

# 가상체액에 대한 광물약의 반응모델링 ; 위액-응황 및 자황 반응과 비소착물의 농도

Body fluid-medicine minerals reaction modeling ;  
Gastric juice-realgar and orpiment reaction and  
concentration of arsenic complexes

박맹언, 김선옥

부경대학교 환경지질과학과 (mepark@dolphin.pknu.ac.kr)

## 1. 서 론

광물약은 주성분 또는 미량성분의 약리성을 이용하는 단일 광물 혹은 광물의 복합체인 천연물질이다. 응황( $As_2S_3$ )과 자황( $As_2S_3$ )은 비소 화합물로서 광물명은 각각 계관석(realgar)과 응황(orpiment)이며, 400여 년 전부터 중국에서 살균과 기생충의 제거를 비롯하여 신체를 강하게 만드는 약재로 사용하였다(孫靜均, 1991). 동의보감(허준, 1613)에서는 응황을 단분환(丹粉丸), 해독응황환(解毒雄黃丸)의 약재로 사용하였다. 16세기 스위스에서는 비소 화합물의 약제를 매독과 빈혈의 치료에 이용하였다. 그러나, 비소는 맹독성 화합물( $As_2O_3$ )을 형성할 수 있고, 장기적으로 노출될 경우 다발성 신경염과 피부암이 초래될 수 있음이 보고되어 광물약으로서의 사용에 많은 주의를 요한다.

본 연구에서는 중국과 국내에서 약용으로 사용되고 있는 응황의 광물학적 특성을 파악한 후, 주성분 및 미량성분의 인체 내 농집을 예측하기 위하여 인공 위액에 대한 응황의 용출 반응을 수행하였다. 또한 인체 내 각종 체액에서의 성분종(species)별 농도를 규명하기 위하여 열역학적 모델링을 실시, pH의 변화에 따른 비소의 화학종 형성(speciation)과 농도변화를 파악하였다.

본 연구에서 유독 성분으로 알려져 있는 비소화합물인 광물약 응황의 체 내 화학종 형성(speciation)과 농도변화가 파악되었으며, 이러한 연구결과는 독성성분과 유효성분의 농도변화를 규명함으로써 새로운 약의 개발에 유용한 기초 자료가 될 것으로 생각된다.

## 2. 연구 및 실험방법

국내(R2) 및 중국에서 약용으로 사용하고 있는 응황(R1, R3)을 알루미늄 몰타르에서 200 mesh 크기로 분쇄하였다. X-선 회절분석(일본 McScience 사 M03XHF22)은  $Cu K\alpha$  선으로 Ni-filter를 사용하였다. 위액과의 반응 예측을 위한 용출실험은 pH=1.2인 인공위액을 이용하여 응황 내에 함유된 가용성 미량원소를 향한 진탕기를 이용하여 용출시켰다. 인공위액의 용량은 성인의 하루 위액 분비량인 1.5~2.5

ℓ를 기준으로 하여 매 시간당 분비량을 100ml로 정하였으며, 옹황의 용량은 약전에서의 일반적 기준(0.3~1.5g)에 대한 평균치인 1g로 설정하였다. 용출시 온도는 정상인의 체온인 37℃로 하였으며, 진탕 속도는 매분당 70회로 하였다. 그리고, 용출시간은 위 내에서 음식물이 혼합되는 시간인 4시간으로 하였으며, 원심분리기를 이용하여 상등액을 취한 후, 유도결합플라즈마 원자방출분광분석기기(ICP/AES, 미국 Perkin-Elmer Instrument사 OPTIMA 3000XL)를 사용하여 용출량을 측정하였다.

인체 내 각종 체액에서의 성분종별 농도를 규명하기 위한 열역학적 반응모델링은 프로그램 SOLVEQ와 CHILLER (Reed, 1998)를 체내 환경에 적합하도록 수정하여 이용하였으며, 열역학 자료는 연구목적에 맞도록 새롭게 재구성하였다(박맹언, 김선옥, 1999). 인공위액에 의한 옹황의 용출실험에서 나온 결과는 pH의 변화에 따른 비소화합종의 농도변화로 계산하였다.

### 3. 결 과

옹황이라는 명칭으로 사용되는 약용의 비소화합물은 주로 계관석(realgar)으로 구성되며, 소량의 옹황(orpiment), 황철석이 함유되어 있다. 각 시료에 대한 X-선 회절 패턴은 5.4Å, 3.1Å, 2.7Å에서 회절선을 나타내는 것과 5.7Å, 3.0Å, 2.8Å 부근에 회절선을 나타내는 것으로 구분된다. 전자는 단사정계의 계관석 회절 패턴과 일치하며 후자는 사방정계의 회절 패턴과 일치한다(Fig.1).

인공위액과 비소화합물의 용출 반응에 의해 As, Pb, Cd, Ba, Fe 등 18종의 미량원소가 용출되었다(Table 1). Fe는 14~48ppm, As는 1~16ppm 검출되었으며, Pb, Cd, Cu, Sr, Ti은 0.1ppm 미만으로 용출되었다. 또한, 열역학 데이터를 이용한 비소화합물과 위액간의 반응모델링 결과(Fig. 2), 비소는 농도순으로 볼 때, H<sub>3</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub>(aq), AsO<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>AsO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HAs<sub>3</sub>S<sub>6</sub><sup>2-</sup>, HAsO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, AsO<sub>3</sub><sup>3-</sup> 등의 화학종들로 존재하며, 특히 그 중 H<sub>3</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub>(aq)의 농도가 가장 높다. 비소 화학종 중 위액의 pH가 증가함에 따라 As<sup>3+</sup>는 As<sup>5+</sup>로 안정화되며, H<sub>2</sub>AsO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HAsO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, AsO<sub>3</sub><sup>3-</sup>, HAs<sub>3</sub>S<sub>6</sub><sup>2-</sup>, H<sub>2</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub><sup>-</sup>, H<sub>3</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub>의 농도는 증가하고, H<sub>3</sub>As<sub>3</sub>S<sub>6</sub>, ASO<sup>+</sup>의 농도는 감소하는 양상을 갖는다.

### 4. 결론 및 토의

비소의 신진대사는 전하수 및 화합물의 종류와 관계가 있으며, 그 신진대사의 속도는 As<sup>5+</sup>가 As<sup>3+</sup>보다 빠르며, 유기비소가 무기비소보다 느리다. 비소의 신진대사 속도가 빠를수록 그 독성이 적으며, As<sup>3+</sup>의 독성이 As<sup>5+</sup>보다 60배나 크다(林年豊(1989)). 그러므로 체 내에서의 비소화합물의 성분 전환 및 복합체 형성과 농도변화 파악이 매우 중요하다. 약리학자인 Paracelsus(1493 ~ 1541)는 독성이 없는 물질은 존재하지 않으며, 모든 물질이 용량에 따라 독물로 간주될 수 있음을 보고하였다(홍사석, 1987). 특정 물질의 유효성분과 유독성분은 편의상 구분하였을 뿐이고,

이용방법에 따라 약이 되기도 하고, 독이 되기도 한다. 비소의 전하수는  $As^0$ ,  $As^{3-}$ ,  $As^{3+}$ ,  $As^{5+}$  등이며, 주로  $As^{3+}$ ,  $As^{5+}$ 으로 존재한다. 비소는 전하수에 따라 그 물리·화학적 성질이 달라지며,  $As^{3+}$ 는 S와 아주 강한 친화력이 있어 금속 황화물에 흡착되거나 황화광물로 침전된다. 혐기성 산화 환경에서는  $As^{5+}$ 이 안정적이며, 산성 환원 환경에서는  $As^{3+}$ 이 더 안정적이다.

중국과 국내에서 이용되고 있는 비소화합물인 옹황과 자황의 광물 동정, 인공위액에 대한 용출실험과 약용으로 섭취된 이후 인체 내의 성분 전환과 복합체의 형성 및 농도변화를 파악하기 위하여 열역학적 자료를 이용, 수치 반응 모델링에 의해 pH의 변화에 따른 비소의 화학종 형성 특성을 파악하였으며 그 결과는 다음과 같다. X-선 회절 분석 결과, 약용으로 이용되는 옹황은 광물학적으로 볼 때 단사정계의 계관석과 사방정계의 계관석이다. 인공위액과 비소화합물의 반응에 의해 As, Pb, Cd, Ba, Fe 등 18종의 미량원소가 용출되었다. 옹황과 위액간의 반응에서 형성된 비소화합물은  $H_3As_3S_6(aq)$ ,  $AsO^+$ ,  $H_2As_3S_6^-$ ,  $H_2AsO_3^-$ ,  $HAs_3S_6^{2-}$ ,  $HAsO_3^{2-}$ ,  $AsO_3^{3-}$  등의 화학종들로 존재하며, 위액의 pH의 증가에 따라  $H_2AsO_3^-$ ,  $HAsO_3^{2-}$ ,  $AsO_3^{3-}$ ,  $HAs_3S_6^{2-}$ ,  $H_2As_3S_6^-$ ,  $H_3As_3S_6$ 의 농도는 증가하고,  $H_3As_3S_6$ ,  $AsO^+$ 의 농도는 감소하는 양상을 나타낸다. 또한 pH가 증가함에 따라 비소는 독성이 낮은  $As^{5+}$  이온종으로 체내에 주로 존재함을 알 수 있다.

## 5. 참고문헌

- 박맹언, 김선옥(1999), 가상체액에 대한 광물약의 반응 특성 모델링: 위액-주사반응과 수은착물의 농도, 광물학회지 12권 1호(인쇄중).
- 허 준(1613), 동의보감, 성문사, 32-104.
- 홍사석(1987), 이우주의 약리학 강의, 선일문화사, 704p.
- 孫靜均(1991), 中國鑛物藥研究, 山東科學技術出版社, 46-57.
- 林年豐(1989), 醫學環境地球化學, 吉林科學技術出版社, 306p.
- 趙中傑, 江佩芬, 胡玉清(1989), ICP發射光譜法測定朱砂人工胃液浸出液中25種微量元素, 全國第一屆鑛物藥學術會議論文集, 96-102.
- Reed, M. H. and Spycher, N. F. (1988), SOLVEQ user's guide (Preliminary edition), 44p.
- Reed, M. H. (1998), Program CHILLER and SOLVEQ. (Personal communication)

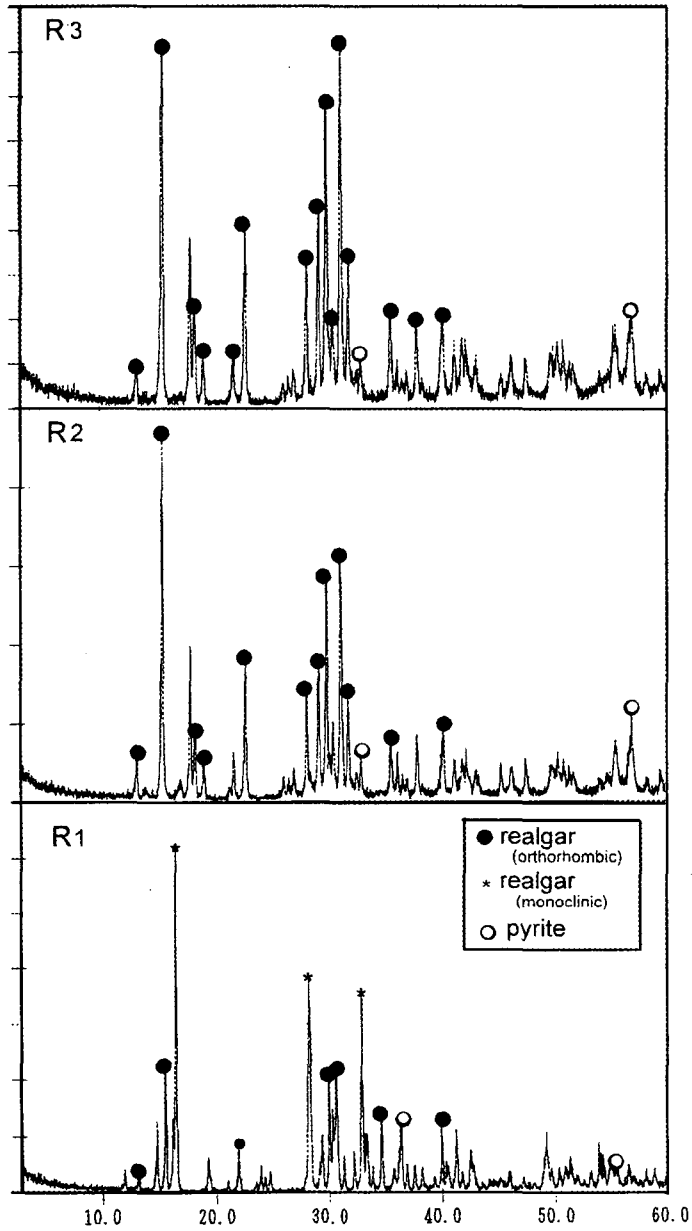


Figure 1. X-ray diffraction patterns of realgar for medicine

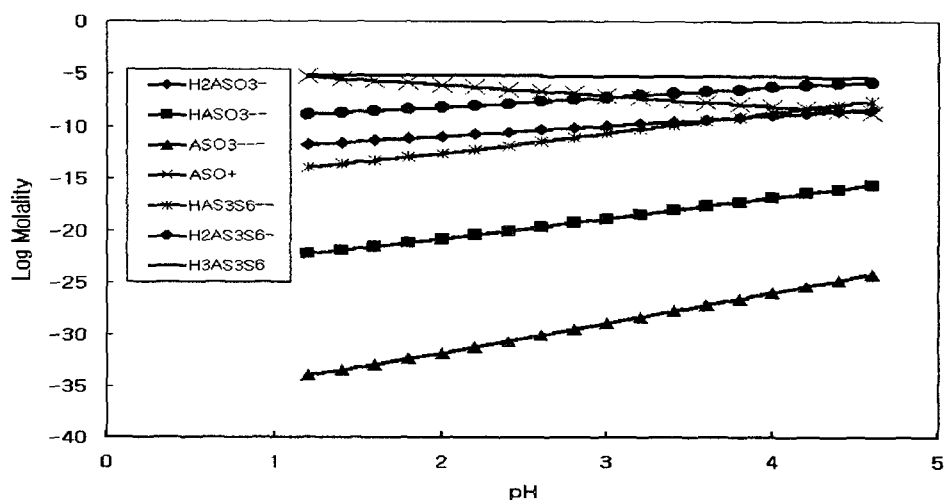


Figure 2. The concentrations of As species as a function of pH(unit in molality).

Table 1. Leaching amounts of minor and trace elements by realgar-gastric juice reation (uint in ppm).

Element	Sample no.	R1	R2	R3
Al		1.721	1.527	1.554
Si		3.384	3.017	1.852
Ca		5.306	39.840	5.980
K		1.278	2.669	1.250
Mg		0.745	3.375	0.457
Fe		48.114	31.465	14.533
Mn		2.103	1.235	0.472
Ti		0.036	0.061	0.021
Ba		1.169	0.487	0.285
Sr		0.023	0.044	0.020
Ni		11.796	8.224	2.982
Cu		0.223	0.052	0.016
Pb		0.053	0.118	0.020
Zn		1.474	1.674	0.772
Cd		0.012	0.009	0.004
Cr		2.390	2.541	1.156
Hg		nd	nd	nd
As		10.664	16.539	1.497
S		2.308	3.011	2.415