

## 생약배합제제의 이화학적 품질평가법에 관한 최근의 진보\*

野口 衛

일본 국립위생시험소 和歌山 약용식물재배시험장

### Recent Advance in Physico-chemical Quality Evaluation of Crude Drug Preparations\*

Mamoru Noguchi

Wakayama Experimental Station of Medicinal Plants, National Institute of Hygienic Sciences, 1208 Habu, Kawabe, Hidaka, Wakayama 649-13, Japan

#### 1. 전통약물의 연구와 평가방법

일본의 전통의학인 “漢方”은 옛날 중국의 의학을 도입한 것이기는 하지만 그후 일본의 독자적인 발전을 이룩하여 현대의료에 있어서도 나름대로 공헌하고 있다. 한방의학은 症候群 즉 証의 진단과 처방의 선택을 밀접하게 결합시키는 데에 특징이 있다. 그러나 근대과학이 발달하기 훨씬 이전에 확립되었기 때문에 경험의 집약이라든지 체계화는 잘 되어 있으나 실험과학적인 뒷받침이 매우 약해 객관성이 모자란다는 평을 받고 있는 실정이다. 한방의학을 실험과학적으로 연구하는 데에는 유효성분을 밝혀내고 그 함량을 측정한다든지, 처방이 갖고 있는 생물학적 특성을 밝혀내는 일, 진단기준을 해석하는 일, 임상에서의 용법·용량 및 적용범위를 확립하는 일 등 여러가지 측면에서의 연구가 있을 수 있겠다. 그러나 처방이 정밀 과학적으로 구성되어 있는가를 밝혀내는 일이 가장 기본적인 과제라 하겠다. 즉 근대약리학의 입장에서

- ① 여러 생약성분이 공존함에 의해 생기는 相加, 相乘, 拮抗작용
  - ② 성분끼리의 상호작용에 의해 새로운 약리활성이 나타나는가의 여부
  - ③ 공존성분에 의해 부작용이 억제된다든지 또는 작용방향이 바뀌는 일이 있는가의 여부
- 라는 3가지 측면에서 밝혀내야 할 것이다.

한편 한방제제는 대개 湯液으로 사용되고 있기 때문에 이러한 제형의 영향도 고려하여야 한다.

즉 한방제제의 약제학적 특성은

- ① 여러 생약성분이 공존함에 따르는 맛, 냄새 등의 조화 및 완화 여부
- ② 공존성분 때문에 유효성분이 잘 녹는(可溶化) 용해성 조절 여부
- ③ 성분끼리 상호작용하여 침전반응이 일어나 어떤 성분이 제거되는가의 여부
- ④ 여러 성분이 공존함에 따라, 또 상호반응이 일어남에 따라 소화관 흡수가 영향을 받는가의 여부

라는 4가지 측면에서 밝혀내야 할 것이다.

따라서 지금부터 저자가 이화학적 수법을 써서 한방제제를 연구한 예와 일본 국가 레벨에서의 한방제제의 품질관리 실상을 소개하면서 설명하고자 한다.

#### 2. 煎劑 조제과정에서의 성분 거동

전제 조제 과정에 있어서 각 생약 중에 함유된 성분은 우선 각각의 용해도에 따라 뜨거운 물속으로 용출된다. 그리고 휘발성이 높은 성분은 수증기 증류에 의해 날라가 버리고, 안정성이 낮은 물질은 뜨거운 물 중에서 분해된다. 어떤 성분은 화학적인 상호작용에 의해 침전이 되며 어떤 성분은

\*하계 심포지움(생약제제 개발과 품질평가; 1988년 8월 26일 제약회관)에서 발표된 내용의 일부임.

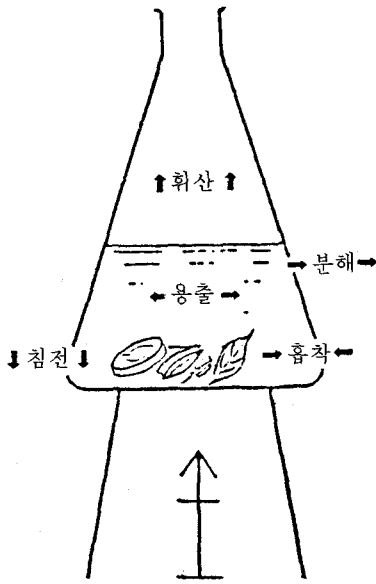


그림 1. 한방 전제 조제시 생약성분의 거동.

표 1. 마황 알칼로이드의 탕제 및 마황 잔사 중의 함유율 (%)

	탕 액	잔 사	합 계
마 황	0.642±0.035 (71.7±3.9)	0.249±0.023 (27.8±2.6)	0.896±0.021 (100.0±2.6)
마황탕	0.506±0.027 (56.5±3.0)	0.273±0.025 (30.5±2.8)	0.779±0.025 (87.0±2.8)

공존성분에 의해 可溶化된다든지 용해도가 변화되기도 한다. 이렇게 용출된 성분은 여러 과정에서 평윤된 생약잔사에 일부 남아 있게 되고 그 나머지만 전제속에 이행하게 된다(그림 1). 여기에서 생약원료 중의 성분이 제제에까지 이행하는 비율을 이용율 또는 이행율(利用率, 利行率, availability)라고 정의하기로 하고 이 이용율의 커지고 작아짐을 추적함으로써 한방제제의 특성을 파악하여 보았다.

### 2-1. 한방제제로의 마황성분의 용출

수용성이 높은 에페드린형 알칼로이드를 함유하는 마황탕(麻黃湯)을 모델로 하여 검토하였다. 우선 마황의 전제를 조제하고 전제 중의 알칼로이드와 전제를 만들고 난 찌꺼기(잔사) 중의 알칼로이드를 적정법(滴定法)으로 정량하였더니 전제 중에

표 2. 알칼로이드의 이용율에 미치는 배합생약의 영향

배합생약	이 용 율 (%)	
	마 황	에페드린
감 초	77.9±3.6	83.2±2.3
계 피	63.6±2.4	65.7±0.9
행 인	72.2±4.7	71.5±4.9
甘桂杏	58.6±5.2	56.9±2.1

각 시료에 마황(에페드린)을 가해 전제를 조제하였다.

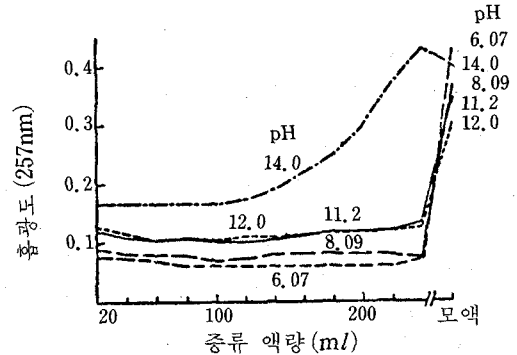


그림 2. l-에페드린의 수증기증류 곡선.

서 약 72%가 회수되고 나머지는 잔사 중에 있었다. 마찬가지로 마황탕의 전제를 조제하여 전제중 및 잔사(마황) 중의 알칼로이드를 정량하였더니 전제 중의 함량은 조금 낮아졌으나 잔사의 값은 거의 변화가 없었다. 따라서 배합생약은 알칼로이드의 용출에 영향을 미치지 않는다고 추정되었다(표 1). 다음에 마황 또는 에페드린을 감초, 계피, 행인 또는 이들의 혼합물에 가해 전제를 조제한 후 뜨거울 때에 綿絳 여과하여 여액 중의 알칼로이드를 측정하여 이용율을 구하여 보았더니 생약의 종류와 양에 따라 83-57%밖에 안되었다(표 2). 한편 에페드린은 pH11 이상에서, 메칠에페드린은 pH12 이상에서야 비로소 수증기 증류된다(그림 2, 3). 또 이 액의 pH인 5.2 부근에서는 알칼로이드는 분해되지 않는다. 이런 점들로 미루어 보아 이용율이 83-57%이었던 것은 나머지 알칼로이드가 평윤된 생약잔사 중에 배어 있다가 여과할 때 제거된 때문이라고 짐작되었다. 이 경우의 회수율(回收率)은 여과액의 양에 따라 많이 달랐다. 예컨대 마황탕 엑스의 회수량은 전제(여과액) 양이

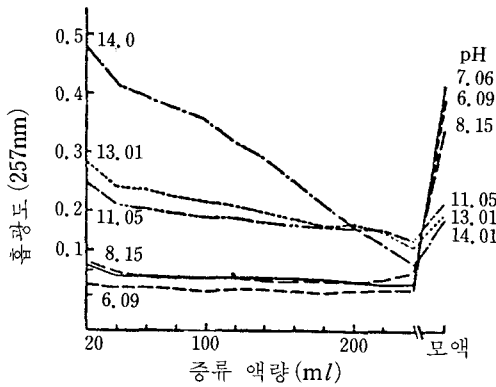


그림 3. dl- 메칠에페드린의 수증기증류 곡선.

표 3. 마황탕 전제의 액량과 엑스량의 관계\*1

煎出法	100→50*2 (1 hr)	620→310 (1.5hr)	1,000→500 (2 hr)
엑스량 (g)	2.304	4.193	4.394
엑스함량(%)	7.43	13.53	14.17

\*1 원료생약 2일분(31g)을 써서 전제를 만들고 면전 여과하여 여액의 엑스량을 측정하였다.

\*2 생약에 물 100ml을 가해 1시간 가열하고 여액 50 ml를 얻은 것을 의미함.

많아질수록 높아지고 손실이 적어진다는 것을 알았다(표 3).

일반적으로 수용성이 높은 성분의 이용율은 한 가지 생약만으로 만들 경우(單味라고 함) 70-85% 정도이나 배합되는 생약수가 늘어날수록 이 값은 작아진다. 또 용해도가 낮은 물질에서는 이 값은 낮아져서 액의 온도나 pH도 이용율에 크게 관여한다. 또 單味로는 녹기 어려운 물질이 다른 물질 때문에 녹는 경우도 있을 수 있다. 이 경우 이용율은 전제 조제 후의 액의 양과, 잔사 중에 배어 있는 물의 양의 비율에 따라 많이 달라지는 사실에 주의하여야 한다.

### 2-2. 계피 중의 휘발성 성분의 증류과정

揮散 모델로서 五苓散 전제 중에서 계피 성분이 보이는 거동을 관측하였다. 즉 보통의 전제 조제법에서는 계피산(cinnamic acid)의 이용율은 거의 100%에 가까웠으나 쿠마린, 계피알코올의 이용율은 약 45%, 계피알데히드의 이용율은 약 3%에 불과하였다. 그러나 환류장치를 붙였더니 이들

표 4. 五苓散의 제제법에 따른 계피성분의 이용율

(Ordinal)	Decoct.	Extract	
		Vaccum	Freeze Dry
Coumarin	47.0%	12.1%	41.7%
Cinnamic alcohol	47.0	7.6	31.8
Cinnamic acid	98.5	92.4	87.9
Cinnamic aldehyde	3.0	0.8	1.5
(Reflux)			
Coumarin	60.6%	19.7%	33.3%
Cinnamic alcohol	74.2	15.2	59.1
Cinnamic acid	97.0	97.0	100.0
Cinnamic aldehyde	59.1	0.1	24.2

표 5. 黃連이 함유된 한방전제중 황련 알칼로이드 이용율(%)

시 료	베르베린	콤포티신
三黃瀉心湯	31.1±10.5	26.8±8.8
葛根黃連黃芩湯	48.2±7.5	36.1±6.8

물질들의 이용율은 현저히 높아져서 계피알데히드도 약 60%나 되었다. 또 농축건조하면 계피산 이외의 물질은 대부분이 물과 함께 휘산하기 때문에 어떤 물질이건 rotary evaporation 법보다는 동결건조법의 이용율이 높은 값을 보였다(표 4).

일반적으로 휘발성 성분은 물에 녹기 어렵고 또 물 중에 용출된 것은 빨리 증류되기 때문에 생약잔사 중에는 상당히 남아 있어도 전제 중의 농도는 매우 낮아진다. 지용성 물질이나 계면활성 성분을 써서 가용화하는 방법도 고려되고는 있으나 데이터는 아직 별로 없는 것 같다.

### 2-3. 전제 중 黃連알칼로이드의 침전반응

황련이 배합된 처방의 전제에 대해 베르베린의 이용율을 보면 베르베린이 수용성임에도 불구하고 그 값이 낮은 경우가 많다(표 5). 표 6의 實線보다 위에 있는 처방은 침전을 형성하여 쓴맛이 없어 지지만 그 아래 처방은 변화를 볼 수 없다. 또 그 중에서 황련과 대황, 감초 또는 황금(黃芩)을 조합한 경우에만 침전이 생겼다. 황련과 대황을 배

표 6. 傷寒論 및 金匱要略에 수재된 黃連 배합처방

	黃連	大黃	黃芩	甘草	人蔘	半夏	乾薑	大棗	기 타	
大黃黃連瀉心湯	○	○								쓴 맛 없 음
瀉心湯	○	○	○							
附子瀉心湯	○	○	○						附子	
半夏瀉心湯	○		○	○	○	○	○	○		
生薑瀉心湯	○		○	○	○	○	○	○	生薑	
甘草瀉心湯	○		○	○	○	○	○	○		
葛根黃芩黃連湯	○		○	○					葛根	
黃連湯	○			○	○	○	○		桂皮	
白頭翁加甘草阿膠湯	○			○					白頭翁, 阿膠, 秦皮, 柏皮	
乾薑黃芩黃連人蔘湯	○		○		○					쓴 맛 있 음
小陷胸湯	○					○			瓜呂仁	
白頭翁湯	○								白頭翁, 秦皮, 黃柏	

표 7. 각종 大黃에 의한 염화베르베린의 침전반응

명 칭	수침액의 색조	수용액의 탁도	염화 베르베린과의 침전상태	염화베르베린을 가한 30분뒤의 침전량 <sup>a)</sup>	이 침전의 밀도
1. 唐大黃	茶褐色	+	綿 狀	0.5	粗
2. 大黃(湖南省香港市場品)	赤褐色	+	"	0.4	"
3. 大黃(香港市場品)	黃褐色	-	粒子狀	0.5	中
4. 中國產 2 級大黃	"	-	綿 狀	0.3	中
5. 中國產等外大黃	약간赤褐色	-	뿌옇게 됨	뿌옇게만 됨	-
6. 朝鮮大黃	"	+	"	뿌옇게 됨	-
7. 韓國產大黃	黃褐色	++	綿 狀	0.2	粗
8. 韓國產大黃	黃 色	-	澄 明	0.05	"
9. 和大黃	赤褐色	+	綿 狀	0.3	中
10. 和大黃	"	+	"	0.2	密
11. 籽黃	黃 色	-	"	0.2	中
12. 芋大黃	黃褐色	+	"	0.2	"
13. 芋大黃	"	+	"	0.1	"
14. 馬蹄大黃	"	+	"	0.2	粗
15. 후루와타리(古渡り)馬蹄大黃	黑褐色	+	"	0.5	-
16. 후루와타리(古渡り)大黃	"	+	綿 狀	0.5	粗
17. 錦紋大黃	黃 色	-	"	0.5	密

a) 직경 1.8cm의 공전시험관의 길이 20cm중에 침전층이 차지하는 비율

합하여 물을 가하면 곧 침전반응이 일어나 전체 조제 도중에 액이 혼탁하게 된다. 분획(分畫)실험을 해 본 결과, 황련 중의 베르베린형 알칼로이드와 대황중의 탄닌이 반응에 관여하고 있는 것을 알았

다. 또 이 침전은 뜨거운 물, 산, 알칼리에 잘 안 녹았다. 이 반응은 대황의 품질평가 방법으로도 쓸 수 있을 것이다. 즉, 옛부터 좋은 물건이라고 하던 唐, 錦紋, 후루와타리(古渡り)品은 침전량이

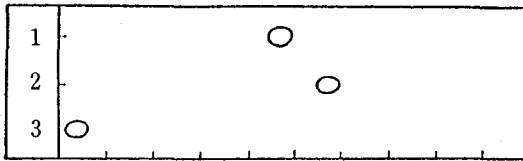


그림 4. 베르베린-글리시리리지네이트와 관련 화합물의 TLC.

1) 베르베린-글리시리리지네이트, 2) 베르베린, 3) 글리시리리진, Wako-Gel-5 FM, 클로로포름:메탄올:물=65:35:10, UV로 확인

많았다(표 7).

#### 2-4. 황련-감초배합전제의 침전기구와 생성물의 물성

황련과 감초를 배합하여 전제를 조제하면 침전 반응이 일어나 전제는 혼탁해진다. 이 반응에 관여하는 물질은 베르베린형 알칼로이드와 글리시리리진이지만 반응생성물은 TLC 상에서 베르베린(B)이나 글리시리리진(G)과는 다른 거동을 보인다(그림 4). B와 G를 여러 비율로 혼합하여 電導率을 측정할 결과 용액 중에서 B와 G는 2:1로 이온결합하고 있는 것을 알았다.

다음으로 2개의 모델 화합물로 글루쿠론산을 함유하는 소야사포닌(S)과 트리테르펜(triterpene) 골격에 결합한 카르본산을 함유하는 glycyrrhetic acid(GR)을 써서 G의 3개의 카르본산 중의 이온화 영역을 검토하였다(그림 6). G, S 및 GR을 여러 pH의 원충액에 녹여 Amberite XAD-II 칼

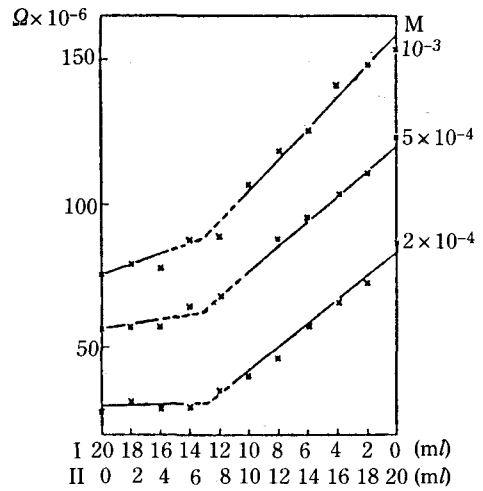


그림 5. 베르베린(I) 및 글리시리리진(II) 혼합용액의 전도율.

람에 흡착시켜 증류수로 씻은 다음 50% 에탄올로 용출시켜 감압건조한 시료를 KBr 법으로 IR을 측정하였다. S는 pH3 이하에서 카르본산의 흡수를, 또 pH6 이상에서는 카르복실레이트 이온의 흡수를 나타냈으며 그 중간 pH에서는 두가지 다 존재하였다. 마찬가지로 GR에 관해서는 pH6 이상에서는 카르복실레이트 이온을 형성하고 카르본산은 소실되었다(그림 7). 이 결과를 표 8에 정리하였다. 즉, G와 B를 혼합한 액은 G의 원충작용 때문에 pH가 약 5.5로 되는데 이 영역에서는

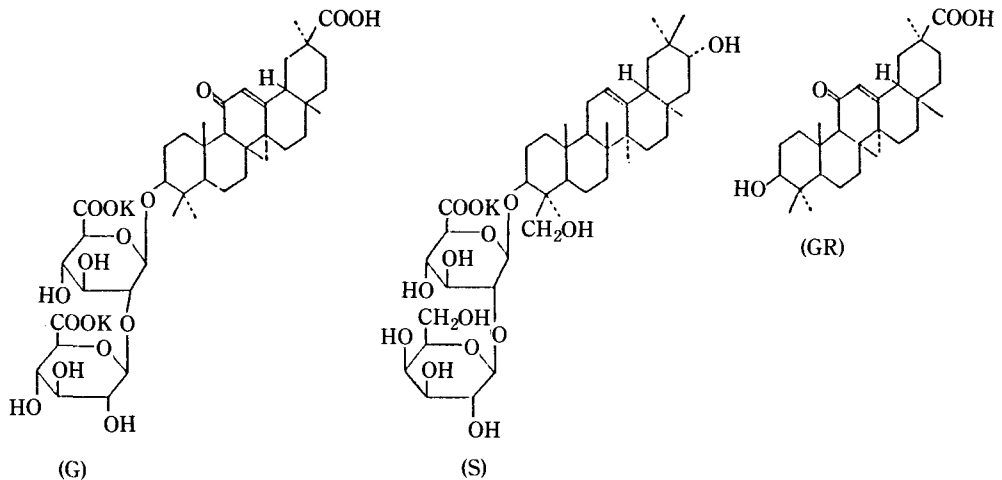


그림 6. 글리시리리진(G), 소야사포닌 III(S) 및 glycyrrhetic acid(GR)의 화학구조.

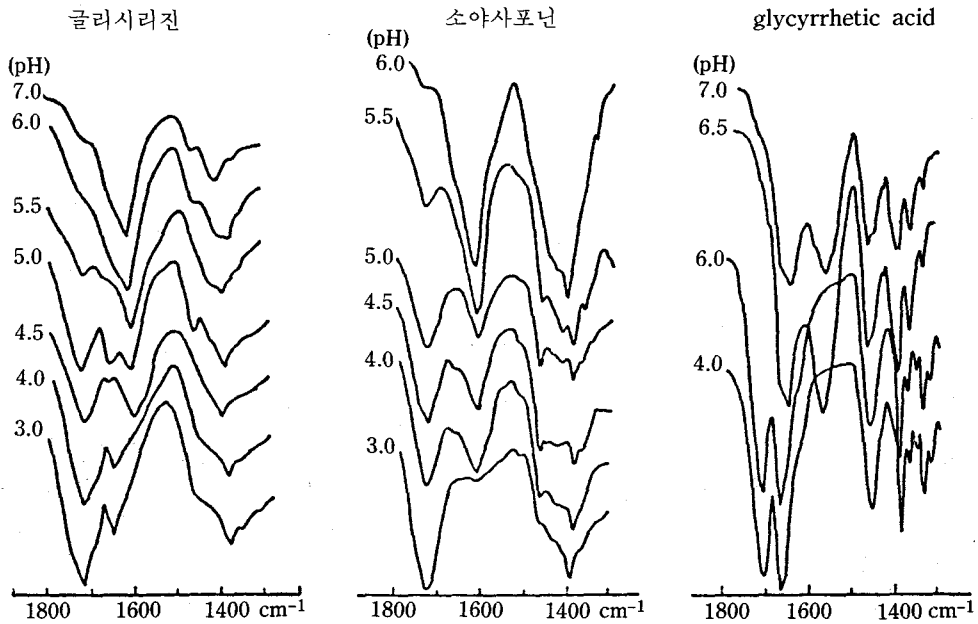


그림 7. 글리시리진 및 관련 화합물의 적외 흡수 스펙트라.

표 8. 글리시리진 및 관련 화합물의 카르본산 존재 형태

Glycyrrhizin related compound	$\nu_{\max}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$					
	(pH)	3	4	5	6	7
Glycyrrhizic acid	—1710—	←	1710, 1610	→	←	1610—
Glycyrrhetic acid	—1710—	←		→	←	1570—
Soyasaponin III	—1725—	←	1725, 1610	→	←	1610—
Berberine glycyrrhizinate	—1710—	←	1710, 1610	→	←	1610—

G의 글루쿠론산 부분은 이온화하지만 트리테르펜 골격의 카르본산은 분자형으로 머물러 있게 된다. 따라서 G의 글루쿠론산 부분만이 반응에 관여하는 것으로 추정되었다.

같은 실험을 CMR을 써서 행하였다. 유리형 G는 물-에탄올로부터 2회 재결정하였다. 1염형인 G는 유리 G의 에탄올용액에 암모니아 가스를 넣어 석출물을 재결정하였다. 2, 3염형은 Amberite XAD-II법을 써서 조제하였다. CMR 패턴에 있어서 글루쿠론산에서 유래하는 피크 a, b는 1염형으로 약간 저파장쪽으로 이행하였고, 2, 3염형은 많이 변화하였다. 그러나 트리테르펜의 카

르본산은 1, 2염형에서는 변화하지 않고 3염형에서 비로소 아주 약간 shift 하였다. 또 글루쿠론산의 알코올성 수산기가 붙어 있는 곳의 탄소 피크 c, d, e, f도 이온화에 의해 약간 shift 되었다(그림 8). 그림 9에 pH 3, 4.7, 5.5의 3가지 조건에서 조제한 베르베린-글리시리지네이트(BG)의 CMR 패턴을, 또 표 9에 이상의 데이터를 정리한 결과를 보였다. 즉 pH 3에서 얻은 BG의 피크 a, b의 화학 shift는 1염형 G와 일치하고, 또 pH 5.5의 BG는 2염형 G와 일치하였다. 용매로 dimethylsulfoxide를 사용하였는데 메탄올이나 피리딘 또는 아세토니트릴에서는 결과가 잘 나오지 않았다.

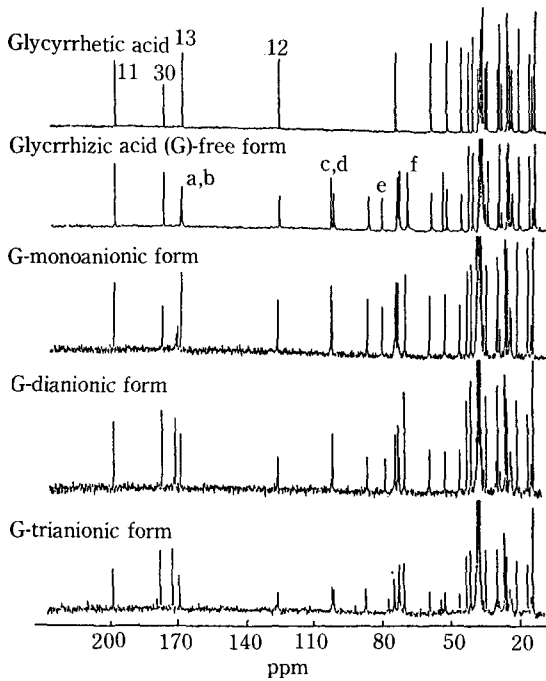


그림 8. glycyrrhizic acid 및 여러가지 이온형의  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트라.

이 침전 중의 B 함량을 HPLC 법으로 측정하여 조성비를 계산해 본 결과 pH3에서 얻은 침전의 경우 B : G = 1 : 1이었고 pH5.5에서 얻은 침전은 2 : 1이었다(표 10). 이상의 결과로부터 전체중에서의 침전물질의 화학구조는 그림 10과 같이 추정

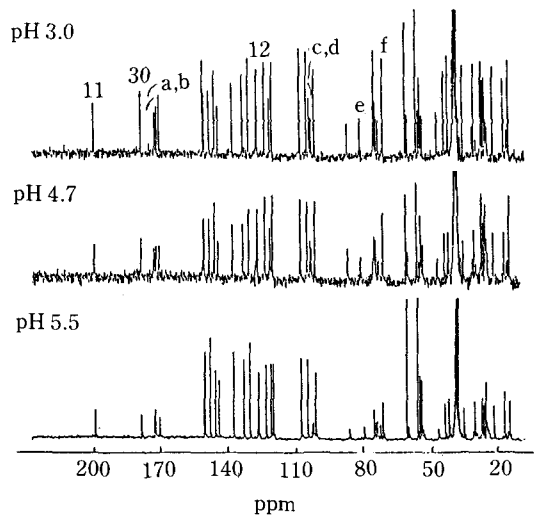


그림 9. 여러 pH 조건에서 침전된 베르베린-글리시리네이트의  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트라.

되었다. 또 BG의 용해도는 액의 온도와 pH에 따라 크게 변화하는데 pH7 부근의 물에는 완전히 녹았다(그림 11).

### 2-5. 글리실리진과 여러 알칼로이드와의 침전반응

한방에서 자주 쓰이고 있는 알칼로이드 함유생약 중에서 황백, 연호색(延胡索), 우수유 전출액에 G 용액을 섞으면 침전이 생기고 마황, 부자, 빈랑자에 G 용액을 섞으면 액이 뿌옇게 된다. 그

표 9. 여러가지 이온형 글리시리진의  $^{13}\text{C}$ -NMR 데이터

위치	글리시리진				베르베린-글리시리네이트		
	유리형	1 염형	2 염형	3 염형	pH 3.0	pH 4.7	pH 5.5
30	177.5	177.5	177.8	178.1	177.6	177.6	177.7
a	169.8	171.0(1.2)	171.7(1.9)	172.7(2.9)	170.6(0.8)	171.0(1.2)	171.6(1.8)
b	170.1	171.6(1.5)	172.3(2.2)	172.7(2.6)	171.5(1.6)	171.7(1.8)	172.1(2.0)
c	103.4	103.4(0)	103.2(-0.2)	102.7(-0.7)	103.4(0)	103.5(0.1)	103.0(-0.4)
d	104.6	103.9(-0.7)	103.4(-1.2)	103.4(-1.2)	104.2(-0.4)	104.0(-0.6)	103.0(-1.6)
11	198.9	198.9	199.0	198.8	198.8	198.7	198.6
13	169.5	169.5	169.7	169.8	169.5	169.6	169.7
12	127.3	127.2	127.2	127.2	126.7	126.8	126.7

용매 : DMSO-d<sub>6</sub>.

a와 b는 글루쿠론산의 카르복실, c와 d는 글루쿠론산의 배당체 결합부위탄소의 화학 shift로 각각은 서로 바뀌어 들어갈 수 있음. ( )안의 숫자는 유리형과 shift값과의 차이를 나타낸다.

표 10. 여러 pH조건에서 황산베르베린 및 글리시리진산으로부터 제조된 침전물중 베르베린 함량

제조조건	베르베린 함량(%)	
	측정치	계산치
pH 3.0	30.7	29.0 for GB
pH 4.5	40.5	-
pH 5.5	46.1	45.0 for GB <sub>2</sub>

GB<sub>2</sub> : diberberine-monoglycyrrhizinate, GB : berberine-monoglycyrrhizinate

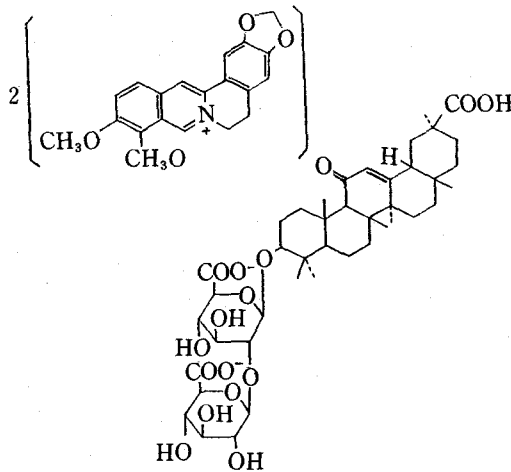


그림 10. 베르베린-글리시리지네이트의 추정 구조식.

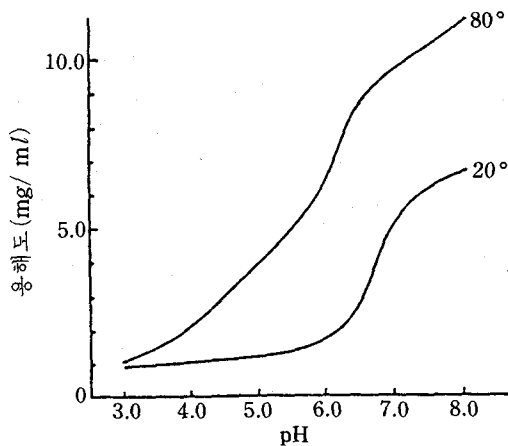


그림 11. 베르베린-글리시리지네이트의 용해도 곡선.

표 11. 알칼로이드 함유 생약탕액과 글리시리진의 침전반응

생약명	탕액의 pH	침전반응	처방수 <sup>a)</sup>
黃連	6.2	+	15
黃柏	5.2	+	7
延胡索	5.3	+	1
厚朴	4.7	-	18
吳茱萸	5.3	+	2
檳榔子	5.8	±	1
附子	4.95	±	1
防己	6.8	-	3
麻黃	5.6	±	17
川骨	-	-	1

<sup>a)</sup> 후생성 지정 210개 처방중 감초가 배합된 처방수

표 12. 알칼로이드와 글리시리진의 침전반응

group	시료	침전반응	pKa 값
A	<i>l</i> -ephedrine	-	8.93 <sup>a</sup> ; 9.46 <sup>b</sup> ; 9.5 <sup>c</sup>
	<i>l</i> -phenylalaninol	-	8.33 <sup>a</sup> ; 8.86 <sup>b</sup>
	<i>dl</i> -methylephedrine	-	8.60 <sup>a</sup>
B	atropine	-	9.65 <sup>c</sup> ; 8.35 <sup>e</sup>
	cocaine	-	8.41 <sup>c</sup> ; 7.19 <sup>e</sup>
	<i>l</i> -scopolamine	-	7.38 <sup>a</sup> ; 8.7 <sup>c</sup> ; 6.64 <sup>e</sup>
C	emetine	+	7.36 <sup>c</sup> ; 8.23 <sup>c</sup>
	quinine	+	4.1 <sup>c</sup> ; 8.0 <sup>c</sup> ; 7.43 <sup>e</sup>
D	noscapine	+	5.82 <sup>a</sup> ; 4.75 <sup>e</sup>
	papaverine	+	5.75 <sup>a</sup> ; 4.69 <sup>e</sup>
E	ethylmorphine	-	7.88 <sup>c</sup>
	codeine	-	7.95 <sup>a</sup> ; 6.85 <sup>e</sup>
	sinoactine	+	6.35 <sup>a</sup>
	cinomenine	-	7.75 <sup>a</sup> ; 6.91 <sup>e</sup>
	thebaine	-	7.95 <sup>a</sup> ; 7.18 <sup>e</sup>
	hydrocodeine	-	-
	morphine	-	7.87 <sup>c</sup> ; 6.95 <sup>e</sup>
	<i>l</i> -opioidine	±	-
F	<i>l</i> -corydaline	+	6.40 <sup>a</sup> ; 6.45 <sup>c</sup> ; 5.38 <sup>e</sup>
	<i>l</i> -corydalmine	±	-
	<i>l</i> -stylopine	* <sup>a</sup>	-
	<i>dl</i> -tetrahydroberberine	±	-
G	protopin	+	8.28 <sup>e</sup>



H	domestidine	+	6.60 <sup>e</sup>	demethyleneberberine	+	-
	nor-nusiferine	+	-	neostigmine	-	-
	O-methylhomestidine	+	7.08 <sup>a</sup>	palmatine	+	>10 <sup>e</sup>
I	epodiamine	* <sup>d</sup>	<3 <sup>e</sup>	berberine	+	11.53 <sup>c</sup> , >10 <sup>e</sup>
	rutecarpine	* <sup>d</sup>	-	magnoflorin	-	>10 <sup>e</sup>
	reserpine	+	6.6 <sup>c</sup> , 6.39 <sup>e</sup>	methylscopolamine	-	-
J	aconitine	-	8.12 <sup>c</sup> , 7.23 <sup>e</sup>	menisbermine	-	-
	caffeine	-	0.61 <sup>c</sup> , <3 <sup>e</sup>	yatrolidine	+	>10 <sup>e</sup>
	physostigmine	-	7.88 <sup>c</sup>			
	pethidine	-	-			
K	cobuthicine	+	>10 <sup>e</sup>			
	coronbamine	+	>10 <sup>e</sup>			
	dehydrocheilanthifoline	+	-			
	dehydrocorybulbine	+	-			
	dehydrocorydalmine	+	-			

a) 측정용매 ; 50% 메탄올

b) 측정용매 ; 물

c) 內藤俊一“臨床藥劑學”(廣川書店 1977)으로부터 인용

d) 산성에서 물에 녹지 않음

e) J. Holubek & O. Strouf, Spectral data and physical constants of alkaloids(Heydon & Son Limited, London) 에서 인용

표 13. 黃連이 배합된 한방처방들

	桂	荊	防	白	生	薄	柴	葛	連	山	黃	黃	黃	大	茯	沢	蒼	陳	枳	香	川	甘	大	人	芍	地	當	半	桔	栝	竹				
	枝	芥	風	風	薑	葉	胡	根	翹	子	芩	連	柏	黃	芩	瀉	朮	皮	實	子	芎	草	藜	藥	婦	黃	夏	夏	梗	栝	竹				
胃 芩 湯	○																																	猪苓, 厚朴, 縮砂	
女 神 散	○																																	丁香, 檳榔子	
黃 連 湯	○																																	木香	
清上防風湯	○	○	○	○																															
荊芥連翹湯	○	○	○																																
柴胡清肝湯																																			牛蒡子
竹茹温胆湯																																			麥門冬
柴 陷 湯																																			灯心草, 茵陳蒿
加味解毒湯																																			升麻, 龍胆, 滑石, 木通
葛根紅花湯																																			紅花
葛根黃連黃芩湯																																			
三黃瀉心湯																																			
黃連解毒湯																																			
半夏瀉心湯																																			
生薑瀉心湯																																			
甘草瀉心湯																																			
温 清 飲																																			
温 胆 湯																																			酸棗仁
黃連阿膠湯																																			阿膠, 卵黃

표 14. 황련 및 감초추출액을 혼합하였을 때의액의 성질

시료	추출액의 혼합비		쓴맛	마이어 반응
	황련	감초		
1	1	1	+	+
2	1	2	+	+
3	1	3	-	+
4	1	4	-	-
5	1	5	-	-

러나 방기(防己), 후박, 천골(川骨)은 변화하지 않는다(표 11). 또 제3급 염기 중 퀴닌, 에메틴 등 pKa<7.3인 물질은 G와 침전을 형성한다. 그러나 에페드린, 모르핀처럼 pKa>7.7인 물질은

침전을 만들지 않는다. 또 제4급 염기 중 coptisine은 침전하지만 magnoflorin과 methylscopolamine은 반응하지 않는다(표 12).

### 3. 한방전제 중에서 일어나는 침전반응의 의의

자주 쓰이는 한방 처방 중에서 앞서 말한 대황, 황금, 감초외에 작약, 계피가 황련과 침전을 형성한다(표 13). 이처럼 한방처방 중에서의 침전반응의 의의로서는 다음과 같은 3가지 가능성을 생각할 수 있다.

우선 첫째는 전제의 맛을 조정한다는 데 있다. 황련과 감초의 추출액을 혼합하면 혼합비 1:3에서 액의 쓴 맛이 없어지며 1:4에서 마이어 시약과

표 15. 옛 문헌에서 大黃과 黃連, 黃芩이 배합처방된 예

시대	처방이름	배합량			약	효	문헌											
		大黃	黃連	黃芩														
漢	大黃黃連瀉心湯	2	1	浸	火熱受邪心病生焉苦入心塞除熱	傷寒論												
	瀉心湯	2	1	煎	心氣不足……吐血衄血	金匱要略												
	大黃散	4	4	散	黃疸, 身體面目皆黃	外台秘要												
唐	三黃丸	<table border="1"> <tr><td>3</td><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>1</td><td>7</td><td>6</td></tr> <tr><td>2</td><td>3</td><td>6</td></tr> <tr><td>5</td><td>2</td><td>3</td></tr> </table>	3	4	4	1	7	6	2	3	6	5	2	3	丸	男子五勞七傷, 洒濁, 不生肌肉, 婦人帶下, 手足寒熱		
			3	4	4													
			1	7	6													
			2	3	6													
			5	2	3													
大黃黃連瀉心湯	2	1	煎	心下痞之自濡	千金翼方													
三黃散	4	4	散	黃疸, 身體面皆黃	備急千金要方													
瀉心湯	2	1	煎	吐血, 衄血, 霍亂, 心氣不定														
金	三黃丸	<table border="1"> <tr><td>2</td><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>6</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>5</td><td>2</td><td>3</td></tr> </table>	2	4	4	1	1	6	2	2	6	5	2	3	丸	五勞七傷, 消渴, 不生肌肉, 婦人帶下, 手足寒熱		儒門事親
			2	4	4													
			1	1	6													
			2	2	6													
5	2	3																
宋	三黃丸	1	1	1	丸	三焦積熱, 眼目赤腫, 頭頂腫痛, 下焦有熱小便赤澀	脾胃論											
	瀉心三黃湯	1	1	1	煎	傷寒六七日內有燥屎, 大便秘結, 譫語目赤毒氣閉塞	校註婦人良方											
明	大黃黃連瀉心湯	5	3	2	煎	傷寒大下後復發汗心下痞按之濡, 胃中有燥屎大便難	奇効良方											
	三黃湯	3	3	3	煎	積熱結滯臟腑, 大便秘結, 心膈煩燥												
	三黃丸	1	1	1	丸	小兒積熱, 吐血, 咽膈不利												
清	三黃湯	6	1	1	?	血溢者	溫熱經解											

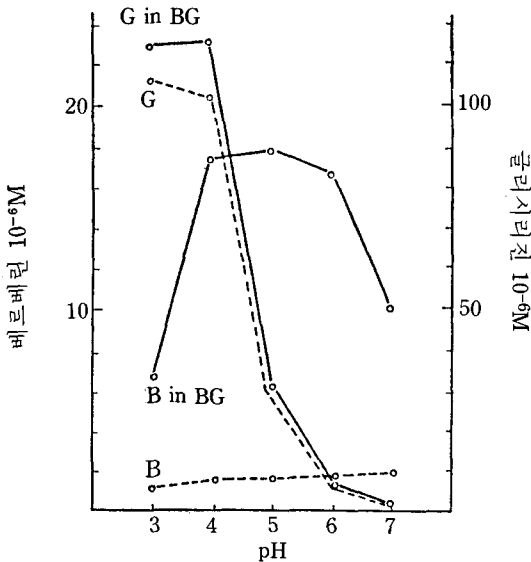


그림 12. 베르베린(B) 및 글리시리진(G)의 *n*-octanol로의 분배거동.  
 - : B와 G의 혼합액으로부터 *n*-octanol로 분배된 B 또는 G의 양.  
 ... : B와 또는 G의 각 수용액으로부터 *n*-octanol로 분배된 B 또는 G의 양.

의 반응이 음성이 된다(표 14). 표 13의 황련이 배합된 처방은 거의 대부분이 침전반응을 일으키는 생약을 2가지 이상 함유하고 있다. 이처럼 침전반응은 전제의 맛을 조성하는 데 큰 역할을 하고 있다고 생각된다.

둘째는 특정성분을 제거할 가능성이 있다는 점이다. 중국의 고전 의학서에는 대황, 황련, 황금이 배합된 처방이 침제, 전제, 분말, 환제와 같은 제형으로 기재되어 있는데 각각의 치료효과가 다르다고 기재되어 있다(표 15). 각 제형에 따라 사람이 섭취하는 성분이 다른 점으로 미루어, B나 탄닌 이외의 물질의 효과를 기대하고자 할 경우에는 의식적으로 이 침전반응을 이용한 것이 아닌가 하는 생각이 든다.

셋째는 이온對(ion-pair complex)를 형성하여 소화관흡수를 증대시킬 가능성이 있다는 점이다. 저자 등은 약물의 소화관 흡수 모델로서 널리 알려져 있는 *n*-octanol 분배법에 따라 실험하여 보았다. 그 결과 단독으로는 거의 *n*-octanol 층으로 이행하지 않던 B가 G가 공존하면 pH5 부근에서

10배 이상으로 *n*-octanol 층에 이행하는 것을 알았다. G는 B의 영향을 거의 받지 않았다(그림 12). 황련-감초가 배합된 한방 전제는 앞서 말한 것처럼 G의 완충작용에 의해 pH5.2 부근을 유지하게 되는데 이처럼 두가지 생약을 배합한 처방에서는 예전엔 거의 흡수되지 않는 것으로 알려졌던 B가 한결 쉽게 소화관에서 흡수될 가능성이 있는 것이다.

#### 4. 한방제제의 제형

##### 4-1. 전제와 산제, 환제

한방에서는 오령산(五苓散), 당귀작약산과 같이 생약가루가 배합된 제제나, 八味丸처럼 山藥과 꿀로 환제를 만드는 처방이 많으나 일본에서는 미생물 오염 등을 고려해서 거의 대부분의 공장제제는 뜨거운 물로 추출한 엑스제제로 제조하도록 지정되어 있다. 그러나 추출과정에서 용해도가 낮은 물질이나 휘발성이 높은 물질, 열에 불안정한 물질, 침전반응을 일으키는 물질 등이 손실되기 때문에 사람이 섭취하는 물질의 종류와 양이 생약가루 배합제제와 같을 수 없다.

어떤 제형을 선택할 것인가는 최종적으로는 임상시험을 해보아야 알 것이지만 약제학에서는 섭취되는 유효성분의 종류와 양, 제제로부터 유효성분이 용출되는 정도와 흡수속도 등을 연구하여야 한다. 즉, 산제나 전제나에 따라 특정 성분만이 이용되고 쓸데없는 물질은 생약 찌꺼기에 남거나 휘발해 버릴 가능성이 있으므로 이를 잘 검토하여야 할 것이다.

##### 4-2. 전제와 엑스제제

엑스제제는 생약을 뜨거운 물로 추출한 다음 추출액을 감압이나 동결 또는 분무방법을 써서 농축하고 건조한 다음 부형제를 가해 산제나 과립제 또는 정제로 만든 것이다. 이것들은 전제에 비하면 조작공정이 많기 때문에 유효성분이 더 많이 손실되리라고 예측된다. 그래서 마황이 배합된 한방엑스제제 4가지를 만들어서 각 공정에서 에페드린형 알칼로이드의 이용율을 추적해 보았다. 그 결과, 추출공정에서는 이용율이 88-100%이었으나 감압 농축기를 써서 수분의 함량을 50-60%로 농축하였

표 16. 몇가지 탕액의 알칼로이드 이용률

처방이름	집에서	공장에서	공장에서의	엑스散
	만든 전제	의 추출액	유동엑스	과립
麻杏甘石湯	65.1	99.5	64.9	70.7
小青龍湯	58.6	81.0	61.4	61.4
葛根湯	64.3	88.1	68.7	64.2
越婢加朮湯	57.0	99.8	62.2	62.9

원료 마황중의 에페드린형 알칼로이드의 함유량을 100으로 보고 계산하였다.

더니 이 이용률은 70% 가까이 떨어지고 나머지는 농축장치의 안쪽벽에 묻어 있었다. 또 습식조립법으로 과립을 제조하는 공정에서는 손실되는 것이 거의 없었다. 최종 제품의 알칼로이드 이용률은 같은 원료를 써서 따로 만든 전제와 거의 같았다. 즉 제조공정은 달랐지만 엑스와 전제의 역가는 거의 비슷한 것을 알았다(표 16).

표 17은 쓰무리준벤도(律村順天堂)가 마황탕에 대해 실험한 결과인데 추출할 때 30배의 물을 사용한 쪽이 10배의 물을 사용한 쪽보다 지표물질의 이용률이 높음을 보여 준다. 이들 값은 분무건조법으로 건조하면 상당히 낮아진다. 특히 이런 현상은 휘산성인 계피알데히드에 있어서 뚜렷하였다.

4-3. 에탄올-물로 추출한 제제

시호계지탕(柴胡桂枝湯)이나 당귀작약산을 에탄올을 함유한 물(30% 이하)로 추출하면 sai-

표 18. 추출용매가 생약성분이용률에 미치는 영향

柴胡桂枝湯건조엑스		엑스추출법	
생 약		열 수	20% 에탄올
		黃芩 baicalin	54.3%
柴胡 saikosaponin			
a		10.1%	48.9%
b <sup>a)</sup>		-	-
c		15.4%	50.1%
d		1.0%	21.4%
桂枝 cinnamic aldehyde		0.2%	0.2%

當歸芍藥散연조엑스		추출법	
생 약		열 수	20% 에탄올
		芍藥 paeoniflorin	54.3%
當歸 hinesol		0.3%	62.8%
$\beta$ -eudesmol		1.2%	61.0%

kosaponin, hinesol,  $\beta$ -eudesmol 등 물에 난용성이거나 휘발성인 성분들의 이용률이 현저히 증가된다(표 18). 일본의 후생성은 이와 같은 제조방법도 인정하고 있다. 그러나 이러한 추출방법을 택하고 있는 기업은 거의 없다. 이러한 물질들이 제제 중에 많이 들어가도록 추출하는 것이 좋은 것인지 여부에 대해서는 앞으로 더 연구해야 할 것이다.

표 17. 마황탕 엑스 제조단계에 따른 지표물질의 이용률 변화\*1)

지표물질	10倍水 (7.87)*2			30倍水 (21.12)		
	분리액	농축액	엑스가루	분리액	농축액	엑스가루
l-에페드린	73*3 (100)	63 (86.3)	55 (75.3)	85 (100)	70 (82.4)	58 (68.2)
$\psi$ -에페드린	79 (100)	72 (91.1)	56 (70.9)	91 (100)	73 (80.2)	61 (67.0)
글리시리진	61 (100)	53 (86.9)	47 (77.0)	88 (100)	76 (86.4)	64 (72.7)
리퀴리친	70 (100)	59 (84.3)	51 (72.9)	84 (100)	72 (85.7)	60 (71.4)
아미그달린	68 (100)	60 (88.2)	53 (77.9)	75 (100)	64 (85.3)	51 (68.0)
계피알데히드	9 (100)	0.3 (3.3)	0.08 (0.9)	12 (100)	0.17 (1.4)	0.03 (0.3)

\*1) 추출시간=210분, 농축=薄膜流下型 진공농축장치 (4.7배), 건조=분무 건조

\*2) 여과후 전제액의 배수

\*3) 원료중 함량으로부터 계산한 이용률, ( )안은 분리액을 100으로 보았을 때의 이용률

표 19. 시판되고 있는 지표물질

附子	Aconitine	龍胆	Gentiopicroside
澤瀉	Alisol, A, B, C acetate	生薑	6-Gingerol
黃耆	Astragaloside I, VIII	人蔘	Ginsenoside Rb1, Rg1
白朮	Atractylon	甘草	Glycyrrhizin
車前子	Aucubin	玄蔘	Harpagoside, Hirsutine
黃芩	Baicalein, Baicalin, Wogonin	陳皮枳實	Hesperidin, Naringin
黃連	Berberine, Coptisine	厚朴	Honokiol, Magnolol
茵蘆蒿	Capillarisin, Dimethyl esculetin	淫羊藿	Icariin
地黃	Catalpol	苦蔘	Matrine, Oxymatrine
竹節人蔘	Chikusetsusaponinl III, IV, V	細辛	Methyl eugenol
升麻	Cimigenol	川芎	Nupharidine
桂皮	Cinnamic acid, Cinnamic aldehyde	蛇床子	Osthole
薏苡仁	Coixenolide	芍藥	Paeoniflorin
延胡索	Corydaline, Dehydrocordaline	牡丹皮	Paeonol
葛根	Daizein, Puerarin	黃柏	Berberine, Palmatine
麻黃	Ephedrine, Methyl ephedrine	釣藤鈎	Rhynchophylline
蒼朮	$\beta$ -Eudesmol	柴胡	Saikosaponin a, c, d
吳茱萸	Evodiamine	山椒	Sanshool I, II
山梔子	Gardenoside, Geniposide, G-acid	防己	Sinomenine
		木香	Saussurealactone

## 5. 한방약의 품질관리에 대한 행정의 관여

### 5-1. 품질확보를 위한 가이드라인의 기본 골격

1985년 일본 후생성은 이상의 연구결과와 다른 연구결과를 토대로 하여 의료용 한방엑스제제 표준湯劑와 동등한가를 보기 위한 가이드라인을 작성하였다.

그 첫번째는 표준탕제의 조제법이다. 즉, 한방 처방 1일분에 20배 량의 물을 가하고 액이 끓고 나서 30분 이상, 여액이 원료의 10배 량이 될 때까지 가열하는 것으로 정하였다. 두번째는 지표물질의 비교시험이다. 즉, 각 처방을 구성하는 생약 중 2가지 이상의 생약을 고르고 총 2가지 이상의 성분을 플라 엑스 및 제제 중 함량을 측정한다. 이것들이 표준탕제 중 함량과 일정한 허용범위내에서 일치하지 않으면 안된다고 하는 것이다. 셋째는 평가방법이다. 즉, 건조엑스와 최종제품의 지표물질의 함량은 각 제조자가 자기 스스로 정한 표준탕제의 함량규격의 하한치의 70% 이상, 중앙치

의 50% 이내에 들어가야 한다고 규정하였다.

이러한 규칙은 1년간의 유예기간을 둔 후 1986년 5월부터 실시되었다. 따라서 의료용 한방엑스제는 전부 후생성에 재신청하여 제조승인을 받아 그 해 11월 이후부터는 새로운 규격에 맞는 한방엑스제제만 시판되게 되었다.

### 5-2. 지표물질

분석대상이 되는 지표물질과 분석방법은 제조 메이커에 따라 다르나 전부 HPLC 법을 채택하였다. 즉, 逆相形 충전제와 아세토니트릴-물의 용매계를 써서, 표준탕제는 보통 그대로, 엑스제는 물이나 알코올 또는 전개용매로 추출한 후 분석하고 있다. 현재 일본에서는 표 19와 같이 많은 지표물질이 시판되고 있으나 후생성에 제출하는 서류에는 그 순도는 사용자가 검정하기로 규정되어 있다. 그래서 국립위생시험소를 중심으로 시판 지표물질 16가지에 대해 통일된 HPLC 시험법(면적 분석법)을 검토하였다.

우선 측정시료용액(보통 0.5-2mg/ml)의 0.05% 양으로 피이크를 검출할 수 있도록 장치의 파

표 20. Paeoniflorin의 물리항수와 HPLC 법으로 구해본 순도

시료번호	1	2	3	4	5
용 점 (B)	122-124°	122-124°	122-124°	122-124°	120-122°
순 도 % (A)	98.50	98.33	98.33	98.65	98.73
(B)	100.0	100.0	100.0	100.0	95.09
E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup> (232nm, 물)	257.86	261.16	302.79	270.23	244.52 (A)

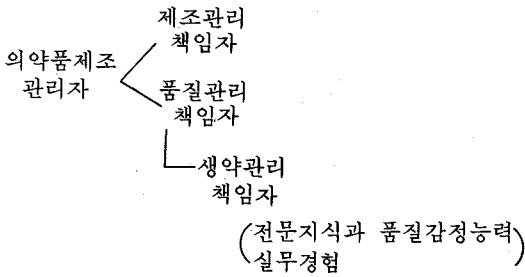
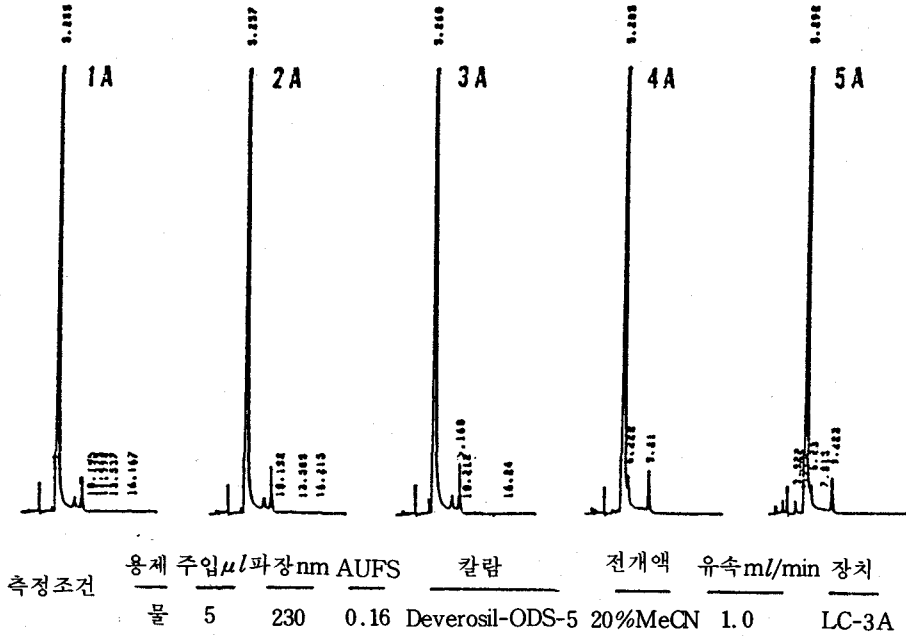


그림 13. 한방제제의 GMP 관리체제.

라메타를 설정할 것. 다음으로 이 용액의 1.0% 양의 피이크 높이가 기록계의 전눈금(full scale)의 1/10이 되도록 검출기의 감도를 조절할 것. 마지막으로 시료용액의 주피이크(main peak)가 전체 면적에서 차지하는 비율(%)를 구하여 순도로 하기로 정하였다. paeoniflorin에 대해 순도를

구한 예를 표 20에 보였다.

### 5-3. 제조관리 및 품질관리에 관한 기준(자주 기준=GMP)

1987년 8월 종래의 의약품에 대한 GMP 처럼 의료용 한방엑스제제의 제조에 관하여서도 품질관리 책임자 밑에 생약관리 책임자를 두어 원료의 품질관리를 하도록 하는 자주 기준이 공포되어 제조 환경이 확실히 개선되었다(그림 13).

## 6. 맺음말

요즘 수년 일본에서는 이상과 같이 한방제제의 이화학적 연구를 중심으로 품질확보를 위한 여러 가지 시책이 나오고 있다. 이러한 분야의 연구는 평범한 것이기는 하지만 품질관리에 유용할 뿐만

아니라 전통의학을 객관적으로 평가하는 방법을 확립하는 데에도 매우 중요하다고 생각된다.

더 많은 연구자와 기술자가 깊은 관심을 가져 주기를 바란다.

## 문 헌

1) 野口 衛, “生薬を併せて使う意義”, ファルマシアレ

ビュ-No12「和漢薬」, 日本薬学会編, 47-70(1983)

2) M. Noguchi, *et al.*, *Syoyakugaku Zasshi*, **39**, 101-105(1985)

3) 野上 壽, 野口 衛他, 月刊薬事, **27**, 1927-1933, 2307-2311(1985)

4) 鈴木英世, 野口 衛, 原田正敏, 衛生試報, **105**, 7-13(1987)