

## γ-cyclodextrin으로 포접한 홍삼추출물의 관능평가 및 Rg1, Rb1의 생체이용률

이승현\* · 박지호 · 조남석 · 유희중 · 유성균<sup>1</sup> · 조정원<sup>1</sup> · 김동출<sup>1</sup> · 김영희 · 김기호

(주)바이올랜드 생명공학연구소, <sup>1</sup>충남대학교 약학대학

### Sensory Evaluation and Bioavailability of Red Ginseng Extract(Rg1, Rb1) by Complexation with γ-Cyclodextrin

Seung Hyun Lee\*, Ji Ho Park, Nam Suk Cho, Heui Jong Yu, Sung-Kyun You<sup>1</sup>, Cheong Weon Cho<sup>1</sup>, Dong Chool Kim<sup>1</sup>, Young Heui Kim, and Ki Ho Kim

R&D Center, Bioland Ltd., <sup>1</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University

**Abstract** In order to reduce the bitter taste and improve the bioavailability of red ginseng extract(RGE), inclusion complexes (RGE-CD) of the extract with α-, β-, γ-cyclodextrin were prepared and studied for their sensory quality and bioavailability compared to RGE. By complexation, the bitter taste-reducing efficacies of α-CD and β-CD were much lower than that of γ-CD. In comparative sensory analysis for the bitter taste, RGE-γ-CD10, prepared using 10%(w/w) of γ-CD, showed a score of 1.93(decreased by about 78%) compared to RGE as the control. In addition, in sensory analysis for flavor, RGE-γ-CD10 showed a score of 5.60. Upon increasing the amount of γ-CD to 15%(w/w) and 20%(w/w), respectively, the bitter taste of RGE-γ-CD was removed and the flavor of RGE disappeared(scores of 2.67 and 1.67, respectively). Therefore RGE-γ-CD10 was chosen as an optimum. The same dosages of RGE and RGE-γ-CD10 were orally administered to SD(Sprague-Dawley) rats on a saponin basis, and the plasma concentrations of ginsenoside Rg1 and Rb1 were measured over time to estimate the average AUC(area under the plasma concentration versus time curve) of the ginsenosides. After the oral administration, there were no significant differences in the AUC values of the RGE and RGE-γ-CD 10 groups for ginsenoside Rg1. However, AUC values for ginsenoside Rb1 were 25.8 μg·hr/mL in the RGE group and 81.5 μg·hr/mL in the RGE-γ-CD 10 group, respectively. Therefore, the bioavailability of ginsenoside Rb1 in the RGE-γ-CD 10 group was significantly higher by up to 315% compared with that in the RGE group( $p=0.0029$ ). These results show that the bitter taste of RGE can be simultaneously removed by the complexation of RGE and γ-CD(RGE-γ-CD) along with increased bioavailability.

**Key word:** sensory evaluation, bioavailability, red ginseng extract, γ-cyclodextrin, complexation

## 서 론

인삼(*Panax ginseng* C.A.Meyer)은 오갈피나무과(Araliaceae) 인삼속에 속하는 다년생 초본류로 예로부터 한국, 중국, 일본 등 동양에서는 전통적인 영약으로 알려져 있다. 인삼의 주성분은 ginsenoside로 구성된 사포닌으로 알려져 있으며, 그 밖에 페놀성 성분, 폴리사세틸렌 성분, 다당체, 아미노산, 비타민류, 알칼로이드 등이 해당된다(1). 인삼의 주요 약리작용으로는 면역력 개선(2), 항당뇨 작용(3), 간기능 개선(4), 항산화 활성(5), 항암 효과(6) 등이 보고되어지고 있다. 인삼은 가공방법에 따라 백삼과 홍삼으로 구분할 수 있는데, 홍삼은 수삼을 100°C에서 2-3시간 찌서 건조 가공한 것으로 찌지 않고 그대로 건조 가공한 백삼에 비해 약효가 더 강한 것으로 알려져 있다(7). 이는 수삼을 100°C에서 찌는 과정에서 수삼에 존재하는 ginsenoside의 구조변화에 의해 ginsenoside Rg1, Rb1의 성분이 증가하고, 미량으로 ginsenoside Rh2, Rg3등

의 성분이 생성되어서 약리활성을 나타내기 때문인 것으로 보고 되어 있다(8). 홍삼에 함유된 ginsenoside는 수산화기의(-OH)의 위치와 당의 결합유무에 따라 여러 종류로 구분되어지는데, 그 중에서도 가장 많은 함량의 ginsenoside Rg1(protoanaxatriol type)과 ginsenoside Rb1(protoanaxadiol type)이 대표적인 성분이다. 하지만, ginsenoside Rg1과 Rb1은 그 자체로는 흡수율이 낮고(9), 특히, ginsenoside Rb1의 경우는 장내 세균에 의해서 대사산물로 전환되어서 흡수되기 때문에 흡수율을 측정하기가 어렵다(10). 또한, 홍삼은 위와 같은 다양한 생리활성에도 불구하고 홍삼사포닌 특유의 쓴 맛 때문에 홍삼의 섭취가 제한적이거나, 불필요하게 단 맛을 내는 성분들을 과량 첨가하여 복용하고 있다.

한편, cyclodextrin(CD)은 글루코스가 α-1, 4 결합으로 연결된 고리형 구조로 글루코스 잔기의 개수에 따라 6개(α-), 7개(β-), 8개(γ-)로 구분되어진다(11). CD는 구조적으로 절단된 고깔 모양으로 secondary hydroxyl기의 2, 3번째 탄소에 결합된 수산화기(-OH)가 수소결합을 함으로써 내부 공동 내에 소수성의 성질을 띠고, 반대로 극성이 높은 수산화기에 의해 외부는 친수성의 성질을 갖는다(12). 이런 성질로 인해 CD는 소수성 물질과 포접화합물을 형성하여 소수성 물질의 용해도를 증가시키고, 불안정한 물질의 안정성을 높일 수 있으며, 포접물질의 생체이용률을 높일 수 있는 매체로 알려져 있다(13). 또한, 맛과 향을 나타내는 유기 분자의 일부분 내지 전체를 공동 내에 포접함으로써 고미나 이취를

\*Corresponding author: Seung Hyun Lee, R&D Center, Bioland Ltd., Ansan, Gyeonggi 425-839, Korea  
Tel: 82-31-491-9691  
Fax: 82-31-492-5368  
E-mail: shlee@biolandkorea.com  
Received October 7, 2008; revised November 3, 2008;  
accepted November 20, 2008

제거하는 데 사용할 수 있다. 특히,  $\gamma$ -CD는 상온에서 용해도(30.0 g/100 mL)가  $\alpha$ -CD(16.0 g/100 mL)와  $\beta$ -CD(1.85 g/100 mL)에 비해 월등히 높고, 글루코스에 둘러싸인 내부 공극이 8.3 Å으로  $\alpha$ -CD(5.3 Å)나  $\beta$ -CD(6.5 Å)에 비해 커서 식물 추출물의 불특정된 크기의 성분을 포접하는 데 효율적일 수 있다.

따라서, 본 연구에서는 홍삼 사포닌의 향미유지 및 쓴맛 제거를 위해  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD 를 이용하여 홍삼추출물의 포접화합물을 제조하고, CD의 종류 및 함량에 따른 쓴맛 개선 및 향미유지효과를 평가하여, 최적의 포접화합물을 실험 동물에 경구투여 시 홍삼사포닌의 ginsenoside Rg1과 ginsenoside Rb1의 생체이용율에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 재료 및 장비

포접화합물 제조시 사용한  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD와 ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1은 Wako Pure Chemical(Osaka, Japan)에서 구입하였고,  $\beta$ -estradiol은 Sigma Co., Ltd.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였으며, diethyl ether는 Junsei Chemical Co., Ltd. (Tokyo, Japan)에서 구입하여 사용하였다. 3차 증류수는 Milli-Q(Millipore Co., Bedford, MA, USA)에 18.2 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였으며, 기타 시약은 모두 분석용 또는 HPLC grade를 구입하여 사용하였다.

포접반응 시에는 shaking incubator(SI-900R, Jeio Tech, Seoul, Korea)와 동결건조기(Ilshin, Yangju, Korea)를 사용하였다. 시료 측정 시 정밀 화학 천칭(AG204, Mettler Toledo, Columbus, Ohio, USA)을 사용하였고, 쥐의 무게 측정에는 PC-100W 체중계(Acom Co., Pocheon, Korea)를 사용하였다. 혈장 중 ginsenoside를 추출하기 위해 Extract-Clean™ C18 SPR cartridge와 SPE manifold인 visipreptmdl(Supelco, St. Louis, MO, USA)를 사용하였고, 추출액의 ginsenoside를 정량하기 위한 기기로 HP Agilent 1100 HPLC system(Agilent, Santa Clara, CA, USA)을 사용하였다. 원심분리기는 Microspin(Hanil, Anyang, Korea)를 사용하였고, 그 외에 Vortex Mixer(Biospin, Billerica, MA, USA), 100 mL, 200 mL, 1000 mL autopipet(Gilson, Middleton, WI, USA)을 사용하였다.

### 홍삼추출물(RGE)과 홍삼추출물의 포접물(RGE-CD complexes)의 제조

본 실험에서 사용한 홍삼추출물(RGE)과 홍삼추출물의 포접물(RGE-CD complexes)은 분말형태의 시료로서 암소에서 실온의 온도범위 내에서 보관하면서 실험에 사용하였으며 제조방법을 설명하면 다음과 같다. RGE는 홍삼 1 kg에 10 L의 정제수를 첨가한 후 90°C에서 1시간씩 3회 반복 추출하여 동결건조 하였다(14). RGE-CD complexes는 위에서 추출한 RGE 100 g에 정제수 400 mL와  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD를 각각 10 g 첨가하여 70°C에서 3시간 포접반응 시킨 후 동결건조 하였다. 또한  $\gamma$ -CD의 농도에 따른 RGE-CD complexes의 향미 및 쓴맛 제거효과를 측정하기 위해서 RGE 100 g 에 정제수 400 mL와 5 g, 10 g, 15 g, 20 g의  $\gamma$ -CD를 각각 첨가하여 70°C에서 3시간 포접반응 시킨 후 동결건조 하여  $\gamma$ -CD의 함량이 다른 네 가지 RGE-CD complexes를 제조하였다. 홍삼추출물과  $\gamma$ -CD가 10 g이 첨가된 포접물의 ginsenoside Rg 1과 Rb 1의 함량은 Table 1에서와 같이 1.30 mg/g, 1.29 mg/g과 12.68 mg/g, 11.10 mg/g이고, 총사포닌의 함량은 125 mg/g과 113 mg/g 이었다.

Table 1. Saponin compositions of RGE and RGE- $\gamma$ -CD10

| Component       | RGE        | RGE- $\gamma$ -CD 10 |
|-----------------|------------|----------------------|
| Ginsenoside Rg1 | 1.30 mg/g  | 1.29 mg/g            |
| Ginsenoside Rb1 | 12.68 mg/g | 11.10 mg/g           |
| Total saponin   | 125 mg/g   | 113 mg/g             |

### 홍삼추출물(RGE)과 홍삼추출물의 포접물(RGE-CD complexes)의 관능평가

RGE와 RGE-CD complexes의 쓴맛, 홍삼의 향미와 기호도를 측정하기 위하여 관능검사를 실시하였다. 관능검사를 하기 위한 패널요원 선정은 홍삼의 맛과 향미의 대한 지식을 가지고 있는 (주)바이오랜드(Ansan, Korea) 연구원 중에서 훈련된 15명의 검사요원을 선정하였다. RGE 와 RGE-CD complexes를 1%(w/v)의 농도로 음용수(25°C)에 용해하여 시료를 준비하였다. 훈련된 15명의 관능검사요원을 대상으로 홍삼의 쓴맛과 향미에 대해서 대조군을 기준으로, 대조군을 9의 수치로 정하고, 9점 평점법으로 상대평가 하였으며 각각의 RGE-CD complexes의 기호도를 9점 평점법으로 기호도 평가를 하였다(15,16).

### 동물입수 및 투여액의 조제

실험에 사용된 동물은 약 320 g의 웅성 Sprague Dawley (SD) 계 흰쥐(Coretec, Pyongtaek, Korea)를 사용하였고, 실험 전 1주일 간의 순화 기간을 거쳤다. 실험 중을 제외하고는 먹이와 물을 충분히 공급하였으며 온도 23±2°C, 상대습도 50±10%, 환기 횟수 10-15/hr, 명암 교대 시간 12시간, 조도 150-300 Lux의 환경 조건을 유지시켜 주었다. 모든 동물실험은 충남대학교의 동물실험 가이드라인에 따라 실시하였다. RGE와 RGE- $\gamma$ -CD(10%)은 총사포닌의 함량이 다르기 때문에 투여량은 사포닌을 800 mg/kg이 되도록 조절하였으며, RGE의 경우 사포닌의 함량은 125 mg/g이므로 흰쥐 한 마리당 약 1.8-2.0 g을 투여하였고, RGE-g-CD의 경우는 사포닌의 함량이 113 mg/g이므로 흰쥐 한 마리당 약 2.1 g을 투여하였다(Table 2).

### 혈장의 ginsenosides 측정

흰쥐 한 마리 당 투여액을 경구준대를 이용하여 위 내에 투여하고 3차 증류수 200 mL를 추가로 넣어 줌으로써 존대에 남아있는 투여액을 밀어 넣었다. 정해진 채혈시간(0, 6, 15, 30 45 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72)에 안와총으로부터 혈액을 1 mL씩 채혈하고 채혈한 혈액은 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층의 혈장 500 mL를 microtube에 옮겨 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다.

동물실험이 끝난 후, 보관 해둔 혈장시료(450 mL)와 검량선 작성을 위한 시료(50 mL)에 내부표준물질(IS)인  $\beta$ -estradiol 50 mL (40  $\mu$ g/mL)를 첨가한 후 15분간 진탕하였다. Extract-Clean™ C18 SPR cartridge를 SPE manifold에 장착한 후 메탄올과 초순수를 2 mL씩 순서대로 일정속도로 흘려 cartridge를 활성화시켰다. 활성화된 cartridge에 시료를 넣은 후 위와 같은 속도로 흘려주었다. 시료 주입 후 불순물 제거를 위해 초순수와 10%(v/v) 메탄올 1 mL를 순서대로 흘려주고, 메탄올 2 mL를 일정속도로 흘려주어 ginsenosides를 추출하였다. 추출액을 깨끗한 튜브에 옮긴 후 질소가스로 건조시켰다.

전 처리된 시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량 하였다. 사용한 HPLC column은 C<sub>18</sub> column(4.6×250 mm, 5 mm; Agilent)이었으며, 용매로는 초순수/아세트나이트릴을 0.8 mL/min의 gradient

**Table 2. Summary of actual dosages used for the animal study**

| Number | Body weight (g) | Formulation | Dose (mg/rat) |       | Saponin (mg/rat) | Dosage (g) |
|--------|-----------------|-------------|---------------|-------|------------------|------------|
|        |                 |             | Rg1           | Rb1   |                  |            |
| 1      | 282.7           | RGE         | 2.35          | 22.94 | 226.2            | 1.809      |
| 2      | 320             | RGE         | 2.66          | 25.97 | 256.0            | 2.05       |
| 3      | 319             | RGE         | 2.65          | 25.89 | 255.2            | 2.04       |
| 4      | 323             | RGE         | 2.69          | 26.21 | 258.4            | 2.07       |
| 5      | 324             | RGE         | 2.70          | 26.29 | 259.2            | 2.07       |
| 6      | 297.6           | RGE-γ-CD 10 | 2.48          | 24.15 | 238.1            | 2.107      |
| 7      | 263.3           | RGE-γ-CD 10 | 2.44          | 23.80 | 234.6            | 2.076      |
| 8      | 304.7           | RGE-γ-CD 10 | 2.54          | 24.73 | 243.8            | 2.16       |
| 9      | 305.4           | RGE-γ-CD 10 | 2.54          | 24.78 | 244.3            | 2.16       |
| 10     | 307.2           | RGE-γ-CD 10 | 2.56          | 24.93 | 245.8            | 2.17       |

The administered dosage was adjusted to an 800 mg/kg concentration of saponin as standard. The orally administered samples (RGE and RGE-γ-CD10) were thus prepared with amount of 1.8-2.0 g and 2.1 g according to the weight of experimental rats, respectively (n = 5).

조건에서 분석하였다. 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 ginsenosides의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 ginsenosides의 농도를 구하였다(17).

**통계분석**

관능평가 시 RGE-CD complexes간의 유의성은 SPSS 통계처리에 의한 Duncan's multiple range test(ANOVA programmed computer)로 검정하였다. Ginsenosides의 혈중 흡수량(AUC)은 BA Calc 2002 program의 non-compartment model을 사용하여 계산하였다. 각각의 데이터는 평균과 표준편차로 표시하였고, 통계적인 유의성 여부는 SigmaStat(San Jose, CA, USA)를 이용하여 t-test로 통계적 유의차 5%에서 검증하였다.

**결과 및 고찰**

**관능평가**

RGE와 RGE-CD complexes를 1%(w/w)의 농도로 음용수에 용해한 후 홍삼의 쓴 맛 및 향미의 차이를 측정하고 각각 RGE-CD complexes의 기호도에 대해 관능검사를 한 결과는 Table 3과 같다. α-, β-, γ-CD 중에서 RGE의 쓴 맛을 선택적으로 제거하는 효과를 알아보기 위해 동일한 양(10%)을 첨가하여 선행평가를 한 결과 α-와 β-CD는 γ-CD에 비해 쓴 맛을 제거하는 정도가 미미하였다. 이에 따라 γ-CD의 첨가량을 세분화하여 10%(w/w)의 첨가량을 기준으로 5%, 15%, 20%(w/w)의 γ-CD를 첨가 후 포접하여 γ-CD의 첨가량에 따른 관능평가를 하였다. 홍삼의 쓴맛은 γ-CD의 첨가량이 증가할수록 감소하는 경향을 나타내었다. γ-CD를

5%(w/w)첨가한 경우에도 쓴맛의 정도가 5.47로 α-와 β-CD를 10%(w/w)첨가한 RGE-CD complexes의 쓴맛의 정도인 8.73과 8.07보다 쓴맛이 약해진 것을 알 수 있었다. γ-CD의 첨가량별 평가에서는 5%(w/w)를 첨가했을 때보다 10%(w/w)의 경우가 쓴 맛의 제거효과가 상대적으로 크고, 10%, 15%, 20%(w/w)를 첨가한 경우는 유의적으로 차이가 없었다. 홍삼의 특유의 향미도 γ-CD의 첨가비율이 증가할수록 줄어드는 것으로 나타났다. 그러나 각각의 시료의 기호도 검사를 하였을 때 γ-CD의 첨가비율이 10%(w/w)이상이었을 경우에 기호도가 가장 높았다. 이는 홍삼의 쓴맛과 홍삼특유의 향미가 모두 없을 때에는 기호도가 증가하지 않고, 홍삼특유의 향미를 느낄 수 있는 상태에서 쓴 맛만 제거되었을 때, 기호도가 증가하는 것으로 판단되었다. 이상의 관능평가를 종합해 볼 때 홍삼의 쓴맛을 개선하며 홍삼 특유의 향미를 남아있게 하여 RGE의 기호도를 개선하기 위해서는 γ-CD를 10%(w/w) 첨가한 RGE-γ-CD(10%)가 적당한 포접체인 것을 알 수 있었다. 이하; RGE-γ-CD(10%)를 RGE-γ-CD 10로 표시하였다.

**혈장 중Ginsenosides 흡수량**

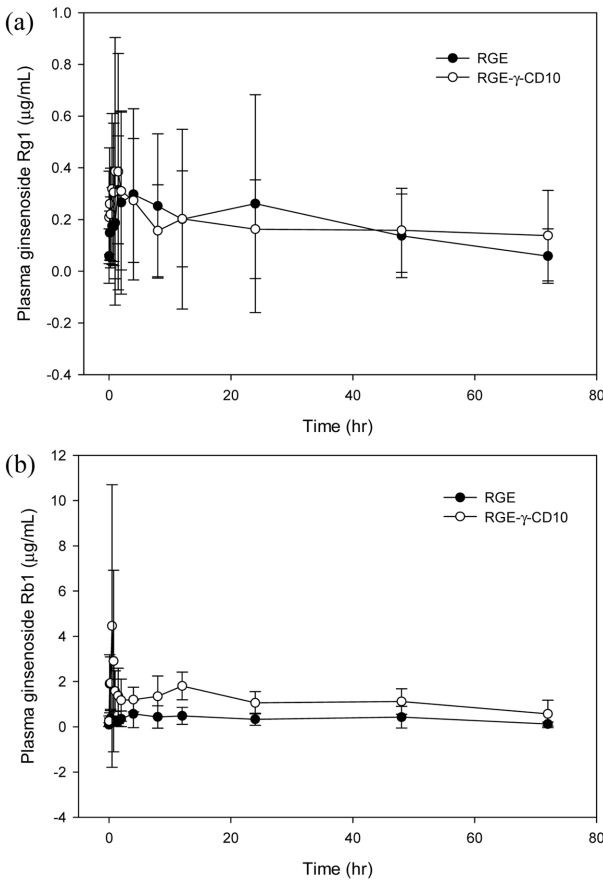
SD계 흰쥐에게 RGE 및 RGE-γ-CD10을 사포닌의 투여량이 두 시료간에 동일하도록 투여한 후, ginsenoside Rg1과 Rb1의 혈장 중 농도를 Fig. 1에 각각 나타내었다. Ginsenoside Rg1의 경우, RGE를 경구투여 시에는, 7.8분후에 혈중최고농도가 0.52 µg/mL이었고, RGE-γ-CD10를 경구투여 시에는, 1.3분후에 C<sub>max</sub>가 0.43 µg/mL이었다. Ginsenoside Rb1의 경우, RGE를 경구투여 시에는, 13.7분후에 C<sub>max</sub>가 0.81 µg/mL이고, RGE-γ-CD10를 경구투여 시에는, 3.3분에 C<sub>max</sub>가 6.20 µg/mL이었다. RGE-γ-CD10을 경

**Table 3. Sensory scores of test solutions (1%(w/v)) containing RGE and RGE-CD complexes**

| Sample         | Bitter taste              | Red ginseng flavor     | Overall acceptability   |
|----------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| RGE            | 9                         | 9                      | -                       |
| RGE-α-CD (10%) | 8.73±0.46 <sup>a 1)</sup> | 7.13±1.13 <sup>b</sup> | 5.67±1.40 <sup>d</sup>  |
| RGE-β-CD (10%) | 8.07±1.10 <sup>b</sup>    | 7.67±1.05 <sup>b</sup> | 4.67±1.40 <sup>e</sup>  |
| RGE-γ-CD (5%)  | 5.47±0.92 <sup>c</sup>    | 8.40±0.83 <sup>a</sup> | 5.47±1.25 <sup>de</sup> |
| RGE-γ-CD (10%) | 1.93±1.03 <sup>d</sup>    | 5.60±1.06 <sup>c</sup> | 8.40±0.83 <sup>a</sup>  |
| RGE-γ-CD (15%) | 1.67±0.82 <sup>d</sup>    | 2.67±0.82 <sup>d</sup> | 7.13±0.92 <sup>b</sup>  |
| RGE-γ-CD (20%) | 1.47±0.64 <sup>d</sup>    | 1.67±0.72 <sup>e</sup> | 6.40±0.74 <sup>bc</sup> |

Each value represents the mean±SD of the rating by 15 judges using 9-point scale.

<sup>1)</sup> Means with different superscripts in columns are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range tests.



**Fig 1.** Time profiles of total plasma concentration of (a) ginsenoside Rg1, (b) ginsenoside Rb1 following oral administration of RGE and RGE- $\gamma$ -CD10 in SD rats. Values are mean  $\pm$  S.D. (n = 5).

구 투여 시 ginsenoside Rg1과 Rb1의  $C_{max}$ 에 도달하는 시간이 단축된 것으로 보아  $\gamma$ -CD에 의한 포접이 ginsenoside의 초기 흡수량에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. Ginsenoside Rg1의 경우는 포접의 여부에 상관없이  $C_{max}$ 가 유사하였지만, ginsenoside Rb1의 경우  $C_{max}$ 가 약 8배정도 증가되었다. RGE와 RGE- $\gamma$ -CD10의 경구 투여시, ginsenoside Rg1과 ginsenoside Rb1의 흡수량을 비교하기 위해 linear trapezoidal rule에 의해 구한 최종 채혈 시간까지의 ginsenoside의 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 Table 4에 나타내었다. 경구 투여한 후 흡수량을 나타내는 지표인 AUC 값은 ginsenoside Rg1의 경우, RGE 투여후의 평균값이  $13.11 \pm 17.47 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ , RGE- $\gamma$ -CD10투여 후의 평균값은  $12.04 \pm 13.08 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 로 유의성 있는 차이는 없었다. 그러나, ginsenoside Rb1의 경우, RGE를 투여하였을 때의 평균값이  $25.84 \pm 22.68 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ , RGE-g-CD10를 투여했을 때의 평균값이  $81.48 \pm 12.91 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 로 RGE 투여 시에 비교하여 315%의 흡수량의 개선이 유의성 있게 관찰되었다( $p = 0.0029$ ). 또한, 소실속도정수는 RGE를 투여하였을 때, 0.0277이고, RGE- $\gamma$ -CD10를 투여했을 때는 0.0266인 것으로 보아,  $\gamma$ -CD에 의한 포접이 ginsenoside의 배설에 유의성 있는 영향을 미치지 않았음이 관찰되었다.

Ginsenoside Rg1과 Rb1은 다양한 약리활성을 가지고 있다. Ginsenoside Rg1은 lymphocytes의 증식과 interleukin-2의 생성을 증가시킴으로 인해 면역력 증강효과(18)를 나타내고, 심근손상 방지와 심근기능 회복효과가 있다(19). 또한, T cell을 증식하여 lymphokine and PHA activated killer를 자극하여 항암효과를 나타

**Table 4.** Summary of AUC of ginsenosides following oral administration of RGE and RGE- $\gamma$ -CD10 in SD rats

| Component        | AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ) |                      |
|------------------|---|----------------------|
|                  | RGE   | RGE- $\gamma$ -CD 10 |
| Ginsenoside Rg1  | $13.11 \pm 17.47$                               | $12.04 \pm 13.08$    |
| Ginsenoside Rb1* | $25.84 \pm 22.68^*$                             | $81.48 \pm 12.91^*$  |

Each data value is expressed as the mean  $\pm$  S.D. (n = 5). \*Ginsenoside Rb1 was significantly different ( $p = 0.0029$ ). AUC : area under the plasma concentration versus time curve for a ginsenoside from zero time to 72 hr.

낸다(20). 이 외에도 자외선에 의한 HaCaT cell의 보호효과(21), 항산화 효과(22), 세포사멸로부터 PC12 보호효과(23) 등의 효능이 있다. Ginsenoside Rb1은 stress에 의한 면역억제반응을 증가시키고(24), 쥐의 간과 뇌의 지질과 산화를 방지하고(25), 가려움증 완화 작용이 있다(26). 그럼에도 불구하고, 각 성분별 생체이용율은 높지 않았다. 그 이유로는 ginsenoside Rg1은 높은 수용성으로 인해 경구투여 시 흡수율이 좋지 않고(27), 위산에도 불안정하고 rats과 human의 장내세균에 의해 Rh1 또는 protopanaxtriol로 전환되고(28), ginsenoside Rb1은 장내 세균에 의해서 compound K 등으로 전환되기 때문에 장으로 흡수되는 양은 매우 적기 때문이라고 알려져 있다(29). 이와 관련하여 발표된 연구 결과들을 살펴보면, Odani 등(30, 31)은 ginsenoside를 정맥주사 시 흡수율( $AUC_{iv}$ )과 경구투여 시 흡수율( $AUC_{oral}$ )의 비율로 계산한 생체이용율에서 ginsenoside Rg1과 Rb1의 장내 흡수율이 각각 1.9%, 0.11%로 매우 낮다고 보고하였으며, Xu 등(9)은 ginsenoside Rg1과 Rb1은 각각 18.40%와 4.35%로 Odani 등의 결과에 비해서는 높은 생체이용율을 보였다.

본 연구자는 CD의 물질특성을 토대로 포접화합물을 형성함에 따라 생체이용율에 미치는 영향을 알아본 연구 결과를 발표한 바 있는데, isoflavone을  $\beta$ -CD로 포접하여 SD rat에 경구투여 시 포접하지 않은 isoflavone에 비해 포접한 isoflavone은 성분별로 최대 180%의 흡수량이 증가했다고 보고하였다(32). 또한, ginsenoside Rb1의 대사산물이 IH901의 경우, Lee 등(33)의 보고에 따르면  $\beta$ -CD로 포접하였을 경우,  $C_{max}$ 가 약 9배정도 증가하였고 생체이용율은 1.9배 증가되었다. Isoflavone과 IH901은 난용성의 물질들로 CD 포접에 의한 용해도의 개선이 생체이용율 증가의 요인으로 볼 수 있다. 본 연구에서 흡수율 측정의 지표로 선정한 ginsenoside Rg1과 Rb1은 수용성의 성질을 갖고 있고 수용성의 성질로 인해 생체막 투과도가 낮은 것이 CD의 포접으로 인해 투과율이 증가된 것으로 보여진다. 또한, CD는 나트륨 의존형 포도당 전달체(sodium-dependent glucose transporter; SGLT1)를 활성화시키는 과정을 통해서 ginsenoside의 생체이용율을 증가시킬 수도 있다(34).

따라서, 본 연구에서는  $\gamma$ -CD를 이용하여 RGE의 포접체를 형성하는 것은 홍삼의 쓴 맛을 제거함과 동시에 RGE에 비교하여 3배 이상의 ginsenoside Rb1의 흡수량의 증가를 보였다. Ginsenosides는 장내세균에 의해 여러 종류의 대사산물로 전환되고, 각각의 대사산물에 의한 효능이 다르고, 우수하다고 알려져 있으므로(35), 향후 ginsenoside Rg1, Rb1 뿐만 아니라 포접화합물 내의 다양한 종류의 ginsenosides에 대한 성분별 흡수량과 대사산물의 전환, 생리활성의 차이 등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**요 약**

홍삼추출물(RGE)의 쓴 맛을 개선하기 위해서  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD를

이용해서 RGE의 포접화합물을 제조하여, 관능평가를 통해서 RGE-γ-CD에 의한 쓴 맛 개선효과가 가장 큰 것을 확인하였다. RGE와 γ-CD의 비율에 따라서 쓴 맛은 선형적으로 감소하지만, RGE 고유의 향 조차도 감소하기 때문에, RGE 대비 10%의 γ-CD를 첨가하여 포접화합물을 형성할 때 쓴 맛은 RGE 대비 78% 정도 감소하였고, 홍삼의 향은 62% 정도를 유지함으로써 기호도면에서 우수한 결과를 얻었다.

SD계 흰쥐에 RGE, RGE-γ-CD10의 제제를 총 사포닌의 투여량이 제제간에 동일하도록 투여한 후, 혈장 중 RGE에 들어있는 주요한 성분으로 알려져 있는 ginsenoside Rg1, Rb1을 지표물질로 설정하여 전 농도를 측정하여 두 제제간의 AUC를 비교한 결과, Rg1의 경우, RGE 제제 투여 후의 평균값이 13.11 μg·hr/mL, RGE-γ-CD10 투여 후의 평균값은 12.04 μg·hr/mL로 유의적인 차이는 없었다. 한편, Rb1의 경우, RGE 제제로서 투여하였을 때의 AUC 평균값이 25.84 μg·hr/mL, RGE-γ-CD10 투여 후의 평균값은 81.48 μg·hr/mL로 3배 이상 높아짐을 알 수 있었다.

본 연구에 의해 γ-CD로 RGE를 포접했을 경우 쓴 맛이 감소하고, ginsenoside Rb1의 생체이용률이 증가하여 RGE를 그대로 섭취할 경우보다 포접화합물로 섭취 시에 더 유용함을 확인하였다.

## 문 헌

- Park JD. Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). Korean J. Ginseng Sci. 20: 389-415 (1996)
- Park JW, Han IS, Suh SI, Baik WK, Suh MH, Bae JH, Choe BK. Effects of ginseng saponin on the cytokine gene expression in human immune system. Korean J. Ginseng Sci. 20: 15-22 (1996)
- Xie JT, Mehendale SR, Li X, Quigg R, Wang X, Wang CZ, Wu JA, Aung HH, Rue PA, Bell GI, Yuan CS. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in *ob/ob* mice. Biochim. Biophys. Acta. 1740: 319-325 (2005)
- Park HJ, Park KM, Rhee MH, Song YB, Choi KJ, Lee JH, Kim SC, Park KH. Effect of ginsenoside Rb1 on rat liver phosphoproteins induced by carbon tetrachloride. Biol. Pharm. Bull. 19: 834-838 (1996)
- Kim KH, Sung KS, Chang CC. Effects of the antioxidative components to ginsenoside in the liver of 40-week-old mice. J. Ginseng Res. 24: 162-167 (2000)
- Shin HR, Kim JY, Yun TK, Morgan G, Vainio H. The cancer-preventive potential of *Panax ginseng*: A review of human and experimental evidence. Cancer Cause Control 11: 565-576 (2000)
- Nam KY. The comparative understanding between and ginseng and white ginsengs processed ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer). J. Ginseng Res. 29: 1-18 (2005)
- Kitagawa I, Yoshicawa M, Yoshihara M, Hayashi T, Taniyama T. Chemical studies of crude drugs(1). Constituents of ginseng radix rubra. Yakugaku Zasshi 103: 612-622 (1983)
- Xu QF, Fang XL, Chen DF. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from *Panax notoginseng* in rats. J. Ethnopharmacol. 84: 187-192 (2003)
- Hasegawa, H, Uchiyama, M. Antimetastatic efficacy of orally administered ginsenoside Rb1 in dependence on intestinal bacterial hydrolyzing potential and significance of treatment with an active bacterial metabolite. Planta Med. 64: 696-700 (1998)
- Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chem. Rev. 98: 1743-1753 (1998)
- Hirayama F, Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. Adv. Drug Deliver. Rev. 36: 125-141 (1999)
- Martin Del Valle EM. Cyclodextrins and their uses: A review. Process Biochem. 39: 1033-1046 (2003)
- Joo HK, Cho KS. Studies on the extracting methods of ginseng extract and saponins in *Panax ginseng*. J. Ginseng Sci. 3: 40-53 (1979)
- Kim KO, Kim SS, Sung NK, Lee YC. Sensory evaluation and application, Shin Gwang, Seoul, Korea. pp. 95-130, pp. 250-337. (1993)
- Adam D, Howard RM. Sensory characteristics of foods: New evaluation techniques. Am. J. Clin. Nutr. 42: 924-931 (1985)
- Li L, Sheng Y, Zhang J, Wang C, Guo D. HPLC determination of four active saponins from *Panax notoginseng* in rat serum and its application to pharmacokinetic studies. Biomed. Chromatogr. 18: 849-856 (2004)
- Liu M, Zhang JT. Immunoregulatory effects of ginsenoside Rg1 in aged rats. Acta Sinic. 30: 818-823 (1995)
- Kim DW, Shin WS, Lee JY, Kim BS, Cho GS, Yu SY. Experimental studies on the effect of ginsenoside Rg1 mixtures in an isolated rat heart after ischemic arrest and reperfusion. Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 31: 567-575 (1998)
- Wang Y, Hao Y, Qiu Q. Effect of ginsenoside Rg1 and Rh1 on the function of dendritic cell stimulating the proliferation of T cell and anti-tumor activity of LPAK. Chinese J. Immunol. 19: 248-252 (2003)
- Cheng JL, Zhou LM, Guan XL, Kuang XH, Zhu L. The protective effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 against damage of HaCaT cells by ultraviolet B. Acta. SinicPharm. 41: 905-908 (2006)
- Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnesic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. Acta Pharmacol. Sin. 26: 143-149 (2005)
- Chen XC, Zhu YG, Wang XZ, Zhu LA, Huang C. Protective effect of ginsenoside Rg1 on dopamine-induced apoptosis in PC12 cells. Acta Pharmacol. Sin. 22: 673-678 (2001)
- Luo YM, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. Acta Pharmacol. Sin. 14: 401-404 (1993)
- Deng HL, Zhang JT. Anti-lipid peroxidative effect of ginsenoside Rb1 and Rg1. Chinese Med. J. 101: 395-398 (1991)
- Shin YW, Kim DH. Antipruritic effect of ginsenoside Rb1 and compound K in scratching behavior mouse models. J. Pharmacol. Sci. 99: 83-88 (2005)
- Wang B, Liu J, Zhu L. Effect of compatibility on the pharmacokinetic characteristics of ginsenoside. Colloid Surface B 41: 219-222 (2005)
- Ikuo S. *In vivo* anti-metastatic action of ginseng saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration. J. Ginseng Res. 31: 1-13 (2007)
- Akao T, Kida H, Kanaoka M, Hattori M, Kobashi K. Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound k in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from *Panax ginseng*. J. Pharm. Pharmacol. 50: 1155-1160 (1998)
- Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins II. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside Rg1 in the rat. Chem. Pharm. Bull. 31: 292-298 (1983)
- Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins III. The absorption, distribution, and excretion of ginsenoside Rg1 in the rat. Chem. Pharm. Bull. 31: 1059-1066 (1983)
- Lee SH, Kim YH, Yu HJ, Cho NS, Kim TH, Kim DC, Chung CB, Hwang YI, Kim KH. Enhanced bioavailability of soy isoflavone by complexation with β-cyclodextrin in rats. Biosci. Biotech. Bioch. 71: 2927-2933 (2007)
- Lee PS, Han JY, Song TW, Sung JH, Kwon OS, Song S, Chung YB. Physicochemical characteristics and bioavailability of a novel intestinal metabolite of ginseng saponin (IH901) complexed with β-cyclodextrin. Int. J. Pharm. 316: 29-36 (2006)
- Suzuki T, Matsuzaki T, Hagiwara H, Aoki T, Tajika-Takahashi Y, Takata K. Apical localization of sodium-dependent glucose transporter SGLT1 is maintained by cholesterol and microtubules. Acta Histochem. Cytoc. 39: 155-161 (2006)
- Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. Planta Med. 62: 453-457 (1996)