

발간등록번호

11-1543000-003282-01

산수유복합추출물을
이용한 여성갱년기
증상 개선용 식의약
소재 및 제품 개발

산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발

2020.10.30.

2020

주관연구기관 / 주식회사 나인비
협동연구기관 / 아주대학교산학협력단

농림식품기술기획평가원
농림축산식품부

농림축산식품부
(전문기관) 농림식품기술기획평가원

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발”(개발기간 : 2017.04. ~ 2020.06.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2020. 10. 30.

주관연구기관명 : (주)나인비

(대표자) 정선용 (인)

협동연구기관명 : 아주대학교산학협력단

(대표자) 오영태 (인)

참 여 기 관 명 : 네오뉴트라(주)

(대표자) 강재학 (인)

주관연구책임자 : 정선용

협동연구책임자 : 김정현

참여기관책임자 : 박상욱

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

보고서 요약서

과제고유번호	117041	해 당 단 계 연 구 기 간	2017.04.21 ~ 2020.06.30	단 계 구 분	1단계/1단계
연구사업명	단 위 사 업	농식품기술개발사업			
	사 업 명	농생명산업기술개발사업			
연구과제명	대 과 제 명	(해당 없음)			
	세부 과제명	산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발			
연구책임자	정선용	해당단계 참여연구원 수	총: 22 명 내부: 22 명 외부: 0 명	해당단계 연구개발비	정부: 810,000 천원 민간: 270,000 천원 계: 1,080,000 천원
		총 연구기간 참여연구원 수	총: 22 명 내부: 22 명 외부: 0 명	총 연구 개발비	정부: 810,000 천원 민간: 270,000 천원 계: 1,080,000 천원
연구기관명 및 소속부서명	(주)나인비			참여기업 네오뉴트라(주) 코스맥스바이오(주)	
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:	
협 동 연 구	연구기관명: 아주대학교산학협력단			연구책임자: 김정현	
연구개발성과의 보안등급 및 사유	해당사항 없음				

※ 국내외의 기술개발 현황은 연구개발계획서에 기재한 내용으로 같음

9대 성과 등록·기탁번호

구분	논문	특허	보고서 원문	연구시설 ·장비	기술요약 정보	소프트 웨어	화합물	생명자원		신품종	
								생명 정보	생물 자원	정보	실물
등록·기탁 번호	6	2	1		1						

국가과학기술종합정보시스템에 등록된 연구시설·장비 현황

구입기관	연구시설· 장비명	규격 (모델명)	수량	구입연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	NTIS 등록번호

요약:

보고서 면수: 77쪽

- 우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 49.7세이며, 매년 약 180만 명의 여성이 병원 진료를 받고 있으며 매우 심각한 갱년기 증상을 호소하고 있음. 폐경 증상의 치료법으로는 여성호르몬 대체요법이 있으나, 부작용으로 사용이 매우 제한적이며, 최근에는 천연물 유래의 갱년기 관련 건강기능식품 시장이 크게 성장하고 있음.
- 식품의약품안전처(식약처)로부터 '갱년기 여성건강'의 개별인정형 기능성 원료가 몇 가지 있으나 효과가 좋은 제품이 많지 않아 새로운 기능성 원료에 대한 수요가 많은 실정임.
- 본 연구에서는 산수유칠해목복합추출을 이용하여 '갱년기 여성건강' 개별인정형 기능성원료 개발을 위한 전주기 연구개발과 본 과제에서 개발된 원료를 사용한 관련 건강기능식품의 개발 및 사업화를 목표로 하였음.
- 산수유추출물과 칠해목추출물위 최적배합 조건을 7:3으로 설정하여, 2가지 지표성분(loganin, 4-hydroxybenzoic acid)의 함량 결정 및 원료표준화 완료, 제조공정별 조건 확립, in vitro 및 in vivo 효능 검증 완료, 동물 독성 시험에서의 무독성 확인, 인체 최적 섭취용량(1.6g/일) 결정, 효능성분(loganin)의 갱년기 증상 개선 효과에 대한 작용기전 규명, 대량생산 공정 확립, 인체적용시험(126명 등록, 114명 완료)를 모두 성공적으로 마쳤으며, 현재 인체적용시험 결과분석을 진행하고 있어 향후 3개월 이내에 식약처에 기능성 원료 개별인정을 신청할 계획임.
- 본 연구에서 개발된 기능성 원료를 부원료로 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애분)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품을 출시하여 판매를 통한 사업화를 수행하였음.
- 특허출원 및 등록, 논문게재, 학술발표, 제품개발, 홍보전시, 매출발생, 고용창출, 인력양성, 투자유치 등의 대부분의 정량적 성과를 목표보다 초과 달성하였음.
- 향후, 식약처의 개별인정형 기능성 원료 승인으로 이어져서 건강기능식품 산업분야의 활성화, 원료 재배농가의 소득증대, 관련 질환자들의 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대됨.

<요약문>

<p align="center">연구의 목적 및 내용</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 선행연구 결과를 바탕으로 국내 농림자원인 산수유와 칠해목을 이용하여 원료표준화, 모델동물과 인체적용에 대한 기능성과 안전성 평가를 통하여, 산수유복합추출물을 <갱년기 여성건강> 개별인정형 기능성 원료 신청을 목표로 함. ○ 개별인정이 승인될 때까지 개발한 기능성 원료를 사용한 일반 건강식품 개발을 목표로 하며, 향후 개별인정 승인 시에 여성갱년기증상 개선에 도움이 되는 건강기능식품을 개발하여 사업화하고자 함. 				
<p align="center">연구개발성과</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 기능성 원료의 효능극대화: in vitro 효능평가를 통해 산수유추출물의 갱년기증상 개선 효능에 시너지 효과를 낼 수 있는 칠해목추출물의 최적 배합조건을 7:3 배합으로 설정 ○ 기능성 원료의 원료표준화 및 QC 조건 확립: 산수유복합추출물의 지표성분의 validation과 함량 설정(loganin: 2.8 mg/g, 4-hydroxybenzoic acid: 3.83 mg/g) 및 제조공정별 조건 확립 ○ 동물 유효성 평가: 갱년기 모델마우스(난소절제 마우스)를 이용한 in vivo 유효성 평가를 통한 기능성 원료의 인체적용시험 최적 섭취용량(1.6 g/일) 결정 ○ GLP 수준 독성시험: 랫트와 비글견을 이용한 독성시험, 최대내성용량시험, 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험 결과 독성이 없음을 확인 ○ 인체적용시험(임상시험): 표준화된 기능성 원료로 제작한 시험용 식품의 인체 안전성 및 유효성 평가 인체적용시험(등록: 126명, 시험완료: 114명) 완료 ○ 효능성분의 작용기전 규명: 기능성 원료의 효능성분 인 loganin의 갱년기증상 개선 효과에 대한 작용기전을 규명하여 그 결과를 논문(nutrients)으로 발표 ○ 개별인정 신청: 개별인정 신청에 필요한 표준화, 독성, 효능의 모든 결과가 도출되었으며, 현재 진행 중인 인체적용시험분석결과가 나오는 대로 식약처에 신청할 계획 ○ 원재료 수급방안 구축: MOU, 계약재배 등의 원료 수급방안 마련 ○ 기능성 원료를 사용한 식품 개발 및 사업화: 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품을 출시하여 매출이 발생 				
<p align="center">연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 산수유복합추출물을 사용한 새로운 <갱년기 여성건강> 개별인정형 기능성 원료 식약처 신청 ○ 산수유복합추출물의 기능성 원료로의 판매뿐만 아니라 자체 기술이전을 통한 다양한 건강기능식품 개발에 활용 ○ 효능 면에서 차별화된 여성갱년기 증상 개선 건강기능식품으로 활용되어 국민 건강증진과 더불어 갱년기 여성의 삶의 질 향상에 기여 ○ 국내 농림자원의 고부가가치화를 통해 재배농가의 소득 증대에 기여 ○ 새로운 건강기능식품의 사업화를 통해 국내 건강식품 관련 산업의 활성화와 고용창출에 기여 				
<p>국문핵심어 (5개 이내)</p>	농림자원	건강기능식품	산수유	칠해목	여성갱년기
<p>영문핵심어 (5개 이내)</p>	agriculture and forestry resources	health functional food	Cornus officinalis	Ribes fasciculatum	women menopause

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요	5
2. 연구수행 내용 및 결과	10
3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도	38
4. 연구결과의 활용 계획 등	51
붙임. 참고 문헌	66

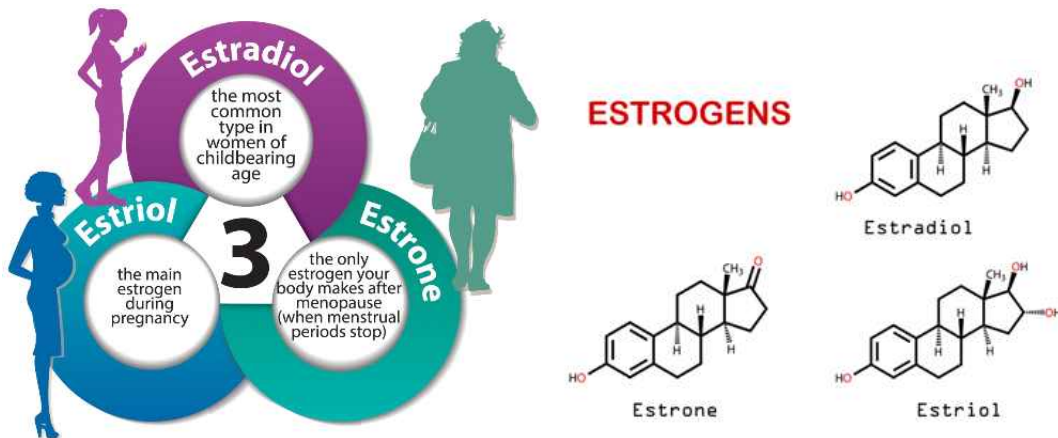
1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

- 우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 49.7세이며, 매년 약 180만 명의 여성이 병원 진료를 받고 있으며 매우 심각한 갱년기 증상을 호소하고 있음. 폐경 증상의 치료법으로는 여성 호르몬 대체요법이 있으나, 부작용으로 사용이 매우 제한적이며, 최근에는 천연물 유래의 갱년기 관련 건강기능식품 시장이 크게 성장하고 있음.
- 식품의약품안전처(식약처)로부터 '갱년기 여성건강'의 개별인정형 기능성 원료가 몇 가지 있으나 효과가 좋은 제품이 많지 않아 새로운 기능성 원료에 대한 수요가 많은 실정임.
- 본 연구에서는, 선행연구 결과를 바탕으로 국내 농림자원인 산수유와 칠해목을 이용하여 원료표준화, 모델동물과 인체적용에 대한 기능성과 안전성 평가를 통하여 '갱년기 여성건강' 개별인정형 기능성원료 개발을 위한 전주기 연구개발과 본 과제에서 개발된 원료를 사용한 관련 건강기능식품의 개발 및 사업화를 목표로 하였음.

1-2. 연구개발의 필요성

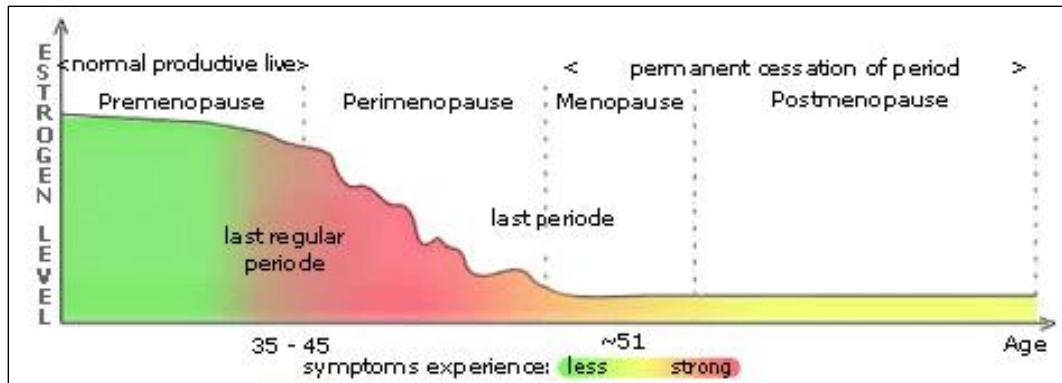
- 여성 갱년기
 - 여성임을 상징하는 대표적인 호르몬인 에스트로젠(estrogen)은 생리, 임신, 폐경에 이르는 여성의 일생을 조절하는 중요한 여성 호르몬임. 에스트로젠은 여성의 난소 안에 있는 여포와 황체 그리고 태반에서 주로 분비되는 여성호르몬으로 잘 알려져 있으며, 에스트론(E1), 에스트라디올(E2), 에스트리올(E3)의 3종의 호르몬을 총칭함. 에스트리올은 임신중에, 에스트론은 폐경 후에 주요 역할을 하며, 에스트라디올은 에스트로젠 중에서 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있음.



(여성호르몬 에스트로젠의 종류와 구조)

- 에스트로젠은 뇌에서 간장, 뼈에 이르기까지 광범위한 조직과 기관에 영향을 미치며 특히 자궁, 비뇨기, 유방, 피부, 그리고 혈관들이 유연성과 정상상태를 유지하는데 에스트로젠이 필요함.

- 여성의 갱년기(climacterium)는 폐경기(menopause)라고도 하는데, 난소의 기능으로 보아 여성으로서의 성숙기에서 노년기로 이행하는 시기를 말함. 갱년기의 연령은, 체질, 영양 상태, 분만의 횟수 등에 따라 개인차가 있으나, 통계적으로 50세 전후임. 평균수명의 연장으로 폐경기가 약간 늦어지는 경향이 있음. 갱년기의 시작은 에스트로겐의 양이 감소되기 시작하는 perimenopause 시기에서부터 시작되며, menopause 시기에는 에스트로겐과 프로게스테론의 생성이 매우 낮고 월경이 완전히 중단되며, 월경이 완전히 중단된 약 12개월 이후부터 postmenopause의 시기가 됨.



(갱년기 시작부터 폐경까지의 경과 과정 모식도)

- 여갱년기가 시작되면 난소의 기능이 저하 및 실조로 난소에서 분비되는 여성호르몬이 감소하게 되며, 이로 인한 여러 가지 증상들이 나타남. 생리주기, 생리기간, 생리량 등이 불규칙해 지고, 주로 얼굴 및 상체에서 화끈 달아오르는 안면홍조 증상이 나타나고, 땀이 많이 나고 가슴이 두근거리기도 하며, 외음부가 건조해지고 질점액 분비가 감소되는 등 생식기의 위축이 오게 되어, 소변 횟수가 늘어나거나 배뇨시 통증을 느끼기도 함. 그 외, 현기, 이명, 고혈압, 소화기장애, 두통, 수면장애, 기억력감퇴, 인지기능장애, 기분변화, 우울증 등의 증상이 나타 날수 있음.



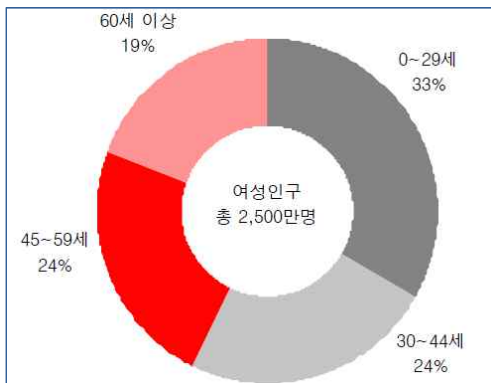
(대표적인 갱년기 증상들)

- 폐경이 되면, 뼈에서 칼슘이 빠져나가 뼈가 약해지므로 요통이나 기타 골관계의 통증이 있을 수도 있고 쉽게 골절이 될 수 있음. 에스트로겐이 자궁 내의 근육들을 자극하여 발달시키는데 관여하기 때문에 에스트로겐 감소에 의한 자궁조직 세포의 에스트로겐 수용체(estrogen receptor)의 현저한 감소가 나타남. 에스트로겐 수용체는 에스트라디올(17β-estradiol, E2)에 의해 활성화되며 두 가지 종류의 에스트로겐 수용체 알파와 베타(estrogen receptor alpha, beta)가 있음. 자궁에서는 에스트론 수용체 알파가 베타보다 더 중요한 역할을 한다고 밝혀져 있으며 갱년기 때는 에스트로겐 수용체 알파의 현저한 감소가 자궁의 수축과 퇴화의 원인이 됨.

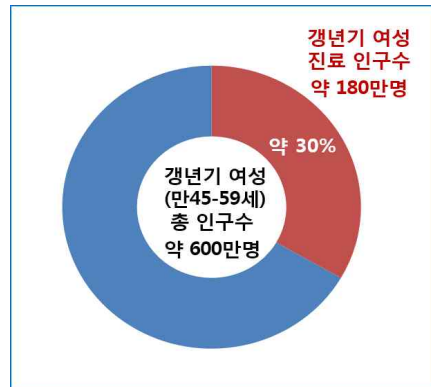
○ 연구의 필요성

- 갱년기 증상의 종류와 증세의 정도에는 개인차가 심하여, 일상생활에 지장이 없을 정도의 가벼운 경우에서 아주 자리에 눕게 될 정도의 중증까지 다양하게 나타남. 갱년기 여성의 약 30%가 심한 증상으로 치료를 받고 있는 것으로 알려져 있음.
- 치료제로는 여성호르몬 투여가 있으나 부작용에 대한 보고가 있으며, 지속적인 골밀도 감소로 인한 골다공증에 대한 치료가 필요한 경우도 있음. 한편, 갱년기 증상 완화를 위한 백수오 복합추출물, 석류농축액 등의 건강기능식품과 뼈 건강에 좋은 칼슘, 비타민 D, 이소플라본 등의 건강기능식품도 사용되고 있으나 효과는 제한적임. 따라서, 보다 효과적인 여성 갱년기 증상 예방, 개선, 치료를 위한 약학적 제제 또는 건강기능식품의 개발이 필요함.
- 우리나라의 경우 폐경이 되는 평균 연령은 49.7세이며, 갱년기 증상으로 병원을 찾는 연령대는 대부분 45-59세임. 우리나라 전체 여성 인구에서 45-59세는 약 24%(2013년도 기준)의 약 600만 명이며 이중 약 30%인 약 180만 명의 여성이 매우 심각한 갱년기 증상을 호소하고 있음.

[국내 여성 인구 연령별 분포(2015)]



[갱년기 여성 병원 진료 인구수(2015)]



(국내 여성 인구 연령별 분포 및 갱년기 여성 병원 진료 인구수.)

자료 출처: 건강보험심사평가원, 통계청)

- 폐경 증상의 치료법으로는 여성호르몬 대체요법(Hormone Replacement Therapy)이 있으나, 부작용으로 사용이 매우 제한적임. 최근, 백수오, 석류, 홍삼, 추출물을 이용한 건

강기능식품의 시장이 크게 확대되고 있으나, 백수오 제품의 사회적 이슈, 식물성 호르몬 함유로 인한 부작용 보고, 효능 문제 등으로 인해, 효능성분이 확인되어 부작용 평가가 가능하고 효과가 뛰어난 새로운 기능성 소재 개발에 대한 필요성이 커지고 있음.

○ 연구개발의 중요성 요약

- 매년 약 180만 명의 여성이 매우 심각한 갱년기 증상을 호소하고 있음.
- 폐경 증상의 치료법으로는 여성호르몬 대체요법(Hormone Replacement Therapy)이 있으나, 부작용으로 사용이 매우 제한적임. 이에 장기복용에도 부작용이 적은 천연자원을 이용한 여성갱년기증상 예방 및 개선에 좋은 건강기능식품의 개발과 상품화가 요구되고 있음.
- 백수오, 석류, 홍삼, 해송, 회화나무를 이용한 건강기능식품이 가용화되어 있으나, 백수오 제품의 사회적 이슈, 식물성 호르몬 함유로 인한 부작용 보고, 효능 문제 등으로 인해, 효능성분이 명확히 확인되어 부작용 평가가 가능하고 효과가 뛰어난 새로운 건강기능식품 기능성 소재 개발에 대한 필요성이 커지고 있음.
- 국내 농림자원을 활용한 고부가가치 식품의 산업화로 재배 농가 소득 증대와 농촌경제 활성화가 필요함.

1-3. 연구개발 범위

○ 연구개발 범위에 대한 핵심 내용

- 전문가 자문회의: 건강기능식품 개별인정 관련 전문가 자문회의를 연구 개시시점에서부터 주기적으로 개최하고 연구 진행단계별 자문을 받아 이를 연구개발에 적극 반영
- 기능성 원료의 효능극대화: In vitro 효능평가를 통해 산수유 추출물의 갱년기증상 개선 효능에 시너지 효과를 낼 수 있는 맥문동 추출물의 최적 배합조건 조사
- 기능성 원료의 원료표준화 및 QC 조건 확립: 기능성 식품소재의 개별인정에 적합한 원료표준화와 지표성분 함량결정 및 QC 조건 확립
- 동물 유효성 평가: 갱년기 모델마우스(난소절제 마우스)를 이용한 in vivo 유효성 평가를 통한 기능성원료의 최종 배합비율 결정 및 인체적용시험 최적 섭취 용량 결정
- GLP 수준 독성시험: 랫트와 비글견을 이용한 독성시험을 통해 인체 안전성 평가
- 인체적용시험(임상시험): 기능성원료로 제작한 시험용 식품의 인체 안전성 및 유효성 평가 인체적용시험
- 효능성분의 작용기전 규명: 기능성원료 효능성분의 갱년기증상 개선 효과에 대한 작용기전을 규명하여 개별인정 신청 시와 사업화 시의 과학적 근거 자료로 활용
- 개별인정 신청: 결과종합 및 전문가 컨설팅을 통한 식약처 개별인정 신청
- 원재료 수급방안 구축: 표준화된 고품질 원료의 수급대책 마련
- 기능성 원료를 사용한 식품 개발 및 사업화: 기능성 원료를 이용한 일반 건강식품 개발 및 사업화

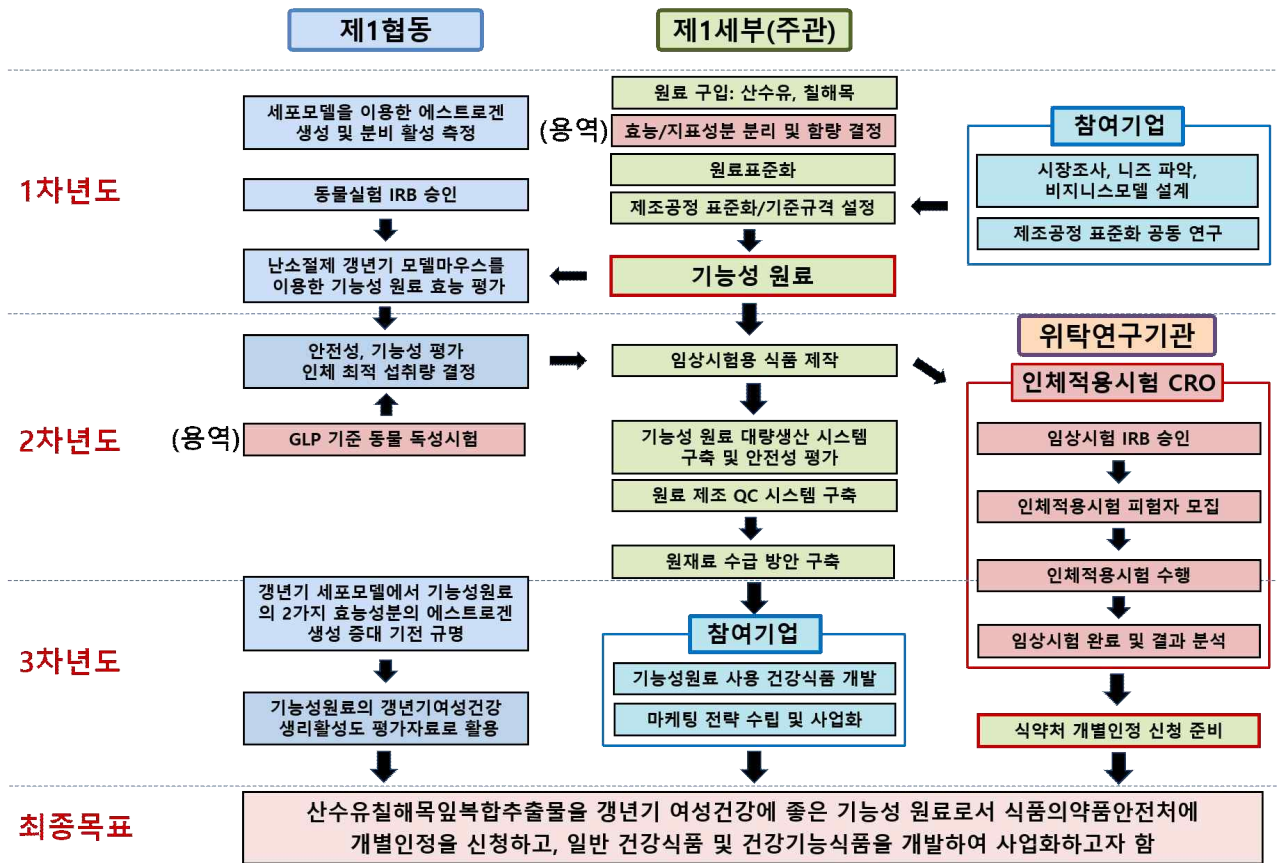
○ 연구개발 범위에 대한 그래픽 요약



○ 주관기관과 협동기관의 역할 분담 내용



○ 연구체계 모식도



2. 연구수행 내용 및 결과

□ 전문가 자문을 통한 전주기 R&D 전략 수립

- 건강기능식품 레시피 개발 및 제조 전문가, 원료표준화 전문가, 동물실험 전문가, 바이오마커 효능분석 전문가, 투자유치 전문가, 변리사, 기술사업화 전문가, 인체적용시험전문가, 투자회사 심사역 등의 건강기능식품의 개발 및 사업화와 관련된 전문가와의 네트워크를 구축함.
- 주관기관, 협동기관의 연구참여자와 전문가의 정기적인 모임을 통해 건강기능식품 원료표준화, 동물실험을 통한 유효성 평가와 독성 시험, 대량생산 제조공정 개발, 식품의약품안전처의 개별인정 인허가 과정, 지식재산권 확보 및 특허 회피 전략, 사업화를 위한 비즈니스모델 수립, 향후의 사업화를 위한 투자유치 등에 대해 전문가 의견을 수렴하고 향후의 성공 전략에 대해 논의함.

1. 과제 현황

과제번호	117041-03-3-58010	과제명	산수유추출물로부터 에스트로젠 생성
연구기간	2017.04.21 ~ 2020.06.30	연구기관/책임자	농림수산식품기술개발사업 / 김희정, 나연비, 박승주
정부출연금	기입부담		
	현금	현물	소계
	3,300,000,000	13,500,000	90,000,000
합계 (단위: 원)	3,213,500,000		
사업명	2017 농기정 / 농림수산식품기술개발사업		
윤영명	사업명	계좌번호	440-000000000000000000

2. 회의 내용

회의 제목	연하개발 전주기 전략수립 및 사업과 비즈니스 모델 구축 전문가 자문회의
회의 일시	2017. 06. 16 (수) 10:30 ~ 12:00
장 소	기업지원 플랫폼연구소 (아산개발도) 4층
회의 내용 (필요시 별지 사용 가능)	여성 호르몬의 증가에 따른 건강증진 효과에 대한 원동력으로서, 동등성 증진을 통한 유망성 증가, 유호의 특성, 에스트로젠 생성, 개별 호르몬의 역할, 특히 에스트로젠, 사업화 전략, 유호의 특성에 대한 전략적 접근을 통한 전략적 접근을 통한 전략화.

3. 참석자

성명	소속	신분	서명	성명	소속	신분	서명
김희정	아산	이사	[서명]	김희정	아산	이사	[서명]
나연비	아산	연구원	[서명]	나연비	아산	연구원	[서명]
박승주	아산	연구원	[서명]	박승주	아산	연구원	[서명]
김희정	아산	연구원	[서명]	김희정	아산	연구원	[서명]

* 회의비는 반드시 연구비카드(법인카드)로 집행해야 함.
* 회의비는 과다집행 및 심야시간에 집행 금지 (1인당 최대 50,000원 유지 요함)
* 지원사업에 따라 회의 참석 인원 모두의 서명이 필요한 경우가 있으므로, 사전에 담당자에게 문의 후 작성해야 함.

2017년 6월 19일
연구책임자: [서명]

(회의록 사본)

회의록

소속	담당	연구책임자	관리부서	담당	상무이사	관리이사	대표이사
		[서명]			[서명]	[서명]	[서명]

■ 과제 내용

전문기관	농림수산식품기술개발사업(2017농기정)	사업명	농생명산업기술개발사업
과제명	산수유추출물로부터 에스트로젠 생성	연구기관/책임자	주관기관/정선유
과제번호	117041-03-3-58010	달래연도 연구기간	2019.01.01 ~ 2020.06.30
중 연구기간	2017.04.21 ~ 2020.06.30		

■ 회의 내용

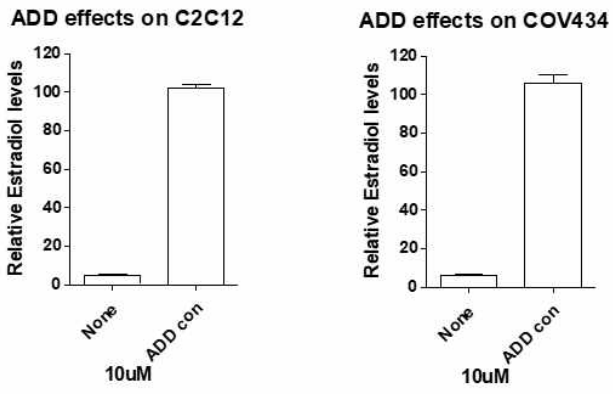
회의 제목	인체적용시험 진행상황 회의	장 소	우정화
회의 일시	2020년 5월 19일 (18:30~19:50)		
회의 내용	산수유 추출물의 여성 호르몬 증가에 대한 인체적용시험 중도이 프로그램 진행상황에 대해 CRO 기법의 검토를 통해 보고하고 향후 진행 사항에 대해 논의함.		

■ 참석자

성명	소속	직급	서명	성명	소속	직급	서명
김희정	(주)나인비	대표	[서명]	정희명	(주)나인비	연구원	[서명]
나연비	(주)나인비	연구원	[서명]	김희정	(주)나인비	연구원	[서명]
박승주	(주)나인비	연구원	[서명]	김희정	(주)나인비	연구원	[서명]
김희정	(주)나인비	연구원	[서명]	김희정	(주)나인비	연구원	[서명]

* 회의비는 반드시 연구비카드(법인카드)로 집행해야 함.
* 회의비는 과다집행 및 심야시간에 집행 금지 (1인당 최대 30,000원 유지 요함)
* 지원사업에 따라 회의 참석 인원 모두의 서명이 필요한 경우가 있으므로, 사전에 담당자에게 문의 후 작성해야 함.

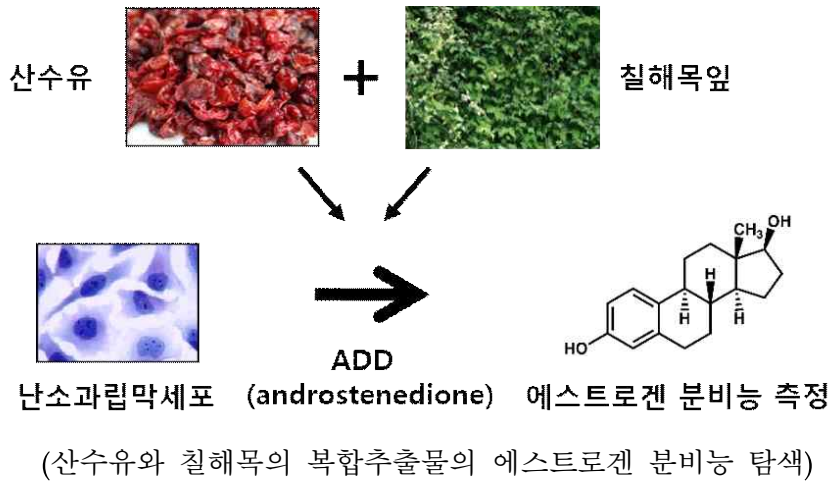
- 산수유추출물의 효능극대화 소재 탐색 및 in vitro 효능 평가 - (주)나인비
- 여성 호르몬인 에스트로젠(estrogen)은 주로 난소의 과립막세포(granulosa cell)에서 주로 합성이 되며, 이는 난소 기질세포(stromal cells) 및 난문세포(hilus cell)에서 합성된 ADD(androstenedione)가 방향족화에 의해 에스트론(E1)/에스테라디올(E2)으로 전환됨. 이러한 기존연구를 바탕으로 하여 전근육세포(C2C12)와 난소의 과립막세포주(COV434)에 ADD(androstenedione)처리 하였을 때 에스테라디올 생성을 확인하여, 본 연구팀에서 COV434 세포를 이용한 in vitro 에스트라디올(E2) 스크리닝 방법을 새롭게 개발하였음.



(C2C12, COV434 세포에서의 에스트로젠 분비 측정 결과)

- 다양한 문헌 조사, 특히 검색, 전문가 자문을 통하여 총 41종의 약용식물을 선별하여, 각 식용작물의 에탄올 추출물을 제작하여 COV434 세포에 ADD를 처리하여 48시간 후 에스트라디올 분비능력 평가를 수행하였음. 탐색 결과 산수유(Cornus officinalis; CO), 칠해목(Ribes fasciculatum; RF)의 추출물이 에스트라디올 분비 효능이 가장 좋았음. 특히 산수유

추출물 100g/ml 농도에서 가장 높은 수치가 나타났으며, 칠해목잎추출물 100g/ml 농도에서도 비슷한 효능을 나타냈음. 최종적으로 산수유와 칠해목잎(까마귀밥나무잎)의 복합추출물로 결정함.



(1) 산수유



산수유에는 말산, 주석산, 사과산,비타민A, 비타민C, 칼슘 등이 풍부하게 들어 있고,로가닌,모로니사이드, 코르닌, 타닌, 사포닌, 안토시안등의 유익한 다양한 성분들이 함유되어 있음. 예로부터 신장보호, 자양강장, 원기회복, 피로회복, 항산화, 눈의 피로 완화, 남성건강증진, 생리불순/요실금 개선 등의 효능이 알려져 있음. 전남 구례, 경기 양평/이천, 경북 의성, 영천에서 대량으로 재배되고 있음. 지역별로 산수유의 지표성분인 로가닌(Loganin) 함량을 비교하여 가장 함량이 높은 양평과 이천 지역의 산수유를 사용함(연간 약 30톤의 원료수급 가능).

양평	mg/g
H2O ext.	2.99
30% EtOHext.	9.73
70% EtOHext.	9.51
100% EtOH ext.	7.27

이천	mg/g
H2O ext.	4.00
30% EtOHext.	4.93
70% EtOHext.	5.12
100% EtOH ext.	2.98

의성	mg/g
H2O ext.	2.16
30% EtOHext.	2.70
70% EtOHext.	3.66
100% EtOH ext.	1.93

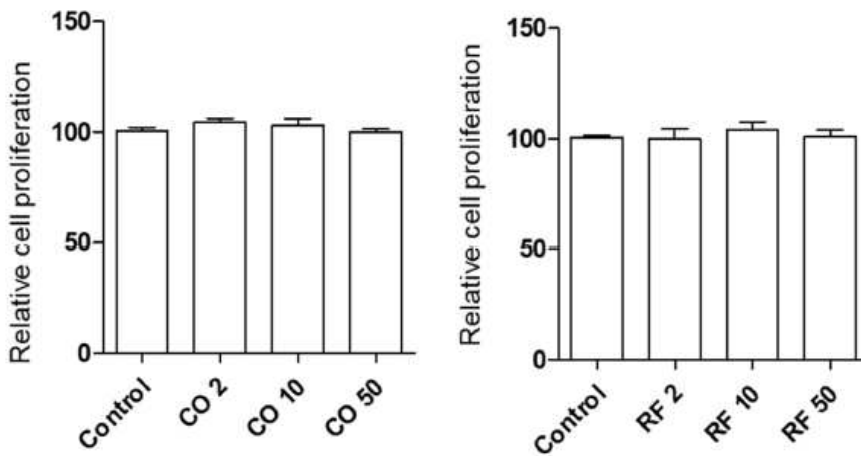
구례	mg/g
H2O ext.	0.86
30% EtOHext.	1.96
70% EtOHext.	3.08
100% EtOH ext.	2.37

(2) 칠해목(까마귀밥나무)



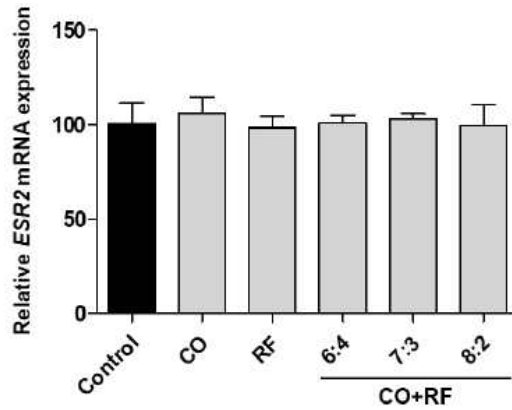
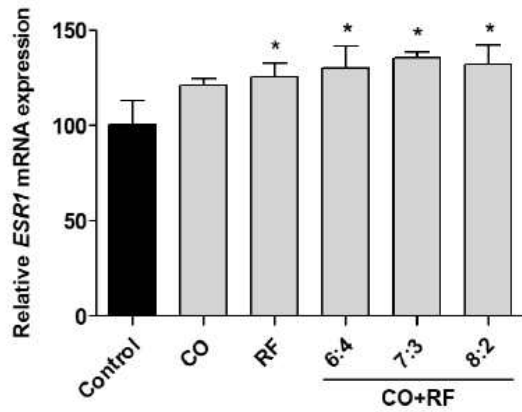
칠해목은 충북 괴산지역에 많이 자생하며, 산지 계곡의 나무 밑에서 1~1.5m까지 자라고, 가지에 가시가 없으며 나무껍질은 검은 홍자색 또는 녹색임. 잎은 어긋나고 둥글며 길이 5~10cm로 3~5개로 갈라지고 뭉툭한 톱니가 있고, 잎 앞면에는 털이 없으나 뒷면과 잎자루에는 털이 나는 특징이 있음. 옷해독, 월경부조, 청열(열 내림), 통증, 불면증 등의 효능이 알려져 있음. 자연의 자생목으로는 원료수급에 한계가 있어서 2019년 하반기부터 충북 괴산지역의 농업회사법인 초봄(주)와 15,000평 규모의 계약재배를 시작하였음(자연산 자생 나무 수확과 계약재배를 통해 약 20톤의 원료수급 가능).

- 산수유와 칠해목의 세포 독성을 조사하기 위해 COV434 세포에 산수유와 칠해목추출물을 농도별로 48시간 처리한 결과 세포 독성이 없음을 확인함.

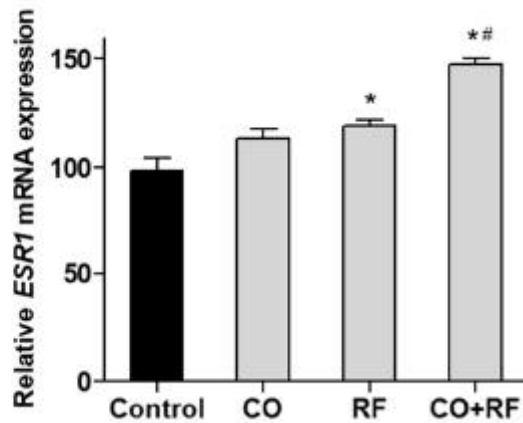
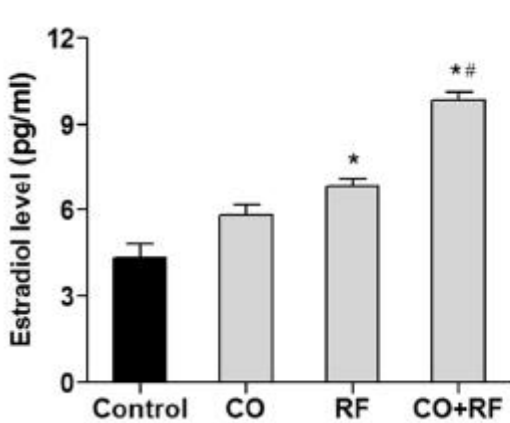


(산수유(CO), 칠해목(RF)추출물의 세포 독성 평가. 단위: µg/ml)

- 산수유와 칠해목 단독 및 복합추출물의 에스트로겐 분비 효능을 조사하기 위해 우선 여성 호르몬 분비를 조절하는 에스트로겐리셉터(estrogen receptor) 1과 2(ESR1, ESR2)의 발현량을 COV434 세포에서 측정하였음. 측정 결과 산수유와 칠해목의 단독 추출물에 비해 복합추출물에서 ESR1의 발현량이 유의하게 증가 되었으며 ESR2에서는 발현량의 차이가 없어서 산수유 칠해목복합추출물은 ESR1의 발현 증가를 통해서 에스트라디올 분비능을 향상시키는 기전을 증명함. ESR1은 ESR2에 비하여 자궁수축 및 에스트로겐 분비에 많은 관여를 하고 있음이 보고되어 있음. 산수유칠해목 복합추출물 7:3의 조합으로 50 µg/ml 처리 시에 ESR1 발현 및 에스트라디올 분비에 가장 좋은 효능을 나타내었음.

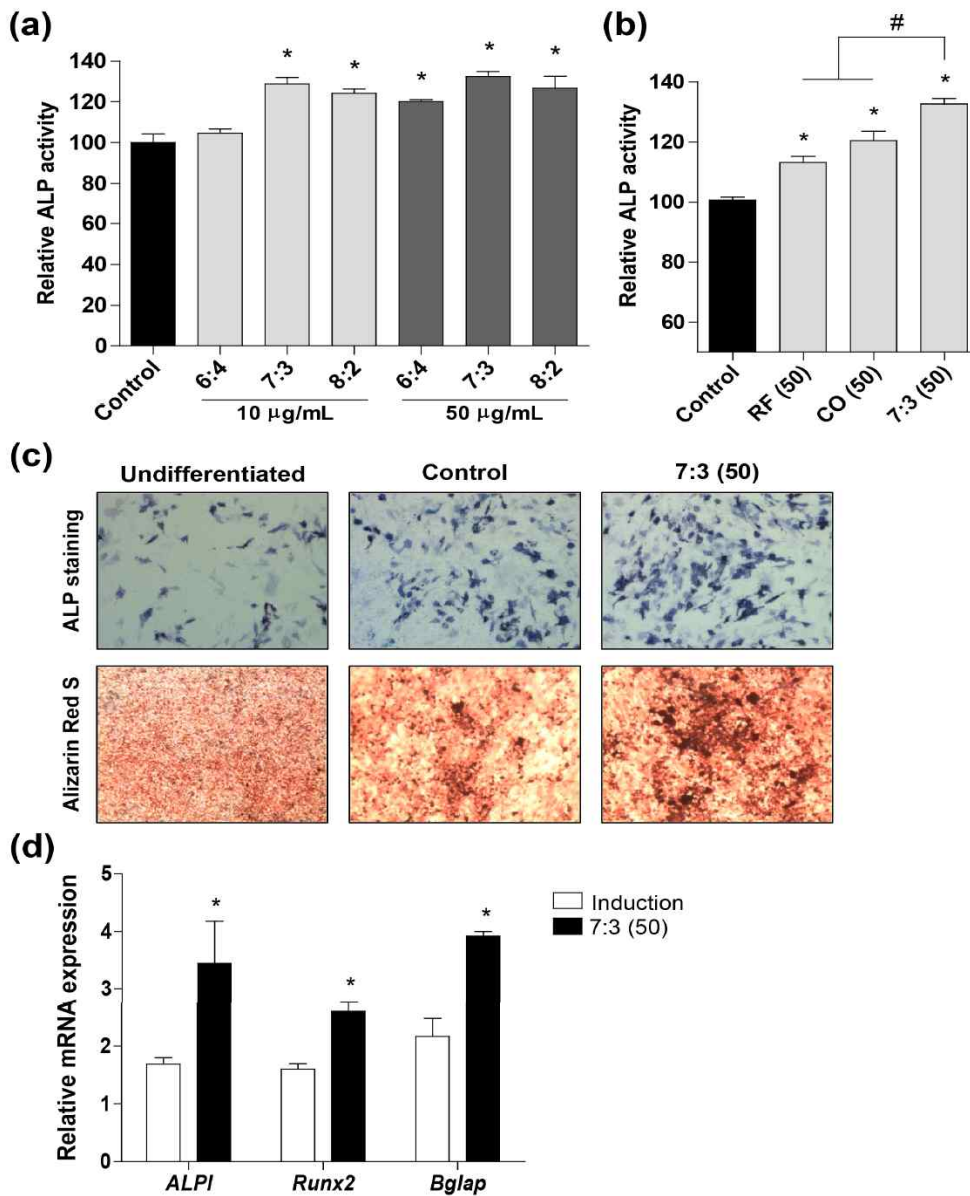


(COV434 세포에 산수유(CO), 칠해목(RF) 단독 및 복합추출물(CO+RF=6:4, 7:3, 8:2) 50 µg/ml 처리 시의 estrogen receptor 1과 2의 발현량 비교. *, P<0.05 vs Control)



(산수유(CO), 칠해목(RF) 단독 및 복합추출물(CO+RF=7:3) 50 µg/ml 처리 시의 estradiol 분비량 및 ESR1의 발현량 비교. *, P<0.05 vs Control; #, P<0.05 vs CO, ANOVA)

- 여성 갱년기 증상 개선 효능에 대한 in vitro, in vivo 평가항목으로 골다공증 개선 효과가 있음. 산수유와 칠해목 단독 및 복합추출물의 농도별, 배합비 별로 조골세포 (osteoblast) 분화 촉진 효능에 대해 조사함. 조골모세포인 MC3T3-E1에 산수유, 칠해목단독 및 복합추출물을 농도별(6:4, 7:3, 8:2)로 처리 시에 조골세포 분화마커인 ALP, 조골세포 미네랄화(mineralization) 마커인 Alizarin red S 염색, 조골세포 분화 연관 유전자인 Alpl, Runx2, Bglap의 mRNA 발현량을 비교·분석한 결과, 산수유칠해목 복합추출물 7:3의 조합으로 50 µg/ml 처리 시의 가장 좋은 효능을 나타내었음.
- 상기 결과를 종합할 때, 에스트라디올 분비, ESR1 유전자 발현량, 조골세포 분화 증진의 모든 평가항목에서 산수유와 칠해목의 7:3 혼합 시에 가장 좋은 효능이 있음이 밝혀짐. 이에 본 연구의 기능성원료는 <산수유추출물+칠해목추출물 7:3의 비율로 혼합한 복합추출물>로 결정함.

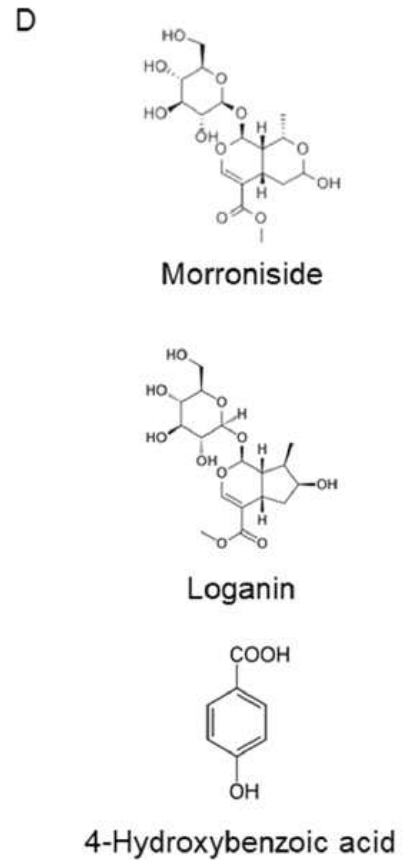
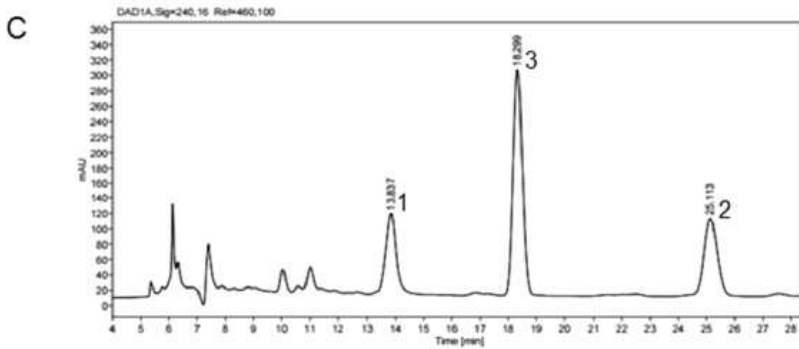
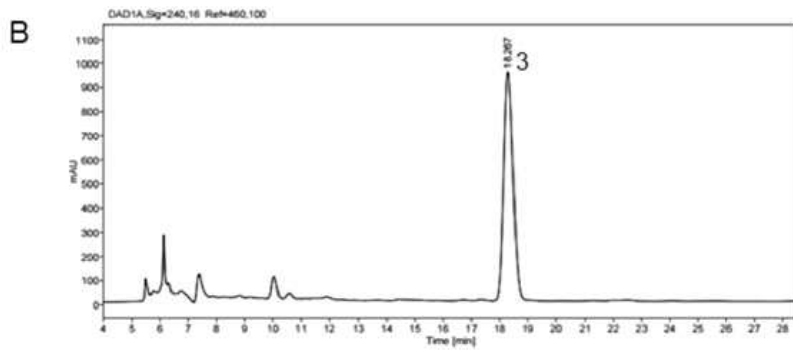
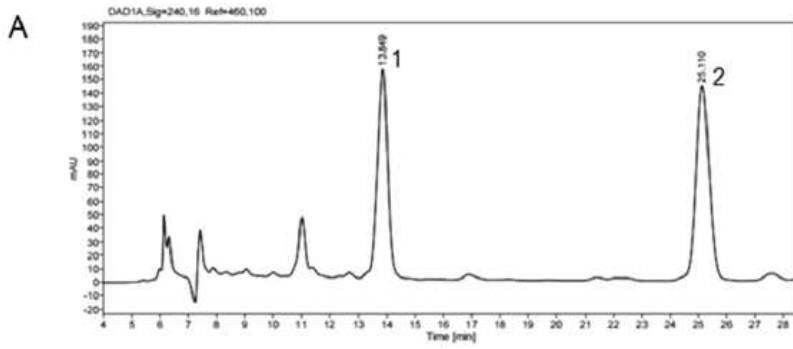


(산수유(CO), 칠해목(RF) 단독 및 복합추출물(6:4, 7:3, 8:2) 10, 50 µg/ml 처리 시의 조골세포 분화능 비교. *, P<0.05 vs Control/Induction; #, P<0.05, ANOVA)

□ 산수유복합추출물의 원료 표준화 및 제조공정 개발과 기준규격 설정

○ 지표성분 결정

- 산수유칠해목복합추출물을 high-performance liquid chromatography(HPLC) 방법으로 분석하여 각각의 추출물의 지표성분과 혼합시의 성분 peak 분리도를 비교·분석함. 산수유추출물은 Loganin과 Morroniside의 대표적인 2가지 성분 중에서 식품공전에 기재된 Loganin을 지표성분으로 정하였으며, 칠해목추출물은 4-Hydroxybenzoic acid를 지표성분으로 정함. 산수유칠해목 7:3 복합추출물에서 Loganin과 4-Hydroxybenzoic acid의 2가지 지표성분의 peak가 잘 분리되는 것을 확인함.



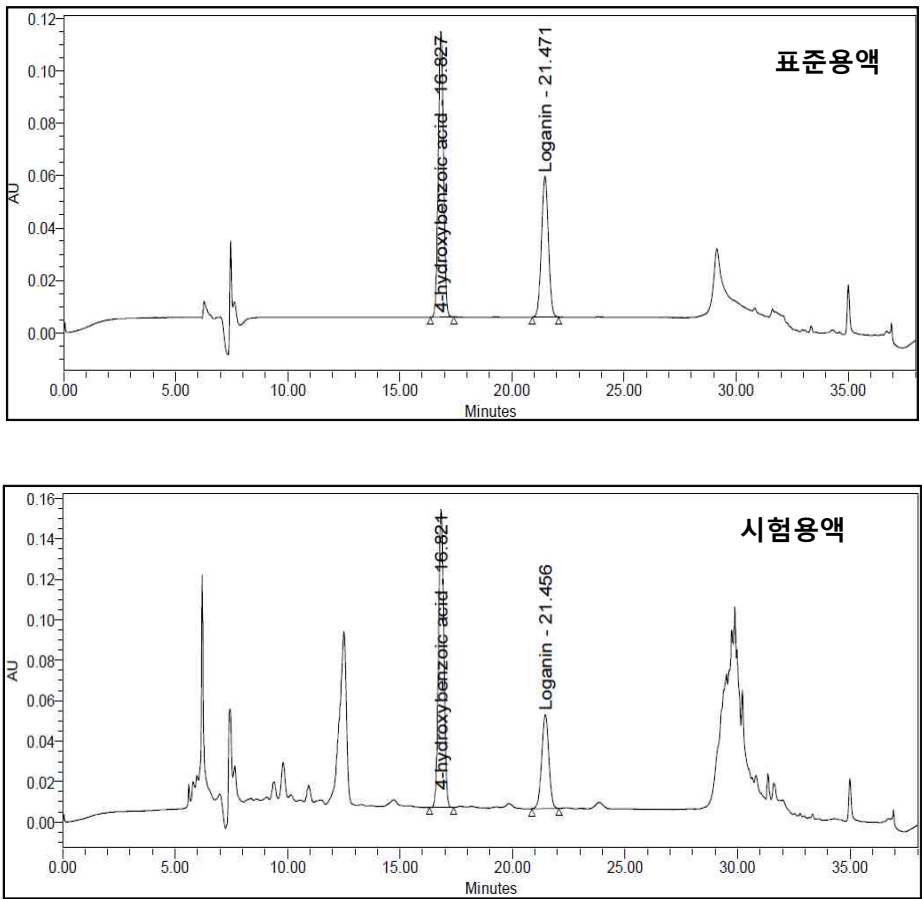
(산수유 및 칠해목잎 추출물 단독 및 복합(7:3)추출물에서의 HPLC 분석 결과 및 지표성분인 Loganine과 4-Hydroxybenzoic acid의 화학적 구조)

○ 산수유복합추출물의 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 정량을 위한 시험법 밸리데이션

• 특이성

(1) 산수유복합추출물 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 의 Chromatogram

4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 의 표준물질과 원료를 같은 분석법으로 분석하여 검출된 peak 를 확인하여 동일물질임을 확인함. 표준용액에서는 4-hydroxybenzoic acid 가 약 16.8 분, Loganin 이 약 21.4 분에 검출되었고, 시험용액에서는 4-hydroxybenzoic acid 가 약 16.8 분, Loganin 이 약 21.4 분에 검출되었다. 표준용액과 시험용액의 크로마토그램은 다음과 같음(Fig .1).



(Fig 1. 표준용액과 시험용액 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 의 크로마토그램)

(2) 산수유복합추출물 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 의 spectrum 확인

시험용액 중 검출된 크로마토그램이 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 표준용액과 동일한지 확인하기 위하여 표준용액과 시험용액의 spectrum 을 확인함. 약 16.8 분, 약 21.4 분에 검출된 두 peak 의 spectrum 을 확인한 결과, 표준용액과 시험용액에서 동일한 패턴의 spectrum 을 나타냄을 확인함(Fig. 2~3).

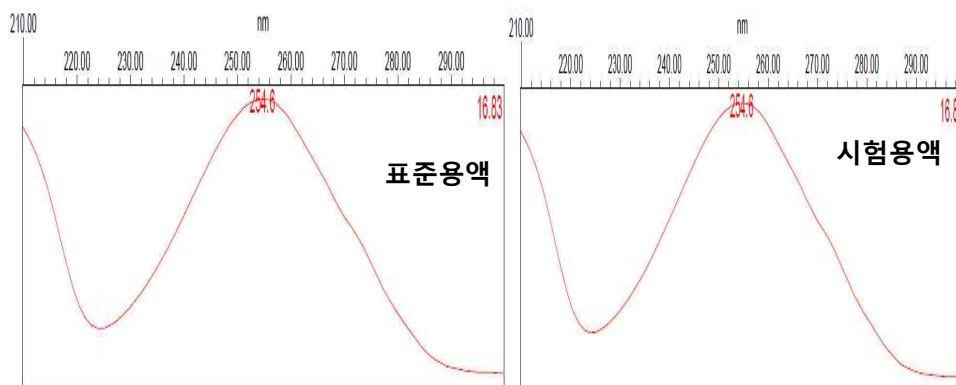


Fig. 2. 표준용액과 시험용액 중 4-hydroxybenzoic acid 의 PDA spectrum

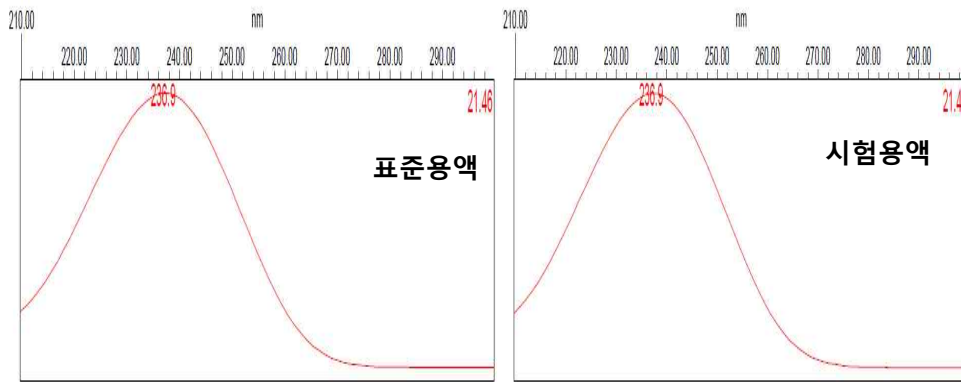


Fig. 3. 표준용액과 시험용액 중 Loganin 의 PDA spectrum

- 직선성

(1) 표준용액의 직선성

표준용액은 표준물질 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin을 각각 2mg, 3mg 정도 취해 10mL 정용플라스크에 넣어 50% 메탄올로 녹인 후 적절한 농도로 희석하여 기기로 분석함. 그 결과 4-hydroxybenzoic acid는 약 10.35 ~ 235 μ g/mL, Loganin은 15.55 ~ 315 μ g/mL 범위에서 직선성이 나타남을 확인함. 이때 직선의 상관계수는 해당농도 범위에서 R²=0.999 이상으로 나타남(Table 1~2).

Table 1. 4-hydroxybenzoic acid 표준용액을 이용한 검량선 작성

1 회 분석		
농도(μ g/mL)	Area	검량선
10.35	709004	
25.875	1749362	
51.75	3545475	
103.5	7043317	
207	13976144	
기울기	67480	
y 절편	26860	
R ²	1	
2 회 분석		
농도(μ g/mL)	Area	검량선
11.75	795938	
29.375	2004172	
58.75	4024339	
117.5	7943619	
235	15746445	
기울기	66891	
y 절편	50944	
R ²	1	

(2) 시료의 직선성

시료를 농도 별로 제조하여 1회 분석한 결과로 직선성을 평가함. 시험용액 4-hydroxybenzoic acid 약 35µg/mL, Loganin 약 34µg/mL (샘플량 500mg)의 농도를 목적농도 100%로 설정하여 50 ~ 200% 범위에서 평가한 결과 시료 약 250mg ~ 1000mg(시험용액 농도 4-hydroxybenzoic acid 약 17.5 ~ 70µg/mL, Loganin 약 17 ~ 68µg/mL)에서 시료의 직선성이 확인되었고, 이때 직선의 상관계수는 해당농도범위에서 R2=0.999 이상으로 나타남(Table 3~4).

Table 2. Loganin 표준용액을 이용한 검량선 작성

1회 분석			
농도(ug/ml)	Area	검량선	
15.75	472453		
39.375	1170676		
78.75	2379708		
157.5	4737866		
315	9416918		
기울기	29901		
y 절편	9306.8		
R ²	1		
2회 분석			
농도(ug/ml)	Area		검량선
15.55	447539		
38.875	1129264		
77.75	2265486		
155.5	4477800		
311	8911672		
기울기	28616		
y 절편	20048		
R ²	1		

Table 3. 시료량 별 4-hydroxybenzoic acid에 대한 검량선 작성

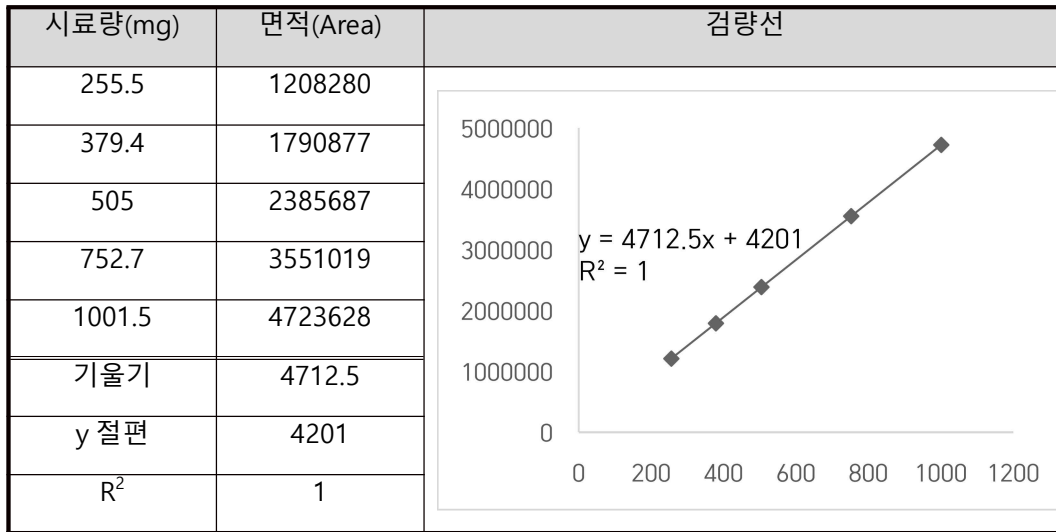
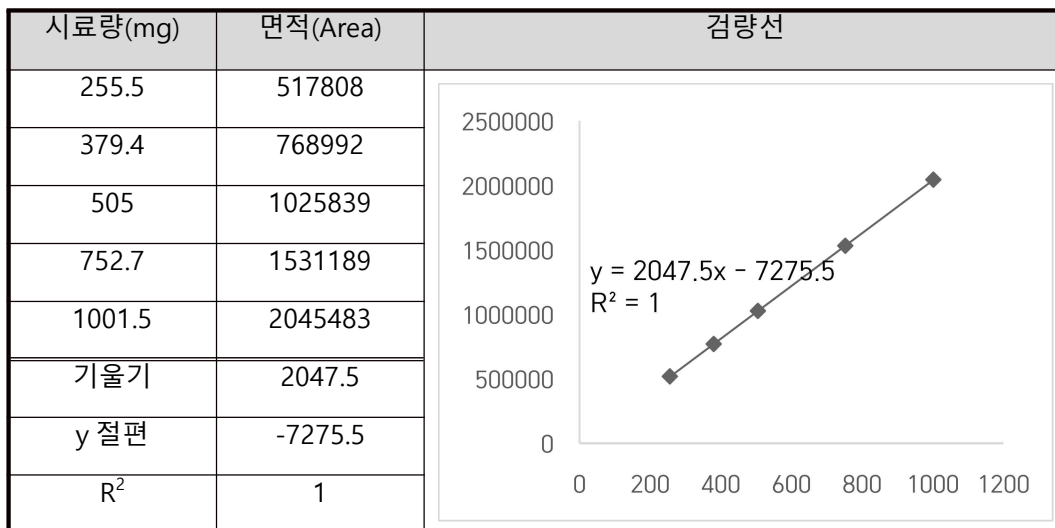


Table 4. 시료량 별 Loganin에 대한 검량선 작성



- 정밀성

- (1) 재현성

산수유복합추출물 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 함량의 분석 재현성 시험을 위해 시험자, 시험일, 시험장비(HPLC)를 다르게 하여 동일 분석조건으로 5 반복 분석한 결과, 4-hydroxybenzoic acid는 전체 함량 평균 3.495mg/g, 표준편차(SD) 0.03, 상대표준편차(%RSD) 0.94로 나타났고, Loganin은 전체 함량 평균 3.324mg/g, 표준편차(SD) 0.01, 상대표준편차(%RSD) 0.33으로 나타남(Table 5~6).

Table 5. 산수유복합추출물의 4-hydroxybenzoic acid 분석 재현성

	A	B
시험자	권 oo	김 oo
시험일	2020.06.04	2020.06.08
시험장비	Waters alliance	Shimadzu LC-20A
	4-hydroxybenzoic acid 함량(mg/g)	
1	3.454	3.525
2	3.467	3.525
3	3.466	3.524
4	3.463	3.527
5	3.470	3.526
평균 함량	3.464	3.525
SD	0.01	0.00
%RSD	0.18	0.03
전체 평균 함량	3.495	
전체 SD	0.03	
전체 %RSD	0.94	

Table 6. 산수유복합추출물의 Loganin 분석 재현성

	A	B
시험자	권 oo	김 oo
시험일	2020.06.04	2020.06.08
시험장비	Waters alliance	Shimadzu LC-20A
	Loganin 함량(mg/g)	
1	3.301	3.333
2	3.321	3.333
3	3.323	3.329
4	3.312	3.333
5	3.317	3.335
평균 함량	3.315	3.333
SD	0.01	0.00
%RSD	0.27	0.06
전체 평균 함량	3.324	
전체 SD	0.01	
전체 %RSD	0.33	

(2) 반복성

산수유복합추출물 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 함량의 반복성 시험을 위해 검체량을 달리하여 분석을 진행함. 시료량을 각각 250, 500, 750 mg 으로 상이하게 50 mL 정용플라스크에 취한 뒤 50% 메탄올 35 mL 을 첨가하여 일정시간 동안 초음파 추출 후 정용하여 시료 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 의 함량을 산출함. 5 반복 분석한 결과, 4-hydroxybenzoic acid 는 전체 함량 평균 3.445mg/g, 표준편차(SD) 0.03, 상대표준

편차(%RSD) 0.75 로 나타났고, Loganin 은 전체 함량 평균 3.300mg/g, 표준편차(SD) 0.03, 상대표준편차(%RSD) 0.82 로 나타남(Table 7~8).

Table 7. 산수유복합추출물의 4-hydroxybenzoic acid 반복성

	4-hydroxybenzoic acid 함량 (mg/g)		
	시료 250mg	시료 500mg	시료 750mg
1	3.411	3.454	3.454
2	3.406	3.467	3.457
3	3.421	3.466	3.457
4	3.409	3.463	3.470
5	3.404	3.470	3.460
평균 함량	3.410	3.464	3.460
SD	0.01	0.01	0.01
%RSD	0.20	0.18	0.18
전체 평균 함량	3.445		
전체 SD	0.03		
전체 %RSD	0.75		

Table 8. 산수유복합추출물의 Loganin 반복성

	Loganin 함량 (mg/g)		
	시료 250mg	시료 500mg	시료 750mg
1	3.269	3.301	3.315
2	3.274	3.321	3.316
3	3.281	3.323	3.317
4	3.245	3.312	3.328
5	3.256	3.317	3.318
평균 함량	3.265	3.315	3.319
SD	0.01	0.01	0.01
%RSD	0.44	0.27	0.16
전체 평균 함량	3.300		
전체 SD	0.03		
전체 %RSD	0.82		

- 정확성(회수율)

실험의 정확성을 측정하기 위해 시료를 채취 후 표준용액을 검출농도로 4-hydroxybenzoic acid 10.35, 20.7, 31.05 μ g/mL, Loganin 15.75, 31.5, 47.25 μ g/mL 넣은 후 동일한 전처리 방법으로 회수율을 측정함. 표준용액 검출농도 별 3 반복 분석결과, 4-hydroxybenzoic acid 는 10.35 ~ 31.05 μ g/mL 범위에서 회수율 101.43 ~ 101.90%, 상대표준편차(%RSD) 0.41 ~ 1.24 로 나타났고, Loganin 은 15.75 ~ 47.25 μ g/mL 범위에서 회수율 101.68 ~ 101.98%, 상대표준편차(%RSD) 0.33 ~ 1.32 로 나타남(Table 9~10).

Table 9. 산수유복합추출물의 4-hydroxybenzoic acid 농도 별 정확성(회수율 확인)

원료 + 표준물질 (µg/mL)	시료 채취량 (mg)	채취량 대비 계산 농도 (µg/mL)	이론농도 (µg/mL)	검출농도 (µg/mL)	회수율 (%)	회수율 평균 (%)	SD	%RSD
시료	517.5	-	-	36.262	-	-	-	-
시료 + 10.35µg/mL	501	35.106	45.456	45.718	100.58	101.90	1.15	1.13
	506.5	35.491	45.841	47.031	102.59			
	513.5	35.982	46.332	47.504	102.53			
시료 + 20.7µg/mL	518.5	36.332	57.032	57.581	100.96	101.43	0.42	0.41
	507.5	35.561	56.261	57.258	101.77			
	511.5	35.842	56.542	57.426	101.56			
시료 + 31.05µg/mL	504.3	35.337	66.387	68.302	102.88	101.79	1.26	1.24
	505.2	35.400	66.450	67.824	102.07			
	518	36.297	67.347	67.627	100.42			
회수율 구간			101.43 ~ 101.90%					

Table 10. 산수유복합추출물의 Loganin 정확성(회수율 확인)

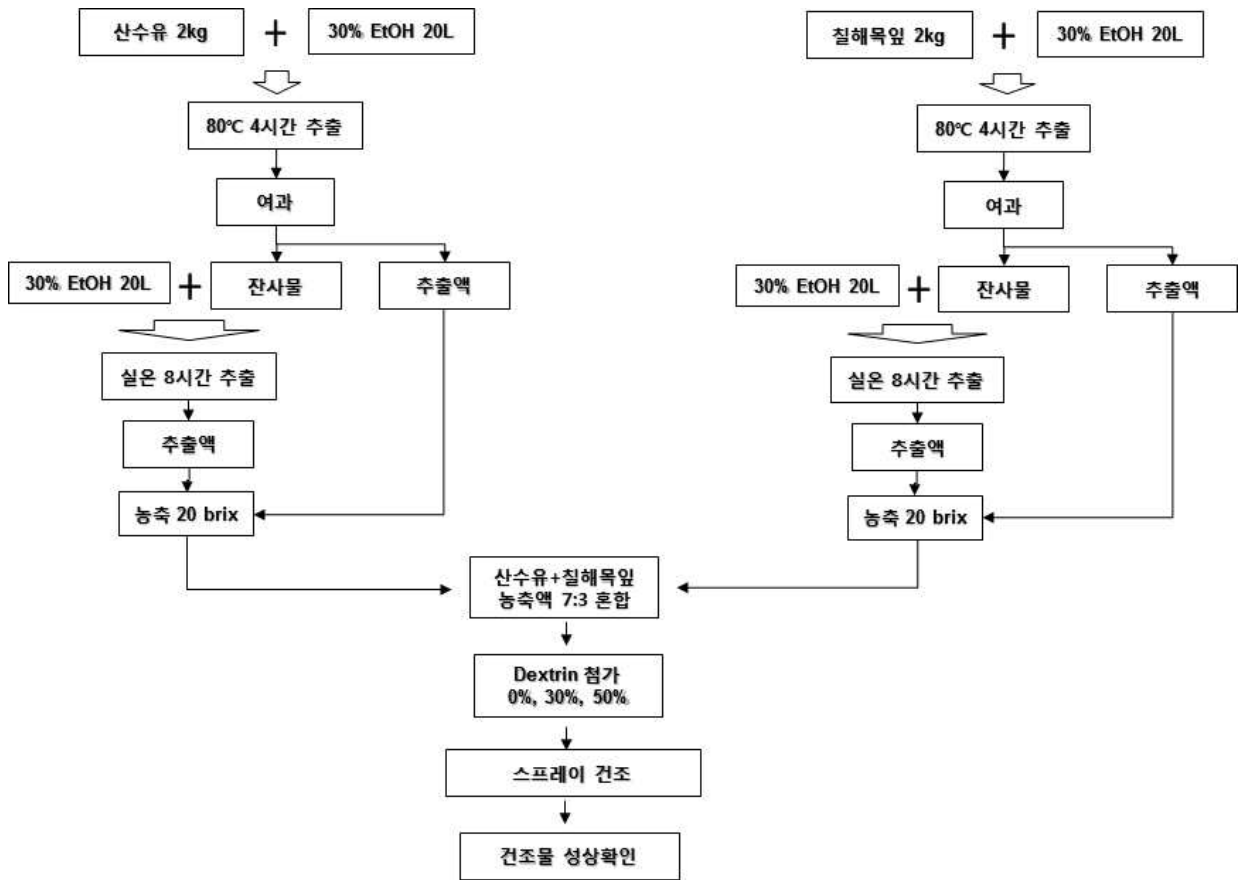
원료 + 표준물질 (µg/mL)	시료 채취량 (mg)	채취량 대비 계산 농도 (µg/mL)	이론농도 (µg/mL)	검출농도 (µg/mL)	회수율 (%)	회수율 평균 (%)	SD	%RSD
시료	517.5	-	-	35.314	-	-	-	-
시료 + 15.75µg/mL	501	34.188	49.938	50.227	100.58	101.98	1.21	1.19
	506.5	34.564	50.314	51.696	102.75			
	513.5	35.041	50.791	52.113	102.60			
시료 + 31.5µg/mL	518.5	35.382	66.882	67.767	101.32	101.68	0.33	0.33
	507.5	34.632	66.132	67.439	101.98			
	511.5	34.905	66.405	67.567	101.75			
시료 + 47.25µg/mL	504.3	34.413	81.663	84.218	103.13	101.91	1.34	1.32
	505.2	34.475	81.725	83.459	102.12			
	518	35.348	82.598	82.983	100.47			
회수율 구간			101.68 ~ 101.98%					

• 요약 및 결론

본 시험법은 산수유복합추출물 중 Loganin 및 4-hydroxybenzoic acid의 정량을 위해 표준물질과 시료를 50% 메탄올에 녹여 사용하였으며, HPLC-PDA를 이용하여 분석함. 시험법은 산수유복합추출물 중 4-hydroxybenzoic acid 및 Loganin 함량을 정량함에 있어서 적절한 시험법이라고 판단됨.

○ 추출, 농축 및 건조의 추출물 제조방법

- 산수유열매와 칠해목잎의 7:3 혼합 주정추출을 아래의 방법으로 시행하였음.



(산수유칠해목잎복합추출물(7:3) 건조분말-부형제 50~60%)

- 산수유와 칠해목잎 혼합물(7:3)의 HPLC 함량분석 결과

분석물질	농도(mg/g)
Loganin	2.8
4-Hydroxy Benzoic acid	3.83

○ 산수유칠해목복합추출물 대량생산 공정

제조공정	식품/ 식품첨 가물	공정 조건	지표성분 함량		수율(kg)
			Loganin (mg/g)	4-Hydroxybenzoicacid (mg/g)	
(원료)					
혼합 (혼합온도 50°C)		산수유추출물: 까마귀밥나무추출물 = 70: 30 고형분 비율로 혼합	4.48 ~ 6.72	6.12 ~ 9.20	220
↓					
덱스트린 첨가	덱스트 린	혼합추출물 및 덱스트린의 투입비율, 각 50±10% (고형분기준)	2.24 ~ 3.36	3.06 ~ 4.60	440
↓					
살균		95°C 1시간	2.24 ~ 3.36	3.06 ~ 4.60	440
↓					
분무건조		Inlet 180±5°C Outlet 95±5°C	2.24 ~ 3.36	3.06 ~ 4.60	396
↓					
체별		60mesh	2.24 ~ 3.36	3.06 ~ 4.60	393
↓					
산수유복 합추출물			2.24 ~ 3.36	3.06 ~ 4.60	393

[산수유복합추출물(원료)]

- ① 혼합: 고형분 대비 산수유추출물 70%, 까마귀밥나무 추출물 30% 비율로 혼합
- ② 덱스트린첨가: 혼합농축액 및 덱스트린 투입비율이 각각 50±10%(고형분 기준)로 혼합
- ③ 살균: 95°C 1시간 살균
- ④ 분무건조: Inlet: 180±5°C, Outlet: 95±5°C 분무건조
- ⑤ 체별: 60 mesh로 체별
- ⑥ 포장(제품): 20 kg 단위로 포장
- ⑦ 보관: 항온, 항습의 조건하에 보관

○ 대량생산 된 3 lot에 대한 공인인증기관의 검사시험 성적서

제 D2020042550 호
문서화인 F23F-BSKF-310M

시험·검사성적서

제품명	산수유복합추출물	제조일자 (유통기한)	
의뢰인	업체명 (주)나인비	성명	정진용
주소	대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호 (도룡동, 더포럼)		
제조번호	20200403	검수년월일	2020-04-26
검사의뢰목적	제출용	검수번호	D2020042550

귀하가 우리 연구원에 시험·검사의뢰한 결과는 다음과 같습니다.
 시험·검사 완료일: 2020-05-21
 시험·검사 책임자: 김현경
 검사관련 총 책임자: 김현희

시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사원
4-Hydroxybenzoic acid(mg/g)	4.46 mg/g (4.45, 4.47, 4.44)	변인경
Loganin(mg/g)	2.84 mg/g (2.85, 2.84, 2.82)	변인경

분석법-업체제공

2020년 05월 21일

한국기능식품연구원

(사)한국기능식품협회 부산 한국기능식품연구원 http://www.khsl.or.kr 전화번호 051-831-6228-0400-1

제 D2020042563 호
문서화인 R75H-EDOS-MT2

시험·검사성적서

제품명	산수유복합추출물	제조일자 (유통기한)	2020-04-03
의뢰인	업체명 (주)나인비	성명	정진용
주소	대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호 (도룡동, 더포럼)		
제조번호		검수년월일	2020-04-26
검사의뢰목적	참고용	검수번호	D2020042563

귀하가 우리 연구원에 시험·검사의뢰한 결과는 다음과 같습니다.
 시험·검사 완료일: 2020-05-07
 시험·검사 책임자: 이현영
 검사관련 총 책임자: 김현희

시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사원
열량(Kcal/100g)	372.35 Kcal/100g	허준
단수화물(%)	89.35 %	허준
조당계질(%)	1.78 %	홍수원
조지방(%)	0.87 %	장재민
수분(%)	4.67 %	홍지은
회분(%)	3.33 %	송지은
나트륨(mg/100g)	35.93 mg/100g	김하나

2020년 05월 07일

한국기능식품연구원

(사)한국기능식품협회 부산 한국기능식품연구원 http://www.khsl.or.kr 전화번호 051-831-6228-0400-1



□ 산수유복합추출물의 GLP기준 독성시험

○ HPLC를 이용한 산수유칠해목잎 추출분말의 조제물 분석법 검증: 산수유 칠해목잎추출분말의 조제물 농도 분석을 위한 본 분석법은 적합하였고 부형제(조사용수)내에서 20 및 350 mg/ml농도의 조제물은 균질하였으며 실온 4시간 및 냉장 8일간 안정한 것으로 확인되었음.

RTT Study No.: B17489
Final Report

GLP 적합진술서

시험목적: HPLC를 이용한 산수유복합추출분말의 조제물 분석법 검증
 시험번호: B17489

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations를 준수하였다.
 "방위성시험관리기준"
 식품의약품안전처 고시 제 2017-32 호 (2017년 5월 1일)
 "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
 Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/HEM/69(17)
 (as revised in 1997)

대한이오텍스틱
 시험책임자 박종성
 2020년 5월 21일

대한이오텍스틱
 분석책임자 이병영
 2020년 5월 21일

-340-

RTT Study No.: B17489
Final Report

신뢰성보증서

시험목적: HPLC를 이용한 산수유복합추출분말의 조제물 분석법 검증
 시험번호: B17489

대한이오텍스틱 신뢰성보증담당자는 본 최종보고서와 기술문 시험에 대해 아래와 같이 보증한다. 동일한 GLP, 시험계획서, 대한이오텍스틱의 표준작업수순서에 따라서 실시하였으며, 각각의 검증결과는 시험책임자 및 분석책임자에게 보고하였다.
 검증수행단계 및 시험책임자와 분석책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

검증단계	종관일자	시험책임자 및 분석책임자 보고일자
시험계획서	2017년 12월 28일	2017년 12월 28일
시험계획서의 변경	2018년 1월 18일	2018년 1월 18일
시험물질의 용액	2017년 12월 28일	2017년 12월 28일
시험물질의 조제	2017년 12월 28일	2017년 12월 28일
조제물 분석	2017년 12월 28일	2017년 12월 28일
시험기초자료의 기록	2018년 2월 5일	2018년 2월 5일
최종보고서 (본)	2018년 2월 5일	2018년 2월 5일
최종보고서	2018년 7월 17일	2018년 7월 17일

본 최종보고서와 기술문 방법들이 적절하고, 검증의 기술이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

대한이오텍스틱
 신뢰성보증책임자 정우영
 2020년 5월 19일

-340-

- 산수유칠해목잎 추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구 투여 독성시험: 산수유 칠해목잎추출분말을 암수 6주령 랫드에 단회 경구투여 시 나타나는 독성을 평가한 결과 치사량은 암수 모두 5,000mg/kg을 상회하는 것으로 확인됨.

BTT Study No.: B17490
Final Report

GLP 적합진술서

시험제목: 산수유칠해목추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험
 시험번호: B17490

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations 를 준수하였다.

- "비밀상시행관리기준"
식품의약품안전처 고시 제 2017-32 호 (2017년 5월 1일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM (98)17 (as revised in 1997)

㈜바이오텍스텍
 시험책임자 박주현 
 2019년 9월 19일

㈜바이오텍스텍
 운영책임자 이혜연 
 2019년 9월 19일

- 2/56 -

BTT Study No.: B17490
Final Report

신뢰성보증서

시험제목: 산수유칠해목추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험
 시험번호: B17490


㈜바이오텍스텍 신뢰성보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 증명하였다. 증명은 GLP, 시험계획서, ㈜바이오텍스텍의 표준작업수순서에 따라서 실시하였으며, 각각의 증명요소는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

품질수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

품질단계	품질일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2017년 10월 31일	2017년 10월 31일
시험계획서의 변경	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
동물의 입수*	2017년 10월 10일	2017년 10월 10일
시험동물의 보관	2017년 11월 9일	2017년 11월 9일
시험동물의 조제	2017년 11월 9일	2017년 11월 9일
투여	2017년 11월 9일	2017년 11월 9일
일반증상관찰	2017년 11월 9일	2017년 11월 9일
투약	2017년 11월 23일	2017년 11월 23일
시험기초자료의 기록	2017년 12월 11일	2017년 12월 11일
최종보고서 (안)	2017년 12월 11일	2017년 12월 11일
최종보고서	2018년 7월 17일	2018년 7월 17일

* 수형물자의 경우: 반복적으로 실시되는 증명적인 결과는 시험마다 유량을 실시하지 않고, 특정한 시점을 유량하여 본 시험의 해당단계를 보증한다.

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기술이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

㈜바이오텍스텍
 신뢰성보증책임자 권우용 
 2019년 9월 19일

- 3/56 -

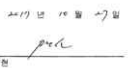
- 산수유칠해목잎 추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 2주 반복 경구투여 용량 결정시험: 산수유칠해목잎 추출분말을 랫드에 2주간 1일 1회 반복 경구 투여시에 대한 안정성 평가 13주 반복 투여의 독성시험의 용량 설정 근거자료로 이용하기 위하여 실시한 결과 반복 투여 독성시험의 고용량은 5,000 mg/kg/day로 설정함.


BTT Study No.: B17491
Protocol

시험계획서의 작성 및 승인


시험제목: CORF1의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 2주 반복 경구투여 용량결정시험
 시험번호: B17491

시험기관: ㈜바이오텍스텍

시험책임자: 박주현 
 2019년 10월 27일

운영책임자: 이혜연 
 2019년 10월 29일

시험의뢰자: ㈜나인비
 김선용 / 대표이사

모 니 타: 2019년 11월 27일

 박은국 / 총장(연구소) 연구소장


- 2/2 -


BTT Study No.: B17491
Final Report

최종보고서의 작성

시험제목: 산수유칠해목추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 2주 반복 경구투여 용량결정시험
 시험번호: B17491

본 시험은 Non-GLP로 수행하였다.

㈜바이오텍스텍
 시험책임자 박주현 
 2019년 9월 19일

㈜바이오텍스텍
 운영책임자 이혜연 
 2019년 9월 19일

- 2/9 -

- 산수유칠해목잎 추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험: 산수유칠해목잎 추출분말을 랫드에 13주간 반복 경구투여시에 대한 안정성을 평가하였으며 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 및 부검 결과, 독성변화는 관찰되지 않았으며, 무독성량(NOEL)은 암수 모두 5,000 mg/kg/day로 확인됨.

BTT Study No.: B17492
Final Report

GLP 적합진술서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험
시험번호 : B17492

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations 를 준수하였다.

- "비임상시험관리기준" 식품의약품안전처 고시 제 2017-32 호 (2017년 5월 1일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice" Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17 (as revised in 1997)

시험책임자 박주현  2018년 7월 17일

시험책임자 이해연  2018년 7월 19일

- 2245 -

BTT Study No.: B17492
Final Report

실험실보증서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험
시험번호 : B17492

실험실보증서, 실험실보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 점검하였다. 점검은 GLP, 시험계획서, 실험실보증서의 표준적업무수행에 따라 실시하였으며, 각각의 점검결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

점검수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

점검단계	점검일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2018년 1월 3일	2018년 1월 3일
시험계획서의 변경	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
동물의 인수*	2017년 12월 5일	2017년 12월 5일
시험동물의 분급	2018년 1월 4일	2018년 1월 4일
시험동물의 조제	2018년 1월 4일	2018년 1월 4일
포유류 분사	2018년 1월 4일	2018년 1월 4일
투여	2018년 1월 4일	2018년 1월 4일
일반증상관찰	2018년 1월 4일	2018년 1월 4일
체중 측정	2017년 12월 5일	2017년 12월 5일
시험동물육량	2017년 12월 5일	2017년 12월 5일
진검부위	2018년 2월 4일	2018년 2월 4일
뇌도	2018년 4월 4일	2018년 4월 4일
뇌검사	2018년 4월 4일	2018년 4월 4일
안과학적검사	2018년 4월 5일	2018년 4월 5일
부검	2018년 4월 10일	2018년 4월 10일
실험실보증서 종료*	2018년 4월 18일	2018년 4월 18일

* 수형동물의 점검: 일반적으로 실시되는 정량적인 결과는 시험마다 점검을 실시하지 않고, 최종의 시험을 완료하여 본 시험의 책임단계를 보증한다.

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기밀이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

시험책임자 장우홍  2018년 7월 19일

- 산수유칠해목잎 추출분말의 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량 증가 독성시험: 대조군은 암수 각 1마리, 시험물질군은 암수 각 2마리의 비글견에 시험물질인 산수유칠해목잎 추출분말의 500→1,000→2,000 mg/kg을 4일 간격으로 용량을 증가하여 단회 경구투여 시 독성반응을 평가한 결과 최대내성용량(MTD)은 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 확인됨.


BTT Study No.: B17493
Final Report


GLP 적합진술서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량증가 독성시험
시험번호 : B17493

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations 를 준수하였다.

- "비임상시험관리기준" 식품의약품안전처 고시 제 2017-32 호 (2017년 5월 1일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice" Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17 (as revised in 1997)

시험책임자 황재식  2018년 7월 17일

시험책임자 이해연  2018년 7월 19일

BTT Study No.: B17493
Final Report

실험실보증서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 비글견을 이용한 단회 경구투여 용량증가 독성시험
시험번호 : B17493

실험실보증서, 실험실보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 점검하였다. 점검은 GLP, 시험계획서, 실험실보증서의 표준적업무수행에 따라 실시하였으며, 각각의 점검결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

점검수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

점검단계	점검일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2017년 11월 21일	2017년 11월 21일
시험계획서의 변경	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
동물의 인수*	2017년 10월 12일	2017년 10월 13일
시험동물의 분급	2017년 12월 15일	2017년 12월 15일
시험동물의 조제	2017년 12월 15일	2017년 12월 15일
투여	2017년 12월 15일	2017년 12월 15일
일반증상관찰	2017년 12월 15일	2017년 12월 15일
시험동물의 조제	2017년 12월 19일	2017년 12월 19일
시험동물의 조제	2017년 12월 23일	2017년 12월 26일
부검	2018년 1월 6일	2018년 1월 8일
시험기초자료의 기록	2018년 2월 14일	2018년 2월 14일
최종보고서 (안)	2018년 2월 14일	2018년 2월 14일
최종보고서	2018년 7월 17일	2018년 7월 17일

* 수형동물의 점검: 일반적으로 실시되는 정량적인 결과는 시험마다 점검을 실시하지 않고, 최종의 시험을 완료하여 본 시험의 책임단계를 보증한다.

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기밀이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

시험책임자 장우홍  2018년 7월 19일

- 산수유칠해목잎 추출분말의 세균을 이용한 복귀돌연변이시험: 산수유칠해목잎추출분말의 유전자돌연변이 유발성을 히스티딘 요구성인 살모넬라균(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 과 트립토판 요구성인 대장균 (WP2uvrA(pKM101) 균주)을 이용하여 대사활성화비존재하 및 존재하의 경우에 대하여 유전자돌연변이를 검사한 결과 유발성은 없는 것으로 확인 됨.

GLP적합진술서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 세균을 이용한 복귀돌연변이시험
시험번호 : B17494

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations를 준수하였다.

- "비밀상시험관리기준"
식품의약품안전처 고시 제2017-32호 (2017년 5월 1일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

㈜바이오텍스텍
시험책임자 김수환

2018년 7월 25일

㈜바이오텍스텍
운영책임자 이혜영

2018년 7월 25일

신뢰성보증서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 세균을 이용한 복귀돌연변이시험
시험번호 : B17494


㈜바이오텍스텍 신뢰성보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 점검하였다. 점검은 GLP, 시험계획서, ㈜바이오텍스텍의 표준작업수순서에 따라서 실시하였으며, 각각의 점검결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

점검수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

점검단계	점검일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2017년 12월 11일	2017년 12월 11일
시험계획서의 변경 (1)	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
시험계획서의 변경 (2)	2018년 7월 18일	2018년 7월 18일
시험물질의 보관 [포장설정시험]	2017년 12월 12일	2017년 12월 12일
시험물질의 조제 시험물질의 처리 [본시험]	2017년 12월 12일	2017년 12월 12일
관주정중	2017년 12월 4일	2017년 12월 4일
시험물질의 조제	2017년 12월 19일	2017년 12월 19일
시험물질의 처리 "콜로니계수"	2017년 12월 7일	2017년 12월 7일
시험기초자료의 기록	2018년 1월 12일	2018년 1월 12일
최종보고서 (안)	2018년 1월 12일	2018년 1월 12일
최종보고서	2018년 7월 25일	2018년 7월 25일

* 수행물자의 품질: 반복적으로 실시되는 정형적인 결과는 시험마다 품질을 실시하지 않고, 특성의 시험을 점검하여 본 시험의 해당단계를 보증한다.

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기술이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

㈜바이오텍스텍
신뢰성보증책임자 강우용

2018년 7월 25일

- 산수유칠해목잎 추출분말의 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상 검사: 산수유칠해목잎 추출분말의 염색체이상 유발성을 포유류 배양세포주 (Chinese Hamster Lung (CHL/IU) cell line)를 이용하여 단시간처리법의 대사활성화비존재하 및 존재하, 연속처리법의 대사활성화비존재하의 염색체이상을 가진 세포의 출현빈도는 음성대조군과 비교한 결과 염색체 이상을 유발하지 않는 것으로 확인됨.

GLP적합진술서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험
시험번호 : B17495

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations를 준수하였다.

- "비밀상시험관리기준"
식품의약품안전처 고시 제2017-32호 (2017년 5월 1일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

㈜바이오텍스텍
시험책임자 김수환

2018년 7월 25일

㈜바이오텍스텍
운영책임자 이혜영

2018년 7월 25일

신뢰성보증서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험
시험번호 : B17495

㈜바이오텍스텍 신뢰성보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 점검하였다. 점검은 GLP, 시험계획서, ㈜바이오텍스텍의 표준작업수순서에 따라서 실시하였으며, 각각의 점검결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

점검수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

점검단계	점검일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2017년 12월 18일	2017년 12월 18일
시험계획서의 변경 (1)	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
시험계획서의 변경 (2)	2018년 7월 18일	2018년 7월 18일
시험물질의 보관	2017년 12월 26일	2017년 12월 26일
시험물질의 조제	2017년 12월 26일	2017년 12월 26일
시험물질의 처리	2017년 12월 26일	2017년 12월 26일
염색체약 (도말)	2017년 12월 6일	2017년 12월 6일
염색체약 (염색)	2017년 12월 8일	2017년 12월 8일
검체판독	2017년 12월 22일	2017년 12월 22일
시험기초자료의 기록	2018년 2월 5일	2018년 2월 5일
최종보고서 (안)	2018년 2월 5일	2018년 2월 5일
최종보고서	2018년 7월 25일	2018년 7월 25일

* 수행물자의 품질: 반복적으로 실시되는 정형적인 결과는 시험마다 품질을 실시하지 않고, 특성의 시험을 점검하여 본 시험의 해당단계를 보증한다.

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기술이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

㈜바이오텍스텍
신뢰성보증책임자 강우용

2018년 7월 25일

- 산수유칠해목잎 추출분말의 마우스를 이용한 소핵시험: 산수유칠해목잎 추출분말의 마우스 골수세포에 대한 소핵 유발 유무를 평가하기 위하여 ICR 마우스를 이용하여 24시간 간격으로 2회 경구투여한 결과 시험물질군의 다염성적혈구 (Polychromatic erythrocyte, PCE) 중 소핵다염성적혈구 (Micronucleated polychromatic erythrocyte, MNPCE)의 출현 빈도는 음성대조군과 비교하여 유의한 차이가 확인되지 않았으므로 추출물은 마우스 골수세포에 대한 소핵 유발성이 없는 것으로 확인됨.

GLP적합진술서

신뢰성보증서

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 마우스를 이용한 소핵시험
시험번호 : B17496

시험제목 : 산수유칠해목추출분말의 마우스를 이용한 소핵시험
시험번호 : B17496

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations를 준수하였다.

㈜바이오텍스텍 신뢰성보증업무담당자는 본 최종보고서에 기술된 시험에 대해 아래와 같이 검증하였다. 검증은 GLP, 시험계획서, ㈜바이오텍스텍의 표준작업수순서에 따라서 실시하였으며, 각각의 검증결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고하였다.

- "비임상시험관리기준"

식품의약품안전처 고시 제2017-32호 (2017년 5월 1일)

점검수행단계 및 시험책임자와 운영책임자에게 보고한 일자는 아래와 같다.

- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"

Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

점검단계	점검일자	시험책임자 및 운영책임자 보고일자
시험계획서	2017년 12월 20일	2017년 12월 20일
시험계획서의 변경 (1)	2018년 1월 22일	2018년 1월 22일
시험계획서의 변경 (2)	2018년 7월 18일	2018년 7월 18일
동물의 입수*	2017년 12월 5일	2017년 12월 5일
시험물질의 보관	2018년 1월 1일	2018년 1월 2일
시험물질의 조제	2018년 1월 1일	2018년 1월 2일
투여	2018년 1월 1일	2018년 1월 2일
검체제작 (골수채취)*	2017년 12월 13일	2017년 12월 13일
검체제작 (도말)*	2017년 12월 13일	2017년 12월 13일
검체제작 (염색)*	2017년 12월 15일	2017년 12월 15일
검체판독*	2017년 12월 21일	2017년 12월 21일
시험기초자료의 기록	2018년 2월 8일	2018년 2월 8일
최종보고서 (안)	2018년 2월 8일	2018년 2월 8일
최종보고서	2018년 7월 25일	2018년 7월 25일

* 수형질자의 점검: 반복적으로 실시되는 정형적인 절차는 시험마다 점검을 실시하지 않고, 특정의 시험을 점검하여 본 시험의 해당단계를 보증한다.

㈜바이오텍스텍
시험책임자 김수현


2018년 7월 25일

㈜바이오텍스텍
운영책임자 이해영


2018년 7월 25일

본 최종보고서에 기술된 방법들이 적절하고, 결과의 기술이 시험수행에서 얻은 시험기초자료를 정확하게 반영하고 있음을 보증한다.

㈜바이오텍스텍
신뢰성보증책임자 권우영


2018년 7월 25일



최종보고서

2018.07.25

시험물질: CORF1(산수유칠해목복합추출물)

시험번호	시험내용	결론
B17490	단회투여독성시험(랫드-경구)	본 시험 조건 하에서 시험물질을 암수 랫드에 단회 경구투여한 결과, 개략의 치사량은 암수 모두 시험물질 5,000 mg/kg 을 상회하는 것으로 판단된다.
B17491	2주반복용량결정(DRF) 시험(랫드-경구)	본 시험 조건 하에서, 시험물질을 랫드에 2 주 반복 경구 투여한 결과, 5,000 mg/kg/day 용량에서 시험물질에 의한 독성 변화가 관찰되지 않았으므로, 반복투여 독성시험의 고용량은 5,000 mg/kg/day 로 설정해도 될 것으로 판단된다.
B17492	13주반복투여독성시험(랫드-경구)	본 시험 조건 하에서, 시험물질을 랫드에 13주 반복 경구투여 한 결과, 무독성량 (NOAEL)은 암수 모두 5,000 mg/kg/day로 판단된다.
B17493	최대내성용량시험(비글견-경구)	본 시험은 암수 각 2마리의 비글견에 시험물질 500→1,000→2,000 mg/kg을 4일 간격으로 용량을 증가하여 단회 경구투여 시 나타나는 독성 반응을 평가하기 위하여 실시한 결과, 암수 모든 동물에서 어떠한 증상도 관찰되지 않았으며, 체중 및 부검에서도 이상변화는 관찰되지 않았다. 따라서 암수 비글견에 대한 최대 내성용량(MTD)은 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단된다.
B17494	복귀돌연변이시험	본 시험조건 하에서 시험물질의 유전자돌연변이 유발성은 음성으로 판단된다.
B17495	염색체이상시험	본 시험조건 하에서 시험물질의 염색체이상 유발성은 음성으로 판단된다.
B17496	소핵시험(마우스-경구)	본 시험조건 하에서 시험물질의 마우스 골수세포에 대한 소핵 유발성은 음성으로 판단된다.

㈜바이오텍스텍
시험책임자 김수환

2018년 7월 25일

㈜바이오텍스텍
운영책임자 이해영

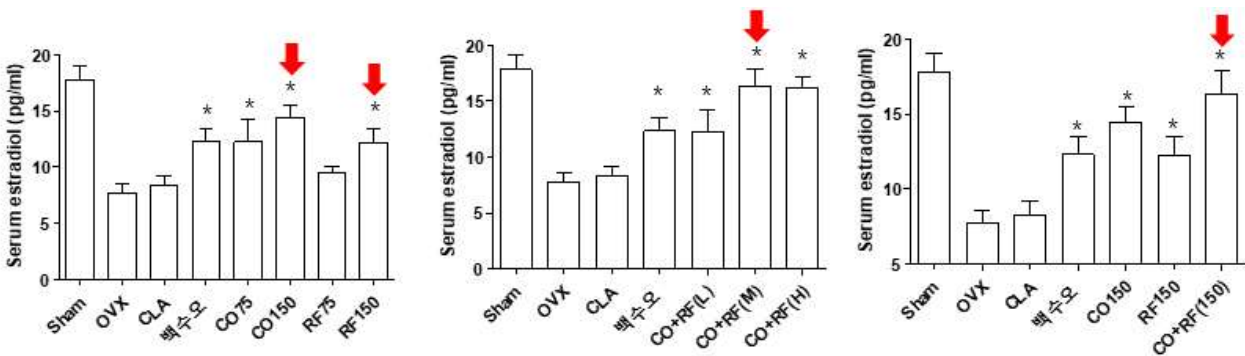
2018년 7월 25일

□ 여성 갱년기 질환 모델마우스 구축

○ 갱년기 모델의 *in vivo* 시험에서는 난소절제 ddY OVX 마우스(개복 후 난소 제거한 마우스)와 sham-operated ddY 암컷 마우스(개복 후 난소절제를 하지 않은 마우스)를 구입하였음. 갱년기동물 모델 제작 및 검증을 위한 준비 단계로 동물실험계획서를 아주대학교 의료원 동물실험윤리위원회에 제출하여 동물실험승인번호(AMC-162)를 이미 부여받았음. 동물 반입 후 1주간의 순화 과정 후, 각 개체별 체중을 측정하여 군간의 유의한 차이가 없도록 균분리를 시행하였음.

○ 동물실험을 통한 기능성 원료의 효능평가 및 인체 최적 섭취량 결정

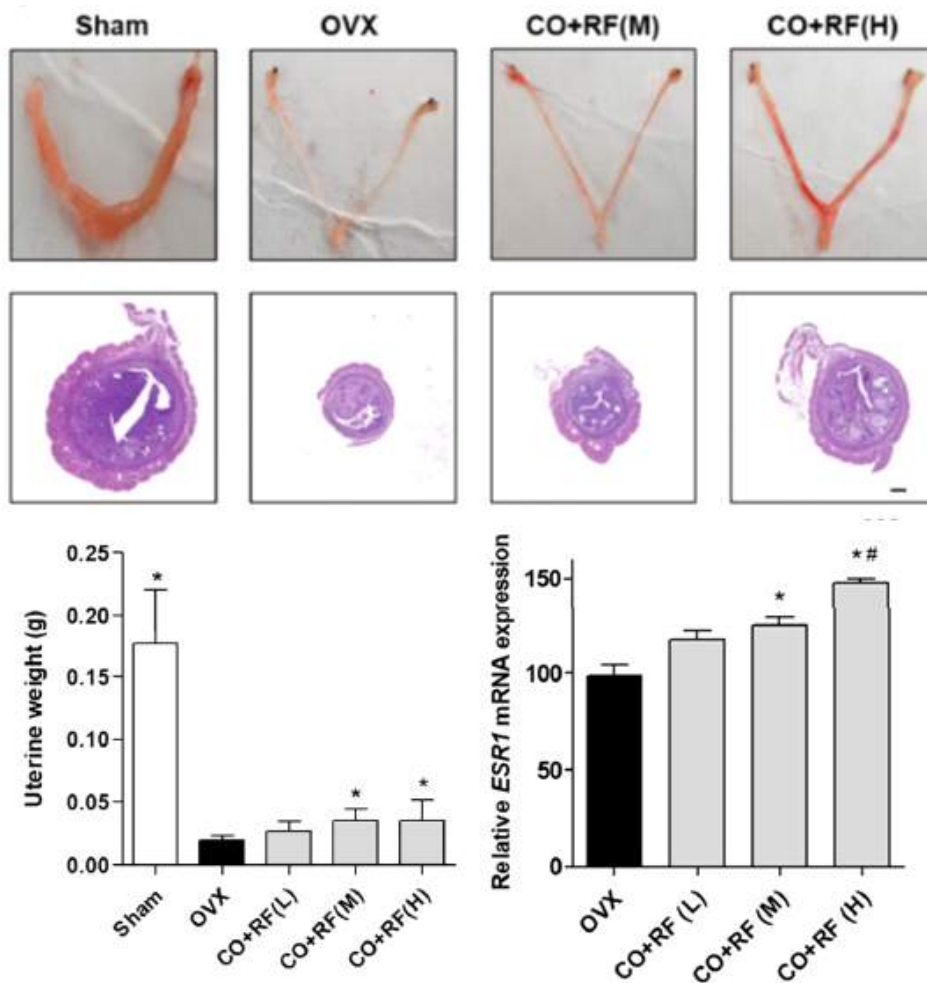
- 기능성 복합 추출물에 대한 갱년기 모델 효능 평가를 위해서 산수유 및 칠해목잎 단독 추출물(75, 150 mg/kg/day) 및 산수유+칠해목잎 복합 추출물(7:3) 75 mg/kg/day (CO+RF(L)), 150 mg/kg/day (CO+RF(M)), 300 mg/kg/day (CO+RF(H)) 12주 동안 투여함. 양성대조군으로는 현재 갱년기 건강기능 식품으로 시판되고 있는 백수오를 사용하였으며, 음성 대조군으로는 비만 개선 식품인 CLA를 사용하였음.
- 갱년기 모델마우스(난소적출 마우스)에 원료 투여 12주 후 마우스 혈액에서 혈청 (serum)을 분리하여 여성호르몬인 에스트라디올(에스트로젠 2, E2) 측정하였음.
- 갱년기 마우스 모델에서의 단독 및 복합 추출물의 여성호르몬 분비능 분석 결과, 양성 대조군인 백수오와 실험군인 산수유와 칠해목잎(150 mg/kg/day)을 12주 동안 투여하였을 때 여성 호르몬이 유의적으로 증가 하였으며, 산수유+칠해목잎 복합 추출물 투여 12주 후 3가지 농도 모두에서 유의적으로 여성호르몬 수치가 증가하였음.
- 산수유+칠해목잎 단독 소재와 1차년도에 발굴한 효능 최적화 조합인 산수유+칠해목잎 복합추출물(7:3)을 비교·분석한 결과, 같은 150 mg/kg/day 농도에서 단독 추출물 보다 복합 추출물에서 에스트라디올 농도가 더 높은 것을 확인함.



(갱년기모델 마우스에 산수유, 칠해목잎 단독 및 복합추출물투여 시의 혈액내 에스트라디올 농도 분석 결과. *, P<0.05 vs OVX)

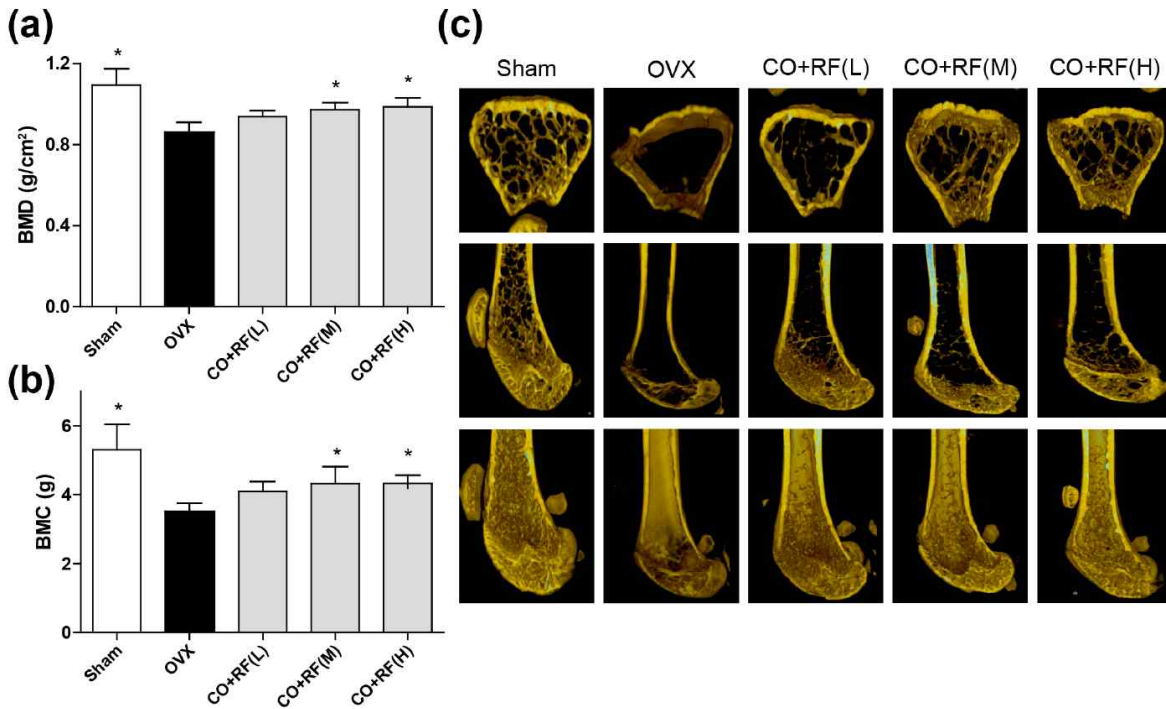
- 또한, 산수유+칠해목잎 복합 추출물 투여 12주후 여성갱년기 개선효과를 검증하기 위해 마우스의 자궁을 적출하여 모양, 크기, 굵기, 무게를 관찰하였음, 측정 결과 난소절제군은 Sham 비교하여, 자궁의 얇고 작으며 자궁 절단면을 H&E 염색한 절단면 굵기가 가

늘었으며 자궁의 무게도 가벼웠음. 하지만 산수유칠해목잎추출물 투여군에서 자궁의 모양과 크기, H&E 염색한 자궁 절단면에서의 자궁의 굵기 및 자궁의 무게 등 갱년기에 나타나는 자궁수축 및 퇴화를 억제하였음.



(갱년기모델 마우스에 산수유, 칠해목잎 단독 및 복합추출물투여 시의 자궁위축 및 에스트로젠 리셉터 발현량 분석결과. *, P<0.05 vs OVX; #, P<0.05 vs OVX, ANOVA)

- 갱년기에 의한 골감소를 측정하기 위해서 골밀도(BMD, Bone Mineral Density), 총 체지방 함량(Total % fat), 뼈의 무기질 함량 (BMC, Bone mineral content) 및 Micro-CT를 이용하여 뼈의 미세구조를 측정함.
- 측정 결과 난소절제군에 비해 산수유칠해목잎 투여군에서 총 체지방 함량 (Total % fat)은 감소되었으며, 골밀도(BMD, Bone Mineral Density)가 현저하게 증가되는 것을 확인하였으며 미세구조 치밀도와 뼈의 굵기가 현저하게 증가되어 있음을 Micro-CT를 통하여 확인하였음.



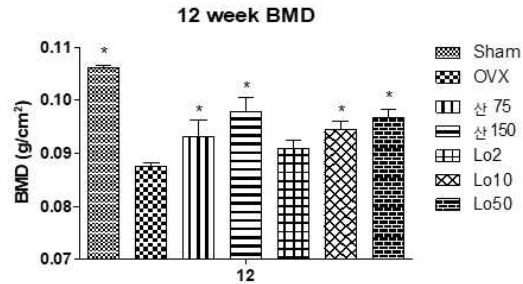
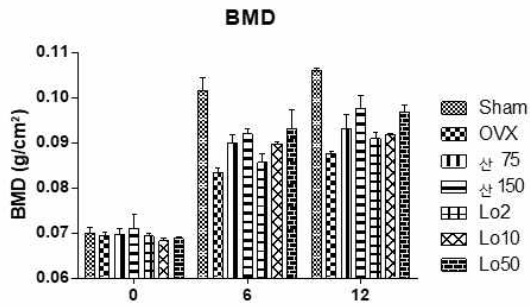
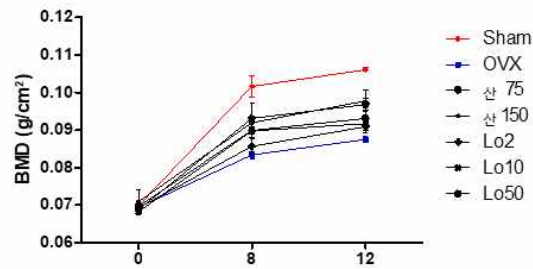
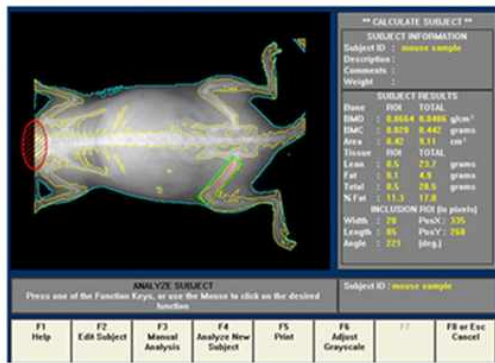
(갱년기모델마우스에 산수유, 칠해목잎 단독 및 복합추출물 투여 시의 골밀도 및 뼈 미세구조 분석 결과. *, P<0.05 vs OVX)

○ 결론적으로, 산수유칠해목잎복합추출물의 투여는 갱년기 개선에 뛰어난 효과가 있는 것으로 사료되며, 특히 산수유복합추출물 150 mg/kg에서 꾸준히 좋은 결과나 나타났기 때문에 인체 최적섭취 예측량은 약 730 mg/60kg[HEDF(mg/g) = 150 mg/kg × 3/37]으로 산출되었으나, 본 시험에서 최초로 시행되는 점을 감안하여 인체에서의 1일 섭취량을 최종 800 mg-1.6 g(텍스트린 포함)으로 결정하였고 텍스트린이 50~60% 혼합된 산수유추출물등복합물로서 1일 섭취량은 1,600mg으로 결정하였으며 임상시험에서는 1일 2회, 1회 2정(1,000 mg/정) 식후 섭취할 수 있도록 정제 형태로 만들었음.

□ 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganine의 작용기전 연구

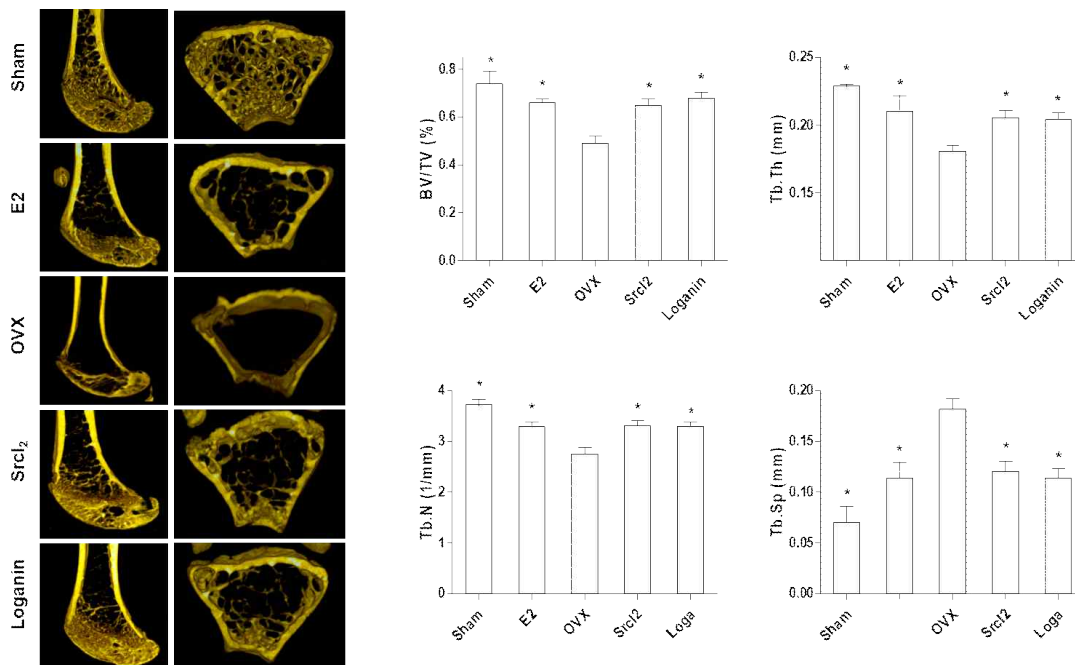
○ 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganin의 여성 갱년기 관련 증상 개선 효과 분석

- ddY 암컷 마우스(개복 후 난소 제거한 마우스)에 산수유 (75, 150mg/kg/day)와 산수유의 유효 성분인 로가닌 (2, 10, 50mg/kg/day) 및 sham-operated ddY 암컷 마우스(개복 후 난소절제를 하지 않은 마우스)에 PBS를 12주간 구강 투여한 후 갱년기 증후군에 대표적으로 나타나는 골다공증 개선 효과를 알아보기 위해 PIXI-mus bone densitometer로 골밀도(BMD)의 변화량을 비교·분석하였음.
- 결과적으로, 산수유 추출물 150mg/kg/day와 로가닌 10 mg/kg/day용량군에서 가장 높은 골밀도 증가를 나타냄. 따라서, 향후 동물실험에서 이 농도를 사용하였음.



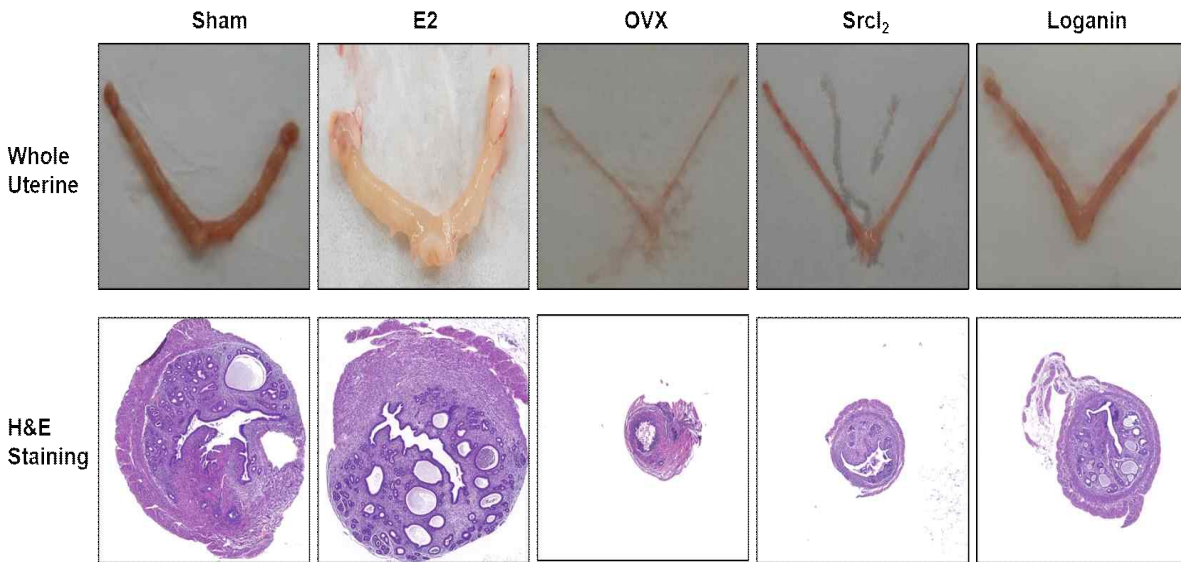
(갱년기 마우스 모델에서 산수유와 Loganin 투여 후 골밀도 측정 결과. *, P<0.05 vs OVX)

- 또한 갱년기 증상 모델마우스 실험에서, Micro-CT 및 뼈 미세구조 분석을 이용하여 갱년기 골다공증의 뼈 미세구조와 뼈의 두께를 측정 한 결과, 난소절제군에 비해 Loganin (10mg/kg/day) 12주 투여(구강 투여)후의 골밀도(BMD)와 뼈 미세구조 치밀도와 뼈의 굵기가 현저하게 증가되어 있음을 확인하였음.



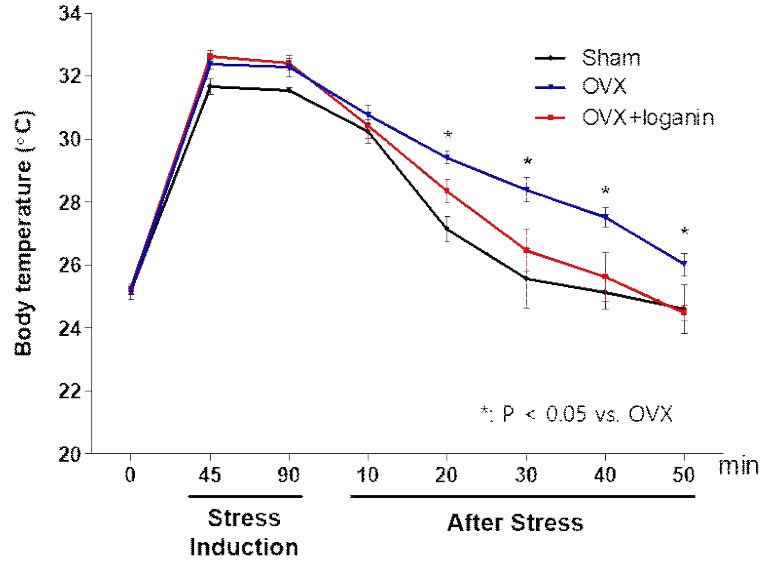
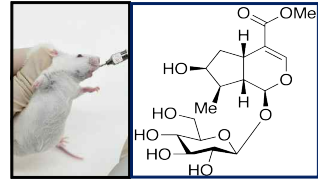
(갱년기 마우스 모델에서 Loganin 투여 후 Micro-CT 및 뼈 미세구조 치밀도 분석 결과. 부피율(% bone volume; BV), 해면골소주 두께(trabecular thickness; Tb.Th), 해면골소주 수(trabecular number; Tb.N), 해면골소주 공간(trabecular spacing; Tb.Sp. *, P<0.05 vs OVX)

- 산수유의 효능성분인 Loganin 10mg/kg/day을 갱년기 마우스 모델에 투여 12주 후 마우스의 자궁을 적출하여 모양, 크기, 굵기, 무게를 관찰함. 난소절제군과 뼈 건강에 좋은 양성 대조군인 SrCl₂ 투여군은 Sham과 E2 투여군과 비교하여, 자궁의 얇고 작으며 자궁 절단면을 H&E 염색한 절단면 굵기가 가늘었음. 하지만 Loganin 투여군에서 갱년기에서 나타나는 자궁수축 및 퇴화를 현저하게 억제하였음.



(갱년기 마우스 모델에서 Loganin 투여 12주 후의 자궁의 형태와 두께 분석결과)

- 결론적으로, 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganin은 혈중 여성호르몬 분비를 촉진 시키며, 자궁 수축 및 퇴화를 억제시키며 골다공증 개선에 효과가 있음을 밝혔다. 이러한 결과로부터, 산수유칠해목복합추출물의 여성 갱년기 증상 개선 효능을 나타내는 유효성분(active ingredient)이 Loganin이라는 사실이 명확하게 밝혀짐.
- 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganin의 대표적인 여성 갱년기 증상인 안면홍조 개선 효과 분석
- 여성갱년기 증후군에서 나타나는 가장 대표적인 증상이 안면홍조(hot flash)로 알려져 있음. 래트를 이용하여 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganin의 안면홍조 개선 효능에 대해 조사함.
 - 정상 래트(Sham), 난소절제 갱년기 모델 래트(OVX), OVX 래트에 Loganin 구강투여(5 mg/kg/day 1주), 3가지 군에 스트레스유도 후의 꼬리 온도를 측정하는 실험을 수행함. 정상 래트는 빠르게 체온이 하강하였으나, OVX 래트의 체온은 천천히 내려왔으며, Loganin 투여 OVX 래트는 비투여 OVX 래트에 비해 체온 하강 속도가 유의하게 빠른 것을 확인함. 이러한 결과는 산수유칠해목복합추출물의 기능성원료가 안면홍조에 유효한 효능이 있음을 시사함.



(여성 갱년기 모델 랫트를 이용한 산수유복합추출물의 효능성분인 Loganin의 안면홍조 개선 효과 실험 결과)

□ 산수유복합추출물의 인체적용시험 결과

○ 인체적용시험 기능성 평가 원칙

- IRB 승인 획득
- 인체적용시험은 이중맹검법, 플라시보 대조법, 무작위 배정법 적용
- 시험 목적 설정 : 목적의 적합성, 합리성, 명확성 등
- 연구대상자 선정, 제외 기준 설정: 해당 기능성에 적합한 대상자 그룹 선정
- 실험에 대한 충분한 이해 및 동의 획득
- 시험물질 용량 선정
- 대조군/시험군 선정 : 정확한 대조군 분리 및 진행, 무작위 배정
- 기능성 바이오마커: 해당 기능성 검증에 적합한 바이오마커 선정 (작용기전별, 시험관시험, 동물시험 평가법과의 상관성 검토)
- 식이 가이드라인 설정, 연구대상자의 최적 순응도 관리
- 결과 판정 기준 : 시험 전 명확히 제시 필요, 목적에 적합해야 함
- 모니터링 방법 적합성, 시험기간 내 이상반응 모니터링
- 시험 중지 또는 endpoint 설정 적합성

○ IRB 심의 결과 통보서



심의 결과 통지서

우 16499 수원시 영통구 월드컵로 164번지 아주대학교병원 별관 5층 기관연구관리심의실 / ☎ 031-219-4061 / 전송 031-219-4062 / 담당 최수경

수신	연구책임자	주남석	연구위원회	나인비
			연구비지원기관	나인비
			임상시험대행기관	네오뉴트라(주)

2018년 05월 02일에 접수된 연구계획서의 의뢰에 대하여 기관연구관리심의위원회에서 정기심의를 통해 아래와 같이 결정하였음을 통지합니다.

연구 승인번호	AJIRB-MED-FOD-18-107	임상시험 단계	
연구과제명 및 번호	경년기 증상 개선에 대한 COEC의 유효성 및 안전성 평가를 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험		
연구 예정기간	최초 승인일로부터 ~ 2019년 06월 30일		
승인일자	2018년 05월 17일		
지속성의 보고주기	<ul style="list-style-type: none"> ○ 경도의 위험성 또는 안전한 연구-년 1회(12개월 마다) ○ 중도의 위험성을 내포한 연구-분기별 또는 년 2회(6개월 마다) ○ 예측 불가능 또는 예측 가능한 심각한 위험을 내포한 연구-(예)의 피험자 연구 종료 시 또는 단계 별 연구 종료 시) ○ 기타 		
IRB 승인 유효 만기일			
연구책임자	주남석		
연구위원회	나인비		
연구비 지원기관	나인비		
임상시험 대행기관	네오뉴트라(주)		
위원회 심의			
심의일자	2018년 05월 17일	심의 장소	활방센터 6층 회의실 1
심의 결과	<input type="radio"/> 승인 <input checked="" type="radio"/> 시정승인 <input type="radio"/> 보완후 신속심의 <input type="radio"/> 보완후 정기심의 <input type="radio"/> 부결 <input type="radio"/> 사전조정		

Date: 2018/05/14

주소 : 02841 서울특별시 성북구 인촌로 73(안암동5가) TEL : 02) 920-6566, 6086

심사결과 통보서

접수번호	K2018-0781-001				
IRB No.					
과제명	경년기 증상 개선에 대한 COEC의 유효성 및 안전성 평가를 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험				
연구책임자	소속	신부인과	직위	교수	성명
의뢰자	소속	주식회사 나인비			
연구 상세분류	생물윤리법	인간대상연구			
	연구대상	건강기능식품			
	연구구분	대조군연구, 위약대조군, 눈가림여부, 이중눈가림			
	연구단계	해당없음			
심사유형	신규				
심사결과	시정승인				
서류접수일	2018-04-23	심사일	2018-05-10		
지속심사주기	1년	승인유효기간			
심사의견	<p>◆ IRB 알림사항</p> <ol style="list-style-type: none"> 본 연구의 위험수준: 저 위험 본 연구의 지속심사 주기: 12개월 예정된 자기 심사일: 2018.05.21(근무일 기준 12일) 전까지 제출 및 접수가능 하며, 마감일 이후 제출된 심사 신청서는 다음 심사일점으로 재 배정처리 함) 지적 재산권 관련 문서는 수정 후 최종본을 [답변이 필요한 경우]→지적사항답변서, 이의가 있을 경우→이의신청서] 방식으로 제출 하셔야 합니다. <p>◆ IRB 지적사항</p> <ul style="list-style-type: none"> 연구정보 탭 IRB에서 결정된 본 연구의 위험도는 Level II 위험(저 위험 : 최소 위험에서 약간 증가)이므로 연구정보에서 해당 부분 수정 필요 합니다. 요약정보 탭 입력 내용을 포함한 연구계획서(본 지적사항으로 입력된 연구요약내용이 변경 되었다 수정 입력 필요 함) (연구계획서는 지적사항을 반영하여 변경되는 Ver. 번호를 수정하여 제출하여 반드시 답변서 없이 (첨부) 탭에 업로드) (변경되는 문서 별 상세한 변경대비표가 필수로 제출 필요하며, 본원 표준 양식으로 작성하여 [변경대비표] 탭에 업로드) 동일시험에서 산수유열매추출물과 까마귀나무열매추출물을 7:3으로 혼합한 "산수유추출물동복합물"이 경년기 개선에 뛰어난 효능을 나타내는 것으로 확인하였다고 하였는데 연구 배경에 대한 강력한 이력을 위하여 배합비율에 대한 구체적인 동물실험 데이터를 같이 연구계획서에 제시 필요 합니다.(같이 제출된 18의 사항은 확인 하였으며 연구계획서에 추가 기술 필요) COEC를 어떠한 공정 과정을 거쳐 만들어지는지 구체적인 기술이 필요 합니다. (GNP 증명에 대한 추가 				



고려대학교의료원 연구대상자보호 프로그램 표준운영지침 Ver. 1.1



Protocol Synopsis

Title of Study	여성경년기 증상 개선에 대한 산수유추출물동복합물의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험
Sponsor	㈜나인비
CRO	㈜네오뉴트라
Date	2017.03.07
연구목적	본 인체적용시험은 경년기 여성을 대상으로 산수유추출물동복합물을 섭취하였을 때 대조식물(placebo)과 비교하여 경년기 증상 개선에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 계획되었다.
연구 디자인	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
연구대상	경년기 증상을 호소하는 폐경기 여성
모집 포함자수	100명(시험군 : 대조군 = 1 : 1)
섭취기간	12주
선정기준	(1) 마지막 생리 후 1년 이상 경과한 만 40세 - 만 60세 여성 (2) Kupperman index 점수가 20 이상인 자 (3) 시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험의 참여를 동의하고, 서면 동의서(informed consent)를 작성한 자
제외기준	(1) 체질량 지수 (BMI : Body Mass Index)가 30kg/m ² 초과인 자 (2) 3개월 이내에 여성호르몬 등의 호르몬제제 또는 유사 호르몬제제(식물추출물 등)를 사용한 자 (3) 자궁암, 자궁내막암, 유방암 또는 성호르몬 관련 암 등의 과거력이 있거나 현재 병력이 있는 자 (4) 최근 1년 이내 심한 편두통이 있거나, 혈관색전증, 뇌혈관질환, 심근경색, 불안정형 협심증을 진단 받았거나 관상동맥 성형술을 시행한 과거력이 있는 자 (5) 현재 항우울제 등 정신신경계 약물을 복용중인 자 (6) 폐경 1년 이후 부정형 자궁출혈이 있는 자 (7) 조절되지 않는 고혈압 환자(160/100mmHg 이상, 일상시험대상자 10분 안정 후 측정기준) (8) 혈당이 조절되지 않는 당뇨병 환자(공복 혈당 180mg/dL 이상 또는 3개월 이내에 당뇨로 인해 약제를 새로 시작하는 경우) (9) 조절되지 않는 갑상선 질환이 있는 자(주치의에 의해 본 인체적용시험에 참여가 가능하다고 판단되는 자는 참여 가능) (10) 약물이나 알코올 남용자 (11) ALT 또는 AST가 시험기간 정상 상한치의 3배를 초과하는 자 (12) Creatinine이 시험기간 정상 상한치의 2배를 초과하는 자 (13) Mammography/PAP smear 상 임상적으로 유의한 이상 (BI-RADS Category 0 또는 3 이상, PAP smear의 경우 ASCUS까지는 이상이 없음)이 확인되는 자(단, BI-RADS Category 0인 경우 시험자 판단 하에 등록 가능)

연구진행 일정표

Period	Screening ¹⁾	Active Treatment ²⁾			
		1	2	3	4
Visit		1	2	3	4
Week		-2	0	6	12
Window period ²⁾				+/- 7	+/- 5
서면동의서	p				
인구학적 조사 ³⁾	p				
병력 및 약물투여력 조사 ⁴⁾	p	p			
이학적검사	p		p	p	
신체 계측	신장, BMI	p			
	체중	p		p	p
출력징후(혈압, 맥박) 측정	p		p	p	
식자시도 및 식이조사 ⁵⁾		p	p	p	
말상병리검사 ⁶⁾	p			p	
Mammography/PAP smear ⁷⁾	p				
유효성 평가	(Modified) KMI	p		p	
	ALP	p		p	p
	OC		p	p	p
	Urine NTx		p	p	p
안전성 평가	※		p		p
	자궁내막투과		p		p
선정기준/제외기준 확인	p	p			
무작위배정		p			
시험식품 및 대조식품 처방		p	p		
이상반응 확인			p	p	
순응도 확인			p	p	
병용약물 및 병용요법 변화 확인			p	p	

○ 산수유칠해복합추출물의 여성 갱년기 건강 인체적용 시험 진행 상황

		· 의학용 의료기기 임상시험 CRO · 건강기능식품 인체적용시험 CRO · 개별인정 인허가 대행 · GI(Glycemic Index) Test			
Sponsor	㈜나인비	Protocol No.	NB_COEC-M	Report Date & No.	2020.08.10(월) 26차
Study Title	갱년기 증상에 대한 COEC의 유효성 및 안전성 평가를 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험				

1. Enrollment Status (2020년 8월 10일(월) 현재)

- 1.1. 당초 등록 일정
 > 2019년 03월

1.2. 시험대상자 등록 현황(표)

Center	Planned Enrollment	Screening	S/F	Randomization n (%)	Active	Drop out	Completed
고려대학교 안암병원	80+1 [‡]	103	13	90(111%)	0	7	83
아주대학교병원	46	42	6	36(78%)	0	5	31
Total	126+1	145	19	126(99%)*	0	12	114

[‡] 선정/제외기준 위반으로 추가 등록: 1명 필요

* 등록마감(2020.03.09)

	고려대학교 안암병원	아주대학교병원
FPI (First Patient In)	2019-01-02	2018-08-31
LPI (Last Patient In)	2020-03-09	2020-01-08
LPO (Last Patient Out)	2020-05-28*	2020-04-01

*2020년 5월 28일(목)에 마지막 대상자의 마지막 방문이 완료되어 연구가 종료되었습니다.

2. 연구진행 현황 (2020년 8월 10일(월) 현재)

2.1. IRB 진행 현황

1) 초심의

실시기관	심의 상태	접수일	심의일	결과	PT	CRF	ICF	IB	승인 유효기간
고려대학교 안암병원	초심의	2018.04.23	2018.05.10	시정승인	1.0	1.0	1.0	1.0	-
	시정승인	2018.05.18	2018.05.21	승인	1.1	-	1.1	-	~2019.05.20
아주대학교병원	초심의	2017.05.02	2017.05.17	시정승인	1.0	1.0	1.0	1.0	-

Sponsor	쥘나인비	Protocol No.	NB_COEC-M	Report Date & No.	2020.08.10(월) 26차
Study Title	갱년기 증상에 대한 COEC의 유효성 및 안전성 평가를 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험				

- 지하철 1호선 포스터 광고(2019.07.03~2019.08.02)

2) 아주대학교병원

① 원내광고

- 원내 직원게시판에 포스터 게재(2019.02.11)

② 원외광고

- 이조커백션 광고 업체를 통한 모집 공고: 2019.04.15부터 시작

- 지하철 1호선 포스터 광고(2019.07.03~2019.08.02)

2.8. CRF수거 현황 및 DM 진행 현황

1) CRF 기록, SDV 완료/수거: 2020년 6월 12일(금)

2) Data Management(Double Entry, Matching, Validation, Medical Coding, Quality Check, Database Lock) 및 Statistical analysis: 현재 진행 중임

3. 연구진행 계획

3.1. 연구진행 예상일정

➢ 등록기간 : 2018년 07월 ~ 2020년 3월

➢ 시험종료 : 2020년 06월

➢ DM/STAT/CSR : 2020년 09월

3.2. IRB 진행 계획

➢ DM 및 Statistical analysis 후 CSR 작성할 예정입니다.

➢ 종료 보고 진행 예정입니다.

3.3. 모니터링 진행 계획

1) 고려대학교 안암병원: 종료 모니터링은 연구담당자와 일정 조율하여 진행할 예정입니다.

2) 아주대학교병원: 종료 모니터링은 연구담당자와 일정 조율하여 진행할 예정입니다.

Blind Review Meeting Agenda

Protocol No.	NB_COEC-M			
Protocol Title	갱년기 증상에 대한 COEC의 유효성 및 안전성 평가를 위한 12주, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 인체적용시험			
Sponsor	㈜나인비	CRO	네오뉴트라㈜	
Date		Location		
1. 시험대상자 등록현황				
1) 계획된 시험대상자 수				
	시험군	대조군	총 시험대상자 수	
최종 평가 레수 (PP Set)	50	50	100	
Drop-out(20%) 고려 레수	63	63	126	
2) Status				
Status	고대안암병원 (01)	아주대병원 (02)	합계	Subject
Screened	103	42	145	
Screen Failed	13	6	19	
Randomized	90	36	126	
Dropped-out	7	5	12	V2이후: 01-S007,01-S008, 01-S016, 01-S070, 01-S072, 01-S092, 01-S093, 02-S027, 02-S028, 02-S033 V3이후: 02-S024, 02-S029
Completed	83	31	114	
2. 인체적용시험계획서 위반사항(PD/PV)				
1) 선정/제외기준 위반				

○ 유효성평가 기준 : 쿠파만갱년기지수(KMI), 갱년기정도평가지수(MRS)

증상	증상정도				기준치	점수
	없음	약간	보통	심함		
안면홍조(얼굴 화끈 거림)	1	2	3	4	X4	
발한(등 뒤로 땀이 흐름)	1	2	3	4	X2	
불면증	1	2	3	4	X2	
신경질	1	2	3	4	X2	
우울증	1	2	3	4	X2	
어지럼증	1	2	3	4	X1	
피로감	1	2	3	4	X1	
관절통, 근육통	1	2	3	4	X1	
두통	1	2	3	4	X1	
가슴두근거림	1	2	3	4	X1	
질 건조, 분비물감소	1	2	3	4	X1	

No.	증상	증상정도				
		없음	약간	적당	심함	매우 심함
1	안면 홍조, 발한	0	1	2	3	4
2	가슴 두근거림	0	1	2	3	4
3	불면증	0	1	2	3	4
4	우울증	0	1	2	3	4
5	신경질	0	1	2	3	4
6	공황 상태	0	1	2	3	4
7	피로감(신체적·정신적)	0	1	2	3	4
8	성관계 불편	0	1	2	3	4
9	배뇨 이상	0	1	2	3	4
10	질 건조감	0	1	2	3	4
11	관절·근육 불편감	0	1	2	3	4
합계						_____ 점

* MRS는 갱년기 증상을 평가하는 여러 가지 지표 중 가장 많이 사용되는 평가 지표이다. 국내뿐만 아니라 세계적으로도 많이 활용하는 지표로, 대표적인 증상 몇 개를 문항으로 구성한 뒤 점수를 매겨 판단한다.

○ 인체적용시험 결과 및 향후 계획

- 인체적용시험 등록자: 126명
- 인체적용시험 완료자: 114명
- 현재 진행 상황: 시험결과 raw data 분석
- 향후 일정 1: 2020년 10월 시험군, 위약군의 피험자 눈가림 해제
- 향후 일정 2: 2020년 11월 1차, 2차 유효성 평가 분석
- 향후 일정 3: 2021년 1월 원료표준화, 독성시험, 인체적용시험 종합 정리 후 식품의약품 안전처 개별인정형 기능성 원료 신청

□ 산수유복합추출물을 활용한 제품 개발 및 사업화

○ 본 연구에서 개발된 산수유추출물과 칠해목추출물을 활용한 새로운 건강기능식품 및 일반 건강식품 개발

① 건강기능식품

- 제품명: 지애본
- 주원료: 홍삼추출물, 비타민 D
- 핵심부원료: 산수유복합추출물, 영지버섯, 노루궁뎅이버섯, 맥문동 등
- 기능성: 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강, 항산화, 혈액흐름 개선, 피로개선에 도움
- 제형: 액상스틱

- 규격: 15 g×30포×2개(총 60포, 60일분)
- 1일 섭취량: 1포
- 권장 소비자가: 16만원



발급번호 : 1210-JILT-2210-1L40-SB7T

제 2017288019314 호

건강기능식품 품목제조신고증

○ 영업허가(번호) : 제 20172880193 호

○ 업 소 명 : 극동에치팔 주식회사 2공장

○ 소 재 지 : 충청남도 예산군 산탄1길 144

○ 영업의 종류 : 건강기능식품전문제조업

○ 제 품 명 : 지애본(知愛Bone) (유형: 홍삼, 비타민D)

제조방법·원료나 성분의 명칭과 함량·제품의 형태·기준과 규격: (뒤쪽 작성)
 「건강기능식품에 관한 법률」 제7조와 같은 법 시행규칙 제8조에 따라 건강기능식품품목제조신고를 수리합니다.

2018년 07월 26일

대전지방식품의약품안전청장

분서확인번호 : HMKK-1345-1921-SAXB

시험·검사성적서

발행번호	R20180919-0127	접수번호	180120488-001	
검사완료일	2018-09-19	접수연월일	2018-09-06	
제품명	지애본(知愛Bone)			
품목제조번호	음료제조신고번호 2017288019314			
유형	제품	품명	홍삼비타민D	
제조(수입)일	2018-08-27	유통(유통유지)기한	2020-09-26	
의뢰자	성명	간영옥	업체명	극동에치팔(주) 2공장
	소재지	충청남도 예산군 산탄1길 144	주소번호	연호로
제출품	업체명	극동에치팔 주식회사 2공장	제조국	한국
	소재지	충청남도 예산군 산탄1길 144		
시험 검사목적	식품 자가품질확인검사			

시험·검사 항목 및 결과

시험·검사 항목	시험·검사 기준	시험·검사 결과	판정	비고
비타민D(μg)	80 이상 180 이하	90 μg (13.5 mg / 15 g)	합격	표시량 : 15 μg / 15 g
진세노사이드(g/g, 90% 이하)	80 이상	197 μg (5.9 mg / 15 g)	적합	표시량 : 3 mg / 15 g

시험장 : 적합
 시험장사명 : 강수환, 배대환
 시험검사책임자 : 권수일

비고 : KP0141801

※ 위 판정은 의뢰한 시험·검사 항목만을 대상으로 한 것입니다.
 ※ 시험의 부속한 경우 시험·검사 항목 및 결과에 대한 열거는 가능하지 않습니다.
 ※ 검사결과를 공개하거나 불기·모정 등에 표시할 때에는 시험·검사결과 전체 내용을 모두 표시하여야 합니다.
 ※ 식품·의약품의 시험·검사 등에 관한 법률 제11조제2항 및 같은 법 시행규칙 제12조제4항제1호에 따라 위와 같이 시험·검사성적서를 발급합니다.

2018년09월19일

(주)한국분석기술연구원

601839 부산시 동구 대영로 267 한국분석기술연구원 | T:051466-1231 | F:051466-3298

본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며 식품안전정보포털(<http://www.foodsafetykorea.go.kr/>) 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

제품 위탁 제조 발주서

1. 제품명: 지애본
2. 원료: 6년근 홍삼농축액(진세노사이드), 비타민 D
3. 제품규격: 15g 액상스틱(첨부 견적서 참고)
4. 포장 단위: 60포/박스
5. 제품 포장: 액상스틱, 20포씩 내부 박스 포장 및 외부 지함 포장
6. 제품단가: 15,330원(부가세 별도)
7. 발주량 3,000박스(180,000포)
8. 총액: 45,990,000원(부가세 별도)

2018년 07월 23일

발주처: ㈜나인비

대표이사 정선용



극동에치팜(주) 귀하

“홍삼 그 이상의 효능을 담은 프리미엄 건강기능식품”

1. 제품명: 지애본(Dietary Supplements for Memory Improvement, Bone health, Immunity Enhancement, Antioxidation, and Blood Flow Improvement)
2. 제품 설명: 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강, 항산화, 혈액흐름 개선, 피로개선에 도움을 줄 수 있는 건강기능식품
3. 제품의 구성:
 - ① 기능성 원료: 6년근 홍삼, 비타민 D₃
 - ② 핵심 부원료:
 - ✓ 산수유추출물(국산), 노루궁뎅이버섯추출물(국산), 맥문동-영지버섯추출물(국산), 상어연골추출물, 대추농축액, 사양벌꿀, 복합황금추출물, 프락토올리고당, 비타민과 미네랄(비타민 B2, B6, B12, C, 칼슘, 마그네슘, 아연)
4. 제품의 특징:
 - ✓ 6년근 홍삼과 비타민 D의 기능성원료에 더해 본사 개발의 약용식물 추출물들이 최적의 배합으로 함유되어 있어, 일반 홍삼제품과 차별화된 제품
 - ✓ 최상급의 국산 원료를 사용하여 안전하고 효능이 좋은 프리미엄 제품
 - ✓ 아주대학교 의과대학 소속 연구팀이 장기간의 연구로 개발한 우수한 제품
 - ✓ 1일 1포로 섭취가 용이하고 맛이 좋은 프리미엄 액상스틱 제품(60일분)
6. 추천 드리는 분: 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강이 필요한 중·장년 및 노년층



주식회사 나인비 (www.nineb.co.kr 070-7882-1684)

“자연의 선물로 건강을 담다”

② 일반 식품

- 제품명: 백년산수유-한그루
- 주원료: 산수유복질해목잎복합추출분말
- 핵심부원료: 우슬금앵자추출물
- 제형: 정제
- 규격: 15 g×30포×2개(총 60포, 60일분)
- 1일 권장 섭취량: 4정
- 권장 소비자가: 3만원



식품(식품첨가물) 품목제조보고서

보고인	성명(법인명)	생년월일(법인번호)		
	주소	전화번호		
영업소	명칭(상호)	주소		
	국등록번호(주)	소재지		
충청남도 예산군 오가면 월곡1길 117				
제품정보	식품의 유형	과일유	영양등록번호	20010474035
	제품명	백년산수유-한그루		
	유통기한	제조일로부터 24개월까지		
	품질유지기한	제조일로부터 24개월까지		
	부패성 또는 산변성 여부	부패성/ 산변성 여부		
	색도 불립	부패성/ 산변성 여부		
	보관방법 및 포장재질	부패성/ 산변성 여부		
포장량 및 포장단위	원료명(영양성) / 800mg * 30정, 800mg * 60정, 800mg * 90정, 800mg * 120정, 800mg * 150정, 800mg * 180정, 800mg * 240정, 800mg * 360정 등			
	성상	과미, 이취가 없는 미질색의 정제된 정제		
고용량/저용량 식품 해당 여부	[]에 []아니오 []해당 있음 []에 []아니오			
기타	본기원이 경관된 제품은 성취하지 않습니다. 원산부, 수유부, 특이물질, 알러르기 유발의 경우 개인에 따라 과민반응을 나타낼 수 있으므로 원료를 확인 후 섭취하십시오.			

* '식품위생법' 제37조제5항 및 같은 법 시행규칙 제45조제1항에 따라 식품(식품첨가물) 품목제조 보고서를 보고합니다.

2018년 08월 31일
보고인

충청남도 예산군수 귀하

품목보고번호	20010474035-885
처리부서	행정복지국 교육체육과
처리장소	충청남도 예산군수 귀하
처리일자	2018년 09월 03일



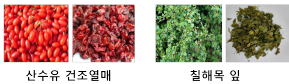
본 증명서는 인터넷 상에서 품목정보에 식품안전정보포털(www.foodsafetykorea.go.kr) 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

NINEB 이주대학교 기술지주사 제1호 지회사

“신선이 먹는 슈퍼 푸드 산수유”

1. 제품명: 백년산수유-한그루(Congrated Extract of Cornus fruit & Ribes fasciculatum)
2. 제품 설명: 산수유,철해목의 고농축 추출분말을 함유한 식품
3. 제품의 특징:

① 양평, 이천지역 고목의 산수유와 고산지역의 철해목(까마귀밥나무)잎을 사용하여 건강에 좋은 성분이 최대로 함유되도록 제조한 제품. **본사 특수 추출법으로 제조한 고농축 산수유,철해목 함유 : 건조열매를 침출하여 우려낸 추출액을 농축 후 건조-분말화 (건조열매를 갈아서 만든 일반 분말 제품과 차별화된 다름)**



- ② 산수유에는 말산, 주석산, 사과산, 로가닌, 모로니사이드, 코로닌, 타닌, 사포닌, 안토시안 등의 건강에 좋은 다양한 성분들이 풍부하게 함유되어 있음
- ③ 산수유는 다량의 비타민과 미네랄 등을 함유한 건강식품(Super Food)

비타민B6	비타민C	칼슘	
약 12배	약 9배	약 42배	
약 11배	약 4.5배	약 35배	
약 10배	약 3.7배	약 35배	

<산수유와 다른 슈퍼푸드의 성분 비교(출처: 농촌진흥청 농식품종합정보시스템)>

- ④ 동의보감, 본초강목 등에 '산수유'의 신장보호, 자양강장, 원기회복, 피로회복, 등의 효능이 알려져 있음
 - ⑤ 건강에 좋은 최상급의 원료(산수유, 철해목, 우슬, 금영자)가 최적의 조합으로 고농도로 함유되어 있음
4. 추천 드리는 분: 건강증진과 기력증진을 요하는 중장년 및 노년층

주식회사 나인비 (www.nineb.co.kr 070-7882-1684)
“자연의 선물로 건강을 담다”

제품 위탁 제조 맡주서

1. 제품명: 백년산수유-한그루
2. 원료: 산수유까마귀밥복합추출분말(80%)+쇠부룻등앵자복합추출분말(20%)
3. 제품규격: 800 mg(산수유등 복합추출물 500mg 함유) 정제
4. 포장 단위: 1병당 120정
5. 제품 포장: 별 표인 스티커 부착 및 외부 박스 포장
6. 제품단가: 3,800원(부가세 별도)
7. 말주량 10,000병(1,200,000정)
8. 총액: 38,000,000원(부가세 별도)

2018년 08월 29일

맡주처: ㈜ 나인비

대표이사 정선용 (인)

제조방법



원료

산수유



《동의보감》

《향약집성방》

《동의보감》 《향약집성방》 등에 의하면 강음(強陰), 신정(腎精)과 신기(腎氣)보강, 수렴 등의 효능이 있다고 함. 두통·이명(耳鳴)·해수병, 해열·월경과다 등에 약재로 쓰이며 식은땀·야뇨증 등의 민간요법에도 사용됨. 차나 술로도 장복하며, 지한(止汗)·보음(補陰) 등의 효과가 있다고 알려짐

출처: 두산백과

까마귀밥나무잎

- 옷이 울랐을 때 효과가 우수해서 "칠해목"이라고 불리게 됨
- 예로부터 생진지갈(生津止渴), 청열(淸熱), 통경(通經) 등의 효능이 있음
- 월경부조(月經不調), 월경복통(月經腹痛) 등에 효과가 있음

출처: 한국전통저서포털



(단위: 100g / 영양기준: mg / 열량기준)

	산수유	토마토	블루베리	아로니아	석류
칼슘	63	9	9	33	6
칼륨	621	250	70	185	242
비타민 B ₃ (니아신)	3.083	0.311	0.317	0.56	0.395
비타민 C	72.15	14.16	-	2.63	7.08
비타민 E	4.27	0.34	1.16	1.68	2.58

출처: 농촌진흥청 농식품종합시스템

산수유와 다른 원료의 성분 비교

칼슘 석류의 10배

칼륨 블루베리의 10배

비타민B₃(니아신) 블루베리의 9배

비타민C 아로니아의 27배

비타민E 토마토의 12배

출처: 농촌진흥청 농식품종합시스템

□ 연구결과 요약

- 산수유추출물과 칠해목추출물위 최적배합 조건을 7:3으로 설정하여, 2가지 지표성분(loganin, 4-hydroxybenzoic acid)의 함량 결정 및 원료표준화 완료, 제조공정별 조건 확립, in vitro 및 in vivo 효능 검증 완료, 동물 독성시험에서의 무독성 확인, 인체 최적 섭취용량(1.6g/일) 결정, 효능성분(Loganin)의 갱년기 증상 개선 효과에 대한 작용기전 규명, 대량생산 공정 확립, 인체적용시험(126명 등록, 114명 완료)를 모두 성공적으로 마쳤으며, 현재 인체적용시험 결과분석을 진행하고 있어 향후 3개월 이내에 식약처에 기능성 원료 개별인정을 신청할 계획임.
- 본 연구에서 개발된 기능성 원료를 부원료로 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품을 출시하여 판매를 통한 사업화를 수행하였음.
- 특허출원 및 등록, 논문게재, 학술발표, 제품개발, 홍보전시, 매출발생, 고용창출, 인력양성, 투자유치 등의 대부분의 정량적 성과를 목표보다 초과 달성하였음.

3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

3-1. 목표

- 전문가 자문회의: 건강기능식품 개별인정 관련 전문가 자문회의를 연구 개시시점에서부터 주기적으로 개최하고 연구 진행단계별 자문을 받아 이를 연구개발에 적극 반영
- 기능성 원료의 효능극대화: *in vitro* 효능평가를 통해 산수유 추출물의 갱년기증상 개선 효능에 시너지 효과를 낼 수 있는 맥문동 추출물의 최적 배합조건 조사
- 기능성 원료의 원료표준화 및 QC 조건 확립: 기능성 식품소재의 개별인정에 적합한 원료표준화와 지표성분 함량결정 및 QC 조건 확립
- 동물 유효성 평가: 갱년기 모델마우스(난소절제 마우스)를 이용한 *in vivo* 유효성 평가를 통한 기능성원료의 최종 배합비율 결정 및 인체적용시험 최적 섭취 용량 결정
- GLP 수준 독성시험: 랫트와 비글견을 이용한 독성시험을 통해 인체 안전성 평가
- 인체적용시험(임상시험): 기능성원료로 제작한 시험용 식품의 인체 안전성 및 유효성 평가 인체적용시험
- 효능성분의 작용기전 규명: 기능성원료 효능성분의 갱년기증상 개선 효과에 대한 작용기전을 규명하여 개별인정 신청 시와 사업화 시의 과학적 근거 자료로 활용
- 개별인정 신청: 결과종합 및 전문가 컨설팅을 통한 식약처 개별인정 신청
- 원재료 수급방안 구축: 표준화된 고품질 원료의 수급대책 마련
- 기능성 원료를 사용한 식품 개발 및 사업화: 기능성 원료를 이용한 일반 건강식품 개발 및 생산 판매

3-2. 목표 달성여부

○ 정성적 목표 달성도

연구 목표	연구 결과
• 전문가 자문을 통한 연구 개발 및 사업화 전략 수립	• 건강기능식품 개발과 사업화 관련의 다양한 분야의 전문가 자문을 통해 연구개발 전주기 전략 수립 및 사업화를 위한 비즈니스 모델을 구축함.
• 기능성 원료의 원료 표준화(지표성분 설정)	• 20~30% 주정 추출의 산수유와 칠해목의 지표성분과 함량을 설정하였음.
• 기능성 원료의 제조공정 표준화 및 기준규격 설정	• 산수유와 칠해목의 제조공정별 표준화 및 기준 규격을 설정하였으며, 공인인증기관(한국기능식품연구원)으로부터 3 lot의 기능성 원료에 대한 지표성분 함량에 대한 인증을 받음.
• 기능성 원료의 효능 최적화를 위한 최적 배합 조건 확정	• 산수유와 칠해목의 다양한 조합의 효능 평가를 통해 최적 배합비(7:3)를 설정함.
• 동물실험 IRB 승인 및 동물시험 유효성 평가	• 아주대학교 동물시험센터의 IRB 승인(2016-0062)을 취득하여, 난소절제마우스를 이용한 산수유복합추출물의 <i>in vivo</i> 효능평가를 수행함.

• 동물실험 결과 종합 및 인체 최적량 결정	• 난소절제마우스를 사용하여 원료표준화된 원료의 유효성을 검증하였으며, 인체 최적 섭취량(1.6g/일)을 결정함.
• GLP 수준 동물 독성시험 시행	• 단회투여 및 반복투여 독성시험(랫트), 최대내성용량시험(비글견), 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험의 GLP 수준의 독성시험을 완료하여 독성이 없음을 확인함.
• 기능성 원료 대량 생산 시스템 구축	• 국내 최대의 건강기능식품 기능 원료 제조회사인 SK바이오랜드(주)와 공동으로 산수유복합추출물의 대량생산 공정과 QC 시스템 구축을 완료함.
• 인체적용시험 IRB 신청 및 승인	• 위탁연구기관인 네오뉴트라(주)에서 CRO를 맡아 고려대안암병원과 아주대병원에서 인체적용시험 IRB 승인을 받음.
• 인체적용시험 피험자 모집 및 임상시험 시행	• 인체적용시험은 고려대안암병원 산부인과와 아주대병원 가정의학과에서 시행하였으며, 총 126명의 피험자가 등록하여 114명이 임상시험을 완료함.
• 인체적용시험 완료 및 결과 분석	• 금기약물 복용 이력, 검사위반 이력, 부작용 이력, 섭취 순응도, 1차 유효성 평가 항목, 2차 유효성 평가항목, 혈액학적 이상 평가 등의 인체적용시험 결과의 분석이 거의 완료됨.
• 효능성분의 작용기전 규명	• 산수유의 효능성분인 로가닌(LOGANIN)을 사용한 세포실험과 동물실험을 통하여 갱년기 개선 작용기전을 규명하였으며, 그 결과를 논문(nutrients)으로 발표함.
• 자료 종합 및 서류작성 후 개별인정 신청	• 개별인정 신청을 위한 원료표준화와 세포 및 동물 효능평가에 대한 결과는 모두 완료되었으며, 인체적용시험 분석 결과가 도출 되는 대로 개별인정을 신청할 계획임((2021년 1월 중 예상)
• 기능성 원료를 사용한 건강식품 레시피 개발, 완제품 생산 및 사업화	• 산수유추출물을 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)에 대한 레시피 개발을 통해 완제품을 제작하여 출시함.

○ 정량적 목표 달성도

성과 목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용-홍보		기타 (타 연구 활용 등)
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	건수	기술료	제품화	매출액	수출액	고용 창출	투자 유치		논문		학술 발표			정책 활용	홍보 전시	
												SCI	비SCI						
단위	건	건	건	건	백만 원	건	백만 원	백만 원	백만 원	명	백만 원	건	건	건	건	명	건	건	
가중치	5	5		10		35	15		10					10		5		5	
최종목표	1	1		1		1	20		1			1		5		2		2	
연구기간내 달성실적	2	2		1	15	2	53.95		12	3,300		6		7		7		5	
달성율(%)	100	100		100		100	100		100			100		100		100		100	

- 특허 출원: 2건
→ 국내특허 출원 1건, 미국출원 1건
- 특허 등록: 2건
→ 국내특허 등록 2건
- 기술이전: 1건
→ 국내 등록 특허의 기술이전: 아주대학교산학협력단에서 (주)나인비로 기술양도(15,000,000 원)
- 사업화(제품화): 2건
→ 산수유추출물 함유 제품인 지애본(기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강 등의 복합효능의 건강기능식품)과 산수유칠해목복합추출분말 함유의 백년산수유-한그루(일반 식품)
- 사업화(매출액): 5천 3백 9십 5만원
→ 사업화 제품 2종의 매출 및 관련 연구용역 등
- 고용창출: 12명
→ 연구기간 내 석박사급 연구인력, 영업 인력의 총 12명의 신규 고용
- 투자유치: 33억원
→ 신용보증기금과 3곳의 벤처캐피털(VC)로 부터 33억원의 투자 유치
- 논문(SCI) 게재: 6편
→ SCI급 국제 저명 학술지에 6편의 논문(과제번호 사사) 게재
- 학술 발표: 7편
→ 관련 분야의 학술대회에 7편의 포스트 발표
- 인력양성: 7명
→ 연구기간 내 총 8명의 대학원생졸업(석사학위 취득)
- 홍보전시 : 5건
→ 국내 및 해외에서 5건의 전시회 참가

3-3. 목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후 대책(후속연구의 필요성 등)

- 계획한 모든 정량적 목표를 초과 달성하였음.
- 인체적용시험 결과 분석이 완료되는 대로 ‘갱년기 여성건강에 도움이 되는 기능성 원료’로 식품의약품안전처에 개별인정 신청할 예정임(약 3개월 이내)

<대표적인 성과의 증빙 자료>

1. 특허 출원 및 등록

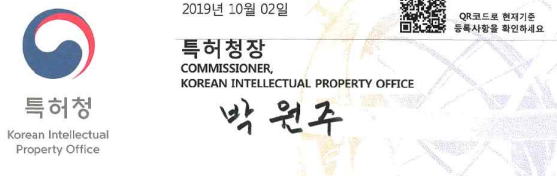
- 국내특허 등록



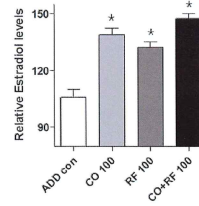
(19) 대한민국특허청(KR)	(45) 공고일자	2019년10월10일
(12) 등록특허공보(B1)	(11) 등록번호	10-2030495
	(24) 등록일자	2019년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(73) 특허권자	
A61K 36/185 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)	아주대학교산학협력단	
A61K 36/40 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)	경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)	
(52) CPC특허분류	주식회사 나인비	
A61K 36/185 (2013.01)	대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호(도룡동, 더.포엠)	
A23L 33/105 (2016.08)	(72) 발명자	
(21) 출원번호	10-2019-0023859	[Redacted]
(22) 출원일자	2019년02월28일	[Redacted]
심사청구일자	2019년02월28일	[Redacted]
(56) 선행기술조사문헌	KR1020150090295 A	[Redacted]
	Molecular nutrition & food research, 2015, 59(12), pp. 2419-2431*	[Redacted]
	김전규 "Pharmacological activity of Ribes fassciatum" 우식대학교 박사학위논문 (2012.8.)	[Redacted]
	"갱년기 여성 비만 예방 및 개선을 건강기능식품 개발" 인체보고서, 후원연구기관: 나인비 (발행년도 : 2017-08)	(74) 대리인
	*는 심사관에 의하여 인용된 문헌	특허법인태백

위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



(발명에 계속)
대표도 - 52



등록특허 10-2030495

등록사항	
특허	등록 제 10-2030495 호
특허권자 Patentees	아주대학교산학협력단(135871-*****) 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)
발명자 Inventors	주식회사 나인비(170111-*****) 대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호(도룡동, 더.포엠)

상기 질병목의 추출물 또는 산수유 추출물 및 질병목의 추출물은 세포 모델 및 갱년기 마우스 모델에서 여성호르몬인 에스트라디올 생성량을 증가시켜, 자궁 수축 및 퇴화 개선, 간 및 복부 지방조직에서의 지방세포 축적 및 크기 개선, 체중 및 체지방률 감소, 골 감소 억제 등의 효능을 나타내었다.

이러한 효능을 가진 상기 추출물을 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물로 이용함으로써, 자궁 수축 또는 퇴화, 지방간, 복부 비만, 체중 증가, 골다공증 등의 여성 갱년기 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 36/40 (2013.01)
A61P 5/24 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/302 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 11704103558010
분차명 농업축산의용분류
연구관리전문기관 농림축산식품부
연구사업명 농생명산업기술개발
연구과제명 산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 의약품 소재 및 제품 개발
기여율 1/1
유연기관 (주)나인비
연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31
유기예의뢰출 : 없음

- 해외특허(러시아) 등록



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ (19) RU (11) 2 697 672⁽¹³⁾ C1

(51) МПК
A61K 31/7048 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01)
A61P 15/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(52) СПК
A61K 31/7048 (2019.05); A23L 33/10 (2019.05); A61P 15/12 (2019.05)

(21)22) Заявка: 2018128198, 13.01.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 13.01.2017

Дата регистрации: 16.08.2019

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет: 13.01.2016 KR 10-2016-0004169

(45) Опубликовано: 16.08.2019 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.08.2018

(86) Заявка РСТ: KR 2017/000438 (13.01.2017)

(87) Публикация заявки РСТ: WO 2017/123030 (20.07.2017)

Адрес для переписки: 191036, Санкт-Петербург, а/я 24 "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):
ЧОН Сон-Ён (KR),
ПАК Ын Гук (KR),
КИМ Мун-Чхан (KR),
КИМ Джон Хён (KR)

(73) Патентообладатель(и):
НАЙН Б КО., ЛТД. (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: KR 101225566, 23.01.2013, WO 1989012626 A1, 28.12.1989, CN 101658626 A, 03.03.2010, RU 2491926 C2, 10.09.2013.

(54) Композиция для предупреждения, облегчения или лечения климактерического синдрома у женщин, содержащая логанин или его производные в качестве активного ингредиента

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения климактерических синдромов у женщин, содержащая логанин в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.
2. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения климактерических синдромов у женщин по п. 1, где климактерические синдромы у женщин вызваны снижением секреции эстрогенов.
3. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения климактерических синдромов у женщин по п. 2, где снижение секреции эстрогенов приводит к снижению уровня экспрессии рецепторов эстрогенов альфа в клетках ткани матки и повышению уровней белков инсулина и лептина в крови.
4. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения климактерических синдромов у женщин по любому из пп. 1-3, где климактерические синдромы у женщин

- 해외특허(미국) 출원

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address COMMISSIONER, U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE
P.O. Box 1515
Alexandria, Virginia 22313-1515
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING or 371(a) DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE RECD	ATTY DOCKET NO	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
16/803,968	02/27/2020	1655	785	2280-293	13	3

CONFIRMATION NO. 2001
FILING RECEIPT

90395
Revolution IP, PLLC
2000 Duke St.
Suite 300
Alexandria, VA 22314

000000011545793

Date Mailed: 03/17/2020

Receipt is acknowledged of this non-provisional utility patent application. The application will be taken up for examination in due course. Applicant will be notified as to the results of the examination. Any correspondence concerning the application must include the following identification information: the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF FIRST INVENTOR, and TITLE OF INVENTION. Fees transmitted by check or draft are subject to collection.

Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please submit a written request for a corrected Filing Receipt, including a properly marked-up ADS showing the changes with strike-through for deletions and underlining for additions. If you received a "Notice to File Missing Parts" or other Notice requiring a response for this application, please submit any request for correction to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections provided that the request is grantable.

Inventor(s)
Seon-Yong JEONG, Yongin-si, KOREA, REPUBLIC OF;
Eunkuk PARK, Suwon-si, KOREA, REPUBLIC OF;

Applicant(s)
NINE B CO., LTD., Daejeon, KOREA, REPUBLIC OF;
AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, Suwon-si, KOREA, REPUBLIC OF;

Assignment For Published Patent Application
NINE B CO., LTD., Daejeon, KOREA, REPUBLIC OF
AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, Suwon-si, KOREA, REPUBLIC OF

Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 90395


Domestic Applications for which benefit is claimed - None.

A proper domestic benefit claim must be provided in an Application Data Sheet in order to constitute a claim for domestic benefit. See 37 CFR 1.76 and 1.78.

Foreign Applications (You may be eligible to benefit from the Patent Prosecution Highway program at the USPTO. Please see <http://www.uspto.gov> for more information.)

REPUBLIC OF KOREA 10-2019-0023859 02/28/2019 Access Code Provided

2. 기술이전: 1건

기술실시보고서							
(단위 : 원)							
연구개발과제 현황	사업명	농생명산업기술개발사업		연구과제번호	117041-3		
	연구과제명	산수유복합추출물의 in vitro, in vivo 효능 검증					
	연구기관명	아주대학교산학협력단	연구책임자	██████	참여기업명	㈜나인비	
	연구협약일	2017.04.21	연구기간	2017.04.21 ~ 2020.06.30			
	연구개발비	정부출연금	기업부담금	기타 ()	계		
	120,000,000	0	0	120,000,000			
기술실시계약 및 성과활용 현황	계약(활용)명	기술이전계약서					
	계약(활용)일	2020.03.24.	실시(활용)기간	2020.03.24~2035.03.23			
	지재권 종류	특허등록	실시권 유형	양도			
	* 지재권이 특허(출원,등록) 인 경우	명 칭	여성 갱년기 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물				
		번호	10-2030495호(한국 등록특허)	일 자	2019.10.02.등록		
	실시(활용)기관	기관명	㈜나인비		기관유형	중소기업	
		주 소	대전시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호		대 표 자	██████	
		사업자번호	397-87-00415		전화번호	██████████████	
부서(담당자)		██████		e-mail	██████████████		
기술료산정내역	-						
기 술 료	정액기술료		정상기술료			기타 조건	
	정수(납부)예정일	정수(납부)금액	착수기본료	정수(납부)예정일	정수(납부)금액		
	2020.05.24.	15,000,000	매출에 따른 기술료	정수(납부)시작일	결산월		
				정수(납부)종료일	정수율		
	계	15,000,000			매출액의 ()%		
기타특기사항	-						
<p>국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제22조 제2항에 따라 위와 같이 기술실시계약이 체결되었음을 보고합니다.</p> <p>붙임 1. 기술실시계약서 사본 1부(타기관으로 기술이전시). 2. 지식재산권을 포함하는 기술이전인 경우 해당 증빙자료(특허 등록증, 출원증 등) 1부 (타기관으로 기술이전시).</p>							
<p>2020년 8월 31일</p> <p>아주대학교산학협력단의 대표 오영태</p> <p style="text-align: right;"></p> <p>농림식품기술기획평가원장 귀하</p>							

기술이전계약서

경기도 수원시 영통구 월드컵로 206번지에 주소를 두고 있는 아주대학교 산학협력단(이하 "아주대"라 한다)과 대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호(도룡동)에 주소를 두고 있는 주식회사 나인비(이하 "회사"라 한다)는 "아주대"와 "회사"가 공동소유하고 있는 "여성 경년기 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물" 기술의 아주대 지분 전부 및 기술과 관련한 일체를 "회사"에 양도함에 있어 다음과 같이 합의하고 계약을 체결한다.

제1조 (양도대상 특허)

- "아주대"는 한국등록특허 제 10-2030495호(발명의 명칭: 여성 경년기 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물)과 미국 출원특허 제 16/803,968호(발명의 명칭: 여성 경년기 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물, 출원일: 2020.02.27)에 대해 보유한 지분 전부 및 기술과 관련한 일체를 "회사"에게 양도하고, "회사"는 그 대가로 제2조의 기술료를 "아주대"에게 제공한다.
- "아주대"는 제2조의 기술료를 수령한 후 30일 이내에 지분 양도를 등록하는데 필요한 서류 전부를 "회사"에 제공한다. 동 기간 이후라도 "회사"의 요청이 있는 경우 "아주대"는 지분 양도 등록에 필요한 일체의 협조를 한다.

제2조 (기술료)

- "회사"는 본 계약 체결 후 60일 이내에 선금기술료로 금일천오백만원(₩15,000,000)을 "아주대"에게 현금으로 지급한다.(부세개 별도)

은행명	지급계좌번호	예금주
국민은행	287937-00-001754	아주대학교 산학협력단

- "회사"가 본 조 제1항의 기술료 지급을 지연하는 경우, "회사"는 해당 연도의 "아주대"의 주거래 은행 연체 이자율로 계산한 이자를 더한 금액을 "아주대"에게 지급하여야 한다

- 본 계약에 따라 "아주대"에게 지불된 모든 기술료는 "아주대"의 고의 또는 중과실의 귀책사유가 있지 않는 한 "회사"에 반환하지 않는다.

제3조 (신의성실의 의무)

본 계약이 목적하는 바를 상호 충족시키기 위해 필요한 제반 사항에 대하여 "아주대"는 신의, 성실을 다하여 "회사"에게 적극 협조하여야 하며, "회사" 또한 본 계약을 성실히 이행하여야 한다.

제4조 (면책)

- "아주대"는 계약 체결일 현재 제1조에 기재된 양도대상 특허가 제3자의 권리를 침해한다고 알려진 사실 및 법적 허자가 없음을 선언하고, 아주대 보유 지분 전부를 현재 상태로 "회사"에게 양도한다.

1 / 3



본 계약의 체결을 증명하기 위하여 본 계약서 2통을 작성하여 양 당사자가 각각 서명 날인한 후 각 1통씩 보유하기로 한다.

2020년 03월 05일

"아주대"

상 호 : 아주대학교 산학협력단
주 소 : 수원시 영통구 월드컵로 206, 연
안관 104주

대표자: 임재성 (인)

전 부 : 1. 법인인감증명서 1부

2. 사업자등록증 사본 1부

"회사"

상 호 : 주식회사 나인비
주 소 : 대전광역시 유성구 대덕대로 590번
길 11-10, 103호(도룡동)

대표자: 정선용 (인)

(이하 여백)

3 / 3



- "아주대"는 제1조에 기재된 양도대상 특허의 권리 유효성 또는 등록유지를 보증하지 않으며, "회사"에 의한 양도대상 특허의 실시가 제3자의 지식재산권을 침해하지 않음을 보증하지 않는다. 또한 양도대상 특허의 실시에 의해 "회사"에게 발생한 제3자에 대한 기술료의 지불을 포함하여 "회사"의 어떠한 손실에 대해서도 "아주대"는 책임을 지지 않는다.
- "아주대"는 양도대상 특허를 이용한 제품의 시장적합성과 경제성 및 시장개척 또는 영업에 대하여 책임지지 않는다.

제5조 (계약의 변경)

본 계약의 내용은 "아주대"와 "회사"의 서면합의에 의하여 유효하게 변경될 수 있다.

제6조 (불가항력)

본 계약의 어느 일방도 본 계약을 이행함에 있어 천재지변 또는 불가항력으로 발생하거나 기타 일방의 고의, 과실 또는 태만에 의하지 아니한 허자로 인하여 발생한 여하한 성격의 손실 또는 손해에 대하여 상대방에게 책임을 지지 아니한다.

제7조 (계약의 해제)

"회사"가 제2조에 따른 기술료를 정당한 이유 없이 지급하지 아니할 경우, "아주대"는 30일의 기한을 두고, "회사"에게 그 이행을 서면으로 최고하고, 그 기간 내에도 이행되지 아니할 경우 서면 통지로서 본 계약을 해제할 수 있다.

제8조 (분쟁해결)

본 계약으로부터 또는 본 계약과 관련하여 계약기간 중 또는 계약종료 후에, 본 계약의 해석 또는 계약의 효력 또는 본 계약에 의한 권리와 의무에 대하여 당사자간에 분쟁이 발생하는 경우, 먼저 당사자간의 상호 협의를 통해 원만히 해결토록 노력하여야 하며, 상호 협의에 의해 분쟁이 원만히 해결되지 않은 경우 수원지방법원을 전속 합의 관할로 하는 소송에 의해 해결한다.

제9조 (계약의 효력)

- 본 계약의 효력은 서명 날인한 날부터 유효하다.
- 본 계약은 "아주대"와 "회사"간 "특허 지분양도 및 기술이전"에 관한 기본적인 사항을 규정한 것으로 이전의 "아주대"와 "회사"간의 모든 문서에 우선한다. 또한, 본 계약과 관련 있는 다른 협의나 계약은 본 계약서에 언급되고 서면으로 작성되어 권한 있는 당사자의 서명이 없는 한 그 효력이 없다.

제10조 (해석)

본 계약에 명기되지 아니하거나 본 계약상의 해석상 의미가 있는 사항에 대하여는 쌍방의 합의에 의하여 결정한다.

2 / 3



3. 사업화(제품화): 2건

발급번호 : 12K-JLT-22K-1L40-5871

제 2017288019314 호

건강기능식품 품목제조신고증

- 영업허가(번호) : 제 20172880193 호
- 업 소 명 : 극동에치팜 주식회사 2공장
- 소 재 지 : 충청남도 예산군 산단1길 144
- 영업의 종류 : 건강기능식품전문제조업
- 제 품 명 : 지애본(知愛Bone) (유형: 홍삼, 비타민D)

제조방법·원료나 성분의 명칭과 함량·제품의 형태·기준과 규격 : (뒤쪽 작성)
 「건강기능식품에 관한 법률」 제7조와 같은 법 시행규칙 제8조에 따라 건강기능식품품목제조신고를 수리합니다.

2018년 07월 26일

대전지방식품의약품안전청장



본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며 식품안전정보포털(<http://www.foodsafetykorea.go.kr/>) 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

발급번호 : 1TPX-7J0L-0568-625U-K7J2

식품(식품첨가물) 품목제조보고서

보고인	성명(법인명)	생년월일(법인번호)		
	주소	전화번호		
영업소	명칭(성호)			
	극동에치팜(주) 소재지	충청남도 예산군 오기면 월곡1길 117		
제품정보	식품의 유형	캔디류	영양등록번호	20010474035
	제품명	백년산수유-한그루		
	유통기한	제조일로부터 24개월까지		
	품질유지기한	제조일로부터 24개월까지		
	원재료 또는 성분명 의학적비율	맛장에 기재		
	용도 용법	맛장에 기재		
	보관방법 및 포장재질	맛장에 기재		
	포장방법 및 포장단위	일봉포장(병포장) / 800mg • 30정, 800mg • 60정, 800mg • 90정, 800mg • 120정, 800mg • 150정, 800mg • 180정, 800mg • 240정, 800mg • 360정 등		
성상	미미, 이취가 없는 마실색의 장방형 정제			
고열량 저지방 식품 여부	[]예 []아니오 []해당 없음	활화안증 여부	[]예 []아니오	
기타	동기원이 검증된 제품은 섭취하지 마십시오. 임신부, 수유부, 특이체질, 알레르기 체질의 경우 개인에 따라 과민반응을 나타낼 수 있으므로 원료를 확인 후 섭취하십시오.			

「식품위생법」 제37조제5항 및 같은 법 시행규칙 제45조제1항에 따라 식품(식품첨가물) 품목제조 사항을 보고합니다.

2018년 08월 31일

보고인

충청남도 예산군수 귀하



품목보고번호	20010474035-885
처리부서	행정복지국 교육체육과
처리자성명	유주연
처리일자	2018년 09월 03일

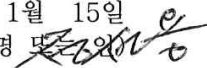


본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며 식품안전정보포털(<http://www.foodsafetykorea.go.kr/>) 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

4. 사업화(매출액): 5천 3백 9십 5만원

농림축산식품연구개발과제 사업화실적 확인서

과제명	산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의학 소재 및 제품 개발							
주관연구기관	(주)나인비			참여기관	아주대학교산학협력단			
책임자	정선용			연구기간	2017.04.21 ~ 2020.06.30 (총 38개월)			
정부출연금	810,000,000	기업부담금		270,000,000	총계	1,080,000,000		
기술이전명				기술실시대상기관				
기술료				기술실시일				
구 분	기술실시 업체 결산액 (단위: 백만원) * 최근연도 결산보고서에 의해 작성			해당기술을 통한 사업화 실적				
실 적	자산 총계	3,043		제품건수	2			
	자본 총계	2,276			기술개발성과활용 총 매출액 (국내매출액 + 해외수출액)	47.1		
	부채 총계	767						
	매출액 총계	69						
제품별 실적								
구 분	제품명	제품사진	제품출시일	매출액 (백만원)		해당기술의 매출액 기여율 (%)	원산지	품질 인증 여부
1	지에본		2018.09.01	국내	41.3	70	국내산	인증
				해외				
2	백년산수 유한그루		2018.12.04	국내	5.8	70	국내산	인증
				해외				
3				국내				
				해외				
* 첨부 : 매출액 확인이 가능한 자료(세금계산서, 매출원장 등)								

2020년 1월 15일
연구책임자 : 정 선 용 (서명 )

매 출 장

기 간 : 2019년01월01일 ~ 2019년12월31일

번호	일 자	적 요	전 체 /		
			매 출	단일거래	
			공 급 가 액	부 가 가 치 세	
50002	2019-03-31	현금영수증매출	현금영수증	2,109,097	210,903
50003	2019-03-31	무증빙매출	건별매출	654,546	65,454
		합 계 2 건 (매수 2 매)		2,763,643	276,357
		월 계 2 건 (매수 2 매)		2,763,643	276,357
		분기누계 2 건 (매수 2 매)		2,763,643	276,357
		누 계 2 건 (매수 2 매)		2,763,643	276,357
50001	2019-04-04	지애본 15X80,000	다우리	1,200,000	120,000
		합 계 1 건 (매수 1 매)		1,200,000	120,000
		월 계 1 건 (매수 1 매)		1,200,000	120,000
		누 계 3 건 (매수 3 매)		3,963,643	396,357
50002	2019-06-30	현금영수증매출	현금영수증	1,381,818	138,182
		합 계 1 건 (매수 1 매)		1,381,818	138,182
		월 계 1 건 (매수 1 매)		1,381,818	138,182
		분기누계 2 건 (매수 2 매)		2,581,818	258,182
		누 계 4 건 (매수 4 매)		5,345,461	534,539
50001	2019-07-03	위탁시료용역비(1차분) 20,000,000	(주)알카바이오	18,181,818	1,818,182
50002	2019-07-03	위탁시료용역비(1차분) 20,000,000	(주)알카바이오	-18,181,818	-1,818,182
50003	2019-07-03	위탁시료용역비(1차분) 20,000,000	(주)알카바이오	18,181,818	1,818,182
50004	2019-07-03	위탁시료용역비(1차분) 20,000,000	(주)알카바이오	-18,181,818	-1,818,182
		합 계 4 건 (매수 4 매)			
		월 계 4 건 (매수 4 매)			
		분기누계 4 건 (매수 4 매)			
		누 계 8 건 (매수 8 매)		5,345,461	534,539
50001	2019-11-30	11월 관매감분 446,600	(주)성앤경컴퍼니	406,000	40,600
		합 계 1 건 (매수 1 매)		406,000	40,600
		월 계 1 건 (매수 1 매)		406,000	40,600
		분기누계 1 건 (매수 1 매)		406,000	40,600
		누 계 9 건 (매수 9 매)		5,751,461	575,139

[2019년-과제 관련매출]


제품명	일자	금액(원)	합계(백만원)
1. 지애본*	2019-03-31	2,109,097	
	2019-03-31	654,546	
	2019-04-04	1,200,000	
	2019-06-05	909,090	
	2019-06-30	145,455	
	2019-07-03	18,181,818	
	2019-08-16	18,181,818	
	합 계	41,381,824	
2. 백년산수유한그루**	2019-06-30	1,381,818	
	2019-11-30	406,000	
	2019-09-30	2,509,096	
	2019-12-31	1,600,004	
	합 계	5,896,918	

* 매출장 : 붉은색 글씨 (지애본)

** 매출장 : 파란색 글씨 (백년산수유한그루)

5. 고용창출: 12명

출력일시 : 2020.03.15 13:44

4대 사회보험 사업장 가입자 명부						
발급번호	20200315904297	발급일시	2020-03-15 13:44	사업장 관리번호	39787004150	
구분	국민연금	건강보험	산재보험	고용보험		
사업자등록번호	397-87-00415	397-87-00415	397-87-00415	397-87-00415		
사업장 명칭	주식회사나인비	주식회사나인비	주식회사나인비	주식회사나인비		
■ 가입 내역(발급일자 현재기준) 1 / 2						
연번	주민(외국인) 등록번호	성명	자격 취득 일			
			국민연금	건강보험	산재보험	고용보험
1	██████████████████	██████	2019.04.01	2019.04.01	미가입	미가입
2	██████████████████	██████	2016.12.01	2016.12.01	2016.12.01	2016.12.01
3	██████████████████	██████	2018.11.01	2018.11.01	2018.11.01	2018.11.01
4	██████████████████	██████	2019.10.16	2019.10.16	2019.10.16	2019.10.16
5	██████████████████	██████	미가입	2020.03.09	2020.03.09	2020.03.09
6	██████████████████	██████	2020.03.01	2020.03.01	2020.03.01	2020.03.01
7	██████████████████	██████	2019.06.01	2019.06.01	2019.06.01	2019.06.01
8	██████████████████	██████	2017.11.01	2017.11.01	2017.11.01	2017.11.01
9	██████████████████	██████	2020.03.01	2020.03.01	2020.03.01	2020.03.01
10	██████████████████	██████	2019.11.16	2019.11.16	2019.11.16	2019.11.16
11	██████████████████	██████	2017.09.01	2017.09.01	2017.09.01	2017.09.01
12	██████████████████	██████	2019.12.01	2019.12.01	2019.12.01	2019.12.01
13	██████████████████	██████	2019.11.16	2019.11.16	2019.11.16	2019.11.16
14	██████████████████	██████	2019.12.01	2019.12.01	2019.12.01	2019.12.01
						
> 위 사업장 가입자 명부는 4대사회보험 정보연계시스템이 국민연금공단, 국민건강보험공단, 근로복지공단의 가입자 정보를 실시간 연계받아 제공하는 것이며, 발급사실 여부는 발급일로부터 90일까지 4대사회보험 포털사이트(www.4insure.or.kr)의 [발급사실확인] 메뉴에서 확인 가능합니다. "청렴한 정보연계서비스, 4대 사회보험이 함께 합니다."						

6. 투자유치: 33억원

종류주식(우선주) 투자계약서

아래의 당사자들은 2018년 9월 일 다음과 같이 종류주식(우선주)투자계약(이하 "본 계약서")라 한다를 체결한다.

- 1. 투자자 : 신용보증기금(이하 "신보"라 한다)
주 소 : 대구광역시 동구 칠단로 7(신사동)
이 사 장 : 윤 대 회
- 2. 투자기업 : 주식회사 나인비 (이하 "투자기업"이라 한다)
법인등록번호 : [redacted]
주 소 : 대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호
대 표 이 사 : 정선용
- 3. 이해관계인 : 정선용 (이하 "이해관계인"이라 한다)
주민(법인)번호 : [redacted]
주 소 : [redacted]

다 음

제 1 장 신주의 인수에 관한 사항

제1조(신주의 발행사항)

투자기업은 본 계약에 따라 다음과 같이 신주를 발행하며, 신보는 투자기업이 발행한 주식을 인수한다.

- 1. 발행할 주식의 종류와 총수(수권주식수) : 1,000,000주
- 2. 기 발행주식의 종류와 수량 : 기명식 보통주 62,000주, 종류주식 0주
- 3. 1주의 액면금액 : 5,000원
- 4. 금차 발행하는 주식의 종류와 수량
가. 주식의 종류 : 전환상환우선주
나. 주식의 수량 : 5,333주
- 5. 신보가 인수할 주식의 내용
가. 주식의 종류와 수량 : 기명식 전환상환우선주 5,333주



이상과 같이 계약을 체결하고 이 사실을 증명하기 위하여 계약서 2부를 작성하여 투자기업, 신보 및 이해관계인이 기명날인하고 투자기업과 신보가 각각 1부씩을 보관하기로 한다.

2018년 9월 13일

투 자 자 : 신용보증기금 (인)
주 소 : 대구광역시 동구 칠단로 7(신사동)
이 사 장 : 윤 대 회
위 대리인 김양래(취급점 : 투자금융센터)

투 자 기 업 : 주식회사 나인비 대표이사 정선용 (인)
법 인 번 호 : [redacted]
주 소 : 대전광역시 유성구 대덕대로590번길 11-10, 103호(도룡동, 더포엠)
대 표 이 사 : 정선용

이해관계인 : 정선용 (인)
주 민 (법 인) 번 호 : [redacted]
주 소 : [redacted]

본인확인 및 인감대조	
직	과장
성명	김양래

본 계약서 사본을 확실히 수령하고 주요 내용에 대하여 충분한 설명을 듣고 이해하였음	이해관계인	정선용 (인)
	이해관계인	(인)

다. 본건 주식의 납입기일 : 2018년 9월 일
 바. 투자자에게 배정한 본건 주식의 총수

투자자명	배정할 주식의 총수	납입할 총액
HB 청년창업 투자조합	6,666주	999,900,000원
합계	6,666주	999,900,000원

② 회사는 납입기일로부터 1 영업일 전까지 투자자에게 주금의 납입을 위한 은행의 일단예금 계좌를 통지하여야 한다.

상환전환우선주 투자계약서

2018/09/19

투 자 자: HB 청년창업 투자조합
 업무집행조합원 에이치비인베스트먼트 주식회사
 회 사: 주식회사 나인비
 이해관계인: 정선용

아래의 당사자들은 2018년 9월 19일 다음과 같이 주식회사 나인비 상환전환우선주 투자계약서(이하 "본 계약서")를 체결한다.

1. 투자자 : HB 청년창업 투자조합 (이하 "투자자")
 주소 : 서울특별시 강남구 언주로 819 (신사동 HB빌딩, 5층)
 대표자 업무집행조합원 에이치비인베스트먼트 주식회사
 대표이사 안 신 영
2. 회 사 : 주식회사 나인비 (이하 "회사")
 주소 : 대전시 유성구 대덕대로 590번길 11-10, 103호(도룡동, 더포엠)
 대표이사 정 선 용
3. 이해관계인(이하 "이해관계인")
 성 명: 정 선 용
 생년월일: [REDACTED]
 주소: [REDACTED]

다 음

제1장 신주의 인수에 관한 사항

제1조(신주의 발행 사항)

- ① 회사는 본 계약에 따라 다음과 같이 종류주식을 발행하고, 투자자는 이를 인수한다(이하 투자자가 인수하는 종류주식을 "본건 종류주식"이라고 함).
 1. 발행할 주식의 총수(수권주식수): [10,000,000]주
 2. 기 발행주식의 총수: 기명식 보통주 [62,000]주, 종류주식 [5,333]주
 3. 금회의 신주발행 내역
 - 가. 신주의 종류와 수 : 기명식 상환전환우선주식 [9,999]주
 - 나. 1주의 금액(액면가): 금 [5,000]원
 - 다. 본건 주식의 1주당 발행가액(인수가액): 금 [150,000]원
 - 라. 본건 주식의 총 인수대금 : 금 [1,499,850,000]원

제2조(투자자의 선행조건)

본 계약은 주금의 납입기일 현재 다음 각호의 조건이 충족되는 것을 그 이행 및 효력발생의 선행조건으로 한다.

1. 회사 및 이해관계인이 본 계약에 따라 이행하여야 할 의무를 이행하였을 것
2. 회사 및 이해관계인이 본 계약에서 행한 진술과 보장이 진실되고 정확할 것
3. 본 계약에 따라 투자자가 인수하기로 예정된 본건 종류주식의 발행을 금지하거나 제한하는 등 본 계약의 이행을 방해하는 소송 또는 기타의 절차(행정절차, 감사 등 포함)가 진행 중이거나 진행될 우려가 없을 것
4. 회사가 본 계약의 이행과 관련하여 필요한 정부의 인허가 등을 획득하였을 것
5. 회사가 본 계약의 이행과 관련하여 필요한 제 3자의 동의 등을 획득하였을 것
6. 회사가 본 계약의 이행과 관련하여 필요한 관련 법령의 절차(상법 제 418 조 등) 및 회사 내부 절차(정관 및 내부규칙 변경, 주주총회결의, 이사회결의 등 포함)를 이행하였을 것
7. 회사가 투자자의 동의없이 정관 및 내부규칙을 변경하거나 투자자와 협의없이 이사회결의, 주주총회결의를 하지 않았을 것
8. 회사가 본 계약의 체결 이후 자본구조, 경영상태, 재무상황의 통상적이지 않은 변동 내지 부정적 변동, 통상적인 영업활동에서 벗어난 행위가 없을 것
9. 회사가 이해관계인 및 이해관계인이 아닌 경업금지무자로부터 (첨부) 퇴사제한 및 경업금지 약정서에 서명날인을 받아 투자자에게 교부할 것

제3조(진술과 보장)

회사 및 이해관계인은 본 계약 체결일로부터 거래완료일까지 각자 (별지1)의 진술과 보장 사항이 진실되고 정확함을 진술하고 보장한다.

제4조(거래완료일 전 해제)

① 본 계약은 거래완료일 전 다음 각 호의 사유가 발생한 경우 귀책사유 없는 당사자에 의하여

제35조(세금)

이 계약의 당사자에게 부과된 조세 공과금은 법령상 부담하여야 할 당사자가 각자 부담한다.

제36조(일부 무효)

본 계약 또는 이와 관련하여 작성된 서류에 명시된 한 개 또는 수개의 조항이 법령에 따라 무효, 위법 또는 집행불능으로 되더라도 본 계약에 명시된 나머지 조항의 효력, 적법성 및 집행가능성은 그로 인하여 아무런 영향을 받지 않는다.

제37조(준거법 및 분쟁해결)

- ① 본 계약은 대한민국 법률에 따라 규율되고 해석된다.
- ② 본 계약에 따라 발생한 모든 분쟁의 제1심 관할법원으로 서울중앙지방법원을 지정한다.

본 계약의 체결 사실을 증거하기 위하여 투자자, 회사, 이해관계인은 대표자 또는 대리인으로 하여금 본 계약서의 당사자 및 이해관계인란에 서명날인하게 하는 방법으로 본 계약을 체결하고, 각 1통의 계약서를 작성하여 이를 보관하기로 한다.

[이하 날인을 위하여 여백]

계약 체결일 : 2018/09/19

투자자 : HB 청년창업 투자조합
 주소 : 서울특별시 강남구 언주로 819 (신사동, HB 빌딩 5층)
 대표자 업무집행조합원 에이치비인베스트먼트 주식회사
 대표이사 안 신 영 (인)

회 사 : 주식회사 나인비
 주소 : 대전시 유성구 대덕대로 590번길 11-10, 103호(도룡동, 더포엠)
 대표이사 정 선 용 (인)

이해관계인 성명: 정 선 용
 생년월일: [REDACTED]
 주소: [REDACTED]



Article

Anti-Menopausal Effects of *Cornus officinalis* and *Ribes fasciculatum* Extract In Vitro and In Vivo

Eunkuk Park ^{1,2}, Eunguk Lim ^{1,2}, Subin Yeo ³, Yoonjoong Yong ³, Junga Yang ³ and Seon-Yong Jeong ^{1,2,3,*}

¹ Department of Medical Genetics, Ajou University School of Medicine, Suwon 16499, Korea; jude0815@hotmail.com (E.P.); eunguk@ajou.ac.kr (E.L.)
² Department of Biomedical Sciences, Ajou University Graduate School of Medicine, Suwon 16499, Korea
³ Nine B Co. Ltd., Daejeon 34121, Korea; snsns@naver.com (S.Y.); yoonjoong9b@gmail.com (Y.Y.); ajoung@hanmail.net (J.Y.)
 * Correspondence: jeongsy@ajou.ac.kr; Tel.: +82-31-219-4520; Fax: +82-31-219-4521

Received: 30 December 2019; Accepted: 28 January 2020; Published: 30 January 2020



Abstract: Natural herbal medicines have been developed for the treatment and prevention of women's menopausal symptoms. In this study, we investigated the anti-menopausal effects of *Cornus officinalis* (CO) and *Ribes fasciculatum* (RF) extracts in 3T3-L1 preadipocytes, MC3T3-E1 preosteoblasts, and COV434 granulosa cells in vitro and ovariectomized (OVX) ddY mice in vivo. Combination treatment of CO and RF extract at 7:3 ratio inhibited lipid accumulation via *Plin1* and *Adipoq* downregulation in a cocktail of dexamethasone, 3-isobutyl-1-methylxanthine, and insulin (DMI)-induced differentiated 3T3-L1 cells. In addition, CO + RF treatment significantly enhanced osteoblastic differentiation, with mineralized nodule formation occurring through the upregulation of osteoblast-inducing markers in osteoblastic MC3T3-E1 cells. Increased production of estradiol and mRNA expression of ER α (*ESR1*) were observed in androstenedione-induced COV434 granulosa cells treated with the CO + RF extract. In CO + RF-treated mice, fatty hepatocyte deposition and abdominal visceral fat tissues reduced with OVX-induced uterine atrophy. Furthermore, bone mineral density and bone mineral content were significantly enhanced by CO + RF in mouse models of ovariectomy-induced femoral bone loss. Taken together, our findings suggested that CO + RF promoted estrogenic activity and had anti-obesity and anti-osteoporotic effects in vitro and in vivo. Thus, a combination of CO and RF extracts may be a good therapeutic strategy for managing women's menopausal syndromes.

Keywords: *Cornus officinalis*; *Ribes fasciculatum*; women's menopause; obesity; osteoporosis

1. Introduction

Menopause is a natural biological stage in women's lives; it is characterized by the stoppage/discontinuation of menstruation due to the aging of the ovaries and usually occurs between the ages of 40 and 58 years [1,2]. During this time, the ovaries fail to produce ovarian follicles, eventually leading to an estrogen deficiency [3]. The consequent hormone imbalance leads to an increase in a number of health problems [1,2,4]. In addition, urogenital atrophy associated with estrogen deficiency may negatively affect the sex life and quality of life of postmenopausal women [5].

Several types of metabolic dysfunctions are attributable to a postmenopausal state due to estrogen deficiency, such as obesity, non-alcoholic fatty liver disease, heart disease, diabetes, hypertension, and an increased risk of osteoporosis and cardiovascular disease [2,6,7]. Generally, estrogen regulates insulin sensitivity of the insulin-sensitive organs, including liver, pancreas, white adipose tissue, and thermogenesis in brown adipose tissue, in addition to affecting lipid metabolism [8]. Thus,

Nutrients 2020, 12, 369; doi:10.3390/nu12020369

www.mdpi.com/journal/nutrients



Article

Antiadipogenic Effects of Mixtures of *Cornus officinalis* and *Ribes fasciculatum* Extracts on 3T3-L1 Preadipocytes and High-Fat Diet-Induced Mice

Eunkuk Park ^{1,2}, Chang Gun Lee ^{1,2}, Hyeosoo Jeong ³, Subin Yeo ³, Ji Ae Kim ³ and Seon-Yong Jeong ^{1,2,*}

¹ Department of Medical Genetics, Ajou University School of Medicine, Suwon 16499, Korea; jude0815@hotmail.com (E.P.); dangsunsang@naver.com (C.G.L.)
² Department of Biomedical Sciences, Ajou University Graduate School of Medicine, Suwon 16499, Korea
³ Nine B Company, Daejeon 34121, Korea; jhyesoo921@gmail.com (H.J.); snsns@naver.com (S.Y.); ji.ae.kim@daum.net (J.A.K.)
 * Correspondence: jeongsy@ajou.ac.kr; Tel.: +82-31-219-4520; Fax: +82-31-219-4521

Academic Editor: Andrei Mocan

Received: 21 April 2020; Accepted: 14 May 2020; Published: 18 May 2020

Abstract: Medicinal plants have been used worldwide as primary alternative healthcare supplements. *Cornus officinalis* (CO) and *Ribes fasciculatum* (RF) are traditional medicinal plants applied in East Asia to treat human diseases such as hepatitis, osteoporosis, oxidative stress and allergy. The aim of this study was to examine the anti-obesity effect of CO and RF on preadipocyte 3T3-L1 cells in vitro and high-fat diet (HFD)-induced obesity mice in vivo. Combination treatment of CO and RF in differentiated 3T3-L1 cells inhibited adipocyte differentiation through downregulation of adipogenesis-associated genes such as CCAAT/enhancer-binding protein alpha (*Cebpa*), fatty acid binding protein 4 (*Fabp4*), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*Pparg*) and sterol regulatory element binding protein (*Srebp1*). In vivo animal models showed that a mixture of CO and RF inhibited HFD-induced weight gain, resulting in decreased abdominal visceral fat tissues and fatty hepatocyte deposition. In addition, CO+RF treatment decreased HFD-induced adipogenesis-associated genes in abdominal white fat tissue. These results suggest that administration of a CO and RF mixture prevented adipocyte differentiation and lipid accumulation in preadipocyte cells and HFD-induced body weight in obesity mice. Therefore, combined therapy of CO and RF may be a protective therapeutic agent against obesity.

Keywords: obesity; *Cornus officinalis*; *Ribes fasciculatum*; high-fat diet; natural product



Nutrients 2020, 12, 369

13 of 15

Funding: This study was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture and Forestry (IPET) (117041-03-3-SB010), Ministry of Science and ICT grant (2019A000022) and INNOPOLIS Foundation, Ministry of Science and ICT grant funded by the Korean government (2019-DD-RD-0088).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Dennerstein, L.; Alexander, J.L.; Kotz, K. The menopause and sexual functioning: A review of the population-based studies. *Annu. Rev. Sex. Res.* **2003**, *14*, 64–82.
- Alberti, K.G.M.M.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet. Med.* **2006**, *23*, 469–480. [CrossRef]
- Grodstein, F.; Newcomb, P.A.; Stampfer, M.J. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. *Am. J. Med.* **1999**, *106*, 574–582. [CrossRef]
- Wang, Q.; Zi, C.-T.; Wang, J.; Wang, Y.-N.; Huang, Y.-W.; Fu, X.-Q.; Wang, X.-J.; Sheng, J. *Dendrobium officinale* Orchid Extract Prevents Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Vivo and Inhibits RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in Vitro. *Front. Pharmacol.* **2018**, *8*, 966. [CrossRef]
- Eriksen, B.C. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1999**, *180*, 1072–1079. [CrossRef]
- Albright, E.; Smith, P.H.; Richardson, A.M. Postmenopausal osteoporosis: Its clinical features. *JAMA* **1941**, *116*, 2465–2474. [CrossRef]
- Davis, S.; Castelo-Branco, C.; Chedraui, P.; Lumsden, M.; Nappi, R.; Shah, D.; Villaseca, P.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* **2012**, *15*, 419–429. [CrossRef]
- Andersson, B.; Mattsson, L.-A.K.; Hahn, L.; Mårin, P.; Lapidus, L.; Holm, G.; Bengtsson, B.-A.K.; Björntorp, P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82*, 638–643. [CrossRef]
- Kang, S.J.; Choi, B.R.; Kim, S.H.; Yi, H.Y.; Park, H.R.; Song, C.H.; Ku, S.K.; Lee, Y.J. Anti-climacteric effects of pomegranate concentrated solutions in ovariectomized ddY mice. *Exp. Ther. Med.* **2017**, *13*, 1249–1266. [CrossRef]
- Kim, S.-J.; Hwang, Y.-H.; Mun, S.-K.; Hong, S.-G.; Kim, K.-J.; Kang, K.-Y.; Son, Y.-J.; Yee, S.-T. Protective Effects of 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside on Ovariectomy Induced Osteoporosis Mouse Model. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2554. [CrossRef]
- Sitzen, T.; Özlüsk, L.; Başaran, N.C. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* **2017**, *4*, 46. [CrossRef]
- Nelson, H.D.; Humphrey, L.L.; Nygren, P.; Teutsch, S.M.; Allan, J.D. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. *JAMA* **2002**, *288*, 872–881. [CrossRef]
- Khan, D.; Herrington, D.; Bittner, V.; Blumenthal, R.; Davidson, M.; Hlatky, M.; Hsia, J.; Hulley, S.; Herd, A.; Khan, S. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* **2002**, *288*, 49–57. [CrossRef]
- Rossouw, J.E.; Anderson, G.L.; Prentice, R.L.; LaCroix, A.Z.; Kooperberg, C.; Stefanick, M.L.; Jackson, R.D.; Beresford, S.A.; Howard, B.V.; Johnson, K.C.; et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **2002**, *288*, 321–333.
- Setchell, K. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *68*, 1338S–1346S. [CrossRef]
- Setchell, K.D.; Brown, N.M.; Lydeking-Olsen, E. The clinical importance of the metabolite equol—A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J. Nutr.* **2002**, *132*, 3577–3584. [CrossRef]
- Xu, X.; Duncan, A.M.; Merz, B.E.; Kurzer, M.S. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1998**, *7*, 1101–1108.
- Chen, L.R.; Ko, N.Y.; Chen, K.H. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2649. [CrossRef]

Molecules 2020, 25, 2350

10 of 12

4.9. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with statistical software package SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance of differences was assessed by the Student's *t*-test. In addition, multiple groups were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's HSD post-hoc test. A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant ($* p < 0.05$). Averages and error bars show standard error of the mean (SEM).

5. Conclusions

This study examined an anti-obesity effect of combined CO and RF through in vitro and in vivo experimental models. We suggest that combined CO and RF may be a potential agent for anti-obesity medications.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/1420-3049/25/10/2350/s1, Figure S1: Effect of *Cornus officinalis* (CO) or *Ribes fasciculatum* (RF) on cell viability in 3T3-L1 cells. Cells were treated with CO or RF for 48 h, and cell viability was assessed by WST assay. Figure S2: Anti-adipogenic effect of combined treatment with CO and RF of preadipocytes. The 3T3-L1 cell line was treated with several CO and RF mixtures (10 and 50 μ g/mL). Adipogenesis-associated genes (*Cebpa*, *Fabp4*, *Pparg* and *Srebp1*) were evaluated by qRT-PCR. Relative mRNA was normalized to that of mouse *Gapdh*. * $p < 0.05$ vs. none, # $p < 0.05$ vs. CR10 (Tukey's honest significant difference post hoc test, analysis of variance). Abbreviations: Undiff, undifferentiated; None, non-treated.

Author Contributions: S.-Y.J., and E.P. designed the study; E.P., C.G.L., H.J., S.Y., and J.A.K. performed the experiments and analyzed the data; E.P., and H.J. interpreted the data; E.P., C.G.L., and S.-Y.J. wrote the paper; S.-Y.J. edited the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by a grant from High Value-Added Food Technology Development Program, Ministry of Agriculture, Food, and Rural Affairs (117041-03-1-SB010), Ministry of Science and ICT (2019A000022) and a grant from the INNOPOLIS Foundation, Ministry of Science and ICT by the Korean government (2019-DD-RD-0088).

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Thaker, V.V. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc. Med. State. Art. Rev.* **2017**, *28*, 379–405.
- Aleksandar, K. Social causes of obesity. *Med. Pregl.* **1996**, *39*, 591–592.
- Kotsis, V.; Stabouli, S.; Papakatsika, S.; Rizos, Z.; Parati, G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res.* **2010**, *33*, 386–393.
- Alegria Ezquerro, E.; Castellano Vazquez, J.M.; Alegria Barrero, A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: Cardiovascular implications and therapy. *Rev. Esp. Cardiol.* **2008**, *61*, 752–764.
- Attie, A.D.; Scherer, P.E. Adipocyte metabolism and obesity. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 5395–5399.
- Matsushita, K. Mesenchymal stem cells and metabolic syndrome: Current understanding and potential clinical implications. *Stem Cells Int.* **2016**, *2016*, 2892840.
- Ryden, M.; Andersson, D.P.; Bernard, S.; Spalding, K.; Arner, P. Adipocyte triglyceride turnover and lipolysis in lean and overweight subjects. *J. Lipid Res.* **2013**, *54*, 2909–2913.

8. 학술 발표: 7편

2019 한국실험동물학회 동계심포지엄

2019. 01. 23(수) - 26(토)
강원도 평창 알펜시아 컨벤션센터

Special Lecture
1.24 (Thu) 15:50-16:50 / 포스터

실험동물의 기생충
서 민 (단국대학교)

사전등록
2018년 11월 5일(일) ~ 2018년 12월 31일(일)

포스터 접수
2018년 11월 5일(일) ~ 2018년 12월 31일(일)

등록 및 접수방법
학술대회 홈페이지(nm.kales.or.kr)

주최 한국실험동물학회
후원 KO-STAR (Korea Research Institute of Science & Technology)

1.24 (Thu)	학술포럼 1	18:00-18:07 / 포스터
1.24 (Thu)	학술포럼 2	18:08-18:15 / 포스터
1.24 (Thu)	학술포럼 3	18:16-18:23 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 4	08:30-08:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 5	08:38-08:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 6	08:46-08:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 7	08:54-09:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 8	09:02-09:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 9	09:10-09:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 10	09:18-09:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 11	09:26-09:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 12	09:34-09:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 13	09:42-09:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 14	09:50-09:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 15	09:58-10:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 16	10:06-10:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 17	10:14-10:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 18	10:22-10:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 19	10:30-10:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 20	10:38-10:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 21	10:46-10:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 22	10:54-11:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 23	11:02-11:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 24	11:10-11:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 25	11:18-11:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 26	11:26-11:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 27	11:34-11:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 28	11:42-11:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 29	11:50-11:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 30	11:58-12:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 31	12:06-12:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 32	12:14-12:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 33	12:22-12:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 34	12:30-12:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 35	12:38-12:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 36	12:46-12:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 37	12:54-13:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 38	13:02-13:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 39	13:10-13:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 40	13:18-13:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 41	13:26-13:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 42	13:34-13:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 43	13:42-13:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 44	13:50-13:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 45	13:58-14:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 46	14:06-14:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 47	14:14-14:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 48	14:22-14:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 49	14:30-14:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 50	14:38-14:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 51	14:46-14:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 52	14:54-15:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 53	15:02-15:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 54	15:10-15:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 55	15:18-15:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 56	15:26-15:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 57	15:34-15:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 58	15:42-15:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 59	15:50-15:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 60	15:58-16:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 61	16:06-16:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 62	16:14-16:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 63	16:22-16:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 64	16:30-16:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 65	16:38-16:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 66	16:46-16:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 67	16:54-17:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 68	17:02-17:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 69	17:10-17:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 70	17:18-17:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 71	17:26-17:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 72	17:34-17:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 73	17:42-17:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 74	17:50-17:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 75	17:58-18:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 76	18:06-18:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 77	18:14-18:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 78	18:22-18:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 79	18:30-18:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 80	18:38-18:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 81	18:46-18:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 82	18:54-19:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 83	19:02-19:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 84	19:10-19:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 85	19:18-19:25 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 86	19:26-19:33 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 87	19:34-19:41 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 88	19:42-19:49 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 89	19:50-19:57 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 90	19:58-20:05 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 91	20:06-20:13 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 92	20:14-20:21 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 93	20:22-20:29 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 94	20:30-20:37 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 95	20:38-20:45 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 96	20:46-20:53 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 97	20:54-21:01 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 98	21:02-21:09 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 99	21:10-21:17 / 포스터
1.25 (Fri)	학술포럼 100	21:18-21:25 / 포스터

Moreover, Co-treatment with expression of G2/M arrest through induced G2/M arrest through cancer cells. For in vivo test, we conducted safety evaluation in MDA-MB-231 cancer cells. For in vivo test, we conducted safety evaluation in mouse plasmid depending upon APAP dose for the acute hepatotoxicity in APAP and APAP-cysteine (APAP-cys) as a toxic metabolite of APAP. As the following further studies, under safety dose of APAP, radio-sensitive effect of APAP will be experimented on MDA-MB-231 xenograft mice.

Corresponding author : Joo Hyun Kang, Youn Kyung Jeong
 Keyword : Acetaminophen, Anticancer, Cell cycle, Cyclin B1, Radio-sensitizer

PS-E-07
Anti-menopausal effects of Cornus officinalis and Ribes fasciculatum extract in vitro and in vivo
 Eunkuk Park^{1,2}, Jeonghyun Kim^{1,2}, Seulbi Park^{1,2}, Mi Ran Jo^{1,2}, Memoona Kanwal^{1,2}, Subin Yeo³, Yoonjoong Yong³, Seon-Yong Jeong^{1,2,3*}

¹Department of Medical Genetics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea
²Department of Biomedical Sciences, Ajou University Graduate School of Medicine, Suwon, Republic of Korea
³Wine-B Company, Daejeon, Republic of Korea

Natural herbal medicines have been developed for the treatment and prevention of menopausal symptoms. Here, we investigated anti-menopausal effects of natural plants (Cornus officinalis (CO) and Ribes fasciculatum (RF)) in COV434 granulosa and 3T3-L1 preadipocyte cells in vitro and ovariectomized (OVX) mice model in vivo. We observed that CO+RF mixture increased the production of estradiol in ADD-induced COV434 granulosa cells and prevented OVX-induced uterine atrophy, leading to estrogenic activity. Furthermore, treatment of CO+RF inhibited lipid accumulation via downregulation of Plin1 and Adipoq in the DM1 induced differentiated 3T3-L1 cells. CO+RF-treated OVX mice reduced fatty hepatocyte deposition and the abdominal visceral fat tissues, suggesting potential anti-obesity effects of CO+RF. In addition, bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) were significantly enhanced by the treatment of CO+RF in OVX-induced femoral mice, indicating bone formation enhancing effects. Taken together, CO+RF promoted estrogenic activity, anti-obesity and anti-osteoporotic effects of CO and RF in vitro and in vivo. This study suggested that CO+RF extract might be an attractive therapeutic strategy for the treatment and prevention of postmenopausal symptoms. This work was supported by Korea institute of planning and evaluation for technology in food, agriculture and forestry (IPET), Republic of Korea (1L5007-03-3- HD020 and 1I7041-03-3-SB010).

Corresponding author : Seon-Yong Jeong
 Keyword : Cornus officinalis, Ribes fasciculatum, Women's menopause, Obesity, Osteoporosis

9. 인력양성: 7명



10. 홍보전시 : 5건

- 2018 보건산업 성과 교류회 참가



- 2018 서울국제소싱페어 전시회 참가



4. 연구결과의 활용 계획 등

□ 연구개발 결과의 기술적 활용 계획

○ 식약처 인허가 신청

- 약 3년간의 연구개발 결과를 종합하여 갱년기 여성건강 개별인정형 기능성 원료 신청에 활용할 계획임.

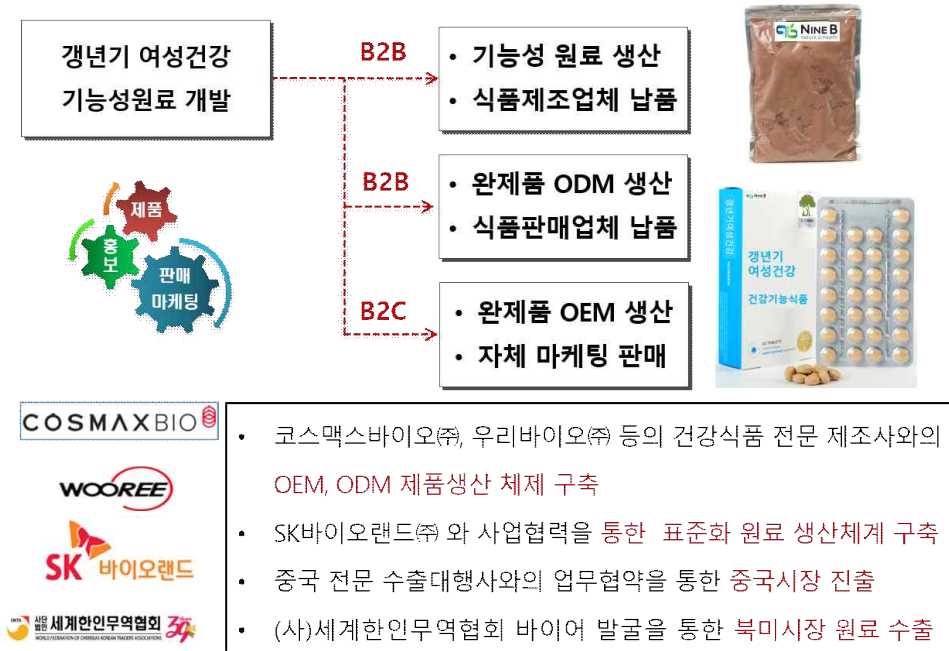
○ 향후의 미국 FDA 인허가 신청 자료로 활용

- 원료 수출에 필수적인 미국 FDA의 DNI(New Dietary Ingredient, 신규 건강식품원료) 및 GRAS의 신청에 필요한 기본 자료로 활용할 계획임.

□ 연구개발 결과의 상업적 활용 계획

○ 비즈니스 모델 수립

- 본 연구에서 개발된 원료의 국내외 전문식품제조업체에 납품하는 B2B 판매, OEM, ODM 생산한 완제품의 식품판매업체 B2B 판매, 자체 브랜드로 제작한 완제품의 B2C 판매를 계획하고 있음.



□ 사업화 성공 전략 수립 - (주)나인비

○ B2B

본사와 같은 벤처기업은 특성상 1인 3역 이상으로 많은 업무를 소화하고 진행해야 회사의 경쟁력이라 할 수 있음. 자체 인력으로 직접 제품 판매를 진행하게 되면 판매 경험이나 노하우는 얻을 수 있지만, 반대로 많은 인적자원이나 투자금이 소요되어 회사의 재무구조는 나빠지게 되며, 경영상태가 어려워질 수 있음. 유통전문기업과의 협업이나 총판/대리점/방문판매 조직을 활용한 B2B 사업이 옳은 판단이라 생각함. 생산 제품의 총판 및 대리점은 그로스유통, (주)쿠팡에이, 굿앤굿라이프사와 MOU를 체결하였으며 공동연구를 진행하고 있는 코스맥스바이오(주)에는 원료 공급을 계획하고 있음.

○ B2C (2022년 이후 예상)

현재 본사의 인력과 사업은 R&D에 집중하고 있으며, 제품개발 및 생산을 진행하더라도 내부인력 구조상 B2C 판매를 진행하기에 당장은 어려움이 있음. 영업/마케팅팀(국내/해외), 물류관리(재고, 배송, 반품, 폐기 등), 제조/생산관리, 자체 유통시스템 구축(IT관련 투자 등) 등 관련 업무에 필요한 인력 및 조직구성에 투자하기에 무리가 있음. 현재는 개별인정을 최대한 빨리 받을 수 있게 R&D에 집중 투자하는 것이 적절한 전략이며, B2C 판매시점은 B2B 판매를 통한 기대 매출 달성과 제품에 대한 검증이 완료되는 시점에 시작할 계획임.

○ 제품 마케팅 전략

- 1단계 : 국내 및 해외 총판 및 대리점 모집
- 2단계 :
 - a) 해외 직구판매를 위한 자체유통시스템 구축
 - b) 국내/해외 시장 활성화 및 신제품 개발로 매출 성장 및 판매 돌파구 마련
 - b) 시장 타깃 변경에 따른 신제품(레시피 변경) 출시 및 새로운 디자인 적용
 - d) 개별인정 획득과 원료수출로 안정적인 매출 확보(사업영역 확대 및 판매망 확보)
- 3단계 : 홈쇼핑사업자 중 대기업과 중소기업에 대한 정부투자기관에 병행하여 판매함.
 - => 대기업 홈쇼핑채널은 당사 이미지 개선과 매출달성을 목표로 하며,
 - => 정부투자기관 홈쇼핑채널은 수수료가 저렴하여 이익개선을 위한 판매 전략임.

○ 사업파트너 협약을 맺은 협력기관을 통한 사업화

당사와 주관기관과 사업협약을 통해 네트워크를 맺고 있는 다양한 업체 및 기관과의 업무 협력을 통해, 원료수급, 원료제조, OEM/ODM 제품 생산, 국내 총판 및 대리점(온라인 유통 업체) 유통, 중국 수출 전문 대행회사 및 현지 무역업체업체를 통한 중국 수출, (사)세계한인무역협회의 컨설팅 및 바이어 발굴을 통한 북미지역 원료 수출 등을 계획하고 있음.

<업무 파트너(협력기업 등) 현황>

순번	파트너명	주요역량	주요 협력사항	협약일
1	양평산수유생산자협회	양평지역 산수유 생산농가 협회	산수유 원료 수급	'19.11.01~
2	농업회사법인 초봄(주)	충북 지역 칠해목 계약재배	칠해목 원료 수급	'19.10.24~
3	SK 바이오랜드	기능성 원료 전문 제조사	OEM 원료 대량 생산	'20.05.01~
4	코스맥스바이오(주)	건강기능식품 OEM, ODM 회사	원료 판매 및 OEM 제조 생산	' 17.11.20~
5	우리바이오(주)	건강기능식품 OEM, ODM 회사	원료 판매 및 OEM 제조 생산	' 20.03.19~
6	그로스유통	국내 온라인 유통판매사	국내 시장 온라인 대리점 판매 및 총판	' 20.01.21~
7	(주)쿠팡플레이	국내 온라인 유통판매사	국내 시장 온라인 대리점 판매 및 총판	' 20.01.21~
8	굿앤굿라이프	국내 온라인 유통판매사	국내 시장 온라인 대리점 판매 및 총판	' 20.03.03~
9	(주)에스와이피	지식재산권 컨설팅	해외 판매 시의 각국 법규 조사	' 19.12.01~
10	(주)디엔제이글로벌	중국수출 대행 전문 회사	완제품의 중국 온라인 및 오프라인 시장 수출 대행	' 19.09.03~
11	청도바미나무역유한회사	중국현지 무역회사	완제품의 중국 오프라인 판매	' 19.06.15~
12	소주창거전자기술유한회사	중국현지 무역회사	완제품의 중국 오프라인 판매	' 19.06.22~

13	남경미위지능과학유 한회사	중국현지 무역회사	완제품의 중국 오프라인 판매	' 19.06.15~
14	(사)세계한인무역협 회	미주 지역 원료 판매 컨설팅 및 바이어 발굴	북미지역 원료 판매	' 20.03.02~

※ MOU, 업무 협력 협약서는 아래의 참고자료에 첨부

<양평산수유생산자협회, 구매 계약서>

구매 계약서

대전시 유성구 대덕대로 590번길 11-10 소재 ㈜나인비(대표이사 정선용, 이하 "갑"이라 한다)와 [redacted] 농업인 [redacted] (이하 "을"이라 한다)는 산수유 건조 원료의 구매에 관련하여 아래와 같이 계약을 체결한다.

- 제1조 "갑"은 산수유 건조원료를 "을"에게 구매하기로 한다.
- 제2조 ① "갑"은 "을"과 협의 하에 산수유의 구매량과 가격을 다음과 같이 결정한다. 산수유 건조원료 1kg당 22,000원(비과제품목), 총 구매량은 5,000kg으로 한다 (총 계약 금액=110,000,000원). ② 본 계약 후 7일 이내에 "갑"은 계약금으로 30,000,000원을 "을"에게 지급하며, "을"이 계약한 산수유 원료 구매량의 100%를 "갑"에게 납품 완료 시에 80,000,000,000원을 "을"에게 지급하기로 한다.
- 제3조 산수유 건조원료의 보관비와 배송에 따른 경비는 "을"이 부담하기로 한다.
- 제4조 "갑"은 "을"의 원료 판매방법에 관하여 상호 협의할 수 있으며, "을"은 상거래 관행 및 상법에 위촉되는 행위로 판매하여서는 아니된다.
- 제5조 "을"은 유사한 원료의 판매나 이를 위한 타사와의 거래계약은 금지함을 원칙으로 하나, 원하는 경우 반드시 사전에 "갑"의 승낙을 얻어야 한다.
- 제6조 본 계약서는 양 당사자가 서명한날로부터 효력이 발생하며, 본 계약의 유효기간을 계약일로부터 1년으로하며, 본계약에 대한 계약해지는 "갑"과 "을"의 상호 동의가 있을 경우에만 가능하다.
- 제7조 당 계약서에 명시되지 않은 사항은 일반적인 상거래 관행 및 상법에 의거하며, 만약 당사자 사이의 분쟁이 발생하여 법적으로 해결하여야 할 경우에는 "갑"의 주소지 관할 법원을 그 법원으로 지정한다.

본 계약이 유효하게 체결되었음을 증명하기 위하여 양 당사자는 본 협약서 2부를 작성한 다음 각각 1부씩 보관한다.

2019년 11월 01일

사업자등록번호: 397-87-00415
대전광역시 유성구 대덕대로 590
11-10, 103호
㈜나인비
대표이사 정선용(인)

농업경영체등록번호 [redacted]
농업인

[redacted]

[redacted]

<농업회사법인 초봄(주), 칠해목계약재배 및 거래 확인서>

계약재배 및 거래 계약서

대전시 유성구 대덕대로 590번길 11-10 소재 ㈜나인비(대표 정선용, 이하 "갑"이라 한다)와 충북 괴산군 칠성면 도정로 90번지 소재 농업회사법인 초봄(대표 지소연, 이하 "을"이라 한다)은 칠해목(까마귀밤나무)의 계약재배 및 칠해목일 건조 원물의 거래에 관하여 아래와 같이 계약을 체결한다.

제1조 본 계약은 "갑"과 "을"의 칠해목 계약재배에 대한 제반사항과 계약 재배지에서 생산되는 칠해목일 건조원물의 거래에 관한 제반사항을 정하는 것을 목적으로 한다.

제2조 칠해목 계약재배에 대한 계약 내용은 다음과 같다. ① 계약 기간은 5년(2019.10.24.~2024.10.23.)으로 한다. ② 계약 재배지는 충청북도 괴산군 일대 지역이며 계약 면적은 15,000평으로 한다. "을"은 토지 소유주와의 토지임대차 계약서와 일대인이 계약 기간에 토지를 매매하지 않는다는 확인서로 증빙하여야 한다. ③ 5년간의 총 계약 금액은 일금 300,000,000원(백과세 품목)으로 한다(5년간 토지 임대료: 150,000,000원 + 칠해목 식목 및 5년간 유지·관리비 일체: 150,000,000원). ④ 칠해목 식목 시기는 2019년 10월 28일부터 2019년 11월 22일까지로 한다. ⑤ 칠해목일 채취 시기는 통상적으로 매년 4월초에서 7월(장마전)까지로 하며, "갑"과 "을"의 상호 협의 하에 시기를 조정할 수 있다. ⑥ 칠해목일 완전 건조원물의 수확량이 1평당 1kg 이상이 되도록 "을"이 계약기간 동안 철저히 유지, 보수, 관리하여야 하며, 이를 위한 소요비용은 "을"이 부담하기로 한다(단, 1평당 수확량은 2020년 4월경에 최종적으로 정하기로 한다). ⑦ 상기 ④, ⑤, ⑥항의 내용에서의 구체적인 일정은 기후, 천재지변 등에 의해서 일정 부분 변경될 수 있다.

제3조 계약 재배지에서 생산된 칠해목일 완전 건조원물의 "갑"과 "을"의 거래에 대한 계약 내용은 다음과 같다. ① 판매/구매 금액은 1kg당 20,000원(비과세 품목)으로 한다. ② 건조원물의 보관비와 배송 경비는 "을"이 부담하기로 한다.

제4조 본 계약재배에 따라 재식된 칠해목의 권리에 대한 계약내용은 다음과 같다. ① 재식된 칠해목의 소유 권리는 계약기간 동안에 "갑"에게 있으며, 칠해목일의 채취, 건조, 판매의 권리는 "을"에게 있다. ② "을"은 계약 재배지에서

생산된 칠해목일을 "갑" 이외에는 판매할 수 없다. 단, "갑"이 문서로 승인한 기관에 대해서는 예외로 한다. ③ "을"이 폐업, 파산 등으로 인해 본 계약을 유지할 수 없는 사유 발생 시에는 본 계약은 자동 무효화 되고, 본 계약에 의해 재식된 칠해목의 모든 소유권 및 사용권은 "갑"에게 있다.

제5조 "을"은 계약재배에서 생산된 원물에 한하여 판매나 이를 위한 타사와의 거래 계약은 금지함을 원칙으로 하나, 원하는 경우 반드시 사전에 "갑"의 승낙을 얻어야 한다.

제6조 본 계약의 종료 시에 "갑"은 재계약할 하는 권리를 가지며, 재계약 시 계약기간 재설정과 칠해목일 건조원물의 거래 조건에 대해서는 "갑"과 "을"이 상호 협의하여 정하기로 한다.

제8조 본 계약서는 양 당사자가 서명한 날로부터 효력이 발생하며, 본 계약의 유효기간을 계약일로부터 5년으로 한다. 본 계약의 해지는 "갑"과 "을"의 합의가 있을 경우에 가능하다.

제9조 당 계약서에 명시되지 않은 사항은 일반적인 상거래 관행 및 방법에 의거하며, 만약 당사자 사이의 분쟁이 발생하여 법적으로 해결하여야 할 경우에는 "갑"의 주소지 관할 법원을 그 법원으로 지정한다.

본 계약이 유효하게 체결되었음을 증명하기 위하여 양 당사자는 본 협약서 2부를 작성한 다음 각각 1부씩 보관한다.

2019년 10월 24일

사업자등록번호: 397-87-00415 사업자등록번호: 885-88-00812
대전광역시 유성구 대덕대로 590 충북 괴산군 칠성면 도정로 90
11-10, 103호
㈜나인비 농업회사법인 초봄(주)

대표 정선용 (인)

대표 지소연 (인)

2019.10.24

2019.10.24

<SK바이오랜드(주), 기능성원료 위탁제조 계약서>

위탁제조에 관한 계약서

주식회사 나인비(이하 "갑"이라 함)와 에스케이바이오랜드 주식회사(이하 "을"이라 함)는 산수유등복합물(이하 "계약제품")의 제조 위탁과 관련하여 다음과 같은 내용으로 기본 계약을 체결한다.

1. 본 계약은 "갑"이 "을"에게 "계약제품"의 제조에 있어 원료의 구매, 제조의 전 공정 위탁에 관한 것이다.
2. "을"은 "갑"에게 납품하는 "계약제품"의 규격과 비교하여 제품에 아무런 하자가 없음을 보증한다. "계약제품"의 품질보증 및 하자의 부존재에 대한 입증책임은 "을"에게 있다.
3. 이상의 사항을 약정하고 본 계약서를 각각 날인하여 1부씩 보관한다.

2020년 5월 1일

"갑"
주 소 : 대전광역시 유성구 대덕대로 590번길 11-10, 103호
회 사 명 : 주식회사 나인비
대표이사 : 정 선 용 (인)

"을"
주 소 : 경기도 안산시 단원구 만해로 152
회 사 명 : 에스케이 바이오랜드 주식회사
대표이사 : 이 근 식 (인)

<코스맥스바이오(주), 양해각서>

양해각서

(이하) 나인비와 코스맥스바이오 주식회사(이하 "양 기관"이라 한다)는 학술교류 및 연구 개발 등 사업화분야 전방과 산학연협력의 동반 성과창출을 위한 상호간 업무협력 교류의 필요성을 공동으로 인식하고 다음과 같이 협약을 체결한다.

제1조(목적)

본 협약서는 양 기관 간 상호 발전과 협력증진에 관한 사항을 규정함을 목적으로 한다.

제2조(기본원칙)

가. 본 협약서에 명기된 사항은 상호 신뢰와 성실의 원칙에 입각하여 준수한다.
나. 양 기관은 상호협력에 있어서 평등, 상호주의 및 호혜성을 기호로 상대 기관의 제반 규정을 존중한다.

제3조(협력분야)

학술교류, 인적교류 및 연구 개발 등과 관련하여 양 기관이 필요하다고 합의한 내용으로 정한다.
가. 의료현장의 의료수요 충족을 위한 목표지향적 공동연구 추진
나. 개방형 혁신을 통한 개별인정형 지식기 및 의약품 연구개발 협력 강화
다. 양 기관의 보유시설, 인적자원, 협력 네트워크 공동 활용
라. 기타 양 기관의 상호추진에 관한 사항

제4조(비밀의 준수)

양 기관은 본 협정에 의거한 연구협력 과정을 통하여 취득한 상대 기관의 기밀사항에 대하여 비밀유지와 유출방지를 위해 상호 협력하며, 상대방의 동의 없이 제3자에게 제공하거나 공개하지 아니한다. 본 협약이 종료 또는 중단되더라도, 양 기관의 본 조항에 따른 의무는 협약 종료 또는 중단일로부터 5년간 지속된다.

제5조(비용의 부담)

양 기관은 합의 사항의 이행에 필요한 제반 경비는 수혜자 부담을 원칙으로 하며, 그 외 필요한 경비는 상호 협의하여 결정한다.

제6조(협약의 구속력)

가. 본 협약은 양 당사자 간에 어떠한 법적인 구속력도 가지지 않는 것을 원칙으로 한다.

나. 본 협약에 의한 상호간 업무협력이 지연되거나 성사되지 않는 경우, 또는 본 협약이 중단 및 종료된 경우에도 양 당사자는 상대방에 대하여 손해배상청구 등 어떠한 법적 문제도 제기하지 않는다.

다. 본 협약서는 각 당사자와 제3자와의 전략적 제휴 및 기타 협약의 체결을 금지하거나 제한하지 않는다.

라. 본 조에도 불구하고 제4조는 양 당사자 간에 구속력이 있으며, 일방이 제4조의 비밀 유지 의무를 위반하여 상대방에게 손해가 발생한 경우, 이에 대한 직접적 손해를 배상하여야 한다.

제7조(협약의 변경 및 중단, 종료)

가. 양 당사자는 본 협약의 효력발생 기간 중 상호 서면 합의에 의해 본 협약내용을 변경할 수 있다.
나. 양 당사자는 상호 서면 합의에 의해 본 협약을 중단 또는 종료할 수 있다.

제8조(효력발생 및 유효기간)

가. 본 협약서는 양 당사자가 서명한 날로부터 효력이 발생한다.
나. 본 협약의 유효기간은 양 당사자의 서명 날인일로부터 제7조에 따른 본 협약 중단 또는 종료 시 까지로 한다.

본 협약이 유효하게 체결되었음을 증명하기 위하여 양 당사자는 본 협약서 2부를 작성한 다음 각각 1부씩 보관한다.

2017. 11. 20

(이하)나인비

코스맥스 바이오

대표이사 정 선 용



대표이사 김 경 수



<우리바이오(주), 양해각서>

양해각서

(이하)나인비와 우리바이오(이하 "양 기관"이라 한다)는 연구개발, 사업화에 대한 전반적인 성과창출을 위한 상호간 업무협력 교류의 필요성을 공동으로 인식하고 다음과 같이 협정을 체결한다.

제1조(목적)

본 협정서는 양 기관 간 상호 발전과 협력증진에 관한 사항을 규정함을 목적으로 한다.

제2조(기본원칙)

가. 본 협정서에 명기된 사항은 상호 신뢰와 성실의 원칙에 입각하여 준수한다.
나. 양 기관은 상호협력에 있어서 평등, 상호주의 및 호혜성을 기호로 상대 기관의 제반 규정을 존중한다.

제3조(협력분야)

학술교류, 인적교류, 연구개발, 사업화 등과 관련하여 양 기관이 필요하다고 합의한 내용으로 정한다.
가. 바이오 및 의료분야의 니즈 충족을 위한 목표 지향적 공동연구 추진
나. 혁신적 제품 개발을 위한 연구개발 협력 추진
다. 양 기관의 보유시설, 인적자원, 협력 네트워크 공동 활용
라. 신제품 개발, 제조, 판매와 관련된 전반적인 사업화 협력 추진
마. 기타 양 기관의 상호 협력에 관한 사항

제4조(비밀의 준수)

양 기관은 본 협정에 의거한 연구 및 사업화 협력 과정을 통하여 취득한 상대 기관의 기밀사항에 대하여 비밀유지와 유출방지를 위해 상호 협력하며, 상대방의 동의 없이 제3자에게 제공하거나 공개하지 아니한다. 본 협정이 종료 또는 중단되더라도, 양 기관의 본 조항에 따른 의무는 협정 종료 또는 중단일로부터 5년간 지속된다.

제5조(비용의 부담)

양 기관은 합의 사항의 이행에 필요한 제반 경비는 수혜자 부담을 원칙으로 하며, 그 외 필요한 경비는 상호 협의하여 결정한다.

제6조(협정의 구속력)

가. 본 협정은 양 당사자 간에 어떠한 법적인 구속력도 가지지 않는 것을 원칙으로 한다.

나. 본 협정에 의한 상호간 업무협력이 지연되거나 성사되지 않는 경우, 또는 본 협정이 중단 및 종료된 경우에도 양 당사자는 상대방에 대하여 손해배상청구 등 어떠한 법적 문제도 제기하지 않는다.

다. 본 협정서는 각 당사자와 제3자와의 전략적 제휴 및 기타 협정의 체결을 금지하거나 제한하지 않는다.

라. 본 조에도 불구하고 제4조는 양 당사자 간에 구속력이 있으며, 일방이 제4조의 비밀 유지 의무를 위반하여 상대방에게 손해가 발생한 경우, 이에 대한 직접적 손해를 배상하여야 한다.

제7조(협정의 변경 및 중단, 종료)

가. 양 당사자는 본 협정의 효력발생 기간 중 상호 서면 합의에 의해 본 협정내용을 변경할 수 있다.
나. 양 당사자는 상호 서면 합의에 의해 본 협정을 중단 또는 종료할 수 있다.

제8조(효력발생 및 유효기간)

가. 본 협정서는 양 당사자가 서명한 날로부터 효력이 발생한다.
나. 본 협정의 유효기간은 양 당사자의 서명 날인일로부터 제7조에 따른 본 협정 중단 또는 종료 시까지로 한다.

본 협정이 유효하게 체결되었음을 증명하기 위하여 양 당사자는 본 협정서 2부를 작성한 다음 각각 1부씩 보관한다.

2020. 03. 19

(이하)나인비

우리바이오(주)

사업자등록번호: 397-87-00415
대전광역시 대덕대로 590번길
11-10, 103호

사업자등록번호: 134-81-55919
경기도 안산시 단원구 성곡로 79

대표이사 정 선 용



대표이사 차기현, 엄태욱



<그로스유통, 납품계약서>

납품 계약서

그로스유통(이하 "갑"이라 한다)과 ㈜나인비(이하 "을"이라 한다)는 다음과 같이 제품 납품에 대한 거래 계약을 체결한다.

제1조 (계약의 목적)

본 계약은 "갑" 또는 "갑"의 대리점 온라인 및 오프라인 쇼핑몰(이하 "쇼핑몰"이라 한다)에서 "을"의 제품을 판매함에 있어 "갑"과 "을"의 거래에 대한 권리와 의무 등 기타 필요한 사항을 정하고, 고객에 대해 양질의 제품과 서비스를 공급하며 상호 공동 발전을 도모하는데 그 목적이 있다.

제2조 (기본적 권리와 의무)

1. "갑" 또는 "갑"의 대리점에 납품하는 "을"의 제품의 종류 및 가격 등의 사항은 별지에서 기술된 내용에 따른다.
2. "을"은 제품과 관련된 자료를 "갑"에게 제출하며, "갑"은 "을"의 관련자료 도착 7일 이내에 쇼핑몰에 해당 제품을 등록 및 관리한다.
3. 본 계약에 따라 "갑" 또는 "갑"의 대리점은 고객을 대상으로 "을"의 제품에 관한 온라인 및 오프라인 마케팅을 적극적으로 수행하고, "갑"과 "을"은 계약 제품의 원활한 판매를 위해 상호 협조한다.

제3조 (제품 보관 및 배송)

1. "갑"에 납품하는 제품의 보관, 관리, 배송은 "을"이 담당하며 "갑" 또는 "갑"의 대리점 고객의 주문일로부터 7일 이내에 고객에게 제품이 도착되도록 하여야 한다. 다만, 법정공휴일 및 천재지변으로 인한 다소의 지연에 대해서는 예외로 한다.
2. 배송, 반품, 교환에 대한 비용은 별지에서 정한대로 "갑"이 부담한다. 단, 하기의 제4조 2항에서의 같이 제품 자체 문제일 경우 "을"이 부담한다.

제4조 (제품 배송, 반품 및 교환)

1. 홍수, 폭설, 폭염 등 불가항력적 사유를 제외하고는 "을"은 고객의 주문을 임의변경, 취소하거나 제품의 발송을 거절할 수 없다.
2. 제품의 이상, 품질하자, 배달사고 등으로 인해 "갑"의 고객으로부터 제품의 교환 및 반품

2. 본 계약의 준거법은 대한민국 법령에 따른다.

제14조 (기타)

본 약정에 명시하지 아니한 세부사항에 관하여 당사자들이 필요하다고 판단할 경우 협의를 통하여 별도의 서면 약정을 체결한다.

위와 같이 계약을 체결함에 상호 신의성실 원칙에 의거하여 성실히 이행할 것을 약속하고, 상기 내용의 계약체결을 증명하기 위하여 2부의 계약서를 작성하여 "갑"과 "을"이 인감으로 날인 및 간인하고, 인감증명서와 함께 각각 1부씩 보관하기로 한다.

**별지 자료 첨부

2020년 1월 21일

"갑"
회사명 : 그로스유통
사업자등록번호 : 687-18-00758
주소 : 경기도 남양주시 미금로 24, 803동 603호(신정동 롯데나인비(주)빌딩)
대표자 : 김시현

"을"
회사명 : ㈜나인비
사업자등록번호 : 397-87-00415
주소 : 대전광역시 유성구 대덕대로 590번길 11-10, 103호
대표자 : 정선유

<㈜쿡플레이, 쇼핑몰 입점 계약서>

쇼핑몰 입점 계약서

㈜쿡플레이(이하 "갑"이라 한다)과 ㈜나인비(이하 "을"이라 한다)는 다음과 같이 거래 계약을 체결한다.

제1조 (계약의 목적)

본 계약은 "갑"의 온라인 쇼핑몰("https://smarstore.naver.com/cookplayscales" 이하 "쇼핑몰")에서 "을"의 제품을 판매함에 있어 "갑"과 "을"의 거래에 대한 권리와 의무 등 기타 필요한 사항을 정하고, 고객에 대해 양질의 제품과 서비스를 공급하며 상호 공동 발전을 도모하는데 그 목적이 있다.

제2조 (기본적 권리와 의무)

1. "갑"의 쇼핑몰에 납품하는 "을"의 제품의 종류 및 가격 등의 사항은 별지에서 기술된 내용에 따른다.
2. "을"은 입점에 관련된 자료를 입점과 동시에 "갑"에게 제출하며, "갑"은 "을"의 관련자료 도착 7일 이내에 쇼핑몰에 해당 제품을 등록 및 관리한다.
3. 본 계약에 따라 "갑"의 고객을 대상으로 "을"의 제품에 관한 온라인 및 오프라인 마케팅을 적극적으로 수행하고, "갑"과 "을"은 계약 제품의 원활한 판매를 위해 상호 협조한다.

제3조 (제품 보관 및 배송)

1. 제품의 보관, 관리, 배송은 "을"이 담당하며 "갑" 또는 "갑"의 대리점 고객의 주문일로부터 7일 이내에 고객에게 제품이 도착되도록 하여야 한다. 다만, 법정공휴일 및 천재지변으로 인한 다소의 지연에 대해서는 예외로 한다.
2. 배송, 반품, 교환에 대한 비용은 별지에서 정한대로 "갑"이 부담한다. 단, 하기의 제4조 2항에서의 같이 제품 자체 문제일 경우 "을"이 부담한다.

제4조 (제품 배송, 반품 및 교환)

1. 홍수, 폭설, 폭염 등 불가항력적 사유를 제외하고는 "을"은 고객의 주문을 임의변경, 취소하거나 제품의 발송을 거절할 수 없다.
2. 제품의 이상, 품질하자, 배달사고 등으로 인해 "갑"의 고객으로부터 제품의 교환 및 반품 요구가 있을 시 "을"은 지체 없이 이를 해결하여야 하며 이 때 발생하는 배송 비용은 "을"이

제14조 (기타)

본 약정에 명시하지 아니한 세부사항에 관하여 당사자들이 필요하다고 판단할 경우 협의를 통하여 별도의 서면 약정을 체결한다.

위와 같이 계약을 체결함에 상호 신의성실 원칙에 의거하여 성실히 이행할 것을 약속하고, 상기 내용의 계약체결을 증명하기 위하여 2부의 계약서를 작성하여 "갑"과 "을"이 인감으로 날인 및 간인하고, 인감증명서와 함께 각각 1부씩 보관하기로 한다.

**별지 자료 첨부

2020년 1월 21일

"갑"
회사명 : ㈜쿡플레이
사업자등록번호 : 633-88-00579
주소 : 대전광역시 유성구 대덕대로 538, 3층, C-3호
대표자 : 신민선

"을"
회사명 : ㈜나인비
사업자등록번호 : 397-87-00415
주소 : 대전광역시 유성구 대덕대로 590번길 11-10, 103호
대표자 : 정선유

<굿앤굿라이프, 거래기본계약서>

거래기본계약서

굿앤굿라이프(이하 "구매자"라 한다)와 ㈜나인비(이하 "공급자"라 한다)의 주월을 일괄 (이하 "서비스"라 한다)에 있어 상호간의 채무를 관하여 다음과 같은 조건으로 계약(이하 "본 계약"이라 한다)을 체결한다.

제 1 장 총칙

제 1 조 【 목 적 】

1. 본 계약은 구매자의 영업에 필요한 일괄의 상품을 공급자가 구매자에게 공급하여 구매자와 공급자 상호간의 공동 이익을 도모하는데 그 목적이 있다.

2. 본 계약서의 목적은 "공급자"가 "구매자"의 서비스를 이용하고 "구매자"와 제공된 판매채널을 통해 "공급자"의 채무 또는 용역(이하 "상품"이라 한다)을 판매하는 것과 관련된 원칙과 조건을 정하는데 있다.

제 2 조 【 계약의 효력 】

본 계약은 "공급자"가 "구매자"에게 제출서류 원본을 제출하여 "구매자"의 서비스에서 승인을 획득한 날로부터 효력이 발생한다.

제 3 조 【 권리의무의 양도금지 】

"공급자"는 서면에 의한 "구매자"의 사전승낙 없이 본 계약 및 개별계약상의 채 권리와 의무를 제3자에게 양도, 담보제공, 기타 어떠한 처분행위를 할 수 없다.

제 4 조 【 용어의 정의 】

1. "일괄"이라 함은 "구매자"와의 채무를 통해 "공급자"가 판매하기로 한 상품과 관련된 제반 서비스 일체를 말한다.

2. "고객"이라 함은 서비스를 이용하는 상품 구매를 한 회원만을 말한다.

제 2 장 거래조건

제 5 조 【 거래일자의 확정 】

거래일자는 "고객"이 구매 상품에 대하여 "공급자"가 배송을 완료하고 "고객"이 그 배송 사실을 증명할 수 확정될 일자로 정한다. (단, 고객이 배송을 받았음에도 의사표시를 하지 않은 경우, 배송완료로부터 3일 이후 일자를 구매확정일자로 한다.)

제 6 조 【 상품정보 및 개인정보의 제공 】

- "공급자"는 정상적인 서비스 제공을 위하여 "구매자"가 요구하는 자료와 상품에 관한 일체의 정보를 "구매자"에게 제공하여야 한다.
- "공급자"는 전항의 규정에 의거하여 개인정보 및 상품에 관한 정보를 제공할 때에는 정확한 정보를 제공하여야 하며 제출된 자료 및 정보가 사실과 다름으로 인하여 발생하는 모든 문제는 "공급자"의 책임으로 한다.
- "구매자"가 제의한 페이지 및 이미지의 저작권은 "구매자"에 있으며, 이는 본 서비스에서 다른 용에서



제25조 【 분쟁해결 】

1. 본 계약과 관련하여 양 당사자간의 분쟁이 발생한 경우, 원칙적으로 "구매자"와 "공급자" 상호간의 합의에 의해 해결한다.

2. 제1항에도 불구하고 분쟁이 해결되지 않을 경우 "구매자"의 주소지 관할 지방법원을 그 관할로 하여 재판함으로써 해결한다.

제26조 【 기타사항 】

1. 본 계약과 관련하여, 판매 촉진을 위한 마케팅활동은 본 계약 제13조에 따라, "구매자"와 "공급자" 간의 협의를 통하여 수수료율을 조율한다.

"구매자", "공급자" 양 당사자는 상기 계약사항을 확인하였으며, 이 거래계약을 증명하기 위하여 2명의 계약서를 작성하고 기명 날인하여 각각 1부씩 보관한다.

2020년 3월 3일

구매자

공급자

주 소 : 경기도 안양시 동안구 동안대로 427번길 57-2, 11층 1114호, 1115호
 사업자등록번호 : 121-25-66976
 상 호 : 굿앤굿라이프
 대 표 자 : 김 석

주 소 : 대전광역시 유성구 대덕대로500번길 11-10, 103호(도룡동, 디포빌)
 사업자등록번호 : 397-87-00415
 상 호 : ㈜나인비
 대 표 자 : 정 선



<㈜에스와이피, 업무수행 용역계약서>

나인비-에스와이피

업무수행 용역계약서

주식회사 나인비(이하"갑"이라 한다)과 주식회사 에스와이피(이하"을"이라 한다)는 다음과 같이 용역계약서를 체결한다.

제1조 【 계약의 목적 】

본 계약은 '갑'이 'IP특허분석 보고서 작성'의 원활한 수행을 위하여 '갑'과 '을'사이엔 권리 의무관계를 명확히 규정하는데 그 목적이 있다.

제2조 【 용역수행 내용 】

본 계약에 따라 수행하는 용역 내용은 '갑'과 '을'의 합의에 의해 변경될 수 있으며, 당사자 일방이 부득이한 사유로 인하여 용역 수행의 내용을 변경 요청하는 경우 상대방은 합리적인 이유 없이 이를 거부할 수 없다.

제3조 【 보수와비용 】

제2조에 따른 '을'의 용역수행에 대한 보수를 아래와 같이 정한다.
 (1) 본 계약의 계약금액은 일괄 일천만원(₩10,000,000, 부가세별도) 으로 한다.
 (2) '갑'은 '을'에게 1차로 2019년 계약일로부터 10일 이내에 계약금액의 50%를 지급하고, 2차로는 2020년 3월 31일 이내 '을'이 "결과보고서"를 "갑"에게 제출한 후, 검토 완료가 되면, 5일 이내에 나머지 잔금을 "을"에게 지급한다. 단, '갑'에게 제출한 후 수정 요청 사항이 있으면, '을'은 제출일로부터 1개월 이내에 수정 보완하여 "갑"에게 제출한다.

제4조 【 비밀누설금지 】

(1) '을'은 업무수행에 따라 '갑' 및 '갑'의 연구자로부터 취득한 정보에 대해서는 비밀을 유지하여야 한다.
 (2) '을'은 업무수행 과정에서 '을'의 필요에 의해 관계하는 자들에 대해서도 제1항의 비밀유지 준수 의무를 진다.

제5조 【 계약기간 】

(1) 본 계약의 유효기간은 2019년 12월 01일부터 2020년 3월 31일까지로 한다.
 (2) 다만 부득이한 사유로 인해 '갑'과 '을' 쌍방이 합의한 경우에는 계약기간을 연장할 수 있다.

제6조 【 계약의 해지 】

(1) '갑'과 '을' 쌍방이 본 계약에 명기된 업무범위 내에서 계약사항을 불이행하거나 위반하고 완전한 이행 요구하는 상대방의 서면요청 후 상당한 기간이 경과하여도 시정하지 않을 경우 일방의 의사표시로 본 계약을 해지할 수 있다.
 (2) '갑'은 아래의 각조의 사항에 대해서는 '을'업무의 전부 또는 일부를 '을'이 아닌 제3자에게 대신 수행하도록 지시할 수 있다. 이 경우, 제3자의 수행에 따른 비용은 사업수행비용 내에서 '을'이 부담한다.
 가. '을'의 주 담당자가 퇴사, 이직 등을 이유로 용역의 수행이 불가능해지고, 해당 업무의 인수인계가 충분히 이루어지지 않았다고 판단되는 경우
 나. '을'의 용역 수행결과물의 품질이 현저히 낮아 충분한 결과를 얻지 못할 것으로 예측되는 경우

나인비-에스와이피

다. '을'의 보완판권이 하술하거나 연구정보 유출 등 보안사고가 발생하여 연구개발의 수행이 불가능하다고 합리적으로 인정하는 때

제7조 【 신의성실의 의무 】

- '갑'과 '을'은 신의에 따라 성실하게 본 계약을 이행하여야 한다.
- '을'은 용역 수행이 계약 기간 내 신속하게 진행되도록 노력하여야 한다.

제8조 【 손해배상 】

양 당사자의 합리적인 노력으로도 제어할 수 없는 불가항력의 사유를 제외하고 당사자 일방이 본 계약상의 약정을 위반한 때에는 그로 인한 상대방의 손해를 배상하여야 한다.

제9조 【 불가항력 】

지불기일이 도래한 금전지급의무를 제외하고 본 계약의 이행이 천재지변, 파업, 화재, 폭동, 전쟁, 정부기관의 통제 등 양 당사자의 합리적인 노력으로도 제어할 수 없는 사유로 지체되거나 불가능하게 된 경우에는 그러한 사유를 지체 없이 상대방에게 통보하여야 하며, 그로 인하여 발생한 손실에 대하여는 계약 당사자 간에 상호 책임지지 아니한다.

제10조 【 양도금지 】

양 당사자는 상대방의 사전 서면동의 없이 본 계약상의 권리, 의무를 제3자에게 양도할 수 없다.

제11조 【 합의관할 】

본 계약에 관한 소송은 '갑'의 소재지를 관할하는 법원으로 한다.

제12조 【 해석 및 기재의 사항 】

본 계약의 해석에 이의가 있는 부분이나 기재되지 아니한 사항은 양 당사자의 합의에 의하여, 그렇지 못할 경우에는 판례법정 및 일반 상관례에 따른다.

제13조 【 기타 】

이 계약에 명시되지 아니하는 사항은 '갑', '을' 상호협의를 의하여 정한다.

'갑'과 '을'은 본 계약 조건을 성실히 이행할 것을 약정하며 본 계약서 2부를 작성하여 서명 또는 날인하고 각각 1부씩 보관한다.

2019. 12. 1.

갑) 주식회사 나인비

내진광역시 유성구 대덕대로500번길 11-10, 103호
 대표이사 정 선 용



을) 주식회사 에스와이피

서울특별시 강남구 역삼로 212 동이빌딩 6층
 대표이사 홍성욱, 심정식



<주디엔제이글로벌, 중국 수출업무 및 판매계약서>

중국 수출업무 및 판매 계약서

하나인비(본사: 대전광역시 유성구 대덕대로 590 번길 11-10, 103 호; 지사: 경기도 용인시 기흥구 통덕 1 로 13, 통덕 IT 빌리 에이 1712 호, 이하 "98")와 주디엔제이글로벌(서울시 중구 세종대로 9 길 60, 동화빌딩 10층, 이하 "DNJ")는 상호 신뢰와 믿음으로 본 중국수출업무 및 판매에 대하여 다음과 같이 계약한다.

제1조 계약의 목적

"98"는 "98"가 개발한 제품을 중국에 수출하고자 하며 "DNJ"는 "98" 제품을 중국에 수출 및 판매하는 업무를 담당하고자 하여 상호 필요한 업무 및 역할과 책임의 범위를 정하고자 한다.

제2조 업무 범위

- "98" 제품을 중국에 수출하기 위한 필요 업무: 중국내 판매 및 통관 허가 취득 업무
- "98" 제품의 중국판매 채널 구축 및 판매 업무: 인터넷 판매, 직접 판매 및 기타 판매

제3조 업무 내용

- "DNJ"는 "98"의 다음 제품에 대해 중국내 판매/통관 허가취득 업무를 수행한다.
- 1차 품목: 지매원(智麥源)(수출용)
- 제2조 1항의 허가취득은 "DNJ"의 중국측 협력파트너를 수입업자로 하며 이에 따라 판매/통관 허가된 제품에 대하여 "DNJ"는 판매의 권한을 갖는다.
- 제품 판매는 위탁 판매하는 방법으로 하며 "DNJ"는 중국내 수입업자를 지정하고 판매를 촉진, 관리한다. 본 수출과 관련하여 발생하는 국내 배송비, 해상운송비, 보험료 및 통관비용은 "98"의 비용으로 한다. 단, 이후 필요시 상호 협의하여 판매방법을 변경할 수 있다.
- "98"와 "DNJ"는 상호 협의를 통하여 중국시장의 특성을 고려하여 제품의 공급가, 권장소비자가, 판매가를 정한다.
- 위 4항의 가격은 상호 수익이 최대한 보장되어야 하며 "98"의 공급가는 제조원가의 위 3항의 본 수출과 관련하여 발생하는 비용의 변동폭을 제외하고는 임의로 인상되어서는 안된다. 단, "98"와 "DNJ"의 협의하여 조정할 수 있다.
- 본 판매 및 수출과 관련한 제반 서류 및 비용/수익의 지급 및 정산은 한국 및 중국의 관련법규에 문제가 없도록 제반 서류를 구비하고 지급방법을 정하여야 하며 당사는 이에 필요한 업무 협조에 최선을 다한다.
- "98"는 판매제품의 판매촉진 및 홍보에 필요한 자료를 제공한다.

제8조 계약의 기간

- 본 계약의 유효 기간은 계약일로부터 유효하다
- 본 계약서의 효력은 발효 후 2년으로 하고 계약 만료 2개월전에 상대방에게 종료의사를 서면으로 알리지 아니할 때에는 자동으로 2년간 연장하기로 한다.

제9조 비밀 유지

본 계약을 통해 취득한 상대방의 업무, 자료, 정보 등에 대해서는 제3자에게 누설, 전달해서는 아니 된다.

제10조 지위 이전 금지

본 계약과 관련된 권리와 의무를 상대방의 서면에 의한 동의가 없는 한 제3자에게 양도하거나 담보로 제공할 수 없다.

제11조 분쟁의 해결

계약 당사자는 신의와 성실을 다하여 본 계약을 이행하기로 하고 본 계약에서 정하지 아니한 사항은 일반적인 상거래 관례에 따른다. 본 계약 기간 중에 발생하는 민형사 상의 법률적 분쟁 해결은 서울 또는 수원 법원에서 하기로 한다.

본 계약이 체결되었음을 증명하기 위하여 계약서 2부를 작성하여 각각 기명날인 후 양사가 각 1부씩 보관한다.

첨부 : 업무분담 및 추진계획 1부

2019년 09월 03일

주식회사 하나인비

사업자등록번호: 397-87-00415/183-85-00919

대표이사 정 선 용

주식회사 디엔제이글로벌

사업자등록번호: 230-81-11830

대표이사 김 호 준

<청도바미나무역유한 회사 구매의향서 >

购买意向书

甲方：青岛巴米拿贸易有限公司

乙方：韩国-那因比股份有限公司

甲乙双方，2019年6月15日经过洽淡，对于乙方的产品在中国销售方面达成的合作意向。

甲方如价格和认证等各方面落实以后，有意购买并在中国销售 - “红参相关产品”及 “山茱萸相关产品”。

甲方对购买产品的要求以下：

- 乙方要提供产品相关宣传图片及宣传资料。
- 乙方对甲方在中国的供货价不能高于其他中国第三方公司。
- 乙方要保障甲方在地区的权限（地区需双方协商）。

当乙方完成在中国的相关认证和注册时：

通过价格协商，达成一致时，

甲方希望按季度季度（2019~2020年）购买乙方产品。

价格与购买数量经过市场反应再次调节。

希望合作愉快。

2019年6月15日

青岛巴米拿贸易有限公司

韩国代表：金文秀

구매의향서

갑: 청도바미나무역유한회사

을: 한국-주식회사 하나인비

갑은 쌍방은 2019년 6월 15일 협상을 거쳐, 을의 상품이 중국에서의 판매에 협력의향을 결정하였다.

갑은 을의 상품이 중국에서의 판매가격, 판매정책에 대한 가이드라인을 확정하면, 중국지역내에서 “홍삼제품” 및 “산수유제품”을 판매하려고 한다

같은 상품구매에 아래와 같은 요구를 제기한다.

- 을은 상품홍보사진 및 홍보자료를 전달해야 한다.
- 을이 갑이 중국에서의 구매가격이 중국 제 3의 회사보다 높지 않게 한다.
- 을은 갑이 중국특정지역에서의 독점판매권을 확보하여야 한다.(지역은 구매계약에 의해 결정)

을은 중국내 인증을 완료하고 가격에 대한 협상을 끝낸 후, 갑은

매분기(2019년~2020년)을의 상품을 구매한다.

가격과 구매수량은 시장의 반응상황을 보면서 조율해야 한다.

성공적인 협착을 기원한다.

2019년 6월 15일

청도바미나무역유한회사

한국대표: 김문수

<소주창거전자기술유한회사 업무협력 의향서>

협력의향서

合作意向书

需求方：苏州长歌信息技术有限公司

供货方：韩国-那因比股份有限公司

2019年6月16日经过洽谈，我司（苏州长歌）对于的韩国-那因比股份有限公司三款产品，有了初步的了解。其中《智爱源》产品，有-保护视力/改善记忆力的作用。适合学生及青少年服用。因我司有学生的客户群体，所以想在这款产品上，做推广合作，在平台销售此产品。

因此，想在进一步了解价格和认证等各方面的具体情况。无其他情况，可进行合作，采购韩国-那因比股份有限公司的《智爱源》产品，在电商平台进行销售。

2019年6月22日
苏州长歌信息技术有限公司
代表: 

갑: 소주창거전자기술유한회사

을: 한국-나인비 주식회사

갑을 쌍방은 2019년 6월 16일 구매상담을 거쳐, 우리회사(소주창거)는

한국나인비회사의 3가지 상품에 대해 초보적인 이해를 가졌다. 그중

<<지애원>>상품은 시력보호와 기억력개선에 효과가 있어서 학생 및 청소년이

복용하기에 적합하다고 판단된다. 우리회사는 학생고객군이 확보되어 이상품을 대한

협력판매를 진행할 의향이 있다. 이 상품을 홍보하여 전자상거래 플랫폼에서

판매하려고 한다.

그러하여 진일보 가격과 인증에 관한 구체적인 정보를 보내주시길 바란다.

기타 법규에 어긋나는 상황이 없으면 이 제품을 구매 할려고 한다.

우리회사의 주 판매유통라인은 전자상거래 플랫폼이다.

2019년 6월 22일

소주창거전자기술유한회사

대표: 신려려

<남경미위지능과학유한회사 업무협력 의향서>

협력의향서

合作意向书

需求方：南京米域智能科技有限公司

供货方：韩国-那因比股份有限公司

2019年6月15日经过洽谈，我司（南京米域）对于的韩国-那因比股份有限公司三款产品，有了初步的了解。其中《智爱源》产品，有-保护视力/改善记忆力的作用。适合学生及青少年服用。因我司有学生的客户群体，所以想在这款产品上，做推广合作，在平台销售此产品。

因此，想在进一步了解价格和认证等各方面的具体情况。无其他情况，可进行合作，采购韩国-那因比股份有限公司的《智爱源》产品，在电商平台进行销售。

2019年6月15日
南京米域智能科技有限公司
代表: 

갑: 남경미위지능과학유한회사

을: 한국-나인비 주식회사

갑을 쌍방은 2019년 6월 16일 구매상담을 거쳐, 우리회사(소주창거)는

한국나인비회사의 3가지 상품에 대해 초보적인 이해를 가졌다. 그중

<<지애원>>상품은 시력보호와 기억력개선에 효과가 있어서 학생 및 청소년이

복용하기에 적합하다고 판단된다. 우리회사는 학생고객군이 확보되어 이상품을 대

협력판매를 진행할 의향이 있다. 이 상품을 홍보하여 전자상거래 플랫폼에서

판매하려고 한다.

그러하여 진일보 가격과 인증에 관한 구체적인 정보를 보내주시길 바란다.

기타 법규에 어긋나는 상황이 없으면 이 제품을 구매 할려고 한다.

우리회사의 주 판매유통라인은 전자상거래 플랫폼이다.

2019년 6월 15일

남경미위지능과학유한회사

대표: 원소매

< (사)세계한인무역협회, 해외지사화사업 협약서 >

『해외지사화사업(海外支社化事業)』 진입 단계의 시행에 관한 협약

『해외지사화사업』을 수행함에 있어 해외지사화사업에 참가하는 **한인비즈니스**(이하 "고객사")와 사업을 수행하는 **(사)세계한인무역협회 경제열 글로벌마켓터**(이하 "글로벌마켓터")는 해외지사화사업(진입단계)의 원활한 수행을 위하여 아래와 같이 협약한다.

제1조 (사업의 정의) 『해외지사화사업』이라 함은 산업통상자원부의 주관 하에 (사)세계한인무역협회(이하 "OKTA"), 대한무역투자진흥공사(KOTRA), 중소벤처기업진흥공단(KOSME)이 국내 중소기업의 해외진출 및 수출을 지원하는 사업으로서, 글로벌마켓터가 현지 네트워크를 활용하여 해외에 지사를 설치할 여력이 부족한 중소기업의 현지 지사 역할을 대행하여 수출 및 해외진출을 지원하는 서비스를 제공하는 사업을 의미한다. 본 협약에 따라 글로벌마켓터는 고객사에게 아래에서 정하는 진입단계 서비스를 제공한다.

제2조 (용어의 정의) ① 『고객사』라 함은 대한민국 국제청에 사업자등록을 하고 이를 유지하고 있는 중소기업 중 본 협약의 당사자로서 『해외지사화사업』에 참여하는 기업을 의미한다.
 ② 『글로벌마켓터』는 OKTA 지회에서 선정 및 배정한 2020 글로벌마켓터로서 고객사의 동의에 의해 해외지사화사업을 수행하는 본 협약의 당사자를 의미한다.
 ③ 『OKTA』라 함은 해외지사화사업을 관리하고 조정하는 (사)세계한인무역협회 국제사무국을 의미한다.
 ④ 『바이어』라 함은 해외의 제품 및 서비스 수입선을 말한다.

제3조 (참여 조건 및 제한) 소정의 선정절차를 거쳐 참가비를 납부한 기업은 고객사로서 해외지사화사업에 참여할 수 있다. 다만, 본 협약 제 12조 ②항에 의거하여 협약이 해지된 경우(해지된 당사자와 독립규제 및 공정거래에 관한 법률상 계열회사 관계에 있는 기업을 포함한다) 참여가 제한될 수 있다.

제4조 (지원 내용) ① 본 협약에 따른 글로벌마켓터는 고객사에게 아래와 같은 진입단계의 서비스를 제공할 수 있다.

구분	지원 내용
진입단계	기초시장조사, 잠재바이어 조사, 네트워크규모, 기초홍보자료 현지어 번역, 시판예


② 상호 이해 제고를 위해 고객사는 글로벌마켓터에게 위 진입단계의 지원내용 중 최대 3개까지 서비스 지원을 요청할 수 있다.
 단계: 진입단계 지원서비스: 1. 바이어발굴

제16조 (효력) ① 본 협약은 2020년 03월 01일로부터 2020년 08월 31일까지 효력을 갖는다.
 ② 본 협약의 기간만료 내지 중도해지(제)로 인하여 종료되는 경우에도 그 성질상 효력을 유지하여야 하는 조항은 본 협약의 종료 이후에도 유효하다.

제17조 (기타 특약사항) 없음.

첨부1. 개인(기업)정보 목적 외 이용 및 제3자 제공 동의서(필수) 1부.
 첨부2. 해외지사화사업 글로벌마켓터 출장지원 지침 1부.

2020년 3월 2일


 한인비즈니스 대표이사 **정선용** (서명 또는 날인)


 글로벌마켓터 **정재열** (서명 또는 날인)

□ 시장규모 및 매출 목표

○ 국내 시장 현황

- 2009년 의약품등 생산실적에 따르면 생산액 기준 국내 갱년기 증상 호르몬제품 시장은 리비알 152억 원, 에스디올 42억 원, 리브론 8억 원 등 총 210억 원이며 그 중 티볼론(리비알, 리브론)이 76.2%를 차지함.
- 여성 호르몬제 시장은 2002년 이전에는 연간 100억 원 수준이었고 최대 500억 원이 넘는 시장을 형성하였으나, 지난 2002년 5월 미국 국립보건원이 대규모 임상시험을 통해 유방암 및 뇌졸중, 심혈관 질환 등의 부작용 발생 발표 이후 크게 위축되어 2007년에는 300억 원에 불과할 정도로 감소함.
- 2013년 12월 31일 기준의 건강기능식품 국내 시장규모와 2009년부터 2013년까지의 연평균 성장률 11.5%(‘09~’13)과 식약처에서 발표한 기능성별 건강기능식품 생산실적 점유율 중에서 "갱년기여성건강/건강기능식품" 점유율(2.4%)을 이용하여 2017년의 갱년기 여성에 효과가 있는 건강기능식품의 시장 규모는 약 1,913억원으로 추정되며, 갱년기 여성을 위한 건강기능식품 시장의 지속적인 성장과 함께 관련 시장으로서 폐경 이후의 골다공증, 비만, 피부 문제의 예방, 개선 및 치료를 위한 제품의 수요가 예상됨.

(단위: 억원)

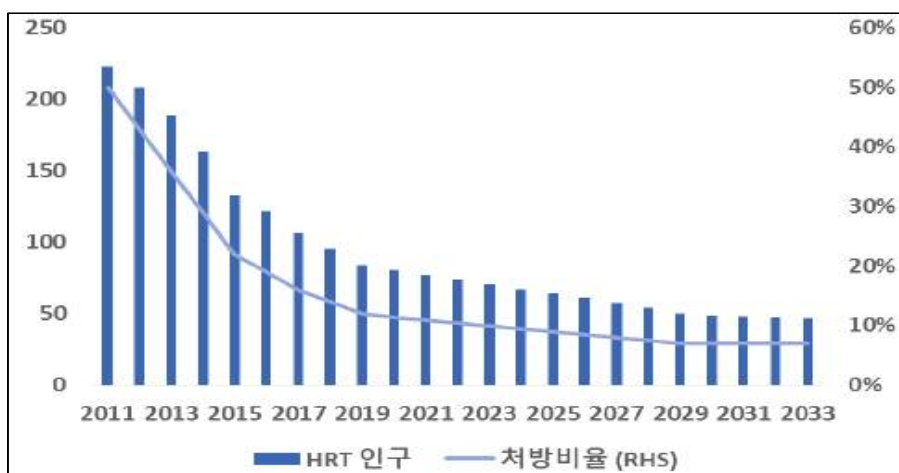
구분		연도						
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
국내시장	규모	1,913	1,959	2,006	2,054	2,103	2,154	2,206
	성장률	2.4%	2.4%	2.4%	2.4%	2.4%	2.4%	2.4%

※ 산출근거 :

- 2015년 식약처 건강기능식품 자료를 참고함. 2013년 기준 건강보험심사평가원의 국내 갱년기 여성 인구수는 약 600만명이며, '폐경기 및 기타 폐경기 전후 장애'로 치료를 받은 인구 조사결과 총 446,204명임. 식약처에서 발표한 2009년부터 2013년까지의 기능성별 건강기능식품 생산실적 점유율 중에서 "갱년기여성건강/건강기능식품" 점유율(2.4%)을 적용하여 시장 규모를 추정함.

○ 글로벌 시장 현황 및 규모

- 갱년기 증상 관련 제품 시장을 살펴보면, 미국에서 2006년 Hot Flash2)관련 의약에 대한 전체 시장 규모는 약 80억 달러이고 그 중 Estrogen 시장이 13억 달러를 차지하고 있음.
- 또한 에스트로겐을 대체하는 새로운 제품인 Menerba를 개발하고 있는 BioNovo사에서 2012년 비(非)에스트로겐 제품(호르몬 포함)의 시장이 80억 달러에 달할 것으로 추정하였고 최근 DataMonitor의 보고에서는 비(非)호르몬성 치료제의 시장이 미국과 유럽을 합하여 5억 4천만 달러로 추정됨.
- 대표적인 여성호르몬제인 Premarin, Prempro의 미국 내 의약 처방 현황을 보면, 2000~2001년까지는 6,000만 건이 넘었으나 2002년 5월 미국 국립보건원이 유방암 및 뇌졸중, 심혈관 질환 등의 부작용 발생 발표 이후 급격히 처방 건수가 줄어들어 2005년도에는 2000~2001년 대비 1/3 수준으로 감소하였음. 이러한 현상으로 부터 부작용이 적은 건강기능식품이 새로운 대안이 될 수 있는 가능성이 더욱 커지고 있음.



(Hormone replace treatment(HRT) 처방 비율 전망[단위: 천명])

(출처: SMIC. 내츄럴엔도텍 산업분석. 2014)

- 20137년 기준의 건강기능식품 해외 시장규모는 약 2.4조원이며 매년 연평균 6.2%의 성장률이 예측되고 있음.

(단위: 억원)

구 분		연도						
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
해외시장	규모	24,170	25,670	27,260	28,950	30,750	32,660	34,690
	성장률	6.2%	6.2%	6.2%	6.2%	6.2%	6.2%	6.2%

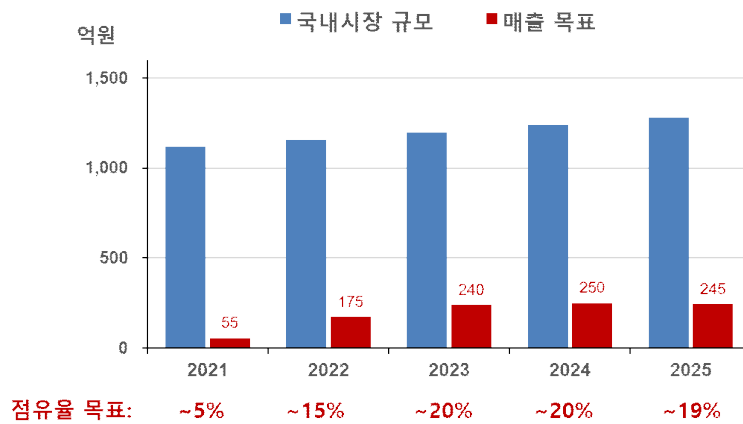
※ 산출근거 :

- 미국의 건강식품회사에서 발간한 Nutrition Business Journal(2015)의 자료를 참고함. 또한, 전세계 갱년기 여성 인구수(2012년 현재 약 1억 2천 800만명과 병원에서의 처방비율 약 16.5%, 17억 달러[약 1조 900억])와 건강기능식품의 연평균 성장률 6.2%를 계산하여 추정함(출처: 서울대 투자연구회, 2014).

○ 국내에서 시판되고 있는 경쟁 제품('갱년기 여성건강' 건강기능식품)

기능성 소재	대표 제품명	제품사진	제조/판매 회사	효능 성분
백수오등 복합추출물	백수오궁		내추럴앤도텍	식물성 호르몬
석류농축액	여왕의 석류진		한독	식물성 호르몬
회화나무열매추출물	자아궁보수		일양약품	식물성 호르몬
홍삼	화애락퀵		정관장/KGC 인삼공사	?
해송껍질추출물	피크노퀵		종근당	피크노제놀 (지용성)
Lactobacillus acidophilus YT1(HU038)	메노락토 YT1		휴온스	유산균
루바뿌리추출물	루바블렌드		암웨이 뉴트리라이트	?
산수유복합추출물	-	-	(주)나인비	로가닌 (수용성)

○ 산수유복합추출물의 식약처 개별인정형 기능성 원료 승인 후의 국내시장 매출 목표



- 2014년 국내 최대 매출액 1,241억원을 2024년도 기준으로 함
(출처: 내추럴앤도텍)
- 2015~2018년도의 건강기능식품 연평균성장률 5.4%를 적용(출처: 시약처)

붙임. 참고문헌

- (1) Valderrábano RJ and Wu JY (2018) Bone and blood interactions in human health and disease. Bone S8756-3282(18)30078-4.
- (2) Ralston SH (2010) Genetics of osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 1192:181-9.
- (3) Raggatt LJ and Partridge NC (2010) Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. J Biol Chem 285:25103-8.
- (4) Feng X and McDonald JM (2011) Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol 6:121-45.
- (5) Cao JJ (2011) Effects of Obesity on Bone Metabolism. J Orthop Surg Res 6:30.
- (6) Rizzoli R et al. (2012) Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Calcif Tissue Int 91:225-243.
- (7) Suvarna V et al. (2018) Bone Health and Natural Products-An Insight. Front Pharmacol. 9:981.
- (8) Liu X et al. (2017) Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 52(3):167-175]
- (9) Rodriguez-Merchan EC. (2018) Topical therapies for knee osteoarthritis. Postgrad Med. 130(7):607-612.
- (10) Hou PW et al. (2015) Traditional Chinese medicine in patients with osteoarthritis of the knee. J Tradit Complement Med. 5(4):182-96.
- (11) Henrotin Y and Mobasheri A (2018) Natural Products for Promoting Joint Health and Managing Osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep.20(11):72.
- (12) Nguyen C et al. (2017) Resveratrol, Potential Therapeutic Interest in Joint Disorders: A Critical Narrative Review. Nutrients. 9(1). pii: E45.

연구개발보고서 초록

과 제 명	(국문) 산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발						
	(영문) Development of health functional foods for the improvement of postmenopausal symptoms using the extract mixture of <i>Cornus officinalis</i>						
주관연구기관	(주)나인비		주 관 연 구 책 입 자	(소속) (주)나인비			
협 동 기 관	아주대학교산학협력단			(성명) 정선용			
총연구개발비 (1,080,000 천원)	계	1,080,000	총 연 구 기 간	2017.04.21.~2020.06.30.(26개월)			
	정부출연 연구개발비	810,000		총 인 원	22 명		
	기업부담금	270,000		총 참 여 연 구 원 수	내부인원	22 명	
	연구기관 부담금	0		외부인원	0명		
<p>○ 연구개발 목표 및 성과</p> <ul style="list-style-type: none"> • 우리나라 평균 폐경 연령은 49.7세이며, 매년 약 180만 명의 여성이 병원 진료를 받고 있으며 매우 심각한 갱년기 증상을 호소하고 있음. 폐경 증상의 치료법으로는 여성호르몬 대체요법이 있으나, 부작용으로 사용이 매우 제한적이며, 최근에는 천연물 유래의 갱년기 관련 건강기능식품 시장이 크게 성장하고 있음. • 식품의약품안전처(식약처)로부터 '갱년기 여성건강'의 개별인정형 기능성 원료가 몇 가지 있으나 효과가 좋은 제품이 많지 않아 새로운 기능성 원료에 대한 수요가 많은 실정임. • 본 연구에서는 선행연구 결과를 바탕으로 국내 농림자원인 산수유와 칠해목을 이용하여 원료표준화, 모델동물과 인체적용에 대한 기능성과 안전성 평가를 통하여, 산수유복합추출물을 <갱년기 여성건강> 개별인정형 기능성 원료 신청을 목표로 함. • 산수유추출물과 칠해목추출물위 최적배합 조건을 7:3으로 설정하여, 2가지 지표성분(loganin, 4-hydroxybenzoic acid)의 함량 결정 및 원료표준화 완료, 제조공정별 조건 확립, in vitro 및 in vivo 효능 검증 완료, 동물 독성시험에서의 무독성 확인, 인체 최적 섭취용량(1.6g/일) 결정, 효능 성분(loganin)의 갱년기 증상 개선 효과에 대한 작용기전 규명, 대량생산 공정 확립, 인체적용시험(126명 등록, 114명 완료)를 모두 성공적으로 마쳤으며, 현재 인체적용시험 결과분석을 진행하고 있어 향후 2개월 이내에 식약처에 기능성 원료 개별인정을 신청할 계획임. • 본 연구에서 개발된 기능성 원료를 부원료로 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품을 출시하여 판매를 통한 사업화를 수행하였음. • 특허출원 및 등록, 논문게재, 학술발표, 제품개발, 홍보전시, 매출발생, 고용창출, 인력양성, 투자유치 등의 대부분의 정량적 성과를 목표보다 초과 달성하였음. 							

○ 연구내용 및 결과

- 기능성 원료의 효능극대화: in vitro 효능평가를 통해 산수유추출물의 갱년기증상 개선 효능에 시너지 효과를 낼 수 있는 칠해목추출물의 최적 배합 조건을 7:3 배합으로 설정
- 기능성 원료의 원료표준화 및 QC 조건 확립: 산수유복합추출물의 지표성분의 validation과 함량 설정(loganin: 2.8 mg/g, 4-hydroxybenzoic acid: 3.83 mg/g) 및 제조공정별 조건 확립
- 동물 유효성 평가: 갱년기 모델마우스(난소절제 마우스)를 이용한 in vivo 유효성 평가를 통한 기능성 원료의 인체적용시험 최적 섭취용량(1.6 g/일) 결정
- GLP 수준 독성시험: 랫트와 비글견을 이용한 독성시험, 최대내성용량시험, 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험 결과 독성이 없음을 확인
- 인체적용시험(임상시험): 표준화된 기능성 원료로 제작한 시험용 식품의 인체 안전성 및 유효성 평가 인체적용시험(등록: 126명, 시험완료: 114명) 완료
- 효능성분의 작용기전 규명: 기능성 원료의 효능성분 인 loganin의 갱년기증상 개선 효과에 대한 작용기전을 규명하여 그 결과를 논문(nutrients)으로 발표
- 개별인정 신청: 개별인정 신청에 필요한 표준화, 독성, 효능의 모든 결과가 도출되었으며, 현재 진행 중인 인체적용시험분석결과가 나오는 대로 식약처에 신청할 계획
- 원재료 수급방안 구축: MOU, 계약재배 등의 원료 수급방안 마련
- 기능성 원료를 사용한 식품 개발 및 사업화: 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애분)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품을 출시하여 매출이 발생

○ 연구성과 활용실적 및 계획

- 산수유복합추출물을 사용한 새로운 <갱년기 여성건강> 개별인정형 기능성 원료 식약처 신청
- 산수유복합추출물의 기능성 원료로의 판매뿐만 아니라 자체 기술이전을 통한 다양한 건강기능식품 개발에 활용
- 효능 면에서 차별화된 여성갱년기 증상 개선 건강기능식품으로 활용되어 국민 건강증진과 더불어 갱년기 여성의 삶의 질 향상에 기여
- 국내 농림자원의 고부가가치화를 통해 재배농가의 소득 증대에 기여
- 새로운 건강기능식품의 사업화를 통해 국내 건강식품 관련 산업의 활성화와 고용창출에 기여

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	117041-03		
사업구분	농생명산업기술개발사업				
연구분야				과제구분	단위
사업명	농생명산업기술개발사업				주관
총괄과제	기재하지 않음			총괄책임자	기재하지 않음
과제명	산수유복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발			과제유형	개발
연구기관	(주)나인비			연구책임자	정선용
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차년도	2017.04.21. ~ 2019.12.31	270,000	90,000	360,000
	2차년도	2018.01.01. ~ 2018.12.31	270,000	90,000	360,000
	3차년도	2019.01.01. ~ 2020.06.30	270,000	90,000	360,000
	4차년도				
	5차년도				
	계		810,000	270,000	1,080,000
참여기업	네오뉴트라(주), 코스맥스바이오(주)				
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2020.10.30

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
(주)나인비	대표이사	정선용

4. 평가자(연구책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	---

I. 연구개발실적

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수)

본 연구는 여성 갱년기 증상 개선 효능이 있는 천연물 유래 기능성 원료 개발의 연구로서, 원료표준화, 세포 및 동물모델에서의 효능검증, 동물 독성시험, 인체적용시험을 완료하여 식품의약품안전처 개별인정산수유추출물을 부원료로 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈 건강의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목추출분말을 주원료로 사용한 일반 건강식품(백년산수유-한그루)의 2종의 완제품의 출시 등의 전반적인 성과를 고려할 때 연구개발 결과의 우수성은 높다고 사료됨.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수)

본 연구에서 개발된 산수유복합추출물이 식약처 개별인정형 원료로 승인된다면, 새로운 '갱년기 여성 건강' 기능성 원료로 활용되어 새로운 건강기능식품의 사업화를 통해 국내 건강식품 관련 산업의 활성화와 고용창출에 기여할 것으로 기대됨. 또한, 산수유와 우슬 모두 국내에서 많이 재배되고 있어 농림자원의 고부가가치화를 통해 재배농가의 소득 증대에도 기여할 것으로 기대됨.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수)

본 연구결과는 식품의약품안전처 개별인정형 기능성 원료 신청에 활용할 계획임. 개별인증 신청에 필요한 모든 결과가 이미 확보되어 있어 2021년 상반기에는 식약처의 인허가를 받을 수 있을 것으로 기대됨. 향후, 산수유복합추출물의 기능성 원료로의 판매뿐만 아니라 자체 기술이전을 통한 여성 갱년기 증상 개선의 건강기능식품 개발에 활용될 것으로 기대됨.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수)

약 3년간의 연구기간 동안, 원료표준화, 대량생산 공정 구축, 세포 및 동물실험을 통한 효능평가, 동물 독성시험, 인체적용시험의 전주기 R&D 과정을 모두 성실하게 수행하였으며, 2종의 제품개발 및 사업화 목표도 달성하였음. 목표로 한 정량적 연구성과를 달성하기 위한 연구개발 수행 노력의 성실도는 매우 우수하다고 사료됨.

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수)

특허 등록 2건(국내특허 1건과 해외특허 1건)과 관련논문 6편, 학술발표 7건, 전시회 참가 5건의 연구성과 공개발표가 있었으며, 모든 부분에서 목표보다 초과 달성하였음.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
• 전문가 자문을 통한 연구개발 및 사업화 전략 수립	5	100	• 건강기능식품 개발과 사업화 관련의 다양한 분야의 전문가 자문을 통해 연구개발 전주기 전략 수립 및 사업화를 위한 비즈니스 모델을 구축함.
• 기능성 원료의 원료 표준화 (지표성분 설정)	5	100	• 20~30% 주정 추출의 산수유와 칠해목의 지표성분과 함량을 설정하였음.
• 기능성 원료의 제조공정 표준화 및 기준규격 설정	10	100	• 산수유와 칠해목의 제조공정별 표준화 및 기준 규격을 설정하였으며, 공인인증기관(한국기능식품연구원)으로부터 3 lot의 기능성 원료에 대한 지표성분 함량에 대한 인증을 받음.
• 기능성 원료의 효능 최적화를 위한 최적 배합 조건 확정	5	100	• 산수유와 칠해목의 다양한 조합의 효능 평가를 통해 최적 배합비(7:3)를 설정함.
• 동물실험 IRB 승인 및 동물실험 유효성 평가	5	100	• 아주대학교 동물시험센터의 IRB 승인(2016-0062)을 취득하여, 난소절제마우스를 이용한 산수유복합추출물의 in vivo 효능평가를 수행함.
• 동물실험 결과 종합 및 인체 최적량 결정	5	100	• 난소절제마우스를 사용하여 원료표준화된 원료의 유효성을 검증하였으며, 인체 최적 섭취량(1.6g/일)을 결정함.
• GLP 수준 동물 독성시험 시행	10	100	• 단회투여 및 반복투여 독성시험(랫트), 최대내성용량시험(비글견), 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험의 GLP 수준의 독성시험을 완료하여 독성이 없음을 확인함.
• 기능성 원료 대량 생산 시스템 구축	10	100	• 국내 최대의 건강기능식품 기능 원료 제조회사인 SK바이오텍(주)과 공동으로 산수유복합추출물의 대량생산 공정과 QC 시스템 구축을 완료함.
• 인체적용시험 IRB 신청 및 승인	10	100	• 위탁연구기관인 네오뉴트라(주)에서 CRO를 맡아 고려대안암병원과 아주대병원에서 인체적용시험 IRB 승인을 받음.
• 인체적용시험 피험자 모집 및 임상시험 시행	15	100	• 인체적용시험은 고려대안암병원 산부인과와 아주대병원 가정의학과에서 시행하였으며, 총 126명의 피험자가 등록하여 114명이 임상시험을 완료함.
• 인체적용시험 완료 및 결과 분석	5	95	• 금기약물 복용 이력, 검사위반 이력, 부작용 이력, 섭취 순응도, 1차 유효성 평가 항목, 2차 유효성 평가항목, 혈액학적 이상 평가 등의 인체적용시험 결과의 분석이 거의 완료됨.
• 효능성분의 작용기전 규명	5	100	• 산수유의 효능성분인 로가닌(LOGANIN)을 사용한 세포실험과 동물실험을 통하여 갱년기 개선 작용기전을 규명하였으며, 그 결과를 논문(nutrients)으로 발표함.
• 자료 종합 및 서류작성 후 개별인정 신청	5	80	• 개별인정 신청을 위한 원료표준화와 세포 및 동물 효능평가에 대한 결과는 모두 완료되었으며, 인체적용시험 분석 결과가 도출 되는대로 개별인정을 신청할 계획임((2021년 1월 중 예상)
• 기능성 원료를 사용한 건강식품 레시피 개발, 완제품 생산 및 사업화	5	100	• 산수유추출물을 사용하여 기억력 개선, 면역력 증진, 뼈건강 등의 효능이 있는 건강기능식품 1종(지애본)과 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일반 건강식품 1종(백년산수유-한그루)에 대한 레시피 개발을 통해 완제품을 제작하여 출시함.
합계	100점	98%	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

본 연구개발과제는 산수유복합추출을 이용한 새로운 여성 갱년기 증상 개선 기능성 원료의 개발을 목표로 하였음. 원료표준화, in vitro, in vivo 효능 평가, 동물 독성시험, 대량생산 공정 확립, 인체적용시험, 제품개발 및 사업화의 전주기 연구개발을 성공적으로 완료하였음. 정량적 성과의 특허출원 및 등록, 논문게재, 학술발표, 제품개발, 홍보전시, 매출 발생, 고용창출, 인력양성 등의 대부분의 정량적 성과 항목에서 목표보다 초과 달성하였음. 본 연구결과가 식약처의 개별인정형 기능성 원료 승인으로 이어져서 건강기능식품 산업분야의 활성화, 원료 재배농가의 소득증대, 관련 질환자들의 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대됨.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

특허출원 및 등록, 논문게재, 제품개발, 홍보전시, 매출발생, 기술실시, 고용창출, 인력양성 등의 대부분의 정량적 성과 항목에서 목표보다 초과 달성하였음. 또한, 본 연구과제의 성과로 VC로 부터 투자를 유치(약 10억원)하였음. 현재 인체적용시험 결과를 분석 중에 있으며, 2개월 이내에 식약처에 '갱년기 여성 건강' 개별인정형 기능성 원료 인허가를 신청할 계획임.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

본 연구결과의 가장 중요한 활용방안은 식품의약품안전처로부터 '갱년기 여성 건강' 개별인정형 기능성 원료 승인을 받아 다양한 건강기능식품의 개발과 이를 통한 사업화를 추진하는 것이며, 향후 미국 FDA의 DNI(new dietary ingredient) 인정을 받아 북미지역에 수출을 목표로 하고 있음.

IV. 보안성 검토

해당사항 없음.

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

해당사항 없음.

2. 연구기관 자체의 검토결과

해당사항 없음.

[별첨 3]

연구성과 활용계획서

1. 연구과제 개요

사업추진형태	<input checked="" type="checkbox"/> 자유응모과제 <input type="checkbox"/> 지정공모과제		분 야	농식품기술개발사업
연구과제명	산수유 복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선용 식의약 소재 및 제품 개발			
주관연구기관	(주)나인비		주관연구책임자	정선용
연구개발비	정부출연 연구개발비	기업부담금	연구기관부담금	총연구개발비
	810,000	270,000	0	1,080,000
연구개발기간	2017. 04. 21 - 2020. 06. 30			
주요활용유형	<input checked="" type="checkbox"/> 산업체이전 <input type="checkbox"/> 교육 및 지도 <input type="checkbox"/> 정책자료 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(주관기관 자체기술실시) <input type="checkbox"/> 미활용 (사유:)			

2. 연구목표 대비 결과

당초목표	당초연구목표 대비 연구결과
① 산수유추출물과 칠해목추출물의 대량 생산 공정 개발	산수유와 칠해목의 주정추출 및 농축과 분무건조에 대한 대량생산 공정 확립
② 산수유칠해목복합추출물의 효능성분의 여성갱년기 증상 개선 작용기전 규명	산수유칠해목 복합추출물의 효능성분 동 정과 여성갱년기 증산 개선에 대한 in vitro, in vivo 작용기전 규명
③ 산수유칠해목복합추출물을 이용한 일 반 건강식품 개발	산수유칠해목복합추출물을 이용한 건강 기능식품 및 일반식품 완제품 개발 및 사업화

3. 연구목표 대비 성과

성과 목표	사업화지표										연구기반지표									
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과				교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타 연구 활용 등)
	특 허 출원	특 허 등록	품 종 등록	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논문		학 술 발 표	정 책 활 용			홍 보 전 시		
												SC I	비 SC I						논 문 평 균 IF	
단위	건	건	건	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건			
가중치	5	5		10		35	15		10				10	5		5				
최종목표	1	1		1		1	20		1		1		5	2		2				
연구기간내 달성실적	2	2		1	15	2	53. 95		12	3,3 00	6		7	7		5				
달성율(%)	10 0	10 0		10 0		10 0	10 0		10 0		10 0		10 0	10 0		10 0				

4. 핵심기술

구분	핵심기술명
①	산수유추출물과 칠해목추출물의 대량생산 공정 개발
②	산수유칠해목복합추출물 효능성분의 여성갱년기 증상 개선에 대한 작용기전 규명
③	산수유칠해목 복합추출물을 이용한 갱년기 여성건강에 좋은 개별인정형 기능성원료
④	산수유칠해목 복합추출물을 이용한 여성갱년기 증상 개선 가능성이 있는 건강기능식품 개발

5. 연구결과별 기술적 수준

구분	핵심기술 수준					기술의 활용유형(복수표기 가능)				
	세계 최초	국내 최초	외국기술 복 제	외국기술 소화·흡수	외국기술 개선·개량	특허 출원	산업체이전 (상품화)	현장에로 해 결	정책 자료	기타
①의 기술	v						v			
②의 기술	v					v				
③의 기술	v					v	v			
④의 기술	v						v			

6. 각 연구결과별 구체적 활용계획

핵심기술명	핵심기술별 연구결과활용계획 및 기대효과
①의 기술	산수유와 칠해목 주정추출물 대량생산을 통한 원료 생산에 활용
②의 기술	산수유와 칠해목 복합추출물의 효능성분의 작용기전 규명 결과의 논문 발표 및 마케팅의 과학적 근거자료로 활용
③의 기술	산수유와 칠해목복합추출물 함유의 여성 갱년기 증상 개선 제품개발 레시피를 새로운 건강기능식품 개발에 활용
④의 기술	산수유와 칠해목 복합추출물을 이용한 여성 갱년기 증상 개선 등의 가능성이 있는 새로운 건강기능식품 개발에 활용

7. 연구종료 후 성과창출 계획

성과 목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타 연구 활용 등)
	특 허 출원	특 허 등록	품 종 등록	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논문		학 술 발 표			정 책 활 용	홍 보 전 시	
												SC I	비 SC I						
단위	건	건	건	건	백만 원	건	백만 원	백만 원	명	백만 원	건	건	건	명	건	건			
가중치	5	5		10		35	15		10				10	5		5			
최종목표	1	1		1		1	20		1		1		5	2		2			
연구기간내 달성실적	2	5		1	15	2	52. 15		12	3,3 00	6		7	5		5			
성과창출 계획	0	0				3	10, 00 0		5	2,0 00	0		2	3		3			

8. 연구결과의 기술이전조건(산업체이전 및 상품화연구결과에 한함)

핵심기술명 ¹⁾	산수유와 우슬 복합추출물을 이용한 뼈와 관절 건강에 좋은 2가지 기능의 건강기능식품 레시피 개발		
이전형태	<input type="checkbox"/> 무상 <input checked="" type="checkbox"/> 유상	기술료 예정액	15,000천원
이전방식 ²⁾	<input checked="" type="checkbox"/> 소유권이전 <input type="checkbox"/> 전용실시권 <input type="checkbox"/> 통상실시권 <input type="checkbox"/> 협의결정 <input type="checkbox"/> 기타(자체기술실시)		
이전소요기간	2020.10.30	실용화예상시기 ³⁾	2021.07.01 실용화
기술이전시 선행조건 ⁴⁾	농림식품과학기술 육성법 시행령 제 14조 및 농림축산식품 연구개발사업 운영규정 35조에 근거하여 자체기술 실시시의 기술료 감면		

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 농생명산업기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 농생명산업기술개발사업의 연구 결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.