

# Glycyrrhizin 이 各種藥物의 마우스致死率에 미치는 影響

## Effects of Glycyrrhizin on Mortality Rate of Mouse Challenged with Poisons

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室  
<指導 吳 鎭 燮 敎授>

金 東 秀

### 目 次

#### 第 1 編 動物實驗部

- 緒 論
- 實驗材料 및 實驗方法
- 實驗成績
- 總括 및 考察
- 結 論

#### 第 2 編 化學實驗部

- 緒 論
- 實驗材料 및 實驗方法
- 實驗成績
- 總括 및 考察
- 結 論

#### 綜 合 結 論

- 英文抄錄
- 參考文獻

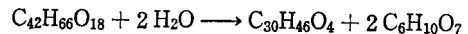
### 第 1 編 動物實驗部

#### 緒 論

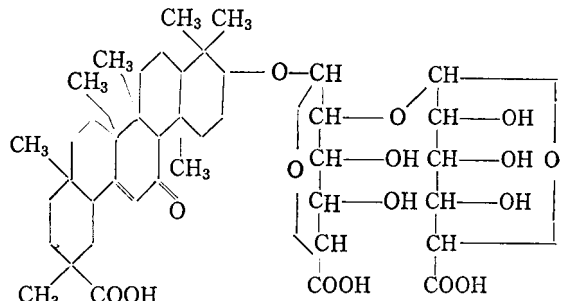
甘草는 콩科(Leguminosae)에 屬하는 *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* Regel et Herder 및 *Glycyrrhiza uralensis* Fischer et De Candolle 또는 그 同屬植物의 根과 莖을 乾燥한 것이다. 主產地는 中國北部, Siberia, 蒙古, 南 Europe 및 北 Africa 等이다. 甘草는 漢方에서 가장 廣範하게 使用되는 藥物로서 本草綱目에 依하면 百藥의 毒을 解하고 諸藥을 能히 協和한다 고하며 此外 急迫症狀에 對한 緩解 鎮痛作用의 記載가 있어 主로 解毒劑 緩和劑等으로 使用되어 왔음을 알수있다. 甘草의 用途로서는 緩和, 鎮痙, 祛痰, 矯味 및 賦

形劑로서 使用되며 最近에 이르러서는 胃나 十二指腸潰瘍에 有效하다고 發表되었으나 그 成分에 對하여서는 아직 究明되지 못하였다<sup>1)</sup>. 甘草의 成分에 對하여서는 甘味成分인 glycyrrhizin(5~10%)를 含有하며 此外 flavanon 配糖體에 屬하는 liquiritin<sup>2)</sup> C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> 와 蔗糖, 葡萄糖, mannitol, asparagin, 林檎酸 其他 若干의 苦味質, 樹脂, 纖維等을 包含하고 있다.

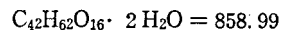
Glycyrrhizin 은 蔗糖의 約 50 倍의 甘味를 갖고있는 glycoside 이며 加水分解에 依하여 1 分子의 glycyrrhetic acid 와 2 分子의 glucuronic acid 로 나누어 진다.



glycyrrhizin glycyrrhetic acid glucuronic acid



glycyrrhizin (glycyrrhetic acid diglucuronide)



Glycyrrhizin 에 對하여서는 最近 甘草研究의 焦點을 이루어 各方向으로 檢討되고 있다.

Groen<sup>3)</sup>等은 glycyrrhizin 은 desoxycorticosterone 과 類似한 作用이 있다고 報告하였으며 Luigi Tocco-Tocco<sup>4)</sup>는 glycyrrhizin 의 作用은 經口投與로서는 無害 하나 非經口投與로서는 心臟 및 中樞神經系의 痲痺作用이

있고 心臟에 直接作用하면 迷走神經의 抑制로 因하여 搏動은 처음에는 빨라지나 次次緩慢하여지고 最後에는 心筋의 侵犯으로 痲痺狀態가 되며, 末梢神經 및 骨骼筋에 對하여서도 痲痺의 作用이나 蓄積作用 및 習慣性은 없고 經口의 投與에서는 一部는 尿中에 30分以內에, 大部分은 24 時間內에 糞便中에 排泄된다고 한다.

羽野<sup>5)</sup> 등은 glycyrrhizin 의 sodium 鹽은 強心作用 및 中間代謝機能을 亢進시킨다고 하였고 肥後<sup>6)</sup> 는 glycyrrhizin 은 家兔摘出腸管에 對하여 亢進作用이 있으나 甘草는 運動抑制를 招來하고 抗히스타민作用이 있다고 報告하였다.

市川<sup>7)</sup> 등은 glycyrrhizin 이 diphtheria toxin 에 對하여 標準血清에 類似한 解毒作用이 있음을 報告하였고 進藤<sup>8)</sup> 등은 glycyrrhizin 의 tetanus toxin 에 對한 解毒作用을 報告하였다. 三好<sup>9)</sup> 는 glycyrrhizin 은 diphtheria toxin 과 같은 生物毒에 對하여서는 著명한 解毒作用이 있으나 化學毒에 對하여서는 解毒作用은 認定되나 表示하기 困難한 境遇가 많다고 報告하였다. 梶本, 黒川<sup>10)</sup> 은 glycyrrhizin 이 가지고 있는 2 分子의 glucuronic acid 가 解毒作用에 關與하는 것 같다고 하였고 三好<sup>9)</sup> 는 glycyrrhizin 의 加水分解時 생기는 發生機의 glucuronic acid 가 毒素과 結合하여 解毒作用을 나타낼 것이라고 하였고 久保木<sup>11)</sup> 는 glycyrrhizin 은 strychnine nitrate 의 LD<sub>50</sub>을 完全히 解毒하나 glycyrrhizin 을 加水分解하여 얻은 aglycone 인 glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 單獨 投與에서는 거의 效果를 認定치 못하였다고 하였다. 洪\* 및 坂口<sup>12,13)</sup> 는 甘草에 對한 解毒作用을 發表하였고 坂口<sup>14,15)</sup> 는 glycyrrhizin 의 解毒作用은 活性炭과 類似한 吸着에 基因한 現象이라고 報告하였다.

著者等\*\*,\*\*도 甘草의 解毒作用이 glycyrrhizin 에 基因함을 發表한 바 있었다. 今般 著者는 glycyrrhizin 의 解毒作用의 機轉을 究明코자 各種藥物의 經口 및 注射時에 mouse 의 致死率을 觀察하고 이 作用이 glycyrrhizin 分子自體에 依함을 밝히고 同時에 化學적으로 glycyrrhizin 이 各種 alkaloid 에 對하여 complex 形成에 關與한다는 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

### 實驗材料 및 實驗方法

**Glycyrrhizin 의 抽出** : Karrer<sup>16)</sup> 등의 方法을 modify 하여 抽出하였다. 卽 甘草細末 5.0kg 에 ethyl alcohol 3 L 를 加하여 水浴上에서 3 時間 抽出하여 濾液을 取하고 殘渣에 다시 ethyl alcohol 를 加하여 上記操作을 2 回 反復抽出한後 濾液을 合하여 이를 約 1/3 로 濃縮시켜

稀硫酸酸性에서 沈澱을 取하여 水洗하고 이를 다시 90% ethyl alcohol 에 溶解시킨다음 alcohol 性 potassium hydroxide 溶液을 加하면서 攪拌 充分히 沈澱시킨다음 濾過하여 沈澱을 取하고 alcohol 로서 洗滌한後 glacial acetic acid 에서 結晶시킨다. 이를 다시 80% ethyl alcohol 에 溶解시켜 活性炭으로 脫色시킨다음 alcohol 溶液을 濃縮시켜 refrigerator 에서 一晝夜 放置하면 結晶이 析出한다. 이 結晶을 다시 80% ethyl alcohol 로서 再結晶하여 白色結晶 15.0 g 를 얻었다. (Decomp. 220°C)

**Glycyrrhetic acid** : Glycyrrhizin 10.0g 에 1.0% 稀硫酸溶液 1 L 를 加하여 135~140°C 의 autoclave 中에서 4 時間 加熱하고 生成된 黃褐色의 沈澱을 濾取 水洗하고 이에 多量의 ether 및 少量의 chloroform 混液으로 溫浸하여 濾液을 水洗 乾燥시켜 ether 를 蒸溜하여 얻은 結晶을 ether-methanol 混液으로 再結晶하여 白色의 針狀結晶 2.5g (m.p. 290°~293°C)를 얻었다.

**Glucuronic acid** : 日本中外製藥製品을 使用하였다.

試驗에 提供한 試藥

- aconitine
- arsenic pentoxide
- atropine sulfate
- barbital sodium
- caffeine and sodium benzoate
- cocaine hydrochloride
- digitoxin
- diphtheria toxin
- ephedrine hydrochloride
- gypsophila saponin
- histamine diphosphate
- mercury bichloride
- morphine hydrochloride
- nicotine
- picrotoxin
- procaine hydrochloride
- strychnine nitrate
- tetanus toxin
- tetradotoxin
- tolazoline hydrochloride
- Fe<sup>59</sup> labeled ferric citrate

實驗動物은 健康成熟 mouse 와 金魚를 使用하였으며 mouse 는 雌雄의 區別없이 約 2 週間 同一한 條件下에서 飼育後 實驗에 提供하였고 金魚는 길이 3~4 cm 의 것을 擇하였다.

\*洪 : 甘草의 解毒作用(大韓醫學協會學術講演會藥理學分科學會學術大會) (1956)

\*\*金, 李, 洪, 吳 : 甘草의 解毒作用(大韓藥理學會第13回學術大會) (1961)

\*\*\*金 : Glycyrrhizin 의 解毒作用(大韓藥理學會 第14回學術大會) (1962)

### 實驗方法

#### 1) 經口投與

A) Glycyrrhizin 을 mouse 體重 10.0 g 當 10.0 mg 를 經口投與하고 60 分後에 藥物을 經口投與한 群.

B) Glycyrrhizin 과 藥物을 混合하여 上記 用量을 mouse 에 經口投與한 群.

C) 常水를 glycyrrhizin 의 量과 同量 經口投與하고 60 分後에 藥物을 經口投與한 對照群과 各各比較觀察하였다.

#### 2) 注射投與

A) Glycyrrhizin 을 mouse 體重 10.0 g 當 5.0mg 를 腹腔內 注射하고 60 分後에 藥物을 腹腔內 注射한 群.

B) Glycyrrhizin 과 藥物을 混合하여 上記用量을 mouse 에 腹腔內 注射한 群.

C) 生理的 食鹽水를 glycyrrhizin 의 量과 同量 腹腔內 注射하고 60 分後에 藥物을 腹腔內 注射한 對照群과 比較觀察하였다.

#### 3) Glycyrrhizin 이 各種藥物에 對한 mouse LD<sub>50</sub> 에 미치는 影響

Glycyrrhizin 과 藥物混合液의 腹腔內 注射에 依한 對照群의 LD<sub>50</sub> 와 藥物單獨 腹腔內 投與時 mouse 의

LD<sub>50</sub>를 Finney 의 圖解法에 依하여 計定 算出하였다.

#### 4) 金魚에 對한 毒性 試驗

各種藥物의 水溶液에 各種 濃度의 glycyrrhizin 을 添加했을때의 金魚의 致死率을 觀察하였다.

#### 5) Glycyrrhizin 과 이의 加水分解物인 glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 의 mouse 致死率에 미치는 影響

各種藥物을 glycyrrhizin, glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 와 各各 混合하여 mouse 腹腔內에 注射하고 致死率을 比較 觀察하였다.

#### 6) Glycyrrhizin 이 Fe<sup>59</sup> labeled ferric citrate(以下 Fe<sup>59</sup> 로 略記함)의 吸收에 미치는 影響.

A) Glycyrrhizin(體重 10.0 g 當 10.0 mg)과 Fe<sup>59</sup>(體重 10.0 g 當 0.04 μc)를 混合한것을 mouse 에 經口投與한것과 Fe<sup>59</sup> 만을 經口投與한 群을 對照로하고 各群을 1 時間, 2 時間, 4 時間後에 各各 採血하여 scintillation counter 로 counts per minute(c.p.m.)를 測定하고 이를 血液 1.0 g 中の c.p.m. 로 換算하였다.

B) Glycyrrhizin(體重 10.0 g 當 5.0 mg)과 Fe<sup>59</sup>(體重 10.0 g 當 0.04 μc)를 混合한것을 mouse 에 皮下注射하고 對照群은 Fe<sup>59</sup> 만을 皮下注射하였다. c.p.m. 測定은 經口投與時와 同一한 方法으로 測定하였다.

**Table 1.** Mortality rate of mouse administered some poisons with glycyrrhizin orally

Poison	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Aconitine	20 μg	A	16/20	
		B	16/20	
		C	16/20	
Strychnine nitrate	50 μg	A	9/20	P<0.01 P<0.01
		B	9/20	
		C	18/20	
Atropine sulfate	10 mg	A	15/20	P<0.05 P<0.05
		B	16/20	
		C	20/20	
Morphine hydrochloride	15 mg	A	16/20	
		B	15/20	
		C	15/20	
Physostigmine salicylate	40 mg	A	14/20	P<0.05 P<0.05
		B	15/20	
		C	19/20	
Arsenic pentoxide	0.9 mg	A	19/20	
		B	19/20	
		C	19/20	
Ephedrine hydrochloride	20 mg	A	14/20	
		B	14/20	
		C	17/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration.

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin.

C...Control group.

Mortality rate: number of killed mouse/number of treated mouse

實驗成績

1) Glycyrrhizin 과 各種藥物を 經口投與時的 mouse 의 致死率.

Glycyrrhizin 을 mouse 에 經口投與하고 60分後에 藥物을 經口投與한 群(A群), glycyrrhizin 과 藥物을 混合하여 上記用量을 mouse 에 經口投與한 群(B群)과 該當 藥物만을 mouse 에 經口投與한 對照群(C群)에 있어서의 mouse 致死率은 第1表와 같다.

이때 glycyrrhizin 은 mouse 體重當 10.0mg/10.0g 各種藥物은 mouse 에 對한 最少致死量을 測定하여 各各 投與하였다.

即 strychnine nitrate, atropine sulfate 및 physostigmine salicylate 에서는 A,B 兩群에서 致死率의 減少가 있었으며 그 中 strychnine nitrate 가 가장 顯著하였다. aconitine, morphine hydrochloride, arsenic pentoxide 및 ephedrine hydrochloride 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

2) Glycyrrhizin 과 各種藥物を 注射投與時的 mouse 의 致死率

Glycyrrhizin 을 mouse 腹腔內에 注射하고 60分後에 藥物을 同腹腔內에 注射한 群(A群), glycyrrhizin 과 藥物을 混合하여 上記用量을 mouse 腹腔內에 注射한 群(B群)과 該當藥物만을 mouse 腹腔內에 注射한 對照群(C群)의 alkaloids 에 對한 致死率을 比較한 成績은 第2表와 같다. 이때 glycyrrhizin 은 mouse 體重當 5.0mg/10.0g, 各種藥物은 mouse 에 對한 最少致死量을 各各 投與하였다.

即 strychnine nitrate 와 physostigmine salicylate 에서는 A群, B群 兩群 다같이 致死率의 減少를 招來하였으나 B群에 있어서 더욱 顯著하였다. Caffeine and sodium benzoate 에서는 反對로 A群, B群 兩群의 致死率이 增加되었고 ephedrine hydrochloride 에서는 B群에서 致死率이 增加되었다.

Cocaine hydrochloride, atropine sulfate, aconitine, morphine hydrochloride 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

Table 2. Mortality rate of mouse administered some alkaloids with glycyrrhizin intraperitoneally.

Alkaloid	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Cocaine hydrochloride	1.5 mg	A	18/20	
		B	18/20	
		C	18/20	
Atropine sulfate	5.0 mg	A	14/20	
		B	17/20	
		C	17/20	
Strychnine nitrate	20.0 $\mu$ g	A	10/20	P<0.05 P<0.01
		B	2/20	
		C	14/20	
Physostigmine salicylate	7.5 $\mu$ g	A	10/20	P<0.05 P<0.02
		B	8/20	
		C	14/20	
Aconitine	5.0 $\mu$ g	A	15/20	
		B	13/20	
		C	16/20	
Morphine hydrochloride	7.5 mg	A	17/20	
		B	17/20	
		C	17/29	
Caffeine & sodium benzoate	4.0 mg	A	12/20	P<0.02 P<0.05
		B	11/20	
		C	6/20	
Ephedrine hydrochloride	10.0 mg	A	16/20	P<0.05
		B	20/20	
		C	16/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 3.** Mortality rate of mouse administered non-alkaloidal botanical principles with glycyrrhizin intraperitoneally.

Non-alkaloidal botanical principle	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Picrotoxin	0.1 mg	A	13/20	p<0.01
		B	6/20	
		C	14/20	
Digitoxin	0.14 mg	A	10/20	
		B	10/20	
		C	12/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 4.** Mortality rate of mouse administered synthetic nitrogen compounds with glycyrrhizin intraperitoneally.

Synthetic nitrogen compound	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Procaine hydrochloride	7.0 mg	A	18/20	
		B	20/20	
		C	19/20	
Barbital sodium	6.2 mg	A	12/20	
		B	13/20	
		C	11/20	
Tolazoline hydrochloride	5.0 mg	A	14/20	P<0.05
		B	20/20	
		C	16/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 5.** Mortality rate of mouse administered amine with glycyrrhizin intraperitoneally.

Amine	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Histamine diphosphate	16 mg	A	15/20	
		B	20/20	
		C	18/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 6.** Mortality rate of mouse administered heavy metal salts with glycyrrhizin intraperitoneally.

Heavy metal salt	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Mercury bichloride	0.23 mg	A	17/20	
		B	14/20	
		C	17/20	
Arsenic pentoxide	0.52 mg	A	10/20	
		B	10/20	
		C	11/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

非 alkaloid 性 植物成分에 對한 mouse 致死率은 第 3 表와 같다.

即 picrotoxin 에서는 B 群에서 顯著한 致死率의 減少가 있었으나 digitoxin 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

合成窒素化合物에 對한 mouse 致死率은 第4表와 같다.

即 tolazoline hydrochloride 에서는 B 群의 致死率이 反對로 增加되었으나 其外에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

Amine 에 對한 mouse 致死率은 第 5 表와 같다.

即 histamine diphosphate 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

重金屬鹽類에 對한 mouse 致死率은 第 6 表와 같다.

即 mercury bichloride 와 arsenic pentoxide 에서는

有意義한 差異를 認定치 못하였다.

魚毒에 對한 mouse 致死率은 第 7 表와 같다.

即 tetrodotoxin 에서는 B 群에서 顯著한 mouse 致死率의 減少가 있었다.

細菌毒素에 對한 mouse 致死率은 第 8 表와 같다.

即 diphtheria toxin 과 tetanus toxin 에서는 B 群에 있어서 致死率의 減少가 있었다.

### 3) Glycyrrhizin 이 各種藥物에 對한 mouse LD<sub>50</sub> 에 미치는 影響

前記 注射投與 藥物中 有意性이 認定되는 藥物에 對하여 Finney 의 圖解法에 依하여 glycyrrhizin 과의 混合液投與群과 藥物單獨投與群에 對한 mouse 에 있어서의 腹腔內 注射에 依한 LD<sub>50</sub> 을 各各 測定한 바 그 成績은 第 9 表와 같다.

**Table 7.** Mortality rate of mouse administered fish-poison with glycyrrhizin intraperitoneally.

Fish poison	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Tetrodotoxin	25 μg	A	18/20	P<0.01
		B	11/20	
		C	19/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 8.** Mortality rate of mouse administered bacterial toxins with glycyrrhizin intraperitoneally.

Bacterial toxin	Dose per 10g of body weight	Animal group	Mortality rate	Significance
Diphtheria toxin	19 Lf/ml 0.1 ml	A	8/20	P<0.01
		B	3/20	
		C	11/20	
Tetanus toxin	0.5Lf/ml 0.1 ml	A	17/20	P<0.05
		B	15/20	
		C	19/20	

A...Mouse group administered poison after 1 hour of glycyrrhizin administration

B...Mouse group administered mixture of poison and glycyrrhizin

C...Control group

**Table 9.** LD<sub>50</sub> of some poisons with glycyrrhizin in mouse administered intraperitoneally.

Poison	Dose(mg/kg) mouse(number of killed mouse/number of treated mouse)									LD <sub>50</sub> ± S.E. (mg/kg)
	dose mouse	1.26 0/6	1.42 0/6	1.59 1/6	1.78 0/6	2.00 2/6	2.52 3/6	3.17 6/6	1.89 5/6	
Strychnine nitrate+Glycyrrhizin	dose mouse	1.26 0/6	1.42 0/6	1.59 1/6	1.78 0/6	2.00 2/6	2.52 3/6	3.17 6/6	1.89 5/6	2.295±0.595
Strychnine nitrate	dose mouse	1.26 0/6	1.42 0/6	1.59 3/6	1.78 6/6	2.00 6/6				1.555±0.145
Physostigmine salicylate +Glycyrrhizin	dose mouse	0.47 0/6	0.60 1/6	0.75 1/6	0.94 2/6	1.19 3/6	1.50 3/6	1.89 5/6	2.38 6/6	1.285±0.265
Physostigmine salicylate	dose mouse	0.47 0/6	0.60 1/6	0.75 2/6	0.94 3/6	1.19 6/6				0.950±0.180
Picrotoxin+Glycyrrhizin	dose mouse	2.51 0/6	3.16 0/6	3.98 0/6	5.02 1/6	6.31 2/6	7.94 3/6	10.00 4/6	12.60 6/6	8.14±1.80

Picrotoxin	dose mouse			3.98 0/6	5.02 2/6	6.31 3/6	7.94 4/6	10.00 5/6	12.60 6/6	6.39±1.03	
Caffeine & sodium benzoate + Glycyrrhizin	dose mouse	357 0/6	400 1/6	449 3/6	504 4/6	566 5/6	635 6/6	713 6/6		445.5±40.5	
Caffeine & sodium benzoate	dose mouse			449 0/6	504 0/6	566 1/6	635 3/6	713 4/6	800 5/6	901 6/6	662.5±50.5
Ephedrine hydrochloride + Glycyrrhizin	dose mouse	199 0/6	251 1/6	316 1/6	398 3/6	501 4/6	631 5/6	794 5/6	1000 6/6	498.0±71.0	
Ephedrine hydrochloride	dose mouse		251 0/6	316 0/6	398 1/6	501 3/6	631 4/6	794 5/6	1000 6/6	515.0±51.0	

Table 10. Mortality rate of gold-fish in solution of some poisons with glycyrrhizin after 3 hours.

Poisons	Concentration of poison	Control	Poison with 0.1% Gly.	Poison with 0.2% Gly.	Poison with 0.5% Gly.
Strychnine nitrate	0.0078125%	8/10	6/10	2/10	0/10
Digitoxin	0.03125 %	8/10	7/10	6/10	6/10
Nicotine	0.02 %	10/10	10/10	2/10	0/10
Gypsophila saponin	0.1 %	10/10	9/10	8/10	3/10
Caffeine & sodium benzoate	0.125 %	6/10	8/10	9/10	9/10
Ephedrine hydrochloride	0.5 %	5/10	5/10	6/10	6/10
Barbital sodium	0.5 %	2/10	7/10	10/10	10/10

Mortality rate : number of killed gold-fish/number of treated gold-fish

이때 glycyrrhizin 量은 mouse 體重當 5.0mg/10.0g 였다.

即 strychnine nitrate 에서는 藥物과 glycyrrhizin 混合液投與時的 LD<sub>50</sub> 는 2.295 mg/kg, 藥物單獨投與時的 LD<sub>50</sub> 는 1.555 mg/kg 로서 毒性이 相當히 減少되었으며 physostigmine salicylate 에서는 glycyrrhizin 과의 混合液投與時的 LD<sub>50</sub> 는 1.285 mg/kg, 藥物單獨 投與時的 LD<sub>50</sub> 는 0.950 mg/kg 로서 毒性이 減少되었으며 picrotoxin 에서는 glycyrrhizin 과의 混合液投與時的 LD<sub>50</sub> 는 8.14 mg/kg, 藥物單獨 投與時的 LD<sub>50</sub> 는 6.39 mg/kg 로서 毒性이 減少되었다. 그러나 caffeine and sodium benzoate 에서는 glycyrrhizin 과의 混合液投與時的 LD<sub>50</sub> 는 445.5 mg/kg, 藥物單獨 投與時的 LD<sub>50</sub> 는 662.5 mg/kg 로서 毒性이 增加되었으며 ephedrine hydrochloride 에서는 glycyrrhizin 과의 混合液投與時的 LD<sub>50</sub> 는 498.0 mg/kg, 藥物單獨 投與時的 LD<sub>50</sub> 는 515.0 mg/kg 로서 毒性이 增加되었다.

#### 4) 金魚에 對한 毒性試驗

各種藥物的 水溶液에 glycyrrhizin 0.1%, 0.2%, 0.5 %를 添加하였을 때의 金魚의 致死率을 3時間에 걸쳐 觀察한 結果는 第10表과 같다. 이때 glycyrrhizin 0.5% 水溶液內에서 金魚의 生存時間은 8時間以上이다.

即 strychnine nitrate, digitoxin, nicotine, gypsophila saponin 에서는 glycyrrhizin 添加로서 致死率 이 減少되는 傾向이 있고 glycyrrhizin 의 濃도가 0.1 %부터 0.5%로 높아질 수록 이 傾向은 顯著하여지고 caffeine and sodium benzoate, ephedrine hydrochlori-

de, barbital sodium 에서는 glycyrrhizin 添加로서 反對로 致死率이 增加되었으며 glycyrrhizin 의 濃도가 0.1% 부터 0.5%로 높아질수록 이 傾向이 顯著하여 졌다.

#### 5) Glycyrrhizin 과 이의 加水分解物인 glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 가 mouse 致死率에 미치는 影響

Glycyrrhizin 의 作用機轉이 glycyrrhizin 分子 自體에 因한것인지 또는 그 加水分解物인 glycyrrhetic acid 나 glucuronic acid 에 因한것인 가를 究明코자 몇種의 藥物에 있어서 그 藥物과 glycyrrhizin, glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 의 三種에 對한 各各 混合液에 있어서의 mouse 致死率을 比較觀察하였다. (第 11 表) 이때 使用量은 glycyrrhizin 1 分子中에 結合되어 있는 glycyrrhetic acid 와 glucuronic acid 의 量의 比 即 glycyrrhizin, glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 의 比率는 2.336 : 1.336 : 1 이었다.

即 上記各種藥物에 對한 作用을 glycyrrhizin 自體와 그 加水分解物인 glycyrrhetic acid 및 glucuronic acid 와 比較할때 glycyrrhetic acid 에서는 別効果を 認定치 못하였고 glucuronic acid 도 若干의 効果는 있었으나 別意義는 없고 主作用은 glycyrrhizin 分子 自體에 基因한다고 思料된다.

#### 6) Glycyrrhizin 이 Fe<sup>59</sup> labeled ferric citrate 吸收에 미치는 影響

##### A) 經口投與時

Fe<sup>59</sup>와 glycyrrhizin 을 經口投與하였을 때의 mouse

**Table 11.** Comparison of mortality rate of mouse administered some poisons mixed with glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and glucuronic acid intraperitoneally.

Poison	Dose per 10g of body weight	Mortality rate		
		Glycyrrhizin	Glycyrrhetic acid	Glucuronic acid
Strychnine nitrate	20 $\mu$ g	12/20	19/20(P<0.01)	17/20(P<0.05)
Physostigmine salicylate	7.5 $\mu$ g	4/20	8/20(P<0.05)	6/20
Picrotoxin	0.1 mg	15/20	19/20(P<0.05)	19/20(P<0.05)
Ephedrine hydrochloride	10 mg	16/20	12/20(P<0.05)	12/20(P<0.05)
Caffeine and sodium benzoate	4 mg	16/20	15/20	14/20

Mortality rate; number of killed mouse/number of treated mouse

**Table 12.** Counts per minute of mouse blood administered Fe<sup>59</sup> with glycyrrhizin orally.

Group	Experimental group administered Fe <sup>59</sup> with glycyrrhizin			Control group administered Fe <sup>59</sup>		
	1 Hr.	2 Hrs.	4 Hrs.	1 Hr.	2 Hrs.	4 Hrs.
Counts per minute of mouse blood (1g)	53.57	43.47	10.34	12.08	42.18	13.88
	32.81	23.43	66.07	53.84	25.00	18.33
	46.33	53.57	28.37	24.35	52.70	15.90
	40.90	72.91	15.95	100.00	53.57	17.30
	45.23	42.30	15.47	47.22	11.45	18.75
	30.35	14.81	48.48	74.38	55.31	22.06
	45.58	40.32	33.97	20.51	55.20	13.44
	22.91	39.79	20.00	62.50	14.51	18.75
M±S.E.	39.71±3.39	41.32±5.76	29.83±6.20	49.36±9.77	38.74±6.17	17.30±0.93

**Table 13.** Counts per minute of mouse blood administered Fe<sup>59</sup> with glycyrrhizin subcutaneously

Group	Experimental group administered Fe <sup>59</sup> with glycyrrhizin.			Control group administered Fe <sup>59</sup>		
	1 Hr.	2 Hrs.	4 Hrs.	1 Hr.	2 Hrs.	4 Hrs.
Counts per minute of mouse blood (1g)	1096.4	516.0	605.9	1157.9	1230.0	185.7
	791.2	630.4	435.5	465.1	613.3	217.4
	1196.7	754.6	310.0	1260.0	1621.1	648.2
	962.4	711.8	507.0	1696.0	478.0	371.7
	768.4	627.3	544.0	1220.0	322.9	377.8
	911.2	750.4	555.5	1070.0	281.6	671.1
	343.4	863.7	522.0	1626.7	903.9	566.7
	740.0	669.0	484.0	571.4	587.5	942.9
M± S.E.	851.2±85.3	690.4±34.2	495.5±29.8	1133.4±143.8	754.8±153.2	497.7±84.1

血液 1.0g 中の c.p.m. 은 第 12 表, 第 1 圖과 같다.

**B) 注射投與時**

Fe<sup>59</sup>와 glycyrrhizin 을 皮下注射하였을 때의 mouse 血液 1.0g 中の c.p.m. 은 第 13 表, 第 2 圖과 같다.

即 Fe<sup>59</sup>와 glycyrrhizin 의 混合液을 經口投與한 群에서는 c.p.m. 이 2 時間에 peak 에 達하고 그後 徐徐히 下降되나 對照群에서는 1 時間에 peak 에 達하고 그後 急激히 下降된다. Fe<sup>59</sup> 와 glycyrrhizin 의 混合液을 皮下注

射한 群은 實驗群이나 對照群이나 다 같이 1 時間에 peak 에 達하고 그後 下降된다. 即 glycyrrhizin 混合液을 經口投與時는 그 吸收速度가 緩慢하나 皮下注射時는 別差를 認定치 못하였다.

**總括 및 考察**

1. 經口投與時: Glycyrrhizin 이 各種藥物의 mouse 致死率에 미치는 影響은 strychnine nitrate 에서 gly-



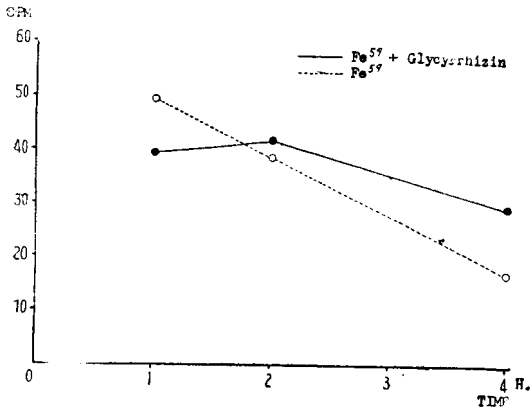


Fig. 2. Counts per minute of mouse blood administered Fe<sup>59</sup> with glycyrrhizin orally.

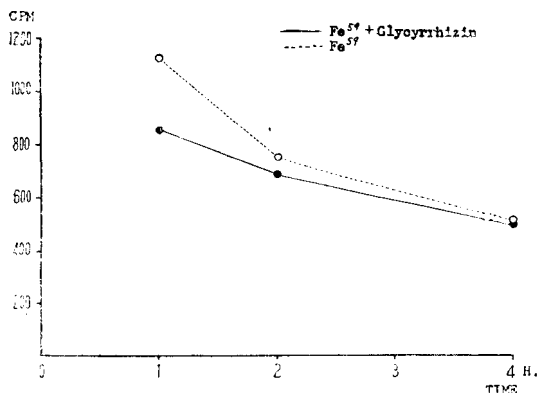


Fig. 2. Counts per minute of mouse blood administered Fe<sup>59</sup> with glycyrrhizin subcutaneously

cyrrhizin 으로 前處置한 A 群이나 glycyrrhizin 과 藥物을 混合하여 投與한 B 群에서 多같이 顯著한 致死率의 減少를 보였고 atropine sulfate 와 physostigmine salicylate 에서도 역시 兩實驗群에서 致死率의 減少가 있었다. 그러나 aconitine, morphine hydrochloride, arsenic pentoxide, ephedrine hydrochloride 에서는 減少率의 差異는 認定되지 않았다. 勿論 前記 strychnine nitrate 및 atropine sulfate, physostigmine salicylate 가 glycyrrhizin 에 依하여 致死率의 減少를 招來한 것은 glycyrrhizin 과 上記 該當藥物들과 complex 를 形成하여 解毒의 效果를 發揮하였다고 認定되나 一便 Fe<sup>59</sup>의 腸內吸收速度로 미루어 보건데 glycyrrhizin 으로 因한 吸收速度의 遲延으로 因한 解毒의 效果도 생각할 수 있으나 complex 의 作用인지 또는 吸收速度의 差異인지는 速斷키 困難하다.

2. 注射時: Glycyrrhizin 이 各種藥物의 mouse 致死率에 미치는 影響을 alkaloid, 非 alkaloid 性植物成分, 合成窒素化合物, amine, 重金屬鹽類, 魚毒 및 細菌毒素

等으로 區分하여 觀察하였다. 이때 strychnine nitrate 와 physostigmine salicylate 에서는 glycyrrhizin 前處置 A 群과 混合液投與 B 群에서 顯著한 致死率의 減少가 있었고 picrotoxin, tetratoxin, diphtheria toxin, tetanus toxin 에 있어서는 混合液注射時에 致死率의 減少가 있었으며 glycyrrhizin 前處置 A 群에서는 若干 效果가 있는 것으로 보이나 有意義한 差異는 認定되지 않았다.

Cocaine hydrochloride, atropine sulfate, aconitine, morphine hydrochloride, digitoxin, procaine hydrochloride, barbital sodium, histamine diphosphate, mercury bichloride, arsenic pentoxide 等은 glycyrrhizin 에 依하여 致死率의 變化가 認定되지 않았다.

Caffeine and sodium benzoate, ephedrine hydrochloride 및 tolazoline hydrochloride 에서는 glycyrrhizin 投與로 因하여 致死率이 增加하는 傾向을 보였다. 即 caffeine and sodium benzoate 에서는 兩實驗群에서 多같이 致死率이 增加되었고 ephedrine hydrochloride 및 tolazoline hydrochloride 에서는 混合液注射時에 致死率의 增加를 보였다. 一便 Fe<sup>59</sup>의 注射時吸收速度를 보건데 glycyrrhizin 과의 混合注射時와 別差異를 認定치 못하였다(第 13 表, 第 2 圖 參照).

上記結果를 綜合하건데 glycyrrhizin 은 各種藥物에 作用하여 그 致死率을 減少 또는 增加시키는 傾向이 있으며 吸收後 生體內 效果가 前處置 A 群에서보다 混合液投與 B 群에서 더욱 顯著한 作用이 있으므로 glycyrrhizin 自體와 藥物과의 化學的反應에 基因한다고 思料되며 glycyrrhizin 과의 結合狀態如何에 따라 毒性의 變化를 招來한다고 認定된다. 이 毒性의 變化는 alkaloid 系에서 가장 顯著하고 amine 이나 重金屬鹽類에서는 差異를 認定치 못하였다.

이 glycyrrhizin 과 結合하여 毒性의 變化를 招來하는 藥物은 몇몇 例外는 있으나 主로 alkaloid 系統과 窒素를 含有한 alkaloid 類似物質에 屬하며 이들 相互間의 分子量을 比較하면 strychnine 은 分子量 334.3, physostigmine 은 分子量 413, tetratoxin 은 分子量 349, picrotoxin 은 窒素化合物은 아니나 分子量 602.3, 細菌毒素인 diphtheria toxin, tetanus toxin 은 分子量은 未詳이나 高分子物質로서 分子量이 클것으로 認定되고 caffeine 分子量 192, ephedrine 分子量 165.23, tolazoline 分子量 160.21 로서 以上 몇몇 藥物의 比較만으로서 는 速斷키는 困難하나 glycyrrhizin 과 作用하여 毒性을 減少시키는 藥物은 大體의으로 分子量이 큰 物質이며, glycyrrhizin 과 作用하여 反對로 毒性을 增加시키는 藥物은 比較의 分子量이 적은 傾向을 認 볼 수 있었다.

3. 上記 glycyrrhizin 에 依하여 毒性의 變化를 招來한 藥物에 對하여 좀더 詳細히 檢討코져 腹腔內 注射時의 mouse 의 LD<sub>50</sub>를 測定한 바 strychnine nitrate+glycyrrhizin 의 LD<sub>50</sub>는 2.295 mg/kg, strychnine nitrate 의 LD<sub>50</sub>는 1.555 mg/kg, physostigmine salicylate+glycyrrhizin 의 LD<sub>50</sub>는 1.285 mg/kg, physostigmine salicylate 의 LD<sub>50</sub>는 0.950 mg/kg, picrotoxin+glycyrrhizin 의 LD<sub>50</sub>는 8.14 mg/kg, picrotoxin 의 LD<sub>50</sub>는 6.39 mg/kg 로서 strychnine nitrate, physostigmine salicylate 및 picrotoxin 에서는 混合液投與時 毒性이 減少되었고 caffeine and sodium benzoate+glycyrrhizin 의 LD<sub>50</sub>는 445.5 mg/kg, caffeine and sodium benzoate 의 LD<sub>50</sub>는 662.5 mg/kg, ephedrine hydrochloride+glycyrrhizin 의 LD<sub>50</sub>는 498.0 mg/kg, ephedrine hydrochloride 의 LD<sub>50</sub>는 515.0 mg/kg 로서 caffeine and sodium benzoate 와 ephedrine hydrochloride 에서는 混合液投與時 毒性이 增加되었다.

4. 各種藥物의 水溶液에 glycyrrhizin 0.1%, 0.2%, 0.5%를 添加하였을 때의 金魚의 致死率을 3時間에 걸쳐 觀察하면 strychnine nitrate, digitoxin, nicotine, gypsophila saponin 에서는 致死率이 減少하는 傾向이 있었고 caffeine and sodium benzoate, ephedrine hydrochloride, barbital sodium 에서는 致死率이 增加하는 傾向이 있었다. 이때 添加하는 glycyrrhizin 의 濃도가 0.1%로부터 0.5%로 높아질수록 金魚致死率의 減少 또는 增加가 顯著하였으며 이것은 mouse 致死率의 觀察成績과 一致하는 結果이다.

5. Glycyrrhizin 의 作用機轉을 究明코져 glycyrrhizin 과 이의 加水分解產物인 glycyrrhetic acid 와 glucuronic acid 의 作用을 上記 顯著한 作用이 있는 藥物인 strychnine nitrate, physostigmine salicylate, picrotoxin, ephedrine hydrochloride, caffeine and sodium benzoate 등에 對하여 mouse 의 致死率을 比較觀察하였다. 이때 glycyrrhetic acid 에서는 效果가 없고 glucuronic acid 에서는 若干의 效果는 있으나 別意義는 없고 主作用은 glycyrrhizin 分子自體에 基因한다고 思惟된다.

이에 關하여서는 三好<sup>17)</sup>는 glycyrrhizin 의 解毒效果에 對하여 (1) glycyrrhizin 의 生體內分解로 生成遊離된 發生機 glucuronic acid 의 作用에 因한 것인지 (2) 上記 glucuronic acid 가 肝의 glucuronic acid 를 刺戟遊離시키는 것인지 (3) glycyrrhizin 이 glucuronic acid 를 抱合한 狀態로 毒物을 吸着하고 1分子의 glucuronic acid 는 發生機狀態로서 解毒에 關與한 것인지 (4) 以上 여러 factor 의 綜合된 것인지를 推論하고 있다. 이에 對하여 黒川<sup>18)</sup> 등은 glucuronic acid 의 解毒機點은 抱合

作用에 基因한다고 하고 이것은 모든 化學的物質을 抱合하는 性質이 있는것은 아니라고 하였다. 따라서 glycyrrhizin 의 解毒能은 pharmacodynamic 한 作用點에 있어서의 拮抗現象으로서 取扱할 必要가 있다고 하였다

### 結 論

Glycyrrhizin 이 各種藥物의 mouse 致死率에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 各種藥物과 glycyrrhizin 을 mouse 에 經口投與時 strychnine nitrate, atropine sulfate 및 physostigmine salicylate 에서 致死率이 減少되었고 aconitine, morphine hydrochloride, arsenic pentoxide 및 ephedrine hydrochloride 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

2. 各種藥物과 glycyrrhizin 을 mouse 에 腹腔內注射時 strychnine nitrate, physostigmine salicylate, picrotoxin, tetrodotoxin, diphtheria toxin 및 tetanus toxin 에서 致死率이 減少되었고 이中 strychnine nitrate 및 physostigmine salicylate 에서 減少率이 顯著하였다.

Cocaine hydrochloride, atropine sulfate, aconitine, morphine hydrochloride, digitoxin, procaine hydrochloride, barbital sodium, histamine diphosphate, mercury bichloride 및 arsenic pentoxide 에서는 有意義한 差異를 認定치 못하였다.

Caffeine and sodium benzoate, ephedrine hydrochloride 및 tolazoline hydrochloride 에서는 이와 反對로 致死率이 增加되었다.

3. Strychnine nitrate, physostigmine salicylate, picrotoxin, caffeine and sodium benzoate 및 ephedrine hydrochloride 와 이에 各各 glycyrrhizin 을 添加時의 mouse 에 對한 LD<sub>50</sub>는 strychnine nitrate+glycyrrhizin 때 2.295 mg/kg, strychnine nitrate 單獨投與時 1.555 mg/kg, physostigmine salicylate+glycyrrhizin 때 1.285 mg/kg, physostigmine salicylate 單獨投與時 0.950 mg/kg, picrotoxin+glycyrrhizin 때 8.14mg/kg, picrotoxin 單獨投與時 6.39 mg/kg, caffeine and sodium benzoate+glycyrrhizin 때 445.5mg/kg, caffeine and sodium benzoate 單獨投與時 662.5mg/kg, ephedrine hydrochloride+glycyrrhizin 때 498.0mg/kg, ephedrine hydrochloride 單獨投與時 515.0mg/kg 이다. 即 strychnine nitrate, physostigmine salicylate 및 picrotoxin 에서는 毒性이 減少되었고 caffeine and sodium benzoate 와 ephedrine hydrochloride 에서는 毒性이 多리히 增加되었다.

4. Glycyrrhizin 은 各種藥物에 對한 金魚의 致死率을

**Table 14.** Meyer's reaction of alkaloidal solution mixed with glycyrrhizin.

Alkaloid	Solution (ml)		Glycyrrhizin 0.2%	Glucuronic acid 0.2%	Dextrose 0.2%	Tragacanth gum 0.2%	Saponin 0.2%	Water
Aconitine	0.1 %	0.5ml	0.9(-) 0.8(+)				2.0(-) 1.8(+)	
	0.01%	0.2ml		3.0(-) 2.0(+)	3.5(-) 3.0(+)	3.0(-) 2.5(+)		3.5(-) 3.0(+)
Strychnine nitrate	0.2 %	0.5ml	1.4(-) 1.3(+)				6.0(-) 5.0(+)	
	0.01%	0.5ml		5.5(-) 5.0(+)	5.5(-) 5.0(+)	6.0(-) 5.0(+)		7.0(-) 6.0(+)
Atropine sulfate	0.1 %	0.5ml	2.0(-) 1.9(+)	2.5(-) 2.4(+)	2.4(-) 2.3(+)	3.0(-) 2.0(+)	3.0(-) 2.5(+)	3.5(-) 3.4(+)
Morphine hydrochloride	0.2 %	1.0ml	0.4(-) 0.3(+)	1.9(-) 1.8(+)	1.8(-) 1.7(+)	0.9(-) 0.8(+)	0.8(-) 0.7(+)	1.8(-) 1.7(+)

減少 또는 增加시켰다.

5. Glycyrrhizin 과 이의 加水分解物인 glycyrrhetic acid 와 glucuronic acid 에 對한 各種藥物의 毒性을 比較한 結果 그 主作用은 glycyrrhizin 分子自體에 基因한다.

6. Fe<sup>59</sup> 를 glycyrrhizin 과 같이 mouse 에 經口投與 하면 吸收가 緩慢하나 皮下注射時는 別差가 없다.

## 第 2 編 化學實驗部

### 緒 論

上記 動物實驗結果에 依하면 glycyrrhizin 은 어느 藥物에 對하여서는 그 致死率을 減少시키고 또 어느 藥物에 對하여서는 그 致死率을 增加시킨다. 따라서 著者는 이에 對한 作用機轉을 究明코져 glycyrrhizin 이 各種藥物과 complex 를 形成함을 豫想하고 또한 이로 因한 溶解度 增減에 基因할 것이라고 思料하여 純粹 alkaloid 와 alkaloid 를 含有하는 몇몇 生藥에 對하여 Meyer 反應, ammonium reineckate 沈澱試藥에 依한 定量 및 titration 法에 依하여 glycyrrhizin 이 各種藥物의 溶解度 增減에 影響을 미치는 實驗結果를 얻었기에 茲以 報告하는 바이다.

### 實驗材料 및 實驗方法

1) 各種 alkaloid 溶液에 glycyrrhizin 을 加했을 때의 Meyer 反應에 있어서 그 沈澱反應이 陽性에서부터 陰性으로 變化하는 glycyrrhizin 의 量을 對照群과 比較觀察하고 또 一定量의 alkaloid 溶液에 漸次的으로 glycyrrhizin 溶液을 加하였을 때의 Meyer 反應도 觀察하였다.

2) Alkaloid 와 glycyrrhizin 을 混合後 alkaloid 를 ammonium reineckate 沈澱試藥을 使用하여 比色定量

하였다.

3) 各種金屬 ion 에 glycyrrhizin 을 添加한 後 各種金屬 ion 의 該當反應試藥을 使用하여 그 變化를 觀察하였다.

4) Ephedrine, cocaine, atropine, caffeine, aconitine, strychnine 等の 藥物과 生藥 scopoliae rhizoma 및 aconiti radix 의 抽出液에 glycyrrhizin 을 添加한 前後의 抽出液中의 alkaloid 의 量을 N/100 sodium hydroxide 로 逆測하였다.

5) Alkaloid 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 加했을 때의 直接變化를 觀察하였다.

### 實驗成績

#### 1) Meyer 反應

各種 alkaloid 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 加하고 對照로서 glucuronic acid, dextrose, tragacanth gum, saponin, water 等を 漸次的으로 加했을 때의 Meyer 反應에 있어서 그 沈澱反應이 陽性에서부터 陰性으로 變할때의 各溶液의 量은 다음 第 14 表와 같다.

**Table 15.** Meyer's reaction of aconitine solution mixed with glycyrrhizin solution

	Aconitine solution(ml)	Glycyrrhizin solution(ml)	Meyer's reaction
Experiment	1	1	卅
	1	2	卅
	1	3	+
	1	4	-
	1	5	-
Control	1	5 (Water)	卅
	1	10 (Water)	卅

Concentration: Aconitine 1.0mg/1.0ml; Glycyrrhizin 1.0mg/1.0ml

即 各種 alkaloid 溶液이 glycyrrhizin 에 依하여 Meyer 反應이 陰性化됨을 各對照溶液과 比較觀察한 結

果 glycyrrhizin 이 顯著하게 Meyer 反應을 隱蔽함을 認定할 수 있다. glycyrrhizin 이 Meyer 試藥에 依한 alkaloid 沈澱에 미치는 影響은 다음과 같다.

i) **Aconitine**: Aconitine 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 加했을 때의 Meyer 反應은 다음 第15表와 같다. 이때 aconitine 의 濃度は 1.0mg/1.0ml, glycyrrhizin 의 濃度は 1.0mg/1.0ml 이다.

(ii) **Strychnine nitrate**: Strychnine nitrate 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 加했을 때의 Meyer 反應은 다음 第16表와 같다. 이때 strychnine nitrate 의 濃度は 1.0 mg/1.0 ml, glycyrrhizin 의 濃度は 1.0 mg/1.0ml 이다.

**Table 16.** Meyer's reaction of strychnine nitrate solution mixed with glycyrrhizin solution.

	Strychnine nitrate solution(ml)	Glycyrrhizin solution(ml)	Meyer's reaction
Experiment	1	1	卅
	1	2	卍
	1	3	+
	1	4	—
	1	5	—
Control	1	5(Water)	卅
	1	10(Water)	卅

Concentration: Strychnine nitrate 1.0mg/1.0ml  
Glycyrrhizin 1.0mg/1.0ml

iii) **Atropine sulfate**: Atropine sulfate 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 加했을 때의 Meyer 反應은 第17表와 같다. 이때 atropine sulfate 의 濃度は 1.0 mg/1.0 ml glycyrrhizin 의 濃度は 1.0 mg/1.0ml 이다.

**Table 17.** Meyer's reaction of atropine sulfate solution mixed with glycyrrhizin solution.

	Atropine sulfate solution(ml)	Glycyrrhizin solution.	Meyer's reaction
Experiment	1	1	卅
	1	2	卅
	1	3	卍
	1	4	±
	1	5	—
Control	1	5(Water)	卅
	1	10(Water)	卅

Concentration: Atropine sulfate 1.0mg/1.0ml  
Glycyrrhizin 1.0mg/1.0ml

即 上記 1.0 mg/1.0 ml 濃度の 各 alkaloid 溶液 1.0ml 에 各各 1.0 mg/1.0 ml glycyrrhizin 溶液 4~5 ml 를 加하면 Meyer 反應이 陰性으로 나타난다. 이에 反하여 對

照로서 glycyrrhizin 과 同量의 水를 加한 것은 Meyer 反應이 陽性으로 나타난다.

2) **Ammonium reineckate** 에 依한 比色定量<sup>19,20)</sup>

Alkaloid 와 glycyrrhizin 을 混合한 後 alkaloid 를 ammonium reineckate(ammonium tetrathiocyano diammonochromate)를 使用하여 比色定量하였다.

이때 使用한 試藥은 다음과 같다.

i) **Ammonium reineckate 試藥**: Ammonium reineckate 2.0 g 를 水 100.0 ml 에 15 分間 잘 攪拌하여 濾過하고 그 濾液을 使用하였으며 每使用時 새로 調製하였다.

ii) 洗液: Ammonium reineckate 試藥 2.0 ml 에 水를 加하여 1 L 로 하였다.

iii) 1.0% sulfuric acid

iv) 分析用 acetone

v) **Alkaloid 標準液**: Alkaloid 鹽을 1.0% sulfuric acid 에 溶解하여 1.0 ml 에 2.0 mg 가 含有되도록 하였다.

vi) **Glycyrrhizin 溶液**: Glycyrrhizin 粉末을 加溫하면서 溶解하였으며 1.0 ml 에 1.0 mg 含有되도록 하였다.

對照用檢量線作成:

Alkaloid 標準液 1,2,3,4,5 ml 를 各各 80 ml 의 beaker 에 넣고 1.0% sulfuric acid 를 加하여 10.0 ml 로 한다. 이 beaker 를 水浴上에서 加溫하면서 徐徐히 ammonium reineckate 試藥 2.0 ml 을 加하여 30 分間 攪拌하면서 0°C 가까지 冷却 放置하여 沈澱을 完結시켰다. 이 沈澱을 glass-filter 로 濾過하고 5.0 ml 의 蒸溜水로서 2 回 洗滌한 다음 水分을 完全히 除去한 後 沈澱을 acetone 에 溶解시켜 10.0 ml 로 한 다음 比色試驗管에 옮겨 spectrophotometer 로 吸收極大 525 mμ 에서 吸光度를 測定하였다.

Alkaloid 와 glycyrrhizin 混合後의 alkaloid 測定: alkaloid 標準液 1, 2, 3, 4, 5 ml 에 各各 1.0% sulfuric acid 를 加하여 10.0 ml 로 한 後 glycyrrhizin 을 各各 1.0 ml 1.5ml 또는 2.0 ml 式 加하고 常溫에서 1 時間 放置한 後 前述한 方法으로 吸光度를 測定하였다. Alkaloid-glycyrrhizin 混合溶液의 alkaloid 測定에 있어서 그 吸光度 値는 다음 第3圖, 第4圖, 第5圖, 第6圖와 같다.

即 strychnine nitrate 에 있어서 少量의 glycyrrhizin 을 添加할 時는 測定할 수 있는 alkaloid 의 量이 減少되며 glycyrrhizin 의 添加量이 많을 수록 顯著히 減少된다. 反對로 alkaloid 量이 많을 수록 減少하는 傾向은 적어진다. 換言하면 glycyrrhizin 이 strychnine nitrate 에 影響을 주어 測定할 수 있는 strychnine nitrate 量의

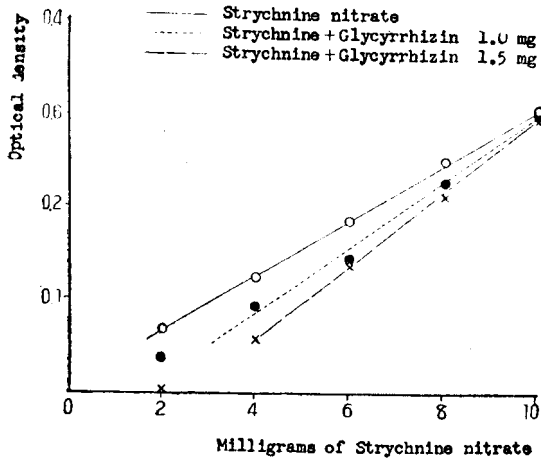


Fig. 3. Calibration line for Strychnine nitrate in Strychnine-Glycyrrhizin solution by ammonium reineckate at 525 mμ (25°C)

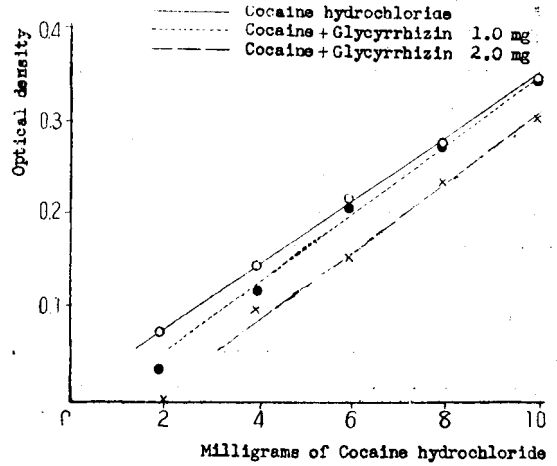


Fig. 6. Calibration line for Cocaine hydrochloride in Cocaine-Glycyrrhizin solution by ammonium reineckate at 525 mμ (26°C)

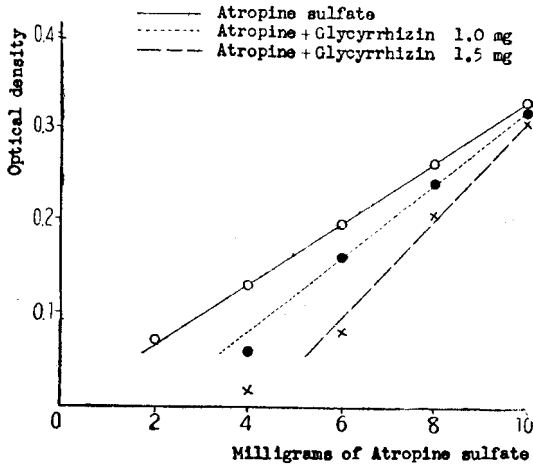


Fig. 4. Calibration line for Atropine sulfate in Atropine Glycyrrhizin solution by ammonium reineckate at 525 mμ (27°C)

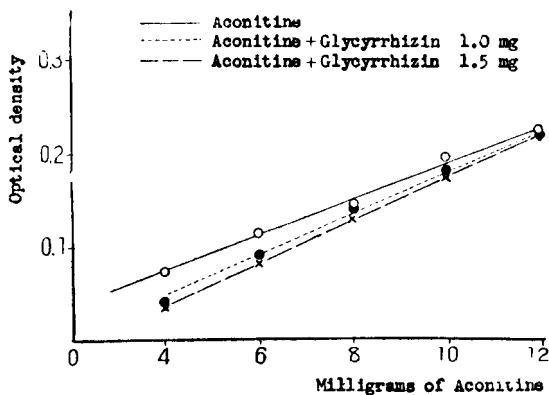


Fig. 5. Calibration line for Aconitine in Aconitine-Glycyrrhizin solution by ammonium reineckate at 525 mμ (29°C)

減少를 招來한다. 이와같은 傾向은 strychnine nitrate 의 含量이 적을 수록 顯著하다.

Atropine sulfate 에서는 atropine sulfate 의 量이 적을수록 glycyrrhizin 添加로서 測定할 수 있는 atropine sulfate 의 量이 減少되며 glycyrrhizin 의 添加量이 많을수록 顯著히 減少된다.

Aconitine 에서는 aconitine 量이 적을 때에도 glycyrrhizin 添加로서 測定할 수 있는 aconitine 量이 若干 減少될 뿐이다.

Cocaine hydrochloride 에서는 glycyrrhizin 添加로서 測定할 수 있는 cocaine 의 量이 若干 減少되며 cocaine 의 量이 적을 때에도 減少하는 程度는 顯著하지 않았다.

一般的으로 alkaloid 量이 增加할수록 glycyrrhizin 添加로 因한 alkaloid 測定量이 對照檢量線에 比하여 큰 差가 없음은 glycyrrhizin 을 一定量밖에 添加하지 않았음으로서 alkaloid-glycyrrhizin 混合比에 있어서 相對的으로 glycyrrhizin 量의 減少로 因하여 alkaloid 에 미치는 影響이 적어진데 基因한다고 思料된다.

### 3) Glycyrrhizin이 alkaloid 沈澱試藥에 미치는 影響

各種 alkaloid 에 glycyrrhizin 을 添加한 後 Meyer 試藥이나 ammonium reineckate 試藥을 使用하여 沈澱反應을 檢討한 結果 glycyrrhizin 을 添加하면 glycyrrhizin 이 直接 alkaloid 에 作用하여 沈澱反應에 影響을 준다고 思惟되나 一便 glycyrrhizin 自身이 沈澱試藥에 어떠한 影響을 미치지 않나 生覺되어 glycyrrhizin 이 各種金屬 ion 에 미치는 影響을 觀察하였다.

實驗方法 및 成績은 다음과 같다. 이때 glycyrrhizin 溶液은 100.0 ml 中 100.0 mg 를 含有케 하였다.

i) Fe<sup>+++</sup> ion: Fe 가 1.0% 含有된 ferric chloride 溶液

0.1 ml 에 glycyrrhizin 溶液 1.0 ml 를 加하고 對照는 水 1.0 ml 를 加하고 各各 dithizone 을 加하니 glycyrrhizin 를 加한 溶液에 있어서는 沈澱이 생기지 않으나 水溶液에 있어서는 黑色의 沈澱이 出現하였다.

ii) **Cu<sup>++</sup> ion:** Cupric sulfate 를 使用하여 同一한 方法으로서 alizarin 을 添加하니 glycyrrhizin 添加側은 淡紅色으로 水溶液은 淡橙色으로 變色되었다.

iii) **Zn<sup>++</sup> ion:** Zinc sulfate 를 使用하여 同一한 方法으로서 alizarin 을 添加하니 兩側 다 같이 黃色을 呈하였다.

iv) **Al<sup>+++</sup> ion:** Aluminum chloride 를 使用하여 同一한 方法으로서 aluminon 을 添加하니 glycyrrhizin 添加側은 赤色沈澱이 많았고 水溶液은 沈澱이 적을뿐으로 大差는 없었다.

v) **Hg<sup>++</sup> ion:** Mercury bichloride 를 使用하여 同一한 方法으로서 dithizone 을 添加하니 glycyrrhizin 添加側은 赤褐色의 沈澱이 水溶液에 比하여 若干 많은 듯 하나 別差異를 認定치 못하였다.

vi) **Cr<sup>+++</sup> ion:** Potassium chromate 를 使用하여 同一한 方法으로서 aluminon 을 添加하니 兩側이 同一하게 赤色沈澱이 出現하였다.

即 Fe ion 以外에서는 glycyrrhizin 添加로서 特記할 變化가 없으므로 Hg<sup>++</sup> ion 이 主成分인 Meyer 試藥이나 Cr<sup>+++</sup> ion 이 主成分인 ammonium reineckate 試藥自體에 對하여 glycyrrhizin 이 直接影響을 미치지 않은 것으로 思料된다.

**4) Glycyrrhizin 이 各種 alkaloid 의 titration 에 미치는 影響**

i) **Ephedrine:** Ephedrine hydrochloride 1.0 g 를 秤取하여 蒸溜水 5.0 ml 에 溶解시킨 後 sodium hydroxide 0.5 g 를 加한 後 chloroform 10.0 ml 로 3 回抽出

**Table 18. Titration of Ephedrine solution mixed with glycyrrhizin**

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample (ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	3	4.90
0.01	3	5.45
0.02	3	5.45
0.03	3	5.45
0.04	3	5.45
0.05	3	5.50
0.06	3	5.50

하여 이 抽出液을 合하고 5.0 ml 의 蒸溜水로 3 回 水洗한 後 이 抽出液을 7 等分하여 蒸發乾固시킨 다음 이 에 各各 蒸溜水 20.0 ml 로 2 時間 振盪하여 25°C 에 서 放置한 後 未溶解部가 있는 過飽和溶液에 glycyrr-

hizin 溶液(0.01 g 를 50.0 ml 에 溶解시킨 것) 一定量을 加하여 振盪한 後 蒸溜水를 追加하여 一定量(50.0 ml) 으로하고 2 時間 放置後 飽和狀態에 있는 上澄液 各 3.0 ml 式을 取하여 N/100 sulfuric acid 一定量(10.0 ml)을 加한 後 過剩의 N/100 sulfuric acid 를 N/100 sodium hydroxide 로 逆測하였다. 이때 指示藥으로서 는 bromothymolblue 를 使用하였다. 測定結果는 第 18 表와 같다.

ii) **Cocaine:** 上記 ephedrine 과 同一한 操作으로 하였으며 그 測定結果는 第 19 表와 같다.

**Table 19. Titration of cocaine solution mixed with glycyrrhizin**

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample (ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	3	2.0
0.01	3	1.8
0.02	3	1.8
0.03	3	1.8
0.04	3	1.8
0.05	3	1.8
0.06	3	1.8

iii) **Atropine:** 上記 ephedrine 과 同一한 操作으로 하였으며 그 測定 結果는 第 20 表와 같다.

**Table 20. Titration of atropine solution mixed with glycyrrhizin.**

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample (ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	3	3.6
0.01	3	3.5
0.02	3	3.4
0.03	3	3.4
0.04	3	3.3
0.05	3	3.3
0.06	3	3.2

iv) **Caffeine:** 上記 ephedrine 과 同一한 操作으로 하였으며 그 測定結果는 第 21 表와 같다.

**Table 21. Titration of caffeine solution mixed with glycyrrhizin.**

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample (ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	10	10.5
0.01	10	10.5
0.02	10	11.0
0.03	10	11.5
0.04	10	12.0

v) **Aconitine:** Aconitine 0.05 g 를 蒸溜水 約 90.0 ml 에 溶解飽和시킨 後 이 液을 7 等分하여 glycyrrhizin 溶液(10.0mg/ml)을 各各 1.2, 3, 4, 5, 6 ml 를 加한 後 各 各 물을 加하여 全量을 100.0 ml 로 하고 約 40 分間 振盪하여 2 時間 放置한 後 各 5.0 ml 를 取하여 N/100 sulfuric acid 5.0 ml 式을 加하고 N/100 sodium hydroxide 로 逆測하였다. 이때 指示藥은 bromothymol-blue 를 使用하였으며 그 測定結果는 第 22 表와 같다.

**Table 22.** Titration of aconitine solution mixed with glycyrrhizin.

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample (ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	5	0.2
0.01	5	0.2
0.02	5	0.2
0.03	5	0.2
0.04	5	0.2
0.05	5	0.2
0.06	5	0.2

vi) **Strychnine:** 上記 aconitine 과 同一한 操作으로 하였으며 그 測定結果는 第 23 表와 같다.

**Table 23.** Titration of strychnine solution mixed with glycyrrhizin.

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample(ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	5	0.50
0.01	5	0.45
0.02	5	0.45
0.03	5	0.40
0.04	5	0.40
0.05	5	0.35
0.06	5	0.30

即 strychnine 과 atropine 에서는 N/100 sulfuric acid 의 ml 數가 glycyrrhizin 의 量增加로서 減少되는 傾向이 있다. 이것은 glycyrrhizin 이 增加함에 따라 溶解度의 減少로서 液中的 strychnine 과 atropine 의 濃度가 各各 減少되었음을 意味한다. 그러나 cocaine 과 aconitine 에서는 別變化를 認定치 못하였고ephedrine과 caffeine 에서는 增加하는 傾向이 있었다.

5) **Glycyrrhizin 이 生藥抽出液에 미치는 影響**

i) **Scopoliae rhizoma(莨菪根):** 莨菪根乾燥末 100.0 g 에 蒸溜水 500.0 ml 를 加하여 30°C 溫浴中에 約 2 時間 浸出한 後 濾過하고 濾過液에 莨菪根乾燥末 50.0 g 를 加하여 溫浸하였다. 이 操作을 4 回 反復하였고 每回마다

濾液 10.0 ml 에 濃 ammonia solution 1.0 ml 를 加하고 chloroform 30.0 ml 로서 3 回 抽出하여 이 chloroform 液을 舍하여 蒸發乾固시킨 後 N/100 sulfuric acid 10.0 ml 를 加하고 indicator 로 bromothymol-blue 1 滴을 加하여 N/100 sodium hydroxide 로 逆測하였다. 以上의 操作은 室溫에서 行하였다. 이때 N/100 sulfuric acid 消費量은 300.0 ml/L 였다.

各種濃度의 glycyrrhizin 을 添加했을 때의 alkaloid의 抽出은 莨菪根飽和液 100.0 ml 을 取하여 여기에 莨菪根末 20.0 g 를 加하고 glycyrrhizin 粉末을 加하여 여러 濃度의 glycyrrhizin 溶液을 얻은 다음 各各 室溫에서 5 時間 放置하고 濾過後 濾液 各 10.0 ml 를 取하여 濃 ammonia solution 1.0 ml 式을 加하고 chloroform 100.0 ml 로 振盪한 後 chloroform 層을 分離하여 完全히 蒸發乾固시킨 後 bromothymol-blue 1 滴을 加하고 N/100 sulfuric acid 10.0 ml 를 加하여 N/100 sodium hydroxide 로 逆測하였다. 이때의 結果는 第 24 表와 같다.

**Table 24.** Titration of extracted solution of scopoliae rhizoma mixed with glycyrrhizin.

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample(ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	10	3.0
0.01	10	3.1
0.02	10	3.1
0.03	10	3.1
0.04	10	3.1
0.05	10	3.1
0.06	10	3.1

ii) **Aconiti radix(草烏):** 上記 scopoliae rhizoma 와 同一한 方法으로 操作하였으며 單飽和溶液의 N/100 sulfuric acid 消費量은 390.0 ml/L 이다. 이때의 結果는 第 25 表와 같다.

**Table 25.** Titration of extracted solution of aconiti radix mixed with glycyrrhizin.

Concentration of glycyrrhizin (%)	Sample(ml)	N/100 sulfuric acid (ml)
0	10	3.9
0.02	10	3.9
0.03	10	3.9
0.04	10	3.9
0.05	10	4.0
0.06	10	4.0
0.10	10	4.0

即 scopoliae rhizoma 와 aconiti radix 의 生藥抽出液에 glycyrrhizin 을 添加했을 때는 큰 變化를 볼 수 없

있으며 一定한 傾向을 發見치 못하였다.

**6) Glycyrrhizin 溶液이 alkaloid 溶液에 直接 미치는 影響**

Aconitine, ephedrine, atropine, cocaine, strychnine 을 各 100.0 mg/20.0 ml 로 하여 各 各 3.0 ml 를 取하고 여기에 glycyrrhizin 100.0 mg/100.0 ml 溶液을 各 各 3.0 ml 씩 加하니 strychnine 溶液에서는 混濁이 出現하였으나 其他 alkaloid 에서는 變化가 없었다. 그러므로 strychnine 溶液에서는 다시 2.0 ml 식 7 個를 取하여 glycyrrhizin 溶液을 各 各 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 ml 를 加하였던 바 glycyrrhizin 溶液의 添加量의 增加에 따라 濁度도 增加하는 現象을 보았다. 따라서 上記 alkaloid 中 strychnine 是 直接 glycyrrhizin 과 沈澱反應이 일어난다는 것을 認定할 수 있다 (第 26 表).

**Table 26.** The turbidity of strychnine solution mixed with glycyrrhizin solution.

Strychnine solution (ml)	Glycyrrhizin solution(ml)	Turbidity
2	0.2	—
2	0.5	+
2	1.0	++
2	1.5	+++
2	2.0	+++
2	2.5	Precipitate
2	3.0	Precipitate
2	3.5	Precipitate

Concentration: Strychnine 100.0 mg/20.0 ml  
Glycyrrhizin 100.0 mg/100.0 ml

**總括 및 考察**

各種 alkaloid 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 漸次的으로 添加했을때의 Meyer 反應은 各種 alkaloid 溶液에서 顯著히 抑制되어 陰性으로 나타났다. 이때 對照로 glycyrrhizin 과 同濃度の glucuronic acid, dextrose, tragacanth gum, saponin 等 溶液은 이들을 添加하지 않은 alkaloid 水溶液의 各濃도에 있어서 나타나는 Meyer 反應과 別差를 認定치 못하였다.

各種 alkaloid 와 glycyrrhizin 을 混合시킨 後 反應에 關與치 않은 殘存 alkaloid 量을 ammonium reineckate 沈澱試藥을 使用하여 比色定量한 結果 strychnine nitrate 와 atropine sulfate 에서는 glycyrrhizin 添加로 因한 alkaloid 量의 減少가 低濃도에 있어서는 對照에 比하여 顯著하고 高濃도에 있어서는 差異를 認定키 困難하였다. Aconitine 에서는 glycyrrhizin 添加로 因하여 低濃度에서는 若干 減少되는 傾向을 보이며 高濃度에서는 差를 認定키 困難하였고. cocaine hydrochloride 에서는 若干 減少되었다. 即 alkaloid 와 glycyrrhizin 을 混合

했을때 glycyrrhizin 이 alkaloid 와 反應하여 測定할 수 있는 alkaloid 의 量이 減少되었다고 思惟되며 이와 같은 現象은 alkaloid 溶液이 低濃度일수록, glycyrrhizin 添加量이 많을수록 顯著하다.

Glycyrrhizin 이 alkaloid 沈澱試藥에 미치는 影響을 보 건데 glycyrrhizin 添加時 Hg ion 이나 Cr ion 에서 對照와 比等한 反應을 일으키는 것으로 미루어 Hg ion 이 主成分인 Meyer 試藥이나 Cr ion 이 主成分인 ammonium reineckate 試藥自體에 對하여 glycyrrhizin 이 直接影響을 미치는 일은 別로 없다고 生覺된다. 故로 glycyrrhizin 添加時 alkaloid 의 隱蔽는 glycyrrhizin 이 alkaloid 와 反應하여 沈澱反應에 影響을 賦與한다고 思惟된다.

Glycyrrhizin 이 各種藥物에 미치는 影響을 titration 法으로서 觀察하면 strychnine 과 atropine 에서는 N/100 sulfuric acid 消費量이 減少되었으므로 strychnine 과 atropine 의 濃도가 低下되었다고 볼 수 있으며 ephedrine 과 caffeine 에서는 N/100 sulfuric acid 의 消費量이 若干 增加되었으므로 液中 ephedrine 과 caffeine 의 濃도가 若干 增大되었다고 볼 수 있으며 cocaine 과 aconitine 에서는 別變化를 볼 수 없으며 同時に 一定한 傾向을 找지 못하였다. 또한 生藥 scopoliae rhizoma 와 aconiti radix 抽出液에서는 큰 變化를 볼 수 없었다. Alkaloid 溶液에 glycyrrhizin 溶液을 混合할 때 strychnine 에서만 混濁이 일어난므로 strychnine 에서는 沈澱反應이 일어난을 알 수 있다.

Glycyrrhizin 이 藥物溶解度에 미치는 影響을 考察하 건데 水溶液中에 있어서 二成分의 interaction 에 關한 研究는 許多하며<sup>21)</sup> Neish<sup>22)</sup>는 caffeine 이 naphthylamine, sulfapyridine, sulfathiazole 및 數種의 染料를 包含하는 aromatic amine 의 溶解度를 增加한다고 報告하였고 Higuchi 等은 caffeine 과 benzoic acid 및 benzoate ion<sup>23)</sup>, salicylic acid, salicylate ion 및 butylparaben,<sup>24)</sup> benzocaine, phenobarbital 및 barbital<sup>25)</sup> 等의 interaction 을 分配法, 水點降下法 및 溶解度分析 法으로 實驗하여 complex 形成을 確認하였고 Higuchi 26, 27) 等은 N, N, N, N-tetramethyl phthalamide 等 이 p-hydroxy benzoic acid, salicylic acid, chloramphenicol 및 phenol 과 水에 可溶性 또는 不溶性인 complex 形成을 報告하였고 Beal<sup>28)</sup>은 nonionic surfactant, cationic surfactant 를 添加하여 caoe aloe 를 抽出時 anthraquinon glycoside 와 遊雜 anthraquinon 의 抽出量이 增加함을 報告하였으며 禹<sup>29)</sup>는 發泡性非電解性 物質인 saponin 이 難溶性成分의 溶解度를 增加시킨다고 報告하였다. 著者의 實驗에 依하면 glycyrrhizin 이 各種藥物의 溶解度에 미치는 實驗結果는 溶解度の 增加



또는 減少를 招來하였는데 이 增減하는 現象은 上記諸 報文에서 보는 바와 같이 各種藥物이 glycyrrhizin 과 complex 를 形成하여 溶解度에 미치는 影響으로 思惟 된다. 이 complex 는 強酸이나 強 alkali 에 對하여서는 分解되기 쉬우므로 titration 法으로는 큰 差異를 認定할 수 없었으나 ammonium reineckate 試藥이나 Meyer 試藥과 같은 alkaloid 沈澱試藥에 對하여서는 別影響을 받지 않음으로 顯著한 隱蔽反應을 나타낸 것으로 思料된다

### 結 論

Glycyrrhizin 의 作用機轉에 對하여 化學實驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Glycyrrhizin 은 各種 alkaloid 에 있어서의 Meyer 反應을 隱蔽한다.

2. Ammonium reineckate 試藥으로 glycyrrhizin 과 alkaloid 混合液의 alkaloid 를 比色定量한 結果 strychnine nitrate, atropine sulfate 에서는 減少하는 傾向이 있고 aconitine, cocaine hydrochloride 에 있어서는 이 傾向이 極히 적었다.

3. Titration 法으로 glycyrrhizin 溶液中에 飽和狀態로 溶出된 alkaloid 量을 測定한 結果 strychnine 과 atropine 에서는 顯著한 減少, cocaine 과 aconitine 에서는 別變化를 認定치 못하였고 ephedrine 과 caffeine 에서 若干 增加되었다.

Scopoliae rhizoma 와 aconiti radix 의 抽出液에서는 別變化가 없었다.

4. Glycyrrhizin 과 各種 alkaloid 를 直接混合하면 strychnine 에 있어서만 沈澱反應이 나타난다.

5. 以上の 結果로 glycyrrhizin 은 各種藥物과 complex 를 形成하여 그 溶解度에 影響을 미친다고 思料된다.

### 綜 合 結 論

以上の 動物實驗 및 化學實驗結果를 綜合하면 glycyrrhizin 은 各種 alkaloid 와 complex 를 形成하여 溶解度를 減少 또는 增加시킨다. 이 結果는 動物實驗으로서 mouse 및 金魚에 對한 致死率의 減少 또는 增加를 招來하는 結果와 一致한다. 따라서 glycyrrhizin 이 各種藥物의 mouse 致死率에 미치는 影響은 glycyrrhizin 의 complex 形成으로 인한 作用이라고 思料된다.

(本論文作成을 指導하여 주신 吳鎮燮教授 및 洪思岳副教授에게 謝意를 表하며 여러가지로 協助하여 주신 敎室員諸位와 試料를 提供하여 주신 理研 金京鎬 先生에게 深謝하는 바입니다.)

### ABSTRACT

## Effects of Glycyrrhizin on Mortality Rate of Mouse Challenged with Poisons

Dong Soo, Kim, M.D.

Department of pharmacology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

(Director: Prof. Jin Sup, Oh, M.D.)

It has been suggested that glycyrrhizin, the active principle of Glycyrrhiza, has the antidotal action against various toxic substances. The effects of glycyrrhizin on mortality rate of mouse challenged with various poisons were evaluated. The chemical studies were also carried out to determine the action mechanism of glycyrrhizin. Following were the results:

1. Oral administration of glycyrrhizin resulted in a marked decrease of mortality rate of mouse challenged with strychnine nitrate, atropine sulfate and physostigmine salicylate, while no effects against aconitine, morphine hydrochloride, arsenic pentoxide and ephedrine hydrochloride.

2. Intraperitoneal administration of glycyrrhizin resulted in a decrease of mortality rate of mouse challenged with strychnine nitrate, physostigmine salicylate, picrotoxin, tetratoxin, diphtheria toxin and tetanus toxin, especially in strychnine and physostigmine poisonings. However, no effect was observed against cocaine hydrochloride, atropine sulfate, aconitine, morphine hydrochloride, digitoxin, procaine hydrochloride, barbital sodium, histamine diphosphate, mercury bichloride and arsenic pentoxide.

The mortality rate of mouse challenged with caffeine and sodium benzoate, ephedrine hydrochloride and tolazoline hydrochloride was, on the contrary, increased.

3. Fifty percent lethal doses of mouse were: 1.555 mg/kg with strychnine nitrate alone, 2.295 mg/kg with strychnine nitrate and glycyrrhizin, 0.950 mg/kg with physostigmine salicylate alone, 1.285 mg/kg with physostigmine salicylate and glycyrrhizin, 6.39 mg/kg with picrotoxin alone, 8.14 mg/kg with picrotoxin and glycyrrhizin, 662.5 mg/kg with caffeine and sodium benzoate alone, 445.5 mg/kg with caffeine and sodium benzoate and glycyrrhizin, and 515.0 mg/kg with epe-

drine hydrochloride alone, 498.0 mg/kg with ephedrine hydrochloride and glycyrrhizin,

4. Similar effects were also observed in mortality rate of gold-fish.

5. The effects of glycyrrhizin were compared with those of glycyrrhetic acid and glucuronic acid, hydrolytes of glycyrrhizin. The principal action of glycyrrhizin appeared to originate from glycyrrhizin molecule itself.

6. Slower absorption of Fe<sup>59</sup> in mouse occurred when the mixture of isotope and glycyrrhizin was given orally, while no difference in the rate of absorption was observed upon subcutaneous administration.

7. Glycyrrhizin was very active in blocking Meyer's reaction of various alkaloids.

8. Glycyrrhizin appeared to decrease the detectable amounts of alkaloids precipitated by ammonium reineckate; to a greater extent in strychnine nitrate and atropine sulfate, and to a lesser extent in aconitine and cocaine hydrochloride.

9. When glycyrrhizin was added to the saturated alkaloid solutions, the changes in solubilities occurred; considerable decrease in strychnine and atropine, no changes in cocaine and aconitine, and slight increase in ephedrine and caffeine.

10. When glycyrrhizin was directly mixed with various alkaloids, precipitating reaction occurred only with strychnine.

11. From these chemical studies, glycyrrhizin appeared to form complexes with various agents and to exert influences on their solubilities.

## REFERENCES

- 1) 趙炳憲: 甘草에 대하여, 綜合醫學, 7:301, 1962.
- 2) 篠田, 上枝: 甘草中の一新フラバノン配糖體に就て, 藥學雜誌, 54:707, 1934.
- 3) Groen J. et al: *Effects of Glycyrrhizinic acid on the electrolyte metabolism in Addison's disease*, *J. clin. invest.*, 31:87, 1952.
- 4) Tocco-Tocco: *Arch. internal Pharmacodynamie*, 23:11, 1924, 28:445, 1924. (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu* 5:176, 1957에서引用)
- 5) 羽野, 後藤, 高田: 日本藥理雜誌, 38:20, 1944, 40:43, 1946. (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu* 3:358, 1956에서引用)
- 6) 肥後: 日本藥理雜誌, 46:191, 1951, (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu* 3:358, 1956에서引用)
- 7) 市川, 齊藤: 醫學と生物學 14:5, 1949. (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu* 3:358, 1956에서引用)
- 8) 進藤, 芳賀: グリチルリチンの破傷風毒素, 抗毒素中和作用に及ぼす影響, *アレルギー* 2:332, 1954.
- 9) 三好: 日新醫學, 39:358, 1952 (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu*, 5:176, 1957에서引用)
- 10) 梶本, 黒川: 甘草成分の藥理學的 研究 (抄録), 日本藥理學雜誌, 55:153, 1959.
- 11) 久保木: 綜合醫學, 11:38, 1954, 12:56, 1955. (*Acta Scholae Medicinalis in Gifu* 5:176, 1957에서引用)
- 12) 坂口: 甘草の解毒作用に就て, 岐阜縣醫科大學紀要 3:357, 1956.
- 13) 坂口: 甘草の解毒作用に就て, 岐阜縣醫科大學紀要 4:579, 1957.
- 14) 坂口: 甘草の 解毒作用に就て—*Glycyrrhizin*に就て—岐阜縣醫科大學紀要, 5:176, 1957.
- 15) 坂口: 甘草の 解毒作用に就て, 岐阜縣醫科大學紀要 7:88, 1959.
- 16) P.Karrer, W.Karrer: J.C.Chao: *Beitrag zur Kenntnis des Glycyrrhizins*, *Helvetica Acta* 4:100 1921,
- 17) 三好: 日新醫學, 39:358, 1952. (*Shikoku Acta Medica* 18:305, 1962에서 引用)
- 18) 黒川, 倉本, 岡本, 木村: 甘草成分の藥理學的 効果の比較研究, 四國醫學雜誌, 18:5, 1962.
- 19) F.J. Bandelin: *The Colorimetric Determination of Various Alkaloids*, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 39:493, 1950.
- 20) Lee Kum Tatt: *Determination of Papaverine and Narcotine by using Ammonium Reineckate*, *Nature*, 180:1288, 1957.
- 21) 蔡東圭: 水溶液中 *Caffeine* 또는 *Nicotinamide*에 의한 *complex* 形成에 관한 研究, 藥學會誌 7:1, 1963.
- 22) Neish, W.J.P.: *On the Solubilisation of aromatic amines by purines*, *Rec. trav. chim.* 67: 361, 1948
- 23) Higuchi T. and Zuck D.A.: *Investigation of some complexes formed in solution by caffeine, II Benzoic acid and Benzoate Ion*, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 42:132, 1953.
- 24) Higuchi T. and Zuck D.A.: *Investigation of some complexes formed in solution by caffeine, III. Interactions between caffeine and aspirin, p-hydroxybenzoic acid, m-hydroxybenzoic acid, salicylic acid, salicylate ion, and butyl paraben*. *J. Am. Pharm.*

- Assoc., Sci. Ed.*, 42:138, 1953.
- 25) Higuchi T. and Lach J.L.: *Investigation of some complexes formed in solution by caffeine. IV. Interactions between caffeine and sulfathiazole, sulfadiazine, p-aminobenzoic acid, benzocaine, phenobarbital and barbital.* *J. Am. pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43:349, 1954.
- 26) Higuchi T. and Kostenbauder H.B.: *Formation of molecular complexes by some water-soluble amides I, Interaction of several amides with p-hydroxybenzoic acid, salicylic acid, chloramphenicol and phenol.* *J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, 45:518, 1956.
- 27) Higuchi T. and Kostenbauder H.B.: *Formation of molecular complexes by some water-soluble amides, Effects of decreasing water-solubility on degree of complex formation.* *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 45:810, 1956
- 28) Beal. L.: *Am. Pharm. Assoc.* 370, 1956. (*Seoul University Journal, Medicine & Pharmacy Series* 8:322, 1959에서 引用)
- 29) 禹麟根: 難溶性成分抽出에 미치는 Saponin의 影響 *Seoul University Journal, Medicine & Pharmacy Series*, 8:322, 1959.