

제 목 : Studies of antitumor activities for ara-CDP-DL-PTBA as a lead compound of anti-cancer agent.

연구자 : Yong-Hun Jee⁰, Chul-Kyu Lee, Sung-Gu Kang, Woo-Yle Park, Hyung-Hoan Lee¹, Chung-Il Hong², Jung-Jin Suh

소 속 : Cent. Res. Ins., Shin Poong Pharm. Co., Ltd.

¹Genetic Engineering Res. Ins., KonKuk Univ.

²Roswell Park Cancer Institute

전년도에 ara-C 유도체 중에서 ara-CDP-DL-PTBA가 각종 암세포주에 대한 뛰어난 항암작용이 보고된바 있으며, 이후 시료의 대량확보, Bulk Formulation 및 전임상등의 세가지 분야에 관해 연구를 수행하였다.

Ara-CDP-DL-PTBA를 수용액에 현탁, 초음파분쇄후 NICOMP Analysis에 의하여 micellar solution의 입자도를 알아 본 결과 fresh prepared micelles은 11.1mm size가 88.63%이며 50.5 mm가 11.37%로 나타나 평균19.0 mm가 되고, Reconstructed micelles은 10.9 mm size가 99.87%이며 356.1 mm가 0.13%로 나타나 평균 11.0mm가 된다.

Ara-C와 Ara-CDP-DL-PTBA의 대사작용을 알아본 결과, ara-C는 투여 1시간째 2,850 ± 450 pmol, 4시간째 450 ± 190 pmol, 24시간째 30 pmol 이하로 ara-CTP의 혈중 농도가 급격히 감소하는 반면에 ara-CDP-DL-PTBA는 1시간째 650 ± 120 pmol, 2시간째 1,800 ± 500 pmol, 24시간째 300 ± 90 pmol으로 ara-CTP의 혈중 농도가 서서히 감소하였다.

Ara-CDP-DL-PTBA와 Carmustine:BCNU, Lomustine:MeCCNU Etoposide:VP-16을 L1210 이식 마우스에 병용투여한 경우, 각 시험물질을 단독으로 처리하여 나타난 연명효과(각각 400%, 40%, 57%, 94%)보다 병용투여하여 나타난 연명효과가(각각 500%, 543%, 463%) 훨씬 증대되었다. 인형 체장암에 대한 항암력은 이식 20일까지 종양이 억제되었으나 이후 종양의 부피가 비처리군과 거의 비슷하게 증가하였다. 전이성 압인 SMT-2A에 대한 ara-CDP-DL-PTBA와 BCNU, VP-16을 각각 병용투여 시, 300 mg/kg ara-CDP-DL-PTBA와 30 mg/kg 투여군에서 종양형성 및 전이의 억제가 거의 완벽하게 억제되었으며 재발억제시험에서도 효과적으로 작용하였다.

이상의 결과로 보아 ara-CDP-DL-PTBA는 화학적으로 매우 안정하며 생체내 유지시간이 ara-C 보다 증대되었다. 또한 병용투여에 의한 L1210 leukemia와 SMT-2A 종양에 대해 우수한 항암 상승작용을 나타내었다.