

依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺在输液中的配伍稳定性考察

巩佳威, 曲晓宇, 高凤, 李楠* (吉林大学第一医院, 长春 130000)

摘要: 目的 对依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺混合配伍稳定性进行考察, 为临床用药安全提供依据。方法 分别考察 24 h 内 25 ℃ 常温、25 ℃ 避光、4 ℃ 冷藏避光条件下 3 种药物的含量、pH 及不溶性微粒的稳定性。结果 3 种药物混合溶液的含、pH 值与不溶性微粒在 24 h 内 25 ℃ 常温、25 ℃ 避光、4 ℃ 冷藏避光条件下均未发生明显变化。结论 3 种药物的配伍溶液在 24 h 内稳定性良好, 可以为临床用药提供依据。

关键词: 依托泊苷; 表柔比星; 环磷酰胺; 配伍; 稳定性

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)20-2584-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.020

引用本文: 巩佳威, 曲晓宇, 高凤, 等. 依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺在输液中的配伍稳定性考察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2584-2587.

Study on the Compatible Stability of Etoposide for Injection with Epirubicin and Cyclophosphamide

GONG Jiawei, QU Xiaoyu, GAO Feng, LI Nan* (The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the stability of etoposide, epirubicin and cyclophosphamide injection and provide a basis on clinical usage. **METHODS** Drug contents, pH values and insoluble particles were determined in three storage situation as 25 ℃, 25 ℃ in the dark and 4 ℃ in the dark, respectively for 24 h. **RESULTS** The contents, pH values and insoluble particles were stable in three situations. **CONCLUSION** The compatibility of etoposide, epirubicin and cyclophosphamide has good stability during 24 h, which provide a basis for clinical usage.

KEYWORDS: etoposide; epirubicin; cyclophosphamide; compatible; stability

依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺混合配伍于 0.9%氯化钠溶液是常用的一种化疗方案, 用于治疗难治、易复发的多发性骨髓瘤^[1-3], 该化疗方案是 3 种药物混合配伍, 对临床患者进行 24 h 持续药物输注治疗。优化的化疗方案因延长输注时间, 可以降低化疗药带来的不良反应, 增强疗效, 提高患者化疗适应性和生活质量。但是依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺混合配伍稳定性未见文献报道, 因此本研究考察 3 种药物配伍后, 在不同环境下(25 ℃ 常温、25 ℃ 常温避光、4 ℃ 冷藏避光)24 h 内是否发生外观、含、pH 值和不溶性微粒的变化, 以期为临床用药安全性提供依据。

1 材料

1.1 仪器

1220 Infinity 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); GWJ-8 智能微粒检测仪(天大天发科技有限公司); FE20 pH 计(梅特勒-托利多仪器有限公司); FA2004 电子分析天平(上海舜宁恒平有限公司)。

1.2 试药

托泊苷注射液(齐鲁制药有限公司, 规格:

100 mg : 5 mL; 批号: BB1K7007); 盐酸表柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司, 规格: 10 mg : 5 mL; 批号: 201707); 注射用环磷酰胺(江苏盛迪药业有限公司, 规格: 0.2 g; 批号: 17031725); 0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司, 规格: 100 mL, 批号: 8L95D3); 依托泊苷对照品(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 20160322; 纯度>99%); 表柔比星对照品(海正辉瑞药业有限公司, 批号: 2000664747, 纯度>99%); 环磷酰胺对照品(中国生物制品检定所, 批号: 100234-200502; 纯度>98%)。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液的制备

精密称取依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺对照品 25, 15, 100 mg, 分别用甲醇定容至 100 mL, 分别得各自对照品溶液 250, 150, 1 000 μg·mL⁻¹。

2.2 供试品溶液的制备

根据临床常用量, 取依托泊苷注射液 40 mg, 盐酸表柔比星注射液 20 mg, 注射用环磷酰胺 0.58 g 溶于 500 mL 0.9%氯化钠溶液中, 作为供试

作者简介: 巩佳威, 女, 药师 Tel: (0431)88782722 E-mail: 704145168@qq.com
E-mail: 420456411@qq.com

*通信作者: 李楠, 女, 药师 Tel: (0431)88782722

品溶液, 并且每个供试品设置 3 个平行样品, 考察其在 3 种药物在 25 °C 常温、25 °C 常温避光及 4 °C 冷藏避光条件下 24 h 的稳定性。

2.3 色谱条件

2.3.1 依托泊苷和表柔比星色谱条件 20RBAX SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.1% 磷酸(40:60); 流速: 1 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 检测波长: 254 nm; 进样量: 10 μL; 在上述条件下依托泊苷与表柔比星色谱峰峰形良好, 分离清晰, 依托泊苷的出峰时间为 3.45 min, 表柔比星的出峰时间为 4.56 min, 结果见图 1。

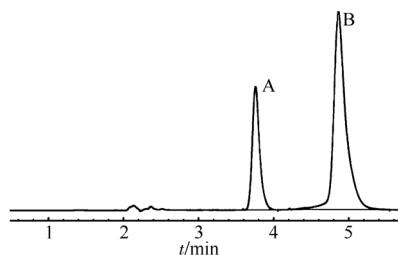


图 1 HPLC 色谱图

A-依托泊苷; B-表柔比星。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-etoposide; B-epirubicin.

2.3.2 环磷酰胺色谱条件 20RBAX SB-C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水(50:50); 流速: 1 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 检测波长: 200 nm; 进样量: 10 μL; 在上述条件下环磷酰胺的色谱峰峰形良好, 分离清晰, 环磷酰胺的出峰时间为 10.66 min, 结果见图 2。

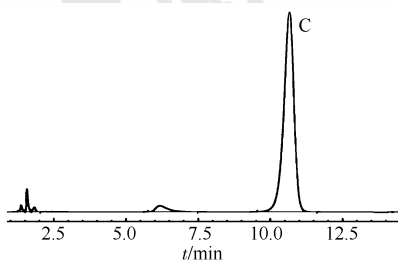


图 2 HPLC 色谱图

C-环磷酰胺。

Fig. 2 HPLC chromatograms

C-cyclophamide.

2.4 专属性试验

制备空白对照溶液和依托泊苷、表柔比星、环磷酰胺对照品溶液, 按“2.3”项下色谱条件进样测定, 结果表明各药品出峰时间处空白溶液均无干扰, 分离度良好, 表明专属性良好。

2.5 标准曲线的绘制

取依托泊苷对照品溶液适量, 分别配置浓度

为 5, 10, 100, 150, 250 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 以峰面积值(Y)对浓度(X, μg·mL⁻¹)进行线性回归, 得到依托泊苷的标准曲线为 $Y=42.98X-301.94$, $r=0.9999$, 结果表明依托泊苷浓度在 5~250 μg·mL⁻¹ 呈良好的线性。

取表柔比星对照品溶液适量, 分别配置浓度为 1, 5, 50, 100, 150 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 以峰面积值(Y)对浓度(X, μg·mL⁻¹)进行线性回归, 得到表柔比星的标准曲线为 $Y=592.8X-348.5$, $r=0.9999$, 结果表明表柔比星浓度在 1~150 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系。

取环磷酰胺对照品溶液适量, 分别配置 5, 25, 125, 500, 1000 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液, 按“2.3.2”项下色谱条件进样测定, 以峰面积值(Y)对浓度(X, μg·mL⁻¹)进行线性回归, 得到环磷酰胺的标准曲线 $Y=674X-473.5$, $r=0.9999$, 结果表明环磷酰胺浓度在 5~1000 μg·mL⁻¹ 呈良好的线性。

2.6 仪器精密度试验

取“2.5”项下 3 种药物对照品的中间浓度溶液, 按“2.3”项下色谱条件进样测定, 重复进样 9 次, RSD 分别为 0.56%, 0.36%, 1.36%, 表明仪器精密度良好。

2.7 重复性试验

按“2.2”项下方法平行制备 6 份依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺供试品溶液, 分别按“2.3”项下色谱条件进样测定, 3 种供试品的 RSD 分别为 0.63%, 0.47%, 0.88%, 表明该方法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密量取“2.2”项下方法配制的 0.08 mg·mL⁻¹ 依托泊苷供试品溶液 1 mL, 0.04 mg·mL⁻¹ 表柔比星供试品溶液 1 mL, 1.16 mg·mL⁻¹ 环磷酰胺供试品溶液 0.5 mL, 各 6 份, 分别加入依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺对照品溶液, 按“2.3”项下色谱条件进样测定, 并计算回收率, 平均回收率分别为 98.92%, 98.37%, 98.72%, RSD 分别为 1.03%, 0.96%, 1.23%, 结果见表 1。

2.9 配伍稳定性考察

2.9.1 外观变化 取“2.2”项下供试品溶液, 分别置于 25 °C 常温、25 °C 常温避光及 4 °C 冷藏避光下观察 24 h, 供试品溶液外观无明显变化, 均为澄清透明液体, 因此表明各物质的物理相容性较好。

2.9.2 pH 值变化 取“2.2”项下供试品溶液, 分

表 1 加样回收率试验结果

Tab. 1 Results of recovery test

成分	供试品含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
依托泊苷	0.08	0.1	0.178 4	98.40	98.92	1.03
	0.08	0.1	0.179 5	99.50		
	0.08	0.1	0.180 1	100.10		
	0.08	0.1	0.177 5	97.50		
	0.08	0.1	0.178 2	98.20		
	0.08	0.1	0.179 8	99.80		
表柔比星	0.04	0.05	0.089 3	98.60	98.37	0.96
	0.04	0.05	0.089 6	99.20		
	0.04	0.05	0.088 6	97.20		
	0.04	0.05	0.088 7	97.40		
	0.04	0.05	0.089 8	99.60		
	0.04	0.05	0.089 1	98.20		
环磷酰胺	0.58	0.5	1.079 4	99.88	98.72	1.23
	0.58	0.5	1.066 3	97.26		
	0.58	0.5	1.077 6	99.52		
	0.58	0.5	1.072 7	98.54		
	0.58	0.5	1.066 3	97.26		
	0.58	0.5	1.079 3	99.86		

别置于 25℃ 常温、25℃ 常温避光及 4℃ 冷藏避光下，进行 pH 值检测，0，3，6，9，12，24 h 后结果见表 2。

2.9.3 不溶性微粒检测 按临床常规使用量和浓度，按“2.2”项下方法配置 3 组药物，放置在 25℃ 常温、25℃ 常温避光和 4℃ 冷藏避光下放置，加药后不同时间(0，3，6，9，12，24 h)对药液进行不溶性微粒检测，微粒变化不超过中国药典要求，即“10 μm 以上微粒每毫升不超过 25 粒，25 μm 以上微粒不超过 3 粒”，结果见表 3。

2.10 含量测定

按临床常规使用量和浓度，按“2.2”项下方法配置 3 组药物，放置在 25℃ 常温、25℃ 常温避光和 4℃ 冷藏避光下放置，加药后不同时间(0，3，6，9，12，24 h)对药液进行含量测定。结果见表 4。

3 讨论

研究表明，增加肿瘤细胞暴露于蒽环类药物的时间，其耐药率的发生低于短时间冲击治疗，并降低其不良反应^[4]。同时，依托泊苷抗肿瘤疗效

亦呈时间依赖性，延长输注时间有助于增强其疗效并降低毒性^[5]。因此，配伍使用多种药物有利于增加每种药物的输注时长，延长肿瘤细胞暴露于化疗药物的时间，从而获得更好的疗效。另外，配伍配伍后同时输注 3 种药物能够使输液量由分别输注的 1 250 mL 减少至 5 00 mL，从而减少患者总用药时间与输注液体积，不仅能够减轻患者的体液负担，且能够减少医护人员的工作量。因此，此 3 种药物配伍输注广泛采用，得到了医护人员的青睐。但是，其配伍稳定性尚需系统的考察，因此本研究对 3 种药物配伍后输液稳定性进行了考察。

3.1 稳定性数据

表柔比星注射液的说明书标明，药物保存与用药时应避光，有相关文献表明表柔比星放置在 2~8℃ 冰箱条件下，40 d 后药物含量变化均在允许范围之内^[6-7]，表柔比星 pH 值在 4.0~5.0 时性质稳定^[8]。环磷酰胺说明书有明确用法标明，药物稳定性为 2~3 h，需要现用现配。有相关文献说明环磷酰胺配置后溶液 0~6 h 含量无明显改变^[9]，而在溶液 pH 值为 7.4，温度 37℃ 的条件下，环磷酰胺才会有 45% 的水解^[10]。依托泊苷浓度在 >0.25 mg·mL⁻¹ 时会产生沉淀，沉淀生成与药物质量浓度具有相关性，在配置时因需要充分溶解并观察有无沉淀或不溶颗粒物^[11]。本实验结果表明在依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺的混合输液中，24 h 内 pH 值、不溶性微粒及含量均未有明显变化。

3.2 检测方法

根据中国药典 2015 年版，3 种药物均可采用 HPLC 检测药物含量。本实验表明依托泊苷、表柔比星可在同一高效液相条件下分别在 3.41 min 与 4.56 min 出峰，并有良好的分离度，因此本实验同时测定依托泊苷和表柔比星的药物含量。环磷酰胺的检测波长为 200 nm，检测波长无法满足依托泊苷和表柔比星的测定要求，因此单独进行环磷酰胺的含量测定。本研究测定方法简单，可节省工作量。

表 2 依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺配伍溶液 pH 值变化(n=5)

Tab. 2 pH value of etoposide, Epsom and cyclophosphamide infusion(n=5)

存放条件	pH 值					
	0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h
25℃ 常温	4.15±0.02	4.14±0.05	4.11±0.10	4.11±0.02	4.05±0.03	4.03±0.06
25℃ 避光	4.15±0.03	4.15±0.03	4.13±0.04	4.11±0.02	4.09±0.03	4.06±0.03
4℃ 避光	4.15±0.06	4.16±0.04	4.19±0.06	4.17±0.08	4.14±0.03	4.13±0.02

表 4 依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺配伍溶液含量变化($n=5$)
Tab. 4 Contents of etoposide, epirubicin and cyclophosphamide infusion ($n=5$)

存放条件	时间/ h	含量/%		
		表柔比星	依托泊苷	环磷酰胺
25 ℃ 常温	0	100	100	100
	3	99.69±0.81	102.25±0.74	90.78±0.19
	6	98.37±0.88	100.57±0.57	95.05±0.13
	9	98.95±0.93	99.73±0.97	96.20±0.62
	12	94.77±1.15	98.49±0.92	97.87±0.60
	24	99.87±1.59	98.96±0.98	94.39±0.89
25 ℃ 避光	0	100	100	100
	3	100.03±0.94	99.84±0.53	96.35±0.41
	6	96.85±0.98	98.78±0.99	94.60±0.73
	9	95.11±0.87	98.96±1.13	98.35±0.91
	12	95.22±0.72	100.53±0.88	92.81±0.96
	24	99.59±1.11	99.54±0.94	96.17±1.13
4 ℃冷藏 避光	0	100	100	100
	3	101.14±0.77	100.02±0.79	95.98±0.80
	6	100.75±0.92	100.40±0.69	97.70±0.82
	9	101.73±0.87	100.80±0.89	98.65±0.68
	12	101.61±0.74	101.10±0.86	98.04±0.98
	24	100.92±1.07	102.61±1.09	96.42±1.04

表 3 依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺配伍溶液不溶性微粒变化($n=10$)

Tab. 3 Insoluble particle changes of etoposide, epirubicin and cyclophosphamide infusion($n=10$)

存放条件	时间/ h	每毫升微粒数/粒	
		≥10 μm	≥25 μm
25 ℃ 常温	0	18.3±0.38	0±0
	3	18.2±0.42	0±0
	6	21.9±0.61	0±0
	9	18.5±0.31	0.2±0.35
	12	16.6±0.41	0±0
	24	15.7±0.31	0.7±0.72
25 ℃ 避光	0	18.3±0.44	0±0
	3	18.5±0.43	0±0
	6	15.5±0.25	0±0
	9	16.3±0.34	0±0
	12	16.1±0.53	0±0
	24	16.1±0.58	0.1±0.12
4 ℃ 冷藏避光	0	18.3±0.55	0±0
	3	18.5±0.29	0±0
	6	19.0±0.70	0.2±0.16
	9	18.8±0.54	0.4±0.37
	12	19.3±0.63	0.3±0.32
	24	19.4±0.48	0.3±0.29

3.3 混合配置方法

配置过程中依托泊苷、表柔比星与环磷酰胺可发生浓度与 pH 的变化, 因此采用 500 mL 输液降低药物混合时浓度, 减小 pH 变化的幅度, 防止因 pH 浓度改变而析出的风险。本研究根据临床患者用药剂量进行配置, 依据说明书配置方法, 以 30 mL 输液溶解环磷酰胺后, 先加入质地黏稠的依

托泊苷, 再加入环磷酰胺与表柔比星。为避免反复穿刺所造成的胶塞脱落或穿刺针孔漏液, 配置时可采用每种药物单独分点穿刺, 并要求每次穿刺后需将输液袋进行摇匀, 以免 3 种药物混合不均匀, 局部浓度过高, 造成药物析出。

综上, 通过本实验结果表明依托泊苷、表柔比星和环磷酰胺的配伍溶液在不同环境下(25 ℃ 常温、25 ℃ 常温避光、4 ℃ 冷藏避光)24 h 内药物稳定。本研究为 3 种药物配伍稳定性和临床安全用药, 避免输液不良事件发生提供了依据。

REFERENCES

- [1] BARLOGIE B, JOHN S, GUIDO T, et al. Treatment of multiple myeloma [J]. Blood, 2004(103): 20-29.
- [2] LEE C K, BARLOGIE B, MUNSHI N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2732-2739.
- [3] SRISKANDARAJAH P, JOLLY H, IDAIKKADAR P, et al. Retrospective cohort analysis examining the efficacy and safety of (v)dtpace in newly diagnosed and relapsed/refractory myeloma patients-the uk experience [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia, 2016(16): S80-S80.
- [4] HORTOBAGYI G N, D. FRYE R N, BUZDAR A U, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma [J]. Cancer, 1989, 63(1): 37-45.
- [5] LIU W, ZHANG M M, CHEN K, et al. Compatibility of epirubicin, vincristine and etoposide of EPOCH regimen [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(16): 1382-1385.
- [6] SEWELL G J, RIGBY-JONES A E, PRISTON M J. Stability of intravesical epirubicin infusion: a sequential temperature study [J]. J Clin Pharm Ther, 2003, 28(5): 349-353.
- [7] PUJOL M, MUÑOZ M, PRAT J, et al. Stability study of epirubicin in NaCl 0.9% injection [J]. Ann Pharmacother, 1997, 31(9): 992.
- [8] LI X G, ZHAI S D, LI Z, et al. Stability study of epirubicin hydrochloride solutions for injection prepared from three different formulations [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2013, 48(8): 615-620.
- [9] 符平. 环磷酰胺注射剂在静脉滴注中的稳定性观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(6): 80-81.
- [10] GILARD V, MARTINO R, MALET-MARTINO M C, et al. Chemical and bio-logical evaluation of hydrolysis products of cyclophosphamide [J]. J Med Chem, 1994, 37(23): 3986-3993.
- [11] WOLFE J L, THOMA L A, DU C, et al. Compatibility and stability of cristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0.9% sodium chloride injection [J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(10): 985-989.

收稿日期: 2018-11-07
(本文责编: 蔡珊珊)