

11-1543000  
-002636-01

농림축산식품부  
동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한  
홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발 최종보고서

2019

농림축산식품부

# 농생명산업기술개발사업 R&D Report

발간등록번호

11-1543000-002636-01

## 동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발 최종보고서

2019. 3. 29

주관연구기관 / (주)코메스메디텍  
협동연구기관 / (주)퓨처바이오웍스

농림축산식품부

# 제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발”(개발기간 : 2017. 4. 21 ~ 2018. 12. 31)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2019. 2. 14.

주관연구기관명 : 주식회사 코메스메디텍 (대표자) 윤 준 수 (인)  
협동연구기관명 : 주식회사 퓨처바이오웍스 (대표자) 장 우 순 (인)  
참여기관명 : (대표자) (인)

주관연구책임자 : 윤 준 수  
협동연구책임자 : 장 우 순  
참여기관책임자 :

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의 합니다.

### 보고서 요약서

과제고유번호	117021-2	해 당 단 계 연 구 기 간	2017. 4. 21 ~ 2018. 12. 31	단 계 구 분	(총 단 계 )
연구사업명	단 위 사 업	자유응모사업			
	사 업 명	농식품기술개발사업			
연구과제명	대 과 제 명	(해당 없음)			
	세부 과제명	동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 혼합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발			
연구책임자	(주)코메스 메디텍 윤준수	해당단계 참여연구원 수	총: 명 내부: 명 외부: 명	해당단계 연구개발비	정부: 천원 민간: 천원 계: 천원
	(주)퓨처바이 오웍스 장우순	총 연구기간 참여연구원 수	총: 10명 내부: 10명 외부: 명	총 연구개발비	정부: 300,000천원 민간: 100,000천원 계: 400,000천원
연구기관명 및 소속부서명	주식회사 코메스메디텍(주관) 주식회사 퓨처바이오웍스(협동)			참여기업명	
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:	
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:	
연구개발성과의 보안등급 및 사유	일반 (보안 등급 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		10-2018- 0062649									

### 국가과학기술종합정보시스템에 등록된 연구시설·장비 현황

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

#### 요약

- 1) 홍합단백질과 가교개시제의 보관도  
: 수용성 고분자 담지체 내부에 함유된 홍합단백질을 상온(25℃ /RH 30%이하)에서 24시간 보관하여 내용물의 용출이 없음을 확인함.
- 2) 수용성 고분자 담지체의 분해속도  
: 홍합단백질 생체접착제를 함유한 담지체를 수중에 장입시켜 10초 미만의 분해속도를 확인함.
- 3) 접착속도  
: 일체형 혈관문합기를 인공혈관에 삽입 후, 물과 반응하여 용출되는 홍합단백질과 가교개시제에 특정파장의 빛을 조사한 후 10분 후 접착강도 412.3kPa를 가짐.
- 4) 접착력 유지기간  
: 인공혈관을 사용하여 문합 실험 후 36℃의 수조 내에서 접착력이 30일 이상을 유지함.
- 5) 초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립  
: 초기 시작품에 대한 연구소에서의 효능효과를 검증하고, 이를 토대로 대학동물병원과 실제 임상에서의 MBA 혈관문합기 검증을 위한 최적화 동물모델(반려견 중심)을 수립하고 임상실험을 진행함.  
: 하나의 혈관을 문합하는데 10분의 시간 소요  
: 혈액누수 없음,

#### 보고서 면수

**총 64면**  
(표지, 첨부 포함)

<p style="text-align: center;">연구의 목적 및 내용</p>	<p>◎연구목적          홍합단백질 생체접착제 구성물의 독립적인 보관 및 유지를 위한 수용성 고분자 담지체를 개발하여 혈관문합기 외벽에 도포함으로써 기존의 물리적인 혈관문합방법의 문제점들을 개선할 수 있는 새로운 개념의 혈관문합기를 개발하여 반려동물의 생명연장을 도모</p> <p>◎연구내용          &lt;1차년도&gt;          - 수용성 고분자 담지체 제작을 위한 라이브러리 구축          - 공축전기 방사공정을 통한 수용성 담지체 제작          - 홍합단백질 생체접착제를 함유한 담지체 제작 공정과 튜브형 혈관문합기 공정 융합 및 특성평가          - 생체접착제 일체형 혈관문합기 특성평가          - 초기 시작품 성능을 판단하고 보완하기 위한 동물모델 수립(임상시험 준비)</p> <p>&lt;2차년도&gt;          - 고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화          - 고분자 대량합성 설비 구축 및 튜브 제작 공정 자동화          - 홍합단백질 생체접착제(MBA) 일체형 혈관문합기 제작 공정 자동화          - 생체적합성 테스트 : 공인기관의 공인규격에 따른 안전성 평가          - 대학동물병원 동물임상시험(중형동물 대상)을 통한 성능 검증</p>				
<p style="text-align: center;">연구개발성과</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 반려동물의 생명연장</li> <li>- 새로운 개념의 혈관문합기 개발을 통한 반려동물 미세혈관수술 의료기기의 시장 창출</li> <li>- 수용성 고분자 담지체를 이용한 다양한 생체물질의 활용도 증가</li> <li>- 동물용 홍합단백질 생체접착제를 활용한 혈관문합기 제작기술 확보 및 지적재산권 확보</li> <li>- 동물용 의료기기개발을 기반으로 중장기적 측면으로 인간을 위한 신개념 의료기기 개발의 초석마련</li> </ul>				
<p style="text-align: center;">연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 국내 대학 동물병원 임상시험 실시 후 수의학 동물용 혈관 문합기의 품목허가 및 제조허가 획득</li> <li>- 연구논문 발표 및 해외시장 진출</li> <li>- 고난이도의 혈관문합기 개발 기술을 응용하여 혈관보다 크기가 훨씬 큰 기관/장기 문합기 기술개발용이</li> <li>- 수의학 분야의 동물 장기 및 조직이식 수술의 활성화(시술편이, 비용 절감)을 통해 급성장하고 있는 반려동물 의료시장에서의 신 시장 창출 및 선점(현재, 동물 장기 및 조직 이식 수술 비활성화(비용, 고통 등) -&gt; 유지치료, 안락사 등)</li> <li>- 다양한 동물임상 증례 확보 후, 인의용 의료시장 진출을 위한 초석을 마련</li> <li>- 동물임상은 인의용 의료기기의 전임상에 해당하므로 인의용 의료시장 진출에 필요한 임상기간을 단축시킬 수 있음</li> <li>- 인의용 의료기기 전문기업 또는 글로벌 의료기업과의 연계를 통해 국내 대학병원 및 해외 인의용 의료시장까지 확대 진출 가능</li> </ul>				
<p>국문핵심어 (5개 이내)</p>	수의학	홍합단백질 생체접착제	혈관문합기	수용성고분자 담지체	전기방사
<p>영문핵심어 (5개 이내)</p>	Veterinary medicine	Mussel protein-based bioadhesive	Vascular anastomosis prosthesis	Water-soluble polymer container	Electrospinning

※ 국문으로 작성(영문 핵심어 제외)

## 〈 목 차 〉

1. 연구개발과제의 개요 .....	6
1-1. 연구개발 목적 .....	7
1-2. 연구개발의 필요성 .....	7
1-3. 연구개발 범위 .....	9
2. 연구수행 내용 및 결과 .....	12
2-1. 연구개발 추진전략 및 방법 .....	12
2-2. 임상시험 실시 및 테스트 베드 구축 추진 전략 .....	12
2-3. 연구개발 추진체계 .....	13
2-4. 실험적 접근방법 .....	13
2-5. 연구수행 내용 및 결과 .....	15
3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도 .....	42
3-1. 목표 .....	42
3-2. 목표 달성여부 .....	43
3-3. 목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후 대책 .....	43
4. 연구결과의 활용 계획 등 .....	45
4-1. 연구개발 결과의 활용방안 .....	45
4-2. 기대성과 및 파급효과 .....	46
4-3. 사업화 .....	48

<별첨> 연구개발서 초록, 주관연구기관의 자체평가의견서, 연구결과 활용계획서

# 1. 연구개발과제의 개요

## ○ 추진배경

- 인체 의료용 시장의 경우, 안구, 연골, 뼈, 골수를 제외한 모든 장기 및 조직 이식에는 환자의 혈관과 이식 장기·조직의 주요 혈관을 연결하는 혈관문합술(Vascular anastomosis)이 광범위하게 시행되고 있음.
- 그러나 동물 의료용 시장의 경우, 많은 동물이 케양, 암 등으로 장기 및 조직 이식의 필요성이 대두되고 있음에도 불구하고, 시술의 고난이도(고도로 숙련된 전문의, 장시간 수술 등), 환자의 고통(허혈, 조직손상 등에 따른 부작용 등), 경제적 부담(높은 수술비용 등)으로 인해 특수한 경우를 제외하고는 아직 활성화되어 있지 않은 미개척 영역임.
- 2016년 현재 반려동물 산업 세계시장 규모 약 120조원 이상 (미)반려동물협회 조사, 2016)이며, 이 중, 동물용 의약품 시장은 2016년 기준 세계시장 규모 약 28조원 이상(Vetosis STROM 2013~2023)으로 급속히 성장 중임.
- 급속도로 성장하고 있는 반려동물 시장과 삶의 동반자로서의 반려동물에 대한 인식변화 등으로 미루어, 시술의 편이성과 경제적 부담의 적정성 등을 확보한 동물용 혈관문합기 시장의 성장 가능성은 무궁무진함.
- 이에 동물용 의료기기 전문기업인 (주)코메스메디텍의 생체접착제 기술과 동물의료 분야 노하우와 인체용 혈관문합기 전문기업인 (주)퓨처바이오웍스의 마이크로-나노 니들 기술과 인체의료 분야 노하우를 접목하여, 간편한 시술과 생체안전성을 보장하는 동물용 혈관문합기를 공동 개발하고자 함.

## ○ 연구개발 개요

- 당사 (주)코메스메디텍의 동물용 홍합단백질 생체접착제 기술과 협동기관인 (주)퓨처바이오웍스의 형상기억고분자 마이크로-니들 기술 접목
- 나노기술의 마이크로-니들 구조에 바이오 기술의 홍합단백질 생체접착제 도포 결합 기술 개발
- 생체 안전성과 시술 편이성이 확보된 생체적합 동물용 MBA 혈관문합기 개발



그림 1. 연구개발 개요도

### 1-1. 연구개발 목적

- 인간의 동반자로서의 반려동물에 대한 사회 인식변화와 이에 따른 반려동물 시장의 급속한 성장이 진행 중(2016년 현재 반려동물 산업 세계시장 규모 약 120조원 이상 -미) 반려동물협회 조사, 2016-)
- 이러한 인식변화에 따른 반려동물에 대한 현재의 소극적인 유지치료에서 적극적인 의료치료로 동물용 의약품 시장도 급성장 중임(2016년 기준 세계시장 규모 약 28조원 이상)
- 반려동물 산업의 특성을 고려하여,
  - 1) 반려동물에 대한 적극적인 의료치료를 통해 반려동물의 생명연장을 가능케 하고,
  - 2) 삶의 동반자로서, 반려동물과의 오랜 교류로 인간 삶의 질을 높게 할 수 있음.
- 이러한 목적의 일환으로, 홍합단백질 생체접착제 구성물의 독립적인 보관 및 유지를 위한 수용성 고분자 담지체를 개발하여 혈관문합기 외벽에 도포함으로써 기존 물리적 방법의 혈관문합방법의 문제점들을 개선할 수 있는 새로운 개념의 혈관문합기를 개발하여 반려동물의 생명연장을 도모함.

### 1-2. 연구개발의 필요성

#### ○ 기술적 연구개발의 필요성

- 인의용 미세혈관 문합수술의 경우 고도로 숙련된 전문의의 기술과 혈관 1개당 60분 이상의 시술 시간, 그리고 약 15%의 실패율에 대한 해결 방안으로 다양한 혈관문합기들이 개발되고 있으며, 각각의 혈관문합기 별로 기술적인 한계와 단점을 갖고 있음.
- 이에 다양한 신소재와 신기술을 적용하여 새로운 혈관문합기의 개발이 활발히 진행 중임.

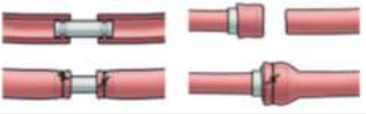


구분	개념도	특징
Glass Tube		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 응급용 혈관문합기로 활용</li> <li>• 비흡수성 (체내 영구적 잔존)</li> <li>• 물리적 충격에 취약함</li> </ul>
Magnesium ring or stapler		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡수성 (ROS 발생)</li> <li>• 2차 염증발생</li> </ul>
Ring-pin system		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 현재 FDA승인 후 상용화 진행 중</li> <li>• 정맥만 적용(동맥 사용불가)</li> </ul>

그림 2. 기존 개발된 혈관문합기의 특징

- 그 중 전 세계에서 유일하게 미국 FDA 승인을 거쳐 인의용 수술에 사용화 중인 ‘Vein-coupler’는 2014년 추정 매출 약 1,090억 원을 달성하였음.
- Vein-coupler는 압착기(a), 거치대 (b), 링-핀 혈관문합 커플러(c)를 사용하여 혈관의 단부를 외벽하고 핀에 고정시킨(d) 후, 혈관의 내벽에 서로 맞닿게 압착기를 사용하여 고정하는 방식을 보유함.



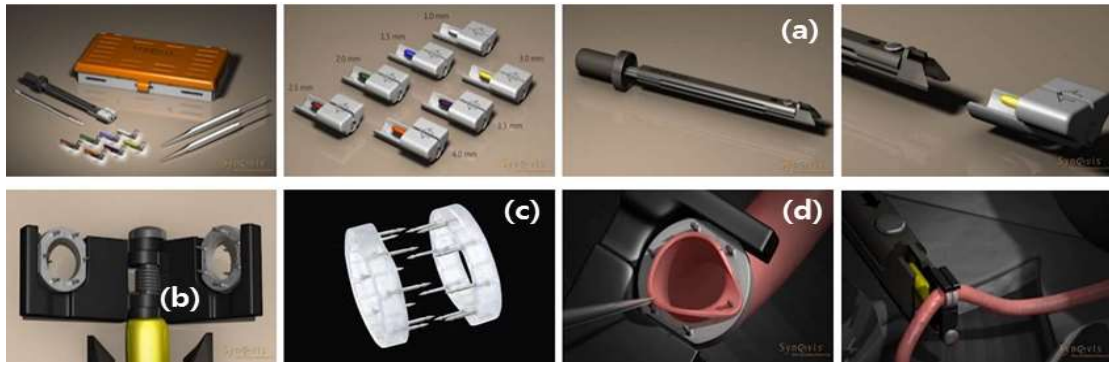


그림 3. 미국 Synovis사의 Vein-coupler

- 이러한 Vein-coupler을 사용하기 위해서는 오랜 트레이닝 시간이 필요하지 않으며, 혈관 1개에 60분 이상의 시간이 소요되던 문제점을 10분대로 감소시킨 장점을 보유함.
- 하지만, 소재와 시술방법의 한계로 다음의 문제점들을 보유하고 있음.

단점 및 한계	내용	비고	의료현장 요구사항
활용 가능한 혈관의 제약	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 물리적 혈관 문합방법 사용</li> <li>• 혈관벽이 상대적으로 두꺼운 동맥에는 사용 불가능</li> <li>• 오직 정맥에만 사용가능</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 동·정맥 모두 활용 가능</li> <li>• 짧은 혈관 문합시간 : 혈관 1개당 5~10분 이내</li> <li>• 간단한 시술과 디자인 : 짧은 트레이닝 기간, 의료용 로봇 적용 가능 등</li> <li>• 시술 후 관리 : 생분해성 물질사용, 모니터링 불필요, 재수술 불필요 등</li> </ul>
비흡수성 재료의 한계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTFE 링과 Stainless핀</li> <li>• 체내 영구적 잔존 (주기적 모니터링 필요)</li> <li>• 성장기 환자 재수술 필요 (혈관성장 방해)</li> <li>• 2차 염증발생 가능</li> </ul>		
구성의 한계	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 추가적인 보조기구 필요</li> <li>• 개복범위 증가               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 회복저하</li> <li>- 복강경 &amp; 로봇시술 불가</li> </ul> </li> </ul>		

표1. 미국 Synovis사의 Vein-coupler의 단점 및 한계

- 기존 상용화 제품의 문제점들을 개선하기 위해서는 시술방법의 차별화를 도모하여 적용 가능한 혈관의 범위를 확대해야 할 것이며, 재료를 생체내 흡수성을 갖는 물질로 대체해야 함.

○ 경제적 연구개발의 필요성

- 동물용 의약품 세계시장은 16년 기준 약 28조 6천억 원 규모이며, 2023년 약 41조원 규모로 성장이 전망됨.
- 동물용 창상용품 세계시장은 16년 기준 9천억 원 규모이며, 국내시장은 약 520억 원으로 추산됨.
- 동물용 창상용품 세계시장 중, 혈관기기 관련 시장은 약 7% 규모로 16년 630억 원 수준으로 추산됨.

구분	미국	유럽	중국	브라질	일본	캐나다	호주	한국	기타
동물용 의약품 산업 세계시장 점유율(%)	31.1%	20.8%	9.1%	7.2%	2.9%	2.7%	2.5%	2.2%	21.5%

표2. 2014년도 동물약품산업 세계시장 점유율 적용  
(출처 :농림축산부 ‘수출주도형 동물용의약품 산업 발전대책’ (2016.04))

구분	2016년	2017년	향후 전망	비고
동물용 의약품 산업 세계 시장규모	28조6,000억원	30조2,500억원	40조7,000억원 (2023)	출처 :농림축산부 ‘수출주도형 동물용의약품 산업 발전 대책’(2016.04), CAGR 6.0%
동물용 창상관리용품 세계 시장규모	9,020억원	9,680억원	1조2,430억원 (2021)	출처 : MarketsandMarkets ‘세계의 동물용 창상관리용품 시장 예측(2016년)’, CAGR 6.7%
동물용 혈관기기 관련 세계 시장규모(예측)	630억원	680억원	870억원 (2021)	출처 : 한국산업기술진흥협회 Win-Win Tech vol. 384 (2015.06) 발췌(혈관기기 점유율 7% 적용) *[MedMarket Diligence, LLC, (2013). CAGR 7.3%]

표3. 동물용 의료기기 시장규모

- 이렇게 급성장하고 있는 동물용 의료사업에 현재, 아직 동물용 혈관문합기는 숙련된 전문 기술 수의사의 부족으로 동물용 혈관문합기 개발은 동물용 의료기기 사업의 신 시장을 창출 할 수 있는 가능성이 매우 큼.

1-3. 연구개발 범위

◎ 1차 년도 개발 목표

- 주관연구기관((주)코메스메디텍) : 수용성 고분자 담지체 내부에 함유될 수 있는 생체접착제 최적화 기술개발
  - 홍합단백질 대량생산 기반기술 확보
  - 홍합단백질과 가교개시제의 molecular weight를 조절하여 점도 조절
  - 바이오-고분자와 우수한 접착력을 확보할 수 있는 기반기술 확보
- 협동연구기관((주)퓨처바이오웍스) : 균일한 규격의 생분해성 고분자 튜브제작
  - Dip-coating공정의 변수를 조절하여 튜브두께를 조절함
  - Dip-coating공정의 한계점을 극복하기 위한 고분자 튜브형성 공정을 고려하여 시도함
  - 균일한 규격의 마이크로-니들 기술 확보

◎ 1차 년도 개발 내용 및 범위

• 주관연구기관((주)코메스메디텍)

항목	성능기준	시험방법
점도	시험결과 2000 Pa.s 이상	레오미터 프로그램 실행 측정
반응시간	시험결과 ~15분 범위이내	대한약전 점도시험법 중, 원추평판형 회전점도계 이용 방법 측정
접착강도	시험결과 5N 이상	ASTM F2458-05 Adhesion test 시험법 측정
인장강도(중첩전단강도)	시험결과 10kPa 이상	ASTM F2255-05 (Lap-shear) 시험법 측정
분해도	시험결과 20% 이하	항온기 (60℃ 건조 조건) 이용, 시편 용해도 비교 측정

• 협동연구기관((주)퓨처바이오웍스)

구분	기준	주요 내용 및 범위
고분자 튜브 제작	- 전체 튜브 외벽두께 편차 10% 미만	- Dip-coating시 구조물을 금속재질로 제작하여 금속의 표면온도를 조절하여 상호작용하는 고분자의 양을 조절함. - 고분자 용액의 점도를 조절하여 두께를 조절함. - solvent evaporation공정 시 급속한 온도변화를 피하기 위하여 진공오븐공정을 도입하여 균일함을 향상시킴
고분자 튜브 제작-1	- 전체 튜브 외벽두께 편차 10% 미만	- Dip-coating 공정의 한계점을 극복하기 위한 차선의 공정방법으로 전기방사공정을 활용함 - 회전식 맨들에 고분자 용액을 방사하여 튜브를 제작함

구분	주요 내용 및 범위
마이크로-니들 사이즈 균일성 향상	- Thermal drawing pillar의 다양화를 통한 최적의 마이크로-니들 제작 - Thermal drawing method에 추가적인 rapid air-cooling system을 융합하여 균일성 확보

◎ 2차 년도 개발 목표

- 주관연구기관((주)코메스메디텍) : 수용성 고분자 담지체 균일성 90% 이상
  - 수용성 고분자 담지체 제작 공정 자동화
- 협동연구기관((주)퓨처바이오웍스) : 고분자 튜브 균일성 90% 이상
  - 고분자 대량합성 설비구축 및 튜브제작 공정 자동화
- 공동 : 시제품 안전성 및 성능 입증
  - 생체적합성 테스트
  - 동물임상시험
  - 품목허가 및 제조허가
  - 시제품 판매 개시

◎ 2차 년도 개발 내용 및 범위

- 고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화

항목	성능기준	시험방법
MBA 적용 혈관문합기	제작 균일도 90% 이상 - 전장 : 15mm - 튜브 벽 두께 : 0.3mm	- 버니어캘리퍼스 전장(total-length) 측정결과 오차범위 10% 이하 구현 - Cross-section SEM 분석결과 오차범위 30% 이하 구현

- 시제품 안전성 및 성능인증

구분	성능기준	시험방법
생체적합성	공인시험기관 시험성적서	- 시험검사성적서 : 합격 - 독성시험 : 합격 - 감작성 시험 : 합격 - 발열 시험 : 합격 - 이식 시험 : 합격
동물임상시험	공인임상기관 임상시험계획서	- 임상시험결과보고서 “유효”

## 2. 연구수행 내용 및 결과

### 2-1. 연구개발 추진전략 및 방법

#### 가. (주)코메스메디텍(주관기관)

- 기 보유한 홍합단백질 생체 접착제(MBA) 기술 기반으로 마이크로-니들에의 도포 기술 개발 및 접착력 최적화 기술 개발
- 동물 의료분야 네트워크를 통한 연계 전문가 확보 및 기술 정보 수집
  - 대학동물병원(서울대 동물병원(임상시험 진행 중), 건국대 동물병원 등), 대한수의사협회 등 수의사 의료현장 Need 반영
  - 세계수의사대회(WVC 2017, 송도(2017.08))를 통한 세계 수의시장 정보 수집
  - 동물용 혈관문합기 시장 및 요구 Data 확보 및 공유
- 동물 의료기관(대학병원, 2차 수술 전문병원 등) 국내 동물 혈관문합기 시술병원 네트워크 구축
- 미국 시장진출, 미국 FDA 인증을 위한 기본 준비 및 미국 네트워크 구축(유타대학, 워싱턴주립대학 등)
- 대학동물병원 동물 임상시험 실시 및 임상사례 검증 전문 동물병원 섭외(서울대 동물병원, 건국대 동물병원 등)
  - 임상증례를 통한 MBA 혈관문합기의 혈관접착력 최적화 구현 검증

#### 나. (주)퓨처바이오웍스(협동기관)

- 기존 혈관문합기 시장 분석 및 차별화 기술 정보 수집
  - 인의용 의료현장(세브란스 대학병원 등) 중심의 사례분석을 통한 Data 확보
  - 차별화된 MBA 혈관문합기 개발요소 도출
- 혈관문합기 기본구조 설계 및 MBA 혈관문합기 구현 기반 기술 개발
- 마이크로-니들 자동화 공정 구현

### 2-2. 임상시험 실시 및 테스트 베드 구축 추진전략

- 국내 동물 임상시험 실시 및 임상사례 검증 전문 동물병원 섭외(서울대 동물병원, 건국대 동물병원 등)(2019년 ~)
  - 임상증례를 통한 MBA 혈관문합기의 혈관접착력 최적화 구현 검증
  - 임상시험 결과 논문발표를 통한 홍보(수의학회 전문지)
- 임상시험결과보고서를 통한 MBA 혈관문합기 품목허가 취득 진행(농축산검역본부)(2019년 ~)
- 시제품 개발 완료 후, 우선심사제도를 활용하여 신속한 국내 특허 출원 및 심사진행(2019년~) : 신속한 특허 취득을 진행하여 세계 최초 개발 기술에 대한 권리확보와 빠른 사업화 진행 준비
- 북미수의학회(NAVC - North America Veterinary Congress) 등 미국 수의사 학회 논문발표 및 홍보

- 미국 FDA 인증 추진(미국 임상시험, US Agent 지정 등)을 통한 수출 기반 준비(2020년 ~)
- FDA 취득 후, 해외 수출 확대(2020년 ~)

### 2-3. 연구개발 추진체계

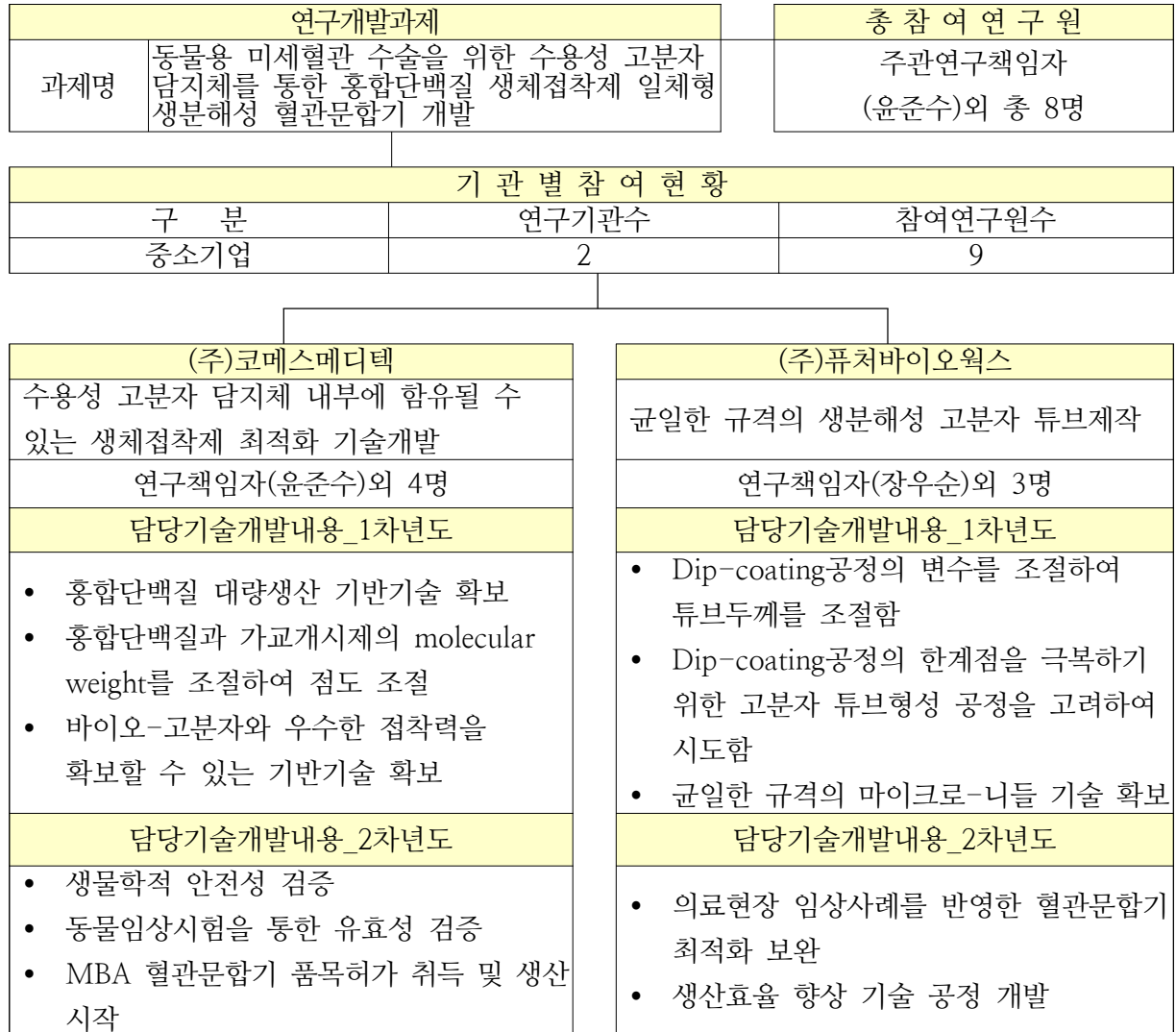


표4. 연구개발 추진체계

### 2-4. 실험적 접근방법

#### 가) 이론적 접근방법

전기방사(electrospinning)는 고전압(high voltage)를 사용하여 다양한 고분자를 파티클(particle) 혹은 섬유(fiber)형태로 쉽고 빠르게 제작할 수 있는 공정 기술이며, 마이크로(Micro)에서 나노(Nano) 크기까지 쉽게 변화할 수 있음. 또한, 방사노즐의 형태를 변형시키면 두 가지 이상의 물질을 다양한 형태로 제작할 수 있음. 이러한 공정을 이용하여 외부물질(shell)로는 수용성고분자를 사용하고 내부물질(core)로는 홍합단백질 생체접착제를 이용하여 마이크로 중공사 형태의 생체접착제를 함유한 담지체 섬유를 제작하였음. 이러한 담지체는 수분과 접촉 시 빠르게

외부물질이 용해되어 내부물질을 방출하게 되며, 내부물질들을 외부환경으로부터 차단해 장시간 유지가 가능하게 된다. 공기와 접촉하면 자연적으로 산화되어 접착제의 기능을 상실하는 홍합단백질은 이러한 담지체를 사용하게 된다면 그 사용처를 대폭 증가시킬 수 있음.

본 연구에서 활용한 공축전기방사의 기본개념과 예상 결과물의 모식도 그리고 수용성 담지체를 혈관문합기에 도포하는 개념, 수용성 담지체가 수분과 접촉하여 내부 물질을 방출하는 모식도를 그림 4. 에 표현하였음.



그림 4. 공축전기방사와 수용성 담지체 제작방법  
일체형 혈관문합기 제작 방법과 수용성 담지체의 수분접촉 시 작동원리

공축전기방사를 이용하여 제작된 홍합단백질을 함유한 수용성고분자 담지체 일체형 혈관문합기는 혈관내부 삽입 시 다수의 마이크로-니들로 인해 발생하는 혈관 손상을 마이크로-니들의 수를 감소시켜 방지할 수 있으며, 담지체는 혈관문합기 외부 중앙에 위치하여 두 개의 절단된 혈관을 단단히 고정해 감소한 물리적 혈관문합력을 보완하면서 혈액 누수를 방지하게 됨. (그림 5).

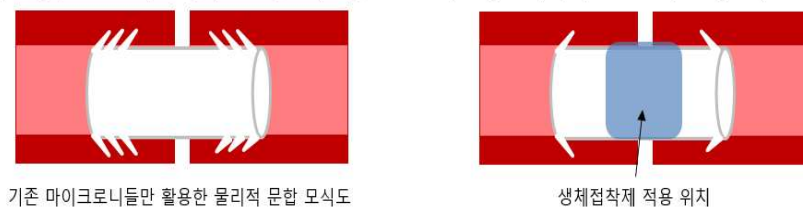


그림 5. 기존 혈관문합기와 홍합단백질 생체접착제를 함유한 담지체 일체형 혈관문합기

#### 나) 실험적 접근방법

1단계에 전기방사가 가능한 수용성 고분자를 선정하고 공축전기방사 시스템을 설계하였으며, 2단계에는 1단계에서 선정된 수용성고분자와 함께 전기방사에 활용 적합한 용매를 선정함과 동시에 공축전기방사에 적용하여 담지체 형성유무를 확인하였음. 3단계에는 담지체 내부 물질과 외부물질의 구성비를 조절하여 공축전기방사의 최적화 조건을 선정하고 해당 공정조건에서 제작된 담지체를 이미지 분석을 통하여 확인함. 그 후 생체접착제 일체형 혈관문합기를 제작하였음. 또한, 제작된 일체형 혈관문합기의 특성을 평가함과 동시에 일부특성을 보완하였음.

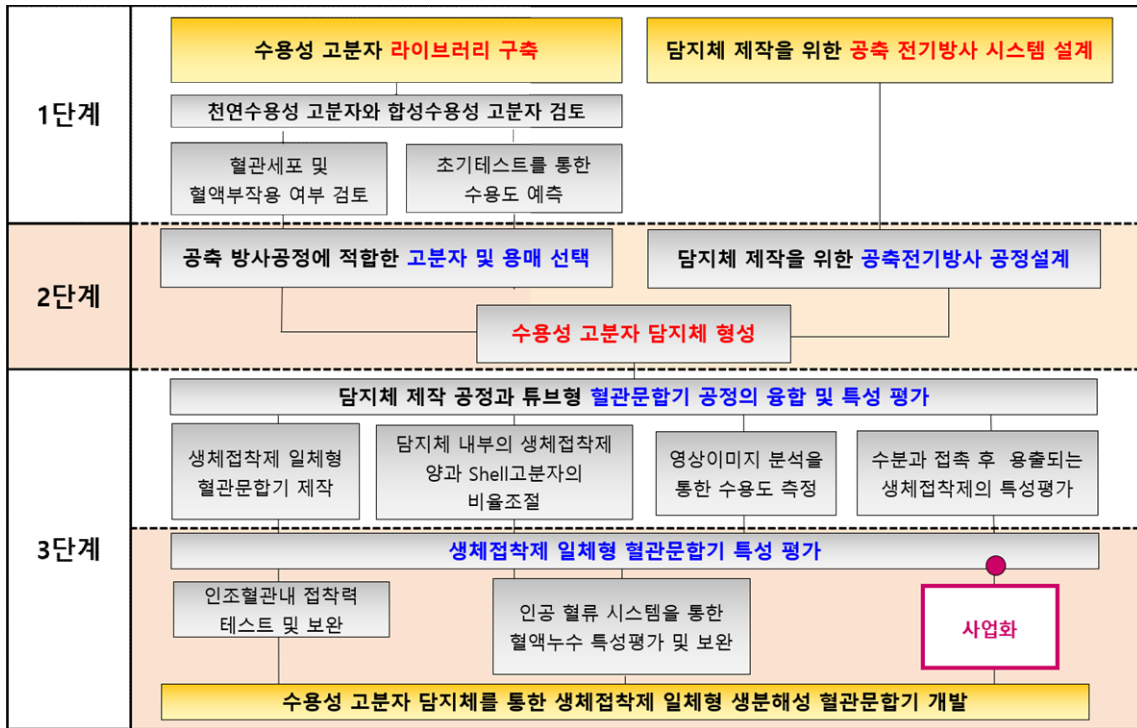


그림 6. 실험적 접근방법

## 2-5. 연구수행 내용 및 결과

### 가) 홍합단백질 생체접착제(MAP, mussel adhesive paste) 특성파악 및 개선

#### ◎ 홍합단백질 배양조건 확립

수용성 담지체의 주성분인 홍합단백질은 현재 개발된 미생물을 통한 단백질의 생산기술로는 타겟 단백질의 발현량이 최적화되어 있지 않기 때문에 최적화 기술을 필요로 함. 홍합단백질 소재 생산기술을 최적화하기 위하여 생산 균주 최적화, 생산 배지 최적화, 단백질 발현유도물질 최적화, 단백질 분리정제기술 개선 연구를 통해 최적화된 배양 조건을 선택하고자 하였음. 홍합단백질의 대량생산을 위하여 생산 균주는 ClearColi를 사용하여 배양하였고, Fed-batch 방법을 이용해 균주를 배양함. Fed-batch 방법이란, 회분배양의 한 방법으로 유기영양 성분을 배양 중에 첨가하여 원하는 산물의 생산성을 높이는 배양법을 말함.

Competent cells(수용성 세포)의 배양 시간 및 세포의 농도를 최적화하기 위하여 일정 시간마다 spectrometer를 통해 OD600 값을 측정함. 그 농도(OD600)가 20 이상 되었을 때 세포를 회수했



으며, 그 후 홍합단백질 분리정제 공정을 진행함. 균주의 농도가 낮으면 타겟 단백질의 수율이 낮아지게 되고, 반대로 너무 높으면 균주로부터 타겟 단백질인 홍합단백질을 분리해 내는 데 어려움이 있으므로 OD600 값이 20 이상으로 관찰되면 배양을 종료하고 세포를 회수함. 회수된 세포는 washing 공정을 이용해 차례로 씻어준 다음 상등액을 제거해 펠렛을 회수하고 25% 아세트산을 이용해 단백질을 추출한 다음 여과하여 그 무게를 측정함.

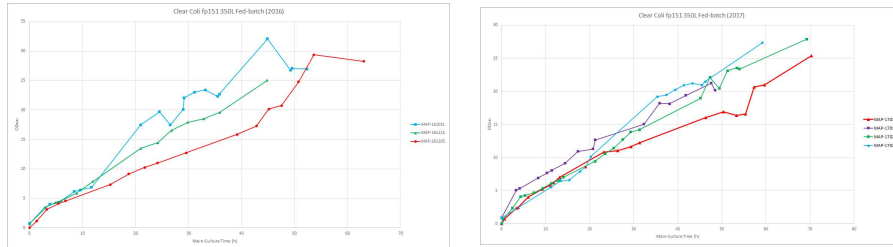


그림 7. 배양시간에 따른 세포의 농도(OD<sub>600</sub>) 변화

실제로 진행한 공정에서 측정된 흡광도(OD600)의 범위는 20~28이었으며, 이러한 농도에 이르는 배양 시간은 위의 그래프와 같이 평균 56.6 시간이고, 평균 OD600 값은 25.8을 나타내는 것을 확인함. 또한, 이렇게 회수한 세포를 사용하여 wash, 단백질 추출, 여과 과정을 거치고 최종적으로 얻어진 단백질의 양은 평균 140g이었으며, 초기 배양액의 부피 350L로 수득률 계산하였을 때 약 0.4 g/L의 단백질을 얻을 수 있었음.

위의 방법으로 얻은 단백질 중 홍합단백질의 존재를 확인하기 위하여 SDS-PAGE를 실시함. 단백질 시료와 아크릴아마이드 겔을 준비하고, 전기영동 후 겔을 염색하여 단백질 밴드를 확인하였음. 그 결과 대조군으로 사용된 홍합단백질(fp-151) 단백질의 밴드가 25kDa에서 관찰되었으며, 본 연구에서 최적화한 대량 생산 시스템을 통해 얻은 단백질 역시 25 kDa에서 홍합단백질 밴드가 나타난 것을 확인하였음.

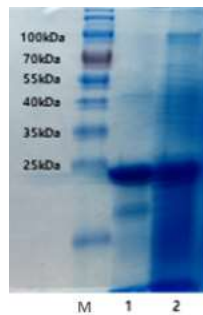


그림 8. SDS-PAGE를 통한 타겟 단백질(fp-151)의 존재 확인  
M: Marker, 1: Control (fp-151), 2: 미생물 배양 시스템을 통해 추출된 단백질

◎ 점도(Viscosity) 조건 확립

홍합단백질 생체접착제(MAP, mussel adhesive paste)를 사용하여 담지체 제작 시 홍합단백질 생체접착제의 점도 측정값이 2,000 Pa.s 이상일 때, 유동성이 거의 없어 전기방사 어려움 발생하며, 혈관문합기에 도포 후 실제 혈관에 사용 시 혈관 조직과의 접착보다 홍합단백질 생체접

착제 간의 응집이 더 빠르게 형성되어 혈관문합기와 혈관 조직과의 접착을 오히려 방해할 수도 있음. 따라서 기존의 개발 목표였던 2,000 Pa.s 이상에서 300 Pa.s 이상으로 변경함.

홍합단백질은 DOPA와 lysine이 주를 이루는 polypeptide이며, DOPA는 두 개의 수산기를 가지고 있어 산화-환원반응으로 주변의 물질과 수소결합, 금속배위결합, 화학적 공유결합 등을 형성함. 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기 역시 이러한 홍합단백질의 원리를 이용함.

담지체를 통하여 혈관문합기에 도포된 홍합단백질 생체접착제는 앞에서 언급한 복합적 결합 기전에 의하여, 혈관 조직에 존재하는 아미노산과 홍합단백질 간의 접착 및 홍합단백질 간의 응집이 유도되어 반응이 끝나면 경화가 발생하여 접착 효과를 나타내는 원리임. 따라서 점도가 2,000 Pa.s 이상일 경우 조직과의 접착이 일어나는 속도 보다 홍합단백질 간의 응집이 빠르게 형성되는 것이 확인되었고 이는 접착력에 영향을 주게 되어 홍합단백질 생체접착제의 점도를 낮추는 것이 좀 더 효과적임.

이러한 홍합단백질 생체접착제의 점도를 측정하기 위해서 홍합단백질 생체접착제를 Peltier plate와 parallel plate가 평행한 위치에 도포하여 점도를 측정함. TA instruments사의 DHR-1 장비를 사용하여 점도를 측정함. 점도값은 Angular frequency (rad/s) 가 1.00일 때의 Complex viscosity (Pa.s)를 시료의 점도로 정의하였음. 시료의 점도를 측정한 결과는 아래의 표와 같으며, 3개의 시료를 제작하여 측정함.

시료구분	측정 결과 (Pa.s)
#1	335.013
#2	380.054
#3	358.654

표5. 홍합단백질 생체접착제 점도 측정결과

### ◎ 반응시간 조건 확립

복합적 결합 기전 등에 의해서 실제 홍합단백질 생체접착제에서 얼마나 빨리 반응이 일어나는지 알아보는 반응시간 측정 시험을 진행함. 이 역시 TA instruments사의 DHR-1 장비를 사용하여 측정하였음. Peltier plate에 도포한 시료의 상변화를 관찰하며, Storage modulus( $G'$ )과 Loss modulus( $G''$ )값이 역전되는 지점을 반응 시작 지점으로 정의함. 홍합단백질 생체접착제를 Peltier plate에 도포하여 반응시간에 따른 상변화를 관찰하였으며, 그 결과는 아래의 그래프와 같이 150초 이후에 반응이 시작되며, 450초 이후에 반응이 종료되어 경화가 시작되는 것을 확인할 수 있었음.

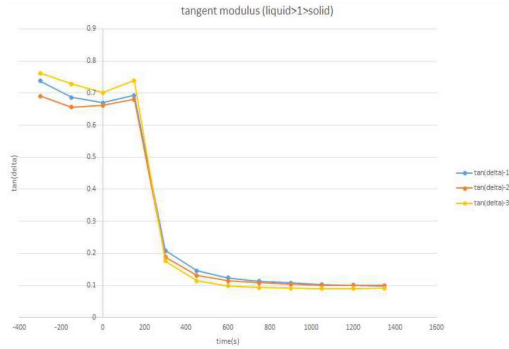


그림 9. 경화 시간에 따른 Tangent 계수

### ◎ 접착강도 및 인장강도

홍합단백질 생체접착제 자체의 접착강도와 인장강도를 확인하기 위하여 돼지껍데기와 접착강도 및 인장강도 측정 장비(UTM)를 사용함.

먼저 접착강도를 확인하기 위해 Grip과 isopropanol (70%)로 3회 이상 잘 닦아 37°C의 따뜻한 PBS 보관한 돼지껍데기를 준비함. 티슈를 사용하여 돼지껍데기의 물기를 제거하고, 25 mm X 25mm의 크기로 재단하여 아크릴판에 cyanoacrylate 접착제로 붙임. 돼지껍데기의 한쪽 표면에 홍합단백질을 50ul 정도 도포하고 홍합단백질 생체접착제가 도포되지 않은 돼지껍데기를 이용하여 홍합단백질 생체접착제가 고루 퍼지도록 하여 집게로 고정함. 이 상태로 37°C에서 24시간 동안 경화시킨 후 UTM을 사용하여 접착강도를 측정함.

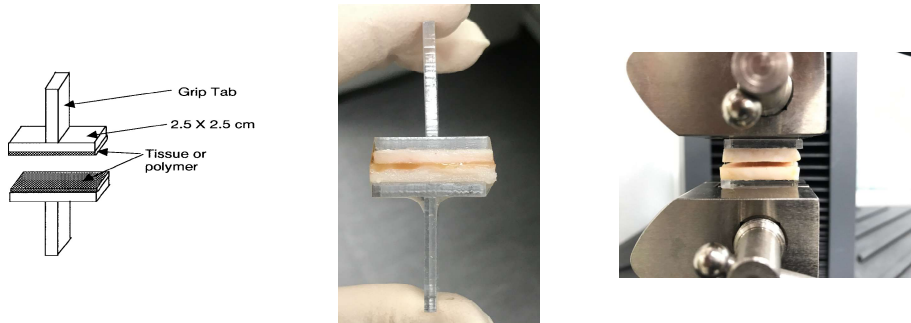


그림 10. 접착강도 시편 모식도, 접착강도 시편, 접착강도 측정 과정

위와 같은 방법으로 10개의 시료를 제작하여 측정하였으며, 평균 19N의 결과 값을 보였음.

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
접착강도 (N)	23.34	16.40	19.56	21.15	16.23	16.57	20.28	18.53	18.24	22.31

표6. 홍합단백질 접착 강도 측정결과

인장강도 역시 UTM을 사용하여 측정함. 접착강도 측정과 동일한 방법으로 Grip과 돼지껍데기를 준비함.

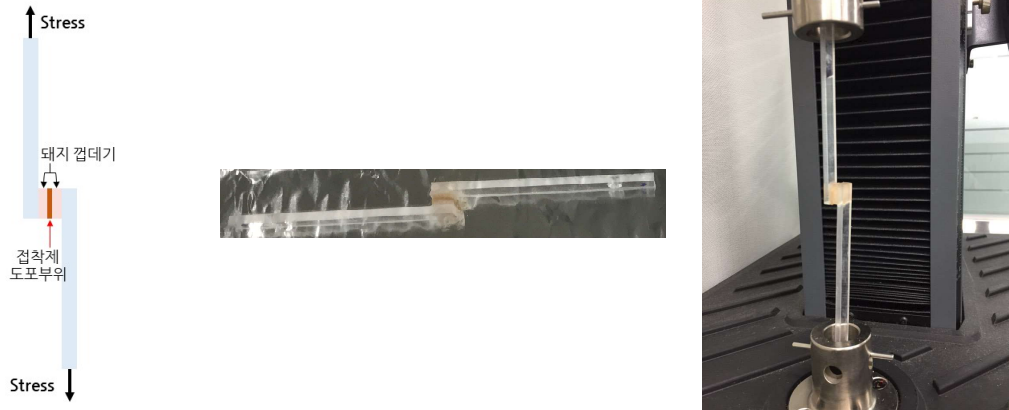


그림 11. 인장강도 시편 모식도, 인장강도 시편, 인장강도 측정과정

위와 같은 방법으로 10개의 시료를 제작하여 측정하였으며, 그 결과는 아래의 표와 같으며, 평균 135 kPa 값을 얻음.

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
인장강도 (kPa)	148	177	119	97	161	170	101	138	92	150

표7. 홍합단백질 접착 인장강도 측정결과

◎ 분해도

홍합단백질 생체접착제가 혈관 조직과 일체형 혈관문합기와의 결합 및 혈관 조직이 재생되는 동안 분해되지 않고 잔류할 수 있는지 알아보기 위하여 수중에서의 분해도 측정을 시행함. 분해도는 최종 용출 전 중량과 최종 용출 후 중량을 측정하여 확인함.

아크릴 몰드에 홍합단백질 생체접착제 400  $\mu$ l를 상온에서 24시간 동안 경화함. 홍합단백질 생체접착제를 weighting dish에 올린 후 중량 변화가 없을 때까지 항온기 (50 $^{\circ}$ C)에 넣어 수분 제거하며 최종 용출 전 중량을 측정함. 준비된 시료를 vial에 넣고 PBS를 추가함. 이를 다시 항온기에 넣고 1일, 2일, 5일, 7일, 9일, 12일 동안 용출시킴. 용출 시간에 도달한 시료를 티슈와 항온기를 사용하여 건조 시키고 중량을 측정함. 중량 측정 시 무게 감소가 더 이상 일어나지 않는 지점을 최종 용출 후 중량으로 정하며 분해도를 확인함. 위와 같은 방법으로 측정한 분해도는 다음과 같으며, 평균 20% 이하의 값을 보임.

용출 시간 (일)	시료 구분	측정 결과 (%)	평균 (%)
1	#1	11.9	14.0
	#2	16.2	
2	#1	16.3	15.6
	#2	15.1	
5	#1	17.9	17.9
	#2	17.9	
7	#1	20.4	19.2
	#2	17.9	
9	#1	25.9	18.9
	#2	11.9	
12	#1	18.7	19.2
	#2	20.0	

표8. 홍합단백질 생체접착제 분해도 측정결과

## 나) 바이오 고분자 튜브제작

### ◎ 희생층 재료선정 및 제작

원통 형상의 혈관문합기를 제작하기 위해서 SUS(Stainless steel) 와이어 위에 고분자를 코팅하는 방법을 선택. 와이어 위에 고분자를 바로 코팅한 후 마이크로 니들을 제작하게 되면 완성된 혈관 문합기와 와이어의 분리가 어려움. 따라서 와이어 위에 희생층을 코팅하고 희생층 위에 고분자를 코팅함. 희생층 재료는 쉽게 제거할 수 있고, 희생층 제거 후 남아있는 물질의 독성이 없어야 함. 따라서 물에 녹고 세포독성이 없다는 장점으로 조직공학에서 널리 사용되고 있는 Alginic acid sodium salt from brown algae(A0682, Sigma-Aldrich), PVA(Poly vinyl alcohol)(363138, Sigma-Aldrich), Gelatin(G1890, Sigma-Aldrich) 3가지 물질을 선택하였고 DW(Distilled water)에 녹여서 용액을 제조함. 각 재료의 농도를 다르게 용액을 제조하였고 용액 농도 변화에 따른 희생층 두께와 물에 녹는 정도를 비교함. 이는 재료의 적합성을 확인하기 위해 진행하였으며 희생층 두께가 얇을 때 물이 SUS 와이어와 고분자 사이로 침투하지 못하여 희생층이 물에 잘 녹지 않기 때문이며, 희생층이 충분한 두께임에도 물에 잘 녹지 않는다면 희생층의 역할을 수행하지 못하기 때문임. 희생층 제작은 Dip-coating 방법을 사용하였고 Dip-coating 조건은 다음과 같다.

Dip-coating 조건	
UP/DOWN Speed(mm/min)	100
Dwell Time(s)	5

표9. 희생층 제작을 위한 Dip-coating 조건



그림 12. 희생층 Dip-coating 방법

Dip-coating 공정변수는 Dip-coating 후 와이어의 상승속도와 Dwell time 두 가지가 있음. Dip-coating의 공정변수 중 이 두 가지가 중요 변수이고 이 변수를 조절하면 두께 조절이 가능함. 따라서 본 과제를 수행하기 위하여 두 가지 공정변수를 변화하면서 공정실험을 진행하였고 생산성이 우수하고 균일한 결과를 얻을 수 있었던 실험조건이었던 본 조건으로 실험을 진행함. 각 용액의 농도와 Dip-coating 조건, 결과는 다음과 같음.

Alginate 용액				
농도(w/v)(%)	10		15	
온도(°C)	25			
Dip coating 횟수	1	3	1	3
Wall Thickness(um)	15	50	50	250

Gelatin 용액			
농도(w/v)(%)	15		30
온도(°C)	35		40
Dip coating 횟수	2		3
Wall Thickness(um)	2.5		51, 78.7

PVA 용액				
농도(w/v)(%)	10		20	
온도(°C)	25			
Dip coating 횟수	1	2	1	2
Wall Thickness(um)	7.5	7.5	7.5	7.5

표10. 희생층 제작을 위한 재료별 Dip-coating 조건

Dip-coating 결과 PVA는 희생층 두께가 매우 얇았으며 Gelatin 30w/v %과 Alginate 10,15 w/v(%)에서는 PVA보다 두껍게 제작되었음. 각 용액으로 제작한 희생층이 코팅된 와이어를 25°C DW:EtOH를 9:1(v/v)로 섞은 용액에 48h 동안 담가두어 희생층 제거를 진행함.

Alginate 용액				
농도(w/v)(%)	10		15	
Dip coating 횟수	1	3	1	3
희생층 제거결과	0	0	0	0

Gelatin 용액			
농도(w/v)(%)	15		30
Dip coating 횟수	2	2	3
희생층 제거결과	X	X	X

PVA 용액			
농도(w/v)(%)	10		20
Dip coating 횟수	1	2	2
희생층 제거결과	X	X	X

표11. 희생층 제거결과

Gelatin과 PVA는 희생층 제거결과 물에 녹지 않고 물을 흡수하여 부피가 증가하였음. 물에 녹지 않고 부피가 증가하면 희생층 위에 코팅할 고분자층에 손상을 줄 수 있고 이를 확인하기 위하여 희생층 위에 PLA(Poly D,L-lactide)를 사용하여 Dip-coating 하였고 이를 DW:EtOH를 9:1(v/v)로 섞은 용액에 48h 동안 담가두어 희생층 제거를 진행하였음. 그 결과 예상과 동일하게 고분자층이 팽창하고 일부 부분에서 희생층이 고분자층을 갈라지게 만드는 결과를 확인함. 희생층 제거결과, 두께가 가장 두꺼운 15w/v(%) Alginate 용액을 3회 Dip-coating 한 조건에서 고분자층과 분리가 수월하였음. 따라서 위 조건으로 희생층을 제작하였고, 희생층 제작 후 건조를 진행하였고 자연건조(Room Temperature, 3h)를 하여 희생층 용액이 와이어에서 더 이상 떨어지지 않게 건조한 후 Dry oven(80°C, 6h)으로 최종 건조함.

◎ 바이오 고분자 튜브제작과 용매(Solvent)선정

고분자층 제작에 사용할 재료로는 혈관문합기에 장착될 마이크로니들의 물성에 집중하였음. 마이크로니들은 혈관 내벽에 단단히 고정되어 혈류의 흐름에도 버텨야 하므로 기계적 강도가 높아야 함. 따라서 여러 가지 생분해성 고분자 중 (주)퓨처바이오웍스에서 개발한 형상기억고분자 PCL-PGMA를 사용하여 진행함.

본 물질로 Dip-coating 하기에 앞서 고분자를 녹일 수 있는 용매를 이용하여 용해도 및 용액의 상태를 확인하였다. 용매로 선택한 물질은 DMF(Dimethylformamide, Sigma Aldrich), MC(Methylene chloride, J.T Baker), Chloroform(대정화금) 3가지 물질이었으며 용해 결과는 다음과 같음.

PCL-PGMA/DMF 용액	
농도(w/v)(%)	10
온도(°C)	70
용해결과	X

PCL-PGMA/MC 용액	
농도(w/v)(%)	10
온도(°C)	70
용해결과	O

PCL-PGMA/Chloroform 용액	
농도(w/v)(%)	10
온도(°C)	70
용해결과	O

표12. 바이오 고분자 튜브제작을 위한 용매 선정

선택한 3가지 물질 중 DMF는 PCL-PGMA를 녹이지 못하였으며 나머지 두 가지 물질은 PCL-PGMA를 완전히 녹임. 하지만 MC의 경우 상온에서 증발속도가 매우 빠름. 증발 정도를 판단할 수 있는 지표인 증발기압의 경우 25°C에서, MC는 57.3kPa, Chloroform의 경우 25.9kPa이며, (증발기압이 높을수록 증발속도가 빠름.) 끓는점은 각각 MC는 39.6°C, Chloroform은 61.15°C임.(끓는점이 낮을수록 증발속도가 빠름.)

증발속도가 너무 빠르면 Dip-Coating 과정 중 용액 표면이 굳게 되고, 이 경우 두께가 불균일하게 Dip-coating 되는 문제가 발생할 수 있음. 따라서 Chloroform으로 최종 선택하여 이후 실험을 진행함.

Chloroform과 PCL-PGMA를 10w/v(%)으로 용액을 제조하였고 희생층 제작과 동일하게 Dip coating 방법을 이용하여 고분자층을 제작함. Dip-coating 공정의 주요 변수는 희생층 제작과정에서 소개한 것처럼 Dwell time과 Dip coating 후 상승속도임. 이 두 가지 변수와 더불어 온도는 물질의 점도를 변화함. 따라서 이 세 가지 변수를 고분자층 Dip-coating의 주요 공정변수로 설정하였고 온도는 25°C로 고정함. Dip-coating 조건은 다음과 같음.

Dip-coating 조건	
UP/DOWN Speed(mm/min)	100
Dwell Time(s)	5
온도(°C)	25

표13. 바이오 고분자 튜브제작을 위한 Dip-coating 조건

위 두 가지 변수를 변화하였음에도 고분자층의 Wall Thickness 변화가 적음. 따라서 고분자층 두께 증가를 위하여 Dip-coating을 반복하여 진행하였으며 Dip-coating 횟수에 따른 Wall Thickness 변화는 다음과 같음.

Dip-coating 횟수 변화에 따른 Wall Thickness 변화			단위: um
2회	3회	4회	
120	250	400	

표14. Dip-coating 횟수에 따른 튜브의 두께 변화

결과는 다음과 같으며 Wall Thickness가 400um 이상이 되어야 Thermal drawing 방법을 이용한 마이크로니들 제작이 가능함. 따라서 4회 Dip-coating한 고분자층으로 추후 실험을 진행하였으며, 마이크로니들 제작을 위하여 Dip-coating 후 건조과정을 진행함. 건조과정은 자연건조(Room Temperature, 3h)를 하여 PCL-PGMA 용액이 흐르지 않게 한 후, Dry oven(80°C, 6h)으로 최종 건조하였음.

제작한 고분자층의 두께 확인을 위하여 광학현미경을 이용하였으며, 고분자 튜브를 상단, 중단, 하단으로 3등분 하여 제작된 튜브의 균일도를 확인하였음.



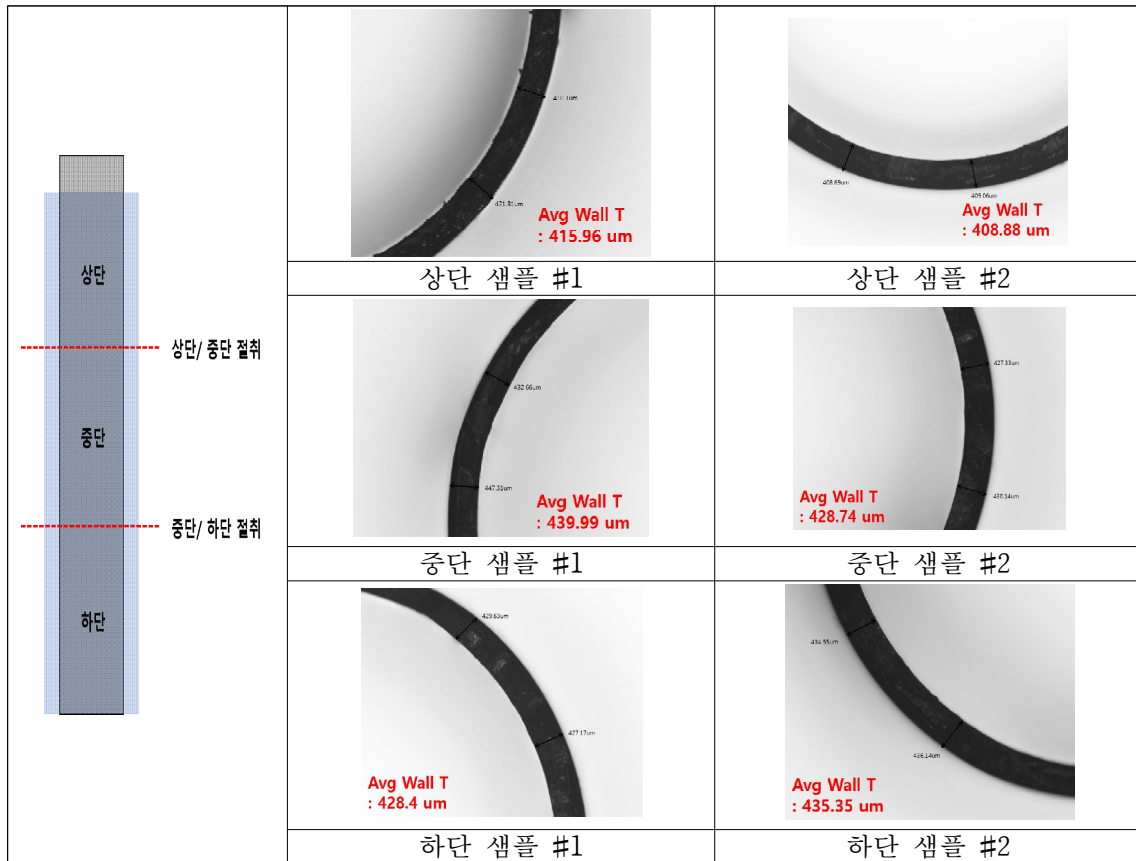


그림 13. Dip-coating법으로 제작된 튜브의 Wall-thickness 균일성

◎ 마이크로-니들 제작

마이크로-니들 제작은 두 가지 방법을 이용하여 진행하였음. 첫 번째는 고분자 튜브 위에 PLA Solution droplet을 떨어뜨린 후 contact probe를 접촉해서 인장 하고 그 과정에 뜨거운 바람을 불어서 마이크로니들을 제작하는 송풍인장 방법임. 두 번째는 고분자 튜브 국부에 뜨거운 contact probe를 접촉해 녹인 후 contact probe를 인장 시키는 Thermal drawing 방법임.

송풍인장 방법에 사용한 PLA 용액은 고분자층 제작에 사용한 PLA와 Chloroform을 10w/v(%)으로 용액 제작 하였으며 다음과 같은 순서로 진행함.

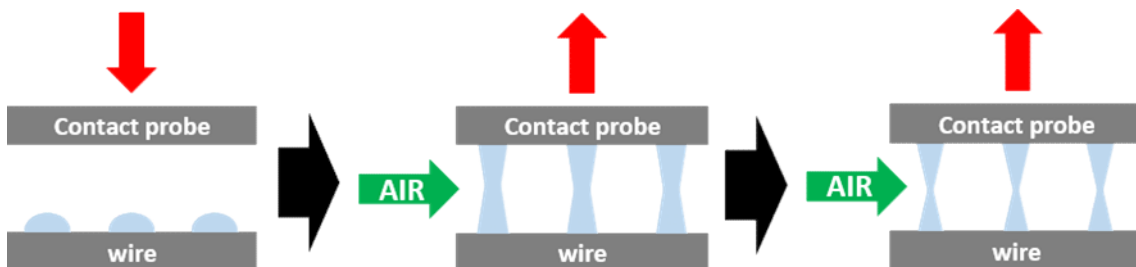


그림 14. 송풍인장 방법을 활용한 마이크로-니들 제작 개념도

- ① 고분자 튜브위에 PLA Solution droplet을 떨어뜨림.
- ② Contact probe를 droplet과 접촉시키고 Contact probe를 상승시킴.
- ③ Contact probe를 계속 상승시키고 마이크로니들 꼬리 부분을 뾰족하게 만듦과 동시에 contact probe와 마이크로니들을 떨어지게 하도록 뜨거운 바람을 불어 넣음.

송풍인장 방식을 사용할 경우 Contact probe와 droplet 사이 간격이 매우 좁아서 바람의 방향과 강도를 조절하기 어려웠으며 바람의 영향으로 마이크로니들 끝부분이 휘어지는 현상이 발생함.

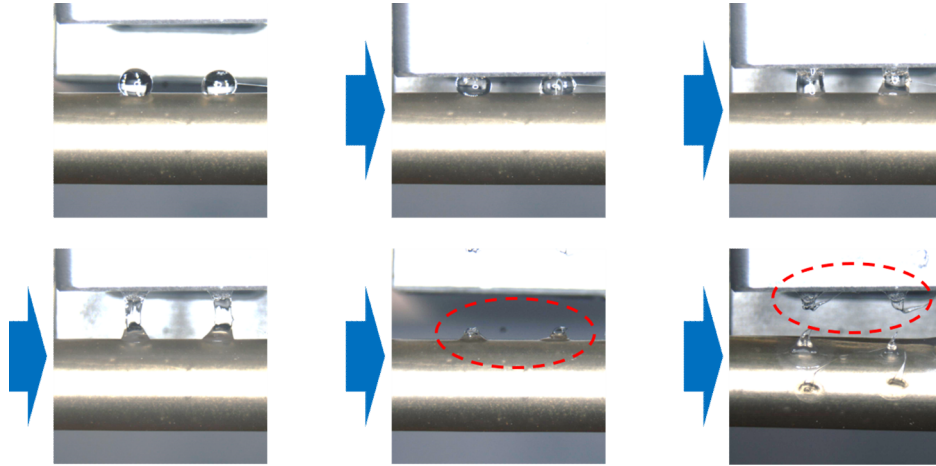


그림 15. 송풍인장 방법을 활용한 마이크로-니들 제작 시 문제점

위 사진과 같이 튜브와 맞닿은 하단, contact probe와 맞닿은 상단 모두 바람으로 인해 끝부분이 휘어지는 현상을 확인할 수 있었음.

따라서 PLA로 코팅된 고분자층 표면의 국부에 열을 가하여 표면을 녹이고 인장하는 Thermal drawing 방법을 최종 선택함. 본 방법을 이용할 경우 수직형과 경사형의 마이크로니들 제작이 가능하다는 장점이 있음.

마이크로니들 제작에는 마이크로니들 제작 로봇을 이용함. 로봇에는 고분자층을 녹이는 데 사용하는 Contact probe가 장착되어 있으며 probe를 가열하여 고분자층 국부에 열을 가하고 축을 상승시켜 인장 하는 방법으로 마이크로니들을 제작함. 다음은 마이크로니들 제작 로봇과 Contact probe의 사진과 마이크로니들 제작과정을 보임.

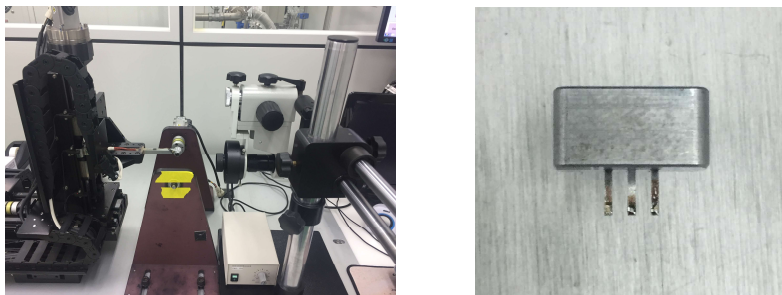


그림 16. 마이크로-니들 제작 로봇과 Contact Probe

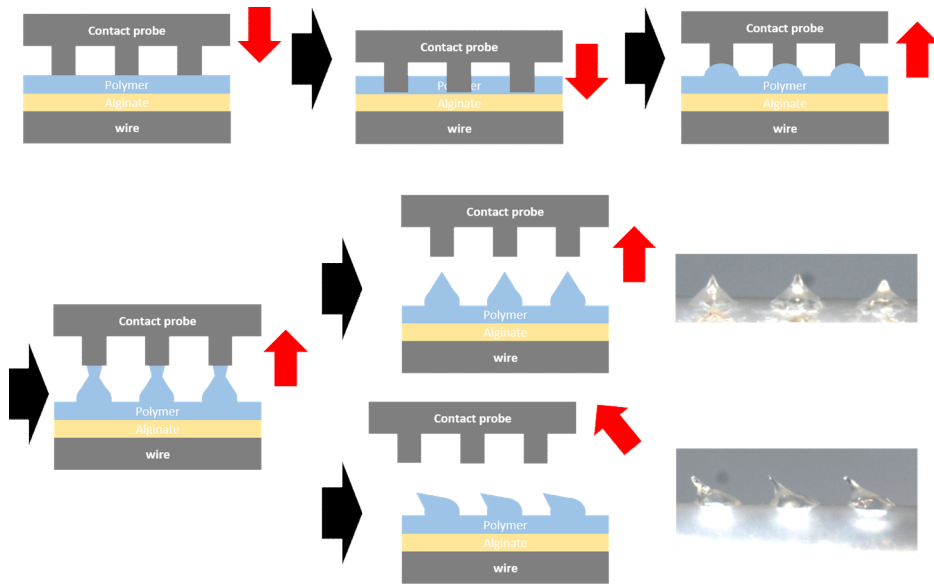


그림 17. Thermal Drawing 방법을 이용한 마이크로-니들 제작 개념도

- ① 고분자층 표면을 녹임.
- ② 희생층과 맞닿은 면까지 충분히 열이 전달될 때까지 기다린 후 probe를 희생층과 맞닿은 면까지 하강시킴.
- ③ Contact probe를 초기 고분자층 표면까지 상승시켜 Contact probe에 붙어있는 고분자가 내려오기까지 기다림.
- ④ Contact probe를 천천히 상승시켜 원하는 형상의 마이크로니들을 제작함.
- ⑤ 수직형, 경사형 마이크로니들 형상에 맞게 Contact probe를 이동시켜 마이크로니들 제작을 완료함.

Thermal drawing 방법을 이용한 마이크로니들 제작의 주요 공정변수로는 Contact probe의 온도와 상승속도, 튜브의 두께임. Contact probe의 온도가 낮을 경우 고분자 층이 충분히 녹지 않고 점도가 높아서 마이크로니들 끝부분까지 형상이 만들어지지 않음. 온도가 높을 경우는 고분자층의 점도가 낮아져서 마이크로니들 끝부분이 길게 늘어나는 현상이 발생하기 때문에 적절한 온도를 찾는 것이 중요함. 또한, Contact probe 상승속도가 느릴 경우 마이크로니들 가운데 부분이 비어있는 형태로 제작되며 상승속도가 빠를 경우 온도가 높은 경우와 비슷하게 마이크로니들 끝부분이 길게 늘어나는 현상이 발생함. 그리고 튜브의 두께가 충분하지 않을 경우 Contact probe와 접촉 후 충분한 양의 고분자가 녹지 않아서 Contact probe가 상승할 때 온도가 낮을 때와 비슷하게 마이크로니들 가운데 부분이 찢려있는 상태로 제작됨.

따라서 마이크로니들을 제작할 수 있는 충분한 두께의 고분자를 Dip-coating 하는 것이 중요함. 다음은 마이크로니들 제작 공정조건을 보여줌.

마이크로니들 제작조건	
Contact probe 온도(°C)	280
Contact probe 상승속도(mm/min)	5

표14. Thermal drawing 방법을 이용 시 마이크로-니들 제작 조건

실패조건	성공조건
	
온도가 낮거나 상승속도가 느릴 경우, 고분자층이 얇을 경우	수직형 마이크로-니들
	
온도가 높거나 상승속도가 빠를 경우	경사형 마이크로-니들

표15. Thermal drawing 방법을 이용 시 마이크로-니들 형성 변수

다) 수용성 고분자 담지체 제작

◎ 전기방사와 담지체 제작에 적합한 수용성 고분자 및 용매 선정

혈관문합 시 인체 내 수분과 접촉하여 내부 접착제를 방출해야 하는 특성을 보이기 위해서는 수용성고분자를 외부물질로 선택해야 함. 따라서 외부물질 선정 시 천연수용성 고분자와 합성 수용성 고분자로 나누어 기존 연구보고들을 토대로 전기방사가 쉬운 물질들을 1차적으로 선별 하였음. 그 후 혈액적합성을 확인한 결과 외부물질 후보로 적합한 고분자는 합성수용성 고분자 인 PVP(polyvinylpyrrolidone)라는 결과를 얻어 전기방사 특성 및 담지체 제작물질로의 적합성을 평가하였음.

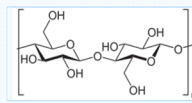
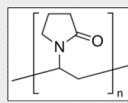
	천연수용성 고분자	합성 수용성 고분자
구조	다당류(polysaccharide)형태로 고리형(ring) 구조	선형(linear)구조
용해도	낮은 용해도를 지님 고분자와 용매간의 인력 < 고분자의 내부 인력	높은 용해도를 지님 고분자와 용매간의 인력 > 고분자의 내부 인력
종류	셀룰로오스(Cellulose), 키틴(Chitin), 덱스트린 (Dextrin), 알긴산(alginic acid), 펙틴(Pectic), 풀루란 (pullulan) 	PVP(polyvinylpyrrolidone), PEG(Polyethyleneglycol), PVA(polyvinylalcohol) 
선택 사항	선택하지 않음	선택
	이유: 1. 혈액적합성 부족 2. 전기방사에 부적합한 용매	이유: 1. 혈액적합성 우수 2. 전기방사에 적합한 다양한 용매 활용 가능

그림 18. 수용성 고분자 담지체 제작물질 선정기준

고분자를 이용한 전기방사 시 고분자의 농도와 주변 환경도 중요하지만, 무엇보다 중요한 것

이 고분자를 용해하는 용매의 특성임. PVP를 전기방사하기 위하여 다양한 종류의 유기용매 (organic solvent)를 사용하여 전기방사를 실시한 결과 DMF(dimethylformamide)와 에탄올 (ethanol)을 1:1의 비율로 혼합하여 14wt% 고분자용액을 만들어 전기방사 하는 것이 최적의 조건임을 확인함.

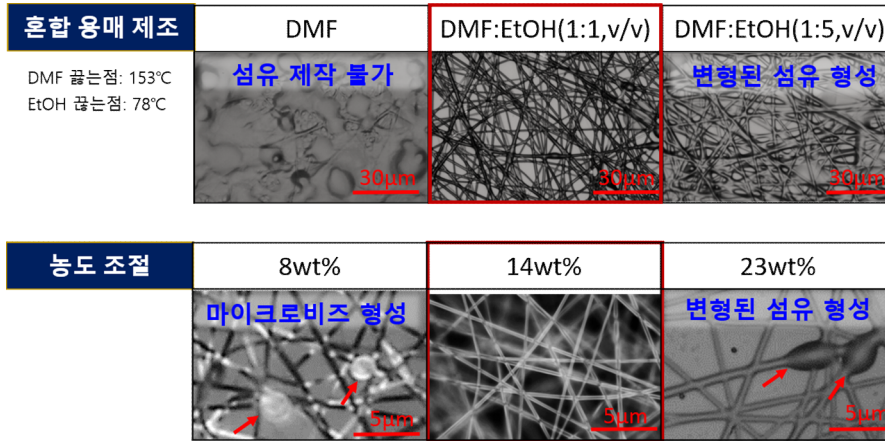


그림 19. 고분자 용매와 농도에 따른 PVP 전기방사 섬유

PVP의 경우 끓는점이 비교적 높은 DMF를 단독으로 사용하면, 전기방사 중 용매가 휘발되지 못하여 섬유제작이 불가능함. 따라서 비교적 휘발성이 좋으며 PVP의 용매로 사용할 수 있는 에탄올을 혼합하여 사용하면, DMF도 비교적 빠르게 전기방사 중 증발하기 때문에 섬유형태의 결과물을 볼 수 있음. 또한, 고분자 용액의 농도는 14wt%로 제조하였을 때, 섬유와 비드(bead)가 동시에 생성되지 않음.

하지만 전기방사로 제작된 PVP는 지름이 마이크로 사이즈로 대기 중에 존재하는 수분으로도 그 형태가 쉽게 변화하는 문제점이 발생함. 전기방사된 PVP섬유를 상대습도 22%와 68%에 보관하였을 때 그림 20. 과 같이 24시간과 2시간 내에 PVP섬유가 대기 중 수분을 흡수하여 형태가 변화하는 것을 확인하였음.

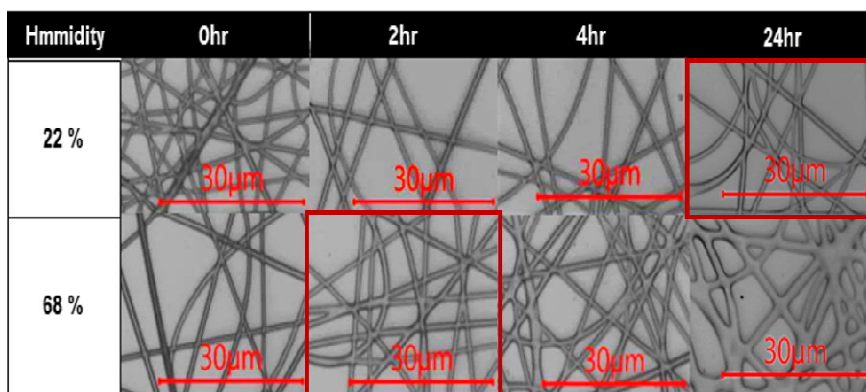


그림 20. 대기중 습도에 따른 PVP섬유의 변화

대기 중 수분으로 쉽게 변형되는 PVP는 선형구조의 고분자로 3차원 구조의 고분자에 비하여 수분함유가 쉽기 때문이며, 따라서 대기 중 수분으로 변형되는 문제를 방지하기 위해 3차원구

조를 갖는 CA(cellulose acetate) 고분자를 첨가제로 PVP와 혼합하여 섬유를 제작 후 대기 중 습도 민감성을 확인함. CA를 첨가했을 경우 68%의 상대습도에서 24시간 동안은 그 형태를 유지하였으나, 48시간이 지나면서 수분의 흡수를 원천적으로 방지하지 못하여 섬유의 형태가 변화하였음. PVP/CA 섬유의 형태 변화는 H-NMR을 통하여 수분흡수로 인한 형태변화로 그 원인을 확인함.

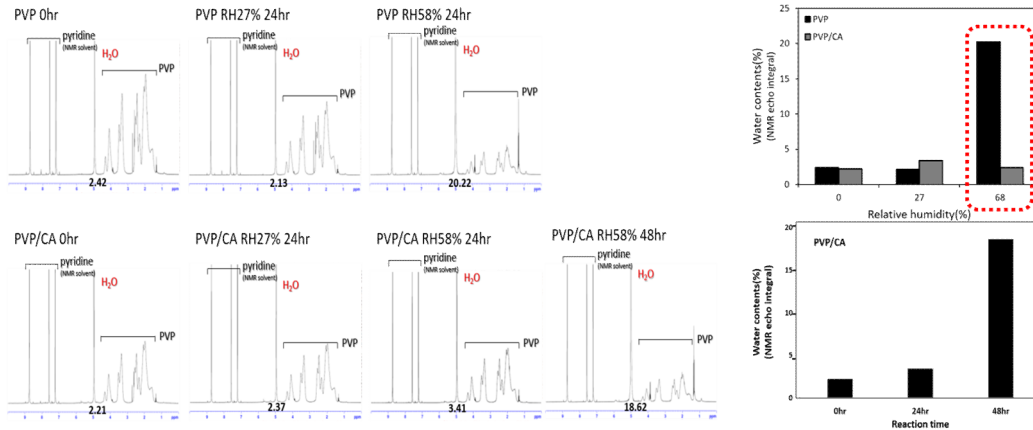


그림 21. H-NMR분석을 통한 섬유 형태변화 원인파악

PVP는 선형고분자로 외곽에 많은 산소를 보유하고 있으므로 높은 수용성을 보이며 첨가제를 통한 개선방법으로는 그 해결 방안을 찾을 수 없었음. 따라서 본 연구단계에서는 PVP를 대체할 수 있는 고분자를 새롭게 모색하였고, 혈액적합성이 우수하며, 약물 코팅용 소재로 주로 사용되고 있는 HPMC(Hydroxypropyl methyl cellulose)를 대체 고분자로 선정하여 진행함. HPMC는 CA와 유사한 3차원 고리형 구조를 보이고 있지만 CA와달리 CH<sub>3</sub>OH의 hydrophobic 특성을 보이는 작용기를 보유하고 있어 수분민감성에 긍정적 효과가 있을 수 있다고 판단하게 되었음.

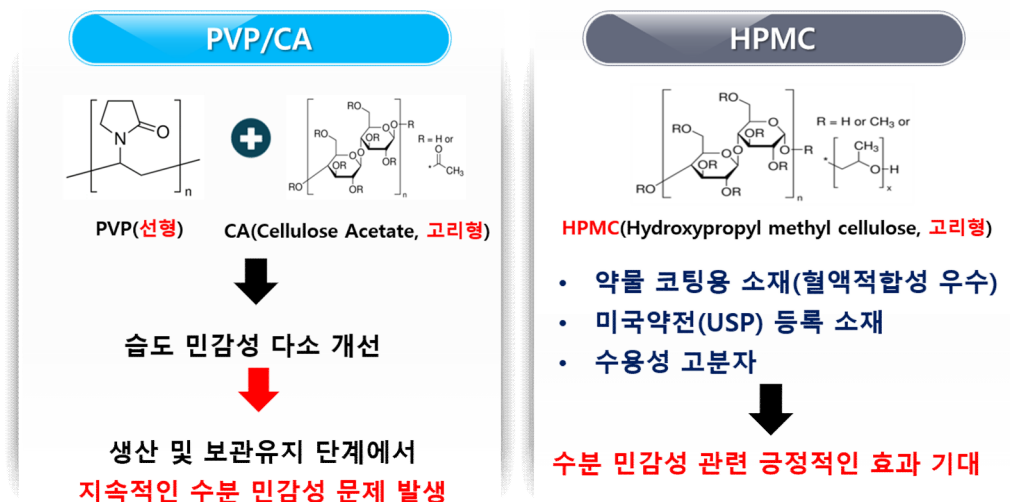


그림 22. PVP 대체 물질인 HPMC

전기방사법으로 제조된 HPMC섬유는 22%와 68%의 상대습도 조건에서 뛰어난 형태를 유지하는 능력을 보였음. 하지만 3차원 고분자의 특성으로 소량의 고분자에도 매우 높은 점도를 유지하

고 있어 전기방사 공정에 적절하지 못함.

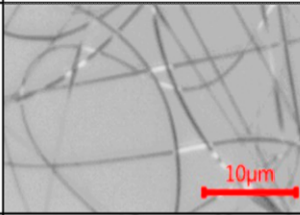
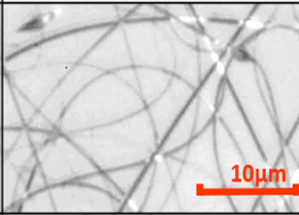
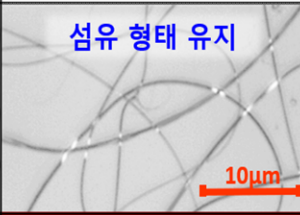
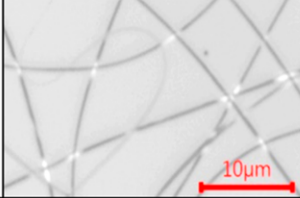
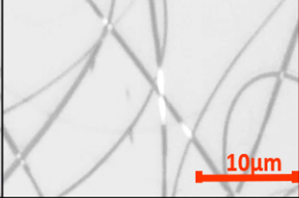

Humidity	0hr	24hr	72hr
22%			
68%			

그림 23. HPMC 섬유의 수분 민감성


























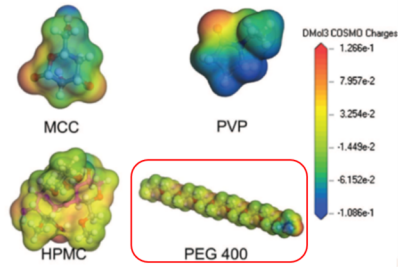
Total Conc. 2wt%			Total Conc. 3wt%				Total Conc. 4wt%					
Feed rate(ml/h)		1	3	1	3	6	Feed rate(ml/h)		1	3	6	
혼합 비 (50cp:4000cp)		점도가 낮아 방사 불가능						혼합 비 (50cp:4000cp)				
9.5	0.5	점도가 낮아 방사 불가능						9.5	0.5			
9	1	점도가 낮아 방사 불가능						9	1			
8	2						9	1				
7	3						8	2				
							7	3	점도가 높아 방사 불가능			

그림 24. 높은 HPMC의 점성으로 불균일한 섬유제작

HPMC의 불균일한 섬유 방사 결과는 3차원구조의 HPMC가 방사되면서 고분자간의 슬립(slip) 현상이 억제되기 때문에 발생하는 것으로, 이는 가소제(plasticizer)를 첨가하여 해결할 수 있음. 이러한 가소제는 우선 기본물질과 균일하게 혼합되어야 하며, 혼합조건으로는 고분자구조의 표면전하가 매우 큰 영향을 미침. HPMC는 그림 25. 에서 보는 바와 같이 구조적으로 표면전하가 중성임. 이럴 때 극성을 갖는 물질과 혼합된다면, 두 물질은 상분리(phase separation)가 발생되어 균일한 고분자용액을 얻지 못하게 됨. 하지만 PEG와 같은 표면전하가 중성인 고분자와 혼합되면 그림 25(b). 의 상태처럼 균일한 분포로 혼합되어 전기방사로 제작된 섬유의 균일한 특성을 확보할 수 있음.

따라서 수분민감성이 개선된 HPMC섬유의 전기방사능력을 증가시키기 위하여 HPMC와 PEG를 혼합하여 전기방사를 실시하였고, 그림 26. 에 결과와 같이 매우 균일하며 대기 중 높은 습도에도 섬유의 형태가 변형되지 않음을 확인할 수 있었음.



- HPMC와 동일한 surface charge
- Line-structure Polymer



PEG를 HPMC의 Plasticizer로 선정

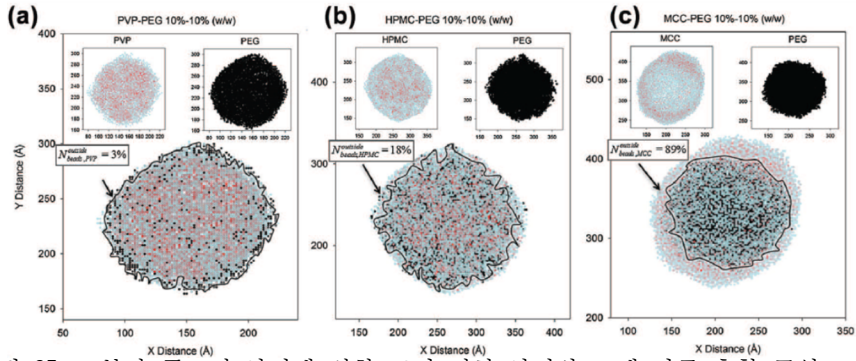


그림 25. 고분자 구조적 차이에 의한 표면 전하 차이와 그에 따른 혼합 균일도 분석

	HPMC only	3K PEG	8K PEG	400K PEO	600K PEO
HPMC 3wt%					
HPMC 4wt%					
	0hr	24hr		48hr	
		RH 27%	RH 68%	RH 27%	RH 68%
HPMC only					
400K PEO					
600K PEO					

그림 26. HPMC와 PEG 혼합에 따른 전기방사 섬유 특성의 특성 및 수분 민감성



◎ 홍합단백질 생체접착제 전기방사에 적합한 용매 및 조건 설정

생체접착제를 전기방사하기 위해 노즐의 형태가 single-nozzle에서 dual-nozzle로 교체함. 내부 노즐에는 홍합단백질 생체접착제가 투입되고 외부 노즐에는 HPMC/PEG 수용성 고분자가 전기방사 되어 담지체를 형성함(그림 27).

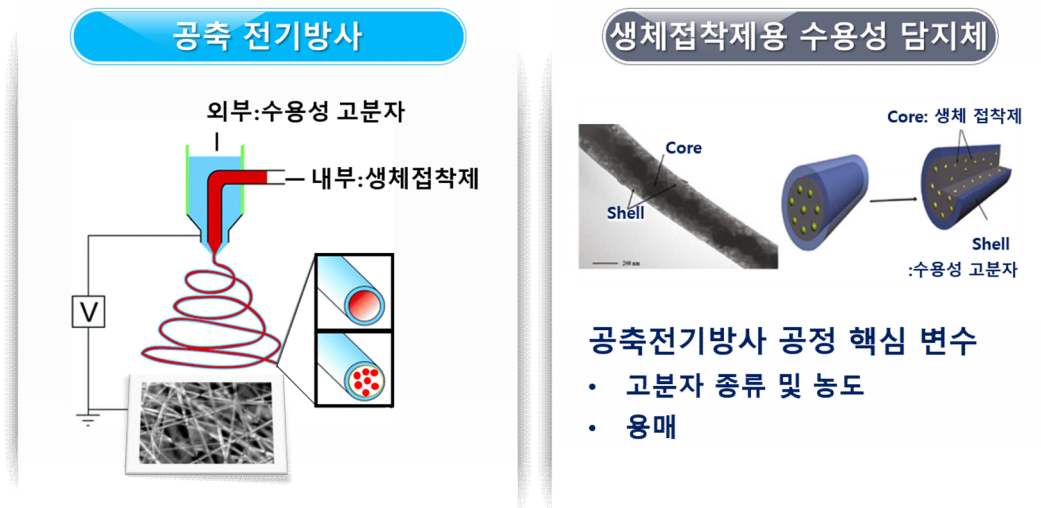


그림 27. 공축전기방사 모식도와 수용성 고분자 담지체 섬유의 개념도

Dual-nozzle을 사용하여 전기방사를 진행하기 위해서는 내부와 외부물질 모두가 용액상태로 존재하여야 함. 따라서 홍합단백질 생체접착제가 전기방사 될 수 있는 용매를 찾기 위하여 다수의 용매와의 용해도를 비교하여 선정기준으로 활용하였음. 우선 홍합단백질 생체접착제는 물, Acetic acid, HFIP(Hecafluoro-2-propanol), DCM(Dichloromethane)에만 용해됨을 확인하였음.

DW	Acetic acid	HFIP	HFIP:Acetic acid (9:1, v/v)	DCM	EtOH:DCM (1:1, v/v)	EtOH
Soluble	Soluble	Slowly soluble	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble
EtOH:DMF (1:1, v/v)	DMF	Isopropanol	Acetone	THF	PEG4000	Glycerol
Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

그림 28. 홍합단백질 생체접착제의 용해도 테스트를 통한 용매 선정

홍합단백질 생체접착제의 용매 선정 후 각각의 용매 별 HPMC/PEG를 shell 물질로 홍합단백

질 생체접착제를 core 물질로 공급하여 수용성 담지체 제작을 시행하였고, 본 연구를 통하여 설정된 최적의 담지체 제작공정은 표16. 에 제시함.

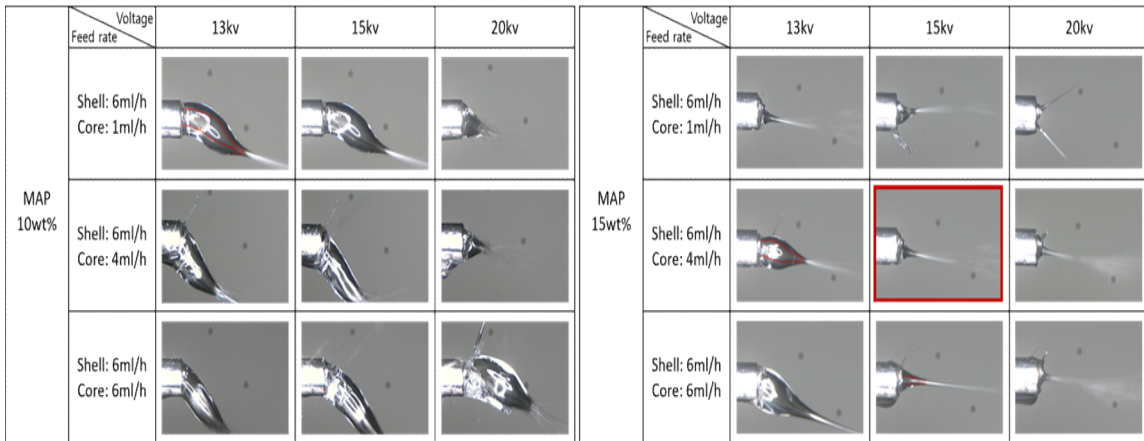


그림 29. 홍합단백질 생체접착제의 농도별, Shell과 Core 물질의 공급속도별, 인가전압에 따른 전기방사 안정성 평가

공정변수	결과 값
Shell material	2.8wt% HPMC + 0.2wt% PEG EtOH:DCM=1:1
Core materials	15wt% MAP HFIP:Acetic acid(9:1)
Shell feed rate	6ml/h
Core feed rate	4ml/h
Electrospinning conditions	15kV, 15cm, 18-25G

표16. 홍합단백질 생체접착제를 함유한 수용성 고분자 담지체 제작 최적 조건

최적화 공정으로 제작된 수용성 고분자 담지체를 확인하기 위하여 shell 물질에 red 형광물질을 core물질에는 green 형광물질을 혼합하여 공축전기방사를 실시한 후 confocal 이미지 분석을 통하여 담지체 형성 여부를 확인하려 시도하였으나, 담지체 지름이 수  $\mu\text{m}$ 에 불과하여 선명한 이미지를 얻지 못함(그림 30).

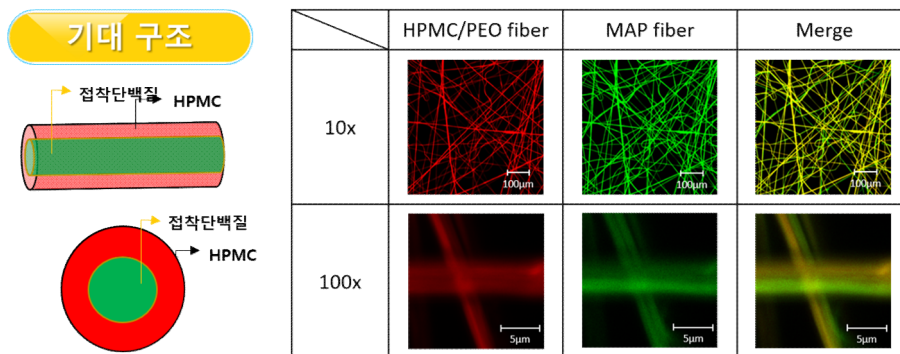


그림 30. LSM분석법을 통한 담지체 구조 확인 시도

최종적으로 TEM분석법을 통하여 내부에 홍합단백질 생체접착제를 함유한 수용성 고분자 담지체 구조가 형성되었음을 확인하였음. 섬유형태의 담지체는 전체 지름이 약 1.5 ~ 2.0  $\mu\text{m}$ 이며, 내부 홍합단백질 생체접착제물질은 단위 길이 당 약 30~60%가 함유되어 있음을 TEM이미지를 통하여 확인하였음.

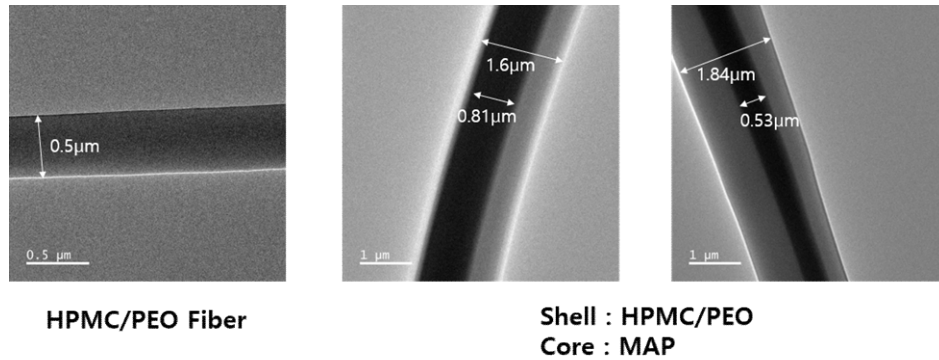


그림 31. TEM분석법을 통한 담지체 구조 확인

◎ 가교제(SPS, Sodium phosphate slat) 담지체 섬유제작

본 연구에서 사용한 홍합단백질 생체접착제는 빛을 통하여 가교되기 때문에 가교제인 SPS를 함께 혈관문합기 표면에 위치시켜야 함. 따라서 동일한 형태의 수용성 담지체를 제작하였으며, 먼저 SPS에 적합한 용매를 선정하였음. 홍합단백질 생체접착제의 가교제로 사용되는 SPS는 오직 물에만 용해되었는데, 물은 표면장력이 다른 용매들 보다 높으며 상대적으로 휘발성이 약하기 때문에 전기방사에는 적합하지 못함. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 물과 극성이 유사하며 휘발성이 우수한 HFIP를 소량 첨가하여 SPS 수용성 담지체를 제작하였음.

제작된 SPS 담지체의 구조를 확인하기 위하여 shell 물질에는 red 형광물질을 core물질에는 green 형광물질을 혼합하여 공축전기방사를 진행하였음.

Solvents	극성/무극성/ 양성자/중성자	Dipole moment(D)	SPS 30mM
<b>Water</b>	Polar protic	1.86	<b>Soluble</b>
EtOH	Polar protic	1.69	Insoluble
MtOH	Polar protic	1.7	Insoluble
Acetic acid	Polar protic	1.74	Insoluble
HFIP	Polar protic	1.85	Insoluble
THF	Polar aprotic	1.75	Insoluble
Ethylene glycol	Polar aprotic	2.2	Insoluble
Acetone	Polar aprotic	2.88	Insoluble
DMF	Polar aprotic	3.82	Insoluble
DCM	Non-polar	1.6	Insoluble

표17. SPS가교제 용매 테스트 결과

담지체 형성의 유무는 confocal 이미지 분석법과 TEM 이미지 분석법을 통하여 균일한 형태의 SPS 담지체가 형성되었음을 관찰하였음.

	DW:HFIP (v/v)	1:1	1:2	1:3 이상
Core feed rate		1:1	1:2	1:3 이상
0.8				 SPS 석출
1				
1.5				

그림 32. SPS 담지체 섬유 제작을 위한 용매와 Feed rate 조건

Core solution solvents	HPMC/PEO fiber	SPS fiber	Merge	Optical microscopy
DW:HFIP 1:1				
DW:HFIP 1:1.5				

그림 33. LSM과 TEM 이미지 분석을 통한 SPS 담지체 섬유 구조 확인

공정변수	결과 값
Shell material	2.8wt% HPMC + 0.2wt% PEG EtOH:DCM=1:1
Core materials	30mM SPS HFIP:DW(1:2)
Shell feed rate	6ml/h
Core feed rate	1ml/h
Electrospinning conditions	15kV, 15cm, 18-25G

표18. SPS가교제를 함유한 수용성 고분자 담지체 제작 최적조건

라) 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기 제작

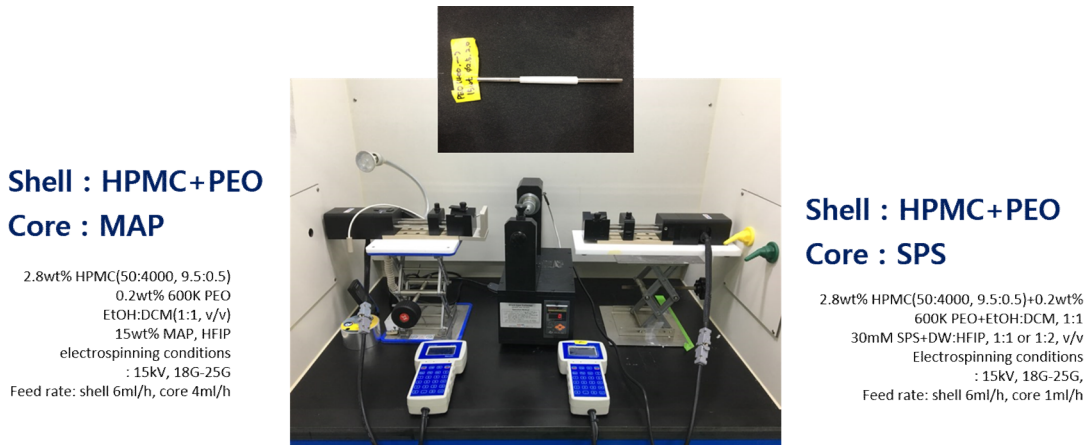


그림 34. 생체접착제 일체형 혈관문합기 제작을 위한 듀얼 공축전기방사 시스템

홍합단백질 생체접착제를 함유한 수용성 고분자 담지체와 SPS를 함유한 수용성 고분자 담지체를 마이크로-니들 혈관문합기 표면에 동시에 공축전기방사 하여 도포하기 위하여, 두 대의 공축전기방사 장비를 그림 34. 와 같이 회전 collector 양쪽에 위치시켰고 중앙의 회전 collector에는 미리 제작된 혈관문합기를 위치시켜 100 rpm으로 회전시키면서 5분 동안 공정을 진행하여 생체접착제 일체형 혈관문합기를 완성하였음.

마) 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기 in-vitro 특성평가

◎ 수용성 고분자 담지체의 혈관문합기 표면 고정성

마이크로-니들 혈관문합기 표면에 도포된 홍합단백질 생체접착제와 SPS 담지체 섬유의 표면 고정화 특성을 확인하기 위하여 2000rpm의 회전 진동기와 200rpm의 좌우 진동기를 활용하여 물리적 테스트 전·후의 혈관문합기 외부 표면에 도포된 담지체의 밀도를 확인하였음. 그 결과 테스트 전과 후의 담지체 섬유의 표면 밀도 변화가 발생하지 않았음을 관찰하였음.

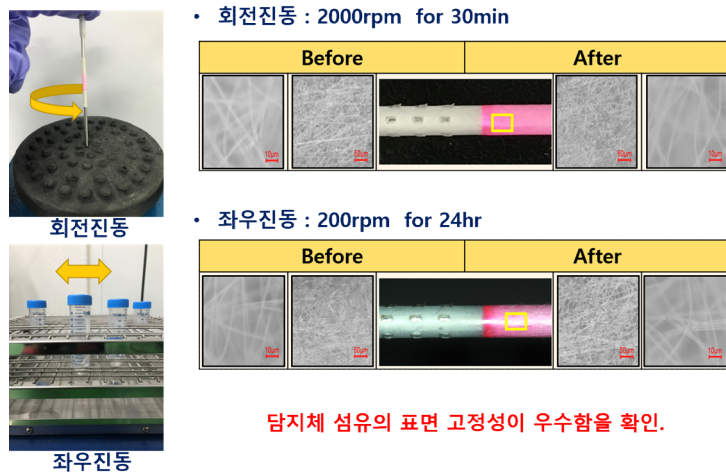
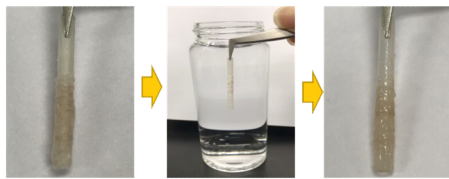


그림 35. 회전 진동과 좌-우 진동 후 담지체 섬유의 표면 밀도관찰

◎ 수용성 고분자 담지체 분해 속도 관찰

장기이식 및 복합조직이식에서 가장 중요한 변수는 혈관문합시간을 단축하여 허혈시간을 감소시키는 것임. 따라서 혈관문합기 표면에 도포된 홍합단백질 생체접착제와 SPS 담지체가 수분과 접촉하여 빠르게 분해되면서 내부의 홍합단백질 생체접착제와 SPS를 방출하여 접착제 특성을 보이는 것이 무엇보다 중요함. 이러한 홍합단백질 생체접착제와 SPS 담지체 섬유가 수분과 접촉하였을 때 얼마나 빠르게 분해되어 함유물을 방출하는가에 대한 특성을 파악하기 위하여 생체접착제 일체형 혈관문합기를 물에 접촉하면서 시간 경과에 따른 표면 변화를 이미지 분석을 통하여 확인하였고, 그 결과 최소 10초 이하의 시간이 경과하였을 경우 담지체를 형성하고 있던 고분자들이 모두 용해되어 사라지고 함유물이 방출되는 것을 확인함.

- 일체형 혈관문합기를 D-I water에 넣어 담지체의 분해 속도를 확인함.
- 10초의 짧은 시간에도 고분자 담지체는 모두 녹아 MAP만 존재함.



	Tube w/o needle	Fiber
0sec		
10sec		
30sec		
1min		담지체 고분자 분해 후 MAP 잔존

그림 36. 수용성 담지체 분해 속도 관찰

◎ 인공혈관 문합 후 혈관내벽 간의 접착력

기존 생체접착제를 활용하지 않는 혈관문합기는 마이크로-니들의 물리적 문합력을 확보하기 위하여 최대 60개의 마이크로-니들이 제작되었음. 하지만 다수의 마이크로-니들로 인하여 혈관내 삽입 시 혈관내벽 손상이 발생하여 생체접착제를 사용함과 동시에 마이크로-니들의 수를 감소시키려 하였음. 새롭게 제작된 혈관문합기는 90도의 각도에 총 24개의 마이크로-니들을 보유함.

일본 WETLAB에서 제작한 실리콘재질의 인공혈관(OD: 5mm, ID: 3mm)에 대조군으로 생체접착제를 함유하지 않는 60개의 마이크로-니들을 보유한 혈관문합기를 삽입하고 실험군으로 생체접착제를 수용성 고분자 담지체로 함유한 총 24개의 마이크로 니들을 보유한 혈관문합기를 삽입하여 TA사의 DMA850장비를 사용하여 문합력을 평가하였음. TA사의 DMA850장비는 submersion clamps가 장착되어 있으므로 37°C 물 안에서 각각의 혈관문합기가 삽입된 인조혈관을 인장하여 문합력을 비교 분석함.

대조군으로 마이크로-니들이 60개인 혈관문합기의 경우, 60개의 마이크로-니들로 726.4 kPa의 문합력을 갖으며, 마이크로-니들이 없이 생체접착제만으로 문합력은 25.2 kPa를 갖음. 하지만,

생체접착제 일체형 혈관문합기는 두 조건의 합이 아닌 마이크로-니들로만 측정된 문합력의 약 2배 값인 1,432 kPa의 문합력을 보였음. 이러한 결과는 혈관문합기 표면에 도포된 홍합단백질 생체접착제가 수분과 접촉하여 분해되면서 방출된 홍합단백질 생체접착제가 마이크로-니들이 위치한 곳까지 확산되어 인공혈관 내부표면을 더욱 단단하게 만들어 그 효과가 두 배로 증가한 것으로 판단됨.

실험군으로 마이크로-니들이 24개인 혈관문합기의 경우, 24개의 마이크로-니들로 412.3 kPa의 문합력을 갖으며, 생체접착제 일체형 혈관문합기는 732.4 kPa의 문합력을 보였음.

DMA850 분석장비를 사용하여 측정된 결과 값을 통해, 기존 60개의 마이크로-니들을 문합력은 마이크로-니들의 개수를 감소시키며 홍합단백질 생체접착제를 함께 사용한다면, 문합력 측면에서는 아무런 문제가 발생하지 않을 것으로 판단함.

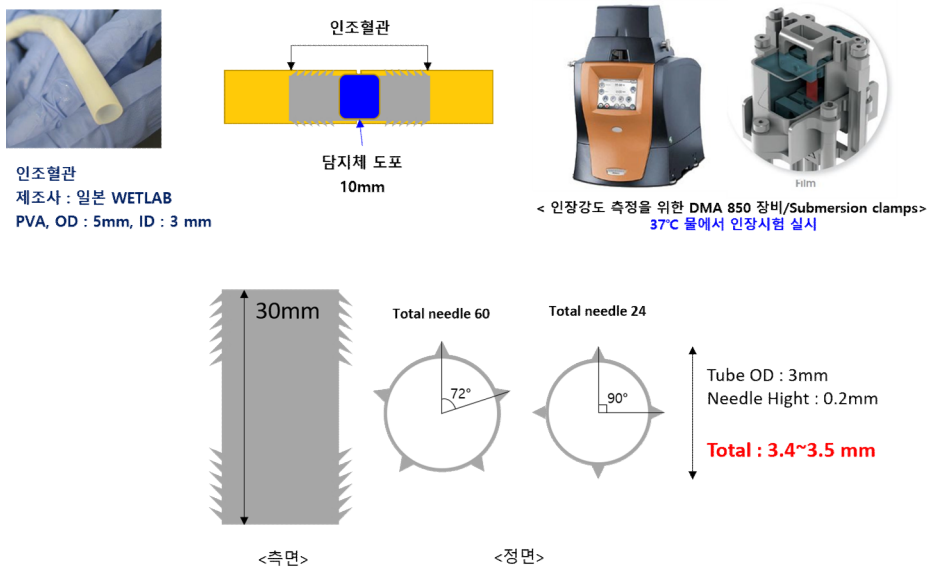


그림 37. 실리콘 재질의 인공혈관, 문합력을 측정하기 위한 DMA850과 Submersion clamp, 기존 60개의 마이크로-니들을 보유한 혈관문합기와 생체접착제를 도포한 24개의 마이크로-니들을 보유한 혈관문합기

❖ Result(Total needle 60)

Needle	O	X	O
MAP	X	O	O
Image			
Peak Stress (kPa)	726.4	25.2	1,432

❖ Result(Total needle 24)

Needle	O	X	O
MAP	X	O	O
Image			
Peak Stress (kPa)	412.3	25.2	732.4

※ MAP : 약 0.15g

**혈관 문합기와 MAP를 일체형으로 제작하여 약 두배의 문합력을 갖음.**

**총 Needle의 수를 감소 시 MAP에 의해 문합력이 보완됨.**

그림 38. DMA850 장비를 사용하여 측정한 인공혈관과 생체접착제 혈관문합기의 인장력(문합력)

© 인공혈관 문합 후 누수평가

혈관문합기 사용 시 혈액 누수는 절단된 혈관의 재건속도를 감소시키며, 일부의 경우 누수 된 혈액으로 인해 문합된 혈관에 혈전이 발생하여 혈관이 막힘. 이러한 문제를 해결하기 위하여 본 연구에서는 생체접착제를 활용하였으며, 생체접착제를 사용한 혈관문합기와 마이크로-니들만 보유한 혈관문합기를 Peristaltic pump가 설치된 순환시스템에 설치하여 내부 용액의 누수를 알아보았음. 순환시스템 내부에는 물과 red 형광물질을 흘려주었으며, 혈관에 흐르는 혈액의 펄스 시그널(signal)을 모사하기 위하여 27.5 ml/min & 60 Hz 의 속도로 혼합용액을 흘려주었음. 누수 된 용액은 UV-vis spectrophotometer를 사용하여 흡광도를 확인하였음.

24개의 마이크로-니들이 있는 혈관문합기는 혼합 용액을 순환시킴과 동시에 많은 양의 용액이 누수 되었으며, 생체접착제와 함께 인조혈관의 문합이 진행된 24개의 마이크로-니들을 보유한 혈관문합기는 혼합 용액의 누수가 발생되지 않았음. 결과적으로 생체접착제를 활용할 경우 100% 혈액누수를 방지할 수 있음.

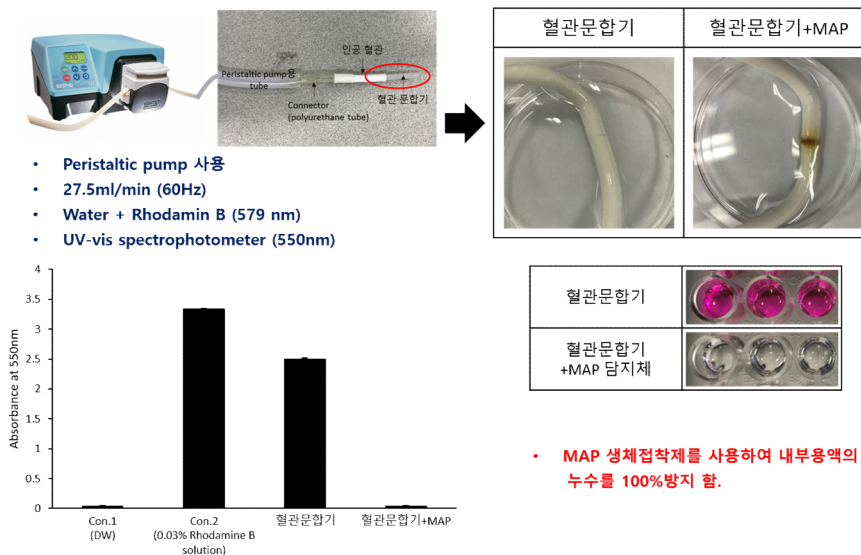


그림 39. 생체접착제를 함유한 혈관문합기 누수평가

바) 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기 in-vivo 특성평가

본 연구진행으로 개발된 생체접착제 일체형 혈관문합기를 생후 2개월 암컷 돼지의 뒷다리 쪽에 있는 직경 약 3mm의 혈관에 삽입하여 혈관문합의 유효성을 검증하였으며 시술시간은 1개의 혈관에 약 5분이 소요되었음. 약 4주 동안 Doppler 분석법과 혈관조영술 이미지 촬영을 통하여 혈액 흐름을 관찰하였음. 수용성 담지체 내의 홍합단백질 생체접착제 용출을 유도하기 위하여 혈관 내 삽입 후 식염수를 약 10mL 주입하여 진행하였음. 4주 동안의 테스트 기간 중 혈액의 막히는 문제는 발생하지 않았음. 또한, 혈관문합기를 사용하여 연결한 혈관의 조직 이상도 발견되지 않았음.



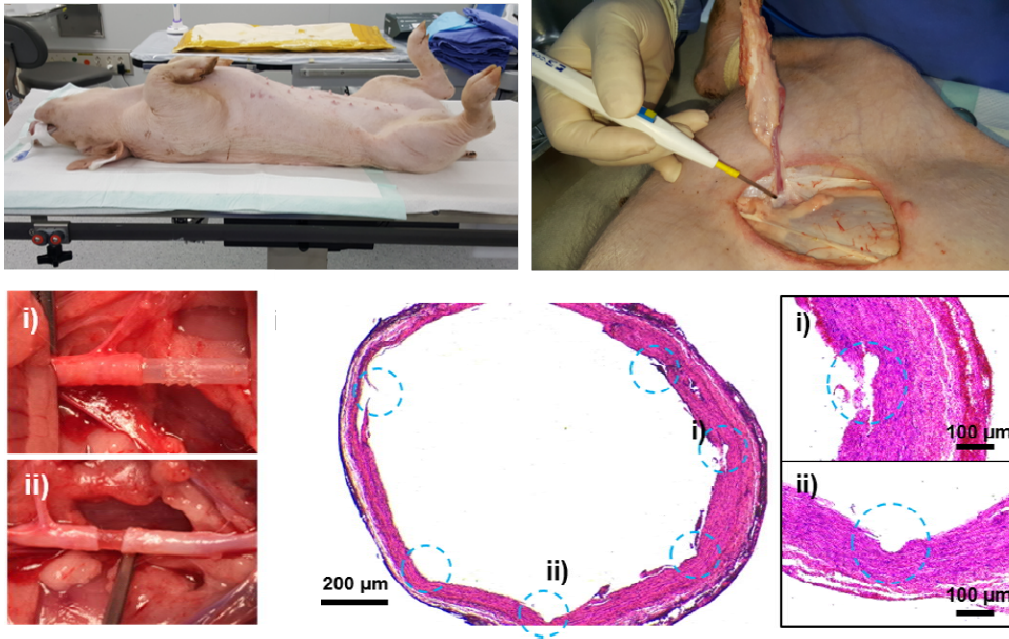


그림 40. 혈관문합기를 사용한 대형동물 테스트

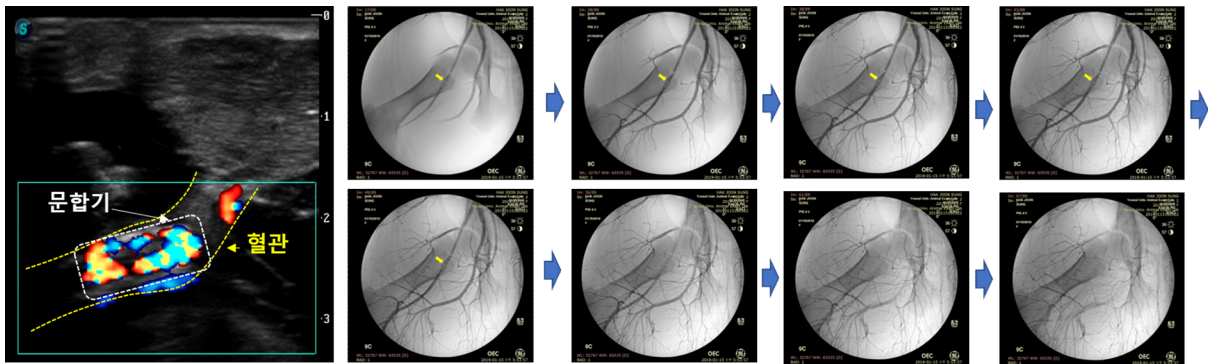


그림 41. 혈관문합기를 사용한 혈관연결 결과(Doppler 이미지와 혈관조영술 이미지)  
혈관조영술 이미지 중 노란색 화살표가 혈관 내 삽입된 혈관문합기를 나타냄

### 사) 결론 및 고찰

현재 의료현장에서 장기이식 및 복합조직 이식에 사용되는 혈관문합술은 미세수술 전문의사가 직접 봉합사(suture)를 사용하여 현미경이나 고배율 확대경으로 수술시야를 확보하고 수작업(manual)에 의해 일일이 봉합하는 방법이 사용되고 있기 때문에 이러한 봉합 수술은 고도로 숙련된 전문 의사에 의해서만 시행될 수 있고, 또 많은 시간과 노력이 필요함.

이러한 불편함과 어려움을 극복하기 위하여 (주)퓨처바이오웍스는 60개의 마이크로-니들을 보유한 바이오펜트 튜브를 제작하여 절단된 두개의 혈관을 연결하는 혈관문합기를 개발함. 하지만, 혈관문합기가 혈관내부로 삽입 시, 60개의 마이크로-니들에 의해 혈관내벽에 손상을 줄 수 있는 문제점이 발생되어 마이크로-니들의 개수를 줄이는 방안을 모색하였고, 줄어든 마이크로-니들의 문합력을 보완하면서 혈액 누수를 방지하기 위하여 (주)코메스메디텍의 홍합단백질

생체접착제를 수용성고분자 담지체 내부에 함유 시켜 혈관문합기 외벽에 도포함으로써 신개념 혈관문합기인 ‘생체접착제 일체형 혈관문합기’ 개발을 진행하였다.

생체접착제를 함유하는 수용성 고분자 담지체는 다양한 고분자와 용매를 활용하여 담지체를 제작할 수 있는 전기방사(electrospinning) 공정을 기반으로 듀얼노즐(Dual-nozzle)을 사용하여 Core-Shell구조의 섬유형 담지체를 제작하였다.

Shell 물질로는 뛰어난 수용성을 갖으면서 대기 중에 있는 수분을 흡수하지 않는 HPMC와 HPMC의 전기방사 특성을 개선시켜주는 PEO를 혼합하여 사용하였고, 내부에는 홍합단백질 생체접착제물질을 투입하여 제작하였다. 동시에 홍합단백질 생체접착제를 빛으로 가교 시킬 수 있는 SPS 또한 동일한 공정으로 제작하여 혈관문합기 표면에 위치시켰다.

마이크로-니들 혈관문합기 표면에 도포된 홍합단백질 생체접착제와 SPS 수용성 고분자 담지체는 2000 rpm 과 200 rpm의 회전진동과 좌우 진동에 의한 표면이탈이 발생하지 않았으며, 수분과 접촉 시 10초 이내에 담지체는 분해되어 사라지고 내부에 위치한 홍합단백질 생체접착제와 SPS가 방출되어 혼합됨을 관찰하였다. 또한 줄어든 마이크로-니들의 문합력 보완 특성을 확인하기 위하여 실리콘으로 제작된 인공혈관에 개발된 생체접착제 일체형 혈관문합기를 삽입하여 수중에서 TA사의 DMA850장비를 사용하여 문합력을 비교하였을 때 생체접착제를 함유한 담지체의 작동으로 60개의 마이크로-니들을 보유한 혈관문합기와 유사한 문합력을 보였다. 또한 문합부위에 가교된 생체접착제로 인하여 내부에 흐르는 형광물질 혼합 용액이 전혀 누수되지 않는 장점을 확인하였다.

본 연구개발 과정을 통하여 개발된 혈관문합기는 대형동물 실험을 통하여 혈관문합의 유효성이 입증되었으며, 이러한 결과는 현재 상위 1%의 SCI 저널에 투고할 수 있는 수준의 결과이다. (주)코메스메디텍과 (주)퓨처바이오웍스는 보다 많은 분석데이터와 추가적인 동물실험을 통하여 SCI 논문 발표를 준비할 것이다.

### 3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

#### 3-1. 목표

구분	내용
최종목표	<p>홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기를 개발하여 in-vitro 테스트를 통하여 1차 성능을 검증하고, 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기를 개발·완성하여 최종 성능 검증 후, 수의학 동물용 혈관문합기 시장 진입</p>
세부목표	<p>○ 1차년도(2017년)</p> <p>1) 홍합단백질과 가교개시제의 보관도            : 수용성 고분자 담지체 내부에 함유된 홍합단백질을 상온(25℃/RH 30%이하)에서 24시간 보관하여 내용물의 용출정도를 확인함 → 목표수치 : 용출물 없음</p> <p>2) 수용성 고분자 담지체의 분해속도            : 홍합단백질 생체접착제를 함유한 담지체를 수중에 장입시켜 분해속도를 확인함            → 목표수치 : 10초미만 (완전용해)</p> <p>3) 접착속도            : 일체형 혈관문합기를 인공혈관에 삽입 후, 물과 반응하여 용출되는 홍합단백질과 가교개시제에 특정과장의 빛을 조사한 후 접착정도를 확인함 → 목표수치 : 10분미만</p> <p>4) 접착력 유지기간            : 인조혈관을 사용하여 문합 실험 후 36℃의 수조 내에서 접착력 유지기간을 확인함 (인장기를 사용하여 5N의 힘으로 인장하여 판단함) → 목표수치 : 30일 이상</p> <p>5) 초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립            : 초기 시작품에 대한 연구소에서의 효능효과를 검증하고, 이를 토대로 대학동물병원과 실제 임상에서의 MBA 혈관문합기 검증을 위한 최적화 동물모델(반려견 중심)을 수립하여 임상시험을 준비            → 목표수치 : 동정맥 문합시간 15분 이내, 혈액누수 없음,</p> <p>○ 2차년도(2018년)</p> <p>1) 고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화            : 고분자 대량합성 설비구축 및 튜브제작 공정 자동화 및 : 수용성 고분자 담지체 제작 공정 자동화            → 목표수치 : 균일성 90% 이상, 마이크로니들 갯수 최소화(기존 64개 내외 → 20개 내외)</p> <p>2) 생체적합성 테스트            : 공인기관의 공인규격에 따른 제품 안전성 시험 및 승인 획득(독성시험, 발열시험, 이식시험 등)            → 목표수치 : 시험성적 검사서 “합격”</p> <p>3) 동물임상시험(일반적인 중형동물 대상)            : 대학동물병원 임상시험을 통한 의학적 효능효과 검증 → 목표수치 : 피시험동물의 생존(30일 이상), 임상결과보고서 “유효” 입증</p> <p>4) 품목허가 획득 및 제조허가 획득 → 목표수치 : 농림축산검역본부 “품목허가” 취득</p> <p>5) 제품 판매 → 목표수치 : 시제품 판매 개시</p>

### 3-2. 목표 달성여부

	세부목표	달성여부(%)
1차년도	홍합단백질과 가교개시제의 보관도 -목표수치 : 용출물 없음	100
	수용성 고분자 담지체의 분해속도 -목표수치 : 10초미만 (완전 용해)	100
	접착속도 -목표수치 : 10분미만	100
	접착력 유지기간 -목표수치 : 30일 이상	100
	초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립 -목표수치 : 동정맥 문합시간 15분 이내, 혈액 누수 없음	100
2차년도	고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화 -목표수치 : 균일성 90% 이상, 마이크로니들 개수 최소화(기존 64개 내외 -> 20개 내외)	100
	생체적합성 테스트 -목표수치 : 시험성적 검사서 “합격”	50
	동물임상시험(일반적인 중형동물 대상) -목표수치 : 피시험동물의 생존(30일 이상), 임상결과보고서 “유효” 입증	50
	품목허가 획득 및 제조허가 획득 -목표수치 : 농림축산검역본부 “품목허가” 취득	미달성
	제품 판매 -목표수치 : 시제품 판매 개시	미달성

### 3-3. 목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후대책(후속연구의 필요성 등)

- 안전성 시험 준비 단계에서의 ‘생물학적 안전성 시험 기준’의 변경으로 재시험/추가시험 요인 발생
  - 신개발품이므로 구체적인 시험 기준이 정립되지 않은 상태이어서 주무관청인 ‘농림축산검역본부’의 답변에 따라 시험을 준비하였음.
  - 최초 ‘홍합 단백질 생체 접착제는 기존 시험성적서 인정, 고분자 튜브(혈관 문합기; 동물용 의료기기 3등급 B)는 시험 진행’의 기준이 제시되었으나, ‘생체 접착제와 혈관 문합기가 일체된 완제품(동물용 의료기기 4등급 C)’으로 변경되었고, 농림축산검역본부의 ‘동물용 의료기기 기준’에서 식품의약품안전처의 기준인 인체용 의료기기 기준 적용으로 변경되어 시험 항목의 추가가 있었음.
- 혈관문합기 대량 생산 관련 공정개선 시간 소요
  - 고분자 튜브(혈관 문합기) 개발 과정의 마무리 단계(과제 총수행률 50%이상 경과)에서 ‘생물학적 안전성 시험’ 준비와 향후 대량 생산에 앞서 변경된 기준에 따라 자체적인 독성 평가를 실시하던 중, 실험실 규모의 소량 합성에서는 나타나지 않았던 독성이 시험적으로 대량 합성을 진행하는 과정에서 발현되었고, 이를 개선하기 위한 공정 개선 과정에서 시간이 많이 소요되었음.

○ 항혈전 코팅재료 수입 지연

- 국내에서 구하기가 어려운 항혈전 코팅재료를 미국 알라바마대학교(University of Alabama)로부터 수입하는 과정에서 예상치 못한 시간의 지연이 발생되었음.(약 1개월 정도가 소요될 것으로 예상했으나 실제 3개월 소요)

○ 생물학적 안전성 시험 착수, 임상 시험 등의 후속 단계를 지속적으로 추진

- 공정 개선 등의 보완 조치 후 혈관 문합기의 독성 발현 현상은 실험실 수준에서의 반복적인 시험을 통해 거의 해결되었음을 확인함.
- 과제 수행 기간 종료와 관계없이 생물학적 안전성 시험을 진행할 예정이며 이를 위해 시험기관(연세의료기술평가센터) 선정 및 시험 의뢰를 완료함.
- 이에 따라, 진행에 필요한 최소 필수시간이 절대적으로 필요하게 되었음.
- 생물학적 안전성 평가 시험에서 ‘적합’ 통과 후에는 임상 시험 등을 진행하고 시제품을 제작 예정임.

## 4. 연구결과의 활용 계획 등

### 4-1. 연구개발 결과의 활용방안

#### ○ 국내 동물 의료 적용 방안

- (주)코메스메디텍은 현재 동물용 피부 연조직 생체접착제로서의 MBA를 서울대동물병원에서 동물용의료기기 제품허가용 동물임상을 진행(2017.03~05)
- 상기의 서울대 동물병원 네트워크와 건국대 동물병원 등을 통해 MBA 적용 동물용 혈관연결용 튜브의 국내 자문 및 기술정보 수집을 진행 예정
- 또한 시제품 개발 완료 후, 동물임상시험을 통한 시제품 테스트 결과 및 임상결과보고서 등을 확보하여, 동물용 의료기기 품목허가 진행
- 국내 수의학회, 세계 수의학회 등의 전문 학회를 통한 SCI 논문, 임상사례 보고 등을 통해 국내외 의사 대상의 학술적 성과와 성능의 우수성을 홍보
- 계속된 증례 수 확장 및 임상시험 등을 통해 MBA 적용 동물용 혈관 튜브의 성능 우수성 및 수술 편의성을 전문 의사에게 확인 후, 본격 양산하여 전국 대학동물병원과 수술전문 동물병원 위주로 공급

#### ○ 세계 동물 의료 적용 방안

- (주)코메스메디텍은 현재 피부 연조직 생체접착제로서의 MBA를 미국 워싱턴 주립대학에 공동 임상의를 타진 중임
  - 서울대수 의학과 & 워싱턴 주립대학 수 의학과 공동연구 추진계획
- 또한 WVC2017(세계수 의사 대회, 2017.8 송도 개최)에서 피부 연조직 생체접착제로서의 MBA의 서울대 동물병원 임상결과 발표자료 배포 및 시제품 홍보를 위한 부스전시 참석
- 국내 사례확보, 인증, 품목허가 진행과 함께 피부 연조직 생체접착제로서의 MBA와 MBA 적용 동물용 혈관연결용 튜브의 미국 임상을 동시에 진행 계획
- 미국 공동임상에 대한 SCI급 논문 발표와 FDA 승인 과정을 거쳐 세계 최대 반려동물 겸 동물의료 시장인 미국 수출을 추진할 예정
- 이러한 과정을 거쳐 향후 FDA 승인(인증) MBA 적용 동물용 혈관연결용 튜브의 EU, 중국, 일본 등으로 점진적 확대 예정

#### ○ 신산업 창출 등 기타 활용 방안

- 다양한 증례를 통한 시술분야, 적응증 분야(조직, 장기 등) 확대 등 제품 다각화를 위한 후속연구를 지속 진행하고, 후속제품을 계속 출시 예정
- 의료산업의 특성상 동물임상은 인체용 임상의 전임상에 해당하므로, 동물 의료시장에서의 정착과정에서 자연스럽게 인체용 의료시장 진출을 위한 본 임상과 후임상 과정을 추진 할 수 있음(인체용 임상과정 5~7년 소요)
- (주)코메스메디텍과 (주)퓨처바이오웍스는 이러한 과정에서 인체용 의료기기 전문회사와 기술이전 또는 제휴 등을 통하여 자연스럽게 인체용 의료시장으로 확장 진입할 수 있음
- 이 과정은 국내는 연세대 세브란스 병원 등과 협력하여 진행하고, 해외는 혈관문합 전문

병원 또는 메이저 제약/의료 회사와의 연계로 이어지는 흐름으로 추진하여 거대한 인체의료 시장으로 확장 가능성을 높일 계획

#### 4-2. 기대성과 및 파급효과

##### ○ 기술적 측면

- 세계 최초 홍합단백질 생체접착제(MBA)를 적용한 수의학 동물용 혈관연결용 튜브 개발
- 기존의 고도로 숙련된 전문의에 의해, 60여분(1 혈관 당.)이 소요되는 혈관 봉합술을 간단한 트레이닝을 통해 일반 의사도 쉽게 수술(5분~10분)이 가능
- 홍합단백질 생체접착제(MBA)를 적용한 수의학 동물용 혈관연결용 튜브는 동·정맥 모두 적용 가능하여 적용분야가 확장 됨(기존 혈관연결용 튜브는 동맥의 혈압을 이겨내지 못해 정맥에만 사용함)
- 생분해성/천연 물질 사용으로 안전성과 시술 후 관리 편의성 구현(재수술 부담 감소, 후유증 최소화 등)
- 간단한 수술의 구현으로 향후, 복강경, 로봇시술 등 첨단의료 기술 적용을 통한 수술 범위와 적응증의 확대 가능

##### ○ 경제적·산업적 측면

- 인간의 동반자로서의 반려동물에 대한 사회 인식변화와 급성장 중 (반려동물 시장 2016년 세계시장 규모 약 120조원 이상)
- 반려동물에 대한 적극적인 의료치료 확대(2016년 동물용 의약품 세계시장 규모 약 28조원 이상)로 신규 적용분야 진입가능
- 동물용 세계 의료시장 중, 혈관기기 관련 시장(2016년 약 630억원 추정)으로의 시장 창출입성 가능(세계최초 개발 의료기기)
- 이러한 동물용 의료시장에의 순조로운 진입과 신규 시장 창출을 통한 무혈경쟁으로 높은 확장성과 성장성을 기대할 수 있음
- 또한 동물입상(전입상)-본입상-후입상의 과정을 거쳐 인체 의료시장으로의 순차적인 진입으로 성장성과 매출 확정성은 무궁무진하다고 할 수 있음
- 반려동물 시장은 인간의 동반자로서 반려동물에 대한 사회 인식변화로 지속성장 중(2016년 세계시장 규모 약 120조원 이상)
- 이 중, 동물용 의약품 산업의 세계시장 규모는 2016년 기준 약 28조원 이상으로 급성장 중임
- 동물용 세계 의료시장 중, 혈관기기 관련 시장(2016년 약 630억원 추정)으로의 신 시장 창출 가능(세계최초 개발 의료기기)
- 현재 동물의료 시장에서 중증 혈관 질환 등의 경우, 수술 위험성과 높은 치료비용 등의 이유로 유지치료나 동물의 고통을 줄이기 위한 안락사 처치가 주류임
- 이러한 상황에서 세계 최초의 동물용 혈관튜브(동·정맥)는 간단한 시술과 높은 수술 성공률, 그리고 치료비용의 감소 등을 통해, 동물의 중증 혈관 질환 등에 적극적인 의료치료를 실현할 수 있음

- 그리고 기존의 미비했던 새로운 의료영역으로의 확대로 동물의료 분야에서 신 시장을 창출하고 높은 성장성을 기대 할 수 있음 (특히 인간의 동반자로서의 반려동물에 대한 높은 의료 서비스 구현으로 반려동물과 인간의 삶의 질 향상)
- 본 연구개발을 통한 '홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기'는 이러한 새로운 동물 의료시장으로의 순조로운 진입과 신규 의료영역으로의 확대(조직, 장기 등)를 통한 신규시장 창출은 높은 확장성과 성장성을 기대할 수 있음
- 또한 동물임상(전임상)-본임상-후임상의 과정을 거쳐 자연스럽게 인체의료시장의 임상시험으로 연결할 수 있으므로, 장기적으로 인체 의료시장으로의 진입을 통한 성장성과 매출 확정성을 기대할 수 있으며 그 확장성은 무궁무진하다고 할 수 있음



### 4-3. 사업화

#### 1. 사업화 일정

	연구내용	월별 추진 계획														비고		
		'19 .2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	'20 .1	2	3		4	
가	제작공정 최적화																	
나	생물학적 안정성 시험																	• 추가, 보완 시험 포함
다	동물 임상시험																	• 소동물 2마리 예정 (검역본부 협의 필요)
라	품목허가 & 제조허가																	• 지적재산권 추가 확보 확인 및 검토
마	시제품 생산 및 확인																	• 시제품 수의대학, 자문 병원 제공 후 자문
바	제품 양산																	• 시장 반응에 따른 대량 생산 준비 병행

#### 가. 제작 공정 최적화

- 2019년 1월 ~ 제품 출시 전
- 제품 생산 수율, 품질 향상 등을 위한 최적의 생산 공정 확립을 위한 제반 활동 수행
- 향후 제품 생산 과정에서 발생 가능할 수 있는 위험 요소 제거 및 대비책 수립

#### 나. 생물학적 안정성 시험

- 2018년 12월 ~ 2019년 6월
- 농림축산검역본부 제시 가이드라인에 따라 진행중.
- 현재 진행중인 항목에 대한 시험은 2019. 4 종료 예정이나 보완 및 추가 시험이 필요할 경우 2019. 6까지 종료 예정.

#### 다. 동물 임상시험

- 2019년 7월 ~ 12월
- 2018년 4월 농림축산검역본부 수의관의 권고에 따라 소동물 2마리를 대상으로 하여 진행 예정.
- 임상시험 수행기관은 확정되지 않았으나, 농림축산검역본부, 자문 교수진과의 협의를 거쳐 생물학적 안정성 시험 종료이전에 확정하고 시험 종료 즉시 시작할 수 있도록 함.

#### 라. 품목 허가 및 제조 허가

- 2020년 1월 ~ 3월
- 선행 과정에서의 기준 충족, 통과 즉시 품목 허가 및 제조 허가를 신청.

마. 시제품 생산 및 확인

- 2019년 4월 ~ 6월, 2020년 1월 ~ 3월
- 동물 임상시험 전, 시제품을 생산하여 ‘제작 공정 최적화’ 등을 확인하고, 임상시험 후 품목 허가 및 제조 허가와 함께 시제품을 제작하여 수의과대학 및 자문 동물병원에 제공하여 추가적인 개선 사항 및 사용 방법에 대한 자문을 구함.

바. 제품 양산

- 2020년 4월 ~
- 소량 생산으로 제품 우선 출시, 시장 반응에 따라 대량 생산을 준비

## 2. 사업화를 위한 비즈니스 모델

### 가. BM 수립 배경

(1) 반려 동물에 대한 관심이 급증하고 있으며, 국가적 차원의 핵심 미래 산업으로서 반려 산업에 대한 전략적 차원의 접근이 추진 중임 (농축산부의 ‘반려동물 보호 및 관련산업 육성 세부대책’ -2016.12.)

- ‘사람과 동물과의 조화로운 공존 추진’ 을 비전으로 육성대책 세부 추진 중
- 2015년 반려동물 보유가구 비율 21.8%(2012년 대비 3.9% 증가)
- 사육가구 수 457만 가구(약 1천만명, \*2015년 동물보호 국민의식조사)
- 시장규모 2020년 5.8조원으로 성장 전망(2013년 농협경제연구소)

(2) 특히, 전체 반려동물 시장에서 의료 분야가 차지하는 비율이 지속적으로 증가하고 있을 뿐 아니라 기존에는 인의(사람) 분야에서만 시술되던 치료법이 반려동물에 대한 인식이 가족의 개념으로 확대되면서 급격하게 동물의료 시장으로 확대되고 있는 상황임

- 2012년 기준 수의진료 시장은 전체 반려동물 시장대비 35.1% 수준인 3,126억원임(2013년 농협경제연구소)
- 반려동물용 의약품 및 의료기기에 대한 수요 지속 증가
  - 의약품 판매금액(억원) ( ‘08)238 → ( ‘10)382 → ( ‘12)490 → ( ‘14)592
  - 이 중 수입제품이 국내 시장의 80% 이상을 차지하며, 동물전용이 아닌 인체용 의료기기가 주로 사용

(3) 인의시장에서도 혈관 문합을 위해서는 고도로 숙련된 혈관 전문의만이 시술할 수 있는 고난이도 분야로서 이런 전문의 육성에는 약 5년 이상이 걸리며, 전체 외과 전문의의 약 1%에 지나지 않아 막대한 경제적 지출이 발생하고 있으며, 수의학 분야에서는 더욱 제한적인 상황임

(4) 더욱이 인의 분야에서도, 혈관 문합 시술시 약 10-15% 실패율이 발생하여 환자의 고통과 경제적 부담을 가중시키며, 심각한 경우 사망 원인이 되기도 함

- 허혈 시간이 증가할수록 장기 및 조직의 손상이 증가
- 시야각의 제한이 있어 assistant와의 팀 워크가 매우 중요
- 혈관 1개당 약 60분 이상의 시간이 소요

(5) 따라서 당사는 이러한 동물의료 영역의 급격한 확대와, 혈관 전문의가 아닌 일반 수의사들이 손쉽게 안전하게 사용할 수 있는 혈관 문합기를 개발하여 동물 보건 복지 향상 및 세계 수의학 시장에 진출하고자 함

- 인의 시장의 경우 미국 시노비스사의 혈관문합기를 사용하고 있으나, 정맥 연결에만 사용된다는 치명적인 문제 뿐 아니라, 시술 시간이 길고 혈관을 연결해주는 과정에서 혈관 벽에 상처를 내는 문제점과 잔존 문제 등이 있어 국내에서는 사용하지 않고 있음
- 또한 수의학 분야에서는 전 세계적으로도 혈관문합기 자체가 공급되지 않고 있음

○ 반면, 당사가 개발하고자 하는 생체접착제 일체형 동물용 혈관문합기는 시술 시간 약 10분 미만으로 짧고 빠르며, 절단된 혈관 내경보다 작은 크기로 변형하여 혈관내 삽입 후, 체온에 의해 원상 복원되어 생체접착제를 통해 혈관내 고정하기 때문에 보다 편리하고 안전함

#### 나. BM 목표 및 핵심경쟁요인

##### (1) BM 목표

- 생체접착제 일체형 신개념 혈관 문합기 제작
- 또한, 체내에서 빨리 분해 될 수 있는 생체 적합성 고분자를 사용함으로써 혈관을 연결 후, 재생되기까지 임시적 역할을 하면서 체내에서 분해되면서 사라지고 최종적으로 연결된 혈관이 재생됨

##### (2) 핵심경쟁요인

- 독창성 :
  - 국내 뿐 아니라 전 세계에 아직 존재하지 않는 제품으로 동물의료시장, 특히 반려동물 의료시장의 확대와 연계하여 글로벌 시장 경쟁력을 확보할 수 있음
  - 기존에는 인의시장에서만 사용하던 혈관문합기를 개선하여 동물용 생체접착제 일체형 혈관문합기 제조
- 가격 경쟁력
  - 동물병원 및 반려동물 주인 모두 만족할 수 있는 가격대로 구성(수의사들로부터 반려동물주인에게 권장할 수 있는 수준의 가격대를 확인하여 반영토록 함)
- 기술성
  - 혈관 내 삽입형으로 동·정맥 모두 시술이 가능하며, 단일화로 구성
  - 전 세계 특허받은 두가지 물질(생체접착제/형상기억고분자)과 마이크로 니들 및 폴리머 혼합기술 확보
- 확장성
  - 형상기억 고분자를 사용하여 크기의 가변성을 극대화 할 수 있어, 혈관 뿐 아니라, 향후 기관, 장기이식 등 모든 튜브형 기관에 적용할 수 있음
  - 혈중에서 적용되는 혈관문합기 기술은 가장 난이도(크기, 두께, 압력 등)가 높고, 기술 집약적인 영역으로, MBA 혈관문합기 성능이 의료현장에서 검증된 후에 동일기술로 생체 기관과 장기 등의 튜브형 기관으로 신속하게 확대 적용이 가능함(효능/효과 검증을 위한 임상시험만으로, 신속한 인허가 진행 후 시판 가능)
- 효과성
  - 체내 흡수가 가능한 생분해성 생체접착제와 고분자를 사용하여 회복 기간 등을 획기적으로 단축 할 수 있음

#### 다. 목표 시장 구조

(1) 경쟁기업 현황

(가) 경쟁기업 현황

○ 인의용 시장에만 미국 시노비스의 한 제품이 출시되어 있을 뿐 동물의료 시장에 없는 의료기기임

- 국외는 미국이 유일하며, Synovis가 vein coupler를 출시하여 판매 중이나, 의료용 파급 효과가 미흡(2014년도 기준 추정 매출액은 약 1,090억 원)
- 국내에는 (주)퓨처바이오웍스를 포함한 3개의 회사가 현재 혈관 문합기 관련 개발 중임
- Ana Fix : 미국의 Synovis 제품과 동일한 원리(지재권 분쟁 소지), 매출 자료 없음
- 메타바이오메드가 생체흡수형 혈관 문합기로 생분해성 고분자를 사용하여 개발 : 연구 개발 중 상용화 실패

(나) 경쟁구조

○ 현재, 유일무이한 신개념 혈관 문합기 개발로 경쟁구조가 없음

(2) 시장진입 장벽

○ 인허가 관련 진입장벽

- 동물용이지만 최근 동물보건 분야의 안정성 강화 등의 이슈가 있어 인허가 관련 분야에 대한 철저한 사전 준비가 필요함
- 생분해성 물질인 동시에 인체 수준의 안정성을 이미 확보한 물질을 기반으로 제품을 제조함으로써 임상시험 완료 후 제품 출시를 위한 품목허가 등에는 어려움이 없다는 수의사 및 검역본부 등의 의견을 들음
- 미국 수의학 분야의 높은 권위를 지니고 있는 워싱턴 주립대학 수의학과에서도 미국내 제품 출시를 위한 공동 임상시험 진행 등의 의사를 이미 확인한 상태임(서울대 수의과대학 부속 동물병원을 통한 1차 국내 임상 이후 공동 진행 계획)

○ 가격 관련 진입장벽

- 인의 시술 방식의 동물 의료 분야 확대와 더불어 시장은 급격하게 성장할 것으로 예측되나, 가격 분야의 진입장벽이 존재할 수 있을 것으로 예측됨
- 따라서, 실제 이 제품을 사용하는 수의사들이 동물의 주인에게 제안할 수 있는 가격으로 대응할 계획임
- 특히, 일반 식용 동물이 아니라, 반려동물과 말(한국마사회 협의 중)에 우선 적용하는 전략 채택

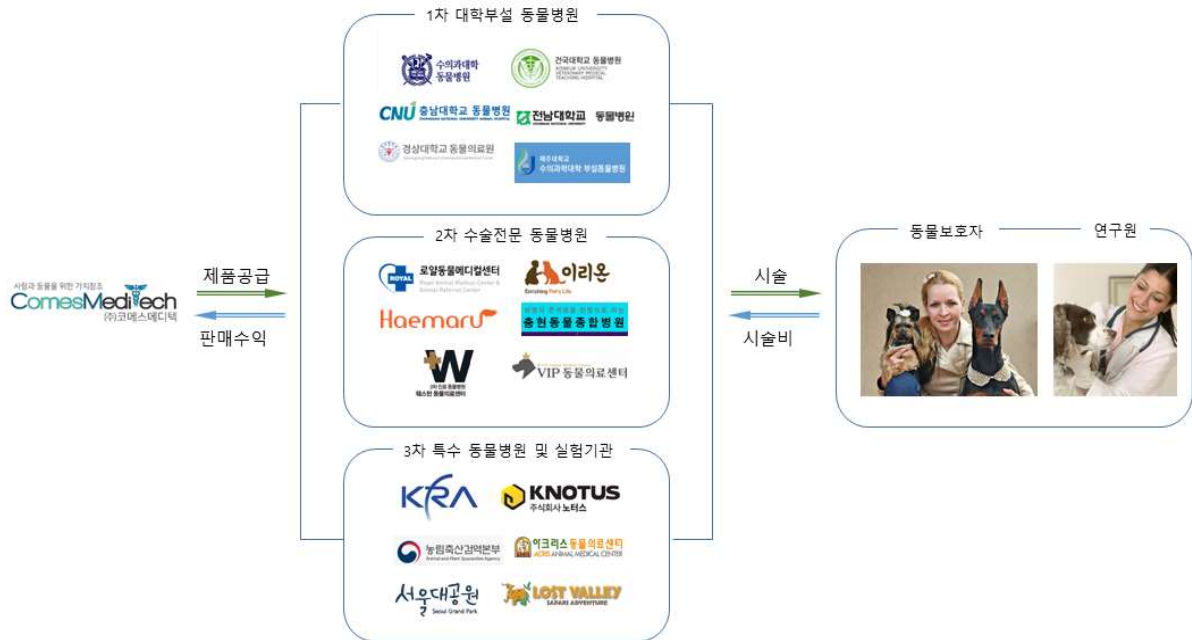
라. 수익 확보 전략

(1) 주요 고객군

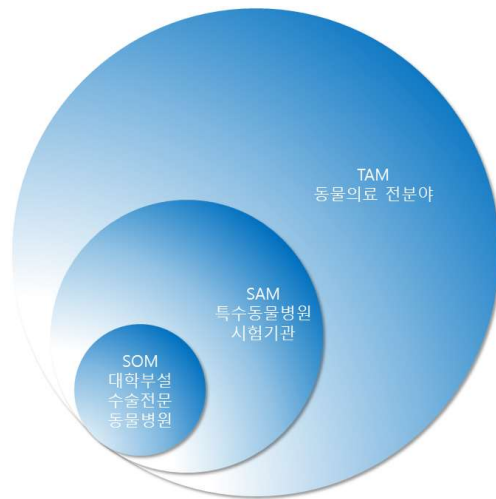
- 1차 고객군은 대학병원/수술전문 동물병원으로 선정
- 2차 고객군으로 한국마사회 등 말 관련 산업분야로 선정
- 제품 개발 및 해외 임상시험 완료 후 해외 시장 및 전체 동물의료 시장으로 확대

(2) BM의 수익창출 방안

○ BM Flow 및 수익창출 모델



○ 고객 확보 계획



마. 인의용 확대 전략

○ 동물용 의료시장에서의 검증을 바탕으로 인의용 의료기기 시장 진출

- 동물용 의료시장 적용을 통한 전임상에 해당하는 임상시험 기간 단축 및 신뢰도 제고
- 인의용 적용에 필요한 임상시험으로 안전성 및 효능/효과 검증 후, 인의용 혈관 및 기관 문합기 시장 진출

3. 사업화 추진 전략

가. 제품홍보

- 서울대 수의학과와의 공동 임상을 통한 학회/학술지 등에 연구 논문 발표
- 세계 수의사대회 등에 참가(Booth 설치 등)
- 유명 동물병원(ex. 로얄메디칼센터, 충현동물병원, 이리온네트워크 등)과의 협력을 통한 증례 발표회 등의 개최
- 국내외 전문 수의사 및 권위자(Key Doctor/Professor)를 활용한 세미나 등의 정기 개최
- Pet Park TV, Daliy Vet 등 동물의료 관련 유력 매체를 통한 홍보 (칼럼, 인터뷰 등)

나. 판로확보 및 판매전략

- 서울대 수의학과 동창회를 통한 동문 수의사 네트워크 활용
- 임상 병원(대학병원)에서 임상 후 증례 병원(수술전문 동물병원)으로 확대
- 국내의 경우 주요 대학병원을 중심으로 지역적 안분을 통한 판로 확보
- 해외의 경우 각 지역별 우수 대학과의 임상 공동 진행을 통해 인허가 및 판로 확보
- Zoites, Pfizer, Bayer 등 글로벌 의료가 기업을 통한 판로 확보

다. (주)코메스메디텍

구분	구체적인 내용
형태/규모	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 상용화 형태 : 홍합단백질 생체 접착제(MBA) 적용 동물용 혈관 튜브</li> <li>○ 수요처 : 자체 영업을 통한 대학동물병원(10), 수술 전문동물병원(541)</li> <li>○ 예상 단가 : 20만원/1혈관 튜브 당,</li> <li>○ 개발 투입 기간               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 개발 기간 : ~30개월 (2017년~2019년 6월)</li> </ul> </li> </ul>
상용화 능력 및 자원보유	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MBA 원천기술 및 생산기술 보유(주관_코메스메디텍)</li> <li>○ 고분자 소재 혈관튜브 원천기술 보유(협동_퓨처바이오웍스)</li> <li>○ 자체 연구소에서 개발 및 상품화</li> <li>○ 클린룸, 혈관튜브 생산설비 등 생산 기반 시설 자체보유(생산 및 QC)</li> <li>○ 비즈니스 디벨로퍼로서 상용화 핵심 역량 보유 (서울대 수의학과 부설 동물병원, 충현동물병원, 워싱턴주립대 수의학과 등과 협력 네트워크 구축 및 임상시험 계약 체결/체결 진행 중)</li> </ul>
상용화 계획 및 일정	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 시제품 개발 완료 및 동물임상(대학동물병원 등) 현장 적용 : 2019년               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대학동물병원, 수술전문 동물병원 등을 통한 시제품 테스트</li> </ul> </li> <li>○ 공정 최적화, 제품화(인증, 의료기기 품목허가 등) 작업완료 : ~2019년               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 생물학적 안전성에 대한 공인기관 실험 : 시험성적서</li> <li>- 대학동물병원에서의 동물 임상시험 실시 : 동물 임상결과 보고서</li> <li>- 동물용 의료기기 품목허가 취득 및 최적화 공정을 통한 제품 생산</li> </ul> </li> <li>○ 국내 판매 개시 : 2020년 상반기 중               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 국내 수의사학회 발표 및 전시 / 대학동물병원 및 수술전문 동물병원</li> </ul> </li> <li>○ 미국 FDA 인증진행 및 해외 수출 개시 : 2019년 ~               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 미국 FDA 인증 및 수출관련 허가 진행(미국 대학동물병원 동물 임상시험 등)</li> <li>- 세계 수의사대회, 미국 수의사학회 발표 및 전시</li> <li>- 미국, EU, 일본, 중국 등으로 순차적 확대 수출</li> </ul> </li> </ul>

\* 동물 의료 관련 노하우와 네트워크를 보유한 (주)코메스메디텍 주도로 진행((주)퓨처바이오웍스는 연구개발 집중)

#### 4. 생산 계획

구분		(2020년) 개발 종료 후 1년	(2021년) 개발 종료 후 2년	(2022년) 개발 종료 후 3년
국 내	시장점유율(%)	2%	5%	10%
	판매량(단위:ea)	1,000	2,500	5,000
	판매단가(20만원)	-	-	-
	국내매출액(백만원)	200	500	1,000
해 외	시장점유율(%)	0.1%	0.5%	1.5%
	판매량(단위:ea)	200	1,500	5,000
	판매단가(200\$)	-	-	-
	해외매출액(백만\$)	0.05	0.3	1.0
당사 생산능력		1,500	5,000	15,000

#### 5 투자 계획

(단위 : 백만원)

항목		(2020년) 개발 종료 후 1년	(2021년) 개발 종료 후 2년	(2022년) 개발 종료 후 3년
매출원가1)		125	400	1,000
판매관리비2)		50	160	400
자본적 지출	토지	-	-	-
	건물/건축물	-	-	300
	기계장치 등	50	100	200
자본적지출 합계		225	660	1,900



[별첨 1]

## 연구개발보고서 초록

과 제 명	(국문) 동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발 (영문) Development of one-body biodegradable vascular anastomosis prosthesis with mussel protein bio-adhesive in water soluble polymer container for animal micro-blood vessel surgery					
주관연구기관	주식회사 코메스메디텍		주 관 연 구 책 임 자	(소속) 주식회사 코메스메디텍		
참 여 기 업	주식회사 퓨처바이오웍스(협동)		총 연 구 기 간	(성명) 윤 준 수		
총연구개발비 (400,000천원)	계	400,000천원	총 참 연 구 원 수	2017. 4. 21 ~ 2018. 12. 31(1년 7월)		
	정부출연 연구개발비	300,000천원		총 인 원	10명	
	기업부담금	100,000천원		내부인원	10명	
	연구기관부담금	-		외부인원	-	
<p>○ 연구개발 목표 및 성과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기 개발</li> <li>- in-vitro 테스트를 통한 시제품 1차 성능 건증 및</li> <li>- 개발·완성된 홍합단백질 일체형 혈관문합기 최종 성능 검증</li> <li>- 수의학 동물용 혈관문합기 시장 진입</li> </ul> <p>○ 연구내용 및 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 듀얼 공축전기방사 법과 수용성 고분자 HPMC+PEG를 활용한 홍합단백질 생체접착제 (MAP) 일체형 혈관문합기 개발</li> <li>- 담지체의 표면 고정성, 분해속도와 MAP용출, 혈관과의 접착력·문합력 테스트, 누수평가를 in-vitro에서 진행하여 혈관문합용으로 사용 가능함을 증명함</li> <li>- 개발된 일체형 혈관문합기를 대형동물(돼지, 생후 2개월) 혈관연결에 적용하여 혈관문합 유지 및 혈류흐름 등을 관찰하였으며, 4주 동안(30일) 부작용이 관찰되지 않았음</li> <li>- 수의학 동물용 시장에 진입하기 위하여 현재 물질의 생체적합성 평가를 진행하고 있음</li> </ul> <p>○ 연구성과 활용실적 및 계획</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시제품 개발 완료 후, 동물임상시험을 통한 시제품 테스트 결과 및 임상결과보고서 등을 확보하여, 동물용 의료기기 품목허가 진행</li> <li>- 대형의료기관과 연계하여 인의용으로의 활용을 검토함</li> </ul>						

## 자체평가의견서

### 1. 과제현황

		과제번호	117021-2		
사업구분	자유응모사업				
연구분야	농림식품 융복합/농생명 신소재·시스템/기능성 소재		과제구분	단위	
사업명	농생명산업기술개발사업			주관	
총괄과제	기재하지 않음		총괄책임자	기재하지 않음	
과제명	동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발		과제유형	개발	
연구기관	주식회사 코메스메디텍		연구책임자	윤준수	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차연도	2017.4.21~12. 31	150,000	50,000	200,000
	2차연도	2018.1.1~12.	150,000	50,000	200,000
	3차연도				
	4차연도				
	5차연도				
	계	2017.4.21~2018. 12. 31	300,000	100,000	400,000
참여기업	주식회사 코메스메디텍(주관), 주식회사 퓨처바이오웍스(협동)				
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차연도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2019. 1. 25(금)

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
주식회사 코메스메디텍	대표이사	윤준수

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.

<b>확약</b>	
-----------	--

## I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

### 1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (우수)

- 국내뿐 아니라 전 세계에 아직 존재하지 않는 신개념 의료기기 개발을 시도하여 완료하였으며, in-vitro 테스트와 대형동물 실험을 통하여 성능을 입증하였음.
- 기존 인의용 의료시장에서만 사용하던 혈관문합기의 문제점을 개선하여 동물용 홍합단백질 생체접착제 일체형 혈관문합기를 제조하였음.

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (우수)

- 기존 반려동물의 미세혈관 수술의 어려움을 세계 최초로 홍합단백질 생체접착제를 적용한 수의학 동물용 혈관연결 튜브를 개발함으로써, 2016년 약 120조원 이상의 시장으로 성장하는 반려동물 시장에 새로운 시장을 개척할 수 있으며, 또한 반려동물에 대한 적극적인 의료치료 확대를 기대함.

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (우수)

- 상온, 습윤한 대기 중에서 형태변화가 없는 수용성 고분자 담지체 제작기술을 확보함으로써 홍합단백질 생체접착제뿐만 아니라, 다양한 물질을 활용하여 더 많은 분야에 적용할 수 있는 초석을 마련함.
- 홍합단백질 생체접착제 혈관문합기 성능이 의료현장에서 검증된 후에 동일기술로 생체 기관과 장기등의 튜브형 기관으로 신속하게 확대 적용이 가능함.

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (우수)

- 초기 사업계획 단계부터 체계적인 연구 과정을 수립하였으며, 연구를 진행 중 초기 수립목표 달성에 어려움이 있다고 해서 정량적 목표 수치를 변경하지 않고, 최대한 초기 목표를 달성하기 위하여 새로운 시도와 관련 분야 연구기관들과 기술미팅을 진행하며 해결하였음.

### 5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (보통)

- ◎지적재산권 1건
- 출원인 : (주)퓨처바이오웍스
- 출원번호 : 10-2018-0027244

## II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
홍합단백질과 가교개시제의 보관도 (목표 : 용출물 없음)	6	100	
수용성 고분자 담지체의 분해속도 (목표 : 10초 미만; 완전 용해)	10	100	
접착속도 (목표 : 10분 미만)	10	100	
접착력 유지기간 (목표 : 30일 이상)	11	100	
초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립 (목표 : 동정맥 문합시간 15분 이내, 혈액 누수 없음)	6	100	
고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화 (목표 : 균일성 90% 이상, 마이크로니들 기존 64개 내외에서 20개 내외로 최소화)	9	100	
생체적합성 테스트 (목표 : 시험성적 검사서 “합격”)	10	50	
동물임상시험(일반적인 중형동물 대상) (목표 : 피시험동물 30일 이상 생존, 임상결과보고서 “유효”입증)	12	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ‘안전성 시험(연세의료기술평가센터)’ ‘적합’시 즉시 후속 작업이 이어질 수 있도록 준비해야 함.</li> <li>▪ 소동물(개 2마리) 대상으로 예정 중이나, 임상시험 설계는 농림축산검역본부와 긴밀히 협조해야 함.</li> </ul>
품목허가 획득 및 제조허가 획득 (목표 : 농림축산검역본부 “품목허가 취득”)	7	-	
제품화, 제품 판매 (목표 : 제품 판매 개시, 2년차 이내 50백만원 이상)	4	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ‘동물임상시험’등의 적합성 확인 즉시 후속 작업이 이어질 수 있도록 준비해야 함.</li> <li>▪ 대량 생산 대비 필요</li> </ul>
특허출원 (목표 : 2년차 이내 1건 이상)	3	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ‘출원번호 10-2018-0062649, 생분해성 형상기억 고분자 필름 및 스텐트를 포함하는 혈관 문합 장치</li> <li>▪ 후속 연구 결과에 따른 지속적인 출원 작업</li> </ul>
고용창출 (목표 : 2년차까지 6명 이상)	6	116	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2년차까지 총 7명의 신규 고용 진행</li> <li>▪ 제품 출시를 대비, 마케팅 등의 담당 인력 충원을 준비해야 함.</li> </ul>
투자 유치 (목표 : 2년차까지 100백만원 이상)	3	300	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 필수 시험·평가 이후 출시를 위한 양산, 성능 개선 및 인체용 확대 연구를 위해 지속적인 투자 유치가 필요함.</li> </ul>
인력 양성 (목표 : 2년차 이내 4명)	2	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 서울대동물보건최고경영자과정(AHP) 수료 2명</li> <li>▪ 장기적으로 수의학 전문·특화 인력 양성을 통해 각종 시험·평가의 자체적 수행 능력 배양이 필요</li> </ul>
홍보전시 (목표 : 2년차까지 1회 이상)	1	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ‘2017인천세계수의사대회(8.27~31; 송도컨벤시아)’ 참가</li> <li>▪ 우선 제품 출시에 주력하되 출시 일정이 구체화되는 시점부터 국내는 대학동물병원을 중심으로, 해외는 글로벌 의료기기 판매대행사를 통한 홍보 활동을 진행.</li> </ul>
합계	100점	76점	

### III. 종합의견

#### 1. 연구개발결과에 대한 종합의견

- 본 동물용 생체접착제 일체용 혈관문합기 개발과제는 순수한 R&D 분야의 기술개발 분야와 개발된 기술의 사업화라는 두 가지 분야로 이루어진 과제로서, 개발 분야에 있어서는 기대하였던 성과가 도출되었다고 평가되나, 개발 일정의 지연과 ‘생물학적 안전성 시험기준’의 변동으로 인한 재실험 등으로 인해 사업화 분야는 과제 기간 내에 완료하지 못하였음. 따라서 ‘19년 1월 25일 현재 개발 기술의 사업화가 진행중(안전성평가 진행중)으로 금년 내 사업화 완료를 목표로 함

#### 2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

- 종합의견에서 언급하였듯, 본 과제의 주요 목표인 사업화 추진이 현재 진행 중인 상황으로, 현재까지 개발 완료된 기술에 대한 검토에 관심을 가져 주실 것을 요청함 (특히 기술개발에서 핵심 분야인 생체접착제 담지체 개발 부분과 생분해성 고분자 혈관문합기 제작 및 실험 여부와 실험결과 등).

#### 3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- 현재, 연구개발(R&D)은 완료되었으나 사업화를 위한 안전성검사와 임상실험, 동물용의료기기허가 등의 단계가 진행중이므로, ‘19년내 품목허가 및 제품화를 완료하고, 대학 및 수술전문 동물병원에 대한 판매를 개시할 계획이며, 동물의료기기 수출 전문업체를 통한 수출을 추진하고자 함.
- 또한, 개발된 기술을 기반으로 향후 인체용 혈관문합기를 비롯하여, 핵심 기술을 활용한 반려동물용 기도확장 스텐트 개발 등 활용 분야를 확대할 계획임.

### IV. 보안성 검토

해당 사항 없음

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

#### 1. 연구책임자의 의견

해당 사항 없음

#### 2. 연구기관 자체의 검토결과

해당 사항 없음

[별첨 3]

## 연구성과 활용계획서

### 1. 연구과제 개요

사업추진형태	<input checked="" type="checkbox"/> 자유응모과제 <input type="checkbox"/> 지정공모과제	분 야	농림식품 융복합/농생명 신소재·시스템/기능성 소재	
연구과제명	동물용 미세혈관 수술을 위한 수용성 고분자 담지체를 통한 홍합단백질 생체접착제 일체형 생분해성 혈관문합기 개발			
주관연구기관	주식회사 코메스메디텍		주관연구책임자	윤 준 수
연구개발비	정부출연 연구개발비	기업부담금	연구기관부담금	총연구개발비
	300,000천원	100,000천원		400,000천원
연구개발기간	2017. 4. 21 ~ 2018. 12. 31			
주요활용유형	<input type="checkbox"/> 산업체이전 <input type="checkbox"/> 교육 및 지도 <input type="checkbox"/> 정책자료 <input checked="" type="checkbox"/> 기타( 사업화 ) <input type="checkbox"/> 미활용 (사유: _____ )			

### 2. 연구목표 대비 결과

당초목표	당초연구목표 대비 연구결과
① 홍합단백질과 가교개시제의 보관도 (목표 : 용출물 없음)	홍합단백질과 가교개시제의 보관도 용출물 없음
② 수용성 고분자 담지체의 분해속도 (목표 : 10초 미만, 완전 용해)	수용성 고분자 담지체의 분해속도 10초 미만 완전 용해
③ 접착속도 (목표 : 10분 미만)	접착속도 10분 미만
④ 접착력 유지기간 (목표 : 30일 이상)	접착력 유지기간 30일 이상 유지
⑤ 초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립 (목표 : 동정맥 문합시간 15분 이내, 혈액 누수 없음)	초기 시작품의 성능을 판단 및 보완하기 위한 동물모델 수립시 동정맥 문합시간 15분 이내, 혈액 누수 없음
⑥ 고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화 (목표 : 균일성 90% 이상, 마이크로니들 기준 64개 내외에서 20개 내외로 최소화)	고분자 혈관문합기 제작공정 최적화 및 MBA 적용 특성 최적화 균일성 90% 이상, 마이크로니들 20개 내외로 최소화

\* 결과에 대한 의견 첨부 가능

### 3. 연구목표 대비 성과

성과 목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인 증	학술성과			교 육 지 도	인 력 양 성	정책 활용·홍보		기 타 (타 연 구 활)
												논 문	논 문	학 술 발			정 책 활	홍 보 전	
	특 허 출	특 허 등	품 종 등	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창	투 자 유	SC I	비 SC	문 평	학 발	지 도	양 성	정 책 활	홍 보 전	기 타 (타 연 구 활)

	원	록	록						출	치			I	균	표		용	시	용
단위	건	건	건	건	백만원	백만원	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건		건		명	건	건
가중치	15				10	10			30	15							15		5
최종목표	3	3	3	1	100	3	6,750	11,350	14	500	2	1	1				10		6
연7기간내 달성실적	1								9	300							2		1
달성율(%)	33								64	60							20		16

#### 4. 핵심기술

구분	핵심기술명
①	수용성 고분자 담지체 제작기술
②	홍합단백질 생체접착제를 함유한 수용성 고분자 담지체 제작기술
③	튜브 표면 마이크로-니들 제작기술
④	홍합단백질 생체 접착제 일체형 혈관문합기 제작기술

#### 5. 연구결과별 기술적 수준

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

\* 각 해당란에 v 표시

#### 6. 각 연구결과별 구체적 활용계획

핵심기술명	핵심기술별 연구결과활용계획 및 기대효과
①의 기술	외부환경에 민감한 약물 사용에 적용 가능함
②의 기술	홍합단백질 생체접착제의 새로운 타입으로 각종 의료시장 진출 가능
③의 기술	다양한 생체장기의 대체 의료기기 제작에 활용 가능
④의 기술	기존 혈관문합기를 대체하고 미세혈관문합 수술의 어려움을 극복해 줄 수 있음

7. 연구종료 후 성과창출 계획

성과목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권			기술실시 (이전)		사업화					기술인증	학술성과			교육지도	인력양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구활용등)
	특허출원	특허등록	품종등록	건수	기술료	제품화	매출액	수출액	고용창출	투자유치		논문		학술발표			정책활용	홍보전시	
												SCI	비SCI						
단위	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	건	명				
가중치	15					10	10		30	15					15		5		
최종목표	3	3	3	1	100	3	6,750	11,350	14	500	2	1	1		10		6		
연구기간내 달성실적	1								9	300					2		1		
연구종료후 성과창출 계획	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>100</u>	<u>3</u>	<u>6,750</u>	<u>11,350</u>	<u>5</u>	<u>200</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>		<u>8</u>		<u>5</u>		

8. 연구결과의 기술이전조건(산업체이전 및 상품화연구결과에 한함)

핵심기술명 <sup>1)</sup>			
이전형태	<input type="checkbox"/> 무상 <input type="checkbox"/> 유상	기술료 예정액	천원
이전방식 <sup>2)</sup>	<input type="checkbox"/> 소유권이전 <input type="checkbox"/> 전용실시권 <input type="checkbox"/> 통상실시권 <input type="checkbox"/> 협의결정 <input type="checkbox"/> 기타( )		
이전소요기간		실용화예상시기 <sup>3)</sup>	
기술이전시 선행조건 <sup>4)</sup>			

- 1) 핵심기술이 2개 이상일 경우에는 각 핵심기술별로 위의 표를 별도로 작성
- 2) 전용실시 : 특허권자가 그 발명에 대해 기간·장소 및 내용을 제한하여 다른 1인에게 독점적으로 허락한 권리  
통상실시 : 특허권자가 그 발명에 대해 기간·장소 및 내용을 제한하여 제3자에게 중복적으로 허락한 권리
- 3) 실용화예상시기 : 상품화인 경우 상품의 최초 출시 시기, 공정개선인 경우 공정개선 완료시기 등
- 4) 기술 이전 시 선행요건 : 기술실시계약을 체결하기 위한 제반 사전협의사항(기술지도, 설비 및 장비 등 기술이전 전에 실시기업에서 갖추어야 할 조건을 기재)



주 의

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