

肌苷注射液的处方及变色等问题的探讨

桂林第二制药厂 蒙乃祺

肌苷注射剂是肌苷的灭菌水溶液,含肌苷 $[C_{10}H_{12}N_4O_6]$ 为标示量的90.0~110.0%,是一种细胞赋活药,适用于各种急性疾患,心脏疾患,对肺原性心脏病的疗效尤其显著。

目前,我国制药行业中,配制肌苷注射液有两种处方和两种工艺:

一、原处方及配制方法

1. 处方^[1]

肌 苷	500 g
氢氧化钠	120 g
浓 盐 酸	适量
氯化 钠	85 g
活 性 炭	0.1%
注射用水	加至 10000ml

2. 配制过程

在配料锅内加入配制量的1/2注射用水,加热煮沸后,将称量好的肌苷投入其中,使之溶解;另取氢氧化钠溶于配制量的1/3的注射用水中,在不断搅拌下逐渐加进上述肌苷溶液中。以80℃保温20分钟,加入氯化钠溶液(事先以注射用水使其溶解),然后用稀盐酸调节pH至8.7~9.1,再补加注射用水至全量,加入0.1%活性炭,搅拌15分钟,以

砂棒粗滤后,测中间体含量及pH值,合格后进行精滤至澄清,灌封于甲级耐碱安瓿中,以100℃三十分钟热湿灭菌。

至今,我国大多数针剂制药厂,尤其是上海地区的制药厂家,仍然采用传统的配方及生产工艺。

上述配方及生产工艺虽然一直沿用至今,但这种处方亦有其不足的一面。通常可溶物质的溶解平衡受到溶液中其它物质的影响,氯化钠的过量加入,会因为电解质过多而使肌苷溶解度降低,同时为避免NaCl的加入而带进一些不必要的杂质至使溶液产生析出物,因此国内一些生产厂如天津人民制药厂等厂家先后取消了原配方中所用的氯化钠,我厂将两种处方进行了试验比较,经过筛选于一九八五年开始采用改进后的新处方。质量达到有关标准^[2]。

二、改进后处方及配制方法

1. 处方

肌 苷	500 g
氢氧化钠	120 g
浓 盐 酸	适量
活 性 炭	0.1%
注射用水	加至 10000ml

2. 配制方法

配制分二步进行。

第一步 首先在配料锅内加入配制量的1/2注射用水，以蒸汽间接加热煮开，然后加入定量的肌苷使之溶解。另取氢氧化钠(固体)，加入配制量的1/3注射用水，在不断搅拌下逐渐加进上述肌苷溶液中，搅拌均匀后以80℃保温30分钟。然后以4 N盐酸调 pH 8.7~9.0。

第二步 称取相当于配制量0.1%的活性炭加入肌苷浓配液中，搅拌15分钟，经陶土砂棒脱炭后，加注射用水至全量，测中间体含量及pH值合格后，以4号玻璃纱棒精滤至澄明，灌封于2ml甲级耐碱安瓶中，100℃湿热灭菌30分钟。

事实上采用上述二种处方生产肌苷注射液的机理是一致的，两者都是在碱性条件下制取肌苷的钠盐。其次，两种生产方法的工艺过程大体上也是一致的。只是后者保温时间多了十分钟，且处方取消了NaCl。虽然后一种方法省去了氯化钠，但其效果与原处方的效果是相同的，因此，可以认为后一种处方和生产工艺更趋于合理。所以，多年来我们一直在采用改进后的新处方生产肌苷注射剂^[3]。

不论采用何种处方生产肌苷注射液，都存在着一个如何合理控制氢氧化钠溶液的浓度问题。我厂第一次采用改进后的处方配制肌苷注射液时，由于没有掌握好氢氧化钠的浓度，曾经出现过半成品色泽变黄，过滤困难等异常现象。围绕肌苷注射液变色的问题，我们进行了长时间的摸索和探讨。

起初，我们一直把注意力集中在重金属离子对肌苷的干扰方面，着重对金属离子，特别是对 Cr^{+3} 、 Ni^{+3} 、 Al^{+3} 等离子进行了反复的检验，均没有收效，事实否定了它们的存在。接着，我们把视线转移到氧含量、温度及pH值等因素的影响方面，也同样没有

取得突破。

最后，是在辅料的问题上打开缺口，原来问题的症结是NaOH浓度过高所致。按操作法，溶解固体氢氧化钠的注射用水量应为配制量的1/3，但我厂初次配料时，没有严格控制好溶解氢氧化钠的加水量，致使NaOH的浓度偏高，部分肌苷受到了破坏，结果含量降低，色泽变黄和过滤困难，这个结论我们是通过试验得到证实的。我们的小试验采用的配方不变，为节约起见，把配制量减少到100ml，即：

肌 苷	5 g
NaOH(固体)	1.2 g
浓 盐 酸	适量
活 性 炭	0.1%
注射用水 加至	100ml

配制100ml的肌苷注射液，按工艺要求，溶解固体氢氧化钠的注射用水量约为33.3ml，我们把加水量减少到1/5，操作过程及出现的情况是：将配制量1/2的注射用水加入烧杯，置于电炉上加热煮沸，投入5g肌苷，待溶解后，立刻将事先配制好的浓碱液倒入肌苷液中，并搅拌均匀，以80℃保温30分钟，当保温至15分钟时，浓配液开始变黄，保温结束，颜色加深至橙黄色，这种情况和车间首次放大生产时的情况一模一样。我们重复这个试验所得的结果完全一致。

浓度偏高的氢氧化钠溶液对肌苷具有破坏作用，已经为实践所证明，但这个问题一般不大引起人们的注意，因而在配制过程中，对氢氧化钠浓度的控制也就不十分严格，事实说明，这是一个不可忽视的问题，所以，在配制肌苷注射液过程中，一定要掌握好NaOH的浓度。由于我们吸取了首次配制肌苷注射液的失败教训，终于在第二次放大生产时取得了成功，并为后来的大批量生产积累了经验。