

베르베린 제제의 생체 이용율에 관한 연구

양재현[†] · 김영일

전주우석대학 약학과
(1992년 1월 17일 접수)

Studies on the Bioavailability of Berberine Preparations

Jae-Heon Yang[†] and Young-Il Kim

College of Pharmacy, Jeon Ju Woosuk University, Jeon Ju 565-800, Korea
(Received January 17, 1992)

In order to measure the bioavailability of *Coptidis Rhizoma* preparations, berberine was extracted by the mixture (1:1 v/v) of methanol and water from *Coptidis Rhizoma* and formulated into pills with some excipients. Disintegration time, dissolution rate, intestinal absorption rate, antibacterial effect, and serum concentration were measured. All pills were disintegrated about 60 minutes in gastric and intestinal juices and disintegration time did not change upon storage at 40°C for 30 days. The pills manufactured using the extract which was extracted with the solvent containing dilute sulfuric acid showed faster dissolution and absorption from the small intestine than the other samples. It also showed not only the largest area under the serum concentration time curve and relative bioavailability, but also more potent antibacterial effect against gram-positive and gram-negative bacterias than the other samples. The correlation of the dissolution rate with absorption rate constant or t_{max} showed a significant linear relationship.

Keywords—berberine, pills, dissolution, antibacterial effect, bioavailability

베르베린은 황련, 황백, 히드라스티스 및 소엽 등과 그 동속 생약에 함유된 알칼로이드¹⁾이다. 자원 생약으로는 황련^{2,3)}과 황백⁴⁾이 주로 쓰이는데 황련은 상록다년생초본으로 잎은 근생삼출복엽이고, 일본, 미얀마, 인도 등지에서 산출되며 4-6년근의 뿌리를 거의 제거한 근경을 사용하며 베르베린으로 3.5% 이상을 함유하고 황백은 전남을 제외한 우리나라 전역과 중국, 시베리아, 일본 북부 등지에서 산출되며 주피를 벗겨낸 줄기껍질을 약용으로 사용하며 베르베린으로 1.0% 이상을 함유한다. 황련에는 베르베린 이외에 coptisin, orenine, magnoflorine, jatrorrhizine, palmatine 등이 함유⁵⁻⁷⁾되어 있다.

시중에 유통되고 있는 베르베린 제제는 주로 황백이나 황련을 분쇄하여 감초 분말 등과 함께 환제로

만들어 항콜레라,⁸⁾ 항아메바,⁹⁾ 정장지사,¹⁰⁾ 건위 등의 목적으로 복용하는데 그 제제의 있어서 세균이나 곰팡이의 오염 등 문제점의 개선과 원료의 규격화가 요구되고 있다.

베르베린 제제의 생체내 이용율을 향상시키기 위하여 澤田 등¹¹⁾은 염화베르베린의 메탄올 용액에 탄닌산을 가하여 berberine tannate를 합성하였으며 Yang¹²⁾은 berberine pamoate를 합성하여 생체내 이용율을 향상시켰다.

이에 저자는 새로운 베르베린 함유 제제의 개발 가능성을 검토하고자 황련분말과 황련의 50% 메탄올엑스, 50% 메탄올에 묶은 염산을 가하여 추출한 엑스, 50% 메탄올에 묶은 황산을 가하여 추출한 엑스 등을 만들고 수종의 첨가제를 가하여 환제를

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

제조한 다음 봉해 및 용출시험, 함량시험, 소장내 흡수시험, 항균력시험, 혈청농도측정을 행하고 혈청 농도곡선 하면적, 상대적 생체내 이용율, 생물학적 반감기, 흡수속도정수, 소실속도정수 등의 약물동태학적 파라메타를 구하여 생체내 이용율을 비교하였다.

실험 방법

재료

황련(*Coptidis japonica*)을 시중 건재상에서 구입하여 염선하여 사용하였고 염화베르베린(Sigma Chem. Co.), 황산베르베린(Sigma Chem. Co.), nutrient broth(Difco Lab.), nutrient agar(Difco Lab.), 암피실린(종근당)을 사용하였으며 기타 시약은 특급 및 일급 시약을 사용하였다.

기기

자외가시부 분광광도계(Shimadzu UV-250), 형광광도계(Jasco Co.), 용출시험기(Tokyo Rikakikai Co.), 봉해시험기(Hanil Industrial Co.), 원심분리기(Hanil Industrial Co.) 등을 사용하였다.

실험동물

랫트(SD계 웅성)는 200±200g의 것을, 마우스(ICR계)는 20±2g의 것을 24시간 절식시킨 후 사용하였다.

사용균주

Staphylococcus aureus ATCC 10309), *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Bacillus subtilis* ATCC 1768E, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 등을 국립보건원에서 분양받아 사용하였다.

시료제조

황련 100g을 취하여 생약 분쇄기로 분쇄한 후 100호 체를 통과하는 것을 모아 분말시료(시료 A)로 하였다.

황련을 세절하여 100호 체로 친 후 체 위에 남은 것을 100g 달아 각각 50% 메탄올 350 ml를 넣고 100℃ 수욕상에서 환류 냉각하면서 4시간 가열 추출한 후 여과하여 얻은 여액을 감압 농축하였다(시료 B). 따로 취한 황련 100g에 각각 묽은염산 10 ml(시료 C), 묽은황산 5 ml(시료 D)를 가한 50% 메탄올 350 ml로 추출하여 엑스로 하였다. 엑스의

수득율은 시료 B 20.7%, C 20.3%, D 21.9%이었다.

시료분석

염화베르베린 표준품 100 mg, 황산베르베린 표준품 100 mg, 시료 A 1.0g, 시료 B, C, D 각 200 mg을 취하고 증류수를 가하여 전량을 100 ml로 하였다. 가온하여 녹이고 식힌 다음 여과하고 이 액 10 ml를 취하여 증류수를 가해 전량을 100 ml로 하고 증류수를 대조액으로 200-500 nm에서 흡광도를 측정하였다.

형광광도 측정은 염화베르베린 표준품 10 mg, 황산베르베린 표준품 1 mg, 시료 A 100 mg, 시료 B, C, D 각 200 mg을 취하고 메탄올을 가해 전량을 100 ml로 하여 녹이고 여과한 후 이 액 1 ml를 취하여 메탄올을 가해 전량을 100 ml로 하였다. 여기 파장 535 nm, 형광파장 353 nm에서 형광광도를 측정하였다.

환제의 제조

다음의 처방에 따라 무게 약 100 mg의 환제를 제조하고 40℃에서 24시간 건조하였다. 환제 C 및 D의 경우는 환제 B의 처방에 준하여 제조하였다.

환제 A

Rp. Powdered <i>Coptidis japonica</i>	50.0
Starch paste	15.0
Starch	25.0
Ethyl cellulose	10.0
Glycerin syrup (1:1)	q.s.
	100.0 mg

환제 B

Rp. Sample B Ex.	10.0
Starch paste	10.0
Starch	40.0
Ethyl cellulose	40.0
Glycerin syrup (1:1)	q.s.
	100.0 mg

봉해 경시변화 실험

위에서 제조한 환제를 40℃에서 1일, 3일, 5일, 15일, 30일 경과시키면서 봉해시간을 측정하였다. 봉해시험은 대한약전 봉해시험법에 준하였으며 제 1액(pH 1.2)과 제 2액(pH 6.8)에 대해 실험하였다.

용출시험

위에서 제조한 환제를 대한약전 용출시험법의 규정에 따라 회전 검체통에 넣고 100 rpm으로 회전시키면서 10분마다 시험액 3 ml를 취하고 증류수 2 ml를 가하여 343 nm에서 흡광도를 측정하였으며 제 1액과 제 2액에 대하여 각각 실험하였다.

소장흡수 실험

Barr method¹³⁾를 변형하여 실험하였다. 시료분말(시료 A) 1.0g과 각 엑스(시료 B, C, D) 200 mg에 0.5% sodium CMC액을 가하여 100 ml 현탁액으로 하였다. 랫트는 200±20g의 것을 24시간 동안 절식시키고 물은 자유로이 공급하였다. 랫트를 에텔로 흡입마취시킨 후 개복하여 십이지장과 공장부위를 각각 10 cm 길이로 잘라내고 생리식염수를 가하여 장내 이물을 제거한 다음 공기를 불어 넣어 남아 있는 생리식염수를 제거하였다.

장에 시료 2 ml를 가하고 양단을 묶은 후 37±0.5°C 수욕상에서 생리식염수 100 ml를 함유한 삼각플라스크에 넣고 95% O₂-5% CO₂ 가스를 계속 공급해 주면서 각각 30, 60, 90, 120, 150, 180분마다 생리식염수 3 ml를 취하여 여과하고 343 nm에서 흡광도를 측정하였다.

혈청농도 측정

마우스는 20±2g의 것을 24시간 동안 절식시키고 물은 자유로이 공급하였다. 황련분말 5.0g과 각 엑스 1.0g을 취해 0.5% sodium CMC 액을 가하여 100 ml로 하고 마우스에 40 ml/kg(40 mg/kg)씩 경구 투여하였다. 30, 60, 90, 120분 경과 후 머리부분을 절제하고 거꾸로 세워 혈액 0.5 ml를 취하고 생리식염수 3.5 ml 및 20% 트리클로로초산 0.5 ml를 가하고 3,000 rpm으로 원심분리하여 상정액의 형광광도를 측정하였다.

항균력시험

Cylinder method 항균력을 비교하였는데, 페트리접시에 멸균한 agar medium을 분주하여 기층배지(basal layer)로 하고 activation된 각각의 균주를 0.1 ml씩 가하여 만든 중층배지(seed layer)를 기층배지 위에 가하였다. 굳어진 중층배지 위에 실린더를 올려 놓고 control로 암피실린(0.01 mg/ml)과 황련 분말 시료(시료 A, 0.05 mg/ml), 각 엑스(시료 B, C, D; 0.01 mg/ml)를 각각 실린더에 주입하고 37°C에서 24시간 방치 후 발육 저지환의 크기를

측정하였다.

Serial dilution method로 시험관에 nutrient broth를 5 ml씩 가하여 멸균하고 균액 0.1 ml를 가하고 여기에 황련 분말(50 mg/ml), 각 엑스(10 mg/ml), 암피실린(1 mg/ml)을 0.5 ml씩 각각 가하고 37°C에서 24시간 방치한 후 nutrient broth 5 ml에 생리식염수 0.6 ml를 가한 액을 대조액으로 하여 600 nm에서 투과도를 측정하였다.

결과 및 고찰

붕해 및 경시변화

환제 제조 후 40°C 건조기에서 건조하면서 인공위액과 인공장액에서 붕해시간을 측정된 결과는 Table I 및 II와 같다. 24시간 건조한 것과 그 이상 건조한 것과의 차이는 극히 적었으며 모든 시료가 이 60분 정도에서 붕해되었고 인공장액에서의 붕해시간이 약간 빨랐다. 환제의 붕해도는 결합제, 붕해제 등의 종류와 양에 영향을 받았으며 위의 처방에서 40°C에서 24시간 건조함으로써 붕해시간이 60분으로 큰 경시변화를 나타내지 않아 안정한 것으로 나타났다.

용출속도

인공위액과 인공장액에서의 용출실험을 한 결과를 Fig. 1 및 2에 나타내었다. 인공위액(pH 1.2)에서의 용출 양상을 비교해 보면 10분 후에 환제 A 16.4%, B 29.8%, C 15.4%, D 35.4%로 차이를 나타내기 시작했으며, 60분 후에는 A 65.4%, B 94.8%, C 72.8%에 비하여 D는 97.9%로 높은 용출율을 나타내었다. 인공장액(pH 6.8)에서는 10분 후에 A 18.3%, B 31.4%, C 25.4%, D가 35.4%였으며, 60분 후에는 A 66.9%, B 96.7%, C 88.7%, D 98.5%로 D가 높게 나타났다. 각 환제의 60%가 용출되는 시간(T_{60%})을 비교하면 인공위액에서 D가 20.0분으로 가장 빨랐고 다음으로 B 22.5분, C 32.0분, A 39.5분이었으며 인공장액에서도 동일한 양상을 보여 주었다(Table III).

이상의 결과는 베르베린의 황산염이 염화베르베린에 비하여 용해도가 월등히 높고 용출도 우수하다는 Miyazaki¹⁴⁾ 등의 보고와 일치하였다. 모든 시료에서 인공위액에서보다 인공장액에서의 용출율이

Table I—Disintegration Time (min) of Pills of *Coptidis Rhizoma* in Simulated Gastric Fluid (pH 1.2) at 40°C.

Pills	Storage Days					
	1	3	5	10	20	30
A	57.5±3.8*	58.2±3.8	59.0±4.3	58.8±5.0	60.2±3.8	60.3±4.9
B	56.8±3.6	59.2±5.0	60.9±5.6	59.7±4.3	60.5±4.5	61.8±3.9
C	58.0±5.6	59.3±4.8	59.7±4.9	60.5±5.1	60.2±5.7	61.9±5.3
D	57.5±4.3	58.0±6.3	58.6±5.7	60.4±4.7	60.9±5.2	62.0±3.9

Each value represents the mean±S.E. of six determinations

Table II—Disintegration Time (min) of Pills of *Coptidis Rhizoma* in Simulated Intestinal fluid (pH 6.8) at 40°C.

Pills	Storage Days					
	1	3	5	10	20	30
A	56.2±3.8*	58.1±4.7	59.2±6.2	59.3±4.7	60.8±4.5	61.6±5.6
B	57.6±5.5	59.4±5.0	58.8±5.9	60.1±4.3	60.3±4.2	61.4±5.4
C	56.7±4.0	57.6±3.9	58.4±5.8	59.5±3.4	59.5±5.6	60.1±5.8
D	56.5±5.5	57.2±5.3	57.5±6.4	59.0±5.8	59.5±4.3	59.8±4.7

Each value represents the mean±S.E. of six determinations

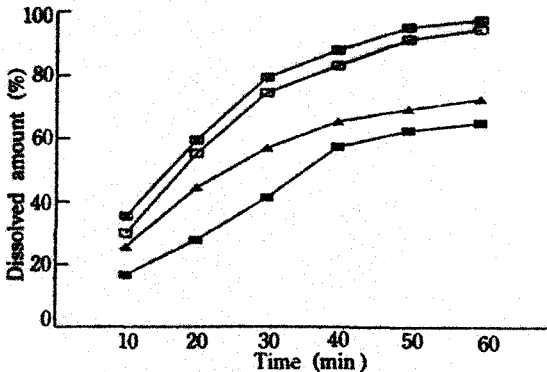


Figure 1—Dissolution profiles of pills of *Coptidis Rhizoma* in simulated gastric fluid (pH 1.2).

Key: ■, Pill A; □, Pill B; ▲, Pill C; □, Pill D

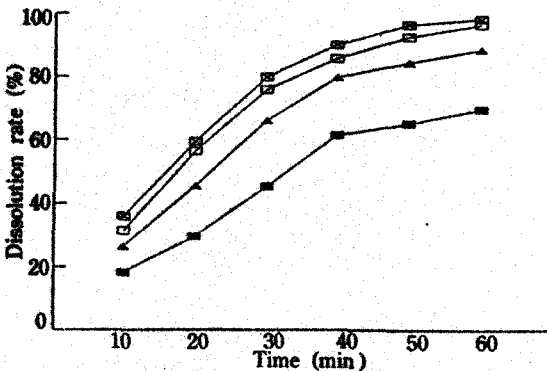


Figure 2—Dissolution profiles of pills of *Coptidis Rhizoma* in simulated intestinal fluid (pH 6.8).

Key: ■, Pill A; □, Pill B; ▲, Pill C; □, Pill D

Table III—Time Required for 60% Dissolution ($T_{60\%}$ min) of Berberine from *Coptidis Rhizoma* Pills.

Pills	Simulated gastric fluid	Simulated intestinal fluid
A	39.5±4.55	38.5±4.34
B	22.5±2.84	22.0±2.05
C	32.0±3.12	27.0±3.22
D	20.0±2.86	22.5±2.35

Each value represents the mean±S.E. of five determinations.

약간 높게 나타났으며 D가 A보다 월등히 높은 용출율을 나타냈고 C는 인공장액에서 상대적으로 높은 용출율을 나타내었다.

소장흡수

황련분말시료와 여러 종류의 엑스에 대한 십이지장과 공장에서의 흡수 농도를 시간별로 측정된 결과는 Table IV 및 V와 같다. 십이지장에서의 흡수는 약물 주입 30분 후에 시료 A 1.26 mg/ml, B 1.39 mg/ml, C 1.10 mg/ml, D 2.06 mg/ml이었고 180분 후에는 A 11.56 mg/ml, B 15.05 mg/ml, C 12.35 mg/ml에 비해 D는 16.08 mg/ml으로 D가 가장 높은 흡수율을 나타내었다.

공장에서는 약물 주입 180분 후 시료 A 12.47 mg/ml, B 15.02 mg/ml, C 13.50 mg/ml, D가 16.67 mg/ml을 나타내었다.

Table IV—Intestinal Absorbed Amount (mg/ml) of *Coptidis Rhizoma* in Duodenum of Rat.

SAM/Time	30	60	90	120	150	180 (min)
A	1.26±0.17	2.93±0.13	6.20±0.21	8.96±1.32	10.61±1.72	11.56±1.28
B	1.39±0.09	4.96±0.16	7.88±1.11	10.27±1.16	13.00±1.82	15.05±1.72
C	1.10±0.05	3.61±0.32	7.04±0.50	9.15±0.53	10.95±1.23	12.35±1.80
D	2.06±0.05	5.45±0.12	9.04±0.51	11.51±0.75	13.93±0.71	16.08±1.65

Each value represents the mean±S.E. of five assays.

Table V—Intestinal Absorbed Amount (mg/ml) of *Coptidis Rhizoma* in Jejunum of Rat.

SAM/Time	30	60	90	120	150	180 (min)
A	0.99±0.12*	3.39±0.11	7.08±0.23	8.99±0.18	10.75±0.27	12.47±0.37
B	1.37±0.14	4.55±0.25	8.68±0.51	11.45±0.19	13.38±0.68	15.02±0.83
C	1.73±0.21	3.70±0.56	7.10±0.27	9.40±0.67	12.08±0.41	13.50±0.93
D	2.31±0.16	5.48±0.31	10.44±0.61	14.09±0.83	15.19±0.37	16.67±0.28

Each value represents the mean±S.E. of five assays.

위의 결과는 용출시험과 유사한 결과를 보여주었으며 십이지장에서보다 공장에서의 흡수율이 약간 높았으며 시료 D가 가장 높게 나타났다.

혈중농도

황련분말과 여러 종류의 엑스를 경구투여하고 혈중농도를 측정된 결과는 Fig. 3과 같다. 각 시료를 마우스에 경구투여한 결과 약물투여 60분 후에 최고 혈중농도에 도달하였으며 시료 A 4.39 mg/ml, B 5.10 µg/ml, C 4.70 µg/ml보다 D 5.19 µg/ml로 가장 높은 혈중농도를 나타냈으며 용출율, 소장흡수율과 유사한 양상을 보여 주었다.

따라서 1-compartment model에 적용하여 약물 속도론적 파라메타¹⁵⁾를 산출하였다(Table VI). 120분까지의 AUC값은 A 336.5 µg/ml min, B 395.0 µg/ml min, C 358.7 µg/ml min, D 436.7 µg/ml min이었다. 또한 시료 A를 기준(100%)으로 하였을 때의 상대적 생체내 이용율은 시료 B 117.37%, C 106.60%, D 129.75%이었으며 최고 혈중농도 도달시간은 시료 A 168.45 min, B 115.11 min, C 129.38 min, D 112.49 min으로 용출율이 빠른 시료 D에서 가장 빨랐다. 생물학적 반감기는 시료 A 4.02 hr, B 2.57 hr, C. 2.81 hr, D 2.36 hr로 시료 A가 가장 느렸고 다른 시료들은 비슷하였다.

흡수속도정수는 시료 A 0.01065(hr⁻¹), C 0.0137 (hr⁻¹), B 0.01493(hr⁻¹), D 0.0152(hr⁻¹)의 순서였으며, 소실속도정수는 시료 A 0.00266 hr, C 0.0042

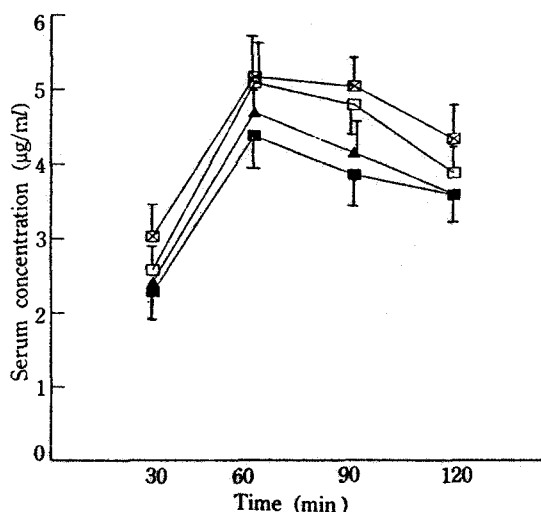


Figure 3—Comparison of Berberine level in serum (µg/ml) of mice after oral administration. Each bar represents the Mean±S.E. of five assays.

Key: ■, Pill A; ●, Pill B; ▲, Pill C; □, Pill D

hr, B 0.0045 hr, D 0.0049 hr의 순으로 나타났다. 시료 D의 AUC 및 상대적 생체내 이용율이 가장 높았으며 흡수속도정수와 소실속도정수가 커서 최고 혈중농도 도달시간과 생물학적 반감기는 가장 빨랐다.

용출율과 최고혈중농도 도달시간 및 흡수속도정수의 상관관계는 Fig. 4 및 5과 같다. 용출율과 최고혈중농도 도달시간과는 $y = -1.8256x + 291.19$

Table VI—Pharmacokinetic Parameters of Berberine Preparations after Oral Administration in Mice.

Parameters/SAM	A	B	C	D
C_{max}	0.783±0.101*	1.559±0.103	1.247±0.043	1.894±0.021
t_{max}	168.45±10.80	115.11±3.49	129.38±3.60	112.49±4.70
K_a	0.01065±0.0009	0.01493±0.00023	0.0137±0.0005	0.0152±0.0006
$t_{1/2}$	4.02±0.55	2.57±0.14	2.81±0.26	2.36±0.11
AUC	336.5±15.65	395.0±7.71	353.7±19.41	436.7±16.98
RB	100.0	117.37±2.29	106.60±5.76	129.76±5.05

*Each value represents the mean±S.e. of three assays.

C_{max} ; the maximum blood concentration ($\mu\text{g/ml}$).

t_{max} ; the maximum blood concentration (min).

K_a ; absorption rate constant (hr^{-1}).

$t_{1/2}$; biological half life (hr).

RB; relative bioavailability to A.

AUC; area under the blood level curve from constant 30 to 120 min ($\mu\text{g/ml}$).

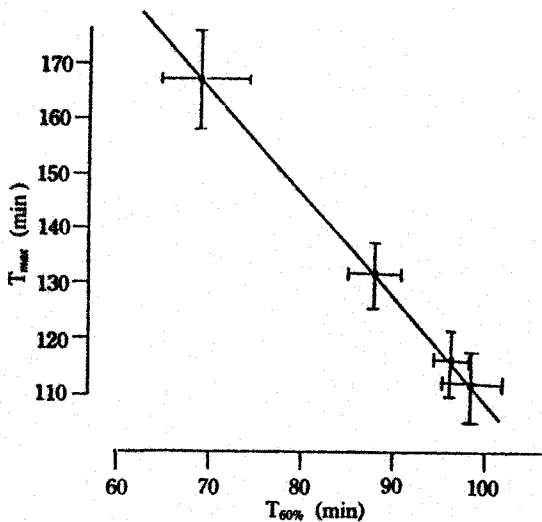


Figure 4—Relationship between dissolution rate and T_{max} of pills of *Coptidis Rhizoma* administered orally in mice.

$$y = -1.8256x + 291.1964 \quad (r = -0.997)$$

로써 $r = -0.997$ 로 좋은 상관관계를 나타내었으며, 흡수속도정수와도 $y = 0.0004496x + 0.0530$ 로써 $r = 0.996$ 으로 좋은 상관관계를 나타내었다. 그러나 AUC와 최고혈중농도는 용출율과 유의성있는 상관관계를 나타내지 못하였다.

이상의 결과로 보아 시료 D의 생체내 이용율이 다른 시료에 비해 높은 것으로 나타났으며 이는 용출율, 소장흡수율과 유사한 결과이었다.

항균력

Cylinder법에 의한 항균력을 측정된 결과는 Table

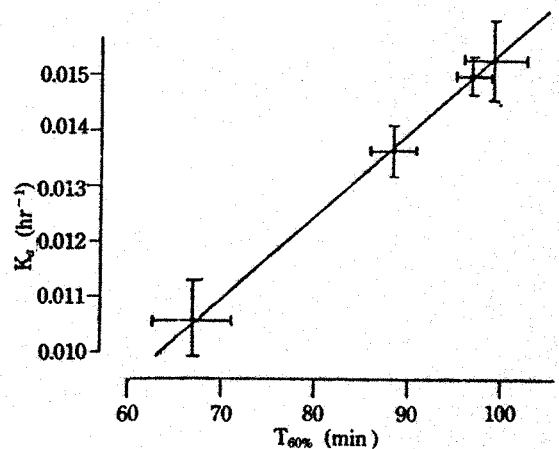


Figure 5—Relationship between dissolution rate and K_a of pills of *Coptidis Rhizoma* administered orally in mice. $y = 0.00044996x + 0.05306149$ ($r = 0.996$)

VII과 같다. 그람양성균인 *S. aureus*와 *S. epidermis*에 대하여 각각 시료 A 9.5 mm, 9.8 mm, 시료 D는 11.2 mm, 10.2 mm, 시료 B. 11.1 mm, 10.3 mm로 나타나 시료 A보다 시료 B와 시료 D가 강한 효과를 보였고 *B. subtilis*에 대해서는 각 시료가 거의 같은 값을 보였고 그람음성균은 *E. coli*에 대해서는 시료 D가 11.0 mm로 시료 A 8.9 mm, 시료 B 10.4 mm, 시료 C 10.4 mm보다 강한 효과를 나타냈다. *P. aeruginosa*에 대해서도 시료 D가 11.6 mm로 시료 A 8.4 mm, 시료 B 10.5 mm, 시료 C 10.2 mm보다 높게 나타났다.

액체 배지법에 의한 항균력 효과를 측정된 결과는

Table VII—Antibacterial Effect of *Coptidis Rhizoma* with Cylinder Method.

Strain	Control	Sample A	Sample B	Sample C	Sample D
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.3±0.34	9.5±0.29	11.1±0.15**	10.9±0.24**	11.2±0.46**
<i>Staphylococcus epidermis</i>	9.2±0.29	9.8±0.27	10.3±0.33*	10.0±0.20*	10.2±0.24*
<i>Bacillus subtilis</i>	9.2±0.33	0.8±0.44**	10.7±0.13**	10.7±0.27**	10.9±0.33**
<i>Escherichia coli</i>	9.0±0.40	8.9±0.23	10.4±0.27**	10.4±0.29**	11.0±0.29**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9.2±0.55	8.4±0.10	10.5±0.21**	10.2±0.23*	11.6±0.43**

Each value represents the mean±S.E. (mm) of three assays. *, (p<0.05), **, (p<0.01). Control; ampicillin 0.01 mg/ml

Table VIII—Antibacterial Effect of *Coptidis Rhizoma* with Cylinder Method.

Strain	Control	Sample A	Sample B	Sample C	Sample D
<i>Staphylococcus aureus</i>	51.0±6.71	64.3±6.96*	76.5±5.77**	72.6±4.55**	77.2±7.12**
<i>Staphylococcus epidermis</i>	51.0±7.62	62.6±7.30*	75.5±4.02**	71.4±6.33**	74.0±5.81**
<i>Bacillus subtilis</i>	53.3±7.55	60.8±4.28	70.3±5.49*	68.4±7.16*	72.5±3.77*
<i>Escherichia coli</i>	42.8±3.43	56.7±6.32*	59.8±6.50*	58.6±6.28*	66.1±7.78**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48.0±5.52	49.6±5.59	54.9±4.14	53.1±4.95	59.2±3.46*

Each value represents the mean±S.E. (mm) of three assays. *, (p<0.05) Significantly different from control group. **, (p<0.01) Significantly different from control group. Control; ampicillin 0.01 mg/ml

Table VIII과 같다. Cylinder method와 유사한 결과로 그람양성균인 *S. aureus*와 *S. epidermis*, *B. subtilis*에 대해서는 시료 B, 시료 C, 시료 D가 시료 A보다 높았으며 그람음성균인 *E. coli*와 *P. aeruginosa*에 대해서는 시료 D가 가장 높은 항균력을 나타내었다.

결 론

새로운 베르베린 함유 제제의 개발 가능성을 검토하고자 황련 분말(A)과 황련의 50% 메탄올 엑스(B), 염산을 가하여 추출한 엑스(C), 황산을 가하여 추출한 엑스(D)를 비교 검토한 결과, 위의 실험결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 각 시료는 UV 343 nm에서, 형광법에서는 여기파장 535 nm, 형광파장 353 nm에서 정량이 가능하였다.

2. 경시 변화 실험결과 제조된 환제의 분해시간은 60분 전후로 건조시간에 따라 큰 차이를 보이지 않아 안정한 것으로 나타났다.

3. 용출실험은 인공위액과 인공장액 모두에서 환제 D가 가장 높게 나타났고 환제 C는 인공장액에

서의 용출율이 인공위액에서의 용출율보다 상대적으로 높게 나타났으며 환제 D, B, C, A의 순서로 용출이 빨랐다.

4. 소장 흡수 실험에서는 십이지장과 공장 모두 엑스시료 D의 흡수율이 가장 높았으며 시료 B, C, A의 순서로 흡수가 잘 되었다.

5. 혈중농도는 약물투여 60분 후에 최고 혈중농도를 나타냈으며 엑스 D가 가장 높게 나타났고 B, C, A의 순서였다.

6. 약물속도론적 파라메타에서는 분말시료 A의 흡수속도정수, 소실속도정수가 가장 낮았고 나머지는 비슷하였으나 엑스 D가 약간 높았으며, 최고 혈중농도 도달시간, 생물학적 반감기도 엑스 D에서 가장 짧고 분말시료 A에서 가장 길었다.

7. 용출율과 최고 혈중농도 도달시간 및 흡수속도정수는 각각이 유의성있는 상관관계를 나타냈다.

8. 항균력 측정결과 그람양성균에서는 엑스 B와 엑스 D가, 그람음성균에서는 엑스 D가 가장 높은 항균력을 나타내었다.

이상의 결과로 보아 분말보다는 황산을 가해 추출하여 감압농축한 조황산염 엑스로 하여 제제화할 경우, 용출과 소장흡수, 혈중농도, 항균력 등을 높일

수 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- 1) 生藥學 研究會, 現代 生藥學. 學窓社. pp. 108-116 (1986).
- 2) Donald C. Van Dyke, Techniques of extraction of the alkaloid berberine from the european barberry, *Mendel. Bull.*, 34, 34-42 (1967).
- 3) R. Verpoorte, J. Siwon, G.F.A. Van Esscen, M. Tieken and A. B. Svendsen, Studies on Indonesian medicinal plants (VII), Alkanoides of *Arcingelisia flava*, *Planta Med.*, 41, 582-584 (1981).
- 4) M. Tomita and J. Kunitomo, Studies on the Alkaloids of Rutaceous plants (VII), Alkaloids of *Phellodendron amurense* RuPR (2) Structure of phellodendrine (i), *Yakugaku Zasshi*, 80(7), 880-887 (1959).
- 5) T. Hattori, M. Inoue And M. Hayakawa, Analytical studies on the active constituents in crude drugs. (I), Determination of berberine in *Coptidis Rhizoma* with tetrabromophenolphthalenin, ethyl ester using thin-layer chromatography, *Yakugaku Zasshi*, 97(11), 1263-1266 (1977).
- 6) G. Kurono, K. Ogura, and K. Sasaki, Studies on the quantitative analysis of constituents in crude drugs by thin-layer chromatography (I), *Yakugaku Zasshi*, 85(3), 262-267 (1965).
- 7) M. Noguchi and K. Mochida, Application of densitometric method on the analysis of crude drugs (II), *Shoyakugak Zasshi*, 30(1), 47-51 (1976).
- 8) N.K. Dutta, P.H. Marker and N.R. Rao, Berberine in toxin-induced experimental cholera, *J. of Pharmac.*, 44, 153-159 (1972).
- 9) A.H. Amin, T.W. Subbaiah, and K.M. Abbasi, Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action, Alembic chemical works, *Microbiol.*, 15, 1067-1076 (1981).
- 10) H. Fujimura, T. Sawada and M. Goto, Screening test of anti-inflammatory action on the constituents of crude drugs and plants, *Yakugaku Zasshi*, 90(6), 782-783 (1970).
- 11) 澤田弘ら, 日本公定書協會會報, 16(7) (1966).
- 12) J.H. Yang, Studies on bioavailability of berberine pamoate (I), *J. Kor. Pharm. Sci.*, 16(2), 76-84 (1986).
- 13) W.H. Barr, Intestinal drug absorption and metabolism: 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).
- 14) S. Miyazaki, M. Oshiba and T. Nabai, Dissolution properties of salt forms of berberine, *Chem. Pharm. Bull.*, 29(3), 883-886 (1981).
- 15) 韓國藥劑學會, 藥劑學, 문성사, pp. 486-525 (1988).