

左旋苯丙氨酸氮芥的输液稳定性

S. Esmail Tabibi等 (美国哥伦布城Roxane药厂产品开发部研究助理)

左旋苯丙氨酸氮芥〔米尔法兰(melphalan)〕是一种可口服治疗多种肿瘤疾病的烷化剂。它也可静脉给药,并可用于隔离灌注技术包括在高温(41℃)条件下治疗。

因氮芥仅在双键完整时才能发挥抗肿瘤活性,故对其稳定性的研究有重要的临床意义。由于有关左旋苯丙氨酸氮芥稀释成注射液的稳定性资料较少,作者用三种常用输液稀释本品为注射液在不同的温度下进行试验。

方法 含有无菌脱水左旋苯丙氨酸氮芥100mg、酸性乙醇溶剂1ml、缓冲液9ml(磷酸氢二钾12mg、丙二醇0.6ml、注射用水适量加至1ml)这三种组成的盒装注射用米尔法兰作为研究用。本品依瓶签说明制备,将0.4ml(4mg)已稀的可注射的配方用下述输液稀释成100ml。5%葡萄糖注射液、乳酸林格氏注射液、0.9%氯化钠注射液(以上均为美国药典收载品)贮存于容量瓶中,分别置于15、20、25及37℃恒温水浴温度控制中。此外,作者还对一种40mg/100ml浓度分别用三种输液均在20℃条件下逐一进行研究。

应用Flora氏改良的高效液相色谱法(HPLC)测定本品的稳定性。以4.6×250mm的反相柱分离。色谱流动相含60%HPLC级甲醇及40%0.01M磷酸二氢钠(NaH₂PO₄)缓冲液(pH=3.0)。用2N磷酸调整pH值。流速为每分钟1ml时,柱压约为1200磅/平方英寸。内标液的配制是将对羟基苯甲酸丙酯溶解于HPLC级甲醇(1mg/ml)中,再用流动相液稀释成最终浓度为15μg/ml。贮备液系每毫升HPLC级甲醇含1mg,

苯丙氨酸氮芥并有适当容积的流动相液和内标液,并稀释获得2~25μg/ml的米尔法兰液。以米尔法兰对羟基苯甲酸丙酯峰值与高度的比率,而对照米尔法兰浓度后排成的标准曲线是线性的($r>0.99$)。

结果和讨论 在试验全过程中,外观检查含左旋苯丙氨酸氮芥的输液始终清晰。在三种注射液中左旋苯丙氨酸氮芥的降解,不论浓度和贮藏温度均与以往的研究结果相符,都是遵循一级动力学的结果。两种浓度的左旋苯丙氨酸氮芥(0.4和0.04mg/ml)获得数据是完全一致的。0.9%氯化钠注射液在20℃时, t_{90} 达4小时以上,有足够长的时间来输注药物。

Flora等报告左旋苯丙氨酸氮芥的水解可被增高的氯离子浓度所抑制,从而提示如果用0.9%氯化钠注射液稀释左旋苯丙氨酸氮芥时,氯离子可增加其稳定性,使输液治疗成功。当以0.9%氯化钠注射液及乳酸林格氏注射液对比米尔法兰稳定性时也证实如此。在缺乏氯离子时(如在5%葡萄糖液内),苯丙氨酸氮芥的稳定性是很差的。

结论 米尔法兰在0.9%氯化钠注射液中,浓度为0.04和0.4mg/ml,在20℃条件下其稳定性可持续4小时。随温度增高和氯离子浓度降低,其降解率加快。应用加热输注时,应根据剂量的测定来考虑预热的程度和时间。

(American Journal of Hospital pharmacy
《美国医院药学杂志》, 1(7):1380~1381,
1984(英文))

秦荣和节译 翁康年校 张紫洞审