

RS-2021
-IP28100
8

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개()발간등록번호(O)
기술사업화지원사업 2023년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004771-01

글로벌
선도
국내자생
금불초복
합추출물
의 체지방
감소 소재
및
건강기능
식품
산업화

2024

농림식품기술기획평가원
농림축산식품부

글로벌 선도 국내자생 금불초복합추출물의 체지방 감소 소재 및 건강기능식품 산업화

2024.07.29.

코스맥스바이오(주) /
경희대학교 산학협력단 /

농림축산식품부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제출문

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “글로벌 선도 국내자생 금불초복합추출물의 체지방 감소 소재 및 건강기능식품 산업화” (개발기간 : 2021. 04. ~ 2023. 12.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2024. 07. 29.

주관연구기관명 : 코스맥스바이오(주) (대표자) 김철희
공동연구기관명 : 경희대학교 산학협력단 (대표자) 홍인기 (인)

주관연구책임자 : 신 유 경
공동연구책임자 : 이 경 태



국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

< 요약 문 >

사업명	기술사업화지원	총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)	(해당 없음)				
내역사업명 (해당 시 작성)	(해당 없음)	연구개발과제번호	821008-03				
기술분류	국가과학기술 표준분류	LA0906	50%	LB1801	30%	LC0204	20%
	농림식품 과학기술분류	PA0201	50%	PA0103	30%	PA0204	20%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	(해당 없음)						
연구개발과제명	글로벌 선도 국내자생 금불초복합추출물의 체지방 감소 소재 및 건강기능식품 산업화						
전체 연구개발기간	2021.04.01.-2023.12.31. (2년 9개월)						
총 연구개발비	총 1,425,000 천원 (정부지원연구개발비: 825,000 천원, 기관부담연구개발비: 600,000 천원, 지방자치단체: 천원, 그 외 지원금: 천원)						
연구개발단계	기초[] 응용[] 개발[V] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()		
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용	최종 목표		<ul style="list-style-type: none"> ○ 국내 자생식물 활용을 통해 농촌의 고부가가치를 창출함에 따라 6차 산업화 모델 구축 ○ 전임상 및 인체적용시험을 통해 과학적인 데이터를 확보한 포스트코로나 시대 체지방 감소 건강기능식품 시장 선도 소재 개발 ○ 체지방 감소 활성 소재의 제조 공정 및 품질 관리 기준 지표 확립을 통한 품질 규격화 ○ 제품 적용 가능한 원료 가공기술 개발 및 조건 확립을 통해 다양한 제품 개발 ○ 판매의 다각화를 위해 On/Off 유통망 확보 및 코스맥스그룹의 국내·외 관계사를 통해 판로 개척과 해외 수출 				
	전체 내용		<ul style="list-style-type: none"> ○ 나고야의정서 대비 국내자생 금불초(Inula japonica(Thunb))와 딱지꽃(Potentilla chinensis Ser)의 복합추출물을 이용한 체지방 감소 개별인정 추진 ○ 금불초복합추출물과 원료표준화 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucaric acid 체지방 감소 기전 규명 ○ 인체적용시험을 통한 금불초복합추출물의 과학적 효능 검증 ○ 체지방 감소 기능성의 국내 자생 소재로서 국내·외 이너뷰티 시장 산업화 ○ 국내자생 금불초, 딱지꽃을 통해 축제 및 복합문화단지 조성으로 관광산업 활성화와 계약 재배를 통한 농가 수익 창출과 이에 따른 전연령층의 일자리 창출 				
	1단계	목표	<ul style="list-style-type: none"> ■ 원료 표준화를 위한 대량 재배 및 추출공정 개발 				
	내용	<ul style="list-style-type: none"> ○ 금불초 및 딱지꽃의 재식밀도에 따른 식물체 생육과 엽 생산량 조사와 효율성 향상의 적정 수확 시기 조사 및 재배 기술 확립 					

			○ 원료표준화를 위한 대량생산 공정 개발과 지표물질의 대량분리정제 공정 개발을 통한 원료확보
	1단계	목표	■ 비만 동물모델 및 지방세포를 이용한 체지방 감소 기전 규명
		내용	○ 금불초복합추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방감소 효능검증 및 체지방 합성 억제기전 규명 ○ 금불초복합추출물의 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucuronic acid의 체지방 합성 억제 기전 규명
	2단계	목표	■ 인체적용시험을 통한 개별인정 추진 및 글로벌 산업화
		내용	○ 인체적용시험을 통한 금불초복합추출물의 효능 검증 - BMI 25~30인을 대상으로 금불초복합추출물의 체지방 감소 효과 확인 - 인체적용시험 결과를 바탕으로 개별인정형 추진 ○ 이너뷰티 기능성 소재와 다양한 제품의 사업화를 위한 판로 다각화 - 판매의 다각화를 위해 On/Off 유통망 확보 - 코스맥스그룹의 국내 및 해외 관계사의 유통망을 통한 국내·외 판로 개척

연구개발성과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 세포 및 동물실험을 통하여 금불초복합추출물 체지방 감소 기전연구 완료. ○ 금불초복합추출물 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucuronic acid의 체지방 합성 억제 기전 규명 ○ 금불초 복합물의 원료 안정성 검증 및 NDI 등재를 위한 독성 시험 진행 ○ 과학적인 데이터 근거를 바탕으로 6건의 특허 출원과 2건의 등록 완료. ○ 약리작용 기전연구로 SCI 논문 4건 게재 ○ 금불초 및 딱지꽃 지표성분인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucuronic acid 2건 ICID 등재 ○ 원료의 안정적 수급을 위해 경상북도 영주 제일농업법인을 통해 계약재배 실시 ○ 표준화가 완료된 금불초복합추출물과 지표성분 대량 생산 ○ 금불초복합추출물을 이용하여 정제, 연질, 젤리 등의 다양한 제형의 제품 생산 진행. ○ 언론매체 홍보, 대한약학회, 농림축산식품과학기술대전 등을 통하여 금불초복합추출물의 우수성 홍보 ○ 본 연구를 수행 할 수 있는 전문적인 인력 확보로 신규인력 채용
--------	---

연구개발성과 활용계획 및 기대효과	<p>■ 활용 계획</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 국내자생 식물인 금불초복합추출물을 이용하여 기능성 소재를 자체 개발하고 원료의 안정적 수급을 위해 계약재배를 통한 농가소득 증대 ○ 국내의 기술력을 바탕으로 국내 및 해외 판매망을 통한 매출로 산업체는 인력을 보강하기 위한 일자리 창출 ○ 본 연구에서 검증된 기능성 성분을 함유한 원료물질로서 이용성 증대 ○ 과학적인 효능 검증 기전 연구를 통해 천연물제품에 대한 이미지 제고 ○ 최근 코로나19로 인해 전 세계적으로 비만인구 증가와 ‘셀프 메디케이션’ 트렌드가 확산됨으로서 본 연구진은 국내원료를 활용하여 체지방감소 기능성 제품을 개발하여 수출 전략상품으로 활용 <p>■ 기대효과</p> <p>1) 기술적 측면</p>
--------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 본 연구의 결과는 국내 자생 식물의 새로운 기능성 개발에 촉매적인 역할 ○ 체지방 감소 효능으로 국내·외 특허출원 및 등록에 의한 원천기술력 확보 ○ 식품연구를 바탕으로 천연물로부터 안전성이 확보된 체지방 감소 기능성 소재로 활용하며, 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucaric acid의 유효성분으로서 의약품 소재 개발 연구로 활용영역을 확대 <p>2) 경제·산업적 측면</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 농가에서 계약재배를 통한 원료 확보로 체지방감소 기능성 소재를 생산하여 부가 가치를 높여 농가 소득증대가 기대됨 ○ 지적재산권이 확보된 금불초복합추출물을 함유한 건강기능식품으로 개발함으로써 국내자생식물의 체지방 감소 기능성식품 원료시장에 촉매제 역할로서 가능함 ○ 국유지의 시범재배지를 활용하여 효율성 향상의 적정 수확 시기 조사 및 재배 기술 확립을 통해 원활한 원료 수급과 자사 생산 공장을 보유하고 있어 품질관리가 용이하여 제품 생산 비용 절감효과로 경제적 가치가 증대됨 ○ 장규모가 큰 시장인 해외 수출에 의해 소득 증대 효과가 기대됨 ○ 연구에 참여한 기업의 기능성 원료 물질에 대한 산업화로 기업의 가치 향상에 기여 ○ 체지방 감소 기능성의 이너뷰티 소재로서 과학적 근거를 제시하여 소비자에게 제품에 대한 신뢰도 향상 ○ 국내자생 식물을 통해 금불초, 딱지꽃 추출 및 복합문화단지 조성으로 해외 관광산업 유치로 통해 국가 및 지역경제에 기여
--	---

연구개발성과의 비공개여부 및 사유

연구개발성과의 등록·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명자원		화합물	신품종	
								생명 정보	생물 자원		정보	실물
	4	8	1		1							
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호			
국문핵심어 (5개 이내)	체지방감소 소재		금불초		딱지꽃		나고야의정서		일자리 창출			
영문핵심어 (5개 이내)	Anti-obesity material		<i>Inula japonica</i> (Thunb)		<i>Potentilla chinensis</i> Ser		Nagoya protocol		Job creation			

〈 목 차 〉

1. 연구개발과제의 개요	p.7
1-1. 연구개발 목표	p.7
1-2. 연구개발 개요	p.7
1-3. 연구개발 대상의 국내외 현황	p.17
1-4. 연구개발의 중요성	p.28
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	p.32
2-1. 연구개발의 최종목표	p.32
2-2. 연구개발의 세부목표	p.32
2-3. 연차별 개발목표 및 내용	p.33
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	p.42
3-1. 연구개발 수행결과	p.42
가. 정성적 연구개발성과	p.42
1) 주관기관: 코스맥스바이오(주)	p.42
2) 공동연구기관: 경희대학교	p.64
3) 위탁연구기관 : 네오뉴트라(주)	p.83
나. 정량적 연구개발성과	p.94
다. 세부 정량적 연구개발성과	p.94
3-2. 목표 달성 수준	p.97
4. 목표 미달 시 원인분석	p.97
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여정도	p.99
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	p.100
붙임. 참고 문헌	p.102

최종보고서							보안등급		
							일반(V)	보안()	
중앙행정기관명	농림축산식품부			사업명	사업명	기술사업화지원			
전문기관명	농림식품기술기획평가원				내역사업명				
광고번호	제 농출2021-41호			총괄연구개발 식별번호					
				연구개발과제번호		821008-03			
기술분류	국가과학기술 표준분류	LA0906	50%	LB1801	30%	LC0204	20%		
	농림식품과학기술분류	PA0201	50%	PA0103	30%	PA0204	20%		
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	국문								
	영문								
연구개발과제명	국문		글로벌 선도 국내 자생 금불초복합추출물의 제지방 감소 소재 및 건강기능식품 산업화						
	영문		Development and industrialization of weight loss supplement using global leading <i>Inula japonica</i> complex extract						
주관연구개발기관	기관명	코스맥스바이오(주)			사업자등록번호	105-81-22365			
	주소	(우)13486			법인등록번호	110111-0386022			
연구책임자	성명		신유경		직위	부장			
	연락처	직장전화		휴대전화					
		전자우편		국가연구자번호					
연구개발기간	전체		2021. 04. 01 - 2023. 12. 31 (2년 9개월)						
	단계	1단계	1년도		2022. 04. 29 - 2022. 12. 31 (9개월)				
			2년차		2022. 01. 01 - 2022. 12. 31 (1년)				
		2단계	1년차		2023. 01. 01 - 2023. 12. 31 (1년)				
연구개발비 (단위: 천원)	정부지원 연구개발비	기관부담 연구개발비		그 외 기관 등의 지원금				연구개발비 외 지원금	
	현금	현금	현물	현금	현물	현금	현물		합계
총계	825,000	78,000	522,000			903,000	522,000	1,425,000	
1차년도	1년차	226,000	26,000	174,000			245,600	174,000	425,000
	2년차	300,000	26,000	174,000			326,000	174,000	500,000
2차년도	1년차	300,000	26,000	174,000			326,000	174,000	500,000
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)	기관명	책임자	직위	휴대전화	전자우편	비고			
		역할	기관유형						
공동연구개발기관	경희대학교 산학협력단	이경태	교수			공동	대학		
연구개발담당자 실무담당자	성명		김현재		직위	대리			
	연락처	직장전화		휴대전화					
		전자우편		국가연구자번호					

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2024년 2월 29일

주관연구책임자 : 코스맥스바이오(주)
 주관연구개발기관의 장: 코스맥스바이오(주)
 공동연구개발기관의 장: 경희대학교 산학협력단

신유경
 김철희
 김은혁



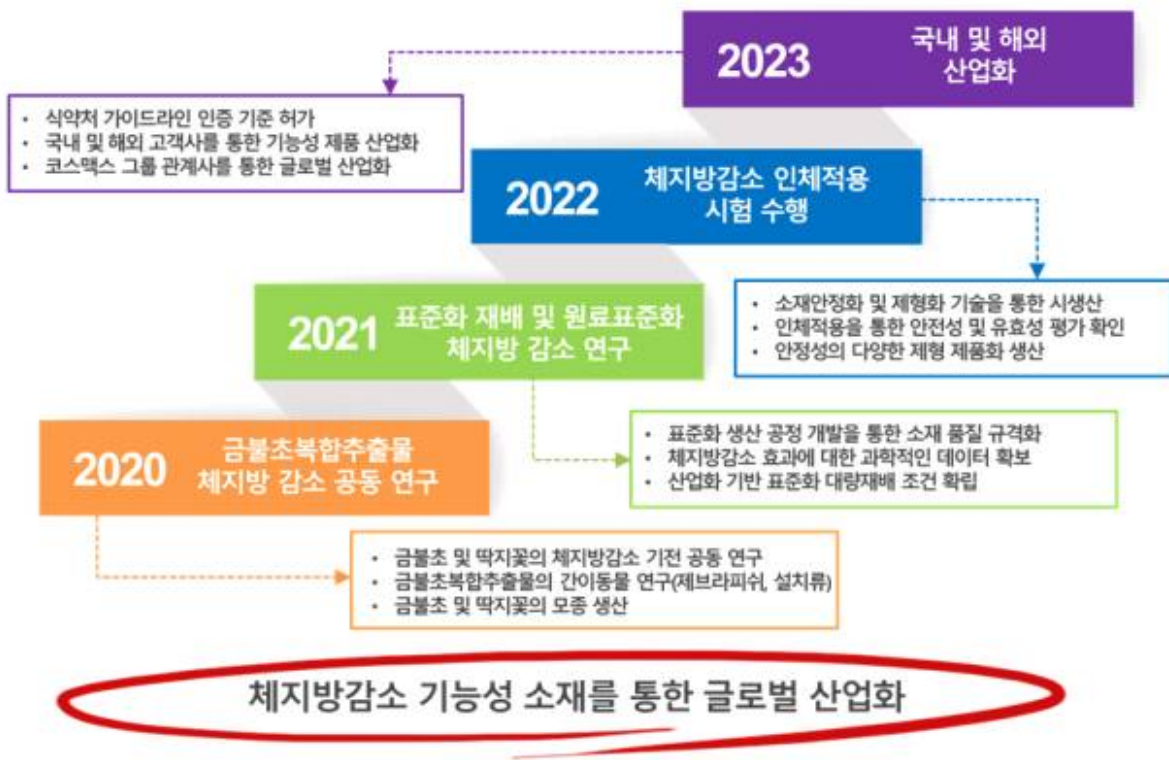
농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목표

국내 자생 식물의 체지방 감소 소재 개발 및 제품 사업화

- 국내 자생식물 활용을 통해 **농촌의 고부가가치**를 창출함에 따라 6차 산업화 모델 구축
- 전임상 및 인체적용시험을 통해 과학적인 데이터를 확보한 **포스트코로나 시대 체지방 감소 건강기능 식품 시장 선도 소재 개발**
- 체지방 감소 활성 소재의 제조 공정 및 품질 관리 기준 **지표 확립**을 통한 **품질 규격화**
- 제품 적용 가능한 원료 가공기술 개발 및 조건 확립을 통해 **다양한 제품 개발**
- 판매의 다각화를 위해 On/Off 유통망 확보 및 **코스맥스그룹의 국내·외 관계사**를 통해 **판로 개척과 해외 수출**



1-2. 연구개발 개요

체지방 감소 소재로서 국내 자생 금불초 복합추출물 개발 가능성

- **금불초 (*Inula japonica*(Thunb))**는 식약처에서 고시한 **식품 원료** 목록에 꽃과 잎 부위가 식용가능부위로 명시, 한방에서 꽃은 생약명으로 선복화라고 하여 약재로 사용되었으며 잎은 거담, 진해, 진정 등에 예로부터 사용되고 있음. 여름철에 핀 국화라고 하여 ‘하국’으로 불리며 꽃말은 ‘상큼함’으로 동그란 꽃모양이 **금화를 닮았다고 하여 ‘금전화’**라고도 불리고 우리나라에서도 자생.



소재명	금불초
학명	<i>Inula japonica</i> (Thunb.)
이명	선복피, oriental yellowhead
특징	- 여름철에 만 국화라고 하며 학국으로 불리며 꽃말은 상큼함, 여러살이해 풀
	- 황금빛 부처님 같은 꽃
	- 동그란 꽃모습이 금화를 닮았다고 해서 금전화
식품원료목록	A7K025500: 잎 B7K001600: 꽃



- **딱지꽃 (*Potentilla chinensis* Ser)**은 국내에서 자생하고 있는 장미과로서 직사광선이 내리쬐는 아주 건조한 하천 상류의 계류구간이나 해변의 자갈모래땅 바닥에 붙어사는 하원초본식생을 특징짓는 종. 잎이 딱지처럼 땅바닥에 딱 붙는다고 해서 '딱지꽃'이라 불리움. **식품 원료 목록**에 순, 잎이 식용가능 부위로 명시되어 있으며, 위릉채라고도 불리는 것으로 뿌리를 포함한 모든 부분이 약재로 쓰이고 있음. 풍증을 없애주며, 지혈, 해독 등의 효능이 알려져 있으며 한국특허 제10-1811411호에서는 딱지꽃 발효 추출물을 포함하는 항산화, 주름 개선 및 미백의 활성으로서 화장료 조성물로 개시되어 있음.



소재명	딱지꽃
학명	<i>Potentilla chinensis</i> Ser.
이명	갯딱지
특징	- 잎이 딱지처럼 땅바닥에 딱 붙는다고해서 '딱지꽃'이라 불리는 여러살이해 풀
	- 꽃말은 언제나 사랑해
식품원료목록	A7K053300: 순, 잎

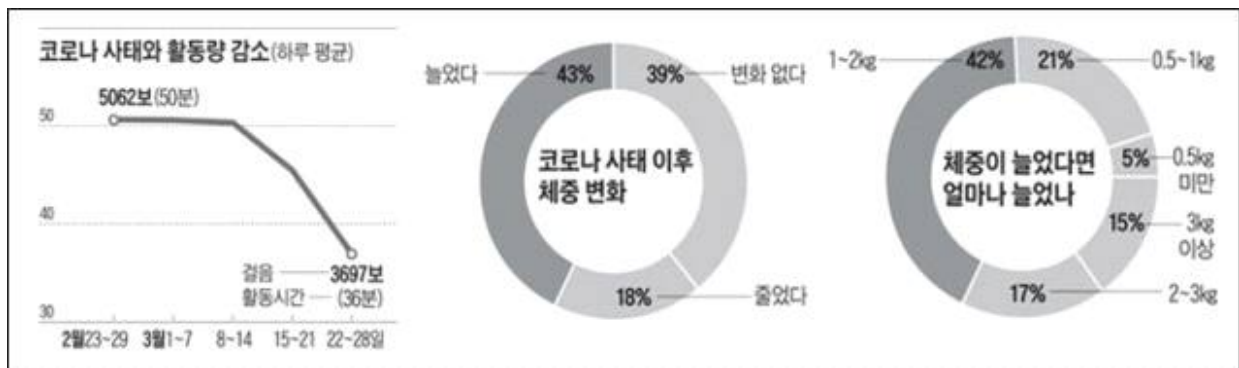


- 금불초 추출물의 항염, 항암 효과 및 성분분석에 대한 논문이 여러 편 발표되었으나, 모두 꽃 추출물을 이용한 결과이며, 항비만 및 운동지구력에 대한 유일한 연구결과(Nutrients. 2018,11(1):17) 역시 꽃만을 활용하였음. 그러나, 꽃과 잎이 모두 식용가능하여 이를 모두 활용하는 것이 산업화에 훨씬 용이함. 그 외 딱지꽃의 **체지방 감소에 대한 문헌은 전무함.**
- **본 연구진**은 이미 금불초 복합추출물에 대한 특허 등록을 완료하였음. 금불초, 딱지꽃 각각의 체지방 감소 효과와 복합추출물의 효과를 확인하였을 때 **복합추출물이 단일추출물에 비해 효과가 뛰어난 것을 확인**하였고, 이를 특허출원하여, 현재는 **등록 완료된 상태임.**

10-2189416	금불초 복합추출물을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 및 체지방 감소용 조성물
------------	---

- 금불초, 딱지꽃에 대한 **체지방감소 연구 현황**
 - “선복화 추출물을 포함하는 비만 또는 운동수행능력 개선용 조성물”에 대한 공개 특허 (출원번호 10-2019-1119451)
 - ”금불초 복합추출물을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 및 체지방 감소용 조성물”에 대한 등록 특허 (등록번호 10-2189416)
 - 논문명 : *Inula japonica* Thunb. Flower Ethanol Extract Improves Obesity and Exercise Endurance in Mice Fed a High-Fat Diet. Nutrients. 2018,11(1):17
 - 국내·외 특허 및 논문을 보면 현재까지 **금불초복합추출물에 대해 많은 연구가 이뤄지지 않은 것으로 앞으로 체지방 감소 기능성 소재로서 무한한 가능성 보유.**

- 많은 사람들이 **코로나19**로 인해 상당 수준의 스트레스를 경험하고 있을 것이라고 학계가 추측하고는 있지만, 팬데믹으로 인한 외출 제한 명령이 체중 및 운동량에 어떻게 영향을 미치고 있는지에 대한 연구 자료는 없었음. 이에, 미국 페닝턴 생체의학연구소 에밀리 플래너건 박사팀은 세계 50개 국가 사람들을 비롯해 미국 전역의 성인 약 8,000여명을 대상으로 설문조사를 진행하고 그 결과를 최근 국제 학술지 **‘비만(Obesity)’**에 발표했다. 설문 결과 대부분의 사람들이 전보다 앉아있는 시간이 많아졌다고 대답. 또한 많은 사람들이 식탐이 생겼다고 응답했으며, 실제로 팬데믹 기간 동안 설탕이 들어간 음료와 과자종류 소비가 증가했음. 응답자의 약 27%가 외출 제한 명령이 시행된 후 몸무게가 늘었다고 답했는데, 이 수치는 비만으로 분류된 사람들의 경우 약 33%, 정상 체중인 사람들의 경우 24.7%로 비만인 사람들에게서 더 높게 **체중 증가**가 나타났음 (Obesity 2020, 10.1002).
- 일본** 역시, 코로나 19로 외출이 크게 줄면서 **60% 가까운 사람들이 몸무게가 늘었다는 조사 결과**가 나왔다고 NHK 방송이 보도했음. 건강 관리 앱을 이용하는 직장인 약 2800 명을 대상으로 코로나 19 이후 몸무게와 체지방율의 변화를 조사하였는데, 5월 조사결과 1월보다 몸무게가 늘어난 사람이 57%, 체지방 비율이 높아진 사람은 60%에 달했으며, 그중 32%는 불어 난 체중이 1kg 미만이었다고 밝혔지만 1kg 이상 늘어난 사람이 26%, 10kg 가까이 늘어난 사람도 있었다고 밝혔음. 또 하루에 걷는 걸음도 크게 줄어 후생 노동성이 질병 예방을 위해 권장하는 하루 8000보에 못 미치는 사람이 79 %에 달한 것으로 나타났음 (동아일보 2020-06-02).
- 국내**에서의 결과도 유사한 것으로 확인되었는데, 건강증진개발원이 올해 한국 성인 1031명을 대상으로 실시한 ‘건강투자 인식조사’ 결과를 보면, 응답자의 32.9%가 “코로나19로 현재 충분한 신체활동을 하지 못하고 있다”고 답했고, **코로나19 이후 생활변화로 ‘체중증가’**를 꼽은 응답자도 전체의 42.1%에 달했음. 최근 들어 성인 비만율은 증가(2014년 30.9%→2018년 34.6%)하고, 신체활동은 감소(2014년 58.3%→2018년 47.6%)하는 상황에서 코로나19라는 ‘악재’가 더해진 것임 (한겨레 2020-10-25).



- 비만**은 또한 반대로 코로나19의 독립적 위험인자로 작용할 수 있는데, 코로나19 환자 중 비만이 코로나19에 취약할 수 있다는 사실이 국내 연구진에 의해 밝혀짐. 최근 게재된 대한비만학회 공식 학술지에 따르면, 비만 환자는 **만성적으로 염증 반응 및 산화스트레스에 취약**해 각종 질병에 노출될 수 있는 위험이 높고 지방세포에서 분비되는 염증 매개 물질인 사이토카인의 과도한 분비가 결국 사이토카인 폭풍을 일으켜 **합병증 발생 위험을 높이고 사망률을 증가하게 하는 원인을 제공**함 (J Obes Metab Syndr 2020, 29(2):84-98).



- 최근 **코로나 19 확산**에 따른 **건강 관리에 대한 관심 증대**로 스스로 자신의 건강을 챙기는 ‘셀프 메디케이션’ 트렌드가 확산되고 있음. 한국건강기능식품협회에 따르면 지난해 국내 건강기능식품 시장 규모는 전년 대비 6.6% 증가한 4조 9000억원 규모로 추산. 전 연령대에 걸쳐 건강기능식품 섭취가 보편화되고 소비자들의 니즈도 세분화되면서 업계에서는 다양한 맞춤형 제품들을 선보이고 있으며 특히 최근에는 재택근무, 생활 속 거리두기 등으로 변화한 **라이프스타일에 꼭 맞는 건강기능식품**이 각광받고 있음.
- 건강기능식품 구매지표** 조사 결과 100가구 중 79가구가 1년에 한 번 이상 건강기능식품을 구매하고 있으며, 그 중 직접 구매의 비중이 11% 증가해 자신과 가족 건강에 대한 관심이 더 높아진 것을 확인할 수 있음. 또한, 기능성 원료별 구매액은 종합기능성 제품 (홍삼, 프로바이오틱스, 비티만)을 제외하였을 때 **체지방 감소제품이 가장 높은 구매 비중**을 차지하고 있으며, **코로나 상황 속에서 꾸준히 증가할 것으로** 예측됨.

연구기관의 과제 수행 역량

가. 주관연구기관 책임자의 개별인정 성과 및 기술 사업화 경험

- 농림식품기술기획평가원의 지원을 받아 국내 자생수국으로부터 수국잎열수추출물에 대해 ‘피부보습에 도움을 줄 수 있음’, ‘자외선에 의한 피부 손상으로 부터 피부건강을 유지하는데 도움을 줄 수 있음’, ‘체지방감소에 도움을 줄 수 있음’ 3건의 개별인정 획득 후 글로벌 산업화와 모발건강 인체적용 시험을 통한 개별인정 추진 중**
- 수국잎열수추출물과 지표물질(하이드란제놀)에 대한 국내·외 특허출원 총 25건 및 등록 9건과 해외 논문게재 8건의 다수 성과 도출**
 - 수국잎열수추출물과 지표물질(하이드란제놀)에 대한 국내 특허 출원 및 등록

No.	출원국	출원관리번호	출원일	출원번호	등록일	등록번호	발명의 명칭	현재상태	과제담당자
1	국내	PN170282	2017-11-02	10-2017-0145193	2018-09-20	10-1902911-0000	수국잎열수추출물 함유하는 자외선에 의한 인간 피부세포 손상 저감용 조성물	등록	수국 피부건강
	해외	PP180043	2018-03-19	PC17KR20180011390				중국등록	
		PP180043CN	2020-04-28	2018001703706	2021-08-11	CN111315538			
2	국내	PN170384	2017-12-19	10-2017-0174385	2018-04-31	10-1946626-0000	하이드란제놀을 함유함으로써 하는 자외선에 의한 피부 손상 예방 또는 경감을 위한 조성물	등록	수국 피부건강
	해외	PP180014	2018-04-27	PC17KR2018004922				미국출원	
		PP180014US	2020-06-12	16/723,471					
3	국내	PN180142	2018-05-23	10-2018-0062854	2019-01-02	10-1930294-0000	열기수용액은 산수국의 추출물을 용매성분으로 함유하는 주류제조 또는 피부미용용 조성물	등록	
4	국내	PN180221	2018-07-11	10-2018-0026798	2020-05-25	10-2113069-0000	하이드란제놀(hydration)은 수국속(hydrangea) 추출물을 함유함으로써 하는 인공 피부 미백의 관 기능 개선, 피부수분 함량 향상 조성물	등록	피부건강
	해외	PP180057	2018-11-27	PC17KR2018004704					
		PP180057US	2021-01-07	17/258,536					

- 수국잎열수추출물을 활용한 국내·외 판매 제품



- 수국잎열수추출물(리세린지®) 제품화 10건, 2023년 제품 매출 약 220억 달성

- 원료의 안정성과 글로벌 사업화 추진(NDI 등재)을 위해 수국잎열수추출물의 독성시험 진행하였음.

Analytical Method Validation	AMES test	90 day oral toxicity study

나. 공동연구기관 (경희대학교 약학과)의 금불초복합추출물에 대한 체지방 감소 연구 성과

[공동기관 - 경희대학교 생화학 교실]

- 금불초복합추출물의 *in vitro* 시험 효과
 - 금불초 및 딱지꽃 복합추출물을 농도별로 처리하여 ORO staining 실험을 수행한 결과, 통계적으로 유의하게 (P-value<0.05) 세포의 지방축적이 억제됨을 확인하였고, 농도 의존적으로 높은 억제 효능을 확인.

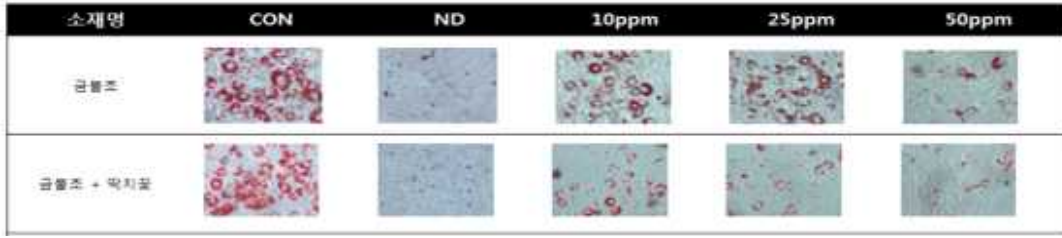
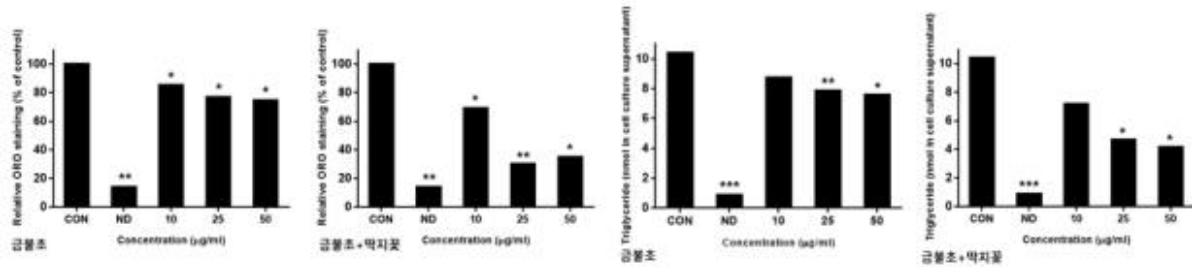


그림. 금불초+딱지꽃 복합추출물의 체지방 감소 효과

추출물	Oil Red O 염색을 통한 지방축적 정도 (%)				
	0 µg/ml	0 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml
분화배지	-	+	+	+	+
금불초	13.88	100	85.24	76.88	74.56
금불초 + 딱지꽃	13.88	100	69.31	30.36	35.14
	0.001 **	-	0.044 *	0.014 *	0.031 *
	0.001 **	-	0.013 *	0.004 **	0.031 *

통계처리 : t-test를 통한 금불초 및 이를 함유하는 추출물을 처리하지 않은 그룹(0 µg/ml)과 금불초 및 이를 함유하는 추출물을 처리한 분화세포 그룹간의 통계처리 결과 (*<0.05, **<0.01, ***<0.001)

- 금불초 및 딱지꽃복합 추출물을 농도별로 처리하여 TG assay 실험을 수행한 결과, 통계적으로 유의하게 (P-value<0.05) 세포의 TG 분비가 억제됨을 확인 할 수 있었으며, 비교적 농도 의존적으로 높은 억제 효능을 확인할 수 있었음.

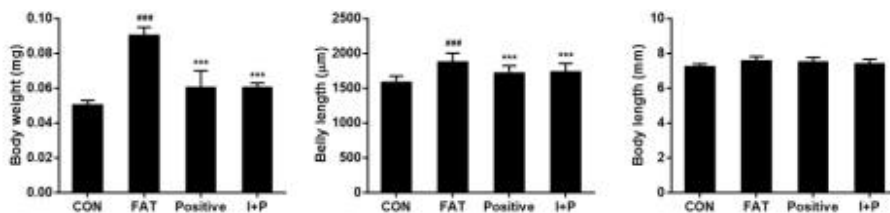


추출물	Triglyceride (ng/ml)				
	0 µ/ml	0 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml
분화배지	-	+	+	+	+
금불초	0.89	10.40	8.77	7.85	7.59
금불초 + 딱지꽃	0.89	10.40	7.18	4.66	4.17
	0.000 ***	-	0.05	0.008 **	0.015 *
	0.000 ***	-	0.256	0.048 *	0.026 *

통계처리 : t-test를 통한 금불초 및 이를 함유하는 추출물을 처리하지 않은 그룹(0 µg/ml)과 금불초 및 이를 함유하는 추출물을 처리한 분화세포 그룹간의 통계처리 결과 (**<0.05, **<0.01, ***<0.001)

그림. 금불초+딱지꽃 복합추출물의 체지방 감소 효과

■ 금불초복합추출물의 *in vivo* 시험 효능



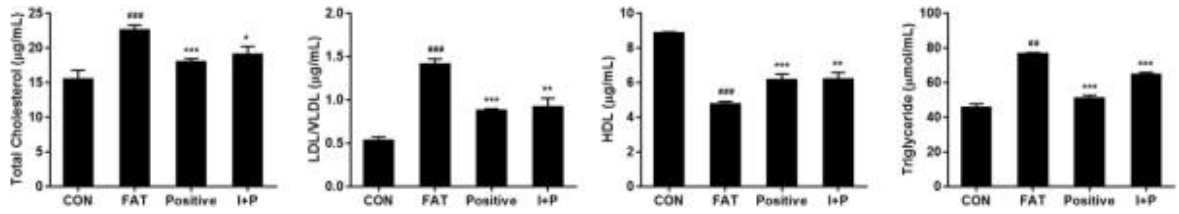


그림. 고지방식이 제브라피쉬에서 금불초복합추출물의 체지방감소 효과

- 금불초복합추출물을 고지방식이를 투여한 제브라피쉬에 처리한 결과 체중 및 배둘레길이가 유의적으로 (P-value<0.001) 감소한 것을 확인할 수 있었음. 또한 콜레스테롤(Total, LDL/VLDL) 및 중성지방을 측정된 결과 금불초복합추출물에서 고지방식이 대조군에 비해 유의적으로 감소하였으며 HDL은 유의적으로 증가하였음.
- 간에 축적된 지방세포의 크기 역시 금불초 복합추출물을 투여한 제브라피쉬에서 유의적으로 감소한 것을 확인하였음(P-value<0.001).

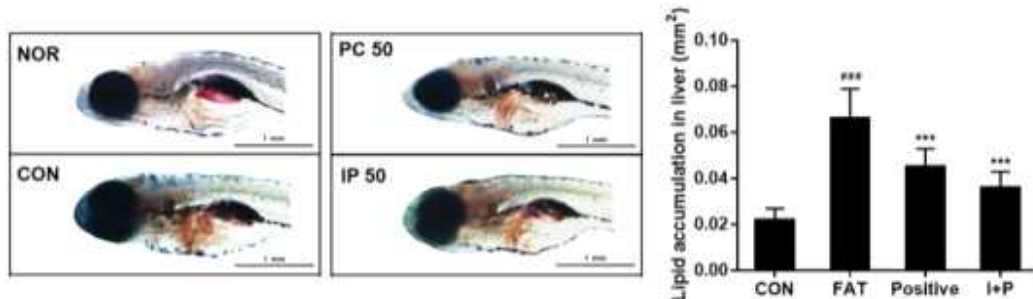
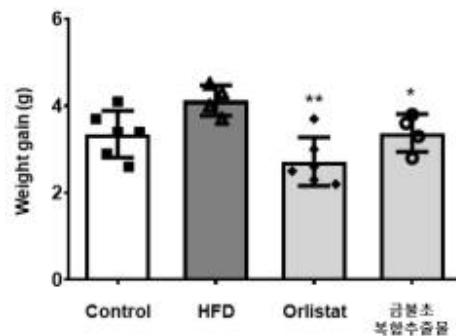
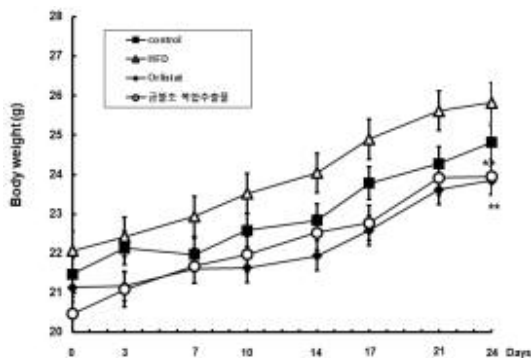


그림. 고지방식이 제브라피쉬에서 금불초 복합추출물의 지방세포 크기 감소 효과

- 설치류를 이용한 체지방 감소
- 8주령의 C57/BL6 마우스를 환경적응 시킨 후, 4주간 30% 고지방을 함유한 식이를 섭취하게 하고 (HFD군), 체중감소 효과가 기대되는 금불초복합추출물(금불초추출물 150mg/kg, 딱지꽃추출물 150mg/kg, p.o.)을 경구투여하고, orlistat(10mg/kg, p.o.)를 양성대조군으로 설정함
- 4주간 30% 고지방식이를 공급한 HFD 유도군의 실험동물 체중이 꾸준히 증가하는 반면, 금불초복합추출물 및 orlistat 투여군에서 체중증가가 낮은 것으로 확인되었고, HFD 유도군에서 증가한 간 무게가 금불초복합추출물 및 orlistat 투여군에서 감소하는 것으로 확인되었음



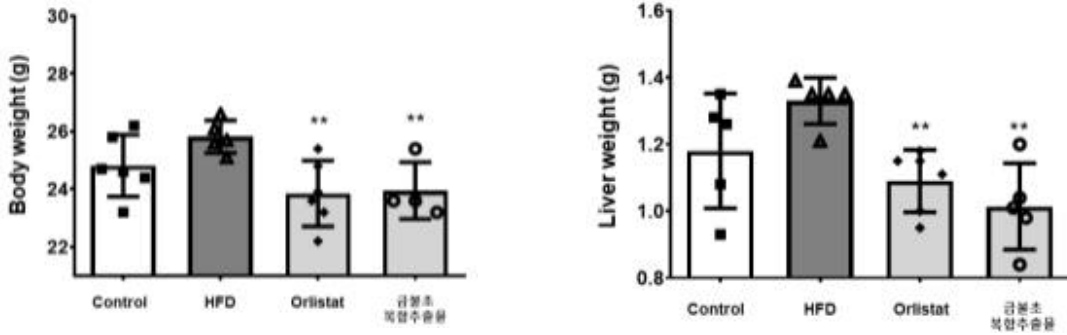


그림. 고지방식이로 유도된 비만동물모델의 금불초복합추출물에 의한 체중감소 효과

다. 위탁연구기관 (CRO 네오뉴트라)의 금불초복합추출물의 체지방 감소 인체적용 연구 성과

- 건강기능식품 기능성원료의 인체적용시험 및 인허가 전문 CRO 네오뉴트라(주)는 280여 건의 임상(인체적용)시험과 70여건의 기능성원료 인허가 실적 등 국내 최다규모의 기능성원료 인체적용CRO 및 인허가 경험을 보유하고 있음.
- 특히, 체지방 감소 인체적용시험 30여 건 및 다수의 체지방 감소 관련 기능성원료 인허가 인정 경험을 바탕으로 신청과제 소재의 유효성과 안전성을 입증하기 위한 최적의 인프라를 갖추고 있음.

기능성원료의 인체적용(임상)시험 CRO 및 인허가 전문 기업

임상(인체적용)시험 CRO, 실적이 곧 전문성입니다.
 다양한 기능성에 대한 노하우가 귀사의 임상(인체적용)시험을 성공적으로 이끕니다.



PROCESSING



라. 임상기관 (글로벌의학연구센터)의 체지방 감소 인체적용 연구 성과

- ㈜글로벌의학연구센터는 일반화장품, 기능성화장품, 의약외품, 미용의료기기, 건강기능식품, 의약품 및 화장품 신소재 등에 대한 안전성과 유효성을 평가하는 피부 기초 및 임상시험 연구센터임.
- 최고 실력의 전문의, 인체적용시험과 비임상연구분야에 전문화된 연구인력, 최신 첨단장비를 통해 KFDA 기준규격에 맞추어 GCP에 근거하여 시험을 진행하고 있음. 업계 최초로 대규모 센터 전문화를 구축하여 ‘화장품임상센터’, ‘광선임상센터’, ‘건강기능식품임상센터’, ‘비임상연구센터’, ‘안전성&모발임상센터’ 등 총 5개의 센터 전문화로 운영됨. 2018년 회사 설립 이래 총 30건의 건강기능식품 임상 및 987건의 화장품 임상을 수행하였음.



HEALTH FOOD TEST
건강기능식품

시험종류	시험내용	시험횟수	시험기간	결과평가
비타민군에 대한 효능 시험	비타민군에 대한 효능 시험	1회	4주	비타민군에 대한 효능 시험
무기질군에 대한 효능 시험	무기질군에 대한 효능 시험	1회	4주	무기질군에 대한 효능 시험
해당항상제 식품	해당항상제 식품	1회	4주	해당항상제 식품
기능성식품	기능성식품	1회	4주	기능성식품
속효제 식품	속효제 식품	1회	4주	속효제 식품

- 현재, 글로벌의학연구센터에서 미숙여주정추출분말 등 총 3건에 대해 관련 체지방감소 인체적용시험 수행 중에 있음

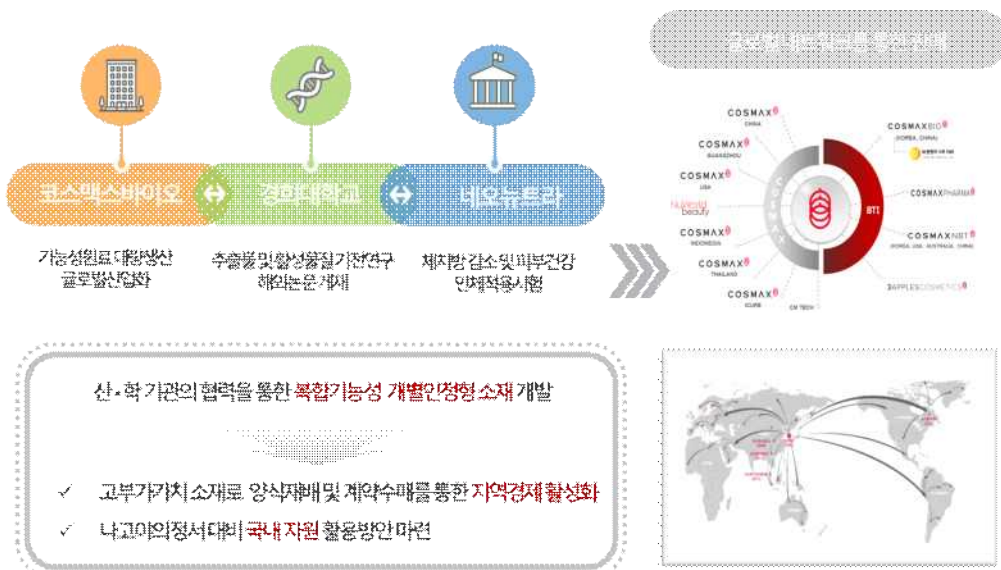
다. 용역기관(제일농업법인)의 금불초 및 딱지꽃 모종 생산

- 금불초 및 딱지꽃 종자 파종과 모종을 생산하며, 표준화된 대량 재배를 통해 안전한 원료의 제품화 생산.



바. 차별화된 항비만 금불초복합추출물 개발 및 실용화 필요성

- 본 과제의 주관연구기관인 코스맥스바이오의 기능성 제품 글로벌 산업화 경험 및 비만 관련하여 다수의 연구 이력을 보유한 경희대 협동연구기관과 체지방 인체적용시험 인허가 경험을 보유한 글로벌의학연구센터의 역량을 활용하고 유기적인 협력을 추진함으로써, 다음과 같이 안전성, 안정성, 유효성과 작용기전이 규명된 항비만 효능 금불초복합추출물을 개발하고 산업적 경쟁력을 갖추므로써 국민보건 향상과 항비만 기능성 제품 시장에서 선도적인 역할을 수행하고자 함.



연구목표	1차년도	2차년도	3차년도
	금불초복합추출물 체지방 감소 산업화	체지방 감소 심화 기전 연구 및 재배 조건 확립	인체적용시험 및 대량재배 표준화 기술 보급
연구내용	1차년도 세부내용	2차년도 세부내용	3차년도 세부내용
효능시험연구	· 세포에서 표준화 금불초복합추출물의 효능 검증 및 기전 규명	· 동물모델에서 금불초복합추출물 효능 검증 및 기전 규명 · 금불초복합추출물에 대한 BMI (25.0~29.9 kg/m ²) 대상으로 IRB 신청 및 승인	· 금불초복합추출물에 대한 인체적용시험 완료 · 개별인정 기능성 허가
안정적 원료 대량재배 및 원료표준화	· 금불초 및 딱지꽃 모종 대량 확보 및 재배 조건 확립 · 금불초복합추출물의 품질 표준화 연구 · 유효/지표물질 성분분리	· 제일농업법인과 협력을 통해 표준화 대량재배 · 금불초복합추출물의 품질기준 규격 및 표준 시험법 확립	· 제일농업법인과 협력을 통해 계약재배로 산업화의 안정적 원료 확보
기능성 원료 제형화	· 금불초 및 딱지꽃 복합물의 최적 배합에 따른 추출조건 확립 · 최적 추출조건에 따른 소재의 수용성 제형화	· 기능성 보유 수용성 원료의 안정성 확인 · 기능성의 다양한 제형화 (정제, 캡슐, 액상, 젤리 등)	· 기능성 소재를 적용 한 다양한 제품에 대한 안정성 확인 (정제, 캡슐, 액상, 젤리 제형의 유통기한 설정)
국내외 홍보 및 마케팅	· 금불초 및 딱지꽃의 스토리 마케팅 자료 확보	· 그룹의 관계사 및 고객사를 통해 홍보	· 해외 전시회 및 고객사를 통한 홍보 및 제품 판매
정량적 성과 기준 목표	· 특허출원 1건/신규제품 1건 · 공인성적서 2건/재배보고서 1건	· 특허출원 1건/신규제품 2건 · 성적서2건/제형화2건/학술발표2건	· 논문게재 2건/특허등록 1건 · 매출액2억 /인증서1건/제품화3건

나고야의정서 대비 표준화 금불초복합추출물을 이용한 체지방 감소 기능성 확보

금불초복합추출물을 이용한 해외 시장 산업화

그림. 연구추진 개요

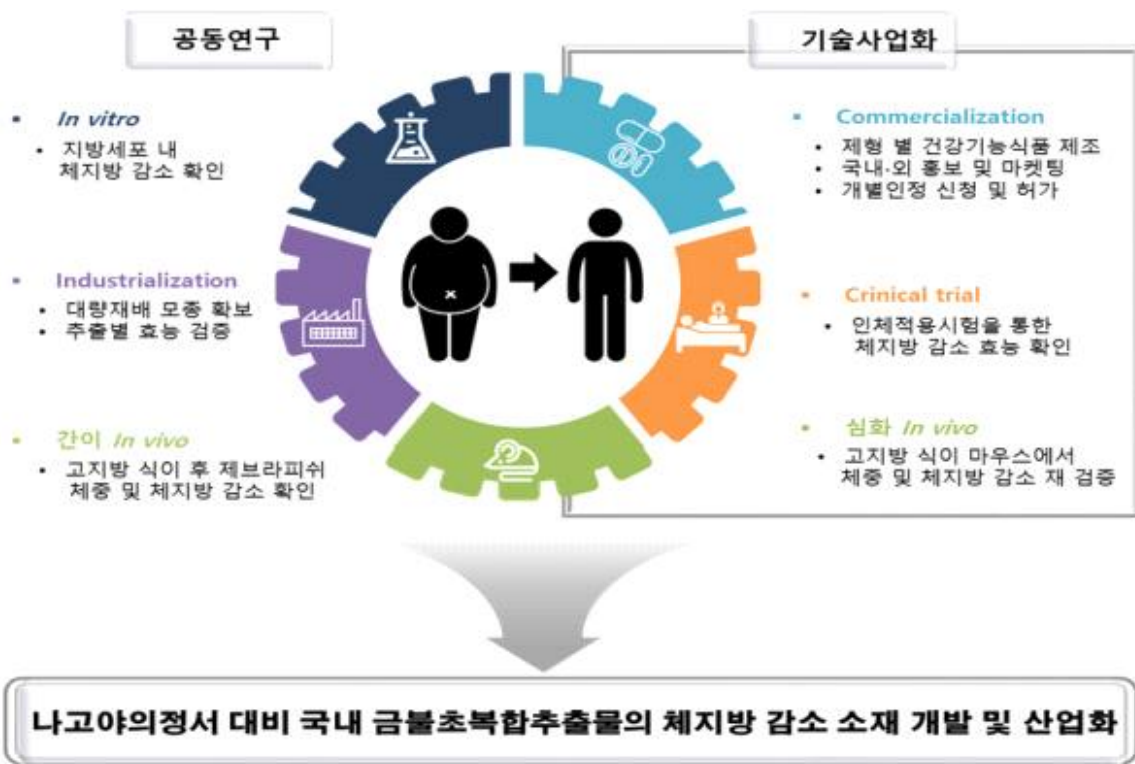


그림. 연구기관 협력체계

1-3. 연구개발 대상의 국내외 현황

가. 국내 기술 수준 및 시장 현황

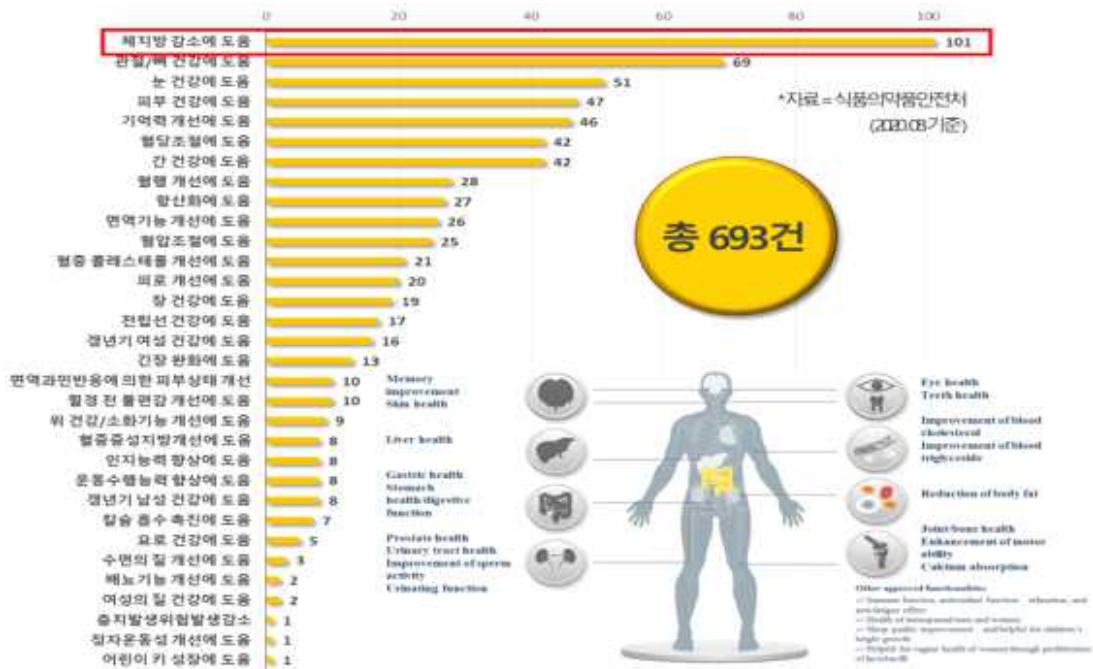
▪ 기술 현황

(1) 항비만 효과의 국내 건강기능식품

- 식품 성분이 인체에 미치는 효능과 기능이 과학적으로 규명되고 있으며, 체지방 감소 건강기능식품시장은 기능성 식품 중 가장 큰 시장 형성.

(2) 체지방 감소 기능성 기전

- 체지방량은 식이로부터 섭취된 지방의 흡수를 억제 시키거나, 축적된 체지방의 산화를 촉진 시키거나, 지방합성의 억제, 식욕 조절 등을 통해 조절될 수 있으며, 이를 통해 '체지방 감소' 기능성을 설명.



▪ 주요 건강기능식품 판매 업체의 개별인정형 히트 원료 현황

	10억 이상 50억 미만	50억 이상 100억 미만	100억 이상
노바엑스			• 잔티젠(체지방) :111억 • 루테인지아잔틴(눈건강) :256억
콜마비에이지			• 해모힘(면역) :886억
서흥	• 뽕사과(체지방) :23억		
주영NS	• 그린커피빈(체지방) :23억		• 콜레우소포스콜리(체지방) :122억
뉴트리		• 클라겐(피부) :99억	
프롬바이오	• 메스틱(위건강) :29억 • 와일드망고(체지방) :17억	• 보스웰리아(관절) :71억	

국내 건강기능식품 기능성별 인정현황 (자료 : 한국건강기능식품협회)

(3) 체지방감소 기능성 원료 인정 및 수입원료 현황

- 체지방량은 식이로부터 섭취된 지방의 흡수를 억제하거나, 축적된 체지방 산화를 촉진시키거나, 지방합성의 억제, 식욕조절 등을 통해 조절될 수 있으며, 이를 통해 '체지방 감소' 기능성을 설명.

- 체지방감소 기능성원료 인정 현황 (2020. 8. 기준, 식품의약품안전처)을 보면, 총 33건수 중 고시된 원료로 전환된 원료로는 5건을 제외하고 28건이 개별인정 원료.

- 2010년 채택된 '유전자원에 대한 접근 및 이익의 이용으로 발생하는 이익의 공정하고 공평한 공유 (Access and Benefit-Sharing, ABS)에 나고야 의정서'가 2014년 발효되었고 2016년 10월 기준 총 86개국이 비준하였음. 나고야 의정서는 의약품, 화장품 등의 전반적인 바이오산업 분야에서 파급효과가 클 것으로 예상되고 있는데, 특히 국내 바이오 기업들은 해외 유전자원에 크게 의존하고 있어서 나고야 의정서는 부담이 되고 있는 실정. 2004년부터 2018년까지 수입 및 국내제조 기능성 원료 인정현황을 보면 전체 인정건수에서 수입원료가 약 70%를 차지할 정도로 의존도가 높고 건강기능식품 수출액은 2019년 기준 1,427억원인데 비해 수입액은 9,176억원에 이르는 등 국내 제품의 수출 비중이 상당히 적은 상황임.

- 국내 **체지방 감소 건강기능식품의 개별인정형**으로 콜레우스포스콜리추출물, 미역등 복합추출물, 시서스추출물, 와일드망고종자추출물, 핑거루트추출분말 등과 **고시형**으로 가르시니아 캄보지아 추출물, 녹차추출물, 공액리놀레산 등 다수의 천연물 또는 이의 정제품이 개발되어 판매되고 있으나, 언급한 모든 소재들은 국내식물에서 유래한 원료가 아닌 대다수 **해외 원료에 의존하고 있음**.

- 체지방감소 기능성 원료(고시형, 개별인정형) 매출 순위 (15억 이상 매출 기준)

구분	원료명	원료생산	
		국내	해외
1	고시형	가르시니아캄보지아추출물	
2	고시형	녹차 추출물	
3	고시형	키토산/키토올리고당	
4	고시형	공액리놀레산	
5	개별인정형	콜레우스포스콜리추출물	
6	개별인정형	미역등복합추출물(잔티젠)	
7	개별인정형	시서스추출물	
8	개별인정형	핑거루트추출물(판두라틴)	
9	개별인정형	풋사과추출물애플페론	
10	개별인정형	그린마테추출물	
11	개별인정형	그린커피빈추출물	
12	개별인정형	와일드망고 종자추출물	
13	개별인정형	레몬밤추출물혼합물	

<체지방 감소 소재 원산지>

소재명	가르시니아 캄보지아 추출물	공액리놀레산	녹차 추출물	키토산	콜레우스 포스콜리 추출물	레몬 밤 추출물 혼합분말	보이차 추출물	그린커피빈 추출물	시서스추출물	풋사과 추출물 애플페론
구분	고시형	고시형	고시형	고시형	개별인정형	개별인정형	개별인정형	개별인정형	개별인정형	개별인정형
일일섭취량	원료로서 750~2900 mg/일	원료로서 1.4~4.2 g/일	카테킨으로서 0.3~0.5 g/일	원료로서 3~4.5 g/일	원료로서 500 mg/일	원료로서 1,390 mg/일	원료로서 1 g/일	원료로서 500 mg/일	원료로서 300 mg/일	원료로서 600 mg/일
가능제형	캡슐, 정제, 분말, 액상, 젤리	캡슐, 액상	캡슐, 정제, 분말	정제	정제, 분말	정제, 분말, 액상, 젤리	정제, 분말	정제, 분말, 액상, 젤리	정제, 분말	정제, 분말, 액상, 젤리
원산지	인도산	네덜란드	인도산	베트남산	인도산	스위스산	중국산	인도산	인도산	중국산
지표성분	Total (-)-HCA	공액리놀레산	Catechin	Chitosan	Forskolin	Rosmarinic acid	Gallic acid	Chlorogenic acid	Quercetin, Isohamnetin	Applephenon
특장점	항산화력이 지방으로 합성 저해	기초대사량 증가, 지방분해 촉진	3중 기능성 (체지방감소, 콜레스테롤 개선, 항산화)	지방산 소화, 흡수 억제	기초대사량 증가, 지방분해 촉진	레몬밤 50잔의 로즈마린산 함유, 2중 기능성 (체지방 감소, 콜레스테롤 개선), 한국인 인체 적용	보이차 39잔의 갈산의 양 함유, 섭취 중단 후 감소 효과 유지	카페인 제거, 활성성분만 추출, 지방 분해 촉진	식욕억제, 지방흡수 억제, 지방대사 저해	복부비만 예방에 적합한 소재, 아살루사과 폴리페놀 250배, 섭취 중단 후 감소 효과 유지

- 따라서 지금까지 **해외원료에 의존한** 소재 대신 **나고야의정서** 대비하여 예로부터 식품으로 사용하고 있는 **국내 자생 식물**을 이용함으로써 부작용이 최소화된 **항비만 효능 우수 제품**을 개발하는 것이 **중요함**

- 이에 국내에서 자생하고 있는 금불초 복합물을 활용한 체지방 기능성 소재를 개발함에 따라 국내 재배 농가와 대단위 재배지 확보로 원료 수급과 품질관리 비용절감 뿐만 아니라 **해외 원료 사용에 따르는 로얄티 지불이 없고 이를 수출로 연장시킴**으로서 **경제적 가치는 증대할 것임**.

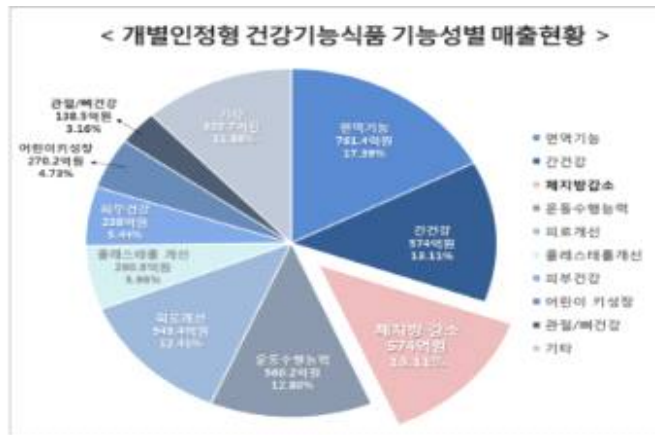
▪ **시장 현황**

(1) 체지방감소 기능성 건강기능식품 시장현황



체지방감소 기능성 건강기능식품 매출추이 (자료 : 식품의약품안전처)

주) 1개 원료가 2개 이상의 기능성을 가지는 경우 중복으로 합산되어 전체 매출액과 일치하지 않음



개별인정형 건강기능식품 기능성별 매출현황 (자료 : 식품의약품안전처)

■ 주요 수요처 현황

- 체지방감소 기능성 원료별 사업화 및 원료 원산지 현황

원료	구분	허가업체	섭취량	원산지	사업화	성공요인
APIC대두배아추출물 복합물	개별인정형	(주)에스트라/AP	700	해외	O	마케팅
<i>Lactobacillus gasser</i> BNR17	개별인정형	(주)에이스바이옴	100억	해외	O	마케팅
L.복합물 HY7601 + KY1032	개별인정형	한국야쿠르트(주)	100억	해외	△	
L-카르니틴 타르트레이트	개별인정형	대상(주) 외 1	2,000	해외	X	
가르시니아카ம்பोज아추출물	고시형		1,150 ~	해외	O	마케팅
공액리놀레산	고시형		1,400 ~	해외	△	
그린마떼추출물	개별인정형	(주)삼정향료 외1	3,000	해외	X	
그린커피빈추출물	개별인정형	주영엔에스(주)	400	해외	△	
갯잎추출물(PF501)	개별인정형	(주)휴온스내추럴	2,700	국내	X	
녹차추출물	고시형		750~	국내.외	O	
돌외잎주정추출분말	개별인정형	지바이오텍 외 1	450	국내	X	
디글리세라이드	개별인정형	CJ제일제당(주)	-	국내	X	
락토페린 (우유정제 단백질)	개별인정형	라이온코리아(주)	300	해외	X	
레몬 밤 추출물 혼합분말	개별인정형	(주)안지오랩	1,380	해외	△	
마테열수추출물	개별인정형	블루그린링크(주)	3,000	해외	X	
미역등복합추출물(잔티젠)	개별인정형	(주)노바렉스	600	해외	O	마케팅
발효식초식류복합물	개별인정형	대상(주)	22mL	국내	X	
보이차추출물(복합기능성)	개별인정형	주영엔에스(주)	1,000	해외	△	
서목태펩타이드(복합기능성)	개별인정형	태경농산(주)	4,500	해외	X	

시서스추출물	개별인정형	(주)뉴트라팜텍	300	해외	O	마케팅
와일드망고종자추출물	개별인정형	(주)프롬바이오	300	해외	O	마케팅
우뭇가사리추출물	개별인정형	(주)뉴트리	1,000	국내	X	
자몽추출등복합물(Sinetrol)	개별인정형	(주)알피바이오	900	해외	△	
중쇄지방산 (MCFA) 함유개선	개별인정형	대상(주)	-	국내	X	
중쇄지방산함유개선	개별인정형	롯데삼강	-	국내	X	
콜레우스폴스폴리추출물	개별인정형	주영엔에스외 1	500	해외	O	
키토산/키토올리고당	고시형		3,000 ~	해외	X	
풋사과추출물 애플페논	개별인정형	(주)서흥캡셀 외1	600	해외	△	
핑거루트추출분말(복합기능성)	개별인정형	(주)한국야쿠르트	600	해외	△	
해국추출물	개별인정형	(주)뉴트리	600	해외	신규	
히비스커스등복합추출물	개별인정형	CJ제일제당(주)	2,079	해외	X	

- 국내 수요처의 개별인정형 원료 사업화 현황을 살펴보면 유명인을 내세운 마케팅 홍보가 성공의 결정적 요인으로 작용하며 이 역시 **해외원료가 대부분**을 차지함. 또한 효능이 좋을수록 부작용이 동반 상승하여 실패 요인으로 작용.

- 현재 체지방 기능성 원료 1위 매출을 보이는 가르시니아카모보지아추출물은 섭취 시 주의사항이 신설됨. 한국보건과학연구원(NECA)은 가르시니아가 급성 간염, 간부전과 같은 간손상과 급성 심근염·심장빈맥과 같은 심장질환을 일으킬 가능성이 있다는 문헌 연구 결과를 내놓고, 간 질환, 신장 질환, 심장질환 등의 기능에 이상이 있거나 복용하는 약물이 있는 경우, 알레르기 또는 천식이 있으면 섭취 전 전문가와 상담하길 바란다는 내용을 발표. 또한, 체지방 감소·혈중 콜레스테롤 개선에 쓰이는 녹차추출물은 기능 성분인 카테킨을 구성하는 성분 중 하나인 에피갈로카테킨갈레이트(EGCG)가 간독성을 유발할 가능성이 있어 일일섭취량을 하루 300mg 이하로 정했음. 체지방 감소에 도움을 주는 그린마테추출물 또한 카페인 많이 함유했다는 사실이 확인돼 카페인 규격이 표기됨 (중앙일보, 2018.01.04.).




- 따라서, 예로부터 식품으로 사용하고 있는 금불초 복합물을 활용한 체지방 기능성 소재를 개발함에 따라 부작용이 최소화된 **항비만 효능 우수 제품을 개발**이 필요할 뿐만 아니라 **해외 원료 사용에 따르는 로열티 지불이 없고 이를 수출로 연장시킴으로서 경제적 가치는 증대할 것임.**

▪ **국내 경쟁기관 현황**

- 국내 체지방 감소 건강기능식품의 **고시형 원료**인 가르시니아카모보지아추출물, 키토산, 공액리놀렌산, 녹차추출물을 주요 성분으로 한 제품 판매처는 에버비키니, GC녹십자 웰빙, GRN, CJ 제일제당, 뉴트리데이, 그린몬스터와 한미양행, 아모레퍼시픽 등의 업체.

- 국내 체지방 감소 건강기능식품의 **개별인정형 원료**인 콜레우스포스폴리추출물, 와일드망고, 핑거루트추출분말, L-카르니틴타르트레이트, 레몬방추출물 혼합분말, 시서스추출물을 주요 성분으로 판매처는 동국제약, 네추럴라이즈, 프롬바이오, 한국생활건강, 뉴트리, GRN, 스키니랩, 슬림엣지, 헬스발란스, 휴림 등의 업체.

- 국내 체지방감소 기능성 건강기능식품 (고시형 원료)

주요 성분	제품명	부 성분	단점
가르시니아 카모보지아추출물 (고시형 원료)	 콜레로벨라 (에버비키니)	키토산, 녹차추출분말, 마테추출분말, 콜라겐 등	- 복부 불편감, 두통, 발한, 저혈당증, 피로, 신경과민, 설사 등의 부작용이 보고됨. - 미국에서는 혈중 간 효소 변화, 황달 등의 간손상 부작용 이 보고됨.
	 가르시니아 다이어트 (GC녹십자 웰빙)	마테추출분말, 녹차추출분말, 콜라겐 등	
	 분홍이 (GRN)	알로에전잎, 옥타코사놀, 은행잎추출물 등	

		팻다운 파워번 마스터 (CJ제일제당)	-	
키토산 (고시형 원료)		더블아웃 키토산 (오이샷)	녹차추출분말, 마테추출분말, 핑거루트분말 등	- 과다 복용시 설사, 구토, 팽만감 - 지용성 성분 흡수 저해 - 간혹 감각류 알레르기
		다이어트 키토산 올뉴 (뉴트리 디데이)	마테추출분말 등	
		키토산 3200 (그린몬스터)	녹차추출물 등	
공액리놀레산 (고시형 원료)		맥스 4200 MAX (오이샷)	-	- 권장 복용량이 3-4g으로 다소 많은 양을 복용 - 간 비대화 유발 - 과다 복용시 설사, 구토, 팽만감, 오심 유발
		번업 12 (한미양행)	녹차추출물, 과리나추출물, L-카르니틴, 캡사이신 등	
		더 리얼 핏 버스터 (더하기)	코엔자임 Q 등	
녹차추출물 (고시형 원료)		바이탈 뷰티메타그린 (아모레퍼시픽)	녹차씨추출물분말, 녹차꽃추출물분말 등	- 과다 복용시 심장에 무리를 주거나, 간독성 유발 - 위축성 변화 및 소화기능 저해 - 설사, 구토, 속쓰림
		다이어트14in1 녹차카테킨+ (그린몬스터)	알로에아보레센스분말 등	

- 국내 체지방감소 기능성 건강기능식품 (개별인정형 원료)

주요 성분	제품명	부성분	단점
콜레우스 포스콜리추출물 (개별인정형 원료)		셀레늄건조효모 등	- 과다 복용 시 복통, 두통, 홍조 등을 유발 - 저혈압 환자나, 혈압약 및 항응고제와 함께 복용시 주의
		가르시니아캄보지아추출물, 녹차추출분말, 풋사과추출분말 등	
와일드망고 종자추출물 (개별인정형 원료)		테아닌 등	- 수면장애, 두통 소화관련 이슈 등 - 당뇨 및 혈압질환 환자 유의
		가르시니아캄보지아추출물, 키토산분말 등	
핑거루트	판도라	알로에베라추출분말,	- 과다 복용시 복통, 설사,

추출분말 (개별인정형 원료)		다이어트 (뉴트리)	병풀추출분말 등	두통 등을 유발
L-카르니틴타르 트레이트 (개별인정형 원료)		연녹이 (GRN)	녹차추출분말, 알로아베라, 돌외잎주정추출분말 등	- 과다 복용시 메스꺼움, 구토, 설사유발 - 갑상선 기능저하 환자에 유의
		엘카슬림 엘카르니틴 (네이처그린라 이프)	가르시니아캄보지아추출물, 녹차추출물, 콜레우스포스콜리추출물 등	
시서스추출물 (개별인정형 원료)		행복한 시서스다이어 트 (헬스밸런스)	레몬밤잎추출분말, 녹차추출분말 등	- 과다 복용시 두통, 설사, 복통, 불면, 입 마름 등
		시서스스피드 다이어트 (휴럽)	해조분말, 보이차추출분말, 레몬밤추출분말 등	
레몬밤추출물 혼합분말 (개별인정형 원료)		이너컷 Ob-x 레몬밤 다이어트 (스키니랩)	그린커피빈추출분말, 마테추출분말 등	- 과다 복용시 두통, 배뇨통증, 체온증가, 구토, 복통, 현기증 - 녹내장치료약 및 갑상선관련 약물 복용 환자 유의
		원킬 다이어트 오비엑스 레몬밤 (슬림엣지)	치커리뿌리추출물 등	

나. 국외 기술 수준 및 시장 현황

▪ 기술 현황

(1) 글로벌 건강기능식품

- 2018년 세계 보충제(Supplement) 매출액은 약 1,358억 달러이며, 전년 대비 5.6%의 성장률을 보임. 최근 5년간 평균 5.6%의 안정적인 성장률을 유지하고 있어 향후에도 안정적 성장이 예상되며, 미국은 34.0%로 보충제 시장점유율에서 가장 큰 비중을 지속적으로 유지.



세계 보충제 시장 매출액 및 성장률, 2008-2018

자료 : New Hope Network, Global Supplement Business Report (2018, 2019)

- 중국은 최근 현대인의 식습관 및 생활패턴의 변화로 18세 이상 **중국어인 비만율이 35%**에 이룸.
- 외모와 건강에 대한 관심이 나날이 높아지면서 뷰티 관련 건강보조식품에 대한 수요가 늘었고, 현재 중국 건강보조식품 산업 중 6.51%를 점유.

- 2023년까지 5년간 연평균 8.24% 성장률 전망(자료: 中国投资咨询网).
- 2018년 중국 체중관리 건강기능식품 판매액은 120억 위안으로 전년대비 9.2% 증가
(자료 : Euromonitor, 东北证券, 前瞻网, 天猫 및 칭다오무역관 자료).
- 2019년 중국 건강보조 식품 시장규모는 2,844억 위안(약 47조 원)으로 전년대비 18% 증가.

(2) 글로벌 건강기능식품의 개념

- 국가별 건강기능식품의 개념 및 범위는 국가 간에 차이가 있으며, 이를 표로 정리함.
- 주요 국가별 건강기능식품의 개념 및 범위

국가	내용	
미국	명칭	Dietary Supplement
	관리기관	FDA
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 비타민, 미네랄, 허브 또는 보타니컬, 아미노산 ✓ 식이섭취량을 증가시키고 보충하기 위해 사용하는 보충제 ✓ 위에서 언급된 성분의 농축물, 구성성분, 추출물 또는 조합물
EU	명칭	Food Supplements
	관리기관	각 국가별 관할기관
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 정상적인 식단을 보충하기 위하여 영양적 또는 생리학적 효과가 있는 영양분, 또는 기타 물질의 집중된 원료로 단독 또는 조합하여 섭취하는 식품 ✓ 캡슐, 정제, 환약 및 기타 유사한 형태와 액체의 앰플, 드롭 분배형 병 및 측정된 소량 단위로 섭취하도록 고안된 액체, 분말 및 유사한 형태
러시아	명칭	Biologically Active Food Supplements
	관리기관	ROSPOTREBNADZOR
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 식품 또는 생물학적 물질 및 그 복합체로 식이를 풍부하게하기 위해 식품과 함께 또는 직접 섭취하거나 식품에 도입하려는 천연 생물학적 활성물질과 자연성분으로 구성된 물질 ✓ 비타민, 미네랄, 아미노산, 식이섬유 및 대체의약품
캐나다	명칭	Natural Health Products
	관리기관	Health Canada
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 건강을 회복 또는 유지하기 위해 사용되는 자연물질 ✓ 식물, 동물, 미생물 및 해양자원으로 만들 수 있음 ✓ 정제, 캡슐, 용액, 크림과 같은 다양한 형태로 존재함 ✓ 비타민, 미네랄, 허브요법, 식물을 기반으로 하는 건강제품, 동종요법, 전통의약품, 프로바이오틱스, 효소 ✓ 천연성분을 포함한 특정 개인위생용품
호주	명칭	Complementary Medicines
	관리기관	Complementary Medicines
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 허브, 비타민, 미네랄, 영양보충제, 동종요법 및 특정 아로마 테라피 조제와 같은 성분을 함유한 ‘보완의약품’ (Complementary Medicines)을 의미함
뉴질랜드	명칭	Dietary Supplements
	관리기관	MEDSAFE
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 규정된 복용량 형태로 포장되어 식품에서 일반적으로 파생된 물질의 섭취를 보충하기 위한 것임

		✓ 아미노산, 식용물질, 허브, 미네랄, 합성영양소, 단일 또는 복합 비타민
일본	명칭	보건기능식품, 특정보건용식품, 영양기능식품, 기능성표시식품
	관리기관	소비자청
	정의 및 범위	✓ 건강을 위한 기능을 가진 성분을 함유하고 있으며 인체에 생리적 영향을 미치는데 공식적으로 승인된 식품을 의미함 ✓ 특정 건강을 위한 식품(FOSHU)은 혈압이나 혈중 콜레스테롤을 포함한 건강상태를 조절하고자 하는 사람들이 건강 또는 특수 건강상태를 유지 및 증진을 위해 섭취하기 위한 것임 ✓ 특정 보건용식품(개별허가형), 영양기능식품(기준규격형), 기능성표시식품
중국	명칭	보건식품 (Health Food)
	관리기관	국가식품의약품감독관리총국
	정의 및 범위	✓ 특정 보건기능이 있고 비타민, 미네랄 등의 보충을 목적으로 하는 식품 ✓ 질병치료를 목적으로 하지 않고 인체에 위해하지 않은 식품을 의미함

▪ **국외 시장 현황**

(1) 글로벌 건강기능식품 시장 트렌드

- 2018년 세계 보충제 매출액은 약 1,358억 달러이며, 전년대비 5.6%의 성장률을 보였고, **미국은 시장점유율이 34%로 1위를 차지하고 있으며 중국이 15%**, 서유럽 13%의 순으로 나타났으며, 한국이 속한 기타 아시아 국가들은 세계시장에서 11%를 차지하고 있음.



2019년 국가별 보충제 시장점유율(단위 : %)

자료 : New Hope Network, Global Supplement Business Report 2019

(2) 주요 국가별 건강기능식품 시장동향

- **미국은 2008년부터 2022년까지 연평균 성장률(CAGR)이 약 6.1%로 예상되며, 2022년에는 약 584억 달러에 달할 것으로 전망.**

- Sport Nutrition · Meal Replacement · Homeopathic Supplement · Specialty Supplement는 연간매출 약 202억 달러를 기록하여 전년대비 6.1% 성장하였으며 2015년부터 2022년까지 연평균 성장률(CAGR)이 약 6.0%로 지속적으로 미국 보충제 시장을 주도하고, Herbs · Botanicals은 연 매출 약 88억 달러와 함께 전년대비 9.4%의 **가장 높은 성장률을 기록하고 있음.**

- 중국은 2018년 연간 매출액은 약 201억 달러에 달했으며, 전년대비 7.2%가 성장하였고 2008년부터 2022년까지 연평균 성장률 (CAGR)이 약 9.0%로 **2022년에는 약 268억 달러를 돌파할 것으로 예상**.
- 중국 소비자들이 건강에 대한 관심이 높아지고 양질의 스포츠 영양제품에 대한 수요가 증가함에 따라 미국에 이어 2위를 차지.



미국과 중국 보충제 시장 매출액 및 성장률

자료 : New Hope Network - Global Supplement Business Report (2018, 2019)

- 2018년 중국 보충제 시장의 품목별 시장점유율에서 **Herbs · Botanicals이 약 42.9%로 가장 높게** 기록을 나타냄.

(3) 해외 비만 기능성 건강기능식품 시장현황

- 일본 건강보조식품 시장 :

- 2018년 일본 건강보조식품 시장은 약 7,814억엔 규모에 달했으며 전년대비 1.4% 성장.
- 현지 인터넷쇼핑몰 인기 상품 순위의 1~3위가 영양밸런스 및 체중조절 관련제품.

- 말레이시아 건강보조식품 시장 :

- 말레이시아는 동남아 국가 중 1위의 비만과 당뇨 유병률 (20-79세 인구중 16%)을 기록하고 있음.
- 말레이시아 정부는 2018년 국가예산의 10.4%인 67억 달러를 공공보건에 투입하였고, 이 중 10 억 달러는 성인병관련 의약품, 건강보조식품 지원.
- 2018년 미국 International Trade Administration의 보고서에 따르면 중국제품이 26.1%로 1위의 시장점유율을 차지하고 있으며, 그 뒤로 스위스(23%), 태국(14.7%), 독일(7.1%), 미국(5.7%)순으로 조사됨.

- 호주 건강보조제 시장 :

- 17-18년 기준 호주 비타민 및 건강보조제(vitamin and supplement) 내수 시장 규모는 6억2,350만 호주달러로 최근 5년간 약 1.9% 성장.
- 비타민, 유산균 등 일반 건강 및 웰빙 제품 판매가 가장 많았으며(Health and wellbeing products, 63.0%), 뒤이어 단백질, 보충제 등을 포함하는 스포츠 영양제품(Sports nutrition products, 21.5%), 체중감량 제품(Fitness and weight-loss products, 11.5%), 건강식품 (health foods, 4.0%) 순으로 시장이 형성됨 (자료: IBIS world).

- 네덜란드 건강보조제 시장 :

- 2018년 전년대비 4.2% 성장 해 약 1억 5800만 유로를 달성.


· 커큐민과 칸나비디올 같은 상대적으로 새로운 유형의 보조제품 수요가 급증.

▪ **국외 경쟁기관 현황**

- 세계 보충제 시장점유율 1위인 미국의 체지방 감소 제품 중 GNC, Natures craft, Nature' s Herbal products life와 2위의 점유율을 갖고 있는 중국의 체지방 감소 제품 중 Baschi, Guangzhou yan xiang Blo 등의 주요 성분을 보면 **천연에서 유래한 원료가 대부분을 차지.**

- 해외 체지방 감소 기능성 건강기능식품

국 가	제 품 명	성 분	비 고
미국	 Apple cider vinegar complex (Natures craft)	Organic apple cider vinegar powder, cayenne pepper 등	- Delayed stomach emptying, Digestive side effects, Low potassium levels and bone loss
	 Keto max (Enhanced athlete)	Beta-Hydroxybutyrate, L카르니틴타르트레이트, 녹차추출물 등	- Constipation, keto flu, kidney damage
	 Burn 60 (GNC)	Guarana seed extract, black tea leaves extract 등	- Heart palpitations, Insomnia Headaches
	 Garcinia cambogia 1400mg complex (Nature' s Herbal products life)	Garcinia cambogia extract	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
유럽	 Garcinia cambogia (BiopharmX)	Garcinia cambogia extract, caffeine 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
	 Xenadrine Ultimate (Xenadrine)	Green coffee bean extract, caffeine	- Insomnia, Nervousness, Restlessness, Nausea
중국	 Li shou Maxx (Baschi)	Cactus extract, Garcinia cambogia extract, white kidney bean extract 등	- Dry mouth, Sweating, Dizzy, Tired easily
	 Super Slim Pomegranate (Guangzhou yan xiang Blo)	Garcinia cambogia extract, konicing Nut, 곤약추출분말 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
일본	 Onaka (Pillbox)	Kudzu' s flower extract, palatinose	- Skin itchiness, Stomach upset, Dizziness
	 낮카타코토니 (Graphico)	가르시니아캄보지아추출물, 덩굴강낭콩추출물, 연잎추출분말 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
	아시요시 (토탈뷰티디자인)	메리로토추출물, 말우라지로추출물,	- Liver damage and bleeding problems

		나기이카다에키스분말 등	when used in large amounts.
--	---	--------------	-----------------------------

1-4. 연구개발의 중요성

가. 비만과 질병

- 비만이란 유전적 원인 또는 생활 습관상의 원인에 의하여 체내에 과도한 지방이 축적되는 상태로 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장병, 노졸증, 암 등의 주요 건강 위험 인자이며, 비만과 이로 유발되는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계 질환 같은 대사성질환이 전 세계적으로 심각한 사회문제로 대두
 - **대사질환:** 체질량 지수가 증가할수록 당뇨병, 고혈압의 유병률이 증가함. 비만으로 인한 대사질환은 심뇌혈관의 증가를 초래하고 급성심근경색, 뇌경색의 원인이 됨
 - **암:** 2016년 세계보건기구 산하 국제암연구소(IARC)에서 비만과 관련된 암 13가지를 발표함. 1) 식도암 2) 위암 3) 대장/직장암 4)간암 5) 담낭암 6) 췌장암 7) 폐경 후 유방암 8) 자궁내막암 9) 난소암 10) 신장암 11) 수막종 12) 갑상선암 13) 다발성 골수종
 - **사망률:** 체질량지수를 적용하여 비만도를 평가한 결과, 과체중 기준인 25 kg/m² 이상부터 사망률이 증가함

나. 체지방 감소 건강기능식품의 한계

- 비만 치료 및 체지방 감소 건강기능식품
 - 비만 치료의 소재 및 방법에 대한 연구 및 투자가 활발히 진행되고 있으나, 비만 치료를 위해 개발된 합성 의약품은 효과에 비해 부작용이 심각하여, 종래의 약물에 의한 **치료중심에서 예방중심으로 그 요구가 증대하고 건강기능식품에 대한 가치가 부각되고 있음**
 - 체지방 감소 기능성 원료 중 비교적 큰 시장 규모를 보이고 있는 제품으로는 가르시니아 캄보지아 추출물, 공액리놀레산, 녹차 추출물이 있음. (2014년 기준 국내 가르시니아 캄보지아 추출물 원료 시장 점유율: 47.1%)
 - 가르시니아 캄보지아 섭취 시 간기능 이상, 구토 등의 이상반응이 보고됨에 따라 식약처 상시적 재평가 대상이 되어 섭취 주의 사항이 강화되었음. 또한 녹차추출물, 그린마테 추출물의 경우 카페인이 포함되어 있어 카페인에 민감한 사람의 경우 섭취 시 주의가 요구되며, 영유아, 임산부 섭취 주의 항목이 신설되었음. 와일드망고종자추출물 또한 상시적 재평가 대상이 되어 영유아 및 임산부 섭취 시 주의 항목이 신설됨
 - 항비만 효과는 높고 부작용이 적은 새로운 작용기전을 가진 식품 물질의 개발이 절실히 요구됨에 따라, 식품성분이 인체에 미치는 효능과 기능이 과학적으로 규명되고 있으며 **체중 조절용 건강기능식품시장은 전 세계적으로 기능성 식품 중 가장 큰 시장을 형성해 가고 있음**

- 체지방감소 기능성 원료 인정 현황의 문제점 (고시형 원료)

원료명	인정번호	기능(지표) 성분	체지방 감소 기전	기타사항
가르시니아 캄보지아추출물	고시된 원료로 전환	Total (-)-HCA	• 지방합성 관련 효소인 fatty acid synthase(FAS), acetyl-CoA carboxylase(ACC) 등의 활성을 저하	상시적 재평가 대상
키토산	고시된 원료로 전환	Chitosan (80%이상)	• 지방과 결합해 끈적한 겔 형태로 변하며 뭉쳐진 키토산과 지방질은 체내로 흡수되지 못하고 변으로 배출	갑각류 알레르기 환자는 복용할 수 없음

자료 : 2019 건강기능식품과 기능성식품소재 시장현황

- 체지방감소 기능성 원료 인정 현황의 문제점 (개별인정형 원료)

원료명	인정번호	기능(지표) 성분	체지방 감소 기전	기타사항
그린마테추출물	제2006-20호	Green Mate Extract EFLA® 92	<ul style="list-style-type: none"> 지방합성 및 지방산화에 관여하는 유전자를 조절함 	상시적 재평가 대상
와일드망고 종자추출물	제2014-28호	Ellagic acid	<ul style="list-style-type: none"> 지방합성 인자(PPARα, Adipocyte-specific Protein Gene) 발현 억제, 에너지 대사 효소(Adiponectin) 활성화 	상시적 재평가 대상
녹차추출물	제2010-34호	Catechin	<ul style="list-style-type: none"> 에너지 소비 및 근육의 β-oxidation 활성이 증가 	상시적 재평가 대상
히비스커스 등 복합추출물	제2004-7호	① 키토산 ② (+)-HCA ③ L-carnitine	<ul style="list-style-type: none"> 지방합성 관련 효소인 fatty acid synthase(FAS), acetyl-CoA carboxylase(ACC) 등의 활성을 저하 지방과 결합해 끈적한 겔 형태로 변하며 뭉쳐진 키토산과 지방질은 체내로 흡수되지 못하고 변으로 배출 	설사, 두통 보고
APIC 대두배아 열수추출물 등 복합물	제2008-6호	다이드제인, 제니스테인, 글리시틴, L-카니틴	<ul style="list-style-type: none"> 지방대사 인자(CPT-1)을 활성화시켜 지방의 산화를 촉진시킴으로써 저장된 지방의 양을 감소 	대두 알레르기 환자는 복용할 수 없음

자료 : 2019 건강기능식품과 기능성식품소재 시장현황

다. 국내 금불초 및 딱지꽃 의 산업화 연구 필요성

금불초 및 딱지꽃의 원료의 안전성

▪ 국내 인정현황

(1) 금불초

- 식약처에서 고시한 “식품에 사용할 수 있는 원료”에 금불초 잎 부위가 품목번호 A가025500으로 식용가능부위로 명시되어 있음. (「식품의 기준 및 규격」 (제2021-26호, 2021.03.25.)
- 대한민국약전회한약(생약)규격집에 금불초 꽃이 “선복화”라는 이름의 생약으로 등재되어 있음.

(2) 딱지꽃

- 식약처에서 고시한 “식품에 사용할 수 있는 원료”에 딱지꽃 잎 부위가 품목번호 A가053300으로 식용가능부위로 명시되어 있음. (「식품의 기준 및 규격」 (제2021-26호, 2021.03.25.)
- 대한민국약전회한약(생약)규격집에 딱지꽃 전초가 “위릉채”라는 이름의 생약으로 등재되어 있음.
- 조선민주주의인민공화국약전 제8판(2018)에 생약명 위릉채로 등재되어 있음.

▪ 국외 인정현황

(1) 금불초

- 중국-중국약전(The Chinese Pharmacopoeia)
중국약전 (2015 edition)에 금불초(*Inula japonica* Thunb.) 꽃은 중국명 Xuan Fu Hua, 지상부는 중국명 Jin Fei Cao(금비초(金沸草))로 등재되어 있음.

(2) 딱지꽃

- 중국-중국약전(The Chinese Pharmacopoeia)
중국약전 (2015 edition)에 딱지꽃은 중국명 Wei Ling Cai로 등재되어 있음.


- 국제 화장품원료집(ICID)

INCI 명칭 Inula Britannica Flower/Leaf/Stem Extract가 등재되어 있음.

▪ 국내·외 사용현황

- '금불초' 관련 국내·외 제품 유통판매 현황

유통국	제품사진	제품명	제조사	일일섭취량	표시내용	섭취용도
국외		Inula Xuan Fu Hua Concentrated Granules	SUN TEN Bai Cao	1-2 grams, two to three times per day	Cough Stuffiness Vomiting Belching	Herbal supplement
		XUAN FU HUA	TCM zone	1g/pack	-	Herbal supplement
		Inula Flower	Bio Essence Health Science	3~12g	For cough and dyspnea	Herbal supplement
		Xuan Fu Hua	Active Herb	0.5g each, 1~3 times per day	Directs Qi downward. Eliminates phlegm. Moves water. Stops vomiting.	Herbal supplement
		Jin Fei Cao San	Sun Ten		Common cold, flu, allergy, cough, bronchitis, bronchial asthma	Herbal supplement
		JIN FEI CAO TANG CHINESE CLASSICAL LIQUID EXTRACT	Golden Lotus Botanical	Take 1 full tsp. 2 to 3 times daily		Herbal supplement
국내		위메드	셀로맥스	850mg 1일 2회, 1회 2정씩 섭취	구취 제거, 기침, 열을 멈추고 심장병 완화에 효과적	건강기능식품
		작약시크릿	뉴메드	500mg 1일 1회 2정	위건강 (작약추출물 등복합물 (HT074) 내 금불초 추출물 함유)	건강기능식품

	금불초	보담다소니	10~20g을 2L의 물에 끓여 먹는다.	한약재
---	-----	-------	---------------------------------	-----

- ‘딱지꽃’ 관련 국내·외 제품 유통판매 현황

유통국	제품사진	제품명	제조사	일일섭취량	표시내용	섭취용도
국외		Dried Herba Potentillae Chinensis	TCM Herbal			Herbal medicine
		Wei Ling Cai, unsulfured	Affluent Supply INC			Herbal medicine
국내		딱지꽃	동의한재	20~30g을 2L의 물에 넣어 끓여 응용한다.		한방차
		딱지꽃	진도허브	10g을 1L의 물에 넣어 끓여 응용한다.		한방차

▪ 국제지방 감소 기능성 원료의 해외 의존도

- 체지방 감소 기능성 인정 원료는 총 30종으로 가르시니아 캄보지아 추출물, 그린마테 추출물, 정 원료의 원산지 현황은 해외에 의존하고 있어 바이오업계에 가장 위험요소로 국내 자생 금불초복합추출물의 체지방 감소 기능성의 과학적 데이터를 기반 한 산업화 필요

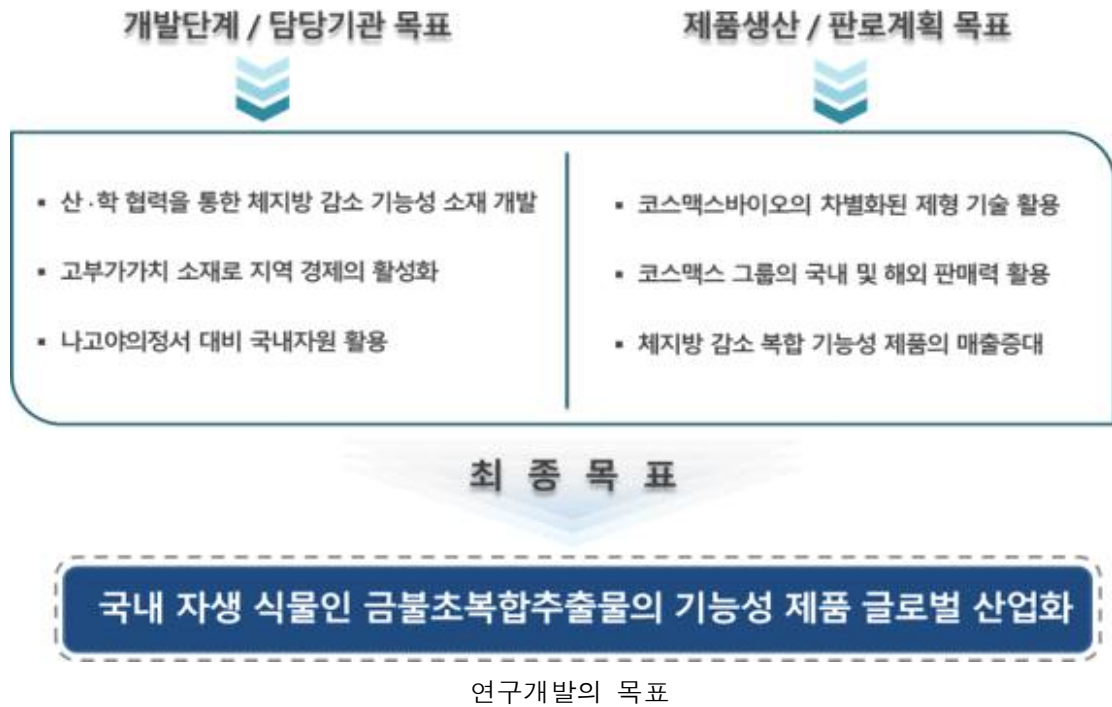
라. 본 연구의 의의

- 국내 금불초복합추출물을 통하여 고부가가치의 기능성 소재로 식품 소재 시장에 촉매제 역할 뿐만 아니라 순천 및 제주도 등을 기반으로 **재배-제조-유통-소비-문화의 전주기 연계 사업 발전을 통한 지역경제 활성화**와 금불초, 딱지꽃 축제 및 복합문화 단지 조성으로 **해외 관광유치를 통해 안정적인 농가 수입과 전 연령층의 고용창출**과 기업의 글로벌 산업화를 추진하고자 함

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

2-1. 연구개발의 최종목표

- 나고야의정서 대비 국내자생 식물인 금불초복합추출물의 체지방 감소 개별인정을 통해 제품을 제조하여 코스맥스 그룹의 관계사가 보유하고 있는 국내 및 해외 판매망을 활용하여 **글로벌 산업화를 추진**



2-2. 연구개발의 세부목표

- 금불초복합추출물과 원료표준화 지표물질 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucaric acid의 체지방 감소 기전 규명
 - 세포 및 동물실험을 통하여 금불초복합추출물의 체지방 감소 효능 확인하였음. 또한, 이를 뒷받침할 수 있는 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucaric acid에 대해 세포 실험을 통하여 체지방 감소 효능 검증
 - 금불초복합추출물의 체지방 감소 메커니즘 (소화·흡수, 지방 분화, 에너지 소비, 에너지 대사 조절, 장내 균총 변화 등) 규명
- 인체적용시험을 통한 금불초복합추출물의 과학적 효능 및 안전성 검증
 - 인체적용시험 진행을 위한 인체적용시험자 자료집 작성
 - 인체적용시험 자료 검토 및 식품의약품안전처 건강기능식품 가이드라인 등을 바탕으로 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발
 - 체질량 지수(BMI)를 기준으로 25 ~ 32 kg/m² 대상으로 금불초복합추출물의 체지방 감소 효과 검증
 - 금불초복합추출물 섭취에 대한 이상반응, 임상병리 검사, 활력징후, 신체계측의 안전성지표를 통해 안전성을 검증
 - 금불초복합추출물의 섭취 안전성 검증을 위해 일반독성시험 진행
 - 단회투여 독성시험
 - 28일 반복투여 용량결정시험
 - 90일 반복투여 독성시험
 - 유전독성: 복귀 돌연변이 시험, 소핵시험, 염색체 이상시험
 - 조제물분석 및 밸리데이션

- 나고야의정서 대비 국내자생 금불초(*Inula japonica*(Thunb))와 딱지꽃(*Potentilla chinensis* Ser)의 복합추출물을 이용한 체지방 감소 개별인정 추진
 - BMI 25 ~ 32 kg/m² 인 사람을 대상으로 금불초복합추출물의 체지방 감소 효과 확인
 - 인체적용시험 결과 및 안전성 시험을 바탕으로 개별인정형 추진
- 금불초복합추출물 표준화 원료 생산 및 제품화
 - 형태학적 및 유전학적 검증을 통한 금불초 및 딱지꽃 모종 재배
 - 순창 및 제주도 등의 재배 기술 연구를 통해 표준화 대량재배 기술 개발
 - 안정적 원료 공급으로 코스맥스바이오에서 다양한 제형 (젤리, 정제, 분말) 개발
 - 표준화 공정 완료된 금불초복합추출물을 통해 완제품 대량 생산
- 체지방 감소 기능성의 국내 자생 소재로서 국내·외 이너뷰티 시장 산업화
 - 임상시험 결과 바탕으로 개별인정형 허가를 위한 자료 준비 및 식약처 제출 및 허가국내 및 해외 전시회를 통해 홍보 및 마케팅
 - NDI 등재로 글로벌 사업화 추진
 - 코스맥스 그룹의 국내 및 해외 관계사를 통해 판매망 구축과 매출

2-3. 연차별 개발목표 및 내용

<1차년도>

○ 연구개발 목표

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

- 금불초 및 딱지꽃 모종 대량 확보 및 재배 조건 확립
- 금불초복합추출물의 품질 표준화 연구
- 금불초 및 딱지꽃의 최적 배합에 따른 추출조건 확립
- 최적 추출조건에 따른 소재의 수용성 제형화

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

- 세포에서 금불초복합추출물의 효능 검증 및 기전 규명
- 금불초복합추출물의 유효/지표물질 성분 분리

○ 개발 내용 및 범위

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

(1) 금불초 및 딱지꽃 모종 대량 확보 및 재배 조건 확립

- 유전자 분석을 통해 검증된 금불초 및 딱지꽃 모종 대량 확보
- 시범재배를 통한 금불초, 딱지꽃 재배 조건 확립 및 재배일지 작성

(2) 금불초복합추출물의 품질 표준화 연구

- 원물 혼입 방지를 위해 국가지정 연구소재은행에 의뢰하여 유전자 분석 진행
- 소재은행 분석법을 토대로 코스맥스바이오 자체 유전자 분석법 셋팅

(3) 금불초 및 딱지꽃의 최적 배합에 따른 추출조건 확립

- 금불초, 딱지꽃의 채집 시기(지역별, 계절별 등)에 따라 추출물을 제조 및 비교하여 최적의 추출 조건 확인

(4) 최적 추출조건에 따른 소재의 수용성 제형화

- 제형 설정을 위한 정제 시제품 제작

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

(1) 세포에서 금불초복합추출물의 효능 검증 및 기전 규명

- 금불초복합추출물에 의한 세포독성 및 지방세포분화 억제 효과
- 금불초복합추출물에 의한 지방분화 전사인자 조절 효과
- 금불초복합추출물에 의한 에너지 대사 조절 인자 분석

(2) 금불초복합추출물의 유효/지표물질 성분 분리

- 금불초복합추출물 표준화 관련 지표성분 규명
- 금불초복합추출물의 지표성분 함량 분석을 위한 동시분석조건 설정

<2차년도>

○ 연구개발 목표

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

- 제일농업법인 등과 협력을 통해 표준화 대량 재배 및 원료 공급
- 인체적용시험에 적용할 표준화 금불초복합추출물 및 정제 완제품 대량 제조
- 인체적용시험 진행을 위한 인체적용시험자 자료집 작성

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

- 금불초복합추출물 비만동물 모델에서 체지방 감소 효능 검증 및 기전 규명
- 금불초복합추출물에 대한 해외 논문 투고 및 게재

3) 위탁연구기관 (네오뉴트라(주)) :

- 체지방 감소 인체적용시험 계획서 개발
- 체지방 감소 인체적용시험 수행

○ 개발 내용 및 범위

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

(1) 제일농업법인과 협력을 통해 표준화 대량재배 및 원료 공급

- 제일농업법인과 계약재배를 통한 국산원료로서의 안정적인 원료 수급

(2) 체지방감소 인체적용시험용 금불초복합추출물 완제품 대량생산

- 체지방감소 인체적용시험용 정제 제형 완제품 대량 생산
- 표준화 공정 완료된 금불초복합추출물 원료 대량생산

(3) 인체적용시험 진행을 위한 자료집 작성

- 인체적용시험 진행을 위한 인체적용시험자 자료집 작성

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

(1) 금불초복합추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방감소 효능검증

- 비만동물 모델을 이용한 금불초복합추출물의 체중감소 및 체지방 감소 효능평가
- 금불초복합추출물에 의한 비만동물모델 지방분화 전사인자조절 분석
- 비만동물모델 분비 호르몬 분석을 통한 금불초복합추출물의 에너지 대사조절 확인

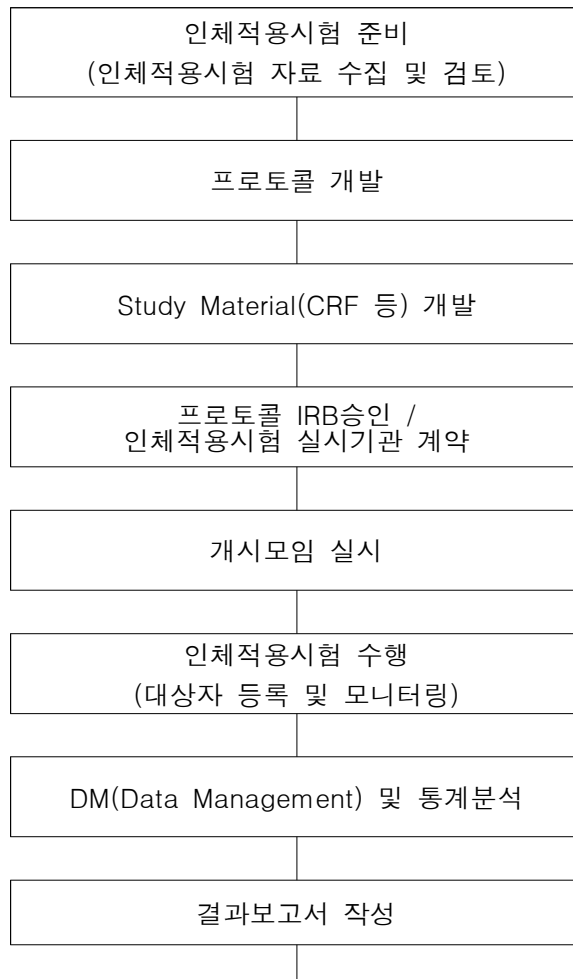
(2) 금불초복합추출물에 대한 해외 논문 투고 및 게재

- 금불초복합추출물의 지방분화 억제기전 연구개발결과를 SCI/E 국제학술지에 투고 및 게재 (JCR 상위 20% 이내, IF=5.0 이상)

3) 위탁연구기관 (네오뉴트라(주)) :

(1) 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발

- 인체적용시험 추진 흐름도



IRB 제출 및 승인

- 선행연구자료 수집 : 선행 인체적용시험, 국내외 학술지, 학술 데이터베이스 등을 활용한 인체적용시험 자료 확보
- 검토 및 선별 : 검색된 인체적용시험 자료의 유형, 시험디자인, 피험자 특성 및 GCP 가이드라인 등에 따라 자료 검토 및 선별작업 실시
- 조사된 인체적용시험 자료 검토 및 식품의약품안전처 건강기능식품 가이드라인 등을 바탕으로 프로토콜 초안 작성
- 인체적용시험계획서는 개발 과정 시 변경될 수 있음.

- 인체적용시험계획서 요약

인체적용시험 제목	체지방 감소에 미치는 EEIP의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험
인체적용시험 의뢰자	코스맥스바이오(주) 경기도 성남시 분당구 판교로 255번길 이노밸리 F동 6층
인체적용시험 실시기관	(주)글로벌의학연구센터 서울특별시 서대문구 충정로 7, 4
인체적용시험 기간	기관생명윤리위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 12개월
인체적용시험 대상	비만인 자
인체적용시험 목적	본 인체적용시험은 비만인 자를 대상으로 EEIP(금불초추출물 등 복합물)를 섭취시켰을 때 대조식품(Placebo)과 비교하여 체지방 감소에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 계획되었다.
인체적용시험 단계 및 디자인	단 계 : 기타 (건강기능식품) 디자인 : 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	시험식품: EEIP(금불초추출물 등 복합물) 대조식품 : Placebo
인체적용시험용 식품 섭취방법	시험식품(EEIP): 1일 1회, 1회 1정 물과 함께 섭취 (금불초추출물 등 복합물로써 700 mg/day) 대조식품(Placebo): 시험식품과 동일한 방법으로 섭취
인체적용시험용 식품 섭취기간	12주
인체적용시험 방법	<p style="text-align: center;">인체적용시험 동의서에 자의로 서명한 인체적용시험 대상자를 대상으로, 방문평가를 통해 선정/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합</p>

	한 인체적용시험 대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정 한다. 배정된 인체적용시험 대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품 또는 대조식품)을 섭취한다.
인체적용시험 대상자 수	90명 (Drop-out(25%) 고려 120명)
선정기준	<ul style="list-style-type: none"> ① 만 19세 이상, 만 65세 이하인 자 ② 방문1과 방문2에 체질량지수(BMI)가 25 kg/m² 이상, 32 kg/m² 미만인 자 ③ 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험 참여에 동의하고, 서면 동의서(Informed Consent Form)를 작성한 자
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> ① 중증의 심혈관계, 면역계, 호흡기계, 위장관/간 및 담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경계, 정신성, 감염성 질환 및 악성종양 등으로 현재 치료 중인 자(단, 시험대상자의 상태를 고려하여 시험자의 판단에 따라 시험에 참여 가능하다.) ② 알코올 사용·유발 장애, 중추 신경 장애가 있는 자 ③ 근골격계 질환으로 운동을 할 수 없을 것으로 판단되는 자 ④ 방문1 기준 1개월(30일) 이내에 체중에 영향을 미치는 약물{비만치료제(식욕억제제, 지방흡수 억제제, GLP-1 수용체 작용제 등), 우울증 및 정신분열증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성 호르몬제, 갑상선 호르몬제}, 체중조절 목적의 건강기능식품/보충제, 한약 및 체중조절용 조제식품을 사용한 자 ⑤ 방문1 기준 1개월(30일) 이내에 고지혈증 약물을 투여하거나 방문1 기준 2주 이내에 오메가3를 섭취한 자 ⑥ 방문1 기준 3개월 이내에 10 % 이상의 체중변화가 있었던 자 ⑦ 방문1 기준 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자 ⑧ Creatinine이 실시기관 정상 상한치의 2배 이상인 자 ⑨ AST(GOT) 또는 ALT(GPT)가 실시기관 정상 상한치의 3배 이상인 자 ⑩ 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압 160 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준) ⑪ 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 항당뇨병제(경구 혈당강하제, 인슐린 등)를 투여하고 있는 당뇨병 환자 ⑫ TSH가 0.1 μU/mL 이하이거나 10 μU/mL 이상인 자 ⑬ 방문1 기준 3개월 이내에 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여했거나, 본 인체적용시험 시작 이후 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여할 계획이 있는 자 ⑭ 임신 중이거나 수유부 또는 본 인체적용시험 기간 동안 임신 계획이 있는 자

	⑮ 본 인체적용시험용 식품 성분에 민감하거나 알레르기가 있는 자 ⑯ 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단하는 자
유효성 평가	● 1차 유효성 평가 변수 ① DEXA를 통한 체지방량, 체지방률 ● 2차 유효성 평가 변수 ① 체중 ② 체질량지수(BMI) ③ 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 허리/엉덩이 둘레비 ④ DEXA를 통한 체지방량, 골격근량 ⑤ CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 ⑥ 혈중 지질: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride ⑦ hs-CRP ⑧ Leptin, LPL
안전성 평가	① 이상반응 ② 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적검사, 뇨검사) ③ 활력징후(맥박, 혈압)

- 조사된 인체적용시험 자료 검토 및 식품의약품안전처 건강기능식품 가이드라인 등을 바탕으로 프로토콜 작성
- 프로토콜 IRB 신청
 - 프로토콜 및 시험문서 등을 작성 완료하여 실시기관(병원) IRB에 신청
 - 초기심의 IRB 신청 서류(실시기관에 따라 상이할 수 있음)

- ① 연구계획서 및 연구계획서 요약
- ② 대상자 설명문 및 동의서(Informed Consent Form, ICF)
- ③ 대상자 모집 문건
- ④ 증례기록서(Case Report Form, CRF)
- ⑤ 피해 보상에 관한 규약
- ⑥ 임상시험자자료집(Investigator's Brochure, IB)
- ⑦ 시험책임자의 최근 이력 또는 기타경력에 관한 문서
- ⑧ 연구비내역서
- ⑨ 이해상충 서약서

- 심의의 결과는 승인·조건부 승인·시정승인·보완·반려 등으로 통보받게 되며, 후속처리가 필요할 경우 이에 대한 수정·보완 실시하여 최종 IRB 승인 획득

(2) 체지방 감소 인체적용시험 수행

- 개시모임 실시
 - 개시모임(Initiation Meeting) : 인체적용시험 실시기관의 연구자 및 연구에 참여하는 연구 간호사, 공동연구자, 약사 등을 모아 시험이 진행되는 기관에서 연구 시작 전에 인체적용시험계획서 및 연구진행에 대한 발표 및 질의응답의 시간을 가지기 위한 연구 모임을 의미
 - 개시모임 수행 업무

- ① 인체적용시험 계획서의 전반적 검토(선정/제외기준, 시험진행 절차, 시험용 제품 투여, 무작위 배정 및 맹검법, 1차 유효성 평가변수 및 기타 자세한 사항들) 및 설명, 논

<p>의, 준수사항(GCP설명)</p> <p>② 인체적용시험 관련 문서 및 물품 등 필요한 자료 제공</p> <p>③ 영상진단의학실 검사(임상병리실) 및 특수 컴퓨터 프로그램과 같은 전문적인 절차에 대한 지침 검토</p> <p>④ Protocol, ICF, CRF, 복용일지 등에 대한 모든 질문사항 및 의문점들에 대한 논의(예. 증례기록서(CRF)기재 지침 및 안전성 보고 지침, ICF적법한 획득절차 등)</p> <p>⑤ IRB승인 및 변경 사항 문서화</p> <p>⑥ 시험 담당자의 역할과 책임</p> <p>⑦ 향후 모니터링 SDV업무계획 소개 및 근거문서(Source Document)정의(모니터링 방문 간격, 모니터링 방문 시 CRC준비사항 등)</p> <p>⑧ 이상반응 및 중대한 이상반응 등에 대한 보고 및 보고 절차</p> <p>⑨ 의뢰자에게 관련 연구에 관한 최신 정보를 제공</p> <p>⑩ 시험기관 내에서의 절차 및 이슈사항</p> <p>⑪ 연구문서의 종류, 보관 및 사용방법 등에 대한 소개(동의서, 시험대상자 로그, 워크시트, 증례기록서, 수불대장, 처방전, 온도기록지 등의 작성법)</p> <p>⑫ 인체적용시험에 사용되는 제품의 수불 일지 확인</p> <p>⑬ 모든 연구 관련 교육 후의 교육기록 문서화</p> <p>⑭ 인체적용시험 실시 전 확보되어야 할 기본 문서들 확인, Investigator Site File(ISF) 검토(기록의 보관) 및 ISF보관 기본문서 설명</p> <p>⑮ 연구자파일 및 약국파일 업데이트(추후 발송되는 뉴스레터 와 IRB 관련 변경 및 승인 사항, Material 인수증 등)</p>

▪ 인체적용시험 모니터링

- 시험대상자의 권리와 복지를 보호가 근거문서(Source Documents)와 대조하여 정확하고 (accurate) 완전하며(complete) 검증이 가능한지(verifiable) 확인
- 모니터링 절차, 시험자 및 관련 연구 인력들에 대한 교육계획 및 절차, 자료처리에 대한 절차, 시험 식품 관리에 대한 절차, 모니터링방문빈도 설정 등 인체적용시험 모니터링 실시 계획을 문서화하여 구체적이고 하기 위하여 인체적용시험 모니터링 실시
- 보고된 인체적용시험 관련 자료체계적인 모니터링을 실시할 수 있도록 함.
- 모니터링 시 주요 점검 내용

연구자 파일	<p>① 연구자 파일의 Subject visit log, Subject screening & enrollment log 업데이트 확인</p> <p>② IRB 문서 등 인체적용시험 관련 문서 및 의사소통 문서 업데이트 확인</p>
근거 문서	<p>① 시험대상자의 ICF 확인</p> <p>② 시험대상자의 방문1~4증례기록서 및 근거문서 확인</p>
약국 파일	<p>① 보관 장소/온도/시험용 식품 보관상태 확인</p> <p>② 약국 파일의 온도기록, 불출현황 확인</p>
기타	<p>① 부족한 material 확인</p> <p>② 쿼리 해결 확인</p>

- KGCP 규정에 의거한 모니터링 보고서 작성

<p>① 모니터링을 실시한 날짜 및 장소</p> <p>② 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 사람의 이름</p> <p>③ 모니터요원이 확인한 사항의 요약</p> <p>④ 임상적으로 의미있는 발견 또는 사건</p> <p>⑤ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준</p>

을 위반한 사항 또는 인체적용시험의 문제점

⑥ 결론

⑦ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항이 재발되지 않도록 조치한 사항 및 조치가 필요한 사항

▪ 연구 상황 보고서 작성

- 의뢰기관, 실시기관 시험책임자 등 인체적용시험 관련자 간의 원활한 의사교환은 인체적용시험 관련자들이 상호 정보를 공유하여 임상연구 활동에 대해 충분히 인지할 수 있게 하고 나아가 시험대상자의 안전과 복지를 보호하며 인체적용시험이 적절하게 수행되도록 함.

- 이러한 인체적용시험 관련자들의 상호 정보 공유를 위하여 연구 상황 보고서(Follow-up Letter, Monthly Report 등)를 작성함.

- 주요내용

① 전반적인 연구 Set-up 현황(계약, 미팅, IB, IP, 시험기관 선정, IRB 초기심의, vendor, e-CRF 완료 등)

② 시험대상자 등록 예정기간

③ 시험대상자 등록 현황(표)

④ 모니터링 진행 현황

⑤ IRB 진행 현황

⑥ 시험대상자 모집광고 진행 현황 등

<3차년도>

○ 연구개발 목표

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

- 금불초복합추출물 체지방 감소 개별 인정형 기능성 허가
- 기능성 소재를 적용한 다양한 제품에 대한 안정성 확인(정제, 캡슐, 액상, 젤리 제형의 유통기한 설정)
- 코스맥스그룹의 국내 외 고객사를 통한 홍보 및 제품 판매

2) 위탁연구기관 (네오뉴트라(주)) :

- 체지방 감소 인체적용시험 수행 및 종료
- DM(Data Management) 및 통계분석
- 인체적용시험 결과보고서 작성

○ 개발 내용 및 범위

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

(1) 개별인정 자료 준비 및 추진

- 체지방감소 인체적용시험 통계분석 완료 후 개별인정 신청서에 필요한 자료 준비

(2) 기능성 소재를 적용한 다양한 제품에 대한 안정성 확인

- 금불초복합추출물 각 제형별 안정성 확인 및 유통기한 설정

(3) 금불초복합추출물에 대한 마케팅 전략 수립 및 판매

- 금불초복합추출물 함유 제품 마케팅, 홍보를 위한 자료 확립

- 판매의 다각화를 위한 국내·외 박람회 참가로 홍보 확립
- 체지방감소 건강기능식품으로 그룹 관계사를 통한 해외 판매 구축

2) 위탁연구기관 (네오뉴트라(주)) :

(1) 체지방 감소 인체적용시험 수행 및 종료

- 2차년도에 계속하여 인체적용시험 대상자 등록 및 검사가 완료될 때까지 지속적 모니터링 수행
- 인체적용시험 종료
 - 마지막 등록된 대상자가 마지막 방문을 끝내고, 모든 데이터가 수집되어 모니터링이 완료된 시점 이후 종료 방문(Close Out Visit)을 시행
 - 종료 방문 시 인체적용시험 중 발생한 문제점이 최종 해결이 되었는지, 관련 기록이 남아있는지, 시험 관련 중요서류들(증례기록서, 연구자 파일, 무작위 배정봉투 등) 점검, 인체적용시험용 식품 등을 점검

(2) DM(Data Management) 및 통계분석

- Database Development
 - Annotated CRF : Final version CRF를 바탕으로 Data Dictionary에서 명시하는 변수에 대한 정의를 기술한 Blank CRF
 - Data Dictionary : Annotated CRF의 자료를 DB에 입력하기 위한 Database Structure로 변수명, 레이블, 속성 등이 정의된 문서
- DVS(Data Validation Specification)
 - 쿼리(Query, 질의) : CRF로 수집해야 하는 자료 중 계획서·CRF 작성 지침에 위반되거나 수집되어야 할 자료의 누락 또는 수집된 자료 간의 일치하지 않는 항목
 - DVS는 쿼리항목을 사전정의 및 목록화하는 과정으로서, Data의 무결성을 최대화하고, 높은 수준의 Data Quality를 이끌어내기 위하여 실시함.
 - Missing Values, Range Checks, Logical Inconsistencies, Protocol Violations 및 적절하지 못한 데이터의 확인 작업 실시
 - DVS Test : 작성된 DVS의 정확성을 확인하기 위해 DVS Test를 수행하며, Dummy Data(질의가 각 항목별에 해당하는 자료가 입력되었을 때는 검출되고, 그렇지 않은 자료가 입력되었을 때는 검출되지 않음을 확인하기 위하여 임의로 만드는 자료)를 작성 및 DVS에 적용하여 제대로 실행되는 지 검증함. Dummy Data와 출력된 결과와의 불일치를 발견할 경우 이를 해결하여 Retest를 시행하고, Discrepancy가 없을 때까지 반복
- DB(Database) Locking
 - Data Cleaning을 확인하고 사전에 정해진 절차에 따라 DB를 잠그는 과정을 의미하며, Data Management 업무의 완료 단계에 해당
 - 실시목적 : 관련자들의 접근 권한을 제한하여 분석이 가능한 자료로 생성하고, 완료된 자료를 저장, 보관하며, 시험 자료의 결과도출, 분석, 제출과정의 데이터 무결성(Data Integrity)을 확보하기 위함.
 - DB Locking 시 점검사항

- ① 모든 Data가 입력되었는가?
- ② Medical Coding이 종료되었는가?
- ③ CRF에 기록된 자료들에 대한 임상적 검토가 종료되었는가?

④ 모든 Query가 해결되었는가? (Query Resolution)

- 통계분석 실시
 - 프로토콜 및 통계분석 계획에 의거하여 인체적용시험의 유효성 및 안전성을 분석함.
 - 통계적 유의성을 $p < 0.05$ 수준에서 판정

(3) 인체적용시험 결과보고서 작성

- 인체적용시험 종료 결과 및 통계분석에 따른 결과를 바탕으로 결과보고서 작성
- 유효성 및 안전성 평가자료에 근거하여 해당 약물의 유용성을 유익성-위험성 차원에서 최종적으로 평가하며, 기존 자료에 비추어 임상적으로 어떤 의미를 갖는지 고찰
- 수록문서

- ① 최종 승인된 인체적용시험 계획서
- ② 최종 승인된 시험자 자료집(Investigator's Brochure)
- ③ 시험 대상자 동의서 및 설명문
- ④ 증례기록서 사본
- ⑤ 인체적용시험 심의에 대한 IRB status
- ⑥ 인체적용시험계획 변경 및 종료 심의의뢰서, 승인통지서
- ⑦ 무작위배정표
- ⑧ 인체적용시험 책임자 서명
- ⑨ 시험대상자 일람표(인구학적 정보, 복용전 특성, 복용 순응도, 병용약물, 유효성 평가결과, 안전성 평가결과)

- 인체적용시험 결과보고서 IRB 신청 및 승인

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

3-1. 연구수행 결과

가. 정성적 연구개발성과

1) 주관기관: 코스맥스바이오(주)

(1) 기술권 확보 (특허 및 논문)

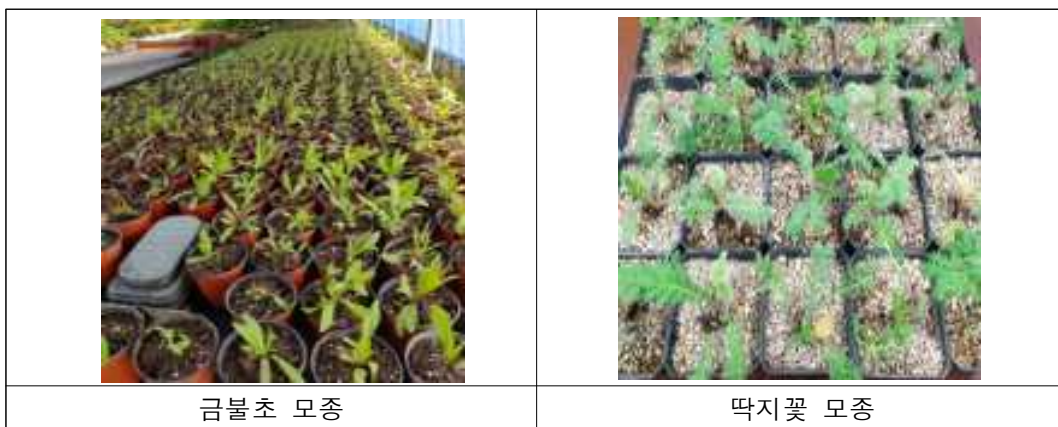
- 10-2189416-0000 (국내) “금불초복합추출물을 유효성분으로 함유하는 비만 예방 및 체지방 감소용 조성물” 등록
- 10-2021-0074314 (국내) “3,3',4-tri-O-methylelagic acid를 유효성분으로 포함하는 피부 개선용 조성물”출원
- 10-2022-0100703 (국내) “아피게닌-7-오-글루크로나이드를 유효성분으로 포함하는 비만 예방 또는 개선용 조성물” 출원
- 10-2022-0100704 (국내) “2,3,4,5-테트라카페오일글루카릭 엑시드를 유효성분으로 하는 비만 예방 또는 개선용 조성물” 출원
- A Botanical Mixture Consisting of Inula japonica and Potentilla chinensis Relieves Obesity via the AMPK Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and HFD-Fed Obese Mice, Nutrients

14(18), 3685(2022) 게재

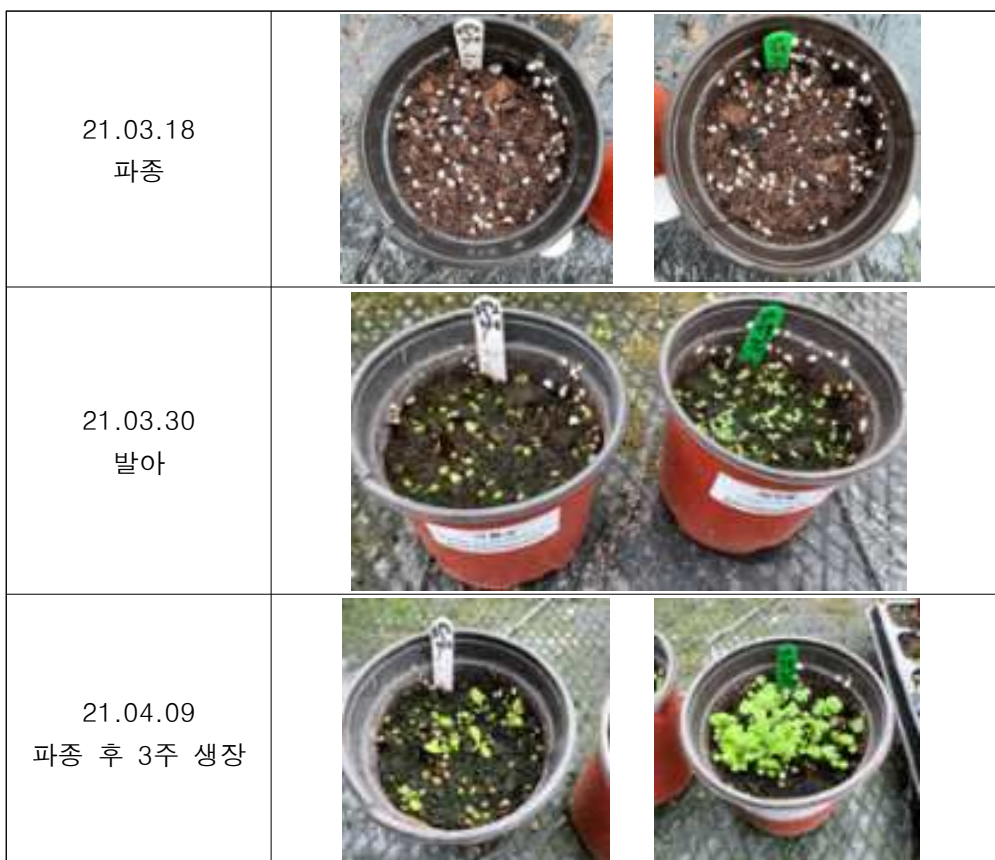
- Potentilloside A, a New Flavonol-bis-glucuronide from the Leaves of *Potentilla chinensis*, inhibits TNF- α -induced ROS Generation and MMP-1 secretion, *Plants* 11(23), 3318 (2022) 게재
- Ethanol Extracts from the Aerial Parts of *Inula japonica* and *Potentilla chinensis* Alleviate Airway Inflammation in Mice That Inhaled Particulate Matter 10 and Diesel Particulate Matter, *Nutrients* 15(21), 4599 (2023) 게재

(2) 금불초 및 딱지꽃 모종 대량 확보 및 재배 조건 확립

- 금불초 및 딱지꽃 모종 확보
유전자 분석을 통해 검증된 금불초 모종 및 딱지꽃 모종 대량 확보



- 국립생물자원관 종자 분양
유전자 분석 시 표준시료로 적용하기 위해 국립생물자원관 종자 분양 및 시료로 사용



▪ 순창 시범재배 실시

유전자가 검증된 금불초 1400주 및 딱지꽃 1000주 모종 식재를 통해 시범재배 실시



▪ 제주도 시범재배 실시

유전자가 검증된 금불초 및 딱지꽃 모종 식재를 통해 시범재배 실시



▪ 재배조건 확립을 위한 재배일지 작성

시범 재배 금불초 및 딱지꽃의 재배일지 작성을 통해 재배조건 확립 및 연간 수확량 및 건조수율, 추출수율 표준화 실시



<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>COSMAXBIO®</p> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	<p>생체발효</p> <table border="1"> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> <tr><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td><td>주요 성분</td><td>가시오가피 추출물</td></tr> </table> <p>김부초 (가시오가피) 생체발효</p>	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																
주요 성분	가시오가피 추출물	주요 성분	가시오가피 추출물																																																																

(3) 김부초 복합추출물의 품질 표준화 연구

- 김부초 및 딱지꽃 유전자 분석
원물 혼입 방지를 위해 국가 지정 연구소재은행인 '한국의 식물 DNA 은행'에 의뢰하여 유전자 분석 완료
- 김부초 유전자 동종 보고서

식물 종 동종 보고서

품종명	2024-04-20	보고서 작성자	김기호
종자원	2024-04-20	검정자	[Signature]

1. 품종명: 2024-04-20 (2024-04-20)
2. 사용된 종 동종 목록: [List of plant species]
3. 분석 방법: [Description of analysis method]
4. 분석 결과: [Summary of results]

2024-04-20 (2024-04-20) / 2024-04-20 (2024-04-20)

1. 사용된 종 동종 목록:

- 1. Kimbubcho (Gashwagapi)
- 2. ...

2024-04-20 (2024-04-20)

2024-04-20 (2024-04-20)

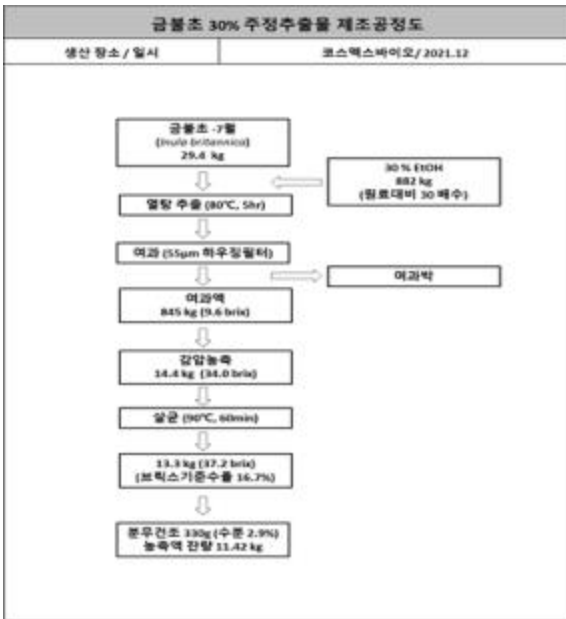
2024-04-20 (2024-04-20)

2024-04-20 (2024-04-20)

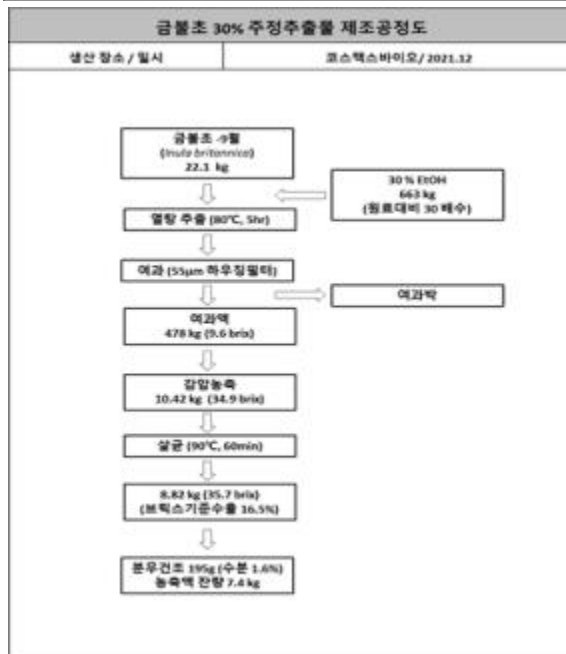
- 딱지꽃 유전자 동종 보고서



7월 순창에서 재배 중인 금불초 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 °C에서 5 시간동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거함. 그 후 감압 회전 농축기를 사용하여 건조를 실시하여 금불초 30% 주정추출 건조 분말 약 6.8g을 확보함. 금불초 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 22.67%의 수율을 나타내었음.

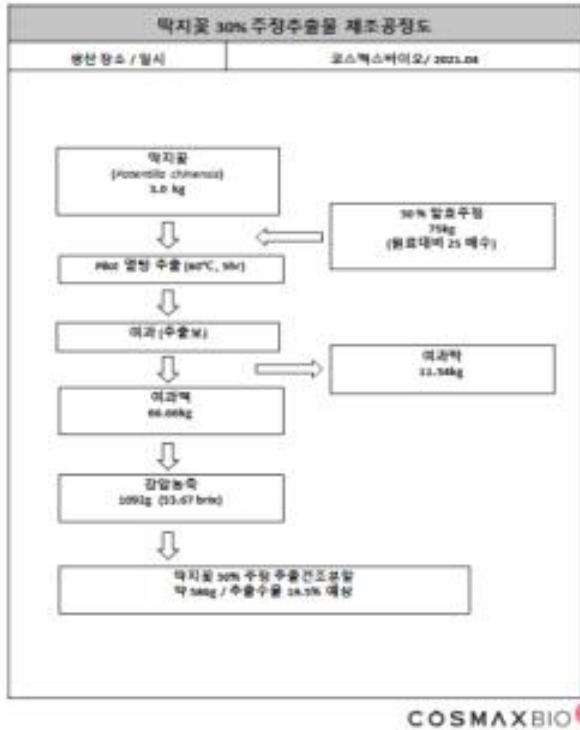


7월 제주도에서 재배 중인 금불초 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 °C에서 5 시간 동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거하고, batch 농축기를 이용하여 약 37.2 Brix, 13.3kg의 농축액을 제조함. 그 후 분무건조기를 사용하여 건조를 실시하여 금불초 30% 주정추출 건조 분말 약 330g을 확보함. 남은 농축액 잔량은 보관중임. 금불초 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 16.7%의 수율을 나타내었음.

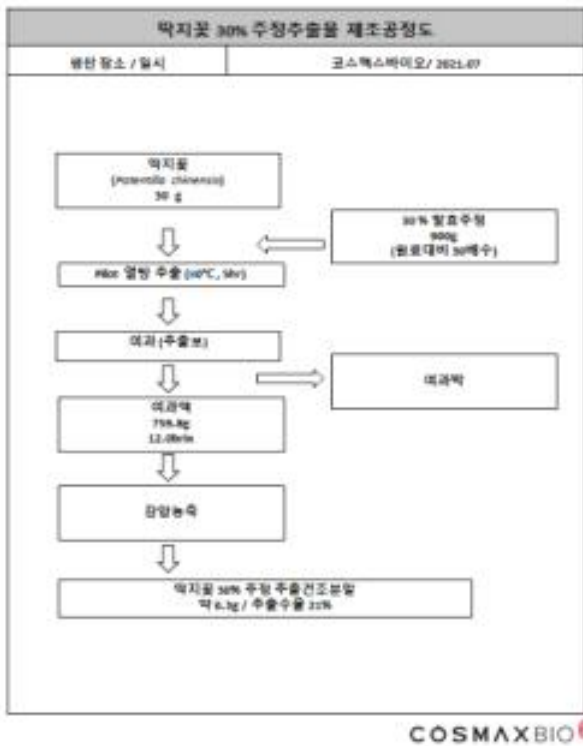


9월 제주도에서 재배 중인 금불초 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 °C에서 5 시간 동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거하고, batch 농축기를 이용하여 약 35.7 Brix, 8.82kg의 농축액을 제조함. 그 후 분무건조기를 사용하여 건조를 실시하여 금불초 30% 주정추출 건조 분말 약 195g을 확보함. 남은 농축액 잔량은 보관중임. 금불초 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 16.5%의 수율을 나타내었음.

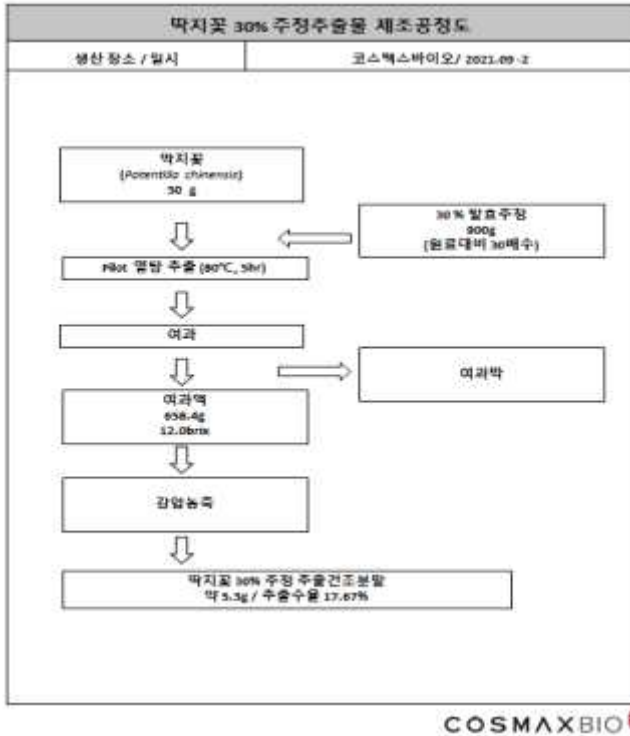
- 딱지꽃 30% 주정추출물 제조



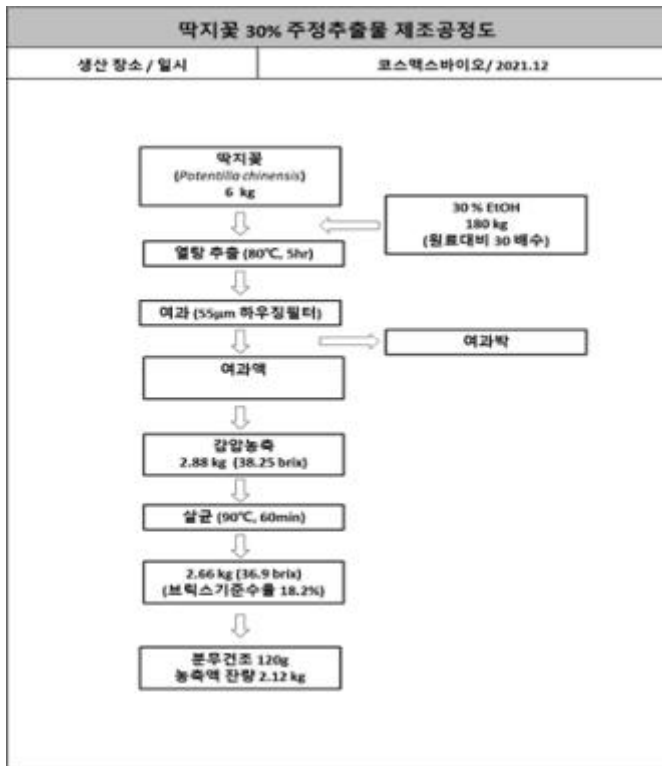
4월 시중에서 판매 중인 딱지꽃 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(25배, w/v)을 사용하여 60 ℃에서 5 시간동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거하고, batch 농축기를 이용하여 약 53.67 Brix의 농축액을 제조함. 그 후 감압 회전 농축기를 사용하여 건조를 실시하여 딱지꽃 30% 주정추출 건조 분말 약 586g을 확보함. 딱지꽃 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 19.5%의 수율을 나타내었음.



7월 순창에서 재배 중인 딱지꽃 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 ℃에서 5 시간동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거함. 그 후 감압 회전 농축기를 사용하여 건조를 실시하여 딱지꽃 30% 주정추출 건조 분말 약 6.3g을 확보함. 딱지꽃 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 21.0%의 수율을 나타내었음.

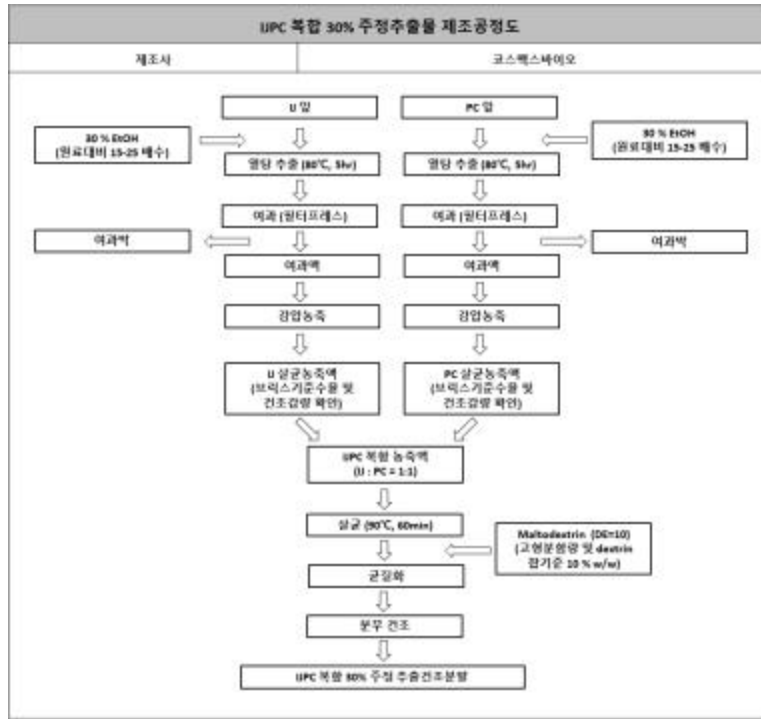


9월 순창에서 재배 중인 딱지꽃 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 °C에서 5 시간동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거함. 그 후 감압 회전 농축기를 사용하여 건조를 실시하여 딱지꽃 30% 주정추출 건조 분말 약 5.3g을 확보함. 딱지꽃 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 17.67%의 수율을 나타내었음.



9월 제주도에서 재배 중인 딱지꽃 잎을 추출재료로 이용함. 30% 발효주정(30배, w/v)을 사용하여 80 °C에서 5 시간 동안 추출함. 추출 종료시점에 추출물에서 불용성 물질을 제거하고, batch 농축기를 이용하여 약 36.9 Brix, 2.66kg의 농축액을 제조함. 그 후 분무건조기를 사용하여 건조를 실시하여 딱지꽃 30% 주정추출 건조 분말 약 120g을 확보함. 남은 농축액 잔량은 보관중임. 딱지꽃 추출물의 추출 수율을 측정한 결과 18.2%의 수율을 나타내었음.

- 금불초 및 딱지꽃 복합추출물 대량생산시스템 확립
제품화(산업화) 스케일에 따른 공정 개발기술 및 표준화 작업을 실시함. 1차년도에 수행한 Lab scale, Pilot scale 추출물 제조로 파악된 공정도를 통해 Product scale 생산시스템을 구축하였음.
- 금불초 및 딱지꽃 30% 주정 복합추출물 제조







본 연구진이 수행하고 있는 금불초추출물 등 복합물은 금불초 및 딱지꽃 2종의 원물로 구성되어 있음. 따라서 해당 복합물의 경우 안정성 확보에 필요한 지표물질의 관리 역시 2종으로 진행됨. 원료관리의 용이성을 위하여 생산시 원물의 혼합이 아닌 각 원료의 농축액을 동일 비율로 혼합하는 방식을 선택하였음.

각각의 건조잎을 30% 주정 15-25 배수를 사용하여 80℃ 5시간 열탕추출을 실시함. 추출액은 필터프레스를 사용하여 여과를 진행한 후, 감압농축을 통해 30-40Brix 농축액을 제조함. 해당 농축액의 브릭스 및 건조 감량을 확인한 후, 각각의 농축액을 고형분 기준 1:1 로 혼합함. 혼합 및 가공 과정에서 발생 할 수 있는 오염방지를 위하여 90-95 ℃ 1시간 살균 작업을 진행함. 이후 혼합 농축액의 고형분 대비 10%(w/w)에 해당하는 Dextrin을 첨가 후 균질화 하여 분무건조를 실시해 금불초추출물 등 복합물분말을 제조하였음.

(5) 표준화 완료된 금불초복합추출물 원료 대량생산

- 유전자분석이 완료된 금불초 및 딱지꽃을 경상북도 영주 제일농업법인을 통해 대량화하기 위한 계약재배 실시
- 제일농업법인과 2023년 6월 ~ 11월 동안 계약 재배 진행 후 차년도 평 수를 늘려 계약 재배 진행 예정

			
<p>금불초 및 딱지꽃 종자 구입</p>	<p>유전자 분석 완료</p>	<p>계약재배 기안지</p>	<p>계약재배 계약서</p>

(8) 잔류 농약 및 대장균군 검사

- 금불초복합추출물에서 잔류농약 113종은 불검출로 확인됨.

시험번호: 2023-04-06
 계약번호: 00
 계약일자: 2023-04-06
 검 사 료: 잔류

1. 의뢰자: 코스맥스바이오
 2. 시험성적서 용도: 참고용
 3. 시료명: 금불초복합추출물
 4. 제조번호: lot 23001
 5. 시험기간: 2023-04-01 ~ 2023-04-06
 6. 시험방법: 식품의약품 안전처 제 2023-13호
 7. 시험결과

시험 결과는 다음과 같습니다.

시험 + 검사 항목명: 2023-04-06
 시험 + 검사 책임자: 신유경
 시험 + 검사실: 천혜성

시험 항목	시험 결과
대장균군	불검
항생제	적용 범위 이하로 검출된 불검

코스맥스바이오 (주)

수집, 시험용 과시제 관한 규정(제2023-44호, 2023.5.15)
 정밀검사 대상 잔류농약 검사항목(통시디선행 검사대상: 113종)
 * 표시: 추가된 항목입니다

번호	농약명	번호	농약명
1	아세트산(Chloroacetic)	50	아세트산(Chloroacetic)
2	아세트산(Chloroacetic)	51	아세트산(Chloroacetic)
3	아세트산(Chloroacetic)	52	아세트산(Chloroacetic)
4	아세트산(Chloroacetic)	53	아세트산(Chloroacetic)
5	아세트산(Chloroacetic)	54	아세트산(Chloroacetic)
6	아세트산(Chloroacetic)	55	아세트산(Chloroacetic)
7	아세트산(Chloroacetic)	56	아세트산(Chloroacetic)
8	아세트산(Chloroacetic)	57	아세트산(Chloroacetic)
9	아세트산(Chloroacetic)	58	아세트산(Chloroacetic)
10	아세트산(Chloroacetic)	59	아세트산(Chloroacetic)
11	아세트산(Chloroacetic)	60	아세트산(Chloroacetic)
12	아세트산(Chloroacetic)	61	아세트산(Chloroacetic)
13	아세트산(Chloroacetic)	62	아세트산(Chloroacetic)
14	아세트산(Chloroacetic)	63	아세트산(Chloroacetic)
15	아세트산(Chloroacetic)	64	아세트산(Chloroacetic)
16	아세트산(Chloroacetic)	65	아세트산(Chloroacetic)
17	아세트산(Chloroacetic)	66	아세트산(Chloroacetic)
18	아세트산(Chloroacetic)	67	아세트산(Chloroacetic)
19	아세트산(Chloroacetic)	68	아세트산(Chloroacetic)
20	아세트산(Chloroacetic)	69	아세트산(Chloroacetic)
21	아세트산(Chloroacetic)	70	아세트산(Chloroacetic)
22	아세트산(Chloroacetic)	71	아세트산(Chloroacetic)
23	아세트산(Chloroacetic)	72	아세트산(Chloroacetic)
24	아세트산(Chloroacetic)	73	아세트산(Chloroacetic)
25	아세트산(Chloroacetic)	74	아세트산(Chloroacetic)
26	아세트산(Chloroacetic)	75	아세트산(Chloroacetic)
27	아세트산(Chloroacetic)	76	아세트산(Chloroacetic)
28	아세트산(Chloroacetic)	77	아세트산(Chloroacetic)
29	아세트산(Chloroacetic)	78	아세트산(Chloroacetic)
30	아세트산(Chloroacetic)	79	아세트산(Chloroacetic)
31	아세트산(Chloroacetic)	80	아세트산(Chloroacetic)
32	아세트산(Chloroacetic)	81	아세트산(Chloroacetic)
33	아세트산(Chloroacetic)	82	아세트산(Chloroacetic)
34	아세트산(Chloroacetic)	83	아세트산(Chloroacetic)
35	아세트산(Chloroacetic)	84	아세트산(Chloroacetic)
36	아세트산(Chloroacetic)	85	아세트산(Chloroacetic)
37	아세트산(Chloroacetic)	86	아세트산(Chloroacetic)
38	아세트산(Chloroacetic)	87	아세트산(Chloroacetic)
39	아세트산(Chloroacetic)	88	아세트산(Chloroacetic)
40	아세트산(Chloroacetic)	89	아세트산(Chloroacetic)
41	아세트산(Chloroacetic)	90	아세트산(Chloroacetic)
42	아세트산(Chloroacetic)	91	아세트산(Chloroacetic)
43	아세트산(Chloroacetic)	92	아세트산(Chloroacetic)
44	아세트산(Chloroacetic)	93	아세트산(Chloroacetic)
45	아세트산(Chloroacetic)	94	아세트산(Chloroacetic)
46	아세트산(Chloroacetic)	95	아세트산(Chloroacetic)
47	아세트산(Chloroacetic)	96	아세트산(Chloroacetic)
48	아세트산(Chloroacetic)	97	아세트산(Chloroacetic)
49	아세트산(Chloroacetic)	98	아세트산(Chloroacetic)
50	아세트산(Chloroacetic)	99	아세트산(Chloroacetic)
51	아세트산(Chloroacetic)	100	아세트산(Chloroacetic)
52	아세트산(Chloroacetic)	101	아세트산(Chloroacetic)
53	아세트산(Chloroacetic)	102	아세트산(Chloroacetic)
54	아세트산(Chloroacetic)	103	아세트산(Chloroacetic)
55	아세트산(Chloroacetic)	104	아세트산(Chloroacetic)
56	아세트산(Chloroacetic)	105	아세트산(Chloroacetic)
57	아세트산(Chloroacetic)	106	아세트산(Chloroacetic)
58	아세트산(Chloroacetic)	107	아세트산(Chloroacetic)
59	아세트산(Chloroacetic)	108	아세트산(Chloroacetic)
60	아세트산(Chloroacetic)	109	아세트산(Chloroacetic)
61	아세트산(Chloroacetic)	110	아세트산(Chloroacetic)
62	아세트산(Chloroacetic)	111	아세트산(Chloroacetic)
63	아세트산(Chloroacetic)	112	아세트산(Chloroacetic)
64	아세트산(Chloroacetic)	113	아세트산(Chloroacetic)

번호	농약명	번호	농약명
101	아세트산(Chloroacetic)	150	아세트산(Chloroacetic)
102	아세트산(Chloroacetic)	151	아세트산(Chloroacetic)
103	아세트산(Chloroacetic)	152	아세트산(Chloroacetic)
104	아세트산(Chloroacetic)	153	아세트산(Chloroacetic)
105	아세트산(Chloroacetic)	154	아세트산(Chloroacetic)
106	아세트산(Chloroacetic)	155	아세트산(Chloroacetic)
107	아세트산(Chloroacetic)	156	아세트산(Chloroacetic)
108	아세트산(Chloroacetic)	157	아세트산(Chloroacetic)
109	아세트산(Chloroacetic)	158	아세트산(Chloroacetic)
110	아세트산(Chloroacetic)	159	아세트산(Chloroacetic)
111	아세트산(Chloroacetic)	160	아세트산(Chloroacetic)
112	아세트산(Chloroacetic)	161	아세트산(Chloroacetic)
113	아세트산(Chloroacetic)	162	아세트산(Chloroacetic)

그림. 금불초복합추출물의 113종 잔류농약 시험성적서

- 대장균군 및 아플라톡신 시험 결과 음성, 불검출로 확인됨.
- 성상은 고유의 향미가 있고, 이미 이취가 없는 연한 황갈색의 분말로 확인됨.

시험번호: 2023-04-06
 계약번호: 00
 계약일자: 2023-04-06
 검 사 료: 잔류

1. 의뢰자: 코스맥스바이오
 2. 시험성적서 용도: 참고용
 3. 시료명: 금불초복합추출물
 4. 제조번호: lot 23001
 5. 시험기간: 2023-04-01 ~ 2023-04-06
 6. 시험방법: 식품의약품 안전처 제 2023-13호
 7. 시험결과

시험 결과는 다음과 같습니다.

시험 + 검사 항목명: 2023-04-06
 시험 + 검사 책임자: 신유경
 시험 + 검사실: 천혜성

시험 항목	시험 결과
대장균군	불검
항생제	적용 범위 이하로 검출된 불검
아플라톡신(B1/B2)	불검

코스맥스바이오 (주)

시험번호: 2023-04-06
 계약번호: 00
 계약일자: 2023-04-06
 검 사 료: 잔류

1. 의뢰자: 코스맥스바이오
 2. 시험성적서 용도: 참고용
 3. 시료명: 금불초복합추출물
 4. 제조번호: lot 23001
 5. 시험기간: 2023-04-01 ~ 2023-04-06
 6. 시험방법: 식품의약품 안전처 제 2023-13호
 7. 시험결과

시험 결과는 다음과 같습니다.

시험 + 검사 항목명: 2023-04-06
 시험 + 검사 책임자: 신유경
 시험 + 검사실: 천혜성

시험 항목	시험 결과
대장균군	불검
항생제	적용 범위 이하로 검출된 불검
아플라톡신(B1/B2)	불검

코스맥스바이오 (주)

그림. 금불초복합추출물의 대장균군 및 성상 총 아플라톡신 시험성적서

(9) 금불초복합추출물 내 지표성분 2종 대량 확보

▪ 지표물질 2종 대량 확보

- 금불초복합추출물 원료의 배치 간 일관성을 최적화 하기 위하여 원료표준화 작업을 실시함. 당사에서 설정한 기준규격(지표물질, 유해물질 등)에 적합한 원료를 동일하게 생산하기 위해서는 지속적인 지표성분 함량 분석이 필요함. 지표물질을 이용한 표준화는 원재료와 관련하여 지표성분은 원료의 동일성을 확인하거나, 알려진 불순물이 없다는 것을 확인 하는데에 도움을 주며, 원료가 이전에 사용한 원료와 일치된 조성을 보이는 증거 자료로 제공됨. 이에 코스맥스바이오는 금불초복합추출물의 지표물질로 선정된 2,3,4,5-tetracaffeyol glucaric acid 와 Apigenin-7-glucuronide 2종을 대량으로 확보 하였음.



그림. 금불초복합추출물 내 지표성분 2종 COA

(10) 금불초복합추출물 원료 및 각 제형별 유통기한 설정

▪ 금불초복합추출물 안정성 확인

- 금불초복합추출물의 안정성시험 데이터 확보 및 유통기간 설정을 위하여 가속 시험을 진행하였음. 식품의약품안전처에서 고시한 제 2019-56호에 따라 3가지의 항온, 항습 조건 [25℃, 60%RH / 30℃, 75%RH / 40℃, 75%RH] 에서 6개월간 지표성분 2종(2,3,4,5 tetracaffeyol glucaric acid, Apigenin-7-glucuronide) 의 함량 변화 추이를 관찰함. 각각의 조건에서 보관된 금불초 추출물 내의 지표성분(2,3,4,5 tetracaffeyol glucaric acid)의 함량은 초기값 102.77%에서 24주 후 98.88%, 98.10%, 97.23% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T 의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 36.2 개월의 유통기간을 지님을 확인함. Apigenin-7-glucuronide 의 경우 초기값 99.47%에서 24주 후 96.98%, 96.10%, 96.00% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T 의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 45.4 개월의 유통기간을 지님을 확인함. 따라서 지표성분 2종의 유통기한 산출 결과에 따라 금불초복합추출물 원료는 36개월의 유통기한을 설정하였음.

▪ 금불초복합추출물 정제 안정성 확인

- 금불초복합추출물 정제의 안정성시험 데이터 확보 및 유통기간 설정을 위하여 가속 시험을 진행하였음. 식품의약품안전처에서 고시한 제 2019-56호에 따라 3가지의 항온, 항습 조건 [25℃, 60%RH / 30℃, 75%RH / 40℃, 75%RH] 에서 6개월간 지표성분 2종(2,3,4,5 tetracaffeyol

glucaric acid, Apigenin-7-glucuronide) 의 함량 변화 추이를 관찰함. 각각의 조건에서 보관된 금불초 추출물 정제 내의 지표성분(2,3,4,5 tetracaffeyol glucaric acid)의 함량은 초기값 101.45%에서 24주 후 97.82%, 97.55%, 97.10% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 38.0 개월의 유통기간을 지남을 확인함. Apigenin-7-glucuronide 의 경우 초기값 99.45%에서 24주 후 96.82%, 96.05%, 96.00% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 44.6 개월의 유통기간을 지남을 확인함. 따라서 지표성분 2종의 유통기한 산출 결과에 따라 금불초복합추출물 정제는 36개월의 유통기한을 설정하였음.

▪ 금불초복합추출물 젤리 안정성 확인

- 금불초복합추출물 젤리의 안정성시험 데이터 확보 및 유통기간 설정을 위하여 가속 시험을 진행하였음. 식품의약품안전처에서 고시한 제 2019-56호에 따라 3가지의 항온, 항습 조건 [25℃, 60%RH / 30℃, 75%RH / 40℃, 75%RH] 에서 6개월간 지표성분 2종(2,3,4,5 tetracaffeyol glucaric acid, Apigenin-7-glucuronide) 의 함량 변화 추이를 관찰함. 각각의 조건에서 보관된 금불초 추출물 정제 내의 지표성분(2,3,4,5 tetracaffeyol glucaric acid)의 함량은 초기값 101.45%에서 24주 후 95.60%, 95.20%, 95.00% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 24.3 개월의 유통기간을 지남을 확인함. Apigenin-7-glucuronide 의 경우 초기값 99.40%에서 24주 후 94.75%, 94.55%, 94.50% 로 소폭 감소하는 추세를 보였지만 비교적 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있었음. 해당 지표성분 함량의 대수차와 시간에 따른 관계에 대하여 0차 소실속도상수치와 1/T의 관계 및 1차 소실속도상수치와 1/T의 관계를 통해 잔존함량이 표시함량의 80%가 될 때까지의 시기를 산출한 결과 27.8 개월의 유통기간을 지남을 확인함. 따라서 지표성분 2종의 유통기한 산출 결과에 따라 금불초복합추출물 젤리는 24개월의 유통기한을 설정하였음.

(11) 인체적용시험용 정제 생산

▪ 시험식품

- ① 주성분명 : 금불초추출물 등 복합물
- ② 성상 및 제형 : 진한 녹색의 절선장방형 정제
- ③ 함량 : 1,000mg/tablet(금불초추출물 등 복합물로서 700mg/일)
- ④ 보관방법 : 실온
- ⑤ 용법 및 용량 : 1일 1회, 1회 1정을 물과 함께 섭취
- ⑥ 원재료 및 배합비율

- 700 mg 금불초추출물 등 복합물 정제

원료명	배합비 (%)	단위중량 (mg)
금불초추출물 등 복합물	70.0000	700.00
결정셀룰로오스	23.4050	234.05
이산화규소	1.8000	18.00
스테아린산마그네슘	1.5000	15.00
HPMC(히드록시프로필메틸셀룰로오스)	2.3000	23.00

글리세린지방산에스테르	0.2300	2.30
이산화티타늄	0.5000	5.00
식용색소 황색4호	0.1350	1.35
식용색소 적색40호	0.0470	0.47
식용색소 청색1호	0.0830	0.83
합계	100.00	1,000.00

▪ 대조식품

- ① 주성분명 : 결정셀룰로오스, 말토덱스트린
- ② 성상 및 제형 : 적색의 필름코팅 정제
- ③ 함량 : 800mg/tablet
- ④ 보관방법 : 실온
- ⑤ 용법 및 용량 : 1일 1회, 1회 1정을 물과 함께 섭취
- ⑥ 원재료 및 배합비율

- 대조식품 정제

원료명	배합비 (%)	단위중량 (mg)
덱스트린	40.0000	400.00
결정셀룰로오스	53.4050	534.05
이산화규소	1.8000	18.00
스테아린산마그네슘	1.5000	15.00
HPMC(히드록시프로필메틸셀룰로스)	2.3000	23.00
글리세린지방산에스테르	0.2300	2.30
이산화티타늄	0.5000	5.00
식용색소 황색4호	0.1350	1.35
식용색소 적색40호	0.0470	0.47
식용색소 청색1호	0.0830	0.83
합계	100.00	1,000.00

▪ 인체적용시험 정제 및 라벨 사진



(12) 인체적용시험 진행을 위한 인체적용시험자 자료집 작성

▪ 인체적용시험자 자료집

- 인체적용시험 진행을 위해 인체적용시험자 자료집을 작성함.



그림. 인체적용시험자 자료집

(13) 인체적용시험 사전검토 수행

- 글로벌의학연구센터 금불초복합추출물 인체적용 시험 위탁 및 인체 적용 시험 보험 가입.



그림. 인체적용시험 위탁계약서 및 보험서류

(14) 시제품 생산

- 아래와 같은 공정도로 제조지시를 하여 금불초복합추출물을 제작함.

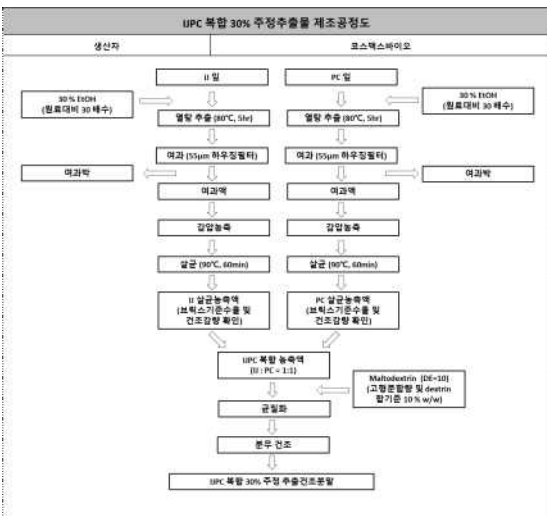


그림. 금불초복합추출물 공정도 및 COA

- 위의 금불초복합추출물로 금불초복합추출물 정제 제형 시제품 제작.

<첨부> **농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서**

과제명	글로벌 선도 국내자생 금불초복합추출물의 해외시장 진출 소재 및 건강기능식품 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	협력기관	경희대학교 산학협력단	
연구책임자	이선희	연구기간	21년 4월 - 23년 12월(총 33개월)	
총 연구출연금	825,000,000 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
신제품(제품출시 예정)	<input type="checkbox"/>	기존 제품 포장개선	<input type="checkbox"/>	
신제품(제품출시 완료)	<input type="checkbox"/>	기 타	<input type="checkbox"/>	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
금불초복합 추출물 정제		금불초복합 추출물 제형 안정성 및 건강 기능성 소재의 시장 경쟁력	이행	100%
<small>* 첨부 - 당해년도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 저음/제조번호/표기사항, 제품등록번호 등 식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</small> 상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.				



그림. 금불초복합추출물 정제 시제품

2021년 12월 8일

연구책임자: 이 선 희 (서명)

- 위의 금불초복합추출물의 젤리 제형 시제품 제작.

<첨부> **농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서**

과제명	글로벌 선도 국내자생 금불초복합추출물의 해외시장 진출 소재 및 건강기능식품 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	협력기관		
연구책임자	신유경	연구기간	21년 04월 - 23년 12월(총 33개월)	
총 연구출연금	825,000,000 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
신제품(제품출시 예정)	<input type="checkbox"/>	기존 제품 포장개선	<input type="checkbox"/>	
신제품(제품출시 완료)	<input type="checkbox"/>	기 타	<input type="checkbox"/>	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
금불초복합 추출물 젤리		금불초복합 추출물 제형 안정성 및 건강 기능성 소재의 시장 경쟁력	이행	100%
<small>* 첨부 - 당해년도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 저음/제조번호/표기사항, 제품등록번호 등 식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</small> 상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.				



그림. 금불초복합추출물 젤리 시제품

2022년 12월 28일

연구책임자: 신 유 경 (서명)

- 위의 금불초복합추출물로 금불초복합추출물 캡슐 제형 시제품 제작.

<첨부>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	골도별 선드 국내자생 금불초복합추출물의 체지방 감소 소재 및 건강기능식품 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	평가기관		
연구책임자	신유경	연구기관	2021.04월 ~ 2021.12월(총 33개월)	
총 연구예산액	₩85,000,000 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
신제품(제품출시 예정)	(O)	기존 제품 보완개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품유형	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
금불초복합추출물 함유		금불초복합추출물 함유 식품 성분을 위한 입산 시제품 제작	미정	100%
* 첨부: 당해년도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 지도(제조연월일 표시)사진, 제품등록번호 등 * 최종 R&D는 품목개조보고서 제출 필수				
상기와 같이 R&D 기술을 제공해낸 실적을 보고합니다.				



그림. 금불초복합추출물 캡슐 시제품

2022년 12월 29일
연구책임자: 신유경 (shinyoung@cosmaxbio.com)

(15) 언론 매체의 홍보 및 대한약학회, 농림축산식품과학기술대전 부스 운영

- 코스맥스바이오, 체지방 감소 건기식 소재 개발 추진...이너뷰티사업 강화
- 대한약학회 : 2023년 10월 25일(수) ~ 27일(금), 순천만 생태문화교육원
 - 대한약학회 부스 운영, 이너뷰티 소재로 금불초복합추출물 홍보
- 농림축산식품과학기술대전 : 2023년 11월 27일(월) ~ 29일(수), 수원컨벤션센터
 - 농림축산식품과학기술대전 부스 운영, 국내 자생 유래 체지방 감소 기능성 원료인 금불초복합추출물 홍보

코스맥스바이오, 체지방 감소 건기식 소재 개발 추진...이너뷰티 사업 강화

코스맥스바이오(주)는 2020년 실적 현황을 발표했다. 주요 실적은 다음과 같다.

구분	2020년	2019년	증감률
매출액	188,165,402,710	157,000,666,278	8.8%
영업이익	227,234,186	2,643,426,174	-91.4%
당기순이익	-4,180,181,864	-4,296,403,137	복합감소

코스맥스그룹 핵심사업인 코스맥스바이오가 일방적인 호성분으로 알려진 이너뷰티(Inner Beauty) 건강기능식품 소재 개발에 역량을 집중하고 있다.

13일 관련 문해에 따르면 코스맥스바이오는 최근 금불초와 복합추출물 원료에 체지방 감소에 도움을 줄 수 있는 호성분 기반 건강기능식품 소재 개발에 나섰다.

그림. 금불초복합추출물 국내 홍보기사

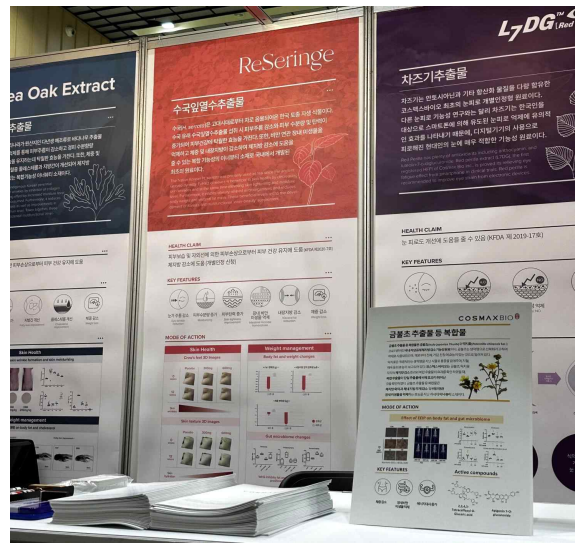


그림. 금불초복합추출물 부스 및 이너뷰티 소재로 금불초복합추출물 홍보

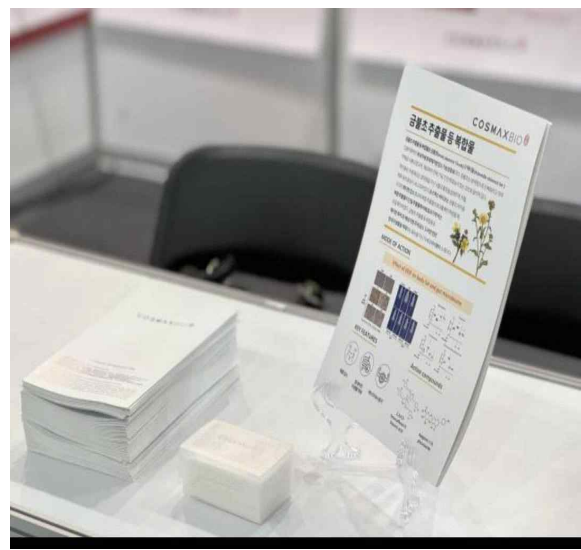
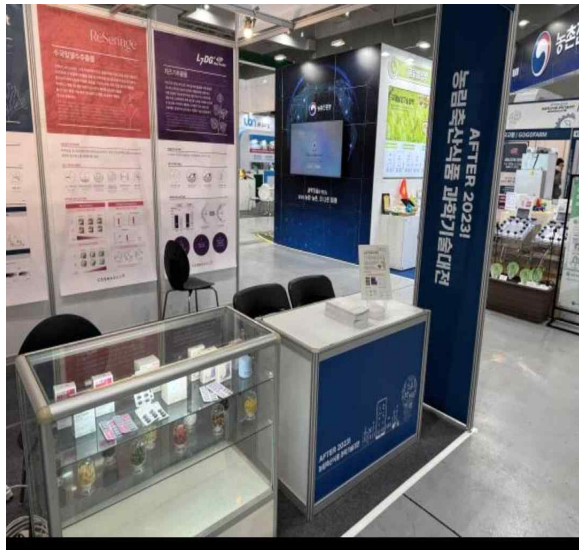


그림. 금불초복합추출물 부스 및 국내 자생 유래 체지방 감소 기능성 원료인 금불초복합추출물 홍보

(16) 금불초 및 딱지꽃 지표물질 INCI name 등록

- 금불초 및 딱지꽃 지표물질 아피게닌-7-오-글루쿠로나이드, 2,3,4,5-테트라카페오일글루카릭 액시드 INCI name 등록

INC1 Application	INC1 Application
<p>금불초 지표물질 (2,3,4,5-테트라카페오일글루카릭 액시드)</p>	<p>딱지꽃 지표물질 (아피게닌-7-오-글루쿠로나이드) INCI 등재</p>

(17) 원료의 안전성 및 NDI 등재를 위한 금불초복합추출물 독성시험.

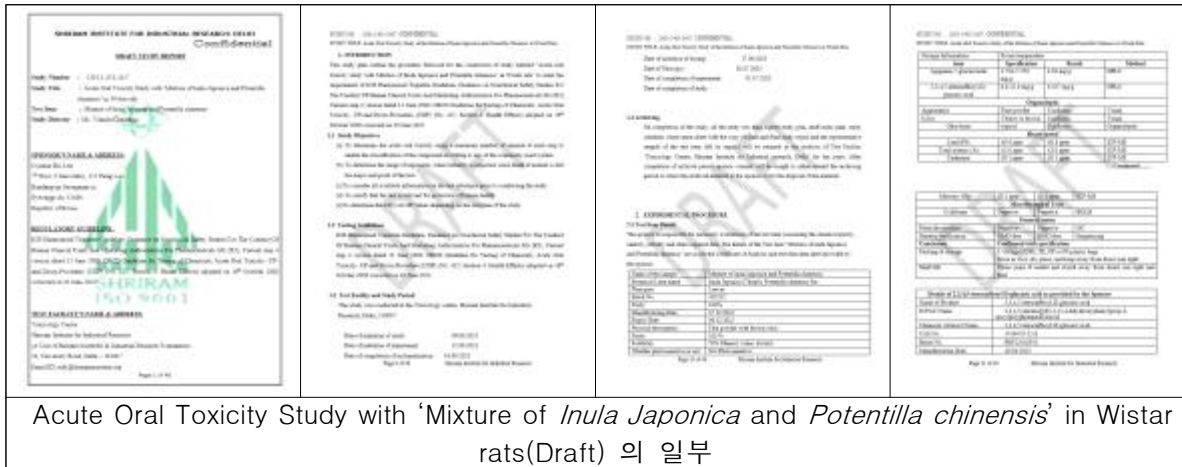
■ 원료 분석 및 시험법 밸리데이션

- 비임상 안전성 독성연구를 위하여 사용되는 금불초복합추출물 제제의 지표성분 분석과 균질성 평가를 수행함.
- 비임상 연구를 위해 준비된 dose formulation에서 APIGENIN-7-O-GLUCURONIDE (A7G) & 2, 3, 4, 5-TETRACAFFEYOL-D-GLUCARIC ACID (TCGA)의 정량화에 사용되는 분석 방법의 유효성 검증은 통해 해당 방법이 목적에 적합함을 확인함. 검증 특이성, 정밀도 및 정확성, 검량선, 정량 한계, 다양한 조건에서의 견고성, 안정성 실험을 진행하였고, 모든 시험은 설정된 허용 기준을 충족.
- 하기 보고서는 draft 버전임. 최종 결과 보고서는 내달 내로 인수 예정.

VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD FOR THE SIMULTANEOUS ANALYSIS OF FUNCTIONAL (or INDEX) COMPONENTS APIGENIN-7-O-GLUCURONIDE (A7G) & 2, 3, 4, 5-TETRACAFFEYOL-D-GLUCARIC ACID (TCGA) IN MIXTURE OF INULA JAPONICA AND POTENTILLA CHINENSIS EXTRACT BY HPLC
(Draft) 의 일부

■ 단회독성시험

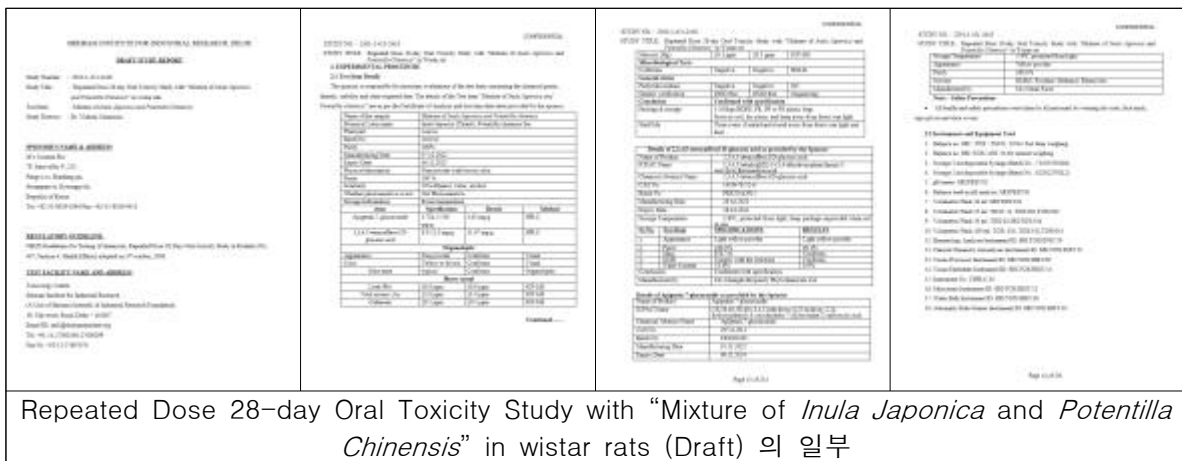
- 시험 동물에 금불초복합추출물을 단회 투여 하였을 때 단기간에 나타나는 독성을 검사하기 위함.
- 보고서에 따르면, 2,000, 5,000 및 15,000 mg/kg 체중의 투여량을 받은 모든 동물은 독성의 징후나 증상, 또는 사망이 나타나지 않음.
- MTD; ≥ 15000 mg/kg b.w. , MLD; ≥ 15000 mg/kg b.w., LD10 및 LD50: ≥ 15000 mg/kg b.w.
- 하기 보고서는 draft 버전임. 최종 결과 보고서는 내달 내로 인수 예정.



Acute Oral Toxicity Study with ‘Mixture of *Inula Japonica* and *Potentilla chinensis*’ in Wistar rats(Draft) 의 일부

▪ 28 days dose raging study

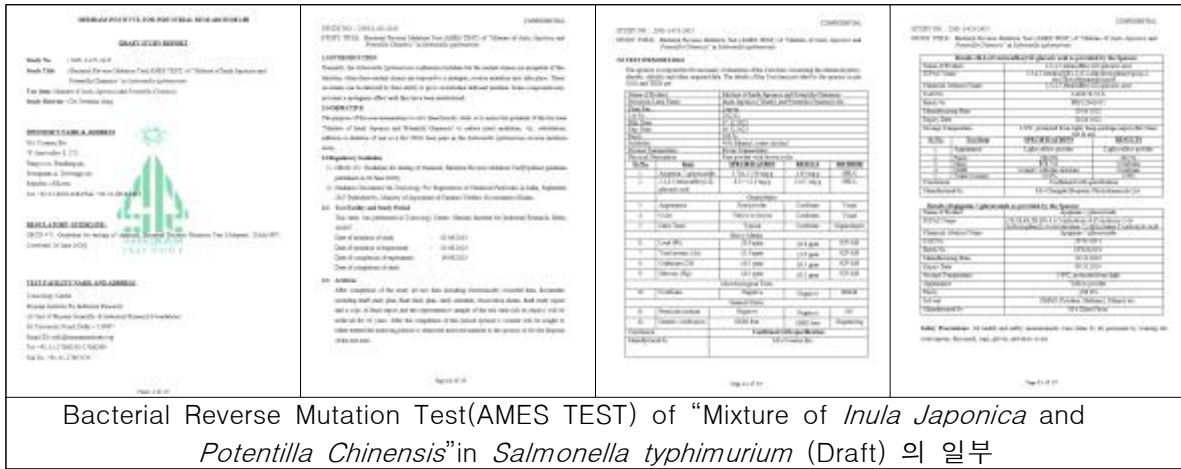
- 보고서에 따르면, ①대조 그룹 및 모든 처리용량 그룹의 수컷 및 암컷 동물은 28일 동안 및 14일 회복 기간 동안 모두 생존. ② 대조, 저용량, 중간용량, 고용량등 모든 그룹에서 독성 징후가 관찰 되지 않음. ③ 소변 분석 항목에서는 어떤 처리 그룹에서도 처리 관련 변화가 나타나지 않았으며, 모든 그룹에서 유사함 ④ 처리 그룹의 수컷 및 암컷 동물의 평균 장기 중량 데이터는 대조 그룹과 비교 가능함. ⑤ 어떠한 투여 그룹에서도 대조 그룹과 비교하여 처리 관련 총계 또는 조직학적 발견이 관찰되지 않음.
- 28일 동안 매일 1000 mg/kg b.wt 투여로 금불초복합추출물을 Wistar 쥐에게 반복 경구 투여하는 것은 해당 동물의 대조 그룹과 비교하여 어떠한 관찰 가능한 독성 효과도 유발하지 않음.
- N.O.A.E.L.(No Observed Adverse Effect Level)은 ≥ 1000 mg/kg b.wt.
- 결과를 토대로, 90-day oral toxicity study 진행 예정.
- 하기 보고서는 draft 버전임. 최종 결과 보고서는 수정 중.



Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study with “Mixture of *Inula Japonica* and *Potentilla Chinensis*” in wistar rats (Draft) 의 일부

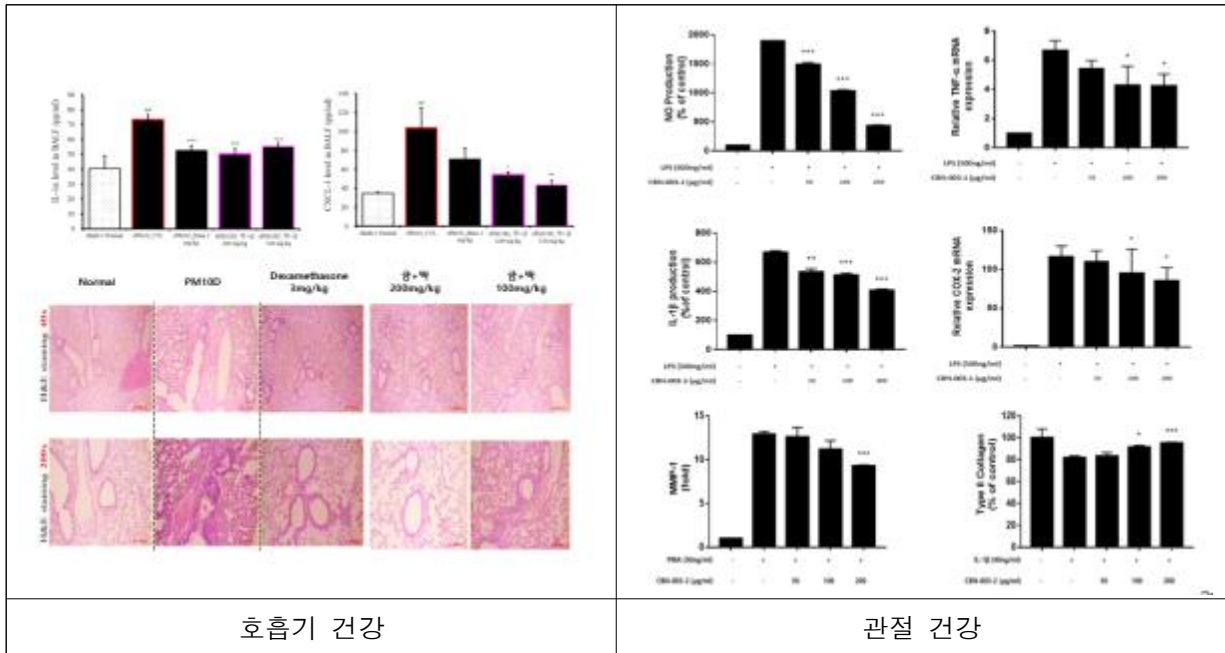
▪ *in vitro* chromosomal aberration assay

- AMES test를 통하여 금불초복합추출물에서 DNA 돌연변이 인자의 유무를 확인하기 위함.
- 시험 균주는 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 및 TA1537) 및 E. coli (WP2 trp uvrA pKM101)를 사용함.
- 보고서에 따르면, 금불초복합추출물이 시험 농도 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 에서도 대사 활성화(S9)의 존재 여부에 상관없이 변이를 유발하지 않는다는 결론함.
- 하기 보고서는 draft 버전임. 최종 결과 보고서는 내달 내로 인수 예정.
- *In vivo* micronucleus assay 진행 예정



(18) 금불초복합추출물 추가 기능성 연구

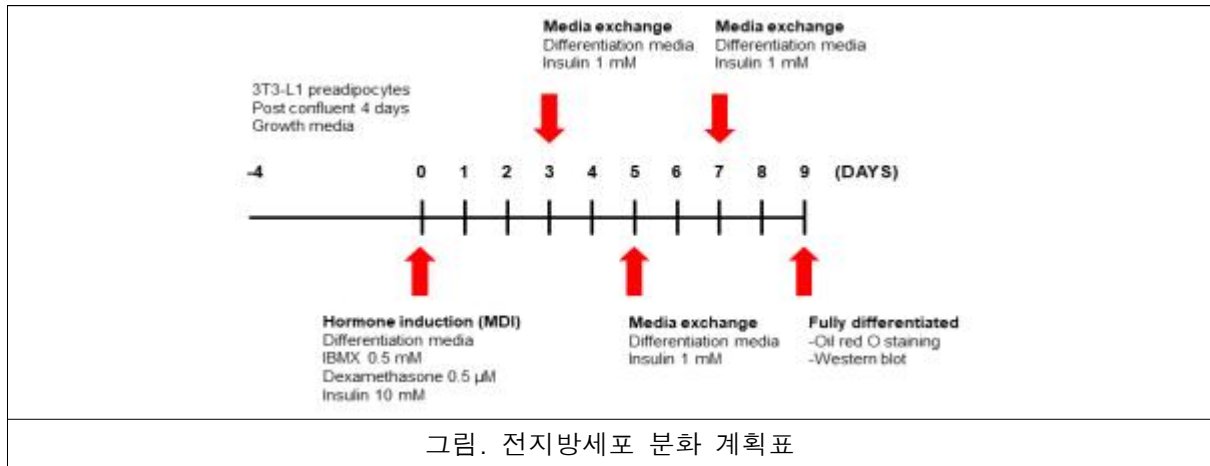
- 금불초복합추출물 호흡기 및 관절 건강 추가 기능성 연구 진행



2) 공동연구기관: 경희대학교

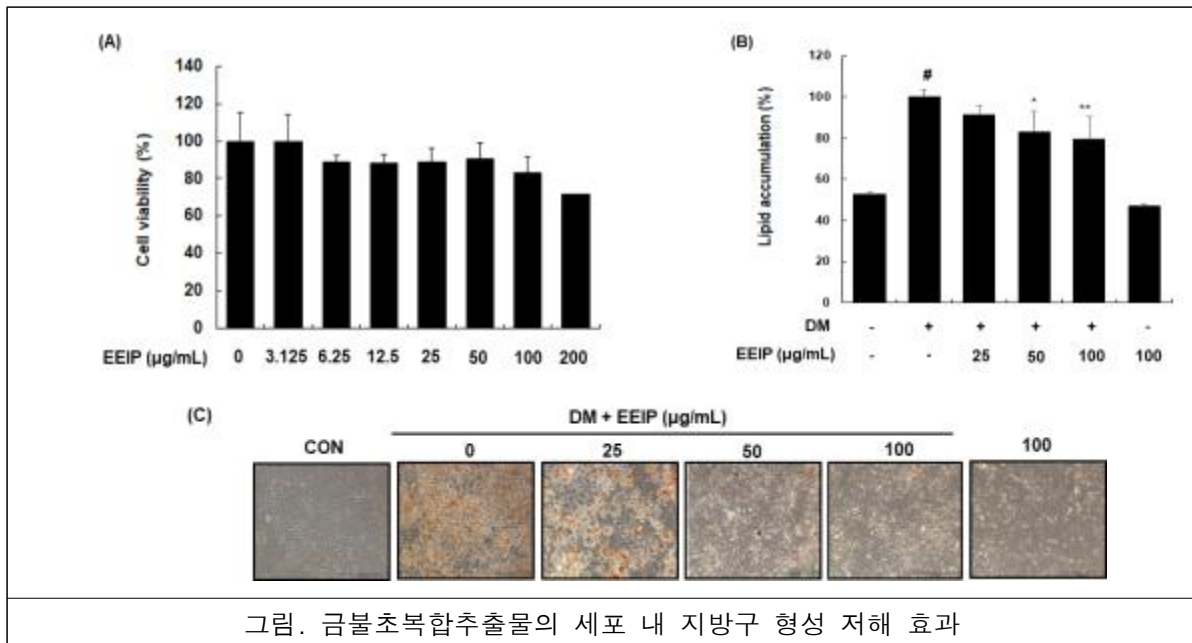
[공동연구기관 - 경희대학교 생화학 교실]

- 전지방세포 3T3-L1 분화
 - 전지방세포에 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), dexamethasone, insulin을 처리하여 9일간 분화 시킴.



■ 금불초복합추출물에 의한 세포독성 및 지방분화 억제 효과

- 전 지방세포 3T3-L1에 대한 금불초복합추출물의 세포독성을 확인함.
- 일반 배지(GM)로 배양하고 금불초복합추출물을 처리하였을 때, 3.125 ~ 100 μg/mL 농도에서 모두 세포독성이 나타나지 않았음.
- 전지방세포 3T3-L1을 지방세포로 완전히 분화시킨 후, Oil Red O staining을 통해 세포 내 지질 형성 정도를 평가함.
- 금불초복합추출물 (25, 50, 100 μg/mL) 처리 시, 세포 내 지방구 형성이 농도 의존적으로 저해됨.

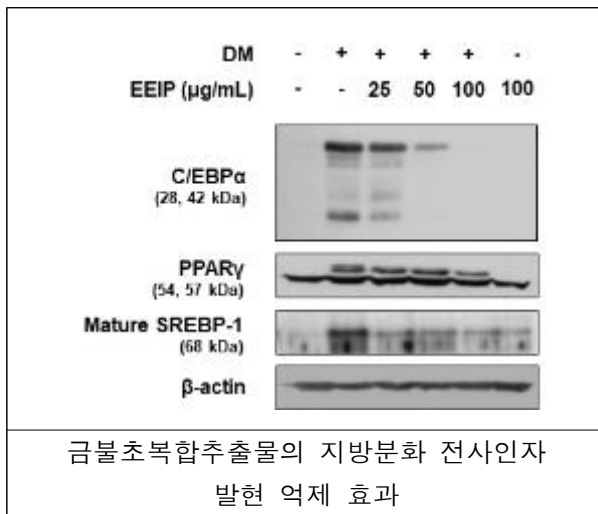


■ 금불초복합추출물에 의한 지방분화 전사인자 조절 효과

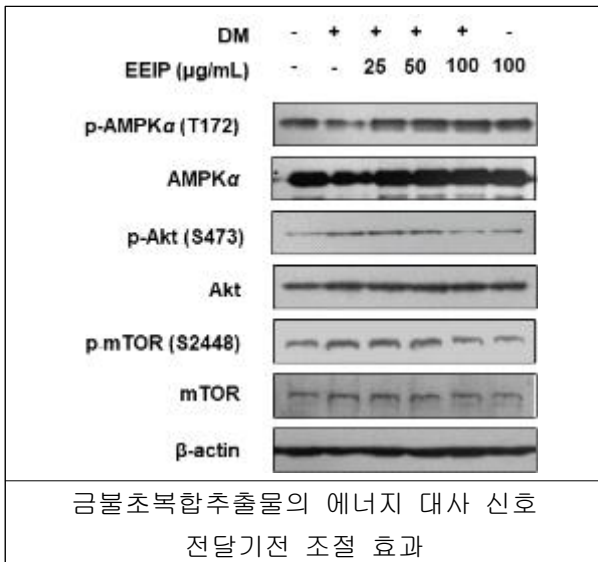
■ 금불초복합추출물에 의한 에너지 대사 조절 인자 분석

■ 전지방세포 3T3-L1에서 세포 분열 억제 효과 확인

- 지방분화 유도 시, G₂/M기의 세포가 증가하면서 세포 분열 및 증식이 일어나 mitotic clonal



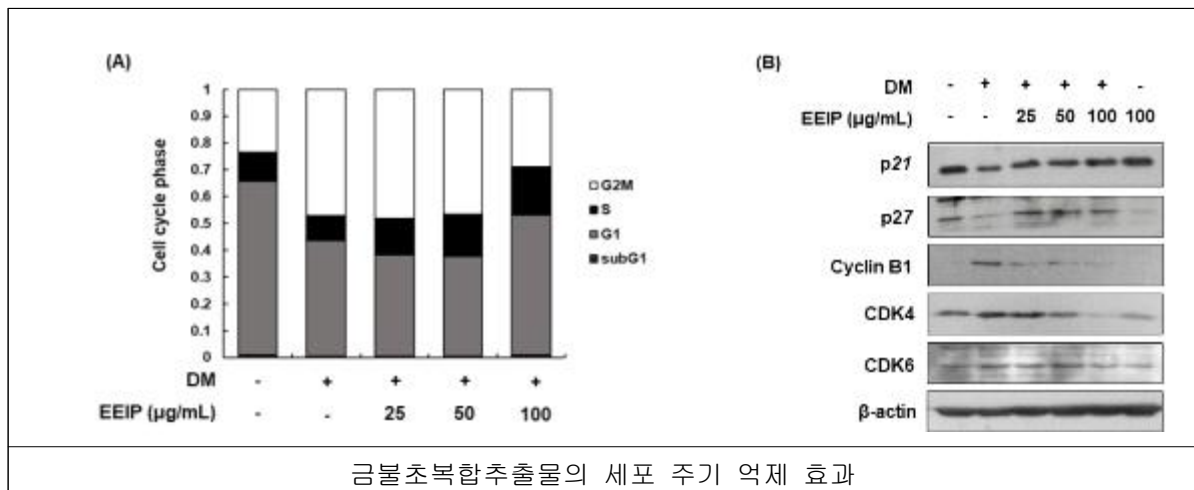
- 지방분화에 영향을 미치는 전사인자 C/EBPα, PPARγ, precursor SREBP-1의 단백질 발현 변화를 확인함.
- 지방분화를 유도하였을 때 전사인자 C/EBPα와 PPARγ의 발현이 증가하고 precursor SREBP-1이 감소하였으나, 금불초 복합추출물을 처리하였을 경우 C/EBPα와 PPARγ의 단백질 발현이 감소하고 precursor SREBP-1의 단백질 발현이 증가 되는 것이 확인됨.



- 지방분화 전사인자와 에너지대사를 조절하는 상위 기전으로 AMPKα와 Akt/mTOR 신호전달의 활성화를 확인하였음.
- 지방분화 유도 시 AMPKα의 인산화가 감소하고 금불초 복합추출물이 이를 회복시키는 것을 확인하였음.
- 지방분화 유도 시 Akt 및 mTOR의 인산화 및 단백질 발현이 증가하고 금불초 복합추출물에 감소되는 것으로 나타남.

expansion이 확인되었고, 금불초복합추출물에 의해 세포 주기가 G₂/M기에서 G₁기로 회복되어 지방세포의 분열이 억제되는 것을 확인함.

- 지방분화 유도 시 증가했던 세포 주기 마커 CDK4, CDK6 와 Cyclin B1의 단백질 발현이 금불초복합추출물에 의해 감소하고, 지방분화 유도 시 감소했던 p21와 p27 (CDK 억제 인자)의 발현이 금불초복합추출물에 의해 증가하는 것을 확인하였음.
- Cell proliferation에 관련된 MAPK인 ERK/JNK/p38의 활성을 확인해 보았으나, 금불초복합추출물에 대한 경향성이 관찰되지 않았음 (data not shown).



▪ 비만 유도 식이 동물 모델 구축

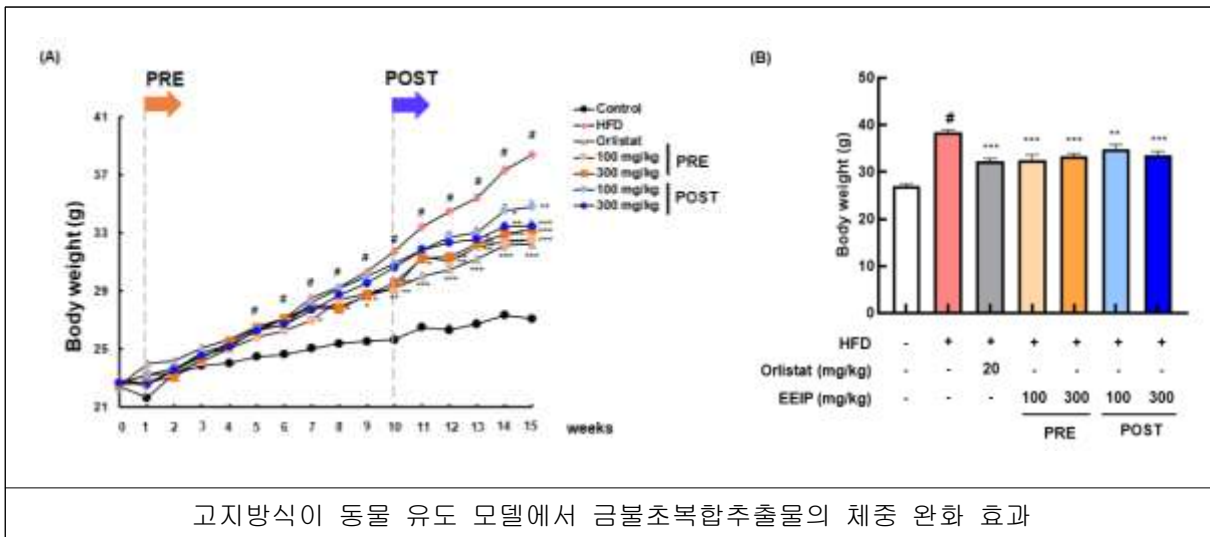
- 비만유도 식이 동물모델에 대한 금불초 복합추출물의 체지방감소 효능을 확인함.
- 실험동물: C57BL/6 마우스 (6주령, 20-21g, 수컷)에 30% 고지방식이 투여.
- 15주간 금불초 복합추출물 100 및 300 mg/kg 경구투여함
(전투여: 고지방 식이와 함께 금불초 복합추출물 투여, 후투여: 고지방식이로 인해 실험동물의 체중이 28-32g 유도되었을 때 금불초 복합추출물 투여)

No.		Group			N	
1		Con	C57BL/6 mice		10	
2		HFD	30% High-fat Diet		10	
3	Pre	HFD	Orlistat	10 mpk	p.o.	10
4		HFD	금불초 복합추출물	100 mpk	p.o.	10
5		HFD	금불초 복합추출물	300mpk	p.o.	10
7	Post	HFD	금불초 복합추출물	100 mpk	p.o.	10
8		HFD	금불초 복합추출물	300mpk	p.o.	10

고지방식이 비만 동물 모델 실험계획

■ 금불초 복합 추출물에 의한 고지방식이 동물 유도 모델의 체중 감소 효능확인

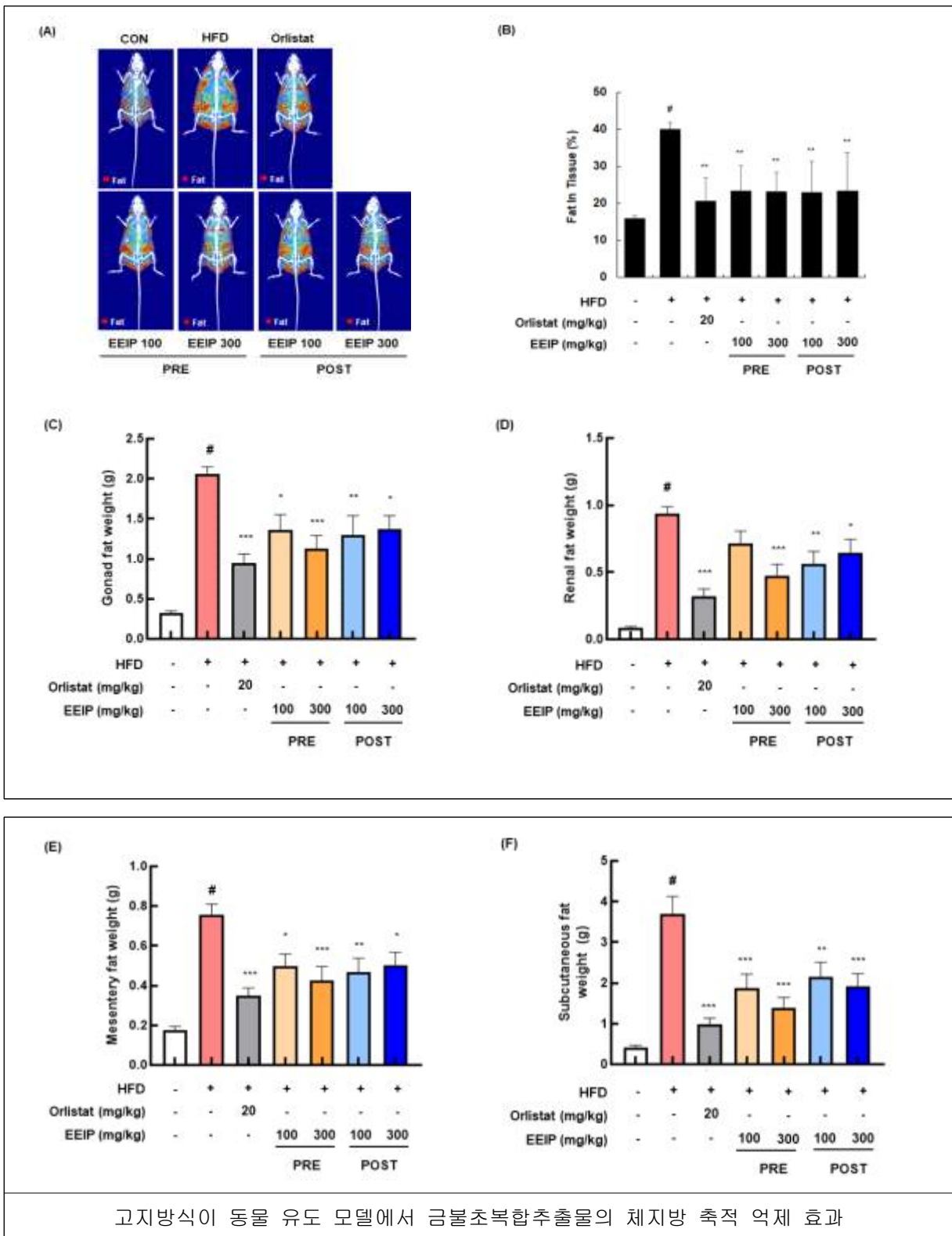
- 금불초 복합 추출물에 의한 지방분화인자 억제효과를 세포실험에서 확인한 후, 고지방 식이투여 동물실험에서도 금불초 복합 추출물 전투여/후투여에 의한 체중 및 체지방 감소 효능을 확인하였음.
- 15주간 체중 측정 결과, 금불초 복합 추출물 전투여/후투여군에서 체중이 유의적으로 감소함.



고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초복합추출물의 체중 완화 효과

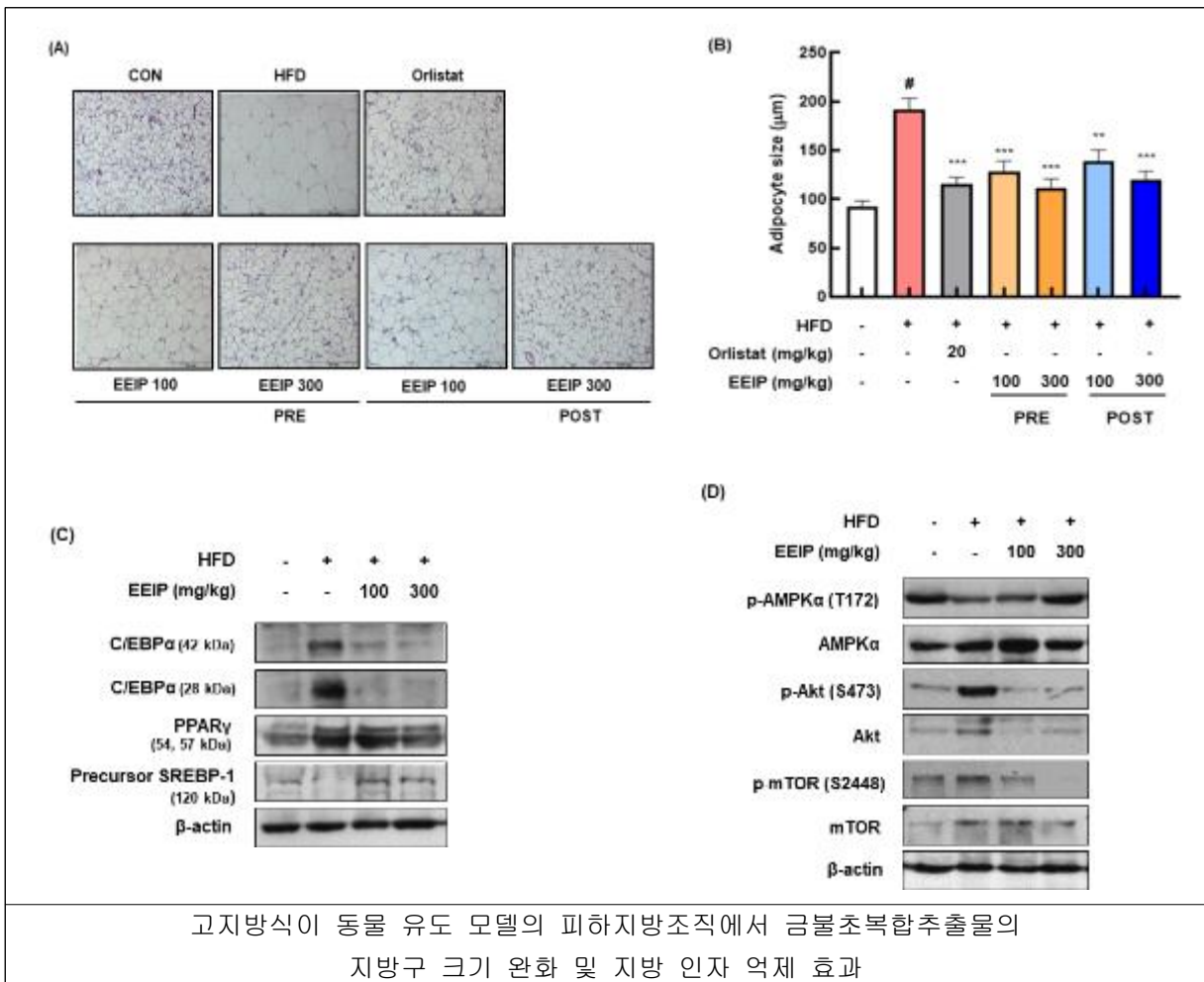
■ 금불초 복합 추출물에 의한 고지방식이 동물 유도 모델의 체지방 축적 및 체내 지방 조직 무게 감소 효능확인

- 15주차 마우스에서 체내 지방 축적량을 확인하고자 골밀도 검사 (DXA) 를 진행한 결과, 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 (100 mg/kg, 300 mg/kg) 전투여/후투여군의 체지방 축적 감소를 확인함.
- 지방 조직 부위별 무게 측정 결과 금불초 복합 추출물에 의한 부고환지방(gonad fat), 신장지방(renal fat), 내장 지방(mesentery fat), 그리고 피하지방(subcutaneous fat) 무게 감소를 확인함.

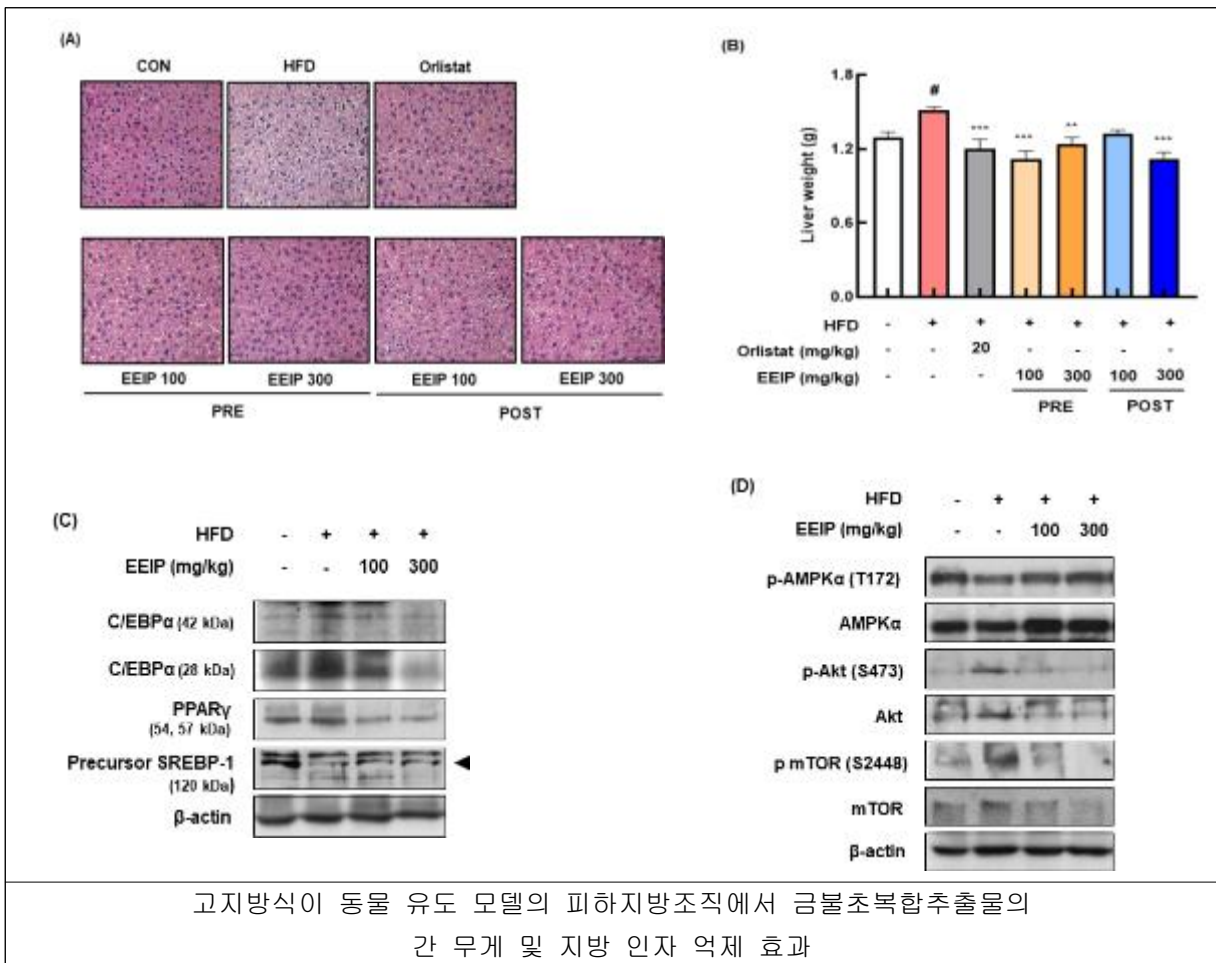


■ 고지방식이 동물 유도 모델의 피하지방조직에서 금불초 복합 추출물에 의한 지방구 크기 완화 및 지방 분화 인자 억제

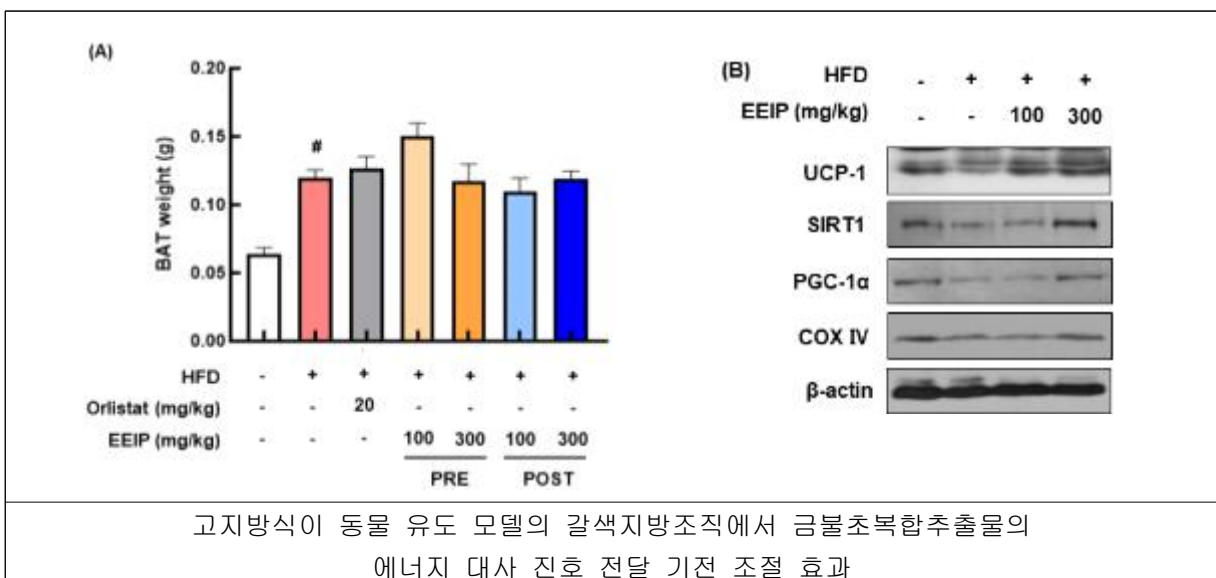
- 지방 조직 부위별 무게 측정 결과 금불초 복합 추출물에 의한 무게 감소를 확인함. 피하지방조직에서 금불초 복합 추출물에 의한 지방 분화의 억제를 알아보기 위하여 지방구 크기 완화 및 분화 인자를 확인함.
- 고지방식이 동물 유도 모델에서 피하 지방 H&E 염색 결과, 금불초 복합 추출물에 의한 지방구 크기 감소 효과 확인함.
- 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 투여시, 지방 분화 전사인자 C/EBP α , PPAR γ , SREBP-1 감소 효과 및 에너지 대사 인자인 p-AMPK α 의 발현이 증가, p-AKT, p-mTOR의 발현 감소 확인함.



- 고지방식이 동물 유도 모델의 간에서 금불초 복합 추출물에 의한 지질 축적 억제 및 지방 분화 인자 억제 효과**
 - 간 조직에서 금불초 복합 추출물에 의한 지질 축적 완화를 알아보기 위해 H&E 염색법으로 확인함.
 - 고지방식이 동물 유도 모델에서 간 조직 H&E 염색 결과, 금불초 복합 추출물에 의한 간 지질 축적 완화 효과를 확인하였고 금불초 복합 추출물에 의하여 간 조직 무게 감소하는 효과를 확인함.
 - 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 투여시, 간에서 지방 분화 전사인자 C/EBPα, PPARγ, SREBP-1 감소 효과 및 에너지 대사 인자인 p-AMPKα의 발현이 증가, p-AKT, p-mTOR의 발현 감소 확인함.

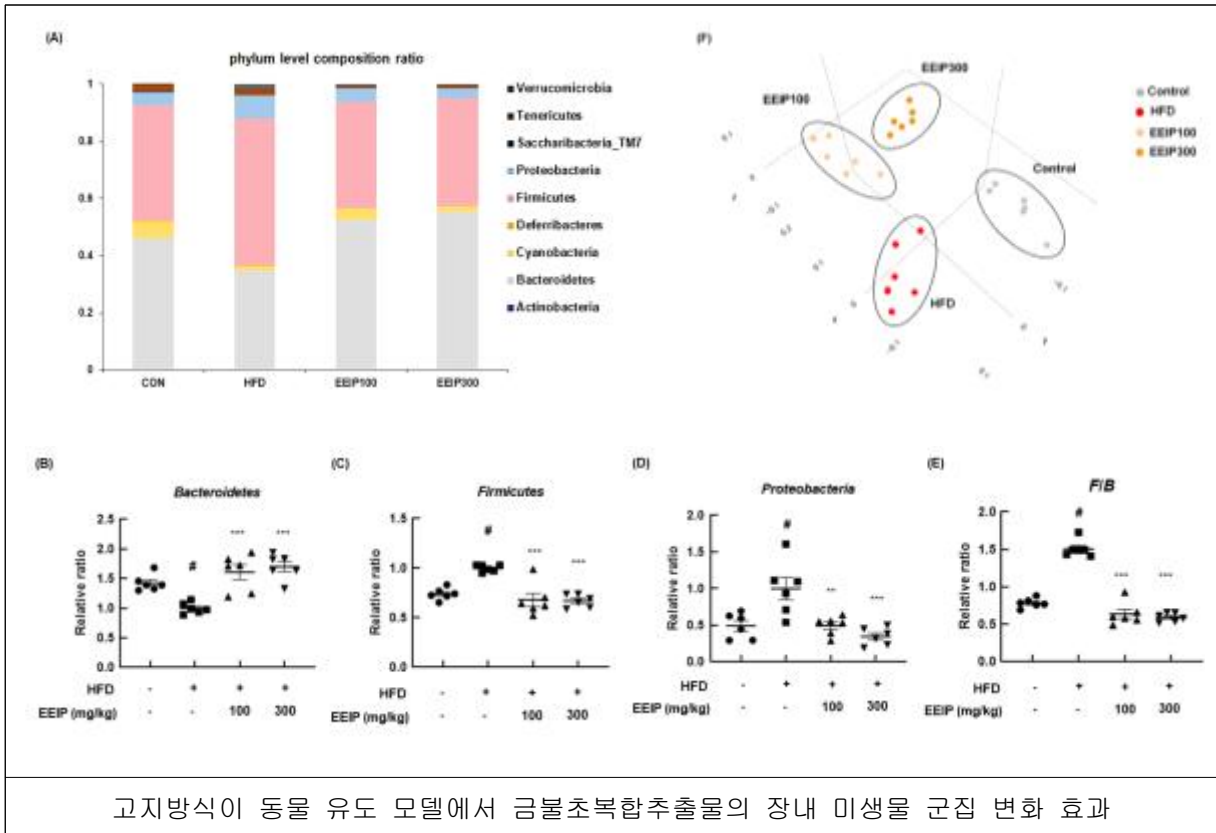


- 고지방식이 동물 유도 모델의 갈색지방조직에서 금불초 복합 추출물에 의한 열 발생 인자 및 미토콘드리아 대사 인자 확인
 - 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물에 의한 갈색지방조직 무게의 변화는 확인할 수 없었음.
 - 갈색지방조직에서 금불초 복합 추출물에 의한 열 발생 인자 발현 변화를 알아보기 위해 Western blot을 통하여 단백질 발현 변화를 관찰함.
 - 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 투여시, 열발생 인자 UCP-1, SIRT1, PGC-1 α 및 미토콘드리아 대사 인자 COX IV 발현이 증가함을 확인함.



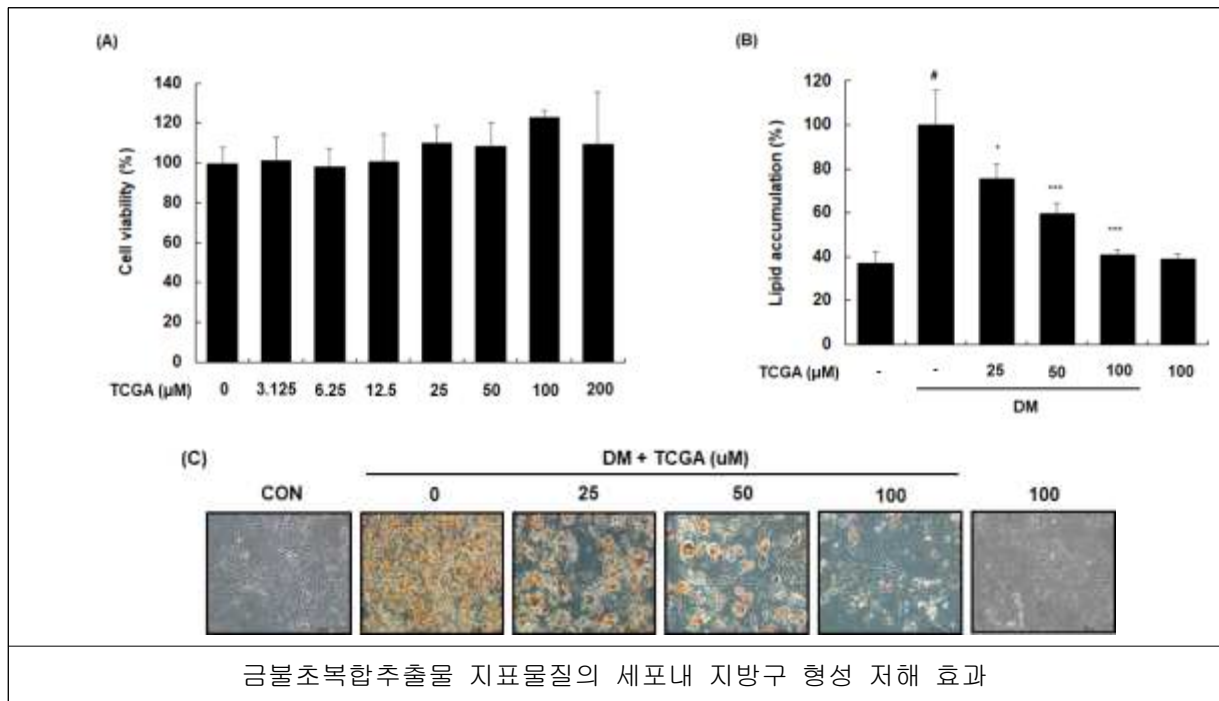
- 고지방식이 동물 유도 모델의 금불초 복합 추출물에 의한 장내 미생물 군집 변화 확인

- 고지방식이 동물 유도 모델의 stool에서 금불초 복합 추출물에 의한 장내 미생물 군집 변화를 알아보기 위해 Microbiota 분석을 통하여 Phylum level의 조성 변화를 확인함.
- 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 투여 시, 유익균으로 알려진 *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*의 비율이 증가하였고 유해균으로 알려진 *Firmicutes*의 비율이 감소함.
- *Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)* 비율이 금불초 복합 추출물 투여 군에서 감소하는 경향을 확인함.
- 고지방식이 동물 유도 모델에서 금불초 복합 추출물 투여 시, Phylum level에서의 미생물 군집이 HFD에 비하여 Control 수준의 군집으로 이동하는 것을 확인함.

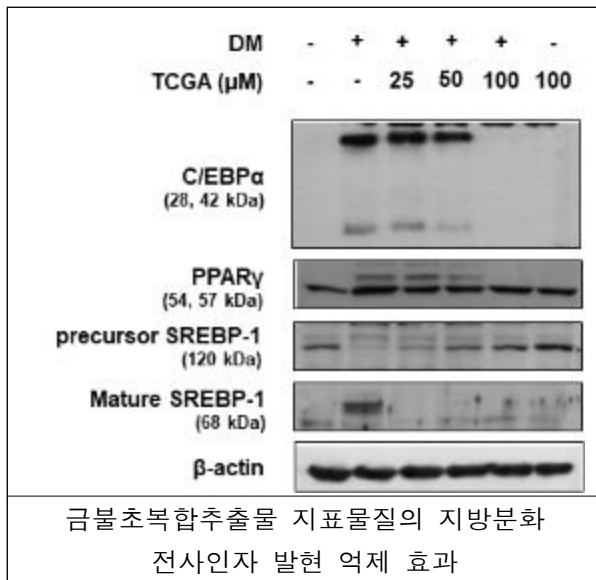


■ 금불초복합추출물 지표물질 2,3,4,5-Tetracaffeoyl gluaric acid (TCGA)에 의한 세포독성 및 지방분화 억제 효과

- 전지방세포 3T3-L1에 대한 금불초복합추출물 지표물질의 세포독성을 확인함.
- 일반 배지(GM)로 배양하고 금불초 복합 추출물 지표물질을 처리하였을 때, 3.125 ~ 200 μ M 농도에서 모두 세포독성이 나타나지 않았음.
- 전지방세포 3T3-L1을 지방세포로 완전히 분화시킨 후, Oil Red O staining을 통해 세포 내 지질 형성 정도를 평가함.
- 금불초복합추출물 지표물질 (25, 50, 100 μ M) 처리 시, 세포 내 지방구 형성이 농도 의존적으로 저해됨.

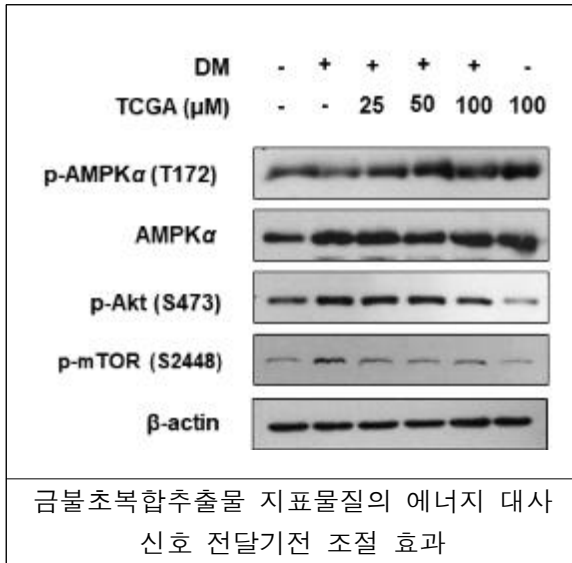


- 금불초 복합 추출물 지표물질 2,3,4,5-Tetracaffeoyl gluaric acid (TCGA) 에 의한 지방분화 전사인자 조절 효과



- 지방분화에 영향을 미치는 전사인자 C/EBP α , PPAR γ , precursor SREBP-1의 단백질 발현 변화를 확인함.
- 지방분화를 유도하였을 때 전사인자 C/EBP α 와 PPAR γ 의 발현이 증가하고 precursor SREBP-1이 감소하였으나, 금불초 복합추출물 지표물질을 처리하였을 경우 C/EBP α 와 PPAR γ 의 단백질 발현이 감소하고 precursor SREBP-1의 단백질 발현이 증가 되는 것이 확인됨.

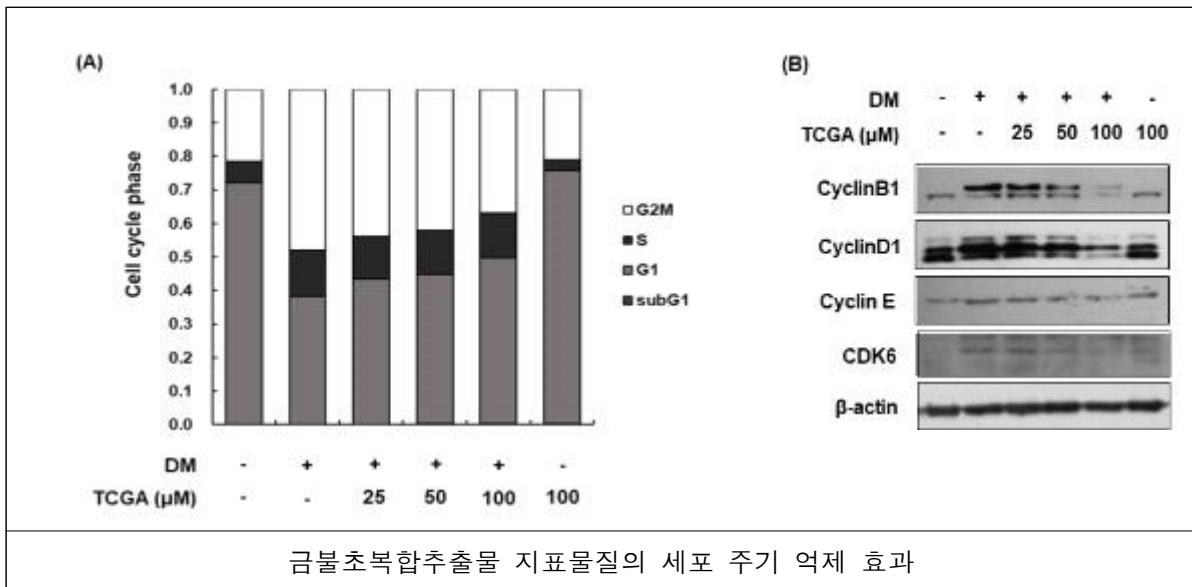
- 금불초 복합 추출물 지표물질 2,3,4,5-Tetracaffeoyl gluaric acid (TCGA) 에 의한 에너지 대사 조절 인자 분석



- 지방분화 전사인자와 에너지대사를 조절하는 상위 기전으로 AMPKα와 Akt/mTOR 신호전달의 활성화를 확인하였음.
- 지방분화 유도 시 AMPKα의 인산화가 감소하고 금불초 복합추출물이 이를 회복시키는 것을 확인하였음.
- 지방분화 유도 시 Akt 및 mTOR의 인산화 및 단백질 발현이 증가하고 금불초 복합추출물 지표물질에 의해 인산화가 감소되는 것으로 나타났으며, mTOR의 단백질 발현도 감소하였음.

■ 전지방세포 3T3-L1에서 금불초복합추출물 지표물질 2,3,4,5-Tetracaffeoyl gluaric acid (TCGA) 에 의한 세포 분열 억제 효과 확인

- 지방분화 유도 시, G₂/M기의 세포가 증가하면서 세포 분열 및 증식이 일어나 mitotic clonal expansion현상이 확인되었고, 금불초 복합추출물 지표물질에 의해 세포 주기가 G₂/M기에서 G₁기로 회복되어 지방 세포의 분열이 억제되는 것을 확인함.
- 지방분화 유도 시 증가했던 세포 주기 마커 CDK6 와 Cyclin B1, Cyclin D1, Cyclin E의 단백질 발현이 금불초 복합 추출물 지표물질에 의해 감소하는 것을 확인하였음.

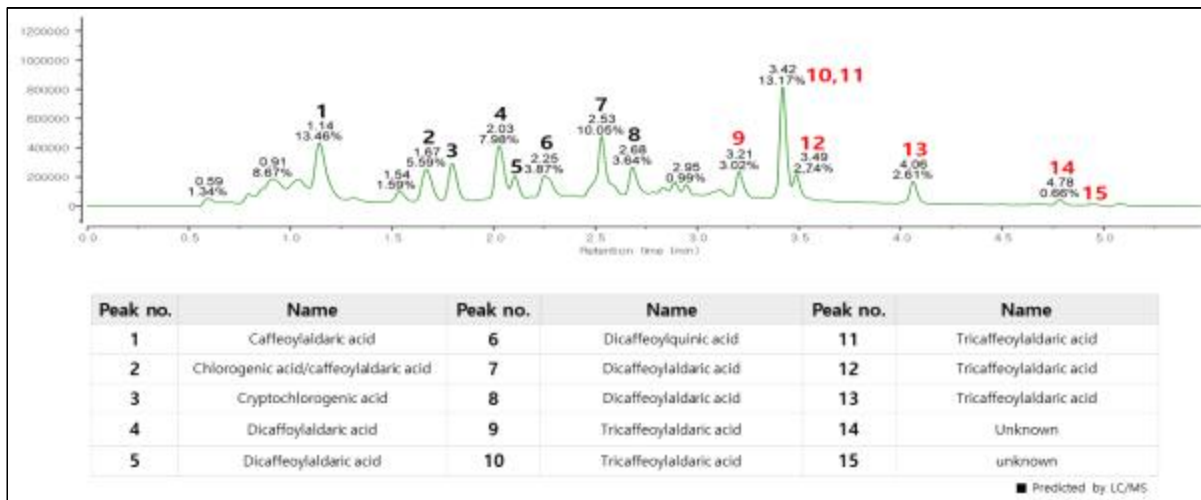


[공동연구기관 - 경희대학교 천연물 의약실]

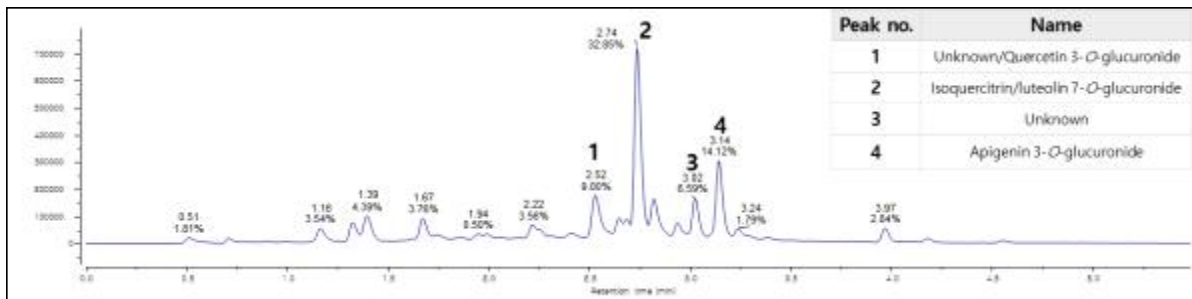
■ 금불초복합추출물의 지표성분 설정 및 대량분리 공정 확립

(1) 금불초 및 딱지꽃 추출물 주성분 LC-PDA-MS 분석

- 금불초 및 딱지꽃 추출물의 지표성분 설정을 위하여 LC-PDA-MS를 통한 주성분의 LC-MS 구조 분석을 진행하였으며 주요 피크에 대한 UV 와 MS spectrum 분석을 통하여 주성분들의 화학적 구조를 예측하고 분석된 화합물들을 각각의 추출물의 지표성분 후보로 설정함. 이후, 문헌조사를 통하여 분석된 물질 각각의 특성에 맞는 분리 조건을 설정함.
- 금불초 추출물의 주성분은 caffeoyl quinic acid 계열, caffeoyl aldaric acid 계열로 예측할 수 있었으며, 딱지꽃 추출물의 주성분은 flavonoid glucuronide 계열로 예측할 수 있었음.



금불초 추출물 LC-MS 프로파일링 결과

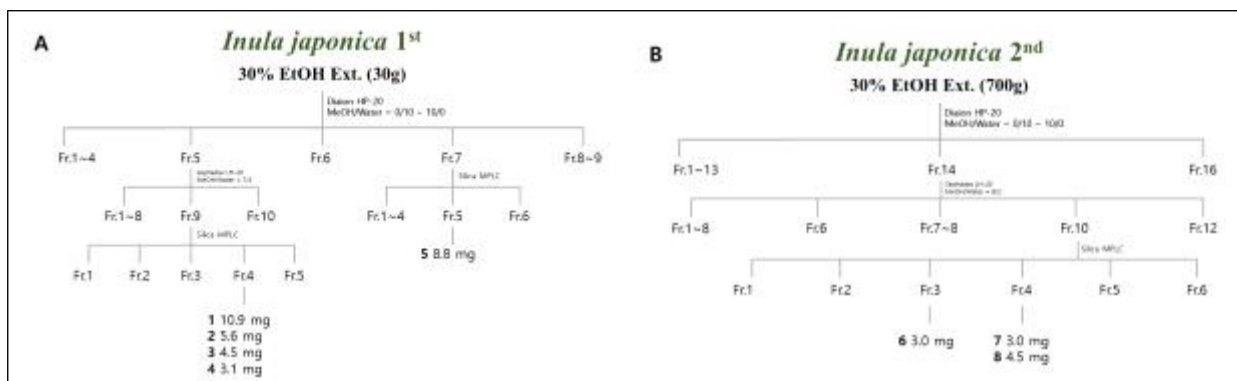


딱지꽃 추출물 LC-MS 프로파일링 결과

(2) 금불초 및 딱지꽃 주성분 분리, 정제 및 화학구조 동정

- 분석된 주성분의 정확한 구조 규명 및 분리 공정의 탐색을 위하여 각각의 추출물에 대하여 분리, 정제 및 화학 구조 동정을 실시하였음.
- 금불초 주성분 분리, 정제 및 화학구조 동정

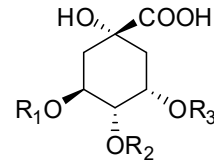
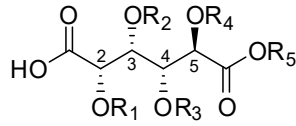
금불초 추출물의 주성분을 LC-MS 분석을 통해 선정하여 구조 동정을 위한 순수 화합물의 분리를 컬럼크로마토그래피를 활용하여 진행하였다. 1차 예비실험에서 주성분 5종을 분리하여 확보하였으며, Scale up한 2차 실험에서 3종의 화합물을 추가적으로 분리/동정하였음.



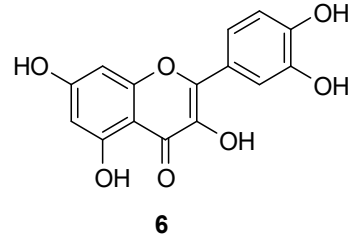
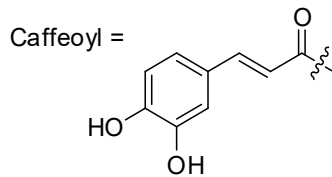
금불초 추출물 내 주성분 분리 과정 (A: 1차 예비실험, B: 2차 본실험)

분리된 화합물은 2,3,4-tricafeoylglucaric acid (1), 2,4,5-tricafeoylglucaric acid (2), 2,3,5-tricafeoylglucaric acid (3), 3,4,5-tricafeoylglucaric acid (4), 2,3,4,5-tetracafeoylglucaric acid (5), quercetin (6), 3,5-dicafeoylquinic acid (7), 4,5-dicafeoylquinic acid (8) 로 기존 문헌의 분광학적 자료와 비교 분석을 통하여 화학구조를 결

정함.



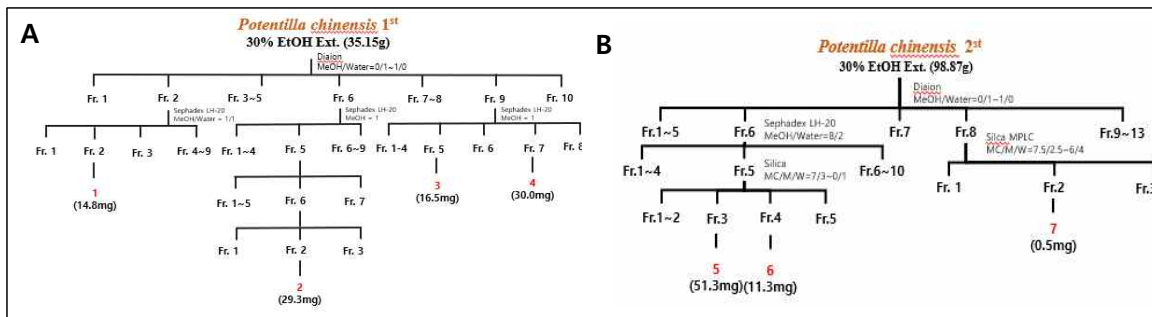
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
1	Caffeoyl	Caffeoyl	Caffeoyl	H	H	7
2	Caffeoyl	H	Caffeoyl	Caffeoyl	H	8
3	Caffeoyl	Caffeoyl	H	Caffeoyl	H	R ₁ = R ₃ = Caffeoyl, R ₂ = H
4	H	Caffeoyl	Caffeoyl	Caffeoyl	H	R ₁ = H, R ₂ = R ₃ = Caffeoyl
5	Caffeoyl	Caffeoyl	Caffeoyl	Caffeoyl	H	



금불초 추출물 내 주성분 구조 동정 결과

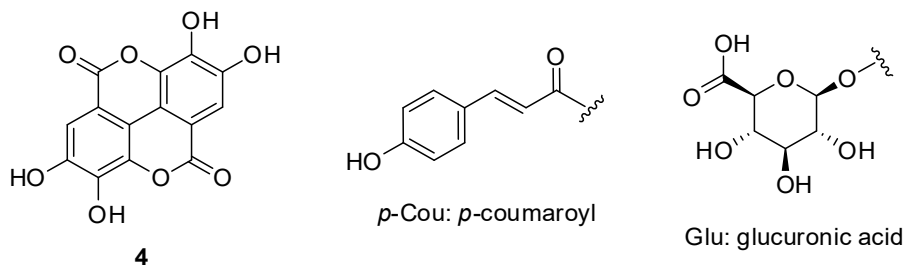
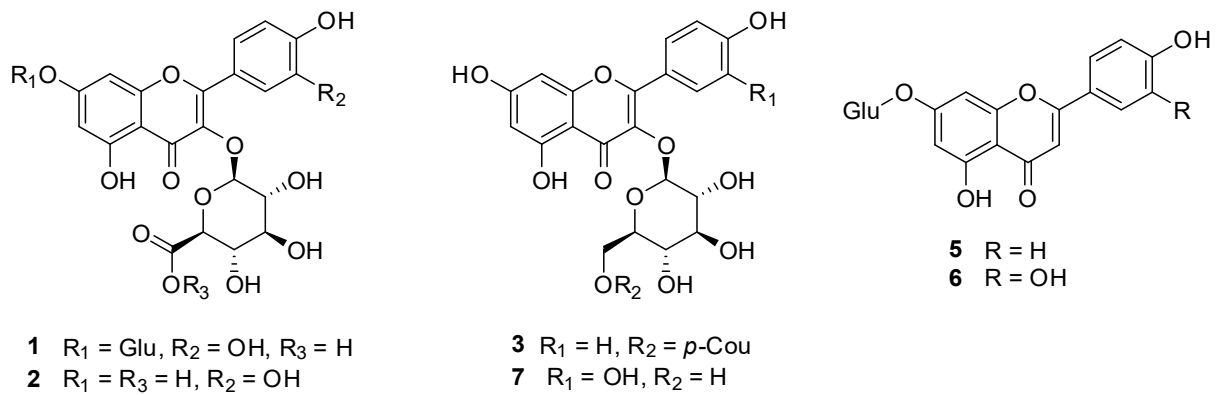
- 딱지꽃 주성분 분리, 정제 및 화학구조 동정

딱지꽃 추출물의 주성분을 LC-MS 분석을 통해 선정하여 구조 동정을 위한 순수 화합물의 분리를 컬럼크로마토그래피를 활용하여 진행함. 1차 예비실험에서 주성분 4종을 분리하여 확보하였으며, 2차 본 실험에서 3종의 화합물을 추가적으로 분리/동정하였음.



딱지꽃 추출물 내 지표물질 분리 과정 (A: 1차 예비실험, B: 2차 본실험)

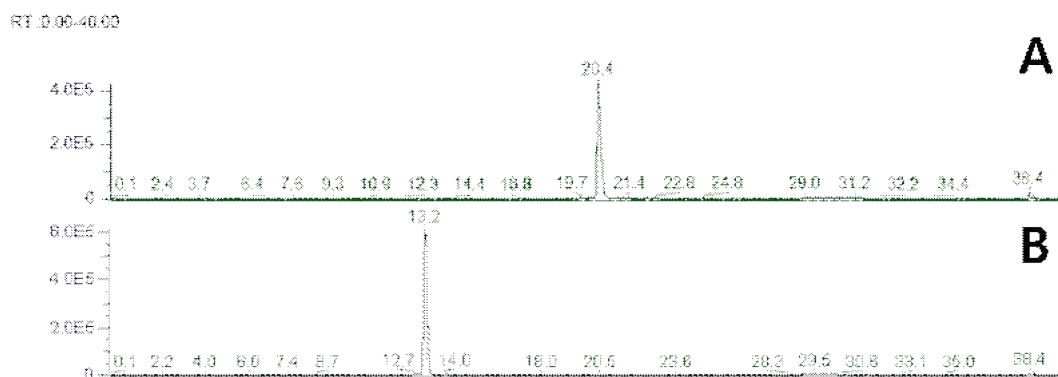
분리된 화합물은 quercetin-3,7-*O*-diglucuronide (1), quercetin-3-*O*-glucuronide (2), tilioside (3), ellagic Acid (4), apigenin-7-*O*-glucuronide (5), luteolin-7-*O*-glucuronide (6), quercetin-3-*O*-glucoside (7)로 기존 문헌과의 분광학적 자료와 비교 분석을 통하여 화학구조를 결정함.



딱지꽃 추출물 내 주성분 구조 동정 결과

(3) 금불초 및 딱지꽃 지표성분 선정 및 대량분리 공정 확립

- 분리된 주성분과 각각의 추출물의 HPLC-DAD 크로마토그램 비교를 통해, 금불초 추출물에서 2,3,4,5-tetracaffeoylglucaric acid를, 딱지꽃 추출물에서 apigenin-7-*O*-glucuronide를 지표성분으로 설정하고, 주성분 분리 과정을 토대로 대량분리 공정을 확립함.
- 금불초에서 유래한 2,3,4,5-tetracaffeoylglucaric acid 대량분리 과정
 30% 주정 금불초 추출물 (700 g)은 Diaion HP-20 컬럼 크로마토그래피 (ϕ 12.0 x 61.0cm, MeOH/H₂O=0/1→ 1/0)를 실시하여 16개의 분획물로 나누었다(Fr.1 ~ Fr.16). 분획물 Fr.14 (10.5 g)는 80% 메탄올을 용매로 한 Sephadex LH-20 컬럼 크로마토그래피(CC)(ϕ 6.0 x 55.0 cm)를 통해 12개의 소분획물로 나누었다(Fr.14-1 ~ Fr.14-12). 소분획물 Fr.14-10 (390.0 mg)에서 MPLC(Redi Sep-silica cartridge, 80 g, CH₂Cl₂-MeOH-H₂O, 80:20~40:60 v/v)을 사용하여 6개의 소분획물로 나누었다(Fr.14-10-1~Fr.14-10-6). 그중 소분획물 Fr.14-10-3 (120.1 mg)을 GEMINI-NX C18 4.6 x 250을 이용한 HPLC [ACN(0.1% Formic acid)-H₂O(0.1% Formic acid), 70:30 to 65:35, v/v]를 실시하여 2,3,4,5-tetracaffeoylglucaric acid (82.1 mg, 순도 98% 이상)을 최종 분리하였다. 최종 분리된 지표 물질의 순도는 HPLC-PDA의 크로마토그램 면적비를 통하여 결정하였다.
- 딱지꽃에서 유래한 apigenin 7-*O*-glucuronide 대량분리 과정
 30% 주정 딱지꽃 추출물 (98.87 g)은 Diaion HP-20 컬럼 크로마토그래피 (ϕ 5.5 x 37cm, MeOH/H₂O=0/1→ 1/0)를 실시하여 13개의 분획물로 나누었다(Fr.1 ~ Fr.13). 분획물 Fr.6 (11.38 g)는 80% 메탄올을 용매로 한 Sephadex LH-20 컬럼 크로마토그래피(CC)(ϕ 5.0 x 57.5 cm)를 통해 10개의 소분획물로 나누었다(Fr.6-1 ~ Fr.6-10). 소분획물 Fr.6-5 (578.1 mg)은 Silica 컬럼 크로마토그래피 (ϕ 5.5 x 37cm, CH₂Cl₂-MeOH-H₂O, 70:30~0:1)를 사용하여 5개의 소분획물로 나누었다(Fr.6-5-1~Fr.6-5-5). 그중 소분획물 Fr.6-5-4 (387.4 mg)을 GEMINI-NX C18 4.6 x 250을 이용한 HPLC [ACN(0.1% Formic acid)-H₂O(0.1% Formic acid), 80:20 to 50:50, v/v]를 실시하여 apigenin-7-*O*-glucuronide (190.8mg, 순도 98% 이상)을 최종 분리하였다. 최종 분리된 지표 물질의 순도는 HPLC-DAD의 크로마토그램 면적비를 통하여 결정하였다.



금불초 및 딱지꽃 지표성분 2,3,4,5-tetracaffeoylgucaric acid (A) 및 apigenin7-O-glucuronide (B)의 HPLC-DAD 크로마토그램

■ 금불초복합추출물의 표준화를 위한 분석법 밸리데이션

(1) HPLC-UV-MS를 통한 분석법 밸리데이션

- 앞선 연구를 통해 선정된 금불초 지표성분 2,3,4,5-tetracaffeoylgucaric acid 및 딱지꽃 지표성분 apigenin-7-O-glucuronic acid를 이용하여, 단일 추출물 및 복합물의 HPLC 분석법 확립 및 밸리데이션을 진행함.
- 확정된 2종의 단일추출물 (금불초 및 딱지꽃 30% 주정 추출물)에 대한 각각의 지표성분 분석법은 아래 표와 같으며, 추출물의 1:1로 고르게 배합하여 10% 말토덱스트린 처리를 한 금불초 복합추출물에 대한 분석법은 아래 표와 같이 확립하였음.

금불초, 딱지꽃 단일추출물에 대한 지표물질 분석조건

Time (min)	A% (0.1% FA in DW)	B% (0.1% FA in ACN)
0.0	75	25
7.0	75	25
25.0	51	49
26.0	0	100
34.0	0	100
35.0	75	25
40.0	75	25
Flow	0.7ml/min	
Column	YMC J'sphere ODS-M80 (4.6 x 250 mm I.D. S-4um 8nm)	
Column temp	35°C	
Injection	10uL	
UV	270nm	

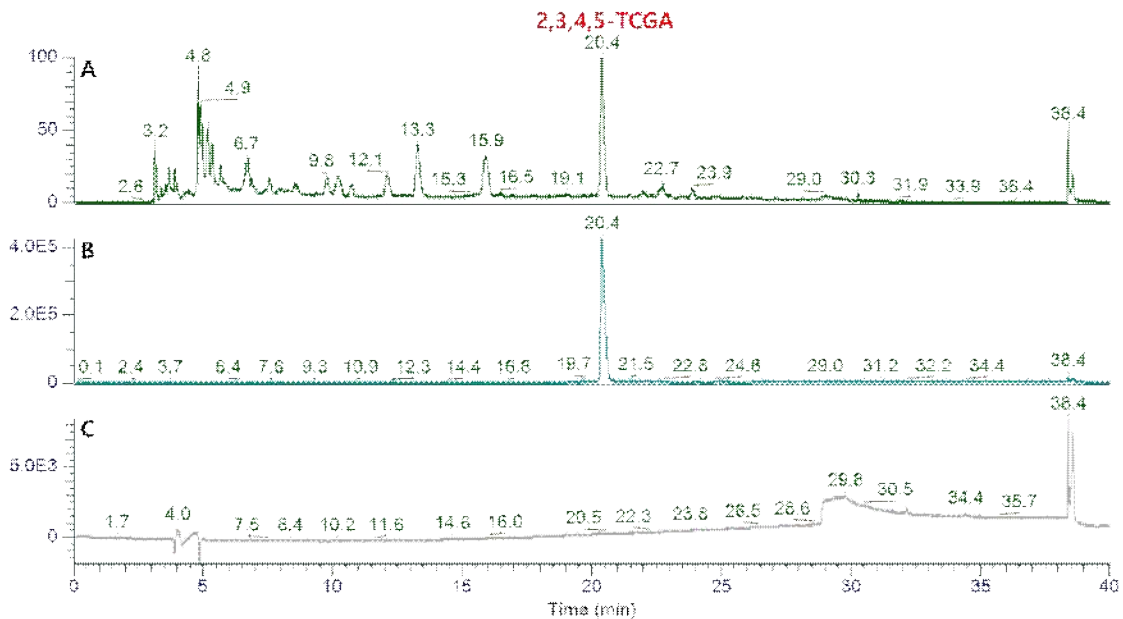
금불초, 딱지꽃 1:1 복합추출물에 대한 지표물질 분석조건

Time (min)	A% (0.1% FA in DW)	B% (0.1% FA in ACN)
0.0	85.0	15.0
7.0	85.0	15.0
27.0	80.0	20.0
45.0	80.0	20.0
52.0	74.6	25.4
60.0	65.0	35.0

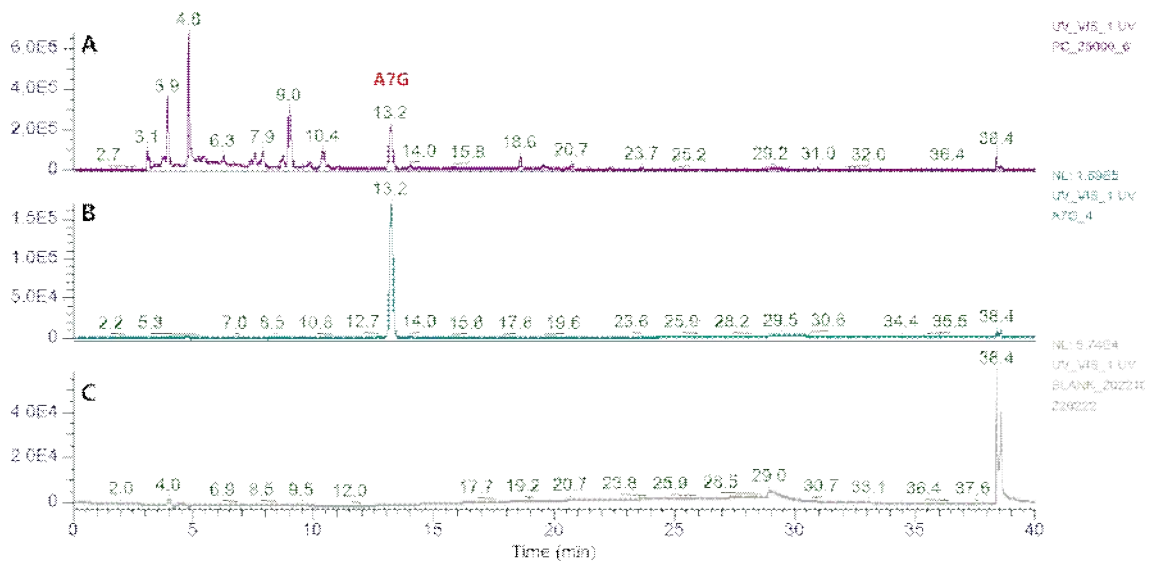
73.0	57.0	43.0
74.0	0	100.0
81.0	0	100.0
82.0	85.0	15.0
85.0	85.0	15.0
Flow	0.7ml/min	
Column	Gemini-NX C18 (4.6 x 250 mm I.D. 5um)	
Column temp	20°C	
Injection	10uL	
UV	365nm	

- 분석용 시험용액의 전처리 방법은 아래와 같이 확정함

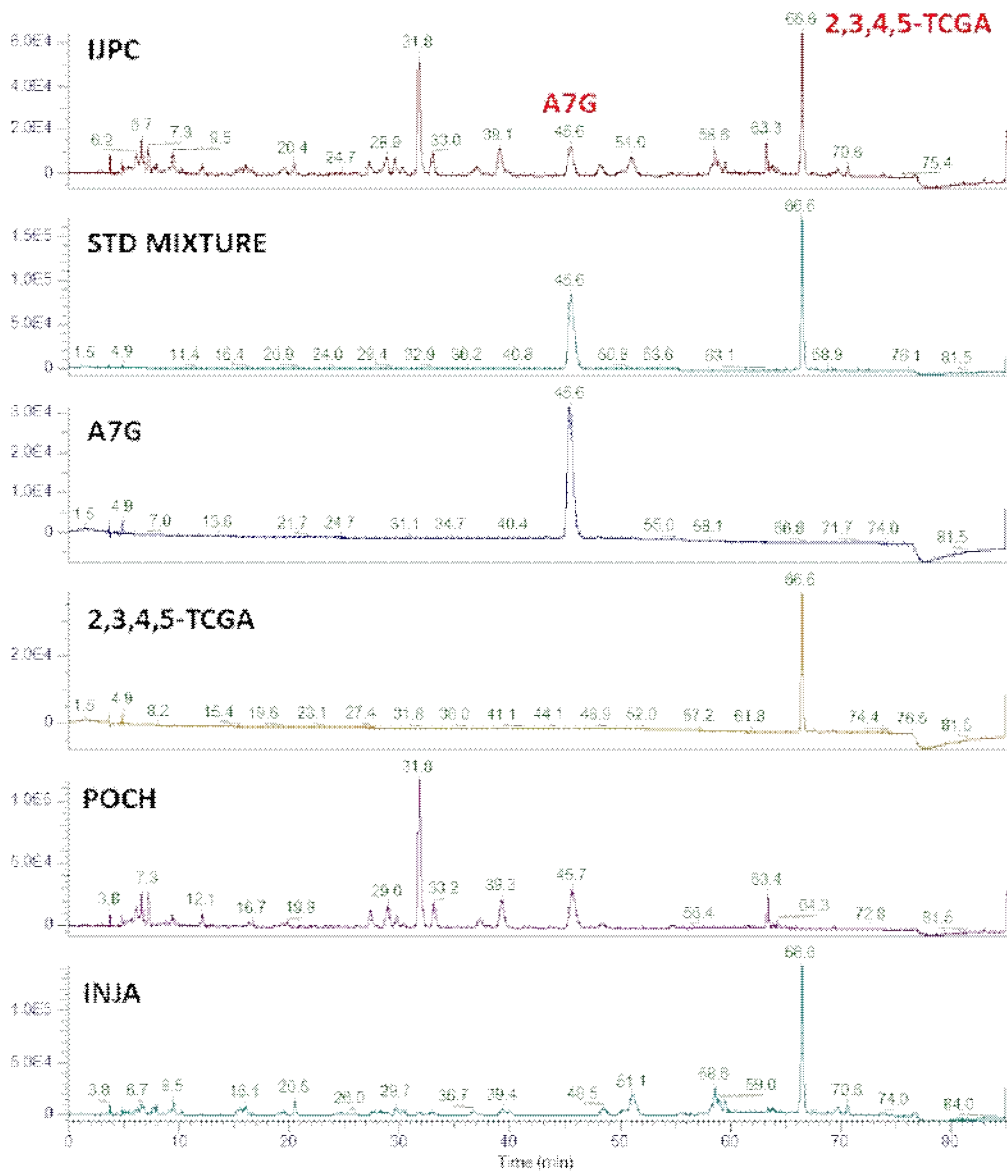
: 추출물 또는 복합물 25.0, 50.0, 75.0mg을 정밀히 달아 1ml 50% methanol에 녹인 후 30분
초음파 추출하여 0.2µm PTFE 필터로 여과



금불초 추출물 (A), 표준 원액 (B;2,3,4,5-TCGA) 및 Blank (C;methanol) 비교 크로마토그램



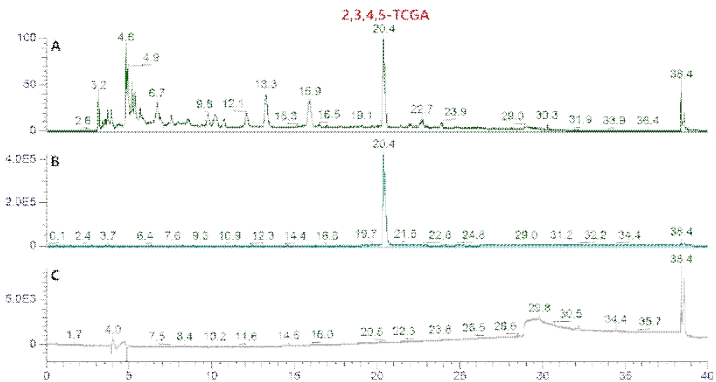
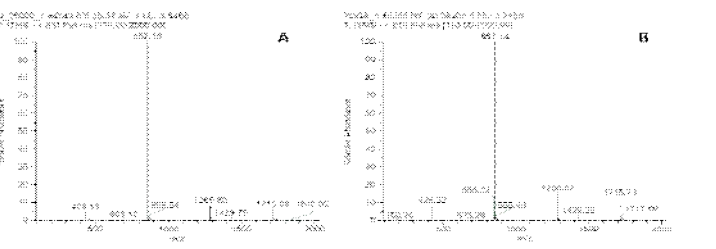
딱지꽃 추출물 (A), 표준 원액 (B; A7G) 및 Blank (C; methanol) 비교 크로마토그램



시험용액(IJPC) 표준 원액 (STD mixture) 및 단일 성분 (A7G 및 2,3,4,5-TCGA), 단일추출물 (IJ: 금불초 추출물; PC: 딱지꽃 추출물) 비교 크로마토그램

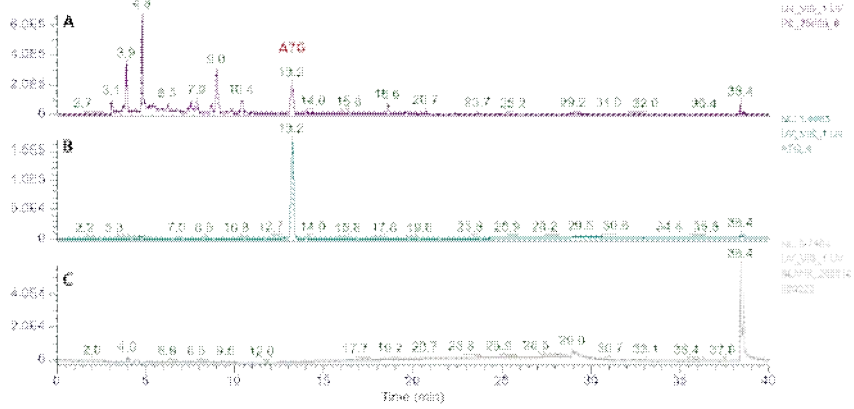
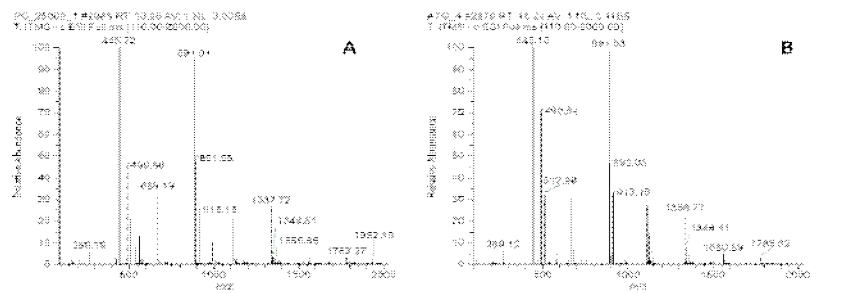
- 금불초 30% 주정추출물 중 기능(또는 지표) 성분 2,3,4,5-tetracaffeoylglucaric acid의 분석법에 대한 밸리데이션

금불초 30% 주정추출물 내 2,3,4,5-tetracaffeoylglucaric acid 밸리데이션 요약		
항목	평가방법	타당성
특이성 (Specificity)	<ul style="list-style-type: none"> HPLC 분석시 머무름시간 (Retention time)으로 검토 크로마토그램상에서 peak의 간섭현상 유무로 확인 지표물질 표준용액과 시험용액의 MS 스펙트럼 비교 	<ul style="list-style-type: none"> 검출시간 : 약 20.4분대에 peak 검출 Peak 간섭현상 발생 안함 MS 스펙트럼이 동등함을 확인함

	 <p>시험용액 (A), 표준 원액 (B:2,3,4,5-TCGA) 및 Blank (C:methanol) 비교</p>  <p>크로마토그램, 시험용액의 기능(또는 지표)물질 (A) 및 표준용액 (B)의 Full MS 스펙트럼 (negative mode; RT: 20.4min)</p>	
<p>직선성 (Linearity)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 5개이상 농도로 진행 직선성 확인, $R^2 > 0.99$ 	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 9개 분석 : 3.90625 ~ 1000.0 $\mu\text{g/ml}$ $R^2 = 0.9996$
<p>정확도 (Accuracy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 시험용액에 3가지 농도 표준용액을 더하여 회수율 검토 회수율 범위 90.0~110.0% 이내 	<ul style="list-style-type: none"> 평균 회수율(%) : 97.19%
<p>정밀도 (Precision)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 추출물 시료에 대해 3농도 6반복 실험 정밀도(반복성) 확인 추출물 시료에 대해 Day 1 및 Day 2 실험일자, 6반복실험 정밀도(재현성) 확인 상대표준편차가 5% 이어야 함 	<p>반복성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 1.91 % SD : 0.031 %RSD : 1.63% <p>재현성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 1.92% SD : 0.026 %RSD : 1.38%
<p>범위 (Range)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 직선성, 정확도 및 정밀성 검토 	<ul style="list-style-type: none"> 3.90625 ~ 1000.0 $\mu\text{g/ml}$

- ▶ 딱지꽃 30% 주정추출물 중 기능(또는 지표) 성분 apigenin-7-O-glucuronide의 분석법에 대한 밸리데이션

<p>딱지꽃 30% 주정추출물 내 Apigenin-7-O-glucuronide 밸리데이션 요약</p>		
항목	평가방법	타당성
<p>특이성 (Specificity)</p>	<ul style="list-style-type: none"> HPLC 분석시 머무름시간 (Retention time)으로 검토 크로마토그램상에서 peak의 간섭현상 유무로 확인 	<ul style="list-style-type: none"> 검출시간 : 약 13.2분대에 peak 검출 Peak 간섭현상 발생 안함 MS 스펙트럼이 동등함을 확인함

	<ul style="list-style-type: none"> 지표물질 표준용액과 시험용액의 MS 스펙트럼 비교 	 <p>시험용액 (A), 표준 원액 (B; A7G) 및 Blank (C; methanol) 비교크로마토그램</p>  <p>시험용액의 기능(또는 지표)물질 (A) 및 표준용액 (B)의 Full MS 스펙트럼 (negative mode; RT: 13.2min)</p>
<p>직선성 (Linearity)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 5개이상 농도로 진행 직선성 확인, $R^2 > 0.99$ 	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 7개 분석 : 7.8125 ~ 500.0 $\mu\text{g/ml}$ $R^2 = 0.9999$
<p>정확도 (Accuracy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 시험용액에 3가지 농도 표준용액을 더하여 회수율 검토 회수율 범위 90.0~110.0% 이내 	<ul style="list-style-type: none"> 평균 회수율(%) : 102.62%
<p>정밀도 (Precision)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 추출물 시료에 대해 3농도 6반복 실험 정밀도(반복성) 확인 추출물 시료에 대해 Day 1 및 Day 2 실험일자, 6반복실험 정밀도(재현성) 확인 상대표준편차가 5% 이어야 함 	<p>반복성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.61 % SD : 0.01 %RSD : 1.05% <p>재현성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.61% SD : 0.01 %RSD : 1.24%
<p>범위 (Range)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 직선성, 정확도 및 정밀성 검토 	<ul style="list-style-type: none"> 7.8125 ~ 500.0 $\mu\text{g/ml}$

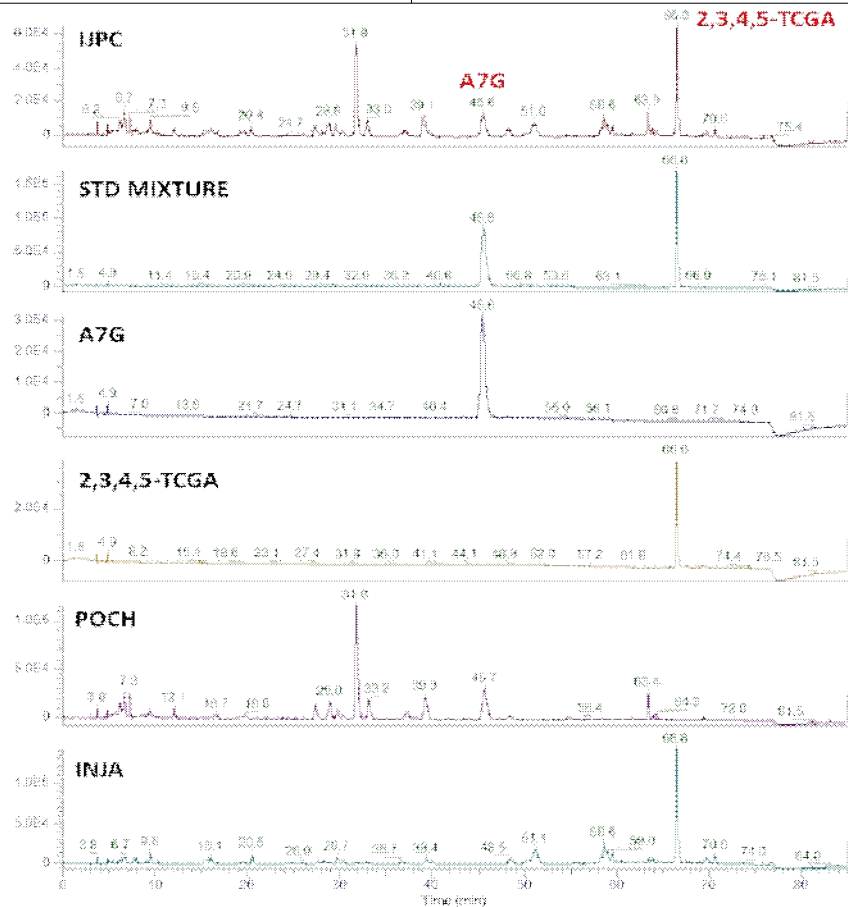
- 금불초 및 딱지꽃 복합 추출물 중 기능(또는 지표) 성분 apigenin-7-O-glucuronide 및 2,3,4,5-tetracaffeoylgucaric acid의 동시분석법에 대한 밸리데이션

금불초복합추출물 내 2,3,4,5-tetracaffeoylgucaric acid 및 Apigenin-7-O-glucuronide 밸리데이션 요약		
항목	평가방법	타당성

- HPLC 분석시 머무름시간 (Retention time)으로 검토
- 크로마토그램상에서 peak의 간섭현상 유무로 확인
- 지표물질 표준용액과 시험용액의 MS 스펙트럼 비교

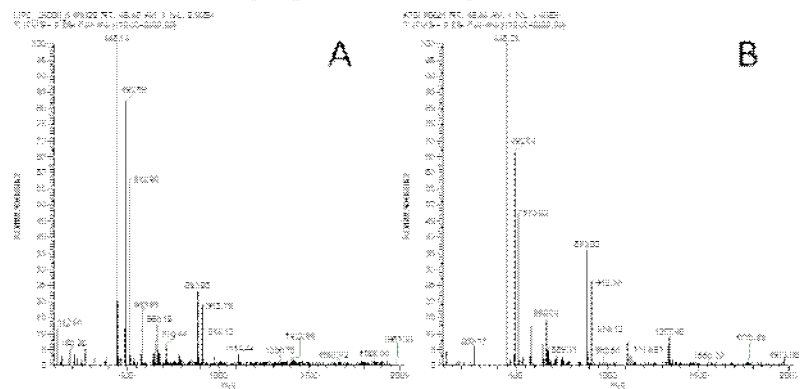
- 검출시간 : A7G 및 2,3,4,5-TCGA 각각 약 45.6분 66.8분대에 peak 검출
- Peak 간섭현상 발생 안함
- MS 스펙트럼이 동등함을 확인함

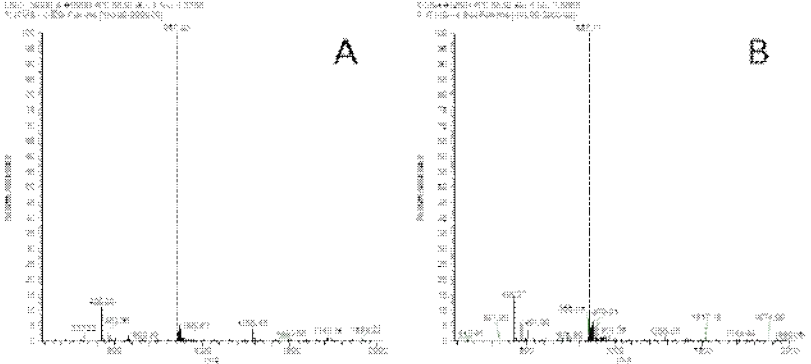
특이성
(Specificity)



시험용액(IJPC) 표준 원액 (STD mixture) 및 단일 성분 (A7G 및 2,3,4,5-TCGA), 단일추출물 (IJ: 금불초 추출물; PC: 딱지꽃 추출물) 비교 크로마토그램

✓ A7G FULL MS (Neg. RT: 45.5 min)



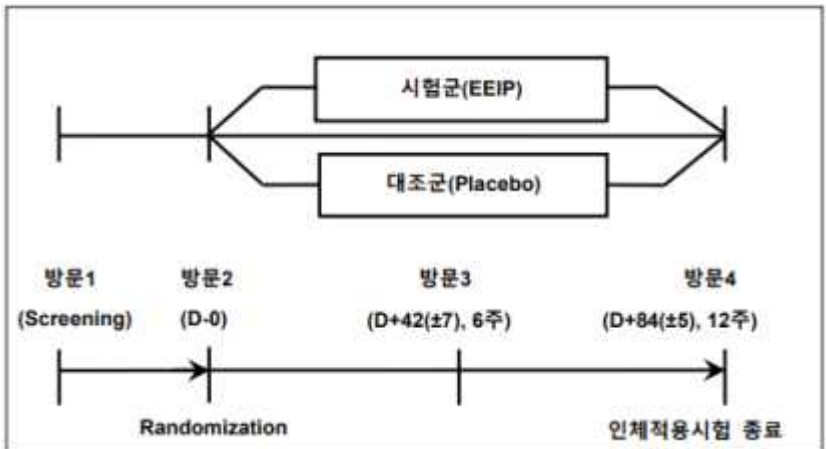
	<p>✓ 2,3,4,5-TCGA FULL MS (Neg. RT: 66.5min)</p>  <p>시험용액의 기능(또는 지표)물질 (A) 및 표준용액 (B)의 Full MS 스펙트럼</p>	
<p>직선성 (Linearity)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 5개이상 농도로 진행 직선성 확인, $R^2 > 0.99$ 	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 7개 분석 : 15.625 ~ 1000.0 $\mu\text{g/ml}$ A7G : $R^2 = 0.9994$ 2,3,4,5-TGCA : $R^2 = 0.999$
<p>정확도 (Accuracy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 시험용액에 3가지 농도 표준용액을 더하여 회수율 검토 회수율 범위 90.0~110.0% 이내 	<p>평균 회수율(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> A7G : 91.70% 2,3,4,5-TGCA : 103.48%
<p>정밀도 (Precision)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 추출물 시료에 대해 3농도 6반복 실험 정밀도(반복성) 확인 추출물 시료에 대해 Day 1 및 Day 2 실험일자, 6반복실험 정밀도(재현성) 확인 상대표준편차가 5% 이하야 함 	<p>반복성 : A7G</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.28 % SD : 0.001 %RSD : 1.13% <p>반복성 : 2,3,4,5-TGCA</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.77 % SD : 0.01 %RSD : 0.98% <p>재현성 : A7G</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.28% SD : 0.01 %RSD : 0.40% <p>재현성 : 2,3,4,5-TGCA</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.78% SD : 0.01 %RSD : 0.73%
<p>범위 (Range)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 직선성, 정확도 및 정밀성 검토 	<ul style="list-style-type: none"> 15.625 ~ 1000.0 $\mu\text{g/ml}$

3) 위탁연구기관 : 네오뉴트라(주)

(1) 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발

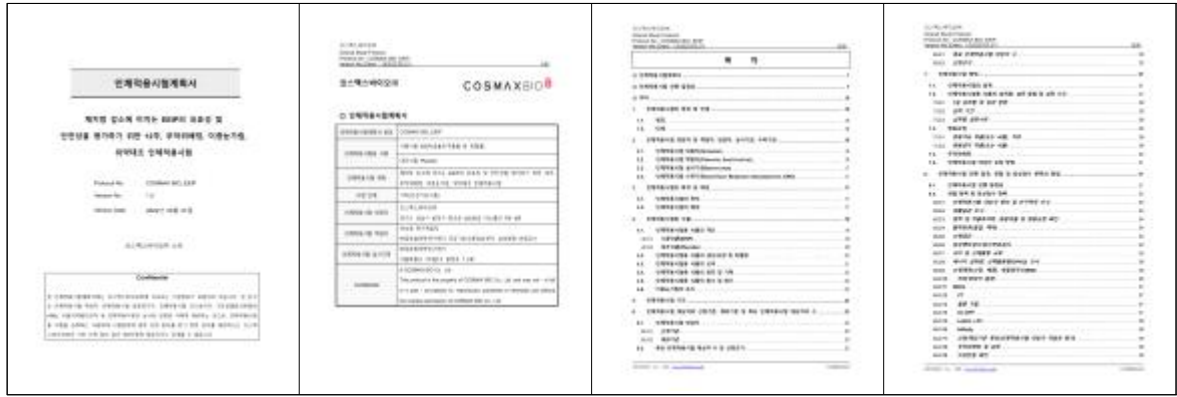
- 인체적용시험 착수를 위한 프로토콜 개발

- 프로토콜 요약

인체적용시험 제목	체지방 감소에 미치는 EEIP의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험
인체적용시험 의뢰자	코스맥스바이오(주) 경기도 성남시 분당구 판교로 255번길 이노밸리 F동 7층
인체적용시험 실시기관	(주)글로벌의학연구센터 서울특별시 서대문구 총정로 7, 4
인체적용시험 기간	기관생명윤리위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 12개월
인체적용시험 대상	비만인 자
인체적용시험 목적	본 인체적용시험은 비만인 자를 대상으로 EEIP(금불초추출물 등 복합물)를 섭취시켰을 때 대조식품(Placebo)과 비교하여 체지방 감소에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 계획되었다.
인체적용시험 단계 및 디자인	단 계 : 기타 (건강기능식품) 디자인 : 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	시험식품: EEIP(금불초추출물 등 복합물) 대조식품 : Placebo
인체적용시험용 식품 섭취방법	시험식품(EEIP): 1일 1회, 1회 1정 물과 함께 섭취 (금불초추출물 등 복합물로서 700 mg/day) 대조식품(Placebo): 시험식품과 동일한 방법으로 섭취
인체적용시험용 식품 섭취기간	12주
인체적용시험 방법	 <p>인체적용시험 동의서에 자의로 서명한 인체적용시험 대상자를 대상으로, 방문평가를 통해 선정/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합한 인체적용시험 대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정 한다. 배정된 인체적용시험 대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품 또는 대조식품)을 섭취한다.</p>
인체적용시험 대상자 수	90명 (Drop-out(25%) 고려 120명)
선정기준	④ 만 19세 이상, 만 65세 이하인 자 ⑤ 방문1과 방문2에 체질량지수(BMI)가 25 kg/m ² 이상, 32 kg/m ² 미만인 자 ⑥ 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험 참여에 동의하고, 서면 동의서(Informed Consent Form)를 작성한 자

<p>제외기준</p>	<p>① 중증의 심혈관계, 면역계, 호흡기계, 위장관/간 및 담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경계, 정신성, 감염성 질환 및 악성종양 등으로 현재 치료 중인 자(단, 시험대상자의 상태를 고려하여 시험자의 판단에 따라 시험에 참여 가능하다.)</p> <p>② 알코올 사용·유발 장애, 중추 신경 장애가 있는 자</p> <p>③ 근골격계 질환으로 운동을 할 수 없을 것으로 판단되는 자</p> <p>④ 방문1 기준 1개월(30일) 이내에 체중에 영향을 미치는 약물{비만치료제(식욕억제제, 지방흡수 억제제, GLP-1 수용체 작용제 등), 우울증 및 정신분열증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성 호르몬제, 갑상선 호르몬제}, 체중조절 목적의 건강기능식품/보충제, 한약 및 체중조절용 조제식품을 사용한 자</p> <p>⑤ 방문1 기준 1개월(30일) 이내에 고지혈증 약물을 투여하거나 방문1 기준 2주 이내에 오메가3를 섭취한 자</p> <p>⑥ 방문1 기준 3개월 이내에 10 % 이상의 체중변화가 있었던 자</p> <p>⑦ 방문1 기준 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자</p> <p>⑧ Creatinine이 실시기관 정상 상한치의 2배 이상인 자</p> <p>⑨ AST(GOT) 또는 ALT(GPT)가 실시기관 정상 상한치의 3배 이상인 자</p> <p>⑩ 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압 160 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 100 mmHg 이상, 시험대상자 10분 안정 후 측정기준)</p> <p>⑪ 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 항당뇨병제(경구 혈당강하제, 인슐린 등)를 투여하고 있는 당뇨병 환자</p> <p>⑫ TSH가 0.1 μU/mL 이하이거나 10 μU/mL 이상인 자</p> <p>⑬ 방문1 기준 3개월 이내에 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여했거나, 본 인체적용시험 시작 이후 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여할 계획이 있는 자</p> <p>⑭ 임신 중이거나 수유부 또는 본 인체적용시험 기간 동안 임신 계획이 있는 자</p> <p>⑮ 본 인체적용시험용 식품 성분에 민감하거나 알레르기가 있는 자</p> <p>⑯ 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단하는 자</p>
<p>유효성 평가</p>	<p>● 1차 유효성 평가 변수</p> <p>① DEXA를 통한 체지방량, 체지방률</p> <p>● 2차 유효성 평가 변수</p> <p>① 체중</p> <p>② 체질량지수(BMI)</p> <p>③ 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 허리/엉덩이 둘레비</p> <p>④ DEXA를 통한 체지방량, 골격근량</p> <p>⑤ CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비</p> <p>⑥ 혈중 지질: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride</p> <p>⑦ hs-CRP</p> <p>⑧ Leptin, LPL</p>
<p>안전성 평가</p>	<p>① 이상반응</p> <p>② 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적검사, 뇨검사)</p> <p>③ 활력징후(맥박, 혈압)</p>

■ 프로토콜



■ 프로토콜 IRB 심의 신청 및 승인 획득

- 인체적용시험용 문서 및 프로토콜 IRB 심의 신청을 위한 서류를 제작 후 인체적용시험 실시기관 (글로벌의학연구센터) IRB에 제출하여 승인 획득

증례기록서 (Case Report Form)	○ 각각의 대상자 별로 인체적용시험 계획서에서 요구한 정보를 기록하여 인체적용시험 의뢰자에게 전달할 목적으로 개발된 문서
인체적용시험 대상자 동의서 (Informed Consent Form)	○ 대상자가 인체적용시험 참여 유무를 결정하기 전에 대상자 설명서를 통하여 인체적용시험과 관련된 모든 정보를 제공받고, 대상자 본인이 자발적으로 인체적용시험에 참여함을 확인하는 서명 및 서명일자가 포함된 문서
인체적용시험 대상자 모집 공고문	○ 대상자가 합리적인 참여 결정을 위해 필요한 정보(인체적용시험의 명칭, 목적, 방법, 대상자 자격 및 선정기준, 의뢰자와 책임자의 성명·주소·연락처 및 예측 가능한 부작용에 관한 사항 등)를 이해하기 쉽고 정확하게 전달하도록 작성된 문서
인체적용시험 피해 보상 규약	○ 대상자가 인체적용시험 참여로 인한 손상(인체적용시험 계획서에 따라 섭취한 인체적용시험용 식품 또는 인체적용시험 계획서에 따라 행해진 의학적 치료 과정 또는 개입으로 인한 손상)이 발생하였을 경우, 그 보상에 대한 사항을 규정하는 문서

증례기록서(eCRF)	대상자 동의 설명서

(2) 체지방 감소 인체적용시험 수행

▪ 인체적용시험 개시모임

일자 및 장소: 2022년 6월 30일 / (주)글로벌의학연구원 대회의실

참석자: PI((주)글로벌의학연구원 박숙영 연구책임자 외 5명), Sponsor(코스맥스바이오(주) 이선희 이사), CRO(네오뉴트라(주) 서은정 CRM 외 2명)

- 개시모임 주요 수행 업무

- ① 인체적용시험 계획서의 전반적 검토(선정/제외기준, 시험진행 절차, 시험식품 섭취, 무작위 배정 및 맹검법, 1차 유효성 평가변수 및 기타 자세한 사항들) 및 설명, 논의, 준수사항(GCP 설명)
- ② 시험 관련 문서 및 물품 등 필요한 자료 제공
- ③ 영상진단의학실 검사(임상병리실) 및 특수 컴퓨터 프로그램과 같은 전문적인 절차에 대한 지침 검토
- ④ Protocol, ICF, CRF, 복용일지 등에 대한 모든 질문사항 및 의문점들에 대한 논의
- ⑤ IRB승인 및 변경 사항 문서화
- ⑥ 시험 담당자의 역할과 책임
- ⑦ 향후 모니터링 SDV업무계획 소개 및 근거문서(Source Document)정의(모니터링 방문 간격, 모니터링 방문 시 CRC준비사항 등)
- ⑧ 이상반응 및 중대한 이상반응 등에 대한 보고 및 보고 절차
- ⑨ 의뢰자에게 관련 연구에 관한 최신 정보를 제공
- ⑩ 시험기관 내에서의 절차 및 이슈사항
- ⑪ 연구문서의 종류, 보관 및 사용방법 등에 대한 소개(동의서, 시험대상자 로그, 워크시트, 증례 기록서, 수불대장, 처방전, 온도기록지 등의 작성법)
- ⑫ 시험에 사용되는 식품의 수불 일지 확인
- ⑬ 모든 연구 관련 교육 후의 교육기록 문서화
- ⑭ 시험 실시 전 확보되어야 할 기본 문서들 확인, Investigator Site File(ISF) 검토(기록의 보관) 및 ISF보관 기본문서 설명
- ⑮ 연구자파일 및 약국파일 업데이트(추후 발송되는 뉴스레터 와 IRB 관련 변경 및 승인사항, Material 인수증 등)

▪ 개시모임 발표자료 및 보고서

	
발표자료	보고서

▪ 프로토콜 일정에 따라 실시기관 대상자 등록 및 검사 진행

표 5. 프로토콜 일정별 check list

Period	Screening ¹⁾	Active Treatment			
Visit	1	2	3	4	

Week		-2	0	6	12
Window period(day) ²⁾				±7	±5
서면 동의서		√			
인구학적 조사 ³⁾		√			
생활습관 조사 ⁴⁾		√			√
병력 및 약물투여력 조사 ⁵⁾		√	√		
활력징후(혈압, 맥박) 측정		√		√	√
이학적검사		√		√	√
임상병리검사 ⁶⁾		√			√
임신반응검사 ⁶⁾		√			
식이 및 신체활동 교육 ⁷⁾			√	√	
에너지 섭취량 및 섭취빈도, 신체활동량(GPAQ) 조사 ⁷⁾			√	√	√
신장		√			
유효성 평가 ⁸⁾	체중	√	√	√	√
	체질량지수(BMI)	√	√	√	√
	허리/엉덩이 둘레		√	√	√
	DEXA		√		√
	CT		√		√
	혈중 지질 ⁹⁾	√			√
	hs-CRP ⁹⁾	√			√
	Leptin, LPL ¹⁰⁾	√			√
InBody(학술목적)			√	√	√
인체적용시험 대상자 적합성 평가		√	√		
무작위배정			√		
인체적용시험용 식품 처방			√	√	
이상반응 확인				√	√
순응도 확인 ¹²⁾				√	√
병용약물 및 병용요법 변화 확인				√	√
자가평가 설문					√

- ① 방문 1 이후 2주일 이내 방문2가 시행되도록 한다. 방문 1과 방문 2는 동일한 날에 실시할 수 있다. 방문1의 일부 검사가 누락된 경우에는 방문 2 무작위배정 전까지 실시할 수 있다.
- ② 방문 3의 방문일은 지정된 날짜 전·후 7일을 허용하며, 방문 4의 방문일은 지정된 날짜 전·후 5일을 허용한다.
- ③ 방문 1에 성별, 생년월일, 연령, 체중변화 여부를 조사한다.
- ④ 방문 1, 4에 음주여부, 흡연여부를 조사한다.
- ⑤ 방문 1 기준 3개월 이내의 외과적 수술력을 포함한 병력 및 1개월(30일) 이내의 약물투여력을 조사한다.
- ⑥ 인체적용시험 대상자는 채혈하기 전 8시간 금식상태로 내원하여 다음의 항목을 검사하며, 시험자의 판단에 따라 비정상적인 결과에 대해 임상병리검사 등의 재검사를 실시할 수 있다. 외부분석기관에서 분석 후 폐기한다. 방문1의 임상병리검사는 체질량지수(BMI) 확인 후 선정기준에 해당하는 인체적용시험 대상자만 실시한다.
 - 혈액학적검사: WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil

- 혈액화학적검사: AST(GOT), ALT(GPT), Glucose, Total Protein, BUN, Creatinine, Uric acid, Ca, Albumin, Total Bilirubin, ALP, Na, K, Cl, Ck, γ -GTP
 - 뇨검사: S.G, pH, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, RBC(Erythrocyte), Urobilinogen, Nitrate, WBC(Leukocyte)
 - 임신반응검사: Urine HCG(※ 가임기 여성만 해당)
 - 갑상선호르몬검사: TSH(방문1에서만 실시)
- ⑦ 방문 2, 3에서는 인체적용시험 대상자에게 식이 및 신체활동에 대한 내용을 교육하고(평소보다 500 kcal/day 감량하여 섭취, 매일 300 kcal 이상에 해당하는 운동 실시, 방문 전 3일 이내에 고지방식이, 고탄수화물식이, 고열량 간식, 야식, 과음 절제), 방문 1, 2, 3에 인체적용시험 대상자에게 식이조사지를 배부하고 방문 2, 3, 4에 회수하여 확인한다. 방문 2, 3, 4에 GPAQ(국제신체활동설문지)를 이용하여 신체활동량을 조사한다.
- ⑧ 인체적용시험 대상자는 매 방문 시 8시간 금식상태로 내원하여 유효성 평가를 실시한다.
- ⑨ 방문 1의 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), hs-CRP 검사는 체질량지수(BMI) 확인 후 선정기준에 해당하는 대상자만 실시한다. 외부분석기관에서 분석 후 검체는 폐기한다.
- ⑩ 방문 1의 Leptin, LPL 검사는 선정/제외기준 확인 후 적합한 인체적용시험 대상자만 실시한다. 최대 serum 2 mL를 채취하여 냉동보관 후 외부분석기관에서 분석하며, 분석 완료 후 검체는 즉시 폐기한다.
- ⑪ 방문 3, 4에 인체적용시험 대상자가 지참하고 온 인체적용시험용 식품의 잔량을 확인하여 인체적용시험 코디네이터가 점검, 기록한다('인체적용시험용 식품 처방 날~다음 방문 전날' 섭취).

▪ Site Management

인체적용시험용 식품 관리/수불사항 관리

인체적용시험용 식품 관리	○ 인체적용시험 계획서 및 무작위배정 순서를 준수하여 인체적용시험용 식품이 처방되고 있는지 확인하고, 이에 대한 기록이 적절히 되고 있는지 점검
배송관리	○ 필요한 인체적용시험용 식품을 필요시에 따라 관리약사 또는 시험 담당자의 요청에 따라서 수량에 맞게 의뢰자로부터 배송을 받아야 하며, 배송에 대한 인수증은 시험책임자의 위임을 받은 관리약사 또는 시험 담당자의 서명을 받아 기본 문서 파일에 보관
취급/보관방법 관리	○ 관리약국에서 인체적용시험 계획서 및 관리기준에 준하도록 취급/보관이 이루어지는지 점검
반납/폐기 관리	○ 시험대상자는 인체적용시험용 식품을 관리약사 또는 시험 담당자에게 반납해야 하며, 모니터링요원은 회수된 인체적용시험용 식품 및 미사용된 인체적용시험용 식품을 의뢰자에게 반납하도록 함. ○ 반납된 인체적용시험용 식품은 의뢰자 측에서 관련기록을 남기고 폐기
수불기록 관리	○ 관리약사 또는 시험 담당자는 수불대장에 시험대상자의 무작위배정번호, 처방일, 불출 수량, 재고량 등을 기록하도록 함. ○ 인체적용시험용 식품의 입고가 필요한 경우 모니터링요원에게 이를 알리고, 모니터링요원은 의뢰자에게 이를 요청함. ○ 모니터링요원은 정기적으로 인체적용시험용 식품의 관리, 기록된 수불대장의 작성이 완전하고 정확한지 확인

▪ SDV(Source Documents Verification) 실시

시험계획서 준수 여부 확인	○ 기존 임상병리검사 등의 검사일 허용기준 준수 여부 ○ Visit window 준수 여부
----------------	---

	○ 시험계획서 미준수 내용은 Protocol Deviation/Violation Log지에 기록하여 별도로 관리하며, 실시기관 IRB 보고기한에 맞게 보고
시험대상자 동의서 점검	○ 매 방문 시 지난 방문 이후 등록된 새로운 시험대상자의 동의서를 확인 ○ 동의서에는 시험대상자와 시험자의 서명 날짜가 모두 동일한 날짜로 기재되었는지 확인 ○ 서명이 완료된 동의서 원본은 ICF binder에 보관되어 있으며, 사본은 시험대상자에게 제공하였는지 확인
증례기록서	○ 각각의 페이지는 모든 항목이 완결되고 빈칸이 없는지 확인 ○ Randomization date로부터 계산하여, 방문과 방문 간에 Visit window가 정확한지 계산 ○ 모든 증례기록서 상의 데이터가 근거문서와 일치하는지 확인 ○ 증례기록서에 기재된 자료가 근거문서와 일치하지 않는 내용은 시험자의 설명이 첨부되었는지 확인 ○ 중도탈락 된 시험대상자는 시험종결 page 기록이 완료되었는지 확인 ○ 증례기록서 작성은 시험대상자 방문 후, 가능한 working day 3일 이내 완결할 수 있도록 독려
Subject Log(Screening and Enrollment Log)	○ 스크리닝 및 등록된 모든 시험대상자는 Screening and Enrollment Log지에 기록되어야 하며, 매 방문 시 CRA가 확인
인체적용시험용 식품	○ 계획서에 기술된 순응도 확인 방법에 따라 매 방문 시 인체적용시험용 식품의 순응도를 확인 ○ 매 방문 시 온도기록지, 수불대장, 시험대상자별 처방기록지 작성, 처방전 보관 등을 확인 ○ 미사용 인체적용시험용 식품 및 반납된 인체적용시험용 식품은 의뢰자에게 반납하여 폐기하도록 하며, 반납증을 보존
시험대상자 현황	○ 시험대상자 스크리닝 및 등록 현황은 매달 1회 이상 업데이트 하여 의뢰자에게 전달
스크리닝 탈락된 시험대상자의 근거문서 검토	○ 동의서 ○ 스크리닝 탈락 사유

▪ 인체적용시험 모니터링

시험 대상자의 권리 및 복지 보호, 보고된 인체적용시험 관련 자료가 근거문서(Source Documents)와 대조하여 정확하고(accurate) 완전하며(complete) 검증이 가능한지(verifiable) 확인하기 위한 인체적용시험 모니터링 실시

- 모니터링 실시내역

실시기관	회차	실시일자
(주)글로벌의학연구센터	1, 2	2022. 08. 02~03
	3, 4	2022. 08. 22~23
	5, 6	2022. 09. 29~30
	7, 8	2022. 11. 24~25
	9	2022. 12. 21
	10, 11	2023. 01. 18~19
	12, 13	2023. 02. 15~16

	14, 15	2023. 03. 02~03
	16, 17	2023. 04. 05~06
	18, 19	2023. 04. 12~13
	20	2023. 04. 21
	21, 22	2023. 05. 15~16
	23	2023. 05. 23
	24	2023. 09. 26
	25	2023. 11. 15
	26	2023. 12. 14
	진행중	

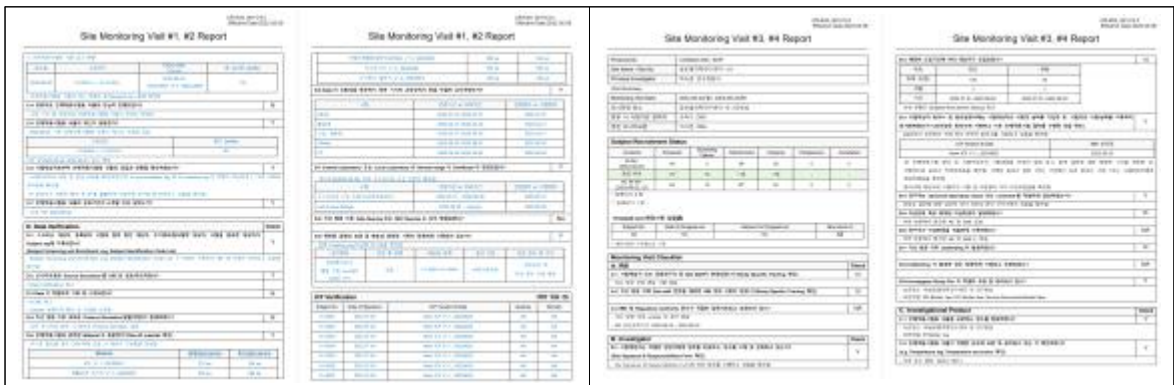
*** 노란색 표시는 추가 임상 후 진행한 내용을 표시**

- 중도 탈락 인원 제외 총 102명에서 순응도 80% 이하인 19명을 제외하면 83명임.
- 인체적용시험 최소 인원인 90명에 미달되므로 추가 임상 진행 중

▪ KGCP 규정에 의거한 모니터링 보고서 작성

<ol style="list-style-type: none"> ① 모니터링을 실시한 날짜 및 장소 ② 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 사람의 이름 ③ 모니터요원이 확인한 사항의 요약 ④ 임상적으로 의미있는 발견 또는 사건 ⑤ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항 또는 인체적용시험의 문제점 ⑥ 결론 ⑦ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항이 재발되지 않도록 조치한 사항 및 조치가 필요한 사항

▪ 모니터링 보고서



▪ 연구 상황 보고서(Monthly Report) 작성

인체적용시험 관련자(의뢰기관, 실시기관 시험책임자 등)들의 상호 정보 공유를 위한 연구 상황 보고서 작성



▪ 인체적용시험 대상자 스크리닝 및 등록 결과

- 적합한 인체적용시험 대상자를 선정하기 위해 총 145명의 인체적용시험 대상자에 대해서 스크리닝 평가를 실시한 결과, 스크리닝 탈락 25명으로 총 120명(시험군 60명, 대조군 60명)이 무작위 배정되었음.
- 이 중 동의철회, 추적실패 등의 사유로 총 18명이 중도 탈락하여 총 102명의 대상자가 인체적용 시험을 완료하였음(시험군 46명, 대조군 37명).
- 그러나, 인체적용시험 최소 인원인 90명에 미달 되므로 추가 임상 진행중에 있음.

실시기관	Planned Enrollment	Screened	Screening Failure	On-going	Dropped out	Completed
글로벌의학연구 센터	150	178	28	13	20	117

▪ 인체적용시험 종료

- 2022년 07월 04일에 첫 인체적용시험 대상자가 스크리닝되어, 2022년 07월 13일에 첫 인체적용시험 대상자가 등록되었으며, 마지막 인체적용시험 대상자의 시험 종료는 2024년 02월 27일로 총 약 20개월 동안 시험이 진행되었음.
- 인체적용시험 종료 이후 임상기관에서 데이터 정리중에 있으며, 인체적용시험 최종보고서는 2024년 06월에 확인 가능할것으로 예상됨.

나. 정량적 연구개발성과

< 정량적 연구개발성과표 >

(단위 : 건, 백만원)

성과지표명			연도	1단계 (2021-2022)	2단계 (2023)	계	가중치 (%)
사업화지표	지식재산권	특허출원	목표(단계별)	2		2	10
			실적(누적)	7		7	10
		특허등록	목표(단계별)		1	1	10
			실적(누적)		1	1	10
	사업화	제품화	목표(단계별)		3	3	20
			실적(누적)		6	6	20
		매출액	목표(단계별)		100	100	10
			실적(누적)		242	242	10
		수출액	목표(단계별)		100	100	10
			실적(누적)		132	132	10
고용창출	목표(단계별)	3	2	5	20		
	실적(누적)	18	8	26	20		
기술인증				1	2		
연구기반지표	학술성과	SCI논문	목표(단계별)		2	2	
			실적(누적)	3	1	4	
		학술발표	목표(단계별)	2		2	5
			실적(누적)	3		3	5
	인력양성	인력양성	목표(단계별)	3		3	5
			실적(누적)	3		3	5
	정책활용홍보	홍보전시	목표(단계별)		1	1	10
			실적(누적)		3	3	10
계						100	
						100	

다. 세부 정량적 연구개발성과

[과학적 성과]

□ 논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율
1	The Protective Effect of Adenocaulon himalaicum Edgew. and Its Bioactive Compound Neochlorogenic Acid against UVB-Induced Skin Damage in Human dermal Fibroblasts and Epidermal Keratinocytes.	Plants	Hye Shin Ahn	10		MDPI	SCIE	2021년 08월 13일	2223-7747	100
2	A Botanical Mixture Consisting of Inula japonica and Potentilla chinensis Relieves Obesity via the AMPK Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and HFD-Fed Obese Mice	Nutrients	Su-Yeon Lee	14		MDPI	SCIE	2022년 09월 06일	2072-6643	100
3	Potentilloside A, a New Flavonol-bis-Glucuronide from the Leaves of Potentilla chinensis, inhibits TNF-α Induced ROS Generation and	Plants	So Young Lee	11		MDPI	SCIE	2022년 12월 01일	2223-7747	100

4	MMP-1 Secretion Ethanol Extracts from the Aerial Parts of Inula japonica and Potentilla chinensis Alleviate Airway Inflammation in Mice That inhaled Particulate Matter 10 and Diesel Particulate Matter	Nutrients	Seang Hwan Jung	15		MDPI	SCIE	2023년 10월 29일	2072-6643	100
---	--	-----------	-----------------	----	--	------	------	---------------	-----------	-----

□ 국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	대한약학회 추계국제학술대회	이수연	2021년 12월 21일	전북대학교	대한민국
2	한국응용생명화학학회 국제학술대회	이소영	2022년 6월 28일	대구 인터볼고 호텔	대한민국
3	한국원예학회 추계학술발표회	손소리	2022년 11월 03일	제주국제컨벤션센터	대한민국

[기술적 성과]

□ 지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원			등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	3,3,4-tri-O-methylellagic acid를 유효성분으로 포함하는 피부 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2021년 06월 08일	10-2021-0074314				100%	
2	멸가치 추출물 또는 네오클로로겐산을 유효성분으로 포함하는 미세먼지에 의한 피부 손상 예방 또는 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2021년 07월 07일	10-2021-0089292				100%	
3	식물 추출물을 유효성분으로 포함하는 자외선에 의한 피부손상 예방 또는 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2018년 07월 11일	10-2018-0080795				100%	
4	산나물 추출물을 유효성분으로 하는 근육 관련 질환 예방 또는 치료, 근기능 개선 또는 운동수행능력 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2019년 07월 12일	10-2019-0084542				100%	
5	2,3,4,5-테트라카페오일 글루카리 엑시드를 유효성분으로 하는 비만 예방 또는 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2022년 08월 11일	10-2022-0100704				100%	
6	아피게닌-7-오-글루크로 나이드를 유효성분으로 포함하는 비만 예방 또는 개선용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2022년 08월 11일	10-2022-0100703				100%	
7	산나물 추출물을 유효성분으로 하는 근육관련 질환 예방 또는 치료, 근기능 개선 또는 운동수행능력 개선용 조성물					코스맥스 바이오 (주)	2022년 09월 14일	10-2444911	100%	
8	식물 추출물을 유효성분으로 포함하는 자외선에 의한 피부손상 예방 또는 개선용 조성물					코스맥스 바이오 (주)	2023년 09월 27일	10-2585685	100%	

[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	금불초복합추출물 정제	2021년 12월 08일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			
2	금불초복합추출물 캡슐	2022년 12월 23일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			
3	금불초복합추출물 젤리	2022년 12월 23일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			

□ 매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(천원)		
체지방 소재 상품화	2022		47,252	47,252	
체지방 소재 상품화(상반기)	2023	1,632,882		1,632,882	
체지방 소재 상품화(하반기)	2023	787,390	142,688	930,078	
합계		2,420,272	189,940	2,610,212	

※ 금불초 체지방 감소 기술력을 바탕으로 타 소재의 체지방 감소 건강기능식품을 상품화하여 2년간 약 3억원의 매출 발생하였음. (매출액 중 국내 제품 10%, 해외제품 70% 기여도로 작성)

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)			합계
			2021년	2022년	2023년	
1		코스맥스바이오(주)	12	6	8	26
합계			12	6	8	26

[사회적 성과]

□ 전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황											
			학위별				성별		지역별					
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타	
1	연구인력 양성	2022	1	2			1	2	3					

□ 홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	중앙전문지	CEO스코어데일리	코스맥스바이오, 체지방 감소 건기식 소재 개발 추진	2021년 04월 13일
2	기타	대한약학회	코스맥스바이오, 이너뷰티 소재 금불초 복합 추출물 홍보	2023년 10월 25일
3	기타	농림축산식품과학기술대전	코스맥스바이오, 국내 자생 유래 체지방 감소 기능성 원료 홍보	2023년 11월 27일

3-2. 목표 달성 수준

▪ 추진목표 달성표

추진목표	달성내용	달성도(%)
○ 금불초 및 딱지꽃의 재식밀도에 따른 식물체 생육과 엽 생산량 조사와 효율성 향상의 적정 수확 시기 조사 및 재배 기술 확립	○ 유전자 검증이 완료된 금불초 및 딱지꽃의 시범재배 및 재배일지 작성을 통해 재배 기술 확립 ○ 시기별 수확 및 추출물 제조를 통해 적정 수확 시기 조사 ○ 시기별 지표물질 분석을 통해 추출물 표준화	100
○ 금불초 및 딱지꽃 표준화를 위한 대량생산 공정 개발과 지표물질의 대량분리정제 공정 개발을 통한 원료확보	○ Lab scale, Pilot scale 추출물 제조로 파악된 공정도를 통해 Product scale 생산시스템을 구축 ○ 지표물질 대량 분리 공정도 개발 완료 ○ 각각의 추출물 및 복합물에서 지표물질 분석법 밸리데이션 완료	100
○ 금불초복합추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방감소 효능검증 및 체지방 합성 억제기전 규명	○ 금불초복합추출물의 비만동물모델에 대한 체지방감소 효능 규명 및 기전연구 완료 ○ 연구결과 SCI급 논문 게재 완료 Nutrients (2022) 14, 3685	100
○ 금불초복합추출물의 지표물질인 Apigenin-7-O-glucuronide, 2,3,4,5-Tetracaffeoyl glucaric acid의 체지방합성 억제기전 규명	○ 대량분리를 통해 확보한 지표물질을 활용해 체지방감소 기전 연구 수행 ○ 지표물질의 체지방감소 기능성에 대한 특허 출원 완료	100
○ 인체적용시험을 통한 금불초복합추출물의 효능 검증	○ BMI 25 ~ 32 kg/m ² 인 사람을 대상으로 금불초복합추출물의 체지방 감소 효과를 확인하고자 하였으나 인체적용시험 결과 최소 인원에 미달 되므로 현재, 추가 임상 진행중	60
○ 이너뷰티 기능성 소재의 다양한 제품 사업화	○ 국내 전시회 및 언론사를 통해 홍보 및 마케팅 ○ 코스맥스 그룹의 국내 및 해외 관계사를 통해 판매망 구축	100

4. 목표 미달 시 원인분석

4-1. 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

▪ 금불초복합추출물의 인체적용시험 추가 임상 등으로 인한 지연

- COVID-19로 인하여 임상 대상자 모집이 지연되면서 인체적용시험 종료가 약 6개월 연기되었음. 또한, 순응도 80% 이하 등의 이유로 인체적용시험 최소 인원인 90명에 미달 되므로 추가 임상 진행하였음. 이에 따라 인체적용시험 수행, 결과보고서 작성, IRB 승인 개별 인정형 기능성 신청 등이 지연됨.

구분	2022				2023												2024								
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	
개발내용																									

glucaric acid의 체지방 감소 관련 세포 및 동물실험 기전연구를 통하여 지방분화억제, 합성억제, 에너지대사 촉진 등의 메커니즘을 규명함.

- 금불초복합추출물 및 이의 지표성분인 Apigenin-7-o-glucuronide 및 2,3,4,5-tetracaffeoyl glucaric acid을 유효성분으로 하는 체지방 감소 기능성 조성물의 국내 등에 기술권을 확보함으로써, 체지방 감소 기능성의 소재로서의 판로를 해외로 확대하고자 함.

- **금불초복합추출물 표준화를 위한 대량생산 공정 개발과 지표물질의 대량분리정제 공정 개발**

- Lab scale, Pilot scale 추출물 제조로 파악된 공정도를 통해 Product scale 생산시스템을 구축하였음.
- 지표물질인 Apigenin-7-o-glucuronide 및 2,3,4,5-tetracaffeoyl glucaric acid 대량 분리 공정도 개발 완료하였음.
- 금불초 및 딱지꽃 추출물 및 금불초복합추출물에서 지표물질 분석법 밸리데이션 완료하였음.

- **금불초복합추출물의 NDI 등재를 위한 독성 시험 진행**

- 금불초복합추출물의 NDI 등재를 위하여 독성 시험 진행 중에 있으며, 이를 통하여 원료 안전성을 검증하고 글로벌 사업화를 추진하고자 함.

- **체지방감소의 기능성 건강기능식품으로서 언론 및 전시 홍보**

- 2023년 대한약학회 부스 및 농기 과학기술대전 부스 운영으로 금불초복합추출물에 대한 소개와 홍보를 수행하였음.
- CEO스코어데일리를 통해 금불초복합추출물의 체지방 감소에 기능성에 대해 홍보를 진행함.

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

- 금불초 및 딱지꽃의 시범재배와 재배일지 작성을 통해 적정 수확시점 확인 및 재배기술 확립
- SCI 논문 “A Botanical Mixture Consisting of Inula japonica and Potentilla chinensis Relieves Obesity via the AMPK Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and HFD-Fed Obese Mice. *Nutrients* 2022, 14, 3685”을 게재함으로써 금불초복합추출물의 체지방 감소 기전을 세포 및 동물실험을 통해 입증함. 이는 금불초복합추출물이 고지방식을 먹인 동물에서 지방세포분화 및 지방합성 저해, 에너지대사 증가와 장내 미생물 균총 정상화에 효과적임을 밝힘
- 지표물질의 대량분리 정제를 통해 금불초복합추출물의 표준화에 활용
- 지표 성분에 대한 밸리데이션 보고서 작성을 통해 금불초복합추출물의 분석 시험방법 타당성 자료로 활용
- 대량분리 지표물질을 활용하여 국내 특허 10-2022-0100703 “아피게닌-7-오-글루크로나이드를유효성분으로 포함하는 비만 예방 또는 개선용 조성물” 및 10-2022-0100704 “2,3,4,5-테트라카페오일글루카릭엑시드를유효성분으로 하는 비만 예방 또는 개선용 조성물” 출원
- 지표물질의 체지방감소 기능성에 대한 지식 재산권 확보를 통해 Apigenin-7-o-glucuronide 및 2,3,4,5-tetracaffeoyl glucaric acid를 함유하는 체지방감소 기능성의 약제학적 조성물의 활용 가능성 확보
- “비만인에서 체지방 감소에 미치는 EEIP의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험”의 진행을 통해 금불초복합추출물의 체지방감소 유효성 및 안전성 평가 진행
- 제일농업법인과의 계약 재배를 통해 안정적인 원료 공급과 비용 절감효과 뿐 아니라, 국내 자생식물을 이용하여 기능성 소재를 자체 개발을 함으로서 농촌 활성화를 통한 고부가가치로 농가소득 증대에 이바지함.
- 금불초 및 딱지꽃을 활용한 재배-제조-유통-소비-문화의 전주기 연계 사업을 통한 6차 산업모델 구

축으로 농촌경제의 활성화.

- 국내의 기술력을 바탕으로 국내 및 해외 판매망을 통한 매출 증대로 신규 일자리 창출
- 최근 한류열풍으로 인한 한국산 제품 소비 증가를 통해 수출 전략상품으로 활용
- 금불초복합추출물의 원료 안전성 검증 및 NDI 등재를 위한 독성 시험 진행

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

- 금불초(*Inula japonica*(Thunb))와 딱지꽃(*Potentilla chinensis* Ser)을 활용하여 의약품과 달리 부작용이 적은 기능성 금불초복합추출물 제품의 **안정적인 대량생산 기술 확보**.
- 금불초복합추출물의 인체적용시험을 통한 **체지방 감소 규명**.
- 금불초복합추출물은 **수용성의 원료로서 다양한 건강기능식품 제형에 활용**하여 제품화함으로써 판매의 다각화할 수 있음.

표 6. 코스맥스바이오(주) 다양한 건강기능식품 제형 기술

연질캡슐	Gel / Jelly
 <p>연질캡슐 제품 이미지: HBC, 한국건강, 연질캡슐, 연질캡슐, 연질캡슐</p>	 <p>Gel / Jelly 제품 이미지: 젤리, 젤리, 젤리, 젤리</p>
 <p>연질캡슐 제품 이미지: 연질캡슐, 연질캡슐, 연질캡슐</p>	 <p>액상 PET 제품 이미지: 액상 PET, 액상 PET, 액상 PET</p>
 <p>연질캡슐 제품 이미지: 연질캡슐, 연질캡슐, 연질캡슐</p>	 <p>Powder (Jar / Sachet) 제품 이미지: 파우더, 파우더, 파우더</p>

- 체지방 감소 개선 금불초복합추출물의 개발로 비만관련 대사질환이 악화되는 단계를 예방함으로써 보건 의료비용 절감을 위한 해결방안을 제시.
- 비만 관련 금불초복합추출물 기술 개발을 통해 건강 증진.
- 신규 기능성을 갖는 **국내 자원 활용 및 생산기술의 국산화**.
- 국내의 자원 활용 뿐만 아니라 국내 연구진의 기능성 규명으로 **수입 대체 효과**와 더불어 수출시 국내 연구의 국제적 위상 상승.
- 2019년도 건강기능식품 생산 실적기준 체지방 감소 시장은 1,200억 기준으로 당사 최초 5% 시장 점유 달성 목표로 **체지방 감소 기능성 허가 시 매출 규모는 60억에서 5년 내 20%의 240억 달성 목표**.
- 농업법인 등과 계약재배를 통해 안정적인 원물 공급과 농가는 안정적인 고소득으로 5차년에는 **총 소득 기여금액이 120억 예상**
- 효과가 우수한 체지방 감소 기능성 원료 개발 시, 높은 수익률의 관련 시장 구조 형성 및 **경제 발전 기여**
- 국내 자생 금불초와 딱지꽃은 다년생의 여러해살이풀로서 재배 및 수확 작업이 용이하고, 고부가가치

로서 농가소득 증대 뿐만 아니라 전 연령층의 일자리 창출로 지역경제 활성화.

- 금불초복합추출물의 NDI 등재를 통해 제품의 신뢰도를 바탕으로 우위를 점할 뿐만아니라 해외시장에 진출로 수출에 의해 소득 증대 효과가 기대됨
- 코스맥스그룹은 중국의 많은 고객사를 확보하고 있으며, 세계 건강기능식품 시장 2위를 차지하고 있는 중국은 2018년 체중관리 건강기능식품 판매액은 120억 위안 (약 2조 250억)으로 이 중 5%의 시장 점유율 목표로 약 6억 위안 예상.

■ 5개년 매출 계획

[단위: 억원]

유동	점유율	예상 매출액					
		1차년	2차년	3차년	4차년	5차년	합계
홈쇼핑	36.0%	21.6	36	46.8	64.8	86.4	255.6
네트워크, 방판	25.0%	15	25	32.5	45	60	177.5
면세점, 약국	11.0%	6.6	11	14.3	19.8	26.4	78.1
시판	9.0%	5.4	9	11.7	16.2	21.6	63.9
온라인 및 기타	19.0%	11.4	19	24.7	34.2	45.6	134.9
소계	100%	60	100	130	180	240	710

매출 계획에 따른 농가 소득 산출

구 분	예 상	금불초복합추출물 원료가	금불초복합추출물 원료 사용량	금불초 및 딱지꽃 원물 사용량	금불초 및 딱지꽃 원물 가격
		(제조원가의 40%) - 평균원가 적용	(예상섭취량 600mg)	(원료 수율 23%)	(kg당 20,000원)
단위	억원	억원	톤 (Ton)	톤 (Ton)	억원
1차년	60	24	11	48	10
2차년	100	40	19	83	16
3개년	130	52	27	117	24
4차년	180	72	35	152	30
5차년	240	96	43	187	38
총계	710	200	135	587	118

체지방 감소 기능성 획득 시 금불초 및 딱지꽃 원물을 생산 및 공급 시 지역 농가의 소득향상 기여액은 약 120억

붙임. 참고 문헌

- Catalogue of Life
 - 2018 국민건강통계; 보건복지부, 질병관리본부 (2018)
 - 2019 건강기능식품 시장 현황 및 소비자 실태조사; 한국건강기능식품협회 (2019)
 - Global supplement business report 2018; New hope Network (2018)
 - A Botanical Mixture Consisting of *Inula japonica* and *Potentilla chinensis* Relieves Obesity via the AMPK Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes and HFD-Fed Obese Mice. *Nutrients*. 2022; 14, 3685.
 - 코스맥스바이오, '체지방 감소 건기식 소재 개발 추진 이너뷰티사업 강화', CEO스코어데일리 (2021-04-13)
-

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 기술사업화지원사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 기술사업화지원사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.