

## 신장장애 가토에서 파크리탁셀의 약물동태

정은정<sup>a</sup> · 곽혜선<sup>a</sup> · 최준식<sup>a</sup> · 이진현<sup>a</sup> · 이수국<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>조선대학교 약학대학, <sup>b</sup>연변대학교 간호학원

### Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rabbits with Renal Failure Induced by Folic Acid

Eun Jung Jung<sup>a</sup>, Hye Sun Gwak<sup>a</sup>, Jun Shik Choi<sup>a</sup>, Jin Hwan Lee<sup>a</sup> and Xiuguo Li<sup>b</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

<sup>b</sup>Nursing College of Yanbian University, China

The pharmacokinetics of intravenous paclitaxel (1 mg/kg) were investigated in rabbits with renal failure induced by folic acid. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity (AUC) of paclitaxel was significantly ( $p < 0.05$ ) greater in rabbits with severe renal failure induced by folic acid ( $1030 \pm 382$ ) compared to that in rabbits with moderate renal failure induced by folic acid ( $780 \pm 209$  ng/ml · hr). The apparent volume of distribution (Vd) ( $0.008 \pm 0.002$  L/kg) and the elimination rate constant ( $\beta$ ) ( $0.09 \pm 0.025$  hr<sup>-1</sup>) of paclitaxel in rabbits with severe renal failure were significantly ( $p < 0.05$ ) smaller and slower respectively than those of control rabbits ( $0.016 \pm 0.004$  L/kg,  $0.12 \pm 0.03$  hr<sup>-1</sup>), but not significantly different compared with that in rabbits with moderate renal failure ( $0.010 \pm 0.003$  L/kg,  $0.10 \pm 0.026$  hr<sup>-1</sup>). Total body clearance (CL) of paclitaxel in rabbits with severe renal failure ( $0.97 \pm 0.183$  L/hr/kg) was significantly ( $p < 0.05$ ) slower than that in control rabbits ( $1.68 \pm 0.440$  L/hr/kg), but not significantly different compared with that in rabbits with moderate renal failure ( $1.28 \pm 0.311$  L/hr/kg). The terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) of paclitaxel in rabbits with severe renal failure ( $7.46 \pm 2.16$  hr) was significantly ( $p < 0.05$ ) longer than that in control rabbits ( $5.75 \pm 1.44$  hr), but not significantly different compared to that in rabbits with moderate renal failure rabbits ( $6.67 \pm 1.76$  hr). The above data could be at least partly decrease in due to paclitaxel excretion in rabbits with renal failure, since 7-15% of intravenous paclitaxel was excreted via kidney as unchanged forms plus its metabolites.

□ Keywords – Paclitaxel, Pharmacokinetics, Renal failure induced by folic acid Rabbits

*Taxus brevifolia*의 수피에서 분리해낸 파크리탁셀은 약성종양의 성장을 억제하는 작용을 가지고 있다. Vinca alkaloid류와는 달리 이 약물의 항암기전은 튜불린의 비공유결합에 의해서 형성되는 마이크로튜불린의 형성을 촉진시키거나 안정화시키는 작용이 있어 cell cycle 중 유사분열의 후기에 해당되는 G<sub>2</sub> 상이나 M 상에서 세포의 복제를 억제시키는 작용이 있다<sup>1-8</sup>). 파크리탁셀은 물에 녹지 않아, 현재 polyoxyethyleneglycerol tri-ricinoleate 35 (Cremophor EL)과 무수알콜(USP)의 1 : 1 비율에 용해시킨 제제가 시판되고 있다.

파크리탁셀의 부작용으로 골수억제, 구토, 체중감

소, 간기능 이상, 혈중의 지질, 콜레스테롤 및 트리크리세라이드 증가 등이 있다<sup>9</sup>). 파크리탁셀의 적응증으로 난소암, 유방암, 백혈병, 흑색종, 전립선암 등이 있으며, 그 중에서 특히 유방암과 난소암에 효과가 좋다<sup>10-19</sup>). 파크리탁셀은 낮은 물에 대한 용해성, 위장관 내 대사<sup>20</sup> 위장관에 있는 multidrug transporter(p-gp)의 영향으로 경구투여시 흡수가 억제되어<sup>21</sup> 생체 이용률이 낮아 주로 정맥투여로 사용하고 있다<sup>22</sup>).

파크리탁셀은 체내에서 넓게 분포하며, 혈중 단백질 특히 알부민과 95-98%정도의 높은 결합력을 가지고 있다<sup>23</sup>). 파크리탁셀의 조직분포를 보면, 다른 조직에 비해서 특히 간과 담즙에서 분포도가 더 높다<sup>24-25</sup>). 신장으로는 7-15% 정도의 약물 미변화체로 배설된다<sup>26-27</sup>). 파크리탁셀은 주로 간에서 hepatic microsome cytochrome P450(CYP3A 및 CYP2C)효소에 의해 대사되어(주로 6 $\alpha$ -

교신저자: 최준식

조선대학교 약학대학

광주광역시 동구 서석동 375(501-759)

TEL: 062-230-6365, FAX: 062-222-5414

hydroxypaclitaxel) 담즙으로 배설된다<sup>28-31</sup>. 인체에서 흡수율이 낮아 파크리타셀의 60-70%는 대변으로 배설된다.

간장에서 파크리타셀의 약물동태에 대한 보고는 있으나<sup>32,33</sup> 신장장에서 약물동태에 대한 보고는 없다. 파크리타셀은 주로 간에서 대사되어 대사체와 미변화체가 신장으로 배설된다. 비록 5-10% 정도가 미변화체로 신장으로 배설되지만 신장장에서 미변화체의 신배설 억제에 인해서 파크리타셀의 약물동태에 영향을 주리라고 사료된다.

엽산에 의한 신장장애 가토에 파크리타셀을 정맥 투여 해서 약물동태변화를 연구하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

Paclitaxel은 Bristol-Myers Squibb Co. (NY, U.S.A.)에서, 생리식염수는 Choongwae pharma Co. (Seoul, Korea)에서, acetonitrile, methanol, ether 및 ammonium acetate는 Merck Co. (Darmstadt, Germany)에서, n-butyl p-aminobenzoate (Butamben)는 Sigma Chemical Co. (St.Louis, MO, U.S.A.)에서, 인산은 Junsei Co. (Todyo, Japan) 에서 구입 하였다. 기타 시약은 reagent grade로 사용하였다.

기기로는 HPLC 1515 series (Waters사의 1515 isocratic HPLC Pump, 717 plus autosampler, 2487 Dual  $\lambda$  absorbance detector), syringe pump (Model M361, Sage Instruments, MA, U.S.A.), vortex mixer (한국과학공업), sonicator(한국대한회사)와 centrifuger (Abbot Co., U.S.A.) 등을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0~2.5 kg의 New Zealand white계 웅성 토끼를 24시간 절식시키고, 실험전까지 물은 자유로이 공급하였다. 신장장애 토끼는 7마리를 1군으로 하였으며, 0.3%탄산수소나트륨용액에 5%엽산을 제조 한 후 각각 125 mg/kg(중증도 신장장애군) 또는 250 mg/kg(심한 신장장애군)을 토끼 귀 정맥으로 서서히 투여하여 중증도 신장장애와 심한 신장장애 가토를 만들었다. 신장장애 검사는 photometer 5010 (Boheringer Mannheim GmbH, Mannheim Germany)을 이용하여 혈장내 AST, ALT, UN 및 creatinine 등을 측정하였다. 25%우레탄(3 ml/kg)을 피하 주사하여 마취시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(PE-50, Intramedic, Clay Adams, U.S.A.)을 삽입하여 실온에서 혈액을 채취하였다. 노는 양쪽 요관(ureter)에 폴리에틸렌관을 삽입하여 채취하였다.

### 약물투여

파크리타셀을 생리식염수(0.9% NaCl 주사액) (1 ml/kg)에 희석 하여 정맥투여 하였다. 혈액은 투여전 및 후 7, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 9 및 12시간에 각각 1.2 ml씩을 토끼 대퇴동맥에서 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 하고 혈장 0.5 ml를 취하여 HPLC분석 시 까지  $-30^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동 보관하였다. 요는 0-2, 2-4, 4-6 및 6-12시간에 취해서 냉동보관 하여, 각각 배설된 총량을 기재 한 후 sample 0.5 ml씩 취하여 분석시 까지  $-30^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동 보관하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프(model M361, Sage Instruments, MA, U.S.A.)로 귀정맥을 통하여 1.5 ml/hr의 속도로 보충해 주었다.

### HPLC 분석

혈장 중 paclitaxel 농도는 Catalin 등과 Mase 등<sup>34-35</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장이나 뇨 0.5 ml에 0.2 M ammonium acetate buffer (pH5) 0.2 ml, 내부표준물질로 사용한 n-butyl p-aminobenzoate (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 0.1 ml 및 ether 4 ml를 가해 15분간 추출하고 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유기용매층 3.5 ml를 깨끗한 tube에 취하여  $40^{\circ}\text{C}$  질소 기류 하에서 증발시킨다. 증발시킨 후 이동상 ACN : MeOH : 2 mM phosphate buffer (pH 5.0), (38/22/40) 0.3 ml를 취해 5분간 원심분리 한 다음 100  $\mu\text{l}$ 을 취하여 column에 주입하였다. 혈장 검량곡선은 탁술 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  해당량을 정상가토에서 채취한 혈장 0.5 ml에 넣은 후 내부표준물질(butylparaben) 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 100  $\mu\text{l}$ 씩 가한후 Vortex mixer로 1 min간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다.

뇨 검량곡선은 탁술 0.25, 0.5, 1, 2, 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  해당량을 정상가토에서 치취한 뇨 0.5 ml에 넣은 후 내부표준물질(butylparaben) 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 100  $\mu\text{l}$ 씩 가한후 Vortex mixer로 1 min간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다.

HPLC system의 파장은 227 nm에서 정량하였다. Column은 Symmetry C<sub>18</sub> column (4.6 $\times$ 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Waters Co., U.S.A.)이며, 이동상의 유속은 1.2 ml/min 이었다. 이동상은 0.45  $\mu\text{m}$  pore size인 filter paper로 여과하여 사용하였다. 유지 시간은 표준물질은 4.5 min, 파크리타셀은 7.7 min으로 분리가 양호하였다.

### 약물동태학분석

약물동태학적 파라메타는 2-컴파트먼트 모델에 피팅(fitting)하여 비선형 최소자승 회귀분석법인 "MULTI" program을 이용하여 산출하였다. 각 파라메타의 차이에 대한 유의성 검정을 위해 simple method로 AIC

(Akaike's information criterion)값이 낮을 때의 파라메타값을 출력하였다. AUC값은 trapezoidal rule을 적용하여 계산하였다. Total body clearance (CL)는 Dose/AUC식에 의해서 계산하였다. Relative bioavailability (RB:%)는 대조군 AUC에 대한 신장장애 AUC의 백분율로 나타내었다.

$$RB(\%) = \frac{[AUC_{renal}]}{[AUC_{control}]} \times 100$$

**통계처리**

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Posteriori ANOVA test를 적용하여 정상 가토와 일반 신장장애 가토, 심한 신장장애 가토를 비교해 p값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있다고 판단하였다. 모든 데이터는 평균 값±표준편차(S.D.)로 나타내었다.

**결과 및 고찰**

**신장장애 데이터**

엽산으로 유도된 일반 신장장애 가토와 심한 신장장애 가토에서 임상화학 검사치는 Table 1와 같다. 엽산으로 유도된 일반 신장장애와 심한 신장장애 가토에서 크레아티닌 값은 정상가토에 비해서 유의성(p<0.01) 있게 증가되었다. 엽산으로 유도된 일반 신장장애 가토와 심한 신장장애 가토에서 Blood Urea Nitrogen (BUN)값은 정상 가토에 비해서 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. AST와 ALT값은 유의성 있는 변화가 없어서 간장애는 일어나지 않았음을 확인할 수 있었다.

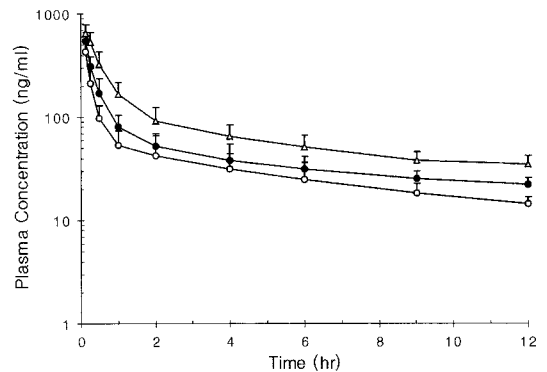
**파크리탁셀의 혈장농도**

파크리탁셀(1 mg/kg)을 정맥투여 후 대조군과 신장장애가토에서 파크리탁셀의 혈장농도는 Fig. 1과 같이 증가되는 경향을 보여 주었다. 파크리탁셀의 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있다. 파크리탁셀의 혈장농도는 6, 9, 12시간에서 엽산으로 유도된 심

**Table 1. Mean (±S.D.) serum data in control rabbits and rabbits with renal failure by folic acid**

Parameter	Control (n=7)	Moderate renal failure (n=7)	Severe renal failure (n=7)
Scr(mg/dl)	1.65 ± 0.27	4.24 ± 1.28*	7.02 ± 2.42**
BUN(mg/dl)	13.4 ± 3.15	34.6 ± 8.98*	64.2 ± 18.6**
AST(units/ml)	43.3 ± 6.14	38.7 ± 4.20	40.2 ± 6.40
ALT(units/ml)	51.9 ± 9.73	53.4 ± 9.88	54.2 ± 11.6

Scr: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen, ALT: alanine amino transferase (sGPT), AST: aspartate amino transferase (sGOT), \*p<0.01, \*\*p<0.01.



**Fig. 1 Mean plasma concentrations of paclitaxel after intravenous administration (1 mg/kg) of the drug to control rabbits (○) and in rabbits with moderate (●) or severe (△) renal failure induced by folic acid. Bars represent standard deviations.**

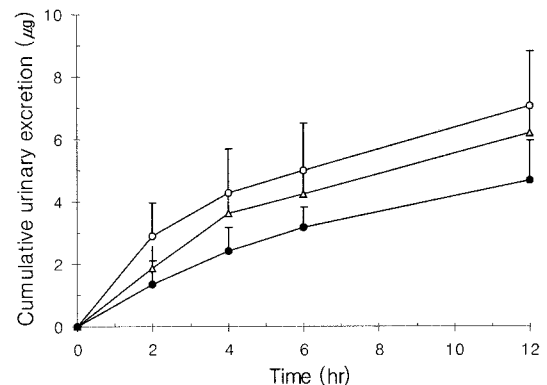
한 신장장애 토끼(38 ng/ml, 29 ng/ml, 25 ng/ml)군에서 대조군(26 ng/ml, 18 ng/ml, 14 ng/ml)에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다. 그러나 대조군에 비해서 일반 신장장애 토끼군에서는 혈장농도가 증가되었으나 유의성은 없었다.

**파크리탁셀의 누적배설량**

가토에서 paclitaxel의 뇨중 누적 배설량은 Fig. 2와 같다. 대조군에서 배설된 누적량은 엽산으로 유도된 일반 신장장애와 심한 신장장애 가토군에 비해서는 감소되었으나 유의성은 없었다.

**약물동태학 파라메터**

대조군 가토와 엽산으로 유도된 중등도 신장장애 가토와 심한 신장장애 가토에게 파크리탁셀을 투여한 후



**Fig. 2. Mean cumulative urinary excretion (µg) of paclitaxel after intravenous administration of the drug (1 mg/kg) to control rabbits (○) and in rabbits with moderate (△) or severe (●) renal failure (n=6, each). Bars represent standard deviations.**

분석한 약물동태학적 파라메타는 Table 2와 같다. 정상 가토의 분포용적(Vd)은  $0.016 \pm 0.004$  L/kg, 소실속도정수( $\beta$ )는  $0.12 \pm 0.030$  hr<sup>-1</sup>이며, 엽산으로 유기된 심한 신장장애 가토에서는 각각  $0.008 \pm 0.002$  L/kg과  $0.09 \pm 0.025$  hr<sup>-1</sup>로 대조군에 비해서 각각 유의성(p<0.05)있게 낮았으며, 중등도 신장장애 가토의 경우  $0.01 \pm 0.003$  L/kg,  $0.10 \pm 0.026$  hr<sup>-1</sup>로 대조군에비해서 낮았으나 유의성은 없었다. 대조군의 전신 클리어런스(CL)는  $1.68 \pm 0.440$  L/hr/kg이고 엽산으로 유기된 심한 신장장애 가토는  $0.97 \pm 0.183$  L/hr/kg으로 대조군에 비해서 유의성(p<0.05)있게 낮았으며, 엽산으로 유기된 일반 신장장애 가토( $1.28 \pm 0.311$  L/hr/kg)는 낮았으나 유의성이 없었다. 대조군의 반감기( $t_{1/2}$ )는  $5.75 \pm 1.44$  hr이고 엽산으로 유기된 심한 신장장애 가토에서는  $7.46 \pm 2.16$  hr으로 유의성(p<0.05)있게 연장되었으며, 일반 신장장애 가토에서는  $6.67 \pm 1.76$  hr로 연장되었으나 유의성이 없었다. 대조군에 혈장농도곡선 하면적(AUC)은  $593 \pm 142$  ng/ml · hr이고 엽산으로 유기된 심한 신장장애 가토에서는  $1030 \pm 382$  ng/ml · hr으로 유의성(p<0.05)있게 증가되었으나, 중등도 신장장애 가토에서는  $780 \pm 382$  ng/ml · hr으로 증가되었으나 유의성은 없었다.

현재, 임상에서 수많은 항종양 약물들을 응용하고 있다. 그들의 약물 동태학 특성과 항암 작용은 현저히 다르다.

Cresteile 등과 Kumar 등<sup>29,31)</sup>의 연구에 의하면 파크리탁셀의 체내소실은 주로 대사와 담즙배설이다.

암환자에게 간장애는 매우 중요하다. 항암 약물은 간장의 대사에 의하여 변화하며 활성 대사물질이 생성된다<sup>32)</sup>. 신장으로 파크리탁셀의 미변화체 및 대사체 5-10%가 배설되고있다.

**Table 2. Mean ( $\pm$ S.D.) pharmacokinetic parameters of paclitaxel after intravenous administration of the drug (1 mg/kg) to control rabbits and rabbits with renal failure induced by folic acid**

Parameter	Control (n=6)	Moderate renal failure (n=6)	Severe renal failure (n=6)
$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$0.12 \pm 0.030$	$0.10 \pm 0.026$	$0.09 \pm 0.025^*$
$t_{1/2}$ (hr)	$5.75 \pm 1.44$	$6.67 \pm 1.76$	$7.46 \pm 2.16^*$
Vd(L/kg)	$0.016 \pm 0.004$	$0.010 \pm 0.003$	$0.008 \pm 0.002^*$
CL(L/hr/kg)	$1.68 \pm 0.440$	$1.28 \pm 0.311$	$0.97 \pm 0.183^*$
AUC(ng/ml · hr)	$593 \pm 142$	$780.0 \pm 209$	$1030 \pm 382.0^*$
RB(%)	100	129	171

$\beta$ : elimination rate constant,  $t_{1/2}$ : terminal half-life, CL: total body clearance, V<sub>d</sub>: apparent volume of distribution, AUC<sub>0-12hr</sub>: area under the plasma concentration-time curve from 0 hr to 12 hr, RB(%): relative bioavailability compared to the control, \*p<0.05

혈장농도곡선 하면적(AUC)은 엽산으로 유기된 심한 신장장애 가토에서는 유의성 있게 증가되었다. 이러한 결과는 신장장애로 파크리탁셀이 신장으로의 배설이 감소되고, 또한 분포용적이 낮아지며, CL가 감소되므로써 AUC값이 증가된 것으로 사료된다. 이상의 결과에서 파크리탁셀을 신장장애 환자에게 투여시 투여 계획의 재조정이 고려되어지는 것이 바람직 하다고 사료된다.

## 결 론

엽산으로 유도된 중등도 신장장애와 심한 신장장애 가토에서 파크리탁셀(1 mg/kg, i.v.)의 약물동태파라메타에 미친 결과는 다음과 같다.

1. 혈장농도곡선 하면적(AUC)은  $593 \pm 142$  ng/ml · hr이고 심한 신장장애 가토에서는  $1030 \pm 382$  ng/ml · hr으로 대조군에 비해서 유의성(p<0.05)있게 증가되었으나, 중등도 신장장애 가토에서는  $780 \pm 209$  ng/ml · hr으로 증가는 되었으나 유의성은 없었다.

2. 대조군의 분포용적(Vd)은  $0.016 \pm 0.004$  L/kg이며, 소실속도정수( $\beta$ )는  $0.12 \pm 0.030$  hr<sup>-1</sup>으로 대조군에 비해서 심한 신장장애 가토( $0.008 \pm 0.002$  L/kg,  $0.09 \pm 0.025$  hr<sup>-1</sup>)에서 유의성(p<0.05)있게 감소되었으나, 중등도 신장장애 가토( $0.01 \pm 0.003$  L/kg,  $0.10 \pm 0.026$  hr<sup>-1</sup>)에서는 대조군에 비해서 감소되었으나 유의성은 없었다.

3. 대조군의 전신 클리어런스(CL)는  $1.68 \pm 0.440$  L/hr/kg으로 엽산으로 유기된 심한 신장장애가토에서는  $0.97 \pm 0.183$  L/hr/kg으로 대조군에 비해서 유의성(p<0.05)있게 감소되었다. 그러나 엽산으로 유기된 중등도 신장장애 가토( $1.28 \pm 0.311$  L/hr/kg)는 감소는 되었으나 유의성은 없었다.

4. 대조군의 반감기( $t_{1/2}$ )는  $5.75 \pm 1.44$  hr이고 심한 신장장애 가토에서는  $7.46 \pm 2.16$  hr으로 유의성(p<0.05)있게 연장되었으나, 중등도 신장장애 가토( $6.67 \pm 1.76$  hr)에서는 연장은 되었으나 유의성은 없었다.

## 문 헌

1. Kumar N. Taxol-induced polymerization or purified tubulin. Mechanism of action. J Biol Chem 1981; 256: 10435-10440
2. Manfredi JJ, Horwitz SB. An antimetabolic agent with a new mechanism of action. Pharmacol Ther 1984; 25: 83-89
3. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. J Nat Cancer Inst 1990; 82: 1247-1259
4. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature 1979; 277: 665-672
5. Wall ME, Wani MC. Antineoplastic agents from plants. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1977; 17: 117-124

6. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, Mcphail, AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Cem Soc* 1971; 93: 2325-2330
7. Huizing MT, Keung ACF, Rosing H, van der Kuij, V Huinink, WWTB Mandjes IM, Dubbelman AC, Pinedo HM, Beijnen JH. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2127-2135
8. Jamis-Dow CA, Klecker RW, Sarosy G, Reed E, Collins J. Steady-state plasma concentrations and effects of taxol for a 250 mg/m<sup>2</sup> dose in combination with granulocyte-colony stimulating factor in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 48-52
9. Summary on taxol (NSC-125973) from Columbus Laboratories, Toxicology Program Office, Vienna, VA, 1982; Nov
10. Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, Phase I trial of taxol in patients with advanced malignancies. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1171-1177
11. Ligha SS, Tenney DM, Krakhoff IR, Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1232-1239
12. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH. A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; 9: 59-64
13. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenheim NB. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann Intern Med* 1989 111: 273-279
14. Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J. Phase II study and long-term follow up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1748-1753
15. Einzig AI, Gorowski E, Sadloff J. Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Invest* 1991; 9: 133-136
16. Sarosy G, Kohn E, Stone DA. Phase I study of taxol and granulocyte stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1165-1170
17. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A. Phase I trial of taxol given as a 24 hour infusion every 21 days: Responses seen in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1232-1239
18. Grem JL, Tutsch KD, Simon, KL. Phase I study of taxol administered as a short iv infusion for 5 days. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 79-1184
19. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP. Sequences of taxol and cisplatin: A phase I and pharmacological study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1692-1703
20. Mathew AE, Mejillano MR, Nath JP, Himes RH, Stella VJ. Synthesis and evaluation of some water-soluble prodrugs and derivatives of taxol with antitumor activity. *J Med Chem* 1992; 35: 145-151
21. Huizing MT, Sewbearath Misser VH, Pieters RC, Ten Bokkel huinink WW, veenhof CHN, Vermorken JB, Pinedo HM, Beijnen JH, Taxane. A new class of antitumor agents. *Cancer Invest*, 1995; 13: 381-404
22. van Asperen, J van Tellingen O, Sparreboom A, Schinkel AH, Borst P, Noolijen WJ, Beijnen JH. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br J Cancer*. 1997; 76
23. Longnecker S, Donehower R, Cates A. High performance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep*. 1987; 71: 53-59
24. Hiroshi F, Masaaki O, Ayuko T, Hideshi M, Hiroyuki K. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals: part 2. Tissue distribution. *Jpn J Cancer Chemother*. 1994; 21: 659-664
25. Hiroshi F, Masaaki O, Ayuko T, Hideshi M, Hiroyuki K. Pharmacokinetics of paclitaxel in experimental animals: part 1. Blood level. *Jpn J Cancer Chemother*. 1994; 21(5): 659-664
26. Brown T, Havlin K, Weiss G, Cagnola J, Koeller J, Kuhn J, Rizzo J, Craig J, Philips J, von Hoff D. A phase I trial of taxol given by a 6hour intravenous infusion. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 1261-1267
27. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47: 2486-2493
28. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, Gonzalez FJ, Harris JW. Selective biotransformation of taxol to 6 $\alpha$ -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994; 54: 5543-5548
29. Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerid P, Treluyer JM, Viera I, Wright M. Taxol metabolism by human liver microsomes: Identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation, *Cancer Res* 1994; 54: 386-395
30. Harris JW, Rahman A, Kim BR, Guengerich FP, Collins JM. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: Participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res* 1994; 54: 4026-4031
31. Kumar GN, Walle UK, Walle T. Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol 6 $\alpha$ -hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268: 1160
32. Donelli MG, Zucchetti M, MunZone E, D'Incalci M, Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Cancer* 1998; 34: 33-46
33. Choi JS. Pharmacokinetics of paclitaxel in rabbits with carbon tetrachloride-induced hepatic failure. *Arch Pharmacol Res* 2002; 25: 410-418
34. Martin N, Catalin J, Blachon MF, Durand A. Assay of paclitaxel (Taxol) in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromato B* 1998; 709: 281-288
35. Mase H, Hiraoka M, Suzuki F. Determination of new anticancer drug, paclitaxel, in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *Yakugaku Zasshi*. 1994; 114: 351-355