

药物稳定性预测方法

YAO WEN BING
YU CE FANG FA

4.1

R914.1

5

3

药物稳定性预测方法

庞貽慧 鲁纯素 编写

2014/11/15
人民卫生出版社

B



药物稳定性预测方法

庞贻慧 鲁纯素 编写

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

天水新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7 5/8印张 167千字

1984年4月第1版 1984年4月第1版第1次印刷

印数：00,001—10,300

统一书号：14048·4537 定价：0.80元

【科技新书目62—56】

前 言

药物及药物制剂稳定期的长短是药物的一个重要的质量标志。在生产中,药物不仅出厂时要合乎含量要求,而且,为了使药剂在临床应用时安全和有效,也要求在一定时间内质量不变,因此需要预知药物稳定的期限。药物稳定期预测方法的理论基础是化学动力学。

为了适应目前药物研究及药物制剂生产的需要,我们编写了《药物稳定性预测方法》一书。书中除介绍各种预测方法外,并将药物稳定性预测的基本原理——化学动力学,作了深入浅出的阐述;又在介绍方法的同时,对具体运算也举例加以说明。

从药厂工作出发,要求预测方法要简易快速,切合实际。为了达到这个要求,本书除收载一些经典方法外,还发展了一些简易快速的方法。有关这方面的资料,尤其是变温动力学方法,近廿年来,国外报导较多,但国内还很少见。近年来,我们由于接触实际,在这方面进行了一些工作,现将手中资料及应用这些方法的实验结果编纂入此书中,供大家参考。

化学稳定性涉及范围很广,如药物的不稳定机制、药物的降解、氧化、变旋等,以及影响化学稳定性的因素、药物稳定化的方法及药物贮存期的预测等。本书范围只限于药物的化学稳定性预测,讨论重点是药物化学稳定性的预测方法。

本书对药学工作者,药厂、药房进行药物稳定性预测的人员,以及药学院系高年级同学,从事药物制剂处方筛选工作的同志,都可作为参考用书。

庞 贻 慧

1981年10月

目 录

前言

第一章 药物稳定性与药物稳定性预测····· 1

第二章 化学动力学基本原理····· 5

§ 2.1 反应速度的表示方法····· 5

§ 2.2 反应速度的实验测定····· 9

§ 2.3 反应速度方程与反应级数····· 11

§ 2.4 速度常数与贮存期····· 20

§ 2.5 温度对速度常数与贮存期的影响····· 25

第三章 药物贮存期的预测····· 35

§ 3.1 经典恒温法····· 35

§ 3.2 $t_{0.9}$ 法····· 53

§ 3.3 威布尔 (Weibull) 分布拟合法····· 58

§ 3.4 简化法····· 68

§ 3.5 初均速法····· 76

§ 3.6 单测点法····· 80

§ 3.7 Q_{10} 法····· 90

§ 3.8 Q_{10} 值与活化能及温度有关——较准确的 Q_{10} 法····· 97

§ 3.9 稳定性计算中若干问题····· 106

第四章 药物稳定性预测的变温动力学方法····· 111

§ 4.1 基本原理····· 111

§ 4.2 发展概况——各种变温法简介····· 112

§ 4.3 台阶型变温法····· 126

§ 4.4 线型变温法·····	133
第五章 化学动力学概论·····	153
§ 5.1 反应速度表示法·····	154
§ 5.2 基元反应与非基元反应·····	157
§ 5.3 基元反应的速度方程与分类·····	158
§ 5.4 浓度对反应速度的影响·····	160
§ 5.5 反应级数的测定·····	172
§ 5.6 典型复杂反应·····	179
§ 5.7 温度对反应速度的影响与活化能·····	186
§ 5.8 反应速度理论·····	193
§ 5.9 溶剂对反应速度的影响·····	203
§ 5.10 pH值对反应速度的影响—— 酸碱催化·····	209
§ 5.11 其它因素对反应速度的影响·····	213
§ 5.12 pH值对药物稳定性的影响·····	217
§ 5.13 湿度对药物稳定性的影响·····	232

第一章 药物稳定性与 药物稳定性预测

一个药物制剂的稳定性如何，是药物质量的重要标志之一。药物制剂的种类和数量很大，稳定性方面的问题很多，但总结起来，不外三个方面：(1)化学稳定性——由于化学变化而引起的不稳定，如注射剂颜色变黄，片剂糖衣褪色等等。(2)物理稳定性——由于物理性质变化或物理化学变化而引起的不稳定性，如乳剂分层，中药汤剂发混，混悬剂沉淀结块等等。(3)生物稳定性——由于生物变化而引起的不稳定，如药物腐败发霉，片剂出现霉点等等。

本书只讨论化学稳定性的预测方法。

化学稳定性牵涉问题很广，影响因素很多。由于各科药物的结构不同，所以它们在空气中或水溶液中贮存变质的化学机制也就不同，不稳定机制各异，主要影响因素也就不同。例如阿托品具有酯类结构，青霉素具有酰胺结构，这些药物容易水解其稳定性受水气影响很大；肾上腺素具有酚类结构，维生素C具有烯醇结构，这些药物都容易氧化，其稳定性受空气影响很大。再者上述易水解及易氧化的药物在水溶液中大多均受pH影响很大。另外还有变旋作用及聚合作用等所引起的药物不稳定性，这些也都是药物贮存过程中容易发生的化学变化。

药物及其制剂在贮存过程中，由于水解、氧化等化学过程而含量逐渐下降，外观色泽变化，疗效降低，甚至产生毒

性等。为了预测药物原料及其制剂的室温贮存期限（即出厂负责期或失效期），过去多用留样观察法，即在室温留样贮存，定期观察色泽及含量变化，直接得知失效时间，是为贮存期（shelf life）或失效期（expiration date）或有效期，但因留样观察需留样直至失效，所以需时间至少一年以上。

五十年代以来，化学动力学方法成功地应用于药物稳定性预测，即应用化学动力学方法，找出药物分解变质的规律，据此推测其失效时间。这样则大大地缩短了工作时间。

近二十年来，人们在实践中总结出许多不同的化学动力学试验方法及数据处理方法^{〔1~12〕}。尤其近十年来，不仅恒温动力学方法应用广泛，而且变温动力学方法的研究也日益深入^{〔13~23〕}。只是这些变温动力学的方法，大都设备复杂，或数据处理繁琐，需借助于电子计算机来完成。

目前我国各药厂及研究单位在新药研制或产品考察中，常使用简便的加速实验法。即根据温度对于药物分解速度的影响，找出室温贮存几年与高温贮存多少时间相当。例如，对于不同的针剂，有规定 37℃ 3 个月相当于一年者，还有 57℃ 一周相当于一年，70℃ 十五天相当于二年或煮沸一小时相当于一年，五小时相当于三年者，各药厂或研究单位根据自己的经验及 Van't Hoff 规则，对于不同的品种分别进行规定。关于原料药的色泽与分解问题就更复杂些，但也有一般的规定，如 45℃ 一天相当于一个月，55℃ 十六天相当于二年或 100℃ 四小时相当于二年等等，也是不同的品种不同。但一般情况，无论是针片剂还是原料药，大都喜欢用加热煮沸几小时的方法，因为在 100℃ 破坏分解，其温度恒定容易控制，尤其对于针剂，常以 100℃ 煮沸规定为加速试验

的一般温度。加速试验法快速简便是很大的优点。

药物稳定性预测的加速试验法的理论根据是化学动力学。化学动力学用于药物稳定性预测主要是两个基本规律。一个是浓度对于化学反应速度的影响规律，也就是药物含量随时间变化的规律，根据这个规律可以由药物分解某%的时间推算出药物分解10%的时间(药典一般规定药物分解10%的时间为药物贮存期)。另一个是温度对于反应速度的影响规律，也就是温度加速药物含量变化的规律，根据这个规律，可以由高温加速试验的数据推算出低温贮存情况下的贮存期。这两个基本规律前者是反应速度方程，后者就是 Arrhenius 指数规律。

为了便于自学，本书将用通俗的语言，结合实际情况，并考虑学科发展的需要，首先由浅入深地详细讲述化学动力学中指导药物稳定性预测的这两个基本规律，这是工作的重要基础。在这个基础上讲述药物稳定性预测的动力学方法，首先是经典的化学动力学预测方法，这是最基本的方法，也是目前仍被认为最为可靠的方法。

鉴于经典法实验工作量大，数据处理繁琐，六十年代以后曾出现了不少简便的方法。这些简便法有的是考虑减少实验工作量，有的同时考虑简化数据处理。我们常用的简便加速试验法实际上也就是由这里派生出来的。本书将结合实际重点介绍几种常用的简便法。

与经典恒温法的简化并进，几乎是同时，文献中出现了一些变温的动力学预测方法，随着电子计算机的发展，变温动力学的方法由计划升温发展为自由升温，方法快速简便，但条件是要用电子计算机处理实验结果。关于变温动力学的方法，本书将简略的予以介绍，只重点讲述国内切实可行的

两种变温动力学方法。

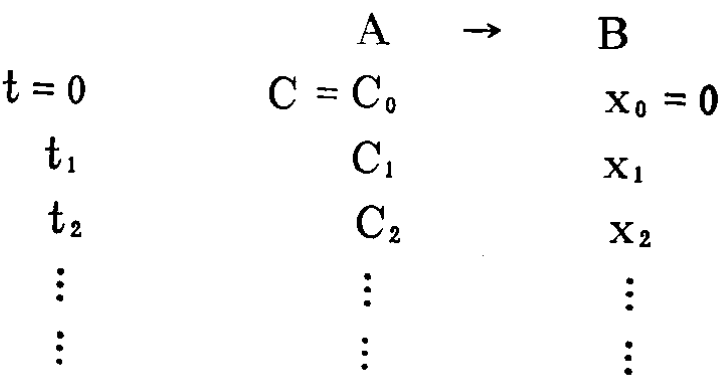
关于药物的不稳定机制，即药物的结构与其不稳定性的关系，药物水解或氧化等化学反应的机构步骤，各种因素如光线、催化剂等对于药物稳定性的影响等等，以及制剂上应采取什么措施增加药物制剂的稳定性等问题，属于反应机制问题，不在本书讨论范围之内。但为了便于读者开展这方面的工作，我们在本书最后附加一章化学动力学概论，内容包括化学动力学的基本理论，各种因素对反应速度的影响以及复杂反应机制探讨的基本方法等。（个别地方可能与第二章有不可避免的重复）。再者，为了便于开展注射剂的稳定性研究及片剂或原料药的稳定性研究，此章还着重讨论了 pH 及湿度对于药物稳定性的影响。读者通过自学，将有助于探讨药物的不稳定机制及稳定的方法。

第二章 化学动力学基本原理

§ 2.1 反应速度的表示方法

药物稳定性问题实际上是个药物分解的速度问题，分解速度愈小，即该药物制剂愈稳定。因此我们讨论的中心问题是反应速度。那么，反应速度如何表示呢？

例如：化学反应



在反应开始时间 $t = 0$ 时，反应物 A 的浓度 $C = C_0$ ，生成物 B 的浓度 $x_0 = 0$ ，在反应经历一段时间后，在 $t = t_1$ 时，A 的浓度减小为 C_1 ($C_1 < C_0$)，而 B 的浓度增加为 x_1 ；又经历一段时间，在 $t = t_2$ 时，则 A 的浓度减为 C_2 ，($C_2 < C_1$)，而 B 的浓度增加为 x_2 ($x_2 > x_1$)，如此等等。所以反应的平均速度 $\bar{V}$ 可表示为：

1. 用单位时间内反应物的减少表示：

$$\bar{V} = \frac{C_1 - C_2}{t_2 - t_1} = - \left(\frac{C_2 - C_1}{t_2 - t_1} \right) = - \frac{\Delta C}{\Delta t}$$

式中 $\Delta t = t_2 - t_1$ (为正值)， $\Delta C = C_2 - C_1$ (为负值)，此式的意义是反应物经历时间间隔 Δt 后，其浓度降低 ΔC ，则

$(-\frac{\Delta C}{\Delta t})$ 就是单位时间内反应物浓度的减少； $(\frac{\Delta C}{\Delta t})$ 为负值，而 $-(\frac{\Delta C}{\Delta t})$ 为正值，叫做平均速度见图 2-1。

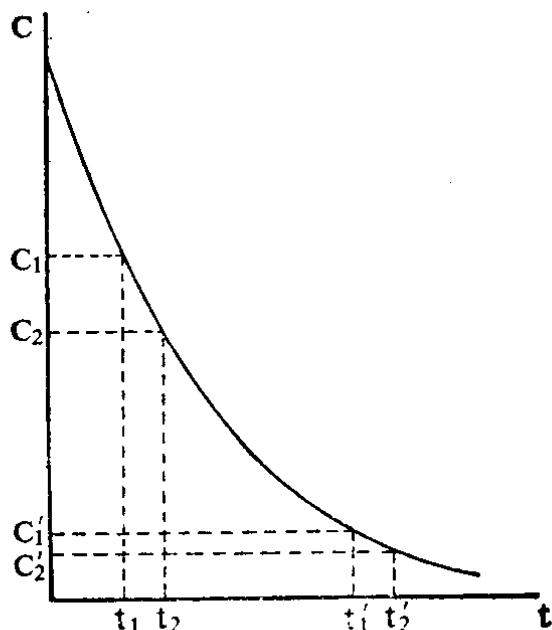


图 2-1 平均速度示意图

2. 用单位时间内生成物浓度的增加表示：

$$\bar{V} = \frac{x_2 - x_1}{t_2 - t_1} = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

式中 $\Delta x = x_2 - x_1$ ，为正值。 $\frac{\Delta x}{\Delta t}$ 为单位时间内生成物浓度的增加，也代表平均速度，是平均速度的另一种表示法。

平均速度只代表在一段时间间隔内反应速度的平均值。一般情况，反应在开始时总是比较快的，随着反应的进行，反应物逐渐减少，反应速度也就逐渐减小。见图 2-1。反应物的浓度随时间的加长而降低的速度起初是快的，而后来是

慢的。反应初期的平均速度 $(\frac{-\Delta c}{\Delta t}) = \frac{c_1 - c_2}{t_2 - t_1}$ 与反应后期的平均速度 $(\frac{-\Delta c}{\Delta t}) = \frac{c'_1 - c'_2}{t'_2 - t'_1}$ 显然并不相等，而且数值相差很大。所以说，一个反应的平均速度在反应过程中是变化的，不是一个常数，它不能代表这个反应的实际快慢，所以不是反应的一个特征数值，也就是说，它不能标志一个药物的稳定性大小。

为了确切地反映某时刻当时的瞬时速度，我们可以取极短的时间间隔，即在 Δt 趋近于零时：

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} (\frac{-\Delta c}{\Delta t}) = \frac{-dc}{dt}$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} (\frac{\Delta x}{\Delta t}) = \frac{dx}{dt}$$

式中 $\frac{-dc}{dt}$ 及 $\frac{dx}{dt}$ 为瞬时速度的两种表示方法。前者是用反应物浓度的减少表示，后者是用生成物浓度的增加表示。

瞬时速度仍是个与浓度有关的数值。见图 2-2。

在时间 t 时的瞬时速度就是曲线上在 y 点的斜率，即 $\frac{dc}{dt}$ ，而在时间 t' 时的瞬时速度就是曲线上在 y' 点的斜率，即 $(\frac{dc}{dt})'$ 。这两点的斜率 $\frac{dc}{dt}$ 及 $(\frac{dc}{dt})'$ 显然是不同的。

平均速度与瞬时速度都是与浓度有关的数值。为了找出一个标志着化学反应速度（或药物稳定性）大小的特征常数，我们规定：“浓度为 1 时的化学反应速度，叫做该反应的速度常数”。亦即“单位浓度时的反应速度”，用符号 k 表示。 k 为反应速度常数，又叫比速度，这是一个与浓度无关

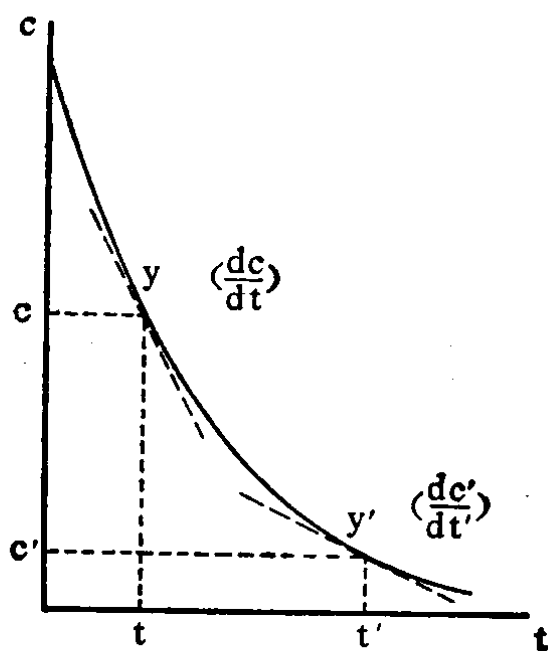


图 2-2 瞬时速度示意图

的数值。下面列出某些药物分解反应的速度常数。

阿托品水解: $k^{40^{\circ}\text{C}} = 0.016\text{sec}^{-1}$

阿司匹林水解: $k^{100^{\circ}\text{C}} = 7.92\text{day}^{-1}$

$k^{17^{\circ}\text{C}} = 4.35 \times 10^{-2}\text{day}^{-1}$

普鲁卡因水解: pH = 8.9 时 $k^{40^{\circ}\text{C}} = 0.542\text{sec}^{-1}$

pH = 8 时 $k^{40^{\circ}\text{C}} = 0.013\text{sec}^{-1}$

pH = 4.5 时 $k^{40^{\circ}\text{C}} = 0.000031\text{sec}^{-1}$

乙酰唑胺水解: pH = 14.0 时 $k^{60^{\circ}\text{C}} = 2.9 \times 10^{-3}\text{min}^{-1}$

$k^{70^{\circ}\text{C}} = 4.8 \times 10^{-3}\text{min}^{-1}$

$k^{80^{\circ}\text{C}} = 1.0 \times 10^{-2}\text{min}^{-1}$

k 的右上角数字为温度。 k 值的大小, 表示药物稳定性大小。 k 值大, 就是反应速度快, 药物不稳定。 k 虽然能够代表药物稳定性的大小, 但这个数字并不直观。如青霉素水解, 在 pH = 2 时, $k^{24^{\circ}\text{C}} = 2.2\text{hr}^{-1}$ 。从这个数字, 不易直接看出

青霉素在这种情况下到底稳不稳定。假若我们说，这种情况下的青霉素，其分解一半所需时间为 20 分钟。这个数字就很直观了，20 分钟就分解了 50%，说明青霉素在这种情况下很不稳定。药物分解一半所需时间，叫做半衰期，用符号 $t_{1/2}$ 表示。对于上述青霉素，其半衰期可写作 $t_{1/2}^{20^{\circ}\text{C}} = 20\text{min}$ ，下面列出某些药物的半衰期。

药物分解 一半的时间 药 物	pH		pH5.0		pH6.8	
	温 度		25℃	120℃	25℃	120℃
盐酸普鲁卡因			约19年	36小时		10分钟
盐酸丁卡因			19年	约36小时		约10分钟
硫酸阿托品			约130年	约160小时	约二年	1 小时
后马托品			14年	10小时	0.4年	<10分钟
水杨酸毒扁豆碱			4~5年	1 小时	6 月	<10分钟
硝酸毛果芸香碱			12年	>24小时	66天	34分
盐酸甲氢麻黄碱			12年	>2小时		

$\text{pH} = 7.97$ 时, $t_{1/2}^{40^{\circ}\text{C}} = 149\text{hr}$, $t_{1/2}^{60^{\circ}\text{C}} = 11.3\text{hr}$

在药剂学上常用室温下药物的有效期或贮存期来说明稳定性。药物有效期一般规定为药物分解 10%所需时间，化学动力学上叫做 $\frac{1}{10}$ 衰期或 0.1 衰期，用符号 $t_{1/10}$ 或 $t_{0.9}$ 表示，即分解剩余 90%之意。（本书用符号 $\tau_{0.9}$ ）。

§ 2•2 反应速度的实验测定

实验测定反应速度，是药物稳定性预测工作中极为重要

的第一步，要求在不同瞬间测出反应物或生成物之一的浓度。反应速度的实验测定方法主要是应用定量分析的方法，测定不同时间时，反应物或生成物的浓度变化。对于太快或者太慢的反应，其反应速度都不易测定。药物分解反应一般比较慢，可用加热法加速反应，使浓度变化可以通过实验测定出来。对于某一具体反应，可选择某一适当的定量分析方法。反应速度的测定方法，若按定量分析方法分类，可分为化学分析法及物理分析法。

1. 化学法：用化学分析法测定不同时间的反应物或生成物的浓度。分析方法要选择灵敏度高者，能分辨小量浓度的变化，而且越快越好，一般采用容量法。药物分解速度一般比较慢，若加热加速反应，则需注意在不同时间测定浓度时，应将取出的样品迅速冷却，冲稀，或加入阻化剂；除去催化剂等，以停止反应；或使反应速度降到很小，然后进行分析。化学法的优点是可以直接得出浓度随时间的变化。

2. 物理法：从测定反应混合物的某些与浓度有关的物理量随时间的变化来计算反应速度。这个物理量的变化，应能准确反映某一物质浓度的变化。最好选择与浓度变化呈线型关系的物理量如压力、体积、折射率、旋光度、消光值、电导、电动势、粘度、导热率、质谱色谱等。此法取样少，甚至有时不必取样，可在反应进行时直接测定，迅速而且方便，并可制成自动连续记录装置，即记录某一物理性质在反应中的变化。如药物的变旋，可测定旋光度随时间的变化。如金霉素的变质反应，可利用金霉素在酸性溶液中变成脱水金霉素，而脱水金霉素在酸性溶液中呈橙黄色这个事实，使用分光光度计，在不同时间测定金霉素溶液在波长 $\lambda = 450\text{nm}$ 时的光密度，即可知金霉素浓度随时间的变化。这种方法较

化学法迅速方便。但是，由于直接测定的不是浓度，而是与浓度有关的某一物理性质，所以有时必须首先找出浓度与这一物理性质之间的变化关系，才能换算成浓度的变化。

§ 2.3 反应速度方程与反应级数

反应物浓度增加，则反应速度加大，这是人所共知的。假若实验测出反应速度与反应物浓度的一次方成正比，就叫做一级反应；若反应速度与反应物浓度的二次方成正比，就叫做二级反应；若反应速度与反应物浓度的 n 次方成正比，就叫做 n 级反应。可用下列各式表示：

$$\text{一级反应 } V = kC \quad \text{或} \quad \frac{-dc}{dt} = kC \quad (2.1)$$

$$\text{二级反应 } V = kC^2 \quad \text{或} \quad \frac{-dc}{dt} = kC^2 \quad (2.2)$$

$$n \text{ 级反应 } V = kC^n \quad \text{或} \quad \frac{-dc}{dt} = kC^n \quad (2.3)$$

式 (2.1)、(2.2)、(2.3) 为表示反应速度与浓度关系的方程，叫做速度方程，速度方程中浓度的方次 n ，叫做反应级数。当浓度 $C = 1$ 时，无论反应级数如何，即由 (2.1)、

(2.2)、(2.3) 式均得 $\frac{-dc}{dt} = k$ ，所以说式中 k 就是浓度为 1 时的速度，叫做速度常数或比速度。它是化学反应的一个特征数值。这就是前面谈到的，与浓度无关，能标志药物稳定性的特征常数。

式 (2.3) 为恒温情况下反应速度方程的一般形式。若 $n = 0$ ，则

$$\frac{-dc}{dt} = k \quad (2.4)$$