

## 황금 엑스 유제의 생체이용률

양재현<sup>†</sup> · 김영일

우석대학교 약학대학 약학과

(1998년 10월 16일 접수)

### Bioavailability of Emulsion Containing Scutellariae Radix Extract

Jae Heon Yang<sup>†</sup> and Young Il Kim

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

(Received October 16, 1998)

**ABSTRACT**—The bioavailabilities of baicalin in water, oil, w/o and o/w emulsion were evaluated in rats. The dissolution rate of baicalin in o/w emulsion was smaller than those of w/o form in dilute hydrochloric acid solution (pH 1.2) and in PBS (pH 6.8). The absorption rate of baicalin from w/o emulsion was smaller than that of o/w emulsion in the different parts of rat intestine of the rats. Following oral administration in rats, the  $C_{max}$  of baicalin from water phase, oil phase, o/w and w/o emulsion were 2.11, 0.61, 1.57, and 1.35  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The relative bioavailability of w/o emulsion was 129 % when it was compared with water phase. This result suggests that the improvement of bioavailability for baicalin in w/o emulsion might be practically available.

**Keywords**—Scutellariae Radix, Emulsion, Baicalin, Blood concentration, Intestinal absorption, Bioavailability

황금(*Scutellaria baicalensis*)은 한방에서 고혈압, 위장염 등 다양한 용도로 사용되어 왔으며 담즙배설 촉진작용, 항알리지작용, 항균작용, 항 바이러스작용, 진정작용, 혈압강하 작용 등은 주로 유효성분인 baicalin에 기인된 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> baicalin에 대한 분리 및 확인<sup>3,4)</sup>과 다양한 약리 작용<sup>5-7)</sup>이 보고되었으며 berberine과의 난용성 침전 형성<sup>8)</sup>에 대해서도 연구되었다.

유제는 국소에 적용하는 것을 목적으로 하는 외용제에서 좌제나 연고제, 젤제로 하여 전신효과를 얻고자 하는 경향이 늘고 있으며 최근에는 경구투여 제제의 가능성도 다양하게 모색되고 있다.<sup>9,10)</sup> 어떤 약물들은 물에 용해시키거나 분산되어 있는 상태보다 유화상태로 투여할 때 생체로의 흡수가 빨라지고 또 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 또한 유제의 특성인 수상과 유상의 공존성을 이용하여 다양한 성분을 함유하고 있는 생약 엑스의 용해도를 높일 수 있을 것으로 기대되고 있다.

저자 등은 전보<sup>11)</sup>에서 황금으로부터 제조된 황금엑스를 함유하는 o/w 및 w/o 유제를 제조하고 제제의 안정성 및 항균성에 대하여 연구하였다. 황금 엑스를 녹인 water 및 oil 을 계면활성제 존재하에 유제를 제조하였으며 그 크기는

100-300  $\mu\text{m}$  범위였다. 점도는 수상보다는 유상이 높았고 액체보다는 유제의 점도가 훨씬 높게 나타났으며 유제중에서는 o/w 유제보다 w/o 유제의 점도가 더 높은 수치를 나타내었으며 원심분리법 및 온도내성 시험법에 의한 안정성이 인정되었다. 한편 G(+) 및 G(-)균에 대한 세균 성장 억제를 시험과 최소 발육 억제 농도 실험에서 o/w 및 w/o 유제가 양호한 결과를 나타내었다.

본 연구에서는 황금 엑스의 유제를 제조하고 용출시험, *in vitro* 흡수실험과 혈중농도 측정실험을 통하여 o/w 및 w/o 유제의 생체이용률을 검토하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

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

기기로서는 자외부 분광광도계(Shimadzu, Model UV-250), 동결건조기(Labconco Co.), 회전 감압 농축기(Eyela Co.), 균질기(OMNI Mixer 17105, Dupont Co.) 및 고속 액체크로마토그래피(Young In, Model M720)를 사용하였다.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 0652)290-1570, E-mail : jhyang@core.woosuk.ac.kr

### 실험동물

흰쥐는 SD계 수컷으로 체중  $200 \pm 20$  g을 사용하였으며 고형사료와 물을 자유스럽게 섭취하도록 하였다.

### 황금 엑스 제조

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

### 유제 제조

o/w 유제 제조는 유화제를 수상에 용해하고 교반하면서 유상을 가하여 제조하였으며 w/o 유제 제조는 유화제를 유상에 용해하고 물을 첨가하여 제조하였다.<sup>12)</sup> 수상은 물, 글리세린 및 프로필렌글리콜, 유상은 옥수수기름과 올리브유를 사용하였으며, 유화제는 Tween 80<sup>®</sup>과 Span 60<sup>®</sup>을, 보조유화제로 카르복시메틸셀룰로오스나트륨과 메틸셀룰로오스를 사용하였다. 8,000 rpm으로 5분동안 균질화하여 o/w 및 w/o 유제를 제조하였다.

### 바이칼린 정량

황금 엑스, 유제 및 혈중에서의 바이칼린의 정량은 HPLC 정량법을 이용하였다.<sup>13)</sup> 칼럼은  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>(Waters, ID 3.9 mm×30 cm), 검출기는 UV-detector(280 nm), 이동상은 아세트니트릴 : 0.5%-인산(27 : 73)용액을 사용하였다.

### 유제의 바이칼린 용출

제조된 두 종류의 유제로부터 바이칼린의 용출을 알아보기 위하여 각각의 유제를 취하여 셀룰로오스 반투막(molecular cut off 6,000, Spectra/Por)에 넣고 자석이 달린 막대 양쪽을 봉한 후 37°C 수욕상에서 100 rpm으로 회전시키면서 정해진 시간에 용출액 1 ml를 취하여 HPLC로 정량하였다. 용출액으로 염산 산성용액(pH 1.2)과 pH 6.8 인산 완충액을 사용하였다.

### In vitro 흡수

황금엑스의 장에 대한 흡수실험은 Barr's method<sup>14)</sup>를 변형하여 실험하였다. 흰쥐를 24시간 절식시킨후 개복하여 위, 십이지장 및 공장 부위를 10 cm씩 잘라내고 생리식염액으로 장내 이물을 제거하였다.

황금엑스를 용해시킨 수상, 유상, o/w 및 w/o 유제(바이칼린 5 mg/ml)를 잘라낸 장에 1 ml씩 가하여 양단을 묶은 후 생리식염액 100 ml를 함유한 플라스크에 넣고 37°C 수

욕상에서 95% O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> gas를 계속 공급하면서 30, 60, 90, 120, 150 및 180분 후에 생리식염액 1.0 ml를 취하여 HPLC 정량법<sup>15)</sup>으로 바이칼린의 흡수량을 측정하였다.

### 혈중농도 측정

흰쥐를 24시간 절식시킨 후 황금 엑스 분말 500 mg씩을 수상, 유상, o/w 및 w/o 유제 100 ml에 용해시킨후 0.5 ml씩 경구투여 하였다(125 mg/kg). 경구투여후 30, 60, 90, 120, 150, 180 및 210분 경과 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장 0.1 ml씩을 취한 후 메탄올을 가하여 단백질을 침전시키고 다시 원심분리시킨 다음 상정액을 취하여 멤브레인 필터(0.45  $\mu$ m)를 통과시킨 후 HPLC 정량법으로 바이칼린의 혈중농도를 측정하였다.

### Pharmacokinetic parameter의 계산

각각의 시료에 대해 얻어진 혈중농도 데이터로부터 0에서 210분까지의 AUC를 사다리꼴 공식을 사용하여 구하였다. 상대적 생체이용률(relative bioavailability : RB)은 각 제제의 AUC를 water phase의 AUC로 나누어 백분율로 나타내었다.

## 결 과

### 바이칼린 용출시험

o/w 유제와 w/o 유제에서의 바이칼린의 용출율을 비교한 결과는 Figure 1에 나타내었다. 염산산성용액(pH 1.2)에서 60분후에 o/w 유제가 63.7%의 용출율을 보인 반면 w/o 유제에서는 46.2%로 낮은 용출율을 나타내었고, 120분 후에

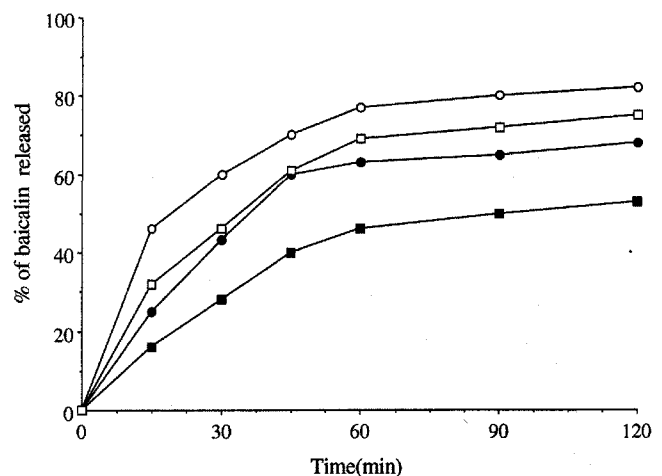


Figure 1—Dissolution patterns of emulsion of Scutellariae Radix extract in dilute hydrochloric acid (pH 1.2) and in phosphoric acid buffer (pH 6.8). Key : ● ; o/w (pH 1.2), ■ ; o/w (pH 1.2), ○ ; o/w (pH 6.8), □ ; w/o (pH 6.8).

**Table I—Composition 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 <sub>2</sub> 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

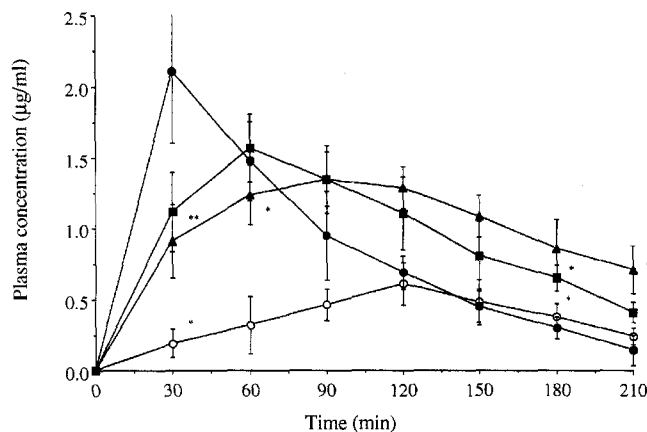
SRE : Scutellariae Radix Extract.

o/w 유제는 68.2%인데 비하여 w/o 유제에서는 53.2%로 상대적으로 낮은 용출율을 나타내었다. 인산완충용액(pH 6.8)에서도 60분 후에 o/w 유제가 77.3%인 반면 w/o 유제에서는 69.6%로 낮은 용출율을 나타내었고, 120분 후에는 o/w 유제에서는 82.2%인 반면 w/o 유제에서는 75.8%로 낮은 용출율을 나타내었다.

**In vitro 흡수**

황금엑스를 용해시킨 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제의 위, 십이지장 및 공장에서 바이칼린의 흡수율을 비교한 결과를 Table II에 나타내었다.

180분 후 위에서의 흡수율은 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제에서 각각 11.7%, 7.4%, 10.6% 그리고 8.9%로 수상에서 가장 높게, 유상에서 가장 낮게 나타났으나 큰 차이를 나



**Figure 2—Comparison of baicalin serum level of mouse after oral administration of Scutellariae Radix in water phase, oil phase, o/w and w/o emulsion.** Each point represents the mean ±SE from 3 assays. Key : ● ; water, ■ ; o/w, ▲ ; w/o, ○ ; oil. \*P<0.05 significantly different from water phase. \*\*P<0.01 significantly different from water phase.

타내지 않았다.

180분 후 십이지장에서는 수상에서 35.2%, 유상에서 13.5%, o/w 유제에서 28.6% 그리고 w/o 유제에서는 19.9%로 나타나 수상에 용해된 황금엑스의 흡수율이 가장 높게 나타났고 o/w 유제가 w/o 유제보다 흡수율이 높게 나타났다.

180분 후 공장에서의 흡수율을 비교하면 수상에서 41.3%로 높게 나타났고 다음으로는 o/w 유제에서 31.0%, w/o 유제에서 23.5%, 유상에서는 16.8%로 낮게 나타났다.

**혈중농도**

수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제를 흰쥐에 경구투여한

**Table II—In vitro absorption rate(%) of Scutellariae Radix Ex. in water phase, oil phase, o/w and w/o emulsion in rat**

Organ	Class	Time(min)					
		30	60	90	120	150	180
Stomach	Water	5.9 ± 0.60	6.7 ± 0.72	7.8 ± 0.78	9.3 ± 0.17	10.3 ± 0.47	11.7 ± 0.72
	Oil	2.4 ± 0.35	3.3 ± 0.41	4.2 ± 0.85	5.1 ± 1.23	6.4 ± 0.55	7.4 ± 0.91
	o/w	4.6 ± 0.28	5.7 ± 1.00	6.8 ± 0.60	7.6 ± 0.78	9.2 ± 0.46	10.6 ± 0.81
	w/o	4.1 ± 0.60	5.0 ± 0.41	5.8 ± 1.04	6.5 ± 1.71	7.7 ± 0.32	8.9 ± 0.76
Duodenum	Water	8.8 ± 2.57	16.9 ± 2.86	22.7 ± 2.77	27.0 ± 1.47	31.3 ± 1.46	35.2 ± 1.62
	Oil	3.4 ± 0.79	5.3 ± 0.41	7.8 ± 0.85	9.6 ± 1.23	11.9 ± 1.55	13.5 ± 0.91
	o/w	5.8 ± 0.71	9.6 ± 1.23	14.4 ± 1.64	19.7 ± 2.09	24.6 ± 1.19	28.6 ± 1.28
	w/o	4.5 ± 0.82	6.4 ± 1.03	8.2 ± 0.76	11.7 ± 1.67	15.2 ± 1.35	19.9 ± 0.81
Jejunum	Water	12.7 ± 0.85	18.9 ± 1.69	24.7 ± 1.00	31.3 ± 0.82	36.2 ± 0.84	41.3 ± 0.68
	Oil	4.0 ± 1.42	6.1 ± 1.15	8.9 ± 2.08	11.3 ± 1.01	13.9 ± 1.41	16.8 ± 0.83
	o/w	6.6 ± 0.40	9.9 ± 0.66	13.3 ± 0.95	18.5 ± 1.13	24.5 ± 0.78	31.0 ± 1.14
	w/o	4.6 ± 0.35	6.9 ± 0.42	9.7 ± 1.05	13.1 ± 1.31	18.3 ± 0.65	23.5 ± 1.05

Each data represents the mean ± SE from 4 assays.

**Table III**—Pharmacokinetic parameters of baicalin in rats after oral administration of water phase, oil phase, o/w emulsion and w/o emulsion

Parameters	Water	Oil	o/w	w/o
C <sub>max</sub>	2.11 ± 0.42	0.66 ± 0.11	1.65 ± 0.25	1.58 ± 0.16
t <sub>max</sub>	30 ± 0.0	110 ± 11.5	70 ± 14.1	80 ± 14.1
AUC	180 ± 51.4	86.2 ± 13.5	219 ± 48.1	232 ± 18.0
RB	100	47.9	122	129

Each data represents the mean ± SE from 3 assays

C<sub>max</sub>; the maximum blood concentration (μg/ml)

t<sub>max</sub>; the time required for C<sub>max</sub> (min)

AUC; area under the blood level curve by trapezoidal rule (g · ml<sup>-1</sup> · min)

RB; relative bioavailability to water phase(%)

후 바이칼린의 혈중농도를 측정된 결과를 Figure 2에 나타냈다. 수상에서는 투여 30분 후에 최고 혈중농도에 도달하였으며 o/w 유제는 60분 후에 w/o 유제는 90분 후에 최고 혈중농도에 도달하였고 유상은 120분 후에 최고혈중농도에 도달하였다. 수상의 최고 혈중농도는 2.11 μg/ml인데 비해 o/w 유제는 1.57 μg/ml, w/o 유제는 1.35 μg/ml 그리고 유상에서는 0.61 μg/ml의 농도를 나타냄으로써 t<sub>max</sub>가 연장될수록 C<sub>max</sub>가 낮아지는 양상을 보였다.

Table III은 혈중농도 측정에 따른 여러 약물 동력학적 parameter에 관한 결과를 표시하였다. AUC값은 수상에서 180이었고 o/w 유제와 w/o 유제는 219, 232이었다.

## 고 찰

황금의 주성분인 바이칼린은 약리작용으로 보아 속효성 제제보다는 지속성 제제로의 개발이 더 타당하다고 생각된다. 또한 황금 엑스의 다양한 주성분의 생체이용률을 향상시키기 위하여 이제까지 전통적인 한방제제의 제형과는 달리 생약의 유제화에 대하여 연구하였다. 황금 엑스를 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제로 유화제와 유화 보조제를 사용하여 균질화하여 제조하였다.

용출실험에서는 pH 1.2 용액에서 o/w 유제는 w/o 유제보다 높은 용출율을 나타냈고 pH 6.8에서도 비슷한 양상을 나타냈다. 또한 pH 6.8 인산 완충액에서 pH 1.2 용액에서의 용출율보다 더 높게 나타났다. 이는 용해도와 점도의 차이에 기인한 것으로 사료된다.

*In vitro* 흡수 실험에서는 180분 후 위에서는 수상, o/w 유제, w/o 유제, 그리고 유상에서 근소한 차이를 나타냈다. 십이지장에서는 모든 제형에서 위에서 보다 2-3배 정도 흡수율이 증가된 양상을 보였다. 공장에서의 흡수율은 위와 십이지장에서보다 흡수율이 증가된 결과를 나타내 전반적으로 소장에서의 흡수가 위에서보다 2-4배 증가된 흡수율을 보였다. 그

리고 유제의 흡수율은 수상의 흡수율에 비해 낮게 나타났고 유상의 흡수율에 비해서는 높게 나타났으며 수상의 비율이 높은 o/w 유제가 유상의 비율이 높은 w/o 유제보다 흡수율이 높은 양상을 나타내 용출 양상과 유사한 결과를 보였다.

황금엑스를 수상, 유상, o/w 유제 및 w/o 유제에 용해시켜 경구투여한 후 혈중농도는 최고혈중농도 도달시간이 수상에서는 30분, o/w 유제에서는 60분, w/o 유제에서는 90분 그리고 유상에서는 120분으로 나타나 최고혈중농도 도달시간이 연장된 결과를 보였다. 약물투과에 있어서 약물의 기체 중에서의 용해도는 흡수부위에서의 농도를 결정하고 유수분배 계수는 투과속도를 결정하기 때문에<sup>16)</sup> 유제의 외상이 용해도가 낮을수록 용출속도가 느려지고 위 및 소장에서의 흡수율이 낮아지며 최고혈중농도에 도달하는 시간도 연장된 것으로 생각된다.

또한 t<sub>max</sub>가 연장될수록 C<sub>max</sub>의 수치는 낮아지는 양상을 보였으며 수상에서 보다 유제에서 AUC가 증가되어 o/w 유제가 121%, w/o 유제가 129% 정도로 향상된 결과를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 황금엑스의 w/o 유제는 황금엑스의 생체이용률을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

황금엑스를 유제로 하여 액제와의 생체이용률을 비교하기 위하여 용출실험, *in vitro* 실험 및 혈중농도실험 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용출실험에서는 o/w 유제의 바이칼린 용출율이 w/o 유제보다 pH 1.2 용액에서 높게 나타났으며 pH 6.8용액에서도 약간 높게 나타났다.

2. 유제에서의 바이칼린 용출양상을 비교한 결과 pH 1.2 용액에서의 용출율이 높았으며 w/o 유제의 용출이 w/o 유제에 비해 지연되는 양상을 나타냈다.

3. *In vitro* 흡수실험에서는 황금엑스가 전반적으로 위보다는 십이지장 및 공장에서의 흡수율이 2-4배 정도 월등히 높게 나타났고 수상이 가장 높은 수치를 나타냈고 o/w 유제가 w/o 유제보다 높은 흡수율을 나타냈으며 유상의 흡수율은 모두 저조하게 나타났다.

4. 혈중농도에서는 흰쥐에 경구투여시 수상에서보다 유제에서  $t_{max}$ 가 30분에서 60분과 90분으로 연장되고  $C_{max}$ 가 2.11  $\mu\text{g/ml}$ 에서 1.65  $\mu\text{g/ml}$ 와 1.58  $\mu\text{g/ml}$ 로 낮아졌으며 w/o 유제가 수상보다 1.29배 정도의 높은 생체이용률을 나타내었다.

이상의 실험결과 황금엑스를 w/o 유제로 할 경우 생체이용률을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) 옥창수, 김성만, 한약의 약리성분임상응용, 계축문화사, 403-406 (1982).
- 2) S. Takaki, M. Yamaki and K. Inoue, Studies on the water soluble constituents of the roots of *Scutellaria baicalensis*, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 1220-1224 (1980).
- 3) Y. Takino, T. Miyahara and E. Arichi, Determination of some flavonoids in *Scutellariae Radix* by HPLC, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3494-3497 (1987).
- 4) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria* Species (2), *Yakugaku Zasshi*, **103**, 607-611 (1983).
- 5) 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**, 2308-2312 (1981).
- 6) Y. Kimura, M. Kubo and T. Tani, Studies on *Scutellariae Radix* (4), Effects on lipid peroxidation in rat liver, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2610-2617 (1981).
- 7) J.S. Eun, E.S. Suh and J.N. So, Effect of baicalin on the differentiation of 3T3-L1 cells, *Yakhak Hoeji*, **38**, 238-249 (1994).
- 8) J.H. Yang, J.S. Eun and N.H. Lee, Studies on the bioavailability of berberine preparation(II): Antibacterial activity and bioavailability of coprecipitate of *Coptidis Rhizoma* and *Glycyrrhizae Radix*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **3**, 185-192 (1995).
- 9) M. Rosoff, Specialized pharmaceutical emulsions, In *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems*, vol. 3, A. Lieberman, M.M. Ringer and G.S. Banker (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New york, U.S.A., 1-42 (1998).
- 10) V.A. Kummer, J.S. Banker and G.S. Deshpande, Aqueous polymeric dispersions: In *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems*, vol. 3, A. Lieberman, M.M. Ringer and G.S. Banker (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New york, U.S.A., 195-242 (1998).
- 11) J.Y. Yang and Y.I. Kim, Preparation and antibacterial effects of *Scutellariae Radix* containing baicalin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 159-164 (1998).
- 12) 신영길, 연고제의 제제 설계 및 제제기술, 반고형제의 제제 기술, 한국약제학회편, 18-26 (1992).
- 13) T. Hattori, N. Kamija and M. Inoue, Analytical studies on the active constituents in crude drugs(II). Determination of berberine in *Coptidis Rhizoma* by high performance, *Yakugaku Zasshi*, **97**, 1305-1309 (1977).
- 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. Science*, **59**, 154-163 (1970).
- 15) 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**, 158-162 (1990).
- 16) S. Miyazaki, M. Oshiba and T. Nadai, Dissolution properties of salt forms of berberine, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 883-886 (1981).