

刘崇悌 周士琨 编写

人民卫生出版社

绘图：侯文岚

固体药剂的稳定性

刘崇悌 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)

长春市第五印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 8¹/₂印张 180千字

1984年7月第1版 1984年7月第1版第1次印刷

印数：00,001—8,600

统一书号：14048·4582 定价：1.15元

〔科技新书目66—74〕

前 言

在药剂中固体药剂占很大比重，绝大多数原料药也呈固体状态，但由于固体药剂的稳定性一般优于溶液型液体药剂，而常常被人们所忽视。其实，固体药剂的不稳定现象，也很常见，问题的复杂性也较溶液型液体药剂为甚，而且还存在所特有的物理稳定性问题。

对于药剂的根本要求，归结于安全性和有效性两大方面。所以，如果药剂不具备一定的稳定性，则难以保证药剂所应有的安全性和有效性。但是，研究固体药剂稳定性的重要意义，不仅为了可以获得稳定的固体药剂，还在于如何运用有关稳定性的规律，使药剂能符合医疗或生产上的各种需要。

我们出于以上的考虑和目的，特编写了此书，供医药工作者、有关科技人员以及医药专业学生参考。其中错误和不当之处，恳请读者给予指正。

本书承北京医学院药剂教研组王鸿辰教授审阅，使质量得以提高；插图承北京卫生学校侯文岚老师绘制，为内容增色不少。谨此一并致以深切的谢意。

作 者

1983年12月 于北京

目 录

第一章 绪论	1
一、固体药剂稳定性的特点	1
二、研究固体药剂稳定性的目的和意义	4
第二章 固体药剂的化学稳定性	7
一、固体药剂反应的级数与特点	7
(一) 化学动力学概述	7
1. 反应速度	7
2. 反应的级数	9
3. 一级反应	10
4. 二级反应	12
5. 伪一级反应	13
6. 零级反应	14
(二) 固体药剂的反应级数	15
(三) 固体药剂稳定性的特点	16
1. 固体药物分解的类型	16
2. 固体药物分解曲线	17
3. 固体药物分解的几何学解释	19
4. 成核现象	20
5. 液层理论	21
6. 平衡现象	24
二、影响固体药剂稳定性的因素	27
(一) 温度	27
(二) 水分	28
(三) 光线	33
(四) 辐射	35

(五) 赋形剂·····	35
(六) 药物与药物的相互作用·····	38
三、增加固体药剂稳定性的方法·····	40
(一) 加入清除剂·····	40
(二) 改变生产工艺·····	41
(三) 改变剂型·····	41
(四) 制成稳定衍生物·····	42
四、固体药剂稳定性试验方法·····	44
(一) 固体药剂有效期的测定·····	44
1. 留样观察法·····	44
2. 加速实验法·····	45
(二) 固体药物和固体制剂的稳定性试验·····	53
1. 纯固体药物结晶性粉末·····	53
2. 片剂·····	54
3. 药物与辅料·····	54
(三) 包装材料与固体药剂稳定性的关系·····	59
第三章 固体药剂的化学稳定性各论·····	61
第一节 固体药剂的水解变质·····	61
一、酯类药物·····	65
乙酰水杨酸 (68) 溴化丙胺太林 (75)	
氯化乙酰胆碱 (76) 三硝酸甘油 (76)	
红霉素 (77)	
二、酰胺类药物·····	78
尿素 (79) 巴比妥类钠盐 (80)	
青霉素钠 (82) 辅酶A (87)	
抗敌素 (88)	
三、甙类药物·····	88
洋地黄叶 (88) 链霉素 (90)	
四、四环素族抗菌素的水解·····	92
五、其它易水解的固体药物·····	95

盐酸阿糖胞苷 (95)	维生素U (96)	
第二节 固体药剂的氧化变质.....		98
硫酸亚铁 (99)	碘化钠 (100)	
亚硝酸钠 (101)	氯化亚汞 (101)	
二巯丁二钠 (101)	葡萄糖 (102)	
酚类药物 (102)	水杨酸钠 (103)	
对氨基水杨酸钠 (104)	磺胺类药物 (105)	
氨基比林 (108)	安乃近 (109)	
吩噻嗪类药物 (110)	异烟肼 (113)	
肾上腺素 (114)	重酒石酸去甲肾上腺素 (115)	
盐酸异丙基肾上腺素 (116)	盐酸多巴胺 (117)	
左旋多巴 (117)	盐酸吗啡 (118)	
盐酸阿扑吗啡 (120)	盐酸依米丁 (121)	
水杨酸毒扁豆碱 (121)	利血平 (123)	
维生素A (124)	维生素D (125)	
维生素E (126)	盐酸硫胺 (126)	
抗坏血酸 (127)		
第三节 固体药剂的其它变质.....		130
一、固体药剂吸收二氧化碳的变质.....		130
氧化镁 (130)	氧化锌 (131)	
苯妥英钠 (131)	氢氧化钙 (131)	
含氯石灰 (131)	利尿素 (132)	
氨茶碱 (132)		
二、固体药剂的异构化变质.....		132
三、固体药剂的脱羧变质.....		136
对氨基水杨酸钠 (136)	碳酸氢钠 (137)	
四、固体药剂的聚合变质.....		138
盐酸氮芥 (138)	癌得平 (138)	
环磷酰胺 (139)	噻替派 (139)	
五、其它固体药剂的分解变质.....		140

水合氯醛 (140) 维生素K₃ (140)

硝酸银 (142) 维生素B₂ (142)

自力霉素 (143) 更生霉素 (144)

制霉菌素 (144)

第四章 * 固体药剂的晶型变化 146

一、研究晶型变化对药品质量与临床药效的

重要意义 146

二、鉴定晶型的常用测定方法 148

(一) 晶型的分类 148

(二) 熔点测定 152

(三) 显微镜检定 152

(四) 红外光谱 152

(五) 热分析 153

(六) X 射线衍射法 156

(七) 偏光显微镜 158

三、药物的多晶型现象 160

(一) 研究药物多晶型现象的目的 160

(二) 多晶型现象对药品质量与临床药效的影响举例 161

1. 多晶型现象与药物的生物利用度 161

2. 多晶型现象与剂型的物理、化学的稳定性 168

3. 多晶型现象与粉末压片成型的性能 171

(三) 可能产生晶型转变的条件 171

1. 干热 172

2. 融熔 172

3. 粉碎 175

4. 不同的结晶条件 175

5. 混悬在水中 175

(四) 多晶型物的制备 177

(五) 阻止亚稳定型的晶型转变 178

四、药物的溶媒化物·····	182
(一) 溶媒化物与多晶型的区分·····	182
(二) 溶媒化物对药品质量与临床药效的影响举例·····	182
1. 溶媒化物与药物的溶解速率·····	182
2. 溶媒化物与药物的生物利用度·····	183
3. 溶媒化物与剂型的物理、化学的稳定性·····	186
(三) 溶媒化物与包合物·····	187
五、晶癖·····	189
(一) 晶癖的产生·····	189
(二) 晶癖对药品质量及临床药效的影响举例·····	190
(三) 晶癖与无定形物·····	191
第五章 固体药剂的吸湿·····	197
一、吸湿对固体药剂质量的影响·····	197
(一) 吸湿对物理稳定性的影响·····	197
(二) 吸湿对化学稳定性的影响·····	200
(三) 吸湿对生物稳定性的影响·····	201
(四) 吸湿对剂型稳定性的影响·····	202
二、吸湿的实验方法·····	203
(一) 吸湿平衡与吸湿速度·····	203
(二) 测定吸湿的装置与手续·····	203
(三) 流动性的测定·····	207
(四) 影响吸湿的主要因素·····	208
1. 内在因素·····	208
2. 外部因素·····	210
三、吸湿现象和机制·····	212
(一) 水溶性物质·····	212
1. 水溶性物质的吸湿平衡曲线与临界相对湿度·····	212
2. 临界相对湿度的测定法·····	214
3. 水化物·····	217

(二) 水不溶性物质·····	220
(三) 高分子物质·····	220
(四) 混合物的吸湿·····	221
(五) 吸湿的滞后现象·····	225
(六) 固体药物表面与水分子间的结合作用·····	226
1. 氢键结合·····	227
2. 极性分子-离子间结合·····	228
3. 配位结合·····	229
四、防湿的方法·····	231
(一) 防湿包装·····	231
1. 高分子膜与透湿性·····	233
2. 干燥包装·····	235
(二) 制成水溶性较低的化合物·····	239
(三) 用不吸湿性物质包衣·····	239
(四) 加入吸湿性强的不溶性物质·····	239
(五) 控制药物的外形·····	240
第六章 固体药物的共熔·····	241
一、组分间不生成分子化合物·····	241
二、组分间生成分子化合物·····	246
(一) 生成稳定的分子化合物·····	246
(二) 生成不稳定的分子化合物·····	247
三、共熔的影响及作用·····	251
(一) 产生物理的配伍变化·····	251
(二) 增进药效促进药物吸收·····	252
(三) 促进药物分散·····	256
(四) 控制冷冻干燥工艺·····	258
(五) 利用药物与溶媒形成不稳定的分子化 合物进行超微粉碎·····	258
(六) 形成冷却剂及防冻液·····	259
(七) 滴丸·····	262

第一章 绪 论

一、固体药剂稳定性的特点

药物的固体剂型，诚然一般均较水溶液剂型为稳定，因而人们往往对固体药剂的稳定性认识不足。其实固体药剂的不稳定现象也很常见，并且固体药剂的稳定性问题远较水溶液为复杂。

固体药剂的不稳定现象可分为如下两类：

（一）化学变化

1. 含量下降。
2. 产生有毒或有副作用的分解产物。
3. 变色、褪色、着色。

（二）物理变化

1. 晶型转变。
2. 湿润、液化、固结。
3. 膨润、变形、破裂。
4. 粘着、流动性降低、崩解度不合格。

由上述不稳定现象可以看出，其中既有化学稳定性更有晶型转变、吸湿、共熔等物理稳定性上的问题，而水溶液的稳定性大多局限于化学稳定性。

过去论述固体药剂稳定性的书籍，一般也多限于化学稳定性的范畴，而本书将按化学稳定性（第二、三章）与物理稳定性（第四、五、六章）分别予以论述，同时也应指出两者虽分属不同范畴，但其间也有联系。

药物在固体状态时产生化学反应，反应机制一般要比水溶液时的复杂得多，影响反应速度的因素也较多，使实验条件不易控制。固体药剂的化学变化，一般均属多相体系的反应，亦即可能包括有气相、液相、固相参加反应，并且，在进行化学反应的同时，还可能发生相变。

由于化学反应一般是始于固体表面，这样就不仅使在反应过程中，多相体系中的界面大小改变，又由于内部固体分子受到已起反应的外部分子保护，使反应速度逐步减慢。进行固体药剂的实验耗费时间，反应缓慢，为了能分辨微小的变化，更需要应用简便且精确的分析方法。影响反应速度的因素比较复杂，使实验条件难以保持严格一致。药物分子在固体药剂中，不能像在溶液中那样可以任意移动，且在固体药剂中的均匀性，也远差于液体药剂。以上这些也是使固体药剂实验测定结果重现性不好的一些原因。

由于固体药剂中还多加有赋形剂，反应可能发生在药物本身或药物与赋形剂之间，这样就使研究固体药剂的稳定性更趋复杂。

以上种种情况，就使得有关固体药剂化学稳定性的研究和文献，远较溶液型均相体系为少，并乏系统性，也未能总结出比较全面的规律。

有关固体药剂化学稳定性理论方面的研究开展较晚，且有的至今尚不完全成熟。如固体药物分解的类型，分解反应的级数，固体药物分解的几何学解释，固体药物分解时产生新固相的成核作用，固体药物分解时产生液相的液层理论以及固体剂型在分解过程中的平衡现象等都是近十几年来才被提出和确认的。

在此期间，药学工作者还进行了大量的有关影响固体

药剂稳定性因素的试验（如湿度、水分、光线以及赋形剂等）。关于固体药物与赋形剂的相互作用，近些年来发展了一些新的方法，如差示热分析法、漫反射光谱法和悬浮技术等。

药物有效期的制订是一项很复杂的工作，目前尚缺乏统一的标准化方法，特别是固体药物困难更大，常用的方法仍然依赖于温度与反应速度的关系（即 Arrhenius 公式）。常用的恒温加速法中除经典法外，有一些简便方法也已经应用。

近些年来，由于不断发现固体药物的晶型变化对药品质量与临床药效的重要影响，而引起人们很大的注意。相继应用了 X-射线衍射、差示热分析、差示扫描热量测定、偏光显微镜等分析手段，对于固体药物的多晶型、溶媒化物、无定形物、晶癖等的生成与转变，进行了大量实验研究工作。还探讨了这些晶型转变与药物的生理活性和药品质量的关系。为了控制药品质量和保证临床疗效，一些科研成果，已作为某些药品的法定标准。由于测试手段的不断进步，以及晶型在药学研究中的重要意义引起了 X-射线衍射结晶学者的兴趣，这些可喜的进展，在研究药物的晶型变化时将有助于疑难问题的解决。随着制药事业的迅速发展和技术水平的不断提高，结晶化学对于药学工作者，将成为一门必不可少的基础科学。

固体药剂呈现湿润、液化、固结、膨润、变形、破裂、粘着、流动性降低等物理不稳定现象时，其原因往往与共熔或吸湿现象有关。

物理化学分析法，是研究由若干组分所构成的体系的组成与性质间的相互关系。物理分析法中的一种基本方法“热

分析法”，惯用于研究合金的结构与性质间的关系，为金相学的有力实验研究方法。对于固体药剂体系的共熔现象，现也开始应用这种热分析法进行研究。通过热分析实验所绘得的相图，可阐明在药剂体系中各个相的存在和与它们成平衡时的组成、温度、或压力等条件之间的关系。相图可以显示相的变化情况、有无新化合物产生，以及所产生的新化合物是否稳定等信息，可用以控制固体药剂的质量、药物的生理活性或生产工艺。但是，由于物理化学分析法的局限性，而只能确定体系中有哪些过程或变化发生，而不能回答这些过程 and 变化发生的原因。

由于吸湿不仅可影响固体药剂的物理稳定性，同时也是影响固体药剂化学稳定性的一个重要原因，所以，关于固体药剂的吸湿，早期就已进行吸湿条件及吸湿平衡这些宏观现象的研究，随后由于防湿包装材料的不断发展，进而推动了这方面的科学实验工作。当前已触及到固体药剂的化学结构与吸湿的关系，以及药物分子与水分子间的作用力等问题，这将为今后如何讲求防湿措施提供理论依据。

二、研究固体药剂稳定性的目的和意义

绝大多数原料药物呈固体状态，在制剂中散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、滴丸、干浸膏、膜剂、栓剂、硬膏剂、灭菌注射用粉末等固体药剂占很大的比重。因为一些在水溶液中不稳定的固体药物，常制成固体药剂应用，其中以灭菌注射用粉末最为突出，由于给药途径采取注射给药，因此，对于灭菌用注射粉末的稳定性，要求更高。

对于药剂的根本要求，总的说来是安全、有效两大方面，但是，药剂必须具有一定的稳定性，始能保证药剂的安

全性和有效性。有些药剂在分解以后，可进一步催化分解反应，使药剂的药效迅速降低，甚至分解产物具有毒性或副作用，则更进一步破坏了药剂的安全性和有效性。近些年来，特别强调处方设计前工作 (Preformulation)，在此项工作中，对于固体原料药物的化学稳定性和前述的物理稳定性，均需全面地进行研究和实验。在新药报批材料中，除须提供：1. 药物本身性质、制法、分析法。2. 体现对于人体的生理活性和安全性的药理实验资料。3. 有关适应症、用法、用量的临床试验结果。4. 制剂方法等以外，还必须提供有关稳定性数据，这些稳定性数据有的国家要求在室温实际保存时所得的数据，而不是在实验时预测所得的结果^①。在药剂生产过程中，为了保证产品的安全、有效，中国医药工业公司，根据国务院“关于加强医药管理的决定”和全面质量管理的要求，对药品生产的各个环节，诸如人员、厂房、设备、原料、工艺、质量监督、卫生、仓储和销售等严格控制，实行全过程的质量管理，特制定了“药品生产管理规范（暂行）”，控制和保证药品的稳定性，即为此规范的目的之一。该规范还规定生产单位的中心化验室，“应建立产品留样观察制度，制定专人考查、研究药品在贮存条件下的质量变化规律，通过质量稳定性试验，为确定或改变药品的有效期或质量负责期提供数据”。贮存条件不适使药物变质亦难以保证对药剂的安全、有效的最根本要求。总之，在药剂的研究、开发、生产、贮存中，稳定性都是应该注意的主要问题。

研究固体药剂稳定性的重要意义，不仅目的在于通过研

^① 一番ヶ瀬尚等，《新医薬品ノ開發ト研究法》，105，廣川書店，東京，1970。

究其稳定性，籍以达到可以制得稳定的固体药剂以外，还在于如何利用其有关稳定性的规律，来达到临床医疗或药剂生产上的需要。例如，在生产中选用药物的多晶型物，有时其稳定型的生物活性低或无生物活性，就需要选用稳定性不符合要求但生物活性高或有生物活性的亚稳定型，为了达到贮存时稳定性的要求，就需要利用稳定性的规律，对亚稳定型采取稳定化措施。研究体外晶型转变的规律，应用于体内晶型转变的预测，如磺胺噻唑的亚稳定Ⅱ型，体外试验表明，在水中随着酸性的增加变成稳定型Ⅰ型的速率加快，所以，口服后从胃移至吸收部位小肠时已完成转型，故动物实验结果表明，不论给予Ⅱ型、Ⅰ型，在血药浓度中，均显示不出差异。药物与载体形成共熔混合物后，服用时较单独服用该药时易于吸收，正由于这些事实的启发，才导致了进一步促进药物吸收的制剂新方法“固体分散法”的产生。还有利用药物的溶媒化物进行超微粉碎的方法，因为有不少种药物可与某些溶媒形成不稳定的分子化合物，将这些溶媒化合物加热、减压，使其中的溶媒分子以气相逸去，就得到微细结晶。以上利用有关稳定性的规律，来为临床医疗或药剂生产服务的事例，不能在此一一列举，后面还将论及。

第二章 固体药剂的化学稳定性

一、固体药剂反应的级数与特点

(一) 化学动力学概述 化学动力学的研究对象是化学反应速度、影响反应速度的因素以及化学反应的机制。

通过化学动力学的研究，在理论上能够阐明化学反应的机制，使我们能了解反应的具体过程和途径。在实际应用上，可以根据反应速度来估计反应进行到某种程度所需的时间；也可以根据影响反应速度的因素进一步对反应进行控制。因此，化学动力学有着巨大的理论和实际意义。

在药剂学中，化学动力学主要用来研究药物和制剂的稳定性，用化学动力学的方法可以测定药物的降解速度、预测药物的有效期和了解影响反应速度的因素，从而采取有效措施防止或减缓药物的降解速度，制出稳定的制剂。

化学动力学所研究的具体内容，包括浓度、温度、溶剂、光等对反应速度的影响、反应速度理论、反应机制以及催化作用等方面，整个动力学问题是非常复杂的，本章仅将与固体药剂稳定性有关部分简述如下。

1. 反应速度：根据质量作用定律，化学反应的速度与反应物浓度（用活度更为准确）的乘积成正比，而且每种反应物质浓度的方次等于反应式中各该物质的摩尔数。

例如，在下列反应中：

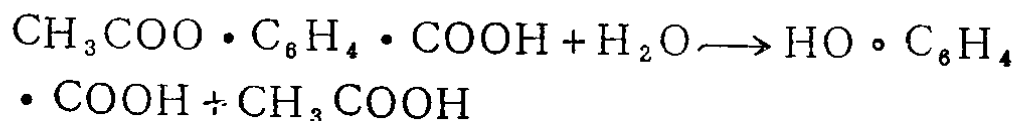


其反应速度为：

$$\text{反应速度} = K [A]^a [B]^b \dots\dots\dots (2-2)$$

式中：K 为速度常数。

如阿司匹林的水解反应为：



$$\text{反应速度} = K [\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}] [\text{H}_2\text{O}]$$

反应速度可以用单位时间内反应物浓度的减少（或生成物浓度的增加）来表示。随着反应进行，反应物逐渐消耗，分子碰撞机会逐渐减少，因而反应速度也逐渐减慢，即反应物摩尔浓度的减小逐渐变慢，这样每一瞬间的反应速度都不同，所以必须用瞬间速度来表示反应速度，这可由图 2—1 的曲线上在某一时刻的切线斜率不同而看出。

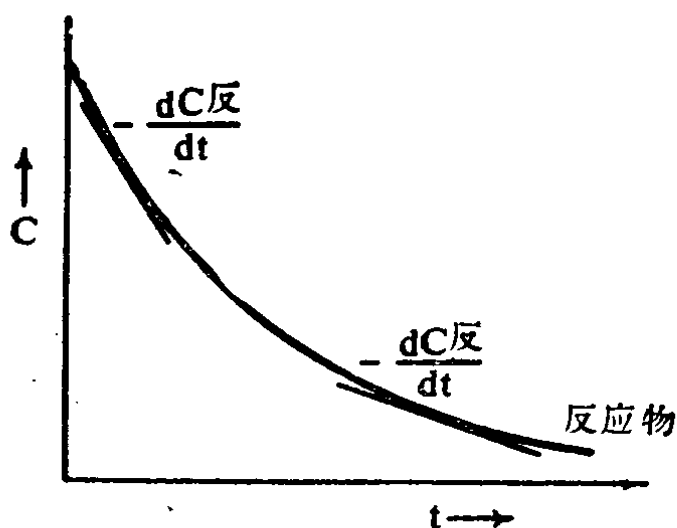


图 2—1 反应速度与时间的关系

因此，反应的真正速度常用瞬间反应速度 v 来表示。
例如，反应：

