

氟尿嘧啶与 0.9% 氯化钠注射液配伍的稳定性研究

张 洁, 贺 娇

天津医科大学附属肿瘤医院 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

摘 要: **目的** 考察氟尿嘧啶在 0.9% NaCl 注射液中配伍的稳定性, 为临床安全、合理用药提供依据。**方法** 采用高效液相色谱法, 考察配伍液中氟尿嘧啶的变化。Scienhome Kromasil C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水 (用磷酸二氢钠调节 pH 3.5) - 甲醇 (85:15); 体积流量: 1 mL/min; 紫外检测波长: 266 nm; 柱温: 室温; 进样量: 20 μL。将配伍液分别放置在室温、避光和冷藏 3 个条件下, 于 0、1、2、4、8、24、48 h 观察外观并测定 pH 值。**结果** 氟尿嘧啶在 5~25 μg/mL 线性关系良好 ($r=0.999\ 9$), 平均回收率分别为 98.6%、99.00%、99.3%, RSD 值分别为 0.88%、0.30%、0.45%。配伍液在 48 h 内无变色、气体、沉淀、浑浊发生, 微粒数、pH 值无明显变化, 氟尿嘧啶的质量分数也无明显变化。**结论** 氟尿嘧啶与 0.9% NaCl 注射液配伍后 48 h 内稳定。

关键词: 氟尿嘧啶; 0.9% NaCl 注射液; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R927

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)02-00224-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.032

Compatible stability of fluorouracil in 0.9% NaCl Injection

ZHANG Jie, HE Jiao

Tianjin Key Laboratory of Tumor Prevention and Therapeutics, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: **Objectives** To observe the stability of compatibility of fluorouracil in 0.9% NaCl Injection, and to provide an evidence for drug safety and efficiency in clinic. **Methods** The content changes of fluorouracil in compatibility solutions were determined by HPLC method. The analysis was performed on Scienhome Kromasil C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm) with water (using sodium dihydrogen phosphate with pH 3.5) - methanol (85:15) as mobile phase. The UV detection wavelength was 266 nm at room temperature with the injection volume of 20 μL at a flow rate of 1.0 mL/min. The compatibility solutions were placed in three conditions such as at room temperature, avoiding light, and freezing. Appearance observation and pH value determination were carried out in 0, 1, 2, 4, 8, 24, and 48 h. **Results** The calibration curve was linear over the range of 5—25 μg/mL ($r=0.999\ 9$). The average recovery rate was 98.6%, 99.00%, and 99.3% with RSD of 0.88%, 0.30%, and 0.45%, respectively. There were no evident changes in appearance, color, gas, precipitation or turbid generated, particle number, and pH value, and the contents of fluorouracil did not change within 48 h. **Conclusion** It is stable for fluorouracil in 0.9% NaCl Injection during 48 h.

Key words: fluorouracil; 0.9% NaCl Injection; compatibility; stability; HPLC

氟尿嘧啶是目前临床上应用最广泛的抗代谢类抗肿瘤药物, 其抗癌谱广, 可单独或与其他抗肿瘤药物联合应用, 对消化系统、生殖系统的癌症及肺癌、皮肤癌、头颈部癌症等有效, 是目前治疗实体肿瘤的首选药物。氟尿嘧啶主要经肝脏代谢, 血浆半衰期为 10~20 min, 由于其缓慢静脉滴注比快速注射时分解代谢明显, 故每次静脉滴注时间不少于 6~8 h, 也可用输液泵静脉滴注连续给药 24 h; 同

时氟尿嘧啶贮藏条件一般是避光、密闭保存; 因此, 氟尿嘧啶与 0.9% NaCl 注射液长时间配伍后是否避光和低温保存下的稳定性是临床上值得关注的问题。鉴于此, 本实验对氟尿嘧啶在室温下与 0.9% NaCl 注射液配伍后在室温、避光和冷藏 3 种不同的放置方式下, 观察其质量分数、pH 值及外观的变化情况, 判断该药配伍后的稳定性, 以便为临床用药提供参考。

收稿日期: 2012-11-16

作者简介: 张 洁 (1971—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (022)23340123-5100 E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

1 仪器与试药

美国 SSI LabAlliance 高效液相色谱仪; TU—1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); Sartorius PB—21 型酸度计(北京赛多利斯仪器系统有限公司); Sartorius BS 124S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

氟尿嘧啶对照品(批号 FLU110104, 质量分数 99.0%, 南通精华制药股份有限公司); 氟尿嘧啶注射液(批号 1005151、1003241、1011221, 规格 0.25 g/10 mL, 天津金耀氨基酸有限公司); 0.9% NaCl 注射液(中国大冢制药有限公司); 冰乙酸(批号 20050926, 天津市运盛化学试剂科技有限公司); 甲醇(批号 20110116, 天津市西华特种试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 氟尿嘧啶的 HPLC 测定方法的确立

2.1.1 色谱条件^[1-2] Scienc home Kromasil C₁₈ 色谱

柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水(用磷酸二氢钠调节 pH 3.5) - 甲醇(85:15); 体积流量: 1 mL/min; 紫外检测波长: 266 nm; 柱温: 室温; 进样量: 20 μL。

2.1.2 对照品溶液的配制 精密称取氟尿嘧啶对照品 25 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用 0.9% NaCl 注射液溶解, 并加至刻度, 得质量浓度为 250 μg/mL 对照品贮备液, 备用。

2.1.3 供试品溶液的配制 吸取 1 mL 氟尿嘧啶注射液, 置于 100 mL 量瓶中, 用 0.9% NaCl 注射液溶解, 并加至刻度, 配成质量浓度为 250 μg/mL 供试品贮备液, 备用。

2.1.4 专属性试验 模拟临床用药条件, 配制氟尿嘧啶质量浓度为 10 μg/mL 的 0.9% NaCl 注射液, 按以上色谱条件, 进样 20 μL, 测定, 记录色谱图。结果见图 1。

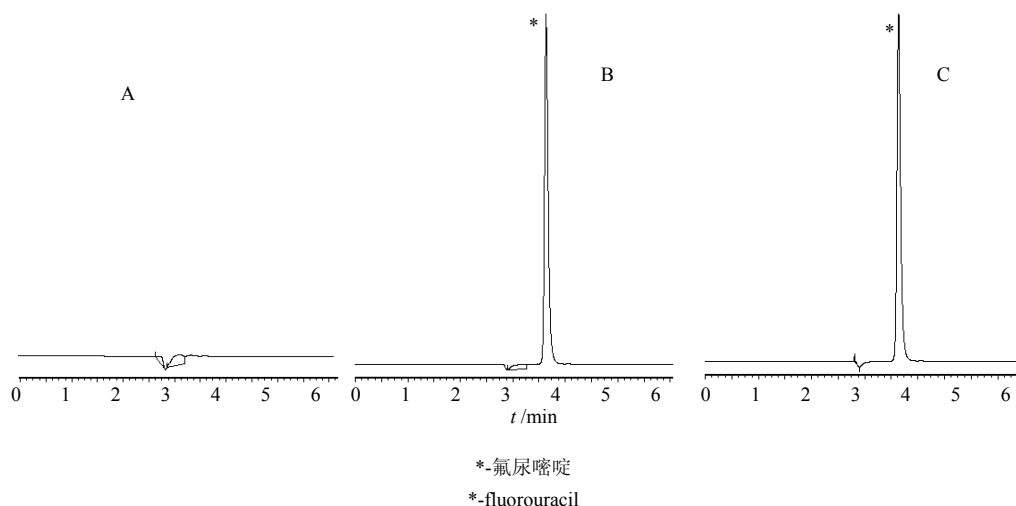


图 1 0.9% NaCl 注射液(A)、氟尿嘧啶对照品(B)和氟尿嘧啶注射液(C) HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of 0.9% NaCl Injection (A), fluorouracil reference substance (B), and Fluorouracil Injection (C)

2.1.5 线性关系考察 配制 5、10、15、20、25 μg/mL 氟尿嘧啶对照品溶液, 按以上色谱条件依次进样, 测定峰面积值。以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程为 $C=97\ 197\ A+7\ 378$, $r=0.999\ 9$ 。结果表明氟尿嘧啶在 5~25 μg/mL 时, 质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.6 精密度试验 5、10、20 μg/mL 氟尿嘧啶对照品溶液, 连续进样 9 次, 测定峰面积, 计算得 RSD 值分别为 0.48%、0.14%、0.29%。

2.1.7 稳定性试验 配制 5、10、20 μg/mL 氟尿嘧啶供试品溶液, 分别在 0、1、2、4、6、8、24 h 进

样, 测定峰面积, 计算得 RSD 值分别为 0.36%、0.29%、0.26%。结果表明氟尿嘧啶供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.8 回收率试验 精密移取氟尿嘧啶供试品储备液 2 mL 于 50 mL 量瓶中, 平行 9 份, 每份 500 μg, 分别加入 250 μg/mL 氟尿嘧啶对照品溶液 1、2、3 mL, 制备供试品溶液, 进样测定, 结果平均回收率分别为 98.6%、99.00%、99.3%, RSD 值分别为 0.88%、0.30%、0.45%。

2.2 配伍液稳定性考察

模拟临床浓度, 将氟尿嘧啶溶解到 0.9% NaCl

中, 摇匀, 分别在室温不避光、室温避光和冷藏 3 种条件下放置, 在 0、1、2、4、6、8、24、48 h 分别对其外观、pH 值、含量及微粒进行观察和测定。室温不避光即将配伍液直接放置在室温自然光下; 室温避光即将配伍液放在黑色外包装袋子里, 放在室温下; 冷藏即将配伍液置于 2~8 °C 冰箱内。

2.2.1 外观 取洁净的具塞比色管 8 支, 分别加入各配伍液 15 mL, 在 0、1、2、4、6、8、24、48 h 观察配伍液外观变化, 有无颜色、气体、沉淀、浑浊产生。结果显示氟尿嘧啶 0.9% NaCl 溶液在不同时间内外观均澄清透明, 无颜色、气体、沉淀、浑浊产生, 与各原注射液相比无差异。

2.2.2 pH 值 取适量配伍液分别在 0、1、2、4、6、8、24、48 h 测定其 pH 值, 室温不避光条件下配伍液 pH 值的均值为 6.42, RSD 值为 0.30%; 室温避

光条件下配伍液 pH 值的均值为 6.44, RSD 值为 0.23%; 冷藏条件下配伍液 pH 值的均值为 6.44, RSD 值为 0.35%。表明氟尿嘧啶 0.9% NaCl 溶液在 48 h 内 pH 值稳定。

2.2.3 不溶性微粒的测定 取配伍液于各时间点下按《中国药典》2010 版二部附录 IX C 不溶性微粒检测法中的第一法(光阻法)检查微粒, 结果氟尿嘧啶 0.9% NaCl 溶液在 48 h 内微粒无明显变化。

2.2.4 氟尿嘧啶注射液的测定 分别取配伍液进样测定, 记录峰面积, 以 0 h 的质量分数为 100%, 观察不同时间点、不同贮存条件下配伍液中氟尿嘧啶的变化情况, 结果见表 1。结果表明在室温、避光和冷藏 3 种放置条件下, 3 种不同批次的氟尿嘧啶溶于 0.9% NaCl 注射液的含量在 48 h 内没有明显的差异。

表 2 氟尿嘧啶 0.9% NaCl 注射液的测定结果 ($n=3$)

Table 2 Determination of fluorouracil in 0.9% NaCl Injection ($n=3$)

条 件	质量分数/%						
	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
室温不避光	100.0	99.73	100.34	99.67	100.47	99.37	99.53
室温避光	100.0	100.39	100.93	100.28	100.43	99.79	100.42
冷藏	100.0	100.22	101.6	99.42	100.83	99.93	101.37

3 讨论

参照文献报道^[3-4], 用 0.9% NaCl 注射液配制一定质量浓度的氟尿嘧啶溶液, 于 200~400 nm 进行紫外扫描, 发现在 266 nm 处有最大吸收, 因此选择 266 nm 作为氟尿嘧啶的检测波长。

本实验通过测定室温、避光和冷藏 3 种不同的放置方式下的氟尿嘧啶在 0.9% NaCl 注射液中 48 h 内含量的变化, 结果配伍液在上述 3 种条件下 48 h 稳定, 故提示氟尿嘧啶也可用输液泵静脉滴注连续给药 24 h。

参考文献

- [1] 王一龙, 邵寒梅, 官建国. 高效液相色谱法定量分析 5-氟尿嘧啶注射液 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 698-699.
- [2] 冯婉玉, 蔡 爽, 申建伟. 高效液相色谱法测定人血浆中氟尿嘧啶浓度 [J]. 中国药学杂志, 2003, 38(4): 289-290.
- [3] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 540-541.
- [4] 施宪宝, 郑志昌, 郭 斌, 等. 高效液相色谱法测定胃癌周围淋巴结中氟尿嘧啶 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23): 1989-1990.