

Cytarabine 혼합조제액의 안정성 연구

장승연 · 차희수 · 김명민^a · 이영미 · 손기호 · 최경업
삼성서울병원 약제부, ^a삼성생명과학연구소 임상약리학실

Stability of Cytarabine Admixtures

Seung Yeon Jang, Hee Soo Cha, Myung Min Kim^a,
Young Mee Lee, Kie Ho Sohn, and Kyung Eob Choi

Division of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center,
and Clinical Pharmacology Research Center, ^aSamsung Biomedical Research Institute
50, Ilwon-Dong, Kangnam Ku, Seoul, 135-230, Korea

The stability of cytarabine (manufactured by two pharmaceutical companies) in intravenous admixture and in plastic syringe was investigated. The admixtures containing cytarabine 0.35, 8.6, and 17.1 mg/ml in 0.9% NaCl or 5% D5W were placed in PVC bags or glass bottles, and the reconstituted cytarabine (50 mg/ml) was placed in plastic syringe. One ml aliquots were withdrawn immediately after each preparation and stored at 4°C or 24°C for 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 14 days unprotected from light. Each sample was tested for pH and visually inspected for precipitation and change in color. Cytarabine concentrations were measured using high-performance liquid chromatography. Neither precipitation nor change in color was noted, and there were no change in pH during 14 days of testing. The changes in cytarabine concentrations were less than 10%. In conclusion, cytarabine in IV admixture or plastic syringe was stable for at least 14 days at 4°C and 24°C. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(1): 59-67)

□ Keywords – Stability, Cytarabine, Dextrose, Sodium chloride, Storage, Temperature

Cytarabine (Ara-C; Cytosine arabinoside)은 deoxycytidine의 유사체인 항암제로서 주로 소아와 성인의 급성 백혈병의 관해 유도에 단독으로 쓰이거나, daunorubicin, doxorubicin, thioguanine, vincristine 등 다른 약물과의 병용요법으로 사용된다.¹⁾

작용기전은 cytarabine이 세포 내에서 cytarabine triphosphate (ara-CTP)로 활성화되어, 이 활성화된 대사가 DNA 합성과정의 기질인 deoxycytidine triphosphate와 경쟁함으로써 DNA polymerase를 저해하고 결과적으로 DNA 합성을 억제하는 것이다.¹⁻³⁾

치료 용량은 환자의 반응과 내성 정도에 따라 결정이 되는데, 대개 소아나 성인의 급성 백혈병에서 단독으로 사용할 때는 2주 간격으로 5일 동안 200 mg/m²/d의 용량으로 지속적으로 정맥주입하고, 타 약제와 병용시에는 5~10일간 2-6 mg/kg/d나 100-200 mg/m²/d

로 지속적으로 주입한다. 최근에는 고용량(1 g/m² 이상)의 cytarabine을 백혈병의 공고요법, 불응성 백혈병이나 불응성 비호지킨 림프종 등의 치료에 사용하고 있다.^{4,6)}

근래에 들어와서 약사가 아닌 비전문가가 항암제를 조제함으로써 발생하는 문제점 및 무균 조제의 필요성이 제기되어 약사가 무균 조제하는 것이 강력히 추천되고 있다. 이와 같이 항암제를 일괄 조제함으로써 인해 조제 후부터 투여시까지의 안정성 확보가 필요하게 되었고 특히, cytarabine의 경우에는 조제 후 안정성에 대한 보고가 다양하여 실제 임상업무 적용시 많은 혼란을 주고 있다. 예를 들어 5% 포도당 용액이나 0.9% 생리식염수를 희석액으로 하여 0.5 mg/ml의 용액을 조제하는 경우, 제조회사의 첨부문서에는 192시간 안정하다고 되어 있고, Thur⁷⁾의 연구에 따르면 5°C에서 24시간, Cohon⁸⁾의 연구에서는 실온에서 7일간 안정하다고 보고하였다. 또한, 고용량의 사용에 따른 안정성에 대한 자료도 충분하지 않은 실정이다. 따라

교신저자: 최 경 업
서울시 강남구 일원동 50번지 삼성서울병원 약제부
TEL. 02-3410-3360, FAX. 02-3410-3366

서 본 저자는 본원에서 사용되고 있는 두 제약회사의 cytarabine의 온도·용기·희석액에 따른 안정성을 파악하여 임상업무의 질적 향상에 필요한 기초자료로 활용하고자 하였다.

실험방법

검액조제

Cytarabine은 백색의 동결건조분말인 쉐인 스테릴 시타라빈 주[®] 500 mg (Upjohn Lot No 15AWW: A 제품)과 무색 주사액인 시타라빈 주사액[®] 500 mg (중외 제약 50mg/ml Lot No AUV7AB: B 제품)을 사용하였다. 5% 포도당 용액(제일제당 50 ml PVC bag Lot No 7011, 중외제약 50 ml glass bottle Lot No AAD7DV)과 0.9% 생리식염수(제일제당 50 ml PVC bag Lot No 7014, 중외제약 50 ml glass bottle Lot No AAX7DK)를 희석액으로 각각의 농도가 0.35, 8.6, 17.1 mg/ml가 되도록 PVC bag과 glass bottle에 조제하였다. 50.0 mg/ml 용액은 분말인 쉐인 스테릴 시타라빈 주[®] 500 mg에 주사용수를 가해 조제하여 plastic syringe에 넣어 보관하였다. 조제된 검액들은 차광하지 않은 상태로 실온(22~26°C) 및 냉장(3~5°C)보관하면서 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14일에 채취하여 물리적·화학적 안정성을 관찰하였다.

물리적 안정성

조제 직후(0일)와 4, 8, 14일에 검액의 성상을 육안으로 관찰하고, pH를 측정했다. 성상은 색상의 변화와 침전 유무 등을 살폈으며, pH는 pH 4.0, 7.0, 10.0 완충액으로 calibration을 한 후 pH meter (Mettler delta 350)를 이용하여 측정하였고, student's t-test로 검정하였다($p < 0.001$).

화학적 안정성

High-performance liquid chromatography (HPLC)로 cytarabine의 함량을 측정하여 화학적 안정성을 평가하였다.⁹⁻¹²⁾ HPLC 장비는 Waters pump (M600), auto-sampler (M717), tunable absorbance (M486E)로 구성되어 있으며, HPLC 조건은 다음과 같다.

Mobile phase는 methanol과 phosphate buffer solution (6 mM monobasic sodium phosphate, 10 mM dibasic sodium phosphate)의 혼합액(50: 950 v/v)을 사용하였다. HPLC 분석조건으로 column은 μ -Bondapak C₁₈ (10 μ m, 300×3.9 mm ID, Waters-Millipore)을 사

용하였다. 유속은 1.3 ml/min (column 압력: 1150 p.s.i.)으로 하여 254 nm UV에서 검액을 10 μ l씩 주입하여 15분간 기록하였다. Retention time은 cytarabine 5.0, uracil arabinoside 5.4, p-toluic acid 12.0으로 나타났으며, 이상과 같은 방법으로 2회 반복 실시했다. 실험결과는 cytarabine의 초기농도를 100%로 하여 90% 이상인 경우를 안정하다고 보았다.¹³⁾

Working standard solution은 mobile phase에 cytarabine standard (100.02%)를 녹여 0.15, 0.3, 0.6, 1.2 mg/ml의 농도가 되도록 하였다. 그리고 cytarabine standard 1.2 mg/ml, uracil arabinoside 0.05 mg/ml, p-toluic acid 0.8 mg/ml인 용액을 만들어 분리도가 2.5 이상인 것을 확인했다.

채취한 검액들은 각각 1.0 ml씩에 internal standard solution (p-toluic acid를 methanol에 용해: 8 mg/ml) 100 μ l를 가한 후 mobile phase로 계열 희석하여 0.35-0.5 mg/ml의 농도가 되도록 하였고, working standard solution 역시 각각의 용액 1.0 ml에 internal standard solution 100 μ l를 가했다.

실험결과

물리적 안정성

(1) 성상

각각의 조건으로 조제·보관중인 검액을 취해 육안으로 관찰한 결과, 무색 투명한 액으로 14일의 실험기간내 변화가 없었다.

(2) pH

0, 4, 8, 14일에 pH를 측정된 결과, t=0와 비교하여 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(t-test, $p < 0.001$).

그러나, 제품별로는 다른 수치의 pH를 보였는데, A 제품은 모든 농도에서 4.71-5.09의 유사한 pH (S.D.=0.085)를 나타낸 반면, B 제품은 0.35 mg/ml의 경우에는 pH 5.29-6.59 (S.D.=0.319), 기타 다른 농도에서는 pH 7.01-8.76 (S.D.=0.445)으로써, 각 농도별로는 다른 pH를 나타냈다. Table 1~3은 조제 직후와 14일째의 pH 평균과 표준편차를 나타낸 것이다.

화학적 안정성

본 실험에 앞서 HPLC의 validation test를 시행하였다. Intra-day, inter-day 모두 3회에 걸쳐 실시하였는데, 그 결과는 상대오차나 상대표준편차가 1% 이하로 관찰되었다(Table 4, 5).

HPLC 결과, 모든 농도(0.35, 8.6, 17.1, 50.0 mg/ml)

Table 1. pH changes of cytarabine admixtures in D5W stored for 14 days at 4 °C and room temperature

Conc. (mg/ml)	Product A				Product B			
	4 °C		RT*		4 °C		RT*	
	0 day	14th day	0 day	14th day	0 day	14th day	0 day	14th day
<i>PVC bag</i>								
0.35	4.81±0.02	4.83±0.02	4.85±0.10	4.86±0.01	5.52±0.07	5.44±0.06	5.42±0.03	5.54±0.08
8.6	4.92±0.00	4.91±0.00	4.92±0.02	5.02±0.00	7.34±0.18	7.12±0.00	7.20±0.26	7.06±0.05
17.1	4.93±0.01	4.92±0.00	4.93±0.01	5.02±0.02	7.98±0.30	7.68±0.08	8.04±0.12	7.62±0.00
<i>Glass bottle</i>								
0.35	4.74±0.05	4.75±0.00	4.77±0.00	4.84±0.03	5.43±0.08	5.33±0.01	5.59±0.33	5.43±0.02
8.6	4.91±0.01	4.91±0.01	4.91±0.00	5.05±0.04	7.68±0.28	7.56±0.09	7.78±0.18	7.39±0.03
17.1	4.93±0.02	4.92±0.01	4.93±0.01	5.02±0.00	8.13±0.26	8.23±0.01	8.16±0.32	7.98±0.02

*RT: Room Temperature.

Table 2. pH changes of cytarabine admixtures in 0.9% NaCl stored for 14 days at 4 °C and room temperature

Conc. (mg/ml)	Product A				Product B			
	4 °C		RT*		4 °C		RT*	
	0 day	14th day	0 day	14th day	0 day	14th day	0 day	14th day
<i>PVC bag</i>								
0.35	4.99±0.00	4.99±0.01	4.97±0.02	4.96±0.01	6.01±0.10	5.85±0.04	5.76±0.02	5.65±0.03
8.6	5.01±0.02	5.00±0.01	5.00±0.03	5.07±0.00	7.46±0.21	7.35±0.12	8.14±0.01	7.22±0.09
17.1	5.00±0.02	5.00±0.00	5.00±0.03	5.08±0.00	8.22±0.36	7.92±0.08	8.22±0.31	7.73±0.18
<i>Glass bottle</i>								
0.35	5.03±0.01	5.05±0.02	5.01±0.06	5.03±0.03	6.07±0.04	6.24±0.02	6.06±0.11	6.00±0.03
8.6	5.00±0.03	5.01±0.01	5.00±0.03	5.07±0.01	7.78±0.36	7.98±0.04	7.84±0.42	7.90±0.04
17.1	5.00±0.02	5.01±0.01	5.01±0.04	5.08±0.01	8.50±0.08	8.36±0.01	8.18±0.36	8.39±0.18

*RT: Room Temperature.

Table 3. pH changes of cytarabine 50.0 mg/ml in plastic syringe for 14 days at 4 °C and room temperature

	0 day	14th day
4 °C	4.97±0.02	4.98±0.01
RT	4.98±0.02	5.09±0.00

Table 4. Intra-day precision and accuracy

Theoretical conc.	Experimental conc. (mean±S.D.)	R.S.D.(%)	R.E.(%)
0.1	0.0994±0.0009	0.91	0.60
0.2	0.2005±0.0004	0.20	0.25
0.4	0.4003±0.0010	0.25	0.08
0.8	0.7998±0.0005	0.06	0.03

S.D.=Standard deviation, R.S.D.=Relative standard

에서 각각의 보관조건(온도, 용기) 및 조제조건(용매, 제품)에 상관없이 실험기간동안 90% 이상의 cytar-

Table 5. Inter-day precision and accuracy

Theoretical conc.	Experimental conc. (mean±S.D.)	R.S.D.(%)	R.E.(%)
0.1	0.0995±0.0010	1.01	0.50
0.2	0.1999±0.0008	0.40	0.05
0.4	0.4006±0.0006	0.15	0.15
0.8	0.8006±0.0013	0.16	0.08

S.D.=Standard deviation, R.S.D.=Relative standard deviation, R.E.=Relative error.

abine 함량을 유지하였다. Fig. 1~6과 Table 6~9에는 시간에 따른 농도의 변화를 나타내었다. 그림과 표에서 보는 바와 같이 시간 경과에 따른 cytarabine의 함량 감소는 보이지 않았으나, 실험기간동안 규칙성 없는 함량의 변동 및 평균 10% 미만의 농도변화가 관찰되었다. 이것은 분석의 반복에 따른 column의 상태변화의 분석 오차로서, 실제 함량의 변동으로는 생각되지 않는다.

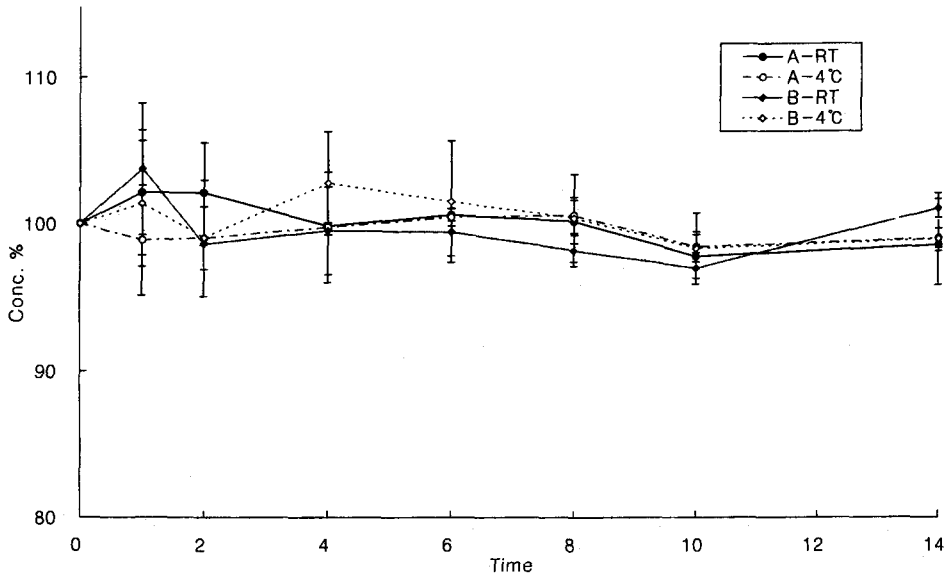


Fig. 1. Stability of cytarabine 0.35 mg/ml in D5W PVC bag.

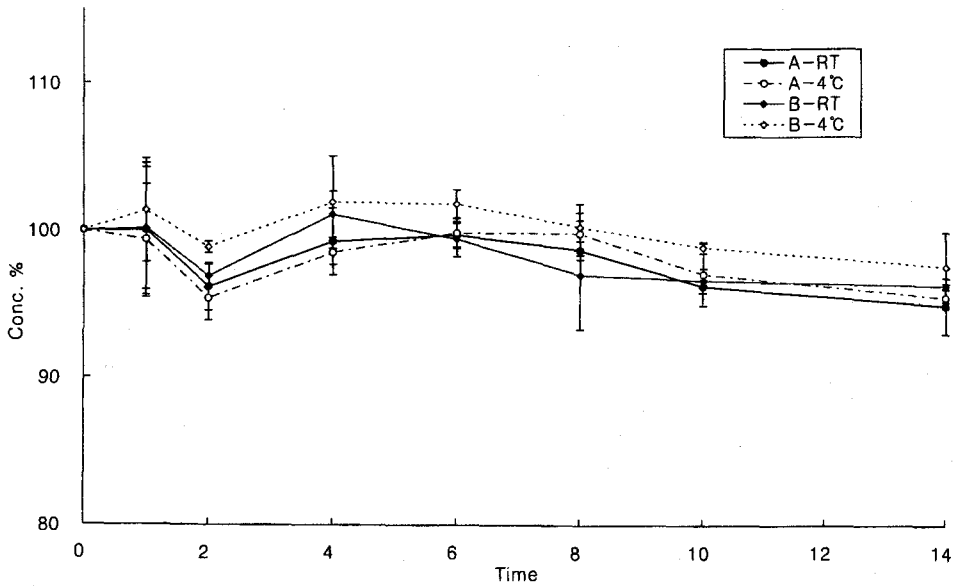


Fig. 2. Stability of cytarabine 0.35 mg/ml in D5W glass bottle.

고 찰

본 실험을 통해 저자는 본원에서 사용되고 있는 두 제품의 cytarabine을 대상으로 하여 주로 사용되는 조제, 보관조건에 따른 14일간의 안정성을 살펴보았다. 이 기간은 실제 임상에서 활용하기에 충분한 기간이

며, 수분증발의 가능성 때문에 PVC bag에서 외부포장을 제거한 후의 권장 사용기한이 2주 이내이므로 14일을 연구기간으로 정하였다.

용기는 PVC bag이나 glass bottle에서 별 차이 없이 14일간 안정한 것으로 보아, 용기가 안정성에 미치는 영향은 없는 것으로 사료되고, plastic syringe도 역시

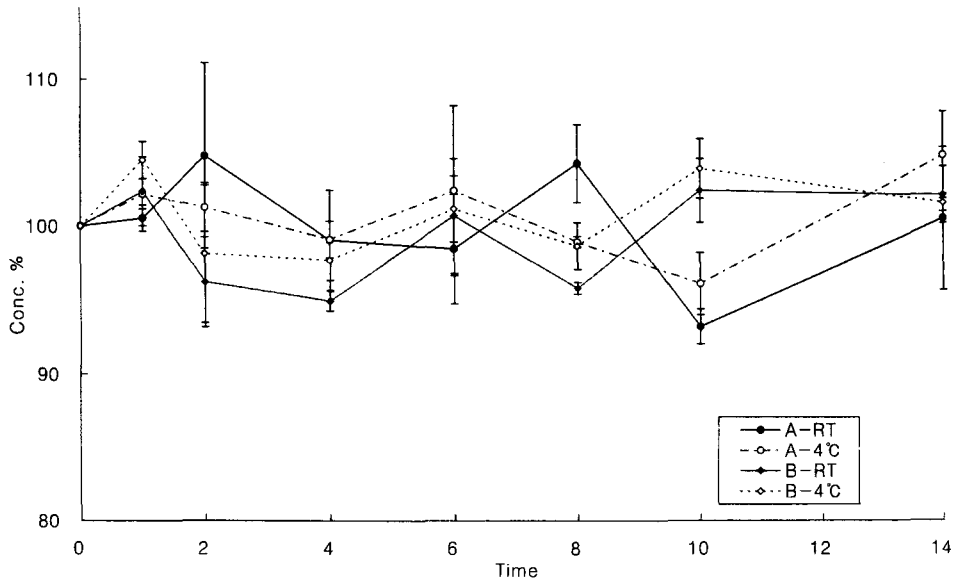


Fig. 3. Stability of cytarabine 8.6 mg/ml in D5W PVC bag.

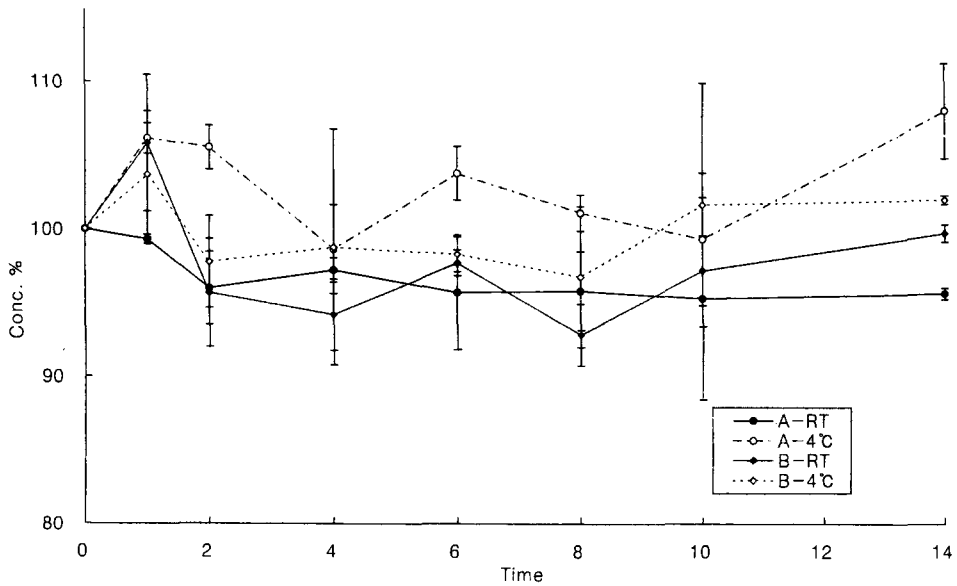


Fig. 4. Stability of cytarabine 8.6 mg/ml in D5W glass bottle.

안정성에 영향을 미치지 않으므로 조제의 편의 등에 따라 선택하여 사용할 수 있다.

그리고, 희석액의 경우에도 일반적으로 사용되는 5% 포도당 용액이나, 0.9% 생리식염수가 cytarabine의 안정성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으므로, 환자의 상태에 따라 희석액을 선택하여 사용할 수

있다.

온도에 관한 조건은 실제 의약품의 유통 및 보관시의 조건을 고려하여, 실온(22~26°C) 및 냉장(3~5°C) 조건으로 선정하여 실험하였다. 본 실험결과, 실온과 냉장 모두에서 안정함을 볼 수 있었지만, Rochard¹⁴⁾ 등의 연구에 따르면 냉장(4°C)이나 실온(22°C)보관시

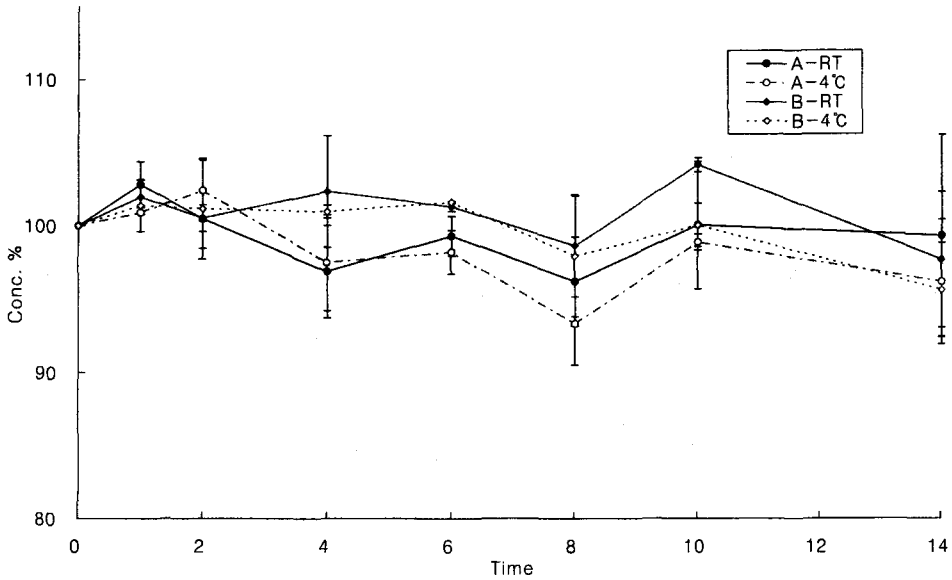


Fig. 5. Stability of cytarabine 17.1 mg/ml in D5W PVC bag.

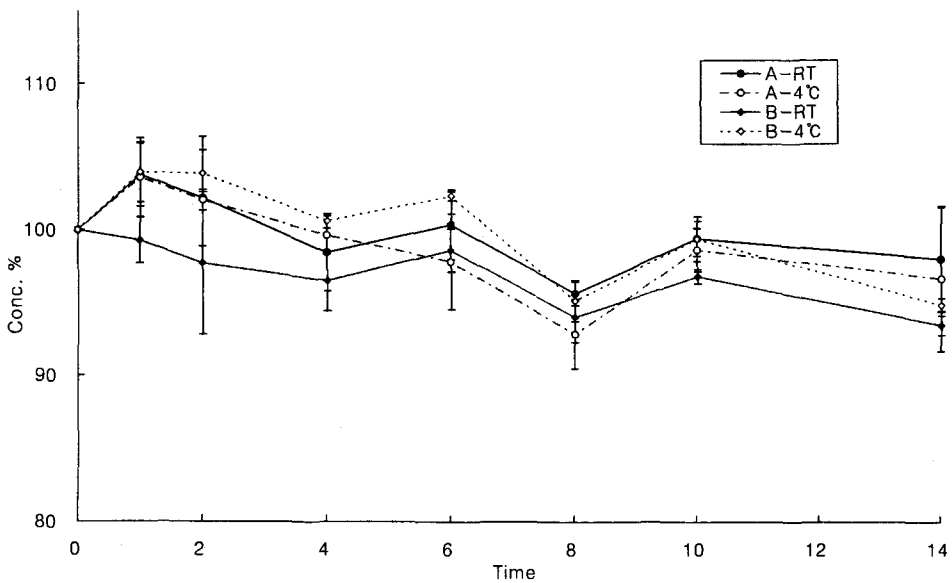


Fig. 6. Stability of cytarabine 17.1 mg/ml in D5W glass bottle.

그 유효기간이 28일인데 비해, 35°C에서 보관한 경우에는 유효기간이 7일로 짧았던 것으로 보아 고온에서는 cytarabine의 안정성이 온도의 영향을 받으므로 조제 후 실온이하에서 보관함이 바람직할 것으로 사료된다.

두 제품은 모두 염산이나 수산화나트륨 등의 pH 보정제를 넣어 제조되었는데, 실험결과에서 A 제품은

제조기준이 pH 5로서, 희석시에도 모든 농도에서 일정하였고, B 제품은 pH 7.5-9.0의 기준에 맞춰 제조되어, 희석액과 농도에 따라 pH가 달라짐을 관찰할 수 있었다. 그리고 A 제품의 pH에 비해 B 제품의 pH 표준편차가 크게 관찰되었다(A 제품 S.D.=0.085; B 제품 S.D.=0.382). 그러나 두 제품 모두 t-test로 검정한 결과에서 조제 직후의 pH와 비교하여 유의적인 차이

Table 6. Stability of cytarabine 0.35 mg/ml in 0.9% NaCl in PVC bag or glass bottle

Products	Temp.	% Initial Concentration Remaining							
		0	1	2	4	6	8	10	14
<i>PVC bag</i>									
A	RT*	100.00	100.34 ± 3.35	96.04 ± 1.77	100.48 ± 2.73	99.11 ± 0.43	98.96 ± 0.65	96.46 ± 1.32	99.39 ± 1.69
	4°C	100.00	105.83 ± 2.01	99.81 ± 4.72	100.50 ± 0.94	98.81 ± 3.22	98.71 ± 2.23	97.27 ± 2.62	98.35 ± 1.51
B	RT*	100.00	100.18 ± 4.91	97.78 ± 0.04	102.07 ± 1.34	101.38 ± 1.15	99.55 ± 2.58	97.23 ± 0.05	100.00 ± 0.39
	4°C	100.00	99.86 ± 4.43	99.05 ± 4.82	99.46 ± 1.54	99.18 ± 1.54	94.69 ± 3.66	94.01 ± 1.93	96.46 ± 2.31
<i>Glass bottle</i>									
A	RT*	100.00	100.60 ± 4.46	94.14 ± 0.12	100.56 ± 2.42	96.54 ± 4.50	95.10 ± 4.52	93.40 ± 3.33	94.41 ± 1.50
	4°C	100.00	100.52 ± 4.72	97.41 ± 0.73	100.91 ± 2.08	97.92 ± 3.85	96.62 ± 3.19	95.37 ± 0.58	96.53 ± 0.13
B	RT*	100.00	100.43 ± 3.32	97.09 ± 1.78	100.00 ± 1.97	100.13 ± 1.76	98.33 ± 1.98	97.10 ± 0.95	96.54 ± 2.57
	4°C	100.00	100.59 ± 4.30	97.11 ± 0.14	101.52 ± 0.17	101.36 ± 2.32	98.75 ± 1.39	96.70 ± 0.72	97.22 ± 2.00

*RT: Room Temperature.

Table 7. Stability of cytarabine 8.6 mg/ml in 0.9% NaCl in PVC bag or glass bottle

Products	Temp.	% Initial Concentration Remaining							
		0	1	2	4	6	8	10	14
<i>PVC bag</i>									
A	RT*	100.00	102.13 ± 2.13	98.21 ± 4.11	97.50 ± 6.00	102.14 ± 9.84	97.93 ± 1.67	96.21 ± 4.04	104.24 ± 0.98
	4°C	100.00	104.63 ± 2.41	102.03 ± 0.59	97.00 ± 2.50	102.14 ± 4.11	99.53 ± 1.49	95.58 ± 2.00	103.20 ± 4.55
B	RT*	100.00	104.42 ± 1.47	99.84 ± 1.66	100.20 ± 3.45	98.10 ± 0.24	98.73 ± 2.74	98.64 ± 6.86	106.28 ± 4.46
	4°C	100.00	103.90 ± 2.73	101.49 ± 1.05	98.04 ± 1.28	98.50 ± 3.49	98.36 ± 0.55	99.21 ± 3.50	105.11 ± 5.66
<i>Glass bottle</i>									
A	RT*	100.00	102.57 ± 4.42	96.65 ± 3.13	98.42 ± 5.68	98.46 ± 2.66	96.02 ± 2.67	97.93 ± 3.03	98.02 ± 1.01
	4°C	100.00	101.77 ± 3.38	98.14 ± 2.51	99.85 ± 4.52	102.56 ± 1.45	97.01 ± 0.52	102.16 ± 3.23	100.94 ± 2.59
B	RT*	100.00	103.11 ± 3.73	101.49 ± 1.05	98.04 ± 1.28	98.50 ± 3.49	98.36 ± 0.55	99.21 ± 3.50	105.11 ± 5.66
	4°C	100.00	101.04 ± 0.91	96.85 ± 5.14	97.65 ± 3.31	101.36 ± 4.96	96.43 ± 0.13	98.09 ± 4.15	104.53 ± 3.38

*RT: Room Temperature.

Table 8. Stability of cytarabine 17.1 mg/ml in 0.9% NaCl in PVC bag or glass bottle

Products	Temp. %	Initial Concentration Remaining							
		0	1	2	4	6	8	10	14
<i>PVC bag</i>									
A	RT*	100.00	100.92±2.94	102.00±4.56	103.69±0.91	103.27±1.02	98.89±7.14	100.47±3.36	99.99±0.43
	4°C	100.00	99.04±2.81	104.72±5.04	98.00±1.47	98.60±2.55	95.17±3.55	98.01±1.63	96.71±4.93
B	RT*	100.00	99.82±0.17	99.59±1.08	98.67±0.92	102.77±0.79	97.93±1.96	98.15±3.14	98.06±0.76
	4°C	100.00	104.29±3.73	102.83±0.63	98.56±1.86	102.62±1.41	98.69±0.40	98.21±0.81	95.46±1.20
<i>Glass bottle</i>									
A	RT*	100.00	102.25±0.88	104.73±2.64	99.07±0.58	98.84±1.67	94.75±0.30	97.14±1.65	95.97±1.48
	4°C	100.00	100.12±1.21	101.86±1.71	97.86±2.01	102.12±0.32	94.95±2.16	98.11±0.93	97.83±6.21
B	RT*	100.00	102.87±3.70	102.67±1.17	99.70±1.39	103.37±3.59	97.23±0.02	97.79±0.42	99.98±4.13
	4°C	100.00	107.16±1.54	101.45±4.45	99.11±3.68	100.54±3.23	97.40±0.97	99.90±0.50	96.94±1.15

*RT: Room Temperature.

Table 9. Stability of cytarabine 50.0 mg/ml in plastic syringe

Products	Temp.	% Initial Concentration Remaining							
		0	1	2	4	6	8	10	14
A	RT*	100.00	102.10±4.27	101.47±1.09	96.88±3.03	100.31±7.85	98.96±3.75	97.30±3.80	97.58±4.88
	4°C	100.00	100.84±0.90	99.65±2.79	97.98±2.00	98.47±1.38	99.14±1.71	97.48±3.99	101.23±2.86

*RT: Room Temperature.

가 없었으며, 화학적 안정성 결과에 따르면 cytarabine은 산성과 약알칼리성(pH 4.0-9.0)에서 14일까지 안정하였다. 따라서, 이러한 두 제품의 희석에 따른 pH의 변화 및 표준편차의 차이는 제제 혹은 제형학적인 차이 때문인 것으로 사료된다.

본 실험은 cytarabine의 조제 후 사용기간 설정을 위한 안정성 실험으로, 14일간 물리적·화학적 측면에서 살펴본 것이다. 서론에서 언급한 안정성에 대한 다양한 연구들은 다양한 실험조건 및 연구기간의 차이에 의한 것으로, 연구기간동안 안정성에 문제가 없었다는 결과를 보고하고 있다. 그러므로 그 결과들은 보관조건 및 조제조건에 상관없이 적어도 14일간 안정하다는 본 연구의 결과와 일치한다.

그러나 의약품의 장기 보관시 미생물에 의한 오염의 가능성을 감안할 때 방부제의 첨가 여부, 조제시의 무균 조작 및 보관장소 등에 대한 고려가 필요하다.

시판중인 일반 주사제중에는 제품에 따라 방부제를 함유한 경우도 있으며, 안정성에 대한 실험보고에서 방부제를 함유한 액으로 조제하는 경우도 있다. 따라서, 이런 안정성 결과에 근거한 사용기간을 방부제가 함유되지 않은 용액으로 조제한 혼합조제액에 대해 이용하는 경우에는 주의하여야 할 것이다. 본 실험은 별도의 방부제를 첨부하지 않은 상태에서 이루어졌으며, 미생물의 생장에 대한 관찰을 하지 않았으므로, 실제 임상업무에 활용시에는 안정성뿐만 아니라 안전성도 충분히 고려한 후 적용되어야 할 것이다.

결 론

본원에서 사용하는 농도(0.35, 8.6, 17.1, 50.0 mg/ml)로 조제된 cytarabine은 두 가지 제품 모두 용기, 온도, 희석액에 관계없이 최소 14일간은 물리적, 화학적으로 안정한 것으로 나타났다.

본 실험결과는 향후 cytarabine의 주사제 예제제등 조제액의 보관에 참고자료로 응용될 수 있겠지만, 실제 임상업무에 적용할 때에는 희석액의 방부제 함유 여부나 제약회사의 권장 보관기간, 미생물오염 가능성 등의 장기보관에 따른 안전성 문제도 함께 고려하여, 각 병원의 실정에 맞는 보관지침을 설정해야 할 것으로 사료된다.

문 헌

- Grier HE, Weinstein HJ. Acute nonlymphocytic leukemia. *Pediatric Clinics of North America* 1985; 32(3): 653-68.
- Bell BA, Whitehead VM. Chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Developmental Pharmacology Therapeutics* 1986; 9(3): 145-70.
- Lister TA, Rohatiner AZ. The treatment of acute myelogenous leukemia in adults. *Seminars in Hematology* 1982; 19(3): 172-92.
- Schiler G, Gajewski J, Territo M, Nimer S, Lee M, Belin T, Champlin R. Long-term outcome of high-dose cytarabine based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 1992; 80(12): 2977-82.
- Weiss MA. Treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997; 11(suppl 4): S28-30.
- Cabanillas F. Non-Hodgkin's lymphomas: a review of the M.D. Anderson experience. *Seminars in Oncology* 1992; 19(suppl 1): 11-3.
- Thur MP (Parenteral products, Travenol Laboratories, Deerfield, Illinois), Personal Communications 1976; September 20.
- Cohon MS (Drug Information Services, Upjohn company, Kalamazoo, Michigan), Personal Communications 1986; December 12.
- Rentsch KM, Schwendener RA, Schott H, Hanseler E. Sensitive high-performance liquid chromatographic method for the determination of N₄-hexadecyl- and N₄-octadecyl-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in plasma and erythrocytes. *J of Chromatography B* 1995; 673(2): 259-66.
- Munson JW, Kubiak EJ, Cohon MS. Cytosine arabinoside stability in intravenous admixtures with sodium bicarbonate and in plastic syringes. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1982; 16: 765-7.
- Quock JR, and Sakai RI. Stability of cytarabine in a parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42(3): 592-4.
- Cheung YM, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41(9): 1802-6.
- USP/NF 23th
- Rochard EB, Barthes DMC, and Courtois PY. Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 619-23.