

羧甲淀粉钠的结构和吸水膨胀性的相关性分析

武美芹^{1,2}, 涂家生², 孙会敏¹

(1 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2 中国药科大学, 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室, 南京 210009)

[摘要] **目的:**羧甲淀粉钠作为最常用的超级崩解剂, 取代度和交联密度是影响其吸水膨胀性即崩解特性的重要质量属性。通过探索取代度、交联密度与吸水膨胀性能之间的相关性, 旨在为生产出性能优良的崩解产品及仿制药提供理论参考。**方法:**本文收集了 17 个不同企业和批次羧甲淀粉钠产品, 采用低场核磁共振技术测定其交联密度值, 采用物理化学方法测定其取代度和吸水膨胀性值。同时利用皮尔逊相关分析方法考察了交联密度、取代度与吸水膨胀性之间的相关关系。**结果:**不同来源产品的取代度、吸水膨胀性及交联密度值存在显著差异。交联密度与取代度、吸水膨胀性呈显著负相关性, 相关系数分别为 -0.814 和 -0.854 。取代度与吸水膨胀性呈显著正相关, 相关系数为 0.823 。**结论:**交联密度和取代度是影响羧甲淀粉钠崩解性的关键质量属性。了解崩解剂的崩解行为对药物固体制剂的开发具有重要意义。明确羧甲淀粉钠崩解特性与交联密度和取代度的关系, 有助于为既定的处方选择正确的崩解剂。

[关键词] 羧甲淀粉钠; 核磁共振技术; 交联密度; 取代度; 吸水膨胀性; 相关性

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2317-07

Correlation analysis of the structure and water swellability of carboxymethyl starch sodium

WU Mei-qin^{1,2}, TU Jia-sheng², SUN Hui-min¹

(1 National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2 NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmaceutical Preparations and Excipients, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** Carboxymethyl starch sodium is the most commonly used superdisintegrant, and the degree of substitution and crosslinking density are the important quality attributes that affect its water swellability and disintegration performance. By exploring the correlation between degree of substitution, crosslinking density, and water swellability, this study aims to provide a theoretical reference for the production of disintegrant with excellent performance. **Methods:** Seventeen batches of carboxymethyl starch sodium were collected. Low-field nuclear magnetic resonance technique was used to determine the crosslink density values. And the degree of substitution and water swellability value were determined by physical-chemical method. The correlation between crosslinking density, degree of substitution and water swellability was investigated by Pearson correlation. **Results:** There were significant differences in the attribute values of products from different sources. The crosslinking density was significantly negatively correlated with the degree of substitution and water swellability, and the correlation coefficients were -0.814 and -0.854 . The degree of substitution was significantly positively correlated with the water swellability, and the correlation coefficient was 0.823 . **Conclusion:** The crosslinking density and the degree of substitution are

[作者简介] 武美芹, 女, 硕士研究生, 专业方向: 药学。联系电话: (010)53852039, E-mail: wmq0406@163.com。

[通讯作者] 孙会敏, 男, 博士, 研究员, 主要从事药用辅料及药品包装材料质量控制及安全性评价研究。联系电话: (010)53852486, E-mail: sunhm@126.com。涂家生, 男, 博士, 教授, 主要从事仿创药物及药用辅料研究。联系电话: (025)83271305, E-mail: jiashengtu@aliyun.com。

the critical quality attributes that affect the disintegration of carboxymethyl starch sodium. Understanding the disintegration behavior of disintegrants is of great significance for the development of pharmaceutical solid preparations. Clarifying the relationship between the disintegration characteristics of carboxymethyl starch sodium and crosslinking density and degree of substitution will help to select the correct disintegrant for a given formulation.

[Key words] carboxymethyl starch sodium; NMR; crosslink density; degree of substitution; water swellability; correlation

羧甲淀粉钠(carboxymethyl starch sodium, CMS-Na)是淀粉经物理化学反应得到的取代交联衍生物,先是淀粉与氯乙酸钠在碱性介质中反应后用酸中和发生羧甲基化;然后通过磷酸氯或偏磷酸钠发生交联化反应。它是一种常用的超级崩解剂,崩解机制主要是膨胀作用,其具有较强的吸水膨胀性,能吸收其干燥体积30倍的水,充分膨胀后体积可增大200~300倍,在片剂中产生内部压力,当压力超过颗粒间作用力强度时,使片剂迅速崩解。CMS-Na的羧甲基取代度和磷酸酯交联程度对于其崩解效应非常重要。交联降低了其在水中的溶解度并限制了周围水的黏度,限制了亲水官能团的暴露,有助于将水困在聚合物中,发生溶胀,因此能够达到更好的药物释放。淀粉中的羟基会形成强氢键网络,从而减少水进入聚合物。然而,当羟基氢被羧甲基部分取代时,氢键的形成被破坏,从而使水进入聚合物中,进一步改变了与水的相互作用。羧甲基化和交联之间的最佳平衡能够达到快速吸水 and 溶胀,而不会导致周围环境中水的黏度变高,从而延迟药物的溶解^[1-3]。

交联是指通过共价键连接直链或支链高分子,形成网状或立体的高分子结构^[4]。交联作用使分子间通过化学键相连接,加强了分子间氢键作用力,增强了结构的强度,抑制颗粒发生膨胀、破裂以及对黏度的影响^[5]。交联结构能够降低其水溶性,使产品在水中易于分散、溶胀,不会形成高黏凝胶屏障。交联度传统的测定方法有溶胀法、沉积法、黏度法、磷含量法等^[6],但这些物理化学方法均存在一定的局限性,不能准确地表示出淀粉的交联度。本文参考核磁共振法测定橡胶交联度的方法^[7-10],采用低场核磁共振成像技术测定 CMS-Na 的交联密度^[11-13]。低场核磁共振成像技术在高分子聚合物领域具有广泛的应用。能够检测材料的弛豫时间和交联密度,主要检测的对象是结构中的氢核,由于聚合物中氢核所处化学环境不同,氢的核自旋存在差异,表现为弛豫行为的不同,弛豫时间的差异能够反

映聚合物的分子动力学信息,而聚合物的分子动力学信息直接与聚合物的交联密度相关。交联密度描述了交联聚合物中交联键的多少,交联密度越大,表示单位体积聚合物内交联键数目越多,交联度也就越大。交联聚合物中存在3种链,包括交联链、悬尾链和自由链,各链的自由度依次增加,图1所示为高分子聚合物的内部交联示意图,链与链之间通过化学键链接的为交联链,相对自由度较小,运动性较差。一端悬垂的为悬尾链,自由度大于交联链,运动性比交联链好。在体系中独立存在,未受任何束缚的为自由链,自由度最高,运动性最好^[14]。

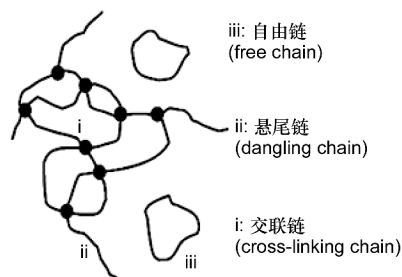


图1 聚合物分子内部交联示意图

通过弛豫时间(T_2)能够反映各链的自由度大小。如果0.1~1 ms处的 T_2 信号源自交联链氢质子,则1~10 ms左右的信号源自悬尾链氢质子。通过比较各链的弛豫时间,并借助分析模型得到产品的交联密度信息。

取代度(degree of substitution, DS)是指平均每个葡萄糖单元中醇羟基被羧甲基取代的数目^[15]。醇羟基被羧甲基取代为醚键官能团,醚键官能团的取代数目越多,产品的取代度就越高。由于每个失水葡萄糖单元中只有3个羟基能被取代,所以取代度最高为3。低取代度的CMS-Na在加热条件下才能发生糊化,糊化温度随取代度升高而降低,当取代度在0.15左右时,产品即可在冷水中吸水膨胀。产品在水中的溶解度随取代度的增加而增加,取代度越高,产品在水中的溶解速度越快,高取代度的产品

在冷水中即可溶解^[5]。目前取代度多采用化学方法进行测量,常用的方法包括比色法、酸洗法、直接滴定法、铜盐沉淀法等。本研究采用酸洗法^[16]测定 CMS-Na 的取代度,结构中 $-\text{CH}_2\text{COONa}$ 经盐酸反应后全部转化为 $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 与已知过量的 NaOH 中和后,剩余的 NaOH 用 HCl 标准溶液滴定,根据消耗的滴定液计算取代度值。

本文通过核磁技术及化学方法分别测定来源于国内外不同厂家不同批次 CMS-Na 的交联密度、取

代度和吸水膨胀性数据,力图找出这 3 组参数之间的相关性关系,探究交联密度和取代度对 CMS-Na 崩解性能的影响。对结构与性能之间相关性的理解对于处方开发具有重要意义,通过这种相关性能够解释结构和功能之间的复杂性,为处方优化提供依据。同时通过对交联密度、取代度和吸水膨胀性之间差异性的描述,在仿制药一致性评价过程中,能够充分理解相同的药用辅料能否相互替代的问题。

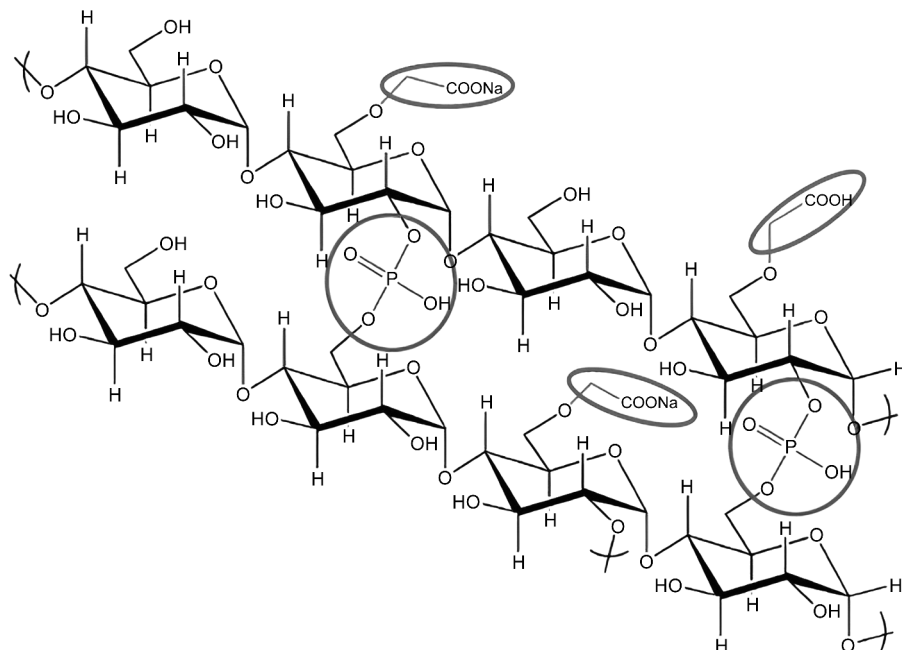


图 2 CMS-Na 交联、取代基团示意图

材料与方 法

1 仪器

磁共振交联密度仪(苏州泰组测试服务有限公司,型号:VTMR20-010-V-T);核磁共振波谱仪(Bruker 公司,型号:AVANCE NEO 600 MHz)。

2 试药和试剂

CMS-Na(A 厂家 4 个批次,A1 批号:210427,A2 批号:210302,A3 批号:210801,A4 批号:210301;B 厂家 3 个批次,B1 批号:20210526,B2 批号:20210511,B3 批号:20210916;C 厂家,批号:105M50W;D 厂家,批号:RH300479;E 厂家,批号:41110201042;F 厂家,批号:C12883235;G 厂家 2 个批次,G1 批号:H2121236,G2,批号:I2102035;H 厂家,批号:C86933784;I 厂家 3 个批次,I1 批号:TF45220201,I2

批号:TF45220401,I3 批号:TF45211201); $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180427,规格:500 mL,纯度:分析纯); $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180223,规格:500 g,纯度:分析纯); $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 标准溶液(中国食品药品检定研究院,批号:539907-220504);酚酞指示剂(国药集团化学试剂有限公司,批号:20210529,规格:25 g)。

3 吸水膨胀性测定

称取 CMS-Na 样品 1.0 g 置于 100 mL 具塞量筒底部均匀铺展,量取 50 mL 水沿量筒壁缓慢加入,尽量避免冲起样品。放置过程中需敲打量筒外壁,排出样品中气泡,15 min 后记录样品吸水膨胀体积,如膨胀表面高低不平,计最高与最低点的平均值^[17]。

4 取代度测定

精密称定 CMS-Na 样品 0.5 g, 置于 100 mL 烧杯中, 加入 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液 40 mL, 用电磁搅拌器搅拌 3 h。将溶液过滤后使用 80% 甲醇溶液洗涤。滤饼用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液 40 mL 溶解, 微热条件下加热至溶液呈透明状, 加入酚酞指示剂, 立即用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 标准 HCl 溶液反滴至红色刚褪去^[18]。

$$DS = \frac{162 \times n_{\text{COOH}}}{m - 58 \times n_{\text{COOH}}} \quad \text{式(1)}$$

$$n_{\text{COOH}} = V_{\text{NaOH}} \times C_{\text{NaOH}} - V_{\text{HCl}} \times C_{\text{HCl}} \quad \text{式(2)}$$

m 为样品质量; 162 为脱水葡萄糖的单元

(anhydroglucost unit, AGU) 摩尔质量; 58 为每个被羧基取代的 AGU 质量增加量。

5 交联密度测定

CMS-Na 的 ^1H NMR 谱见图 3。利用核磁共振仪测定, 扫描次数: 64; 谱宽: 19.836 8 ppm; 发射频率偏移: 6.175 ppm; 延迟时间: 5 s; 探头温度: 298 k; 预扫描延迟: 6.5 μs ; 脉冲: 10.09 μs ; 样品旋转频率: 0 Hz。在后续实验中质子信号强度来源于 ^1H -NMR 所有信号峰的积分。这些质子信号源于 CMS-Na 分子的甲基、亚甲基和次甲基基团。

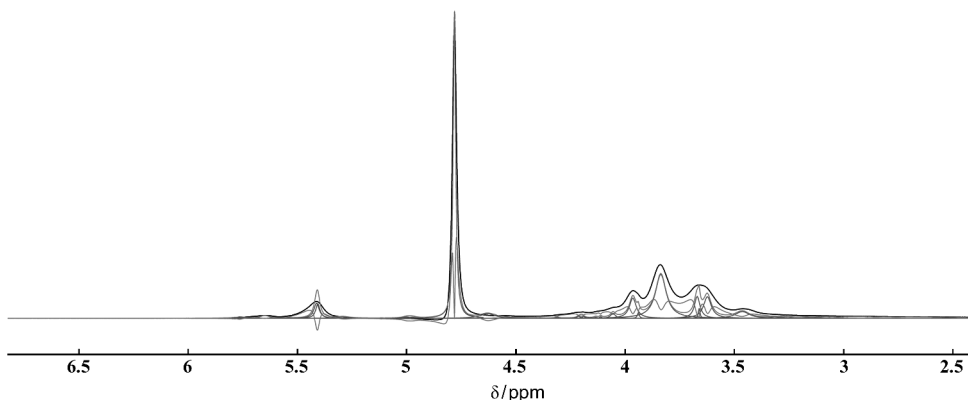


图 3 CMS-Na 的 ^1H -NMR 谱

5.1 实验参数 序列名称: CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill); 射频信号频率主值 SF (MHz): 22; 射频信号频率偏移量 O1 (Hz): 100 673.89; 射频 90° 脉冲宽度 P1 (μs): 2.92; 射频 180° 脉冲宽度 P2 (μs): 5.68; 采样带宽 SW (KHz): 100; 重复采样间隔时间 (TW, ms): 1 000; 射频延时 (RFD, ms): 0.2; 模拟增益 (RG1, db): 20; 数字增益 (DRG1): 3, 累加采样次

数 (NS): 4; DR: 1; 回波时间 (TE, ms): 0.15; 回波个数 (NECH): 1 500, 前置放大增益 (PRG): 3。

5.2 实验原理 硬脉冲常被用于一维核磁信号分析, 硬脉冲 CPMG 序列是在自旋回波脉冲序列基础上, 多次施加 180° 脉冲, 从而可以得到多个回波的脉冲序列, 见图 4。

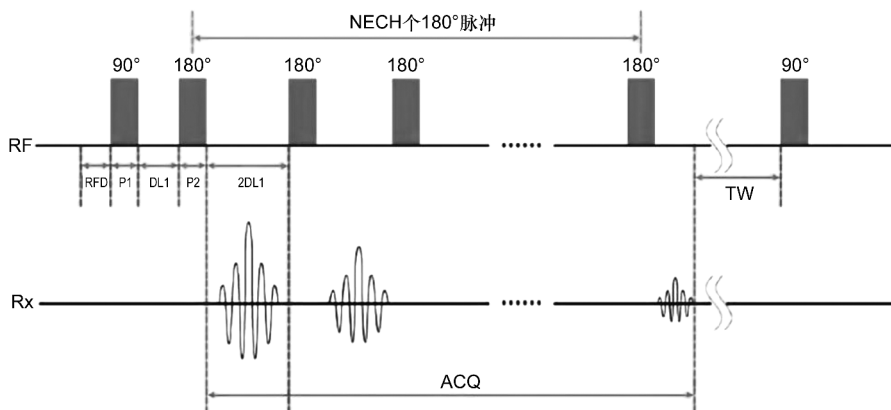


图 4 硬脉冲 CPMG 序列

质子横向弛豫可以通过 Bi-exponential 模型^[14]式(3)来表示:

$$\frac{M_t}{M_0} = A_0 \cdot \exp(-t/t_{2A}) + B_0 \cdot \exp(-t/t_{2B}) + A_0 \quad \text{式(3)}$$

式中, $\frac{M_t}{M_0}$ 为归一化后横向弛豫随时间的变化, M_0 为横向弛豫的最大值, M_t 为 t 时间的横向弛豫值, A_0 为交联链所占信号比重, B_0 为悬尾链所占信号比重, t_2 为内部交联链和悬尾链信号的横向弛豫时间。

通过样品的核磁衰减图应用外推法即可得到式(4):

$$M(t) = A \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_2} - \frac{1}{2}qM_{r1}t^2\right\} + B \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_2} - \frac{1}{2}qM_{r1}t^2\right\} + C \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_{2,sol}}\right\} \quad \text{式(4)}$$

式中, q 为高于玻璃化转变温度 (T_g) 的二阶矩与刚性晶格二阶矩间的比率因子, 即各向异性的参数, M_{r1} 为远低于 T_g 的温度下刚性晶格的二阶矩。

计算交联密度 (C_d):

$$C_d = \frac{1}{\rho} \left(\frac{2}{f \times \frac{\xi \times T_2^{nv}}{a \times T_2^{r1}} \times C_\infty \times \frac{M_u}{n}} \right) \quad \text{式(5)}$$

其中, ρ 为样品密度, T_2^{nv} 为化学与物理交联参数 (μs), f 为网络交联参数; ξ 为转换参数 5, α 为统计链段中旋转主键系数, C_∞ 为质子间距及局部链段运动参数, T_2^{r1} 为刚性极限值 (μs), M_u 为平均分子量 ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$), n 为重复单元内的主链键数。

结 果

1 取代度、交联密度和吸水膨胀性测定结果

17 个批次样品取代度和吸水膨胀性测定结果见表 1, 17 个批次样品取代度和吸水膨胀性的相对标准偏差分别为 14.20% 和 36.50%, ANOVA 检验所得 P 值 < 0.05 , 结果表明不同厂家之间的取代度和吸水膨胀性存在显著差异, 其中 A, C, E 厂家取代度数值较大, 相应的 A, C, E 厂家的吸水膨胀性值也较大。

表 1 CMS-Na 取代度和吸水膨胀性测定结果

样品名称	取代度	均值 \pm 标准差	RSD/%	吸水膨胀/mL	均值 \pm 标准差	RSD/%
A1	0.300 9	0.298 6 \pm 0.003 5	1.17	31.50	30.88 \pm 0.63	2.04
A2	0.301 1			31.00		
A3	0.293 6			31.00		
A4	0.298 6			30.00		
B1	0.239 2	0.240 2 \pm 0.013 8	5.74	14.00	13.67 \pm 1.53	11.18
B2	0.227 0			12.00		
B3	0.254 5			15.00		
C	0.282 6	—	—	19.00	—	—
D	0.239 2	—	—	24.00	—	—
E	0.354 1	—	—	28.00	—	—
F	0.231 6	—	—	15.00	—	—
G1	0.239 2	0.239 0 \pm 0.000 4	0.15	18.00	17.25 \pm 1.06	6.15
G2	0.238 7			16.50		
H	0.231 6	—	—	18.00	—	—
I1	0.242 2	0.234 2 \pm 0.008 5	3.63	13.50	13.17 \pm 0.29	2.19
I2	0.225 3			13.00		
I3	0.235 2			13.00		
ANOVA 检验						
组间 F 值	47.305	—		279.293	—	
组间 P 值	0.000 ^a	—		0.000 ^a	—	

a: $P < 0.05$

CPMG 序列是一种由一系列的 Hahn 回波组成,常用来测量质子横向弛豫的脉冲序列^[19]。CPMG 序列能够更好地处理磁场的均匀性问题,因此常应用于主磁场均匀性较差的低场核磁共振波谱仪。本实验利用 CPMG 回波序列对来源于不同厂家的 17 个批次样品进行了质子横向弛豫的测量。并利用公式进行曲线拟合,得到交联链、悬尾链和自由链的 T₂,交联链、悬尾链与自由链各自所占的比重,以

及产品的交联密度值,见表 2,17 个批次样品交联密度的相对标准偏差为 14.22%,ANOVA 检验所得 *P* 值 < 0.05,说明不同厂家交联密度测定结果存在显著差异,其中 A,C,E 厂家交联密度数值较小,与取代度和吸水膨胀性数值变化趋势相反。由此可知不同厂家产品由于合成工艺不同,物理化学属性也存在较大差异,因此不同来源的产品质量差别也较为显著。

表 2 CMS-Na 交联密度测定结果

样品名称	T ₂ /ms			交联密度/ × 10 ⁻⁴ mol·mL ⁻¹	均值 ± 标准差	RSD/%
	A	B	C			
A1	0.2	4.52	0	0.306	0.332 ± 0.022	6.49
A2	0.2	4.06	0	0.323		
A3	0.19	2.01	0	0.346	0.420 ± 0.017	4.06
A4	0.17	0.61	0	0.353		
B1	0.17	6.87	0	0.406	—	—
B2	0.18	2.76	0	0.439		
B3	0.17	6.84	0	0.415	—	—
C	0.21	3.11	0	0.321		
D	0.21	2.13	0	0.356	—	—
E	0.18	9.92	0	0.311		
F	0.17	6.29	0	0.444	0.377 ± 0.006	1.50
G1	0.21	2.34	0	0.373		
G2	0.23	3	0	0.381	—	—
H	0.18	4.95	0	0.415		
I1	0.18	1.94	0	0.443	0.458 ± 0.015	3.17
I2	0.17	3.99	0	0.459		
I3	0.17	5.74	0	0.472	—	—
ANOVA 检验						
组间 <i>F</i> 值	—	—	—	33.205	—	—
组间 <i>P</i> 值	—	—	—	0.000 ^a	—	—

a: *P* < 0.05

2 取代度、交联密度及吸水膨胀性相关性分析

运用皮尔逊相关分析^[20-21]方法对交联密度、取代度和吸水膨胀性数据进行相关性分析,皮尔逊相关系数越接近于 1 说明相关性越强,且显著性水平 *P* 值应 < 0.05。表 3 是对 3 组变量进行皮尔逊相关性分析的统计学描述。由表 4 可见,交联密度与取代度呈显著负相关性,相关系数为 -0.814;交联密度与吸水膨胀性呈显著负相关性,相关系数为 -0.854;取代度和吸水膨胀性则呈现显著正相关关系,相关系数为 0.823。结果表明,取代度和交联密

度是影响该产品吸水膨胀性的重要化学属性,对产品崩解性能具有重要影响。

表 3 描述性统计

项目	平均值	标准偏差	<i>n</i>
取代度	0.260 859	0.037 042 1	17
吸水膨胀性	20.147 059	7.354 345 5	17
交联密度	0.386 059	0.054 903 9	17

表4 皮尔逊相关性分析

项目	取代度	吸水膨胀性	交联密度
取代度			
皮尔逊相关系数	1	0.823 ^a	-0.814 ^a
双侧近似 P 值	—	0.000	0.000
n	17	17	17
吸水膨胀性			
皮尔逊相关系数	0.823 ^a	1	-0.854 ^a
双侧近似 P 值	0.000	—	0.000
n	17	17	17
交联密度			
皮尔逊相关系数	-0.814 ^a	-0.854 ^a	1
双侧近似 P 值	0.000	0.000	—
n	17	17	17

a: $P < 0.01$ (双侧)

讨 论

本研究收集了来源于不同厂家 17 个批次 CMS-Na 产品,研究对产品崩解性能有重要影响的物理化学属性交联密度和取代度与其吸水膨胀性能的相关性。目前高分子药用辅料交联密度的测量方法多采用传统的物理化学方法或间接测定方法,这些方法大多准确性较差,测得的结果与真实值存在较大偏差。本实验借鉴核磁共振法测橡胶交联密度的方法模板,采用低场核磁共振成像技术测定药用辅料的交联密度,测得的结果批次间稳定性较好,准确度较高。

仿制药研发中药用辅料的选择和应用是保证仿制药与原研药质量一致性的核心所在。不同厂家的辅料能否相互替代及相同功能的不同辅料能否相互替代是一致性评价的关键。不同厂家 CMS-Na 交联密度、取代度和吸水膨胀性值的差异,提示在仿制药研发过程中应尽量选择来自相同厂家的产品,以保证药品质量的批间稳定性。物质的内部结构决定了其物理、化学和功能性质。高分子结构单元间的作用力及分子链间的交联结构,直接影响其聚集态结构,从而决定高分子材料的主要性能。CMS-Na 的交联密度和取代度从结构上决定了其功能属性,取代结构的亲水性和交联结构的稳固性共同影响 CMS-Na 的吸水膨胀性,从而影响其崩解性能。本研究采用皮尔逊相关性分析考察三者之间的相关程度,皮尔逊相关性系数 > 0.8 时,变量之间存在极强相关性。通过对交联密度、取代度与吸水膨胀性值之间的相关系数的考察,结果显示三者之间的相关

系数均 > 0.8 ,且结果具有统计学意义,说明三者之间具有极显著相关性,表明交联密度和取代度对 CMS-Na 的崩解性至关重要,交联密度和取代度是影响 CMS-Na 崩解性能的关键质量属性。崩解剂中结构和性能的复杂关系能够为处方优化中崩解剂的筛选和应用提供理论参考。

[参 考 文 献]

- [1] ABRAHAM A, OLUSANMI D, ILOTT AJ, *et al.* Correlation of phosphorus cross-linking to hydration rates in sodium starch glycolate tablet disintegrants using MRI[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(6): 1907-1913.
- [2] RUDNIC EM, KANIG JL, RHODES CT. Effect of molecular structure variation on the disintegrant action of sodium starch glycolate[J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74(6): 647-650.
- [3] WREN SAC, ALHUSBAN F, BARRY AR, *et al.* Mechanistic understanding of the link between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wet granulation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1-2): 319-328.
- [4] 王作龄. 橡胶的交联密度与测定方法[J]. 世界橡胶工业, 1998, 25(4): 42-46, 35.
- [5] 毛杰. 交联-羧甲基淀粉的制备及其理化特性研究[D]. 合肥: 合肥工业大学.
- [6] 高群玉, 寇婷婷. 一种检测交联淀粉交联度的方法: CN108414459B[P]. 2019-11-15.
- [7] 高鹏飞, 褚琳琳, 杨翼, 等. 三种测量橡胶交联密度的核磁共振方法比较[J]. 波谱学杂志, 2017, 34(4): 408-420.
- [8] 张虹. 用核磁共振法测定橡胶海绵的交联密度[J]. 世界橡胶工业, 2007, 34(12): 34-38.
- [9] DE GENNES PG. Reptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles[J]. *J Chem Phys*, 1971, 55(2): 572-579.
- [10] KUHN W, PEREGI E, ZHAO F, *et al.* Network Dynamics of Crosslinked Polymers—Crosslinking, Filler and Aging Characterized by NMR Parameters[J]. *Mater Res Soc Symp Proc*, 1991, 33(1): 217-223.
- [11] KUHN W, BARTH P, HAFNER S, *et al.* Material properties imaging of cross-linked polymers by NMR[J]. *Macromolecules*, 1994, 27(20): 5773-5779.
- [12] 赵守远, 王媛媛, 张荣纯, 等. 低场固体 NMR 研究纳米复合凝胶结构与动力学[J]. 波谱学杂志, 2014, 31(2): 172-184.
- [13] 王珏, 胡丽, 武美芹, 等. NMR 技术测定 PVPP 交联度及其粉体可压缩性研究[J]. 药学学报, 2022, 57(2): 474-479.
- [14] SIMON G, BIRNSTIEL A, SCHIMMEL KH. Network characterisation of end-linked poly(dimethylsiloxane) by ¹H-NMR-spin relaxation[J]. *Polym Bull*, 1989, 21(2): 235-241.
- [15] 马青斌, 毕阳, 吴隆民, 等. 反应条件对马铃薯羧甲基淀粉黏度和取代度的影响[J]. 粮食加工, 2013, 38(1): 43-45.
- [16] EYLER RW, KLUG ED, DIEPHUIS F. Determination of degree of substitution of sodium carboxymethylcellulose[J]. *Anal Chem*, 1947, 19(1): 24-27.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 791-792.
- [18] MITCHELL G, WIJNBERG AC. Standardization of methodology for chemical functions in starch derivatives. part 2[J]. *Starch Stärke*, 1997, 49(12): 485-488.
- [19] MEIBOOM S, GILL D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times[J]. *Rev Sci Instrum*, 1958, 29(8): 688-691.
- [20] 董艺, 路云龙. 基于相关性分析和主成分分析的基因调控网络研究[J]. 吉林化工学院学报, 2021, 38(9): 112-116.
- [21] 刘会会, 刘永杰, 陈玉双, 等. 辅料对磷霉素钙片溶出稳定性的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(12): 1638-1642.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-07-29