

복합 처방 품질 관리를 위한 시스템 차원의 연구 동향

이두석^{1*#} · 김영우^{2,3*#}

1 : ㈜바이로메드 연구개발센터, 2 : 대구한의대학교 한의과대학, 3 : 식품의약품안전처

Trends in System-level Research on Quality Control of Complex Herbal Formulation

Doo Suk Lee^{1*#}, Young Woo Kim^{2,3*#}

1 : R&D Center of ViroMed Co., Ltd., 2 : College of Korean Medicine, DaeguHaany University,
3 : Ministry of Food and Drug Safety

The quality control is a fundamental procedure for the standardization of herbal medicine to guarantee the consistency of efficacy and safety. For a long time, the quality analysis of herbal medicine has been largely dependent on the routine sensory evaluation, such as taste, smell, color, and shape. However, with the recent development of analytical instruments, various scientific approaches have been introduced in this field. On the basis of the theory that the biological activities of herbal medicine are mainly contributed by its chemical compositions, several types of chemical markers have been suggested for the quality evaluation. In addition to the analytical methods for the specific marker compound(s), including analytical marker and active marker, recently, chemical fingerprinting, a method comparing the chromatographic pattern of the whole chemical components, has been developed and widely accepted as a reliable approach for the quality control of herbal medicine. Moreover, in order to exactly understand the relationship between complex compounds and their holistic biological activities in herbal medicine, unique strategies, such as “BECCs (bioactive equivalent combinatorial components)” and “PhytomicsQC” have been established. In this article, we give an overview of the several categories of chemical markers and the recent research trends for the quality evaluation of herbal medicine.

keywords : Quality control, Herbal medicine, Chemical markers, Biological activities

서 론

최근 암 등의 복잡한 원인들에 의해 발생하는 만성질환들의 치료제를 개발하고자 하는 연구에서, 생물내 다양한 주변 인자들이 단일 약물에 의해 영향을 받은 특정 표적의 기능을 대체 및 보상하게 되는, 이른바 중복성(redundancy) 현상으로 약물의 효과가 감퇴되는 현상들이 보고되며, 이를 극복하고자 다중약물학(polypharmacology)과 같은 다양한 표적을 노리는 전략이 대두되고 있다¹⁾. 이러한 약물 개발 전략의 변화는 시스템 생물학(system biology)을 기반으로 하는 네트워크 약리학(network pharmacology)의 발전과 함께 병인들의 상호관계의 복잡성이 연구되며 더욱 가속화 될 것으로 예상된다.

한의학의 인체에 대한 전체론적인 관점(holism)은 질병을 특정 한 하나의 요인에 의해 발생하는 것이 아니라, 전체 유기체와 주변 환경과의 관계에서 일어나는 불균형한 상태로 보고 있다. 이러한 관점에 따라 한의약은 서로 다른 약성을 가지는 여러 가지의 한약재를 혼합하여 제조하며, 기존 “한 개의 표적, 한 개의 약물(one target, one drug)”을 지향하던 서양 의약과는 달리 복잡한 구성 성분들이 다양한 표적에 작용할 것을 기대하며 사용되어 왔다. 이는 앞서 언급한 다중표적 약물 개발 전략과 일치하며, 한의약이 축적하고 있는 다양한 질환에 대한 긴 시간의 치료 경험과 더불어 만성질환 치료에 새로운 실마리를 제시 할 수 있을 것으로 주목 받고 있다²⁾.

그러나 수백 가지의 성분들을 포함하고 있고, 실제로 무슨 성

* Corresponding author

Doo Suk Lee, R&D Center of ViroMed Co., Ltd. Bldg. 203, Seoul National University, 1, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742, Korea

·E-mail : dslee@viomed.co.kr ·Tel : +82-2-2102-7245

Young Woo Kim, College of Korean Medicine, DaeguHaany University, Haanyaero 1, Gyeongsan, Gyeongbuk, 712-715, Korea

·E-mail : drywkim@gmail.com ·Tel : +82-53-819-1867

·Received : 2016/11/30 ·Revised : 2016/12/14 ·Accepted : 2016/12/19

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2016.12.30.6.397>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

These authors equally contributed to this work.

분이 어떠한 생물학적, 약리학적 활성을 가지는 지 잘 알지 못하는 한의약의 특성은 약물의 품질을 일정하게 관리하는데 있어서 큰 장벽이 되고 있다. 특히 복합 처방 형태에 들어가는 개별 약재들은 모두 천연 상태에서 약간의 가공을 거친 뒤 사용하게 되어, 약재들의 생육 환경, 발달 단계 및 채취 시기 등에 의해 구성 성분들에 큰 차이가 나타나는 것이 알려져 있다. 또한 여기에 약재의 가공 및 복합 처방의 제조 단계에서 발생하는 성분적인 변화는 품질 관리에 있어 기존 화학 의약품 보다 더 높은 난이도를 요한다고 할 수 있다. 미국의 FDA(U.S. Food and Drug Administration)에서 발행한 “천연물 의약 개발에 대한 안내서(Guidance for Industry: Botanical Drug Products)”에서도 인허가 사항에서 구성 성분들의 90% 가까이를 밝히게 하고, 또한 일반적인 화학 약물에 적용되는 화학합성(Chemistry), 공장생산(Manufacturing) 및 품질관리(Control)에 대한 정보 외 원재료에 대한 관리 규정 등을 따로 넣었을 정도로 천연물 의약품은 관리가 까다롭고 그 범위가 넓은 편이다. 실제 미국에서 허가 받은 두 가지 천연물 의약(botanical drug)인 “Veregen”과 “Fulyzaq”의 경우 모두 심도 있는 성분 연구와 함께, 제품 생산에 사용하는 원재료의 재배지도 실제 임상시험에서 사용했던 곳으로 한정시켜 관리하고 있다³⁾.

아직 한의사들이 사용하는 처방 및 한약제제 등은 그 관리 기준이 높지 않은 게 사실이며, 이는 한의약 진료에서 개개인에 따른 처방 형태의 다양성과 또한 이원화되어 있는 한국 특이적인 의료체계 속에서 큰 자본이 필요한 품질 관리 영역과 조화를 이루지 못하는 상황에서 비롯하는 것으로 보인다. 하지만 날로 국민들의 한의약에 대한 불신이 커지고 있는 지금, 이는 언젠가는 해결해야 할 문제이며, 이 글을 통해 국내외에서 연구되고 있는 한의약 또는 천연물 기반 의약품의 품질 관리를 위한 방법에 대한 최근 동향을 소개하고자 한다.

본 론

1. 한의약/천연물 기반 의약품의 분석 지표 종류

품질관리(quality control)의 목표는 품질의 일관성을 확보하는데 있고, 이러한 일관성이 확보되어야 한의약/천연물 기반 의약품의 유효성과 안정성에 대한 보장을 할 수 있는 것이 사실이다. 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)에서는 원료의약품으로 원료의약품으로 사용되는 한약의 품질관리에 필요한 요건과 방법을 제시함으로써 품질의 일관성을 확보하고자 노력하고 있는데, 이러한 흐름과 일맥상통한다고 생각된다⁴⁾. 식품의약품안전처가 2015년 발행한 가이드라인(Guideline for quality control of herbal extract)에 따르면, 현재 원료의약품등록제도(Drug Master File)가 2002년 7월 도입되었는데, 이러한 조치는 한약의 품질을 개선하고, 이를 통하여 유통되는 의약품의 안전과 품질을 확보하고자 함이라고 한다.

사실, 한의약/천연물 기반 의약품의 품질의 일관성 확보하기 위해서는 약의 효능과 관련된 활성성분들을 하나의 통합적 그룹 단위로 구성하고, 그 그룹단위를 일정 범위 안에서 관리하는 것이다⁴⁾. 이를 위하여 추출물의 특성을 확인하고 제조공정을 관리를 통해

한약/천연물 및 추출물의 규격을 관리하며, 이와 함께 안정성을 관리하는 것을 한의약/천연물 기반 의약품의 품질관리의 골자로 하고 있다⁴⁾.

이러한 품질관리에 있어서 해외의 연구결과가 존재하는데, Chan 등은 2007년 논문에서 한의약/천연물의약품의 생물학적 활성은 그것을 구성하고 있는 화학적 성분들에 의해 결정된다는 사실을 전제로 그들의 화학적 프로파일을 분석하여 동등성(Phytoequivalence)을 확보하고자 노력하였다⁵⁾. 본 논문에서는 또한, 품질관리를 위해 주로 사용하고 있는 화학적지표들에 대하여 active principle, active marker, group marker, chemical fingerprint, analytical marker, phantom marker, negative marker 등 7가지로 제시하고 있다⁵⁾. 이들 중, active principle은 알려져 있는 임상적 효과를 대표하는 활성 성분이고, active marker는 임상적 효능과 관련성이 명확하지 않으나, 생물학적 활성을 가지는 활성 성분, group marker는 구조적 유사성 또는 물리약학적인 유사성을 가지는 성분 집단, chemical fingerprint는 구조와 효과가 증명되지 않는 다성분의 화학적 패턴으로 정의하였고, analytical marker는 생물학적 활성과 관계없는 성분, 가장 함량이 높은 성분 또는 식물 특이적 성분으로 규정하며, phantom marker는 약리학적 활성을 가지지만, 개체 각각의 함량 변화가 커서 검출 되기도 하고 안되기도 하는(일반적으로 검출되지 않는) 성분이며, 끝으로 negative marker는 독성 또는 부작용 등의 효과를 나타내는 성분으로 해당 약물의 부작용 감소를 위하여 제한해야 하는 성분으로 정의하고 있다⁵⁾.

그 중에서 품질의 일관성(quality consistency)을 확보하고자 하는 품질관리의 목표에 가장 부합하는 지표로 화학지문법(chemical fingerprint)를 고려해 볼 수 있다. 식품의약품안전처에서도 기존의 ‘지표성분’ 위주의 품질관리 체계를 보완하고자 한의약/천연물의 특징을 보다 잘 반영할 수 있는 품질관리 수단으로 약재의 화학적 특징에 대하여 포괄적 정보가 포함된 성분프로파일(chemical profile)을 제시한 바 있고, 이에 대한 가이드라인도 2010년 발행하였다. 이후 6년이 지난 현재, 식품의약품안전처는 2016년 10월 10일 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)의 개정을 통하여 성분프로파일 자료의 제출을 의무화함으로써 성분프로파일을 한의약/천연물 추출물의 품질관리에 적합한 방법으로서 채택하였다(Regulation on Review and Authorization of Herbal Medicine). 해당 규정의 일부 개정 고시안에 따르면, “성분프로파일이란 한약(생약)제제의 분석자료(고성능 액체 크로마토그래피 등)로부터 구성 성분의 분포와 함량에 대한 특징을 정리한 자료를 말한다”라는 조항을 신설한 것이다.

2. 생물학적 활성과의 연계 방법

한의약의 품질을 관리한다는 것은 서로 다른 시간 또는 공간에서 생산하는 배치(batch)들 간의 동등성(equivalence)을 유지시킨다는 것으로, 결국유효 동등성(efficacy-equivalence) 보장이 가장 큰 목표라고 할 수 있다.

1805년 아편(opium; *Papaversomniferum*)에서 모르핀(morphine)을 성공적으로 분리하고 임상적인 효과를 확인한 뒤,

의약이 나타내는 생물학적인 활성은 그것을 구성하고 있는 화학 물질들에 의해 좌우된다는 약물학 이론이 성립되었다⁶⁾. 이는 한의약을 포함하는 모든 천연물 의약품들의 품질 관리의 기반이 되며, 따라서 품질 관리의 핵심은 그들의 화학적 속성을 밝히고 구성 성분들을 생물학적 활성을 분석하여 둘 간의 연관성을 찾는 것에 있다.

한의약 및 천연물 의약품을 구성하고 있는 화학성분과 생물학적 활성과의 관계를 연구함으로써 유효 동등성을 관리하기 위한 지표를 찾아내는 방식으로, 현재까지 가장 보편적으로 사용되는 전략은 생물학적 활성 평가를 통한 화학 성분 지표 탐색(activity-guided chemical marker screening) 방식이다. 개별 한약재 및 복합 처방 등에서 다양한 성분들을 분리한 뒤, 각각의 생물학적 활성을 평가하여 활성 성분들을 찾아가는 방식으로, 1920년 중의약리학자인 Kehui Chen(陳克恢)가 마황(*Ephedra sinica*)에서 활성 알칼로이드(alkaloid)인 에페드린(ephedrine)을 분리하고, 그것이 알파 및 베타 수용체(α -, β -adrenergic receptor) 흥분 작용과 기관지확장(bronchodilation) 활성을 가진다는 것을 밝힌 것이 하나의 좋은 예이다⁶⁾. 이를 통해 마황의 천식 치료 효과의 대표 약리 성분으로 에페드린이 알려졌고, 중요한 활성 지표로 사용되게 되었다. 더 나아가 이렇게 찾은 활성 성분은 목적하는 용도에 맞춰 자연적인 구조에서 조금의 변형을 가한 뒤, 신약 개발의 후보 물질로 연구되어 성공적인 결과를 가져오기도 했으며, 다양한 후보 물질들이 동일한 방식으로 현재도 여전히 개발이 되고 있는 중이다. 가장 성공적인 예는 2015년 노벨 생리의학상을 수상한 중국전통의학 연구원의 Youyou Tu(屠呦呦) 교수가 청호(靑蒿; *Artemisia annua*)에서 발견하여 말라리아 치료제로 개발한 아르테미시닌(artemisinin)이다⁷⁾. 물론 이 경우는 항말라리아 활성을 가지는 성분을 탐색하는 “프로젝트 523”이라는 국가적 과제 아래에서 2,000여 가지의 한약재들을 탐색하고 성분들을 분석하여 찾아낸 결과이므로, 한의약의 품질 관리 지표 탐색과는 목적이 있어 조금의 거리가 있으나, 그 방법 및 전략에 있어서는 다를 없다.

최근 생명과학 분야의 연구성과와 분석 기술의 발달로 다양한 질병에 대한 수용체 및 단백질, DNA, RNA 등의 분자 표적들이 밝혀지고, 또한 해당 표적에 대한 후보 약물들의 활성을 대단위로 탐색(high-throughput screening) 할 수 있게 되었다. 이러한 과학적 진보는 개별 한약재 및 복합 처방 등에서 활성 성분을 찾아내는 방식에도 적용되었으며, 특정 수용체 및 신호전달과정에 관련된 분자 표적들에 작용하여 항염증 효과(anti-inflammatory effect), 항산화 효과(anti-oxidative effect) 등의 활성들을 가지는 많은 성분들을 규명하였다. 여기서 그치지 않고 대단위 분석 기술을 적용한 표적 지도적(target-directed) 성분 탐색 결과, 기존 전통 의학에서 알려지지 않은 새로운 생물학적 활성을 알게 되거나 또는 새로운 분자 표적을 가지는 성분들을 밝혀내는 성과를 얻게 되었다⁶⁾.

이렇게 개별 성분들을 분리 및 동정하고 생물학적 활성을 찾아나가는 환원적 연구 방식은 현재 약전(pharmacopoeia)에 기재되어 있는 많은 한약재들의 품질 관리 지표에 대한 주요 연구 방법으로 사용되어, 한의약의 유효성에 대한 과학적 근거 마련에 큰 기여를 하였고, 또한 신약 개발의 주요 후보 자원을 제공하는 등의 역할을 하였다. 하지만 여러 가지 이유로 한의약의 본질적인 품질 관리 측

면에서는 한계가 있다는 것이 공통된 의견이다. 무엇보다 복합 처방뿐만 아니라 개별 한약재 내에도 수많은 성분들이 다양한 농도로 포함되어 있고, 이들은 서로 상승(synergic), 상가(additive) 및 상쇄(antagonistic) 작용 등의 상호작용을 통해 최종적인 효과를 내는 것으로 알려져 있으나, 개별 성분들을 분리하여 생물학적 활성을 평가하는 과정에서는 실제 한의약 내 농도 및 다른 성분들의 영향 등이 반영되지 못하므로, 결국 전체 복합 성분 상태의 치료 효과를 대표하지 못한다는 것이다. 한가지 예를 들자면, 강력한 항염증, 항산화, 항균 및 항암 효과 등이 보고되어 있는 알칼로이드(alkaloid) 성분인 베르베린(berberine)은 황벽나무의 나무껍질인 황백(黃柏, *Phellodendron amurense*)뿐만 아니라 황련(黃連) 또는 운련(雲連)의 뿌리줄기인 황련(*Coptis japonica*, *Coptis chinensis*, *Coptis deltoidea*, *Coptis teeta*)의 주요 활성 성분으로 품질 관리 지표로 사용되고 있으나, 실제 이 두 가지 한약재의 효과는 전통적으로 다른 것으로 알려져 있다. 즉, 황백과 황련은 모두 청열조습약(淸熱燥濕藥)에 속하여 청열조습(淸熱燥濕), 청열사화(淸熱瀉火) 등의 작용을 하지만, 황백은 주로 하초(下焦), 황련은 중초(中焦)에 그 약효가 나타난다는 차이가 있다. 베르베린만을 분석해서는 이러한 다른 효과를 구분할 수 없으며, 연구 결과에서도 베르베린이 서로 다른 다양한 성분들과 혼합된 상태에서는 또 다른 작용을 한다는 것이 밝혀졌다⁸⁾. 이 뿐만 아니라, 당귀(當歸, *Angelica sinensis*)와 황기(黃芪, *Astragalus membranaceus*) 두 가지 한약재로 구성된 당귀보혈탕(當歸補血湯)의 경우, 당귀와 황기의 혼합 비율이 달라짐에 따라 추출되어 나오는 성분들의 함량들이 큰 영향을 받으며, 또한 전체 생물학적 활성도 달라지는 것으로 보고되어 있다⁹⁾. 이와 같이 구성 성분들의 비율적인 차이에 의해서도 그 활성이 달라지는 특성을 고려할 때, 더욱 더 몇 가지의 활성 성분만을 분석하는 수준으로는 전체 품질을 관리하는 데 한계가 있을 수 밖에 없다. 따라서 실제적인 한의약의 유효성을 보장할 수 있는 품질 관리 지표를 찾기 위해서는 전체 성분들이 혼합된 상태에서 분석하여, 치료 효과를 대변할 수 있는 정확한 성분들의 조합 구성을 찾아내는 전략이 필요하다고 볼 수 있다.

중국약과대학의 Ping Li(李萍)교수와 연구진들은 이러한 문제를 극복하기 위해서 Cardiogenic pills(CP)이라는 복합 처방 연구에서 BECC(bioactive equivalence of combinatorial components)라는 개념을 도입하여 원 처방과 생물학적 활성 동등성을 가지는 성분 조합을 탐색하는 전략을 제안하였다¹⁰⁾. 연구 소재로 사용한 CP(Cardiogenic pills; 한국명 심적환)는 단삼(丹蔘, *Salvia miltiorrhizae*), 삼칠근(三七根, *Notoginseng*), 빙편(冰片, *borneolum*) 등 3가지 약재로 이루어져, 심장기능을 개선시키고 관상혈류순환을 촉진시켜 협심증 및 심근경색과 같은 허혈성심질환에 다용되는 처방으로, 현재 Tasy(天士力)사에서 천연물 의약품으로 개발하기 위해 미국에서 임상 3상 시험을 진행 중에 있다. 연구진들은 먼저 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC; high-performance liquid chromatography)와 질량 분석기(MS; mass spectrometry)를 이용한 분석을 통해 총 36개의 성분을 동정하였다. 이후 크로마토그램상에 전개된 여러 가지 성분들을 일정한 기준에 따라 선별하였고, 기준에 부합하는 성분들을 모은 후보

BECC 군과 나머지 성분 군들을 나누었다. 몇 가지 기준에 따라 다양한 BECC 군들을 확보하였고, 이들을 원 처방인 CP와 혈관세포 손상 억제 효과, 항염증 효과 및 심근세포손상 억제 효과 등의 세포 수준에서의 생물학적 활성과 심근 경색 동물 모델에서 보호 효과 등을 비교하여 가장 원 처방과 동등한 생물학적 활성 정도를 가지는 BECC를 찾아냈다. 이러한 최적의 성분 조합인 BECC는 18개의 성분의 조합으로 이루어져 있었으며, 재미있게도 개별 성분들을 실제 CP에 포함되어 있는 농도로 처리한 결과 혈관세포 손상에 대한 아무런 영향이 없었지만, 이들을 조합한 BECC의 경우 CP와 같은 보호 효과를 나타내었다. Ping Li교수와 연구진들은 여기서 멈추지 않고, CP 및 BECC가 가지는 여러 가지 생물학적 활성 중 특정 효과를 담당하고 있는 주요 성분 조합(DCC; dominant compounds combination)을 찾아내는 전략을 제시하였고, 실제 항염증 효과에 크게 기여하는 5가지 성분 조합을 찾아내어 보고하였다¹¹⁾. 종합할 때, 이러한 연구 결과들은 한의약이 분리된 단일 성분과는 다른 효과를 나타내는 것을 설명해 주며, 실제 임상적 효과를 대변할 수 있는 성분들의 조합을 찾을 수 있는 전략을 제시하여, 한의약의 품질 관리 방법을 진일보 시키는데 크게 기여하였다 고 평가 할 수 있다.

예일대학교 의과대학 교수인 Yung-Chi Cheng(鄭永齊) 박사는 미국에서 한의약 처방을 이용한 천연물의약 개발에 있어 선두주자로, 황금(黃芩, *Scutellaria baicalensis*), 작약(芍藥, *Paeonia lactiflora*), 대조(大棗, *Ziziphus jujuba*), 감초(甘草, *Glycyrrhiza uralensis*) 등 4개의 한약재로 구성 된황금탕(黃芩湯)과 같은 조성인 PHY906을 항암제의 효과는 강화시키고 부작용은 감소시키는 보조 치료제로 개발하고 있다¹²⁾. 무엇보다 PHY906의 품질 관리에 “PhytomicsQC”라고 하는, 화학적 지문 분석법(chemical fingerprint)과 생물학적 지문 분석법(biological fingerprint)을 융합한 품질 관리 기법을 도입하여 성공적으로 배치간의 일관성을 유지할 수 있음을 보여주었다¹³⁾. 연구진들은 액체크로마토그래피 및 질량분석기를 이용한 분석을 통해 전체 64개의 검출된 성분 피크 중 39개를 선택하여

피크 패턴을 화학적 지문으로 설정하였다. 또한 인간 간암 세포주인 HepG2 세포에 PHY906을 처리 후, 18,000여 개의 유전자를 분석하여 그 중 15개의 유의미하게 영향을 받는 유전자를 발견하였고, 이들의 변화 양상을 생물반응 지문으로 지정하였다. 이 두 가지 지문 분석을 통해 다양한 배치들을 유효 배치와 비교하여 유사성을 평가하였고, 최종적으로 다양한 암 동물 모델에서 유효성을 비교하였다. 그 결과, “Phytomics QC”에서 상관성이 높은 배치들은 유효하였으나, 낮은 배치들은 그렇지 않다는 것을 보여주었고, 따라서 이러한 품질 관리 방법이 몇 가지의 화학 지표 성분을 측정하는 것과 달리 유효성을 보장할 수 있는 방법이라는 것을 입증하였다.

결론

한의학에서 전통적으로 사용되어 왔던 치료 접근법은 최근 의학 연구에서 떠오르고 있는 개인 맞춤형의학(personalized medicine) 및 다중 성분, 다중표적 치료(multi-component, multi-target therapy)와 흡사하다. 뿐만 아니라 한의학에는 다양한 질병에 대한 수세기 동안의 치료 경험이 누적되어 있다. 이러한 특성으로 인하여 한의학은 현대의 서양 의학으로 치료에 다가가기 어려운, 병인이 복잡하고 만성적인 질병들에 대하여 새로운 해결책으로서 유럽 및 미국과 같은 선진국에서 점차 기반을 확대해 나가고 있다. 특히 천연물 유래 의약의 개발 및 사용의 역사가 깊은 유럽에서는 더 적극적으로 받아들이고 있으며, 2008년 유럽의약품 품질위원회(EDQM; European directorate for the quality of medicines) 산하에 18명의 과학자로 구성된 전통중의학 연구회(TCM working party)를 조직하여, 중국 약전에 등재되어 있는 한약재 각조(monograph)들을 유럽 약전으로 옮겨 이를 체계적인 관리하에 사용하고자 하는 작업이 활발하게 진행 중이다¹⁴⁾.

이러한 표준화 및 규격화 작업에서 가장 중요한 것이 품질 관리를 위한 객관적인 지표들의 설정이라고 할 수 있으며, 앞서 우리는 현재까지 개발된 한의약의 품질관리를 위해 사용하고 있는 다

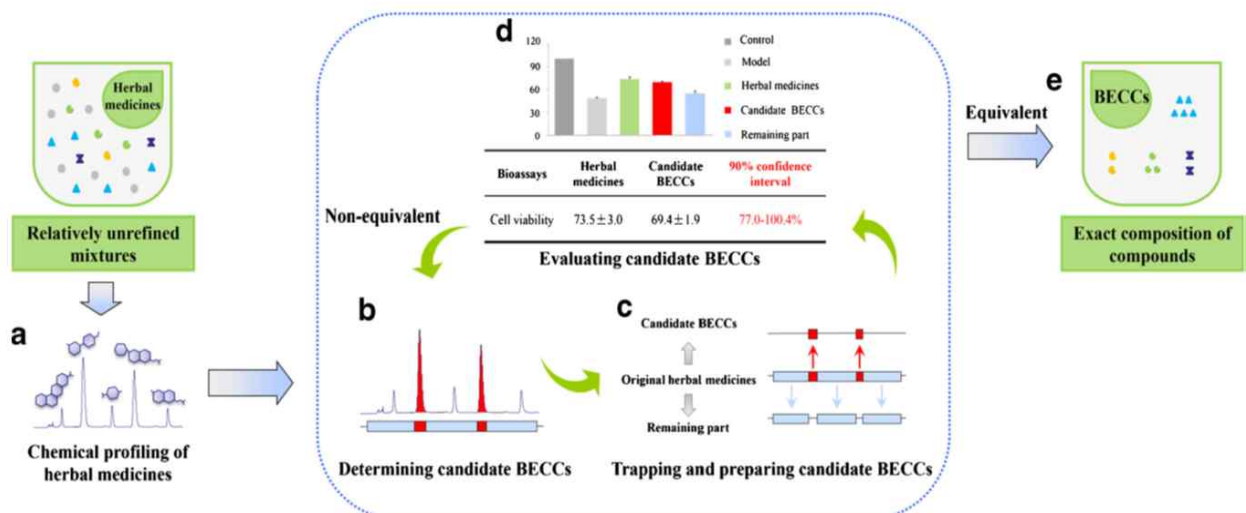


Fig. 1. A schematic diagram for bioactive equivalence oriented feedback screening method. This figure is adapted from (10).

양한 화학적 지표 종류 및 그 특징을 정리해 보았다. 단순히 특정 한약재에 높은 함량을 가지고 있거나 혹은 쉽게 측정 가능하여 선택되는 지표 성분에서부터 생물학적 활성이 밝혀진 활성 성분이 아직 다용 되고 있으나, 분석 기술 및 전략적 발전과 함께 대다수의 구성 성분들을 분석하여 그 패턴을 평가하는 화학 지문 분석이 가장 신뢰성 있는 품질 관리법으로 인정받고 있다.

최근에는 더 나아가 BECC 및 DCC 등의 전체 한의약의 임상적 효과를 반영하는 정확한 성분 조합을 찾아나가는 새로운 전략이 등장하였고, 관련 연구를 통해 한의약이 실제로 수 많은 성분들간의 상가 및 상승 또는 상쇄 작용 등의 상호작용을 통해 전체적인 치료 효과를 나타낸다는 것을 밝혔다. 뿐만 아니라 성분적인 패턴인 화학 지문과 생리활성적인 패턴인 생물반응 지문분석 결과들을 통계적으로 분석하여 한의약의 품질 관리에 도입하는 등 기존 단일 화학 의약을 관리하던 방식과는 다른 아이디어가 개발되어 응용하기도 하였다.

십 수년 전만해도 한의약에 포함되어 있는 복합 성분은 규명 불가능하고 수 많은 성분들의 복합적인 작용은 더욱이 분석해 낼 수 없을 것이라고 믿고 있었다. 하지만 다양한 분석기기들의 발달 및 보편화로 인하여 극미량의 성분들도 검출해 낼 수 있게 되었고, "OMICS" 기술을 바탕으로 한 시스템 생물학의 도입을 통해 복잡한 성분들의 작용도 분석 및 예측할 수 있게 되었다. 이와 더불어 중국의 기초과학 기술의 발전은 한의약의 특성을 반영하는 독창적인 성분학적 연구를 수행할 수 있게 함으로써 더 이상 한의약의 품질 관리는 불가능한 영역이 아니게 되었다.

한의사의 치료 수단으로서 한의약도 전통적으로 사용되어 왔던 맛과 향, 형태, 색상 등의 관능적 검사 위주의 품질 분석을 뛰어넘어, 빠르게 발전하고 있는 품질 관리 연구 결과에 발 맞추어, 세계적인 기준에 부합하는 관리 체계를 갖출 수 있도록 객관화 된 분석 방법들을 적극적으로 도입할 필요가 있다.

Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government [MSIP] (No. 2014R1A2A2A01007375) and also by the Grant K16830 awarded to Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM) from Korea Ministry of Education, Science and Technology (MEST).

References

1. Morrow, J.K., Tian, L., Zhang, S. Molecular networks in drug discovery. *Crit Rev Biomed Eng.* 38(2):143-156, 2010.
2. Li, S., Fan, T.P., Jia, W., Lu, A., Zhang, W. Network pharmacology in traditional chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014: 138460, 2014.

3. Science AAftAo. The Art and Science of Traditional Medicine Part 2: Multidisciplinary Approaches for Studying Traditional Medicine. *Science.* 347(6219):337, 2015.
4. Shon, Y. Guideline for quality control of herbal extract (No. B1-2015-3-013). National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2015.
5. Chan, S.K., Li, S.L., Lin, G. Pitfalls of the selection of chemical markers for the quality control of medicinal herbs. *Journal of Food and Drug Analysis.* 15(4), 2007.
6. Liu, X., Wu, W.Y., Jiang, B.H., Yang, M., Guo, D.A. Pharmacological tools for the development of traditional Chinese medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 34(11):620-628, 2013.
7. Klayman, D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science.* 228(4703):1049-1055, 1985.
8. Liang, Y.Z., Xie, P.S., Chan, K. Chromatographic fingerprinting and metabolomics for quality control of TCM. *Comb Chem High Throughput Screen.* 13(10):943-953, 2010.
9. Dong, T.T., Zhao, K.J., Gao, Q.T., Ji, Z.N., Zhu, T.T., Li, J., et al. Chemical and biological assessment of a chinese herbal decoction containing Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis: Determination of drug ratio in having optimized properties. *J Agric Food Chem.* 54(7):2767-2774, 2006.
10. Liu, P., Yang, H., Long, F., Hao, H.P., Xu, X., Liu, Y., et al. Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine. *Pharm Res.* 31(7):1788-1800, 2014.
11. Long, F., Yang, H., Xu, Y., Hao, H., Li, P. A strategy for the identification of combinatorial bioactive compounds contributing to the holistic effect of herbal medicines. *Sci Rep.* 5: 12361, 2015.
12. Liu, S.H., Cheng, Y.C. Old formula, new Rx: the journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy. *J Ethnopharmacol.* 140(3):614-623, 2012.
13. Tilton, R., Paiva, A.A., Guan, J.Q., Marathe, R., Jiang, Z., van Eyndhoven, W., et al. A comprehensive platform for quality control of botanical drugs (PhytomicsQC): a case study of Huangqin Tang (HQT) and PHY906. *Chin Med.* 5: 30, 2010.
14. Wang, M., Franz, G. The role of the European Pharmacopoeia (Ph Eur) in quality control of traditional Chinese herbal medicine in European member states. *World J Tradit Chin Med.* 1(1), 2015.