

* 분류번호 I'-23

제 목	신규 항암제 DA-125의 ADME 연구
연 구 자	이 명 결 , 윤 은 정 , 심 현 주* 외
소 속	서울대학교 약학대학 , 동아제약 연구소*
내 용	<p>목적 : DA-125의 흡수, 분포, 대사, 배설 특성을 규명하기 위하여 rat 및 mouse에서의 체내동태와 in vitro 대사를 연구하였다.</p> <p>방법 : Rat에 DA-125 10 mg/kg, mouse에 DA-125 25 mg/kg을 각각 정맥주사한 후 혈장중 농도를 측정하여 약동력학 정수를 산출하고, 뇨 및 담즙중 배설과 15분, 2, 8, 24시간에서의 조직분포를 측정하였다.</p> <p>또한 혐기 및 호기조건하에서 rat 또는 mouse liver homogenate에 의한 대사를 측정하고, 보조소 NADH 및 NADPH의 영향을 평가하였다.</p> <p>결과 및 고찰 : DA-125의 rat blood중 분해반감기는 4.28분으로, DA-125는 정맥투여후 신속히 M1으로 분해되었으며, DA-125는 투여 10분후부터 검출되지 않았다.</p> <p>Mouse에 25 mg/kg 정맥주사한 후의 M1의 pharmacokinetic parameter는 terminal $t_{1/2}$ 344분, MRT 371분, V_{ss} 25.7 l/kg, CL_{total} 69.3 ml/min/kg이었으며 투여 2hr후에 M1 및 대사체가 폐, 위, 신장등에는 다량 존재하였으나 심장에서는 검출되지 않았다. Rat에 10 mg/kg 정맥주사한 후의 혈장농도는 terminal phase 에 도달하지 못하고 혈장농도가 변동을 나타내었다.</p> <p>담즙으로의 배설은 주로 M2의 형태로 이루어졌으며 M1이 소량 차지하고 M3와 M4 는 검출되지 않았다.</p> <p>DA-125는 rat 및 mouse liver homogenate에 의해 대사되어 FT-ADM(M1), 13-dihydro FT-ADM(M2), 7-deoxy-adriamycinone(M3) 및 7-deoxy-13-dihydro adriamycinone(M4)를 형성하였다. DA-125는 혐기, 호기 및 보조소, 종차에 관계없이 반응 개시 30분후에 약 90%가 분해되었으나 각 대사체의 생성여부 및 속도는 조건에 따라 변화하였다.</p> <p>결론 : DA-125는 체내에서 신속히 M1으로 분해되었고 대사체들은, 폐, 위, 신장등에 다량 분포되었으나 심장에서는 비교적 빨리 소실되었으며 담즙으로는 주로 M2의 형태로 배설되었다. 또한 DA-125는 In vitro 대사에 의해 4개의 대사체를 생성하였다.</p>