



安徽中醫藥高等專科學校

2019

安徽省《药物化学》省级精品线下开放课程

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Depart of Pharmacy

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东





第十二章 药物的化学稳定性和药物的代谢反应

一、药物的化学稳定性



一、药物的化学稳定性

**影响药物化学稳定性的因素：内部因素---化学结构---不可改变
外部因素---外界条件---可以改变**

- **药物的变质反应：水解反应、氧化反应、异构化反应、脱羧反应及聚合反应等**
- **水解反应和氧化反应最为常见**
- **CO₂对药物质量也有一定影响**

(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

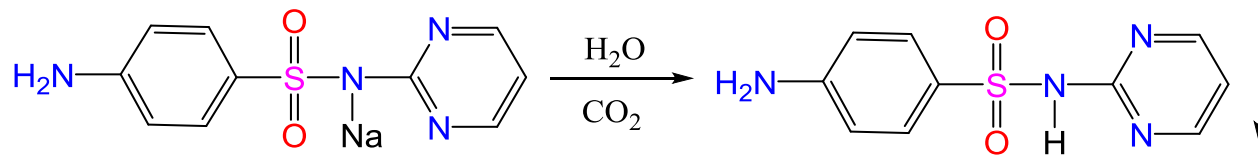
- **药物的水解反应是一类常见的变质反应**
- **盐类、酯类、酰胺、苷类、酰肼、酰脲、活泼卤素化合物等**
- **盐类、酯类、酰胺、苷类最为常见**

药品在生产、贮存、调配和使用的过程中，由于药物的化学结构受到外界因素的影响，会引起稳定性的变化和变质反应，导致药物的疗效下降，甚至产生毒副作用而危及患者的生命。

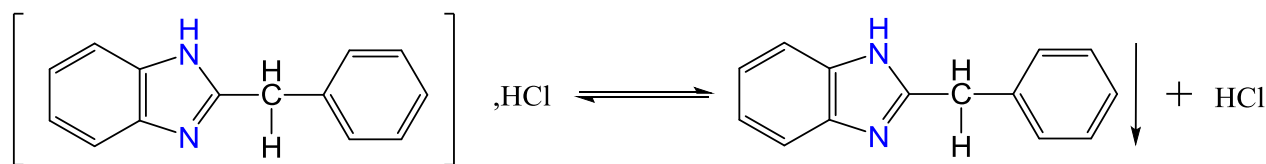


(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

--盐类药物的水解



磺胺嘧啶钠

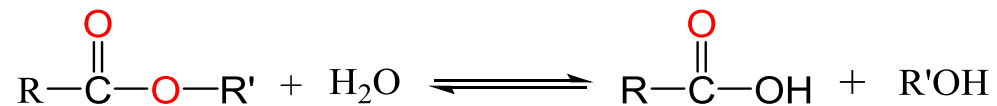


盐酸地巴唑

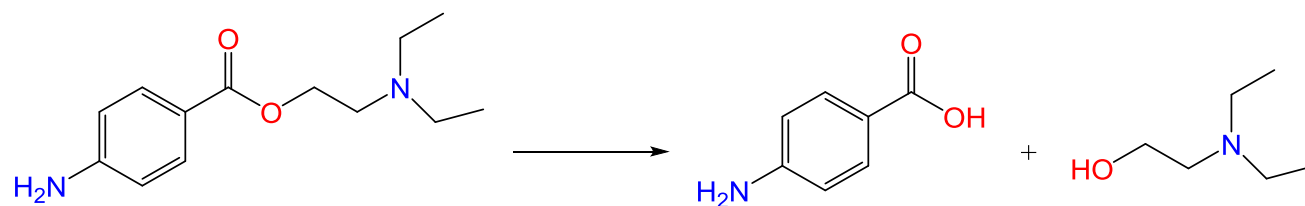


(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

--酯类药物的水解



酯类水解反应

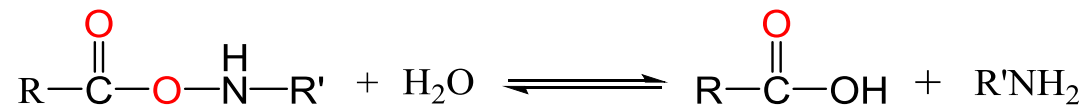


普鲁卡因

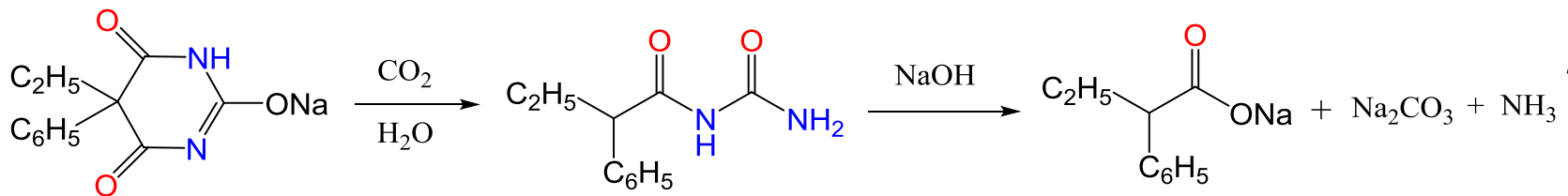


(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

--酰胺类药物的水解



酰胺类水解反应



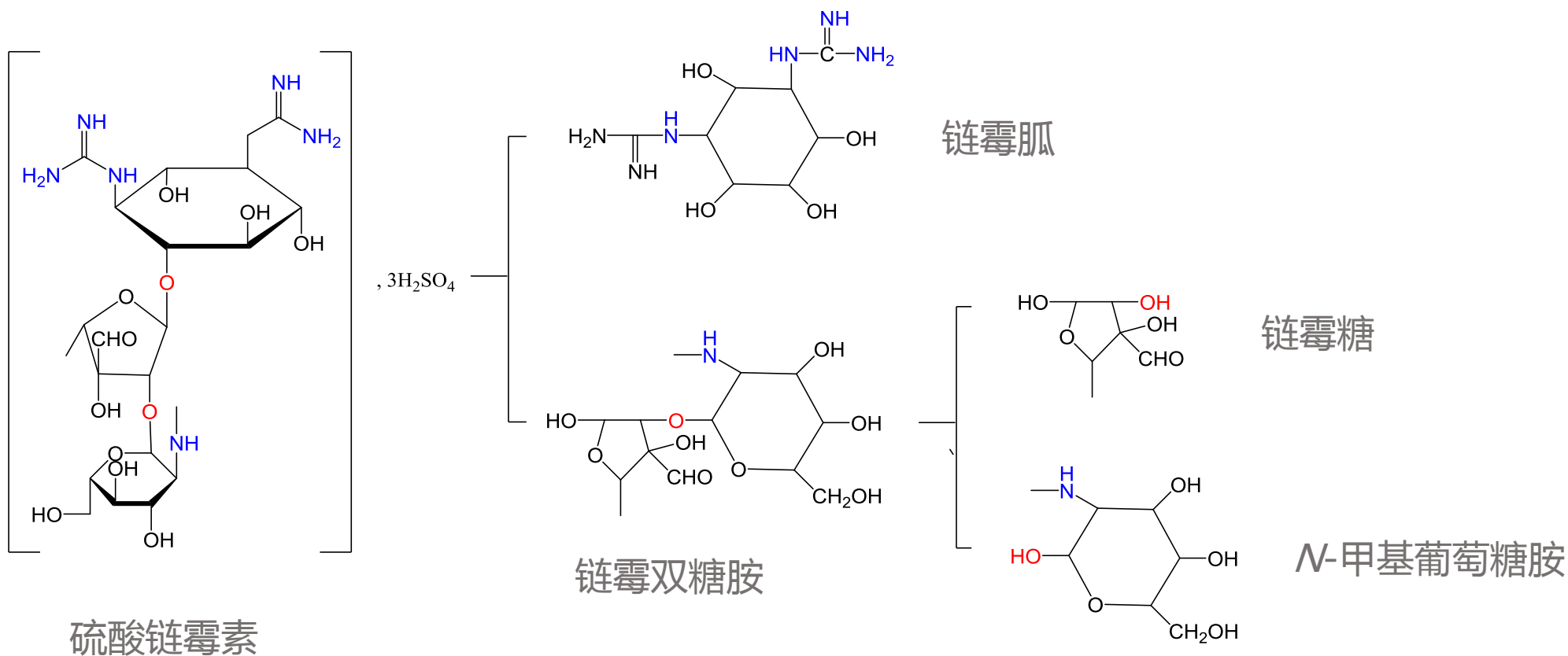
2-苯基丁酰脲

苯巴比妥钠

(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

--苷类药物的水解

苷类药物均易水解，水解产物为苷元和糖





(一)、药物的水解性对药物稳定性的影响

--其他类型药物的水解

其他易于水解的基团，有酰肼基、磺酰脲、活泼卤素结构、脲类、腙类等等。



(二)、影响水解的结构因素

1. 药物化学结构的电子效应对水解速度的影响

水解反应的速度取决于羰基C原子的电子云密度

- 若R为供电子基时，增加了羰基C原子的电子云密度，则水解速度降低；
- 若R为吸电子基时，减弱了羰基C原子的电子云密度，则水解速度加快；

2. 离去酸酸性越强的药物越易水解

离去酸酸性越强的药物越易水解；越弱，则越不易水解

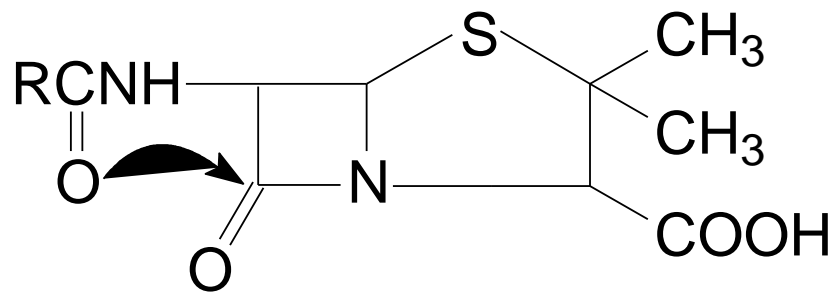
- $\text{HX} > \text{RCOOH} > \text{ArOH} > \text{ROH} > \text{H}_2\text{NCONH}_2 > \text{H}_2\text{NNH}_2 > \text{NH}_3$
- 酰卤 > 酸酐 > 酚酯 > 醇酯 > 酰脲 > 酰肼 > 酰胺；



(二)、影响水解的结构因素

3. 邻助作用加速水解速度

-- 邻助作用是指在酰基的邻近位置有亲核基团，能引起分子内催化，使水解反应加速。如青霉素类药物的水解除 β -内酰胺环不稳定外，还有其侧链酰基氧原子的邻助作用。

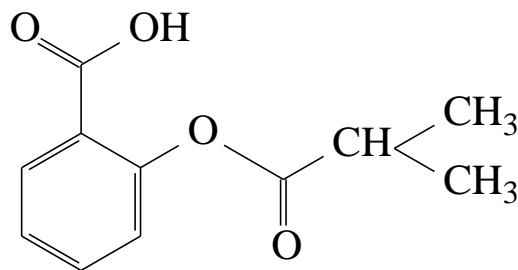




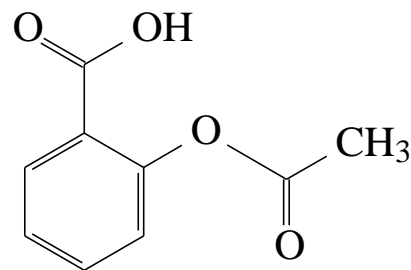
(二)、影响水解的结构因素

4.空间位阻的掩蔽作用减慢水解速度

-- 空间位阻的掩蔽作用是指在酯类、酰胺类药物结构中的羰基两侧具有较大空间体积的取代基，产生较强的空间掩蔽作用，减缓水解反应的速度。如异丁基水杨酸的水解速度比阿司匹林慢10倍。



异丁基水杨酸



阿司匹林



二、药物的还原性对药物稳定性的影响

- 药物的氧化还原性是药物常见且重要的性质
- 具有还原性的药物多于具有氧化性的药物，因此，药物的氧化反应多于还原反应
- 分为化学氧化反应（用于药物检验）和自动氧化反应（贮存过程中发生）



二、药物的还原性对药物稳定性的影响

(一) 具有自动氧化反应的官能团类型

1. 碳碳双键 如维生素A，侧链含有的共轭双键，容易发生氧化反应生成环氧化合物
2. 酚羟基 酚羟基属于容易被氧化的官能团，酚羟基越多，越容易被氧化，如肾上腺素中含有的邻二酚羟基，容易被氧化生成红色的醌类化合物
3. 芳香第一胺 含有芳香伯胺的结构易被氧化成有色的醌类化合物、偶氮化合物等，如磺胺类药物等
4. 巯基 芳香巯基和脂肪巯基都具有还原性，由于S的电负性小于氧，易给出氧，因此，巯基比酚羟基更容易被氧化生成二硫化合物，如卡托普利、半胱氨酸等
5. 其他类 醛类、杂环结构等，如吡啶类、呋喃类、吩噻嗪类等。



二、药物的还原性对药物稳定性的影响

(二) 药物化学结构对自动氧化的影响

- 不同化学结构中，C-H键的离解能不同，一般而言，C-H键的离解能越小，越易均裂成自由基，越易发生自动氧化
- 醛基 $C-H \geq \alpha C-H > \text{叔} C-H > \text{仲} C-H > \text{伯} C-H$
- 含有酚羟基结构的药物，由于苯-氧间 $p-\pi$ 共轭，使苯环的电子云密度增加，易于形成苯氧负离子而自动氧化
- 烯醇的自动氧化与酚相似，生成烯氧负离子
- 通常芳香胺比脂肪胺更容易自动氧化
- 含脂肪或芳香巯基的药物一般都具有还原性，均易发生自动氧化



三、其他变质反应

- 药物的异构化反应 如四环素
- 药物的聚合反应 如青霉素
- 药物的脱羧反应 维生素C、普鲁卡因



三、变质反应的外界影响因素

-- 影响药物变质的外界因素有温度、湿度、溶液的酸碱性、空气、光线、金属离子等



思考：对于易变质的药物应该采取怎样的防范措施防止或延缓氧化呢？



2019 安徽省《药物化学》精品线下开放课程

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Department of Pharmacy

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东