

발간등록번호

11-1543000-001237-01

비임상/임상 천연물 원료 민간위탁
생산시스템 구축

(Candidate compounds for natural drug
commercialization infrastructure)

(유)한풍제약

농림축산식품부

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

이 보고서를 “비임상/임상 천연물 원료 민간위탁 생산시스템 구축” 과제의 보고서로 제출합니다.

2016 년 3 월 22 일

주관연구기관명 : (유)한풍제약

주관연구책임자 : 전기용

연 구 원 : 김대성

연 구 원 : 전창현

연 구 원 : 유진주

위탁연구기관명 : 전북대학교

위탁연구책임자 : 김대기

위탁연구기관명 : 원광대학교

위탁연구책임자 : 김성연

위탁연구기관명 : 건양대학교

위탁연구책임자 : 조성완

요 약 문

I. 제 목

비임상/임상 천연물 원료 민간위탁 생산시스템 구축

II. 연구성과 목표 대비 실적

구 분	지식재산권		논문		GMP 승인	비임상/임상 시료 제공	후보 소재 개발	사업화	IND 신청	IND 승인	안전성 평가	홍보 전시	기 타
	출원	등록	SCI	비 SCI									
1차년 도	목표	1	-	-	1	5	1	-	-	-	-	-	-
	실적	1	-	-	-	1	14	1	-	-	-	4	-
2차년 도	목표	1	-	-	1	1	8	1	-	1	-	1	-
	실적	2	-	-	1	2	22	2	2	1	-	1	3
3차년 도	목표	-	-	-	1	-	12	-	-	1	1	1	-
	실적	-	-	-	1	1	44	-	3	1	1	1	1
종합 목표	목표	2	-	-	2	2	25	2	-	2	1	2	-
	실적	3	-	-	2	4	80	3	5	2	1	2	8
달성율(%)		150	-	-	100	200	320	150	500	100	100	100	800

III. 연구개발의 목적 및 필요성

- 바이오경제 사회의 도래와 생명공학 기술의 발전으로 산업 소재로서의 천연물자원의 가치와 중요성이 부각되고 있으며 농생명자원의 활용가치가 급속도로 확대되고 있음.
- CMO(Contract Manufacturing Organization) 조직은 비임상 및 임상시험에 필요한 의약품 제조와 식약처의 임상시험계획승인을 위한 품질관리 문서를 제공하고 최종 제품화까지 의약품 개발의 전반적인 업무를 지원하는 조직임. 의약품 후보 물질 개발에서 상용화까지 많은 시간이 소요되며, 성공여부를 알 수 없는 상황에서 대규모 생산시설을 구축하는 것은 현실성이 없음. 따라서 관련 분야의 CMO 조직을 활용하는 것이 일반적임.
- 천연물의약품의 경우 특화된 CMO 조직이 거의 없으며, 천연물의 표준화, 규격화에 경험과 노하우를 갖고 있는 전문 조직이 필요한 실정임.

- 다양한 화합물을 함유하고 있는 천연물의약품은 화합물의 성분이나 활성 성분을 규명하기 어렵고, 활성을 반영할 수 있는 지표를 찾기 힘들다. 또한 원료의 기원, 지역, 채취 시기 및 기후에 따라 차이가 심하므로 원료의 관리가 중요하고, 품질의 일관성을 확보하기에 어려움이 있음.
- 따라서 의약품의 3대 특성을 확보하기 위하여 원료단계에서 시제품단계까지 기존에 실험실 혹은 pilot scale에서의 관리보다 우수한 표준화된 관리지침 (SOP)을 마련하고 이를 바탕으로 하는 최적화된 소규모 GMP 인증시스템 구축이 필요함.
- 국내의 생물의약품 제조 CMO 기업으로는 2002년 셀트리온이 인천 송도구역에 최대의 시설을 갖추어 설립되었고 주로 단백질의약품 생산을 진행하고 있음. 그러나 천연물 특화 비임상 및 임상 시험용 의약품을 생산해 줄 시설이 미흡한 실정임.
- 따라서, 천연물 원료를 기반으로 하는 비임상 및 임상시험용의약품 생산기술을 축적하고 있는 CMO 조직을 육성하여 천연물 신약 개발 및 기능성 소재 개발을 활성화하고, 이를 통해 국내 약용식물 또는 기능성 식물 자원의 이용률을 높여 재배농가의 소득증대 및 국민 보건향상에 기여하고자 함.

IV. 연구개발 내용 및 범위

- 비임상 및 임상시험용 원료의약품 (API, Active Pharmaceutical Ingredients) 생산 최적화 시스템 구축
- 제제개발 시스템 구축
 - 임상시험 및 신제품 제제 개발에 활용할 수 있는 제제개발 시스템 구축
- 제조 설비 적격성 평가 실시
 - 설계 적격성 평가(Design Qualification, DQ)
 - 설치 적격성 평가(Installation Qualification, IQ)
 - 운전 적격성 평가(Operational Qualification, OQ)
 - 성능 적격성 평가(Performance Qualification, PQ)
- 구축된 생산 시스템의 우수의약품 제조 및 품질관리기준(Korea Good Manufacturing Practice, KGMP) 승인을 획득
 - KGMP 규격에 맞는 크린룸 설치
 - 구축된 기기의 적격성 자료 구축(밸리데이션 실시)
- 천연물 특화 비임상 및 임상시험용 의약품 제공 및 기준규격 확립
 - 인후염 개선(YG-1: 인동등, 우방자, 황금)을 위한 기능성 소재 탐색 및 표준화

- 진해/거담 개선(HAE-06: 인동등, 황금, 사삼, 옥죽)을 위한 소재 탐색 및 표준화
- 의뢰받은 비임상 및 임상 시험용 시료제공
- 천연물 의약품의 인습 문제 해결을 위한 기술개발
- 임상시험계획승인(Investigation New Drug, IND) 승인 신청 2건 및 획득 1건

V. 연구개발결과

- 임상시험용 의약품 제조 시 대량생산 장비 사용으로 인한 제조단가 상승으로 천연물 신약 및 기능성 소재를 개발하는 연구자들의 부담이 있었음. 이러한 문제를 해결하고자 비임상 효능 시험과 임상시험에 사용할 의약품 제조에 적당한 소규모 API 제조 설비 및 완제의약품 제조 설비를 구축하였으며, 식약처로부터 신규 제조소에 대한 BGMP 및 KGMP 적합 판정을 받았음.
- 천연물을 활용한 의약품 및 기능성 소재 발굴, 임상시험 및 시제품 제조 샘플 제공 실적은 3년간 총 80건의 제공 실적을 달성하였음. 이중 대표적인 예로 오매 30% 에탄올연조엑스는 동화약품 소화제인 미인활명수액의 주성분 중 하나로 사용되어 제품화되었음.
- 한풍제약의 시설자금으로 액제 개발 시스템을 활용하여 신제품을 출시하였음. 출시한 제품은 편감원, 한풍노즈액, 한풍쿨드액, 한풍코프엑을 출시하였음. 또한 한방외용제인 자운고를 국내 최초로 한약제제 밸리데이션을 실시하여 제품을 출시하였음. 본 과제를 통해 총 5건을 사업화 하였음.
- 인후염 치료제 개발을 위하여 YG-1 처방에 대한 소염 및 진통 효능을 평가하였음. Zymosan으로 유도한 급성 염증모델에 YG-1을 경구투여한 결과 100 mg/kg 투여군에서 유의성 있는 소염효능을 보였으며, 과민통인 thermal hyperalgesia 및 mechanical hyperalgesia와 이질통인 mechanical allodynia에대한 유의성 있는 진통 효능을 보였음. 또한 Formalin으로 유도한 염증성 통증에 대한 농도의존적인 진통효능을 나타내었음.
- YG-1은 LPS(Lipopolysaccharide)로 유도된 염증성 발열모델에서 100 mg/kg, 400 mg/kg 경구투여군에서 체온상승을 현저히 억제하였음. 이러한 체온상승 억제 효능은 혈청 내 발열인자인 IL-1 β 및 PGE2 증가를 억제하고, 송과선 내 iNOS 및 COX2 발현 억제에 의한 것으로 보임. 이러한 결과는 in vitro 실험 결과에서도 유사한 경향을 보였음.
- 또한 YG-1은 인후염에 동반되는 기침 및 가래에 대한 개선효능을 보였으며, acetylcholine에 의해 수축된 백서의 기관지 평활근의 이완효과를 나타내었음. YG-1 추출물의 기관지 평활근 이완 효과는 농도 의존적으로 나타났으며, 근형질막에 존재하는 Ca²⁺ 통로를 통한

여 Ca^{2+} 의 유입을 감소시킴으로써 이완효과가 보였음. 또한 무스카린성 M_3 수용체를 통한 acetylcholine의 수축효과를 감소시킴으로써 이완을 유도 하는 것으로 보임.

- YG-1은 인동등, 우방자, 황금 복합처방이며 제조공정, 기준규격 및 시험방법을 확립하고, GLP(Good Laboratory Practice) 기관에서 독성시험을 통해 안전성 자료를 확보하여 IND 승인 신청을 하였으며, 최종 승인을 획득하였음.
- 진해/거담제 개발을 위해 6가지 처방에 대한 비임상 효능 평가를 통해 진해 억제 및 거담 효능이 가장 좋았던 HAE-06 처방을 선정하였으며, 항산화 효능, 항염효능이 있음을 확인 하였음. HAE-06의 항염 효능은 NO 생성과 $TNF-\alpha$ 생성 억제, COX2 억제에 의한 것으로 확인됨.
- HAE-06의 기관지 이완효능을 평가한 결과 기관지 평활근을 농도의존적으로 이완시켰으며, 이러한 효능은 acetylcholine 활성을 통해 cAMP 생성에 영향을 주고 PKA를 통해 기관지를 이완시킨 것으로 보임. 또한 근형질막에 존재하는 K^+ 과 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 의 유입을 감소시킴으로써 이완효과가 일어났고, β -아드레날린성 수용체와 COX에 의해서도 이완효과에 영향을 주는 것으로 확인하였음.
- HAE-06은 인동등, 황금, 사삼, 옥죽으로 구성된 처방이며, 제조공정, 기준규격 및 시험방법을 확립하고, 독성시험을 통해 안전성 자료를 확보하여 IND 승인을 신청하였음(2015. 12).

VI. 연구성과 및 성과활용 계획

- 특허 출원 3건, 논문 게재 2편, 사업화 5건, 임상시험계획 승인 신청 2건 중 1건 승인 획득 하였음. 또한 임상시험용 의약품 제조에 최적화된 소규모 제조소에 대한 KGMP 허가를 받는 성과를 달성하였음.
- 본 과제를 통해 구축된 소규모 제조소를 통해 사업화에 성공한 5건의 의약품 매출액은 현재까지 약 4억4천만원 이었음.
- 과제를 수행하는 동안 80건의 비임상 및 임상시험용 시료를 제공하였으며, 타 기관의 신제품 개발 의뢰를 받고 있음. 이러한 활용을 통해 신제품을 계속적으로 개발하여 출시하고, 천연물 신약 개발에 성공 시 개발한 소재의 원료를 재배하는 농가의 소득 증대로 이어질 수 있을 것으로 기대함.

- 본 과제를 통해 인후염 치료제 YG-1을 발굴하여 IND 승인을 받았으며, 이러한 연구 성과에 대해 국내 제약사로부터 기술이전 및 공동 연구 추진에 대한 제의를 받고 있어 후속 연구를 통해 천연물 의약품으로 개발할 것임.

SUMMARY

Traditional herbs, like as *Lonicera japonica*, *Arctium lappa* or *Scutellaria baicalensis* have been used traditional drug for anti-inflammatory and anti-oxidant, demonstrated their function. The aim of this study was to investigate the anti-inflammatory effect of YG-1, which anti-inflammatory drug consist of golden ratio among *Lonicera japonica*, *Arctium lappa* and *Scutellaria baicalensis* for more effective synergy in a model of lipopolysaccharide (LPS) induced acute inflammatory stage in both macrophage (Raw 264.7) cells and Sprague-Dawley (SD) rats. YG-1 had not revealed specific cellular toxicity in Raw 264.7 cells until 100 $\mu\text{g/ml}$. YG-1 reduced various marker related to inflammation such as IL-1 β , COX-2 and iNOS increased by LPS in Raw 264.7 cells. In consistent with these results, YG-1 exerts significant anti-inflammatory effect in LPS induced acute inflammation followed by fever in rats. LPS injected with intraperitoneal in rats and YG-1 (100, 400 mg/kg) orally administered. According to our expectations, acute fever and high concentration of IL-1 β in serum induced by LPS were significantly reduced by YG-1. These results similar to flubiprofen which, commercial anti-inflammatory and anti-febrile drug. Taken together, our results demonstrated that beneficial effect of YG-1 on LPS induced acute inflammation, and suggested possibility of YG-1 served as more effective anti-inflammatory and anti-febrile drug.

HAE series (HAE 01 - 06), are the mixtures of medicinal plants; *Lonicerae Folium et Caulis* (*Lonicera japonica*), *Scutellariae Radix* (*Scutellaria baicalensis*), *Adenophorae Radix* (*Adenophora triphylla* var. *Japonica*), *Polygonati Oddorati Rhizoma* (*Polygonatum odoratum* var. *pluriflorum*), *Platycodi radix* (*Platycodon grandiflorum*), *Liriopis seu Ophiopogonis Tuber* (*Liriope platyphylla*). HAE 06 showed the significant antitussive effect in HAE series. HAE 04, 05 and 06 increased the effect of expectorant measured by secretion of phenol red in rats. All tested HAE series were observed to have the anti-Oxidant activity determined by the scavenging activity. HAE 01, 03 and 06 were significantly reduced the production of nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) increased by LPS. HAE 06 was selected based on the results and done further experiments. HAE 06 inhibited the number of coughing induced by citric acid in dose dependent manner. HAE 06 effectively increased the effect of expectorant. HAE 06 exhibited anti-inflammatory effects by inhibiting the production of NO and TNF- α . In addition, HAE 06 significantly suppressed inducible Cyclooxygenase-2 (COX-2). Especially HAE 06 has the highest effect in alleviating the respiratory symptoms. Moreover, the enhancement antioxidant activity and reduction inflammation partly were attributed to it. HAE 06 may become the promising candidate for the treatment of respiratory symptom in the future.

CONTENTS
(영 문 목 차)

Chapter 1 Overview and Objectives1

Chapter 2 Overview of current research status of in this field6

Chapter 3 Contents and results of research and development9

Chapter 4 Achievement of goals and implications for related182

Chapter 5 Research and development outcomes and their application plan186

목 차

제 1 장	연구개발과제의 개요 및 성과목표	1
제 2 장	국내외 기술개발 현황	6
제 3 장	연구개발수행 내용 및 결과	9
제 4 장	목표달성도 및 관련분야에의 기여도	182
제 5 장	연구개발 성과 및 성과활용 계획	186

제 1 장 연구개발과제의 개요 및 성과목표

1. 연구개발 필요성

- 전 세계적으로 환경변화와 급속한 고령화 사회에 따른 만성질환, 환경성 질환, 퇴행성질환 등 만성·난치성 질환이 증가하고 있으며, 합성의약품은 장기간 투여 시 이상반응 등으로 안전성 확보와 같은 현대의약의 치료적 한계성 갖고 있음. 이러한 한계를 극복하기 위한 새로운 의약품 개발의 필요성이 대두었으며, 예방 및 장기간 투여에 따른 안정성이 확보되는 의약품이 요구되고 있음.
- 전 세계 천연물 의약품 시장 규모는 중국, 미국, EU 25개국의 전문의약품, 일반의약품을 포함하여 2012년 약 23조원으로 추산되며, 이 중 중국이 20조원 규모로 전체 시장의 90%를 차지하고 있음.
- 신약개발 비용이 기하급수적으로 증가하는 가운데 천연물은 오랜 임상경험을 바탕으로 유효성 및 안전성이 입증되어 신약개발에 대한 실패율을 줄일 수 있으며, 합성의약품에 비해 비교적 적은 개발 비용과 개발 기간이 짧다는 강점이 있어 합성의약품의 대안으로 급부상하고 있음.
- 국내 천연물의약품 개발을 촉진하기 위해서는 국내 자생 약용식물에 대한 데이터베이스를 구축하고, 전통 생약재로 사용되는 유용 식물자원에 대해 과학적 효능 규명과 천연물 의약품의 약효에 대한 신뢰성 제고를 위한 품질 표준화 연구가 지속적으로 수행되어야하며, 지표성분 또는 효능성분에 대한 데이터베이스 구축이 필요함.
- 천연물의 장점이자 단점은 다양한 유효성분이 존재한다는 것이며, 밝혀지지 않은 미지의 화합물이 포함되어 있어 성분을 명확하게 규명하기 어려우며, 성분들간의 상호작용으로 인해 약효에 영향을 미칠 수 있음.
- 이러한 이유로 천연물을 활용한 의약품 및 기능성 소재 개발 시 유효성, 순도, 안정성, 동등성 등을 관리할 수 있는 know-how를 갖춘 전문기관의 육성이 필요함.
- 1개의 신약제품이 개발될 경우 국제적으로 연간 1-2조원의 매출과 매출의 20-50%의 순이익을 창출 할 수 있는 고부가가치 산업이며, 다양한 제형을 개발을 통해 지속적인 가치를 창출할 수 있는 산업임. 국제 보건기구(WHO)에 따르면 천연물 의약품 시장은 540억 달러 이상의 가치가 있으며, 매년 8-10%의 성장률을 보이는 성장 가능성이 매우 큰 시장임.
- Bristol-Myers Squib(BMS)사의 경우 Taxus 속 식물(주목)로부터 개발된 항암제인 “Taxol”로

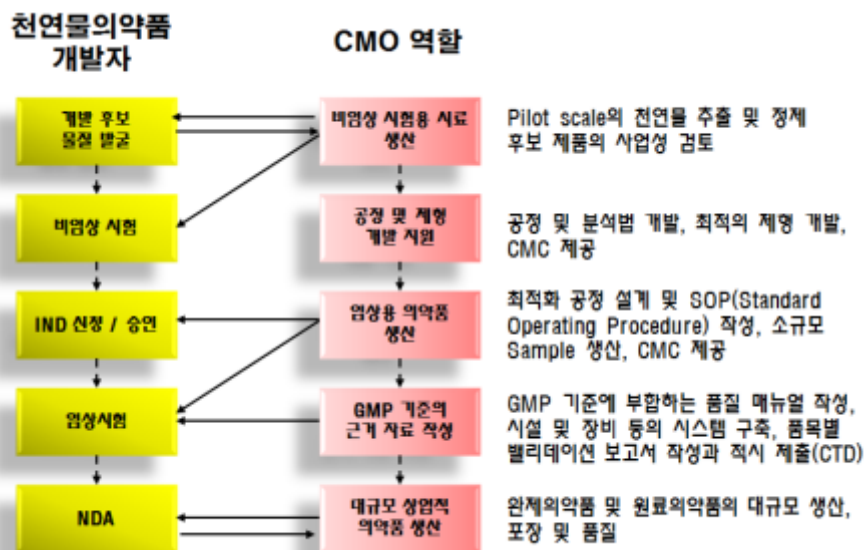
연간 12억 달러(약 1조 4천억 원) 이상의 매출액 실현

- 브라질산 뱀독 성분인 Teprotide를 기초로 하여 개발된 고혈압 치료제인 “ACE 억제제 (Captopril)”는 연간 20억 달러(약 2조 4천억원) 이상의 매출액 실현
- 일본 Sankyo사는 미생물로부터 혈중콜레스테롤저하제 “Compactin (mevastatin)”을 개발하여 연간 1,000억 엔(약 1조원) 이상 수출
- 독일의 경우 은행잎으로부터 혈액순환 장애 치료제를 개발하여 연간 20억 달러(약 2조 4천 억원) 이상의 매출액 실현

■ 2014년 국내 한약재 생산액은 1,860억원으로 전년대비 1.97% 증가하였고, 수출액은 130억원으로 전년대비 4.24%, 수입액은 1,290억원으로 전년대비 5.07% 증가하였음.

■ CMO는 비임상 및 임상시험에 필요한 의약품 시료 제조와 임상시험계획 승인을 위한 문서 지원과 최종 승인을 마친 상업용 제품의 대량 생산까지 대행할 수 있음

- 천연물 신약은 최종 제품 개발에 성공할 확률이 낮고 의약품 후보 물질 개발에서 상용화 까지 5년 이상의 기간이 소요되며, 대규모 생산 시설을 구축하는 데에 많은 자본이 포함.
- 따라서 대규모 투자가 어려운 바이오 벤처기업이나 제품 개발 단계에 있는 대기업의 경우, 제품 개발 과정에서 CMO 업체를 활용하는 것이 일반적임.



■ 활발한 신약개발이 진행되어 신약 후보 물질의 임상시험 단계에 있음에도 불구하고 임상시험시료를 생산해줄 수 있는 국내 인프라가 매우 미흡하여 미국 및 유럽 등지의 전문위탁생산기업(Contract Manufacturing Organization, CMO)에 위탁하여 임상시험시료를 생산하고 있음. 이러한 여건은 임상시험비용을 더욱 높이고 있으며, 생산된 제품에 하자를 발견하여

도 국외 위탁생산업자를 대상으로 클레임을 걸어 해결하는 것이 언어 소통에서나 관련 기술수준 축적정도로 보아 국내업체들에게는 용이하지 않아 임상시험 진행에 어려움을 주고 있음.

- 천연물 원료를 기반으로 하는 임상시험용 의약품과 완제의약품의 생산은 KGMP 인증 시스템에서 생산되어야 하고, 의약품의 3대 특성인 유효성(Efficacy), 안전성(Safety) 및 품질(Quality)이 확보되어야 함.
- 천연물신약은 원료의 품질에 따라 효능과 성분의 차이가 심하기 때문에 엄격한 원료 생약의 재배 및 유통 표준화 관리가 필요함. 그러나 현재 국내에는 이러한 관리를 위한 기술이나 시스템 구축이 미흡함.
- 다양한 화합물을 함유하고 있는 천연물의약품은 화합물의 성분이나 활성 성분을 규명하기 어렵고, 활성을 반영할 수 있는 지표를 찾기 힘들다. 또한 원료의 기원, 지역, 채취 시기 및 기후에 따라 차이가 심하므로 원료의 관리가 중요하고, 품질의 일관성을 확보하기에 어려움이 있음.
- 따라서 의약품 3대 특성을 확보하기 위하여 원료단계에서 시제품단계까지 기존에 실험실 혹은 pilot scale에서의 관리보다 우수한 표준화된 관리지침 (SOP)을 마련하고 이를 바탕으로 하는 최적화된 소규모 GMP 인증시스템 구축이 필요함.
- 국내의 생물약품 제조 CMO 기업으로는 2002년 셀트리온이 인천 송도구역에 최대의 시설을 갖추어 설립되었고 주로 단백질의약품 생산을 진행하고 있음. 그러나 천연물 특화 비임상 및 임상 시험용 의약품을 생산해줄 시설이 미흡한 실정임.
- 따라서, 천연물 원료를 기반으로 하는 비임상 및 임상시험용의약품 생산기술을 축적하고 있는 CMO 조직 육성은 벤처기업 및 중소기업 등 소자본의 천연물 제약 및 식품업계의 천연물 신약 개발 및 기능성 소재 개발을 활성화하고, 이를 통해 국내 약용식물 또는 기능성 식물 자원의 이용률을 높여 재배농가의 소득증대 및 국민 보건향상에 기여할 수 있음.

2. 연구개발 목적

- 천연물의약품 및 기능성 소재 개발 시 과도한 생산 설비를 자체적으로 갖추기보다는 전문 위탁생산조직(CMO, Contract Manufacturing Organization)을 활용함으로써 설비투자에 대한 손실을 방지하고 개발 제품의 특성에 맞는 전문조직을 통해 품질을 확보할 수 있음.
- CMO조직은 단순히 천연물 제제를 제조만 하는 것이 아니라 천연물 신약 후보 소재 선정단계에서부터 비임상, 임상시험, 식약처 인허가 등 신제품 개발 전반에 걸쳐 천연물의 품질을 관리하고, 문서를 지원하며, 인허가 대행 및 대량생산까지 지원할 수 있는 전문 조직임.
- 본 연구개발 과제에의 목표는 천연물에 특화된 CMO 조직을 육성하는 것이며, 이를 위해 비임상 및 임상시험용 의약품 제조에 최적화된 소규모 KGMP 생산시스템을 구축하여 후보소재 개발을 위한 비임상 샘플 제조 및 지원과 식약처로부터 임상시험계획 승인(IND)을 받기 위한 문서 및 행정 지원, 임상시험 실시를 위한 임상시험용 의약품 진약 및 위약 제조 지원, 제품화를 위한 식약처 품목허가 지원 등에 대한 역량을 강화하는 것임.



1) 최종목표

천연물 기반 의약품, 비식품 기능성소재 비임상 및 임상 시험용 의약품 위탁생산 시스템 구축하고 및 제품화 지원

2) 연구개발 목표와 성격

소규모의 비임상 시험용 시료를 생산할 수 있는 시스템을 구축하고 효능시험 진행을 위한 시

료 제공 및 원료 생약의 표준화를 실시한다. 또한 보유하고 있는 장비를 활용하여 의뢰받은 임상시험용 의약품을 생산·제공 한다.

소규모의 임상시험용 의약품 생산 시스템을 구축하고, 의뢰받은 임상시험용 의약품의 생산·제공 한다.

- 소규모 API 생산시스템 구축
- 소규모 제제개발 시스템 구축
- KGMP 규격에 맞는 설비 구축 후 KGMP 신청 및 승인 획득
- 비임상 및 임상 시험용 시료 제공
 - 인후염 개선을 위한 기능성 소재 탐색
 - 진해/거담 개선을 위한 소재 탐색
 - 의뢰받은 비임상 및 임상 시험용 시료 제공
- 천연물 의약품의 인습 문제 해결을 위한 기술개발
- IND 신청 및 승인 획득

제 2 장 국내외 기술개발 현황

1. 천연물 의약품 국내 현황

- 국내 천연물신약 개발 성공사례에 힘입어 제약업계는 천연물 의약품 개발을 적극적으로 추진하고 있음. 현재까지 개발에 성공한 신약 중 천연물신약은 8개로 약 24%를 차지하며, 국내 시판 중인 천연물 의약품 중 동아에스티의 스티렌캡셀의 경우 2009년 900억원, SK제약의 조인스정의 경우 200억원 매출을 기록함.
- 국내 천연물 자원으로 활용할 수 있는 약용자원이 135과, 434속, 712종 14품종 98변종 2아종으로 총 826종이 자생하고 있음.

업체	제품명	적응증	주요 성분	허가연도	비고
동아에스티	스티렌캡셀	위염	애엽	2002년	위점액 분비 촉진
SK케미칼	기넥신	혈액순환	은행잎	1991년	일반의약품
SK케미칼	조인스정	골관절염	위령선, 팔루근, 하고초	2001년	연골과괴역제 관절분해효소 억제
안국약품	푸로스판	진해거담	아이비엽	2000년	일반의약품
휴온스	살사라진	복부비만	당귀, 작약 등	2003년 /2007년	일반의약품
구주제약	아피톡신주	골관절염	봉독	2000년	
광동제약	편자환	간염	사향, 우황 등	1983년	일반의약품
녹십자	신바로캡슐	골관절염	구척 등	2011년	
유유제약	타나민 D	혈액순환	은행잎	1993년 /2008년	일반의약품
안국약품	시네츄라 시럽	기관지염	아이비엽, 황련	2011년	
동아에스티	모티리톤정	기능성 소화 불량	견우자, 현호색	2011년	
한국피엠지	레일라정	골관절염	당귀, 목과, 방풍, 속단, 오가피	2012년	
영진약품	유토마외용액	아토피 피부염	돼지피 추출물		

2. 천연물 의약품 국외 현황

가. 미국 FDA

- 최근 천연물 제품(herbal product)에 대한 특허등록 건수가 기하급수적으로 늘어가고 있음. 중국 항주에 있는 Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical 회사의 Kanglaite Injection 이라는 의이인추출물은 중국에서 1995년에 승인되었고 중국에서 항암제로 가장 유명한 제품이 되었으며, 2001년 6월 KLT의 임상 1상 연구가 유타(Utah)주 솔트레이크시(Salt Lake City)에 있는 Huntsman Cancer Institute에서 실시되어 2002년 11월 완료되었음. 현재 25만 명 이상의 폐암, 간암, 유방암 환자들이 치료를 받고 있음.
- Vergen(sinecatechins; 녹차 추출물)은 다양한 카테킨 함량의 국소 제형으로 생식기 사마귀 치료 용도로 , 2007년 12월에 미국에서 최초로 판매허가를 받은 천연물의약품이고, 다른 하나인 Fulyzaq(crofelemer; 나무 수액에서 유래)는 HIV/AIDS약 복용 환자들의 설사 증상을 치료할 수 있는 천연물의약품으로 2012년 12월 31일에 승인되었음. 이 약은 최초의 경구용 천연물의약품임.
- 2004년에는 미 FDA에서 처음으로 식물약에 대한 산업 가이드라인 즉 새로운 등록허가 규정(Botanical drugs Guidance)를 제정해 새로운 약제에 신 규정을 적용하고 천연물의약품 시장에서 주도권을 쥐기 위한 노력을 기울여옴.

나. 유럽

- 독일은 2012년 기준 전체 유럽 천연물의약품 시장의 46%(9억 8,400만 달러)를 차지하여 유럽 내에서 가장 큰 시장규모를 형성. 독일은 천연물의약품의 개인이 소비하는 천연물의약품 종류가 가장 다양하지만 2004년 이후 마이너스 성장을 기록하고 있음.
- 독일에 이어 프랑스가 16%(3억 5,200만 달러), 폴란드가 9%(1억 8,200만 달러)로 유럽 천연물의약품 시장 점유율을 차지. 폴란드는 최근 성장세를 보이고 있는데, 주로 강력한 자국 1세대 천연물의약품 기업들이 주도한 것으로 천연물의약품 제조에 대한 오랜 역사를 지니고 있음
- 대부분의 천연물의약품 선도 기업들은 1개의 주력 제품이 대부분의 매출을 달성. Ipsen은 천연물의약품 매출의 95%가 치매 치료에 사용되는 주력 제품인 Tanakan. 이와 동시에 지난 10년 동안 어떤 기업도 혁신적인 제품을 출시하지 않음으로써, 이들 최다 판매 제품은 천연물의약품 선도 제조사를 위한 주성장 동력으로 지속적인 기여를 해왔음.

다. 중국

- 중국 TCM(Traditional Chinese Medicine) 시장은 2007-2012년 사이 연간 34%의 성장률을 보여, 같은 기간 중국 전체 제약 시장의 연평균 성장률이 26%인데 반해 더 빠른 성장률을 기록. 중국 천연물의약품 시장은 2012년 186억 달러의 매출 규모를 기록하였고. 치료용 TCM 시장 또한 꾸준히 성장하여, 2012년 161억 1천3백만 달러의 매출을 달성하였음.



출처: IMS CHPA, MENET 9 city Data, IMS CG analysis

- 호흡기계의 시장 규모가 12억 9천 6백만 달러이고, 그 뒤를 따르는 근골격계의 시장 규모는 12억 6천 5백만 달러임.
- 심혈관계 TCM 처방 의약품(Rx)시장은 TCM 시장 내 최대 규모로 2012년 71억 3,700만 달러 매출에 44.3%의 시장 점유율을 기록 하였고, 항암제 및 면역 조절제 시장은 20억 8,700만 달러의 규모로, 두 번째로 큰 시장이며, 18억 1,700만 달러 규모의 비노생식기계 및 성호르몬 분야가 그 뒤를 잇고 있음.

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

1. 비임상 및 임상시험용 시료 제공 및 제품화 지원

1) 비임상 및 임상 시험용 시료 제공 실적

가) 1차년도 제공 실적

1차년도 제공된 비임상 및 임상시험용 시료는 총 14건임

- 임상 시험용 : 1건
- 비임상 시험용 : 8건
- 시제품 제작(허가용) : 2건
- 천연물 의약품 품질향상 기술 개발 시료 : 3건

나) 2차년도 제공 실적

2차년도 제공된 비임상 및 임상시험용 시료는 총 22건임.

- 임상 시험용 : 3건
- 비임상 시험용 : 16건
- 시제품 제작(허가용) : 3건

다) 3차년도 제공 실적

3차년도 제공된 비임상 및 임상시험용 시료는 총 44건임.

- 임상 시험용 : 1건
- 비임상 시험용 : 31건
- 시제품 제작(허가용) : 9건
- IND 신청용 : 2건
- 제품 출시 : 1건

연차	번호	품 명	용도	제공일	납품처
1차 년도	1	의이인탕	임상시험 (진약/위약)	2013.03.21	상지대 부속한방병원
	2	육군자탕 외 4종	비임상	2013.01.07	경희대학교
	3	단미엑스 28종	비임상	2013.03.12	경희대학교
	4	육군자탕 외 4종	비임상	2013.03.20	경희대학교
	5	금은화 추출물	시제품제작	2013.03.27	녹십자에이치에 스
	6	금은화 추출물	시제품제작	2013.04.19	녹십자에이치에 스

	7	육미지황	비임상	2013.04.26	KGC 인삼공사
	8	샘플 A,B,C,D,E,F	비임상	2013.03.20	경희대학교
	9	YG 1	비임상	2013.03.12	전북대, 원광대
	10	YG 2	비임상	2013.03.12	전북대, 원광대
	11	YG 2 β	비임상	2013.03.12	전북대, 원광대
	12	갈근탕 외 2종	인습방지기술개발	2013.03.14	건양대
	13	비트콜 외 2종	인습방지기술개발	2013.03.14	건양대
	14	프론크논캡슐 외 1종	인습방지기술개발	2013.03.14	건양대
2차 년도	1	진피,건강,육계30%주정 연조엑스	허가용 시제품 및 제품원료	2014.02.06	동화약품 연구소
	2	진피, 후박, 현호색, 아선약 70% 주정 연조 엑스	허가용 시제품 및 제품원료	2014.02.06	동화약품 연구소
	3	의이인탕 과립제 진약/ 위약	임상용	2014.03.12	길한방병원
	4	KCHO-1 추출물	비임상/독성시험	2014.03.19	원광대 광주한방병원
	5	WSY3063 정제 진약/ 위약	임상용	2014.03.31	부산대학교병원
	6	강황 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	7	모과 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	8	원지 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	9	작약 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	10	감초 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	11	창출 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	12	정제부자 30% 주정	비임상	2014.03.31	원광대 및 광주한방병원
	13	선학초 추출물	비임상	2014.04.15	경희대학교
	14	선학초 80% 주정추출물	비임상	2014.04.15	경희대학교
	15	SH003 부탄올, EA, 물	비임상	2014.04.15	경희대학교

	(분획물)				
16	KH204 추출물	비임상	2014.04.21	한국전통의학연구 구소	
17	오매 30%주정 연조엑스	허가용	2014.04.22	동화약품 연구소	
18	천마 30% 주정	비임상	2014.04.09	원광대 광주한방병원	
19	단삼 30% 주정	비임상	2014.04.09	원광대 광주한방병원	
20	PD10 정제 진약/위약	임상용	2014.04.21	서울아산병원	
21	천마, 조구등, 작약, 백 수오, 갈근, 30% 주정 추출물	비임상	2014.07.31	이화여대 식품영양학과	
22	원지, 인삼, 황금, 황백, 오가피 30% 주정 추출 물	비임상	2014.08.13	이화여대 식품영양학과	
3차 년도	1	오매30%에탄올연조엑스	제품 출시 (미인활명수)	2015.06.25	동화약품
	2	갈만추출물	화장품제형개발	2015.06.25	뷰티화장품
	3	갈만추출물	비임상시료	2015.07.29	원광대학교
	4	여지핵 건조엑스	건기식 개발	2015.08.10	현대약품
	5	여지핵 정제	건기식 개발	2015.09.16	현대약품
	6	SH003 정	IND 승인 신청	2015.09.24	경희대한방병원
	7	HL301 건조엑스	임상 3상 예정	2015.09.02	한림제약
	8	HL301 건조엑스	공정밸리데이션	-	한림제약
	9	HL301 건조엑스	공정밸리데이션	-	한림제약
	10	DW2007	신제품 개발용	-	동화약품
	11	DW2007	신제품 개발용	-	동화약품
	12	DwacDW2007	신제품 개발용	2015.05.08	동화약품
	13	대황감초탕건조엑스	신제품 허가용	2015.05.08	종근당
	14	H9 건조엑스	IND 신청	2015.05.08	한국건설생활환 경시험연구원
	15	자운고, 자운고위약	임상시험용	2015.05.14	경희대학교
	16	구절초 건조엑스	신제품 개발용	2015.08.11	녹십자HS
	17	식물전초 건조엑스	비임상시료	2015.08.31	동화약품
	18	SH003 분획물(물)	비임상시료	2015.09.21	경희대학교
	19	SH003 분획물(EA)	비임상시료	2015.09.22	경희대학교
	20	SH003 분획물(부탄올)	비임상시료	2015.10.12	경희대학교
	21	대황감초탕건조엑스	신제품 개발용	2015.03.18	종근당
	22	H9 건조엑스	비임상시료	2015.05.27	한경대학교

				동국대학교
23	경희대4번 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포 공 영 , 하 고 초 =1:1:1:1:1:1	비임상시료	-	경희대학교
24	경희대5번 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포 공 영 , 하 고 초 =1:1:1:2:2:2	비임상시료	-	경희대학교
25	경희대6번 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포 공 영 , 하 고 초 =2:2:2:1:1:1	비임상시료	-	경희대학교
26	당귀 건조엑스	비임상시료	2015.03.31	경희대학교
27	황기 건조엑스	비임상시료	2015.04.23	경희대학교
28	백출 건조엑스	비임상시료	2015.04.23	경희대학교
29	금은화 건조엑스	비임상시료	2015.05.18	경희대학교
30	포공영 건조엑스	비임상시료	2015.09.30	경희대학교
31	하 고 초 건조엑스	비임상시료	2015.05.08	경희대학교
32	통규탕 1 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
33	통규탕 2 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
34	선학초 30%주정 건조 엑스 (선학초 1)	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
35	선학초 80% 주정 건조 엑스 (선학초 2)	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
36	당귀, 황기 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
37	황백 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
38	맥문동 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
39	건지황 건조엑스	비임상시료	2015.10.13	경희대학교
40	사철쭉 수용성 추출물	비임상시료	2015.10.13	지뉴엔텍
41	의보오적산 건조엑스	비임상시료(국산), 신약개발	2015.03.13	한국한의학연구 원
42	당귀수산 건조엑스	한약제제 효능 기전연구	2015.03.13	한국한의학연구 원
43	HOB-060-RM	한약제제 효능 기전연구	2015.03.13	캠온
44	HOB-060-RM	건기식 개발, 독성시험용	2015.03.13	캠온

2) 제품화 지원(IND filing)

비임상 시험을 통해 후보물질의 안전성(독성)과 유효성이 검증되면 사람을 대상으로 하는 연구를 수행하기 위해 식약처에 임상시험계획승인신청(Investigational New Drug Application; IND)을 함.

가) 생약(한약)제제 임상시험용 의약품 품질관리 문서

생약(한약)제제의 의약품 개발을 위한 임상약리시험(1상), 치료적 탐색 임상시험(2상), 치료적 확증 임상시험(3상)을 식약처로부터 승인받기 위해서는 생약(한약)제제의 물리화학적, 제조, 품질관리(Chemistry, Manufacturing, and Control; CMC) 정보를 제출해야 하며, 해당 자료를 확보하여 IND 신청을 지원하였음.

	임상약리시험 (1상)	치료적 탐색 임상시험 (2상)	치료적 확증 임상시험 (3상)
1. 원료의약품			
1.1 일반정보			
1.1.1 명칭	○	○	○
1.1.2 구조	○	○	○ 구성 원 생약에 대한 지표(유효)성분 설정, 가능한 한 범위값 설정
1.1.3 일반적 특성	○ 물리학적, 화학적 성질에 대해 간략하게 기재	○ 중요한 특성에 대해 기재, 추가변경사유에 대해 기재	○ 중요한 특성에 대해 기재, 추가변경사유에 대해 기재
1.2 제조			
1.2.1 제조자	○	○	○
1.2.2 제조공정 및 공정관리	○ 학명, 과명, 약용부위, 추출용매 및 추출조건 물리적 형태 간략하게 기재	○ 각 제조단계별 상세하게 기재	○ 각 제조단계별 상세하게 기재
1.3 특성			
1.3.1 구조 및 기타 특성	○	○	○
1.3.2 순도	○ 일반이물 등 간략하게 기재	○ 제조경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성자료 제출	○ 제조경험, 안정성, 안전성 기준을 근거로 기준 설정, 안전성 자료 제출
1.4 원료의약품의 관리			
1.4.1 기준	○ 확정된 규격 요구되지 않음. 확인, 함량, 순도 간략하게 기재	○ 규격 기재, 확인, 순도, 함량을 포함하여 필요시 추가적인 기준 설정	○ 자세한 규격 설정

1.4.2 시험방법	○ 특성 확인을 위한 개요 제출	○	○
1.4.3 시험방법 밸리데이션	×	○ 밸리데이션 수행, 개발사 보관	○ 밸리데이션 자료 제출 (요약된 형태 가능)
1.4.4 뱃치 분석	○ 요약표 제출	○	○
1.4.5 기준설정 근거	○	○	○
1.5 표준품 또는 표준물질	반드시 제출할 필요 없음	○	○
1.6 용기 및 포장	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술
1.7 안정성			
1.7.1 안정성 요약 및 결론	○ 안정성기준과 시험방법 결과 간략하게 기재	○	○
1.7.2 안정성자료	상세한 안정성 자료 필요 없음.	○ 실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재	○ 실시한 시험의 종류 및 시험결과를 요약하여 기재
2. 임상시험용 의약품			
2.1 임상시험용 의약품 의 개용와 조성	○ 간략하게	○	○
2.2 개발경위	○	○	○
2.3 제조			
2.3.1 제조사	○	○	○
2.3.2 뱃치 조성	○	○	○
2.3.3 제조공정 및 공정관리	○ 간략하게	○	○
2.4 첨가제 관리	○	○	○
2.5 임상시험용 의약품의 관리			
2.5.1 기준	○ 확정된 규격을 요구하지 않음. 확인, 함량, 순도 포함	○ 규격 기재, 확인, 순도, 함량을 포함하여 필요시 추가적인 기준 설정	○ 모든 시험항목에 대한 규격 기재, 안전성에 영향을 줄 수 있는 규격상 변경은 IND 변경 승인 통해 변경
2.5.2 시험방법	○	○	○
2.5.3 시험방법 밸리데이션	×	○ 밸리데이션 수행, 개발사 보관	○ 밸리데이션 자료 제출 (요약된 형태 가능)
2.5.4 뱃치 분석	○ 요약표 제출	○	○
2.5.5 불순물의 특성	○	○	○

	간략하게 기재		
2.5.6 기준설정 근거	○	○	○
2.6 표준품 또는 표준물질	○ 원료의약품과 동일하면 생략할 수 있음		○
2.7 용기 및 포장	○ 1차 포장재에 대해 기술	○ 1차 포장재에 대해 기술	○
2.8 안정성			
2.8.1 안정성 요약 및 결론	○ 안정성기준과 시험방법 결과 간략하게 기재	○	○ 임상시험용의약품의 안정성 시험에만 기재된 시험 항목과 방법을 자세히 기재
2.8.2 안정성 자료	○ 상세한 자료는 필요 없음	○	○
○ 위약		○	○
○ 대조약		별도의 정보 제출하지 않음	별도의 정보 제출하지 않음

나) IND filing 지원 실적

IND filing을 총 5건 지원했고 이중 식약처에 임상시험계획승인 신청을 한 4건에 대하여 모두 승인을 획득하였음.

- ① 상심자 IND filing 지원 (원광대 약대)
- ② BHH-10 IND filing 및 임상시험 계획 신청 후 승인 획득(경희대 한의대)
- ③ 한슬림 IND filing 및 임상시험 계획 신청 후 승인 획득(경희대 한의대)
- ④ 루게릭 치료제(메카신) IND filing 및 임상시험 계획 신청 후 승인 획득(원광대 한의대)
- ⑤ SH003 IND filing 및 임상시험용 진약 및 위약 제조(경희대 한의대)



그림. BHH10, 한슬림, 메카신 임상시험계획 승인서

2. 천연물 특화 소규모 GMP 구축

1) GMP 승인을 위한 식약처 사전상담 실시

원료의약품 생산시스템 구축을 위하여 전용공간을 확보하고 크린룸 설치를 위한 도면을 완성하였음. 또한 공기 역학을 고려한 공압 편차 및 온습도계 설치 장소를 정하고, 식약처 사전상담을 실시함. 식약처의 사전 검토를 통해 공조 및 도면 수정 후 크린룸 설치 공사를 실시하고 API 생산 설비를 갖추었음.



가) 원료의약품 생산 시스템 구축

KGMP 기준에 적합한 크린룸 시설을 갖추고 천연물에 특화된 원료의약품 생산 시스템인 추출기, 농축기를 구축하였음. 구축된 시설은 임상시험용 의약품, 독성시험용 샘플 및 신제품 개발을 위한 공정개발 등에 활용될 것임.

생산 시스템	시설 사진	비고
크린룸 2급지		KGMP 제조시설에 적합한 크린룸 조성
원료의약품 생산 시스템		천연물 추출기 구축 - 200L 급 - 천연물 추출물 제조
원료의약품 생산 시스템		농축기 구축 - 80~100 L/h - 천연물 연조엑스 제조

나) 소규모 제제개발 시스템 구축

천연물 소재를 발굴하기 위한 연구를 지원하기 위하여 In vitro와 In vivo 실험용 샘플제조에 적당한 제조 시설을 자체 투자를 통해 구축하였음.

또한 천연물을 활용한 완제의약품을 생산할 수 있는 액제 개발시스템, 외용제 개발시스템 및 내용 고형제 개발 시스템(정제)을 구축하고 KGMP 승인을 받았음. 본 시스템은 임상시험용 의약품 및 신제품 개발 등에 활용될 것임.

생산 시스템	시설 사진	비고
비임상 시료 생산 시스템 구축		천연물 특화 비임상 시험용 샘플제작에 활용 - In vitro 효능 - In vivo 효능 - 기시법 개발용 샘플
액제 개발 시스템 구축		액상형 제품 개발 시스템 구축
외용제 개발 시스템 구축		천연물 특화 외용제 개발에 활용 - 한방 연고제(자운고)
건조기		천연물 진공건조 시스템 구 축 - 건조 온도 조절 가능 - 진공 건조 - 추출물의 분말화

<p>타정기 및 탈분기</p>		<p>천연물 정제 개발 시스템 구축 - 임상시험용 정제 - 제품화를 위한 정제 조성 연구</p>
<p>코팅기</p>		<p>정제 코팅기 - 임상시험용 정제 코팅 - 제품의 코팅조건 연구</p>

다) Lab scale 및 pilot scale 생산효율 비교

소규모 KGMP 생산 시스템(pilot scale)과 lab scale로 제조된 샘플간의 추출 수율과 지표성분 함량 비교를 통한 생산 효율을 평가하였음.

① 연조엑스 생산 수율 비교

감초 연조엑스와 진피 연조엑스 생산 수율을 pilot scale과 lab scale가의 비교를 실시하였음. 각 3회 추출을 실시하여 평균 수율을 비교한 결과 감초연조엑스는 lab scale에서 19.3%의 수율이 나왔고, pilot scale에서 17.3%의 수율을 보였음. 진피연조엑스의 경우 lab scale에서 22.0%, pilot scale에서 22.8%의 수율을 보였음. 이러한 결과는 실험실 단위 생산 조건을 pilot 단위 생산에 적용 가능한 시스템을 갖췄음을 보여주는 결과임.

번호	원료명	제조단위	원료량	연조 엑스량	수율	수분	환산한 건조 수율	건조수율 평균
1	감초	Lab scale	150g	63g	42%	52.3%	20.0%	19.3%
			150g	56g	37.3%	48%	19.4%	
			150g	54g	36%	48.7%	18.5%	
2		Pilot scale	20kg	5.8kg	29%	48.6%	14.9%	17.8%
			20kg	6.3kg	31.5%	48.8%	16.1%	
			20kg	9.1kg	45.5%	50.6%	22.5%	
3	진피	Lab scale	200g	90g	45.0	59.5%	18.2%	22.0%
			200g	100g	50.0	55.1%	22.5%	
			200g	124g	62.0	59.0%	25.4%	
4		Pilot scale	20kg	9.1kg	45.5	51.2%	22.2%	22.8%
			20kg	10.1kg	50.5	54.6%	22.9%	
			20kg	9.9kg	49.5	52.9%	23.3%	

② 연조엑스 지표성분 함량 비교

감초연조엑스와 진피연조엑스의 지표성분 함량을 분석하여 lab scale과 pilot scale간의 추출물 생산 효율을 검증하였음. 감초연조엑스의 지표성분 및 함량 기준은 글리시리진산으로서 23.8 mg/g 이상이며, lab scale 단위 생산 샘플은 26.3 mg/g, pilot scale 단위 생산 샘플은 39.1 mg/g으로 기준 규격을 모두 만족하였음. 진피연조엑스의 지표성분 및 함량 기준은 헤스페리딘으로서 3.6 mg/g 이상이며, lab scale 단위 생산 샘플은 3.99 mg/g, pilot scale 단위 생산 샘플은 4.01 mg/g으로 기준 규격을 모두 만족하였음.

번호	제품명	제조단위	표준품량 (mg/mL)	As	검체량 (g)	AT	함량 (mg/g)	평균 (mg/g)
1	감초연조엑스 (글리시리진산 23.8 mg/g 이상)	Lab scale	30	2365639	1.6710	3442840	26.1	26.3
				2377788	1.3885	2868450	26.1	
				2378101	1.5941	3391597	26.8	
2		Pilot scale	30	3697176	0.1832	1089395	48.3	39.1
				3694186	0.1606	467081	23.6	
				3694186	0.1538	861884	45.5	
3	진피연조엑스 (헤스페리딘 3.6 mg/g 이상)	Lab scale	20/100	6398874	1.087	1303519	3.75	3.99
				6391831	0.916	1239317	4.23	
				6380520	1.051	1338845	3.99	
4		Pilot scale	20.6/50	363027	0.4155	289526	3.95	4.01
				354622	0.4425	299050	3.93	
				359076	0.4489	325070	4.15	

2) 크린룸 환경모니터링 실시

GMP 시설내 환경관리를 위하여 작업장, 제조용수, 자재 등 모든 시설에 대한 미생물 시험 기준 및 항목을 설정하여 제조과정 중 발생할 수 있는 오염을 방지할 수 있음을 실험을 통해 문서화하였음.

가) 미생물 시험 기준

청정도	대상지역	총 세균수	노출시간
2급 지역	의약품과 직접 접촉되는 지역	20개/시간 : 9cm \varnothing	1시간
	갱의실, Air-lock, 세척실, 보관실, 복도 등 보조지역	20개/시간 : 9cm \varnothing	1시간

나) 낙하균, 부유균, 표면균 측정

낙하균은 GMP 시설 내 지정 구역을 정하여 실시하고, 부유균은 air IDEAL 장비로 일정 시간 공기를 포집하여 확인함. 표면균은 멸균된 거즈 또는 탈지면으로 측정 부위를 문지른 뒤 시험하여 단위 면적당 생균수를 계산함. 시험 결과 크린 룸은 청정도

낙하균 실험결과		부유균 실험결과		표면균 실험결과		
실험 장소	수세일	실험 일자	2013.10.01	실험자	이준기	
세균						
	세양 온도	25 ± 1℃		세양 온도	25 ± 1℃	
	세양 기간	3일		세양 기간	3일	
진균						
	세양 온도	25 ± 1℃		세양 온도	25 ± 1℃	
	세양 기간	3일		세양 기간	3일	

3) 생산 시스템 적격성 평가 실시

의약품 등의 제조에 사용되는 기계, 설비 또는 시스템을 도입하는 경우 적격성평가를 실시해야 함. 적격성 평가에는 4가지 평가 항목이 있으며, 적격성 평가 계획서 및 보고서를 문서화 함.

가) 설계적격성평가(Design Qualification, DQ)

새로 도입된 기계, 설비 또는 시스템의 경우 설계적격성평가를 실시하여야 하며, 의도한 목적에 적합하게 설계되었는지 검증하고 문서화 함.

나) 설치적격성평가(Installation Qualification, IQ)

기계, 설비 또는 시스템이 설정된 기준에 맞게 설치되었는지를 현장에서 검증하고 문서화 함.

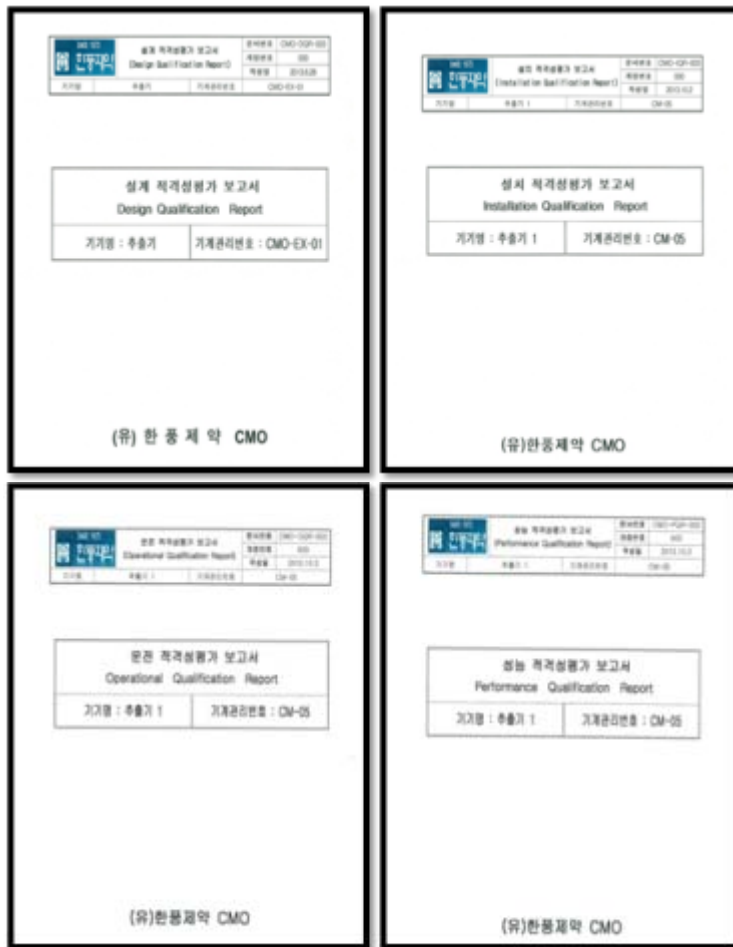
- ㉠ 기계, 설비 또는 시스템이 당초 의도한 대로 설치되었는지를 도면 등과 비교·확인
- ㉡ 기계, 설비 또는 시스템이 그 조작, 운전 및 유지관리 등을 설명한 문서와 일치여부
- ㉢ 계측기의 교정에 필요한 사항의 검토
- ㉣ 기계, 설비 또는 시스템의 재질 확인

다) 운전적격성평가(Operational Qualification, OQ)

기계, 설비 또는 시스템이 예측된 운전범위 내에서 의도한 대로 가동하는지를 검증하고 문서화 함.

라) 성능적격성평가(Performance Qualification, PQ)

기계, 설비 또는 시스템이 설정된 품질기준에 맞게 제품을 제조할 수 있는지 검증하고 이를 문서화 함.



4) API(Active pharmaceutical ingredients) 생산 시스템 CMP 승인

가) 원료의약품(API) 제조 시설 및 설비에 관한 자료 제출

의약품등 품목별 사전 GMP 평가를 위하여 식약처에 제출할 자료는 “약사법 시행규칙”에 따라 준비하였으며, GMP 신청 접수, 현장 실태조사를 받아 최종 승인을 받았음.

① 해당 제조소에 처음 GMP 평가를 신청하는 품목의 제출자료

- 제조소 평면도 : 각 작업소, 시험실, 보관소 및 기타 제조공정에 필요한 부대시설이 표시된 제조소 평면도
- 신청품목과 관련된 작업소 시설 관련 자료
 - 청정등급, 작업실 간의 차압 및 인적·물적 동선이 표시된 작업소 평면도
 - 제조시험에 사용되는 기계·설비 내역 및 기계배치도
 - 공조시설, 압축공기 및 용수처리 계통도
- 신청품목과 관련된 시설 및 환경 관리 관련 자료
 - 제조용수 관리현황
 - 자동화장치 등 관리현황
 - 청정도 관리현황
- GMP 조직도 및 품질관리(보증)체계 관련 자료
- 문서관리규정 및 문서 목록
- 신청품목과 관련된 제품표준서 및 제조품질관리기록서(3 로트)
- 신청품목과 관련된 밸리데이션 자료

나) 감초 연조엑스 품목허가를 통한 GMP 승인 획득

① 감초 연조엑스의 기준 및 시험방법

- 3 batch 생산으로 평균 수율 실측치를 산출하고 안정성 시험 시료로 사용함

원료명	지시량(g)	실사용량(g)	연조엑스량(g)	수율(%)	공급원
감초	2,000	2,000	595.8	29.79	동경종합 상사
	2,000	2,000	585.0	29.25	
	2,000	2,000	590.3	29.52	

- 기준 및 시험방법 설정

감초 연조엑스

이 약은 정량할 때 감초로서 1g 중 글리시리진산(C₄₂H₆₂O₁₆ : 822.93) 4.9 mg 이상을 함유한다.

제 법

감 초 1 kg

위의 생약을 정선하여 약전 통칙 절도 및 분말도에 따라 조절로 하고, 물을 10 배량을 넣어 100 ℃에서 2 ~ 3 시간 추출한 다음 여과한 액을 60 ℃ 이하에서 당도 60 ~ 70 brix로 감압농축하여 연조엑스 약 295g 을 얻는다.

성 상 이 약은 갈색 ~ 흑갈색의 연조엑스이다.

확인시험

- 1) 이 약을 감초로서 약 1 g 해당량을 달아 생약시험법 중 감초확인시험법에 따라 시험한다.
- 2) 정량법에 따라 시험할 때 표준품과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.

건조감량 대한민국약전 일반시험법 건조감량시험법으로 시험할 때 43.8 ~ 49.8 % 이어야 한다(1 g, 105 ℃, 12시간).

순도시험

- 1) 중금속
 - 가) 총 중금속 30 ppm 이하
 - 나) 납 5 ppm 이하
 - 다) 비소 3 ppm 이하

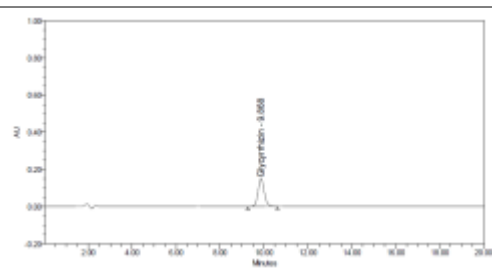
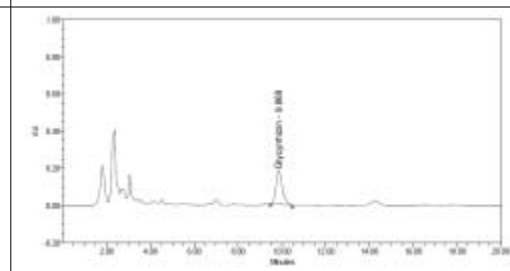
질량편차 대한민국약전 일반시험법 제제균일성시험 중 질량편차시험법에 따라 시험한다(표시량 이상).

정 량 법 이 약을 가지고 대한민국약전 감초 중 함량시험법에 따라 시험한다.

미생물한도 대한민국약전 일반시험법 미생물한도시험법에 따라 시험한다(총호기성 미생물수 1×10^5 개 이하, 총 진균 수 100 개 이하, 대장균 · 살모넬라균 · 녹농균 · 황색포도상구균 불검출).

저 장 법 기밀용기.

■ 감초 연조엑스 HPLC 크로마토그램 및 분석 조건

감초	Glycyrrhizinic acid STD	감초연조엑스
		
<p>HPLC 분석법 조건 System : Waters 2695 and 996 PDA system Column : Capcell pack UG80(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido, Japan) Temperature : 30℃ Flow rate : 0.7mL/분 Wavelength(nm): 254nm Mobile Phase : 희석시킨 아세트산(1→15) · 아세토니트릴 혼합액(3 : 2)</p>		

② 감초 연조엑스의 안정성 시험자료 제출

■ 감초 연조엑스 3 batch에 대한 시험 결과를 제출함

Lot 13001	기준	initial	1개월	2개월
성상	이 약은 갈색 ~흑갈색의 연조엑스이다.	적합	적합	적합
확인	TLC/HPLC	확인	확인	확인
건조감량	39.8 ~ 49.8%	46.56%	46.48%	45.57%
순도	총중금속: 30ppm이하 납: 5ppm이하 비소: 3ppm 이하	비교액>검액 1.1879ppm 0.0147ppm	-	-
정량법	글리시리진산 4.9mg/감초 1g (이상)	7.335mg/ 감초1g	7.339mg/ 감초1g	7.292mg/ 감초1g
미생물한도	총호기성 미생물수 1×10 ⁵ 개 이하, 총진균수 100 개 이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하
	대장균, 살모넬라균, 녹농균, 황색포도상구균 불검출	불검출	불검출	불검출

Lot 13002	기준	initial	1개월	2개월
성상	이 약은 갈색 ~흑갈색의 연조엑스이다.	적합	적합	적합
확인	TLC/HPLC	확인	확인	확인
건조감량	39.8 ~49.8%	44.20%	43.25%	43.09%
순도	총중금속: 30ppm이하 납: 5ppm이하 비소: 3ppm 이하	비교액>검액 2.7756ppm 0.0295ppm	-	-
정량법	글리시리진산 4.9mg/감초 1g (이상)	8.683mg/ 감초1g	8.592mg/ 감초1g	8.666mg/ 감초1g
미생물한도	총호기성 미생물수 1×10 ⁵ 개 이하, 총진균수 100 개 이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하
	대장균, 살모넬라균, 녹농균, 황색포도상구균 불검출	불검출	불검출	불검출

Lot 13003	기준	initial	1개월	2개월
성상	이 약은 갈색 ~흑갈색의 연조엑스이다.	적합	적합	적합
확인	TLC/HPLC	확인	확인	확인
건조감량	39.8 ~49.8%	43.75%	44.23%	42.43%
순도	총중금속: 30ppm이하 납: 5ppm이하 비소: 3ppm 이하	비교액>검액 1.2645ppm 0.0232ppm	-	-
정량법	글리시리진산 4.9mg/감초 1g (이상)	7.481mg/ 감초1g	7.404mg/ 감초1g	7.405mg/ 감초1g
미생물한도	총호기성 미생물수 1×10 ⁵ 개 이하, 총진균수 100 개 이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하	100개이하 10개이하
	대장균, 살모넬라균, 녹농균, 황색포도상구균 불검출	불검출	불검출	불검출

③ 우수원료의약품 제조 및 품질관리기준(BGMP) 획득

한약(생약)제제 GMP 실시상황 평가에 필요한 자료를 준비하여 GMP 승인 신청을 하였으며, API 생산 시스템에 대한 BGMP 획득과 감초연조엑스 품목허가를 획득하였음.

■ 우수원료의약품 제조 및 품질관리기준(BGMP) 승인 획득

- BGMP 신청 : 2013년 10월 18일
- 광주식약청 현장 실사 : 2013년 12월 9일 ~ 2013년 12월 11일
- BGMP 승인 획득 : 2014년 4월 24일

5) 완제 의약품 생산 시스템 우수 의약품 및 품질관리 기준(KGMP) 승인

가) 내용 고품제 완제 의약품 KGMP 승인 획득

임상시험에 주로 사용되는 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등을 제조하기 위하여 제조 시설 중 내용 고품제 완제 의약품에 대한 KGMP를 획득하였으며, 글리돈정의 품목허가를 획득하였음.

■ 우수 의약품 및 품질관리 기준(KGMP) 승인 획득

- KGMP 신청 : 2015년 3월 15일
- KGMP 승인 획득 : 2015년 7월 21일

■ 글리돈 정제 품목허가 신청 및 획득

- KGMP 신청 : 2015년 3월 15일
- KGMP 승인 획득 : 2015년 7월 21일

안전한 식약, 건강한 국민, 행복한 사회

광주지방식품의약품안전청

수신 (유)한용제약 대표 조인식 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)
(경유) 제육 의약품 제조 및 품질관리 기준 실시상황 평가신청에 따른 편성결과 통보(「유」한용제약)

1. 귀하가 2015.03.10일자 우리 청(의료제품안전과)에 제출한 의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP) 실시상황 평가 신청 건(접수번호:20150042252)과 관련하여, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(별표1) 제15호에 따라 의약품 제조 및 품질관리 기준 실시상황을 평가한 결과,

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제48조제5호 및 [별표1] 제15호에 의거한 의약품 제조 및 품질관리기준 실시상황이 적합함을 알려드립니다.

제조업소명 (대표자)	소재지	작업내용	비고
(유)한용제약 (조인식)	전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301	- 구분 : 일반제제 - 제형 : 내용고형제	제조소 출설

붙.

안전한 식약, 건강한 국민, 행복한 사회

광주지방식품의약품안전청

수신 (유)한용제약 대표 조인식 귀하 (우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301 (유)한용제약)
(경유) 제육 의약품 제조품목 신고수리 통보(「유」한용제약, 글리돈정(작약갑초탕))

1. 귀하께서 우리 청(의료제품안전과)에 제출하신 의약품 제조품목 "글리돈정(작약갑초탕)"의 신고서를 검토한 결과, 관련 규정에 적합하여 약시법 제31조 따라 다음과 같이 수리하였음을 알려드리니 약시법 등 관계 법규를 준수하시기 바랍니다.

제품명	분류번호	성분명	기준 및 시험방법	비고
글리돈정(작약갑초탕)	[114]기타의 소용 인용제	작약갑초탕	저시기준	-

2. 아울러, 지방세법 제35조에 따라 식품의약품안전처 전자민원창구 (<http://ezdrug.mfds.go.kr>) 혹은 경찰 시·군·구에 면허서를 납부한 후 우리 청에 그 납세 영수증 사본 또는 우편대체납입영수증 사본을 제출하여 면허서 납부 확인 후, 신고증 원본을 수령하시기 바랍니다.

3. 참고로 「약시법」 제31조제5 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제20조에 따라 본 신고증의 유효기간은 수리일로부터 5년으로, 유효기간이 끝나는 날의 6개월 전까지 등 규칙 별지 제20호 서식에 따라 식품의약품안전처장에게 경신 신청할 수 있음을 알려드립니다.

붙임 : 글리돈정(작약갑초탕) 의약품 제조품목 신고증 1부 (별도 붙임). 끝.

접수번호 : 2015002467

품목허가증

■ 의약품 ■ 제조판매
□ 의약품 □ 수입

업종 : 기타업 업무가번호(업종코드번호, 수입가번호) : 1417 / (기타)

의약품명	의약품명(의약품명)	분류번호	제조업소명
글리돈정(작약갑초탕) 및 분말	분말	제조업소명	한용제약
제형(제형 및 구조)	의약품-통일제형의 분말형 나뭇		
제조방법	분말		
중량, 포장	분말		
분할, 포장	분말		
사용상인 주의사항	분말		
품질관리	의약품품질관리		
의약품 및 사용(유효기간)	유효기간(유효기간) : 5년, 그유효기간 종료일(유효기간종료일)		
기준 및 시험방법	저시기준 (중량분석)		
제조소	전라북도, (의약품제조, 대한민국, 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301		
허가일자	유효기간	2015-07-20	

*「약시법」 제31조 및 제42조에 따라 저지 금지 사항입니다.

내수일: 2015년 07월 21일

광주지방식품의약품안전청장 인

그림. KGMP 승인 및 글리돈 정제 품목허가 획득

3. 외용제·내용 액제 GMP 승인 및 사업화

1) 한방 외용제(자운고) 품목변경 신고 및 사업화

한방 외용제인 자운고의 품목변경 신고를 위하여 3 batch 제조를 실시하고, 생산된 시제품으로부터 시험한 실측치로 기준과 시험방법 확립하였음.

가) 원료의 기준 및 시험방법 확립

① 자근의 기준 확립

■ 성 상

이 약은 뿌리로 고르지 않은 긴 원기둥모양이고 대부분은 비틀어져 있으며 길이 7 ~ 20cm, 지름 10 ~ 25 mm이다. 바깥면은 적자색 ~ 자갈색이고 피부는 성글며 막대기형 조각 모양이고 보통 10여층이 중첩되어 있으며 쉽게 떨어진다. 맨 끝에는 분지된 줄기자국이 보일 때가 있다. 질은 성글고 연하며 가볍다. 횡단면을 확대경으로 볼 때 갈끔하지 않고 목부는 비교적 작으며 황백색 ~ 노란색이다.

■ 확인시험

설정된 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.

■ 순 도

- 중금속 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(총중금속 30 ppm이하, 비소 3 ppm이하, 납 5 ppm이하, 수은 0.2 ppm 이하, 카드뮴 0.3 ppm이하).
- 잔류농약 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(총BCH 0.2 ppm, 총 DDT 0.1 ppm, Aldrin 0.01 ppm, Endrin 0.01 ppm, Dieldrin 0.01 ppm, Thifluzamid 1.0 ppm, Pencycuron 1.0 ppm, hexaconazole 0.2 ppm 이하).
- 잔류이산화황 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(30 ppm이하).

■ 회 분

설정된 시험법에 따라 시험할 때 11.0% 이하임.

■ 산불용성 회분

설정된 시험법에 따라 시험할 때 3.5% 이하임.

■ 함량시험

설정된 시험법에 따라 시험할 때 이 약 1 g에는 자근 중 시코닌($C_{16}H_{16}O_5$)과 아세틸시코닌($C_{18}H_{18}O_6$)의 합으로써 0.1% 이상을 함유함.

② 자근의 시험방법

■ 성상 : 육안으로 확인한다.

■ 확인시험

- 이 약의 가루 0.5 g을 달아 시험관에 넣고 가열할 때 붉은색의 증기를 내며 관의 위쪽 벽에 응축되어 적갈색의 기름방울이 된다.
- 이 약의 가루 또는 절편 0.5 g을 달아 에탄올 1 mL를 넣어 흔들어 섞어 얻은 붉은색

용액에 수산화나트륨시액 1 방울을 넣을 때 액은 청자색으로 변화된다. 이 액에 묽은 염산 1 ~ 2 방울을 넣으면 액은 붉은색이 된다.

- 이 약의 가루 0.5 g을 달아 에탄올 5 mL를 넣고 30분 간 흔들어 섞어 여과한 다음 감압, 40 °C 이하에서 농축한 다음 에탄올 1 mL를 넣고 검액으로 한다. 이 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 5 µl를 박층크로마토그래프용실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 아세트산에틸·에탄올혼합액(3 : 1)을 전개용매로 하여 약 10 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. Rf값 0.75 부근에 적자색의 반점을 나타낸다.

■ 순도

- 중금속 : 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 순도시험 중 중금속시험법으로 시험한다.
- 잔류농약 : 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 순도시험 중 잔류농약시험법으로 시험한다.
- 잔류이산화황 : 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 순도시험 중 잔류이산화황시험법으로 시험한다.

■ 회분 : 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분시험법으로 시험한다.

■ 산불용성 회분 : 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 산불용성회분시험법으로 시험한다.

■ 함량시험

- 자근 중 총시코닌(시코닌과 아세틸시코닌의 합 0.1 % 이상)

이 약을 1.0 g을 취하고 메탄올 50 mL을 넣고 1시간 초음파 추출 후 0.45µm 멤브레인필터로 여과하여 시험용액으로 한다.

시코닌 표준품 약 2.7 mg을 정밀히 달아 200 mL에 녹여 표준액으로 하고, 아세틸시코닌 표준품 약 2.3 mg을 정밀히 달아 20mL에 녹여 표준액으로 한다.

이 검액 및 표준액 각각 10µl을 취하여 아래와 같은 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 및 표준액의 피크면적 A_T 및 A_S 를 구한다.

$$\text{시코닌의 양(mg)} = \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{M_T}$$

$$\text{아세틸시코닌의 양(mg)} = \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{M_T}$$

- 조작조건-

컬 럼: Capcell pak C18, 4.6*150mm, 5µm

검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장: 215nm)

유 속: 1.0mL/min

- 이동상: A 용매 - Acetonitrile
 B 용매 - 0.1% Acetic acid
 C 용매 - Methanol

시간 (분)	용매		
	A (%)	B (%)	C(%)
0.0	50.0	50.0	0.0
40.0	50.0	50.0	0.0
41.0	0.0	0.0	100.0
50.0	0.0	0.0	100.0
51.0	50.0	50.0	50.0
60.0	50.0	50.0	50.0

나) 자운고 완제품의 기준 및 시험방법 확립

① 자운고 완제품의 기준

- 성상 : 적자색의 연고
- 확인시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.
- 제제균일성시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(0.7% 이하).
- 함량시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 이 약 1 g에는 자근 중 총 시코닌(시코닌(C₁₆H₁₆O₅)과 아세틸시코닌(C₁₈H₁₈O₆) 합) 0.07 mg 이상, 당귀 중 데쿠르신 3.6mg 이상을 함유하여야 함.
- 미생물한도시험 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(세균 1×10⁵개 이하, 진균 100개 이하, 대장균 · 살모넬라균 · 녹농균 · 황색포도상구균 불검출).

② 자운고 완제품의 시험방법

- 성상 : 육안으로 외관을 확인한다.
- 확인시험
 - 자근 : 정량법에 따라 시험할 때 표준품과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.
 - 당귀 : 정량법에 따라 시험할 때 표준품과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.
- 제제균일성시험 : 대한민국약전 일반시험법 제제균일성 시험 중 질량편차시험법에 따라 시험한다.
- 정량법
 - 자근 중 총시코닌(시코닌과 아세틸시코닌의 합 0.07mg/g이상)
 이 약을 총 시코닌(시코닌과 아세틸시코닌의 합)으로서 약 2.5mg 에 해당하는 량을 취하고 n-헥산 20 mL에 녹인 후 90% 메탄올 20 mL을 넣어 30분 진탕하고 분리될 때까지 방치한다. 하층을 취한 후 90% 메탄올 20 mL을 넣어 3회 반복하여 하층을 모아 감압농축한다. 건고물에 메탄올 10 mL로 녹이고 0.45um 여과 후 시험용액으로 한다. 시코닌 표준품

약 2.7 mg을 정밀히 달아 200 mL에 녹여 표준액으로 하고, 아세틸시코닌 표준품 약 2.3 mg을 정밀히 달아 20mL에 녹여 표준액으로 한다.

이 검액 및 표준액 각각 10 μ l을 취하여 아래와 같은 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 및 표준액의 피크면적 A_T 및 A_S 를 구한다.

$$\text{시코닌의 양(mg)} = \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{M_T}$$

$$\text{아세틸시코닌의 양(mg)} = \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{M_T}$$

- 조작조건-

컬럼: Capcell pak C18, 4.6*150mm, 5 μ m

검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장: 215nm)

유속: 1.0mL/min

이동상: A 용매 - Acetonitrile

B 용매 - 0.1% Acetic acid

C 용매 - Methanol

시간 (분)	용매		
	A (%)	B (%)	C (%)
0.0	50.0	50.0	0.0
40.0	50.0	50.0	0.0
41.0	0.0	0.0	100.0
50.0	0.0	0.0	100.0
51.0	50.0	50.0	50.0
60.0	50.0	50.0	50.0

• 당귀 중 데쿠르신(3.6mg/g 이상)

이 약을 데쿠르신으로서 약 9 mg에 해당하는 량을 취하고 n-헥산 20 mL에 녹인 후 90% 메탄올 20 mL을 넣어 30분 진탕하고 분리될 때까지 방치한다. 하층을 취한 후 90% 메탄올 20 mL을 넣어 3회 반복하여 하층을 모아 감압농축한다. 건고물을 메탄올 10 mL로 녹이고 0.45 μ m 여과 후 시험용액으로 한다. 데쿠르신 표준품 약 9.2 mg을 정밀히 달아 50 mL에 녹여 표준액으로 한다.

이 검액 및 표준액 각각 10 μ l을 취하여 아래와 같은 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 및 표준액의 피크면적 A_T 및 A_S 를 구한다.

$$\text{데쿠르신의 양(mg)} = \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{M_T}$$

- 조작조건-

컬 럼: Capcell pak C18, 4.6*150mm, 5 μ m

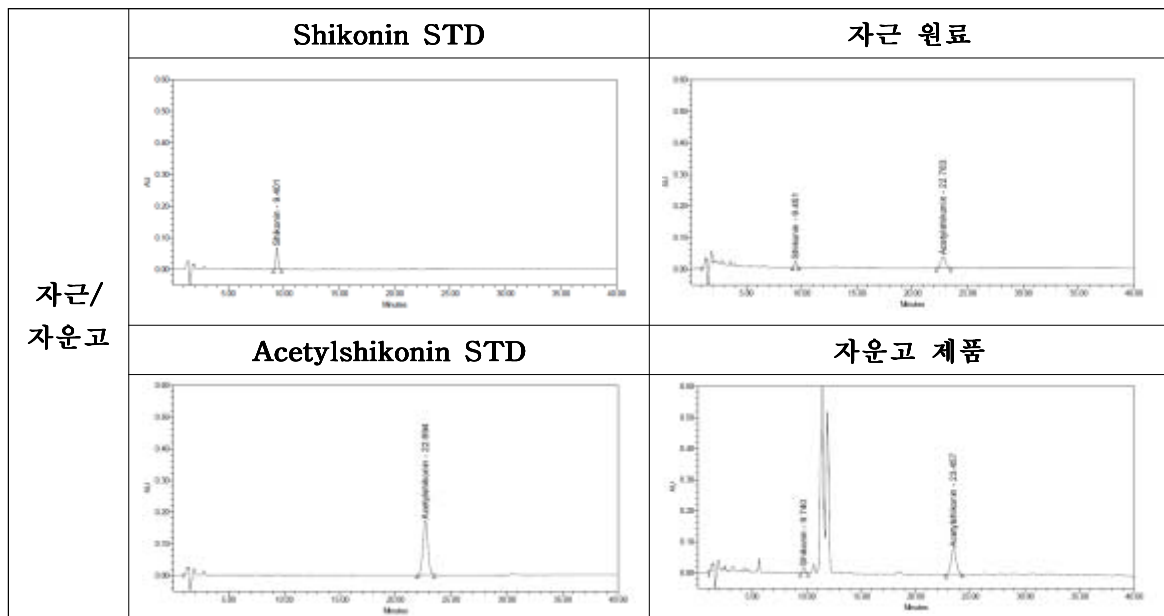
검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장: 215nm)

이동상: Acetonitrile : 0.1% Acetic acid (35 : 65)의 혼액

유 속: 1.0mL/min

- 미생물한도 : 대한민국약전 일반시험법 미생물한도시험법에 따라 시험한다(총호기성 미생물수 1×10^5 개 이하, 총진균수 100 개 이하, 대장균 · 살모넬라균 · 녹농균 · 황색포도상구균 불검출).

나) 원료 및 자운고 완제의 HPLC 분석결과



다) GMP 품목허가 획득 및 사업화

① 천연물을 활용한 외용제 품목허가

소규모 외용제 개발 시스템 구축을 완료하고 외용제 생산을 위한 GMP 신청 과 한풍 자운고 품목허가 변경 신청 및 승인 획득

- 자운고 품목허가 신청
- 광주식약청에서 품질관리 검토 및 GMP 현장 실사 진행(2014. 5. 7 - 2014. 5. 9)
- 최종 품목허가 획득 : 2014년 9월 11일

집수증

접수번호 : 20130100004 접수일자 : 2013-10-18

신청명	의약품-표준품질시험(검정) : 원형자운고
신청인 (대표자 또는 대리인)	홍근영
제출예정기한	2014-02-05 (30 일간)
제출주관부서	광주시방사약품안전관리부 광주형 의료제품안전과
안제사항	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 병용수령의 경우에는 교부번호가 없는 민원실에 온 접수증을 제출하시어 하며, 본인의 신분증 또는 대리인인 경우에는 위임장을 제시하시어 원형이 증명 수령하실수 있습니다.
교부(수령)기관	식품의약품안전처 운영지원팀
수수료	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 수수료는 전자지출을 통해 금 200000 원은 납부하였음을 증명합니다. (납부일: 2013-10-15)

청렴하고 깨끗한 식품의약품안전처가 되었습니다.

* 식품의약품안전처는 접수된 민원을 항상 신속하고 공정하게 처리하겠습니다.
 * 민원처리 결과자가 궁금증 소구 또는 불규정하여 민원을 처리되거나 불만일때 경우 우리 처 홈페이지(www.mfds.go.kr)나 전자상담원 직통전화(02-719-5003) 또는 이메일 (ksdam@korea.kr)로 알려주시기 바랍니다.
 * 또는 신고내용은 철저하게 관리하여 과외의 개인정보의 유출이 용출되지 않도록 하겠으며, 불행하고 깨끗한 식품의약품안전처를 만들기 위한 소중한 자료로 사용하겠습니다.

위 건별의 민원사안이 접수되었습니다.
 광주지방사약품안전관리부

접수번호 : 20140061577

품목허가증
 의약품 제조판매
 의약외품 수입

신청 : 의약품 승인일자 : 2014년 09월 11일

제출명	한풍자운고	제출번호	2144호 품목허가증 000001
제출인(제출인명)	홍근영	제출인(제출인명)	홍근영
제출(제출인) 주소	광주광역시 동구 동성로 100-10	제출(제출인) 주소	광주광역시 동구 동성로 100-10
제출(제출인) 연락처	010-9900-1234	제출(제출인) 연락처	010-9900-1234
제출(제출인) 이메일	hankong@hankong.com	제출(제출인) 이메일	hankong@hankong.com
제출(제출인) 사업자번호	110-88-88888	제출(제출인) 사업자번호	110-88-88888
제출(제출인) 대표자명	홍근영	제출(제출인) 대표자명	홍근영
제출(제출인) 대표자직책	대표이사	제출(제출인) 대표자직책	대표이사
제출(제출인) 대표자주민등록번호	1234567890123	제출(제출인) 대표자주민등록번호	1234567890123
제출(제출인) 대표자출생연월일	1980-01-01	제출(제출인) 대표자출생연월일	1980-01-01
제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시	제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시
제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시	제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시
제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시	제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시
제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시	제출(제출인) 대표자출생지	광주광역시

2014년 09월 11일
 식품의약품안전처장 인

그림. 한풍자운고 품목허가 신청 및 허가 획득

② 한풍 자운고 사업화

- 효능효과 : 거친피부(추위로 살갓이 뜬데), 동상, 땀띠, 항문열상, 옷 등으로 인한 피부염
- 성분정보 : 자근 72.7 mg/g, 당귀 60.6 mg/g
- 용법용량 : 1일 1~수회 환부에 적당량을 바른다.



그림. 한풍 자운고 제품

2) 내용 액제 GMP 품목허가 획득 및 사업화


임상시험용 액제 및 제품 개발 의뢰에 대응하기 위하여 액제 개발 시스템을 자체 투자로 설비를 구축하고 품목 GMP를 획득하여 신제품을 출시하였음.

가) 내용 액제 KGMP 획득

액제 제품을 제조하기 위하여 내용 액제 KGMP를 신청하였으며, GMP 실사를 통해 최종 승인을 획득하였음.

- 내용 액제 KGMP 신청 : 2014년 6월 30일
- 내용 액제 KGMP 승인 : 2014년 11월 06일

안전한 식의약품, 건강한 국민, 행복한 사회

 **광주지방식품의약품안전청**


수신 (유)한용제약 대표 조인식 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)
(경유)
제목 KGMP 실시상황 평가신청에 따른 판정결과 통보[(유)한용제약]

1. 귀하가 2014.06.30일자 우리 청(의약품안전과)에 제출한 의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP) 실시상황 평가 신청 건(접수번호:20140114651)과 관련하여, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 제15호에 따라 KGMP 실시상황을 평가한 결과,

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제48조제5호 및 [별표1] 제15호에 의거한 의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP) 실시상황이 적합함을 알려드립니다.

제조업소명 (대표자)	소재지	적합내용	비고
(유)한용제약 (조인식)	전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301	- 구분 : 일반제제 - 제형 : 내용액제 (번조엑스)	신규 제조소

광주지방식품의약품안전청장



주무관 김인후 광주청 의료연락 1130
처장안전과장 최부흥

접수처

시명 광주광역시의료안전과-1085 (2014.11.30) 접수 20140114651 (2014.06.30)

우 300-430 광주광역시 북구 삼산리78번길 39 (오봉동) 광주지방 / http://gjeangju.mfds.go.kr
식품의약품안전청 의료제품안전과

전화번호 062-602-1456 팩스번호 062-602-1430 / km0622@hansa.kr / 비공제외

전일-영남-영남, 식의약품의 지존입니다. 무조리신고센터(www.mfds.go.kr)

나) 편감원액 품목허가 획득 및 사업화

① 편감원액 원료 한약재의 품질 검사

원료시험을 통해 적합 판정을 받은 원료를 선정하여 갈근탕 연조엑스를 제조함.

구분	작약	계지	감초	갈근	마황	대추	건강
성상	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
확인	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
중금속	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
잔류농약	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
이산화황	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
곰팡이독소	-	-	적합	-	-	-	-
건조감량	적합	적합	적합	적합	-	-	-
회분	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
뮌에탄올엑스	-	적합	-	-	-	-	-
산불용성회분	-	-	적합	-	적합	-	-
정유함량	-	적합	-	-	-	-	-
정량법	적합	적합	적합	적합	적합	-	적합
최종판정	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합

<별첨#1> 한약재의 원료시험 규정 Q-301-02

원료시험성적서
(Certificate of Analysis)

상품명 Product Name	작약	요청자 Requested by	판정대기일 Received Date
고유번호 Code Number	FA237	제조/공급원 Manufactured by	동경종합상사
제조번호 Batch/Lot Number	-	제조방법 Manufacturing Method	150g/Random
시험번호 Test Number	14MPA237-001	시험기한 Expiry Date	2017-02-02

시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자
1. 성상	대한민국약전	색안관찰	적합	2014.02.03	이육인
2. 확인시험	대한민국약전	시험일자 별첨	확인	2014.02.04	이육인
3. 순도시험					
1) 중금속	대한민국약전	Pb 5 ppm As 3 ppm Hg 0.2 ppm Cd 0.3 ppm	Pb 0.5705 ppm As 0.0601 ppm Hg 0.0060 ppm Cd 0.0585 ppm	2014.02.13 2014.02.17	김선주
2) 잔류농약	대한민국약전	시험일자 별첨	적합	2014.02.19	박소라
3) 이산화황	대한민국약전	30 ppm이하	2.85 ppm	2014.02.16	박소라
4. 건조감량	대한민국약전	14.0% 이하	10.15 %	2014.02.17	김선주
5. 회분	대한민국약전	6.5% 이하	4.97 %	2014.02.17	김선주
6. 정유함량	대한민국약전	Albiflorin 및 Paeoniflorin 총 2.3%이상	4.94 %	2014.02.13	김선주

작성자 Prepared by	확인자 Reviewed by	판정 Conclusion	판정일자 Judged Date	판정자 Judged by
박소라	김선주	적합	2014-02-20	김선주

(유) 한봉제약 품질관리부

<별첨#1> 한약재의 원료시험 규정 Q-301-02

원료시험성적서
(Certificate of Analysis)

상품명 Product Name	계지	요청자 Requested by	판정대기일 Received Date
고유번호 Code Number	PA020	제조/공급원 Manufactured by	동경종합상사
제조번호 Batch/Lot Number	-	제조방법 Manufacturing Method	150g/Random
시험번호 Test Number	14MPA020-002	시험기한 Expiry Date	2017-02-02

시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자
1. 성상	대한민국약전	색안관찰	적합	2014.02.03	이육인
2. 확인시험	대한민국약전	시험일자 별첨	확인	2014.02.04	이육인
3. 순도시험					
1) 이물	대한민국약전	보거나 모조부가 3.0% 이상 섞여 있거나 는 판정다	0.27 %	2014.02.04	이육인
2) 중금속	대한민국약전	Pb 5 ppm As 3 ppm Hg 0.2 ppm Cd 0.7 ppm	Pb 0.3679 ppm As 0.0165 ppm Hg 0.0050 ppm Cd 0.1582 ppm	2014.02.17	김선주
3) 잔류농약	대한민국약전	시험일자 별첨	적합	2014.02.19	박소라
4) 이산화황	대한민국약전	30 ppm이하	2.87 ppm	2014.02.17	박소라
4. 건조감량	대한민국약전	11.0% 이하	9.79 %	2014.02.17	김선주
5. 회분	대한민국약전	3.0% 이하	2.16 %	2014.02.17	김선주
6. 정유함량	대한민국약전	0.3mL(50g) 이상	0.50 mL	2014.02.18	김효찬
7. 뮌에탄올엑스	대한민국약전	5.0% 이상	8.64 %	2014.02.17	김선주

작성자 Prepared by	확인자 Reviewed by	판정 Conclusion	판정일자 Judged Date	판정자 Judged by
박소라	김선주	적합	2014-02-20	김선주

(유) 한봉제약 품질관리부

② 제제용원료의 품질관리

편감원액의 원료의약품인 제제용원료에 대하여 성상, 확인시험, 순도시험(중금속), 건조감량, 미생물한도시험, 함량(정량) 시험을 실시하여 적합함을 확인하였음.

제제용원료시험지시서및성적서

검체명	관련판원조역스	Code 번호	PW018	
제조번호	140011	의뢰부서	생산2과	
시험번호	2014E01272	시험일자	2014.03.22	
시험의뢰번호	E140322-3	규격	대한약원의 한약(생약) 규격법	
시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험자
1.성상	육안으로 외관을 관찰한다.	물감색의 연초색스	황색 연초색스	이유치
2.확인시험				
1) 대수	대한민국약전의 한약(생약)규격법 생약 시험법 중 대수 확인시험법에 따라 시험한다.	검색의 표준액의 1/2 및 적상이 거의 같음	확인	이유치
2) 적약, 개지, 갈초, 갈근, 마황, 건삼	대한민국약전의 한약(생약)규격법 갈근 판별 조역스 제2법에 따라 시험한다.	페오나폴론의 유지 시간 (약 16.2 분)에 대하여 주요 성분의 상대유지시간 확인됨.	확인	이유치
3.순도시험				
1)중금속시험-중금속속	대한민국약전 일반시험법 중금속시험법에 따라 시험한다.	30ppm이하	비교액>검액	이유치
4.건조감량	대한민국약전 일반시험법 건조감량시험법에 따라 시험한다.	43.2% 이하	41.79%	이유치
5.미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 미생물한도시험법에 따라 시험한다.	호기성미생물 : 1x10 ⁵ 개 이하 총균수 : 100개 이하 대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균 불검출	100개이하 10개이하	김정환
6.경량				
갈초 중 글리시리진산 적약 중 페오나폴론 마황 중 우랄알로이드	대한민국약전의 한약(생약)규격법 판별 조역스 제1법에 따라 시험한다.	분말은 산용액 2.5 mg/g 3.1 mg/g 1.8 mg/g 이상	6.26 % 6.80 % 5.45 %	문정영 문정영 김진우
판정결과	적합	판정일자	2014.03.22	
		시험자	확인자	승인자
		이정민	김정환	김진우
		2014.03.22	2014.03.22	2014.03.22

(유) 한 품 제 약 품 질 관 리 부

미생물한도시험기록서

제품명	관련판원조역스	시험번호	2014E01272	시험일자	2014.03.22
제조번호	140011	시험의뢰번호	E140322-3	시험용유일자	2014.03.22

1. 생균수 시험 (한천판원희석법)

시험명	기준	사용매지	결과
총균가량미생물수	100,000개/g 이하	Soybean-Casein Digest Agar	100개 이하
총진균수	100개/g 이하	Sabouraud Dextrose Agar	10개 이하

2. 특정미생물 시험 (대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균)

대장균	불검출	<input type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> MacConkey Broth <input checked="" type="checkbox"/> MacConkey Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
살모넬라	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Rappaport Broth <input checked="" type="checkbox"/> XLD Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
녹농균	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Cetrimide Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
황색포도상구균	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Mannitol salt Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출

비고	종합판정	시험자	확인자	승인자
비고 - 식품의약품안전청고시 제2012-129호	적합	김정환	김정환	김진우
			2014.03.22	2014.03.22

(유) 한 품 제 약 품 질 관 리 부

③ 완제품의 품질관리

편감원액 최종 완제품에 대한 성상, 확인시험, pH, 비중, 순도시험(총 중금속, 납, 비소), 제제균일성, 미생물한도시험, 함량(정량)시험 실시하였으며 모두 적합 판정을 받았음.

완제품시험지시서및성적서

제품명	편감원액(갈근탕)	Code 번호	PW 108A	
제조번호	14001	의뢰부서	포장실	
시험번호	2014F03131	시험일자	2014.05.29	
시험의뢰번호	F140528-3	포장단위	75mL×10	
규격	대한약전의 한약(생약) 규격법	사용기한	2017.05.21	
시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험자
1.성상	육안으로 외관을 관찰한다.	과우색 또는 흑이론 경 약하고 색깔이 있는 흰 입자의 액체	과우색에 유색이론 경 약하고 색깔이 있는 흰 입자의 액체	문정영
2.확인시험				
1) 대수	대한민국약전의 한약(생약)규격법 생약 시험법 중 대수 확인시험법에 따라 시험한다.	검색의 표준액의 1/2 및 적상이 거의 같음	확인	이유치
2) 적약, 개지, 갈초, 갈근, 마황, 건삼	대한민국약전의 한약(생약)규격법 갈근 판별 조역스 제2법에 따라 시험한다.	페오나폴론의 유지 시간 (약 16.2 분)에 대하여 주요 성분의 상대유지시간 확인됨.	확인	이유치
3. pH	대한민국약전 일반시험법 중 pH측정법에 따라 시험한다.	3.0-5.0	4.83	김진우
4. 비중	대한민국약전 일반시험법 중 비중 및 밀도측정법에 따라 시험한다.	0.990-1.090	1.047	김진우
5. 순도시험				
1) 중금속속	대한민국약전 일반시험법 중금속시험법에 따라 시험한다.	30ppm 이하	비교액>검액	김진우
2) 납		5ppm 이하	0.00	김진우
3) 비소		3ppm 이하	불검출	김진우
6. 제제균일성시험	대한민국약전 일반시험법 제제균일성시험 중 질량편차시험법에 따라 시험한다.	질량편차 10% 이하	10%이하	김정환
7. 미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 미생물한도시험법에 따라 시험한다.	호기성미생물 : 1x10 ⁵ 개 이하 총균수 : 100개 이하 대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균 불검출	100개이하 10개이하	김정환
8. 경량				
갈초 중 글리시리진산 적약 중 페오나폴론 마황 중 우랄알로이드	대한민국약전의 한약(생약)규격법 판별 조역스 제1법에 따라 시험한다.	3.4 mg/75mL 6.2 mg/75mL 2.8 mg/75mL 이상	8.61 12.07 9.18	김진우 문정영 김진우
판정결과	적합	판정일자	2014.05.29	
		시험자	확인자	승인자
		김정환	김정환	김진우
		2014.05.29	2014.05.29	2014.05.29

(유) 한 품 제 약 품 질 관 리 부

미생물한도시험기록서

제품명	편감원액(갈근탕)	시험번호	2014F03131	시험일자	2014.05.29
제조번호	14001	시험의뢰번호	F140528-3	시험용유일자	2014.06.03

1. 생균수 시험 (한천판원희석법)

시험명	기준	사용매지	결과
총균가량미생물수	1000개/g 이하	Soybean-Casein Digest Agar	100개 이하
총진균수	100개/g 이하	Sabouraud Dextrose Agar	10개 이하

2. 특정미생물 시험 (대장균, 살모넬라, 녹농균, 황색포도상구균)

대장균	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> MacConkey Broth <input checked="" type="checkbox"/> MacConkey Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
살모넬라	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Rappaport Broth <input checked="" type="checkbox"/> XLD Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
녹농균	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Cetrimide Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출
황색포도상구균	불검출	<input checked="" type="checkbox"/> Soybean-Casein Digest Broth <input checked="" type="checkbox"/> Mannitol salt Agar	<input type="checkbox"/> 검출 <input checked="" type="checkbox"/> 불검출

비고	종합판정	시험자	확인자	승인자
비고 - 식품의약품안전청고시 제2012-129호	적합	김정환	김정환	김진우
			2014.06.03	2014.06.03

(유) 한 품 제 약 품 질 관 리 부

④ 편감원액 품목 GMP 승인 획득

- 민원명 : 의약품 품목신고-GMP : 편감원액(갈근탕)
- 접수일자 : 2014년 7월 7일

나) 한풍 콜드액, 노즈액 및 코프액 품목허가 획득 및 사업화
 의약품등 표준제조기준에 따라 갈근탕 및 소청룡탕에 양약을 혼합하여 만든 한·양방 복합제
 한풍 콜드액 및 노즈액의 품목허가를 획득하였으며, 사업화 하였음.

① 한풍 콜드액 품목허가 획득 및 사업화

■ 품목허가 획득

- 민원명 : 의약품 품목신고 : 한풍콜드액
- 접수일자 : 2014년 10월 15일
- 편감원액 품목 GMP 승인 : 2014년 11월 14일



그림. 한풍콜드액 품목 GMP 신청 및 획득

■ 한풍콜드액 사업화

- 효능효과 : 감기의 증상상(콧물, 코막힘, 재채기, 인후통, 오한, 발열, 두통, 관절통, 근육통)의 완화
- 용법용량 : 성인 1일 3회, 1회 1포(90ml)을 식후 30분에 복용
- 성분정보 : 갈근탕연조엑스(1,350g), 아세트아미노펜 200mg, 카페인무수물 20mg, 클로르페니라민말레산염 2mg



그림. 한풍콜드액 제품

② 한풍 노즈액 품목허가 획득 및 사업화

■ 품목허가 획득

- 민원명 : 의약품 품목신고 : 한풍노즈액
- 접수일자 : 2014년 10월 15일
- 한풍노즈액 품목 GMP 승인 : 2014년 11월 17일



그림. 한풍노즈액 품목 GMP 신청 및 획득

■ 한풍 노즈액 사업화

- 효능효과 : 감기의 증상(콧물, 코막힘, 재채기, 인후통, 오한, 발열, 두통, 관절통, 근육통)의 완화
- 용법용량 : 성인 1일 3회, 1회 1포(90ml)을 식후 30분에 복용
- 성분정보 : 소청룡탕연조엑스 2.980mg, 아세트아미노펜 400mg, 카페인무수물 20mg, 클로르페니라민말레산염 2mg



그림. 한풍노즈엑 제품

③ 한풍 코프엑 품목허가 획득 및 사업화

■ 품목허가 획득

- 민원명 : 의약품 품목신고 : 한풍코프엑
- 접수일자 : 2014년 12월 16일
- 한풍코프엑 품목 GMP 승인 : 2015년 02월 16일

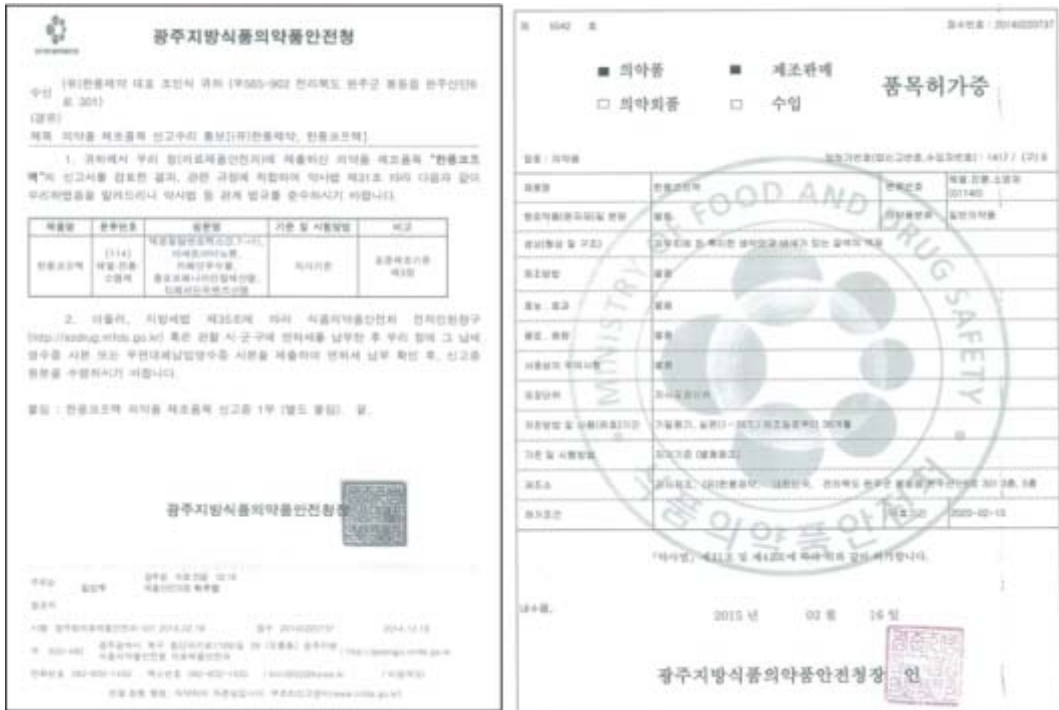


그림. 한풍코프엑 품목 GMP 신청 및 획득

■ 한풍 코프엑 사업화

- 효능효과 : 감기의 증상(콧물, 코막힘, 재채기, 인후통, 가래, 오한, 발열, 두통, 관절통, 근육통)의 완화
- 용법용량 : 성인 1일 3회, 1회 1포(90ml)을 식후 30분에 복용

- 성분정보 : 맥문동탕연조엑스 1,850mg, 아세트아미노펜 400mg, 카페인무수물 20mg, 클로르페니라민말레산염 2mg, 티페피딘히벤즈산염 12.5mg



그림. 한풍코프엑 제품

4. 혼합단미연조엑스 및 혼합단미정제 품목 GMP

1) 평위산, 오적산 혼합단미연조엑스 품목 GMP 획득

한약제제의 연조엑스 기준 규격을 새로 설정하여 신규 제형의 품목허가를 획득하였으며, 한약제제 제품의 다양화를 추진함.

가) 원료 한약재 품질검사

원료한약재의 규격은 대한민국약적(KP) 또는 대한약전외한약(생약)규격집(KHP)에 따라 설정하였고 공정서 기준에 적합한 원료만을 사용하여 단미연조엑스를 생산하였음.

No.	한약재	검사기준	No.	한약재	검사기준
1	감초	KP	10	생강	KHP
2	길경	KP	11	육계	KP
3	건강	KP	12	작약	KP
4	당귀	KP	13	지각	KHP
5	대추	KP	14	진피	KP
6	마황	KP	15	창출	KP
7	반하	KP	16	천궁	KP
8	백지	KP	17	후박	KP
9	복령	KP			

① 단미연조엑스 생산

총 17종의 한약(생약)은 원료량 대비 10배수의 상수를 넣고 98±2℃로 3시간 추출하고 여과하여 60℃ 이하에서 감압농축 하였음. 각각의 원료별로 3 Lot 생산하여 평균 수율을 산출함.

② 연조엑스의 기준 및 시험방법 설정

연조엑스의 기준 및 시험방법의 설정은 「의약품등의 품목 허가· 신고 규정」에서 정하고 규정에 맞게 설정함.

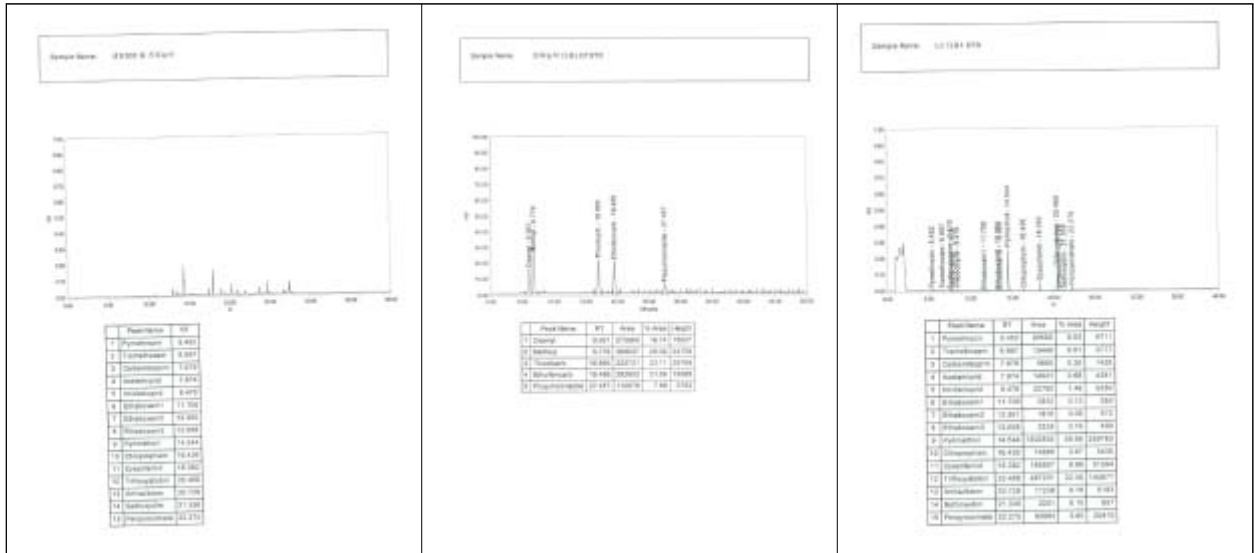
나) 원료 한약재 품질검사 결과

원료 한약재의 시험 항목은 성상, 확인시험, 순도(중금속, 잔류농약, 잔류이산화황, 곰팡이독소), 건조감량, 회분, 산불용성회분, 점유함량, 함량(지표성분)시험을 실시함.

① 원료 한약재 순도시험

원료한약재 순도시험(중금속, 잔류농약)
사용장비 : GC-MS, AAA, HPLC

<p style="text-align: center;">시험일지(Test Report)</p> <table border="1"> <tr> <th>항목명</th> <th>시험 일자</th> <th>시험 일자</th> <th>시험 일자</th> </tr> <tr> <td>시험번호</td> <td>2019-11-02</td> <td>시험 일자</td> <td>2019-11-02</td> </tr> </table> <p>시험 목적: 잔류농약의 순도시험 결과 보고</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>성분명</th> <th>검출량(μg/g)</th> <th>기준량(μg/g)</th> <th>비율 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PC</td> <td>0.0000</td> <td>0.0000</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>PC</td> <td>0.0000</td> <td>0.0000</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>PC</td> <td>0.0000</td> <td>0.0000</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>PC</td> <td>0.0000</td> <td>0.0000</td> <td>0.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>	항목명	시험 일자	시험 일자	시험 일자	시험번호	2019-11-02	시험 일자	2019-11-02	성분명	검출량(μg/g)	기준량(μg/g)	비율 (%)	PC	0.0000	0.0000	0.00	PC	0.0000	0.0000	0.00	PC	0.0000	0.0000	0.00	PC	0.0000	0.0000	0.00	<p style="text-align: center;">시험일지(Test Report)</p> <table border="1"> <tr> <th>항목명</th> <th>시험 일자</th> <th>시험 일자</th> <th>시험 일자</th> </tr> <tr> <td>시험번호</td> <td>2019-11-02</td> <td>시험 일자</td> <td>2019-11-02</td> </tr> </table> <p>시험 목적: 중금속의 순도시험 결과 보고</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>성분명</th> <th>검출량(μg/g)</th> <th>기준량(μg/g)</th> <th>비율 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>As</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Cd</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Cu</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Pb</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Hg</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Co</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Cr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Mn</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ni</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Zn</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Mo</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Se</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Y</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Zr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ag</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ba</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ca</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Fe</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>K</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Li</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Mg</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Na</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sb</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sn</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ta</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Tl</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>V</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>W</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Xe</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Bi</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Br</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>I</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>B</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Al</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Be</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ge</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Lu</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>P</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>S</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Te</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Th</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>U</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ac</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Am</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Cm</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Cf</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Es</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Fm</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ga</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Gr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>In</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ir</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>La</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Os</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Pr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Rh</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Ru</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sg</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sm</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Sr</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Tb</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Tm</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Va</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Yb</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Yt</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Zn</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.00</td></tr> </tbody> </table> <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>	항목명	시험 일자	시험 일자	시험 일자	시험번호	2019-11-02	시험 일자	2019-11-02	성분명	검출량(μg/g)	기준량(μg/g)	비율 (%)	As	0.00	0.00	0.00	Cd	0.00	0.00	0.00	Cu	0.00	0.00	0.00	Pb	0.00	0.00	0.00	Hg	0.00	0.00	0.00	Co	0.00	0.00	0.00	Cr	0.00	0.00	0.00	Mn	0.00	0.00	0.00	Ni	0.00	0.00	0.00	Zn	0.00	0.00	0.00	Mo	0.00	0.00	0.00	Se	0.00	0.00	0.00	Sr	0.00	0.00	0.00	Y	0.00	0.00	0.00	Zr	0.00	0.00	0.00	Ag	0.00	0.00	0.00	Ba	0.00	0.00	0.00	Ca	0.00	0.00	0.00	Fe	0.00	0.00	0.00	K	0.00	0.00	0.00	Li	0.00	0.00	0.00	Mg	0.00	0.00	0.00	Na	0.00	0.00	0.00	Sb	0.00	0.00	0.00	Sn	0.00	0.00	0.00	Ta	0.00	0.00	0.00	Tl	0.00	0.00	0.00	V	0.00	0.00	0.00	W	0.00	0.00	0.00	Xe	0.00	0.00	0.00	Bi	0.00	0.00	0.00	Br	0.00	0.00	0.00	I	0.00	0.00	0.00	B	0.00	0.00	0.00	Al	0.00	0.00	0.00	Be	0.00	0.00	0.00	Ge	0.00	0.00	0.00	Lu	0.00	0.00	0.00	P	0.00	0.00	0.00	S	0.00	0.00	0.00	Te	0.00	0.00	0.00	Th	0.00	0.00	0.00	U	0.00	0.00	0.00	Ac	0.00	0.00	0.00	Am	0.00	0.00	0.00	Cm	0.00	0.00	0.00	Cf	0.00	0.00	0.00	Es	0.00	0.00	0.00	Fm	0.00	0.00	0.00	Ga	0.00	0.00	0.00	Gr	0.00	0.00	0.00	In	0.00	0.00	0.00	Ir	0.00	0.00	0.00	La	0.00	0.00	0.00	Os	0.00	0.00	0.00	Pr	0.00	0.00	0.00	Rh	0.00	0.00	0.00	Ru	0.00	0.00	0.00	Sg	0.00	0.00	0.00	Sm	0.00	0.00	0.00	Sr	0.00	0.00	0.00	Tb	0.00	0.00	0.00	Tm	0.00	0.00	0.00	Va	0.00	0.00	0.00	Yb	0.00	0.00	0.00	Yt	0.00	0.00	0.00	Zn	0.00	0.00	0.00	<p style="text-align: center;">시험일지(Test Report)</p> <p>시험 목적: 잔류농약의 순도시험 결과 보고</p>  <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>
항목명	시험 일자	시험 일자	시험 일자																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
시험번호	2019-11-02	시험 일자	2019-11-02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
성분명	검출량(μg/g)	기준량(μg/g)	비율 (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PC	0.0000	0.0000	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PC	0.0000	0.0000	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PC	0.0000	0.0000	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
PC	0.0000	0.0000	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
항목명	시험 일자	시험 일자	시험 일자																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
시험번호	2019-11-02	시험 일자	2019-11-02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
성분명	검출량(μg/g)	기준량(μg/g)	비율 (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
As	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Cd	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Cu	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Pb	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Hg	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Co	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Cr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Mn	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ni	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Zn	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Mo	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Se	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Y	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Zr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ag	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ba	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ca	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Fe	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
K	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Li	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Mg	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Na	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sb	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sn	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ta	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Tl	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
V	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
W	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Xe	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Bi	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Br	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
I	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
B	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Al	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Be	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ge	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Lu	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
P	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
S	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Te	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Th	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
U	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ac	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Am	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Cm	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Cf	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Es	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Fm	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ga	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Gr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
In	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ir	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
La	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Os	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Pr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Rh	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Ru	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sg	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sm	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sr	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Tb	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Tm	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Va	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Yb	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Yt	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Zn	0.00	0.00	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>  <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>	<p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>  <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>	<p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>  <p>시험 일자: 2019-11-02 검사자: 김민준 검사처: 서울대학교 약학대학 약제학 연구실</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				



② 원료 한약재 품질검사 결과

구분	감초	건강	길경	당귀	대추	마황	반하	백지	복령
검사기준	KP	KP	KP	KP	KP	KP	KP	KP	KP
성상	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
확인	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
중금속	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
잔류농약	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
이산화황	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
곰팡이독소	적합	-	-	-	-	-	적합	-	-
건조감량	적합	-	-	-	-	-	적합	-	-
회분	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
뮌에탄올엑스	-	-	적합	-	-	-	-	적합	-
산불용성회분	적합	-	-	-	-	적합	-	-	-
정량법	적합	적합	-	적합	-	적합	-	적합	-
최종판정	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합

구분	생강	육계	작약	지각	진피	창출	천궁	후박
검사기준	KHP	KP	KP	KHP	KP	KP	KP	KP
성상	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
확인	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
중금속	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
잔류농약	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
이산화황	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합

건조감량	-	적합	적합	적합	적합	-	-	-
회분	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
산불용성회분						적합	적합	-
뮌은에탄올엑스	-	-	-	적합	-	-	-	-
정유함량	-	-	-	적합	-	적합	-	-
정량법	-	적합	적합	-	적합	-	-	적합
최종판정	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합

다) 단미연조엑스 기준 및 시험방법

시험항목	감초 연조엑스	건강 연조엑스	길경 연조엑스	당귀 연조엑스	대추 연조엑스
성상	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스
확인	감초TLC	건강TLC	길경TLC	당귀TLC	대추TLC
건조감량	55.0%이하	83.0%이하	55.0%이하	46.0%이하	58.0%이하
질량편차	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상
중금속	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하
	납 5ppm이하	납 5ppm이하	납 5ppm이하	납 5ppm이하	납 5ppm이하
	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하
잔류농약	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능
미생물	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)
	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하
	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)
	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)
	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)
	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)
함량	글리시리진산 4.9 mg/감초1g	표시량 90%이상	표시량 90%이상	표시량 90%이상	표시량 90%이상
시험항목	마황 연조엑스	반하 연조엑스	백지 연조엑스	복령 연조엑스	생강 연조엑스
성상	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스
확인	마황TLC	반하TLC	백지TLC	복령TLC	생강TLC
건조감량	66.0%이하	87.0%이하	49.0%이하	81.0%이하	73.0%이하
질량편차	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상

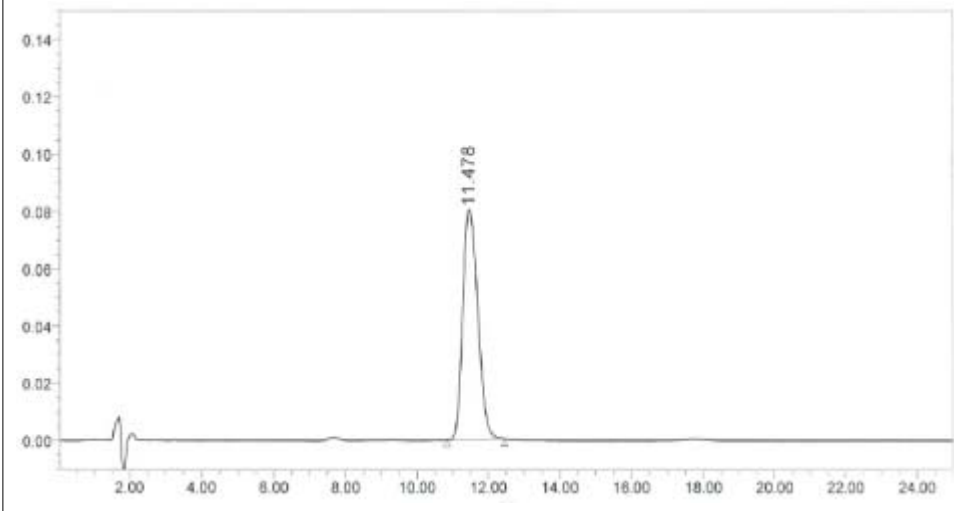
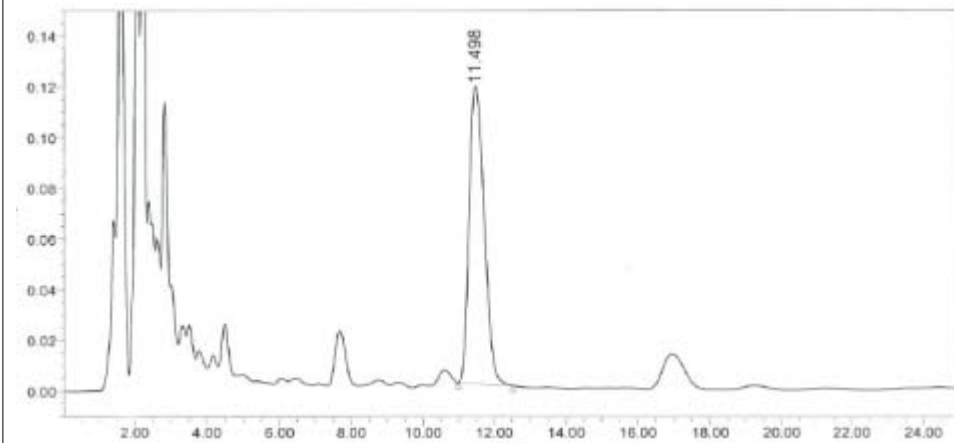
중금속	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하
	납 5ppm이하	납 5ppm이하	납 5ppm이하	납5ppm이하	납 ppm이하
	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하
잔류농약	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능
미생물	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수 (1×105개 이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)
	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하
	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)
	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)
	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)
	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)
함량	총알칼로이드 9.5mg/마황1g	표시량 90%이상	표시량 90%이상	표시량 90%이상	표시량 90%이상

시험항목	육계 연조엑스	작약 연조엑스	진피 연조엑스	지각 연조엑스	창출 연조엑스
성상	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스
확인	육계TLC	작약TLC	진피TLC	지각TLC	창출TLC
건조감량	79.0%이하	62.0%이하	60.0%이하	76.0%이하	47.0%이하
질량편차	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상	표시량이상
중금속	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하
	납 ppm이하	납 ppm이하	납5ppm이하	납 ppm이하	납5ppm이하
	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하	비소3ppm이하
잔류농약	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능
미생물	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)
	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하
	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)
	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)
	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)
	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)
함량	신남산 0.28mg/육계1g	페오니플로린 17.23mg/작약1g	헤스페리딘 1.87mg/진피1g	표시량 90%이상	표시량 90%이상

시험항목	천공 연조엑스	후박 연조엑스
성상	갈색~흑갈색의 연조엑스	갈색~흑갈색의 연조엑스
확인	천공TLC	후박TLC
건조감량	54.0%이하	60.0%이하
질량편차	표시량이상	표시량이상
중금속	총중금속 30ppm이하	총중금속 30ppm이하
	납5ppm이하	납5ppm이하
	비소3ppm이하	비소3ppm이하
잔류농약	원료생약실시한 경우 생략가능	원료생약실시한 경우 생략가능
미생물	총호기성미생물수(1×105개이하)	총호기성미생물수(1×105개이하)
	총진균수 100개이하	총진균수 100개이하
	대장균 (불검출)	대장균 (불검출)
	살모넬라균 (불검출)	살모넬라균 (불검출)
	녹농균 (불검출)	녹농균 (불검출)
	황색포도상구균 (불검출)	황색포도상구균 (불검출)
함량	표시량 90%이상	표시량 90%이상

라) 단미연조엑스 함량시험 결과

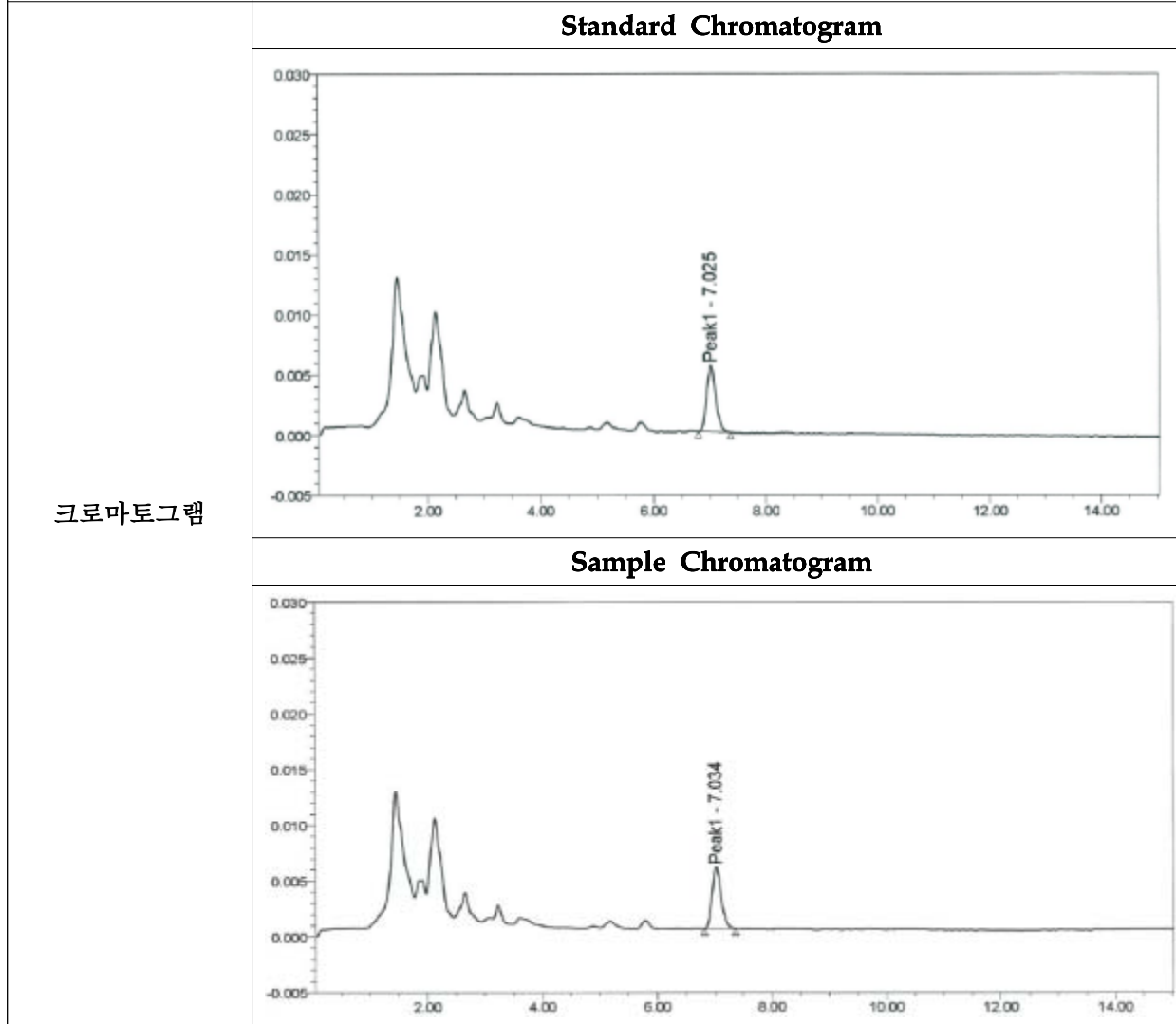
지표성분 설정은 3 Lot에서 Lot 별 3개의 시료를 채취하여 총 9번의 함량시험 후 하한치와 상한치를 확인하고, 평균값을 근거로 지표성분 함량 기준을 설정함. 지표성분이 공정서에 없는 경우 자체 설정한 지표성분이 원료 표시량의 90% 이상을 기준으로 함.

감초연조엑스		
지표성분	Glycyrrhizin	
시험방법	대한민국약전 감초 중 함량시험법에 의하여 시험한다.	
함량기준	감초로서 1g 중 글리시리진산(C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆ : 822.93) 4.9 mg 이상	
분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)
	Mobile Phase	Acetonitrile: water : acetic acid = 400 : 600 : 6
	Wavelength	254nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10μl
	Temperature	30℃
크로마토그램	Glycyrrhizin Standard Chromatogram	
	 <p>The chromatogram displays a single, prominent peak at a retention time of 11.478 minutes. The y-axis represents intensity, ranging from 0.00 to 0.14. The x-axis represents time in minutes, ranging from 0 to 24.00. A small initial peak is visible around 2.00 minutes.</p>	
크로마토그램	Glycyrrhizin Sample Chromatogram	
	 <p>The chromatogram shows a complex profile with multiple peaks. A significant peak is observed at 11.498 minutes, matching the standard. The y-axis ranges from 0.00 to 0.14, and the x-axis ranges from 0 to 24.00 minutes. There is a dense cluster of peaks between 2 and 6 minutes, and a smaller peak around 17 minutes.</p>	

건강연조엑스

지표성분	「건강」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 건강엑스산 정량법에 따라 시험한다.
합량기준	건강 표시량의 90% 이상

분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	Acetonitrile: water = 9 : 11
	Wavelength	280nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C

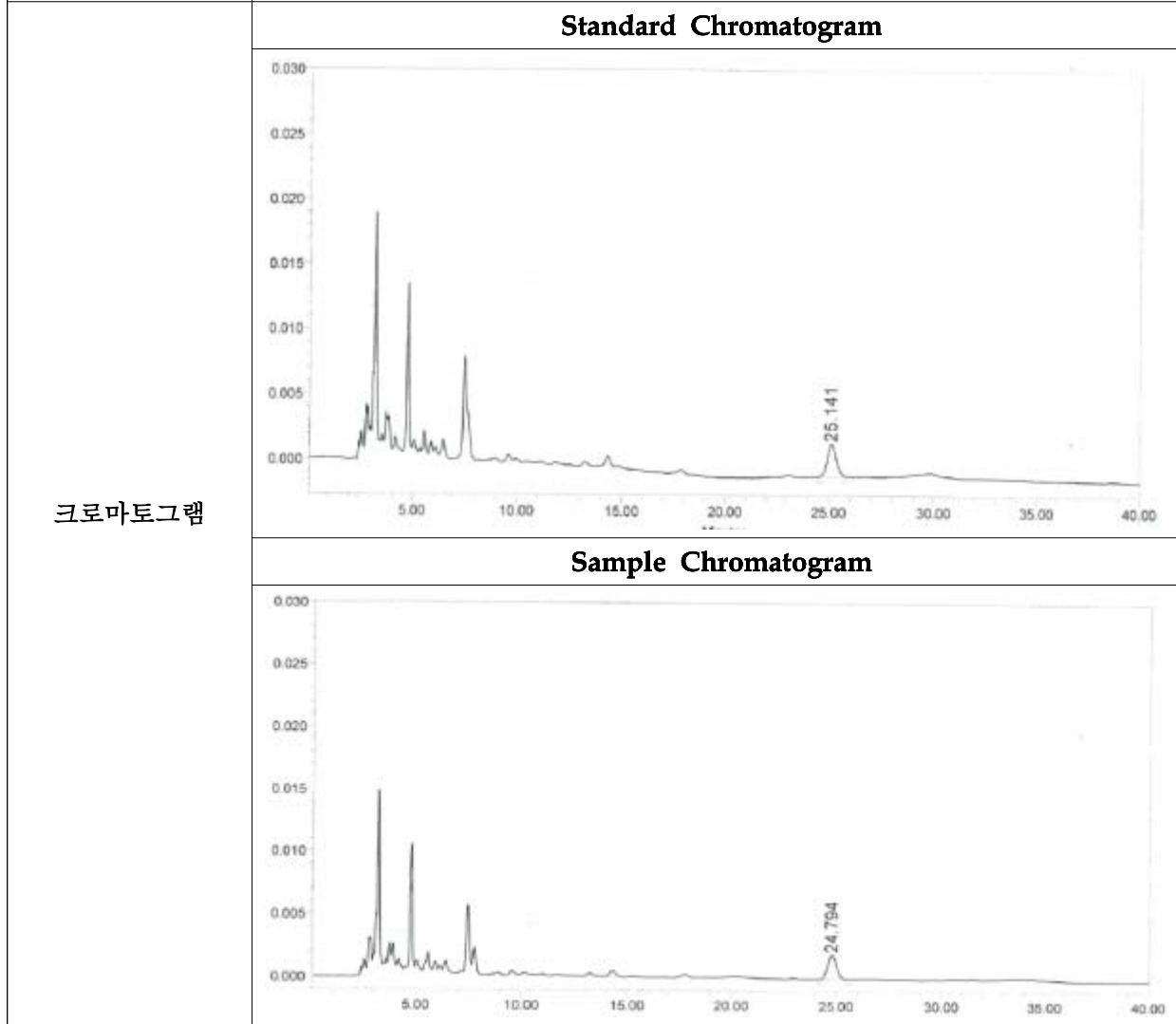


크로마토그램

길경연조엑스

지표성분	「길경」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 길경엑스산 정량법에 따라 시험한다.
합량기준	길경 표시량의 90% 이상

분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	2% Acetic acid : Acetonitrile = 99 : 1
	Wavelength	340nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C



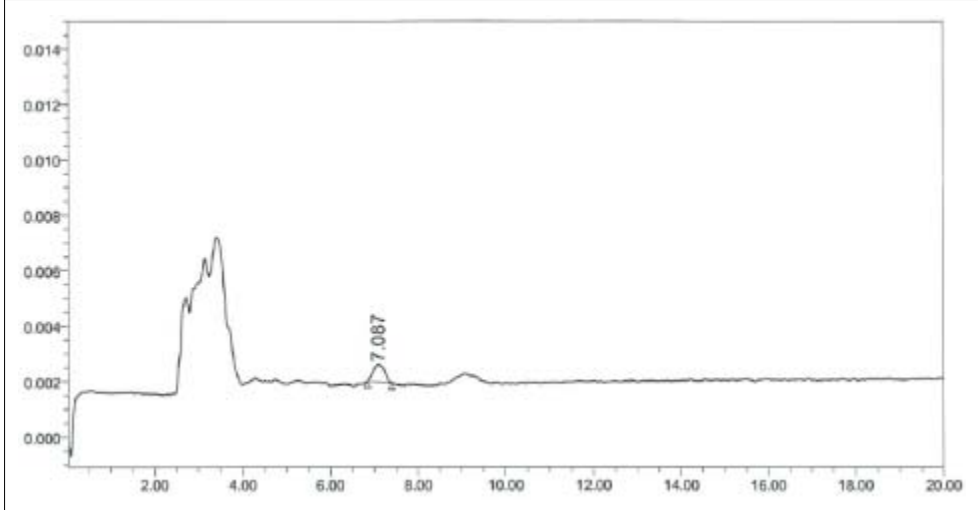
당귀연조엑스

지표성분	「당귀」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 당귀엑스산 정량법에 따라 시험한다.
합량기준	당귀 표시량의 90% 이상

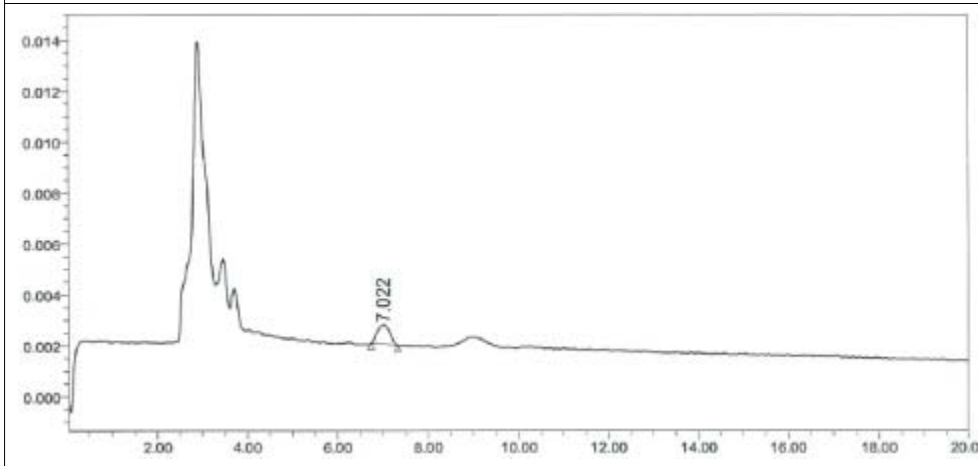
분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	Water : Methanol = 7 : 3
	Wavelength	280nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C

Standard Chromatogram

크로마토그램



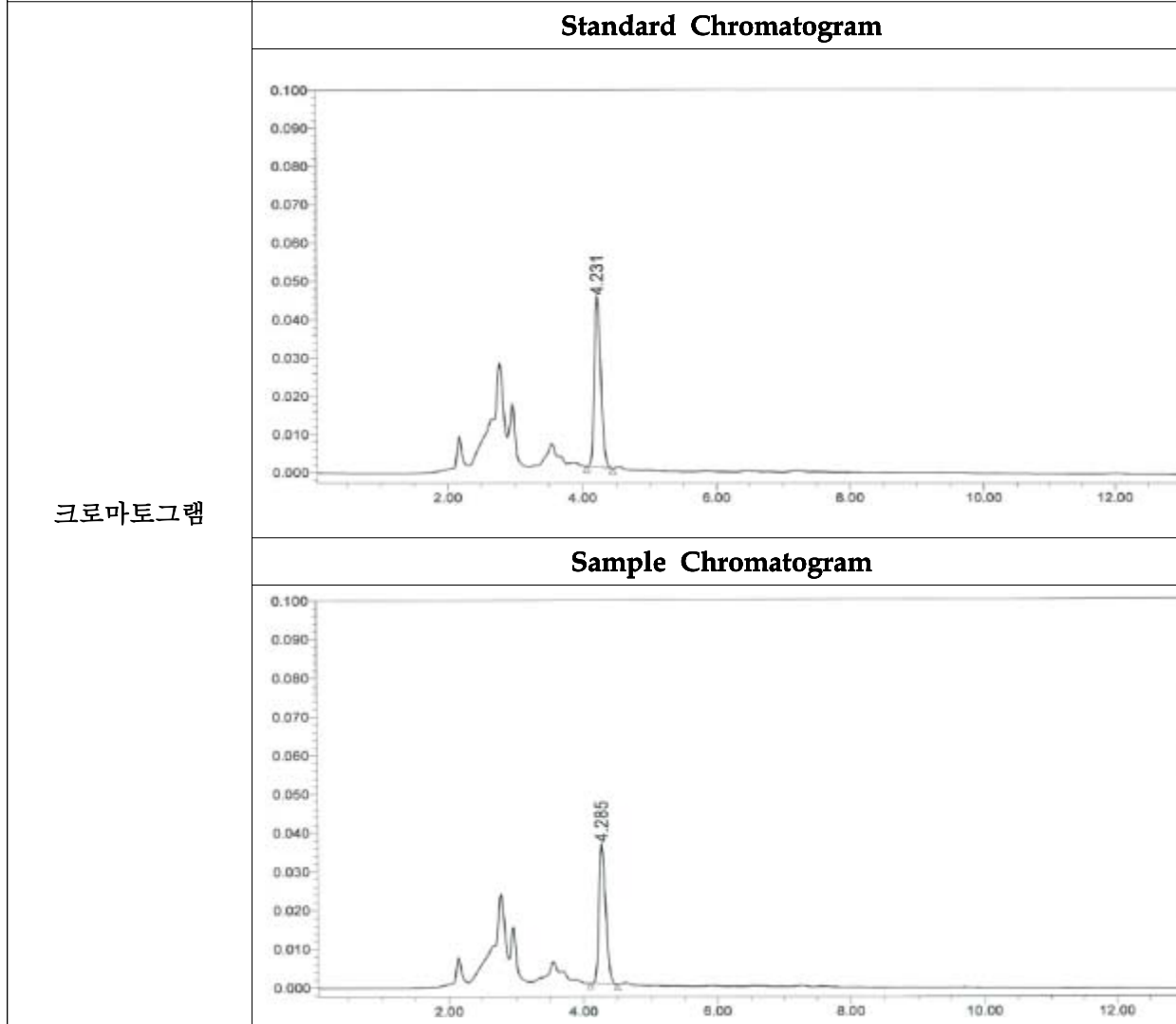
Sample Chromatogram

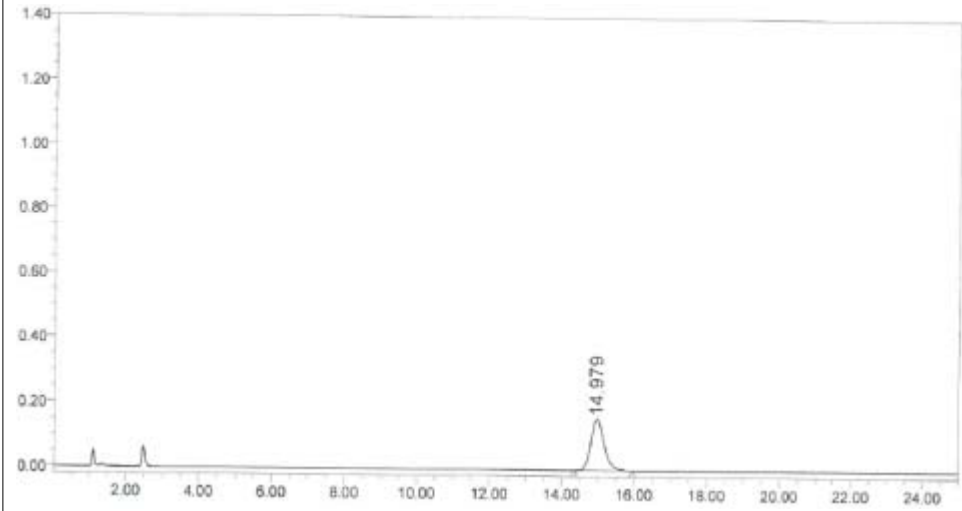
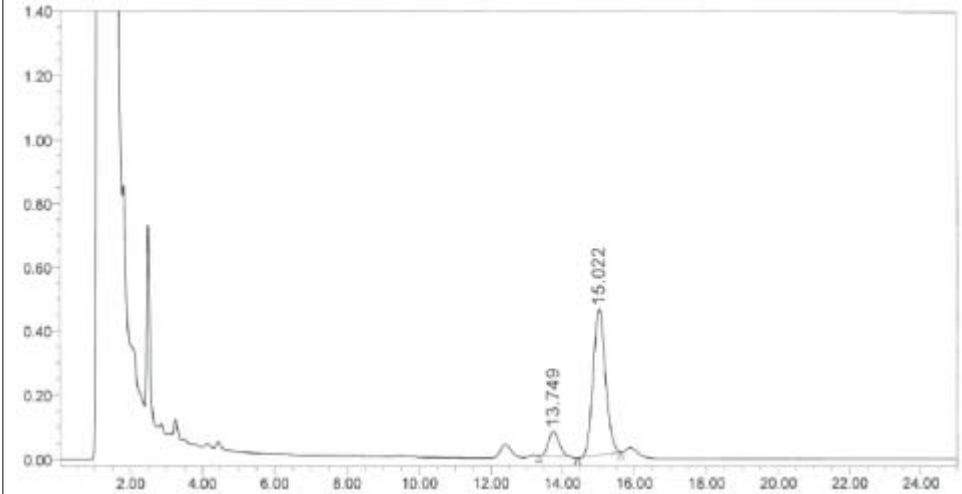


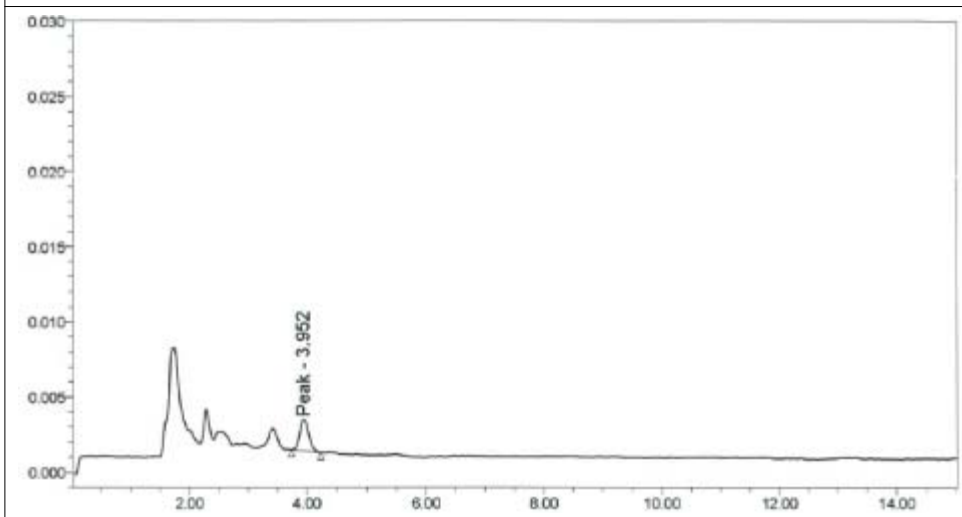
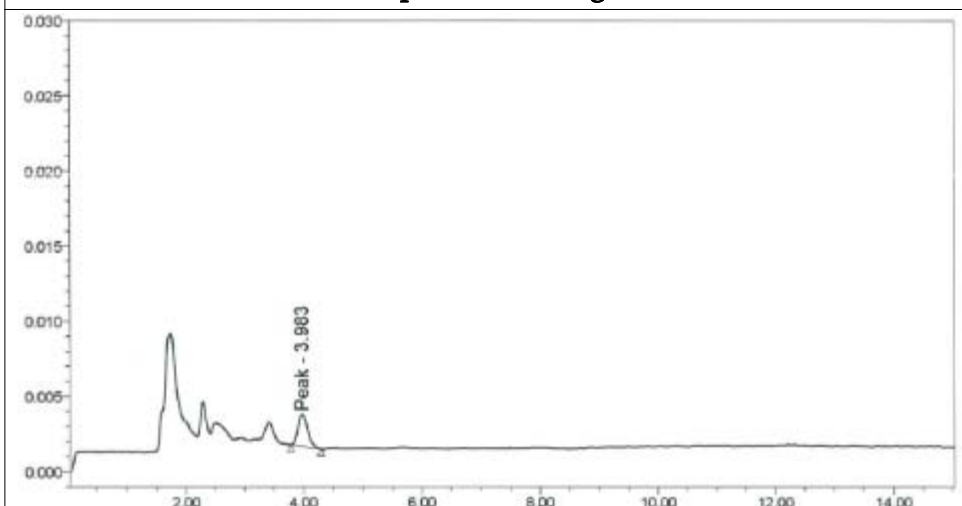
대추연조엑스

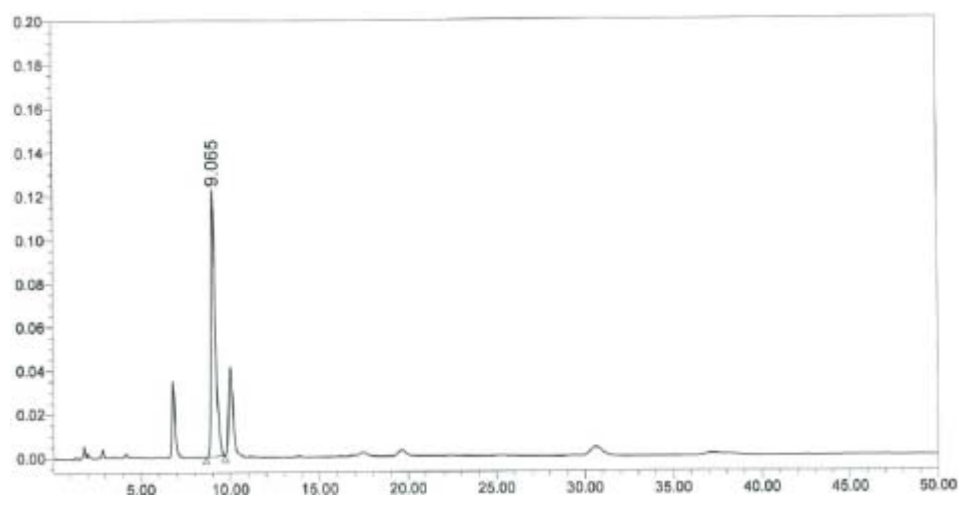
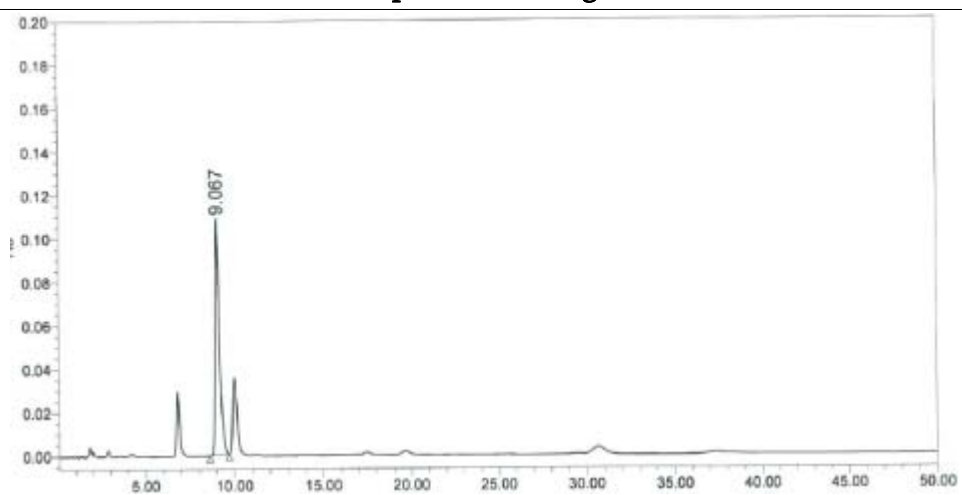
지표성분	「대추」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 대추엑스산 정량법에 따라 시험한다.
합량기준	대추 표시량의 90% 이상

분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	Water : Acetonitrile = 17 : 3
	Wavelength	254nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C

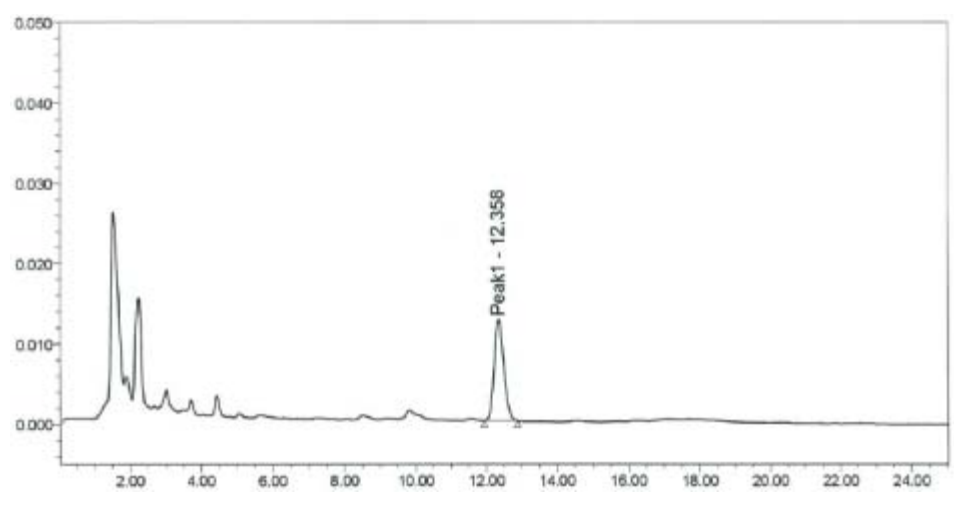
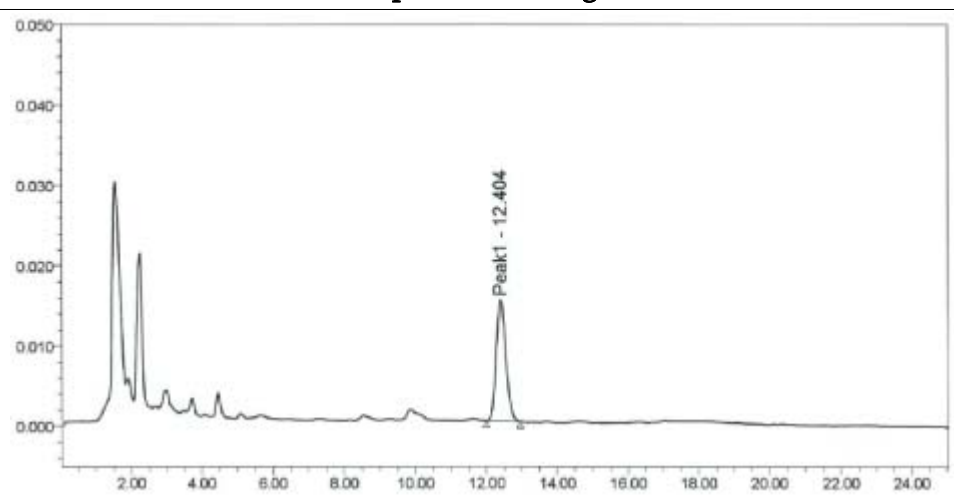


마황연조엑스		
지표성분	총알칼로이드(Ephedrine, Pseudoephedrine)	
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 마황 함량시험법에 따라 시험한다.	
함량기준	마황으로서 1 g 중 총알칼로이드[에페드린($C_{10}H_{15}NO$: 165.23) 및 슈도에페드린($C_{10}H_{15}NO$: 165.23)] 9.50 mg 이상	
분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	라우릴황산나트륨용액(1→128) : 아세트니트릴 : 인산혼합액 = 640 : 360 : 1
	Wavelength	210nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C
크로마토그램	Ephedrine Standard Chromatogram	
	 <p>The chromatogram displays a single, well-resolved peak at a retention time of 14.879 minutes. The y-axis represents relative intensity from 0.00 to 1.40, and the x-axis represents time in minutes from 0.00 to 24.00.</p>	
크로마토그램	Ephedrine Sample Chromatogram	
	 <p>The chromatogram shows a complex profile with several peaks. The most prominent peak is at 15.022 minutes. Other labeled peaks are at 13.749 and 14.879 minutes. The y-axis ranges from 0.00 to 1.40, and the x-axis ranges from 0.00 to 24.00 minutes.</p>	

반하연조엑스															
지표성분	「반하」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 반하엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	반하 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">Water : Methanol = 3 : 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">254nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	Water : Methanol = 3 : 2	Wavelength	254nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
	System	Waters 2695 and 996 Detector													
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)													
	Mobile Phase	Water : Methanol = 3 : 2													
	Wavelength	254nm													
	Flow rate	1.0mL/min													
	Injection volume	10 μ l													
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram														
															
크로마토그램	Sample Chromatogram														
															

백지연조엑스															
지표성분	「백지」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 백지엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	백지 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">Water:Acetonitrile:Acetic acid = 60:40:1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">254nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	Water:Acetonitrile:Acetic acid = 60:40:1	Wavelength	254nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
System	Waters 2695 and 996 Detector														
Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)														
Mobile Phase	Water:Acetonitrile:Acetic acid = 60:40:1														
Wavelength	254nm														
Flow rate	1.0mL/min														
Injection volume	10 μ l														
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram 														
	Sample Chromatogram 														

복령연조엑스															
지표성분	「복령」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 복령엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	복령 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">System</td> <td>Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td>Column</td> <td>Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td>Mobile Phase</td> <td>0.1 mol/L 구연산완충액:Acetonitrile = 21 : 4</td> </tr> <tr> <td>Wavelength</td> <td>254nm</td> </tr> <tr> <td>Flow rate</td> <td>1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td>Injection volume</td> <td>10μl</td> </tr> <tr> <td>Temperature</td> <td>30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	0.1 mol/L 구연산완충액:Acetonitrile = 21 : 4	Wavelength	254nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
	System	Waters 2695 and 996 Detector													
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)													
	Mobile Phase	0.1 mol/L 구연산완충액:Acetonitrile = 21 : 4													
	Wavelength	254nm													
	Flow rate	1.0mL/min													
	Injection volume	10 μ l													
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram														
크로마토그램	Sample Chromatogram														

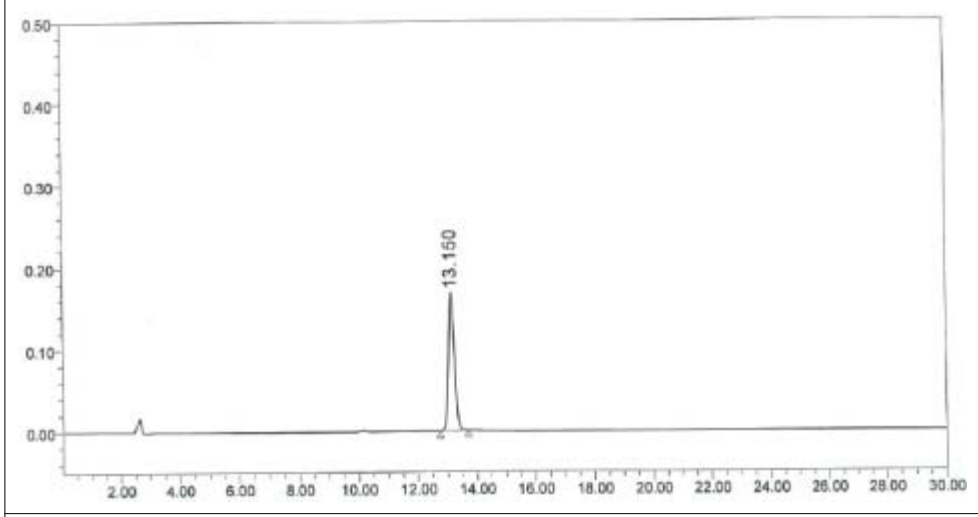
생강연조엑스															
지표성분	「생강」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생강엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	생강 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">Water : Acetonitrile = 31 : 19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">280 nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	Water : Acetonitrile = 31 : 19	Wavelength	280 nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
System	Waters 2695 and 996 Detector														
Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)														
Mobile Phase	Water : Acetonitrile = 31 : 19														
Wavelength	280 nm														
Flow rate	1.0mL/min														
Injection volume	10 μ l														
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram 														
	Sample Chromatogram 														

육계연조엑스

지표성분	Cinnamic acid
시험방법	대한민국약전 육계 중 함량시험법에 따라 시험한다.
함량기준	육계로서 1 g 중 신남산(C ₉ H ₈ O ₂ : 148.15) 0.28 mg 이상

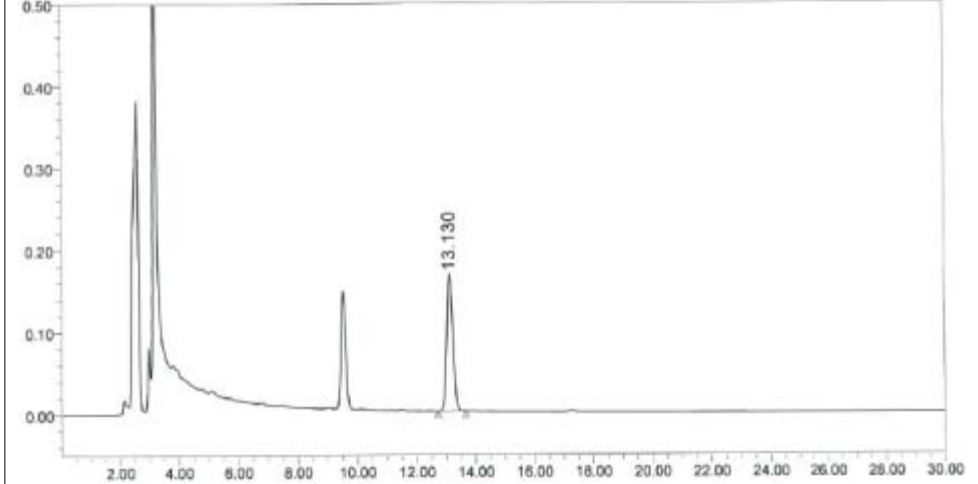
분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5μm, Shiseido)
	Mobile Phase	Water:Acetonitrile:Acetic acid = 68:30:2
	Wavelength	280 nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10μl
	Temperature	30℃

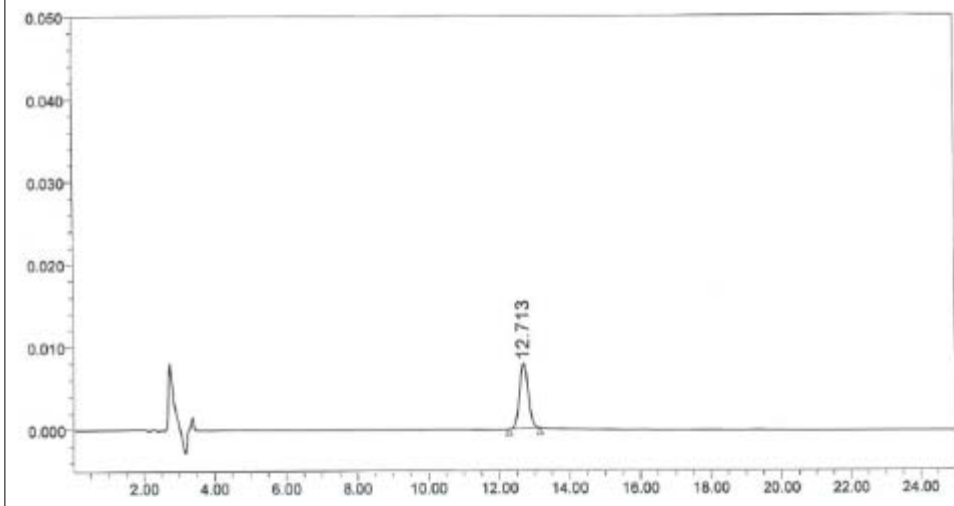
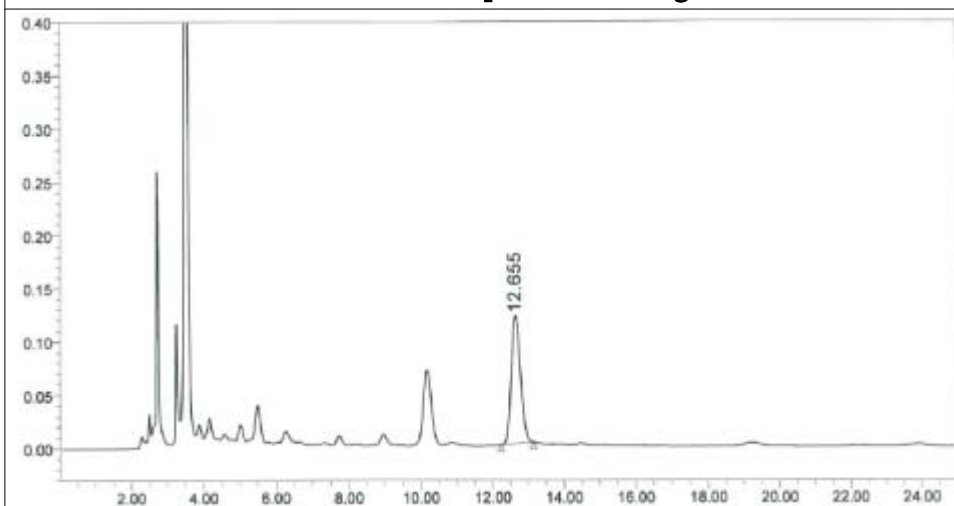
Cinnamic acid Standard Chromatogram



크로마토그램

Cinnamic acid Sample Chromatogram

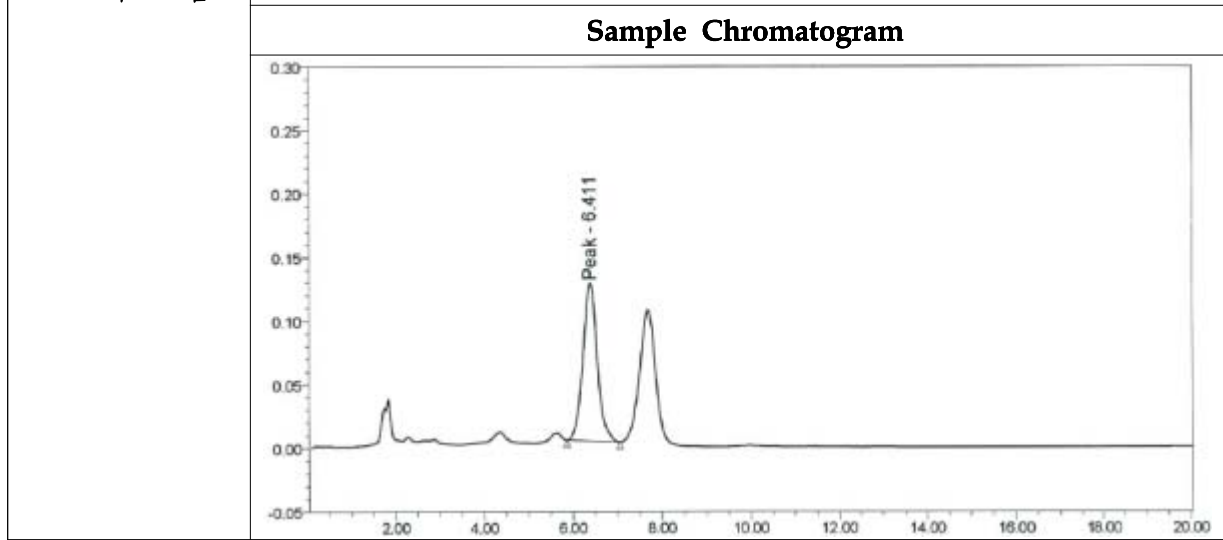
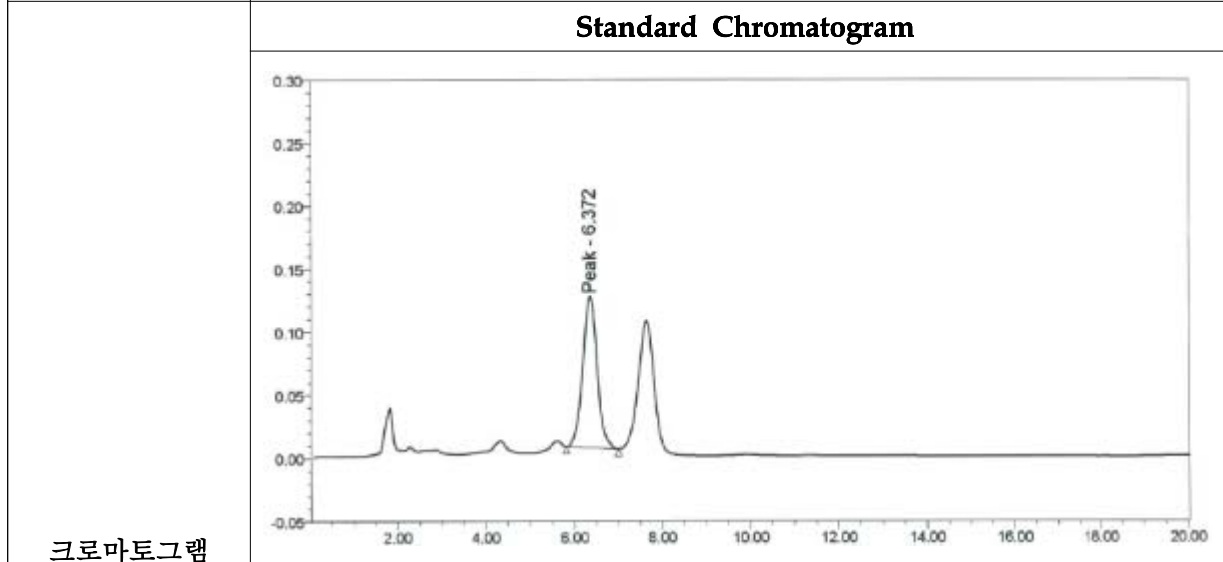


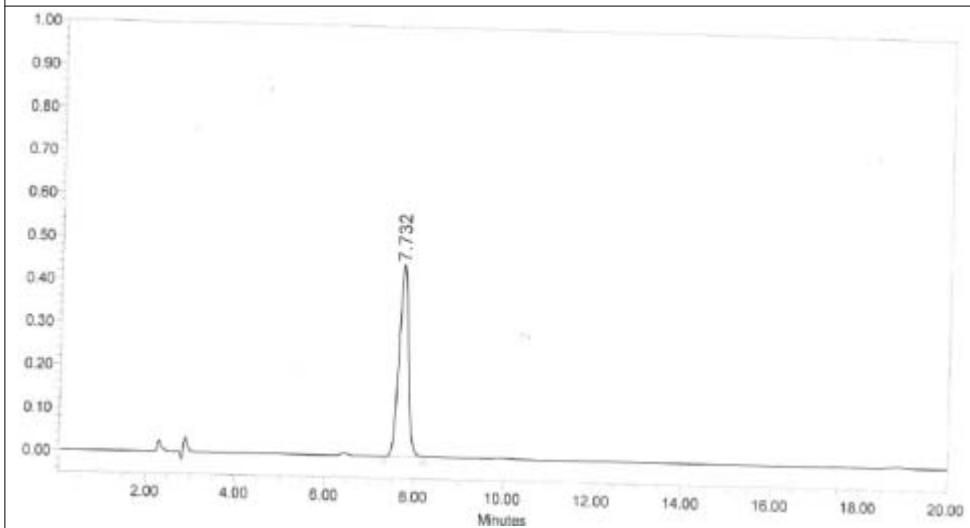
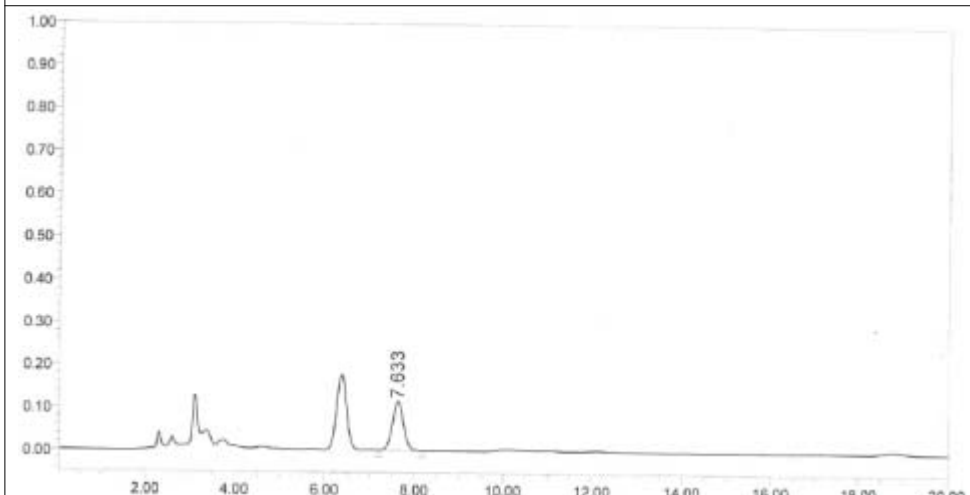
작약연조엑스															
지표성분	Paeoniflorin														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 작약 함량시험법에 따라 시험한다.														
함량기준	작약으로서 1 g 중 패오니플로린($C_{23}H_{20}O_{11}$: 480.47) 17.23 mg 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">Water:Acetonitrile:Acetic acid = 86:14:1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">254 nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	Water:Acetonitrile:Acetic acid = 86:14:1	Wavelength	254 nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
System	Waters 2695 and 996 Detector														
Column	Capcell pack UG120(4.6mm×250mm, 5 μ m, Shiseido)														
Mobile Phase	Water:Acetonitrile:Acetic acid = 86:14:1														
Wavelength	254 nm														
Flow rate	1.0mL/min														
Injection volume	10 μ l														
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	<p style="text-align: center;">Paeoniflorin Standard Chromatogram</p>  <p style="text-align: center;">Paeoniflorin Sample Chromatogram</p> 														

지각연조엑스

지표성분	「지각」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 지각엑스산 정량법에 따라 시험한다.
함량기준	지각 표시량의 90% 이상

분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	Water : Methnoal = 3 : 2
	Wavelength	280 nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C

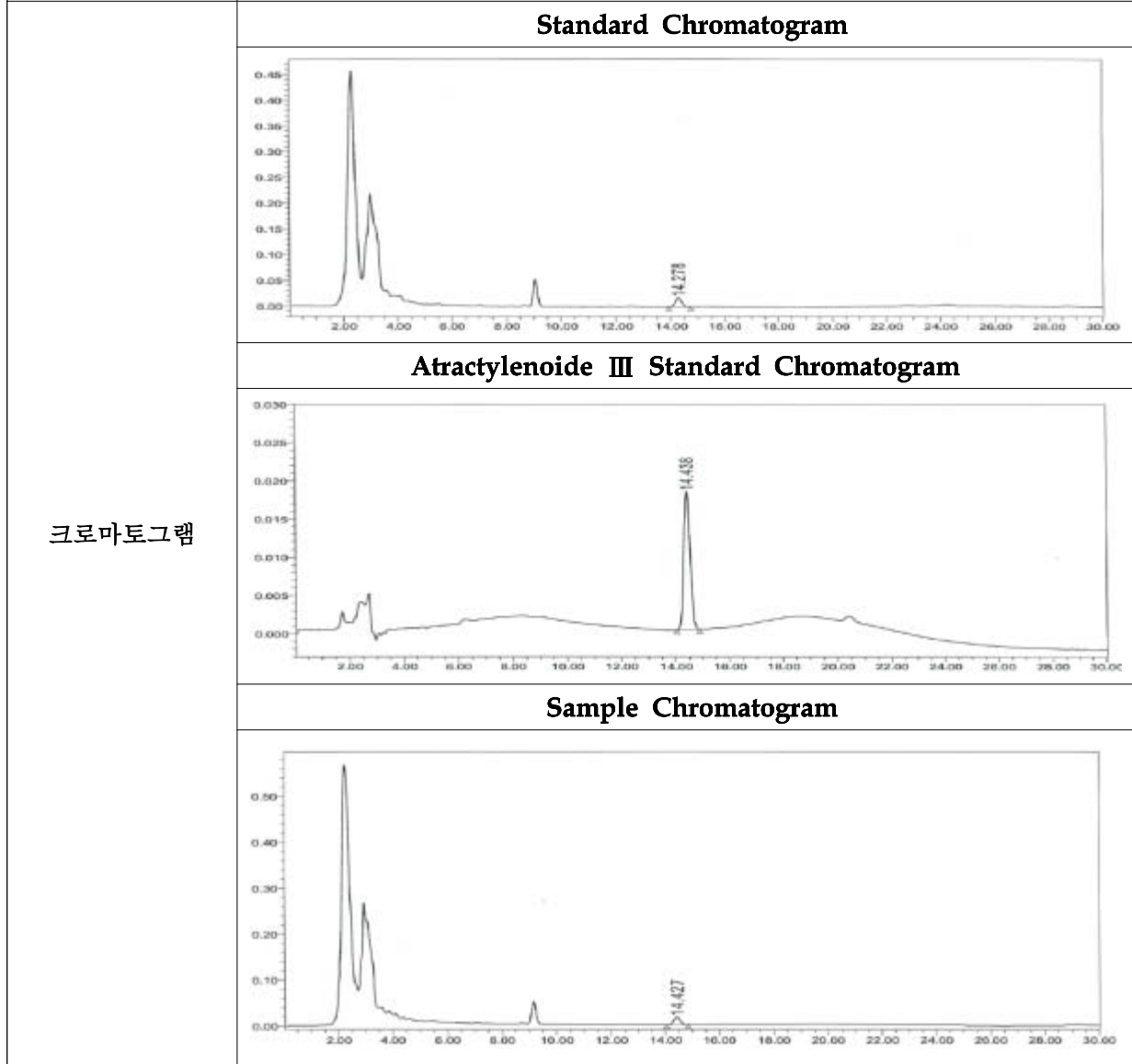


진피연조엑스															
지표성분	Hesperidin														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 진피 함량시험법에 따라 시험한다.														
함량기준	진피로서 1 g 중 헤스페리딘($C_{28}H_{34}O_{15}$: 610.55) 1.87 mg 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">Water : Methnol = 3 : 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">280 nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	Water : Methnol = 3 : 2	Wavelength	280 nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
System	Waters 2695 and 996 Detector														
Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)														
Mobile Phase	Water : Methnol = 3 : 2														
Wavelength	280 nm														
Flow rate	1.0mL/min														
Injection volume	10 μ l														
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	<p style="text-align: center;">Hesperidin Standard Chromatogram</p>  <p style="text-align: center;">Hesperidin Sample Chromatogram</p> 														

창출연조엑스

지표성분	「창출」
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 창출엑스산 정량법에 따라 시험한다.
함량기준	창출 표시량의 90% 이상

분석조건	System	Waters 2695 and 996 Detector
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)
	Mobile Phase	Water : Acetonitrile = 11 : 9
	Wavelength	210 nm
	Flow rate	1.0mL/min
	Injection volume	10 μ l
	Temperature	30 $^{\circ}$ C



천궁연조엑스															
지표성분	「천궁」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 천궁엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	천궁 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">System</td> <td style="text-align: center;">Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Column</td> <td style="text-align: center;">Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mobile Phase</td> <td style="text-align: center;">0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Methnoal = 17 : 3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wavelength</td> <td style="text-align: center;">280 nm</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Flow rate</td> <td style="text-align: center;">1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Injection volume</td> <td style="text-align: center;">10μl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Temperature</td> <td style="text-align: center;">30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Methnoal = 17 : 3	Wavelength	280 nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
	System	Waters 2695 and 996 Detector													
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)													
	Mobile Phase	0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Methnoal = 17 : 3													
	Wavelength	280 nm													
	Flow rate	1.0mL/min													
	Injection volume	10 μ l													
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram														
크로마토그램	Sample Chromatogram														

후박연조엑스															
지표성분	「후박」														
시험방법	대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 후박엑스산 정량법에 따라 시험한다.														
함량기준	후박 표시량의 90% 이상														
분석조건	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>System</td> <td>Waters 2695 and 996 Detector</td> </tr> <tr> <td>Column</td> <td>Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5μm, Shiseido)</td> </tr> <tr> <td>Mobile Phase</td> <td>0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Acetonitrile = 17 : 3</td> </tr> <tr> <td>Wavelength</td> <td>280 nm</td> </tr> <tr> <td>Flow rate</td> <td>1.0mL/min</td> </tr> <tr> <td>Injection volume</td> <td>10μl</td> </tr> <tr> <td>Temperature</td> <td>30$^{\circ}$C</td> </tr> </table>	System	Waters 2695 and 996 Detector	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)	Mobile Phase	0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Acetonitrile = 17 : 3	Wavelength	280 nm	Flow rate	1.0mL/min	Injection volume	10 μ l	Temperature	30 $^{\circ}$ C
	System	Waters 2695 and 996 Detector													
	Column	Capcell pack UG120(4.6mm×150mm, 5 μ m, Shiseido)													
	Mobile Phase	0.05mol/L 인산이수소나트륨액:Acetonitrile = 17 : 3													
	Wavelength	280 nm													
	Flow rate	1.0mL/min													
	Injection volume	10 μ l													
Temperature	30 $^{\circ}$ C														
크로마토그램	Standard Chromatogram														
크로마토그램	Sample Chromatogram														

마. 혼합단미연조엑스 제조 및 시험 결과

대한민국약전 제제총칙 중 엑스제항에 준하여 제조한 단미연조엑스를 원료약품 및 그 분량에 따라 혼합함.

- 대한약전의 한약(생약) 규격집의 ‘평위산혼합단미산’ 과 ‘오적산혼합단미엑스산’ 의 처방량에 따라 연조엑스로 환산한 분량을 설정함.
- 설정된 주성분 분량에 따라 오적산과 평위산 혼합하고 적당량의 감미제를 첨가하여 균일하게 혼합하여 포장함.

① 오적산 혼합단미연조엑스 분량




1회 용량 (19.83 g) 중				
배합목적	원료명	규격	분량	단위
주성분	창출연조엑스	별규	0.52	그램
주성분	마황연조엑스	별규	0.22	그램
주성분	진피연조엑스	별규	0.28	그램
주성분	후박연조엑스	별규	0.05	그램
주성분	길경연조엑스	별규	0.20	그램
주성분	지각연조엑스	별규	0.20	그램
주성분	당귀연조엑스	별규	0.26	그램
주성분	건강연조엑스	별규	0.14	그램
주성분	작약연조엑스	별규	0.13	그램
주성분	복령연조엑스	별규	0.02	그램
주성분	천궁연조엑스	별규	0.16	그램
주성분	백지연조엑스	별규	0.22	그램
주성분	반하연조엑스	별규	0.09	그램
주성분	육계연조엑스	별규	0.03	그램
주성분	감초연조엑스	별규	0.13	그램
주성분	생강연조엑스	별규	0.01	그램
용제	정제수	KP	적량	그램
감미제	교이	생규	13.22	그램

② 평위산 혼합단미연조엑스 분량

1회 용량 (9.81 g) 중				
배합목적	원료명	규격	분량	단위
주성분	창출연조엑스	별규	0.52	그램
주성분	진피연조엑스	별규	0.39	그램
주성분	후박연조엑스	별규	0.07	그램
주성분	감초연조엑스	별규	0.13	그램
주성분	생강연조엑스	별규	0.01	그램
주성분	대추연조엑스	별규	0.20	그램

용제	정제수	KP	적량	그램
감미제	교이	생규	6.54	그램

③ 혼합단미연조엑스 제품 및 성상

평위산혼합단미연조엑스	오적산혼합단미연조엑스
	
	
성상 : 불투명 플라스틱병(HDPE)에 들어있는 특이한 맛과 냄새를 지닌 갈색의 연조엑스	성상 : 불투명 플라스틱병(HDPE)에 들어있는 특이한 맛과 냄새를 지닌 갈색의 연조엑스

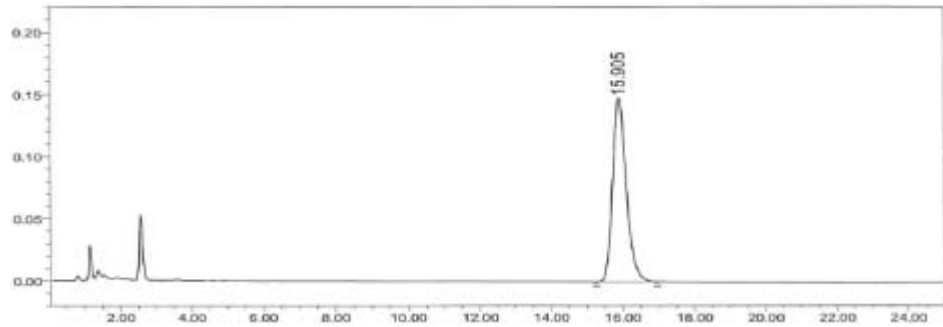
④ 오적산 혼합단미연조엑스 HPLC 결과

오적산혼합단미연조엑스	
지표성분	총알칼로이드(Ephedrin, Psuedoepherine), Hesperidin, Paeoniflorin, Cinnamic acid, Glycyrrhizin
시험방법	<ol style="list-style-type: none"> 1) 마황연조엑스 : 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 마황 함량시험법에 따라 시험한다. 2) 진피연조엑스 : 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 진피 함량시험법에 따라 시험한다. 3) 작약연조엑스 : 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 작약 함량시험법에 따라 시험한다. 4) 육계연조엑스 : 대한민국약전 육계 중 함량시험법에 따라 시험한다. 5) 감초연조엑스 : 대한민국약전 감초 중 함량시험법에 따라 시험한다.
함량기준	마황연조엑스 중 총알칼로이드 12.09 mg/19.83g 이상 진피연조엑스 중 헤스페리딘 2.38 mg/19.83g 이상

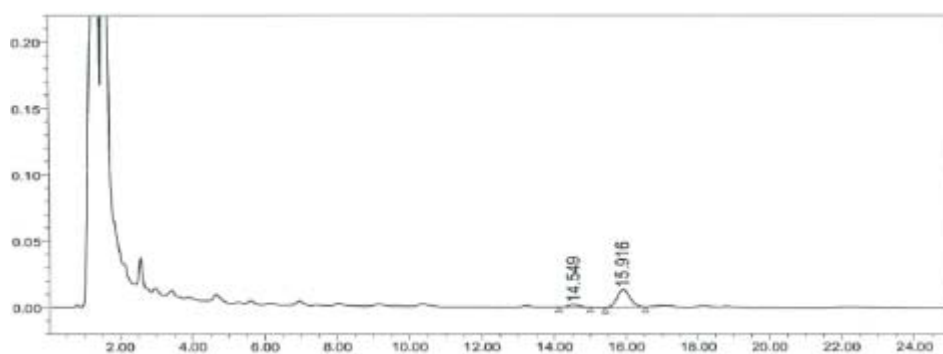
작약연조엑스 중 페오니플로린 17.63 mg/19.83g 이상
 육계연조엑스 중 신남산 0.24 mg/19.83g 이상
 감초연조엑스 중 글리시리진산 3.77 mg/19.83g 이상

크로마토그램

Ephedrine Standard Chromatogram

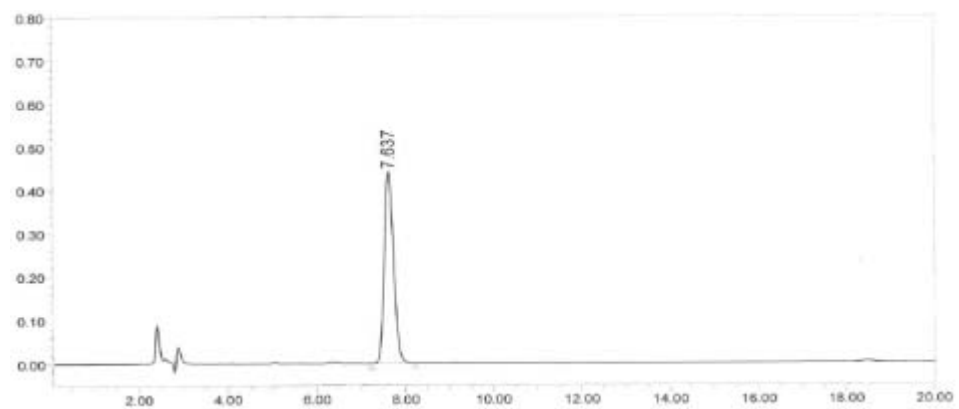


Ephedrine Sample Chromatogram

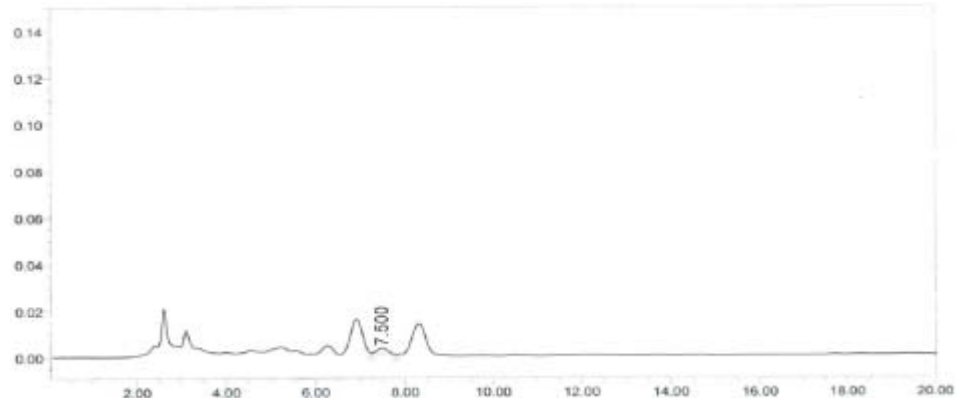


크로마토그램

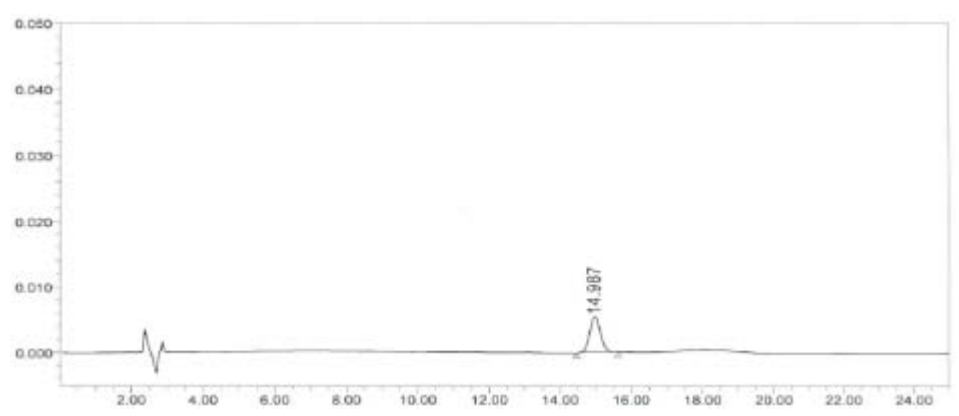
Hesperidin Standard Chromatogram



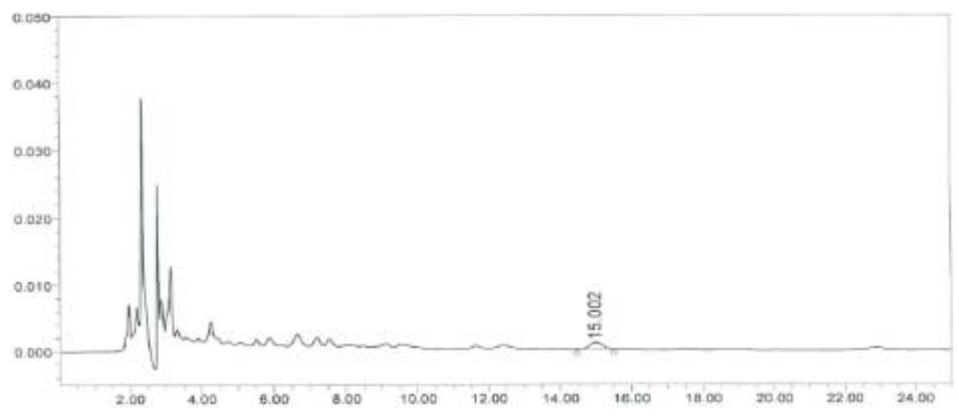
Hesperidin Sample Chromatogram



Paeoniflorin Standard Chromatogram

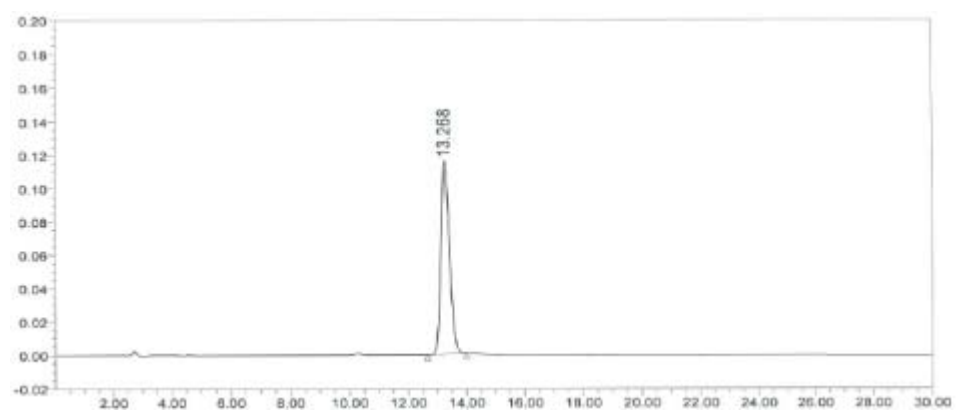


Paeoniflorin Sample Chromatogram

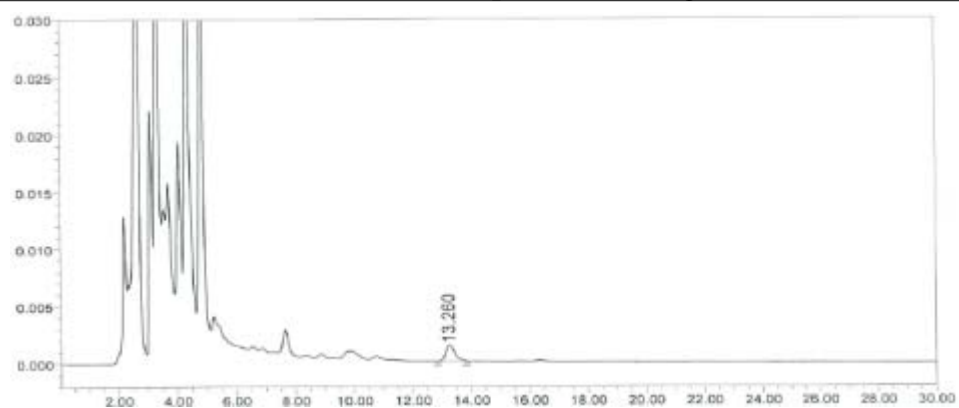


Cinnamic acid Standard Chromatogram

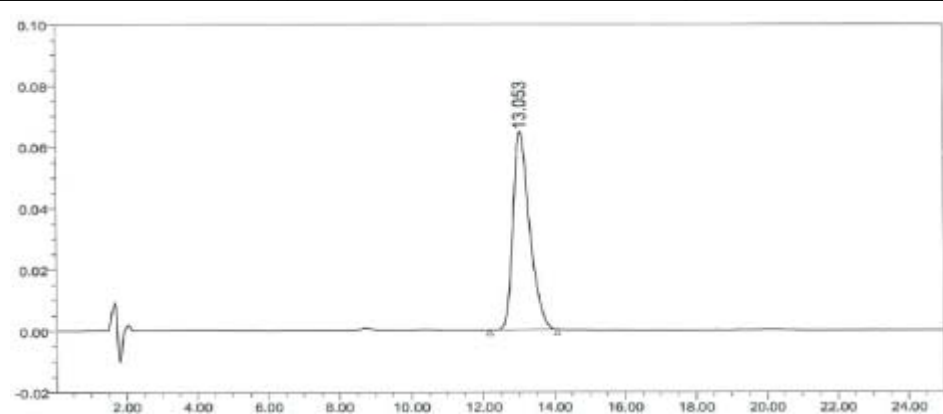
크로마토그램



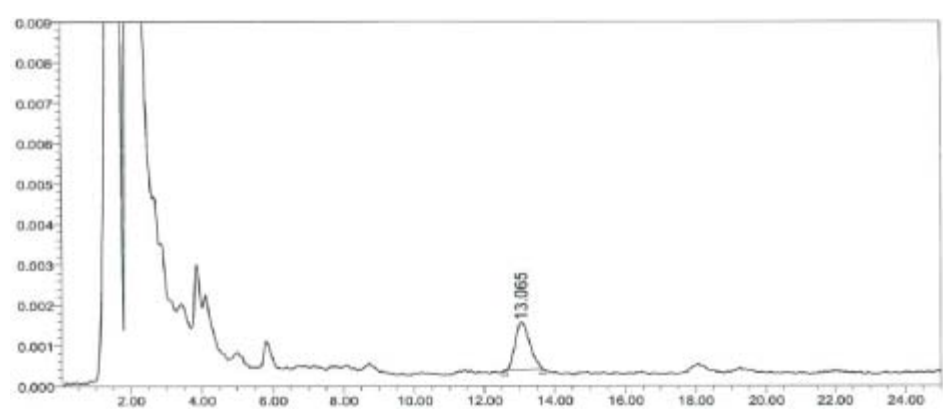
Cinnamic acid Sample Chromatogram



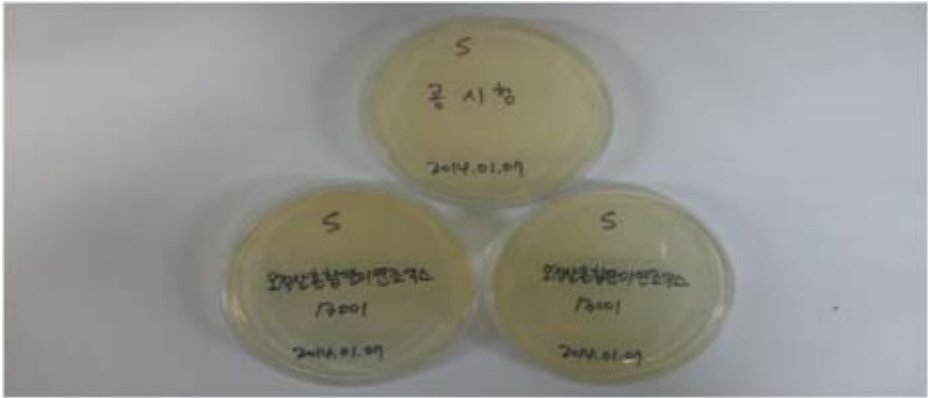

Glycyrrhizin Standard Chromatogram



Glycyrrhizin Sample Chromatogram


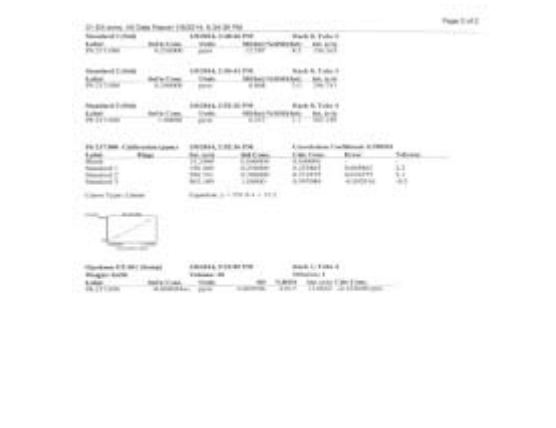

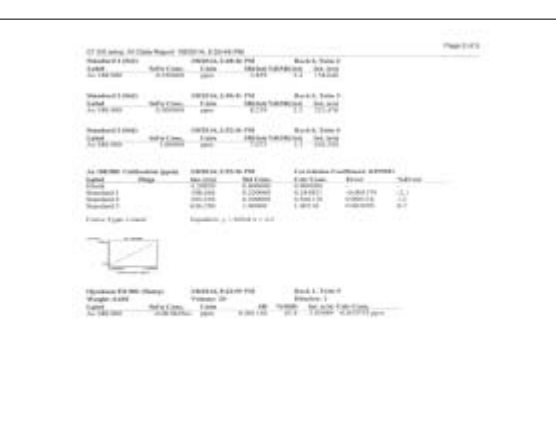


⑤ 오적산 혼합단미연조엑스 미생물 시험 결과

<p>총진균수</p>	<p>10배 희석</p>  <p>배양시간 : 5~7일, 배양온도 : 23±1℃</p>	
<p>총호기성미생물수</p>	<p>100배 희석, 1000배 희석</p>  <p>배양시간 : 3 ~ 5일, 배양온도 : 33±1℃</p>	
<p>녹농균</p>	<p>대두카제인소화액체배지(SCDB)</p>  <p>배양시간:18~24h, 배양온도:33±1℃</p>	<p>세트리미디한천배지(CA)</p>  <p>배양시간:18~72h, 배양온도:33±1℃</p>
<p>황색포도상구균</p>	<p>대두카제인소화액체배지 (SCDB)</p>	<p>만니톨나트륨한천배지(Mannitol Salt Agar)</p>

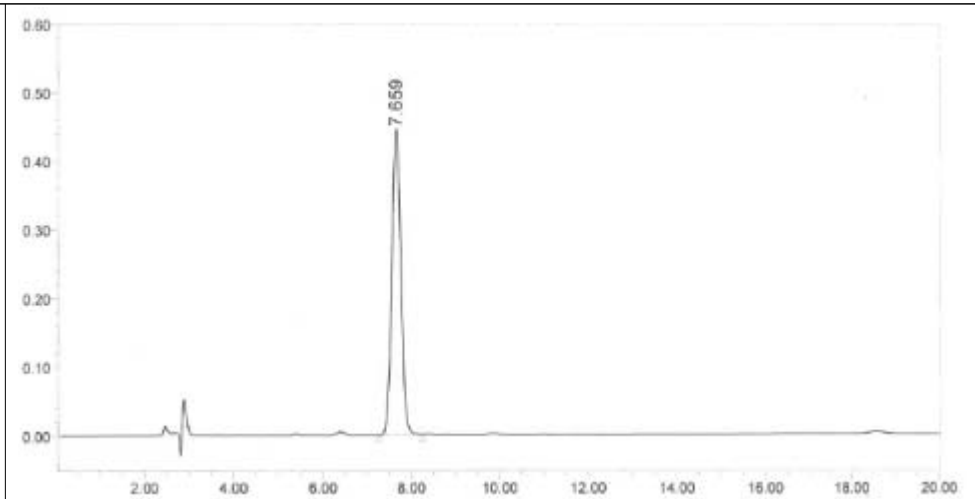
			
	배양시간:18~24h, 배양온도:33±1℃	배양시간:18~72h, 배양온도:33±1℃	
대장균	대두카제인소화액체배지 (SCDB)	맥쿤키액체배지 (MacConkey Broth)	맥쿤키한천배지 (MacConkey Agar)
			
	배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃	배양시간:24h 배양온도:43±1℃	배양시간:18~72h 배양온도:33±1℃
살모넬라	대두카제인소화액체배지 (SCDB)	라파포트시리아디스 살로넬라증균액체배지 (Rappaport Broth)	엑스엘디한천배지 (XLD)
			
	배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃	배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃	배양시간:18~48h, 배양온도:33±1℃

⑥ 오적산 혼합단미연조엑스 중금속 시험 결과

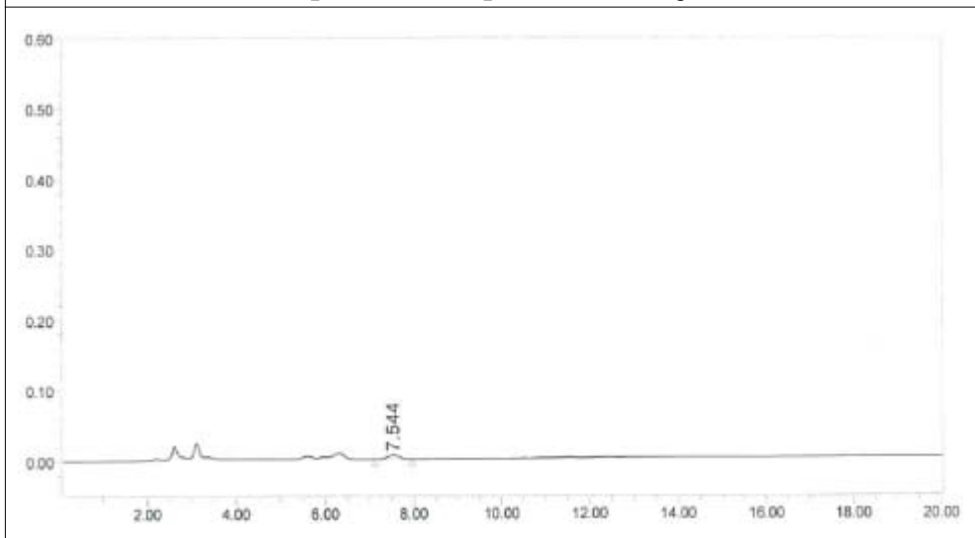
결과	Pb : 5mg/kg 이하	
		
결과	AS : 3mg/kg 이하	
		

⑦ 평위산 혼합단미연조엑스 HPLC 결과

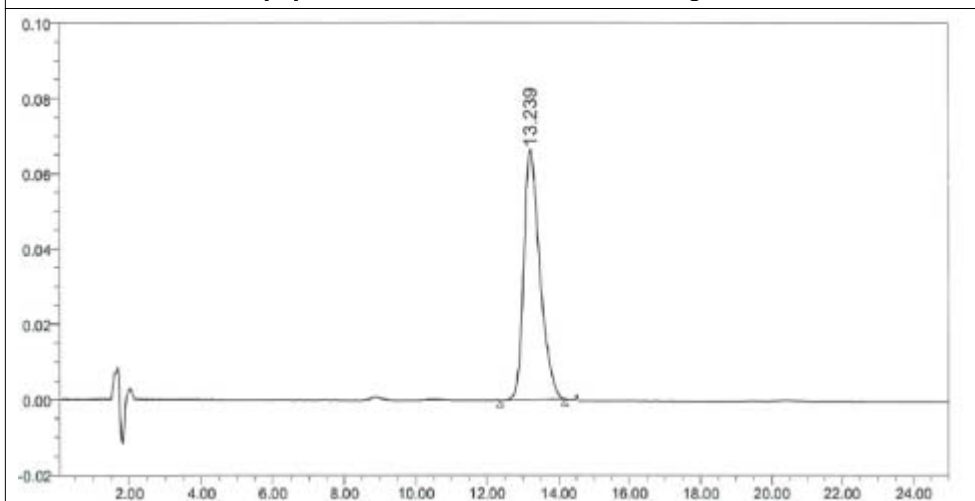
평위산혼합단미연조엑스	
지표성분	Hesperidin, Glycyrrhizin
시험방법	<p>1) 진피연조엑스 : 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집 생약시험법의 진피 함량시험법에 따라 시험한다.</p> <p>2) 감초연조엑스 : 대한민국약전 감초 중 함량시험법에 따라 시험한다.</p>
함량기준	<p>진피연조엑스 중 헤스페리딘 3.32 mg/9.81g 이상(1회량)</p> <p>감초연조엑스 중 글리시리진산 3.77 mg/9.81g 이상(1회량)</p>
크로마토그램	Hesperidin Standard Chromatogram



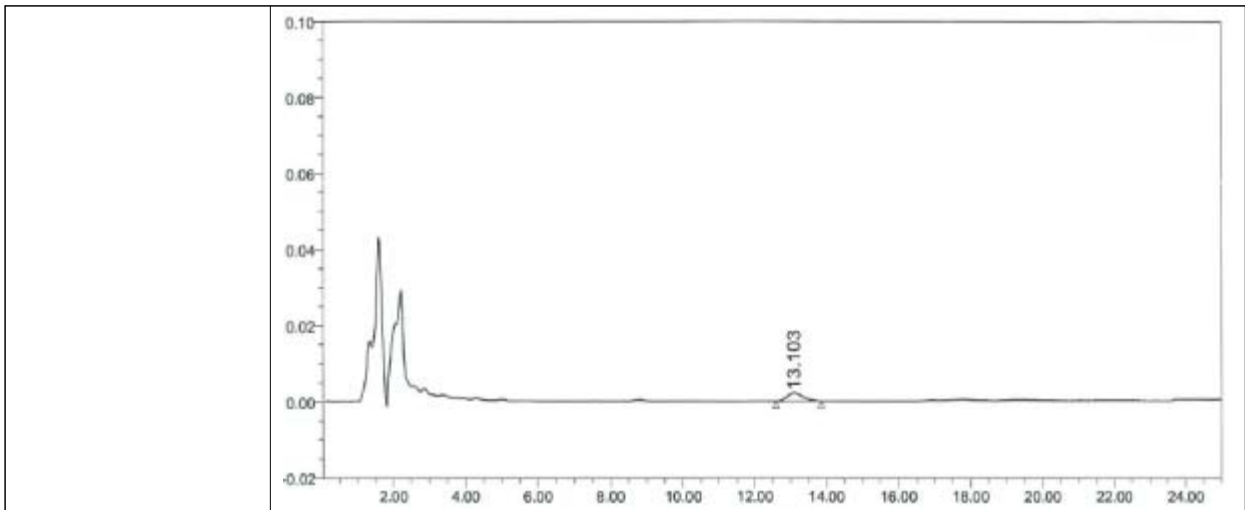
Hesperidin Sample Chromatogram



Glycyrrhizin Standard Chromatogram






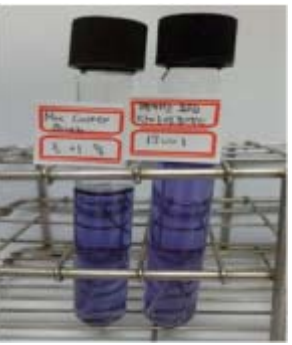




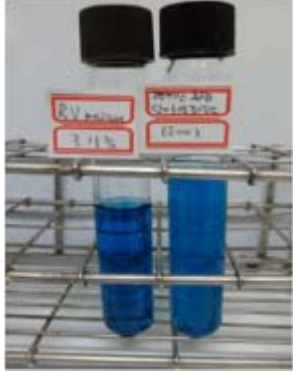

Glycyrrhizin Sample Chromatogram




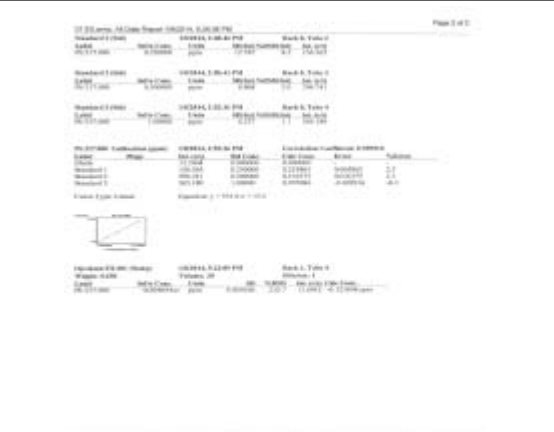

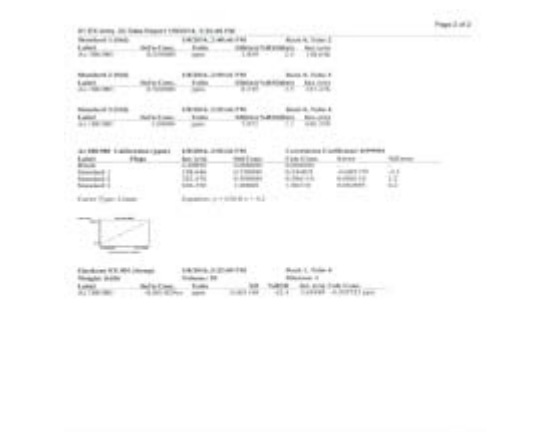
⑧ 평위산 혼합단미연조엑스 미생물 시험 결과

총진균수	10배희석	
배양시간 : 5~7일, 배양온도 : 23±1℃		
총호기성미생물수	100배희석, 1000배희석	
배양시간 : 3 ~ 5일, 배양온도 : 33±1℃		
녹농균	대두카제인소화액체배지(SCDB)	세트리미디한천배지(CA)

			
	배양시간:18~24h, 배양온도:33±1℃	배양시간:18~72h, 배양온도:33±1℃	
황색포도상구균	대두카제인소화액체배지 (SCDB)	만니톨나트륨한천배지(Mannitol Salt Agar)	
			
	배양시간:18~24h, 배양온도:33±1℃	배양시간:18~72h, 배양온도:33±1℃	
대장균	대두카제인소화액체배지 (SCDB)	맥콘키액체배지 (MacConkey Broth)	맥콘키한천배지 (MacConkey Agar)
			
	배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃	배양시간:24h 배양온도:43±1℃	배양시간:18~72h 배양온도:33±1℃
살모넬라	대두카제인소화액체배지 (SCDB)	라파포트시리아디스 살모넬라증균액체배지 (Rappaport Broth)	엑스엘디한천배지 (XLD)

			
	<p>배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃</p>	<p>배양시간:18~24h 배양온도:33±1℃</p>	<p>배양시간:18~48h, 배양온도:33±1℃</p>

⑨ 평위산 혼합단미연조엑스 중금속 시험 결과

<p>결과</p>	<p>Pb : 5mg/kg 이하</p> 	
	<p>AS : 3mg/kg 이하</p> 	

바) 혼합단미연조엑스 품목허가 신청 및 획득
 한약제제의 연조엑스 제형을 개발하여 기준 규격을 설정하고 시험방법을 확립하였음. 상기 기술한 품질관리 자료를 바탕으로 평위산, 오적산 혼합단미연조엑스 품목 GMP를 신청하였으며 허가를 득하였음.

① 오적산 혼합단미연조엑스 품목 GMP 획득
16종의 단미연조엑스 별첨규격을 포함하여 자료를 제출함.

- 제품명 : 한풍오적산혼합단미연조엑스
- 신청일 : 2014년 1월 20일
- 오적산 품목 GMP 승인 : 2015년 7월 31일

식·의약품안전정보서비스

식품의약품안전평가원

수신지 (유)한풍제약 조민석 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)

[경유]
제책 의약품 제조판매용허가 [(유)한풍제약, 한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)]

1. (유)한풍제약에서 2015.06.30자로 우리 회에 제출한 의약품 제조판매용허가 "한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)" 허가신청권(접수번호:201501136501)에 대하여 역사법 제31조에 따라 다음과 같이 허가하였나, 역사법 등 관련법령을 준수하지가 하였습니다.

항목명	반영연수	비고
한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)	1회, 2차의 신청제 및 신청자료의약품	• 일반의약품 • 제조용제

2. 허가받은 지정세척 방법도 및 살균법 시행법 제52조 규정에 따라 시·군·구별 연회세척 내부회차표를 증명하는 영수증 등을 우리 처 고위차별안전실내에서 제출받은 후 교부하고 있음을 알려드립니다. 영부에 참고하시기 바랍니다. [고위차별안전실내 전화: 043-719-1010-3, 팩스:043-719-1000]

3. 본 허가에 대하여 이의가 있을 경우에는 원본사무처리에 관한 법률 제18조 제1항 및 살균법시행법 제25조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 90일 이내의 우리 처에 이의 신청서를 제출하여야 하며, 동 기간 내에 이의 신청서를 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주함을 알려드립니다.

4. 참고로 본 허가증의 유효기간은 역사법 제31조제5에 따라 올해 허가일로부터 5년이며, 해당 유효기간 종료 6개월 이전에 의약품안전관리관규칙 제20조 별지 제20호 서식에 따른 경산신청(신고)서를 서약하여 제출하여야 함을 알려드립니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(소비차별안전실내-신청한). 끝.

식·의약품안전정보서비스

식품의약품안전평가원

수신지 (유)한풍제약 조민석 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)

[경유]
제책 의약품 제조판매용허가 [(유)한풍제약, 한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)]

1. (유)한풍제약에서 2015.06.30자로 우리 회에 제출한 의약품 제조판매용허가 "한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)" 허가신청권(접수번호:201501136501)에 대하여 역사법 제31조에 따라 다음과 같이 허가하였나, 역사법 등 관련법령을 준수하지가 하였습니다.

항목명	반영연수	비고
한풍오적산혼합조엑스(단미엑스혼합제)	1회, 2차의 신청제 및 신청자료의약품	• 일반의약품 • 제조용제

2. 허가받은 지정세척 방법도 및 살균법 시행법 제52조 규정에 따라 시·군·구별 연회세척 내부회차표를 증명하는 영수증 등을 우리 처 고위차별안전실내에서 제출받은 후 교부하고 있음을 알려드립니다. 영부에 참고하시기 바랍니다. [고위차별안전실내 전화: 043-719-1010-3, 팩스:043-719-1000]

3. 본 허가에 대하여 이의가 있을 경우에는 원본사무처리에 관한 법률 제18조 제1항 및 살균법시행법 제25조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 90일 이내의 우리 처에 이의 신청서를 제출하여야 하며, 동 기간 내에 이의 신청서를 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주함을 알려드립니다.

4. 참고로 본 허가증의 유효기간은 역사법 제31조제5에 따라 올해 허가일로부터 5년이며, 해당 유효기간 종료 6개월 이전에 의약품안전관리관규칙 제20조 별지 제20호 서식에 따른 경산신청(신고)서를 서약하여 제출하여야 함을 알려드립니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(소비차별안전실내-신청한). 끝.

② 평위산 혼합단미연조엑스 품목 GMP 획득
6종의 단미연조엑스 별첨규격을 포함하여 자료를 제출함.

- 제품명 : 한풍평위산혼합단미연조엑스
- 신청일 : 2014년 1월 20일
- 평위산 품목 GMP 승인 : 2015년 7월 31일

식·의약품안전정보서비스

식품의약품안전평가원

수신지 (유)한풍제약 조민석 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)

[경유]
제책 의약품 제조판매용허가 [(유)한풍제약, 한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)]

1. (유)한풍제약에서 2015.06.30자로 우리 회에 제출한 의약품 제조판매용허가 "한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)" 허가신청권(접수번호:20150113655)에 대하여 역사법 제31조에 따라 다음과 같이 허가하였나, 역사법 등 관련법령을 준수하지가 하였습니다.

항목명	반영연수	비고
한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)	2014년 최초신청	일반의약품 제조용제

2. 허가받은 지정세척 방법도 및 살균법 시행법 제52조 규정에 따라 시·군·구별 연회세척 내부회차표를 증명하는 영수증 등을 우리 처 고위차별안전실내에서 제출받은 후 교부하고 있음을 알려드립니다. 영부에 참고하시기 바랍니다. [고위차별안전실내 전화: 043-719-1010-3, 팩스:043-719-1000]

3. 본 허가에 대하여 이의가 있을 경우에는 원본사무처리에 관한 법률 제18조 제1항 및 살균법시행법 제25조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 90일 이내의 우리 처에 이의 신청서를 제출하여야 하며, 동 기간 내에 이의 신청서를 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주함을 알려드립니다.

4. 참고로 본 허가증의 유효기간은 역사법 제31조제5에 따라 올해 허가일로부터 5년이며, 해당 유효기간 종료 6개월 이전에 의약품안전관리관규칙 제20조 별지 제20호 서식에 따른 경산신청(신고)서를 서약하여 제출하여야 함을 알려드립니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(소비차별안전실내-신청한). 끝.

식·의약품안전정보서비스

식품의약품안전평가원

수신지 (유)한풍제약 조민석 귀하(우565-902 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301)

[경유]
제책 의약품 제조판매용허가 [(유)한풍제약, 한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)]

1. (유)한풍제약에서 2015.06.30자로 우리 회에 제출한 의약품 제조판매용허가 "한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)" 허가신청권(접수번호:20150113655)에 대하여 역사법 제31조에 따라 다음과 같이 허가하였나, 역사법 등 관련법령을 준수하지가 하였습니다.

항목명	반영연수	비고
한풍평위산혼합조엑스(단미엑스혼합제)	2014년 최초신청	일반의약품 제조용제

2. 허가받은 지정세척 방법도 및 살균법 시행법 제52조 규정에 따라 시·군·구별 연회세척 내부회차표를 증명하는 영수증 등을 우리 처 고위차별안전실내에서 제출받은 후 교부하고 있음을 알려드립니다. 영부에 참고하시기 바랍니다. [고위차별안전실내 전화: 043-719-1010-3, 팩스:043-719-1000]

3. 본 허가에 대하여 이의가 있을 경우에는 원본사무처리에 관한 법률 제18조 제1항 및 살균법시행법 제25조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 90일 이내의 우리 처에 이의 신청서를 제출하여야 하며, 동 기간 내에 이의 신청서를 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주함을 알려드립니다.

4. 참고로 본 허가증의 유효기간은 역사법 제31조제5에 따라 올해 허가일로부터 5년이며, 해당 유효기간 종료 6개월 이전에 의약품안전관리관규칙 제20조 별지 제20호 서식에 따른 경산신청(신고)서를 서약하여 제출하여야 함을 알려드립니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(소비차별안전실내-신청한). 끝.

5. 인습성이 강한 천연물 소재의 안정성 기술 개발

1) 연구 개발의 내용

본 연구 과제 개발의 내용은 크게 세 가지 파트로 나누어져 있음.

- 가) 부형제 선택에 의해 함습 개선 기술을 개발 하는 것
- 나) 천연물 의약품의 정제를 제조하고 팬코팅 방법에 의해 방습 코팅을 하여 인습 방지를 하는 것
- 다) 방습 물질을 사용한 유동층 코팅 기법을 이용하여 천연물 의약품을 과립화하는 함습 개선 기술을 개발하는 것임.

2) 인습 방지 대상 천연물 의약품의 선정

주관기관인 한풍제약의 자문을 얻어 천연물 중 함습을 잘 하는 것으로 알려진 세가지 천연물 의약품을 대표물질로 선정함. 세가지 천연물 의약품은 은교산과 갈근탕, 배농산급탕으로 각 구성 물질은 아래와 같음.

가. 은교산엑스의 구성		나. 갈근탕엑스의 구성		다. 배농산급탕엑스의 구성	
금은화	710 mg	갈근	1,333 mg	지실	500 mg
연교	710 mg	마황	666 mg	백작약	500 mg
박하	426 mg	대추	666 mg	길경	670 mg
길경	426 mg	계피	500 mg	건강	170 mg
감초	426 mg	작약	500 mg	대추	500 mg
담죽엽	284 mg	감초	333 mg	감초	500 mg
형개	284 mg	건강	166 mg		
두시	356 mg				
우방자	356 mg				
영양각	22 mg				

3) 부형제 선택에 의한 함습 개선 기술 개발

가) 수분 흡착능 시험

① 실험 방법

천연물의 수분 흡착 능력은 결국 습도에 민감한 천연물의 안정성에 영향을 미치게 되므로 본 연구에서는 천연물의 수분 흡착능력을 시험하기 위하여 먼저 다음과 같은 방법으로 부형제 선택에 따른 수분 흡착 능력을 평가함. 100ml의 비이커에 각 원료를 넣고 교반하면서 증류수를 0.1ml씩 서서히 가하여 혼합물이 덩어리로 되는 시점의 수분의 첨가량을 측정하여 그 결과를 도출함.

② 수분 흡착능 실험 결과

실험 결과 갈근탕, 은교산, 배농산급탕 모두 수분 흡착능을 가지고 있었으며 5g을 기준으로 갈근탕은 0.5ml, 은교산과 배농산급탕은 0.6ml의 수분 흡착능을 각각 가지고 있는 것을 알 수 있었음. 이러한 결과를 바탕으로 대상 천연 의약품 중 가장 수분에 민감함 것으로 사료되는 갈근탕 엑스를 대표 물질로 선정하여 부형제와 혼합하여 안정성 시험을 실시하여 보았음.

	주약 및 부형제	흡착능(5g 기준)
1	갈근탕건조엑스	0.5ml
2	은교산건조엑스	0.6ml
3	배농산급탕 건조엑스	0.6ml

나) 부형제 첨가에 의한 안정성 변화 시험

① 부형제 선정

위의 수분 흡착능 실험을 근거로 선택되어진 갈근탕 건조엑스 4g을 칭량한 후 각 부형제를 혼합하고 미리 2시간 건조시켜 수분을 제거 시킨 후 온도 40±2도, 습도 75±5%의 조건으로 안정성 챔버에 넣어 천연물 의약품의 수분의 흡습 정도를 실험하여 보았음. 확인은 안정성 챔버에 넣은 후 1시간 후에 꺼내어 흡습 여부를 먼저 육안으로 판단하고 그 후 인습된 정도를 저울에 달아 중량의 증가로 평가 하여 보았음. 선정된 부형제는 정제 또는 캡슐제에서 흡습을 방지 할 수 있을 것으로 사료되는 5가지의 부형제를 선정하였으며 각 부형제의 구성 성분은 아래 표와 같음.

사용되어진 부형제	부형제의 구성
Magnesium Aluminometasilicate [®]	Magnesium Aluminometasilicate
Starch 1500 [®]	Pregelatinized maize starch
Florite R [®]	Calcium silicate
Pearlitol 160C [®]	Mannitol
Prosolv Easytab [®]	Microcrystalline cellulose 95-98% Colloidal silicon dioxide 1.5-2.5% Sodium starch glycolate 0.5-2.0% Sodium stearyl Fumarate 0.3-1.0%

② 부형제 첨가에 따른 안정성 시험 결과

실험을 위해 대표 천연 물질 의약품으로 선정한 갈근탕 엑스와 기타 부형제를 혼합하여 미리 2시간 건조시켜 수분을 제거시킨 후 온도 40±2도, 습도 75±5%의 조건으로 가속시험 챔버에 넣어 1시간 후 천연물 의약품의 수분의 흡습 정도를 실험하여 보았음. 1시간 후 흡습의 정도를 육안으로 확인한 다음 인습된 정도를 저울에 달아 중량의 증가를 평가 하여

보았음. 실험 결과는 다음과 같았음.

	1시간 후 무게의 증가 (%)
Magnesium Aluminometasilicate [®]	11.74%
Starch 1500 [®]	10.48%
Florite R [®]	12.15%
Pearlitol 160C [®]	10.27%
Prosolv Easytab [®]	10.01%

안정성 시험 챔버에 넣고 1시간 후의 무게 증가 정도를 평가해 본 결과 Prosolve Easytab[®] 이 가장 인습이 덜 됨을 확인 할 수 있었음. 이러한 결과로 미루어 보아 향 후 인습이 잘되는 천연물을 제형화 할 때는 Prosolve Easytab[®] 을 사용하는 것이 상대적으로 천연물의 인습 방지에 도움이 될 수 있을 것으로 사료됨. 갈근탕 건조엑스의 인습되기 전과 인습된 후의 사진은 아래와 같음.



< 인습 되기 전과 인습 된 후의 갈근탕 건조 엑스 사진 (좌:인습 전/우:인습 후) >

4) 팬코팅에 의한 함습 개선 기술을 개발

가) 원료 약품 및 분량

선정된 3개의 천연물 의약품 중에서 수분 흡착능 시험결과 가장 수분에 민감할 것으로 사료되는 갈근탕 건조엑스를 주성분으로 하고 부형제와 활택제, 붕해제를 사용하여 정제를 제조하였음. 정제 제조 처방은 아래와 같음.

첨가제	원 료 명	함량(mg)
주성분	갈근탕 엑스	964
부형제	미결정셀룰로오스	44.4
부형제	경질무수규산	20

활택제	스테아르산마그네슘	3.25
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	32.5

나) 코팅 조건 및 방법

제조된 정제를 실온조건이 20도, 습도가 61%인 곳에서 Warm up 온도를 65도로 7분간 유지하면서 팬코팅을 이용하여 코팅 하였음. 코팅 기제로는 Opadry(OY-C-7000A)를 사용하여 코팅하였으며 Inlet 온도는 65-68도를 유지하고 Exhaust 온도는 42-44도를 유지하면서 Spray rate는 6-9.3g/min을 사용하였음. 또한 코팅팬의 속도는 1분까지는 7rpm을 유지하다가 그 이후에는 15rpm으로 하고 총 코팅 부피는 정제 대비 2%로 맞추어 코팅하였음.

다) 실험 결과

코팅 후 코팅 정제를 관찰하여 본 결과 코팅이 성공적으로 이루어졌음을 확인 할 수 있었으며 안정성 chamber에 넣고 안정성 시험을 실시하여 본 결과 코팅을 하지 않은 나정에 비하여 상대적으로 안정성이 향상된 것을 확인 할 수 있었음.

2개월의 안정성 시험 결과 코팅을 하지 않은 갈근탕 정제의 경우는 Glycyrrhizinate의 경우 함량이 63%, 총 Ephedrine의 경우 68%, Puerarin의 경우 85%로 감소하는 경향을 보였으나 방습 코팅을 한 정제의 경우는 Glycyrrhizinate의 경우 함량이 75%, 총 Ephedrine의 경우 65%, Puerarin의 경우 103%로 상대적으로 함량 감소를 보이지 않았으며 특히 갈근탕 성분 중 Puerarin의 경우에는 나정의 경우 85%로 감소하는 반면 방습 코팅 정제의 경우 103%로 함량의 변화가 없는 것으로 미루어 보아 방습 코팅이 성공적으로 이루어져 천연물의 인습 방지 효과가 있음을 확인 할 수 있었음.

2개월의 안정성 시험 결과 함량 변화(%)

	갈근탕정(나정)(%)	갈근탕코팅정(방습코팅)(%)
Glycyrrhizinate	63.21	75
총 Ephedrine	68.39	65.64
Puerarin	85.99	103.80

5) 유동층 코팅기법을 이용한 함습 개선 기술 개발

가) 은교산 건조엑스의 함습 개선 기술 개발

① 원료 약품 및 분량

은교산 건조엑스의 함습 개선을 위하여 유동층 코팅기를 이용하여 방습 코팅을 한 후 활택제를 후 혼합하여 1호 공캡슐에 충전하고 항온 항습의 조건에서 함습의 정도를 확인해 봄. 은교산 건조엑스의 방습 코팅물 원료 약품 및 분량은 다음과 같음.

원료명	규격	허가량(mg/T)
은교산건조엑스	별규	230mg
미결정셀룰로오스(PH101)	KP	10.0
메타규산알루미늄산마그네슘(US2)	NF	10.0
콜로이드성이산화규소(Aerosil 200)	NF	10.0
스테아르산마그네슘	KP	10.0
오파드라이 클리어	별규	14.0

② 방습 코팅 조건

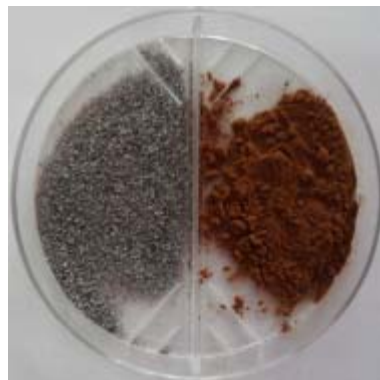
사용장비로는 유동층코팅건조기(FLP-Mini)를 사용하였으며 유동층 코팅 조건은 다음과 같았음. Peristaltic Pump 속도로는 RPM 1.0, Fan Speed는 30 Hz, Inlet Air 온도는 45℃를 사용하였으며 Spraying Pressure는 0.2kgf/cm² 이었음.

③ 안정성 시험 방법

가속 조건은 일반적인 안정성 시험 기준인 40±2℃/상대습도 75±5% 또는 온도에 따른 적절한 상대습도를 고려하여 장기보존시험 지정저장온도 보다 15℃ 이상 높은 온도로 하고 보관하면서 흡습의 정도를 관찰하고 기존의 흡습 제형과 흡습성이 억제된 새로운 인습 방지 제형을 상호 비교하여 소량의 흡습성만 관찰되면 안정한 것으로 판별하였음.

④ 실험결과

방습 코팅 전, 후 비교 사진은 다음과 같음. 좌측은 코팅 후의 사진이며 우측은 코팅 전 은교산 건조엑스의 모습임.



< 유동층 코팅 전, 후의 은교산 건조 엑스 사진 (좌:코팅 후 / 우:코팅 전) >

실험 결과 위의 사진처럼 유동층 코팅기에서 성공적으로 코팅이 되었으며 코팅된 과립을 1

호 캡슐에 충전하여 안정성 시험을 진행 하였음. 방습 코팅물을 충전한 경질 캡슐제를 실온 보관하면서 관찰하여 본 결과 코팅된 과립물을 충전한 경질 캡슐의 경우에는 피막만 수분에 의해 경화 되었을뿐 내용물의 경우 흡습되어 액화된 부분은 없는 것으로 보아 유동층 코팅을 통해 천연물 의약품을 방습할 경우 천연물 의약품 자체에 비해 안정성을 향상 시킬 수 있음을 알 수 있었음. 캡슐의 실온 보관 사진은 아래와 같음.



< 은교산 건조 엑스를 유동층 코팅한 후 경질캡슐에 충전한 사진 >

나) 갈근탕 건조엑스의 흡습 개선 기술 개발

① 원료 약품 및 분량

갈근탕 건조엑스의 흡습 개선을 위하여 유동층 코팅기를 이용하여 방습 코팅을 한 후 활택제를 후 혼합하여 1호 공캡슐에 충전하고 항온 항습의 조건에서 흡습의 정도를 확인해 봄. 갈근탕 건조엑스의 방습 코팅물 원료 약품 및 분량은 다음과 같음.

원료명	규격	허가량(mg/T)
갈근탕건조엑스	별규	298mg
미결정셀룰로오스(PH101)	KP	12.0
메타규산알루미늄산마그네슘(US2)	NF	30.0
이산화규소(Syloid244FP)	NF	6.0
스테아르산마그네슘	KP	6.0
오파드라이 클리어	별규	9.0

② 방습 코팅 조건

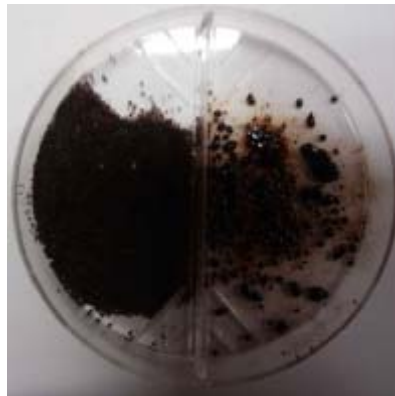
사용장비로는 유동층코팅건조기(FLP-Mini)를 사용하였으며 유동층 코팅 조건은 다음과 같았음. Peristaltic Pump 속도로는 RPM 1.0, Fan Speed는 30 Hz, Inlet Air 온도는 45℃ 를 사용하였으며 Spraying Pressure는 0.2kgf/cm² 이었음.

③ 안정성 시험 판별 방법

가속 조건은 일반적인 안정성 시험 기준인 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ / 상대습도 $75\pm 5\%$ 또는 온도에 따른 적절한 상대습도를 고려하여 장기보존시험 지정저장온도 보다 15°C 이상 높은 온도로 하고 보관하면서 흡습의 정도를 관찰하고 기존의 흡습 제형과 흡습성이 억제된 새로운 인습 방지 제형을 상호 비교하여 소량의 흡습성만 관찰되면 안정한 것으로 판별함.

④ 실험결과

방습 코팅 전, 후 비교 사진은 다음과 같음. 좌측은 코팅 후의 사진이며 우측은 코팅 전 갈근탕 건조엑스의 모습임.



< 유동층 코팅 전, 후의 갈근탕 건조 엑스 사진 (좌:코팅 후 / 우:코팅 전) >

실험 결과 위의 사진처럼 유동층 코팅기에서 성공적으로 코팅이 되었으며 방습 코팅 되지 않은 갈근탕 건조엑스(대조군)는 실온에서 전체적으로 수분에 의해 흡습되어 액화 되었으나 방습코팅 처리한 건조엑스(실험군)는 대조군에 비해 흡습이 개선되었음. 방습코팅물을 충전한 경질캡슐의 실온보관 시 경질캡슐 피막이 수분에 의해 경화 되었으나 내용물의 경우 흡습되어 액화된 부분은 없었으므로 유동층 코팅방법에 의한 천연물 의약품 안정화가 천연물 의약품 자체보다도 안정성을 향상 시킬 수 있음을 알 수 있었음. 캡슐의 실온 보관 사진은 아래와 같음.



< 갈근탕 건조 엑스를 유동층 코팅한 후 경질캡슐에 충전한 사진 >

6. 인후염 개선을 위한 기능성 소재 개발

1) 인후염 개선 소재 선정을 위한 처방별 효능 비교

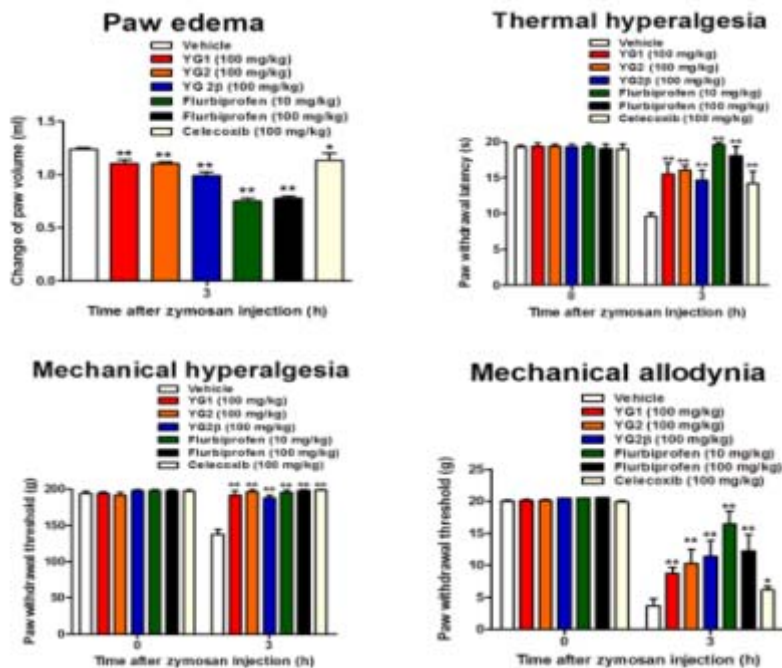
가) YG 처방 구성 생약

- YG-1 : 인동등, 우방자, 황금 (30% EtOH 추출물)
- YG-2 : 인동등, 우방자, 황금, 금은화 (30% EtOH 추출물)
- YG-2 β : 인동등, 우방자, 황금, 금은화 (30% EtOH + 산가수분해 추출물)

나) 처방별 효능 비교

Zymosan 유도형 염증성 통증모델에서 YG-1, YG-2, YG-2 β 와 대조약물 flurbiprofen 및 celecoxib와 비교 효능을 평가하였음. 소염 효능평가 결과 YG-2 β >YG-1=YG-2 순 이었으며, 진통효능 평가 결과 열적 통각과민(thermal hyperalgesia)과 기계적 통각과민(mechanical hyperalgesia)은 3 가지 처방이 비슷한 수준의 진통효능을 보였고, 기계적 이질통(Mechanical allodynia)에 대한 진통효능은 YG-2 β >YG-2>YG-1 순으로 나타났다. 이상의 결과로 볼 때 YG-1 β 가 가장 효능이 좋은 것으로 판단됨.

그러나 YG-1 β 는 추후 사업화 시 제조공정 및 사용 용매의 안전성 근거 확보에 어려움이 따를 것으로 판단되어 YG-1과 YG-2 처방으로 최종 복합소재를 선정하였음.



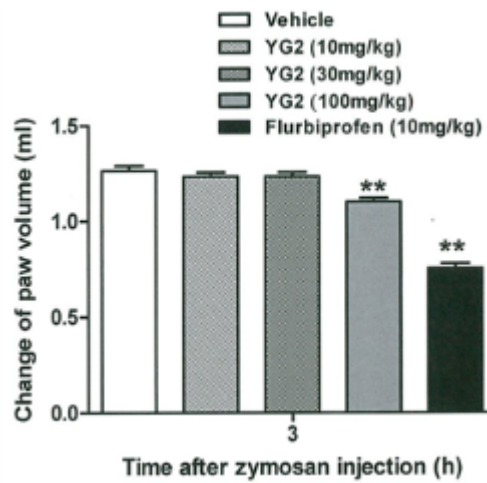
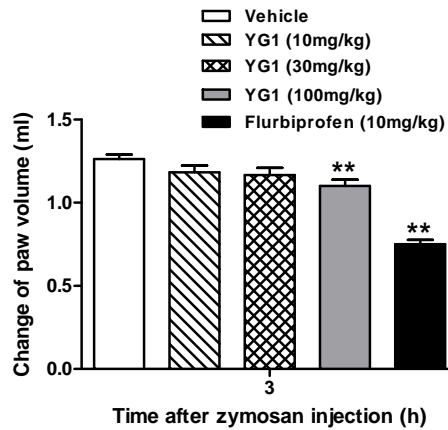
2) 인후염 개선 소재 YG-1 및 YG-2의 소염 및 진통 효능 평가

가) Zymosan유도 급성 염증모델에서 YG-1과 YG-2의 소염 및 진통효능 평가

① 소염효능평가

Zymosan투여 3시간에 발생하는 발목부종(paw edema)은 YG-1과 YG-2(10, 30, 100 mg/kg)를 경구 투여 시 100 mg/kg용량에서 통계적으로 유의한 소염효능을 나타내었음 ($p < 0.01$).

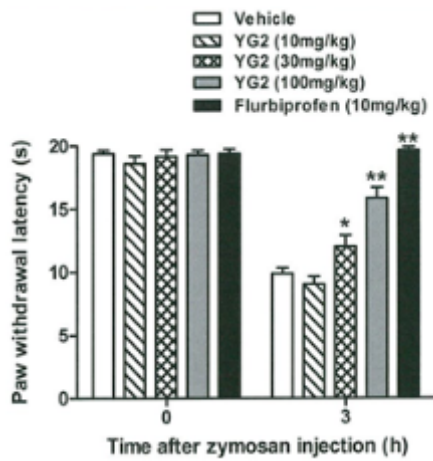
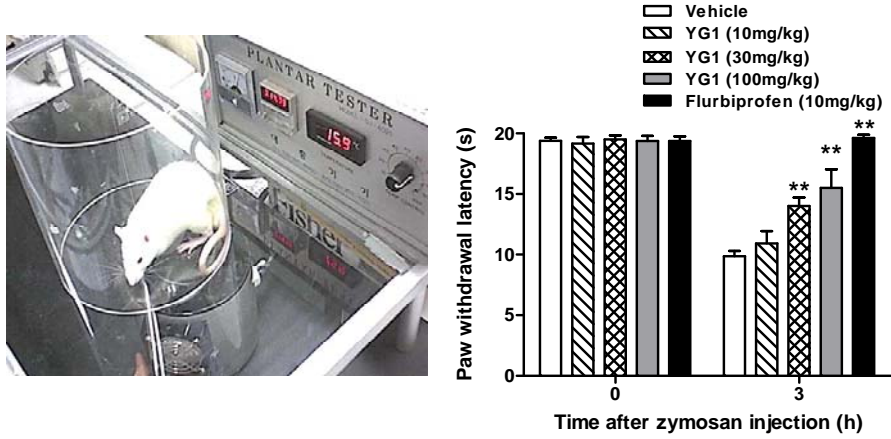
Paw edema



② 과민통에 대한 진통효능평가

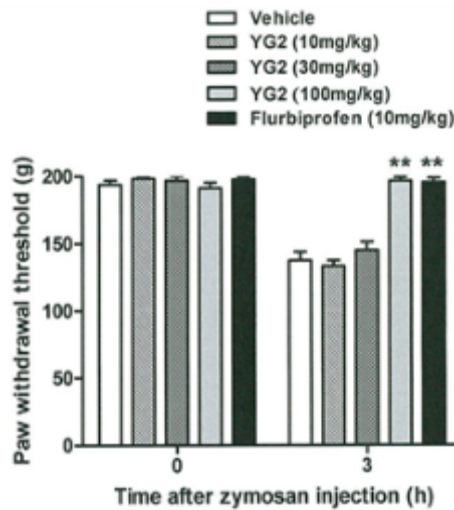
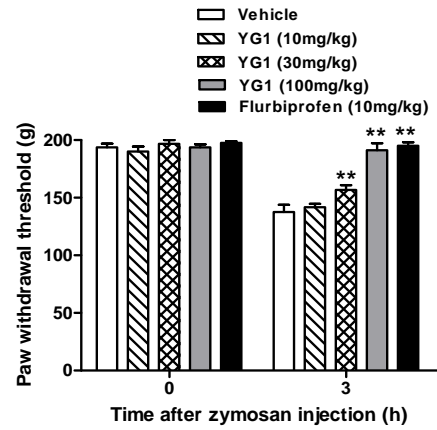
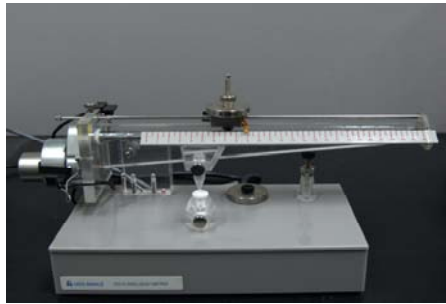
Zymosan투여 3시간에 발생하는 과민통인 thermal hyperalgesia에 대해 YG-1과 YG-2(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg)을 경구 투여 시 용량의존적인 소염효능을 나타내었음.

Thermal hyperalgesia



Zymosan투여 3시간에 발생하는 과민통인 mechanical hyperalgesia에 대해 YG-1과 YG-2(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg) 경구투여 시 YG-1은 용량의존적인 진통효능을 나타내었으나 YG-2는 100 mg/kg 투여군에서만 유의성 있는 진통효능을 보였음.

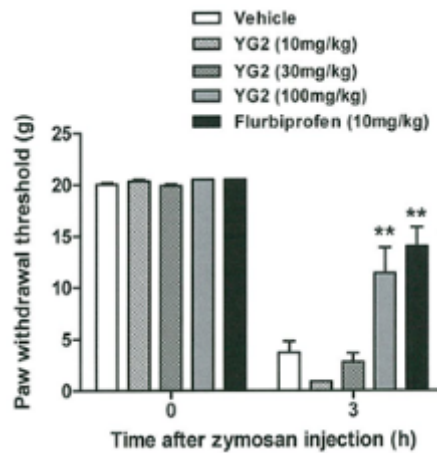
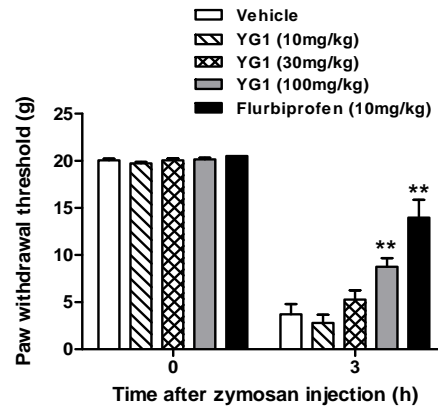
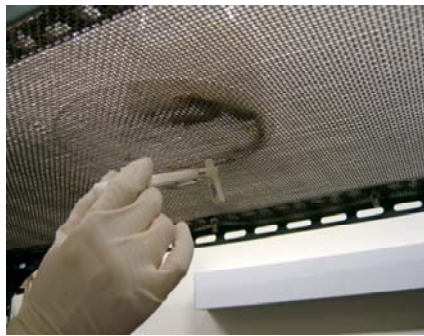
Mechanical hyperalgesia



③ 이질통에 대한 진통효능평가

Zymosan투여 3시간에 발생하는 이질통인 mechanical allodynia에 대해 YG-1과 YG-2(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg)를 경구투여 시 100 mg/kg용량에서 통계적으로 유의한 진통효능을 나타냄 ($p < 0.01$). 이러한 진통효능은 flurbiprofen (100 mg/kg)에 비해 상대적으로 미약하였음.

Mechanical allodynia

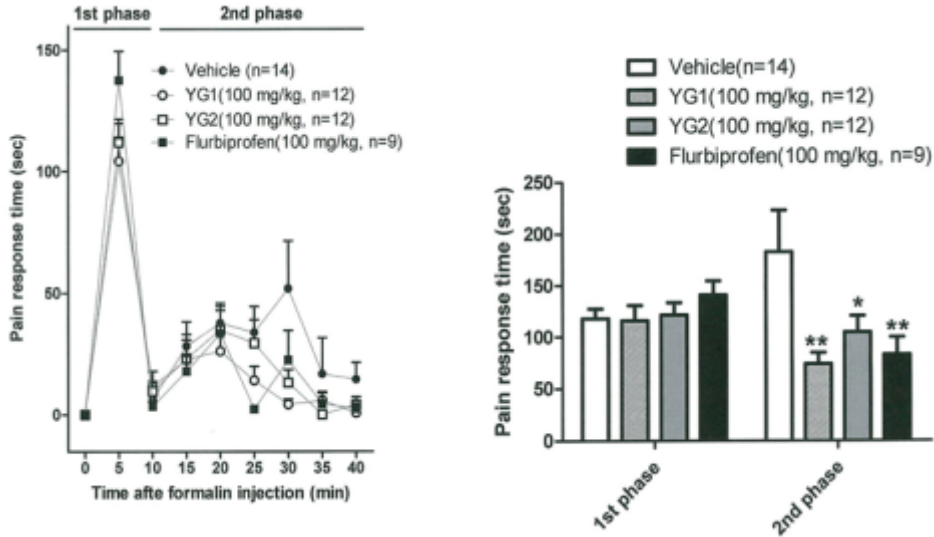


나) Formalin 유도 염증성통증모델에서 YG-1과 YG-2의 진통억제효능 평가

ICR종 마우스의 발바닥으로 포르말린을 피하투여시 나타나는 후 통증반응(paw licking)은 초기 5분간 진행되는 1차기와 이후 시간지연을 두고 나타나는 2차기로 나누어진다. 1차기는 신경성 통증이고 2차기는 염증성 통증기로 알려져 있다. 1차기의 통증은 마약성 진통제에서만 그 효과가 나타난다고 보고되어 있음.

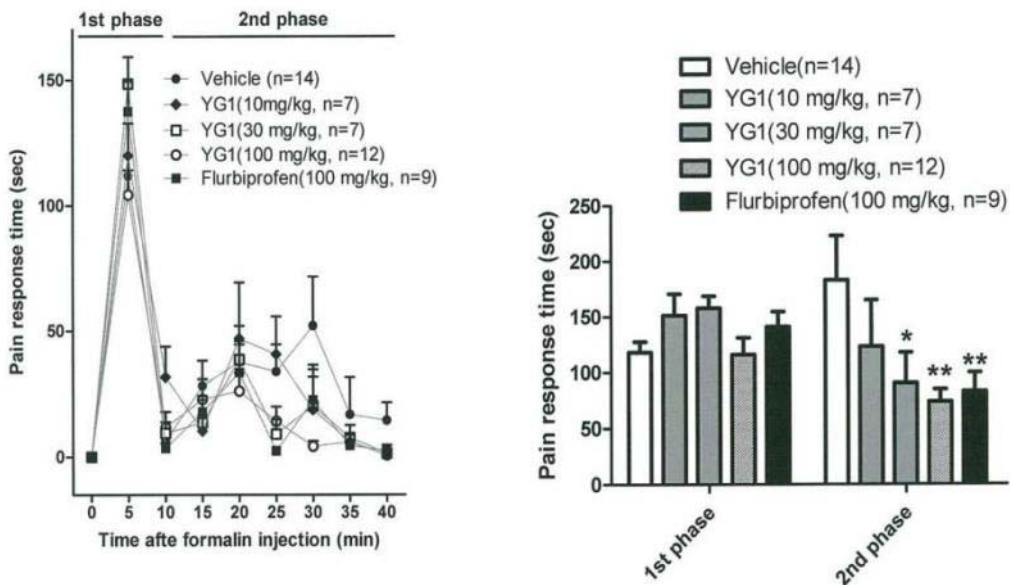
① YG-1과 YG-2의 진통효능 비교 평가(early phase & late phase)

YG-1과 YG-2를 각각 100 mg/kg을 포르말린 투여 1시간전 투여하고 2차기 통증에 대한 진통효능을 확인한 결과 모두 유의성 있는 통증억제 효능을 보였으며, YG-1이 좀더 나은 진통효능을 보였음.



② YG-1의 농도 의존적인 진통효능 평가

YG-1(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg)을 포르말린 투여 1시간전에 경구투여시 2차기 통증에 대해서만 용량의존적인 진통효능을 나타냄. 이러한 결과로 볼 때 YG-1은 염증성 통증에 대한 진통작용이 있음을 시사하며 신경성 통증에 대한 작용은 없는 것으로 판단됨. 특히, YG1 (100 mg/kg)에 의한 진통효능은 대조약물과 flurbiprofen (100 mg/kg)과 유사한 수준으로 나타날 정도로 우수함.

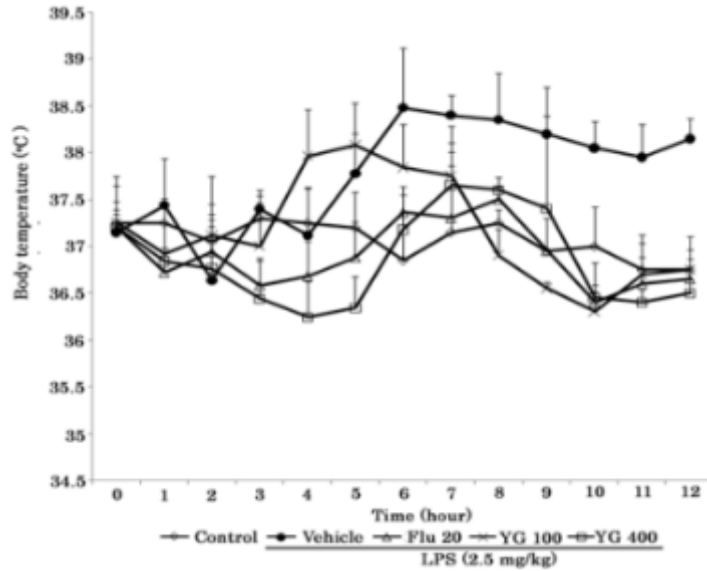


3) 인후염 개선 소재 YG-1의 염증성 발열 모델에서의 효능 평가

가) LPS 유도 염증성 발열 억제 효능 평가

① 해열효능의 평가

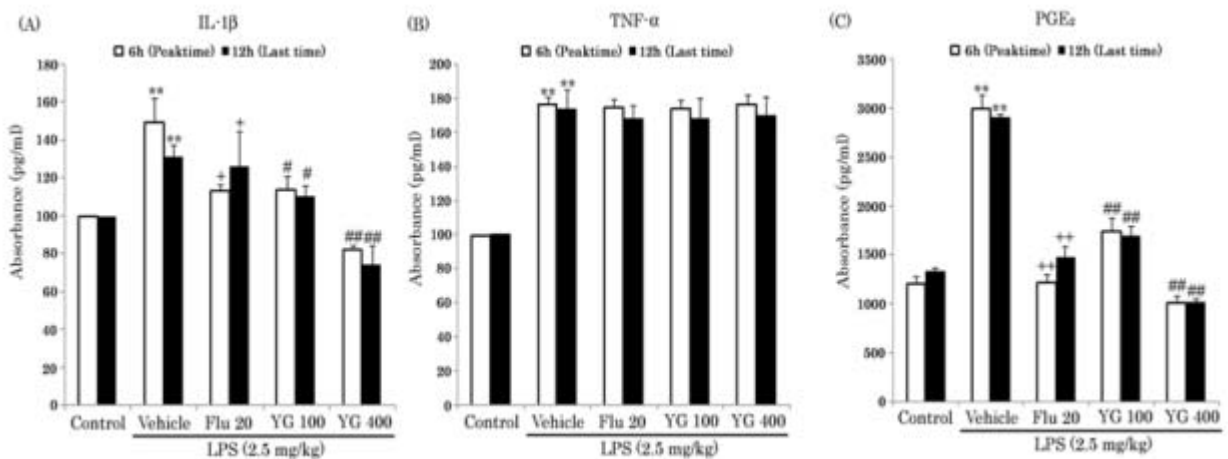
LPS (2.5 mg/kg) 투여 후 6시간에 체온이 최고점에 나타내었으며, 12시간까지 발열이 유지되었음. YG-1(100 mg/kg 및 400 mg/kg)를 경구투여시 LPS에 의한 체온상승을 현저히 억제하였으며, 해열효능의 크기는 flurbiprofen (20 mg/kg)와 유사한 양상을 보였음.



② 혈청내 발열인자에 대한 영향

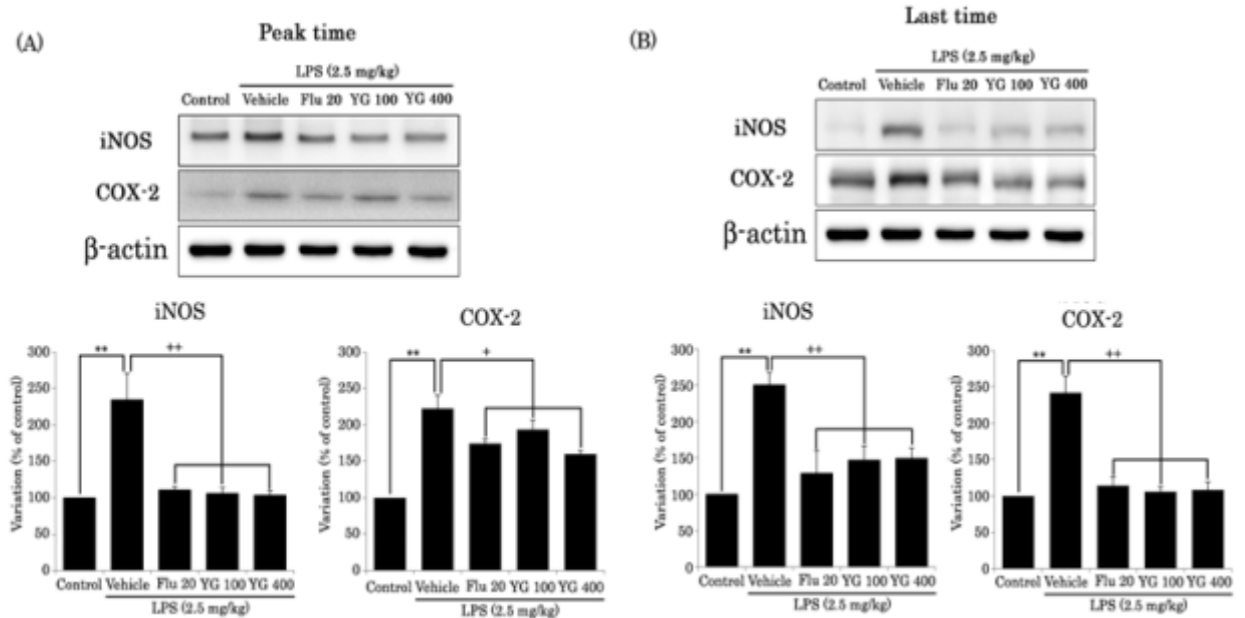
LPS 투여후 6시간 및 12시간 후 혈청내 IL-1 β , TNF- α 및 PGE₂의 농도가 급격히 증가되었음.

YG-1(100 mg/kg 및 400 mg/kg)를 경구투여시 LPS에 의한 IL-1 β 및 PGE₂ 증가를 선택적으로 억제하였으며 flurbiprofen (20 mg/kg)와 유사한 양상을 보였음.



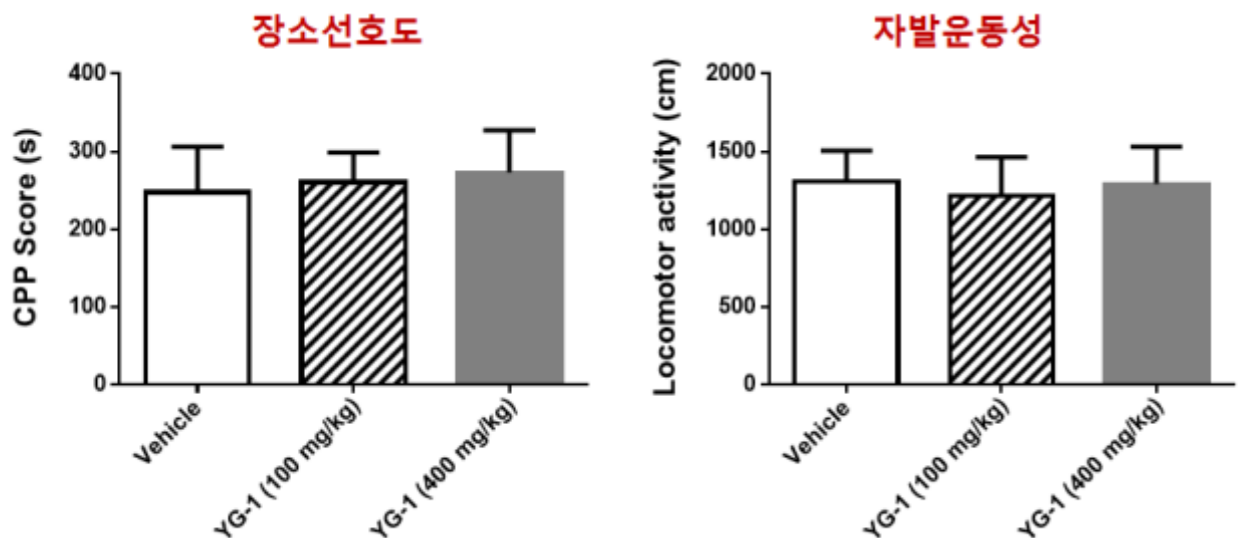
③ 송과선 내 발열인자에 대한 영향

LPS 투여후 6시간 및 12시간 후 뇌신경인 송과선(pineal gland)에서 iNOS 및 COX2의 발현량이 급격히 증가되었음. YG-1(100 mg/kg 및 400 mg/kg)를 경구투여시 LPS에 의한 iNOS 및 COX2의 발현을 현저히 억제하였으며 flurbiprofen (20 mg/kg)와 유사한 양상을 보였음.



나) 장소선호도 및 자발운동성에 미치는 영향

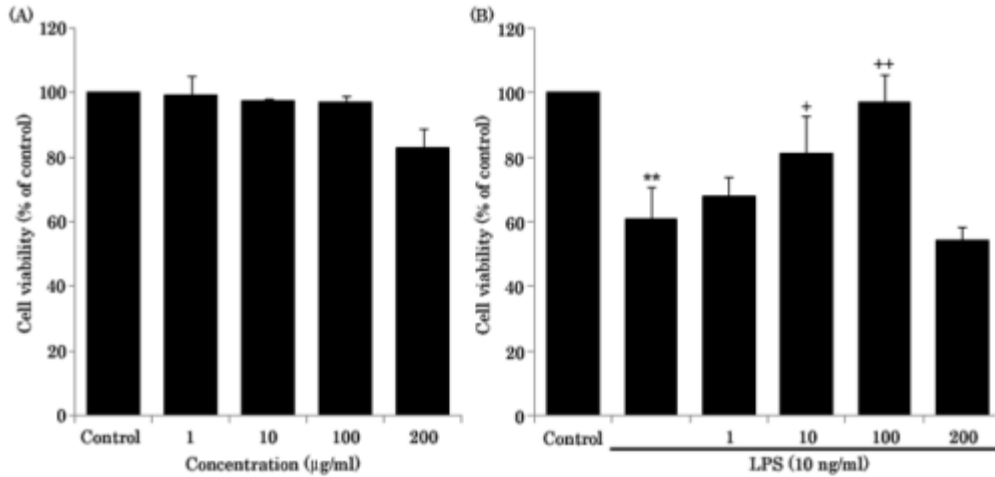
YG-1(100 mg/kg 및 400 mg/kg)를 경구로 5회 반복 투여시 투여장소에 대한 선호도가 나타나지 않아 중독성이 없는 것으로 나타났음. 이때 동물의 자발성 운동에도 영향이 없어 YG-1이 sedation에 영향을 미치는 않는 것으로 나타났음.



4) 인후염 개선 소재 YG-1의 In vitro 소염 및 진통 기전연구

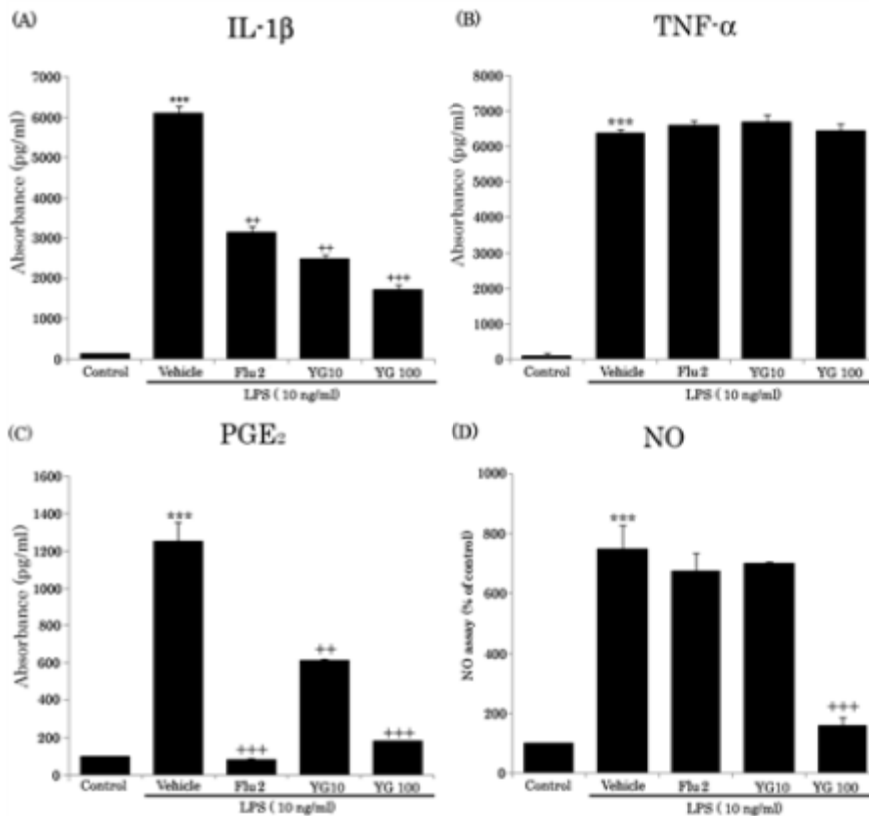
가) 세포독성 및 세포생존율에 미치는 영향

RAW 264.7세포에서 LPS로 유도된 세포독성 및 세포생존율에 대한 영향을 MTT assay로 평가한 결과 YG-1은 100 ug/ml까지 세포독성을 보이지 않았으며, 농도의존적으로 세포생존율을 증가시켰음.



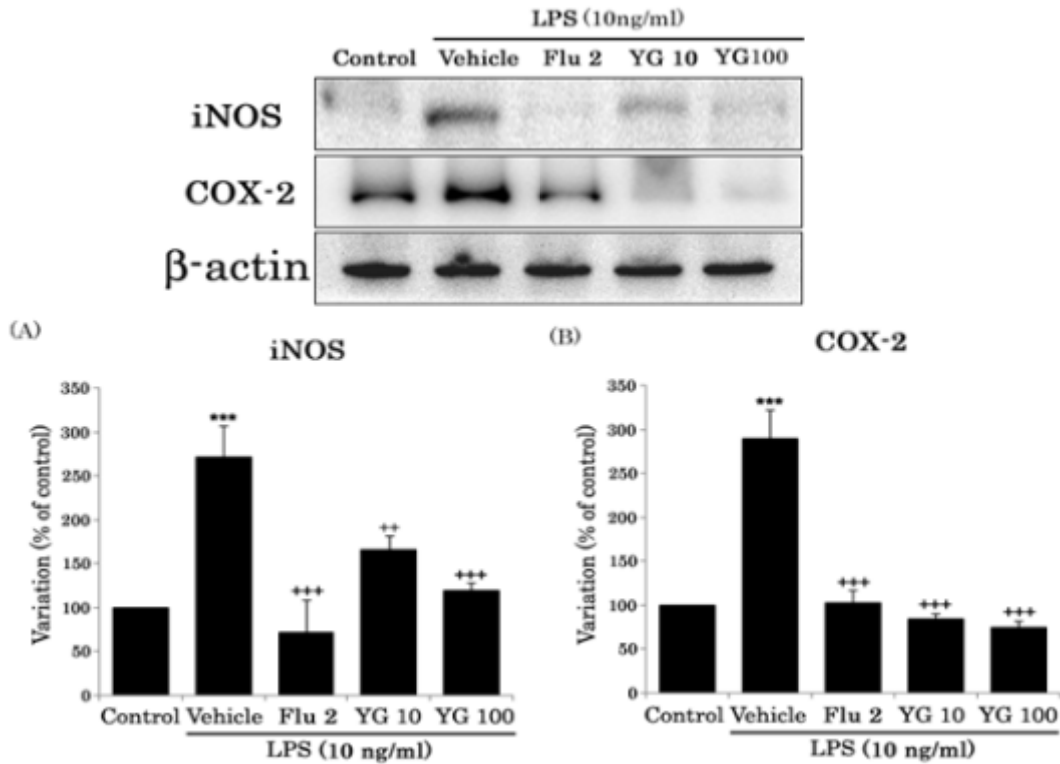
나) IL-1 β , TNF- α , PGE₂ 및 NO의 농도변화

LPS처리시 RAW 264.7세포에서 IL-1 β , TNF- α , PGE₂ 및 NO의 유리를 현저히 증가시켰음. YG-1의 전처치는 농도의존적으로 IL-1 β , PGE₂ 및 NO의 유리를 억제하였으며, flurbiprofen에 비해 우수한 억제효능을 보였음.



다) iNOS 및 COX2의 발현변화

LPS처리시 RAW 264.7세포에서 iNOS 및 COX2의 세포내 발현량이 현저히 증가시켰음. YG-1의 전처치는 농도의존적으로 iNOS 및 COX2의 세포내 발현증가를 억제하였으며, flurbiprofen과 유사한 효능을 보였음.



5) 인후염 개선 소재 YG-1의 진해 억제 및 거담 활성 평가

가) 실험 방법

① 진해 억제 활성 평가 방법

각각의 생약 추출물로부터 진해 활성을 검색할 목적으로 수컷 ICR 마우스(6주령, 오리엔트바이오)에 약물을 경구투여하고 30분 후 마우스를 플레티시스모그래프 챔버 (Buxco, U.S.A.)에 넣은 후, 기침 유발제 (시트르산)를 분무하여 기침을 유발시킴. 양성대조군으로는 진해제로 사용되고 있는 테오브로민(50 mg/kg)을 사용하였으며, 0.4 M의 시트르산에 마우스를 10분간노출 시키고 이때 발생하는 기침수를 5초 간격으로 10분간 측정함.

② 거담 활성 평가 방법

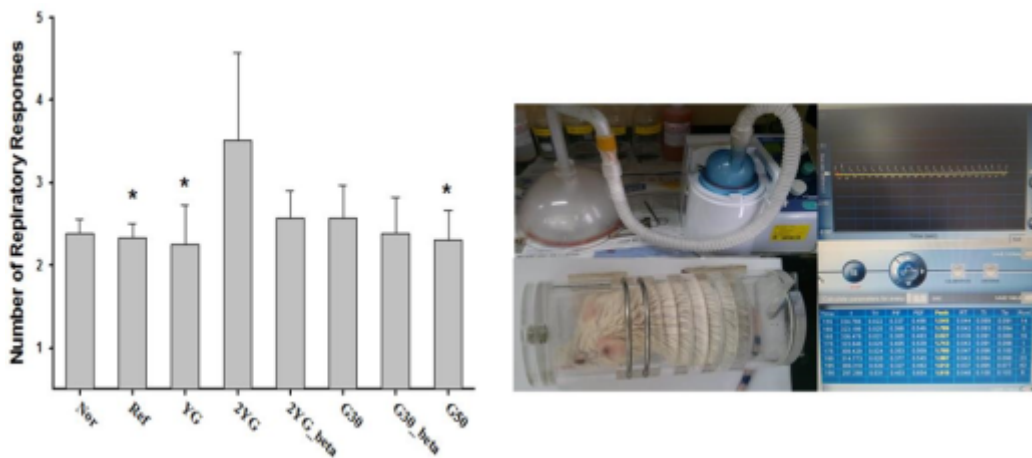
혼합 추출물의 거담 활성을 평가하기 위하여, 양성대조약물 (암브록솔, ambroxol, Sigma), 시험약물을 수컷 랫트(6주령, 오리엔트바이오)에 경구 투여하고 30분 후, 폐놀레드를 복강주사함. 30분 후 디에틸에테르를 이용해 마취시키고 복부 대동맥을 절단하여 방혈시킨 후, 기관 (trachea) 전체를 절제함. 분리된 기관을 1 mL의 생리 식염수에 넣어 30 분 동안

세척하였고, 10,000 rpm으로 5분간 상온에서 원심분리하여 얻은 상등액에 1 N 가성소다 (NaOH)를 첨가 (상등액 1 mL당 1N NaOH 0.1 mL 첨가). 이들에 대한 546 nm에서의 흡광도를 측정하여 배출된 페놀레드의 농도로서 거담활성을 평가함

나) 실험 결과

① YG-1의 진해 억제 활성

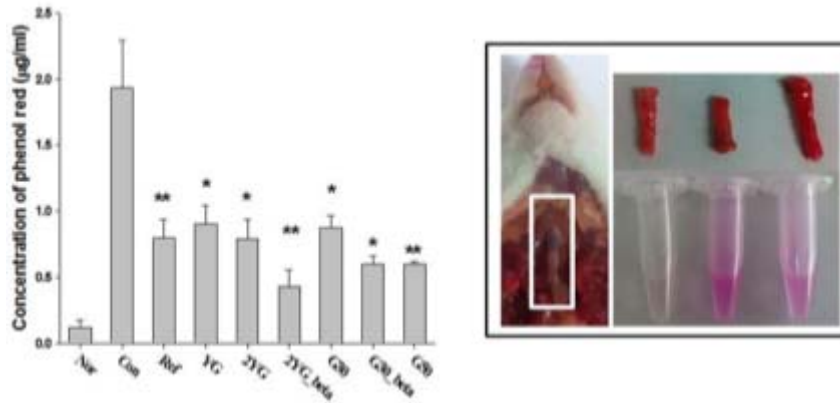
YG series 3종 및 G series 3종에 대하여 진해 억제 활성을 평가하였음. 각각의 추출물을 200 mg/kg의 용량으로 경구 투약하고 기침 유발 후 기침수를 측정한 결과, YG-1, G50의 경우 양성대조군으로 사용된 기존의 진해 억제제 테오브로민과 유사한 기침 수 억제 효과를 나타내었음.



Effect of YG & G series on cough inhibition in vivo. The value were presented as means \pm S.D. *p<0.05 significantly different from the normal group.

② YG-1의 거담 활성

YG series 3종 및 G series 3종에 대하여 진해 억제 활성을 평가하였음. 각각의 혼합 추출물을 200 mg/kg의 용량으로 경구 투약하고 페놀 레드를 복강주사 한 뒤 분리한 기관의 페놀 레드 농도로서 거담활성을 평가한 결과, 모든 시험물질에서 거담활성을 확인하였으며, 2YG_beta의 경우 양성 대조 약물로 사용된 기존의 거담제 암브록솔보다 우수한 거담효과를 나타내었음.



Effect of YG & G series on phenol red secretion in vivo. The value were presented as means \pm S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ significantly different from the control group.

6) 인후염 개선 소재 YG-1의 생리활성 효능평가

가) 실험 방법

① 항산화 효과 측정

혼합 추출물의 항산화 효과를 확인하기 위하여, 진한 보라색을 띠는 Diphenylpicrylhydrazyl이 항산화제에 의해 Diphenylpicrylhydrazine으로 환원되어 옅은 노란색으로 변하는 것으로, 항산화제의 항산화 효능이 강할수록 옅은 노란색에 가까워지는 DPPH assay를 활용함. 0.1 mM DPPH 용액(Diphenylpicrylhydrazyl)을 8그룹으로 처리함. 1 그룹은 음성 대조군으로 설정하여 어떤 조작도 하지 않았으며, 2그룹은 양성 대조군으로 설정하여 ascorbic acid 50 μ M을 처리함. 실험 그룹에는 추출물을 각각 10 μ g/mL, 30 μ g/mL, 100 μ g/mL씩 처리함. 520nm의 파장에서 흡광계를 이용하여 시료의 색변화를 정량화함

② 세포 독성 평가

세포는 50,000 cells/well의 밀도로 96 well-plate에 분주하여, 24시간 배양함. 상기 24시간 배양한 뒤, 아무런 처리를 하지 않은 대조군과 다양한 농도의 혼합 추출물을 MTT 분석(MTT assay) 방법으로 살아있는 세포의 수를 측정

③ 항염 효과 측정(NO)

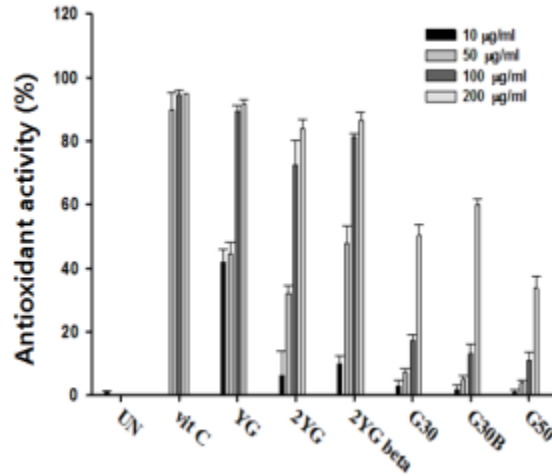
혼합 추출물의 항염 효과를 확인하기 위하여, 혼합 추출물과 LPS를 함께 첨가한 후, Raw cell 24시간 배양한 뒤, 24시간 배양한 후의 배양액을 수집하여, NO 분비량을 Griess reagent system 및 sandwich ELISA을 이용한 측정법을 이용하여 측정

나) 실험 결과

① YG-1의 항산화 효능평가 결과

YG series 3종과 G series 3종에 대하여 항산화 효능을 평가하였음. 양성대조약물로 사용된

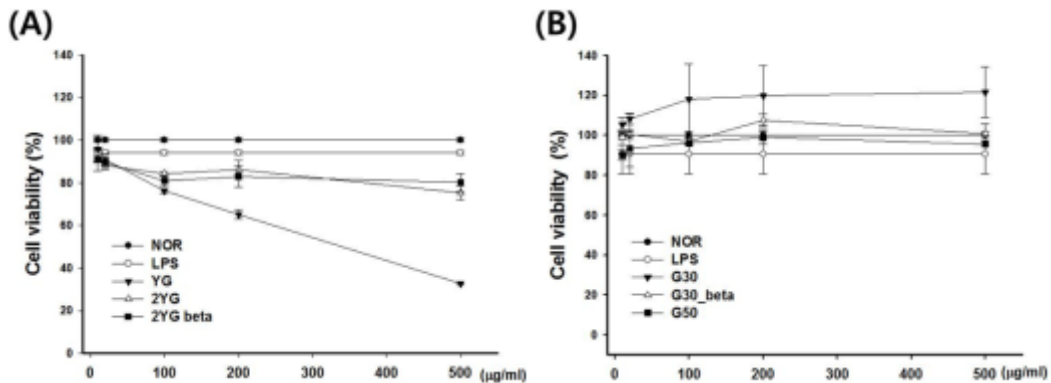
L-ascorbic acid의 항산화능을 비교한 결과, YG-1은 10 $\mu\text{g/mL}$ 부터 2YG 및 2YG beta의 경우는 50 $\mu\text{g/mL}$ 부터 30%이상의 항산화 효과를 나타내었음. G series의 경우 200 $\mu\text{g/mL}$ 에서 20%이상의 항산화 효과를 나타내었으며, YG-1의 항산화 활성이 가장 좋음.



Antioxidant activity of YG, G series. The value were presented as means \pm S.D.

② YG-1의 면역세포 활성화능 평가(In vitro)

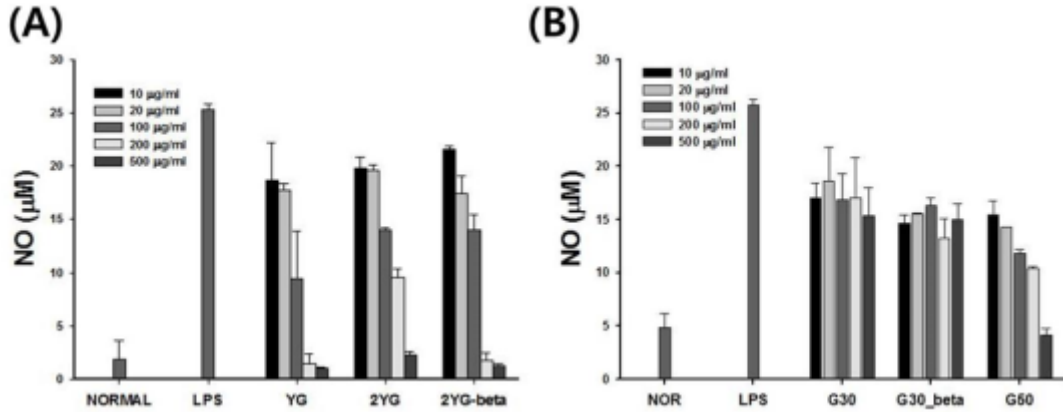
혼합 추출물로부터 면역세포 보호 활성을 검색할 목적으로, 혼합 추출물을 처리한 후 세포 생존율을 증가시키는 추출물을 검색함. YG는 농도 의존적으로 세포 독성을 유발하지만, 2YG, 2YG_beta 그룹에서는 세포 독성이 보완되어짐. G_series 추출물에서는 어떠한 세포 독성도 나타나지 않음



Effect of YG and G series on the cells viability. Cells were incubated with various concentration of YG and G (10-500 $\mu\text{g/mL}$). Each bar represented as mean \pm S.D.

③ YG-1의 항염효능 기전 확인(In vitro)

YG series 3종과 G series 3종의 NO 생성에 미치는 영향을 확인함. LPS로 염증을 유발시킨 면역세포에서 NO의 생성이 대조군 보다 증가 하였으나, YG_series 추출물의 처리 농도가 높아질수록 NO의 생성량이 줄어드는 것을 확인함. G_series 역시 NO의 생성이 억제되는 것을 확인함



Effect of YG and G series on the production of NO from macrophage. Cells were incubated with various concentration of **YG and G** (10-500µg/mL). Each bar represented as mean ± S.D

7) YG-1의 호흡기계 병원성 미생물에 대한 방어능 평가

가) 실험 방법

① 항 박테리아 활성 평가

혼합 추출물의 호흡기계 병원성 세균에 대한 항 박테리아 활성을 측정하기 위해 각 조성물을 멸균 D.W.에 녹여 Disk agar diffusion assay 법으로 측정하였음. 상기도 감염을 유발하는 *Staphylococcus spp.*를 도말하고 혼합 추출물을 각각 희석하여 6mm 직경 가진 paper disk에 로딩한 후 37°C에서 24간 배양후 생육 저지대 (Inhibition zone)의 직경을 측정함. 이때 positive control로 penicillin/ streptomycin을 사용하고, negative control로는 동량의 D.W.를 사용

② 항 바이러스 활성 평가

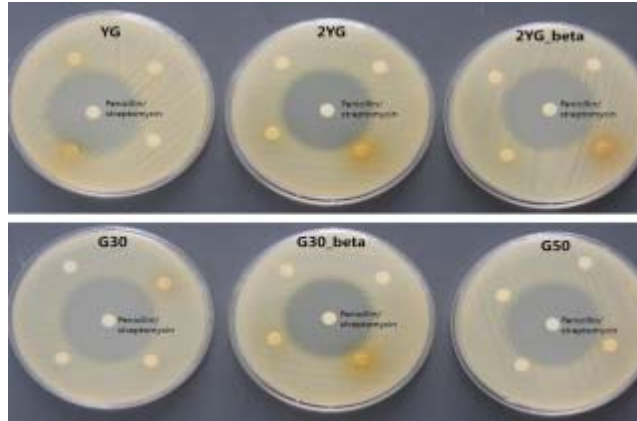
혼합 추출물의 호흡기계 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 측정하기 위해 H5N1 influenza 바이러스를 이용하여 TCID₅₀ 방법으로 바이러스 감염가를 측정하여 효과를 SRB분석법으로 판정함. 각각에 10% trichloroacetic acid (TCA)를 100 µl씩 검사한 후 1시간 동안 4°C에 방치하고 증류수로 수회세척함. 실온에서 건조시킨 후 1% acetic acid에 녹인 0.4% SRB (sulforhodamineB)용액 100 µl를 첨가해 30분 동안 염색시킴. 염색제를 충분히 녹인 후 560nm에서 흡광도를 측정함. 각 처리군은 바이러스를 처리하지 않은 군(A), 혼합 추출물만 처리한군(B), 바이러스만을 처리한 군(C), 바이러스와 혼합 추출물을 같이 처리한 군(D)으로 표기 하였고 각각 혼합 추출물의 세포독성비율과 생약 추출물의 바이러스 증식억제비율을 계산함

$$\text{세포 독성능} = \frac{(A) - (B)}{(A)} \times 100 \quad \text{바이러스증식억제능(\%)} = \frac{(D) - (C)}{(B) - (C)} \times 100$$

나) 실험 결과

① 항 박테리아 활성 평가

YG series 3종과 G series 3종의 항 박테리아 활성을 평가한 결과 모든 시험 약물에서 상기도 감염을 유발하는 S. aureus에 대한 항균활성은 나타나지 않았음



Antibacterial activity of YG, G_ series

② 항 바이러스 활성 평가

YG series 3종과 G series 3종의 항바이러스 활성을 평가하였음. YG_series추출물은 MDCK 세포에 대해 높은 세포 독성을 나타내었으며, G_series추출물은 10%내외의 낮은 세포독성을 나타냄. YG, G_series 추출물에서는 H5N1 influenza virus에 대한 항바이러스 효능은 보이지 않음

Group		세포 독성(%)	바이러스증식억제능 (%)
YG	30 µg/mL	52.0	-
	100µg/mL	61.5	0.95
2YG	30 µg/mL	49.3	-
	100µg/mL	58.8	-
2YG_beta	30 µg/mL	57.2	-
	100µg/mL	61.6	1.2
G30	30 µg/mL	7.4	-
	100µg/mL	18.5	0.1
G35_beta	30 µg/mL	0.90	-
	100µg/mL	6.06	0.4
G50	30 µg/mL	7.3	-
	100µg/mL	11.2	0.5

8) YG-1의 기관지 이완효과 평가 및 기전연구

가) 실험 방법

① 백서 기관지 분리

건강한 수컷 백서 (Sprague-Dawley, 몸무게 약 250 - 300 g)의 두부를 탈골시킨 후 흉곽을 절제하고 기관지를 분리함. 신속하게 분리된 기관지를 95% O₂와 5% CO₂의 혼합기체로 포화된 ice-cold Krebs 용액 (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.1 mM MgSO₄, 1.2mM KH₂PO₄, 1.5 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 10 mM glucose, pH 7.4)에 넣고 주위 지방 및 결합조직을 제거한 후 약 3-4 mm의 길이의 절편으로 만듦. 이때 기관지 평활근을 손상시키지 않도록 함

② 백서 기관지의 장력 측정

준비 되어진 백서의 기관지 절편은 organ chamber 안 95 % O₂, 5 % CO₂혼합가스로 포화시킨 37.4°C의 Krebs 용액에서 고정시킨 후 isometric tension을 force-displacement transducer (Grass FT 03, GRASS Instrument, MA, USA)가 장착된 생리 기록계 (Grass Model 7E, Grass Instrument, MA, USA)를 이용하여 측정함. 이때 heat/circulator (Model CW-10GL, JEIO TECH, Korea)에 의해 일정한 온도를 유지함. 고정된 기관지는 tension을 증가시켜 2 g의 optimum tension에 도달하도록 하여 안정화함. 본 실험방법으로는 100 μM의 acetylcholine으로 수축을 유도하여 평형에 도달하는 시간인 5분 후 시험추출물 YG-1 추출물 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/ml을 점차 누적적으로 투여하였으며, 각 농도별로 10분씩 관찰하여 기관지의 긴장도 변화를 측정하였다. 또한 기전을 살펴보기 위해서 여러 가지 차단제를 본 실험에 들어가기 20분전 전 처리 해준 후 같은 방법으로 100 μM의 acetylcholine으로 수축을 유도한 후 YG-1을 농도별로 살펴보았음. 유발한 수축력을 100%로 가정한 후 시험물질 투여군의 이완율(%)을 산출함.



그림. 기관지 확장 실험 방법 모식도

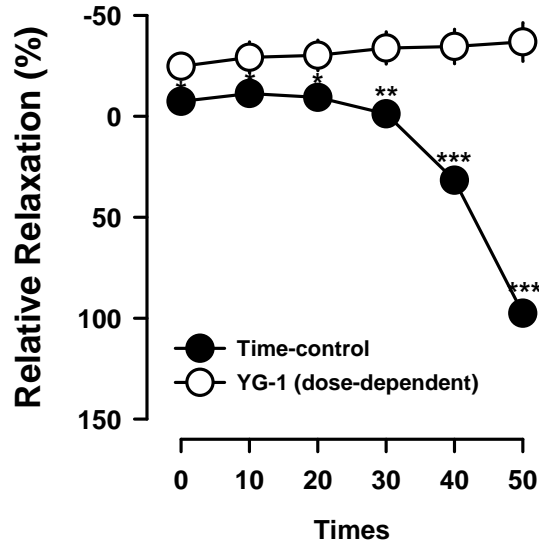
나) 실험 결과

① YG-1의 기관지 이완 효과

YG-1 추출물의 이완효과를 알아보기 위하여 기관지 평활근을 acetylcholine으로 수축을 유도한 후 농도 의존성 효과를 평가하였음. Acetylcholine으로 수축을 유도한 후 YG-1 추출물을 처리하지 않았을 때 같은 시간동안 수축이 유지되었으며, YG-1 추출물을 0.01 mg/ml, 0.03 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.3 mg/ml 그리고 1 mg/ml을 점차 누적적으로 투여하였으며 각 농

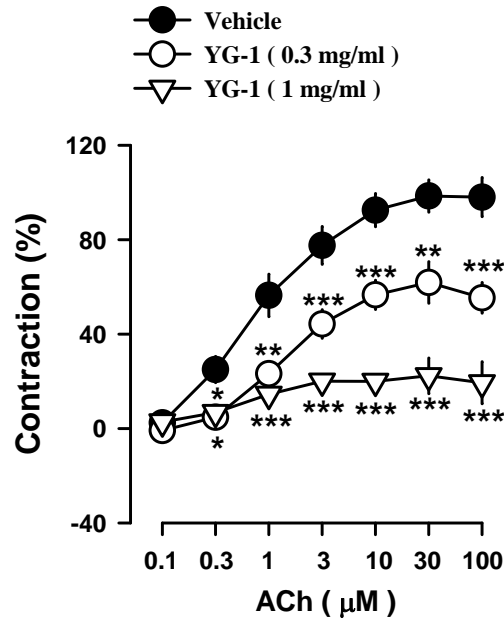
도별로 10 min씩 관찰하였을 때 이완효과를 보이는 것을 확인하였음. YG-1 추출물은 1 mg/ml 농도에서 $97.580 \pm 2.02\%$ 의 이완효과가 나타났음.

<* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ vs. time-control>



② YG-1의 기관지 평활근 수축 억제 효과

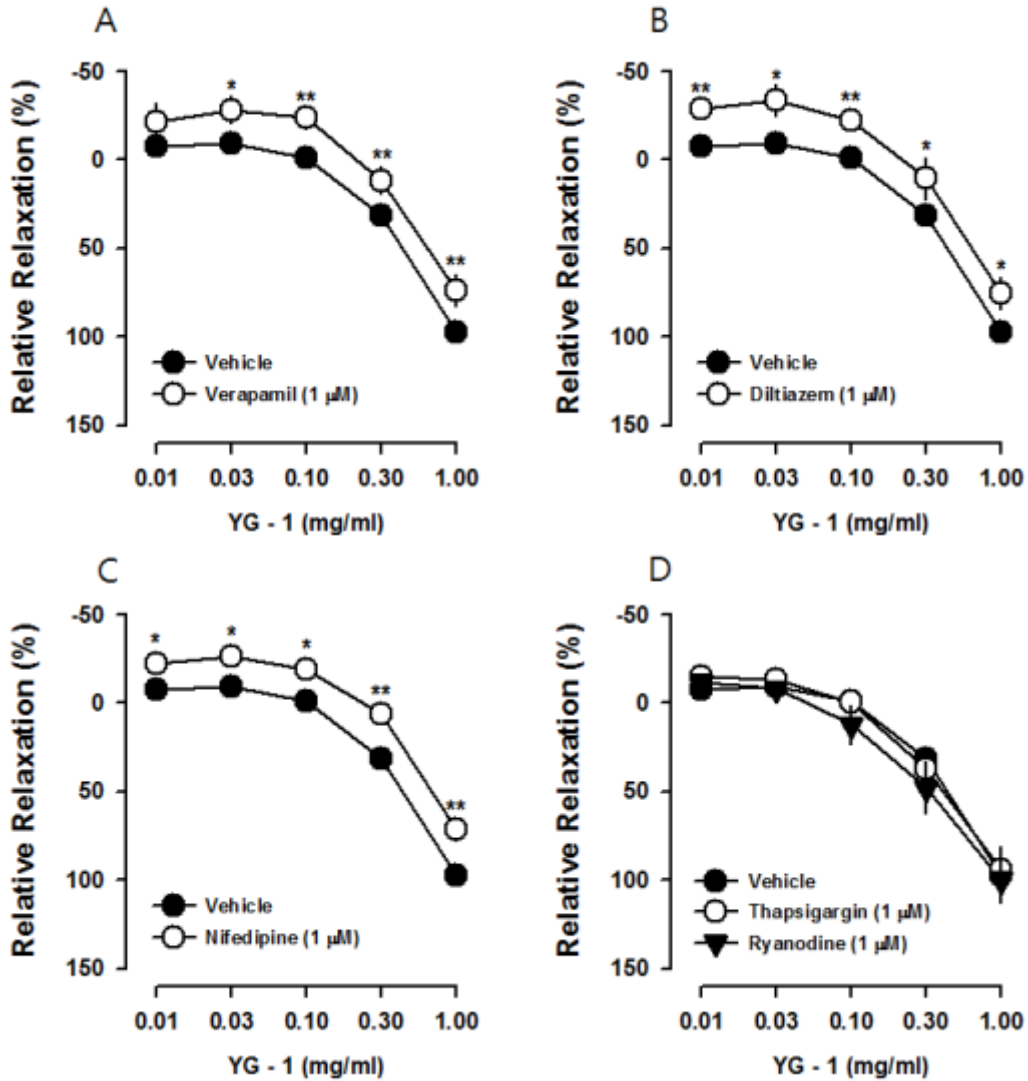
기관지 평활근 긴장도 증가에 있어서 대표적인 수축제인 acetylcholine은 무스카린성 M_3 수용체에 작용하여 세포내 IP3의 증가로 인해 Ca^{2+} 농도가 유입되고 그로인하여 수축을 유도한다. 따라서 YG-1 추출물이 acetylcholine에 의한 기관지 평활근 수축에 영향을 미치는지 알아보기 위하여 0.3 및 1 mg/ml의 농도의 YG-1 추출물을 전처리 한 후 acetylcholine을 농도 의존적으로 투여하였을 때 수축력을 비교해 보았다. 그 결과 YG-1 추출물에 의하여 acetylcholine 수축력은 감소하였으며, 0.3 mg/ml 보다 1 mg/ml을 전처리했을 때 그 효과가 크게 나타났다. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ vs. vehicle



③ Ca²⁺ 통로 차단 시 YG-1의 이완효과

평활근의 수축에 있어서 Ca²⁺은 중요한 역할을 한다. 평활근 세포내 Ca²⁺ 농도가 증가하면 calmodulin과 결합하여 myosin light chain (MLC)의 인산화를 촉진시켜 평활근을 수축시킨다. 따라서 YG-1 추출물의 이완효과가 L형 Ca²⁺ 통로와의 연관성을 알아보기 위하여 L형 Ca²⁺ 통로 차단제인 verapamil (1 µM), diltiazem (1 µM) 및 nifedipine (1 µM)을 전처리하여 진행한 결과 YG-1 추출물의 이완효과가 차단되는 것을 확인하였다. **p*<0.05, ***p*<0.01, and ****p*<0.001 vs. vehicle

근소포체 (sarcoplasmic Reticulum)에서 저장된 Ca²⁺의 방출은 리아노딘 수용체 (RyR)라고 하는 Ca²⁺ 방출통로를 거쳐 일어난다. 근소포체내 Ca²⁺을 방출 시키는데 영향을 미치는 리아노딘 수용체 (ryanodine receptor) 선택적 차단제인 ryanodine (1 µM)과 근소포체 Ca²⁺-ATPase 선택적 차단제인 thapsigargin (1 µM)을 전처리 하여 YG-1 추출물의 기관지 이완 효과를 살펴보았다. 그 결과 YG-1 추출물의 이완효과가 차단되는 않는 것을 확인 할 수 있었다.



9) YG-1의 GLP 기관 독성시험 수행

가) 단회투여 독성시험

본 시험은 시험물질인 YG-1을 Sprague-Dawley 계 암수 6주령 랫드에 단회 경구투여시 나타나는 독성을 평가하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시하였음.

군구성은 시험물질 2,500mg/kg의 용량 및 대조군(주사용수)의 2군으로 하고, 암수 각각 5마리씩 단회 경구투여 하였음. 투여 후 14일 동안 일반증상의 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음.

암수 2,500mg/kg 투여군에서 사망례는 관찰되지 않았음. 암수 2,500mg/kg 투여군에서 투여 당일 및 투여 후 1일에 시험물질색변 및 점액변이 관찰되었으나, 투여 후 2일부터 일반증상의 이상은 관찰되지 않았음. 체중 및 부검소견에서 시험물질 투여에 의한 영향은 인정되지 않았음.

본 시험의 조건 하에서 YG-1을 랫드에 단회 경구투여한 결과, 개략의 치사량은 암수 모두 2,500mg/kg을 상회하는 것으로 판단됨.

나) 4주 반복투여 독성시험

본 시험은 YG-1을 Sprague-Dawley계 암수 랫드에 4주간 반복 경구투여 시 나타나는 독성 반응과 그 안전성을 평가하고, 2주간의 회복군을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였음.

군구성은 시험물질 625, 1,250 및 2,500 mg/kg/day의 3개의 용량과 대조군(주사용수)의 4군으로 하고, 군당 암수 각각 10마리씩 4주간 경구 투여함. 대조군과 2,500 mg/kg/day 투여군에는 군당 암수 각 5마리씩 추가하여 2주 회복군을 설정함.

관찰기간 동안 일반증상 관찰, 체중측정, 사료섭취량 측정, 안과학적 검사 및 뇨검사를 실시하였고, 관찰기간 종료 후 혈액 및 혈액생화학적 검사, 장기의 중량측정, 부검시 육안적 검사 및 조직병리학적 검사를 수행하였음.

관찰기간 동안, 암수 625, 1,250 및 2,500 mg/kg/day 투여군에서 사망례는 관찰되지 않았음. 투여기간 동안, 암수 625, 2,250 및 2,500 mg/kg/day 투여군에서 시험물질색변이 관찰되었고, 암수 2,500 mg/kg/day 투여군에서는 연변이 관찰되었으며, 암컷 2,500 mg/kg/day 투여군에서는 항문주위 오염, 점액변 및 설사가 각 1마리에서 관찰되었다. 이러한 증상은 회복 2일부터는 관찰되지 않았음.

체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 및 부검소견에서, 암수 625, 1,250 및 2,500 mg/kg/day 투여군에서 시험물질 투여에 기인한 독성학적인 변화는 관찰되지 않았음.

조직병리학적 검사 결과에서도 암수 2,500 mg/kg/day 투여군에서 시험물질 투여에 기인한 독성 변화는 관찰되지 않았음.

본 시험 조건하에서 YG-1을 625, 1,250 및 2,500 mg/kg/day로 암수 랫드에 4주간 반복 경구 투여한 결과, 독성학적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았기에 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 2,500 mg/kg/day를 상회하는 것으로 판단됨.

다) YG-1이 랫드의 중추신경계에 미치는 영향

본 시험은 6주령의 수컷 Sprague-Dawley 랫드에 시험물질인 YG-1을 단회 경구투여하고, 기능관찰시험을 실시하여 중추신경계에 미치는 영향을 평가하였음.

군구성은 대조군과 625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량의 시험물질투여군의 총 4 군으로 설정하여 각 군당 8 마리씩 투여하였고, 대조군은 부형제인 주사용수를 투여하였음.

기능관찰시험의 home cage 내에서의 관찰, open field 내에서의 관찰, hand held 하에서의 관찰, 감각·운동기능검사 및 체온측정은 투여 전(0 시간), 투여 후 0.5, 1, 3, 6 및 24 시간째에 실시하였음.

625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량의 시험물질투여군은 기능관찰시험의 모든 parameters에서 시험물질의 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았음.

이상의 결과로부터, 본 시험 조건하에서 랫드를 이용한 단회 경구투여에서, 시험물질인 YG-1은 625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량에서 중추신경계에 미치는 영향이 없는 것으로 판단 됨.

라) YG-1이 랫드의 호흡기계에 미치는 영향 평가

본 시험은 6 주령의 수컷 Sprague-Dawley 랫드에 시험물질인 YG-1을 단회 경구투여하고, 무마취·무구속 상태 하에서 호흡기계 parameters (분당호흡수(respiratory rate), 1회 호흡량(tidal volume), 및 분당호흡량(minute volume))를 측정하여 호흡기계에 미치는 영향을 평가 하였음.

군구성은 대조군과 625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량의 시험물질투여군의 총 4군으로 설정하여 각 군당 6 마리씩 투여하였고, 대조군은 부형제인 주사용수를 투여하였음.

호흡기능에 관한 시험물질의 잠재적인 영향은 whole body plethysmography를 이용하여 호흡기계 parameters를 투여 전 (0 시간), 투여 후 0.5, 1, 3, 6, 및 24 시간째에 측정하여 평가 하였음.

625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량의 시험물질투여군의 분당호흡수, 1회 호흡량 및 분당호흡량은 모든 측정시점에서 시험물질의 투여에 의한 변화는 나타나지 않았음.

이상의 결과로부터, 본 시험 조건하에서 랫드를 이용한 단회 경구투여에서, 시험물질인 YG-1은 625, 1,250 및 2,500 mg/kg 용량에서 호흡기계에 영향을 미치지 않는 것으로 판단 됨.

마) YG-1이 비글견의 심혈관계에 미치는 영향 평가

본 시험은 원격송신기가 삽입된 무마취·무구속 상태의 수컷 비글견 4 마리에 시험물질인 YG-1을 경구투여한 후, 혈압, 심박수 및 심전도 검사를 실시하여 심혈관계에 미치는 영향을 평가하였음.

1차 투여는 대조물질로서 부형제인 주사용수를, 2, 3 및 4 차 투여에서는 125, 500 및 2,000 mg/kg 용량의 시험물질을 동일한 개체에 1주 간격으로 각 용량당 단회 경구투여 하였음.

심혈관계 parameters (혈압, 심박수 및 심전도)는 투여 전 0 시간(pre), 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 24 시간째에 평가하였다.

혈압 (수축기, 이완기 및 평균 혈압), 심박수 및 심전도의 parameters (PR, QRS, QT 및 QTc interval)에서, 125, 500 및 2,000 mg/kg 용량의 시험물질의 투여에 의한 변화는 나타나지 않았음.

체온에서, 125, 500 및 2,000 mg/kg 용량의 시험물질의 투여에 의한 변화는 나타나지 않았음.

일반증상관찰에서, 2,000 mg/kg 용량의 시험물질 투여 시에 시험물질의 투여에 의한 영향으로 판단되는 연변(Soft stool)이 관찰됨.

이상의 결과로부터, 본 시험 조건하에서 비글견을 이용한 단회 경구 투여에서, 시험물질인 YG-1은 125, 500 및 2,000 mg/kg 용량에서 심혈관계에 미치는 영향이 없는 것으로 판단됨.

바) YG-1이 HEK-293 세포에 발현된 hERG channel currents에 대한 영향 평가

본 시험은 *human Ether-a-go-go Related Gene* (hERG)을 도입하여 hERG 칼륨 이온채널을 안정하게 발현시킨 HEK-293 세포에 시험물질인 YG-1을 적용하여 hERG channel currents에 미치는 영향을 평가한 것임.

시험물질군의 처리농도는 0.3, 1, 3 및 10 ug/ml로 설정하였고, 부형제 대조군은 external bath solution을 처리하였으며, 각 농도 당 3개의 세포를 적용하였음. 양성대조군은 0.051 ug/ml의 E-4031을 처리하였고, 각 실험당일에 부형제 대조군 또는 각 농도별 시험물질군의 검사대상 물질에 대한 hERG channel currents의 기록이 종료된 임의의 1개 세포에 적용하였음.

0.3, 1, 3 및 10 ug/ml 농도의 시험물질군의 hERG channel currents의 억제율(Compensated Suppression rate(%))은 각각 6.27, -2.84, -1.96 및 2.85%로 나타났고, 부형제 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음.

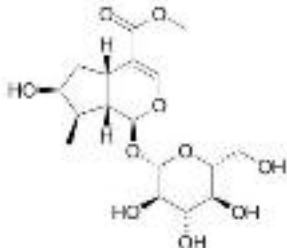
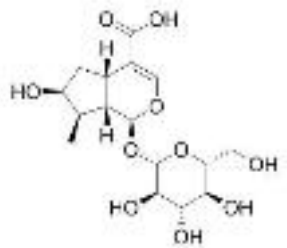
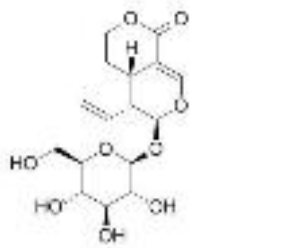
이와 동일한 조건하에서 양성대조물질로 사용한 0.051 ug/ml의 E-4031 처리 시의 hERG channel currents가 대부분 억제(Compensated suppression rate: 91.89%)된 점으로 볼 때, 본 시험법은 시험물질의 hERG channel currents에 미치는 영향을 평가하기에 적합한 것으로 판단됨.

이상의 결과로부터, 본 시험 조건하에서 hERG 유전자가 도입된 HEK-293 세포를 이용한 hERG channel currents에 미치는 영향 평가에서, 시험물질인 YG-1은 용해도를 고려하여 적용 가능한 최고농도인 10 ug/ml까지 처리한 결과 hERG channel currents의 최대 억제율은 6.27%로서 최대 억제율이 50%를 넘지 않아 IC₅₀ 값을 산출하지 않았음.

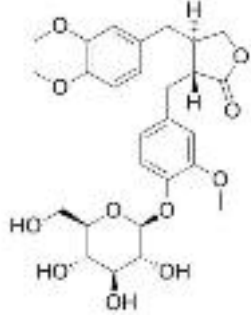
10) YG-1의 품질관리 기준 규격 설정

가) YG-1의 지표성분

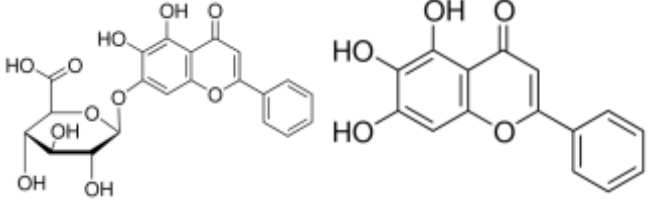
■ 인동등

구조			
일반명	Loganin	Loganic acid	Sweroside
분자식	C ₇ H ₂₆ O ₁₀	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	C ₁₆ H ₂₂ O ₉
분자량	390.4	376.4	358.3
제조·판매회사명	Sigma	Sigma	Sigma

■ 우방자 : Arctiin

구조		
일반명	Arctiin	
분자식	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₁	
분자량	534.5	
제조·판매회사명	Sigma	

■ 황금 : Baicalin, Baicalein

구조		
일반명	Baicalin	Baicalein
분자식	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
분자량	446.4	270.2
제조·판매회사명	Sigma	Sigma

■ 지표물질 설정 근거

- 바이칼린, 바이칼레인 : 대한민국약전(KP) 의약품각조 2부 황금 중 정량법을 근거로 설정하였음.
- 로가닌 : 대한민국약전(KP) 의약품각조 2부 인동 중 정량법을 근거로 설정하였음.
- 약틴 : SCI 논문을 근거로 우방자 중 약틴을 설정하였음.

<참조 : Guo M et. al., J Chromatogr A. 2010 aug 13;1217(33):5398-406.>

나) 원료 소재의 기준 규격 확립

YG-1제조에 사용된 원료는 대한민국약전(KP)에 준하여 기준 규격을 설정하였으며, 기준에 적합한 원료를 선별하여 사용하였음.

① 인동등 원료시험 결과

시험항목	시험방법	시험기준	시험결과
1. 성 상	대한민국약전	육안관찰	적합
2. 확 인	대한민국약전	별 첨	확인
3. 순도시험			
1) 이 물	대한민국약전	약 5mm이상의 줄기가 섞여있지 않다.	섞여있지 않다.
2) 중금속	대한민국약전	Pb : 5 ppm As : 3 ppm Hg : 0.2 ppm Cd : 0.3 ppm 이하	2.5349 ppm 0.1251 ppm 0.0170 ppm 0.3873 ppm
3) 잔류농약	대한민국약전	총 BHC : 0.2 ppm 총 DDT : 0.1 ppm Aldrin : 0.01 ppm Dieldrin : 0.01 ppm Endrin : 0.01 ppm Oxolinic acid : 7.00 ppm Endosulfan : 0.01 ppm	불검출
4) 이산화황	대한민국약전	30 ppm 이하	0 ppm
4. 건조감량	대한민국약전 일반시험법	12.0% 이하(6시간)	10.7%
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법	9.0% 이하	2.3%
6. 산불용성회분	대한민국약전 일반시험법	1.0% 이하	0.2%
7. 묽은에탄올엑스	대한민국약전 일반시험법	12.0% 이상	15.3%
8. 정량법	대한민국약전 일반시험법	로가닌 0.1% 이상	0.5%

② 우방자 원료시험 결과

시험항목	시험방법	시험기준	시험결과
1. 성 상	대한민국약전	육안관찰	적합
2. 확 인	대한민국약전	별 첨	확인
3. 순도시험			
1) 이 물	대한민국약전	약 5mm이상의 줄기가 섞여있지 않다.	섞여있지 않다.
2) 중금속	대한민국약전	Pb : 5 ppm As : 3 ppm Hg : 0.2 ppm Cd : 0.3 ppm 이하	1.0484 ppm 1.0042 ppm 0.0082 ppm 0.2186 ppm

3) 잔류농약	대한민국약전	총 BHC : 0.2 ppm 총 DDT : 0.1 ppm Aldrin : 0.01 ppm Dieldrin : 0.01 ppm Endrin : 0.01 ppm Oxolinic acid : 7.00 ppm Endosulfan : 0.01 ppm	불검출
4) 이산화황	대한민국약전	30 ppm 이하	0 ppm
4. 건조감량	대한민국약전 일반시험법	12.0% 이하(6시간)	7.3%
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법	7.0% 이하	3.7%
6. 산불용성회분	대한민국약전 일반시험법	1.0% 이하	0.2%
7. 묽은에탄올엑스	대한민국약전 일반시험법	15.0% 이상	18.1%

③ 황금 원료시험 결과

시험항목	시험방법	시험기준	시험결과
1. 성 상	대한민국약전	육안관찰	적합
2. 확 인	대한민국약전	별 첨	확인
3. 순도시험			
1) 이 물	대한민국약전	약 5mm이상의 줄기가 섞여있지 않다.	섞여있지 않다.
2) 중금속	대한민국약전	Pb : 5 ppm As : 3 ppm Hg : 0.2 ppm Cd : 0.3 ppm 이하	1.5366 ppm 0.6434 ppm 0.0030 ppm 0.1920 ppm
3) 잔류농약	대한민국약전	총 BHC : 0.2 ppm 총 DDT : 0.1 ppm Aldrin : 0.01 ppm Dieldrin : 0.01 ppm Endrin : 0.01 ppm	불검출
4) 이산화황	대한민국약전	30 ppm 이하	0 ppm
4. 건조감량	대한민국약전 일반시험법	15.0% 이하(6시간)	10.3%
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법	6.0% 이하	2.3%
6. 산불용성회분	대한민국약전 일반시험법	1.0% 이하	0.2%

7. 함 량	대한민국약전 일반시험법	Baicalin, Baicalein 및 Wogonin의 합 10.0% 이상	15.9%
--------	-----------------	---	-------

④ YG-1 원료소재 시험 성적서

YG-1 제조에 사용된 원료에 대한 시험 성적서를 확보함.

<p>«별첨4» 원액제조 원료시험 규정 2013-02</p> <p>원료시험성적서 (Certificate of Analysis)</p> <table border="1"> <tr> <th>원료명</th> <th>인종</th> <th>제외지</th> <th>제명부</th> </tr> <tr> <td>고유번호</td> <td>제조공급처</td> <td>송나라코</td> <td>제외일자</td> </tr> <tr> <td>Code Number</td> <td>MP2506</td> <td>Manufactured by</td> <td>2013.10.18</td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>Request Number</td> </tr> <tr> <td>Batch/Lot Number</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>8131018-4</td> </tr> <tr> <td>시험번호</td> <td>13RFA338-001</td> <td>사용기간</td> <td>2016.10.21</td> </tr> <tr> <td>Test Number</td> <td>13RFA338-001</td> <td>Expiry Date</td> <td>2016.10.21</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>시험항목</th> <th>시험방법</th> <th>시험기준</th> <th>시험결과</th> <th>시험일자</th> <th>시험자</th> </tr> <tr> <td>1. 질량</td> <td>대한민국약전</td> <td>속연분율</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>유진주</td> </tr> <tr> <td>2. 확인</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>3. 순도시험</td> <td>대한민국약전</td> <td>원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>유진주</td> </tr> <tr> <td>1) 중금속</td> <td>대한민국약전</td> <td>As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm Pb : 5.00 ppm</td> <td>0.121 ppm 0.0279 ppm 0.0973 ppm</td> <td>2013.10.23</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>2) 중류농도</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>불검출</td> <td>2013.10.28</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>3) 이산화황</td> <td>대한민국약전</td> <td>9 ppm</td> <td>213.10.24</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>4. 건조잔량</td> <td>대한민국약전</td> <td>12.0% 이하(8시건)</td> <td>10.7%</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>5. 휘발</td> <td>대한민국약전</td> <td>9.0% 이하</td> <td>3.3%</td> <td>2013.10.25</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>6. 산용성분비율</td> <td>대한민국약전</td> <td>1.0% 이하</td> <td>0.2%</td> <td>2013.10.28</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>7. 불순물비율</td> <td>대한민국약전</td> <td>12.0% 이상</td> <td>15.3%</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>8. 정밀함</td> <td>대한민국약전</td> <td>표기된 0.1% 이상</td> <td>0.5%</td> <td>2013.10.24</td> <td>이희정</td> </tr> </table> <p>작성자: 유진주, 확인자: 이희정, 판정: 유진주, 판정일자: 2013.10.28</p> <p>(유) 한홍제약 품질관리부</p>	원료명	인종	제외지	제명부	고유번호	제조공급처	송나라코	제외일자	Code Number	MP2506	Manufactured by	2013.10.18	제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number	Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-4	시험번호	13RFA338-001	사용기간	2016.10.21	Test Number	13RFA338-001	Expiry Date	2016.10.21	시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자	1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주	2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진	3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.21	유진주	1) 중금속	대한민국약전	As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm Pb : 5.00 ppm	0.121 ppm 0.0279 ppm 0.0973 ppm	2013.10.23	이숙진	2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.28	박소라	3) 이산화황	대한민국약전	9 ppm	213.10.24	2013.10.24	박소라	4. 건조잔량	대한민국약전	12.0% 이하(8시건)	10.7%	2013.10.24	박소라	5. 휘발	대한민국약전	9.0% 이하	3.3%	2013.10.25	박소라	6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.2%	2013.10.28	박소라	7. 불순물비율	대한민국약전	12.0% 이상	15.3%	2013.10.24	박소라	8. 정밀함	대한민국약전	표기된 0.1% 이상	0.5%	2013.10.24	이희정	<p>«별첨4» 원액제조 원료시험 규정 2013-02</p> <p>원료시험성적서 (Certificate of Analysis)</p> <table border="1"> <tr> <th>원료명</th> <th>수명자</th> <th>제외지</th> <th>제명부</th> </tr> <tr> <td>고유번호</td> <td>MP2511</td> <td>송나라코</td> <td>제외일자</td> </tr> <tr> <td>Code Number</td> <td>MP2511</td> <td>Manufactured by</td> <td>2013.10.18</td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>Request Number</td> </tr> <tr> <td>Batch/Lot Number</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>8131018-4</td> </tr> <tr> <td>시험번호</td> <td>13RFA311-001</td> <td>사용기간</td> <td>2016.09.23</td> </tr> <tr> <td>Test Number</td> <td>13RFA311-001</td> <td>Expiry Date</td> <td>2016.09.23</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>시험항목</th> <th>시험방법</th> <th>시험기준</th> <th>시험결과</th> <th>시험일자</th> <th>시험자</th> </tr> <tr> <td>1. 질량</td> <td>대한민국약전</td> <td>속연분율</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>유진주</td> </tr> <tr> <td>2. 확인</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>3. 순도시험</td> <td>대한민국약전</td> <td>원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.</td> <td>확인</td> <td>2013.10.23</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>1) 중금속</td> <td>대한민국약전</td> <td>Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm</td> <td>1.084 ppm 1.0012 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm</td> <td>2013.10.23</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>2) 중류농도</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>불검출</td> <td>2013.10.23</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>3) 이산화황</td> <td>대한민국약전</td> <td>30ppm이하</td> <td>0.0 ppm</td> <td>2013.10.28</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>4. 건조잔량</td> <td>대한민국약전</td> <td>불검출(8시건)</td> <td>12.0% 이하(8시건)</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>5. 휘발</td> <td>대한민국약전</td> <td>7.0% 이하</td> <td>3.7%</td> <td>2013.10.25</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>6. 산용성분비율</td> <td>대한민국약전</td> <td>1.0% 이하</td> <td>0.2%</td> <td>2013.10.25</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>7. 불순물비율</td> <td>대한민국약전</td> <td>15.0% 이상</td> <td>18.1%</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> </table> <p>작성자: 유진주, 확인자: 이희정, 판정: 유진주, 판정일자: 2013.10.28</p> <p>(유) 한홍제약 품질관리부</p>	원료명	수명자	제외지	제명부	고유번호	MP2511	송나라코	제외일자	Code Number	MP2511	Manufactured by	2013.10.18	제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number	Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-4	시험번호	13RFA311-001	사용기간	2016.09.23	Test Number	13RFA311-001	Expiry Date	2016.09.23	시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자	1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주	2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진	3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.23	이숙진	1) 중금속	대한민국약전	Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm	1.084 ppm 1.0012 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm	2013.10.23	이숙진	2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.23	박소라	3) 이산화황	대한민국약전	30ppm이하	0.0 ppm	2013.10.28	박소라	4. 건조잔량	대한민국약전	불검출(8시건)	12.0% 이하(8시건)	2013.10.24	박소라	5. 휘발	대한민국약전	7.0% 이하	3.7%	2013.10.25	박소라	6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.2%	2013.10.25	박소라	7. 불순물비율	대한민국약전	15.0% 이상	18.1%	2013.10.24	박소라	<p>«별첨4» 원액제조 원료시험 규정 2013-02</p> <p>원료시험성적서 (Certificate of Analysis)</p> <table border="1"> <tr> <th>원료명</th> <th>수명자</th> <th>제외지</th> <th>제명부</th> </tr> <tr> <td>고유번호</td> <td>FA250</td> <td>송나라코</td> <td>제외일자</td> </tr> <tr> <td>Code Number</td> <td>FA250</td> <td>Manufactured by</td> <td>2013.11.08</td> </tr> <tr> <td>제조번호</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>Request Number</td> </tr> <tr> <td>Batch/Lot Number</td> <td>제조공급처</td> <td>700g Random</td> <td>8131018-3</td> </tr> <tr> <td>시험번호</td> <td>13RFA329-002</td> <td>사용기간</td> <td>2016.10.21</td> </tr> <tr> <td>Test Number</td> <td>13RFA329-002</td> <td>Expiry Date</td> <td>2016.10.21</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>시험항목</th> <th>시험방법</th> <th>시험기준</th> <th>시험결과</th> <th>시험일자</th> <th>시험자</th> </tr> <tr> <td>1. 질량</td> <td>대한민국약전</td> <td>속연분율</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>유진주</td> </tr> <tr> <td>2. 확인</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>확인</td> <td>2013.10.21</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>3. 순도시험</td> <td>대한민국약전</td> <td>원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.</td> <td>확인</td> <td>2013.10.23</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>1) 중금속</td> <td>대한민국약전</td> <td>Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm</td> <td>1.208 ppm 0.024 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm</td> <td>2013.10.23</td> <td>이숙진</td> </tr> <tr> <td>2) 중류농도</td> <td>대한민국약전</td> <td>별 명</td> <td>불검출</td> <td>2013.10.28</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>3) 이산화황</td> <td>대한민국약전</td> <td>30ppm이하</td> <td>0.0 ppm</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>4. 건조잔량</td> <td>대한민국약전</td> <td>15.0% 이하</td> <td>15.1%</td> <td>2013.10.24</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>5. 휘발</td> <td>대한민국약전</td> <td>9.0% 이하</td> <td>3.3%</td> <td>2013.10.25</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>6. 산용성분비율</td> <td>대한민국약전</td> <td>1.0% 이하</td> <td>0.3%</td> <td>2013.10.25</td> <td>박소라</td> </tr> <tr> <td>7. 함량</td> <td>대한민국약전</td> <td>Baicalin, Baicalein 및 Wogonin의 합 10.0% 이상</td> <td>15.3%</td> <td>2013.10.24</td> <td>유진주</td> </tr> </table> <p>작성자: 유진주, 확인자: 이희정, 판정: 유진주, 판정일자: 2013.10.28</p> <p>(유) 한홍제약 품질관리부</p>	원료명	수명자	제외지	제명부	고유번호	FA250	송나라코	제외일자	Code Number	FA250	Manufactured by	2013.11.08	제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number	Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-3	시험번호	13RFA329-002	사용기간	2016.10.21	Test Number	13RFA329-002	Expiry Date	2016.10.21	시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자	1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주	2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진	3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.23	이숙진	1) 중금속	대한민국약전	Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm	1.208 ppm 0.024 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm	2013.10.23	이숙진	2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.28	박소라	3) 이산화황	대한민국약전	30ppm이하	0.0 ppm	2013.10.24	박소라	4. 건조잔량	대한민국약전	15.0% 이하	15.1%	2013.10.24	박소라	5. 휘발	대한민국약전	9.0% 이하	3.3%	2013.10.25	박소라	6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.3%	2013.10.25	박소라	7. 함량	대한민국약전	Baicalin, Baicalein 및 Wogonin의 합 10.0% 이상	15.3%	2013.10.24	유진주
원료명	인종	제외지	제명부																																																																																																																																																																																																																																																																																															
고유번호	제조공급처	송나라코	제외일자																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Code Number	MP2506	Manufactured by	2013.10.18																																																																																																																																																																																																																																																																																															
제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-4																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험번호	13RFA338-001	사용기간	2016.10.21																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test Number	13RFA338-001	Expiry Date	2016.10.21																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.21	유진주																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1) 중금속	대한민국약전	As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm Pb : 5.00 ppm	0.121 ppm 0.0279 ppm 0.0973 ppm	2013.10.23	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.28	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3) 이산화황	대한민국약전	9 ppm	213.10.24	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
4. 건조잔량	대한민국약전	12.0% 이하(8시건)	10.7%	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
5. 휘발	대한민국약전	9.0% 이하	3.3%	2013.10.25	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.2%	2013.10.28	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
7. 불순물비율	대한민국약전	12.0% 이상	15.3%	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
8. 정밀함	대한민국약전	표기된 0.1% 이상	0.5%	2013.10.24	이희정																																																																																																																																																																																																																																																																																													
원료명	수명자	제외지	제명부																																																																																																																																																																																																																																																																																															
고유번호	MP2511	송나라코	제외일자																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Code Number	MP2511	Manufactured by	2013.10.18																																																																																																																																																																																																																																																																																															
제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-4																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험번호	13RFA311-001	사용기간	2016.09.23																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test Number	13RFA311-001	Expiry Date	2016.09.23																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.23	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1) 중금속	대한민국약전	Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm	1.084 ppm 1.0012 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm	2013.10.23	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.23	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3) 이산화황	대한민국약전	30ppm이하	0.0 ppm	2013.10.28	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
4. 건조잔량	대한민국약전	불검출(8시건)	12.0% 이하(8시건)	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
5. 휘발	대한민국약전	7.0% 이하	3.7%	2013.10.25	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.2%	2013.10.25	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
7. 불순물비율	대한민국약전	15.0% 이상	18.1%	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
원료명	수명자	제외지	제명부																																																																																																																																																																																																																																																																																															
고유번호	FA250	송나라코	제외일자																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Code Number	FA250	Manufactured by	2013.11.08																																																																																																																																																																																																																																																																																															
제조번호	제조공급처	700g Random	Request Number																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Batch/Lot Number	제조공급처	700g Random	8131018-3																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험번호	13RFA329-002	사용기간	2016.10.21																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Test Number	13RFA329-002	Expiry Date	2016.10.21																																																																																																																																																																																																																																																																																															
시험항목	시험방법	시험기준	시험결과	시험일자	시험자																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1. 질량	대한민국약전	속연분율	확인	2013.10.21	유진주																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2. 확인	대한민국약전	별 명	확인	2013.10.21	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3. 순도시험	대한민국약전	원 20 ppm이하의 물 기아 검출되지 않음.	확인	2013.10.23	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
1) 중금속	대한민국약전	Pb : 5.00 ppm As : 5.00 ppm Cd : 1.00 ppm Cu : 10.00 ppm	1.208 ppm 0.024 ppm 0.00033 ppm 0.2387 ppm	2013.10.23	이숙진																																																																																																																																																																																																																																																																																													
2) 중류농도	대한민국약전	별 명	불검출	2013.10.28	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
3) 이산화황	대한민국약전	30ppm이하	0.0 ppm	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
4. 건조잔량	대한민국약전	15.0% 이하	15.1%	2013.10.24	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
5. 휘발	대한민국약전	9.0% 이하	3.3%	2013.10.25	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
6. 산용성분비율	대한민국약전	1.0% 이하	0.3%	2013.10.25	박소라																																																																																																																																																																																																																																																																																													
7. 함량	대한민국약전	Baicalin, Baicalein 및 Wogonin의 합 10.0% 이상	15.3%	2013.10.24	유진주																																																																																																																																																																																																																																																																																													
인동등 시험성적서	우방자 시험성적서	황금 시험성적																																																																																																																																																																																																																																																																																																

다) YG-1 정제 제조공정 확립 및 기준 규격 및 시험방법 확립

① YG-1 제조공정 확립

■ YG-A, YG-B, YG-1 및 임상시험용 YG-1 정제 제조

YG-1의 제조 공정을 확립하기 위해 3 batch 제조를 하고 실측치를 기준으로 평균 수율을 정하고 제조 공정을 확립하였음.

YG-1은 YG-A(인동등, 우방자 혼합 추출물)과 YG-B(황금 추출물) 건조엑스를 제조하고 두 건조엑스를 일정 비율로 혼합하여 제조함. YG-1 정제는 건조엑스에 선정된 부형제, 붕해제, 활택제 등을 혼합하여 압출 성형방식으로 타정을 실시하고, 팬코팅을 통해 안정성을 확보하였음.

제조지시기록서

제품명 : YG-A 건조엑스 CODE No. : YG-A 추출기 no. CM-05
 제조번호 : 14001 총원료량 : 10kg
 발행일 : 2014년03월28일
 제조일 : 2014년04월01일
 사용기한 : 2017년03월28일
 공정 : 침량,추출,농축

발행	발행자	확인자	책임자
형	Q	조희	전

공정	작업내용						
침량	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. (침량, 불량) * 작업장의 청결상태를 확인한다. * 작업 기구류는 청소관리규정에 따라 청소되었는지 확인한다. * 규정된 작업복장을 갖추었는지 확인한다. - 장갑, 마스크, 작업복, 작업화						
	2. 제조지시서에 따라 원료를 확인하고 침량한다.						
관리번호	원료명	규격	기준량kg	지시량kg	사용량kg	칭량자	확인자
1401	인종	KP	7.50	7.50	7.50	이병민	전
1401	우방자	KP	2.50	2.50	2.50	이병민	전

1차추출	작업내용						
4/1	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. (침량, 불량) * 작업장의 청결상태를 확인한다. * 추출에 사용되는 추출틀과 및 기구류는 청소관리규정에 따라 청소되었는지 확인한다. * 기계 및 별부의 작동상태는 양호한지 확인한다. - 스팀, 트랩, 냉각수밸브 점검 * 규정된 작업복장을 갖추었는지 확인한다. - 장갑, 마스크, 작업복, 작업화						
	2. 침량지시서의 내용과 라벨을 확인하고 재침량하여 확인 서명한다.						
관리번호	원료명	지시량kg	사용량kg	인수자	인계자		
1401	인종	7.50	7.50			3/50인계자	
1401	우방자	2.50	2.50			3/50인계자	

3. 침량된 원료를 추출기1(CM-05)에 투입한다.						
확인사항	지시사항	기록사항	작업자	확인자	작업시간	특이사항
용매량(L)	200.0	200.0			4/1	* 30% 주정
온도(℃)	90±2	90			9:20	
유지시간(h)	3	2			12:00	
brix	-	-				
추출기1	CM-05	CM-05				

점	담당자	발행자	확인자	책임자
수	조희	Q	조희	전

(유) 한 농 제 약

1/3

제조지시기록서

제품명 : YG-B 건조엑스 CODE No. : YG-B 추출기 no. CM-05
 제조번호 : 14001 총원료량 : 5.7kg
 발행일 : 2014년04월04일
 제조일 : 2014년04월07일
 사용기한 : 2017년04월04일
 공정 : 침량,추출,농축

발행	발행자	확인자	책임자
형	Q	조희	전

공정	작업내용						
침량	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. (침량, 불량) * 작업장의 청결상태를 확인한다. * 작업 기구류는 청소관리규정에 따라 청소되었는지 확인한다. * 규정된 작업복장을 갖추었는지 확인한다. - 장갑, 마스크, 작업복, 작업화						
	2. 제조지시서에 따라 원료를 확인하고 침량한다.						
관리번호	원료명	규격	기준량kg	지시량kg	사용량kg	칭량자	확인자
1401	황금	KP	5.70	5.70	5.70	이병민	전

1차추출	작업내용						
4/7	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. (침량, 불량) * 작업장의 청결상태를 확인한다. * 추출에 사용되는 추출틀과 및 기구류는 청소관리규정에 따라 청소되었는지 확인한다. * 기계 및 별부의 작동상태는 양호한지 확인한다. - 스팀, 트랩, 냉각수밸브 점검 * 규정된 작업복장을 갖추었는지 확인한다. - 장갑, 마스크, 작업복, 작업화						
	2. 침량지시서의 내용과 라벨을 확인하고 재침량하여 확인 서명한다.						
관리번호	원료명	지시량kg	사용량kg	인수자	인계자		
1401	황금	5.70	5.7			3/50인계자	

3. 침량된 원료를 추출기1(CM-05)에 투입한다.						
확인사항	지시사항	기록사항	작업자	확인자	작업시간	특이사항
용매량(L)	114.0	114.0			9:20	* 30% 주정
온도(℃)	90±2	91			12:00	
유지시간(h)	3	2				
brix	-	-				
추출기1	CM-05	CM-05				

점	담당자	발행자	확인자	책임자
수	조희	Q	조희	전

(유) 한 농 제 약

1/3

제조지시기록서 - 침량,혼합

제품명 : YG-1 건조엑스
 제조번호 : 14001
 발행일 : 2014년 05월 12일 침량일자 : 2014년 5월 13일

발행	발행자	확인자	책임자
형	Q	조희	전

사용할 원료의약품 및 그 분량

날짜	시간	공정	작업내용				기록사항	작업자	확인자	비고	
5/13	10:00 10:20	준비	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. * 작업장 청소상태가 양호한지 확인한다. * 자물 청소상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 자물 작동상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 원료의 보관상태가 양호한지 확인한다. - 원료시탈 리벨 확인 * 작업복장이 양호한지 확인한다.				0				
		침량	2. 지시서에 따라 원료를 확인하고 침량한다.				0				
시행번호		원료명	규격	지시량 kg	사용량 kg	칭량자	확인자	비고			
2014E01702		YG-A	발규	1.30	1.30	이병민	전				
2014E01861		YG-B	발규	1.95	1.95						
합계				3.25	3.25						

날짜	시간	공정	작업내용				기록사항	작업자	확인자	비고	
5/13	10:50	준비	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. * 작업장 청소상태가 양호한지 확인한다. * 기계 청소상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 기계 작동상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 원료의 보관상태가 양호한지 확인한다. * 작업복장이 양호한지 확인한다.				0				
		혼합	2. 다음의 원료를 혼합기(MX-01)에 넣고 5분간 혼합한다.(A:360, C:1800) YG-A _____ 1.30 kg YG-B _____ 1.95 kg				5				
3. 혼합이 끝난 것은 YG-14001 라벨을 부착하고 중량을 확인후 QC에 제재용 원료 시험의뢰한다.											

점	담당자	발행자	확인자	책임자
수	조희	Q	조희	전

(유) 한 농 제 약

1/1

제조지시기록서 - 침량,혼합

제품명 : YG-1 침
 제조번호 : 14001
 발행일 : 2014년 06월 17일 침량일자 : 2014년 6월 18일

발행	발행자	확인자	책임자
형	Q	조희	전

사용할 원료의약품 및 그 분량

날짜	시간	공정	작업내용				기록사항	작업자	확인자	비고	
6/18	9:30 10:30	준비	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. * 작업장 청소상태가 양호한지 확인한다. * 자물 청소상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 자물 작동상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 원료의 보관상태가 양호한지 확인한다. - 원료시탈 리벨 확인 * 작업복장이 양호한지 확인한다. -측정원: 1kg=1000g				0				
		침량	2. 지시서에 따라 원료를 확인하고 침량한다.				0				
시행번호		원료명	규격	허가량 mg(500g)	기준량	지시량	사용량	칭량자	확인자	비고	
2014E02041		YG-1 14001	발규	230.0	3.25 kg	3.25 kg	3.25 kg	이병민	전		
14RND012-001		미결정셀룰로오스	KP	245.0	3.18 kg	3.18 kg	3.18 kg				
14RND001-002		옥수수전분	KP	100.0	1.30 kg	1.30 kg	1.30 kg	이병민	전		
14RND001-001		이산화규소	NF	10.0	0.13 kg	0.13 kg	0.13 kg				
14RND001-003		소데아인산마크그네슘	KP	5.0	65.0 g	65.0 g	65.0 g	이병민	전		
14RND001-004		카르복시메틸셀룰로오스칼슘	KP	20.0	0.26 kg	0.26 kg	0.26 kg				
14RND001-005		HPMC	식정	8.4	109.2 g	109.2 g	109.2 g	이병민	전		
14RND001-006		이산화티타늄	식정	5.5	71.5 g	71.5 g	71.5 g				
14RND003-001		리튬옥사이드	KP	0.2	2.6 g	2.6 g	2.6 g	이병민	전		
14RND001-008		글리세린	식정	5.5	71.5 g	71.5 g	71.5 g				
14RND001-001		카르복시메틸셀룰로오스칼슘	KP	0.2	2.6 g	2.6 g	2.6 g	이병민	전		
14RND002-001		리튬옥사이드	KP	0.2	2.6 g	2.6 g	2.6 g				
합계				650.0	6.45 kg	6.45 kg	6.45 kg				

날짜	시간	공정	작업내용				기록사항	작업자	확인자	비고	
6/18	10:50	준비	1. 작업전 준비사항을 점검하고 양호한지 확인한다. * 작업장 청소상태가 양호한지 확인한다. * 기계 청소상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 기계 작동상태가 양호한지 확인한다. - 리벨확인 * 원료의 보관상태가 양호한지 확인한다. * 작업복장이 양호한지 확인한다.				0				
		혼합	2. 다음의 원료를 혼합기(MX-01)에 넣고 5분간 혼합한다.(A:360, C:1800) YG-1 14001 _____ 3.25 kg 미결정셀룰로오스 _____ 3.18 kg 옥수수전분 _____ 1.30 kg 이산화규소 _____ 0.13 kg 소데아인산마크그네슘 _____ 65.0 g 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 _____ 2.6 g HPMC _____ 109.2 g 이산화티타늄 _____ 71.5 g 리튬옥사이드 _____ 2.6 g 글리세린 _____ 71.5 g				5				
3. 혼합이 끝난 것은 반제품 라벨을 부착하고 중량을 확인 후 타점용 인수인계한다.											

점	담당자	발행자	확인자	책임자
수	조희	Q	조희	전

(유) 한 농 제 약

1/1

■ YG-1 정제 제조

임상시험계획승인신청(Investigational New Drug Application)을 위해서는 임상시험에 사용될 완제 의약품의 용량을 결정하여 제조된 임상약의 품질관리시험법(기준 및 시험방법) 및 제품의 사용기간 확립을 위한 안정성 자료의 제출이 필요함.

공정 번호	공정 명칭	원료 시약 용매 등
1	원료의약품의 칭량	주 성분 우방자 (KP) 주 성분 황금 (KP) 주 성분 인동 (KP) 부 형 제 미결정셀룰로오스 (KP) 옥수수전분 (KP) 경질무수규산 (NF) 붕 해 제 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘(KP) 활 택 제 스테아린산마그네슘 (KP) 코팅기제 히드록시프로필셀룰로오스2910 (KP) 글리세린지방산에스테르 (KP) 차광제 산화티탄(KP) 착색제 녹색 3호 (KPTaCS) 적색 40호 알루미늄레이크 (KPTaCS) 황색 5호 알루미늄레이크 (KPTaCS)
2	추출, 농축, 건조 및 혼합	YG-A건조엑스(7.14 → 1) : 공정 1의 주성분 인동, 우방자를 정선하여 적당한 크기(파쇄기 30 mm)로 한 다음 원료약품의 분량대로 각 생약을 달아 추출기에 넣고 20배의 30%주정(KP)를 넣어 88 ~ 92 °C에서 3시간동안 1회 추출한다. 추출액을 5 μm 크기의 마이크로필터를 이용하여 여과하고 잔사를 동일 조건으로 2차 추출하고 여과 후 60 °C 이하에서 감압농축 후 건조하여 YG-A 건조엑스를 얻는다(수득율 14.00 %). YG-B건조엑스(2.19 → 1): 공정 1의 주성분 황금을 정선하여 적당한 크기(파쇄기 30 mm)로 한 다음 원료약품의 분량대로 각 생약을 달아 추출기에 넣고 20배의 30%주정(KP)를 넣어 88 ~ 92 °C에서 3시간동안 1회 추출한다. 추출액을 5 μm 크기의 마이크로필터를 이용하여 여과하고 잔사를 동일 조건으로 2차 추출하고 여과 후 60 °C 이하에서 감압농축 후 건조하여 YG-B 건조엑스를 얻는다(수득율 45.61 %). 상기 YG-A(7.14 → 1)와 YG-B(2.19 → 1)를 일정 비율로 혼합하여 YG-1 건조엑스를 얻는다.
3	혼합	공정 2의 YG-1 건조엑스 공정 1의 부형제

		공정 1의 봉해제 공정 1의 활택제
4	타정	공정 3의 혼합물
5	코팅액의 조제	공정 1의 코팅기제 공정 1의 차광제 공정 1의 착색제 정제수(KP) 에탄올(KP)
6	코팅	공정 4의 반제품 공정 5의 코팅액
7	포장	공정 6의 반제품

■ 임상시험 용량 설정 근거

전북대학교와 원광대학교에서 YG-1의 소염 및 진통 효능, 거담활성 및 해열효능에 대한 전임상 자료 및 4주 반복투여 독성시험 자료를 바탕으로 임상시험 용량을 결정하였음.

• 임상시험 용량

- 안전성 자료로써 4주 반복투여 독성시험 결과 NOAEL(Observed adverse effect level)은 2,500 mg/kg/day를 상회한다는 결과를 얻음.
- Rat로 진행된 독성시험 결과를 바탕으로 HED(Human equivalent dose)를 FDA 가이드 라인을 참고하여 체표면적환산 식으로 인체투여용량을 구하였으며, HED는 24,000 mg/60kg bw/day 임.

$$\text{※ HED(mg/60kg bw/day)} = 2,500 \text{ mg/kg/day} \times 6/37 \times 60 \text{ kg bw}$$

- 유효성 자료로써 소염 및 진통효능은 30, 100 mg/kg(rat)에서 유의성 있는 결과를 얻었으며, 거담 활성은 200 mg/kg(rat)였다. 또한 해열 효능은 100, 400 mg/kg에서 유의성 있는 결과를 보였음.

이상의 결과를 바탕으로 안전성과 유효성을 확보할 수 있는 임상용량을 설정하였으며, rat가 사람에 비해 약물대사 속도가 월등히 높고 또한 순응도에 대한 중간 특이성을 고려하여 인체적용시험 투여 용량을 1,000 mg/day, 1,500 mg/day로 설정하였음.

$$: 100 \text{ mg/kg/day} \times 6/37 \times 60 \text{ kg bw} = 960 \text{ mg/60kg bw/day}$$

$$: 150 \text{ mg/kg/day} \times 6/37 \times 60 \text{ kg bw} = 1,440 \text{ mg/60kg bw/day}$$

■ 임상시험용 의약품 진약/위약

YG-1 정(진약)	YG-1 정(위약)
	
	
 <p>Chromatogram showing two peaks labeled "Bacopin - 8.020" and "Bacopin - 16.425". The y-axis is labeled "AU" and ranges from 0.00 to 2.40. The x-axis is labeled "Minutes" and ranges from 0.00 to 45.00.</p>	 <p>Chromatogram showing a flat baseline with no significant peaks. The y-axis is labeled "AU" and ranges from 0.00 to 0.30. The x-axis is labeled "Minutes" and ranges from 0.00 to 45.00.</p>

② YG-1의 기준 규격 확립

YG-A, YG-B, YG-1 및 YG-1 정제의 기준 규격 확립을 위하여 3 batch 제조된 샘플로 시험을 실시하여 각각의 기준규격 설정 근거자료를 확보하여 최종 기준 규격 및 시험방법을 확립하였음.

■ 시험 성적서

제제용 원료 시험 성적서					
제 품 명	YG-A 건조엑스	Code 번호	E-YG-A		
제 조 번 호	14001	의 회 부 서	의약품개발		
시 험 번 호	2014E01702	시 험 일 자	2014.04.16		
시 험 의 회 번 호	R140415-3				
시 험 랑 목	시 험 방 법	시 험 기 준	시 험 결 과	시 험 자	
1. 성 상	육안으로 외관을 관찰한다.	복이한 향이 있는 황갈색~갈색의 건조엑스	복이한 향이 있는 황갈색~갈색의 건조엑스	유건주	
2. 확 인	대한민국약전 인동등, 우방자 확인시험법	확인되어야한다	확인	이현진	
3. 순도시험					
1) 중금속시험 - 총 중금속 - Pb - As	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 중금속시험법	30 ppm 이하 5 ppm 이하 3 ppm 이하	비검출 0.38 ppm	김현주	
2) 잔류농약	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 잔류농약시험법	총 DDT 0.1 ppm 이하 총 BHC 0.2 ppm 이하 총 Aldrin 0.01 ppm 이하 총 Dieldrin 0.01 ppm 이하 총 Endrin 0.01 ppm 이하	불검출	박지하	
4. 건조 감량	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 건조감량시험법	4.0% 이하	3.2%	김현주	
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 회분시험법	10.3% 이하	6.4%	김현주	
6. 정 량					
1) 인동등 중 Loganin		23.43 mg/g 이상	26.50 mg/g	유건주	
2) 인동등 중 Sweroside	별규) YG-A 건조엑스(7.16~1) 인동등, 우방자 정량법	5.49 mg/g 이상	5.80 mg/g	유건주	
3) 인동등 중 Loganic acid		3.56 mg/g 이상	4.32 mg/g	유건주	
4) 우방자 중 Arctiin		105.74 mg/g 이상	118.98 mg/g	유건주	
7. 미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 중 미생물한도시험법	항초기생균상 1×10 ⁴ /g 이하 항곰팡이상 1×10 ⁴ /g 이하 항세균상 1×10 ⁴ /g 이하 항효모상 1×10 ⁴ /g 이하 항포도주균상 불검출	1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 불검출	김현주	
판정결과: 적합 판정일자: 2014년 4월 22일					
			시험자	확인자	승인자
			유건주	유건주	유건주

(유) 한 농 계 약 품 질 관 리 부

제제용 원료 시험 성적서					
제 품 명	YG-B 건조엑스	Code 번호	E-YG-B		
제 조 번 호	14001	의 회 부 서	의약품개발		
시 험 번 호	2014E01861	시 험 일 자	2014.04.24		
시 험 의 회 번 호	R140423-1				
시 험 랑 목	시 험 방 법	시 험 기 준	시 험 결 과	시 험 자	
1. 성 상	육안으로 외관을 관찰한다.	복이한 향이 있는 황갈색의 건조엑스	복이한 향이 있는 황갈색의 건조엑스	유건주	
2. 확 인	대한민국약전 황금 확인시험법	확인되어야한다	확인	이현진	
3. 순도시험					
1) 중금속시험 - 총 중금속 - Pb - As	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 중금속시험법	30 ppm 이하 5 ppm 이하 3 ppm 이하	비검출 0.42 ppm	김현주	
2) 잔류농약	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 잔류농약시험법	총 DDT 0.1 ppm 이하 총 BHC 0.2 ppm 이하 총 Aldrin 0.01 ppm 이하 총 Dieldrin 0.01 ppm 이하 총 Endrin 0.01 ppm 이하	불검출	박지하	
4. 건조 감량	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 건조감량시험법	4.8% 이하	4.0%	김현주	
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 회분시험법	7.2% 이하	5.9%	김현주	
6. 정 량					
황금 중 Baicalin+ Baicalein	대한민국약전 황금 정량법	175.20mg/g 이상	198.03mg/g	김현주	
7. 미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 중 미생물한도시험법	항초기생균상 1×10 ⁴ /g 이하 항곰팡이상 1×10 ⁴ /g 이하 항세균상 1×10 ⁴ /g 이하 항효모상 1×10 ⁴ /g 이하 항포도주균상 불검출	1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 불검출	김현주	
판정결과: 적합 판정일자: 2014년 4월 28일					
			시험자	확인자	승인자
			유건주	유건주	유건주

(유) 한 농 계 약 품 질 관 리 부

제제용 원료 시험 성적서					
제 품 명	YG-1 건조엑스	Code 번호	E-YG-1		
제 조 번 호	14001	의 회 부 서	의약품개발		
시 험 번 호	2014E02241	시 험 일 자	2014.05.21		
시 험 의 회 번 호	R140520-1				
시 험 랑 목	시 험 방 법	시 험 기 준	시 험 결 과	시 험 자	
1. 성 상	육안으로 외관을 관찰한다.	복이한 향이 있는 황갈색~갈색의 건조엑스	복이한 향이 있는 황갈색~갈색의 건조엑스	유건주	
2. 확 인	대한민국약전 인동등, 우방자, 황금 확인시험법	확인되어야한다	확인	이현진	
3. 순도시험					
1) 중금속시험 - 총 중금속 - Pb - As	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 중금속시험법	30 ppm 이하 5 ppm 이하 3 ppm 이하	비검출 0.25 ppm 0.25 ppm	김현주	
2) 잔류농약	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 잔류농약시험법	총 DDT 0.1 ppm 이하 총 BHC 0.2 ppm 이하 총 Aldrin 0.01 ppm 이하 총 Dieldrin 0.01 ppm 이하 총 Endrin 0.01 ppm 이하	불검출	박지하	
4. 건조 감량	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 건조감량시험법	2.9% 이하	2.2%	김현주	
5. 회 분	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 회분시험법	7.8% 이하	6.5%	김현주	
6. 정 량					
1) 인동등 중 Loganin		10.31 mg/g 이상	10.95 mg/g	유건주	
2) 인동등 중 Sweroside	별규) YG-1 건조엑스 중 인동등, 우방자 정량법	2.40 mg/g 이상	2.40 mg/g	유건주	
3) 인동등 중 Loganic acid		1.54 mg/g 이상	1.65 mg/g	유건주	
4) 우방자 중 Arctiin		46.49 mg/g 이상	50.63 mg/g	유건주	
5) 황금 중 Baicalin+ Baicalein	대한민국약전 황금 정량법	102.11 mg/g 이상	112.53 mg/g	김현주	
8. 미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 중 미생물한도시험법	항초기생균상 1×10 ⁴ /g 이하 항곰팡이상 1×10 ⁴ /g 이하 항세균상 1×10 ⁴ /g 이하 항효모상 1×10 ⁴ /g 이하 항포도주균상 불검출	1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 1000CFU/g 이하 불검출	김현주	
판정결과: 적합 판정일자: 2014년 6월 1일					
			시험자	확인자	승인자
			유건주	유건주	유건주

(유) 한 농 계 약 품 질 관 리 부

완제품 시험지시서 및 성적서					
제 품 명	YG-1정	Code 번호	F-YG-1		
제 조 번 호	14001	의 회 부 서	포장실		
시 험 번 호	2014F04301	시 험 일 자	2014.07.08		
시 험 의 회 번 호	R140707-1				
시 험 랑 목	시 험 방 법	시 험 기 준	시 험 결 과	시 험 자	
1. 성 상	육안으로 외관을 관찰한다.	적갈색의 광택있는 흰색 분말	적갈색의 광택있는 흰색 분말	김현주	
2. 확 인 시험	대한민국약전 인동등, 우방자, 황금 확인시험법	확인	확인	이현진	
3. 분 해	대한민국약전 일반시험법 분해시험법	60분 이하	20분	김현주	
4. 순도 시험					
1) 중금속	대한민국약전 일반시험법 중 생약시험법의 중금속시험법	총 중금속 30 ppm 이하	비검출	김현주	
5. 질량 편차	대한민국약전 일반시험법 중 정제시험법 중 질량편차시험법	5% 이하	각각 2%	김현주	
6. 정 량					
1) 인동등 중 Loganin		3.05mg/정 이상	3.39mg/정	유건주	
2) 인동등 중 Sweroside	별규) YG-1 건조엑스 중 인동등, 우방자 정량법	0.72mg/정 이상	0.99mg/정	유건주	
3) 인동등 중 Loganic acid		0.50mg/정 이상	0.57mg/정	유건주	
4) 우방자 중 Arctiin		16.02mg/정 이상	16.70mg/정	유건주	
5) 황금 중 Baicalin+ Baicalein	대한민국약전 황금 정량법	35.03mg/정 이상	37.08mg/정	김현주	
7. 미생물한도시험	대한민국약전 일반시험법 중 미생물한도시험법	항초기생균상 1×10 ⁴ /g 이하 항곰팡이상 1×10 ⁴ /g 이하 항세균상 1×10 ⁴ /g 이하 항효모상 1×10 ⁴ /g 이하 항포도주균상 불검출	1000CFU/정 이하 1000CFU/정 이하 1000CFU/정 이하 1000CFU/정 이하 불검출	김현주	
판정결과: 적합 판정일자: 2014. 7. 21					
			시험자	확인자	승인자
			김현주	유건주	유건주

(유) 한 농 계 약 품 질 관 리 부

■ YG-A 건조엑스 건조감량 기준규격 설정 근거

• 건조감량

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 건조감량항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여 얻은 결과의 평균을 기준으로 설정함.

$$\text{건조감량} = \frac{(\text{샘플용량} + \text{용기무게}) - \text{건조 후 무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	1.002	53.586	54.556	3.2	3.2
14001-2	1.048	53.536	54.550	3.2	
14001-3	1.168	53.351	54.482	3.2	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	1.036	53.335	54.340	3.0	3.2
14002-2	1.093	53.529	54.585	3.4	
14002-3	1.007	61.434	62.410	3.1	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	1.174	60.176	61.309	3.5	3.4
14003-2	1.057	59.999	61.021	3.3	
14003-3	1.059	61.803	62.826	3.4	

3 batch 평균값 (3.2 + 3.2 + 3.4 / 3)					3.3
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(3.3×120%)				4.0

■ YG-A 건조엑스 건조감량 기준규격 설정 근거

• 회 분

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분 항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여 얻은 결과의 평균으로 기준을 설정함.

$$\text{회 분} = \frac{\text{회화 후 무게} - \text{용기무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

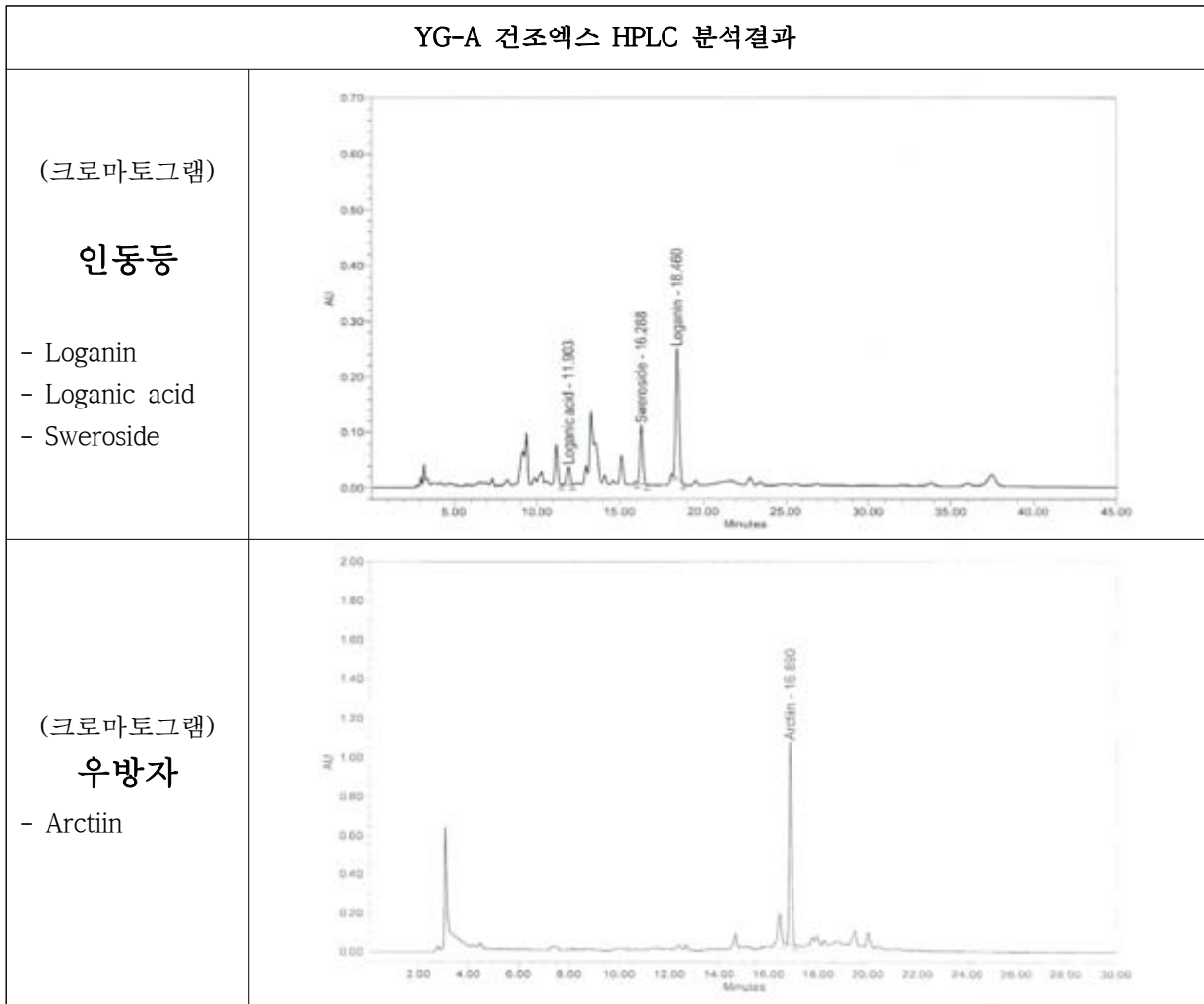
Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	2.601	35.592	35.772	6.9	7.3
14001-2	2.216	36.704	36.885	6.8	
14001-3	2.206	36.225	36.403	8.1	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	2.306	34.436	34.658	9.6	9.8
14002-2	2.336	36.430	36.659	9.8	
14002-3	2.430	36.244	36.486	10.0	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	3.000	36.230	36.448	9.1	8.7
14003-2	2.397	36.436	36.642	8.6	
14003-3	2.581	29.621	29.838	8.4	

3 batch 평균값 (7.3 + 9.8 + 8.7 / 3)					8.6
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(8.6×120%)				10.3

■ YG-A 건조엑스 지표성분의 함량 기준규격 설정 근거



• 함 량

별규 YG-A 건조엑스(7.16 → 1) 중 인동등, 우방자 정량법에 따라 시험하였으며 3 batch 당 3회 반복 분석하여 평균값의 90% 이상으로 기준을 설정함

- 인동 중 Loganic acid (mg/g)

$$\text{Loganic acid(mg/g)} = \frac{\text{표준품취한량(mg)}}{\text{표준액의 용량}} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{검액의용량}}{M_T} \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Loganic acid 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Loganic acid 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

	취한량(mg)	피크면적	A_S	표준액 용량	순도(%)
Loganic acid	3.40	1001123	1001123	20.000	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.8041	411769	4.26	4.22
14001-2	0.6282	318907	4.22	
14001-3	0.8129	408774	4.18	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.6975	297296	3.55	3.75
14002-2	0.6214	290985	3.90	
14003-3	0.6598	300839	3.79	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.6760	308648	3.80	3.88
14003-2	0.6907	332466	4.01	
14003-3	0.6624	305513	3.84	

3 batch 평균값 (4.22 + 3.75 + 3.88 / 3)				3.95
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(3.95×90%)			3.56

- 인동 중 Sweroside (mg/g)

$$\text{Sweroside(mg/g)} = \frac{\text{표준품취한량(mg)}}{\text{표준액의 용량}} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{검액의용량}}{M_T} \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Sweroside 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Sweroside 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

	취한량(mg)	피크면적	A_S	표준액 용량	순도(%)
Sweroside	3.20	2237753	2237753	20.000	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.8041	1335762	5.82	5.80
14001-2	0.6282	1044107	5.82	
14001-3	0.8129	1333524	5.75	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.6975	1247387	6.27	6.51
14002-2	0.6214	1193309	6.73	
14003-3	0.6598	1231093	6.54	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.6760	1132509	5.87	5.98
14003-2	0.6907	1214448	6.16	
14003-3	0.6624	1115737	5.90	

3 batch 평균값 (5.80 + 6.51 + 5.98 / 3)				6.10
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(6.10×90%)			5.49

- 인동 중 Loganin (mg/g)

$$\text{Loganin(mg/g)} = \frac{\text{표준품취한량(mg)}}{\text{표준액의 용량}} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{검액의용량}}{M_T} \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Loganin 피크 면적
A_S : 표준액 중 Loganin 피크 면적
M_T : 검체 취한량(g)

	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Loganin	4.20	311366	311366	100.000	97

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.8041	3273395	26.63	26.50
14001-2	0.6282	2558937	26.65	
14001-3	0.8129	3257407	26.22	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.6975	2749301	26.50	27.46
14002-2	0.6214	2626070	28.42	
14003-3	0.6598	2695935	27.47	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.6760	2595250	23.67	24.13
14003-2	0.6907	2790517	24.91	
14003-3	0.6624	2557919	23.81	
3 batch 평균값 (26.50 + 27.46 + 24.13 / 3)				26.03
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(26.03×90%)			23.43

- 우방자 중 Arctiin (mg/g)

$$\text{Arctiin(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} / \text{표준액의 용량} \times A_T / A_S \times \text{검액의용량} / M_T \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Arctiin 피크 면적
A_S : 표준액 중 Arctiin 피크 면적
M_T : 검체 취한량(g)

우방자	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Arctiin	1.00	745134	745134	5.000	95

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.8041	7414087	117.55	117.75
14001-2	0.6282	5869650	119.13	
14001-3	0.8129	7432628	116.57	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.6975	6255014	114.33	116.35
14002-2	0.6214	5635254	115.62	
14003-3	0.6598	6163191	119.09	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.6760	6081013	114.69	116.37
14003-2	0.6907	6112014	112.82	
14003-3	0.6624	6317749	121.60	

3 batch 평균값 (117.75 + 116.35 + 116.37 / 3)				116.82
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(116.82×90%)			105.14

■ YG-B 건조엑스 건조감량 기준규격 설정 근거

- 건조감량

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 건조감량항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여

얻은 결과의 평균을 기준으로 설정함.

$$\text{건조감량} = \frac{(\text{샘플용량} + \text{용기무게}) - \text{건조 후 무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	1.052	61.872	62.883	3.9	4.0
14001-2	1.005	61.682	62.647	4.0	
14001-3	1.038	60.563	61.559	4.1	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	1.112	60.694	61.761	4.1	3.9
14002-2	1.105	53.488	54.552	3.7	
14002-3	1.155	61.499	62.608	4.0	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	1.045	53.492	54.491	4.4	4.0
14003-2	1.137	53.457	54.551	3.8	
14003-3	1.168	61.273	62.395	3.9	

3 batch 평균값 (4.0 + 3.9 + 4.0 / 3)					4.0
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(4.0×120%)				4.8

■ YG-B 건조엑스 회분 기준규격 설정 근거

• 회 분

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분 항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여 얻은 결과의 평균으로 기준을 설정함.

$$\text{회 분} = \frac{\text{회화 후 무게} - \text{용기무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

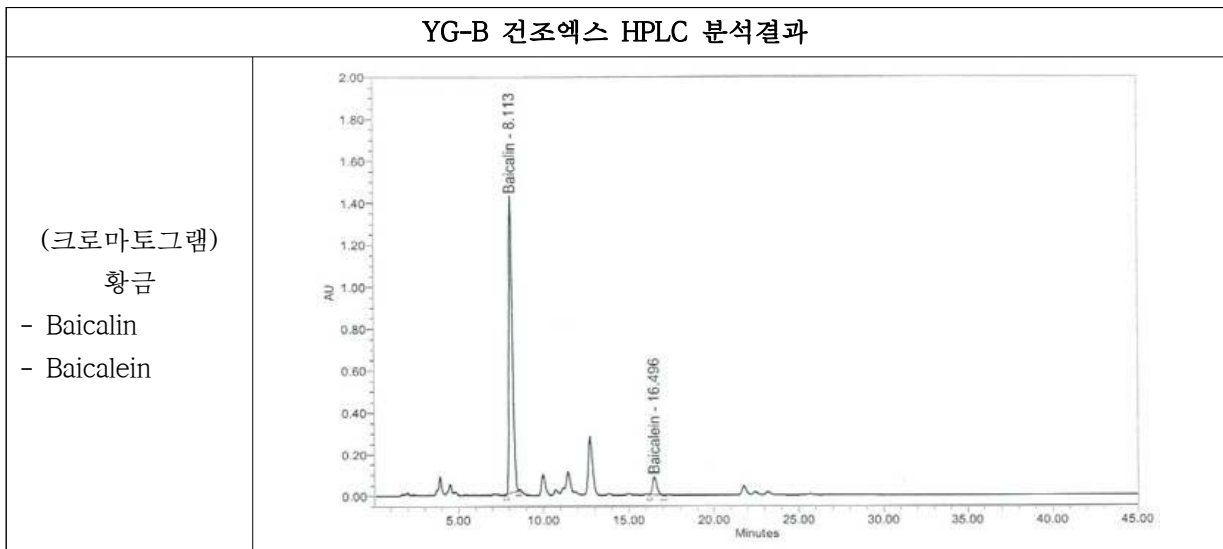
Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	2.193	34.443	34.573	5.9	5.9
14001-2	2.331	32.091	32.229	5.9	
14001-3	2.471	36.226	36.371	5.9	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	2.405	29.419	29.562	6.0	6.0
14002-2	2.463	29.569	29.716	6.0	
14002-3	2.343	36.203	36.340	5.9	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	2.381	35.676	35.820	6.1	6.0
14003-2	2.490	36.425	36.572	5.9	
14003-3	2.256	35.885	36.020	6.0	

3 batch 평균값 (5.9 + 6.0 + 6.0 / 3)					6.0
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(6.0×120%)				7.2

■ YG-B 건조엑스 지표성분의 함량 기준규격 설정 근거



• 함 량

대한민국약전 중 황금 정량법에 따라 시험하였으며, 3 batch 당 3회 반복 분석하여 황금 중 baicalin, baicalein의 합의 평균값의 90% 이상으로 기준을 설정함

- 황금 중 Baicalin (mg/g)

$$\text{Baicalin(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} \times A_T / A_S \times 1 / M_T \times 5 \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Baicalin 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Baicalin 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

황금	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Baicalin	10.2	1795012	1795012	20	95

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.2725	1907486	188.94	189.71
14001-2	0.2628	1843505	189.34	
14001-3	0.2624	1855386	190.85	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.2686	1745446	177.48	179.52
14002-2	0.2607	1731588	181.41	
14003-3	0.2594	1706513	179.68	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.2916	2001771	187.51	188.66
14003-2	0.2794	1950816	190.72	
14003-3	0.2905	1996590	187.74	

- 황금 중 Baicalein (mg/g)

$$\text{Baicalein(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} \times A_T / A_S \times 1 / M_T \times 5 \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Baicalein 피크 면적
A_S : 표준액 중 Baicalein 피크 면적
M_T : 검체 취한량(g)

황금	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Baicalein	7.10	1976136	1976136	20	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.2725	1432286	9.25	9.02
14001-2	0.2628	1333580	8.93	
14001-3	0.2624	1324533	8.89	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.2686	1379917	9.14	8.82
14002-2	0.2607	1254794	8.57	
14003-3	0.2594	1276409	8.76	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.2916	1405699	8.58	8.34
14003-2	0.2794	1331295	8.48	
14003-3	0.2905	1298178	7.95	

- 황금 중 Baicalin, Baicalein의 함량 기준 (mg/g)

Batch	Baicalein	Baicalin	합계(mg/g)
YG-B 14001-1	9.25	188.94	198.19
YG-B 14001-2	8.93	189.34	198.27
YG-B 14001-3	8.89	190.85	199.74
평균값			198.73
YG-B 14002-1	9.14	177.48	186.62
YG-B 14002-2	8.57	181.41	189.98
YG-B 14002-3	8.76	179.68	188.44
평균값			188.35
YG-B 14003-1	8.58	187.51	196.09
YG-B 14003-2	8.48	190.72	199.2
YG-B 14003-3	7.95	187.74	195.69
평균값			196.99
3 batch 평균값 (198.73 + 188.35 + 196.99 / 3)			194.69
3 batch 평균값의 90% 이상(6.0×90%)			175.22

■ YG-1 건조엑스 건조감량 기준규격 설정 근거

YG-A와 YG-B를 일정 비율로 혼합한 YG-1에 대한 기준 규격을 설정하기 위하여 혼합된 샘플 3 batch에 대한 시험을 실시하고 각 항목에 대한 기준 규격을 확립하였음.

• YG-1 건조감량

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 건조감량항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여 얻은 결과의 평균을 기준으로 설정함.

$$\text{건조감량} = \frac{(\text{샘플용량} + \text{용기무게}) - \text{건조 후 무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	1.043	60.326	61.346	2.2	2.3
14001-2	1.279	60.642	61.892	2.3	
14001-3	0.988	53.323	54.288	2.3	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	1.125	61.444	62.544	2.2	2.2
14002-2	1.366	60.302	61.64	2.1	
14002-3	1.076	61.494	62.546	2.2	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	건조후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	1.048	53.339	54.359	2.7	2.6
14003-2	1.064	61.744	62.782	2.4	
14003-3	1.018	61.561	62.553	2.6	

3 batch 평균값 (2.3 + 2.2 + 2.6 / 3)					2.4
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(2.4×120%)				2.9

■ YG-1 건조엑스 회분 기준규격 설정 근거

• YG-1 회분

대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분 항에 따라 3 batch 당 3회 반복 시험하여 얻은 결과의 평균으로 기준을 설정함.

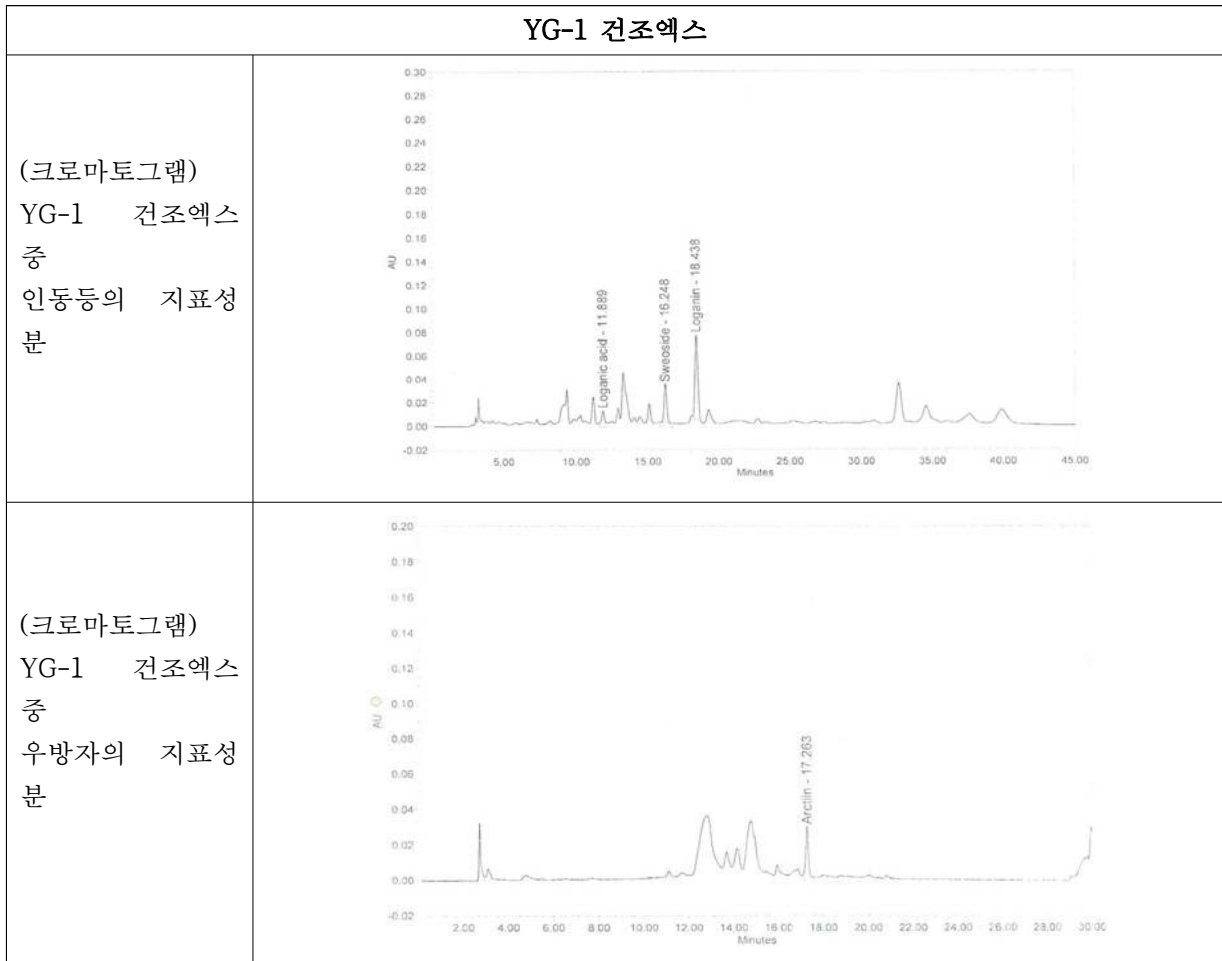
$$\text{회 분} = \frac{\text{회화 후 무게} - \text{용기무게}}{\text{샘플용량}} \times 100$$

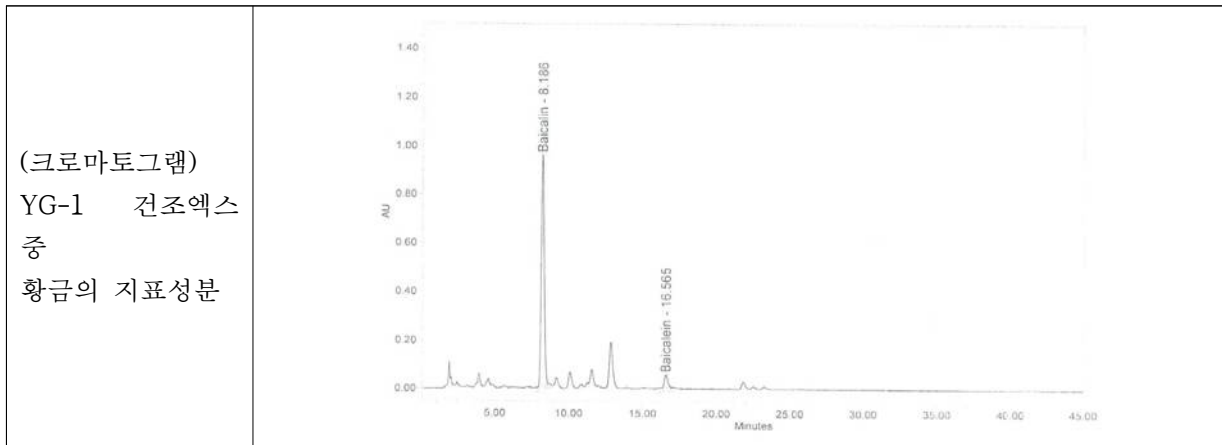
Batch 1	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14001-1	2.444	36.262	36.393	5.4	6.2
14001-2	2.312	36.205	36.362	6.8	
14001-3	2.336	29.443	29.594	6.5	

Batch 2	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14002-1	2.224	35.895	36.035	6.3	6.6
14002-2	2.255	29.572	29.721	6.6	
14002-3	2.310	32.100	32.261	7.0	

Batch 3	샘플용량(g)	용기무게(g)	회화후무게(g)	%	평균(%)
14003-1	2.129	35.670	35.813	6.7	6.6
14003-2	2.248	33.693	33.849	6.9	
14003-3	2.210	34.455	34.592	6.2	
3 batch 평균값 (6.2 + 6.6 + 6.6 / 3)					6.5
기 준	3 batch 평균값의 120% 이하(6.5×120%)				7.8

■ YG-1 건조엑스 지표성분의 함량 기준규격 설정 근거





• YG-1 함량

별규 YG-1 건조엑스 중 인동등, 우방자, 황금 정량법에 따라 시험하였으며 3 batch 당 3 회 반복 분석하여 평균값의 90%이상으로 기준을 설정하였음

- YG-1의 인동등 중 Loganic acid 함량 기준

$$\text{Loganic acid(mg/g)} = \frac{\text{표준품취한량(mg)}}{\text{표준액의 용량}} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{검액의용량}}{M_T} \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Loganic acid 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Loganic acid 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

YG-1 인동등	취한량(mg)	피크면적	A_S	표준액 용량	순도(%)
Loganic acid	3.40	993177	993177	20	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.6108	127151	1.75	1.65
14001-2	0.5682	111128	1.64	
14001-3	0.5612	103435	1.55	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.5731	126455	1.85	1.73
14002-2	0.5014	99407	1.66	
14003-3	0.4928	99141	1.69	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.5256	110049	1.76	1.76
14003-2	0.6256	131872	1.77	
14003-3	0.5024	105361	1.76	

3 batch 평균값 (1.65 + 1.73 + 1.76 / 3)				1.71
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(1.71×90%)			1.54

- YG-1의 인동등 중 Sweroside 함량 기준

$$\text{Sweroside(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} / \text{표준액의 용량} \times A_T / A_S \times \text{검액의용량} / M_T \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Sweroside 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Sweroside 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

YG-1 인동등	취한량(mg)	피크면적	A_S	표준액 용량	순도(%)
Sweroside	3.20	2178543	2178543	20	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.6108	418003	2.46	2.40
14001-2	0.5682	368656	2.33	
14001-3	0.5612	374820	2.40	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.5731	459169	2.88	2.86
14002-2	0.5014	396667	2.85	
14003-3	0.4928	390804	2.85	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A_T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.5256	410074	2.81	2.75
14003-2	0.6256	481428	2.77	
14003-3	0.5024	371223	2.66	

3 batch 평균값 (2.40 + 2.86 + 2.75 / 3)				2.67
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(2.67×90%)			2.40

- YG-1의 인동등 중 Loganin 함량 기준

$$\text{Loganin(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} / \text{표준액의 용량} \times A_T / A_S \times \text{검액의용량} / M_T \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Loganin 피크 면적
 A_S : 표준액 중 Loganin 피크 면적
 M_T : 검체 취한량(g)

YG-1 인동등	취한량(mg)	피크면적	A_S	표준액 용량	순도(%)
Loganin	4.20	309341	309341	100	97

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.6108	1009579	10.85	10.72
14001-2	0.5682	914525	10.60	
14001-3	0.5612	913718	10.72	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.5731	999186	11.48	11.65
14002-2	0.5014	892021	11.72	
14003-3	0.4928	880003	11.76	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.5256	946838	11.86	11.75
14003-2	0.6256	1124643	11.84	
14003-3	0.5024	882111	11.56	

3 batch 평균값 (10.72 + 11.65 + 11.75 / 3)				11.37
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(11.37×90%)			10.23

- YG-1의 우방자 중 Arctiin 함량 기준

$$\text{Arctiin(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} / \text{표준액의 용량} \times A_T / A_S \times \text{검액의용량} / M_T \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Arctiin 피크 면적

A_S : 표준액 중 Arctiin 피크 면적

M_T : 검체 취한량(g)

YG-1 우방자	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Arctiin	1.00	803908	803908	5	95

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.5044	217550	50.97	50.62
14001-2	0.4352	185498	50.37	
14001-3	0.4664	199380	50.52	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.5038	216807	51.16	51.04
14002-2	0.4357	186987	51.02	
14003-3	0.4424	189586	50.94	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.6220	285050	53.49	53.31
14003-2	0.5385	246057	53.33	
14003-3	0.5438	247397	53.10	

3 batch 평균값 (50.62 + 51.04 + 53.31 / 3)				51.66
기 준	3 batch 평균값의 90% 이상(51.66×90%)			46.49

- YG-1의 황금 중 Baicalin+Baicalein 함량 기준

$$\text{Baicalin(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} \times A_T / A_S \times 5 \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Baicalin 피크 면적

A_S : 표준액 중 Baicalin 피크 면적

$$\text{Baicalein(mg/g)} = \text{표준품취한량(mg)} \times A_T / A_S \times 1/2 \times \text{표준품순도(\%)}$$

A_T : 검액 중 Baicalein 피크 면적

A_S : 표준액 중 Baicalein 피크 면적

YG-1 황금	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Baicalin	7.10	1947043	1947043	20	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.3236	853231	4.71	4.49
14001-2	0.3304	768961	4.16	
14001-3	0.3152	813433	4.61	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.3360	927986	4.87	4.84
14002-2	0.3271	898779	4.84	
14003-3	0.3412	928934	4.80	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.3129	841333	4.73	4.68
14003-2	0.3124	824224	4.64	
14003-3	0.3125	830012	4.67	

YG-1 황금	취한량(mg)	피크면적	A _S	표준액 용량	순도(%)
Baicalein	7.10	1947043	1947043	20	98

Batch 1	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14001-1	0.3236	853231	4.71	4.49
14001-2	0.3304	768961	4.16	
14001-3	0.3152	813433	4.61	

Batch 2	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14002-1	0.3360	927986	4.87	4.84
14002-2	0.3271	898779	4.84	
14003-3	0.3412	928934	4.80	

Batch 3	검체취한량(g)	피크면적(A _T)	함량(mg/g)	평균(mg/g)
14003-1	0.3129	841333	4.73	4.68
14003-2	0.3124	824224	4.64	
14003-3	0.3125	830012	4.67	

- YG-1의 황금 중 Baicalin + Baicalein의 함량 기준 (mg/g)

Batch	Baicalin	Baicalein	합계(mg/g)
YG-B 14001-1	108.58	4.71	113.29
YG-B 14001-2	108.39	4.16	112.55
YG-B 14001-3	107.14	4.61	111.75
평균값			112.53
YG-B 14002-1	11.32	4.87	115.19
YG-B 14002-2	110.28	4.84	115.12
YG-B 14002-3	100.32	4.80	105.12
평균값			111.81
YG-B 14003-1	111.19	4.73	115.92
YG-B 14003-2	109.26	4.64	113.90
YG-B 14003-3	106.39	4.67	111.06
평균값			113.63
3 batch 평균값 (112.53 + 111.81 + 113.63 / 3)			112.66
3 batch 평균값의 90% 이상(6.0×90%)			101.39

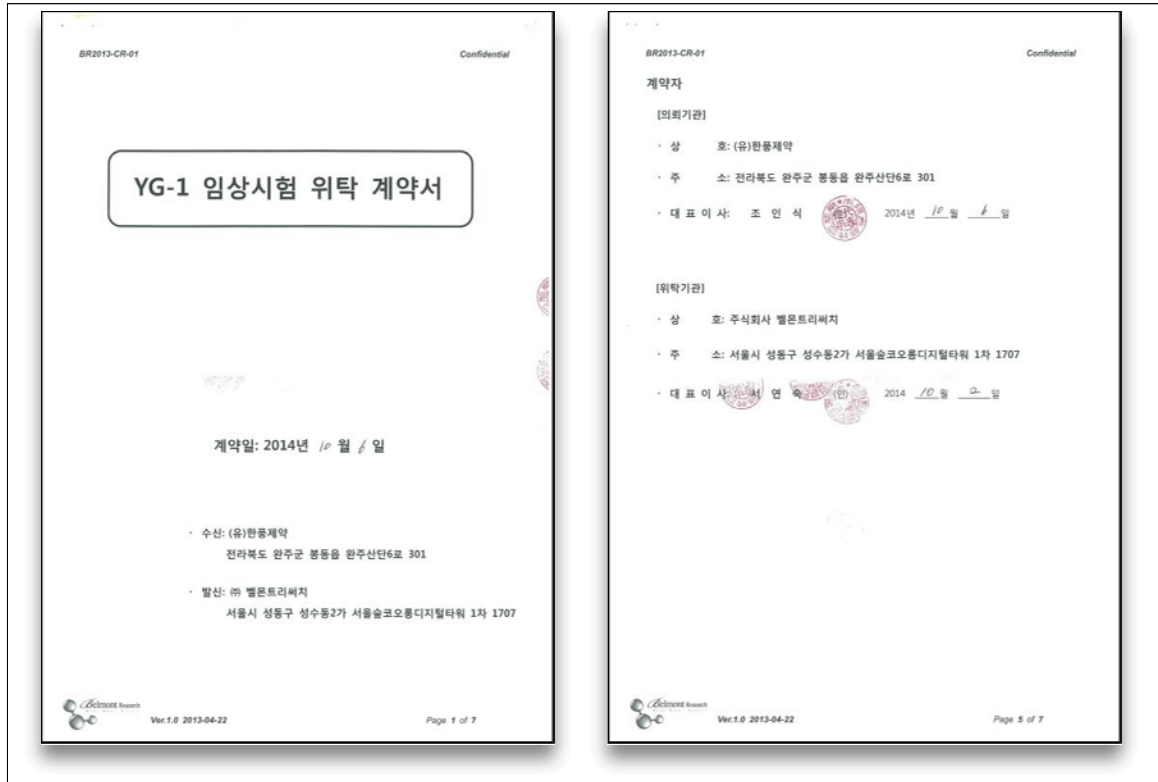
11) 임상시험 계획서 및 CRF 개발과 임상시험자 자료집

YG-1의 급성상기도감염에 의한 인후염 임상 2상 IND 심의 신청을 위하여 임상시험 전문 CRO를 선정하였으며, 임상시험 프로토콜과 CRF를 작성하였음.

가) 임상 CRO 선정 : 주식회사 벨몬트리써치

나) 임상시험 제목

급성인후염 환자를 대상으로 YG-1의 1g과 1.5g의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 위약대조, 무작위배정, 이중 눈가림 2상 임상시험



다) 임상시험 프로토콜

의뢰자명	(유)한풍제약
제목	급성인후염 환자를 대상으로 YG-1의 1g과 1.5g의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 위약대조, 무작위배정, 이중 눈가림 2상 임상시험
실시기관 수	1개 기관
실시기관 및 시험책임자	분당서울대학교병원 호흡기내과 김세중
임상시험 단계	제 2 상
임상시험설계	무작위배정, 이중눈가림, 병행설계
예상 대상자 수	총 141명 - 중도탈락률 10% 고려함
임상시험용	· 시험약: YG-1 정 (650mg 정 중 YG-1 건조엑스 250mg)

<p>의약품</p>	<p>· 대조약: 위약 정</p>
<p>임상시험목적</p>	<p>일차목적 급성인후염 환자에서 YG-1의 1일 1g과 1.5g의 안전성과 유효성을 위약군과 대비하여 평가한다</p> <p>이차목적 · YG-1 1g의 유효성을 위약군과 비교 평가한다. · YG-1 1.5g의 유효성을 위약군과 비교 평가한다</p>
<p>평가변수</p>	<p>일차 평가변수 YG-1 투여 1회 용량을 6회 복용 이후 인후통 완화 평가 척도(STRRS)를 이용해 평가한 통증 개선 여부가 중간 정도(3) 이상의 호전을 보이는 비율</p> <p>이차 평가변수 YG-1 1일 1g 투여군, 1일 1.5g 투여군 및 위약군 등 세 군간 아래 항목들을 비교 평가한다.</p> <p>[유효성 평가 변수]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ STRRS를 이용해 평가한 통증 개선 정도 ▪ STPIS 통증 평가도구를 이용해 평가한 통증 개선 정도 ▪ VAS를 이용해 평가한 연하 곤란 정도(Difficulty Swallowing Scale, DSS) ▪ VAS를 이용해 평가한 목의 부어 오른 정도(Swollen Throat Scale, SwoTS) ▪ 시험자가 평가한 임상적인 전반적 인상(Clinical Global Impression, CGI)의 정도 ▪ 대상자 평가한 전반적인 인상변화(Patient Global Impression of Change, PGIC)의 정도 ▪ 자가 평가형 보고를 이용한 시간별 통증 개선 정도 <p>[안전성 평가 변수]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 임상시험 기간 동안 발생하는 이상반응 건수 ▪ 이상약물 반응 건수 ▪ 진단의학적 검사의 분석 ▪ 활력징후, 신체검사 및 심전도 결과 분석
<p>임상시험 모집단</p>	<p>선정기준</p>

<p>(선정/제외 기준)</p>	<p>1)만 19 세 이상 69 세 이하의 성인</p> <p>1. Tonsillo-pharyngitis Assessment-Korean version 상에서 5 점 이상인 자</p> <p>2. 급성인후염 증상이 3 일 이하로 지속된 자</p> <p>3. Center score 기준 구강 체온이 38℃ 미만인 자</p> <p>4. STPIS 기준 66 점 이상인 자</p> <p>5. 스크리닝 이전 급성인후염 치료를 받지 않은 자</p> <p>6. 본 연구에 동의한 자</p> <p>제외기준</p> <p>1)상기도 및 비강에 만성적인 염증성 질환을 갖고 있어 항생제를 처방 받는 자</p> <p>7. 구강 내 외상, 구강궤양 및 염증 치료를 위한 Benzydamine, Chlorhexidine gluconate 및 염화세틸피리디늄 성분의 가글 사용이 지속적으로 필요한 자</p> <p>8. 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 미칠 수 있는 외과적 또는 내과적 상태에 있는 자</p> <p>A.위절제, 활동성 위염, 위궤양, 위장관 내 출혈 병력이 있는 자</p> <p>8.1. 요로계 협착 또는 배설장애가 있는 자</p> <p>8.2. 간염, 간질환을 앓고 있는 자</p> <p>9. 천식 및 기관지의 질환으로 스프레이형 기관지 확장제를 사용해야 하는 자</p> <p>10. 스크리닝 시점에서 스테로이드를 지속적으로 복용해야 하는 자</p> <p>11. 만성적인 통증의 질환이 있어 진통제를 지속적으로 복용해야 하는 자</p> <p>12. 문맹으로 평가지를 수행할 수 없는 자</p> <p>13. 약물이나 알코올에 의존 병력이 있는 자</p> <p>14. 다음의 실험실적 검사 결과의 이상이 있는 자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 간기능 이상: AST/ALT 가 정상범위 상한치의 1.5 배 · 신기능 이상: Serum Creatinine 이 정상범위 상한치의 1.5 배 · 혈액 검사상의 수치에서 정상범위 상한치의 1.5 배의 비정상 수치를 보이는 자 <p>10) 약물의 정제 복용이 어려운 자</p> <p>11) 스크리닝 시점에서 임신부, 수유부 및 임신 가능성이 있으면서 물리적인 피임 방법 즉, 자궁내 장치, 경구 피임제, 피임 시술 등을 적용하지 않고 있는 자.</p> <p>단 임상시험 참여 기간 중 명백히 임신 가능성이 없는 경우 참여</p>
-----------------------	--

	<p>가능함.</p> <p>12) 인동, 우엉, 황금 등에 알레르기가 있는 자</p> <p>13) 스크리닝 기준 4 주 이내에 다른 약물 임상시험에 참여 했었거나 현재 참여 중인 자.</p>
<p>임상시험방법</p>	<p>본 임상시험은 급성인후염을 앓은 지 3일 이내의 환자이면서 임상시험 참여에 동의하는 환자를 대상으로 YG-1 1g/day, 1.5g/day, 위약을 각각 이중눈가림 상태로 무작위 배정하여 1일 3회 5일 동안 복용하게 한다.</p> <p>대상자들은 약물을 복용하기 전과 복용 후 각각 1일 3회 급성인후염의 초기 증상의 정도를 평가하는 평가 설문지를 작성하고 3일째 방문하여 증상의 개선 정도를 평가한다.</p> <p>대상자들은 이후 2일을 추가로 약물을 복용하고 마지막 5일째에 병원에 방문하여 안전성을 위한 검사와 통증 개선 정도를 평가한 후 모든 임상시험 절차를 종료하게 된다. 대상자의 자가 평가형 통증 일지는 5일 동안 작성 후 반납할 예정이다.</p>
<p>시험기간</p>	<p>본 임상시험의 기간은 식품의약품안전처의 임상시험 승인일로부터 마지막 대상자의 임상시험 종료일로 한다.</p>
<p>통계분석 방법</p>	<p>목표 대상자 수</p> <p>본 연구의 일차 평가변수는 시험약 복용 전 대비 6회 복용한 이후의, 인후통 완화 평가 척도(STRRS)를 이용한, 통증 개선 정도이다. 위약군의 경우, 위약효과로 인해 통증 개선 정도가 약 5% 정도 될 것으로 가정하고, YG-1 1g/day를 복용하는 시험군의 경우에는 30% 정도의 통증 개선 효과가 나타날 것으로 기대한다. 양측 유의수준 5% 하에서 군 당 42명의 대상자 수는 이들 두 군 간 통증 개선 효과의 유의한 차이를 발견해 낼 수 있는 검정력 90%를 보장해준다. 따라서 보수적으로 평가해 세 군에 대해서 각 군 당 42명씩 총 126명의 대상자가 최종 분석에 사용될 것이다. 본 연구에서는 중도탈락율 10%를 고려해 군 당 47명씩 총 141명의 대상자들을 등록하는 것을 목표로 한다.</p> <p>분석 대상군</p> <p>유효성 평가변수들에 대해서는 Full Analysis Set (FAS) 분석대상군과 PP 분석대상군을 사용해 평가한다. FAS 분석대상군은 무작위배정 된 모든 대상자들 중 무작위배정 이후 최소한 1회 이상 시험약을 복용한 대상자들과, PP 분석대상군은 modified ITT 분석대상군 중 계획서에 충실하여 중대한 선정/제외기준을 위반하지 않고, 80% 이상의 순응도를 보인 대상자들이다. 안전성 평가변수들에 대해서는 무작위배정 후</p>

	<p>시험약을 최소 1회 이상 복용한 모든 대상자들로 정의되는 Safety 분석대상군을 사용한다.</p> <p>통계분석의 일반적 원칙</p> <ul style="list-style-type: none"> · 유효성 평가변수들에 대해서는 FAS 분석대상군과 PP 분석대상군을 모두 사용해 평가하되, 최종 판정은 FAS 분석대상군의 결과에 따른다. 만일 두 군의 결과가 상이한 경우에는 그 원인을 파악한다. · 모든 유효성 평가변수들에 대한 결측치는 보정하지 않는다. · 모든 통계분석은 양측 유의수준 5%를 사용한다. · 교란요인 보정을 위한 다변수 분석은 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis) 및 일반화추정방정식(GEE, generalized estimating equation, 반복측정자료의 경우)을 실시한다. · 기타 자세한 내용은 통계분석계획서(SAP, statistical analysis plan)에 명시한다. <p>일차유효성 평가변수에 대한 분석</p> <p>Pearson's chi-square test를 사용해 세 군 간 통증 개선율을 비교한다. 유의수준 5% 하에서 세 군간에 유의한 차이가 나는 경우에 한해, 위약군 대비 YG-1 1g 군 및 위약군 대비 YG-1 1.5g 군 간의 통증 개선율을 각각 비교한다. 이는 닫혀진 검정절차(closed test procedure)를 사용하는 것으로 다중 검정으로 인한 추가적인 유의수준 보정은 필요로 하지 않는다.</p>
--	---

12) YG-1 임상시험계획 승인 신청 및 획득 (IND 승인 획득)

인후염 치료제로 개발한 YG-1은 [신조성 의약품]에 해당하며, 임상시험계획 승인 신청을 위한 제출자료를 확보하여 식약처에 제출하고 최종 승인을 획득하였음.

표. 임상시험계획승인을 위한 제출자료의 범위

구분	제출자료	개발계획	서론	물성에 관한 자료※	비임상시험성적에 관한 자료								시험약의 과거 임상적용경험자료	임상시험자료집
					약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료						
					효력시험자료	일반약리시험자료 또는 안전성리시험자료	흡분포 대사배설에 관한 자료	단회독성	반복독성	유전독성	생식발생독성	발암성		

					료										
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△	△	○	
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△	△	○	
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△	△	○	
5. 신호능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	△	○	
6. 신용범용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	△	△	○	
7. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상이 필요하다고 인정하는 의약품	○	○	○	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.										○	

- 임상시험계획 승인 신청 : 2014년 12월 4일
- 임상시험계획 승은 획득 : 2015년 3월 6일



그림. YG-1 임상시험계획 승인 통보 공문 및 승인서

7. 진해 및 거담 개선을 위한 기능성 소재 개발

1) 진해 억제 및 거담 소재 HAE-06의 진해 억제 및 거담 활성 평가

가) 실험 방법

① 진해 억제 활성 평가

각각의 생약 추출물로부터 진해 활성을 검색할 목적으로 수컷 ICR 마우스(6주령, 오리엔트바이오)에 약물을 경구투여하고 30분후 마우스를 플레티시스모그래프 챔버 (Buxco, U.S.A.)에 넣은 후, 기침 유발제 (시트르산)를 분무하여 기침을 유발시킴. 양성대조군으로는 진해제로 사용되고 있는 테오브로민(50 mg/kg)을 사용하였으며, 0.4 M의 시트르산에 마우스를 10분간 노출 시키고 이때 발생하는 기침수를 5초 간격으로 10분간 측정함

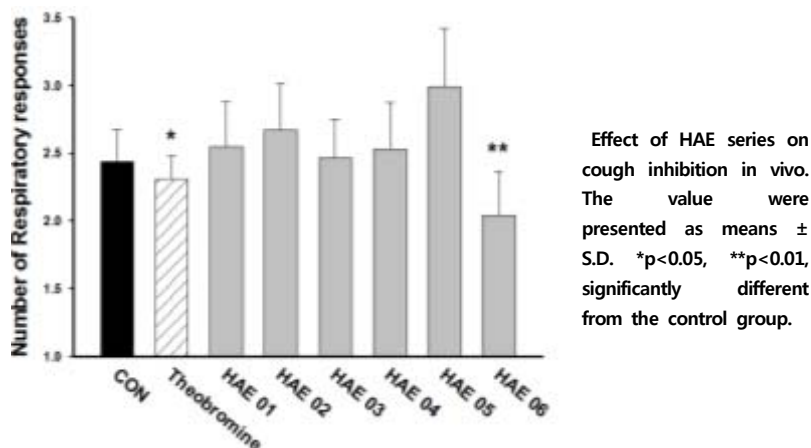
② 거담 활성 평가

혼합 추출물의 거담 활성을 평가하기 위하여, 양성대조약물 (암브록솔, ambroxol, Sigma), 시험약물을 수컷 랫트(6주령, 오리엔트바이오)에 경구 투여하고 30분 후, 페놀레드를 복강주사함. 30분 후 디에틸에테르를 이용해 마취시키고 복부 대동맥을 절단하여 방혈시킨 후, 기관 (trachea) 전체를 절제함. 분리된 기관을 1 mL의 생리 식염수에 넣어 30 분 동안 세척하였고, 10,000 rpm으로 5분간 상온에서 원심분리하여 얻은 상등액에 1 N 가성소다 (NaOH)를 첨가 (상등액 1 mL당 1N NaOH 0.1 mL 첨가). 이들에 대한 546 nm에서의 흡광도를 측정하여 배출된 페놀레드의 농도로서 거담활성을 평가함

나) 실험 결과

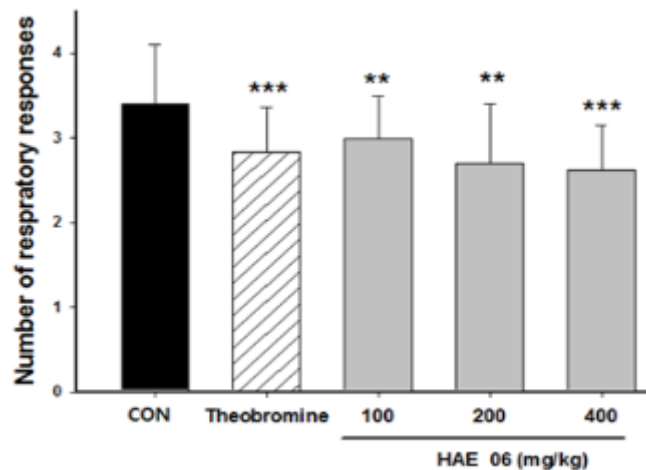
① HAE series 6종의 진해 억제 활성

혼합 추출물을 200mg/kg의 용량으로 경구 투약하고 기침 유발후 기침수를 측정한 결과, 혼합 추출물 HME 06은 진해 효과가 확인됨. 더욱이, 양성대조군으로 사용된 기존의 진해제 테오브로민보다 우수한 기침 수 억제효과를 나타냄을 알 수 있음



② HEA06의 진해 억제 활성 농도의존성 평가

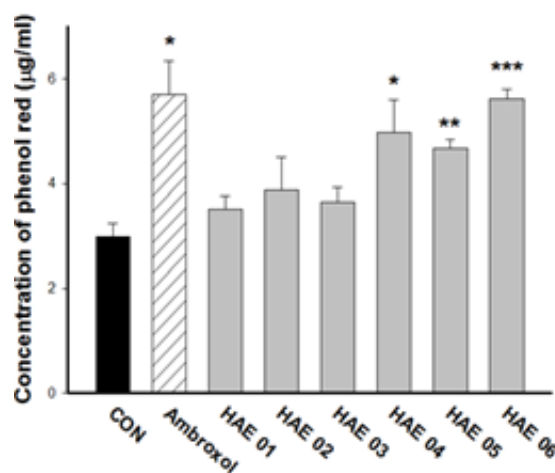
6종류의 HAE 혼합 추출물중의 진해 억제 활성 검색 결과, 가장 효과가 뛰어난 HAE 06에 대한 농도별 시험을 수행함. 혼합 추출물 HAE 06의 경우 농도 의존적으로 14.7, 23.5, 26.8%의 기침 억제 효과를 나타내었으며, 기존 진해제인 테오브로민과 유사한 진해 효능을 나타냄



Effect of HAE 06 on cough inhibition in vivo. The value were presented as means \pm S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ significantly different from the control group.

③ HAE series 6종의 거담 활성

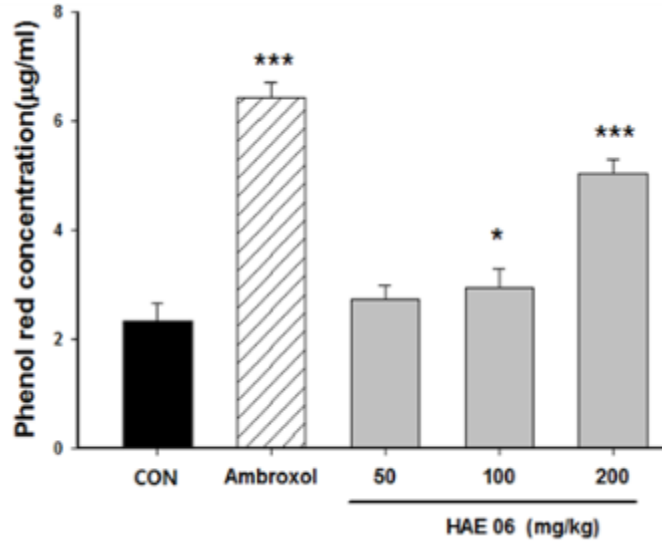
혼합 추출물 HAE series 와 양성대조약물로 사용된 암브록솔의 거담능 측정 결과, phenol red 분비량은 HAE 04, 05 과 06 투여한 control 대비 유의적인 거담능의 증가가 관찰되었으며, 각각 1.7배, 1.3배, 2.0배 증가를 나타냄



Effect of HAE series on phenol red secretion in vivo. The value were presented as means \pm S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ significantly different from the control group.

④ HEA06의 거담 활성 농도의존성 평가

6종류의 HAE 혼합 추출물중의 거담 활성 검색 결과, 가장 효과가 뛰어난 HAE 06에 대한 농도별 시험을 수행함. 거담능 평가를 위해 양성대조약물로 사용된 암브록솔은 대조군 대비 3.0배 phenol red 분비 증가를 나타냄. HAE 06의 처리시 대조군 대비 각각 1.2, 1.4, 2.3배 농도 의존적인 증가가 확인됨



Effect of HAE 06 on phenol red secretion in vivo. The value were presented as means \pm S.D. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ significantly different from the control group.

2) 진해 억제 및 거담 소재 HAE-06의 생리활성 효능 평가

가) 실험 방법

① 항산화 효과 측정

DPPH(Diphenylpicrylhydrazyl) 0.1 mM 용액을 8그룹으로 처리함. 1 그룹은 음성 대조군으로 설정하여 어떤 조작도 하지 않았으며, 2그룹은 양성 대조군으로 설정하여 ascorbic acid 50 μ M을 처리함. 실험 그룹에는 추출물을 각각 10 μ g/mL, 30 μ g/mL, 100 μ g/mL씩 처리함. 520nm의 파장에서 흡광계를 이용하여 시료의 색변화를 정량화함

② 항염효과 측정 : NO, TNF- α 함량 측정

혼합 추출물의 항염 효과를 확인하기 위하여, 혼합 추출물과 LPS를 함께 첨가한 후, Raw cell 24시간 배양한 뒤, 24시간 배양한 후의 배양액을 수집하여, NO, TNF- α 분비량을 Griess reagent system 및 sandwich ELISA을 이용한 측정법을 이용하여 측정

③ 항염 효능 및 기전연구

Raw 264.7에 혼합물을 24시간 동안 처리 후 세포를 수집하여 lysis buffer(50 mM Tris \cdot Cl

, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100 and 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride)로 단백질을 추출하여 정량함. 정량한 단백질을 10% SDS-polyacrylamide gel에 20 μ g을 주입하여 2시간 동안 100v에서 전기영동 수행함. 분리된 단백질을 80v로 2시간 동안 방치하여 니트로셀룰로오스 멤브레인에 이동시킨 후, 5% non-fat milk로 비특이적 단백질 결합을 방지함. 일차항체인 COX-2 polyclonal antibody를 1 : 5,000으로 희석하여 24시간 동안 반응시킨 후, 이차항체인 goat anti-rabbit IgG-horseradish peroxidase conjugate(Bio-rad Laboratories, Hercules, CA)를 1 : 1,000으로 희석하여 2시간 동안 반응. 세 번 세척 후 enhanced chemiluminescence(Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ) 시약으로 필름에 감광시켜 COX-2 단백을 확인함

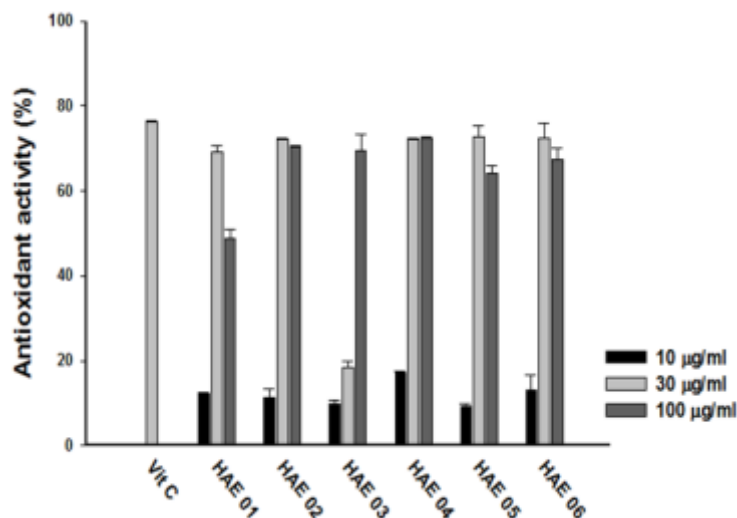
④ Carrageenan 유발 족부종 시험

생리식염수에 1%의 농도로 λ -carrageenan을 용해하여 0.1 mL를 흰쥐의 오른쪽 뒷발 발바닥 중심부 피하에 주사하여 부종을 유발함. 혼합 추출물은 50, 100, 200mg/kg의 농도로 투약, 양성대조약물인 dexamethasone(Sigma)은 1mg/kg으로 경구 투약함. 4일째 시험물질 투약 후 60분뒤 부종을 유발시키고 0, 1, 2, 3 및 4시간에 Caliper를 이용하여 발의 부종 정도를 측정함

나) 실험 결과

① HAE series 6종의 항산화 활성 평가

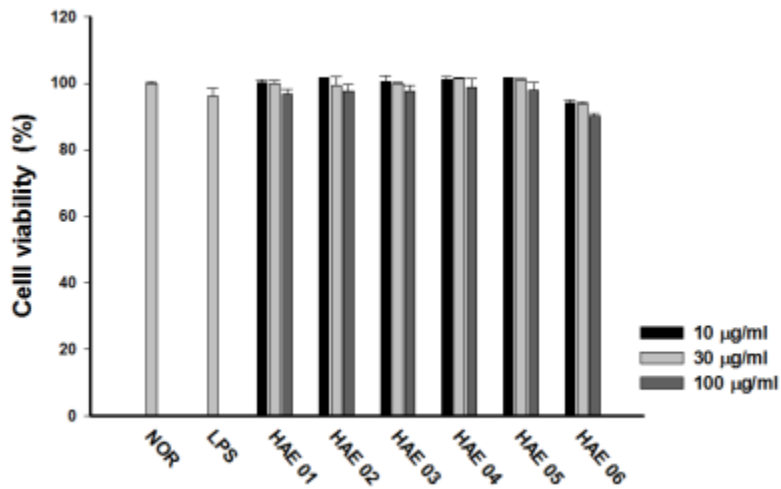
6종의 복합제와 양성대조약물로 사용된 L-ascorbic acid의 항산화능을 비교한 결과, HAE 03은 처리농도 100 μ g/mL에서만 69.4%의 항산화능을 나타내었으며, 그 외 그룹에서는 10 μ g/mL의 농도를 제외한 30, 100 μ g/mL에서 50% 이상의 항산화능을 나타냄. HAE 02, 04, 05, 06 고농도에서는 실험에 사용된 L-ascorbic acid 와 유사한 항산화 효과를 보임



Antioxidant activity of HAE series. The value were presented as means \pm S.D.

② HAE series 6종의 면역세포 보호 활성

HAE series 6종의 면역세포 보호 활성을 평가하였음. 실험 결과 모든 혼합 추출물은 HAE series 6종은 10-100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 세포 독성을 나타내지 않았음.



Effect of HAE series on the cells viability. Each bar represented as mean \pm S.D.

③ HAE series 6종의 항염 효능 평가(In vitro)

대식세포가 염증 반응시 생산하는 NO로 부터 산화된 형태인 NO₂ 농도를 측정된 결과, LPS를 단독으로 처리하였을 때 NO의 농도가 45.3 μM 까지 증가 하였음. 복합제 HAE 01, 02, 03, 04, 06의 100 $\mu\text{g/mL}$ 처리군에서는 LPS에 의해 증가된 NO의 농도를 각각 31.1, 35.1, 24.5, 22.5, 41.9% 감소하는 것으로 나타남. 대식세포가 생산하는 대표적인 염증 사이토카인인 TNF- α 의 농도는 LPS를 단독으로 처리하였을 때의 농도는 3.2 ng/mL까지 증가하지만, 복합제 HAE 01, 04, 06 함께 처리하였을 때 TNF- α 는 고농도 처리군에서 각각 17.1, 31.2, 30% 감소함. HAE 06는 10 $\mu\text{g/mL}$ 처리시 11.3%, 30 $\mu\text{g/mL}$ 처리시 16.6%, 100 $\mu\text{g/mL}$ 처리시 30%로 농도 의존적인 감소를 보임

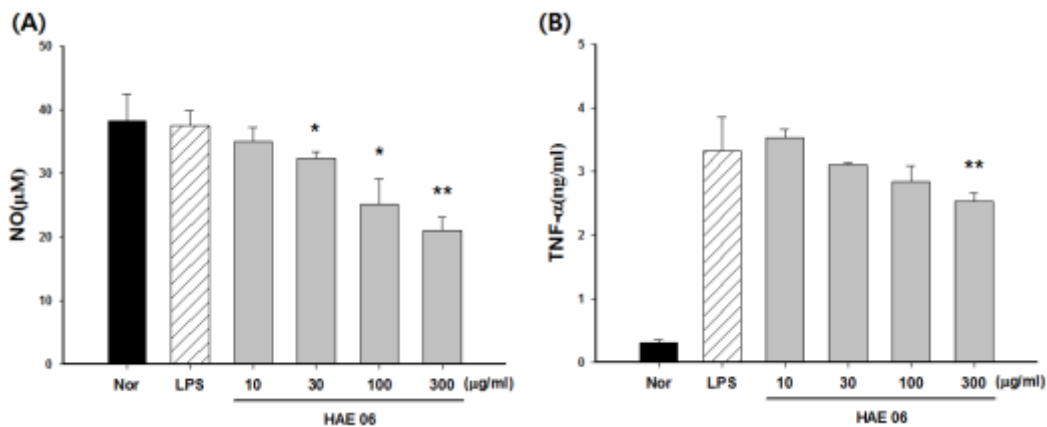
Anti-inflammatory effects of HAE series in LPS-stimulated macrophages.

	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	NO (μM)	TNF- α (ng/mL)
NOR	-	3.20 \pm 0.32	0.20 \pm 0.03
LPS	10	45.3 \pm 4.30	3.2 \pm 0.04
HAE 01	10	40.2 \pm 2.32	2.83 \pm 0.13
	30	38.3 \pm 1.35	2.53 \pm 0.15 *
	100	31.2 \pm 1.35 *	2.65 \pm 0.14 *
HAE 02	10	38.2 \pm 5.35	3.52 \pm 0.43
	30	35.2 \pm 2.32	3.01 \pm 0.25
	100	29.4 \pm 4.35 *	2.91 \pm 0.45
HAE 03	10	40.2 \pm 3.35	3.12 \pm 0.65
	30	36.2 \pm 4.30 *	2.74 \pm 0.14

	100	34.2 ± 5.13 *	2.84 ± 0.10
HAE 04	10	32.1 ± 3.46 *	2.88 ± 0.42
	30	35.3 ± 3.35 *	3.12 ± 0.32
	100	35.1 ± 1.35 *	2.20 ± 0.14 *
HAE 05	10	40.2 ± 3.56	3.35 ± 0.31
	30	38.2 ± 10.3	2.94 ± 0.21
	100	36.1 ± 2.35	2.84 ± 0.24
HAE 06	10	38.2 ± 3.43	2.84 ± 0.35
	30	24.3 ± 2.35 *	2.67 ± 0.25 *
	100	26.3 ± 3.14 *	2.24 ± 0.38 *

④ HAE06의 항염 효능 평가(In vitro)

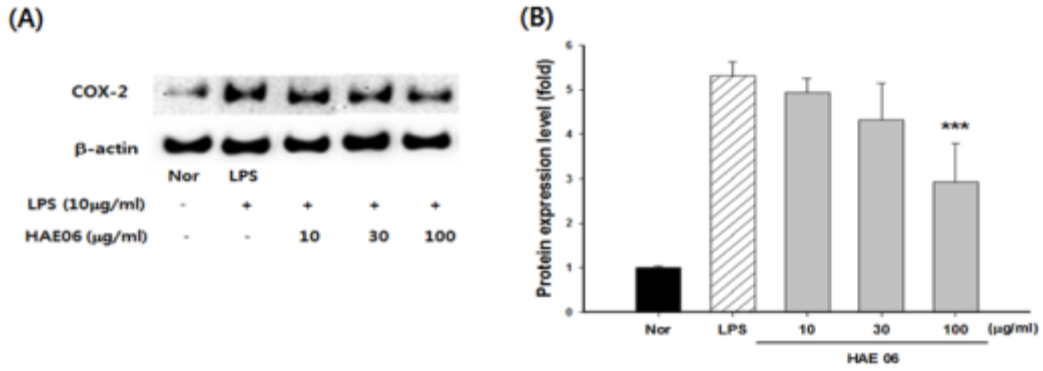
10 $\mu\text{g/mL}$ 부터 세포 독성이 나타나지 않은 고농도인 300 $\mu\text{g/mL}$ 까지 HAE 06을 처리하였을 때 LPS로 유발된 NO와 TNF- α 생성을 농도 의존적으로 감소시키는 것을 확인함



Inhibition of (A) NO and (B) TNF- α production by HAE 06 in LPS-stimulated macrophage. The value were presented as means \pm S.D. * p <0.05, ** p <0.01 significantly different from the LPS group.

⑤ HAE06의 항염 기전(In vitro)

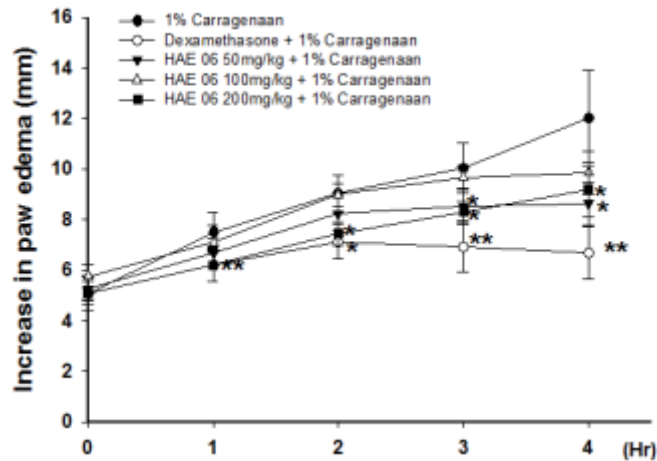
항염기전을 확인하기 위해 western blot을 이용하여 COX-2의 발현을 측정한 결과 LPS에 의해 증가된 COX-2의 단백질 발현양이 농도 의존성 있게 감소하였으며, β -actin의 band density 비율에 따라 COX-2의 단백질 발현을 고농도에서는 44.8% 저해함



Inhibition of COX-2 expression by HAE 06 in LPS-stimulated macrophage. The value were presented as means ± S.D. *** $p < 0.001$ significantly different from the LPS group.

⑥ HAE06의 항염 효능평가

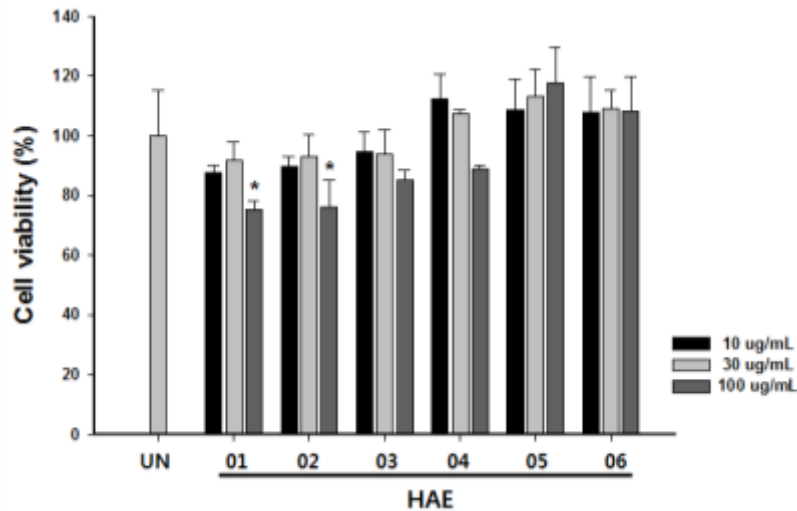
Carrageenan으로 족부종 유발 4시간 후 발의 두께가 2.36배 증가됨. HAE 06 200 mg/kg 투여한 그룹에서 1~4 시간까지 유의적인 소염 효능을 나타냄. 50 mg/kg을 투여한 그룹에서는 2시간째부터 유의적인 소염 효능을 나타내었음



Anti-inflammatory effects of HAE 06 on Rat's Induced by Carrageenan. The value were presented as means ± S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ significantly different from the LPS group.

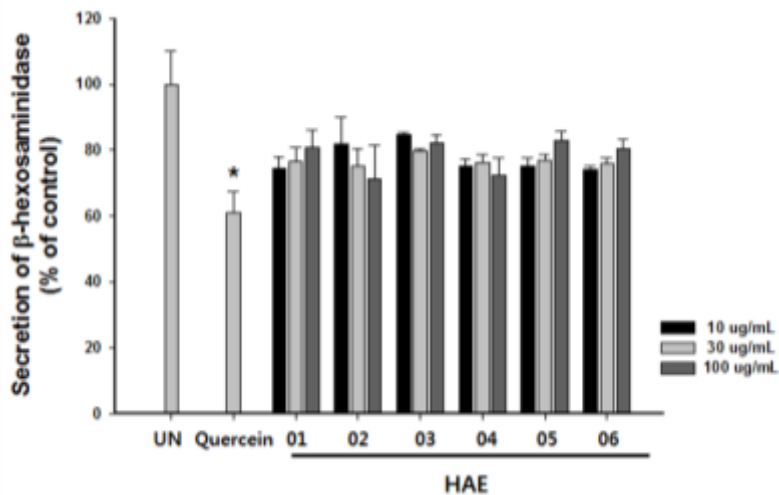
⑦ HAE series 6종의 항히스타민 효능 평가

비만세포인 RBL-2H3 세포에 HAE series 6종을 10, 30, 100 μg/mL처리한 후 MTT assay를 이용하여 세포 독성을 측정함. HAE 01, 02의 100 μg/mL처리 그룹에서 세포독성이 나타남



Effect of HAE series on the cells viability. Each bar represented as mean \pm S.D. * $p < 0.05$ significantly different from the untreated group.

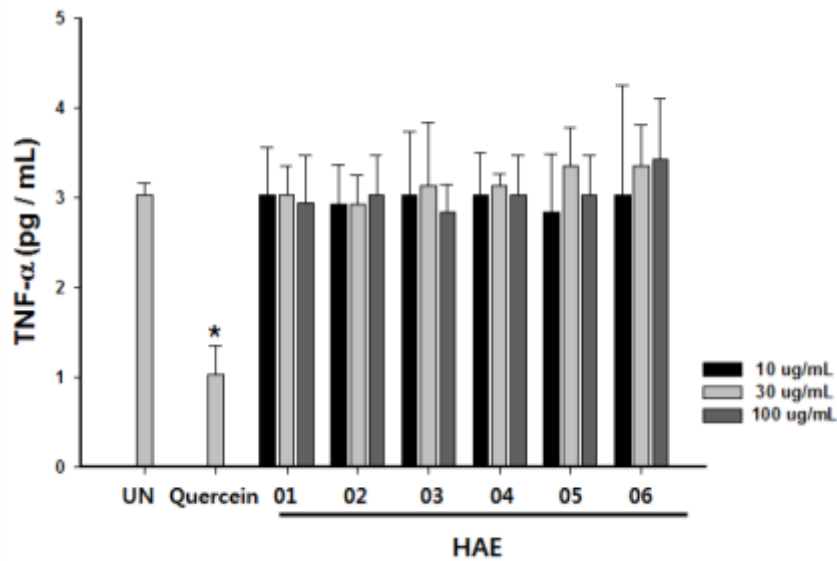
항원과 항체가 비만세포에 반응하면 세포 내에서 히스타민, 프로스타글란딘 등의 과립물질이 세포외로 분비하게 되는데, 항알레르기 효과를 확인하기 위해서는 세포외로 분비된 과립의 양을 측정함으로써 확인할 수 있음. 탈과립의 지표로 사용되고 있는 β -hexosaminidase 효소의 분비를 측정함으로써 HAE series의 항알레르기 효과를 측정함. HAE series 알레르기에 대한 억제 효능은 나타나지 않음



Effect of HAE series on β -hexosaminidase release of anti-DNP IgE-primed RBL-2H3 cells that were stimulated with DNP-HSA. Each bar represented as mean \pm S.D. * $p < 0.05$ significantly different from the untreated group.

TNF- α 는 중요한 염증 매개 인자 중 하나로서 어떤 환경에서든 생체에 매우 해로운 영향을 줌. 비만세포에서 TNF- α 가 분비하게 되면 혈관내피세포의 점착분자의 발현을 증가시켜 호산구 및 T 림프구의 표적기관으로의 유입을 촉진시키며, 화학 매체들의 생산을 유도하는 역할을 하게됨. 그러므로 항알레르기 효과를 갖기 위해서는 TNF- α 의 분비를

억제시켜야 하는데, HAE series는 TNF- α 의 분비가 억제 되지 않음



Effects of HAE series on TNF- α production from RBL-2H3 cells. Each bar represented as mean \pm S.D. * p <0.05 significantly different from the untreated group.

3) HAE-06의 호흡기계 병원성 미생물에 대한 방어능

가) 실험 방법

① 항박테리아 활성 평가

혼합 추출물의 호흡기계 병원성 세균에 대한 항 박테리아 활성을 측정하기 위해 각 조성물을 멸균 D.W.에 녹여 Disk agar diffusion assay 법으로 측정하였음. 상기도 감염을 유발하는 *Staphylococcus spp.*를 도말하고 혼합 추출물을 각각 희석하여 6mm 직경 가진 paper disk에 로딩한 후 37°C에서 24간 배양후 생육 저지대 (Inhibition zone)의 직경을 측정함. 이때 positive control로 penicillin/ streptomycin을 사용하고, negative control로는 동량의 D.W.를 사용

② 항 바이러스 활성 평가

혼합 추출물의 호흡기계 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 측정하기 위해 H5N1 influenza 바이러스를 이용하여 TCID₅₀ 방법으로 바이러스 감염가를 측정하여 효과를 SRB분석법으로 판정함. 각각에 10% trichloroacetic acid (TCA)를 100 μ l씩 검사한 후 1시간 동안 4°C에 방치하고 증류수로 수회세척함. 실온에서 건조시킨 후 1% acetic acid에 녹인 0.4% SRB (sulfurhodamineB)용액 100 μ l를 첨가해 30분 동안 염색시킴. 염색제를 충분히 녹인 후 560nm에서 흡광도를 측정함. 각 처리군은 바이러스를 처리하지 않은 군(A), 혼합 추출물만 처리한군(B), 바이러스만을 처리한 군(C), 바이러스와 혼합 추출물을 같이 처리한 군(D)으로 표기 하였고 각각 혼합 추출물의 세포독성비율과 생약 추출물의 바이러스

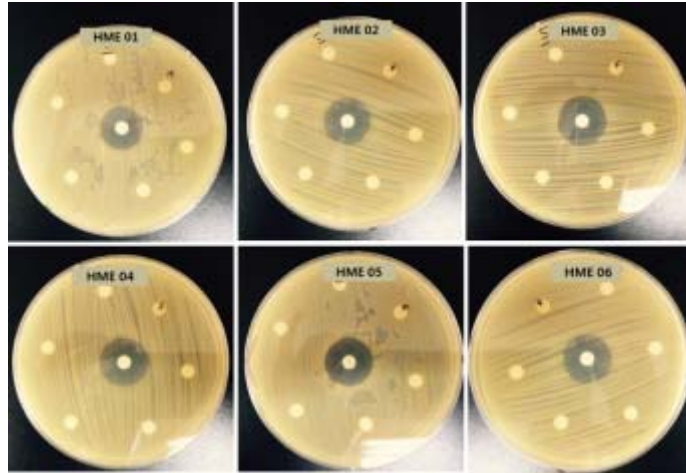
증식억제비율을 계산함

$$\text{세포 독성능} = \frac{(A) - (B)}{(A)} \times 100 \quad \text{바이러스증식억제능(\%)} = \frac{(D) - (C)}{(B) - (C)} \times 100$$

나) 실험 결과

① HAE series 6종의 항박테리아 활성 평가

모든 시험 약물에서 상기도 감염을 유발하는 S. aureus에 대한 항균활성은 나타나지 않음



Antibacterial activity of HAE series

② HAE series 6종의 항바이러스 효능 평가

HAE 추출물은 MDCK세포에 대해 높은 세포 독성을 나타 내었으며, 모든 추출물에서 H5N1 influenza virus에 대한 항바이러스 효능은 보이지 않음

Group		세포 독성(%)	바이러스증식억제능 (%)
HAE 1	30 µg/mL	32.1	-
	100µg/mL	43.7	-
HAE 2	30 µg/mL	5.1	-
	100µg/mL	28.5	-
HAE 3	30 µg/mL	23.1	-
	100µg/mL	63.6	0.51
HAE 4	30 µg/mL	41.5	0.78
	100µg/mL	40.7	2.91
HAE 5	30 µg/mL	33.5	2.12
	100µg/mL	47.1	-

	L		
	30 μ g/mL	41.6	0.27
HAE 6	100 μ g/m	36.8	1.28
	L		

4) HAE-06의 기관지 이완효능 및 기전연구

가) 실험 방법

① 백서 기관지의 장력 측정

준비 되어진 백서의 기관지 절편은 organ chamber 안 95 % O₂, 5 % CO₂ 혼합가스로 포화 시킨 37.4°C의 Krebs 용액에서 고정시킨 후 isometric tension을 force-displacement transducer (Grass FT 03, GRASS Instrument, MA, USA)가 장착된 생리 기록계 (Grass Model 7E, Grass Instrument, MA, USA)를 이용하여 측정함. 이때 heat/circulator (Model CW-10GL, JEIO TECH, Korea)에 의해 일정한 온도를 유지함. 고정된 기관지는 tension을 증가시켜 2 g의 optimum tension에 도달하도록 하여 안정화함. 본 실험방법으로는 100 μ M의 acetylcholine으로 수축을 유도하여 평형에 도달하는 시간인 5분 후 시험추출물 HEA-06 추출물을 0.5, 0.75, 1, 2.5, 5 mg/ml을 점차 누적적으로 투여하였으며 각 농도별로 10분씩 관찰하여 기관지의 긴장도 변화를 측정하였다. 또한 기전을 살펴보기 위해서 여러 가지 차단제를 본 실험에 들어가기 20분전 전 처리 해준 후 같은 방법으로 100 μ M의 acetylcholine으로 수축을 유도한 후 HEA-06을 농도별로 살펴보았음. 유발한 수축력을 100%로 가정한 후 시험물질 투여군의 이완율(%)을 산출함.

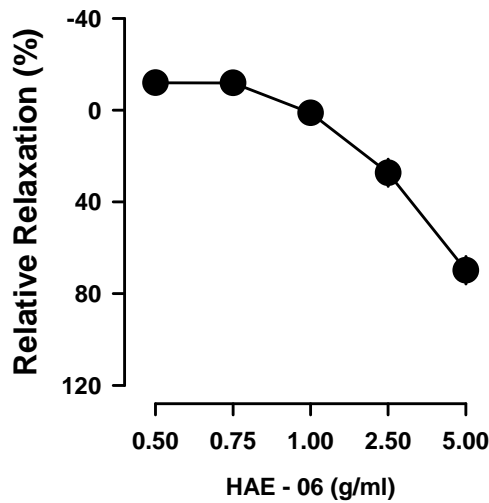
② cAMP의 측정

기관지 절편을 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스를 공급해 주면서 Krebs 용액에서 30분간 평형을 시킨 후 100 μ M 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) 과 100 μ M의 acetylcholine을 넣어 5분간 더 평형을 시킨 후 농도별로 HEA-06 추출물 (1, 2.5, 5 mg/ml)을 처리 하여 10분간 반응을 시켰다. 기관지 조직은 바로 액체 질소에 넣어 반응을 정지시킨 후 -70°C에 보관한 후 cAMP 농도 측정에 이용하였다. 무게 (weight)를 측정한 혈관 조직을 0.1M HCl 존재 하에서 균질화 시킨 후 13,000 g에서 15분간 원심 분리하여 얻은 상층액을 Dirict cAMP ELISA kit (Enzo, ADI-900-066)를 이용하여 측정하였다.

나) 실험 결과

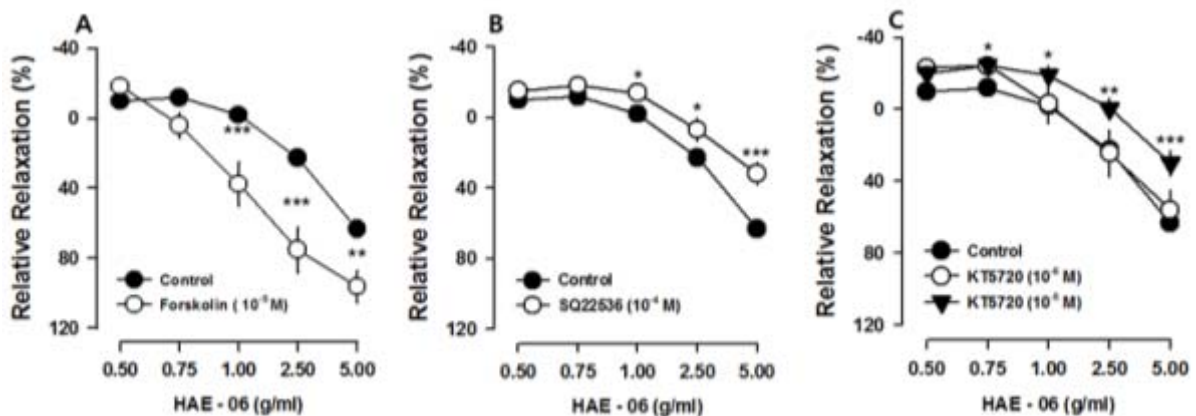
① HAE-06 추출물의 농도 의존성 기관지 확장 효과

HEA-06 추출물의 이완효과를 알아보기 위하여 기관지 평활근을 Acetylcholine으로 수축을 유도한 후 농도 의존성 효과를 알아본 결과, 5 mg/ml농도에서 69.8 \pm 5.96 %의 이완효과가 나타났으며, 기전을 알아보려고 실험을 더 진행하게 되었다.



② Adenyl cyclase/PKA(protein kinase A) 효과

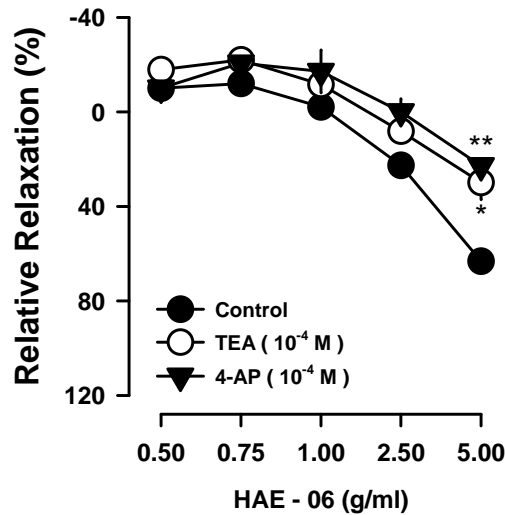
평활근은 아데닐레이트사이클라아제 (adenylate cyclase, AC)의 활성화에 의하여 생성된 cAMP가 PKA를 활성화 시킴으로써 Ca^{2+} 레벨을 감소시킴으로써 이완을 유도한다고 알려져 있다. 이러한 AC에 직접 작용하여 활성을 유도하는 물질인 forskolin ($10 \mu M$)을 전처리 한 후에 HEA-06 추출물의 이완효과를 알아본 결과, 이완 효과가 $96.16 \pm 8.96\%$ 로 현저히 증가 하는 것을 확인할 수 있었다. 반면에 AC 차단제인 SQ22536 ($100 \mu M$)을 전처리 한 후 HEA-06 추출물의 이완효과를 알아본 결과 유의성 있는 차단 효과를 보였다. 또한 PKA 억제제로 알려진 KT5720을 1 또는 $10 \mu M$ 전처리 하여 HEA-06 추출물의 이완효과를 알아본 결과 $10 \mu M$ 농도에서 이완효과가 차단됨을 확인할 수 있었다.



③ K^+ 통로 차단시 이완 효과

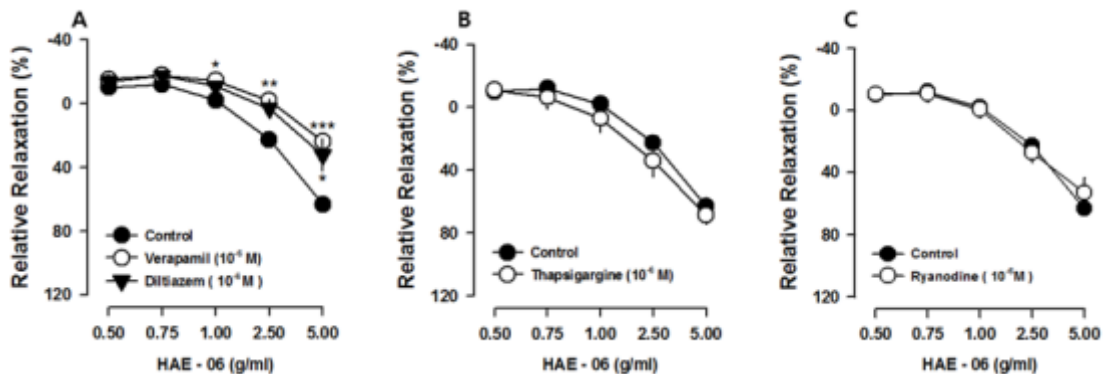
세포 내 Ca^{2+} 증가하면 수축이 유도되는데 이때 세포 외 K^+ 농도가 증가한다. K^+ 의 세포내 유출은 세포막의 과분극을 일으켜 voltage-sensitive Ca^{2+} channel의 불활성화로 이어져 평활근 세포내 Ca^{2+} 의 농도 감소를 초래하게 되어 이완을 유발한다. 이러한 기전을 바탕으로 K^+ channel에 영향을 받아 Ca^{2+} 의 유입이 감소하여 이완효과가 일어나는지 알아보기 위하여

실험을 진행하였다. HEA-06 추출물의 기관지 이완 효과가 K^+ 통로와 영향이 있는지 알아보기 위하여 비 선택적 K^+ 통로 억제제인 TEA ($100 \mu M$) 와 4-aminopyridine ($100 \mu M$) 전처리하여 살펴본 결과, HEA-06 추출물의 이완 효과가 유의하게 차단되는 것으로 확인하였다.



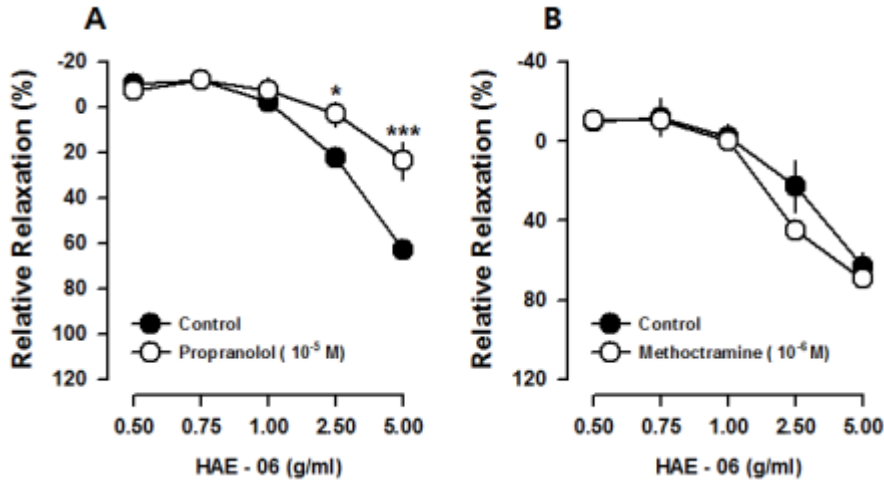
④ Ca^{2+} 통로 차단시 이완효과

평활근 세포내 Ca^{2+} 농도가 증가하면 calmodulin과 결합하여 myosin light chain (MLC)의 인산화 촉진시켜 평활근을 수축시킨다. 따라서 HEA-06 추출물의 이완효과가 L형 Ca^{2+} 통로와의 연관성을 알아보기 위하여 L형 Ca^{2+} 통로 차단제인 verapamil ($1 \mu M$)과 diltiazem ($1 \mu M$)을 전처리하여 진행한 결과 HEA-06 추출물의 이완효과가 차단되는 것을 확인하였다. 평활근의 수축에 있어서 Ca^{2+} 은 중요한 역할을 한다. 근소포체 (sarcoplasmic Reticulum)에서의 저장된 Ca^{2+} 의 방출은 리아노딘 수용체 (RyR)라고 하는 Ca^{2+} 방출통로를 거쳐 일어난다. 근소포체내 Ca^{2+} 을 방출 시키는데 영향을 미치는 리아노딘 수용체 (ryanodine receptor) 선택적 차단제인 ryanodine ($1 \mu M$)과 근소포체 Ca^{2+} -ATPase 선택적 차단제인 thapsigargin ($1 \mu M$)을 전처리 하여 HEA-06 추출물의 기관지 이완 효과를 살펴보았다. 그 결과 HEA-06 추출물의 이완효과가 차단되는 않는 것을 확인 할 수 있었다.



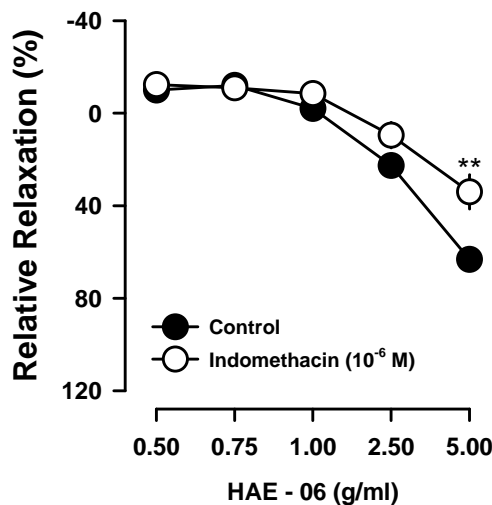
⑤ 자율신경계 수용체 차단시 이완 효과

자율신경계 중 β_2 -아드레날린성 수용체는 기관지를 이완시킨다고 알려져 있다. HEA-06 추출물의 기관지 확장효과가 β -아드레날린성 수용체를 통해 일어나는지 알아보기 위하여 비선택적 β -아드레날린성 길항제인 propranolol ($1 \mu\text{M}$)을 전 처리 한 후 기관지 이완효과를 살펴본 결과 유의성 있는 차단효과를 보였다. 그러나 항 무스카린성 약물인 methoctramine ($1 \mu\text{M}$)을 처리한 후 기관지 이완효과를 살펴본 결과 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.



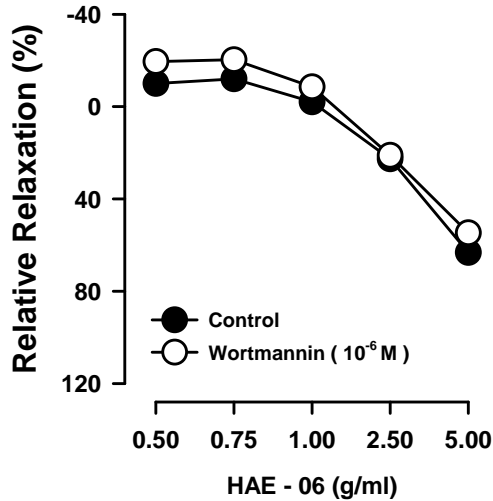
⑥ Cyclooxygenase (COX) 차단시 이완 효과

혈관 평활근의 긴장도를 조절하는 또 다른 내인성 인자로 PGI_2 가 있다. PGI_2 는 arachidonic acid로부터 COX에 의해 생성되고, 이때 생성된 PGI_2 는 이완작용을 갖는다. 따라서 HEA-06 추출물에 의한 이완 효과가 PGI_2 의 생성과 관련이 있는지 알아보기 위하여 비선택적 COX 억제제인 indomethacin ($1 \mu\text{M}$)을 전처리 한 결과 차단효과를 보임을 확인할 수 있었다.



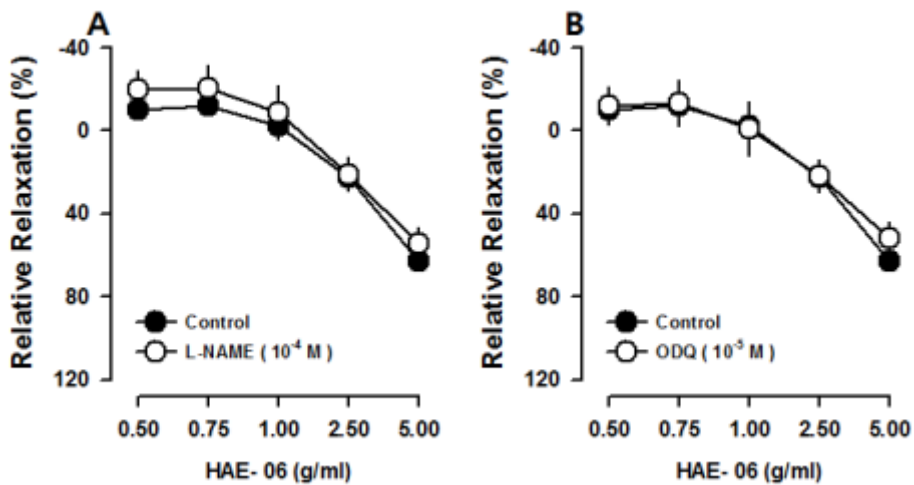
⑦ Phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) 경로 차단 시 이완효과

PI3K/Akt 경로는 대표적으로 알려져 있는 NO/cGMP관련 평활근 이완 기전이다. HEA-06 추출물이 이러한 경로를 통한 이완효과를 나타내는지 알아보기 위하여 PI3K 저해제로 알려져 있는 wortmannin ($1 \mu\text{M}$)을 전처리 하여 효과를 살펴본 결과, 차단되지 않음을 확인하여 HEA-06 추출물의 이완작용은 Akt/PI3K 경로와는 무관한 것으로 사료된다.



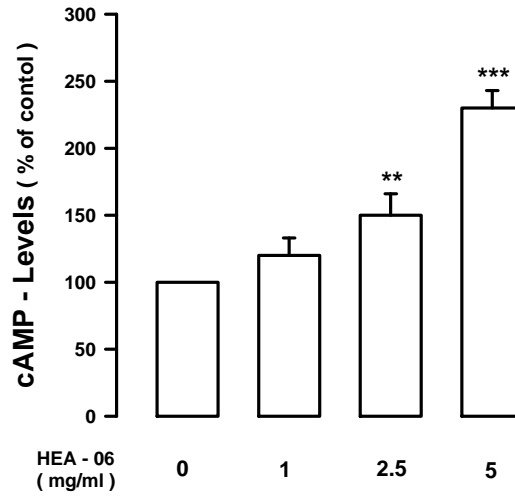
⑧ 산화질소 합성효소 및 sGC (soluble guanylate cyclase) 억제시 이완효과

HEA-06 추출물에 의한 기관지 평활근 이완효과가 산화질소계와 cGMP의 관련성을 알아보기 위하여 비특이적 산화질소 억제제인 L-NAME ($100 \mu\text{M}$)과 세포질 sGC 억제제인 ODQ ($10 \mu\text{M}$)를 전 처리한 후 HEA-06 의 이완 효과를 측정하였다. 그 결과, 이완효과가 차단되지 않음을 확인 할 수 있었다.



⑨ cAMP 생성 효과

기관지 조직에서 cAMP의 생성에 HEA-06 추출물이 영향을 미치는지 관찰하기 위하여 농도 의존적인 cAMP 생성량을 측정하였다. 그 결과 HEA-06 추출물을 처리하지 않은 군에 비하여 농도 의존적으로 cAMP생성량이 control군에 비하여 유의성있는 차이를 보였다.



5) 구조결정, 물리화학적 및 약제학적 성질 및 조성

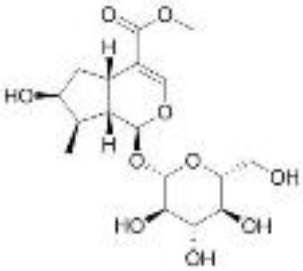
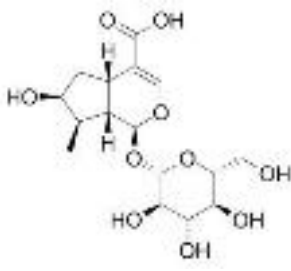
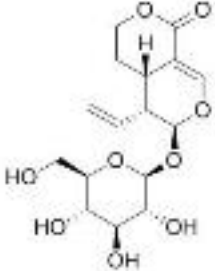
가) 원료의 특성

■ HAE-06의 성상

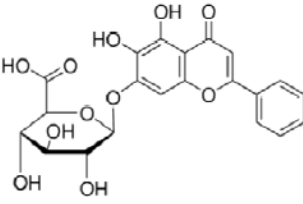
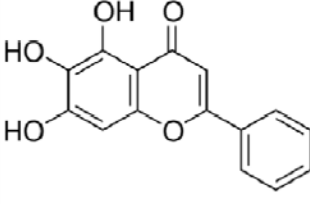


나) 원료의 지표물질

① 인동 지표물질

구조			
일반명	Loganin	Loganic acid	Sweroside
분자식	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	C ₁₆ H ₂₂ O ₉
분자량	390.4	376.4	358.3
성상	White powder	White powder	White powder
제조판매회사명	Sigma	Sigma	Sigma

② 황금 지표물질

구조		
일반명	Baicalin	Baicalein
분자식	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
분자량	446.4	270.2
성상	Yellow powder	Yellow-green crystalline power
제조판매회사명	Sigma	Sigma

■ 지표물질 설정근거

- 바이칼린, 바이칼레인: 대한민국약전(KP) 의약품각조 2부 황금 중 정량법을 근거로 설정하였음.
- 로가닌: 대한민국약전(KP) 의약품각조 2부 인동 중 정량법을 근거로 설정하였음.

다) 원료의 기준 및 시험방법

① 인 동

■ 기 준

성 상

이 약은 잎 및 덩굴성 줄기로 잎은 원형으로 전연이며 길이 3~7 cm, 너비 1~3 cm로 짧은 잎자루가 붙어있다. 윗면은 녹색, 아랫면은 연한 회록색을 띠고 확대경으로 볼 때 양면에 부드러운 털을 볼 수 있다. 줄기는 긴 원기둥모양이고, 가지가 많이 갈리며, 보통 이리저리 엷혀서 다발을 이루고 있으며, 지름 1.5 ~ 6 mm이다. 바깥면은 적갈색 ~ 어두운 갈색이고, 회녹색인 것도 있다. 껍질은 벗겨져 떨어져 나가기 쉽다. 가지 위에는 마디가 많고, 마디사이의 길이 6 ~ 9 cm이다. 질은 약하여 자르기 쉽다. 잘린 면은 황백색이고 가운데가 비어 있다.

이 약의 횡단면을 현미경으로 볼 때 줄기는 수선이 1 ~ 2 열의 세포로 되어 있다. 도관은 지름이 약 160 μm 에 이르고 황갈색 또는 적갈색 물질이 들어있다. 목부섬유는 다각형이고 세포벽은 아주 두껍다. 목부유세포는 벽이 매우 두껍고 목화 되었으며 옥살산칼슘 방정이 들어있는 것도 있다. 수부는 유세포가 불규칙한 다각형이고 크기가 일정하지 않으며 벽은 약간 목화되었고 벽공이 있다. 이 약은 거의 냄새가 없고 맛은 약간 떫고 후에 쓰다.

확인시험

이 약의 가루 및 인동표준생약 1 g을 달아 희석시킨 메탄올(1 → 2) 10 mL를 넣어 약 10 분간 초음파 추출한 다음 여과한 여액을 검액 및 인동표준생약표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 인동표준생약표준액 10 μL 씩을 박층크로마토그래프용실리카겔에 점적하여 아세트산에틸·메탄올·포름산혼합액(96 : 10 : 0.7)을 전개용매로 하여 약 10 cm전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 묽은황산시액을 고르게 뿌린 다음 105 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열할 때 검액에서 얻은 여러 개의 반점은 인동표준생약에서 얻은 반점과 색상 및 Rf 값이 같고, 그 중 Rf 값 0.25 부근에서 로가닌의 반점을 각각 확인할 수 있다.

순도

- 이물 이 약은 약 5 mm 이상의 줄기가 섞여 있지 않다.
- 중금속
 - 납 5 ppm 이하.
 - 비소 3 ppm 이하.
 - 수은 0.2 ppm 이하.
 - 카드뮴 0.3 ppm 이하.
- 잔류농약
 - 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합) 0.1 ppm 이하.
 - 디엘드린 0.01 ppm 이하.
 - 총 비에이치씨(α,α,α 및 α-BHC의 합) 0.2 ppm 이하.
 - 알드린 0.01 ppm 이하.
 - 엔드린 0.01 ppm 이하.
- 이산화황 30 ppm 이하.

건조감량: 12.0 % 이하 (6시간)

회분: 9.0 % 이하

산불용성회분: 1.0% 이하

엑스함량 묶은에탄올엑스: 12.0 % 이상

정량: 이 약을 건조한 것은 정량 할 때 로가닌(C₁₇H₂₆O₁₀: 390.38) 0.1 % 이상을 함유한다.

저장법: 밀폐용기.

■ 시험방법

성상: 육안으로 확인한다.

확인시험: 이 약을 가루로 하고 대한민국약전 '인동' 중 확인시험법에 따라 시험한다.

순도

- 이물: 이 약은 토사 등의 이물이 섞여 있어서는 안된다.
- 중금속: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 중금속 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류농약: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 농약 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류이산화황: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 이산화황 시험방법에 따라 시험한다.

건조감량: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 건조감량시험법에 따라 시험한다.

회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분 항에 따라 시험한다.

산불용성회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 산불용성 회분시험법에 따라 시험한다.

엑스함량 뮌에탄올엑스: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 엑스함량 중 뮌에탄올 엑스함량 항에 따라 시험한다.

정량

이 약의 가루 약 1.0 g을 정밀하게 달아 희석시킨 메탄올(7 →10) 10 mL를 넣어 30 분 간초음파 추출한 다음 여과하여 검액으로 한다. 따로 로가닌 표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 메탄올에 녹여 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 및 표준액의 피크면적 A_T 및 A_S 를 측정한다.

$$\text{로가닌}(C_{17}H_{28}O_{10}) \text{의 양(mg/g)} = \text{로가닌표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{10}$$

[조작조건]

검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 254nm)

컬 럼: 안지름 4~6 mm, 길이 15~25 cm인 스테인레스강관에 입자 크기가 5~10 μ m인 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔을 충전한다.

이동상: A) 물·메탄올·포름산혼합액(90 : 10 : 0.1)

B) 메탄올·물·포름산혼합액(90 : 10 : 0.1)

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	100	0
15	70	30
25	30	70
30	30	70
35	100	0

유 량: 1 mL/min

② 황 금

■ 기준

성상

이 약은 뿌리로 원뿔모양이고 비틀어져 굽어 있으며, 길이 8 ~ 25 cm, 지름 1 ~ 3 cm이다. 바깥 면은 황갈색 또는 진한 노란색이고, 혹 모양의 가는 뿌리 자국이 드문드문 있다. 위쪽에는 비교적 거칠고 비틀어져 굽어있는 세로주름 또는 불규칙한 그물무늬가 있다. 질은 단단하면서 취약하고 절단하기 쉽다. 자른 면은 노란색이고, 중심부는 적갈색이다. 햇수가 오래된 것은 뿌리의 가운데가 썩어 있거나 비어있고, 어두운 갈색 또는 적갈색을

나타낸다. 이 약은 냄새가 거의 없고 맛은 약간 쓰다.

확인시험

- 이 약의 가루 0.5 g을 달아 에테르 20 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 5 분 간 가열하고 식힌 다음 여과한다. 여액을 증발하여 얻은 잔류물에 에탄올 10 mL를 넣어 녹이고 그 3 mL에 묽은염화철(III)시액 1~2 방울을 넣으면 액은 회녹색을 띠고 나중에 자갈색으로 변한다.
- 이 약의 가루 및 황금표준생약 1 g을 달아 각각 아세트산에틸·메탄올혼합액(3 : 1) 30 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 수욕에서 30 분 간 가온 한 다음 여과한 여액을 증발 건조 한다. 잔류물을 메탄올 5 mL에 녹여 검액 및 황금표준생약표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 황금표준생약표준액 2 μ 씩을 박층크로마토그래프용 실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 아세트산에틸·메탄올·물혼합액(100 : 17 : 13)을 전개용매로 하여 약 10 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 묽은황산시액을 고르게 뿌린 다음 105 $^{\circ}$ C에서 가열할 때 검액에서 얻은 여러 개의 반점은 황금표준생약표준액에서 얻은 반점과 색상 및 Rf 값이 같다.

순도

- 중금속
 - 납 5 ppm 이하.
 - 비소 3 ppm 이하.
 - 수은 0.2 ppm 이하.
 - 카드뮴 0.3 ppm 이하.
- 잔류농약
 - 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합) 0.1 ppm 이하.
 - 디엘드린 0.01 ppm 이하.
 - 총 비에이치씨(α,α,α 및 β -BHC의 합) 0.2 ppm 이하.
 - 알드린 0.01 ppm 이하.
 - 엔드린 0.01 ppm 이하.
- 이산화황 30 ppm 이하.

건조감량 15.0 % 이하.

회분: 6.0 % 이하.

산불용성회분: 1.0 % 이하.

정량법: 이 약은 정량 할 때 환산한 건조물에 대하여 바이칼린 ($C_{21}H_{18}O_{11}$: 446.37), 바이칼레인($C_{15}H_{10}O_5$: 270.24) 및 우고닌 ($C_{16}H_{12}O_5$: 284.28)의 합 10.0 % 이상을 함유한다.

저 장 법 밀폐용기.

■ 시험방법

성상: 육안으로 확인한다.

확인시험

이 약을 가루로 하고 대한민국약전의 ‘황금’ 중 확인시험법에 따라 시험한다.

순도

- 중금속: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 중금속 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류농약: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류농약 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류이산화황: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 이산화황 시험방법에 따라 시험한다.

건조감량: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 건조감량시험법에 따라 시험한다.

회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분시험법에 따라 시험한다.

산불용성회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 산불용성 회분시험법에 따라 시험한다.

정량법

이 약의 가루 약 0.5 g을 정밀하게 달아 희석시킨 에탄올(7 → 10) 40 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 1 시간 가열한 다음 여과한다. 잔류물에 희석시킨 에탄올(7 → 10) 40 mL를 넣어 같은 방법으로 조작한다. 여액을 모두 합하여 희석시킨 에탄올(7 → 10)을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 검액 1로 한다. 이 액 2 mL를 취하여 희석시킨 에탄올(7 → 10)을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 검액2로 한다. 따로 바이칼린표준품 (미리 실리카겔데시케이터에서 24 시간 이상 건조한다) 약 10 mg, 바이칼레인표준품 (미리 실리카겔데시케이터에서 24 시간 이상 건조한다) 약 10 mg 및 우고닌표준품 (미리 실리카겔데시케이터에서 24 시간 이상 건조한다) 약 10 mg을 정밀하게 달아 각각 메탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 한다. 이들 액을 각각 2 mL를 정확하게 취하여 희석시킨 에탄올(7 → 10)로 정확하게 20 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 1, 검액 2 및 표준액 10 μ l씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 1중 바이칼린 및 우고닌의 피크면적 A_{Tb} 및 A_{Tc} 과 검액 2중 바이칼린의 피크면적 A_{Ta} 및 표준액 중 바이칼린, 바이칼레인 및 우고닌의 피크면적 A_{Sa} , A_{Sb} 및 A_{Sc} 를 측정한다.

바이칼린($C_{21}H_{16}O_{11}$)의 양(mg/g) = 바이칼린표준품의 양(mg) $\times A_{Ta}/A_{Sa} \times 5$

바이칼레인($C_{15}H_{10}O_5$)의 양(mg/g) = 바이칼레인표준품의 양(mg) $\times A_{Tb}/A_{Sb} \times 1/2$

우고닌($C_{16}H_{12}O_5$)의 양(mg/g) = 우고닌표준품의 양(mg) \times A_{Tc}/A_{Sc} \times 1/2

[조작조건]

검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 277 nm)

칼럼: 안지름 약 4~6 mm, 길이 15~25 cm인 스테인레스강관에 5~10 μ m의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.

칼럼온도: 40 $^{\circ}$ C

이동상: A) 희석시킨 아세트산(1 \rightarrow 100)

B) 아세토니트릴·메탄올혼합액(7 : 3)의 1 % 아세트산액

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	75	25
10	68	32
20	55	45
24	55	45
35	52	48
40	75	25
45	75	25

유 량 : 1 mL/min

시스템적합성

시스템의 성능: 바이칼린 표준품, 바이칼레인 표준품, 우고닌 표준품 및 파라옥시벤조산메틸 2 mg씩을 달아 각각 메탄올에 녹여 100 mL로 한다. 이 액 10 μ l를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산메틸, 바이칼린, 바이칼레인, 우고닌의 순서로 유출하고 각각의 피크가 완전하게 분리되도록 농도구배조건을조정한다.

시스템의 재현성: 표준액 10 μ l씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 바이칼린, 바이칼레인 및 우고닌 피크면적의 상대표준편차는 1.5 % 이하이다.

③ 사 삼

■ 기준

성상

이 약은 뿌리로 원뿔모양 ~ 원기둥모양이고 약간 구부러졌으며 길이 7 ~ 27 cm, 지름 8 ~ 30 mm이다. 바깥 면은 황백색 또는 연한 황갈색이고 움푹 패인 곳에는 거친 껍질이 남아 있기도 하다. 뿌리의 머리 쪽에는 깊게 가로로 난 주름이 많고 이 주름은 둥근 고리

모양을 이루고 있으나 불연속적이다. 아래쪽에는 세로무늬와 세로 홈이 있다. 질은 가볍고 성글며 쉽게 꺾인다. 꺾은 면은 평탄하지 않고 황백색이며 갈라진 틈이 많다.

이 약은 냄새가 약간 있고 맛은 약간 달다.

확인시험

- 이 약의 가루 0.2 g에 아세테이트 2 mL를 넣고 수욕에서 2분간 가운 한 다음 여과한 여액 1 mL에 황산 0.5 mL를 조심스럽게 넣을 때 접계면은 적갈색을 나타낸다.
- 이 약의 가루 2.0 g을 달아 메탄올 30 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 1시간 가열한 다음 여과한다. 여액을 감압 농축한 다음 메탄올 1 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 6 μ l를 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 시클로헥산·아세트산에틸혼합액 (3 : 1)을 전개용매로 하여 약 10 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 물은황산시액을 고르게 뿌린 다음 105 $^{\circ}$ C에서 10 분간 가열할 때 Rf 값 0.3 부근에 적갈색의 반점을 볼 수 있다.

순도시험

- 중금속
 - 납 5 ppm 이하.
 - 비소 3 ppm 이하.
 - 수은 0.2 ppm 이하.
 - 카드뮴 0.3 ppm 이하.
- 잔류농약
 - 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합) 0.1 ppm 이하.
 - 디엘드린 0.01 ppm 이하.
 - 총 비에이치씨(총 BHC : α , β , γ 및 δ -BHC의 합) 0.2 ppm 이하.
 - 알드린 0.01 ppm 이하.
 - 엔도설판 (Endosulfan : α , β -엔도설판 및 엔도설판설페이트의 합) 0.2 ppm 이하.
 - 엔드린 0.01 ppm 이하.
- 이산화황 30 ppm 이하.

건조감량: 14.0 % 이하 (6시간).

회 분: 5.5 % 이하.

산불용성회분: 1.5 % 이하.

엑스함량 묶은에탄올엑스: 25 % 이상.

저장법: 밀폐용기.

■ 시험방법

성상: 육안으로 확인한다.

확인시험

이 약을 가루로 하고 대한민국약전외한약(생약)규격집의 ‘사삼’ 중 확인시험법에 따라 시험 한다.

순도

- 중금속: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 중금속 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류농약: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 농약 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류이산화황: 식약처고시 생약 등의 잔류·오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 이산화황 시험방법에 따라 시험한다.

건조감량: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 건조감량시험법에 따라 시험한다.

회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분시험법에 따라 시험한다.

산불용성회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 산불용성회분 시험법에 따라 시험 한다.

엑스함량 묽은에탄올엑스: 대한민국약전 일반시험법, 생약시험법, 엑스함량 중 묽은에탄올 엑스함량 항에 따라 시험한다.

④ 옥 죽

■ 기준

성상

이 약은 뿌리줄기로 긴 원기둥모양이고 대게 납작하며 때로 가지가 갈려있고 길이 4 ~ 18 cm, 지름 3 ~ 16 mm이다. 바깥 면은 황백색 또는 연한 황갈색이고 반투명하며 세로주름 및 약간 볼록한 돌림 마디가 있다. 또한 질은 단단하지만 부서지기 쉽거나 약간 물렁물렁하고 쉽게 자를 수 있다. 자른 면은 각질 모양이거나 과립성이다. 이 약은 특유한 냄새가 약간 있고 맛은 달고 씹으면 끈적끈적하다.

순도시험

- 중금속

- 납 5 ppm 이하.
- 비소 3 ppm 이하.
- 수은 0.2 ppm 이하.
- 카드뮴 0.3 ppm 이하.
- 잔류농약
 - 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합계) 0.1 ppm 이하.
 - 디엘드린 0.01 ppm 이하.
 - 총 비에이치씨(α,α,α 및 α-BHC의 합계) 0.2 ppm 이하.
 - 알드린 0.01 ppm 이하.
 - 엔드린 0.01 ppm 이하.
- 이산화황 30 ppm 이하.

회분 6.0 % 이하.

산불용성회분 3.0 % 이하.

엑스함량 묽은에탄올엑스 12.0 % 이상.

저장법 밀폐용기.

■ 시험방법

성상: 육안으로 확인한다.

순도

- 중금속: 식약처고시 생약 등의 잔류오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 중금속 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류농약: 식약처고시 생약 등의 잔류오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류농약 기준 및 시험방법에 따라 시험한다.
- 잔류이산화황: 식약처고시 생약 등의 잔류오염물질 기준 및 시험방법 중 생약 등의 잔류 이산화황 시험방법에 따라 시험한다.

회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 회분시험법에 따라 시험한다.

산불용성회분: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 중 산불용성회분 시험법에 따라 시험한다.

엑스함량 묽은에탄올엑스: 대한민국약전 일반시험법 생약시험법 엑스함량 중 묽은에탄올 엑스함량 항에 따라 시험한다.

원료명	인동		황금		사삼		옥죽	
규격	대한민국약전		대한민국약전		대한민국약전외 한약(생약)규격집		대한민국약전외 한약(생약)규격집	
1. 정상								
	적합		적합		적합		적합	
2. 확인시험	확인		확인		확인		-	
3. 순도시험	-		-		-		-	
1) 이물	섞여있지않음		-		-		-	
2) 중금속	Pb	2.54 ppm	Pb	1.54 ppm	Pb	1.74 ppm	Pb	1.83 ppm
	As	0.13 ppm	As	0.64 ppm	As	0.07 ppm	As	불검출
	Hg	0.02 ppm	Hg	0.00 ppm	Hg	0.00 ppm	Hg	0.00 ppm
	Cd	0.39 ppm	Cd	0.19 ppm	Cd	0.21 ppm	Cd	0.06 ppm
3) 잔류농약	불검출		불검출		불검출		-	
4) 이산화황	불검출		불검출		불검출		-	
4. 건조감량	10.7 %		10.3 %		5.52 %		-	
5. 회분	2.3 %		2.3 %		8.14 %(부적합)		2.29 %	
6. 산불용성회분	0.2 %		0.2 %		0.11 %		0.17 %	
7. 묽은에탄올엑스	15.3 %		15.9 %		29.13 %		52.68 %	
8. 함량	로가닌 0.5 %		Baicalin, Baicalein, Wogonin의 합 15.9 %		-		-	

라) 원료의약품에 관한 자료

① HAE-06 건조엑스 (별규)

이 약은 황금[속썩은풀 *Scutellaria baicalensis* Georgi (꿀풀과 Labiatae)의 뿌리], 인동[인동덩굴 *Lonicera japonica* Thunberg (인동과 Caprifoliaceae)의 잎 및 덩굴성 줄기], 사삼[잔대 *Adenophora triphylla* var. *japonica* Hara 또는 사삼(沙蔘) *Adenophora stricta* Miq. (초롱꽃과 Campanulaceae)의 뿌리], 옥죽[등굴레 *Polygonatum odoratum* Druce var. *pluriflorum* Ohwi 또는 기타 동속 근연식물 (백합과 Liliaceae)의 뿌리줄기]를 30%주정과 3% 빙초산용액으로 추출하여 얻은 건조엑스이다.

이 약은 정량 할 때 건조엑스 1.0 g에 대하여 황금 중 바이칼린 ($C_{21}H_{18}O_{11}$: 446.37) 및 바이칼레인 ($C_{15}H_{10}O_5$: 270.24)의 합 34.5 mg/g 이상, 인동 중 로가닌 ($C_{17}H_{26}O_{10}$: 390.39) 14.4 mg/g 이상, 로가닌 산 ($C_{16}H_{24}O_{10}$: 376.36) 4.9 mg/g 이상, 스웨로사이드 ($C_{16}H_{22}O_9$: 358.34) 3.8 mg/g 이상을 함유한다.

■ 제조방법

인동(KP)

황금(KP)

사삼(KHP)

옥죽(KHP)

위 생약을 정선하여 약전 통칙 절도 및 분말도에 따라 조절로 한 다음 원료약품의 분량대로 각 생약을 달아 추출기에 넣고 10배의 30%에탄올(KP)의 3% 빙초산액을 넣어 84 ~ 90 ℃에서 3시간동안 2회 추출하여 1 μm 크기의 마이크로필터를 이용하여 여과하고, 여액을 60℃ 이하에서 감압농축 후 건조하여 건조엑스 약 3.7 kg을 얻는다(평균 수득율 18.5%)

성 상: 특이한 향이 있는 황갈색~갈색의 건조엑스 이다.

확인시험: 다음 시험법에 따라 시험할 때 이에 적합하여야 한다.

- 황 금: 이 약의 가루 및 황금 표준생약 1 g을 달아 「대한민국약전」 황금의 확인시험 제2법에 따라 시험 할 때 확인되어야 한다.
- 인 동: 이 약의 가루 및 인동 표준생약 1 g을 달아 「대한민국약전」 인동의 확인시험법에 따라 시험 할 때 확인되어야 한다.
- 사 삼: 이 약의 가루 2.0 g을 달아 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 사삼의 확인시험 제2법에 따라 시험 할 때 확인되어야 한다.
- 옥 죽: 이 약의 가루 및 옥죽 1g을 달아 메탄올 50 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 수욕에서 1시간 동안 가온 한 다음 여과한 여액을 증발 건조한다. 잔류물을 메탄올 5 mL에 녹여 검액 및 옥죽표준액 10 μl씩을 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판(형광제 첨가)에 점적한다. 다음에 아세트산에틸·헥산(2:1)혼합액을 전개용매로 하여 약 10 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 4-메톡시벤즈알데히드·황산시액을 고르게 뿌린 다음 105℃에서 가열할 때 R_f값 0.8 부근에서 청록색의 반점을 나타낸다.

순도시험

• 중금속

「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법의 중금속시험법에 따라 시험한다.

• 잔류농약시험

「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법의 잔류농약 시험법에 따라 시험한다.

- 총 디디티 0.1 ppm이하
- 디엘드린 0.01 ppm이하
- 총 비에이치씨 0.2 ppm이하

- 알드린 0.01ppm 이하
- 엔드린 0.01ppm이하

건조감량

「대한민국약전」 일반시험법 생약시험법 건조감량 항에 따라 시험한다(8.1% 이하).

회분

「대한민국약전」 일반시험법 중 생약시험법 중 회분 항에 따라 시험한다(8.9% 이하).

미생물한도

「대한민국약전」 일반시험법 미생물한도시험법에 따라 시험한다.

정량법

- 황금 중 바이칼린, 바이칼레인

이 약의 가루 약 0.5 g을 정밀하게 달아 70% 에탄올 40 mL을 넣어 환류냉각기를 달고 1 시간 가열한 다음 여과한다. 잔류물에 70% 에탄올 40 mL을 넣어 같은 방법으로 조작한다. 여액을 모두 합하여 70% 에탄올을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 검액1로 한다. 이 액 2 mL를 취하여 70% 에탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 검액2로 한다. 따로 바이칼린표준품 약 10 mg, 바이칼레인표준품 약 10 mg을 달아 메탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 이 액을 1mL취하여 메탄올을 넣어 정확하게 20mL로 한 것을 표준액으로 한다. 검액 1, 검액 2 및 표준액 10 μ l씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액 1중 바이칼레인의 피크면적 A_{Tb} , 검액 2 중 바이칼린의 피크면적 A_{Ta} 및 표준액 중 바이칼린, 바이칼레인 피크면적 A_{Sa} , A_{Sb} 를 측정한다.

바이칼린의 함량(mg)

$$= \text{바이칼린 표준품의 양(mg)} \times A_{Ta}/A_{Sa} \times 2.5 \times \text{표준품의 순도(\%)}$$

바이칼레인의 함량(mg)

$$= \text{바이칼레인 표준품의 양(mg)} \times A_{Tb}/A_{Sb} \times 0.25 \times \text{표준품의 순도(\%)}$$

[조작조건]

검 출 기: 자외부 흡광광도계 (측정파장 277 nm)

컬 럼: 4.6 mm \times 150 mm, 5 μ m 또는 이와 동등한 컬럼

컬럼온도: 40 $^{\circ}$ C

이 동 상: A) 1% 아세트산용액

B) 아세토니트릴·메탄올(70:30)혼합액의 1% 아세트산액

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	75	25
10	68	32
20	55	45
24	55	45

35	52	48
40	75	25
45	75	25

유 량 : 1.0 mL/min

• 인동 중 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드 정량

이 약의 건조엑스 0.5 g을 정밀하게 달아 100% 메탄올 50 mL을 넣어 1 시간 환류 추출한 다음 여과하여 검액으로 한다. 따로 로가닌표준품 약 8 mg, 로가닉산표준품 약 4 mg 및 스웨로사이드표준품 약 3 mg을 달아 메탄올에 녹여 정확하게 50 mL로 하여 0.45 μm 필터로 여과하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μl씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액의 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드 피크면적 A_{TL} , A_{TLa} 및 A_{TS} 와 표준액의 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드 피크면적 A_{SL} , A_{SLa} 및 A_{SS} 를 측정한다.

로가닌의 함량(mg)

$$= \text{로가닌 표준품의 양(mg)} \times A_{TL}/A_{SL} \times \text{표준품의 순도(\%)}$$

로가닉산의 함량(mg)

$$= \text{로가닉산 표준품의 양(mg)} \times A_{TLa}/A_{SLa} \times \text{표준품의 순도(\%)}$$

스웨로사이드의 함량(mg)

$$= \text{스웨로사이드 표준품의 양(mg)} \times A_{TS}/A_{SS} \times \text{표준품의 순도(\%)}$$

[조작조건]

검 출 기: 자외부 흡광광도계 (측정파장: 254 nm)

컬 럼: C18, 4.6 mm × 250 mm, 5 μm 또는 이와 동등한 컬럼

컬럼온도: 35 °C

이 동 상: A) 0.1% 포름산용액

B) 100% 메탄올 (0.1% 포름산)

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	90	10
5	80	20
10	75	25
35	70	30
40	90	10
45	90	10

유 량 : 1.0 mL/min

저장법: 실온보관(1 ~ 30 °C), 기밀용기

마) 완제 의약품에 관한 자료

① HAE-06 정

- 제품명: HAE-06 정
- 원료약품분량: 이 약 1정 (총 내용량 700 mg) 중 HAE-06 건조엑스 320 mg(별규)
- 제형 (성상): 이 약은 적갈색의 장방형 필름코팅정제
- 포장용기 및 재질: PE+Al-Foil
- 저장방법: 기밀용기, 실온(1-30°C) 보관
- 사용기간: 재검사일자, 개시시점 초과시 의약품등 안정성 시험기준(식약처 고시)등에 따라 자체 재검사(제조일로부터 36개월)
- 제조원: (유)한풍제약, 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301

② 원료약품 및 그 분량

- 1정 중 HAE-06 건조엑스 320mg 포함 정

함량기준	배합목적	성분명	규격	분량	단위
1정 (700 mg) 중	주성분	HAE-06 건조엑스	별규	320	mg
	부형제	미결정셀룰로오스	KP	220	mg
	부형제	옥수수전분	KP	92	mg
	부형제	경질무수규산	KP	14	mg
	붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	KP	20	mg
	활택제	스테아르산마그네슘	KP	14	mg
	코팅제	히프로멜로오스 2910	KP	16.5	mg
	코팅제	폴리에틸렌글리콜 6000	KP	2.5	mg
	착색제	흑색산화철	KP	0.3	mg
	착색제	적색산화철	KP	0.7	mg
			합 계		700

■ 제조방법

대한민국약전 제제총칙 중 정제 항에 준하여 제조한다.

공정 번호	공정 명칭	원료 시약 용매 등	비고
1	원료의약품의 칭량	주 성 분 인동, 황금, 사삼, 옥죽 (HAE-06) 주 성 분 상기 건조엑스(HAE-06) 부 형 제 미결정셀룰로오스 (KP) 옥수수전분 (KP) 경질무수규산 (KP) 붕 해 제 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘(KP) 활 택 제 스테아르산마그네슘 (KP) 코 팅 제 히프로멜로오스 2910 (KP) 폴리에틸렌글리콜 6000 (KP) 착 색 제 흑색산화철 (KP) 적색산화철 (KP)	
2	추출, 농축, 건조 및 혼합	HAE-06 : 공정 1의 주성분 인동, 황금, 사삼, 옥죽을 정선하여 약전 통칙 절도 및 분말도에 따라 조절로 한 다음 원료약품의 분량대로 각 생약을 달아 추출기에 넣고 10배의 30%주정(KP)에 3% 빙초산을 넣어 84 ~ 90 ℃에서 3시간동안 1회 추출한다. 추출액을 1 μm 크기의 마이크로필터를 이용하여 여과한 후 원심분리하고, 잔사를 동일 조건으로 2차 추출하고 여과 및 원심분리 후 여액을 60 ℃ 이하에서 감압농축 후 건조하여 건조엑스를 얻는다(평균 수득율 18.5%).	
3	혼합	공정 2의 HAE-06 건조엑스 공정 1의 부형제 공정 1의 붕해제 공정 1의 활택제	
4	타정	공정 3의 혼합물	
5	코팅액의 조제	공정 1의 코팅제 공정 1의 착색제 정제수(KP) 에탄올(KP)	
6	코팅	공정 4의 반제품 공정 5의 코팅액	
7	포장	공정 6의 반제품	PTP PE+Al-Foil

③ 기준 및 시험방법

■ 기준

성상: 이 약은 적갈색의 장방형 필름코팅정제이다.

확인시험: 다음 시험법에 따라 시험할 때 인동, 황금, 사삼, 옥죽은 확인되어야 한다.

순도시험: 중금속 이 약은 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.

제제균일성시험: 이 약은 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다(5 %이하).

붕 해: 이 약은 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.

미생물한도: 이 약은 다음 시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.

함량시험: 이 약은 다음 시험법에 따라 시험할 때 이 약 1정 당 황금 중 바이칼린($C_{21}H_{18}O_{11}$: 446.37) 및 바이칼레인($C_{15}H_{10}O_5$: 270.24)의 합 11.0 mg 이상, 인동 중 로가닌($C_{17}H_{26}O_{10}$: 390.39) 4.61 mg 이상, 로가닉 산($C_{16}H_{24}O_{10}$: 376.36) 1.57 mg 이상, 스웨로사이드($C_{16}H_{22}O_9$: 358.34) 1.22 mg 이상을 함유한다.

■ 시험방법

성상: 이 약을 가지고 육안으로 확인한다.

확인시험

- 황금, 인동

이 약을 가지고 『대한민국약전』 황금, 인동 확인시험법에 따라 시험한다.

- 사삼

이 약을 가지고 『대한민국약전외한약(생약)규격집』 사삼 확인시험법에 따라 시험한다.

- 옥죽

이 약을 가지고 (별규)HAE-06 건조엑스(5.4 → 1) 옥죽 확인시험법에 따라 시험한다.

순도시험: 중금속 이 약을 가지고 『대한민국약전』 일반시험법 생약시험법 중 중금속시험법에 따라 시험한다.

제제균일성시험: 이 약을 가지고 『대한민국약전』 일반시험법 제제균일성시험법 중 질량편차 항에 따라 시험한다.

붕 해: 이 약을 가지고 『대한민국약전』 일반시험법 붕해 항에 따라 시험한다.

미생물한도시험: 이 약을 가지고 『대한민국약전』 일반시험법 중 미생물한도 항에 따라 시험한다.

함량시험

- 황금 중 바이칼린, 바이칼레인

이 약의 가루 약 1.5 g을 정밀하게 달아 70% 에탄올 40 mL을 넣어 환류냉각기를 달고 1시간 가열한 다음 여과한다. 잔류물에 70% 에탄올 40 mL을 넣어 같은 방법으로 자작한다. 여액을 모두 합하여 70% 에탄올을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 검액1로 한다. 이

액 2 mL를 취하여 70% 에탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 검액2로 한다. 따로 바이칼린표준품 약 10 mg, 바이칼레인표준품 약 10 mg을 달아 메탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 이 액을 1 mL취하여 메탄올을 넣어 정확하게 20 mL로 한 것을 표준액으로 한다. 검액1, 검액2 및 표준액 10 μ l씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액1 중 바이칼레인의 피크면적 A_{Tb} , 검액2 중 바이칼린의 피크면적 A_{Ta} 및 표준액 중 바이칼린, 바이칼레인 피크면적 A_{Sa} , A_{Sb} 를 측정한다.

바이칼린의 함량(mg/정)

$$= \text{바이칼린 표준품의 양(mg)} \times A_{Ta}/A_{Sa} \times 2.5 \times \text{표준품순도(\%)} \times 700 \text{ mg/정}$$

바이칼레인의 함량(mg/정)

$$= \text{바이칼레인 표준품의 양(mg)} \times A_{Tb}/A_{Sb} \times 0.25 \times \text{표준품순도(\%)} \times 700 \text{ mg/정}$$

[조작조건]

검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 277 nm)

컬럼: 4.6 mm \times 150 mm, 5 μ m 또는 이와 동등한 컬럼

컬럼온도: 40°C

이동상: A) 1% 아세트산용액

B) 아세토니트릴·메탄올(70:30)혼합액의 1% 아세트산 액

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	75	25
10	68	32
20	55	45
24	55	45
35	52	48
40	75	25
45	75	25

유량: 1.0 mL/min

④ 인동 중 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드

이 약의 건조엑스 1.5 g을 정밀하게 달아 100% 메탄올 50 mL을 넣어 1시간 환류 추출한 다음 여과하여 검액으로 한다. 따로 로가닌 표준품 약 8 mg, 로가닉산 표준품 약 4 mg 및 스웨로사이드표준품 약 3 mg을 달아 메탄올에 녹여 정확하게 50 mL로 하여 0.45 μ m 필터로 여과하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μ l씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액의 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드 피크면적 A_{TL} , A_{TLa}

및 A_{TS} 와 표준액의 로가닌, 로가닉산, 스웨로사이드 피크면적 A_{SL} , A_{SLa} 및 A_{SS} 를 측정한다.

로가닌의 함량(mg/정)

$$= \text{로가닌 표준품의 양(mg)} \times A_{TL}/A_{SL} \times \text{표준품순도(\%)} \times 700 \text{ mg/정}$$

로가닉산의 함량(mg/정)

$$= \text{로가닉산 표준품의 양(mg)} \times A_{TLa}/A_{SLa} \times \text{표준품순도(\%)} \times 700 \text{ mg/정}$$

스웨로사이드의 함량(mg/정)

$$= \text{스웨로사이드 표준품의 양(mg)} \times A_{TS}/A_{SS} \times \text{표준품순도(\%)} \times 700 \text{ mg/정}$$

[조작조건]

검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장 : 254 nm)

컬럼: C18, 4.6 mm × 250 mm, 5 μm 또는 이와 동등한 컬럼

컬럼온도: 35 °C

이동상: A) 0.1% 포름산용액

B) 100% 메탄올 (0.1% 포름산)

시간 (분)	용매	
	A (%)	B (%)
0	90	10
5	80	20
10	75	25
35	70	30
40	90	10
45	90	10

유량: 1.0 mL/min

6) HAE-06의 독성시험 자료

가) 단회투여 독성시험

본 시험은 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구투여하였을 때 나타나는 독성을 알아보기 위하여 수행하였음. 시험물질인 HAE-06(생약복합추출물)을 1500, 3000 및 5000 mg/kg의 용량으로 투여하는 시험물질 투여군, 멸균주사용수만을 투여하는 부형제대조군을 설정하였고, 군당 10 마리(암수 각 5 마리)에 단회 경구투여 하였음. 2주간 사망률, 일반증상 관찰, 체중변화 및 육안적 부검소견을 관찰하여 부형제대조군과 비교하였음.

본 시험에서는 사망동물은 관찰되지 않았고, 체중변화 및 육안적 부검소견에서도 시험물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았음. 3000 mg/kg 이상 투여군 암수에서 관찰된 연변 및 설사는 공복 상태에서 물질 적용에 따른 변화로 판단하고, 하복부 오염은 그에 따른 이차적인 변화로 판단되었음. 5000 mg/kg 투여군 수컷에서 관찰된 물섭취량 증가 및 다뇨 또한 용량

반응 상관성 있게 관찰되어 시험물질에 의한 변화로 판단되었음. 이상의 결과로 보아, 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구투여 하였을 때, 사망동물은 관찰되지 않았기에 본 시험조건 하에서 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose, ALD)은 암수 모두 5000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단됨.

나) 4주 DRF 반복투여 독성시험

본 시험은 HAE-06(생약복합추출물)를 Sprague-Dawley 랫드에 4 주간 반복 경구투여 하였을 때 나타나는 독성을 확인하여 추후 실시할 13 주 반복 경구투여 독성시험에서의 용량설정 근거로 활용하기 위하여 수행하였음.

시험물질을 500, 1000, 2000, 3000 mg/kg/day로 투여하는 시험물질 투여군 및 멸균주사용수만을 투여하는 부형제대조군을 설정하여 군당 10 마리(암수 각 5 마리)에 4 주간 반복 경구투여 하였음. 일반증상관찰, 체중측정, 사료 및 물섭취량 산출, 안과학적 검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 장기중량측정, 부검소견관찰을 실시하였음.

HAE-06(생약복합추출물)를 Sprague-Dawley 랫드에 500, 1000, 2000, 3000 mg/kg/day로 4 주간 반복 경구투여하였을 때, 2000 mg/kg/day 이상 투여군 수컷에서 증체량 감소 및 체중증가 억제경향, A/G ratio 증가, 암컷에서 간장의 상대중량 증가, 암수에서 RBC 수, HGB 수치, HCT 백분비 감소 및 감소경향, RDW 증가 및 증가경향, 2000 mg/kg/day 이상 투여군 수컷 및 3000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 TBIL 농도증가, 3000 mg/kg/day 투여군 수컷 및 1000 mg/kg/day을 제외한 모든 시험물질 투여군 암컷에서 비장의 절대 또는 상대중량 증가, 모든 시험물질 투여군 암수에서 물섭취량 증가 및 증가경향이 관찰됨.

상기 시험결과를 토대로, 추후 실시할 13 주 반복투여 독성시험에서는 독성이 관찰될 것으로 예측되는 용량인 2000 mg/kg/day를 고용량군으로 두고 그 아래로 공차 500으로 두 개 군을 설정하여 13주 반복투여 시험을 할 것을 추천함.

다) 13주 반복투여 및 4주 회복 독성시험 결과

본 시험은 HAE-06(생약복합추출물)을 Sprague-Dawley 랫드에 13 주간 반복 경구투여 하였을 때 나타나는 영향과 4 주간의 회복기간에 나타나는 변화를 확인하여, 무독성량 및 표적장기를 평가하고자 수행하였음.

시험물질을 1000, 1500, 2000 mg/kg/day로 투여하는 시험물질 투여군과 멸균주사용수만을 투여하는 부형제대조군을 설정하여 군당 암수 각 10 마리와 부형제대조군 및 2000 mg/kg/day 시험물질 투여군에 군당 암수 각 5 마리의 동물을 두고 4 주간의 회복기간을 두었음. 일반증상관찰, 체중측정, 사료 및 물섭취량 산출, 안과학적 검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 장기중량측정, 부검소견관찰 및 조직병리학적 검사를 실시하였음.

본 시험에서 일반증상, 체중변화, 사료 및 물섭취량 산출, 안과학적 검사, 요검사에서 시험 물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음. 혈액학적 검사 결과, 1500 mg/kg/day 이상 투여군 수컷에서 RBC 수 감소, MCV, MCH 수치 증가가 관찰되었고, 1000 mg/kg/day 투여군에서도 부형제대조군 대비 증가한 경향이 관찰되었음. RBC수는 암컷에서도 감소 경향이 관찰되었음. 상기 변화 중 수컷에서 관찰된 MCV, MCH, RET를 제외하고는 용량-반응 상관성이 뚜렷하지 않으나, 시험물질에 포함된 인동 및 황금에서 추출한 물질인 쌍화련(shuanghuanglian)을 Dog에 정맥내 투여 시 적혈구 막 장애 및 용혈에 영향을 준다는 보고와 시험물질에 포함된 사삼의 성분 중의 하나인 사포닌이 용혈작용을 일으킨다는 점을 볼 때, 상기의 변화는 시험 물질에 의한 변화로 판단됨.

또한, 모든 시험물질 투여군에서 RET의 증가 및 증가 경향이 관찰되었고, 이는 RBC 수 감소에 따른 보상성 반응으로 시험물질에 의한 변화로 판단되었음. 다만, 상기의 변화들은 차이가 미미하고, 회복성이 인정되므로 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단됨. 혈액생화학적 검사 결과, 모든 시험물질 투여군 암컷에서 관찰된 TBIL 및 K⁺ 증가는 용량-반응 상관성이 뚜렷하지 않지만, 적혈구 손상에 기인한 변화로 시험물질에 의한 변화로 판단됨. 하지만, 회복기간 동안 회복되어 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단됨.

2000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 관찰된 혈청의 IP 수치의 증가는 수컷에서도 증가 경향이 관찰되었고, 용량-반응 상관성 있는 변화로 시험물질에 의한 변화로 판단함. 혈청내 무기인(Inorganic phosphorus)의 증가는 사구체여과율(GFR)의 감소와 연관된 것으로 알려져 있음. BUN 및 CRE의 수치가 증가 시 사구체 여과율이 감소하는데, 본 시험에서는 BUN 및 CRE 이 오히려 감소하였고, 조직병리학적 검사에서도 신장의 변화를 동반하지 않아 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단되었음.

1500 mg/kg/day 이상 투여군 수컷에서 관찰된 CRE 감소는 독성과 무관한 변화임. 장기중량 측정 결과, 2000 mg/kg/day 투여군 암컷에서 관찰된 폐 및 간장의 상대중량 증가는 절식체중의 감소에도 불구하고 절대중량의 증가 경향이 관찰되었고, 또한, 용량-반응 상관성 있는 변화로 시험물질에 의한 변화로 판단되었음. 간장의 변화는 적혈구 손상에 따른 대식세포(macrophage)들의 식균작용(phagocytosis)에 따른 변화로 추정됨. 상기 변화들은 조직병리학적 검사에서 연관된 변화가 관찰되지 않아 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단됨.

조직병리학적 검사 결과, 비장에서 관찰된 골수의 조혈 발생률 증가는 적혈구 수 감소에 따른 보상성 반응으로 시험물질에 의한 변화로 판단하나, 회복성이 인정되므로 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단됨. 장간막림프절에서 관찰된 출혈, 적혈구포식, 조직구증 및 색소침착은 서로 연관된 변화로서 출혈이 주요한 변화였음. 적혈구포식, 조직구증 및 색소침착은 출혈에 따른 이차적인 변화로 판단됨. 상기 변화들은 비장에서 관찰된 골수외조혈, 혈액학적 검사 결과의 적혈구관련 지표의 변화 및 혈액생화학적 검사 결과 TBIL(암컷), K⁺의 변화와 연관된 변화이고, 시험물질 투여군에서만 관찰된 변화로 시험물질에 의한 변

화로 판단됨. 다만, 장간막 림프절에서만 국한된 변화이고, 병변과 연관될 수 있는 요검사의 BIL 및 BLO, 혈액생화학적 검사에서의 AST의 변화가 관찰되지 않았고, 회복성이 인정되므로 독성학적으로 유해한 변화는 아닌 것으로 판단됨.

라) 안전성 약리작용에 관한 자료

① 중추신경계 영향 평가

본 시험은 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)를 ICR 마우스에 단회 경구투여한 후 동물의 체온 및 전신행동에 대한 반응을 관찰함으로써 시험물질이 중추신경계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 수행하였음.

시험군은 HAE-06(생약복합추출물)를 750, 1500 및 3000 mg/kg 로 투여하는 시험물질 투여군 및 멸균주사용수만을 투여하는 부형제대조군으로 구성하였으며, 군당 수컷 8 마리에 단회 경구투여 하였음. 시험물질 투여군에서 투여 전과 투여 후 30, 60, 120, 240 및 360 분에 동물의 체온을 측정하고 전신행동을 관찰하여 부형제대조군과 비교하였음.

시험물질 HAE-06(생약복합추출물)를 3000 mg/kg이하의 용량으로 ICR 마우스에 단회 경구투여 하였을 때 체온 및 전신행동의 변화가 관찰되지 않았기 때문에, 본 시험조건 하에서 시험물질이 중추신경계에 미치는 영향은 없는 것으로 판단됨.

② 호흡기계 영향 평가

본 시험은 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구투여 후 동물의 호흡수 및 호흡량을 측정함으로써 시험물질이 호흡기에 미치는 영향을 평가하기 위하여 수행하였음.

HAE-06(생약복합추출물)을 750, 1500 및 3000 mg/kg으로 투여하는 시험물질 투여군 및 부형제인 멸균주사용수만을 투여하는 부형제대조군으로 구성하였으며, 군당 수컷 8 마리에 단회경구투여 하였음. 시험물질 투여군에서 투여 전과 투여 후 30, 60, 120, 240 및 360 분에 일반증상관찰, 호흡수(respiration rate), 일회 호흡량(tidal volume), 분당 호흡량(minute volume)을 10 분간 측정하여 부형제대조군과 비교하였음.

시험물질 HAE-06(생약복합추출물)의 단회 경구투여는 호흡수 및 호흡량에 변화를 나타내지 않았으므로, 본 시험물질은 3000 mg/kg 이하의 용량에서 호흡기에 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

③ 심혈관계 영향 평가

본 시험은 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 Beagle Dog에 단회 경구투여 후 Telemetry system을 이용하여 혈압, 심박수, 심전도 및 체온에 미치는 영향을 관찰함으로써 시험물질

이 심혈관계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 수행하였음.

시험군은 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 325, 500 및 750 mg/kg으로 투여하는 시험물질 투여군 및 부형제인 경구투여용 젤라틴 캡슐만을 투여하는 부형제대조군으로 구성하였으며, 군당 수컷 4마리 단회 경구투여하였음. 시험물질 투여군에서는 투여 전과 투여 후 1, 2, 4, 6 및 24시간에 일반증상, 혈압, 심박수, 심전도 및 체온을 측정하여 부형제대조군과 비교하였으며, 그 결과는 다음과 같음.

일반증상 관찰 결과, 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았음.

혈압 측정 결과, 수축기, 이완기 및 평균혈압에서 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았음.

심박수 측정 결과, 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았음.

심전도 측정 결과, 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았음.

체온 측정 결과, 시험물질과 연관된 이상 변화는 관찰되지 않았음.

이상의 결과로 보아, 시험물질 HAE-06(생약복합추출물)을 750 mg/kg 이하의 용량으로 Beagle Dog에 단회 경구투여 하였을 때, 시험물질이 심혈관계에 미치는 영향은 없는 것으로 판단됨.

④ hERG potassium channel에 미치는 영향 평가

이 시험은 CHO hERG cells에서 HAE-06에 의해 hERG Potassium Channel에 미치는 영향을 평가하기 위함임. hERG Potassium Channel을 안정화 시킨 후, Normal Tyrode 용액 (부형제대조군) 및 HAE-06을 약 5분 이상 흘려주면서 run-down rate를 기록하였음.

부형제 대조군을 관류시켰을 때 약 0.4% 정도 hERG Potassium Channel을 억제하였고 HAE-06을 0.1 yg/ml 및 0.5 ug/ml, 1 ug/ml의 농도로 관류시켰을 때 약 2.8%, 1.0%, 0.2% 억제하였음.

부형제 대조군과 시험물질 투여군의 억제율을 비교하였을 때 모든 농도에서 통계적인 유의성을 나타내지 않았음. 이와 동일한 조건하에서 양성대조물질인 E-4031 100 nM을 관류시켰을 때 hERG potassium Channel이 91.5% 억제됨을 확인할 수 있었음.

이상의 결과로 볼 때, HAE-06은 1 ug/ml까지 hERG Potassium channel에 미치는 영향이 없는 것으로 사료됨.

7) HAE-06 임상시험 프로토콜

임상시험 제목	급성 기관지염 및 만성 기관지염 급성증상악화 환자를 대상으로 HAE-06의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 위약대조, 무작위배정, 이중눈가림 전기 2상 임상시험
임상시험 단계	제 2a상
실시기관 수	국내 단일 기관
시험책임자	한전병원 흉부외과 손상태 과장
임상시험용 의약품	시험약: HAE-06 정 320mg 대조약: HAE-06 정 320mg 동일한 모양의 위약
임상시험 디자인	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 2a상 임상시험
대상자 수	78명 (군 당 39명) (최소 시험대상자 수, 70명, 중도탈락률 10% 고려)
목적	<p>일차 목적 급성 기관지염 및 만성 기관지염의 급성증상악화 환자에서 HAE-06의 유효성을 탐색한다.</p> <p>이차 목적 급성 기관지염 및 만성 기관지염의 급성증상악화 환자에서 HAE-06의 안전성을 확인한다.</p>
평가항목	<p>1. 유효성</p> <p><u>일차 평가변수</u> HAE-06정 투여 전 기준 투여 7일 후 Bronchitis Severity Score (BSS)의 변화량</p> <p><u>이차 평가변수</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 7일에 시행한 BSS 의 5개 평가항목의 변화량 • Day 7일에 시행한 Integrative Medicine Outcome Scale (IMOS) 로 평가한 치료개선 정도 • Day 7일에 시행한 Integrative Medicine Patients Satisfaction Scale (IMPSS) 로 평가한 치료개선 정도 • Day 7일에 시행한 Breathless, cough, and sputum scale (BCSS) 변화량

	<p>2. 안전성</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상반응 및 중대한 이상반응 • 활력징후 및 신체검사 • 진단의학적 검사 결과
<p>선정/ 제외기준</p>	<p>선정기준</p> <p>대상자들은 다음의 모든 조건에 적합하여야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 만 19세 이상 80세 이하의 성인 2) 스크리닝 시 측정된 급성 기관지염 또는 만성 기관지염의 증상악화를 보이는 환자로 BSS 5점 이상인 인자 3) 스크리닝 기준 급성 기관지염의 경우는 5일 이내, 만성기관지염의 급성증상악화인 경우에는 10일 이내의 증상을 보인 자 4) 본 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 자 <p>제외기준</p> <p>다음 조건 중 하나라도 해당되는 환자는 본 임상시험에 참여할 수 없다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 스크리닝 기준 심한 호흡기 질환으로 항생제 치료가 필요한 자 2) 알러지성 천식, 폐결핵 또는 만성 폐쇄성 폐질환을 앓고 있는 자 3) 출혈성 경향의 질환을 앓고 있는 자 4) 다음의 진단의학적 검사 결과의 이상이 있는 자 <ul style="list-style-type: none"> • 간기능 이상: AST/ALT 가 정상범위 상한치의 1.5배 • 신기능 이상: Serum Creatinine 이 정상범위 상한치의 1.5배 • 혈액 검사상의 수치에서 정상범위 상한치의 1.5배의 비정상 수치를 보이는 자 • 객담검사 (그램염색) 결과 항생제 치료가 필요하다고 판단되는 자 5) 스크리닝 시점에서 임신부, 수유부 및 임신 가능성이 있으면서 물리적인 피임 방법 즉, 자궁내 장치, 경구 피임제, 피임 시술 등을 적용하지 않고 있는 자. <p>단 임상시험 참여 기간 중 명백히 임신 가능성이 없는 경우 참여 가능함.</p> 6) 스크리닝 기준 소화와 관련된 질환으로 약물 치료가 필요한 자 예를 들어, 만성 위염, 위궤양, 과민성대장증상 등 7) 스크리닝 시 활력징후가 시험자 판단으로 안정되어 있지 않은 자 예를 들어, 고혈압 약물을 복용하였음에도 혈압이 SBP 170mmHg 이상이

	<p>거나 고열, 빈맥, 과호흡 등의 증상을 보이는 자</p> <p>8) 스크리닝 시 뉴욕 심장학회(NYHA) 심부전 분류 Class III 또는 Class IV에 해당하는 중증의 심부전 환자. [뉴욕심장학회 심부전 분류] Class I: patients with no limitation of activities; they suffer no symptoms from ordinary activities. Class II: patients with slight, mild limitation of activity; they are comfortable with rest or with mild exertion. Class III: patients with marked limitation of activity; they are comfortable only at rest. Class IV: patients who should be at complete rest, confined to bed or chair; any physical activity brings on.</p> <p>9) 스크리닝 시 6개월 이내에 악성 종양을 진단 받았거나 항암 치료를 받고 있는 자.</p> <p>10) 본 임상시험 참여 전 4주 이내에 인동 그리고/또는 황금(黃芩)을 포함한 한약, 또는 인동과 황금의 지표성분인 로가닌(Loganin)과 바이칼린 (Baicalin) 을 포함한 기타 약물을 투여 받았거나 건강기능식품을 섭취한 자</p> <p>11) 과거 3개월 이내에 다른 약물 임상시험에 참여했던 자 단, 관찰연구로 약물 복용이 없었던 경우에는 본 임상시험 참여가 가능함</p> <p>12) 이 외의 이유로 시험자가 임상시험 참여에 적절하지 않다고 판단하는 자</p>
<p>임상시험용 의약품 투여 용량 및 투여 방법</p>	<p>본 임상시험에 참여한 모든 대상자는 1:1 비율로 HAE-06 1920 mg/day 또는 대조군 (HAE-06 위약)에 무작위배정 되어 HAE-06정 또는 위약을 1회 2정, 1일 3회 투여한다. 대상자들은 임상시험 참여 전 평가한 BSS에서 5점 이상으로 확인이 되어야 하며, 다른 호흡기 질환으로 항생제에 의한 약물 치료와 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환에 대한 치료가 진행되지 않는 대상자이어야 한다.</p> <p>시험자는 대상자의 선정 제외기준을 확인 후 임상시험에 참여 가능할 경우 대상자를 두 군으로 무작위배정하여 당일부터 복용하도록 설명하여야 한다. 대상자들은 약물을 6일간 복용한 후 7일째 병원에 방문한다. 방문 시 BSS, IMOS, IMPSS, 및 BCSS 등을 시행하며 대상자의 임상상태를 확인한다.</p> <p>대상자들은 모든 약물 복용을 종료하고, 마지막 평가 이후 임상시험 절</p>

차를 종료하게 된다.

치료군별 배정된 시험약의 구성은 다음과 같다.

치료군	아침	점심	저녁
시험군 - 1920 mg/day	●●	●●	●●
대조군 - 위약군	○○	○○	○○

● HAE-06정 960 mg ○ HAE-06정 위약

시험기간

식품의약품안전처 및 임상시험심사위원회 승인일로부터 약 12개월

통계 분석

연구대상자 수 산출:

HAE-06 1920mg/day 투여군의 baseline 대비 투여 7일째 BSS 평균(표준편차)감소량을 7.2(3.1)로, 위약군의 BSS 감소량을 4.9(2.7)로 가정하고, 양측 유의수준 5% 및 검정력 90% 하에서 군 간 평균 BSS 감소량을 비교하기 위해 군 당 35명씩 총 70명을 분석한다. 중도탈락률 10%를 감안해 총 78명(군 당 39 명)의 연구대상자들을 등록한다.

일반적 원칙:

모든 유효성 및 안전성 평가변수들에 대한 통계분석은 양측 유의수준 5% 하에서 실시된다. 결측자료에 대한 처리는 없이 오직 관찰된 자료만을 사용한다. 연구대상자들의 눈가림 코드가 해제되기 전에 종합적인 통계분석계획서(SAP)를 작성한다.

유효성 평가 대상은 전체 분석대상군(Full Analysis Set, FAS) 및 계획서 순응 분석대상군(Per-Protocol Set, PPS)이다. FAS 대상군은 본 임상시험 참여에 서면동의하고, 시험군에 대한 무작위배정을 받은 뒤, 최소 한번 이상 임상시험 약물을 투여 받은 모든 연구대상자로 정의한다. PPS 분석대상군은 FAS 분석대상군 중 임상시험계획서에 충실하여 중대한 선정/제외기준을 위반하지 않고, 제 7일째 평가되는 복약순응도가 80% 이상인 모든 연구대상자들이다. 안전성 평가 대상은 본 임상시험 참여에 서면동의하고 최소 한번 이상 임상약을 투여 받은 모든 연구대상자들로 정의되는 안전성 분석대상군(Safety Set)이다.

유효성 평가:

일차유효성 평가변수인 BSS의 평균 변화량에 대한 HAE-06 투여군과 위약군 간의 비교는 Student's t-test를 사용해 분석한다. 이차 유효성 평가변수들인 BSS 5개 평가항목들, IMOS, IMPSS 및 BCSS에 대해서는 해석 상의

용이성을 위해 응답내용을 범주형으로 간주한 chi-square test (혹은 Fisher's exact test)과 연속형으로 간주한 Student's t-test (혹은 Mann-Whitney U-test)를 실시한다. 두 분석 결과가 상이하면 그 원인을 파악한다.

안전성 평가:

군 간 이상반응의 발현율, 중도탈락의 원인이 된 이상반응의 발현율, 중대한 이상반응의 발현율 등의 차이를 chi-square test를 사용해 비교 평가한다. 활력징후 및 신체검진 검사결과들에 대한 요약 통계량을 제시하고, 정상/비정상 여부에 대해서는 시점간 변화표를 제시한다.

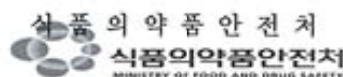
8) HAE-06 IND 승인 신청 접수 완료

IND 승인 신청을 위해 필요한 안전성, 유효성 및 임상시험용 의약품에 관한 자료를 확보하여 임상시험계획 승인 신청을 완료하였음.

- IND 승인 신청 접수 : 2015년 12월 15일

■ 신청/확인서				
접수번호 :	20150219321		신청일자 :	2015-12-15
민원명	의약품임상시험계획승인 : HAE-06 경			
민원인 (대표자 또는 대리인)	조인식	업소명	(유)한중제약	
처리예정기한	(30 일한)			
처리주관부서	식품의약품안전처 임상제도과		전화 : 043-719-1873	
안내사항	※ 방문수령의 경우에는 교부받고자 하는 민원실에 본 접수증을 제출하여야 하며, 본인의 신분증 또는 대리인인 경우에는 위임장을 제시하셔야 민원서류를 수령하실 수 있습니다.			
교부(수령)기관	식품의약품안전처			
수수료	※ 수수료는 전자지불을 통해 금 513000 원을 납부하였음을 증명합니다. (납부일: 2015-12-15)			

위 건명의 민원이 신청되었습니다.



제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

1. 연구개발의 목표 및 연구개발 수행내용

구분 (연도)	세부과제명	세부연구목표	달성도 (%)	연구개발 수행내용
1차 년도 (2012)	<주관기관> 비임상/임상 천연물 원료 민간위탁생산 시스템 구축	API 생산 시스템 구축	100	• API 생산을 위한 추출기, 농축기, 저장탱크, 분획탱크, 분무건조기를 비임상/임상 시험용 시료 생산에 최적화된 용량으로 구축
		기기 적격성 평가	100	• 새로 설치되는 기계, 설비, 시스템의 적격성 평가 실시
		KGMP 승인 신청 및 획득	100	• KGMP 규격에 맞는 크린룸 설치 • KGMP 승인 신청 및 획득
		비임상/임상 시험용 시료 제공	100	• 의뢰받은 비임상/임상 시험용 시료 제공 • 소염, 진통 효능평가용 시료 제공 • 거담 개선 효능평가용 시료 제공 • 방습코팅 기술 개발용 시료 제공
	<제1위탁> 천연물 원료에서의 소염 및 진통 효능의 검증	Zymosan 유도 급성염증에서 소염 및 진통효능 평가	100	• 소염/진통 효능평가: SD 랫드에서 zymosan 을 발바닥으로 피하투여시 나타나는 부종(Edema) 및 통증의 양상에 대한 약물효과를 평가
		formalin 유도 염증성 통증에서 효능 평가	100	• 진통 효능평가: ICR 마우스에서 포르말린을 발바닥으로 피하투여시 나타나는 통증반응을 측정
		천연물 시료의 세포독성 평가	100	• 세포독성&생존율 분석: 세포생존율 및 세포독성 측정은 생존세포에 의해 MTT가 포마잔으로 전환된 변색량 측정
	<제2위탁> 생약 복합추출물의 호흡기질환 제어 효능 평가	실험동물을 이용한 진해 거담, 등 호흡기질환 예방 및 치료 효력시험	100	▪ 진해 활성 평가 시험 ▪ 거담 활성 평가 시험
		생리활성 측정	100	▪ 항산화, 항염 및 기전 Molecular Target설정 및 효능 검색
		호흡기계 병원성미생물에 대한 방어능 측정	100	▪ 항박테리아 활성 평가 ▪ 항바이러스 활성 평가
	<제3위탁> 인습성이 강한	인습 방지 대상 천연물 의약품의 선정	100	인습방지대상 천연물 의약품으로 은교산, 갈근탕, 배농산급탕을 대표

	천연물 소재 의약품의 방습 코팅 방법 개발 및 안정성 향상 기술 개발	인습 방지 기술 공정 확립	100	<p>물질로 설정함.</p> <p>은교산과 갈근탕, 배농산급탕을 방습이 용이한 부형제 및 흡습성이 강한 물성을 나타내는 부형제를 추가 투입하여 함습을 개선하고자 하였으며 또한 유동층 코팅과 펜코팅 방법에 의해 과립 또는 정제를 코팅하고 육안 검사 및 안정성 시험을 실시함.</p>
2차 년도 (2013)	<주관기관> 비임상/임상 천연물 원료 민간위탁생산시스 템 구축	소규모 제제개발 시스템 구축	100	<ul style="list-style-type: none"> • 제제개발 시스템 - 유동층 건조기, 타정기, 스피드믹서 등 제제개발 시스템 구축
		기기 적격성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • 새로 도입되는 장비에 대한 적격성 평가 실시 - 설계 적격성 평가(DQ) - 설치 적격성 평가(IQ) - 운전 적격성 평가(OQ) - 성능 적격성 평가(PQ)
		KGMP 승인 신청 및 획득	100	<ul style="list-style-type: none"> • 제제개발 시스템 구축 후 다양한 제형의 임상시험용 완제의약품 생산 시스템의 KGMP 승인 획득
		소염, 진통 및 진해 거담 소재의 기준 규격 설정	100	<ul style="list-style-type: none"> • 원생약 감별연구 • 추출공정 확립 • 지표성분 설정 및 함량 범위 설정 • 기준 및 시험법 확립
		제제 개발 연구	100	<ul style="list-style-type: none"> • IND 신청 시 임상시험용 의약품의 제형 설정이 필요함 - 1일 투여용량에 따른 최적 제형 개발
		안정성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • 가속시험 6개월 진행 • 장기보존시험
		안전성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • 중금속, 잔류농약 분석 • 독성시험(GLP 기관) - 소염 및 진통 개선 소재 - 진해 거담 개선 소재
		의약품 임상시험 계획(IND) 신청	100	<ul style="list-style-type: none"> • IND 신청자료 확보 - 임상시험 프로토콜 개발 - 임상시험용 의약품 규격화 및 표준화 - 식약처에서 요구하는 자료 작성 - IND 사전상담을 통해 보완자료 확보 - IND 신청
		의뢰받은 비임상, 임상 시료 제공	100	<ul style="list-style-type: none"> • 의뢰자의 요구에 맞는 시료 제공 및 각종 문서 지원
		<제1위탁> 천연물 원료에서의 소염	LPS 유도 염증성 발열 억제 효능 평가	100

	및 진통 효능의 검증			<ul style="list-style-type: none"> • 혈청내 발열인자분석: 혈청 중 IL-1β, TNF-α 및 PGE2 농도 변화를 ELISA로 분석 • 송과선내 발열인자분석: 송과선에서 iNOS 및 COX2의 발현양을 western blotting으로 측정
		장소선호도 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • 약물의 반복투여시 특정장소에 대한 선호도평가(CPP score)를 통한 약물중독성평가 • 약물의 반복투여시 자발운동성에 대한 영향을 평가하여 sedation유무평가
		In vitro 항염 및 진통기전 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • MTT assay를 통해 약물의 세포독성 및 세포생존율에 미치는 영향분석 • 염증성 인자인 IL-1β, TNF-α, PGE2 및 NO의 농도변화를 ELISA로 분석 • 염증성 인자인 iNOS 및 COX2의 발현변화를 Western blotting으로 측정
	<제2위탁> 생약 복합추출물의 호흡기질환 제어효능 평가	실험동물을 이용한 진해 거담 등 호흡기질환 예방 및 치료 효력시험	100	<ul style="list-style-type: none"> • 선정된 처방에 대한 진해 활성 평가 • 선정된 처방에 대한 거담 활성 평가
		생리활성 측정	100	<ul style="list-style-type: none"> • 항산화, 항염증 효능 평가
		호흡기계 병원성미생물에 대한 방어능 측정	100	<ul style="list-style-type: none"> • 항박테리아 활성 평가 • 항바이러스 활성 평가
3차 년도 (2014)	<주관기관> 비임상/임상 천연물 원료 민간위탁 생산시스템 구축	소규모 제제개발 시스템 구축	100	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험용 정제 코팅기 및 건조기 등의 제제개발 시스템 구축
		기기 적격성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> • 기기 적격성 평가 자료 <ul style="list-style-type: none"> - 설계 적격성 평가 - 설치 적격성 평가 - 운전 적격성 평가 - 성능 적격성 평가 - 세척 밸리데이션 실시
		정제 제제개발 시스템 KGMP 신청 및 획득	100	<ul style="list-style-type: none"> • 정제에 대한 KGMP 획득 <ul style="list-style-type: none"> - GMP 4대 기준서 - 정제 성적서 - 정제 제조기록서
		의뢰받은 비임상 및 임상 시험용 의약품 제공	100	<ul style="list-style-type: none"> • 의뢰받은 비임상, 임상시험용 샘플 등의 제공 • 분석보고서 제공(COA) • 원료생약의 규격화 표준화 (품질관리 체계)
		제품화 지원(IND filing)	100	<ul style="list-style-type: none"> • 물리화학적 자료 제공 • 식약처 상담 등을 통하여 제품화에 필요한 보완 자료 제공

		대량 생산 공정의 확립	100	<ul style="list-style-type: none"> • Lap scale, pilot scale과 수득률 비교 • 공정별 지표성분 이행률 확인
		IND 심의 신청	100	<ul style="list-style-type: none"> • 진해/거담 소재에 대한 IND 심의 신청 <ul style="list-style-type: none"> - 진해/거담 비임상 효력시험 자료 확보(위탁연구) - 독성시험 및 안전성약리 자료 확보(GLP) - 식약처 IND 사전검토를 통한 보완사항 점검 - 기준·규격 및 기시범 확립 - 유해물질 분석 - 안정성 시험 - 임상시험 프로토콜 및 CRF 개발(CRO) - 식약처 자문을 통한 보완자료 확보 - IND 심의 신청
<p><위탁기관> 생약 복합추출물의 호흡기질환 제어 효능 평가</p>	생리활성 측정	100	<ul style="list-style-type: none"> • 항염증효과 및 기전으로서 Molecular Target을 설정하고 이에 따른 효능 검색 (in vitro) 	
			<ul style="list-style-type: none"> • 비만세포를 활용한 항히스타민 효과 검증(in vitro) 	
			<ul style="list-style-type: none"> • 족부종 동물을 이용한 항염효과 검증 (in vivo) 	
	호흡기질환 예방 및 치료	100	<ul style="list-style-type: none"> • 후보 물질의 용량의존적인 진해/거담 활성 평가 검증 (in vivo) 	
기관지 확장 실험	100	<ul style="list-style-type: none"> • 아세틸 콜린 수축 유발에 의한 기관지 확장 실험 		
		<ul style="list-style-type: none"> • 히스타민 수축 유발에 의한 기관지 확장 실험 		

제 5 장 연구개발 성과 및 성과활용 계획

1. 연구개발결과의 성과 및 활용목표 대비 실적

1) 연구성과 목표

구 분	지식재산권		논문		GMP 승인	비임상/ 임상 시료 제공	후보 소재 개발	사업화	IND 신청	IND 승인	안전성 평가	홍보 전시	기 타
	출원	등록	SCI	비 SCI									
1차년도	목표	1	-	-	1	5	1	-	-	-	-	-	-
	실적	1	-	-	-	1	14	1	-	-	-	4	-
2차년도	목표	1	-	-	1	1	8	1	-	1	-	1	-
	실적	2	-	-	1	2	22	2	2	-	-	1	3
3차년도	목표	-	-	-	1		12	-	-	1	1	1	-
	실적	-	-	-	1	1	44	-	3	-	1	1	1
종합 목표	목표	2	-	-	2	2	25	2	-	2	1	2	-
	실적	3	-	-	2	4	80	3	5	2	1	2	8
달성율(%)		150	-	-	100	200	320	150	500	100	100	100	800

2. 논문게재 성과

게재 연도	논문명	저자			학술 지명	Vol. (No.)	국내외 구분
		주저자	교신저자	공동저자			
2015	급성염증성 발열 모델에서의 항염증성 약재 혼합 추출물(YG-1)의 효과	송인봉	권중기	나지영, 송기쁨, 김석호, 이진현, 권영배, 김대기, 김대성, 조형권	한국 식품영양학회지	44(4)	국내
2015	Relief effect of medicinal herb mixture HAE series on respiratory symptoms	BoYoon Chang	SungYeon Kim	DaEun Kim JiHye Han JooSeok Lee DaeSung Kim HyoungKwon Cho	Kor. J. Pharmacogn.	46(4)	국내

3. 특허출원 성과

출원연도	특허명	출원인	출원국	출원번호
2013	인동등, 우방자 및 황금 추출물을 유효성분으로 하는 염증, 통증 및 가래의 예방, 개선 또는 치료를 위한 조성물	유한회사한풍제약	대한민국	10-2013-0133363
2014	인동등, 황금, 및 맥문동 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하는 진해 또는 거담용 조성물	유한회사한풍제약	대한민국	10-2014-0140740
2014	인동등, 황금, 사삼, 옥죽 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하는 진해 또는 거담용 조성물	유한회사한풍제약	대한민국	10-2014-0140787

4. 기술료 징수 현황

기 징수액	향후 징수액	합계
21,000,000		21,000,000

5. 사업화 현황

구분	제품명	제품사진	제품출시일	매출액 (백만원)
1	편감원액		2014.11.	152.1
2	한풍자운고		2014.11.	39.3

3	한풍노즈액		2014.12.	75
4	한풍쿨드액		2014.12	85.4
5	한풍코프액		2015.03	89.4

6. 홍보 실적

구분	매체명	홍보내용
1	뉴스타운	<p style="text-align: center;"><CMO KGMP 적합통보></p> 
2	뉴스타운	<p style="text-align: center;"><YG-1 임상시험계획승인(IND) 획득></p> 

<편감원액 등 감기약 3종>



뉴스타운 | 뉴스타운경제 | 뉴스타운 전문 | 수도권 | 중부권 | 영동권 | 영남권 | 호남권 | 도서권
정치 경제/IT 사회/환경 문화/연예 교육/과학 국제/북한 레저/스포츠 미디어 식약약/미용 지역뉴스 커뮤니티
의료/약학 | 교육/학술 | 공학기술/인사력 | 경영/재무 | 역사/인문



한풍제약, 無방부제 한방 갈근탕 제제 '편감원액' 등 종합감기약 3종 출시

식약약미용 제약/바이오 | 보도국 | news@news@newstown.co.kr

일교차가 큰 겨울에는 면역력이 약해져 각종 알레르기 및 호흡기 질환, 감기에 걸리게 되는 경우가 많다. 특히 감기는 외부 온도 변화에 우리 인체가 적응하지 못해 걸리게 된다. 겨울이 오면 누구나 한번쯤은 겪는 질환이다.

'대한민국 한방의 힘. (유)한풍제약(대표이사 조인식)'이 겨울철을 맞아 방부제가 없는(무방부제) 한방 감기약인 '편감원액(갈근탕)'과 양·한방이 혼합된 감기증상약인 '한풍콜드액'(갈근탕 복합처방), 코감기약인 '한풍노즈액'(소청룡탕 복합처방) 3종을 출시했다고 밝혔다.

'편감원액'은 우리나라 대표 갈기차말인 갈근말을 그대로 달인 전통 한방 갈기약으로서 목과 동해리가 아프고 오물오물 추위에, 쏟아 내는 증세에 사용한다.

'한풍콜드액'은 갈근말의 양·한방 복합처방으로서, 몸살감기 증상의 두통, 발열, 근육통 등에 탁월하고 이 세드아이노젠과 글루코사민과 인삼과 인삼과 인삼 등이 함유되어 해열, 진통에도 효능이 있다.

'한풍노즈액'은 소청룡탕에 알약성분을 첨가한 액제로서 코감기에 탁월한 효과를 나타낸다.

이번에 출시된 편감원액 등 3종은 방부제를 전혀 사용하지 않은 제품으로서 특히 어르신들과 아이들도 복용하기 쉽고 안전하게 사용할 수 있는 제품이다.

3 뉴스타운



최종편집 2016.03.19(토)06:29

메디시안 파마시안 포로 생활건강 구인·구직



한풍제약 전북 CMO공장, 식약처로 KGMP 승인

소규모부터 대규모까지 생산 가능...내용고형제 추가 신청

소용영기자 sooyoung@medipana.com 2016-11-18 18:00

트위터 페이스북 네이버 네이버밴드

한풍제약(대표이사 조인식)은 전북 완주군 CMO공장에 구축한 CMO(전문위탁생산기업, Contract Manufacturing Organization)시설에 대해 식품의약품안전처로부터 우수약품제조품질관리기준(GMP) 적격 승인을 받았다고 밝혔다.

본 시설은 농림축산식품부농생명과학기술개발사업 국가예산이 투입, 천연물 필요를 기반으로 하는 생산 기술을 축적한 한풍제약의 노하우를 바탕으로 비임상 및 임상연구 활성화에 기여할 수 있을 것으로 밝혔다.

현재 대학 및 연구소 등에서 신약개발이 활발하게 연구되고 있으나 임상시험용 의약품 제조 공급에 있어 적합한 생산시스템을 갖춘 업체가 드문 실정이다.

이때 한풍제약 CMO공장(전북 완주군)이 GMP를 획득함으로써 소규모에서부터 대규모까지 생산이 가능해졌고, 비임상 및 임상시험용 의약품 생산과 허가를 통한 완제품의 생산시스템까지 갖추게 됐다.

또한 한풍제약 CMO공장(전북 완주군)은 액상원료, 내용약제, 연고제에 대하여 각각 BGMP, KGMP를 획득하여 우수약품생산시설을 갖추었으며 추가적으로 내용고형제도 추가 신청할 예정이다.

한풍제약은 국내 최초로 한방 과립제제를 보급을 시작으로 전라북도 전주시 소재 1공장이 1994년 KGMP 승인을 받아 다년간 한방약 및 천연물을 이용한 제품을 개발하면서 추출, 유기용매 분획, 발효, 건조 등의 기술을 축적하였으며, 건식과립, 이중경, 강용경요형기술, 과립요형기술 등 다양한 제제 기술의 노하우를 보유하고 있다.

4 메디파나

<YG-1 임상시험계획승인(IND) 획득>

5

메디파나



최종편집 2016.03.19 10:06:29

메디시안 파마시안 포포 생활건강 구인 · 구직



한풍제약, 급성인후염치료제 개발 나선다...임상 박차

YG-1 임상 2상 시험계획 식약처 승인, 부작용 최소화해 초점

소대연기자 soo@medipana.com

2015-09-24 10:55



트위터 페이스북 유튜브 네이버밴드

한풍제약(대표이사 조인식)은 급성인후염 치료제 'YG-1'(인동, 우방자, 황금 생약추출물)이 임상 2상 시험계획을 식약처의약품안전처로부터 승인받았다고 밝혔다.

'YG-1'은 국립중앙의료원 중앙약리연구소가 개발사업 지원 아래 산학연 공동연구로 항생제를 사용하지 않으면서 인후염에 대한 치료법을 찾기 위해 국내외 한의학 고전처방 및 관련 문헌을 바탕으로 안전하고 부작용이 적은 한약재를 선별했다.

인후염은 인두와 후두 점막에 염증이 생긴 상태로 겨울철 급격한 기온변화, 감기, 과로, 바이러스나 세균감염 등의 행인으로 발병하는 것으로 알려져 있고, 여름철에도 냉방병이나 장마철 높은 습도로 인한 세력저하를 사계절 모두 많은 사람들이 고통을 호소하고 있다.

급성인후염 치료제 신약 후보물질인 'YG-1'은 동물실험을 통해 소염 및 진통효능, 거담활성 및 해열효능에 대해 확인했으며, 4주 반복투여 독성시험을 바탕으로 안전성을 확인했다고 회사측은 설명했다.

한풍제약은 생약성분으로 상대적으로 부작용이 적으며 항생제나 해열제 없이도 인후염의 치료가 기대되는 'YG-1'의 개발을 지속적으로 밀착 예정이라고 전했다.

<편감원액 등 감기약 3종>



한풍제약, 방부제 없는 한방 종합감기약 3종 출시

편감원액·한풍골드액·한풍노즈액 등 선보여

소셜링크: www@medipana.com

2014-12-04 07:54



트위터 | 페이스북 | 네이버 | 다음 | 네이버밴드

한풍제약(대표이사 조민식)이 겨울철을 맞아 방부제가 없는 한방 감기약 '편감원액(갈근탕)'과 약한방이 혼합된 감기풀살약 '한풍골드액(갈근탕 복합처방)', 코감기약 '한풍노즈액(소청룡탕 복합처방)' 등 3종을 출시했다고 밝혔다.



'편감원액'은 우리나라 대표 감기처방인 갈근탕을 그대로 달인 전통 한방 감기약으로 폭과 등허리가 아프고 오한과 열이 나는 증세에 사용한다.

6 메디파나

<자운고 밸리데이션>

The screenshot shows the top portion of the Yakup.com website. At the top left is the logo 'Yakup.com'. To its right is a search bar and a small red button. Below the logo is a copyright notice: '© 성원허드팩제약 GMP 우수 생산라인 한림제약'. A navigation menu follows with categories: '뉴스룸', '오미니언', '칼럼리스트', '구인구직매매', '의학정보', and '프리미엄'. Below this is a secondary menu with '전체기사', '병원 제도', '제약 유통', '약사·약학', '보건 의료', 'H&B', '위외뉴스', '포도', '사담', and '사담과연남'. A horizontal scroll bar contains several article teasers, including one about '약사회, 사무총장 교체 후... 정책가늠할 수도...' and another about '다양한 피부 질환...'. There is also a small profile picture of a man.

전체기사 전체 **1** 칼기사 **1** 서브칼 **1** 헤드라인 **1** 특선 **1** 단선

실크효모, 왜 '효모의 왕' 일까?

한풍제약, 최초 한약제제 밸리데이션 '한풍자운고' 재출시 자운고 이품 난치성질환 '아토피피부염' 등에 대한 연구 지속

미공구 기자 | kwon9@yakup.com ▶ 기자가 쓴 다른기사 보기

기사보기 댓글보기 (0)

기사입력 2014-11-04 17:06 | 댓글수정 2014-11-05 11:10

공유하기



지난 40년간 한약제제 및 천연물소재 연구를 지속해 온 한약(생약)제제 전문기업 (유)한풍제약(대표이사 조인식)이 국내 최초로 한약제제 밸리데이션을 실시한 '한풍 자운고'를 재출시했다.

회사 측에 따르면 '한풍 자운고(紫雲膏)'는 거친 피부(추위로 살갓이 뜯김), 풍상, 염피, 항문 열상, 꽃 등으로 인한 피부염증에 사용되는 한방 연고제로, 거칠게 건조하고 푸석푸석해진 피부로 고생하는 사람들에게 매우 효과적이다.

회사 측은 이는 자운고에 함유된 자근(자초의 뿌리) 당귀 참기름 등지의 효능으로, 자근은 염증으로 인한 가려움증을 가라앉히고, 당귀는 항균작용 피부재생 혈액순환 개선 작용이 있으며, 이를 추출하는 참기름은 피부의 열을 내려주고 피부를 재생할 때 사용되고

8 약업신문

<YG-1 임상시험계획승인(IND) 획득>

9

약업신문

The screenshot shows the top portion of the Yakup.com website. At the top left is the logo 'Yakup.com'. To its right is a search bar with a red '검색' button. Below the search bar is a navigation menu with categories like '뉴스룸', '오피니언', '임플라스', '구인구직매체', '의약정보', and '프리미엄'. A secondary menu lists various topics such as '전체기사', '원장 제도', '제약 유통', '약사·약학', '보건의료', 'H&B', '해외뉴스', '포토', '사립대', '사립대연남', and '찾아'.

전체기사 : 전체 : 1 담기사 : 17 서브담 : 14 헤드라인 : 3 혁신 : 1 단신

The advertisement features the Teasung NutraTec logo, which consists of a stylized blue 'S' symbol followed by the text 'Teasung NutraTec'. Above the logo is the tagline 'Nutraceutical, Creation & Technology'. Below the logo is the website 'www.teasung.com' and the phone number 'T: 02-567-0390'.

한풍제약, 생약 급성인후염치료제 'YG-1' 2상 승인
 소염 및 진통효능, 거담활성 및 해열효능 확인

이원구 기자 | kwon9@yakup.com ▶ 기사가 쓴 디본기사 보기

기사보기 댓글보기 (0)

기사일찍 2015-09-24 15:00 | 최종수정 2015-09-24 15:44

Facebook, Twitter, and other social media sharing icons.

한약(생약)제제 전문 제약회사 <유>한풍제약(대표이사 조인식)이 개발한 급성인후염 치료제 'YG-1(인동, 우방자, 황금 생약혼합물)'이 임상 2상 시험계획을 식품의약품안전처로부터 승인받았다.

회사 측에 따르면 농림축산식품부 농생명산업기술개발사업 지원 아래 항생제를 사용하지 않는 인후염 치료법을 찾기 위해 국내외 한의학 고전처방 및 관련 문헌을 바탕으로 안전하고 부작용이 적은 한약재를 선별, 'YG-1'을 발굴했다.

회사는 'YG-1'에 대한 동물실험을 통해 소염 및 진통효능, 거담활성 및 해열효능을 확인, 4주 반복투여 독성시험을 바탕으로 안전성을 확인했다.

한풍제약 관계자는 "생약성분으로 부작용이 적으며 항생제나 해열제 없이도 인후염의 치료가 기대되는 'YG-1'의 개발을 지속적으로 할 예정" 이라고 밝혔다.

<편감원액 등 감기약 3종>

전체기사 전체 **1** 탐기사 **1** 서브합 **1** 웨드라인 **1** 복선 **1** 단선



한풍제약, 無방부제 한방 종합감기약 3종 출시

편감원액 한풍콜드액 한풍노즈액

이런 기사 | ivent@yakup.com [기자가 쓴 다른기사 보기](#)

기사보기 댓글보기 00

기사입력 2014-12-04 07:42 최종수정 2014-12-05 08:56



(유)한풍제약(대표이사 조인식)이 겨울철을 맞아 방부제가 없는(무방부제) 한방 감기약 '편감원액(갈근탕)', 양한방이 혼합된 감기몸살약 '한풍콜드액(갈근탕 독합처방)', 코감기약 '한풍노즈액(소청룡탕 독합처방)' 3종을 출시했다.

'편감원액'은 우리나라 대표 감기처방인 갈근탕을 그대로 달인 전통 한방 감기약으로, 복과 등허리가 아프고 추우며, 열이 나는 증세에 사용한다.

'한풍콜드액'은 갈근탕의 양·한방 복합제제로, 몸살 감기 증상인 두통 발열 근육통 등에 효과가 있으며 아세트아미노펜과 글로브페니리민말레인산염 등이 함유돼 해열, 진통에도 효능이 있다.

10

약업신문

<CMO 육성 과제 선정>

한홍제약, 농림부 생명산업기술개발사업 CMO 선정

입력: 2013.04.23 17:41 | [한미닷컴](#) | [네이버](#) | [다음](#) | [블로그](#) | [뉴스](#) | [홈](#) | [회원](#) | [로그인](#)



[꾸기 건강] 한홍제약은 최근 농림수산식품부가 추진하는 생명 산업기술개발사업 지정공모과제(비임상-임상 천연물 원료 민간 위탁생산시스템 구축)에 선정돼 전문CMO(민간위탁생산조직) 사업을 시작한다고 23일 밝혔다.

이 사업은 향후 3년에 걸쳐 총 사업비 15억원 규모로 진행된다.

한홍제약은 이번 사업이 완료되는 2015년 이후 천연물신약 개발의 CMO로서 그동안 소극적 활동에서 적극적인 사업의 한 분야로 사업의 영역을 넓히게 될 것으로 기대하고 있다.

국제보건기구(WHO)에 따르면 국가 산업의 미래를 책임지는 5대 분야 중 하나로 선정돼 있는 천연물 의약품 시장은 540억 달러 이상의 가치가 있으며 매년 8~10% 성장을 하고 있는 시장잠재성장 가치가 매우 크고 순이익율이 20% 이상인 고부가가치 산업으로 부상하고 있다.

조희권 한홍제약 대표는 "새로운 천연물 신약의 개발에 그치지 않고 천연물을 기반으로 하는 개별연질형 건강기능식품과 화장품-원료, 동물 사료, 농약에 사용될 기능성 소재도 연구 개발할 계획이다"고 말했다.

한편 한홍제약은 천연물 신약 4호인 관절염 치료제 '신바로 캡슐'을 독심자와 함께 시작단계부터 연구 개발에 공동 착수에 비임상시험 및 임상시료를 제공하고 제제화 표준화에 성공해 독점 생산 공급하고 있을 만큼 천연물 신약에 대한 CMO 노하우를 구축하고 있다. 또 최근 2년간 산·학·연에 40여건의 비임상 및 임상시험 시료를 제공한 실적이 있다. 국민일보 쿠키뉴스 박주호 기자 ep10212@kmib.co.kr

11

쿠키뉴스

〈 특허, 논문 및 시장분석 〉

1. 본 연구와 관련된 기술의 국내외 수준 비교

기술명	관련기술 최고보유국	현재 기술수준		기술개발 목표수준	비고
		우리나라 관련기술수준	연구사업단 보유기술수준		
추출	독일	60	70	70	
제형화 기술	일본	80	75	80	
품질관리(QC)	일본/미국	80	65	80	

2. 특허조사분석

가. 특허조사분석 범위

대상국가	국내, 국외(미국, 일본, 유럽)
특허DB	특허정보원(www.kipris.or.k)
검색기간	20110101 ~ 20151231
검색범위	제목 및 초록

나. 특허 조사분석에 따른 본 연구과제와의 관련성

기술명	천연물 특화 민간생산 위탁시스템
Keyword	실용화 기반, CMO(Contract manufacturing organization), 위탁생산시설 설계, 바이오의약품 위탁 생산, 천연물 위탁생산 시설, CMO 설계
검색건수	실용화 기반(1,133), CMO(12), 위탁생산시설 설계(101), 바이오의약품 위탁 생산(23), 천연물 위탁생산 시설(0), CMO 설계(6)
유효특허건수	실용화 기반(0), CMO(0), 위탁생산시설 설계(0), 바이오의약품 위탁 생산(0), 천연물 위탁생산 시설(0), CMO 설계(0) <천연물 특화 생산시스템에 대한 기술은 없음>

3. 논문분석

가. 논문분석 범위

대상국가	미국, 일본, 유럽
논문 DB	국회도서관(www.nanet.go.kr), Pubmed(www.pubmed.gov)등 논문DB
검색기간	20110101 ~ 20151231
검색범위	제목, 초록 및 키워드

나. 논문분석에 따른 본 연구과제와의 관련성

기술명	천연물 특화 민간생산 위탁시스템
Keyword	CMO(Contract manufacturing organization), Manufacturing industry, Manufacturing industry, Manufacturing systems, Contract manufacturing, Contract manufacturing, drug outsourcing
검색건수	CMO(Contract manufacturing organization(18), Manufacturing industry, Manufacturing industry, Manufacturing systems, Contract manufacturing, Contract manufacturing, drug outsourcing
유효논문건수	논문검색 DB를 이용하여 본 과제와 관련이 있는 keyword로 검색한 결과 검색 건수는 있었으나 관련이 있다고 보기 어려웠음.

4. 제품 및 시장 분석

가. 생산 및 시장현황

1) 국내 제품 생산 및 시장 현황

① 국내 제약 시장 동향

- 2013년 제약산업의 총 생산액은 16조1,918억 원으로 전년대비 4.1% 증가하였음. 2008년까지 전년 대비 10%대의 높은 성장을 보였던 생산액이 2009년 이후 성장 속도가 둔화되기 시작하였으며 2011년 생산액이 처음으로 감소한 후 2012년부터 소폭 증가하였음. 2009년부터 2013년까지 의약품 생산은 연간 2.3% 증가로, 동 기간 국내 GDP 성장률(5.5%) 및 제조업 GDP 성장률(7.8%)보다 낮은 증가율을 기록하였음.

표 1. 국내 제약 시장 동향

(단위: 억 달러, %)

구분	2010	2011	2012	2013	2014	CAGR (2010~14)	
세계시장 규모(A)	8,333	8,772	9,033	9,476	10,272	5.4	
국내시장 규모(B)	167	173	171	177	184	2.4	
국내 생산(C)	136	141	139	150	156	3.5	
국내 제조업 GDP (D)	3,042	3,425	3,443	3,686	3,895	6.4	
비중	세계 시장 대비(B/A)	2.01	1.97	1.89	1.86	1.79	-
	제조업 GDP 대비(C/D)	4.47	4.11	4.05	4.06	4.00	-

※자료: 한국보건산업진흥원, 보건산업브리프(2014년 글로벌 제약시장 주요 동향) Vol. 191

- 그러나 제약산업의 부가가치율은 2013년 35.65%로 제조업 평균(21.25%)보다 14.4%, 전산업 평균(26.01%)보다 9.64% 높아 타 산업에 비해 고부가가치 산업임. 또한 기업에 투자된 총자본이 1년 동안 어느 정도의 부가가치를 산출하였는지를 나타내는 비율인 총자본투자효율역시 제약산업이 19.7%로 제조업(19.53%)과 전산업(16.89%)에 비하여 높았음.

표 2. 제약산업 생산성 관련지표(2013)

(단위 : %)

구분	부가가치율	총자본투자효율	설비투자효율	기계투자효율
의약품	35.65	19.70	67.72	405.31
제조업	21.25	19.53	58.45	169.06
전산업	26.01	16.89	55.03	235.91

※자료: 2014년 제약산업 분석 보고서(한국보건산업진흥원)

- 2014년 국내 제약산업 시장규모는 19조 2,539억 원으로 저년대비 1.2% 증가하였으며 2010~14년 동안 연평균 0.5%로 시장규모가 확대되고 있음.
- 2014년 의약품 생산액은 16조 4,194억 원으로 전년대비 1.4% 증가하였으며, 2010년부터 2014년 동안 연평균 1.3% 성장했음. 또한 수입은 2014년 5조 3,659억원으로 2013년 5조1,558억원 대비 4.1% 증가했음. 제약산업은 수출보다 수입이 많아 무역수지는 2조8,345억 원의 적자를 보였으며, 무역수지 적자폭이 전년과 비슷한 수준으로 나타났음.

표 3. 우리나라 의약품 시장 규모 및 동향

(단위: 백만원, %)

구분	2010년	2011년	2012년	2013년	2014년	전년대비 성장률	CRGA ('10-'14)
생산	15,569,588	15,440,251	15,560,663	16,191,845	16,419,419	1.4	1.3
수출	1,770,059	1,943,493	2,309,534	2,318,522	2,531,404	9.2	9.4
수입	5,108,911	5,447,053	5,728,874	5,155,829	5,365,903	4.1	1.2
무역수지	-3,338,851	-3,503,560	-3,419,340	-2,837,308	-2,834,499	-	-
시장규모	18,908,439	18,943,812	18,890,003	19,029,152	19,253,918	1.2	0.5

※자료: 한국제약협회(2015), 한국의약품수출입협회(2015)

② 국내 의약품 제조업 동향

- 최근 GMP 규정이 강화되고 2014년 7월 의약품실사상호협력기구(PIC/S)에 가입됨에 따라 한약/생약제 제도 밸리데이션 실시 의무화되었음. 따라서 의약품의 제조 및 품질관리 역량을 국제 수준으로 끌어 올려 국제적 신뢰도 제고를 통해 해외 수출과 더불어 국내 제약산업 발전에 기여할 것으로 보임.
- 최근 GMP 규정 강화에 따라 교차오염을 방지하고자 별도의 제형별 전용라인을 구축하는 과제에서 많은 투자비용이 발생됨에 따라 위탁생산을 하려는 업체가 증가하고 있음. 천연물의 경우 이런 위탁 생산을 할수 있는 곳이 제한적임.

2) 국외 제품생산 및 시장 현황

① 세계 의약품 시장

- 2013년 세계 의약품 시장 규모는 9,893억 달러로 전년 대비 3.2%의 성장을 기록했음. 최근 전 세계적 경기 침체에도 불구하고 의약품 시장이 성장한 것은 상당부분 아시아, 중남미 등 pharmerging 지역의 시장 확대에 기인함.



그림 276. 세계 의약품 시장 규모 추이(2004~2013)

※자료: IMS Health, IMS Market Prognosis, September 2014

- 미국, EU 5개국, 일본, 캐나다, 한국 등 선진국의 제약시장 규모는 6,236억 달러로 전체시장의 63%를 차지하고, 중국, 브라질, 러시아 등 파머징 국가의 시장은 2,429억 달러로 24.6%의 비중을 보였음. 과거 5년간 미국, 일본 등 주요 선진국의 성장률은 전체 성장률을 하회하며 저성장 기조를 유지하거나 마이너스 성장을 기록한 반면, 중국(19.0%), 브라질(15.2%), 인도(14.9%) 등 파머징 국가는 최근 5년간 10% 이상 높은 성장을 이어나가고 있음.
- 향후 5년간 세계 제약시장의 성장률은 4~7%가 될 것으로 예상되며, 1018년에 이르러서는 현재보다 2,900~3,200억 달러 증가한 1조 2,800~1조 3,100만 달러에 달할 것으로 전망됨.

표 4. 지역별 세계 의약품 시장 규모(2013)

(단위: 십억 달러, %)

구분	2013	2013		2018(E)	CAGR ('14-'18)
		비중	CAGR ('09-'13)		
세계 시장(합계)	989.3	100.0	5.2	1,280~1,310	4~7%
선진국(Developed country)	623.6	63.0	3.1	766~796	3~6%
미국	340.0	34.4	3.6	450~480	5~8%
EU 5	156.3	15.8	2.2	157~185	1~4%
독일	45.9	4.6	3.9	48~58	2~5%
프랑스	37.1	3.8	-0.7	30~40	-2~1%
이탈리아	27.9	2.8	2.5	28~36	2~5%
영국	24.6	2.5	5.5	27~37	4~7%
스페인	20.7	2.1	0.3	20~26	-1~2%
일본	94.1	9.5	3.2	94~120	1~4%
캐나다	21.4	2.2	1.4	23~33	3~6%
한국	11.7	1.2	4.2	12~19	2~5%
파머징(Pharmerging)	242.9	24.6	13.6	358~388	8~11%
중국	97.7	9.9	19.0	155~185	10~13%
Tier2	62.4	6.3	14.4	88~98	9~12%
브라질	30.6	3.1	15.2	36~46	9~12%
러시아	17.7	1.8	12.8	20~30	7~10%
인도	14.1	1.4	14.9	21~31	9~12%
Tier3	82.8	8.4	8.1	95~125	5~8%
그 외 기타	122.9	12.4	3.3	124~154	2~5%

※자료: IMS Health, IMS Market Prognosis, September 2014

② 약효군별 세계 시장 현황

- 상위 20개 약효군별 세계시장 규모는 6,296억 달러로 전체 의약품 시장의 72%를 차지했다. 항암제가 671억 달러로 2012년에 이어 가장 많이 판매 된 것으로 나타났으며, 진통제, 당뇨병 치료제가 573억 달러, 544억 달러 순으로 시장 규모가 큰 것으로 나타났음.

- 20개 약효군 가운데 자가면역질환 치료제, 외용제, 당뇨병 치료제, 감기약 등은 2012년 대비 10% 이상 판매액이 증가한 반면 콜레스테롤 조절제, 정신건강 치료제, 항응혈제, 호흡기질환 치료제의 약효군은 2012년 보다 판매액이 감소했음.

표 5. 상위 20개 약효군별 세계 시장 현황

(단위: 백만 달러, %)

2013 RANK	약효군	2012	2013	전년대비 성장률
	GLOBAL MARKET	857,710	874,611	4.5
1	항암제(Oncologics)	63,082	67,132	8.5
2	진통제(Pain)	56,230	57,293	4.7
3	당뇨병 치료제(Antidiabetics)	50,352	54,369	10.2
4	항고혈압제(Antihypertensives, Plain & Combo)	52,664	49,609	-1.7
5	항균성 치료제(Antibacterials)	40,244	40,248	2.6
6	정신건강 치료제(Mental Health)	41,214	39,495	-2.6
7	호흡기질환 치료제(Respiratory Agents)	39,357	38,115	-1.8
8	자가면역질환 치료제(Autoimmune Diseases)	27,473	31,080	14.4
9	콜레스테롤 조절제(Lipid Regulators)	33,301	28,938	-10.8
10	외용제(Dermatologics)	24,815	26,778	11.3
11	궤양 치료제(Anti-Ulcerants)	26,022	25,583	1.7
12	항응혈제(Anticoagulant)	25,420	24,076	-2.5
13	위장질환 치료제(GIP roducts)	22,650	23,530	7.4
14	기타 심혈관질환 치료제(Other Cardiovasculars)	21,279	21,943	6.2
15	HIV 항바이러스제(HIV Antivirals)	18,936	20,609	8.7
16	신경계 질환 치료제(Nervous System Disorders)	18,758	20,170	9.7
17	기타 중추신경계용 치료제(Other CNS)	17,952	18,584	6.4
18	감기약(Cough Cold)	13,697	14,500	10.1
19	백신(Vaccines(Pure, Comb, Other))	13,851	14,076	4.5
20	조혈성장인자(Hemopoietic growth factors)	12,833	13,475	5.0

※자료: IMS Health(2014), 2013 Topline Market Data

나. 연구사업단 보유(활용)기술의 산업화 계획 및 기대효과

- 1) 산업화-제품화 계획
 - 산업화 계획 없었음.

- 2) 산업화를 통한 기대효과

(단위 : 백만원)

항 목 \ 산업화 기준	1차년도	2차년도	3차년도	4차년도	5차년도	계
직접 경제효과						0
경제적 파급효과						0
부가가치 창출액						0
합계	0	0	0	0	0	0

5. 3P(특허,논문,제품)분석결과 및 연구사업단 사업내에서의 활용

가. 특허분석 및 향후 활용

- 본 연구과제는 천연물 특화 민간위탁생산 시스템을 구축하는 과제로서 관련 특허는 검색되지 않았음. 그러나 본 과제를 통해 구축된 천연물 생산시스템을 활용한 의약품 및 건강기능식품 등 기능성 소재 개발에 적극 활용할 계획이므로 제약 및 식품산업 관련 지식재산권 확보에 많은 기여를 할 것으로 기대됨.
- 또한 과제를 통해 천연물 신약 개발을 위한 일련의 과정을 경험함으로써 향후 개발될 소재들에 대한 GMP documentation을 지원하여 천연물의 고부가가치화에 일조 할 것으로 기대됨.
- 천연물의 특성상 원료에 따른 성분함량 및 잔류농약, 중금속 등 안전성과 기준 규격 설정이 중요함. 따라서 본 기관은 원료 산지, 채취 시기, 보관 등 전반적인 원료 관리를 통해 일정한 품질을 유지함으로써 일정한 효능을 나타낼 수 있도록 관리하여 소비자 신뢰를 제고할 것임.

나. 논문분석 및 향후 활용(연계 및 추가연구 등)

- 기존 논문 분석 결과 CMO 조직과 관련된 논문은 검색되지 않았음.
- 본 과제를 통해 개발된 인후염 치료제 및 진해/거담 소재는 국내 논문에 게재 되었음.
- 본 과제를 통해 개발된 인후염 치료제 및 진해/거담제에 대한 추가 연구를 통해 SCI 급 논문을 게재할 수 있도록 노력할 것이며, 임상시험 2상 승인을 받았으므로 추후 임상연구를 진행하여 논문을 확보해나갈 계획임.

다. 제품·시장분석 및 향후 활용(연계 및 추가연구 등)

- 최근 국내에서도 천연물을 이용한 임상시험 건수가 증가하고 있으나 천연물에 특화된 임상시험용 의약품 생산을 할 수 있는 인프라가 부족한 실정임. 또한 임상시험용 의약품 또한 밸리데이션이 의무화 됨에 따라 경험과 know-how를 갖춘 전문 기관이 절실한 상황임.
- 따라서 이 과제를 통해 생산 시스템과 천연물에 특화된 GMP 문서를 지원할 수 있는 경험을 쌓은 본 기관이 향후 천연물 의약품 시장 및 건강기능식품 시장 진입을 하고자 하는 타 기관을 지원 할 수 있을 것으로 기대됨.

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 생명산업기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 생명산업기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.