

## 수용성 DDB 유도체의 3개월 반복투여독성에 관한 연구

신민기<sup>1</sup> · 손장원<sup>1</sup> · 김민영<sup>1</sup> · 방명주<sup>1</sup> · 김정현<sup>1</sup> · 최진혁<sup>1</sup> · 김준성<sup>1</sup> · 배미옥<sup>1</sup>  
문전옥<sup>2</sup> · 이치호<sup>2</sup> · 조명행<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 수의과대학 독성학교실, <sup>2</sup>부산대학교 약학대학, <sup>3</sup>농생명과학부

### Three Months Subacute Toxicity of Water Soluble Dimethyl Dimethoxy Biphenylate Derivative in Rats

M.K. Shin<sup>1</sup>, J.W. Son<sup>1</sup>, M.Y. Kim<sup>1</sup>, M.Z. Fang<sup>1</sup>, J.H. Kim<sup>1</sup>, J.H. Choi<sup>1</sup>, J.S. Kim<sup>1</sup>,  
M.O. Bae<sup>1</sup>, J.O. Moon<sup>2</sup>, C.H. Lee<sup>2</sup> and M.H. Cho<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Pusan National University

<sup>3</sup>School of Agricultural Biotechnology

(Received November 24, 1999)

(Accepted June 23, 2000)

**ABSTRACT :** The Three months subacute toxicity of water soluble dimethyl dimethoxy biphenylate derivative (DDB-S), newly formulated therapeutic agent for hepatitis, was investigated in SD rats. The body weight and clinical signs were observed after intravenous injection of DDBs at doses of 57, 75 and 100 mg/kg/day for three months. Decrease in motor activity and tremor were observed above 75 mg/kg treated groups. Statistically significant changes at serum biochemical analysis were found in some group, however, those changes were within the normal range and had no relationship with dosage. There was no abnormal morphological and pathological findings in relation to DDB-S treatment. The no observable adverse effect level of DDB-S in rats was estimated to be 57 mg/kg/day in this study.

**Key Words :** Subacute intravenous toxicity, Water-soluble dimethyl dimethoxy biphenylate derivative, Rats

## I. 서 론

간장은 생체내에서 가장 큰 기관으로서 각종의 생명유지에 중요한 역할을 수행한다. 이와 같이 생체에 필수적인 기능을 담당하는 간장은 따라서 여러 가지 손상에 취약할 수 있어 간염과 같은 질병에 피해를 입곤 한다(Crawford, 1994). 간질환 중 특히 간기능의 회복과 간염에 뛰어난 효과가 있다고 밝혀진 오미자성분의 Schisandrin C의 합성 유도체인 DDB(2-methylaminoethyl-4,4'-dimethoxy-5,5',6,6'-dimethylenedioxy-biphenyl-2-carboxylic acid-2'-carboxylate monohydrochloride, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>10</sub>N HCl, 분자량 483.6)는 이미 국내 여러 제약회사에서 경구투여제로 시판 중이다(Lee 등, 1998). 그러나 경구투여제로서 생체이용률이 낮은 문제점 등 때문에 정맥주사제로의 개발이 절실함에도 불구하고 난용성으로 인해 개발에 제한이 있었다. 따라서

본 연구에서는 DDB 자체가 지니고 있는 고유의 활성과 약리작용은 유지하면서 구조변경을 통하여 수용성을 증진시켜 정맥주사제로 개발된 수용성 DDB 유도체(DDB-S)의 독성을 평가하고자한다. 기존의 단회투여독성시험 및 1개월 반복투여독성시험을 바탕으로 본 연구에서는 3개월 동안 DDB-S를 정맥내로 반복 투여하여 이의 독성을 「의약품등의 독성시험기준」 식품의약품안전청고시 제 1998-116호(1998. 12. 3)의 지침에 의거하여 신약개발과정에서 필요한 안전성을 평가하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 시험물질

본 연구에서 사용한 시험물질인 DDB-S는 부산대학교 약학대학에서 공급받아 사용하였다. DDB-S 투여직전 주 사용 생리식염수(중외제약)로 50°C에서 20 mg/ml의 농도

\*To whom correspondence should be addressed

로 용해 희석한 후 잠재적인 세균 오염을 제거하기 위하여 0.2 µm syringe filter (Micro Filtration Systems, USA) 를 이용하여 여과 조제하여 본 연구에 사용하였다.

## 2. 사용동물 및 사육조건

서울대학교 실험동물사육장에서 공급받은 SD계 랫드를 1주일간 서울대학교 수의과대학 실험동물사육장에 순화시킨 후 체중변화가 유의하지 않고 별다른 이상을 보이지 않은 건강한 개체만을 선별하여 본 실험에 사용하였다. 실험실 조건은 온도 22±3°C, 상대습도 55±10%, 환기회수 10~12회/hr, 형광등 조명(12/12시간 명암, 조도 150~300 Lux)의 환경조건에서 사육하였으며, 실험기간동안 사용한 깔짚은 고압증기 멸균기로 121°C에서 15분간 멸균한 다음 사용하였다. 물섭취는 멸균 수도수를 실험동물에 자유로이 공급하였다. 또한 시험물질을 투여하기 직전 실험동물의 체중범위는 수컷 200~250 g 및 암컷 150~200 g이었고, 연령은 약 6~7주령이었다.

## 3. 시험군의 구성 및 용량설정

순화기간 중 특이한 이상반응 및 체중의 급격한 변화를 보이지 않아 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고, 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였으며 각 군의 평균체중에 대한 구간 차이는 ANOVA 검정으로 통계학적 검증을 실시하여 확인하였다. 동물의 개체식별은 피모색소표시법 및 사육상자별 tag 표시법을 이용 실시하였다. 투여용량의 설정은 급성독성시험 및 1개월 아급성독성시험결과(김 등, 1997)를 토대로 3단계의 등비용량으로 고용량군(100 mg/5 ml/kg/day), 중용량군(75 mg/5 ml/kg/day) 및 저용량군(57 mg/5 ml/kg/day)으로 설정하였으며, 대조군에는 주사용 생리식염수를(5 mg/kg/day) 투여하고 1일 1회 주 7회 총 90일간 정맥 주사하였다. 각 군은 암수 각 10마리씩 20마리로 구성하였다. 투여는 상기의 방법에 의거, 결정된 농도로, 투여직전에 측정된 체중에 따라 시험물질의 투여량을 산출하여 랫드 미정맥을 통하여 매일 1회 정맥 주사하였다.

## 4. 3개월 반복투여 독성시험

### 1) 일반증상관찰 및 체중측정

모든 시험동물에 대하여 매일 1회 일정시간에 관찰하여 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망발현유무를 관찰하였으며 시험동물의 체중측정은 시험기간 중 주 2회 측정하였으며 시험물질 투여전 및 부검시에도 체중을 측정하였다.

### 2) 부검 및 장기무게 측정

암·수 각 군당 10마리씩 총 80수의 랫드를 90일간 시험물질 투여 후에 부검을 실시하였다. 부검 하루전에 절식시키고 부검직전에 체중을 측정하였으며 ether 마취하에서 방혈 치사한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 또한 시험물질 투여 후 부검한 전 동물에 대하여 신장, 간, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 정소, 전립선 및 난소 등의 중량을 측정하였다.

### 3) 혈액학적 검사

복부대정맥에서 채혈하여 EDTA로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon Co., H1 system, USA)를 이용하여 혈소판수(PLT), 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 적혈구용적(HCT), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 등을 측정하였다.

### 4) 혈액생화학적 검사

혈액을 냉장고에 2시간 정도 보관한 후 원심분리(3,000 rpm, 10 min)하여 자동 혈청 생화학분석기(Express 550, USA)를 이용하여 혈청내 TPROT(total protein), ALB(albumin), TBILI(total bilirubin), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), CHOL(cholesterol), CREAT(creatinine), BUN(blood urea nitrogen), K(potassium), Ca(calcium), P(phosphorus), Cl(chloride), GB(globulin), A/G ratio 등을 측정한다. 또한 ALT, ALP 등은 반응온도에 따라 검사결과가 달라질 수 있으므로 30°C를 기준으로 하여 측정하였다.

### 5) 조직병리검사

부검한 전 동물에 대하여 장기를 10% 중성포르말린으로 고정시켜 신장, 간장, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 뇌하수체, 정소, 전립선 및 난소 등 병변이 있는 장기의 경우와 대조군 및 최고 용량군에서는 상기 장기를 전례에 대해서 실행하고 저용량군 및 중간용량군에서는 육안적 이상소견이 인정되는 장기에 대해 조직병리검사를 시행하였다.

### 6) 뇨검사

부검 1주전 채뇨하여 pH, protein, glucose, ketone체, urobilinogen을 검사하기 위해 뇨 검사용 시험지(MULTISTIX, AMES Co., U.S.A.)에 뇨를 침적시켜 측정하였다.

### 7) 안과학적 검사

부검전일 모든 군에 대하여 안과학적 검사를 실시하였다. 각막의 혼탁 및 혼탁된 각막의 범위, 홍채의 반응, 결막의 발적, 부종 및 배출물 유무를 육안적 또는 검안경으

로 관찰하였다.

8) 통계학적 분석

본 실험에서 얻은 측정치는 통계처리 프로그램인 SPSS를 이용하여 등분산 검정 후 one-way ANOVA에서 유의한 F 값이 관찰되는 항목에 대하여 대조군과 각 용량군사이에 유의수준  $p < 0.05$ 로 Dunnet's *t*-test를 이용하여 비교하였고, 비모수인 경우는 분산에 대하여 Kruskal-Wallis nonparametric analysis 후 유의한 경우 Wilcoxon-Mann-

Whitney rank-sum test, Nemenye-Kruskcal-Wallis multiple comparison을 실시하였다. 또한 병리조직학적으로 관찰된 병변의 발생빈도는  $\chi^2$ (Chi-square) 검정을 실시하였다.

III. 결 과

1. 일반 증상

대조군 및 시험물질 투여군에서 전 투여기간에 걸쳐 사

Table 1. Mortality of rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	Weeks after administration													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	end
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TS

TS : Terminal sacrifice.

Table 2. Clinical signs of the rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)		Weeks after administration													
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Male	0	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	57	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	75	DMA	0	0	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	100	DMA	4	5	5	6	6	5	5	5	6	6	6	6	6	6
Female	0	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	57	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	75	DMA	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
	100	DMA	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4

NAD : no abnormalities detected, DMA : decrease motor in activity.

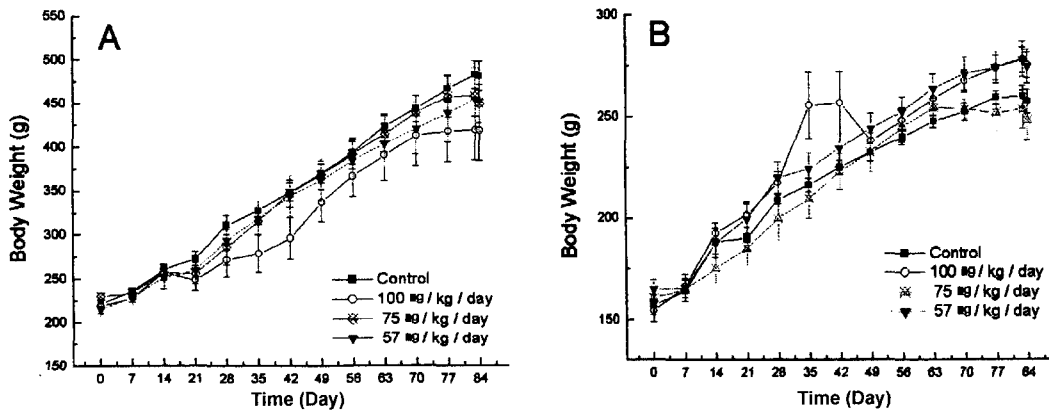


Fig. 1. Body weight changes of male (A) and female (B) rats intravenously injected with DDB-S.

**Table 3.** Changes of body weight in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of rats		Weeks after administration												
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Male	0	10	Mean	221.5 <sup>a)</sup>	235.9	260.2	273.0	311.2	327.6	348.3	369.5	393.6	424.0	443.8	467.0	482.1
			S.D.	7.12	7.42	17.10	26.74	34.94	34.71	32.10	34.55	40.94	43.25	47.86	48.44	53.31
	57	10	Mean	215.6	228.9	252.0	259.3	294.4	318.7	344.2	361.9	384.6	403.7	421.3	439.4	453.6
			S.D.	23.59	27.09	42.92	56.62	62.19	63.87	71.87	75.87	81.43	86.61	94.28	104.54	111.85
	75	10	Mean	230.3	233.7	257.0	256.1	286.3	315.5	347.1	367.8	391.7	415.0	438.8	457.8	450.0
			S.D.	11.83	19.58	25.28	38.91	64.01	47.26	48.30	52.12	53.07	64.11	63.38	74.52	69.88
	100	10	Mean	228.0	231.6	266.8	260.0	282.2	284.7	301.5	352.6	382.8	412.6	441.0	448.7	448.8
			S.D.	16.86	13.88	23.60	30.21	62.42	66.72	74.52	58.45	61.36	71.27	81.33	76.86	74.25
Female	0	10	Mean	157.6	164.2	188.3	190.0	209.2	216.1	224.9	232.3	239.7	247.6	252.2	259.3	257.3
			S.D.	15.74	1.81	3.53	5.46	7.25	10.46	11.00	13.24	11.12	9.31	13.22	10.27	17.98
	57	10	Mean	165.1	165.9	188.0	199.7	219.9	224.2	234.4	244.0	252.5	263.8	270.9	274.1	274.5
			S.D.	14.70	20.81	22.95	22.92	25.08	24.81	22.03	24.01	22.41	22.58	25.94	25.12	26.47
	75	10	Mean	161.1	165.2	175.4	185.1	199.7	209.5	222.9	232.3	244.7	254.4	253.6	251.7	247.9
			S.D.	11.10	13.48	23.01	27.07	34.67	30.54	27.94	30.04	22.97	14.47	14.82	28.92	30.35
	100	10	Mean	154.6	166.7	192.5	201.6	217.4	255.4*	256.8*	238.0	248.0	258.7	267.3	273.9	275.3
			S.D.	17.23	11.44	16.18	19.94	18.30	51.96	48.89	20.67	20.27	18.93	17.13	18.99	20.41

<sup>a)</sup>average of 1 week, S.D.: Standard deviation, \* Significantly different from control at p<0.05.

망동물은 모든 투여 용량군에서 나타나지 않았으며, 고용량군(100 mg/5 ml/kg/day), 중용량군(75 mg/5 ml/kg/day) 및 저용량군(57 mg/5 ml/kg/day)에서 일반증상은 투여기간동안 약물투여 직후 고용량군과 일부 중간용량군에서 활동성 감소 및 진전이 용량 의존적으로 관찰되었다(Tables 1, 2).

## 2. 체중변화

투여기간동안 체중을 측정된 결과, 전 투여기간에 걸쳐 대조군에 비하여 변화가 없었으나 단지 암컷 고용량군

(100 mg/5 ml/kg/day)의 5, 6주째에서 유의성있는 체중증가가 일시적으로 관찰되었다(p<0.05). 하지만 7주째부터 정상적인 증가경향을 나타내었으며 그 밖의 유의성있는 결과는 관찰되지 않았다(Fig. 1, Table 3).

## 3. 사료 및 음수량 측정

투여기간동안 사료 및 음수량을 측정된 결과, 사료 섭취량에서는 수컷 고용량군(100 mg/5 ml/kg/day)의 4, 5주째에서 유의성 있게(p<0.05, p<0.01) 감소하였고, 암컷 고용

**Table 4.** Food consumption in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of rats		Weeks after administration											
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Male	0	10	Mean	65.0 <sup>a)</sup>	70.1	71.7	75.1	79.5	79.9	79.7	82.1	86.2	87.8	86.8	89.1
			S.D.	1.35	0.99	0.8	1.99	1.79	1.59	1.9	1.66	2.48	2.08	3.49	4.64
	57	10	Mean	62.2	64.4	60.9	74.6	66.5	71.8	70.1	72.5	72.8	73.2	74.8	74.8
			S.D.	3.09	2.61	1.4	3.3	3.19	2.76	2.51	2.86	2.96	2.79	5.76	6.23
	75	10	Mean	74.0	73.3	71.0	86.1	82.9	87.4	93.8	98.4	95.0	100.9	102.9	100.1
			S.D.	0.86	0.53	1.3	1.79	1.1	1.38	0.94	0.75	0.94	0.89	0.87	1.69
	100	10	Mean	57.8	62.2	67.3	41.9*	46.8**	57.6	67.3	71.2	71.5	74.3	75.3	76.9
			S.D.	0.48	0.48	0.54	1.95	1.73	1.22	0.67	0.44	0.36	0.72	1.18	1.31
Female	0	10	Mean	58.9	63.9	66.9	64.8	68.9	66.7	70.1	68.5	73.0	70.7	68.3	71.5
			S.D.	0.91	0.53	0.69	1.27	0.8	0.8	0.67	0.62	0.55	0.87	1.31	1.42
	57	10	Mean	62.6	67.1	67.9	66.6	70.2	72.1	70.1	72.4	73.2	75.4	74.2	75.4
			S.D.	0.95	0.61	0.35	0.69	0.6	0.93	0.36	0.31	0.28	0.47	0.93	0.64
	75	10	Mean	60.9	65.5	66.3	62.4	63.9	68.9	68.5	67.7	72.1	73.8	70.8	74.4
			S.D.	0.94	1.12	0.66	1.22	0.63	0.68	0.83	0.34	0.64	0.77	1.91	0.96
	100	10	Mean	64.1	68.2	71.0	69.2	69.8	70.5	75.0	76.7*	75.2	76.7*	75.5	76.3
			S.D.	0.69	0.71	0.65	1.66	1.13	1.03	0.7	0.76	0.51	0.64	1.98	1.11

<sup>a)</sup>average of 1 week, \* Significantly different from control at p<0.05, \*\* Significantly different from control at p<0.01, S.D. : Standard deviation.

**Table 5.** Water consumption in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of rats	Weeks after administration												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Male	0	10	Mean	81.0	136.7	133.0	86.5	92.0	111.0	115.5	112.5	116.0	118.2	118.2	119.5
			S.D.	1.67	2.79	3.13	1.91	3.78	3.74	3.47	3.0	3.27	2.37	2.67	2.34
	57	10	Mean	88.0**	146.2	124.7	87.7	100.2	102.0	100.5	119.5	124.7	123.5	125.2	127.0
			S.D.	1.61	4.90	1.36	4.85	4.26	4.48	3.98	2.38	2.57	2.81	2.57	2.65
	75	10	Mean	103.5**	146.7**	135.0	123.0	125.5**	120.0	125.0	139.5	145.5	150.0	148.0*	148.7*
			S.D.	0.59	8.63	3.56	3.91	2.13	4.62	4.49	0.81	0.61	0.85	0.75	0.53
	100	10	Mean	106.5**	146.7	114.2	92.2	99.5	118.5	129.5	127.5	137.0	137.0	138.5	140.7
			S.D.	1.32	4.33	3.61	3.06	2.2	5.06	3.04	2.54	1.89	1.97	2.18	2.17
Female	0	10	Mean	78.2	120.7	102.2	89.5	101.0	98.0	110.5	105.5	108.7	110.2	111.2	111.5
			S.D.	0.98	4.1	0.98	3.11	2.02	2.42	0.92	0.8	1.69	1.83	2.16	2.18
	57	10	Mean	79.2	122.2	110.5	92.5	100.0	98.5	88.0	108.2	105.7	112.7	109.2	110.0
			S.D.	1.26	1.83	2.74	2.38	1.91	4.52	2.07	0.40	0.49	0.93	1.96	0.58
	75	10	Mean	78.7*	128.7*	94.2*	98.7	103.5	103.0	99.5	108.7	110.7	117.5	115.7	120.0
			S.D.	2.59	1.50	2.42	3.70	2.44	2.66	1.93	1.44	1.08	1.17	1.07	0.67
	100	10	Mean	75.0	122.5	110.5	80.7	104.0	111.5	118.5	109.5	111.5	114.5	111.5	118.5
			S.D.	1.21	4.54	4.78	1.68	3.71	3.94	2.89	3.24	2.18	2.65	3.15	2.60

\* Significantly different from control at  $p < 0.05$ , \*\* Significantly different from control at  $p < 0.01$ , S.D. : Standard deviation.

량군(100 mg/5 ml/kg/day)의 8, 10주째에서 유의성 있게 ( $p < 0.05$ ) 증가하였다. 또한 음수 섭취량에서는 수컷 전용량에서 1주째에 유의성 있는( $p < 0.05$ ) 음수량의 증가가 있었다(Tables 4, 5).

**Table 6.** Morphological findings in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

Items	Dose (mg/kg/day)	Incidence of gross findings							
		Male				Female			
		0l	57	75	100	0	57	75	100
	No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal gland									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Brain									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Heart									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Liver									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Spleen									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10
Testis									
NGF		10	10	10	10				
Ovary									
NGF						10	10	10	10
Thymus									
NGF		10	10	10	10	10	10	10	10

NGF : No abnormal gross finding.

#### 4. 부검 및 조직병리학적 소견

시험의 종료후 생존한 개체의 부검 결과 육안적으로 특이한 이상소견은 관찰되지 않았다(Table 6). 또한 병리학적 검사결과 또한 DDB-S에 의해 유발되었을 것으로 추정되는 특이병변은 관찰할 수 없었다(Table 7).

#### 5. 장기무게변화

생존개체에서 육안적 부검소견은 특이한 이상소견이 관찰되지 않았고, 각 군의 체중에 대한 장기의 절대중량과 상대중량을 측정된 결과, 암컷 중간용량투여군에서 뇌의 절대중량이 대조군에 비해 유의성있게 감소되는( $p < 0.05$ ) 결과를 보였다(Table 8).

#### 6. 혈액학적 검사결과

대조군과 투여군간의 유의성있는 변화를 보인 항목은 없었다(Tables 9, 10).

#### 7. 혈액생화학학적 검사결과

대조군과 일부 투여군간의 유의성있는 변화를 보인 항목은 다음과 같다. 6주째 검사결과 수컷 저용량투여군 TBILI 항목, 고용량 및 저용량투여군의 TG 항목에서 대조군과 비교하여 유의성이 나타났고( $p < 0.05$ ), 전체 투여군에서 phosphorus의 양이 유의성을 보였다( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,

**Table 7.** Histopathologic findings in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

		Incidence of gross findings							
		Male				Female			
Dosage (mg/kg/day)	No. of rats	0	57	75	100	0	57	75	100
Items	No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Adrenal Grand</b>									
Subcapsular Cell Hyperplasia		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Vacuolation		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hyperplasia, Cortical Cell		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
<b>Brain</b>									
<b>Heart</b>									
Hyperplasia, Mesothelial Cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
<b>Liver</b>									
Degeneration of hepatocytes		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
<b>Kidney</b>									
Urinary cast		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Cyst formation		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
<b>Spleen</b>									
Hyperplasia, Mesothelial Cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
<b>Testis</b>									
<b>Prostate</b>									
<b>Ovary</b>									
<b>Thymus</b>									
Multinucleated giant cell		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Fibrosis		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.	n.f.

n.f. : no abnormal finding.

**Table 8.** Absolute and relative organ weights in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg/day)	No. of rats	0	57	75	100	0	57	75	100
Items	No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
HEART (gm)		1.43±0.28 <sup>a)</sup>	1.34±0.37	1.35±0.21	1.23±0.25	0.96±0.24	0.86±0.13	0.86±0.14	0.92±0.09
		0.297±0.055 <sup>b)</sup>	0.306±0.092	0.301±0.025	0.319±0.118	0.373±0.090	0.317±0.069	0.347±0.045	0.337±0.043
LIVER (gm)		12.00±3.29	10.89±3.93	12.33±2.91	10.35±1.48	8.19±1.95	8.22±1.83	7.37±1.15	8.35±1.45
		2.474±0.543	2.426±0.672	2.729±0.400	2.713±1.112	3.159±0.617	3.042±0.816	2.979±0.337	3.033±0.480
SPLEEN (gm)		0.62±0.16	0.76±0.27	0.69±0.12	0.74±0.25	0.47±0.05	0.52±0.09	0.50±0.11	0.50±0.07
		0.133±0.025	0.166±0.034	0.156±0.031	0.200±0.136	0.182±0.017	0.192±0.049	0.203±0.041	0.181±0.026
KIDNEY (L) (gm)		1.45±0.39	1.31±0.44	1.52±0.26	1.33±0.22	1.01±0.16	0.94±0.18	0.86±0.09	0.96±0.15
		0.300±0.065	0.294±0.076	0.339±0.041	0.346±0.128	0.389±0.041	0.347±0.082	0.349±0.023	0.349±0.053
KIDNEY (R) (gm)		1.45±0.34	1.20±0.57	1.55±0.27	1.33±0.22	0.93±0.14	0.95±0.16	0.88±0.14	0.97±0.17
		0.302±0.067	0.265±0.111	0.346±0.042	0.344±0.125	0.360±0.037	0.352±0.073	0.354±0.030	0.355±0.070
ADRENAL (L) (gm)		0.12±0.10	0.08±0.08	0.06±0.06	0.05±0.06	0.07±0.08	0.08±0.10	0.04±0.01	0.12±0.21
		0.025±0.021	0.018±0.020	0.013±0.015	0.013±0.015	0.028±0.032	0.029±0.032	0.016±0.004	0.044±0.081
ADRENAL (R) (gm)		0.11±0.09	0.08±0.08	0.06±0.06	0.05±0.06	0.11±0.15	0.08±0.09	0.04±0.01	0.07±0.07
		0.023±0.019	0.019±0.018	0.013±0.014	0.013±0.013	0.044±0.059	0.027±0.031	0.016±0.005	0.025±0.028
PROSTATE (gm)		0.85±0.19	0.70±0.22	0.83±0.23	0.66±0.21	0.54±0.04	0.53±0.02	0.52±0.02	0.49±0.08
		0.175±0.029	0.157±0.039	0.185±0.044	0.180±0.110	0.211±0.015	0.193±0.021	0.212±0.034	0.180±0.032
TESTIS (L) (gm)		1.80±0.26	1.81±0.36	1.75±0.19	1.64±0.31				
		0.375±0.056	0.425±0.137	0.400±0.090	0.426±0.159				
TESTIS (R) (gm)		1.83±0.33	1.72±0.29	1.76±0.17	1.66±0.24				
		0.382±0.068	0.409±0.144	0.401±0.089	0.430±0.145				

Table 8. Continued

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
	No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Items									
OVARY (L) (gm)					0.07±0.02	0.06±0.02	0.11±0.14	0.08±0.01	
					0.026±0.007	0.024±0.008	0.047±0.071	0.027±0.005	
OVARY (R) (gm)					0.07±0.02	0.07±0.02	0.06±0.02	0.07±0.02	
					0.026±0.006	0.025±0.011	0.025±0.010	0.026±0.006	
BRAIN (gm)	1.89±0.26	1.79±0.26	1.82±0.29	1.84±0.39	1.85±0.12	1.82±0.20	1.67±0.17*	1.79±0.13	
	0.393±0.049	0.419±0.122	0.409±0.063	0.496±0.261	0.723±0.053	0.668±0.109	0.682±0.085	0.654±0.057	
PITUITARY GLAND (gm)	0.07±0.01	0.08±0.00	0.08±0.00	0.08±0.00	0.07±0.00	0.07±0.01	0.07±0.00	0.07±0.01	
	0.016±0.002	0.018±0.006	0.017±0.003	0.021±0.010	0.027±0.003	0.027±0.004	0.028±0.004	0.026±0.003	
THYMUS (gm)	0.21±0.09	0.23±0.10	0.18±0.07	0.27±0.10	0.25±0.07	0.24±0.09	0.25±0.11	0.24±0.08	
	0.042±0.016	0.049±0.016	0.039±0.013	0.075±0.055	0.098±0.024	0.090±0.034	0.102±0.053	0.087±0.026	

Each value represents the mean±standard deviation.

<sup>a)</sup> Absolute organ weight.

<sup>b)</sup> Relative organ weight.

\* Significantly different from control at p<0.05.

Table 9. Hematological parameters in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 6th weeks

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
	No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5
Items									
Pb LT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	1575.8±285.9 <sup>a)</sup>	1441.8±371.3	1780.6±189.3	1486.0±342.1	1443.0±260.9	1588.6±147.9	1362.6±405.4	1483.8±154.4	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	20.5±4.3	20.4±8.3	19.4±3.5	19.2±4.7	17.4±4.1	14.2±1.9	14.8±4.3	13.4±3.2	
RBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	11.1±2.8	13.2±1.7	12.7±0.6	11.2±3.1	12.2±1.9	11.7±0.7	11.4±1.3	11.4±0.7	
HGB (g/dl)	17.2±4.1	19.6±2.9	19.8±0.5	17.3±4.2	17.8±2.2	18.8±2.2	17.9±0.9	17.5±0.5	
HCT (%)	59.1±17.2	74.5±10.2	70.7±3.3	62.3±18.6	62.8±7.7	71.0±7.0	68.3±7.2	66.3±1.6	
MCV (fl)	56.3±1.8	57.0±1.8	55.5±2.8	56.8±1.8	58.4±2.0	61.4±1.4	59.3±2.5	59.1±1.6	
MCH (pg)	16.7±1.7	14.9±1.5	15.5±0.7	16.7±1.8	15.6±1.3	16.4±0.5	15.4±1.1	15.9±0.4	
MCHC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	28.9±2.1	26.9±1.5	27.7±0.7	27.9±2.7	25.9±1.8	27.1±1.4	26.0±2.1	26.6±0.8	

<sup>a)</sup> Values were expressed as mean±standard deviation, \* Significantly different from control at p<0.05.

p<0.05). 그리고 암컷에서는 고용량 투여군의 BUN 항목에서 유의성을 보였다(p<0.05). 12주째 검사결과에서는 수컷 고용량투여군 및 중간용량투여군에서 total protein량이 대조군에 대해 유의성을 나타내었고(p<0.05), 전체투여군에서 phosphorus의 양이 대조군에 대해 유의성을 보였으며(p<0.05), 고용량투여군에서 Na<sup>+</sup>의 농도가 대조군에 대해 유의성 있게 나타났다(p<0.05). 또한 암컷에서는 고용량투여군에서 BUN, Na<sup>+</sup> 농도, A/G ratio가 대조군에 대해 유의성을 보였고(p<0.05), 중간투여용량군에서 A/G ratio

가 대조군에 대해 유의성을 보였다(p<0.05). 그리고 저용량투여군에서 cholesterol량, phosphorus량, Na<sup>+</sup> 농도 및 Cl<sup>-</sup>의 농도가 각각 대조군에 비해 유의성있게 나타났다(p<0.05). 그러나 이상 여러 측정항목에서 통계학적 유의성을 보였으나 모든 수치가 생리적 정상범위를 벗어나지 않았으며 용량 의존적 변화도 보이지 않아 본 실험체제의 투여로 인한 변화로 간주할 수 없었다(Tables 11, 12).

## 8. 뇨 검사결과

**Table 10.** Hematological parameters in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Items									
Pb LT ( $\times 10^3/\mu l$ )	1537.1 $\pm$ 496.1 <sup>a)</sup>	991.8 $\pm$ 880.3	1466.1 $\pm$ 649.3	1466.4 $\pm$ 633.8	1663.3 $\pm$ 572.4	1726.7 $\pm$ 694.0	1502.8 $\pm$ 521.0	2105.2 $\pm$ 345.2	
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	19.41 $\pm$ 8.2	20.9 $\pm$ 7.3	14.3 $\pm$ 4.7	16.0 $\pm$ 7.6	12.75 $\pm$ 6.5	12.8 $\pm$ 2.3	12.2 $\pm$ 4.5	14.7 $\pm$ 3.6	
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	11.4 $\pm$ 2.8	10.7 $\pm$ 3.1	11.9 $\pm$ 2.3	11.0 $\pm$ 3.0	10.6 $\pm$ 4.0	11.3 $\pm$ 2.0	11.4 $\pm$ 1.3	11.2 $\pm$ 1.3	
HGB (g/dl)	16.8 $\pm$ 4.4	17.8 $\pm$ 3.4	18.9 $\pm$ 1.8	17.9 $\pm$ 3.7	15.8 $\pm$ 6.0	18.3 $\pm$ 2.9	17.9 $\pm$ 1.3	17.9 $\pm$ 2.2	
HCT (%)	63.1 $\pm$ 14.5	60.8 $\pm$ 18.5	67.7 $\pm$ 6.7	63.6 $\pm$ 17.0	62.3 $\pm$ 23.4	68.2 $\pm$ 12.4	67.9 $\pm$ 7.6	67.0 $\pm$ 8.2	
MCV (fl)	55.7 $\pm$ 2.2	56.2 $\pm$ 2.3	58.7 $\pm$ 11.2	57.8 $\pm$ 1.7	58.8 $\pm$ 2.1	60.0 $\pm$ 1.9	59.5 $\pm$ 2.2	59.6 $\pm$ 1.6	
MCH (pg)	14.9 $\pm$ 2.7	17.0 $\pm$ 2.3	16.4 $\pm$ 3.6	16.6 $\pm$ 1.7	14.8 $\pm$ 2.4	16.2 $\pm$ 0.8	15.8 $\pm$ 1.0	15.9 $\pm$ 0.5	
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	26.7 $\pm$ 4.6	30.5 $\pm$ 4.9	27.9 $\pm$ 1.2	28.7 $\pm$ 2.6	25.2 $\pm$ 3.9	27.1 $\pm$ 1.7	26.5 $\pm$ 1.5	26.7 $\pm$ 0.8	

<sup>a)</sup>Values were expressed as mean $\pm$ standard deviation.

**Table 11.** Blood biochemical parameters in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 6th weeks

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Items									
ALT (u/l)	6.0 $\pm$ 1.5	5.6 $\pm$ 1.8	5.6 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 1.9	10.4 $\pm$ 2.4	10.2 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 2.8	14.8 $\pm$ 10.5	
AST (u/l)	293.0 $\pm$ 24.0	343.8 $\pm$ 39.1	335.0 $\pm$ 14.5	303.6 $\pm$ 40.3	351.6 $\pm$ 17.4	371.6 $\pm$ 51.1	460.6 $\pm$ 121.1	398.4 $\pm$ 58.3	
ALP (u/l)	198.6 $\pm$ 24.6	287.6 $\pm$ 59.7	238.2 $\pm$ 173.1	251.8 $\pm$ 82.1	93.6 $\pm$ 44.2	81.8 $\pm$ 39.6	403.4 $\pm$ 584.2	75.6 $\pm$ 65.0	
BUN (mg/dl)	25.8 $\pm$ 1.7	26.6 $\pm$ 4.3	26.4 $\pm$ 3.9	25.8 $\pm$ 1.4	33.0 $\pm$ 1.5	30.8 $\pm$ 4.7	28.8 $\pm$ 3.5	26.2 $\pm$ 1.9*	
CREAT (mg/dl)	0.86 $\pm$ 0.1	0.92 $\pm$ 0.04	0.98 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.08	0.9 $\pm$ 0.1	0.92 $\pm$ 0.1	0.98 $\pm$ 0.1	
Glucose (mg/dl)	128.0 $\pm$ 9.0	123.6 $\pm$ 6.3	130.4 $\pm$ 5.2	121.4 $\pm$ 10.5	108.2 $\pm$ 17.5	98.2 $\pm$ 3.2	98.8 $\pm$ 6.7	113.8 $\pm$ 5.2	
TBILI (mg/dl)	1.86 $\pm$ 0.1	1.24 $\pm$ 0.2*	1.78 $\pm$ 0.5	1.68 $\pm$ 0.3	1.86 $\pm$ 0.1	1.96 $\pm$ 0.3	2.32 $\pm$ 0.5	2.2 $\pm$ 0.7	
ALB (g/dl)	3.38 $\pm$ 0.2	3.18 $\pm$ 0.1	3.42 $\pm$ 0.3	3.48 $\pm$ 0.1	4.08 $\pm$ 0.3	3.7 $\pm$ 0.3	3.44 $\pm$ 0.3	3.5 $\pm$ 0.5	
TPROT (g/dl)	8.9 $\pm$ 0.4	8.92 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 0.2	9.68 $\pm$ 0.7	10.52 $\pm$ 0.7	9.52 $\pm$ 0.3	9.76 $\pm$ 0.6	9.3 $\pm$ 1.5	
CHOL (mg/dl)	109.2 $\pm$ 19.8	82.4 $\pm$ 21.9	75.0 $\pm$ 37.4	95.2 $\pm$ 10.6	124.0 $\pm$ 17.4	102.0 $\pm$ 8.2	114.0 $\pm$ 22.7	98.4 $\pm$ 23.0	
Ca (mg/dl)	11.1 $\pm$ 1.2	8.54 $\pm$ 0.8	9.5 $\pm$ 2.6	9.1 $\pm$ 0.8	11.3 $\pm$ 1.8	9.9 $\pm$ 3.0	9.34 $\pm$ 1.5	10.1 $\pm$ 1.2	
P (mg/dl)	19.1 $\pm$ 1.3	28.98 $\pm$ 3.4**	26.94 $\pm$ 1.7*	26.64 $\pm$ 6.7*	23.1 $\pm$ 8.8	31.02 $\pm$ 9.2	23.14 $\pm$ 1.7	28.4 $\pm$ 13.1	
TG (mg/dl)	101.4 $\pm$ 27.6	64.2 $\pm$ 17.0*	75.6 $\pm$ 17.6	62.2 $\pm$ 19.6*	94.6 $\pm$ 31.6	70.8 $\pm$ 9.5	60.8 $\pm$ 16.0	81.6 $\pm$ 25.5	
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	142.8 $\pm$ 3.7	142.2 $\pm$ 3.7	128.0 $\pm$ 33.8	136.4 $\pm$ 3.0	140.2 $\pm$ 6.3	137.4 $\pm$ 5.2	130.0 $\pm$ 13.6	133.4 $\pm$ 2.3	
K <sup>+</sup> (mmol/l)	17.8 $\pm$ 4.7	17.18 $\pm$ 2.9	42.2 $\pm$ 51.3	18.64 $\pm$ 1.5	19.7 $\pm$ 5.6	19.18 $\pm$ 5.0	18.5 $\pm$ 3.3	19.8 $\pm$ 5.3	
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	109.0 $\pm$ 2.5	108.0 $\pm$ 1.58	108.8 $\pm$ 8.5	106.8 $\pm$ 2.5	111.4 $\pm$ 7.3	109.4 $\pm$ 2.3	108.2 $\pm$ 0.8	109.0 $\pm$ 2.0	

<sup>a)</sup>Values were expressed as mean $\pm$ standard deviation,\* Significantly different from control at p<0.05,\*\* Significantly different from control at p<0.01.

대조군과 비교하여 처치군에서 유의성있는 변화를 나타 내지 않았다(Table 13). 내지 않았다(Table 14).

**IV. 고찰 및 결론**

**9. 안과학적 검사결과**

대조군과 비교하여 처치군에서 유의성있는 변화를 나타 내지 않았다. DDB 자체가 지니고 있는 고유의 활성과 약리작용은 유지하면서 구조변경을 통하여 수용성을 증진시켜 정맥주사



**Table 12.** Blood biochemical parameters in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ALT (u/l)	6.0±2.6 <sup>a)</sup>	14.0±20.5	17.3±19.3	7.9±3.0	21.1±13.2	14.6±11.3	13.9±10.6	24.5±24.3	
AST (u/l)	308.0±32.9	336.4±32.5	333.5±27.3	335.8±67.5	389.1±42.5	341.9±62.5	419.1±105.9	433.0±75.5	
ALP (u/l)	201.7±68.9	260.1±90.2	304.1±232.8	264.9±80.2	89.0±46.0	80.3±52.4	373.0±553.2	77.4±44.6	
BUN (mg/dl)	24.7±3.0	23.8±4.1	26.3±3.6	25.9±1.4	33.3±6.6	29.2±4.4	29.9±3.7	27.3±3.8*	
CREAT (mg/dl)	0.9±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.0±0.3	0.9±0.1	0.9±0.1	
Glucose (mg/dl)	133.1±9.4	126.0±8.2	134.8±8.7	125.8±11.0	106.7±15.0	99.0±3.7	98.9±6.1	112.4±5.6	
TBILI (mg/dl)	1.6±0.7	1.5±1.0	2.0±0.7	1.9±0.5	2.1±0.3	2.0±0.4	2.1±0.7	2.4±0.7	
ALB (g/dl)	3.3±0.2	3.2±0.2	3.3±0.3	3.3±0.1	3.8±0.4	3.7±0.3	3.56±0.5	3.6±0.3	
TPROT (g/dl)	8.8±0.4	9.1±1.1	9.8±0.6*	9.8±0.5*	10.3±0.6	10.1±1.2	9.7±0.6	9.7±1.2	
CHOL (mg/dl)	98.2±21.5	83.6±18.3	84.5±29.8	105.0±14.0	119.7±19.8	103.6±10.1*	115.3±26.5	105.5±22.4	
Ca (mg/dl)	10.3±1.8	8.9±0.9	10.8±3.1	9.3±0.7	10.0±2.0	9.4±2.2	9.8±1.2	10.1±1.2	
P (mg/dl)	19.2±2.1	27.2±6.1*	25.5±2.3*	27.1±4.9*	21.6±6.6	29.2±7.7*	23.6±1.7	26.0±10.7	
TG (mg/dl)	81.0±32.1	70.8±14.7	73.7±16.9	68.8±16.2	86.1±29.1	87.6±37.0	65.0±22.4	78.1±34.2	
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	141.8±4.8	142.1±3.0	129.3±26.1	136.4±4.0*	143.8±7.5	135.6±4.4*	133.0±23.8	132.3±5.4*	
K <sup>+</sup> (mmol/l)	16.3±4.4	16.4±3.1	33.0±37.9	18.5±1.6	21.3±4.8	19.7±4.7	19.5±4.0	19.0±4.4	
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	107.8±3.2	108.1±1.5	107.4±6.4	107.4±2.3	114.3±8.9	108.1±2.2*	112.3±14.4	109.7±2.7	
A/G ratio	0.80±0.07	0.81±0.18	0.81±0.06	0.78±0.08	1.06±0.11	0.96±0.11	0.55±0.44*	0.84±0.15*	

<sup>a)</sup>Values were expressed as mean±standard deviation, \* Significantly different from control at p<0.05.

**Table 13.** Urinalysis in rats intravenously injected with water soluble DDB derivative at 12th weeks

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
RBC (μl)	-								
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10									
50									
250									
Urobilinogen (mg/100 ml)	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10
1									
4									
12									
Ketones (mg/100 ml)	-								
+/-									
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10
+									
++									
Protein (mg/100 ml)	0								
10									
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30									
100									
Nitrite	-								
+/-									
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10
+									

**Table 13. Continued**

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	57	75	100	0	57	75	100
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Items									
Glucose (mg/100 ml)	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10
100									
250									
500									
1000									
pH	5								
6		1	1				3	2	
7		3	3	3	4	4	2	1	2
8		2	1	1	1	1	3	1	1
9									

제로 개발된 수용성 DDB 유도체 (DDB-S)에 대하여 SD 계 랫드에 대한 3개월간 정맥내 반복투여 독성시험을 식품의약품안전청 고시 제 1998-116호(1998. 12. 3) “의약품 등의 독성시험기준”에 준하여 실시하였다.

수용성 DDB 유도체를 57, 75, 100 mg/kg/day 용량으로 SD계 암·수 랫드에 1일 1회(주 7회) 총 3개월간 정맥 주사한 결과는 다음과 같다.

시험기간 중 사망동물은 없었으며 전 투여용량군에서의 임상증상은 활동성감소 및 진전 등이었다. 체중변화 암컷 고용량군이 5, 6주째 일시적인 체중의 증가를 보였으나 이

**Table 14.** Ophthalmological signs of the rats intravenously injected with water soluble DDB derivative once a day for 12 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	Number of Rats											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Male	0	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	57	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	75	NAD	NAD	NAD	NAD*	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	100	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
Female	0	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	57	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	75	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	100	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD

NAD : no abnormalities detected.

후 정상적인 증가경향을 나타내었고 다른 이상은 보이지 않았다. 그리고 사료 및 음수량을 측정할 결과, 사료 섭취량에서는 수컷 고용량군의 4, 5주째에서 유의성 있게 감소하였고, 암컷 고용량군의 8, 10주째에서 유의성 있게 증가하였다. 하지만 용량의존적 경향을 보이지 않았으며 산발적이어서 약물투여에 기인한 것으로 보이지 않는다. 또한 음수 섭취량에서는 수컷 전용량에서 1주째에 약물투여의 stress에 의한 것으로 보이는 음수량의 증가가 있었으나 시간의 경과에 따라 다른 이상은 보이지 않았다. 부검 결과 육안적으로 특이한 이상소견은 관찰되지 않았으며 각군의 체중에 대한 장기의 절대중량과 상대중량을 측정할 결과, 암컷 중간용량투여군에서 brain의 절대중량이 대조군에 비해 유의성있게 감소되는 결과를 보였으나 용량의존적인 경향을 나타내지 않은 일시적인 현상으로 생각된다. 병리학적인 검사결과 또한 DDB-S에 의해 유발되었을 것으로 추정되는 특이병변은 관찰할 수 없었다. 혈액학적 검사결과에서는 대조군과 투여군간의 유의성있는 변화를 보인 항목은 없었으며 모두 정상적인 생리범위안에 포함됨을 알 수 있었고, 혈액생화학적 검사결과에서는 6주째 수컷 저용량투여군의 TBILI 항목, 고용량 및 저용량투여군의 TG 항목, 전체 투여군에서 phosphorus의 양이 유의성을 보였으며 암컷에서는 고용량 투여군의 BUN 항목만이 유의성을 보였다. 12주째 검사결과에서는 수컷 고용량 투여군 및 중간용량투여군에서 total protein항목, 전체투여군에서 phosphorus의 양, 고용량투여군에서 Na<sup>+</sup>의 농도가 대조군에 대해 유의성 있게 나타났다. 또한 암컷에서는 고용량투여군의 BUN, Na<sup>+</sup> 농도, A/G ratio, 중간투여용량군의 A/G ratio, 저용량투여군의 cholesterol량, phosphorus량, Na<sup>+</sup> 농도 및 Cl<sup>-</sup>의 농도가 각각 대조군에 대해 유의성있게 나타났다. 그러나 이상 여러 측정항목에서 통계학적 유의성을 보였으나 모든 수치가 생리적 정상범위를 벗어나지 않았으며 산발적으로 나타났고 용량 의존적 변화도 보이지 않아 본 실험제제의 투여로 인한 변화로 간주할 수 없었다. 그리고 뇨 검사 및 안과학적 검사결과 약

물투여로 인한 아무런 이상을 발견하지 못하였다. 이와 같은 결과를 토대로 본 시험조건에서 수용성 DDB 유도체에 대한 무독성량(무해용량)은 랫드에서 57 mg/kg/day로 추정된다.

### 감사의 글

본 연구는 보건복지부 연구비(#HMP-96-D-5-1041)에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

Crawford, J.M. (1994): The Liver and the Biliary Tract, In Pathologic Basis of Disease (5th Edition), Ed. by Costran et al.

Kim, S.N., Kim, S.Y., Yim, H.K., Lee, W.Y., Ham, K.S., Kim, S.K., Yoon, M.Y. and Kim, Y.C. (1999): Effect of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**(1), 93-95.

Lee, Y.S., Je, J.H., Moon, J.O., Lee, C.H. and Cho, M.H. (1998): Acute and subacute toxicity of water-soluble DDB derivative in beagle dogs, *Kor. J. Lab. Anim. Sci.*, **14**(1), 61-76.

Liu, J., Liu, Y. and Klaassen, C.D. (1994): The effect of Chinese hepatoprotective medicines on experimental liver injury in mice, *J. Ethnopharmacol.*, **42**(3), 183-191.

Liu, T.Y., Hwua, Y.S., Chao, T.W. and Chi, C.W. (1995): Mechanistic study of the inhibition of aflatoxin b1-induced hepatotoxicity by dimethyl 4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxy biphenyl-2, 2'-dicarboxylate, *Cancer Lett.*, **89**(2), 201-205.

Shen, D.G., Araki, M., Higuchi, I., Matsumoto, K., Tamai, M., Liu, K.T. and Sugita, H. (1987): The effect of DDB on dystrophic hamsters: an *in vivo* and *in vitro* study, *Muscle Nerve*, **10**(5), 391-6.

Yim, T.K. and Ko, K.M. (1999): Methyleneedioxy group and cyclooctadiene ring as structural determinants of schisandrin in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats, *Biochem. Pharmacol.*, **57**(1), 77-81.

Kim, J.G., Park, C.W., Lee, Y.S., Kim, J.G., Lee, C.H., and

Cho, D.H. (1997): Acute and subacute toxicity studies of water soluble dimethyl dimethoxy biphenylate derivatives in rats, *Korean. J. Toxicol.*, **13**(4), 423-433.  
식품의약품안전청, 의약품 등의 독성시험 기준, 식품의약품안전청고시 제 1998-116호 (1998. 12. 3).