1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil を主薬とする制癌剤について^{*1}新光 毅, 平野善信^{*2}, 松永幾郎^{*3}国立療養所兵庫中央病院薬剤部^{*2}国立大阪病院薬剤部^{*3}Anticancer Agents Containing 1-(2-Tetrahydrofuryl)
-5-Fluorouracil^{*1}TAKESHI NIIMITSU and YOSHINOBU HIRANO^{*2},
IKURO MATSUNAGA^{*3}Pharmacy, Hyogo Central Hospital, National Sanatorium^{*2}Pharmacy, National Osaka Hospital^{*3}

(Received February 4, 1978)

In preparation for determination of bioavailability of drugs, in vitro disintegration test and dissolution test were conducted on 7 brands of oral anticancer agents containing 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, so as to compare their equivalency. Disintegration test was carried out in conformity with J. P. IX and dissolution test was made with sartorius solubility simulator. Three test fluids were used: (1) 1st fluid (artificially prepared gastric solution, pH 1.2); (2) 2nd fluid (artificially prepared intestinal solution, pH 7.5); (3) water (pH 5.6). Significant difference (not less than 5%) of the disintegration time was observed among brands and test fluids; as for 50% dissolution time, significant difference (not less than 5%) was observed among brands and not among test fluids.

緒 言

医薬品には同一成分, 同一含量, 同一剤形で2社以上の銘柄が収載されているものも少なくない。

近年医薬品の生物学的等価性が重要視されるようになってきたが, これら医薬品の各々がすべて同等の薬効を示すとは限らない。著者らは今回, 経口制癌剤で1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil を主薬とした同一成分, 同一含量, 同一剤形の製剤7社をとりあげ, in vitro においてこれらの等価性を知る上での一つの目安となる崩壊試験並びに溶出試験を行い, 得られた実験成績について検討を加えたので報告する。

^{*1} 本報を「カプセル剤の溶出に関する研究」(第1報)とする。

^{*2} 兵庫県三田市大原; Ohara, Sanda-shi, Hyogo, 669-13 Japan

^{*3} 大阪市東区法円坂町 2-1; 2-1, Hoensaka-cho, Higashi-ku, Osaka, 540 Japan

実 験 の 部

1. 実験試料

試料として表1の7社の1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil を主薬とするカプセル剤を選び崩壊試験並びに溶出試験に供した。

表1. 試 料

商 品 名	Lot No.	メーカ
F	GC6Z03	TA
M	KF01	TT
R	2G011	KS
H	L6127A	MT
T	7B78C	TH
B	BC10	MF
I	ZWC073	TR

2. 使用機器

日局9 崩壊試験器。

Sartorius Solubility Simulator(Sartorius Membran Filter GmbH).

島津 UV-300 自記分光光度計 UV-300オートフローセルユニット (AFU-2Type).

3. 試験液

日局第1液 (pH=1.2). また制癌剤を対象とした実験であるため, 胃を摘出した場合や胃内の pH が通常よりも高い場合に用いられることを考慮し, 参考のために試験液として日局第2液 (pH=7.5), 水 (pH=5.6) についても実験した.

4. 試験方法

1) 崩壊試験法 日局9の一般試験法崩壊試験法カプセル剤の規定に従って実施した. 各試料ともカプセル6個についての崩壊時間を測定し, その平均値を測定結果とした.

2) 溶出試験法 Sartorius Solubility Simulator の溶解槽に直径 8mm のプラスチック製ビーズ玉 85g 及び試験液 100ml を入れ, $37 \pm 2^\circ$ の恒温状態にし, 採取量を 2.5ml, サンプル間隔を 2 分間にセットする. 試料 1 カプセルを溶解槽に入れ直ちに本機を始動させる. なお各試料につき 1 カプセルずつ 3 回試験を行い, その平均値を測定結果とした.

3) 定量法 溶出液中の 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の定量は次のように行った.

各時間毎の溶出液をその時に供した試験液で 100 倍に希釈した後, オートセルユニットを設置した UV-300 自記分光光度計で測定する^{a)}. 別に 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の標準品^{b)} 約 100mg を精秤し溶出液を希釈したのと同じ試験液で 100ml とし, 100 倍希釈した後同様に操作する.

a) UV-300 自記分光光度計測定条件

波 長: $\lambda_1=271\text{nm}$, $\lambda_2=330\text{nm}$

スリット: 2

レ ン ジ: 0~2ABS

b) 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil 標準品

1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil をエタノールで再結晶し, 105° で 4 時間乾燥したときに以下の条件を満たすものを標準品とした.

mp: $168 \sim 169^\circ$

含量: 99%

UV 極大吸収波長: 271nm

薄層クロマトグラフィーで, 80 μ g スポットし展開したとき 1 スポット

結 果 の 部

1. 各社製剤のカプセルの外観

今回実験に供した各種銘柄の外観 (大きさや色) をまとめてみると表 2-1, 2-2 に示すように大きさは 1 号カプセルがほとんどであり, 色については橙色を基調としたものがほとんどであった. このように外観については各銘柄とも同じような傾向を示している.

表 2-1. 各銘柄の外観 (大きさ)

サイ ズ	容 積	銘 柄 数
1 号	0.5ml	5
2 号	0.4ml	2

表 2-2. 各銘柄の外観 (色)

キャップ	ボデー	銘 柄 数
赤味橙色	白色	3
淡赤橙色	白色	1
白 色	白色	1
橙 色	白色	2

2. 崩壊試験

各銘柄とも崩壊試験の結果はすべて日局9の規定に適合した. 肉眼による観察では, まずカプセルの両端が開口し内容物が放出される. 中にはカプセルが崩壊しても内容物が塊状になったものもみられた. 各銘柄のそれぞれの試験液による崩壊時間は表3に示す通りである.

表 3. 各試験液による崩壊時間

商 品 名	第 1 液	第 2 液	水
F	4 分	5 分	6 分
M	4	6	8
R	4	5	7
H	3	4	4
T	5	5	6
B	4	4	5
I	4	4	5

銘柄間及び試験液間について二元配置法 (くり返しのない場合) により有意水準 5% にて分散分析を行ったところ,

銘柄間: $F_1 = 4.45 > f_0 = 3.00$ 自由度 (6, 12)

試験液間: $F_2 = 14.62 > f_1 = 3.89$ 自由度 (2, 12) となり, いずれの場合にも有意差が認められた.

3. 溶出試験

各試験液での溶出曲線を図 1, 2, 3 に, また 50% 溶

出時間を表4に示す。

試験液を問わずH, Iの溶出が早く, B, Tは中間であり, R, M, Fは遅い部類であった。

表4. 各銘柄の50%溶出時間

商 品 名	第1液	第2液	水
F	17 分	16 分	12 分
M	13	14.5	13.5
R	14	16.5	13.5
H	6	6	7
T	9	8.5	11
B	11	11	11
I	7	10	9.5

50%溶出時間について銘柄間及び試験液間に有意差があるかどうかを二元配置法(くり返しのない場合)により有意水準5%にて分散分析を行ったところ,

銘柄間: $F_1=13.76 > f_0=3.00$, 自由度 (6,12)

試験液間: $F_2=0.44 < f_1=3.89$, 自由度 (2,12)

となり, 銘柄間には50%溶出時間に有意差が認められたが, 試験液間については有意差が認められなかった。

考 察

医薬品(錠剤, カプセル剤等)の Bioavailability を in vitro において推察する手段としていろいろなモデルが考えられているが, 崩壊試験, 溶出試験のみでその相関を求めることは困難である。本来血中濃度, 尿中排泄等を測定するわけであるが, 本実験のように製剤間の比

図1. 第1液 (pH 1.2) における各銘柄の溶出曲線

図2. 第2液 (pH 7.5) における各銘柄の溶出曲線

図 3. 水 (pH 5.6) における各銘柄の溶出曲線

較を目的とする上においては崩壊試験、溶出試験も品質管理面から十分に意味があると考えられる。本実験の結果からも同一成分、同一含量、同一剤形の各社製剤において、崩壊時間、50%溶出時間いずれも銘柄間に有意水準5%で有意差が認められ、品質管理上十分な検討と注意が必要であるとする。

参 考 文 献

- 1) 日局9：第九改正日本薬局方，広川書店（1976）.
- 2) 大森義仁：薬の吸収，排泄—基礎と臨床，広川書店（1969）.
- 3) 花野 学：Bioavailability 研究資料，日本メディカルセンター，（1976）

生物学的末梢血管拡張剤

ローザグッド「フジモト」

錠・カプセル

すい臓抽出精製物50生物学的単位
を含み、循環系障害諸症に効果をもち、広範な自覚症状の改善を行ないます。

包装

錠：600錠 1200錠

カプセル：600cap. 1200cap.

Fujimoto
フジモト

藤本製薬株式会社

大阪市阿倍野区天王寺町北2丁目6番7号
工場：大阪府松原市西大塚1丁目3番40号
〒580 電話 0723-32-5151(代)

詳細については添付文書を参照下さい。

健保適用