

## · 药 剂 学 ·

## 环磷酰胺注射液在玻璃瓶和 PVC 软输液袋中的稳定性考察

王燕琼<sup>1</sup>, 张顺国<sup>1</sup>, 徐 涛<sup>1</sup>, 陈敏玲<sup>1</sup>, 过晓雯<sup>2</sup> (1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院, 上海 200025)

**[摘要]** 目的 考察环磷酰胺注射液在玻璃瓶和 PVC 软袋(聚氯乙烯输液袋)输液中的稳定性是否存在差异。方法 环磷酰胺用 0.9% 氯化钠注射液配制于玻璃瓶和 PVC 软袋中, 于室温下放置 24 h 分别于 0、1、2、4、8、12 和 24 h 取样, 检测其外观和性状, 并用高效液相色谱法检测其含量。结果 环磷酰胺在玻璃瓶和 PVC 软袋输液中外观和性状均无明显变化, 12 h 内 2 组输液稳定, 2 组之间无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。结论 在室温 12 h 内, 环磷酰胺溶于 0.9% 氯化钠注射液均较稳定, 其在玻璃瓶和 PVC 软输液袋中的稳定性无差异。

**[关键词]** 高效液相色谱法; 环磷酰胺; 稳定性; 内标法

**[中图分类号]** R944.1<sup>+</sup>1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0361-02

## Chemical stability of cyclophosphamide in glass bottle and PVC infusion bags

WANG Yan-qiong<sup>1</sup>, ZHANG Shun-guo<sup>1</sup>, CHEN Min-ling<sup>1</sup>, GUO Xiaowen<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; School of Medicine, Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate chemical stability of cyclophosphamide in glass bottles and PVC infusion bags. **Methods** Cyclophosphamide was dissolved with 0.9% sodium chloride respectively in glass bottles and PVC bags. The storage condition for the solutions was room temperature. Solutions were sampled at 0, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h, and the appearance and traits were observed. Cyclophosphamide concentrations were determined by HPLC. **Results** No obvious changes were founded in cyclophosphamide under different conditions. Two solutions were stable before 12h. The statistic results had no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Cyclophosphamide is stable in glass bottles and PVC bags in 0.9% sodium chloride injection.

**[Key words]** HPLC; cyclophosphamide; stability

玻璃瓶作为一种传统的大输液容器一直广泛用于临床, 而最近几年, PVC(聚氯乙烯)塑料输液袋由于其轻便、不易破碎等特点逐渐取代了玻璃瓶输液。但是在实验室和临床上发现某些药物与塑料内膜会发生反应或者是物理吸附, 从而影响了输液的质量<sup>[1]</sup>, 增加了临床用药的不安全因素。因此, 药物在 PVC 输液袋中的稳定性引起了广泛关注。环磷酰胺是一种前体药物, 在体外无活性, 进入人体被肝脏或肿瘤内存在的磷酰胺酶或磷酸酶水解, 变为活化型的磷酰胺氮芥而发挥抗肿瘤作用, 是目前临床应用最广泛的抗肿瘤烷化剂之一。国外对环磷酰胺配制后质量研究开展较早, 而国内对其稳定性研究较少, 文献资料有限, 特别是有关 PVC(聚氯乙烯)输液袋对该药的吸附性研究, 目前未见文献报道。为确保环磷酰胺注射液在使用中的安全有效, 本文采用高效液相色谱法对环磷酰胺在 PVC 输液袋中

的稳定性进行实验, 考察环磷酰胺在 PVC 袋中的稳定性, 并与玻璃瓶进行了比较。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** Agilent 1200 Series 高效液相色谱仪; WH-1 微型旋涡混合仪 (上海沪西分析仪器厂有限公司); METTLER TOLEDO 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司)。

**1.2 试剂** 环磷酰胺对照品 (美国 Sigma 公司, 批号 75K1661); 异环磷酰胺对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 100595-200501, 含量 93.6%); 注射用环磷酰胺 (规格 0.2 g, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 10013021); 包材为灌装 0.9% 氯化钠注射液的 PVC 输液袋 (上海百特医疗用品有限公司, 批号 S1002066); 包材为灌装 0.9% 氯化钠注射液的玻璃瓶 (上海长征富民金山制药有限公司, 批号 10012203); 乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析纯。

[作者简介] 王燕琼 (1976-), 女, 主管药师。Tel (021) 38626161-5231.

## 2 实验方法与结果

**2.1 色谱条件** 色谱柱: Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C<sub>18</sub>柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相: 乙腈-水 (20: 80), 流速: 1.0 ml/min, 进样量: 10 μl 检测波长: 210 nm<sup>[2]</sup>, 柱温: 30 °C。内标物: 异环磷酰胺。

**2.2 对照品溶液的制备** 精密称取环磷酰胺对照品 250.0 mg 于 25 ml 容量瓶中, 用乙腈溶解并稀释至刻度, 得浓度为 10.0 mg/ml 对照品储备液, 于冰箱 4 °C 保存。

**2.3 内标溶液的制备** 精密称取异环磷酰胺标准品 100.0 mg 于 10 ml 容量瓶中, 用乙腈溶解并稀释至刻度, 得浓度为 10.0 mg/ml 的异环磷酰胺对照品储备液, 于冰箱 4 °C 保存。

**2.4 样品溶液的制备** 取注射用环磷酰胺供试品适量用 0.9% 氯化钠注射液溶解, 得浓度为 2 mg/ml 样品溶液。

**2.5 检测样品的处理** 取 0.8 ml 样品溶液与 0.2 ml 内标溶液, 涡旋混匀, 取 10 μl 进样分析。

**2.6 线性关系** 精密吸取环磷酰胺对照品储备液适量, 用乙腈稀释, 配置为 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mg/ml 浓度的系列溶液, 按 2.5 项进行处理, 以环磷酰胺的浓度为横坐标, 环磷酰胺/异环磷酰胺的峰面积之比为纵坐标, 得线性方程:  $Y = 0.318X - 0.0008$   $r = 0.9999$  线性范围为 0.5~8.0 mg/ml

**2.7 精密度试验** 精密配置低、中、高 (1.0, 2.0, 4.0 mg/ml) 浓度的环磷酰胺对照品溶液, 按 2.5 项方法同日检测 5 次, 连续测定 5 日, 测定日内、日间精密度, 结果见表 1。

表 1 环磷酰胺精密度试验结果 ( $n = 5$ )

浓度 (mg/ml)	RSD (%)	
	日内	日间
1.0	0.51	0.61
2.0	0.67	0.70
4.0	0.12	0.39

**2.8 回收率试验** 精密配置低、中、高 (1.0, 2.0, 4.0 mg/ml) 浓度的环磷酰胺对照品溶液各 3 份, 按 2.5 项方法检测, 并计算溶液浓度和回收率, 测定结果见表 2。

**2.9 样品测定** 取样品溶液于室温放置 24 h 观察输液外观及性状变化。结果 24 h 内输液外观澄明, 无沉淀及混浊出现, 也无颜色变化; 同时在间

隔时间 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 按 2.5 项方法检测, 并计算溶液浓度, 并以 0 h 时的浓度为 100.0%, 计算其他时间点相对于 0 h 的百分含量。以  $t$  检验 ( $n = 6$ ) 分析比较各时间点 PVC 输液袋与玻璃瓶中的环磷酰胺浓度变化, 结果显示环磷酰胺在配置后 12 h 内稳定, 两者之间无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 具体结果见表 3。

表 2 环磷酰胺浓度测定回收率试验结果

样品浓度	计算浓度	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1.0	0.9703	97.03		
1.0	0.9773	97.73		
1.0	0.9995	99.95		
2.0	2.0230	101.2		
2.0	1.9980	99.90	99.57	2.0
2.0	1.9390	96.95		
4.0	3.9800	99.50		
4.0	4.0590	101.5		
4.0	4.0970	102.4		

表 3 环磷酰胺 0.9% 氯化钠注射液在不同包材中含量变化比较

包材	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
玻璃	100.0	99.90	99.51	101.5	98.88	97.13	86.10
PVC	100.0	99.32	99.63	97.95	95.24	94.25	89.50

## 3 讨论

**3.1** 因环磷酰胺和异环磷酰胺在 0.9% 氯化钠溶液中的溶解度不大, 为保证两药的完全溶解, 对照品溶液和内标溶液的溶媒采用乙腈。

**3.2** 本实验对环磷酰胺在 PVC 输液袋中的稳定性进行考察, 结果证明在冲配后 12 h 内, 其在以 PVC 和玻璃为包材的两种 0.9% 氯化钠注射液中均较稳定, PVC 对其无吸附作用, 两者之间无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 故临床上, PVC 袋和玻璃瓶均可使用。

## 【参考文献】

- [1] 张纯, 陈爱华, 李玺, 等. PVC (聚氯乙烯) 袋装呋喃西林溶液的稳定性试验 [J]. 中国现代临床医学杂志, 2006, 5 (5): 19
- [2] 韩江敏, 林能明, 方罗. 温度对环磷酰胺注射液配制及配伍后稳定性的影响 [J]. 医药导报, 2007, 26 (4): 435.

[收稿日期] 2010-05-05

[修回日期] 2010-06-13