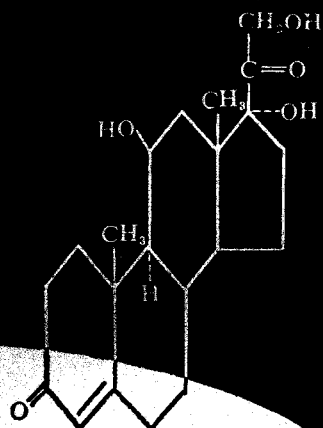




药物制剂化学

汤 光 周士琨 编写

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 简 介

本书是一本讨论药剂技术中有关化学问题的参考书，内容包括物质结构、药物溶解、电离平衡、络合、溶液张度、聚合物、表面现象、表面活性、胶体、防腐、制剂的化学稳定性、药剂配伍，以及有关化学动力学和生物有效性等基础知识。

本书可供药剂工作者、药学院校学生，以及中等药学教学人员参考之用。

药 物 制 剂 化 学

汤 光 周士琨 编写

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

四 川 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 17 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页386千字

1981年10月第1版第1次印刷

印数：1—14,700

统一书号：14048·3933 定价：1.40元

前 言

化学和药剂技术有极密切的关系。药剂在制备、保存和使用等过程中，经常涉及到许多与化学有关的问题，需要利用化学的观点和方法来加以解决。近年来，药剂学逐渐向和化学结合的方向发展，出现了物理药剂学和生物药剂学等重要的分支学科。

国内药学工作者对于应用化学原理来解决药剂学的理论和实践问题已予重视，1965年上海第一医学院药学系翻译出版了《物理药学》；1976年北京医学院药学系编印了《制剂理化基础》讲义；1977年沈阳药学院修订重版了《药剂学专题选编》；1977年南京药学院主编的《药剂学》也收入了相应的内容；1979年四川医学院药学系编写了《药物化学》教科书，都为化学和药剂学相结合做出了贡献。我们还感到这一问题之不足，特别感到广大从事实际工作的药剂人员缺乏有关这方面知识的参考材料。为了向从事实际工作的青年药师和有一定基础的中级药剂人员介绍这方面的知识，帮助他们学习提高，我们收集了国内外有关资料，编写了这本参考书，提供他们在工作和学习中参考。

这次的编写工作是一个新的尝试，由于我们经验不足，缺点和错误在所难免，希望广大读者给予批评指正。

在写作过程中，得到北京卫生学校领导的大力支持，提供方便条件，并承北京医学院药学系药剂学教研组诸位老师审阅，使质量得以提高，特此致谢。

编 者

1980年5月

〔1〕

目 录

第一章	绪论	1
第二章	分子结构和分子间力	5
	一、分子结构和化学键	5
	二、分子间的结合力	11
第三章	药物的溶解问题	19
	一、溶液的一般概念	19
	二、药物的溶解过程	19
	三、水合作用	20
	四、结晶水合物	21
	五、溶解度	23
	六、增加溶解速度的方法	24
	七、药剂用溶剂的特点	25
	八、常用药用溶剂	31
	九、溶质和溶剂的极性对应关系	37
	十、药物的化学结构与水溶解度的关系	40
	十一、增加药物溶解度的方法	41
	十二、复合溶剂的应用	49
	十三、分配定律	51
	十四、同离子效应对微溶性盐类溶解的影响	53
	十五、药用溶液浓度的换算	54
第四章	药物溶液的酸碱度	59
	一、电离学说	59
	二、电离过程	60
	三、电离度	62
	四、酸碱的质子理论	64

五、pH值的基本概念	65
六、弱酸、弱碱的电离平衡常数	67
七、药物溶液pH值计算	72
八、药物溶液pH值的调节	87
九、pH和药剂质量的关系	92
第五章 缓冲溶液和沉淀pH值	94
一、缓冲溶液概说	94
二、缓冲物质	95
三、弱酸盐缓冲剂的平衡方程式	96
四、弱碱盐缓冲剂的平衡方程式	102
五、缓冲容量	102
六、缓冲液在药剂工作中的应用	107
七、缓冲液处方	108
八、缓冲液在处方中的应用举例	111
九、电离和溶解的关系	112
十、沉淀pH值	117
第六章 络合物	123
一、络合物定义	123
二、络合物组成	124
三、络合物的结构	125
四、螯合物	129
五、络合物的稳定常数	130
六、有机络合物	132
七、络合作用在药剂学上的应用	139
第七章 溶液的依数性和张度的调整	148
一、概说	148
二、蒸气压的降低	148
三、沸点升高	150
四、凝固点降低	151

五、渗透压的基本概念	154
六、张度概念	162
七、自由透膜物质	163
八、溶血法求等渗系数	167
九、红细胞比容法测试药液的等张度	169
十、静脉注射剂等渗度的调整	171
十一、肌注或局部注射液张度的调整	172
十二、眼药水张度的调整	173
十三、滴鼻剂和其它粘膜用药液	174
十四、中草药注射剂渗透压的调整	174
第八章 药用聚合物	176
第一节 概说	176
一、聚合作用与聚合物	176
二、聚合反应的分类	177
三、聚合物的性质	177
四、药用聚合物的分类	180
五、蛋白质类高分子聚合物	180
六、淀粉和聚合葡萄糖类	182
七、纤维素及其半合成物	185
八、植物来源的胶质	189
九、合成的水溶性聚合物	190
十、硅油	193
十一、聚酰胺	194
第二节 高分子聚合物在药剂中的应用	195
一、延效药剂	195
二、涂膜剂	196
三、膜剂	199
四、微型胶囊	201
五、滴丸	203

六、水溶性软膏基质	203
七、栓剂基质	204
八、肠溶性药剂	205
第九章 表面现象和吸附	207
一、物体的分割	207
二、粒子分散的程度	208
三、表面现象与表面能	209
四、吸附作用	210
第十章 胶体溶液	218
第一节 分散体系	218
第二节 胶体体系的分类	219
第三节 溶胶	220
一、溶胶的光学性质	220
二、溶胶的布朗氏运动	221
三、溶胶的渗透压	222
四、溶胶的电学性质	223
五、溶胶的稳定性	225
六、溶胶的制备	226
第四节 高分子化合物溶液	227
一、高分子化合物的线形大分子结构	227
二、高分子溶液和溶胶的比较	227
三、高分子溶液的性质	229
第五节 胶体溶液处方例	233
第十一章 表面活性剂	235
一、概说	235
二、表面活性剂的结构和性质	237
三、表面活性剂的亲水亲油平衡	240
四、表面活性剂的作用和应用	243
五、表面活性剂的分类	248

六、阴离子型表面活性剂	249
七、两性表面活性剂	252
八、非离子型表面活性剂	253
九、天然的表面活性剂	256
第十二章 影响防腐剂作用的化学因素	258
一、防腐剂的作用	258
二、防腐剂的分类	258
三、防腐剂对微生物细胞的作用	259
四、酸碱度对防腐剂透膜吸收的影响	261
五、表面活性剂对防腐剂效能的影响	264
六、防腐剂的配伍禁忌	268
第十三章 药物制剂的化学稳定性	269
第一节 药物制剂的水解变质	269
一、盐的水解	269
二、酯的水解	273
三、酰胺的水解	302
四、甙的水解	328
五、高分子聚合物的水解	336
六、四环素族抗菌素的水解	336
七、其它水解	341
第二节 药物制剂的氧化变质	344
一、概说	344
二、药剂的氧化变质反应	346
三、促使药剂发生氧化变质的外界条件	347
四、药剂的内在质量对发生氧化 变质的影响	349
五、药剂氧化变质的判断	351
六、预防药剂氧化变质的措施	352
七、药物制剂的抗氧剂	355

八、药物结构与氧化的关系	361
九、氧化反应发生可能性的推断	366
十、常见的易氧化药物	369
第三节 药物制剂的其它变质	425
一、药物制剂与二氧化碳作用而变质	425
二、药物的变旋变化	430
三、脱羧的化学变化	432
四、其它分解反应	433
五、聚合反应	437
第十四章 注射剂的配伍禁忌	442
一、概述	442
二、产生物理化学配伍禁忌的因素	443
三、注射液中产生配伍禁忌的一些规律	451
四、配伍禁忌的实验方法	454
第十五章 药物与酸或碱的反应	459
一、无机药物	459
二、有机药物	464
三、天然药物及合成代用品	483
第十六章 化学动力学基本知识	499
一、概说	499
二、质量作用定律和反应速度	499
三、反应级数	501
四、一级反应	503
五、假一级反应	508
第十七章 药剂的生物有效性	512
一、概说	512
二、药物对机体的作用和透膜	513
三、药物的溶解度和透膜	514
四、药物的剂型和分散状态对吸收的作用	517

五、固体药剂的粒度和其作用	519
六、原料药物的晶型	523
七、药物的电离状态	525
八、溶剂性质和药物的透膜	529
九、表面活性物质对药物透膜和吸收的影响	532
附 录	535
一、抗菌素制剂效期参考表	535
二、抗菌素理论效价与纯度参考表	536
三、一些数学原理	537
四、对数表	542
药名索引	545

第一章 绪 论

一、历史的回顾

药物是防治疾病的武器。所有的药物，不论是动物、植物或矿物来源的提取品或合成品、纯品或非纯品都是化学物质。

从人类文明开始，药物和化学的发展是分不开的。冶金、酿造、火药、炼丹促进了药学的发展。

我国历史上对药物和化学的发展做了很大的贡献。例如酿酒的技术，早在我国夏禹时代就已发明，据传醋也在同时发明。这不仅是化学发酵方法的创始，并为后代提供了用酒和醋调配药剂的方法。我国的炼丹术对药学和化学的发展都有一定的贡献。通过炼丹术不仅发现了许多化学元素及其化合物，而且对于化学物质提纯的基本方法都有所发明。我国明代的伟大药学家李时珍，用科学方法整理了历代本草，于1578年完成了世界医药巨著《本草纲目》，该书共收载动植物和矿物药物达1892种，阐述了丰富的有关药学和化学方面的知识。

药学发展成为一门独立科学以后，仍是以化学为基础。化学的发展推动了药学的前进，而药学的成就又丰富了化学的内容，两者始终是互相促进的。

随着近代科学的发展，药学的内容和知识日益丰富，为了深入细致地进行研究不能不加以分工。因此，将药学划分为独立而彼此关系密切的许多学科，如药理学、中药学、药剂

学、药物化学等。药剂学是研究将原料药物加工制成适于医疗、预防或诊断应用的方剂或制剂的综合应用技术科学。六十年代前后由于物理化学和生物学与药剂学的互相结合，药剂学分为物理药剂学和生物药剂学两大分支：物理药剂学的出现使过去难以解释的一些药学问题能够借助于物理化学而加以解决；生物药剂学则对于药物制剂在人体的实际有效性得到检验证实。此外，数学在药学方面的深入应用使药剂学的理论提高方面有了新的飞跃。

二、现况——任务的提出

药剂学的基本任务是研究如何将药物制成适宜的剂型，包括制备的技术和理论以及药剂在医疗上的合理使用，保证以优质的药剂满足人民保健事业的需要。

药剂的制备方法及理论是基本任务中最重要的一个方面。如微粒结晶、微粉化、微囊化在药剂制备上的应用，增溶与助溶理论及其在药剂制备上的应用，化学动力学对药剂稳定性的预测及质量控制，剂型的生物有效性等。另外，积极寻找药剂的新型赋形剂、中草药剂型的整理研究等也都是药剂学的任务。要很好地完成上述任务，药剂工作者就必须加强化学方面的基础理论，使化学更好地为药剂学服务。传统的药物化学有的以合成为主要内容，即合成药物化学，有的则以分析为主要内容，即药物分析化学（或药品鉴定学），对于制剂技术中有关化学问题的解决是很不够的。鉴于实践发展的需要提出了“药物制剂化学”这一概念。

药物的性质取决于其分子组成和结构，由于分子的组成和结构的差别表现为许多极不相同的性质。

溶剂通常作为药剂的赋形剂来应用。而溶剂的性质又可

分为极性的和非极性的，它们的溶解性能是不同的。

药物经常要制成水溶液来调配各种制剂，所以药物的水溶解度有很重要的意义。有机药物分子结构中含有极性基团其水溶解度就会增加，甚至极性基团的位置对溶解度也带来影响。

药物在两种互不混溶的溶剂中溶解时的分配定律对中草药的提取和解释许多生物药剂学方面的问题非常重要。

药物溶液的酸碱度关系到药液的应用，另一方面对药物的稳定性也起重要的影响，所以了解药液的pH值是非常重要的问题，用pH值试纸或酸度计测定药液的pH值并不困难，但是作为药剂工作者。应当对pH值的含意有更深入的了解，即要通过理论计算来求得药液的pH值。另外药液pH值的调整也是药剂工作中的一个重要课题。

络合作用在药剂工作中应用得日益广泛，金属络合剂用于一些重金属和黑色金属离子的“掩蔽”以增加药剂的稳定性。络合作用还可以应用于助溶，用来解释某些化合物配伍时溶解度增大的现象。

溶液的依数性与稀溶液的通性和水蒸气蒸馏等操作原理有关，而更重要的是用于药液等张度的调整。

表面现象的研究促进了表面活性剂的发展和在药剂制备中的广泛应用。

化学动力学用之于稳定性的研究，可以计算药物的分解速度及预测药剂的有效期，这对药剂稳定性的研究，在理论上有了很大的提高。

生物药剂学和化学也密切有关，药物在人体的吸收、作用、排泄、代谢的过程，无一不是与物理化学有密切关系的。

《药物制剂化学》是研究药剂处方和制备技术中有关化学问题的学问。它是以无机化学、有机化学、药物化学、物理化学等理论为基础，紧密地与药剂实践相结合，来研究药物制剂中有关化学方面的理论和实践问题的。

三、展望

时代在前进科学在发展，人类的知识总是不断发展的，从“知之甚少”到“知之较多”，从“必然王国”到“自由王国”，这是人类认识自然也是科学发展的客观规律。许多现在还没有被认识到的东西，将来必定逐渐为人类所掌握和利用。

《药物制剂化学》是一个新的尝试，尽管它还不够成熟和有着不少缺点，但期望于共同的努力使它得到进一步提高和发展。

第二章 分子结构和分子间力

药学工作者在调配和保存药物制剂以及做好药物制剂的检验工作时，必须掌握药物的理化性质。分子是保持物质基本化学性质的最小微粒，所以我们就必须从研究药物的分子结构出发，了解药物的分子结构组成和分子与分子之间的相互关系。

一、分子结构和化学键

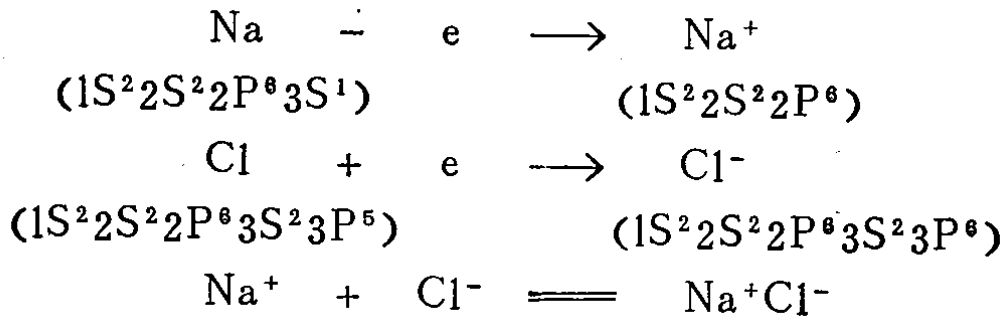
分子是由同种类或异种类元素的原子结合而成。分子的性质不仅决定于组成分子的原子的种类和数目，而且还决定于分子的结构，即决定于分子中原子间的相互联系，以及原子在空间位置的排列，例如 HCl 、 CaCl_2 、 CHCl_3 都是氯化物，可是它们的物理化学性质却有很大差别。

各种化学元素的原子相互结合成为分子时，常以不同的原子数目的比例相结合，例如 HCl 、 H_2O 、 NH_3 、 CH_4 等化合物的分子中， Cl 、 O 、 N 、 C 等元素的原子分别与1、2、3、4个氢原子相化合。我们把原子互相化合时彼此在原子数目上的比例关系称为化合价。氢的化合价为一，一种元素的原子能与几个氢原子化合，其化合价就是几。如氧的化合价为二，碳的化合价为四或二，很多元素象碳一样可有一种以上的化合价。

另外，原子与原子相互结合形成分子时，原子间会发生强烈的相互作用，这种作用导致了分子的生成。化学上把原子间的相互作用称为化学键。

原子在结合成分子时，原子核并不发生变化，只是原子的外层电子发生重新分布，因此化学键在本质上仍然是电性的。由于原子的结构各不相同，所以它们相互作用时，原子间的结合方式也可以有各种不同，这就造成了各种不同类型的化学键。化学键可以分为离子键、共价键、配位键和金属键四种。

1.离子键：离子化合物，包括大多数的无机盐和许多金属氧化物，它们的分子是通过电子的得失而形成。具有一个或二个价电子的元素，一般易失去电子以达到最稳定的结构。具有七个或六个价电子的元素易获得电子以达到最稳定结构。例如氯化钠的形成，钠（Na）的电子层结构为 $1S^2 2S^2 2P^6 3S^1$ ，氯（Cl）的电子层结构为 $1S^2 2S^2 2P^6 3S^2 3P^5$ 。当钠和氯化合成氯化钠（NaCl）时，钠最外层的一个电子转移给氯，钠变成 $1S^2 2S^2 2P^6$ 的稳定电子层结构（即Ne原子的电子层结构），而氯变成 $1S^2 2S^2 2P^6 3S^2 3P^6$ 的稳定电子层结构（即Ar的电子层结构）。



这种靠正负离子的静电引力而形成的连接，叫做离子键。

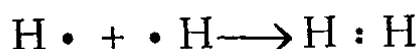
2.共价键：形成共价的两个原子，双方各提供数目相同的电子形成共享的电子对。如氢原子核外面只有一个电子层（K层），也只有一个电子，这是不稳定结构，因此氢原子通常不能单独存在。两个氢原子各提供一个电子作为共享。

这一对电子既是这个氢核，也是那个氢核的外层的电子，K层上有两个电子时是稳定性结构，因此氢通常以H₂的方式存在。

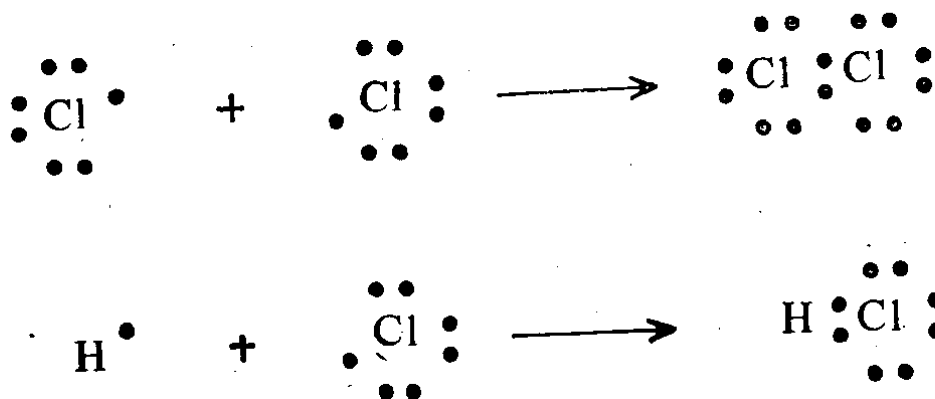
所以共价化合物不是由电子的得失而是通过电子的共享来形成的。一对电子隶属于每一原子的壳层。两个氢原子共享它们的电子形成氢分子，这样就获得了惰性气体氦的稳定电子层结构。共价说明非离子化合物的键合。

近代的结构理论认为，共价键的形成是由于两个原子相互靠近时，两个自旋相反的未成对电子，发生电子云重迭的结果。此时，电子在两原子核之间出现的几率就大于其它区域。例如，氢分子的形成是由于两个氢原子1S电子云相互重迭的结果。

一般在说明共价化合物形成过程时，还是用电子式来表示。例如氢分子的形成过程是：



同样，氯分子、氯化氢分子的形成都可用电子式表示：



在有机化合物中，共价键可形成单键、双键或叁键，二个碳原子共享一对、两对或三对电子。如：