

홍삼 엑기스를 함유한 분말주의 제조 및 평가

이사원 · 최한곤 · 박정일 · 김종국[#]

서울대학교 약학대학
(1999년 12월 14일 접수)

Preparation and Evaluation of Dry Alcohol Containing Red Ginseng Extract

Sa-Won Lee, Han-Gon Choi, Jeong-Hill Park and Chong-Kook Kim[#]

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received December 14, 1999)

Abstract : To develop a dry alcohol containing red ginseng extract, dry alcohols composed of ethanol, water, dextrin and sodium lauryl sulfate were prepared using spray dryer, and their ethanol contents and encapsulation efficiencies were determined. An optimal dry alcohol containing red ginseng extract was chosen and the feeling for its oral administration was evaluated. Dextrin at dextrin/water weight ratios below 1.6/1 and ethanol at ethanol/water weight ratios below 1/1 remarkably increased both the ethanol contents and encapsulation efficiencies of dry alcohols. However, dextrin at dextrin/water weight ratios above 1.6/1 and ethanol at ethanol/water weight ratios above 1/1 slightly decreased the both parameters. It might be due to the low solubility of dextrin in ethanol and limited diffusion coefficient of ethanol to the dextrin shell. Furthermore, 0.5% (w/w) sodium lauryl sulfate gave the maximum ethanol content of dry alcohol. The more increased amounts of red ginseng extract were added, the more increased amounts of ginsenoside Rb1 but the more decreased amounts of ethanol were encapsulated in dry alcohols. A dry alcohol containing red ginseng extract was prepared with dextrin/ethanol/water (1/1/1, w/w/w) mixed solution, in which 0.5% (w/w) sodium lauryl sulfate and 20% (w/w) red ginseng extract were dissolved. It contained the ethanol contents of $31.17 \pm 1.33\%$ (w/w) and ginsenoside Rb1 of $243.0 \pm 7.0 \mu\text{g/g}$. It gave the moderate taste of red ginseng extract at its oral administration with or without water. Thus, the dry alcohol containing red ginseng extract can be further developed as a more convenient dosage form for red ginseng extract.

Key words : Ginseng, Dextrin, Ethanol, Dry alcohol, Ginsenoside Rb1.

서 론

고려인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 오랫동안 이용되어 온 우리나라 고유의 전통식물로서 뿌리를 가공하여 한방의약품으로 사용되고 있다. 고려인삼은 백삼과 홍삼으로 구별되어지며 백삼은 수삼을 그대로 가공한 것이고 홍삼은 수삼을 증숙하여 건조 가공 제조한 것으로 열을 가하기 때문에 입체적인 화학변화를 받은 것이다.^{1,2)} 이 홍삼은 제조시에 수삼으로부터 인삼의 유기산을 촉매로 하여 홍삼의 특유 성분이 생성되고 이에 대한 탁월한 약리 및 효능을 기대할 수 있다.^{3,4)} 홍삼은 항산화 활성, 종양괴사 인자 분비 자극 현상 및 면역억제현상을 나타내는 saponin계 활성성분^{3,4)}을 가지고 있기 때문에 항암효

과를 나타내며 세포의 성장촉진과 생존기간을 연장시키고 피부 각질형성세포의 증식을 억제시키는 ginsenoside계 활성성분^{5,6)}을 가지고 있기 때문에 피부노화방지에도 탁월한 효과를 나타내는 것으로 알려져 왔다. 서구에서도 고려인삼은 약리적, 임상적 효과가 탁월하다고 과학적으로 인정되면서 많이 알려지고 있다. 그러나 지금까지 고려 인삼에 대한 제제 연구가 미흡하기 때문에 고려인삼은 대중적이지 못하고 인지도가 매우 낮다.⁷⁾ 어떤 의약품이라도 효능이 탁월하다고 하더라도 대중적이지 못하고 편리하지 않으면 일반 소비자에게 제품으로서의 기능이 많이 상실하게 된다.

최근 본 연구실에서는 물에 난용성인 약물의 용출 및 생체 이용율을 증가시킬 수 있는 분말엘릭실제라는 새로운 경구제제를 개발하였다. 이 경구제제는 난용성 약물인 니페디핀,⁸⁾ 플루비프로펜,⁹⁻¹¹⁾ 디곡신,⁹⁻¹¹⁾ 인도메타신⁹⁻¹¹⁾ 및 케토프로펜¹²⁾ 등 에탄올과 함께 봉입한 미립구로서 난용성 약물의 용출 및 생

[#] 본 연구에 대한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7867, 8142; (팩스) 02-873-7482
(E-mail) ckkim@plaza.snu.ac.kr

체이용율을 증가시킬 뿐만 아니라 편자환 등의 생약제제를 봉입하여 쓴 맛을 차폐시킬 수 있는 기능을 가지고 있다.^{13,14)} 따라서 본 연구에서는 분말주 제제기술을 인삼 즉, 홍삼 엑기스에 적용하여 복용이 용이하고 용해성이 탁월한 분말 홍삼주를 제조하고자 한다. 먼저 텍스트린, 에탄올, 라우릴황산나트륨 및 홍삼 엑기스 등을 가지고 분무건조기를 이용하여 제조한 후 첨가제들이 분말주의 에탄올 봉입량 및 봉입효율에 미치는 영향을 조사하여 분말 홍삼주의 최적 조성을 구하였다. 그리고 이 분말 홍삼주의 에탄올 및 ginsenoside Rb1의 함량을 측정하고 SEM 사진으로 형태를 관찰하였고 복용감을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 원료 및 기기

홍삼 엑기스는 담배인삼공사에서, 텍스트린(TK-16[®])은 Matsdani Chemical(Japan)에서 각각 공급받았다. 메탄올은 Sigma Chemical(USA)에서 n-butanol은 Merck Chemical(Germany)에서 각각 구입하여 사용하였다. 에탄올 및 라우릴황산나트륨은 약전품을 사용하였다. 기기로는 분무건조기(Model 190, Buchi mini-spray dryer, Switzerland), SEM(JSM-840A, JEOL, Japan), 액체크로마토그래피(Hitachi, Japan), 가스크로마토그래피(Hewlett Packard, USA), 원심분리기(Brushless D.C motor centrifuge VS-5000, Vision Scientific Co., Korea) 및 교반기(Corning, USA) 등을 사용하였다.

2. 분말 홍삼주의 제조

(1) 분말주의 제조

텍스트린, 라우릴황산나트륨 및 에탄올을 물에 차례로 넣어 녹이고 이 용액을 약 60°C로 가온하면서 분무건조기로 분무건조시켰다. 분무건조기의 조건은 노즐의 직경은 0.7 mm, 유속은 5 ml/min, 흡기 및 배기온도는 각각 98°C와 68°C, 분무공기의 압력은 3 kg/cm²이었으며 건조공기의 유속은 aspirator 조절나사를 10으로 맞추어 aspirator filter vessel의 압력이 -30 mbar가 되도록 하였다.¹⁵⁾

(2) 분말 홍삼주의 제조

텍스트린/에탄올/물(1/1/1, w/w/w)의 혼합용액에 라우릴황산나트륨 0.5%(w/w) 및 여러 농도의 홍삼 엑기스(ginsenoside Rb1으로서 999.4±87 µg/g 함유)를 첨가한 액을 분무건조시켰다. 이 때 분무건조기의 분무조건은 상기의 분말주의 제조조건과 동일하였다.¹³⁾

3. 분말 홍삼주의 평가

(1) 에탄올 함량

에탄올 용액(stock solution, 0.1 g/ml) 0.5~12 ml에 내부표

준물질인 아세토니트릴 250 µl를 각각 혼합하고 물을 넣어 100 ml로 한 액을 표준용액으로 하였다. 분말주 약 25 mg을 Eppendorf tube에 넣고 아세토니트릴 수용액(2.5 µl/ml)을 넣어 1 ml로 한 용액을 시료용액으로 하였다. 표준용액 및 시료용액의 알코올 함량은 Porapak Q 및 Chromosorb 101 컬럼의 가스크로마토그래프로 측정하였다. 이 때 이동상 기체로는 질소가스를, 검출기는 불꽃 이온화 검출기(Flame Ionization Detector, FID)를 사용하였으며 컬럼, 검출기 및 주입부의 온도는 각각 50, 150 및 130°C이었다.¹⁵⁾

(2) SEM 사진

SEM 사진으로 분말 홍삼주의 입자의 모양, 표면상태 및 크기 등을 관찰하였다.¹⁵⁾

(3) Ginsenoside Rb1 함량

분말 홍삼주 0.5 g을 물 1 ml 및 메탄올 1 ml를 넣어 현탁시키고 3번 메탄올 5 ml씩 넣어 5분간 격렬히 교반시킨 다음 10분간 3000 rpm으로 원심분리하였다. 총 상등액을 정확히 취해 감압증발시키고 남은 잔사에 물 2 ml를 가해 현탁시켰다. 이 현탁액에 다시 3번 n-부탄올 5 ml를 넣어 5분간 격렬히 교반시킨 다음 10분간 3000 rpm으로 원심분리하였다. 총 상등액을 정확히 취해 감압증발시키고 남은 잔사에 메탄올 2 ml를 가하여 녹인 다음 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다. 홍삼엑기스를 첨가하지 않고 제조한 분말주 0.5 g을 미리 ginsenoside Rb1 표준품을 메탄올에 녹인 표준용액(50~500 µg/ml) 1 ml 및 물 1 ml를 넣은 다음 상기와 같은 조작을 하여 표준액을 제조하였다. 이 표준액 및 검액의 ginsenoside Rb1의 함량은 다음의 HPLC 조건으로 정량하였다. 컬럼은 C18(3.9×300 mm, 10 µm)을, 이동상은 아세토니트릴 및 물을 30:70으로 혼합한 액을 사용하였다. 유속은 1.0 ml/min, UV 검출파장은 203 nm 및 주입량은 20 µl이었다.

결과 및 고찰

물에는 매우 잘 녹으나 에탄올에는 거의 녹지 않는 성질을 가지고 있는 텍스트린을 물-에탄올 혼합용액에 용해하여 감압증발기에서 건조시키면 물과 에탄올은 모두 증발되고 결국에는 텍스트린 건고물만 남게된다. 그러나 텍스트린을 물-에탄올 혼합용액에 용해하여 분무건조기를 가지고 분무건조시키면 텍스트린막에 에탄올이 봉입된 미립구 즉, 분말주를 제조할 수 있다(Fig. 1). 그 원리는 먼저 물-에탄올 혼합용액에 용해시킨 텍스트린을 분무건조기에서 노즐을 통해 분사시키면 처음에는 에탄올과 물이 동시에 증발된다. 그러나 시간이 조금 경과되면 노즐을 통해 분사된 작은 액적이 건조공기와 접촉을 함으로써 액적 표면에 텍스트린의 농도가 증가되고 물과 에탄올이 계속 증발됨으로서 텍스트린 막이 형성된다. 그 후에 물은 텍스트린

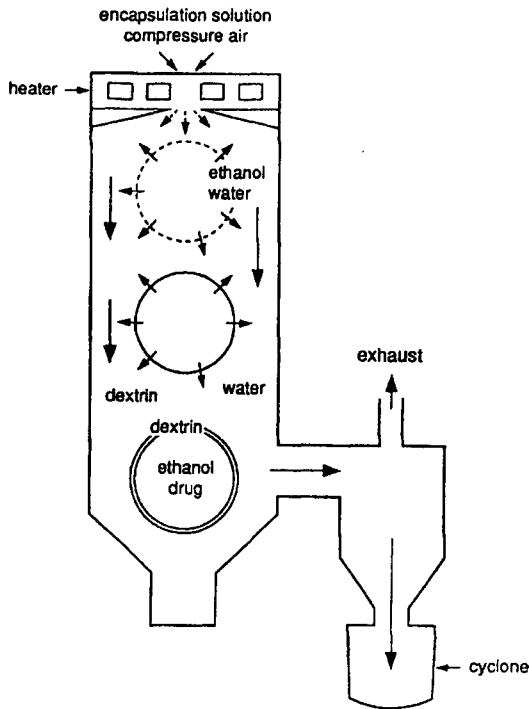


Fig. 1. Schematic diagram for the preparation of dry alcohol.

막을 통하여 계속 확산되나 에탄올은 상대적으로 낮은 확산계수에 의해 덱스트린막을 통과하지 못하고 막안에 남게 되어 결국에는 덱스트린은 고형화된 막을 형성하고 그 막안에 에탄올이 봉입된 미립구 즉, 분말주가 제조된다.¹⁶⁻²⁰ 이 원리를 홍삼 엑기스에 적용하여 덱스트린-물-에탄올 혼합용액에 홍삼 엑기스를 첨가·교반하고 분무건조하면 홍삼 엑기스중 에탄올에 용해되는 홍삼 성분은 에탄올에 용해되어, 용해되지 않는 성분은 에탄올에 현탁되어 덱스트린막안에 봉입된 분말 홍삼주를 제조할 수 있다.¹³⁻¹⁴

분말 홍삼주의 조성을 최적화하기 위해 에탄올, 덱스트린 및 라우릴황산나트륨 등의 첨가제에 의한 분말주안의 에탄올 봉입량 및 봉입효율에 대한 영향을 검토하였다.

에탄올/물의 중량비율을 0.6 및 1.0로 각각 고정시키고 덱스트린의 양을 변화시키면서 분말주를 제조하고 에탄올 봉입량 및 봉입효율을 측정하였다(Fig. 2). 에탄올/물의 중량비율이 1.0으로 제조한 분말주가 0.6으로 제조한 분말주보다 높은 에탄올 봉입량 및 봉입효율을 나타내었다. 덱스트린/물의 중량비율이 증가함에 따라, 즉 덱스트린의 양이 증가함에 따라 에탄올 봉입량(Fig. 2A) 및 봉입효율(Fig. 2B)은 증가하다가 1.6에서 최대 에탄올 봉입량 및 봉입효율을 나타내었으며(0.6, 17.01±0.14, 54.64±0.55%(w/w); 1.0, 28.32±0.37, 63.21±1.15%(w/w)) 1.6 이후부터는 에탄올 봉입량은 감소하였고 봉입효율은 거의 차이가 없었다. 이런

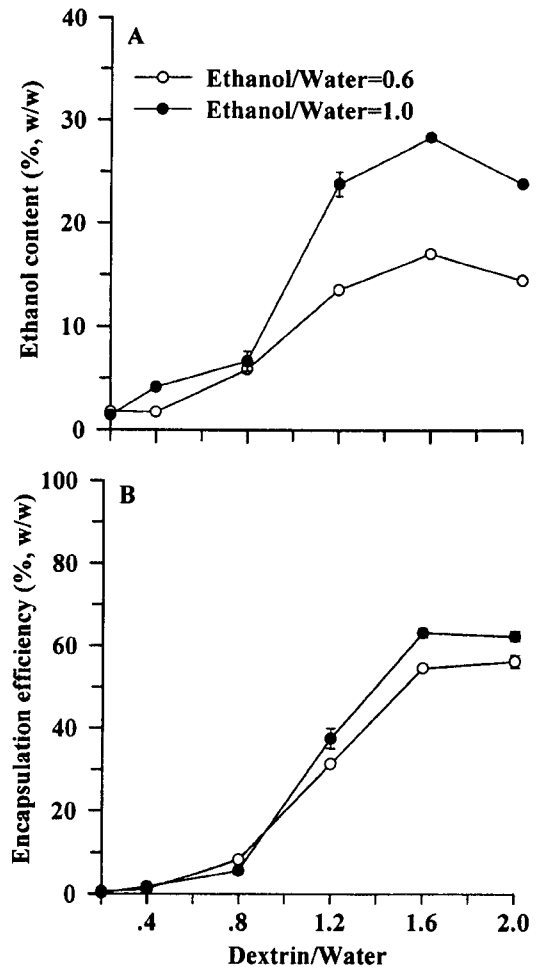


Fig. 2. Effect of dextrin on the ethanol content (A) and encapsulation efficiency (B) of dry alcohols. The dry alcohols were prepared with dextrin/ethanol/water (0-2/0.6/1, w/w/w) and (0-2/1/1, w/w/w) mixed solutions. Each point represents the mean ± S.D. of three separate experiments.

결과는 덱스트린의 양이 계속 증가함에 따라 분말주의 에탄올 봉입효율이 계속 증가할 것이라는 기대와는 달리 덱스트린의 양을 증가시켜도 에탄올 봉입량 및 봉입효율에는 한계가 있음을 지적하고 있다. 덱스트린/물의 중량비율 1.6 이상에서 에탄올 봉입량 및 봉입효율이 감소하는 현상은 덱스트린의 에탄올에 대한 낮은 용해도 및 덱스트린막에 대한 에탄올의 고유 확산계수에 의해 설명되어진다.¹⁵ 덱스트린/물의 중량비율 1.6 이상의 용액에서 덱스트린이 과포화되어 침전이 되는 경향을 보이며 에탄올-물 혼합용매에 용해되지 않은 덱스트린은 분무건조시 분말주의 형성을 방해하여 에탄올 봉입효율을 저하시킨다. 또한 에탄올 봉입효율이 약 63%(w/w) 이상을 넘지 못하는 이유는 덱스트린막에 대한 에탄올의 고유 확산계수에 의해 에탄올 약 37%(w/w)는 덱스트린 막에 봉입되지 않고 확산되기 때문이다. 그리고 텍

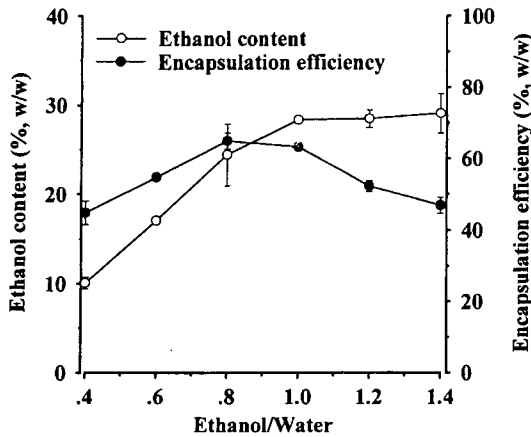


Fig. 3. Effect of ethanol on the ethanol content of dry alcohols. The dry alcohols were prepared with dextrin/ethanol/water (1/0.4-1.4/1, w/w/w) mixed solutions. Each point represents the mean \pm S.D. of three separate experiments.

스트린/물의 중량비율이 1.6 이상에서 분말주의 에탄올 봉입효율의 값은 차이가 없으나 에탄올 봉입량의 값은 오히려 감소하는 이유는 제조한 분말주의 총 중량에 대한 덱스트린의 비율이 증가하기 때문에 나타난 현상이다.

덱스트린/물의 중량비율을 1.6으로 고정시키고 에탄올의 양을 변화시키면서 분말주를 제조하고 에탄올 봉입량 및 봉입효율을 측정하였다(Fig. 3). 에탄올/물의 중량비율이 증가함에 따라 에탄올 봉입량 및 봉입효율은 증가하다가 1.0에서 최대 에탄올 봉입량 및 봉입효율을 나타냈었으며(28.32 ± 0.37 , $63.21 \pm 1.15\%$ (w/w)) 1.0 이후부터는 에탄올 봉입량은 거의 차이가 없었으며 봉입효율은 감소하였다. 이런 결과는 덱스트린과 마찬가지로 에탄올 봉입효율을 증가시키기 위해 에탄올의 첨가량을 증가시켜도 분말주의 에탄올 봉입효율을 63%(w/w) 이상으로 높일 수 없음을 나타낸다. 이런 현상도 마찬가지로 덱스트린의 에탄올에 대한 낮은 용해도 및 덱스트린막에 대한 에탄올의 고유 확산계수에 의해 설명되어진다.¹⁵⁾ 에탄올/물의 중량비율 1.0 이상의 용액에서 덱스트린이 과포화되어 침전이 되는 경향이 있으며 에탄올-물 혼합용액에 용해되지 않은 덱스트린은 분무건조시 분말주의 형성을 방해하여 에탄올 봉입을 저하시킨다.¹²⁾ 또한 에탄올 봉입효율이 약 63%(w/w) 이상을 넘지 못하는 이유는 덱스트린막에 대한 에탄올의 고유 확산계수에 의해 에탄올 약 37%(w/w)는 덱스트린막에 봉입되지 않고 휘산되기 때문이다. 그리고 에탄올/물의 중량비율이 1.0 이상에서 분말주의 에탄올 봉입량의 값은 차이가 없으나 에탄올 봉입효율의 값은 오히려 감소하는 이유는 분말주 제조시 첨가한 에탄올 양이 증가하기 때문에 나타나는 현상이다.

덱스트린/에탄올/물의 중량비가 1.6/1/1의 조성으로 제조한 분말주가 최대의 에탄올, $28.32 \pm 0.37\%$ (w/w)를 함유하고 있었다.

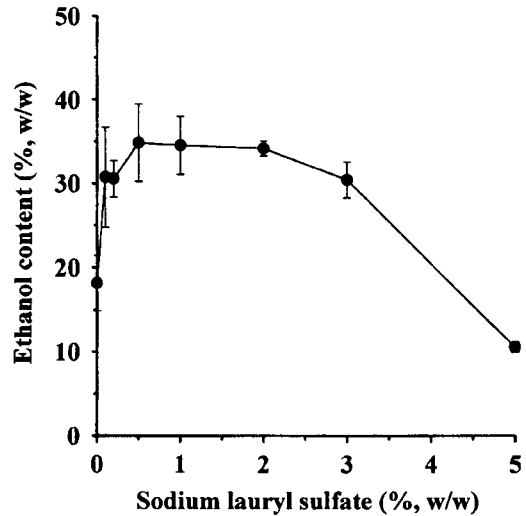


Fig. 4. Effect of sodium lauryl sulfate on the ethanol content of dry alcohols. The dry alcohols were prepared with dextrin/ethanol/water (1/1/1, w/w/w) mixed solutions, in which 0-2% (w/w) sodium lauryl sulfate was dissolved. Each point represents the mean \pm S.D. of three separate experiments.

그러나 이 조성으로 제조한 분말주는 덱스트린 함량이 총 중량의 70%(w/w) 이상이기 때문에 부형제의 함량이 너무 높고 제조하는 동안 분말주가 분무건조 기벽에 부착이 잘 되며 유동성이 좋지 않아 수율이 매우 낮은 단점을 가지고 있다. 이런 단점을 해결하기 위해 계면활성제인 라우릴황산나트륨을 첨가하였으며⁸⁻¹⁵⁾ 분말주안의 에탄올 봉입량에 대한 라우릴황산나트륨의 영향을 검토하였다. 덱스트린/에탄올/물의 중량비를 1/1/1로 고정시키고 라우릴황산나트륨의 양을 변화시키면서 분말주를 제조하고 에탄올 봉입량을 측정하였다. 라우릴황산나트륨이 증가함에 따라 에탄올 봉입량은 증가하다가 0.5%(w/w)일 때 최대 에탄올 봉입량($34.85 \pm 4.61\%$ (w/w))을 나타냈었으며 그 이후에는 감소하였다(Fig. 4). 라우릴황산나트륨 0.5%(w/w)를 사용하여 제조한 분말주의 에탄올 봉입량은 덱스트린의 첨가량을 약 37%(w/w)정도 감소시켜도 라우릴황산나트륨을 첨가하지 않고 제조한 분말주의 최대 에탄올 봉입량보다 약 7%(w/w) 정도 높은 값이다(34.85 ± 4.61 vs. $28.32 \pm 0.37\%$ (w/w)). 저농도(0.5%(w/w) 이하)의 라우릴황산나트륨은 물-에탄올 혼합용액에서 덱스트린을 균일하게 분산시키고 분말주에서 덱스트린과 결합하여 매우 견고한 막을 형성하기 때문에 덱스트린막에 대한 에탄올의 확산계수를 낮추어 에탄올 봉입량을 높인다. 그러나 고농도(0.5%(w/w) 이상)의 라우릴황산나트륨은 물-에탄올 혼합용액에서 미셀을 형성하여 덱스트린막의 형성을 방해하고 에탄올에 대한 덱스트린 막의 분배계수를 높이기 때문에 에탄올이 쉽게 휘산되어 에탄올 봉입량이 작아진다. 덱스트린/에탄올/물(1/1/1, w/w/w)의 혼합용액에 라우릴황산나트륨 0.5% (w/

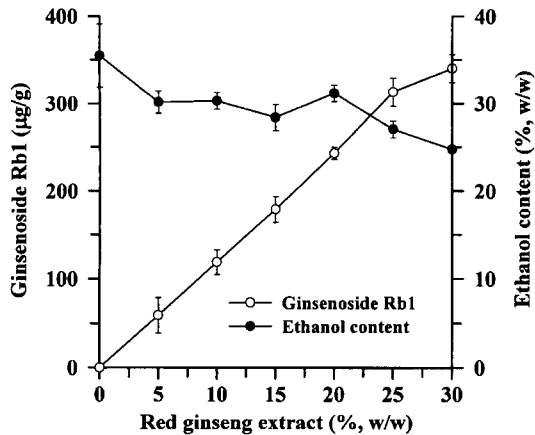


Fig. 5. Effect of red ginseng extract on the ethanol content and ginsenoside Rb1 of dry alcohols. The dry alcohols were prepared with dextrin/ethanol/water (1/1/1, w/w/w) mixed solutions, in which 0.5% (w/w) sodium lauryl sulfate and 0-30% (w/w) red ginseng extract were dissolved. Each point represents the mean \pm S.D. of three separate experiments.

w)를 첨가한 조성으로 제조한 분말주가 최대의 에탄올 봉입량 ($34.85 \pm 4.61\%$ (w/w))을 나타내기 때문에 홍삼분말주의 첨가제 조성으로 선정하였다.

덱스트린/에탄올/물(1/1/1, w/w/w)의 혼합용액에 라우릴황산나트륨 0.5%(w/w)를 첨가한 조성에서 홍삼 엑기스의 양을 변화시키면서 분말 홍삼주를 제조하고 에탄올 봉입량 및 홍삼 엑기스 중의 한 성분인 ginsenoside Rb1의 함량을 측정하였다 (Fig. 5). 홍삼 엑기스의 양이 증가할수록 홍삼 엑기스의 ginsenoside Rb1 함량은 직선적으로 증가하였으나 에탄올 봉입량은 감소하는 경향을 보였다. 이런 현상은 분말 홍삼주의 막 안에 에탄올 대신 홍삼 엑기스가 봉입되기 때문인 것으로 사려된다. 분말 홍삼주안에 홍삼 엑기스 뿐만 아니라 에탄올을 최대로 봉입시키기 위해서는 Fig. 5에서 홍삼 엑기스의 첨가량에 따른 분말 홍삼주의 ginsenoside Rb1 함량 곡선과 에탄올 함량 곡선이 교차하는 점에 의해서 홍삼 엑기스의 첨가량을 결정하여야 한다. 그 교차점은 홍삼 엑기스 첨가량 약 20%(w/w)이었으므로 덱스트린/에탄올/물(1/1/1, w/w/w)의 혼합용액에 라우릴황산나트륨 0.5%(w/w) 및 홍삼 엑기스 20%(w/w)를 첨가한 조성을 가지고 분무건조하여 제조한 분말 홍삼주를 최적 처방으로 하였다. 이 분말 홍삼주는 에탄올 $31.17 \pm 1.33\%$ (w/w) 및 ginsenoside Rb1 243.0 ± 7.0 µg/g을 함유하였다.

이 분말 홍삼주는 SEM 사진에서 매끄러운 표면 및 0.5~100 µm범위의 입자크기분포(평균입자크기는 약 19 µm)를 갖는 구형입자임을 확인하였고 구멍이 뚫린 분말 홍삼주 형태에 의해 분말 홍삼주는 덱스트린막으로 형성된 미립구안에 홍삼 엑기스 및 에탄올이 함유될 수 있는 공간을 가지고 있음을 간

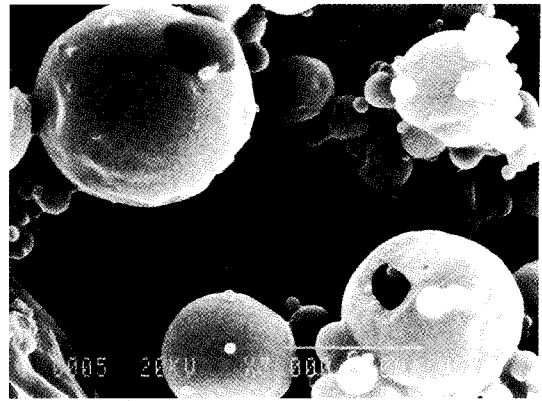


Fig. 6. Scanning electron micrographs of dry alcohol containing red ginseng extract. The dry alcohol was prepared with dextrin/ethanol/water (1/1/1, w/w/w) mixed solution, in which 0.5% (w/w) sodium lauryl sulfate and 20% (w/w) red ginseng extract were dissolved.

접적으로 증명하고 있다 (Fig. 6). Sato 등(1982)은 고휘막 안에 에탄올을 함유하는 마이크로캡셀인 분말주는 물에 용해가 잘 되고 맛이 좋으며 저장 시 안정하다고 보고하였다.^{16,18)} 분말 홍삼주도 다른 분말주와 같이 물없이 단독으로 복용하였을 경우 홍삼 특유의 맛이 완화된 맛을 나타내었다.^{13,14)} 또한 덱스트린은 점도가 거의 없는 고분자이기 때문에,⁸⁻¹⁰⁾ 홍삼 과립과는 달리 분말 홍삼주는 찬물에서도 30초내에 녹았으며 복용시 덱스트린의 단 맛에 의해 부드러운 맛을 나타내는 등 용해 및 복용감이 우수하였다.

요 약

덱스트린/에탄올/물(1/1/1, w/w/w)의 혼합용액에 라우릴황산나트륨 0.5%(w/w) 및 홍삼 엑기스 20%(w/w)를 첨가한 조성을 가지고 분무건조하여 제조한 분말 홍삼주는 최대 에탄올 ($31.17 \pm 1.33\%$ (w/w)) 및 ginsenoside Rb1(243.0 ± 7.0 µg/g)이 봉입된 미립구로서 용해 및 복용감이 우수한 새로운 홍삼 엑기스의 제형으로서의 가능성이 있다.

감사의 말씀

본 논문의 내용은 고려인삼학회 특정연구사업 과제로 수행한 연구의 일부이며 지원에 감사드립니다. 또한 본 연구에 사용한 시료, 홍삼엑기스를 제공하여 주신 담배인삼공사에 감사드립니다.

인용문헌

1. 임광식, 정해영, 박설희, 제남경 : 고려인삼학회지, 18, 291

- (1994).
2. Chepurnov, S. A., Chepurnova, N. E., 박진규, Buzinova, E. V., Lubinov, I. I., Kabanova, N. P., 남기열 : 고려인삼학회지, **18**, 160 (1994).
 3. 김학성, 오기완, 박우규, Ho, I. K. : 고려인삼학회지, **16**, 13 (1992).
 4. 강수연, 김낙두 : 고려인삼학회지, **16**, 175 (1992).
 5. 이성동, 황우익 : 고려인삼학회지, **15**, 106 (1991).
 6. 양덕춘, 최광태, 양덕조 : 고려인삼학회지, **15**, 124 (1991).
 7. 신동화 : 고려인삼학회지, **15**, 231 (1991).
 8. Kim, C. K., Choi, J. Y., Yoon, Y. S., Kong, J. P., Choi, H. G., Kong, J. Y. and Lee, B. J. : *Int. J. Pharm.* **106**, 25 (1994).
 9. Kim, C. K. and Yoon, Y. S. : *Int. J. Pharm.* **120**, 21 (1995).
 10. Kim, C. K. and Yoon, Y. S. : *J. Microencapsul.* **12**, 547 (1995).
 11. 김종국, 윤용상 : 특허 제 77042호 (1994).
 12. Ahn, H. J., Kim, K. M., and Kim, C. K. : *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**, 697 (1998).
 13. 김종국, 최한곤 : 약학회지 **41**, 602 (1997).
 14. 김종국, 최한곤 : 특허 제 142924호 (1998).
 15. Lee, S. W., Kim, M. H. and Kim, C. K. : *Int. J. Pharm.* **187**, 193 (1999).
 16. Sato, J. and Kurush, T. : US patent 3786159 (1974).
 17. McCormick, R. D. : *Food Product Dev.*, **11**, 18 (1977).
 18. Sato, J., Kurush, T., and Ota, M. : UK patent GB2110235A (1982).
 19. Menting, L. C and Hoogstad, B. : *J. Food Sci.* **32**, 87 (1967).
 20. Menting, L. C. Hoogstad, B., and Thijssen, H. A. C. : *J. Food Technol.*, **5**, 111 (1970).