国内外交联羧甲纤维素钠结构及功能性指标的质量研究

刚宏月[1,2]，孙考祥[1*]，孙会敏[2*]
（1. 烟台大学药学院，山东烟台 264000；2. 中国食品药品检定研究院，北京 102629）

摘要：考察国内外不同来源的交联羧甲纤维素钠（CCS）在结构及功能性指标上的差异，并对其吸湿行为进行表征，建立正交偏最小二乘（OPLS）模型分析 CCS 的质量对多潘立酮片崩解时间及溶出度的影响。结果表明，不同来源 CCS 的取代度、交联密度、粒子形态、粒径、膨胀度、沉降体积、粉体流动性和水吸收速率均存在差异，且粒子形态及粒径会影响流动性的大小，碱性取代基的比例会对吸水性能产生影响。不同来源 CCS 的膨胀度、沉降体积、酸性取代度、碱性取代度、颗粒间孔隙率、交联密度、$d(0.5)$ 和水分对多潘立酮片的崩解时间和溶出度有较大影响。因此，对不同来源 CCS 的结构及功能性指标进行分析将有助于为制剂处方选择适宜的辅料提供一定的依据。

关键词：交联羧甲纤维素钠；结构；功能性指标；正交偏最小二乘法；多潘立酮；片剂；崩解时间；溶出度
中图分类号：R94　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0374-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.011

Quality Study on the Structure and Functionality-related Characteristics of CCS from Home and Abroad

GANG Hongyue[1,2], SUN Kaoxiang[1*], SUN Huimin[2*]
(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Yantai University, Yantai 264000; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629*)

ABSTRACT: The differences in structure and functionality-related characteristics of croscarmellose sodium (CCS) from different sources at home and abroad were investigated, and their moisture absorption behaviors were characterized. Then, the orthogonal partial least squares (OPLS) model was established to analyze the impacts of the quality of CCS on the disintegration time and dissolution of domperidone tablets. The results showed that the degree of substitution, crosslink density, particle morphology, particle size, swelling, settling volume, powder fluidity and water uptake rate of CCS from different sources were different. The particle morphology and particle size would affect the powder fluidity. The proportion of basic substituents would affect the water absorption of CCS. Swelling, settling volume, degree of acidic substitutions, degree of basic substitutions, inter-particle porosity, crosslink density, $d(0.5)$ and moisture content of CCS from different sources had a large effect on the disintegration time and dissolution of domperidone tablets. Therefore, the analysis of structural and functionality-related characteristics of CCS from different sources will help to provide a basis on selecting the appropriate excipients for formulation design.

Key Words: croscarmellose sodium; structure; functionality-related characteristics; orthogonal partial least squares; domperidone; tablet; disintegration time; dissolution

收稿日期：2022-09-19
作者简介：刚宏月(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：药剂学。
通信作者：孙会敏(1965—)，男，研究员，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。
E-mail：sunhm@126.com
孙考祥(1964—)，男，教授，从事药物新剂型与新技术、生物药剂学与药代动力学的研究。
E-mail：sunkx@ytu.edu.cn

药用辅料在传统意义上被认为是制剂中的药理惰性成分，但实际上药用辅料的质量对药物的安全性、有效性和稳定性有着至关重要的影响。制剂实现功能性的载体是药用辅料，辅料的功能性是一致性评价研究中选择合适辅料的依据，因此仿制药一致性评价的核心不仅仅在于制剂处方和工艺[1]。药

用辅料的功能性指标是指对辅料及制剂性能有重要影响的理化性质，能反映出辅料质量的高低。《中华人民共和国药典》（ChP）中已列出各类辅料的功能性指标，对于崩解剂而言，包括粒度与粒度分布、粒子形态、膨胀率或膨胀指数、水分、水吸收速率、粉体流动性及泡腾量；《欧洲药典》中将取代度也列入崩解剂的功能性指标中，由此可见对于崩解剂而言，结构对性能有一定的影响。

交联羧甲纤维素钠（croscarmellose sodium，CCS）属于纤维素醚类聚合物，是羧甲纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，CMC-Na）的交联产物，其交联结构一般认为是由结构中的羧甲基与羟基发生酯化反应形成酯键构成的网状结构[2]。由于该网状结构，CCS不溶于水，但也具有了良好的崩解性能，是较常用的超级崩解剂。其崩解机制一般认为是溶胀和毛细管作用，但也有研究者认为兼有形状恢复机制在发挥作用[3]。由于具有良好的崩解性能，CCS在固体制剂中应用广泛，但目前仍缺乏其结构和功能性指标与片剂崩解时间和溶出度之间关系的系统研究。因此，本研究考察了国内外不同厂家及同一厂家不同批次CCS的结构及各种功能性指标，并建立正交偏最小二乘法（orthogonal partial least squares，OPLS）模型分析CCS各种指标的差异对多潘立酮（domperidone，**1**）片崩解和溶出的影响，为辅料生产厂家提高CCS质量提供依据，同时也为一致性评价选择合适的辅料提供参考。

1 仪器与试药

VTMR20-010V-T型磁共振交联密度仪（苏州纽迈分析仪器股份有限公司）；KL 09/11型马弗炉（德国ThermConcept公司）；Phenom XL型全自动扫描电镜（荷兰Phenom公司）；TopSizer型激光粒度分析仪（珠海欧美克仪器有限公司）；HR-2000型多功能粉体物理特性测试仪（丹东恒瑞仪器有限公司）；DVS Endeavour动态蒸汽吸附仪（英国Surface Measurement Systems公司）；YP-6型单冲压片机（广州市旭朗机械设备有限公司）；PTZ AUTO 2型双篮半自动崩解仪（德国Pharma-test公司）；708-DS型溶出度仪（美国Agilent公司）；UV-2600i型紫外分光光度计（日本岛津公司）。

来自国内外6个不同厂家的CCS样品共计12批，其中A、B为国内厂家，C、D、E、F为国外厂家，具体编号为A-1、A-2、B-1、B-2、B-3、C-1、C-2、D、E、F-1、F-2、F-3；氯化钠、硫酸（国药集团化学试剂有限公司）；氢氧化钠滴定液（0.1 mol/L，批号539902-220505）、盐酸滴定液（0.1 mol/L，批号539907-220504）和**1**对照品（含量100%，批号100304-202004）（中国食品药品检定研究院）；间甲酚紫（美国默克公司）；**1**原料药（湖北瑞森蒂克生物科技有限公司，含量99.7%，批号RS0607）；无水乳糖（江苏道宁药业有限公司）；微晶纤维素（安徽山河药用辅料有限公司，型号SH-302）；硬脂酸镁（山东聊城阿华制药有限公司）。

2 方法与结果

2.1 交联密度和取代度

2.1.1 交联密度的测定

采用磁共振交联密度仪的^{1}H CPMG（Carr-Purcell-Meiboom-Gill）回波法测定各样品的交联密度[4]。交联密度表征的是交联高聚物中交联键的多少，交联键越多，表明聚合物的交联程度越高。聚合物分子中存在交联链、悬尾链和自由链3种形式的链，这些H质子承受的束缚力依次减小。因此，利用H质子T_2弛豫时间的差异，并通过模型计算可得到样品的交联密度[5]。检测参数为：射频信号频率主值22 MHz，射频信号频率偏移量100 673.89 Hz，射频90°脉冲宽度2.92 μs，射频180°脉冲宽度5.68 μs，采样带宽度100 kHz，重复采样间隔时间1 000 ms，射频延时0.2 ms，模拟增益20，数字增益3，累加采样次数4，前置放大增益3，回波个数1 500，回波时间0.15 ms。各CCS样品的交联密度测定结果如表1所示。

2.1.2 取代度的测定

参考ChP 2020年版收载方法进行测定。取500 mL具塞锥形瓶，加入质量浓度100 μg/mL的氯化钠溶液300 mL和CCS样品1.0 g，摇匀，加入浓度为0.1 mol/L的氢氧化钠滴定液25 mL，密塞，放置5 min，时时振摇。加入浓度为0.1 mol/L的盐酸滴定液15 mL，滴加5滴间甲酚紫指示剂，振摇，溶液显黄色，滴加浓度为0.1 mol/L的氢氧化钠滴

定液，至溶液显紫色。照式①和②计算酸性取代度（*A*）、碱性取代度（*S*），再计算总取代度（*A*+*S*）。各CCS样品的取代度计算结果如表1所示。

$$A=\frac{1\,150M}{7\,102-412M-80C} \qquad ①$$

$$S=\frac{(160+58A)\times C}{7\,102-80C} \qquad ②$$

式中：*M*为中和1 g样品所需氢氧化钠的物质的量/mmol，*C*为样品的炽灼残渣/%。

表1　不同来源CCS样品的取代度和交联密度（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Degree of Substitution and Crosslink Density of CCS Samples from Different Sources（$\bar{x}\pm s$, n=3）

编号	酸性取代度	碱性取代度	总取代度	交联密度
A-1	0.21±0	0.52±0	0.73±0	0.397 0
A-2	0.21±0.01	0.52±0	0.73±0.01	0.371 0
B-1	0.23±0	0.46±0	0.69±0	0.474 0
B-2	0.23±0	0.46±0	0.69±0	0.465 0
B-3	0.23±0	0.47±0	0.70±0	0.478 0
C-1	0.30±0	0.46±0	0.76±0	0.325 0
C-2	0.08±0	0.62±0	0.70±0	0.467 0
D	0.19±0	0.52±0	0.71±0	0.396 0
E	0.13±0	0.58±0	0.71±0	0.418 0
F-1	0.18±0	0.52±0	0.70±0	0.499 2
F-2	0.18±0	0.51±0	0.69±0	0.499 1
F-3	0.17±0	0.50±0	0.67±0	0.498 6

2.1.3　结果分析

CCS中的酯交联结构使之在水中吸水溶胀但不溶解，也不会形成凝胶阻碍水分子进入，从而达到使片剂崩解的效果，因此取代度和交联密度的大小在一定程度上影响着CCS的溶胀和崩解性能[6]。不同厂家CCS的交联密度为0.325 0～0.499 2，其中C厂家的2个批次样品之间交联密度相对标准偏差为25.36%，表明批次间差异较大。总取代度为酸性取代度和碱性取代度之和，数值为0.67～0.76，C-2样品的酸性取代度远小于其他厂家，且碱性取代度最大。12批CCS样品的总取代度和交联密度相对标准偏差分别为3.38%和13.10%，说明国内外各厂家产品之间的交联密度和总取代度差异较大。对总取代度和交联密度用式③进行相关性分析，结果表明二者之间呈负相关（R=－0.918 2）。

$$R=\frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2\sum(y-\bar{y})^2}} \qquad ③$$

2.2　粒子形态及粒径

2.2.1　粒子形态的测定

取CCS样品适量，喷金制备样品，在扫描电镜（SEM）下观测粒子形态。结果如图1所示。

2.2.2　粒径的测定

取适量样品，采用激光粒度分析仪的干法模式测定粒径及粒度分布，振动速率为20%，分散气压为150 kPa，扫描时间为10 s，遮光率为0.5%～1%。结果如表2所示。

2.2.3　结果分析

结合图1和表2可知，CCS主要呈棒状和颗粒状，其中C厂家2批CCS形态差异和粒度分布相差较大，C-1呈棒状，C-2主要呈颗粒状且粒径偏小、

表2　不同来源CCS样品的粒径及粒度分布（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2　Particle Size and Particle Size Distribution of CCS Samples from Different Sources（$\bar{x}\pm s$, n=3）

编号	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	跨距	质量比表面积/($m^2\cdot kg^{-1}$)
A-1	21.249±0.276	46.884±1.514	109.157±17.474	1.875±0.299	159.012±5.853
A-2	21.721±0.012	46.237±0.040	97.657±0.022	1.642±0.002	152.711±0.092
B-1	21.020±0.016	45.728±0.038	109.842±0.259	1.942±0.004	153.916±0.128
B-2	20.994±0.051	45.607±0.305	110.496±2.822	1.962±0.048	154.048±0.977
B-3	21.087±0.024	45.952±0.023	111.438±0.31	1.966±0.006	153.150±0.127
C-1	20.972±0.027	46.938±0.144	107.087±2.549	1.835±0.049	167.625±0.774
C-2	17.306±0.035	38.721±0.035	75.421±0.135	1.501±0.003	200.512±0.180
D	24.418±0.035	57.634±0.150	130.858±1.211	1.847±0.016	128.354±0.331
E	20.215±0.027	47.231±0.085	116.054±0.844	2.029±0.015	154.832±0.323
F-1	16.549±0.023	41.284±0.025	82.945±0.025	1.608±0.000	278.991±0.555
F-2	16.461±0.061	41.113±0.032	82.642±0.089	1.610±0.004	283.053±1.608
F-3	16.808±0.076	41.539±0.043	82.880±0.111	1.591±0.002	278.597±2.433

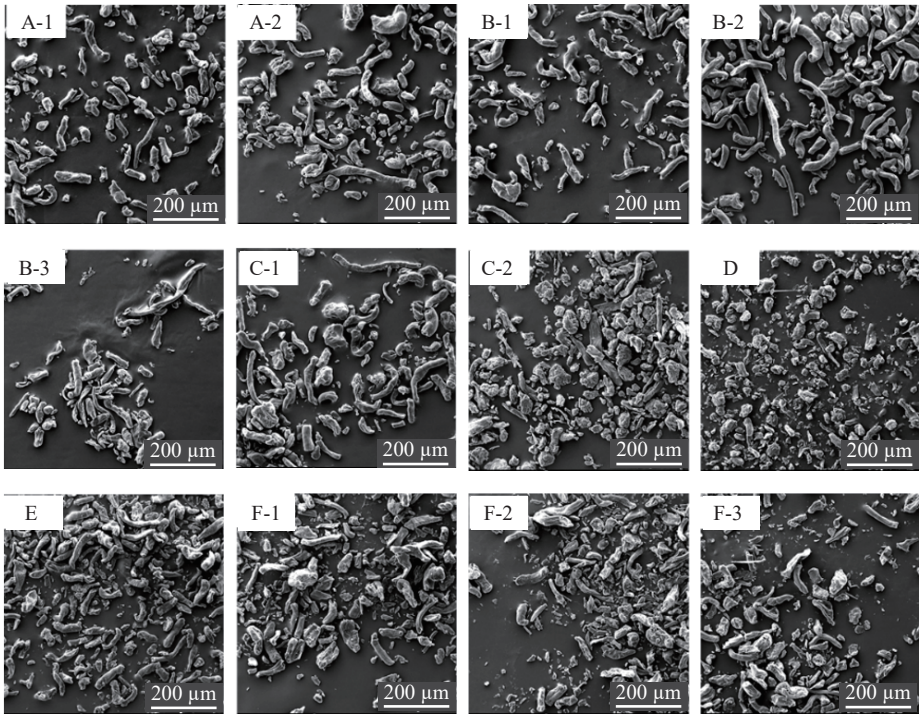


图 1 不同来源 CCS 样品的 SEM 照片（×400）

Fig.1 SEM Images of CCS Samples from Different Sources（×400）

分布较均匀；D 厂家呈颗粒状且粒径较大；A、B 两厂家和 C-1 主要呈棒状，颗粒较少。各批次 CCS 样品的 d(0.5) 值相对标准偏差为 10.57%，粒径差异较大，且 C 厂家 2 批次样品间 d(0.5) 值有显著差异，相对标准偏差为 13.57%。各批次 CCS 样品的质量比表面积与粒径之间成反比，粒径越小、细粉占比多，则质量比表面积越大。粒子形态和粒径大小对粉体的流动性有一定影响，一般情况下，呈颗粒状且粒径较大的辅料流动性更好。

2.3 粉体流动性

与辅料流动性相关的性质有休止角（AR）、豪斯纳比（IH）、颗粒间孔隙率（Ie）、卡尔指数（IC）、水分（HR）、d(0.5) 等，但这些单一的性质不足以全面表征辅料的流动性，因此本研究采用主成分分析法，综合考虑上述 6 种因素的影响［将上述 6 个指标转化成新的 6 个维度（即 6 个主成分），单个成分的特征值如表 3 所示］，得到流动性的综合评分。通过试验测得松密度（Da）、振实密度（Dc）、AR 和 HR，并计算 Ie、IH、IC[7]。

表 3 单个成分特征值

Tab.3 The Individual Component Eigenvalues

主成分	初始特征值		
	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	3.544	59.064	59.064
2	1.413	23.543	82.607
3	0.884	14.731	97.338
4	0.123	2.048	99.386
5	0.037	0.609	99.995
6	0	0.005	100

由表 3 可知，前 2 个主成分的特征值大于 1 且可以概括原始变量信息的 82.607%，说明提取前 2 个主成分用于评价 CCS 的流动性有一定的把握。由成分得分矩阵（表 4）可知，第 1 主成分中 IH、Ie、IC 对其有较大的正面影响，HR 对其有负面影响；第 2 主成分中 AR 和 HR 有较大的正面影响，d(0.5) 有较大的负面影响。根据方差贡献率和成分得分矩阵分别计算这 2 个主成分（y_1、y_2）和综合得分 y（式④），得到 CCS 流动性的综合评价模型。

$$y=0.354\ 4y_1+0.141\ 3y_2 \qquad ④$$

各主成分得分、综合评分及排序结果如表 5 所

表 4　成分得分矩阵

Tab.4　Component Score Coefficient Matrix

变量	主成分1	主成分2
AR	0.391	0.695
IH	0.992	－0.034
Ie	0.979	0.062
IC	0.994	－0.025
HR	－0.603	0.759
d(0.5)	－0.312	－0.591

示。综合评分越高表示流动性越差，由表 5 可见，在受试CCS样品中，国内A厂家的产品流动性最好，国外D厂家次之；国外C-2批次和国内B厂家产品流动性均较差。CCS的流动性会影响其在片剂中的分布，若流动性较差，则在片剂中可能会分布不均匀，造成片剂局部崩解较慢的现象。

表 5　不同来源 CCS 样品的成分得分及排序

Tab.5　Component Score and Rankings of CCS Samples from Different Sources

编号	y_1	y_2	y	排序
A-1	－3.484 2	－0.308 7	－1.278 4	1
A-2	－3.607 1	0.159 4	－1.255 8	2
B-1	0.901 9	－0.410 2	0.261 7	7
B-2	1.824 0	－0.075 5	0.635 7	11
B-3	2.012 1	－1.128 4	0.553 6	10
C-1	－0.394 1	0.592 0	－0.056 0	4
C-2	0.732 1	3.384 6	0.737 7	12
D	－1.192 3	－1.114 8	－0.580 1	3
E	1.429 0	－0.927 4	0.375 4	8
F-1	1.067 9	0.032 2	0.383 0	9
F-2	0.132 6	－0.261 3	0.010 1	5
F-3	0.578 1	0.058 3	0.213 1	6

2.4　膨胀度与沉降体积

参考 ChP 2020 年版测定 CCS 样品的膨胀度和沉降体积。精密称取 CCS 样品 1.0 g（*W*），置膨胀度测定管中，加水至 25 mL，将样品完全浸润，静置 12 h，读取 CCS 膨胀后的体积（*V*），再静置 1 h，读数，直至 2 次读数差不超过 0.1 mL。平行测定 3 次，按式⑤计算膨胀度（*S*），结果见如 6 所示。

$$S=V/W \qquad ⑤$$

取 100 mL 具塞量筒，加水 75 mL，称取 CCS 样品 1.5 g，分 3 次加入具塞量筒中，每次加样后剧烈振摇至样品均匀分散，最终补加水至 100 mL，摇匀，放置 4 h，平行测定 3 次，即得沉降体积。测定结果如表 6 所示。

表 6　不同来源 CCS 样品的沉降体积与膨胀度（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.6　Settling Volume and Swelling Ratio of CCS Samples from Different Sources（$\bar{x}\pm s$, n=3）

编号	膨胀度/(mL·g^{-1})	沉降体积/mL
A-1	12.73±0.06	21.00±0.06
A-2	12.66±0.23	21.03±0.06
B-1	11.56±0.25	19.00±0.06
B-2	11.43±0.25	19.30±0.10
B-3	11.85±0.35	18.20±0.10
C-1	10.16±0.29	16.00±0.06
C-2	8.83±0.11	15.23±0.06
D	13.33±0.11	21.03±0.06
E	13.86±0.11	21.00±0.06
F-1	13.70±0.10	22.47±0.06
F-2	13.69±0.10	22.00±0.06
F-3	13.80±0.35	22.00±0.06

沉降体积和膨胀度都体现了 CCS 粉末的溶胀能力，直接影响片剂的崩解时间。各批次 CCS 样品膨胀度和沉降体积的相对标准偏差分别为 12.99％和 11.90％，表明不同厂家之间有较大差异。一般认为溶胀能力与片剂崩解时间负相关，但当处方中亲水性辅料较多时，会与崩解剂的吸水溶胀产生竞争性抑制，最终导致膨胀度较大的崩解剂在片剂中崩解性能降低[8]。

2.5　水吸收速率

采用动态蒸汽吸附仪测定水吸收速率。取 CCS 样品约 45 mg，在温度为 25 ℃、相对湿度为 0 的条件下干燥 6 h 后，然后在相对湿度 95％条件下测定水吸收速率，结果如图 2 所示。

CCS 发挥崩解作用时，其每根纤维都可作为亲水通道将水吸入分子内部，同时开始发生溶胀。因此，水吸收速率的快慢对其发挥崩解作用有一定影响。国内外不同来源的 CCS 样品在 95％的相对湿度条件下吸水速率及 6 h 内吸湿增重存在一定的差异，曲线的斜率越大，表明水吸收速率越快。其中，C-2 批次样品的吸水速率和吸湿增重最多，表明该批次吸水能力强；C-1、B-1 和 B-2 的吸水速率较慢，且吸湿增重少；F-3 虽然初始吸水速率快，但后续速率减慢。不同来源 CCS 样品水吸收速率和吸湿增重的差异与结构密切相关，结合取代度的分析结果，碱性取代度较大的样品水吸收速率较高、吸湿增重较多。

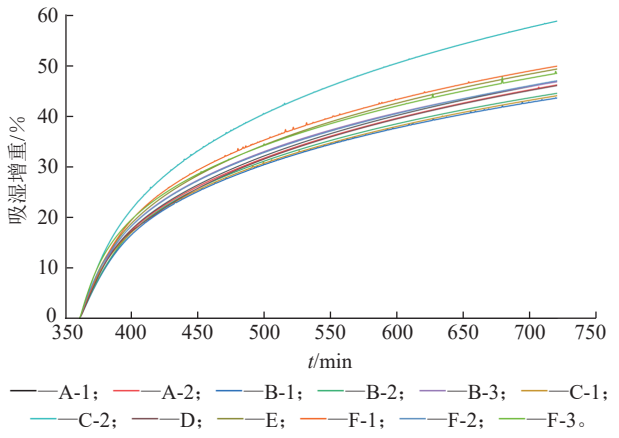


图 2 不同来源 CCS 样品的吸水曲线

Fig.2 Water Uptake Curves of CCS Samples from Different Sources

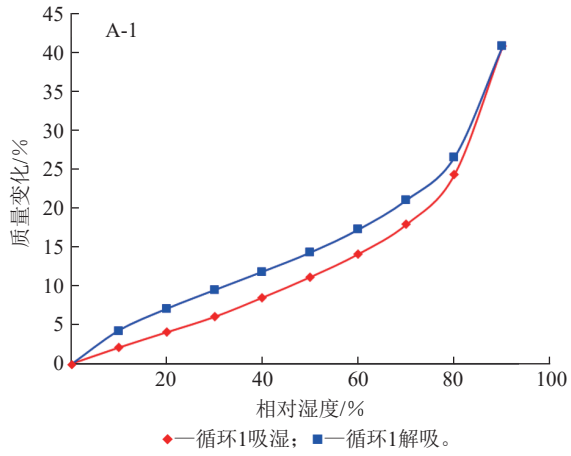


图 3 CCS 样品的水分吸湿等温线

Fig.3 Moisture Sorption Isotherms of CCS Sample

2.6 吸湿行为考察

2.6.1 水分吸附等温线的测定及模型拟合

取 CCS 样品约 40 mg，置动态蒸汽吸附仪中，温度为 25 ℃，以 10%的相对湿度梯度在 0 ～ 90%范围内进行水蒸气的吸附和解吸。水分吸附等温线如图 3 所示（所有样品吸附等温线基本一致，故仅列出 A-1 批次样品）。

Guggenheim-Anderson-de Boer（GAB）模型是一种常用来解释多层吸附过程的数学模型。用其对测得的相对湿度（Φ）和平衡含水量（m，计算公式如式⑥所示）进行非线性拟合，以决定系数（R^2）和均方根误差（RMSE）作为评价模型优度的指标，R^2 越大、RMSE 越小，模型拟合越好。结果如表 7 所示。

$$m=\frac{m_0CK\Phi}{(1-K\Phi)(1-K\Phi+CK\Phi)} \quad ⑥$$

式中：m_0 代表材料表面亲水基团被覆盖所需要的最小含水量，即单层含水量，用质量分数表示；C 与第一层吸附的总热量有关；K 与多层分子的性质有关。

2.6.2 结果分析

根据国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）对水分吸附等温线的分类，可将 CCS 的水分吸附等温线归为Ⅱ类。Ⅱ类吸附等温线在低湿度条件下应该存在“拐点”，表明单分子层吸附结束、多层水分子吸附开始。但图 3 中，低湿度下并未出现明显的“拐点”，表明在 CCS 发生水分吸附时，最初几层水分的形成可能是同时进行的。在同一相对湿度下，解吸时的平衡含水量高于吸附时的平衡含水量，表明 CCS 的水分吸附和解吸存在一定的迟滞。高相对湿度下的迟滞主要是因为发生了“墨水瓶”孔隙效应，即吸湿材料中存在的“墨水瓶”孔隙，使得进入材料中的水分不易从中脱附[9]；低相对湿度下的迟滞则主要与材料发生膨胀等结构变化有关。聚合物膨胀会导致构象发生变化，使水滞留在聚合物分子内，延迟解吸[10]。

表 7 不同来源 CCS 样品的 GAB 模型拟合结果

Tab.7 GAB Model Fitting Results of CCS Samples from Different Sources

编号	C	K	m_0	R^2	RMSE
A-1	4.738 0	0.926 3	7.031 9	0.997 9	0.038 1
A-2	4.921 8	0.914 5	7.060 8	0.999 1	0.024 9
B-1	4.325 8	0.900 4	7.283 3	0.996 2	0.107 7
B-2	4.104 0	0.902 6	6.986 3	0.997 9	0.069 5
B-3	4.407 1	0.913 9	6.882 5	0.997 4	0.070 9
C-1	4.427 0	0.924 4	6.584 7	0.999 9	0.019 3
C-2	6.252 1	0.909 7	9.393 9	0.998 8	1.839 1
D	8.306 1	0.910 9	7.347 8	0.998 4	2.251 7
E	3.427 3	0.907 4	8.263 2	0.995 8	0.008 0
F-1	4.617 8	0.907 2	7.966 5	0.998 6	0.031 2
F-2	5.401 1	0.925 1	7.481 6	0.997 8	2.397 3
F-3	4.864 4	0.909 6	7.799 4	0.998 9	0.017 3

由于 CCS 引湿性强，因此对吸湿行为的考察相比于测定水吸收速率可更全面地解释其吸湿能力。一般认为 GAB 模型中 C 必须取正值、K 值必

须小于 1[11]。表 7 中的结果表明，用 GAB 模型拟合 CCS 的吸湿等温线是合理的。单层含水量越高，表明吸湿能力越强，可以吸收更多的水分，有利于发挥溶胀作用，进而促进片剂崩解。由表 7 可知，各 CCS 样品的单层水分含量之间存在一定差异，C-2 批次样品的单层含水量最高，这与水吸收速率的结果一致。对表 7 中的 m_0 和表 1 中的碱性取代度进行相关性分析，结果显示二者之间呈正相关（R=0.869 5），提示吸湿能力的强弱也与碱性取代度的大小有关。

2.7　不同来源 CCS 样品制备的 **1** 片崩解时间及溶出度的比较

2.7.1　**1** 片的制备

取 **1** 32.25 g、微晶纤维素 112.56 g、无水乳糖 337.69 g、CCS 15 g、硬脂酸镁 2.5 g，混合后采用粉末直接压片工艺制备 **1** 片。共制备 500 片，控制片重为 152 ～ 158 mg，硬度为 50 ～ 60 N。

2.7.2　崩解时间和溶出度的测定

参考 ChP 2020 年版四部通则崩解时限检查法（0921），在 37 ℃水中测定 **1** 片的崩解时间，平行测定 6 次，测定结果如图 4 所示。

取自制 **1** 片 6 片，采用桨法进行溶出度试验[12]，温度为 37 ℃，溶出介质为 pH 1.2 的氯化钠盐酸溶液 900 mL，转速为 50 r/min，取样时间点为 5、10、15、20、30、45、60 min。配制相应浓度的 **1** 对照品溶液，采用紫外分光光度法在 283 nm 处测定吸光度，建立标准曲线，并计算 **1** 片在各取样点的溶出率，绘制溶出曲线。测定结果如图 5 所示。

2.7.3　结果分析

所有片剂均在 2 min 之内崩解，且国内外不同来源 CCS 制备的片剂崩解时间存在差异，其中 C-2、D、E 批次 CCS 制成的片剂崩解时间较短。不同来源 CCS 制成的 **1** 片在 15 min 时溶出率均大于 85%，因此无需计算相似因子即可判定 12 批 **1** 片的体外溶出度具有一致性。但国内外不同来源 CCS 样品对溶出行为仍有一定的影响，导致最终溶出率存在差异。其中，B 厂家样品和 C-2 批次样品制成的片剂在各时间点的溶出率较高，而采用 D 厂家样品制备的片剂在各时间点的溶出率最小。

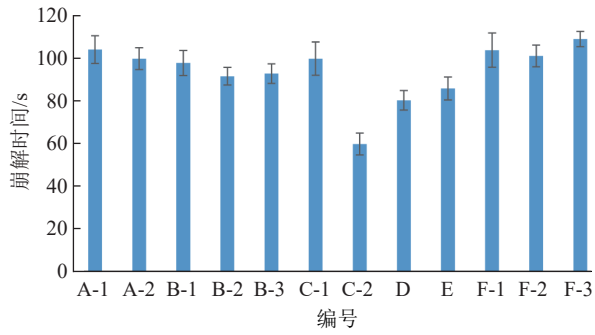


图 4　不同来源 CCS 样品制备的 1 片崩解时间（n=6）

Fig.4　Disintegration Time of **1** Tablets Prepared with CCS Samples from Different Sources (n=6)

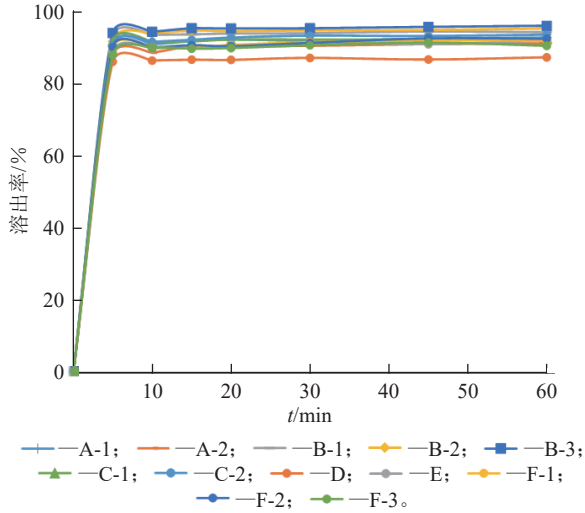


图 5　不同来源 CCS 样品制备的 1 片溶出曲线（n=6）

Fig.5　Dissolution Curves of **1** Tablets Prepared with CCS Samples from Different Sources (n=6)

2.8　OPLS 模型分析不同来源 CCS 对 **1** 片崩解时间的影响

以自制 **1** 片的崩解时间为因变量（Y_1），CCS 的膨胀度、沉降体积、AR、IH、Da、Dc、Ie、IC、HR、d(0.5)、跨距、酸性取代度、碱性取代度、总取代度、交联密度为自变量，分别记为 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9、X_{10}、X_{11}、X_{12}、X_{13}、X_{14}、X_{15}，建立 OPLS 模型。所得模型的自变量拟合指数（R^2_X）为 0.958，因变量拟合指数（R^2_Y）为 0.958，模型预测指数（Q^2）为 0.568，表明此模型有

较好的拟合度和预测能力[13]。利用变量投影重要性（variable importance in projection，VIP）和模型回归系数分析自变量对因变量的解释能力，VIP 值大于 1，则表明该自变量对因变量的解释能力较强；模型回归系数大于 0，则表明该自变量对因变量有正面影响，反之表示对因变量有负面影响[14]。由图 6A 可知，X_{12}、X_1、X_2、X_9、X_{13} 的 VIP 值大于 1，表明这 5 个质量指标对崩解时间有显著影响。结合图 6B 可知，其中的 X_{12}、X_1、X_2 对 **1** 片的崩解时间有正面影响，X_9、X_{13} 有负面影响。

2.9 OPLS 模型分析不同来源 CCS 样品对 **1** 片溶出率的影响

以自制 **1** 片在 30 min 时的溶出率为因变量（Y_2），建立 OPLS 模型，模型的 R^2_X 为 0.924，R^2_Y 为 0.921，Q^2 为 0.499，表明该模型拟合度和预测能力良好。由图 7A 可知，X_{12}、X_9、X_1、X_{15}、X_2、X_7、X_{10} 的 VIP 值大于 1，表明这 7 个质量指标对溶出度的影响较显著。结合图 7B 可知，X_9、X_1、X_2、X_7、X_{10} 对 **1** 片的溶出率有负面影响，X_{12}、X_{15} 有正面影响。

3 结论

本研究表明，国内外不同来源 CCS 样品的结构及功能性指标之间存在一定差异，同时粒径和结构会影响其他的功能性指标。总取代度和交联密度之间呈负相关，进一步证明了 CCS 的交联结构是形成内酯，且随着交联密度的增加，取代度降低。而粉体流动性则与粒子形态及粒径有关，D 厂家样

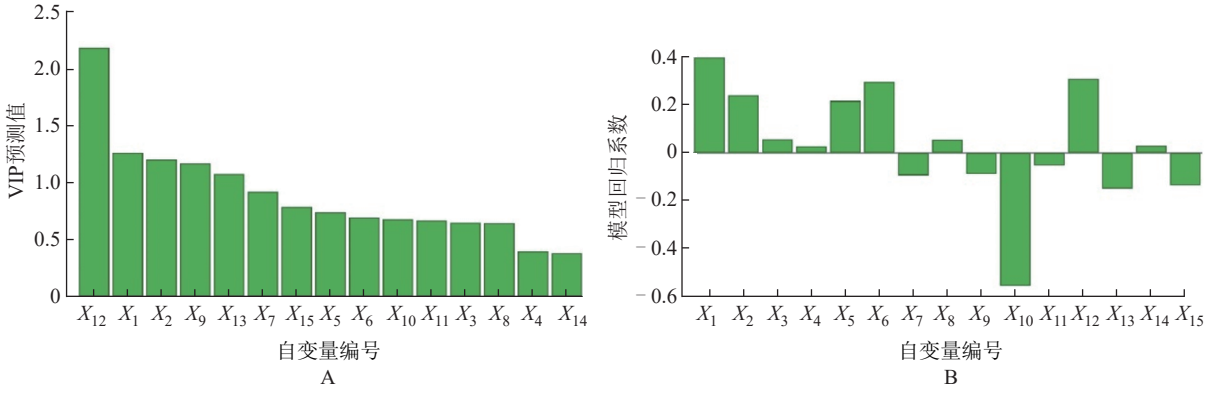


图 6 影响 1 片崩解时间的各因素的 VIP 预测值（A）和模型回归系数（B）

Fig.6 VIP Forecast Chart (A) and Regression Coefficients of Model (B) of Factors Affecting Disintegration Time of **1** Tablets

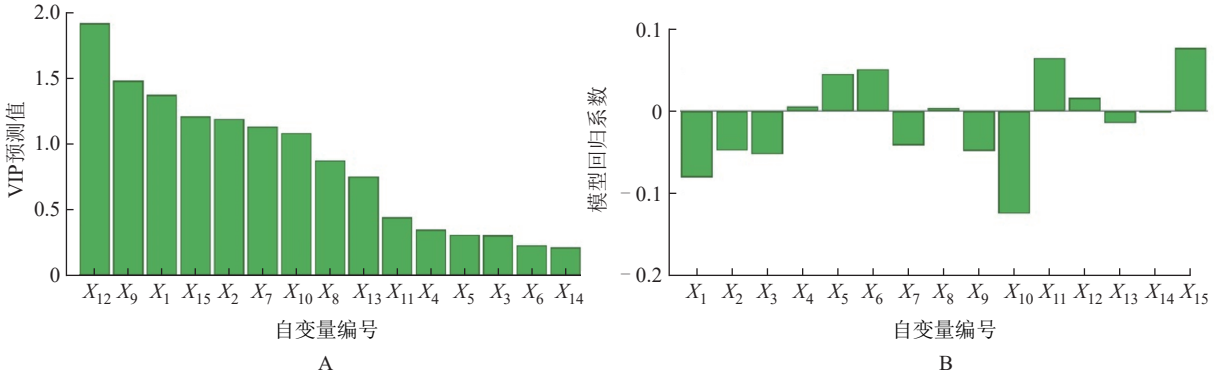


图 7 影响 1 片溶出率的各因素 VIP 预测值（A）和模型回归系数（B）

Fig.7 VIP Forecast Chart (A) and Regression Coefficients of Model (B) of Factors Affecting Dissolution of **1** Tablets

品的粒径较大且粒子主要呈颗粒状，因此流动性较好，C-2 批次样品的粒子虽然呈颗粒状但粒径较小，因此流动性最差。m_0 与碱性取代度之间呈正相关，表明 CCS 中碱性取代基越多，则与水分子结合的位点越多，表现为亲水性越强，进而影响与吸水性能有关的功能性指标。

不同来源 CCS 在结构和功能性指标上的差异会对自制**1**片的崩解时间和溶出度产生一定的影响。根据 OPLS 模型分析可知，膨胀度、沉降体积、碱性取代度、酸性取代度、Ie、HR、d(0.5)、交联密度对片剂的崩解和溶出有较大影响。因此，有必要重视并提高国内外不同来源的同一药用辅料结构和功能性指标的质量一致性，以保证制剂产品的安全性、有效性和稳定性。

参考文献：

[1] 何仲贵. 药用辅料在仿制药质量和疗效一致性评价中的作用[J]. 中国食品药品监管, 2018, (9): 44-46.

[2] 石　亮, 张晓梅, 罗再刚, 等. 交联羧甲基纤维素的制备及对染料吸附性能的研究[J]. 应用化工, 2016, **45**(10): 1891-1895.

[3] BERARDI A, BISHARAT L, BLAIBLEH A, *et al*. A simple and inexpensive image analysis technique to study the effect of disintegrants concentration and diluents type on disintegration [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(10): 2643-2652.

[4] 高鹏飞. 硫化天然橡胶交联密度与溶胀过程的核磁研究[D]. 上海: 华东师范大学硕士学位论文, 2018.

[5] 王慧敏, 张丽杰, 贾爱瑞, 等. 橡胶交联密度测试方法及其应用研究进展[J]. 轮胎工业, 2021, **41**(10): 602-606.

[6] BINDRA D S, STEIN D, PANDEY P, *et al*. Incompatibility of croscarmellose sodium with alkaline excipients in a tablet formulation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, **19**(3): 285-289.

[7] 宫艳畅, 杨白雪, 孙瑞濛, 等. 羟丙甲纤维素的来源差异对其性质及功能性的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1178-1183.

[8] 郝敬强, 杨白雪, 孙　微, 等. 羧甲淀粉钠来源差异对其性质及其功能的影响[J]. 药学学报, 2020, **55**(5): 1022-1029.

[9] SARIPELLA K K, MALLIPEDDI R, NEAU SH. Crospovidone interactions with water. Ⅱ. Dynamic vapor sorption analysis of the effect of Polyplasdone particle size on its uptake and distribution of water [J]. *Int J Pharm*, 2014, **475**(1/2): 174-180.

[10] BARMPALEXIS P, SYLLIGNAKI P, KACHRIMANIS K. A study of water uptake by selected superdisintegrants from the sub-molecular to the particulate level [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(5): 476-487.

[11] CUI Y, GAO S, ZHANG R, *et al*. Study on the moisture absorption and thermal properties of hygroscopic exothermic fibers and related interactions with water molecules [J]. *Polymers* (Basel), 2020, **12**(1): 98.

[12] 王海莹, 杨星钢, 魏斌斌, 等. 多潘立酮片体外溶出的一致性评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, **38**(3): 238-242.

[13] TU X, LIU Y, YAO Y, *et al*. Effects of four drying methods on *Amomum villosum* Lour. 'Guiyan1' volatile organic compounds analyzed *via* headspace solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry coupled with OPLS-DA [J]. *RSC Adv*, 2022, **12**(41): 26485-26496.

[14] 樊　秦, 李少泓, 张延英, 等. 基于 OPLS 模型分析生态因子对当归质量的影响[J]. 中成药, 2021, **43**(5): 1226-1230.