

药物稳定性研究

贵州人民出版社

责任编辑 夏同珩
封面设计 叶家富

药物稳定性研究

张映松 编著

贵州人民出版社出版发行

(贵阳市延安中路9号)

贵州新华印刷厂印刷 贵州省新华书店经销

787×1092毫米 32开本 4.5印张 90千字

印数1—1,200

1987年10月第1版 1987年10月第1次印刷

书号：14115·123 定价：1.00元

ISBN 7-221-00008-5/R·05

内 容 提 要

本书是作者多年来在药学工作中的实践经验总结之一。书中对从药物制造、贮存以及使用过程中能影响药物质量及其稳定性的诸因素，作了较为全面、精辟的论述；并简要介绍了防止药物变质的有关技术措施。此外，本书还具有叙述深入浅出、理论与实际相联系的特点；特别是在书中应用了化学动力学的基本知识及运算实例，可供读者选用。

本书可供药品制造、药剂及药品检验等专业人员和药学专业师生阅读、参考。

前 言

近年，医药科学日新月异，药物种类不断增多，制造、贮存、应用也日见复杂，有关药物的化学稳定性研究已引起人们的重视，惟目前尚未有这类专著。故此，编者在多年实践积累的资料基础上，引用和参考有关资料整理编成了《药物稳定性研究》一书，作为学术交流，并用以解决广大医药卫生人员学习参考之急需。

本书特点是内容丰富，深入浅出，理论与实际相联系；在某些方面有独特见解，尤其是应用了化学动力学的基本知识及运算实例，便于读者选用。对于专业人员有一定的实用参考价值。

初稿后，承贵州省药品检验所主任药师、所长陈震标同志审阅指正，在此，致以诚挚的谢意！

编 者 1984年于贵阳市

目 录

一、药物稳定性是质量标准之一.....	(1)
二、药物不稳定性的类型.....	(1)
(一) 化学不稳定性.....	(2)
(二) 物理不稳定性.....	(2)
(三) 生物不稳定性.....	(2)
三、稳定性与化学结构关系.....	(3)
(一) 布特列洛夫结构理论.....	(3)
(二) 化学结构的立体概念.....	(4)
(三) 化学键的电子学说.....	(4)
(四) 现代电子理论概念.....	(6)
四、分子结构与反应活性.....	(13)
(一) 分子活化.....	(14)
(二) 分子内能.....	(15)
(三) 基团效应.....	(15)
五、影响药物稳定性的外界因素.....	(17)
(一) 光化反应.....	(18)
(二) 氧化反应.....	(27)
(三) 水解反应.....	(46)
(四) 酸-碱催化反应.....	(65)
六、药物稳定性受其他因素的影响.....	(73)
(一) 激光引发反应.....	(73)

(二) 电离辐射·····	(75)
(三) 聚合作用·····	(76)
(四) 异构化·····	(79)
(五) 离子强度的影响·····	(86)
(六) 温湿因素·····	(88)
(七) 共存物的影响·····	(91)
(八) 包装制品与药物稳定性的关系·····	(92)
七、稳定性试验方法·····	(100)
(一) 比较性试验法·····	(100)
(二) 留样观察法·····	(101)
(三) 热分析法·····	(102)
(四) 仪器分析法·····	(107)
(五) 化学动力学法·····	(108)
八、防止药物变质技术措施·····	(122)
(一) 密封避光·····	(123)
(二) 采取抗氧措施·····	(124)
(三) 调节 pH·····	(132)
(四) 控制温度·····	(134)
(五) 消除金属离子·····	(134)

一、药物稳定性是质量标准之一

药物及其制剂都有本身的质量标准。药物的化学稳定性是衡量药物质量的标准之一。在临床使用之前，一个药物或某种制剂必须保证其“三性”，即有效性、安全性、稳定性，前二者是以稳定性为基础的。在制备、贮存、应用过程中，因药物不稳定分解变质，降低了疗效或失效，甚而产生毒性，不仅达不到预期治疗效果，反而贻误病机，或危及患者的生命。即使是有效成分的含量不变，发生变色、沉淀、长霉、乳析、分层及片剂松碎等非正常的物理和生物性不稳定现象，亦是不符合质量规范要求的。因此，如何使药物或制剂保持一定时期内的稳定性，以及怎样才能预测其有效期限，保证药物充分地发挥应有的效应，研究药物的化学稳定性具有现实的意义，也是医药人员应具备的业务技术知识。

二、药物不稳定性的类型

药物及其制剂的种类很多，不稳定性方面的问题牵涉的范围非常之广，影响反应的因素和发生反应的性质也是错综复杂的。这里归纳为下列三方面：

(一) 化学不稳定性

由于化学变化而引起的不稳定性称化学不稳定性。主要是外界物质如空气、光线、水分等的影响，以及药物与辅料、容器、催化剂、共存物之间产生化学反应，而导致药物及其制剂的分解变质。

(二) 物理不稳定性

因物理性状的改变而产生物理化学变化所引起的不稳定性称物理不稳定性。例如：乳剂的乳析、分层；混悬剂中颗粒的结块、变粗；芳香制剂中芳香油的挥发逸散；浸出制剂的沉淀，以及片剂在贮存期中潮解松碎或崩解性能减退等。诸如上述现象，虽然主药的化学结构不变，但制剂的外观质量受到影响。

(三) 生物不稳定性

系指微生物变化因素而引起的不稳定性称生物不稳定性。如细菌、霉菌等微生物的滋长，引起药剂长霉、发酵或分解，致使药剂稳定性下降。

上述种种不稳定性情况，往往产生下列几种后果：

1. 产生有毒物质，使药剂的毒性增加，安全性降低，对人体有严重危害。
2. 使药物的疗效降低或增加了副作用，对患者不利。

3. 使用不便，如混悬剂中药物结块沉积，微晶粗化而影响吸收，准确剂量不易掌握。

4. 色泽改变或输注剂（尤其是大输液）中有沉淀或絮状等异物，致使澄明度不合格，因而不能供药用。

在以上几类不稳定性中，以化学不稳定性问题最多，也最为常见，故本书主要研究化学变化而引起的不稳定现象及其防止措施。

近几年来，应用化学动力学的原理研究药物的化学稳定性，为预测药物的有效期限提供了快速方法。利用这种方法，可以使我们认识影响药物变化的各种条件，掌握制剂变化的速度而预测出在某些条件下的分解破坏程度。由于绝大多数反应的速度随温度的变化而有显著变化，所以利用反应速度与温度的关系，可预测药物或其制剂在室温下的贮存期限。因此，本书将对某些药物稳定性的动力学知识及具体应用方面的有关问题加以阐述。

三、稳定性与化学结构关系

合成药物和其他的有机化合物一样是多原子分子结构，原子在空间的排布状况，即分子的立体结构，直接关系到分子的性质。探讨药物化学结构能对其内部联系及规律性有基本的认识。从这一角度出发，研究药物的化学稳定性，很自然地要从能直接观察到的宏观物体，深入到微观（原子、电子、分子、……等等）领域，为研究提供必须的理论基础。

（一）布特列洛夫结构理论

俄国化学家布特列洛夫(А.М.Бутлеров)的结构理论，

其基本要点是：

1. 分子中各原子依一定次序排列，以一定的“化合力”结合而成分子的形式，就是化学结构。

2. 有机化合物的性质取决于分子的化学结构；一种物质只能有一个化学结构；同分异构现象是由于化学结构不同而造成的。

3. 有机化合物分子中各原子不是孤立存在而是相互影响的；分子中各原子都不断地在运动；化合物的性质不是各原子性质的简单总和，而是在相互影响下产生了新的性质。

(二) 化学结构的立体概念

法国学者列贝尔(Lebel)和荷兰学者范特荷夫(Van't hoff)认为：碳原子的四个价键不是在同一平面上，而是成正四面体的立体形状分布于空间，碳原子位于正四面体的中心，四个价键是等同的分布于正四面体的四个顶端。任何两个价键间的角度都互成 $109^{\circ}28'$ 。这样就说明了：碳原子相互结合成碳链时，不是直线的而是弯曲的；有机化合物的分子结构也不是平面的，而是立体的。

(三) 化学键的电子学说

用电子概念解释化学性质。由柯塞尔(W. Kossel)和路易士(C. N. Lewis)先后提出了化学键的电子学说，这个理论阐述有机化合物的分子均由各原子以化学键结合而成，化学键即是原子间结合的力与方式，是原子自身具有稳定的电

子层结构的结果。化学键主要有：

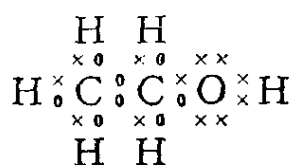
1. 离子键(电价键) 两个原子最外层的价电子发生完全转移，变成两个带正、负电荷的离子，二者以静电引力相结合而成分子。离子间的这种静电引力即离子键，离子的电荷数叫离子价(或电价)。以离子键结合而成的化合物称为离子化合物，无机化合物多是离子化合物。

例如：氯化钠(NaCl)离子键的形成。



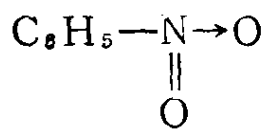
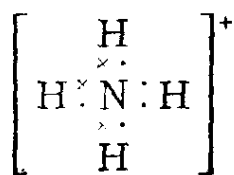
2. 共价键(原子键) 两个原子由共用电子对结合而成的化学键叫共价键。有机化合物都是由共价键结合而成的共价化合物。

例如：乙醇 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 共价键的形成。

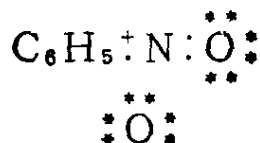


当共用电子对是由一个原子供给时，形成的共价键又叫配价键。

例如：铵离子 NH_4^+ 和硝基苯 $\text{C}_6\text{H}_5\text{—NO}_2$ 的配价键。



即



(四) 现代电子理论概念

有机结构的现代电子理论是建立在量子力学基础上的，它使我们对电子的本性有了更深刻的认识，从而对化学键及有机化合物的性质有了本质的了解。

1. 电子云的概念 原子是由带正电的核与带负电的电子组成的，是一个充满复杂矛盾的微观世界。电子是质量极小的质点，它围绕着核运动，兼有微粒运动和波动的矛盾特性。以近似光速运动着的电子，是难以测定它在一定时间内准确的位置的，只能知道它在核的四周空间平均起来最常出现的区域（也称电子的几率分布）。电子在核外四周空间一定范围内高速运动，就象一团带负电的“云”一样，笼罩着原子核，所以每个运动着的电子便叫做电子云。电子最常出现的区域也就是电子云密度最大的地方。电子云确切的描述了电子的性能，代替了以往电子圆形轨道的概念。如氢原子电子云密度最大的地方，是在半径为 0.527 \AA 球面上，与玻尔圆形轨道的半径相近。

2. 电子的运动状态 根据量子力学的推导和元素光谱实验得出一致的结论，存在着复杂矛盾运动的原子内部，电子必须在一定的状态下运动，其运动状态是：

(1) 电子层：电子层即势能层，就是能级。能量是运动的量度。位于不同电子层的电子，具有的能量不同，距原子核近的电子层，电子的能量小，远的电子层的能量大。根据最低能量原理，电子的能级越低，体系的能量越小，原子本身越稳定。

(2) 电子亚层：电子亚层也是势能层。它主要说明电子运动轨道的角能量，亦即电子云的形状（电子运动轨道的形状）。

(3) 电子运动轨道的方向：轨道的方向即电子运动在空间的区域。

(4) 电子的自转方向：电子运动时，同时以轴为中心而自转，自转只有顺、反两个方向。

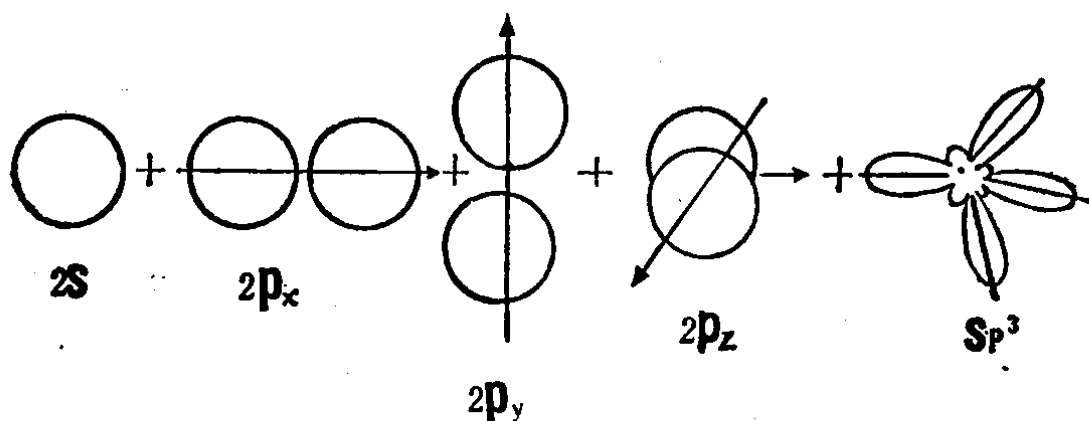
由上述可知：电子在原子中运动必须处于一定的状态，即位于一定的能级，具有一定的能量；必须在原子核周围空间的一定区域内及一定方向上运动，有一定的自转方向。电子运动的这种状态是原子维持本身体系稳定与存在的必要条件。

3. 碳原子的电子杂化轨道 原子轨道杂化理论是价键法在处理多原子分子结构方面的一个理论，它用于说明多原子分子中的 δ 键结合与分子的立体结构。例如，碳原子的 4 个价电子中，2 个 s 电子已偶合成对（自转方向相反），2 个 p 电子单独存在于两个 p 轨道中。然而碳原子则只有两个价电子（ p 电子）可成键。但在有机化合物的结构中、一般都是 4 价的，即有 4 个价电子成键，这是因为 2、5 电子对在构成化学键时被释放出的能量打开，其中一个 s 电子被激发到了能量较大的 p 亚层空轨道上去，变成了 4 个单独的价电子：4 个价电子中，1 个是 s 电子，3 个是 p 电子，其成键能量，方向应不完全相同。在单键化合物分子中，碳的 4 个价键是完全相同的。这是由于 s 与 p 电子的互相影响，电子轨道发生了杂化，也即是 s 与 p 电子的能量发生了平均化，重新组合成了新的轨道，这种新的轨道称杂化轨道。这种作用

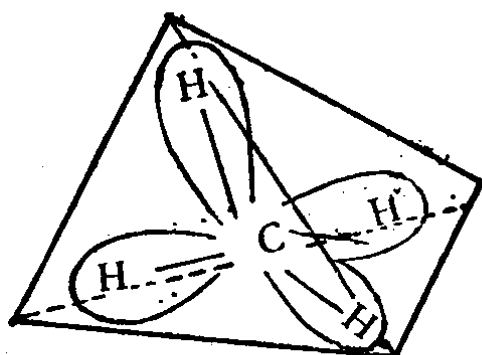
叫做原子轨道杂化(Hybridization of Atomic orbitals)。杂化轨道电子云的能量，形状及方向均发生了改变。其杂化的结果，就增加了碳的成键能力和键的稳定性。

碳原子的杂化轨道类型：

① sp^3 杂化轨道：即 1 个 s 与 3 个 p 电子发生杂化，成为能量相等、形状完全相同的 4 个 sp^3 杂化轨道，对称地指向正四面体的四个顶端，互相之间的夹角均为 $109^\circ 28'$ 。单键化合物分子中碳的四个价键，即由这种 sp^3 杂化轨道形成。

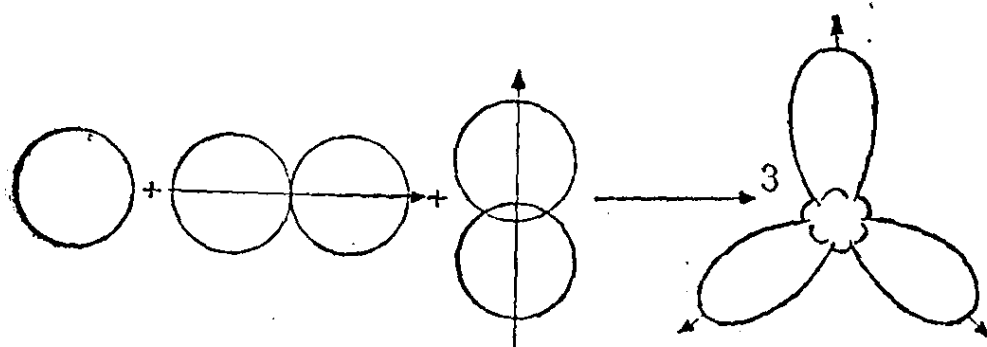


图三-1 碳原子的 sp^3 杂化轨道

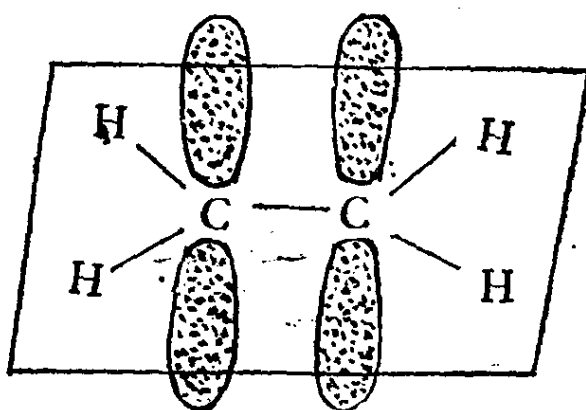


图三-2 示正四面体及单键化合物立体构型

2. sp^2 杂化轨道 即一个 s 与两个 p 电子成为杂化轨道，成为三个 sp^2 杂化轨道，还有一个 p 电子未参加杂化。三个杂化轨道位于同一平面，相互之间的夹角为 120° ，未杂化的 p 电子轨道与这一平面相垂直。双键化合物分子中双键碳的四个价键。即由三个 sp^2 杂化轨道和一个 p 电子轨道形成。



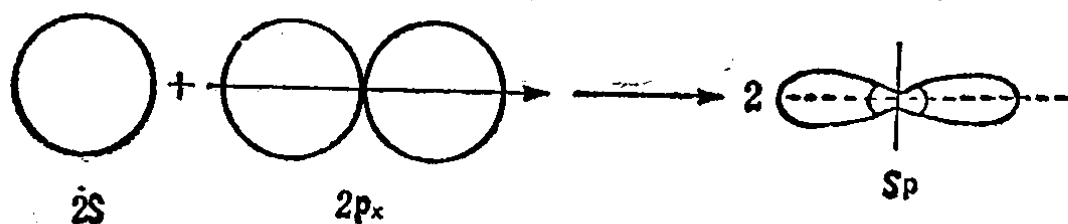
图三-3 碳原子的 sp^2 杂化轨道



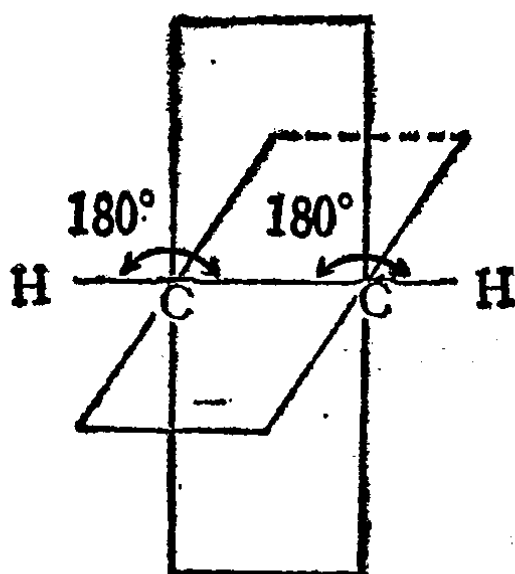
图三-4 烯类分子结构几何图形

3. sp 杂化轨道 即一个 s 与一个 p 电子发生杂化，成为二个 sp 杂化轨道，尚有二个 p 电子未参加杂化。二个杂化轨道成一直线，夹角为 180° ，二个未杂化的 p 电子轨道与

杂化轨道均相互垂直。三键化合物分子中三键碳的四个价键，即由二个 sp 杂化轨道和二个 p 电子轨道形成。



图三-5 碳原子的 sp 杂化轨道



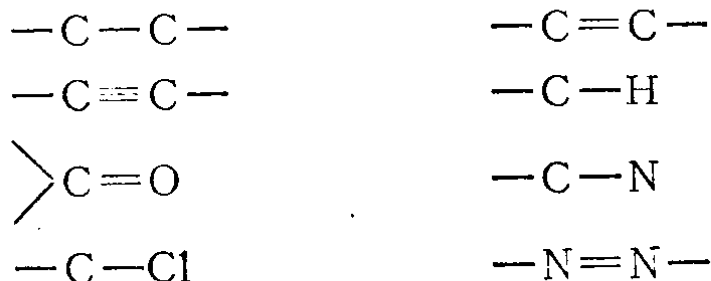
图三-6 炔类分子结构几何图形

共价键的本质：

1. 共价键的形成 现代电子理论认为：共价键是由两个原子的成键电子云相互重叠，以对两个原子核的引力而形成的。成键时，放出一定的能量，因而电子的分子轨道较原子轨道能级低，体系稳定。成键电子云重叠的程度越大，对核的联系越紧密，键越牢固，体系的能量也越小，体系也越稳定。因此，为使成键电子云达到最大程度的重叠，成键必须

发生在电子云密度最大的方向上，成键电子的自旋方向必须相反，以使电子云密度集中在两核之间。

下面是几个共价键类型：



2. 对性质有着重要影响的 δ 键与 π 键 由于成键的电子和电子云重迭的方式不同，可形成 δ 键与 π 键两种共价键。

δ 键：是由 s 电子轨道或杂化电子轨道的两个电子沿键轴的方向，电子云相互重迭而形成的共价键。主要特点如下：

- (1) 可以单独存在，存在于任何共价键中。
- (2) 成键轨道沿键轴重迭，重迭程度较大。
- (3) 电子云呈柱状，对键轴呈圆柱形对称。

电子云密度集于两原子之间。

- (4) 成键的两个碳原子可以沿着键轴自由旋转。
- (5) 键能较大，且较稳定。
- (6) 电子云受核约束大，键的极化度小。

π 键：由 p 电子轨道的两个未杂化的 p 电子在同一方向上，电子云相互平行重迭而成的共价键。它们的主要特点是：

- (1) 不能单独存在，只能在双键或三键中与 δ 键同时存在。
- (2) 成键轨道平行重迭、重迭程度较小。