



한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

2020년 한국한의학연구원

사업화 유망기술온라인 설명회

한약소재 기반 미세먼지성 안질환 대응 점안제형 소재 기술

임상의학부 / 김찬식 / 선임연구원





2020년 한국한의학연구원

한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

사업화 유망기술온라인 설명회

00 개요

01 기술 개발 분야

02 기술 개발 주요 결과

03 보유 기술 활용 방안

보유 기술

- 기술대상: 우슬(牛膝)
- 비름과의 여러해살이 풀인 쇠무릎(*Achranthis Radix*)의 뿌리로 약용으로 사용할 때 우슬이라 함
- 연골 및 관절건강 개별인정형 원료

지재권 현황

- 등록완료: 10-2041549
- PCT출원: KR2019-008440

진행 상황

- 원료의 표준화 → 제조공정표준화 및 안정성 자료 확보
- 비임상 효능 검증 → 미세먼지성 안구건조증 효능 검증
- 안전성 평가 → GLP 독성 평가 모두 음성.
- 제형연구 → 점안제형 개발. 안자극시험 무독성

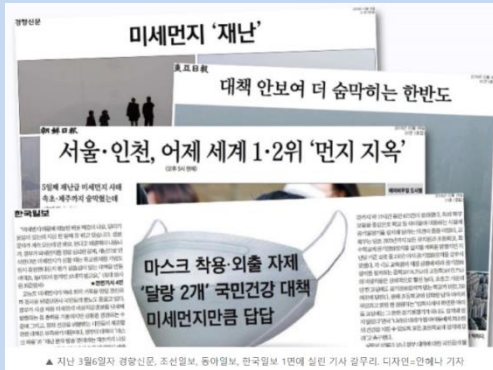
적용 기술

- 인체용 안과 전문 치료제로 점안제로 적용
- 인체적용시험을 통한 눈건강 건강기능식품
- 반려동물 점안제 및 사료로 개발

01. 기술 개발 분야

미세먼지에 의한 환경성 질환

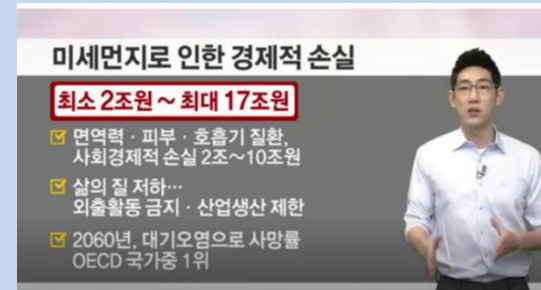
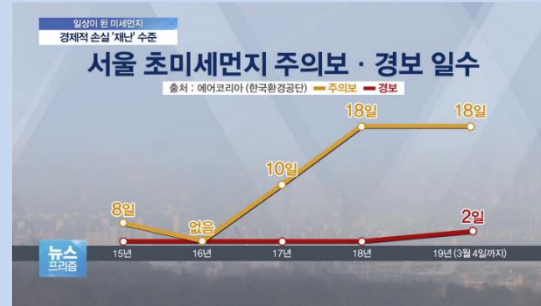
미세먼지 포비아



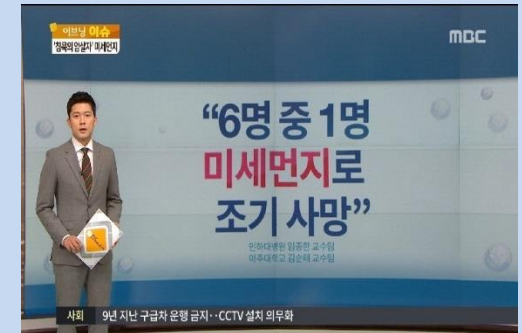
시민들의 공포,
미세먼지가 만드나 언론이 만드나

재단법인 숲과나무

사회 경제적 피해



사망의 주요 원인



대기오염으로 인한 100만명당 연간 조기 사망자수 전망 (단위: 명)



분석대상 오염 물질은 오존과 초미세먼지(PM 2.5)
(자료: 보험연구원, OECD)

현 진행상황

미세먼지에 의한 안질환(안구건조증) 대응 고부가가치화 한의기반 소재 발굴



- 국내재배생산 원료
- 한약 규격품 원료

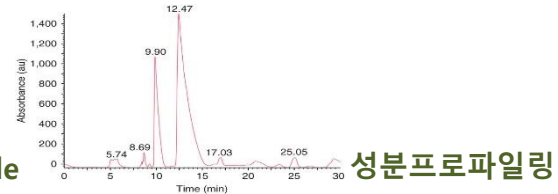
➤ 원료 확보



Lab-scale



Pilot-scale



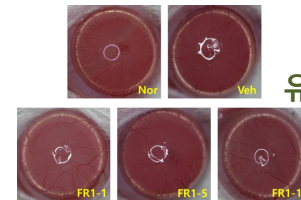
➤ 표준화



안전성 평가



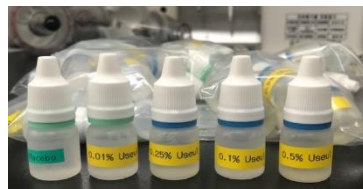
안정성 평가



유효성 평가

➤ 비임상

➤ 제형연구



점안제형
최적화 시험



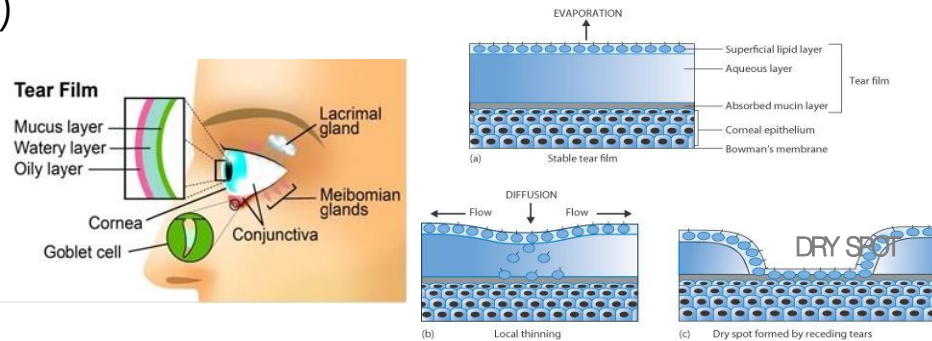
• 우슬

➤ 후보소재 발굴

비임상 효능 검증

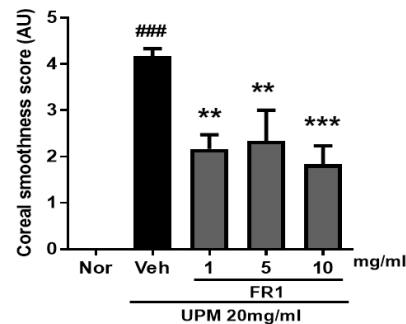
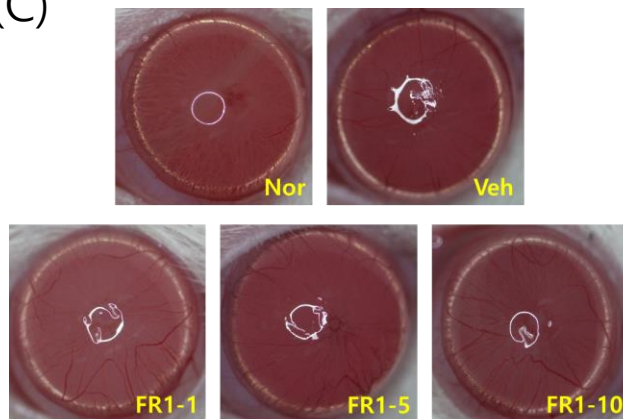
➤ FR1(우슬)의 미세먼지성 안구건조증에 대한 효능

(A)

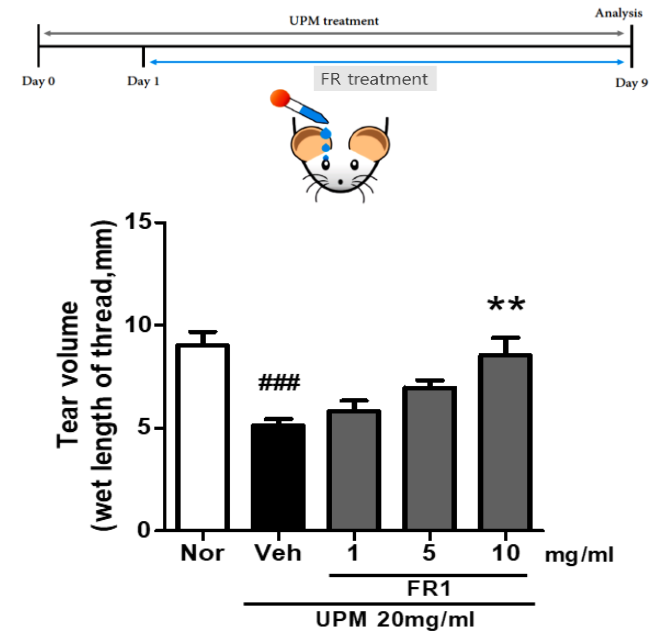


*미세먼지는 미국국립표준과학원(NIST)에서 분량하는
표준미세먼지(UPM; Urban Particulate Matter 1648a) 사용

(C)



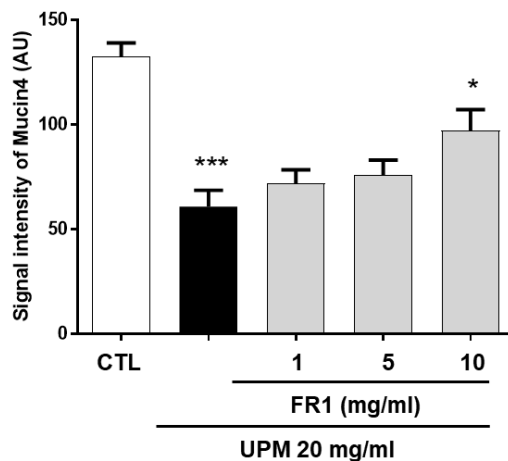
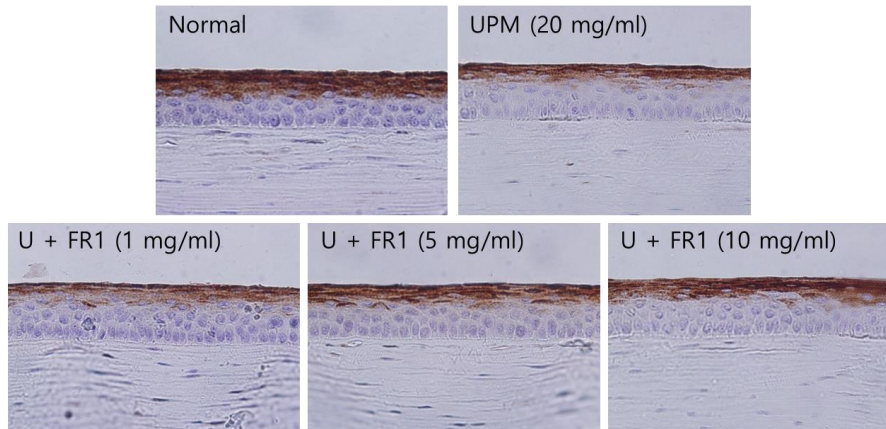
(B)



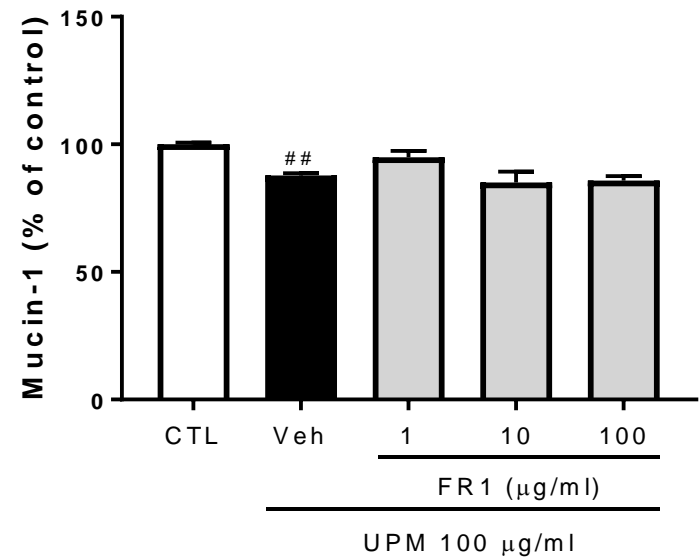
비임상 효능 검증

➤ FR1의 미세먼지성 안구건조증-점액(mucin)층에 대한 효능

▪ *in vivo* 동물 각막 조직



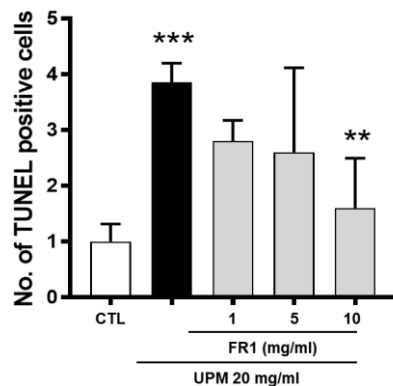
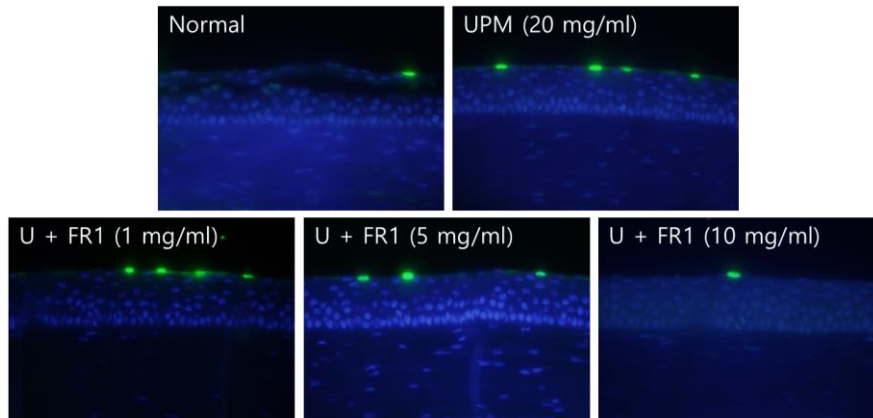
▪ *in vitro* 결막상피세포



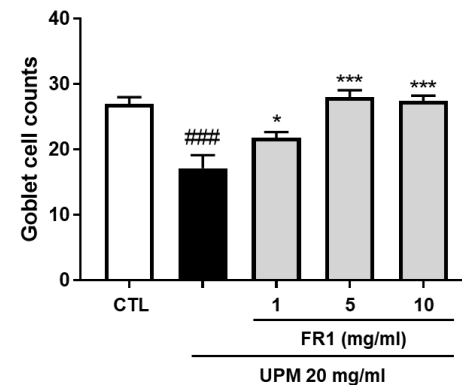
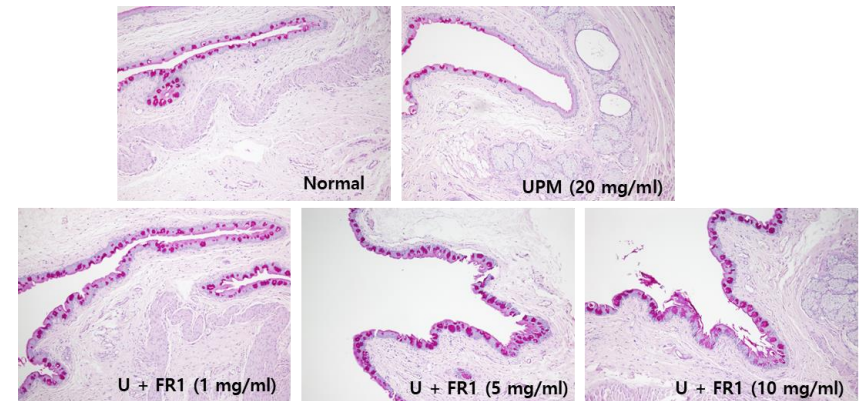
비임상 효능 검증

➤ FR1의 미세면지성 안구건조증-세포사멸에 대한 효능

▪ *in vivo* 동물 각막 조직



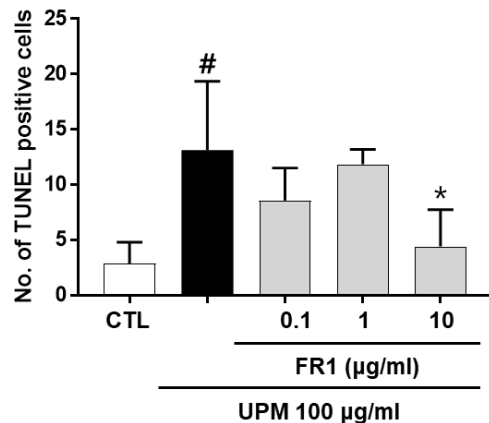
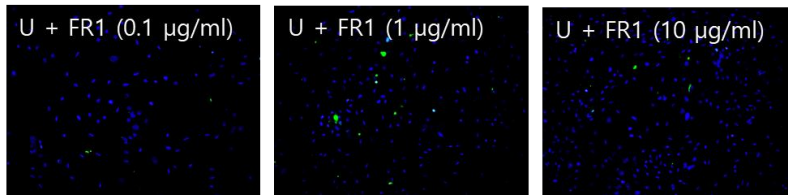
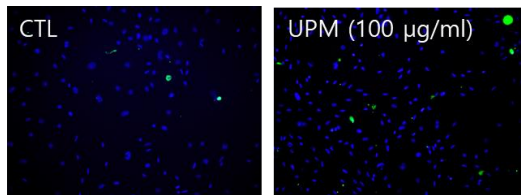
▪ *in vivo* 동물 결막 조직



비임상 효능 검증

➤ FR1의 미세먼지성 안구건조증-세포사멸에 대한 효능

▪ *in vitro* 각막상피세포



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



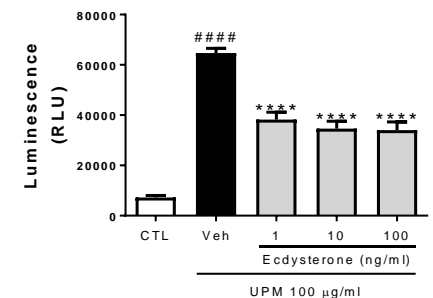
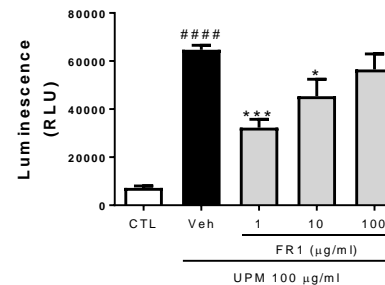
Article

Achyranthis radix Extract Improves Urban Particulate Matter-Induced Dry Eye Disease

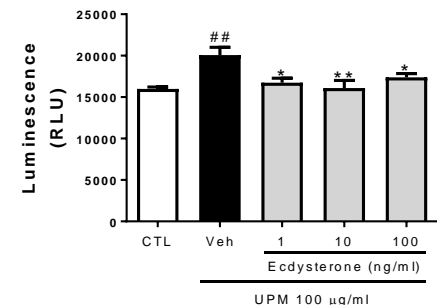
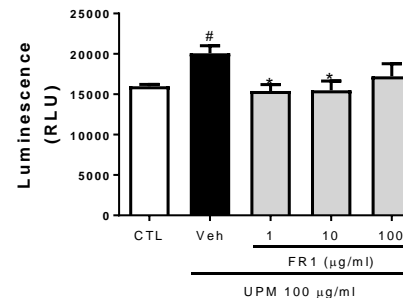
Tae Gu Lee ¹, Soo-Wang Hyun ², Kyuhyung Jo ³, Bongkyun Park ¹, Ik Soo Lee ³,
Su Jeong Song ² and Chan-Sik Kim ^{1,4,*}

▪ *in vitro* 결막상피세포

Annexin V

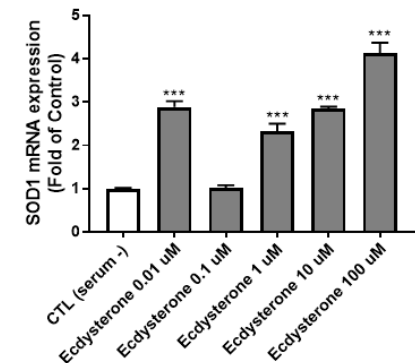
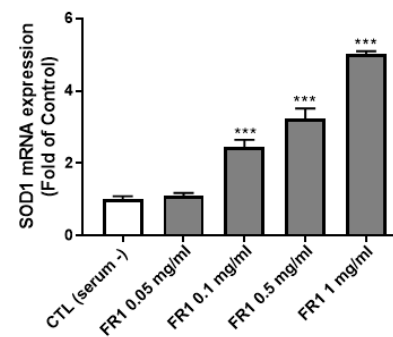
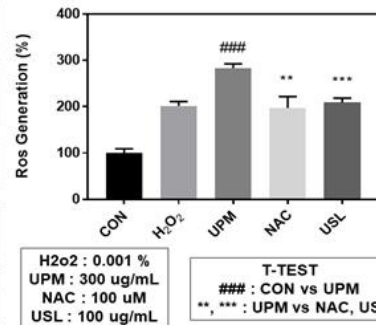
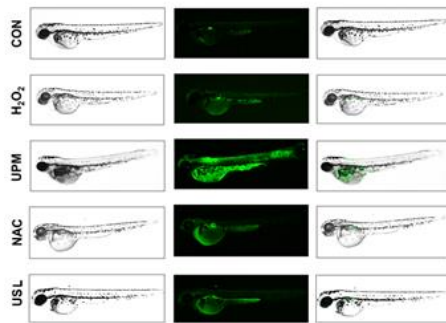
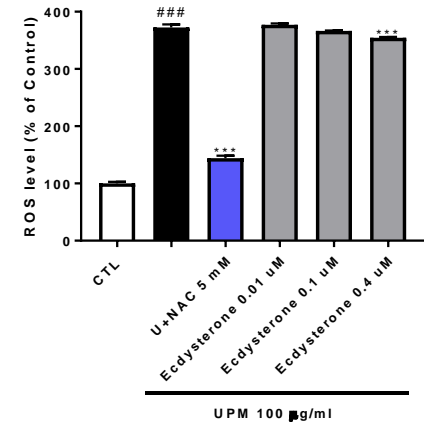
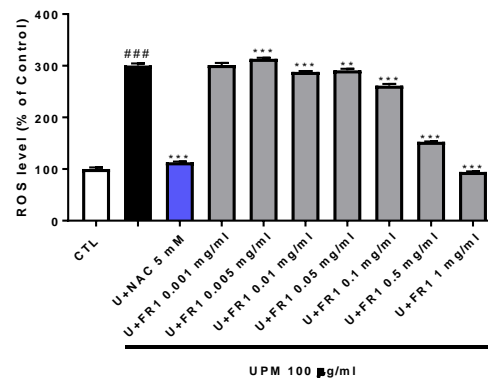
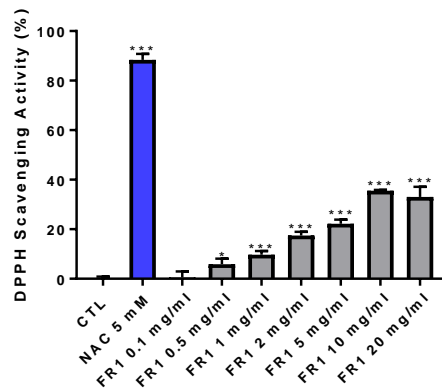


Caspase-3



비임상 효능 검증

➤ FR1의 미세먼지성 산화스트레스에 대한 항산화 효능



ROS : DCF-DA staining, Zebrafish (24-48), co-treatment

소재 표준화

제조공정 표준화



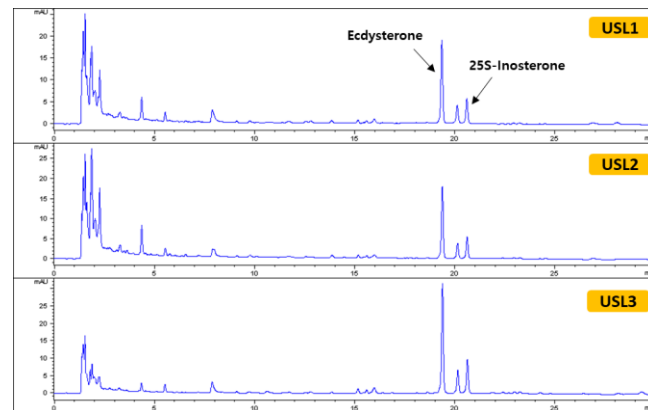
- 추출시간 및 온도 (3h, 100°C)
- 진공 (압력 0.09 MPa)

- 감압 농축 (50°C 이하)
- 예비 동결 (-40°C/24h)
- 진공 및 트랩작동 (-78°C/3일)

HPLC 분석조건 최적화

- HPLC system: Agilent 1200 series
- Column: Kinetex C18, 4.6 x 150 mm/5.0 μm (Phenomenex)
- Detector: DAD (250 nm)
- Injection volume: 3 μl
- Sample concentration: 30mg/mL (50% MeOH)
- Column temperature: 35°C
- Mobile phase A: 0.1% acetic acid in Water
- B: Acetonitrile

Time (min)	Flow rate (ml/min)	% A	% B
0	1.0	95	5
20	1.0	80	20
30	1.0	80	20



유효성분 함량

샘플명	피크 면적	
	Ecdysterone	25S-Inosterone
USL1-KOC	125.4	36.3
USL2-SW	118.9	34.1
USL3-KIOM	209.8	64.1

안정성 자료 확보

전남 영암군 덕진면 2017년 생산

시험·검사 항목	시료명	제조 번호	제조 일자	시험·검사결과 (mg/g)					
				0개월 (2018.07)	3개월 (2018.10)	5개월 (2018.12)	6개월 (2019.01)	9개월 (2019.04)	12개월 (2019.07)
Ecdysterone 정량	USL	FR1-01	2018.02.02	1.237	1.065	1.208	1.222	1.106	1.104
	USL	FR1-02	2018.03.05	1.255	1.106	1.181	1.204	1.143	1.186
	USL	FR1-03	2018.03.05	1.262	1.094	1.192	1.211	1.144	1.187

전남 영암군 금정면 2016년 생산

시험·검사 항목	시료명	제조번호	제조일자	시험·검사결과 (mg/g)					
				0개월 (2018.07)	3개월 (2018.10)	5개월 (2018.12)	6개월 (2019.01)	9개월 (2019.04)	12개월 (2019.07)
Ecdysterone	USL	FR1-04	2018.06.11	1.641	1.408	1.500	1.515	1.511	1.509
Ecdysterone	USL	FR1-05	2018.06.11	1.666	1.390	1.403	1.552	1.539	1.519
Ecdysterone	USL	FR1-06	2018.06.11	1.781	1.497	1.647	1.606	1.659	1.617

안전성 확보

➤ 안전성 시험(GLP)

안전성 평가 항목		시험동물/시험계	투여 방법	투여 기간	결과
안점막자극시험		토끼	안점막노출	1회	무자극
단회투여독성	설치류	SD Rat	경구	1회	ALD 2,000mg/kg
13주 반복투여독성	설치류	SD Rat	경구	13주	NOAEL 2,000mg/kg
유전독성	복귀돌연변이 (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) <i>E. coli</i> WP2uvrA	-	1회	음성
	염색체이상 시험	CHL cell	-	1회	음성
	소핵시험	ICR, Mouse	-	1회	음성

제형 연구

➤ 기준 및 시험방법 결과 요약

시험 항목	기준	시험결과
성 상	연한 황색의 용액	연한 황색의 용액
확인시험	TLC: Rf 값 동일 HPLC: 주피크, 유지시간 동일	TLC: Rf 값 동일 HPLC: 주피크 유지시간 동일
무균 시험	음성	음성
불용성 이물시험	불검출	불검출
불용성 미립자시험	300 μ m 이상, 1 개 이하	불검출
pH	pH 6.5 - 7.5	pH 6.8
삼투압	280 - 320 mOsm/kg	301 mOsm/kg
함량시험	표시량의 90.0 ~ 110.0% 의 Ecdysterone을 함유	Ecdysterone 99.1% 함유

➤ 각 제형의 조성과 pH 및 삼투압

	F1	F2	F3	F4
점조제 (Viscous agent)	- (대조군)	CMC	HA	HPMC

CMC : Sodium Carboxyl Methyl Cellulose

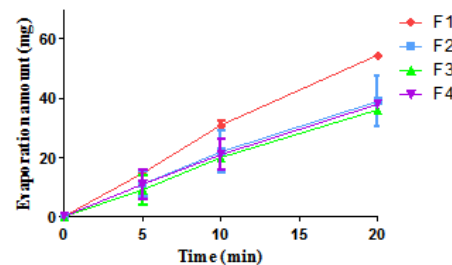
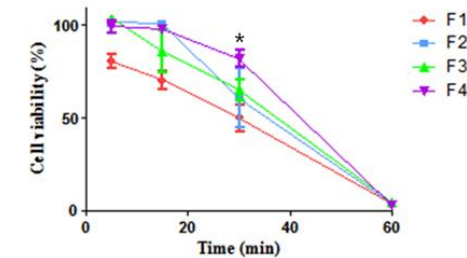
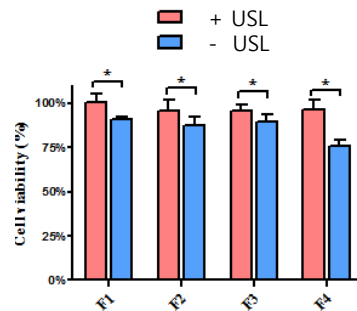
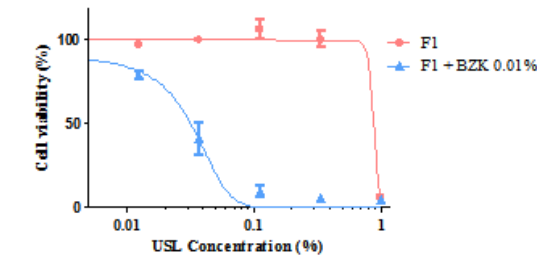
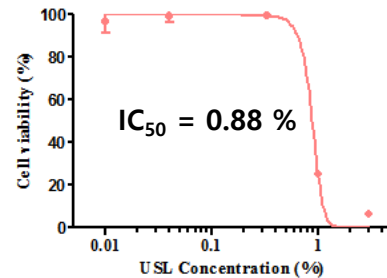
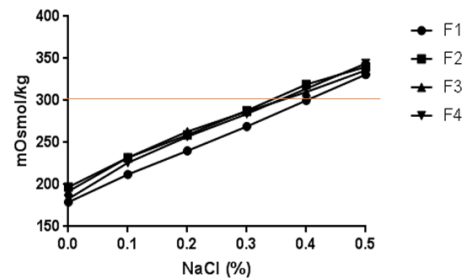
HA : Hyaluronic Acid

HPMC : Hydro Propyl Methyl Cellulose

	F1	F2	F3	F4
FR1	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Viscous Agent	-	50 mg	30 mg	30 mg
Monosodium Phosphate	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Disodium Phosphate	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
NaCl	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Water (q.s)	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Ph	6.79	6.78	6.78	6.77
Osmolality	295	311	308	302

제형 연구

➤ 제형(F1-4) 최적화 연구

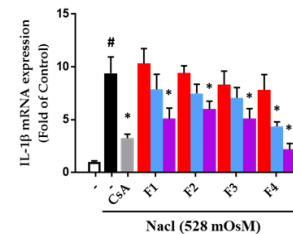


Article

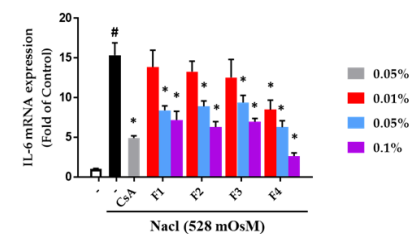
Achyranthis radix Extract-Loaded Eye Drop Formulation Development and Novel Evaluation Method for Dry Eye Treatment

Sung-Jin Kim ^{1,†,‡}, Bongkyun Park ^{2,†}, Hyun Wook Huh ^{1,†}, Young-Guk Na ^{1,lb}, Minki Kim ¹, Mingu Han ¹, Hyunmin Lee ¹, Thi Mai Anh Pham ¹, Hong-Ki Lee ^{1,lb}, Jae-Young Lee ¹, Chan-Sik Kim ^{2,3,lb}, Jong-Suep Baek ⁴ and Cheong-Weon Cho ^{1,*lb}

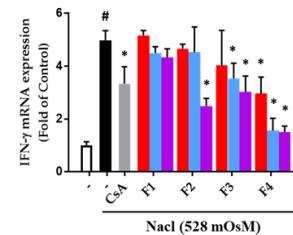
B



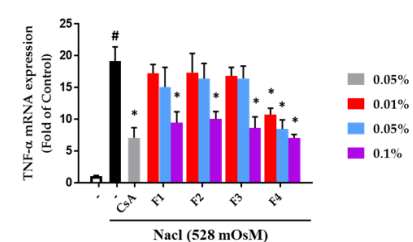
C



D



E



기존 기술 대비 우위성

기존기술 한계

➤ 화학적 조성물

- ✓ 기존 화학적 조성 약물이 주를 이룸
- ✓ 눈부심, 작열감, 시력저하 등 안과질환 유발하기도 함
- ✓ 미세먼지로 인한 안구건조증에 대한 유효성 검증 없음

➤ 한의기반 소재 부재

- ✓ 안전성이 확보된 한의기반 추출물 또는 천연물 추출물로 안구건조증 예방 및 치료용 조성물이 개발 사례 없음

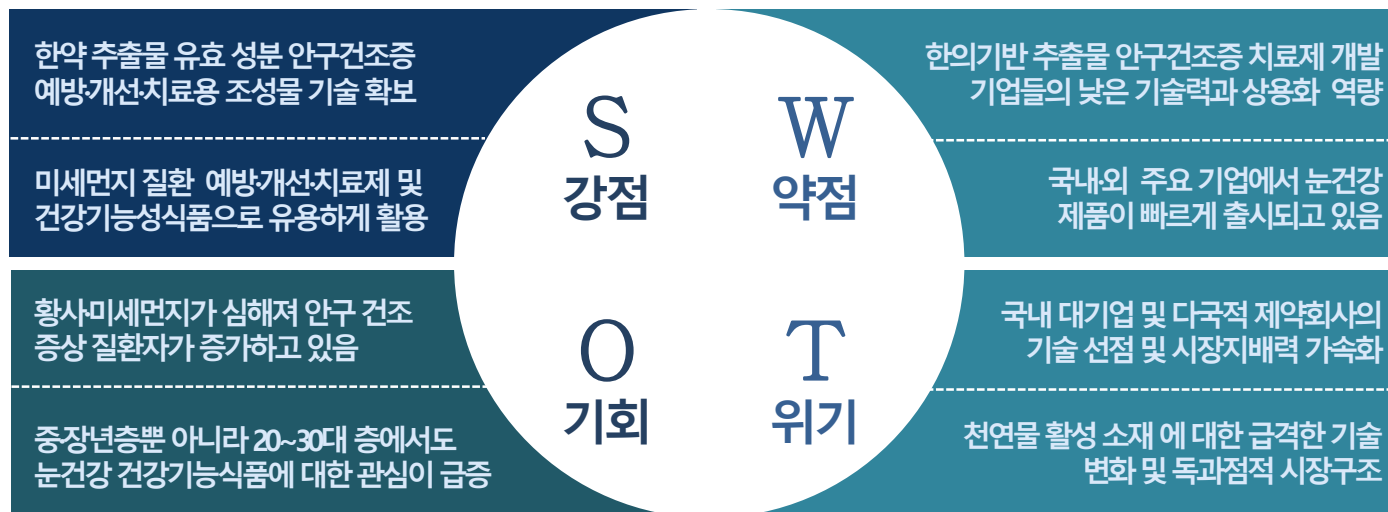
본기술의우위성

➤ 국민생활체감형 한의기반 점안제형 소재

- ✓ 미세먼지 포비아에 대한 니즈 부합
- ✓ 미세먼지로 인한 안구건조증 예방 및 치료에 우수한 효능을 입증한 조성물
- ✓ 한의기반소재로 안전성 확보-개별인정형 인정 원료
- ✓ 고문헌에 외용제로 사용 근거
 - 매사집험방: 상처나 환부 통증, 종기개선을 위한 외용제로 사용
 - 본초강목: 인후염, 편도선염 외용제로 사용
 - 시후방: 입, 혀의 창병에 우슬 담근 술로 양치하여 치료
- ✓ 미세먼지로 유발되는 다양한 환경성 질환의 치료용 의약품 또는 건강기능성식품으로 유용하게 활용 가능
- ✓ 한약추출 소재로 국내외 자생 및 재배가 가능하여 원료 수급이 용이함



산업화 전략-SWOT 분석



SO 전략(우선수행)	WO 전략(우선보완)
<ul style="list-style-type: none"> 한국한의학연구원으로부터 한의기반 추출물 유효 성분 안구건조증 예방·개선·치료용 조성물 기술이전 사업화 장기복용에 따른 부작용 없는 한약 추출물 유효성분이 함유된 안전하고 효과적인 제품 브랜드 구축 	<ul style="list-style-type: none"> 미세먼지, 스마트폰 등 전자기기 등 다양한 발병원인에 대처하기 위한 상용 제품 다각화 병원, 한의원, 약국 등 상용제품의 진출 시장 유통망 강화 확대
ST 전략(RISK 해결)	WT 전략(장기보완)
<ul style="list-style-type: none"> 상대적으로 낮은 투자비용으로 신속하게 제품화 할 수 있는 반려동물 시장 우선 출시 반려동물 점안제 시장 선점으로 객관적인 효능 검증 	<ul style="list-style-type: none"> 미세먼지로 발병되는 다양한 질환 트렌드에 부합하는 신규 파이프라인 개발 및 글로벌 브랜드 구축 기술 적용 제품 다양화 및 효능 입증을 통한 미충족의료수요(unmet medical needs) 시장 선점



2020년 한국한의학연구원

한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

사업화 유망기술온라인 설명회

감사합니다.