聚合物药用辅料相对分子质量及其分布的测定方法研究进展

刘 佳[1]，沈淑炜[1]，姚 涵[1]，陈国广[1,2]，陈 蕾[3]*

（1. 南京工业大学药学院，江苏南京 211816；2. 江苏省药物研究所，江苏南京 211816；3. 国家药典委员会，北京 100061）

摘要：相对分子质量及其分布是聚合物药用辅料的重要功能性指标，与聚合物辅料的溶解性能、机械性能、流变性能等多种性质密切相关。聚合物药用辅料的相对分子质量及其分布的测定方法主要包括端基分析法、黏度法、场流分离法和分子排阻色谱（SEC）法等。其中，传统的端基分析法、黏度法、场流分离法均受相对分子质量测试范围和相对分子质量类型的限制，在应用中存在一定的局限性。SEC 是一种基于体积排阻分离的新型液相色谱技术，由于其分离效率高、准确度高、操作简单且易于自动化，已逐渐成为测定聚合物药用辅料相对分子质量及其分布的有效手段。该文就 SEC 的特点、在测定聚合物药用辅料相对分子质量及其分布中的应用进展，以及存在的问题进行归纳分析，旨在更好地推动 SEC 技术在聚合物药用辅料中的应用。

关键词：分子排阻色谱；端基分析；黏度法；场流分离；聚合物药用辅料；相对分子质量；分子量分布

中图分类号：R917；TQ314.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)05-0645-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.007

Research Progress on Analytical Methods for Relative Molecular Weight and Its Distribution of Polymeric Pharmaceutical Excipients

LIU Jia[1], SHEN Shuwei[1], YAO Han[1], CHEN Guoguang[1,2], CHEN Lei[3]*

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 211816; 2. Jiangsu Provincial Institute of Materia Medica, Nanjing 211816; 3. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061*)

ABSTRACT: Relative molecular weight and its distribution are important functionality-related characteristics for polymeric pharmaceutical excipients. They are closely related to many properties of polymeric excipients, such as the solubility, mechanical and rheological properties. Many methods have been developed to determine the relative molecular weight and its distribution, including end-group analysis, viscosity method, field flow fractionation and size exclusion chromatography (SEC). The former three traditional methods have certain limitations in applications due to the range and the type of relative molecular weight. SEC is a new liquid chromatographic technique based on volume exclusion separation, and it has gradually become an effective technique for determination of relative molecular weight and molecular weight distribution of polymeric pharmaceutical excipients due to its advantages of high separation efficiency, high accuracy, simple operation and easy automation. In this study, the characteristics and applications of the SEC technique to the determination of relative molecular weight and its distribution of polymeric pharmaceutical excipients are summarized.

Key Words: size exclusion chromatography; end-group analysis; viscosity method; field flow fractionation; polymeric pharmaceutical excipient; relative molecular weight; molecular weight distribution

药用辅料是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是药物制剂的基础材料和重要组成部分。药用辅料不仅赋予药物一定的剂型，而且与提高药物的疗效、降低不良反应有很大关系[1]。聚合物药用辅料是一类由相同相对分子质量聚合物的

收稿日期：2023-07-15

基金项目：国家药品标准制修订研究课题

作者简介：刘 佳（1987—），女，博士，从事药物分析研究。

通信作者：陈 蕾（1975—），女，主任药师，从事药用辅料和药包材标准研究与管理。

E-mail：chenlei@chp.org.cn

同系物组成的混合物。相较于结构明确的小分子药用辅料，聚合物药用辅料的分子大小不均一。相对分子质量代表了不同链长组分分子量分布的平均水平，其数值的大小与辅料的多种物理性能密切相关[2—3]，如溶解性、机械性能、流变性能、加工性能等。此外，聚合物药用辅料相对分子质量及其分布也对缓控释制剂的质量控制和体内安全性有重要影响[4]。ChP 2020 年版（ChP 2020）中已经对一些药用辅料品种的相对分子质量及其分布范围限度进行了明确规定，如聚乙二醇系列、聚葡萄糖类等。因此，准确测定聚合物药用辅料的相对分子质量及其分布是控制聚合物药用辅料质量以及药物质量的重要指标。

目前，常用的相对分子质量测定方法主要包括端基分析法、黏度法、场流分离法和分子排阻色谱（size exclusion chromatography，SEC）法。其中，SEC 法是一种基于体积排阻分离的新型液相色谱技术。相较于传统的端基分析法、黏度法和场流分离法，SEC 法由于分离效率高、准确度高、操作简单及易于自动化等优势，已逐渐成为测定聚合物药用辅料相对分子质量及其分布的重要手段。

1　聚合物药用辅料相对分子质量的测定方法

一般所说的聚合物相对分子质量表示的是平均值，并且根据测定方法的不同，获得的平均相对分子质量也不相同。目前，通过端基分析法、黏度法、场流分离法和 SEC 法可以获得丰富的聚合物相对分子质量信息，如重均分子量（M_w）、数均分子量（M_n）、相对分子质量分布（M_w/M_n）和黏均分子量（M_η）。其中，M_w 和 M_n 有具体的物理意义。前者表示所有分子的质量与其所占质量分数的乘积之和；后者则表示所有分子的质量与其所占数量分数的乘积之和；二者的比值即为相对分子质量分布，表示聚合物的多分散性及分布程度，数值越小，表示聚合物相对分子质量分布越窄，反之则表示聚合物的相对分子质量分布范围越宽。M_η 并无确定的物理意义，只表示一种统计平均的方法。

1.1　端基分析法

端基分析法是一种化学方法，要求待测聚合物的化学结构明确且分子链的末端基团可以用化学方法（如酸碱滴定或其他分析方法）进行定量分析，如分子链末端含羧基或氨基等基团[5]。端基分析法测得的是聚合物辅料的 M_n。例如，ChP 2020 中收载的辅料品种泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407 均是采用端基分析法获得其 M_n。

端基分析法较为简单、便捷，但准确性受聚合物相对分子质量的影响较大。一般，如果待测样品初步估计的相对分子质量不大（$<3\times10^4$），化学结构明确，且其末端具有能够通过化学方法进行定量分析的基团，可以通过分析一定质量聚合物中端基的数目来确定其相对分子质量。例如，张海连等[6]采用端基分析法对合成得到的三臂、四臂和六臂星形聚乙二醇进行分析，准确获得其 M_n 分别为 3 794、4 738 和 6 432，为合成末端为羧基的多臂星形聚乙二醇提供了精准的表征手段。但是，较高相对分子质量的聚合物中由于单位质量聚合物所含的端基数目相对减少，导致测定结果的相对误差变大，准确度也变差。例如，EINFELDT 等[7]利用端基分析法测定了一系列聚合度小于 150 的水解纤维素及其过乙酰化产物的相对分子质量。结果显示，随着纤维素及其过乙酰化产物的链长增加，端基的信号减弱，所得结果的准确度大幅降低。除了受聚合物相对分子质量的影响外，端基分析法只能获得聚合物辅料的 M_n，无法获得相对分子质量分布信息。此外，端基分析过程中还易受到多种试验因素的影响，如水浴温度、样品纯化程度等。

1.2　黏度法

黏度法的基本原理基于 Mark-Houwink 方程（$\eta=K\times M_\eta\times\alpha$，式中：$\eta$ 为黏度；K 和 α 是马克 - 霍温克参数，在一定温度和相对分子质量范围内，二者是与样品相对分子质量无关的常数）。因此，只需要测定聚合物溶液的黏度即可获得聚合物辅料的 M_η，试验操作简单、精度高。例如，ZHOU 等[8]采用低黏度的溶液体系，建立了纤维素相对分子质量与其黏度之间的关系曲线，实现了纤维素相对分子质量的精准表征。寇晓亮等[9]采用黏度法成功测得一种未降解的高分子聚合物壳聚糖的特性黏度为 407.6，

其相对分子质量约为 5.7×10^5，对壳聚糖在多个领域的开发和应用具重要的意义。但黏度法的专属性较差，受样品纯度及样品处理方法的影响较大[10—11]。例如，朱静毅等[10]选取市售壳聚糖样品，分析了不同脱乙酰度及采用不同灭菌方式对壳聚糖特性黏度及 M_η 的影响。结果表明，不同来源、不同处理方法对壳聚糖 M_η 的影响较大。此外，黏度法仅能测定聚合物辅料的 M_η，而无法获得相对分子质量分布范围信息，从而限制了黏度法的应用范围。

1.3 场流分离法

场流分离法的基本原理是当溶液经过一个空的柱槽时，利用物理场使溶质分子因不同的物理性质（如质量、体积、扩散系数、电荷等）的差异进行分离，从而使聚合物分子处于有序的单分子分散状态；根据所联用的检测器不同，可以获得不同的相对分子质量参数[12]。其中，较常见的检测器是光散射检测器。例如，JUNA 等[13]采用场流分离法结合光散射检测器，测定了支链淀粉（糯玉米淀粉）的相对分子质量，不仅获得了支链淀粉的 M_w 信息，还获得了其回转半径（R_g）、扩散系数（D）和流体动力学半径（R_h）等多项重要参数。ZHAO 等[14]使用场流分离法结合光散射检测器精确地表征了未改性和氧化的海藻酸盐的相对分子质量分布和聚集状态，为多分散性和改性聚合物的表征提供了新方法，在生物医学领域中具有重要的应用价值。

场流分离法的主要优点在于分离条件温和、分辨率高[15]，并且可以同时获得聚合物样品的多种相对分子质量信息，应用范围较广。但是，场流分离法在相对分子质量测定的过程中受溶液流速影响较大。因此，试验操作条件需进行不断优化，较为烦琐[16]。

1.4 SEC 法

SEC 是一种基于体积排阻分离的新型液相色谱技术，原理是利用待测聚合物溶液通过填充有特种多孔性填料的柱子，按照聚合物分子尺寸的大小进行分离，并在柱出口处连接不同的检测器对分离后的组分进行检测[17]。根据所连接检测器的不同，SEC 方法可以分为 2 类：基于单检测器的 SEC 相对方法和基于多检测器联用的 SEC 绝对方法。通过 SEC 法可以获得聚合物辅料的多种相对分子质量信息，包括 M_w、M_n 以及相对分子质量分布等。

1.4.1 基于单检测器 SEC 测定的相对方法

传统的 SEC 检测系统往往连接一种检测器，如示差折光（refractive index，RI）检测器[18—20]和紫外吸收检测器[21]。其中，应用较广泛的是 RI 检测器。RI 检测器的原理是：溶解有聚合物分子的溶液与纯流动相通过检测器时，测得的溶液折射率不同，从而可判断高分子物质是否存在，并且可根据折射率的变化强度获得溶液中聚合物的浓度。

单检测器 SEC 法具有较高的精度和重现性。此外，使用通用型的浓度检测器可节约仪器投资，降低检测成本。然而，单检测器 SEC 法属于间接的相对分子质量测定法，需要使用化学结构与待测样品相同或相似的一系列不同相对分子质量的标准品作为对照，通过建立标准曲线对待测样品的测定结果进行校正，因此标准品和标准曲线的选择对单检测器 SEC 法测定结果的影响很大。目前，我国的标准物质体系还不完善，现有的标准品类型有限，尚不能完全覆盖待测聚合物药用辅料。因此，在实际操作中，如果所选用的标准品与待测辅料的结构不完全匹配，就会不可避免地产生较大的误差[22—23]。此外，标准曲线的建立过程涉及诸多复杂的数学知识，其中较关键的就是标准曲线多种校正法的选择，包括窄标校正法、宽标校正法和普适校正法，不同校正法的使用又与标准品的选择息息相关。

1.4.1.1 窄标校正法

窄标校正是一种直接校正法，即采用与待测样品化学结构和性质相似的窄分布相对分子质量对照品［一般要求其分布宽度（M_w/M_n）<1.1[24]］，运行一系列窄分布对照品后，再执行多项式拟合（一般是三阶或五阶），最后绘制相应的校正曲线。例如，程继业等[25]采用相对分子质量 400 ～ 5 800 的聚乙二醇对照品，以对照品保留时间为横坐标、相对分子质量的对数值为纵坐标，建立三阶校正曲线，计算聚乙二醇 3350 的 M_w 及分布系数。此外，根据 SEC 流动相的不同，窄标对照品的选择也不同。一般来说，

有机 SEC 分析主要采用的窄标对照品包括聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯等；而水性 SEC 分析较常使用的窄标对照品有聚环氧乙烷、低分子聚乙二醇及支链淀粉（基于丙糖结构的多糖）等[26]。

1.4.1.2 宽标校正法

通过窄标校正法测得的相对分子质量结果准确度较高，但由于窄分布对照品往往不易获得，使其应用范围受到很大限制[27]。宽标校正法采用单一宽分布对照品来校正色谱柱，该宽分布对照品与待测样品是相同的聚合物，但其平均相对分子质量已使用其他多种技术进行了确定。例如，MULLOY 等[28]使用低多分散性肝素的相对分子质量标记物和单一宽范围肝素相对分子质量对照品校正高效凝胶渗透色谱，并进一步对色谱柱和校正物进行筛选，用于表征多分散样品的相对分子质量分布或单分散或近似单分散肝素组分的最高相对分子质量。ZHAO 等[18]采用基于 RI 检测器的 SEC 法研究右旋糖酐和聚乙二醇在相分离水溶液中的组成和摩尔质量分布。以宽分布的聚乙二醇和聚环氧乙烷作为标准品，结果测得右旋糖酐的摩尔质量分布较宽，而聚乙二醇摩尔质量分布较窄。宽标校正是一种间接标定法，相比于窄标校正法，优点是可以直接标定，无需制备系列对照品，尤其是在分析标样难以获得的聚合物时具有较大优势。

1.4.1.3 普适校正法

当窄标校正法和宽标校正法均不能满足实际操作需求时，可采用普适校正法[29—30]。该方法是基于分子的黏度与其在稀溶液中分子完全展开形成的摩尔体积关系进行校正，符合 Mark-Houwink 方程，属于间接标定方法。与宽标校正不同的是，普适校正的关键是测定黏度方程中的 K 和 α 值。现有标准中有的对照品明确了其 K 和 α 值，但实际试验操作中，存在对照品分析报告（certificate of analysis，COA）与标准中的标定值不一致的情况。例如，国家药品标准 WS1-(X-072)-2011Z 玻璃酸钠中明确了聚苯乙烯磺酸钠对照品的 K 和 α 值分别为 0.000 18 和 0.65，而聚苯乙烯磺酸钠对照品 COA 的 K 和 α 值分别是 0.000 125 和 0.70。此外，试验过程中，K 和 α 值受溶剂和温度的影响较大，测定误差也较大。

1.4.2 基于多检测器联用 SEC 测定的绝对方法

随着科技的日益进步，一些先进的相对分子质量检测器被应用于 SEC 检测系统中，如光散射检测器。其中，较常见的是 18 角度激光光散射检测器（multi-angle laser light scattering，MALLS）。MALLS 通过 18 角度对高分子的照射，收集散射光的信息，最后通过计算直接得出待测聚合物样品的相对分子质量，所获得的结果是真正的绝对相对分子质量。目前，应用较广泛的双检测器 SEC 法主要是基于 RI 和 18 角度光散射 2 种检测器的 SEC-RI-MALLS 方法，完成了羟乙基淀粉、羧甲纤维素等多个聚合物辅料的相对分子质量及其分布的测定工作[31—36]。例如，田甜等[31]利用 SEC-RI-MALLS 法测定羧甲纤维素钠的相对分子质量及其分布，并根据检测结果推断其分子构象，为羧甲纤维素钠在药物制剂中的开发和应用提供了重要的方法和数据。CHEN 等[32]采用 SEC-RI-MALLS 直接测定了醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）的绝对相对分子质量及其分布，结合 RI 检测器信号和 HPMCAS 化学性质，克服了相对校正方法和通用校正方法中由于 HPMCAS 与校正标准（聚环氧乙烷）溶液相构象不同而无法测定的问题，从而精确获得了 HPMCAS 的绝对相对分子质量信息。由于光散射信号直接与相对分子质量大小有关，无需对照品就可直接获得待测聚合物辅料的相对分子质量信息，有效克服了单检测器 SEC 法中因校正方法的选择不适而造成的误差，因此特别适用于标准品难以获得的聚合物的测定[37—38]。

相较于 SEC-RI-MALLS 这种双检测器联用技术，增加检测器可以获得更加丰富的聚合物信息，例如目前常见的三检测器（SEC-RI-MALLS-DV）联用技术 SEC 法主要基于 RI-18 角度光散射 - 黏度检测器[39—42]。增加黏度检测器可以进一步获得黏度、流体力学半径（R_h）、均方旋转半径（R_g）等聚合物信息，在这些参数的基础上可以揭示聚合物的结构和构象信息。例如，张怡睿等[41]采用 SEC-RI-MALLS-DV 联用技术测定了右旋糖酐 T2000 的相对分子质量，不仅获得了右旋糖酐 T2000 的 M_w、M_n

和相对分子质量分布信息，同时还获得了其黏度、R_h、R_g 等参数，并结合这些参数与 M_w 的关系曲线分析了右旋糖酐 T2000 的相对分子质量分布与构象结构的关联，为右旋糖酐 T2000 的应用及复杂结构解析提供有效的方法和数据支撑。赵志慧等[42]采用 SEC-RI-MALLS-DV 联用技术检测化学结构相似但黏度相差较大的海藻酸钠，并对其摩尔质量及分布、特性黏度、R_h 及 R_g 等参数进行测定。结果表明，海藻酸钠的摩尔质量及分布的不同会导致其动力黏度存在较大差异。

尽管多检测器 SEC 联用技术的发展对聚合物辅料相对分子质量的测定十分重要，但该方法的不足也很明显。在 SEC 结合光散射检测器进行聚合物药用辅料相对分子质量测定的过程中，会涉及一个重要的变量参数“折光指数增量”（dn/dc）[43]；该值是表示聚合物溶液的折射率随溶质浓度变化的物理量，只有精确获得该参数，才能根据光散射信号计算聚合物辅料的摩尔质量。目前，相对分子质量测定用的标准物质尚未全部给出明确的 dn/dc 值；该值一般是通过试验方法获得，即配制不同浓度的样品，注入 RI 检测器中，计算得到样品在该流动相中的 dn/dc 值。因此，试验过程中溶剂、波长等多重因素对该值的测定结果都存在较大的影响[44]。

2 展望

综上所述，相较于传统的端基分析法、黏度法和场流分离法等相对分子质量测定方法，SEC 法由于分离效率高、准确性高、操作简单且易于自动化等优势，逐渐成为测定聚合物药用辅料相对分子质量及其分布的重要技术手段。但是，目前该技术用于聚合物药用辅料相对分子质量及其分布的测定标准尚处于起步阶段，现行 ChP 2020 中只有聚乙二醇系列、聚葡萄糖等少数辅料品种明确将 SEC 法作为相对分子质量及其分布的法定测定方法。此外，该技术在应用过程中存在的一些共性问题也急需达成共识，例如：标准品种类及来源的明确，具体色谱条件（色谱柱、柱温、流动相、流速等）的确立等。因此，加强 SEC 技术在聚合物药用辅料方面的深入研究和探索，尤其是针对具体的辅料品种或者辅料的相对分子质量范围，建立规范的色谱分析方法及数据处理标准等，使该技术更好地应用于药用辅料相对分子质量及其分布研究，对实现聚合物药用辅料以及药物的质量控制具有重要意义。

参考文献：

[1] 王 贺, 钱利武, 阚红卫. 药用辅料监管法规、质量标准现状分析及应对措施[J]. 中南药学, 2022, **20**(8): 1937-1941.

[2] PALCSÓ B, ZELKÓ R. Different types, applications and limits of enabling excipients of pharmaceutical dosage forms[J]. *Drug Discovery Today*, 2018, **27**: 21-39.

[3] NAKAJIMA T, TAKEUCHI I, OHSHIMA H, *et al*. Push-pull controlled drug release systems: effect of molecular weight of polyethylene oxide on drug release[J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(7): 1896-1902.

[4] 王 淼, 伍伟聪, 张东升. 羟丙甲纤维素对头孢克洛缓释片释放度的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, **35**(10): 127-130.

[5] 段英慧. 聚合物相对分子质量测定方法的进展[J]. 化学推进剂与高分子材料, 2023, **21**(3): 37-41.

[6] 张海连, 郭 晖, 向清祥. 多臂星形聚乙二醇的合成[J]. 合成树脂及塑料, 2012, **29**(4): 38-40+54.

[7] EINFELDT L, GUNTHER W, KLEMM D, *et al*. Peracetylated cellulose: end group modification and structural analysis by means of ^{1}H-NMR spectroscopy[J]. *Cellulose*, 2005, **12**(1): 15-24.

[8] ZHOU Y, CHENG Y, MI Q, *et al*. Confronting the challenge of cellulose molecular weight measurement: an accurate, rapid, and universal method with ionic liquid as an additive[J]. *Anal Chem*, 2022, **94**(13): 5432-5440.

[9] 寇晓亮, 王 琛. 壳聚糖及其降解产物黏均分子质量的测定[J]. 化纤与纺织技术, 2010, **39**(1): 43-46.

[10] 朱静毅, 王 威, 房克慧, 等. 不同壳聚糖黏均相对分子质量测定[J]. 中国药业, 2020, **29**(23): 33-35.

[11] 宋奇奇, 刘 颖, 原 琳, 等. 黏度法测定聚合物相对分子质量的改进[J]. 山东化工, 2019, **48**(7): 160-161.

[12] BIAN J, GOBALASINGHAM N, PURCHEL A, *et al*. The power of field-flow fractionation in characterization of nanoparticles in drug delivery[J]. *Molecules*, 2023, **28**(10): 4169.

[13] JUNA S, WILLIAMS P, DAVIES S. Determination of

molecular mass distribution of amylopectin using asymmetrical flow field-flow fractionation [J]. *Carbohyd Polym*, 2010, **83**(3): 1384-1396.

[14] ZHAO C, LATIF A, WILLIAMS K, *et al*. The characterization of molecular weight distribution and aggregation by asymmetrical flow field-flow fractionation of unmodified and oxidized alginate [J]. *React Funct Polym*, 2022, **175**: 1-8.

[15] CHEN X, ZHANG W, DOU Y, *et al*. Applications of asymmetrical flow field-flow fractionation for separation and characterization of polysaccharides: a review [J]. *J Chromatogr A*, 2021, **1635**: 461726.

[16] 蒲　成, 任玲玲. 高分子化合物的相对分子质量表征 [J]. 计量科学与技术, 2021, **1**: 34-39.

[17] 杨　庆, 马鲁南, 刘　忠, 等. 分子排阻色谱法测定德谷胰岛素高分子蛋白含量 [J]. 中国现代应用药学, 2020, **37**(23): 2879-2882.

[18] ZHAO Z, LI Q, JI X, *et al*. Molar mass fractionation in aqueous two-phase polymer solutions of dextran and poly (ethylene glycol) [J]. *J Chromatogr A*, 2016, **1452**: 107-115.

[19] 程继业, 周震宇, 金伟斌, 等. 高效凝胶渗透色谱法测定聚乙二醇相对分子质量及其分布 [J]. 中国合理用药探索, 2022, **19**(10): 97-103.

[20] LIU W, HONG Y, GU Z, *et al*. In structure and *in-vitro* digestibility of waxy corn starch debranched by pullulanase [J]. *Food Hydrocolloids*, 2017, **67**: 104-110.

[21] 张　琪, 于德志, 高　倩, 等. 高效分子排阻色谱法测定涉药品不良反应注射用曲克芦丁中多糖和蛋白类大分子物质 [J]. 中国药业, 2023, **32**(13): 86-90.

[22] 胡川梅, 陆　明, 邵　泓, 等. SEC-MALLS 法测定多糖相对相对分子质量的不确定度分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(5): 514-518.

[23] 刘　叶, 彭　健, 郭利娟, 等. 凝胶渗透色谱 - 激光光散射联用法检测医用壳聚糖类产品稳定性 [J]. 化学分析计量, 2023, **32**(11): 57-62.

[24] 任玲玲, 田芙蓉, 高慧芳, 等. 聚合物相对分子质量测定方法研究进展 [J]. 塑料科技, 2009, **47**(1): 138-144.

[25] 程继业, 金伟斌, 顾晓风, 等. 聚乙二醇 3350 相对分子质量与分布测定研究 [J]. 中国药品标准, 2021, **22**(6): 6.

[26] 鲁　红. 凝胶渗透色谱仪及其使用 [J]. 分析仪器, 2010, **3**: 65-69.

[27] XING H, LU M, XIAN L, *et al*. Molecular weight determination of a newly synthesized guanidinylated disulfide-containing poly(amido amine) by gel permeation chromatography [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, **12**(3): 292-298.

[28] MULLOY B, HOGWOOD J. Chromatographic molecular weight measurements for heparin, its fragments and fractions, and other glycosaminoglycans [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, **23**(3): 227-240.

[29] STRIEGEL A M, KREJSA M R. Complementarity of universal calibration SEC and ^{13}C NMR in determining the branching state of polyethylene [J]. *J Polym Sci*, 2000, **38**(23): 3120-3135.

[30] SPITALSKY Z, LACIK I, LATHOVA E, *et al*. Controlled degradation of polyhydroxybutyrate via alcoholysis with ethylene glycol or glycerol [J]. *Polym Degrad Stab*, 2006, **91**(4): 856-861.

[31] 田　甜, 张阳洋, 冉文华, 等. GPC-MALLS 联用技术测定羧甲纤维素钠分子质量及其分布 [J]. 中国药品标准, 2020, **21**(6): 494-498.

[32] CHEN R, ILASI N, SEKULIC S. Absolute molecular weight determination of hypromellose acetate succinate by size exclusion chromatography: use of a multi angle laser light scattering detector and a mixed solvent [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, **56**: 743-748.

[33] WANG J. Molecular weight characterization of high molecular weight dextran with multiangle light scattering in on-line and off-line mode [J]. *Biopolymers*, 2015, **103**(7): 387-392.

[34] 刘　菁, 吴　燕, 李华龙, 等. SEC-RI-MALLS 联用技术测定甲基纤维素的相对分子质量及相对分子质量分布 [J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(6): 1058-1062.

[35] 吴扬兰, 王远亮, 徐世荣, 等. GPC-RI-MALLS 技术测定羟乙基淀粉的相对分子质量及相对分子质量分布 [J]. 重庆大学学报(自然科学版), 2007, **30**(7): 121-123.

[36] LI Y, MEUNIER D, PERTAIN E. Molecular weight distribution characterization of hydrophobe-modified hydroxyethyl cellulose by size-exclusion chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2014, **1359**: 182-188.

[37] 张蕊鑫, 王智慧, 丛　威, 等. 一种用高效凝胶渗透色谱测试褐藻胶相对分子质量及相对分子质量分布的方法 [J]. 过程工程学报, 2020, **20**(1): 100-107.

[38] GONZÁLEZ-ESPINOSA Y, SABAGH B, MOLDENHAUER E, *et al*. Characterisation of chitosan molecular weight distribution by multi-detection asymmetric flow-field flow fractionation (AF4) and SEC [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **136**: 911-919.

[39] KHAJOUEI R, KERAMAT J, HAMDAMI N, *et al*.

Extraction and characterization of an alginate from the Iranian brown seaweed [J]. *Int J Bio Macromol*, 2018, **118**: 1073-1081.

[40] 韩 杰, 赵志慧, 林玉凤, 等. 多检测器凝胶渗透色谱法测定卡拉胶相对分子质量及其稀溶液构象分析 [J]. 海洋科学, 2021, **45**(11): 125-131.

[41] 张怡睿, 张东辉, 李 媚, 等. 凝胶色谱联合多检测器测定右旋糖酐的分子质量及其稀溶液构象的研究 [J]. 食品科技, 2022, **47**(12): 258-264.

[42] 赵志慧, 孟知华, 张志杰, 等. 多检测器凝胶色谱测定海藻酸钠的摩尔质量及其分布和稀溶液构象 [J]. 分子科学学报, 2021, **37**(5): 453-460.

[43] 张再平, 吴小曼, 张 锐, 等. 分子排阻色谱 - 多角度激光光散射法测定注射用核糖核酸相对分子质量机器分布 [J]. 药物分析与检验, 2016, **14**(11): 1241-1243.

[44] STRIEGEL ANDRÉ M. Specific refractive index increment of polymers at 660 nm and 690 nm [J]. *Chromatographia*, 2017, **80**(6): 989-996.

（上接第 644 页）

169-212.

[36] PEIN M, PREIS M, ECKERT C, *et al*. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms-A critical review [J]. *Int J Pharm*, 2014, **465**(1): 239-254.

[37] LAGERLOF F, DAWES C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing [J]. *J Dent Res*, 1984, **63**(5): 618-621.

[38] RUDNEY J D, JI Z, LARSON C J. The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed [J]. *Arch Oral Biol*, 1995, **40**(6): 507-512.

[39] BROWN C K, FRIEDEL H D, BARKER A R, *et al*. FIP/AAPS joint workshop report: dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, **12**(2): 782-794.

[40] KALRA A, BHAT P, KAUR I P. Deciphering molecular mechanics in the taste masking ability of maltodextrin: developing pediatric formulation of oseltamivir for viral pandemia [J]. *Carbohyd Polym*, 2021, **260**: 117703.