Korean J. Toxicol.
Vol. 12, No. 2, pp. 295-303, 1996

우황청심원 환제 및 액제의 급성경구비교독성시험

곽승준 · 김형식 · 천선아 · 임소영 · 박현선 · 홍채영 · 한하수 · 최병천* · 이병무

성균관대학교 약학대학 독성학교실
*광동제약 중앙연구소

Comparative Acute Toxicity Studies on Woo Whang Chung Shim Won Suspension and Pill in Mice

Seung Jun Kwack, Hyung Sik Kim, Sun Ah Chun, So Young Lim, Hyun Sun Park, Che Young Hong, Ha Soo Han, Byung Chun Choi* and Byung Mu Lee

Division of Toxicology, School of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Kyunggi-Do, Suwon 440-746, Korea
**Kwang Dong Pharmaceutical Co., LTD, 212-13, Kuro-Dong, Kuro-ku, Seoul*
(Received August 14, 1996)
(Accepted August 30, 1996)

ABSTRACT : *Acute toxic effects of the Woo Whang Chung Shim Won suspension and pills were studied with the doses of 60, 74, 90, and 110 ml/kg in mice. In this study, we daily examined number of deaths, clinical signs, body weights, and pathological findings for 7 days after administration of Woo Whang Chung Shim Won. All mice given the highest dose (110 ml/kg) died at 24 hour after administration of Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Won suspension (Byunbang, SS-BS and Wonbang, SS-WS), one male and two female mice given 90 ml/kg dose of SS-BS died, and a few mice given middle dose (74 ml/kg) of SS-WS died. In control group (110 ml/kg) treated with vehicle (SS-BS and SS-WS), three out of 5 males and two out of 5 females mice died during the study. However, in animals treated with Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won suspension (KD-S) and pill (KD-P), deaths were not observed. In the clinical signs, increase of drooling and decrease of spontaneous motor activities were observed in the highest dose group (110 ml/kg). No significant dose-related change in body weight was observed. The results suggest that the toxic effect of SS-BS and SS-WS may be atttributed to the solution for the Woo Whang Chung Shim Won suspension.*

Key Words : *Acute toxicity, Woo Whang Chung Shim Won, Mortality*

I. 서 론

우황청심원은 오래전부터 심장성질환, 뇌질환, 신경성질환등에 그 효과가 우수하여 고대로부터 널리 사용되어온 한약제제로서 우황 및 사향등의 성분이 포함되어 있다. 지금까지 우황청심원은 환제로 사용되어 왔으나 위장으로부터의 흡수를 촉진시켜 보다 빠른 효과를 기대하기 위해 현재 현탁제로 제제화되어 시판되고 있다. 따라서 본 시험에서는 현재 시판되는 우황청심원 현탁제제에 대한 안전성 평가의 일환으로 급성경구독성시험을 평가 하였다. 시험물질인 변방 및 원방 우황청심원 액제 및 환제는 국내에서 널리 시판되는 시료를 선택하여 마우스에 1회 경구투여 하였을 때 나타나는 임상증상 및 체중변화등을 관찰하였으며, 사망률 산출과 부검을 시행하여 육안적 해부소견등에 따라 급성경구독성을 비교 평가하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 시험물질

시험물질인 우황청심원은 광동제약(주) 중앙연구소로부터 제공받아 시험에 사용하였다.

- 우황청심액 변방; 삼성제약(주), Lot. No. LWW 5033(이하 SS-BS라 함)
- 우황청심액 원방; 삼성제약(주), Lot. No. LWW 5011(이하 SS-WS라 함)
- 우황청심액 변방; 광동제약(주), Lot. No. 5052(이

하 KD-S라 함)

- 우황청심환 변방; 광동제약(주), Lot. No. 5145(이하 KD-P라 함)

- 우황청심환 원방; 조선무약(주), Lot. No. SCH 501(이하 CS-P라 함)

2. 시험계 및 사육환경

시험구역은 성균관대학교 약학대학 청정실험동물실에서 실시하였으며, 청정구역에서 생산된 SPF(특정병원체 부재) ICR계 마우스를 국립보건안전연구원으로부터 분양 받아 온도 23±1°C, 습도 55±5%, 배기 10~18회/hr, 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 300~500 Lu x의 사육환경에서 마우스용 폴리카보네이트 사육상자(220W×270L×125H mm) 케이지에 10마리씩 넣어 사육하였다. 1주일의 순화사육기간 동안에 일반증상관찰을 시행하여 정상적인 동물만 시험에 사용하였다. 사료는 제일상사의 실험동물사료를 구입하여 실험동물에 자유로이 공급하였으며, 음수는 멸균수도물을 자유롭게 섭취시켰다.

3. 군분리 및 시험물질의 조제

순화기간 중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정 하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다. 동물의 개체식별은 사육상자별 tag표시법을 이용하였다. 본 시험의 시험물질인 우황청심원 현탁액 및 환제는 시중에서 유통되는 제품과 동일하며, 시험물질의 조제는 다음과 같다. 변방 KD-S는 시중에서 유통되는 원액을 그대로 사용하였으며, SS-BS 와 SS-WS는 KD-S와 동일한 용량으로 보정하기 위해 증류수 10 m*l*를 첨가하여 조제하였다. 또한 원방 환제 CS-P 및 변방 환제 KD-P는 급성경구독성시험의 최대조제가능용량인 1환/kg/10 m*l*(청심원액으로 30 m*l*)의 용량으로 증류수에 현탁하여 조제하였다.

4. 투여용량의 설정

1주간의 순화기간중 건강한 동물을 선별하여 시험에 이용하였다. 본 시험에서 사용된 시험동물의 체중범위는 수컷은 27~30 g, 암컷은 22~25 g 이었고, 주령은 약 8주령 이었다.

투여용량은 특허공고(95-13026)된 SS-BS와 SS-WS의 독성시험 data에 기준하여 110 m*l*/kg을 최고용량군으로 하였으며, 공비를 1.22로하여 90 m*l*/kg, 74 m*l*/kg 및 60 m*l*/kg의 4개 용량군과 매체대조군를 각각 설정하였다. 원방 환제 CS-P는 1환을 30 m*l* 정제수에 현탁하여 녹이고 동시험을 실시하였다. 또한 원방 환제 CS-P 및 변방 환제 KD-P는 1환에 증류수를 가하여 현탁한 후 최종용량을 10 m*l*로 하였으며, 40 m*l*/kg을 최고용량으로하고 공비를 1.22로 하여 32.7 m*l*/ kg, 26.7 m*l*/kg, 21.9 m*l*/kg (4환, 3.27환, 2.67환, 2.16환/kg)의 4개용량군과 용매대조군을 설정하였다. 본 시험에서 SS-S, KD-S 및 CS-P의 마우스에 대한 경구투여 용량은 1회에 투여하기에는 과다하여 1 m*l*씩 순차적으로 투여하였다.

변방 및 원방 우황청심원의 투여군 설정

시험물질	시험군	투여용량 (pill/kg)	투여액량 (m*l*/kg)	시험계(마리) Male	Female
SS-BS	최고용량군		110	5	5
SS-WS	고용량군		90	5	5
	중용량군		74	5	5
	저용량군		60	5	5
	[a]매체대조군		110	5	5
KD-S	최고용량군	4.00	110	5	5
CS-P	고용량군	3.27	90	5	5
	중용량군	2.67	74	5	5
	저용량군	2.18	60	5	5
	[b]매체대조군	0	110	5	5
KD-P	최고용량군	4.00	40	5	5
CS-P	고용량군	3.27	32.7	5	5
	중용량군	2.67	26.7	5	5
	저용량군	2.18	21.9	5	5
	[c]매체대조군	0	40	5	5

[a]SS-BS의 매체대조용액을 투여하였다.
[b]KD-S의 매체대조용액을 투여하였다.
[c]증류수를 투여하였다

5. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

모든 시험동물에 대한 임상증상관찰 및 사망동물수는 약물투여직후부터 6시간동안은 매 시간마다 관찰하였으며, 투여 익일부터 7일까지는 1일 1회씩 동물의 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망유무를 관찰하였다 (Bruce, 1985; Cho 등, 1993).

2) 체중측정

시험에 사용된 모든동물에 대하여 시험물질 투여직전, 투여후 1일, 3일, 7일째에 체중을 측정하였다.

3) LD_{50}치의 측정

LD_{50}치 및 95%신뢰한계는 7일간의 누적사망율로부터 Litchfield and Wilcoxon법에 따라 산출하였다

(Zbinden and Flury-Roversi, 1981).

4) 부검소견

시험종료후 동물의 체중을 측정한후 ether로 마취하고 설하동맥 및 복부대동맥을 절단하여 치사시킨 다음 외관 및 내부장기의 이상유무를 육안적으로 상세히 관찰하였다. 또한 의심스러운 이상소견이 관찰된 모든 조직은 현미경적 소견을 관찰하기 위하여 10% 포르말린 용액에 고정시켰다(Obara, 1992; Yamashita 등., 1992).

6. 자료의 통계학적 해석

통계학적 처리는 Student's-t 검정을 행하고 $P<0.05$, $P<0.01$의 수준으로 대조군과 시험물질투여군을 비교하였다.

III. 결 과

1. 사망예 및 임상증상

변방 및 원방 우황청심원 SS-WS, SS-BS, KD-S와 KD-P는 110 ml/kg, KD-P와 CS-P는 40 ml/kg(4환/kg)를 최고용량으로 하여 공비 1.22로 4용량군을 설정한 후 1주일간 사망동물의 유,무를 관찰한 결과는 다음과 같다(Table 1～3).

변방 SS-BS의 경우 최고용량투여군에서 투여후 3시간 이내에 수컷 3마리와 암컷 4마리가 사망하였으며, 투여후 24시간 이내에 나머지 모든 동물이 사망하였다. 또한 매체대조군에서도 투여후 24시간에 수컷 3예와 암컷 2예가 사망하였다. 또한 변방 SS-BS의 고용량 투여군에서도 투여후 24시간에 수컷 1마리와 암컷 2마리가 사망하였다. 반면, 변방 KD-S 및 KD-P 투여군에서는 암,수 모든동물에서 사망예는 없었으며, KD-S의 매체투여군에서도 사망예는 발견되지 않았다.

원방 SS-WS의 경우 최고용량투여군에서 투여후 2시간 이내에 수컷 2마리와 암컷 3마리가 사망하였으며, 투여후 24시간 이내에 나머지 모든 동물이 사망하였다. 또한 고용량투여군에서도 투여후 24시간이내에 수컷 2마리와 암컷 1마리가가 사망하였고 중간용량 투여군에서는 암.수 1예가 투여후 24시간이내에 각각 사망하였다. 그러나 원방 CS-P 및 KD-P 투여군에서는 암,수 모든동물에서 사망예는 없었다.

본 시험물질의 최고용량군과 매체대조군에서는 투여후 모든 동물이 과도한 복부팽만으로 인하여 자발적인 운동성이 저하되었으며 현저한 호흡곤란을 일으키는 것을 볼 수 있었다. 그러나 이와같은 현상은 시간이 지남에 따라 점차 회복되었다. 기타 중용량 및 저용량 투여군에서는 비특이적인 중독증상을 나타내지는 않았다. SS-BS, SS-WS 및 매체대조군에서는 시험물질 투여후 12시간 이후부터 사하증상을 나타내었으나 기

Table 1. Survivals in ICR mice orally treated with SS-BS and SS-WS

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Days after treatment							Final mortality	LD_{50} value
			0	1	2	3	4	5	6		
Control[a]	Male	110	5/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	3/5	
	Female	110	5/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	2/5	
Byunbang	Male	110	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	
(SS-BS)[b]		90	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	1/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	96.4 ml
	Female	110	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	
		90	5/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	2/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	92.8 ml
Wonbang	Male	110	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	
(SS-WS)[c]		90	5/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	2/5	
		74	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	1/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	91.2 ml
	Female	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
		90	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	1/5	
		74	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	1/5	
		60	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	93.4 ml

[a]Control; Treated with SS-S solvent.
[b]SS-BS; Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]SS-WS; Samg-Sung Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, suspension

Table 2. Survivals in ICR mice orally treated with KD-S and CS-P

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Days after treatment							Final mortality	LD_{50} value
			0	1	2	3	4	5	6		
Control[a]	Male	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
	Female	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
Byunbang	Male	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
(KD-S)[b]		90	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	110 m*l*
	Female	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		90	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>110 m*l*
Wonbang	Male	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
(CS-P)[c]		90	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>110 m*l*
	Female	110	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		90	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		74	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>100 m*l*

[a]Control; Treated with KD-S solvent.
[b]KD-S; Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]CS-P; Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, pill

Table 3. Survivals in ICR mice orally treated with KD-P and CS-P

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Dosage volume (ml/kg)	Days after treatment							Final mortality	LD_{50} value
				0	1	2	3	4	5	6		
Control[a]	Male	00.0	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
	Female	00.0	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
Byunbang	Male	4.00	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
(KD-P)[b]		3.27	32.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.67	26.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.18	21.9	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>4 pillls
	Female	4.00	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		3.27	32.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.67	26.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.18	21.6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>4 pillls
(120 m*l*)												
Wonbang	Male	4.00	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
(CS-P)[c]		3.27	32.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.67	26.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.16	21.6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>4 pillls
	Female	4.00	40.0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		3.27	32.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.67	26.7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	
		2.16	21.6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	>4 pillls

[a]Control; Treated with D.W.
[b]KD-P; Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, pill
[c]CS-P; Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, pill

타의 투여군에서는 이들 현상은 나타나지 않았다 (Table 4-6).

2. 체중측정결과

시험물질투여군과 매체대조군간의 유의성 있는 체중변화는 없었다. 시험물질인 변방 및 원방 KD-S, KD-P, CS-P의 최고용량투여군과 매체대조군의 암,수 모든 동물에서 유의성 있는 체중변화는 인정되지 않았다(Table 7-9).

Table 4. Clinical signs in ICR mice orally treated with SS-BS and SS-WS

	Sex	Dosage (ml/kg)	Clincal signs	Hours after treatment						Days after treatment						
				1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Control	Male	110	ND[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Byunbang	Male	110	ND	-	-	-	-	-	-	-						
(SS-BS)		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wonbang	Male	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(SS-WS)		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a]Control; Treated with SS-S solvent.
[b]SS-BS: Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]SS-WS: Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Woo Wonbang, suspension
[d]N D: Not detected

Table 5. Clinical signs in ICR mice orally treated with KD-S and CS-P

	Sex	Dosage (ml/kg)	Clincal signs	Hours after treatment						Days after treatment						
				1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Control[a]	Male	110	ND[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Byunbang	Male	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(KD-S)[b]		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wonbang	Male	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(CS-P)[c]		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	110	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		74	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a]Control; Treated with KD-S solvent.
[b]KD-S: Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]CS-P: Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Woo Wonbang, pill
[d]N D: Not detected

3. LD_{50}치의 측정

변방 SS-BS투여에 따른 LD_{50}치는 각각 수컷이 96.4 ml/kg, 암컷은 92.8 ml/kg이었으며, 원방 SS-WS의 LD_{50}치는 암,수 각각 93.4 ml/kg 및 91.2 ml/kg이었다.

4. 육안적 해부소견

Table 6. Clinical signs in ICR mice orally treated with KD-P and CS-P

	Sex	Dosage (ml/kg)	Dosage volume	Clincal signs	Hours after treatment						Days after treatment						
					1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Control[a]	Male	00.0	40.0	ND[d]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	00.0	40.0	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Byunbang	Male	4.00	40.0	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(KD-P)[b]		3.27	32.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.67	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.16	21.6	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	4.00	40.0	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.27	32.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.67	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.16	21.6	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wonbang	Male	4.00	40.0	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(CS-P)[c]		3.27	32.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.67	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.16	21.6	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Female	4.00	40.0	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.27	32.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.67	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.16	21.6	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a]Control; Treated with D.W.
[b]KD-P: Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, pill
[c]CS-P: Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, pill
[d]N D: Not detected

Table 7. Body weights in ICR mice orally treated with SS-BS and SS-WS

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Days after treatment			
			0	1	3	6
Control[a]	Male	110	28.2±1.30(5)[d]	27.5±0.71(2)	28.5±0.71(2)	29.5±0.71(2)
	Female	110	25.2±0.84(5)	25.3±0.58(3)	25.0±1.00(3)	26.3±2.08(3)
Byunbang	Male	110	29.0±1.58(5)	-	-	-
(SS-BS)[b]		90	28.0±1.22(5)	27.7±2.22(4)	28.7±0.96(4)	29.8±1.50(4)
		74	29.2±1.79(5)	28.8±2.28(5)	30.0±2.0(5)	31.0±2.00(5)
		60	27.4±1.14(5)	27.8±2.17(5)	29.001.22(5)	30.2±1.92(5)
	Female	110	25.6±1.14(5)	-	-	-
		90	24.8±0.84(5)	25.6±0.58(3)	26.3±0.58(3)	27.6±0.58(3)
		74	25.4±0.55(5)	26.0±0.71(5)	26.8±0.45(5)	27.2±0.84(5)
		60	25.0±1.00(5)	25.8±1.30(5)	26.8±1.30(5)	27.4±1.34(5)
Wonbang	Male	110	28.2±1.30(5)	-	-	-
(SS-WS)[c]		90	27.2±1.48(5)	27.3±0.58(3)	28.6±0.58(3)	30.0±1.00(3)
		74	27.2±1.48(5)	27.5±1.29(4)	29.0±1.41(4)	30.7±1.71(4)
		60	29.0±1.58(5)	29.2±1.30(5)	30.6±1.67(5)	31.4±2.41(5)
	Female	110	25.4±1.14(5)	-	-	-
		90	26.0±0.71(5)	27.0±0.82(4)	27.0±0.82(4)	28.5±0.50(4)
		74	25.4±1.14(5)	25.8±1.48(5)	26.6±1.14(5)	27.2±0.84(5)
		60	24.8±0.84(5)	25.0±0.71(6)	26.6±1.14(5)	27.4±0.89(5)

[a]Control; Treated with SS-S solvent.
[b]SS-BS: Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]SS-WS: Sam-Sung Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, suspension
[d](n): number of animals
Each values represent mean±S.D.

시험물질 투여후 사망한 모든 동물에 대하여 즉시 부검한 결과 최고용량 투여군에서는 약물의 과다투여에 의해 위장으로부터 맹장까지 약물이 포화되어 있었으며 특히, SS-BS와 SS-WS의 최고용량군 및 기제대조군에서는 다른 투여군에서보다 현저한 복수의 증가를 볼 수 있었다.

Table 8. Body weights in ICR mice orally treated with KD-S and CS-P

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Days after treatment			
			0	1	3	6
Control[a]	Male	110	27.4±1.14(5)[d]	27.2±0.84(5)	29.2±1.10(5)	31.2±1.92(5)
	Female	110	26.0±1.00(5)	25.6±1.34(5)	27.0±1.00(5)	27.6±1.14(5)
Byunbang (KD-S)[b]	Male	110	26.8±1.48(5)	27.0±1.73(5)	28.6±1.95(5)	30.0±1.73(5)
		90	29.4±1.82(5)	30.0±1.87(5)	30.8±1.64(5)	33.2±2.49(5)
		74	28.0±0.71(5)	28.2±1.30(5)	29.6±0.89(5)	31.2±1.10(5)
		60	28.6±2.30(5)	29.2±1.79(5)	30.0±2.55(5)	31.4±1.55(5)
	Female	110	26.2±1.30(5)	26.0±1.58(5)	27.2±0.84(5)	28.8±1.48(5)
		90	25.8±1.79(5)	25.0±1.87(5)	27.0±2.35(5)	28.4±1.95(5)
		74	26.6±1.14(5)	26.8±1.30(5)	28.0±1.00(5)	28.6±1.52(5)
		60	24.0±1.41(5)	23.8±1.92(5)	24.8±2.17(5)	26.2±2.17(5)
Wonbang (CS-P)[c]	Male	110	28.2±1.30(5)	28.6±1.52(5)	29.4±1.52(5)	31.4±1.52(5)
		90	29.2±2.17(5)	29.0±2.55(5)	30.8±1.64(5)	32.2±2.49(5)
		74	29.6±1.34(5)	30.8±0.84(5)	31.8±0.84(5)	32.6±1.14(5)
		60	28.2±1.10(5)	29.6±1.52(5)	31.2±1.30(5)	33.2±0.45(5)
	Female	110	25.8±1.64(5)	26.2±1.79(5)	27.2±2.17(5)	28.0±2.00(5)
		90	25.0±0.71(5)	25.6±1.52(5)	27.4±1.14(5)	29.0±1.58(5)
		74	26.0±1.58(5)	26.2±1.30(5)	27.6±1.34(5)	29.0±2.55(5)
		60	25.6±1.14(5)	26.0±1.58(5)	27.2±0.84(5)	28.6±1.14(5)

[a]Control; Treated with KD-S solvent.
[b]KD-S: Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]CS-P: Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, pill
[d](n): number of animals
Each values represent mean±S.D.

Table 9. Body weights in ICR mice orally treated with KD-P and CS-P

Groups	Sex	Dosage (ml/kg)	Days after treatment			
			0	1	3	6
Control[a]	Male	0	29.0±2.35(5)[d]	29.0±2.83(5)	30.4±3.05(5)	33.2±1.48(5)
	Female	0	24.0±1.58(5)	25.4±1.52(5)	25.8±1.64(5)	26.8±1.92(5)
Byunbang (KD-P)[b]	Male	4.00	26.8±1.48(5)	27.0±1.73(5)	28.6±1.95(5)	30.0±1.73(5)
		3.27	27.4±2.70(5)	28.0±3.54(5)	29.6±3.36(5)	30.2±2.77(5)
		2.67	29.4±1.14(5)	29.6±1.52(5)	31.2±1.10(5)	32.2±1.30(5)
		2.16	27.2±0.84(5)	28.6±0.55(5)	29.6±1.67(5)	30.4±1.67(5)
	Female	4.00	24.6±1.52(5)	24.6±1.14(5)	26.0±1.58(5)	27.4±1.67(5)
		3.27	24.0±1.58(5)	24.6±1.82(5)	25.2±1.92(5)	27.0±1.58(5)
		2.67	23.8±2.49(5)	24.8±1.10(5)	25.6±2.07(5)	26.6±2.51(5)
		2.16	24.6±1.82(5)	24.8±2.77(5)	24.8±3.11(5)	27.0±2.55(5)
Wonbang (CS-P)[c]	Male	4.00	28.2±1.92(5)	28.2±1.91(5)	28.6±1.14(5)	30.4±1.34(5)
		3.27	27.4±1.14(5)	28.0±2.12(5)	29.0±1.58(5)	30.4±1.67(5)
		2.67	28.0±1.87(5)	28.2±2.77(5)	28.6±2.30(5)	30.0±1.41(5)
		2.16	28.2±1.79(5)	28.0±1.22(5)	29.4±1.52(5)	30.6±2.07(5)
	Female	4.00	24.4±1.14(5)	24.8±0.45(5)	25.8±1.30(5)	27.2±0.84(5)
		3.27	24.8±1.48(5)	26.0±1.87(5)	26.2±1.48(5)	28.4±1.82(5)
		2.67	24.4±1.82(5)	25.2±1.92(5)	26.0±1.58(5)	26.8±1.92(5)
		2.16	24.4±2.07(5)	25.4±2.51(5)	26.4±2.07(5)	27.4±2.61(5)

[a]Control; Treated with KD-S solvent.
[b]KD-S: Kwang-Dong Woo Whang Chung Shim Won Byunbang, suspension
[c]CS-P: Cho-Sun Woo Whang Chung Shim Won Wonbang, pill
[d](n): number of animals
Each values represent mean±S.D.

IV. 고 찰

현재 우황청심원은 심장성질환, 뇌질환, 신경성질환 뿐만 아니라 많은 약리효능을 가지기 때문에 널리 사용되고 있으며 위장으로부터 흡수를 촉진시켜 보다 빠른 효과를 기대하기 위해 현탁제로 조제화하여 시판되

Table 10. Incidence of histopathological findings orally treated with Byunbang and Wonbang SS-BS and SS-WS.

Sex		Male					Female				
Organ	Dosage (ml/kg)	CON[a]	110	90	74	60	CON	110	90	74	60
No. of mice		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal											
Gland	L.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia											
Calcification											
Spleen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis	L.	0	0	0	0	0					
	R.	0	0	0	0	0					
Ovary							0	0	0	0	0
Stomach		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]CON; Treated with SS-BS solvent.

Table 11. Incidence of histopathological findings in ICR mice orally treated with Byunbang KD-S and Wonbang CS-P.

Sex		Male					Female				
Organ	Dosage (ml/kg)	CON[a]	110	90	74	60	CON	110	90	74	60
No. of mice		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal											
Gland	L.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia											
Calcification											
Spleen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis	L.	0	0	0	0	0					
	R.	0	0	0	0	0					
Ovary							0	0	0	0	0
Stomach		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]CON; Treated with KD-S solvent.

고 있다. 본 시험에서는 시험물질 변방 및 원방 우황청심원 액제 및 환제를 마우스에 1회 경구투여 하였을 때 나타나는 임상증상 및 체중변화등을 관찰하였으며, 사망률 산출과 부검을 시행하여 육안적 해부소견등에 의한 급성경구비교독성시험을 평가하고자 실시하였다.

시험물질인 원방 및 변방 우황청심원액 및 환제의 마우스에 대한 급성경구독성을 평가하기 위하여 ICR계 마우스에 15 g/kg를 최대투여용량으로 하고 공비를 1.22로 하여 각각 4용량군과 대조군을 설정한 후 각 군당 암,수 5마리를 1군으로 1회 경구투여한 후 7일동안 사망동물수, 임상증상, 체중변화 및 육안적해부소견을 관찰하였다. 시험물질인 변방, 원방 삼성우황청심원액의 최고용량투여군에서는 투여후 24시간에 암,수 모든 동물이 사망하였으며, 고용량군 및 중간용량군에서도 1~2예의 사망예가 있었다. 또한 삼성우황청심원액의 매체대조군에서도 최고용량투여군에서 암,수 각각 2예 및 3예의 사망예가 있었다. 이들 동물에 대한 부검소견에서 복수의 현저한 증가가 있었다.

변방 및 원방 SS-BS, SS-WS 및 KD-S 및 매체대조군의 최고용량 투여군에서는 모든 동물이 투여후 과도한 복부팽만으로 인하여 자발적인 운동성이 저하되었으며, 현저한 호흡곤란을 일으키는 것을 볼 수 있었다. 이들의 현상은 시간이 지남에 따라 점차 회복되었다. 기타 중용량 및 저용량 투여군에서는 대조군에 비해 비특이적인 중독증상을 나타내지는 않았다. SS-BS와 SS-WS의 매체대조군 최고용량 및 고용량 투여군에서

Table 12. Incidence of histopathological findings in ICR mice orally treated with Byunbang and Wonbang KD-P and Wonbang CS-P.

Sex		Male					Female				
Organ	Dosage (ml/kg)	CON[a]	40.0	32.7	26.7	21.6	CON	40.0	32.7	26.7	21.6
No. of mice		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal											
Gland	L.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia											
Calcification											
Spleen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis	L.	0	0	0	0	0					
	R.	0	0	0	0	0					
Ovary							0	0	0	0	0
Stomach		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]CON; Treated with SS-BS solvent.

는 투여후 사하증상을 나타내었으며 기타의 투여군에서는 이들 현상은 나타나지 않았다. 본 시험물질인 SS-S, KD-S 및 매체대조군의 최고용량군에서는 투여용량을 110 ml/kg을 설정하였다. 이것은 국립보건안전연구원의 표준작업지침서(1994)에 의하면 급성경구독성의 경우 현탁액의 경우 10 ml/kg을 최대투여가능용량으로 정한다는 규정보다 무려 11배가 높은 용량으로 시험동물에 1회 투여하기에는 매우 곤란하여 본 시험에서는

1회에 110 ml/kg을 투여하기 어려워 10분정도의 간격으로 2~3회로 나눠 투여하였다.

시험물질 투여후 1주일간의 체중측정결과에서는 SS-S, KD-S, KD-P, CS-P 및 매체대조군의 최고용량투여군에서 약물투여후 1일에 동물의 체중증가가 약간 둔화되었으나 3일후 부터는 정상적으로 회복되었다.

육안적해부소견에서는 삼성우황청심원액 및 매체대조군의 최고용량군에서 사망한 예를 즉시 해부한 소견에서는 복부의 심한 팽창이 있었다. 이것은 기타 시험군의 최고용량투여군에서도 나타나는 일반적인 현상이며, 또한 동일용량의 광동 우황청심원을 투여한 최고용량군에서도 사망예가 없었으므로 이것은 우황청심원의 독성에 의한 직접적인 사망원인이라고 사료되지 않았다.

이상과 같이 변방 및 원방 SS-BS, SS-WS, KD-S, KD-P, CS-P의 마우스에 대한 급성경구독성시험에서 상기의 일반상태, 체중변화 및 부검소견 등에 의한 결과 KD-S, KD-P, CS-P는 매우 고용량의 투여농도에서도 별다른 중독증상은 나타나지 않았으며, 사망예도 없었다. 그러나 SS-BS와 SS-WS의 최고용량군 및 고용량군에서는 과량의 약물 투여로 인한 사망예가 있었으며 이것은 SS-S의 매체투여군과 유사한 경향을 나타냈다. 따라서 SS-S의 매체가 동물의 치사에 크게 영향을(수컷; 60%, 암컷;40% mortality) 주었다고 판단이 되며 우황청심원 액도 상승작용을 일으켜 SS-S의 최고용량(110 ml/kg) 투여시 100%의 치사율을 나타내었다고 평가된다.

참고문헌

Bruce, R.D. (1985): An up-and-down procedure for acute toxicity testing. *Fund. Appl. Toxicol.*, **5**, 151-157.

Cho, D.H., Hwang, S.J., Lee, W.Y., Lee, J.Y., Yoon, H. J. and Moon, B.W. (1993): Acute oral toxicity studies of WHS-1 and WHS-2 in rats. *J. Appl. Pharmacol.*,. **2**, 275-279.

Obara, S. (1992): Studies on single-dose toxicity of hydrophobically modified hydropropyl methylcellulose in rats. *J. Toxicol. Sci. Jpn.*, **17**, 13-20.

Yamashita, K., Nakano, S., Kuwata, M, Yada, H., Irimura, K., Morinaga, H. Morita, K. (1992): Single dose toxicity studies of suplatast tosilate(IPD-1151T). *J. Toxicol. Sci. Jpn.*, **17**, 1-9.

Zbinden, G., and Flury-Roversi, M. (1981): Significance of the LD50-test for toxicological evaluation of chemical substances. *Arch. Toxicol.*, **47**, 77-99.

국립보건안전연구원 (1994): 예규 제 94-4호; 의약품등의 독성시험 기준