

바이칼린 함유 생약의 제제화 및 생체 이용률 (제 2보) : 황금 및 황련 공침물의 장내 흡수 및 항균 효과

양재현[†] · 김동수 · 류희두 · 이남희

우석대학교 약학과

(1996년 4월 6일 접수)

Preparation and Bioavailability of Oriental Medicine containing Baicalin (II) : Gastro-Intestinal Absorption and Antibacterial Effect of Coprecipitated Product of Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma

Jae-Heon Yang[†], Dong-Su Kim, Hee-Doo Yoo and Nam-Hee Lee

College of Pharmacy, Woosuk University, Cheon-ju 565-800, Korea

(Received April 6, 1996)

Precipitation was formed during the preparation of decoction from a mixture of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* or *Phellodendri Cortex* according to the prescription of Hwang-ryean-hae-dog-tang. Baicalin and berberine, the active ingredients of the two herbal medicine were identified in coprecipitated product. Pills were prepared using the coprecipitated product and various binders. The dissolution rate of baicalin and berberine from pills was increased in at pH1.2 when acacia or tragacanth was used. The absorption rate of baicalin from the coprecipitated product was faster than that from *Scutellaria* extract, but the absorption of berberine from CPP was slower in stomach, duodenum and jejunum of rats compared with *Coptis* extract. The time required for the maximum serum concentration (C_{max}) of baicalin and berberine from CPP in mice were 150 and 200 min after oral administration, respectively. The maximum serum concentration of baicalin from CPP in mice was higher than *Scutellaria* extract, but the concentration of berberine was lower compared with *Coptis* extract. The minimum inhibitory concentration of CPP was below 50 µg/ml against gram positive bacteria, and was higher than that against gram negative bacteria. The antibacterial activity of CPP was lower than that of berberine, but was more potent than *Scutellaria* extract. It was found that the inhibition rates of growth by CPP against *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *B. cereus* and *S. aureus* were 60.0, 51.1, 45.4 and 39.9%, respectively.

Keywords—Baicalin, Berberine, Coprecipitated product, Intestinal absorption, Serum concentration, Antibacterial activity, Bioavailability

바이칼린 (5,6-Dihydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl β-D-glucopyranosiduronic acid)은 한방에서 고혈압, 불면증, 정신불안, 피부 소양증, 연성 질환, 숙취, 출혈, 하혈, 급만성 위장염, 변비 및 하리 등의 치료에 폭넓게 사용되고 있으며 황금으로부터 분리된 flavonoid의 일종으로서 해열 작용, 이뇨 작용, 항균 작용, 항진균 작용, 항바이러스 작용, 담즙 분비 촉진 작용, 위액 분비 억제 작용, 진정 작용, 혈압 강하 작용, 죽상 동맥경화 방지 작용 등이 알려져있다.^{1,2)}

황금 성분에 함유되어 있는 flavonoid에 관한 연구

로는 Takagi 등^{1,3)} 및 Tomimori 등^{4,6)} 보고가 있고 바이칼린의 분리 확인에 관한 연구는 Takino 등⁷⁾ 및 Choi 등⁸⁾의 실험 결과가 보고되어 있다. 바이칼린의 약리 작용에 관한 연구로는 Kimura 등^{9,11)}이 흰쥐의 에탄올 섭취에 의하여 유발된 고지혈증에 바이칼린이 혈청 중 중성 지방과 유리 지방산의 함유량을 감소시키는 효과가 있음을 보고하였고 Sekiya 등¹²⁾은 phosphodiesterase의 활성이 바이칼린에 의하여 억제됨으로서 세포내 cAMP의 양을 증가시킬 수 있는 가능성을 제시하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

저자 등은 전보¹³⁾에서 황금을 함유한 한방 제제 중 황련해독탕 등 여러종류의 탕제에서 다량의 침전이 생성되는 것을 관찰하였고 이들 침전이 바이칼린 등 유효 성분의 활성을 저하시킴으로써 약효를 감소시킬 뿐만 아니라 이들제제의 품질관리에 막대한 지장을 초래할 것으로 생각되어, 침전물의 조성을 확인하고 물리·화학적 성질을 검토하여 보고한 바 있다. 이번에는 바이칼린 함유 제제의 생체이용률을 높이고 약효를 증진시키기 위한 방안으로서 각 첨가제별 용출시험, 위 및 소장내 흡수 실험, 혈중 농도 비교 실험 및 항균력 실험을 시행하였다.

실험방법

시약 및 기기

시료 생약으로는 우리 나라에서 흔히 재배되고 있는 황금(*Scutellaria baicalensis* Georg.), 황련(*Coptis japonica* Makino), 황백(*Phellodendron amurense Ruprecht*) 및 산치자(*Gardenia jasminoides* Ellis)를 시중 건재 상에서 구입하여 사용하였고 바이칼린(Wako Pure Chem. Ind. Co. Ltd.) 및 염화베르베린(Sigma Chem. Co.)은 표준품을 사용하였으며 기타 시약은 특급 및 일급 시약을 사용하였다.

기기로는 자외부 분광광도계(Shimadzu UV-250), 가시부 분광광도계(Smart 190DUV), 용출시험기(Tokyo Rikakikai Co.), 회전 감압 건조기(Tokyo Rikakikai Co.), 동결건조기(Labconco Co. USA), 고속 액체크로마토그래프(Young-In M 720), 장환기(Samsung Pharm. Co.) 및 제환기(Samsung Pharm. Co.), 고압 증기 멸균기(Dong Yang Scientific Co.), Clean bench (Vision Co.) 등을 사용하였다.

실험 동물

흰쥐(SD계 수컷)는 체중 200±20 g, 마우스(ICR계 수컷)는 체중 20±2g을 사용하였으며 고품 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

사용 균주

Staphylococcus aureus(ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis*(ATCC 12228), *Bacillus subtilis*(ATCC 6633), *Bacillus cereus*(ATCC 11778), *Escherichia coli*(ATCC 10536, 25922, 12014), *Pseudomonas aeruginosa*(NCTC 10490, ATCC 29336), *Salmonella typhimurium*(ATCC 13311), *Salmonella enteritidis*(ATCC 13076), Shi-

Table I—Formulas of Various Pills Containing Coprecipitated Product Obtained from *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* Under Various Binders.

| Ingredients | Amount of ingredient(mg) | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | A | B | C | D | E |
| CPP ^{a)} | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Starch | 15.5 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 |
| Lactose | 30.5 | 14.0 | 30.0 | 15.0 | 25.0 |
| Acacia | | 21.0 | - | - | - |
| CMC-Na | | - | 5.0 | - | - |
| Gelatin | | - | - | 20.0 | - |
| Tragacanth | | - | - | - | 10.0 |
| Glycerin | | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Cal. carbonate, precipitate | | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Kaolin | 4.0 | | | | |
| Total | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

^{a)}CPP : Coprecipitate obtained by mixing and standing of both infusion of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*

gella dysenteriae(ATCC 9764), *Klebsiella pneumoniae*(ATCC 10031)를 국립보존원에서 분양 받아 사용하였다.

환제 제조 및 용출 실험

황금 및 황련 엑스와 전보¹³⁾에서와 같은 방법으로 제조한 공침물을 분쇄하여 50호체를 통과시키고 유당과 옥수수전분을 첨가한 후 전분호액을 넣고 각각 아라비아고무, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 젤라틴 및 트라가칸타를 결합제로 사용하여 환제로 만들고 침강탄산칼슘으로 환의를 입혀 실온에서 48시간 통풍 건조하였다(Table I).

제조한 환제를 대한약전 용출시험법의 회전검체통법에 따라 제1액(pH 1.2) 및 제2액(pH 6.8)에 담그고 100 rpm으로 회전시키면서 일정 시간 후에 일정량의 용출액을 취하여 HPLC법으로 바이칼린 및 베르베린 양을 측정하여 용출률을 계산하였다.

위 및 소장 흡수 실험

생약 엑스 및 공침물의 장에 대한 흡수 실험은 Barr법¹⁴⁾을 변형하여 실험하였다. 흰쥐를 24시간 절식시킨 후 개복하여 위, 십이지장 및 공장 부위를 10 cm씩 잘라 내고 saline으로 장내 이물을 씻어낸 다음 공기를 주입하여 남아 있는 saline을 제거하였다. 황금, 황련 엑스 및 공침물을 베르베린 기준으로 5 mg/ml가 되도록 0.5% sodium CMC로 현탁시키고 잘라낸 장에 1 ml씩 가하고 양단을 묶은 후 saline 100 ml 속에 넣고 37 0.5°C 수욕상에서 95% O₂-CO₂ 가스를

계속 공급하면서 20, 40, 60, 80, 120분 후에 검액 1.0 ml를 취하여 HPLC 정량법에 따라 바이칼린과 베르베린의 흡수량을 측정하였다.

혈중 농도 측정

생약 엑스 및 공침물의 혈중 농도 측정은 Ozaki 등¹⁵⁾의 방법에 따라 실험하였다. 마우스를 24시간 동안 절식시킨 후 생약 분말 및 공침물 각각 80mg씩을 베르베린 기준으로 0.5% sodium CMC 100 ml에 현탁시킨 후 0.5 ml(20 mg/kg)씩 경구 투여하였다. 30, 60, 90, 120, 150, 180분 경과 후 단두하여 혈액을 채취하고 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리한 후 혈장 1 ml씩을 취한 후 메탄올을 가하여 단백질을 침전시키고 다시 원심 분리하여 상정액을 취하여 멤브레인 필터(0.45 μm)를 통과시킨 다음 HPLC 정량법으로 피크의 면적비를 측정하여 혈중 바이칼린과 베르베린의 혈중 농도를 측정하였다.

항균력 측정

베르베린, 생약 엑스 및 공침물에 대한 항균력 실험은 Amin 등¹⁶⁾의 방법을 응용하여 실험하였다. 시험용균을 nutrient agar 및 desoxycholate citrate agar medium에 3회 이상 계대 배양하고 0.9% NaCl용액으로 적당히 희석하여 배양액의 탁도가 표준 탁도 기준(Turbidity Standard, 투과율 35%)과 같도록 조절하여 각각의 균액으로 하였다.

시료 용액으로 베르베린, 황금, 황련 엑스 및 공침물을 수욕상에서 가온하여 녹이고 Petri dish에 멤브레인 필터(0.2 μm)를 통과시킨 각각의 시료를 베르베린을 기준으로 하여 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 μg/ml가 되도록 2배씩 단계적으로 희석하여 2 ml씩 넣고 멸균한 Mueller Hinton Agar를 18 ml씩 가해 잘 섞어 굳힌 다음, 시험 균액 5 μl씩 자동분주기로 접종하고 37°C에서 18시간 배양시켜 균주의 증식을 억제된 최소 농도를 관찰하였다.

따로 멸균한 test tube에 Mueller Hinton broth 8 ml, 시험 균액 1 ml, 멤브레인 필터(0.2 μm)를 통과시킨 시료 용액(1000 mg/ml) 1 ml씩을 가하여 1 ml씩 가해 37°C에서 18시간 배양한 다음 600 nm에서 각각의 투과도를 측정하고 다음 식에 의해 세균의 성장억제율을 산출하였다. 시료를 넣지 않고 배지에 균만 배양시킨 것을 대조군으로 하였다.

$$\text{Inhibition rate of growth(\%)} = \frac{(S - C)}{(100 - C)} \times 100$$

여기에서 C는 대조군의 투과도를, S는 각 시료의 투과도를 나타낸다.

실험결과

환제의 용출

공침물을 시료로 하여 1환당 50 mg을 함유하도록 하고 아라비아고무, CMC-Na, 젤라틴 및 트라가칸타 등의 결합제를 사용하여 조제한 환제는 결합제의 양을 조절하고 글리세린을 추가함으로써 봉해 시간을 30분 이내로 조정하였고 활택제로 침강탄산칼슘을 사용하여 외관을 매끈하게 하였다. 이와같이 수종의 결합제를 첨가하여 공침물에 함유된 바이칼린의 용출률을 비교해 보면 pH 1.2 용액에서 120분 후 전분호액을 사용한 것이 25.1%인데 비하여 아라비아고무 41.8%, 트라가칸타 48.4%로 용출률이 높아졌으나 pH 6.8 용액에서는 전분호액을 결합제로 사용한 경우보다 오히려 용출률이 낮아졌다(Fig.1).

한편 베르베린의 용출률은 pH 1.2 용액에서 전분호액을 사용한 것이 20.2%인데 비하여 아라비아고무 및 트라가칸타를 사용한 경우 각각 28.6 및 33.8%로서 역시 용출률을 증가시켰으나 pH 6.8 용액에서는 전분호액을 사용한 경우와 거의 유사한 수치를 보여 주었다(Fig.2).

위 및 소장 흡수

황금 엑스 및 공침물의 위, 십이지장 및 공장에서 바이칼린의 흡수율을 비교한 결과 경구 투여 120분 후 위에서 황금 엑스가 7.0%인데 비하여 공침물이 10.

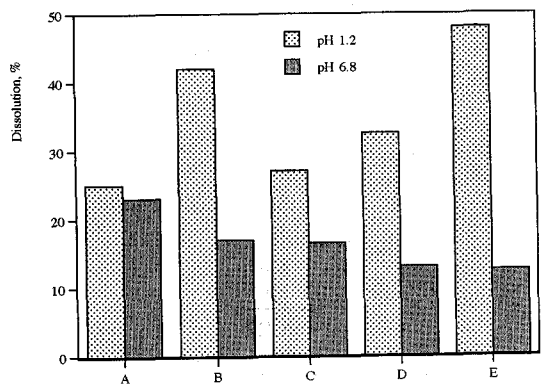


Figure 1 — Effect of binders on the dissolution rate (%) of baicalin in pills of coprecipitated product after 2 hr. Each bar represents the mean of 6 determinations. Key : A : Starch paste, B : Acacia, C : CMC-Na, D : Gelatin, E : Tragacanth

7%로 높아졌고, 십이지장 및 공장에서는 황금 엑스가 각각 29.6 및 33.3%인데 비하여 공침물에서는 31.9 및

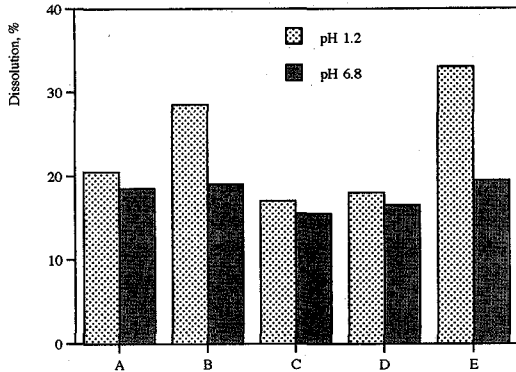


Figure 2—Effect of binders on the dissolution rate(%) of berberine in pills of coprecipitated product after 2 hr. Each bar represents the mean of 6 determinations. Key : A : Starch paste, B : Acacia, C : CMC-Na, D : Gelatin, E : Tragacanth

41.0%로 흡수율이 증가되었다(Table II).

한편 베르베린의 흡수율을 비교해 보면 경구 투여 120분 후 위에서 황련 엑스가 4.3%인데 비하여 공침물에서는 3.8%로 낮아졌고 십이지장 및 공장에서는 황련 엑스가 각각 28.1 및 23.4%인데 비하여 공침물에서는 각각 16.8 및 13.2%로 흡수율이 저조하였다 (Table III).

공침물 중에 함유된 바이칼린과 베르베린의 위 및 소장 흡수율을 비교해 보면 위에서 바이칼린의 흡수율이 10.7%인데 비하여 베르베린의 흡수율은 3.8%로서 매우 낮았고 십이지장 및 공장에서의 흡수율은 바이칼린이 각각 31.9 및 41.0%에 달했으나 베르베린의 흡수율은 16.8% 및 13.2%에 불과해 훨씬 낮은 수치를 나타내었다(Fig.3).

혈중 농도

황금 엑스 및 공침물을 마우스에 경구 투여한 후 바이칼린의 혈중 농도를 측정된 결과 투여 30분부터 황

Table II—Gastrointestinal Absorption Rate (%) of Baicalin from *Scutellaria Extract* and Coprecipitated Product in Rat.

| GI specimens | Sample | Time(min) | | | |
|--------------|--------|------------|-----------|-----------|------------|
| | | 20 | 40 | 80 | 120 |
| Stomach | SRE | 4.4±0.43 | 5.7±0.19 | 6.2±0.16 | 7.0±0.13 |
| | CPP | 5.2±1.94 | 6.7±1.25 | 8.0±1.45 | 10.7±2.19 |
| Duodenum | SRE | 7.7±0.95 | 16.5±1.97 | 20.7±2.30 | 29.6±2.03 |
| | CPP | 11.9±1.08* | 17.3±1.14 | 22.0±1.19 | 31.9±1.05 |
| Jejunum | SRE | 11.0±1.20 | 16.3±1.47 | 22.1±2.75 | 33.3±1.50 |
| | CPP | 12.6±0.37 | 19.4±0.57 | 21.2±0.60 | 41.0±2.44* |

key : Each value represents the mean±SE of 5 assays.

: Significantly different from SRE group(: p(0.05).

SRE : Scutellaria Extract

CRE : Coptis Extract

CPP : Coprecipitate obtained by mixing and standing of both infusion of Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma

Table III—Gastrointestinal Absorption Rate (%) of Berberine from *Coptis Extract* and Coprecipitated Product in Rat.

| GI specimens | Sample | Time(min) | | | |
|--------------|--------|------------|------------|------------|-------------|
| | | 20 | 40 | 80 | 120 |
| Stomach | CRE | 2.1±0.49 | 3.1±0.68 | 3.6±0.60 | 4.3±0.83 |
| | CPP | 1.9±0.48 | 2.8±0.14 | 3.4±0.19 | 3.8±0.55 |
| Duodenum | CRE | 10.1±1.04 | 12.0±1.24 | 18.4±2.19 | 28.1±2.54 |
| | CPP | 3.4±0.14** | 6.2±0.17** | 9.0±0.18** | 16.8±1.13* |
| Jejunum | CRE | 7.2±0.83 | 12.0±0.84 | 15.4±0.99 | 23.4±1.14 |
| | CPP | 3.4±0.20* | 5.4±0.57** | 7.4±0.38** | 13.2±0.13** |

key : Each value represents the mean±SE of 5 assays.

: Significantly different from CRE group (:p(0.05,**:p(0.01).

For abbreviations, refer to Table II.

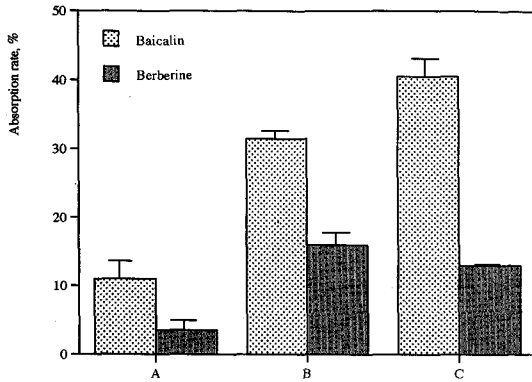


Figure 3—Comparison of gastrointestinal absorption rates at 120 min. of baicalin and berberine from coprecipitated product in rats. Each bar represents the mean \pm SE of 6 assays.
Key : A : Stomach, B : Duodenum, C : Jejunum

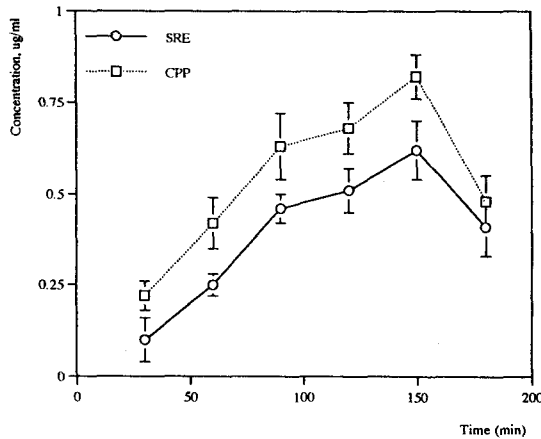


Figure 4—Serum concentration-time profiles of baicalin in mouse after the oral administration of Scutellaria extract and coprecipitated product. Each point represents the mean \pm SE of 5 assays.

금 엑스보다 공침물의 혈중농도가 높아지기 시작하였는데 투여 150분 후에 최고 혈중농도에 도달하였고, 황금 엑스가 0.65 μ g/ml인데 비하여 공침물에서는 0.84 μ g/ml로써 더 높은 혈중 농도를 나타내었다(Fig.4).

베르베린의 혈중농도를 비교해 보면 바이칼린과는 대조적으로 투여 60분 후까지 황련 엑스 및 공침물이 거의 동일한 수치를 나타내었고 투여 120분 후에 최고 혈중 농도에 도달하였으며 황련 엑스가 0.49 μ g/ml인데 비하여 공침물에서는 0.37 μ g/ml로써 더 낮은 혈중농도를 보여주었다(Fig.5).

항균력

생약 엑스 및 공침물의 그람 양성 및 음성균에 대한

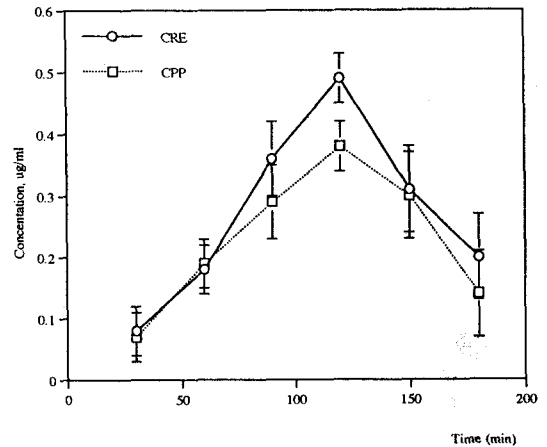


Figure 5—Serum concentration-time profiles of berberine in mouse after the oral administration of Coptis extract and coprecipitated product. Each point represents the mean \pm SE of 5 assays.

Table IV—Minimum Inhibitory Concentration (μ g/ml) of Berberine, Coptis Extract, Scutellaria Extract and Coprecipitated Product Using Various Microorganisms

| Microorganisms | ATCC | BE | CRE | SRE | CPP |
|-------------------------------|-------|------|------|------|------|
| <i>S.aureus</i> | 6538 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| <i>S.epidermidis</i> | 12228 | 50 | 50 | 200 | 50 |
| <i>B.subtilis</i> | 6633 | 200 | 200 | >200 | >200 |
| <i>B.cereus</i> | 11778 | 50 | 50 | 200 | 25 |
| <i>E.coli</i> | 10536 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>E.coli</i> | 25922 | >200 | 200 | >200 | 200 |
| <i>E.coli</i> | 12014 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>P.aeruginosa</i> (NCTC) | 10490 | >200 | >200 | >200 | 200 |
| <i>P.aeruginosa</i> | 29336 | >200 | >200 | 200 | 200 |
| <i>S.typhimurium</i> | 13311 | >200 | >200 | 200 | >200 |
| <i>S.enteritidis</i> | 13076 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>S.dysenteriae</i> | 9764 | 50 | 50 | 200 | 100 |
| <i>K.pneumoniae</i> | 10031 | 50 | 50 | >200 | 100 |

key : BE : Berberine chloride

For abbreviations, refer to Table II.

최소 발육 저지 농도는 그람 양성균인 *S.aureus*, *S.epidermidis* 및 *B.cereus*균에 대하여 공침물의 발육 저지 농도가 50 μ g/ml 이하로 나타나서 베르베린 및 황금 엑스와 유사한 항균력을 보여주었으며 황금 엑스는 항균력이 떨어졌다.

그람 음성균에 대한 항균력은 베르베린, 생약 엑스 및 공침물 모두 발육 저지 농도가 200 μ g/ml 이상으로 항균력이 낮았으며 *S.dysenteriae*와 *K.pneumoniae*균에서 100 μ g/ml로 나타났으나 베르베린 및 황련 엑스보다 항균력이 떨어졌다(Table IV).

Table V—Antibacterial Effect of Berberine, Coptis Extract, Scutellaria Extract and Coprecipitated Product Using Various Microorganisms.

| Microorganisms (ATCC No.) | BE | CRE | SRE | CPP |
|----------------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| <i>S.aureus</i> (6538) | 74.9±3.3 | 78.8±3.2 | 18.8±0.7 | 39.9±12.6 |
| <i>S.epidermidis</i> (1228) | 75.9±4.1 | 71.0±3.6 | 23.4±3.6 | 60.0±3.6 |
| <i>B.subtilis</i> (6633) | 66.2±3.7 | 58.3±3.1 | 40.4±7.8 | 27.4±2.1 |
| <i>B.cereus</i> (11778) | 61.2±2.9 | 41.7±2.2 | 30.8±3.3 | 45.4±8.9 |
| <i>E.coli</i> (10536) | 46.5±1.4 | 42.2±4.9 | 16.1±3.0 | 35.6±6.0 |
| <i>E.coli</i> (25922) | 30.4±5.7 | 37.7±5.4 | 11.0±2.6 | 19.5±3.3 |
| <i>E.coli</i> (12014) | 52.1±2.2 | 54.2±1.8 | 23.3±8.1 | 27.6±7.6 |
| <i>P.aeruginosa</i> (NCTC 10490) | 36.8±1.6 | 34.5±2.7 | 14.7±7.3 | 32.0±10.9 |
| <i>P.aeruginosa</i> (29336) | 40.3±1.7 | 24.1±2.0 | 7.3±1.5 | 19.7±3.5 |
| <i>S.typhimurium</i> (13311) | 26.7±1.6 | 29.7±1.3 | 10.1±0.4 | 18.5±2.2 |
| <i>S.enteritidis</i> (13076) | 22.3±2.9 | 30.5±2.2 | 8.7±1.6 | 20.2±2.0 |
| <i>S.dysenteriae</i> (9764) | 65.0±3.5 | 69.6±2.5 | 9.1±2.4 | 15.0±3.5 |
| <i>K.pneumoniae</i> (10031) | 52.1±1.0 | 55.3±5.2 | 24.6±2.9 | 51.1±6.78 |

Each value represents the mean±SE of 4 assays.
For abbreviations, refer to Table IV.

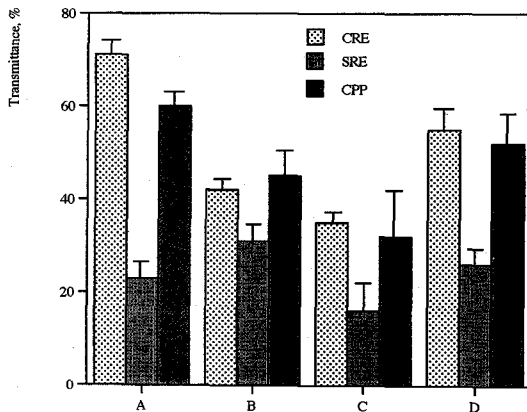


Figure 6—Comparison of antibacterial effects of Coptis extract(CRE), Scutellaria extract(SRE), and coprecipitated product(CPP) using various microorganisms. Each bar represents the mean+SE of 4 assays.

Key : A : *Staphylococcus epidermis*, B : *Bacillus cereus*, C : *Pseudomonas aeruginosa*, D : *Klebsiella pneumoniae*

생약 엑스 및 공침물의 세균에 대한 성장억제율을 비교해 보면 그림 양성균중 *S.aureus*, *S.epidermidis* 및 *B.cereus* 에 대하여 각각 60.0, 45.4, 39.9%의 성장억제율을 나타내었으나 베르베린 및 황련 엑스보다는 낮은 수치를 보여주었고 황금 엑스보다는 높게 나타났다.

그람 음성균에 대한 성장억제율을 검토해 보면 *K.pneumoniae*에서 51.1%로 가장 높았고 *E.coli*(ATCC 10636)에서 35.6%, *P.aeruginosa*에서 32.0%의 성장억제율을 나타내었으나 다른 균에 대하여는 억제율이 낮았고 전반적으로 베르베린 및 황련 엑스보다는 낮았

으나 황금 엑스에 비하여는 2배 정도 높은 성장억제율을 보여주었다(Table V).

공침물의 항균력은 *S.epidermidis* 및 *K.pneumoniae*에서 50% 이상의 높은 성장억제율을 나타내었고 *P.aeruginosa* 및 *B.cereus*에서도 30% 이상의 성장억제율을 보여주었으나 다른 균에 대하여는 성적이 저조하였다(Fig.6)

고 찰

환제 제조시 결합제로 전분호액을 사용하였을 때 용이하게 환제가 만들어졌으나 공침물 중에 함유된 바이칼린과 베르베린의 용출률이 낮았다. 이들의 용출률을 증가시키기 위하여 수중의 결합제를 첨가한 결과 Fig. 1 및 2에서와 같이 아라비아고무 및 트라카칸타를 사용한 것이 pH 1.2 용액에서 120분 후 바이칼린의 용출률이 20%, 베르베린의 용출률을 10% 정도 증가시켰으나 pH6.8 용액에서는 별로 좋은 성적을 나타내지 못하였다.

공침물에 함유된 바이칼린의 소장 흡수 양상을 관찰해 보면 Table II과 같이 십이지장에서 31.9%, 공장에서 41.0%의 높은 흡수율을 보여주었으나 베르베린의 십이지장 및 공장에서의 흡수율은 Table III와 같이 16.8% 및 13.2%로써 바이칼린에 비하여 절반 이하로 떨어졌고 위에서의 흡수율도 3.8%로 극히 저조하였으며 전반적으로 소장 흡수율은 위 흡수율보다 3-5배정도 증가되었다.

공침물을 경구 투여한 후 혈중 농도의 양상을 검토해 보면 Fig.4 및 5와 같이 바이칼린의 최고혈중농도 도달 시간이 150분으로써 베르베린보다 30분 정도 지연되었으나, 최고 혈중 농도가 0.84 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 에 달함으로써 베르베린 농도에 비하여 2배 이상 높은 수치를 보여 주었는데, 이 결과는 공침물에 함유된 바이칼린 및 베르베린의 소장 흡수 양상과 공통점이 있는 것으로 생각된다.

공침물의 세균에 대한 최소 발육 저지 농도를 검토해 보면 Table IV와 같이 주로 그람 양성균에 대하여는 별로 좋은 결과를 보여주지는 못하였다.

공침물의 항균 효과는 Table V와 같이 *S.epidermidis*에 대한 성장억제율이 60.0%로 가장 높았고 다음으로는 *K.pneumoniae* 51.1%, *B.cereus* 45.4%, *S.aureus* 39.9%, *E.coli*(ATCC 10536) 35.6%, *P.aeruginosa* 32.0% 순이었으며 다른 균에 대하여는 30% 미만이었다.

공침물의 항균력은 Fig.6과 같이 주로 황련 엑스와 유사한 항균 효과를 나타내었고 황금 엑스는 전반적으로 저조한 성적을 보여 주었는데 공침물의 용해성을 증가시킬 경우 항균 효과는 훨씬 높아질 것으로 사료된다.

결 론

황금과 황련을 각각 전제로 하여 혼합시켰을 때 생성된 다량의 침전을 취하여 결합제별 용출 실험, 위 소장 흡수 실험, 혈중 농도 및 항균력 실험 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 공침물 중에 함유된 바이칼린과 베르베린의 용출률은 아라비아고무 및 트라가칸타를 결합제로 사용한 경우 pH 1.2에서는 증가되었으나 pH 6.8에서는 별다른 차이가 없었다.
2. 공침물에 함유된 바이칼린의 흡수율은 위, 십이지장 및 공장에서 전반적으로 황금 엑스보다 높은 수치를 보여 주었고 위 흡수에 비하여 소장 흡수율이 3-4배 정도 높게 나타났으며, 베르베린의 흡수율은 위 및 소장에서 황련 엑스보다 비교적 낮은 수치를 보여 주었고, 바이칼린의 소장 흡수율이 베르베린에 비하여 2배 정도 높았다.
3. 공침물을 마우스에 경구투여시 바이칼린은 150분 후에 최고 혈중 농도에 도달하였고 황금 엑스에 비하여 30% 정도 높은 수치를 나타내었으며, 베르베린은 120분 후에 최고 혈중 농도에 도달하였고 황련 엑스에

비하여 30% 정도 낮게 나타났다.

4. 공침물의 세균에 대한 최소 발육 저지 농도는 그람 양성균에 대하여 베르베린과 유사한 수치를 보여 주었으나 그람 음성균에 대하여는 비교적 낮은 것으로 나타났으며, 항균 효과는 *S.epidermidis*, *B. cereus*, *P. aeruginosa* 및 *K.pneumoniae*균에 대하여 비교적 우수한 세균 성장 억제율을 보여 주었다.

이상의 실험 결과 황금과 황련 공침물은 생약 유효 성분인 베르베린과 바이칼린을 다량 함유하고 있으나 난용성이므로 이들의 용해도를 증진시킬 경우 생체 이용률 향상에 크게 기여할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) 陸昌洙, 金成萬, 韓藥의 藥理.成分.臨床應用, 癸丑文化社, pp.403-406(1982)
- 2) 趙弼衡, 藥局의韓方, 大韓科學韓方研究會, pp. 118-129(1982)
- 3) S. Takagi, M. Yamaki and K. Inoue, Studies on the water soluble constituents of the roots of *Scutellaria baicalensis*, *Yakugaku Zasshi*, **100** (12), 1220-1224(1980).
- 4) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria* Species (2), *Yakugaku Zasshi*, **103**(6), 607-611(1983).
- 5) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *scutellaria* Species (3), *Yakugaku Zasshi*, **104**(5), 524-528(1984).
- 6) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria* Species (4), *Yakugaku Zasshi*, **104**(5), 529-534(1984).
- 7) Y. Takino, T. Miyahara and E. Arichi, Determination of some flavonoids in *Scutellariae Radix* by HPLC, *Chem.Pharm.Bull.*, **35**(8), 3494-3497(1987)
- 8) K.J. Choi, S.R. Ko and J.W. Yang, Identification of index components of *Scutellariae Radix* and quantitative determination of baicalin from crude drug preparation, *Kor.J.Pharmacogn*, **21**(2), 158-162(1990).
- 9) Y. Kimura, M. Kubo and T. Tani, Studies on *Scutellariae Radix*(3), Effects on lipid metabolism in serum, liver and fat cells of rats, *Chem.Pharm.Bull.*, **29**(8), 2308-2312(1981).
- 10) Y. Kimura, M. Kubo and T. Tani, Studies on *Scutellariae Radix* (4), Effects on lipid

- peroxidation in rat liver, *Chem.Pharm.Bull.*, **29**(9), 2610-2617(1981).
- 11) Y. Kimura, M. Kubo and K. Kusaka Studies on Scutellariae Radix (5), Effects on ethanol-induced hyperlipemia and lipolysis in isolated fat cells, *Chem.Pharm.Bull.*, **30**(1), 219-222(1982).
 - 12) J.S. Eun, E.S. Suh and J.N. So, Effect of baicalin on the differentiation of 3T3-L1 cells, *Yakhak Hoeji*, **38**(3), 238-249(1994).
 - 13) J.H. Yang, D.S. Kim, H.G. Park and N.H. Lee, Preparation and Bioavailability of oriental Medicine containing baicalin(I), *J.Kor. Pharm. Sci.*, **24**(4), 233-243(1994).
 - 14) W. H. Barr and S. Riegelman, Intestinal drug absorption and metabolism I. Comparison of methods and models to study physiological factors of in vitro and in vivo intestinal absorption, *J. Pharm. sci.*, **59**(2), 154-163(1970).
 - 15) Y. Ozaki, H. Suzuki and M. Satake, Comparative studies on concentration of berberine in plasma after oral administration of Coptidis Rhizoma extract, *Yakugaku Zasshi*, **113**(1), 63-69(1993).
 - 16) A. H. Amin, K. M. Abbasi, T. V. Subbaiah, Berberine sulfate, antimicrobial activity, bioassay and mode of action, *Can. J. Microbiol.*, **15**, 1067-1076(1976).
 - 17) S. Takagi, M. Yamaki and K. Inoue, On the minor constituents of the roots of Scutellaria baicalensis, *Yakugaku Zasshi*, **101**(10), 899-903(1981).
 - 18) M. Kubo, Y. Kimura and T. Odani, Studies on Scutellariae Radix, the antibacterial substance, *Planta Medica* **43**, 194-201(1981).
 - 19) T. Kimura, Recent progress in manufacturing technology of crude drug preparations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**(4), 217-227(1988).
 - 20) K. Sagara Y. Ito and T. Oshima, Simultaneous determination of baicalein, wogonin, oroxylin and their glucuronides in Scutellariae Radix by HPLC, *J. Chromatogr.*, **328**, 289-297(1985).
 - 21) T. Tomimori, H. Jin and Y. Miyaichi, Studies on the constituents of Scutellaria species (6), *Yakugaku Zasshi*, **105**(2), 148-155(1985).
 - 22) Y. Kikuchi, Y. Miyaichi and Y. Yamaguchi, Studies on the constituents of Scutellaria species (14), *Chem. Pharm. Bull.*, **39**(1), 199-201(1991).
 - 23) M. Kubo, H. Matsuda and T. Tani, Studies on Scutellariae Radix (12), Anti-thrombic actions of various flavonoids from Scutellariae Radix, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(6), 2411-2415(1985).
 - 24) K. Abe, O. Inoue and E. Yumioka, Biliary excretion of metabolites of baicalin and baicalein in Rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(1), 208-211(1990).
 - 25) K. Sekiya and H. Okuda, Selective Inhibition of platelet lipoxigenase by baicalein, *Biochem. Biophys. Res. commun.*, **105** (3), 1090-1095(1982).
 - 26) J.H. Yang and Y.I. Kim, Studies on the bioavailability of berberine preparations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**(1), 55-62(1992).
 - 27) M. Noguchi, M. Kubo and T. Hayashi, Studies on the pharmaceutical quality evaluation of the crude drug preparations used in orient medicine Kampoo (1), *Shoyakugaku Zasshi*, **32**(2), 104-110(1978).
 - 28) M. Noguchi, Studies on the pharmaceutical quality evaluation of crude drug preparations used in orient medicine Kampoo (2), *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(9), 2624-2629(1978).
 - 29) M. Noguchi, M. Kubo and T. Hayashi, Studies on the pharmaceutical quality evaluation of crude drug preparations used in orient medicine Kampoo (3), *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(12), 3652-3657(1978).
 - 30) M. Noguchi and Y. Hashimoto, Studies on the pharmaceutical quality evaluation on crude drug preparations used in oriental medicine Kampoo (5), *Shoyakugaku Zasshi*, **37**(1), 56-61(1983).
 - 31) M. Noguchi, Y. Hashimoto and A. Kato, Studies on the pharmaceutical quality evaluation of crude drug preparations used in oriental medicine Kampoo (6), *Shoyakugaku Zasshi*, **39**(2), 101-105(1985).
 - 32) T. Hattori, N. Kamiya and M. Inoue, Analytical studies on the active constituents in crude drugs(2). Determination of berberine in Coptidis Rhizoma by HPLC, *Yakugaku Zasshi*, **97**(12), 1305-1308(1977).
 - 33) S.H. Lee and K.S. Ryu, Determination of berberine in crude drug preparations by HPLC, *Bull. K. H. Pharm. Sci.*, **12**, 33-40(1984).