

药物制剂流程

与质量监督检验鉴别检查分析测定

实用手册

◎ 主编 廖小明



第 四 篇

典型药物制剂制备 最新工艺流程 与生产技术

药物制剂制备工艺流程基本理论

第一节 溶解理论

一、概 述

溶解系指一种或一种以上物质以分子或离子状态分散在另一种物质中形成均匀分散体系的过程，溶液中任意部分都具有完全一致的性质。溶解是许多剂型和制剂的研究与制备中的重要工艺过程。了解药物的溶解性质、溶解过程中溶质与溶剂的相互作用、溶解过程中物理和化学的各种影响因素、增加溶解度或溶解速度的各种方法及应用，对制剂的研究和质量的提高具有重要的意义。

（一）溶解过程

物质溶解过程中，溶解的物质（溶质）分子与分散介质（溶剂）分子发生相互作用，如果溶剂分子与溶质分子间的相互作用力大于溶质分子间的相互作用力，则溶质分子从溶质上脱离，然后在溶剂中扩散，最终达到平衡状态，即溶质的溶解速度与其结晶速度相等。因此物质的溶解是溶质和溶剂的分子或离子相互作用的过程。通常其相互作用力从强到弱主要有偶极力、氢键力和范德华力。溶解的一般规律为：相似者相溶，指溶质与溶剂极性程度相似的可以相溶。物质按极性程度不同可以分为极性和非极性，处于两者之间的为半极性。

1. 极性溶剂

常用的极性溶剂有水、甘油、二甲基亚砷等。最常用的溶剂是水，为强极性溶剂，可溶解电解质和极性化合物，如多种无机盐、醛酮类化合物、多羟基化合物、胺类化合物等。水分子与溶质间的相互作用力有：与某些强电解质离子产生离子-偶极力吸引，与极性溶质中的氧或氮原子形成氢键，与极性羟基化合物产生范德华力（定向力）结合。同一溶解过程中，可能单一作用力发生作用，也可能多种作用力共同发生作用。由于离子-偶极力作用最强，因此在水中电解质的溶解度较大。如果溶剂的极性减弱，则其与极性物质的相互作用力减小，溶解度亦减小，如在极性比水小的醇中一些电解质就不易溶解。如果溶质的极性减弱，则其在水中的溶解度随其分子中非极性基团数量的增加而显著降低，如分子中含有酯基、烃链等非极性基团的溶质，在极性比水弱的醇等溶剂中则有较大的溶解度，但此时溶质与溶剂间的相互作用力主要是色散力。

2. 非极性溶剂

常用的非极性溶剂有氯仿、苯、液状石蜡、植物油、乙醚等，它们只能溶解非极性物质。这是由于非极性溶剂分子内部产生的瞬时偶极克服了溶质分子间内聚力而致溶解。如脂肪、油能够溶于苯和四氯化碳中。

3. 半极性溶剂

一些有一定极性的溶剂如乙醇、丙二醇、聚乙二醇和丙酮等，能诱导非极性分子产生一定的极性而溶解，其相互作用力包括诱导力和定向力，这类溶剂又称为半极性溶剂。半极性溶剂因其有诱导作用而可与某些极性或非极性溶剂混合使用，其可以作为中间溶剂使本不相溶的极性溶剂和非极性溶剂混溶，也可以用于极性溶剂中以提高一些非极性溶质的溶解度。例如：丙酮可以增大酯和乙醚在水中的溶解度；乙醇可以用作蓖麻油和水的中间溶剂，能够增大氢化可的松在水中的溶解度；丙二醇可以增大薄荷油、利血平等在水中的溶解度。

另外，物质在溶解的同时还可能产生热效应（即放热或吸热）或体积效应（即体积增大或减小）。

（二）溶解度

溶解度（solubility）系指在一定温度下（气体在一定压力下），一定量溶剂中能溶解溶质的最大量。溶解度一般以一份溶质（1g 或 1ml）溶于若干 ml 溶剂中表示。溶解度数据一般可从溶解度手册、默克索引（The Mark Index）等文献查阅。各国药典也规定了溶解度的测定方法。《中国药典》2000 年版规定溶解度的测定方法为：除另有规定外，称取研成细粉的供试品或量取液体供试品，置于 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 一定容量的溶剂中，每隔 5min 强力振摇 30s，观察 30min 内的溶解情况，如看不见溶质颗粒或液滴时，即视为完全溶解。但在

实际测定准确的溶解度数据时, 由于温度对有些溶质溶解度的影响较大, 因此要根据具体溶质来控制温度。同时, 由于溶质分子与溶剂分子结合能力的不同, 溶解达到平衡的时间也会有很大的差异, 有时可用加热后冷却至测定温度的方法来缩短达到平衡的时间, 但要注意避免形成过饱和溶液而影响溶解度测定的准确性。此外, 也可利用增加溶解表面积, 提高溶解速度的方法来测定一些水难溶性药物的溶解度: 先选择一种与水不互溶但溶质在其中有较大溶解度的溶剂(可称第二溶剂), 将其与水混合, 再将过量的溶质加入两种溶剂的混合系统中振摇溶解至饱和, 由于溶解在第二溶剂中的溶质分子与水的接触面显著增加而致溶质分子迅速转入水中, 然后分离出水层即可测定。如 25℃时呋诺酮在水中达到溶解平衡的时间为 120h, 且溶解度极小, 若在 100ml 水中加入 2ml 异辛烷, 则 12h 即可达到溶解平衡。

二、影响溶解度与溶解速度的因素

(一) 影响溶解度的因素

1. 药物

药物的极性和晶格引力的大小均可影响药物的溶解度。药物极性的大小对溶解度有很大的影响, 药物的结构决定极性的大小, 其极性与溶剂的极性遵循相似者相溶的规律。药物晶格引力的大小对溶解度也有影响, 如顺式丁烯二酸(马来酸)熔点为 130℃、溶解度为 1:5, 反式丁烯二酸(富马酸)熔点为 200℃、溶解度为 1:150。

2. 溶剂

溶剂通过降低药物分子或离子间的引力, 使药物分子或离子溶剂化而溶解, 是影响药物溶解度的重要因素。极性溶剂可破坏盐类药物的离子结合, 其分子与药物离子形成离子-偶极子结合(ion-dipole bonding)产生溶剂化; 极性溶剂与极性药物形成永久偶极-永久偶极结合(permanent dipole-permanent dipole bonding)产生溶剂化; 极性较弱的药物分子中的极性基团与水形成氢键而致溶解; 非极性溶剂分子与非极性药物分子形成诱导偶极-诱导偶极结合(induced dipole-induced dipole bonding); 非极性溶剂分子与半极性药物分子形成诱导偶极-永久偶极结合(induced dipole-permanent dipole bonding)。

物质的极性大小可以用介电常数来度量, 物质的介电常数是指两个带电体在真空中与在该物质中的静电作用力大小之比。介电常数越大则极性越大, 如极性溶剂水的介电常数近似于 80, 二醇类的介电常数近似于 50, 乙醇、甲醇的介电常数近似于 30 等; 介电常数越小则极性越小, 如非极性溶剂苯、四氯化碳、己烷的介电常数近似于 5, 植物油、矿物油的介电常数近似

于 0 等。

3. 温度

温度对溶解度的影响很大，其关系可用下式表示：

$$\ln C = \frac{\Delta H_f}{R} \left(\frac{1}{T_f} - \frac{1}{T} \right) \quad (4-1-1)$$

式中 C 为溶解度（摩尔分数）， ΔH_f 为摩尔熔化热， R 为气体常数， T_f 为药物的熔点， T 为溶解时的温度。

由式可知， $\ln C$ 与 $1/T$ 成线性关系。当 ΔH_f 为正时，溶解度随温度升高而增大；当 ΔH_f 为负时，溶解度随温度升高而减小。当 $T_f > T$ 时， ΔH_f 愈小、 T_f 愈低，则溶解度愈大。

4. 药物的晶型 (crystalline forms, polymorphs)

药物有结晶型和无定形之分，药物常有一种以上的晶型，称为多晶型 (polymorphism)。多晶型中最稳定的一种称为稳定型 (stable form)，其他的称为亚稳定型 (metastable form)。多晶型药物，成分相同，晶格结构不同，溶解度、溶出速度、熔点、密度等物理性质也不同。一般情况下，药物的亚稳定型结晶比稳定型结晶有较大的溶解度、溶出速率以及较低的熔点、稳定性，而结晶型相同的药物溶解度差异不大。如氯霉素棕榈酸酯有 A 型、B 型和无定形，无定形和 B 型为有效型，其溶解度大于 A 型。

5. 粒子的大小

一般情况下溶解度与粒子大小无关，但当药物粒径为微粉状态时，根据 Hixson - Crowell 方程式：

$$M^{1/3} = M_0^{1/3} - \frac{M_0^{1/3} D C_s}{\rho_0 h} \cdot t \quad (4-1-2)$$

式中 M 为 t 时间试样质量， M_0 为零时间试样质量， D 为扩散系数， C_s 为扩散层内药物浓度， t 为时间， ρ_0 为零时间粒子的半径， ρ 为密度， h 为扩散层厚度。

由式可知粒径愈小溶解度愈大。该式又称溶出立方根定律。

6. 第三种物质

加入助溶剂、增溶剂等附加剂可增加药物溶解度，如碘在水中溶解度为 1:2950，加入 1% 的碘化钾，则碘在水中的浓度可达 1:20。同离子效应会降低药物溶解度，如加入氯化钠可致盐酸黄连素溶液析出结晶。

(二) 影响溶解速度的因素

溶解速度是指单位时间内溶解药物的量。一般用单位时间内溶液浓度增加量表示。固体溶解是一个溶解扩散过程，符合 Noyes - Whitney 方程。

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DA}{Vh} (C_s - C) \quad (4-1-3)$$

式中 D 为扩散系数, A 为药物粒子的表面积, C_s 为扩散层内药物浓度, C 为溶出介质中药物浓度, V 为溶出介质体积, h 为扩散层厚度。

由式可知, 在单位时间内药物浓度的变化, 即药物的溶解速度, 与扩散系数、药物的扩散面积、浓度差成正比, 而与溶出介质的体积、扩散层厚度成反比。温度升高会加快药物分子扩散速度; 粒度即颗粒越小, 与溶剂接触的药物总表面积增大; 适当搅拌可加速药物分子饱和层的扩散, 这些均可使药物溶解速度加快。

三、增加药物溶解度的方法

(一) 制成可溶性盐

一些分子量较大而极性不大的有机药物, 在水中难溶或不溶, 如其分子中含有酸性或碱性基团; 则可用碱或酸与其成盐, 即变为离子型极性化合物, 从而增大在水中的溶解度。含酸性基团的药物有水杨酸、对氨基水杨酸、苯甲酸等, 可与氢氧化钠、氢氧化铵、碳酸钠、碳酸氢钠等成盐; 含碱性基团的药物有普鲁卡因、可卡因、生物碱、奎宁等, 可与醋酸、枸橼酸、酒石酸等有机酸和盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸等无机酸成盐。应注意药物成盐后其疗效、稳定性、刺激性、毒性等也可能发生改变。

(二) 引入亲水基团

将亲水基团引入难溶性药物分子中可以增加在水中的溶解度。例如维生素 K_3 不溶于水, 引入 $-SO_3HNa$ 形成的维生素 K_3 亚硫酸氢钠则可制成注射剂; 在维生素 B_2 中引入 $-PO_3HNa$ 形成的维生素 B_2 磷酸酯钠溶解度可增大 300 倍。

(三) 使用复合溶剂

复合溶剂常用以提高难溶性药物的溶解度或溶解速度, 药物制剂中最常用的复合溶剂是由水与乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇等一些极性、半极性溶剂组成的混合体系。药物在复合溶剂中的溶解度通常是各单一溶剂溶解度的相加平均值。当复合溶剂中各溶剂的量处于某一比例时, 药物在复合溶剂中的溶解度与其在各单纯溶剂中的溶解度相比, 出现极大值, 这种现象称为潜溶 (cosolvency), 这种溶剂称为潜溶剂 (cosolvent)。如苯巴比妥在 90% 乙醇中有最大的溶解度; 咖啡因在水中溶解度为 21.5mg/ml, 在乙醇中溶解度为 6.4mg/ml, 在两者组成的复合溶剂中溶解度为 69mg/ml。有时在两种溶剂的复合体系中加入第三种溶剂对增加药物的溶解度亦有很好的效果, 如 25% 丙二醇溶液加 5% 乙醇组成的复合溶剂对苯巴比妥的增溶效果与 35% 丙二醇

溶液相同。

(四) 加入助溶剂

在药物中加入第三种物质可因形成配位化合物、复盐等而增加溶解度, 这种现象叫助溶, 加入的第三种物质叫助溶剂。如咖啡因与助溶剂苯甲酸钠形成苯甲酸钠咖啡因, 溶解度由 1:50 增大到 1:1.2; 茶碱与助溶剂乙二胺形成氨茶碱, 溶解度由 1:120 增大到 1:5。助溶剂可以是有机酸及其钠盐, 如苯甲酸、醋酸、枸橼酸、水杨酸、对氨基水杨酸及其钠盐等; 也可以是酰胺化合物, 如乌拉坦、尿素、烟酰胺、乙二胺、乙酰胺等; 还有一些水溶性高分子化合物, 如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟甲基纤维素钠等。有时一些无机盐如硼砂、碘化钾、氯化钾也有助溶作用。

(五) 加入增溶剂

表面活性剂增加药物溶解度的现象称为增溶 (solubilization), 加入的表面活性剂称为增溶剂 (solubilizing agent)。生物碱、抗生素、脂溶性维生素、磺胺类、挥发油、甾体激素等均可用此法增溶。每克增溶剂能增溶药物的克数称增溶量。影响增溶量的因素为:

1. 增溶剂的种类

增溶剂的种类不同其增溶效果亦不同。对强极性或非极性药物, 非离子型增溶剂的 HLB 值越大则增溶效果越好, 但对于极性低的药物结果正好相反。同系物增溶剂的相对分子量不同其增溶效果也不同, 同系物的碳链越长则其增溶量越大; 如碳原子个数相同, 则含直链的比含支链的增溶量更大。

2. 药物的性质

在增溶剂的种类和浓度一定的情况下, 同系物药物的相对分子量越大, 则体积越大, 胶束所能容纳的药物量就越少, 故增溶量越小。药物分子中如有不饱和键则比相应的饱和烃增溶量大, 环烷烃比直链烷烃的增溶量大, 但多环的增溶量会减少, 支链对增溶量几无影响。

3. 加入顺序

用聚氧乙烯脂肪酸酯或聚山梨酯 80 等作为增溶剂, 进行维生素 A 棕榈酸酯增溶试验证明, 如先将药物与增溶剂混合, 再加水稀释则能很好地溶解; 如先将增溶剂溶于水, 再加入药物则几乎不溶。

4. 增溶剂的用量

温度一定时加入适量的增溶剂可得澄清溶液, 稀释后仍为澄清。但配比如果不当则溶液变为混浊或稀释时出现混浊。可以通过实验来确定增溶剂的用量。

第二节 药物制剂的稳定性

一、概 述

(一) 研究药物制剂稳定性的意义

药物制剂的基本要求应该是安全、有效、稳定。稳定系指药物在体外的稳定性。药物若分解变质,不仅可使药效降低,有些药物甚至产生毒副作用,故药物制剂稳定性对保证制剂安全有效是非常重要的。现在药物制剂已基本上实现机械化大生产,若产品因不稳定而变质,则在经济上可造成巨大损失。因此,药物制剂稳定性是制剂研究、生产中的一个重要问题。

随着制药工业的发展,药物制剂的品种越来越多,某些抗生素制剂、生化制剂、维生素制剂及某些液体制剂的稳定性问题甚为突出。注射剂的稳定性,更有意义。若将变质的注射液注入人体,则非常危险。药物产品在不断更新,一个新的产品,从原料合成、剂型设计到制剂生产,稳定性研究是其中基本内容。我国已经规定,新药申请必须呈报有关稳定性资料。因此,为了合理地进行剂型设计,提高制剂质量,保证药品药效与安全,提高经济效益,必须重视和研究药物制剂的稳定性。

(二) 药物制剂稳定性研究的范围

药物制剂稳定性一般包括化学、物理和生物学三个方面。化学稳定性是指药物由于水解、氧化等化学降解反应,使药物含量(或效价)、色泽产生变化。物理稳定性方面,如混悬剂中药物颗粒结块、结晶生长,乳剂的分层、破裂,胶体制剂的老化,片剂崩解度、溶出速度的改变等,主要是制剂的物理性能发生变化。生物学稳定性一般指药物制剂由于受微生物的污染,而使产品变质、腐败。

药物制剂的化学稳定性如有变化,不仅破坏了药品的内在质量,而且影响制剂的外观。有时甚至增加产品的毒性,危害较大。本节将重点讨论这类问题,研究各种影响制剂稳定性的因素并探讨制剂稳定化的措施,同时介绍稳定性的实验方法,预测药物制剂的稳定性。

(三) 化学动力学概述

50年代初期 Higuchi 等用化学动力学的原理来评价药物的稳定性。化学

动力学在物理化学中已作了详细论述, 此处只将与药物制剂稳定性有关的某些内容, 简要的加以介绍。

研究药物降解的速度, 首先遇到的问题是浓度对反应速度的影响。反应级数是用来阐明反应物浓度与反应速度之间的关系。反应级数有零级、一级、伪一级及二级反应; 此外还有分数级反应。在药物制剂的各类降解反应中, 尽管有些药物的降解反应机制十分复杂, 但多数药物及其制剂可按零级、一级、伪一级反应处理。

零级、一级、二级反应速度方程的积分式分别为:

$$C = -kt + C_0 \quad (\text{零级反应})$$

$$\log C = -\frac{kt}{2.303} + \log C_0 \quad (\text{一级反应})$$

$$\frac{1}{C} = kt + \frac{1}{C_0} \quad (\text{二级反应, 二种反应物的初浓度相等})$$

式中 C_0 为 $t=0$ 时反应物浓度, C 为 t 时反应物的浓度, k 为速度常数。在药物降解反应中, 常用降解 10% 所需的时间 (即 $t_{0.9}$) 来衡量药物降解的速度, 对零级反应 $t_{0.9} = \frac{0.1C_0}{k}$, 对一级反应, $t_{0.9} = \frac{0.1054}{k}$ 。这些公式在预测药物稳定性时经常使用, 从上述基本公式也可导出反应半衰期的公式, 如一级反应 $t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$ 。

二、制剂中药物化学降解途径

药物由于化学结构的不同, 其降解反应也不一样, 水解和氧化是药物降解二个主要途径。其他如异构化、聚合、脱羧等反应, 在某些药物中也有发生。有时一种药物还可能同时产生两种或两种以上的反应。

(一) 水 解

水解是药物降解的主要途径, 属于这类降解的药物主要有酯类 (包括内酯)、酰胺类 (包括内酰胺) 等。

1. 酯类药物的水解

含有酯键药物的水溶液, 在 H^+ 或 OH^- 或广义酸碱的催化下, 水解反应加速。特别在碱性溶液中, 由于酯分子中氧的负电性比碳大, 故酰基被极化, 亲核性试剂 OH^- 易于进攻酰基上的碳原子, 而使酰-氧键断裂, 生成醇和酸, 酸与 OH^- 反应, 使反应进行完全。

在酸或碱催化下, 酯的水解动力学方程式如下:

$$-\frac{d[E]}{dt} = k_2 [E] [H^+]$$

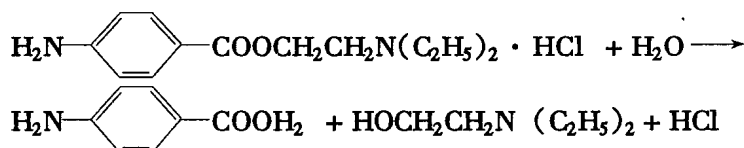
$$-\frac{d[E]}{dt} = k_2 [E] [OH^-]$$

式中 $[E]$ 为酯的浓度, $[H^+]$ 与 $[OH^-]$ 分别为 H^+ 和 OH^- 的浓度。上式看来为二级反应, k_2 为二级速度常数。但如 $[H^+]$ 或 $[OH^-] \gg [E]$, 或采用缓冲溶液保持系统 $[H^+]$ 或 $[OH^-]$ 不变, 则 $k = k_2 [H^+]$ 或 $k = k_2 [OH^-]$, 上述表达式可写为:

$$-\frac{d[E]}{dt} = k [E]$$

故为伪一级反应。酯类药物的水解常可用一级或伪一级反应处理。

盐酸普鲁卡因的水解可作为这类药物的代表, 水解生成对氨基苯甲酸与二乙胺基乙醇, 此分解产物无明显的麻醉作用。



乙酰水杨酸的水解过程曾作过详细的研究, 在所研究的范围, 有六个不同的降解途径, 但仍然可用伪一级反应来处理。

属于这类药物还有盐酸丁卡因、盐酸可卡因、普鲁本辛、硫酸阿托品、氢溴酸后马托品等。羧苯甲酯类, 也有水解的可能。在制备制剂时应引起注意。

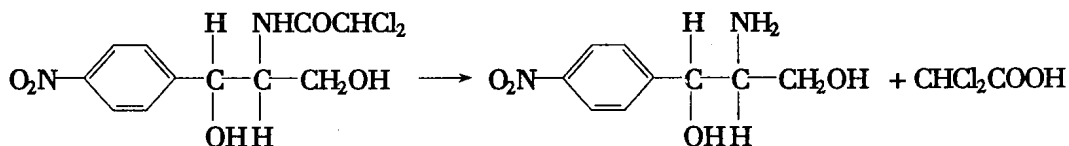
羧酸酯水解的难易与 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$ 中 R 及 R' 的结构有关, 在 R 或 R' 中有吸电子基存在, 则增加水解速度。若 R 或 R' 体积大, 由于位阻的影响, 可减慢水解速度, 如盐酸丙氧普鲁卡因比盐酸普鲁卡因稳定。酯类水解, 往往使溶液的 pH 下降, 有些酯类药物灭菌后 pH 下降, 即提示有水解可能。

内酯与酯一样, 在碱性条件下易水解开环。硝酸毛果芸香碱、华法林钠均有内酯结构, 可以产生水解。

2. 酰胺类药物的水解

酰胺类药物水解以后生成酸与胺。属这类的药物有氯霉素、青霉素类、头孢菌素类、巴比妥类等药物。此外如利多卡因、对乙酰氨基酚(扑热息痛)等也属此类药物。

(1) 氯霉素。氯霉素比青霉素类抗生素稳定, 但其水溶液仍很易分解, 在 pH7 以下, 主要是酰胺水解, 生成氨基物与二氯乙酸。

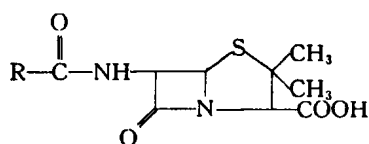


在 pH2~7 范围内, pH 对水解速度影响不大。在 pH6 最稳定。在 pH2 以下 8

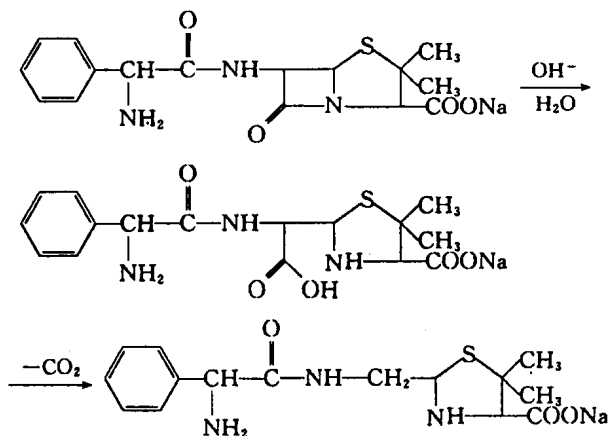
以上水解作用加速。而且在 $\text{pH} > 8$ 还有脱氯的水解作用。氯霉素水溶液 120°C 加热, 氨基物可能进一步发生分解生成对硝基苯甲醇。水溶液对光敏感, 在 $\text{pH} 5.4$ 暴露于日光下, 变成黄色沉淀。对分解产物进行分析, 结果表明可能是由于进一步发生氧化、还原和缩合反应所致。

目前常用的氯霉素制剂主要是氯霉素滴眼液, 处方有多种, 部颁标准处方为氯霉素的硼酸-硼砂缓冲液, 并规定有效期为 9 个月, 有人对此处方进行改进, 调整缓冲剂用量, 使 pH 由原来的 6.4 降到 5.8, 认为可使本制剂稳定性提高。氯霉素溶液可用 100°C 、30 分钟灭菌, 水解约 3%~4%, 以同样时间 115°C 热压灭菌, 水解达 15%, 故不宜采用。

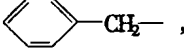
(2) 青霉素和头孢菌素类。青霉素类的结构, 可用下列通式表示。



这类药物的分子中存在着不稳定的 β -内酰胺环, 在 H^+ 或 OH^- 影响下, 很易裂环失效。以氨苄青霉素为例, 在碱性溶液中, 分解过程为:



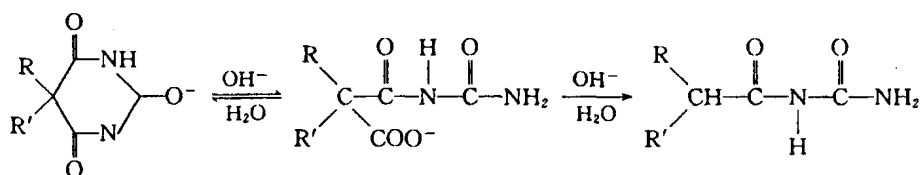
在中性和酸性溶液中, 水解产物为 α -氨苄青霉酰胺酸。氨苄青霉素水溶液最稳定 pH 为 5.8。 $\text{pH} 6.6$ 时, $t_{1/2}$ 为 39 天。本品只宜制成固体剂型 (注射用无菌粉末)。注射用氨苄青霉素钠在临用前可用 0.9% 氯化钠注射液溶解后输液, 但 10% 葡萄糖注射液对本品有一定的影响, 最好不要配合使用, 若两者配合使用, 也不宜超过 1 小时。乳酸钠注射液对本品水解有显著的催化作用, 二者不能配合。

其他青霉素, 由于 R 不同, 稳定性有些差别, 青霉素 G 的 R 为 , 稳定性较差, 水溶液在 24°C 放置 7 天, 效价损失 78%, 水解最终产物为青霉

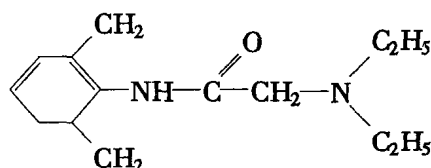
胺与青霉醛。青霉素皮试液在冰箱中可保存 1 周。青霉素 V、苯氧乙基青霉素、苯唑青霉素，由于 R 基的关系，稳定性有所提高。例如在 pH1.5 (35℃) 时，苯氧乙基青霉素比青霉素 G 稳定性大 15 倍，可供口服。

头孢菌素类药物应用日益广泛，其稳定性应予注意，由于分子中同样含有 β -内酰胺环，易于水解。如头孢唑啉钠（头孢菌素 V，cefazolin）在酸与碱中都易水解失效，水溶液 pH4~7 较稳定，在 pH4.6 的缓冲溶液中 $t_{0.9}$ 约为 90 小时。本品在生理盐水和 5% 葡萄糖注射液中，室温放置 5 天仍然符合要求，pH 略有上升，但仍在稳定 pH 范围内。庆大霉素、维生素 C 注射液对本品稳定性无显著影响，故头孢唑啉钠可与这些药物配合使用。

(3) 巴比妥类。也是酰胺类药物，在碱性溶液中容易水解，其水解过程如下：



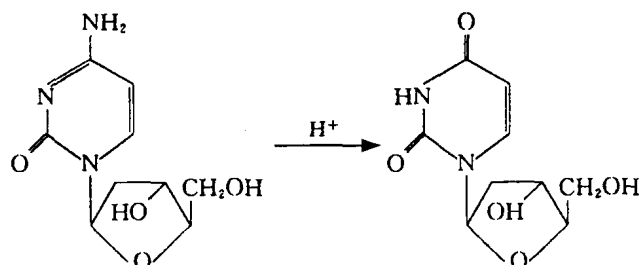
有些酰胺类药物，如利多卡因，其结构式为：



邻近酰胺基有较大的基团，由于空间效应，故不易水解。

3. 其他药物的水解

阿糖胞苷在酸性溶液中，脱氨水解为阿糖腺苷。在碱性溶液中，嘧啶环破裂，水解速度加速。

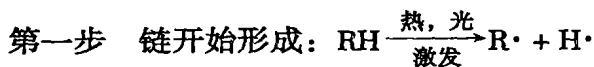


本品在 pH6.9 时最稳定，水溶液经稳定性预测 $t_{0.9}$ 约为 11 个月左右，常制成注射粉针剂使用。

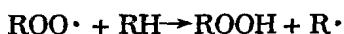
另外，如维生素 B、安定、碘苷等药物的降解，也主要是水解作用。

(二) 氧化

氧化也是药物变质最常见的反应。失去电子为氧化。在有机化学中常把脱氢称氧化。药物氧化分解常是自动氧化。即在大气中氧的影响下进行缓慢的氧化过程。自氧化反应常为游离的链式反应，如以 RH 代表药物，一般链反应分以下三步：

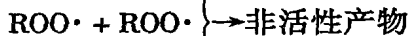
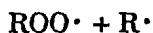
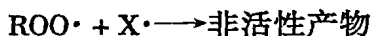


过氧化根 $\text{ROO}\cdot$ 从有机物中夺取 H 形成氢过氧化物：



金属离子能催化此传播过程。

第三步为链反应终止期，游离基抑制剂 X，或二个游离基结合形成一个非游离基，链反应终止：



氧化过程一般都比较复杂。有时一个药物，氧化、光化分解、水解等过程同时存在。

药物的氧化作用与化学结构有关，许多酚类、烯醇类、芳胺类、吡唑酮类、噻嗪类药物较易氧化。药物氧化后，不仅效价损失，而且可能产生颜色或沉淀。有些药物即使被氧化极少量，亦会色泽变深或产生不良气味，严重影响药品的质量，甚至成为废品。

1. 酚类药物

这类药物分子中具有酚羟基，如肾上腺素、左旋多巴、吗啡、去水吗啡、水杨酸钠等。

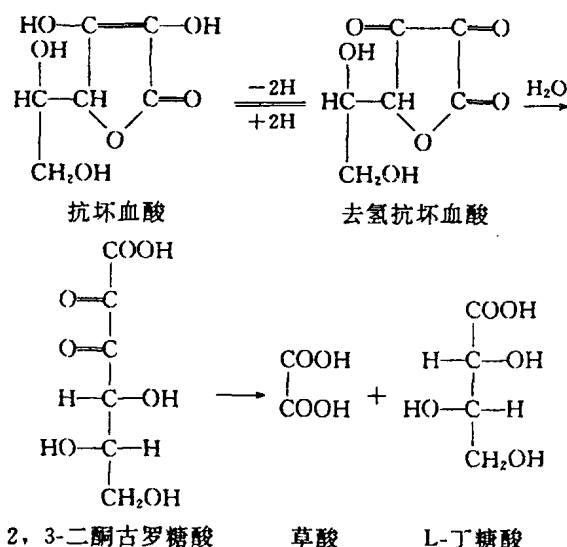
左旋多巴氧化后形成有色物质，最后产物为黑色素。

左旋多巴用于治疗震颤麻痹症，主要有片剂和注射剂，拟定处方时应采取防止氧化的措施。

肾上腺素的氧化与左旋多巴类似，先生成肾上腺素红，最后变成棕红色聚合物或黑色素。

2. 烯醇类

维生素 C 是这类药物的代表，分子中含有烯醇基，极易氧化，氧化过程较为复杂。在有氧条件下，先氧化成去氢抗坏血酸，然后经水解为 2, 3-二酮古罗糖酸，此化合物进一步氧化为草酸与 L-丁糖酸：



在无氧条件下，发生脱水作用和水解作用生成呋喃甲醛和二氧化碳，由于 H^+ 的催化作用，在酸性介质中脱水作用比碱性介质快，实验中证实有二氧化碳气体产生。

3. 其他类药物

芳胺类如磺胺嘧啶钠。吡唑酮类如氨基比林、安乃近。噻嗪类如盐酸氯丙嗪、盐酸异丙嗪等。这些药物都易氧化，其中有些药物氧化过程极为复杂，常生成有色物质。含有碳碳双键的药物如维生素A或D的氧化，是典型的游离基链式反应。易氧化药物要特别注意光、氧、金属离子对他们的影响，以保证产品质量。

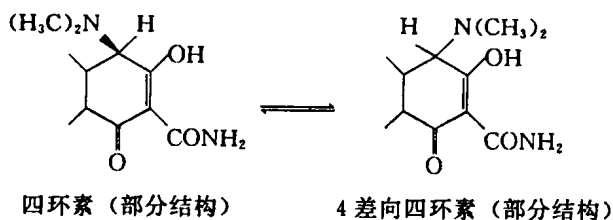
(三) 其他反应

1. 异构化

异构化一般分光学异构化 (optical isomerization) 和几何异构 (geometric isomerization) 二种。通常药物异构化后，生理活性降低甚至没有活性。

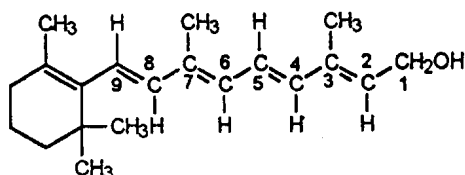
(1) 光学异构化。光学异构化可分为外消旋化作用 (racemization) 和差向异构 (epimerization)。左旋肾上腺素具有生理活性，外消旋以后，只有50%的活性。本品水溶液在pH4左右产生外消旋化作用。肾上腺素又是易氧化的药物，故还要从含量色泽等全面质量要求考虑，选择适宜的pH。左旋莨菪碱也可能外消旋化。外消旋化反应经动力学研究系一级反应。

差向异构化指具有多个不对称碳原子上的基团发生异构化的现象。四环素在酸性条件下，在4位上碳原子出现差向异构形成4差向四环素。



现在已经分离出差向异构四环素, 治疗活性比四环素低。毛果芸香碱在碱性 pH 时, α -碳原子也存在差向异构化作用, 生成异毛果芸香碱, 为伪一级反应。麦角新碱也能差向异构化, 生成活性较低的麦角呋春宁 (ergometrine)。

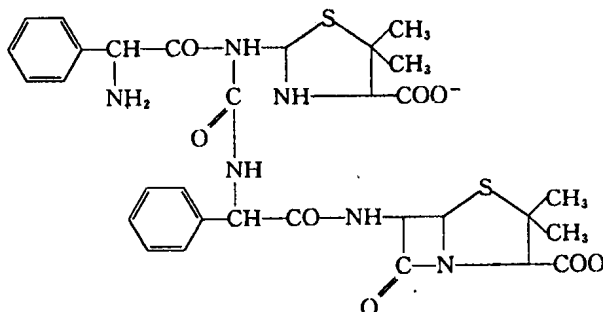
(2) 几何异构化。有些有机药物, 反式异构体与顺式几何异构体的生理活性有差别。维生素 A 的活性形式是全反式 (all-trans)。在多种维生素制剂中, 维生素 A 除了氧化外, 还可异构化, 在 2, 6 位形成顺式异构化, 此种异构体的活性比全反式低。



全反式维生素 A

2. 聚合

聚合 (polymerization) 是两个或多个分子结合在一起形成的复杂分子。已经证明氨苄青霉素浓的水溶液在贮存过程中能发生聚合反应, 一个分子的 β -内酰胺环裂开与另一个分子反应形成二聚物:



此过程可继续下去形成高聚物。据报告这类聚合物能诱发氨苄青霉素产生过敏反应。甲醛聚合生成三聚甲醛, 这是大家熟知的现象。塞替派在水溶液中易聚合失效, 以聚乙二醇 400 为溶剂制成注射液, 可避免聚合, 使本品在一定时间内稳定。