

## 흰쥐에서 신델라 겔 (송아지 제단백혈액추출물 : 황산미크로노마이신=20:1 복합제제)의 30일간 반복투여 경피독성시험

남석우 · 성대석 · 유세근 · 장만식\* · 최완수\* · 정영국\* · 김규봉\* · 한정환 · 홍성렬\*\* · 이향우<sup>#</sup>

성균관대학교 약학대학, \*영진약품공업 (주) 중앙연구소,

\*\*성균관대학교 유전공학과

(Received February 24, 1997)

### Subacute Transdermal Toxicity Study of Syndella gel, Topical Drug Containing Deproteinised Dialysate of Calf's Blood and Micronomicin sulfate, in Rats

Suk Woo Nam, Dae Suk Sung, Se Keun Yoo, Man Sik Chang\*,  
Wahn Soo Choi\*, Young Kuk Chung\*, Kyu Bong Kim\*, Jeung Whan Han,  
Sung Youl Hong\*\* and Hyang Woo Lee<sup>#</sup>

*College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea*

*\*Central Research and Development Laboratories, Yungjin Pharmaceutical Co., Ltd.,*

*Kyunggi-Do 445-850, Korea\*\*Department of Genetic Engineering,*

*Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea*

**Abstract**—This study was conducted to investigate the subacute transdermal toxicity of Syndella gel, a new topical drug containing deproteinized dialysate of calf's blood and micronomicin sulfate in Sprague-Dawley rats. Three doses (1.97, 3.94, 7.88 g/kg) of Syndella gel was daily treated transdermally to male and female rats for 30 days. No death was occurred in either control or treated rats. No significant toxic clinical signs and body weight change were not observed at any doses in the male or female rats treated. There were no significant alterations in hematologic and biochemical parameters in both sexes, however slight increase of potassium concentration was observed in 3.94 g/kg and 7.88 g/kg female groups. No significant necrotic changes were not observed in examined organs. This study showed that up to 7.88 g/kg Syndella gel did not induce subacute transdermal toxicity.

**Keywords** □ Syndella gel, Subacute transdermal toxicity.

상처치유작용은 생체조직의 연속성을 회복하는 작용이다. 외부의 자극에 의한 피부손상이나 화상은 여러 가지 종류의 세포들의 복합반응으로 치유가 된다. 즉, 혈소판 응집, 혈액응고, 피브린 형성, 손상에 따른 염증반응, 내피와 모세혈관의 증식, 손상된 세포들의 재생 등의 과정을 거쳐 치유가 되며 손상된 부위가 collagen으로 수복이 될 때 최종적으로 치유가 된 것으로 본다.<sup>8)</sup>

한편, 사람의 몸은 무균상태가 아니며 항상 균이 존재하는 상태이다. 특히, 피부에는 skin flora가 존재하므로 피부의 손상시 세균에 의한 감염 가능성은 상존한다.

송아지의 제단백혈액 추출물인 솔코세릴 (solcoseryl)은 세포호흡을 활성화 시키고 세포의 에너지 전위를 증가시켜 손상된 조직의 치유를 신속히 증가시킨다.<sup>1-2)</sup> 솔코세릴은 화상, 피부이식, 경미한 상처<sup>3)</sup>, 피부 궤양<sup>4)</sup>, 말초혈액순환 장애<sup>5)</sup> 등의 치유에 뛰어난 효과를 발휘하는 약물이다. 황산 미크로노마이신은 aminoglycoside계 항생제로서 그람양성과 그람음성 박테

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0331-290-7702 (팩스) 0331-290-7722

리아에 항균력을 갖는 광범위 항생제이다.<sup>6)</sup> 황산 미크로노마이신은 특히 *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus species*, *Serratia species*, *Klebsiella pneumoniae*에 높은 항균력을 갖는다.<sup>7)</sup>

손상된 조직의 수복력이 뛰어난 송아지의 제단백혈액 추출물과 광범위 항생제인 황산 미크로노마이신의 복합 외용제인 신델라 겔은 상처의 신속한 복구와 상처로 인한 세균 감염을 억제하는 작용을 갖고있기 때문에 화상, 외상의 육아형성 촉진 및 염증성 피부질환 치료를 목적으로 개발되었으며 mice를 이용한 피부손상 치료에 대한 실험에서 우수한 약효를 나타내었다.<sup>8)</sup> 따라서, 본 제제에 대한 전임상 시험의 일환으로 흰쥐에서 아급성 경피독성을 평가하고자 의약품 등의 독성시험기준<sup>9)</sup> (식품의약품 안전본부고시 제96-8) 및 의약품 등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정<sup>13)</sup> (보건복지부고시 제1994-46호, 복합제중 외용제)에서 정하는 요건에 따라 본 실험을 실시하였다.

## 실험방법

### 시험물질

시험물질인 신델라 겔은 송아지의 제단백혈액 추출물과 황산 미크로노마이신을 20:1의 비율로 혼합한 조성물로 투명한 겔제이다. 15°C이하에서는 액상으로 변하지만 약효에는 아무런 영향을 끼치지 않으며 냉장보관 하였다가 시험직전에 상온에 방치 후 사용하였다.

### 실험동물 및 사육환경

시험구역은 성균관대학교 약학대학 GLP (Good Laboratory Practice) room에서 실시하였으며, B & K Universal (United Kingdom)에서 생산된 SPF (특정병원체부재) SD (Sprague-Dawley)계 흰쥐를 구입하여 온도 23±1°C, 습도 55±5%, 배기 10~18회/hr, 형광등 명암 12hr cycle, 조도 300~500 Lux의 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자 (280 W×420 L×170 H mm)에 각각 1마리씩 넣어 사육하였다. 1주일간의 순화사육 기간동안에 증상관찰 등을 시행하여 정상적인 동물만 시험에 사용하였다. 사료는 삼양사료주식회사의 실험동물 멸균사료를 구입하여 실험동물에 자유롭게 공급하였으며, 음수는 멸균 수돗물을 자유롭게 섭취시켰다.

### 군분리 및 투여용량의 설정

순화기간중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용하여 군분리를 실시하였다. 동물의 개체식별은 사육상자별 tag 표시법을 이용하여 실시하였다.

투여용량의 설정은 예비실험 결과, 투여 가능한 최고용량을 토대로 공비 2로 하여 최고용량 7.88 g/kg, 중간용량군 3.94 g/kg 및 저용량군 1.97 g/kg으로 3단계 등비용량을 설정하고 각 시험군마다 시험계를 아래와 같이 설정하였다. 기제의 선정은 기제에 대한 미크로노마이신 용출률이 최고가 되는 것으로 하였다.<sup>8)</sup>

시험군	투여용량 (g/kg)	투여액량 (ml/마리)	시험계(마리)	
			수컷	암컷
최고용량군	7.88	1	12	12
중간용량군	3.94	1	12	12
저용량군	1.97	1	12	12
대조군(기제)*	0	1	12	12

\*기제: 폴록사머와 프로필렌 글리콜의 혼합물

시험물질을 투여하기 직전 시험동물의 체중범위는 수컷은 120~160 g, 암컷은 100~160 g 이었고, 주령은 약 5주령 이었다.

### 시험물질의 조제 및 투여

신델라 겔을 용시조제 하였다. 시험물질의 투여는 투여액량이 1 ml/마리가 되도록 기제를 이용하여 조제한 시험물질을 거즈 (2.5 cm×2.5 cm)에 고르게 분포시킨 다음 제모한 흰쥐의 등쪽 적용 부위에 1일 1회 8시간 고정시키고 생리식염수로 세정하여 잔존사료의 제거를 되풀이하는 방식으로 매일 (주7회) 반복 도포하여 1개월간 시행하였다.

### 일반증상 관찰 및 안구검사

일반증상 관찰은 모든 실험동물에 대한 상태를 매일 1회 오전 10시에 관찰하였고, 시험물질 투여후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 매일 주의하여 관찰하였다. 또한, 안구검사는 투여 마지막 주에 otoscope를 이용한 간이 방법으로 실시하였다.

### 체중측정, 사료섭취량 및 음수량 측정

시험에 사용된 모든 동물에 대하여 시험기간중 매주 2회 측정하였으며, 또한 시험물질 투여전 및 부검시 체중을 각각 측정 기록하였다.

사료섭취량 및 음수량은 매주 2회 측정하였으며 사료 섭취량은 각 사육상자별로 1일 1회 공급한 사료량에서 남은 잔존량을 감하여 측정하였고, 음수량은 물 공급시마다 최초 공급량에서 줄어든 분량을 계측하고, 다시 새로운 물을 물병에 채우는 작업을 매일 실시하여, 각 사육상자별 소모된 물의 양을 측정하였다.

### 혈액검사

부검전 1일간 절식시킨후, 에테르로 마취시켜 복대동맥에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 항응고제로 EDTA 2K가 함유된 채혈병에 넣어 자동혈액 검사기 (COULTER STKS, Coulter Ele.)를 이용하여 혈액학적 지표인 WBC (White Blood Cells), RBC (Red Blood Cells), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), PLT (plateletes) 등을 측정하였다.

### 혈청생화학적 검사

복대동맥에서 채혈한 혈액중 일부를 혈액학적 검사로 이용하고 나머지 혈액은 4°C 냉장보관 후 3,000 rpm에서 10 분간 원심분리하여 혈청을 분리한후 혈청 생화학 검사를 실시하였다. 자동생화학 검사기 (DIMENSION®, Dupont)를 이용하여 ALB (Albumin), GOT (Glutamic-Oxaloacetic Transaminase), GPT (Glutamic-Pyruvic Transaminase), BUN (Blood Urea Nitrogen), CHOL (Cholesterol), GLU (Glucose), T. BILI (Total Bilirubin), T. PROT (Total Protein), TG (Triglyceride), ALP (Alkaline Phosphatase), CREAT (Creatinine), CL (Chloride), Na (Sodium), K (Potassium), Phos (Phosphorus), URIC (Uric acid) 등을 측정하였다. 본 시험의 측정온도는 30°C에서 측정하였다.

### 노검사

부검전일 채뇨하여 뇨 시험지 (MULTISTIX, AMES)에 뇨를 침적시켜 pH, Protein, Glucose, Ketone체, Urobilinogen 및 잠혈 (Occult Blood) 을 측정하였다.

### 부검 및 병리조직학적 검사

모든 시험군의 생존동물에 대하여 시험물질 투여 개시일로부터 30일에 부검을 실시하였다. 부검전에 체중을 측정하였고 에테르로 마취한 후 복대동맥으로부터 채혈 후, 방혈치사시킨 다음 육안적으로 모든 장기를 검사하였다. 모든 시험군의 전 동물에 대하여 신장, 간장, 비장, 심장, 폐, 부신, 뇌, 고환, 난소 및 육안적 병변부위를 적출하여 중량을 측정하였다.

중량을 측정된 장기를 10% 중성 포르말린으로 고정 한 후 흐르는 물에 12시간 세척하고 ethanol 농도 상승순으로 각 1시간씩 탈수시켰다. 조직은 xylene으로 치환시킨 후 paraffin으로 포매하여 microtome (Reichert-Jung 820)을 사용하여 4 μm 두께의 절편을 제작한 후 hematoxylin과 eosin으로 이중 염색하여 관찰하였다. 고정장기는 신장, 비장, 간장, 심장, 부신, 뇌, 고환, 난소 등이며 병변이 있는 장기의 경우 대조군 및 최고용량군에서는 상기 장기를 전례에 대해서 실행하고, 저용량군 및 중간 용량군에서는 육안적 부검소견이 인정되는 장기에 대해 병리조직 검사를 시행하였다.

### 통계학적 분석

체중측정, 사료섭취량 및 음수량의 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하였으며, 일반병리 및 조직병리 부분의 자료는 Dunnet's t-test에 의해 실시하였다.<sup>11)</sup> 통계학적 유의성 검정은 공히 각 약물 투여군의 대조군에 대한 test를 통계프로그램인 SigmaStat (Jandel Scientific) 을 이용하여 one-way ANOVA를 거쳐서 실시하였다.

## 시험결과

### 일반증상 및 안구검사

암컷과 수컷 모두 시험물질 투여기간중 사망동물은 전혀 관찰되지 않았다 (Table I). 종합적인 일반증상 역시 전혀 관찰되지 않았다. 모든 동물에서 특이 증상은 관찰되지 않았으며, 최종 투여일에 실시한 안구검사에서 특이한 안구부위의 이상소견은 관찰되지 않았다.

### 체중측정, 사료섭취량 및 음수량 측정

시험물질 투여군 및 대조군들의 체중측정 결과는 Table II에 나타내었다. 암·수 모두 전체 투여기간중

**Table I**—Mortality of Sprague-Dawley rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Weeks					Final Mortality
		Start	1	2	3	4	
Male	0	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	1.97	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	3.94	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	7.88	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Female	0	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	1.97	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	3.94	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	7.88	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12

각 군간의 유의성 있는 체중 변화는 인정되지 않았다.

시험물질 투여군 및 대조군들의 사료섭취량과 음수량 측정결과는 Table III와 Table IV에 나타내었으며 유의성 있는 차이는 없었다.

#### 혈액학적 검사

암컷과 수컷 모두 대조군과 시험물질 투여군간에 유의성 있는 차이는 없었다 (Table V-I and II).

#### 혈청생화학적 검사

**Table II**—Body weights (g) of Sprague-Dawley rats dermally treated with Syndella gel for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Days			
		0	4	8	11
Male	0	137.3±8.19 <sup>1</sup>	173.1±8.19	194.6±13.09	210.8±14.32
	1.97	138.4±8.72	173.3±9.76	200.9±10.41	222.2±14.45
	3.94	141.2±7.95	166.6±10.51	195.3±11.47	216.4±13.70
	7.88	138.7±7.35	170.5±10.90	194.8±13.32	216.3±10.32
Female	0	139.2±13.70	160.2±7.52	173.5±9.40	187.5±10.41
	1.97	141.1±12.10	160.9±8.59	174.8±13.47	190.7±9.76
	3.94	144.0±5.75	162.1±8.35	177.7±7.24	189.5±9.29
	7.88	145.0±5.70	163.4±6.37	178.9±9.73	193.5±7.14

**Table II**—Continued

Sex	Dosage (g/kg)	Days			
		15	18	24	30
Male	0	239.4±15.47	66.8±16.63	295.8±18.89	321.8±28.11
	1.97	248.4±18.56	272.1±23.05	301.7±24.49	318.6±23.45
	3.94	245.3±16.76	269.6±16.45	301.0±17.37	318.7±31.80
	7.88	244.8±12.91	270.8±14.59	307.0±11.12	326.8±32.16
Female	0	197.7±7.40	205.0±9.41	217.4±11.12	224.8±14.94
	1.97	202.0±12.60	212.3±15.72	223.3±12.67	225.1±12.30
	3.94	200.3±8.33	209.8±10.75	223.3±11.69	234.3±15.94
	7.88	204.8±10.23	214.7±9.10	224.3±10.06	232.6±17.71

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**Table III**—Food consumption (g) of Sprague-Dawley rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Days					
		4	8	15	18	22	30
Male	0	19.3±1.9 <sup>1</sup>	20.6±4.8	20.0±2.6	26.7±2.9	26.7±4.0	27.4±3.7
	1.97	18.7±2.4	21.2±2.1	21.2±2.7	26.7±4.2	48.8±9.6	28.8±3.6
	3.94	18.3±3.2	21.9±3.7	20.8±2.9	27.8±2.6	28.1±2.1	29.3±3.1
	7.88	19.4±3.5	20.1±3.2	22.3±1.9	26.8±3.2	29.6±1.9	31.6±4.0
Female	0	15.5±2.5	17.7±2.2	18.8±2.4	23.0±2.6	22.7±2.2	20.1±1.5
	1.97	15.0±1.9	16.1±3.0	20.8±3.4	23.3±2.3	25.0±3.0	20.8±2.0
	3.94	16.9±1.8	18.1±3.6	20.6±2.5	22.1±2.5	25.1±3.2	21.8±1.7
	7.88	15.8±2.3	17.1±2.8	21.3±1.7	22.1±3.3	24.4±2.3	20.2±2.6

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**Table IV** — Water consumption (mL) of Sprague-Dawley rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Days					
		4	8	15	18	22	30
Male	0	34.3±4.9 <sup>1</sup>	39.3±9.3	40.0±8.1	39.6±6.9	48.3±10.9	48.3±10.9
	1.97	37.4±4.5	38.3±4.9	39.2±5.6	43.0±4.0	48.3±9.6	48.3±9.6
	3.94	35.4±5.0	40.8±5.6	43.0±15.7	41.3±6.8	49.6±5.4	49.6±5.4
	7.88	38.3±3.9	44.6±5.0	47.1±10.5	49.5±5.7	50.4±6.6	50.4±6.6
Female	0	37.1±6.6	37.5±13.4	43.8±15.4	38.8±8.0	42.5±5.8	39.2±3.6
	1.97	37.5±8.1	38.6±5.5	41.3±5.7	40.8±7.9	43.8±6.4	40.0±8.5
	3.94	41.3±6.8	38.3±6.5	43.3±9.1	40.8±4.2	44.2±5.1	44.2±8.7
	7.88	35.4±9.6	40.0±8.2	47.2±14.4	39.2±5.4	38.3±5.4	38.8±5.7

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**Table V-I** — Hematological data of Sprague-Dawley male rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Items (unit)	Dosage (g/kg)	0	1.97	3.94	7.88
		WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.0±3.5 <sup>1</sup>	18.8±4.0	16.1±3.0
RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.29±0.41	7.27±0.36	7.15±0.32	7.21±0.29	
HGB (g/dl)	14.4±0.6	14.5±0.6	14.0±0.5	14.3±0.5	
HCT (%)	43.5±1.5	43.4±1.7	43.1±1.1	42.6±1.9	
MCV (fl)	59.2±1.8	58.7±1.7	59.1±1.6	60.1±1.5	
MCH (pg)	20.4±0.7	20.3±0.7	20.3±0.5	20.4±0.6	
MCHC (g/dl)	33.5±0.7	33.6±0.5	33.1±0.5	33.3±0.5	
PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	610±115	549±79	674±198	674±119	
Lymphocyte (%)	88.4±4.4	85.7±3.8	88.9±2.1	87.0±2.9	
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	15.8±5.0	16.4±2.9	9.82±3.50	147±5.1	

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**WBC**, White Blood Cell; **RBC**, Red Blood Cell; **HGB**, Hemoglobin; **HCT**, Hematocrit; **MCV**, Mean Corpuscular Volume; **MCHC**, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; **PLT**, Platelets.

**Table V-II** — Continued

Items (unit)	Dosage (g/kg)	0	1.97	3.94	7.88
		WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	15.0±4.0 <sup>1</sup>	16.3±3.9	18.1±2.9
RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.93±0.39	7.15±0.57	7.08±0.46	7.04±0.54	
HGB (g/dl)	13.8±0.5	14.1±0.6	13.8±1.0	13.8±0.5	
HCT (%)	41.6±1.3	60.2±1.2	42.7±1.4	42.2±1.6	
MCV (fl)	60.0±1.6	60.2±1.2	60.6±1.5	60.7±1.6	
MCH (pg)	20.3±0.5	20.0±0.5	20.3±0.7	20.2±0.6	
MCHC (g/dl)	32.7±0.6	33.0±0.3	32.6±1.0	33.0±0.4	
PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	634±105	650±73	633±108	610±104	
Lymphocyte (%)	87.8±1.6	85.6±5.5	87.2±3.6	87.9±3.6	
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	13.6±2.7	14.5±3.0	16.2±2.5	16.1±2.6	

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**WBC**, White Blood Cell; **RBC**, Red Blood Cell; **HGB**, Hemoglobin; **HCT**, Hematocrit; **MCV**, Mean Corpuscular Volume; **MCHC**, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; **PLT**, Platelets.

시험물질을 투여한 암컷 중간용량 (3.94 g/kg)과 고 용량 (7.88 g/kg)에서 대조군에 비하여 Potassium치에 있어서만 유의성 (p<0.05) 있는 증가를 보였으나, 수컷의 경우 모든 용량군에서 유의성있는 차이가 없었으며 그 밖의 다른 시험항목에서도 차이가 없었다 (Table VI-I and II).

**노검사**

암컷과 수컷 모두 대조군과 시험물질 투여군간에 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다 (Table VII).

**부검 및 병리조직학적 검사**

시험물질 최종투여후 부검시 또는 각 장기 적출시 육

**Table VI-I**— Biochemical data in serum of male rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Items (unit)	Dosage (g/kg)				
	0	1.97	3.94	7.88	
T. PROT (g/dl)	5.97±0.29 <sup>1</sup>	6.07±0.16	6.18±0.17	5.93±0.17	
ALB (g/dl)	3.21±0.17	3.27±0.21	3.39±0.08	3.36±0.14	
T. BILI (mg/dl)	0.35±0.09	0.38±0.10	0.38±0.20	0.35±0.11	
GOT (IU/L)	124.7±23.4	131.8±25.7	110.2±16.8	110.6±21.69	
GPT (IU/L)	54.9±9.5	54.0±6.2	55.8±12.2	55.7±4.7	
ALP (mg/dl)	367.3±124.5	350.0±151.4	388.8±148.1	358.9±83.5	
CHOL (mg/dl)	47.3±10.9	49.5±16.4	56.3±13.1	52.1±15.8	
BUN (mg/dl)	220.1±3.0	19.1±4.0	21.5±2.0	18.0±2.7	
CREAT (mg/dl)	0.33±0.06	0.31±0.04	0.33±0.07	0.29±0.03	
URIC (mg/dl)	2.90±0.93	2.40±0.70	2.04±0.86	2.01±0.92	
Na (mmol/L)	142.2±3.3	144.0±3.8	141.6±1.8	141.2±1.1	
K (mmol/L)	5.73±0.61	5.55±0.47	5.25±0.52	5.48±0.54	
CL (mmol/L)	107.1±1.4	106.7±1.3	105.2±2.9	105.8±2.9	
GLU (mg/dl)	164.3±21.5	157.3±18.6	167.1±18.3	159.2±21.2	
TG (mg/dl)	99.8±71.4	73.7±40.4	87.9±44.0	58.7±29.0	
Ca (mg/dl)	10.1±0.2	10.1±0.4	10.4±0.3	10.2±0.3	
LDH (IU/L)	1071.3±463.1	1050.8±340.7	830.3±411.0	701.4±355.5	
CK (IU/L)	729.8±151.5	726.0±158.9	640.3±135.8	689.1±386.6	
Phos (mg/dl)	8.52±0.95	8.43±0.64	8.35±0.64	8.39±0.80	

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

**ALB**, Albumin; **ALP**, Alkaline Phosphatase; **BUN**, Blood Urea Nitrogen; **Ca**, Calcium; **CHOL**, Cholesterol; **CK**, Creatinine Phosphokinase; **Cl**, Chloride; **CREAT**, Creatinine; **GLU**, Glucose; **GOT**, Glutamic-Oxaloacetic Transaminase; **GPT**, Glutamic-Pyruvic Transaminase; **K**, Potassium; **LDH**, Lactate Dehydrogenase; **Na**, Sodium; **Phos**, Phosphorus; **T. BILI**, Total Bilirubin; **T. PROT**, Total Protein; **TG**, Triglyceride; **URIC**, Uric acid.

**Table VI-II**— Biochemical data in serum of male rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Items (unit)	Dosage (g/kg)				
	0	1.97	3.94	7.88	
T. PROT (g/dl)	6.22±0.23 <sup>1</sup>	6.29±0.14	6.16±0.22	6.10±0.24	
ALB (g/dl)	3.43±0.19	3.46±0.20	3.55±0.20	3.56±0.16	
T. BILI (mg/dl)	0.56±0.07	0.45±0.18	0.61±0.09	0.55±0.17	
GOT (IU/L)	97.7±22.6	93.2±17.8	91.8±7.8	1202.1±9.6	
GPT (IU/L)	51.3±10.1	53.4±9.8	53.5±10.4	50.3±10.0	
ALP (mg/dl)	215.8±90.8	201.9±88.6	230.0±49.9	250.7±62.8	
CHOL (mg/dl)	45.8±9.9	43.7±13.7	44.0±17.0	37.6±14.0	
BUN (mg/dl)	18.7±2.1	18.8±3.6	18.3±3.7	19.4±3.1	
CREAT (mg/dl)	0.33±0.08	0.32±0.06	0.29±0.03	0.29±0.05	
URIC (mg/dl)	2.33±0.41	2.40±0.71	2.99±0.60	2.92±0.57	
Na (mmol/L)	137.1±3.4	137.3±4.0	135.8±3.9	135.8±3.1	
K (mmol/L)	5.03±0.48	8.91±4.01	12.84±0.90*	12.71±0.94*	
CL (mmol/L)	105.9±2.0	106.9±1.8	105.8±1.1	106.6±1.6	
GLU (mg/dl)	158.6±25.7	151.0±15.0	160.9±14.3	145.7±23.9	
TG (mg/dl)	42.8±23.1	35.2±20.6	31.3±2.13	27.2±15.6	
Ca (mg/dl)	10.34±0.38	89.72±0.88	9.89±0.57	9.89±0.34	
LDH (IU/L)	570.9±286.8	721.7±391.4	786.6±373.2	929.0±244.7	
CK (IU/L)	436.3±173.6	510.6±222.9	546.5±215.6	601.9±185.6	
Phos (mg/dl)	7.79±0.54	7.63±0.56	8.12±0.60	8.21±0.55	

<sup>1</sup>Data represent means±SD of 12 animals.

\*Statistical significance (p<0.05)

**ALB**, Albumin; **ALP**, Alkaline Phosphatase; **BUN**, Blood Urea Nitrogen; **Ca**, Calcium; **CHOL**, Cholesterol; **CK**, Creatinine Phosphokinase; **Cl**, Chloride; **CREAT**, Creatinine; **GLU**, Glucose; **GOT**, Glutamic-Oxaloacetic Transaminase; **GPT**, Glutamic-Pyruvic Transaminase; **K**, Potassium; **LDH**, Lactate Dehydrogenase; **Na**, Sodium;

안적인 병변사항은 관찰되지 않았다. 각 적출장기의 증량은 암·수 모두 모든 투여군에서 시험물질에 의한 변

화가 인정되지 않았다 (Table VIII).

병리조직학적 검사결과, 모든 투여군에서 별다른 이

**Table VII**—Urinalysis data in rats treated dermally with Syndella gel for 3 days

Sex		Male				Female				
Dosage (g/kg)		0	1.97	3.94	7.88	0	1.97	3.94	7.88	
No. of rats		12	12	12	12	12	12	12	12	
1) pH	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	
	7	5	5	5	5	5	4	5	5	
	8	0	0	0	0	0	1	0	0	
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2) Protein	0	4	5	4	5	4	5	4	5
		0.3 g/l	1	0	1	0	1	0	1	0
1 g/l		0	0	0	0	0	0	0	0	
5 g/l		0	0	0	0	0	0	0	0	
3) Glucose	normal	5	5	5	5	5	5	4	5	
	50 mg/dl	0	0	0	0	0	0	1	0	
	100 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
	300 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1000 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
4) Ketone body	-	4	4	5	5	5	5	5	4	
	+/-	0	1	0	0	0	0	0	0	
	+	1	0	0	0	0	0	0	1	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	
5) Urobilinogen	normal	5	5	5	5	5	5	5	5	
	1 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
	4 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
	12 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	
6) Occult Blood	-	5	5	5	5	5	5	5	5	
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	

**Table VIII**— Organ weights (g) of Sprague-Dawley rats treated dermally with Syndella gel for 30 days

Sex		Male				Female			
Dosage (g/kg)		0	1.97	3.94	7.88	0	1.97	3.94	7.88
No. of rats		12	12	12	12	12	12	12	12
Organs									
Brain		1.92±0.17	1.95±0.11	1.89±0.11	1.93±0.14	1.85±0.07	1.83±0.06	1.87±0.07	1.81±0.05
Lung		1.62±0.14	1.57±0.13	1.51±0.17	1.57±0.28	1.31±0.14	1.33±0.15	1.38±0.11	1.36±0.17
Heart		1.31±0.12	1.28±0.13	1.22±0.10	1.28±0.17	20.95±0.06	0.98±0.11	1.01±0.07	1.04±0.10
Liver		13.47±2.54	14.09±2.46	13.34±3.02	13.17±2.57	9.63±1.91	9.39±1.33	10.27±1.51	9.45±1.76
Kidney	L <sup>1</sup>	1.46±0.15	1.48±0.19	1.40±0.18	1.40±0.11	1.02±0.07	1.01±0.06	1.05±0.08	1.08±0.08
	R <sup>2</sup>	1.46±0.13	1.40±0.17	1.36±0.19	1.38±0.14	0.97±0.019	0.99±0.08	1.04±0.06	1.02±0.08
Testis	L	1.63±0.16	1.66±0.09	1.72±0.13	1.69±0.10	-	-	-	-
	R	1.62±0.16	1.65±0.09	1.67±0.15	1.70±0.14	-	-	-	-
Ovary	L	-	-	-	-	0.082±0.02	0.073±0.022	0.073±0.011	0.081±0.012
	R	-	-	-	-	0.084±0.02	0.102±0.099	0.070±0.010	0.077±0.017
Adrenal gland	L	0.048±0.021	0.045±0.012	0.039±0.007	0.043±0.012	0.045±0.009	0.050±0.008	0.050±0.009	0.049±0.009
	R	0.053±0.020	0.046±0.017	0.036±0.008	0.038±0.014	0.042±0.010	0.047±0.011	0.047±0.010	0.046±0.005
Spleen		0.967±0.332	0.84±0.15	0.82±0.15	0.83±0.15	0.67±0.10	0.64±0.11	0.67±0.11	0.619±0.09

<sup>1</sup>L: Left, <sup>2</sup>R: Right

상적 소견은 보이지 않았다.

## 문 헌

## 고 찰

시험물질 신델라 겔은 화상, 외상 및 염증성 피부질환에 대한 치료를 목적으로 개발된 송아지의 제단백혈액 추출물과 황산미크로노마이신의 혼합제제이다. 신델라 겔에 대한 아급성경피독성 시험결과 시험물질 투여에 의한 영향으로 평가되는 일반적인 독성증상은 없었다. 본 시험물질인 신델라 겔의 흰쥐에 대한 피하투여 가능 최대용량은 33.2 g/kg이었으며, 급성피해 독성시험에서는 반수치사량 (LD<sub>50</sub>)이 수컷이 23.0 g/kg, 암컷이 23.7 g/kg으로 결정되었다.<sup>12)</sup> 따라서, 아급성경피독성 시험에서는 급성독성시험 자료를 참고하여 투여가능한 최고용량인 7.88 g/kg를 최고용량으로 하고 중간용량군 3.94 g/kg, 저용량군 1.97 g/kg으로 설정하여 의약품 등의 독성시험기준<sup>9)</sup> (식품의약품안전본부고시 제96-8) 및 의약품 등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정<sup>13)</sup> (보건복지부고시 제1994-46호, 복합제제 외용제)에서 정하는 요건에 따라 본 실험을 실시하였다.<sup>9) 10)</sup>

본 시험기간중 암·수 모두 시험물질 투여로 인한 사망동물은 없었다. 또한 모든 동물에서 시험물질 투여후 호흡률 증가와 같은 특이증상은 관찰되지 않았다. 혈액학, 혈청생화학 및 뇨검사 결과에서 분석 종합한 결과 약물에 기인한 독성소견은 인정되지 않았다. 다만 혈청생화학적 분석에서 암컷 중간용량군(3.94 g/kg)과 고용량군(7.88 g/kg)에서 potassium 농도의 유의성있는 증가가 있어 신장의 병변을 예상했으나 병리조직학적 검사결과에서 아무런 이상이 없었다.

이상과 같이 신델라 겔의 흰쥐에 대한 아급성경피독성 시험에서 상기의 일반증상, 체중변화, 물, 사료섭취량 변화, 혈액 및 혈청 생화학적 검사, 뇨 검사와 병리조직학적 검사 등에서 특이한 독성병변은 관찰되지 않았으며, 본 시험조건에서 투여 최대 용량 7.88 g/kg에서 약물에 기인한 독성현상을 발견하지 못하였다.

## 감사의 말씀

이 연구는 1994년도 과학기술처 중간핵심기술개발사업의 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

- 1) Jaeger, K. H., Leybold, K., Mittenzwei, H., Staudinger, H. and Waldstätten, L. : The augmentative effect of a blood extract on cellular respiration. *Arzneim. Forsch.* **15**, 750-754 (1965).
- 2) Szekeres, L., Torok, L. and Simon, N. : Wound healing and fibrinolytic activity. *VASA Band* **2**, 81-83 (1973).
- 3) Brochure of Solco Basle Ltd. : Solcoseryl reactivates disturbed cellular energy metabolism and stimulates tissue regeneration. Birsfelden-Basle, Switzerland, p. 5-6 (1986).
- 4) Wyss, J. L. and Basti, H. : A contribution to clinical experimentation of solcoseryl in the treatment of decubitus and vascular ulcers and gangrene of the extremities. *Praxis*, **53**, 1599-1601 (1964).
- 5) Krause, D. and Dittmar, K. : Investigations into the combination of physiotherapeutic training sessions with vaso-active drugs in intermittent claudication. *Z. f. phys. Med.* **4**, 129-134 (1976).
- 6) Goto, S., Ogawa, M and Kaneko, Y. : Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with four aminoglycoside antibiotics *in vitro* and *in vivo*. *Chemotherapy* **25**, 1808-18158 (1977).
- 7) Sato, K., Araki, Y., Fukui, M. and Marumo, H. : Antibacterial activity of KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic. *Chemotherapy* **25**, 1844-1850 (1977).
- 8) Chung, K. J., Chang, M. S., Chun, J. O., Chun, J. K., Kim, S. C., Choi, W. S. and Lee, H. W. : Evaluation of topical drug containing solcoseryl and micronomicin on surgical wound in mice. *J. Applied Pharmacol.* **2**, 23-27 (1994).
- 9) KFDA : Toxicity test guideline for safety evaluation of drugs for human use. No. 96-8 Korea (1996).
- 10) Lorke, D. : A new approach to practical toxicity testing. *Arch. Toxicol.* **54**, 275-287 (1983).
- 11) Gad, S. C. and Weil, C. S. : Statistics for toxicologists. In Principles and methods of toxicology 3rd ed., Raven Press, New York, p. 221-274 (1994).

- 12) Nam, S. W., Seo, D. W., Ahn, S. H., Chang, M. S., Choi, W. S., Kim, K. B., Woo, T. W., Han, J. W., Hong, S. Y. and Lee, H. W. : Acute subcutaneous toxicity study of Syndella gel, topical drug containing deproteinised dialysate of calf's blood and micronomicin sulfate in rats. *J. Applied Pharmacol.* **4**, 411-414 (1996).
- 13) 보건복지부 : 의약품 등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정. 보건복지부 고시 제1994-46호 (1994. 9. 22).