

文章编号:1000-582X(2007)07-0124-06

## 尼群地平- $\beta$ -环糊精包合物的制备与分析

王建华,李 星,徐世荣

(重庆大学 生物工程学院,重庆 400030)

**摘 要:**尼群地平是治疗高血压的常用药物,但其难溶性限制了药物的剂型开发运用。采用研磨法、饱和水溶液法、超声波法进行制备,并通过正交实验设计确定最佳制备方法及工艺。利用显微观察、X-衍射法、紫外分光光度法来鉴定及研究包合物性质。结果表明超声波法制备的包合收率最优,其最佳包合工艺为超声功率为40 W; $\beta$ -CD:尼群地平为2:1(摩尔比);超声温度为40℃;超声时间为70 min。包合后的药物比原料药的溶解性增强了10.5倍,光稳定性增强3.7倍,其性质的改善,有助于其制剂生物利用度的提高。

**关键词:**尼群地平;超声波法;包合制备;正交分析

**中图分类号:**R944

**文献标志码:**A

尼群地平(nitrendipine, NTD)为二氢吡啶类钙拮抗剂,主要抑制血管平滑肌和心肌的跨膜钙离子内流、降低舒张压、持久扩张冠状血管、降低心肌耗氧量,可用于治疗各种类型的高血压,也可用于充血性心力衰竭。但该药物在水中几乎不溶,口服生物利用度差,且其光稳定性差,因此一定程度上影响了其制剂的开发<sup>[1]</sup>。 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -CD)由7个葡萄糖分子通过糖苷键结合而呈环状中空圆筒型,筒型空腔内径为0.7~0.8 nm,空腔有疏水性,可把许多大小合适的分子容纳在空腔中形成包合物<sup>[2]</sup>。 $\beta$ -环糊精作为一种高效、低毒、安全有效的药用辅料,可以促进药物的溶解度和溶出度、提高药物的稳定性、改变药物状态便于制剂、掩盖药物的不良气味和降低刺激性、促进药物的吸收,还具透皮促进作用。因此,为提高改善尼群地平的生物利用度,丁燕飞<sup>[3]</sup>和管清香<sup>[4]</sup>等曾采用饱和水溶液法对其包合工艺和包合物性质进行了研究,但对其它包合方法并未做深入的比较和优选。为拓展不同包合工艺的研究和应用,本文采用物理研磨法、水饱和溶液法和超声波法等三种不同包合方法,系统研究了尼群地平与 $\beta$ -环糊精的包合作用,并对包合物进行了定性和定量化研究,为今后优化尼群地平制

剂的制备工艺,改善尼群地平的水溶性,提供理论依据。

### 1 实验部分

#### 1.1 药品试剂与仪器

药品试剂:尼群地平(石家庄中诺药业,批号:200512030); $\beta$ -环糊精(中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20021015);蒸馏水;其余试剂均为分析纯。

仪器:752S型紫外可见分光光度计(上海棱光技术有限公司);KQ-50B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);PHILIPS TYPE 943001800101-PW-1800 X-ray 衍射仪;磁力搅拌器(郑州市上街仪器厂);光学显微镜(OLYMPUS TH4-200);日光灯光照箱;精密电子天平(上海恒平科学仪器有限公司);水浴恒温器(重庆实验设备厂)。

#### 1.2 包合物制备

##### 1.2.1 研磨法

精密称取NTD 0.446 g,用少量丙酮溶解;精密称取 $\beta$ -CD 5.0 g,置研钵中,加入50 mL水,边研磨边缓缓加入NTD溶液,研磨70 min后,置冰箱中冷藏12 h,抽滤,用少量丙酮快速洗去未包合的NTD,滤渣于60

收稿日期:2007-04-17

基金项目:教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(2006,331);重庆市应用基础研究资助项目(2006BB5017)。

作者简介:王建华(1962-),男,重庆大学教授,博士,研究方向为药物化学,(Tel)023-65102507;(E-mail)cquwjh@hotmail.com。

℃的烘箱中干燥,研细即得。

### 1.2.2 水饱和溶液法

称取 7.2 g β-CD 置于三颈瓶中,加蒸馏水,在 70 ℃ 下制成饱和溶液,恒温。另取 2.5 g NTD 溶于适量丙酮中,在不断搅拌下缓慢滴加到 β-CD 饱和溶液中,持续搅拌 30 min,蒸发挥散丙酮,再冷却至室温下,敞口搅拌 4 h。置冰箱中冷藏 12 h,析晶,抽滤,用少量丙酮快速洗涤,在 60 ℃ 下干燥即得。

### 1.2.3 超声波法

称取适量 β-CD 制成饱和溶液置于锥形瓶内,置于超声波器中的震荡,另取对应适量的 NTD 溶于少量的丙酮中,滴加入有 β-CD 饱和溶液的锥形瓶。超声制备一定时间后,挥发丙酮,冷却,置冰箱内冷藏 12 h,析晶,抽滤,用少量丙酮快速洗涤,在 60 ℃ 下干燥即得。

### 1.3 超声波包合最佳制备工艺的选择

选择超声功率(kW)、投料比(NTD与β-CD的摩尔比)、包合温度(℃)、包合时间(min)等四种对实验结果影响较大的因素作为考察对象,每个因素各选取4个水平,(即)采用 $L_{16}(4^5)$ 正交表设计进行试验<sup>[5]</sup>(表1)。

表1 超声波法制备包合物的因素水平表

水平	因素			
	A	B	C	D
	超声功率/kW	β-CD:NTD/mol	温度/℃	时间/min
1	20	1:2	20	20
2	30	1:1	40	40
3	40	2:1	60	60
4	50	3:1	80	80

以所得包合物的收率、药物的包封率和溶出度为考察指标,运用 SPSS 分析软件确定最佳制备工艺。

### 1.4 显微镜及 X-衍射仪鉴定分析

1) 将 NTD 原料药及 β-CD 辅料、物理混合物、超声包合物样品的晶体,进行显微鉴定。

2) 将以上 4 种样品粉末于模具中制成饼状,在 X-衍射仪中分析,读出其强度  $I$  值,面间距  $d$  值和角度  $2\theta$  值。根据所得衍射图数据,进行定性分析。

3) 用  $K$  值法<sup>[6]</sup>进行 X-衍射的定量分析:

假如待测试样中含有  $n$  个相,要测定其中  $j$  相的含量,用其中的  $S$  相作内标物质。 $W_i$  和  $W_j$  分别代表复合试样中待测相和  $S$  相的重量分数。

X-衍射定量分析原理是:物相衍射强度与其参加衍射的体积成正比。由此得到衍射强度公式,并推出

多相试样中任一相衍射强度与其含量关系的普适公式,从普适公式可推导出

$$\frac{I_i}{I_s} = K_i^j \frac{W_j^*}{W_i}, \quad (1)$$

其中

$$K_i^j = I_j/I_s。$$

根据内标法,测得  $K_i^j$  值,代入公式(1)计算待测相复合试样中 β-CD 的含量  $W_j^*$ ,再将其代入  $W_j$  与  $W_i$  的关系式,计算得到  $W_j$ 。由于超声法制备的包合物经丙酮洗涤后,只存在 β-CD 和包合物两相,所以包物相的含量  $W_N = 1 - W_j$ 。

### 1.5 紫外分光光度法(UV法)测定条件选择

精密称取 NTD 和 β-CD 适量,分别溶于 15% 乙醇,制成一定浓度的溶液,在 200 ~ 400 nm 波长范围进行扫描,结果显示,NTD 在 239 nm 处有最强吸收峰,β-CD 在此波长处无吸收,故确定 239 nm 波长为 NTD 的测定波长。

### 1.6 标准曲线制备及精密度试验<sup>[7]</sup>

以 15% 乙醇为溶剂,分别配制浓度为 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 μg/mL 的 NTD 溶液,在波长 239 nm 处测其吸光度,线性回归,得标准曲线方程  $A = 0.0993C + 0.0015$  (线性范围 2.0 ~ 10 μg/mL,  $r^2 = 0.9969$ )。

以 15% 乙醇为溶剂,分别配制 3.0, 6.0, 和 9.0 μg/mL 3 种高、中、低浓度的 NTD 溶液。3 个浓度都在标准曲线线性范围内,测定其吸光度,根据所得的标准曲线计算其实际浓度。同日内测定日内误差,连续 3 天测定日间误差。

### 1.7 包封率及包合物含主药量的测定

精密称取包合物 4 mg, 加入 15% 乙醇,制成 50 mL 的包合物溶液。吸取上述溶液 5 mL 于 50 mL 的容量瓶中,用 15% 乙醇稀释至刻度,摇匀。以 15% 乙醇为空白溶液,在 239 nm 处测定吸收度,代入标准曲线方程,计算包合物中药物含量和包封率。

包合物含药量 = (样品中 NTD 的质量/包合物样品质量) × 100%,

NTD 包封率 = (样品中 NTD 的含量/NTD 投入量) × 100%。

### 1.8 加样回收率试验,包封率及包合物含主药(尼群地平)量的测定

精密称取 NTD 5 mg, 制成 15% 乙醇为溶剂的浓溶液 10 mL。分别取 0.3 mL, 0.6 mL, 0.9 mL, 置于 50 mL 的容量瓶中。另取适量 β-CD 加入 15% 乙醇得饱和溶液,各取 10 mL 置于以上容量瓶,用 15% 乙醇定容,摇匀,在 239 nm 处用紫外分光光度法测定,按标准曲线计算其实际浓度。

样品收得率 = (包合物的量/总投入物质量) × 100%。

### 1.9 溶解度及累计溶出度的测定

精密称取 NTD 15 mg 以及含有相同 NTD 量的包合物,分别加入 10 mL 蒸馏水,室温(25 ℃)放置,放置过程中每天定时摇匀 2 次,至 48 h,取上清液用微孔滤膜过滤,吸取续滤液 8.5 mL 置 10 mL 容量瓶中,加无水乙醇定容,于 239 nm 波长处测其吸光度  $A$ ,由标准曲线方程计算溶解度。

精密称取 NTD 面 10 mg,相当含量的包合物及物理混合物,由于 NTD 在水中不溶,故选择以 15% 乙醇溶液 900 mL 为溶出介质,采用转篮法<sup>[8]</sup>,在温度(37 ± 0.5) ℃,转速 100 r/min,分别在 15、30、45、60 min 时吸取介质 10 mL(同时补加同温介质 10 mL),经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取澄清滤液测其  $A$  值,计算累计溶出度。

### 1.10 光稳定性考察

分别取 NTD 及相当量的包合物,物理混合物,在照度为 4 500 ± 500 lx 的强光照射 30 d 后,测定样品中 NTD 含量并计算光照前后含量下降率。

含量下降率(%) = (光照前含量 - 光照后含量) / 光照前含量 × 100%。

## 2 结果与讨论

### 2.1 正交试验结果及分析

结果见表 2。

表 2 尼群地平-β-环糊精包合物制备正交实验结果表

实验号	A	B	C	D	包封率/%
1	1	1	1	1	8.61
2	1	2	2	2	10.10
3	1	3	3	3	14.34
4	1	4	4	4	20.81
5	2	1	2	3	30.48
6	2	2	1	4	27.44
7	2	3	4	1	22.46
8	2	4	3	2	30.72
9	3	1	3	4	34.99
10	3	2	4	3	40.20
11	3	3	1	2	58.50
12	3	4	2	1	10.68
13	4	1	4	2	15.95
14	4	2	3	1	5.65
15	4	3	2	4	14.62
16	4	4	1	3	39.23

由 SPSS 软件进行的方差结果分析见表 3-4。超声时间对主药包封率的影响最大,其次为主客分子的摩尔比和超声温度,而超声强度在所测范围内对包封率没有产生显著性影响,4 个因素对包封率的影响顺序为 B > A > D > C。由单因素统计分析表可以得出,因素 A 选取水平 3;因素 B 应取水平 3;因素 C 应取水平 2;因素 D 应取水平 3。因此,包合物制备的最佳工艺条件为 A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>D<sub>3</sub>。即超声功率为 40 kW;β-CD:NTD 为 2:1(摩尔比);超声温度为 40 ℃;超声时间为 70 min。

表 3 包合物制备正交结果分析

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2 792.574 (a)	12	232.715	2.219	.279
Intercept	9 253.478	1	9 253.478	88.226	.003
A	1 191.399	3	294.555	3.786	.152
B	104.465	3	397.133	0.332	.805
C	613.044	3	34.822	1.948	.299
D	883.666	3	204.348	2.808	.209
Error	314.650	3	104.883		
Total	12 360.703	16			
Corrected Total	3 107.225	15			

R Squared = 0.804 (Adjusted R Squared = 0.020)。

Dependent Variable: 包封率

表 4 单因素统计分析

Mean	A	B	C	D
1	13.465	22.508	18.970	11.850
2	27.775	20.848	31.188	28.818
3	36.093	27.480	20.175	31.063
4	28.863	25.360	27.863	24.465

### 2.2 包合方法比较

采用超声波法最佳工艺制备包合物,由 UV 法测试,得到如表 5 的测试结果。

表 5 3 种包合物制备方法的比较 %

方法	收得率	包合物含药率	包封率
饱和水溶液法	62.08	9.12	11.58
超声法	63.16	16.2	74.68
研磨法	69.88	7.65	4.6

以包封率为指标,超声波法的包封率明显优于研磨法和饱和水溶液法;研磨法的收率较优,推测原因是研磨法中蒸馏水的用量较少,包合物和原料药在抽滤和洗涤的过程中损失的较少。由于包封率指标为方法

考察上的主要标准,因此判断超声波法来制备较优,且超声法操作更加简便,可用于制剂生产。

### 2.3 包合物的物相鉴定

#### 2.3.1 显微鉴定

分别取 NTD、 $\beta$ -CD、NTD 与  $\beta$ -CD 物理混合物、超声包合物,重结晶后,置于光学显微镜下,放大 40 倍观察。 $\beta$ -CD 晶体为矩形状结晶体;NTD 晶体呈长条薄片状;NTD 与  $\beta$ -CD 物理混合物其形态与各自原本形态无变化,可见纯物理混合不能形成包合物;NTD- $\beta$ -CD 包合物形态与之前发生变化,呈不规则颗粒状结晶。

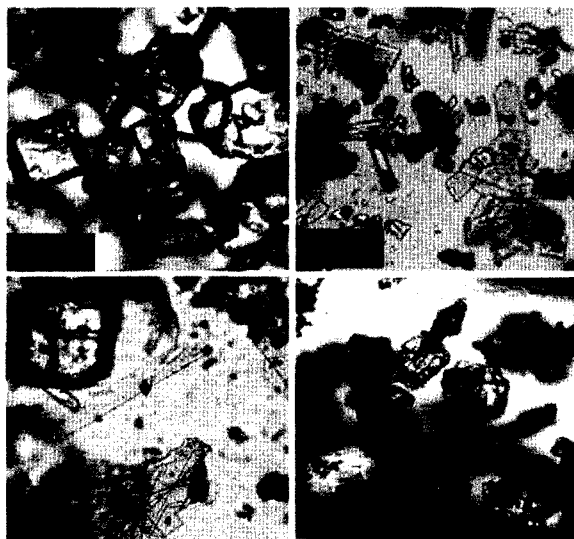


图1 四种物质的显微观察

#### 2.3.2 X-射线衍射鉴定与定量分析

1) X-射线衍射法扫描图特征峰数值,见 X-衍射数据表 6。

从衍射数据结果可知,与 NTD 和  $\beta$ -CD 的各自三大特征峰相比,物理混合物的三大特征峰,均来自 NTD 和  $\beta$ -CD 的各自特征峰的累加,但是强度均有所降低,这是由于混合物中各个物质的量相对于纯物质都有所减少而导致。在包合物的三大特征峰中,第二特征峰  $U_2$  来自于  $\beta$ -CD 中的第一特征峰  $C_1$ ,表明包合物中仍有未形成包合的  $\beta$ -CD;由于超声作用使  $\beta$ -CD 的微粒变小或量的减少,使得其衍射峰的强度有所降低。第一和第三特征峰( $U_1$ 、 $U_3$ )都是区别于 NTD 和  $\beta$ -CD 的新峰,因此证明已有一种新的物相包合物产生<sup>[9-10]</sup>。

2) K 值法定量分析结果如下。

初步扫描确定原料药与辅料的最强衍射峰  $d$  值后,在混合试样的衍射峰中,选择相应  $d$  值的衍射峰,其积分强度  $I_s = 5\ 632$ ,  $I_j = 1\ 614$ 。故  $K'_j = I_j/I_s = 0.387$ 。在  $W_j = 0.1$  的复合试样中,相应衍射峰积分强

度  $I_s = 2\ 008$ ,  $I_j = 2\ 822$ 。通过公式(1)得到复合试样中  $\beta$ -环糊精含量  $W_j^* = 0.248$ 。代入  $W_j^*$  值,从而计算得出 15 号包合物试样中  $\beta$ -环糊精的含量为 27.56%。

表6 X-衍射数据表

测定物	三大特征峰	$2\theta$ 角度	面间距( $d$ )	强度
尼群地平	$N_1$	24.328	3.656	100
	$N_2$	10.054	8.791	62
	$N_3$	27.38	23.254	58
$\beta$ -环糊精	$C_1$	12.444	7.107	100
	$C_2$	19.482	4.553	79
	$C_3$	20.743	4.279	80
物理混合物	$M_1$	24.328	3.656	100
	$M_2$	12.444	7.107	36
	$M_3$	27.382	3.254	63
超声包合物	$U_1$	18.751	4.728	100
	$U_2$	12.444	7.107	79
	$U_3$	34.685	2.584	52

所以由超声法制备的包合物试样中,纯包合物的含量为:72.44%。

纯包合物含量 = (样品中包合物的质量/包合物样品质量)  $\times$  100%。

假设 NTD 与  $\beta$ -环糊精以 1:1 的形式包合,则将实验数据代入上式及包合物含药量的公式可得:包合物含药量为 19.01%,与此前的实验值 16.2% 相近。

#### 2.4 精密度实验

精密度实验的浓度计算结果为:标准曲线上高、中、低 3 种浓度的尼群地平溶液的日内变异系数(RSD%)平均为 1.19% 和日间变异系数(RSD%)平均为 2.54%。说明 NTD 在介质中是稳定的。

#### 2.5 加样回收率试验

根据公式:加样回收率 = 实测浓度/理论浓度。计算得其平均回收率为 99.91%,RSD 为 0.83%,符合中国药典规定的  $\pm 2\%$  的变化范围。表明 NTD 在 15% 乙醇及  $\beta$ -CD 溶液中的回收率较好。

#### 2.6 含药量试验结果

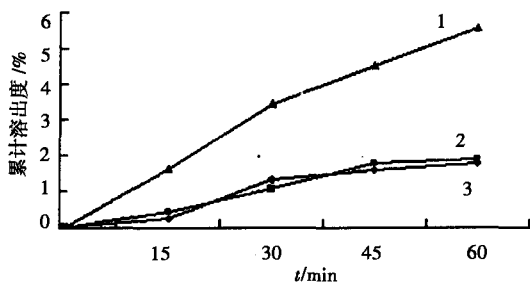
超声波最优条件下制备的包合物其原料药包封率为 75.99% ~ 77.48%,含药率为 9.83% ~ 10.02%。

#### 2.7 溶解度及累计溶出度测定结果

根据吸光度计算溶解度值,得到尼群地平、超声包合物的溶解度分别为  $(0.81 \pm 0.02)$  mg/L 和  $(8.48 \pm 0.07)$  mg/L。可见,尼群地平、包合物溶解度有显著

提高,约为原料药的10.5倍。

运用转篮法得到3种样品在15、30、45、60 min时的溶出度值。



1. NTD-β-CD 包合物;2. NTD 与 β-CD 物理混合物;3. NTD 原料药

图2 不同时间的药物累计溶出度

由图2可知,制备出的包合物溶出情况较好。在60 min时,包合物的累积溶出百分率约为NTD的3.11倍,而相同配比的物理混合物此时与NTD的溶出率相近。可见包合物能明显增强难溶性的NTD的溶出速率。

### 2.8 光稳定性考察

由于NTD的畏光性,故选择光照因素考察比较形成包合物后NTD的光照稳定性。在长期强光照射后,NTD颜色明显变深,混合物跟包合物颜色变化不大。经紫外分光光度法测试计算后,NTD在原料药中的含量下降率为15.5%,物理混合物中含量下降率为9.6%,包合物中含量下降率则为4.2%,远低于前面两项,证明NTD形成包合物后光稳定性增强。

## 3 结论

1)通过对比尼群地平与β-CD不同工艺的包合制备结果,以及包合物与原料药NTD的测定结果对照表明:饱和水溶液法的收率虽然较高,但是含药率低,最佳条件下超声波法制备包合物平均包封率为74.68%,平均含药量为16.2%,综合而言,优于饱和水溶液法跟研磨法。

2)从结构大小看,β-CD分子空洞内径深度均0.7~0.8 nm,在物理作用下可容纳NTD分子。包合后的新物质形成了特定的内部晶体结构,可以根据其衍射花样与原料药辅药的衍射花样比较进行成分鉴定。再以混入试样中的纯原料药的衍射线作为参考,代入K值法公式求解,得到包合后样品中包合物的纯含量为72.44%,

含药量理论值为19.01%,与实验值相近。

3)超声波法制备时,较高温度和超声振动的加强,令分子热运动加剧,促进NTD分子向β-CD疏水空腔运动,可提高包合率。由于β-CD的水溶性,使得难溶性的NTD在被其包合后,溶解性大大提高;其累计溶出度约3倍的提高也表明药物的生物利用度将会增加。

4)原料药见光后易被氧化,被包合后,其不稳定部分被包合在β-CD的空穴中,一定程度上切断外界的影响,使光稳定性提高,同时也证明了NTD-β-CD包合物的形成。

### 参考文献:

- [1] ANTOLIC G, KOZJEK F, PRIMOZIC S. The relevance of nifedipine erythrocyte partitioning for the variability of its bioavailability parameters[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 215: 147-152.
- [2] 童林芸. 环糊精化学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 235-238.
- [3] 丁燕飞, 姚瑶, 周彦彬等. 尼群地平-β-环糊精包合物的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2003, 23(8): 461-462.
- [4] 关清香, 林天慕, 丁志英, 等. 尼群地平-β-环糊精包合物的制备[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2005, 31(5): 811-813.
- [5] 贺国芳, 祁晓红, 林芳, 等. 正交实验法优选克拉霉素β-环糊精包合工艺[J]. *医药导报*, 2005, 24(10): 927-928.
- [6] 周上祺. X射线衍射分析[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 1991: 135-142.
- [7] 朱照静, 邓开英. 舒可心胶囊中总黄酮醇苷的含量测定[J]. *中国中药杂志*, 2003, (6): 569-570.
- [8] 王璐璐, 郑稳生. 莫诺苯胺与β-环糊精及羟丙基-β-环糊精包合作用的研究[J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(7): 529-531.
- [9] ELISMA SPAMER, DOUW G. MULLER, PHILIPPUS L. WESSELS, et al. Characterization of the complexes of furose-mide with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin and sulfobutyl ether-7-β-cyclodextrin[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 16: 247-253.
- [10] SHEN YL, YING W, YANG SH, et al. Determinations of the inclusion complex between gossypol and beta-cyclodextrin[J]. *Spectrochimica Acta Part A-molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2006, 65(1): 169-172.

## Characterization of the Inclusion Complexes of Nitrendipine with $\beta$ -Cyclodextrin

WANG Jian-hua, LI Xing, XU Shi-rong

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** To select the optimum process for the preparation of nitrendipine- $\beta$ -CD inclusion complex, the nitrendipine- $\beta$ -CD inclusion complexes were prepared through solid method, saturation solution method and ultrasonic method with orthogonal design. The property of inclusion complexes were studied on physical and chemical characteristics. The results testified the ultrasonic method was the best one in three methods. The optimum entrapment conditions were as follows: The ultrasonic power was 40kW, the ratio of  $\beta$ -CD to nitrendipine was 2:1, temperature was 40°C, reaction time was 70 min. The formation of compound nitrendipine- $\beta$ -CD was confirmed and studied by microscope observation, X-Ray powder diffractometry and UV method. Inclusion complex can not only enhance 3.7 times the stability to light, but also gain 10.5 times the solubility of guest molecule.

**Key word:** nitrendipine; ultrasonic method; preparation of inclusion complex; orthogonal design

(编辑 张小强)

(上接第 123 页)

## Determination of Molecular Weight and Distribution of Hydroxyethyl Starch (HES) by Means of GPC-RI-MALLS Technique

WU Yang-lan<sup>a</sup>, WANG Yuan-liang<sup>a</sup>, XU Shi-rong<sup>a</sup>, YANG Ya-lian<sup>b</sup>, WANG Xi-yun<sup>a</sup>

(a. College of Bioengineering; b. State Key Laboratory of Mechanical Transmission, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** The author introduces a method and experimental procedures that determine  $dn/dc$ , molecular weight and its distribution of the hydroxyethyl starch (HES) by means of Gel Permeation Chromatography-Refractive index- Multi-angle laser light scattering detection (GPC-RI-MALLS) techniques. The key experimental technique and results are discussed. The method takes  $CH_3COOH/CH_3COONa$  as mobile phase and solvent. The experiment gets satisfactory results. It can be used as a routine method to determine the hydroxyethyl starch(HES) molecular weight and its distribution.

**Key words:** laser light scattering method; the hydroxyethyl starch(HES); plasma substitutes; GPC; molecular weight; molecular mass distribution; determination

(编辑 姚飞)