生薬の生物活性成分に関する研究 センブリエキス, Swertiamarin
および Gentianine の薬理作用¹⁾

山原條二, 木島孝夫, 沢田徳之助,^{2a)} 藤村 一^{2b)}

京都薬科大学,^{2a)} 岐阜大学医学部^{2b)}

Biologically Active Principles of Crude Drugs: Pharmacological Actions of
Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine¹⁾

JOHJI YAMAHARA, TAKAO KONOSHIMA, TOKUNOSUKE SAWADA^{2a)}
and HAJIME FUJIMURA^{2b)}

Kyoto College of Pharmacy,^{2a)} and Gifu University School of Medicine^{2b)}

(Received February 10, 1978)

The pharmacological effect of a methanolic extract of *Swertia japonica*, swertiamarin being the main secoiridoid glucoside of this herb and gentianine obtained from swertiamarin in aqueous ammonia, were investigated in mice and rats. Gentianine was found to exert depression of the central nervous system and anti-ulcerogenic action, as well as inhibitory action against gastric secretion, whereas the others had no appreciable action.

Keywords—*Swertia japonica*; swertiamarin; gentianine; pharmacological action of crude drugs; CNS depressant action; anti-ulcer; inhibition of gastric juice secretion

センブリはゲンチアナなどとともに苦味健胃生薬の代表的なものである。またセンブリの苦味成分として含有量の高い swertiamarin はゲンチアナやリンドウの苦味成分 gentiopicroside と同じく secoiridoid に属するものであるが、苦味の本体である secoiridoids が胃腸機能を亢進させるというような健胃的作用を積極的に肯定する薬理作用の報告は少ない。近年の研究では萩庭³⁾ らは胃液、胃酸分泌の亢進やその他健胃的に作用すると考えられる薬効はなんらリンドウ科苦味生薬では得られなかったと報告している。ゲンチアナやリンドウ (竜胆) などのリンドウ科生薬の古い医書、本草書に記載⁴⁾ されている薬効を考察すると、漢方処方の竜胆瀉肝湯にみられる様にリンドウは抗炎症作用を期待して使われたり、ゲンチアナ⁵⁾ は神経衰弱やヒステリーにも使用されたことが示されている。すなわちその薬効は単に健胃だけでなく、抗炎症、鎮静作用といった範囲にまでもおよんでいるものと思われる。そこでこれら苦味健胃生薬の薬理作用に興味を持ち、特に苦味成分含量の高いセンブリのメタノール乾燥エキスおよびその主成分 swertiamarin についての薬理学的研究に着手した。さらにアルカロイドはしばしば生理活性物質となりうることから swertiamarin の artifact である gentianine に関しても併せて検討した。

実 験 の 部

実験材料

センブリ (*Swertia japonica* MAKINO) の 1974 年秋に採集された大阪市場品を 1975 年春に使用した。センブリメタノールエキス (SEX と略) はセンブリをメタノールで冷浸して、40—50° で減圧濃縮乾固したものをデシケーター中に保存した。Swertiamarin (以下 SM と略) は H. Inouye⁶⁾ らの方法によりメタノールエキスから分

1) 日本生薬学会第 23 年会で発表, 広島, 1976 年 11 月。

2) Location: a) Misasagi Yamashina-ku, Kyoto, 607, Japan; b) Tsukasamachi, Gifu, 500, Japan.

3) 萩庭丈寿, 原田正敏, 薬誌, 81, 1387 (1961).

4) 赤松金芳, “和漢薬,” 医歯薬出版株式会社, 東京, 1970, p. 148.

5) Gerhard Madaus, “Lehrbuch der Biologischen Heil Mittel,” band II, Georg Thieme, Verlag, Leipzig, 1938, p. 1436.

6) H. Inoue, S. Ueda Y. Nakamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 18, 1856 (1970).

離精製し, swertiamarin acetate として, また gentianine も thin-layer chromatography (TLC), 混融, infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) から標品と同一とした. その他比較対照薬として phenylbutazone, 硫酸 atropine, 塩酸 chlordiazepoxide, 塩酸 chlorpromazine などを用い, 水に不溶性の場合は 1% アラビアゴム懸濁液として, また対照群は水のみをそれぞれ, 特にことわらない場合はいずれも経口投与して試験した.

実験方法

1. 消化器系に対する作用 1) 実験的胃潰瘍に対する作用——a) Stress 潰瘍: 既報⁷⁾に準じて Wistar 系雄性ラット, 体重 100 g 前後のものを 18 時間絶食したのち, 一群 6 匹として被検薬を経口投与し, 30 分後に 23° の水中に拘束し, 4 時間後に動物を引き上げて殺した後, 開腹して胃を摘出した. 次いで大弯側に沿って切開した. 判定は腺胃部粘膜に発生した erosion の数および程度から潰瘍指数を算出し, 対照群に対する抑制率を求めた.

b) Shay ラット潰瘍: Shay らの方法に準じ Wistar 系雄性ラット体重 300 g 前後のものを一群 8 匹として, 48 時間絶食した後, エーテル麻酔下に開腹し, 幽門部結紮手術を行なった. 手術後直ちに被検薬を経口あるいは十二指腸内投与し, 18 時間後に動物を殺して胃を摘出し胃液量および胃液の pH を測定すると共に, stress 潰瘍の場合と同様潰瘍の程度を評価した.

2) 胃液分泌に対する作用——体重 150 g 前後の Wistar 系雄性ラットを一群 6 匹として 24 時間絶食した. エーテル麻酔下に開腹, 胃幽門部を結紮して, 直ちに被検薬を十二指腸内投与し, 傷口を縫合したのち, 4 時間後, 胃液量および pH を既報⁸⁾に準じて求めた. 対照群は水のみを投与した.

3) 腸管内炭素末輸送に対する作用——24 時間絶食した体重 18 g 前後の dd 系雄性マウスに, 炭素末乳剤 (5.0% 炭素末, 10% アラビアゴム水溶液) 0.1 ml/10 g を経口投与し, 炭素末投与 30 分後に動物を殺し, 直ちに開腹して腸管を摘出した. 炭素末の移送率は, 小腸全長に対する幽門部から炭素末到達先端までの距離で求めた. 被検薬は炭素末投与前 20 分に経口投与し, 対照群は水のみを投与した. 尚一群は 10 匹で試験した.

2. 中枢神経系に対する作用 1) 非特異的な一般鎮静作用——a) 一般行動の観察: 体重 18—20 g の dd 系雄性マウス一群 10 匹を用い, 被検薬の各用量の経口投与によって現われる一般状態の変化を被検薬投与後 3 時間観察した.

b) 自発運動活性におよぼす影響: 日本医科器械製運動量測定装置を使用して既報⁷⁾に準じ, 体重 18—20 g の dd 系雄性マウス 10 匹を一群として, 被検薬を投与後から直ちに 10 分間ごとの運動量を 60 分まで測定した. 実験成績は実験開始直後の 10 分間の運動量を 100 として, 各測定時間における 10 分間の運動量を % で示した. 投与は腹腔内あるいは経口投与した.

2) 実験的に誘発した異常行動におよぼす影響——a) Hexobarbital 睡眠増強作用: 体重 18—20 g の dd 系雄性マウスを用いて, hexobarbital 睡眠時間におよぼす影響について検討した. すなわち一群 10 匹のマウスを用いて被検薬を経口あるいは腹腔内投与して, その後 1 時間に hexobarbital-Na 80 mg/kg を腹腔内投与し, 正向反射の消失を指標にして睡眠時間を測定した.

b) Apomorphine の常同行動におよぼす影響: 一群 10 匹の dd 系雄性マウスを用い, Ther and Schramm の方法⁹⁾に準じ, 被検薬を投与して 1 時間後に apomorphine 10 mg/kg を皮下注射し, その 30 分後から 60 分間にわたり, マウス 2 匹ずつを金網のケージに入れ, licking および cage biting の 2 項目の発現の有無を観察した. 被検薬はいずれも経口で投与した.

c) けいれんにおよぼす影響: 最大電撃けいれん (150 v, 100 cps, 300 m sec), pentetrazol 100 mg/kg, strychnine 2 mg/kg および picrotoxin 10 mg/kg をそれぞれ腹腔内投与して惹起されるけいれんに対する影響を既報⁷⁾に準じて体重 20 g 前後の dd 系雄性マウス 10 匹を一群として, 被検薬を経口投与して, 60 分後に試験した.

d) Morphine による挙尾反応への影響: 既報⁷⁾に準じて, 体重 18—20 g の dd 系雄性マウスを一群 10 匹として, 被検薬を経口投与後, 60 分に塩酸 morphine 20 mg/kg を皮下注射した. そののち 30 分に挙尾反応の有無を観察した.

3. その他の薬理作用 1) 鎮痛作用——体重 18 g 前後の dd 系雄性マウスを一群 10 匹として被検薬を経口投与後 30 分に 0.7% 酢酸 0.1 ml/10 g を腹腔内投与し惹起される stretching 症状の抑制を酢酸投与後 25—30 分の 5 分間に観察して抑制された場合鎮痛効果があると判定する既報⁷⁾に準じて試験した.

2) 体温におよぼす影響——正常体温におよぼす影響について既報⁷⁾に準じて被検薬を経口投与して Wistar 系雄性ラット一群 6 匹として検討した.

3) 抗炎症作用——既報⁸⁾に準じて carrageenin 浮腫法で体重 100 g 前後の Wistar 系ラットを一群 8 匹として, 被検薬を経口投与後試験した.

7) 山原條二, 日薬理誌, 72, 899 (1976).

8) 山原條二, 沢田徳之助, 谿 忠人, 西野隆雄, 北川 勲, 藤林 一, 薬誌, 97, 873 (1977).

9) L. Ther, H. Schramm, Arch. Int. Pharmacodyu. Ther., 113, 302 (1962).

実 験 結 果

1. 消化器系に対する作用

1) 実験的胃潰瘍に対する作用 a) Stress 潰瘍—SEX 2000 mg/kg および SM は 500 mg/kg までの経口投与でも潰瘍の発生の阻害はまったく認められなかったが, 比較対照薬の硫酸 atropine は 10 mg/kg の投与で 100% 潰瘍の発生を抑制し, gentianine でも 100 mg/kg の投与では対照群に比較して 60% 程度の抑制作用を示した (Table I).

TABLE I. Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine on Water Immersing Stress

Substances	Dose, mg/kg, <i>p.o.</i>	Ulcer index mean $\pm$ S.E.	Inhibitory rate (%)
Control	—	70.5 $\pm$ 6.8	—
Methanolic extracts	2000	68.3 $\pm$ 5.0	3.1
Swertiamarin	250	70.0 $\pm$ 5.5	0.7
Swertiamarin	500	65.7 $\pm$ 7.1	6.8
Gentianine	50	45.1 $\pm$ 3.3 ^{a)}	36.0
Gentianine	100	28.0 $\pm$ 3.3 ^{b)}	60.3
Atropine-H ₂ SO ₄	10	0 ^{c)}	100.0

Significant difference from control, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$. (Student's t-test).

TABLE II. Anti-gastric Ulcer Activity of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine in Pylorus Ligated Rats

Substances	Dose, mg/kg, <i>i.d.</i>	Gastric juice (pH)	Gastric juice volume (ml/100 g, body wt.)	Ulcer index mean $\pm$ S.E.	Inhibitory rate (%)
Control	—	2.8 $\pm$ 0.5	5.33 $\pm$ 0.56	50.1 $\pm$ 4.2	
Methanolic extracts	2000	3.0 $\pm$ 0.7	5.07 $\pm$ 0.71	51.2 $\pm$ 3.8	
Swertiamarin	250	2.9 $\pm$ 0.7	4.85 $\pm$ 0.67	48.0 $\pm$ 5.2	4.2
Swertiamarin	500	2.7 $\pm$ 0.3	4.90 $\pm$ 0.55	45.2 $\pm$ 3.9	9.8
Gentianine	50	3.0 $\pm$ 0.3	4.50 $\pm$ 0.50	42.3 $\pm$ 3.3	15.6
Gentianine	100	3.0 $\pm$ 0.2	4.20 $\pm$ 0.50 ^{a)}	40.5 $\pm$ 2.8	19.2
Atropine-H ₂ SO ₄	10	3.0 $\pm$ 0.3	3.80 $\pm$ 0.50 ^{b)}	29.5 $\pm$ 3.0 ^{b)}	41.1

Significant difference from control, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$. (Student's t-test).

TABLE III. Antiulcerogenic Activity of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine in Rats

Substances	Dose, mg/kg, <i>i.d.</i>	Secretion volume (ml) mean $\pm$ S.E.
Control	—	2.5 $\pm$ 0.5
Methanolic extracts	2000	2.8 $\pm$ 0.5
Swertiamarin	250	2.6 $\pm$ 0.3
Swertiamarin	500	2.7 $\pm$ 0.6
Gentianine	50	2.2 $\pm$ 0.3
Gentianine	100	1.9 $\pm$ 0.5 ^{a)}
Atropine-H ₂ SO ₄	10	0.8 $\pm$ 0.1 ^{b)}

Significant difference from control, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.001$. (Student's t-test).

TABLE IV. Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine on the Movement of Charcoal Meal in the Mouse Small Intestine

Substances	Dose, mg/kg, p.o.	Intestinal propulsion (%) ^{a)} mean ± S.E.
Control	—	85.0 ± 4.6
Methanolic extracts	2000	86.7 ± 5.5
Swertiamarin	250	80.0 ± 6.8
Swertiamarin	500	85.0 ± 3.8
Gentianine	50	80.0 ± 7.3
Gentianine	100	75.6 ± 7.0
Atropine-H ₂ SO ₄	10	46.5 ± 3.9 ^{b)}

a) Intestinal propulsion rate (%) = length of charcoal passage / length of small intestine × 100.

b) Significant difference from control, $p < 0.01$.

TABLE V. Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine on Spontaneous Movement in Mice

Substances	Dose, mg/kg, p.o.	Spontaneous movement activity (% change on activity during first 10 min period), time (min) after administration, mean ± S.E.					
		10	20	30	40	50	60
Control		100.0 ± 11.3	102.1 ± 6.8	95.2 ± 5.8	80.7 ± 7.7	82.5 ± 6.5	80.3 ± 7.0
Methanolic extracts	1000	100.0 ± 6.9	89.5 ± 10.5	90.3 ± 7.6	82.6 ± 6.6	78.3 ± 7.1	80.2 ± 6.0
Swertiamarin	50 (i.p.)	100.0 ± 10.1	80.5 ± 7.8	80.5 ± 5.0	78.0 ± 6.0	78.5 ± 5.0	70.1 ± 5.9
Swertiamarin	100 (i.p.)	100.0 ± 5.3	90.5 ± 7.4	83.1 ± 4.9	75.0 ± 5.9	70.5 ± 6.1	73.2 ± 7.8
Swertiamarin	250	100.0 ± 6.9	83.5 ± 8.6	90.5 ± 7.7	84.1 ± 6.3	80.8 ± 8.8	78.1 ± 5.6
Swertiamarin	500	100.0 ± 6.4	88.4 ± 10.5	87.6 ± 8.8	81.2 ± 7.6	80.3 ± 4.8	70.2 ± 6.0
Gentianine	30	100.0 ± 6.4	97.5 ± 6.5	83.4 ± 7.1	62.3 ± 5.5 ^{a)}	42.1 ± 7.0 ^{a)}	40.3 ± 6.6 ^{a)}
Gentianine	50	100.0 ± 9.9	95.6 ± 7.1	89.2 ± 7.5	58.3 ± 7.9 ^{b)}	30.5 ± 6.1 ^{a)}	37.1 ± 6.5 ^{a)}
Chlordiazepoxide-HCl	10	100.0 ± 4.7	69.8 ± 5.3	55.3 ± 6.5	40.3 ± 6.2	30.1 ± 2.1	10.3 ± 1.1

Significant difference from control, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$.

b) Shay ラット潰瘍——被検薬 SEX 2000 mg/kg および SM は 500 mg/kg までの用量で十二指腸内投与して検討したが対照群と比較して胃液量, pH ならびに潰瘍指数においても有意な抑制はなかった. Gentianine は 100 mg/kg の投与で軽度な潰瘍指数の低下を示した (Table II).

2) 胃液分泌に対する作用 対照群では 4 時間の幽門部の結紮によって 2.5 ± 0.5 ml の胃液の貯留をみたが比較対照薬に用いた硫酸 atropine は 0.8 ± 0.1 ml で明らかに胃液分泌の抑制が認められたのに反し, SEX, SM では対照群とほぼ同様の胃液量であった. なお gentianine 100 mg/kg の十二指腸内投与では 1.9 ± 0.5 ml の胃液量で有意ではないが減量の傾向を認めた (Table III).

3) 腸管内炭末輸送に対する作用 硫酸 atropine 10 mg/kg の経口投与で対照群の約 50% の炭末移行率を示した. 一方 SEX, SM は対照群とほぼ同等の値で, gentianine も 100 mg/kg の投与ではいくぶん抑制的な傾向がみられたが有意な差でなかった (Table IV).

2. 中枢神経系に対する作用

1) 非特異的な一般鎮静作用 a) 一般行動の観察——SEX ならびに SM は 100 mg/kg および 500 mg/kg の投与でも対照群と同様何ら認むべき症状を示さなかった. Gentianine は 15 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg のいずれの投与でも投与後 40 分位から鎮静症状がみられ用量依存性があった. その症状は特異的なものでなく一

ケ所にうずくまり目を閉じ静止しているが手で触れると容易に逃げた。また用量を 100 mg/kg, 200 mg/kg と増量しても完全に正向反射を消失するものはなくかえって運動が活発になる場合もあった。

b) 自発運動活性におよぼす影響——Gentianine の 30 mg/kg, 50 mg/kg の経口投与でいずれも自発運動を抑制した。しかし比較対象の chlordiazepoxide に比較すればその抑制は弱いものであった。この場合も SEX および SM は対照群とほぼ同等の運動量を示した (Table V)。

2) 実験的に誘発した異常行動におよぼす影響 a) Hexobarbital 睡眠増強作用——SEX 2000 mg/kg および SM 560 mg/kg までの投与量では何らの増強作用も認められなかったが, gentianine は 30 mg/kg で既有意の増強がみられた。しかし chlordiazepoxide や chlorpromazine に比すれば弱いものであった (Table VI)。

b) Apomorphine の常同行動におよぼす影響——Chlorpromazine は常同行動を完全に抑制したのに対し, 被検薬の SEX および SM はそれぞれ 500 mg/kg, gentianine は 150 mg/kg の投与でもいずれも無効であった。

c) けいれんにおよぼす影響——SEX, SM では 500 mg/kg, gentianine は 300 mg/kg まで経口投与して検討したが, 最大電撃けいれん, pentetrazol けいれん, strychnine ならびに picrotoxin のいずれのけいれんをも各被検薬は抑制しなかった。

d) Morphine による挙尾反応への影響——Table VII に示したように SEX, SM は 500 mg/kg の投与でもまったく挙尾反応を抑制しなかったが, gentianine は対照薬 chlordiazepoxide に比較すれば弱いことが明らかに抑制作用がみられその ED_{50} 値は 155 mg/kg であった (Table VII)。

3. その他の薬理作用

1) 鎮痛作用 被検薬のうち gentianine に酢酸 stretching の抑制作用がみられその ED_{50} 値は 158 mg/kg で比較対照の aminopyrine の約 1/2 の効果であったが, SEX, SM はまったく無効であった (Table VIII)。

2) 体温におよぼす影響 SEX, SM は 500 mg/kg, gentianine は 150 mg/kg までそれぞれ投与して試験したがいずれも対照群に比して有意な変化はみられなかった。

TABLE VI. Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine on Hexobarbital-Na Hypnosis in Mice

Substances	Dose, mg/kg, <i>p.o.</i>	Sleeping time (min) mean $\pm$ S.E
Control (hexobarbital-Na, 80 mg/kg, <i>i.p.</i>)	—	35.5 $\pm$ 3.0
Methanolic extracts	2000	38.2 $\pm$ 4.1
Swertiamarin	50 (<i>i.p.</i>)	38.5 $\pm$ 3.3
Swertiamarin	100 (<i>i.p.</i>)	38.8 $\pm$ 4.0
Swertiamarin	250	36.5 $\pm$ 3.3
Swertiamarin	500	38.8 $\pm$ 4.0
Gentianine	15	44.4 $\pm$ 6.0
Gentianine	30	46.1 $\pm$ 3.0 ^{a)}
Gentianine	50	57.3 $\pm$ 4.1 ^{a)}
Chlordiazepoxide-HCl	10	89.2 $\pm$ 4.1 ^{b)}
Chlorpromazine-HCl	10	100.5 $\pm$ 3.8 ^{c)}

Significant difference from control, a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$. (Student's *t*-test).

TABLE VII. Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine on Straub's Tail Reaction Induced by Morphine

Substances	ED_{50} , mg/kg, <i>p.o.</i>
Methanolic extracts	> 2000.0
Swertiamarin	> 500.0
Gentianine	155.0 (111.0—203.0)
Chlordiazepoxide-HCl	9.0 (6.0—13.5)

TABLE VIII. Analgesic Effect of Swertia japonica Extracts, Swertiamarin and Gentianine by Stretching Method in Mice

Substances	ED ₅₀ , mg/kg, <i>p.o.</i>
Methanolic extracts	> 2000.0
Swertiamarin	> 500.0
Gentianine	158.0 (105.3—237.0)
Aminopyrine	75.0 (57.7—97.5)

3) 抗炎症作用 起炎剤注射後 1 時間ごとに 5 時間まで観察したが SEX, SM は 500 mg/kg の投与では有意な抑制作用はみられなかったが, gentianine 150 mg/kg では約 10% 程度の抑制が観察時間を通して認められたがこれも有意差は対照群に比較してなかった。

結論および考察

センブリメタノールエキスならびにセンブリに約 0.3% 程度含有されている苦味配糖体 swertiamarin および swertiamarin から合成されるアルカロイド gentianine の薬理作用について, センブリの使用方法を文献的考察から薬効を推定して実験項目を選定し, 主として経口投与によって試験した。しかしながら SEX および SM は胃腸機能にも中枢神経系にもその他の作用においても実験した範囲内では何ら薬効を示さなかった。また S.K. Bhattacharya¹⁰⁾ らが SM の中枢抑制作用を報告しているが, 報告と同様の実験を著者らも行ったが, まったく抑制作用はみられなかった。ただ gentianine は消化器系に対し, 胃液分泌を抑制し, 抗胃潰瘍作用を示し, S.K. Bhattacharya ら¹¹⁾ の報告にもある様に中枢神経系には弱い抑制効果を示した。今回の実験からはセンブリ自体の薬効を肯定する結果は得られなかった。SM などの iridoids 化合物の薬理作用は抗菌作用, 血圧低下作用, 鎮痛, 抗炎症作用, 緩下作用, 抗白血病作用のほか種々報告¹²⁾ されている。一方センブリと同じ苦味強壮剤 (bitter tonic) という分類に入れられるゲンチアナやチレッタ草はその苦味成分単品で薬用に供されることはない。鎮静薬としての西洋カノコソウはエキス剤として用いられている。このエキス剤の薬理的実験についても報告されているが, 人においてのみ長期投与やダブルブラインド法において有効性が証明¹²⁾ されている。この様なことも考えあわせると, また実験動物と人との代謝系の差異などもあって簡単に生薬の薬効は結論づけられないのは当然であるが, SM をアンモニアアルカリ性とすることによって容易に合成される gentianine が消化器機能に影響を与えているという事実が, 人がセンブリを服用した場合といかなる関連があるのかさらに検討を要する問題である。

謝辞 成分の分離にご助言をいただき, 標品を分与下さいました京都大学薬学部 井上博之教授に深謝いたします。

10) S.K. Bhattacharya, P.K.S.P. Reddy, S. Ghosal, A.K. Singh P.U. Sharma, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1547 (1976).

11) S.K. Bhattacharya, S. Ghosal, R.K. Chaudhuri, A.K. Singh P.U. Sharma, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1341 (1974).

12) H. Wagner and P. Wolff, "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity," Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1977, p. 148.