

한의약 기반 의약품 개발 현재까지 6건

글 | 박은진 _ (주) 헬릭서 개발부장, 김선희 _ (주) 헬릭서 연구소장, 김선영 _ 서울대학교 생명과학부 교수

한 의약에 기반을 두고 의약품으로 개발된 사례는 현재까지 총 6건으로 그다지 많지 않다. 그 중 대표적인 제품화 사례로는 SK화학의 조인스와 동아제약의 스티렌이 있다. 조인스는 한의약적으로 알려진 3가지 생약(위령선, 팔루근, 하고초)을 이용하여 만들어진 관절염 치료제이고, 스티렌은 한의학 혹은 민간에서 이미 위에 좋다고 알려진 애엽(쑥)으로부터 추출된 위점막 보호제다. 이들의 사례는 이미 여러 차례 발표된 바가 있기 때문에 여기에서는 이들 제품에 대한 자세한 언급은 생략하고 주로 필자의 경험을 바탕으로 한 사례를 소개하고자 한다.

다만 한 가지 언급할 것은 조인스는 3가지 생약을 사용한 복합(복합제제)이고, 스티렌은 한 가지 재료(소위 단방)에서 추출한 분획물이라는 점이다. 두 가지 제품 모두 품질관리를 위해 HPLC 상에서 검출 가능한 지표 물질을 사용하고 있으나 그것들이 100% 활성 성분이 아니라는 점에서 한의약이 가지는 근본적인 문제점을 극복하지 못했다. 이는 한의약의 선진화에서 가장 중요한 이슈 중의 하나다.

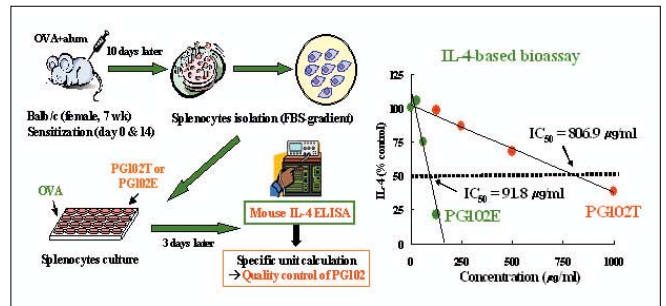
다음의 두 가지 사례는 한의약적 실천을 바탕으로 현대과학을 사용하여 새로운 의약품을 개발하려는 노력에서 비롯된 것이다. 이 두 가지를 특히 예시하는 이유는 해당 분야에서는 세계적으로 저명한 학술지에 연구 결과를 발표했고, 임상실험을 통해 현대 의학적으로 그 효능을 검증하고 있기 때문이다.

다래에서 아토피 치료물질 'PG102' 추출

PG102는 다래(*Actinidia arguta*)에서 추출한 물질로 알러지성 질환에 효능이 있는 후보 물질이다. 자문을 하던 한의사에 따르면 다래는 태양인에게 좋은 과일인데, 현대의 아토피 질환들은 양기가

많은 이들에게서, 특히 태열이 있는 어린이들에게 자주 나타나는 것으로 해석했다. 다래와 함께 몇 가지 원료를 받아 인간의 B세포 주에서 면역글로블린 E(IgE)의 생산 억제 효과를 탐색하였다. IgE는 아토피 질환 환자의 혈액에서 그 수치가 높은 것으로 잘 알려져 있는 항체인데, 이 탐색과정에서 다래 추출물이 의미 있게 IgE 생산을 저해하는 것으로 확인되어 실험을 계속하기로 결정하였다.

가장 큰 문제는 연구시료를 어떻게 일관성 있게 만드느냐에 있었다. 우리나라의 다래는 야생에서 채취하는 것이고, 경동시장에서 구입하는 중국 다래는 모양도 여러 가지여서 다양한 품종이 섞여 있음을 금방 알 수 있었다. 수확 시기도 문제였다. 제품은 고사하고 연구용으로 사용할 물질조차 어떻게 품질을 관리해야 좋을지 몰랐다. 단일 분자로 실험하던 일반 생물학 실험 때와는 전혀 다른 양상이었다. 이를 극복하기 위해 몇 가지 생물학적 활성 검증법을 개발하였다. 처음에는 인간 B 세포주에서 IgE의 생산에 미치는 영향을 지표로 사용하려 했으나, 그 차이가 실험적 오류의 범위 안에 들 정도로 미미한 경우도 많아 지속적으로 사용할 수 없었다. 여러 가지 실험을 통해 오브알부민으로 감작시킨 생쥐에서 유래한 비장세포를 이용하여 알러지 반응에서 핵심 기능을 담당하는 사이토카인인 인



티루킨-4(IL-4)를 측정하는 방법이 개발되었다.

이와 같은 생물학적 활성 검증법의 개발로 인해 만들어지는 연구 시료의 다양성은 어느 정도 조절이 가능해졌으며 이러한 생물학적 활성 검증법은 활성물질의 분리나 약리 기전의 연구 등에 사용되고 있다.

PG102의 치료효과는 3가지 동물모델에서 조사하였고, 이와 같은 결과들은 알려지나 피부학계의 최고 학술지 중의 하나인 '알러지 임상면역학 저널', '미국피부연구학회지' 등에 발표되었다.

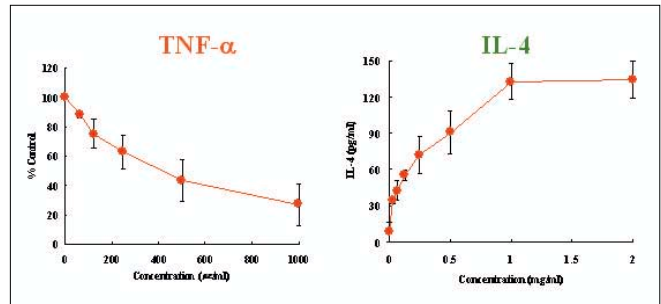
이와 같은 연구를 통해 연구자들은 광범위한 특허를 여러 나라에 출원하였고, 이 중 한국에서는 이미 다수의 특허가 등록되어 2006년에는 특허청에서 수여하는 특허대상을 수상한바 있으며, 앞으로 미국을 비롯한 여러 국가에서도 순조롭게 등록이 진행될 것으로 예상하고 있다.

PG102는 2004년 동아제약이 라이선싱하여 얼마 전 임상2상(A) 실험이 성공적으로 종료되었으며, 현재 다음 단계의 임상을 준비중이다. 또한 같은 해에 미국 기업에도 라이선싱이 되어 동물실험 및 인체실험이 진행중인데 특히 개를 대상으로 한 임상연구에서 탁월한 치료효과를 보여 동물용 제품 개발의 완료가 임박한 상태다.

복방에서 관절염 치료물질 'PG201' 추출

PG201은 12개 재료를 한꺼번에 모아 추출한 물질로서 전형적인 한의약 복방이다. 이 재료는 매우 제한적인 한의사들이 사용하던 처방으로 이를 처음에 알려준 한의사는 치료 효과가 탁월하다고 주장하였다. 한의사가 주장하는 치료 효과를 확인하기 위해서 먼저 전화 등으로 이 처방을 복용한 환자들을 접촉하여 통계 조사를 실시하였다. 비록 과학적인 조사는 아니었으나 최소 50~60% 정도의 유효성은 있었던 것으로 추측되었고, 이에 따라 다음 단계로 진입하는 것을 결정하였다. 한의학에서는 류머티스성 관절염과 골관절염간의 차이를 두지 않는다고 했다.

먼저 마우스의 류머티스성 관절염 모델에서 실험을 한 결과 뚜렷한 치료효과를 보였다. 류머티스성 관절염 학계에서는 3대 학술지 중의 하나로 간주되는 '류머톨로지' 지에 발표한 결과를 요약하면 류머티스성 관절염의 진행을 억제하였으며, 조직학적 연구 결과 뚜렷한 연골 보호 작용을 나타냈고, 본 처방을 투약한 관절염 쥐에서 연골조직 파괴에 관여하는 MMP는 감소되었고, 이의 작용을 억제하는 TIMP의 발현은 증가되었다. 또한 분자생물학적 기법을 이용한 연구결과에서 염증성 사이토카인(TNF- α , IL-1 β)의 억제 및



항염증성 사이토카인(IL-4)의 발현이 증가하였다.

한의사의 주장대로 PG201이 골관절염에서도 효과가 있는지 조사하기 위해 토끼 모델에서도 실험을 실시하였다. '생화학 생물물리 연구 커뮤니케이션'에 발표한 결과를 요약하면 연골강의 공간을 유지하여 골조직의 협착을 억제하였고, 연골파괴로 인해 연골조직에서 분해되어 나온 GAG의 방출을 현저히 억제하였다. 이 모델에서 연골조직의 파괴에 관계하는 MMP가 감소한 반면, 이의 길항제인 TIMP의 발현은 증가하였으며, 염증반응을 유발하는 사이토카인인 IL-1 β 와 이를 매개하는 염증인자인 PGE $_2$ 와 NO를 감소시킴으로써 연골보호 효과를 나타냈다.

이 경우에도 문제는 품질 관리였다. 재료가 12개가 들어가고 활성 성분도 규명이 안 된 상태였다. 이를 위해 생물학적 활성 검증법이 개발되었다. 이 경우에는 PG201이 염증성 사이토카인과 항염증성 사이토카인의 발현에 미치는 생물학적 활성을 이용하였다. 즉 세포주에서 TNF- α 나 IL-4의 발현이 저하되거나 촉진되는 현상을 이용하여 최종제품의 특이 활성도를 계산할 수 있었다.

PG201은 예상보다 탁월한 효과를 나타냈다. 여러 실험을 통해 PG201이 항염증 작용은 물론 연골보호 효과가 있음을 강력히 시사하고 있었다. 이에 따라 임상실험을 실시하기로 결정하였다. 기준 및 시험방법의 설정에 있어 가장 어려운 점은 지표물질의 선정과 HPLC조건의 최적화에 있었다. 1년 이상의 추가 노력을 통해 제형이 개발되고 안전성 시험이 끝나 식의약품의 허가를 받고 현재 강남성모병원에서 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상2상을 실시하고 있다. 복지부 한방치료기술연구개발사업에서 임상실험에 진입한 거의 유일한 사례다.

PG201은 비록 복잡한 처방이지만 동물실험 등에서 탁월한 치료효과를 보였다. 임상2상에서도 좋은 결과를 보인다면 다양한 방법을 통해 PG201의 세계시장 진출을 시도할 예정이다. 예를 들어 PG201이 세포, 동물, 인체의 유전자발현에 미치는 영향을 조사하



기 위해 집중적인 마이크로어레이 분석을 실시할 예정이다. 마이크로어레이는 유효성분과 처방에 포함된 재료들이 활성화에 기여하는 정도를 추측하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 12개 재료에서 1개를 빼고 만든 물질과 원래의 PG201이 유전자발현 프로필에 미치는 영향을 비교 조사하는 것이다.

분자세포생물학적 수준에서 작용기전 밝혀야

PG102와 PG201의 경우는 아직 성공한 사례는 아니지만 그 방법론에 대해 인정을 받아 고급 국제학술지에 발표가 가능했던 경우

다. 활성 물질이 밝혀지지 않았지만 생물학적 활성 검증법을 이용한 품질관리 기법을 도입하여 시료와 제품의 일관성을 유지했고, 생물학적, 약학적 성상을 규명함에 있어 현대적 기법을 사용하고, 논리의 전개가 현대과학과 의학의 이론과 실천에 부합했기 때문이다. 향후 과제는 개발된 생물학적 활성 검증법을 이용하여 활성물질을 규명하고 작용기전을 분자세포생물학적 수준에서 밝히는 것이다. 현대과학의 정밀화, 자동화, 정보화의 발전 등을 감안할 때에는 결코 불가능한 일이다. 위의 사례들은 한의약의 현대화에 있어 좋은 논리적, 실험적 모델을 제시하고 있다. **ST**

최초의 천연항암제 ‘넥시아’

글 | 최원철 _ 경희대학교 동서신의학병원 통합암센터장

천연물 신약에 대한 지원과 관심이 높아지고 있어 한약복합제제로서의 시장 형성과 더불어 천연물 유래 신약의 성공 가능성은 점점 커져가고 있다. 광혜원의료재단의 넥시아는 전임상을 마치고 미국 FDA의 임상실험 승인 신청을 앞두고 있어 2007~2008년초에 결과를 기다리고 있다.

한약산업화는 우선 품질관리(QC)의 문제가 최대 관건이라 할 수 있다. 이미 임상을 통해 효능이 어느 정도 추정되는 상태에서 재차 국제표준의 기준실험이 진행되어야 한다. 넥시아의 경우, 2년여에 걸친 QC를 완성하여 GMP시설에서 3차 생산을 통해 동일성을 확인하였고 동물실험은 아웃소싱을 하였다. 시험관내 실험에서 생체 실험까지 독성안정성실험과 효능실험을 GLP기관에 공식 의뢰하여 진행하였다. 원래 기존 한의사 및 한방병원에서 사용하는 한약과 처방은 동물독성안정성실험과 효능실험이 면제되지만, 넥시아는 ‘QC 기시법 완성 → GMP 시험생산 → GLP 독성 효능 테스트’를 거쳤다. 넥시아는 대한약전 한약품목 등재 약재로 복합처방된 최초의 천연항암제인 썸이다. 강한 독성작용 없이도 ‘항암-항전이-신생혈관억제’ 3가지 효능을 동시에 내는 ‘알바트로스’ 효능이 강점이다. 즉, 대규모 단독 핵폭탄 요법이 아닌 피해를 최소화한 소규모 특공요법인 썸이다. 기존의 항암제가 암세포 박멸에 주안점을 두었다면, 넥시아는 정상세포 피해를 최소화하면서 암세포 박멸보다는 암 전이 억제에 포커스가 맞춰졌다. 또 다른 강점은 국내 사용

허가된 약재로서 한방병원의 10년 임상기록으로 해외진출을 쉽게 할 수 있다는 것이었다.

이 같은 성과를 바탕으로 13편의 논문과 2편의 학위논문을 발표했을 뿐만 아니라, 국내에서는 국제기준 CRO 기관이 이미 검증을 통해 보고서를 내놓은바 있으며, 현재는 생존성공 암환자에 대한 ‘삶의 질’ 통계가 마무리되었다. 이처럼 한약은 기존 한의학 시장의 영역확대는 물론, 천연물 신약으로서 국제시장 개척이 가능해지고 있다.

최근 의학시장의 세계적인 트렌드는 근거중심의학(EBM)이다. 무분별한 광고에 더 이상 현혹되지 않겠다는 의료계의 자성은 물론 일종의 환자들의 반란이기도 하다. 이 같은 현상은 IMF 시절의 경제 파고보다 훨씬 강하게 한의학계를 강타하고 있다. 고전 경험주의와 환자의 입소문만을 고집하던 한의학계에 ‘근거’가 부족했기 때문이다. 과학화를 외면하는 한의학계에 큰 시련인 썸이다.

과학의 근간은 정확한 통계자료와 임상자료다. 대부분 한의사들은 모든 한의학이 실험실 과학자가 되는 것이 ‘과학화’라는 편견을 가지고 있는 듯하다. 임상도 임상통계와 임상자료를 국제 기준에 맞게 정리해 발표해야 한다. 또한 이러한 임상성공을 크게 키우기 위해서는 과학자들과의 연계가 필요하며, 특히 다학적 연계는 한의학과 한약의 지위를 넓히는 최대 과제인 썸이다. 한의학의 5천년 전통의 보존도 중요하지만 옹고집 빗장이 풀려 국민의학, 세계의학으로 발전해 나갈 수 있어야 한다. 그러기 위해서는 국제질서에 따라 국제적 표준을 따라야 할 것이다. **ST**



글쓴이는 러시아 국립학술원 외국인 정회원이다.