

식품업체의 동향

항혈전 및 고지혈증 개선식품 트롬보-Q의 개발

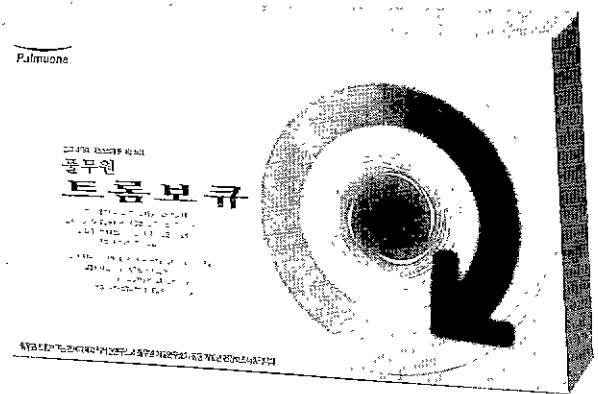
(주)폴무원테크 기술연구소 김 상 배 박사

트롬보큐의 소개 및 특징

트롬보-Q는 국책과제인 "항혈전 기능을 가진 바이오 식품 소재의 개발"이라는 주제하에 연세대와 연세대 세브란스병원 심혈관센터 공동으로 장기간의 혈관계 관련 연구를 토대로 습득한 기술력을 바탕으로 혈전용해, 항응고, 항혈소판능 3가지 부분으로 나누어 광범위한 스크리닝을 통해 탄생된 천연식품소재를 이용한 항혈전/항콜레스테롤 건강보조식품이다. 제품명 트롬보-Q란, Thrombus(트롬버스: 혈전)에 Cure(치유)와 Circulation(순환)이라는 의미가 내포되어 있는 Q를 붙여 혈전생성억제와 고지혈개선에 의해 혈행장애를 개선하고 혈액순환을 원활히 한다는 의미의 제품이다. Screening을 통해 우수한 활성을 보인 소재인 포도씨 추출물 분말, 홍차 추출물 분말, 녹차 추출물 분말, 대두발효추출물 분말(Biozyme NSK), 산사자 추출물 분말, 은행잎 추출물 분말 등을 탐색하여 트롬보-Q의 유용소재로서 이용하게 되었다. 본 제품에 첨가된 활성소재들은 문헌적인 고찰과 더불어 체계적이고 과학적인 단계를 거쳐 선별된 것으로 이들의 최적배합비를 통해 동물실험, 임상실험 등의 생체실험을 거쳐 탄생한 과학적 제품이라 할 수 있다.

혈관계 관련 제품으로 제약시장 또는 건보식시장에서 사용되는 원료들을 살펴보면 거의 유사한 원료인 것을 알 수 있는데 대표적인 것이 은행잎, 구인분말, 마늘유 등 사용되는 원료가 한정되어 있다. 이것은 기존혈관계 관련 제품들이 copy에 copy를 거듭함에 따라 생겨난 결과인데, 본 트롬보-Q는 기존의 제품과는 구별되게 직접 실험을 통해 검증된 소재를 독자적으로 첨가하므로써 기존의 혈관계제품에 상용되는 원료와는 확실히 대별된다.

약물의 부작용 문제가 자주 대두되는 곳이 바로 심혈관계 분야이다. 예를들어 아스피린과 같은 약물은 항혈소판능에 탁월한 제제이지만, 위장출혈과 같은 부작용을 일으켜 생체내 안전성에 심각한 손상을 가져다 준다. 또한, 합성소재가 아니라 할지라도 그 특이성에 문제가 있어 부작용을 가져다 주는 것이 있는데, 예를들어 혈전용해에 우수한 plasmin이나 구인분말 같은 경우는 그 특이성에 문제



점이 있어 혈관내 혈전만 용해시키는 것이 아니라 다른 단백질과도 반응을 하여 부작용을 야기시키기도 한다. 본 트롬보-Q에 함유되어 있는 소재들은 인체에 해가 적은 천연소재들로 배합되어 있어 상기한 부작용의 발생이 상대적으로 적고, 이들 소재들의 섭취량을 살펴볼 때에도 제한이 없기 때문에 그 어떤 제품보다 생체내 안전성이 뛰어난 제품이라 할 수 있다.

또한, 본 트롬보-Q는 다양한 효능을 갖는 소재들이 복합적으로 함유되어 있기 때문에 두세가지 소재들이 함유되어 있는 기존의 혈관계제품과는 달리, 대부분의 소재들이 뛰어난 항산화 효과를 가지고 있어 저밀도단백질 산화를 억제시킴에 따라 동맥경화유발 및 치료에 상당한 효능을 나타내고, 또한, 혈소판의 활성에 영향을 주는 원료가 있어 혈전생성에 많은 예방적 역할을 수행한다. 그리고, 혈액응고 방지에 탁월한 효능을 나타내는 소재도 역시 첨가되어 있고, 고콜레스테롤, 고중성지방 등의 고지혈개선에 뛰어난 소재도 함유되어 있어 혈소판, 혈관, 혈전, 혈액응고시스템 등 다양한 측면에서 혈액의 원활한 흐름을 도와주어 만병의 근원인 혈관과 혈액의 정상화에 뛰어난 효능을 나타내는 제품이라 할 수 있다.

트롬보-Q의 개발배경

생체 내에서 혈액은 응고와 용해작용이 항상 평형을 이

루고 있어 정상적인 상태에서는 출혈이나 혈전 등에 의해 흐름이 방해 받지 않는다. 그러나 여러가지 요인으로 이러한 평형상태가 깨지면 혈관의 흐름이 원활하지 못하여 심혈관계 질환이 발생된다(1). 심혈관질환 중 가장 대표적인 경우가 동맥경화증인데, 심장이나 뇌 등 중요장기에 허혈성 상태를 초래하여 심근경색이나 뇌경색을 일으키는 매우 위험한 질환이다. 동맥경화가 발생하면 혈관은 기능이 약화되고 유연성도 감소하여 약한 자극에도 쉽게 파열(rupture)될 수 있으며, 이때 혈관 내벽의 collagen이 노출되면 혈액 중의 혈소판이 점착, 활성화, 응집되고 혈액응고계를 활성화하여 급속한 혈전을 형성하게 된다(2,3).

따라서, 심혈관계 질환을 효과적으로 예방하기 위해서는 혈중 콜레스테롤의 저하, 혈소판 활성화 및 혈액응고활성의 억제, 혈관평활근세포의 증식억제 등이 요구된다. 현재 임상에서는 심혈관계 환자의 경우, 스타틴계열의 콜레스테롤 저하제, coumardin 등의 항응고제, 아스피린 등의 항혈소판제를 장기복용하도록 처방하여 혈관협착을 억제하고 있다. 그러나, 이러한 유효한 약제들의 투여는 어디까지나 이미 심혈관질환이 발생한 환자를 대상으로한 2차 예방을 위한 처방이며, 세계적으로도 근원적으로 예방을 위한 1차 예방제는 개발되지 못한 상황이다.

혈관계질환의 높은 발생률과 사망을 때문에 의학적으로 많은 관심과 함께 연구가 활발하게 진행되고 있다(4-6). 혈전성 질환의 예방과 치료에는 혈전용해제, 항혈소판제, 항응고제 등이 보편적으로 사용되고 있다(7). 유로키나제나 t-PA와 같은 혈전용해제는 이미 형성된 혈전을 용해시켜 혈액의 흐름을 돕는 효과적인 치료제로 사용되고 있으며, 항혈소판제제인 아스피린은 효능이 우수하지만 위장장애와 같은 부작용이 보고되고 있고(8). 항응고제인 쿠마딘은 너무 강한 활성화 때문에 출혈의 부작용이 나타나고 있는 등 모두 장기적인 1차 예방제로 사용하는 데 한계가 있다. 고지혈증의 치료에 사용되는 스타틴계열의 약제는 혈중 LDL을 낮추는데 아주 좋은 효과를 보이고 있으나, 가격이 너무 고가인 문제가 있다.

최근, 심혈관질환의 발생증가와 식생활과의 연관성에 높다는 가정 하에 일상적으로 섭취하고 있는 식품의 항혈전 및 항동맥경화 활성을 밝히려고 많은 연구들이 수행되고 있다(9). 예를들어, 프랑스의 경우 적색포도주와 심혈관질환의 상관관계(10), 에스키모인들의 동맥경화와 EPA, DHA의 상관관계(11), 일본의 경우 전통발효식품인 낫두(12)와 혈전과의 상관관계, 녹차의 항혈전과 혈중 콜레스테롤 강하작용 및 항암효과(13-15), 우리나라에서도 청국장(16), 된장(17), 젓갈(18), 김치(19) 등과 혈전과의 관계 규명연구가 좋은 예이다. 이와같은 노력은 인체에 안전한 식품소재로부터 심혈관계와 관련한 유효성분들을 밝히고

쉽취케 함으로써 이들 질환에 대한 1차 예방 및 치료효과를 기대하려는데 그 목적이 있었다.

따라서, 본 제품 개발은 혈액순환개선에 현저한 효능을 나타내는 혈액순환개선 제품 개발에 그 목적을 두고 진행되었다. 연세대학교 생물산업소재 센터와 연세의대 심혈관센터와 공동으로 항혈전 소재를 갖는 식품 소재의 개발이라는 국책과제에 공동으로 참여하여 활성적으로 연구를 수행하며 그동안의 연구성과를 토대로 항응고능과 항혈전능, 항혈소판능을 가지는 새로운 식품 소재의 스크리닝을 수행할 수 있는 연구기반을 가지고 있었다. 따라서, 심혈관질환의 발생을 예방할 수 있는 건강식품을 개발하기 위하여, 도표 1과 같은 scheme을 가지고 100여종의 herb와 전통식품소재를 이용하여 유효성분을 추출한 후 1st *in vitro* screening process를 통하여 항혈전 활성을 test한 다음, 2nd *ex vivo* screening process를 수행하여 상대적으로 활성이 강한 소재 7종을 최종적으로 선별하였다. 이들 소재들을 건강식품으로 사용 가능하면서도 활성이 나타날 수 있는 효과적인 배합비율을 정하여 새로운 형태의 혼합물체제를 제조하였다. 제조한 트롬보-Q의 생체 내 활성을 확인하기 위해 동물실험과 임상실험을 통해 항혈전활성과 항고지혈활성을 분석하여 국민건강의 증진이라는 막중한 책임 하에 혈관계 질환의 예방과 치료에 효과적으로 작용하는 혈관계 신제품 개발을 완료하였다.

트롬보-Q의 개발에요인 및 성공요인 분석

항혈전소재를 screening하여 혈행을 개선하는 제품을 개발하는데 있어 간과해서는 아니되는 사항이 바로 효능의 상한치를 정하는 것이다. 제품의 maximum효능의 발현을 위해 개발하는 타 여느제품과는 달리 혈관계제품에 있어서는 효능발현이 무조건적으로 최대가 되었을 경우 예상치 못한 부작용(bleeding 혹은 혈관벽의 permeability의 증가)의 위험성이 있으므로 소재를 복합한 후 최종효능 검증단계에서 positive control(아스피린 등)대비 개발제품의 효능발현의 퍼센트를 set-up하여 그에 맞추는 작업이 *in vivo*상에서 얻어지는 결과이어야 하므로 결코 쉬운 작업이 아니다, 특히 단일소재가 아닌 복합소재인 트롬보-Q의 경우 variable이 심한 생체 model을 이용하여, 효능의 상한치(positive control 대비 약 20% 정도의 효능)가 기대되는 항혈전 효능외에 효능의 극대화가 요구되는 항고지혈증의 효능까지 감안하여 개발하는 작업은 결코 쉽지 않은 작업이었다. 또한, 건강보조식품의 제형에는 제한이 있다. 트롬보-Q에는 EPA/DHA와 같은 불포화 지방산 소재가 함유되어 있으므로 관능적인 측면을 고려하여 soft capsule을 이용하여 제형화하는 것이 불가피하였는

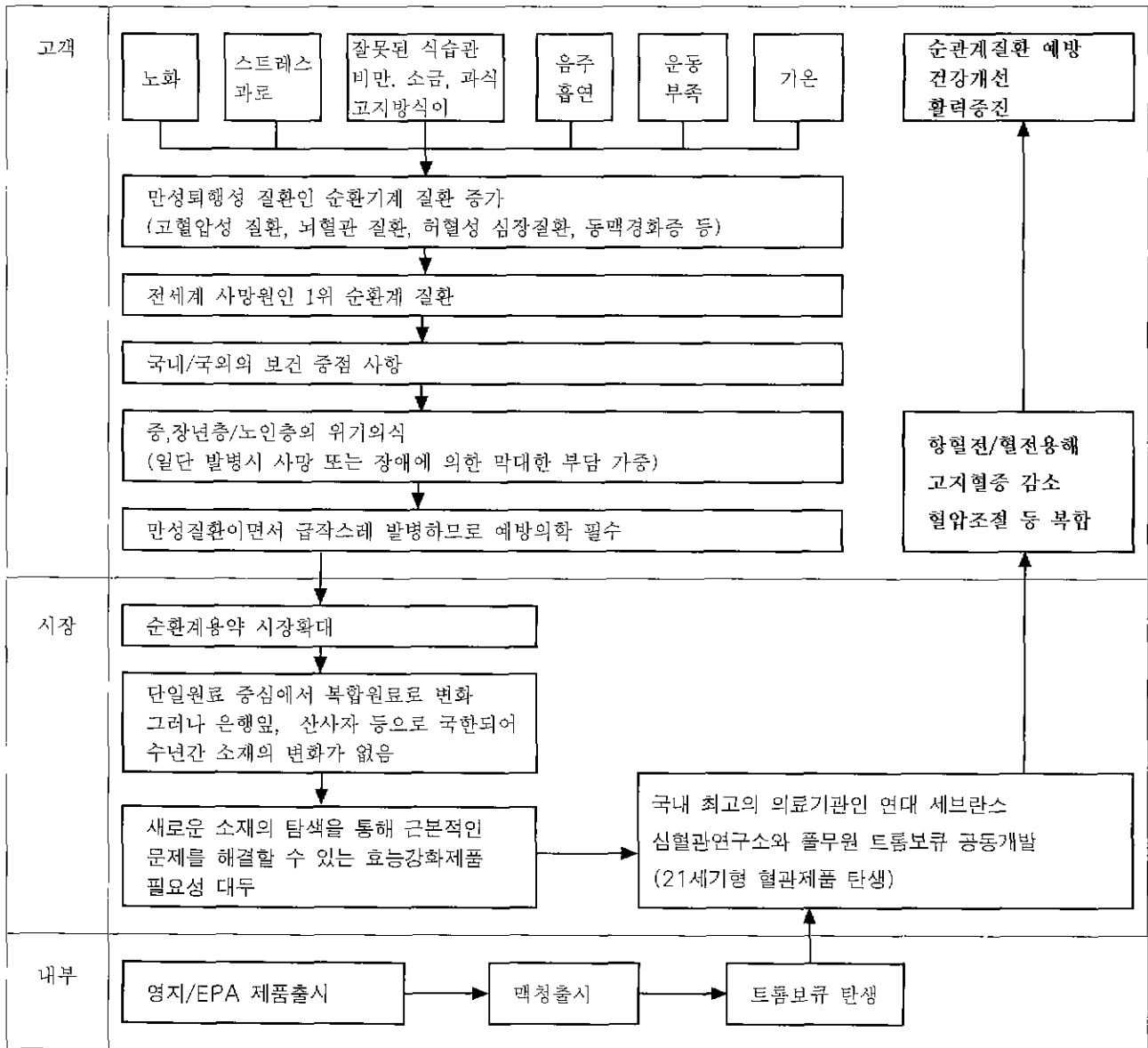
데 건강보조식품 capsule소재에는 color가 있는 capsule을 사용하지 못하므로 clear capsule을 사용하면서 용해성이 우수하지 못한 일부 첨가소재들의 충분리현상과 외관적 장애요인을 극복하는데 많은 시간과 노력을 소비 하였다. 결국, 항혈전/항콜레스테롤 효능을 지니면서도 dark color를 제공하는 빌베리를 응용하므로써 이 문제를 극복하기는 하였으나 시행착오를 많이 겪으면서 진행된 작업이었다.

시장에는 많은 종류의 건강보조식품이 있다 과학적으로 접근한 제품들도 많은 반면 다분히 유행성인 경향을 지닌 비 과학적 한탕위주의 제품들도 대단히 많이 존재한다. 그러나 경향은 분명하다. 소비자의 구매는 분명히 약과 같은 효능을 지닌 건강식품을 요구한다. 그것이 현실적으로 불가능하다더라도 소비자의 욕구는 계속적으로 이러한 방향으로 진행될 것이다. 제품을 개발하는 업체나 개인

이 성공적인 제품개발을 위해서는 이러한 소비자의 욕구에 부합할 수밖에 없다. 본 트롬보-Q가 현재까지 시판한 후 시장에서 나름대로 성공을 거두고 있는 이유는 바로 건강보조식품의 과학적 접근이었다고 판단된다. 그 동안 건강보조식품이라는 것에 상대적으로 negative하다고 알려진 의사들이 공동으로 연구하고 효능을 검증한 제품이며 그 공동연구의 사실을 공개발표하고 제품의 package에 표현할 수 있도록 되었다는 사실은 소비자에게 많은 신뢰감을 주었다고 사료된다. 특히, 실제로 매일매일 심혈관계 환자들이 접촉하고 문제부위를 직접 시술하는 현장감 있는 의사들이 개발한 제품이라는 점이 소비자에게 인식되기에 충분하였다.

트롬보-Q의 또 한가지 성공요인을 굳이 든다면 바로 함유된 소재의 특이성과 다양성이다. 약물의 부작용 문제점

Table 1. 트롬보-Q 개발 scheme



이 심심치 않게 거론되는 분야가 바로 심혈관계 분야이다. 장기복용시 동종의 증상이 다른분야에 야기되기도 하고 소화기계와 간장의 이상증세의 발현 빈도가 높다. 트롬보-Q는 천연 herb와 식품소재로 구성되었다는 점과 더불어, 복합소재를 사용함으로써 항혈전 단일소재나 항고지혈증 단일효능을 강조하는 타제품과는 달리 항혈전/항고지혈을 저냥하여 특허화된 천연유래 복합소재를 사용하기로 한 방향성이 주요하였다고 생각된다.

트롬보큐의 미래 시장 예측

과학문명의 발달로 인간의 수명은 연장되는데 반해 노화, 과도한 스트레스, 환경오염, 인스턴트 식품의 범람, 운동 부족, 음주, 흡연 등 여러 요인들로 인해 성인병, 돌연사, 병사 등은 오히려 증가 하는 추세로 행복한 여생을 맞는 것을 크게 위협하고 있다. 특히 대표적인 성인병인 고혈압, 동맥경화, 심장병, 뇌졸중 등의 혈행장애에 의한 순환기계 질환에 의한 사망은 수년간 1위를 차지하며 국내 뿐만 아니라 전세계적인 보건문제로 대두되고 있고 이를 예방, 관리하기 위한 노력들이 쟁점으로 대두되고 있으며 순환기계 의약 시장은 약 4,000억원 규모이다. 이러한 시장 규모와 더불어, 국민들의 예방차원의 인식고조, 그리고 앞서 언급한 바와 같이 기존치료약물의 문제점 issue 등으로 인해 심혈관계 제품시장은 점점 1차 예방을 겨냥한 천연소재의 제품시장으로 집약될 것이므로 잠정적 시장 규모는 무한하다는 전망이다. 이런 경향을 반영하듯이 트롬보-Q는 시장에 소개된 첫 3개월에 한정된 유통망임에도 불구하고 약 40억의 매출을 기록하였으며 연 100억의 평균매출 목표를 가지고 있으며 지금의 추세라면 달성은 무난하리라 예상된다. 그외에, 일본, 유럽 미국시장의 진출이 유력해지고 가시화되고 있는 상황이라 수출을 통한 매출향상에도 기대가 되고 있다.

문헌

1. Marks, D., Marks, A. and Smith, C. : *Basic Medical Biochemistry*. Williams & Wilkins, Baltimore, p.107 (1996)
2. Mustard, JF and Packham, M.A. : Factors influencing platelet function : adhesion, release and aggrgation. *Pharmacol. Rev.*, **22**, 97 (1970)
3. Longenecker, GL : *The platelets : physiology and pharmacology*. Part 17, Academic Press Inc., Orlando (1985)
4. Morimitsu, Y. and Kawakishi, S . Inhibitors of platelet aggregation from onion. *Phytochemistry*, **29**, 3435 (1990)
5. Chen, C.H. and Huang, T.F. : Antiplatelet actions of paraxynol and ginsenosides isolated from ginsen. *Bichm. Biophy. Acta*, **990**, 315 (1989)
6. Daka, M.D and Semba, C.P. : Thrombolytic therapy in venous occlusive disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **6**, 73s-77s (1995)
7. 정광희 : 새로운 항혈전제의 연구개발. 한국지혈혈전학회, **3**, 1-12 (1996)
8. Miwa, K., Kambara, H. and Kawai, C. : Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina. *Am. Heart J.*, **105**, 262-273 (1983)
9. Okuyama, T, Naru, T., Kurata, H., Wang, J.D., Hashimoto, T and Takeuchi, K. : Hematological studies on naturally occurring substances. Part I. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU*, **5**, 167 (1988)
10. Renauld, A, et al. : Wine, alcohol, platelets and the french paradox for coronary heart disease *Lancet*, **339**, 1523-1526(1992)
11. Harris, W.S., Connor, W.E. and McMurry, M.P. : The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: Salmon oil versus vegetable oils. *Metabolism*, **32**, 179 (1983)
12. Sumi, H., Hamada, H., Tsushima, H, Mihara, H. and Muraki, H. : A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto: a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia*, **43**, 1110-1111 (1987)
13. Yamaguchi, Y., Hayashi, M., Yamazoe, H. and Kunutomo, M. : Preventive effects of green tea extract on lipid abnormalities in serum, liver and aorta of mice fed an atherogenic diet. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **97**, 329-337 (1991)
14. Muramatsu, K., Fukuyo, M. and Hara, Y. : Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **32**, 613-622 (1986)
15. Stoner, G.D. and Mukhtar, H . Polyphenols as cancer chemopreventive agents *J. Cell Biochem. (suppl.)*, **22**, 169-180 (1995)
16. 김용택, 김원극, 오훈일 : 청국장으로부터 혈전용해 균주의 분리 및 동정. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **23**, 1-5 (1995)
17. 최낙식, 김승호 : 된장에서 분리한 *Bacillus amyloliquefaciens* 가 분비하는 혈전용해효소 활성의 양상. 한국지혈혈전학회지, **5**, 139-145 (1998)
18. Kim, H.K., Kim, G.T. et al. : Characterization of a novel fibrinolytic enzyme from *Bacillus* sp KA38 originated from fermented fish *J. Ferment. Biotech.*, **84**, 307-312 (1997)
19. 정영기, 양용석, 강정옥, 공인수, 김정옥 : 김치의 혈전용해 작용. *Korean J. Life Science*, **5**, 203-210 (1995)