

경구 처방의 경피용 제제 및 한방 화장품 소재 개발 시의 방제이론 적용에 관한 연구

¹동국대학교 한의과대학 부인과학교실, ²동국대학교 한의과대학 방제학교실
김동일¹, 김수현¹, 최민선¹, 박선동²

ABSTRACT

A Study on Application of Korean Medical Prescriptions Theory in Developing Transdermal Medicine and Korean Medical Cosmetic Preparation Using Oral Herbal Medicine

Dong-Il Kim¹, Su-Hyun Kim¹, Min-Sun Choi¹, Sun-Dong Park²

¹Dept. of Ob & Gy, College of Korean Medicine, Dong-Guk University

²Dept. of Prescriptionology, College of Korean Medicine, Dong-Guk University

Objectives: To identify whether Sovereign-Minister-Assistant-Courier (君臣佐使) Theory and Meridian Tropism (歸經) Theory of oral herbal medicine can be applied to trans-dermal medicine and whether pharmaceutical efficacy can be delivered to skin by Courier herb (使藥).

Methods: We reviewed previous studies related to Sovereign-Minister-Assistant-Courier Theory. And we examined whether prescription compositions based on Sovereign-Minister-Assistant-Courier Theory correspond with efficacy results of trans-dermal medicine experimentally identified.

Results: When Sovereign-Minister-Assistant-Courier Theory is applied to trans-dermal medicine, Courier herb act as delivering the effective components to the lesion penetrating skin barrier. And we identified that medicine absorbed through the digestive processes may not correspond with Courier herb applied topically.

Conclusions: We identified that Courier herb act as delivering the effective components to the lesion. But to strength evidences, additional studies on this action will be needed.

Key Words: Sovereign-Minister-Assistant-Courier (君臣佐使), Trans-dermal Medicine, Korean Medical Cosmetics, Medicinal Guide Herb (引經藥), Courier Herb (使藥)

“본 연구는 보건복지부 글로벌화장품신소재신기술연구개발 지원사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HN12C0062).”

“This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(HN12C0062).”

Corresponding author(Dong-Il Kim) : Dong-Guk University Ilsan Oriental Hospital, 814, Siksa-dong,
Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, Korea
Tel : 031-961-9060 E-mail : obgykdi@hanmail.net

I. 서 론

최근 한방부인과 영역에서도 피부 노화 억제와 여드름 등 피부 미용에 관한 임상적 관심과 실천이 증가되고 있는 실정이다. 이 과정에서 경구용 탕약으로 구성된 처방들을 국소 도포용 한약제제나 한방화장품으로 개발하는 사례가 관찰된다. 그런데 이러한 과정에서 전통적으로 사용되었던 경구처방들의 方劑 配伍 원리를 그대로 유지하면서 제형의 변화를 이루는 것이 타당한 것인지에 대한 의문이 발생하게 된다.

한약 제제의 제형 다양화는 한약의 복약 순응도를 높이는 중요한 수단이다. 경피용 제제는 사용의 편리뿐만 아니라 간을 통한 약물 대사로 인한 효능 변화를 막는 장점도 있다. 또한 이러한 경피용 한약제제의 개발은 기능성 화장품 소재의 개발에도 응용할 수 있다.

한방부인과 영역에서는 침부요법^{1,2)}이나 연고형태의 경피용 제제를 제한적으로 활용하였을 뿐 경피용 제제의 개발과 사용이 활발하지 못하였다.

날이 갈수록 국소 외용 제제와 기능성 화장품의 경계가 모호해지는 상황에서 국소에 도포하는 경피용 한약제제 및 한방 기능성 화장품 소재의 개발과정에서 한방 방제 이론의 적용을 통한 경피 전달 촉진에 대한 방법론을 검토할 필요가 있을 것으로 판단된다. 이 과정에서 경구제 중심에서 확립된 전통적인 방제 이론을 국소 적용의 경우에서도 그대로 적용할 수 있을 지에 대한 검증이 진행되어야 할 것으로 보인다.

새로운 국소 도포용 제제 및 한방 화

장품 소재의 개발은 고전 문헌 근거, 개별 약물 및 처방의 현대 실험적 근거, 현대적 임상 경험 근거 등에 의해 연구의 단서를 얻을 수 있다. 그런데 고전 문헌 근거와 현대 임상 근거 등은 주로 내복 약 위주의 한방 치료 경험의 결과이므로 예상되는 경피 적용의 결과가 실제 상황과 부합되지 않을 가능성이 있다.

한방부인과학계에서도 미용영역에 대한 관심은 늘어나고 있으며, 특히 외용제 및 미용제제 개발은 미용영역에서 큰 부분을 차지하고 있다. 따라서 이 연구에서는 경구처방의 君臣佐使 이론 및 歸經 이론에 따른 구성을 국소 외용 목적의 경피용 처방에서도 같이 적용할 수 있는지, 그리고 使藥을 통한 피부로의 약리 효능 전달이 가능할 것인지 검토해 보고자 하였다. 이를 위해 전통방제이론인 軍臣佐使 이론과 그에 따른 효능실험 결과 등을 통해 얻어진 지견을 이 논문을 통해 발표하고자 한다.

II. 본 론

1. 한의학 방제 이론과 피부병리 이론

한약의 치료 작용을 설명한 이론을 藥性論이라 하는데, 주로 四氣五味와 歸經 이론이 핵심적인 부분이다. 따라서 한약 처방을 구성할 때는 이러한 약성론에 따라 배합과 용량 비율을 결정하며, 이에 따라 치료 작용도 달라진다. 언급한 바와 같이 전통적으로 한의학에서는 약물의 성질과 작용 기전을 四氣(升降浮沈)와 五味(酸苦甘辛鹹)의 이론으로 설명하였다. 이러한 약물들을 그 성질에 맞춰 배합하여 처방을 구성할 때는 두 가지

약물의 대응 관계는 藥對 이론으로, 다수의 약물로 조합할 때는 君臣佐使의 이론에 따라 구성하였다.

군신좌사 이론은 원래 고대의 정치제도에 인체의 기능을 대비하여 약을 처방

한 데서 비롯된 한의 처방 구성 원리이다³⁾. 이에 따라 한 처방에는 각각 君藥-臣藥-佐藥-使藥의 네 가지 기능이 다른 약물이 포함되어 상호 유기적인 관계에 따른 상승적 약효를 나타내게 된다(Fig. 1).

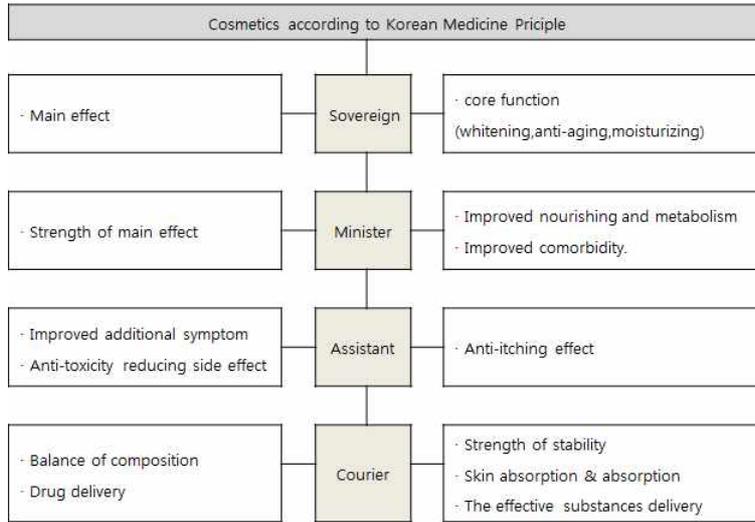


Fig. 1. Example of cosmetics according to Korean medicine principle.

君藥은 病因과 主症을 목표로 하고 있고, 그 특징은 효능이 강하고, 藥량이 臣·佐·使藥보다 많으며, 작용이 비교적 전체적이다. 그리고 방제 전체에서 종합적으로 작용하는 중심이 된다³⁾.

臣藥은 君藥과 성미와 효능이 서로 근접하여 종종 君藥과 같은 부류의 약물이거나, 君藥과 성미와 효능이 비록 차이가 있지만 君藥과 다른 각도에서 그 치료 작용을 공동으로 발휘한다. 兼病이나 兼症에 대해 주된 치료 작용을 한다³⁾.

佐藥은 正佐와 反佐로 구분한다. 정좌는 약성이 대략 君藥, 臣藥과 서로 유사하여 정면으로 君藥과 臣藥을 도와 협동 작용을 일으키는 것을 가리킨다. 일반적으로 兼증이나 두 번째 중요한 증의 치

료를 맡고 있어서 두 유형으로 나누게 된다. 첫째, 君藥을 돕는 佐藥은 君藥을 도와 兼증을 치료한다. 둘째, 臣藥을 돕는 佐藥은 兼증이나 次症을 치료한다. 반좌는 약성이 君藥, 臣藥과 서로 반대되어 반대측에서 君藥, 臣藥을 도와 相反相成의 작용을 일으키는 한약을 가리킨다. 이는 첫째, 君藥의 부작용을 막거나 君藥의 준렬한 성질을 막아 억제작용을 하여 약물을 사용할 때 안전한 효과를 거두게 한다. 둘째, 유도작용을 일으킨다³⁾.

使藥은 引經藥과 調和藥으로 쓰인다. 인경약은 약물을 병소에 도달하기 위하여 쓰이고, 조화약은 모든 약물을 조화시켜 방제 전체의 약물을 화해하여 협력하게 한다³⁾.

이러한 군신좌사의 역할에 따른 한방 화장품 원료 구성 처방 약물에서의 의의를 보면, 君藥은 한방화장품의 기능성을 대표하는 약물로 이해할 수 있으며, 핵심 목표 기능은 미백, 노화방지, 보습, 항염증 등의 항목으로 설정할 수 있다. 臣藥은 한방화장품 원료 처방에서 핵심 목표 기능을 강화하는 추가 재료 혹은 피부의 영양과 대사를 개선하여 배경적인 효과를 나타내게 하는 기능 항목으로 설정할 수 있다. 佐藥은 한방화장품의 기능성과 관련된 민감성의 억제 혹은 소양감, 자극감, 피부 박리 등을 억제하는 기능 항목으로 설정할 수 있다. 使藥은 한약성분의 조화된 약리 발현을 도모하는 안정성 강화 및 피부투과와 유효성분의 피하 전달 정도를 개선하는 항목으로 인식할 수 있다⁴⁾.

김 등³⁾은 군신좌사를 방제의 표준적 규격으로 규정하고 기본 방제나 새로운 창방의 이론적 근거가 바로 군신좌사 이론이라고 하였다. 연구에 따르면, 군신좌사의 배합이론은 춘추전국시기의 선진제자 문헌에서 그 흔적을 찾을 수 있는데, 진정한 의미의 군신좌사설은 《黃帝內經》에서 찾아야 한다고 하였다.

피부는 전신을 둘러싸며 조직학적으로 표피(epidermis), 진피(dermis), 피하지방(subsuits)의 세 개의 다층구조로 구성되어 있다⁵⁾. 이중 가장 바깥에 존재하는 표피는 외부와 직접적으로 접촉되므로 항상성 유지와 방어를 위한 장벽을 구성하고 있다. 표피에서도 가장 바깥쪽은 각질층으로 층을 이룬 각질세포와 피부지질로 이루어져 피부장벽을 형성한다. 경피용 흡수제제는 방출된 약물이 각질층으로 분배되고 표피를 통과하여 유두 상

진피에 분포한 모세혈관으로 들어가야 하며, 견고한 피부장벽을 효율적으로 통과할 경피전달체계가 필요하다.

경피전달체계는 수동과 능동적 전달체계의 두 범주로 나뉜다⁶⁾. 수동적 경피전달체계는 농도차에 의해 피부를 통해 약물을 확산시키는 것이다. 침투하는 물질은 각질층에 집중되거나 표피를 통과하여 진피로 확산된다. 물질의 수동적 경피전달은 패치나 폐쇄성 연고 및 크림으로 피부를 밀폐하거나 화학적 침투 촉진제를 통해 향상될 수 있다. 반면 비밀폐성 전달은 피부 내에서 약물 저장소를 만드는 약물과 매개체의 기질 분할에 의존한다.

반면 능동적 경피전달체계는 정상적인 피부 장벽을 해체하는 물리적 힘이 필요하다. 이를 통해 피부에 스며들지 않거나 매우 느리게 스며드는 분자들을 강제로 통과할 수 있게 한다. 이러한 방법에는 전기전류나 전기적 잠재력을 이용한 이온화 화합물을 전달하는 것, 초음파 고주파 및 미세한 침을 이용하는 것 등이 있다⁶⁾. 현재 한방 미용 기술 분야에서는 미세한 침을 이용한 경피전달체계를 가장 많이 활용하고 있는 실정이다.

이러한 경피전달의 장점은 첫째, 활성 물질의 일정한 전달로 인한 낮은 부작용의 위험과 더 나은 효과, 둘째, 간과 장벽에서의 first-pass metabolism의 회피, 셋째, 사용의 간편함, 넷째, 특정한 영역을 목표로 정하는 능력, 다섯째, 순응도의 향상 등이 있다⁶⁾.

2. 경피용 한방의용제 및 한방화장품 소재 개발

경피용 한약제제 연구와 관련한 한방

부인과 선행연구로는 김 등²⁾이 난산 치료에 활용되고 있는 如神丹(巴豆, 蓖麻子, 麝香)의 효능을 임상적으로 확인하기 위한 것으로 정상 질식 분만이 어려운 천연장애로 진단된 임신 40주의 초산모에게 여신단을 첩부하고, 경관개대의 진행상황과 활성기에서부터 분만 2기까지의 소요시간, 혈액검사를 관찰하여 여신단이 난산에 효과가 있음을 증명한 바 있다. 근래 호흡기 관련 질환을 예방을 삼복첩에 대한 논문^{7,8)}이 보고되기도 하였으나 체계적인 경피용제제의 개발 원리를 기술한 연구는 찾기 어렵다.

경구용 한방처방을 이용한 한방화장품의 효능 관련 연구는 비교적 활발하게 진행되고 있으나, 경구용 한방처방을 경피제제로 전환 시 방제원리가 그대로 적용되는가에 대한 고찰은 부족하다. 특정 유효 처방에 대한 고전 문헌 근거와 현대 임상 근거 등은 주로 내복약 위주의 한방 치료 경험의 결과이므로 예상되는 경피 적용의 결과가 실제 상황과 부합되지 않을 가능성이 있다. 이것은 경구 투여제의 경피 적용 시 두 가지 문제에 직면하기 때문이다.

그 첫째는 전탕 추출 과정을 거친 경구제의 소화 흡수 과정에서 발생하는 약효 성분의 변화 가능성이다. 분자량이 큰 복합화합물 형태의 한약 추출물은 소화를 통해 더 작은 단위로 흡수가 용이한 형태로 변화되며, 소화액과 장내 미생물과의 반응을 통해 새로운 약리 물질이 생성될 수 있다.

둘째는 장관 점막을 통한 흡수와 피부 장벽을 경유하는 흡수의 상황이 같지 않기 때문인데, 피부 장벽 구조를 감안할 때 점막을 통한 흡수에 비해 약물의 투

과에 더 어려움이 있을 가능성이 많다.

따라서 한약추출물의 피부 흡수 전달을 위한 방법으로는 구조적 제형 변화가 모색되고 있다. 예컨대 양 등⁹⁾은 사자발쑥 추출물의 피부 흡수 증진을 위한 에토솜(Ethosome) 제형에 관한 연구에서 항산화, 항노화 및 항균활성이 있는 사자발쑥 추출물의 피부 전달시스템으로 에토솜을 제조하고 입자크기, 포집효율 및 피부 투과를 평가하였다. 진행한 연구에서 0.06% 사자발쑥 추출물의 에틸아세테이트 분획을 함유한 에토솜은 3주 동안 보다 더 안정하였고 일정한 입자크기를 유지하였다. 0.06% 에틸아세테이트 분획을 함유한 에토솜의 입자 크기는 287.05 ± 0.25 nm, 포집효율은 $51.96 \pm 0.01\%$ 였다. 피부 투과 실험 결과, 에토솜 제형은 일반 리포솜이나 20% 에탄올 용액에서 보다 큰 피부 투과능을 보여주었다.

에토솜은 피부 투과 증진제로 알려진 에탄올에 인지질을 용해시켜 만드는 소포(vesicle)이다. 에탄올은 지질의 극성머리 부분과 작용하여 계면장력을 감소시킴으로써, 각질층 안에 존재하는 지질막의 계면장력을 감소시키며, 소포 자체의 막을 유연하게 만든다. 이로써 피부 장벽은 느슨해지며 에토솜의 막은 유연해지고 변형이 쉽게 이루어진다. 이러한 특징으로 에토솜은 피부 내부로 활성 성분의 피부 전달에 있어 효과적이고 더 깊숙한 곳까지 활성 물질을 전달하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻²⁾.

3. 경구용, 경피용 한방제제에서의 使藥의 역할

서¹³⁾는 경구용 한방제제에서 사용되는 君·臣·佐·使藥 중 使藥에 대해 효능

별로 분류하고 각각의 효능군에서 사용된 약물들을 조사하였다. 즉 辛溫解表劑(甘草), 辛涼解表劑(甘草, 冬米), 扶正解表劑(甘草, 大棗), 溫下劑(甘草, 蜂蜜), 和解劑(甘草, 大棗, 生薑, 荷葉梗), 消導劑(甘草), 溫中祛寒劑(甘草), 溫經通脈劑(甘草, 大棗), 清熱瀉火劑(甘草, 粳米), 清熱燥濕劑(甘草), 清熱解毒劑(生甘草, 升麻, 柴胡), 清臟腑熱劑(粳米, 炙甘草, 牛膝), 清虛熱劑(青蒿, 烏梅), 補氣劑(桔梗, 甘草, 升麻, 柴胡), 補血劑(甘草, 生薑, 大棗), 氣血雙補劑(生薑, 大棗, 清酒), 補陰劑(川棟子, 茯苓, 澤瀉), 苦澁劑(桔梗), 澁腸固脫劑(甘草, 生薑, 大棗), 固崩止帶劑(甘草), 重鎮安神劑(甘草), 滋養安神劑(甘草, 桔梗, 朱砂), 涼開劑(蜂蜜, 甘草), 溫開劑(蜂蜜), 疏散外風劑(甘草, 酒, 童便, 蚯蚓, 陳酒), 平熄內風劑(甘草, 絡石藤, 生薑, 大棗, 薄荷), 行氣劑(炙甘草, 生薑, 升麻, 柴胡, 蔓荊子, 細辛, 川芎), 降氣劑(甘草, 生薑, 大棗), 活血祛瘀劑(甘草), 止血劑(甘草, 京墨, 清酒), 芳香化濕劑(甘草, 生薑, 大棗), 滲濕利水劑(甘草, 生薑, 大棗), 溫化水濕劑(甘草, 炙甘草, 食

鹽), 攻逐利水劑(大棗), 祛風勝濕劑(炙甘草, 甘草), 燥濕化痰劑(炙甘草), 溫化寒痰劑(甘草), 治痰裁瘡劑(炙甘草), 驅蟲劑(蜂蜜, 豬膽汁, 甘草), 祛暑清熱劑(荷葉), 清暑益氣劑(甘草, 粳米), 輕宣潤燥劑(生薑, 大棗, 杏仁, 枇杷葉), 滋陰潤燥劑(生甘草, 粳米, 大棗, 甘草), 解表清利劑(炙甘草), 治外瘍劑(黃米飯, 陳酒, 生甘草, 穿山甲, 阜角子) 등으로 조사하였다. 이 가운데 약물 조화와 부작용 감소를 제외한 인경약으로서의 使藥에 해당되는 것으로는 升麻, 柴胡, 牛膝, 青蒿, 桔梗, 川棟子, 茯苓, 澤瀉, 杏仁, 枇杷葉, 穿山甲, 阜角子 등의 약물이 해당되는 것으로 보인다.

저자들은 선행연구¹⁴⁾에서 항염증·항여드름 한방화장품의 원료로 특히 등록된 한방처방의 군신좌사를 분석한 한 바 있다. 이러한 결과들은 그 처방들의 전체 효능과 그 효능을 이루는 구성처방에서의 경구처방 기준의 기능 배분이라 할 수 있다. 선행연구에서 使藥으로 분류된 것은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. Composition Using Courier in Anti-Inflammatory and Anti-Acne Cosmetics as Analysis of Patent Information

Classification	Frequency		
	More than 5	2	1
Courier			<i>Magnolia officinalis</i>
			<i>Diospyros kaki Thunb</i>
			<i>Punica granatum</i>
		<i>Saposhikovia</i>	<i>Platycodon grandiflorum</i>
		<i>Angelica divaricata</i>	<i>Schizonepetae spica Spirodela</i>
		<i>Cimicifuga</i>	<i>polyrhiza</i>
		<i>heracleifolia</i>	<i>Aquilaria agallocha</i>
			<i>Mentha arvensis Var.piperascens</i>
			<i>Dictamnus dasycarpus</i>
			<i>Cinnamomum camphora</i>

서¹³⁾의 연구와 저자들의 선행연구를 비교하면 화장품처방에서는 경구용처방과 마찬가지로 승마, 길경 등이 인경약으로서 使藥의 역할을 하고 있음을 생각해볼 수 있다.

경구용 한방제제에서 주로 인경약과 조화약으로 쓰이는 使藥을 경피용 제제에 응용 시 약성분의 조화된 약리 발현을 도모하는 안정성 강화 및 피부투과와 유효성분의 피하 전달 정도를 개선하는 항목으로 인식할 수 있다. 주로 使藥의 역할로 설정된 인경약의 역할이나 약물의 특이적 작용 친화성을 반영하는 이론인 귀경이론을 경피용 제제나 한방화장품 원료 처방 개발에 적용할 수 있다. 이에 따라 약물의 효능을 특이적인 경락 부위에 전달할 수 있다. 즉 피부에 작용하는 약물의 경우에는 肺經에 귀경하는 약물을, 안면부위에 작용하는 약물은 胃經이나 大腸經에 귀경하는 약물을 대응시킬 수 있다. 肺經의 人蔘, 陽明經의 白芷 등은 대표적인 귀경이론에 따른 약물 배합으로 이들 약물은 현재 한방 화장품의 주요 원료가 되고 있다.

귀경론에 관한 국내 연구로는 이 등¹⁵⁾의 이론 연구가 있다. 이에 따르면 귀경을 유도하는 引經藥의 임상 운용에서 ‘病情引經藥’과 ‘時令引經藥’을 활용할 수 있다고 하였다. 일반적으로 피부에 대한 인경약 사용은 病情에 따를 수 있을 것으로 보인다.

한편 피부에 생기는 각종노화와 문제들은 한의학의 병리 인자들인 風·寒·暑·濕·燥·火의 육음(六淫)에 의한 것으로 귀납될 수 있다. 특히 안면의 경우 인체의 상부에 속하여 병리적인 火와 風 및 燥의 病理 인자가 작용하기 쉽고, 체

질의 燥濕에 따른 유분 및 수분 분포의 차이를 나타낼 수 있다⁴⁾.

양 등⁹⁾의 사자발쑥 추출물의 피부 흡수 증진을 위한 에토솜 제형에 관한 연구에서 추출물의 구조적 변화 외에 처방 구성 약물의 상호작용에 의한 피부 흡수 전달의 개선 방법에 대한 가능성을 확인하는 것은 한의학 이론의 현대적 검증과 외연확장이라는 측면에서 매우 중요한 것으로 인식된다. 즉 군신좌사 이론, 특히 이 가운데서 使藥에 의한 인경약 작용으로 君藥과 臣藥 등을 유효 성분을 더 잘 전달할 수 있는지 검증되어야 하며, 특히 경구제제에서 형성된 군신좌사의 역할이 경피제제에서도 이루어지는 지 확인되어야 할 것이다.

연구자들이 군신좌사 처방원리에 의해 조성된 경험적 경구용 처방에서 기원한 경피용 제제 및 한방화장품 원료 처방의 기본효능 시험을 진행한 결과¹⁶⁾ 군신좌사 역할에 따른 효능 발현에는 차이가 발생하여 군신좌사의 기능 배정을 다시 할 필요가 있었다. 즉 개별 한약의 조합에 따른 효능 상승을 확인하였으나 그 조합의 배정을 이론적으로 추정하여 상정한 것과는 다른 양상이었다. 승마를 君藥, 갈근을 臣藥, 작약을 佐藥, 감초를 使藥으로 이루어진 升麻葛根湯을 이용하여 elastase의 활성저해를 살펴본 결과 臣藥인 갈근의 puerarin이 핵심효능으로 君藥으로의 변경이 필요했다. 백지를 君藥, 백부자를 臣藥, 백렴을 佐藥, 백급을 使藥으로 설정한 항약집성방에서 tyrosinase 및 TRP-1/2발현을 살펴본 결과 조합에 따른 경향성을 확인하기 어려워 군신좌사의 개념이 모호했으나 臣藥인 백부자의 함유여부에 따라 세포독성에 차이를 보여

백부자를 臣藥이 아닌 佐藥으로 배오를 변경하였다. 君藥을 생지황으로 臣藥을 구기자, 佐藥을 황금, 使藥을 백지로 정한 자운방추경험방은 tyrosinase 및 TRP-1/2 발현에서 佐藥인 황금과 使藥의 백지에 따라 효능이 결정되어 佐藥·使藥과 君藥·臣藥을 대폭적으로 변경하였다. 생지황과 구기자의 효능은 실험에서 확실하게 구분되지 않아, 피부 투과실험 후 佐藥과 使藥을 최종결정하기로 하였다(구체적 자료는 타 논문 투고 진행 중). 따라서 경구용 제제를 경피용 제제 혹은 피부 도포 한방화장품으로 개발 할 경우 기존에 인식된 처방구성의 원리인 군신좌사이론에 따른 처방 조성과 용량에 대한 검증과 수정이 필요한 경우가 있음을 알 수 있었다.

III. 고 찰

경피용 한약제제는 피부에 도포하거나 침투하여 약효를 체내에 전달하도록 하는 것이다. 또한 한방화장품은 한약 혹은 한의약 이론을 기반으로 한 화장품을 말하는 것으로 이해할 수 있다. 이에 대한 법률적인 규정은 현재 없는 실정이다.

또한 기능성화장품과 관련하여 우리나라 화장품법¹⁷⁾에서는 “화장품 중에서 다음 각 목의 어느 하나에 해당되는 것으로서 총리령으로 정하는 화장품을 말한다. 가. 피부의 미백에 도움을 주는 제품, 나. 피부의 주름개선에 도움을 주는 제품, 다. 피부를 곱게 태워주거나 자외선으로부터 피부를 보호하는 데에 도움을 주는 제품”이라고 정의하였다.

한편 현재 이루어지고 있는 국내 한방 화장품에 대한 연구는 단일 한약재 추출

물에 대한 연구가 대부분이고, 성분들의 효능을 실험적으로 증명하는데 그치고 있어 한방화장품의 장점을 극대화시키지 못하고 있는 부분이 있다. 단일 한약 추출물에 대한 현대 피부과학적 효능을 한의학적 이론과 결부시켜 이해한다면, 향후 새로운 한약재를 발굴하는데 도움이 될 것이다. 또한 복합처방에 관한 연구에서도 경험적 처방에 대한 연구가 위주로 이미 밝혀진 효과를 답습하는데 그치고 있으므로, 精氣神血 및 五臟六腑의 한의학적 이론의 응용을 통해 피부노화에 대해 예방적 차원으로 접근할 수 있는 새로운 처방을 조합할 수 있을 것이다. 아울러 전통적인 한방 방제 이론에 근거하여 한약재 간의 상호 작용을 고려한 복합처방은 효능을 상승시키고, 부작용을 완화시킬 수 있어 새로운 한방화장품 개발에 있어 효율성을 증진시킬 수 있을 것으로 기대된다¹⁶⁾.

군신좌사 이론에 대한 현대적 연구¹⁸⁾에 따르면, 대다수의 현대 약물은 단일 구성성분으로 되어있고 단일 생물학적 목표를 가지는데, 인체는 다양한 대사, 조절, 상호작용 네트워크를 가지고 있어서 단일 작용을 하는 약들의 단순한 작용 모델이 그대로 적용되기는 어려운 점이 있다. 따라서 김 등¹⁸⁾의 연구자들은 한약에서 발견되는 화합물들과 인체 대사산물들의 구조유사도(structural similarity)에 주목하고 전통 한의학의 화합물들이 구조가 유사한 대사산물의 합성 경로에 작용할 것으로 판단하였다. 그리하여 구조유사도 분석법을 토대로 전통 한약의 화합물들이 작용할 것으로 예상되는 대사 경로들을 예측하였다. 즉 전통 한의학에서 유래한 약물들이 얼마나 인

체 내 대사물과 비슷한지 밝히고 이것이 그것들의 상호작용의 메커니즘을 알게 할 수 있을 것이라고 가정하였던 것이다. 그 결과 한약 성분이 승인된 양약보다 인체 대사물과 구조적으로 더 유사한 결과를 나타냄을 확인할 수 있었다. 또한 한약성분과 유사한 인체 대사물간의 상호작용이 한약성분 간에도 비슷하게 일어날 것이라고 추정하고 군신좌사와 연관시켜 해석하였다. 전통 한의학의 중요한 특징은 다수의 화합물들이 상승효과 (synergistic effect)를 통해서 약효를 발휘하게 된다는 것이다. 연구자들은 2000년을 시점으로 전통 한의학의 약효 원리가 명확히 밝혀진 화합물 조합들을 분석한 결과 문헌에 보고된 상승효과를 갖는 화합물 조합들은 대부분 주요 약효를 전달하는 화합물과 이를 보조하는 화합물로 구성되어 있었다. 이러한 화합물 조합의 구성은 한의학의 처방 원리인 ‘군신좌사’와 유사한 점이 많다고 할 수 있다. 약효원리가 밝혀진, 상승효과를 띄는 화합물 조합들은 ‘군-신’, ‘군-좌’, ‘군-사’에 모두 해당하는 구성을 가지고 있었다. 구조 유사도 분석을 이들 상승효과를 갖는 화합물 조합들에 적용해 본 결과, 이들이 아미노산과 비타민 관련 대사경로에 주로 작용할 것으로 예측되었다. 결과적으로 천연물 한약의 제약요소(간독성 등)을 극복하고, 동시에 서양의학 기반의 약물과 비견될 정도의 효능을 보이는 등 전통 천연물 기반의 신약개발 전략을 제시할 수 있었던 것이다.

그런데 이러한 군신좌사론에 의한 한약의 적정 조합을 통한 유효성의 증대와 부작용의 감소라는 이점은 한약의 처방 후 혼합추출과정, 소화흡수과정, 흡수에 의한

병소 도달 후 치료 과정 중 특정 시점에 한번 혹은 반복하여 발생할 수 있을 것으로 추정된다.

한약의 전통적인 추출방법은 같은 용기 내에서 다양한 한약재를 혼합하여 추출 하는 것이다. 이러한 추출과정에서 한약을 구성하는 여러 생약의 성분들이 서로 반응하여 복합적인 작용을 나타내는 것으로 여겨지지만 이를 규명한 연구는 드문 실정이다. 진¹⁹⁾은 한약의 추출과정동안 한약 처방을 구성하는 여러 한약재들의 성분들이 반응하여 기존 성분의 화학적인 변화를 일으켜 새로운 물질을 생성할 수 있을 것이라 생각하고 이러한 가능성을 실험적으로 평가하고자 하였다. 그에 따르면, 사철쭉과 마늘의 혼합 추출물에서 단독 추출물의 크로마토그램에서는 보이지 않았던 다섯 개의 새로운 peaks가 검출되었다. UHPLC-ESI-MS 분석을 통해 사철쭉과 마늘의 혼합 추출물에서 새롭게 나타난 peaks의 UV 흡수 스펙트럼 및 분자량을 확인하였다. 이 peaks의 UV 흡수 스펙트럼은 약 300 nm에서 UV 흡수 극대를 나타내는 비슷한 chromophore를 가지는 물질임이 확인되었으나 사철쭉과 마늘에서 기존에 알려진 성분과 일치하는 것이 없었고 다른 성분과도 일치하는 것이 없었으므로 정확한 분자량과 예측되는 공식을 제시하였다. 이러한 결과를 통해 쭉과 마늘의 혼합 추출물에서 화학적 변화에 의한 새로운 물질이 형성되는 것을 처음으로 밝혔고 한약의 복잡한 약리작용을 설명하는 새로운 패러다임을 제시했다고 해석하였다.

소화흡수 과정에서 미생물의 작용에 의해 이러한 효능의 개선과 부작용 감소 및 흡수 개선 등이 발생할 수 있을 것이다.

유사 과정으로서 한약의 발효를 상정할 수 있다. 장내 환경에 노출되는 것과 가장 유사한 현실적 방법은 인체 장 유래 유산균으로 한약재 혹은 한약 추출물을 발효하는 것이라 할 수 있다. Lactobacillus 및 Bifidobacterium과 같은 유산균은 당류를 발효하여 유산을 생성하며, 체내 유익균의 성장을 촉진하는 생균 활성제(probiotics)로서 체내 콜레스테롤 흡수저해, 면역조절, 영양소의 흡수 및 이용률을 높이는 등 다양한 질병 예방효과와 생리조절작용을 하는 것으로 알려져 있다²⁰⁾.

강 등²¹⁾의 연구에서는 중풍, 고혈압, 동맥경화, 염증성 피부질환에 사용되고 있고 다양한 질환들에서 연구되어 있는 방풍통성산을 선정하여 4가지 약재를 가미한 후 기존의 기능성 물질과 Lactobacillus 균주에 의해 생성되거나 증가된 기능성 물질을 확인하고자 하였다. 그 결과 단순 한약 추출물과 달리 복합배양 된 발효 한약의 경우에는 알레르기 억제 효과와 함께 항균 활성과 항산화 활성의 증가로 인하여 알레르기 개선, 피부노화 및 병원성 미생물에 의한 피부질환의 개선에 효과가 있을 것으로 사료된다고 하였다.

또한 한 등²²⁾은 小青龍湯과 발효 소청룡탕의 약리 효능을 비교해보기 위하여 최적의 균주를 찾고 배양조건, 성분 분석, 약리효능을 평가하였다. 그 결과 발효의 최적 균주는 균 성장과 CO₂가스 생성능, pH의 결과로 볼 때 세 균주(S. cerevisiae KCTC 7913, L. casei KCTC 3109, L.brevis KCTC 3102)를 사용하는 것이 바람직 할 것으로 사료되었으며, 고정성 배양과 운동성 배양 모두 큰 변화가 없는 것으로 확인되었고, 배양시간은 균 접종 후 2일이 가장 적합할 것

로 판단된다고 하였다. 발효 전후의 성분분석 결과 당과 단백질은 현격하게 감소되었지만, 약효에 영향을 미치는 페놀화합물과 플라보노이드 화합물은 변화가 없어서 발효 후 당약의 소화흡수를 촉진시켜줄 수 있다는 것을 입증하는 결과로 해석된다고 하였다. 또한 약리효능 평가 결과 항산화, 항비만 효과는 발효액이, 항염증 효과는 원방이 더 우수한 것으로 확인되었으며, 미백효과와 COX-2 저해능은 발효 전·후 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다고 하였다.

여러 연구에서처럼 경구투여는 경피제제의 흡수와는 다른 환경을 지니고 있으므로 경구용 한약처방의 효능에 따른 배오가 경피용으로는 적합하지 않을 수 있음을 알 수 있다.

경피흡수의 증가와 효능 증대를 위해서는 경구제 흡수와는 다르게 고려되어야 할 점이 많다. 이것은 크게 물리화학적 인자와 생물학적 인자로 구별할 수 있다. 물리화학적 인자에는 피부의 수화도, 온도, 약물의 농도 및 양 용매, 기체, 경피흡수 촉진제 및 계면활성제, 용해도, 이온화 정도 등이 포함되며, 생물학적 인자로는 피부의 연령, 피부의 위치, 혈류, 종간의 차이 등 피부의 상태를 들 수 있다²³⁾. 투과속도는 Fick의 확산법칙에 따라 다음과 같은 식으로 나타낼 수 있으며 이는 물리화학적 인자를 고려한 흡수율을 보여준다.

$$P = \frac{J}{C_d} = \frac{KD}{h}$$

(J는 flux, C_d는 donor농도, K는 분배계수, D는 확산계수, h는 피부의 두께)

일반적으로 경피제제의 흡수율을 높이기 위해서는 이러한 물리화학적 인자를 조

절해야한다²⁴⁾. 피부의 수화도와 온도를 높이고 약물의 농도 및 양을 증가시키며 용매, 기제, 흡수촉진제 및 계면활성제 등을 이용한다. 이 중 경피용제제 개발 및 한방화장품제제의 개발시 경피흡수율을 증가를 위해 고려할 수 있는 인자는 약물의 농도 및 양의 조절, 용매, 기제, 경피흡수촉진제 및 계면활성제, 용해도, 이온화 정도의 조절이 주요 핵심이 된다.

고전적인 한방처방은 기본적으로 복합 열수 추출물에 해당하므로 전탕의 시간과 용매의 양을 조절하여 유효성분의 농도를 조절할 수 있다. 경구흡수와는 다르게 피부장벽을 통과해야하므로 경구처방에서 사용하는 농도보다는 경피제에서의 농도가 높게 형성되어야 함을 생각할 수 있다. 경구용 한약처방은 기본적으로 용매를 물을 사용하는 열수 추출물이므로 경피흡수율을 높이기 위한 용매, 기제, 경피 흡수 촉진제 및 계면활성제 사용의 측면에서는 다소 부족하다. 특히 고전적 한약처방은 열수추출물을 기본으로 효능이 입증되었으므로 용매자체를 바꾸어 사용하는 것에 대한 근거는 부족하다. 양 등⁹⁾의 사자발쑥 추출물의 피부 흡수 증진을 위한 에토졸 제형에 관한 연구에서처럼 한약재 및 처방을 경피흡수에 유리한 제형으로 전환하여 사용할 수 있는 실험적 근거가 필요하다.

경피흡수율 증가를 위한 용해도, 이온화조절은 구성 성분의 화학적 작용으로 일어나는데, 이를 군신좌사이론에서의 使藥의 개념으로 생각할 수 있다. 화장품 제제에서 使藥의 기능을 성분들의 안정성 강화 및 피부 내 흡수율 증가로 간주할 때, 이는 용해도 및 이온화와 밀접한 관련을 가지게 된다. 연구자들의 선행 연구²⁵⁾

에서 君藥을 갈근으로, 臣藥을 승마, 佐藥을 작약, 使藥을 감초로 설정한 승마갈근당을 3D skin layer에 처리한 결과 使藥이 포함된 경우에 가장 아래 부분인 bottom layer까지 많이 전달되는 것으로 나타났다. 이는 한 개의 처방을 가지고 실험하였으므로 일반적인 使藥의 경향성을 파악하기는 어려우나, 처방에서의 使藥의 위치를 확인하였다는데 의의를 둘 수 있다.

군신좌사이론에서 君藥과 臣藥은 주효능과 보조효능에 관여하는 약물 群이므로 처방의 활용에 따라 그 위치가 자연히 바뀌게 될 수 있다. 하지만 使藥의 경우에는 약물흡수 및 안정성에 기여하므로 그 위치가 바뀌기 힘들다. 하지만 연구자의 선행연구¹⁶⁾에서의 자윤방추경험방처럼 경구용 제제에서와 경피용 제제에서 使藥이 바뀌는 경우를 볼 수 있는데, 이는 위에서 언급한 피부장벽을 통과하기 위한 使藥의 활성성분의 농도의 문제를 생각할 수 있다. 군신좌사에 따른 용량에 있어서 김 등³⁾의 연구에 따르면, 君藥을 10푼으로 하면 臣藥은 7~8푼, 佐藥은 5~6푼, 使藥은 3~4푼으로 하고 그 밖의 가감하는 약은 佐·使藥의 용량으로 한다고 하였다. 이는 경구제제를 기본으로 한 약물 용량으로 경피전달을 위해서는 佐·使藥의 용량이 君·臣藥과 같은 비중으로 증가할 수 있음을 보여주는 것으로 인식할 수 있다.

IV. 결 론

일반적인 경구 복약보다 편리한 경피용 제제의 수요가 증가하고 있고, 한방 화장품 개발 수요에 대응하기 위한 처방

개발 과정에서 군신좌사 이론의 적용을 통한 신규 처방 개발이 필요하다. 이를 위해 군신좌사 이론에 대한 선행 연구를 고찰하면서 전통적 이론에 따른 군신좌사 이론과 경피흡수이론을 살펴보았다. 또한 경구용 제제의 약물 구성이 실험적으로 확립된 경피용 제제의 효능 결과와 부합되는가와 경구처방의 군신좌사 및 귀경 이론에 따른 이론을 국소 외용 목적의 경피용 처방에서도 같이 적용할 수 있는지, 그리고 使藥을 통한 피부로의 약리 효능 전달이 가능할 것인지 고찰하고자 하였다.

경구용 제제를 경피용 제제 혹은 피부도포 한방화장품으로 개발 할 경우 기존에 인식된 처방구성의 원리인 군신좌사 이론에 따른 처방 조성과 용량에 대한 검증과 수정이 필요한 경우가 있다.

군신좌사 이론을 경피용제제에 적용할 경우, 전통적으로 사용된 인경약으로서의 ‘使藥’은 피부장벽을 통과하여 약효성분을 병소로 전달하는 작용을 한다. 그러나 이러한 작용에 대한 근거 강화를 위한 연구가 더 필요하다. 또한 승마갈근탕과 기타 임상 경험방에 대한 기초소화과정을 통해 흡수된 약과 국소 적용 시의 使藥은 일치하지 않을 수 있어 배오와 용량에 변화를 가져올 수 있음을 알 수 있었다.

- Received : July 27, 2015
- Revised : July 27, 2015
- Accepted : August 09, 2015

참고문헌

1. Lim EM. A Study on the External Treatment of Dysmenorrhea using the

Method of applying Herb-medicine at the acupoints. *Journal of Korean Oriental Medicine*. 1995;16(2):134-48.

2. Kim SJ, et al. Effects of Yeosin-dan on dystocia caused by abnormal expulsive forces in Primipara. *J Korean Obstet Gynecol*. 2005;18(4):219-29.
3. Kim DH, et al. Standard Principles for the Designing of Prescriptions - The Theory for Monarch, Minister, Adjuvant and Dispatcher. *Korean Journal of Oriental Medical Prescription*. 2003; 11(2):1-18.
4. National Coordinating Center for Global Cosmetics R&D. Planning Research of Korean Medicinal Cosmetics. 2012. Available from: www.kcii.re.kr.
5. Kwon MS, Choi TB, Kim GY. The Effect on the Skin Barrier Function of Ceramide. *Korean Journal of Aesthetics and Cosmetology*. 2005;3(1):131-8.
6. Lee JE. Drug Delivery Systems-associated with pediatric Endocrinology. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol*. 2011;16:7-12.
7. Lee SH, Kim CY, Chang GT. Impact on Respiratory Diseases of Acupoint Sticking in Dog-Days. *J Korean Oriental Pediatrics*. 2012;26(2):1-12.
8. Kim HJ, et al. The Study on Investigation of Advantages and Disadvantages of Acupoint Sticking in Dog-Days and Side Effects of Acupoint Sticking in Dog-Days. *J Korean Oriental Pediatrics*. 2014;28(4): 96-107.
9. Yang HG, et al. Ethosome Formulation for Enhanced Transdermal Delivery of

- Artemisia princeps Pampanini Extracts. Appl. Chem Eng. 2013;24(2):190-5.
10. Dubey V, et al. Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. J Control Release. 2007;123(2):148-54.
 11. Dubey V, Mishra D, Jain NK. Melatonin loaded ethanolic liposomes : physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2007; 67(2):398-405.
 12. Adachi T, et al. Interdigitated Structure of Phospholipid-Alcohol Systems Studied by X-Ray Diffraction. Biophysical J. 1995;68:1850-5.
 13. Seo BI. A study on Conductant drugs in a prescription. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 2001; 9(1):83-103.
 14. Kim DI, et al. Analysis of Patent Information for the Development of Korea Traditional Herbal Formulation for Acne and that of Functional Cosmetics. J Korean Obstet Gynecol. 2014;27(3):104-15.
 15. Lee YJ, Yoon CY. A Study on the Kwigyung Theory. K. O. M. S. 2007; 10(1):256-67.
 16. Kim DI, et al. An empirical study on korean herbal medicine based cosmetics. Seoul:National Coordinating Center for Global Cosmetics R&D. 2014:34-61.
 17. Cosmetics Act. Korea Ministry of Government Legistation. available from: <http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=167748&efYd=20150128#0000>.
 18. Kim HU, et al. A systems approach to traditional oriental medicine. Nature Biotechnology. 2015;33:264-8.
 19. Jin EY. Modification of chemical components in herbal medicinal preparation : a case study for Artemisia and garlic. Graduate school of kyunghee university. 2014:1-39.
 20. Jung HK. Selection Criteria for Probiotics and Their Industrial Applications. Bio industry news. 2001;14:39-48.
 21. Kang DH, Kim HS. Functionality Analysis of Korean Medicine Fermented by Lactobacillus Strains. Korean J. Microbiol. Biotechnol. 2011;39(3):259-65.
 22. Han JH, Lee SY. Comparing Medical Efficacy of Socheongyong-tang with Lactic Acid Bacteria Fermented Socheongyong-tang. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2011;25(2): 246-56.
 23. Yong CS, Lee JD, Choi HG. Factors Affecting Percutaneous Absorption. the JSBR. 2000;2(1):49-68.
 24. EFSA. Guidance on Dermal Absorption. EFSA journal. 2012;10(4):1-30.
 25. Kim DI, et al. An empirical study on korean herbal medicine based cosmetics. Seoul:National Coordinating Center for Global Cosmetics R&D. 2015:6-8.
-