

바이칼린을 함유한 황금 엑스 유제의 제조 및 항균효과

양재현[†] · 김영일

우석대학교 약학대학

(1998년 7월 6일 접수)

Preparation and Antibacterial Effects of Scutellariae Radix Extract Emulsion Containing Baicalin

Jae-Heon Yang[†] and Young-Il Kim

College of Pharmacy, Woosuk University, Chonju, 565-800, Korea

(Received July 6, 1998)

The O/W and W/O emulsions containing Scutellariae Radix extract(SRE) which is very slightly soluble in oil phases and sparingly soluble in water phases, were prepared by homogenizing water and oil phases with emulsifier. The diameters of emulsion were ranged from 100 to 300 μm . The viscosity of W/O emulsion was higher than that of O/W emulsion. W/O emulsion was more stable than O/W emulsion which was gradually degraded when tested by centrifuge method and temperature tolerance method at 50°C. The antibacterial activity of two emulsions was not significantly different from that of aqueous solution of SRE, and showed similar MIC and bacterial growth inhibition rate.

Keywords—Scutellariae radix, Emulsion, Stability, Antibacterial effects

Baicalin(5,6-Dihydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl-D-glucopyranosiduronic acid)은 황금(*Scutellaria baicalensis*)에 함유되어 있는 flavonoid의 일종으로 담즙배설 촉진작용, 이뇨작용, 완하작용, 죽상동맥경화 방지작용, 항 알러지작용, 항균작용, 항 바이러스작용, 위액분비 억제작용, 진정작용, 혈압강화작용 등 황금엑스의 약리 작용이 보고되었으며 유효성분은 주로 바이칼린에 기인된 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴⁾

저자 등⁵⁾은 전보에서 황련과 황금의 혼합 전제 공침 화합물의 생성을 확인하고 분리 및 확인 실험을 통하여 berberine baicalinate를 확인하였으며 각각의 생약을 따로 전제로 하여 엑스로 만든 후 환제를 제조할 경우 공침생성물을 억제하여 생체이용률을 향상시킬 수 있었다.⁶⁾ 또한 berberine baicalinate를 베타 사이클로덱스트린에 1:1로 포접시켜 생체이용률을 증가시켰다.⁷⁾

유제는 외형상 고형제와 액제의 중간에 해당하는 제형으로 연고제, 크림제, 젤제, 안연고제, 좌제, 파프제,

경고제 등으로 대부분 피부, 점막 등 국소에 적용하는 것을 목적으로 하는 외용제로 많이 사용하였으나 최근에는 좌제나 연고제 질제로 하여 전신효과를 얻고자하는 경향이 늘고 있으며⁸⁾ 리포솜 등과 같이 약물의 효과적인 전달 매개체로 새로운 제제로의 이용 가능성도 많이 연구되고 있다.⁹⁾

본 연구에서는 황금 엑스를 제조한 다음 엑스를 유제로 만들어 용해도를 증가시키고 아울러 유제의 가장 중요한 제한인자인 안정성을 높일 수 있는 물리화학적 성질을 비교 검토하고 아울러 황금 엑스의 G(+), G(-) 등에 대한 항균력을 비교하였다.

실험 방법

시약 및 기기

황금은 국내에서 재배되고 있는 *Scutellaria baicalensis* Georg.을 시중 건재상에서 구입하여 사용하였고, baicalin은 Sigma사의 제품을 표준품으로 사용하였으며, 기타 시약은 특급 혹은 일급 시약을 사용하였다.

기기로는 자외부 분광광도계(Shimadzu, Model

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

UV-250), 동결 건조기(Labconco Co.), 회전 감압 농축기(Eyela Co.), Homogenizer (OMNI Mixer 17105, Dupont Co.), 고속 액체 크로마토그래피(Young In, Model M720), 원심분리기(Vision scientific Co.), 점도계(Brookfield Co. RVT-105553), 현미경(Nikon Co. TMS) 등을 사용하였다.

사용균주

항균력 실험은 *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 29336), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 10536) 등을 국립보건원에서 분양받아 사용하였다.

황금 엑스 제조

황금 50 g을 조절로 하여 플라스크에 넣고 50% 에탄올 500 ml를 넣어 2시간 동안 수욕상에서 가열 추출한 후 여과하고 여액을 감압건조한 후 동결건조기로 완전히 건조시켜 황갈색 분말로 하였다.

유제 제조

o/w 유제 제조는 tween 80[®]을 수상에 용해하고 교반하면서 유상을 가하였고 w/o 유제 제조는 Span 60[®]을 유상에 용해하고 물을 첨가하는 agent in oil method¹⁰⁾를 사용하였다.

수상은 물, 글리세린 및 프로필렌글리콜, 유상은 옥수수 기름과 올리브유를 사용하였으며, 유화제는 tween 80[®]과 span 60[®]을, 보조유화제로 카르복시 메칠셀룰로오스 나트륨과 메칠셀룰로오스를 사용하였다. 8,000 rpm으로 5분 동안 균질화 시켜 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제를 제조하였다. 수상, 유상 및 o/w, w/o 유제의 조성을 Table I에 나타내었다.

Table I—Compositions of Water Phase, Oil Phase, O/W and W/O Emulsion

Ingredients	Water	Oil	O/W	W/O
SRE	0.5	0.5	0.5	0.5
H ₂ O	90.0	-	60.0	30.0
Glycerin	5.0	-	4.0	4.0
Propylene glycol	4.0	-	3.0	3.0
CMC-Na	0.5	-	0.5	-
Tween 80	-	-	2.0	-
Soybean oil	-	59.0	20.0	40.0
Olive oil	-	40.0	10.0	20.0
Methyl Cellulose	-	0.5	-	0.5
Span 60	-	-	-	2.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

바이칼린 정량

황금 엑스의 함량실험은 황금 엑스의 지표 성분인 바이칼린의 정량으로 가능하였으며 Choi 등¹¹⁾의 HPLC 정량법을 이용하였다.

황금 엑스 분말 20 mg을 달아 50% 에탄올에 녹이고 전량을 200 ml로 한 후 검액으로 하였으며 따로 바이칼린 표준품 20 mg을 50% 에탄올 200 ml에 녹인 후 표준액으로 사용하였다.

칼럼은 μ -Bondapak C₁₈ (Waters, ID 3.9 mm × 30 cm), 검출기는 UV-detector (280 nm), 이동상은 아세트니트릴 : 0.5% 인산(27 : 73 v/v)을 사용하였다.

현미경 관찰

w/o와 o/w 유제를 수단 III 시약과 메틸렌 블루 시약으로 염색하여 40배율과 200배율의 현미경으로 관찰하였고, 각 유제에서 입자의 크기를 측정하였다.

점도 측정

점도 측정 방법으로서 Brookfield viscometer를 이용하여 4°C, 20°C, 37°C 그리고 50°C에서 온도 변화에 따른 각각의 점도(cps)를 측정하였다.

안정성 측정

o/w 유제와 w/o 유제의 안정성을 측정하기 위해 온도내성시험법¹²⁾과 원심가속법¹³⁾을 이용하였다. 온도내성시험법은 o/w 유제와 w/o 유제를 50°C에서 보관하여 2, 4, 6 및 8일이 경과된 후 water, oil 및 emulsion 층에 대하여 sedimentation height(SH) rate (%)를 측정하였다. 원심가속법은 o/w 유제와 w/o 유제를 3,000 rpm으로 원심분리하여 20, 40, 60 및 80분 후의 SH rate(%)를 측정하였다. 안정성 측정 후 바이칼린이 어느 층으로 이동하였는지를 알기 위해 각 층을 취하여 증류수로 희석한 다음 316 nm에서 그 흡광도를 측정하여 각 층에서의 baicalin의 함유비율(%)을 계산하였다.

항균력

최소 발육 저지농도 측정—황금 엑스에 대한 최소 발육 저지농도 측정은 고체배지희석법(agar serial dilution method)으로 실험하였다. 시험용 균을 nutrient agar와 desoxycholate citrate agar(*Salmonella sp.*, *Shigella sp.*)에 37°C에서 18시간 동안 3회 이상 계대배양한 후 0.9% 염화나트륨용액으로 적당히 희석시켜 배양액의 탁도가 표준탁도기준(turbidity standard, 투과율 35%)과 같도록 조절하여 각각의 균액으로 하였다. petri dish에 각각의 시료를 바이칼린을 기준으로 하여 1000, 500, 250, 125, 62.5 및 31.25 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록

2배씩 단계적으로 희석하여 멤브레인 필터(0.2 μm)를 통과시킨 후 2 ml 씩 넣고 멸균한 mueller hinton agar 를 18 ml 씩 가해 잘 섞어 균한 후 위의 균액을 5 μl 씩 접종하였다. 그리고 37°C에서 18시간 배양시켜 균주의 증식을 억제한 최소농도를 육안으로 관찰하였다.

성장억제를 측정—따로 멸균한 시험관에 mueller hinton broth 8 ml, 시험 균액 1 ml, 시료용액 (1,000 g/ml) 1 ml 씩을 가하여 37°C에서 18시간 배양한 다음 600 nm에서 각각의 투과도를 측정하고 다음 식에 의해 성장억제율을 산출하였다. 시료를 가하지 않고 균액만 배양시킨 것을 대조군으로 하였다.

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

C: transmittance of control

S: transmittance of sample

결 과

바이칼린 정량

바이칼린의 50% 에탄올 용액을 HPLC에 주입하였을 때 9.65분에 바이칼린 피크가 나타났고 황금 엑스에서는 9.60분에 피크가 나타남으로써 바이칼린이 함유되어 있음을 알 수 있었다. 바이칼린의 피크 면적으로 작성된 검량선의 회귀방정식은 $y = 544.48X - 4.37$ 였고 직선성을 검증한 결과 그 상관계수가 $r = 0.999$ 로써 1.0에 접근하여 4 μg/ml 이하의 농도에서는 바이칼린의 양과 피크 면적비간에 직선성이 인정되었다. 검량선에 의하여 황금에 함유되어 있는 바이칼린의 함량을 측정할 결과 황금 엑스에서 21.3 mg/g 이었다.

현미경 관찰

o/w 유제는 메칠렌 블루 시약으로 염색하여 관찰한 결과 외상이 수상이고 내상이 유상인 유제가 형성된 것을 관찰할 수 있었고, w/o 유제는 수단 III 시약으로 염색하여 관찰한 결과 외상이 유상이고 내상이 수상인 유제가 형성된 것을 알 수 있었으며, 형성된 유제의 입자크기는 직경이 100~300 μm으로 나타났다.

점도

다양한 온도에서 측정할 수상, 유상 및 o/w, w/o 유제의 점도를 Table II에 나타내었다. 4°C에서 수상은 215 cps, 유상은 393 cps, o/w 유제는 1,660 cps 그리고 w/o 유제는 16,600 cps로 나타나 w/o 유제의 점도가 가장 높았다. 37°C에서 w/o 유제의 점도는 7,480

Table II—Viscosity(cps) of Water Phase, Oil Phase, O/W and W/O Emulsion under Various Temperatures

Temp(°C)	Water	Oil	O/W	W/O
4	215	393	1660	16600
20	123	123	785	10120
37	36	36	490	7480
50	28	28	430	1360

cps로 낮아졌으며 온도가 상승함에 따라 모두 점도가 낮아지는 양상을 나타냈다.

안정성

Table III에 원심가속법에 의한 sedimentation height(SH) rate(%)를 나타내었다. 안정성 측정에서 o/w 유제의 유화 파괴 정도가 w/o 유제보다 크게 진행되어 o/w 유제보다 w/o 유제가 더 안정한 결과를 나타냈다. 한편 온도내성시험법에 의한 SH rate(%)를 Table IV에 나타내었다. w/o 유제는 시간이 경과함에 따라 유화 파괴 정도가 큰 차이를 보이지 않았으며, o/w 유제는 시간이 경과할수록 w/o 유제에 비하여 유화파괴가 많이 진행되었다. 원심분리 및 온도에 의해 유화가 파괴된 후 각각의 층에서의 바이칼린의 함량을 측정할 결과를 Table V, VI에 각각 나타내었다. 원심가속법에서는 o/w 및 w/o 유제를 원심분리한 시간이 길어짐에 따라 수상 및 o/w 상에 바이칼린 성분이 대부분 함유되어 있었으며, o/w 경우 원심분리 80분 후 바이칼린의 함량은 수상에서 71.5%, o/w 상에서 28.5%로 나타났고, w/o 유제는 원심분리 80분 후 수상에 바이칼린 성분이 41.2%, w/o 상에 58.8%가 함유된

Table III—Sedimentation Height(SH) Rate(%) of Emulsion by Centrifuge Test

Time (min)	O/W			W/O		
	Oil	O/W	Water	Oil	W/O	Water
20	0.0	65.9	34.1	0.0	89.8	10.2
40	0.0	63.8	37.2	0.0	87.8	12.2
60	0.0	59.6	40.4	0.0	85.7	14.3
80	0.0	57.4	42.6	0.0	81.6	18.4

Table IV—Sedimentation Height(SH) Rate(%) of Emulsion by Temperature Tolerance Test at 50°C

Time (days)	O/W			W/O		
	Oil	O/W	Water	Oil	W/O	Water
2	0.0	75.2	24.8	0.0	100.0	0.0
4	5.5	62.4	32.1	0.0	96.4	3.6
6	10.8	50.3	38.9	1.4	88.5	10.1
8	14.7	34.9	50.4	3.1	80.2	16.7

Table V—Comparison of Concentration Rate(%) of Baicalin in O/W and W/O Emulsion

Time (min)	O/W			W/O		
	Oil	O/W	Water	Oil	W/O	Water
20	0.0	48.7	51.3	0.0	69.8	30.2
40	0.0	51.2	58.4	0.0	63.6	36.4
60	0.0	40.3	66.7	0.0	61.7	38.4
80	0.0	28.5	71.5	0.0	58.8	41.2

Table VI—Comparison of Concentration Rate(%) of Baicalin in O/W and W/O Emulsion after Temperature Tolerance Test

Time (days)	O/W			W/O		
	Oil	O/W	Water	Oil	W/O	Water
2	0.0	64.2	35.8	0.0	100.0	0.0
4	1.3	56.4	42.3	0.0	92.4	7.6
6	2.4	45.7	51.9	0.6	86.1	13.3
8	3.5	39.3	57.2	1.8	78.8	19.4

것으로 나타났다. 온도내성시험에서는 유화가 파괴되어 수상 뿐 아니라 유상이 형성되는 양상을 나타내었으며 각 층에 함유된 바이칼린의 함량을 비교한 결과로 o/w 유제에서는 50°C에서 8일이 경과한 후 수상에 57.2%, 유상에 3.5% 및 o/w 층에 39.3% 함유되어 있는 결과가 나타났다. w/o 유제에서는 50°C에서 수상에 19.4%, 유상에 1.8% 및 w/o 층에 78.8% 함유된 결과를 나타내었다.

항균력

Scutellariae Radix Extract를 함유하는 수용액, oil phase 및 o/w와 w/o 유제의 6종의 균에 대한 최소 발육 저지농도(MIC) 측정 결과를 Table VII에 나타냈다. 황금 엑스의 그람양성 및 음성균에 대한 최소 발육 저지농도는 그람양성균인 *S. aureus* 균에서는 수층에서 62.5 µg/ml 이하로 나타났으며, *S. epidermidis* 균에서는 수층에서 250 µg/ml 이하로 나타났고 o/w

Table VII—Minimum Inhibitory Concentration(MIC) of Scutellariae Radix in Water Phase, Oil phase, O/W and W/O Emulsion.

Microorganism (ATCC No.)	MIC(µg/ml)			
	Water	Oil	O/W	W/O
<i>S. epidermidis</i> (12228)	250	1000	500	1000
<i>S. aureus</i> (6538)	62.5	>1000	>1000	>1000
<i>B. subtilis</i> (6633)	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>K. pneumoniae</i> (10031)	250	>1000	500	1000
<i>P. aeruginosa</i> (29336)	250	500	62.5	62.5
<i>E. coli</i> (10536)	500	500	62.5	62.5

에서 500 µg/ml 이하로 나타났으며, *B. subtilis* 균에서는 모든 유제에서 1000 µg/ml 이상으로 항균력이 아주 낮았다. 그람음성균인 *K. pneumoniae* 균에서는 수층에서 250 µg/ml 이하로 o/w에서는 500 µg/ml 이하로 나타났으며, *P. aeruginosa* 균에서는 o/w와 w/o에서 62.5 µg/ml 이하로 나타났고 수층에서는 250 µg/ml 이하로 나타났고 유층에서는 500 µg/ml 이하로 나타났다. *E. coli* 균에 대해서는 o/w와 w/o에서 62.5 µg/ml 이하로 나타났고 수층과 유층에서는 500 µg/ml 이하의 항균력을 나타냈다. G(+) 및 G(-) 균에 대한 세균 성장억제율을 Figure 1 및 Figure 2에 나타냈다.

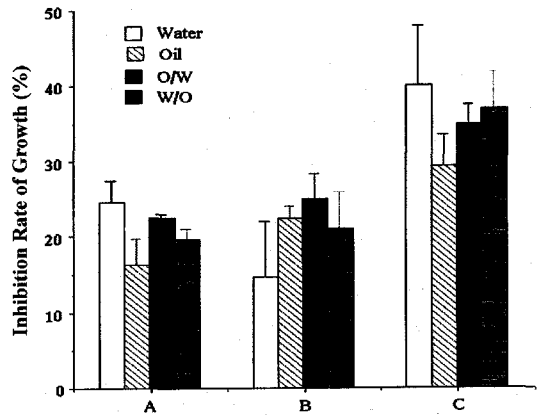


Figure 1—Comparison of antibacterial effect of Scutellariae Radix extract in water phase, oil phase, o/w and w/o emulsion for various Gram positive microorganisms. Each bar represents the mean±S.E. from 4 assays. Key: A: *Staphylococcus epidermidis*, B: *Staphylococcus aureus*, C: *Bacillus subtilis*

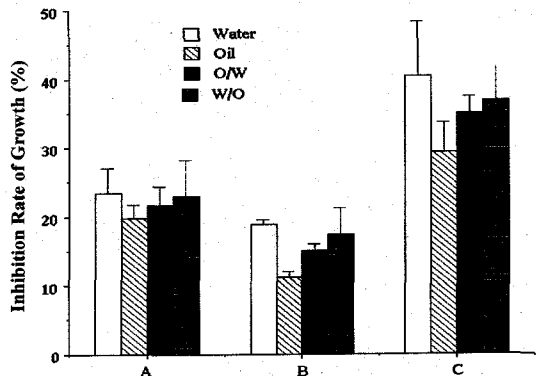


Figure 2—Comparison of antibacterial effect of Scutellariae Radix extract in water phase, oil phase, o/w and w/o emulsion for various Gram negative microorganisms. Each bar represents the mean±S.E. from 4 assays. Key: A: *Klebsiella pneumoniae*, B: *Pseudomonas aeruginosa*, C: *Escherichia coli*

성장억제율은 배지내에서의 균의 증식이 억제될수록 액체 배지의 투과성이 높게되므로 배지의 transmittance(%)는 세균성장억제율에 비례한다. 실험한 결과 그림양성과 그림음성균 모두에서 수상의 성장억제율이 가장 높게 나타났으며 w/o 유제에서 oil 및 o/w 유제에서보다 상대적으로 높았으나 모든 시료에서 유의성이 큰 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

황금의 주성분인 바이칼린은 항바이러스 작용, 죽상동맥경화 방지작용, 항알러지 작용 및 혈압강하 작용 등의 약리활성을 가지고 있으며 그 용해도를 증가시키기 위해 유제 제형으로의 가능성과 그 안정성 및 항균활성에 관하여 연구하였다.

황금 생약을 조절로 하여 50% 에탄올로 추출하여 온시 여지로 여과하고 추출액을 동결건조하여 황갈색의 엑스 분말을 얻었고, 황금 엑스를 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제로 유화제와 보조유화제를 사용하여 균질화하여 제조하였다. 이렇게 제조된 유제는 투명하지 않고 우유빛이 된 것으로 보아 입자의 크기가 1 μm 이상이다.¹⁴⁾ 제조한 유제들의 양상을 현미경으로 관찰한 결과, 각각 o/w 유제에서는 메틸렌 블루 시약으로 외상이 염색된 것을 볼 수 있었으며 w/o 유제에서는 수단 III 시약으로 외상이 염색된 것을 볼 수 있었다. 입자크기를 측정된 결과 예상한대로 직경이 1 μm 보다 훨씬 큰 100~300 μm 로 나타났다.

수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제의 점도를 측정된 결과 유제의 점도가 높게 나타났으며 유제 중에서도 유상이 많은 w/o 유제에서 점도가 높게 나타났다. 보조유화제는 물과 친화성이 있어 함수능력이 있고 물에 분산 또는 팽윤되어 강한 계면막을 형성하여 보호콜로이드로 작용하고 외상의 점도를 증가시키는 역할을 한다. 그래서 유상보다 유제의 점도가 높게 나타난 것은 유화과정에서 점도를 증가시키기 위해 첨가된 보조유화제 때문인 것으로 여겨진다. 온도의 상승에 따라 점도가 낮아지는 양상을 보였는데 점도가 낮아지면 유제의 안정성에 영향을 미칠 것이라 생각되어 안정성을 측정하였다.

유제가 형성되면 섞이지 않는 두 액체 사이의 계면적은 필연적으로 증가하게 되며 이것은 곧 계 전체의 자유에너지가 증가하는 것을 의미한다. 그러므로 유화제는 열역학적으로 불안정한 상태에 있는 것이며 언젠

가는 분리되어 원래의 두 상으로 될 것이다. 결국 유제는 분리되기 마련이므로 어떻게 유화제품을 원하는 기간 동안 안정화시킬 수 있을 것인가는 중요한 문제 중의 하나이다.

원심가속법으로 측정된 안정성에서는 3,000 rpm 에서 시간이 경과함에 따라 유화의 파괴정도를 SH rate (%)를 측정하여 비교한 결과 o/w 유제보다는 w/o 유제가 더 안정된 결과를 보였는데 이것은 o/w 유제보다 w/o 유제의 점도가 크기 때문인 것으로 생각된다.¹⁵⁾

온도내성시험법으로 시행한 안정성 측정에서는 o/w 유제에서는 4일 후부터 유상이 분리되기 시작했고 w/o 유제에서는 6일 후부터 유상이 분리되기 시작했으며 유화의 파괴정도에서 SH rate를 비교해 보아도 o/w 유제보다 w/o 유제가 더 안정한 결과를 나타냈다. 이 결과 또한 점도의 영향으로 생각된다.

유화 파괴가 진행될수록 바이칼린이 수상에 주로 존재하는 양상으로 나타났다. 이러한 결과는 주성분이 용해도의 차이에 의해 유상보다 수상에 더 잘 용해되기 때문인 것으로 생각된다.

유제에 대한 최소발육억제농도(MIC) 및 세균성장억제율에 대한 실험 결과 액체에서나 유제에서나 큰 차이를 보이지 않아 황금엑스를 유제로 하였을 경우 항균력에는 별다른 영향을 미치지 않을 것으로 생각되며 나아가 황금엑스와 황금엑스의 유제는 동일한 효능을 나타낼 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

황금엑스를 함유한 o/w 및 w/o 유제를 제조하여 점도측정, 현미경 관찰, 안정성 측정, 항균력 실험 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 제조된 황금엑스를 계면활성제의 존재 하에 균질화시켜 o/w 및 w/o 형 유제로 제조가 가능하였으며 크기는 100~300 m 범위였다.
2. 점도는 수상보다는 유상이 높았고 액체보다는 유제의 점도가 훨씬 높게 나타났으며 유제 중에서는 o/w 유제보다 w/o 유제의 점도가 더 높아 더욱 안정된 상태를 나타내었다.
3. 유제에서의 안정성은 원심가속실험과 온도내성실험을 통해 w/o 유제가 o/w 유제보다 안정한 결과를 나타냈으며, 유화가 파괴될수록 바이칼린의 함유비율은 분리된 수상에서 높아지는 경향을 나타냈다.
4. baicalin 함유 유제는 G(+) 및, G(-) 균에 대해

서 MIC 및 세균성장억제율에서 뚜렷한 차이를 나타내지 않아 황금엑스의 작용과 유사한 효과를 나타냈다.

감사의 말씀

이 논문은 1998년도 우석대학교 학술연구 조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) 陸昌洙, 金成萬, 漢藥의 藥理成分臨床應用, 癸丑文化社, pp. 403-406 (1982).
- 2) 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 (1981).
- 3) 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 (1981).
- 4) 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 (1982).
- 5) J.H. Yang, D.S. Kim, H.G. Park and N.H. Lee, Preparation and bioavailability of oriental medicine containing baicalin (III): Identification and physicochemical properties of coprecipitated product of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**(4), 233-243 (1994).
- 6) J.H. Yang, D.S. Kim, H.D. Lee and N.H. Lee, Preparation and bioavailability of oriental medicine containing baicalin (II): Gastro-intestinal absorption and antibacterial effect of coprecipitated product of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**(2), 91-98 (1996).
- 7) J.H. Yang, S.C. Shin and H.D. Lee, Preparation and bioavailability of oriental medicine containing baicalin (II): Preparation of inclusion complex and bioavailability of coprecipitated product of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**(1), 29-38 (1997).
- 8) B. Idson and J. Lazarus, *Semisolid in Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., pp. 534 (1986).
- 9) B. H. Tom, An overview: Liposome and immunology-macrophages, liposomes and tail-redimmunity, In: Tom, B. H., Six, H. R. (Eds.) *Liposome and immunobiology*, Amsterdam, Elsevier North Holland, Vol. **1**, 3-22.
- 10) 신영길, 연고제의 제제설계 및 제제기술, 반고형제의 제제, 한국약제학회편, 17 (1992)
- 11) 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).
- 12) T. Higuchi and J.L. Lach, Investigation of some complexes formed in solution by caffeine, *J. Amer. Pharm. Asso.*, **43**(6), 349 (1953).
- 13) T. Higuchi and K.A. Connors, Phase solubility technic, *Adv. Anal. Chem. Instr.*, 117 (1965).
- 14) 지상철, 반고형제의 제제이론, 반고형제의 제제기술, 한국약제학회편, 9 (1992).
- 15) S. Miyazaki, M. Oshiba and T. Nadai, Dissolution properties of salt forms of berberine, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**(3), 883 (1981).