

羧甲基纤维素钠关键质量属性及对尼美舒利缓释片释放行为的影响研究



田甜^{1#}, 谭静玲^{1#}, 江燕¹, 毕勇², 柳艳云¹

1. 湖北省药品监督检验研究院辅料包材检测研究中心 (武汉 430075)
2. 安徽山河药用辅料股份有限公司技术中心 (安徽淮南 232007)

【摘要】目的 测定羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 的关键质量属性指标, 采用不同功能性指标的 CMC-Na 制备尼美舒利模型药物缓释片, 考察其体外释放行为, 从而分析 CMC-Na 的粒度、黏度及分子量对模型药物释放行为的影响。**方法** 采用激光粒度分析仪测定 CMC-Na 的粒度及粒度分布, 旋转黏度计测定其黏度, 凝胶渗透色谱与多角度激光光散射 (GPC-MALLS) 联用技术测定其分子量及分子量分布; 参照《中国药典》2025年版相关通则, 采用浆法考察模型药物的体外释放行为。**结果** CMC-Na 样品的粒度范围为 44 ~ 154 μm , 粒度分布宽度 (Span 值) 在 1.40 ~ 3.31 的范围; 不同型号样品的黏度值差异显著, 但均在其规定黏度范围内。样品的重均分子量介于 10^5 ~ 10^6 之间; 多分散指数 (PDI) 在 1.7 ~ 9.0 之间; 均方根半径 (Rg) 在 63.8 ~ 218.4nm 范围; 同一生产企业不同型号的 CMC-Na, 其分子量与黏度呈正相关性。CMC-Na 的粒度对模型药物缓释片释放行为无显著作用; 黏度和分子量对模型药物的体外释放影响显著, 随着黏度或分子量的增加, 缓释片的释放速度逐渐减慢。**结论** CMC-Na 在尼美舒利缓释片模型药物的释放过程中发挥了良好的缓控释作用。研究结果对新药研发、药品质量提升及仿制药一致性评价具有一定的指导作用和现实意义。

【关键词】 羧甲基纤维素钠; 粒度; 黏度; 分子量; 溶出释放; 模型药物

【中图分类号】 R943

【文献标识码】 A

Study on critical quality attributes of carboxymethylcellulose sodium and their effects on the release behavior of nimesulide sustained-release tablets

TIAN Tian^{1#}, TAN Jingling^{1#}, JIANG Yan¹, BI Yong², LIU Yanyun¹

1. Excipients & Packaging Materials Testing Research Center, Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China

2. Technology Center, Anhui Sunhere Pharmaceutical Excipients Co., Ltd., Huainan 232007, Anhui Province, China

[#]Co-first authors: TIAN Tian and TAN Jingling

Corresponding authors: JIANG Yan, Email: 13871237288@163.com; LIU Yanyun, Email: 36408412@qq.com

【Abstract】Objective To determine the critical quality attributes of carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), prepare nimesulide sustained-release tablets as model formulations with CMC-Na samples with different functional properties, and evaluate their *in vitro* drug release

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605031

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2025AFD728)

[#]共同第一作者

通信作者: 江燕, 硕士, 正高级工程师, Email: 13871237288@163.com

柳艳云, 硕士, 正高级工程师, Email: 36408412@qq.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

characteristics to clarify the individual influences of particle size, viscosity and molecular weight of CMC-Na on the release profiles of the model drug preparations. **Methods** The particle size and particle size distribution of CMC-Na were characterized by laser particle size analyzer, and rotational viscometer was adopted to test the corresponding viscosity values; gel permeation chromatography coupled with multi-angle laser light scattering (GPC-MALLS) was utilized for the determination of molecular weight and molecular weight distribution; the paddle method specified in the relevant general chapters of the *Chinese Pharmacopoeia* (2025 edition) was applied to investigate the *in vitro* release performance of the prepared model sustained-release tablets. **Results** The measured particle sizes of tested CMC-Na specimens ranged from 44 μm to 154 μm with span values for particle size distribution varying between 1.40 and 3.31; apparent discrepancies in viscosity were observed among CMC-Na grades from different specifications, while all determined viscosity data fell within respective specification limits; the weight-average molecular weight ranged from 10^5 to 10^6 , their polydispersity index (PDI) was 1.7 to 9.0, and radius of gyration (Rg) ranged from 63.8 nm to 218.4 nm; a positive correlation was verified between molecular weight and viscosity for different CMC-Na grades sourced from the same manufacturer. Particle size of CMC-Na exerted no significant effect on the release behavior of the model drug from sustained-release tablets; viscosity and molecular weight significantly influenced the *in vitro* drug release, and the release rate of sustained-release tablets gradually decreased with the increase in viscosity or molecular weight. **Conclusion** CMC-Na exerts favorable sustained and controlled release effects during the *in vitro* drug release of the model drug nimesulide sustained-release tablets. The research findings provide certain guiding significance and practical value for new drug research and development, pharmaceutical quality improvement, as well as the consistency evaluation of generic drugs.

【Keywords】 Carboxymethylcellulose sodium; Particle size; Viscosity; Molecular weight; Dissolution and release; Model drug

药用辅料作为制剂的重要组成部分，其关键质量属性直接影响口服固体制剂的溶出性能、稳定性及生物利用度，尤其在缓控释制剂中，辅料的关键质量属性更是决定制剂缓控释效果与体内外相关性的关键因素^[1-7]。

羧甲基纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na）具有优异的增稠、水化溶胀与黏结成膜等性能，是医药领域应用最广泛的药用辅料之一。该辅料遇水性介质后，表面迅速水化舒展，原位形成致密、高黏弹性的水化凝胶层，高黏度凝胶屏障可有效阻碍介质进一步渗透，并限制内部药物分子向外扩散，通过扩散控释与凝胶溶蚀控释双重机制阻滞药物释放，从而实现长效缓释效果^[8-13]。研究表明，CMC-Na的粒度及粒度分布、黏度、分子量及分子量分布等关键质量属性与制剂性能密切相关^[8-10]，但针对难溶性药物，上述属性中哪些为调控体外释放的关键因素仍缺乏对比验证，有待借助合适模型药物开展实验研究予以确认。

尼美舒利是弱酸性难溶性非甾体抗炎药，水

溶性较差；该药半衰期较短，普通制剂血药浓度波动幅度大，临床给药频繁，制备缓释制剂可改善上述用药短板。尼美舒利理化性质稳定，体外溶出度检测方法成熟，与常用辅料无明显相互作用、配伍干扰小；同时其释药行为对凝胶层黏度、骨架溶胀度变化高度敏感，可直观表征辅料性能对制剂释药动力学的影响，是探究高分子骨架辅料释药机制的理想模型药物^[14-16]。本研究选取不同来源、不同关键质量属性的CMC-Na样品，制备尼美舒利缓释片，通过测定CMC-Na的粒度、黏度及分子量等关键属性指标，结合光纤药物溶出度仪实时监测模型药物缓释片体外释放曲线，分析各关键质量属性对制剂释放行为的影响，为CMC-Na的合理选用、制剂处方优化及质量控制提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

XP 205型电子天平（瑞士Mettler公司）；MS 2000型激光粒度分析仪（英国Mastersizer公司）；

QC-100型旋转黏度计(奥地利Anton Paar公司); 5804R型高速冷冻台式离心机(德国Eppendorf公司); 1260型高效液相色谱仪(配有示差检测器, 美国Agilent公司); Dawn Heleos II型多角度激光散射仪(带Astra处理软件, 美国Wyatt公司); ZP-7型旋转压片机(河北本辰科技公司); SFG-02.500型电热恒温鼓风干燥箱(黄石恒丰医疗器械公司); FODT-601FX型光纤药物溶出度仪(上海富科思分析仪器公司)。

1.2 药品与试剂

尼美舒利原料药(Aarti Drug Limited公司, 批号: 18090811, 纯度99%); 卡波姆(Lubrizol Advanced Materials公司, 批号: 0102132925); 乳糖(镇江市康富生物工程有限公司, 批号: 20191202); 硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号: 190636); 磷酸二氢钾、氢氧化钠、氯化钠和叠氮化钠均为分析纯试剂。

选取进口(厂家A)和国产(厂家B)2个生产企业的CMC-Na样品各4批, 详细信息见表1。

表1 CMC-Na样品信息

Table 1. Sample information of CMC-Na

生产厂家	型号	批号
厂家A	7LF PH	75331
	7L2P	74997
	7HXF PH	76083
	9H4XF PH	C181977
厂家B	120	190409
	800	180708
	4000	180813
	8000	190112

2 方法与结果

2.1 CMC-Na关键质量属性测定及其相关性分析

2.1.1 粒度及粒度分布

药物粉体粒度为影响纤维素骨架系统差异和稳定性的重要因素之一^[4]。本研究采用激光粒度分析仪测定CMC-Na粒度及粒度分布, 测定条件: 样品折射率1.515, 颗粒吸收率0.1, 空气分散压力0.5 bar, 振动速率40%, 样品和背景测量时间均为10 s, 检测器遮光度控制在0.5%~5%的范围。

根据累计百分粒度分布数据 [d(0.1)、d(0.5)、d(0.9)], 按以下公式计算粒度分布宽度 (Span值):

$$\text{Span值} = \frac{d(0.9) - d(0.1)}{d(0.5)}$$

结果见表2。除型号7HXF PH这批样品外, 厂家A其余样品的平均粒度均大于厂家B; 其中型号7LF PH样品的平均粒度为154 μm, 显著大于其他各批次样品44~88 μm的平均粒度范围, 表明该样品颗粒尺寸较大。型号7HXF PH样品的Span值为1.40, 明显低于其他样品的Span值范围(2.09~3.31)。

表2 粒度及粒度分布测定结果

Table 2. Particle size and particle size distribution test results

生产厂家	型号	粒度分布 (μm)			Span值
		d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)	
厂家A	7LF PH	38.95	154.41	361.22	2.09
	7L2P	21.44	88.30	293.43	3.08
	7HXF PH	21.89	44.20	83.96	1.40
	9H4XF PH	22.70	62.43	153.38	2.09
厂家B	120	20.96	55.72	168.50	2.65
	800	19.90	47.39	135.68	2.44
	4000	18.82	48.40	178.90	3.31
	8000	20.80	49.07	135.25	2.33

2.1.2 黏度

CMC-Na的高黏度特性可实现对药物释放的阻滞控制, 是其发挥缓控释作用的核心功能指标之一。参照《中国药典》2025年版四部通则0633黏度测定法^[17], 采用旋转黏度计测定CMC-Na的黏度。精密称取适量的CMC-Na粉末置于烧杯中, 加入适量热水, 于热水浴中保温30 min, 迅速搅拌至粉末充分润湿, 放冷后加适量的水至规定浓度(一般为1%或2%), 静置并时时搅拌至完全溶解。调节温度至25℃, 按照原生产企业标示项下标明的转子及转速等参数进行测定, 确保扭矩值控制在10%~90%的范围。

不同厂家、不同型号CMC-Na的黏度测定结果见表3。厂家A的样品黏度顺序为: 9H4XF PH > 7HXF PH > 7L2P > 7LF PH, 所有样品测定的黏度均在其规定的黏度范围内; 厂家B的样品黏度顺序为: 8000 > 4000 > 800 > 120, 其黏度测定值占标示黏度的比例为92%~113%, 符合我国药典中该产品标准规定的75%~140%的要求。

2.1.3 分子量及分子量分布

CMC-Na作为高分子聚合物, 其功能性与其分子量及分子量分布密切相关。高分子量的样品

表3 黏度测定结果

Table 3. Viscosity measurement results

生产厂家	型号	黏度 (mPa·s)	黏度范围/占标示黏度的百分比
厂家A	7LF PH	42	25~50
	7L2P	165	100~200
	7HXF PH	2 400	1 500~2 500
	9H4XF PH	11 896	8 000~12 000
厂家B	120	110	92%
	800	816	102%
	4000	4 520	113%
	8000	8 731	109%

通常具有更强的凝胶结构形成能力。参照《中国药典》2025年版四部通则0514分子排阻色谱法^[17], 采用凝胶渗透色谱-多角度激光光散射 (gel permeation chromatography-multi-angle laser light scattering, GPC-MALLS) 联用技术测定CMC-Na的重均分子量。色谱条件: 色谱柱为Shodex SB-803与SB-805串联 (柱内径8.0 mm, 柱长300 mm); 流动相为0.3 mol/L氯化钠水溶液 (含0.02 mol/L叠氮化钠), 经0.22 μm水系微孔滤膜过滤; 流速: 0.5 mL/min; 示差检测器温度: 35 °C; 进样量: 100 μL。

精密称取样品约12.5 mg, 平铺于25 mL量瓶中, 加流动相混匀后定容, 放置过夜, 待样品完全溶胀, 取部分样品置于离心管中, 离心 (1 645×g) 5 min, 取上层液进行测定, 结果见表4。厂家A不同型号样品的重均分子量大小顺序为: 9H4XF PH > 7HXF PH > 7L2P > 7LF PH; 厂家B不同型号样品的重均分子量大小顺序为: 8 000 > 4 000 > 800 > 120。所有样品的重均分子量均介于10⁵~10⁶数量级范围, 且随黏度的递增而增大。除型号9H4XF PH的样品外, 厂家A其余样品的多分散指数 (polydispersity index, PDI) 值均高于厂家B, 表明厂家A样品的分子量分布更宽、分子尺寸差异更大。2个厂家样品的均方根半径 (radius of gyration, R_g) 均随分子量增大而增大, 表明小分子量样品的分子链的支化程度更高、分子尺寸更小。

2.1.4 CMC-Na关键质量属性的相关性分析

采用SPSS 18.0软件, 通过分析-相关-双变量模块, 将平均粒度、黏度和重均分子量3个指标设为分析变量, 开展Pearson相关性分析, 检验水准α=0.05 (双侧), 结果如表5所示。平均粒度

表4 分子量及分子量分布结果

Table 4. Molecular weight and molecular weight distribution results

生产厂家	型号	重均分子量	PDI值	R _g (nm)
厂家A	7LF PH	4.022×10 ⁵	4.408	63.8
	7L2P	5.398×10 ⁵	9.013	66.5
	7HXF PH	1.190×10 ⁶	6.477	109.4
	9H4XF PH	2.764×10 ⁶	1.734	218.4
厂家B	120	4.187×10 ⁵	2.029	76.8
	800	6.243×10 ⁵	2.037	77.6
	4000	1.322×10 ⁶	2.621	94.8
	8000	5.281×10 ⁶	4.67	197.8

表5 平均粒度、黏度与重均分子量的相关性分析

Table 5. Correlation analysis of average particle size, viscosity, and weight-average molecular weight

指标	统计参数	平均粒度	黏度	重均分子量
平均粒度	Pearson相关性	1	-0.348	-0.341
	显著性 (双侧)		0.399	0.408
	N	8	8	8
黏度	Pearson相关性	-0.348	1	0.816*
	显著性 (双侧)	0.399		0.013
	N	8	8	8
重均分子量	Pearson相关性	-0.341	0.816*	1
	显著性 (双侧)	0.408	0.013	
	N	8	8	8

注: *表示在0.05水平 (双侧) 上显著相关。

与黏度、重均分子量均无显著相关性, 黏度与重均分子量在0.05水平上呈显著正相关性。

2.2 模型药物缓释片的制备及释放度测定

2.2.1 模型药物缓释片处方及制备工艺

按处方量精密称取尼美舒利50 g、卡波姆35 g、乳糖15 g及不同粒度、黏度、分子量的CMC-Na 150 g, 碾磨混合均匀后过80目筛, 加入适量润湿剂制备软材, 经20目筛整粒后, 加入硬脂酸镁3 g混合均匀, 采用旋转压片机压片, 制得规格为50 mg/片的尼美舒利模型药物缓释片, 空白片以等量乳糖替代CMC-Na, 其余原辅料种类及用量与模型药物缓释片一致。

2.2.2 模型药物缓释片体外释放度的测定

参照《中国药典》2025年版四部通则0931溶出度与释放度测定法第二法浆法^[17], 测定模型药物的体外释放度。释放介质为pH 7.2磷酸盐缓冲液, 体积1 000 mL, 转速75 r/min; 光纤溶出仪探头规格为2 mm。通过在线监测用光纤溶出仪在200~600 nm范围内扫描测定样品溶液的吸光度

(图1), 确定检测波长 390 nm, 参比波长 500 nm。对照溶液制备: 精密称取尼美舒利原料药适量, 加释放介质超声溶解, 定量稀释制成每 1 mL 含尼美舒利 10 μg 的溶液。采用光纤溶出度仪在线监测模型药物缓释片的实时释放度。

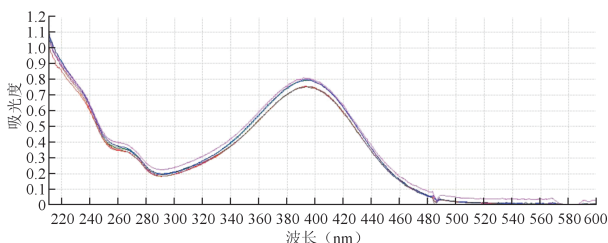


图1 样品溶液在 200~600 nm 波长范围紫外吸收图谱
Figure 1. UV absorption spectrum of the sample solution in the wavelength range of 200~600 nm

2.3 CMC-Na 关键质量属性对模型药物缓释片释放行为的影响

2.3.1 粒度的影响

选取黏度和重均分子量相近, 平均粒度差异显著的 7L2P (粒度 88.3 μm) 和 7LF PH (粒度 154.4 μm) 2 种型号 CMC-Na, 分别制备尼美舒利模型药物缓释片, 上述 2 种缓释片与空白片在不同时间点的体外释放曲线见图 2。由图 2 可知, 相较于空白片, 2 种模型药物缓释片的体外释放速度显著降低, 且其体外释放行为无明显差异。

2.3.2 黏度的影响

分别制备不含 CMC-Na 的空白片及含不同黏

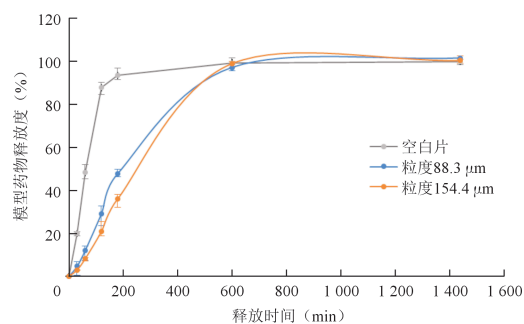


图2 不同粒度 CMC-Na 制备的模型药物缓释片释放曲线 (n=6)

Figure 2. Release curves of model drugs prepared with CMC-Na of different particle sizes (n=6)

度 CMC-Na 的尼美舒利模型药物缓释片, 采用光纤溶出仪对释放度进行实时在线监测, 释放度测定结果见表 6。空白片在 0.5 h 时释放度已达 20%, 2 h 时已超过 85%。与空白片相比, 模型药物缓释片表现出显著的释放延缓作用, 0.5 h 时, 释放度仅为 0.2%~4.7%; 大部分模型药物缓释片释放度达到 80%~100% 时需要约 10 h, 尤其是更高黏度 (8 731 mPa·s 和 11 896 mPa·s) 的 2 种模型药物缓释片, 10 h 的释放度分别为 49.17% 和 24.67%。由此可见, CMC-Na 在尼美舒利模型药物缓释片的释放过程中发挥了显著的缓控释作用, 虽然不同厂家、不同黏度 CMC-Na 制备的模型药物缓释片, 其释放度存在一定差异, 但随着 CMC-Na 黏度的升高, 模型药物缓释片的体外释放速度逐渐减慢。

表 6 不同黏度 CMC-Na 制备模型药物缓释片的释放度测定结果

Table 6. Release test results of model drugs prepared with different viscosity grades of CMC-Na

CMC-Na 型号	黏度 (mPa·s)	累积释放度 (%)					
		0.5 h	1 h	2 h	3 h	10 h	24 h
空白片	-	19.92	48.25	87.75	93.50	99.42	100.00
7L2P	165	4.67	12.08	29.25	47.83	97.17	101.58
7HXF PH	2 400	0.42	1.83	10.08	22.92	96.75	101.83
9H4XF PH	11 896	0.17	0.42	1.25	2.92	24.67	94.58
120	110	3.42	9.17	22.67	36.58	84.75	86.83
800	816	1.42	4.33	11.50	19.67	80.67	102.08
4000	8 731	0.58	1.83	5.50	10.08	49.17	88.17

注: “-” 表示无黏度值。

2.3.3 重均分子量的影响

分别采用不同分子量的 CMC-Na 制备模型药物缓释片, 其不同时间点的释放曲线如图 3 所示。由图 3 可见, 随着 CMC-Na 重均分子量的增加, 模型药物缓释片的体外释放速度逐渐减慢, 表明

CMC-Na 的重均分子量与其缓控释效果密切相关。这一结果与 CMC-Na 黏度对模型药物缓释片的释放影响趋势相似, 与关键质量属性相关性分析中“重均分子量与黏度呈正相关性”的结果相符。

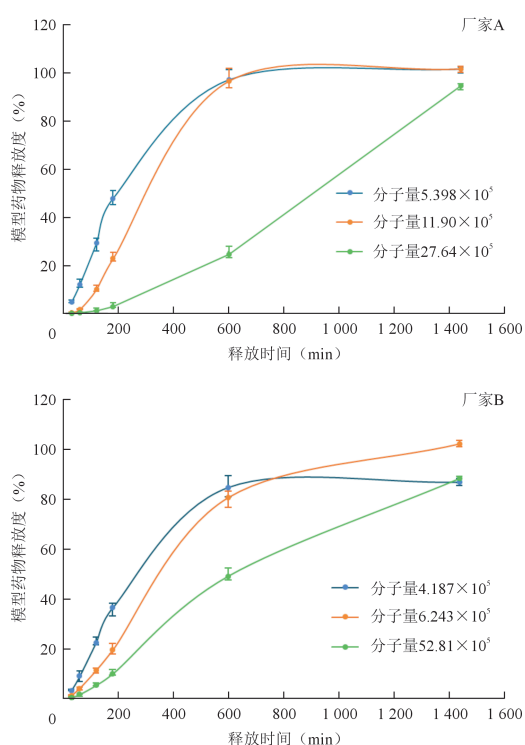


图3 不同分子量CMC-Na制备的模型药物缓释片释放曲线图 ($n=6$)

Figure 3. Release curves of model drugs prepared with CMC-Na of different molecular weights ($n=6$)

3 讨论

3.1 关键质量属性对模型药物缓释片释放行为的影响原因

缓控释制剂的体外释放行为高度依赖于辅料的关键质量属性。CMC-Na关键质量属性的不同,包括颗粒粒度、溶液黏度及分子量差异,可能会显著影响缓释片骨架成型结构与水化溶胀性能,最终导致模型药物释放行为发生变化。

本研究发现粒度不同、黏度和重均分子量相近的CMC-Na制备的模型药物缓释片,其体外释放行为无明显差异。主要是因为缓释片遇水后表层辅料快速水化溶胀,辅料初始粒度大小被水化重构的凝胶结构掩盖,粒度大小差异不足以改变最终凝胶层致密程度与溶蚀速率。由此可知,在设定的释放介质条件下,CMC-Na的粒度对尼美舒利模型药物缓释片的体外释放无显著影响。

而不同黏度或者不同分子量的CMC-Na制备模型药物缓释片,随着CMC-Na黏度或重均分子量的增加,模型药物缓释片的体外释放速度逐渐减慢,黏度和重均分子量与其缓释效果密切相关,且释放影响趋势相似。究其机制,CMC-Na

的分子量与黏度可通过改变水化凝胶网络结构强度调控释药行为:高分子量、高黏度CMC-Na分子链更长,水化后分子缠结程度更高,可快速形成交联致密、机械强度更大的连续凝胶屏障,显著增大介质渗透与药物扩散阻力,同时降低骨架溶蚀速率,从而表现出更优异的缓释效果。

3.2 小结

辅料的关键质量属性是影响制剂质量的主要因素之一,其不仅影响制剂的理化性质,还可能对药效产生重要作用,因此,明确辅料关键质量属性与制剂质量的相关性是合理选用辅料的前提和基础。本研究通过采用相同的处方工艺,制备不含CMC-Na的空白片及含不同粒度、黏度和分子量CMC-Na的尼美舒利模型药物缓释片,在一致的体外释放试验条件下,考察尼美舒利缓释片的体外释药行为。

研究表明:在相同处方工艺条件下,含CMC-Na的模型药物缓释片释放速度显著低于不含CMC-Na的空白片;CMC-Na的黏度特性对尼美舒利缓释片的体外释放速度具有显著影响,且高黏度CMC-Na制备的模型药物缓释片释放速度慢于低黏度样品;分子量与黏度二者对模型药物缓释片体外释放的影响趋势具有一致性;而不同粒度的CMC-Na制备的模型药物缓释片,其释行为无显著性差异。

随着药品行业对药用辅料关注度的持续提升,辅料关键质量属性与制剂质量的相关性研究也持续深入,本研究对新药研发、药品质量提升及仿制药一致性评价具有一定的指导作用和现实意义。

参考文献

- 1 朱玉苹. 缓控释制剂用辅料关键质量属性评价[D]. 山东青岛: 青岛大学, 2019. DOI:10.27262/d.cnki.gqdau.2019.001640.
- 2 王如意, 刘怡. 黏合剂功能性指标对制剂的影响[J]. 上海医药, 2022, 43 (1): 75-79. [Wang RY, Liu Y. Effect of binder's functionality-related characteristics on drug preparation [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2022, 43(1): 75-79.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2022.01.022.
- 3 蔡乃聪, 孙梦娟, 郭雨萌, 等. 2910型羟丙甲纤维素关键物料属性与薄膜包衣性能相关性研究[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55 (6): 758-766. [Cai NC, Sun MJ, Guo YM, et al. Correlation between critical material attributes of hydroxypropyl methyl cellulose type 2910 and film coating performance[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2024, 55 (6): 758-766.] DOI:10.11665/

- j.issn.1000-5048.2023121504.
- 4 蔡乃聪, 刘菠菠, 李鸿雁, 等. 2208 型羟丙甲纤维素物料属性与骨架性能相关性研究[J]. 中国药品标准, 2025, 26 (2): 167-178. [Cai NC, Liu BB, Li HY, et al. The correlation between material attributes of hydroxypropyl methylcellulose type 2208 and skeleton performance[J]. Drug Standard of China, 2025, 26(2): 167-178.] DOI: 10.19778/j.chp.2025.02.009.
 - 5 刚宏月. 交联羧甲基纤维素钠在多潘立酮片中的关键质量属性研究[D]. 山东烟台: 烟台大学, 2023. DOI: 10.27437/d.cnki.gytd.2023.000389.
 - 6 刚宏月, 孙考祥, 孙会敏. 国内外交联羧甲基纤维素钠结构及功能性指标的质量研究[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54 (3): 374-382. [Gang HY, Sun KX, Sun HM. Quality study on the structure and functionality-related characteristics of CCS from home and abroad[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2023, 54(3):374-382.] DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.011.
 - 7 李耀威, 刘文琦, 杨林, 等. 磷脂类药物辅料关键质量指标解读及其对药物制剂的影响分析[J]. 中国药品标准, 2025, 26 (5): 473-481. [Li YW, Liu WQ, Yang L, et al. Interpretation of key quality indicators of phospholipid pharmaceutical excipients and analysis of their impact on drug formulations[J]. Drug Standard of China, 2025, 26 (5): 473-481.] DOI: 10.19778/j.chp.2025.05.005.
 - 8 柳艳云, 江燕. 羧甲基纤维素钠流变特性及其对制剂助悬影响的研究[J]. 中国药师, 2021, 24(2): 293-296. [Liu YY, Jiang Y. Rheology of carboxymethylcellulose sodium and its effect on suspension performance[J]. China Pharmacist, 2021, 24(2): 293-296.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2021.02.017.
 - 9 田甜, 张阳洋, 冉文华, 等. GPC-MALLS 联用技术测定羧甲基纤维素钠分子量及其分布[J]. 中国药品标准, 2020, 21 (6): 12-16. [Tian T, Zhang YY, Ran WH, et al. Determination on molecular characteristics of carboxymethylcellulose sodium by gel permeation chromatography-multi angle laser light scattering technology[J]. Drug Standard of China, 2020, 21 (6):12-16.] DOI: 10.19778/j.chp.2020.06.003.
 - 10 张孝娜, 王珏, 孙考祥, 等. 美沙拉秦缓释片中羧甲基纤维素钠的关键质量属性辨识和控制[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(12): 1549-1557. [Zhang XN, Wang J, Sun KX, et al. Identification and control of critical quality attribution of carboxymethylcellulose sodium in mesalazine sustained-release tablets[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2020, 51(12):1549-1557.] DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2020.12.008.
 - 11 Hiroyuki K, Risa H, Suzuno S, et al. Carboxymethyl cellulose acts as an interfacial binder to reinforce and stabilize anisotropic droplets in α -cyclodextrin pickering emulsions[J]. Food Hydrocolloids, 2026, 180: 112835. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2026.112835.
 - 12 Yang N, Liu JJ, Mu KQ, et al. Elucidating the *in vivo* fate of pharmaceutical excipient sodium carboxymethylcellulose in rats using UHPLC-Q TRAP MS/MS and UHPLC-Q TOF MS/MS approach[J]. Bioanalysis, 2026, 18 (1): 1-15. DOI:10.1080/17576180.2026.2621015.
 - 13 Palmer D, Levina M, Nokhodchi A, et al. The influence of sodium carboxymethylcellulose on drug release from polyethylene oxide extended release matrices[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2011, 12 (3): 862-870. DOI: 10.1208/s12249-011-9648-4.
 - 14 林柏炀, 胡荣, 张望刚, 等. 尼美舒利分散片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (21): 3142-3146. [Lin BY, Hu R, Zhang WG, et al. Bioequivalence study of nimesulide dispersible tablets in Chinese healthy subjects [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2024, 40(21): 3142-3146.] DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.21.015.
 - 15 贺绍珑, 高春生, 常新义, 等. 尼美舒利缓释片溶出介质筛选和释放机制的研究[J]. 军事医学, 2014, 38 (3): 198-202. [He SL, Gao CS, Chang XY, et al. Selection of surfactants and dissolution profiles of nimesulide sustained-release tablets[J]. Military Medical Sciences, 2014, 38 (3):198-202.] DOI:10.7644/j.issn.1674-9960.2014.03.009.
 - 16 季滢, 郑艳莉, 韩云, 等. 尼美舒利对宫颈癌荷瘤裸鼠移植瘤的影响及机制实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53 (8): 1026-1030. [Ji Y, Zheng YL, HAN Y, et al. Effect of nimesulide on cervical cancer tumor-bearing nude mice xenograft and its mechanism[J]. Shaanxi Medical Journal, 2024, 53 (8): 1026-1030.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.08.004.
 - 17 中国药典2025年版. 四部[S]. 2025: 111-112, 136-139, 192-199.

收稿日期: 2026 年 05 月 11 日 修回日期: 2026 年 06 月 17 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡