

## 9601 药用辅料功能性相关指标指导原则

药用辅料系指生产兽药和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；是除活性成分或前体以外，在安全性方面已进行了合理的评估，一般包含在药物制剂中的物质。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。在药物制剂中使用的药用辅料通常具有特定的功能性，归属不同功能类别（附录0201），而对辅料功能性和制剂性能具有重要影响的物理化学性质，可称为药用辅料的功能性相关指标（functionality-related characteristics, FRCs）。如稀释剂粒径可能影响固体制剂的成型性，增稠剂分子量可能影响液体制剂的黏度，粒径和分子量就属于功能性相关指标。因此，对功能性相关指标的测定、分级和制定限度范围对保证制剂的质量具有重要意义。

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。药用辅料的功能性一般取决于其物理化学性质，某些情况下，还可能受副产物或药用辅料中其他附加剂影响。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显著影响。因此，药用辅料功能性相关指标的评价应针对特定制剂及其处方工艺，并通常采用多种研究方法对功能性相关指标进行研究。

药用辅料可以通过各种物理化学性质表征，而药用辅料功能性相关指标主要针对一般的化学的手段难以评价功能性的药用辅料，如稀释剂等十九大类。对于单一组分化合物或功能性可以通过相应的化学手段评价的辅料，如pH调节剂、渗透压调节剂、抑菌剂、矫味剂、着色剂、抗氧剂、抛射剂等，不在本指导原则中列举其功能性相关指标和评价方法；空心胶囊另文制定。

本指导原则非强制执行，药用辅料供应商及其用户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性，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、功能性相关指标和研究方法，研究人员亦可酌情自行设立。

### 一、稀释剂

稀释剂也称填充剂，指制剂中用来增加体积或重量的成分。在药物剂型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。

1. **化学性质** 常见的稀释剂包括无机盐类、纤维素类、淀粉类、糖类。重要的化学性质包括酸碱度、解离度、氧化-还原性质等。

2. **物理性质** 对稀释剂性能和制剂性能有直接影响的物理性质包括：（1）粒度和粒度分布，影响粉末的流动性、含量均一性及溶出度等；（2）粒子形态；（3）堆密度、振实密度、真密度；（4）比表面积；（5）结晶性；（6）水分，可能影响片剂的硬度、崩解性、溶出度等；（7）流动性，对于直压型处方可能影响含量均一性；（8）溶解度，在介质中的溶解度可能影响制剂的溶出度；（9）晶型，其转变可能影响物理化学稳定性；（10）可压

性，影响片剂的硬度、脆碎度等。

**3. 功能机制** 稀释剂可影响制剂的成型性（如粉末流动性、片剂硬度、湿法制粒或干法颗粒成型性、均一性）和制剂性能（如含量均匀度、崩解性、溶出度、制剂外观、硬度、脆碎度、物理化学稳定性等）。一些稀释剂（如微晶纤维素）使片剂赋予物料较好的可压性，常被用作干黏合剂。

**4. 稀释剂的功能性相关指标**（1）结晶性（附录0451、0981）；（2）水分（附录0831、0832）；（3）粒度和粒度分布（附录0982）；（4）粒子形态（附录0982）；（5）比表面积；（6）固体密度；（7）堆密度与振实密度；（8）引湿性（附录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，有黏性的固体粉末或溶液。黏合剂可改善颗粒性质，如流动性、强度、抗分离、降低含尘量、压缩性或药物释放等。黏合剂可分为湿黏合剂和干黏合剂。

**1. 化学性质** 黏合剂多为聚合物，聚合物的化学属性，包括结构、单体性质和聚合顺序、功能基团、取代度和交联度，这些都将会影响制粒过程中的相互作用。天然聚合物由于来源和合成的不同，它们的性质更可能显示出较大的差异。常用黏合剂包括淀粉浆、纤维素衍生物、聚维酮、明胶等。

**2. 物理性质**（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，决定制剂中黏合剂的型号及用量；（5）分子量和分子量分布，对聚合物而言，聚合物的分子量不同具有不同黏度。聚合物黏合剂可形成凝胶。

**3. 功能机制** 湿黏合剂在制粒溶剂中可完全或部分溶解，例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生成了湿颗粒（聚集物）。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，黏合剂通过形成颗粒桥以提高颗粒强度。

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

## 三、崩解剂

崩解剂是加入到处方中促使制剂迅速崩解成小单元并使药物更快溶解的功能性成分。崩解剂包括天然、合成或化学改造的天然聚合物。当崩解剂接触水分、胃液或肠液时，它们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，增大比表面积，从而促进药物的溶出。

**1. 化学性质** 常用崩解剂包括干淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠、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。离子型聚合物应该关注其化学性质，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。

泡腾崩解剂主要为有机酸（如柠檬酸、枸橼酸、酒石酸等）和碱式碳酸（氢）盐（如碳酸钠、碳酸氢钠等）组成的混合物。

**2. 物理性质** 与崩解性能有关的主要物理性质包括粉末微粒结构或其与水接触后的结构变化。这些性质包括：（1）粒度和粒度分布，如崩解力与崩解程度都与崩解剂的粒径有关；（2）水吸收速率，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）接触液体后的形态变化，崩解剂最终是微粒态或是形成了凝胶均影响崩解效果；（5）水分，如淀粉作崩解剂时，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。

**3. 功能机制** 崩解剂应能够与水发生强烈的相互作用。不同崩解剂发挥作用的机制主要有四种：膨胀、变形、毛细管作用和排斥作用。在片剂中使用的崩解剂最好具有两种或两种以上上述机制。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，此外还受一些重要的片剂因素的影响，如硬度和孔隙率。

泡腾崩解剂中的有机酸和碱式碳酸（氢）盐遇水后，可生成并释放大量的二氧化碳气体，使片剂崩解。因此，湿法制粒时应避免二者同时溶于含水黏合剂或润湿剂。

**4. 崩解剂的功能性相关指标**（1）水分（附录0832）；（2）粒度和粒度分布（附录0982）；（3）粒子形态（附录0982）；（4）膨胀率或膨胀指数；（5）水吸收速率；（6）粉体流动性；（7）泡腾量等。

#### 四、润滑剂

润滑剂是指固体制剂制备中的润滑性辅料，其作用为减小颗粒间、颗粒和固体制剂生产设备金属接触面之间（如压片机冲头和冲模）的摩擦力。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。

**1. 化学性质** 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。常用的润滑剂有硬脂酸镁、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。

**2. 物理性质** 界面润滑剂的主要物理性质包括：（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。

流体薄膜润滑剂最主要的性质包括：（1）粒度，粉体的基本特性；（2）固体状态/热力学行为，熔化后的润滑作用；（3）纯度，如硬脂酸与棕榈酸的比率。

**3. 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；流体薄膜润滑剂在压力下熔化并在颗粒和压片机的冲头周围形成薄膜，这将有利于减小摩擦力，而在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荷吸附，具有绝缘作用的抗黏着剂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，起到助流、抗黏着作用。另外，一些抗黏着剂能覆盖在颗粒表面形成薄层降低颗粒间的摩擦力，或吸附于金属冲模表面使显脂性，起到润滑、助流、抗黏着的作用。

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

### 五、助流剂和(或)抗结块剂

助流剂的主要作用是增加颗粒的流动性，提高粉末流速，提高制剂的均匀度；用于直接压片时，还可防止粉末的分层现象。抗结块剂是可减少粉末聚集结块的物质，也可减少粉末加工中和漏斗排空过程中粉体结块和颗粒桥的形成。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。

**1. 化学性质** 助流剂和抗结块剂通常是无机物质细粉。它们通常不溶于水但是不疏水。其中有些物质是复杂的水合物。

**2. 物理性质** (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。

**3. 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。

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

### 六、包衣剂或增塑剂

包衣剂是对制剂进行包衣的物质的总称，包括包衣成膜材料、增塑剂、遮光剂、色素、打光剂等，包括用于糖衣、薄膜衣、肠溶衣及缓控释包衣的包衣剂。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、调节药物释放(如膜控释和肠溶包衣)等。增塑剂是一种低分子量的物质，当加入到另一种材料(通常为高分子聚合物)中时，会使得高分子材料具有柔韧性和弹性，且易于加工。增塑剂主要用于包衣剂中。

**1. 化学性质** 包衣剂的化学性质与包衣类型(糖衣、薄膜衣、肠溶衣、缓控释包衣)有关，影响包衣剂的化学性质包括：(1) 组成、结构和纯度；(2) 分子量及其分布。

传统增塑剂包括油类、糖类及其衍生物。目前广泛应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(如柠檬酸酯和邻苯二甲酸酯)。

**2. 物理性质** 包衣剂可以是预混辅料，通常为水分散体。影响成膜材料性能的物理性质包括：(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。影响水分散体性能的物理性质包括：(1) 黏度；(2) 表面张力。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。增塑剂通常熔点较低（ $<100^{\circ}\text{C}$ ），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转变温度（ $T_g$ ）。

**3. 功能机制** 糖衣一般包括隔离层、粉衣层、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与糖衣比更好的功能，更具掩味的功能和易于吞咽，有利于药物稳定性，可以调节释放速度。增塑剂可以提高高分子材料（如聚合物材料）的分子间和分子内运动，主要通过干扰体系中的正常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（ $<5\% \text{ W/W}$ ）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，例如乳膏和软膏，以改善其流变性能。

**4. 包衣剂或增塑剂的功能性相关指标** （1）组成、结构和纯度（附录0402、0421、0500）；（2）相对密度（附录0601）；（3）熔点或熔程（附录0621、0661）；（4）折光率（附录0622）；（5）黏度（附录0633）；（6）玻璃化转变温度（附录0661）；（7）脂肪与脂肪油（附录0713）；（8）水分（附录0831、0832）；（9）粒度和粒度分布（附录0982）；（10）溶解度（凡例）；（11）成膜性；（12）抗拉强度；（13）透气性；（14）表面张力等。

## 七、表面活性剂

表面活性剂是指含有固定的亲水亲油基团，由于其两亲性而倾向于集中在溶液表面、两种不相混溶液体的界面或者集中在液体和固体的界面，能降低表面张力或者界面张力的一类化合物。由于界面现象普遍存在于制剂的研制和生产过程中，表面活性剂在多类剂型中均有广泛应用，可作为增溶剂、润湿剂、助悬剂、絮凝和反絮凝剂、起泡剂、消泡剂、抑菌剂、稳定剂（如蛋白稳定剂）等。

**1. 化学性质** 根据来源，表面活性剂可分为天然表面活性剂和合成表面活性剂；根据分子组成特点和极性基团的解离性质，可分为离子型表面活性剂（包括阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂和两性离子表面活性剂）和非离子型表面活性剂；根据溶解性，可分为水溶性表面活性剂和油溶性表面活性剂；根据相对分子质量，可分为高分子表面活性剂和低分子表面活性剂。

表面活性剂结构中含有极性的亲水基团和非极性的疏水基团。亲水基团一般为电负性较强的原子团或原子，可以是阴离子、阳离子、两性离子或非离子基团，如硫酸基、磺酸基、磷酸基、羧基、羟基、醚基、巯基、季铵基、酰胺基、聚氧乙烯基等；疏水基团通常是长度在8~20个碳原子的烃链，可以是直链、饱和或不饱和的偶氮链等。

**2. 物理性质** 表面活性剂物理性质主要受其化学结构影响，表面活性的强弱与表面活性剂的浓度、分子结构、疏水基碳链长短、支链存在与否、不饱和度以及解离度等有关。影响表面活性剂功能的主要物理性质有：（1）临界胶束浓度（CMC）。当溶液达到CMC后，溶液的一系列物理性质，包括电导率、表面张力、去污能力、渗透压、增溶能力与吸附量等均会发生突变；（2）亲水亲油平衡值（HLB）。不同HLB值的表面活性剂的用途各有侧重；（3）昙点；（4）Krafft点。

**3. 功能机制** 物体相界面（如液-液，液-固，液-气）之间发生的物理化学现象统称为界

面现象，液-气相界面之间的现象又称为表面现象。由于液相分子的吸引力大于气相分子的吸引力，有自发缩小到最小面积的趋势，如果要克服这种趋势，把液相内层分子移到表面上来，增加表面积，就必须对抗液相分子引力而做功。在单位长度相表面上促使相表面积缩小的力称为表面张力。表面活性剂含有固定的亲水亲油基团，由于其两性性而趋向于集中在溶液表面，较强地降低表面张力或界面张力。

表面活性剂作为蛋白稳定剂的机制包括：（1）预防空气-水界面的变性；（2）减少制备和存储过程中固体-水界面对蛋白质的物理损伤；（3）避免蛋白质分子间相互作用。

**4. 表面活性剂的功能性相关指标** （1）组成、结构和纯度（附录0402、0421、0500）；（2）分子量和分子量分布（附录0514）；（3）相对密度（附录0601）；（4）熔点或熔程（附录0621、0661）；（5）pH值（附录0631）；（6）黏度（附录0633）；（7）脂肪与脂肪油（附录0713）；（8）粒度和粒度分布（附录0982）；（9）溶解度（凡例）；（10）临界胶束浓度；（11）润湿角；（12）表面张力等。

## 八、栓剂基质

栓剂基质为制造直肠栓剂和阴道栓剂的基质。常用栓剂基质包括油脂性基质（如可可豆脂、半合成椰油酯、半合成或全合成脂肪酸甘油酯等）和水溶性基质（如甘油明胶、聚乙二醇、泊洛沙姆等）。

**1. 化学性质** 高熔点亲脂性栓剂基质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，也可能存在乙氧化脂肪酸。根据基质的熔程、羟值、酸值、碘值、凝固点和皂化值，可将基质分为不同的类别。

亲水性栓剂基质通常是亲水性半固体材料的混合物，在室温条件下为固体，而使用时，药物会通过基质的熔融、溶蚀和溶出机制而释放出来。相对于高熔点栓剂基质，亲水性栓剂基质有更多羟基和其他亲水性基团。聚乙二醇为一种亲水性基质，具有合适的熔化和溶解行为。

**2. 物理性质** 栓剂基质最重要的物理性质便是它的熔程。一般来说，栓剂基质的熔程在27~45℃。然而，单一栓剂基质的熔程较窄，通常在2~3℃之间。基质熔程的选择应考虑其他处方成分对制剂终产品熔程的影响。

**3. 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分配。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。

**4. 栓剂基质的功能性相关指标** （1）栓剂性能（附录0104）；（2）熔点或熔程（附录0612、0661）；（3）凝点（附录0613）；（4）脂肪与脂肪油（附录0713）；（5）溶解度（凡例）等。

## 九、助悬剂/增稠剂

在药物制剂中，助悬剂/增稠剂有助于稳定分散系统（如混悬剂或乳剂），减少溶质或颗粒运动的速率，或降低液体制剂的流动性。

**1. 化学性质** 助悬剂/增稠剂可以是低分子也可以是大分子化合物（大分子或矿物质）。低分子增稠剂，如甘油、糖浆、鲸蜡素和硬脂酸。大分子助悬剂/或增稠剂包括：（1）亲水性的高分子碳水化合物，如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、羧甲基纤维素、角叉（菜）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、丙二醇海藻酸、海藻酸钠、淀粉、西黄蓍胶和黄原胶树胶；（2）亲水性高分子非碳水化合物如明胶、聚维酮、卡波姆、聚氧乙烯和聚乙烯醇。矿物质助悬剂/增稠剂包括硅镁土、皂土（斑脱土）、硅酸镁铝、二氧化硅等。单硬脂酸铝，按功能分类既非大分子也非矿物质类助悬剂/或增稠剂，主要包含不同组分比例的单硬脂酸铝和单棕榈酸铝。

**2. 物理性质** （1）分子量及其分布；（2）粒度和粒度分布；（3）流变学性质，由于辅料的分子量大和粒径较大，其流变学的性质为非牛顿流体；（4）黏弹性，此类药用辅料的分散体表现出一定的黏弹性；（5）黏度，增稠剂能增加分散介质的黏度，降低液体制剂的流动性。

**3. 功能机制** 助悬剂/增稠剂稳定分散体系或增稠效应有多种机制。常见的是大分子链或细黏土束缚溶剂导致黏度增加和层流中断。其余包括制剂中的辅料分子或颗粒形成三维结构的凝胶，和大分子或矿物质吸附于分散颗粒或液滴表面产生的立体作用。每种机制（黏度增加，凝胶形成或立体稳定性）均是辅料流变学特性的表现体现。

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

## 十、软膏基质

软膏基质是黏稠的半固体外用制剂的基质。软膏基质分为：（1）油性基质：不溶于水，无水、不吸收水，难以用水去除（如凡士林）；（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（如羊毛脂）；（3）乳剂型基质：通常是水包油或油包水型，其中含水，能够吸收水分，在水中也无法溶解（如乳膏）；（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）。

**1. 化学性质** 软膏基质应惰性、化学稳定。

**2. 物理性质** 软膏基质的物理性质包括：（1）熔点和凝点；（2）黏稠度和流变学；（3）溶解度。

**3. 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）流变学：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。

**4. 软膏基质的功能性相关指标** （1）熔点或熔程（附录0612、0661）；（2）凝点（附录0613）；（3）黏度（附录0633）；（4）脂肪与脂肪油（附录0713）；（5）溶解度（凡例）等。

## 十一、络合剂（螯合剂、包合剂）

络合剂是可与药物形成络合物的物质，形成的络合物可改善药物的物理化学性质，如溶解度和稳定性。螯合剂是含有两个或两个以上配位体，呈爪型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（包合物的主分子）是指具有空穴结构，可以和药物（包合剂的客分子）形成包合物的物质。络合剂包括螯合剂和包合剂。

**1. 化学性质** 络合剂与药物形成络合物，通常依赖于络合剂本身的物理化学性质。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、化学结构等物理化学性质。乙二

胺四乙酸及其钠盐(如乙二胺四乙酸二钠和乙二胺四乙酸钙钠)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);(2)单分子包合物(如环糊精、石墨、蛋白质、纤维素);(3)大分子包合物(如沸石、葡聚糖凝胶、硅胶)。常用的包合剂主要有倍他环糊精、羟丙基倍他环糊精、磺丁基醚倍他环糊精等。影响螯合剂(络合剂、包合剂)的化学性质还有纯度、组成、结构和取代情况(取代位点、取代度)。

2. **物理性质** 影响螯合剂、络合剂和包合剂的物理性质有:(1) pH、 $pK_a$ ;(2) 溶解度;(3) 熔点和熔程等。

3. **功能机制** 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。络合剂通常与溶质(如药物分子)形成可溶性络合物,常常作为助溶剂或稳定剂。包合剂通过将药物包合于空腔结构中发挥作用。

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

## 十二、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物质。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。

1. **化学性质** 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、透明质酸及其钠盐、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。

2. **物理性质** 与保湿剂有关的主要物理性质是指对保湿能力有直接影响的性质。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。通常包括:

(1) 吸水基团与水形成氢键的能力,保湿剂的吸水能力与结构中吸水基团形成氢键的能力有关;(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。

3. **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。

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

## 十三、成膜剂

成膜剂是膜剂中作为药物载体,具有使膜剂成型的作用。从给药途径上看,膜剂可用于

口服、眼用、腔道用、植入、透皮贴剂等多种给药途径。成膜剂都是高分子聚合物，一般分为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。片剂等包衣所使用的成膜剂详见包衣剂。

**1. 化学性质** 典型的成膜剂是热塑性或热固性高分子聚合物，通常以水分散体或胶乳组合物的形式存在。天然高分子聚合物成膜材料（如明胶、阿拉伯胶、琼脂、淀粉等）多可降解或溶解，但成膜性较差，合成高分子成膜材料包括乙烯基类均聚物和共聚物（如聚乙烯醇、聚乙烯醇缩醛、聚乙烯吡咯烷酮和乙烯-乙酸乙烯共聚物）、丙烯酸类均聚物和共聚物（如聚丙烯酸及其钠盐、交联聚丙烯酸钠和丙烯酸树脂）、纤维素衍生物（如羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素和羟丙基纤维素）。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应用性质有很大的影响。例如，聚乙烯醇因其聚合度和醇解度不同而具有多种规格，其溶解性各不相同。聚乙烯醇缩醛所含聚乙烯醇的分子量和组成缩醛基反应的羰基百分数影响其溶解度、软化点及机械性能。乙烯-乙酸乙烯共聚物中乙酸乙烯酯含量不同影响膜剂的柔软性、溶解性及药物释放性能。丙烯酸树脂中丙烯酸酯的含量、碳链链长和侧链基团影响成膜性、柔软性及溶解性。纤维素类成膜剂因其取代度不同而具有不同的性能。聚合物电荷会影响其与眼睛黏膜层的相互作用。分子构象、链迁移率和交联程度也可影响膨胀程度和其功能性质。

**2. 物理性质** 成膜剂需要考察的重要物理性质包括：（1）黏度，根据标示黏度，聚合物成膜剂可分为多种物理级别，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；（2）玻璃化转变温度（ $T_g$ ），影响成膜性及制备；（3）分子量及分子量分布，影响黏度分级的重要因素；（4）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；（5）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；（6）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。

**3. 功能机制** 薄膜形成是由于成膜剂溶液（或分散体）逐渐失去溶剂（或分散介质）而产生的。

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

#### 十四、冻干保护剂

在冷冻干燥中，通常需在冻干药液中加入某些辅料以提高冻干制品的质量，所加入的辅料统称为冻干保护剂。冻干保护剂可提高冻干产物结构完整性，保证给药前快速复原；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；提供物理和化学稳定的配方基质等。

**1. 化学性质** 冻干保护剂可以是多糖、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。

2. **物理性质** 影响冻干保护剂的物理性质包括：（1）纯度；（2）溶解性；（3）玻璃化转变温度（ $T_g$ ）；（4）晶型；（5）水分保留和吸附能力。

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，从而防止制剂出现宏观塌陷并保持良好的外观。冻干保护剂与冰也应该具有较高的共熔点，以允许相对较高的初级干燥温度，可有效提高干燥效率、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** （1）组成、结构和纯度（附录0400、0500）；（2）结晶性（附录0451、0981）；（3）分子量和分子量分布（附录0514）；（4）熔点或熔程（附录0612、0661）；（5）旋光度（附录0621）；（6）pH值（附录0631）；（7）玻璃化转变温度（附录0661）；（8）溶解度（凡例）等。

## 十五、干粉吸入剂载体

干粉吸入剂载体用于帮助药物活性成分在肺部沉积，同时可作为稀释剂以定量药物。

1. **化学性质** 干粉吸入剂载体必须具有合适的纯度，包括无微生物污染和无外源性蛋白质或杂质。

2. **物理性质** 干粉吸入剂载体材料的物理性质包括适宜的外观形态、水合状态、流动性、表面能、粒度和粒度分布等。

3. **功能机制** 干粉吸入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。药物载体一般有两种情形：（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，如富马酸二酮哌啶。此外，干粉吸入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。

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

## 十六、乳化剂

乳化剂是指乳剂处方中除分散相和分散介质外加入的具有乳化作用并使制剂保持稳定的物质。

1. **化学性质** （1）合成乳化剂：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、泊洛沙姆和脂肪酸甘油酯；（2）天然乳化剂，常用的有阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶和杏树胶；（3）固体乳化剂，水包油（O/W）型乳化剂有氢氧化镁、氢氧化铝、二氧化硅、皂土等，油包水（W/O）型乳化剂有氢氧化钙、氢氧化锌等；（4）辅助乳化剂，增加水相黏度的辅助乳化剂有甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、

羟丙纤维素、海藻酸钠、琼脂等，增加油相黏度的辅助乳化剂有鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等。

**2. 物理性质** 与乳化剂有关的主要物理性质为：（1）亲水亲油平衡值（HLB值），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）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，使乳化剂处于稠度最大的状态增强界面膜的强度，其pH在等电点左右时乳剂最稳定。（3）黏度，乳化剂黏度越大，则乳剂黏稠度越强，乳剂稳定性越好。（4）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。

**3. 功能机制** （1）降低界面张力；（2）形成牢固的乳化膜；（3）分散相液滴的电屏障。

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

### 十七、释放调节剂

释放调节剂是用于调控药物释放达到长释制剂或控释目的的辅料。

**1. 化学性质** 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、交联度或脂质、脂肪酸组成。

**2. 物理性质** 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。亲水性聚合物形成凝胶而缓释，其物理特性包括凝胶点、凝胶强度和黏弹性特性。疏水性聚合物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。

**3. 功能机制** 释放调节剂与体液接触后可发生多种物理变化，如膨胀、凝胶化、溶解或侵蚀，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，胆汁或肠道中其他内容物亦会对这些变化产生影响。除了物理变化之外，释放调节剂聚合物可能在酸、碱、酶、水、热等作用下发生降解。其控制药物从递送系统中释放速率的机制可能为任一种或全部。

疏水骨架材料不可溶，此类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留下的孔隙释放。膜控型释药递送系统的药物释放以扩散为主，包衣膜可调节水化速率。注射用调释制剂包括固体脂质纳米粒和脂质体，其释放机制通常涉及体内过程的复杂相互作用，例如通过网状内皮系统的潜在清除、靶向递送和细胞摄取。

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

### 十八、压敏胶黏剂

压敏胶黏剂是一类对压力敏感的胶黏剂。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。

**1. 化学性质** 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。

**2. 物理性质** （1）压敏胶黏剂本身的黏性和黏弹性；（2）压敏胶黏剂溶液的黏度；（3）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。

**3. 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。

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

## 十九、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。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. 化学性质** 硬化剂类别多样,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的酯、饱和烃、脂肪醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯的聚氧乙烯衍生物的混合物、高分子量乙二醇聚合物等。

**2. 物理性质** 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)。

**3. 功能机制** 通常,硬化剂具有高熔点,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)。

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

备注:本指导原则大部分内容进行了修订,为便于阅读,所以未对修订、删除内容进行标示。