

SEC-RI-MALLS 和 SEC-RID 测定丙交酯乙交酯共聚物 相对分子质量及相对分子质量分布的方法比较*

王保成¹, 张晓艳^{2,3}, 周小华², 赵恂², 马聪玉²,
高正松^{1**}, 施海蔚^{2**}, 袁耀佐², 杭太俊³

(1. 南京威尔药业集团股份有限公司, 南京 210042; 2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019;
3. 中国药科大学, 南京 211198)

摘要 目的:建立体积排阻色谱-示差折光-多角度激光光散射检测器联用(SEC-RI-MALLS)法与体积排阻色谱-示差折光检测器(SEC-RID)法测定丙交酯乙交酯共聚物(Poly(Lactide-co-Glycolide Acid), PLGA)相对分子质量及相对分子质量分布,并对两种方法的测定结果进行比较。**方法:**采用 SEC-RI-MALLS 法时,以四氢呋喃为流动相,以 Shodex GPC KF-803L 为色谱分离柱,以四氢呋喃为流动相,流速为 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温为 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,进样体积为 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 。采用 SEC-RID 法时,以四氢呋喃为流动相,以 Agilent PLgel 5 μm MIXD-D 为色谱柱,以四氢呋喃为流动相,流速为 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温为 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,示差折光检测器温度为 $35 \text{ }^\circ\text{C}$,进样体积为 $20 \text{ }\mu\text{L}$,使用 Agilent 公司 GPC 软件计算相对分子质量及相对分子质量的分布。对新建立的方法进行方法学验证,并采用新建方法对 13 批样品的相对分子质量和相对分子质量分布进行测定。**结果:**SEC-RI-MALLS 法的精密性、准确性、稳定性、重复性试验 RSD 分别为 1.35%、1.58%、1.53%、1.26%;SEC-RID 法线性良好($r^2 = 0.9999$),精密性、准确性、稳定性、重复性试验($n = 6$) RSD 分别为 2.05%、1.62%、1.30%、2.97%。SEC-RI-MALLS 法的测定值比 SEC-RID 法的小;将 SEC-RI-MALLS 法测定值乘以转换系数 1.5 后,与 SEC-RID 法的测定值进行配对 t 检验,结果显示两种方法无显著性差异。**结论:**建立的两种方法均可用于 PLGA 相对分子质量及相对分子质量分布的测定,在实际应用过程中,可根据不同的应用场景选择适宜的方法。

关键词:多角度激光光散射;体积排阻色谱;示差折光检测器;丙交酯乙交酯共聚物;相对分子质量及相对分子质量分布

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2025)01-0110-07

doi:10.19778/j.chp.2025.01.016

Comparison of SEC-RI-MALLS and SEC-RID methods for determining molecular weight and molecular weight distribution of PLGA*

WANG Baocheng¹, ZHANG Xiaoyan^{2,3}, ZHOU Xiaohua², ZHAO Xun², MA Congyu²,
GAO Zhengsong^{1**}, SHI Haiwei^{2**}, YUAN Yaozuo², HANG Taijun

(1. Nanjing Well Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Nanjing 210042, China; 2. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China; 3. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To establish a method for determining the molecular weight and molecular weight distribu-

* 基金项目:2023 年度江苏省工业和信息产业转型升级专项资金项目资助;江苏省药品监督管理局科研计划项目(202320);江苏省药品监督管理局科研计划项目(KJ2024050)

第一作者简介:王保成,硕士,工程师;研究方向:药用材料合成及质量研究。Tel:13505149765;E-mail:wangbch@163.com

** 通信作者简介:高正松,硕士,正高级工程师;研究方向:药用材料合成研究。Tel:13601589387;E-mail:gzs@wellnj.com;施海蔚,博士,副主任药师;研究方向:药品标准及质量研究、药物分析。Tel:15850736240;E-mail:germain0906@gmail.com

tion of Poly(Lactide-co-Glycolide Acid) (PLGA) using Size Exclusion Chromatography-Refractive Index-Multiangle Laser Light Scattering (SEC-RI-MALLS) and Size Exclusion Chromatography-Refractive Index (SEC-RID), and to compare the results obtained from these two methods. **Methods:** For SEC-RI-MALLS, tetrahydrofuran was used as the mobile phase, Shodex GPC KF-803L was employed as the chromatographic column with a flow rate of $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, column temperature at $30 \text{ }^\circ\text{C}$, and an injection volume of $100 \text{ }\mu\text{L}$. For SEC-RID, tetrahydrofuran was also used as the mobile phase, Agilent PLgel $5 \text{ }\mu\text{m}$ MIXD-D was used as the chromatographic column with a flow rate of $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, column temperature at $30 \text{ }^\circ\text{C}$, differential detector temperature at $35 \text{ }^\circ\text{C}$, and an injection volume of $20 \text{ }\mu\text{L}$. The molecular weight and molecular weight distribution were calculated using Agilent's GPC software. The newly established methods were validated methodologically, and the molecular weight and molecular weight distribution of 13 batches of samples were determined. **Results:** The precision, accuracy, stability, and repeatability tests for SEC-RI-MALLS showed RSD values of 1.35%, 1.58%, 1.53%, and 1.26%, respectively. The SEC-RID method exhibited good linearity ($r^2 = 0.9999$), with RSD values for precision, accuracy, stability, and repeatability tests ($n = 6$) of 2.05%, 1.62%, 1.30%, and 2.97%, respectively. The results obtained from SEC-RI-MALLS were lower than those from SEC-RID, and the molecular weight distribution coefficient was smaller, but the results from the paired T-test performed with the value measured by SEC-RID method and the value measured by SEC-RI-MALLS method multiplied a conversion coefficient of 1.5 showed no significant difference between the two methods. **Conclusion:** Both methods are stable and reliable, and can be used for the determination of PLGA molecular weight and molecular weight distribution based on the specific situations.

Key words: multi-angle laser light scattering; size exclusion chromatography; differential refractive index detector; Poly(Lactide-co-Glycolide Acid); PLGA; molecular weight and distribution

丙交酯乙交酯共聚物(PLGA)是一种可生物降解的聚合物^[1],应用十分广泛,是目前注射用控释制剂中最常用的药用辅料之一^[2]。相对分子质量及其分布是PLGA最重要的理化参数之一,相对分子质量特征决定了基于PLGA的制剂的热稳定性^[3]和水解稳定性^[4]、生物相容性以及物理机械性能,是表征工艺稳定性和有效性的关键质量参数^[5,6],因此准确测定PLGA相对分子质量和相对分子质量分布具有重要意义^[2,7]。

现行PLGA标准均未记载其相对分子质量测定方法,但如何准确获得其相对分子质量和相对分子质量分布情况却是近年来研究的热点^[9,10]。

在聚合物相对分子质量测定领域,传统方法为体积排阻色谱(size exclusion chromatography, SEC)结合示差折光检测器(refractive index detector, RID)。SEC-RID方法通过测定聚合物在溶液中的流体力学体积来估算相对分子质量,具有操作简单、成本较低的优点,但无法直接测定绝对相对分子质量^[11]。此方法测量的相对分子质量的准确性取决于校准聚合物与被分析物之间的相似程度。不同的处理软件和溶剂,也会导致测定结果存在差异^[14]。随着技术的发展,多角度激光光散射(multiangle laser light scattering, MALLS)检测器

的引入为相对分子质量测定提供了新的手段。MALLS采用静态光散射的原理来表征聚合物的绝对相对分子质量,无需依赖标准曲线,是目前全世界公认的一种最行之有效的、最接近真实值的方法,但其设备成本较高且对样品纯度要求严格。近年来,SEC-RI-MALLS方法逐渐成为研究热点^[15-16],该方法不仅能够提供绝对相对分子质量信息,还能同时测定相对分子质量分布,具有更高的准确性和可靠性。

本文分别建立了SEC-RI-MALLS法以及SEC-RID法用于测定丙交酯乙交酯共聚物的相对分子质量及相对分子质量分布,比较了两种方法测定结果的差异性,为后续PLGA产品选择相对分子质量和相对分子质量分布测定方法提供了依据,将更有利于药品的质量控制。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1260 Infinity 高效液相色谱仪配备示差折光检测器(RI)、Agilent GPC 数据分析软件(Agilent 公司);岛津液相色谱仪(Shimadzu 公司);DAWN 十八角度静态光散射仪、Optilab 干涉型示差折光仪、ASTRA 分析软件(怀雅特技术公司);Agi-

lent PLgel 5 μm MIXD-D 色谱柱(Agilent 公司);Shodex GPC KF-803L 色谱柱(Showa Denko K. K 公司);疏水式针式过滤器(0.45 μm , PTFE, 上海安普实验科技股份有限公司);全玻璃注射器(2 mL, 常州市五星医疗器械有限公司)。

1.2 试药

四氢呋喃(Merck 公司, 批号 I1272501307);聚苯乙烯标准品($M_w = 33400$ $M_n = 32400$, 批号 MKBX4400V, 厂家 SIGMA-ALDRICH);聚苯乙烯(PS-M)标准校正试剂盒(相对分子质量范围 162-181800 Da, Agilent, 货号 PL2010-0301, PL2010-0302, PL2010-0700)。

1.3 样品

根据组成的丙交酯和乙交酯比例的不同, PLGA 可以分成多种规格, 2020 版药典中收录的型号包括 PLGA5050(即丙交酯、乙交酯摩尔比为 50:50)、PLGA7525(即丙交酯、乙交酯摩尔比为 75:25)、PLGA8515(即丙交酯、乙交酯摩尔比 85:15)三种。本项目共收集到 6 家企业 13 批次样品, 其中 A 企业 2 批样品, 编号分别为 A1(7525)、A2(7525); B 企业 1 批样品, 编号为 B1(5050); C 企业 2 批样品, 编号分别为 C1(7525)、C2(5050); D 企业 1 批样品, 编号为 D1(7525); E 企业 6 批样品, 编号分别为 E1(5050)、E2(7525)、E3(7525)、E4(7525)、E5(8515)、E6(8515); F 企业 2 批样品, 编号为 F1(7525)。

2 方法

2.1 色谱条件

SEC-RID 法: 色谱柱为 Agilent PLgel 5 μm MIXD-D(7.5 mm \times 300 mm, 排阻范围 200 ~ 400 000); 流动相为四氢呋喃; 流速为 1.0 mL \cdot min⁻¹; 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$; 示差折光检测器温度为 35 $^{\circ}\text{C}$; 进样体积为 20 μL 。

SEC-RI-MALLS 法: 色谱柱为 Shodex GPC KF-803L(7.5 mm \times 300 mm, 排阻范围 200 ~ 70 000)、Agilent PLgel 5 μm MIXD-D(7.5 mm \times 300 mm, 排阻范围 200 ~ 400 000); 流动相为四氢呋喃溶液; 流速为 1 mL \cdot min⁻¹; 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$; 示差折光检测器温度为 25 $^{\circ}\text{C}$; 进样体积为 100 μL 。

查询文献可知^[17], PLGA5050 dn/dc 值为 0.0528、PLGA7525 dn/dc 值为 0.049、PLGA8515 dn/dc 值为 0.0486、聚苯乙烯 dn/dc 值为 0.185。

2.2 供试品溶液的制备

SEC-RI-MALLS 法: 精密称取供试品 30 mg, 置

10 mL 容量瓶中, 加四氢呋喃溶解并稀释至刻度, 室温下密封放置溶解, 混匀, 用 2 mL 全玻璃注射器经 0.45 μm 疏水性 PTFE 滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液。

SEC-RID 法: 精密称取供试品 20 mg, 置于 10 mL 容量瓶中, 加四氢呋喃溶解并稀释至刻度, 室温下密封放置溶解, 混匀, 用 2 mL 全玻璃注射器经 0.45 μm 疏水性 PTFE 滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液。

2.3 精密度试验

取 PLGA(编号为 B1(5050))供试品溶液, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 采用 GPC 软件及 Astra 软件对结果进行分析, 计算相对分子质量与相对分子质量分布。

2.4 准确性试验

精密称取聚苯乙烯标准品(批号: MKBX4400V $M_w = 33\ 400$ $M_n = 32\ 400$)20 mg, 置于 10 mL 容量瓶中, 加四氢呋喃溶解并稀释至刻度, 混匀, 用 2 mL 全玻璃注射器经 0.45 μm 疏水性 PTFE 滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 连续进样 6 次, 计算相对分子质量与相对分子质量分布。

2.5 重复性试验

取按 2.2 项所述步骤平行配制的供试品溶液(编号为 B1(5050))6 份, 分别进样测定, 记录色谱图, 分别计算相对分子质量与相对分子质量分布。

2.6 稳定性考察

取按 2.2 项所述步骤平行配制的供试品溶液(编号为 B1(5050)), 分别于 0、2、4、8、12、16、20、24 h 进样, 记录色谱图, 采用 GPC 软件及 Astra 软件对结果进行分析, 计算相对分子质量与相对分子质量分布。

3 结果与讨论

3.1 两种方法的系统适用性考察

取按 2.2 项下所述步骤配制的供试品溶液(编号为 B1(5050))分别进样, 记录色谱图, 所得峰形均良好无干扰, 表明两法适用性均良好。色谱图见图 1。

3.2 线性关系考察

取已知相对分子质量的聚苯乙烯标准校正试剂盒中三种不同颜色的进样小瓶, 加入四氢呋喃 1 mL 使完全溶解。精密量取上述系列对照品溶液各 20 μL , 注入液相色谱仪, 使用 RID 检测器检测并记录色谱图(图 2), 去除相对分子质量为 370、162 Da

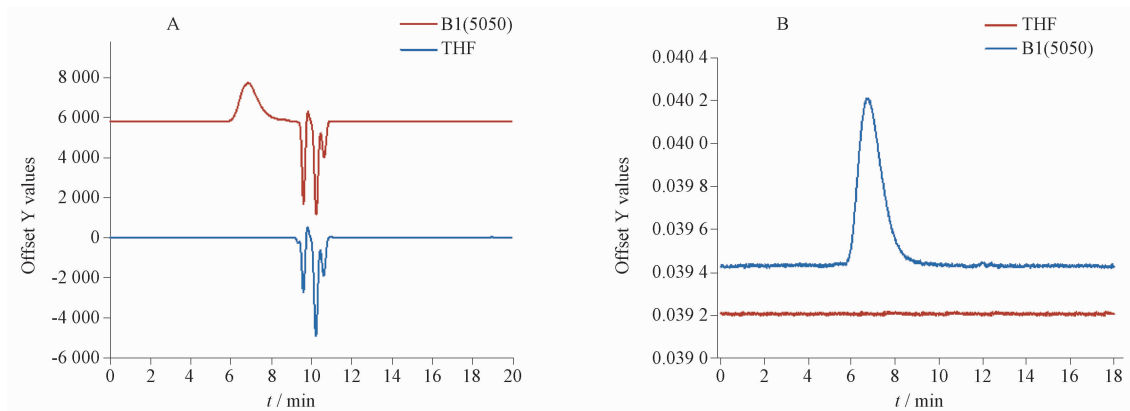


图1 SEC-RID(A)、SEC-RI-MALLS(B)专属性试验

Fig. 1 SEC-RID (A) and SEC-RI-MALLS (B) exclusivity test

两个点,因其峰形较差,且未能与溶剂峰分离。采用 GPC 软件对结果进行分析并绘制标准曲线,以主峰保留时间(t)为横坐标,相对分子质量对数($\log M$)为纵坐标,建立三阶拟合校正曲线(图 3),回归曲线为 $y = -0.023\ 214\ 2x^3 + 0.471\ 272x^2 - 3.908\ 36x + 16.256\ 5$,决定系数 $R^2 = 0.999\ 9$,残差平方和为 0.000 734,表明线性良好。

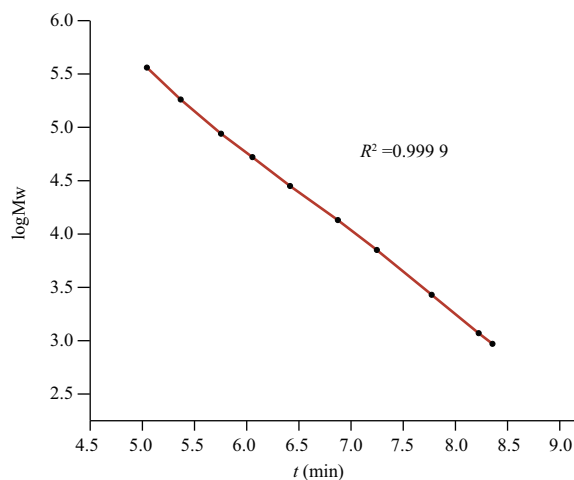


图3 校正曲线

Fig. 3 Calibration curve

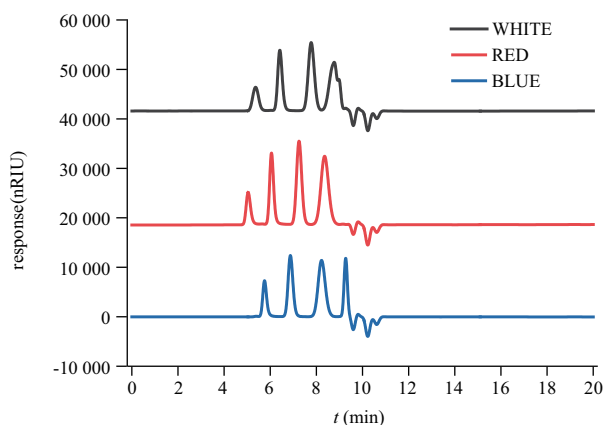


图2 聚苯乙烯标准品色谱图

Fig. 2 Chromatogram of polystyrene standard

而基于光散射技术发展起来的 MALLS 法不需要标准品就能直接测定高聚物的绝对相对分子质量,仅需采用相对分子质量校准而无需进行线性关系考察。

3.3 色谱柱的选择

分别考察了色谱柱 Shodex GPC KF-803L (7.5 mm × 300 mm,排阻范围 200 ~ 70 000)、Agilent PLgel 5 μm MIXD-D (7.5 mm × 300 mm,排阻范围 200 ~ 400 000)对峰形的影响。由图 4A 可知,用色谱柱 Agilent PLgel 5 μm MIXD-D 进行 SEC-MALLS

相对分子质量测定时,基线噪声过大,可能是由于 MALLS 检测器灵敏度较高,检测到了此类色谱柱内脱落的少量填料颗粒,因此不适用于 SEC-MALLS 法检测。当更换色谱柱为 Shodex GPC KF-803L 时,基线明显稳定(如图 4B 所示),峰形良好,因此选用该色谱柱进行试验。

3.4 两种方法的方法学验证结果

方法学研究表明,两种检测器均显示出良好的精密度、重复性、稳定性和线性,具体结果见表 1。以 6 次结果的重均相对分子质量 (M_w) 计,SEC-RI-MALLS 法的精密度 RSD 为 1.35%,RID 检测器的精密度 RSD 为 2.05%;SEC-RI-MALLS 法的准确度 RSD 为 1.58%,RID 检测器的准确度 RSD 为 1.62%;0 ~ 24 h 稳定性结果,SEC-RI-MALLS 法的 RSD 为 1.53%,RID 检测器的 RSD 为 1.30%。SEC-RI-MALLS 法的重复性 RSD 为 1.26%,

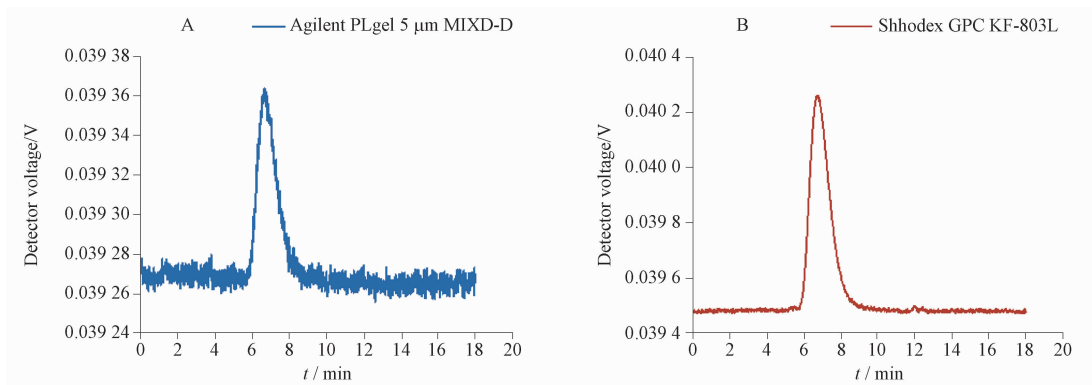


图4 不同色谱柱色谱图

Fig. 4 Chromatograms from two chromatographic columns

表1 方法学研究结果

Tab. 1 Results of methodology study

Object	MALLS	RID
precision/% (n = 6)	1.35	2.05
accuracy/% (n = 6)	1.58	1.62
stability/% (n = 8)	1.53	1.30
repeatability/% (n = 6)	1.26	2.97

RID 检测器的重复性 RSD 为 2.97%。

3.5 相对分子质量与相对分子质量分布测定

将6个厂家的13批PLGA样品按2.2项下方法配制成供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图,对结果进行分析。13个批次样品数均相对分子质量 Mn、重均相对分子质量 Mw、相对分子质量分布系数结果统计见表2。传统的 SEC-RID 法检测结果,重均相对分子质量在 14 344 ~ 63 443 Da 区间,数均相对分子质量在 6 038 ~ 26 404 Da 区间,相对分子质量分布系数在 1.89 ~ 2.65 之间。SEC-RI-MALLS 法的检测结果,重均相对分子质量在 9 498 ~ 48 930 Da 区间,数均相对分子质量在 6 107 ~ 29 940 Da 区间,相对分子质量分布系数在 1.502 ~ 1.967。整体上 PLGA5050 的相对分子质量相对较低,而 PLGA8515 的相对分子质量较高,这与乙交酯含量较高引起 PLGA 相对更容易降解有关;相对分子质量分布系数大小与规格间无明确对应关系,推测更多与生产工艺相关。

3.6 测定结果的比较

将 SEC-RI-MALLS 法与 SEC-RID 法测定结果相比较,两者统计学差异显著。如图 5A 所示,SEC-RID 法得到的相对相对分子质量相较于 SEC-MALLS 法得到的绝对相对分子质量较大。如图 5B 所示,SEC-RID 法测定的相对分子质量分布

表2 相对分子质量与相对分子质量分布测定结果

Tab. 2 Results of molecular mass and polydispersity

Detector	Sample name	Mn	Mw	Polydispersity
RID	A1 (7525)	6 110	14 359	2.35
	A2 (7525)	7 300	14 645	2.01
	B1 (5050)	6 462	14 481	2.24
	C1 (7525)	22 212	53 396	2.40
	C2 (5050)	7 880	20 863	2.65
	D1 (7525)	6 038	14 344	2.38
	E1 (5050)	7 530	16 436	2.18
	E2 (7525)	17 546	40 214	2.29
	E3 (7525)	8 804	16 615	1.89
	E4 (7525)	12 773	27 384	2.14
	E5 (8515)	26 308	63 443	2.41
	E6 (8515)	26 404	62 685	2.37
	F1 (7525)	14 117	29 954	2.12
MALLS	A1 (7525)	6 107	9 808	1.606
	A2 (7525)	6 273	9 498	1.514
	B1 (5050)	6 528	9 807	1.502
	C1 (7525)	20 160	35 980	1.784
	C2 (5050)	8 636	14 570	1.687
	D1 (7525)	6 148	9 492	1.544
	E1 (5050)	12 320	21 120	1.716
	E2 (7525)	15 750	24 230	1.539
	E3 (7525)	6 610	9 988	1.511
	E4 (7525)	11 410	17 770	1.558
	E5 (8515)	29 940	46 820	1.564
	E6 (8515)	24 880	48 930	1.967
	F1 (7525)	10 140	16 880	1.665

较 SEC-MALLS 法更宽,13 批样品采用 SEC-RID 法测得的分布系数均大于 2,采用 SEC-MALLS 法测得的分布系数均小于 2。

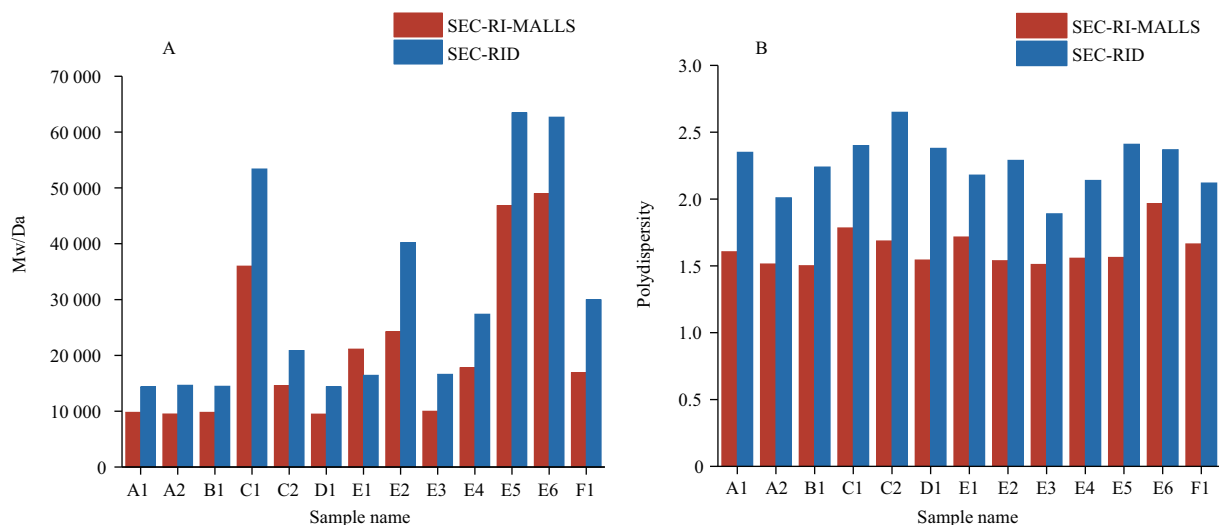


图5 两种方法相对分子质量及相对分子质量分布测定结果比较

Fig. 5 Comparison of molecular weight and molecular weight distribution of the two methods

由图5还可以看出两种方法测得的相对分子质量大小趋势基本相同。为了探寻两种方法测定值之间的关系,本研究尝试将由SEC-RID法测得的13批样品的Mw值除以由SEC-MALLS法得到的Mw值,得到不同样品两个方法测定值的转换系数,再求出转换系数的平均值为1.5。

将SEC-MALLS法测得的Mw值分别乘以1.5后,与SEC-RID法测得的Mw值,进行配对t检验,结果两者无显著性差异。这说明了SEC-RID法得到的重均相对分子质量结果虽然不是绝对相对分子质量,但与绝对相对分子质量存在定量的关系。两者间的定量转换关系需要通过更多的数据来验证。目前的研究说明两种方法均可以用于PLGA样品相对分子质量的检测。

在实际应用过程中可以根据不同的目的选择合适的方法。当只需检测PLGA产品相对分子质量的批间差异时,可以选择成本较低的SEC-RID法;而当需要了解PLGA产品的真实相对分子质量情况时,建议选择SEC-MALLS法。

3.7 小结

本实验建立了SEC-RI-MALLS、SEC-RID两种检测技术测定PLGA相对分子质量与相对分子质量分布的方法。采用新建的方法对13批PLGA样品的相对分子质量与相对分子质量分布进行测定,结果显示出一定的差异。分析产生差异的原因,主要由于两种检测器的方法原理不同,SEC-RID法采用聚苯乙烯对照品作校正曲线,此时计算结果为相对相对分子质量,由于聚苯乙烯和PLGA本身结构

上的差异,测定结果可能和真实值相差较大。而SEC-RI-MALLS法根据静态光散射的原理,利用光散射强度和相对分子质量大小之间的关系计算相对分子质量,是Mw测定的绝对定量方法,能真实地反映PLGA的Mw大小。

两种方法均可用于PLGA相对分子质量及相对分子质量分布的测定。在质量研究过程中,若涉及绝对相对分子质量相关参数表征,如聚合度等,或为获取更完整的相对分子质量分布信息,则推荐采用具备高精度的SEC-RI-MALLS技术;若目的是对比PLGA不同批次间相对分子质量或相对分子质量分布差异,经济实用的SEC-RID法更为适用,可根据不同的应用场景选择合适的方法。

参考文献

- [1] Koo O M, Rubinstein I, Onyuksel H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2005, 1(3): 193.
- [2] Park K, Skidmore S, Hadar J, et al. Injectable, long-acting PLGA formulations: Analyzing PLGA and understanding microparticle formation[J]. *J. Control. Release*, 2019, 304:(125).
- [3] Choi Y, Yoon H Y, Kim J, et al. Doxorubicin-Loaded PLGA Nanoparticles for Cancer Therapy: Molecular Weight Effect of PLGA in Doxorubicin Release for Controlling Immunogenic Cell Death[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12):1165.
- [4] Ochi M, Wan B, Bao Q, et al. Influence of PLGA molecular weight distribution on leuprolide release from microspheres[J]. *International journal of pharmaceutics*, 2021, 599:120450.
- [5] NIFANT'EV I E, TAVTORKIN A N, SHLYAKHTIN A V, et al. Chemical features of the synthesis, degradation, molding and

- performance of poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA) and PLGA-based articles [J]. *European Polymer Journal*, 2024, 215:113250.
- [6] 张城, 颜东, 常罡, 等. PLGA 分子特性对其微球性质影响的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(9):1294.
- [7] 张伊洁, 郭宁子, 许丽晓, 等. 多肽微球缓释注射剂中载体辅料丙交酯乙交酯共聚物的关键质量属性分析[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(6):11.
- [8] Nakhla D S, Mekkawy A I, Naguib Y W, *et al.* Injectable long-acting ivacaftor-loaded poly (lactide-co-glycolide) microparticle formulations for the treatment of cystic fibrosis: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetics in mice[J]. *International journal of pharmaceutics*, 2024, 650:123693.
- [9] Kohno M, Andhariya J V, Wan B, *et al.* The effect of PLGA molecular weight differences on risperidone release from microspheres[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 582:119339.
- [10] Ioanna M, Allémann Eric, Florence D, *et al.* Imaging the porous structure in the core of degrading PLGA microparticles: The effect of molecular weight [J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 286:231.
- [11] 康璧, 帅维维, 程冬. HPGPC-CAD 和 HPGPC-RID 测定右旋糖酐 40 分子量及分子量分布的方法比较[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(11):1954.
- [12] 方欣欣, 严翠霞, 梅妮, 等. 凝胶渗透色谱法同时测定山嵛酸甘油酯中单、二、三甘油酯和游离甘油含量[J]. *中国药品标准*, 2023, 24(1):20.
- [13] 田甜, 张阳洋, 冉文华, 等. GPC-MALLS 联用技术测定羧甲基纤维素钠分子量及其分布[J]. *中国药品标准*, 2020, 21(6):494.
- [14] 刘吉成, 吴张静, 梁爽. 分子排阻色谱法技术在药品质量控制及其他方面的应用[J]. *中国药品标准*, 2023, 24(3):275.
- [15] 刘菁, 吴燕, 李华龙, 等. SEC-RI-MALLS 联用技术测定甲基纤维素的分子量及分子量分布[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(6):1058.
- [16] 邹剑, 杨蕾, 林涛, 等. SEC-RI-MALLS 测定甘露聚糖肽分子量与分子量分布[J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(2):256.
- [17] Hadar, J, Garner J, Skidmore S, *et al.* Correlation analysis of refractive index (dn/dc) for PLGAs with different ratios of lactide to glycolide. Scientific Poster presented at 2018 annual meeting of Controlled Release Society [C]. 2018.

(收稿日期:2025-01-10)