

흰쥐에서 항암성화합물인 육산화비소의 체내동태

이풍석 · 신대환 · 이소영 · 이종열 · 이경미 · 권구현 · 정연복[†]

충북대학교 약학대학 약동력학국가지정연구실
(2006년 10월 25일 접수 · 2006년 12월 12일 승인)

Pharmacokinetics of Arsenic Hexaoxide, a Anticancer Compound, in Rats

Pung Sok Lee, Dae Hwan Shin, So Young Lee, Jung Yeol Lee, Kyoung Mi Lee,
Koo Hyun Kwon and Youn Bok Chung[†]

National Research Laboratory of PK/PD, CBITRC, College of Pharmacy,
Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea.

(Received October 25, 2006 · Accepted December 12, 2006)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to examine the pharmacokinetic characteristics of arsenic hexaoxide (As_4O_6), a novel anticancer compound, after i.v. bolus and oral administration in rats. We developed an ICP-Mass based method to analyze arsenic hexaoxide levels in plasma, bile, urine, feces, and tissue and validated the method. Arsenic hexaoxide rapidly disappeared from the plasma by 10 min (α phase) after i.v. administration, which was followed by the late disappearance in the β phase. The mean plasma half-lives ($t_{1/2}$) of arsenic hexaoxide at the α and β phase when administered at a dose of 5 mg/kg were 1.57 and 29.8 min, respectively. The maximum plasma concentration (C_{max}) was 230 ng/mL, after oral administration of arsenic hexaoxide at a dose of 50 mg/kg. The bioavailability, which was calculated from the dose-adjusted ratio, of the oral administered arsenic hexaoxide was 1.61%. Of the various tissues tested, arsenic hexaoxide was mainly distributed in the spleen, lung, liver and kidney after oral administration. Arsenic hexaoxide levels in the spleen or lung at 24 hr after oral administration were higher than those of maximum plasma concentration (C_{max}). The cumulative amounts of arsenic hexaoxide found in the urine by 48 hr after the administration of 50 mg/kg were 5-fold higher than those in the bile. However, the cumulative amounts in the feces were 10-fold higher compared with those of urine, suggesting that arsenic hexaoxide is mostly excreted in the feces. In conclusion, our observations indicated that arsenic hexaoxide was poorly absorbed from the gastro-intestinal tract to the blood circulation and transferred to tissues such as the spleen and lung at 24 hr after oral administration. Moreover, the majority of arsenic hexaoxide appears to be excreted in the feces by 48 hr after oral administration.

Key words – Arsenic hexaoxide, Pharmacokinetics, ICP-Mass analysis, Distribution, Excretion

비소화합물은 오래전부터 만성골수백혈병에 투여하면 백혈구의 수를 감소시킨다고 알려져 왔으나, 독성 때문에 현재에는 주로 외용제로 사용되고 있다. 비소화합물중에서 현재 가장 널리 상용되고 있는 삼산화비소(As_2O_3)는 만성피부질환에 효과가 있다고 알려져 있다. 피부질환에 대한 효용은 비소가 모세혈관을 확장한 결과 국소의 영양이 개선되고 만성 병적상태를 완화하기 때문이다. 또한 이 약은 모세관독으로서 국소에 적용하면 조직의 괴사를 일으키므로 이 성질을 이용하여 치과에서는 다른 약물과 배합하여 치수를 파괴시키는 데도 사용되고 있다.

오래전부터 삼산화비소(As_2O_3)가 백혈병 및 진성적혈구증

가증에 효과가 있다는 사실을 토대로 항암제로의 개발에 관한 보고가 많다.¹⁻⁴⁾ 특히 중국 및 일본을 중심으로 한 아시아권에서는 임상시험을 진행 중이거나 마친 상태이다.⁵⁻¹⁰⁾ 이에 비해 육산화비소(As_4O_6)는 오래전부터 민간에서 항암효과가 있다고 알려져 왔으나, 최근 들어 국내에서 처음으로 항암제로의 개발 가능성이 시사되어 현재 의약품으로 개발 중에 있다. 삼산화비소에 대한 체내동태의 경우 동물 및 인체에 대한 기초적인 정보가 보고된 바 있으나,¹¹⁻¹⁸⁾ 육산화비소의 체내동태에 대해서는 전혀 보고된 바 없다.

이 연구에서는 육산화비소의 항암제로의 개발에 대해 기초적인 체내동태 정보를 제공할 목적으로 다음과 같이 연구를 진행하였다. 즉, 육산화비소의 흡수, 분포, 대사 및 배설 과정(ADME)의 체내동태를 흰쥐를 사용하여 검토하고자 하였다. 이를 위해 육산화비소를 흰쥐에 경구투여한 후 혈장 중

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 043)261-2824, E-mail : chungyb@chungbuk.ac.kr

농도, 조직분포, 요, 담즙 및 분변 배설을 검토하였다. 또한, 생체내 육산화비소의 미량분석에는 비소(As)를 지표물질로 사용하여 원자흡광광도계-질량검출기(ICP-Mass)를 사용하여 분석법을 확립하였다.

실험 방법

실험재료 및 기기

육산화비소(As_2O_3) 및 표준품 등의 시약은 (주)천지산으로부터 공급받아 사용하였으며, 기타 시약은 모두 특급 또는 HPLC급을 사용하였다. 에텔(Tedia Co., Fairfield, 일본), 메탄올(Fisher Scientific Co., Pittsburgh, 미국) 및 헤파린(No. 268-5, Upjohn Co., Kalamazoo, 미국)을 구입하여 사용하였으며, 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기로는 원자흡광광도계-질량분석기(ICP-Mass, JY-38PLUS, Jobin-Yvon Industries, Longjumeau Cedex, 프랑스), pH 미터(M520, Orion Research Inc., Beverly, 미국), 저온 원심분리기(GS-6KR, Beckman Industries, Fullerton CA, 독일), 탁상용 원심분리기(Microfuge E, Beckman Industries, Fullerton CA, 독일), 냉동고(OPR-DFU-250, Operon ENG Co., 서울, 한국), 초음파세척기(M2010, Jinwoo ENG CO., 화성, 한국), 진탕기(Eurostar, IKA-Labortechnik Co., Staufen, 독일) 등을 사용하였다.

실험동물

실험동물은 240-280 g의 S.D.계 흰쥐를 샘타코(안성, 한국)로부터 구입하여 온도 $23 \pm 2^\circ C$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기횟수 10-15회/hr, 조명주기 12 hr 점등/12 hr 소등, 조도 150-300 Lux의 환경하에서 사육상자에 1마리씩 수용하여 흰쥐용 사료(삼양유지사료(주), 원주, 한국) 및 필터를 이용하여 여과된 정제수를 자유섭취시키면서 약 4주간의 순화기간을 거친 후, 실험에 사용하였다.

생체시료 중 비소화합물의 분석

생체시료 중 육산화비소의 분석은 비소(As)를 지표물질로 사용하여, 원자흡광광도계-질량검출기(ICP-Mass)로 분석하였다. 즉, 생체시료 혈장, 요, 담즙, 분변 및 조직 균질액(25 w/v%) 각각 100 μL 를 취하여 1N-NaOH 용액 1.0 mL을 가하여 제단백 시킨 후, 15분간 진탕시켰다. 이를 12,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상정액 1.0 mL를 취한 후 증류수 3.0 mL를 가하여 최종시료 용액 4.0 mL를 ICP-Mass에 주입하였다. 분석의 재현성을 확보하기 위하여 내부표준물질(internal standard)로 Ge(20 ng/mL)를 사용하여 내부표준물질

에 대한 As의 비율로 계산하였다.

흰쥐에서 육산화비소 정맥투여 후 혈장 중 농도 측정

흰쥐를 에텔로 가볍게 마취시킨 후 좌측 대퇴부 동맥 및 정맥에 폴리에틸렌튜브(PE-50, Intramedic, Clay Adams, 미국)를 삽관하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 정맥투여하였다. 정맥투여 용량은 육산화비소 5 mg/kg으로 하였다. 약물투여 후 혈액을 대퇴동맥으로부터 경시적으로 채취하였다. 채혈시간은 투여직전, 투여후 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30분으로 총 10점으로 하였다. 혈액 250 μL 를 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리후 얻어진 혈장 100 μL 를 정량에 사용하였다.

흰쥐에서 육산화비소 경구투여 후 혈장 중 농도 측정

흰쥐를 에텔로 가볍게 마취시킨 후 좌측 대퇴부 동맥에 폴리에틸렌튜브를 삽관하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 경구투여하였다. 경구투여 용량은 육산화비소 50 mg/kg로 하였다. 약물투여 후 혈액을 대퇴동맥으로부터 경시적으로 채취하였다. 채혈시간은 투여직전, 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간으로 총 9점으로 하였다. 혈액 250 μL 를 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 혈장 100 μL 를 정량에 사용하였다.

흰쥐에서 육산화비소 경구투여 후 조직분포 실험

경구투여 용량은 육산화비소 50 mg/kg으로 하였다. 흰쥐에 약물을 경구투여한 후 일정시간이 경과하였을 때, 흰쥐를 탈혈시켜 안락사시켰다. 즉시 개복하여 각 조직(간, 신장, 폐, 심장, 비장, 위장, 소장, 대장, 고환, 근육)을 절취하였다. 각 조직을 $0^\circ C$ 생리식염수로 세척하여 표면에 존재하는 혈액을 제거하였다. 적출한 각 조직중 일정량을 1N NaOH를 가한 후 24시간 방치하여 조직을 균질화시켰다. 시료는 25%의 균질액을 사용하였으며, 최종 조직 농도의 산출에는 이를 보정하였다. 최종시료 100 μL 를 정량에 사용하였다.

흰쥐에서 육산화비소 경구투여 후 담즙, 요 중 및 분변배설 실험

흰쥐를 에텔로 가볍게 마취시킨 후 개복한 다음 폴리에틸렌 튜브(PE-10, Intramedic, Clay Adams, 미국)를 담관에 삽관하고, 복부를 다시 봉합하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 경구투여하였다. 경구투여 용량은 육산화비소 50 mg/kg으로 하였다. 약물투여후 담즙을 경시적으로 채취하였다. 채취시간은 투여전, 투여후 0-2시간, 2-4시간, 4-6

시간, 6-9시간, 9-12시간, 12-24시간, 총 7시점으로 하였다. 담즙 시료를 마이크로튜브에 받아서 무게를 측정하고 다음, 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 100 μ L를 정량에 사용하였다. 담즙의 체적은 담즙의 비중을 1.0으로 가정하여 무게를 측정하여 산출하였다.

요 및 변 중 시료의 채취를 위해서는 약물투여후 흰쥐를 대사케이지(Model: 3700, Tecniplast, 이탈리아)에 넣어 자유롭게 활동시키면서 경시적으로 채취하였다. 경구투여 용량은 육산화비소 50 mg/kg으로 하였다. 시료 채취시간은 약물 투여전, 투여후 0-6시간, 6-12시간, 12-24시간, 24-48시간, 총 5시점으로 하였다. 요 시료는 체적을 산출한 후, 새로운 마이크로튜브에 옮겨서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 100 μ L를 정량에 사용하였다. 분변 중 약물정량은 분변의 무게를 측정하고 후, 조직 중 약물정량과 같은 방법으로 균질화하여 최종 시료 100 μ L를 정량에 사용하였다.

약물동태학적 해석

육산화비소를 정맥주사한 후 얻은 혈장 중 약물농도-시간 데이터를 다음과 같은 선형 2-컴파트먼트 모델에 따라 속도론적으로 해석하였다.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

정맥주사 후 얻어진 혈장 중 농도(C)-시간(t) 데이터를 위식에 비선형최소자승법으로 피팅(fitting)하여 각 파라미터를 산출하였다. 기타 속도론적 파라미터를 구하는 식은 다음과 같다.

$$k_{21} = (A\beta + B\alpha)/(A + B)$$

$$k_{el} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$k_{12} = (\alpha + \beta) - (k_{21} + k_{el})$$

$$t_{1/2(\alpha)} = \frac{0.693}{\alpha}$$

$$t_{1/2(\beta)} = \frac{0.693}{\beta}$$

육산화비소를 경구투여한 후 소실속도정수(k)는 혈장 중 소실 곡선의 후반부의 직선의 기울기로부터 산출하였다. 이를 토대로 경구투여시의 겉보기 혈장 중 소실 반감기($t_{1/2,app}$)는 다음 식으로부터 산출하였다. 즉, $t_{1/2,app} = 0.693/k$. 또한 경구투여시의 최대 혈장 중 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 중 농도 도달시간(t_{max})은 혈장 중 농도-시간 곡선의 데이터로부터 직접 구하였다.

모델비의존적 해석

AUC 같은 파라미터를 산출시 컴파트먼트모델을 미리 가정할 경우 오차가 발생할 수 있다. 따라서, 혈장 중 약물농도-시간 데이터로부터 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 다음 식으로부터 산출하였다.

$$AUC = AUC_t + C_t/k$$

여기서 C_t 는 정량한계 이상의 농도에서 마지막으로 측정된 혈장 중 농도를 나타내며, k는 혈장 중 소실 곡선의 후반부의 직선의 기울기로부터 산출하였다. 시간 0에서 마지막 채혈시간까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴 면적 공식의 합으로부터 산출하였다.

결과 및 고찰

분석조건의 검증(validation)

특이성- 실험방법과 같이 검체를 처리하여 ICP-Mass로 분석하였을 때 얻어진 결과는 다른 물질의 방해를 받지 않았고, 추출률은 95%이상의 값을 나타내었다.

직선성- 혈장시료를 처리하여 분석하였을 때, 검량선의 계산식은 $y = 0.5248x - 0.107$ ($r = 0.999$)로 혈장 중 농도 20-2000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 혈장 중 농도 20-2000 ng/mL는 실제 ICP-Mass로 분석시의 최종 시료농도로 0.5-50 ng/mL이었다. 혈장 중 농도가 2 μ g/mL 이상인 경우에는 측정시 최종 시료농도가 검량선 범위 내에 들어오도록 희석하여 측정하였다.

정밀성, 정확성 및 감도(정량한계)- 20(정량한계 농도), 40, 100, 200, 400, 1000, 2000 ng/mL 7가지 농도의 표준액을 상기의 검체처리방법으로 처리하여 분석하였다. 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 7.57% 이하였고, 일간 정밀성은 5.39% 이하였으며, 일내 정확성은 17.04%이하, 일간 정확성은 8.07% 이하였으며, 감도는 20 ng/mL이었다 (Table I).

한편, 조직 및 분변 균질액, 담즙 및 요 중의 농도분석에 있어서, 추출률, 직선성 등의 분석법 결과는 혈장과 유의한 차이를 나타내지 않았다. 따라서, 혈장과 동일한 검량선식을 사용하였다. 이로부터 본 ICP-Mass분석법은 생체내 미량분석에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

흰쥐에서 육산화비소의 정맥주사 후 혈장 중 농도 패턴

육산화비소를 정맥주사(5 mg/kg)한 후 혈장 중 소실 양상을 Figure 1에 나타내었다. 혈장 중 농도는 10분까지 빠르게

Table I—Precision and Accuracy of the ICP-MASS Analysis for As in Rat Plasma

| Concentration (ng/mL) | Precision (C.V. %) | | Accuracy (C.V. %) | |
|-----------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Intra-day (n=3) | Inter-day (n=3) | Intra-day (n=3) | Inter-day (n=3) |
| 20 | 7.57 | 5.39 | 17.04 | 6.14 |
| 40 | 4.61 | 1.22 | 2.74 | 8.07 |
| 100 | 1.46 | 2.68 | 0.54 | 0.79 |
| 200 | 0.98 | 3.20 | 2.93 | 5.24 |
| 400 | 1.38 | 1.83 | 3.71 | 3.74 |
| 1000 | 1.58 | 1.76 | 0.88 | 1.38 |
| 2000 | 2.38 | 1.37 | 0.35 | 0.38 |

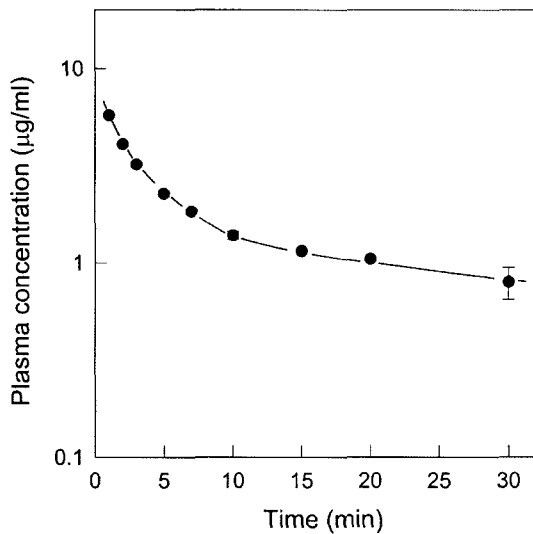


Figure 1—Plasma concentration-time data of as after i.v. administration of As₄O₆ at a dose of 5 mg/kg in rats. Each point represents the Mean±S.E. of 3 rats.

소실되었으며, 이후에는 서서히 소실되는 양상을 나타내었다. 이 연구에서는 3-컴파트먼트 모델로 해석도 가능하나 분포전상에서의 채혈수가 부족하여 3-컴파트먼트 모델보다는 2-컴파트먼트 모델의 오차범위가 작았다. 따라서 혈장 중 농도-시간 데이터를 비선형 최소자승법으로 2-컴파트먼트 모델에 피팅하여 산출한 동태학적 파라미터를 Table II에 나타내었다. 분포전상(α상)에서의 반감기($t_{1/2(\alpha)}$)가 약 1.57분, 분포후상(β상)에서의 반감기($t_{1/2(\beta)}$)는 약 29.8분으로 나타났다.

흰쥐에서 육산화비소의 경구투여 후 혈장 중 농도 패턴

육산화비소를 경구투여(50 mg/kg)한 후 혈장 중 농도를 Figure 2에 나타내었다. 육산화비소는 소화관으로부터 미량 흡수되어, 최대 혈장 중농도(C_{max})는 230 ng/mL로 매우 낮았으며, 약 2시간대(t_{max})에서 나타났다(Table III). 이후 혈장

Table II—Pharmacokinetic Parameters of As after I.V. Bolus Administration of As₄O₆ at a Dose of 5 mg/kg in Rats^{a)}

| Parameter | Dose |
|--------------------------------------|---------------|
| | 5 mg/kg |
| A (µg/mL) | 6.12±0.354 |
| B (µg/mL) | 1.72±0.325 |
| α (min ⁻¹) | 0.441±0.344 |
| β (min ⁻¹) | 0.0232±0.0100 |
| K ₁₂ (min ⁻¹) | 0.265±0.00777 |
| K ₂₁ (min ⁻¹) | 0.117±0.0341 |
| K _{el} (min ⁻¹) | 0.0819±0.0194 |
| $t_{1/2(\alpha)}$ (min) | 1.57±1.604 |
| $t_{1/2(\beta)}$ (min) | 29.8±1.81 |
| AUC (µg·hr·ml ⁻¹) | 1.93±0.359 |

^{a)}Mean±S.E. of three rats.

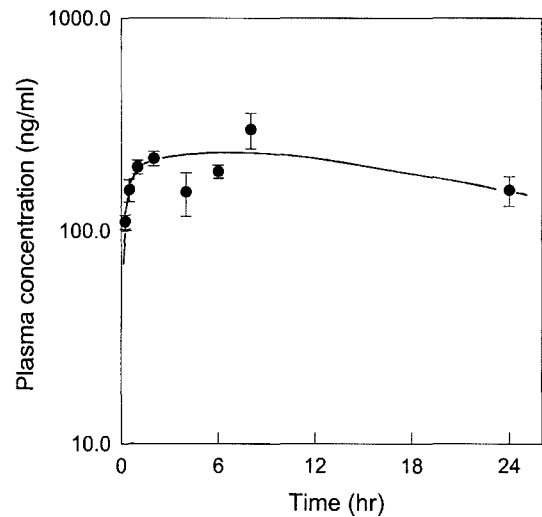


Figure 2—Plasma concentration-time data of as after oral administration of As₄O₆ at a dose of 50 mg/kg in rats. Each point represents the Mean±S.E. of 3 rats.

Table III—Pharmacokinetic Parameters of As after Oral Administration of As₄O₆ at a Dose of 50 mg/kg in Rats^{a)}

| Parameter | Dose |
|-------------------------------|-----------|
| | 50 mg/kg |
| C_{max} (ng/ml) | 230±3.39 |
| t_{max} (hr) | 1.67±0.33 |
| $t_{1/2,app}$ (hr) | 48.1±16.8 |
| AUC (µg·hr·ml ⁻¹) | 7.21±2.29 |

^{a)}Mean±S.E. of three rats.

중 소실은 장시간 지연되는 양상을 나타내었으며, 걸보기 소실 반감기($t_{1/2,app}$)는 48.1시간의 높은 값을 보였다. 이는 육산

화비소가 물에 용해되지 않는 매우 난용성이고, 흡수과정에 장벽이 존재하기 때문에 추정된다. 즉, 용해과정 또는 소장상피세포의 생체막 투과과정 중 하나 또는 두 과정 모두 흡수의 율속과정으로 추정된다. 따라서 t_{max} 이후의 시간에서 혈장 중 농도 패턴에는 소실과정 뿐만 아니라 흡수과정이 함께 영향을 주는 것으로서 소실 파라미터의 참값을 나타내는 것은 아니라고 판단된다. 또한, 경구투여시에는 혈장 중 농도 패턴의 편차가 심하게 나타났다. 추가 확인실험에서도 같은 현상이 반복되었으며, 이는 육산화비소의 난용성으로 인하여 개체 간 흡수 과정에 편차가 크기 때문으로 추정되었다.

경구투여시 길보기 소실 반감기($t_{1/2,app}$)가 매우 큰 값을 보이는 경우, 시간 0에서 ∞까지의 AUC를 사용하여 생체이용률(BA)을 산출하는 것은 불가능하다. 따라서 마지막 채혈 시간까지의 AUC를 사용하여 산출하였으며, 용량으로 환산한 생체이용률은 1.61%이었다. 따라서 육산화비소는 소화관으로부터 미량만이 흡수된다고 추정되었다.

Table IV–Tissue Distribution of As after Oral Administration of As_4O_6 at a Dose of 50 mg/kg in Rats^{a)}

| Tissues | Dose (50 mg/kg) | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| | 12 hr | 24 hr |
| Liver | 491±38.6 | 766±100 |
| Kidney | 445±91.3 | 624±108 |
| Lung | 1030±147 | 1430±275 |
| Heart | 247±47.5 | 653±102 |
| Spleen | 1460±371 | 2700±429 |
| Stomach | 268±97.2 | 553±156 |
| Small intestine | 353±51.5 | 338±11.0 |
| Large intestine | 132±9.72 | 216±17.4 |
| Testis | BQL ^{b)} | 78.3±1.00 |
| Muscle | BQL ^{b)} | 198±12.0 |

^{a)}ng/g tissues (mean±S.E., n=3).

^{b)}BQL: Below the quantitation limit.

흰쥐에서 육산화비소의 경구투여 후 조직 분포

육산화비소를 경구투여(50 mg/kg)한 후의 24시간까지의 각 조직 및 장기중 농도를 측정된 결과를 Table IV에 나타내었다. 각 조직중 분포는 비장>폐>간=신장=심장>위장=소장=대장>>근육>고환의 순서로 나타났다. 즉, 주요 장기인 간장, 신장, 폐 및 비장에서 높게 나타났으며, 고환 및 근육에서 농도가 가장 낮았다. 비장중 농도는 혈장 중 농도의 약 5배 이상의 값을 보였으며, 간장, 신장, 폐에서의 농도는 혈장 중 농도의 약 2-3배, 기타 소화기관 및 근육 등은 혈장 중 농도와 유사하거나 낮았다. 따라서, 육산화비소는 경구투여후 혈장 중 농도는 낮으나 분포성은 우수한 것으로 판단된다.

흰쥐에서 육산화비소의 경구투여 후 담즙, 요 및 분변 중 배설

육산화비소의 담즙배설은 6시간 이내에 대부분 배설되었고, 12시간까지 일부 지속되는 배설 양상을 보였다(Figure 3(A)). 육산화비소를 경구투여(50 mg/kg)한 후의 24시간까지의 담즙 중 누적배설량은 약 83.7 µg/kg이었다.

요 중 배설은 24시간 이내에 대부분 배설되었고, 48시간까지 일부 지속되는 배설 양상을 보였다(Figure 3(B)). 48시간까지의 요 중 누적배설량은 약 327 µg/kg으로서 담즙배설량과 비교하면, 약 4배 정도의 큰 값을 보였다.

분변배설은 요 중 배설과 같은 양상으로 24시간 이내에 대부분 배설되었고, 48시간까지 지속되는 배설 양상을 보였다(Figure 3(C)). 48시간까지의 분변 중 누적배설량은 약 3.22 mg/kg이었다. 이는 요 중 배설량에 비해 약 10배 이상의 높은 값으로, 흡수되는 분율에 비해 분변 중으로 배설되는 미흡수 분율이 높다는 것을 나타내 주는 결과이다.

이상을 종합하여 고찰하면, 육산화비소는 경구투여 후 미량만이 흡수되며, 흡수된 후에는 각 조직 및 장기로의 분포성은 우수하며, 미흡수된 분율이 높아 요 중 및 담즙보다는 분변으로의 배설이 높은 것으로 생각된다.

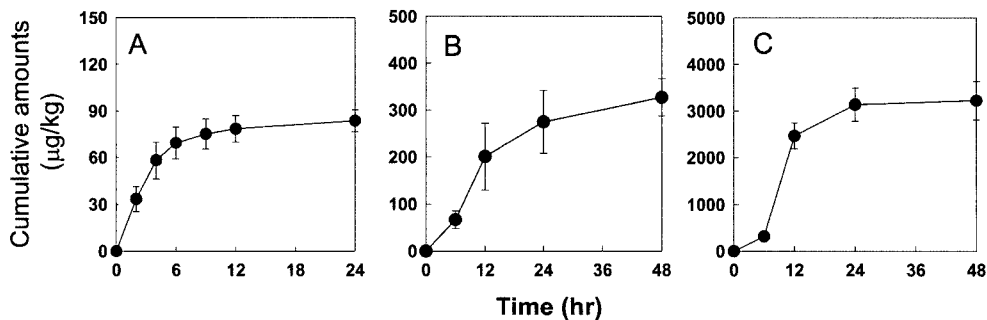
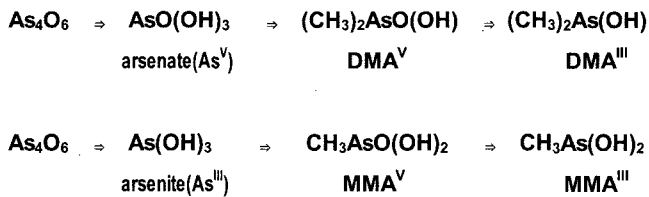


Figure 3–Cumulative amount of as in bile (A), urine (B) and feces (C) after oral administration of As_4O_6 at a dose of 50 mg/kg in rats. Each point represents the Mean±S.E. of 3 rats.



Scheme I—Metabolic pathway of arsenic hexaoxide *in vivo*.^{12,13}
MMA: monomethylarsonous acid, DMA: dimethylarsinous acid.

분율이 높아 요 중 및 담즙보다는 분변으로의 배설이 높게 나타났다.

감사의 말씀

이 논문은 2005년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

육산화비소의 대사

육산화비소는 일반적인 무기물로서 대사과정은 복잡하지 않고 매우 단순하다. 비소(As⁺³)는 체내에 존재하는 내인성 S-adenosylmethionine, glutathione 및 그 외 thiol류가 환원체의 역할을 하여 메칠레이션반응을 받는다. 간장에서 대부분 메칠레이션되지만, 기타 다른 조직 및 장기에서도 일부 대사되기도 한다.^{12,13} 즉, As₄O₆은 체내에서 arsenate(arsenic acid, As^V) 및 arsenite(arsenous acid, As^{III})를 거쳐 최종 대사물인 monomethylarsonous acid(MMA^{III}) 및 dimethylarsinous acid(DMA^{III})로 변환된다(Scheme I). 무기물인 비소의 대사는 최종적으로 메칠대사체를 형성하여 요 중으로의 배설을 용이하게 한다.^{12,13} 이 연구에서 육산화비소를 50 mg/kg 경구투여한 후의 흡수율은 낮았지만, 요 중 배설량이 담즙배설량에 비해 5배 정도 크게 나타난 것은 이러한 사실을 지지해 주고 있다. 또한 이러한 대사과정이 육산화비소의 체내동태를 결정하는 결정적인 인자로는 작용하지 않을 것으로 생각된다.

결 론

1. 이 연구에서 개발한 ICP-Mass분석법은 생체내 미량분석에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.
2. 육산화비소를 경구투여한 후에는 미량만이 흡수되며, 최대 혈장 중 농도 도달시간은 약 2시간대에서 나타났다. 이후 혈장 중 소실은 지연되는 양상을 나타내었다.
3. 육산화비소를 경구투여한 후의 분포는 “비장>폐>간=신장=심장>위장=소장=대장>>근육>고환”의 순서로 나타났다으며 분포성은 우수한 것으로 판단된다.
4. 48시간까지의 요 중 누적배설량은 24시간까지의 담즙 중 누적배설량의 약 4배 정도의 큰 값을 보였다. 한편, 48시간까지의 분변 중 누적배설량은 요 중 배설량에 비해 약 10배 이상의 높은 값을 보였다.
5. 육산화비소는 경구 투여 후 미량만이 흡수되며, 흡수된 후에는 각 조직 및 장기로의 분포성은 우수하며, 미흡수된

참고문헌

- 1) H. Chen, R.C. MacDonald, S. Li, N.L. Krett, S.T. Rosen and T.V. O'Halloran, Lipid encapsulation of arsenic trioxide attenuates cytotoxicity and allows for controlled anticancer drug release, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13348-13349 (2006).
- 2) L. Luo, H. Qiao, F. Meng, X. Dong, B. Zhou, H. Jiang, J.R. Kanwar, G.W. Krissansen and X. Sun, Arsenic trioxide synergizes with B7H3-mediated immunotherapy to eradicate hepatocellular carcinomas, *Int. J. Cancer*, **118**, 1823-1830 (2006).
- 3) K.B. Kim, A.Y. Bedikian, L.H. Camacho, N.E. Papadopoulos and C. McCullough, A phase II Trial of arsenic trioxide in patients with metastatic melanoma, *Cancer*, **104**, 1687-1692 (2005).
- 4) M. Baumgartner, S. Sturlan, E. Roth, B. Wessner and T. Bachleitner-Hofmann, Enhancement of arsenic trioxide-mediated apoptosis using docosahexaenoic acid in arsenic trioxide-resistant solid tumor cells, *Int. J. Cancer*, **112**, 707-712 (2004).
- 5) H. Maeda, S. Hori, H. Ohizumi, T. Segawa, Y. Kakehi, O. Ogawa and A. Kakizuka, Effective treatment of advanced solid tumors by the combination of arsenic trioxide and L-buthionine-sulfoximine, *Cell Death Differ.*, **11**, 737-746 (2004).
- 6) S. Fujisawa, R. Ohno, K. Shigeno, N. Sahara, S. Nakamura, K. Naito, M. Kobayashi, K. Shinjo, A. Takeshita, Y. Suzuki, H. Hashimoto, K. Kinoshita, M. Shimoya, T. Kaise and K. Ohnishi, Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide, *Cancer Chemother. Pharmacol.* (2006).
- 7) Y. Fukai, M. Hirata, M. Ueno, N. Ichikawa, H. Kobayashi, H. Saitoh, T. Sakurai, K. Kinoshita, T. Kaise and S. Ohta, Clinical pharmacokinetic study of arsenic trioxide in an acute promyelocytic leukemia (APL) patient: speciation of arsenic metabolites in serum and urine, *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1022-1027 (2006).
- 8) M.T. Rojewski, S. Korper and H. Schrezenmeier, Arsenic trioxide therapy in acute promyelocytic leukemia and beyond: from bench to bedside, *Leuk. Lymphoma*, **45**, 2387-2401 (2004).
- 9) W.C. Chou and C.V. Dang, Acute promyelocytic leukemia:

- recent advances in therapy and molecular basis of response to arsenic therapies, *Curr. Opin. Hematol.*, **12**, 1-6 (2005).
- 10) C.J. Lin, M.H. Wu, Y.M. Hsueh, S.S. Sun and A.L. Cheng, Tissue distribution of arsenic species in rabbits after single and multiple paraneural administration of arsenic trioxide: tissue accumulation and the reversibility after washout are tissue-selective, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **55**, 170-178 (2005).
- 11) K. Ishitsuka, A. Shirahashi, Y. Iwao, M. Shishime, Y. Takamatsu, Y. Takatsuka, A. Utsunomiya, J. Suzumiya, S. Hara and K. Tamura, Bone marrow necrosis in a patient with acute promyelocytic leukemia during re-induction therapy with arsenic trioxide, *Eur. J. Haematol.*, **72**, 280-284 (2004).
- 12) I. Csanaky and Z. Gregus, Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites, *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, **131**, 355-365 (2001).
- 13) Marie Vahter, Mechanism of arsenic biotransformation, *Toxicology*, **27**, 211-217 (2002).
- 14) M. Styblo and D.J. Thomas, Selenium modifies the metabolism and toxicity of arsenic in primary rat hepatocytes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **172**, 52-61 (2001).
- 15) C.A. Loffredo, H.V. Aposhian, M.E. Cebrian, H. Yamauchi and E.K. Silbergeld, Variability in human metabolism of arsenic, *Environ. Res.*, **92**, 85-91 (2003).
- 16) M. Vahter, Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity, *Toxicol. Lett.*, **15**, 209-217 (2000).
- 17) M.F. Hughes, L.M. Del Razo and E.M. Kenyon, Dose-dependent effects on tissue distribution and metabolism of dimethylarsinic acid in the mouse after intravenous administration, *Toxicology*, **21**, 155-166 (2000).
- 18) Z. Gong, X. Lu, M. Ma, C. Waat and X.C. Le, Arsenic speciation analysis, *Talanta*, **58**, 77-96 (2002).