

심포지움 - 1(A)

신규 안트라사이클린계 항암제 DA-125의 전임상연구

동아제약(주) 연구소 : 김원배

Doxorubicin(DXR)의 항암력과 독성을 개선하기 위한 유도체 개발 연구결과, 당의 2번 위치에 불소가 치환된 DA-125(7-O-(2,6-dideoxy-2-fluoro- α -L-talopyranosyl)adriamycinone-14- β -alaninate hydrochloride)의 항암력과 심장독성이 DXR에 비해 우수함을 확인하고 이 화합물에 대한 전임상연구를 실시하였다.

DA-125는 다양한 인체암세포에 대해 DXR대비 1 - 5배의 in vitro 세포독성을 보였으며, 특히 다제내성 암세포에 대해서는 400배까지의 높은 활성을 나타내었다. L1210, P388, B16, LLC, Colon26, Colon38 및 M5076등의 이식가능한 마우스 암모델에서도 DXR보다 많은 치유율과 높은 중앙성장억제효과를 보였다. 누드마우스에 이식된 인체암(유암, 폐암, 대장암)에 대한 DXR 비교 항암력 시험결과, MX-1 유암에 대한 항암력이 특히 우수하였으며, 3/6의 치유율이 발견되었다.

DA-125는 랫드및 마우스에서의 정맥주사시 LD₅₀ 값이 각각 60 mg/kg, 85 mg/kg으로 나타나 DXR에 비하여 약 4-5배 높았으며, 개에서도 단회 정맥투여시 저독성의 경향을 나타내었다. 랫드및 개에서의 13주 반복 정맥투여시 최대내량(MTD)은 각각 0.3 mg/kg, 0.25 mg/kg으로 설정되었다. DA-125의 심장독성은 랫드및 햄스터에서의 심전도, 랫드 적출심장 기능 및 심근조직에 미치는 영향등으로 판단할 때, DXR에 비해 매우 낮은 것으로 평가되었다. 또한 주사시의 피부자극성 및 혈관장해성이 DXR에 비해 적었으며, 회복도 빠른 것으로 나타났다.

DA-125는 마우스, 랫드및 개에 정맥투여시 신속히 활성대사체 M1으로 가수분해되었으며, M1의 혈중농도는 투여후 1분 이내에 최고치에 도달되었다. DA-125 2.5 mg/kg을 비글견에 정맥투여시 혈장반감기는 266분, 분포용적은 9.5 L/kg이었고, 8시간동안 30.2%가 M2의 형태로 담즙으로 배설되었으며, 뇨및 기타 대사체로의 배설은 극히 적었다. 조직분포는 주로 M1의 형태로 이루어졌으며 간, 폐, 신장등에 고농도로 분포하였고 뇌및 척수액에서는 거의 검출되지 않았다. M1 이외의 대사체로는 M1의 13번 위치가 환원된 M2와 M1과 M2의 aglycone인 M3, M4가 확인되었다.