

보안 과제( ), 일반 과제( O ) / 공개( O ), 비공개( )발간등록번호( O )

기술사업화지원사업 2023년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004685-01

# 국내 천연물 소재 목근의 수면증진 건강기능식품 개발

2024. 7. 9

주관연구기관 / 한국한의학연구원  
공동연구기관 / 동국제약(주)

농림축산식품부  
(전문기관)농림식품기술기획평가원



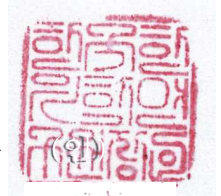
## 제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “국내 천연물 소재 목근의 수면증진 건강기능식품 개발” (개발기간 : 2021. 04 .01 ~ 2023. 12. 31)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2024. 07. 09.

주관연구기관명 : 한국한의학연구원 (대표자) 이 진 용



공동연구기관명 : 동국제약 (주) (대표자) 송 준 호



주관연구책임자 : 이 미 영



공동연구책임자 : 박 유 화



국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.



**< 요약 문 >**

사업명	2021년도 기술사업화지원사업		총괄연구개발 식별번호	821020-03		
내역사업명	공공기술 사업화 촉진		연구개발과제번호	821020-03		
기술분류	국가과학기술 표준분류	1 순위 소분류 코드명 LB0201 55%	2순위 소분류 코드명	LA0906 45%	3순위 소분류 코드명	
	농림식품 과학기술분류	1 순위 소분류 코드명 AA03 45%	2순위 소분류 코드명	CA0102 55%	3순위 소분류 코드명	
총괄연구개발명	<b>국내 천연물 소재 목근의 수면증진 건강기능식품 개발</b>					
전체 연구개발기간	2021. 04. 01 - 2023. 12. 31(2년 9개월)					
총 연구개발비	총 1,178,828천원 (정부지원연구개발비: 825,000 천원, 기관부담연구개발비: 현금 46,222 천원, 현물 307,606 천원)					
연구개발단계	기초[ ] 응용[ ] 개발[ <input checked="" type="checkbox"/> ] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우) [ ]		기술성숙도 (해당 시 기재)	착수시점 기준( 5단계 ) 종료시점 목표( 8단계 )		
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)						
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)						
연구개발 목표 및 내용	최종 목표	<input type="checkbox"/> 수면 개선에 도움을 주는 기능성 원료(목근 추출물) 개발을 통한 건강 기능식품 사업화				
	전체 내용	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 원료 규격연구                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 원료 확보 및 유효성분 함량변이 비교</li> <li>- 시료 제조 : 최적 추출조건 도출을 통한 Pilot scale 시료 제조</li> <li>- 시료 제조공정 확립 : 원료제조 재현성 bGMP 제조</li> <li>- 원료 기준 및 시험방법 확립</li> </ul> </li> <li>○ 기능성 원료 최적공정 및 대량생산 제조공정 확립                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 파일럿 및 대량생산</li> <li>- 추출, 농축, 분무건조 공정 기준 및 시험방법 확립</li> <li>- 인체적용시험용 기능성 원료 대량 제조/확보</li> </ul> </li> </ul>				

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 시제품 원료 분석법 및 품질자료 확보 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기능성원료 분석, 시험성적서 확보, 유해물질 평가</li> <li>- 인체적용시험용 시제품 연구 및 생산</li> </ul> </li> <li>○ 식품원료등록(식품 품목제조 신고) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 식품원료 등록</li> </ul> </li> <li>○ 수면 프로파일 분석을 통한 기능성 평가 최적화 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 확보된 원료 및 지표성분의 입면시간, 총 수면시간 개선 등 효과검증</li> <li>- 확보된 원료 및 지표성분의 용량 및 투여횟수 등을 평가하여 투여방법 최적화</li> <li>- 수면-각성 및 수면패턴 분석을 통한 최적조건 및 임상적용 최소 용량설정</li> <li>- in vitro/in vivo에서의 원료 산지비교 및 동등성 확인</li> </ul> </li> <li>○ 수면개선 작용기전 연구 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 신경전달물질 수용체 중심의 결합력 평가를 통한 작용기전 확인</li> <li>- GPCR 및 GABA 수용체 활성을 중심으로 한 수면유도 연관성 규명</li> <li>- 수면조절 뉴런 활성화 조절 및 억제능 확인</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험을 통한 피험자 모집완료 및 통계분석 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3개 임상시험 실시기관에서의 무작위배정, 이중맹검 실시</li> <li>- 수면다원검사를 통한 수면패턴 검사 및 피츠버그 수면의 질 평가 분석</li> <li>- 인체적용시험 통계분석 및 결과보고서 작성</li> </ul> </li> <li>○ 컨셉 시제품개발 및 사업화 기반마련 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 컨셉 시제품 제형연구 및 제조/판매</li> <li>- 마케팅전략 수립</li> </ul> </li> </ul>
1단계 [2021년 ~2022년]	내 용	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 원재료 품질관리 기준 확립 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 원재료 수급: 국내산 5종, 중국산 1종 확보 완료(건조 꽃 390kg 확보)</li> <li>- 원재료 품질 관리 완료: 지표성분 규격 설정 및 HPLC pattern 분석 완료</li> <li>- 기원확인: 유전자 분석 완료</li> </ul> </li> <li>○ 기능성 원료 제조 공정 표준화 및 대량생산공정 확립 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pilot scale 제조 공정 확립(원생약2kg 규모)</li> <li>- Lab scale과 pilot scale간 제조 재현성 확인</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험용 기능성 원료 확보 <ul style="list-style-type: none"> <li>- bGMP zone 대량 생산 완료(꽃 기준 50kg 규모, 3batch)</li> <li>- 기능성 원료 제조 수량: 약 36.6kg 확보</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험용 시제품 연구 및 생산 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시제품 생산(제조수량: 33,639캡슐)</li> </ul> </li> <li>○ 마케팅 전략 수립 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 사업 분야 환경 분석</li> </ul> </li> <li>○ 임상시험관리 및 모니터링 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 인체적용시험 기관 선정 및 완료</li> <li>- 임상 IRB 승인 완료</li> </ul> </li> <li>○ 기능성 원료 분석법 확립 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험법 MV(밸리데이션) 확립 및 보고서 1건 완료</li> </ul> </li> <li>○ 기능성 원료 분석기관 시험 성적서 확보(함량) <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMP 3batch 지표성분 성적서 확보 완료</li> </ul> </li> <li>○ 기능성 원료 유해물질 평가 결과 확보 <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMP 3batch 유해물질(중금속), 잔류농약, 영양성분, 성적서 확보 완료</li> </ul> </li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 기능성평가 최적화 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 수면작용기전 관련 수용체활성 탐색</li> <li>- 원산지별 원료의 세포보호, 항염증, 항산화효과</li> <li>- 원료의 다양성확보를 통한 in vitro/in vivo 효능평가</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험 개시 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 다기관 인체적용시험 및 임상관리</li> </ul> </li> <li>○ 식품원료 등록 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 식품·식품첨가물 품목 제조 보고 2건 완료: 꽃 추출분말(기타가공품)</li> </ul> </li> <li>○ 컨셉 시제품 제형 연구 및 제조/판매 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시제품 사업화: 시제품 1건</li> <li>✓ 제품명: 프라임 마그네슘(꽃 추출분말 0.1% 부원료 첨가)</li> </ul> </li> <li>○ 마케팅 전략 수립 보고서 1건 확보 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단기/중기/단기 전략 수립 및 선호도 설문조사</li> <li>- 설문조사를 통한 고객 타겟팅</li> <li>- 수면의 질 개선 건강기능식품 고객 핵심 니즈 도출 완료</li> </ul> </li> </ul>
	2단계 [2023년]	내 용	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 인체적용시험용 원료의 수면개선 기전확인 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 수용체중심 활성 및 수용체 결합분석</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험 피험자 모집 및 섭취 완료 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 피험자 모집 완료, 4주 섭취 완료</li> <li>- 인체적용시험 IRB 종료 보고 완료</li> </ul> </li> <li>○ 인체적용시험 결과 확보 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Data management</li> <li>- CSR 보고서</li> </ul> </li> <li>○ 컨셉 시제품 제형 연구 및 제조/판매 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시제품 사업화: 시제품 1건 제조 완료</li> <li>- 제품명: 프라임 마그네슘(꽃추출분말 0.1% 부원료 첨가)</li> </ul> </li> </ul>
연구개발성과			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 수면증진 기능성소재 원료확보 및 지표성분 함량분석을 통한 비교분석</li> <li>- Pilot scale 제조 및 시제품 제조 수급처 확보</li> <li>- 기능성 원료 제조 공정 표준화 및 인체적용시험용 대량생산</li> <li>- 수면개선 작용기전 확인을 위한 GPCR 통한 수용체 활성 탐색</li> <li>- ‘목근(꽃) 추출분말’ 식품품목제조보고 완료: 식품 및 건강기능식품 부원료로 다양하게 활용 가능</li> <li>- 인체적용시험 완료(IRB 종료 보고)</li> </ul>
연구개발성과 활용계획 및 기대 효과			<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 원재료의 사업화를 통해 농가 소득 증진에 활용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 관상용 목적으로 재배가 이루어지고 있는 원재료 확보를 함에 따라 관상용의 사용 용도에서 건강기능식품 및 식품원료로 활용도를 확장할 수 있음</li> <li>• 농가와 재배 관련 현황을 지속적으로 모니터링 하여 사업화시 안정적인 원재료 수급이 가능함</li> <li>• 국내산 원료의 경우 다양한 요인(개별 건조기 부재, 꽃 채취의 수작업으로 인한 인건비 상승 등)으로 고가에 거래되고 있어 다수 농가와의 계약 재배를 통해 수급 및 가격 안정화에 기여</li> </ul> </li> <li>2) 추가 기능성 발굴을 통한 다양한 제품 개발 분야 활용 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 타 소재와의 혼합을 통한 기능성 강화 또는 꽃추출분말의 추가 기능성 발굴을 통해 다양한 제품(영양보조제, 보조식품 등) 개발에 활용</li> </ul> </li> </ol>
연구개발성과의 비공개여부 및 사유			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 본 소재의 특정 품종의 기능성 원료 규격관련 및 지표성분의 세부규격에 대한 개별 정보 보호가 필요하며, 기능성확장을 위한 지재권확보를 위해 보안을 요함</li> </ul>

연구개발 성과의 등록 ·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설· 장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명 자원		화합물	신 품종	
								생명 정보	생물 자원		정보	실물
2		1										
연구시설· 장비 종합정보 시스템 등록 현황	구입 기관	연구 시설· 장비 명	규격 (모델명)	수량	구입 연월 일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치 장소)	ZEUS 등록번호			
국문핵심어 (5개 이내)	수면증진		목근	건강기능식품		제품개발		천연물				
영문핵심어 (5개 이내)	Sleep improvement		<i>Hibiscus syriacus</i>	Health/functional food		Product development		Natural product				



## < 목 차 >

◦ 요약문 .....	01
1. 연구개발과제의 개요 .....	07
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용 .....	07
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도 .....	53
4. 목표 미달 시 원인분석 .....	67
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 .....	68
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획 .....	69
별첨 자료 .....	69



# 1. 연구개발과제의 개요

## □ 연구 목적

○ 국내 재배작물인 목근을 이용한 수면증진 건강기능식품개발의 기술사업화를 위해 선행기술의 업그레이드를 통한 개별인정형 기능성 원료 인정을 취득함으로써 기존 약물대비 우수한 효과를 보이며 동시에 부작용이 없는 건강기능성 식품개발을 목적으로 함.

• 국내 농가에서 재배하고 있는 작물인 ‘목근(화)’을 수면개선 후보소재로 이용하여 △원료 대량생산 확보 △기능성 평가확립 및 기전연구 △품질관리기준 및 제조공정 확립 △인체적용시험 △기술 마케팅 전략수립 및 수면증진용 건강기능식품 제품화하고자 함.



# 2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

## 1) 원재료 품질관리기준 확립



### ○ 원재료 수급

- 천연물 소재를 활용하여 건강기능식품 기능성 원료를 개발 시, 우선적으로 고려해야 할 사항은 개발하고자 하는 원재료의 안정적인 수급 및 가격 경쟁력임.
- 현재 국내에는 다양한 품종은 관상용으로 재배되고 있는 상황이며, 중국에서는 화장품 원료 제조에 사용되고 있음.
- 국내에서 재배되고 있는 품종 중, 적단심계 불새, 단심계 원화, 단심계 삼천리, 단심계 평화 및 배달계 새한등 국내 재배 농원에서 채집하여 국내산 (5종)과 중국산 품종(1종)을 확보함.

- 확보된 원재료에 대한 지표성분(이하 SA) 함량 분석 및 HPLC pattern 분석을 통해 최종 인체적용시험용 시제품(시험식품) 제조에 사용할 수급처를 확보함.
- 수급한 원재료 6종(국내산 5종, 중국산 1종)의 HPLC 분석결과 배달계 새한 품종이 SA 함량이 2% 이상으로 다른 품종보다 최대 11배 이상 높은 것을 확인하였음.
- 또한, 선행연구 결과 SA는 지표성분이면서 유효성분임이 확인 되었고, 이를 근거로 SA 함량이 높은 배달계 품종을 최종 인체적용시험용 시제품(시험식품)에 활용할 원재료로 선정함.
- 현재 국내 소재는 관상적 가치가 높기 때문에 식품 원재료 활용 보다는 관상용으로 재배하는 것이 주목적임.
- 관상용으로 재배되기 때문에 SA 함량이 높은 배달계 보다는 단심계 삼천리가 대부분 유통되고 있는 상황임. 하지만 중국의 경우 화장품 원료 용도로 배달계 새한이 유통되고 있으며 다른 품종들은 재배 및 유통이 안 되고 있는 상황임.
- 인체적용시험 시제품 제조에 필요한 원재료 최소량인 150kg는(건조시료) 국내산으로 확보가 불가능하여 중국산 배달계를 수급하여 인체적용시험을 위한 원료에 이용함
- 국내 농가와 계약 재배를 통해 대량의 배달계 품종 확보가 가능함을 확인 하였으며 국내 재배 농가와 협력하여 계약 재배를 통해 단가를 낮추고 국산화 할 예정임. 효력 측면에서는 국내/중국산 차이 없음을 확인하였음

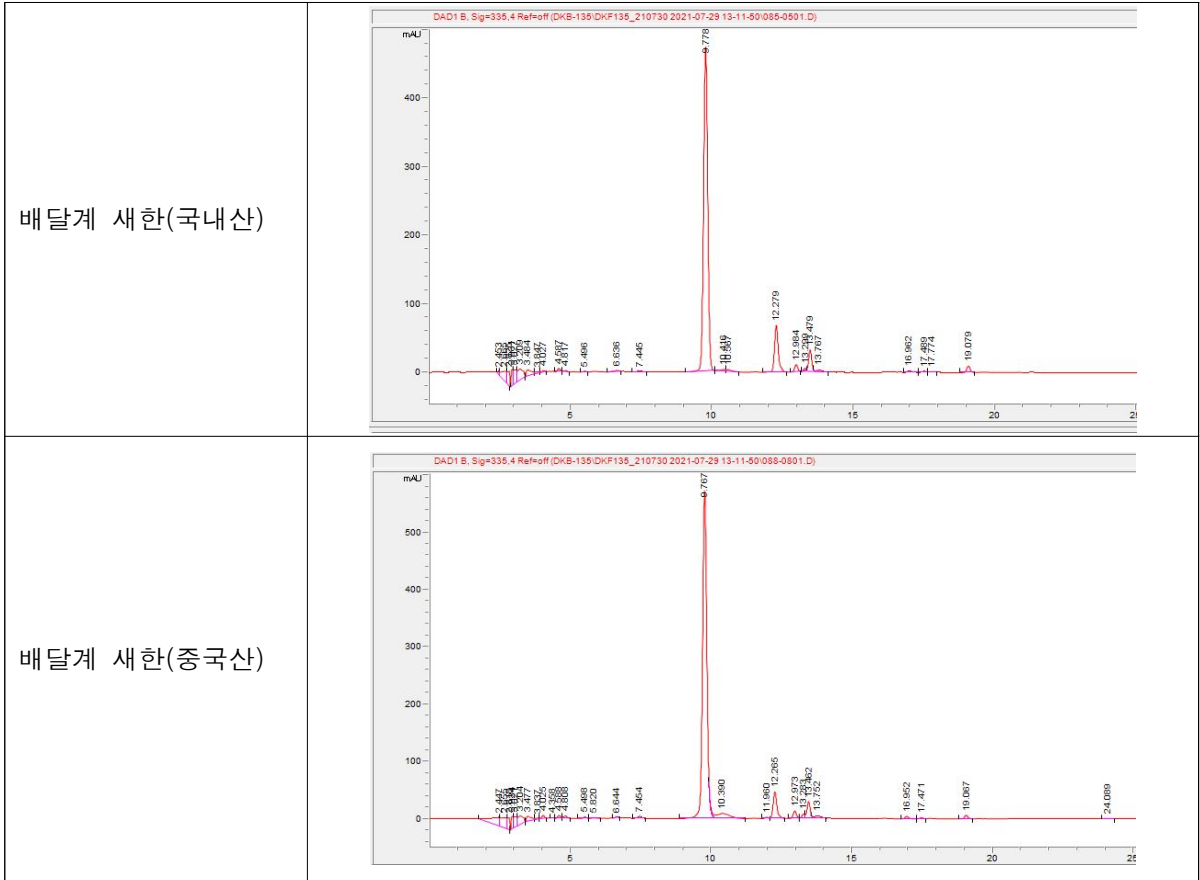
○ 원재료 품질관리

- 천연물은 다양한 성분들을 함유하고 있기 때문에 일관된 품질관리 기준 확립을 통해 원재료 관리가 필수적으로 요구되고 있음.
- 본 연구에서는 원재료 관리를 위해 유전자 분석, 지표성분 함량 분석, HPLC pattern 분석, 성상 및 순도시험(중금속, 잔류농약) 등을 확보함.

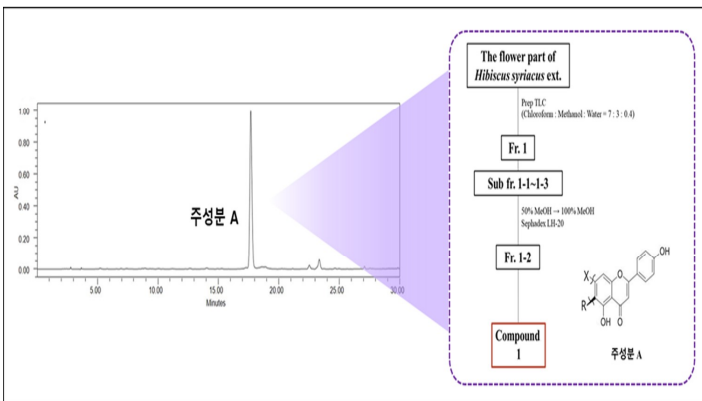
항목	세부 사항	
성상	<p style="text-align: center;">국내산</p> 	<p style="text-align: center;">중국산</p> 
정량 (지표성분, SA)	<p>함량시험법에 따라 시험할 때 표준액에서 확인된 지표성분의 피크가 검액에서도 확인되어야 한다.</p>	
순도시험	<p>중금속(납, 비소, 수은, 카드뮴), 잔류농약</p>	

<품종별 HPLC Pattern 분석>

HPLC Pattern 분석 결과	
적담심계 불새(국내산)	<p>DAD1 B, Sig=335.4 Ref=off (DKB-135/DKF135_210730 2021-07-29 13-11-50-094-0401.D)</p>
단심계 원화(국내산)	<p>DAD1 B, Sig=335.4 Ref=off (DKB-135/DKF135_210730 2021-07-29 13-11-50-085-0601.D)</p>
단심계 삼천리(국내산)	<p>DAD1 B, Sig=335.4 Ref=off (DKB-135/DKF135_210730 2021-07-29 13-11-50-083-0301.D)</p>
단심계 평화(국내산)	<p>DAD1 B, Sig=335.4 Ref=off (DKB-135/DKF135_210730 2021-07-29 13-11-50-087-0701.D)</p>



<꽃 색깔별 HPLC Pattern 분석>



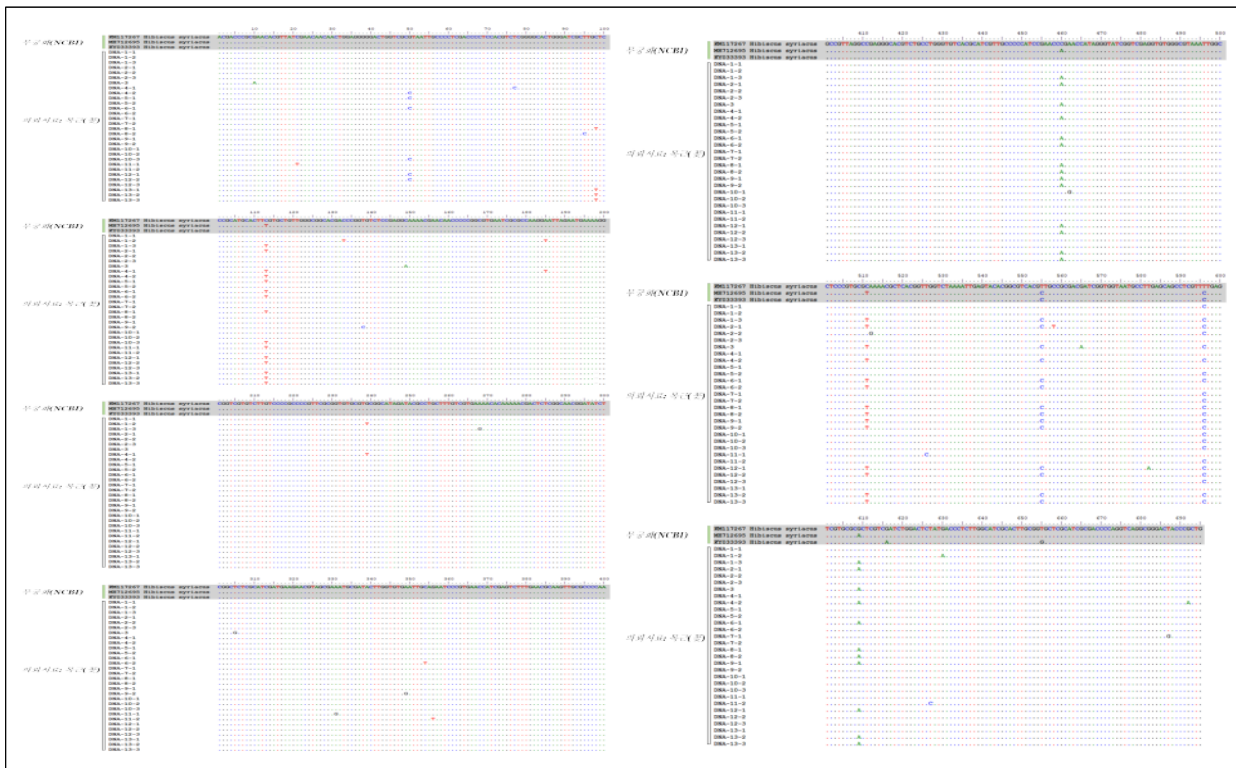
꽃색깔별 지표물질 비교

No.	부위	화색	주성분 함량 (mg/g)
1	꽃	Red	1.75±0.01
2	꽃	Red	3.69±0.02
3	꽃	White	27.62±0.00
4	꽃	White	26.45±0.32
5	꽃	Blue	36.33±0.16
6	꽃	Pink	2.59±0.02
7	꽃	<b>White</b>	<b>51.22±0.00</b>

○ 유전자분석을 통한 기원 확인

- 원료로 사용된 중국산 시료와 국내산 채집 샘플의 기원확인을 위해 DNA 분석을 통해 유전자 감별을 수행함.
- 분석 방법
  - ✓ 1,2차 년도에 수집된 생체 시료를 개별적으로 genomic DNA추출하였으며, 종 동정을 위한 염기서열 분석을 위해 ITS부위를 이용하였음. 기원판별을 위한 ITS 구간 염기서열은 유전자은행 (NCBI GenBank)과 BLAST를 통해 1차적으로 상동성을 확인하였

고, 2차적으로 유전자은행 등록 염기서열 정보를 이용하여 Clustal Multiple Alignment를 분석하였음. 또한, 유전자 분석의 신뢰성을 높이기 위해 분석시료는 동일 개체별 3반복으로 염기서열 분석을 실시함.



• 분석 결과

- ✓ 원료로 사용된 분석시료는 유전자은행에 등록된 ITS 염기서열 정보인 *Hibiscus syriacus* L.와 매우 높은 염기서열 유사도를 보였으며, NCBI blast를 통한 동등성/유사도 분석에서도 동일한 결과를 확인하였음.

2) 기능성 원료 제조 공정 표준화 및 대량 생산 공정 확립

○ Pilot scale 제조공정 확립(부형제 혼합비율 test)

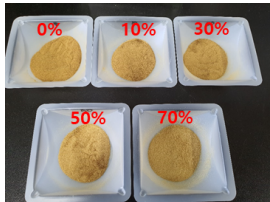


- bGMP scale 제조 전에 pilot scale(원재료 2 kg 규모) 등에서 기능성 원료인 추출분말 제조 공정을 확립함.
- ① Pilot scale 제조
  - ✓ 원재료 투입, 추출용매(30%에탄올) 배수, 건조 방법 등 제조공정을 평가함.
  - ✓ 꽃 추출분말(기능성 원료)의 유통 과정에서 흡습을 방지하기 위해 최적의 부형제(덱스트린) 혼합 비율 선정함.

추출 횟수 Test	원재료 투입량 2 kg
1차 추출 및 농축	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 농축액 무게 :1,440 g(Brix 18.97, LOD 16.48)</li> <li>• 고형분 : 237 g</li> <li>• 고형분 수율 : 11.9 %</li> </ul>
2차 추출 및 농축	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 농축액 무게 :1,980 g(Brix 16.79, LOD 14.98)</li> <li>• 고형분 : 297 g</li> <li>• 고형분 수율 : 14.8 %</li> </ul>

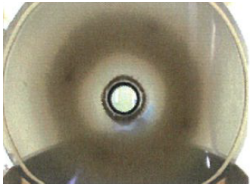
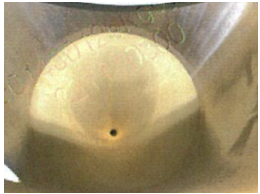
✓ 경제성 측면에서 추출 횟수를 기존 1회(선행연구) 보다는 2회를 진행하는 것이 효율 적임을 확인함.

② Pilot scale 건조방법 평가(분무건조/동결건조)

- ✓ 원료추출분말(기능성 원료)의 건조 방법은 선행연구 단계에서 분무건조/동결건조로 진행하였음.
- ✓ 동결건조의 경우, 분무 건조 대비 생산 단가가 약 2배 정도 높기 때문에 기능성 원료의 경제성 및 사업화 측면에서 기존 동결건조 방식에서 분무건조 방식으로 변경 이 가능한지 확인이 필요하였음.
- ✓ 또한, 유통 과정에서 발생할 수 있는 흡습을 방지하기 위해 최소량의 덱스트린을 함 유하여 흡습 부분을 해결하는 것이 기능성 원료의 경제성을 높일 수 있는 방법이기 에 분무건조 및 부형제 혼합비율 연구를 수행함.



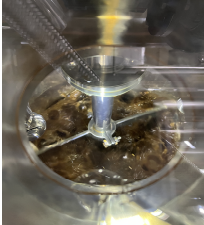

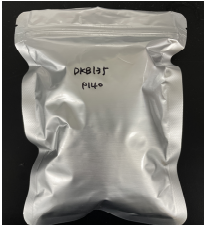
건조 방법	동 결 건 조		
부형제(덱스트린) 혼합 비율	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 꽃 추출연조엑스(고형분) 대비 0 %, 10%, 30%, 50%, 70%</li> </ul>		
동결건조 시간 경과에 따른 흡습 (보관 조건 :습도 25%, 25 ℃)			
	초기	12시간 경과	24시간 경과
결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 꽃 추출연조엑스(고형분) 대비 덱스트린(부형제)를 0 %, 10%, 30 %, 50 %, 70 %함유하고 동결건조를 진행한 결과, 모든 시료에서 동결 건조 상태가 양호함을 확인함.</li> <li>• 보관 조건(습도 25 %, 온도 25 ℃)에서 12시간, 24시간 보관 시 경시 변화를 확인하였고, 확인 결과 10 % 이상 덱스트린이 함유된 꽃 추출분말은 흡습이 양호하고 초기의 건조 상태를 유지함을 확인함.</li> <li>• 분말의 안정성 측면을 고려하여 최소 함유량인 덱스트린 10%를 첨가하여 꽃 추출분말(기능성 원료) 제조를 결정함.</li> </ul>		



건조 방법	분 무 건조	
부형제(덱스트린) 혼합 비율	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 꽃추출연조엑스(고형분) 대비 0 %</li> </ul>	
분무건조 조건	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주입온도 60 °C 가온(교반)</li> <li>• inlet 185 °C, Outlet 85 °C</li> <li>• RPM 20,000 이상</li> </ul>	
분무 건조 공정 사진		
	건조기 상부덮개에 분말 부착	건조기 탱크하부 및 벽면에 분말 부착
결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 꽃 추출 농축액의 분무건조(부형제 0%) 테스트 결과 건조기의 탱크에 달라붙는 정도가 심하여 최종 분말을 회수할 수 없었음</li> <li>• <u>꽃 추출물의 분무건조는 적합하지 않은 것으로 결정함</u></li> </ul>	

③ Pilot scale 제조

✓ Lab scale 제조 공정 연구에서 확정된 제조방법에 따라 원재료 2 kg 규모로 3 lots를 제조하여 Lab scale과 Pilot scale 간의 제조 재현성을 평가 함.

공정 번호	공정명칭	원료·시약·용매 등	비고	사진
1	원재료 투입	<ul style="list-style-type: none"> <li>주성분: 꽃</li> <li>추출용매 : 30% 주정</li> </ul>		
2	추출	<ul style="list-style-type: none"> <li>공정1의 원료</li> <li>추출용매: 20배량의 정제수</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>추출시간:3시간</li> <li>추출온도: 80~100℃</li> <li>2회 반복 추출</li> </ul>	
3	여과	<ul style="list-style-type: none"> <li>공정2의 추출액</li> </ul>		
4	감압농축	<ul style="list-style-type: none"> <li>공정3의 여과액</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>추출온도:60℃ 이하, 18brix</li> </ul>	
5	부형제 혼합	<ul style="list-style-type: none"> <li>덱스트린 10% (꽃 추출물 고형분 대비 10%)</li> </ul>		
6	동결건조	-	-	
7	포장	-	-	

Pilot scale 제조 공정도		지표성분 함량 결과(수율)		
공정 1	원료칭량 • 주원료 : 꽃 2 kg • 추출용매 : 80L(30% 주정)	1 lot	74.65mg/g (26.7%)	
공정 2	추출 • 추출용매 : 30% 주정, 주원료의 20배량(40L), 85°C, 3시간			
공정 3	여과 • 추출액 : 공정 2의 추출액			
공정 4	추출 • 추출용매 : 30% 주정, 주원료의 20배량(40L), 85°C, 3시간	2 lot	77.88mg/g (27.3%)	
공정 5	여과 • 추출액 : 공정 4의 추출액			
공정 6	농축 • 여과액 : 공정 3, 5의 추출액 (60°C 이하, 약 18 brix)	3 lot	75.03mg/g (29.3%)	
공정 7	부형제 혼합 • 엑스트린 혼합 : 10%			
공정 8	동결건조			
공정 9	포장			

시험항목		시험기준	P318	P319	P320
성상		갈색의 분말	적합	적합	적합
건조감량(%)		-	2.08	2.40	1.69
순도 시험	중금속 (납, 비소, 수은, 카드뮴)	불검출	불검출	불검출	불검출
	잔류농약	BHC( $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ 및 $\delta$ -BHC): 0.2ppm 이하	불검출	불검출	불검출
		DDT(DDD 및 DOE): 0.1ppm 이하	불검출	불검출	불검출
		Aldrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
		Dieldrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
		Endrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
정량(mg/g)	SA 함량 64.76 mg/g ~ 97.15 mg/g	74.65	77.88	75.03	
미생물 한도시험 (대장균군)		불검출	불검출	불검출	불검출

- ✓ 지표성분 분석 및 HPLC pattern 분석 결과 Lab scale과 Pilot scale간 제조 재현성 확인함.
- ✓ 대량 생산을 위한 제조 공정 확립하였음

### 3) 인체적용시험용 기능성 원료 확보

#### ○ bGMP zone 대량생산

- Pilot scale 제조 공정에 따라 건강기능식품 기능성 원료 3 lots( 원재료 45~50kg 규모), 식품원료등록용 2 lot (원재료 60 kg 규모)를 제조함.
- 추후, 식품의약품안전처 개별인정 서류 신청 시 bGMP 3 lots 제조 기록서 및 성적서 제출용으로 꽃 추출분말(기능성 원료) 3 lots 제조가 필요하며, 제조업체 최소 생산 규모 등을 고려하여 원재료 50kg을 1 lot 제조 규모를 선정함.
- 식품원료 등록은 꽃 추출분말을 활용하여 건강기능식품 사업화 전에 건강기능식품 부원료로 판매를 통해 소비자 인식도 향상 목적으로 진행 함.
- 인체적용시험용 시제품(시험식품) 제조에 사용될 꽃 추출분말(기능성 원료)은 최소 3 kg 이상 필요함.
  - ✓ 인체적용시험 피험자 수 : 78명(시험식품 39명, 대조식품 39명)
  - ✓ 하루 섭취량 : 꽃 추출분말로써 1.0g
  - ✓ 섭취기간 : 4주

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추출분말 bGMP 제조 공정도</li> </ul>		지표성분 함량(수율%)/ 생산량		
공정 1	원료칭량	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주원료 : 꽃 45 ~ 50 kg</li> <li>• 추출용매 : 270 ~ 300L(30% 주정)</li> </ul>	1lot	76.7mg/g (25.9%) / 12.95kg
공정 2	추출	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추출용매 : 30% 주정, 주원료의 20배량(900 ~ 1,000L), 85°C, 3시간</li> </ul>	2lot	84.0mg/g (26.6%) / 11.97kg
공정 3	여과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추출액 : 공정 2의 추출액</li> </ul>		
공정 4	추출	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추출용매 : 30% 주정, 주원료의 20배량(900 ~ 1,000L), 85°C, 3시간</li> </ul>	3lot	82.2mg/g (26.1%) / 11.75kg
공정 5	여과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추출액 : 공정 4의 추출액</li> </ul>		
공정 6	농축	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 여과액 : 공정 3, 5의 추출액 (60°C 이하, 약 18 brix)</li> </ul>		
공정 7	부형제 혼합	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 덱스트린 혼합 : 10%</li> </ul>		
공정 8	등걸건조			
공정 9	포장			

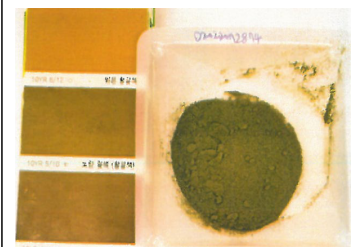
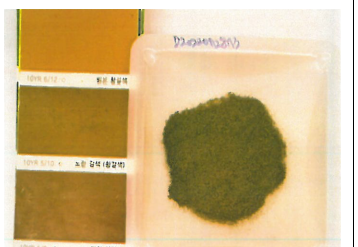
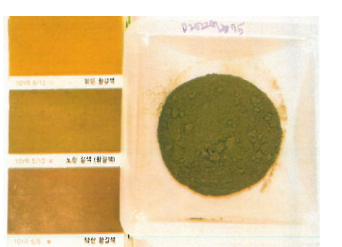
시험항목		시험기준	BPK211108	BPK211115	BPK211122
성상		갈색의 분말	적합	적합	적합
건조감량(%)		-	3.48	4.21	2.99
순도 시험	중금속 (납, 비소, 수은, 카드뮴)	불검출	불검출	불검출	불검출
	잔류 농약	BHC( $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ 및 $\delta$ -BHC): 0.2ppm 이하	불검출	불검출	불검출
DDT(DDD 및 DOE): 0.1ppm 이하		불검출	불검출	불검출	

	Aldrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
	Dieldrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
	Endrin: 0.01ppm 이하	불검출	불검출	불검출
정량(mg/g)	지표물질(SA) 함량 64.76 mg/g ~ 97.15 mg/g	76.7	84.0	82.2
미생물 한도시험 (대장균군)	불검출	불검출	불검출	불검출

○ bGMP zone 대량생산 추출물의 성상 시험

- 성상: 고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 탁한 황갈색의 분말
- 시험방법: [건강기능식품의 기준 및 규격(제2022-25호)] 제4.2-7성상시험법에 의거

“꽃추출분말”의 성상 [첨부 4-1]

제조 번호	BPK211108	BPK211124	BPK211129
사진			

[검사기관명 : 한국기능식품연구원]

4) 인체적용시험용 시제품 연구 및 생산

○ 시험식품 및 대조식품 생산

- 건강기능식품을 개발하기 위해서는 인체적용시험을 통해서 기능성 원료의 효능 및 안전성 결과 확보가 필수임.
- 인체적용시험을 수행하기 위한 프로토콜에 따라, 피험자에게 제공될 시험식품(추출분말) 및 대조식품을 생산하여 인체적용시험에 활용함.

① 인체적용시험용 시험식품(추출분말) 및 대조식품 생산량 확정

- ✓ 인체적용시험 시제품 제조 전에 생산량 확정 단계가 필요하며 고려해야 할 사항은 피험자, 배출일, 제조 제형, 생산량 등임.
- ✓ 고려사항을 반영하여 인체적용시험용 시제품 생산량을 산출함(표)

항목	시험식품	대조식품
섭취일 28일	28	좌동
배출일 14일	14	좌동
여분 150%	1.5	좌동
피험자 수 40명	40	좌동
하루 섭취량 1.1g(기능성 원료 1g)	1.1	
하루 섭취 캡슐 (4 캡슐)	4	좌동
분출 시점 : 방문 2	1인당, 1 bottle 112캡슐	좌동
분출 시점 : 방문 3	1인당, 1 bottle 112캡슐	좌동
생산 bottle	130 bottle	좌동

② 인체적용시험용 시제품 제형 연구 완료

항목	시험식품	대조식품
시제품 사진		
<b>배합 비율</b>		
꽃 추출분말	250 mg	-
말토덱스트린	-	250 mg
결정셀룰로스	217.5 mg	217.5 mg
카복시메틸셀룰로스칼슘	15.0 mg	15.0 mg
이산화규소(경질)	10.0 mg	10.0 mg
스테아린산마그네슘	7.5 mg	7.5 mg
합계	500 mg	500 mg

③ 인체적용시험용 시제품 생산

- ✓ 제조처 : 알피바이오
- ✓ 제조완료일 : 12월 15일
- ✓ 제조 수량: 시험식품(17,026cap), 대조식품(16,613cap)
- ✓ 용법/용량: 4캡슐/1회/1일 저녁식사 후 취침 30~60분 전에 섭취

시험식품					대조식품				
<b>제조지시서</b>					<b>제조지시서</b>				
제품명	DKB135(진약)		품목코드	RP3-SAM-BC-00(AFJ)	제품명	DKB135(위약)		품목코드	RP3-SAM-BC-00(AFJ)
제품유형	임상용		Master No.	00(AFJ)	제품유형	임상용		Master No.	00(AFJ)
고격명	동국제약		단위량	500 mg	고격명	동국제약		단위량	500 mg
성상	경질캡슐		최종중량	597 mg	성상	경질캡슐		최종중량	597 mg
제조번호	BDD		제조일자	2021.12.03	제조번호	BDE		제조일자	2021.12.03
제조단위	20,000 캡슐		유통기한	18개월	제조단위	20,000 캡슐		유통기한	18개월
포장단위	112 캡슐		발행일자	#VALUE!	포장단위	112 캡슐		발행일자	#VALUE!
이론생산량(A)	178 Case		제조지시자	2021년 12월 07일	이론생산량(A)	178 Case		제조지시자	2021년 12월 07일
검열자			지시일자	2021년 12월 07일	검열자			지시일자	2021년 12월 07일
품질관리			비율(%)		품질관리			비율(%)	
시험이력등록번호			허가량 (mg/caps)		시험이력등록번호			허가량 (mg/caps)	
용량	50.00000		사용량	5,000.00000 g	용량	50.00000		사용량	5,000.00000 g
EXP	DKB135				EXP	DKB135			
P03093-2	갈장생물로스		43.50000	4,350.00000 g	P03093-2	갈장생물로스		43.50000	4,350.00000 g
P28158-2	카복시메틸셀룰로스칼슘		3.00000	300.00000 g	P28158-2	카복시메틸셀룰로스칼슘		3.00000	300.00000 g
P19160-2	이산화규소		2.00000	200.00000 g	P19160-2	이산화규소		2.00000	200.00000 g
P13099G-2	스타이린산아그네소		1.50000	150.00000 g	P13099G-2	스타이린산아그네소		1.50000	150.00000 g
합계			50.000	5,000.00000 g	합계			50.000	5,000.00000 g
P01158-2	0호 중갈색분말형(09W) 공합물		100.00000	20,000.00000ea	P01158-2	0호 중갈색분말형(09W) 공합물		100.00000	20,000.00000ea
합계			100.000	20,000.00000ea	합계			100.000	20,000.00000ea
특이사항					특이사항				

5) 기능성 원료 분석법 확립

○ MV report 확보

- 기능성 원료의 분석법을 위해 **시험 방법에 대한 타당성(밸리데이션) 확립**. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2021-66호), “[별표1]에 따른 시험방법 타당성(밸리데이션) 검토 항목의 정의 및 적용”에 따라 수행(특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 범위)
- “SA”의 시험방법은 자사 시험법으로 시험방법에 대한 타당성(밸리데이션) 자료를 아래와 같이 정리하였음. 밸리데이션 항목 중 특이성(Specificity), 직선성(Linearity), 정확성(Accuracy), 정밀성(Precision) 및 범위(Range)에 대한 결과는 아래 표와 같음. 신청원료 **“꽃 추출분말(DKB135)” 중 SA의 함량 측정에 대한 시험방법은 적절**하였으며, 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2021-66호), “[별표1]에 따른 **시험 방법 타당성(밸리데이션) 검토 항목의 정의 및 적용**”에 적합하였음.

기능성분(지표성분) : 꽃 추출분말 1g 중 지표성분 SA (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub> : 594.52)으로써 80.0mg

## 기능성분(지표성분) 시험방법

### 1. 장비와 재료

- 1.1 실험실 장비 및 소모품
  - 1.1.1 용량 피펫(2mL)
  - 1.1.2 부피플라스크(10mL, 20mL)
  - 1.1.3 액체크로마토그래프용 유리병
  - 1.1.4 초음파 추출기
  - 1.1.5 PVDF, 실린지 멤브레인 필터(0.45μm)
- 1.2 분석장비
  - 1.2.1 고속액체크로마토그래프
  - 1.2.2 자외부흡광광도검출기
  - 1.2.3 안지름 4.6mm, 길이 250mm인 스테인레스관에 5μm의 체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카 겔을 충전한다.(컬럼 : xBridge C18, 5μm, 4.6mm × 250mm)
  - 1.2.4 컬럼오븐

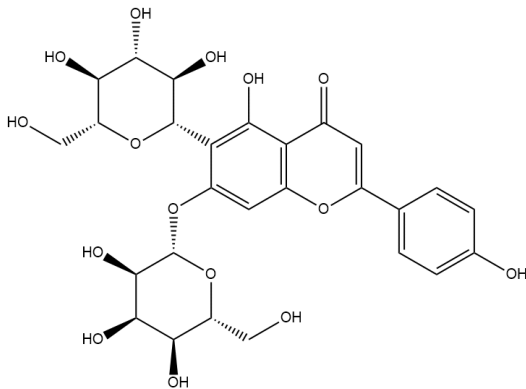
### 2. 표준물질 및 일반시약

#### 2.1 표준물질

##### 2.1.1 지표성분 (SA)

SA (apigenin-6-C-glucosyl-7-O-glucoside)

분자식 : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub>, 분자량 : 594.52, CAS No. : 20310-89-8



#### 2.2 일반시약

- 2.2.1 디메틸설폭시드(Dimethyl Sulfoxide)
- 2.2.2 에탄올(Ethanol)
- 2.2.3 인산(Phosphoric acid)
- 2.2.4 증류수(Water)
- 2.2.5 아세토니트릴(Acetonitrile)

### 3. 시험과정

#### 3.1 표준액 조제

3.1.1 SA 표준품 약 20.0mg을 정밀하게 달아 20mL용량플라스크에 넣고 디메틸설폭시드를 넣어 녹인 후 표선 한다.

3.1.2 3.1.1액 2mL를 정확히 취해 10mL용량플라스크 넣고 30%(v/v) 에탄올로 표선하고 여과한다.

#### 3.2 검액 조제



3.2.1 꽃추출분말 0.250g(SA 20mg 해당량)을 정밀하게 달아 20mL 용량플라스크에 넣고 디메틸설폭시드를 넣어 초음파 처리하여 완전히 녹인 후 표선한다.

3.2.2 3.2.1액 2mL를 정확히 취해 10mL용량플라스크 넣고 30%(v/v) 에탄올로 표선하고 여과한다.

3.3 액체크로마토그래피 분석

3.3.1 3.1.2액 및 3.2.2액을 액체크로마토그래피로 분석한다.

4. 분석 및 계산

4.1 기기분석

표1. 고속액체크로마토그래프 조건

항목	조건																					
주입량	10μL																					
칼럼 온도	25℃																					
이동상	이동상 A 및 이동상 B를 가지고 다음과 같이 제어한다. - 이동상 A : 0.3%(v/v) 인산용액 - 이동상 B : 아세토니트릴																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>시간(분)</th> <th>이동상 A (vol %)</th> <th>이동상 B (vol %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>60</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>60</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	시간(분)	이동상 A (vol %)	이동상 B (vol %)	0	85	15	3	85	15	30	60	40	35	60	40	40	85	15	45	85	15
	시간(분)	이동상 A (vol %)	이동상 B (vol %)																			
	0	85	15																			
	3	85	15																			
	30	60	40																			
	35	60	40																			
	40	85	15																			
45	85	15																				
검출기 파장	335nm																					
유량	1.0ml/min																					
분석 시간	45분																					
계산																						
$\text{함량(mg/g)} = \frac{\text{SAn} \times \text{시험용액의 농도}(\mu\text{g/mL}) \times \text{최종부피(mL)} \times \text{희석배수}}{\text{시료 채취량(mg)}} \times \frac{\text{표준품 순도}(\%)}{100}$																						

• 밸리데이션 요약

Parameters		허용범위	결과	판정
특이성		특이적이고 식별성이 있다.	SA의 유지시간에 어떠한 피크도 확인되지 않음. 검액과 표준액의 피크 유지시간과 스펙트럼 패턴이 일치함	적합
정밀성	반복성	RSD 4% 이내	80% 검액량: 0.39% 100% 검액량: 0.26% 120%의 검액량: 0.13%	적합
	실험실내 정밀성	RSD 4% 이내	80% 검액량: 0.26% 100% 검액량: 0.34% 120%의 검액량: 0.27%	적합
정확성		회수율 95~105%	50% 회수율: 104.7 100%회수율: 101.5 150%회수율: 101.9	적합
직선성		상관계수 0.99이상	TEST-1: 0.9999 TEST-2: 0.9999 TEST-3: 1.0000 TEST-4: 0.9999 TEST-5: 0.9999 평균: 1.0000	적합
범위		상하한 농도 사이의 구간	200 $\mu$ g/ml의 50~300%	적합
완건성		편차가 $\pm 10\%$	48시간 동안 용액 안정성	적합

① 특이성

○ 목적 및 방법

- “꽃추출분말(이하 시험용액)” 및 표준용액의 특이성 용액을 순서대로 주입하여 ‘SA’의 검출을 확인하며, 용리시간에 다른 피크가 보이지 않음을 확인하고 표준용액과 시험용액에서 해당 성분에 대한 피크 유지시간 및 190~600 nm 스펙트럼의 패턴이 일치함을 확인한다.
- 얻어진 크로마토그램 중 시험용액의 ‘SA’ 피크의 유지시간은 표준용액의 피크 유지시간과 동일하여야 하며, 공시험 용액(Blank)에서 얻어진 크로마토그램에서는 주성분 피크가 검출되는 위치에 어떠한 피크도 검출되지 않아야 한다. 또한, 표준용액과 “꽃추출분말”의 스펙트럼 패턴(190~600 nm)이 일치함을 확인한다.

○ 시험결과

- 설정된 기기분석 조건에 따라 분석한 결과, 표준용액과 시험용액 중 ‘SA’의 머무름시간(약 7.8 분)과 스펙트럼이 일치함을 확인하였으며, 공시험 용액(Blank) 분석 결과, 표준용액 및 시험용액의 분석에 간섭이 없음을 확인하였다.

HPLC 크로마토그램 및 스펙트럼		
	크로마토그램	스펙트럼
공시험 (Blank)		
표준용액		
시험용액		

## ② 직선성

### ○ 목적 및 방법

- 표준용액을 측정하고자 하는 함량 범위에 고르게 분포하도록 7개의 농도(100.0~600.0 µg/mL)로 제조한 것을 5회 측정하여 얻어진 Peak area를 가지고 회귀곡선을 구하여 직선성을 검증한다.
- 상관계수(Coefficient of determination, R<sup>2</sup>) 값이 0.990 이상이어야 한다.

○ 시험결과

- 표준용액을 이용하여 직선성을 확인 한 결과 100.0~600.0 µg/mL의 농도범위에서 산출된 회귀곡선의 상관계수(R<sup>2</sup>)는 0.9999~1.0000으로 나타나 기준인 0.990 이상으로 적합하여 직선성이 검증되었다.

	1		2		3		4		5	
	농도 (µg/mL)	피크면적	농도 (µg/mL)	피크면적	농도 (µg/mL)	피크면적	농도 (µg/mL)	피크면적	농도 (µg/mL)	피크면적
1	100	2152.7	100	2149.5	100	2148.2	100	2139.6	100	2142.1
2	160	3400.9	160	3395.1	160	3383.2	160	3385.8	160	3409.9
3	200	4191.5	200	4197.9	200	4194.8	200	4203.2	200	4197.5
4	240	5120.3	240	5122.5	240	5099.0	240	5100.2	240	5111.9
5	300	6326.6	300	6317.2	300	6319.7	300	6333.8	300	6337.4
6	400	8390.9	400	8404.1	400	8420.9	400	8434.6	400	8444.4
7	600	12573.4	600	12604.5	600	12545.5	600	12521.5	600	12522.8
기울기	20.8		20.9		20.8		20.8		20.8	
y절편	67.0		52.4		63.5		67.0		82.6	
r <sup>2</sup>	0.9999		0.9999		1.0000		0.9999		0.9999	
검량선										

※ 직선성의 범위는 정확도 및 정밀도를 확인할 수 있는 범위를 포함하였다.

③ 정확성

○ 목적 및 방법

- 측정 값이 이미 알고 있는 참값이나 표준 값에 근접한 정도를 나타냄을 평가하기 위함이다.
- 시험용액 지표성분 함량의 50 %, 100 %, 150%의 농도가 되도록 표준용액을 첨가한다.
- 표준용액이 첨가된 검체와 표준용액이 첨가되지 않은(blank) 검체를 시험용액 조제방법에 따라 동일한 전처리로 조제하여 기기분석 조건에 따라 분석하여 지표성분의 함량을 측정한다. 다음 수식에 따라 회수율을 계산하고 그 결과를 평가한다.

<회수율 계산>

\* 회수율(%)=(C-B)/A×100

A: 첨가한 분석대상물질의 이론치 농도(µg/mL)

B: 검체 함유된 분석물질의 농도(µg/mL)

C: Spiking 시험용액 중 분석대상물질의 농도(µg/mL)

○ 시험결과

- 회수율 구간은 100.9 ~ 105.8 %로 AOAC 기준 92 ~ 105 %에 적합함을 확인하였다.

구분	회수율(%)		
	50%	100%	150%
첨가한 농도( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	100	200	300
1	103.5	100.9	102.0
2	105.1	101.4	101.5
3	105.2	101.9	102.0
4	105.8	101.0	101.9
5	104.1	102.1	102.3
함량 별 평균회수율(%)	103.9	121.0	141.5
전체 평균회수율(%)	103.9		
회수율 구간(%)	100.9 ~ 105.8 %		

	Test-1		Test-2		Test-3		Test-4		Test-5	
	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	피크면적	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	피크면적	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	피크면적	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	피크면적	농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	피크면적
1	100	2152.7	100	2149.5	100	2148.2	100	2139.6	100	2142.1
2	160	3400.9	160	3395.1	160	3383.2	160	3385.8	160	3409.9
3	200	4191.5	200	4197.9	200	4194.8	200	4203.2	200	4197.5
4	240	5120.3	240	5122.5	240	5099.0	240	5100.2	240	5111.9
5	300	6326.6	300	6317.2	300	6319.7	300	6333.8	300	6337.4
6	400	8390.9	400	8404.1	400	8420.9	400	8434.6	400	8444.4
7	600	12573.4	600	12604.5	600	12545.5	600	12521.5	600	12522.8
기울기	20.8		20.9		20.8		20.8		20.8	
y절편	67.0		52.4		63.5		67.0		82.6	
$r^2$	0.9999		0.9999		1.0000		0.9999		0.9999	
검량선										

구분	시료량(g)	첨가한 표준물질 이론농도 ( $\mu\text{g/mL}$ ) [A]	시험용액 (실분석값)		첨가된 표준물질 실측농도 ( $\mu\text{g/mL}$ ) [C-B]	회수율 (%) [(C-B)/A ] $\times 100$	회수율 평균 (%)	표준 편차 (SD)	상대 표준 편차 (%RSD )		
			피크 면적	검출 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ ) [C]							
50%	Test-1	0.250	100	6188.5	294.3	103.5	103.5	104.7	0.942	0.882	
	Test-2			6221.8	295.9	105.1					105.1
	Test-3			6223.6	296.0	105.2					105.2
	Test-4			6236.4	296.6	105.8					105.8
	Test-5			6201.4	294.9	104.1					104.1
100%	Test-1	0.250	200	8233.5	392.6	201.8	100.9	101.5	0.532	0.524	
	Test-2			8253.3	393.5	202.7					101.4
	Test-3			8273.4	394.5	203.7					101.9
	Test-4			8239.0	392.8	202.0					101.0
	Test-5			8281.2	394.9	204.1					102.1
150%	Test-1	0.250	300	10402.2	496.8	306.0	102.0	101.9	0.288	0.283	
	Test-2			10369.9	495.3	304.5					101.5
	Test-3			10400.5	496.8	306.0					102.0
	Test-4			10393.6	496.4	305.6					101.9
	Test-5			10421.7	497.8	307.0					102.3
Blank 검체	Test-1	0.250	0	4034.1	190.7						
	Test-2			4024.8	190.2						
	Test-3			4043.3	191.1						
	Test-4			4039.5	190.9						
	Test-5			4043.3	191.1						
	평균 [B]			4,037.0	190.8						

#### ④ 정밀성

##### ○ 목적 및 방법

- 지정된 조건에 따라 측정하였을 때 각각의 측정값들 사이의 근접성을 평가한다.
- ④-1 반복성: 3개 시료량에 대해 5회 반복 측정하여 상대표준편차를 평가한다.
- ④-2 재현성: 분석자를 달리하여 3개 시료량에 대해 5회 반복 측정하여 상대표준편차를 평가한다.

○ 시험결과

- ④-1 반복성: %RSD 는 0.19~0.35 %로, AOAC 기준 2 % 이내임을 확인하였다.

구분	80%			100%			120%		
검체량	0.200 g			0.250 g			0.300 g		
구분	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)
1	0.200	3203.4	76.7	0.250	4012.0	76.9	0.300	4830.2	77.1
2	0.200	3197.0	76.6	0.250	3996.6	76.6	0.300	4841.9	77.3
3	0.200	3195.2	76.5	0.250	4007.9	76.8	0.300	4821.8	77.0
4	0.200	3208.6	76.8	0.250	4029.3	77.2	0.300	4816.1	76.9
5	0.200	3223.9	77.2	0.250	4009.7	76.8	0.300	4830.1	77.1
평균(mg/g)	76.8			76.9			77.1		
표준편차	0.27			0.22			0.15		
%RSD	0.35			0.28			0.19		

- ④-2 재현성: %RSD 는 0.26~0.34 %로, AOAC 기준 4 % 이내 임을 확인하였다.

구분	80%			100%			120%			
검체량	0.200 g			0.250 g			0.300 g			
구분	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)	시료량 (g)	피크 면적	함량 (mg/g)	
시험자 1	1	0.200	3203.4	76.7	0.250	4012.0	76.9	0.300	4830.2	77.1
	2	0.200	3197.0	76.6	0.250	3996.6	76.6	0.300	4841.9	77.3
	3	0.200	3195.2	76.5	0.250	4007.9	76.8	0.300	4821.8	77.0
	4	0.200	3208.6	76.8	0.250	4029.3	77.2	0.300	4816.1	76.9
	5	0.200	3223.9	77.2	0.250	4009.7	76.8	0.300	4830.1	77.1
	평균	0.200	3205.3	76.8	0.250	4011.1	76.9	0.300	4828.0	77.1
시험자 2	1	0.200	3211.1	76.9	0.250	4035.2	77.3	0.300	4834.2	77.2
	2	0.200	3199.7	76.6	0.250	4038.8	77.4	0.300	4823.3	77.0
	3	0.200	3205.0	76.7	0.250	4011.7	76.9	0.300	4826.2	77.0
	4	0.200	3201.1	76.7	0.250	4026.0	77.1	0.300	4860.2	77.6
	5	0.200	3206.4	76.8	0.250	4032.1	77.2	0.300	4843.9	77.3
	평균	0.200	3204.6	76.7	0.250	4028.7	77.2	0.300	4837.6	77.2
평균(mg/g)	76.8			77.0			77.2			
표준편차	0.20			0.26			0.21			
%RSD	0.26			0.34			0.27			

6) 기능성 원료 분석기관 시험 성적서 확보

○ 기능(또는 지표) 성분의 규격

- SA (mg/g) : 59.75 ~ 89.63
- 신청원료 “꽃 추출분말(제조번호: BPK211108, BPK211124, BPK211129)”의 SA의 함량 (mg/g)를 한국기능식품연구원에서 분석하였음. 3Lot 3반복 결과, SA의 Lot별 평균 함량은 74.69 mg/g 으로 검출되었음.
- 이에 원료 추출분말의 **SA의 규격을 평균함량의 약 80~120% 범위로 하여 각각 “59.75 ~ 89.63”으로 설정**하였음.

[검사기관명: 한국기능식품연구원]

제조번호 반복수	사포나린 (mg/g)				
	BPK211108	BPK211124	BPK211129	3 Lot 평균	규격 (80~120%)
1반복	74.11	75.51	74.40	74.69	59.75 ~ 89.63
2반복	74.47	75.81	74.44		
3반복	74.46	75.59	73.42		
평균	74.35	75.64	74.09		

7) 기능성 원료 유해물질 평가 결과 확보

- “꽃 추출분말(DKB135)”은 원재료를 추출 후 농축, 살균하여 동결건조한 분말로, 재배 시 중금속(납, 총비소, 카드뮴, 총수은) 및 잔류 농약(자가 규격 113종)에 오염될 수 있으므로 유해물질 규격으로 설정하였음. 또한 제조 시 오염될 수 있는 대장균군도 유해물질 규격으로 설정하였음
- 건강기능식품 기능성 원료 및 기준 규격 인정에 관한 규정(제2021-66호)에 근거하여 공인분석기관 성적서 확보하였음

○ 중금속(납, 카드뮴, 총비소, 총수은), 대장균군, 곰팡이독소 규격 설정

• 납

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018-73호)의 중금속 규격을 참고로 “추출분말(DKB135)”의 60kg 성인 1인 1일 섭취량(1.0 g)에 따른 규격 상한선을 환산하였음. 환산 값은 10.8 mg/kg 이었으나, “꽃 추출분말(DKB135)(제조번호: BPK211108, BPK211124 및 BPK211129)”의 자가 규격 시험성적서 상의 3 Lot 평균값은 0.0339 mg/kg으로 검출 되었음. 이에 안전성을 고려하여 납의 규격은 환산 값 보다 낮은 **1.0 mg/kg 이하로 규격을 설정**하였음.

• 총비소

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018-73호)의 중금속 규격을 참고로 “꽃 추출분말(DKB135)”의 60kg 성인 1인 1일 섭취량(1.0 g)에 따른 규격 상한



선을 환산하였음. 환산 값은 150 mg/kg 이었으나, “꽃 추출분말(DKB135)(제조번호: BPK211108, BPK211124 및 BPK211129)”의 자가 규격 시험성적서 상의 3 Lot 평균값은 0.0574 mg/kg으로 검출 되었음. 이에 안전성을 고려하여 납의 규격은 환산 값 보다 낮은 **1.0 mg/kg 이하로 규격을 설정**하였음.

• 카드뮴

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018-73호)의 중금속 규격을 참고로 “꽃 추출분말(DKB135)”의 60kg 성인 1인 1일 섭취량(1.0 g)에 따른 규격 상한선을 환산하였음. 환산 값은 3.0 mg/kg 이었으나, “꽃 추출분말(DKB135) (제조번호: BPK211108, BPK211124 및 BPK211129)”의 자가 규격 시험성적서 상의 3 Lot 평균값은 0.0055 mg/kg으로 검출 되었음. 이에 안전성을 고려하여 납의 규격은 환산 값 보다 낮은 **0.3 mg/kg 이하로 규격을 설정**하였음.

• 총수은

건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018-73호)의 중금속 규격을 참고로 “꽃 추출분말(DKB135)”의 60kg 성인 1인 1일 섭취량(1.0 g)에 따른 규격 상한선을 환산하였음. 환산 값은 2.1 mg/kg 이었으나, “꽃 추출분말(DKB135)(제조번호: BPK211108, BPK211124 및 BPK211129)”의 자가 규격 시험성적서 상의 3 Lot 평균값은 0.0012 mg/kg으로 검출 되었음. 이에 안전성을 고려하여 납의 규격은 환산 값 보다 낮은 **0.5 mg/kg 이하로 규격을 설정**하였음.

○ 대장균군 규격 설정

- “꽃 추출분말(DKB135)(제조번호: BPK211108)의 대장균군을 한국기능식품연구원에서 분석한 결과, 음성이었음.

항 목	BPK211108	BPK211124	BPK211129
대장균군	음성	음성	음성

[시험기관: 한국기능식품연구원]

○ 곰팡이독소 규격 설정

- 건강기능식품 기능성원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2021-66호)에 따라 식품의 기준 및 규격(제2022-56호)의 총 아플라톡신 규격을 참고로 “꽃 추출분말”의 규격을 15.0 µg/kg 이하(단, B1은 10.0 µg/kg 이하)로 설정하였음.
- “꽃 추출분말”의 총 아플라톡신은 한국기능식품연구원 시험성적서 상의 3 Lot(BPK211108, BPK211124, BPK211129) 결과 모두 불검출이었음.

항목	BPK211108	BPK211124	BPK211129
<b>곰팡이독소</b> 총 아플라톡신( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> 및 G <sub>2</sub> 의 합)	불검출	불검출	불검출

○ 잔류농약 시험성적서 확보 및 잔류 허용 기준 설정

- 「식품의 기준 및 규격」에서 농약의 잔류허용기준이 있는 경우 : 「수입식품등 검사에 관한 규정(제2022-25호)」 제 8조 에서 정하는 “별표3. 정밀검사대상 잔류농약 검사항목” 1. **동시다분석 검사대상 114종을 분석**하였음.
- 꽃 추출분말(DKB135)(제조번호: BPK211108)의 잔류농약 114종은 한국기능식품연구원 시험성적서 상 5 종(bifenthrin, cyhalothrin, acetamiprid, lufenuron 및 imidacloprid)을 제외한 나머지 109종에서 모두 불검출 되었음. 검출된 상기 5 종의 분석값과 식품공전 상 해당 잔류농약의 최소허용기준을 비교하였을 때 5 종 모두 허용기준 미만이었으므로, 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018-73호)에 따른 “수입식품등검사지침(제2015-39호)” **잔류농약 기준에 적합**하였음.

8) 식품원료 등록

○ 식품·식품첨가물 품목 제조 보고: 2건 완료

• 식품·식품첨가물 품목 제조 보고서

- ✓ 제품명: 꽃 추출분말
- ✓ 성상: 갈색의 분말
- ✓ 식품의 유형: 기타가공품
- ✓ 품목제조 보고 번호: 20130433011107
- ✓ 영업소: (주)케이씨에스

• 식품·식품첨가물 품목 제조 보고서

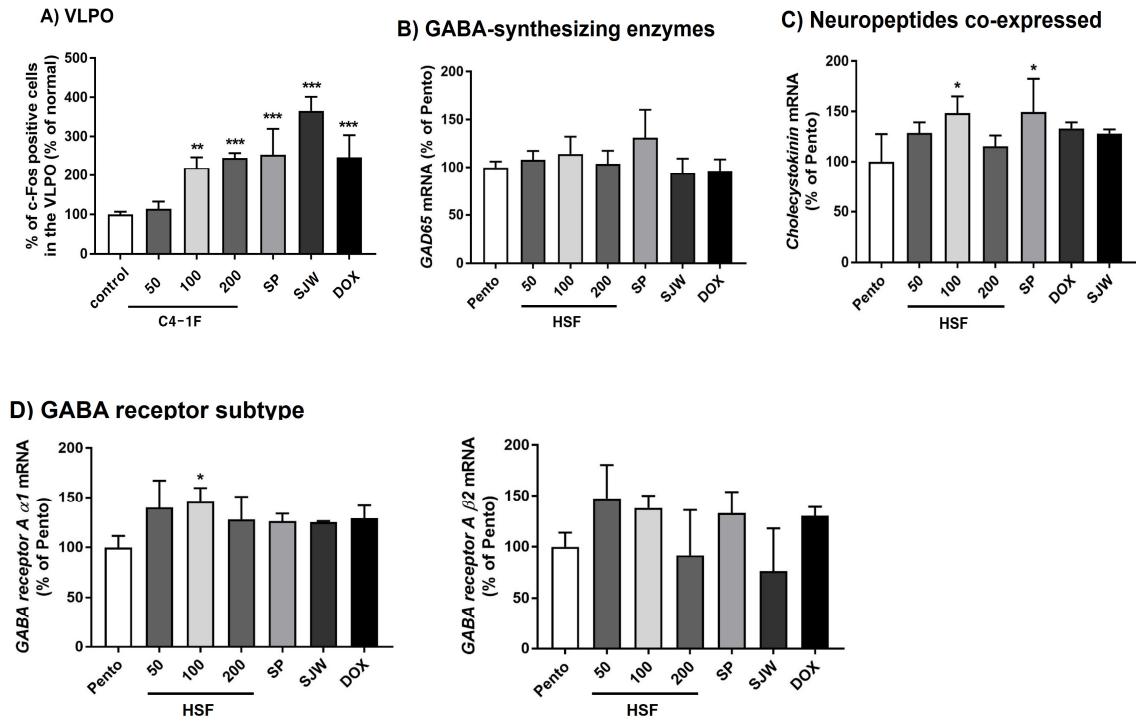
- ✓ 제품명: 꽃 추출분말
- ✓ 성상: 이미, 이취가 없고 고유의 풍미와 색택을 지닌 갈색의 분말
- ✓ 식품의 유형: 기타가공품
- ✓ 품목제조 보고 번호: 20030415047541
- ✓ 영업소: (주)에스앤디

9) 수면 프로파일 분석을 통한 기능성 평가 최적화

○ 수면 동물모델을 적용한 수면개선 효능평가 최적화

- 국내 재배지에서의 원물을 확보하여 펜토바비탈 복강투여로 수면을 유도한 후, 수면 뇌수면촉진 시스템인 VLPO부위 발현과 prefrontal cortex 부위에서 c-Fos 및 GABA 연관 신경단백질 발현을 확인하여 수면개선 효과를 확인함.

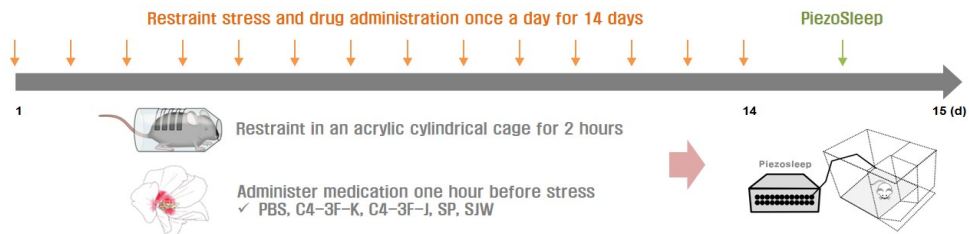
; 수면개선 효능평가 최적화를 위해 최소농도 50, 100, 200 mg/kg과 지표물질, 양성대조군과 비교한 결과, VLPO부위의 c-Fos 발현을 농도의존적으로 증가시키며, prefrontal cortical GABAAR  $\alpha 1$  mRNA와 *cholecystokinin* mRNA의 100mg/kg 농도에서 유의적으로 증가시켜 수면개선 효과의 최적농도를 설정함



< 펜토바비탈 유도 수면의 질 개선의 수면연관 단백질 변화 확인 >

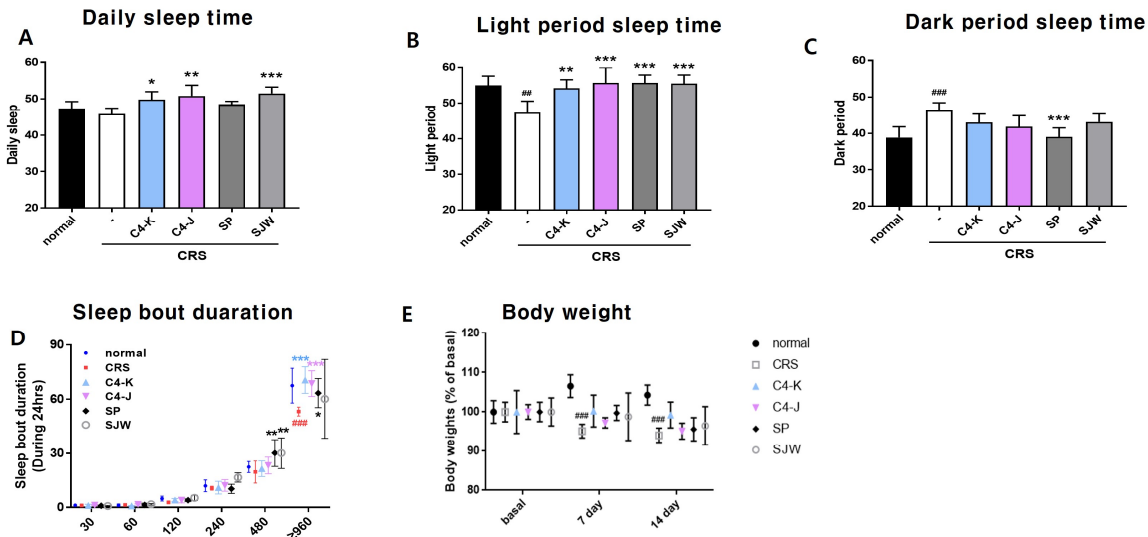
○ 확보된 원료의 산지별 효능 동등성 평가

- 원산지별(국내 및 중국산) 수면장애 개선효과를 비교분석하여 동등성을 확인하고자 하였음. 수면을 방해하는 물리적 자극 지표인 스트레스에 대한 저항효과를 확인하여 원산지별 목근의 수면촉진 효과를 분석함
- 수면장애 동물모델은 c57BL/6 mice에 14일간 하루한번 2시간씩 구속하여 스트레스에 의한 수면장애를 유도함.
- 실험군은 정상군 / 스트레스군 / 스트레스+C4-3F-K투여군 / 스트레스+C4-3F-J투여군 / 스트레스+지표물질 투여군 / 스트레스+음성대조군등 6군으로 약물은 매일 구속 한시간 전 투여함



< 구속 스트레스 유도 수면장애 실험개요 >

- 확보된 원료의 PiezoSleep 분석을 통한 수면-각성 및 수면패턴확인을 확인함. Mouse Behavioral Tracking System을 이용하여 원산지별(국내 및 중국산) 목근의 수면 조절효과를 비교하였으며, Daily/Light.Dark 기간 동안의 수면 비율과 시간별 수면비율, 수면유지시간, 호흡률 등을 측정함으로써 수면/각성 항상성 유지에 대한 국산/중국산 목근의 효과를 비교함
- 물과 사료가 공급된 Behavioral Tracking System의 각 케이지에 구속스트레스가 끝난 마우스를 한 마리씩 배치함. 24시간 이상 PiezoSleep software로 레코딩 된 수면-각성 data를 분석함

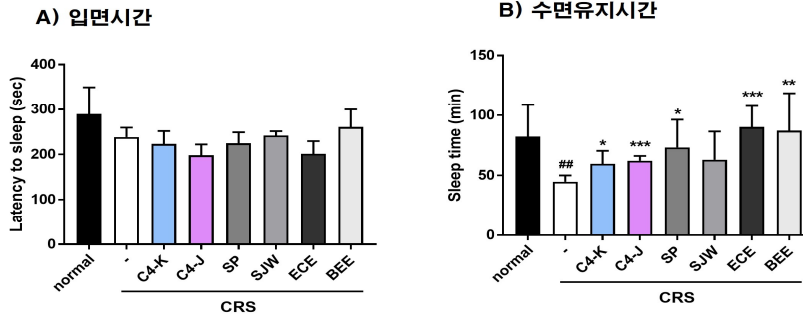
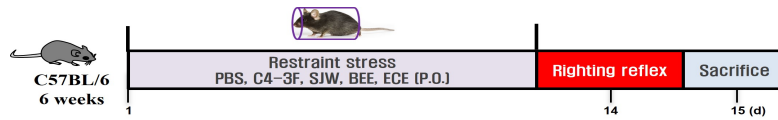


< 구속스트레스에 의한 수면불균형의 Light/Dark 수면패턴 분석 >

- ; Mouse Behavioral Tracking System을 이용하여 국내산 목근 (C4-3F-55K)과 중국산 목근 (C4-3F-55J)의 수면장애개선 조절효과를 비교하였으며, 구속 스트레스 동물모델에서 100 mg/kg의 국내산 및 중국산 꽃 추출물을 각각 2주간 투여하여 daily/light/dark 기간의 수면시간, 수면유지비율 및 마우스 무게 변화를 분석함
- ; 구속 스트레스를 통해 light와 dark 기간에 수면시간의 불균형을 유도했을 때, 국내산과 중국산 모두 daily와 light 기간에 스트레스에 의한 수면불균형을 유의적으로 개선시킴. 즉, PiezoSleep 결과, 국내산 목근과 중국산 꽃 추출물은 daily/light기간의 수면시간, 960초이상의 수면유지, 시간별 수면시간에서 비슷한 결과양상을 나타냄
- ; 따라서 수면 불균형 유도를 위해 2주간 구속스트레스로 수면장애를 유발한 후 입면시간과 수면유지시간을 분석했을 때 국내산과 중국산의 수면유지시간은 대조군 대비 유의성 있게 나타났으며, 유효성분에서 수면불균형에 의한 밤시간의 수면시간이 유의성있게 정상적으로 회복되었음

○ 확보된 원료의 구속스트레스에 의한 수면불균형의 정반사 시험평가

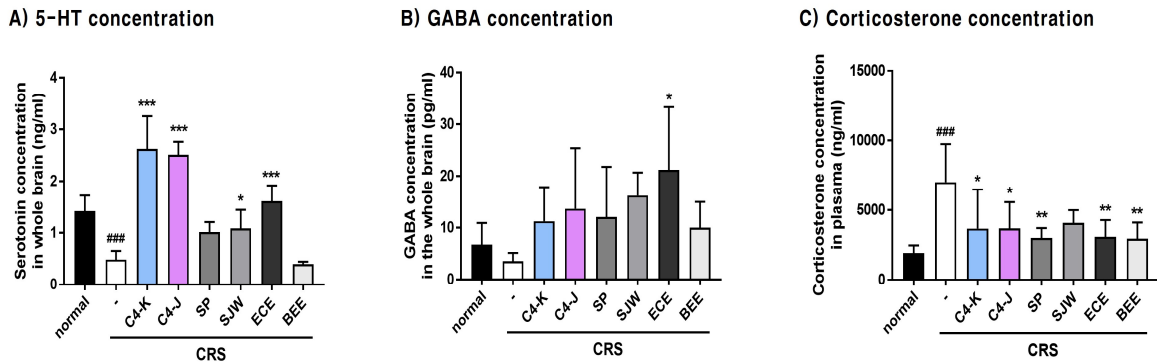
- 구속스트레스로 수면장애 동물모델의 정반사 시험(righting reflex)을 통해 약물투여에 의한 입면시간과 수면유지시간을 비교함. 국내산과 중국산에서 입면시간이 감소하는 경향을 보였으며, 국내산과 중국산 모두 수면유지시간은 유의적으로 증가함



< 구속스트레스에 의한 수면불균형 개선의 정반사 시험 >

○ 확보된 원료의 구속스트레스 유도 수면장애의 작용기전 및 활성탐색

- 구속스트레스로 수면장애를 유발한 후 수면에 영향을 주는 신경전달물질을 확인함. 약물 투여후 뇌조직에서 수면조절 신경전달물질의 농도를 측정하였을 때 5-HT, corticosterone는 스트레스 군에 비해 국내산과 중국산 모두 유의적으로 개선시켰으며, GABA 농도는 대조군 대비 증가하는 경향을 나타냄



< 구속스트레스에 의한 신경전달물질의 변화 >

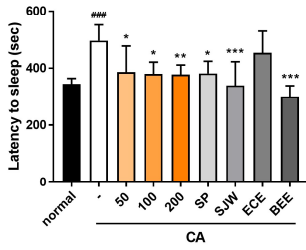
○ 인체적용시험 원료에서 Caffein-유도 수면개선의 최소 유효농도 확인

- 수면장애 동물모델을 위해 2주간 caffein을 복강투여하여 각성효과를 유도함. 인체적용시험 원료의 농도별, 최적 유효농도 확인을 위해 50mg, 100mg, 200mg/kg으로 효과를 비교함.

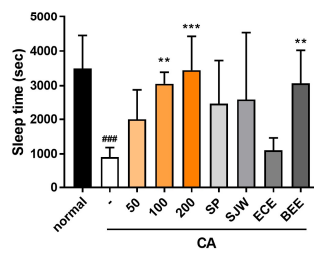
; 인체적용시험 원료에서 입면시간은 유의적으로 감소하였고, 수면유지시간은 농도 의존적으로 증가하는 효과를 나타냈으며, 100mg/kg부터 유의적인 효과를 나타냄. 혈중 스트레스호르몬 또한 100mg/kg에서 유의적인 효과를 나타냄



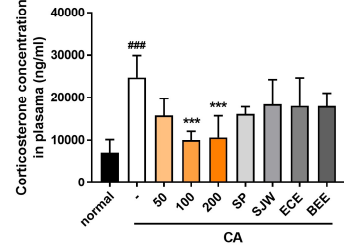
A) 입면시간



B) 수면유지시간



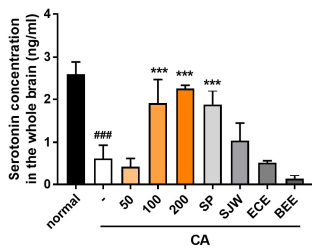
C) 혈중 스트레스 호르몬



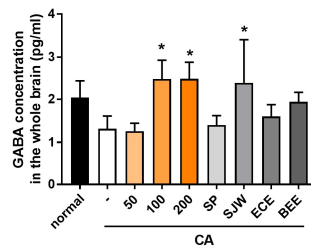
< 카페인 유도 정반사시험의 수면개선효과 >

- 카페인 유도 수면장애 동물모델에서 뇌조직에서 신경전달물질인 5-HT, GABA 농도를 측정했을 때 100mg/kg부터 유의적인 효과를 나타냈으며, 뇌 시상하부에서 분비되는 orexin은 수면각성주기를 조절하는 호르몬으로 약물투여시 orexin 활성을 감소시키는 경향을 보임

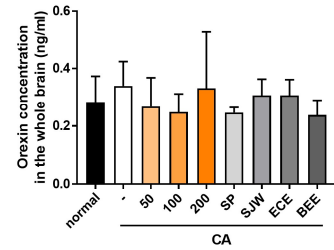
A) 5-HT concentration



B) GABA concentration



C) Orexin concentration

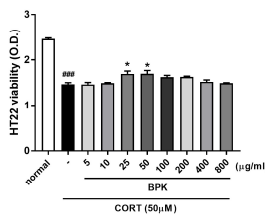


< 카페인 유도 정반사시험의 신경전달물질 변화 확인 >

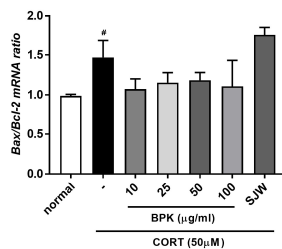
○ 인체적용시험 원료에서 *in vitro* 세포 보호효과, 항염증, 신호전달체계 확인

- HT22 신경세포에 corticosterone으로 처리한 후 신경세포 보호효과, 항염증, 항산화효과를 확인함. 그 결과, 인체적용시험 원료 처리군에서 세포보호효과와 IL-6, TNF- $\alpha$ , Bax/Bcl-2 발현 감소를 확인하였으며, CREB/BDNF 신호전달을 매개로 한 신경보호효과와 항산화 효과를 통해 임상적용 기초자료를 확보함.

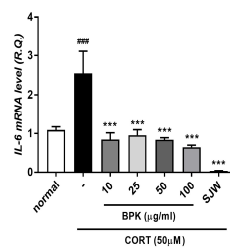
A) 세포보호 효과



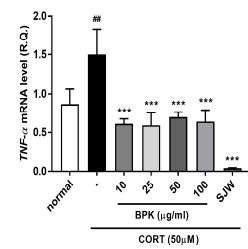
B) Bax/Bcl-2 mRNA ratio

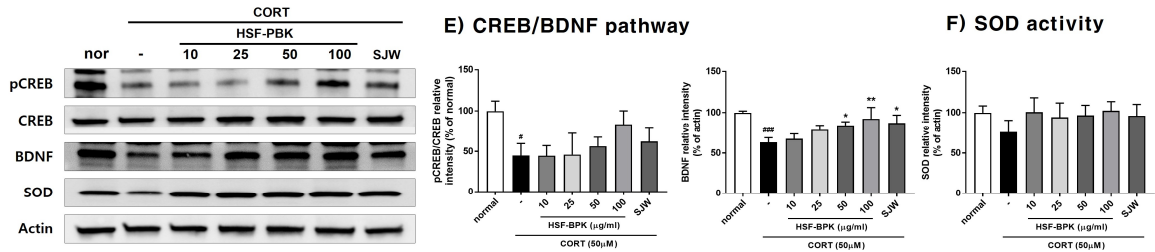


C) IL-6 mRNA



D) TNF- $\alpha$  mRNA



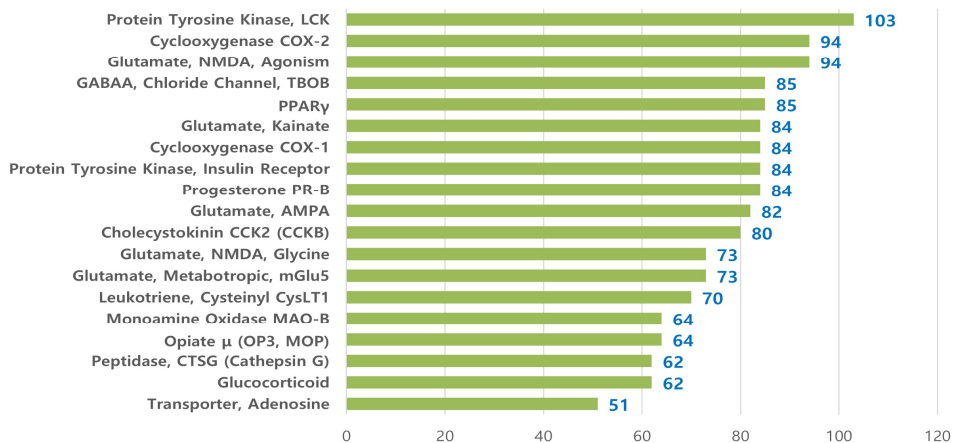


< 코르티코스테론 처리에 의한 신경세포보호 효과 >

○ G protein-coupled receptor (GPCR) binding assay를 통한 수용체 활성 탐색

- 수면개선 효과 확인을 위해 신경전달물질 수용체 중심의 결합력 평가를 위한 작용기전을 확인하고자, GPCR, Ion channel, transporter, kinase 등 다양한 family 및 target에 대한 스크리닝을 통해 DKB135의 수용체 중심의 결합력 평가를 위한 작용기전을 확인함
- ; DKB135에 의해 kinase family에서 LCK와 insulin receptor에 대한 결합력이 각각 103%, 84%로 증가되었음. Ion channels에서 glutamate, GABA 등의 receptors에 대한 결합력이 73%~94%로 증가되었음.
- ; 수면과 연관된 타겟으로는 GABAA choride channel, cholecystokinin, glucocorticoid가 있음. GABA는 GABAA receptor에 결합하여 GABAA choride channel을 통해 세포내 Cl<sup>-</sup> 유입과 수면유도에 관여함. cholecystokinin는 오렉신뉴런과 상호작용하여 각성-수면을 조절한다고 알려져 있음. Glucocorticoid는 스트레스 호르몬의 전구물질로서 NREM 및 REM 시간조절에 관여함.
- ; 따라서 본 실험을 통해 DKB135는 대조군과 비교하여 GABAA choride channel, cholecystokinin, glucocorticoid와 각각 85%, 80%, 62%의 증가된 결합력으로 수면 작용기전에 관여함을 확인함

**DKB135 pharmacology assay**



< GPCR binding assay를 통한 작용기전 탐색 >

## 10) 컨셉 시제품 제형 연구 및 제조/판매

○ 시제품 1건 제조 완료: 건강기능식품 부원료로 활용하여 제품 생산 및 매출 발생

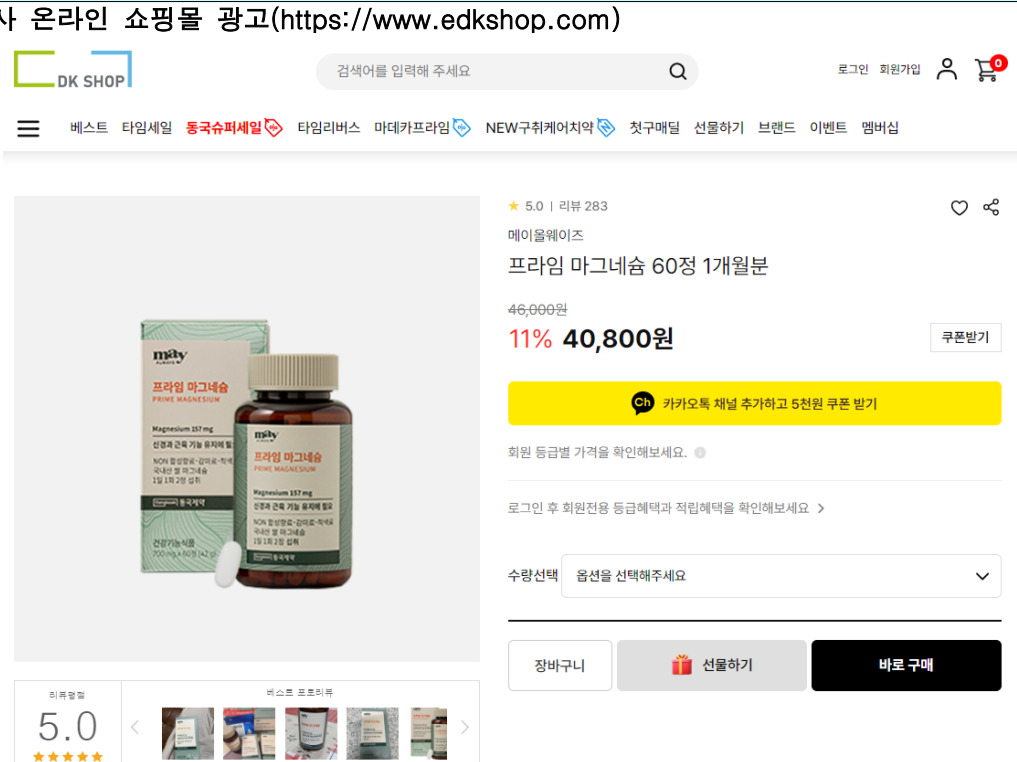
- 컨셉: 프라임 마그네슘 + 꽃 추출분말(0.1%) 혼합 처방

현재 동국제약 건강기능식품 기능성 카테고리에는 수면 관련 제품은 판매되고 있지 않음. 하지만 마그네슘의 경우 수면을 위한 신경전달물질인 GABA의 합성을 촉진한다고 알려져 있으며, 해외에서는 수면에 도움을 주는 dietary supplement로 판매되고 있음. 이에 개별인정형원료 승인 전 식품 부원료로써 마그네슘과 혼합하여 추출분말 소재의 인지도 향상 및 제품화 연구 진행하였음

- 기능성: 에너지 이용에 필요, 신경과 근육기능 유지에 필요
- 제조소: 콜마비앤에이치(2 LOT 생산): 총 9,895 set (60정/set)
- 판매처: 오프라인 백화점(롯데, 현대, 신세계), 온라인 자사 쇼핑몰

제품명: 프라임 마그네슘

– 자사 온라인 쇼핑몰 광고(<https://www.edkshop.com>)



The screenshot shows the product page for 'Prime Magnesium' (프라임 마그네슘) on the Edkshop website. The product is a 60-tablet pack. The price is 40,800 KRW, which is an 11% discount from the original price of 46,000 KRW. The product has a 5.0 star rating based on 283 reviews. The page includes a search bar, navigation menu, and a 'Buy Now' button.



CENTELLA FORMULA

동국제약(주)헬스케어사업부만의 연구성분  
병풀추출물과 함께 엄선한 부원료 함유



병풀잎추출물

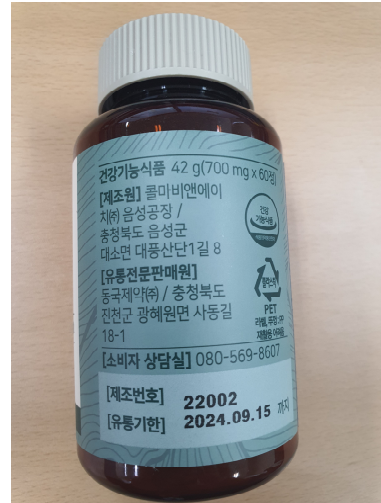
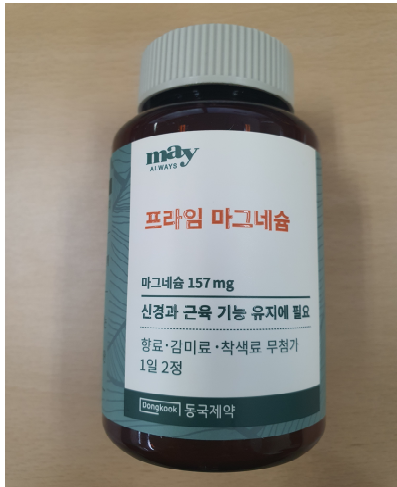


타트체리농축분말



무궁화꽃추출분말

한글 표시 사항(라벨)



○ 제조방법/원료, 성분의 명칭과 함량/제품의 형태/기준과 규격

- 제조방법, 제품의 형태 및 기준 규격

<b>제품명</b>	프라임 마그네슘
<b>섭취방법</b>	1일 1회, 1회 2정을 물과 함께 섭취
<b>섭취 시 주의사항</b>	-
<b>포장방법</b>	병포장
<b>포장단위</b>	700 mg × 1 ~ 500 정 등
<b>포장재질</b>	병 - 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)
<b>성상</b>	고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 갈색의 점박이가 있는 백색의 타원형 정제
<b>기능성 내용</b>	- 마그네슘 : (가) 에너지 이용에 필요 (나) 신경과 근육 기능 유지에 필요
<b>제조방법</b>	1) 원료구입 및 선별방법 : 모든 원료는 건강기능식품공전, 식품공전, 첨가물공전에 정하는 적합한 원료를 구입하여 기준 및 규격 검사 후 적합품만 사용한다. 2) 칭량 : 원료는 전자저울의 용량에 따라 선택하여 칭량한다. 2) 혼합 : 원료를 혼합기에 넣고 혼합한다. 4) 타정 : 혼합이 완료된 원료를 타정기를 이용하여 기준중량으로 타정한다. 5) 중간공정검사 : 타정된 정제를 탈분기로 분진을 제거하고 성상, 중량편차 등의 중간공정검사를 실시한다. 6) 선별 : 선별기를 이용하여 불량품을 선별한다. 7) 포장 : 포장규격에 따라 일정량씩 충전한다. 8) 검사 : 포장 완료된 제품에 대해 건강기능식품 규격에 의한 검사를 실시한다. 9) 출하 : 검사 결과 적합한 제품에 한하여 보관, 출하한다.
<b>제품의 형태</b>	정 (tablet)
<b>기준과 규격</b>	1. 성상 : 고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 갈색의 점박이가 있는 백색의 타원형 정제 2. 마그네슘 : 표시량 (157 mg/ 1,400 mg)의 80 ~ 150% 3. 붕해 : 30분 이내 4. 대장균군 : 음성
<b>보존 및 유통기준</b>	습기가 적고 직사광선을 받지 않는 실온에 보관하시고, 어린이의 손에 닿지 않도록 주의하시기 바랍니다.
<b>유통기간</b>	제조일로부터 24개월
<b>전량수출품목여부</b>	아니오

- 기능성원료(기능성을 표시하고자 하는 원료) 배합 비율

No	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	기능(지표) 성분함량	원재료 기타 설명
1	쌀발효분말	67.5%	(17%)	
2	↳쌀발효액	100%		쌀발효마그네슘농축액
3	↳쌀발효액	99.9%		쌀발효마그네슘추출액
4	↳유산균	0.1%		

- 기타 원료 배합 비율

No	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	기능(지표) 성분함량	원재료 기타 설명
1	덱스트린	25.34%		말토덱스트린
2	카나우바왁스	7%		
3	무궁화꽃잎	0.1%		무궁화꽃추출분말
4	↳무궁화꽃잎	90%		무궁화농축액
5	↳덱스트린	10%		
6	베리혼합분말	0.01%		유기농베리혼합분말
7	↳포도분말	28%		유기농포도분말
8	↳석류분말	15%		유기농석류분말
9	↳아세로라추출물	15%		유기농아세로라추출물
10	↳덱스트린	10%		유기농말토덱스트린
11	↳블루베리분말	8%		유기농블루베리분말
12	↳아사이팜열매분말	5%		유기농아사이베리분말
13	↳체리농축분말	5%		유기농체리분말
14	↳미르틸루스산앵도분말	5%		유기농빌베리분말
15	↳라즈베리분말	5%		유기농라즈베리분말
16	↳딸기분말	2.5%		유기농딸기분말
17	↳양까막까치밥나무분말	2%		유기농블랙커런트분말
18	↳덩굴월굴분말	1.5%		유기농크랜베리분말
19	과일혼합분말	0.01%		유기과일혼합분말
20	↳레몬가루	25%		유기레몬분말
21	↳레몬가루	25%		유기레몬분말
22	↳덱스트린	75%		유기말토덱스트린
23	↳양까막까치밥나무분말	25%		유기블랙커런트
24	↳양까막까치밥나무분말	25%		유기블랙커런트
25	↳덱스트린	75%		유기말토덱스트린
26	↳파인애플분말	25%		유기파인애플분말
27	↳파인애플분말	25%		유기파인애플분말
28	↳덱스트린	75%		유기말토덱스트린
29	↳비트루트분말	25%		유기비트분말
30	↳비트루트분말	65%		유기비트분말
31	↳검베이스	35%		유기아카시아화이버
32	곡류혼합분말	0.01%		

No	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	기능(지표) 성분함량	원재료 기타 설명
33	ㄴ현미	40%		
34	ㄴ보리	30%		
35	ㄴ쌀	13%		백미
36	ㄴ옥수수	5%		
37	ㄴ찹쌀	4%		
38	ㄴ검정콩	4%		
39	ㄴ검정깨(흑임자)	1%		
40	ㄴ흑미	1%		
41	ㄴ율무쌀	1%		율무
42	ㄴ수수	1%		
43	<b>체리농축분말</b>	0.01%		타트체리농축분말
44	ㄴ체리농축액	50%		타트체리농축액
45	ㄴ덱스트린	50%		
46	<b>식물혼합발효농축분말</b>	0.01%		
47	ㄴ식물혼합발효추출액	63.1%		38가지산야초추출발효액
48	ㄴ갈색설탕	33%		
49	ㄴ민들레	4%		(잎,뿌리)
50	ㄴ짚레나무순	4%		
51	ㄴ침뿌리	4%		침(뿌리)
52	ㄴ소나무잎	4%		솔잎
53	ㄴ뽕나무잎	4%		뽕잎
54	ㄴ썩잎	4%		썩
55	ㄴ다래나무줄기	4%		다래나무(어린순, 줄기)
56	ㄴ생강나무잎	4%		생강나무(어린잎)
57	ㄴ달래	2%		(순, 줄기)
58	ㄴ냉이	2%		
59	ㄴ미나리	2%		
60	ㄴ돌나물순	2%		돌나물
61	ㄴ고들빼기	2%		
62	ㄴ머위	2%		
63	ㄴ국화	2%		
64	ㄴ옴나무잎	2%		옴나무(어린잎)
65	ㄴ사철썩	1%		
66	ㄴ곰취잎	1%		곰취
67	ㄴ더덕	1%		
68	ㄴ한삼덩굴잎	1%		한삼덩굴(어린잎)
69	ㄴ망초	1%		(어린잎)
70	ㄴ두충나무잎	1%		
71	ㄴ여뀌잎	1%		여뀌(어린잎)
72	ㄴ쇠뜨기잎	1%		쇠뜨기(어린잎)
73	ㄴ쇠비름	1%		(어린잎, 어린줄기)
74	ㄴ엉겅퀴	1%		(어린잎)
75	ㄴ잣나무잎	1%		
76	ㄴ참느릅나무잎	1%		
77	ㄴ화살나무잎	1%		
78	ㄴ씀바귀뿌리	1%		씀바귀

No	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	기능(지표) 성분함량	원재료 기타 설명
79	└마타리	1%		
80	└갈대	1%		(어린순)
81	└뽕나무열매	0.5%		오디(열매)
82	└다래나무열매	0.5%		다래(열매)
83	└서양산사자열매	0.5%		서양산사자(열매)
84	└달개비	0.5%		닭의장풀
85	└익모초지상부	0.5%		익모초
86	└산초나무잎	0.5%		
87	└덱스트린	36.9%		난소화성말토덱스트린
88	병풀추출물	0.01%		병풀추출물
89	└덱스트린	98%		
90	└병풀잎추출물분말	1%		병풀추출물
91	└포도추출분말	1%		포도추출물분말

○ 제품화

- 본 소재의 인지도 향상을 위해 지속적인 판매 및 홍보를 수행할 예정임. 또한 자사의 신규 수면 건기식 제품인 ‘마이핏 수면리듬 락티움’ 제품에 꽃 추출분말을 혼합하여 추가 제품화 검토

<현재 제품 구성>

- 주성분: 락티움(Lactium)유단백가수분해물 300mg, 마그네슘
- 부원료: 세인트존스워드 추출분말, 캐모마일 추출물분말 등

<변경 검토 제품 구성>

- 주성분: 락티움(Lactium)유단백가수분해물 300mg, 마그네슘
- 부원료: 꽃 추출분말, 세인트존스워드 추출분말 등



### 11) 인체적용시험 프로토콜 확립

#### ○ 인체적용시험 프로토콜 및 임상관리

인체적용시험 제목	DKB-135가 수면 개선에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 4주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험	
인체적용시험 대상	수면 불편감을 호소하는 자	
인체적용시험용 식품 섭취 방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험식품(DKB-135): 1일1회, 1회4캡슐을 취침30~60분 전에 물과 함께 섭취 (꽃추출분말 로써 1,000 mg/day)</li> <li>- 대조식품(Placebo): 시험식품과 동일한 방법으로 섭취</li> </ul>	
식품 섭취 기간	4주	
인체적용시험 방법	<p>The diagram illustrates the trial timeline with four visits: Visit 1 (Screening), Visit 2 (D-0), Visit 3 (D+14(±3), 2 weeks), and Visit 4 (D+28(±3) +1, 4 weeks). A 'Randomization' period is indicated between Visit 1 and Visit 2. Two parallel treatment arms are shown: '시험군(DKB-135)' and '대조군(Placebo)', both starting at Visit 2 and ending at Visit 4. The trial concludes at Visit 4.</p>	
인체적용시험 대상자 수	총 80명	
선정 기준	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 만19세 이상, 만65세 미만 인자</li> <li>2) PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index)가 5점 이상 인자</li> <li>3) ISI-K(Korean Version of Insomnia Severity Index)가 8점 이상, 21점이하 인자</li> </ol>	
유효성 평가 변수	1차 유효성평가 변수 1) PSQI-K	2차 유효성평가 변수 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ISI-K</li> <li>2) KESS</li> <li>3) PSG(TST, SE, SOL, WASO 등)</li> <li>4) 수면일지(TST, SE, SOL, WASO 등)</li> <li>5) 혈중 바이오마커(Cortisol, CRP, Adiponectin)</li> </ol>

## 12) 인체적용시험 유효성 평가지표

### ○ 인체적용시험 기관 선정 및 평가 지표

- 인체에서 꽃 추출분말(기능성 원료)의 기능성 및 안전성을 평가하기 위해 임상기관 3개 선정함
- 유효성 평가 지표

<p><b>PSQI-K (1차 유효성 평가)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PSQI-K(Korean Version of <b>Pittsburgh Sleep Quality Index</b>)은 총 19 문항으로 이루어진 자가보고 형식의 설문지</li> <li>✓ 한달 간의 주관적인 수면의 질, 수면시간과 입면에 걸리는 시간, 수면 지속시간, 일상적인 수면의 효율성, 수면과 관련된 문제, 수면 약물 사용, 낮 동안의 기능 부전 등 7개 구성 요소로 평가</li> <li>✓ 점수가 높을 수록 수면의 질이 나쁜 것을 의미, 5점 이상인 경우 '수면 문제 있음' 으로 판별</li> </ul>
<p><b>ISI-K (2차 유효성 평가)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ISI-K(Korean Version of <b>Insomnia Index</b>)는 한국판 불면증 심각도 척도임</li> <li>✓ 5문항으로 구성(0~28점), 0~7점(불면증 없음), 8~14점(약간의 불면증), 15~21점(중증도의 불면증), 22~28점(심한 불면증)</li> </ul>
<p><b>PSG (2차 유효성 평가)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PSG(<b>Polysomnography</b>, 수면다원검사)는 수면상태의 생리적 변화를 연속으로 기록할 수 있는 임상 신경 생리학 검사 방법임</li> <li>✓ TST(총 수면시간), SE(수면 효율), SOL(수면시간 잠복기), WASO(입면 후 각성시간) 평가</li> </ul>

### ○ 임상시험관리 데이터 확보

- DM(Data management), 통계보고서 및 인체적용시험 결과보고서 작성

구분	내용
인체적용시험결과 확보	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM (Data management)</li> <li>- Data validation</li> </ul>
인체적용시험 결과 통계분석	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STAT analysis</li> <li>- BRM(분석군 판정)</li> <li>- DB lock</li> <li>- Code breaking</li> <li>- SAR(통계분석보고서)</li> </ul>
인체적용시험 결과보고서 작성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR</li> </ul>

- ✓ DM (data mantagement)작성 후, 분석군 판정 대상자(PPS) 선정 완료하여 통계 분석
- ✓ 이를 근거로 최종 인체적용시험 결과보고서를 확보함

○ 인체적용시험 대상자군 선정 및 결과 요약

- 인체적용시험 리포트 (Clinical study report)

**■ 인체적용시험 대상자 및 군별 정리**

구분	대조군	시험군	합계
FA 분석	38	35	73
PP 분석(주분석) <sup>1)</sup>	32	33	65

PP set: 임상 프로토콜 준수 분석 대상자

1) 탈락사유  
- 평균 순응도 80% 미만, 병용금지약물 복용, 방문 허용일 위반 등

**■ 인체적용시험 결과 및 고찰**

[유효성]

- 섭취 4주 후 PSQI-K(피츠버그 수면의 질), ISI-K(한국판 불면증척도), KESS(한국판 웹위 스졸음척도), PSG(수면다원검사), 수면일지, 혈중바이오마커(Cortisol, CRP, Adiponectin)에서 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의적인 차이 없었음

[안전성]

- 인체적용시험 이상사례평가에서 시험군2건, 대조군 1건의 이상사례가 발생했으나, 본 인체적용시험용 식품과 관련성은 없는것으로여겨짐




[고찰]

- 유효성 평가 지표의 적절성
  - PSG:불면증 수면의 높은 변동성 및 첫날밤 효과(First night effect)에 대한 삐뚤림 발생 가능성 높음
- 피험자 모집 대상의 적절성
  - 선정 기준 만족하면서 병용금지약물을 동시에 만족시키는 기준을 두었을 경우 정서적 장애로 인한 수면 장애 대상자가 포함될 여지가 큼(시험식품 섭취 효과 외 다양한 외부 요인 작용 가능성 큼)
- 추가 인체적용시험 수행 고려
  - 시험식품의 섭취 용량 재설정
  - 섭취 기간 증가 (4주-> 12주)
  - 대상자 수 확대 (80명->120명)



13) 마케팅 전략 수립

- 마케팅 전략 수립을 위해 ‘수면 질 개선’ 사업 분야 환경 분석 및 선호도 설문조사 수행
  - ✓ 위탁업체: 리온IPL
  - ✓ 수행 기간: 21. 06 ~ 22. 06

<p><b>동국제약 DKB-135</b> <b>마케팅 전략 수립 보고서</b></p> <hr style="width: 20%; margin: 10px auto; background-color: #003366; height: 10px;"/> <p><b>2022. 06. 22.</b></p> <p style="text-align: center;"></p>	<p style="text-align: right;">제 출 문</p> <p>동국제약 주식회사 귀하</p> <p>이 보고서를 “DKB-135 마케팅 전략 수립보고서 업무 위탁” 용역의 최종보고서로 제출합니다.</p> <p>첨부 : 1. 전략 보고서(인쇄본) 2부, 2. 원본 파일 1식, 곱.</p> <p style="text-align: right;">2022. 6. 22.</p> <p style="text-align: right;">용역수행기관 : 주식회사 리온아이피엘 </p> <p style="text-align: right;">용역실무책임자 : 이 승 호 </p> <p style="text-align: right;">용역명 : DKB-135 마케팅 전략 수립보고서 업무 위탁</p> <p style="text-align: right;">계약번호 : L210601-01</p>
---	--

<b>목 차</b>	
I. 기업개요 .....	01
1. 기업소개 .....	01
2. 주요 사업분야 및 포트폴리오 현황 .....	02
3. 기업 핵심 역량 .....	06
II. 마케팅 기획 제품 .....	14
1. 마케팅 기획 제품 개요 .....	14
2. 마케팅 기획 제품 차별성 .....	15
III. 수면 질 개선 사업분야 환경 분석 .....	20
1. 수면 질 개선 관련 산업 현황 .....	20
2. 수면 질 개선 관련 시장 현황 .....	37
IV. 수면 질 개선 건강기능식품 사업분야 환경 분석 .....	46
1. 건강기능식품 시장 현황 .....	46
2. 수면 질 개선 기능성 및 개별인정원료 시장 현황 .....	59
3. 수면 질 개선 건강기능식품 경쟁제품 현황 .....	67
4. 수면 질 개선 건강기능식품 평가 가이드라인 .....	70
V. 기획 제품 마케팅 전략 수립 .....	87
1. 선호도 설문조사를 통한 고객타겟팅 .....	87
2. 고객 니즈 분석 .....	99
3. STP 분석 .....	109
4. 국내외 마케팅 전략 - 단기/중기/장기 .....	119
5. 실행 사후관리 .....	128

○ 마케팅 기획 제품 개요

- 본 마케팅 기획 제품인 목근(木槿)은 동의보감에 기록된 약재로서 꽃을 포함하는 건강기능식품 기능성 원료에 관한 것임.
- 원료는 주로 관상용으로 재배되고, 일부 화장품의 원료로 사용되고 있으나, 오래전부터 약용 및 식재료로 사용되어 왔다. 꽃잎은 덖어서 차로 마시거나 술을 빚었고, 잎은 나물 또는 국의 재료로 사용됨(Ryu CS, 1999).
- 목근의 기능성에 대한 연구는 항염증효과(Lee et al. 2013), 항산화 활성 및 파골세포 억제효과(Lee et al. 2015), 항산화능 및 혈액순환 개선 효과(Shin & Ha 2016), 뿌리인 목근피(Hibisci Cortex)는 항염 및 미백효과(Kim 2009)등이 보고되었음.
- 2017년 식품의약품안전처에서 본 소재를 식품원료에 추가하여(식품의약품안전처 공고 제 2017-168호), 향후 기능성이 우수한 건강기능식품으로서 활용 가능성이 증대되고 있음.

○ 꽃 관련 가공식품 현황

- 국내에서 원료로 가공식품의 형태는 주로 차, 음료, 초콜릿 등이 있으며 첨가를 위한 분말로는 히비스커스 분말을 판매되고 있으며 분말의 주원료는 꽃(*Hibiscus syriacus*)을 사용하는 경우는 극히 소수이며 대부분 다른 종인 로엘(*Hibiscus Sabdariffa* L.)을 사용하고 있음.



○ 마케팅 기획 제품의 필요성

- 불면증은 가장 흔한 수면장애로, 미국에서는 2021년 7천만명 가량이 수면장애를 앓고 있으며, 국내에는 불면증으로 진료를 받는 사람이 60만 명에 달하는 것으로 조사됨.
- 불면증은 삶의 질, 신체 건강, 정신 질환 등 여러 개인적, 사회적 문제를 초래하여 그 심각성이 점차 증대되고 있음. 특히, 고령일수록 우울증 및 치매로 발전할 가능성이 커 초기부터 관리가 필요함.
- 현재까지 수면 장애에 대한 효과적인 치료법은 개발되지 않아 새로운 약물 및 부작용이 없는 천연물 등이 지속적으로 개발되고 있으며, 시장은 점차 세분화되고 있음.
- 수면 장애 시장 내 존재하는 다수의 치료제는 불면증 치료제로, 장기간 사용하였을 때 내성 및 의존성이 형성되는 부작용을 동반하며 근육 완화 및 건망증 등의 심각한 문제를 초래함. 따라서, 수면제 장기 복용자 및 제한자의 경우 이를 대체할 수단으로써 천연 보조제의 수요가 점차 증가하고 있음

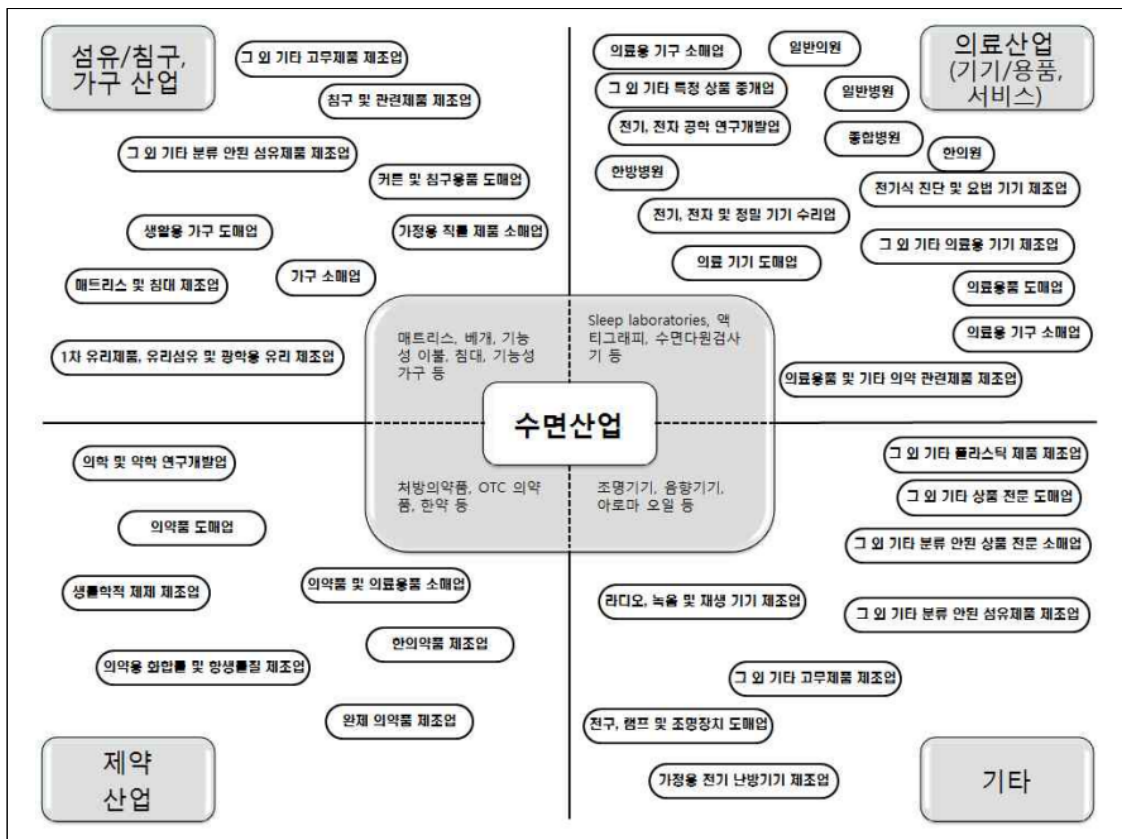
○ 마케팅 기획 제품의 특징

- 본 소재는 신진대사, 면역반응, 심혈과 및 뇌 기능과 같은 다양한 생리적 과정을 조절하는 부신 스테로이드 호르몬인 Glucocorticoid(GC)의 신호전달을 통해 수면효과를 나타냄에 따라 원료 소재의 사용 부위에 따라 건강기능식품 또는 의약품으로 개발 가능함.
- 동물모델에서 스트레스 노출 이후 ‘HPA axis 활성화에 의한 glucocorticoid 억제효과’를 나타내어 목근은 스트레스에 의한 과도한 긴장상태를 회복시킴으로서, 심리적 안정과 수면을 유도하는 효과를 보임.

○ 마케팅 기획 제품의 차별성

- 천연물 소재의 수면 장애 개선제
- 제품화를 위한 수면 개선 효과의 기전 검증

○ 수면 질 개선 사업분야 환경 분석



○ 수면 질 개선 기능성 매출액 현황

- 수면 건강에 도움이 되는 건강기능식품의 매출액으로, 전체 건강기능식품 대비 큰 비율을 차지하지 않는 것을 확인할 수 있으며, 2018년 대비 관련 제품들의 출시로 인해, 매출액이 크게 상승한 것을 확인할 수 있음.

수면 질 개선 기능성 매출 현황(출처 : 식품의약품안전처, 식품 및 식품첨가물 생산 실적(2018~2020년))				
	2018	2019	2020	단위
매출액	4.4	71	63	억 원
비율	0.0	0.1	0.1	%

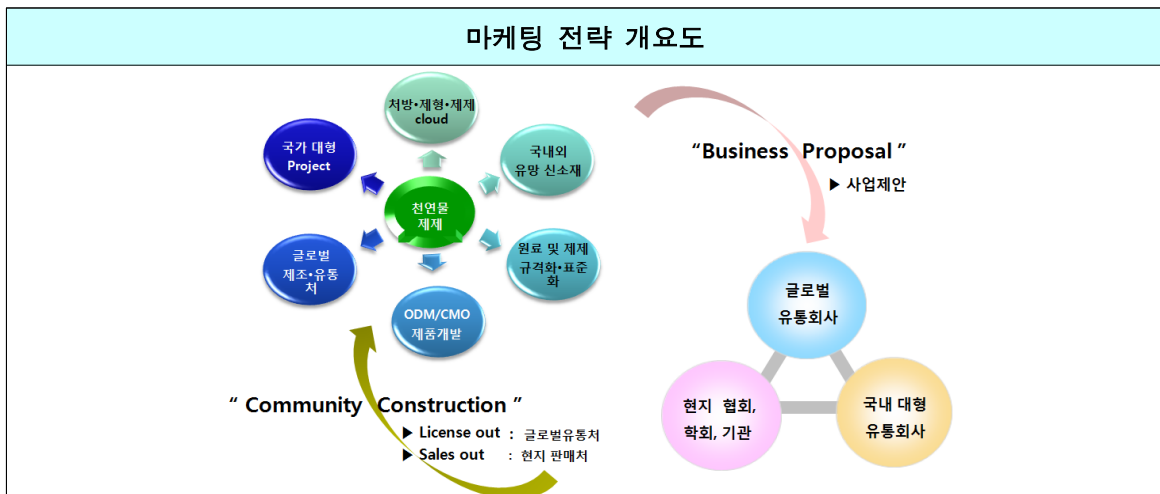
### 수면 질 개선 기능성 시장 (단위 : 억 원)

연도	매출액 (억 원)
2018	4.4
2019	71
2020	63

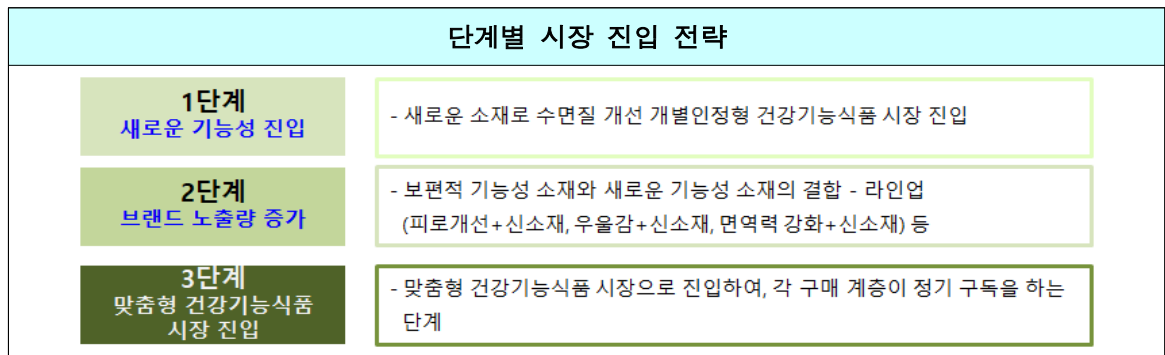
○ 마케팅 전략 수립: 단기/중기/장기 전략

• 마케팅 전략 개요

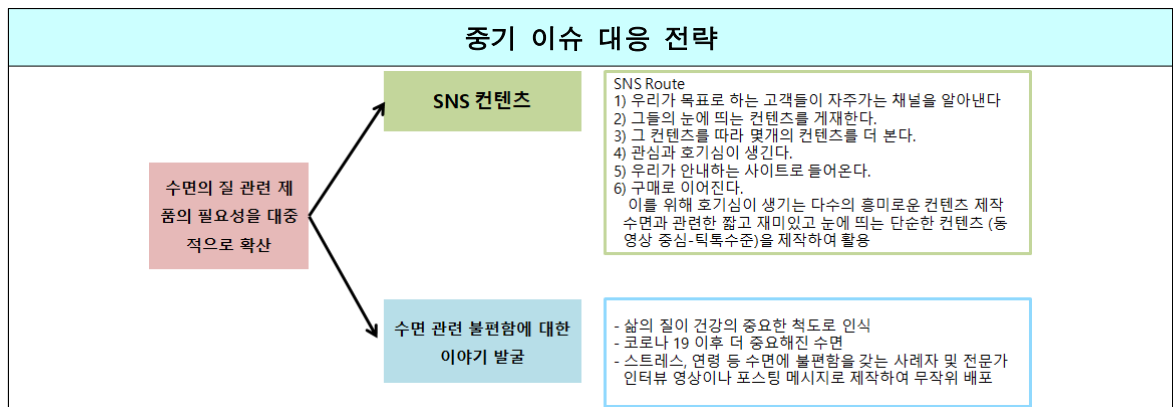
- ✓ 수면질 개선 개별인정형 건강기능식품은 감태추출물(제2015-6호 : 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음), 미강주정추출물(쥬에스앤디, 제2018-3호 : 수면에 도움을 줄 수 있음), 유단백가수분해물(락티움)(제2020-2호 : 수면의 질 개선에 도움을 줄 수 있음)의 3종류가 있으며, 서구권에서는 valerian, passion flower, St. John's wort, hop 등 다양한 허브들의 수면진정 효과가 연구되었고 이 중 valerian은 가장 대표적인 것으로 GABA 수용체에 작용하여 수면진정효과를 나타내는 것으로 알려져 있음
- ✓ 천연물 소재로 이루어진 소재는 수면질 개선과 관련한 스트레스성 질환 및 수면 장애 개선 효과에 대한 소비자/환자의 거부감이 낮은 이점이 존재함
- ✓ KFDA 사용 가능 식품 원재료로 등재되어 있고, 일정한 품질을 보장하는 표준화가 원활한 소재로 목근 추출물의 복합 기능성을 기반으로 마케팅 전략 수립이 필요하며, 국내 재배 단지와 계약 재배를 통한 품질표준화 필요
- ✓ 개별인정형 차별화 제품 전 단계를 거쳐 특수기능 독립제품 출시 단계를 거쳐 시장 진입의 순서를 고려하여 설계가 필요함.



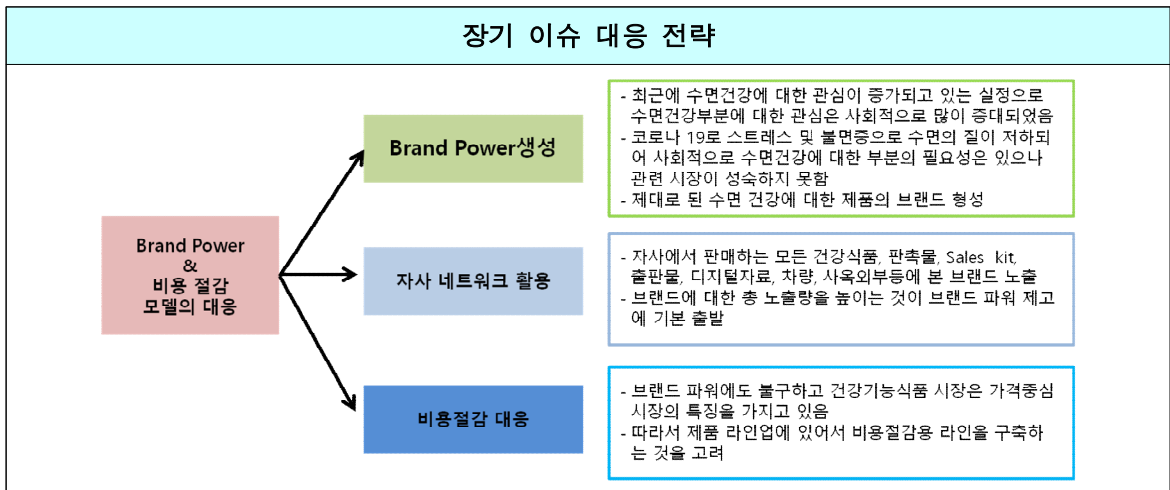
- 초기 전략: 시장 진입 및 경로 설계
  - ✓ 시장 진입을 위한 활동은 단계적으로 수행될 필요가 있으며, 특히 수면 스트레스 관련 시장이 성장하는 단계이므로 우선 시장 진입 초기에는 수면질 개선 개별인정형 기능성식품 시장 진입을 목표로 추진하는 과정이 필요함.
  - ✓ 수면질 개선에 대한 기능성은 감태추출물, 미강주정추출물, 유단백가수분해물(락티움) 소재만 개별인정형으로 허가 받았으므로 차별화된 개별인정형 소재 개발은 안전성이 확보되어 부작용이 없는 천연소재로 기존 시장에서의 차별화로 수면질 개선과 관련된 제품의 차별성을 알리는 것이 중요함.
  - ✓ 이와 병행하여 수면질 개선 기능은 스트레스 완화 등에 도움을 주는 기능성 소재와 Combination하여 제품을 출시하는 전략이 필요함.
  - ✓ 건강기능식품의 경우 통신판매의 비중이 급격하게 성장하고 있으며, 코로나 19의 영향으로 비대면 시장의 비중이 높아지고 있음. 이에 따라 초기 진입시장에서 통신 판매(홈쇼핑)포함한 시장의 진입을 고려하며, 수면 건강을 위한 용품, IT 기기등과의 종합상품 등으로 마트 등 대형매장을 통한 판매가 유력한 시장임, 또한 비대면 시장 중 최근에는 맞춤형 건강기능식품 시장의 진입이 증가하고 있는 상황으로 약국 등 전문 매장을 통한 건강기능식품 정기구매 서비스 상품 출시를 통해 전문제품으로 받아들일 수 있는 여건을 조성하여 독립적인 전문제품을 출시하는 것으로 설계가 필요함.



- 중기 전략: 고객 재창출 및 붐조성
  - ✓ 우수한 고객을 통해 기업의 수익성을 높이며 평생고객 유지에 의한 장기적, 지속적 이윤 추구
  - ✓ 온라인 커뮤니케이션에 관련된 부분으로 SNS를 이용하여 수면질 개선에 도움을 주는 관련 콘텐츠 확보가 필요함. SNS 루트는 장기적으로 V-Commerce와도 연계되므로, 연령별로 중요한 채널에 대해 연령에 맞는 콘텐츠를 제작하여 대응하는 것이 필요함.



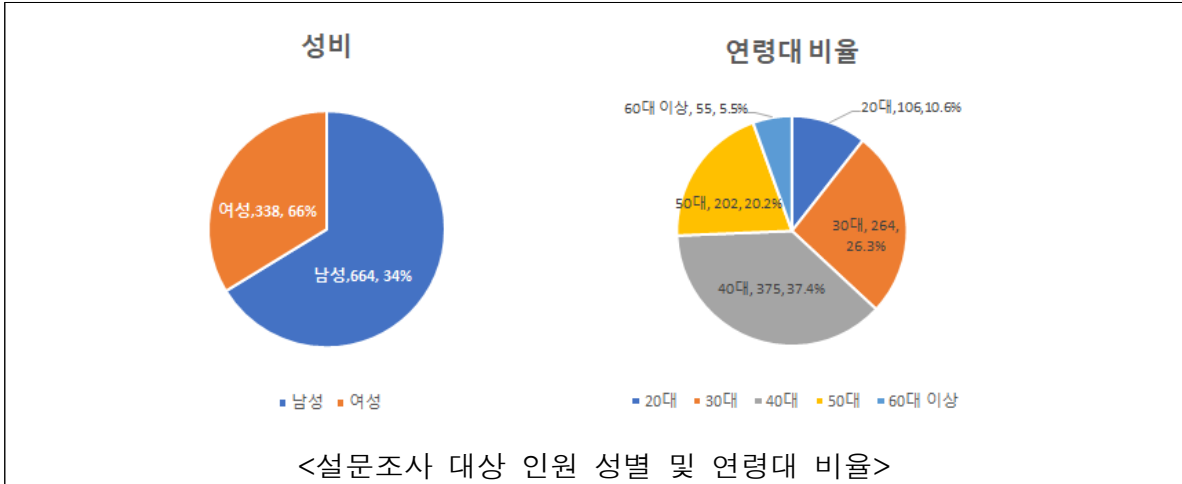
- 장기 전략: Brand power & cost reduction 모델의 대응
  - ✓ 장기적으로 시장의 독점을 위하여 추격할 경쟁자를 대응하는 중요한 요소로서 삶의 질 (수면질 개선 기능성 포함)을 대표하는 브랜드로의 육성, 네트워크 활용, 프리미엄 제품 등의 대응 전략 수립이 필요함.
  - ✓ 시각적 이미지를 기본으로 한 브랜드 네임 개발이 장기적으로 시장을 독점하기 위한 가장 좋은 방법으로 판단됨.



○ 선호도 설문 조사

- 설문조사를 통한 고객 타겟팅
  - ✓ 마케팅 전략 수립을 위하여 국내 일반인들을 대상으로 수면 질 개선 건강기능식품에 대한 선호도 설문조사를 모바일티머니 앱을 이용하여 진행함.
  - ✓ 설문조사의 주요 목적은 수면 질 개선 건강기능식품에 대한 주요 소비자층 파악 및 향후 출시될 제품에 대한 가격, 제형 및 추가 기능성 성분 설정 등을 참고하기 위함임.

항목	세부내용
조사지역	전국
자료 수집 방법	구조화된 설문지를 모바일 티머니 앱을 통해 자료를 수집하였으며 설문조사를 완료 시 600 마일리지를 지급함
표본 수	1,002명
표본 추출 방법	모바일 티머니 플랫폼 회원 중 20-60대 이상 타겟
표본 오차	±3.1%p(95% 신뢰수준)



✓ 설문 문항

1	<b>귀하의 성별은?</b>							
	① 남성		② 여성					
2	<b>귀하의 연령대는?</b>							
	① 20대	② 30대	③ 40대	④ 50대	⑤ 60대 이상			
3	<b>귀하께서 월간 지출하는 건강기능식품 비용은 대략 얼마정도 입니까?</b>							
	① 3만원대	② 5만원대	③ 10만원대	④ 15만원대	⑤ 그 이상			
4	<b>수면의 질 평가</b>							
	① 취침 후 30분 이내에 잠들 수 없었다.							
	② 한밤중이나 새벽에 깬다.							
	③ 편안하게 숨 쉴 수가 없었다.							
	④ 기침을 하거나 시끄럽게 코를 골았다.							
	⑤ 해당사항 없음							
5	<b>숙면을 위한 제품 구비 여부</b>							
	① 수면제							
	② 건강기능식품							
	③ 일반용품							
	④ 기능성 침구류							
	⑤ IT기기							
6	<b>귀하께서는 수면질 개선을 위해 지속적으로 건강기능식품을 복용 또는 구매할 의향이 있으십니까?</b>							
	① 예		② 아니오					
7	<b>지난 한달 동안, 당신은 전반적으로 수면의 질이 어느 정도라고 평가하십니까?</b>							
	① 매우 좋음	② 좋음	③ 보통	④ 나쁨	⑤ 매우 나쁨			
8	<b>귀하께서는 수면질 개선 건강기능식품의 구입시 어느정도 비용이 적당하다고 생각하십니까? (월 기준)</b>							
	① 3만원	② 5만원	③ 6만원	④ 8만원	⑤ 10만원			
9	<b>귀하께서는 수면질 개선 기능성과 함께 복합적으로 어떤 기능이 있으면 좋겠다고 생각하십니까?</b>							
	① 피로개선	② 긴장완화	③ 관절 뼈 건강	④ 위건강/소화기능	⑤ 근력 개선	⑥ 피부건강		
	⑦ 면역 기능	⑧ 장건강	⑨ 눈 건강	⑩ 간 건강	⑪ 혈행개선	⑫ 기타		
10	<b>귀하께서는 수면질 개선 건강기능식품이 어떤 형태로 복용하시면 좋겠다고 생각하십니까?</b>							
	① 정제	② 캡슐	③ 환	④ 과립	⑤ 분말	⑥ 시럽	⑦ 겔	⑧ 젤리

- 설문 조사 결과: 수면의 질 개선 건강기능식품 고객 핵심 니즈 도출
  - ✓ 설문조사를 통하여 고객의 핵심 니즈를 파악할 수 있었음
  - ✓ 소비자들은 섭취 목적에 관한 주요 니즈로 ‘피로회복’과 ‘건강 증진’, ‘질병 예방’ 및 ‘미용 효과’ 등으로 볼 수 있으며 2019년 대비 2020년 ‘질병 예방’ 및 ‘미용 효과’에 대한 니즈가 크게 증가하고 있음.

핵심니즈 구분	핵심니즈 도출 내용
기존 건강기능식품 월간 구매 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 평균 구매 비용은 5만원대</li> <li>- 연령대가 증가함에 따라 평균 구매 비용은 증가</li> <li>- 남성이 여성 대비 평균 구매 비용이 높음</li> </ul>
수면의 질 평가 결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전 연령 대부분 본인의 수면의 질을 부정적으로 평가하고 있어 수면 질 개선 건강기능식품에 대한 필요성은 높은 것으로 추정</li> </ul>
수면 질 개선 건강기능식품 구매 의사	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전체의 80% 이상이 구매를 희망하고 있어 수면 질 개선을 위한 니즈가 강하며 이에 대한 필요성을 크게 인식</li> </ul>
수면 질 개선 건강기능식품 희망 구매 비용	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전체 설문인원의 평균 구매희망 비용은 5만 3,333원</li> <li>- 수면 질 개선이라는 기능성을 추구하기 위한 비용으로 타 기능성 대비 높은 비용으로 평가</li> </ul>
타 기능성 추가 희망 항목	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전반적으로 ‘피로 개선’ 및 ‘면역 기능’ 선호</li> <li>- ‘피로 개선’의 선호도는 저 연령대에서 높음</li> <li>- ‘면역 기능’의 선호도는 고 연령대에서 높음</li> <li>- 여성 : ‘피부 건강’ 및 ‘장 건강’ 선호도 높음</li> </ul>
희망 제형	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전반적으로 캡슐제형 선호 / 겔 제형 비선호</li> <li>- 여성 : 정제, 시럽 및 젤리 제형 선호</li> <li>- 남성 : 환 제형 선호</li> <li>- 고 연령대 정제 및 환 제형 선호도 높음 / 캡슐 제형 비선호</li> </ul>



### 3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

#### 1) 연구수행 결과

##### (1) 정성적 연구개발성과

###### ○ 원재료 수급 및 품질 관리

- 국내에서 재배되고 있는 품종 중, 적단심계 불새, 단심계 원화, 단심계 삼천리, 단심계 평화 및 배달계 새한등 화색별, 지역별, 시기별 포함하여 1~3차년도에 10개 이상의 생체시료를 확보함.
- 원재료 관리를 위해 유전자 분석, 지표성분 함량 분석, HPLC pattern 분석 등을 활용하여 품질 관리 기준 확립하였음

###### ○ 기능성 원료의 기원확인

- 1,2차년도에 수집된 생체 시료를 개별적으로 genomic DNA추출하였으며, 종 동정을 위한 염기서열 분석을 위해 ITS부위를 이용하였음.
- 생체시료의 염기서열 분석결과, 원료로 사용된 분석시료는 유전자은행에 등록된 ITS 염기서열 정보와 매우 높은 염기서열 유사도를 보였으며, NCBI blast를 통한 동등성/유사도 분석에서 동일한 결과를 확인함

###### ○ Pilot scale 제조 공정 확립

- bGMP scale 제조 전에 lab scale 제조 공정 연구에서 확정된 제조방법에 따라 pilot scale(원재료 2 kg 규모 3 lots 제조)에서 기능성 원료인 꽃 추출분말 제조 공정을 확립함 → lab scale과 pilot scale 간의 제조 재현성 확보

###### ○ 인체적용시험용 기능성 원료 대량 생산(bGMP zone)

- Pilot scale 제조 공정에 따라 건강기능식품 기능성 원료 3 lots(원재료 50kg 규모), 식품원료등록용 2 lot(원재료 60 kg 규모)를 제조함.

###### ○ 인체적용시험용 시제품 연구 및 생산

- 인체적용시험을 수행하기 위한 프로토콜에 따라, 피험자에게 제공될 시험식품(꽃 추출분말) 및 대조식품을 생산하여 인체적용시험에 활용함.

√ 제조처: 알피바이오

√ 제조 수량: 시험식품(17,026cap), 대조식품(16,613cap)

###### ○ 기능성 원료 분석법 확립(MV report)

- 기능성 원료의 분석법을 위해 시험 방법에 대한 타당성(밸리데이션) 확립. 건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2021-66호), “[별표1]에 따른 시험방법 타당성(밸리데이션) 검토 항목의 정의 및 적용”에 따라 수행(특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 범위)

- 특이성, 정밀성(반복성, 실험실내 정밀성), 정확성, 직선성, 범위, 완전성 항목 모두 적합하였으며, 시험방법 타당성(밸리데이션) 확보하였음

#### ○ 기능성 원료 유해물질 평가 결과 확보

- “꽃 추출분말(DKB135)”은 원재료를 추출 후 농축, 살균하여 동결건조한 분말로, 재배 시 중금속(납, 총비소, 카드뮴, 총수은) 및 잔류 농약(자가 규격 113종)에 오염될 수 있으므로 유해물질 규격으로 설정하였음. 또한 제조 시 오염될 수 있는 대장균군도 유해물질 규격으로 설정하였음

#### ○ 수면프로파일 분석 및 기능성평가를 통한 원료 동등성 확인

- 수면행동 개선효과를 위해 구속스트레스로 수면장애를 유발한 후 신체를 정상적인 방향으로 수정하는 반사운동인 righting reflex를 기록함으로써 입면시간과 수면유지 시간 등 수면개선효과를 확인함.
- pilot 원료와 bGMP인체적용시험 원료 비교를 통해 구속스트레스 수면장애 유도방법을 실시함. 2주간 하루 한번씩, 매일 2시간의 구속 스트레스에 의한 수면장애 유도로 동물모델을 적용하여 수면개선효과를 확인함.

→ 입면시간에는 유의적인 차이 없었으나 국내산과 중국산 추출물 투여군에서 비슷한 양상으로 수면유지시간 증가시킴을 확인함. 구속스트레스에 의해 변화된 plasma CORT, brain 5-HT 및 GABA는 C4-K, C4-J에 의해 개선되었으며, 산지별 원료 투여시 효과 동등성을 확인함.

#### ○ PiezoSleep 분석을 통한 동물행동 평가

- 구속 스트레스를 유발한 후 Piezosleep 행동분석을 통한 light와 dark 기간의 수면유지시간과 GABA관련 수면인자 활성을 평가함

→ PiezoSleep분석 결과, 시험군 모두 daily와 light 기간에 스트레스에 의한 수면불균형을 유의적으로 개선시킴. 시험군 투여시 뇌조직에서 serotonin과 GABA 활성에 의한 수면개선의 효과를 확인함.

#### ○ 최적 효능조건 설정 및 기전확인

- 수면장애 동물모델 설정을 위해 카페인을 2주간 복강투여하여 수면에 방해가 되는 각성증상을 유도한 정반사 시험(righting reflex)으로 입면시간 및 수면유지시간을 측정함

→ 최적 유효농도 설정을 위해 50, 100, 200mg/kg의 시험군 투여시 100~200mg/kg 투여시 입면시간이 감소하고 수면유지시간은 유의적으로 증가함.

#### ○ 원산지별 원료의 *in vitro* 에서의 세포보호효과 및 신호전달확인

- 신경세포주 HT22는 마우스 해마의 신경세포주로 CORT 유발 세포 손상모델을 통해 원료의 효능 비교를 통해 기능성 원료의 동등성 기초자료를 마련함.
- Normal HT22에서 HSF의 독성효과 없으며, CORT 처리 HT22에서 기존의 목근화 25~200 ug/ml, bGMP원료 50 ug/ml 처리에 의한 세포보호효과 확인

→ 산지별 기능성 원료의 plasma CORT 및 brain에서의 5-HT 농도개선의 유의성 있는 효과를 확인함으로써 신경염증 및 신경세포 보호활성의 수면연관 작용기전의 기초를 마련함.

#### ○ GPCR receptor binding assay 및 작용기전 연구

- 수면개선 효과 확인을 위해 신경전달물질 수용체 중심의 결합력 평가를 위한 작용기전을 확인하고자, GPCR, Ion channel, transporter, kinase 등 다양한 family 및 target에 대한 스크리닝을 통해 수용체 중심의 결합력을 평가함.
  - 추출물의 약리학적 활성평가를 위한 GPCR binding assay 결과, 수면과 연관된 타겟으로는 GABAA chloride channel, cholecystokinin, glucocorticoid가 높은 결합력을 나타냄. GABA는 GABAA receptor에 결합하여 GABAA chloride channel을 통해 세포내 Cl<sup>-</sup> 유입과 수면유도에 관여하며, cholecystokinin는 오렉신뉴런과 상호작용하여 각성-수면을 조절하고, Glucocorticoid는 스트레스 호르몬의 전구물질로서 NREM 및 REM 시간조절에 관여함.
- 본 실험을 통해 인체적용시험 원료에서 GABAA chloride channel, cholecystokinin, glucocorticoid와 각각 85%, 80%, 62%의 증가된 결합력으로 수면개선 작용기전에 관여함을 확인함

#### ○ 인체적용시험 수행

- 인체에서 꽃 추출분말(기능성 원료)의 기능성 및 안전성을 평가하기 위해 인체적용시험기관 3곳을 선정하여 연구 수행하였음
  - √ 모집 인원: 80명(78명 모집 완료 후 종료\_프로토콜 준수하여 PPS 인원 충족)
  - √ 섭취 기간: 4주
  - √ 1차 유효성 평가 지표: PSQI(피츠버그 수면의 질 지수)
- IRB 종료보고 완료 후 Data validation 및 PPS(per protocol set) 판정군 선정

#### ○ 건강기능식품 기능성원료 기초자료 확보

- 건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정[식품의약품안전처고시 제2021-66호, 2021. 7. 29] 제5조(인정신청)에 따라 자료 확보
- 총괄 요약본, 기원, 개발경위, 국내외 인정 및 사용현황, 제조 방법, 기능성 내용 및 섭취량 관련 자료 작성 완료

○ 식품원료 등록

- 식품·식품첨가물 품목 제조 보고서 2건 완료

영업소	(주)케이지씨 예본	(주)에스엔디
제품명	• 꽃추출분말	• 꽃추출분말
성상	• 갈색의 분말	• 이미, 이취가 없고 고유의 풍미와 색택을 지닌 갈색의 분말
식품의 유형	• 기타 가공품	• 기타 가공품
품목제조 보고 번호	• 201304333011107	• 20030415047541
품목제조 일자	• 22. 02. 03	• 23. 07. 14

○ 시제품 제형 연구 및 제조/판매

- 시제품: 프라임 마그네슘 + 꽃 추출분말(0.1%) 혼합 처방
- 기능성: 에너지 이용에 필요, 신경과 근육기능 유지에 필요
- 제조소: 콜마비앤에이치(제조번호: 22002, 23001)
- 제조 수량: 4,926ea(LOT. 22002), 4,969(LOT. 23001)

○ 마케팅 전략 수립

- 단기/중기/장기 전략 수립
- 선호도 설문 조사: 설문조사를 통한 고객 타겟팅
- 수면의 질 개선 건강기능식품 고객 핵심 니즈 도출
- 마케팅 전략보고서 1건 완료

## (2) 정량적 연구개발성과

### ○ SCI 논문 publish 2건

- 논문1 : Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of *Hibiscus syriacus* L. flower extract on sleep quality, *Frontiers in Nutrition*, 2023
- 논문2 : Effect of *Hibiscus syriacus* Linnaeus extract in stress-induced sleep disturbances and pentobarbital-induced sleep animal models, *BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY*, 2022



frontiers | Frontiers in Nutrition

TYPE Study Protocol  
PUBLISHED 20 April 2023  
DOI 10.3389/fnut.2023.1169193

Check for updates

#### OPEN ACCESS

EDITED BY  
Tomislav Tost,  
University of Belgrade,  
Serbia  
REVIEWED BY  
Nebosja Ilija Jasic,  
Faculty of Biology,  
University of Belgrade,  
Serbia  
Nana Damjanovic,  
University of Niš,  
Serbia

\*CORRESPONDENCE  
Mi Young Lee  
✉ mylee@kion.re.kr

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Clinical Nutrition,  
a section of the journal  
Frontiers in Nutrition

RECEIVED 19 February 2023  
ACCEPTED 27 March 2023  
PUBLISHED 20 April 2023

CITATION  
Choi Y, Park YH, Yang C, Kim DH, Lee KW and  
Lee MY (2023) Protocol for a randomized  
controlled trial evaluating the effect of *Hibiscus*  
*syriacus* L. flower extract on sleep quality.  
*Front. Nutr.* 10:1169193.  
doi: 10.3389/fnut.2023.1169193

COPYRIGHT  
© 2023 Choi, Park, Yang, Kim, Lee and Lee.  
This is an open-access article distributed under  
the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or  
reproduction in other forums is permitted,  
provided the original author(s) and the  
copyright owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic practice.  
No use, distribution or reproduction is  
permitted which does not comply with these  
terms.

## Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of *Hibiscus syriacus* L. flower extract on sleep quality

Yujin Choi<sup>1</sup>, Yu Hwa Park<sup>2</sup>, Changsoo Yang<sup>1</sup>, Do Hoon Kim<sup>2</sup>, Kye Wan Lee<sup>2</sup> and Mi Young Lee<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Republic of Korea, <sup>2</sup>R&D Center, Donggook Pharm. Co., Ltd., Suwon, Republic of Korea, <sup>3</sup>NM Convergence Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Republic of Korea

**Introduction:** *Hibiscus syriacus* L. flower (HSF) is a food ingredient commonly used for tea, and previous animal studies have reported its sleep-promoting effect. This study aims to test the potential of HSF extract as functional food that improves sleep in humans.

**Methods and analysis:** Eighty participants with sleep disturbances who meet the inclusion/exclusion criteria will be enrolled in this study. Since the effect of HSF extract on sleep is considered to be that of a functional food rather than a medicine, participants with severe insomnia will be excluded from the study. The enrolled participants will be randomly assigned to the HSF extract or placebo groups in a 1:1 ratio. The HSF extract and placebo capsules will look identical, and participants, investigators, and outcome assessors will be blinded to the allocation. Four capsules of HSF extract or placebo will be orally administered 30–60min before bedtime for 4weeks. The primary outcome of this study will be the change in the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) global score from the baseline after 4weeks. The subjective and objective changes in the participants' sleep will be evaluated using the Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleep Scale (ESS), sleep diary, and polysomnography (PSG). The occurrence of adverse events will be closely monitored.

**Discussion:** The results of this trial will provide data on the efficacy and safety of HSF extract in enhancing sleep quality. Based on the results, the potential of HSF extract as a functional food that improves sleep in humans will be evaluated, and the findings of the trial will be submitted to the Korean Ministry of Food and Drug Safety for consideration as a new functional ingredient that may help to improve sleep quality.

**Clinical trial registration:** Clinical Research Information Service: KCT0007314; Registered 19 May 2022, <https://cns.nih.gov.kr/Cns/Search/detailSearch.do?21497>.

#### KEYWORDS

*Hibiscus syriacus* L. flower, sleep quality, functional food, dietary supplement, clinical protocol, randomized controlled trial

### ○ 학술발표 2건

- 발표1 : *Hibiscus syriacus* Linnaeus extract alleviates sleep disturbances in animal models, 한국뇌신경과학회(2022.5.19.~5.21)
- 발표2 : Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of *Hibiscus syriacus*L. flower extract on sleep quality, 한국식품영양과학회 (2023. 10.18~20)

### ○ 특허출원 1건

- 출원명 : 목근 추출물을 유효성분으로 함유하는 불안장애 및 기분장애 예방, 개선 또는 치료용 조성물 (2023.12.07.)

○ 정책 활용·홍보: 언론(신문) 홍보 3건 이상

- 제목: 동국제약, 수면 건강기능식품 개발 본격 돌입  
✓ 매체: CEO SCORE DAILY (2022. 05. 24)
- 제목: 동국제약-한의학연구원, 수면 건강 위한 건기식 개발  
✓ 매체: CEO SCORE DAILY (2021. 04. 07)
- 제목 : ‘무궁화에 숨겨진 놀라운 효능..수면장애 해결책 찾아’  
✓ 주요 일간지 및 방송관련 40여 매체 홍보 실적 (23.8월~10월)

○ 시제품 사업화: 시제품 1건 제조 완료

- 제품명: 프라임마그네슘(꽃 추출분말 0.1% 부원료 함유)

○ 마케팅 전략 수립: 마케팅 전략보고서 1건 완료

- 보고서명: DKB135 마케팅 전략수립 보고서

(3) 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
	Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of Hibiscus syriacus L. flower extract on sleep quality	Frontiers in Nutrition	최유진외	-	스위스	FRONTIERS MEDIA SA	SCIE (6.59)	23.04.20	2296-861X	100
1	Effect of Hibiscus syriacus Linnaeus extract in stress-induced sleep disturbances and pentobarbital-induced sleep animal models	BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY	김유리외	146/11230	프랑스	Amsterdam : Elsevier Masson	SCI (7.419)	22.02.01	0753-3322	20

국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	한국뇌신경과학회	이보람, 이미영	2022.5.19.~5.21	인천송도컨벤시아	국내
2	한국식품영양과학회	최유진, 이미영	2023.10.18.~10.20	부산벡스코	국내

기술 요약 정보

연도	기술명	요약 내용	기술 완성도	등록 번호	활용 여부	미활용사유	연구개발기관 외 활용여부	허용방식

보고서 원문

연도	보고서 구분	발간일	등록 번호

생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물

번호	생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물 명	등록/기탁 번호	등록/기탁 기관	발생 연도

[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	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	목근 추출물을 유효성분으로 함유하는 불안장애 및 기분장애 예방, 개선 또는 치료용 조성물	대한민국	이미영	2023.12. 07	10-2023- 0176220					100	

저작권(소프트웨어, 서적 등)

번호	저작권명	창작일	저작자명	등록일	등록 번호	저작권자명	기여율

신기술 지정

번호	명칭	출원일	고시일	보호 기간	지정 번호

기술 및 제품 인증

번호	인증 분야	인증 기관	인증 내용		인증 획득일	국가명
			인증명	인증 번호		

표준화

○ 국내표준

번호	인증구분 <sup>1)</sup>	인증여부 <sup>2)</sup>	표준명	표준인증기구명	제안주체	표준종류 <sup>3)</sup>	제안/인증일자

- \* 1) 한국산업규격(KS) 표준, 단체규격 등에서 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 2) 제안 또는 인증 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 3) 신규 또는 개정 중 해당하는 사항을 기재합니다.

○ 국제표준

번호	표준화단계구분 <sup>1)</sup>	표준명	표준기구명 <sup>2)</sup>	표준분과명	의장단 활동여부	표준특허 추진여부	표준개발 방식 <sup>3)</sup>	제안자	표준화 번호	제안일자

- \* 1) 국제표준 단계 중 신규 작업항목 제안(NP), 국제표준초안(WD), 위원회안(CD), 국제표준안(DIS), 최종국제표준안(FDIS), 국제표준(IS) 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 2) 국제표준화기구(ISO), 국제전기기술위원회(IEC), 공동기술위원회1(JTC1) 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 3) 국제표준(IS), 기술시방서(TS), 기술보고서(TR), 공개활용규격(PAS), 기타 중 해당하는 사항을 기재합니다.



[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	프라임마그네슘	22. 09. 16	콜마비앤에이치(주)	-	건강기능식품		-	-
1	프라임마그네슘	23. 10. 13	콜마비앤에이치(주)	-	건강기능식품		-	-

□ 기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황
1	전용실시권	목근 추출물을 유효성분으로 포함하는 수면 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물	㈜동국제약	2023.12.04		-

\* 내부 자금, 신용 대출, 담보 대출, 투자 유치, 기타 등

□ 사업화 투자실적

번호	추가 연구개발 투자	설비 투자	기타 투자	합계	투자 자금 성격*

□ 사업화 현황

번호	사업화 방식 <sup>1)</sup>	사업화 형태 <sup>2)</sup>	지역 <sup>3)</sup>	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		

\* 1) 기술이전 또는 자기실시

\* 2) 신제품 개발, 기존 제품 개선, 신공정 개발, 기존 공정 개선 등

\* 3) 국내 또는 국외

□ 매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(달러)		
합 계					

□ 사업화 계획 및 무역 수지 개선 효과

성과		무궁화추출분말을 이용한 수면개선 건강기능식품 개발			
사업화 계획	사업화 소요기간(년)	4			
	소요예산(천원)	900,000			
	예상 매출규모(천원)	현재까지	3년 후	5년 후	
		-	200,000	20,000,000	
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년 후	5년 후
			국내	-	9.75
국외			-	1.00	
향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획					
무역 수지 개선 효과(천원)	수입대체(내수)	현재	3년 후	5년 후	
	수출				

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			2022년	2023년	
1	21년도 기술사업화지원사업	동국제약(주)	1	2	3
2	박사후연구원	한국한의학연구원	1		1
합계			2	2	4

□ 고용 효과

구분			고용 효과(명)	
고용 효과	개발 전	연구인력		
		생산인력		
	개발 후	연구인력		
		생산인력		

□ 비용 절감(누적)

순번	사업화명	발생연도	산정 방법	비용 절감액(천원)
합계				

□ 경제적 파급 효과

(단위: 천원/년)

구분	사업화명	수입 대체	수출 증대	매출 증대	생산성 향상	고용 창출 (인력 양성 수)	기타
해당 연도							
기대 목표							

□ 산업 지원(기술지도)

순번	내용	기간	참석 대상	장소	인원

기술 무역

(단위: 천원)

번호	계약 연월	계약 기술명	계약 업체명	계약업체 국가	기 징수액	총 계약액	해당 연도 징수액	향후 예정액	수출/ 수입

[사회적 성과]

법령 반영

번호	구분 (법률/시행령)	활용 구분 (제정/개정)	명 칭	해당 조항	시행일	관리 부처	제정/개정 내용

정책활용 내용

번호	구분 (제안/채택)	정책명	관련 기관 (담당 부서)	활용 연도	채택 내용

설계 기준/설명서(시방서)/지침/안내서에 반영

번호	구분 (설계 기준/설명서/지침/안내서)	활용 구분 (신규/개선)	설계 기준/설명서/ 지침/안내서 명칭	반영일	반영 내용

전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황														
			학위별				성별		지역별								
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타				

산업 기술 인력 양성

번호	프로그램명	프로그램 내용	교육 기관	교육 개최 횟수	총 교육 시간	총 교육 인원

다른 국가연구개발사업에의 활용

번호	중앙행정기관명	사업명	연구개발과제명	연구책임자	연구개발비

국제화 협력성과

번호	구분 (유치/파견)	기간	국가	학위	전공	내용

□ 홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	언론홍보(신문)	CEO SCORE DAILY	동국제약, 수면 건강기능식품 개발 본격 돌입	2022. 05. 24
2	언론홍보(신문)	CEO SCORE DAILY	동국제약-한의학연구원, 수면건강 위한 건기식 개발	2021. 04. 07
3	언론홍보(신문, 방송)	KBS뉴스, MBN방송, YTN사이언스, 한국경제, 경향신문등 40여 매체	'무궁화에 숨겨진 놀라운 효능..수면장애 해결책 찾아'	2023. 08~10
4	홍보	다름멘터리	우리나라를 대표하는 무궁화의 우수성	2023.10.12
5	라디오 인터뷰	KBS진주라디오	한의학이 있는나라 무궁화	2023.08.07

□ 포상 및 수상 실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관

[인프라 성과]

□ 연구시설·장비

구축기관	연구시설/연구장비명	규격(모델명)	개발여부(○/×)	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록여부	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록번호	구축일자(YY.MM.DD)	구축비용(천원)	비고(설치 장소)

\* 「과학기술기초법 시행령」 제42조제4항제2호에 따른 연구시설·장비 종합정보시스템을 의미합니다.

[그 밖의 성과]

-

(4) 계획하지 않은 성과 및 관련 분야 기여사항

-

## 2) 목표 달성 수준

단계 / 연차	추진 목표	달성 내용	달성도(%)	
1단계	1차년도	○ 원재료 품질관리 기준 확립 - 원재료 수급 - 원재료 품질 관리	○ 원재료 수급: 국내산 5종, 중국산 1종 확보 완료(건조 꽃 390kg 확보) ○ 원재료 품질 관리 완료: 지표성분 SA 규격 설정 및 HPLC pattern 분석 완료	100%
		○ 기능성 원료 제조 공정 표준화 및 대량생산공정 확립	○ pilot scale 제조 공정 확립(원생약2kg 규모) ○ Lab scale과 pilot scale간 제조 재현성 확인	100%
		○ 인체적용시험용 기능성 원료 확보 - bGMP zone 대량 생산	○ bGMP zone 대량 생산 완료(꽃 기준 50kg 규모, 3batch) - 기능성 원료 제조 수량: 약 36.6kg 확보	100%
		○ 인체적용시험용 시제품 연구 및 생산	○ 인체적용시험용 시제품 제형 연구 완료 ○ 시제품 생산 - 제조처: 알피바이오 - 제조수량: 33,639 캡슐	100%
		○ 수면장애 동물모델적용 수면 개선 효능평가 최적화	○ 스트레스 유발 수면장애모델에서의 수면불균형 개선효과 - 원료, 지표성분의 효능비교 - 산지비교를 통한 동등성확인	100%
		○ 수면 불균형 유도를 통한 비침습적 수면개선 효능평가	○ PiezoSleep 분석을 통한 수면-각성 및 수면패턴확인 - 수면시간, 수면유지, 수면 패턴확인	100%
		○ 작용기전 및 활성탐색	○ 수면작용기전 및 수용체 활성탐색	100%
		○ 마케팅 전략 수립 - 사업 분야 환경 분석	○ 마케팅 보고서 1건 확보 - 꽃 추출물 가공식품 현황 - 수면 질 개선 사업분야 환경 분석	100%
		○ 임상시험관리 및 모니터링	○ 인체적용시험 기관 선정 완료 - 강동경희대병원, 계명대 동산병원 ○ 임상 IRB 승인 완료	100%
	2차년도	○ 기능성 원료 분석법 확립 - 시험법 MV(밸리데이션) 확립	○ 시험법 밸리데이션(MV report) 보고서 1건 완료	100%
		○ 기능성 원료 분석기관 시험 성적서 확보(함량) - 기능성원료 규격 및 근거 자료 확보	○ GMP 3batch (BPK211129, BPK211108, BPK211124) 지표성분(SA) 성적서 확보 완료	100%
		○ 기능성 원료 유해물질 평가 결과 확보 - 유해물질(납, 카드뮴, 총 비소, 총 수은) 규격 설정 - 잔류농약 시험성적서 확보 및 잔류 허용기준 설정	○ GMP 3batch (BPK211129, BPK211108, BPK211124) 유해물질(중금속), 잔류농약, 영양성분, 성적서 확보 완료	100%
		○ 원료의 수면프로파일 분석 및 기능성평가	○ 원산지별 원료의 입면/수면유지 시간 비교 - 스트레스 유발 수면개선 행동평가확인	100%

2차년도	○수면개선효과 임상적용조건 설정	in vitro에서의 세포보호효과 및 신경보호 효과 - 수면 연관 작용기전의 기초 자료 - 산지비교를 통한 효과 확인	100%
	○수용체중심 수면개선 작용기전	신경전달물질 수용체 중심 활성평가 확인 - COURT, 5-HT 효과 확인	100%
	○임상시험관리 및 모니터링	IRB 승인 임상시험관리 및 모니터링	100%
	○인체적용시험 개시 - 인체적용시험 개시 모임	○강동경희대병원(2021. 12월) ○계명대학교동산병원(2022. 02월)	100%
	○식품원료 등록	○식품원료 품목제조신고 1건 완료 - 식품·식품첨가물 품목 제조 보고 완료 (2022. 02. 03): 꽃 추출분말(기타가 공품)	100%
	○컨셉 시제품 제형 연구 및 제조/판매 - 컨셉 시제품 제조(tablet, 캡슐제 등) - 제품화 및 판매	○시제품 사업화: 시제품 1건 제조 완료 - 제품명: 프라임 마그네슘(꽃 추출분말 0.1% 부원료 첨가)	100%
	○마케팅 전략 수립 - 단기/중기/단기 전략 수립 및 선호도 설문조사	○마케팅 전략 보고서 1건 확보 완료 - 단기/중기/단기 전략 수립 및 선호도 설문 조사 완료 - 설문조사를 통한 고객 타겟팅 - 수면의 질 개선 건강기능식품 고객 핵심 니즈 도출 완료	100%
2단계 1차년도	○수면개선 작용기전연구	○인체적용시험용 원료의 수면개선 기전 확인 - 수용체 중심 활성 및 수용체결합분석	100%
	○인체적용시험 피험자 모집 및 섭취 완료	○피험자 78명 모집 완료 후 IRB 종료 보고	100%
	○인체적용시험 결과 확보 - 인체적용시험 완료 및 자료 분석 - CSR(Clinical study report) 도출 및 결과 확보	○Data management/통계 분석 - DM 진행 - 통계보고서 확보	100%
		○CSR 보고서 확보	100%
	○개별인정형 기능성 원료 인정 - 개별인정원료 신청 자료 작성, 신청	○개별인정 신청자료 작성(인체적용시험 부분 제외)	100%
○컨셉 시제품 제형 연구 및 제조/판매 - 제품화 및 판매	○건강기능식품 부원료로 혼합/제품화 - ‘프라임마그네슘’ 제품에 부원료 혼합하여 제품 판매	84%	

## 4. 목표 미달 시 원인분석

### 1) 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

- 컨셉 시제품 판매를 위해 제품명 프라임마그네슘(0.1% 부원료)을 제조하였으며 건강기능식품 부원료 제조 및 온라인 오프라인 판매하고 있음.
- 본 과제의 추출분말은 식품품목제조 및 시제품 부원료 제출 출시를 통해 기존 음료 및 차의 형태로만 이용이 제한되던 원료를 건기식 부원료로 확장하는 시도를 하였으며, 원료사용을 위한 기능식품 시장에 본 소재의 인지도를 향상시키는 계기가 되었음

### 2) 자체 보완활동

	피험자 모집 마련	대응 사항
2022년	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 코로나19 영향으로 의료 기관에 대한 불신과 최대한 이동 금지 및 집합 금지, 사회적 거리 두기의 영향으로 인체적용피험자들의 예약 취소, 변경 등의 이유로 모집이 지연됨.</li> <li>○ 수면개선 인체적용시험은 병원에서 하루 잠을 자면서 측정을 진행해야 함. 이에 따라 피험자 병원 방문 기피 현상 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) 코로나 검사 키트 제공을 통한 검사 편의성 제공</li> <li>2) 원내/원외 광고를 통한 수면건강 인체적용시험 홍보               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 원내 포스터(상시)</li> <li>- 2022 대한민국 꿀잠페스타 박람회(22. 6. 17 ~23. 6. 19)</li> </ul> </li> </ul>
2023년	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 계명대학교 동산병원 피험자 모집 지연 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) 유료 외부 광고 진행               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대구 버스 광고(22. 11. 07 ~ 22. 12. 06): 버스 내부 광고, 대구 시내 운행 중인 60대의 버스 내부에 인체적용시험 모집 관련 게시물 부착</li> </ul> </li> </ul> <div data-bbox="842 1429 1321 1675" data-label="Image"> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상모집 사이트 광고 게재 및 수면건강 인체적용시험 참여자 전화 모집 광고(23. 02. 02 ~ 23. 05. 01)</li> <li>2) 원내 포스터 개시               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 계명대학교 에브리타임(웹) 포스터 개시 (22. 11. 29~)</li> </ul> </li> <li>3) 기관 추가               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 가톨릭 관동대학교 인천 성모병원(23. 06. 30)</li> </ul> </li> </ul>

### 3) 연구개발 과정의 성실성

---

- 본 과제에서는 식품원료 등록(식품품목제조보고) 2건을 완료하였으며 이를 위해 동국제약 자체 상품인 “프라임마그네슘” 제품에 부원료로 첨가하여, 꽃 추출분말의 인지도 향상을 위해 노력하였음. 또한 소재의 과학기술적 입증과 언론매체 홍보를 통해 기술의 우수성을 알리기 위해 노력하였음.
  - 꽃 추출분말의 품질 관리 자료(원재료 소싱, 기능성원료 제조 공정, 제조 공정 관리 방안 등), 안전성 자료(원재료 섭취 문헌 자료 등), 기능성 자료(동물 효력 평가 및 기전 연구)를 확보함.
  - 코로나 기간동안 피험자의 1일 입원을 통한 수면다원검사 진행의 어려움이 있어 피험자 모집 지원이 있었으나, 적극적인 참여자 모집광고를 통해 과제 기간내 피험자 모집을 완료하여 통계분석을 통해 분석군 선정으로 임상결과를 분석함.
  - 본 소재의 장점을 활용하여 다양한 제품개발을 기대하고 있으며, 본 과제 수행기간 동안 기초자료에서 부터 인체적용시험까지 주관 및 공동연구기관의 참여연구진들이 책임감있게 담당 분야 역할을 수행하였으며, 목표달성을 위해 협동하여 충실하게 과제를 진행하였음.
- 

## 5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

---

### 1) 기능성 원료 제조 공정 확립 식품원료 사용을 위한 품목제조 보고 완료

- 본 과제를 통해 GMP 제조 설비 업체에서 기능성 원료(꽃 추출분말) 3 batch 대량생산을 완료하였으며 이를 근거로 기능성 원료 제조 공정 표준화를 확립함.
- 확립된 기능성 원료 제조 공정은 일관성 있는 기능성 원료 생산이 가능하며 개별인정원료 인정 후 사업화에 기여함.
- 또한, 확립된 제조 공정을 기반으로 ‘꽃 추출분말’의 식품원료 사용을 위한 식품·식품첨가물 품목제조보고서 등록을 완료 하였으며, 기존 건강기능식품 부원료에 첨가하여 매출 증진 및 원료 인지도 향상에 기여함.

### 2) 수면개선에 도움을 주는 기능성 평가 동물모델 구축으로 수면개선효과의 우수성 입증

- 다양한 동물모델에서의 평가방법을 위해 본 과제의 원료에 대한 효능평가 및 우수성을 입증하였으며, 다양한 실험 동물모델을 이용한 수면개선의 효과에 대해 SCI 논문 발표함.
  - 따라서 천연물 소재의 유효성 입증을 통해 수면개선의 효과에 대한 신뢰성을 확보할 수 있으며, 수면장애 동물실험의 유효성 확인 및 기준규격설정 자료를 확보함으로써 천연물 유래 소재의 부작용 없는 효과적인 수면개선으로 사업화 및 시장성 성장에 기여할 수 있음.
-



## 6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

### 1) 국내 원료수급 및 사업화를 통해 농가 소득 증진에 활용

- 본 과제 이전까지 원재료는 관상용 목적으로 재배가 이루어지고 있었음.
- 본 과제 수행으로 국내 농가 계약 재배를 통해 원재료 확보를 함에 따라 관상용의 사용 용도에서 건강기능식품 및 식품원료로 활용도를 확장 할 수 있음. 이는 농가 소득의 다변화가 가능함
- 농가와 재배 관련 현황을 지속적으로 모니터링 하여 사업화시 안정적인 원료 수급이 가능함
- 현재는 국내산 원료의 다양한 요인(개별 건조기 부재, 꽃 채취의 수작업으로 인한 인건비 상승 등)으로 고가에 거래되고 있으나 다수 농가와 계약 재배를 통해 수급 및 가격 안정화에 기여할 수 있음

### 2) 수면건강 개별인정형 건강기능식품 개발에 활용

- ㈜동국제약 자사의 신규 수면 건기식 제품인 ‘마이핏 수면리듬 락티움’ 제품에 꽃 추출분말을 혼합하여 추가 제품화를 위해 검토 진행 중이며, 개별인정 원료 인정 후, 수면건강에 도움을 주는 건강기능식품 발매 및 매출 증진에 활용

### 3) 기능성 발굴을 통한 다양한 제품 개발 분야 활용

- 타 소재와의 혼합을 통한 기능성 강화 또는 꽃 추출분말의 추가 기능성 발굴을 통해 다양한 제품 (영양보조제, 보조식품 등) 개발에 활용

## < 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1. 공통 요구자료	1) 자체평가의견서
	2) 연구성과 활용계획서
	3) 연구부정행위 예방 확인서

## 주 의

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