

코로나19 예방치료용 중약 특허 정보 연구 보고¹⁾

중국 국가지식산업국
COVID-19 예방치료용 중약 특허 정보과제팀
2020년 3월 6일

본 보고서는 중국 국가지식산업국의 연구 결과를
번역한 것으로 상업적 용도의 사용을 금지합니다.

1) 원문: 《新型冠状病毒肺炎防治用中药专利情报》
출처: <http://www.sipo.gov.cn/zscqgz/1146598.htm>

머 리 말

최근 시진핑 총서기는 베이징시의 코로나바이러스감염증(COVID-19) 치료 및 예방 업무 시찰 시 “의약품의 연구 개발을 가속화하고 중서의(中西醫) 협진·중서의 의약품 병용을 통해 기존에 개발되고 선별된 유효 약물이 널리 사용될 수 있도록 해야하며 이와 동시에 일선에서의 치료 수요에 따라 유효 약물을 추가적으로 선별하고 새로운 치료 수단을 모색하여 경증 환자가 중증 환자로 전환되지 않도록 최대한 노력해야 한다”고 강조하였다. 국가위생건강위원회가 ‘COVID-19 진료방안(제3판)’에서부터 중의 치료방안을 내용에 포함시킨 이후 COVID-19 치료를 위한 중의약과 방제가 계속 최적화되었으며 예방단계에서부터 중증, 회복기에 이르기까지 치료와 회복 전 과정에서 중의약을 사용하고 있다. 예전의 경험을 돌이켜 볼 때 중의약은 지금과 유사한 주요 전염병 퇴치 과정에서 중의약만의 독창적인 장점을 발휘해왔으며 대체 불가능한 역할을 하였다. 양방 치료와 병용하여 단점을 서로 보완하고 시너지 효과를 만들어내면서 우수한 임상 효과를 만들어 왔다.

과학적인 치료와 예방을 위해서는 무엇보다 기술적 뒷받침이 중요하다. 중의학 전문가들은 전염병 치료 과정에서 최선을 다해 과학 연구를 추진하고 있을 뿐만 아니라 각자의 연구 특성과 고대 경전 속 핵심 처방을 접목시킨 새로운 임상 진료방안을 마련해 과학적인 예방 및 치료에 많은 기여를 하고 있다. 중의약 치료 방안이 전염병 치료에서 광범위하게 활용되면서 COVID-19 예방 치료 분야에 있어서도 다양한 혁신적 성과를 거두어 왔다. 이에 관련 혁신 성과의 특허 정보를 신속하게 정리하고 분석하는 것은 첫째, 연구자들이 특허 정보를 활용하여 보다 빠르게 유효 약물을 찾아낼 수 있게 하고 둘째, 연구인력의 혁신 성과 특허권 보호 강화에 도움이 된다.

이를 기반으로 국가지식산업국에서는 국가위생건강위원회에서 발표한 ‘COVID-19 진료방안(제6판)’(이하 줄여서 ‘진료방안’이라고 함)을 골자로 삼아 의학 관찰기간에 사용되는 추천 중의약품과 임상 치료기간에 사용되는 기초 방제, 추천 처방, 추천 중의약품 관련 특허 정보를 전체적으로 정리 및 분석하였다. 또한 추천 처방과 추천 중의약품의 특허 기술 루트와 주요 특허 정보 분석 정보를 기술하여 중의약 분야 연구 인력을 위한 유익한 참고 자료로 만들고자 하였다. 본 보고서는 COVID-19 진료에 대한 중의약적 사고, 항바이러스와 관련된 중약 특허 정보, COVID-19 예방용 중약 특허 정보, COVID-19 치료용 중약 주요 특허 정보, 시사점 및 제안 등 다섯 개 부분으로

구성된다.

본 보고서에 언급된 증약은 모두 '진료방안'의 추천약물이며 예방치료용 권장이 아닌 중의약 연구 인력의 연구개발 참고용으로 제시된 것이다. 시간과 능력의 한계로 인해 보고서 내용상 오류 발생 가능성이 있으며 잘못된 부분에 대해서는 아낌없는 비판과 조언을 구한다.

목 차

I. COVID-19 진료에 대한 중의약적 사고.....	1
II. 항바이러스와 관련된 중약 특허 정보.....	4
1) 출원 현황.....	4
2) 특허 출원 주요 유형.....	4
III. COVID-19 예방용 중약 특허 정보.....	5
1) 연화청온캡슐(과립).....	6
1. 기본 정보.....	6
2. 특허 기술 로드맵.....	8
3. 주요 특허 정보 분석.....	10
4. 제안.....	12
2) 곽향정기캡슐(환제, 물약, 드링크제).....	12
3) 소풍해독캡슐(과립) 및 금화청감과립.....	14
IV. COVID-19 치료용 중약 주요 특허 정보.....	15
1) 10대 추천 처방.....	15
1. 추천 처방의 기초 방제.....	15
2. 기본 방제 - 청폐배독탕.....	17
3. 주요 고전 방제 특허 정보 분석.....	19
2) 8대 중약 주사제.....	29
1. 기본 정보.....	29
2. 주요 주사제 특허 정보 분석.....	30
V. 시사점 및 제안.....	53
1) 신규 중약 조성물.....	53
2) 시판중인 중의약품.....	53
3) 시판중인 중약 주사제.....	54
참고 문헌.....	55
부록.....	55
I. 안드로그라폴라이드 술폰산합성물, 안드로그라폴라이드 유사합성물 출원 현황...55	
II. 열독녕 주사액 관련 특허 출원 분석61	
III. 열독녕 항바이러스 활성 성분 요약.....64	

I. COVID-19 진료에 대한 중의약적 사고

중의학에서 COVID-19는 ‘역(疫)’병의 범주에 속하며 중의역병학은 중의학의 중요한 일부분을 차지한다. 중국 중의연구원에서 최근 출간한 ‘중국역병사감(中国疫病史鉴)’에 기재된 내용에 따르면 역사적으로 중국에서는 352차례의 중대형 유행성 전염병이 발생하였으나 결과적으로 볼 때 중국에서는 유럽의 흑사병, 페스트, 스페인 독감과 같이 한 번에 수천만 명이 사망하는 비극이 일어난 적이 없다. 이는 중의약이 중요한 역할을 하였던 사실과도 밀접한 관련이 있다. 오늘날의 급성 전염성 질병은 중국의 고대 역병과 개념이 비슷하다. 현재 중국은 법정 전염병을 위해성 수준에 따라 A형, B형, C형으로 구분하는데 B형 전염병에 해당하는 SARS, A형 인플루엔자 바이러스(H1N1), 사람에게까지 전염되는 H7N9 조류독감 등은 전파 속도가 빠르고 위해성이 크다. 최근 발발한 COVID-19는 급성 호흡기 감염증으로 B형 전염병에 해당된다.

과거 경험에 비추어 볼 때 중서의(中西醫) 협진을 통해 치료 효과를 높이고 사망률을 낮춤으로써 국민들의 생명 안전과 신체 건강을 보호할 수 있다. COVID-19 발생 이후 각 지역에서 중서의 협진을 강화하고 중의약을 진료의 전체 과정에서 활용하는 등 효과적인 방약과 중의약품이 즉시 보급되고 있는 상황이다. 예를 들어 ‘진료방안’에서 추천한 ‘청폐배독탕’과 광저우시 제8인민병원의 ‘폐렴 1호방’ 모두 COVID-19 치료 과정에서 현저한 임상 효과를 보이고 있다.

‘병에 걸리기 전에 미리 예방하고 병에 걸리면 조기 치료를 통해 질병의 변화를 방지하며 회복한 후에는 재발을 방지해야 한다(未病先防, 既病防变, 瘥后防复)’는 것이 중의학의 질병 예방과 치료의 주요 이념이며, ‘진료방안’에서는 의학적 관찰기, 임상 치료기(경형, 일반형, 중형, 위중형, 회복기로 구분)에 따라 각각의 치료방안과 방약을 제시함으로써 임상단계별 환자 특징과 상태에 맞춰 예방, 증상 완화, 악화 예방, 적극 치료 및 응급조치 등 임상 효과를 발휘하도록 하였다. 중의학의 치미병(治未病, 병을 미리 예방하거나 더 진전되지 않도록 대책을 세운다는 뜻), 삼인제의(三因制宜, 시기, 지역, 대상에 따라 적절한 치료를 해야 한다는 뜻), 변증론치(辨证论治) 특징을 통해 중의약의 장점을 발휘하였다.

변증론치는 중의학에서 질병을 인식하고 치료하는 기본 원칙이다. 일반적으로 COVID-19는 한습성(寒湿性) 전염병이며 한사(寒邪)와 습사(湿邪)로 발생한 한습역(寒湿疫)이라고 인식된다. 한습은 인체에 들어온 후 입리화열(入里化熱) 몸안으로 들어와 열로 변함하여 호흡기 변화를 야기하여

기침, 발열, 인후통 등 증상이 나타날 수 있다. 습기는 비위 기능을 저하시켜 설사 등 증상을 야기할 수 있다. ‘진료방안’에서는 본 질병이 중의학에서의 ‘역’병 범주에 속하며 발병 원인은 ‘역려지기(疫癘之氣, 전염성을 일으키는 사기)’에 있다고 하였다. 각 지역에서는 병의 상태, 지역별 기후 특징 및 개인적 체질 현황에 따라 기본 처방을 바탕으로 변증론치할 수 있다. ‘진료방안’의 중의 ‘임상치료기’는 경형, 일반형, 중형, 위중형, 회복기 등 다섯 단계로 구분되고 경형은 한습울폐증(寒濕郁肺證)과 습열울폐증(濕熱蘊肺證)으로, 일반형은 습독울폐증(濕毒郁肺證)과 한습조폐증(寒濕阻肺證)으로, 중형은 역독폐폐증(疫毒閉肺證)과 기영양번증(氣營兩燔證)으로 구분된다. 위중형은 내폐외탈증(內閉外脫證)에 해당하며 회복기는 폐피기허증(肺脾氣虛證)과 기음양허증(氣陰兩虛證)으로 나뉜다. 각 유형에 맞춰 추천 처방 및/또는 추천 중의약품을 제시하였다.

표1 ‘진료방안’의 추천 중의약품 및 처방

의학적 기간 및 변증		추천 중의약품 또는 처방
의학적 관찰기	무력감, 위장 불편감	추천 중의약품: 곽향정기캡슐(藿香正氣膠囊)(환, 물약, 드링크제)
	무력감, 발열	추천 중의약품: 금화청감과립(金花清感顆粒), 연화청온캡슐(蓮花清瘟膠囊)(과립), 소풍해독(疏風解毒)(과립)
임상 치료기	경형, 일반형, 중형 환자에 적용, 위중형 환자 구급 치료 시 상태에 따라 합리적으로 사용 가능	기본 방제 - 청폐배독탕: 마황 9g, 자감초 6g, 행인 9g, 생석고 15~30g(선전), 계지 9g, 택사 9g, 저령 9g, 백출 9g, 복령 15g, 시호 16g, 황금 6g, 강반하 9g, 생강 9g, 자완 9g, 동화 9g, 사간 9g, 세신 6g, 산약 12g, 지실 6g, 진피 6g, 곽향 9g
	경형	한습울폐증 추천 처방: 생마황 6g, 생석고 15g, 행인 9g, 강활 15g, 정력자 15g, 관중 9g, 지룡 15g, 서장경 15g, 곽향 15g, 패란 9g, 창출 15g, 운령 45g, 생백출 30g, 초삼선 각9g, 후박 15g, 초빈랑 9g, 외초과 9g, 생강 15g
		습열울폐증 추천 처방: 빈랑 10g, 초과 10g, 후박 10g, 지모 10g, 황금 10g, 시호 10g, 적작약 10g, 연교 15g, 청호(후하) 10g, 창출 10g, 대청엽 10g, 생감초 5g
일반	습독울폐증 추천 처방: 생마황 6g, 곽행인 15g, 생석고 30g, 생의이인 30g, 모창출 10g, 광곽향 15g, 청호초 12g,	

형		호장 20g, 마편초 30g, 건노근 30g, 정력자 15g, 화굴홍 15g, 생감초 10g
	한습조폐증	추천 처방: 창출 15g, 진피 10g, 후박 10g, 곽향 10g, 초과 6g, 생마황 6g, 강활 10g, 생강 10g, 빈랑 10g
중형	역독폐폐증	추천 처방: 생마황 6g, 행인 9g, 생석고 15g, 감초 3g, 곽향(후하) 10g, 후박 10g, 창출 15g, 초과 10g, 법반하 9g, 복령 15g, 생대황(후하) 5g, 생황기 10g, 정력자 10g, 적작약 10g
	기영양변증	추천 처방: 생석고(선전) 30~60g, 지모 30g, 생지황 30~60g, 수우각(선전) 30g, 적작약 30g, 현삼 30g, 연교 15g, 단피 15g, 황련 6g, 죽엽 12g, 정력자 15g, 생감초 6g 추천 중의약품: 희염평(喜炎平) 주사액, 혈필정(血必淨) 주사액, 열독녕(熱毒寧) 주사액, 담열청(痰熱淸) 주사액, 성뇌정(醒腦靜) 주사액
위 중형	내폐외탈증	추천 처방: 인삼 15g, 흑순편(선전) 10g, 산수유 15g에 소합향환 또는 안궁우황환 복용 추천 중의약품: 혈필정 주사액, 열독녕 주사액, 담열청 주사액, 성뇌정 주사액, 삼부(參附) 주사액, 생맥(生脈) 주사액, 삼맥(參麥)주사액
회복기	폐비기허증	추천 처방: 법반하 9g, 진피 10g, 당삼 15g, 자황기 30g, 복령 15g, 곽향 10g, 사인(후하) 6g, 감초 6g
	기음양허증	추천 처방: 남사삼 10g, 북사삼 10g, 맥문동 15g, 서양삼 6g, 오미자 6g, 생석고 15g, 담죽엽 10g, 상엽 10g, 노근 15g, 단삼 15g, 생감초 6g

COVID-19 치료와 관련된 중의약 특허 정보를 수집, 정리하기 위하여 본 보고서에서는 ‘진료방안’의 추천 중의약품, 기초 방제, 추천 처방 특허 정보를 정리하고 연화청온캡슐(連花淸瘟膠囊), 희염평 주사액, 혈필정 주사액, 뇌성정 주사액, 삼부 주사액 등을 중점적으로 연구 분석하여 앞으로의 연구 방향을 제시함으로써 연구자들이 향후 참고 자료로 활용할 수 있도록 하였다.

본 보고서의 특허 데이터 출처는 COVID-19 퇴치 특허 정보 공유 플랫폼, 더웬트 월드 특허 인덱스(DWPI), 중국 특허 초록 데이터베이스(CNABS), 중국 약물 특허 데이터베이스(CNMED)이며 마지막 정보 검색일은 2020년 2월 22일이고 직접 열람 방식을 통해 특허 분석 샘플을 선별하였다.

II. 항바이러스와 관련된 중약 특허 정보

COVID-19 퇴치 특허 정보 공유 플랫폼을 활용해 중약 분야의 특허 데이터를 수집하고 중약 특허와 관련된 기본 정보들을 분석하였다.

1) 출원 현황

중약 분야에서 COVID-19 퇴치 관련 특허 출원 건수는 총 508건이며 그 중 중국 국내 특허 출원은 301건, 해외 특허 출원은 207건으로 중국 내 특허 출원이 59.3%를 차지하였다.

그림 1에서 알 수 있듯이 2003년 SARS 코로나 바이러스로 인한 중증급성호흡기증후군 즉 SARS가 유행함에 따라 SARS 퇴치 과정에서 연구 인력들은 중의약이 전염병 치료에 큰 역할을 한다는 사실을 인식하고 이와 관련한 특허 출원 건수도 급속하게 증가하였다. 또한 그림 1에서 보이는 바와 같이 2009년에는 A형 H1N1 인플루엔자, 2012~2014년에는 MERS(MERS-CoV로 인한 중증호흡기증후군) 등이 전 세계적으로 확산되자 출원 건수는 눈에 띄는 속도로 증가하였다. 2003년 이후 출원건수가 증가한 이유는 SARS 전염병 발생 당시 치료 과정에서 중의약품이 뛰어난 치료효과를 보인 것과 깊은 관련이 있다. 이 또한 COVID-19 치료 과정에서 중의약품의 역할에 대한 연구를 강화해야 할 이유를 보여 준다.

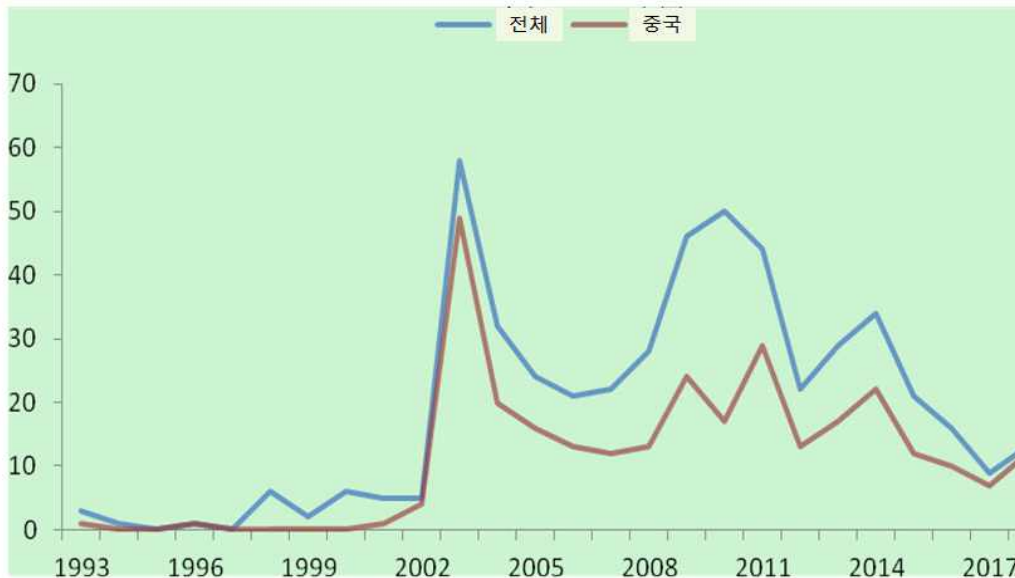


그림 1 연도별 국내외 항바이러스 중의약 특허 출원 수 변화 추이

2) 특허 출원 주요 유형

중약 분야에서는 합성물, 추출물, 제조 방법, 제약용도 등 기술 방안이 대다수를 차지한다. 508건 중 화학 조성물 특허 출원 건수가 전체의 62.9%를

차지하며 추출물 특히 출원과 제약용도, 제조 방법은 각각 14.0%, 14.2%, 8.9%를 차지한다. 기존의 시판 상품을 새로운 질병 치료에 사용하는 것 또한 중약 연구 및 보호 분야의 지속적인 이슈 중 하나이다.

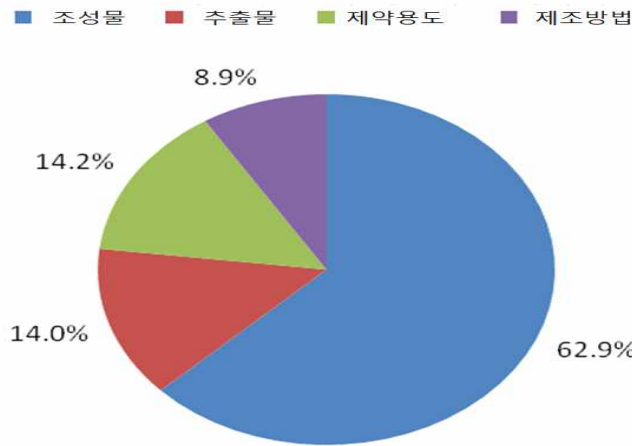


그림 2 항바이러스 중약 특허 출원 유형 구분

Ⅲ. COVID-19 예방용 중약 특허 정보

‘진료방안’에서는 의학적 관찰기간의 환자에 대한 약 사용은 예방 치료, 대증 치료를 중심으로 하여 병세가 악화되거나 교차 감염이 발생하는 것을 방지해야 한다고 명시하고 있다. 또한 사용 의약품이 간단하고 편리하며 안전하고 유효해야 함을 강조하고 있다. 그 중 의학적 관찰기간의 임상 증상으로 무력감, 위장 불편감을 호소하는 환자에게는 중의약품 중 곽향정기캡슐(환, 물약, 드링크제)를 사용하고 무력감과 발열 증상이 있는 환자에게는 금화청감과립, 연화청온캡슐(과립), 소풍해독캡슐(과립)을 사용할 것을 추천하였다. 해당 중의약품과 관련된 특허 출원 현황은 아래 표와 같다.

표 2 의학적 관찰기 추천 중의약품 특허 출원 정보

연번	품 목 명	출원 건수(건)	주요 출원인
1	연화청온캡슐(과립)	53	이링 약업(以岭药业)
2	곽향정기캡슐(환, 물약, 드링크제)	31	충칭 타이지(重庆太极), 텐진 텐스리(天津天士力), 텐진 중신(天津中新)
3	소풍해독캡슐(과립)	5	안후이 지런 약업(安徽济人药业)
4	금화청감과립	1	쥬세창 약업(聚协昌药业)

위 네 가지 중의약품 중 연화청온 제제의 항바이러스 효과에 대한 연구가 가장 활발하게 이루어지며 구체적인 내용은 아래에서 자세히 소개하도록 한다.

1) 연화청온캡슐(과립)

1. 기본 정보

연화청온캡슐(과립)은 유행성 감기를 치료하는 중의약품으로 연교, 금은화, 구마황, 초고행인, 석고, 판람근, 면마관중, 어성초, 광곽향, 대황, 홍경천, 박하늬, 감초 등 약재로 구성된다. 청온해독(淸瘟解毒), 선폐사열(宣肺泄热) 효능이 있으며 열독습폐증(热毒袭肺证)에 속하는 유행성 감기 치료에 사용된다. 증상으로는 발열, 오한, 근육산통(酸痛), 코막힘, 콧물, 기침, 두통, 인후통, 설홍(舌红), 태황(苔黄) 또는 태황니(苔黄膩) 등이 있다.

연화청온방은 한나라 『상한론(伤寒论)』의 마행석감탕, 청나라 『온병조변(温病条辨)』의 은교산을 중심으로 하되, 명나라 『온역론(瘟疫论)』에서 역병 치료에 대황을 쓴 경험을 더하고 청폐화담(淸肺化痰)을 위해 홍경천을 추가함으로써 인체 면역기능을 조절할 수 있도록 하였다. 고대 경전의 주요 방제를 응용했다는 특징이 있다. 핵심 특허인 CN1194752C에서는 본 방제가 단순히 체허(体虚)에 의한 것이 아니므로 청해내화(淸解内火), 청폐사열(淸肺泄热) 기능에 적절하게 정기(正气)를 더해주는 것을 원칙으로 하였으며 인체의 정상적 기능 조정을 위해서는 인삼, 황기 등 온조자보(温燥滋补)약 대신 홍경천을 사용하였다. 방제 기본원칙을 보면 군약은 연교(외소기표(外疏肌表)), 내청울열(内淸郁热)), 신약은 금은화(연교를 도와 청열 기능), 구마황(선폐소표(宣肺疏表)), 선창폐락(宣畅肺络)), 좌약은 관중, 판람근, 대황, 석고(청열효과 증대), 곽향(芳香辟秽(방향벽예)), 선창기기(宣畅气机), 화온창중(化温畅中)), 홍경천(익기양음(益气养阴)), 청폐해독(淸肺解毒)), 박하(방향개교(芳香开窍)), 소산풍열(疏散风热)), 어성초(청폐해독, 소옹배농(消痈排脓)), 초행인(소폐지해(肃肺止咳)), 사약은 감초(해독, 조화제약(调和诸药))이다. 연화청온의 방제 구성을 보면 변증론치 원칙이 충분히 반영되고 전통 방제를 잘 계승함과 동시에 새로운 혁신적 요소가 추가되어 있다는 사실을 확인할 수 있다. 특히 명세서에 따르면 동물 약효학 실험 및 체외 항SARS 바이러스 실험을 통해 본 방제가 우수한 항바이러스, 바이러스 억제, 항염, 해열, 지해(止咳) 효능을 가지고 있음이 입증되었음을 알 수 있다.

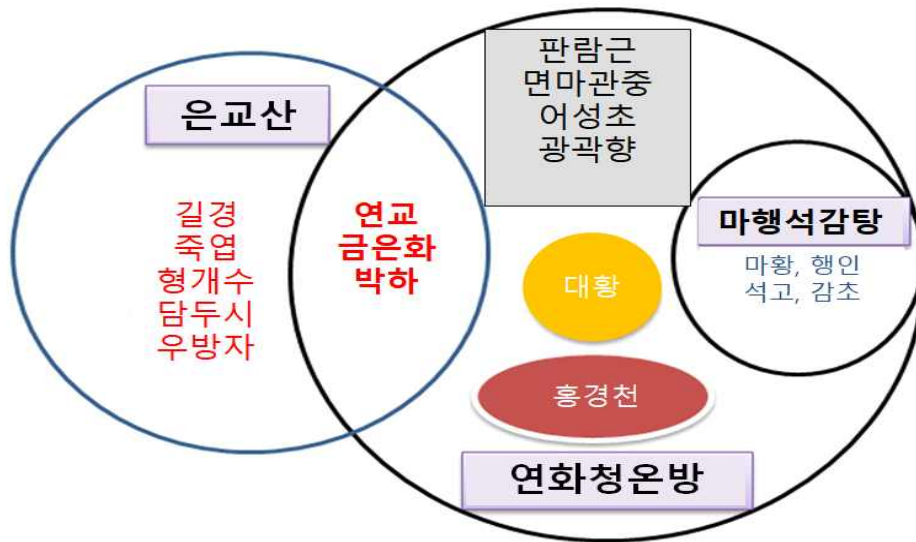


그림 3 연화청온캡슐 방제 구성

보도 자료에 따르면 연화청온캡슐은 시판 이후 호흡기 공공보건 분야에서 여러 차례 큰 역할을 하였다고 한다. 2002년 겨울 ~ 2003년 SARS 발생 당시 2003년 5월 항SARS 중의약품인 연화청온캡슐이 처방약으로 국가 신약(新藥)에 출원되어 2004년 5월 국가약준자(药准字) 비준을 획득하였으며 국가위생부로부터 첫 번째 SARS 치료용 중의약품 목록 중 하나로 선정되었다.

2005년 위생부 선정 ‘사람에게 전염되는 조류독감 진료방안’ 추천의약품, 2009년 위생부 선정 ‘사람에게 전염되는 A형 H1N1 인플루엔자 진료방안’ 추천의약품, 2010년 국가중의약관리국 선정 ‘풍온폐열병(风温肺热病)(非중증 지역 내 폐렴) 진료방안’ 추천의약품, 2011년 위생부 선정 ‘유행성 감기 진단 및 치료가이드’ 추천의약품, 2012년 국가중의약관리국 선정 ‘B형 독감 중의약 치료방안’ 추천의약품, 2013년 국가위생및계획출산위원회 선정 ‘사람에게 전염되는 H7H9 조류독감 진료방안’ 추천의약품, 2013년 국가위생및계획출산위원회 선정 ‘사람에게 전염되는 H7H9 조류독감 응급치료 전문가 컨센서스’ 추천의약품, 2014년 국가위생및계획출산위원회 선정 ‘사람에게 전염되는 H7H9 조류독감 진료방안’ 추천의약품, 2017년 국가위생및계획출산위원회 선정 ‘사람에게 전염되는 H7H9 조류독감 진료방안’ 추천의약품, 2018년 국가위생보건위원회 선정 ‘유행성 감기 진료방안’ 추천의약품, 2019년 국가위생보건위원회 선정 ‘유행성 감기 진료방안’

추천의약품이다.



그림 4 연화청온캡슐 유행성 전염병 치료제 선정 현황

2. 특허 기술 로드맵

2003년 7월 첫 번째 연화청온 제품 및 제조 방법 특허 CN1994752C에서는 항바이러스 중약 합성품과 제조 방법을 공개하였으며 명세서에 따르면 동물실험을 거쳐 중약 합성품이 SARS 치료 및 예방용 의약품으로 사용될 수 있음을 입증하였다고 한다. 의약품 제외 항SARS 바이러스 약효연구 결과에 따르면 SARS 바이러스에 대한 합성품의 반역제농도(IC₅₀)은 3.63mg/ml, 치료 지수는 40.33이다.

핵심 특허 이후 2007년 출원된 CN101450137A에서는 항바이러스 중약 합성의약품의 제조 방법을 공개하여 CN1483463A를 기초로 일부 공정을 개선하였으며, 같은 해 국가식품약품감독관리총국에서 연화청온캡슐의 非처방약(국식약감안(国食药监安)[2007]420호) 전환을 비준하였다. 2008년에는 합성의약품 특허를 기초로 19건의 새로운 제약용도 특허를 출원하였고 2009~2014년에 출원된 23건 중에는 합성의약품의 새로운 제약용도(총 19건), 핑거프린터 검사방법 및 제조 방법 개선 4건이 포함되며 2016~2017년에 출원된 9건은 모두 검사방법에 관련된 내용이다.

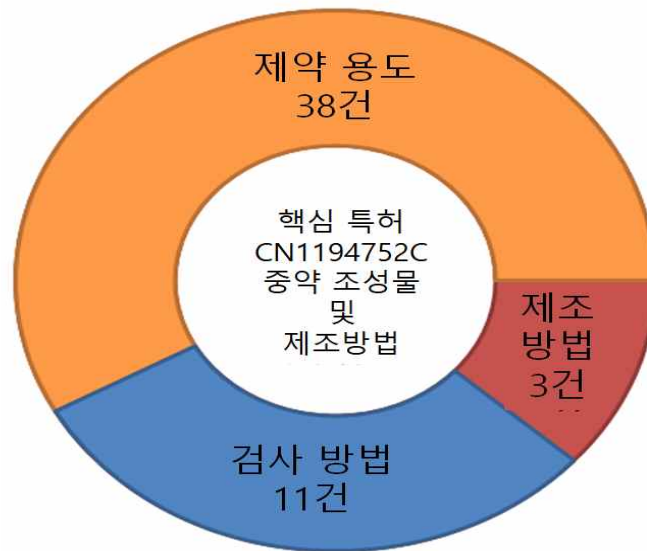


그림 5 연화청온 관련 특허 출원 현황

연화청온제제의 특허 기술 발전 현황을 분석해보면 연구 개발 루트가 기본적으로 연화청온의 중약 조합을 바탕으로 상품 특허를 획득하고 나아가 제조방법 최적화, 상품의 새로운 제약용도 개발, 새로운 검사 방법 개발을 통해 상품 품질 관리 확보 등으로 발전한다는 사실을 알 수 있다. 제조 방법 측면에서는 먼저 임상용 제형의 캡슐, 정제, 과립제 등 제형과 제조방법을 개발하여 건조 공정, 정제 공정, β - cyclodextrin 추가공정 등 구체적인 공정과 프로세스 최적화에 대한 연구를 진행한다. 제약용도 측면에서는 2003년 항SARS 바이러스 감염 제약용도 특허 출원을 기초로 전세계적인 유행성 질병 현황을 추가하였으며 2008년부터 연화청온의 항바이러스 분야 적용 범위에 대한 연구를 확대하여 기관지 감염, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지 확장, 기관지염, A형 H1N1 및 H3N2 인플루엔자 바이러스, B형 인플루엔자 바이러스, 중동호흡기증후군 바이러스 등 분야에 신규용도 특허 38건을 출원하였다. 최근에는 제품의 품질을 더 효율적으로 관리하기 위해 제품 품질 관리 및 검사 방법에 대한 연구를 진행하여 검사방법 특허 11건을 출원하였다. 이처럼 연화청온의 경우, 특허 기술 발전 방향이 명확하고 시장 수요에 맞춰 임상적 의의가 큰 제약용도 특허 출원에 집중되어 있으며 제조 공정과 의약품 품질도 지속적으로 개선함으로써 보호 효과가 큰 특허 네트워크를 구축하였다.

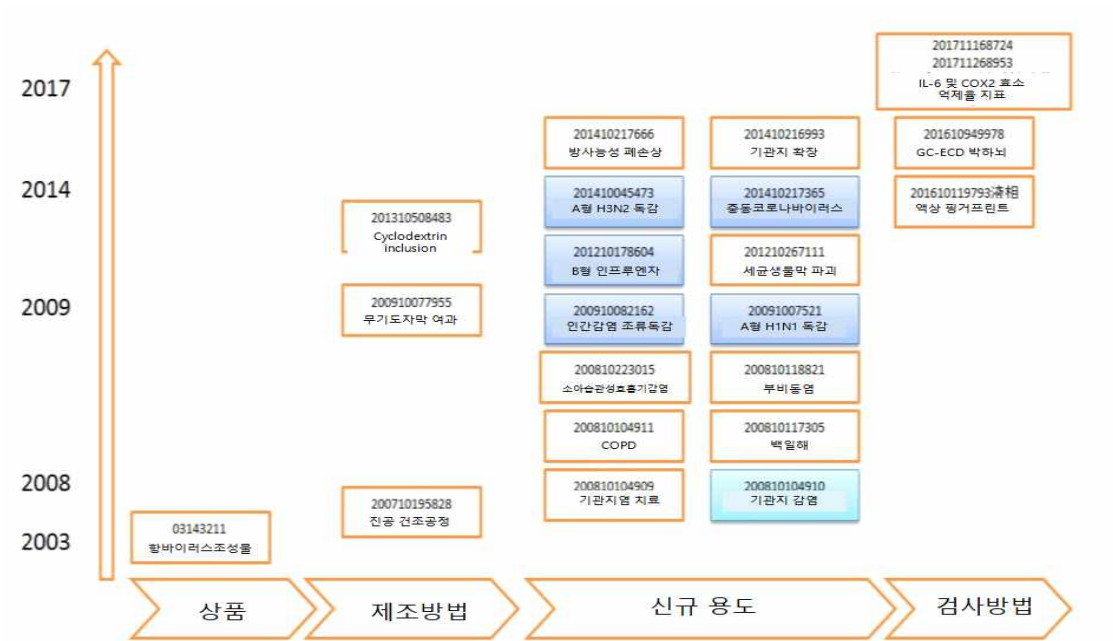


그림 6 연화청은 특허 기술 로드맵

3. 주요 특허 정보 분석

연화청온의 신규 제약용도 관련 특허 출원 건수는 38건으로 연관된 전체 특허 중 73%를 차지하고 있다. 다음은 그 중 주요 특허 출원 내용을 분석한 것이다.

(1) 항바이러스 제품 특허 출원

2003년 핵심 기초 특허 CN1194752에서는 연화청온 합성물의 약리적 활성을 전면적으로 연구하였다. 명세서 내용에 따르면 체외 실험을 통해 항균, 항바이러스 활성을 확인하였으며 이 외에 해열, 소염, 지해, 화담, 면역력 강화 등 기능이 있고 SARS 치료 목적으로 사용 후 좋은 효과를 거두었다고 한다. 본 특허로 항바이러스 합성 의약품과 제조 방법을 보호하고자 하였다.

(2) 항인플루엔자 바이러스 및 코로나 바이러스 용도 특허 출원

합성의약품 특허 출원 후 일련의 새로운 제약용도 특허 출원 과정을 분석한 결과 호흡기 질병, 항바이러스, 항균 관련 내용이 대부분을 차지하고 있으며, 이 세 가지가 곧 연화청온 제제 약효 연구의 핵심이라 할 수 있다. 아래 몇 가지 제약용도 특허 출원을 주목해볼만 하다.

2003~2008년 조류독감 바이러스가 여러 차례 사람에게까지 전파되자 2009년 4월에는 중약 합성의약품이 조류독감 치료약물을 제조하는 과정에서 응용되는 내용을 공개하였고 Klein-Defors 바이러스 불활화 시험 및 감염 테스트를 통해 연화청온 중약 의약품이 조류독감 H5N1과 H9H2 바이러스에

대해 제거 효과가 있음을 증명하였다. 2009년 3월 멕시코에서 시작된 A형 H1N1 인플루엔자 바이러스가 전 세계로 확산되자 2009년 8월 제출된 CN101991694A에서는 중약 합성의약품이 항A형 바이러스 약물 제조 과정에서 응용되는 내용이 공개되었다. MDCK 세포감염 모델을 통해 선처리, 공동처리, 후처리 등 세 가지 투약 방식을 채택하여 연화청온 중약 의약품이 A형 H1N1 인플루엔자 바이러스에 대해 대조군인 타미플루보다 더 명확한 항바이러스 기능을 가진다는 사실을 입증하였다.

2012년 봄 B형 인플루엔자 바이러스가 유행함에 따라 2012년 6월에 제출한 CN103446314A에서는 중약 합성의약품이 B형 바이러스 약물 제조 과정에서 응용되는 내용을 공개하였고 MDCK, Hep-2 세포실험을 통해 B형 인플루엔자 바이러스, 파라 인플루엔자 바이러스 1형, 호흡기 신시티아 바이러스, 아데노 바이러스 3형, 단순 포진 바이러스 모두를 억제하는 효능이 있다는 사실을 증명하였다. 또한 B형 인플루엔자 바이러스 환자 108명을 대상으로 무작위 대조군 임상시험을 실시한 결과 연화청온 중약 합성의약품의 B형 인플루엔자 치료 효과가 타미플루보다 우수하다는 사실이 증명되었다.

2013년 중국의 A형 H3N2 독감을 계기로 2014년에 출원한 CN104825622A에서는 중약 합성의약품이 A형 H3N2 인플루엔자 바이러스 치료약 제조에 사용되는 사항을 공개하였으며 쥐 동물 실험을 통해 연화청온이 H3N2 인플루엔자 바이러스 Aichi 균주 감염으로 인한 쥐의 PI(pulmonary index) 증가 및 폐 염증 손상 감소에 효과가 있다는 사실을 입증하였다. 뿐만 아니라 폐 조직의 바이러스 증식을 효과적으로 억제하고 H3N2 인플루엔자 바이러스 Aichi 균주 감염 쥐의 평균 생존율을 높였으며 사망 위험성을 낮추었다.

2012년 시작된 중동호흡기증후군이 세계 각지로 확산됨에 따라 2014년에 출원한 CN105079226A에서는 중약 합성의약품이 중동호흡기증후군 치료약 제조 과정에서 응용되는 내용을 공개하였고 MDCK 세포 감염 모델을 통해 MERS-CoV 바이러스에 대한 연화청온의 항바이러스 기능을 증명하였다. 또한 200건의 무작위 대조군 임상시험을 통해 연화청온 중약 합성의약품이 항중동호흡기증후군 바이러스 기능을 한다는 사실을 입증하였으며 당시 치료 효율은 97.0%나 되었다.

이처럼 세계적으로 다양한 바이러스 감염 질환이 생겨남에 따라 연화청온 제제의 항바이러스 분야 연구가 지속적으로 심화되었고 이를 통해 우수한 바이러스 억제 효능이 입증되고 있다.



그림 7 연화청은 관련 항바이러스 제약용도 특허 출원 정보

4. 제안

연화청은 제제의 우수한 항코로나바이러스 효능에 기초하여 아래와 같이 다양한 방향으로의 연구를 제안한다.

(1) 연화청은 제제의 유효부위 또는 유효성분에 대한 정제, 불순물 제거 연구를 진행하여 제품의 제어 가능성을 높인다. 연화청온캡슐을 예로 들자면 현재 사용 용법과 용량은 1회 4정, 1일 3회이며 각 캡슐의 중량은 0.35g으로 복용량이 많은 편이다. 정제 과정을 거쳐 복용량을 줄이고 효능을 강화한다면 어느 정도 환자의 컴플라이언스를 높일 수 있을 것이다.

(2) 연화청은 제제의 복용 방법에 대한 연구를 진행하여 임상 적용 범위를 확대한다. 현재 연화청은 제제는 모두 경구 복용 형태라 캡슐을 삼키는 것이 어려운 일부 위중한 환자를 위해 향문을 통해 약을 투여하거나 비강영양법, 스프레이 등 방식으로도 복용 가능한 제제를 만들어 환자 적용 범위를 확대할 수 있다.

(3) 연화청은 치료 기제 또는 작용 루트에 대한 심화 연구를 진행하여 새로운 적응증을 찾아내고 의약품의 적용 범위를 확대한다.

(4) 연화청은 처방에 대한 가감, 분할 연구, 배합 용량 비교 등을 통해 차세대 항전염병 중약을 개발하고 연화청은 특허 만료 후 즉시 차세대 제품을 출시하여 중의약품의 항전염병 기능을 높일 수 있도록 한다.

2) 광향정기캡슐(환제, 물약, 드링크제)

광향정기 제제의 출처는 송대의 『태평레민화제국방(太平惠民和剂局方)』으로 지금과는 약 1,000년이라는 시간차가 존재하며, 온병학에서 습사로 인한 질병

치료에 널리 사용되는 처방이다. 『중국약전』에 기재된 곽향정기처방의 구성약은 창출 160g, 진피 160g, 후박(강) 160g, 백지 240g, 복령 240g, 대복피 240g, 생반하 160g, 감초 엑스트랙트 20g, 광곽향오일 1.6ml, 자소엽오일 0.8ml이다. 해표화습(解表化濕), 이기화중(理氣和中)의 효능이 있으며 외감풍한(外感風寒), 내상습체(內傷濕滯) 또는 하상서습(夏傷暑濕)으로 인한 감기 치료에 사용된다. 증상으로는 두통, 어지러움, 가슴 답답함, 복부 팽만감, 구토, 설사 등이 있고 위장형 감기 환자 치료에도 사용한다.

광범위하게 사용되는 의약품이다보니 곽향정기 제제를 생산하는 기업도 많은 편이다. 국가약품감독관리국 홈페이지 데이터에 따르면 곽향정기 관련 품목이 총 638개에 이른다.

반면 곽향정기 제제와 관련된 특허는 총 31건으로 출원 건수 순서대로 정리하자면 충칭 타이지(重慶太極) 8건, 텐진 텐스리(天津天士力) 8건, 텐진 중신약업(天津中新藥業) 3건 등이 있다. 그 중 충칭 타이지는 새로운 용도 개발 연구에 주력하며 신규 용도와 관련된 특허를 5건 출원하였다. 텐진 텐스리는 환제(丸) 연구에 중점을 두고 있으며 이와 관련한 특허 출원이 4건에 이른다. 중신 약업은 소프트 캡슐 연구를 중심으로 하며 특허 출원 건 중 2건이 소프트 캡슐과 관련된 내용이다.

곽향정기 제제 특허 기술 발전 현황을 분석해 보면 기존의 곽향정기는 액체 제제 위주이며 처방전이 완벽하게 공개되어 대부분의 기업들은 곽향정기 드링크제 개발 등 제형 개선 및 공법 최적화를 연구한다. 2003년부터 점차 고체화, immediate release, slow release 등 방향으로 발전하였으며 2003년에는 곽향정기 제형을 캡슐제와 환제로 개선하였고 이후 ODT, 발포제 등도 개발되었다. 또한 지사 효능을 위해 항문으로 투약하는 등 새로운 복용 경로 및 제형을 연구함과 동시에 새로운 제조 방법과 검사 방법도 연구하였다. 뿐만 아니라 새로운 제약용도 개발 또한 중요한 연구방향이다. 2018년에는 곽향정기제제를 포진 바이러스로 인한 감염 치료에 사용하는 제약용도를 공개하여 곽향정기가 바이러스 관련 질병 치료에 잠재력을 가지고 있다는 사실을 입증하였다. 지식재산 보호와 관련된 후속적 연구 과정에서 곽향정기 제제의 고체화, immediate release, slow release, controlled release, 복용 경로, 신규용도 등 분야의 연구를 강화해보기를 제안한다.

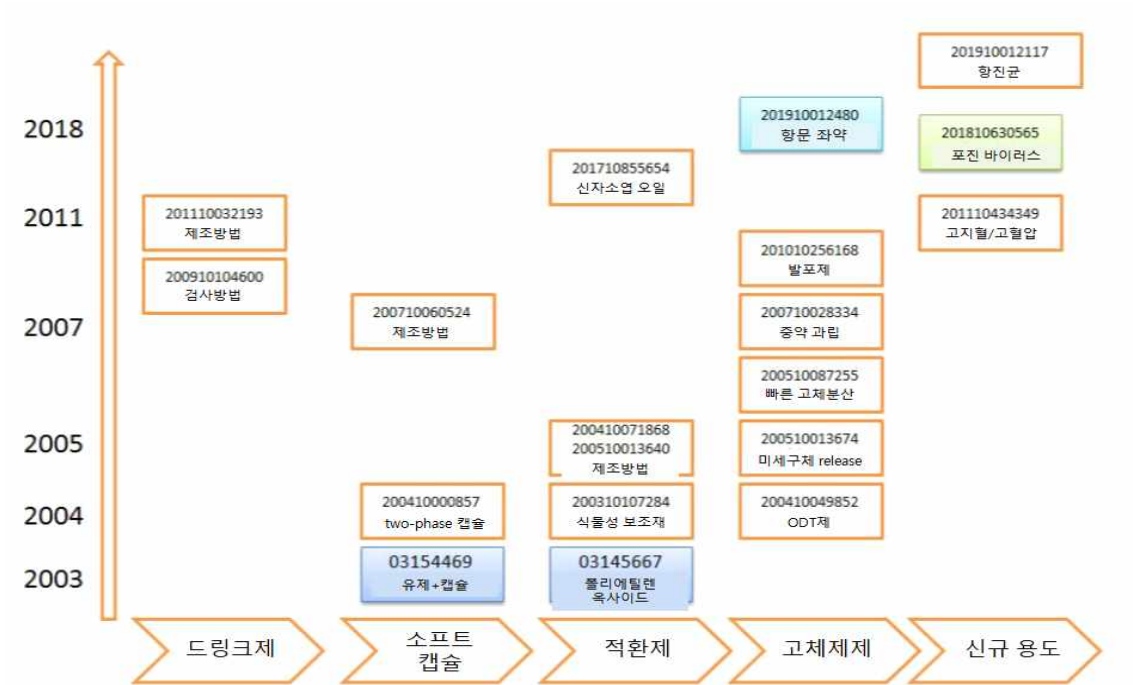


그림 8 광항정기 제제 기술 로드맵

3) 소풍해독캡슐(과립) 및 금화청감과립

소풍해독캡슐(과립)은 2009년 출시되었으며 제16대 중국특허상금상, 중화중의약학회 기술상 1등상 등을 수상하고 국가주요 신구품종으로 선정되었다. 소풍청열(疏风清热), 해독이연(解毒利咽) 효능이 있으며 열증(热证)에 속하는 급성 기관지 감염 치료에 사용한다. 증상으로는 발열, 오풍, 인후통, 두통, 코막힘, 노란콧물, 기침 등이 있다. 처방전은 호장 450g, 연교 360g, 판람근 360g, 시호 360g, 패장초 360g, 마편초 360g, 노근 270g, 감초 180g이다.

소풍해독캡슐 관련 특허 출원 건수는 모두 5건으로 소풍해독캡슐(과립) 특허 기술 발전 현황을 분석해본 결과, 2015년 이전 10년간은 특허 출원이 없었고 이후 4건의 특허 출원은 새로운 제약용도와 검사 방법에 집중되어 있다.

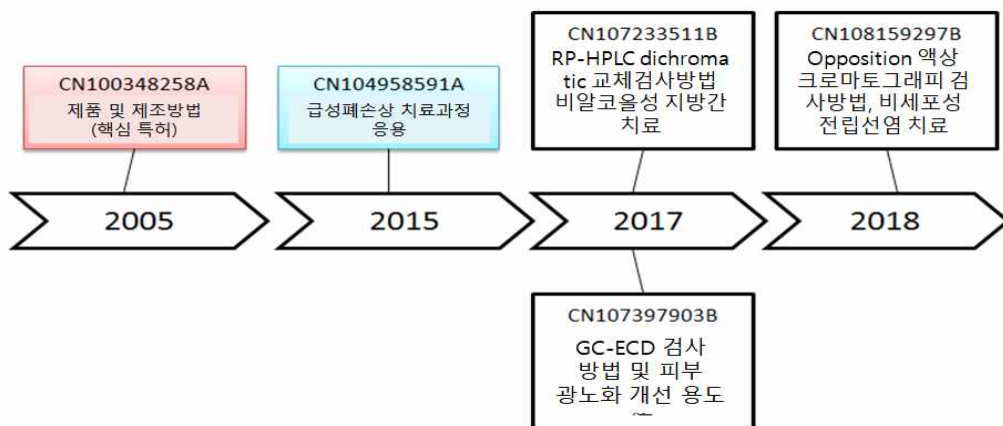


그림 9 소풍해독 제제 특허 기술 로드맵

현재 금화청감과립 관련 특허 출원 건은 CN101708275B로 A형 H1N1 인플루엔자 바이러스로 인한 독감 치료에 사용하는 중약 및 제조 방법, 제약 용도 보호를 주요 내용으로 하고 있다. 명세서에서는 환자 394명을 대상으로 진행한 임상실험에서 타미플루와 치료 효과를 비교한 결과 금화청감 과립의 해열 효과가 더 우수하였고 치료 효과는 타미플루와 비슷하게 나타난 것을 증명했다.

후속 연구 및 지식재산권 보호 과정에서는 제품의 새로운 제형, 복용 경로, 유효 부위, 제조 방법 및 항바이러스 등 새로운 용도에 대한 연구를 확대하기를 제안하며 소풍해독캡슐(과립)과 금화청감과립 관련 특허 출원을 지속적으로 확대하여 의약품에 대한 보호를 강화해 나가기 바란다.

IV. COVID-19 치료용 중약 주요 특허 정보

1) 10대 추천 처방

본 장에서는 ‘진료방안’의 임상치료용 10대 추천처방을 기초로 관련 내용을 정리하고, 임상 치료범위가 가장 광범위한 ‘청폐배독탕’의 배경과 조성, 10대 추천 처방 관련 주요 방제 특허 정보를 소개하고자 한다.

1. 추천 처방의 기초 방제

현재 특허 정보 중에는 10대 추천 처방과 밀접한 관련이 있는 특허 출원이 발견되지 않았다. 각 추천처방의 구성을 분석하여 10대 추천 처방이 모두 각각의 기초 방제를 보유하고 있으며 이러한 기초 방제가 중의경전 속 12가지 유명 방제에서 비롯된 것임을 확인하였다. 즉 추천 처방 모두 중의 경전 속 고전 방제를 가감하여 구성된 것이라는 뜻이며 자세한 내용은 표 3을 참조한다.

표 3 각 추천 처방별 기초 방제

임상 구분	유형	추천 처방	기초 방제	출처
경형, 일반형, 중형 환자에 적용, 위중형 환자 구급 치료 시 상태에 따라 합리적으로 사용 가능		기본 방제 - 청폐배독탕: 마황 9g, 자감초 6g, 행인 9g, 생석고 15~30g(선전), 계지 9g, 택사 9g, 저령 9g, 백출 9g, 복령 15g, 시호 16g, 황금 6g, 강반하 9g, 생강 9g, 자완 9g, 동화 9g, 사간 9g, 세신 6g, 산약 12g, 지실 6g, 진피 6g, 곽향 9g	마행석감탕	『상한잡병론』
			사간마황탕	
			소시호탕	
			오령산	
경형	한습 율폐증	추천 처방: 생마황 6g, 생석고 15g, 행인 9g, 강활 15g, 정력자 15g, 관중 9g, 지룡 15g, 서장경 15g, 곽향 15g, 패란 9g, 창출 15g, 운령 45g, 생백출 30g, 초삼선 각9g, 후박 15g, 초빈랑 9g, 외초과 9g, 생강 15g	마행석감탕	『상한잡병론』
	습열 율폐증	추천 처방: 빈랑 10g, 초과 10g, 후박 10g, 지모 10g, 황금 10g, 시호 10g, 적작약 10g, 연교 15g, 청호(후하) 10g, 창출 10g, 대청엽 10g, 생감초 5g	달원음	『온역론』
일반형	습독 율폐증	추천 처방: 생마황 6g, 곽행인 15g, 생석고 30g, 생의이인 30g, 모창출 10g, 광곽향 15g, 청호초 12g, 호장 20g, 마편초 30g, 건노근 30g, 정력자 15g, 화골홍 15g, 생감초 10g	마행석감탕	『상한잡병론』
	한습 조폐증	추천 처방: 창출 15g, 진피 10g, 후박 10g, 곽향 10g, 초과 6g, 생마황 6g, 강활 10g, 생강 10g, 빈랑 10g	평위산	『태평혜민화제국방』
중형	역독 폐폐증	추천 처방: 생마황 6g, 행인 9g, 생석고 15g, 감초 3g, 곽향(후하) 10g, 후박 10g, 창출 15g, 초과 10g, 법반하 9g, 복령 15g, 생대황(후하) 5g, 생황기 10g, 정력자 10g, 적작약 10g	마행석감탕	『상한잡병론』
			평위산	『태평혜민화제국방』
	기영 양변증	추천 처방: 생석고(선전) 30~60g, 지모 30g, 생지황 30~60g, 수우각(선전)	청온패독음	『역진일득』

		30g, 적작약 30g, 현삼 30g, 연교 15g, 단피 15g, 황련 6g, 죽엽 12g, 정력자 15g, 생감초 6g		
위중형	내폐 외탈증	추천 처방: 인삼 15g, 흑순편(선전) 10g, 산수유 15g에 소합향환 또는 안공우향환 복용	삼부탕	『제생방』
회복기	폐피 기허증	추천 처방: 법반하 9g, 진피 10g, 당삼 15g, 자황기 30g, 복령 15g, 곽향 10g, 사인(후하) 6g, 감초 6g	향사육군자 탕	『고금명 의방론』
	기음 양허증	추천 처방: 남사삼 10g, 복사삼 10g, 맥문동 15g, 서양삼 6g, 오미자 6g, 생석고 15g, 담죽엽 10g, 상엽 10g, 노근 15g, 단삼 15g, 생감초 6g	죽엽석고탕 사삼맥동탕	『상한 잡병론』 『온병 조변』

아래에서는 경형, 일반형, 중형, 위중형 환자에게 모두 사용가능하며 10대 추천 처방에서 가장 기본 방제로 선정된 ‘청폐배독탕’의 배경 및 구성을 소개하고 이를 분석해보고자 한다.

2. 기본 방제 - 청폐배독탕

(1) 배경 소개

관련 보도에 따르면 1월 27일 국가중의약관리국은 임상 ‘긴급 사용, 실용, 효용’을 골자로 하는 ‘COVID-19 퇴치를 위한 유효방제 임상 특별 연구’를 실시하고 전문팀을 조직하여 최적화된 방제를 마련하도록 하였으며, 이에 따라 정확하면서도 효과적인 치료 방안으로 ‘청폐배독탕’이 제안되었다. 허베이(河北), 산시(山西), 헤이룽장(黑龙江), 산시(陕西) 등 4개 성(省)에서 먼저 ‘청폐배독탕’을 확진환자 치료에 적용하였으며 임상적으로 우수한 치료 효과 입증됨에 따라 점차 전국 10개 성까지 확대 적용하였다. 2월 18일 국가위생건강위원회에서 ‘청폐배독탕’을 ‘진료방안(제6판)’에 추가하여 이를 COVID-19 경형, 일반형, 중형, 위중형 환자에게 사용하는 기본 방제로 선정함으로써 널리 통용되는 방제가 되었다.

‘청폐배독탕’은 21가지 약재로 구성(구체적인 약재는 표3 참조)되는, 네 가지 주요 방제를 조합하여 만든 새로운 방제로 거습화탁(祛湿化浊), 청폐투사(清肺透邪), 조화기기(调和气机), 소이부도(疏而不堵) 등 효능이 있으며 폐위(肺卫)에서부터 독열지사(毒热之邪)를 배출하고 소변으로 습독지사(湿毒之邪)를 배출한다고 하여 ‘청폐배독탕’이라고 명명되었다.

(2) 방제 구성

청폐배독탕은 동한시대 장중경(张仲景)의 『상한잡병론』에 나오는 네 가지

방약, 마행석감탕, 사간마황탕, 소시호탕, 오령산을 합하여 응용한 것으로 21가지 약재 모두 각각의 기능을 하며 그 중 16가지 약재는 주로 폐에 영향을 미치고 나머지 약재는 비장, 위장, 신장에 작용한다. 국의대사(国医大师) 순광릉(孙光荣) 교수의 방제 해설에 따르면 味는 신온(辛温), 신량(辛凉)하고 감담(甘淡), 방향(芳香)하여 한, 열, 습, 독, 허(虚) 등 모든 사기(邪氣)에 의한 질병에 사용할 수 있다고 한다. 독사가 입리화열(入里化熱 몸안으로 들어와 열로 변함)하여 폐를 막으면서 폐의 선강(宣降) 기능을 상실하게 하여 발열, 기침 등 증상이 나타나므로 균약은 마행석감탕이 되며, 한습이 뭉쳐 열로 변한 상태에서 체내로 들어옴(郁而化热入里)에 따라 사열이 충만하여 생기는 발열 증상에는 균약 오령산을 사용하여 이수삼습(利水渗湿), 온양화기(温阳化气)하고 소시호탕으로 화해청열(和解清热)한다. 한습이 폐로 들어와 담음이 울결하여 생기는 기역(气逆) 및 기침 등 증상에는 좌약인 사간마황탕을 더해 하기평천(下气平喘)한다. 구체적인 방제 구성은 그림 10과 같다.

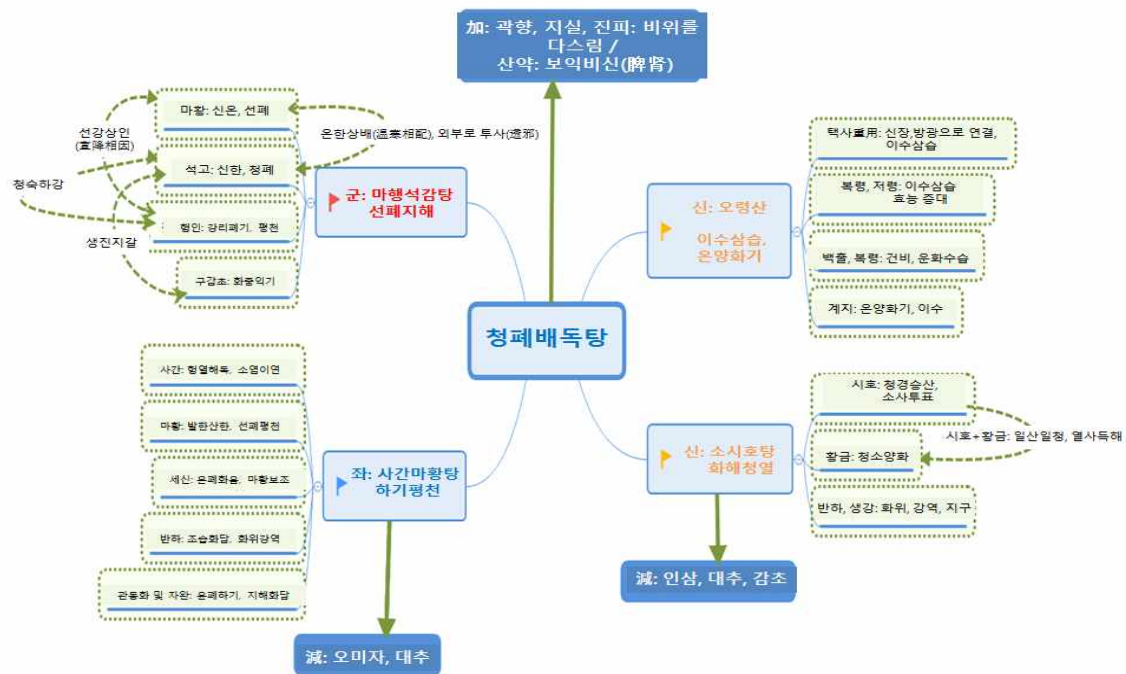


그림 10 청폐배독탕 방제 구성

이처럼 청폐배독탕은 기존의 중의 이론을 바탕으로 고전 방제를 발전시킨 것이다. 味는 신온(辛温), 신량(辛凉)하고 감담(甘淡), 방향(芳香)하여 한, 열, 습, 독, 허(虚) 등 모든 사기(邪氣)에 의한 질병에 사용할 수 있으며 거습화탁(祛湿化浊), 청폐투사(清肺透邪), 조화기기(调和气机)의 효능이 있다. 방제 특성을 보면 기운이 모두 통하게 하되 막히지 않도록 하며(疏不在堵)

사기가 체외로 빠져나갈 수 있는 출구를 마련하는 데 중점을 두고 있으며 단순히 독사(毒邪)를 막무가내로 공격하거나 박멸하지 않는다. 따라서 독열지사(毒熱之邪)를 폐위(肺胃)에서부터 배출하고 소변으로는 습독지사(濕毒之邪)를 배출할 수 있는 것이다.

청폐배독탕의 방제 분석을 통해 중의약의 변증론치 특징을 발휘하고 고전 방제를 기초로 혁신한 추천 처방이 COVID-19 치료 과정에서 어느 정도 장점을 발휘한다는 사실을 알 수 있다. 또한 중의약 분야의 지식재산권 보호를 강화하는 것이 전통을 계승하고 혁신 성과를 보호하는 데 기여하며 중의약 분야의 혁신적인 발전을 장려하는 데에도 도움을 준다. 따라서 위의 추천 처방을 구성하는 중의 고전 방제에 대한 특허 정보 현황에 대한 분석을 심화하여 후속적인 중약 기술 발전과 추천 처방 개발을 위한 로드맵을 제공해야 한다.

3. 주요 고전 방제 특허 정보 분석

(1) 기본 정보

12개 고전 방제 관련 특허 출원 중에는 소시호탕 연구 개발에 대한 내용이 가장 많으며 사간마황탕에 대한 출원이 가장 적다. 구체적인 현황은 그림 11과 같다.

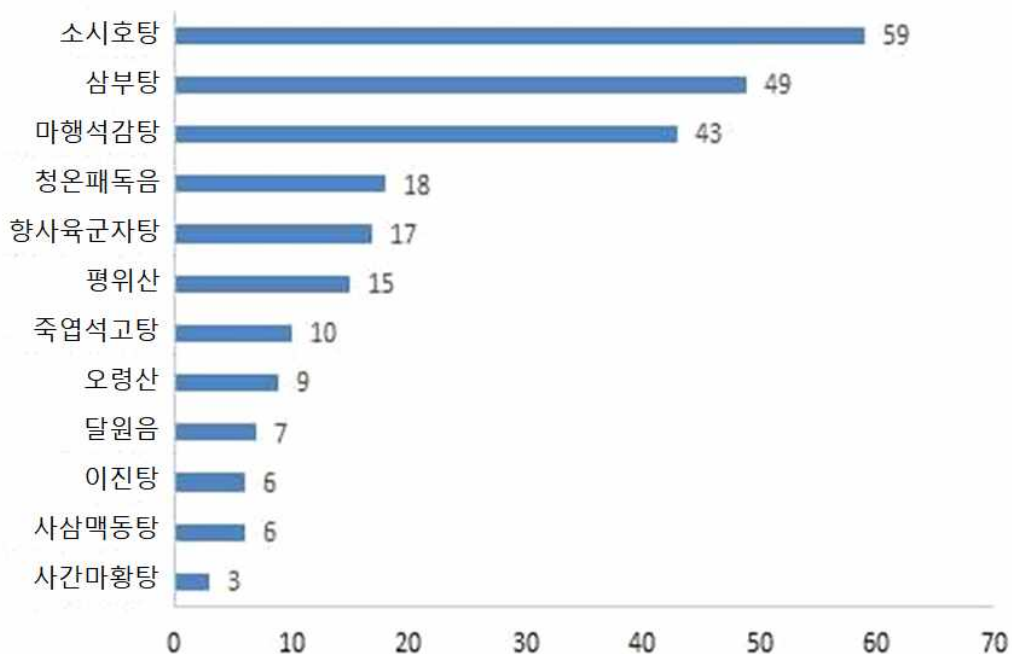


그림 11 12대 고전 방제 특허 출원 수

12대 고전 방제 개선 및 개발과 관련된 주요 특허 출원인 및 관련 정보는 표 4와 같다.

표 4 12대 고전 방제 주요 출원인 특허 정보

연번	기초 방제	주요 용도	주요 출원인
1	마행석감탕	항바이러스, 천식, 기침, 기관지염	텐진 중신약업그룹(中新药业) 유한회사의 러런탕(乐仁堂) 제약
2	사간마황탕	기관지염, 기관지 천식	궁화이형(宫怀恒)
3	소시호탕	풍한감기, 항바이러스, 항종양	진춘(津村)제약 주식회사
4	오령산	수종, 설사, 통풍	지린 즈신약업(紫鑫药业)유한회사
5	달원음	항바이러스, 유행성 감기, 급성 폐기능 손상, 학질	텐진약물연구원
6	평위산	위장 장애, 구토	구이양(贵阳) 더창상(德昌祥) 약업유한회사, 청두(成都) 중의약대학교
7	이진탕	항종양, 기관지염, 폐기종	양저우(扬州) 대학교, 란저우(兰州) 대학교
8	청온패독음	항바이러스, 해열, 항염, 콜레라	스촨 렌메이(联美) 바이오 약업유한회사
9	삼부탕	심근 허혈, 심부전	야안산주(雅安三九) 약업유한회사
10	향사육군자탕	소화불량	우한(武汉) 라이치얼(莱奇尔) 중약현대화연구개발 유한회사
11	죽엽석고탕	해열, 폐렴, 익기화위(益气和胃), 헛구역질	칭다오 캉디언(康地恩) 동물약업유한회사
12	사삼맥동탕	해열, 기관지 건조, 기침	캉메이(康美) 약업주식유한회사, 후베이(湖北) 리이(丽益)의약테크유한회사

용도 정보와 종합하여 본 결과 항바이러스 작용을 하는 고전 방제에는 마행석감탕, 소시호탕, 달원음, 청온패독산이 포함된다. 아래에서는 마행석감탕, 소시호탕, 달원음, 청온패독산을 대표로 하는 특허 정보를 연구 분석하여 현재 고전 방제의 기술 연구 및 특허 보호 현황을 모색함으로써 한 단계 심화 발전 및 응용을 위한 참고 자료로 제공하고자 한다.

(2) 마행석감탕

1) 기본 정보

마행석감탕의 출처는 『상한잡병론』이며 마황, 행인, 감초, 석고, 이렇게 네 가지 약재로 구성된다. 해표청열(解表清热), 선폐평천(宣肺平喘) 효능을 가진 주요 방제이며 임상에서는 기관지 감염, 급성 기관지염, 만성 기관지염 급성 발작, 기관지 천식 등 호흡기 질병 치료에 주로 사용되고 급성 중심성망막염, 급성 결막염, 각막 궤양 등 안과 질병과 만성 위염 급성 발작, 요추 추간판탈출증 등 기타 질병 치료에도 사용된다.

마행석감탕 관련 특허 출원 건수는 모두 43건으로 기업에서 출원한 특허가 전체의 66.7%를 차지한다. 기술 관련 특허에는 새로운 제형과 관련된 건이 18건, 제조 방법 14건, 검사 방법 4건, 합성물 6건, 의약품 병용 2건 등이 있으며 항바이러스 관련 특허 출원은 3건이다. 주요 출원인은 텐진 중신약업(中新药业)그룹 유한회사의 러런탕(乐仁堂) 제약으로 총 3건이다. 국가 식품약품감독관리국 홈페이지에서 검색되는 마행석감 관련 제품은 총 101개로 여기에는 정제, 연고제, 시럽제가 포함되며 관련 생산기업은 총 80여 개가 있다. 그 중 스촨(四川) 평춘(逢春)제약유한회사에서만 마행지해(麻杏止咳) 시럽제와 연관된 검사방법 2건을 출원하였다.

2) 특허 기술 로드맵

1994년 마행석감탕 연구와 관련하여 마행석감탕과 정력대추사폐탕, 황금탕, 길경탕을 감기 치료에 병용한다는 내용의 첫 번째 특허가 출원되었다. 7년 후 2001년 두 번째 출원(CN01100858)에는 마행석감탕의 나노미터 제제 관련 내용이 포함되었고 이후 지속된 마행석감탕 관련 연구는 대부분 제형 및 제조 방법 등 두 가지 주제에 집중되어 있었다. 신규 제형 분야의 경우, 2004년부터 2018년까지 환제, 과립제, 발포제, 분산제, 드링크제에서부터 스프레이, 주사액 등에 이르기까지 지속적인 연구가 이루어졌다. 2008~2011년에 출원된 특허에도 마행석감탕의 항바이러스 효능과 관련된 내용이 언급되어 있다. 반면 제조 방법에 대한 특허는 제형과 관련된 제제 방법 위주로 출원되었다. 검사 방법과 의약품 병용에 관한 연구도 이루어졌으며 검사 방법에는 마행석감탕의 구체적 성분에 대한 정성적, 정량적 연구가 포함되었고 의약품 병용 연구에서는 오픈록사신과 병용하여 돼지 유행성 폐렴 치료 시 사용한다는 특허를 출원하였다. 구체적인 내용은 그림 12와 같다. 현재 마행석감 관련 연구에서는 두 번째 제약용도에 관한 지속적인 연구 내용이 부족하다. 따라서 후속 연구 및 지식재산권 보호

과정에서는 두 번째 제약용도와 효능 물질, 작용 기전, 의약품 병용, 방제 가감법, 검사 방법 등에 대한 추가 연구가 진행되기를 제안한다.



그림 12 마행석감탕 특허 기술 로드맵

3) 주요 특허 정보 분석

마행석감탕 관련 특허 출원에 대해서는 아래의 항바이러스 관련 특허 내용에 주목해 볼 필요가 있다.

a. 출원번호 CN200810000990

출원일자: 2008년 1월 11일. 법적 상태: 특허권 종료

본 특허에서는 마행석감탕 제제의 제조 방법을 공개하였다. 원료 약재를 물로 끓여 추출하고 시아노에틸셀룰로오스를 사용하여 한외여과한 후 몰타입 나노필터를 통해 여과액을 처리함으로써 유동 엑스제를 만든 다음 여기에 보조 제제를 추가하여 캡슐로 포장한다. 명세서에는 임상 사례를 통해 마행석감탕을 바이러스성 폐렴 치료에 사용할 수 있다고 기재되어 있다. 감초의 가장 중요한 활성 성분인 글리시리진(glycyrrhizin)에 해독, 항충치, 항염증 기능이 있으며 글리시리진은 적혈구 표면을 통해 용혈소를 흡수하여 용혈소가 적혈구로 가까이 가는 것을 방지하므로 용혈 기능이 없다. 반면 감초의 글리시르레틴산에는 용혈 기능과 항염증, 항알레르기, 항산화기 궤양 등 효능이 있다. 글리시리진은 본 방제에서 가장 중요한 효능 성분 중 하나이다.

b. 출원번호 CN200910227507

출원일자: 2009년 12월 17일, 법적 상태: 각하

본 특허에서는 마행석감산 초미분 제조 방법을 공개하였으며 원료약은 각각 일본 柴田식 분쇄기를 사용하여 중간크기 분말로 분쇄하고 혼합 후 배스형 혼합기에서 연속 혼합한다. 혼합한 분말 원료는 만능 분쇄기를 이용해 가장 미세한 파우더로 분쇄하고 이를 진동식 초미 분쇄기를 이용하여 다시 초미세 분말로 만든다. 마행석감산 초미세분말은 조류 후두기관염(ILT) 예방과 치료에 사용할 수 있고, 명세서에 따르면 고용량의 마행석감산 초미세분말을 조류 후두기관염에 사용한 결과 사망률이 10%까지 하락하였으며 유효율은 90%, 완치율은 83.3%였다고 한다. 중간크기 분말을 사용한 대조군 조류 사망률은 13.3%, 유효율은 86.7%, 완치율은 80%였다. 현 시점에서 마행석감산 초미세분말은 ILT를 예방하는 주요 의약품으로 사용할 수 있다.

c. 출원번호 CN201110382938

출원일자: 2011년 11월 28일, 법적 상태: 특허권 유효함

본 특허에서는 초미세분말 마행석감산 제조 방법을 공개하였다. 마황, 고행인, 석고를 분쇄하여 굵은 분말로 만들고, 고행인 분말을 다시 분쇄하여 고행인 오일을 추출한 뒤 고행인 오일과 약재 찌꺼기를 준비한다. 굵은 분말 상태의 마황, 고행인 찌꺼기, 석고, 감초를 균일하게 섞어주고 다시 분쇄하여 미세 분말로 만든다. 이 미세분말 상태의 마행석감산은 조류의 후두기관염 치료에 사용할 수 있으며 명세서상 실험 데이터에 따르면 고용량의 초미세분말 마행석감산 400~500개를 조류 전염성 기관지염 바이러스(IBV)에 감염된 닭에게 사용한 결과 사망률이 6.7%까지 떨어지고 유효율은 93%, 완치율은 83.3%에 이르렀다고 한다. 초미세분말 마행석감산은 2차적으로 발생하는 세균 감염 치료 및 거담평천(祛痰平喘) 효능을 통한 호흡기 증상 완화에 사용되어 사망률을 낮추고 증상을 개선할 수 있다. 현재 IBV 치료와 예방에 있어 커다란 역할을 하는 의약품이다.

(3) 소시호탕

1) 기본 정보

소시호탕의 출처는 『상한잡병론』이며 시호, 반하, 인삼, 감초, 황금, 생강, 대추 등 일곱 가지 약재로 구성되어 있는 화해제(和解劑)로, 효능은 화해소양(和解少陽), 조화기혈(調和氣血), 부정거사(扶正祛邪)이다. 최근 연구를 통해 소시호탕에 항바이러스, 인체 면역기능 조절 등 기능이 밝혀졌으며 간 조직의 NK세포와 T세포 활성을 유도할 수 있고 IL-1, IL-2, IFN- γ 등

면역인자를 유도하여 바이러스 제거 능력을 강화할 수 있다¹.

소시호탕 관련 특허 출원 건수는 총 59개로 기업의 출원 건수가 81.4%를 차지하며, 그 중 기술 관련 특허에는 제조 방법과 관련된 특허 19건, 제형 15건, 용도 6건, 합성의약품 및 의약품 병용 각 5건, 활성성분 및 검사 방법 각 2건이 있었고 항바이러스 관련 특허 출원이 1건이었다. 국가약품감독관리국 홈페이지에서 검색된 소시호 관련 품목은 117개로 정제, 과립제, 캡슐, 발포제, 환제, 농축환 등이 포함되고 생산 기업이 약 80여 개에 이르며 그 중 7개 기업이 특허를 출원하였다. 광저우 바이윈산(白云山) 광화(光华)제약유한회사는 소시호 과립제 및 제조 방법 관련 특허를 출원하였고 베이징 야동(亚东) 바이오 제약유한회사는 중약 합성의약품 Dispersible tablets 관련 특허 1건을 출원하였다. 장시(江西) 바이션(百神) 약업유한회사는 소시호 과립의 제조 방법 특허 1건, 윈난 윈룽(云龙) 제약유한회사는 소시호 캡슐 제조 방법 및 응용 방안 1건, 베이징 한톈(汉典) 제약유한회사는 소시호 합성의약품 제조 방법과 발포제 제조 방법 및 품질 관리 방법 각각 1건, 하이난(海南) 중바오(中宝) 제약은 소시호 과립제 제조 방법 1건, 장수(江苏) Kangui'an(康缘) 약업유한회사는 무가당 소시호 과립 제조 공정 1건을 출원하였다. 이처럼 대부분 제조 방법과 상품 품질 개선에 초점이 맞춰져 있다는 사실을 확인할 수 있다.

2) 특허 기술 로드맵

현재 소시호에 대한 연구는 제조 방법, 신규 제형, 용도, 유효 부위, 검사 방법, 의약품 병용, 원료약 재배 방법 등 광범위하게 이루어지고 있다. 소시호탕 개선 방안으로 새로운 제형인 분말주사제가 제시된 후 일련의 신규 제형 연구가 이루어졌으며 기존의 과립제, 캡슐제, 환제에서 새로운 제형인 적환제(滴丸剂), dispersible tablets에서 slow release 제제에 이르기까지, 소시호 제제의 변화과정이 곧 전통의약이 현대의약으로 변화해온 과정을 보여준다고 할 수 있다. 또한 소시호탕 용도는 기존의 감기 치료에서 항종양, 면역력 증강, 항B형 간염, 만성 담낭염 치료 등으로 확대되었으며 특히 소시호와 다른 의약품을 병용함으로써 응용 범위, 소시호 유효 부위, 원료 재배 관련 연구도 확대되어 왔다. 구체적인 내용은 그림 13에서 볼 수 있다. 후속적인 개발과 지식재산권 보호 과정에서는 소시호의 가감 방제, 약효 물질, 체내 과정, 작용 기전, 검사 방법 등에 대해 연구해보기를 제안한다.

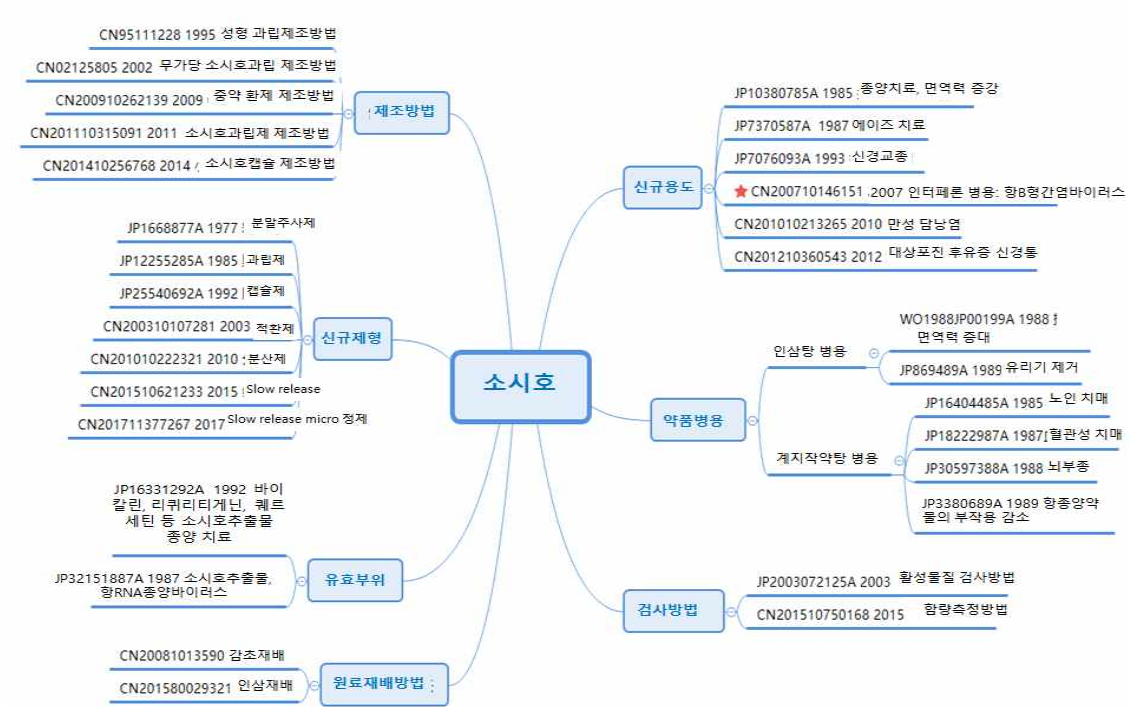


그림 13 소시오탕 특허 기술 로드맵

3) 주요 특허 정보 분석

2007년 출원된 CN200710146151은 항바이러스 작용과 관련이 있으며 본 특허를 통해 소시오탕 제제의 제조 방법을 보호하였다. 물을 이용하여 약물을 추출하고 현대적인 농축, 과립 제조 공정을 접목하여 소시오탕 제제에 가장 적합한 제제 공정 파라미터와 사용 보조 원료를 확인하였다. 명세서의 실험 자료에 따르면 만성 B형 간염 환자 치료 시, 소시오 과립제와 α-1b인터페론을 병용한 환자와 α-1b인터페론만 사용한 환자를 비교한 결과 실험군의 HBsAg 혈청전환율(seroconversion rate)은 14.3%, 대조군은 10%로 나타났고 실험군의 HBeAg 혈청전환율은 57.1%, 대조군은 33.3%, 실험군의 HBV-DNA 혈청전환율은 53.6%, 대조군은 43.3%로 나타났다고 한다. 이를 통해 소시오탕에 어느 정도 항바이러스 작용이 있다는 사실을 확인하였으며 이후 연구 개발 과정에서는 항바이러스 기제와 물질적 기초를 분석하여 더 다양한 적응증을 모색해야 한다.

(4) 달원음

1) 기본 정보

달원음의 기원은 명대 의술가인 오우가(吳又可)가 쓴 『온역론』이며 방제는 빈랑 2전(錢), 후박 1전, 초과인 5분(分), 지모 1전, 황금 1전, 작약 1전, 감초

5분으로 구성된다. 임상에서는 급성 기관지염, 폐농양, 화농성 편도선염, 만성 B형 바이러스성 간염, 급성 류머티즘 관절염, 바이러스성 뇌염 등²에 사용한다.

달원음 관련 특허 출원 건수는 모두 7건으로 기업 출원 건수가 28.6%를 차지한다. 기술 관련 특허 중 제형과 관련된 것이 1건, 제조 방법 2건, 용도 2건, 검사 방법 2건, 항바이러스 관련 특허 출원이 2건 있다. 주요 출원인은 텐진 약물연구원으로 총 3건을 출원하였다. 현재 시판중인 제품은 없다.

2) 특허 기술 로드맵

2005년, 달원음은 적환제제로 개발되었고 2006년에 항바이러스 기능이 확인되면서 호흡기 질병 치료에 사용되었다. 2009년에는 항인플루엔자 바이러스에 사용되고 2016년에는 급성 폐 손상 치료에 적용하는 동시에 그림 14와 같이 새로운 제조 방법과 검사 방법에 의한 연구가 이루어졌다. 달원음에 대한 연구 체계가 부족하므로 후속 연구 및 지식재산권 보호 과정에서는 관련 임상 실험 진행을 제안하며 달원음 관련 특허 네트워크를 다양화하여 의약품의 새로운 제형, 투약 경로, 유효 부위, 제조 방법, 항바이러스와 관련된 새로운 용도 및 의약품 병용 등에 대한 전반적인 보호가 이루어지기를 바란다.



그림 14 달원음 특허 기술 로드맵

3) 주요 특허 정보 분석

출원된 CN201010293269에서는 호흡기 질병을 치료하는 중약 복합제제를 보호한다. 본 특허는 수증기 증류, 에탄올 추출, macroporous resin 포집 등

방법을 사용하였으며 실험을 통해 달원음의 청열, 항바이러스, 항균, 항염, 화담, 지해, 발한 기능을 검증하였다. 명세서 실험 데이터에 따르면 인플루엔자 바이러스 감염 쥐의 달원음 복용 후 사망률은 16.67%이었으며 리바비린(Ribavirin) 복용 후 사망률은 50%, 음성대조군의 사망률은 87.5%였다. 이를 볼 때, 달원음의 항바이러스 감염 기능에 대한 연구를 진행할 가치가 있다고 생각된다.

(5) 청온패독음

1) 기본 정보

청온패독음의 출처는 청나라의 유명한 온병학자인 여사우(余师愚)의 저서 『역진일득』이다. 『상한론』의 백호탕, 『외대비요』에서 인용한 『소품방』의 작약지황탕, 『외대비요』에서 인용한 『최씨방』의 황련해독탕 등 세 개의 방제를 가감하여 만든 것으로 원 처방에는 생지, 황련, 황금, 단피, 석고, 치자, 감초, 죽엽, 현삼, 서각, 연교, 작약, 지모, 길경이 들어간다. 청위사열(淸胃邪熱)하고 모든 경락의 화독(火毒)을 사(泄)하며 양혈(涼血)을 통해 투반(透斑)하고 자수(滋水)를 통해 절화(折火)하는 효능이 있다. 고한(苦寒), 신한(辛寒), 함한(咸寒)의 성질을 가진 모든 약재가 들어있고 청열(淸熱), 패독(敗毒), 자음(滋陰) 효능이 합쳐져 ‘대한해독(大寒解毒)’한다고 평가된다. 오늘날에는 농독증, 농독증으로 인한 급성 신부전, 감염단핵구증(infectious mononucleosis), 유행성 뇌척수막염, 바이러스성 뇌염, 유행성 B형 뇌염, 뎅기열, 신증후군출혈열(유행성출혈열), 수족구병, 가와사키병 등 치료에 사용된다².

청온패독음과 관련된 특허 출원은 모두 18건으로 그 중 11건은 동물 치료에 사용되며 기업 출원 건수가 61.1%를 차지한다. 출원된 18건은 신규 제형, 제조 방법, 합성물 및 검사방법 등과 관련이 있으며 그 중 항바이러스 관련 특허는 2건이고 주요 출원인인 스촨(四川) 렌메이(联美)바이오 약업유한회사가 동물 치료제로 3건을 출원하였다. 『중국수약전(中国兽药典)』 2015년 버전에는 청온패독편과 청온패독산이 수록되어 있으며 현재 뉴캐슬병, 非고병원성 AI, 돼지 콜레라, 닭패혈성대장균증 등 동물 치료제에 광범위하게 이용된다. 현재 중국 수의약 정보 네트워크에는 모두 25개의 관련 품종이 기재되어 있고 관련 기업은 25개사이나 특허를 출원한 기업은 없다.

2) 특허 기술 로드맵

청온패독음은 동물 치료 분야에서 광범위하게 응용되고 있어 고체 분산제,

추어블정, 드링크제, 파우더 등 새로운 제형에 관한 연구가 이루어졌으며, 제조 방법 개선과 동시에 양약과 병용하여 사용되었다. 임상 사용 측면에서는 제형과 제조 방법 연구 등 두 가지 분야에 집중되어 있으며 그림 15와 같이 유행성 급성 전염병 치료, 유행성 뇌척수막염 등 새로운 용도를 개발하였다. 현재 청온패독음 연구 체계가 다소 부족하므로 후속 연구 및 지식재산권 보호 과정에서는 청온패독음 관련 임상 응용 분야를 다양화하기를 제안한다. 임상 연구 시 제품에 대한 전반적인 보호가 필요하며 제품의 새로운 제형, 투약 경로, 유효 부위, 제조 방법, 항바이러스 연관성 및 신규용도, 의약품 병용 등에 대한 연구를 확대하기를 바란다.



그림 15 청온패독음 특허 기술 로드맵

3) 주요 특허 정보 분석

청온패독음의 항바이러스 작용에 대해서는 아래와 같은 특허 출원 내용에 관심을 가질 만 하다.

a. 출원번호: CN200910159873

출원일자: 2009년 7월 7일, 법적 상태: 특허권 유효함

본 특허는 유행성 급성 전염병을 치료하는 중약과 관련이 있으며 새로운 제조 공정 제한을 통해 의약품을 보호한다. 명세서에는 본 발명이 유행성 급성

전염병 임상 치료에 우수한 효과를 가지고 있다는 내용이 기재되어 있다. 출혈열 발열기에 32명에게 최단 1일, 최장 5일 청온패독음을 사용한 결과, 현저한 효과가 나타난 사례가 21명, 유효한 효과가 나타난 사례가 10명, 효과가 나타나지 않은 사례가 1명으로 전체 유효율이 95.3%였다. 유행성 B형 뇌염 치료 과정에서 30명을 대상으로 청온패독음을 사용한 결과 21명이 완치되었고 7명이 호전되었으며 2명에게서는 효과가 나타나지 않아 총유효율은 93.3%였다.

b. 출원번호: CN201410721986

출원일자: 2014년 12월 3일, 법적 상태: 철회로 간주

본 출원에서는 동물용 청온패독산 제제를 보호하고자 하였으며 명세서에는 본 발명 제제에 청열해독(清热解毒), 소염, 항균, 항바이러스, 동물 면역력 제고 등 효과가 있다고 기재되어 있다. 조류독감, 돼지 콜레라, 구제역 등 동물의 바이러스성 질병 치료에 적용하며, 실험을 통해 본 제제가 돼지, 닭의 바이러스성 질병 치료에 현저한 효과가 있으며 치료율이 평균 98.87%에 이른다는 사실을 확인하였다.

2) 8대 중약 주사제

1. 기본 정보

‘진료방안’에서는 COVID-19 치료를 위한 중의 치료 방안으로 희염평(熇炎平) 주사액, 혈필정(血必净) 주사액, 열독녕(热毒宁) 주사액, 담열청(痰热清) 주사액, 성뇌정(醒脑静) 주사액, 삼부(参附) 주사액, 생맥(生脉) 주사액, 삼맥(参麦) 주사액 등 여덟 가지 주사액을 추천하였으며 이는 중증 환자 중 기영양변증에 속하는 환자와 위중형 환자 중 내폐외탈증에 속하는 환자를 치료하는데 사용된다.

중약 주사제는 전통적인 중약 사용 방식이 아니며 약재 추출, 정제 과정을 거쳐 체내에 주입하는 용액, 유탕액 또는 임상 사용 전 용액 제조에 사용하는 파우더나 농용액(concentrated solution) 형태로 만든 무균제제³이다. 기존의 제형과 비교해 볼 때, 중약 주사제는 약효가 빠르고 생물학적 활용도가 높아 급성 질병 치료가 미흡하다는 중의약 임상치료의 문제를 해결하였다. 반면 중약 주사제의 안전성 또한 전세계적으로 관심이 집중된 이슈이다. 8대 중약 주사제 발명 특허 출원 현황을 통해 연구 인력들이 주사제 유효 성분의 명확성을 높이고 품질 평가 표준을 개선하기 위해 엄청난 노력을 기울였다는 사실을 알 수 있다. 장점은 확대하고 단점은 보완하여 중약 주사제의 유효 성분을 더 정확하게 만드는 한편 품질 관리 능력도 제고하여 중약 주사제의

치료 효과를 높이고 중약 주사액의 부작용을 줄임으로써 주사제 사용의 안전성을 제고하였다.

본 보고서에서는 표 5와 같이 8대 주사제와 약효 물질적 기초가 동일하거나 유사한 중국 특허 출원 현황에 대해 정리하였다. 희염평 주사액의 경우 중약 유효 성분 한 가지가 약효 물질 기초이며 약효 물질은 안드로그라폴라이드(andrographolide)이다. 기초 연구 규모가 크고 상응하는 특허 출원 건수도 가장 많다.

출원 건수 측면에서 볼 때 현재 시판되는 주사액의 기초 연구는 약품 생산 기관을 위주로 이루어지고 있다. 생맥음 주사액 이외의 일곱 가지 품목에 대한 주요 특허 출원인이 모두 약품 생산 기업이다.

표 5 임상 치료용으로 추천된 8대 중약 주사제 관련 특허 출원 정보

약품명	출원 건수(건)	주요 출원인
희염평 주사액	621	장시(江西) 칭핑(青峰) 약업유한회사
혈필정 주사액	15	텐진 홍르(红日) 약업유한회사
열독녕 주사액	42	장수 Kang위안(康缘) 약업유한회사
담열청 주사액	17	상하이 카이바오(凯宝) 약업유한회사
성뇌정 주사액	39	우시(无锡) Jemincare(济民可信) 산허(山禾) 약업유한회사
삼부 주사액	49	화룬산주(华润三九) 야안(雅安) 약업유한회사
생맥 주사액	58	텐진 텐스리즈자오(天士力之骄) 약업유한회사
삼맥 주사액	52	정다칭춘바오(正大青春宝) 약업유한회사

각 의약품별로 약효 물질 기초 연구, 제조 방법 개선, 검사 방법 개선 또는 새로운 제약용도 개발 등 연구 현황이 다양하다. 아래에서는 각 중약 주사제의 특허 출원 현황, 특허 기술 및 주요 특허 출원 내용을 분석함으로써 중약 주사제 치료 효과 및 안전성 제고를 위한 연구 참고용 자료로 제공하고, 중약 주사제의 COVID-19 치료 효과를 높이고자 한다.

2. 주요 주사제 특허 정보 분석

(1) 희염평 주사액

1) 기본 정보

희염평 주사액의 약효 성분은 안드로그라폴라이드 술폰산염(Andrographolide sulfonate)이며 주요 효능은 청열해독(清热解毒),

지해지리(止咳止痢)이다. 기관지염, 편도선염, 세균성 이질 치료에 사용한다.

안드로그라폴라이드의 구조식은 그림 16과 같으며 해열, 항균, 항염, 심혈관계 질병 예방, 면역 조절, 간장과 담낭 보호 등 기능⁵을 한다. 안드로그라폴라이드는 천심련의 주요 활성 성분으로 물에 용해되지 않아 경구 투여만 가능하다. 따라서 안드로그라폴라이드를 임상에서 사용하는 데는 다소 한계가 있다. 희염평 주사액은 안드로그라폴라이드와 황산을 혼합하여 제조한, 안드로그라폴라이드 술폰산염을 원료로 제조된 주사액⁶이다.

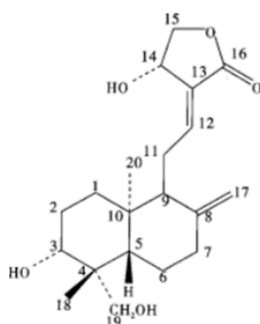


그림 16 안드로그라폴라이드의 구조식

희염평 주사액 및 약효 성분인 안드로그라폴라이드 관련 특허 출원인을 분석한 내용은 그림 17과 같다. 그림에서 나타나듯 희염평 주사액 관련 특허의 주요 출원인은 장시(江西) 칭평(青峰) 약업유한회사(이하 줄여서 ‘장시칭평약업’이라고 함)이다.

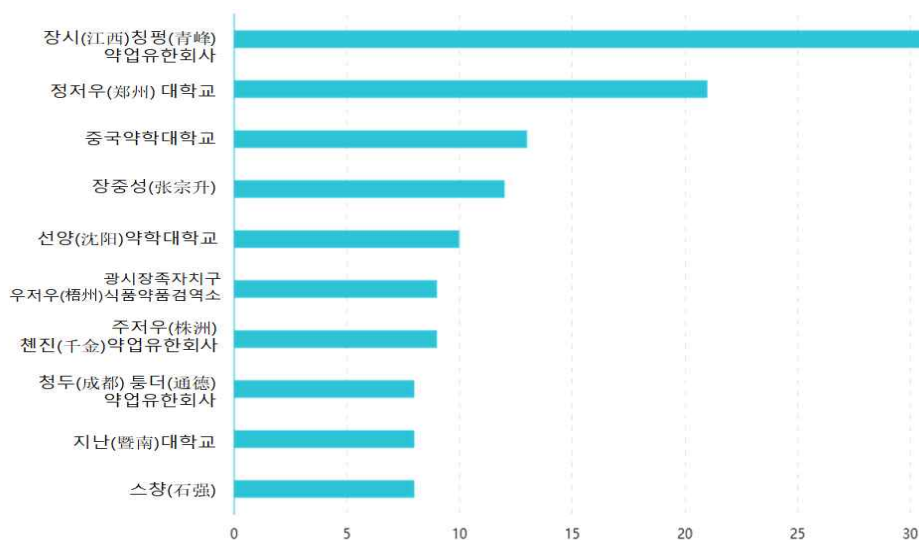


그림 17 희염평 주사액 관련 주요 특허 출원인 및 출원 건수 분석

2) 특허 기술 로드맵

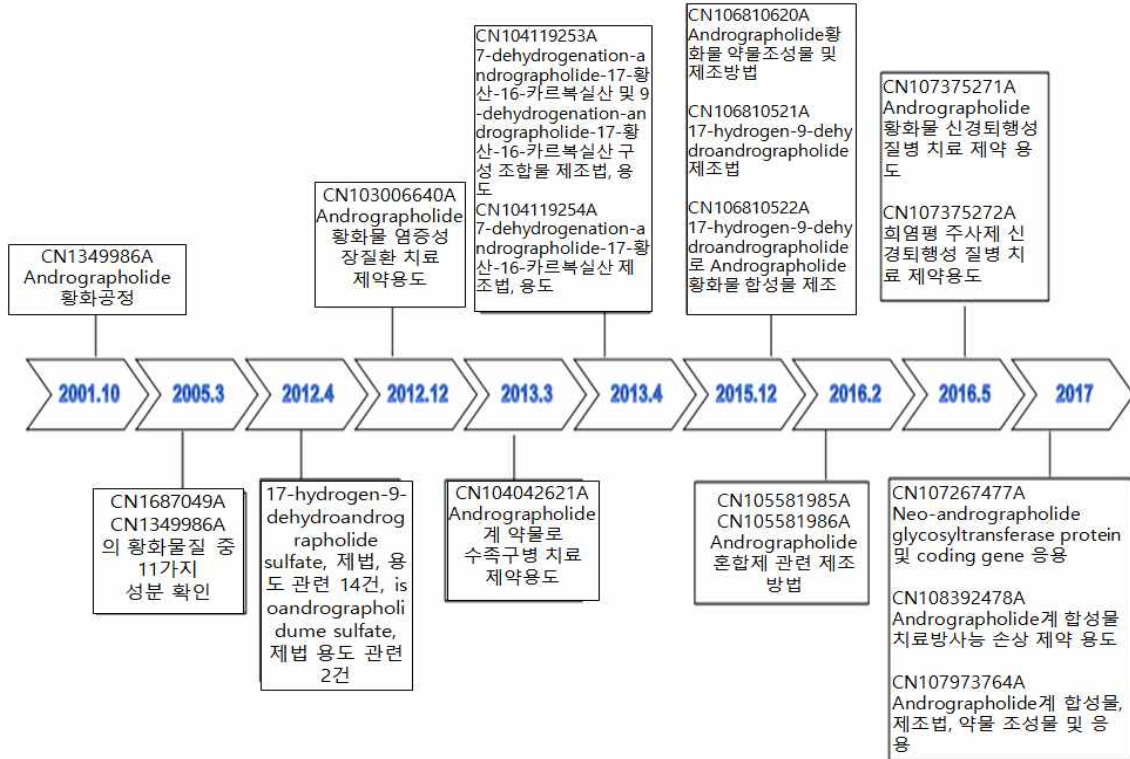


그림 18 희염평 관련 특허 기술 로드맵

희염평 주사액과 약효 성분 관련 특허에 대한 주요 출원인의 현황을 종합해본 결과 그림 18에서 나타나듯 안드로그라폴라이드 술폰산염 확정 및 제조가 대부분이며 그 다음은 새로운 제약용도 확장이다.

안드로그라폴라이드 술폰산염 공정의 첫 번째 특허(CN1349986A)는 2001년 출원되었으며 안드로그라폴라이드와 농황산 반응을 통해 안드로그라폴라이드 술폰산 합성물을 만들고 이를 바탕으로 수용성 안드로그라폴라이드를 제조하는 것이 주요 내용이다.

이후 2005년 출원된 CN1687049A에서는 첫 번째 출원(CN1349986A)에서 제조한 안드로그라폴라이드 술폰산염에서 3, 14, 19-trihydroxy-8(9), 12(13)-labdadien-16-carboxylic sodium, 19-sulfate 등 11가지의 새로운 안드로그라폴라이드 술폰산 합성물을 분리해 냈다. 또한 화합물 1, 4, 5, 8, 화합물 4와 화합물 5의 조성물이 해열, 항염, 항균 효과를 가진다는 사실을 검증하였다.

2012년에는 안드로그라폴라이드 술폰산염과 관련된 16건의 특허 출원이 있었으며 안드로그라폴라이드 술폰산화 + 칼럼크로마토그래피 분리 기술로 다양한 신규 안드로그라폴라이드 술폰산염 조성물을 획득하였다. 보호 범위는

17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-bisulfate, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-sulfate, 8-epi-isoandrographolidume-19-sulfate, 8-epi-12-epi-isoandrographolidume-19-sulfate 또는 그 일부 성분 조성물, 제조 방법 및 용도 등이다. 용도로는 내독소로 인한 발열에 대한 해열 작용, 건조 효모로 인한 발열에 대한 해열 작용, 항염 작용, 패혈증 개선, 항바이러스, 뉴라미니다아제(neuraminidase) 억제, 인플루엔자 바이러스 FM1 억제 작용이 있다.

2015년 출원된 3건의 특허는 안드로그라폴라이드, 술폰산염 합성 공정과 관련이 있으며 여기에는 안드로그라폴라이드를 원료로 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide를 합성하는 방법, 안드로그라폴라이드 또는 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide를 원료로 하여 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-bisulfate, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-sulfate 조성물을 제조하는 방법이 포함된다. 그 중 안드로그라폴라이드를 원료로 상기 조성물을 조성하는 합성 방식은 그림 19와 같다.

2017년에는 치료 활성을 가지는 안드로그라폴라이드 유사합성물에 대한 연구를 진행하였고 CN107973764A를 출원하여 안드로그라폴라이드의 17자리 double bond를 디테르펜(diterpene) 내에 재배열하였다. 또한 14번째 Hydroxyl기에 에스테르 결합 또는 티오에테르(thioether bond) 결합을 끌어들이 새로운 유사합성물을 형성하고 항염 및 항바이러스 분야에 사용하였다. 뿐만 아니라 새로운 안드로그라폴라이드 유사합성물(I), 이성체, 전구약물, 용매 합성물 또는 약리학적으로 수용되는 염(鹽)과도 연관되며 세균, 바이러스 등 병원체로 인한 염증, 자가면역반응으로 인한 염증, 방사능 손상으로 인한 염증 등 염증 질환과 수족구병과 같은 각종 바이러스, 간염 바이러스 등 바이러스가 포함된다.

같은 해 새로운 안드로그라폴라이드 생물 합성 공정에 대한 연구가 진행되었고 CN107267477A에는 새로운 안드로그라폴라이드의 활성을 촉진하는 andrographolide glycosyltransferase protein과 코딩 유전자(coding gene) 및 활용 등 내용이 포함되어 있다. 새로운 안드로그라폴라이드 또한 천심련의 주요 유효 성분이며 새로운 andrographolide glycosyltransferase protein은 합성 경로의 마지막

단계를 촉진하였다.

상기 특허 출원에서 언급된 안드로그라폴라이드 술폰산염, 안드로그라폴라이드 유사합성물 관련 상세 내용은 부록 1을 참조한다.

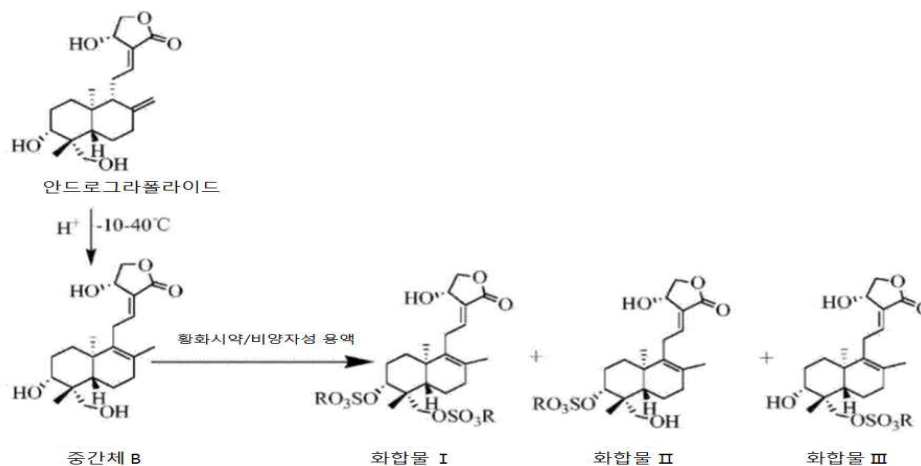


그림 19 안드로그라폴라이드 술폰산염 합성 로드맵

2016년에는 새로운 제형에 대한 연구를 진행하고 보조재와 안드로그라폴라이드를 혼합한 후 열용해 스프레이로 과립을 제조하여 안드로그라폴라이드의 쓴 맛이 제거된 dry suspension을 만들었으며, 안드로그라폴라이드 dry suspension 및 제조 방법에 관한 특허 CN105581985A, CN105581986A를 출원하였다.

새로운 적응증과 관련하여 2012년에는 안드로그라폴라이드 술폰산염 제조를 통해 염증성 장질환을 치료하는 내용의 특허 CN103006640A를 출원하였고 2013년에는 안드로그라폴라이드계 합성물 제조 및 수족구병 바이러스 감염 치료 및(또는) 예방 효능에 관한 특허 CN104042621A를 출원하였다. 2016년에는 안드로그라폴라이드 술폰산염으로 퇴행성 질병을 치료하는 제약용도 관련 특허 CN107375271A를 출원하였으며 2017년에는 안드로그라폴라이드 유사합성물을 방사능 손상 치료에 사용하는 내용의 특허 CN108392478A를 출원하였다.

3) 주요 특허 정보 분석

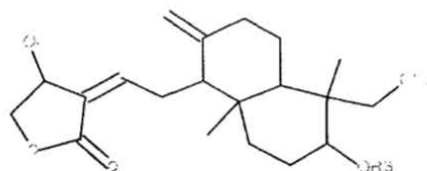
안드로그라폴라이드계 합성물의 항코로나 바이러스 기능과 관련된 중국 내 출원 특허 중 아래의 두 가지를 주목할 만하다.

a) 출원번호 CN03129127.9

출원일자: 2003년 6월 6일, 법적 상태: 특허권 유효함

본 특허 출원인은 천심련에서 추출한 안드로그라폴라이드 및 파생물에 대한 약리학적 선별 작업을 진행하였다. 명세서 기재 내용에 따르면 안드로그라폴라이드의 항SARS 바이러스 효능 시험에서 Vero-E6 세포를 바이러스 숙주세포(허용 세포)로 삼아 샘플의 바이러스 감염 세포 저항 능력을 테스트하였다고 한다. 검사 지표는 세포변성효과(CPE)와 감염 세포 보호율이며 테스트 샘플은 안드로그라폴라이드이다. 실험 결과를 통해 샘플 안드로그라폴라이드에 세포의 SARS 바이러스 감염 저항 활성을 보호하는 기능이 있다는 사실을 확인하였다.

출원인은 안드로그라폴라이드 및 안드로그라폴라이드 술폰산염의 항SARS 바이러스 제약 용도를 보호하고자 하였으며 권리 요건서에는 구조식 I의 안드로그라폴라이드 및 파생물이 항SARS 바이러스 약물 제조 과정에서 가지는 구체적인 역할이 담겨 있고 그 중 R1, R2, R3=H는 유기산과 무기산으로 형성된 아실(acyl)기 및 아황산수소나트륨 합성물이다.

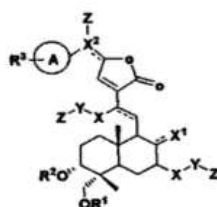


(I)

b. 출원번호 CN201210200037.X

출원일자: 2012년 6월 18일. 법적 상태: 특허권 유효함

본 출원에서는 안드로그라폴라이드를 원료로 하여 안드로그라폴라이드의 7번째, 12번째 또는 15번째 자리를 수정하여 새로운 C-C, C-O, C-S, C-N 또는 C-P 결합을 형성함으로써 안드로그라폴라이드의 파생물과 유사물을 만든다. 항종양 및 항바이러스 약물 제조에 사용되는 새로운 안드로그라폴라이드 유사물을 제공하였으며 이러한 합성물을 포함하는 약물 조합을 제공하였다. 구조식은 아래 구조식 I 과 같다.



I

I

명세서에는 새로운 안드로그라폴라이드 유사물의 합성 제조 방법이 기재되어 있으며 실시례 1-436에는 436개 합성물 사례의 구조 확인이 포함되어 있다. 실시례 439에는 체외 항바이러스 시험을 합성물의 항바이러스 활성 검증에 사용한다고 기재되어 있다. 선택 바이러스 균주에는 뎅기열 바이러스, Entrovirus-71 바이러스, 일본뇌염 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 리프트밸리열 바이러스, SARS 코로나 바이러스, 풍진 바이러스, 인플루엔자 A 바이러스 등이 포함된다. 실험 결과를 통해 본 출원 화합물이 광범위한 항바이러스 활성을 가지고 있으며 시험 약물(31가지 실시례 제조 화합물) 모두에서 항SARS 코로나 바이러스 활성이 나타난다는 사실이 확인되었다.

등록된 특허 청구항에는 제조한 신규 화합물 및 바이러스·종양 치료·예방·완화 의약품 제조 과정에서의 용도 관련 사항을 보호하였다. 종속청구항에는 바이러스 종류 및 이로 인한 질병을 광범위하게 제한해 두었으며, 바이러스 종류는 토가 바이러스, 레트로 바이러스, 아데노 바이러스, 단순 포진 바이러스 등이 있고 바이러스로 인한 질병에는 바이러스성 뇌염, 뎅기열 등 질병이 있다.

2015년 투여우여우(屠呦呦)가 아르테미신을 이용한 학질 치료 연구 성과로 노벨상을 받게 되면서 중의약계 종사자들 모두 크게 고무되었다. 중의약은 하나의 거대한 보고(寶庫)이며 제련 방법, 검증 방법, 화학 합성 등 관련 분야의 현대 기술 수준이 높아질수록 중약 내 활성 물질에 대한 인식도 나날이 높아지고 있다. 전통적인 중약 자원을 충분히 이용하고 중의약의 기존 사고이념과 현대 과학기술을 잘 접목시킨다면 중의약 분야의 연구 성과도 한층 다양화되어 국민들의 건강증진을 위한 중국만의 해결 방안이 마련될 것이다.

(2) 혈필정 주사액

1) 기본 정보

혈필정 주사액의 약물 조성은 홍화, 적작약, 천궁, 단삼, 당귀이고 보조재는 포도당, 폴리소베이트 80이다. 효능은 화어해독(化瘀解毒)이며 온열질병 치료에 사용하고 임상 증상으로는 발열, 천식, 심부전, 초조함 등 어독호결(瘀毒互结)증이 나타난다. 감염으로 인한 전신성 염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome) 치료에 사용하며 다발성 장기부전증후군의 장기 기능 손상⁷에도 사용할 수 있다.

혈필정 주사액 또는 원료약 성분과 동일한 중약 제제에 관련된 중국 특허 출원 건수는 모두 15건으로 주요 출원인은 12건을 출원한 텐진 홍르(红日)약업유한회사이다. 그림 20과 같이 12건 중 8건은 등록되었고 3건은 실질심사중이며 1건은 철회되었다.

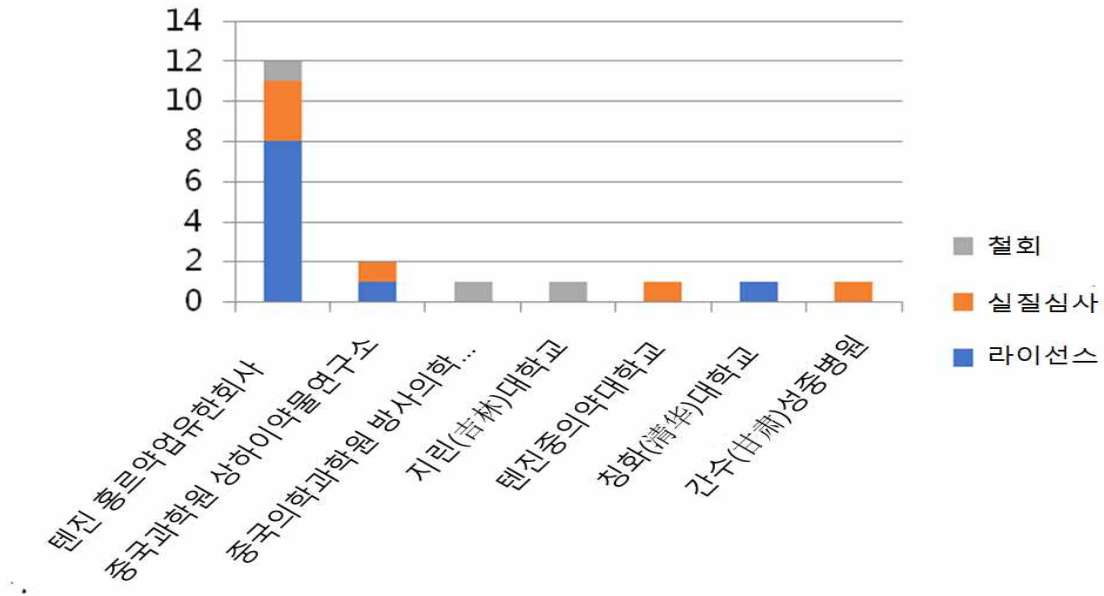


그림 20 혈필정 주사액 관련 특허 출원 정보

2) 특허 기술 로드맵

혈필정 주사액 및 원료약 조성 관련 특허 출원 유형을 분석해 본 결과, 그림 21과 같이 조합물 관련 특허 1건, 품질 검사 방법 9건, 제조 공정 2건, 제약용도 3건 등이 포함되었다.

혈필정 주사액은 2004년 신약 심사 평가 통과 후 시판되기 시작하였다. 출원인은 CN1432391A에서 홍화, 적작약, 천궁, 단삼, 당귀로 제조된 중약 제제에 활혈화어(活血化痰), 소통낙맥(疏通络脉), 귀산어독(溃散瘀毒) 효능이 있으며 농독증, 다발성 장기부전증후군 치료에 사용하고 내독소 길항 작용 및 TNF 염증 매개체(inflammatory mediators) 기능이 있다는 사실을 공개하였다.

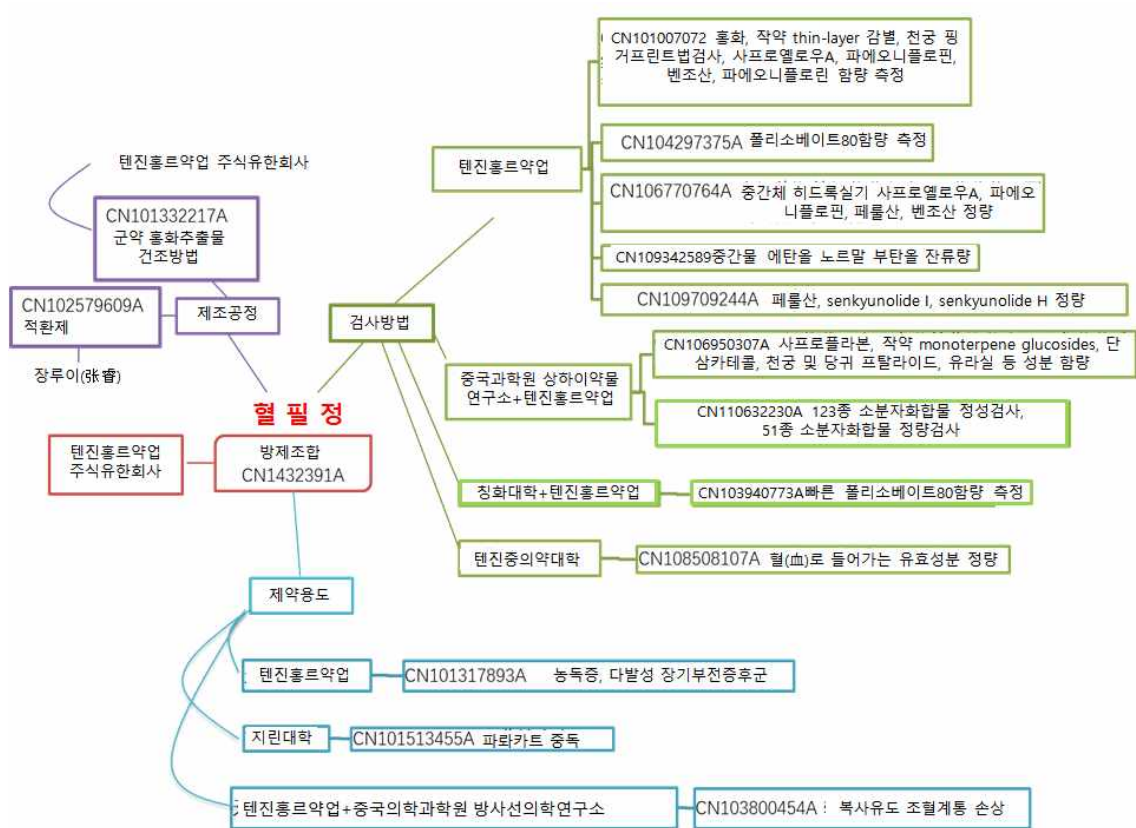


그림 21 혈필정 주사액 관련 특허 출원 현황

혈필정 주사액 관련 특허 출원 중 3건은 제약용도 발명 특허로 본 주사액은 농독증, 다발성 장기부전증후군, 파라카트 중독(Paraquat poisoning), 방사선 중합으로 인한 조혈계통 손상 치료에 사용된다.

혈필정 주사액 품질 검사와 관련된 5건의 특허는 홍화, 천궁, 작약의 정성 검사와 홍화, 천궁, 작약의 유효성분에 대한 정량 검사 등 약효 성분, 사프로엘로우A(safflor yellow A), 파에오니플로핀(Paeoniflorin), 페룰산(Ferulic acid), 벤조산(Benzoic acid), senkyunolide I, senkyunolide H 함량 검사 및 에탄올, 노르말 부탄올(n-butanol) 잔류량 검사 등 중약 추출물 중간체(midbody), 폴리소르베이트(polysorbate), 포도당 정량 검사 등 보조제 성분과 관련이 있다. 그 외에 2건의 특허는 사프로 플라본(safflor flavone), 작약 monoterpene glucosides, 단삼 카테콜(catechol), 천궁 및 당귀 프탈라이드(phthalide), 유라실(uracil) 등 성분 정량 검사와 123가지 소분자 화합물 정성 검사, 51가지 소분자 화합물 정량 검사와 관련이 있고, 한 건의 출원은 혈필정 주사액의 quick-tween80 함량 측정과 관련이 있다. 또한 혈필정 주사액의 혈액 내 주요 유효성분 정량 검사에 관한 특허도 있다.

앞에서 언급한 바와 같이 중약 주사액은 치료 효과가 빠르고 생물학적 이용도는 우수하나 중약 처방 추출물 성분이 복잡하여 주사액 부작용 문제가 쉽게 발생하곤 했다. 혈필정 주사액은 중약 처방 추출물로 제조한 주사액인만큼 단일 약재를 추출하여 만든 주사액보다는 성분이 복잡하다.

혈필정 주사액 발명 특허 출원 현황을 볼 때 약품 생산 기업 및 업계 내 종사자가 지속적으로 주사액 제품의 품질에 관심을 기울이고 있는데다 품질 검사 방법 개선과 혈필정 주사액 의약품 품질 향상을 위해 노력함에 따라 제품의 사용 안전성도 높아지고 있는 듯하다.

3) 주요 특허 정보 분석

혈필정 주사액에 관한 15건의 특허 출원에는 모두 혈필정 주사액의 항바이러스 효능이 공개되어있지 않다. ‘진료방안’에서는 혈필정 주사액을 전신성 염증반응증후군 또는/및 다발성 장기부전증후군 치료에 사용해야 한다고 추천하고 있다. ‘진료방안’에서는 관련 특허에서 공개된 혈필정 주사액의 다발성 장기부전증후군 치료 효과와 내독소 길항 작용, TNF 염증 매개체 기능을 응용하였으며 특허에 관한 구체적인 분석 내용은 아래와 같다.

a. 출원번호: CN03104977.X

출원일자: 2003년 3월 4일. 법적 상태: 특허권 유효함

본 방제 특허의 원료약은 홍화, 적작약, 천궁, 단삼, 당귀이며 효능은 활혈화어(活血化瘀), 소통낙맥(疏通络脉), 귀산어독(溃散瘀毒)이다. 항생제와 함께 사용하여 농독증을 치료하고 살균, 세균 증식 억제, 내독소 길항 및 TNF 염증 매개체 부작용 완화 등 기능이 있다.

명세서에는 내독소를 이용하여 쥐 사망 모델을 채택하였으며 결과를 통해 혈필정 주사액을 사용한 실험군의 사망률이 대조군보다 현저하게 낮음을 알 수 있었다. 이는 혈필정 주사액이 내독소로 인한 쥐 사망을 억제하였다는 사실을 보여준다. 꼬리 부위 정맥을 통해 내독소를 주입하여 만든 범발성 혈관내 응고증후군(DIC) 쥐 모델 실험 결과 혈필정 주사액을 주입한 실험군의 혈소판 수와 피브리노겐(fibrinogen) 함량이 현저하게 증가하였고 트롬빈 시간(thrombin time)과 프로트롬빈 시간(prothrombin time)은 모두 단축되었다. 또한 혈소판 응집률이 증가하였으며 혈장 TXB2는 감소하는 등 혈필정 주사액이 DIC 쥐를 효율적으로 치료한다는 사실이 입증되었다.

b. 출원번호 CN200810132727.X

출원일자: 2008년 7월 11일. 법적 상태: 특허권 유효함

명세서에는 내독소로 인한 DIC 쥐에 대한 약리 반응 관찰 내용이 기록되어

있으며 혈필정 발포제가 DIC 쥐의 체온 감소 시간을 연장하고 DIC 쥐의 혈액학적 이상 반응을 개선하였으며 DIC 쥐의 혈소판 응집 기능 개선, 내독소 쥐의 혈액 점성과 혈장 점성 하락 작용을 하는 등 활혈화어(活血化瘀) 효능이 뛰어나다는 사실을 입증하였다. 내독소로 인한 DIC 쥐에 대한 약물의 영향을 관찰해본 결과, 혈필정 발포제는 BUN과 CREA 함량을 낮춰 신장을 보호하고 AST, LDH 하락에 대한 CK의 영향을 낮춰 심장을 보호함과 동시에 ALT, AST, TBIL, TG를 낮추고 ALB를 높여 간을 보호하는 역할을 하였다. 손상된 장기 내 SOD 효소 활력을 증가시켜 장기를 보호하는 역할도 할 수 있으며 유리기가 야기하는 조직 손상도 완화하였다. 이처럼 실험을 통해 내독소에 중독된 쥐의 체내 기관을 보호하는 혈필정 발포제의 효능이 입증되었다.

명세서에 기재된 약효 실험 자료를 통해 본 특허에서는 03104977.X에서 입증된 혈필정 항내독소 작용이 재차 증명된 것 이외에 다발성 장기기능 손상에 대한 혈필정의 보호 기능도 입증되었음을 알 수 있다. 혈필정을 전신성 염증반응증후군 및/또는 다발성 장기부전증후군 치료에 응용할 수 있는 약리 작용의 기초를 제공해 준 것이다.

(3) 삼부 주사액

1) 기본 정보

삼부 주사액은 『교주부인양방(校注婦人良方)』 권9의 삼부탕이 출처이며 회양구역(回阳救逆), 익기고탈(益气固脱)의 효능이 있고, 원기대휴(元气大亏), 양기폭탈(阳气暴脱)증 치료에 사용한다. 양허(阳虚)로 인한 두근거림, 설사, 비증(痺症, 뼈마디가 아프고 저리며 마비감이 있는 증상)과 양기폭탈로 인한 궤탈(厥脱, 쇼크와 유사한 증상) 치료 효과가 뛰어나다. 관상 동맥의 혈류량을 증가시키고 심장의 부하를 완화하여 심장 기능을 개선한다. 면역을 조절하고 쇼크를 예방하며 미세혈류 순환 개선, 혈관 내피 세포 보호, 항염 및 항산화 등 기능을 가지고 있다. 삼부 주사액은 중의학에서 위중한 급성 환자에게 사용하는 응급약으로 쇼크, 특히 감염성 쇼크, 출혈성 쇼크, 심장성 쇼크를 치료하는 효과가 뛰어나다. CPR후 급성 중증 뇌손상(ASBI), 급성 중증 췌장염, 중증 폐렴 등 질병 치료에 자주 응용된다.

삼부 주사액 관련 중국 특허 출원은 모두 49건으로 주제별 구분은 그림 22와 같다.

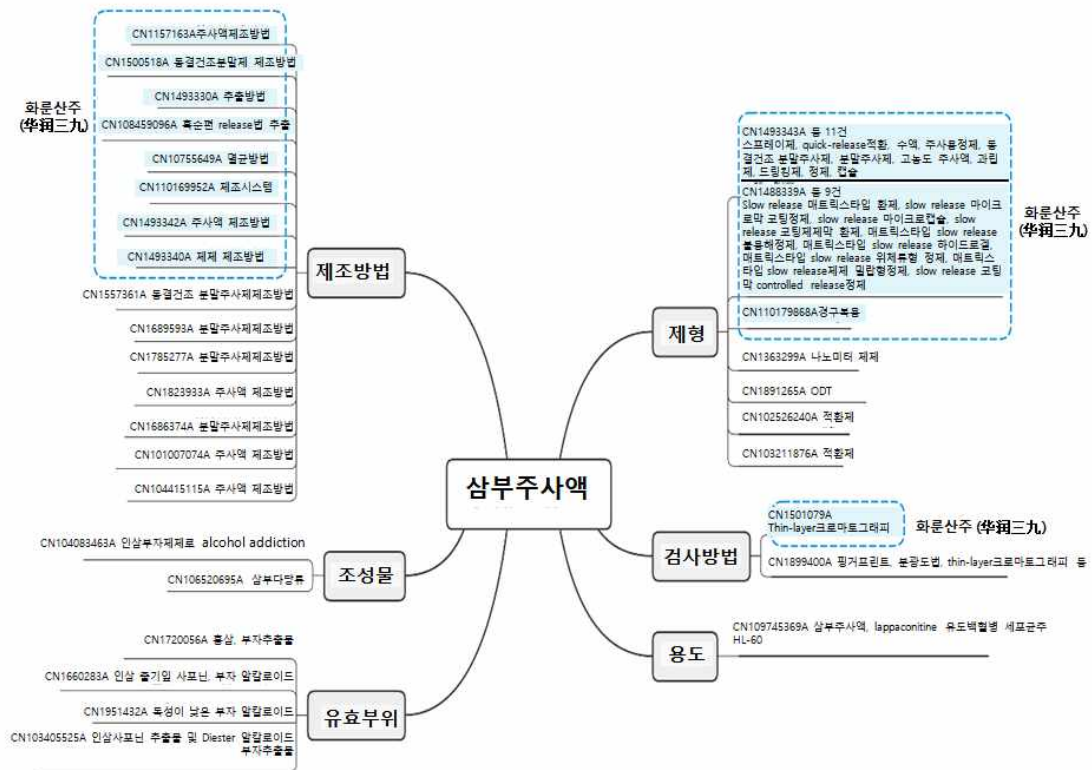


그림 22 삼부 주사액 관련 특허 출원 주제별 현황

위 그림에서 볼 수 있듯이 삼부 주사액의 특허 출원 내용은 제형, 제조 방법, 검사 방법, 합성물, 유효 부위, 제약용도 등 다양하다. 그 중 제형 개선 및 제조 방법 특허 출원 수가 가장 많으며 제형 개선 특허 중에는 주사, 경구 복용약, 스프레이, immediate release, slow release 등 제형도 포함된다. 제조 방법 특허 출원은 주로 추출법과 제제 공정 개선을 통한 생물학적 이용률 향상과 부작용 감소에 집중되어 있다. 삼부 주사액은 이미 출시된 지 여러 해가 된 중약 제제로 신규 제형 시판 시 기업에 직접적인 이윤을 제공할 수 있다. 따라서 어떻게 약효를 높이고 부작용을 낮추는지가 바로 기업이 직면한 가장 큰 문제이기도 하다.

2) 특허 기술 로드맵

출원인 관련 통계를 분석해 본 결과, 주요 출원인인 화룬산주(华润三九)야안(雅安) 약업유한회사(이하 줄여서 ‘화룬산주’라고 함)가 30건을 출원하며 전체의 61.2%를 차지하였다. 기타 각 출원인의 출원 수는 대부분 1건 내외였다. 따라서 주요 출원인의 삼부 주사액 관련 특허 기술 로드맵을 정리한 결과는 그림 23과 같다.

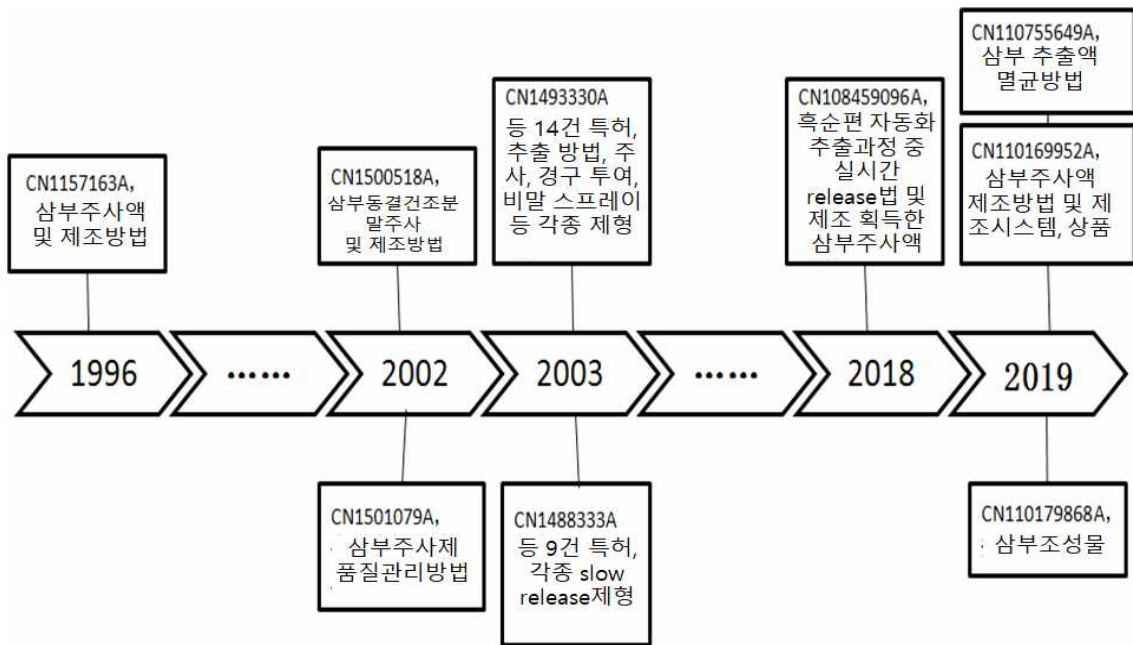


그림 23 삼부 주사액 주요 특허 기술 로드맵

삼부 주사액은 중의학의 고전 방제인 ‘삼부탕’을 기반으로 만들어진 것으로 1987년부터 시판되었다. 1996년 CN1157163A 특허를 통해 삼부 주사액을 보호하였으며 특징은 해당 주사액 제조 원료량 조합비율이다. 인삼:부자=1:2이며 주사액 1ml당 생약제 인삼 0.1g, 부자 0.2g에 해당하는 원료가 사용된다. 삼부 주사액 제조 방법을 보면, 인삼은 에탄올 환류를 통해 추출하고 부자는 물을 사용한 침전 방식으로 추출한 뒤 인삼, 부자 추출액을 혼합하여 주사액을 만든다. 해당 특허 또한 삼부 주사액과 관련된 첫 번째 특허로 현재는 특허권 기간이 이미 만료된 상태이다.

이후 2002년에는 삼부 주사액의 검사 방법, 동결 건조 분말주사제(powder for injection) 및 제조 방법에 관한 특허가 출원되었다. 2003년에 출원된 14건 특허는 스프레이제, slow release 적환제, 과립제, 드링크제, 정제, 캡슐, 수액, 주사액, 주사용 정제, 고농도 주사액, 동결 건조 분말주사제, 분말주사제 등 다양한 제형별 삼부 제제 및 추출방법을 포함하는 제제 제조 방법과 관련이 있다. 그리고 CN1488333A 등 9건의 특허 내용은 각종 slow release 제형 및 추출방법을 포함하는 제제 제조 방법 등이다. 위에서 소개한 2002~2003년 출원 특허에는 새로운 제형과 제조 방법, 검사 방법 등이 다양하게 포함되어 삼부 주사액을 위한 일종의 특허 보호 네트워크가 조성되었고 이후 삼부 계열 제제 제품 개발을 뒷받침 할 수 있는 바탕이 되었다. 2018년, 2019년에도 삼부 주사액 관련 특허가 4건 출원되었으며 현재

모두 심사 중이다. 그 중 CN108459096A는 흑순편 자동화 추출방법, CN110755649A는 삼부 추출액 멸균 방법에 관한 내용이며 CN110169952A에서는 삼부의 액상교반 추출 방법을 개선하였다. 위 세 가지 모두 삼부 주사액의 제조 방법 개선과 연관이 있다. 그 외 CN110179868A는 심부전을 치료하는 삼부 약물 조합과 관련이 되며 제제는 드링크제이다.

3) 주요 특허 정보 분석

‘진료방안’에서는 산부 주사액을 COVID-19 유형 중 위중형 내폐외탈증에 해당하는 환자의 쇼크 치료에 사용할 것을 제안하고 있으며, 회양구역(回阳救逆) 효능을 통해 항쇼크 역할을 할 것이라 분석하였다. 삼부 주사액의 COVID-19 바이러스 퇴치 효능 연구를 심화하기 위해 아래와 같은 세 가지 분야의 특허를 주목할 만하다.

a. 제형 개선

CN110179868A, 출원일자 2019년 7월 4일, 법적 상태: 심사 중

본 특허는 인삼과 부자로 구성된 삼부 드링크제와 관련이 있으며 인삼과 부자의 질량비는 (1.5~2.5):1이다. 명세서에는 쥐 만성 심부전 모델 실험을 통해 삼부 드링크제가 심부전에 걸린 쥐의 심장 기능을 개선한다는 결과와 심부전 쥐 혈청의 CK, CK-MB, LDH 수준을 낮춘다는 결과, 최적의 삼부 질량비가 2:1이라는 내용이 기재되어 있다.

CN1891265A, 출원일자: 2005년 7월 8일, 법적 상태: 실효로 간주

본 특허 출원에서는 인삼 유효부위, 정제 부자 유효부위, 약용 보조재 합성 삼부 ODT를 보호하였다. 인삼 유효부위 중 진세노사이드(ginsenoside) Rb1의 함량은 100~200mg/g이고 부자 유효부위의 아코니틴(aconitine) 함량은 2~10mg이다. 명세서 실험을 통해 삼부 ODT의 안전성이 더 우수하며 삼부 ODT와 시판 삼부 주사액이 동일한 항쇼크 기능을 가진다는 결과가 입증되었다.

위 특허 출원을 통해 기타 대체 제형 개발 또한 주사제의 부작용을 줄이는 유효 수단이며 경구 복용을 통해서도 쇼크와 심부전 치료 효과가 동일하게 나타난다는 사실을 알 수 있다.

b. 쇼크 및 심근허혈 치료 효능

CN1493342A, 출원일자: 2003년 8월 29일, 법적 상태: 특허권 유효함

출원인은 2003년에 삼부 주사액의 각종 제형, 제조 방법과 관련된 23건의 관련 특허를 출원하였고 이를 통해 각종 제형 모두 동일하게 삼부 주사액의 효능을 가지고 있다는 사실을 검증하였다. 이처럼 23건의 특허 출원은 삼부

주사액을 기초로 진행된 제형 개선 및 제조 방법과 관련이 있다. 삼부 주사액 및 제조 방법 보호를 위한 특허 CN1493342A를 예로 들면, 본 명세서에는 동물 실험을 통해 입증된 삼부 주사액의 항쇼크 효능이 기재되어있다. 실험 결과를 통해 정상적인 동물과 민감한 동물을 막론하고 내독소로 인한 쇼크에 대해 삼부액이 모두 우수한 효과를 가짐을 입증하였다. 뿐만 아니라 동물 실험을 통해 삼부 주사액에 심근허혈 개선, 심부전 치료, 혈압 회복, 쥐의 저산소 내성 강화 및 일정의 염증 억제 기능이 있음을 확인하였다.

CN1689593A, 출원일자: 2004년 4월 29일, 법적 상태: 실효로 간주

본 출원에서는 주사용 삼부 동결 건조 주사액을 보호하고자 인삼과 부자의 추출 방법을 한정하였다. 명세서 상 실험 결과를 통해 삼부액 정맥주사 시 관상 동맥으로 인한 심장성 쇼크의 혈압 상승에 혈류 개선 효과가 있다는 사실을 입증하였다. 심근허혈을 완화하고 심근허혈 범위를 줄이며 심근경색 범위를 축소할 수 있고, 관상 동맥 저항력을 낮춰 관상 동맥 혈류량과 심근 혈류량을 높일 수 있으며 심근경색 부위에 대한 혈액과 산소 공급을 개선하여 심근 세포 손상을 줄임으로써 심장성 쇼크 및 심근허혈을 치료한다.

상기 특허 출원에 기재된 삼부 주사액과 동결 건조 분말주사제 효능을 통해 COVID-19 위중형 폐렴 환자의 쇼크를 치료하는 삼부 주사액의 작용 기전을 알 수 있다. 또한 위중형 환자 치료 과정에서 쇼크 이외에 심근허혈, 심부전 치료 및 저산소 내성 강화 등에 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

c. 새로운 치료 분야의 응용 전망

2014년 출원된 CN1660283A 특허에서는 인삼과 부자의 유효부위 북방제제와 심부전, 부정맥, 뇌경색, 뇌빈혈, 관상동맥성 심질환, 협심증, 심근허혈, 심근경색 등 심뇌혈관 질병 또는 종양을 치료하는 약물 응용 방안 등을 보호하였다. 동물 실험을 통해 진세노사이드와 부자 총알칼로이드 조성물에는 펜토바르비탈 나트륨(pentobarbital sodium)으로 인한 심장 기능 장애 상태인 개(犬)의 심근 수축 및 확장 기능을 개선하고 증대시키는 효능이 있다는 사실을 입증하였다. 그 외에 S180 종양 성장을 억제하는 효과도 현저하게 나타나는 등 종양 치료 및 보조 약물로서의 잠재력을 보여주었다.

4) 제안

핵심 상품 특허 획득 후 새로운 제형, 제조 방법, 검사 방법 등 다양한 분야에서 Surrounding Patent를 획득하여 핵심 제품을 보호하고 시리즈 제품의 후속 개발을 위한 환경을 조성할 수 있다.

중약 주사제는 중의약 발전 과정에서 유익한 발전 방향이나 중약 추출물의

성분이 복잡하여 주사제 제작 시 부작용이 쉽게 일어날 수 있다. 삼부 주사액 관련 출원인가 중시하는 이슈는 공정을 어떻게 개선하여 제제의 안전성과 생물학적 이용률을 높이고 빠르고 효과적인, 정확한 품질 검사 방법을 확보하는지에 있다. 그 밖에 드링크제 등 다른 기타 대체 제형을 모색하는 것 또한 주사제의 부작용을 억제하는 유효 수단이다.

특허 출원 내용 중 삼부 주사액 효능은 향쇼크, 향심근허혈, 향심부전, 향부정맥, 저산소 내성 강화 등에 집중되어 있으며 이는 COVID-19 위중형 폐렴 환자 쇼크를 치료하는 효과도 있음을 의미한다. 또한 위중 환자 치료 과정에서 향심근허혈, 향심부전, 저산소 내성 강화에 사용할 수 있다. 특허에서는 삼부 주사액에 종양 치료 응용 잠재력도 있음이 공개되었으며 임상에서 다년 간 응용되고 간단하게 조성된, 비교적 성숙한 중약 제제에 대해 작용 기전 또는 경로 등 약리학적 연구를 통해 새로운 방안을 찾고 더욱 효과적인 물질 기초 또는 광범위한 적응증을 모색할 수 있다.

(4) 열독병 주사액

1) 기본 정보

열독병 주사액 방제는 청호, 금은화, 치자이며 효능은 청열, 소풍(疏風), 해독이다. 외감풍열(外感風熱)로 인한 감기, 기침 치료에 사용되며 증상으로는 고열, 오풍오한, 두통, 근육통, 기침, 노란 가래 등이 있고 유사한 증상을 보이는 기관지 감염, 급성 기관지염 환자⁸에게도 사용한다.

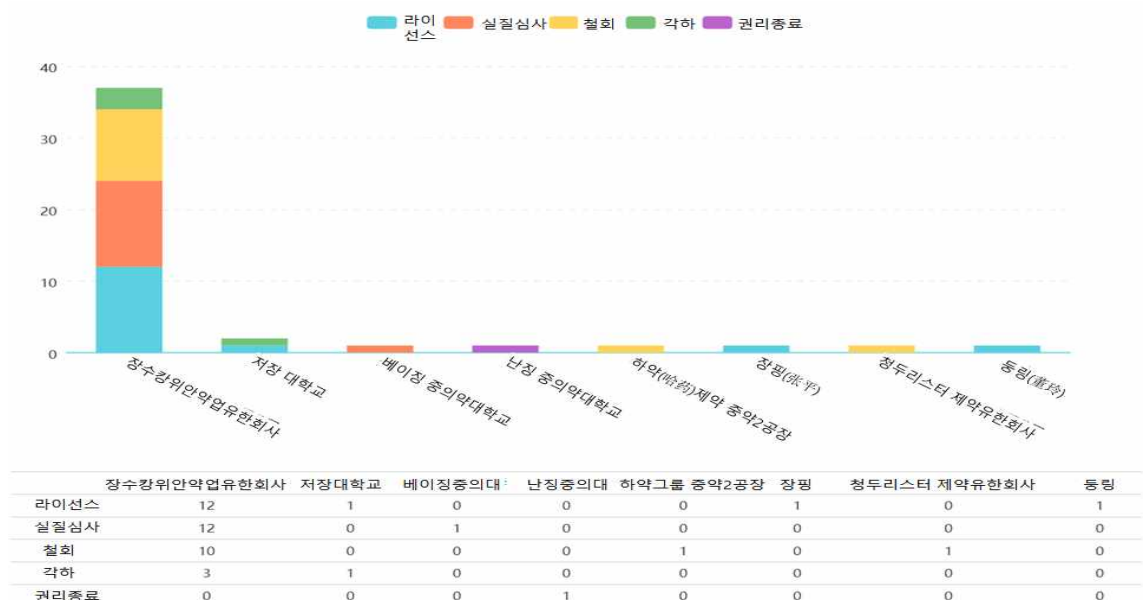


그림 24 열독병 주사액 관련 특허 출원 정보

그림에서 보듯 열독녕 주사액 관련 중국 내 특허 출원은 모두 42건이며 주요 출원인인 장수(江苏) 캉위안(康缘)약업유한회사가 37건을 출원하였다.

2) 특허 기술 로드맵

열독녕 주사액과 관련된 42건의 발명 특허 출원 중 13건은 열독녕 주사액에서 분리하여 획득한 단량체(Monomer), 제조방법, 용도(각기 다른 항염 또는 항바이러스 활성 관련), 약물 조성물 등과 관련되며 3건은 조성물, 12건은 제제 품질 검사 방법, 2건은 청호 금은화 에탄올 침전법(ethanol precipitation) 과정의 실시간 표준 마련 방법 및 빠른 검사 방법과 관련된다. 3건은 주사액, 동결 건조 부형제(excipient), 비강 세정제 등 제형과 관련되고 7건은 수족구병, H5N1 아형 조류인플루엔자 바이러스, 빈혈, 중이염, 농혈증, 백일해, 황달 등 치료 화합물 용도와 관련된다. 1건은 열독녕 주사액 활성 부위 조성물, 제조방법 및 항바이러스 작용과, 1건은 급성, 만성 간손상 치료 조성물 제약 용도와 관련된다. 구체적인 정보는 부록Ⅱ를 참조한다.

특허 출원 내용을 보면 열독녕 주사액 활성 성분 분리 및 품질 검사 방법 완비에 대한 연구가 많으며 이는 약물 활성 제고, 상품 부작용 감소에도 도움이 된다.

관련 특허 출원과 관련된, 열독녕 주사액에서 분리된 항바이러스 활성 성분 또는 활성 부위를 종합한 내용은 부록Ⅰ - 열독녕 항바이러스 활성 성분표와 같다. 여기에는 항A형 인플루엔자 바이러스 H1N1, H3N2, 단순포진 바이러스 1형(HSV-1), 엔테로 바이러스 71(EV71) 또는 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 등 다양한 활성 성분이 포함되며, 항바이러스 약물 연구 과정에서는 표에 기재된 활성 성분 정보를 주목할만 하다.

(5) 담열청 주사액

담열청 주사액 원료약은 황금, 웅담 가루, 산양각, 금은화, 연교이며 효능은 청열, 화담, 해독이다. 풍온폐열(风温肺热)병의 담열조폐(痰热阻肺)증을 치료하고 증상은 발열, 기침, 객담 배출 불편감, 인후통, 갈증, 설홍(舌红), 태황(苔黄) 등이다. 폐렴 초기, 급성 기관지염, 만성 기관지염 급성 발작 및 기관지 감염으로 인해 위 증상이 나타나는 환자에게 적용한다⁹.

담열청 주사액 관련 중국 특허 출원은 모두 17건이며 조성물, 검사 방법, 치료용도, 제조 방법 및 제형 등이 연관된다. 주요 출원인은 상하이 카이바오(凯宝)약업유한회사이다.

‘진료방안’에는 COVID-19 환자가 경도 세균 감염 시 담열청 주사액을 함께

사용할 수 있다고 기재되어 있다. 항균 작용과 관련하여, CN109925503A에서는 약효 실험을 통해 담열청 주사액이 메티실린 내성 황색 포도상구균(methicillin-resistant staphylococcus aureus)에 대한 억제 기능을 가지고 있으며 담열청 주사액으로 내성균을 처리하여 내약성을 낮출 수 있음을 증명하였다. CN103690611A 명세서에는 전자 현미경으로 담열청이 세균 분열에 영향을 미친다는 사실을 확인한 사항이 기록되어 있으며, 분석 결과를 통해 담열청 주사액이 조직 세균을 분열시킬 수 있음을 입증하였다. 또한 CN103720768A 명세서에 따르면 마이크로 플레이트 리더 검사를 통해 담열청 주사액이 황색 포도상구균의 세균 생물막에 영향을 미친다는 사실을 검사하고 담열청 주사액이 세균 생물막 구조를 파괴한다는 사실을 입증하였다고 한다. 이처럼 담열청 주사액에는 분명한 항균 효과가 있다.

(6) 성뇌정 주사액

1) 기본 정보

성뇌정 주사액은 고전방인 ‘안궁우황환’을 추출하여 만든 수용성 주사액으로 사향, 빙편, 치자, 울금으로 조성된다. 안궁우황환에는 해열, 진정, 항경련, 소염, 혈압 강하, 인체기능 회복, 간 보호, 뇌빈혈 치료 등 효과가 있으며 임상에서는 빈혈성 중풍과 출혈성 중풍을 치료한다. 중국 학자들이 안궁우황환 개선 방안을 오래 연구해온 결과, 이미 시판되는 품목으로는 성뇌정 주사액, 청개령(清开灵) 주사액, 우황성뇌(牛黄醒脑) 주사액 등이 있다. 성뇌정 주사액의 효능은 청열사화(清热泻火), 양혈해독(凉血解毒), 개교성뇌(开窍醒脑)이며 유행성 B형 뇌염, 간성 혼수 치료에 사용하고, 환자에게서는 열입영혈(热入营血, 열사가 혈분으로 들어감) 및 심포(心包) 함입으로 인한 고열, 번조증, 정신 혼미, 섬어, 설강(舌绛), 삭맥(數脈) 등 증상이 나타난다. 위생부에서 확정된 임상 상용 중의약품 중 하나이며 국가중의약관리국에서 처음으로 선정한 응급 필수 의약품 중 하나이다.

성뇌정 주사액 관련 중국 특허 출원은 모두 39건으로 주제 유형에 따른 특허 출원 수는 아래 표와 같다.

표 6 성뇌정 주사액 관련 특허 출원 정보

연번	출원 유형	출원 수(건)
1	제조 방법	12
2	검사 방법	12
3	제제	10
4	조성물	2
5	용도	2
6	유효 부위	1

제조 방법과 검사 방법 관련 특허 출원이 가장 많으며, 제조 방법 유형 특허 출원은 대부분 보조제 개선, 제조방법 개선, 주사제 제작을 통한 제제 안전성 제고, 생물학적 이용도 개선, 부작용 감소 등을 주요 내용으로 하고 있다. 12건의 검사 방법 관련 특허에서는 시장 점유율이 가장 큰 Jemincare(济民可信)이 주요 출원인이며 주요 내용은 혈액 또는 뇌조직 내 병편과 무스콘(muskone) 함량 측정, 신속한 무스콘 함량 측정법, 핑거프린트법 등이다. 제형 개선 내용에는 동결 건조 분말주사제, 인프라리피드(Intralipid) 주사액, 리포솜 등이 포함되며 주요 목적은 역시 제제의 유효성을 높이는 동시에 부작용을 낮추는 데 있다. 조성물, 제약용도 및 유효 부위와 관련된 특허 출원은 상대적으로 적은 편이다. 이처럼 성뇌정 주사액 개선 방향은 제제 및 상응하는 공정 개선, 품질 검사 방법 개선 과정에 집중되어 있으며, 이는 안전하고 유효하며 제어 가능한 중약 주사제에 대한 시장 수요를 반영한 것이다.

2) 주요 특허 정보 분석

‘진료방안’에서는 성뇌정 주사액을 COVID-19 위증형에 속하며 고열과 의식 장애를 동반하는 환자 치료에 사용하고자 하였다. 치료 방법으로는 성뇌정 기본 방제의 해열, 진정, 항경련 효과와 더불어 현대 기술 연구를 통해 검증된 주사액의 혼수 증상 치료 효능을 함께 종합하였다. 성뇌정에 대한 연구 확대를 위해 아래 특허를 주목해볼 필요가 있다.

2006년 제출된 두 건의 특허 CN101085295A와 CN101085296A에서는 성뇌정 주사액을 기반으로 성뇌정 동결 건조 분말주사제를 두 번 개발하였다. 원료에는 무스콘, 게니포시드(Geniposide), 용뇌, 터메릭 오일이 포함되며 유효 성분 함량 비율이 더욱 명확하고 품질이 안정적이라는 특징이 있다. 그

중 CN101085295A의 명세서에 기재된 약효학 실험 연구 결과, 무스콘, 게니포시드, 용뇌, 터메릭 오일로 구성된 성뇌정 동결 건조 분말에는 뇌경색, 중추성 어지럼증 치료 효과가 있으며 제량 신뢰도도 높게 나타났다. 약리 작용에 근거해 볼 때 성뇌정 주사액은 COVID-19 환자의 어지럼증 치료에 사용할 수 있으며 뇌경색, 뇌수종 등 기타 합병증 치료에도 일정부분 기여할 것으로 생각된다.

그 밖에 두 건의 특허 출원은 성뇌정 주사액의 제약 용도와도 관련이 있다. 2018년 출원한 CN109517892A에서는 DGKI가 성뇌정의 인지 기능 장애 질병 치료의 잠재적 타겟이 될 수 있다는 사실을 발견하였고, 2019년 출원된 CN109908300A는 성뇌정 주사액이 알츠하이머병을 개선하는 약물로 사용될 수 있다고 하였다. 이 두 건의 특허는 성뇌정 주사액이 알츠하이머병의 인지 기능을 개선하는데 잠재력이 있다는 사실을 보여주며 임상 치료 응용을 위한 새로운 방향을 제시해 준다.

(7) 생맥 주사액

1) 기본 정보

생맥 주사액의 출처는 고전 방제인 ‘생맥산’이며 『의학계원(医学启源)』에 기재된 대로 인삼, 맥문동, 오미자로 조성된다. 인삼은 기를 보하고 맥문동은 진액을 더해주며 오미자는 수렴하는 역할을 하여 익기생진(益气生津), 염음지한(敛阴止汗)의 효능을 가진다. 열로 인해 원기와 음액이 소모된 기음양허(气阴两虚)증 치료에 사용한다. 생맥 주사제는 처방에 따라 홍삼 100g, 맥문동 312g, 오미자 156g을 사용하고 약재를 추출하여 중약 주사액을 만든다. 익기양음(益气养阴), 복맥고탈(复脉固脱)의 효능이 있으며 임상에서는 기음양허, 맥허욕탈(脉虚欲脱)로 인한 심계항진, 호흡 장애, 수족냉증, 식은 땀, 끊어질 듯한 맥(脈欲絶) 증상을 가진 환자와 심근경색, 심장성 쇼크, 감염성 쇼크 환자 중 위 증상을 가진 환자 치료에 사용한다. 생맥 주사액은 국가 기본 의약품이자 국가 중약 보호 품종에 해당하며 중국 응급 필수 중약 주사제에 해당한다.

생맥 주사액과 관련된 중국 특허 출원은 모두 58건으로 각 주제별 특허 출원 내용은 아래 표와 같다.

표 7 생맥 주사액 관련 특허 출원 정보

연번	출원 유형	출원 수(건)
1	제조 방법	25
2	유효 부위	10
3	검사 방법	9
4	제제	7
5	조성물	4
6	용도	3

제조 방법 개선과 관련된 특허 출원이 가장 많으며 중약 주사제 품종 중 하나인 만큼, 출원인들은 공정 개선을 통한 제제 안전성 제고, 생물학적 이용률 제고 등에 가장 주목하고 있다. 유효 부위 관련 특허의 경우 약재 추출 분야에 연구가 집중되어 있으며, 검사 방법 특허의 목적은 더욱 정확하고 조절 가능한 품질 검사 방법을 제공하여 생산 가이드를 개선하는 데 있다. 신규 제형 특허 출원의 경우 분말주사제를 이용하여 현재 생맥 주사제의 안전성 문제를 해결하는 데에 집중되어 있다.

2) 주요 특허 정보 분석

‘진료방안’에서는 생맥 주사액을 COVID-19 위중형 내폐외탈증 환자 치료에 사용할 것을 규정하였다. 따라서 아래에서는 생맥 주사액 관련 제약 용도 특허 출원 내용을 분석하고자 한다.

2010년 출원된 특허 CN101979047A는 생맥 주사액을 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 회복기 치료에 사용하는 내용과 관련되며, 명세서에 기재된 임상시험에서는 경도, 중도 COPD 환자에게 기본 치료를 진행함과 동시에 생맥 주사액 10ml와 0.9% 생리 식염수 주사액 10ml를 혼합하여 만든 스프레이를 흡입하도록 하였다. 30일의 치료 기간 종료 후 전체 유효율은 92.2%로 대조군보다 높았다. 또한 임상 관찰과 치료를 통해 본 스프레이 약물 흡입 결과, 온폐윤조(温肺润燥), 평천(平喘) 효과로 인해 COPD 환자의 생활의 질이 개선될 수 있다는 사실을 발견하였다. 위의 임상 시험 결과와 결합해 볼 때 생맥 주사액은 스프레이 흡입 등 투약 방식을 활용하여 폐 기능 개선에 응용할 수 있을 것이다.

CN1473615A와 CN1679766A 특허는 각각 생맥 주사액이 종양 치료, 독성 완화 및 약물 효과 증대 과정에서 가지는 효능과 관련이 있다. 그 중

2003년에 출원된 특허 CN1473615A는 생맥 주사액이 종양 치료 약물 효과를 높이는 기능을 한다는 것이 주요 내용이다. 명세서에는 생맥 주사액과 5-Fu, MTX, DDP 등 종양 화학요법 치료 약물을 결장암, 간암, 유선암, 췌장암 세포 균주에 적용해본 결과, 생맥 주사액이 화학요법 약물보다 더 뛰어난 효과를 가진다는 사실을 확인하였다고 기재되어있다. 2005년에 출원된 특허 CN1679766A는 생맥 주사액의 종양 치료 및 약물 부작용 감소 효능과 관련이 있으며, 종양 세포 실험을 통해 생맥 주사액이 암세포에 대한 화학요법 약물의 독성을 현저하게 낮춰 면역 기능을 높이고 화학적 치료로 인한 환자의 간, 신장, 골수의 부작용을 낮출 수 있다는 사실을 확인하였다. 위에서 언급한 생맥 주사액의 종양 치료, 독성 완화, 약효 증대 기능 등을 고려해 볼 때, ‘부정거사(扶正祛邪)’ 효능을 활용하여 암 치료에도 적용할 수 있고 나아가 COVID-19 임상 치료의 활용 방안도 모색해 볼 수 있다.

(8) 삼맥 주사액

1) 기본 정보

삼맥 주사액은 생맥산에서 파생된 방제로 『증인맥치(症因脉治)』의 ‘삼동음’에서 비롯되었다는 설도 있다. 주 성분은 홍삼과 맥문동이며 현대 공정 기술을 통해 추출, 가공하여 만든 것이다. 주사액은 고전방의 익기고탈(益气固脱), 양음생진(养阴生津) 효능을 기초로 심근 혈액공급 증가, 심근허혈 예방, 심근 산소소모량 감소, 유리 산소 제거 등 약리학적 작용을 하는 것으로 입증되었으며 뇌경색, 고혈압, 심부전, 부정맥, 심장 기능 저하 등 각종 심뇌혈관 질병 및 다양한 원인으로 인한 쇼크, 과립구 감소증(granulocytopenia), 재생 불량성 빈혈, 경부 어지럼증, 폐암 등 질병 치료에 광범위하게 활용된다. 임상 연구를 통해 삼맥 주사액은 중증 폐렴 환자의 임상 증상 개선 및 면역 기능 강화를 도와 호흡기 관련 폐렴 치료에도 사용될 수 있음을 입증하였다.

삼맥 주사액 관련 중국 특허 출원 건수는 모두 52건이며 그 중 각 주제별 특허 정보는 아래 표와 같다.

표 8 삼맥 주사액 관련 특허 출원 정보

연번	출원 유형	출원 수(건)
1	검사 방법	22
2	제조 방법	13
3	조성물	7
4	제제	4
5	용도	4
6	유효 부위	2

출원 내용 중에는 정량 검사, 핑거프린트법, quick test 등 검사 방법 관련 출원이 가장 많고, 다음으로는 보조제 개선, 정제 공정 개선 등 수단을 통해 제제 안전성을 높이고 부작용을 낮추는 목적의 제조 방법 개선 특허가 많다. 조성물 유형 관련 특허는 주로 제노사이드 및 맥문동의 ophiopogonin로 만든 주사제를 심뇌혈관 질병 치료에 사용한다는 내용이며, 제제에 관련된 특허 출원 4건은 모두 동결 건조 분말주사제 관련 사항을 주제로 하고 있다.

2) 주요 특허 정보 분석

‘진료방안’에서는 삼맥 주사액을 COVID-19 위중형 내폐외탈증 환자 치료에 사용할 것을 제안하고 있으며, 따라서 이와 관련하여 제약 용도 특허 내용에 주목해보고자 한다.

삼맥 주사액의 제약용도 관련 특허 4건은 모두 암과 관련이 있다. 1994년 출원된 CN1104527A의 주요 내용은 삼맥 주사액에 암 화학요법 치료의 부작용을 낮추는 기능이 있다는 것이다. 명세서에 기재된 실험 데이터를 통해 삼맥 주사액이 화학요법 약물에 대한 뚜렷한 효과 증대 작용과 화학요법 이후 인체 면역 기능을 보호하는 기능을 가진다는 사실이 입증되었다. 뿐만 아니라 화학요법 후 골수 기능을 보호하고 치료로 인해 나타나는 소화 기능 장애 개선을 도와 전반적인 체력 개선에도 기여한다. 2014년 출원된 CN104623267A의 내용은 삼맥 주사액이 암 방사선 치료로 인한 체내 손상을 포함하여 전리 방사선(ionizing radiation)으로 인한 손상 치료에 사용된다는 것으로 세포 수준 및 동물의 생체 기능을 보호할 수 있으며 광범위한 다량의 방사선에 대해서도 보호 기능을 가질 수 있다. 2016년 출원된 CN106491941은 홍삼맥문동 조성물이 화학요법 의약품 증강제 제조 과정에서 보이는 역할이 주요 내용이며, 홍삼맥문동 조성물은 삼맥 주사액과 비슷한

형식으로 이루어진다. 명세서에 기재된 실험 데이터를 통해 홍삼맥문동 조성물이 혈장과 종양 조직 내 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 아드리아마이신(Adriamycin), 파클리탁셀(paclitaxel) 등 화학요법 약물의 농도를 높여 항종양 기능을 증강시킬 수 있다는 사실을 알 수 있다. 2019년 출원된 CN201910457496A에서는 항암제에 대한 내성을 전환하는 의약품 제조 과정에서 삼부 주사액이 발휘하는 기능을 보호하고자 하였으며, 명세서에서는 동물 실험을 통해 삼맥 주사액이 항암제 내성을 효율적으로 역전시키고 항암제로 인한 전신성 부작용을 낮출 수 있다고 기재되어 있다.

이처럼 삼맥 주사액 제약용도 출원은 화학요법 치료의 부작용을 낮추고 항암제 약효를 높이며 익기양음(益气养阴), 부정고본(扶正固本) 효능으로 장부기능을 조정함으로써 체내의 사기를 내보내고 정기를 보해주는 역할을 하는데 집중되어 있다. 특히 CN1104527A에 따르면 삼맥 주사액이 면역 보호 기능을 가지며 화학요법 과정에서 발생하는 비위장 기능 저하, 기혈 손상으로 인한 소화 기능 장애, 전신 체질 등을 개선하므로, COVID-19 위중형 환자 치료과정에서도 유사한 역할을 할 것이라고 기대할 수 있다. 후속 연구는 주사액의 작용 기전 및 물질 기초를 주제로 추진해볼 수 있을 것이다.

V. 시사점 및 제안

1) 신규 중약 조성물

COVID-19 치료 과정에서 국가가 추천한 10대 중약처방은 모두 중의 고전방제를 기초로 발전시킨 것이며 여기에는 모두 12편의 고전 명방(名方)이 포함된다. 예를 들어 청폐배독탕에는 고전 방제 4개가 포함되며 위중형 환자 치료를 위해 추천한 방제 두 가지는 고전방인 청온패독음과 삼부탕을 가감하여 만든 것이다. 이는 고전 방약이 중의 임상 기초임을 보여주며 고전방제를 지속적으로 연구 발전시켜 현대적인 임상 가치를 찾는 것이 중의약의 중요한 연구 방향임을 의미한다. 정부 또한 고전방제의 중요한 의의를 충분히 인식하고 잠재적 임상 가치를 모색하기 위해, 2018년 국가중의약관리국에서 첫 번째 100대 중의 고전명방을 선정하여 공표한 바 있다. 중의 고전방제에 대한 두 번째 개발과 연구를 강화하여 이러한 고전 명방을 약물 연구의 주요 방향으로 설정하고 특허권 보장도 강화해 나가야 한다.

2) 시판중인 중의약품

이미 시판중인 중의약품은 COVID-19 환자 치료과정에서도 중요한 역할을

하고 있으며 ‘진료방안’에서 추천한 중의약품은 COVID-19에 일정한 치료 및 보조 기능을 하고 있다. 항바이러스 기능이 있는 연화평온 제제 연구 개발이 가장 광범위하며 곽향정기 제제, 금화청감 과립, 소풍해독 캡슐에 대한 연구도 심화될 전망이다. 치료 기전 또는 약리작용 경로, 방제 연구, 새로운 효능 등 분야를 포함하여 항바이러스 중의약품에 대한 좀 더 깊은 연구가 이루어져서 더욱 효과적인 차세대 항바이러스 중의약품이 개발되기를 기대한다.

3) 시판중인 중약 주사제

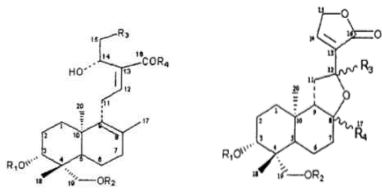
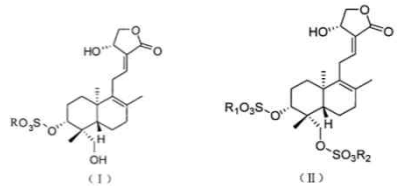
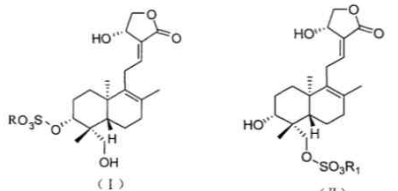
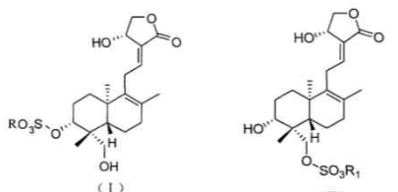
중약 주사제는 중의약의 현대 발전에 있어 유의미한 방안이자 중의 임상 치료의 최대 난제라고도 할 수 있다. 중약 추출물은 성분이 복잡하여 주사제의 부작용을 제어하는 것이 가장 중요한 이슈이다. 현재 정부가 추천한 COVID-19 치료 8대 중약 주사제에 대한 연구 포인트는 품질이 더 뛰어나고 활성 성분이 분명한 약물을 발굴하고 제제공정 개선을 통해 안전성과 생물학적 이용률을 높이며 빠르고 유효·정확한 제품 품질 검사 방법을 연구하여 중약 주사제의 임상 사용 안정성과 유효성을 높이는 데 있다.

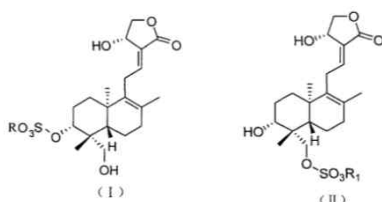
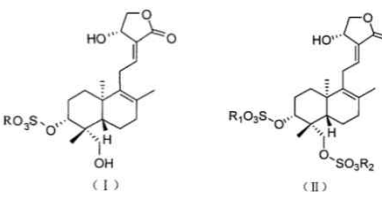
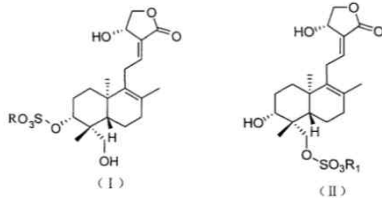
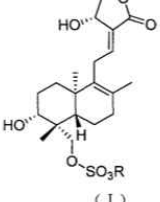
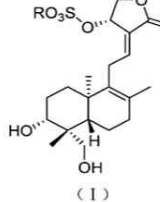
참고 문헌

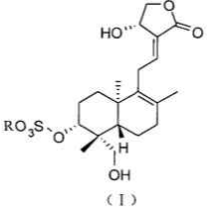
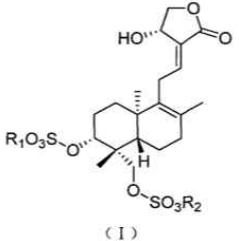
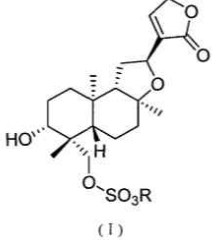
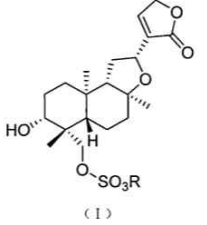
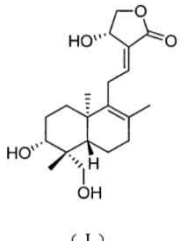
1. 왕청둥(王成东). 소시호탕과 항바이러스 약물의 B형 간염 치료 응용 연구[J]. 실용중서의결합임상, 2013,13(7):11-13.
2. 우인건(吴银根), 탕빈칭(唐斌擎) 등. 온병탕증신해[M]. 상하이: 상하이 세기출판사 유한회사, 상하이 과학기술출판사. 2018:11-192
3. 우리순(吴鑫荪) 등. 약품검험작업규범[M]. 타이위안(太原): 산시과학기술출판사, 2018:400.
4. 장보리(张伯礼). 중약주사액 임상합리적 사용가이드[M]. 베이징: 중국중의약출판사, 2016.251-253.
5. 리창(李强), 샤샤오후이(夏晓晖). 신편 상용 중약 유효성분 가이드[M]. 중국세허(协和)의과대학출판사, 2008. 429-432.
6. 잔후이중(詹惠中) 등. HPLC법으로 동시에 희염평 주사액의 4가지 유효성분 함량 측정[J]. 약물분석잡지, 2012년, 32(1): P.140-143.
7. 평청(彭成), 황정밍(黄正明), 중국 임상약물 대사전 중약방제제 권하(卷下)[M]. 중국의약과학기술출판사, 2018.2485.
8. 국가식품약품감독관리국 국가약품표준. YBZ08202005-2009Z.
9. 국가식품약품감독관리국 국가약품표준. YBZ00912003-2007Z.

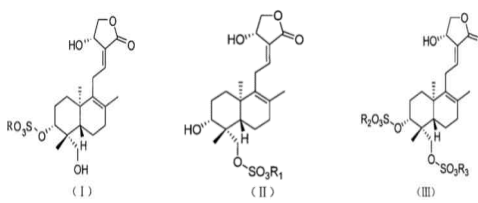
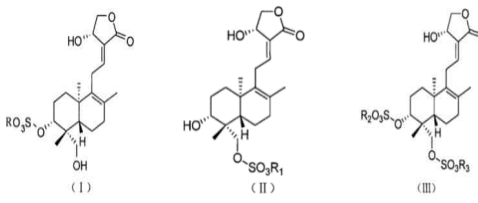
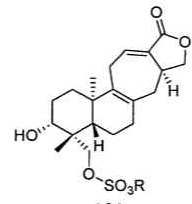
부록

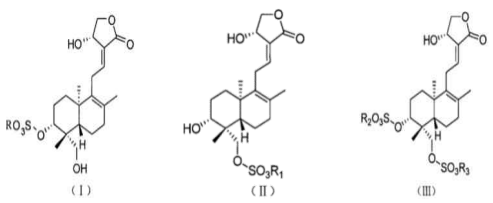
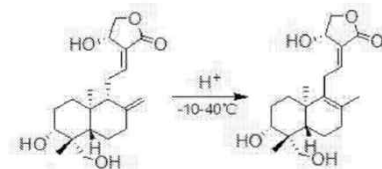
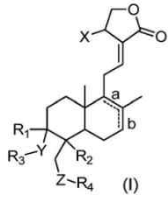
I. 안드로그라폴라이드 술폰산합성물, 안드로그라폴라이드 유사합성물 출원 현황

공개번호(유형) 출원일자	권리 요건 범위	구조식
CN1687049A (일반식 화합물) 2005-3-25	화학식 I, II에 표시된 안드로그라폴라이드 술폰산합성물 또는 조성물	 <p>通式 (I) 通式 (II)</p> <p>화학식 (I) 화학식 (II)</p>
CN103156840A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-3- 황산나트륨 또는 칼륨, 17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-3, 19-이황화나트륨 또는 칼륨조성물 제품, 제조방법, 용도	 <p>(I) (II)</p> <p>R, R1, R2는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103156841A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-3- 황산나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-19 -황산나트륨(또는 칼륨) 조성물 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p>(I) (II)</p> <p>R, R1은 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103159708A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-3- 황산나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehyd roandrographolide-19 -황산나트륨(또는 칼륨) 조성물 제품, 제조방법, 용도	 <p>(I) (II)</p> <p>R, R1은 나트륨 또는 칼륨</p>

공개번호(유형) 출원일자	권리 요건 범위	구조식
CN103159711A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-이황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-황산나트륨(또는 칼륨) 조성물 제품, 제조방법, 용도	 <p>R, R1, R2는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103159712A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-황산나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-이황화나트륨(또는 칼륨) 조성물, 제조방법, 특정방법, 용도	 <p>R, R1, R2는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103159713A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-이황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-황산나트륨(또는 칼륨) 조성물, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p>R, R1, R2는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103159714A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p>R은 H, 나트륨, 칼륨 또는 NH4</p>
CN103159715A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-14-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p>R은 H, 나트륨, 칼륨 또는 NH4</p>

공개번호(유형) 출원일자	권리 요건 범위	구조식
CN103159716A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p style="text-align: center;">(I)</p> <p>R은 H, 나트륨 또는 칼륨 또는 NH₄</p>
CN103159717A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-bisulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p style="text-align: center;">(I)</p> <p>R₁, R₂는 H, 나트륨 또는 칼륨 또는 NH₄</p>
CN103159720A (일반식 화합물) 2012-4-12	8-epi-isoandrographolidume-19-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p style="text-align: center;">(I)</p> <p>R은 H, 나트륨 또는 칼륨 또는 NH₄</p>
CN103159721A (일반식 화합물) 2012-4-12	8-epi-12-epi-isoandrographolidume-19-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p style="text-align: center;">(I)</p>
CN103145657A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide 제품, 제조방법, 측정방법, 용도(해열, 항염, 항바이러스, 뉴라미니다아제 억제, 인플루엔자바이러스 FM1 억제)	 <p style="text-align: center;">(I).</p>

공개번호(유형) 출원일자	권리 요건 범위	구 조 식
CN103145658A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate-황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-이황산나트륨(또는 칼륨)조성물 제품, 제조방법, 용도	 <p>(I) (II) (III)</p> <p>R, R1, R2, R3는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103145659A (조성물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate-황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-황화나트륨(또는 칼륨), 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-이황산나트륨(또는 칼륨)조성물 제품, 제조방법, 용도	 <p>(I) (II) (III)</p> <p>R, R1, R2, R3는 나트륨 또는 칼륨</p>
CN103145665A (일반식 화합물) 2012-4-12	17-hydrogen-9-dehydrogenase-14, 17-ring-andrographolide-19-sulfate 제품, 제조방법, 측정방법, 용도	 <p>(I)</p> <p>R은 H, 나트륨, 칼륨 또는 NH₄</p>

<p>CN106810520A CN106810522A (방법) 2015-12-2</p>	<p>17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3-sulfate 및 HCL, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-19-sulfate 및 HCL, 17-hydrogen-9-dehydroandrographolide-3, 19-bisulfate 및 HCL 조성물 제조방법</p>	 <p>(I) (II) (III)</p>
<p>CN106810521A (방법) 2015-12-2</p>	<p>17-hydrogen-9-dehydroandrographolide 제조방법</p>	
<p>CN107973764A (일반식 화합물) 2017-10-24</p>	<p>Neo-andrographolide sulfonate(I), 이성체, 전구약물, 용매 합성물, 또는 약리학적으로 수용가능한 HCL, 용도</p>	 <p>(I)</p>

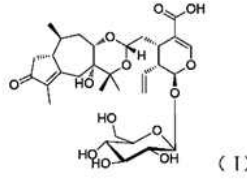
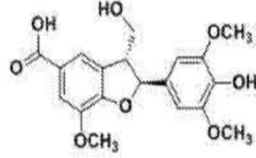
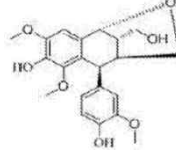
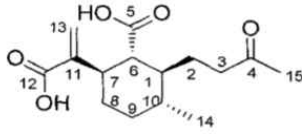
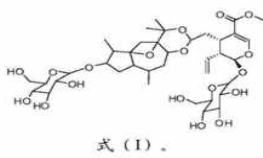
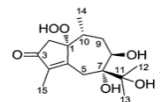
II. 열독냉 주사액 관련 특허 출원 분석

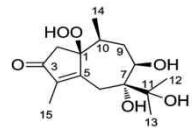
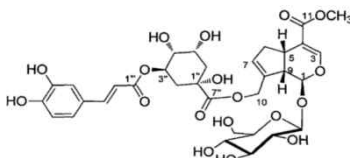
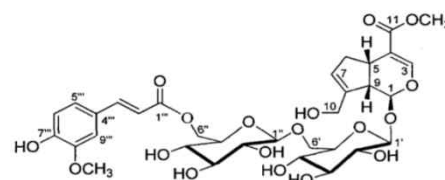
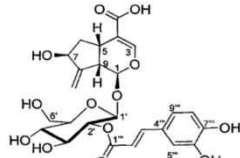
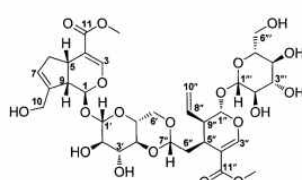
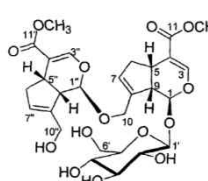
주요 유형	공개 번호	보호 범위	법적 상태
검사 방법	CN110390422A	검사 방법	심사 중
검사 방법	CN108732255A	검사 방법	심사 중
활성 성분	CN108148105A	합성물, 제조 방법, 용도(항염)	심사 중
활성 부위	CN107802633A	합성물, 제조 방법, 응용(항바이러스, 해열)	심사 중
활성 성분	CN107513085A	합성물, 제조 방법, 용도(항EV71바이러스 및/또는 RSV바이러스, 수족구병 및/또는 호흡기 감염 예방)	심사 중
검사 방법	CN106442963A	검사 방법	유효
방법	CN106226264A	청호 금은화 에탄올 침전법(ethanol precipitation) 과정의 실시간 표준 마련 방법	심사 중
활성 성분	CN106083770A	리그난(열독냉 활성 성분), 제조 방법, 용도(항바이러스, 항A형 인플루엔자 바이러스 H1N1 또는 H3N2 감염)	실효
방법	CN106053384A	청호 금은화 에탄올 침전법(ethanol precipitation) 과정의 실시간 표준 마련 방법	심사 중
활성 성분	CN105669617A	리그난, 제조 방법, 용도(항단순포진 바이러스 1형, 엔테로 바이러스 71형 또는 호흡기 세포융합 바이러스 감염), 약물, 의약품 조성물	실효
활성 성분	CN105503979A	합성물, 제조 방법, 용도(수족구병), 약품	유효
활성 성분	CN105461545A	diffractive ring cadinane type sesquiterpene계 합성물 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	실효

주요 유형	공개 번호	보호 범위	법적 상태
검사 방법	CN105352910A	검사 방법	유효
활성 성분	CN105315147A	Guaiane type sesquiterpene계 합성물, 제조방법, 용도(수족구병), 약물 조성물	실효
활성 성분	CN105315187A	Guaiane type sesquiterpene계 합성물, 제조방법, 용도(수족구병), 약물 조성물	실효
검사 방법	CN104865322A	검사 방법	실효
검사 방법	CN104407072A	검사 방법	유효
활성 성분	CN104098630A	이리도이드 배당체, 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	실효
활성 성분	CN104098631A	이리도이드 배당체, 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	실효
활성 성분	CN104098632A	이리도이드 배당체, 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	실효
활성 성분	CN104072551A	bis-iridoid glycosides, 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	유효
검사 방법	CN103901123A	검사 방법	실효
용도	CN103655817A	조성물 용도 (급성, 만성 간 기능 손상)	유효
검사 방법	CN103543222A	검사 방법	실효
검사 방법	CN103278557A	검사 방법	실효
활성 성분	CN103254259A	이리도이드 배당체, 제조 방법, 용도(수족구병), 의약품 조성물	실효

주요 유형	공개 번호	보호 범위	법적 상태
검사 방법	CN1813983A	검사 방법	유효
용도	CN101721515A	용도(수족구병)	유효
용도	CN101991680A	용도(항인플루엔자 바이러스, H5N1 아형 조류독감 바이러스)	유효
검사 방법	CN102233021A	검사 방법	유효
제제	CN102258484A	동결 건조 부형제(excipient)	유효
검사 방법	CN102747130A	검사 방법	유효
제제	CN104415130A	주사액	실효
제제	CN105687401A	비강 세정제, 제조 방법	실효
용도	CN107875215A	용도(빈혈)	심사 중
용도	CN108434219A	중이염	심사 중
용도	CN108553534A	농혈증	심사 중
용도	CN108452054A	백일해	심사 중
용도	CN108434218A	용도(황달)	심사 중
조성물	CN1374126A	약물, 주사액 제조법	유효
조성물	CN1517124A	조성물, 제조 방법	유효
조성물	CN1986045A	조성물, 제조 방법, 검사 방법	유효

Ⅲ. 열독령 항바이러스 활성 성분 요약

작용	공개 번호	성분
항염	CN108148105A	bis-iridoid glycosides
항A형 H1N1 인플루엔자 바이러스	CN107802633A	활성부위, ex 2.0~5.2% 게니포시드(Geniposide), 12.2~15.0% Isochlorogenic Acid B, 15.7~18.8% Isochlorogenic Acid A, 27.8~32.5% Isochlorogenic Acid C
항EV71바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 RSV	CN107513085A	 (1)
항단순포진바이러스 1형(HSV-1), 엔테로 바이러스 71(EV71), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)	CN105669617A	 리그난(lignans)계 합성물
항A형 인플루엔자 바이러스 H1N1 또는 H3N2	CN106083770A	 리그난(lignans)계 합성물
수족구병 치료 항EV71 바이러스	CN105461545A	 Diffractive ring cadinane type sesquiterpene계 합성물
	CN105503979A	 식(1)
	CN105315147A	

		Guaiane type sesquiterpene계 합성물
CN105315187A		Guaiane type sesquiterpene계 합성물
CN104098630A		이리도이드 배당체(Iridoid glycosides)
CN104098631A		이리도이드 배당체(Iridoid glycosides)
CN104098632A		이리도이드 배당체(Iridoid glycosides)
CN104072551A		bis-iridoid glycosides
CN103254259A		이리도이드 배당체(Iridoid glycosides)