

玻璃酸钠滴眼液中玻璃酸钠分子量测定方法的比较



白璧炜^{1#}, 石晓红^{1#}, 吴盼盼¹, 王绿音², 王常禹¹, 寻延滨¹, 杨利红¹

1. 黑龙江省药品检验研究院 (哈尔滨 150088)
2. 中国食品药品检定研究院 (北京 102629)

【摘要】目的 比较黏度法、分子排阻色谱-示差折光检测器联用 (SEC-RI) 与分子排阻色谱-示差折光-多角度激光散射检测器联用 (SEC-RI-MALLS) 3 种方法测定玻璃酸钠滴眼液中玻璃酸钠分子量的优缺点。**方法** 分别采用这 3 种方法测定玻璃酸钠滴眼液中玻璃酸钠的重均分子量 (M_w), 采用 SEC-RI 法与 SEC-RI-MALLS 法测定分子量分布 [M_w /数均分子量 (M_n)]。**结果** SEC-RI 法、黏度法与 SEC-RI-MALLS 法测定 3 批玻璃酸钠 M_w 分别为 365 359~367 508、918 593~938 397、987 300~1 003 000 g/mol。**结论** SEC-RI 法测定得到的玻璃酸钠 M_w 偏小, 而黏度法与 SEC-RI-MALLS 法的测定结果较为接近, 且 SEC-RI-MALLS 法不依赖于对照品, 操作简便、快速, 还可同时反映出玻璃酸钠的 M_w 与 M_w/M_n 等参数, 适用于玻璃酸钠滴眼液中玻璃酸钠的检测。

【关键词】 玻璃酸钠滴眼液; 分子量; 分子量分布; 示差折光检测器联用与分子排阻色谱-示差折光-多角度激光散射检测器联用; 质量控制

【中图分类号】 R927

【文献标识码】 A

Comparison of methods for determining the molecular weight of purified sodium hyaluronate eye drops

BAI Biwei^{1#}, SHI Xiaohong^{1#}, WU Panpan¹, WANG Lyuyin², WANG Changyu¹, XUN Yanbin¹, YANG Lihong¹

1. Heilongjiang Provincial Institute for Drug Control, Harbin 150088, China

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

[#]Co-first author: BAI Biwei and SHI Xiaohong

Corresponding authors: XUN Yanbin, Email: xunxyb@yahoo.com.cn; YANG Lihong, Email: bjsnowman@126.com

【Abstract】Objective To compare the advantages and disadvantages of three methods for determining the molecular weight of sodium hyaluronate in sodium hyaluronate eye drops: viscosity method, size exclusion chromatography-refractive index detector (SEC-RI), and size exclusion chromatography-refractive index detector-multi-angle laser light scattering (SEC-RI-MALLS). **Methods** The weight-average molecular weight (M_w) of sodium hyaluronate in sodium hyaluronate eye drops was determined using these three methods, and the molecular weight distribution [M_w /number-average molecular weight (M_n)] was determined using SEC-RI and SEC-RI-MALLS methods. **Results** The M_w of three batches of purified sodium hyaluronate ophthalmic solution determined by SEC-RI method, viscosity method and SEC-RI-MALLS method were 365,359-367,508, 918,593-938,397 and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412033

[#] 共同第一作者

通信作者: 寻延滨, 硕士, 副主任药师, Email: xunxyb@yahoo.com.cn

杨利红, 博士, 主任药师, Email: bjsnowman@126.com

987,300-1,003,000 g/mol, respectively. **Conclusion** The Mw of sodium hyaluronate determined by SEC-RI method is relatively small, while the results obtained by viscosity method and SEC-RI-MALLS method are closer. The SEC-RI-MALLS method does not rely on reference standards, its operation is simple and fast, and it can also reflect the parameters such as Mw and Mw/Mn of sodium hyaluronate, which is suitable for the detection of sodium hyaluronate in sodium hyaluronate eye drops.

【Keywords】 Sodium hyaluronate eye drops; Molecular weight; Molecular weight distribution; Size exclusion chromatography-refractive index detector-multi-angle laser light scattering; Quality control

玻璃酸钠滴眼液属于人工泪液的一种,对改善干眼症不适症状效果显著^[1-3],主要成分是透明质酸钠。其制备方式主要有2种:一是运用细菌发酵工艺获取;二是从公鸡鸡冠中进行提取。在玻璃酸钠的众多理化参数里,分子量及其分布极为关键,这一因素会直接影响药物的安全性和有效性^[4-5]。

玻璃酸钠在《日本药典》(JP18)^[6]、《欧洲药典》(EP11.0)^[7]以及我国的国家药品标准WS1-(X072)2011Z^[8]中均有收载。在国家药品标准WS1-(X072)2011Z中采用分子排阻色谱-示差折光检测器联用(size exclusion chromatography-refractive index detector, SEC-RI)法以聚苯乙烯磺酸钠为对照品进行测定。然而,聚苯乙烯磺酸钠和玻璃酸钠在结构上有较大差异,致使测定结果难以体现玻璃酸钠的真实分子量。在JP18中采用黏度法以乌氏粘度计来测定特性黏数($[\eta]$),进而折算出玻璃酸钠的分子量。而《英国药典》(BP2024)与EP11.0同样采用黏度法,仅针对玻璃酸钠的 $[\eta]$ 进行测定。

对比黏度法、SEC-RI法与SEC-RI-多角度激光散射检测器联用(SEC-RI-refractive index detector-multi-angle laser light scattering, SEC-RI-MALLS)法的优劣,黏度法在实际操作中存在着诸多弊端,如试验时容易产生气泡、试验结果重复性欠佳、受主观因素干扰明显,且无法提供分子量分布[重均分子量(weight-average molecular weight, Mw)/数均分子量(number-average molecular weight, Mn)]相关信息等^[9-10]。SEC-RI法在《中国药典(2020年版)》二部^[11]中收录于部分品种测定项下,如右旋糖苷20与右旋糖苷40的分子量与分子量分布的测定等,使用时需寻找分子量大小契合且结构一致的对照品,但通常大分子对照品不仅稳定性差,且获取难度也较大^[12]。SEC-RI-MALLS法融合了色谱

法与光散射法的优势。该技术无需标准品即能迅速、精准地测定高分子的绝对Mw、Mw/Mn以及分子构象等物理参数^[13-14]。SEC-RI-MALLS法能更全面地展现玻璃酸钠的结构特性,为药品质量控制工作提供关键的技术支撑。

本文对玻璃酸钠滴眼液在黏度法、SEC-RI法以及SEC-RI-MALLS法这3种方法的优缺点进行了对比分析,为提升该品种分子量测定标准提供有力参考。

1 材料

1.1 主要仪器

LC-20AT高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司),DAWN HELEOS-II多角度激光光散射仪和OptilabT-rEX示差检测器(美国Wyatt公司);e2695高效液相色谱仪和2414示差检测器(美国Waters公司);XPE26电子天平(瑞士Mettler Toledo公司);乌氏黏度计(沈阳市兴亚石油玻璃仪器厂,毛细管内径:0.6 mm)。

1.2 主要药品与试剂

葡聚糖对照品(英国Malvern公司, Mw: 66 710 g/mol, 批号: X0607, 规格: 23.58 mg/支);牛血清白蛋白对照品(德国Sigma公司, Mw: 66 450 g/mol, 批号: 90484608);聚苯乙烯磺酸钠对照品(北京硅谷同创科技有限公司, Mw: 6 600 000 g/mol, 批号: PSS6.2M; Mw: 3 330 000 g/mol, 批号: PSS3.2M; Mw: 1 890 000 g/mol, 批号: PSS2M; Mw: 876 000 g/mol, 批号: PSS1M; Mw: 679 000 g/mol, 批号: PSS600K; Mw: 258 000 g/mol, 批号: PSS280K);硝酸钠(天津市大茂化学试剂厂, 批号: 20210501);叠氮化钠(浙江菱湖精细化工厂, 批号: 20130108);某企业提供的3批玻璃酸钠滴眼液(批号: 220914、220915、220916)。

2 方法与结果

2.1 黏度法

2.1.1 供试品溶液的配制

按 JP18 方法进行测定^[6]。取玻璃酸钠滴眼液 10 支，混匀，精密量取 25 mL，置 50 mL 量瓶中，用 0.2 mol/L 氯化钠溶液稀释至刻度，摇匀，即得供试品溶液。

2.1.2 测定方法

采用乌氏黏度计，在 (30.0 ± 0.1) °C 条件下分别测定 0.2 mol/L 氯化钠溶液的流出时间 (T₀)

与供试品溶液的流出时间 (T)。所有测试采用同一黏度计，不重装试样，重复测定 3 次。在装样过程中要确保缓慢倒入，避免剧烈摇晃，同时润洗毛细管，以上步骤能减少气泡产生。若操作过程中产生气泡采用超声波法对气泡进行消除。按下式计算 [η]:

$$[\eta] = \frac{\sqrt{2(\eta_{sp} - \ln \eta_r)}}{C} \times 0.087 + 1.33$$

式中相对黏度 (η_r) = T/T₀，增比黏度 (η_{sp}) = η_r - 1，C 为供试品溶液的浓度 (g/100 mL)，本品密度为 1.008。结果见表 1。

表1 3种测定方法的比较

Table 1. Comparison of the three assay methods

批号	黏度法		SEC-RI法		SEC-RI-MALLS法	
	Mw (g/mol)	Mw/Mn	Mw (g/mol)	Mw/Mn	Mw (g/mol)	Mw/Mn
220914	918 593	未测定	365 359	1.3	987 300	1.4
220915	938 397	未测定	367 508	1.3	1 003 000	1.4
220916	922 294	未测定	366 244	1.3	992 100	1.4

2.2 SEC-RI法

2.2.1 色谱条件

按国家药品标准 WS1-(X072)2011Z 中 SEC-RI 法进行测定^[7]。采用 SB-806 HQ 色谱柱，以 0.2 mol/L 氯化钠溶液为流动相，柱温为 35°C，流速为 0.5 mL/min，进样体积为 100 μL。

2.2.2 溶液配制

分别精密称取聚苯乙烯磺酸钠对照品 (M_w 分别为 258 000、679 000、876 000、1 890 000、3 330 000、6 600 000 g/mol) 适量，加流动相溶解并定量稀释制成每 1 mL 含 0.1 mg 的溶液，作为对照品贮备液；精密量取对照品贮备液各 5 mL，置于 50 mL 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，即得对照品溶液。供试品溶液配制方法同“2.1.1”项。对照品溶液与供试品溶液同时放置过夜。

2.2.3 溶液测定

采用 SEC-RI 对溶液进行测定，并采用凝胶渗透色谱 (gel permeation chromatograph, GPC) 软件进行普适校正计算线性回归方程。Mark-Houwink 方程是用于描述高分子稀溶液 [η] 与分子量之间关系的经验方程，即 lg[η] = lgK + αlgM。式中，M 表示高分子物质分子量，K 和 α 是与高分子-溶剂体系及温度有关的常数，其中 K 称为比例常数，反映高分子链在溶液中的尺寸和形态特征，α 称为扩张因子，可用于判断高分子链在溶液中构象，α = 0.5 时，表明高分子为无规线团构象；

α = 1 时，说明高分子链在溶液中接近刚性伸直链构象；α 介于 0.5~1 时高分子链处于不同程度的扩张状态。国家药品标准 WS1-(X072)2011Z 中聚苯乙烯磺酸钠对照品的 K 为 0.00018，α 为 0.65。玻璃酸钠的 K 为 0.00057，α 为 0.75^[7]。由回归方程计算出供试品的分子量 M_w 与 M_w/M_n。

2.2.4 测定结果

当采用 5 种聚苯乙烯磺酸钠 (M_w 分别为 258 000、679 000、876 000、1 890 000、3 330 000 g/mol) 为对照品时，由 GPC 软件进行普适校正计算得线性回归方程：Y = -0.638X + 1.62，r = 0.992 6 > 0.990 0，符合《中国药品检验标准操作规范》^[14] 下 SEC 法的系统适用性要求。而采用 6 种聚苯乙烯磺酸钠 (M_w 分别为 258 000、679 000、876 000、1 890 000、3 330 000、6 600 000 g/mol) 为对照品时，玻璃酸钠供试品溶液主峰的保留时间为 15.3 min，对照品的出峰时间在 16.0~20.4 min 范围内，具体见图 1。得到的线性方程：Y = -1.49X + 2.96，r = 0.971 7 < 0.990 0，不符合《中国药品检验标准操作规范》^[14] 下 SEC 法的系统适用性要求。因此采用 5 种聚苯乙烯磺酸钠为对照品，3 批玻璃酸钠滴眼液的测定结果见表 1。

2.3 SEC-RI-MALLS法

2.3.1 色谱条件

以 SB-806 HQ 为色谱柱，0.1 mol/L 硝酸钠溶

液为流动相，柱温为 40℃，流速为 0.5 mL/min，进样体积为 100 μL。

2.3.2 溶液配制

精密称取葡聚糖对照品适量，加 0.1 mol/L 硝酸钠溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 含 2 mg 的溶液，室温放置过夜，作为系统适用性溶液。

精密量取玻璃酸钠滴眼液适量，加 0.1 mol/L 硝酸钠定量稀释制成每 1 mL 含 0.2 mg 的供试品溶液。

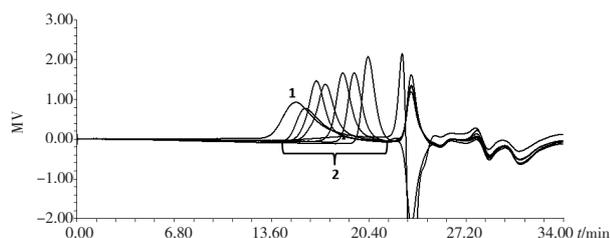


图1 SEC-RI色谱图

Figure 1. SEC-RI chromatogram

注：1. 玻璃酸钠供试品；2. 聚苯乙烯磺酸钠对照品（从左至右依次为 6 600 000、3 330 000、1 890 000、876 000、679 000、258 000 g/mol）。

2.3.3 溶液测定

采用 SEC-RI-MALLS 进行测定并采用 Astra 5.3.4 软件进行计算，葡聚糖的折光指数增量 dn/dc 值为 0.138，葡聚糖的测定值与其标示量的 Mw 比值应在 0.85~1.15 之间。玻璃酸钠的折光指数增量 dn/dc 值为 0.170（企业提供数据），计算玻璃酸钠的 Mw、Mw/Mn，获得玻璃酸钠的分子量分布与分子构相。

2.3.4 测定结果

采用牛血清白蛋白对多角度激光散射仪进行校正；采用葡聚糖对校正后的仪器进行验证，葡聚糖的 Mw 为 6.728×10^4 ($\pm 0.373\%$)，葡聚糖的 Mw 测定值/Mw 标示量为 1.01，系统适用性良好，可进行后续样品的测定，葡聚糖 90° 角的光散信号见图 2。

3 批玻璃酸钠滴眼液的测定结果见表 1。取同一样品（批号：220914）制备供试品溶液 6 份，按“2.3.1”项下色谱条件测定其重复性，Mw 的平均值为 9.98×10^5 g/mol，RSD 为 1.1% (n=6)；Mw/Mn 的平均值为 1.4，见表 2 和图 3。当光散射拟合模式采用 Zimm 时，MALLS 峰尖处的多角度拟合曲线的线性良好，Fit R²=0.999 0，见图 4。玻璃酸钠的分子量分布在 2.6×10^5 ~ 3.2×10^6 之间，见图 5。分子构象图中 Mw 与均方根半径 (rm radius) 的斜率为 0.56，可判断玻璃酸钠在流动相中的分子构相为无归线团，见图 6。

表2 玻璃酸钠滴眼液样品重复性试验结果

Table 2. Repeatability test results of sodium hyaluronate eye drops samples

试验号	Mw (g/mol)	Mw/Mn
S ₁	1.010×10^6	1.4
S ₂	9.828×10^5	1.4
S ₃	1.011×10^6	1.4
S ₄	9.945×10^5	1.4
S ₅	9.938×10^5	1.4
S ₆	9.964×10^5	1.4
平均值	9.980×10^5	1.4
RSD (%)	1.1	0

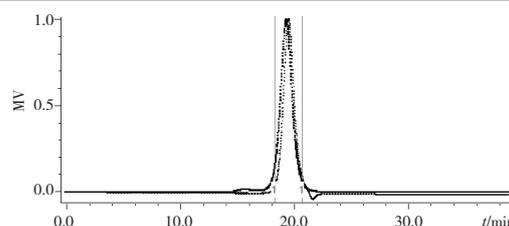


图2 葡聚糖验证测定色谱图

Figure 2. Dextran validation assay chromatogram

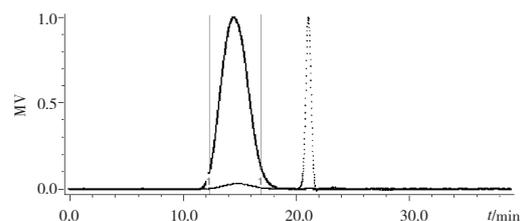


图3 玻璃酸钠滴眼液样品测定色谱图

Figure 3. Determination chromatogram of sodium hyaluronate eye drops sample

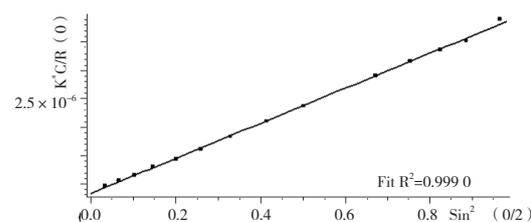


图4 玻璃酸钠滴眼液MALLS峰尖处的角度拟合曲线
Figure 4. Angular fitting curve at the tip of the MALLS peak of sodium hyaluronate eye drops

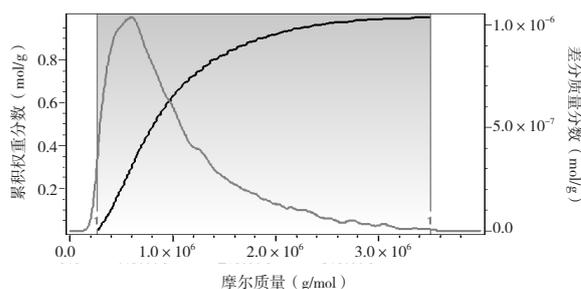


图5 玻璃酸钠滴眼液Mw/Mn结果
Figure 5. Mw/Mn results of sodium hyaluronate eye drops

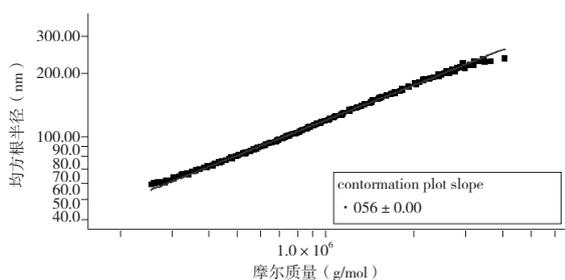


图6 玻璃酸钠滴眼液分子构相图

Figure 6. Molecular composition and phase diagram of sodium hyaluronate eye drops

3 讨论

3.1 测定方法的差异

采用不同测定方法，玻璃酸钠 M_w 的测定结果存在显著差异。黏度法与 SEC-RI-MALLS 法的 M_w 测定值较为接近，而 SEC-RI 法的测定结果明显偏低。黏度法仅能测定 M_w ，无法反映样品的分子量分布参数（如 M_w/M_n ），在表征样品特性上存在局限性。

3.2 SEC-RI法的局限性

SEC-RI 法采用国家药品标准 WS1-(X072)-2011Z 时，需以聚苯乙烯磺酸钠为对照品进行折算^[8]。然而，聚苯乙烯磺酸钠对照品的相对分子量范围较窄，无法完全覆盖玻璃酸钠样品的分子量区间。根据《中国药典（2020年版）》四部“9101 方法验证指导原则”^[15]，对照品的线性范围应覆盖待测样品，超出该范围可能不呈线性关系。本试验测定结果也证实，延长聚苯乙烯磺酸钠对照品的线性范围后，对照品不再呈现线性关系。此外，聚苯乙烯磺酸钠与玻璃酸钠的化学结构差异显著，本试验及相关研究均表明，这种结构差异会引入较大测定误差，导致 SEC-RI 法测定值偏小^[16-17]。

3.3 SEC-RI-MALLS法的优势

SEC-RI-MALLS 法不仅可测定 M_w ，还能同步获取 M_w/M_n 范围及分子构象等关键参数。其中， M_w/M_n 对表征高聚物“纯度”具有重要意义，高聚物纯度越高，其 M_w/M_n 值越趋近于 1。基于其多维表征能力，在 3 种方法中，SEC-RI-MALLS 法成为测定玻璃酸钠分子量的最佳选择。但在实际测定中，样品配制浓度对该方法的准确性影响显著。浓度过高会使溶液黏度过大，导致分子量测定结果偏低；浓度过低则检测信号变差，结果易受干扰。本研究通过对比不同浓度下的测定结果及方法学验

证，最终确定 0.2 mg/mL 为最适宜的样品配制浓度。

3.4 SEC-RI-MALLS 法的局限性

SEC-RI-MALLS 法也存在一定局限性，仪器成本高昂，操作需专业人员。检测器的测量角度、分辨率等参数设置不当，易引发测量误差。在测定低分子量物质时，噪音干扰尤为明显，严重影响测量准确度，降低噪音成为关键优化方向^[18]。

3.5 标准改进建议

目前，现行分子量测定标准中仍有大部分采用 SEC-RI 法，使用结构差异较大的标准品校正供试品分子量，如羟乙基淀粉等^[19]。而光散射法作为无需对照品的绝对分子量测定方法，结果直接关联样品 dn/dc 等参数^[20]。SEC-MALLS 联用法已被《美国药典》《欧洲药典》等多国法典列为分子量控制的推荐标准方法^[21-22]。基于以上情况，建议采用 SEC-RI-MALLS 法提升玻璃酸钠滴眼液的质量标准。

参考文献

- Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: a review[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(1): 9–19. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.11.003.
- Pinto-Fraga J, de la Rosa AL, Arauzo FB, et al. Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease[J]. *Eye Contact Lens*, 2017, 43(1): 57–63. DOI: 10.1097/ICL.000000000000236.
- Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate[J]. *Int J Toxicol*, 2009, 28 (4 Suppl): 5–67. DOI: 10.1177/1091581809337738.
- Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S. Size matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology[J]. *Int J Cell Biol*, 2015, 2015: 563818. DOI: 10.1155/2015/563818.
- Marcellin E, Steen JA, Nielsen LK. Insight into hyaluronic acid molecular weight control[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(16): 6947–6956. DOI: 10.1007/s00253-014-5853-x.
- JP18-XVIII[S]. 2021: 1710–1711.
- EP11.0[S]. 2023: 3993–3994.
- 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准 WS1-(X072)2011Z 玻璃酸钠 [S]. 2011.
- 袁俊杰, 袁华. 黏度法测聚合物分子量实验的一些细节问题 [J]. *当代化工*, 2024, 53(10): 2505–2510. [Yuan JJ, Yuan H. Some detailed issues in the experiment of measuring polymer molecular weight by viscosity method[J]. *Contemporary Chemical Industry*, 2024, 53(10): 2505–2510.] DOI: 10.13840/j.cnki.cn21-1457/tq.2024.10.024.
- 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, 163. [Song QQ, Liu Y,

- Yuan L, et al. Improvement of determination of polymer molecular weight by viscosity method[J]. Shandong Chemical Industry, 2019, 48(7): 160–161, 163.] DOI: [10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2019.07.068](https://doi.org/10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2019.07.068).
- 11 中国药典 2020 年版·二部 [S]. 2020: 201–203.
 - 12 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): 256–263. [Zou J, Yang L, Lin T, et al. Determination of molecular weight and distribution of mannatide by means of SEC-RI-MALLS[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2024, 44(2): 256–263.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2024.02.08](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2024.02.08).
 - 13 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): 1058–1062. [Liu J, Wu Y, Li HL, et al. Establishment of determination method for the molecular weight and molecular weight distribution of methyl cellulose by SEC-RI-MALLS[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2019, 39(6): 1058–1062.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2019.06.13](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2019.06.13).
 - 14 中国药典检验标准操作规范 2019 年版 [S]. 2010: 114.
 - 15 中国药典 2020 年版·四部 [S]. 2020: 480.
 - 16 何素婷, 张卫东, 吕晶, 等. 3 种方法测定玻璃酸钠的分子量比较 [J]. 中国药师, 2015, 18(6): 929–931. [He ST, Zhang WD, Lyu J, et al. Comparison of three methods for determining molecular weight of sodium hyaluronate[J]. Chinese pharmacist, 2015, 18(6): 929–931.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2015.06.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2015.06.015).
 - 17 宋玉娟, 李颖颖, 范慧红. 玻璃酸钠及制剂分子量与分子量分布测定方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(8): 1444–1448. [Song YJ, Li YY, Fan HH. Determination of molecular weight and molecular weight distribution of sodium hyaluronate and its preparations[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2014, 34(8): 1444–1448.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2014.08.033](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2014.08.033).
 - 18 程广文, 范晓东, 周志勇, 等. 凝胶渗透色谱-多角度激光散射测定聚乙二醇分子量 [J]. 高分子材料科学与工程, 2008, 24(10): 127–130. [Cheng GW, Fan XD, Zhou ZY, et al. Determination of molecular weight of polyether glycol by size exclusion chromatography-multi angle laser light scattering[J]. Polymer Materials Science & Engineering, 2008, 24(10): 127–130.] DOI: [10.16865/j.cnki.1000-7555.2008.10.033](https://doi.org/10.16865/j.cnki.1000-7555.2008.10.033).
 - 19 王悦, 宋玉娟, 刘倩, 等. 国产羟乙基淀粉 130/0.4 注射液质量评价及质量研究 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1067–1072, 1090. [Wang Y, Song YJ, Liu Q, et al. Quality evaluation and quality research of domestic hydroxyethyl starch 130/0.4 injection[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19(10): 1067–1072, 1090.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220224](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220224).
 - 20 Becker A, Köhler W, Müller B. A scanning michelson interferometer for the measurement of the concentration and temperature derivative of the refractive index of liquids[J]. Ber Bunsenges Phys Chem, 1995, 99: 600–608. DOI: [10.1002/bbpc.19950990403](https://doi.org/10.1002/bbpc.19950990403).
 - 21 EP11.0 [S]. 2022: 1017.
 - 22 WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines[S]. 2011, 962: 115–171.
- 收稿日期: 2024 年 12 月 06 日 修回日期: 2025 年 04 月 07 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳