

9601 药用辅料功能性相关指标指导原则

药用辅料是药物制剂的重要组成部分，是保证药物制剂生产和使用的物质基础，决定药物制剂的性能及其安全性、有效性和稳定性。药物制剂中使用的药用辅料一般具有特定的功能性，归属不同功能类别，而对辅料功能性和制剂性能具有重要影响的理化性质，可称为药用辅料的功能性相关指标（functionality-related characteristics, FRCs）。因此，药用辅料功能性相关指标的确定及其范围控制对辅料型号的划分、其在制剂中的作用及制剂产品质量的保证等均具有重要意义，也可作为制剂处方开发中辅料及其型号选择、上市制剂辅料变更时辅料对比研究、辅料一致性认定的重要参考依据。药用辅料FRCs是药物制剂处方和工艺筛选的质量源于设计（Quality by Design, QbD）的基础。

本指导原则按药用辅料的功能类别介绍常用的功能性相关指标和研究方法。药用辅料的功能性不仅与其自身结构及其理化性质有关，有时还可能受药用辅料中其他组分（包括有关物质、水分、其他附加剂等）影响；药用辅料需在制剂中发挥其功能性，制剂的处方工艺均可能对药用辅料功能性的发挥产生明显影响；因此，药用辅料功能性相关指标的评价通常应针对特定的制剂及其处方工艺，并采用多种研究方法对功能性相关指标进行研究。

本指导原则非强制执行，药用辅料供需双方应根据药用辅料本身特性及辅料可能对制剂性能的影响自行评估需要研究的功能性相关指标，并明确研究方法。同一药用辅料在同一制剂处方中可能发挥多种功能，应针对不同功能类别建立适宜的评价指标和研究方法。对于本指导原则中未包含的功能类别和功能性相关指标，研究时可自行设立；此外，同一功能性相关指标可采用不同检查法进行研究，不局限于本版药典中收载的方法，研究时亦可另行建立检查法。

一、稀释剂

稀释剂也称填充剂，指制剂中主要用来增加体积或重量的相对惰性的成分。在固体制剂中稀释剂通常占有很大比例，其作用不仅可保证制剂的一定的体积大小，而且可减少主药成分的剂量偏差，改善药物的压缩成型性。

常见的稀释剂包括无机盐类、纤维素类、淀粉类、糖类，多数稀释剂的化学性质稳定，但有些稀释剂（如淀粉等）在高温、高湿、酸碱环境中也会发生水解或氧化。稀释剂重要的化学性质包括酸碱度、解离度、氧化-还原性质等。

1. 理化性质 影响稀释剂功能性的理化性质主要包括：（1）酸碱度，在一定程度上决定制剂的制备工艺，同时可能影响药物的稳定性；（2）解离度，在一定程度上影响药物的溶出；（3）氧化还原性，与原料及辅料间相容性有关；（4）粒度和粒度分布，影响粉末的流动性、含量均匀度及溶出度等；（5）粒子形态，影响制剂压制后粒子间相互作用，进而影响药物溶出；（6）堆密度、振实密度、真密度，是评价辅料流动性、可压性的关键指标；（7）比表面积，在一定程度上体现辅料的粒度、形貌、多孔性等；（8）结晶性，影响稀释剂流动性及溶解性；（9）水分，可能影响片剂的硬度、崩解性、溶出度等；（10）流动性，对于直压型处方可能影响含量均匀性；（11）溶解度，在介质中的溶解度可能影

响制剂的溶出度；（12）晶型，其转变可能影响稳定性；（13）可压性，影响片剂的硬度、脆碎度等。

2. 功能机制 稀释剂可影响制剂的成型性和制剂性能（如粉末流动性、片剂硬度、湿法制粒或干法制粒成型性、含量均匀度、崩解性、溶出度、制剂外观、硬度、脆碎度、物理和化学稳定性等）。一些稀释剂（如微晶纤维素）常被用作干黏合剂，因为它们在最终压片的时候能赋予片剂很高的强度。

3. 稀释剂的功能性相关指标及检查法 （1）结晶性（通则0451、0981）；（2）水分（通则0831、0832）；（3）粒度和粒度分布（通则0982）；（4）粒子形态（通则0982）；（5）比表面积；（6）固体密度（通则0992）；（7）堆密度与振实密度（通则0993）；（8）引湿性（通则9103）；（9）溶解度（凡例）；（10）粉体流动性；（11）压缩性等。

二、黏合剂

黏合剂系指一类使无黏性或黏性不足的物料粉末聚集成颗粒、促进压缩成型的黏性固体粉末或溶液。黏合剂可改善颗粒性质，如流动性、强度、抗分离、压缩性、含尘量和溶出度。黏合剂可分为湿黏合剂和干黏合剂。

黏合剂多为聚合物。聚合物单体的聚合顺序、功能基团、取代度和交联度等结构和化学属性，都将会影响物料间的相互作用强度，进而影响制粒效果；天然聚合物因来源和成分的不同也会导致黏合性质的差异。常用黏合剂包括淀粉浆、纤维素衍生物、聚维酮、明胶等。

1. 理化性质 影响黏合剂功能性的理化性质主要包括：（1）表面张力，影响润湿物料所需加入的黏合剂用量；（2）粒度和粒度分布，影响黏合剂与干混合物均匀混合；（3）溶解度，与润湿剂的选择有关；（4）黏度，与功能直接相关；（5）分子量和分子量分布，聚合物的分子量与黏度相关。

2. 功能机制 湿黏合剂在制粒溶剂中可完全或部分溶解，如天然淀粉在一定条件下可溶。被液体润湿后，黏合剂通过改变微粒内部的黏附力形成了湿颗粒。黏合剂可改变颗粒的界面性质、密度、可压性等。在干燥过程中，黏合剂通过形成固体桥以提高颗粒强度。

3. 黏合剂的功能性相关指标及检查法 （1）结晶性（通则0451、0981）；（2）分子量和分子量分布（通则0514）；（3）黏度（通则0633）；（4）水分（通则0831、0832）；（5）粒度和粒度分布（通则0982）；（6）比表面积；（7）固体密度（通则0992）；（8）堆密度与振实密度（通则0993）；（9）溶解度（凡例）；（10）粉体流动性；（11）表面张力等。

三、崩解剂

崩解剂是处方中促使制剂迅速崩解成小单元并使药物更快溶出的功能性成分。崩解剂包括天然、合成或化学改造的聚合物及小分子化合物。当崩解剂与水、胃液或肠液接触时，通过吸收液体膨胀溶解或形成凝胶，引起制剂结构的破坏和崩解，同时比表面积增大，促进药物的溶出。

常用崩解剂包括干淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、泡腾崩解剂等。崩解剂可为非解离型聚合物或阴离子型聚合物的盐（如

钠盐、钙盐或钾盐)。非解离型聚合物是天然的或者物理修饰的多糖,如淀粉、纤维素、支链淀粉或交联聚维酮。阴离子型聚合物主要是淀粉、纤维素经过化学改性的产物或者低交联的聚丙烯酸酯。泡腾崩解剂主要是枸橼酸、酒石酸等有机酸和碳酸钠、碳酸氢钠等碱式碳酸盐组成的混合物。

1. 理化性质 离子型聚合物应关注其化学性质,胃肠道pH的改变或与解离型药物形成复合物都将会影响其崩解性能。影响崩解剂功能性的理化性质主要包括:(1)粒度和粒度分布,崩解力与崩解程度都与崩解剂的粒径有关;(2)吸水速率,崩解剂的水吸收速率越高崩解越快;(3)膨胀率或膨胀指数,能产生显著膨胀力的崩解剂一般更为有效;(4)接触液体后的形态,最终崩解剂是微粒态或是凝胶态均影响崩解效果;(5)水分,淀粉等作崩解剂时,水分对其崩解性能影响显著;(6)泡腾量,影响泡腾崩解剂的性质。

2. 功能机制 崩解剂应易与水发生相互作用。各崩解剂主要通过四种机制发挥作用:毛细管作用、膨胀作用、润湿作用和产气作用。在片剂中使用的崩解剂一般具有两种或以上上述机制。崩解剂的功能性取决于多个因素,如化学特性、粒度分布以及粒子形态,此外还受片剂的硬度、孔隙率等性质的影响。

崩解剂的毛细管作用是由于亲水性辅料在片剂中形成易于润湿的毛细管通道,如淀粉及其衍生物、纤维素衍生物等。当片剂置于水性介质中时,水分子能迅速通过崩解剂(如淀粉及其衍生物、纤维素衍生物等)的毛细管进入片剂内部,使整个片剂润湿而促使药物崩解。

崩解剂的膨胀作用是由于崩解剂自身遇水膨胀促使片剂崩解,如羧甲基粉钠等。

崩解剂的润湿热可使片剂内部残存空气膨胀,加速片剂的崩解。枸橼酸、酒石酸和碳酸钠、碳酸氢钠等产气或泡腾崩解剂遇水后释放出的

二氧化碳产生的局部高压,使得片剂迅速崩解或快速溶解。湿法制粒时不要将酸性部分与碱性部分同时与含水黏合剂或润湿剂接触,避免因提前产气而失去功能。

3. 崩解剂的功能性相关指标及检查法 (1)水分(通则0832);(2)粒度和粒度分布(通则0982);(3)粒子形态(通则0982);(4)膨胀率或膨胀指数;(5)水吸收速率;(6)粉体流动性;(7)泡腾量;(8)浸润角/接触角等。

四、润滑剂

润滑剂是指固体制剂制备中起润滑作用的辅料,起润滑作用是通过减小颗粒间、颗粒和生产设备金属接触面之间(如压片机冲头和冲模)的摩擦力实现的。润滑剂可以分为界面润滑剂、流体薄膜润滑剂和液体润滑剂。在压片过程中,润滑剂往往具有抗黏着的作用,可降低颗粒与冲头的粘连,以防止压片物料黏着于冲头表面。液体润滑剂可用于减小金属与金属间的摩擦力。

界面润滑剂是具有极性头部和脂肪酸尾部的长链脂肪酸盐(如硬脂酸镁)或脂肪酸酯(如硬脂富马酸钠)。流体薄膜润滑剂为固体脂肪(如氢化植物油)、甘油酯(如山嵛酸甘油酯和二硬脂酸甘油酯)或脂肪酸(如硬脂酸),在压力作用下会熔化。液体润滑剂是在压力下可从颗粒中释放的液体物质。

常用的润滑剂包括:硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类、十二烷基硫酸钠等。

1. 理化性质 影响界面润滑剂功能性的理化性质主要包括：（1）粒度，粉体的基本特性；（2）比表面积，润滑剂的作用效果与其比表面积有关；（3）水合情况，如硬脂酸镁吸水后可生成多种水合物；（4）多晶型，界面润滑剂由晶体组成；（5）纯度，如硬脂酸镁的组成中硬脂酸盐与棕榈酸盐的比率；（6）水分，含水量会影响润滑作用。

影响流体薄膜润滑剂功能性的主要物理性质包括：（1）粒度，粉体学性质；（2）熔点，凝固与熔化的状态与润滑作用有关。

2. 功能机制 界面润滑剂通过附着在固体表面（颗粒和生产设备零件）以减小颗粒间或颗粒与金属接触面间的摩擦力而发挥作用；流体薄膜润滑剂在施加压力作用下熔化，并在颗粒和压片机的冲头周围形成薄膜，减小摩擦力，而压力移除后流体薄膜润滑剂将重新固化；液体润滑剂在压紧之前可以被颗粒吸收，在压力下会从颗粒中释放出来并形成流体薄膜，当压力移除时，润滑剂会在片剂基质间发生重吸收或再分配，而不会重新固化。

一些药物在压制过程中可能产生静电吸附，具有绝缘作用的流体薄膜可阻止静电荷的积聚，从而避免了黏冲或流动性降低的现象，起到润滑、助流、抗黏着作用。

3. 润滑剂的功能性相关指标及检查法 （1）结晶性（通则0451、0981）；（2）熔点或熔程（通则0612、0661）；（3）水分（通则0831、0832）；（4）粒度和粒度分布（通则0982）；（5）粒子形态（通则0982）；（6）比表面积；（7）固体密度（通则0992）；（8）堆密度与振实密度（通则0993）；（9）纯度（如硬脂酸盐与棕榈酸盐比率）；（10）粉体流动性等。

五、助流剂或抗结块剂

助流剂是增加颗粒或粉末流动性的辅料，而抗结块剂是可减少粉末聚集结块以及减少加工时颗粒或粉末形成漏斗桥的物质。大多数情况下，助流剂具有抗结块剂的功能，常用的有微粉硅胶和滑石粉。

助流剂和抗结块剂通常是难溶、不疏水的无机物质细粉，有些是复杂的水合物。

1. 理化性质 影响助流剂功能性的理化性质主要包括：（1）粒度和粒度分布；（2）比表面积，助流效果与其比表面积有关，粒度越细比表面积越大；（3）水分，它们可能具有轻微的引湿性。

2. 功能机制 可吸附在较大颗粒的表面，减小颗粒间黏着力和内聚力，使颗粒流动性好，防止结块。

3. 助流剂和（或）抗结块剂的功能性相关指标及检查法 （1）水分（通则0831、0832）；（2）粒度和粒度分布（通则0982）；（3）粒子形态（通则0982）；（4）比表面积；（5）固体密度（通则0992）；（6）堆密度与振实密度（通则0993）；（7）粉体流动性；（8）水吸收速率等。

六、包衣剂

包衣剂指涂覆或包覆在制剂表面的物质的总称，包括包衣成膜材料、增塑剂、遮光剂、色素、打光剂等。根据包衣材料不同，可分为糖衣（蔗糖、明胶、色素等）、半薄膜衣（糖衣和薄膜衣的结合）、薄膜衣（多以高分子材料为基础，羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素等）及特殊材料包衣（如硬脂酸、石蜡、多聚糖等）；根据包衣目的不同，可分为水溶性包衣、胃溶性包衣、不溶性包衣、缓释包衣、肠溶包衣。包衣

剂的作用包括：掩盖药物异味、改善口感和外观，保护药物不受外界环境影响，便于识别、克服配伍禁忌，控制药物释放部位，控制药物扩散、释放速度等。

包衣剂中可以加入填充材料（如糖醇、微晶纤维素、碳酸钙等），以在不增加黏度的情况下增加包衣剂的固体含量。可以添加着色剂（如二氧化钛和氧化铁）以改变外观。

1. 理化性质 包衣剂可以是天然、半合成或合成的材料，可单独或由各种不同的化学材料按一定比例混合组成，包衣剂的化学性质与包衣类型（糖衣、半薄膜衣、薄膜衣、肠溶衣、缓控释包衣）有关。影响包衣剂功能性的理化性质主要包括：（1）组成、结构和纯度；（2）分子量及其分布。

包衣剂可以是溶液、悬浮液或胶体溶液，可以是水溶液或非水溶液。任何溶解或悬浮物质以及胶体粒子的物理性质均会对包衣剂的物理性质产生重要的影响。对于无需溶剂、在熔融状态下进行包衣的包衣剂（如塑性聚合物、蜡类和脂质包衣材料），应重点关注其熔程和熔融态黏度。包衣剂可以是预混辅料，通常为水分散体。影响成膜材料功能性的理化性质主要包括：（1）表观黏度；（2）影响表观黏度的分子量及分子量分布和玻璃化转变温度（ T_g ）等。影响水分散体功能性的理化性质主要包括：（1）黏度；（2）表面张力。

2. 功能机制 糖衣一般包括隔离层、粉衣层、糖衣层（有色糖衣层）和抛光层。薄膜包衣中的成膜材料和增塑剂配合可形成适宜的膜，通过加入着色剂、遮光剂或致孔剂可赋予其与糖衣相比更优的功能，如更好的掩味效果，易于吞咽，改善的药物稳定性，调节的释放速度；肠溶衣可防止药物在胃中破坏以及药物对胃的刺激性。薄膜的厚度可以因应用和包衣剂的性质而变化。塑料聚合物、蜡和脂基涂层可以在不含溶剂的情况下通过熔化和雾化来应用。

3. 包衣剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0402、0421、0500）；（2）相对密度（通则0601）；（3）熔点或熔程（通则0612、0661）；（4）折光率（通则0622）；（5）黏度（通则0633）；（6）黏附力；（7）玻璃化转变温度（通则0661）；（8）脂肪与脂肪油（通则0713）；（9）水分（通则0831、0832）；（10）粒度和粒度分布（通则0982）；（11）溶解度（凡例）；（12）成膜性；（13）相容性；（14）结晶性；（15）抗拉强度；（16）冲击强度（对外部冲击力的抵抗强度）；（17）被覆强度（对制剂内部压力的耐受强度）；（18）渗透性（光、水或空气）；（19）表面张力等。

七、增塑剂

增塑剂通常是可改变高分子膜材柔韧性和弹性的低分子量辅料。增塑剂主要用于包衣剂中，是决定片剂、薄膜、包衣和胶囊壳等聚合物药物体系物理性能的关键组分。传统增塑剂包括油脂类、糖类及其衍生物。常用增塑剂有：甘油、丙二醇、聚乙二醇、精制椰子油、蓖麻油、液状石蜡、枸橼酸酯、甘油单醋酸酯、甘油三醋酸酯、邻苯二甲酸酯、二丁基癸二酸酯等。

1. 理化性质 影响增塑剂功能性的理化性质主要包括：（1）溶解性，目前广泛使用的增塑剂可分为水溶性和脂溶性两大类：水溶性增塑剂主要是多元醇类化合物，脂溶性增塑剂主要是有机羧酸酯类化合物（如枸橼酸酯和邻苯二甲酸酯）。（2）熔点，增塑剂通常熔

点较低(<100℃)，并且在室温下可挥发(具有一定的蒸气压)。加入增塑剂可以降低包衣剂的玻璃化转变温度(T_g)。为了实现目标辅料的可塑性，增塑剂固有的热性质是影响其作用发挥的重要因素。

2. 功能机制 增塑剂可以改变高分子材料的分子间和分子内的运动实现增塑作用，主要通过参与或影响成膜材料分子间和分子内键合机制来实现。良好的增塑剂可在较低浓度(<5% W/W)时呈现较好的增塑性能。增塑剂通常添加到薄膜涂层(水性和非水性体系)和空心胶囊(硬胶囊和软胶囊)中，以改善其可加工性和机械强度，若不添加增塑剂，则易于分离或破裂。增塑剂也常被添加到半固体药物制剂中，如乳膏和软膏，以改善其流变性能。

3. 增塑剂的功能性相关指标及检查法 (1) 组成、结构和纯度(通则0402、0421、0500)；(2) 残留溶剂(通则0861)；(3) 熔点(通则0612)；(4) 折光率(通则0622)；(5) 相对密度(通则0601)；(6) 水分(通则0832)；(7) 热分析(通则0661)等。

八、表面活性剂

表面活性剂是少量存在时就能够明显降低系统表面或界面张力、改变系统界面状态的物质；表面活性剂分子是由疏水和亲水两部分组成的，在具有相界面的系统中，表面活性剂通过在相界面上定向排布改变界面性质，降低系统的自由能。

依据结构特征可分为离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂；离子型表面活性剂又可分为阳离子型、阴离子型和两性表面活性剂，而非离子型表面活性剂又可分为多羟基型和聚氧乙烯型等。

表面活性剂是非常重要的功能性辅料，它可以调节活性物质的成药性、制剂的释放性质、药物的体内吸收等。表面活性剂通过降低界面张力提高制剂物理和化学稳定性，具有润湿、增溶、乳化、分散、助悬、絮凝、反絮凝、渗透、起泡、消泡、抑菌等作用，也可作为蛋白稳定剂。

1. 理化性质 表面活性剂结构中的疏水基团通常是含有8~20个碳原子的饱和或不饱和的烃链，或其它特定疏水基团；而亲水部分通常由可电离的基团或电负性较强的原子或原子团构成。如十二烷基硫酸钠中的十二烷基和硫酸钠基分别是表面活性剂的疏水和亲水部分。表面活性剂的性质是由其疏水和亲水部分的化学结构决定的。

影响表面活性剂功能性的理化性质主要包括：(1) 表面张力，用于描述降低界面张力的能力；(2) 临界胶束浓度(CMC)，是一定温度下表面活性剂在溶液中的一个特定浓度，在这个浓度的前后，溶液的表面张力、增溶能力、乳化能力、渗透压等均会发生突变；(3) 润湿性，是用接触角度量的性质，用于评价液体对固体表面的润湿能力；(4) 亲水亲油平衡值(HLB)，不同HLB值的表面活性剂有其各自独特的用途，可用于指导表面活性剂的选择；(5) 昙点，当温度达到昙点时，非离子型表面活性剂与溶液间的氢键断裂，溶解性急剧下降并失去表面活性，应在昙点温度以下使用非离子型表面活性剂；(6) Krafft点，温度达到Krafft点时，离子型表面活性剂的溶解性急剧增加，增溶能力迅速下降。

2. 功能机制 物质间的相界面有气-液界面、气-固界面、液-固界面、液-液界面、固-固

界面五种，在相界面上所发生的一切物理化学现象统称为界面现象，液-气和固-气相界面之间的现象又被称为表面现象。对于液-气界面，因表面层的分子受体相分子的引力远大于气相分子，这个力就是表面张力，在该力的驱动下表面层分子进入体相，通过表面积自发缩小降低表面能。不同系统降低表面能的方式也有差异。纯液体通过变成球形降低表面能；溶液则通过变成球形缩小表面积和表面吸附两种方式降低表面能；固体不能通过形变而只能通过吸附方式降低表面能。表面活性剂在相界面的定向排列吸附就是降低界面张力、改善润湿性、发挥乳化功能、形成胶束增溶、助磨分散的内在机制。若将液体或固体分散就必须对抗液相分子引力而做功，表面积增加致使系统能量升高，

表面活性剂通过在相界面的定向排列吸附降低界面张力，发挥助磨、分散作用。表面活性剂还可以通过预防空气-水界面的变性、减少制备和存储过程中固体-水界面对蛋白质的物理损伤和避免蛋白质分子间相互作用，起到稳定蛋白的作用。

3. 表面活性剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0402、0421、0500）；（2）分子量和分子量分布（通则0514）；（3）相对密度（通则0601）；（4）熔点或熔程（通则0612、0661）；（5）pH值（通则0631）；（6）黏度（通则0633）；（7）脂肪与脂肪油（通则0713）；（8）粒度和粒度分布（通则0982）；（9）溶解度（凡例）；（10）临界胶束浓度；（11）润湿角；（12）表面张力；（13）亲水亲油平衡值；（14）昙点；（15）Krafft 点；（16）抑菌效力（通则1121）等。

九、栓剂基质

栓剂基质是栓剂的载体，是调节制剂在腔道温度下实现由固态变为熔融、溶蚀和溶解的辅料。直肠栓剂和阴道栓剂的基质通常在常温条件下是固体，在腔道温度下可融化/软化。常用脂溶性栓剂基质有可可脂、半合成椰油酯、半合成或全合成脂肪酸甘油酯等，水溶性基质有甘油明胶、聚乙二醇、泊洛沙姆等。

脂溶性栓剂基质通常具有高熔点，是半合成的长链脂肪酸甘油三酯的混合物，包括单甘油酯、双甘油酯，也可能存在已氧化脂肪酸。水溶性栓剂基质通常是亲水性半固体材料的混合物。通常相对于高熔点脂溶性基质，水溶性基质有更多羟基和其他亲水性基团。

1. 理化性质 影响栓剂基质功能性的理化性质主要包括：（1）熔点（熔程）和凝点，影响制剂的融变时限、药物的释放等，一般在27~45℃；（2）羟值，决定基质的亲水性、塑性，同时影响药物的释放和稳定性；（3）黏度，影响药物的释放和吸收。

2. 功能机制 栓剂应在略低于体温（37℃）下熔化或溶解而释放药物，其释放机制为溶蚀或扩散。高熔点脂肪栓剂基质在体温条件下应熔化。水溶性基质应能够溶解或分散于水性介质中，药物释放机制是溶蚀和扩散机制。

3. 栓剂基质的功能性相关指标及检查法 （1）栓剂性能（通则0107）；（2）熔点或熔程（通则0612、0661）；（3）凝点（通则0613）；（4）黏度（通则0633）；（5）脂肪与脂肪油（通则0713）；（6）溶解度（凡例）等。

十、助悬剂/增稠剂

助悬剂/增稠剂是制剂处方中能够减缓溶质或颗粒运动的速率、降低液体制剂的流动性、稳定分散系统的辅料。按分子大小可分为小分子和高分子助悬剂/增稠剂。经典的小分子助悬剂/增稠剂包括甘油、糖浆、鲸蜡醇和硬脂酸。高分子助悬剂/增稠剂包括：（1）亲

水性碳水化合物，如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、羧甲基纤维素、卡拉胶、糊精、结冷胶、瓜尔胶、羟乙纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、麦芽糖糊精、甲基纤维素、果胶、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、淀粉、西黄蓍胶和黄原胶；（2）亲水性非碳水化合物，如明胶、聚维酮、卡波姆、聚氧乙烯和聚乙烯醇。此外，还有矿物质助悬剂/增稠剂，包括硅镁土、白陶土、硅酸镁铝、二氧化硅等。有些表面活性剂也具有助悬/增稠功能，如单硬脂酸铝和单棕榈酸铝，以及它们的混合物。

1. 理化性质 影响助悬剂/增稠剂功能性的理化性质主要包括：（1）分子量及其分布，增加系统黏度是高分子助悬剂/增稠剂发挥功能作用的主要途径，而系统黏度与高分子的分子量相关；（2）流变学性质，因助悬剂/增稠剂的分子量较大且在溶液中易形成氢键，使得系统表现出非牛顿流体特征；（3）黏弹性，在氢键等弱键力作用下系统可以出现立体网状结构，系统表现出一定的黏弹性。（4）黏度，增稠剂/增稠剂能增加分散介质的黏度，降低液体制剂的流动性。（5）粒度和粒度分布，吸附在颗粒表面的矿物质或高分子的粒度对其性质也有一定影响。

2. 功能机制 助悬剂/增稠剂稳定分散体系或增稠效应存在多种机制。常见的是高分子链或细黏土分子产生分子间氢键或缠绕，导致黏度增加，甚至形成网状结构，进而束缚溶剂和颗粒的运动。小分子助悬剂/增稠剂也是通过氢键作用增加溶液黏度的机制实现功能的。

3. 助悬剂/增稠剂的功能性相关指标及检查法 （1）分子量和分子量分布（通则0514）；（2）黏度（通则0633）；（3）粒度和粒度分布（通则0982）；（4）溶解度（凡例）等。

十一、软膏基质

软膏基质是相对惰性的黏稠半固体物质。软膏基质可分为：（1）油性基质，其特点是不溶于水，无水、不吸收水，难以用水去除，其典型代表是凡士林；（2）吸收性软膏基质：无水，但能够吸收一定量的水，不溶于水而且不易用水去除，羊毛脂属于该类基质；（3）乳剂型基质：通常是水包油或油包水型乳膏，其中含水，能够吸收水分，在水中也不能溶解；（4）水溶性软膏基质：本身无水，可以吸水，能溶于水，可用水去除，如聚乙二醇等。

1. 理化性质 影响软膏基质功能性的理化性质主要包括：（1）熔点和凝点，影响软膏剂的稠度；（2）黏稠度和流变性，一般应符合非牛顿流体特征并具有触变性；（3）溶解度，决定软膏基质的类型并影响药物的释放。

2. 功能机制 软膏基质主要作用机制包括：（1）溶解性或分散性：药物可溶解或分散于软膏基质中；（2）流变性：易于涂布、在皮肤上可形成薄层，可作为润湿剂和皮肤保护剂；（3）释放：药物应从基质中释放，必要时可透皮吸收。

3. 软膏基质的功能性相关指标及检查法 （1）熔点或熔程（通则0612、0661）；（2）凝点（通则0613）；（3）黏度（通则0633）；（4）脂肪与脂肪油（通则0713）；（5）溶解度（凡例）；（6）酸值；（7）皂化值等。

十二、络合剂

络合剂、螯合剂、包合剂统称为络合剂，是通过配位键或范德华力与药物或药物中的

其他物质形成络合物的辅料，形成的络合物可改善药物的理化性质，如溶解度和稳定性。螯合剂是指一个分子含有的两个或两个以上配位体同时与金属离子发生反应而形成稳定的螯合物的物质，螯合物旨在掩蔽金属离子的催化性能，增加药物的稳定性。包合剂是一类特殊的络合物，包合剂（主体分子）是指具有空穴结构，可以和药物（客体分子）形成包合物的物质。

依地酸及其钠盐（如依地酸二钠和依地酸钙钠）是最为常用的螯合剂，二羧酸化合物（如酒石酸、枸橼酸）亦具有螯合金属离子的作用。包合剂可分成三类：（1）多分子包合剂（如尿素、硫脲、去氧胆酸等）；（2）单分子包合剂（如环糊精、石墨、蛋白质、纤维素等）；（3）大分子包合剂（如沸石、葡聚糖凝胶、硅胶等）。常用的包合剂主要有倍他环糊精、羟丙基倍他环糊精、磺丁基倍他环糊精钠等。

1. 理化性质 络合剂与药物形成络合物的能力通常取决于络合剂的分子量、化学结构等理化性质。影响螯合剂和包合剂的理化性质还有纯度、组成、结构和取代情况（取代位点、取代度）。

影响络合剂功能性的理化性质主要包括：（1）pH和pKa，体现化合物的离子化能力，影响与药物的相互作用；（2）溶解度，络合剂一般应用于水溶液中；（3）熔点和熔程，能够反映辅料纯度。

2. 功能机制 络合剂通常与药物分子或其他被络合物质形成可溶性络合物，常常作为助溶剂或稳定剂。螯合剂用于掩蔽溶液中的杂质金属离子，常被用作抗氧增效剂、抗菌增效剂和软水剂。包合剂通过将药物包合于空腔结构中发挥作用。

3. 螯合剂（络合剂、包合剂）的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0402、0421、0500）；（2）熔点或熔程（通则0612、0661）；（3）pH值（通则0631）；（4）重金属（通则0821）；（5）水分（通则0831、0832）；（6）粒度和粒度分布（通则0982）；（7）溶解度（凡例）等。

十三、保湿剂

保湿剂是能在半固体制剂的基质中防止水分蒸发散失而保持其适宜的柔软性的辅料。乳膏剂、凝胶剂等半固体制剂中常需使用适量的保湿剂以防止其失水变性。

按作用机理，保湿剂可分为吸湿型保湿剂和封闭型保湿剂。吸湿型保湿剂的化学结构中通常含有易与水形成氢键的吸水基团，具有良好的吸水能力，通过吸收环境的水分进行补水保湿。常用的吸湿型保湿剂有甘油、丙二醇、山梨醇、麦芽糖醇、玻璃酸及其钠盐、淀粉水解物、乳酸钠溶液、氢化羊毛脂等。吸湿型保湿剂常用于水包油基质或水溶性基质的半固体制剂。封闭型保湿剂是一类不溶于水的物质，通过封闭作用阻挡水分散失而达到保湿效果；常用的封闭型保湿剂有矿物来源的油类和蜡类（如石蜡和石蜡油）、硅油类（如环甲基硅酮）、动植物来源的脂类和蜡类（如羊毛脂和蜂蜡）、脂肪醇和脂肪酸（如羊毛脂醇和羊毛脂酸）、磷脂类（如卵磷脂）等。

1. 理化性质 不同保湿剂的吸水能力和锁水能力存在差异，是因为其对水分的作用力存在差异。影响保湿剂功能性的理化性质主要包括：（1）吸水基团与水形成氢键的能力，保湿剂的吸水能力是由吸水基团形成氢键的能力决定的。（2）黏度与分子量，封闭型保湿剂的锁水保湿能力与其黏度、分子量和其结构中疏水基团的量有关。

2. **功能机制** 保湿剂的作用机制，可以包括吸湿型保湿和封闭型保湿两种机制。

3. **保湿剂的功能性相关指标及检查法** （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）分子量和分子量分布（通则0514）；（3）相对密度（通则0601）；（4）熔点或熔程（通则0612、0661）；（5）凝点（通则0613）；（6）黏度（通则0633）；（7）脂肪与脂肪油（通则0713）；（8）水吸收速率；（9）保湿能力等。

十四、成膜剂

成膜剂是在颗粒或制剂表面交联成膜的聚合物材料，包括天然高分子聚合物成膜材料、半合成或合成高分子成膜材料。可用于片剂包衣、膜剂、眼用制剂、预制备的溶液及分散体等，用以改善外观，调控释放或者其它目的。

1. **理化性质** 成膜剂的种类众多、性质差异大，常常可通过调控分子结构以控制物理性质，从而调节成膜能力。影响成膜剂功能性的理化性质主要包括：（1）分子结构，高分子聚合物成膜材料的聚合度、单体组成、碳链链长、侧链基团及取代度等均对成膜剂的性质有影响；（2）黏度，聚合物成膜剂通常根据黏度确定规格或分级，如果成膜剂是预制备的溶液或分散体，则溶液或分散体的黏度也是关键物理性质；（3）玻璃化转变温度（ T_g ），影响成膜性及制备工艺；（4）分子量及分子量分布，影响黏度分级的重要因素；（5）黏弹性，如弹性模量、黏性模量、固有或复合黏度等是透皮给药制剂中成膜剂重要的物理性质；（6）溶解度，用于舌下黏膜给药的成膜剂，一般应具有良好的水溶性，而眼用制剂中的成膜剂至少要微溶于水；（7）凝胶性能，如眼用制剂中的成膜剂，当被加热至体温，或调节至一定pH值、溶质组成和离子强度，或制剂中水分蒸发时，应可显示黏度增加、成膜或形成凝胶等特性。

2. **功能机制** 部分成膜剂在不使用其他附加剂的情况下即可用于薄膜的制备，另有部分成膜剂则需同增塑剂等其他附加剂配合使用，且本身在环境温度和湿度下必须是固体。通常情况下，含成膜剂的溶液（或分散体）在逐渐失去溶剂（或分散介质）的过程中形成薄膜。成膜剂的分子量及分子量分布、玻璃化转变温度、黏弹性、粒径等有关性质均会对所形成薄膜强度、抗张强度等有影响，含成膜剂溶液的黏度、pH值等也会有所影响。

3. **成膜剂的功能性相关指标及检查法** （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）黏附力（通则0592）；（3）相对密度（通则0601）；（4）熔点或熔程（通则0612、0661）；（5）pH值（通则0631）；（6）黏度（通则0633）；（7）脂肪与脂肪油（通则0713）；（8）干燥失重（通则0831）；（9）眼用制剂中的颗粒物（通则0904）；（10）粒度和粒度分布（通则0982）；（11）粒子形态（通则0982）；（12）固体密度（通则0992）；（13）堆密度与振实密度（通则0993）；（14）溶解度（凡例）；（15）膜强度；（16）抗张强度；（17）粉体流动性等。

十五、冻干保护剂

冻干保护剂是指在冻干过程中促使制剂成型或饱满的辅料。冻干保护剂可避免冻干块状物的收缩和塌陷，确保其完整性，使得冻干产品在给药前能快速复原；能防止在冷冻干燥过程中由于吹出而导致的产品损失，以促进有效的干燥；赋予制剂配方的物理和化学稳定性等。

常用的冻干保护剂包括糖类、糖醇、氨基酸或聚合物，也可以通过组合使用来改善性

能，如甘露醇和聚合物的组合。

1. 理化性质 冻干保护剂是制剂的重要组成部分，其高纯度、低生物负载和无热原是最基本的要求，相反，其物理形态和粒子特性通常与冻干制剂的最终性质无关。加入挥发性助溶剂如乙醇或叔丁醇可促进溶解和干燥。

在冻干中和冻干后对产品性能至关重要的物理性质包括干燥前的冻干块的玻璃化转变温度（ T_g ），干燥后冻干块的玻璃化转变温度，冻干保护剂结晶与冰的共晶点。

冻干保护剂与其他制剂组分，特别是活性成分的反应性是关键。如还原糖与芳香族和脂肪族胺反应。乙二醇可能含有微量的过氧化物，可以引发氧化降解。糖和多元醇与生物大分子形成氢键可能起冻干保护作用。

3. 功能机制 在冻干过程中，易于结晶的冻干保护剂有助于保持初级干燥过程中形成的滤饼结构完整性，防止出现塌陷。冻干保护剂与冰也应该具有较高的共熔点，可提高干燥效率、缩短冻干过程，并保证产品在使用时能够快速复溶。冻干保护剂发挥冻干保护作用通常是通过形成高黏性玻璃态来实现的，如生物大分子药物与低分子量无定形糖类（如蔗糖、海藻糖或某些氨基酸）配合使用。蛋白药物冻干制剂通常采用易结晶的糖醇和无定形稀释剂的混合物作为冻干保护剂。

4. 冻干保护剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）结晶性（通则0451、0981）；（3）分子量和分子量分布（通则0514）；（4）熔点或熔程（通则0612、0661）；（5）旋光度（通则0621）；（6）pH值（通则0631）；（7）玻璃化转变温度（通则0661）；（8）溶解度（凡例）等。

十六、吸入粉雾剂载体

吸入粉雾剂载体是指吸入粉雾剂中辅助药物活性成分在肺部沉积的辅料，一般可以作为稀释剂以保证给药剂量准确。吸入粉雾剂载体必须具有相当的纯度、无外源性蛋白质且无微生物污染。

1. 理化性质 吸入粉雾剂载体应具有适宜的外观形态、水合状态、流动性、表面能、粒度和粒度分布等。

2. 功能机制 吸入粉雾剂载体材料用于促进药物在肺部沉积，以便在肺部合适位置更好地渗透或吸收，一般有两种情形：（1）药物疏松的吸附于载体上，载体和药物在呼吸道上部分离，载体一般不进入呼吸道深处，如乳糖；（2）药物和载体一并进入肺部深处，释放药物，如富马酸二酮哌嗪。此外，吸入粉雾剂载体材料还被用于稀释药物活性成分，有利于药物足量、均匀递送。

3. 吸入粉雾剂载体材料的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）结晶性（通则0451、0981）；（3）氮（通则0704）；（4）水分（通则0831、0832）；（5）粒度和粒度分布（通则0982）；（6）粒子形态（通则0982）；（7）比表面积；（8）固体密度（通则0992）；（9）堆密度与振实密度（通则0993）；（10）溶解度（凡例）；（11）粉体流动性；（12）水吸收速率等。

十七、乳化剂

乳化剂是指乳剂处方中能促进分散相分散到不相溶分散介质中，并稳定乳剂的辅料。

按来源分类可分为合成乳化剂和天然乳化剂。常用的有蔗糖脂肪酸酯、油酸山梨坦、

聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、泊洛沙姆和脂肪酐甘油酯等属于合成乳化剂；而阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、磷脂等是天然乳化剂。还有一类疏水性无机盐被称为固体乳化剂，如具有水包油（O/W）型乳化能力的氢氧化镁、氢氧化铝、二氧化硅、皂土等，以及具有油包水（W/O）型乳化能力的氢氧化钙、氢氧化锌等。还有一种物质被称为辅助乳化剂，甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、海藻酸钠、琼脂等可增加水相黏度，而鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等可增加油相黏度；黏度的增加有助于乳剂的稳定。

1. 理化性质 影响乳化剂功能性的理化性质主要包括：（1）HLB值，绝大多数乳化剂具有表面活性剂性质，一般将HLB值为3~8的乳化剂称为W/O型乳化剂，而将8~18者称为O/W型乳化剂；（2）Zeta电位，增加乳滴间的排斥力，减少聚集；（3）pH值，亲水胶体乳剂不能明显降低界面张力，但可通过调节pH，增加乳化剂的稠度，提高界面膜的机械强度，pH在等电点左右时乳剂最稳定；（4）黏度，乳化剂黏度越大，则乳剂黏稠度越强，乳剂稳定性越好；（5）亲和力，固体粉末乳化剂和没有明确HLB值的乳化剂，其乳剂类型则以与任一相的亲和力大小决定，应关注两相间界面张力和润湿角。

2. 功能机制 乳化剂的核心包括分散能力和乳剂的物理稳定性，主要表现为乳滴与分散介质的界面张力导致的乳滴的聚集和分层。表面活性剂可降低界面张力，定向排列的表面活性剂具有一定的机械强度，离子型表面活性剂可使乳滴带电，通过静电排斥作用减少聚集；凝胶型乳化剂则通过增加乳滴机械强度、增大稠度和提高乳滴的抗聚集性，同时通过增加系统粘度，减缓乳滴的运动速度，降低碰撞能量和减少碰撞几率，实现对乳剂的保护；而固态乳化剂的主要机制是吸附在乳滴外的固体颗粒具有很强的机械强度，同时也因荷电使粒子间产生静电斥力。

3. 乳化剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）pH值（通则0631）；（3）黏度（通则0633）；（4）脂肪与脂肪油（通则0713）；（5）粒度和粒度分布（通则0982）；（6）HLB值；（7）表面张力；（8）润湿角等。

十八、释放调节剂

释放调节剂是用于调控药物的释放速率或释放时间的辅料。主要用于肠溶制剂、结肠定位制剂和脉冲制剂等迟释制剂和缓释制剂以及控释制剂等调释制剂。

对于迟释制剂，常用的释放调节剂包括甲基丙烯酸共聚物和邻苯二甲酸乙酸纤维素等肠溶聚合物。对于缓释或控释制剂，亲水聚合物（如纤维素衍生物、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素等）作为释放调节剂被广泛应用于亲水凝胶骨架缓释制剂中；水不溶性聚合物（如乙基纤维素）可与水溶性致孔剂一起作为释放调节剂用于延长释放；其他可与释放调节剂结合使用的成分，如增塑剂、表面活性剂、着色剂、填充剂等，分别在相应的功能类别中进行了讨论。

1. 理化性质 释放调节剂具有多种分类和来源，并且可以根据化学结构和性质的差异将其分成不同的等级。释放调节剂的主要化学性质包括：共聚物和纤维素衍生物的化学组成、离子化程度、分子量、交联度或者脂质聚合物的脂肪酸组成。

释放调节剂生产过程中的残留杂质（如单体、引发剂、猝灭剂、过氧化物和醛）可能影响原料药的稳定性，应予以监测。

释放调节剂通常为聚合物，它们在溶解度、溶蚀性、溶胀率或环境敏感性方面存在差异；有必要了解释放调节剂的作用机制，以确定潜在的重要理化性质。释放调节剂包括亲水性聚合物、疏水性聚合物、疏水性脂质材料和溶蚀性材料。

亲水性聚合物的物理特性包括凝胶点、凝胶强度和黏弹性特性。亲水性聚合物可与水性介质接触形成凝胶屏障而实现缓释，其可阻碍药物的扩散和抵抗胃肠道的机械作用力，因此应监测在释放介质中形成凝胶的动力学和黏弹性特性。疏水性聚合物的物理特性包括溶解度、成膜性。疏水性脂质材料的物理特性包括溶解度、熔点等。

2. 功能机制 释放调节剂与水性介质接触后，可发生膨胀、凝胶化、溶解或溶蚀等物理变化，继而调节药物的释放速度。这些变化可遇水触发，同时也受pH、渗透压等因素调节，胆汁或肠道内容物亦会对这些变化产生影响。除了物理变化之外，释放调节剂可能在酸、碱、酶、水、热等作用下发生降解。其控制药物从制剂中释放的机制，可能为上述机制任一种或全部。

亲水凝胶骨架制剂通过药物在凝胶层的扩散和凝胶层的溶蚀来控制药物释放，因此药物释放速率取决于亲水性聚合物的性质，以及影响药物溶解和扩散速率的凝胶连续相的性质。水不溶性骨架制剂中通常加入可溶性物质，药物可通过可溶性物质溶解后形成的孔隙释放。

膜控型制剂，主要包括包被聚合物涂层的片剂、胶囊和微球。膜控型制剂的药物释放以扩散为主，包衣膜可调节药物的释放速率；药物释放速率通常可通过增塑剂、表面活性剂或水溶性致孔剂来进一步调节。

迟释制剂的延迟释放可通过肠溶包衣实现，肠溶衣膜不溶于酸性介质，但在中性介质中易溶。这些pH敏感聚合物常带有酸性基团，在中性条件下可解离促使肠溶衣膜溶解实现药物释放。pH敏感聚合物的触发值可通过改变酸性基团和疏水基团进行微调。

注射用调释制剂主要包括固体脂质纳米粒、白蛋白纳米粒、聚合物纳米胶束和脂质体，其释放机制通常涉及复杂的体内过程，例如通过网状内皮系统的清除、靶向递送和细胞摄取。

渗透泵控释片是一种特殊的膜控型药物制剂，通常由含有药物和渗透压调节剂的片芯，以及片芯外带有释药孔的刚性半透膜组成。当渗透泵控释片置于水性介质中，水分通过半透膜进入片芯，使片芯内溶解或混悬的药物经释药孔被推出。控制药物释放速率的聚合物是水不溶的半透衣膜。渗透泵控释片的释放是由片芯组合物的渗透压及其所产生的溶液或悬浮液的粘度共同控制的。

3. 释放调节剂的功能性相关指标及检查法 （1）结构、取代基和取代度（通则0400、0500）；（2）结晶性（通则0451、0981）；（3）熔点或熔程（通则0612、0661）；（4）黏度测定法（通则0633）；（5）脂肪与脂肪油（通则0713）；（6）水分（通则0831、0832）；（7）粒度和粒度分布（通则0982）；（8）粒子形态（通则0982）；（9）比表面积；（10）溶解度（凡例）；（11）粉体流动性；（12）抗张强度等。

十九、压敏胶黏剂

压敏胶黏剂是一类对压力敏感的胶黏性辅料。经皮给药系统（如透皮贴剂）需要使用压敏胶黏剂来维持药物递送系统与皮肤之间的接触。压敏胶黏剂的常见用法有：（1）作为

隔离层插入制剂基质和皮肤表面之间；（2）作为制剂基质本身的一部分；（3）应用于药物递送系统的外围。

在经皮给药系统中，应用最广泛的压敏胶黏剂是丙烯酸、橡胶和硅树脂。丙烯酸聚合物胶黏剂包括各种丙烯酸或甲基丙烯酸的酯类、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-烷氧基烷基或N-烷基丙烯酰胺。聚异丁烯和聚硅氧烷分别是最常见的橡胶基胶黏剂和硅基胶黏剂。

1. 理化性质 影响压敏胶黏剂功能性的理化性质主要包括：（1）压敏胶黏剂的黏性和黏弹性，影响制剂的初粘力、持粘力、剥离力等；（2）压敏胶黏剂聚合物的分子量及分子量分布，对每批压敏胶黏剂性能的重现性至关重要。

2. 功能机制 胶黏作用是一种或多种作用力共同作用的结果，促使不同表面之间产生相互胶黏的趋势。对于局部药物递送系统，胶黏作用涉及的作用力通常包括静电吸附和色散力（如范德华力、氢键）。此外，胶黏作用也可能通过微观上粗糙结构之间的互锁产生机械相互作用。

3. 压敏胶黏剂的功能性相关指标及检查法 （1）分子量和分子量分布（通则0514）；（2）黏度（通则0633）；（3）玻璃化转化温度（通则0661）；（4）粒度和粒度分布（通则0982）；（5）膜强度；（6）透气性；（7）抗张强度等。

二十、硬化剂

硬化剂是一种能够增加制剂（如软膏、乳膏）黏度或硬度的一种物质或多种物质的混合物，包括饱和脂肪酸的甘油酯、固体脂肪醇、饱和脂肪醇和饱和脂肪酸酯、饱和烃、脂肪醇和聚山梨酯类、高分子量的聚乙二醇等。

一些可作为硬化剂的辅料能够增加软膏（如凡士林）的保湿能力或者作为乳膏中的共乳化剂（如硬脂醇、十六醇）。硬化剂还可用于栓剂，通过改善制剂硬度使之在贮藏和使用过程中不至软化变形。

1. 理化性质 熔点或熔程。通常，硬化剂的熔程包括43~47℃（十六烷基酯蜡），53~57℃（二硬脂酸甘油酯），69~74℃（山嵛酸甘油酯）和85~88℃（氢化蓖麻油）。

2. 功能机制 硬化剂通常具有高熔点，可提高软膏的熔点或增加乳膏的稠度或强度。硬化剂可分为疏水性硬化剂（如固体脂肪或石蜡）和亲水性硬化剂（如高分子量的聚乙二醇）。

3. 硬化剂的功能性相关指标及检查法 （1）分子量和分子量分布（通则0514）；（2）熔点或熔程（通则0612、0661）；（3）凝点（通则0613）；（4）黏度（通则0633）；（5）脂肪与脂肪油（通则0713）等。

二十一、增溶剂

增溶剂是指制剂处方中能够通过形成胶束增加难溶物质在溶剂中的溶解度并形成澄清溶液的辅料，表面活性剂具有形成胶束的能力，是增溶剂的主体。

常用的增溶剂有固态、液态或蜡质。与离子型表面活性剂比较，非离子型表面活性剂的增溶能力更强，在制剂中使用的也最多。

1. 理化性质 影响增溶剂功能性的理化性质主要包括：（1）CMC，溶液中的表面活性剂浓度超过CMC后才具有增溶能力，CMC越小增溶能力越强；亲水基相同的同系列表面活性剂，亲油基团越大，CMC越小；增溶剂分子结构疏水链长、支链结构和亲水基团对CMC

有显著影响；（2）昙点，当温度达到昙点后，聚氧乙烯类非离子型表面活性剂的溶解性急剧变大，使得原本以具有增溶作用的胶束形式转变为分子形式的溶解状态，导致增溶能力的下降，因此，用非离子型表面活性剂增溶时，温度不能超过昙点；（3）Krafft值，当温度达到Krafft点时，离子型表面活性剂的溶解性急剧增加，增溶能力迅速下降；（4）HLB值，应选择较高HLB值的表面活性剂作为增溶剂。

此外温度、溶液的pH等其他外在因素也会影响增溶剂的增溶效果。

2. 功能机制 当水中的增溶剂浓度达到CMC后，为降低系统的自由能，增溶剂分子的疏水基通过自组装形成疏水基向内、亲水基向外的球形、棒状或层状或块状胶束。胶束中形成的疏水空间可以装载大量的难溶性物质，以达到增溶的目的。事实上难溶性物质可以通过溶解在胶束的疏水内核、镶嵌在表面活性剂胶束之间、吸附在表面活性剂胶束表面等方式提高溶解性，也可通过溶解在聚氧乙烯的链中实现增溶。难溶性物质进入胶束的方式和停留位置与增溶剂的种类、结构和难溶性物质自身的结构有关。

3. 增溶剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）分子量和分子量分布（通则0514）；（3）相对密度（通则0601）；（4）熔点或熔程（通则0612、0661）；（5）pH值（通则0631）；（6）黏度（通则0633）；（7）脂肪与脂肪油（通则0713）；（8）溶解度（凡例）；（9）临界胶束浓度；（10）润湿角；（11）表面张力；（12）亲水亲油平衡值；（13）昙点；（14）Krafft点等。

二十二、抑菌剂

抑菌剂是指在药物制剂中用于杀死或抑制细菌、酵母菌和霉菌生长的一类辅料。抑菌剂广泛应用于内服、外用的各种类型的液体制剂、某些注射剂、滴眼剂和半固体制剂中。单一抑菌剂无法到达理想效果时，可采用复合抑菌剂。

常见的抑菌剂主要分为酸性、中性和季铵化合物三类，包括部分阳离子表面活性剂和两性离子表面活性剂，具有抑菌作用的阳离子表面活性剂常是至少含有一个长碳链的季铵盐，其抑菌能力受碳链长度和结构影响。常用的抑菌剂有羟苯酯类、苯甲酸及苯甲酸钠、山梨酸、苯扎氯铵等；此外，20%以上乙醇溶液、30%以上甘油溶液、桉叶油、薄荷油等均具有抑菌作用。

抑菌剂必须与终产品的活性及非活性组分相容。例如：季铵盐与阴离子表面活性剂不相容；苄醇与氧化剂不相容；氯丁醇与一些非离子表面活性剂不相容。

1. 理化性质 影响抑菌剂功能性的理化性质主要包括：（1）溶解性，抑菌剂在制剂中始终保持适宜的浓度是保证抑菌效果的重要基础；（2）分配系数，影响抑菌剂在非均相体系中抑菌能力，一般随水相中的浓度降低而降低。

阳离子表面活性剂的抑菌作用受温度、pH以及制剂中其他阴离子物质的影响。

2. 功能机制 大部分抑菌剂通过引起细胞膜损伤及细胞穿孔来达到抑菌作用，亦有部分抑菌剂通过抑制转运、沉淀蛋白、质子传递解偶联等机制起作用。季铵盐类表面活性剂可以通过电荷相互作用吸附于细菌细胞壁而破坏其生命工程；羟苯酯类抑菌剂也会破坏细胞膜的完整性；醇类（如氯丁醇、苄醇等）通过脂（膜）溶剂化和蛋白质变性发挥抑菌作用；山梨酸可减少蛋白质的巯基；次氯酸盐是一种强氧化剂，氯胺与蛋白质胺基团的反应会引起构象的改变，从而导致蛋白质活性的丧失。

3. 抑菌剂的功能性相关指标及检查法 (1) 组成、结构和纯度 (通则0400、0500)；(2) 分子量和分子量分布 (通则0514)；(3) 相对密度 (通则0601)；(4) 熔点或熔程 (通则0612、0661)；(5) pH值 (通则0631)；(6) 溶解度 (凡例)；(7) 油水分配系数；(8) 抑菌效力 (通则1121) 等。

二十三、渗透压调节剂

制剂处方中用于调节溶液渗透压的物质称为渗透压调节剂。通常情况下，静脉输液、椎管注射用注射液、眼用/鼻用溶液等应保证其渗透压摩尔浓度应与使用部位的动物组织相当，避免红细胞皱缩或溶血、减轻给药疼痛或不适。

渗透压调节剂包括离子型和非离子型。其中，离子型渗透压调节剂包括碱金属或碱土金属卤化物，如氯化钙、溴化钾、氯化钾、氯化锂、碘化钠、溴化钠、氯化钠、硫酸钠、硼酸等；非离子型渗透压调节剂包括甘油、山梨醇、甘露醇、丙二醇、葡萄糖等。氯化钠、氯化钾和葡萄糖是常用的渗透压调节剂；0.9%氯化钠溶液、5%葡萄糖溶液的渗透压摩尔浓度与动物血液的渗透压相当，且为等张溶液。

1. 理化性质 一般情况下，溶液的渗透压取决于单位体积溶液中溶质粒子的数量。在相同摩尔浓度下，氯化钠溶液比葡萄糖溶液表现出更高的渗透压，这是由于氯化钠在水中可部分解离成 Na^+ 和 Cl^- ，而葡萄糖始终以单分子形式存在。

2. 功能机制 溶液的渗透压通常以渗透压摩尔浓度 (Osmolality) 表示，它反映的是溶液中各种溶质对溶液渗透压贡献的总和。需要注意的是，渗透压还与溶液中溶质粒子的膜透过性有关，在药物制剂中，仅不能透过生物膜的溶质粒子才能产生渗透压。例如，尿素可自由透过细胞膜，无法对膜产生作用力，因此其浓度对溶液是否等张没有影响；相反，氯化钠无法自由透过细胞膜，在临床上可用于等张溶液的配制。

3. 渗透压调节剂的功能性相关指标及检查法 (1) 组成、结构和纯度 (通则0400、0500)；(2) pH值 (通则0631)；(3) 溶解度 (凡例)；(4) 渗透压摩尔浓度 (通则0632) 等。

二十四、经皮渗透促进剂

经皮渗透促进剂是指能调节皮肤通透性，增加药物透皮速率或透皮量的一类辅料。经皮渗透促进剂通常应用于局部和透皮制剂。

常见的经皮渗透促进剂包括：醇类化合物、氨酮类化合物、脂肪酸酯类化合物、吡咯酮衍生物、二甲基亚砷及其类似物、萜烯类化合物、表面活性剂 (阳离子、阴离子和非离子)、尿素等。

1. 理化性质 影响经皮渗透促进剂功能性的理化性质主要包括：(1) 溶解性，经皮渗透促进剂可通过溶解药物或细胞间脂质等促进药物转运；(2) 油水分配系数，部分经皮渗透促进剂可与药物形成复合物，改善药物皮肤透过性。

2. 功能机制 经皮渗透促进剂促进药物加快渗透皮肤的机制，从物理化学的角度看，主要包括：增加药物在角质层的扩散系数；促进药物从角质层向活性组织的分配。实际上，这种理论不能包括所有促进剂，从生理效应上看促进剂的作用复杂得多，其促进药物加快渗透皮肤的机制主要包括：改变角质层的微结构；增加脂质流动性；以及作用于蛋白质改变其构象等。

表面活性剂自身可以渗入皮肤并可能与皮肤成分相互作用，改变其渗透性质。一般而言，阴离子表面活性剂较阳离子或非离子表面活性剂更有效，但均可因胶束形成而减少其渗透性。

二甲基亚砷及其类似物主要通过角质层相互作用，同时也可以通过与水形成氢键增加药物的溶解性，具有较强的渗透性和运载能力。

吡咯酮衍生物具有较广泛的促渗作用，对极性、半极性化合物的透皮均有效果，在低浓度时可以选择性地分配进入角质蛋白，在高浓度时影响脂质流动性和促进药物分配。吡咯酮衍生物的N-取代烃链的亲脂性有助于渗透。

氨酮类化合物主要作用于细胞间脂质双分子层，对生物膜类脂具有特异性的溶解和破坏，因而增加类脂膜的不连续性。对亲水药物的促渗作用强于亲脂类药物，且促渗效果具有浓度依赖性。

醇类化合物包括各种短链醇、脂肪醇和多元醇，结构中含2~5个碳原子的短链醇，如乙醇、丁醇等能溶胀和提取角质层中的类脂，且可增加药物的溶解性，从而提高极性和非极性药物的经皮渗透。

萜类化合物可以改变角质层的溶解性质，改变药物通过膜的扩散能力来缩短时滞。

氨基酸以及一些水溶性蛋白质能增加药物的经皮渗透，促进作用受介质pH影响，在等电点时有最佳效果。

尿素的渗透增强作用与角质层水化作用及其角质层分离活性强度有关。

3. 经皮渗透促进剂的功能性相关指标及检查法 （1）组成、结构和纯度（通则0400、0500）；（2）脂肪和脂肪油（通则0713）；（3）pH值（通则0631）；（4）黏度（通则0633）；（5）油水分配系数等。

二十五、冷冻剂

冷冻剂一般具有极低的温度，常用于生物样本的保存。液氮是生物医药领域最常用的冷冻剂。

1. 理化性质 液氮是惰性气体，沸点为-196℃，无色透明，无臭，无腐蚀性，不可燃，具有较高纯度。

2. 功能机制 液氮是活细胞等生物样本保存的优良冷冻剂。在极低的环境温度中，活细胞中的生物和化学反应均会大幅降低。

3. 冷冻剂的功能性相关指标及检查法 （1）纯度（通则0521）；（2）水分（通则0832）；（3）沸点等。

备注：本次进行较为全面的修订，所以未采用修订模式。