

## 베타-글루쿠로니다제에 의한 황련·황금 공침물의 가수분해 및 생체이용률 증가

김미정·김남순·김영일<sup>1</sup>·김대근·양재현<sup>†</sup>

우석대학교 약학과, <sup>1</sup>건양대학교 제약공학과  
(2003년 4월 3일 접수·2003년 5월 26일 승인)

### Improvement of Hydrolysis and Bioavailability of Coprecipitated Products of *Coptidis Rhizoma* and *Scutellariae Radix* by $\beta$ -Glucuronidase

Mi-Jeong Kim, Nam-Soon Kim, Young-Il Kim<sup>1</sup>, Dae-Keun Kim and Jae-Heon Yang<sup>†</sup>

College of pharmacy, Woosuk University, Wanju 490, Korea  
<sup>1</sup>Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea  
(Received April 3, 2003 · Accepted May 26, 2003)

**ABSTRACT**—During the preparation of decoction from the mixture of *Coptidis Rhizoma* and *Scutellariae Radix*, insoluble coprecipitate was formed. The coprecipitated product (COP) was composed of berberine and baicalin which was the active ingredient of *Coptidis Rhizoma* and *Scutellariae Radix*, respectively. COP was slightly soluble in water and could not be well absorbed after oral administration. This poor bioavailability might be associated with its poor aqueous solubility. With the purpose of increasing the solubility and bioavailability of COP, hydrolysis of COP by  $\beta$ -glucuronidase was carried out. Hydrolyzed products (HOP) of COP were identified and assayed for active ingredients. The partition coefficient study, in situ absorption test, and pharmacokinetic study after oral administration were also performed. COP was found to be consisted of berberine and baicalin with molecular ratio of 1 to 1. This compound was hydrolyzed to berberine and baicalin by  $\beta$ -glucuronidase. The rate of hydrolysis was higher at higher temperature up to 50°C and higher concentration of  $\beta$ -glucuronidase up to 2500 unit under our experimental conditions. Baicalein, which is more lipophilic than baicalin, showed greater absorption in small intestine than baicalin did. The plasma concentrations of berberine and baicalein after oral administration of HOP were significantly higher than those of COP. The possible mechanism of increased bioavailability of berberine and baicalein could be the hydrolysis of COP by  $\beta$ -glucuronidase. On the basis of the above results, it might be said that HOP should be a suitable preparation for increasing the bioavailability of *Coptidis Rhizoma* and *Scutellariae Radix*.

**Key words**—Berberine, Baicalin, Baicalein, Coprecipitated products, Hydrolyzed products

베르베린은 황련, 황백 등에 함유되어 있는 이소퀴놀린계 알칼로이드<sup>1)</sup>로서 그람음성균, 그람양성균, 곰팡이 및 원충류에 대한 항균작용<sup>2)</sup>을 가지고 있으며 항염증작용, 혈압강화작용, 지혈작용, 고미건위작용, 정장지사작용 및 항암작용 등이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3-7)</sup> Noguchi 등<sup>8)</sup>은 황련의 주성분인 베르베린이 글리시리진과 이온결합을 하여 berberine glycyrrhizinate를 생성함으로써 베르베린의 약리작용에 변화를 초래한다고 보고하였으며, Mori 등<sup>9)</sup>은 berberine glycyrrhizinate를 무고미 위장관 치료제로, Hayashi 등<sup>10)</sup>은 항염증, 항궤양치료제로 사용할 수 있음을 보고하였다. Sawada 등<sup>11)</sup>은 염화 베르베린의 메탄올용액에 탄닌산을 가하여 염산염의 쓴맛을 없앤 berberine tannate의 난용성염을 합성하였으

며, Yang 등<sup>12)</sup>은 berberine pamoate를 합성하여 베르베린의 장내농도를 높게 유지시킴으로써 장내살균 및 지사효과를 증대시킨다고 하였다.

한편 Takagi 등<sup>13)</sup>은 황금의 수용성 성분에 관한 연구에서 황금에서 바이칼린 외에 새로운 5종의 flavonoid를 분리하여 확인하였고, Tomimori 등<sup>14,16)</sup>은 황금의 메탄올 엑스로부터 20여종의 flavonoid를 분리하여 보고하였다. Takino 등<sup>17)</sup>은 황금의 주성분인 바이칼린을 위시하여 7종의 flavonoid를 분리 정량 하였으며, Choi 등<sup>18)</sup>은 황금 중에서 박충크로마토그래피 및 고속액체크로마토그래피에 의하여 바이칼린 및 wogonin 등을 분리 동정하였다. Kimura 등<sup>19-21)</sup>은 황금성분이 흰쥐의 간에서 지질산화 작용을 억제함으로써 혈청 중 중성지방과 유리지방산의 함유량을 감소시키고 에탄올 섭취에 의하여 유발된 고지혈증에도 효과가 있음을 보고하였다.

한방처방은 일반적으로 탕제로 하여 사용하는데, 이때 일

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 063)290-1570, E-mail : jhyang@core.woosuk.ac.kr

부의 당제에서는 다량의 침전이 생성되며 이들 침전은 물에 잘 용해되지 않으므로 복용할 때 흡수가 저하되어 생체이용률이 떨어지는 경우가 많다.

Kim 등<sup>22)</sup>은 황련 및 황금을 함유한 한방제제로서 황련해독탕, 삼황사심탕 및 반하사심탕 등의 당제에서 다량의 침전이 생성되는 것을 발견하고, 이를 확인한 결과 이들 침전물이 공침물로써, 베르베린 13.6%, 바이칼린 12.1% 등 다량의 유효성분이 함유되어 있는 것으로 보고하였다. 이 보고는 황금 및 황련이 혼합 되어있는 한방제제를 당제로 하면 공침물로 인하여 주성분이 침전되어 손실될 뿐만 아니라, 체내로 흡수되는 양이 감소되어 생체이용률이 저하될 수 있음을 시사하는 것이다.

황금에 함유되어 있는 주성분으로는 flavonoid계의 wogonin 및 바이칼레인에 glucuronic acid가 결합된 wogonin-7-O-glucuronide 및 바이칼린으로 함유되어 있다. 이들 결합체들은 장내세균에 의하여 가수분해를 받아 wogonin과 바이칼레인으로 대사되고 더욱 대사가 진행되면 4-hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid 및 protocatechuic acid 등으로 대사되며, 이러한 대사반응은 *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* 속 균주에 의하여 진행된다고 알려져 있다.<sup>23)</sup> Kimura 등<sup>19-21)</sup>은 바이칼레인이 바이칼린 보다 고지혈증에 대한 효과가 강력하다고 보고하였다. 이는 바이칼레인이 난용성이지만 친유성으로 분배계수가 높아 바이칼린 보다 흡수가 잘되기 때문으로 추정된다.

이에 저자 등은 황련, 황금을 함유하는 여러 당제에서 베르베린과 바이칼린의 공침물이 생성되는 것을 관찰하고, 이들 침전물의 생체이용률을 증가시키고자, 황련 및 황금의 혼합탕제에서 생성된 침전물을 분리하여  $\beta$ -glucuronidase로 가수분해시켜 가수분해물의 분리동정, 유수분배계수, 소장 흡수 및 혈중농도를 측정하여 비교하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약

시료 생약으로는 우리나라에서 흔히 재배되고 있는 황련(*Coptis japonica* Makino)과 황금(*Scutellaria baicalensis* Georg.)을 시중 건재상에서 구입하여 음건하여 사용하였고, 염화베르베린(Sigma Chem. Co., U.S.A), 바이칼린(Wako Chem. Co., Japan), 바이칼레인(Sigma Chem. Co., U.S.A) 및  $\beta$ -glucuronidase(G-7396, Sigma Chem. Co., U.S.A)은 표준품을 사용하였으며, nutrient agar, desoxycholate citrate agar(Difco Co.) 등 기타 시약은 특급 및 일급 시약을 사용하였다.

### 기기

HPLC(Young-In M 720, Korea), spectrophotometer(Shimadzu UV-1201, Japan), incubator(Vision Co., Korea), shaking water bath(Vision Co., Korea), constant temp. & humidity chamber(Vision Co., Korea) 등을 사용하였다.

### 실험 동물

흰쥐(SD계 수컷), 체중  $200 \pm 20$  g를 대한실험동물에서 구입하여 사용하였으며 1주일간 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

### 침전생성 및 가수분해물 제조

황련, 황금을 조질로 하여 각각 2g씩 혼합한 후 증류수 100 ml를 넣고 100°C에서 1시간 가열한 후 열시에 여과한 다음, 여액을 실온에서 방치하여 침전을 생성시켰다. 또한 각각의 생약 2g씩을 따로 취하여 증류수 100 ml를 넣고 100°C에서 1시간 가열한 후 열시에 여과하였다. 여액을 열시에 혼합하여 실온에서 방치한 후 침전을 생성시켰다.

침전물 일정량을 취해 물에 현탁시키고  $\beta$ -glucuronidase 2,500 unit를 첨가하여, 각 온도별 (20, 37 및 50°C)로 가수분해물을 제조하였다.

### 공침물 및 가수분해물의 확인

황련과 황금 공침물 및 가수분해물의 성분을 확인하기 위하여 TLC를 시행하였다. 전개용매는 부탄올:아세트산:정제수(7:1:2) 혼합용매를 사용하였고, 박층은 Kieselgel® 60F<sub>254</sub>, 반점의 확인은 UV Lamp(254 nm 및 365 nm)를 사용하였다.

### 주성분의 확인 및 정량

황련과 황금의 공침물 및 가수분해물 중에 함유되어 있는 베르베린, 바이칼린 및 바이칼레인의 확인, 정량을 위한 검량선 작성은 Choi 등<sup>18)</sup>의 HPLC 법을 응용하였다. 고정상으로는  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> 3.9×300 mm를 사용하였고, 이동상으로는 아세토니트릴:0.5% 인산(27:73, v/v%)의 혼합액을 사용하였다. 검출기는 UV detector로서 파장은 328 nm, 유속은 1.2 ml/min이었고, 얻어진 chromatogram의 면적을 측정하여 계산하였다.

### 유수분배계수 측정

베르베린, 바이칼린, 바이칼레인과 생약 공침물 및 가수분해물의 유수분배계수 실험은 Higuchi 등<sup>24)</sup>의 방법에 의하여 실험 하였다. 수상용매로써는 0.1 M 인산염완충액(pH 6.8)을 사용하였고, 유상용매로는 n-옥탄올, n-헥산, 벤젠, 클로로포

름, 사염화탄소 등 5종을 사용하였다.

공침물 10.0 mg을 분액 깔대기 내에서 수상 10 ml에 용해시키고 유상 10 ml에 넣어 실온에서 2시간 동안 진탕시켜 평형에 도달시킨 후 3,000 rpm으로 15분간 원심분리 하였다. 수층을 분취하여 330 nm에서 흡광도를 측정하고 다음 식에 의하여 유수분배계수( $K_{0w}$ )를 산출하였다.

$$K_{0w} = \frac{A_s - A_w}{A_w}$$

$A_s$  및  $A_w$ 는 평형에 도달하기 전 및 후의 수층에서의 흡광도를 나타낸다.

### 공침물의 가수분해물 측정

황련 및 황금 공침물에 물을 넣어 1시간 동안 교반시킨 후  $\beta$ -glucuronidase를 농도별(250, 500, 750 및 1000 unit)로 첨가하고 20, 37 및 50°C에서 반응시킨 후 각 시간별로 각각의 성분의 함량을 측정하여 가수분해율을 측정하였다.

### 소장흡수실험

Barr법<sup>25)</sup>을 변형하여 실험하였다. 흰쥐를 24시간 절식시킨 후 마취하여 개복 시킨 다음 소장을 적출하여 공장 및 회장 부위를 10 cm 정도씩 잘라내었다. 적출한 소장의 한쪽 끝을 묶은 다음 소장을 뒤집어 점막쪽이 바깥쪽으로 오게 하고, 생리식염수를 넣은 후 다른쪽 끝을 묶어 주머니를 만든 다음 검체를 생리식염수액에 녹인 용액 100 ml 속에 넣어 37±0.5°C 수욕 상에서 O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> 혼합액(95:5)을 계속 공급하면서 30, 60, 120, 240 및 360분에 검액 200 µl씩을 취하고 각 성분을 HPLC로 정량하여 *in vitro* 흡수량을 측정하였다.

검체 시료는 공침물과 가수분해물을 베르베린은 800 µg/ml, 바이칼레인은 600 µg/ml이 되도록 생리식염수에 현탁시키고 장관 내에 0.5 ml씩 가하였다.

### 혈중농도측정

공침물 및 가수분해물의 혈중 농도 측정은 Ozaki 등<sup>26)</sup>의 방법에 따라 실험하였다. 흰쥐를 24시간 동안 절식시킨 후 공침물 및 가수분해물을 현탁시킨 후 1 ml씩 경구투여 하였다. 15, 30, 60, 90 및 120분 경과 후 혈액을 채취하고 10,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장 0.5 ml씩을 취한 후 메탄올을 가하여 단백질을 제거시키고, 원심분리 하여 상정액을 취하여 membrane filter(0.45 µm)를 통과시킨 다음 HPLC로 정량하였다.

## 결과 및 고찰

### 공침물 및 가수분해물의 확인

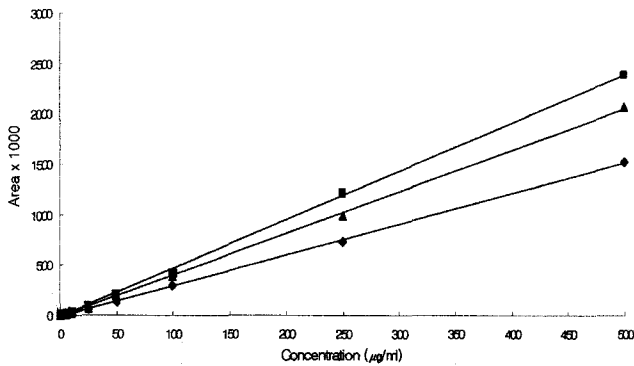
황련과 황금을 혼합하여 탕제로 만든 다음 여과하고 방치한 결과 다량의 침전이 생성되었으며, 이 침전은 난용성으로서 물에 용해되지 않았다. 침전물의 성분을 확인하기 위해 TLC 실험을 시행한 결과 황련의 주성분인 베르베린과 황금의 주성분인 바이칼린이 함유되어 있음을 확인하였다. TLC plate에 전개한 후, UV lamp를 조사하여 나타난 반점을 비교한 결과 바이칼린의 Rf치는 0.37, 베르베린의 Rf치는 0.42, 바이칼린의 Rf치는 0.87이었으며, 공침물에서는 Rf치 0.37 및 0.42에서 바이칼린 및 베르베린이 확인되었고, 가수분해물에서는 Rf치 0.37, 0.42 및 0.87에서 베르베린, 바이칼린 및 바이칼레인이 확인되었다.

### 함량 측정

베르베린의 50% 에탄올 용액을 HPLC에 주입하였을 때 13.86분에서 피크가 나타났으며, 황련엑스는 13.7분에서 공침물은 13.6분에서, 가수분해물은 13.5분에서 베르베린의 피크가 확인되었다. 바이칼린의 50% 에탄올 용액을 HPLC에 주입하였을 때 8.36분에서 피크가 나타났으며, 황금엑스는 8.30분에서, 공침물은 8.35분에서, 가수분해물은 8.37분에서 바이칼린의 피크가 확인되었다. 바이칼레인의 50% 에탄올 용액을 HPLC에 주입하였을 때 27.2분에서 피크가 나타났으며, 황금엑스는 27.3분에서, 공침물은 27.2분에서, 가수분해물은 27.5분에서 바이칼린의 피크가 확인되었다. 바이칼린의 피크 면적으로 작성된 검량선의 회귀 직선식은  $(Y=40070.32X+126012.97)$ 였고, 직선성을 검정한 결과 그 상관계수가  $r=0.999$ 로써 1.0에 접근하여 500 µg/ml 이하의 농도에서는 바이칼린의 양과 피크 면적비간에 직선성이 인정되었다(Figure 1). 이하 베르베린이나 바이칼레인도 비슷한 결과를 얻었다(Figure 1). 베르베린은 공침물과 가수분해물 모두 13.6%로 동일하게 함유되었으며, 바이칼린은 공침물에서 12.1%, 가수분해물에는 0.83% 함유되어 공침물에 비해 약 11%정도 감소하였다. 그러나 바이칼레인은 공침물에서 0.53%, 가수분해물에는 11.2% 함유되어 공침물에 비해 약 10.7% 증가하였다. 이는 바이칼린의 가수분해율은 11.3%와 비슷한 수치로서 바이칼린이 가수분해되어 대부분 바이칼레인으로 변화되는 것을 알 수 있다(Table I).

### 유수분배계수

수층의 유기 용매를 사용하여 공침물과 가수분해물의 유수분배계수를 비교한 결과 n-옥탄올에서 공침물은 0.38이었



**Figure 1**—Calibration curve of berberine, baicalin and baicalein by HPLC (n=5).

Keys : ■ ; Baicalin, ▲ ; Baicalein, ◆ ; berberine.

**Table I**—Concentration of Main Ingredient from Coprecipitate and Hydrolysis Products

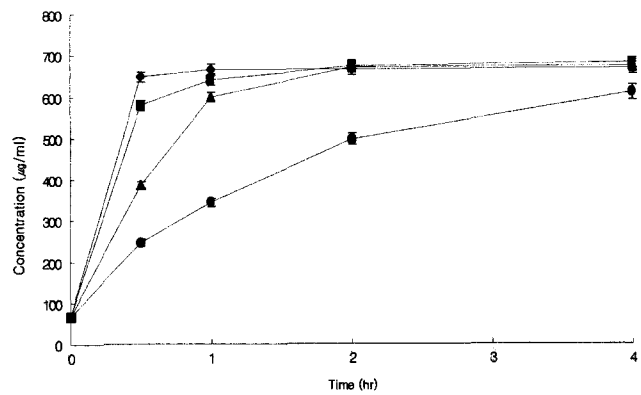
Samples	Ratio of concentration (%)	
	COP	HOP
Berberine	13.6	13.6
Baicalin	12.1	0.8
Baicalein	0.5	11.2

COP; Coprecipitated product, HOP; Hydrolyzed products. The date represents the mean of 5 experiments.

으나 가수분해물은 1.36이었다. 가수분해물이 바이칼레인의 우수분배계수 1.53와 비슷한 수치를 나타낸 것은 공침물에 함유되어 있던 바이칼린에 대부분 바이칼레인으로 가수분해된 것으로 생각된다. 이와 같은 양상은 클로로포름에서도 비슷하게 나타났다(Table II). 바이칼레인이 바이칼린과 베르베린보다 n-옥탄올과 클로로포름에서 높은 수치를 나타내므로서 장관 내에서의 흡수에 좀더 유리할 것으로 기대되며 가수분해물에서도 유사한 효과를 나타내었다.

**공침물의 가수분해율**

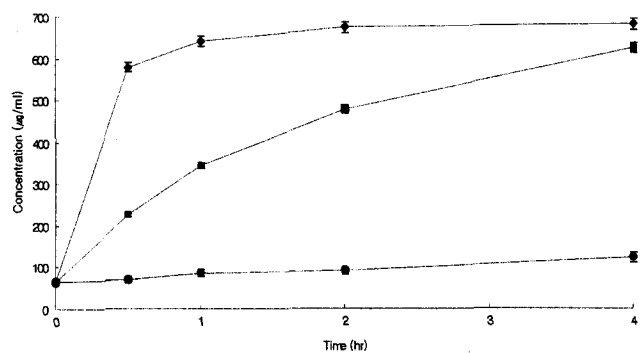
50°C에서 β-glucuronidase를 농도별로 처리하였을 때 베르베린의 가수분해율은 β-glucuronidase의 농도가 증가함에 따라 증가하였으며, 2,500와 1,000 unit에서는 30분 후에 분해



**Figure 2**—Effect of β-glucuronidase concentration on hydrolysis of berberine from coprecipitated products (50°C, n=5).

Each bar represents the mean±S.D. (n=5).

Keys : ● ; 250 unit, ▲ ; 500 unit, ■ ; 1,000 unit, ◆ ; 2,500 unit.



**Figure 3**—Effect of temperature on hydrolysis of berberine from coprecipitated products by β-glucuronidase (1,000 unit, n=5).

Each bar represents the mean±S.D.(n=5).

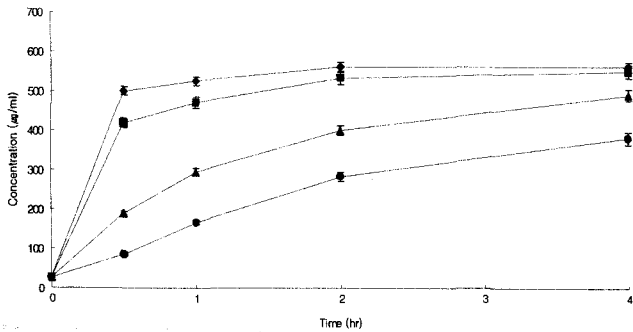
Keys : ● ; 20°C, ■ ; 37°C, ◆ ; 50°C.

율이 최고에 도달하였다. 500 unit에서는 2시간 후에 분해율이 최고에 도달했으며 250 unit에서는 4시간이 지난 후에야 90%정도의 분해율을 나타내었다(Figure 2). 온도에 따른 영향을 관찰하기 위해 β-glucuronidase를 1,000 unit로 고정하고 20, 37 및 50°C에서 4시간 동안 가수분해율을 측정한 결과, 20°C에서는 거의 변화가 없었으며 37°C의 경우에는 서서히 증가하였고 50°C의 경우에는 30분 후에 분해율이 급격히 증가하여 1시간 후에는 거의 반응이 완료되었다(Figure 3).

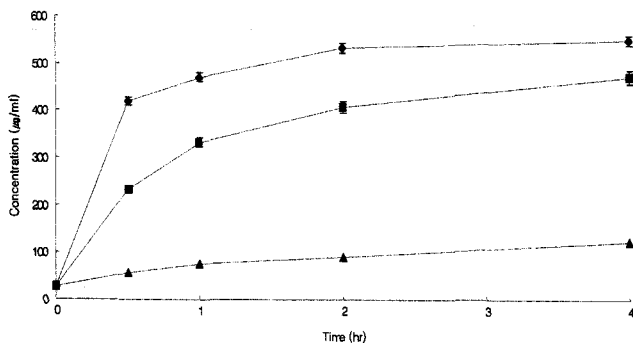
**Table II**—Comparison of Lipid-water Partition Coefficient of Coprecipitated Products and Hydrolyzed Products in 0.1 M Phosphate Buffer (pH 6.8) Under Various Organic Solvents

Solvents	Baicalin	Baicalein	Berberine	COP	HOP
n-Octanol	0.18±0.09	1.35±0.43	0.16±0.03	0.38±0.13	1.36±0.45
n-Hexane	0.16±0.03	0.18±0.07	0.19±0.08	0.24±0.11	0.11±0.03
Benzene	0.15±0.02	0.16±0.03	0.19±0.08	0.40±0.05	0.30±0.11
Chloroform	0.17±0.03	2.05±0.02	0.27±0.13	0.39±0.12	1.37±0.03
Carbon tetrachloride	0.16±0.03	0.26±0.11	0.23±0.11	0.36±0.13	0.24±0.11

Each value represents the mean±S.E.(n=5).



**Figure 4**—Effect of  $\beta$ -glucuronidase concentration on hydrolysis of baicalein from coprecipitated products (50°C, n=5). Each bar represents the mean $\pm$ S.D.(n=5).  
Keys : ●; 250 unit, ▲; 500 unit, ■; 1,000 unit, ◆; 2,500 unit.

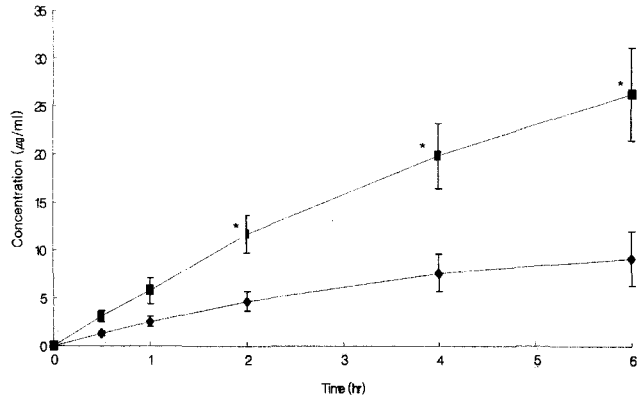


**Figure 5**—Effect of temperature on hydrolysis of baicalin from coprecipitated products by  $\beta$ -glucuronidase (1,000 unit, n=5). Each bar represents the mean $\pm$ S.D.(n=5).  
Keys : ▲; 20°C, ■; 37°C, ◆; 50°C.

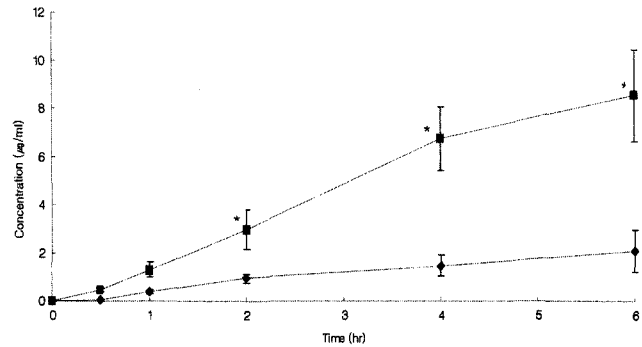
50°C에서  $\beta$ -glucuronidase를 농도별로 처리하였을 때 바이칼레인의 생성은  $\beta$ -glucuronidase의 농도가 증가함에 따라 증가하였으며, 2,500와 1,000 unit에서는 30분 후에 바이칼레인의 생성이 최고에 도달하였다. 500 unit에서는 4시간 후에, 250 unit에서는 4시간이 지난 후에 약 80% 정도의 가수분해율을 나타내었다(Figure 4). 온도에 따른 영향을 관찰하기 위해  $\beta$ -glucuronidase를 1,000 unit로 고정하고 20, 37 및 50°C에서 4시간 동안 바이칼레인의 생성을 측정된 결과, 20°C에서는 가수분해가 매우 느리게 진행되어  $\beta$ -glucuronidase를 함유한 제제의 개발 시 냉장 보관함으로써 반응을 억제할 수 있을 것으로 사료된다. 37°C의 경우에는 서서히 증가하였고 50°C의 경우에는 30분 후에 분해율이 급격히 증가하여 1시간 후에는 거의 반응이 완료되었다(Figure 5).

**소장 흡수**

공침물과 가수분해물의 적출반전장관법에 의하여 소장흡수 실험을 진행 한 결과 베르베린의 경우 6시간 후 공침물의 흡수율은 8.5  $\mu$ g/ml, 가수분해물의 흡수율은 26.3  $\mu$ g/ml로서 공침물에 비하여 3배 이상 높은 것으로 나타났다(Figure 6). 또



**Figure 6**—*In vitro* absorption berberine from coprecipitated products and hydrolyzed products in isolated small intestine of rat. Each bar represents the mean $\pm$ S.D.(n=5).  
\*; Significantly different from COP group (p < 0.05).  
Keys : ◆; Coprecipitated product, ■; Hydrolyzed products.



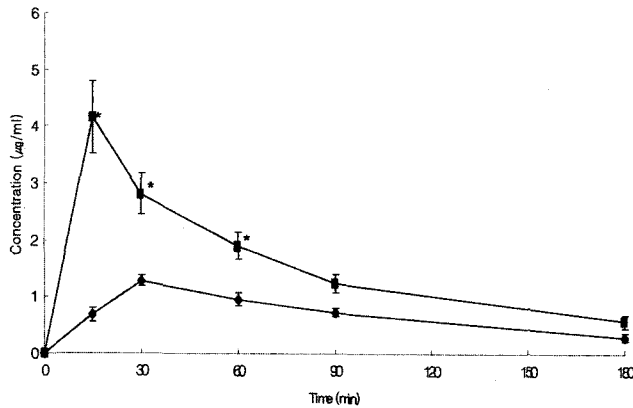
**Figure 7**—*In vitro* absorption of baicalein from coprecipitated products and hydrolyzed products in the isolated small intestine of rat. Each bar represents the mean $\pm$ S.D.(n=5).  
\*; Significantly different from COP group (p < 0.05).  
Keys : ◆; Coprecipitated product, ■; Hydrolyzed products.

한 바이칼레인의 흡수는 공침물에서 2.0  $\mu$ g/ml이었으나, 가수분해물에서는 8.5  $\mu$ g/ml로 4배 정도 높은 흡수율을 보여주었다(Figure 7). 소장의 부위에 따라 조성분은 크게 영향을 받지 않으며, 농도와 흡수량을 비교하면 바이칼레인이 바이칼린과 베르베린보다 상대적으로 우수한 흡수를 나타내는 것으로 나타났다. 이는 생약의 비당체가 배당체보다 우수한 흡수를 나타낸다고 보고 한 Kim의 결과<sup>22)</sup>와도 비슷한 결과이다.

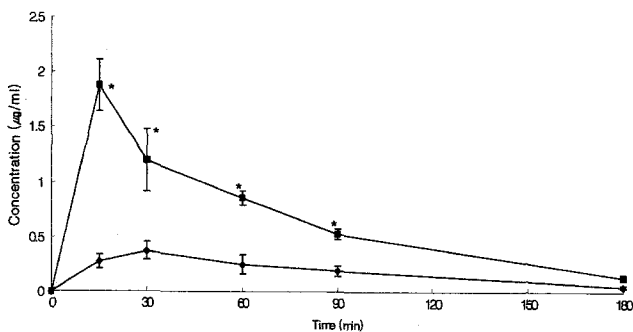
**혈중농도**

공침물과 가수분해물의 경구투여 후 혈중농도를 비교한 결과 베르베린은 가수분해물에서 15분 후에 4.14  $\mu$ g/ml로 C<sub>max</sub>에 도달한 후 서서히 감소하는 양상을 보였으나, 공침물의 경우에는 투여 30분 후 1.28  $\mu$ g/ml로 C<sub>max</sub>에 도달한 후 서서히 감소하는 경향을 나타내었다(Figure 8).

바이칼레인의 혈중농도는 가수분해물의 경우 높은 흡수를



**Figure 8**—Concentration-time profiles of berberine following oral administration of coprecipitated products and hydrolyzed products. Each bar represents the mean±S.E.(n=5).  
\*; Significantly different from COP group (p < 0.05).  
Keys : ◆; Coprecipitated product, ■; Hydrolyzed products.



**Figure 9**—Concentration-time profiles of baicalein following oral administration of coprecipitated products and hydrolyzed products. Each bar represents the mean±S.E.(n=5).  
\*; Significantly different from COP group (p < 0.05).  
Keys : ◆; Coprecipitated product, ■; Hydrolyzed products.

나타내었으나 공침물의 흡수율은 매우 낮게 나타났다. 가수분해물의  $T_{max}$ 는 15분, 공침물의  $T_{max}$ 는 30분으로 가수분해물의 흡수가 상대적으로 훨씬 신속하게 나타났다(Figure 9).

베르베린의 AUC값은 가수분해물에서 4691.83 ng · hr/ml, 공침물에서 1856.09 ng · hr/ml로 나타나 가수분해물에서 2.7 배 높았다(Table III). 바이칼레인의 AUC값은 가수분해물에서 1965.5 ng · hr/ml, 공침물에서 565.84 ng · hr/ml로 나타나 가수분해물에서 3.4배 높았다(Table IV). 공침물은 주로 베르베린과 바이칼레인으로 구성되어 있으나, 가수분해물은 주로 베르베린과 바이칼레인으로 구성되어 있으므로 그 결과가 혈중농도에 그대로 반영된 것으로 사료된다.

**결 론**

황련과 황금의 공침물을 제조한 다음 β-glucuronidase로

**Table III**—Pharmacokinetic Parameters of Berberine Contents Following Oral Administration of Coprecipitated Products and Hydrolyzed Products in Rat

Parameters	COP	HOP
$C_{max}$	1282.0±96.13	4144.0±639.97
$T_{max}$	0.50±0.0	0.25±0.0
AUC	1856.09±217.59	4691.83±451.72
RB	100	252.7

COP; coprecipitated product, HOP; Hydrolyzed products.  
 $C_{max}$ ; the maximum blood concentration (ng/ml),  $T_{max}$ ; the time required for  $C_{max}$ (hr), AUC; area under the blood level curve by trapezoidal rule (ng · hr/ml), RB; relative bioavailability to COP.  
Each value represents the mean±S.E.(n=5).

**Table IV**—Pharmacokinetic Parameters of Baicalein Contents in Serum of Following Oral Administrate Coprecipitated Products and Hydrolyzed Products

Parameters	COP	HOP
$C_{max}$	449.33±38.52	1895.67±227.72
$T_{max}$	0.58±0.22	0.33±0.08
AUC	565.84±71.35	1965.50±94.91
RB	100	347.3

COP; coprecipitated product, HOP; hydrolyzed products.  
 $C_{max}$ ; the maximum blood concentration (ng/ml),  $T_{max}$ ; the time required for  $C_{max}$ (hr), AUC; area under the blood level curve by trapezoidal rule (ng · hr/ml), RB; relative bioavailability to COP.  
Each value represents the mean±S.E.(n=5).

가수분해하고 경구투여 한후 적출소장을 이용한 소장흡수율 실험결과, 혈중농도실험을 진행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

황련과 황금의 공침물의 주성분은 베르베린과 바이칼레인으로 구성되어 있으며 1:1몰 비이었다. 공침물을 β-glucuronidase로 가수분해하였을 때 베르베린과 바이칼레인으로 전환되었다.

가수분해율은 β-glucuronidase의 농도에 비례하여 증가하였으며, 50°C에서 가장 높은 가수분해율을 나타내었다. 가수분해물은 공침물에 비하여 베르베린과 바이칼레인의 소장 흡수율이 높게 나타났다. 가수분해물은 공침물에 비하여 혈중농도가 공침물에 비하여 높았다.

이상의 실험결과 황련과 황금 공침물을 β-glucuronidase로 가수분해하여 투여할 경우 베르베린과 바이칼레인의 생체이용율을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다.

**감사의 말씀**

이 논문은 우석대학교 한방재활연구소 연구비지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) K. Yasukawa, M. Takido, T. Lkedawa, F. Shimada, M. Takeuchi and S. Nakagawa, Relative inhibitory activity of berberine-type alkaloids against tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation, *Pharm. Bull.*, **39**(6), 1462-1465 (1991).
- 2) A.H. Amin, K.M. Abbasi and T.V. Subbaiah, Berberine sulfate, antimicrobial activity, bioassay and mode of action, *Can. J. Microbiol.*, **15**, 1067-1076 (1976).
- 3) T. Sawada, J. Yamahara, K. Goto and M. Yamamura, Studies on the evaluation of crude drugs by Bioassay(IV), *Shoyakugakuzasshi*, **25**(2), 74-78 (1971).
- 4) H. Fujimura, T. Sawada and M. Goto, Screening test of antiinflammatory action on the constituents of crude drugs and plants, *Yakugaku Zasshi*, **90**(6), 782-783 (1970).
- 5) S. Bova, R. Padrini, W.F. Goldman, D.M. Berman and G. Cargnelli, On the mechanism of vasodilating action of berberine: possible inositol lipid signaling system, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Apr; **261**(1), 318-323 (1992).
- 6) M.H. Akhter, M. Sabir and W.K. Bhide, Possible mechanism of antidiarrheal effect of berberine, *Indian J. Med. Res.*, **70**, 233-241 (1979).
- 7) W.A. Creasey, Biochemical effect of berberine, *Biochem. pharmacol.*, **28**, 1081-1084 (1979).
- 8) M. Noguchi, Studies on the pharmaceutical quality of crude drug precipitations used in orient medicine "kampoo"(II), *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(9), 2624-2629 (1971).
- 9) N. Mori and T. Toyama, Berberine glycyrrhizinate, Japan, 1394(67), (CI.30)(2). Jan. **23**, Appl. 3 (1965).
- 10) T. Hayashi, M. Kubo and E. Noguchi, Antiinflammatory and antiulcer berberine glycyrrhizinate, *Japan Kokai*, **7862**. 1871(Ce. Co 7D445/00), 05 (1978).
- 11) Sawada, *et al.* 日本公定書協會會誌, **16**, 7 (1966).
- 12) J.H. Yang, Studies on bioavailability of berberine pamoate(1), *J. Kor. Pharm., Sci.*, **16**(2), 78-84 (1986).
- 13) S. Takaki, M. Yamaki and K. Inoue, Studies on the water soluble constituents of the roots of *Scutellaria baicalensis*, *Yakugaku Zasshi.*, **100**(12), 1220-1224 (1980).
- 14) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria Species* (2), *Yakugaku Zasshi.*, **103**(6), 607-611 (1983).
- 15) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria Species* (3), *Yakugaku Zasshi.*, **104**(5), 524-528 (1984).
- 16) T. Tomimori, Y. Miyaichi and Y. Imoto, Studies on the constituents of *Scutellaria Species* (3), *Yakugaku Zasshi.*, **104**(5), 529-534 (1984).
- 17) Y. Takino, T. Miyahara and E. Arichi, Determination of some flavonoids in *Scutellariae Radix* by HPLC, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(8), 3494-3497 (1987).
- 18) 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).
- 19) 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), 2308-2312 (1981).
- 20) Y. Kimura, M. Kubo and T. Tani, Studies on *Scutellariae Radix* (4), Effects on lipid peroxidation in rat liver, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**(9), 2610-2617 (1981).
- 21) 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), 219-222 (1982).
- 22) D.H. Kim, I.S. Jang, H.K. Lee, E.A. Jung and K.Y. Lee, Metabolism of glycyrrhizin and baicalin by human intestinal bacteria, *Arch. Pharm. Res.*, **19**(4), 292-296 (1996).
- 23) T. Tanaka, K. Metori S. Mineo, M. Hirotsani, T. Furuya and S. Kobayashi, Inhibitory effects of berberine-type alkaloids in elastase, *Planta Med.*, **59**(3), 200-202 (1993).
- 24) T. Higuchi and K.A. Connors, Phase solubility technics, *Adv. Anal. Chem. Instr.*, 117-212 (1965).
- 25) W.H. Barr and S. Riegelman, Intestinal drug absorption and metabolism I. Comparison of method and models to study physiological factors of *in vitro* and *in vivo* intestinal absorption, *J. Pharm. Sci.*, **59**(2), 154-163 (1970).
- 26) Y. Ozaki, H. Suzuki and M. Satake, Comparative studies on concentration of berberine in plasma after oral administration of *Coptis Rhizoma* extract, *Yakugaku Zasshi.*, **113**(1), 63-69 (1996).