

정맥주사제 혼주시 5-fluorouracil의 차광유무에 따른 안정성에 관한 연구

이은경 · 서옥경 · 이숙향 · 신현택
숙명여자대학교 약학대학

The Effect of Light on the Stability of IV admixture with 5-Fluorouracil

Eun Kyung Lee, Okkyung Suh, Suk Hyang Lee, Hyun Taek Shin

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University,
Chungpa-Dong 2-Ka Youngsan-Ku, Seoul 140-742, Korea

The effect of the light on the stability of 5-fluorouracil admixture was investigated. Four sets of 5-fluorouracil admixture were prepared using 50 mg/ml injection in 5% dextrose solution in PVC bags and glass bottles: (1) 5-fluorouracil 1 mg/ml concentration in glass bottles, (2) 5-fluorouracil 1 mg/ml in PVC bags, (3) 5-fluorouracil 10 mg/ml in glass bottles, and (4) 5-fluorouracil 10 mg/ml in PVC bags. In each set, one group was protected from the light (control group) and the other group was exposed to the fluorescent light (study group). All admixtures were stored at room temperature for 72 hours. Also, 5-fluorouracil injections (50 mg/ml) were prepared in plastic syringes. Half of the samples of 50 mg/ml concentration were protected from the light (control group) and the other half were exposed to the fluorescent light (study group). These were stored at room temperature for 48 hours. After visual inspection, the pHs of each admixture were determined. The 5-fluorouracil concentrations were measured by high-performance liquid chromatography with UV detection, with 5-bromouracil as an internal standard. Over the study period, no visual changes were observed. The pHs of 5-fluorouracil admixtures were in the range of 8.2~8.5. The peak area ratios (5-FU/5-BrU) of 5-fluorouracil admixtures protected from the light were compared with those of the admixtures exposed to the light. There was no statistically significant difference between two groups during the study period ($p>0.05$). In conclusion, 5-fluorouracil admixtures in 5% dextrose solution exposed to the light were stable for 72 hours. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7(1): 45-49)

우리나라의 많은 병원에서는 정맥주사 혼주업무를 행할 시에 5-fluorouracil (이하 5-FU)을 점적주사로 투여하기 위해 5% 포도당 용액이나 0.9% 생리식염수에 5-FU를 희석한 후 안정성을 유지하기 위하여 반드시 차광하고 있다. 시판중인 5-FU (250 mg/5 ml 한울제약)는 저장시 광분해를 막기 위해 반드시 암소나 차광을 해서 보관할 필요가 있다. 그러나 5% 포도당 용액이나 0.9% 생리식염수로 희석한 경우 차광 여부에 의한 안정성에 관한 문헌에서 보고된 바에 의하면 5% 포도당 용액이나 0.9% 생리 식염수로 일정농도가 되게 희석한 경우 차광을 하지 않아도 일정기간 동안 안정하다고 보고된 바가 있다.¹⁻¹⁴⁾ 특히 이 약물은 John A. Benvenuto 등의 연구에 따르면 5% 포도당 용액으

로 희석후 실온에서 형광불빛하에 노출시킬 경우 유리 용기에서는 7시간 안정하고 polyvinyl chloride bag (이하 PVC bag)에서는 43시간 동안 안정한 것으로 나타났으며,⁹⁾ Edward J. Quebbeman 등의 연구에서는 PVC bag에 5% 포도당 용액으로 10 mg/ml이 되게 희석하고 실온에서 형광불빛하에 노출시켰을 때 50일 이상 안정한 것으로 나타났다.¹⁰⁾ 또 Biondi L. 등의 연구에 따르면 5% 포도당 용액이나 0.9% 생리 식염액으로 1.5 mg/ml이 되게 희석한 후 실온에서 형광불빛하에 노출시킬 경우 유리용기나 PVC bag 모두 8주 동안 안정한 것으로 연구된 바가 있다.¹¹⁾ 그러나 차광 유무에 관해서 실험군과 대조군으로 나누어 비교한 안정성에 대해서 보고된 바가 없으며, 플라스틱 주사

기내에서 50 mg/ml 농도의 약물 원래의 농도에서 차광이 안정성에 미치는 영향에 관해서는 알려진 바가 없다. 그러므로 본 연구에서는 5-FU를 5% 포도당 용액으로 희석한 액과 플라스틱 주사기에 희석하지 않은 약물의 차광유무에 따른 안정성에 관해서 알아보 고자 하였다.

실험방법

대상약물로는 후루오렉스 주(5-FU 50 mg/ml, 한울 제약 lot No. 2243)를 사용하였으며 희석액은 5% 포도당 용액(중외제약 1 L 유리병 lot No. AAD5GK, 중외제약 1 L PVC bag lot No. FAD6AD, 중외제약 100 ml 유리병 lot No. AAD5FZ, 제일제당 100 ml PVC bag lot No. 6003)을 사용하였다. 분석을 위한 HPLC 장치로는 영인 pump M 710, injector로는 U6K 030465 (Waters Co.), 검출기는 영인 M 920, integrator로는 영인 D 520A를 사용하였으며 칼럼은 μ -Bondapak C18, 10 μ m particle, 300 \times 3.9 mm (Waters Co.)를 사용하였다. pH meter는 Mettler Delta 340 Mettler-Toledo Ltd.를 이용해 측정하였다. 분석에 사용된 모든 시약은 reagent grade 이상이었고 용매는 HPLC grade를 사용하였다. Methanol (Merck사), 5-BrU (Sigma chemical Co. lot No. 82H3825), sodium dihydrogen phosphate dihydrate (Kanto chemical Co. No. 910R 1077)가 사용되었다. HPLC 분석조건은 UV 검출기 파장을 254 nm로, 유속 (flow rate)을 1.5 ml/min으로 하였고 이때의 압력은 1600 psi였다.

시료처리

정맥주사 혼주용 무균 조제대에서 5-FU를 5% 포도당 용액으로 1 mg/ml, 10 mg/ml이 되게 희석하고 각 농도에서 희석액 유리병 6개와 PVC bag 6개를 각각 만들고 대조군 (n=3)은 차광을 하고 실험군 (n=3)은 차광을 하지 않은 상태에서 실온에서 형광불빛하에 보관하였다. 그리고 50 ml 주사기에 5-FU (50 mg/ml)을 50 ml 취하고 마개 (tip)로 플라스틱 주사기 끝을 막은 후 실험군과 대조군으로 나누어 형광불빛하에서 실온에서 보관하였다. 그리고 시간의 경과에 따라 취하기 전에 육안으로 보이는 이물이 없는지를 확인한 후 0, 7, 12, 24, 48, 72시간째에 각각 1 mg/ml 희석액 100 μ l을 취하고 5-BrU (내부표준물질 120 μ g/ml) 1 ml을 가하고 3 ml의 탈이온수를 가해서 균일하게 혼합한 후 20 μ l을 injection하였다. 10 mg/ml 희석액 1 ml에 9

ml의 탈이온수를 가하고 이중 100 μ l을 취해서 5-BrU 용액 1 ml을 가하고 3 ml의 탈이온수를 가해서 균일하게 혼합한 후 20 μ l을 취해서 injection하였다.

0, 7, 12, 24, 48시간째에 50 mg/ml 1 ml을 취하고 49 ml의 증류수를 가한 후 100 μ l을 취해서 5-BrU 용액 3 ml을 가하고 3 ml의 탈이온수를 가해서 균일하게 혼합한 후 20 μ l을 취해서 injection하였다. 이때 이동상은 1mM phosphate 완충액 (pH=6.7)을 사용하였다.

각 시간 (exposure time)에 있어서의 5-FU와 5-BrU의 피크 면적비와 5-FU의 pH를 각각 student's t-test로 검정하였다 (p>0.05).

결과 및 고찰

1. 5-FU/5-BrU의 피크 면적비

전체 실험기간인 72시간동안 모든 군에서 육안으로 보이는 이물은 없었다. HPLC로 분석한 결과 Fig. 1과 같은 chromatogram을 나타내었다.

각각의 용기에서 일정농도로 희석된 혼주액과 플라스틱 주사기에서의 5-FU와 5-BrU의 피크 면적비는 Table 1과 같았다. 또한 시간의 경과에 따라 0시간째와 7, 12, 24, 48, 72시간째의 피크 면적비를 각각 비교한 결과, 유리병과 PVC bag의 1 mg/ml, 10 mg/ml

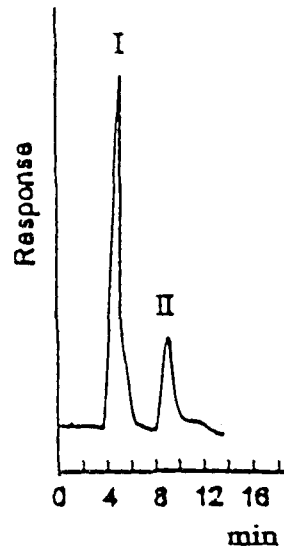


Fig. 1. HPLC Chromatogram of 5-FU. μ -bondapak C₁₈, 10 μ m particle, 300 \times 3.9 mm (Waters Co.), mobile phase: 1 mM phosphate buffer, flow rate: 1.5 ml/min, detection: 254 nm, sensitivity: 0.05 aufs (I=5-FU, II=5-BrU, 5-Fu tr=4.7, 5-BrU tr=8.7).

Table 1. Comparison of change in 5-FU chromatographic analysis by time, containers, and concentrations

Time (hr)	Glass Bottle	Glass Bottle	PVC Bag	PVC Bag	Plastic Syringe
	(1 mg/ml)	(10 mg/ml)	(1 mg/ml)	(10 mg/ml)	(50 mg/ml)
0	0.0797	0.5742	0.4039	0.4111	0.8799
7	0.2711	0.3237	0.5547	0.3132	0.3168
12	0.7129	0.2331	0.6100	0.7272	0.5374
24	0.0995	0.6487	0.2821	0.5392	0.5900
48	0.5776	0.3719	0.6417	0.0615	0.5424
72	0.0918	0.3167	0.6661	0.1740	-

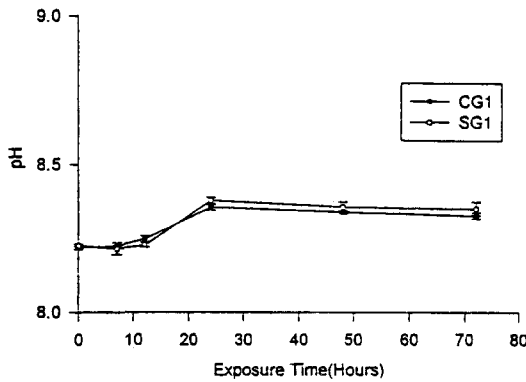


Fig. 2. The Change of the pH of 5-FU (1 mg/ml) in 5% Dextrose Solution in Glass Bottle. (CG1: control group, SG1: study group).

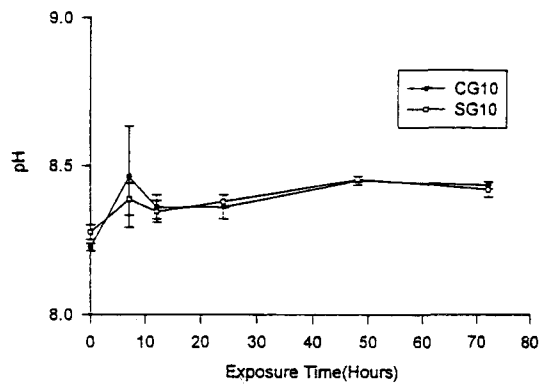


Fig. 3. The Change of the pH of 5-FU (10 mg/ml) in 5% Dextrose Solution in Glass Bottle. (CG10: control group, SG10: study group).

농도군의 경우는 전체 실험 기간인 72시간동안 변화가 없는 것으로 나타났으며, 50 mg/ml 농도군에 있어서도 실험군과 대조군 모두에서 실험기간인 48시간동안 피크 면적비에서 시간에 따른 농도변화의 차이가 없었다. 일반적으로 5-FU을 5% 포도당 용액에 희석한 후 유리병에 보관하는 경우에는 5-FU의 유리병에의 흡착 때문에 유효기간이 7시간 정도로 알려져 있으나⁹⁾, Lorenzo Biondi 등의 실험 결과¹²⁾와 마찬가지로 본 연구에서는 1 mg/ml, 10 mg/ml 농도의 유리병 내에서 본 연구의 실험기간인 72시간동안 농도의 변화가 거의 없는 것으로 나타났다 ($p > 0.05$).

2. pH 변화

시간의 경과에 따른 pH의 변화를 Fig. 2~6에 나타내었다. 각각의 용기에서 일정농도로 희석된 혼주액과 플라스틱 주사기에서의 pH를 검정한 결과, 대조군과 실험군에서 각 시간에 있어서, $p > 0.05$ 이상으로 유의성있는 차이를 나타내지 않았다. 또한 시간의 경과에 따라 0시간째와 7, 12, 24, 48, 72시간째의 pH를 각각 비교한 결과 실험군과 대조군의 유리병과 PVC

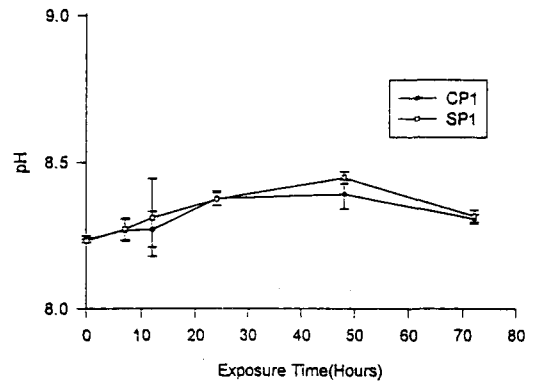


Fig. 4. The Change of the pH of 5-FU (1 mg/ml) in 5% Dextrose Solution in PVC bag. (CP1: control group, SP1: study group).

bag내의 모든 농도에서 24시간 이후의 pH는 0시간째의 pH와 차이가 $p < 0.05$ 로 나타났다.

또한 시간 경과에 따른 실험군과 대조군의 유리병과 PVC bag내의 모든 농도에서 24시간 이후의 pH는 0시간째의 pH와 차이가 $p < 0.05$ 로 나타났으나 pH 변

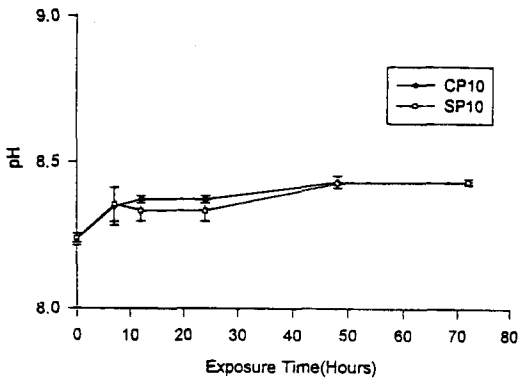


Fig. 5. The Change of the pH of 5-FU (10 mg/ml) in 5% Dextrose Solution in PVC bag. (CP10: control group, SP10: study group).

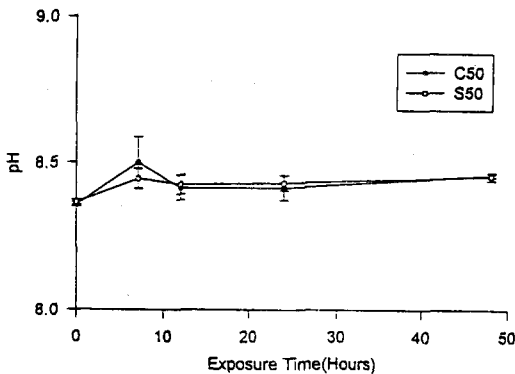


Fig. 6. The Change of the pH of 5-Fu (50 mg/ml) in Plastic Syringe. (C50: control group, S50: study group).

화범위가 8.2~8.5사이 정도로서 pH변화가 10%이하로서 측정오차범위안에서 관찰되었다. 안정성의 정의에 따라 전체 실험 기간이 72시간동안 pH는 차광을 한 군과 차광을 하지 않은 군 모두에 있어서 안정하다고 결론 내릴 수 있으므로 비록 시간의 경과에 따라서 pH가 약간씩 상승하기는 했지만 그 변화가 10% 이하이므로 실제 임상에서 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

결론

정맥주사제 혼주시 차광이 5-FU의 안정성에 미치는 영향에 대해 실험한 결과 차광을 한 군과 차광을 하지 않은 군에서의 차이가 없었다. 이런 결과로 미루어 볼 때 실제 임상에서 사용하기 위해 5-FU 희석액

혹은 희석하지 않은 약액 (50 mg/ml)을 사용할 때 차광을 하는 것은 불필요한 것으로 생각된다. 이 실험으로 미루어 볼 때 5-FU을 5% 포도당 용액으로 희석후 유리병에서의 희석 농도에 따른 5-FU의 유효기간에 대한 더 많은 연구를 할 필요가 있을 것으로 생각된다. 또한 우리 나라 제약회사에서 생산되며 현재 병원에서 사용중인 광분해 가능성 때문에 차광이 요구되는 약물을 정맥주사 혼주했을 경우에 그 약물의 안정성을 유지하기 위하여 대부분 차광을 해서 사용하지 만 이 경우 실제 임상에서 안정성 때문에 반드시 차광을 할 필요성이 있는지에 관해서 각각의 약물에 대해서 전체적으로 재평가해 볼 필요가 있을 것으로 생각 된다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년도 숙명여자대학교 교비연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Trissel LA. Handbook of injectable drugs, 8th ed. American Society of Hospital Pharmacists, Inc. Bethesda Maryland. 1994.
2. Gennaro AR. Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed. Mack publishing. Easton Pennsylvania. 1990.
3. Trissel LA, Martinez JF. Visual, turbidimetric, and particles contents assessment of compatibility of vinorelbine tartrate with selected drugs during simulated Y-site injection. Am. J. Hosp. Pharm. 1994; 51: 495-499.
4. Hincal AA, Long DF, Repta AJ. Cispatin stability in aqueous parenteral vehicles. J. Parent. D. Associat. 1979; 33: 107-116.
5. Cradock JC. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 124-130.
6. Poochiklian GK, Cradock JC. Stability of anthracycline antitumours agents in four infusion fluids. Am. J. Hosp. Pharm. 1981; 38: 482-486.
7. Tavoloni N, Guarino AM. Photolytic degradation of adriamycin. J. Pharm. Pharmacol. 1980; 32: 860-862.
8. Chatterji DC, Gallelli JF. Thermal and photolytic decomposition of methotrexate in aqueous solutions. J. Pharm. Sci 1978; 67: 526-531.
9. Benvenuto J, Anderson R, Kerkof K et al. Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers. Am. J. Hosp. Pharm.

- 1981; 38: 1914-8.
10. Quebbman EJ et al. Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1984; 41: 1153-1156.
 11. Biondi L, Nairn JG. Stability of 5-fluorouracil and flucytosine in parenteral solutions. *Can. J. Hosp. Pharm.* 1986; 39: 60-64.
 12. Rochard EB, Daniele MC, Barthes. Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1992; 49: 619-623.
 13. Milovanovic D, Nairn JG. Stability of fluorouracil in amber glass bottles. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1980; 37: 164-16.
 14. Loustiles M, Loyd Y et al. Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1989; 46: 2036-2040.
 15. Biondi L, Nairn JG. High performance liquid chromatographic assay for 5-fluorouracil and 5-fluorocytosine. *J. Liquid Chromatog.* 1985; 8: 1881-1892.
 16. Sewell GJ. Pharmaceutical issues: preparation and handling. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 1995; 1: 6-12.
 17. Walker S, Iazzetta J et al. Chemotherapy waste reduction through shelf-life extension. *Can. J. Hosp. Pharm.* 1994; 47: 15-23.