약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
15 (1) 40~44 (1985)

抗癌製劑 開發에 關한 硏究

Ftorafur의 安定性에 關한 硏究

白采善・崔俊植・劉永鍾

朝鮮大學校 藥學大學

Studies on Stability of Ftorafur

Chia Sun Baik, Jun Shik Choi and Young Jong Yu

(Received March 3 1985)

The stability of ftorafur in artificial gastric juice and its major decomposition product were studied quantitatively by the combination of TLC technique and UV-recording spectrophotometry. The decomposition proceeded in first-order reaction. The decomposition rate was accelerated by the increase of temperature. The major decomposition products were identified as 5-fluorouracil. The apparent activation energy for the decomposition was found to be approximately 24.3kcal/mole from Arrhenius plot.

Ftorafur(FTR), (N_1-(2′-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil)은 Hiller[1]등에 의해서 開發된 pyrimidine antimetabolite로서 最近 脚光을 받고 있는 抗惡性腫瘍劑중의하나이다[2]

FTR는 5-fluorouracil (5-FU)의 masked compound로 되어 있기 때문에 5-FU에 비해서 毒性이 적고 높은 治療效果를 나타내므로 手術후 治療維持를 위해서 널리 使用되고 있는 抗癌劑이다[3~5]. 이와같은 FTR의 抗癌效果는 FTR가 體內서 서서히 抗癌作用을 나타내는 活性型의 5-FU 分子로 轉換되어 DNA合成을 阻害함으로서 일어난다고 보고되어 있다[6~7].

著者등은 抗癌製劑 開發의 일환으로 FTR의 安定性을 檢討하기 위해서 Garrett등에 의해

College of Pharmacy, Cho Sun University
이 논문은 1984년도 문교부 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

發表된 醫藥品의 安定性 推定方法에 준하여 人工胃液중에서 一定溫度와 時間에 따라 FTR의 分解에 미치는 影響을 反應速度論的으로 檢討한 結果 知見을 얻었기에 보고 코져 한다.

實 驗 方 法

試藥—Ftorafur(大韓中外製藥) 5-fluorouracil (Sigma), pepsine(和光純藥工業社), NaCl (和光純藥工業社), HCl(關東化學株式會社), silicagel GF(E. Merck), methanol(和光純藥工業社), chloroform(和光純藥工業社), ammonia water(和光純藥工業社)를 使用하였다.

機器—UV recording spectrophotometer (Shimadzu 240), pH meter (Crison 501), UV light (MRK), incubator (Sanyo), constant temperature bath (Shimadzu TB-85 Thermo -bath), thin-layer chromatograph apparatus (MRK), precoated TLC plate(Analtech)를 使用하였다.

確認試驗法—FTR 標準品 20mg을 精取하여 人工胃液으로 100m*l*되게 만든후 10m*l*를 앰풀에 충진하고 공기를 질소로 置換한 다음 용봉하여 恒溫器(±0.1°C)에서 一定溫度(30°, 50°, 80°)로 一定時間(2, 4, 6, 8days)동안 放置한후 20μl를 precoated silicagel GF plate(0.3mm)에 점적하여 chloroform : methanol : ammonia (75 : 25 : 1)을 展開溶媒로 하여 약 15cm 까지 展開시킨 후 UV light (254nm)로 조사시켜 얻어진 Rf값을 標準品과 比較하여 確認하였다.

安定性推定 —上記와 같이 앰풀에 충진 용봉된 試料溶液을 恒溫器에서 一定溫度(30°, 50°, 80°)로 一定時間(2, 4, 6, 8days)등안 放置시킨후 上記 TLC方法에 준하여 확인된FTR spot를 methanol 10m*l*씩 3회 抽出하고 silicagel입자는 제거한 후 270nm에서 吸光度변화로부터 安定性계수를 測定하였다[10~15].

結果 및 考察

時間變化에 따른 UV Spectra 變化—FTR試料의 UV spectra變化를 檢討하였던바 처음 試料의 λ_{max}는 270nm이었으나 貯藏時間의 經過에 따라 λ_{max}가 短波長쪽으로 서서히 shift되어 갔으며 이러한 λ_{max}의 shift는 貯藏溫度에는 관계없이 거의 같았다. Figure 1은 80°에서 貯藏時間의 經過에 따라 degradation되어가는 代表的인 spectra이다.

人工胃液中 FTR의 擧動—上記 實驗方法에 의해서 溫度및 時間의 變化에 따른 FTR의 殘存率을 測定한 바 Figure 2에서 와 같았으며, 殘存率의 對數置와 時間과의 關係를 plot한바 Figure 3에서와 같이 直線을 나타 냄으로 1次 反應임을 알 수 있었다. 各 溫度에 있어서 속도정수를 최소자승법에 따라 구하였던 바 Table 1에서와 같이 溫度상승에 따라 속도정수가 증가되는 것을 알 수 있었으며 速度定數의 對數置와 絕對溫度의 逆數와의 關係를 plot해본

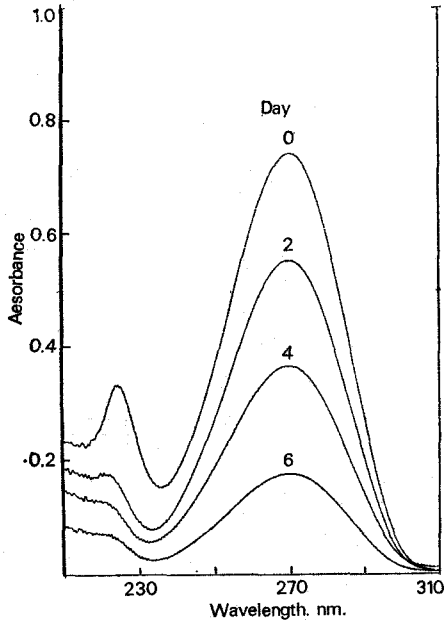

Figure 1—Typical spectral changes for degradation of ftorafur in artificial gastric juice at 80°

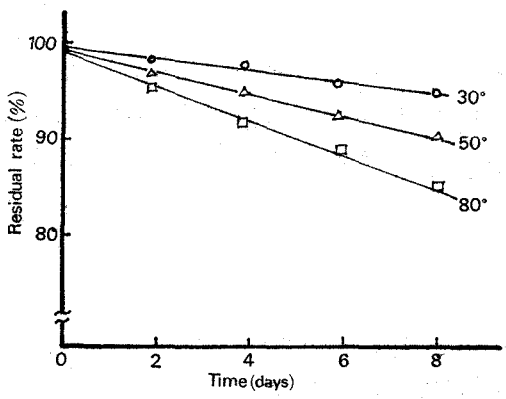

Figure 2—Residual rates of ftorafur stored in artificial gastric juice at 80°, 50° and 30°

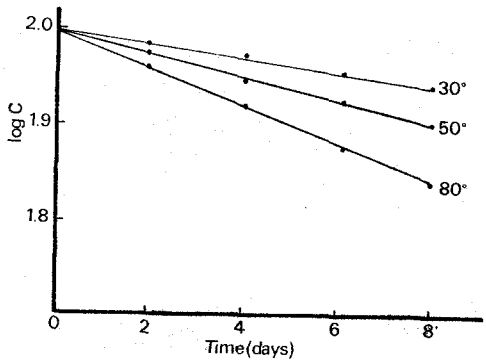

Figure 3—Typical first-order plots for degradation of ftorafur in artificial gastric juice

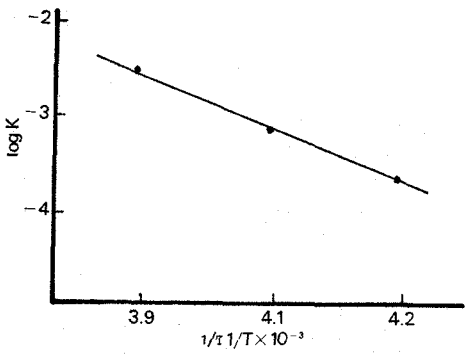

Figure 4—Arrhenius plots of log K against the reciprocal of the absolute temperature for the degradation of ftorafur.

Table 1—Rate Constants for Degradation of Ftorafur in Artificial Gastric Juice at Various Temperatures

Temperature(°C)	Rate Constants(day^{-1})
30	1.28×10
50	2.1×10^{-3}
80	5.2×10^{-3}

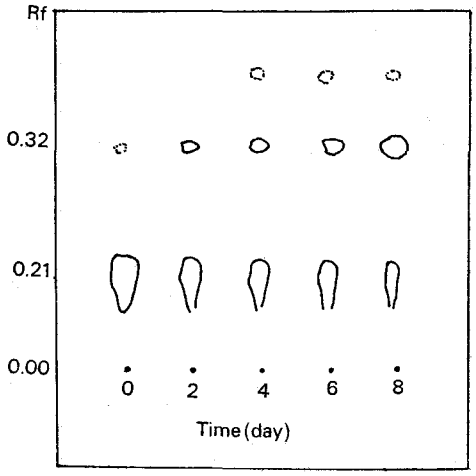

Figure 5—TLC of degradation products from ftorafur in artificial gastric juice at 80°C

結果 Figure 4에서와 같이 直線으로서 Arrhenius type을 나타내었다. 그리고 Arrhenius plot로 부터 FTR分解時 activation energy 는 약 24.3 kcal/mol임을 얻을 수 있었다.

分解産物의 確認—人工胃液中에서 溫度와 時間의 變化에 따라 生成된 FTR의 分解産物을 TLC와 UV spectrum으로 比較, 檢討해본 結果 R_f=0.32는 5-fluorouracil임을 確認할 수 있었다(Figure 5)

結 論

이상의 實驗成績과 考察에 의하면 抗癌製劑 開發을 위한 硏究로서 FTR의 人工胃液中에서의 安定性에 對한 實驗에서 다음과 같은 結論을 얻을 수 있었다.

1. 人工胃液中에서 FTR는 시간의 經過와 溫度상승에 따라 分解가 증가 되었으며, 이때 分解反應은 1次反應이었다.

2. 分解産物로서 FTR의 活性物質인 5-fluorouracil의 存在를 確認할 수 있었다.

3. FTR의 分解時 activation energy는 약 24.3 kcal/mol이었다.

本 實驗의 結果로 부터 ftorafur의 安定性에 對하여 앞으로 기대되는 처방설계에 따르는 ftorafur를 安定化하는 方法에 대한 硏究에 基本資料를 提供할 수 있었다.

文 獻

1) S.A. Hiller, R.A. Zhuk, and M. Yu. Lidak, *Dokl. Akad. Nauk USSR*, **176**, 332 (1967)
2) Carter, S.K., and Slavik, M., *Cancer Treat. Rev.*, **3**, 43~60(1976)
3) Y. Kawaguchi, S. Takeda, S. Nogayama, K. Tajima, M. Masuda, and N. Unemi, *The 11th International Congress of Chemotherapy*, Boston, U.S.A. Oct, (1979)
4) C. Konda, H. Niitani, N. Sakauchi, A. Suzuki, Y. Sakai, T. Sakano, M. Shimoyama, T. Kitahara, K. Kimura, and S. Kumaoka, *Gan-no-Rinsho*, **19**, 495(1973)
5) S. Fujimoto, T. Akao, B. Ito, I. Koshizuka, K. Kotano, Y. Kitsu Kawa, M. Takahashi, T. Minami, H.I. Shigami, M. Miyazaki, and K. Itoh, *Gan-no-Rinsho*, **22**, 471(1976)
6) Caribjanian, B., Kline, I., Vadlamudi, S., and Goldin, *A.*, *Cancer Res.* **15**, 25(1974)
7) Valdivieso, M., Bodey, G.P., Mckelvey, E.M., and Gottieb, J.A., *Canser Res.* **16**, 86 (1975)
8) Windheuser, J.J., Sutter, J.L., and Auen, E., *J. Pharm. Sci.*, **61**, 301~303(1972)
9) Benvenuto, J.A., Lu, K., and Loo, T.L., *J. Chromatogr.*, **134**, 219~222(1977)
10) H.V. Mauding, J. Polesuk, and D. Rosenbaum, *J. Pharm. Sci.*, **64**(2) 272~274(1975)
11) H.V. Maulding, and A.F. Michaelis, *J. Pharm. Sci.*, **64**(2), 275~277(1975)
12) Anewer Hussain, J. Truelove, and H. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.*, **68**(3), 299~30(1979
13) Edward R. Garrett, Jacek T. Bojarski, and Gerald J. Yakatan, *J. Pharm. Sci.*, **60**(8), 1145~1154(1971)
14) Tasuji Takashima, Toshiaki Nakajiima, Shigeo Tanaka, Mitsunomi Washitake, Toshio Anmo and Hideo Matsumaru, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**(7), 1553~1563(1979)
15) Isao Sugimoto, Yoko Savase, Shirou Maeda, Hiroshi Nakagawa and Toshihiro Ishihiro Ishihara, *Yakuzaigaku*, **37**(2) 94~98(1977)

1984 學會年度 團體會員 名單

國立保健院
東亞製藥
大熊製藥
大韓中外製藥
首都藥品
新豐製藥
永進藥品
柳韓洋行
日東製藥
鍾 根 堂
韓國 베링거잉겔하임
韓一藥品
東明產業
同和藥品
富光藥品
信一製藥
宇泉藥品
保寧製藥
一洋藥品
淸溪藥品
太平洋製藥
韓獨藥品
韓國화이자(株)
現代藥品

1984 學會年度 圖書館會員 名單

江原大
國立保健院
啓明大醫大
三 育 大
成均館大科學圖書館
嶺南大中央圖書館
梨花女大圖書館
全南大藥大
中 央 大
曉星女大藥大
國際藥品
東明產業
東亞製藥
상아製藥
淑明女大
永進藥品
鍾 根 堂
韓國化粧品
韓一藥品
曉星女大
慶尙大
慶熙醫療院
德成女大
서울大藥大
淑明女大藥大
圓光大藥大
全州又石大
忠北大藥大
健一藥品
綠 十 字
東邦藥品
富光藥品
釜 山 大
信一製藥
柳韓洋行中央硏究所
淸溪藥品
韓裕藥品
現代藥品開發部