

YH1885의 체내동태(제I보) : 흰쥐에서 ¹⁴C-YH1885의 단회투여시 흡수, 조직분포 및 배설

안병락* · 藤尾 直希* · 楠本 直俊* · 阿部 佳史* · 小富 正昭* · 이종욱
유한양행 중앙연구소, *오쓰카제약 도쿠시마연구소
(Received March 15, 1997)

Pharmacokinetic Study of YH1885 (I) : Absorption, Distribution and Excretion of ¹⁴C-YH1885 in Rats

Byung-Nak Ahn[‡], Naoki Fujio^{*}, Naotoshi Kusumoto^{*}, Yoshifumi Abe^{*},
Masaaki Odomi^{*} and Jong Wook Lee
Yuhan Research Center, Yuhan Corporation, 27-3, Tangjeong-Dong, Kunpo-Shi,
Kyunggi-Do 435-030, Korea
^{*}Department of Drug Metabolism, Tokushima Research Institute,
Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., 463-10, Kagasuno Kawauchi, Tokushima 771-01, Japan

Abstract—The absorption, distribution and excretion of ¹⁴C labeled YH885 [5,6-Dimethyl-2-(4-fluorophenylamino)-4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyrimidine hydrochloride], a new proton pump inhibitor, were investigated in rats after a single administration of ¹⁴C-YH1885. 1. After intravenous administration of 5 mg/kg, the blood level of radioactivity declined in a biphasic fashion with the mean terminal elimination half-life of 12.4 hr. 2. After oral administration of 20 mg/kg, the maximum blood level of radioactivity was reached at 4.0 hr, thereafter the blood radioactivity was eliminated at half-lives of 10.7 hr in male rats and 15.9 hr in female rats. The blood level of radioactivity-time profiles in male and female rats were similar, and the absorption of ¹⁴C-YH1885 was not affected by food. 3. Approximately 89% and 1% of radioactivity of the total dose were excreted in feces and urine, respectively. 4. Biliary excretion of radioactivity was 47.9% of the dose. Enterohepatic circulation of radioactivity was 49.6%. 5. Radioactivity was excreted mainly into feces via bile. 6. The concentration of radioactivity in most tissues reached the peak level at 4.0 hr after dosing, and then declined. Autoradiograms of male rats showed that the radioactivity levels in the fat, harder's gland, liver and G-I tract were higher than those in the other tissues and the elimination of radioactivity from fat and liver was slow. 7. Autoradiograms of a pregnant rat showed that radioactivity was transferred to mammary gland, placenta and fetus. The radioactivity level in the mammary gland was higher than that in the blood.

Keywords □ 5,6-Dimethyl-2-(4-fluorophenylamino)-4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyrimidine hydrochloride, YH1885, Blood concentration, Distribution, Excretion, Pregnant rat, Autoradiogram, Rat.

최근에 개발된 프로톤 펌프 억제제인 omeprazole과 lansoprazole은 H⁺, K⁺-ATPase의 sulfhydryl group과 disulfide결합을 하여 위산분비를 억제하고¹⁻⁴⁾ 혈장으로부터 빠르게 소실되지만 그 억제효과는 오랜 시간

동안 지속된다.⁵⁻⁸⁾ 그러나 이러한 불가역적인 효소 억제 약물의 경우 과도한 gastrin분비 항진이나 위점막 증식 등의 부작용을 일으킬 가능성이 높다. 그러므로 이러한 부작용을 줄일 수 있는 가역적 효소 억제제로 현재 (주) 유한양행에서 5,6-Dimethyl-2-(4-fluorophenylamino)-4-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl) pyrimidine hydrochloride (YH1885)를 개

[‡] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0343-52-4111~8 (팩스) 0343-56-4418

발하고 있다. 이 연구에서는 YH1885의 체내동태 연구의 일환으로서 ^{14}C 로 표지된 YH1885를 흰쥐에 단회투여한 후 흡수, 각 조직으로의 방사능분포 및 배설에 관한 체내동태 특성을 검토하였다.

실험방법

표지화합물 - 실험에 사용한 ^{14}C -YH1885(Lot No. : SKI-03-YH)는 선경인터스트리(주)에서 합성되었고 비방사능은 $65.0 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 이었다. 그리고 박층크로마토그래피(TLC)(Merck Kieselgel 60F₂₅₄, 0.25 mm, 클로르포름·아세톤(1:1, v/v))에 의해 방사 화학적 순도를 검토한 결과, 97%이상이었다. ^{14}C -YH1885의 화학구조는 Fig. 1과 같다.

실험동물 - 실험에 사용한 Sprague-Dawley계 수컷, 암컷 및 임신 흰쥐는 Charles River Japan으로부터 구입하였다. 수컷 및 암컷 흰쥐는 6주령인 것을 구입하여 예비사육후 7주령이 되었을 때 실험에 사용하였고, 임신 흰쥐는 vaginal plug를 육안으로 확인한 날로부터 18일이 되었을 때 사용하였다. 구입한 흰쥐는 온도 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $60 \pm 10\%$, 명암주기가 12시간인 사육실에서 예비사육하고, 고품사료(MF 오리엔탈효모(주), Japan) 및 수돗물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 절식 실험동물군에는 투여전 17시간 및 투여후 4시간 동안 물만 주었다.

투여액 조제 및 투여 - ^{14}C -YH1885에 비표지 YH1885를 넣어 그 농도가 정맥투여실험에서는 $25.0 \mu\text{Ci}/\text{mg}$, 경구투여시 수컷 흰쥐의 혈액농도, 조직내농도, 요·분변배설 및 장간순환실험에서는 $6.3 \mu\text{Ci}/\text{mg}$, 경구

투여시 암컷 흰쥐의 혈액농도 및 요·분변배설실험에서는 $6.2 \mu\text{Ci}/\text{mg}$, 그리고 autoradiography 실험에서는 $17.5 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 이 되도록 조제하였다. 투여 직전에 0.5% 메칠셀룰로오스를 넣어 현탁시킨 ^{14}C -YH1885 현탁액을 $20 \text{mg}/5 \text{ml}/\text{kg}$ 의 용량으로 경구투여하였다. 정맥투여의 경우에는 디메틸포름아미드와 생리식염수를 넣어 용해한 ^{14}C -YH1885용액을 $5 \text{mg}/\text{ml}/\text{kg}$ 의 용량으로 흰쥐의 음경정맥에 투여하였다.

혈액중 농도 측정 - 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 정맥투여한 후, 5, 15, 30, 45분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간에, 그리고 절식시킨 수컷·암컷 흰쥐 및 비절식시킨 수컷 흰쥐에 경구투여한 후, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 꼬리정맥으로부터 채혈하였다. 혈액 $50 \mu\text{l}$ 을 건조하여 연소법으로 측정용 시료를 조제하였다.

요·분변중 배설 - 수컷 및 암컷의 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 경구투여한 다음 즉시 대사 cage에 넣었다. 투여후 0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 및 120-144시간에 요를 채취하고, 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 및 120-144시간에 분변을 채취하였다. 요에 물을 넣어 희석하고, 그 일부에 scintillator (ACSII)를 넣어 측정용 시료로 하였다. 그리고 분변에 물을 넣어 균질화하고, 그 일부($250 \mu\text{l}$)를 건조하여 연소법으로 측정용 시료를 조제하였다.

담즙중 배설율의 측정 - 수컷 흰쥐를 에텔로 마취한 다음, 담관에 폴리에틸렌관을 삽입하여 담즙을 채취할 수 있도록 처치하고, ^{14}C -YH1885를 경구투여한 후 ballman cage에 넣었다. 투여후 0-4, 4-8, 8-24 및 24-48시간에 배설된 담즙을 채취하였다. 0-4 및 4-8시간에 채취한 담즙에 물을 가해 10 ml로 하고, 8-24 및 24-48시간에 채취한 담즙에는 물을 가해 20 ml로 하였다. 그 일부($100 \mu\text{l}$)에 scintillator(ACSII)를 넣어 측정용 시료로 하였다.

장간순환 - 담즙중 배설율의 실험에서 얻은 담즙(8-24시간) 0.5ml 를 1회용 주사기(25G)에 취하여 따로 담관 cannulation한 흰쥐의 십이지장내에 투여한 후 ballman cage에 넣었다. 투여후 0-4, 4-8, 8-24 및 24-48시간에 배설된 담즙을 채취하고, 채취한 담즙을 물로 희석한 후 그 일부에 scintillator (ACSII)를 넣어 측정용 시료로 하였다.

조직내 농도 측정 - 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 경구투여한 후 1, 4, 8, 24, 48 및 96시간에 각각 에텔로

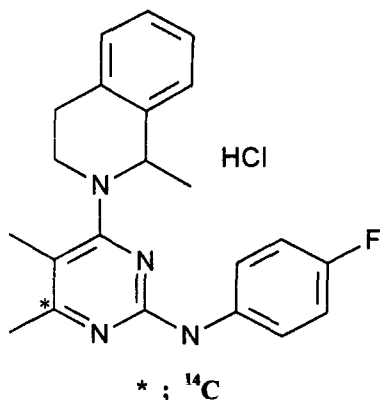


Fig. 1 - The structure of ^{14}C -YH1885

마취하고 복부 정중선을 따라 개복한다. 하대정맥으로부터 혈액을 채취하고, 간문맥에 약 10 ml의 생리식염수를 주입하여 관류시킨 후 방혈치사시켜 주요 장기 및 조직을 적출하였다. 이 때 적출한 장기 및 조직은 대뇌, 소뇌, 연수, 뇌하수체, 갑상선, 기관, 악하선, 안구, harder's gland, 흉선, 심장, 폐, 간장, 신장, 부신, 비장, 위, 소장, 맹장, 대장, 장간막림파절, 췌장, 정소, 정낭, 지방, 갈색지방, 근육, 피부, 뼈 및 골수이다. 대뇌, 신장, 위, 소장, 맹장, 대장 및 정소는 2배량의 생리식염수를 넣어 균질화한 후, 다른 장기 및 조직은 전부 혹은 일부를 사용하여 연소법으로 측정용 시료를 조제하였다. 혈액은 1800 g에서 10분간 원심분리를 하여 혈장 100 μl 을 취해 scintillator(ACSII)를 넣어 측정용 시료를 조제하였다.

전신 autoradiogram - 수컷 및 임신 18일째의 암컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 경구투여한 후 수컷 흰쥐는 4, 8 및 96시간에, 임신 흰쥐는 4시간에 각각 에텔로 마취사시켰다. 이 흰쥐의 체형을 고정하고, 드라이아이스·핵산에서 동결하였다. 동결후 흰쥐의 다리와 꼬리를 절단 제거 후, 체모기로 전신의 털을 깎고 다시 드라이아이스·핵산 속에 넣어 동결하였다. 4% 카르복실메틸셀룰로오스가 들어있는 microtome 스테이지 내에 흰쥐를 넣고 드라이아이스·핵산에서 1시간 동안 동결하였다. 그 스테이지를 미리 -20°C 로 냉각시킨 라이카대형절편용 cryomicrotome(LEICA CM3600, Leica Instruments GmbH, Germany)에 부착하고 약 -20°C 에서 약 30 μm 의 전신절편을 만들었다. 절편은 약 -20°C 에서 동결 건조한 다음 절편표면을 보호막으로 보호하고 imaging plate(IP)에 16시간 이상 밀착노광시켰다. 이 IP를 bioimaging analyzer(BAS2000, 富士寫眞필름(주))로 읽어 전신 autoradiogram을 작성하였다.

방사능 측정 - 측정용 시료는 liquid scintillation counter(LSC-3500, Aloka)로 측정하였고, 시료중 방사능 농도는 전부 YH1885의 농도로 환산하였다. Liquid scintillation counter의 계수효율은 외부선원에 의한 Channel비법으로 보정하였다.

파라메타 계산법 - 최고농도 도달시간(t_{max}) 및 최고 혈액중농도(C_{max})는 실측치로부터 구하였다. 또한 실측치로부터 소실상의 직선부분에서 최소자승법으로 체내 소실속도정수(K_{el})를 구하고 0.693을 K_{el} 로 나누어서 혈액중농도의 소실반감기($t_{1/2}$)를 구하였다. 혈액중농도-시간곡선하면적($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$)은 투여후 24시간까지의

실측치를 이용하여 trapezoidal 법으로 계산하고, (1) 식과 같이 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$, 체내소실속도정수(K_{el}) 및 24시간에서의 혈액중농도($C_{\text{b}, 24\text{hr}}$)로부터 구하였다. 그리고 경구투여시의 bioavailability(F)는 (2) 식과 같이 경구투여(po) 및 정맥투여(iv)에서의 투여량 및 AUC로 구하였다,

$$\text{AUC}_{0-\infty} = \text{AUC}_{0-24\text{hr}} + \frac{C_{\text{b}, 24\text{hr}}}{K_{\text{el}}} \quad (1)$$

$$F = (\text{Dose}_{\text{iv}}/\text{Dose}_{\text{po}}) \times (\text{AUC}_{0-\infty, \text{po}}/\text{AUC}_{0-\infty, \text{iv}}) \times 100 \quad (2)$$

각 파라메타의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 이용하여 상호 비교하였다.

결 과

혈액중 방사능농도 - 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 5 mg/kg을 정맥내, 그리고 20 mg/kg을 경구투여했을 때의 혈액중방사능농도의 추이는 Fig. 2와 같으며, 이때의 약물 속도론적 파라메타들을 Table I에 나타내었다. 정맥투여시의 혈액중방사능농도 추이는 2상성을 나타내고, 소실상의 반감기($t_{1/2}$)는 12.4시간이었다. 또한 절식시킨 흰쥐에 경구투여했을 때 혈액중방사능농도는 투여후 4.0시간에서 최고농도(C_{max}), 831 ng·eq./ml

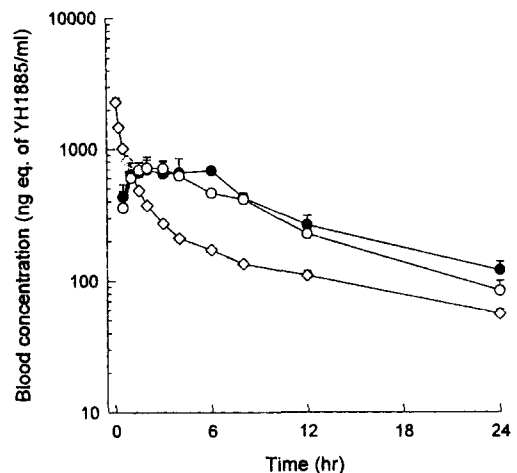


Fig. 2 - Blood concentrations of radioactivity after oral (20 mg/kg) and intravenous (5 mg/kg) administration of ^{14}C -YH1885 in male rats. Each point with a bar represents the mean \pm S.E. of three rats. Key: \diamond - intravenous, \bullet - oral (fasted), \circ - oral (nonfasted)

Table I—Pharmacokinetic parameters of radioactivity after a single oral or intravenous administration of ^{14}C -YH 1885 in male rats

Route	Dose (mg/kg)	C_{\max} (ng eq./ml)	t_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. · hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	F^2 (%)
p.o. (fasted)	20	831±70	4.0±1.2	10686±383	10.7±1.4	49.6±2.7
p.o. (nonfasted)	20	777±105	2.3±0.3	9038±455	5.9±0.9	42.0±2.1
Statistics	-	n.s. ¹⁾	n.s. ¹⁾	n.s. ¹⁾	p<0.05	n.s. ¹⁾
i.v.	5	-	-	5381±96	12.4±1.7	-

Each value represents the mean±S.E. of three rats.

Statistics do not show significant differences between fasted and nonfasted groups.

¹⁾ no significance

²⁾ $F = (\text{Dose}_{i.v.}/\text{Dose}_{p.o.}) \times (AUC_{0-\infty, p.o.}/AUC_{0-\infty, i.v.}) \times 100$

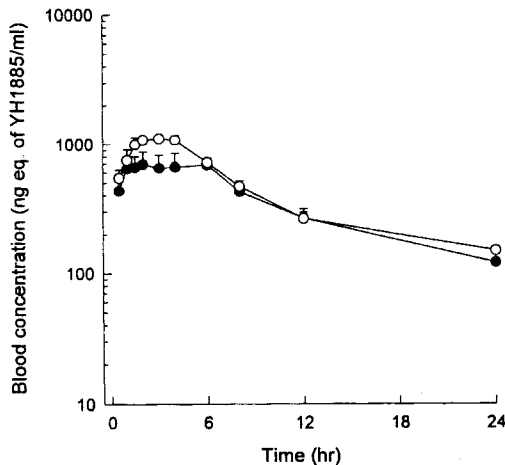


Fig. 3—Blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -YH1885 in male rats at the dose of 20 mg/kg. Each point with a bar represents the mean±S.E. of three rats. Key—○—: female, —●—: male

에 도달되고, 소실상의 반감기($t_{1/2}$)는 10.7시간으로 투여후 6.0시간 이후부터 방사능농도 추이는 정맥투여시와 같은 양상을 나타내었다. 5 mg/kg을 정맥투여했을 때의 혈액중농도-시간곡선하면적($AUC_{0-\infty}$)은 5381 ng eq. · hr/ml이고, 20 mg/kg을 경구투여했을 때의 $AUC_{0-\infty}$ 는 10686 ng eq. · hr/ml이다. 이것으로부터 구한 경구투여에서의 흡수율(F)은 49.6%이다. 비절식 조건에서는 투여후 2.3시간에 C_{\max} 777 ng · eq./ml에 도달되고 $AUC_{0-\infty}$ 는 9038 ng eq. · hr/ml로 절식했을 때와 차이가 없었다. 그러나 $t_{1/2}$ 은 5.9시간으로 절식군에 비하여 감소되었다. 이와 같이 비절식 흰쥐에서는 $t_{1/2}$ 이 짧지만 C_{\max} , T_{\max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 는 절식했을 때와 차이가 없었다.

Table II—Pharmacokinetic parameters of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -YH1885 in rats

Sex	C_{\max} (ng eq./ml)	t_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. · hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)
Male	831±70	4.0±1.2	10686±383	10.7±1.4
Female	1184±56	2.8±0.7	13189±671	15.9±3.3
Statistics	p<0.05	n.s. ¹⁾	p<0.05	n.s. ¹⁾

Each value represents the mean±S.E. of three rats.

Statistics do not show significant differences between male and female rats.

¹⁾ no significance

수컷 및 암컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 경구투여했을 때의 혈액중방사능농도 추이는 Fig. 3과 같으며, 이 때의 약물 속도론적 파라메타를 Table II에 나타내었다. 암컷 흰쥐의 C_{\max} 는 1184 ng eq./ml로 투여후 2.8시간에 도달되었고, $AUC_{0-\infty}$ 는 13189 ng eq. · hr/ml, $t_{1/2}$ 은 15.9시간이었다. 암컷 흰쥐의 C_{\max} 와 $AUC_{0-\infty}$ 는 수컷 흰쥐에 비하여 각각 1.4배와 1.2배 컸지만, t_{\max} 및 $t_{1/2}$ 은 양자간에 유의성 있는 차이가 없었다.

요 · 분변 배설—수컷 · 암컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여한 후, 144시간까지 요 및 분변으로 배설된 방사능의 누적배설율은 각각 Table III과 같다. 수컷 흰쥐에서는 투여후 24시간까지 요중으로 1.0%, 분변중으로 64.2%, 72시간까지 각각 1.2%와 87.2%, 그리고 144시간까지 각각 1.2%와 87.9%가 배설되었다. 암컷 흰쥐에서는 투여후 24시간까지 요중으로 1.0%, 분변중으로 68.9%, 72시간까지 각각 1.0%와 88.9%, 그리고 144시간까지 각각 1.0%와 89.4%가 배설되었다. 수컷 · 암컷 흰쥐에서는 배설된 방사능의 대부분이 투여후 72시간까지 분변으로 배설되었고(약 89%),

Table III— Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after single oral administration of ¹⁴C-YH1885 in rats at the dose of 20 mg/kg

Time (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)					
	Urine		Feces		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0-8	0.6±0.0	0.6±0.1	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
0-24	1.0±0.0	1.0±0.1	64.2±6.6	68.9±4.3	65.2±6.6	69.9±4.2
0-48	1.1±0.0	1.0±0.1	84.3±3.0	87.9±13.9	85.4±3.0	88.9±13.8
0-72	1.2±0.0	1.0±0.1	87.2±2.8	88.9±13.6	88.3±2.8	89.9±13.5
0-96	1.2±0.0	1.0±0.1	87.6±2.9	89.2±13.6	88.8±2.9	90.2±13.4
0-120	1.2±0.0	1.0±0.1	87.8±2.9	89.3±13.6	89.0±2.9	90.3±13.4
0-144	1.2±0.0	1.0±0.1	87.9±2.9	89.4±13.6	89.1±2.9	90.4±13.4

N.T.: Not tested

Each value represents the mean±S.E. of three rats.

Table IV— Cumulative excretion of radioactivity in bile after single oral administration of ¹⁴C-YH1885 in bile-duct cannulated rats at the dose of 20 mg/kg

Time (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)
0-4	14.7±5.6
0-8	27.6±7.9
0-24	42.1±6.2
0-48	47.9±6.2

Each value represents the mean±S.E. of three rats.

요중 배설은 극히 적었다(약 1%). 그리고 흰쥐의 요 및 분변중 배설은 암·수간에 차이가 없었다.

담즙중 배설, 장간순환 - 수컷 흰쥐에 ¹⁴C-YH1885, 20 mg/kg을 경구투여했을 때의 담즙중 배설율, 장간순환을 각각 Table IV, V에 나타내었다. 담즙중으로는 투여후 24시간까지 투여량의 42.1%, 48 시간까지 47.9%가 배설되었다. 또한 담즙 중으로 배설된 방사능의 49.6%가 다시 전신으로 흡수되는 장관순환을 하였다.

조직내 분포 - ¹⁴C-YH1885를 수컷 흰쥐에 20 mg/kg의 용량으로 단회 경구투여한 다음, 시간별로 측정된 조직중 방사능도 및 혈장중농도에 대한 조직중농도비(T/P)를 Table VI에 나타내었다. 표중의 수치는 조직습중량 1g중의 방사능량을 YH1885로 환산하여 $\mu\text{g} \cdot \text{eq./ml}$ 혹은 g 으로서 표시하였다. 투여후 1시간의 각 조직중 방사능도는 위(36.94 $\mu\text{g} \cdot \text{eq./g}$)가 최고 높았고, 다음은 폐, 소장, 간장, 부신, 장간막림파절, 비장 및 지방의 순으로 높았다. 한편, 대뇌, 소뇌, 연수, 안구, 흉선, 정소, 정낭, 근육, 피부 및 뼈의 방사능도는 낮았다. 투여후 4시간에서 소장의 방사능도(59.94 $\mu\text{g} \cdot \text{eq./g}$)가 최고 높았고, 다음으로 위, 간장, 장간막림파절, 갈색지방, 부신(34.43~15.30 $\mu\text{g} \cdot \text{eq./g}$)의 순으로

Table V— Cumulative biliary excretion of radioactivity after intraduodenal administration of the bile, collected after oral administration of ¹⁴C-YH1885 at the dose of 20 mg/kg, in male rats

Time (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)
0-4	12.2±3.5
0-8	39.9±2.5
0-24	48.7±1.8
0-48	49.6±1.3

Each value represents the mean±S.E. of three rats.

높았다. 특히, 소장, 위, 간장, 장간막림파절, 갈색지방, 부신, 지방 및 harder's gland로 고농도가 이행되었다(T/P, 59.94~11.04). 그러나 뇌, 안구, 정낭, 정소 및 뼈조직으로의 방사능 이행은 적었다(T/P, 0.59~1.91). 투여후 8시간에서의 조직중 방사능도는 지방, 갈색지방, 위, harder's gland, 장간막림파절, 소장, 맹장의 순이었다. 시간 경과에 따른 각 조직의 방사능도는 대부분의 조직에서 투여후 4시간에 도달되었다. 그러나 폐나 위의 방사능 농도는 투여후 1시간에 최고에 도달되어 이들 조직으로의 분포는 빨랐고, 지방, 갈색지방, harder's gland, 맹장, 대장, 피부, 기관 및 정소는 투여후 8시간에 최고농도에 도달되어 이들 조직으로의 분포는 느렸다. 모든 조직의 방사능도는 투여 8시간 이후부터 감소되고, 투여후 24시간에서 harder's gland, 간장, 소장, 대장, 맹장, 갈색지방, 지방 및 장간막림파절을 제외한 모든 조직의 농도는 1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{eq./g}$ 이하이었다. 갑상선의 방사능도는 8시간까지 비교적 높은 값을 나타내었지만, 24시간 이후는 검출한계 이하이었다. 투여후 48시간에서 지방, harder's gland 및 간장의 순으로 높은 방사능도를 나타내었으며 투여후 96시간에서 지방

Table VI—Tissue concentrations of radioactivity in male rats after single oral administration of ^{14}C -YH1885 at the dose of 20 mg/kg

Tissue	Concentration ($\mu\text{g eq./ml or g}$)					
	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
Plasma	0.45±0.07 (1.00)	1.00±0.24 (1.00)	0.58±0.05 (1.00)	0.10±0.03 (1.00)	N.D. (-)	N.D. (-)
Blood	0.41±0.07 (0.91)	0.80±0.17 (0.80)	0.47±0.03 (0.81)	0.13±0.03 (1.36)	0.09±0.01 (-)	0.06±0.01 (-)
Cerebrum	0.49±0.11 (1.09)	0.93±0.46 (0.93)	0.90±0.12 (1.55)	0.08±0.02 (0.83)	0.02±0.01 (-)	N.D. (-)
Cerebellum	0.63±0.17 (1.40)	1.62±0.39 (1.62)	1.03±0.12 (1.78)	0.07±0.05 (0.68)	N.D. (-)	N.D. (-)
Medulla oblongata	0.57±0.21 (1.27)	1.40±0.60 (1.40)	1.32±0.07 (2.28)	0.09±0.08 (0.96)	N.D. (-)	N.D. (-)
Hypophysis	1.88±0.44 (4.18)	4.36±2.03 (4.36)	1.93±0.24 (3.33)	N.D. (-)	0.27±0.14 (-)	N.D. (-)
Eyeball	0.27±0.12 (0.60)	0.59±0.11 (0.59)	0.14±0.04 (0.71)	0.06±0.02 (0.62)	N.D. (-)	0.39±0.02 (-)
Harder's gland	1.91±0.40 (4.24)	11.04±1.80 (11.04)	17.12±1.37 (29.52)	5.23±1.81 (53.38)	0.93±0.11 (-)	0.04±0.02 (-)
Submaxillary gland	1.30±0.46 (2.89)	4.59±1.08 (4.59)	2.33±0.24 (4.02)	0.22±0.08 (2.20)	0.07±0.01 (-)	N.D. (-)
Thyroid	2.06±0.35 (4.58)	5.86±0.54 (5.86)	3.55±0.58 (6.12)	N.D. (-)	N.D. (-)	0.10±0.05 (-)
Trachea	1.49±0.41 (3.31)	2.15±0.88 (2.15)	3.55±0.26 (6.12)	0.33±0.12 (3.37)	N.D. (-)	N.D. (-)
Thymus	0.92±0.28 (2.04)	2.40±0.45 (2.40)	1.72±0.28 (2.97)	0.13±0.06 (1.28)	0.06±0.01 (-)	0.10±0.05 (-)
Heart	3.72±1.57 (8.27)	4.93±1.37 (4.93)	1.99±0.17 (3.43)	0.18±0.08 (1.81)	0.09±0.01 (-)	N.D. (-)
Lung	31.93±27.75 (70.96)	8.52±0.02 (8.52)	3.32±0.28 (5.72)	0.51±0.22 (5.16)	0.17±0.01 (-)	0.03±0.02 (-)
Liver	16.01±3.92 (35.58)	21.82±5.50 (21.82)	7.93±0.59 (13.67)	1.40±0.34 (14.30)	0.73±0.09 (-)	0.08±0.01 (-)
Pancreas	3.50±1.33 (7.78)	5.09±1.58 (5.09)	3.15±0.15 (5.43)	0.30±0.18 (3.04)	0.07±0.01 (-)	0.71±0.02 (-)
Spleen	4.55±2.30 (10.11)	4.88±1.60 (4.88)	2.04±0.22 (3.52)	0.25±0.08 (2.56)	0.13±0.02 (-)	N.D. (-)
Stomach	36.94±12.55 (82.09)	34.43±14.87 (34.43)	20.40±11.92 (35.17)	0.56±0.31 (5.73)	0.18±0.02 (-)	0.08±0.02 (-)
Small intestine	26.20±2.52 (58.22)	59.94±25.95 (59.94)	10.18±2.01 (17.55)	1.02±0.53 (10.37)	0.21±0.02 (-)	0.05±0.02 (-)
Large intestine	2.80±0.93 (6.22)	3.23±1.49 (3.23)	5.80±1.09 (10.00)	1.22±0.65 (12.46)	0.25±0.08 (-)	0.03±0.02 (-)
Cecum	2.50±1.12 (5.56)	3.79±1.81 (3.79)	8.35±2.08 (14.40)	1.22±0.76 (12.44)	0.25±0.04 (-)	N.D. (-)
Adrenal	8.13±1.88 (18.07)	15.30±4.15 (15.30)	7.91±0.68 (13.64)	0.73±0.46 (7.45)	0.30±0.01 (-)	0.03±0.002 (-)
Kidney	3.14±0.54 (6.98)	5.21±2.91 (5.21)	2.92±0.11 (5.03)	0.71±0.25 (7.24)	0.37±0.02 (-)	0.12±0.06 (-)
Seminal vesicles	0.95±0.31 (2.11)	1.91±0.43 (1.91)	1.27±0.17 (2.19)	0.11±0.03 (1.07)	0.06±0.02 (-)	0.13±0.02 (-)
Testis	0.35±0.06 (0.78)	1.05±0.52 (1.05)	1.73±0.03 (2.98)	0.26±0.10 (2.67)	0.06±0.01 (-)	N.D. (-)
Brown fat	2.54±1.17 (5.64)	17.06±3.93 (17.06)	21.38±3.33 (36.86)	2.28±1.46 (23.26)	0.33±0.04 (-)	N.D. (-)
Fat	4.34±1.29 (9.64)	11.35±6.38 (11.35)	22.74±4.43 (39.21)	8.98±1.59 (91.58)	3.95±0.42 (-)	0.14±0.04 (-)
Muscle	0.84±0.18 (1.87)	2.94±0.69 (2.94)	1.24±0.22 (2.14)	0.14±0.09 (1.42)	0.03±0.02 (-)	1.63±0.11 (-)
Skin	0.89±0.20 (1.98)	2.78±0.48 (2.78)	4.48±0.65 (7.72)	0.92±0.29 (9.43)	0.24±0.02 (-)	N.D. (-)

Table VI—Continued

Tissue	Concentration ($\mu\text{g eq./ml}$ or g)					
	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
Femur	0.09 \pm 0.05 (0.20)	0.65 \pm 0.29 (0.65)	0.29 \pm 0.08 (0.50)	N.D. (-)	N.D. (-)	N.D. (-)
Bone marrow	1.62 \pm 0.34 (3.60)	3.97 \pm 0.85 (3.97)	1.85 \pm 0.19 (3.19)	0.21 \pm 0.12 (2.15)	0.11 \pm 0.01 (-)	N.D. (-)
Lymph nodes	5.50 \pm 0.61 (12.22)	20.20 \pm 6.96 (20.20)	11.00 \pm 1.19 (18.97)	1.66 \pm 1.27 (16.92)	0.16 \pm 0.03 (-)	0.10 \pm 0.03 (-)

Each value represents the mean \pm S.E. of three rats.

Data in parentheses are expressed as ratio to plasma concentration.

N.D. : Not detected

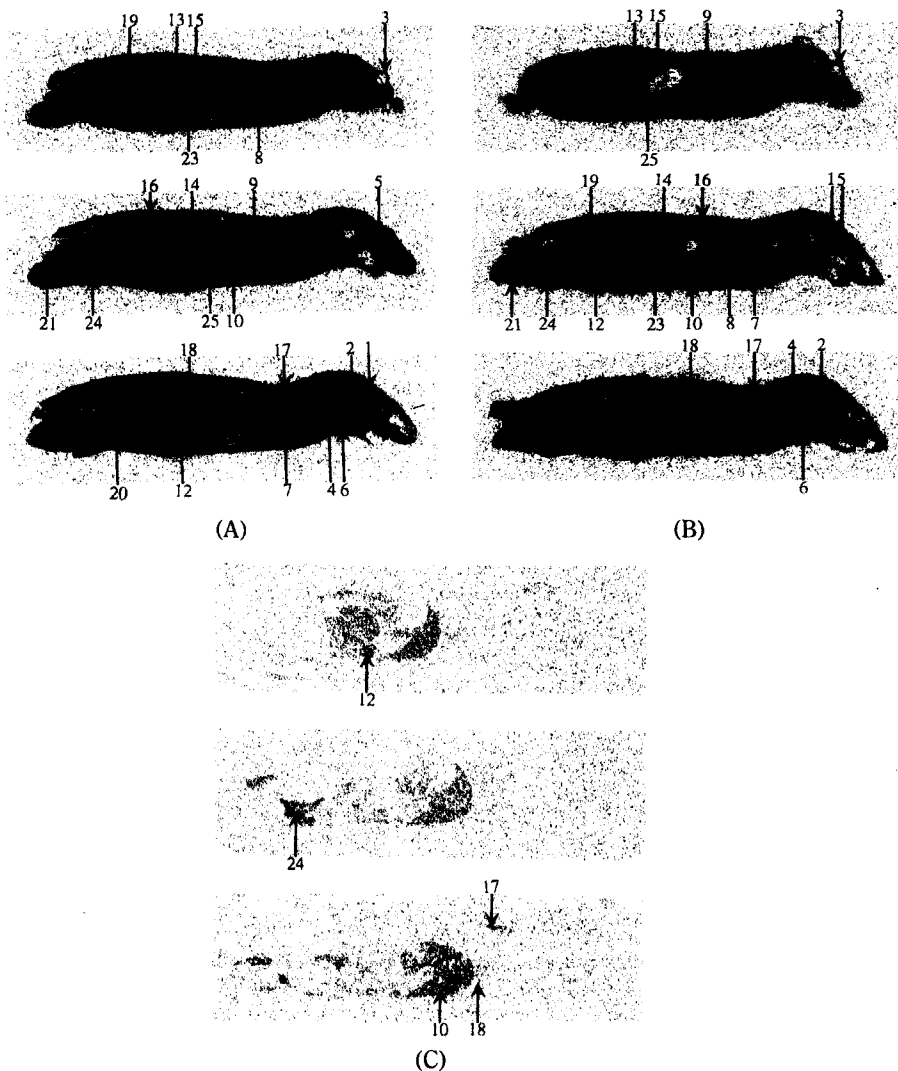


Fig. 4—Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of ¹⁴C-YH1885 at the dose of 20 mg/kg in male rats. (A) 1 hr (B) 4 hr (C) 96 hr.

1. Brain 2. Hypophysis 3. Eyeball 4. Thyroid 5. Harder's gland 6. Submaxillary gland 7. Thymus 8. Heart 9. Lung 10. Liver 11. Gastric contents 12. Intestinal contents 13. Kidney 14. Adrenal glands 15. Spleen 16. Skin 17. Brown fat 18. Blood 19. Bone marrow 20. Seminal vesicle 21. Testis 22. Urinary bladder 23. Pancreas 24. Fat 25. Stomach

및 간장을 제외한 모든 조직의 방사능 농도는 낮았다.

전신 autoradiogram - 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 단회 경구투여하고, 투여후 4, 8 및 96시간의 전신 autoradiogram을 Fig. 4에 나타내었다. 투여후 4시간에서의 방사능은 전신조직에 분포하였고, 특히 장, 위, 간장, 갈색지방 및 부신에 방사능이 높게 분포하였다. 그러나 뇌, 안구, 정낭, 정소 및 뼈조직으로의 방사능 이행은 보이지 않았다. 투여후 8시간에서의 방사능 분포는 투여후 4시간과 마찬가지로 위장관에서 가장 높았고, 시간이 경과함에 따라 방사능은 위로부터 장으로 이행되었다. 그리고 간, 지방, 갈색지방, 위장관내용물, harder's gland도 높은 방사능농도를 나타내었다. 특히 위점막 부근에도 방사능이 높게 분포하였다. 그러나 기타 대부분 조직으로의 방사능 분포는 낮았다. 투여후 96시간에 지방, 장내용물 및 간장의 방사능은 검출되었지만 낮았고, 그 이외의 모든 조직에서 방사능은 검출되지 않았다. 전신 autoradiogram은 조직중 방사능농도와 잘 일치하였다.



Fig. 5 - Autoradiograms of a pregnant rat on the day 18 of gestation after oral administration of ^{14}C -YH1885 at the dose of 20 mg/kg.

1. Brain 2. Hypophysis 3. Eyeball 4. Thyroid 5. Harder's gland 6. Submaxillary gland 7. Thymus 8. Heart 9. Lung 10. Liver 11. Gastric contents 12. Intestinal contents 13. Kidney 14. Adrenal glands 15. Spleen 16. Skin 17. Brown fat 18. Blood 19. Bone marrow 20. Stomach 21. Uterus 22. Ovary 23. Urinary bladder 24. Pancreas 25. Fat 26. Mammary gland 27. Placenta 28. Amniotic fluid 29. Fetus 30. Fetus liver

^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여한 임신 18일째 흰쥐의 전신 autoradiogram은 Fig. 5와 같다. 투여후 4시간에 태반, 유선, 태아 및 태아간장으로 방사능이 이행되었지만 양수로의 방사능 이행은 관찰되지 않았다. 유선의 방사능은 모체 혈액보다 높았고 태반 및 태아로의 방사능 분포는 모체혈액과 비교하여 같은 정도이거나 낮았다. 그리고 모체의 방사능 분포는 수컷 흰쥐와 현저한 차이를 나타내지 않았다.

고 찰

흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 단회투여하고, 흡수, 분포 및 배설에 관해서 검토하였다. 정맥내 투여후의 혈액중 방사능농도는 2상성의 곡선으로 감소하고, 소실상의 반감기($t_{1/2}$)는 12.4시간이었다. 이와 같이 소실상의 반감기가 긴 것은 YH1885 혹은 그 대사체가 지용성이 커서 지방조직 등에 높은 농도로 분포하기 때문이라 생각할 수 있다. 절식시킨 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 경구투여했을 때의 혈액중방사능농도는 투여후 4시간에 최고에 도달되고, 6시간까지 높은 농도로 지속되었다. 이것은 소실반감기가 길기 때문뿐만 아니라 장관순환의 정도가 약 50%로 크기 때문이라 생각한다. 경구 및 정맥 투여의 AUC로부터 구한 절식시킨 흰쥐의 흡수율은 약 50%로 투여량에 대한 총배설을(담즙 : 47.9%, 요 : 1.1%)과 같은 정도였다. 그러므로 경구투여한 YH1885는 투여량의 약 50%가 위장관으로부터 전신으로 흡수됨을 알 수 있다. YH1885의 흡수에 미치는 음식물의 영향을 검토하기 위하여 절식 및 비절식시킨 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 20 mg/kg의 용량으로 경구투여하여 혈액중 방사능농도를 측정하였을 때, C_{\max} , T_{\max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 의 차이는 없으므로 경구투여시 YH1885의 흡수에 미치는 음식물의 영향은 없는 것으로 사료된다. 절식시킨 수컷 및 암컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885를 20 mg/kg의 용량으로 경구투여하여 성차를 검토한 결과, 암컷 흰쥐의 C_{\max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 는 수컷 흰쥐에 비하여 각각 1.4배 및 1.2배 증가하였으나 그 차이가 작고, t_{\max} , $t_{1/2}$ 및 요·분변중 배설은 양자간에 유의성 있는 차이가 없으므로 YH1885의 체내동태에 미치는 성차는 적은 것으로 생각된다.

수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여했을 때, 요·분변중의 배설은 48시간까지 거의 완료되었고, 투여후 144시간까지 분변으로 투여량의 87.9%, 요

로 1.2%가 배설되었다. 그리고 암컷 흰쥐에서도 수컷 흰쥐와 마찬가지로 요·분변중의 배설은 48시간까지 거의 완료되고, 분변으로 89.4%, 요로 1.0%가 배설되었다. 이와 같이 경구투여된 방사능의 대부분은 분변으로 배설되고 요로는 거의 배설되지 않았다. 이것은 흡수된 방사능이 신장을 통해서 거의 배설되지 않고 대부분 담즙으로 배설되기 때문이라 할 수 있다. 담관 cannulation한 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여했을 때, 투여후 48시간까지 투여방사능의 47.9%가 담즙으로 배설되었다. 담즙으로의 배설율은 흡수율(약 50%)과 같은 정도이므로 주배설경로는 담즙이다. 그리고 담즙으로 배설된 방사능은 소화관으로부터 다시 흡수되는 장관순환을 나타내었고, 장관순환의 정도는 49.6%로 높았으므로 ^{14}C -YH1885를 경구투여했을 때, 담즙배설, 재흡수를 반복하면서 최종적으로 투여방사능의 대부분은 분변으로 배설된다. 또한 장관순환은 혈액중방사능농도가 투여후 6시간까지 높게 지속되는 원인이 되었다고 생각한다.

수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여했을 때의 조직중 방사능은 폐, 위, 지방 및 갈색지방 등 일부조직을 제외하고 대부분의 조직에서 투여후 4시간에 최고농도를 나타내었다. 경구투여시 투여초기에는 위, 소장 상부소화관에서 방사능농도가 높았으나 시간이 경과됨에 따라 방사능은 위부터 소장, 소장으로부터 대장 및 맹장으로 이행되었고, 이것은 방사능의 배설거동을 반영하는 것으로 생각되었다. 또한 autoradiogram에서도 이러한 현상을 관찰할 수 있었다. 위장관에서 방사능농도가 높은 이유는 경구투여시 전신으로 흡수된 방사능의 대부분이 담즙으로 배설되어 흡수되지 않은 방사능과 함께 분변으로 배설되기 때문이다. 경구투여시 방사능은 폐로 빠르게 분포된 다음 신속하게 감소되었고, 투여후 8시간 이후에는 전 조직에서 방사능농도가 감소되기 시작하여 48시간 이후는 지방, harder's gland 및 간장을 제외한 모든 조직에서 방사능농도가 낮아졌다. 또한 지방, harder's gland 및 간장의 방사능농도도 시간이 지남에 따라 감소되었고, 투여후 96시간의 autoradiogram에서도 방사능이 거의 검출되지 않았으므로 YH1885가 조직 중에 잔류할 가능성은 적었다. 지방이나 harder's gland의 높은 방사능농도는 YH1885 혹은 그 대사체의 높은 지용성에서 유래되었을 것으로 판단되며, 간장에서 높은 농도를 나타낸 것은 주배설경로가 담즙이기 때문으로 생각된다. 특히

소화기관(위, 소장 등)에 상대적으로 높은 분포를 나타낸 점은 YH1885의 흡수분율이 약 50%이고, 일단 흡수된 방사능은 거의 대부분이 담즙을 매개로 분변을 통해서 배설되었기 때문이다. 수컷 흰쥐에 ^{14}C -YH1885, 20 mg/kg을 경구투여했을 때의 전신 autoradiogram은 조직농도의 결과와 잘 일치하였다. 오페프라졸이 마우스의 위점막에서 높은 방사능농도를 나타낸 것¹⁰과 마찬가지로 YH1885 투여후의 autoradiogram에서도 작용부위인 위점막 부위에 높게 분포하였다.

임신 흰쥐의 경우, 투여후 4시간에서 모체의 방사능 분포는 위장관이 가장 높았고, 다음으로 갈색지방, harder's gland, 간장 및 지방 순으로 수컷 흰쥐와 현저한 차이를 나타내지 않았다. 또한 태반, 유선, 태아 및 태아간장으로 방사능이 이행되었지만 양수로의 방사능 이행은 관찰되지 않았다. 유선으로의 방사능 분포는 모체혈액보다 높았지만 태반이나 태아는 모체혈액과 비교하여 같은 정도이거나 낮았다. 그리고 주소실조직인 태아의 간장에서 방사능이 검출되었다. 이 연구 결과에서 YH1885는 태반으로 이행되었고 유즙 이행성은 비교적 높은 것으로 평가되었다.

결 론

^{14}C -YH1885를 흰쥐에 단회투여하고, 흡수, 조직분포 및 배설에 대하여 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 5 mg/kg을 정맥투여한 후, 혈액중방사능농도 추이는 2상성을 나타내고, 체내소실반감기는 12.4시간이었다.
2. 20 mg/kg을 경구투여한 후, 혈액중농도는 투여후 4.0시간에 최고에 도달하였고, 그 추이는 암·수 간에 현저한 차이를 나타내지 않았다. 또한 경구투여시 흡수에 미치는 음식물의 영향은 없었다.
3. 경구투여시 투여방사능의 약 89%가 분변으로 배설되었고, 요로는 약 1%가 배설되었다. 그리고 담즙배설율은 47.9%, 장관순환은 49.6%이었다.
4. 경구투여된 방사능의 주배설경로는 담즙을 매개로 한 분변배설이다.
5. 경구투여후 대부분 조직의 방사능 농도는 투여후 4.0시간에 가장 높았고, 그 후부터 감소되었다. Autoradiogram에서 조직중방사능은 지방, harder's gland, 간 및 위장관으로 높게 분포하였고, 지방과 간

의 방사능이 서서히 감소되었다.

6. 임신 흰쥐의 autoradiogram에서 유선, 태반 및 태아로 방사능이 이행되었고, 유선의 방사능 분포는 모체 혈액보다 높았다.

문 헌

- 1) Nagaya, H., Satoh, H., Kubo, K. and Maki, Y. : Possible mechanism for the inhibition of gastric ($H^+ + K^+$)-adenosine triphosphatase by the proton pump inhibitor AG-1749. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**, 799 (1989).
- 2) Nagaya, H., Satoh, H. and Maki Y. : Possible mechanism for the inhibition of acid formation by the proton pump inhibitor AG-1749 in the isolated canine parietal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252**, 1289 (1990).
- 3) Sachs, G. and Wallmark, B. : The gastric H^+ , K^+ -ATPase : the site of action of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.* **24**(Suppl. 166), 3 (1989).
- 4) Wallmark, B. : Omeprazole : mode of action and effect on acid secretion in animals. *Scand. J. Gastroenterol.* **24**(Suppl. 166), 12 (1989).
- 5) Cederberg, G., Ekenved, G., Lind, T. and Olbe, L. : Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(Suppl. 108), 105 (1985).
- 6) Larsson, H., Carlsson, E., Junggren, U., Olbe L., Sjostrand, S.E., Skanberg, I. and Sundell, G. : Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* **85**, 900 (1983).
- 7) Lind, T., Cederberg, G., Ekenved, G., Haglund, U. and Olbe, L. : Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* **24**, 270 (1983).
- 8) Tatenno, M. and Nakamura, N. : Phase I study of lansoprazole (AG-1749) antiulcer agent. Capsule form. *Rinsho Iyaku* **7**, 51 (1991).
- 9) Sugiura, M., Yamamoto, K., Sawada, Y. and Iga T. : Prediction of therapeutic doses based on the pharmacokinetic/pharmacodynamic model of omeprazole, a proton pump inhibitor. *Xenobio. Metab. Dispos.* **7**, 813 (1992).
- 10) Helander, H., Ramsay, C.-H. and Regardh, C.-G. : Localization of omeprazole and metabolites in the mouse. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(Suppl. 108), 95 (1985).