

Ondaron 주사제의 항 구토작용

이병무¹ · 최설민¹ · 조 현^{2,*} · 안병옥² · 김원배²
¹성균관대학교 약학대학, ²동아제약(주) 연구소

Anti-emetic Effect of Ondaron in Ferrets

Byung Mu Lee¹, Seul Min Choi¹, Hyun Cho^{2,*}, Byoung Ok Ahn² and Won Bae Kim²

¹College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Kyonggi-do, 440-746, Korea

²Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., 47-5 Sanggalri, Kiheungup, Yonginsu, Kyonggido 449-900, Korea

(Received May 14, 2001)

(Accepted June 18, 2001)

ABSTRACT : The anti-emetic effect of a 5-HT₃ receptor antagonist, Ondaron, was compared with that of the approved ondansetron agent, Zofran[®] in the ferrets. Emesis was induced by single intraperitoneal injection of cisplatin 10 mg/kg, and Ondaron or Zofran[®] was injected intraperitoneally in a dose of 1.0 mg/kg, respectively. Ondaron and Zofran[®] effectively antagonised the emetic response for 4 hours after injection. They significantly reduced the number of vomiting and retching, and prolonged the latency to the first episode. The anti-emetic effect of Ondaron was almost the equal to that of Zofran[®]. These results suggest that Ondaron is an effective anti-emetic agent against cisplatin-induced emesis, and its anti-emetic potency is similar to that of 5-HT₃ receptor antagonist, Zofran[®].

Key Words : Ondansetron, Ondaron, Anti-emetic, Ferret

I. 서 론

Cisplatin, doxorubicin 및 cyclophosphamide 등은 암 환자에 대한 화학요법제로 널리 사용되는 중요한 항암제이다. 그러나 이들 항암제는 오심, 구토와 설사, 식욕부진 등 소화기계 부작용을 동반하여 암 환자에 있어서 삶의 질을 저하시키고 적절한 화학요법제의 사용을 제한시킨다 (Andrew 등, 1988; Van Liessum 등, 1989). 이러한 이유로 오심 및 구토 등의 부작용을 감소시키기 위한 항 구토제의 개발연구가 폭넓게 진행되고 있다. 최근 개발된 ondansetron 제제는 위장관이나 뇌의 area postrema의 chemoreceptor trigger zone(CTZ) 영역에 있는 5-HT₃(5-hydroxytryptamine₃) 수용체를 선택적으로 차단하기 때문에 화학요법 등에 의한 구토억제에 널리 사용되고 있다 (Andrew와 Bhandari, 1993; Perez, 1995).

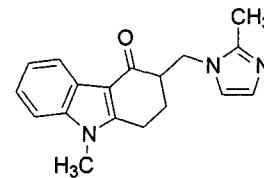
본 시험에서는 대표적 항구토제 약효평가법인 cisplatin 유발 페렛 항 구토 모델을 이용하여 동아제약이 개발한 ondansetron 제제인 Ondaron의 약효를 현재 시판중인 동

일계 제제 Zofran[®](GlaxoWellcome Pharmaceuticals)과 비교 검토 하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

구토 유발에 사용되는 cisplatin(씨스푸란 주[®])은 동아제약에서 구입하였으며 비교대조물질인 ondansetron hydro-



C₁₈H₁₉N₃O
Exact Mass: 293.15
Mol. Wt.: 293.36
C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32; O, 5.45

Fig. 1. Chemical structure of ondaron, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl))-4H-carbazol-4-one.

*To whom correspondence should be addressed

Table 1. The effects of drugs against cisplatin-induced emesis in ferrets

Groups	No. of animals (Emesis/Tested)	Onset time (min)	No. of retching (Times/4 h)	No. of vomiting (Times/4h)	No. of episode (Times/h)
Control	4/4	92±11.5	78.0±8.18	17.0±1.25	26.0±2.94
Ondaron	3/4	212±13.8*	1.5±0.75*	0.5±0.33*	0.8±0.29*
Zofran®	3/4	217±14.7*	2.0±1.05*	0.3±0.29*	1.0±0.47*

Values are expressed as the mean±SEM.

*Significantly different from the control group (P < 0.05).

chloride로는 Zofran(Zofran 주®, 한국그락소웰컴)을 구입하여 사용하였다. 시험물질인 Ondaron은 무색의 투명한 액체로(Lot No. Ond-001, 함량 titric method로 100.1%) 동아제약(주) 연구소에서 공급받아 냉장보관하며 사용하였다.

2. 실험동물

실험동물은 수컷 Marshall Ferret(1~1.5 kg, Marshall Farms, North Rose, NY) 12마리로 우정화학에서 구입하여 약 7일간 순화 사육한 후 시험에 사용하였다. 동물은 온도 23±2°C, 환기횟수 10~18회/시간, 습도 55±5%, 조명 시간 12시간(08:00~20:00)으로 설정된 동아제약(주) 연구소 청정동물 사육실내에서 철망 사육 상자 당 1마리씩 분리 수용하였다. 사료(Marshall pet diets, Wolcott사)와 물(자외선 멸균 수도수)은 자유섭취 시켰다.

3. 시험군 구성 및 시험물질의 투여

시험은 Rudd와 Naylor의 방법(Rudd와 Naylor, 1997)에 준하여 실시하였다. 순화사육 후 군당 4마리씩 총 3개군(cisplatin 대조군, cisplatin-Ondaron 군, cisplatin-Zofran 군)을 무작위로 분리하였다. 군 분리후 ferret에 cisplatin을 생리식염수에 용해하여 10 mg/2 ml/kg으로 단회 복강 투여한 다음, 30초 이내에 시험물질인 Ondaron과 Zofran을 각각 ondansetron 역가 기준으로 1 mg/kg 용량으로 단회 복강 투여하였다. 대조군에는 시험물질의 용매인 주사용 증류수를 동일한 방법으로 투여하였다.

4. 관찰 및 측정

시험물질 투여 후 4시간 동안 video tape recording을 실시하여 retching, vomiting 및 episode를 Rudd 등의 방법(Rudd 등, 1994)에 준하여 관찰하였다. Emesis는 연속적인 복부수축을 특징으로 하고 구토물이 역출되면 vomiting, 구토물이 없으면 retching으로 기록하였다. 각 vomiting 또는 retching의 간격이 5초를 초과할 때는 다른 episode로 간주하였다.

5. 통계학적 분석

모든 자료는 mean±S.E.M으로 표시하고 one-way ANOVA와 Bonferroni t-test를 실시하여 p < 0.05일 때 유의한 것으로 판단하였다.

III. 결 과

Cisplatin 투여 후 4시간 동안 관찰한 각 시험군의 vomiting, retching 및 episode의 횟수를 Table 1에 나타내었다. Cisplatin 투여후 주사용 증류수를 투여한 대조군에서는 모든 동물이 반복적인 vomiting 및 retching 반응을 보였는데, 4시간 동안 관찰한 결과 retching 78.3±8.18회, vomiting 17±1.25회 및 episode 26±2.94회가 관찰되었다. Cisplatin 투여 후 Ondaron을 투여한 시험군에서는 retching 1.5±0.75회, vomiting 0.5±0.33회 및 episode 0.8±0.29회로 모두 대조군에 비해 통계학적으로 유의성있게 감소되었다(p < 0.05). Zofan® 투여군에서도 vomiting 2.0±1.05회, retching 0.3±0.29회, episode 1.0±0.47회로 대조군과 비교해 통계학적으로 유의성있게 감소하였다(p < 0.05).

한편, 최초 vomiting 및 retching episode의 발현 시간은 대조군의 경우 cisplatin 투여 후 약 90분에 관찰되었으나 Ondaron과 Zofran® 투여군에서는 각각 212분과 217분으로 나타나 두 시험물질 모두 유의성있게 구토 발현 시간을 연장하였다(p < 0.05).

IV. 고 찰

항암 화학요법에 의한 오심, 구토 등의 부작용은 초기와 후기반응으로 나뉜다. 초기반응의 경우 약물투여 후 1일 이내 나타나며 5-HT₃ 수용체 저해제에 의해 용이하게 억제 가능하나, 후기 반응의 경우 약물 투여 후 수일 이내 나타나고 5-HT₃ 수용체 저해제 단독투여시 보다는 corticosteroid와 병용시 효과적으로 치료 가능하다(Rudd와 Naylor, 1997). 현재까지 알려진 구토 동물모델은 고양이, 개, ferret 등이 있으나 ferret을 이용한 방법이 임상 결과를 가장 잘 반영하여 다양한 항 구토제의 효력평가에 이용되고 있다(Naylor와 Rudd, 1996). 특히, ferret을 이용한

cisplatin-induced emesis 모델은 ED₁₀₀에 해당하는 cisplatin 10 mg/kg으로 항암 화학요법에 의한 emesis 등의 부작용을 용이하게 재현할 수 있고 항 구토제의 약효를 단기 간내에 용이하게 평가할 수 있다는 장점이 있어 광범위하게 사용되고 있다(Adrew와 Davis, 1993).

본 시험에서는 동아제약(주) 연구소에서 개발한 ondansetron 제제인 Ondaron 주사제의 항 구토 효과를 동일계 시판제제인 Zofran[®]과 비교 검토하고자 ferret을 이용한 cisplatin-induced emesis 모델을 이용하여 시험하였다. 시험결과, cisplatin에 의해 유발된 vomiting, retching 및 episode 횟수가 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였으며, 이와 같은 증상이 최초로 발현되는데까지 걸리는 시간도 유의성 있게 억제되어 Ondaron은 항암화학요법에 의한 구토, 오심 등의 부작용을 경감할 수 있는 것으로 판단되었다. 한편 이와같은 항구토 효과는 기존의 동일계 시판제제인 Zofran[®]과 비교시 모든 항목에서 유사한 수준으로 나타나, Ondaron과 Zofran[®]은 항암제에 의해 유발되는 오심, 구토 등에 대해 치료학적으로 유사한 것으로 사료되었다.

이러한 시험결과는 기존의 cisplatin 유발 emesis 모델을 이용한 ondansetron 1 mg/kg의 항구토 결과와 유사한 것으로(Rudd와 Naylor, 1996; Rudd 등, 1996; Endo 등, 1990), 본 시험에서도 단회 복강투여한 ondansetron 제제는 4시간까지 구토 유발을 지연시키고 vomiting 및 retching을 억제하였다. 한편, Rudd와 Naylor(1997) cisplatin으로 유발된 ferret 구토 모델에서 ondansetron 0.5~5 mg/kg을 투여한 경우 초기 4시간까지는 cisplatin 단독투여군에 비해 유의성있게 구토 회수가 억제되나 4~24시간 동안 지속적으로 관찰시 오히려 vomiting 및 retching 회수는 대조군보다 증가되었다고 보고하였는데, 이는 대조군의 경우 초기 심한 구토로 인한 쇠약, 구토와 관련된 신경전달 물질의 고갈 등으로 인해 후기 구토 반응은 감소한 반면, ondansetron 투여군은 시험물질이 체내에서 점차 소실됨에 따라(반감기 2.3±0.2시간) 구토 반응은 오히려 증가 혹은 유지된 때문인 것으로 추정하였다.

이러한 자료에 근거할 때 단회 복강투여에 의한 ondansetron의 항 구토 작용 관찰시간은 4시간으로 설정하는 것이 바람직한 것으로 판단되었다. 특히 임상에서 항암요법 중인 환자에 대해 구토를 억제하기 위해 투여하는 ondansetron, granisetron 등의 항구토제는, 항암 요법의 종류 및 용량, 환자의 상태 등을 고려하여, 경구제 또는 주사제를 반복적으로 사용하므로 새로운 ondansetron 주사제의 급성적 구토억제 효과를 평가하기 위해서는 본 시험에서 선택한 cisplatin 투여 ferret 모델에서 4시간 관찰방법이 가장 타당할 것으로 사료되며 실제로 이 모델이 항 구토 작용을 가지는 약물의 효력평가에도 보편적으로 이용되고

있다. 그러나 본 시험에서와는 달리 새로운 구조의 항 구토제 개발시에는, 특히 5-HT₃ 수용체 길항제에 저항성을 보이는 구토에 대한 적응증을 목표로 하는 경우에는, acute phase뿐 아니라 4시간 이후 부터 수일간에 일어나는 delayed phase의 구토에 대한 항구토 효과 검토도 필수적 일 것으로(Rudd와 Naylor, 1997) 사료된다.

참고문헌

- Andrew, P.L.R. and Bhandari, P. (1993): The 5-hydroxytryptamine receptor antagonist as antiemetics: pre-clinical evaluation and mechanism of action, *Eur. J. Cancer*, **29A**, S11-15.
- Andrew, P.L.R. and Davis, C.J. (1993): The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies, in: *Emesis in anti-cancer therapy mechanism and treatment*, London, p. 113.
- Andrew, P.L.R., Rapeport, W.G. and Sangar, C.J. (1988): Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy, *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 334-341.
- Endo, T., Minami, M., Monma, Y., Yoshioka, M., Saito, H., Kinami, J., Toshimitsu, Y. and Parvez, H. (1990): Effect of GR 38032F on cisplatin and cyclophosphamide-induced emesis in the ferret, *Biol. Amines*, **7**, 525.
- Naylor, R.J. and Rudd, J.A. (1996): Mechanism of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models, *Oncology*, **53**(Suppl 1), 8-17.
- Perez, E.A. (1995): Review of the preclinical pharmacology and comparative efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis, *J. Clin. Oncol.*, **13**, 1036-1043.
- Rudd, J.A., Bunce, K.T. and Naylor, R.J. (1996): The interaction of dexamethasone with ondansetron on drug-induced emesis in the ferret, *Neuropharmacol.*, **35**, 91-97.
- Rudd, J.A., Jordan, C.C. and Naylor, R.J. (1994): Profiles of emetic action of cisplatin in the ferret: a potential model of acute and delayed emesis, *Eur. J. Pharmacol.*, **262**, R1-2.
- Rudd, J.A. and Naylor, R.J. (1996): An interaction of ondansetron and dexamethasone antagonizing cisplatin-induced acute and delayed emesis in the ferret, *Br. J. Pharmacol.*, **118**, 209-214.
- Rudd, J.A. and Naylor, R.J. (1997): The actions of ondansetron and dexamethasone to antagonise cisplatin-induced emesis in the ferret, *Eur. J. Pharmacol.*, **322**, 79-82.
- Van Liessum, P.A., De Mulder, P.H.M. and De Haan, L.D. (1989): Nausea and vomiting Induced by cytostatic agents, *Scand. J. Gastroenterol.*, **24**(S171), 106-111.