

## 生藥製劑의 生物學的 檢定\*

金 洛 斗

서울대학교 약학대학

### Standardization of Oriental Drug Preparations by Biological Assay\*

Nak Doo KIM

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

桑野博士<sup>1)</sup>는 大黃의 溫浸液과 冷浸液을 調製하여 그 藥效를 檢討한 바 있다. 冷浸 및 溫浸 抽出에 依한 액기스량의 變化 및 그 瀉下作用을 經에서 生物實驗을 한 結果 액기스량과 이 藥效는 並行하지 않는다고 하였다. 加溫抽出을 하면 溫度 및 抽出時間으로 액기스량은 증가하나 反對로 그 瀉下 効果는 低下한다고 하였다. 그 理由에 對해서는 밝히지 못했으나 그는 Bioassay 가 生藥製劑의 效果判定에 대단히 重要하다고 하였다. 이 例에서와 같이 이미 잘 알려진 生藥이라도 그 製造方法에 따라 效果가 달라지므로 市販生藥의 單一製劑나 複合製劑의 規定에는 반드시 生物學的인 檢定이 必要하다고 본다. 그러나 우리나라에서 뿐만 아니라 全世界的으로 아직 生藥製劑에 對한 生物學的 檢定法이 制定되어 있지 않음으로 오늘 이 자리를 빌려 그 研究方法를 모색해 보자는데에 오늘 Symposium 의 뜻이 있다고 보겠다.

우리나라에서 市販되고 있는 生藥 製劑들을 收集, 分析해 보았을 때 外見上 복잡한 作用들을 가진 것 같으나 실제로 藥效別로 分類하면 20餘種類로 大別할 수 있다.

이들 市販生藥製劑를 藥理學的으로 分類할 때 消化器系製劑가 30%로 가장 많고 다음이 소위 强장제(主로 人蔘製劑)가 14%, 婦人病 特히 月經不順등에 使用하는 製劑가 9% 그 밖에 해열 鎮痛劑가 7% 鎮咳劑가 6% 順이다. Table I에서 흥미있는 것은 現代醫藥品으로 治療가 可能한 질환의 治療제로는 生藥製劑가 적은 反面에 藥理學적으로 檢定이 곤란한 製劑일수록 그 率이 많은 것이 눈에 띄고 또 우리나라의 醫藥品의 使用빈도를 어느정도 추측할 수 있다고 본다.

Table I. 市販 生藥製劑 藥效別 分類

약	효	%
경장제		5
항구토제		1
해열진통제		7
진정제		7
심장계절환		2
정온제		6
일경불순		9
강장제		14
혈압강하제		1
지사제		4
혈관확장제		3
진해제		6
자궁수축제		2
치질치료제		3
하제		2
소화기관제		29
이비인후과제		1
구충제		—

生藥의 效能의 복잡성은 Table II에서 보는 바와 같이 消化器系 藥物中 위장장애 증상을 50여종의 술어로 설명하고 있는 것이라든지 소위 强장제로 불리우는 製劑의 效能을 보아도 만병통치인 것처럼 그 效能이 多樣한 것으로 짐작이 된다. 이렇게 多樣한 效果를 나타내는 것이 生藥製劑의 특징이기도 하다(Table III).

\* This was presented at the Symposium on Standardization of Oriental Drug Preparations, Seoul, Korea on June 2, 1973.

Table II. 위장장애 증상

위증, 토사, 식체, 주체, 위장카달, 급성 및 만성 위장카다루, 위산과다, 소화불량, 식욕부진, 제산, 진위, 위장내 이상 발효, 식중독, 소화촉진, 위장무력, 위하수, 위통, 육체, 위장병, 위·십이지장 궤양, 구토, 급체, 위분비액 장애증, 가슴앓이, 헛배부르데, 오심, 숙취, 팍란, 식욕부진, 상복부통, 복부팽만감, 흉통, 서체, 위경련, 食傷, 과음과식, 각종위장질환, 위액의 산도조정, 위장보호, 소화작용, 속쓰림, 급성위염(급체) 만성위염(체증).

Table III. 강장제의 효능

인생비애의 老化방지, 인체계기관의 활력보강, 피로 및 권태와 제무력증 제거, 정력감퇴, 위장장애, 수족냉증, 병후회복, 산후회복, 빈혈증, 피로회복, 식욕부진, 변비, 신경통, 기혈, 신기부족, 영양실조, 신경쇠약, 폐결핵, 간장보호, 정혈, 하혈, 보정, 보혈강장제, 정력증진, 정력감퇴, 장기부족 병후쇄약, 활력증진, 과음숙취, 피로미용, 갱년기장애, 정력권태, 기억력감퇴, 지방대사, 비상시, 강장, 정력증감, 정신과로, 신경과민, 발육부진, 체력소모.

生藥製劑를 藥効別로 大別은 했으나 先決문제는 漢方에서 主張하는 藥効의 定義를 藥理學的으로 풀이해 놓은 것이 必要하다. Table I에서와 같이 藥効別로 分類했을 때 大部分에서는 그 뜻이 明確하여 약리시험으로 옮길 수 있으나 강장제 弱경불순 및 치질에 使用하는 藥물은 어떤 약리학적 作用을 基準으로 設定해야만 그 시험법이 可能한지 매우 애매한 情形이다.

Table IV. 위장계통에 작용하는 약물

1. 장내세균 억제작용(정장제)
2. 위액분비 항진작용(방향 및 고미성진위제)
3. 위액분비 억제작용(궤양치료제)
4. 장운동항진작용(하제, 진위제)
5. 장운동억제작용(진경제, 지사제)

이러한 좀 복잡한 문제는 뒤로 미루고 우선 하기 쉬운 문제부터 해결해가는 것이 현명한 방법인줄 생각된다. Table II에서 보면 胃腸系藥物의 효능은 복잡한듯하나 효능을 Table IV에서와 같이 몇 種類로 集約할수 있으며 약리학적 시험도 대부분이 가능하다. 즉 위장계 약물 실험법 몇가지를 간단히 소개하면 다음과 같다.

腸運動亢進 및 抑制作用<sup>2)</sup>,

懸垂法으로 실험동물의 小腸 또는 大腸의 一部를 Serrefine으로 접고 여기에 실을 연결하여 Kymograph 上에 그 運動을 묘기하는 方法이다.

消化管輸送能의 測定法<sup>2)</sup>

炭素末 乳劑를 마우스에 경구투여한다. 炭素末乳劑의 最先端은 투여 90分後에 回盲部에 음으로 藥물투여 군과 對照群을 比較 시험한다. 藥물투여후 一定시간 후 에 炭素末乳劑를 投與 一定時間後에 마우스를 開服하여 그 移行率을 檢定한다. 각종 진경제, 즉 atropine, papaverine, 신경질 차단제, morphine에 依한 輸送能 抑制作用, 副交感神經興奮劑인 Neostigmine, Pilocarpine, 平滑筋 收縮劑 Ba의 輸送能促進作用등을 檢討할 수 있다.

下劑<sup>2)</sup>

下劑 投與後의 便의 膨化便의 數를 測定하거나 便의 상태 등으로 檢정할 수 있다.

抗酸양제<sup>3)</sup>

研究가 활발히 되는 것中的 하나로 식초산으로 위궤양 상태를 만들고 藥물을 處置한 경우에는 궤양치유가 현저함이 報告된 바 있다.

寄生蟲藥 시험法<sup>5)</sup>

條蟲驅除効力을 쥐에서 檢定할 수 있다. 쥐에 촌충을 감염시킨 후 櫃子の methanol 액기스를 투여했을 때 완전驅蟲效果를 관찰한 바 있다.

以外에 다른 약리시험法을 몇종류 더 소개하면 다음과 같다.

子宮收縮劑<sup>2)</sup>

여러方法이 可能하나 Rat의 子宮를 利用 Magnus 法으로 그 運動을 묘기하는 方法이 있다.

鎮咳劑<sup>4)</sup>

모르못트의 氣管을 露出하여 氣管에 小孔을 만들어 刺激毛를 插入해서 氣管粘膜을 기계적으로 자극한다. 자극으로 유발되는 기침에 對한 藥물의 效果를 Dihydro codeine 등과 比較 관찰한다.

去痰作用<sup>4)</sup>

氣管内 色素透過性的 亢進을 去痰의 指標로 할 수 있다. Evans blue 生理的 食鹽水를 주사한후 Cannula를 氣管内에 삽입한다. 藥物投與後 一定時間 回收한 色素의 量을 Colorimeter로 測定 거담作用을 檢정한다.

抗 Histamine 系藥物에서는 diphenhydramine 과 같은 標準品과 未知物質의 力價를 檢定한다. 즉 모르못트廻腸이 Histamine으로 收縮作用을 이르킴으로 Histamine의 效果에 拮抗하는 比較力價를 求한다.

生藥으로 黃芩<sup>6)</sup>은 실제로 이 方法을 利用하여 抗 Histamine 劑로 발굴이 되었다.

검정기관에서 生藥製劑의 水浸 또는 alcohol 엑키스를 調製 이를 적당한 配數로 희석 이를 Reference standard(표준대조품)로 하여 그 藥理作用을 檢定하고 檢體物質도 같은 方法으로 만들어 그 效果를 比較 檢定하는 方法으로 이는 定性的인 方法이다.

좀더 구체적으로 定量法을 願할 때는 各種藥效에 해당하는 기준藥물을 Standard로 선정한다(Table V).

Table V. 기준 藥물에서 선택한 표준품

例 : 진해제—Dextromethorphan, dihydrocodeine
거담제—NH <sub>4</sub> Cl
혈압강하제—Reserpine, Diazoxide
경은제—Librium
강심제—digitalis
경장제—Berberin
항구토제—diphenhydramine
진경제—atropine, Scopolamine
자궁수축제—Oxytocin

이 기준藥물을 Standard로 하여, 이 Standard 藥물 xmg/kg 가 나타내는 效果와 Reference standard xmg/kg 가 나타내는 效果를 比較하고 檢體物質의 檢定時에는 Standard와 직접 比較하는 方法을 채택할 수 있다.

위에 言及한 方法은 比較의 어렵지 않게 生藥製劑의 效果를 檢定하는데 利用이 될 수 있으나 강장제 月經不順치료제 등의 効力은 간단히 檢定을 할수가 없다. 이

것은 動物實驗으로 임상效果에 가까운 뚜렷한 效果를 관찰할 수 없는데에 그 要因이 있다고 본다. 이의 해결 方案을 모색하기 前에 기준藥물의 生物學的 檢定法을 몇例 소개하고자 한다.

生物學的 檢定은 大部分 임상적效果를 基準으로 動物시험을 시행함이 通例이나 임상적으로 利用되지 않는 效果를 生物反應의 基準으로 應用할 때가 있다. 그 一例로 Insulin을 檢定할 때 血糖降下效果를 基準으로 하지 않고 動物에서 Insulin에 依한 경련 작용을 基準으로 하는 경우가 있다. 血糖이 低下하면 그 직접作用으로 경련이 나타난다. 즉 Side effect를 生物學的 檢定에 利用할 수 있다.

勿論 이 Side effect는 主作用과 관련이 있어야 한다. 不純物로 因한 作用이여서는 안된다.

第2例<sup>7)</sup>로 뇌하수체 후엽홀몬인 oxytocin과 Vasopressin의 力價를 검정한 例를 Table VI에서 볼 수 있는 바와 같이 5가지 方法으로 檢定하고 있다.

Reference standard로는 oxytocin과 Vasopressin의 activity를 가지고 있는 pituitary glands의 extract를 使用한다.

Table VI에서 3種의 方法은 pure oxytocin과 같은 效果를 나타내나 실제로는 Rat uterus에 對한 方法만이 직접 人體의 임상적 治療作用과 관련이 있을 뿐이다. 마찬가지로 Vasopressin에서는 2 方法은 pure Vasopressin의 결과와 같으나 개에서 antidiuretic action만이 人體에서의 치유作用과 직접적으로 관련이 있을 뿐이다.

즉 Oxytocin과 Vasopressin의 side effect를 利用해

Table VI. Bioassay methods for posterior pituitary hormones<sup>7)</sup>

Shown are the relative potencies of pure oxytocin and pure vasopressin, in terms of the U.S.P. Posterior Pituitary Standard. Figures are potencies in U.S.P. units per mg of substance. Oxytocic activity was measured by the contractile response of the isolated rat uterine horn; avian depressor activity, by blood pressure lowering in the fowl; milk-ejecting activity in the female rabbit; pressor activity, by rise of blood pressure in the rat; and antidiuretic activity by reduction of urine volume in the dog. (From Van Dyke *et al.*, Table 1.)

Hormone	Potency by assay method(units/mg)				
	Oxytocic (rat uterus)	Avian depressor (fowl)	Milk ejecting (rabbit)	Pressor (rat)	Antidiuretic (dog)
Oxytocin	500	500	500	7	3
Vasopressin	30	85	100	600	600

H.B. Van Dyke, K. Adamsons, Jr., and S.L. Engel: Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. *Rec. Progr. Hormone Res.* 11, 1 (1955).

서도 검정이 가능하다. oxytocin 은 avian depressor procedure 로 검정이 가능하다. 그 力價는 chicken 에 서 정맥투여시 血壓降下作用을 Standard 로 比較한다.

Vasopressin 은 利尿作用보다 Rat pressor procedure 로 檢定한다. 그러나 이 Hormone 은 人體에서는 有意性있는 血壓上昇作用이 없다

第3例<sup>7)</sup>로 메로는 致死効果를 檢定方法의 기준으로 쓸 수 있다. 좋은 例로 digitalis 의 Standardization 이 있다. digitalis 製劑는 몇종의 glycosides 의 混合物인 건조粉末로 이것을 Reference standard 로 한다.

Digitalis 의 unit 는 이 Standard powder 의 100 mg 內에 含有되어 있는 activity 이다. 未知粉末製劑의 검정 은 다음과 같이 시행한다. alcohol 엑키스를 調製後 生理的 식염水로 희석 一定量의 용액을 pigeon 에 반복투여해서 動物이 Cardiac arrest 될 때까지의 量을 測定한다. 최소 6마리의 비둘기를 Standard 로 6마리의 비둘기를 檢體物質의 檢定에 利用한다.

Cardiac arrest 를 digitalis assay 의 end-point 로 할수 있는 것은 치료有效容量은 致死量의 一定量에 해당되 기 되기 때문이다.

기타 cardioactive glycoside 와 관련이 있는 作用은 嘔吐作用이다. 前에는 비둘기에서의 嘔吐作用을 digitalis 製劑의 standard 로 使用한 일이 있다.

이러한 生物學的 檢정法을 감안할 때 強壯劑 婦人病 藥物의 검정은 임상적으로 이용되는 效果와는 다르다고 하더라도 어떤 뚜렷한 作用이 있을때 이것을 기준으로 檢定을 할 수 있다.

強壯劑의 代表的 藥物로는 人蔘을 들 수 있는데 人蔘의 藥効는 막연하며 어떤 뚜렷한 效果가 없다.

1972年度 生藥學會 主催 人蔘製劑에 關한 Symposium 에서 K.H. Rueckert, 趙恒英教授<sup>8)</sup> 및 韓秉勳教授<sup>9)</sup> 등

Table VII.

1. 수영시간의 연장
2. 중추흥분 및 진정작용
3. 스트레스에 대한 방어효과
4. 기초대사 항진
5. 위장 운동 항진
6. 단백질 합성능력의 증강
7. 항피로 작용

은 Table VII 에서와 같은 效果를 提示한바 있다. 이들 作用中 人蔘엑키스 또는 製劑로 어떤 뚜렷한 效果를 얻으면 이를 기준으로 檢정할 수 있다. 萬一 作用이 뚜

렷하지 않을 경우는 第二의 試案으로 다음과 같은 方法을 應用할 수 있다. 즉 Table VIII<sup>10)</sup>에서 보는 바와 같은 一連의 作用中 生藥製劑와 比較의 임상效果에 類似한 作用을 선택 그 作用을 관찰한 후 그 藥理作用을 Reference standard effect 로 하고 檢體의 作用을 이에 對照실험하는 定性的인 方法을 擇할수도 있다.

Table VIII. Screening test로 豫想되는 藥理作用

作 用	a	b	c	關連藥理作用
1. CNS-Stimulants	+			2.3.4.5.6.
2. Convulsants	+			4.
3. Analeptics	+	+		
4. Emetics	+			
5. Anorexiants	+			
6. Psychomotor Stimulants	+			
7. Psychotropics	+			
8. Antidepressants	+	+		30.36.55.
9. Psychotomimetics	+			30.36.
10. Tranquillizers	+	+		21.26.
11. CNS-Depressants	+			12.13.14.10. 21.18.19.
12. Sedatives	+			
13. Anaesthetics	+			
14. Hypnotic	+			
15. Analgesics	+			16.17.60.21.
16. Narcotic Analgesics	+			
17. Non-narcotic Analgesic	+			60
18. Myorelaxants	+			
19. Central Muscle Relaxants	+			
20. Peripheral Muscle Relaxants	+			
21. Anticonvulsants	+			22.
22. Anti-Parkinson Agents	+			
23. Pyretics	+			
24. Antipyretics	+			21.60.
25. Antitussives				
26. Antiemetics	+			
27. Local Anaesthetics	+		+	
28. Sensory Receptor Stimulants	+			
29. Sensory Receptor Depressants	+			
30. Sympathomimetics	+	+	+	7.8.9.10.

31. $\alpha$ -adrenergic Stimulants	+			
32. $\beta$ -adrenergic Stimulants	+			
33. Sympatholytics	+	+	49. 64.	
34. $\alpha$ -adrenergic Blockades	+			
35. $\beta$ -adrenergic Blockades	+			
36. Muscarinics	+	+	+	50.
37. Parasympatholytics	+	+	+	22. 64. 65. 8. 9.
38. Ganglion Stimulants	+	+	+	
39. Ganglion Blockades	+	+	+	49. 64.
40. Neuromuscular Stimulants	+		+	
41. Neuromuscular Blockades	+			
42. Serotonin-like Agents			+	
43. Antiserotonin Agents			+	
44. Histamine-like Agents	+	+		50.
45. Histamine-releasing Agents	+			50.
46. Antihistamine Agents	+	+		22. 25. 51. 26. 64.
47. Cardiovascular Stimulants			+	
48. Cardiovascular Depressants			+	
49. Vasodilators	+	+		
50. Vasoconstrictors	+	+		
51. Bronchodilators			+	
52. Antifibrillatory Agents				
53. Smooth Muscle Stimulants	+			
54. Papaverine-like Agents	+		+	22. 65.
55. MAO Inhibitors			+	
56. Anti-ChE Agents	+	+	+	
57. Diuretics	+			59.
58. Antidiuretics	+			
59. Uricosuric Agents				
60. Antiinflammatory Agents			+	
61. Antiedema Agents				
62. Antiarthritics				
63. Antianaphylactics				
64. Antishock Agents				
65. Antacids				
66. Antipeptics				
67. Expectorants				
68. Laxative Agents	+			

69. Purgatives	+
70. Thyromimetics	+
71. Irritants	+
72. Undesirable Side Effects	+

a : 行動, 症狀觀察, b : 血壓, 呼吸, c : 摘出器官

Table VIII 에 나열된 試驗方法은 3종의 方法 卽

1) 動物의 全身症狀에 미치는 藥물의 效果를 관찰하는 方法.

2) 生體內기관에 미치는 效果를 관찰하는 方法

3) 摘出臟器에 미치는 藥물의 效果를 관찰하는 方法으로 其中 어느 한 方法을 擇한다.

中樞神經 흥분제인 경우 呼吸, 血壓에 對한 作用으로 그 效果를 추측할 수 있다. 또 中樞神經 흥분作用의 指標가 되는 증상인 致死量에 가까운 容量을 주었을때 나타나는 경련 등으로 推定한다.

이러한 方法의 특징은 관련 약리작용을 종합검토하면 그 藥물 固有의 약리작용과 一致하는 結果를 얻을 수 있는데 있다.

用量 規制 : 櫃子의 구충시험(rat)에 의하면 漢方에서 200g을 1~2회 服用하도록 처방되어 있다. 이 用量을 기준으로 methanol 엑키스를 调制하여 完全驅蟲效果를 얻었다.

이러한 結果는 우선 漢方에서 쓰고 있는 用量을 기준으로 使用하면 無理는 안될 것이라 믿는다.

市販 生藥製劑의 品目을 收集하여 主신 生藥研究所 池亨浚教授에게 감사를 드립니다.

<1973. 6. 8. 접수>

### 문 헌

- 1) 桑野 重昭 : “漢方乾燥 엑키스劑 製法上의 諸問題” Symposium 「生藥製劑에 關한 諸問題」藥局, XVII, (6) 757, (1966).
- 2) 津田恭介, 野上壽 : 醫藥品開發基礎講座 V. 7 및 8, 藥効의 評價 (2) 및 (3) 藥理試驗法 [中] 및 [下] (1970).
- 3) Kawashima, K., Lee, E.B., Hirai, T., Takeuchi, K., and Takagi, K. Effecte of crude platycodin on gastric secretion and experimental ulcerations in rats, chem. pharm. Bull(Tokyo), 20(4), 755-758, (1972).
- 4) 高木敬次郎, 李股芳 : 桔梗의 藥理學的研究(第3報) 粗 platycodin 의 呼吸循環器系에 미치는 作用 및 기타 藥理作用, 日本藥學雜誌, 92(8) 969-973, (1972),

- 5) 金洛斗 : 樞子の 驅蟲成分에 關한 研究, 藥學會誌, 10, 29-31, (1966).
- 6) 江田昭英 : 黃芩 특히 baicalin 및 baicalein의 藥理, 代謝 第10卷 5月臨時增刊號 中山書店 268-277, 1973.
- 7) Goldstein, A., Aronow, L. and Kalman, S.M.: Principles of Drug Action, The basis of pharmacology, p. 746, (1969), Hoeber Medical Division, Harper & Row, Publishers, New York.
- 8) 趙恒英 : 人蔘의 藥理作用, 한국생약학회지, 3(2), 81-96, (1972).
- 9) 韓秉勳 : 韓國人蔘論, 한국생약학회지. 3(3), 151-160, (1972).
- 10) 津田恭介, 野上壽 : 醫藥品開發基礎講座 V. 6, 藥效의 評價(I), 藥理試驗法(上) p.3, (1971).