

## 육계 및 기원종별 계피의 지표성분 함량 비교

김한영<sup>1#</sup>, 김정훈<sup>2\*</sup>

1 : 부산대학교 한의학전문대학원, 2 : 부산대학교 한의학전문대학원 약물의학교실

### Quantitative Comparison of Cinnamomi Cortex and Various Cinnamon Barks using HPLC Analysis

Han-Young Kim<sup>1#</sup>, Jung-Hoon Kim<sup>2\*</sup>

1 : School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan, Gyeongnam 50612, Republic of Korea

2 : Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan, Gyeongnam 50612,  
Republic of Korea

#### ABSTRACT

**Objective** : In this study, we performed quantitative comparison on the content of 10 marker compounds in cinnamon barks from different species and found chemical discrimination between genuine *Cinnamomum cassia* and other *Cinnamomum* species (Non *C. cassia*).

**Methods** : Cinnamon bark samples were extracted using the ultrasonication in 100% methanol for 30 minutes. The samples were analysed using high-performance liquid chromatography with statistical analysis.

**Results** : The analytical method developed in this study met all validation criteria and was applied to the quantification of the 10 marker compounds in cinnamon bark samples. The major chemical discrimination of *C. cassia* were identified as low content of epicatechin and eugenol, and high contents of benzaldehyde, cinnamaldehyde and cinnamic acid compared to other Non *C. cassia* samples. Especially, among other compounds, the content of cinnamaldehyde was the highest in the *C. cassia* and Non *C. cassia* samples. The result of principal component analysis showed that the samples of *C. cassia* and Non *C. cassia* were clearly differentiated via benzaldehyde, cinnamaldehyde, cinnamic acid, eugenol, and epicatechin, which influenced on clustering *C. cassia* and Non *C. cassia* samples.

**Conclusion** : *C. cassia* and Non *C. cassia* samples were chemically discriminated using the quantitative HPLC analysis. Based on this, it is possible to control the quality of herbal medicines containing Cinnamomi Cortex. It is necessary to further improve the accuracy of discrimination between *C. cassia* and Non *C. cassia* species to evaluate cinnamon bark quality.

**Key words** : *Cinnamomum cassia*; cinnamon bark; quantitative analysis; chemical discrimination; high-performance liquid chromatography

\*Corresponding author : Jung-Hoon Kim, Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

· Tel : +82-51-510-8456 · Fax : +82-51-510-8456 · E-mail : kmsct@pusan.ac.kr

#First author : Han-Young Kim, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

· Tel : +82-51-510-8456 · Fax : +82-51-510-8456 · E-mail : whatsnikers00@pusan.ac.kr

· Received : 03 April 2024 · Revised : 19 April 2024 · Accepted : 25 May 2024

## I. 서론

육계(肉桂, Cinnamomi Cortex)는 녹나무과(Lauraceae)에 속한 육계 *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl의 코르크층을 제거한 樹皮로 性味는 辛甘, 大熱하고 歸經은 腎, 脾, 膀胱으로 補元陽, 暖脾胃, 除積冷, 通血脈의 效能이 있다<sup>1)</sup>. 육계 추출물에 대한 약리효능 연구로는 비만 마우스에서의 근육 에너지증진을 통한 항비만<sup>2)</sup>, 당뇨병성 근 위축 개선<sup>3)</sup>, 대식세포에서의 항염증<sup>4)</sup>, 항암<sup>5)</sup> 및 항산화<sup>6)</sup> 효과가 보고되었다.

육계는 약재 및 식품으로 널리 사용되는 식물 자원으로, 동북아시아 6개국 7종의 공식 문서인 대한민국약전, 대한민국약전의외약(생약)규격집, 일본약국방, 중화인민공화국약전, 대만중약전, 홍콩중약재표준, 조선민주주의인민공화국약전에 녹나무과(Lauraceae) 식물인 육계 *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl의 줄기껍질로 규정하고 있는데, 위품인 *Cinnamomum verum* J.Presl과의 감별을 위해 외부 형태, 이화학적, 유전적 감별과 같이 다양한 수단이 활용되고 있다<sup>7)</sup>.

그 중, 가장 직관적이고 간단한 외부 형태 평가에 의해 보고된 특징으로는 *C. cassia* 樹皮는 단단하고 상대적으로 두꺼우며 1회 정도 말려있고 *C. verum* 樹皮는 수 겹의 얇은 층으로 시가(cigar)처럼 보이는 단면을 보이나, 작게 절단 또는 분쇄되어 유통되는 약재의 경우 정확한 감별이 불가능하다<sup>8)</sup>. 이를 보완하기 위하여 '화학분류학(chemotaxonomy)'이라 불리는 이화학적 감별은 고성능 액체 크로마토그래피-광다이오드 배열 분석법(HPLC-DAD), 또는 액체, 기체 크로마토그래피 질량 분석법(LC, GC-MS)을 통해 얻은 감별 시료들의 성분 프로파일을 비교하는 방식으로 진행되며, 주요 성분의 구성과 함량에 대한 정보를 동시에 얻을 수 있으므로 품질 평가에도 유용하다<sup>9)</sup>. 특히 *C. cassia*는 다른 *Cinnamomum* 종 (이하 Non *C. cassia*)에 비해 coumarin의 함량이 높아 독성 위험이 보고되었기에 이를 원료로 하는 식품 또는 의약품에 대한 복용 관리 지침의 수립에도 이화학적 분석법이 활용되고 있다<sup>10)</sup>.

이화학적 분석법으로 분석되는 *C. cassia*의 주요 화합물은 cinnamaldehyde와 coumarin이며, 그 다음으로 cinnamic acid, cinnamyl acetate, benzaldehyde, eugenol, cinnamyl alcohol, 2-methoxy cinnamaldehyde, 2-hydroxyl

cinnamaldehyde 등이 있다<sup>11)</sup>. *C. verum*은 *C. cassia*와 유사한 화합물을 함유하고 있지만, coumarin과 cinnamaldehyde 함량에 차이가 있는 것으로 보고되어 있다<sup>12)</sup>. 그러나 기존 연구에서는 coumarin과 cinnamaldehyde, cinnamic acid, cinnamyl alcohol, eugenol 등만 분석하였기 때문에 다른 화합물의 함량을 함께 반영한 화학적 지문(chemical fingerprints)을 비교함으로써 특이도 높은 감별점을 개발할 필요가 있고<sup>13)</sup> 수확 시기의 연령과 생육환경에 따라 해당 성분들의 상대적인 양은 변화할 수 있기에 이러한 외부 원인들에 의한 영향이 적은 성분, 또는 변동성을 고려한 감별점 탐색이 요구 된다<sup>14)</sup>.

본 연구에서는 HPLC-DAD를 이용하여 다양한 지역에서 수집된 *C. cassia* 및 Non *C. cassia* 樹皮의 건조 상태 약재 및 분말 시료 내 지표 성분 함량을 비교하였고, 주성분 분석(principal component analysis)을 통해 *C. cassia*와 Non *C. cassia*에 대한 감별 정확성을 더욱 높일 수 있는 이화학적 감별점을 도출하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험재료

HPLC 분석을 위해 지표성분인 benzaldehyde, cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde, cinnamyl acetate, epicatechin, 2-hydroxycinnamic acid, coumarin, cinnamic acid, 2-methoxycinnamaldehyde, eugenol(Chem Faces; Wuhan, Hubei, China) 등을 구입하여 사용하였고, 각 지표성분들의 순도는 모두 98% 이상이었다(Figure 1).

분석에 사용한 HPLC 등급의 acetonitrile과 water, methanol은 J.T. Baker Inc(Center Valley, PA, USA)에서 구입하였고, trifluoroacetic acid(TFA)는 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 육계(계피) 시료는 한국한의학연구원에서 유전자 분석으로 기원이 확정된 표본을 분양받아 사용하였다(Table 1).

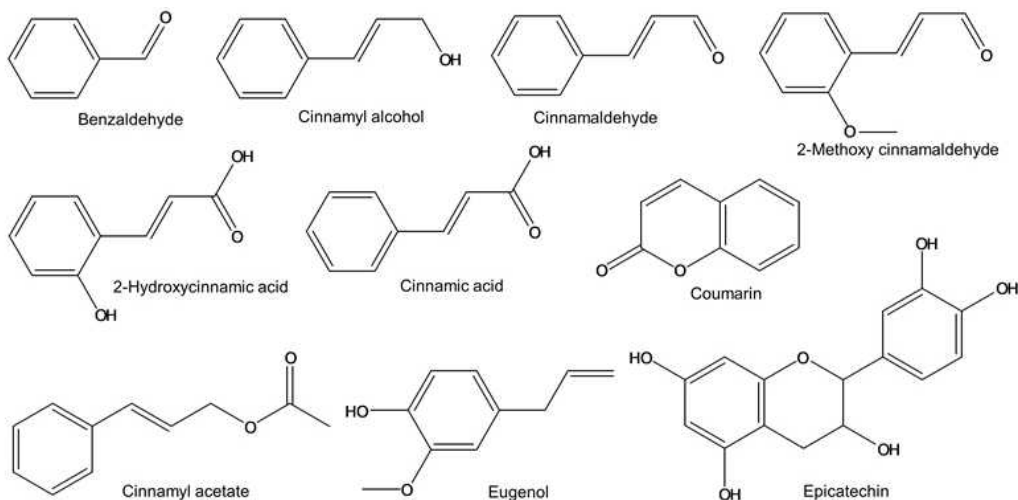


Figure 1. Chemical structures of the marker compounds in cinnamon bark samples.

Table 1. Authentication of analyzed cinnamon products

Sample code	Origin	Form	DNA barcoding result—species	Determined species	Voucher specimen
CC1	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC01
CC2	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC02
CC3	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC03
CC4	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC04
CC5	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC05
CC6	Vietnam	Chip	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC06
CC7	China	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC07
CC8	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC08
CC9	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC09
CC10	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC10
CC11	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC11
CC12	Vietnam	Powder	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC12
CC13	Vietnam	Powder	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC13
CC14	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC14
CC15	China	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC15
CC16	Indonesia	Powder	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC16
CC17	Vietnam	Stick	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC17
CC18	Vietnam	Powder	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	<i>C. cassia</i> (L.) J.Presl	2023-PNUKM-CC18
NC1	Vietnam	Powder	<i>C. verum</i> J. Presl	<i>C. verum</i> J. Presl	2023-PNUKM-CV01
NC2	Sri Lanka	Powder	<i>C. verum</i> J. Presl <i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	<i>C. verum</i> J. Presl <i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	2023-PNUKM-CM01
NC3	Sri Lanka	Stick	<i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	<i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	2023-PNUKM-CT01
NC4	Sri Lanka	Stick	<i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	<i>C. tamala</i> (Buch, -Ham.) T.Nees & Eberm.	2023-PNUKM-CT02
NC5	Sri Lanka	Stick	<i>C. verum</i> J. Presl	<i>C. verum</i> J. Presl	2023-PNUKM-CV02

CC : *Cinnamomum cassia*. NC : Non *C. cassia*

## 2. HPLC 분석조건

주요 성분 함량은 auto-sampler, degasser, quaternary solvent pump, 및 diode-array detector로 구성된 Agilent 1200 (Agilent Technologies, CA, USA)로 분석하였다. CAPCELL PAK C18 column(4.6 × 250 mm, 5µm; SHISEIDO, Japan)을 사용하여 혼합 성분을 분리하였으며, column 온도는 30℃를 유지하였다. 시료의 주입량은 10µL이었고, 성분별 UV 검출기의 파장은 benzaldehyde, cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde, cinnamyl acetate는 250 nm로, epicatechin, 2-hydroxycinnamic acid, coumarin, cinnamic acid, 2-methoxycinnamaldehyde, eugenol은 280nm로 설정하여 측정하였다. HPLC 분석에서 이동상은 유속 1.0 µL

/min로 설정하였고, water(0.1% TFA 포함, A)와 acetonitrile(B)에 대해 기울기용리법을 이용하여 0-2min (20-20%, B); 2-30min(20-60%, B); 30-35min(60%, B) 조건으로 분석하고 5분 후 (B)용매를 20%로 하고 5분간 유지하여 다음 분석을 준비하도록 하였다.

## 3. 표준용액의 조제

10종 지표성분의 무게를 정확하게 측정하고 메탄올에 녹여 모두 1000 µg/mL 농도의 stock solution을 조제하여 4℃에 보관하였다. 사용 전에 희석하여 working solution을 조제하여 사용하였다.

#### 4. 계피 시료 검액의 제조

선행된 *Cinnamomum* 종별 성분 분석 연구들은 *C. cassia*를 비롯하여 *C. verum*, *C. loureiroi*, *C. wilsonii*, *C. burmannii*, *C. iners*, *C. tamala* 등에 대하여 에탄올, 부탄올 아임계 추출, 메탄올 60%, 70% 실온 추출 등 다양한 추출방식에 따라 다른 분석 결과를 나타내었는데, 본 실험에서는 이 중 가장 높은 수득율을 나타내는 것으로 보고된 100% 메탄올로 추출하여 분석하였다<sup>11,15,16</sup>. 분쇄 후 공극 500  $\mu\text{m}$  체에 통과시킨 시료를 500 mg 칭량하여 5mL 메탄올로 30분간 초음파 추출하였고 4000 rpm으로 10분간 원심분리 후 상층액을 질소농축기(MG-2200; EYELA, Tokyo, Japan)로 건조하였다. 건조한 샘플은 메탄올로 용해하여 3000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  농도로 만들고 PTFE-O 0.2  $\mu\text{m}$  syringe filter(BioFact, Daejeon, Korea)로 여과하여 검액화하였다.

#### 5. 분석법 검증

##### 1) 직선성(linearity), 검출한계(limit of detection) 및 정량한계(limit of quantification)

10종의 지표성분에 대하여 7가지 농도에 대한 피크면적을 토대로 검량선을 작성하였다. 작성된 검량선은 상관계수(correlation coefficient,  $r^2$ )를 구하여 직선성을 판단하였다.

지표성분의 검출한계 및 정량한계는 각각 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)를 3과 10으로 설정해서 계산하였다.

##### 2) 정밀성(precision) 측정

정밀성은 지표성분에 대한 3가지 농도(저농도, 중농도, 고농도)로 준비된 검액을 하루 내에 3회 반복 측정하거나(일내 정밀성, intra-day precision), 3일 동안 측정(일간 정밀성, inter-day precision) 결과를 상대표준편차(relative standard deviation, %)를 통해 평가하였다.

##### 3) 회수율(recovery) 측정

회수율을 통한 정확성(accuracy)은 각각 서로 다른 3가지

농도의 지표성분(저농도, 중농도, 고농도)을 시료에 첨가하고 분석 조건에 따라 시료를 분석하여 농도를 측정하는 방법으로 진행하였다. 농도가 측정된 시료에서 첨가한 지표성분의 농도를 구한 후, 다음의 공식을 통하여 계산하였다.

Recovery(%)

$$= \frac{[(\text{detected concentration} - \text{initial concentration}) / \text{spiked concentration}] \times 100}{}$$

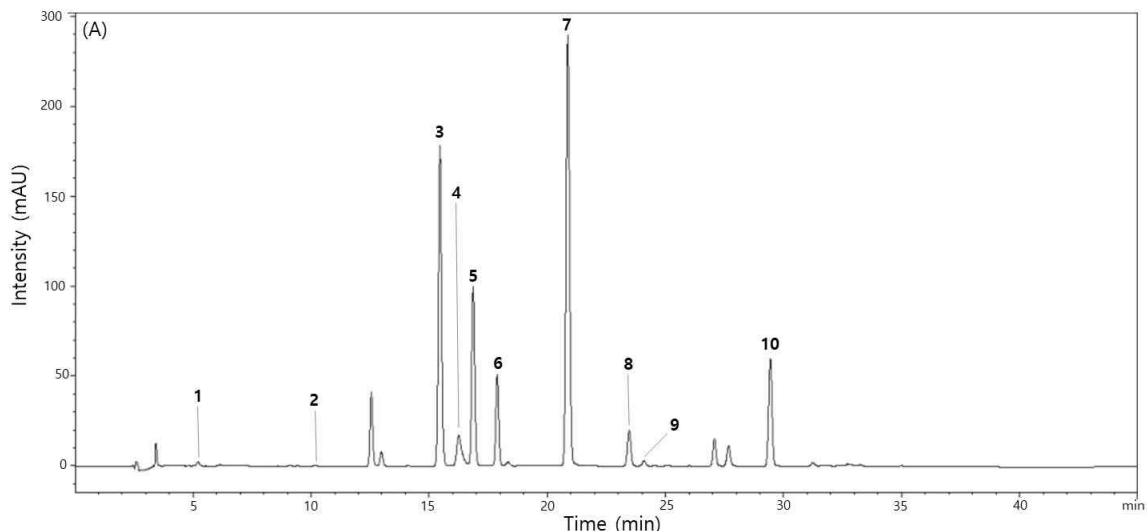
#### 6. 통계분석

확보한 *C. cassia* 및 Non *C. cassia* 시료가 30개 미만이고 각 군의 시료수도 각각 18개와 5개로 서로 다르기에 정규성이 떨어진다고 판단하여 비모수 검정 중 Kruskal Wallis 검정에 따라 종의 차이에 따른 육계 지표 성분 함량을 비교하여 유의성을 표시하였다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ). 통계분석은 IBM SPSS statistics software package 25.0(IBM software, Chicago, IL, USA)을 이용하여 진행되었다. 주성분 분석(principal component analysis)은 통계프로그램인 R(ver. 4.3.0)을 이용하여 진행되었다.

### III. 결 과

#### 1. 분석조건의 확립

다양한 분석 조건을 설정하여 비교한 결과, 지표성분인 benzaldehyde, cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde, cinnamyl acetate, epicatechin, 2-hydroxycinnamic acid, coumarin, cinnamic acid, 2-methoxycinnamaldehyde, eugenol에 대하여 양호한 분리도를 나타내는 분석법을 확립하였다(Figure 2).



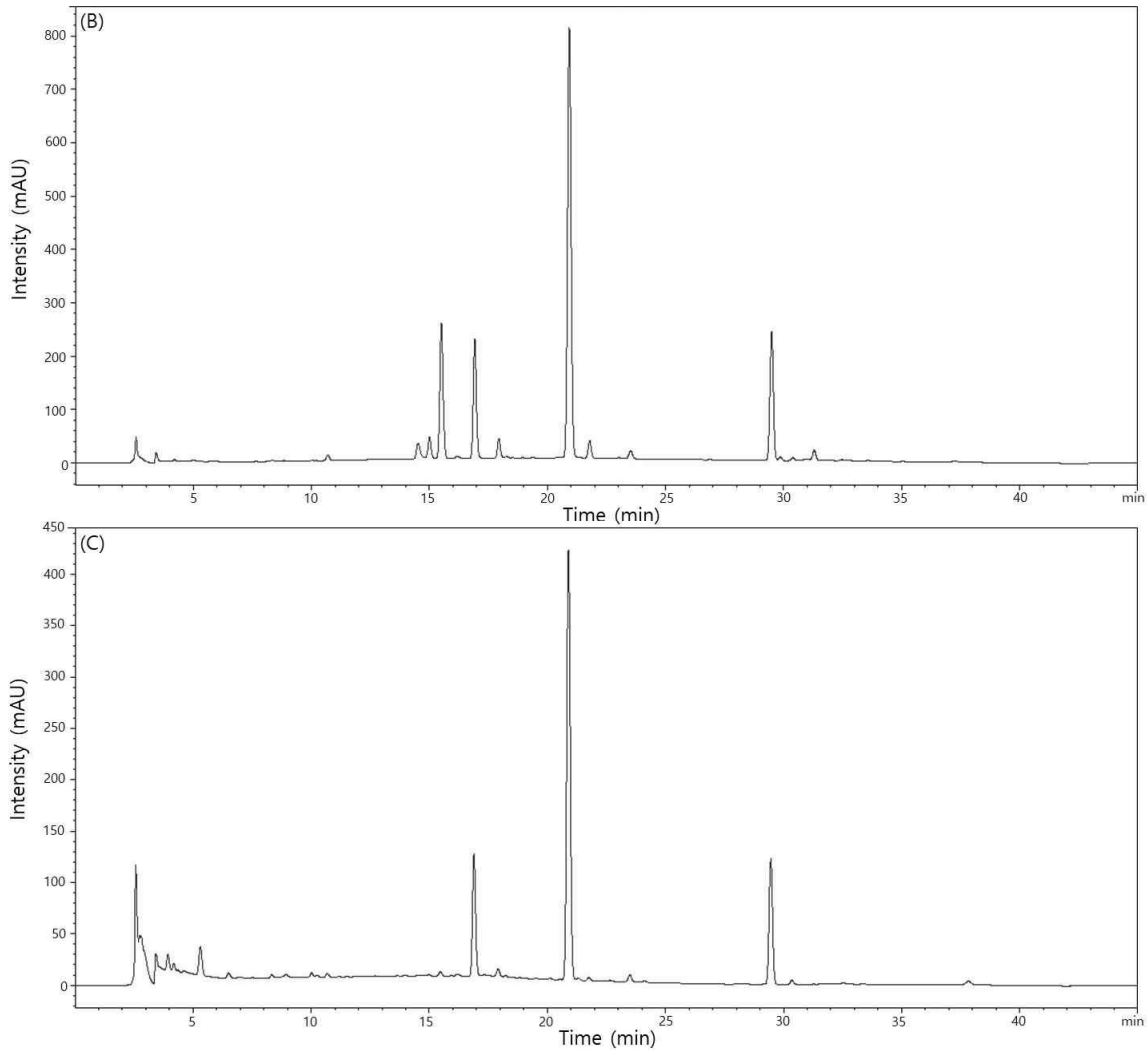


Figure 2. HPLC chromatograms of standard mixture (A), *Cinnamomum cassia* sample (CC8, B) and *C. verum* sample (NC3, C) at UV 250 nm. 1. Epicatechin, 2. 2-Hydroxycinnamic acid, 3. Coumarin, 4. Benzaldehyde, 5. Cinnamyl alcohol, 6. Cinnamic acid, 7. Cinnamaldehyde, 8. 2-Methoxy cinnamaldehyde, 9. Eugenol, 10. Cinnamyl acetate.

2. 분석법 검증

1) 직선성, 범위, 검출한계 및 정량한계

10개의 지표성분의 검량선에 대한 직선성은 상관계수( $r^2$ )으로 표현되며, 0.9991에서 0.9996의 범위에 있는 것으로 확인되었다. 검출한계는 0.02~0.10  $\mu\text{g/mL}$ 이고 정량한계는 0.10~0.50  $\mu\text{g/mL}$ 이었다 (Table 2).

2) 회수율(Recovery) 및 정밀성(Precision) 평가

각 지표성분의 회수율은 88.36%~110.39%의 범위로 측정되었으며, 상대표준편차 (RSD, %)는 5% 미만으로 측정되었다 (Table 3). 각 지표성분에 대한 일내정밀성과 일간정밀성은 상대표준편차(RSD, %)값으로 표현되었고, 일내정밀성과 일간정밀성 모두 3개의 농도에 대해 5% 미만으로 측정되었다 (Table 4).

Table 2. Linear equations, correlation coefficients ( $r^2$ ), LOD, and LOQ values for the ten marker compounds in the cinnamon products

Compound	Linearity			LOD ( $\mu\text{g/mL}$ )	LOQ ( $\mu\text{g/mL}$ )
	Calibration curves	Linear range ( $\mu\text{g/mL}$ )	$r^2$		
Benzaldehyde	$y = 0.0797x + 0.1265$	0.40–28.00	0.9996	0.10	0.40
Cinnamyl alcohol	$y = 0.0267x + 0.1810$	0.25–50.00	0.9994	0.02	0.10
Cinnamaldehyde	$y = 0.0691x + 0.6943$	0.40–350.00	0.9996	0.10	0.40
Cinnamyl acetate	$y = 0.0164x + 0.0468$	0.10–20.00	0.9995	0.02	0.10
Epicatechin	$y = 0.2648x + 0.1008$	2.00–50.00	0.9995	0.10	0.50

Compound	Linearity			LOD ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	LOQ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
	Calibration curves	Linear range ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$r^2$		
2-Hydroxycinnamic acid	$y = 0.0183x - 0.0081$	0.1–40.00	0.9995	0.02	0.10
Coumarin	$y = 0.0251x + 0.4416$	0.375–300.00	0.9996	0.02	0.10
Cinnamic acid	$y = 0.021x - 0.2842$	0.125–50.00	0.9991	0.02	0.10
2-Methoxycinnamaldehyde	$y = 0.0168x - 0.0028$	0.125–50.00	0.9996	0.02	0.10
Eugenol	$y = 0.058x - 0.1264$	0.4–20.00	0.9993	0.02	0.10

LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantification

Table 3. Recovery of the ten marker compounds in the methanol extract of the cinnamon products

Compound	Level	Spiked amount ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Recovery (%)	RSD (%)
Benzaldehyde	Low	3.20	88.62 $\pm$ 4.75	4.75
	Middle	20.00	106.58 $\pm$ 1.37	1.37
	High	28.00	105.84 $\pm$ 1.58	1.58
Cinnamyl alcohol	Low	4.00	100.2 $\pm$ 2.12	2.12
	Middle	25.00	98.12 $\pm$ 4.58	4.58
	High	35.00	96.43 $\pm$ 4.87	4.87
Cinnamaldehyde	Low	28.00	104.56 $\pm$ 1.17	1.17
	Middle	175.00	98.26 $\pm$ 1.97	1.97
	High	245.00	96.78 $\pm$ 1.69	1.69
Cinnamyl acetate	Low	1.60	104.6 $\pm$ 4.08	4.08
	Middle	10.00	101.81 $\pm$ 0.74	0.74
	High	14.00	102.61 $\pm$ 0.64	0.64
Epicatechin	Low	4.00	92.71 $\pm$ 3.35	3.35
	Middle	25.00	88.36 $\pm$ 1.55	1.55
	High	35.00	84.86 $\pm$ 2.38	2.38
2-Hydroxycinnamic acid	Low	3.20	97.52 $\pm$ 2.03	2.03
	Middle	20.00	99.81 $\pm$ 0.77	0.77
	High	28.00	99.88 $\pm$ 1.08	1.08
Coumarin	Low	24.00	96.57 $\pm$ 0.9	0.90
	Middle	150.00	100.9 $\pm$ 0.26	0.26
	High	210.00	101.12 $\pm$ 0.51	0.51
Cinnamic acid	Low	4.00	98.25 $\pm$ 2.6	2.60
	Middle	25.00	99.01 $\pm$ 0.33	0.33
	High	35.00	100.78 $\pm$ 0.96	0.96
2-Methoxycinnamaldehyde	Low	4.00	102.78 $\pm$ 2.06	2.06
	Middle	25.00	99.7 $\pm$ 0.82	0.82
	High	35.00	99.07 $\pm$ 0.71	0.71
Eugenol	Low	1.60	110.39 $\pm$ 3.73	3.73
	Middle	10.00	108.55 $\pm$ 4.59	4.59
	High	14.00	102.27 $\pm$ 0.29	0.29

RSD (%), relative standard deviation (%) = (SD/mean) $\times$ 100.

Table 4. Intra- and Interday precisions of the ten marker compounds in the methanol extract of the cinnamon products

Compound	Level	Amount ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Precision (RSD, %)	
			Inter-day	Intra-day
Benzaldehyde	Low	12,00	1.76	3.26
	Middle	20,00	3.68	2.84
	High	28,00	2.67	2.94
Cinnamyl alcohol	Low	15,00	1.89	1.06
	Middle	25,00	0.67	0.11
	High	35,00	0.86	0.71
Cinnamaldehyde	Low	105,00	0.75	0.57
	Middle	175,00	0.77	0.96
	High	245,00	0.40	0.71
Cinnamyl acetate	Low	6,00	0.53	0.25
	Middle	10,00	0.99	0.19
	High	14,00	1.05	0.32
Epicatechin	Low	15,00	0.80	1.61
	Middle	25,00	3.05	0.70
	High	35,00	0.95	1.47
2-Hydroxycinnamic acid	Low	12,00	0.83	2.11
	Middle	20,00	3.22	0.68
	High	28,00	0.84	1.59
Coumarin	Low	90,00	0.08	0.55
	Middle	150,00	0.77	0.11
	High	210,00	1.17	0.57
Cinnamic acid	Low	15,00	3.68	4.40
	Middle	25,00	3.14	3.12
	High	35,00	3.20	1.30
2-Methoxycinnamaldehyde	Low	15,00	0.83	0.91
	Middle	25,00	2.92	3.44
	High	35,00	1.31	0.37
Eugenol	Low	6,00	4.99	2.16
	Middle	10,00	1.34	0.63
	High	14,00	2.72	3.32

RSD (%), relative standard deviation (%) = (SD/mean) × 100.

### 3. 시료별 성분함량 비교

Benzaldehyde, cinnamaldehyde, 2-hydroxycinnamic acid, coumarin, cinnamic acid, 그리고 2-methoxycinnamaldehyde는 *C. cassia* 시료 추출물에서 보다 많이 측정되었다. Benzaldehyde는 *C. cassia* 시료 추출물에서 평균 1.75 mg/g, Non *C. cassia* 시료 추출물에서 평균 1 mg/g로 *C. cassia* 종에서 보다 높은 함량 분포를 보였다. Cinnamaldehyde의 함량은 *C. cassia* 시료에서 평균 135 mg/g, Non *C. cassia* 시료에서 평균 91 mg/g로, 2-hydroxycinnamic acid의 함량은 *C. cassia* 시료에서 평균 0.075 mg/g, Non *C. cassia* 시료에서 0.05 mg/g로 분석되어 *C. cassia* 시료에 많이 함유된 것으로 유의성 있게 확인되었다. Coumarin은 *C. cassia* 시료에서 평균 17.5 mg/g, Non *C. cassia* 시료에서는 평균 7 mg/g 함유되어 있었다. Cinnamic acid는 Non *C. cassia* 시료에서 평균 3.6 mg/g의 함량을 보여 *C. cassia* 시료에서 나타나는 함량인 평균 7 mg/g 보다 적게 함유된 것으로 나타났다. 2-Methoxycinnamaldehyde의 함량은 *C. cassia* 시료에서 평균 7.75 mg/g, Non *C. cassia* 시료에서 3.17 mg/g로 측정되어 *C. cassia* 시료에 다량 함유되어 있었다.

반면, eugenol, epicatechin, cinnamyl acetate, 그리고 cinnamyl alcohol은 Non *C. cassia* 시료 추출물에서 더 많이 측정되었다. Eugenol과 epicatechin은 Non *C. cassia* 시료에서 각각 평균 1 mg/g과 23.6 mg/g로 나타나, 각각 정량한계 미만과 정량한계에 가까운 값으로 측정되었던 *C. cassia* 시료보다 많이 함유된 것으로 나타났다. Cinnamyl acetate는

*C. cassia* 시료와 Non *C. cassia* 시료에서 각각 평균 1 mg/g과 2.5 mg/g로 나타났고, cinnamyl alcohol의 경우는 각각 평균 2.4 mg/g과 7.4 mg/g로 *C. cassia* 시료에서보다 Non *C. cassia* 시료에서 상대적으로 높게 측정되었다(Figure 3, Table 5).

또한 주요 성분간의 유사점 또는 차이점에 따른 *C. cassia* 및 Non *C. cassia* 시료들의 분포를 시각적으로 파악하기 위하여 주성분 분석을 실시하였다. *C. cassia* 시료와 Non *C. cassia* 시료는 대부분 주성분 점수(principal component score)에 의해 명확하게 구분되는 분포를 보였으나, Non *C. cassia* 시료 중 NC4 시료는 *C. cassia* 시료군에 포함되는 것으로 나타났다(Figure 4A). 성분도표(Figure 4-B)에서는 변수 간 관계의 강도를 시각적으로 파악할 수 있으며 가까이 위치하는 변수끼리는 강한 상관관계에 있는 것으로 평가한다<sup>17)</sup>. 따라서 epicatechin과 eugenol은 두 점이 매우 가까이 있어 특히 강한 상관성을 갖는 것으로 보인다. 또한 다른 성분에 비해 양의 값을 강하게 나타내어 제1주성분의 값을 증가시키는데 주요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 그로 인해 주성분 점수의 산점도(Figure 4A)에서 *C. cassia* 군집과 Non *C. cassia* 군집을 제1주성분 축 상 두 개의 군으로 구분하고 Non *C. cassia* 군이 양(positive)의 영역에 산포하는데 크게 기여하였기에 epicatechin과 eugenol은 감별점으로 충분히 채택 가능하다고 할 수 있다. 반면 *C. cassia* 군집은 성분도표 상 제1주성분의 음(negative)의 영역에 형성되도록 기여한 성분들은 cinnamic acid, benzaldehyde 그리고 cinnamaldehyde였다.

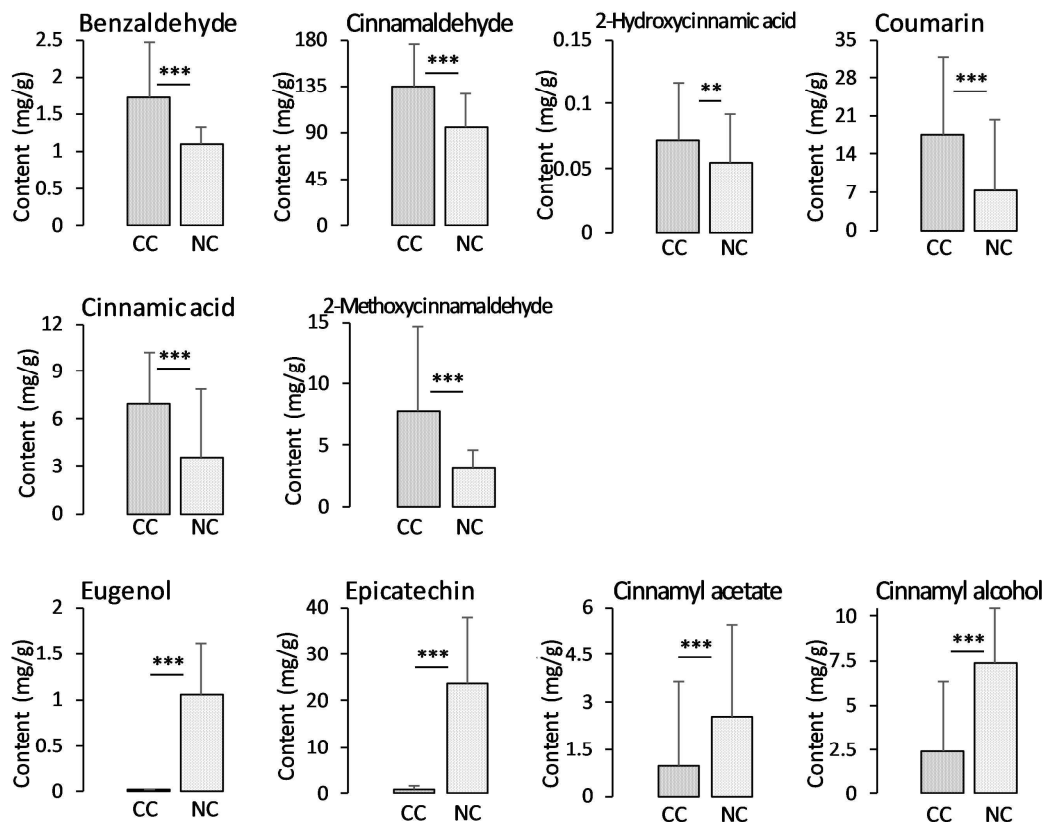


Figure 3. Comparison of the contents of the marker compounds among the samples. CC : *Cinnamomum cassia*, NC : Non *C. cassia*. \*, the difference of content between CC and NC with significance at  $*p < 0.05$ .  $**p < 0.01$ . and  $***p < 0.001$ .



Table 5. The average contents of the ten marker compounds in the methanol extract of the cinnamon samples ( $n = 3$ )

Sample	Average content (mg/g)									
	Benzaldehyde	Cinnamyl alcohol	Cinnam aldehyde	Cinnamyl acetate	Epi catechin	2-Hydroxy cinnamic acid	Coumarin	Cinnamic acid	2-Methoxy cinnam aldehyde	Eugenol
CC1	2.44 ± 0.29	10.54 ± 0.23	157.8 ± 1.74	3.06 ± 0.06	N/D	0.13 ± 0.01	36.45 ± 0.83	7.12 ± 0.22	4.65 ± 0.09	N/D
CC2	2.21 ± 0.09	2.1 ± 0.01	171.44 ± 0.96	0.27 ± 0	0.75 ± 0.09	0.09 ± 0.02	24.26 ± 0.08	14.35 ± 0.14	3.96 ± 0.01	N/D
CC3	2.02 ± 0.03	1.9 ± 0	133.95 ± 0.61	0.3 ± 0	N/D	0.08 ± 0.01	9.45 ± 0.12	7.14 ± 0.02	20.53 ± 0.12	N/D
CC4	1.16 ± 0.12	2.73 ± 0.01	88.28 ± 0.37	0.37 ± 0	N/D	0.03 ± 0	12.13 ± 0.09	5.66 ± 0.02	2.04 ± 0.02	N/D
CC5	2.55 ± 0.02	2.67 ± 0.04	155.57 ± 1.72	0.6 ± 0.01	N/D	0.16 ± 0.01	17.32 ± 0.41	4.03 ± 0.07	3.82 ± 0.03	N/D
CC6	1.34 ± 0.05	0.67 ± 0.01	141.86 ± 1.03	N/D	3.14 ± 0.01	0.07 ± 0.02	23.44 ± 0.11	3.79 ± 0.12	23.15 ± 0.08	N/D
CC7	3.78 ± 0.06	0.3 ± 0.01	177.51 ± 1.53	N/D	N/D	0.07 ± 0	0.7 ± 0.02	13.41 ± 0.11	1.69 ± 0.02	N/D
CC8	1.46 ± 0.25	15.1 ± 0.38	159.72 ± 2.63	11.67 ± 0.16	N/D	0.13 ± 0	60.42 ± 1.06	5.01 ± 0.05	5.07 ± 0.07	N/D
CC9	2.21 ± 0.12	0.69 ± 0.06	224.51 ± 3.19	0.09 ± 0.01	N/D	0.07 ± 0	9.63 ± 0.23	12.93 ± 0.35	19.84 ± 0.51	N/D
CC10	1.39 ± 0.03	3.15 ± 0.02	142.51 ± 0.63	0.52 ± 0	0.81 ± 0.05	0.06 ± 0	2.53 ± 0.04	6.39 ± 0.05	10.57 ± 0.09	N/D
CC11	1.47 ± 0.05	0.21 ± 0.02	56.45 ± 0.34	0.05 ± 0	N/D	0.04 ± 0.01	2.61 ± 0.02	4.28 ± 0.27	10.61 ± 0.12	0.06 ± 0.02
CC12	1.31 ± 0.03	0.89 ± 0.01	126.12 ± 2.66	0.05 ± 0	N/D	0.07 ± 0	25.22 ± 0.21	6.22 ± 0.07	5.62 ± 0.03	N/D
CC13	1.23 ± 0.03	0.48 ± 0.01	102.51 ± 0.32	N/D	1.39 ± 0.02	0.07 ± 0.01	15.97 ± 0.12	6.22 ± 0.08	3.19 ± 0.04	N/D
CC14	1.56 ± 0.09	0.83 ± 0.01	124.87 ± 0.7	N/D	1.35 ± 0.07	0.09 ± 0	24 ± 0.21	8.63 ± 0.17	2.31 ± 0.03	N/D
CC15	1.53 ± 0.02	0.18 ± 0.02	151.42 ± 0.85	N/D	0.86 ± 0.05	N/D	1.63 ± 0.04	5.22 ± 0.01	11.96 ± 0.07	N/D
CC16	1.33 ± 0.03	1.09 ± 0.02	59.13 ± 0.46	0.06 ± 0	3 ± 0.04	0.12 ± 0.01	15.7 ± 0.23	5.92 ± 0.1	0.21 ± 0.05	N/D
CC17	1.25 ± 0.02	0.18 ± 0.02	145.64 ± 1.96	N/D	0.96 ± 0.07	0.06 ± 0	21.93 ± 0.18	3.74 ± 0.06	4.13 ± 0.06	N/D
CC18	1.24 ± 0.04	0.39 ± 0.01	93.5 ± 0.75	N/D	1.38 ± 0.02	N/D	12.17 ± 0.05	7.53 ± 0.11	6.16 ± 0	N/D
NC1	1.5 ± 0.01	4.17 ± 0.01	147.69 ± 0.81	0.31 ± 0.01	N/D	0.1 ± 0	32.52 ± 0.03	12.02 ± 0.09	5.72 ± 0.02	N/D
NC2	0.99 ± 0.04	8.03 ± 0.07	76.66 ± 0.34	0.6 ± 0	18.51 ± 0.33	0.07 ± 0	1.13 ± 0.04	2.09 ± 0.01	3.11 ± 0.03	1.26 ± 0.03
NC3	1.03 ± 0.03	10.07 ± 0.08	104.14 ± 1.27	7.18 ± 0.04	40.82 ± 0.79	0.03 ± 0	1.27 ± 0.02	1.24 ± 0.01	3.07 ± 0.01	1.42 ± 0.08
NC4	1.14 ± 0.02	3.68 ± 0.02	93.99 ± 0.35	4.39 ± 0.07	30.13 ± 0.61	0.07 ± 0	1.07 ± 0.63	1.51 ± 0.02	2.03 ± 0.01	1.39 ± 0.04
NC5	1.31 ± 0.05	10.95 ± 0.13	49.32 ± 0.25	0.14 ± 0	28.72 ± 0.03	N/D	0.98 ± 1.14	1.54 ± 0.02	1.93 ± 0.01	1.07 ± 0.06
NC6	1.47 ± 0.01	4.81 ± 0.06	68.39 ± 0.09	1.59 ± 0.02	38.93 ± 0.44	N/D	0.36 ± 0.02	2.52 ± 0.05	4.18 ± 0.02	0.91 ± 0.08

CC, *Cinnamomum cassia*; NC, Non *C. cassia*; N/D, not detected.

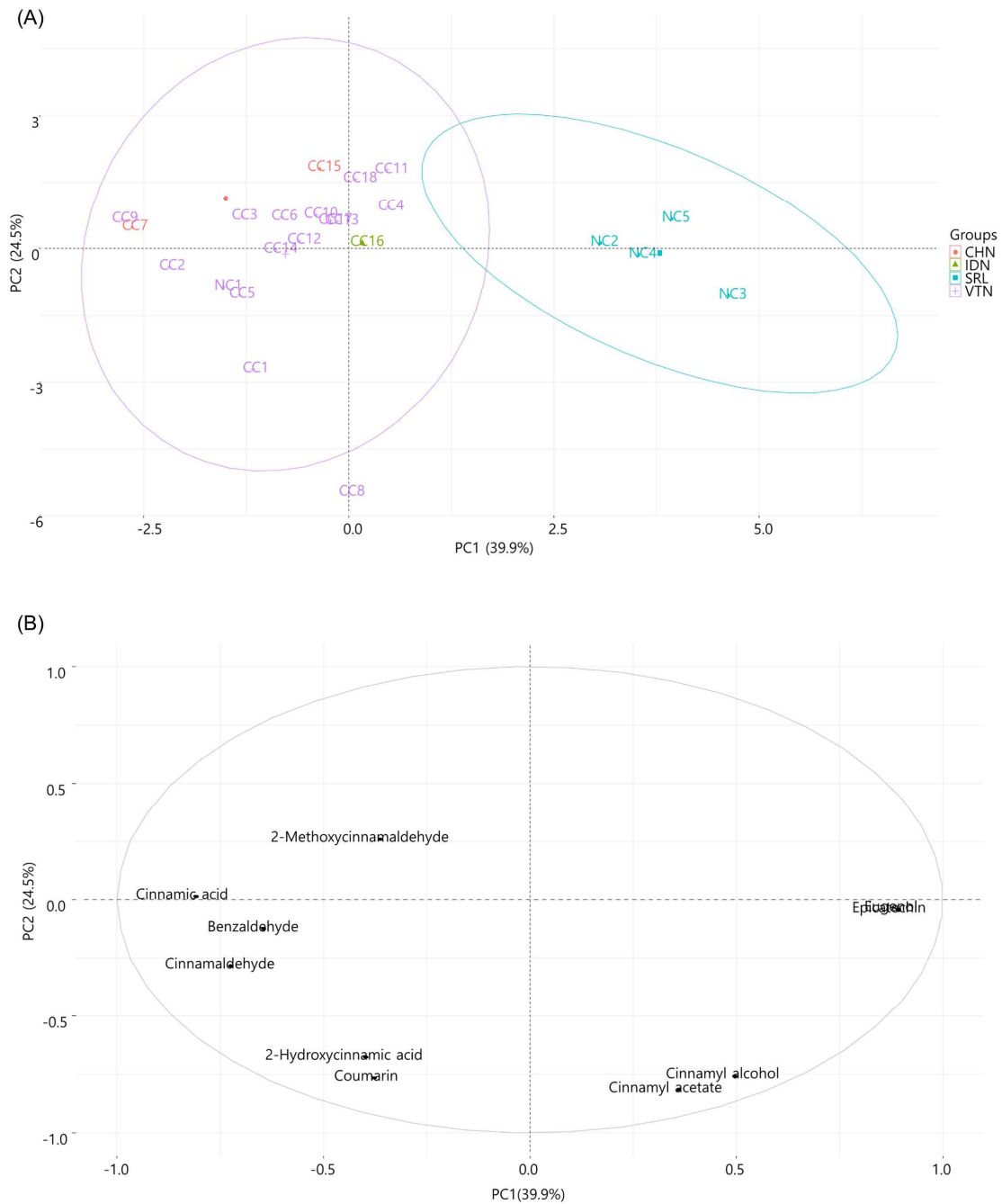


Figure 4. Principal compound analysis of the ten marker compounds in the in the methanol extract of the cinnamon products. CHN, China; IDN, Indonesia; SRL, Sri Lanka; VTN, Viet Nam.

#### IV. 고찰

육계의 기원종인 *Cinnamomum cassia*와 위품의 혼용은 목적인 한의학적 치료효과를 달성하지 못하고 부작용을 유발하는 문제를 야기하기 때문에 육계의 진위를 감별하기 위해 회분 함량, 점액 함량, 현미경 기반 형태학적 특징, 섬유질 및 칼슘 함량 특성이 이용되었다<sup>18-20</sup>. 예를 들어, *C. verum* 樹皮는 약 2-37%의 옥살산칼슘을 가지고 있는 반면 *C. cassia* 樹皮는 약 1.0%를 가지고 있는 것으로 밝혀졌다<sup>21</sup>. 또한, 계

피가 분말로 공급될 때 분말 겉질 1g당 섬유질의 면적이 감별 기준으로 사용될 수 있는데, 이 경우 *C. verum* 樹皮는 92.5 fibres/cm<sup>2</sup>/g, *C. cassia* 樹皮는 13.1 fibres/cm<sup>2</sup>/g로 측정되었다<sup>22</sup>. 특히 이화학적 감별에 의해 *C. cassia*와 비기원종은 cinnamaldehyde와 eugenol의 함량에서 차이를 나타내는 것으로 보고되었는데, *C. verum*에는 cinnamaldehyde가 전체 정유 성분의 60~80%를 차지하고 있는 반면, *C. cassia*에서는 약 90%를 차지한다. 또한 *C. verum*에서 eugenol은 전체 정유 성분의 2.2% 함유된 것으로, *C. cassia* 중에서는

0.06% 함유된 것으로 보고되었다<sup>23)</sup>.

Cinnamaldehyde은 육계의 정유(essential oil)를 구성하는 주성분으로 육계의 약용 부위인 *C. cassia*의 줄기 껍질 뿐만 아니라 가지, 잎, 꽃받침, 씨앗 등 여러 곳에 합성되어 축적되는데 이 화합물의 합성은 잎이 발달하는 초기 단계에서 시작되고, 2년이 경과한 후 유세포(oil cell)의 비율이 가장 높아 cinnamaldehyde의 함량이 높은 것으로 밝혀졌다<sup>24)</sup>. 그러나 잎이 성숙하는 동안 최고치에 도달한 후 잎의 노화에 따라 cinnamaldehyde의 함량이 급격히 감소하는데 이는 자체적 산화와 함께 정유가 주로 잎에 형성된 후 수용성 배당체로 전환되어 줄기의 lignin 형성부위로 운반되어 목질화(lignification)에 사용되기 때문인 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 이는 육계 또는 기타 동속 근연식물의 어린 가지를 기원으로 하는 본초인 계지(桂枝, *Cinnamomi Ramulus*)에서 부위별로 cinnamic acid와 cinnamaldehyde를 정량한 결과 목질부보다 피층부의 함량이 높게 측정된 것으로도 확인할 수 있다<sup>25)</sup>.

다른 연구에서는 어린 나무(약 2~5년 수령)의 줄기 껍질 오일은 terpenoid의 비율이 더 높았고, 오래된 나무(약 40~50년 수령)의 줄기 껍질 오일은 cinnamaldehyde와 eugenol 등과 같은 방향성 성분의 비율이 더 높았다<sup>23)</sup>. 즉, 육계의 수확시기 연령과 생육환경에 따라 성숙한 잎과 어린 잎의 비율이 달라짐에 따라 cinnamaldehyde의 상대적인 양은 변동될 수 있으며 이러한 외부 원인들에 의해 변동성이 적은 성분을 기반으로 하는 감별점 탐색이 요구되는 실정이다.

본 연구에서 규명한 *C. cassia* 시료에서 나타나는 특징적인 성분의 함량 경향성은 저함량의 eugenol 및 epicatechin과 고함량의 cinnamic acid, benzaldehyde 그리고 cinnamaldehyde이다. 예외적으로 이를 따르지 않는 시료가 Non *C. cassia*에서 1개 관찰 되었는데, 해당 시료는 베트남에서 생산된 분말형태의 식품 분류에 해당하는 것으로 *C. cassia*의 혼입 또는 다른 생육환경에 의해 발생된 성분의 대사 차이일 것으로 추론된다<sup>13)</sup>. 대한 약전에서는 육계의 지표성분과 함량기준을 환산한 건조물에 대하여 신남산( $C_9H_8O_2$  : 148.16) 0.03% 이상을 함유하는 것으로 제시하고 있으나 해당 기준에 부합되는 Non *C. cassia* 시료도 관찰되었기에 이것만으로는 육계 감별에 대한 정확도가 떨어진다고 할 수 있다<sup>26)</sup>. 이에 다른 연구에서는 flow injection mass spectrometric (FIMS)을 활용한 분석법을 통해 epicatechin의 oligomer를 감별지표로 보고하였다<sup>27)</sup>. 그러나 FIMS 분석법의 한계로 함량 정보를 제시할 수 없기에 정확한 감별에 한계가 있다. 따라서 HPLC를 활용한 본 연구에서 제시하는 epicatechin의 함량 차이에 대한 정보로 *C. cassia*와 Non *C. cassia*의 감별 특이도를 보다 향상시킬 수 있었다.

Epicatechin은 phenylpropanoid pathway을 따라 anthocyanidin reductase에 의해 형성되고 시간 경과에 따른 세포 성장에 의해 oligomer화 되어 procyanidin을 형성하는 것으로 알려져 있다<sup>28,29)</sup>. 선행연구에서 procyanidin 함량이 *C. cassia*보다 Non *C. cassia*에서 보다 적은 것으로 나타났고 본 연구 결과에서 epicatechin 함량이 상대적으로 더 높은 것으로 측정되었기에 Non *C. cassia*, 특히 *C. verum*과 *C. tamala*에서는 procyanidin로 oligomer화 되지 않은 epicatechin이 상대적으로 풍부하게 존재하는 것으로 추론할

수 있다<sup>30)</sup>.

그러나 4가지 *Cinnamomum* 종인 *C. loureiroi*, *C. cassia*, *C. burmannii* 및 *C. verum* 간의 성분 차이를 60% 메탄올로 초음파 추출하여 분석한 실험에서는 epicatechin이 *C. cassia*에서만 측정되어 본 실험 결과와 반대로 보고되었는데, 이는 추출용매와 분석에 활용된 시료의 차이로 추정된다<sup>24)</sup>. 다른 연구에서는 중국산 *C. cassia*에서 epicatechin과 procyanidin B2 함량이 높고 베트남산에서는 diterpene이 풍부하다고 보고하였는데, 이는 중국산 육계가 베트남산보다 상대적으로 어린 나무에서 채취함에 따른 것으로 보고되었다<sup>31)</sup>.

이상을 종합하면 *Cinnamomum* 종의 성분은 채취시기의 연령과 생물학적 스트레스(병원체, 감염, 초식 동물의 공격) 및 비생물학적 스트레스(가뭄, 추위, 더위, 염분, 영양 결핍, 중금속 독성, 홍수, 오염)와 같은 생육환경의 차이로 다른 성분 함량을 보일 수 있기에 편차발생요인을 통제하여 얻은 시료를 연령대 별로 분석하여 감별점을 제시하는 것이 필요하다<sup>32)</sup>.

또한 본 연구의 한계점으로 Non *C. cassia*의 시료 수가 *C. cassia*에 비해 적어 분석이 균형있게 이루어지지 못함에 따라 결과의 신뢰도가 저하된 것을 들 수 있으며 추후 보다 많은 수의 시료를 확보하여 분석할 필요가 있다. 또한 연구에 활용된 시료들은 직접 채취가 아닌 상품화 과정을 거친 시료들로서 그 형태가 chip, stick, powder 등으로 각각 달랐는데 대한민국약전 및 대한민국약전외한약(생약)규격집에서는 코르크층의 제거 정도에 따라 육계와 계심을 각각 달리 규정하는 바<sup>26)</sup>, 코르크층의 존재 여부에 따른 유효성분 함량의 차이를 분석 시 반영함으로써 보다 명확한 감별이 가능할 것으로 사료된다.

그리고 epicatechin은 서로 다른 구조로 oligomer화 되어 크게 A 타입 또는 B 타입으로 구분되는 procyanidin으로 존재할 수 있는데 procyanidin은 유기 용매와 산(acid) 조건의 추출 과정에서 epicatechin으로 분해될 수 있다<sup>33)</sup>. 산으로 작용할 수 있는 cinnamomum 종별 함유 성분의 종류 및 함량 차이에 의해 메탄올 추출과정에서 서로 다른 epicatechin 분해 양상을 나타낼 수 있으므로<sup>34)</sup>, 특이도 높은 감별법 개발을 위해서는 epicatechin과 그 oligomer의 효율적 추출 방식 또한 고려대상이 되어야 할 것이다.

## V. 결 론

본 연구에서는 육계 성분 10종을 동시 분석할 수 있는 HPLC 분석법을 개발하고 *C. cassia*와 Non *C. cassia* 시료 간의 10종 지표성분 함량 차이를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 본 연구에서 개발한 분석법은 정밀성(precision), 회수율(recovery)을 충족시켰고, 육계 및 계피 시료에 대한 10개의 지표성분의 정량에 높은 신뢰도로 적용될 수 있었다.
2. *C. cassia*의 특징적 주요 성분은 저함량의 epicatechin

및 eugenol과 고함량의 benzaldehyde, cinnamaldehyde 및 cinnamic acid로 파악되었고, 특히 가장 많이 함유된 cinnamaldehyde의 함량은 *C. cassia*에서 평균 135 mg/g로 Non *C. cassia*(평균 91 mg/g)보다 많은 함유량을 나타내었다.

3. 주성분 분석을 통해 군집화에 큰 영향을 미친 eugenol과 epicatechin을 비롯한 benzaldehyde, cinnamaldehyde 및 cinnamic acid의 함량차로 *C. cassia*와 Non *C. cassia*가 명확히 감별되는 것으로 나타났다.

연구 결과, *C. cassia*와 Non *C. cassia* 중 감별의 정확성을 더욱 높일 수 있는 이화학적 감별법을 개발하였으며 이를 통해 육계를 비롯한 계피 종의 감별과 품질평가에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었습니다.

시료를 제공한 한국한의학연구원 한약표준표본관에 감사드립니다.

## References

- Herbology editorial committee of Korean medicine schools. *Herbology*. 4th ed. Seoul : Yeonglimsa, 2021 : 371.
- Song MY, Kang SY, Kang A, Hwang JH, Park YK, Jung HW. *Cinnamomum cassia* prevents high-fat diet-induced obesity in mice through the increase of muscle energy. *Am. J. Chin.* 2017 ; 45(5) : 1017-31. <https://doi.org/10.1142/S0192415X17500549>
- Ishida T, Iizuka M, Ou Y, Morisawa S, Hirata A, Yagi Y, Jobu K, Morita Y, Miyamura M. Juzentaihoto hot water extract alleviates muscle atrophy and improves motor function in streptozotocin-induced diabetic oxidative stress mice. *J. Nat. Med.* 2019 ; 73(1) : 202-9. <https://doi.org/10.1248/bpb.19.1041>
- Kubo M, Ma S, Wu J, Matsuda H. Anti-inflammatory activities of 70% methanolic extract from Cinnamomi Cortex. *Biol. Pharm. Bull.* 1996 ; 19(8) : 1041-5.
- Jung HW, Kim OH, Wang TY, Kim SE, Park YK, Lee HJ. Inhibitory effect of Cinnamomi Cortex extract on motility of prostate cancer cells through reducing YAP activity. *Kor. J. Herbol.* 2019 ; 34(3) : 55-61. <https://doi.org/10.6116/kjh.2019.34.3.55>.
- Chung JW, Kim JJ, Kim SJ. Antioxidative effects of Cinnamomi Cortex: A potential role of iNOS and COX-II. *Pharmacogn. Mag.* 2011 ; 7(28) : 314-9. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.90412>
- Yang S, Choi G. A comparative study on standards of Korean herbal medicines in the pharmacopoeias of northeast-Asian countries (7) Cinnamon bark. *Korean Herb. Med. Inf.* 2016 ; 4(3) : 1-10. <https://doi.org/10.22674/KHMI-4-3-1>
- Jeremić K, Kladar N, Vučinić N, Todorović N, Hitl M, Lalić-Popović M, Gavarić N. Morphological characterization of cinnamon bark and powder available in the serbian market. *Biol. Serbica.* 2019 ; 41 : 89-93. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3525428>
- Joshi K, Chavan P, Warude D, Patwardhan B. Molecular markers in herbal drug technology. *Current Science.* 2004 ; 87(2) : 159-65. <https://www.jstor.org/stable/24108860>
- Regulation (EC) No. 1334/2008 of the European Parliament and the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Regulation (EC) No 1601/91 of the Council, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC. *OJEU.* 2008, L354, 47. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj>
- Anh NTH, Ngoc NB, Lan NTP, Loi NTM. Simultaneous HPLC determination of coumarin, cinnamyl alcohol, cinnamaldehyd, acid cinnamic, eugenol, cinnamyl acetat, acid 2-hydroxycinnamic in cinnamon using HPLC. *Vietnam J. Food Control.* 2020 ; 3(1) : 11-9. <https://doi.org/10.47866/2615-9252/vjfc.100>
- Woehrlin F, Fry H, Abraham K, Preiss-Weigert A. Quantification of flavoring constituents in cinnamon: High variation of coumarin in Cassia bark from the German retail market and in authentic samples from Indonesia. *J. Agric. Food Chem.* 2010 ; 58(19) : 10568-75. <https://doi.org/10.1021/jf102112p>
- Wang YH, Avula B, Nanayakkara ND, Zhao J, Khan IA. Cassia cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States. *J. Agric. Food Chem.* 2013 ; 61(18) : 4470-6. <https://doi.org/10.1021/jf4005862>
- Li Y, Kong D, Wu H. Analysis and evaluation of essential oil components of cinnamon barks using GC-MS and FTIR spectroscopy. *Ind. Crops Prod.* 2013 ; 41 : 269-78. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.04.056>

15. Wang Y, Harrington PB, Chen P. Metabolomic profiling and comparison of major cinnamon species using UHPLC–HRMS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2020 ; 412(27) : 7669–81. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02904-1>
16. Liang Y, Li Y, Sun A, Liu X. Chemical compound identification and antibacterial activity evaluation of cinnamon extracts obtained by subcritical *n*-butane and ethanol extraction. *Food Sci. Nutr.* 2019; 7(6) : 2186–93. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1065>
17. Bro R, Smilde AK. Principal component analysis. *Anal. Methods* 2014 ; 6(9) : 2812–31. <https://doi.org/10.1039/C3AY41907J>
18. Dutta AB. A Chemical method for distinguishing cinnamon from cassia. *J AOAC Int.* 1961 ; 44 : 639–40. <https://doi.org/10.1093/jaoac/44.4.639>
19. Stahl WH, Skarzynski JN, Voelker WA. Differentiation of certain types of cassias and cinnamons by measurement of mucilaginous character. *J AOAC Int.* 1969 ; 52(4) : 741–4. <https://doi.org/10.1093/jaoac/52.4.741>
20. Kim IR, Eum TW, Ju YS. A study on morphological discrimination in kinds of Cinnamomi Cortex. *Kor. J. Herbo.* 2003 ; 18(4) : 229–34. UCI I410–ECN–0102–2009–510–003331478
21. Hendrick J. The amount of calcium oxalate in cinnamon and cassia barks. *Analyst.* 1907 ; 32(370) : 14–8. <https://doi.org/10.1039/AN9073200014>
22. Dequeker, R. The quantitative determination of cinnamon in the form of powder. *J. Pharm. Pharmacol.* 1952 ; 4(1) : 573–6. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1952.tb13184.x>
23. Senanayake UM. The nature, description and biosynthesis of volatiles of *Cinnamomum* Spp. PhD Thesis. UNSW Sydney. 1977. <https://doi.org/10.26190/unsworks/11588>
24. Li Y, Kong D, Huang R, Liang H, Xu C, Wu H. Variations in essential oil yields and compositions of *Cinnamomum cassia* leaves at different developmental stages. *Ind. Crops Prod.* 2013 ; 47 : 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.02.031>
25. Kim YS, Lee GS, Kim JH, Choi GY, Jeong SI, Cho SI, Ju YS, Kim HJ. A study of cutting methods by comparing the contents of cinnamic acid and cinnamaldehyde in different parts of Cinnamomi Ramulus. *Kor. J. Herbol.* 2011 ; 26(2) : 11–15. <https://doi.org/10.6116/kjh.2011.26.2.011>
26. The Ministry of Korean Food and Drug Safety. The Korean Pharmacopoeia, 12th ed. In KFDA Notification No. 2019–102; MFDS: Osong, Korea, 2019
27. Chen P, Sun J, Ford P. Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. *J. Agric. Food Chem.* 2014 ; 62(12) : 2516–21. <https://doi.org/10.1021/jf405580c>
28. Sharma AK, Beniwal V. Biosynthesis and medicinal applications of proanthocyanidins: A recent update. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2022 ; 102500. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2022.102500>
29. Yazaki K, Okuda T. Condensed tannin production in callus and suspension cultures of *Cinnamomum cassia*. *Phytochemistry* 1990 ; 29(5) : 1559–62. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)80121-V](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)80121-V)
30. Farag MA, Kabbash EM, Mediani A, Döll S, Esatbeyoglu T, Afifi SM. Comparative metabolite fingerprinting of four different cinnamon species analyzed via UPLC–MS and GC–MS and chemometric tools. *Molecules* 2022 ; 27(9) : 2935. <https://doi.org/10.3390/molecules27092935>
31. Tanaka K, Li F, Tezuka Y, Watanabe S, Kawahara N, Kida H. Evaluation of the quality of Chinese and Vietnamese cassia using LC–MS and multivariate analysis. *Nat. Prod. Commun.* 2013 ; 8(1) : 75–8. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800118>
32. Baskar V, Venkatesh R, Ramalingam S. Flavonoids (antioxidants systems) in higher plants and their response to stresses. In : Gupta DK, Palma J, Corpas FJ, eds. *Antioxidants and antioxidant enzymes in higher plants*. Switzerland : Springer, 2018 : 253–68. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-75088-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75088-0_12)
33. Rue EA, Rush MD, van Breemen RB. Procyanidins: a comprehensive review encompassing structure elucidation via mass spectrometry. *Phytochem. Rev.* 2018 ; 17(1) : 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9507-3>
34. Yu K, Dixon RA, Duan, C. A role for ascorbate conjugates of (+)-catechin in proanthocyanidin polymerization. *Nat. Commun.* 2022 ; 13(1) : 3425. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31153-2>