

새로운 Anthracycline계 항암제 DA-125의 일반약리작용

서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 동아제약주식회사 연구소²

김명석¹ · 박종완¹ · 김영훈¹ · 김순희²
신명수² · 김원배² · 양중익²

= Abstract =

General Pharmacology of DA-125, A New Anthracycline Anticancer Agent

Myung-Suk Kim¹, Jong Wan Park¹, Young Hoon Kim¹, Soon Hoe Kim²
Myeong Soo Shin², Won Bae Kim² and Junnick Yang²

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University Seoul 110-460, Korea¹
Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., Kyunggi-do 449-900, Korea²*

The general pharmacological effects of a new anthracycline anticancer agent, DA-125 [7-0-(2, 6-dideoxy-2-fluoro- α -L-talopyranosyl)-adriamycinone-14- β -alaninate • HCl] were investigated in mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs.

Intravenous administration of DA-125 presented no significant effects on the central and peripheral nervous systems of ICR mice except a decrease in the numbers of acetic acid-induced writhing response at a dose of 10 mg/kg. In anesthetized rats and dogs, DA-125 produced a transient depression of blood pressure and an increase in heart rate, but did not affect the peripheral blood flow in the isolated ear vessels of rabbits and the mechanical functions of the isolated hearts of guinea pigs. No significant effects were observed on the gastrointestinal functions and the contractilities of smooth muscle preparations obtained from guinea pig trachea, rabbit ileum, pregnant and non-pregnant uterus and vas deferens of rats. DA-125 increased the contractility of the isolated ileum of guinea pigs in a dose range of 10^{-6} ~ 10^{-9} g/ml, and also increased, but weaker than adriamycin, the vascular permeability in rat skin. DA-125 had no effect on the kallikrein-induced increase in permeability and the permeability of the visceral organs. DA-125 did not adversely affect the liver function and the blood coagulation system, and did not induce hemolysis in vitro.

It is concluded from the results that the general pharmacological effects of DA-125 are similar to or weaker than those of adriamycin, and that little adverse effects are anticipated with a therapeutic dose range.

Key Words: DA-125, New anthracycline anticancer agent, General pharmacology

서 론

새로운 anthracycline계 유도체인 DA-125 [7-O-(2,6-dideoxy-2fluoro- α -L-talopyranosyl)-adriamycinone-14- β -alaninate · HCl]는 adriamycin의 구조적 유사물로 *in vitro* 세포독성 및 *in vivo* 실험동물의 항암력검토에서 우수한 효과를 보이는 항암물질로 알려졌다. DA-125를 포함하여 기타 adriamycin의 tetrahydropyranyl 유도체들은 기존의 adriamycin에 비하여 함암력이 높은 한편 심장독작용 등의 독성은 낮다는 보고가 있다 (Umezawa등, 1979; Dautchev등, 1979).

본 연구는 DA-125의 전임상시험 단계의 일환으로 사람에게서 나타날지도 모르는 항암작용 이외의 부작용을 예견하고 기타 특이한 약리학적 작용유무를 밝히기 위하여 각종 실험동물에서 일반약리작용을 검토하였다.

연구재료 및 방법

1. 재 료

DA-125(역가: 1003 μ g/mg)는 동아제약(주)연구소 유기합성연구실에서 공급받아 실험직전에 0.2 mM lactic acid에 용해하여 사용하였고, 비교약물인 adriamycin(ADM, DXR, 역가: 972 μ g/mg)은 동아제약(주)안양공장 품질검사실에서 공급받아 생리식염수에 용해하여 사용하였다.

실험에 사용한 동물로는 ICR계 마우스, Sprague-Dawley계 흰쥐, Hartely계 기니픽, Newzeland-White계 토끼를 서울대학교 실험동물 사육장과 동아제약(주)연구소 동물실에서 공급받았고, 적정 온도와 습도를 유지한 동물실에서 순화기간을 거친 후 실험에 사용하였다.

2. 방 법

1) 중추 및 말초신경계에 미치는 영향

(1) 일반행동 및 증상: 체중 21~37 g의 웅성

ICR계 마우스 10마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥내주사로 투여한 후 30, 60, 120분에 Irwin(1968)의 다차원 관찰법에 의하여 18가지 항목에 대하여 일반행동을 관찰하였다.

(2) 체온에 대한 영향: 체중 156~212 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥주사하기 15분전과 투여 직후, 투여 후 15, 30, 60 및 90분에 thermister type 온도계 (Mon-A Therm, model 6000)를 사용하여 직장체온을 측정하였다.

(3) 현수시험에 의한 근이완작용: 체중 21~37 g의 웅성 ICR계 마우스 10마리를 각 군에 사용하였다. Courvoisior등(1957)의 방법에 의하여 실시하였다. 시험물질을 정맥주사한 후 30, 60, 120분에 각 3회씩 30 cm 높이의 수평으로 설치한 철사줄(지름 1 mm)에 앞발을 걸치게 현수하여 10초 이내에 뒷다리가 따라오지 않는 것을 양성으로 하였다.

(4) Hexobarbital 수면시간: 체중 23~35 g의 웅성 ICR계 마우스 6마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥주사한 10분 후에 sodium, hexobarbital 100 mg/kg를 복강주사하였다. 수면시간은 정향반사가 상실되는 시간으로 정하여 측정하였다.

(5) 진통작용:

① 초산 writhing법; 체중 24~35 g의 웅성 ICR계 마우스 20마리를 각 군에 사용하였다. Koster등(1959)의 방법에 따라 실시하였다. 시험물질을 정맥내주사로 투여한 15분 후에 0.7% 초산-생리식염수용액을 0.1 ml/10 g의 용량으로 복강주사하였다. 초산주사 10분후부터 10분간의 총 writhing횟수를 측정하였다.

② Haffner법; 체중 21~31 g의 웅성 ICR계 마우스 10마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥주사하기 직전과 주사후 15, 30 및 60분에 각 실험동물의 꼬리를 동맥검자로 집었을 때 돌아서 검자를 무는 시간을 측정하였다. 양성대조로 sulpyrine을 피하주사로 투여하였다.

(6) 항경련작용: 체중 21~31 g의 웅성 ICR계

마우스 10마리를 각 군에 사용하였다. Schreiber 등(1971)과 Schechter 등(1977)의 방법에 따라 시험물질을 정맥주사한 후 15분에 pentylenetetrazol(pentetrazol, Sigma Chemical Co., 110 mg/kg s.c.)을 주사하여, 경련을 일으키거나 사망하는 동물의 마리수를 측정하였다.

(7) 국소마취작용: 체중 312~496 g의 웅성 Hartley계 기니픽 3마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질용액을 각막에 점안하고 1분간 침윤시킨 후 점안 전과 점안 후 1, 5, 10, 20 및 30분에 자극도(돼지털)로 각막을 2~5회 자극하여 3회 이상 반사가 소실되는 것을 양성으로 하였다.

2) 호흡, 순환기계에 미치는 영향

(1) 말초혈류에 대한 영향: 체중 1.5~2.8 kg의 웅성 NZW계 토끼 5마리를 각 군에 사용하였다. Krawkow-Pissemiski법으로 혈관관류표본을 제작하고 Krebs-bicarbonate액(관류압 40 cm H₂O, 95% O₂+5% CO₂, 37°C)을 관류시키면서 시험물질용액을 주입하였다. 1회 용액 주입량은 0.2 ml로 하였고, 유출되는 관류액의 방울수를 drop counter를 사용하여 측정하였다.

(2) 마취 원취의 혈압에 대한 영향: 체중 265~350 g의 웅성 SD계 원취 6마리를 각 군에 사용하였다. Urethane(1000 mg/kg, i.p.)으로 마취한 후 경동맥에 캐놀을 삽입하여 혈압과 심박수를 측정하였고, 시험물질은 좌측 대퇴정맥에 연결한 캐놀을 통해 정맥주사하였다.

(3) 기니픽의 적출심방에 대한 작용: 체중 300~400 g의 웅성 Hartley계 기니픽 6마리를 각 군에 사용하였다. 동물을 희생시킨 후 즉시 심방표본을 작성하여 95% O₂~5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 Krebs-Henseleit액을 담은 organ bath내에 현수하고, 등장성수축을 force transducer와 physiograph(Narco)를 이용하여 측정하였다.

(4) 기니픽의 적출심장에 대한 작용: 체중 550~750 g의 웅성 Hartley계 기니픽 2마리를 각 군에 사용하였다. Langendorff 심장표본을 작성하

고, 95% O₂~5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 Krebs-Henseleit액을 관류시켰다(15 ml/min). 시험물질은 대동맥 캐놀에 연결한 infusion pump를 통하여 0.75 ml/min의 속도로 주입하였다. 좌심실 내압(LVP), 좌심실 내압의 발생속도(dP/dt), 심박수 및 관류압을 측정하였다.

(5) 마취 개의 호흡, 혈류량, 심박수 및 심전도에 대한 영향: 체중 10 kg의 beagle dog(암컷)를 사용하였다. 동물을 sodium pentobarbital(30 mg/kg, i.v., 6 mg/kg/hr, infusion)로 마취한 후, 대퇴동맥에서 혈압과 심박수, 대퇴정맥에서 심박출량, 폐동맥압과 중심정맥압, 경동맥에서 좌심실내압, 기관에서 호흡수와 호기중 CO₂농도를 측정하였고 동시에 심전도를 측정하였다.

3) 소화기계에 대한 영향

(1) 장관수송능에 대한 영향: 체중 23~29 g의 웅성 ICR계 마우스 10마리를 각 군에 사용하였다. 24시간 절식시킨 동물에 시험물질을 정맥내주사로 투여한 25분 후에 분말유제(10% Arabia gum, 5% 탄소 분말 현탁액)를 0.1 ml 경구투여하였다. 20분 후 소화관을 적출하여 탄소분말의 이행율을 구하였다.

(2) 위장관 점막에 대한 영향: 체중 126~174 g의 웅성 SD계 원취 7마리를 각 군에 사용하였다. 24시간 절식시킨 동물에 시험물질을 정맥내주사로 투여한 다음 4시간 후에 실험치사시키고, 위, 십이지장을 적출하였다. Formalin액(1%)에 2~3분간 고정시킨 후 절개하여 점막면의 궤양 생성유무를 관찰하였다(Shay 등, 1945).

(3) 위액분비에 대한 영향: 체중 234~305 g의 웅성 SD계 원취 6마리를 각 군에 사용하였다. 동물을 urethane(1500 mg/kg, s.c.)으로 마취하고 개복한 다음, 총담관에 캐놀을 삽입하여 담즙을 채취하였다. 시험물질은 정맥내주사로 투여하였으며, 투여 전 30분부터 투여 후 120분까지 매 30분마다 담즙을 채취하여 중량을 측정하였다.

4) 적출 평활근에 대한 작용

(1) 기니픽의 적출기관에 대한 작용: 체중 600~800 g 내외의 웅성 Hartley계 기니픽 6마리를 각 군에 사용하였다. 환상의 기관절편을 高木등(1967)의 방법으로 연결하여 표본을 만들었다. 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 standard Tyrode액을 담은 organ bath내에 현수하여 등장성수축을 측정하였다. 기관평활근 수축에 대한 시험물질의 직접작용과 histamine-유발 수축에 대한 차단작용을 관찰하였다.

(2) 기니픽의 적출회장에 대한 작용: 체중 300~400 g의 웅성 Hartley계 기니픽 4마리를 각 군에 사용하였다. 적출 회장 표본을 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 32°C의 calcium ion deficient Tyrode액을 담은 organ bath내에 현수하고 등장성 수축을 검토하였다. 시험물질은 Van Rossum(1963)의 방법에 의하여 organ bath에 누적적으로 가하였고, atropine, diphenhydramine, nicardipine의 전처리에 대한 영향을 검토하였다.

(3) 토끼의 적출회장에 대한 작용: 2.0~3.0 kg의 체중을 가진 웅성 NZW계 토끼 5마리를 각 군에 사용하였다. 회장을 적출하여 표본을 작성하고 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 Tyrode액을 담은 organ bath내에 현수하였다. 시험물질은 organ bath에 누적적으로 가하였으며, 자동운동을 isotonic transducer로 측정하였다.

(4) 비임신자궁에 대한 영향: 체중 150~200 g의 자성 SD계 흰쥐 5마리를 각 군에 사용하였다. 발정기의 흰쥐를 선별하여 자궁을 적출하였다. 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 magnesium ion free Locke-Ringer액을 담은 organ bath내에 적출자궁표본을 현수하여 isotonic contraction을 측정하였다. 시험물질은 organ bath에 누적적으로 가하였고, 10분간씩 자동운동을 기록하였다.

(5) 임신자궁에 대한 영향: 임신 9~10일째인 흰쥐 6마리의 자궁 적출표본을 사용하였다. 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 magne-

sium ion free Locke-Rionger액을 담은 organ bath내에 현수하여 isotonic contraction을 측정하였다. 시험물질은 organ bath에 누적적으로 가하여, 10분씩 자동운동을 기록하였다.

(6) 수정관에 대한 영향: 체중 150~200 g의 웅성 SD계 흰쥐 3~5마리를 각 군에 사용하였다. 좌우수정관을 적출하여 표본으로 사용하였다. 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 31°C의 standard Tyrode액을 담은 organ bath내에 현수하여 isotonic contraction을 측정하였고, 시험물질의 직접작용과 norepinephrine 투여에 대한 차단작용을 검토하였다.

5) 혈관투과성에 대한 작용

(1) 피부혈관 투과성에 대한 작용: 체중 206~240 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. 복부의 털을 깎고 시험물질액 0.1 ml를 피내에 투여한 즉시 1% Evans blue를 5 ml/kg의 용량으로 정맥투여하였다. 30분 후 복부의 피부를 박리하여 색소누출면적을 측정하고, 0.6 N 인산과 아세톤 혼합액(5:13)으로 추출하여 흡광도를 측정(620 nm)하여 색소누출정도를 관찰하였다.

(2) Kallikrein 투과성 항진에 대한 작용: 체중 142~204 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. 복부의 털을 깎고 시험물질을 정맥내 주사로 투여한 5분 후에 kallikrein액(1 U/ml) 0.1 ml를 피하에 투여한 즉시 1% Evans blue를 5 ml/kg의 용량으로 정맥투여하였다. Kallikrein 투여 1시간 후 복부의 피부를 박리하여 색소누출면적을 측정하고, 0.6 N 인산과 아세톤 혼합액(5:13)으로 추출하여 흡광도를 측정(620 nm)하여 색소누출정도를 관찰하였다.

(3) 장기혈관 투과성에 대한 작용: 체중 206~240 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. Whittle(1964)의 방법에 의하여 시험물질을 정맥투여한 후 15분에 2% pontamine sky blue를 0.1 ml/10 g의 용량으로 정맥주사하였다. 10분 후에 0.7% 초산 0.3 ml를 복강내주사로 투여하고, 20분 후 경추탈골로 치사시킨 다음 증류수 5 ml를

복강내에 주사한 후 회복한 다음 복강액 2.5 ml을 취하여 흡광도를 측정(580 nm)하였다.

6) Phenolsulfonphthaline(PSP) 배설에 대한 작용

체중 156~208 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥내 주사로 투여한 후 15분에 PSP 75 mg/ml를 정맥주사하였다. PSP주사 30분후 ether마취하에 복대정맥에서 채혈하고, 원심분리하여 혈청 중의 PSP 농도를 측정하였다.

7) 혈액에 대한 작용

(1) **혈액응고에 대한 영향:** 체중 156~208 g의 웅성 SD계 흰쥐 6마리를 각 군에 사용하였다. 시험물질을 정맥내 주사로 투여한 후 15분에 ether마취하에 복대정맥에서 채혈하고 prothrombin time을 측정 하였다.

(2) **용혈시험:** 체중 2.3~2.7 kg의 웅성 NZW계 토끼 4마리, 10~13 kg의 웅성 beagle dog 4마리와 60~75 kg의 건강한 성인 남자 2명에서 채혈(EDTA 함유 tube사용)하여, 金井등(1975)의 방법으로 2% 적혈구 부유액을 제조하였다. 시험물질액 2.4 ml중에 적혈구 부유액 800 μ l를 가하여, 37°C에서 30분간 정치시킨 후 1500 \times g로 10분간 원심분리하여, 상등액의 흡광도를 측정(540 nm)하여 용혈율을 구하였다.

연구 결과

1. 증추 및 말초신경계에 미치는 영향

1) 일반행동 및 증상

DA-125는 1.0, 3.0 mg/kg 투여군에서 이상행동이나 증상을 보이지 않았으며, 10.0 mg/kg 투여군에서는 3마리에서 투여 후 30분에 ptosis가 있었다. 비교약물인 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서도 이상증상이 보이지 않았다. 양성대조군으로 haloperidol 30 mg/kg을 경구로 투여한 군에서는

cataplexy, pelvic elevation, hypoderma 등이 보였다(Table 1).

2) 체온에 대한 영향

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군과 adriamycin 5 mg/kg 투여용량 모두에서 대조군에 비해 유의성 있는 직장체온의 변화는 보이지 않았다(Table 2).

3) 현수시험에 의한 근이완작용

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군 및 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 양성반응이 보이지 않았고, 대조군으로 haloperidol 30 mg/kg을 경구투여한 군에서는 모두 양성반응을 보였다(Table 3).

4) Hexobarbital 수면시간에 미치는 영향

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군 및 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 수면시간의 변화는 보이지 않았다(Table 4).

5) 진통작용

(1) **초산 writhing법:** DA-125 1.0, 3.0 mg/kg 투여군 및 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 초산에 의하여 유발된 writhing 횟수는 대조군에 비해 유의성있는 차이를 보이지 않았으나, DA-125 10 mg/kg 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 writhing 횟수의 감소를 보였다(Fig. 1).

(2) **Haffner법:** DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군에서와 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 대조군에 비해 유의성있는 반응시간의 변화는 보이지 않았고, 양성대조군으로 투여한 sulpyrine 60 mg/kg 투여군은 투여 후 30분과 60분에 유의성있는 반응시간의 지연을 보였다(Fig. 2).

6) 항경련작용

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군 및 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 pentetrazol에 의하여

Table 1. Effects of DA-125 and ADM on general behavior in mice

Behavior	Time after administration (min)			
	30	60	120	24 hrs
	ABCDEF ¹⁾	ABCDEF	ABCDEF	ABCDEF
Body position	—	—	—	—
Exophthalmos	—	—	—	—
Ptosis	3	—	—	—
Tremor	—	—	—	—
Twitch	—	—	—	—
Convulsion	—	—	—	—
Tail elevation	—	—	—	—
Pelvic elevation	2	2	2	—
Pilo-election	—	—	—	—
Catalepsy	10	10	8	—
Position, struggle	—	—	—	—
Abdominal tone	—	—	—	—
Hypothermia	10	10	—	—
Salivation	—	—	—	—
Lacrimation	—	—	—	—
Diarrhea	—	—	—	—
Skin color	—	—	—	—
Pupil size	—	—	—	—

¹⁾A: Control, B: DA-125 1 mg/kg iv, C: DA-125 3 mg/kg iv, D: DA-125 10 mg/kg iv, E: ADM 5 mg/kg iv, F: Haloperidol 30 mg/kg po

Number of animals in each group is 10.

Table 2. Effects of DA-125 and ADM on the temperature in rats

Drug	Dose(mg/kg, iv)	Change of temperature(°C)			
		Time after administration(min)			
		15	30	60	90
Control	—	—0.03	—0.08	—0.17	—0.60
		±0.07	±0.08	±0.15	±0.30
		—0.22	—0.37	—0.77	—0.75
		±0.07	±0.08	±0.19	±0.21
DA-125	3	—0.07	—0.23	—0.65	—0.72
		±0.08	±0.15	±0.26	±0.07
	10	—0.32	—0.68	—1.02	—1.03
		±0.10	±0.20	±0.35	±0.37
ADM	5	—0.05	—0.05	—0.02	—0.15
		±0.06	±0.08	±0.12	±0.09

Table 3. Effects of DA-125 and ADM on traction test in mice

Drug	Dose(mg/kg)	Time after administration (min)			
		30	60	120	24hrs
Control ¹⁾	—	1	1	1	—
DA-125	1	—	—	—	—
	3	—	—	—	—
	10	—	—	—	—
ADM	5	—	—	—	—
Haloperidol ²⁾	30	10	10	10	10

¹⁾ iv, ²⁾ po, ³⁾ Numbers in columns represent number of mice responded among 10 animals in each group.

Table 4. Effects of DA-125 and ADM on hexobarbital sleeping time

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	Sleeping time (min) (Mean ± SE)
Control	—	20.0 ± 1.0
DA-125	1.0	24.0 ± 3.0
	3.0	25.0 ± 1.0
	10.0	26.0 ± 3.0
ADM	5.0	14.0 ± 1.0

유발된 발작은 대조군에 비해 유의성 있는 변화를 보이지 않았다(Table 5).

7) 국소마취작용

DA-125 0.01, 0.1, 1.0% 투여군 및 adriamycin 1.0% 투여군에서 대조군에 비해 유의성있는 각막 반사에의 영향은 보이지 않았고, 양성대조군으로 투여한 lidocaine 0.5% 투여군에서는 투여 후 20

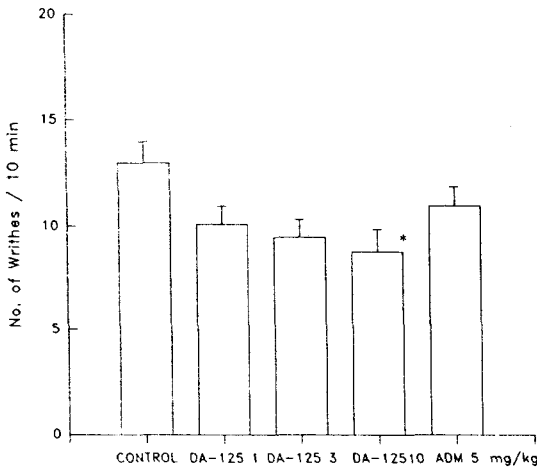


Fig. 1. Effects of DA-125 and ADM on acetic acid-induced writhing syndrome in mice. (N=20, *: Significant difference from control at p<0.05, Mean ± S.E.)

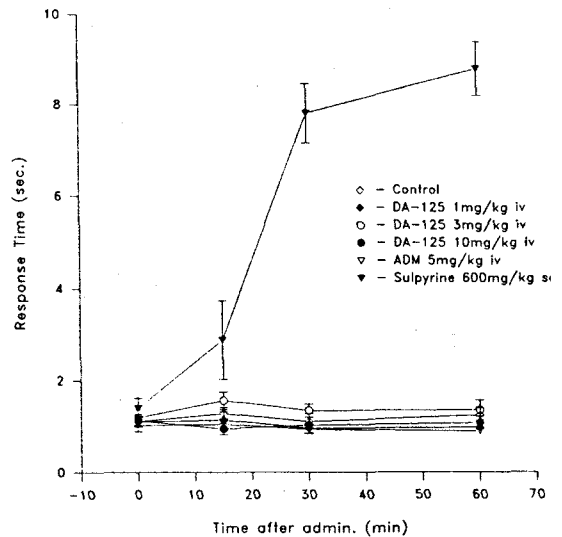


Fig. 2. Analgesic effects of DA-125 and ADM by Haffner's method in mice. (N=10, Mean ± S.E.)

Table 5. Effects of DA-125 and ADM on pentylenetetrazole-induced convulsions in mice

Durg	Dose (mg/kg, iv)	Incidence/10 animals		
		CL	TE	Death
Control	—	9/10	9/10	4/10
	1.0	9/10	9/10	6/10
DA-125	3.0	9/10	9/10	6/10
	10.0	8/10	9/10	0/10
ADM	5.0	9/10	9/10	3/10

CL: Clonic convulsion

TE: Tonic extension

분까지 모든 예에서 각막반사의 소실을 보였다 (Table 6).

2. 호흡, 순환기계에 미치는 영향

1) 말초혈류에 대한 영향

DA-125 0.2, 2.0, 20.0 ug 투여군 및 adriamycin 0.2, 2.0, 20.0 ug 투여군에서 토끼이각혈관 혈류량에 대하여 유의성있는 변화를 보이지 않았다 (Table 7).

Table 6. Local anesthetic effects of DA-125 and ADM on the guinea pig cornea

Drug	Concentration (%)	No. of animals with positive local anesthesia				
		Time after administration (min)				
		1	5	10	20	30
Control	—	0	0	0	0	0
	0.01	0	0	0	0	0
DA-125	0.1	0	0	0	0	0
	1.0	0	0	0	0	0
ADM	1.0	0	0	0	0	0
Lidocaine	0.5	3	3	3	3	2

Number in columns represent number of animals responded.

Total number of animals in each group is 10.

Table 7. Effects of DA-125 and ADM on circulation of isolated rabbit ear vascular preparation

Drug	Dose (μ g)	Drop counts/min*	
		Before administration	After administration
Control	—	80.6 \pm 2.16	78.8 \pm 2.27
	0.2	80.2 \pm 2.52	77.6 \pm 3.06
DA-125	2.0	80.2 \pm 2.33	78.0 \pm 2.85
	20.0	79.6 \pm 2.54	77.0 \pm 3.21
ADM	0.2	78.4 \pm 3.34	77.2 \pm 3.38
	2.0	79.0 \pm 2.74	77.8 \pm 3.06
	20.0	78.0 \pm 2.55	76.2 \pm 3.61

*: Mean \pm S.E.

2) 마취 흰쥐에서의 혈압에 대한 영향

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군에서 일과성의 혈압강하(-17.8 mmHg)가 있었으나 시간경과에 따라 정상으로 복귀되었으며, adriamycin 1 mg/kg 투여군에서는 약간의 혈압상승을 보였다(+4.4 mmHg)(Fig. 3).

3) 기니픽의 적출심방에 대한 작용

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml 투여용량 및 adriamycin 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml 투여용량에서도 수축력과 박동수의 변화가

없었다(Fig. 4).

4) 기니픽의 적출심방에 대한 작용

DA-125 1×10^{-4} g/ml 투여용량에서 LVP, dP/dt에는 영향이 없고, 심박수는 약간 증가하였으며, adriamycin 1×10^{-4} g/ml 투여용량에서는 LVP, dP/dt, 심박수가 감소하였다(Table 8).

5) 마취 개의 호흡, 혈류량, 심박수 및 심전도에 대한 영향

DA-125 6 mg/kg 투여용량에서 심박수의 일시적 증가와 혈압, 좌심실내압, 중심정맥압의 일시적

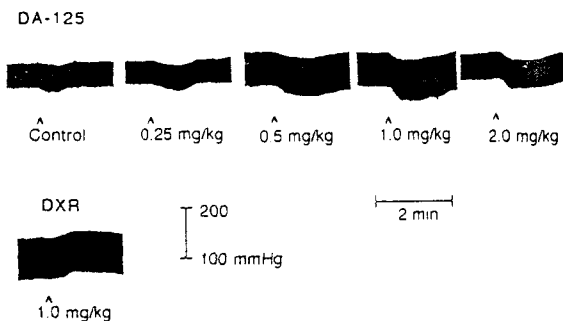


Fig. 3. Effects of DA-125 and DXR on blood pressure in anesthetized rats

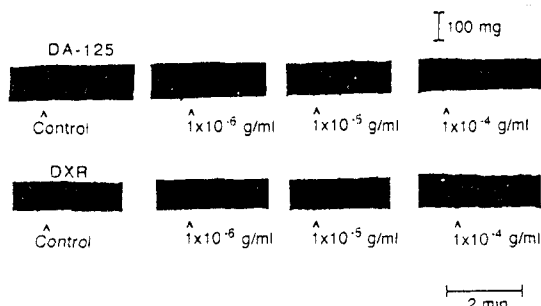


Fig. 4. Effects of DA-125 and DXR on the spontaneous movement of the isolated atrium of guinea pigs.

Table 8. Effects of DA-125 and ADM on LVP and heart rate in isolated guinea pig heart

Parameters	% change												
	During infusion (min)							Recovery (min)					
	0	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30
<u>DA-125</u>													
LVP	100	97	102	111	108	108	108	107	105	104	104	104	98.5
Max dp/dt	100	92	97	102	98.5	95.5	93.5	99.5	100	100	98	97	90
Heart rate	100	96	101	106	109	108	107	110	110	112	114	117	101
<u>ADM</u>													
LVP	100	102	103	105	109	105	135	126	131	129	131	127	129
Max dp/dt	100	65	59	53.5	51.5	49.5	62	59.5	61	60	58.5	54	56
Heart rate	100	82.5	77	73	69.5	67	66	69	77.5	79.5	79.5	78	78

강하가 있었으며, 호흡수, 체온, 심박출량에는 영향이 없었다(Fig. 5).

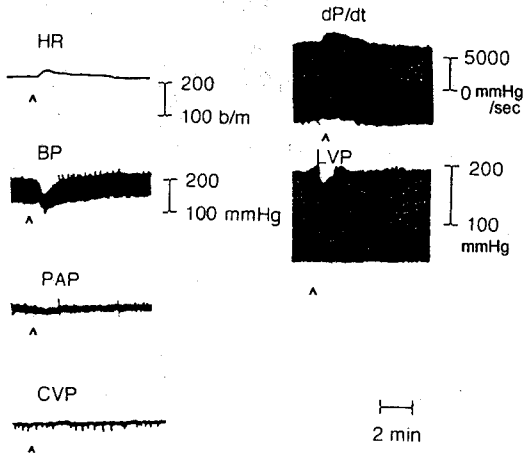


Fig. 5. Effects of DA-125 on blood pressure, heart rate, PAP, CVP and LVP in anesthetized dogs.

3. 소화기계에 대한 영향

1) 장관수송능에 대한 영향

DA-125는 1.0 mg/kg 투여용량에서 장관 수송능에 영향을 주지 않았으며, 3.0, 10.0 mg/kg 투여용량에서는 약간의 촉진경향을 보였으나 유의성은 없었다. Adriamycin도 5 mg/kg 투여용량에서 약간의 촉진경향을 보였으나 유의성은 없었다 (Table 9).

2) 위장관 점막에 대한 영향

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여는 위장관 점막에서 궤양유발작용을 보이지 않았으며, adriamycin 5 mg/kg 투여용량에서도 대조물질인 indomethacin 10.0 mg/kg 투여에서 관찰되는 궤양유발작용은 보이지 않았다(Table 10).

Table 9. Effects of DA-125 and ADM on the intestinal propulsion in mice

Drug	Dose(mg/kg, i.v.)	Percentage traversed by charcoal	Percent change from control
Control	—	45.35 ± 3.90	—
	1.0	46.26 ± 3.20	2.0
DA-125	3.0	62.48 ± 4.13	37.8
	10.0	55.19 ± 3.06	21.7
ADM	5.0	54.18 ± 3.11	19.47

Table 10. Effects of DA-125 and ADM on the gastric mucosa in rats

Drug	Dose (mg/kg, iv)	Gastric ulcer (Incidence of 7 animals)		Duodenal ulcer	
Control	—	0/7	0/7	0/7	0/7
	1.0	0/7	0/7	0/7	0/7
DA-125	3.0	0/7	0/7	0/7	0/7
	10.0	0/7	0/7	0/7	0/7
ADM	5.0	0/7	0/7	0/7	0/7
Indomethacin	10.0	6/7	6/7	0/7	0/7

Table 11. Effects of DA-125 and ADM on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg, iv)	Volume (ml)	Total acidity (mEq/L)	pH
Control	—	5.26 ± 2.43	69.42 ± 10.70	3.06 ± 0.80
	1.0	6.61 ± 3.11	66.20 ± 13.68	2.65 ± 0.59
DA-125	3.0	5.09 ± 2.32	57.55 ± 10.32	3.01 ± 0.53
	10.0	3.23 ± 0.95	67.83 ± 23.75	3.91 ± 0.99
ADM	5.0	4.34 ± 1.85	62.16 ± 15.64	2.85 ± 0.45

Table 12. Effects of DA-125 and ADM on bile secretion in rats

Drug	Dose (mg/kg, iv)	Time before adm. (min)	Weight of bile (g/30 min/100g B.W.)				
			Time after administration (min)				
			30	60	90	120	
Control	—	30	0.15 ± 0.010	0.15 ± 0.006	0.14 ± 0.014	0.13 ± 0.008	0.13 ± 0.012
	1.0	30	0.14 ± 0.013	0.14 ± 0.014	0.13 ± 0.011	0.13 ± 0.006	0.12 ± 0.012
DA-125	3.0	30	0.15 ± 0.015	0.14 ± 0.011	0.13 ± 0.014	0.13 ± 0.011	0.12 ± 0.015
	10.0	30	0.13 ± 0.014	0.11 ± 0.011	0.12 ± 0.012	0.11 ± 0.010	0.11 ± 0.009
ADM	5.0	30	0.16 ± 0.009	0.14 ± 0.010	0.14 ± 0.015	0.13 ± 0.013	0.13 ± 0.015

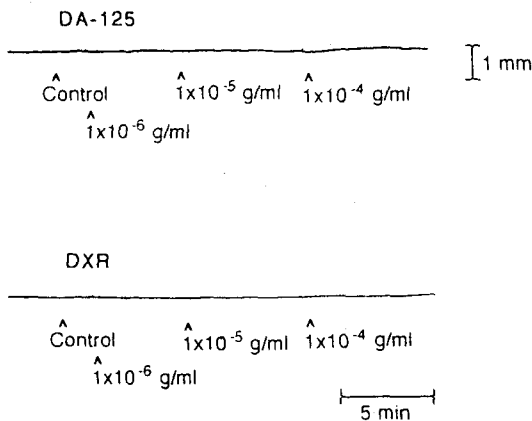


Fig. 6. Effects of DA-125 and DXR on isolated trachea of guinea pigs.

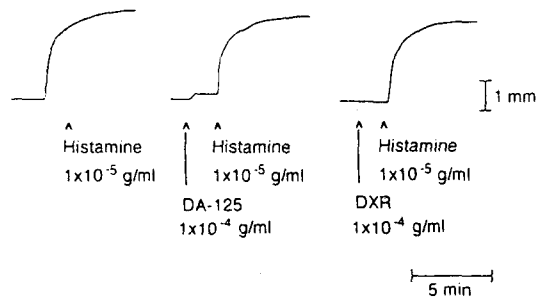


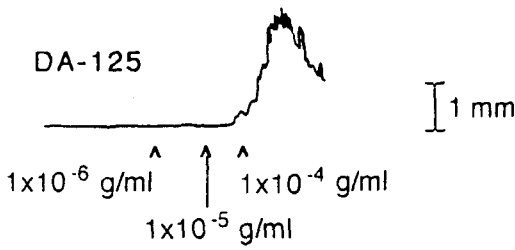
Fig. 7. Effects of DA-125 and DXR on histamine-induced contraction of isolated trachea of guinea pigs.

산도, pH가 대조군에 비해 유의성있게 변화하지 않았다(Table 11).

4) 담즙분비에 대한 영향

3) 위액분비에 대한 영향
DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군에서와 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 위액분비량, 총

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg 투여군 및 adriamycin 5 mg/kg 투여군에서 대조군에 비해 유의성있는 담즙분비량 변화는 보이지 않았다



DXR

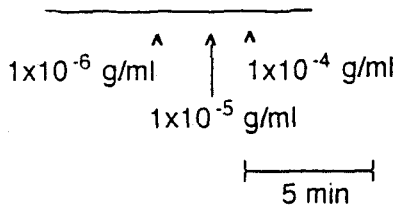


Fig. 8. Effects of DA-125 and DXR on spontaneous movement of isolated ileum of guinea pigs.

(Table 12).

4. 적출 평활근에 미치는 영향

1) 기니픽의 적출기관에 대한 작용

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml에서 자동운동에 대한 영향이 없었다. 한편 1×10^{-4} g/ml에서 자동운동이 약간 증가되나 대조군에 비하여 유의성은 없었으며, histamine 1×10^{-5} g/ml에 의한 수축에도 영향이 없었다. 비교약물인 adriamycin 1×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml에서는 영향이 없었으며, 1×10^{-4} g/ml에서는 자동운동이 약간 증가되나 대조군에 비하여 유의성이 없었으며, histamine 1×10^{-5} g/ml에 의한 수축에도 영향이 없었다(Fig 6, 7).

2) 기니픽의 적출회장에 대한 작용

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml에서 수축력이 용량의존적으로 증가되었으며, 이는 at-

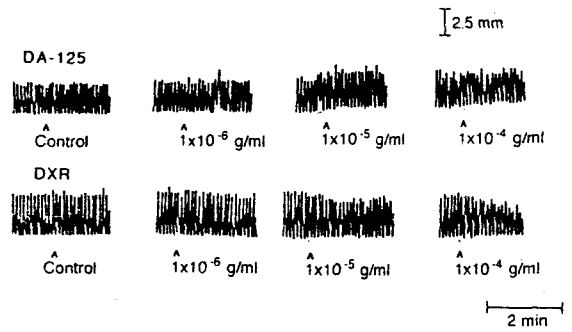


Fig. 9. Effects of DA-125 and DXR on the spontaneous movement of isolated ileum of rabbits.

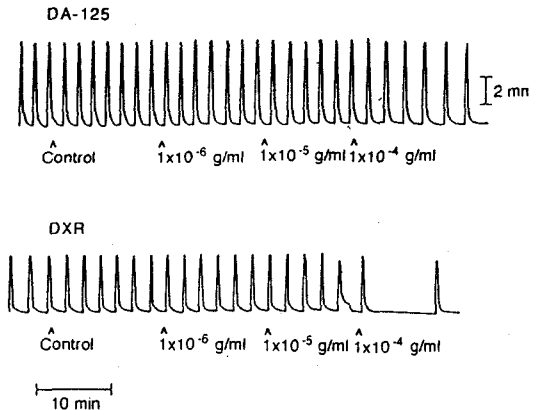


Fig. 10. Effects of DA-125 and DXR on isolated uterus of non-pregnant rats.

ropine 1×10^{-6} g/ml, diphenhydramine 1×10^{-6} g/ml, nicardipine 1×10^{-8} g/ml 전처리에 의하여 차단되었다. 한편 비교약물인 adriamycin은 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml에서 수축력에 대하여 영향이 없었다(Fig. 8).

3) 토끼의 적출회장에 대한 작용

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml은 회장의 자동운동을 증가시키는 경향이 있었으나 모두 유의성은 없었고, adriamycin은 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml에서 회장의 자동운동을 용량의존적으로 유의성있게 억제하였다(Fig. 9).

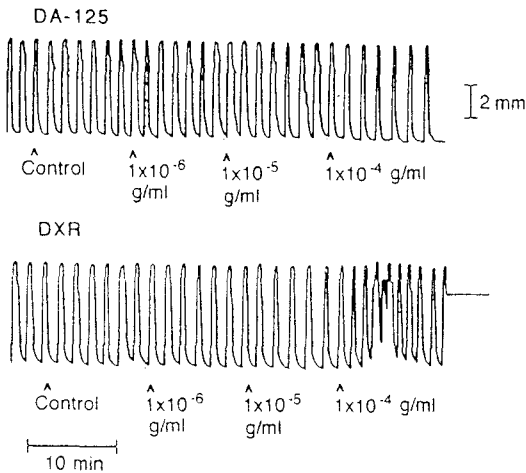


Fig. 11. Effects of DA-125 and DXR on isolated uterus on pregnant rats.

4) 비임신자궁에 대한 영향

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml은 흰쥐 비임신자궁의 수축력과 수축횟수에 대하여 영향이 없었으며, adriamycin도 1×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml에서 영향이 없었으나, 1×10^{-4} g/ml에서는 약간의 수축력 억제와 수축횟수 감소 경향을 보였다 (Fig. 10).

5) 임신자궁에 대한 영향

흰쥐 임신자궁에 대하여 DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml는 영향이 없었으나, 1×10^{-4} g/ml에서는 약간의 수축력의 증가 경향을 보였다(6마리 중 4마리). Adriamycin은 1×10^{-6} , 1×10^{-5} g/ml에서 수축력에 대하여 영향이 없었으나, 1×10^{-4} g/ml 투여용량에서는 약간의 수축력의 억제를 보였다(Fig. 11).

6) 수정관에 대한 영향

DA-125 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml는 흰쥐 수정관의 수축력 변화에 대하여 직접적인 영향이 없었으나, norepinephrine에 의한 수축에 대하여는 억제 경향을 보였다. Adriamycin도 1×10^{-6} ,

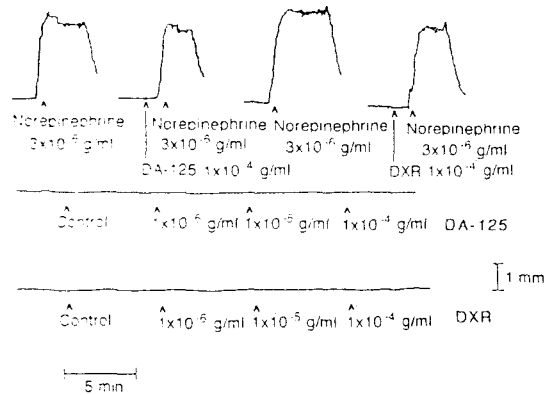


Fig. 12. Effects of DA-125 and DXR on isolated vas deferens of rats.

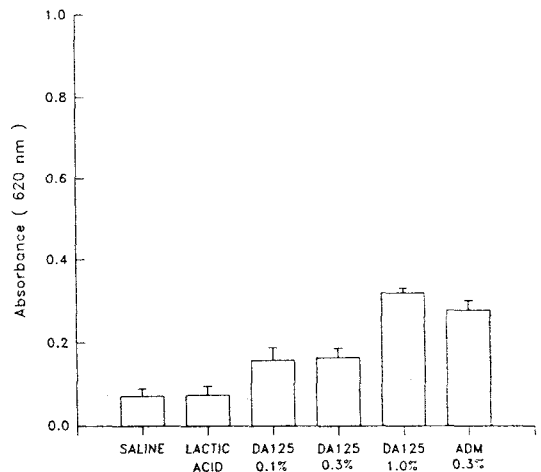


Fig. 13. Effects of DA-125 and DXR on vascular permeability in the skin of rats. (N=6, Mean \pm S.E.)

1×10^{-5} , 1×10^{-4} g/ml에서 수축력의 변화에 대하여 직접적인 영향이 없었으며, norepinephrine에 의한 수축을 억제하였다(Fig. 12).

5. 혈관투과성에 대한 작용

1) 피부혈관 투과성에 대한 작용

DA-125 0.1, 0.3, 1.0% 투여시 용량의존적인

Table 13. Effects of DA-125 and ADM on the kallikrein-induced permeability change in the rat skin

Drug	No. of Animals	Dose (mg/kg, iv)	Absorbance (620 nm)
Control	6	—	0.075 ± 0.001
	6	1.0	0.116 ± 0.016
DA-125	6	3.0	0.149 ± 0.017
	6	10.0	0.115 ± 0.016
ADM	6	5.0	0.134 ± 0.025

Table 14. Effects of DA-125 and ADM on permeability in the organ vessels in mice

Drug	No. of Animals	Dose (mg/kg, iv)	Absorbance (580 nm)
Control	9	—	0.641 ± 0.147
	9	1.0	0.821 ± 0.055
DA-125	9	3.0	0.398 ± 0.086
	9	10.0	0.482 ± 0.084
ADM	9	5.0	0.782 ± 0.101

투과성의 향진이 보였으며, adriamycin 0.3% 투여군에서도 강한 투과성 향진이 보였다(Fig. 13).

2) Kallikrein 투과성 향진에 대한 작용

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 g/ml 투여군에서 대조군에 비하여 유의한 투과성의 변화를 보이지 않았으며, adriamycin 5 g/ml 투여군에서도 대조군에 비하여 유의적인 투과성의 변화가 보이지 않았다(Table 13).

3) 장기혈관 투과성에 대한 작용

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 g/ml 투여군에서 대조군에 비하여 유의적인 투과성의 변화가 보이지 않았으며, adriamycin 5 g/ml 투여군에서도 유의한 투과성 변화가 관찰되지 않았다(Table 14).

Table 15. Effects of DA-125 and ADM on the excretion of PSP in rats

Drug	No. of Animals	Dose (mg/kg, iv)	Serum PSP (μ g/ml)
Control	10	—	30.29 ± 2.83
	9	1.0	26.29 ± 2.94
DA-125	9	3.0	29.86 ± 1.32
	9	10.0	37.39 ± 2.62
ADM	10	5.0	22.07 ± 2.38

Table 16. Effects of DA-125 and ADM on blood coagulation in rats

Drug	No. of Animals	Dose (mg/kg, iv)	Prothrombin time(sec.)
Control	6	—	11.40 ± 0.17
	6	1.0	11.67 ± 0.12
DA-125	6	3.0	11.53 ± 0.25
	6	10.0	11.65 ± 0.09
ADM	6	5.0	11.28 ± 0.14

6. PSP배설에 대한 작용

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 g/ml 투여군에서 대조군에 비하여 혈청중 PSP농도의 유의한 차이를 보이지 않았으며, adriamycin 5 g/ml 투여군에서도 대조군에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 15).

7. 혈액에 대한 작용

1) 혈액응고에 대한 영향

DA-125 1.0, 3.0, 10.0 g/ml 투여군과 adriamycin 5 g/ml 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 prothrombin time의 변화는 보이지 않았다(Table 16).

Table 17. Effects of DA-125 and ADM on the erythrocyte in vitro

Drug	Concentration(g/ml)	Percent hemolysis		
		Rabbit	Dog	Human
Distilled water		100	100	100
Control (Saline)		0	0	0
Control (Lactic acid)		0.64±0.26	1.23±0.12	0.65±0.25
DA-125	1×10 ⁻⁷	0.32±0.13	0.10±0.08	0.32±0.07
	1×10 ⁻⁶	0.64±0.17	0.56±0.08	0.40±0.09
	1×10 ⁻⁵	1.05±0.22	0.90±0.21	1.05±0.14
	1×10 ⁻⁴	0.92±0.76	1.64±0.50	1.62±0.27
ADM	1×10 ⁻⁷	0.17±0.06	0.47±0.20	0.12±0.04
	1×10 ⁻⁶	0.07±0.23	0.77±0.22	0.32±0.01
	1×10 ⁻⁵	0.87±0.26	0.69±0.55	0.88±0.23
	1×10 ⁻⁴	9.30±2.36	1.29±1.69	3.50±0.22

2) 용혈시험

생리식염수에서의 용혈율을 0%로 하고, 증류수에서의 용혈율을 100%로 하였을 때 DA-125 1×10⁻⁷, 1×10⁻⁶, 1×10⁻⁵, 1×10⁻⁴ g/ml 용량에서 대조군에 비하여 유의한 용혈율의 차이를 보이지 않았으며, adriamycin은 1×10⁻⁷, 1×10⁻⁶, 1×10⁻⁵ g/ml 용량에서 약간의 용혈률의 증가를 보였다(Table 17).

고찰 및 결론

DA-125는 새로운 반합성 anthracycline 유도체 항암물질로 *in vitro*의 암세포주 및 일부 실험동물 악성종양에 대하여 현저한 항암작용이 있음이 밝혀졌으며, 또한 기존의 anthracycline계 항암약물로 구조적 유사체인 adriamycin에 비하여 심장독성도 훨씬 적은 것으로 알려졌다. 이 연구는 DA-125의 일반약리작용을 각종 실험동물에서 adriamycin과 비교함으로써 항암작용이외의 특이한 약리작용 및 부작용 유무를 검토하고, 나아가서 이 약물의 전임상 기초자료를 제공하기 위하여

실시하였다.

DA-125는 ICR 마우스의 중추 및 말초 신경계에 대한 작용에 있어서 일반행동 및 증상, 체온, 현수시험에 의한 근이완작용, hexobarbital 수면시간, 진통, 항경련 및 국소마취작용에 관하여 유의한 변화를 나타내지 않았으며, 단 초산 writhing 법에 의한 진통효과검색에 있어서 10 g/ml의 고용량이 약간의 진통작용을 보였다. 호흡 및 순환기계에 대한 작용으로 마취 개와 흰쥐에서 정맥투여 후 일시적인 혈압강하와 심박수증가를 보였으나 빠른 시간안에 정상으로 회복되었으며, 기타 말초혈류, 기니피크의 적출심장 및 심방에 대하여는 유의한 작용을 나타내지 않았다. 소화기계에도 장관수송능, 위장관 점막, 위액 및 담즙분비에 대하여 의미있는 영향을 미치지 않았다. 평활근 기능에 있어서 DA-125는 기니피크 적출회장의 수축을 용량의존적으로 증가시켰으나, 기니피크 적출기관, 토끼 적출회장, 흰쥐의 임신 및 비임신 자궁근 그리고 수정관에 대하여는 유의한 영향을 미치지 않았다. 한편 피부혈관 투과성에 대하여 용량의존적인 항진작용을 보였으나 비교약물인 adriamycin보다는 약하였고, 기타 kallikrein 투과성 항진,

장기혈관 투과성, PSP배설, 혈액응고 및 용혈작용에 대하여는 유의한 영향을 보이지 않았다.

이상의 결과로 볼때 DA-125의 일반약리 작용은 비교약물인 adriamycin과 거의 유사하거나 그 정도가 약하였으며, 따라서 임상적으로도 의미있는 특이한 약리작용은 나타내지 않을 것으로 추정되었다.

참 고 문 헌

- Courvoisier S, Ductot R and Julon L: *Psychotropic drugs*, 373. Elsevier, Amsterdam, 1957
- Danchev D, Paintrand M, Hayat M, Bourut C and Matha G: *Low heart and skin toxicity of a tetrahydropyranyl derivative of adriamycin (RHP-ADM) as observed by electron and light microscopy. J Antibiotics 32: 1085, 1979*
- Irwin S: *Comprehensive observational assessment: Ia, A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologica 13: 222, 1968*
- Koster R, Anderson M and de Beer EJ: *Acetic acid for analgesic screening. Fed Proc 18: 412, 1959*
- Schechter PJ, Tranier Y, Jung MJ and Sioerdsma A: *Antiseizure activity of r-acetylenic r-aminobutyric acid: A catalytic irreversible inhibitor of r-aminobutyric acid transaminase. J Pharmacol Exp Ther 201: 606, 1977*
- Schreiber RA and Schlesinger K: *Circadian rhythms and seizure susceptibility: Relation to 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in brain. Physiol & Behav 6: 635, 1971*
- Shay H, Komarov SA, Fels SS, Meranze Dk, Gruenstein M and Siple H: *A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 56: 43, 1945*
- Umezawa H, Takahashi Y, Kinoshita M, Naganawa H, Masuda T, Ishizuka M, Tatsuta K and Takeuchi T: *Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin. J Antibiotics 32: 1082, 1979*
- Van Rossum JM: *Cumulative dose-response curves. Arch Int Pharmacodyn 143: 299, 1963*
- Whittle BA: *The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. Br J Pharmacol 22: 246, 1964*
- 高木敬次郎, 小澤光: *藥物學實驗 第4版, 100, 南山堂, 1967*
- 金井泉, 金井正光: *臨床検査法提要 第27版, 金原出版, 1975(東京)*