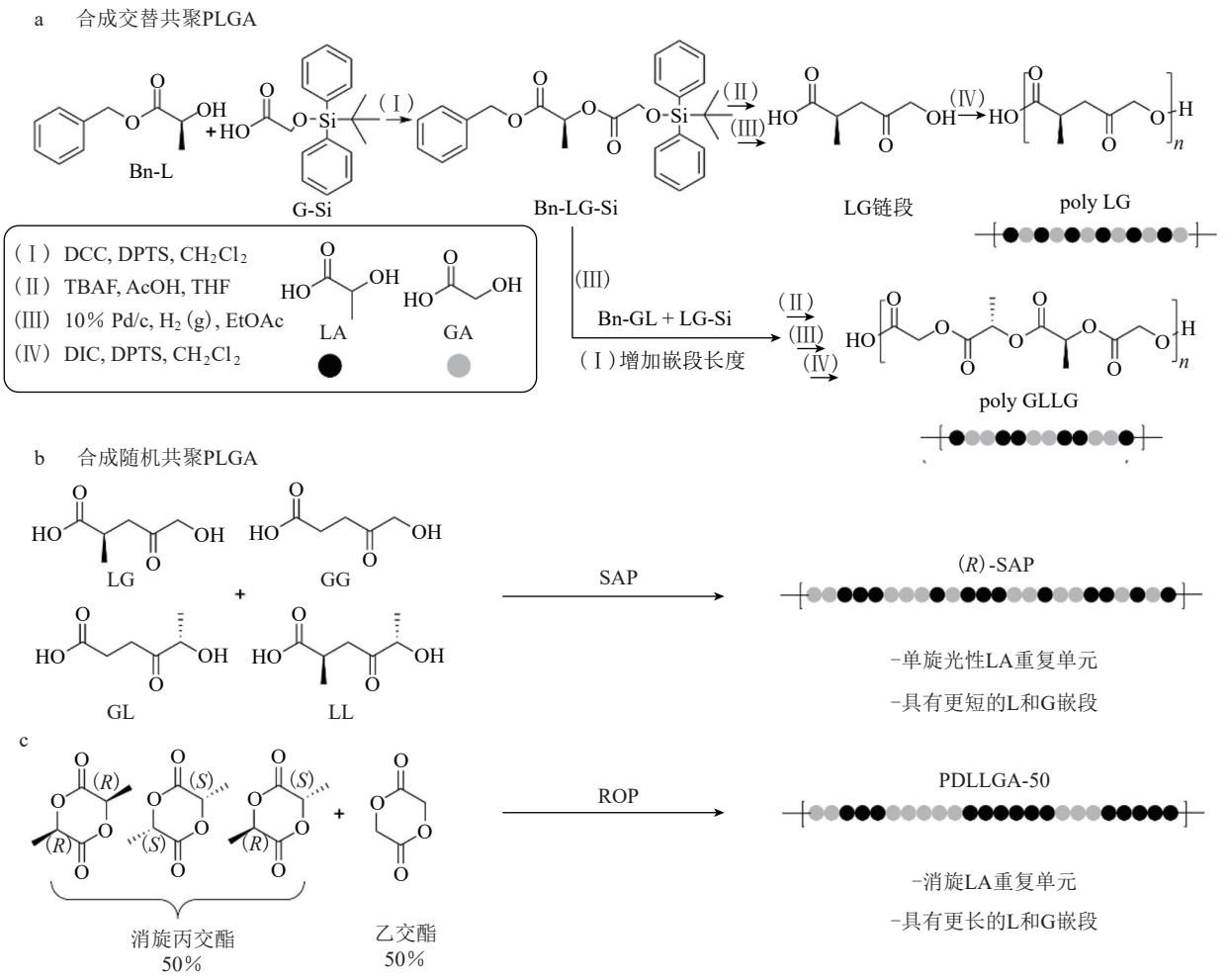


图 3　SAP 法合成片段周期性 PLGA(a) **以及 SAP**(b) **和 ROP**(c) **合成的随机共聚物**

Fig.3　Periodic PLGA Synthesized by SAP Process (a) and Random Copolymers Synthesized by SAP Process (b) and ROP Process (c)

110 r/min 条件下聚合 1.5 h，制得黏均分子量（*Mv*）为 49 000 的聚乳酸[25]。王睿等以 GA 和 L-LA 为原料、氯化亚锡为催化剂，制备了重均分子量（*Mw*）约为 1.0×10^5 的 PLGA，同时研究了除去 PLGA 中残存单体的办法[26]。GAO 等在 200 ℃、无催化剂的情况下，在氮气条件下熔融聚合，制备了随机共聚 PLGA[27]。吴维芬等以 LA 和 GA 为原料、氯化亚锡和对苯二甲酸为催化剂，在高真空条件下熔融聚合直接合成 PLGA 随机共聚物[28]。

PLGA 也可以通过溶液聚合，所选择的溶剂须不参与 PLGA 合成，但可溶解产物、能与水共溶共沸。在 LA 和 GA 直接聚合的过程中，通过真空中共沸不断除去反应中的水分，使平衡不断右移。产物的相对分子质量会随着反应体系中水的减少而不断升高[29]。

熔融聚合法操作简单、成本低、无残留溶剂，但所得产物相对分子质量不高。溶液聚合法装置复杂，溶剂选择条件苛刻，后期产物中的残留溶剂极难去除。超临界二氧化碳聚合、微波射频聚合等方法因反应速率慢、聚合时间长、除杂步骤复杂，均不适合工业化生产[30—31]。

2　PLGA 结构与性能

作为一种生物相容性良好的医用材料，PLGA 从发现到应用也经历了漫长的发展过程。最初开始

商业应用的是聚乙交酯（PGA），因具有优秀的生物相容性、高抗拉强度和较快的降解速率，取代羊肠线成为医用缝合线。美国 Cyanamid 公司生产的 Dexon 医用缝合线即为 GA 均聚熔纺后的产品 [32]。但后来研究表明这种医用缝合线过于坚韧、柔性差，在缝合创口时会造成组织拉伤。美国 Johnson & Johnson 公司在 GA 聚合过程中加入 10% L-LA，得到了可吸收性外科缝合线（Vicryl），增加柔性、易纺织性的同时，体内降解速率也稍有提高 [33]。由此显现出 L/G 比例对于共聚物物理性质有很大影响。除了被广泛用作外科缝合线、外科植入材料、骨内固定装置等，PLGA 也常被用作皮下植入剂、载药微球的载体，还具备控制药物释放速率功能。不同相对分子质量、不同 L/G 比例乃至不同末端封端基团的 PLGA，其制品的释放行为有很大差异。

2.1 PLGA 相对分子质量

PLGA 分子链中 LA、GA 结构单元的聚合数直接决定其相对分子质量。醇引发剂作为 PLGA 合成中必不可少的试剂，与 LA、GA 成酯，引发链的形成。一般来说，当引发剂用量较大时，多引发位点易合成低分子 PLGA；而不用引发剂或用量过少，易造成收率不佳，残留单体较多。体系中的有机溶剂也会产生屏蔽效应，使合成的 PLGA 相对分子质量较低。催化剂用量、合成时体系温度及含水量等均会对 PLGA 产物的相对分子质量产生影响 [15]。共聚物的相对分子质量一般只有统计学意义，大多数情况下符合正态分布规律。其中，*Mw*、数均分子量（*Mn*）和多分散性指数（PDI）是关键参数。

PLGA 的相对分子质量对制剂的理化性质有很大影响。KUMSKOVA 等研究表明，PLGA 相对分子质量对微球的形成、释药、降解影响很大 [34]。即使仅相差 5 000，较低相对分子质量的 PLGA 往往具有更快的释药速率及降解速率。相对分子质量的微小差异也能在制剂中有所体现。EISENBREY 等将造影增强水平作为评价指标，研究 PLGA 相对分子质量对微球中空腔结构的影响 [35]。结果显示，与低分子 PLGA 相比，高分子 PLGA 微球具有更稳定的中空结构，提升了造影分辨力并减缓了体内降解速率。BRAUNER 等将 24 000 ～ 38 000 与 2 000 ～ 2 500 的 PLGA 分别制备成微球。结果表明，在粒径相似的前提下，低分子 PLGA 微球具有更高的包封率 [36]。与高分子 PLGA 微球相比，二者初始释放速率基本一致，但后期低分子 PLGA 微球的释药速率较快。OCHI 等证明除了相对分子质量以外，PDI 也会影响制剂性质。如使用高 PDI 的 PLGA 制备微球，所得产物表面粗糙，短链 PLGA 的迅速水解也会导致药物突释 [37]。因此，相对分子质量作为 PLGA 重要性质，对制剂成型、溶蚀水解、药物释放等有显著影响，值得进一步探索。

2.2 PLGA 中 L/G 比例

根据投料比的不同，所合成的 PLGA 中 L/G 比例有所不同。刘刚等将辛酸亚锡作为催化剂，在真空封管 200 ℃下共聚合，利用作图法和最小二乘法对竞聚率进行测定 [38]。结果显示，GA 竞聚率 r_1=3.40，LA 竞聚率 r_2=0.22，GA 的自聚倾向远大于 LA，LA 更倾向于共聚。故制得的 PLGA 中 L/G 比例一般高于投料比。根据《中华人民共和国药典》2020 年版，PLGA 根据投料比可以分为 50 ∶ 50、75 ∶ 25、85 ∶ 15。PLGA 制成载药微球后的理化性质（载药量、包封率、降解速率、释放速率）随着 L/G 比例的不同有较大差别。L/G 比例越接近 50 ∶ 50，PLGA 降解速率越快。

2.3 直链及支化 PLGA 与溶剂的相互作用

市场上的微球制剂几乎都使用直链 PLGA 作为载体材料，仅有注射用醋酸奥曲肽微球（Sandostatin LAR）使用的是由葡萄糖作引发剂得到的星形多臂 PLGA[39]。根据不同多羟基引发剂中所含的可参与共聚的羟基数不同，可合成出不同臂数的 PLGA。支化分子常用的特征参数为支化度（*g*）与接枝数（*B*）。合成多臂 PLGA 的常见引发剂包括甘油、季戊四醇、葡萄糖、肌醇等。欧阳春平等使用季戊四醇合成了含有八臂的 PLGA 并对其进行了表征 [40]。

直链 PLGA 通常柔性良好，在良溶剂如乙酸乙酯（EA）、DCM、四氢呋喃（THF）、丙酮中往往以高分子聚合物线团形式存在。溶剂的极性会影响

PLGA 聚合物分子在溶剂中的构象，继而影响制备微粒的粒径。将不同溶剂按不同比例混合，可得到极性不一的混合溶剂体系。由于 PLGA 分子在不同混合溶剂体系中的线团大小及构象不尽相同，通过改变溶剂极性，可以制备出粒径大小不一的 PLGA 微粒，其释放行为也不同。TAKEUCHI 等研究表明，通过在 DCM 中加入低级醇不良溶剂如甲醇、乙醇、1- 丙醇等可制备粒径不同的 PLGA 微粒，其粒径大小与混合溶剂体系中低级醇的含量呈负相关 [41]。原因为 PLGA 在不同极性的混合溶剂中聚合物线团半径（polymer coil radius，R_{coil}）、聚合物线团体积（volume per polymer coil，V_{coil}）及缠结指数（entanglement index，EI）不同，而聚合物微粒大小与这三者呈正相关。

具有一定支化度的多臂 PLGA 因为空间位阻作用，在溶剂中的分子构象和直链 PLGA 有差别，制得的制剂也存在理化性质的差异。支化、星形、树枝状等高分子材料逐渐受到科研人员的青睐，不仅由于其独特的分子构象带来的特有理化性质，还因其可通过控制引发剂的种类和含量获得不同性质，具有无限的发展前景。

2.4 PLGA 结构单元的排布

ROP 法作为为合成 PLGA 最为常用的方法，工艺成熟、纯化简便。由于酯交换反应的存在，LA、GA 结构单元的排布顺序往往不受控制。L/G 比例会影响 PLGA 的降解速率，WASHINGTON 等在微观层面证明了 PLGA 的降解行为会随着结构单元 LA、GA 的排布不同发生变化 [24]。首先采用 SAP 法定向合成了 LA、GA 有序排列的 poly LG、poly LLG、poly GLLG 等，并通过核磁共振（NMR）进行结构表征；再进行降解试验，结果显示在相同降解环境下，定向合成得到的 PLGA 的降解时间远大于随机共聚的 PLGA[42]。推测原因是 LA 的空间位阻和规整的交替结构单元排布减缓了 PLGA 的降解。然而 SAP 法合成工艺复杂、步骤烦琐，不适于工业生产。未来研究的重点在于建立能合成具有有序排列结构的 PLGA 的工业生产方法，以制备能在特定环境下达到预期降解速率的 PLGA 制品。

2.5 PLGA 封端基团

PLGA 的端基基团会影响理化性质。若合成时引发剂两端为醇羟基，如 1,4- 丁二醇，经过催化共聚后，合成的 PLGA 两端末端基团也为醇羟基。通过与过量酰卤的加成反应可以对末端醇羟基进行修饰，形成酯封端的 PLGA。若使用烷基醇（如 1- 十二醇），可形成两端为酯封端的 PLGA。若引发剂两端为羧基（如丁二酸），合成的 PLGA 两端的末端基团为羧基 [43]。大部分市售直链 PLGA 末端基团为羧基和酯基封端。为避免未支化的引发剂核心被修饰，少量支化 PLGA（如星形多臂 PLGA）不宜使用酰卤进行酯封端。羧基封端的 PLGA 具有催化酯键水解的作用，因此在相对分子质量、L/G 比例一定时，羧基封端 PLGA 的降解速率远大于酯封端产品。

3 PLGA 的表征与性质

目前主要通过仪器谱图和理化试验对 PLGA 进行表征。

3.1 PLGA 的表征方法

常用的仪器表征手段主要包括红外光谱（IR）、核磁共振氢谱及碳谱（^{1}H NMR、^{13}C NMR）、凝胶渗透色谱（GPC）、差示扫描量热（DSC）等。近年也有使用基质辅助激光解吸飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）对 PLGA 序列结构进行表征的报道，引入了序列保真度（sequence fidelity，SF）的概念。

3.1.1 IR 分析

IR 能准确地反映 PLGA 所含有的官能团，这也是大多数药典收载的 PLGA 定性检测方法。对比不同型号 PLGA 之间的 IR 谱图，若指纹区和特征峰无明显差异，则可认为二者为同型号。如图 4 所示，PLGA（75 ∶ 25）在 3 500 ～ 3 300 cm^{-1} 波数处有宽大的峰，此峰为 −COOH 特征吸收峰，在 1 760、2 970、3 000 cm^{-1} 波数处分别有酯基（−RCOOR−）、亚甲基（$-CH_2$）、甲基（$-CH_3$）特征吸收峰，1 000 ～ 1 500 cm^{-1} 区域为其指纹区，波数 750 cm^{-1} 处为端羟基伸缩振动峰 [43—44]。其中 −RCOOR− 为宽大高耸的单尖峰，GA 单元中的 $-CH_2$ 和 LA 单元中的 $-CH_3$ 距离较近，易形成肩峰，

可以通过峰面积拟合间接计算 PLGA 中 L/G 比例，在定性的同时达到间接定量的目的 [45]。但 IR 测得峰面积往往受到很多因素的干扰，一般仅用于定性分析聚合物的官能团。

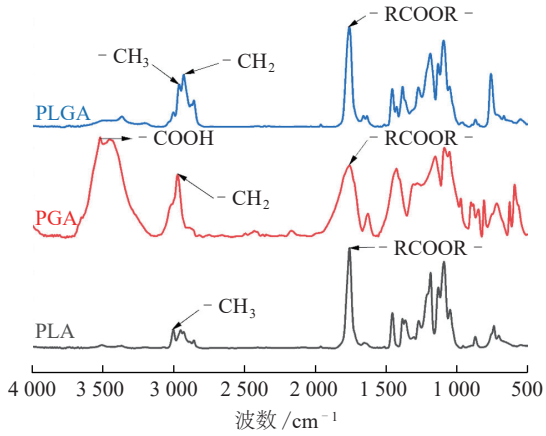


图 4 PLGA (75 ∶ 25)、PGA、PLA 的 IR 图谱

Fig.4 IR Spectra of PLGA (75 ∶ 25), PGA and PLA

3.1.2 ^{1}H NMR 及 ^{13}C NMR

^{1}H NMR 及 ^{13}C NMR 为表征 PLGA 构成的主要手段，不仅可通过 ^{1}H NMR 计算 PLGA 中 L/G 比例，也可分析末端封端基团、单体序列、嵌段长度。

如图 5 所示，除去引发剂中的 H、端基羧基、少量存在的羟基以及 α-C、β-C 连接的 H，PLGA 中等位氢总共有 3 处，分别为 LA 结构单元中 −CH 与 $-CH_3$、GA 结构单元中的 $-CH_2$，显示在 ^{1}H NMR 谱图中时为不同的融合化学位移 δ。基团 $-CH_3$、$-CH_2$、−CH 的特征化学位移 δ 值分别为 1.6、4.8、5.2，通过峰面积归一化法可以精确定量 L/G 比例。鉴别 PLGA 末端封端基团的常用方法是 ^{13}C NMR，如图 6 所示，若是在化学位移 δ 为 14 处存在甲基特征峰（箭头指示），则证明为酯封端 PLGA，酸封端 PLGA 中没有该特异性的特征峰，由此可判断 PLGA 的封端基团。

SUN 等使用 ^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 对 17 种市售 PLGA 的 4 种关键属性（L/G 比例、末端封端基团、单体序列排布、链段长度）进行了全面检测分析 [46]。结果显示，随着链长的增加，中间体的相对分子质量增加，更可能形成短链 PLGA。与 LA 单体聚合相比，反应过程中 GA 聚合能力更强，这与竞聚率测定结果一致。酯封端 PLGA 提高了末端疏水性，阻碍了羧基封端导致的酸介导自催化作用，进一步减慢了 PLGA 的降解速率。

3.1.3 GPC

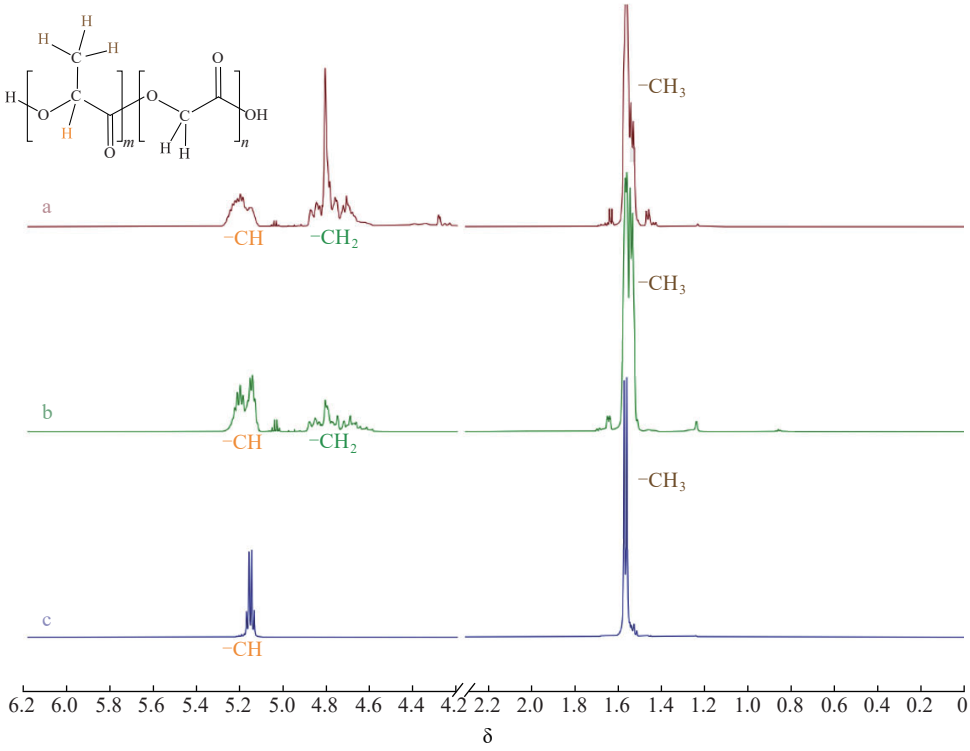
GPC 法可以通过液相色谱快速表征 PLGA 的相对分子质量及其分布。

以不同相对分子质量的聚苯乙烯作为标准品，THF 作为流动相，用示差折光检测器作为通用检测器来检测 PLGA 分子经过检测器时的体系折光系数变化。将已知的聚苯乙烯标准品的相对分子质量对时间的三次方进行拟合得到标准曲线，竖直等距切割出峰谱线，分成若干几乎可以看作不同高度线段的等宽矩形，再通过统计理论计算得出 *Mn*、*Mw*、Z 均分子量（*Mz*）及 PDI（*Mw*/*Mn*）。计算公式为 $Mn=\frac{\Sigma h_i}{\Sigma (h_i/M_i)}$，$Mw=\frac{\Sigma (h_i/M_i)}{\Sigma h_i}$，式中 h_i 表示平均切割后每段线高，M_i 表示该线段所在保留时间通过标准曲线计算所得的分子量。

此法类似外标法。尽管聚苯乙烯和 PLGA 在 THF 中均以线团形式存在，但二者在溶剂中的分子构象不尽相同，流体力学半径不同，故此法不能作为 PLGA 绝对分子量的表征，仅可作为相对法 [47]。

3.1.4 MALDI-TOF MS

合成共聚物的性质直接依赖于序列，而序列表征方法一直是一个相对落后的领域 [48]。WEISS 等引入并定义了重复序列共聚物的 SF 概念 [49]，即目标序列的重复单元与重复单元总数的比率。此处重复单元总数表示有序排列单元数与有误排列单元数之和。如图 7a 和 7b 所示，作者使用了 MALDI-TOF MS，将质荷比 *m/z* 调节到实验室可观测范围，对 SAP 法合成的 poly LL_RG 进行检测。可以观测到在 9 个重复单元和 10 个重复单元之间，有插入不同单元的不规则排列的 PLGA（如图 7c 所示），并由此计算它的保真度与误差率（error rate，ER）。结果显示，即使是利用 SAP 法合成 PLGA，其序列也会出现少量由于 L、G 间键断裂导致的不规则排列。



a：L/G 比例为 50 ： 50 的 PLGA (Resomer® 5050 DLG 1A)，b：L/G 比例为 75 ： 25 的 PLGA (Resomer® 7525 DLG 2CA)，c：L/G 比例为 100 ： 0 的 PLGA (NatureWorks® 2002D)

图 5　^{1}H NMR 中 PLGA 聚合物的特征质子峰谱图（$CDCl_3$，600 MHz）

Fig.5　Characteristic Proton Peak Spectra of PLGA Polymers in ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz)

该研究中，基于 MALDI-TOF MS 法测算得规律排列的 poly LL_RG 的 ER 为 11.6%。WEISS 等又使用了 ^{1}H NMR 进行测算 [49]。

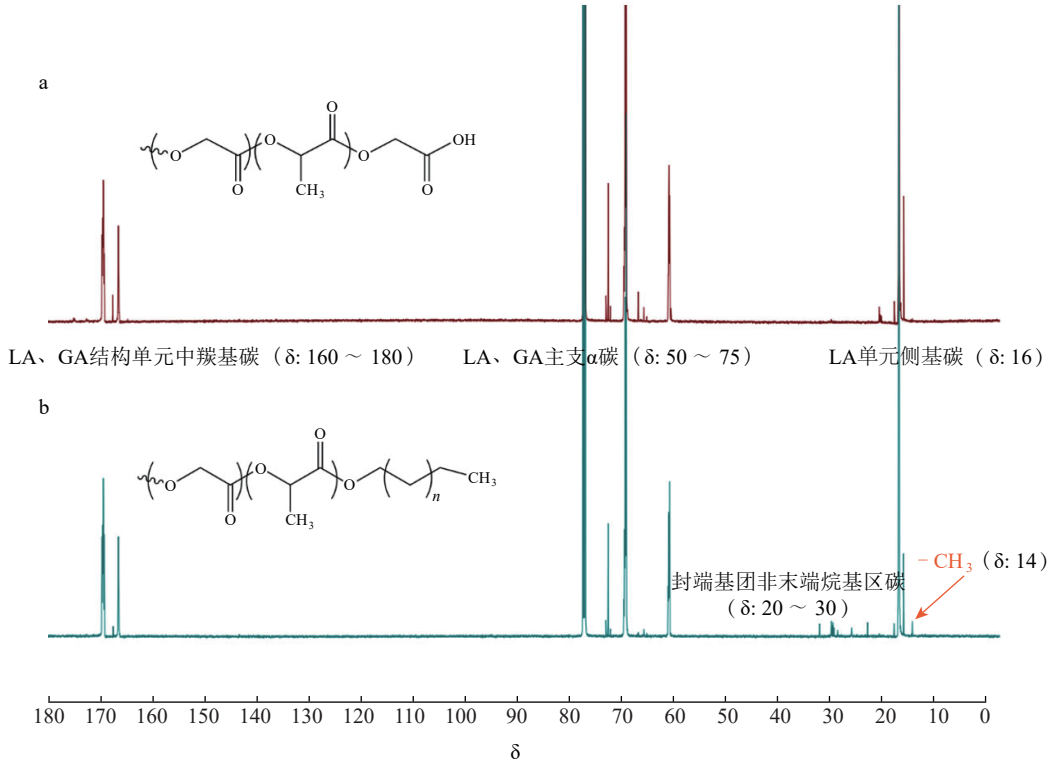
然而，在待测 PLGA 为非全规律排列时，有误序列如寡聚 PLGA 或因酯交换产生的误差序列 PLGA 易与 poly LGL 理论序列中 $-CH_2$、$-CH_3$ 耦合重叠，形成融合峰。因此，很难通过 NMR 来确定是分子内 H 还是分子间 H 导致的序列误差。相比 ^{1}H NMR，MALDI-TOF MS 不易受杂质及寡聚物污染，对 ER 测量准确度高，测定结果更接近 ER 的真实值。因此对规律排序的 PLGA，使用 MALDI-TOF MS 评价其序列排布，如 SF、ER，更具意义。

市售 PLGA 基本由 ROP 法合成，为随机序列 PLGA，不存在规律嵌段，使用 MALDI-TOF MS 对嵌段间有误排列单元数进行分析的效果仍有待进一步研究。

利用电喷雾（electrospraying，ES）技术，将氢氧化钠的甲醇溶液喷至 PLGA 基质上使其降解 [50]，再通过质谱检测醇解后 LA 和 GA 结构单元间酯键的断裂，可鉴定不同聚酯的固有降解性，评估其侵蚀敏感性以及聚合物的降解特性。

3.2　特性黏度（intrinsic viscosity，IV）

作为高分子化合物的基本特性，IV 为 PLGA 在良溶剂中无限稀释时对宏观黏度的贡献。商用 PLGA 一般会在商品名上标注 IV 值，如德国 Evonik 公司的 Resomer® RG 755E 中的 75 指的是 LA 所占比例，5 代表 IV 为 0.45 ～ 0.55 dl/g，E 指的是酯封端。测量时要配制 PLGA 稀溶液，在恒温水浴下使用乌氏黏度计测量 PLGA 溶液通过上下两条刻度线的时间，其后加入溶剂稀释，多次测量后绘制拟合曲线 [51]。PLGA 的 IV 值虽是特定的固有属性，但也与测量时的浓度、温度有关，不同条件下会有细微差异，因此 *Mv* 也呈区间分布。浓度 $c \to 0$ 时，Huggins 方程与 Kraemer 方程的交点对



a：L/G 比例为 75 ∶ 25 的酸封端 PLGA（Resomer® 7525 DLG 2CA），b：L/G 比例为 75 ∶ 25 的酯封端 PLGA（Resomer® 7525 DLG 7E）

图 6 具有酸 / 酯改性端基的两种代表性 PLGA 的 ^{13}C NMR 光谱（$CDCl_3$，600 MHz）

Fig.6 ^{13}C NMR Spectra of Two Representative Types of PLGA with Acid/Ester Modified End Caps ($CDCl_3$, 600 MHz)

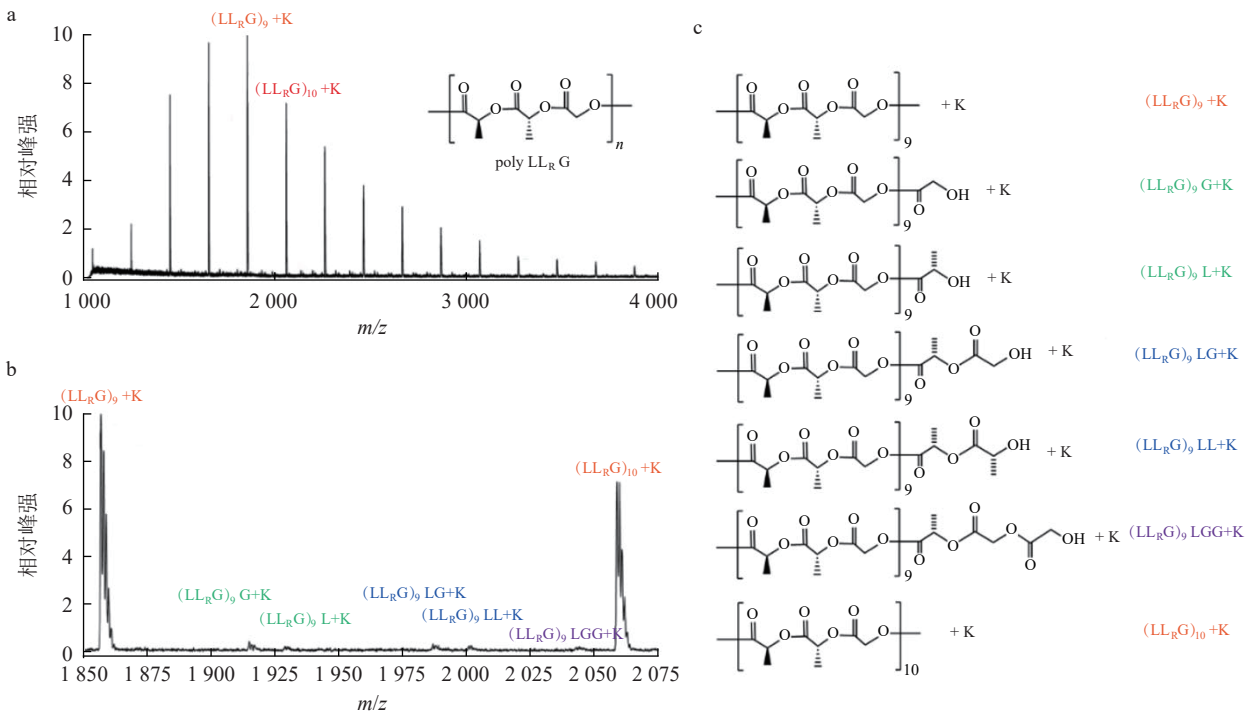
应的纵坐标值即为 IV 值[52—54]。一般情况下，两条直线会交于一点，若两条直线不能交于一点，可取当 c=0 时二者的平均值。图 8 为在 25 ℃下不同型号 PLGA 溶于氯仿中的拟合 Huggins 和 Kraemer 方程，当 $c \to 0$ 时测定其特性黏数。若测量时间<100 s，使用乌氏黏度计测量时会产生较大误差，需对乌氏黏度计进行动能校正后代入计算。通过查找聚合物手册，获得 K 和 α（为 Mark-Houwink 参数，与聚合物种类、溶剂种类和温度有关，对于给定温度下的某种聚合物溶液，在一定分子量范围内是与相对分子质量无关的常数）。25 ℃，THF 条件下，K 可取 1.07×10^{-4}，α 可取 0.761[55]。通过 Mark-Houwink 方程（$[\eta]=K\cdot M^{\alpha}$，式中 M 为相对分子质量），计算所测 PLGA 的 Mv[56]。德国 Evonik 公司研究了 Resomer® PLGA 的 IV 值（x/ml·g^{-1}）与相对分子质量（Y）之间的关系[57]。得到 PLGA 的 IV 值后，可以用公式（Y=198.24$x^{1.510\,5}$，R^2=0.996 5）大致计算相对分子质量。

3.3 通过均方末端距（$<h^2>$）和均方回转半径（$<R_g^2>$）计算支化度（g）、黏度分支指数（g'）与接枝数（B）

根据 Flory-Fox 黏度公式和 Mark-Houwink 方程，可以计算 $<R_g^2>$ 和 $<h^2>$，这 2 个参数反映了 PLGA 各链单元到质心距离的均方和 PLGA 分子首尾间距趋势，能侧面反映出不同 IV 值 PLGA 高分子在溶剂中链的舒展情况[58—59]。

也可以通过静态光散射（static light scattering，SLS）对于不同 PLGA 的 $<R_g^2>$ 进行表征。

当引发剂的官能度 $f \geqslant 3$，即含有 3 个及以上的羟基，其合成出的 PLGA 往往带有一定的分支。在 PLGA 的结构解析中，除了需要判定 PLGA 的构型为线形还是分支状以外，还要对支化分子的特征参数如 g、g' 及 B 进行测算表征，计算公式如下。



a：poly LL_RG 的 MALDI-TOF MS 图谱，b：质荷比在 1 850 ～ 2 075 的 poly LL_RG，c：poly LL_RG 的 MALDI-TOF MS 峰分析

图 7　poly LL_RG 的 MALDI-TOF MS 图谱和分析 [49]

Fig.7　MALDI-TOF MS Spectra and Analysis of Poly LL_RG[49]

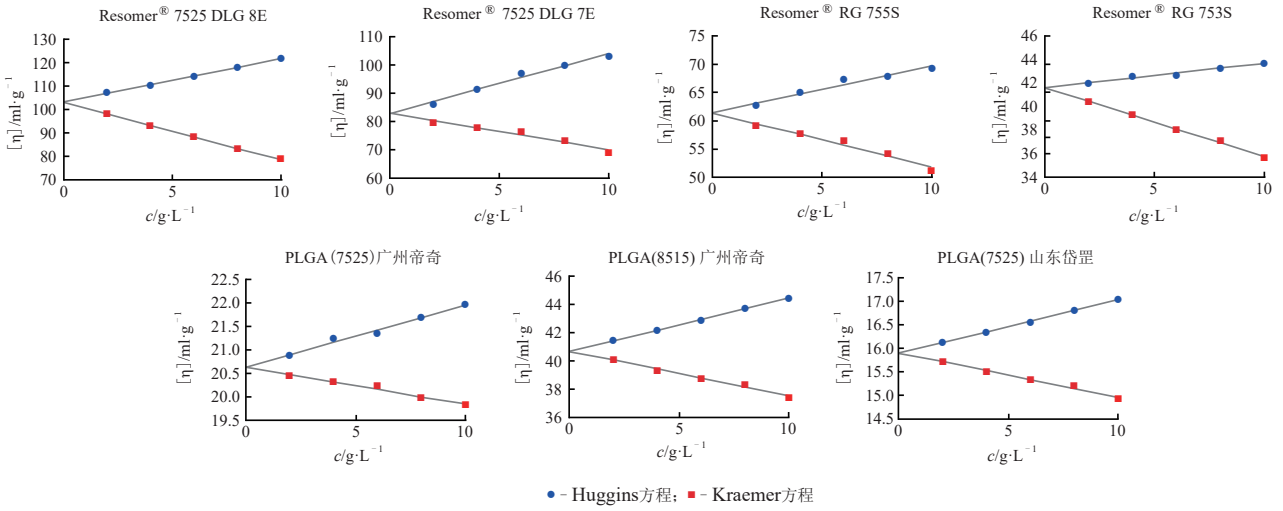


图 8　在 25 ℃时对 7 种不同型号 PLGA 氯仿溶液特性黏度值的计算

Fig.8　Calculation of Intrinsic Viscosity Values of 7 Different Types of PLGA in Chloroform Solutions at 25 ℃

$$g=\left(\frac{\langle R_g^2\rangle_b}{\langle R_g^2\rangle_1}\right)_M$$

$$g'=\left(\frac{[\eta]_b}{[\eta]_1}\right)_M$$

$$g'=g^e$$

$$g=\frac{6B}{B^2+3+2}$$

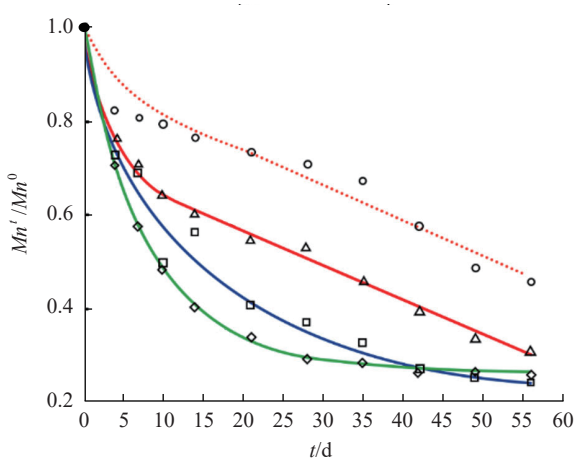
式中，$\langle R_g^2\rangle_b$ 和 $\langle R_g^2\rangle_1$ 分别代表 *M* 相同的支化 PLGA 与直链 PLGA 的均方回转半径，$[\eta]_b$ 与 $[\eta]_1$ 分别代表 *M* 相同的支化 PLGA 与直链 PLGA 的 IV 值。由于支化分子的 $\langle R_g^2\rangle$ 一般比线形分子小，故 *g* 总小于 1，支化程度愈大，*g* 愈小。“*e*”作为排水因子，是一个定义溶剂 - 聚合物相互作用的参数，包括与链伸展相关的溶剂化程度和聚合物构象[10]。每种 PLGA 均具有自己独特的值，如季戊四醇引发合成星形 PLGA 的 *e*=0.5；长链多羟基醇引发梳状 PLGA 的 *e*=1.5；对于葡萄糖引发的 PLGA，最佳排水因子 *e*=0.75。*B* 直观反映了每分子引发剂所接枝的数量，如葡萄糖引发的星形 PLGA，其 $B\approx3.2$，即平均每分子葡萄糖接枝约 3.2 个 PLGA 链。直链 PLGA 的 $B\approx2$，即引发剂两端接枝约 2 个 PLGA 链，几乎无支化，其支化度 $g\approx1$。

3.4 PLGA 的降解速率

PLGA 在常温干燥情况下基本不会降解；遵循酯降解规律，在酸性、碱性、中性的含水介质中 PLGA 均会产生不同程度的降解。LI 等研究显示 PLGA 的水解一般发生在 G-G 嵌段间，L-G 与 G-L 间酯键具有相似的降解概率，L-L 嵌段具有链中最强的疏水性，降解基本不发生在 L-L 间（见图 9）[60—61]。ROP 法合成得到的 PLGA 相较于 SAP 法制品在开始降解时具有更快的降解速度，在降解后期则由于仅剩区块化已降解的 PLA 和 PGA，降解速率迅速下降。SAP 法合成得到的 PLGA 由于 LA 和 GA 交替排布，避免了 G-G 排序，因此具有稳定且较慢的降解速率。

4 总结与展望

作为一种缓释性能优越、生物相容性佳、生物可降解的高分子材料，PLGA 在医疗器械和药物制剂领域拥有十分广阔的应用前景。目前 PLGA 的表征、鉴定仍缺少关键质量属性作为标尺，导致一般的表征方法无法鉴别差异，其制剂的体外释放及体内代谢也会产生较大的差别。除采用传统的 IR、NMR、GPC、DSC 来表征 PLGA 的理化属性外，MALDI-TOF MS 可作为研究 PLGA 中 LA、GA 序列排布的重要手段。结构单元的排布直接影响 PLGA 的降解、释放行为。为检验 PLGA 产物是否具有特定比例、特定相对分子质量及封端基团，需要制定几个关键质量参数，建立更可靠、更有区分力的 PLGA 鉴别手段。另外，将各型号 PLGA 共混以达到符合预期 *Mw*、*Mn*、PDI、L/G 比例、封端基团等要求的 PLGA，可进一步促进 PLGA 在机制研究、药品研发、医疗器械制造等领域中的应用。



○ - poly LG(16 000)；△ - poly LG(26 000)；
□ - SAP制品；◇ - ROP制品

图 9 交替和随机共聚 PLGA 在 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中 *Mn* 随时间变化的曲线图[61]

Fig.9 Degradation Curves of *Mn* of Alternating and Random Copolymerized PLGA in Phosphate Buffer (pH 7.4)[61]

参考文献：

[1] GUPTA P K, GAHTORI R, GOVARTHANAN K, *et al*. Recent trends in biodegradable polyester nanomaterials for cancer therapy [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **127**: 112198.

[2] 王 珊, 花亚冰, 高 翔, 等. 注射用乳酸-羟基乙酸共聚物微球的体内外相关性研究进展[J]. 药学学报, 2021, **56**(1): 158-168.

[3] 张　惠, 栾瀚森, 王　健. PLA对贝美前列素植入剂体外释放行为影响的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(6): 820-827.

[4] NOROUZI M, NAZARI B, MILLER D W. Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2016, **21**(11): 1835-1849.

[5] CHAN P S, XIAN J W, LI Q Q, *et al*. Biodegradable thermosensitive PLGA-PEG-PLGA polymer for non-irritating and sustained ophthalmic drug delivery [J]. *AAPS J*, 2019, **21**(4): 59.

[6] SERRIS I, SERRIS P, FREY K M, *et al*. Development of 3D-printed layered PLGA films for drug delivery and evaluation of drug release behaviors [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(7): 256.

[7] LE L, BOKARE A, EROGBOGBO F. Hand powered, cost effective, 3D printed nanoparticle synthesizer: effects of polymer end caps, drugs, and solvents on lipid polymer hybrid nanoparticles [J]. *Mater Res Express*, 2018, **6**(2): 025403.

[8] GUO C, NIU D, LIU J, *et al*. Application of biodegradable PLGA-PEG-PLGA/CPC composite bone cement in the treatment of osteoporosis [J]. *Coatings*, 2021, **11**(7): 827.

[9] 孙　斌, 许　静, 张其坤, 等. 乙交酯、L-丙交酯均聚物及其共聚物的制备和性能研究 [J]. 高分子学报, 2014, (9): 1274-1280.

[10] HADAR J, SKIDMORE S, GARNER J, *et al*. Characterization of branched poly(lactide-*co*-glycolide) polymers used in injectable, long-acting formulations [J]. *J Control Release*, 2019, **304**: 75-89.

[11] 姜　诚, 崔爱军, 姜海建, 等. 乙酰丙酮锆催化乙丙交酯开环共聚的工艺研究[J]. 化工进展, 2015, **34**(2): 479-483.

[12] KRUCINSKA I, ZYWICKA B, KOMISARCZYK A, *et al*. Biological properties of low-toxicity PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite implants for osseous tissue regeneration. Part Ⅰ: evaluation of potential biotoxicity [J]. *Molecules*, 2017, **22**(12): 2092.

[13] 张晓红, 杨　莉, 栾瀚森, 等. 丙交酯-乙交酯共聚物中残留单体的去除[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(9): 904-906.

[14] 杨　莉, 栾瀚森, 徐凤兰, 等. 乙交酯-丙交酯共聚物精制过程中有机锡的去除方法[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(3): 235-237.

[15] 董　浩, 马丽霞, 吴倩倩, 等. 催化剂用量与反应时间对乙交酯-丙交酯5050共聚物微结构的影响[J]. 生物医学工程研究, 2020, **39**(1): 84-89.

[16] CZAPLEWSKA J A, MAJDANSKI T C, BARTHEL M J, *et al*. Functionalized PEG-*b*-PAGE-*b*-PLGA triblock terpolymers as materials for nanoparticle preparation [J]. *J Polym Sci Pol Chem*, 2015, **53**(18): 2163-2174.

[17] LU D, DUAN P X, GUO R, *et al*. Synthesis and characterization of starch graft biodegradable polyester and polyesteramide by direct polycondensation [J]. *Polym Plast Technol Eng*, 2013, **52**(2): 200-205.

[18] 汪朝阳, 赵耀明, 王　方, 等. 药物缓释用生物降解材料聚乳酸-乙醇酸的合成[J]. 精细化工, 2003, (9): 515-518.

[19] DUVAL C, NOUVEL C, SIX J L. Is bismuth subsalicylate an effective nontoxic catalyst for PLGA synthesis? [J]. *J Polym Sci Polym Chem*, 2014, **52**(8): 1130-1138.

[20] GIRAM P S, GARNAIK B. Evaluation of biocompatibility of synthesized low molecular weight PLGA copolymers using zinc L-proline through green route for biomedical application [J]. *Polym Adv Technol*, 2021, **32**(11): 4502-4515.

[21] LITTLE A, WEMYSS A M, HADDLETON D M, *et al*. Synthesis of poly(lactic acid-*co*-glycolic acid) copolymers with high glycolide ratio by ring-opening polymerisation [J]. *Polymers*(Basel), 2021, **13**(15): 2458.

[22] DA SILVA D, KADURI M, POLEY M, *et al*. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid(PLA) in medical implants and theranostic systems [J]. *Chem Eng J*, 2018, **340**: 9-14.

[23] GAO Q, LAN P, SHAO H, *et al*. Direct synthesis with melt polycondensation and microstructure analysis of poly(L-lactic acid-*co*-glycolic acid)[J]. *Polym J*, 2002, **34**(11): 786-793.

[24] WASHINGTON M A, SWINER D J, BELL K R, *et al*. The impact of monomer sequence and stereochemistry on the swelling and erosion of biodegradable poly(lactic-*co*-glycolic acid) matrices [J]. *Biomaterials*, 2017, **117**: 66-76.

[25] 吴剑波, 刘　鹏, 李　杨, 等. 双螺杆法丙交酯直接反应挤出制备聚乳酸[J]. 应用化工, 2012, **41**(11): 1872-1876.

[26] 王　睿, 周　芬, 周文乐. 反应挤出法制备聚乙丙交酯及其热性能[J]. 石油化工, 2020, **49**(9): 869-875.

[27] GAO Q, LAN P, SHAO H, *et al*. Direct synthesis with melt polycondensation and microstructure analysis of poly(L-lactic acid-*co*-glycolic acid)[J]. *Polym J*, 2002, **34**(11): 786-793.

[28] 吴维芬, 张 超, 黄永毅, 等. 无催化剂直接熔融缩聚合成聚乳酸-乙醇酸[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2010, **49**(3): 382-385.

[29] PENCO M, RANUCCI E, FERRUTI P. A new chain extension reaction on poly(lactic-glycolic acid) (PLGA) thermal oligomers leading to high molecular weight PLGA-based polymeric products [J]. *Polym Int*, 1998, **46**(3): 203-216.

[30] ZHAN S P, REN J P, WANG W J, *et al*. Precipitation polymerization of PLGA with $Sn(Oct)_2$/BuOH in supercritical carbon dioxide [J]. *Polym Eng Sci*, 2014, **54**(3): 704-710.

[31] JING Y H, YANG M L, DAI S L, *et al*. Microwaves promote transesterification in the rapid synthesis of methoxy-poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lactide-random-glycolide)[J]. *Polymer*, 2018, **136**: 187-193.

[32] SOBCZAK M, CHREPTOWICZ T, KOLMAS J, *et al*. Kinetics of solid-state NMR cross-polarization from protons to carbon-13 in surgical sutures [J]. *Solid State Nucl Magn Reson*, 2009, **35**(4): 230-234.

[33] ANAND K, GOYAL G, GOEL Y, *et al*. Ocular surface response to fibrin sealant versus vicryl suture for conjunctival closure after strabismus surgery: an objective assessment [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2020, **34**(4): 243-246.

[34] KUMSKOVA N, ERMOLENKO Y, OSIPOVA N, *et al*. How subtle differences in polymer molecular weight affect doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles degradation and drug release [J]. *J Microencapsul*, 2020, **37**(3): 283-295.

[35] EISENBREY J R, BURSTEIN O M, WHEATLEY M A. Effect of molecular weight and end capping on poly(lactic-*co*-glycolic acid) ultrasound contrast agents [J]. *Polym Eng Sci*, 2008, **48**(9): 1785-1792.

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

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

[38] 刘 刚, 方月娥, 史天义. 乙交酯与丙交酯共聚反应和竞聚率的测定[J]. 高等学校化学学报, 1997, (3): 486-488.

[39] BEIG A, FENG L L, WALKER J, *et al*. Development and characterization of composition-equivalent formulations to the Sandostatin LAR® by the solvent evaporation method [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **12**(3): 695-707.

[40] 欧阳春平, 王 瑀, 赵顺新, 等. 八臂星形共聚物8-PLGA的合成[J]. 合成化学, 2012, **20**(5): 620-622.

[41] TAKEUCHI I, KIMURA Y, MAKINO K. Effect of the conformation of poly(L-lactide-*co*-glycolide) molecules in organic solvents on nanoparticle size [J]. *J Oleo Sci*, 2020, **69**(9): 1125-1132.

[42] WASHINGTON M A, BALMERT S C, FEDORCHAK M V, *et al*. Monomer sequence in PLGA microparticles: effects on acidic microclimates and *in vivo* inflammatory response [J]. *Acta Biomater*, 2018, **65**: 259-271.

[43] GARNER J, SKIDMORE S, PARK H, *et al*. A protocol for assay of poly(lactide-*co*-glycolide) in clinical products [J]. *Int J Pharm*, 2015, **495**(1): 87-92.

[44] ESFANDYARI-MANESH M, ABDI M, TALASAZ A H, *et al*. S2P peptide-conjugated PLGA-Maleimide-PEG nanoparticles containing Imatinib for targeting drug delivery to atherosclerotic plaques [J]. *Daru*, 2020, **28**(1): 131-138.

[45] PARK M H, JUN H S, JEON J W, *et al*. Preparation and characterization of bee venom-loaded PLGA particles for sustained release [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(9): 857-864.

[46] SUN J, WALKER J, BECK-BROICHSITTER M, *et al*. Characterization of commercial PLGAs by NMR spectroscopy [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **12**(3): 720-729.

[47] GLINKA M, FILATOVA K, KUCIŃSKA-LIPKA J, *et al*. Encapsulation of amikacin into microparticles based on low-molecular-weight poly(lactic acid) and poly(lactic acid-*co*-polyethylene glycol)[J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(8): 2986-2996.

[48] NA D H, YOUN Y S, LEE S D, *et al*. Monitoring of peptide acylation inside degrading PLGA microspheres by capillary electrophoresis and MALDI-TOF mass spectrometry [J]. *J Control Release*, 2003, **92**(3): 291-299.

[49] WEISS R M, LI J, LIU H H, *et al*. Determining sequence fidelity in repeating sequence poly(lactic-*co*-glycolic acid)s [J]. *Macromolecules*, 2017, **50**(2): 550-560.

[50] FOUQUET T N J, AMALIAN J A, ANIEL N, *et al*. Reactive desorption electrospray ionization mass spectrometry to determine intrinsic degradability of poly(lactic-*co*-glycolic acid) chains [J]. *Anal Chem*, 2021, **93**(35): 12041-12048.

[51] JIANG L Y, XIONG C D, JIANG L X, *et al*. Degradation behavior of hydroxyapatite/poly(lactic-*co*-glycolic) acid nanocomposite in simulated body fluid [J]. *Mater Res Bull*, 2013, **48**(10): 4186-4190.

[52] SUDDUTH R D. Development of Huggins' and Kraemer's equations for polymer solution evaluations from the generalized viscosity model for suspensions [J]. *J Appl Polym Sci*, 1997, **66**(12): 2319-2332.

[53] MAHAPATRA A P, SAMAL R K, SAMAL R N, *et al*. Evaluation of Huggins' constant, Kraemer's constant and viscosity concentration coefficient of polymer dextran in urea, glycine and glucose [J]. *Phys Chem Liquids*, 2001, **39**(2): 169-181.

[54] MAHAPATRA A P, SAMAL R K, SAMAL R N, *et al*. The viscosity of dilute solution of a novel polymer 'dextran' in different solvents [J]. *Phys Chem Liquids*, 2000, **38**(4): 405-414.

[55] KENLEY R A, LEE M O, MAHONEY Ⅱ T R, *et al*. Poly(lactide-*co*-glycolide) decomposition kinetics *in vivo* and *in vitro* [J]. *Macromolecules*, 1987, **20**(10): 2398-2403.

[56] KUMSKOVA N, ERMOLENKO Y, OSIPOVA N, *et al*. How subtle differences in polymer molecular weight affect doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles degradation and drug release [J]. *J Microencapsul*, 2020, **37**(3): 283-295.

[57] Evonik Specialty Chemicals Co. Ltd.. Resomer®功能性聚合物：产品常见疑问与解答 2022年3月版[EB/OL]. (2022-03)[2022-06-20]. http://evonik. blue-dot. cn/home. php?m=download&a=showpdf&id=668.

[58] WANG Y X, XIN Y, YIN J Y, *et al*. Revealing the architecture and solution properties of polysaccharide fractions from *Macrolepiota albuminosa*(Berk.) Pegler [J]. *Food Chem*, 2022, **368**: 130772.

[59] SOHRABI S, KHEDRI M, MALEKI R, *et al*. Molecular engineering of the last-generation CNTs in smart cancer therapy by grafting PEG-PLGA-riboflavin [J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(67): 40637-40648.

[60] LI J, ROTHSTEIN S N, LITTLE S R, *et al*. The effect of monomer order on the hydrolysis of biodegradable poly(lactic-*co*-glycolic acid) repeating sequence copolymers [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(39): 16352-16359.

[61] LI J, STAYSHICH R M, MEYER T Y. Exploiting sequence to control the hydrolysis behavior of biodegradable PLGA copolymers [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(18): 6910-6913.