

## 새로운 간질환치료제(고덱스 : 헤파디프에스)의 랫드에 대한 단회투여 경구독성시험

강종구\* · 정은용 · 남상윤  
충북대학교 수의과대학

### Single Dose Oral Toxicity Study of A New Hepatotherapeutic Agent GODEX (HEPADIF-S) in Rats

Jong-Koo KANG\*, Eun-Yong JUNG and Sang-Yoon NAM  
College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, 48 Gaeshin-dong,  
Heungduk-gu, Cheongju 361-763, Korea

(Received April 21, 2001; accepted June 11, 2001)

**Abstract** – This study was performed to evaluate a single dose oral toxicity of a new hepatotherapeutic agent GODEX (HEPADIF-S) in Sprague-Dawley rats. Male and female rats were administered dosages of 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, and 0 g/kg B.W. of GODEX, respectively. After single oral administration of GODEX to rats, we observed them daily for 2 weeks. GODEX did not induce any toxic signs in the mortalities, clinical signs, body weight changes, and gross necropsy findings of rats. Based on these results, it is concluded that GODEX may have no side effect and its LD<sub>50</sub> value may be over 5 g/kg B.W. in rats.

**Key words** □ GODEX, a hepatotherapeutic agent, acute oral toxicity, LD<sub>50</sub>

간장은 생체내에서 가장 큰 장기로서 외부로부터 유입된 다양한 화학물질과 음식물에 대하여 소화 및 해독에 관련된 각종효소들을 생산하여 일차적으로 대사를 담당하는 생명유지에 있어서 중요한 장기이다. 따라서 이와 같이 생체에 필수적인 역할을 수행하는 간장은 여러 가지 손상에 대하여 직접적으로 반응함으로써 간염 등과 같은 질환에 취약하게 된다 (Plaa, 1991). 한서제약(주) 헤파디프는 최근 carnitine orotate를 주성분으로 하여 개발된 간장보호 및 간질환 치료제로서 손상된 간세포, 지방간으로 진행될 수 있는 친지방성 성상들을 기능적, 조직학적으로 회복시킨다고 알려져 왔다. 이 약물의 주된 약리작용은 간세포의 미토콘드리아에서 정상 자유지방산대사에 관여하는  $\beta$ -oxidation에 영향을 준다고 알려져 있다 (Miyazawa 등, 1982). 또한, 간추출물인 antitoxic fraction은 순수 분리된 해독성 간장추출물로서 간질환에서의 내적, 외적 독성물질의 해독에 관여하는 매우 활성화된 해독기능을 보유한다고 알려져 있다 (Tokmakjian, 1985). 한편 최근 간염 치료, 간질환예방 및 간장보호를 위하여 사용되는 DDB (dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylene dioxybiphenyl 2, 2'-dicarboxylate)에 대하여 많은 보고가 있으나 반복투여를

중단하게 되면 다시 질환의 상태가 악화되고 GPT 등의 효소치가 다시 상승하는 단점이 있다 (Akbar 등, 1998). 이에 한서제약 (주)에서는 이런 점을 보완하여 급·이급성 및 만성간 질환, 지방간증, 간경변증, 약물이나 화학물질에 의한 간중독증의 치료를 기대할 수 있게 개발한 헤파디프제제에 기존의 간질환 치료제인 DDB를 첨가한 고덱스(GODEX : HEPADIF-S)를 개발하였다. 따라서, 본 연구에서는 합성된 고덱스에 대한 안전성 평가의 일환으로 단회 투여시 발현될 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하고자 고덱스를 단회 경구 투여한 후 2주간 관찰한 랫드에 대하여 임상증상과 각종 내부장기에 대한 육안해부학적 및 병리조직학적 분석을 실시하였다. 본 시험은 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청, 1999)에 준하여 수행하였다.

#### 실험방법

##### 시험물질

시험에 사용한 고덱스는 한서제약(주)로부터 수령하였다. 고덱스는 황갈색의 분말이 들어있는 상암갈색, 하담갈색의 분말제제로서 기밀용기에 넣어 실온에 보관하였고, 시험시 0.5% Carboxymethyl cellulose(CMC)용액에 현탁시켜 적당

\*To whom correspondence should be addressed.

농도로 희석하여 사용하였다.

**실험 동물 및 사육조건**

본 시험에 사용한 Sprague-Dawley (SD)계 랫드는 삼육 실험동물연구소로부터 5주령의 암·수 각각 50마리를 입수한 후 1주일간 검역과 순화·사육을 거쳐 건강한 암·수를 각각 40마리씩을 선별하여 시험에 사용하였다. 본 시험은 온도 23±2°C, 상대습도 50±10%, 환기 회수 10~12회/hr, 조명시간 12 hr, 조도 150~300 lux로 설정된 동물실에서 실시되었다. 사료는 실험동물용 고행사료(삼양사료, 대전)를, 음수는 상수도를 자유섭취 시켰다.

**투여량 설정**

투여량의 산출은 현탁시킨 시험물질을 투여 직전의 랫드의 체중을 기준으로 하여 고용량군에는 사람의 1일 임상용량{약 8.625 mg/kg(약 431.26 mg/50 kg)}의 약 580배인 5 g/kg B.W.으로 설정한 다음, 이 용액을 기준으로 일정공비(×0.5)로 산정한 5개의 용량군을 설정하였다. 용매대조군에는 현탁액인 0.5% CMC용액만을 투여하였다. 투여액량에 있어서 고용량군에 5 g/kg에 상당하는 투여액량인 체중 kg당 10 ml의 시험물질을 투여하고 그 밖의 군에는 0.5% CMC용액으로 희석하여 동일한 액량을 투여하였다.

**시험군의 구성**

선발된 암·수 각각 40마리의 동물을 군간 체중이 크게 5개군의 용량군과 무처치의 대조군으로 군당 암·수 각 5마리씩 배치하였다. 체중은 수컷은 140~160 g, 암컷은 110~130 g 범위였다.

**투여방법**

투여경로는 인체 적용경로가 경구이므로 경구독성의 유무를 검색하기 위하여 Sonde를 이용하여 위내에 1회 강제 투여하였다.

**일반증상 및 폐사의 관찰**

투여 당일은 12시간까지 매시간 마다 일반상태를 관찰하고, 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반증상의 변화, 운동성, 외관, 신경증상 및 사망동물의 유무를 주의깊게 관찰하였다.

**체중변화의 측정**

모든 동물에 대하여 투여 직전과, 투여 7일 후 및 부검 직전인 14일에 3회 체중을 측정하였다.

**병리조직학적 검사**

시험종료시 생존동물은 에테르 마취로 방혈 치사시켜 육

안적으로 모든 장기를 검사하였다. 또한 10% 중성포르말린 액에 고정 후 일반적인 파라핀 절편을 만들어 H&E염색을 한 후 그 소견을 관찰하였다.

**통계학적 분석**

체중에 대한 유의성 검정법으로 one-way analysis of variance(ANOVA)에서 유의차가 인정되는 F값이 관찰될때 대조군과 각 용량군과 비교하기 위하여 Dunnett's t-test를 하였으며, 발생병변의 빈도는  $\chi^2$ (chi-square) 검정을 하였다.

**실험결과 및 고찰**

한서제약(주) 고크스(HAPADIF-S)의 랫드에 대한 단회투여 경구독성 여부를 조사하기 위하여, 식품의약품안전청고시 제1999-61호 “의약품 등의 독성시험기준 (1999년 12월 22일 제정)”에 의거하여, 본 시험물질을 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 랫드 암·수 각각에 투여할 수 있는 최대용량인 체중 kg 당 5 g(투여액량 : 10 ml/kg B.W.)을 최고용량으로 하여 일정공비(×0.5)로 희석한 5개의 용량군과 1개의 용매대조군을 설정한 후, Sonde를 이용하여 위내에 1회 투여하여 14일간 관찰하였다. 본 실험결과, 고용량군(5 g/kg)에서도 사망예가 관찰되지 않아, 고크스의 경구투여에 의한 LD<sub>50</sub>가 5 g/kg이상임을 관찰할 수 있었다.

한편, 시험 전기간을 통하여 경구투여시 암·수 랫드 모두에서 본 시험물질에 의한다고 생각되는 특이한 임상증상은 관찰할 수 없었다(Table I). 체중변화에 있어서도 시험 전기간을 통하여 경구투여시 암·수 랫드 모두에서 각 군간의 유의차는 전혀 관찰되지 않았다(Table II). 부검결과, 전체 동물에서 본 시험물질의 투여에 기인한다고 사료되어지는 어떠한 유의할 만한 육안 해부학적인 병변은 관찰되지 않았고, 병리조직학적 소견에서도 이상을 발견할 수 없었다(Table III).

이상의 결과로부터 한서제약(주) 고크스는 랫드에 투여할

**Table I.** Mortality and clinical signs in SD rats administered with GODEX

Items	GODEX (g/kg B.W)	Final mortality		clinical signs	
		Male	Female	Male	Female
Groups	5	0/5	0/5	-	-
	2.5	0/5	0/5	-	-
	1.25	0/5	0/5	-	-
	0.625	0/5	0/5	-	-
	0.3125	0/5	0/5	-	-
	0	0/5	0/5	-	-

Values are expressed as number of dead animal/total number of animals.

- : no clinical signs

**Table II.** Changes of body weights in SD rats administered with GODEX

(unit : g)

Sex	Days after treatment	Groups					
		5	2.5	1.25	0.625	0.3125	0
M	0	152.3 ± 6.54	152.4 ± 6.94	153.4 ± 6.08	153.3 ± 5.71	153.2 ± 5.74	153.3 ± 6.06
	7	208.3 ± 9.43	208.6 ± 8.76	208.2 ± 7.22	209.8 ± 9.17	210.1 ± 10.74	209.3 ± 10.70
	14	246.5 ± 10.54	245.0 ± 18.56	244.4 ± 11.45	247.9 ± 10.53	244.3 ± 15.19	245.6 ± 12.67
F	0	127.9 ± 6.03	128.2 ± 5.51	128.3 ± 5.55	128.3 ± 5.47	128.3 ± 5.33	128.2 ± 5.51
	7	147.9 ± 6.76	148.9 ± 5.17	148.1 ± 6.25	149.2 ± 5.45	150.5 ± 5.31	149.74 ± 5.63
	14	175.9 ± 8.39	178.4 ± 5.31	177.6 ± 7.86	179.2 ± 6.24	180.1 ± 6.22	179.4 ± 6.25

M : Male, F : Female,  
Values represent means ± S.D.

**Table III.** Gross findings of necropsy in SD rats administered with GODEX

Items	GODEX (g/kg B.W)	Sex	
		Male	Female
Groups	5	0/5	0/5
	2.5	0/5	0/5
	1.25	0/5	0/5
	0.625	0/5	0/5
	0.3125	0/5	0/5
	0	0/5	0/5

Values are expressed as number of abnormal animals/total number of animals.

수 있는 최고용량인 체중 kg 당 5g의 용량으로 위내투여시, 사망 예는 물론 어떠한 유의한 임상증상을 유발하지 않아 독성이 없는 안전한 간질환치료제로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 한서제약 주식회사의 지원에 의하여 수행되었

으며 이에 감사를 드립니다.

### 참고문헌

- Akbar, N., Tahr, R. A., Santoso, W. D., Soemarno, Sumaryono, Noer, H. M. and Liu, G. (1998) Effectiveness of the analogue of natural Schisandrin C (HpPro) in treatment of liver diseases: an experience in Indonesian patients. *Chin. Med. J.* **111**, 248-251.
- Miyazawa, S., Furuta, S. and Hashimoto, T. (1982) Reduction of beta-oxidation capacity of rat liver mitochondria by feeding orotic acid. *Biochim. Biophys. Acta* **711**, 494-502.
- Plaa, G. L. (1991) Toxic responses of the liver. In: *Casarett and Doull's Toxicology* (M. O. Amdur, J. Doull and C. D. Klassen, Eds.), pp. 334-353. Pergamon Press, New York.
- Tokmakjian, S. D. and Haines, D. S. (1985) Early effects of dietary orotic acid upon liver lipid synthesis and bile cholesterol secretion in rats. *J. Lipid Res.* **26**, 478-486.
- 식품의약품안전청고시 제1999-61호 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전청(1999. 12. 22. 제정).