

발간등록번호

11-1543000-003587-01

시장요구에 맞는 양산시스템 구축과 동결정액 심부이식기 다양화를 통한 사업화 구축

2021.07.16

주관연구기관 / 성원메디칼(주)

협동연구기관 / 충북대학교 산학협력단

농 립 축 산 식 품 부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

동결정액 심부이식기 다양화를 통한 사업화 구축
시장요구에 맞는 양산시스템 구축과

2021

농림식품기술기획평가원
농림축산식품부

제출문

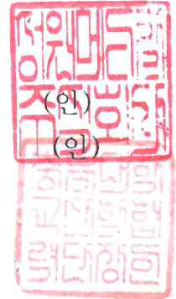
제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화”(개발기간 : 2019. 05. 10. ~ 2021. 01. 09.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2021. 07. 16.

주관연구기관명 : 성원메디칼주식회사 (대표자) 이 대 희
협동연구기관명 : 충북대학교산학협력단 (대표자) 이 영 성



주관연구책임자 : 이 대 희
협동연구책임자 : 현 상 환

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명	농식품연구성과후속지원사업			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)			
내역사업명 (해당 시 작성)				연구개발과제번호		819029-2	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	1순위 동물 번식생리	80 %	2순위 달리 분류되지 않는 보건의료	20 %	3순위 소분류 코드명	%
	농림식품 과학기술분류	1순위 소분류 코드명	%	2순위 소분류 코드명	%	3순위 소분류 코드명	%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)							
연구개발과제명		시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화					
전체 연구개발기간		2019.05.10. - 2021.01.09.(1년 9 개월)					
총 연구개발비		총 350,000 천원 (정부지원연구개발비: 262,000 천원, 기관부담연구개발비 : 88,000 천원, 지방자치단체: 0 천원, 그 외 지원금: 0 천원)					
연구개발단계		기초[] 응용[] 개발[√] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()	
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용	최종 목표	시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화					
	전체 내용	<p>○ 인공수정용 심부이식기 성능 개선 사용자가 요구하는 인공수정기의 일부 문제점 및 성능을 개선하기 위한 연구를 진행. 생체 친화적 심부이식기의 주요 부품들의 성능테스트를 재진행 후 일부 핵심 부품을 재 설계하여 개선된 제품 개발.</p> <p>○ 제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산 효율성 확대 내측 카테터 생산 마지막 공정에서 주로 발생되어 제조 공정 기술 간소화 및 새로운 생산 공정 기술을 개발하여 생산 효율성 개선.</p> <p>○ in vivo 실험을 통한 생물학적 안정성 및 임상적 성능 입증 양돈 농가와 협력하여, 개선된 심부이식기를 사용한 in vivo 기능평가를 실시하고 발정주기가 동기화된 모돈 및 액상정액을 활용하여 심부이식기 시제품 기능평가 및 심부이식기 사용 시에 발생하는 문제점</p> <p>○ 대량생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립 작업현황분석, 작업단계분석, 제조유연성분석(Tact/Lead time), 워크샘플링 분석, 작업량 균형분석, 라인운영 및 애로공정분석, 현장 낭비개선 등을 통한 작업개선과 제조시스템의 효율 향상</p>					

연구개발성과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 최종결과물 : 성능개선 및 생산효율화를 극대화 한 한국형 심부이식기 개발 <ul style="list-style-type: none"> - 1세대 심부이식기 (임상시험돈 (CRO) 전용 인공 수정용 심부이식기) <ul style="list-style-type: none"> : 동물 임상 연구소 전용으로 암돼지에 사용 - 2세대 심부이식기 : 양돈농에서 인공수정을 위해 사용하는 저가형 제품 												
연구개발성과 활용계획 및 기대 효과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 제품화 및 신산업 창출로 인한 동물용 의료기기 후속연구 <ul style="list-style-type: none"> : 수의료 시장의 확대 추세에 따라 동물용 의료기기 산업도 매년 10% 이상 지속적으로 성장하는 추세로 한국형 동결정액 심부이식기 개발 기술을 활용하여 양돈 이외에 동물군을 확장하여 동물용 의료기기를 추가적으로 개발 예정. ○ 양돈 생산성 향상에 따른 가축 생산비 절감 및 농가 소득 증대 <ul style="list-style-type: none"> : 사육규모가 커지면서 인공수정을 통해 고능력 종모돈의 이용효율이 증대되고 종모돈의 선택이 폭이 넓어지며 우수한 유전능력을 가진 고가의 정액 활용을 극대화 할 수 있음. 												
연구개발성과의 비공개여부 및 사유	공개												
연구개발성과의 등록·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명자원		화합물	신품종		
								생명 정보	생물 자원		정보	실물	
	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호				
	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-		
국문핵심어 (5개 이내)	동결정액		심부이식기 인공수정		인공수정		실용화		돼지				
영문핵심어 (5개 이내)	Frozen semen		Deep Intrauterine Insemination		artificial insemination		commercialization		pig				

〈 목 차 〉

1. 연구개발과제의 개요	1
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	17
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	57
4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성)	63
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도	64
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	66

1. 연구개발과제의 개요

가. 연구개발 개요

- 양돈 사육두수 증가로 역대 최고 출하 두수(1,670만두 - 2017년 기준)가 예상되지만 국내 종돈업체의 종돈 개량 수준이 낮아 혈통갱신용 종돈을 미국, 캐나다, 프랑스 등에서 수입하는 실정. 종돈 수입두수는 구제역 발생 여파 등으로 인하여 연도별로 변동 폭이 심함. 2013년 10월 기준으로 1,793두가 수입되었고, 2014년에는 1,525두수가 수입되었음

<종돈 수입 현황>

연도	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
미 국	1027	901	452	690	1190	993	635	592	303	368
캐나다	357	354	297	327	350	736	894	475	532	633
영 국	-	-	-	258	-	-	94	-	-	-
프랑스	-	-	-	-	255	-	142	149	90	334
덴마크	-	19	-	49	41	89	41	46	-	46
기타	30	-	11	37	-	32	39	-	19	-
계	1,414	1,274	760	1,361	1,836	1,850	1,845	1,262	944	1,381

기타 : 일본, 스웨덴, 호주, 아일랜드, 핀란드 자 료 : 피그엔포크 한돈(2013)

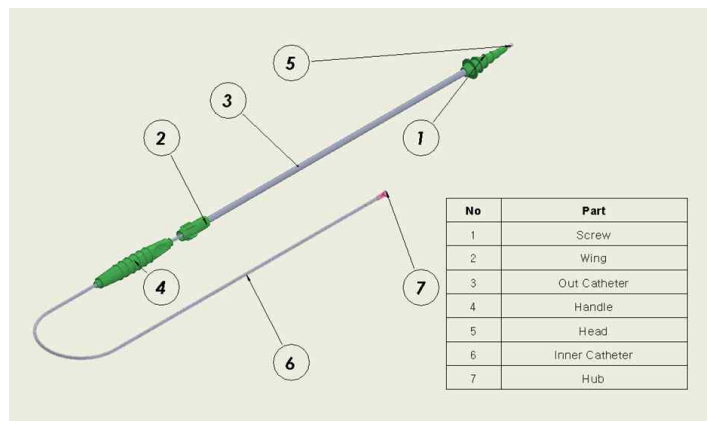
- 2013년 국내 종돈장은 137개소로, 이 중 전문 종돈장은 79개, 일반 종돈장은 63개임. 전체 종돈장 수는 1998년 89개소에서 2008년 147개소까지 증가하다가 구제역, 양돈 산업 침체로 감소 추세를 보이고 있음. 원종돈장(GGP)에서 순종돈을 생산하여 종돈장에 공급하며 종돈장(GP)에서는 종돈을 생산하여 실용축장(PS농장)에 공급함. 2013년 국내 종돈장의 총 사육두수는 78,026두로 2012년에 비하여 증가하였으나 순종 생산용 모돈 규모는 감소하였음
- 양돈 산업 발전의 역사인 인공수정 기술은 국가주도하에 96%라는 성공적인 국내 보급률을 기록하나 기술한계치까지 도달된 생산효율로 인하여 2009년부터 국내 양돈 생산량과 생산액이 정체되는 실정이며, 기술적 한계로 인해 생산성 정체현상을 겪고 있는 한국 양돈 산업이 중국의 과속성장 이후 다가올 저가다량 중국 돈육의 물량공세를 이겨내기 위해서는 높은 생산효율로 우수한 형질돼지를 생산할 수 있는 새로운 기술 혁신이 필요하며, 이에 동결정액 심부주입기의 다목적 활용이 대안이 될 수 있음. 고품질 돼지의 효과적인 생산성 확대를 위하여 국내 최초 한국형 동결정액 심부주입기를 상품 개발하는 국가 연구개발 사업을 다음과 같이 수행하였음

- 1) 기존 인공수정기의 문제점을 해결할 수 있는 돼지 해부생리학적 구조에 맞는 생체 친화적 심부주입기 디자인 고안 및 생산된 심부주입기의 시험관, 조직, 체내 평가 실시
- 2) 개선사항이 반영된 동결정액 심부주입기 시제품 제작 및 양산화를 위한 공정화 작업과 품

질인증 시스템을 통한 상품 생산

3) 효과적인 기능평가를 위한 균일화된 모든 공급 사양관리 시스템을 개발하고, 다양한 조건에서 주입 후 획득된 실험 결과를 통해 최적의 생산효과로 이끌 수 있는 사용 프로토콜 개발

- *ex vivo* 모델링 실험결과 3D 모델링 실험과는 다르게 자궁내부가 매끈하지 못하고 굽어져있어 주입기 주입헤드가 자궁고랑에 막혀 자궁뿔 상단까지의 진입이 정체가 되는 현상이 관찰되어짐. 이는 동결정액 심부주입 처치 시간을 증가시킴으로써 결과적으로 수정효율을 낮추는 원인이 되며 기존 개발되어진 주요 동결정액 심부주입기에서 공통적으로 발견되어지는 문제점임. 이러한 문제점을 개선하기 위하여 주입기 주입헤드 외벽에 나선의 양각을 도입함으로써 자궁뿔 고랑에 정체 시 주입되는 이식튜브를 회전시킴으로써 보다 쉽게 빠져나올 수 있도록 구성함



<동결정액 심부주입기 시제품 디자인>

- 기존에 개발되어진 외산 동결정액 심부주입기의 경우 카테터 가이드부와 동결정액 이식튜브가 일체형으로 되어있어 장비의 가격이 고가로 형성되어지고, 두 개의 부재중 하나만 파손되더라도 전체를 교체해야하기 때문에 실제 사용농가에 부담이 되어져 왔음. 이러한 문제점을 개선하기 위해 카테터 가이드부와 이식튜브가 분리형으로 구성되어 이식상황에 맞는 적합한 튜브를 선택적으로 사용할 수 있어 이식효율의 증가 및 농가의 부담을 낮출 수 있는 선택형 동결정액 심부주입기를 공동 개발하여 시제품 제작 및 품목허가를 승인 받아 사업화를 진행 중
- 제품의 완성도를 높이기 위한 후속 연구의 필요성
동결정액 심부주입기 연구개발 사업과 기술 이전을 통해 한국형 동결정액 심부주입기가 개발되어 현재 상용화 초기 단계에 진입 중이나 개발 단계에서 대량 생산 고정으로 이관하여 진행 중 제품 불량률 감소 및 제조 공정의 간소화, 사용자의 추가적인 제품 성능 개선 요청 및 추가적인 성능 데이터 요구, 2가지 종류의 심부주입기의 제품의 효율적인 재고 관리의 필요성이 제기됨에 따라 추가 연구의 필요성이 요구됨

나. 연구개발 대상의 국내·외 현황

(1) 국내·외 기술 현황

○ 국내 기술 현황

- ▶ 1998년, 축산기술연구소, 돼지 동결정액 실용화를 위한 가이드라인 제시
- ▶ 2011년, 축산원, 돼지 동결정액 동결 전 장거리 수송기준 제시
- ▶ 2011년, 제주 도나도나농장, 40개의 동결정액을 사용하여 20마리의 암돼지에 이식 90%의 수태율, 8.5마리의 산자수를 기록함
- ▶ 2012년, 종돈개량위원회, 국내 최초 캐나다산 우량 동결정액 660팩 구매
- ▶ 2012년, 농촌진흥청, 국내 우수종돈장의 우수 씨돼지 유전자원 동결 보존 사업 실시
- ▶ 2012년, 국립축산과학원, 돼지 동결정액 동결/융해방법 및 동결정액을 이용한 인공수정 방법 제시
- ▶ 2013년, 농림축산식품부, 해양수산부, 농촌진흥청, 산림청 공동의 국가 전략형 사업으로서 2013~2021년 총 9년간 Golden Seed Project를 실시, 동결보존기법 개발을 장려
- ▶ 2014년, 국립축산과학원, 돼지 동결정액 품질 향상을 위한 동결보존액 개선

한국은 2010년부터 동결정액산업의 후발주자로서 뒤늦게 동결정액시장에 뛰어들어 국가적 차원에서 장려 및 연구가 진행되고 있으나 아직까지는 연구개발 수준임

- 2000년도부터 본격적으로 돼지동결정액 효율 향상 및 상용화를 위해 기술개발을 시작한 동결정액 선도국보다 한국은 약 10년 늦게 돼지동결정액 시장에 참여하였으며, 현재까지는 후발주자로서 동결 기술 개발 단계에 머물러 있음

- 우리나라의 경우 지난 2012년 12월 캐나다 제네수스사의 동결정액 660팩이 국내 최초 수입되어 양돈 산업에 동결정액 실용화를 시도하였으며, 2013년부터 정부주도하에 국책사업인 Golden Seed Project를 통하여 본격적으로 동결정액의 국내 시험 상용화가 시작됨

- 하지만 축산기술연구소에 따르면 국내 동결정액의 성과는 액상 정액에 비해 수태율, 분만율이 약 13%씩 감소되고, 결과적으로 약 33%가량 산자효율이 감소되는 것으로 보고하기에 국내 동결정액시장의 수준은 아직은 수입의존적인 미개발 상태임

- 한편, 국립축산과학원은 돼지의 성호르몬 중 하나인 에스트로겐 수용체(ESR1)를 만드는 유전자 중 1번 염색체에 존재하는 알파 유전자의 염기서열 35756째 염기 T와 C가 서로 바뀌는(치환) 변이체를 찾았으며, 이러한 유전체 변이가 돼지 정액의 내동성에 영향을 미친다는 연구 결과는 유전자 변이에 따라 동결정액의 내동성을 판별할 수 있는 근거로써 동결정액의 상용화를 이끌 수 있다는 점이 인정되어 2017년에는 특허로 등록되었음 (등록번호 : 10-17463960000)

- 그러나 이는 단순히 이미 제조된 동결정액의 품질 판별용 수단으로 사용하는 데 그쳤을 뿐, 동결정액의 품질을 향상시키기 위한 방법은 아니므로 수태율 및 분만율을 증가시킬 수 있는

궁극적인 해결책은 아님

○ 국외 기술 현황

- ▶ 1970년, Polge 등, 돼지 동결정액을 난관에 주입시켜 최초로 수정에 성공
- ▶ 1971년, Einarsson 등, 자궁경관을 통해 돼지 동결정액을 인공수정
임신률 15~83%를 결과하여 돼지 동결정액의 기틀 마련
- ▶ 1975년, Pursel 등, 펠렛 형태의 동결정액 제조 방법을 확립
- ▶ 1975년, Westendorf 등, 스트로우 형태의 돼지 동결정액 제조에 성공
- ▶ 1976년, Larrison 등, 동결정액 용해 시 저장물질을 대신할 수 있는 OLEP 개발
- ▶ 1995년, Saake 등, 용해된 동결정액은 암컷 생식도관 내 생존시간이 매우 짧음을 밝힘
- ▶ 2000년, Watson 등, 동결정액 용해 시 동결저해인자를 공급하여 정자의 동결 손상을 감소
- ▶ 2000년, Johnson 등, 정액의 동결 시 동결방지제를 넣어 세포막을 보호함
- ▶ 2003년, Roca 등, 자궁목부 내 동결정액을 주입하여 75% 임신율을 기록함
- ▶ 2003년 Mena 등, 자궁 내 인공수정 카테터 개발
- ▶ 2004년, Chen 등, 자궁 경 진입을 위한 인공수정용 카테터 개발
- ▶ 2008년, Simmet 등, 독일 Minitube사, 자궁체부 심부주입기 개발 및 상용화
- ▶ 2014년, Gonzalez-Pena 등, 동결정액 심부이식 시 동결정액의 적합한 농도와 볼륨을 사용, 액상정액 인공수정 수준의 수태율과 산자 생산율을 증가시킴

- 미국의 경우 농무부를 중심으로 종자산업 관련 R&D 프로그램을 운영하고 있음. 세계 종자 시장의 23% 정도를 점유하고 있으며, 종자 생산 기반 확충과 세계시장 공략을 위한 연구가 진행되고 있음

- EU 기술플랫폼은 EU 내 산업계의 수요를 적극적으로 도출하고 프로젝트 제안을 촉진하기 위하여 Technology Platform 전략 기획 프로젝트를 지원함. 총 36개의 ETP 중 '바이오에너지', '동물육종번식', '산림관련 분야', '미래를 위한 식물'과 같은 종자산업 관련 분야가 포함되어 있음

- 시판되는 액상정액 희석액은 여러 종류가 있으며 15~20℃의 보존이 주축을 이루고 있음. 돼지 인공수정의 번식 성적을 보면 일본의 경우 동결정액이 액상정액에 비해 10% 정도 수태율이 낮으며 산자수도 복당 1~2두 낮기 때문에 동결정액 보급이 저조한 실정임

- 동결정액의 산업화와 수태율 향상을 위해서 동결과정에서 동해방지제 농도, 희석제 조성분, 동결속도 및 용해조건, 포장방법 등에 대하여 더욱 많은 연구가 요구됨. 용해온도와 시간도 매우 중요한 요인이 되고 있으며 용해액의 최적조건도 중요한 부분임

- 돼지 발정동기화 기술 연구에 사용되는 약제로는 altrenogest, Ru2267, norgestomet, prostaglandin 등이 있으며, 단독 또는 PMSG와 HCG 등의 호르몬제와 복합이용 방법이 사용됨

(2) 국내·외 양돈 산업 및 시장 현황

○ 국내 양돈 산업 및 시장 현황

- 양돈 산업의 규모와 생산량은 인공수정기술의 도입으로 증가되었으나 2009년부터 2014년까지 5년간 양돈생산액(5.4 → 5.0조)과 출하량(9.6 → 9.9백만)은 성장이 정체되고 있음
- 이는 인공수정기술의 생산성이 한계에 다다른 것으로 분석되고 있으며, 국내 양돈 산업의 지속적인 성장과 양돈 생산성 개선을 위한 새로운 돌파구가 필요함
- 기술의 한계로 정체기에 들어선 양돈 생산성 개선을 위한 방법으로 인공수정기가 자궁각 상단까지 들어가는 인공수정 심부주입기(Deep Intrauterine Inseminator) 개발이 그 대안으로서 많은 전문가들의 주목을 받고 있으며, 실제로 양돈 선진국들은 일찍이 이러한 문제점을 직면하고 인공수정 심부주입기 개발과 상용화에 박차를 가하고 있음
- 학계의 보고에 따르면 심부주입기를 사용할 경우 일반 인공수정대비 5%의 농도의 정자를 5%용량의 인공수정용 정액으로 (3.0 x 10⁹/ml, 100ml vs 1.5 x 10⁸/ml, 5ml) 상동한 산자율을 기록된 것을 볼 때 기존 인공수정 대비 이식효율이 400배 높은 것으로 보이며 (Martinez, et al., 2002, Rozeboom, et al., 2004), 이는 선별된 상위 1%의 웅돈이 기존의 대리 모돈을 다 대체할 수 있는 수준이기 때문에 이를 통해 생산되는 산자의 평균 등급을 상승시킬 수 있을 것으로 판단되어짐
- 스페인의 경우 이미 2001년부터 돼지 심부주입기에 관한 특허를 획득하였으며 이를 독일 Minitube사로 기술이전을 진행하여 DeepBlue AI Catheter라는 이름의 제품을 개발, 판매단계에 있는 실정이나, 한국은 심부주입기의 기술 개발 및 생산이 전무함
- 따라서, 1994년 농림부의 주도하에 인공수정기술이 관리 체계화되면서 한국 양돈업이 산업으로 발돋움하는 시발점이 되었듯이, 한국 양돈 산업의 차세대 성장 모델로서 정부주도의 인공수정 심부주입기의 개발 및 표준화가 필요함

○ 국외 양돈 산업 및 시장 현황

- 2013년 국가별 사육두수는 중국이 476백만 두로 가장 많으며 사육두수 비율은 전체 국가별 사육두수 대비 59.4%로 가장 많으며 이는 한국의 54배 규모임. EU-27이 사육두수 비율은 18.40%로 중국 다음으로 많고 미국이 8.5%로 세 번째로 사육두수가 많음. 국가별 돈육 수입은 2013년 일본의 지육 123만 톤으로 가장 높은 수입 비율은 18%로 한국의 40만 톤에 비해 3배 정도 많음. 한국은 국가별 사육두수 비율이나 소비 비율에 비해 돈육 수입 비율이 높은 편임

국가별 돼지 사육 두수

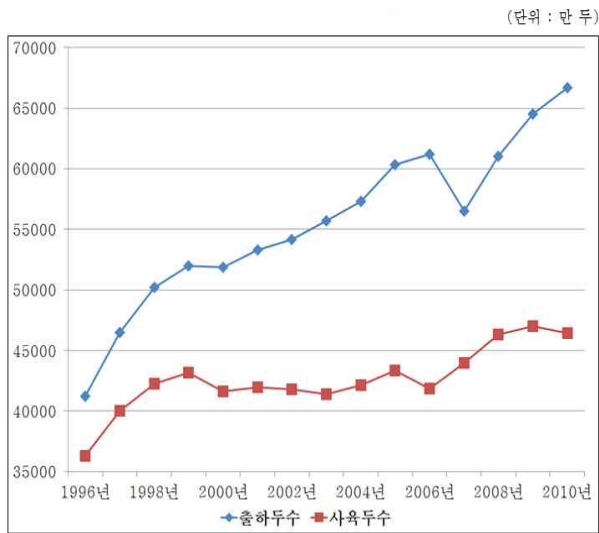
국가	2013(p)천두	2013(p)사육두수비율
중국	476,000	59.40%
EU-27	147,400	18.40%
미국	67,750	8.40%
브라질	38,648	4.70%
러시아	20,193	2.50%
캐나다	12,773	1.60%
일본	9,660	1.10%
멕시코	9,580	1.10%
우크라이나	7,800	0.90%
호주	2,109	0.20%
벨라루스	4,470	0.60%
한국	8,660	1.10%
총계	805,043	100.0%

자료 : USDA/FAS PSD online(2013)

□ 중국 양돈 시장

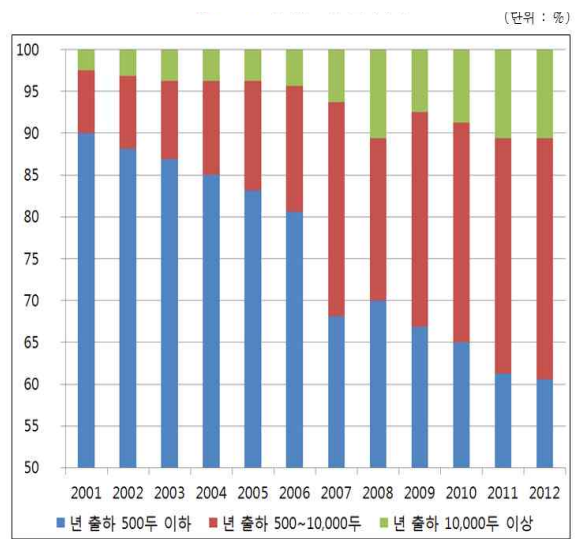
- 세계 50%에 해당하는 돼지를 생산하고 소비하는 초우량 양돈국가인 중국은 양돈업의 현대화•기업화를 통해 지속성장중에 있음. 중국의 경제개방 이후 중국 양돈 산업 또한 급속도로 성장하고 있으며, 2014년을 기준, 그 규모가 한국의 약 50배에 달하는 초거대 양돈 생산국임
- 그러나 2000년 이후 중국의 경제발전으로 가계 사정이 개선되고 돈육의 소비가 폭발적으로 증가되면서 전 세계 절반에 가까운 방대한 생산량에도 불구하고 일부 품목을 수입에 의존하는 돈육 수입 국가임
- 정부의 장기간에 걸친 축산업 장려정책으로 중국의 돼지 생산량은 10년간 1.28배 증가하였으며, 중국 국무원에서는 농업과 대기업들 간의 합병을 장려하는 정책을 내어 놓으면서 중국의 양돈업은 농업 수준에서 산업의 단계로 진화하고 있음
- 중국의 양돈 산업은 전반적으로 확산되어 있으나 주로 중국의 동쪽과 북쪽에 집중되어 있음. 사료 자원, 생산, 시장조건 등을 기준으로 지역배치 계획에 의해 4개의 양돈 사육 집중 지역으로 나뉘며 중국의 양돈 시장이 급속도로 성장함에 따라 양돈 시장과 관련된 제품의 수요가 높아질 것으로 판단됨
- 중국 양돈업의 산업화가 점차 증가됨에 따라 2000년 전체 출하량의 10%에 불과하면 중•대형 농가의 비중이 2012년 40%로 증가하였으며, 중국 내 출하 두수 / 사육 부수 비율이 점차

증가되는 것을 볼 때 중국 양돈이 성공적으로 산업화가 이루어지는 것으로 보임



자료 : 중국통계연감, 각 연도

<중국 연간 돼지 출하 및 사육현황>



자료 : 중국 농업부(農業部) 축산업(畜産業)사(司)

<중국연간 사육규모별 출하두수비율>

- 산업화로 인해 빠르게 생산량이 증가하는 중국의 양돈업의 10년 후 만약 지금의 한국처럼 산업 정착을 통해 기술 생산성의 한계점까지 발전하였을 때 쏟아져 나올 중국산 돈육의 저가 다량 물량공세는 국가적인 차원에서 대비해야 할 필요가 있음
- 다행히 한국 정부의 농가보호정책으로 돈육은 한-중 FTA에서 양허 대상 제외 품목으로 보호받고 있지만, 한국에 비해 60%대로 낮게 형성 되어있는 중국 돈육가는 관세인 25%를 적용 하더라도 여전히 가격 경쟁력을 보유하고 있어 향후 농가의 직·간접적인 피해가 점차 증가될 것으로 보임
- 중국 양돈의 대기업 중심 산업화는 기업 내 철저한 검수 및 검역기준을 갖추어 점차 한국의 수출 기준을 맞추므로써 향후 추가 협의에서 관세가 철폐된다면, 국내 양돈 농가는 건잡을 수 없는 치명타를 입게 될 것임
- 실제로 중국 정부는 새로운 5개년인 13.5계획(2016-20)의 10대 목표에 ‘농업의 현대화 가속’이 들어있는 것으로 볼 때 중국 정부 주도의 양돈 산업화는 계속 발전되어질 것으로 판단되어 짐
- 미래 거대한 중국 양돈 산업에서 쏟아져 나오게 될 방대한 분량의 값 싼 돈육의 공격으로부터 한국의 양돈업을 보호하기 위해서 우수한 품질의 높은 생산성을 가지는 차별화 전략을 취할 필요가 있음

□ 선진국 양돈 시장

- 모든 두당 연간 이유두수(PSY)는 덴마크가 29.62두로 가장 많으며 모든 두당 연간 생산된 돼지 중 출하 체중까지 생존하여 판매된 마릿수(MSY)도 27.78두로 가장 높아 생물학적 생산성 뿐만 아니라 농가의 경제적 실질적 효율성이 높은 것으로 나타남
- 네덜란드의 이유두수(PSY)는 28.33두, MSY는 27.05두로 덴마크에 비해 낮으나 육성돈 비율은 2.2%로 낮으며 프랑스가 PSY 26.61두, MSY 25.11두로 생산성이 높음. 한국의 PSY는 21.14두, MSY는 17.2두로 다른 선진국에 비하여 낮은 수치를 보임
- 한-EU FTA가 체결되면 덴마크 돈육의 대 한국 수출은 더욱 증가할 전망이며, 이 경우 한국 양돈 농가가 크게 타격을 입을 것으로 예상되므로 조속히 우리나라 양돈 산업의 생산성을 덴마크 수준으로 높이려는 노력 전개 필요함

국가별 양돈 생산성 비교

	PSY(두)	MSY(두)	출하체중(KG)
덴마크	29.62	27.78	107
네덜란드	28.33	27.05	116
프랑스	26.62	25.11	117
아일랜드	25.68	24.44	105
브라질	24.61	23.59	118
스페인	24.77	22.95	108
독일	26.58	25.11	121
캐나다	23.59	22.43	122
영국	22.8	21.69	103
오스트리아	23.85	22.9	120
미국	24.94	22.79	124
체코	23.19	21.57	111
한국	21.14	17.2	

자료 : BEPEX(2013)

□ 덴마크 양돈 산업

- 덴마크는 돼지 사육 과정의 자동화율이 80% 정도 되는 반면 한국은 30% 수준. 돼지먹이 주는 것에서부터 오물 수거까지 전 과정을 자동화해 300마리 정도 사육 시 1인이 관리하나 한국은 3~4인이 필요함
- 덴마크는 돼지가 자라기 좋은 환경을 만들기 위해 환기 등 아주 세밀한 부분까지 과학적인 방법 적용함. 한국은 손이 많이 가는 부분은 자동화 또는 덴마크 수준으로 하고 있으나 환기 등 아주 세밀한 부분에 대한 관심이 저조. 반면 덴마크는 지속적인 종돈 개량 및 사육방법, 먹이 등에 대한 연구를 통해 가장 육질이 좋은 돼지 생산 노력 전개

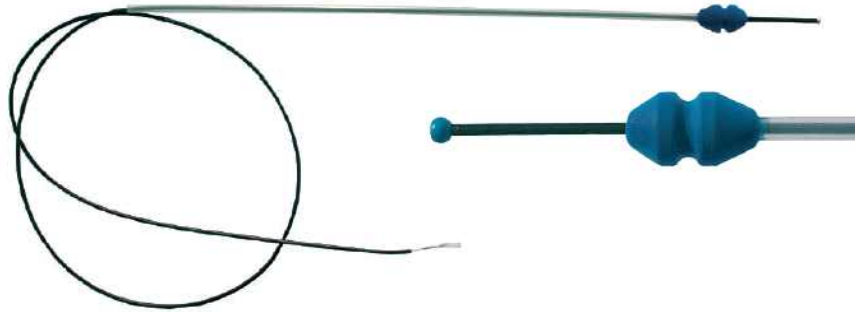
(3) 국내·외 경쟁 기관 현황

- 미국(SGI, IBS), 프랑스(AND Genetics, Gene+), 영국(Deerpark), 스페인(Semen Cardona)과 같은 축산 선진국에서는 이미 **검역증까지 준비된 동결정액을 상품화하여 판매** 중에 있음

DeepBlue ET

Catheter for the non-surgical transfer of embryos in swine.

In cooperation with the University of Murcia in Spain, Minitube has developed a deep intrauterine catheter: the DeepBlue ET. This catheter is especially designed for the non surgical embryo transfer in swine.



<Minitube 사의 Embryo Transfer Catheter>

- 이러한 시대의 흐름에 발맞추고자 **한국에서는** **국책사업으로 Golden Seed Project**를 계획, 2013-2016년 1단계 동결정액 생산기술 향상을 위해 연구개발하고 있으며, 이후 2017-2021년 2단계 사업인 동결정액 생산기술의 실용화 사업이 예정되어 있음
- 정부 지원으로 뒤늦게 후발주자로서 동결정액 기술이 개발되고 있는 현실이나 안타깝게도 생산된 동결정액을 이식할 수 있는 동결정액 심부주입기는 개발 되어있지 않음
- 비록 동결정액 생산기술 개발과 상용화를 하더라도 이를 적용할 수 있는 동결정액 심부주입기를 개발하지 않는다면, 우리는 기술중속국으로서 해당부분의 수입을 위한 지속적인 국부의 유출이 발생될 것으로 예측됨
- 반대로 동결정액의 실용화를 위해 **한국형 동결정액 심부주입기를 개발한다면 국부의 유출을 방지**하고, 돈체 친화적인 동결정액 심부주입기 생산을 통해 과거 제작된 외국형의 동결정액 주입기보다 편의성과 생산효율에서 경쟁력을 가질 수 있음
- **지속적으로 성장하는 중국 양돈 산업이** 향후 정체를 맞이하고, 경쟁력 강화를 위해 동결정액 시장에 뛰어들 때 중국 시장에서 **한국형 동결정액 심부주입기의 수요가 발생**한다면 지역수출 주력 상품으로서의 가능성이 보임

(4) 국내·외 지식재산권 현황

국내 심부주입기 관련 지식재산권 현황

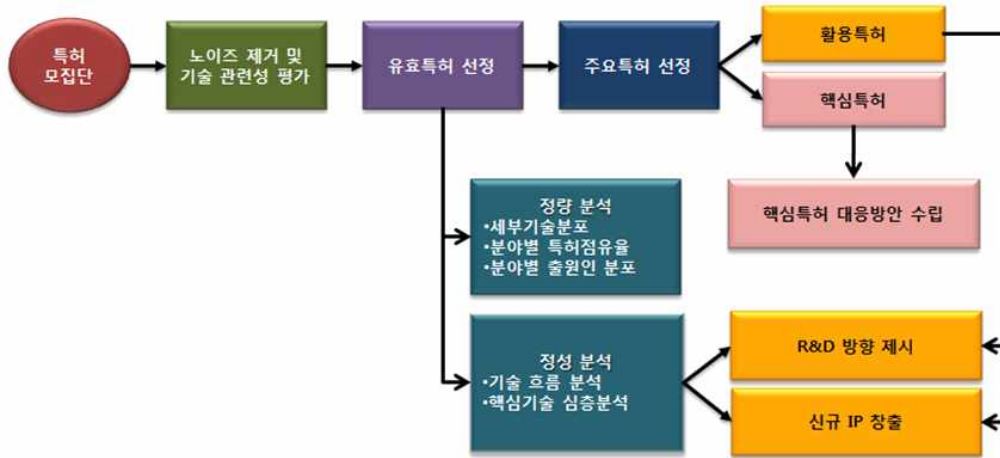
특허명	공개번호 (등록번호)	출원인	등록연도	법적상태
돼지의 자궁내 인공수정 및 수정란 이식기구	1020030069423	공일근	2002	거절
돼지의 인공수정을 위한 정액 주입기	2003512180000	김상중	2004	소멸
돼지 정액 자궁체내 주입장치	2001896160000	농촌진흥청장	2000	소멸
인공수정용 정액주입장치	2020130007205	농촌진흥청장	2014	등록
닭 정액 정밀 주입기	2001896150000	농촌진흥청장	2000	소멸
정액주입기	2019980059259	이길환	1998	거절
정액주입관	1020170027092	유강훈	2017	등록
역류 방지 부재를 포함하는 정액 주입 장치	1020120081508	이장희 외	2013	소멸
개 동결정액 주입장치	1020030052264	(주)벤티즌 외	2001	포기
동물 정액 및 수정란 주입카테타	2004112760000	농촌진흥청장	2006	소멸

국외 심부주입기 관련 지식재산권 현황

특허명	공개번호 (등록번호)	출원인	출원국	등록연도
인공 수정용 정액 주입기도구	01099572	株式會社北里サプ ライ	일본	1989
카테터 삽입 보조 기구	03162023	公立大學法人大阪府 立大學	일본	2010
정액주입기	03070292		일본	2000
돼지의 인공 수정용 정액 주입기	04026197	富士平工業株式社	일본	1993
돼지로의 정액 주입 방법과 돈용 정액 주입기	62254455	富士平工業株式會社	일본	1989

○ 지식재산권 활용 또는 회피 방안

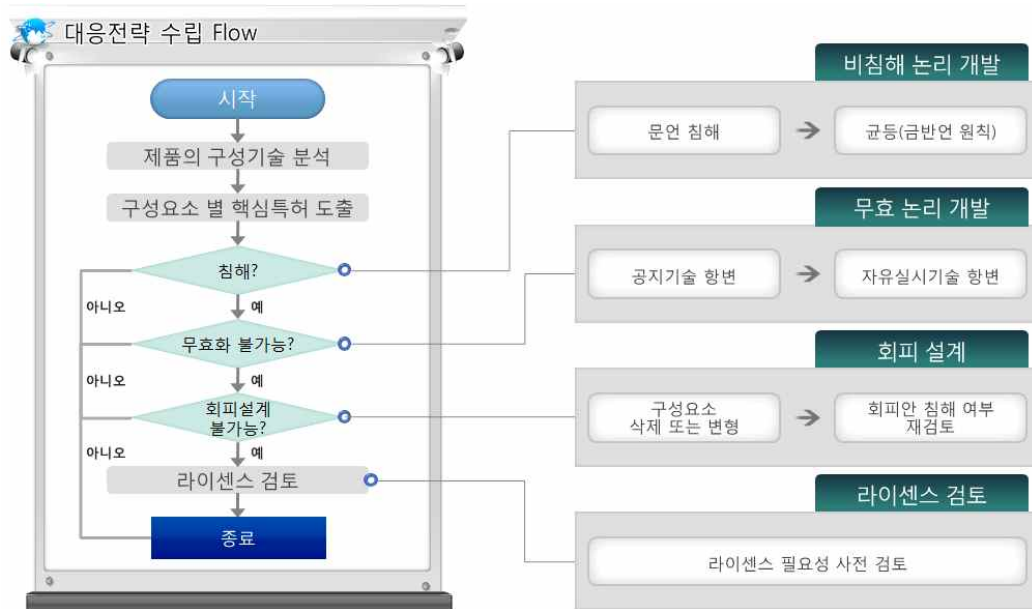
- 지식재산권 분석을 위한 특허 검색은 한국, 일본, 미국, 유럽의 특허를 대상으로 하며, 검색 DB는 웹스-온을 사용함. 본 과제를 통해 개발 예정인 보유기술 및 디자인이, 타사 보유 특허와 특허 분쟁 이슈가 발생하지 않도록, 침해 가능성에 대한 사전 검토를 특허 법률 사무소를 통해 특허맵(PM)을 진행할 예정



유효특허 : 개발 제품과 기술적 관련성이 있는 특허
핵심특허 : 현재 개발 중인 제품이 침해하는 특허 → 대응전략 수립 필요
활용특허 : 향후 제품 개발 시에 응용 가능한 특허 → R&D 방향 도출 및 신규 IP 창출에 활용
주요특허 : 핵심특허와 활용특허를 총칭

<특허맵(PM) 프로세스>

- 거절, 소멸, 취하, 포기, 무효, 공개 등 허용된 범위 내에서 자유롭게 실시할 수 있는 기술들을 활용하여 핵심 특허 대응 프로세스를 구축하며 기존 선행특허문헌분석을 통해 핵심지재권 무효화를 시킬 가능성 있는 자료를 확보하는 등의 특허 대응 전략을 수립할 것

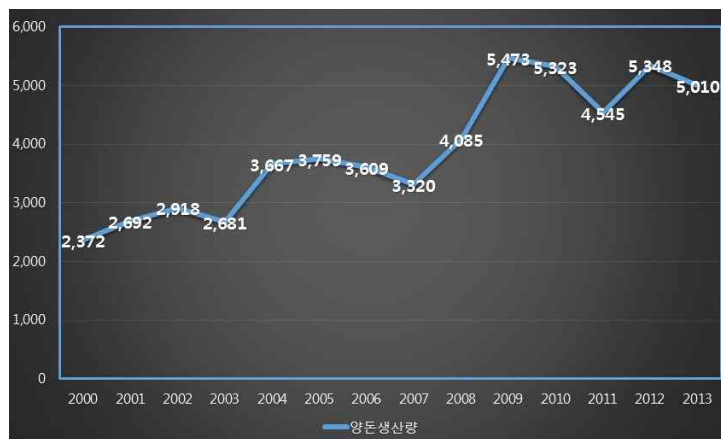


<핵심특허 대응전략 프로세스>

다. 연구개발의 필요성

(1) 양돈 산업의 생산성 혁신을 가져온 인공수정기술

- 20년간 급속도로 보급되고 안정화된 돼지 인공수정기술은 손쉬운 종돈개량과 높은 생산성을 통해 한국 양돈업을 산업화의 단계로 이끌었음
 - 1955년, 중앙축산기술원에서 암돼지 10두를 인공 수정하여 80%의 수태율을 획득함으로써 우리나라 최초의 돼지 인공수정이 시작됨
 - 이후 1962년 농협중앙회 가축인공수정소의 설립을 통해 돼지 인공수정기술이 본격적으로 보급되기 시작하면서 1970년에는 전국 모든의 40%에 달하는 26.7만두가 인공수정에 의해 번식될 정도로 활발히 보급되어짐
 - 그러나 이듬해인 1971년부터 번식 성적의 저조 및 표준화의 실패로 인해 1990년까지 약 20년간 일부 전업 및 기업 양돈 농가로 계승되는 정체기를 겪음
 - **돼지 인공수정기술의 산업화는 1994년 농림부의 정액 등 처리업의 허가에 관한 축산법 시행규칙에 관한 법령(제20조)에 의해 관리 체계화되면서 실질적인 상업용 돼지 인공수정 보급이 시작됨**
 - 2014년 농림축산식품 주요통계에 따르면 전국의 돼지 사육두수가 1000만두로 농림부에 의해 관리 체계화가 이루어진 **돼지 인공수정기술을 통해 20년간 약 1.5배 성장**하였으며, 인공수정기술이 안정화된 2000년부터 2013년까지 **13년간 연간 양돈생산액은 2배가 넘는 경제성장을 기록함**

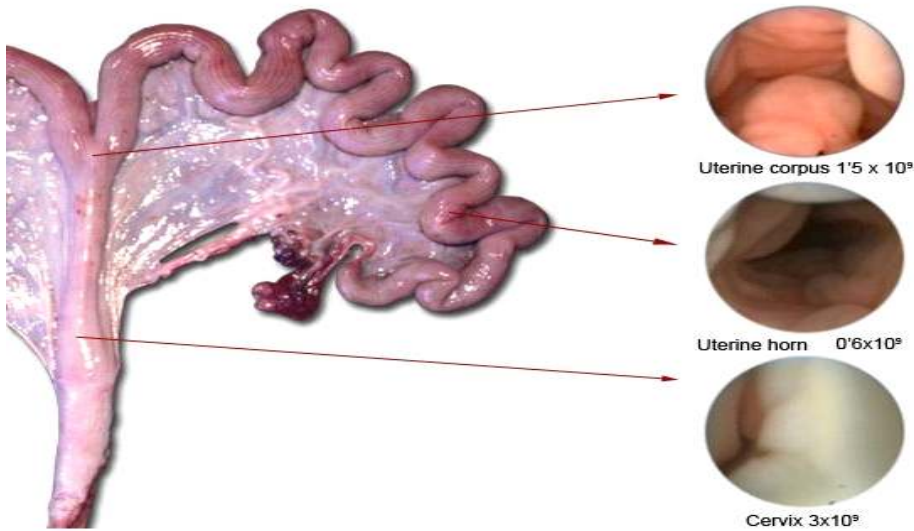


연간 양돈생산액 (10억원)_2014 농림축산식품 주요통계

(2) 기술의 한계로 생산성 정체에 갇힌 대한민국

- 양돈 산업의 규모와 생산량은 인공수정기술의 도입으로 증가되었으나 2009년부터 2014년까지 5년간 양돈 생산액(5.4 → 5.0조)과 출하량(9.6 → 9.9백만)은 성장이 정체되고 있음
 - 이는 **인공수정기술의 생산성이 한계에 다다른 것으로 분석되고 있으며**, 국내 양돈 산업의 지속적인 성장과 **양돈 생산성 개선을 위한 새로운 돌파구가 필요함**
 - 기술의 한계로 정체기에 들어선 양돈 생산성 개선을 위한 방법으로 인공수정기가 자궁각 상단까지 들어가는 **인공수정 심부주입기(Deep Intrauterine Inseminator) 개발이** 그 대안으로서 많은 전문가들의 주목을 받고 있으며, 실제로 양돈 선진국들은 일찍이 이러한 문제점을 직면하고 인공수정 심부주입기 개발과 상용화에 박차를 가하고 있음

- 학계의 보고에 따르면 심부주입기를 사용할 경우 일반 인공수정대비 5%의 농도를 정자를 5% 용량의 인공수정용 정액으로 (3.0×10⁹/ml, 100ml VS 1.5×10⁸/ml, 5ml) 상동한 산자율을 기록된 것을 볼 때 **기준 인공수정대비 이식효율이 400배** 높은 것으로 보이며(Martinez, *et al.*, 2002, Rozeboom, *et al.*, 2004), 이는 선별된 상위 1%의 용돈이 **기준의 대리 모돈을 다 대체할 수 있는 수준**이기 때문에 이를 통해 생산되는 산자의 **평균 등급을 상승** 시킬 수 있을 것으로 판단되어짐
- **스페인**의 경우 이미 2001년부터 돼지 심부주입기에 관한 특허를 획득하였으며 이를 독일 Minitube사로 기술 이전을 진행하여 **Deep Blue AI Catheter**라는 이름의 제품을 개발, 판매 단계에 있는 실정이나, **한국은 심부주입기의 기술 개발 및 생산이 전무함**
- 따라서, 1994년 농림부의 주도하에 인공수정기술이 관리 체계화되면서 한국 양돈업이 산업으로 발돋움 하는 시발점이 되었는데, **한국 양돈 산업의 차세대 성장 모델로서 정부주도의 인공수정 심부주입기의 개발 및 표준화가 필요함**

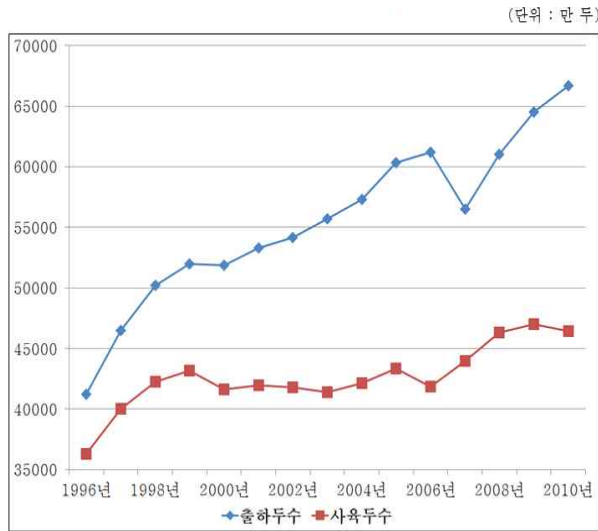


돼지 자궁의 해부학적 분류에 따른 인공수정용 정액의 주입 위치

(3)국가주도 고속 성장하는 중국 양돈 산업으로부터 위협받는 미래

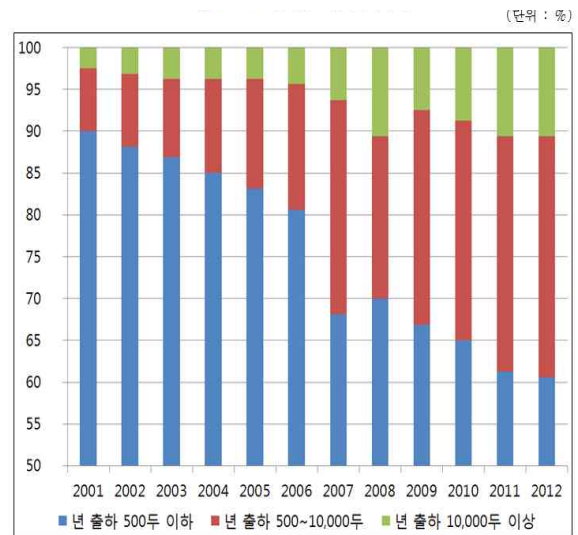
- 세계 50%에 해당하는 돼지를 생산하고 소비하는 초우량 양돈 국가인 중국은 양돈업의 **현대화•기업화**를 통해 **지속 성장** 중에 있음
 - 중국의 경제개방 이후 중국 양돈 산업 또한 급속도로 성장하고 있으며, 2014년을 기준, 그 규모가 **한국의 약 50배에 달하는 초거대 양돈 생산국**임
 - 그러나 2000년 이후 중국의 경제발전으로 가계 사정이 개선되고 돈육의 소비가 폭발적으로 증가되면서, 전 세계 절반에 가까운 방대한 생산량에도 불구하고 일부 품목을 수입에 의존하는 **돈육 수입국가**임
 - 매년 70만 톤의 돈육 수입으로 인한 무역적자를 줄이고, 식품의 외부의존도를 낮추고자 중국 정부는 **제 12차 5개년 계획(12.5계획, 2011-2015)**을 발표하여 전국 축산업 발전을 유도하여 자국 내 돈육 자급력을 향상시키고자 노력함
 - 정부의 장기간에 걸친 축산업 장려정책으로 **중국의 돼지 생산량은 10년간 1.28배** 증가하였으며, 중국 국무원에서는 **농업과 대기업들 간의 합병**을 장려하는 정책을 내어놓으면서 **중국의 양돈업은 농업 수준에서 산업을 단계로 진화**하고 있음
 - 중국 양돈업의 산업화가 점차 증가됨에 따라 2000년 전체 출하량의 10%에 불과하던 **중•**

대형 농가의 비중이 2012년 40%로 증가하였으며, 중국 내 출하두수/사육두수 비율이 점차 증가되는 것을 볼 때 중국 양돈이 성공적으로 산업화가 이루어지는 것으로 보임



자료: 중국통계연감, 과 연도

<중국 연간 돼지 출하 및 사육현황>



자료: 중국 농업부(農業部) 축산업(畜産業)사(司)

<중국연간 사육규모별 출하두수비율>

- 산업화로 인해 빠르게 생산량이 증가하는 중국의 양돈업이 10년 후 만약 지금의 한국처럼 산업 정착을 통해 기술 생산성의 한계점까지 발전하였을 때 쏟아져 나올 중국산 돈육의 저가 다량 물량공세는 국가적인 차원에서 대비할 필요가 있음
 - 다행히 한국 정부의 농가보호정책으로 돈육은 한-중 FTA에서 양허 대상 제외 품목으로 보호받고 있지만, 한국에 비해 60%대로 낮게 형성되어 있는 중국 돈육가는 관세인 25%를 적용하더라도 여전히 가격 경쟁력을 보유하고 있어 향후 농가의 직·간접적인 피해가 점차 증가될 것으로 보임
 - 중국 양돈의 대기업 중심 산업화는 기업 내 철저한 검수 및 검역기준을 갖추어 점차 한국의 수출기준을 맞추므로써 향후 추가 협의에서 관세가 철폐된다면, 국내 양돈 농가는 건잡을 수 없는 치명타를 입게 될 것임
 - 실제로 중국 정부는 새로운 5개년인 13.5규획(2016-2020)의 10대 목표에 ‘농업의 현대화 가속’이 들어있는 것으로 볼 때 중국 정부주도의 양돈 산업화는 계속 발전되어질 것으로 판단 되어짐
- 미래 거대한 중국 양돈 산업에서 쏟아져 나오게 될 방대한 분량의 값 싼 돈육의 공격으로부터 한국의 양돈업을 보호하기 위해서 우수한 품질의 높은 생산성을 가지는 차별화 전략을 취할 필요가 있음

(4) 동결정액 심부주입기 개발의 필요성

- 동결정액 심부주입 기술은 돈육의 차별화를 위해 농가에 요구되어지는 우수형질의 양돈 생산성 및 생산기술의 향상을 제공할 수 있음
 - 국내 산업 동물의 번식 및 품종개량은 기존의 관습적인 암·수 직접교배와 국내 인공수정 센터에서 제공받은 우수한 형질의 액상정액의 인공수정을 통해 이루어짐
 - 하지만 국내 돼지들만을 사용하여 교배가 실시 될 경우 국내 돼지 유전자 풀에 갇히게 되어 품종개량 효율감소 및 근친의 위험성이 증가하고, 그 경우 특정 질병이나 전염병으로부터 취

약해지는 현상이 나타남

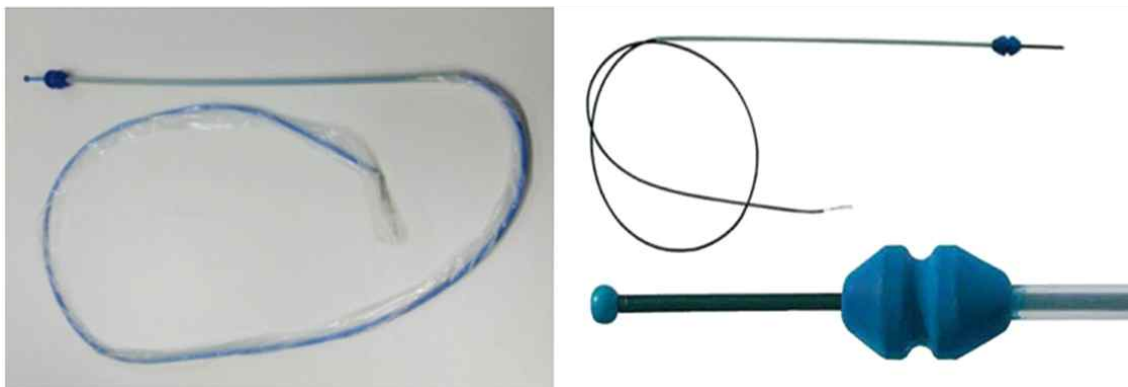
- 유전자 풀의 딜레마로부터 벗어나고 다양성을 확보하기 위해 **외국의 우수한 종돈을 한국으로 수입**하는 방법이 있는데, 그 경우 **값 비싼 로열티와 운송비용과 검역비용** 등을 지불함으로써 **양돈 생산 단가 증가의 원인**이 되며, 해외에서 들여오게 되는 옹돈의 형질 또한 최상위 등급이 아닌 **최상위 옹돈에서 파생한 옹돈만을 구매**할 수 있어 **형질 개량의 한계**를 가져오게 됨
- 상위 0.01%의 초우량 종돈의 유전형질을 도입하기 위해 수입 액상정액의 인공수정도 고려되어질 수 있으나, 액상정액 특이의 짧은 활성기간으로 인해 이송거리 및 검역단계에서 그 기능을 상실함으로써 실제 적용이 불가함



<5mL 용량의 동결정액 스트로>

○ 액체 질소 내에서 반영구적으로 **우수한 형질의 유전정보의 보관이 가능한 동결정액**은 이러한 문제점을 해결할 수 있으며, **상위 0.01%의 초우량 종돈의 동결정액의 구매를 통해 효과적인 돼지 육종개량**을 이끌 수 있음

- 동결정액은 동결 간 받게 되는 충격으로 해동 시 정자의 활력 및 생존율이 절반이하로 떨어지기 때문에 2000년대 초반 동결정액의 실용화를 위해 시도되었던 많은 실험들이 액상정액 인공수정 대비 동결정액 인공수정의 효율은 매우 낮다고 보고되어 왔음 (Michae *et al.*, 2000, Jordi *et al.*, 2003)
- 이는 동결정액의 주입시간, 주입정자수, 주입횟수, 개체별 품종 및 동결성, 보존기간 및 동결 보존 형태에 대한 연구부족으로 인해 발생되어진 결과이며, 최근 2010년 이후 심부주입기를 활용한 동결정액 인공수정에서 최적화된 정액의 해동 및 정치, 적정농도와 용량의 정액을 주입 시 액상정액과 상동하거나 오히려 증가된 산자효율을 보이는 것을 볼 때 한국 양돈업계로의 도입이 필요함 (Pursel *et al.*, 1978, Channapiwat *et al.*, 2014, Gonzalez-Peña *et al.*, 2014)



<독일 MINITÜB GmbH사의 DeepBlue AI Catheter>

- 미국(SGI, IBS), 프랑스(AND Genetics, Gene+), 영국(Deerpark), 스페인(Semen Cardona)과 같은 축산선진국에서는 이미 **검역증까지 준비된 동결정액을 상품화** 하여 판매 중에 있음

- 이러한 시대의 흐름에 발맞추고자 한국에서는 국책사업으로 Golden Seed Project를 계획, 2013-2016년 1단계 동결정액 생산기술 향상을 위해 연구개발하고 있으며, 이후 2017-2021년 2단계 사업인 동결정액 생산기술의 실용화 사업이 예정되어 있음
- 정부지원으로 뒤늦게 후발주자로서 동결정액 기술이 개발되고 있는 현실이나 안타깝게도 생산된 동결정액을 이식할 수 있는 동결정액 심부주입기는 개발되어 있지 않음

- 비록 동결정액 생산기술 개발과 상용화를 하더라도 이를 적용할 수 있는 동결정액 심부주입기를 개발하지 않는다면, 우리는 기술중속국으로서 해당부분의 수입을 위한 지속적인 국부의 유출이 발생할 것으로 예측됨
- 반대로 동결정액의 실용화를 위해 한국형 동결정액 심부주입기를 개발한다면 국부의 유출을 방지하고, 돈체 친화적인 동결정액 심부주입기 생산을 통해 과거 제작된 외국형 동결정액 이식기보다 편의성과 생산효율에서 경쟁력을 가질 수 있음
- 지속적으로 성장하는 중국 양돈 산업이 향후 정체를 맞이하고, 경쟁력 강화를 위해 동결정액 시장에 뛰어들 때 중국시장에서 한국형 동결정액 심부주입기의 수요가 발생한다면 지역 수출 주력상품으로서의 가능성이 보임
- 따라서 과거 혁신적이었던 인공수정기술의 한계로 정체에 들어선 대한민국 양돈 산업의 새로운 성장모델로서 고능력 종돈의 동결정액 이식기술이 고려되고, 이를 실용화할 수 있는 동결정액 심부주입기와 사용 가이드라인의 개발이 요구됨



<동결정액을 활용한 고품질양돈 출하 시 육돈 2000마리가 가져올 수 있는 생산성 확대 (예시)>

❖ 연구개발의 필요성 요약

기술의 한계장벽에 정체된 한국 양돈 산업과 국가주도의 발전으로 기술보급과 기업화를 통해 빠르게 성장 중인 중국 양돈시장에서 발생될 저가다량의 중국산 돈육의 물량공세로부터 국내 농가를 보호할 수 있는 새로운 전략이 필요함. 이를 개선하기 위한 대안으로 고능력 우수 종돈의 동결정액을 활용한 인공수정기술의 적용가능성이 대두되는데, 이미 국책사업인 Golden Seed Project를 통해 정부주도의 동결정액 기술개발이 진행되고 있음. 하지만 동결정액의 실용화하기 위한 동결정액 심부주입기의 국내 개발은 전무하고, 수입에 의존하고 있는 것이 현실임. 본 연구팀은 동결정액 실용화를 통해 고품질 양돈 생산성을 확대하는 동결정액 심부주입기를 개발하여 한국 양돈 산업의 새로운 성장모델을 제공하고, 향후 지역 주력 수출상품으로서의 비전을 제시함

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

가. 연구개발의 목표 및 내용

최종목표

시장요구에 맞는 대량 설비 구축과 동결정액 심부주입기 다양화를 통한 사업화 구축

목표1 개발품 성능 개선

다수 농가를 통한 샘플 테스트를 통해 사용자가 요구하는 인공수정기의 일부 문제점 및 성능을 개선하기 위한 연구를 진행. 생체 친화적 심부주입기의 주요 부품들의 성능테스트 추가분석 후 일부 핵심 부품을 재설계하여 개선된 제품 개발예정. 기존제품보다 성능 개선 및 사용감을 개선할 수 있는 제품을 개발

목표2 제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대

사업화를 위해 대량 생산 및 표준화함에 있어 작업자의 작업 효율성이 예상보다 저하되는 문제점 및 내측 카테터 강도를 추가로 높이는 수축 공정이 추가됨에 따라 예상보다 높은 불량률이 발생하고 있음. 내측 카테터 생산 마지막 공정에서 주로 발생되어 제조 공정 기술 간소화 및 새로운 생산 공정 기술을 개발하여 생산 효율성을 높여야 함

목표3 *in vivo* 실험을 통한 생물학적 안정성 및 임상적 성능 입증

양돈 농가와 협력하여, 개선된 심부주입기를 사용한 *in vivo* 기능평가를 실시하고 발정주기가 동기화된 모돈 및 액상정액을 활용하여 심부주입기 시제품 기능평가 및 심부주입기 사용 시에 발생하는 문제점 극복방안 연구 예정

목표4 대량생산 및 사업화를 위한 표준화공정 확립

작업 현황 분석, 작업 단계 분석, 제조 유연성 분석(Tact/Lead time), 워크샘플링 분석, 작업량 균형분석, 라인운영 및 애로공정분석, 현장 낭비개선 등을 통한 작업개선과 제조시스템의 효율 향상 방안 모색 예정

1차년도

심부이식기 성능 개선 및 제조공정 효율화

연구개발목표

주관연구기관: 성원메디칼주식회사

- ▶ 동결정액 심부이식기 성능개선
- ▶ 제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대

협동연구기관: 충북대학교

- ▶ 동결정액 심부이식기 주요 부품 안정성 평가
- ▶ 개선된 동결정액 심부이식기 in vivo 기능평가
- ▶ 폐지 제외 배아생산 효율 개선 연구

연구개발내용

주관연구기관: 성원메디칼주식회사

▷ 제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대

(1) 유량 확보 및 생산효율성이 높은 대체 원자재 선정

- ThermoPlastic Polyurethane

→ 본 연구에서 개발된 카테터는 의료용 고분자를 바탕으로 개발이 이루어 짐. 의료용 고분자라 함은 각종 질병을 진단 및 치료하는데 사용되고 인체 내에서 면역 거부반응 없이 사용자 또는 시술을 받는 자가 원하는 기간 동안 정해진 위치에서 역할을 다 할 수 있어야 함. 또한, 제품화 되었을 때의 응용성 및 활용성 측면을 고려하면 사용자 및 개발자가 원하는 방향으로 물리, 화학적 개선이 용이하여 여러 기술을 도입할 수 있는 고분자 소재가 각광 받고 있음. 의료용 고분자는 적용되어지는 환경 및 역할에 따라 생체적합성, 생분해성, 멸균성, 기계적 특성, 성형 가공성 같은 기능을 기본으로 갖추어야 함. 폴리바이닐클로라이드 (PVC), 폴리프로필렌 (PP), 폴리스타이렌 (PS), 폴리에틸렌 (PE) 등이 일반적으로 섬유 (Fiber)와 레진 (Resin)형태로 산업적으로 많이 적용되고, 열가소성 탄성고분자와 고무 라텍스가 의료용 고분자 시장의 탄성체 분야를 구성하고 있음. 본 연구진의 동결 정액 심부 이식기는 동결 정액을 모든 심부에 진입시키는 역할을 충실히 이루어야 하기에 생체에 적합성이 뛰어나며 기계적 특성이 뛰어난 열가소성 폴리우레탄 소재를 적용하였음. 폴리우레탄 소재는 여러 논문에 걸쳐 생체 적

합성이 매우 뛰어난 소재로 잘 알려졌고, 세포독성이 없어 동결 정액 및 모돈의 체내 진입에도 적합한 소재로 판단되어 짐

본 연구에서 사용한 Pellethane 소재는 기존의 중합 방식으로 양산되는 Polyurethane과는 달리 Reactive Extrusion 방식으로 양산을 한 제품으로써 양산의 속도도 빠를뿐더러 원료의 단가도 낮출 수 있어 가격 경쟁력 및 생산성을 크게 확보 할 수 있음. 또한, 세포 독성 및 생체적합성이 안정하다고 입증된 Medical Grade로써 의료기기에 적용하기 적합한 소재로 판단되어 선정 할 수 있었음

(2) 압출 조건 정립

- 압출 데이터 시트 확인

→ 원료의 기본 물성 확인

Pellethane® 2363-75D TPU

Type: Pellethane 2363-75D is a thermoplastic polyurethane elastomer

Features: USP Class VI^(a)

Properties	Test Method	Values ⁽¹⁾
Physical		
Specific Gravity	ASTM D 792	1.21
Mould Shrinkage (1.6 mm [1/16"] thick plaques), %		
MD		0.3-0.8
TD		0.3-0.7
Mechanical		
Durometer Hardness, Shore	ASTM D 2240	76D
Tensile Modulus		
50% Elongation, MPa (psi)	ASTM D 412	-
100% Elongation, MPa (psi)		-
300% Elongation, Mpa (psi)		-
Ultimate Tensile Strength, MPa (psi)	ASTM D 412	40 (5810)
Ultimate Elongation, %	ASTM D 412	380
Elongation Set After Break, %	ASTM D 412	-
Tear Strength, Die "C", KN/m (pli)	ASTM D 624	257 (1470)
Compression Set		
22 hours at 25°C (77°F), %	ASTM D 395	-
22 hours at 70°C (158°F), %	Method B	-
Taber Abrasion Resistance		
1000g, 1000 cycles; H-22 wheel (coarser), mg	ASTM D 1044	55
Flexural Modulus, MPa (psi)	ASTM D 790	1300 (190,000)
Thermal		
Vicat Softening Temperature, °C (°F)	ASTM D 1525	116 (241)
Coefficient of Linear Thermal Expansion, 10 ⁻⁶ mm/mm/°C	ASTM D 696	88.7 (49.3, 10 ⁻⁶ in/in/°F)
Glass Transition Temperature, °C (°F)	DSC	-
Rheological		
Melt Index, 224 °C, 5.0 kg, kg/10 min	ASTM D 1238	28
Processing Information		
Recommended Drying Temperature, °C (°F)		100-110 (210-230)
Recommended Melt Temperature (Molding), °C (°F)		210-225 (410-440)
Recommended Melt Temperature (Extrusion), °C (°F)		205-220 (400-430)
Recommended Mold Temperature, °C (°F)		15-60 (60-140)

(a) This resin has undergone biocompatibility testing in accordance with US Pharmacopoeia XXII Class VI guidelines.
¹ Typical Values, not to be construed as specifications. Users should confirm by their own tests.

PELLETHANE 물성표

- 원료에 맞는 가공 조건 확립

Temperature(°C)	
CY 1	80°C
CY 2	170°C
CY 3	180°C
CY 4	190°C
CY 5	210°C
CY 6	220°C
CY 7	220°C
Head	210°C
Die	210°C

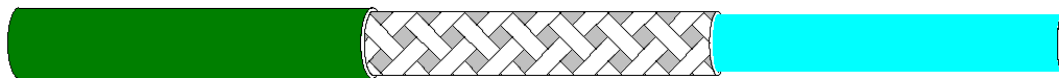
→ 원료의 기본 물성을 바탕으로 튜브 압출 조건을 확립하였음. Polyurethane은 기본적으로 160 ~ 170°C에서 가공이 진행되나 경도가 높아질수록 고분자 내 Hard Segment의 영향으로 높

은 가공온도를 가짐. 때문에 요구되어지는 가공온도는 200~220℃를 가짐. CY1(Cylinder1)의 경우는 Pellet 형태의 원료를 압출기 내부로 빠르게 공급하는 Feeding Zone이기 때문에 낮은 온도를 유지하여야 하고 Die부분에서는 튜브 형태를 어느 정도 다잡아 주고 유지시켜 주어야 하기 때문에 내부 실린더 온도보다 조금 낮은 온도를 유지 하여야 함

(3) Dies 설계 및 제작

- 튜빙 설계

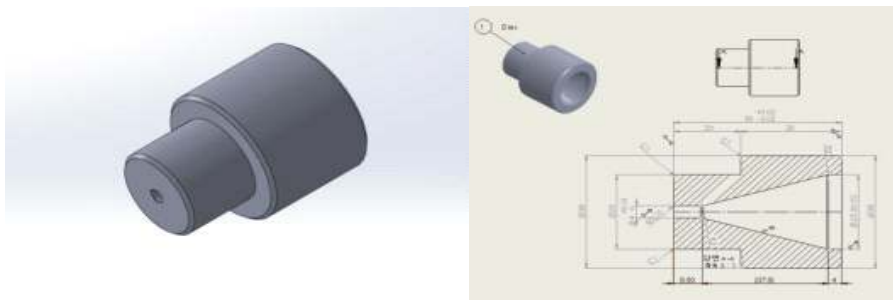
수축튜브 작업 후 치수	Braiding 후 치수	Non Braiding 치수
Ø4.05	외경 : Ø3.05 내경 : Ø2.4	외경 : Ø3.15 내경 : Ø2.4



Tubing 설계 도면

- Dies 제작을 위한 Tube 설계
- 여러 가지 size의 Tube를 생산하여 생산성 테스트 진행

- Dies 설계 및 제작

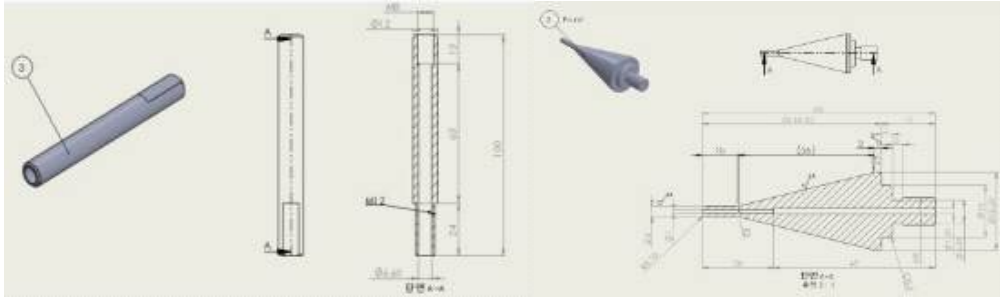


Dies 3D 모델링, 2D 설계

- Tube의 외경을 결정하는 Dies 설계
- CNC 작업이 용이하게 3D 모델링 작업으로 작업 속도 향상



Dies 제작



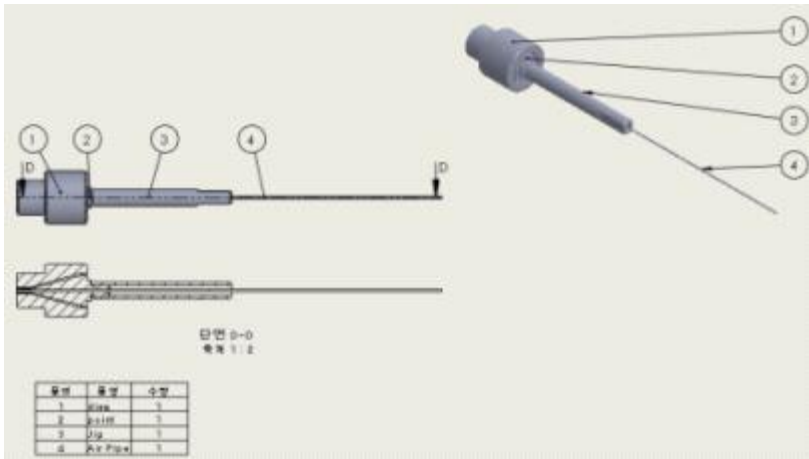
Dies Point 설계 도면

→ Tube의 내경을 결정하는 Dies Point 설계



Dies Point 제작품

- Dies & Dies Point 결합



Dies & Dies Point 결합 도면

→ 4번 부분에 air를 연결하여 Tube의 내경을 결정



Dies & Dies Point 결합

(4) 튜브 압출

- 소재 건조

→ 제습 건조를 해야 하는 이유는 각 원료에는 수분이 포함되어 있어, 이를 제거하지 않으면, 튜빙 표면이 매끄럽지가 않고 압출 시 조건 잡기 까다로움. 원료 건조 및 제습이 불충분한 경우 압출 시 공기층이 터지면서 Tube에 손상을 야기함. 제습 후 바로 적정수량을 계량컵에 담아 일정한 량의 원료 공급하고 있음



원료 제습 건조

- 금형 연결



압출기 금형 연결

→ 해당 Dies & Point를 압출기 금형부에 연결함
→ 그리고 수조에 진공을 걸어 진원이 나오도록 세팅함

- 압출 온도 설정



압출 온도 설정 제어

→ 실린더 1,2,3/히터/기어펌프/어댑터/금형부의 온도를 설정
(위 Extrusion Temperature 참고)

- 압출 조건 설정 및 압출



압출 온도 설정 제어

- 각 구간별 기어펌프의 토출 양 및 압출 속도를 조절하여 Tube를 압출
- 루멘에 air를 공급하여 내부 루멘의 치수를 결정
- Tube를 인취기에 물려 잡아당기는 힘으로 Tube의 내·외경을 조절함
- 기어펌프의 토출 양을 조절하여 수지의 양을 결정함
- 해당 수지의 토출 양으로 Tube의 내·외경도 조절 가능
- Ø2.4로 Tubing 압출 진행



시제품 Tube 압출 후 보빈에 고정

(5) 브레이딩 설계 및 제작

- 브레이딩 wire 소재 선정

- ① Mesh Type : Flat Wire x Flat Wire
- ② Mesh Type : Flat Wire x Round Wire
- ③ Coiling Type : Round Wire



왼쪽부터 ①, ②, ③ 순

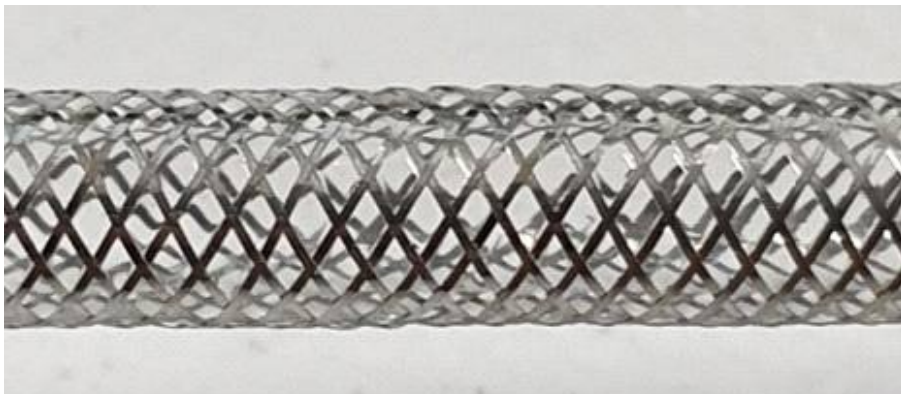
→ 보빈에 고정된 Tubing 위에 브레이딩 제작

→ 원료 PU 75D Tubing에 가변 PPI를 통해서 알맞은 카테터 경도 기준 정립

- Segmen 설정을 통해 가변 PPI 브레이딩 Test

→ 직진성을 위해 내측 카테터 외벽에 Flat Wire의 방식으로 브레이딩 작업

Flat size : 0.025*0.13(mm)의 아주 작은 직사각형의 형태로 되어 있음



브레이딩 예시

→ Braiding을 통해 이전에 비해 경량화 되었으나 작업공정 시간 단축 및 원가 절감을 위해 차후에는 Braiding을 하지 않고 Tube의 강도를 조절할 수 있는 방법에 대한 연구 진행. 기존의 제품은 Tube 표면에 수작업으로 Coiling을 진행하여 작업공정 시간이 많이 소요되었으나 현재 Braiding 기를 통한 자동화로 가공시간이 기존의 1/3로 단축되었음

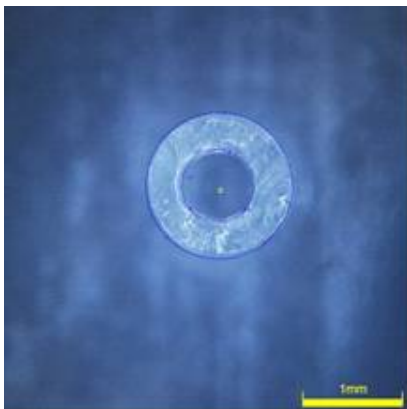
→ 브레이딩 와이어의 인장강도(Tensile Strength) Tension Spring & Ratchet Spring 결정, Tension Spring 과 Ratchet Spring의 설정이 잘못된 경우 브레이딩 와이어가 끊어지는 현상이 발생



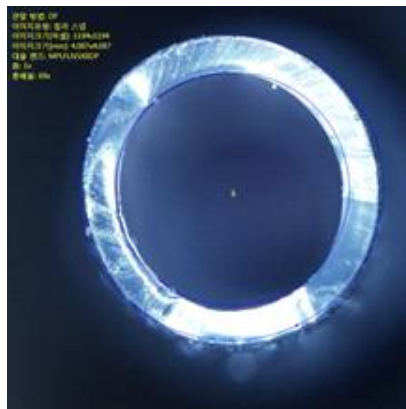
개선된 내측 카테터

▷ 동결정액 심부주입기 성능개선

(1) 유량 확보 및 생산효율성이 높은 대체 원자재 선정



개선 전 Tube



후 Tube

- 자사 공구 현미경, 광학현미경을 활용하여 내측 튜브 내경을 확인. 개선 전 Tube의 내경은 0.7mm, 개선 후 2.4mm로 3배 이상의 내경을 확보함

	Tube	수축튜브 포함
기존 Model	24.8 g	33.9 g
개선 Model	4 g (84% 감소)	10.3 g (70% 감소)

- 무게가 기존 제품 대비 약 1/3 감소하여 사용상의 편의를 높임

(2) 내측 Catheter 분사 Test

- 정액을 더 많이 투여할 수 있도록 내경을 기존 Ø0.7 → Ø2.4로 수정
- 기존 외경 Ø1.5, 내경 Ø0.7 → 개선 외경 Ø3.05, 내경 Ø2.4
- 점도에 따른 테스트 진행

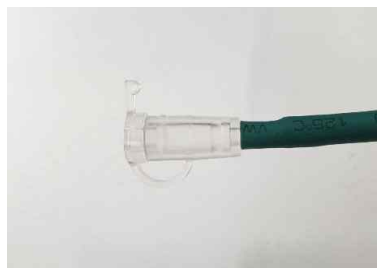


내측 Catheter 분사 test

→ 포도당, 고농도 액체로 Test 결과, 기존 제품 대비 약 6배의 분사량

(3) 정액 주입구 플러그 캡으로 개선

- Tube의 끝에 플러그 캡을 부착하여 정액을 투여한 후 Head 반대쪽으로 역류하지 않도록 플러그 식의 뚜껑 부착



플러그 캡 형상

1~2 : 플러그 캡 금형 제작 형상

3 : 플러그 캡 사출한 제품

4 : ET Catheter 끝단에 부착 후 Open한 형상

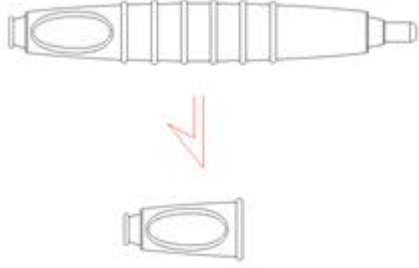
5 : ET Catheter 끝단에 부착 후 Close한 형상

(정액 주입 후 역류하지 않도록 뚜껑 체결)

(4) Catheter 주입 손잡이 개선

- 기존 손잡이의 문제점

→ 인체에 맞도록 손잡이를 설계, 제작하였지만 작업 시 무거워서 작업자의 불편함이 있음. 그래서 기존의 손잡이에서 내측 Catheter를 잡고 누를 수 있는 부분만 작업



손잡이 도면

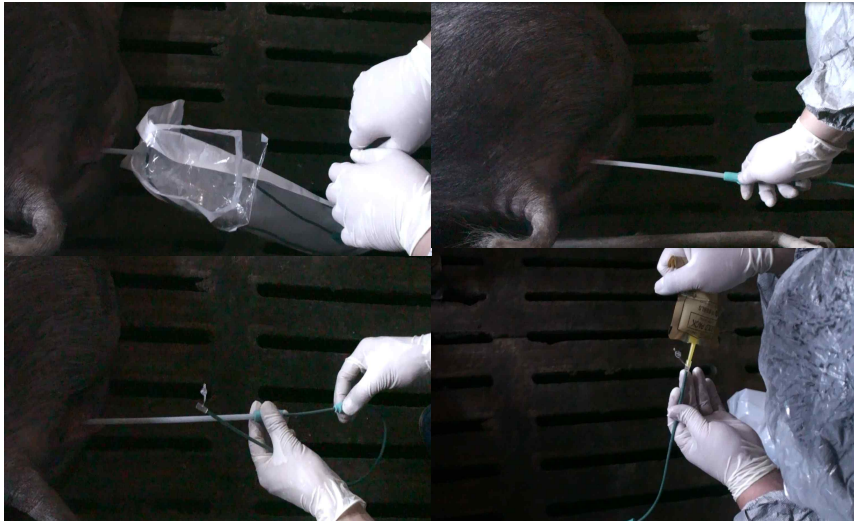


개선 전 손잡이



개선 후 손잡이

(5) 모든에 실제 사용 Test 진행



양돈농가 제품 테스트

- 협동연구기관은 충북대학교 연구팀과 양돈농가에서 제품 test를 진행함
- 심부주입기 사용이 익숙한 농장주와 제품 사용 초보자가 제품을 실제 사용한 후 개선해야할 점에 대한 논의를 진행
- ET Catheter를 삽입하기에는 포장지 안에 말려 있어서 작업하기가 힘들
→ 말려있는 Catheter를 만지게 되면 Catheter에 오염이 되므로 혼자서 작업하기에는 힘들. 주로 1인이 작업하기 때문에 찢기도 쉽고 카테터와 마찰이 발생하지 않는 소재로 변경했으면 함
- 이전제품에 비해 정액주입 시간이 단축됨을 확인할 수 있었음. 그러나 정액주입 후 정액이 역류하는 현상이 발생. 테스트제품 중 20% 비율로 역류현상이 발생
- 제품테스트 후 심부주입기의 성능을 확인하고자 4개의 개체로 Test를 진행. 7/16일 개발제품을 통한 심부주입기 정액 주입 후 11월 2째 주 출산 예정

(6) 외측 Catheter 스펀지 형상 변경

- 기존 스펀지의 문제점

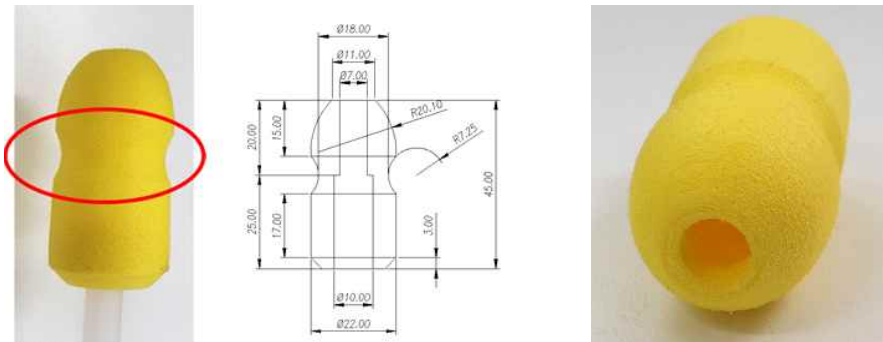
- ① 기존 스펀지는 돼지의 경관에서 스펀지 흡 부분을 잡아주어야 하는데 깊이가 얕아서 Catheter가 경관에 고정되지 않는 현상이 발생
- ② 스펀지 입구 부분이 Ø7.0이며, 내측 Catheter는 Ø4.2로 스펀지와 Catheter의 size 차이로 생겨난 공간에서 정액이 역류하는 현상이 발생



정액역류 현상 발생

- 스펀지 성능 개선

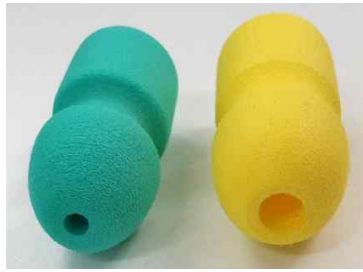
- ① 돼지의 경관에서 스펀지가 고정될 수 있도록 흡을 더 깊게 가공
- ② 스펀지 입구의 size를 내측 Catheter와 동일한 size로 변경하여 역류 방지



기존 스펀지



흡 부분 개선 스펀지 제품



입구 size 개선 스펀지

(7) Catheter 포장지 개선

- 기존 포장지의 문제점

- ① 완성된 Catheter의 총 길이가 150cm이다보니 내측 Catheter를 반으로 말아서 포장
- ② 실링되어 있는 부분만 뜯어서 외측 Catheter를 경관까지 삽입 후 경관이 완전히 닫힐 때까지 5분정도 기다림 (포장지는 포장된 상태로 바닥에 뒀 - Catheter에 오염되지 않도록 포장지를 뜯지 않고 대기)



포장지 개선 전



포장지 개선 후

→ 지난 sample 작업했던 포장지는 Catheter가 반으로 말려있었지만, 이번에 개선한 포장지는

Catheter가 一자로 되어있고, 포장지를 중간에 손으로 뜯어도 쉽게 뜯기는 재질로 개선 (별군 포장지)

→ 외측 Catheter 중간쯤에 포장지를 뜯어 돼지의 자궁에 삽입하여 경관에 고정 후 포장지를 뒤로 빼면서 내측 Catheter를 삽입하는 방식

(8) Catheter 2차 개선품

- 정액역류현상 등의 1차 개선품의 문제점을 보완하여 2차 개선품 개발
- 포장지 개선 및 손잡이 추가, 一자 포장 등을 통해 사용상의 편의를 높임. 내측 카테터와 외측 카테터 개별포장, SET 포장 등 포장구성의 다양화
- 양돈농장 추가 테스트를 통해 제품예정
- 150cm의 내측 카테터의 길이를 90cm, 120cm 등의 다양화를 통해 최적의 길이에 대한 연구를 진행할 예정임. 내측 카테터 길이에 따라 제품제조 시간 및 원가가 크게 영향을 받음



길이별 내측 카테터 제작

협동연구기관: 충북대학교

▷ 동결정액 심부주입기 주요 부품 안정성 평가

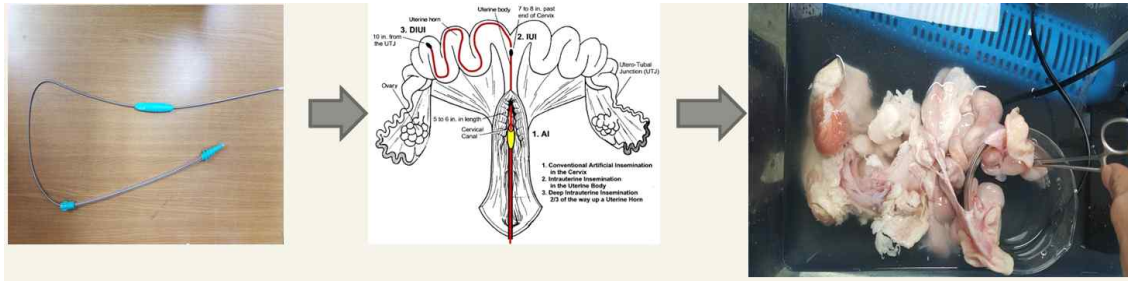
(1) 동결정액 심부주입기 주요 부품 기능성 평가

▶ 개선된 심부주입기 주입헤드의 배지 압출량 평가

→ 본 연구팀은 실제 자궁 조직을 준비하여 Chamber 내에 생리식염수를 채워 넣어 37℃를 유지시키면서 생체 내 환경과 유사하게 만들어주어 *ex vivo* 평가를 가능하게 하는 자궁 생체 외 모델을 개발한 바 있음

→ 자궁 생체 외 모델(*ex vivo* 평가 모델)을 이용해 개선된 심부주입기 주입헤드의 배지 압출량을 평가한 결과, 액상정액을 일정량 주입했을 때엔 누수 되는 부분이 거의 관찰되지 않았음

→ 또한 자궁 생체 외 모델로 *ex vivo* 상태에서 20분간 수정 시킨 후, 수정란을 회수하였을 때 회수율은 대략 60~70%를 상회하였음



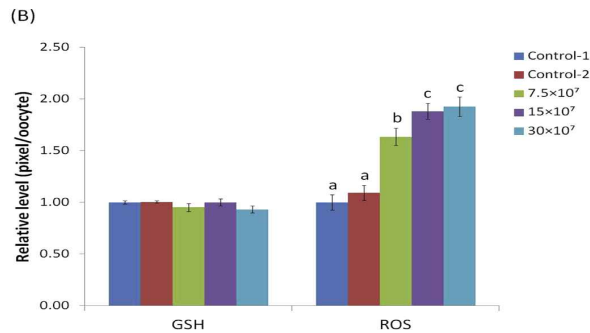
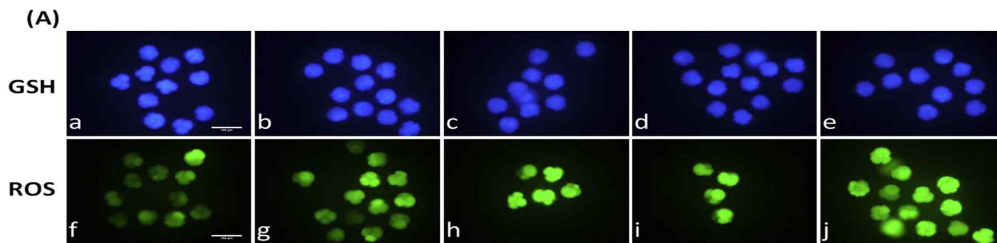
동결정액 심부주입기를 활용한 돼지 자궁의 ex vivo 평가 모델 개발

- 실제 자궁 조직을 활용한 심부주입기 ex vivo 평가

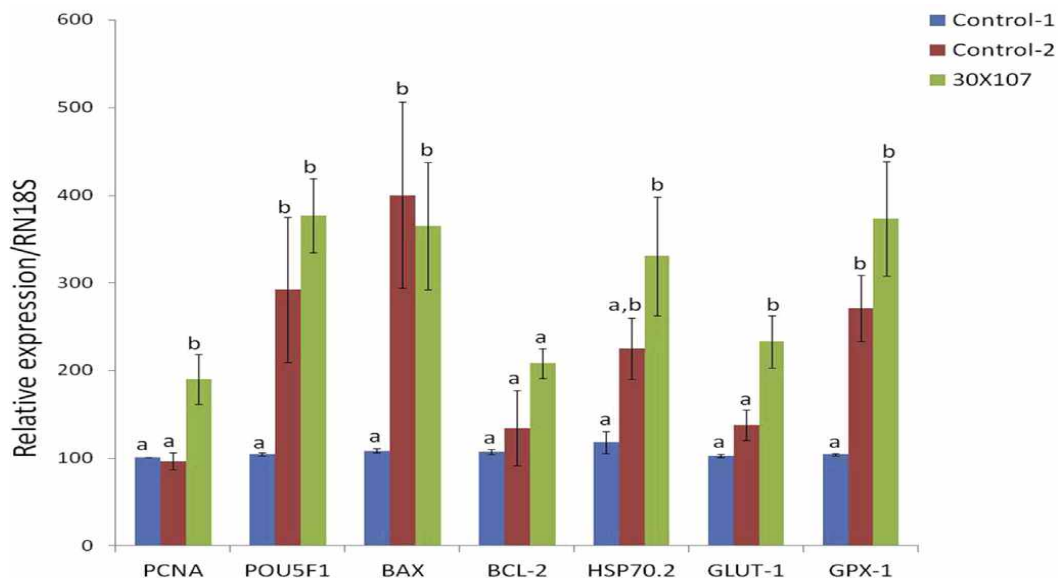
→ 자궁 생체 외 모델을 사용해 ex vivo 상태에서 심부이식한지 이틀 후, 수정란의 발달 과정에서 항산화작용이 원활히 일어나고 있는지를 확인하기 위하여 4세포기 수정란만 모아 세포 내에 축적된 Glutathione (GSH) 및 Reactive oxygen species (ROS, 활성산소) 수준을 염색으로 확인하였음

→ 세포 내에 축적된 GSH 수준은 대조군뿐만 아니라 다양한 농도의 액상정액을 주입한 모든 처리 그룹에서 유사하게 측정되었지만, 세포 내 ROS 수준은 대조군 대비 ex vivo 실험군 모두 (7.5×10^7 개/ml, 15×10^7 개/ml, 30×10^7 개/ml의 농도로 액상정액 주입) 에서 유의적으로 증가하는 것을 확인하였음

→ 이러한 결과는 심부주입기 사용 자체에서 비롯된 것이 아닌 ex vivo 실험의 한계점으로 해석이 되며, ex vivo 수정 및 배양 과정에서 세포의 생체활성 조건이 맞지 않아 항산화기전이 원활히 이뤄지지 못한 것으로 추측됨



돼지의 4세포기 수정란에서의 GSH & ROS 수준 측정



Real-time PCR을 통한 유전자 발현 패턴 분석

→ 이후, Real-time PCR을 통한 유전자 발현 분석 결과에서도 마찬가지로 apoptotic factor인 BAX는 대조군 보다 30×10^7 개/ml의 정액 주입 그룹에서 유의적으로 발현량이 증가하는 것을 것으로 확인되었고, anti-apoptotic factor인 BCL-2의 발현량은 유의적으로 감소하는 패턴을 보였음

→ 대신 배아 발달능을 확인할 수 있는 인자인 GLUT-1과 GPX-1의 발현 또한 *ex vivo* 실험군에서 유의적으로 증가하는 것으로 보아 *ex vivo* 평가 시스템으로도 충분히 배아 발달까지 확인할 수 있으며 이를 통해 간접적으로 개선된 심부주입기의 기능성 또한 평가해 볼 수 있었음

(2) 심부주입기 부품 안정성 평가

(가) 액상정액을 활용한 제외 수정률 평가 및 배아 발달을 평가

- *In vivo* 평가에 앞서, 도축장에서 공수해 온 돼지 자궁을 이용해 심부주입기의 주요 부품 기능성 평가를 시행하였음

- 먼저 난관 누두부에 성숙란들을 스트로를 사용해 주입한 후, 액상정액을 각각 1×10^7 개/ml, 7.5×10^7 개/ml, 15×10^7 개/ml, 30×10^7 개/ml의 농도로 준비해서 여러 농도의 액상정액을 심부주입기를 통해 각각의 질 내부로 주입시켰음

- 20분간의 체외수정 후 수정란을 회수하여 수정률 평가를 진행한 결과, 일반적으로 사용하는 *In vitro* fertilization (IVF, 체외수정) 실험군 보다 자궁 생체 외 모델 (*ex vivo* model)에서 심부주입기를 사용해 체외수정을 실시했을 때 단정자수정률이 유의적으로 증가하고, 다정자수정률이 유의적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었음

- 심부이식 시에 30×10^7 개/ml 농도의 액상정액을 주입하게 되면 단정자수정률이 유의적으로 향상되는 점을 보아 주입된 정액의 농도가 심부이식에 있어서 주요한 변수가 되는 것을 확인

하였음

Table 2
Effect of different sperm number on sperm penetration after *ex vivo* model fertilization.

Parameter	Sperm number ($\times 10^7$)				
	Control 1	Control 2	7.5	15	30
Number of oocytes transferred	90	120	127	127	127
Number of oocytes recovered	90	89	79	82	73
Penetrated (%) [*]	80.0 \pm 1.7 ^b	73.0 \pm 4.2 ^b	29.7 \pm 4.4 ^a	34.3 \pm 3.2 ^a	44.3 \pm 7.4 ^a
MPN formed (%) ^{**}	87.7 \pm 4.2	98.7 \pm 1.3	87.7 \pm 8.6	95 \pm 7.2	88 \pm 7.2
Monospermy (%) ^{**}	53.7 \pm 6.1 ^a	52.7 \pm 3.7 ^a	82.0 \pm 9.1 ^b	85.2 \pm 3.2 ^b	80.3 \pm 3.9 ^b
Polyspermy (%) ^{**}	33.7 \pm 9.5 ^b	46.0 \pm 3.1 ^b	5.7 \pm 5.7 ^a	9.7 \pm 5.8 ^a	8.0 \pm 4.0 ^a
Efficiency of fertilization (%) ^{***}	43.0 \pm 5.8 ^c	38.3 \pm 2.9 ^{bc}	23.7 \pm 2.3 ^a	29.0 \pm 3.6 ^{ab}	35.0 \pm 4.6 ^{abc}

a, b, c Values with different superscript letters within rows are significantly different ($P < 0.05$).

Data are provided as the mean \pm standard error of the mean.

The experiment was repeated three times.

Abbreviation: MPN, male pronucleus.

Control 1: *in vitro*-matured oocytes were fertilized *in vitro*.

Control 2: Before *in vitro* fertilization, MII oocytes were cultured in the *ex vivo* model for 20 min.

^{*} Percentage of the number of oocytes recovered.

^{**} Percentage of the number of oocytes penetrated.

^{***} Efficiency of fertilization was the percentage of monospermic oocytes from total examined.

실제 자궁 조직을 활용한 심부주입기의 *ex vivo* 평가 및 수정률 평가

Table 3
Effect of different sperm number on embryo development after *ex vivo* model fertilization.

Sperm number ($\times 10^7$)	No. of oocytes		Embryos developed to		Total cell numbers in blastocyst (N) ^{**}
	Transferred	Recovered	2 Cell, n (%) [*]	Blastocyst, n (%) [*]	
Control 1	135	135	92 (69.5 \pm 6.3) ^c	43 (31.7 \pm 4.0) ^b	48.6 \pm 3.9 (17)
Control 2	170	124	91 (74.2 \pm 3.4) ^c	33 (25.7 \pm 4.0) ^b	43.3 \pm 2.1 (10)
7.5	175	131	21 (16.3 \pm 2.6) ^a	10 (7.2 \pm 2.4) ^a	54.7 \pm 4.9 (7)
15	215	132	27 (20.1 \pm 2.7) ^{ab}	14 (9.9 \pm 3.0) ^a	57.0 \pm 3.9 (7)
30	185	131	47 (40.7 \pm 13.4) ^b	32 (26.7 \pm 6.5) ^b	55.1 \pm 8.9 (15)

a, b, c Values with different superscripts within a column differ significantly ($p < 0.05$).

The experiment was repeated four times.

The data represent the mean \pm standard error of the mean.

Control 1: *in vitro*-matured oocytes were fertilized *in vitro*.

Control 2: Before *in vitro* fertilization, MII oocytes were cultured in the *ex vivo* model for 20 min.

^{*} Percentage of recovered oocytes.

^{**} Number of examined blastocysts.

돼지 자궁의 *ex vivo* 모델을 활용한 배아 발달을 증가

- 특히 여러 농도의 정액 처리군 중에서 30×10^7 개/ml의 액상정액을 사용했을 때, 대조군과 가장 유사한 수준으로 배아 발달이 진행되는 것을 확인해 볼 수 있었음
- 따라서, *ex vivo* fertilization을 위한 최적의 정액 농도는 30×10^7 개/ml가 적합한 것으로 판단됨

▶ 이식기 내관 관류 전 • 후 정자의 생존성 및 운동성 평가

- 심부주입기 내관 관류 전 • 후 정자의 운동성에는 유의적인 차이가 나타나지 않았음

(나) 개선된 동결정액 심부주입기 *iv vivo* 기능평가

▶ 동결정액 심부주입기 시제품 Test

- 발정 동기화된 모돈 및 액상 정액을 활용한 심부주입기 시제품 효율 측정



웅돈의 정액 채취 및 가공 (A), (B) 웅돈의 승가 후 원정액을 추출하는 모습, (C) 원정액 가공과정

→ 먼저, 승가훈련 시킨 웅돈에게서 원정액을 추출한 후, 농장 내에서 알맞게 희석 및 가공

- 심부이식 과정은 다음과 같이 진행하였음

- ① 모돈의 외음부를 티슈로 한번 잘 닦아준 후, 심부주입기 시제품을 개봉함
- ② 멸균된 심부주입기가 바닥에 닿지 않게 주입 헤드부터 조심스럽게 개봉한 후 헤드 및 개구부에 윤활유를 묻혀 모돈의 질 내로 삽입
- ③ 개구부가 자궁경부 말단에 도달하였을 때, 이식관 날개를 시계방향을 회전시켜 자궁경부를 물리적으로 개방
- ④ 자궁경부가 개방되면 이식관 삽입을 멈추고 카테터 주입 손잡이를 사용해 카테터 헤드를 전진시킴
- ⑤ 정액 주입구가 자궁각 상단에 도달하면 이식 손잡이를 이식관 말단에 체결시켜줌
- ⑥ 활성화된 액상정액을 주입구를 통해 자궁각 내로 넣어줌
- ⑦ 정액 주입이 완료되면 역순으로 카테터를 당겨 자궁경 최하단에 위치시킴
- ⑧ 이식관 날개를 시계 반대방향으로 회전시켜 개방된 자궁경부를 닫아준 후 심부주입기를 회수함



액상정액을 이용한 심부이식 인공수정 과정 (A) 모돈의 외음부를 티슈로 닦아주는 모습, (B) 심부주입기 준비, (C) 심부주입기 주입헤드 끝부분에 윤활유 코팅, (D)-(E) 심부주입기 삽입, (F) 액상정액 주입

- 모돈의 질 내부에 심부주입기를 직접 삽입하여 심부주입기 사용 시 현장에서 발생하는 문제점을 파악하였고, 액상정액을 이용한 심부이식법으로 이식 효율 정도를 확인하고자 하였음

- 심부이식 과정 중에 발생한 문제점은 다음과 같음

- ① 액상정액 주입 시, 카테터의 플러그 캡 부위와 수축 튜브 연결 부위에서 정액이 새어나왔음
- ② 내측 카테터의 길이가 너무 길어 심부이식 시에 사용자가 불편함을 느꼈음
- ③ 카테터가 조립된 상태로 말려서 포장돼있기 때문에 실제 사용할 때 카테터가 바닥면에 닿지 않게 유의하면서 작업을 진행하느라 즉각적인 삽입이 어려웠음

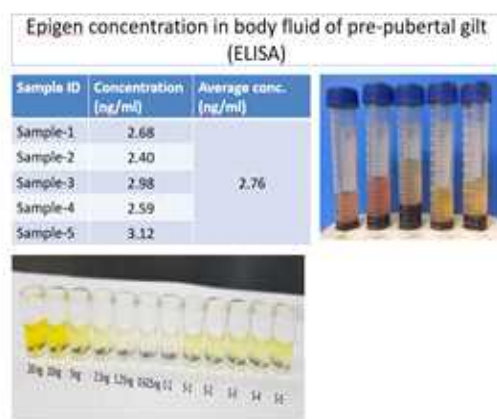
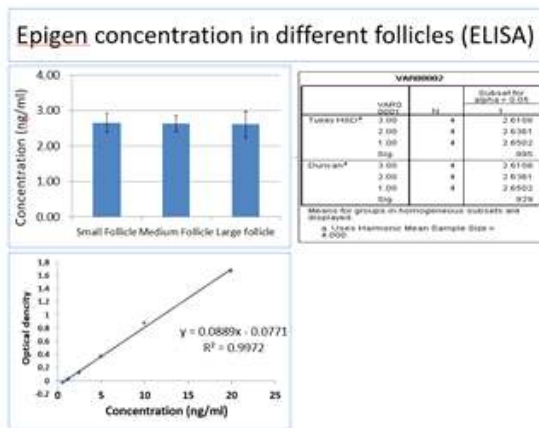
- 이렇게 발생한 문제는 추후 성원메디칼과 협의하여 시제품을 좀 더 보완한 후 다시 테스트해보기로 하였음

- 또한 가능한 한 자궁경관 추벽 깊숙이 삽입하여 심부이식 효율을 높이되 무리하지 않고 좀 더 부드럽게 주입하는 노하우에 대한 심부주입기 사용교육을 농장 내 사용자에게 주기적으로 실시하여 심부이식 효율을 높이하고자 하였음

- 올 7월 중순에 총 4두의 대리 모돈에 심부이식 인공수정을 시행하였고, 4개체 모두 임신 중임

(3) 돼지 체외 배아생산 효율 개선 연구

- ▶ 돼지 난자의 체외성숙 또는 체외배양 배지 내에 Epigen 처리를 통한 배아 생산 효율 개선
 - Epidermal growth factor (EGF, 표피성장인자) family 중 하나인 Epigen은 세포 생존 및 증식과 관련된 대표인자임
 - 돼지 난자의 체외성숙 및 체외배양 시 Epigen의 효과를 확인하기 위해 먼저 난포액 및 혈액 내에 Epigen이 존재하는지를 ELISA를 통해 분석하였음
 - 모돈돈 난소의 난포를 small, medium, large 크기 분류로 나누어 각각의 난포액을 수집한 후 난포액 내의 Epigen 농도를 측정하였는데 난포 사이즈에 따른 Epigen 함량의 유의적인 차이는 나타나지 않았고, 난포액 내에 존재하는 평균 농도는 2.6 ng/ml로 측정됐음
 - 혈액 내에 존재하는 Epigen의 농도를 측정했을 때도 난포액과 유사한 수준인 2.76 ng/ml 정도로 측정되었기 때문에 이후 실험에 사용할 Epigen의 농도는 0, 3, 6, 30 ng/ml로 설정하였음



ELISA 기법을 활용한 돼지 난포액 내에 존재하는 Epigen의 농도 측정

- 체외성숙 배지에 Epigen을 처리하였을 때 핵성숙률에는 유의적 차이가 나타나지 않았지만 IVF 후, 배아 발달능을 평가하였을 때는 6, 30 ng/ml 처리군에서 분할율과 발달율 모두 유의적으로 증가하였음
- 따라서, 체외성숙 배지에 6 ng/ml의 Epigen을 처리하는 것이 IVF 후 배아 발달능을 가장 향상시킬 수 있을 것으로 추측됨

Table-1: Effects of different concentration of epigen on nuclear maturation rate of immature porcine COC during in vitro maturation.

EPIGN con	Total COC/Gw (%)	EWBO (%)	M-I (%)	Ana (%)	Te-I (%)	M-II (%)
Control	254	9 (3.78±1.87) ^a	16 (6.34±1.77) ^a	19(6.85±1.28) ^a	3 (1.01±1.01) ^a	4 (1.53±0.79) ^a
3 ng	276	0 (0.0±0.0) ^b	11 (3.76±1.76) ^{a,b}	16(5.80±1.06) ^a	8 (2.83±1.05) ^a	6 (2.20±0.69) ^a
6 ng	275	2 (0.6±0.40) ^a	2 (0.68±0.68) ^a	16(5.81±1.50) ^a	11 (3.92±1.26) ^a	8 (3.26±1.47) ^a
30 ng	272	2 (0.68±0.44) ^a	4 (1.33±0.99) ^a	13(8.50±1.94) ^a	10 (3.74±1.33) ^a	8 (3.31±0.99) ^a

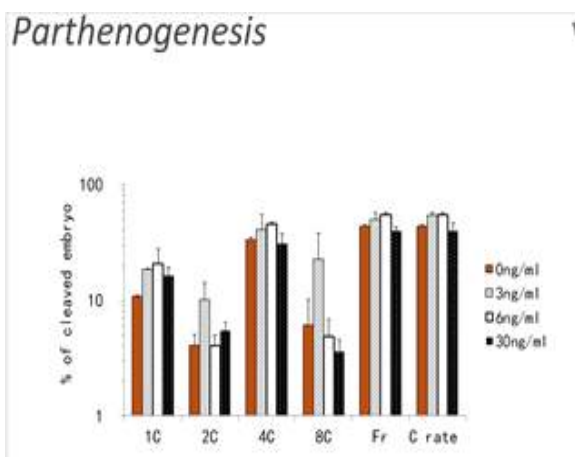
돼지 미성숙란 체외성숙 배지에 Epigen 처리 후 핵성숙률 평가

Table-2: Effects of different concentration of epigen on *in vitro* porcine embryo development during IVM

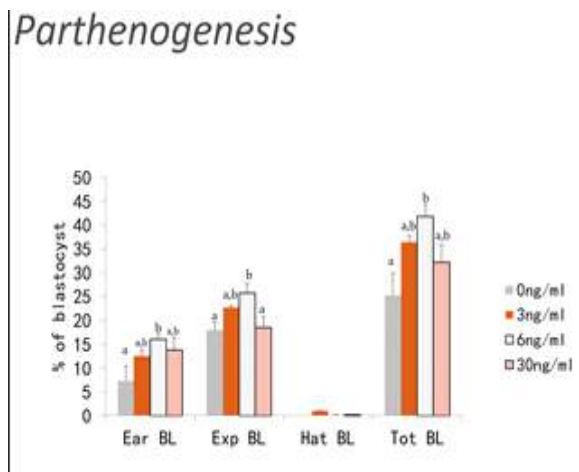
Epigen Treatment (ng/ml)	No. of total oocytes	> 2 cells (%)	Total BL (%)	Total cell number (mean ± SEM)
0	123	65 (51.39±4.02) ^{a,b}	24 (20.60±3.08) ^a	37.29±2.81 ^a
3	126	69 (53.70±5.98) ^{a,b}	28 (22.13±3.94) ^a	37.82±1.63 ^a
6	128	84 (66.00±4.12) ^b	45 (34.91±2.78) ^b	45.35±2.59 ^b
30	141	70 (49.77±11.17) ^a	39 (28.28±2.88) ^{a,b}	43.77±2.38 ^{a,b}

돼지 미성숙란의 체외성숙 단계 시 처리한 Epigen이 IVF 후 배아 발달에 미치는 영향

- 한편, parthenogenesis (PA, 단위생식) 이후 배아 발달 과정에서 Epigen의 역할을 규명하기 위하여 체외성숙 실험에 사용한 것과 동일한 농도 조건의 Epigen을 체외배양 배지에도 처리하여 분할율 및 발달율을 평가하였음
- 체외배양 단계에서 Epigen을 처리하였을 때, 분할율에는 큰 차이가 없는 것으로 나타났지만 대신 6 ng/ml의 Epigen 처리군에서 early, expanded, total blastocyst 생성률이 유의적으로 가장 크게 증가하는 것을 확인하였음
- 따라서, PA 후 체외배양 시에도 6 ng/ml의 Epigen을 처리하는 것이 체외 배아 생산에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 평가됨



체외배양 시 Epigen을 처리하였을 때의 분할율 평가



체외배양 시 Epigen을 처리하였을 때의 배아 발달율 평가

연구개발목표

주관연구기관: 성원메디칼주식회사

- ▶ 시제품 성능 및 안정성 확인
- ▶ 대량생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립
- ▶ 동결정액 심부이식기 사업화

1) 신규 원자재 선정

▶ PETG

- 이전 연구에서 개발된 카테터는 의료용 고분자를 바탕으로 개발이 이루어짐
- ThermoPlastic Polyurethane는 생체적합성 및 세포독성이 안전하다고 입증된 Medical Grade로서 의료기기에 적용하기 적합한 소재임
- 하지만, TPU 소재로 압출 진행 시 가장 큰 문제점은 대량생산하기에 어려움이 있을 뿐만 아니라 소재 비용이 높아 완성된 제품의 단가 또한 높아질 것으로 예상되어 농가에서 사용하기에 힘들 것으로 판단되어짐
- 현재 보유하고 있는 압출기로 압출 진행하게 되면 Tube 압출 속도가 느려서 대량 생산하기에는 효율이 떨어짐

▶ 이와 같은 문제로 인해 신규 원자재 선정

- TPU 소재는 모돈의 난관까지 진입하여 정액을 분출하는 방식으로 유연성이 필수이기에 유연성과 직진성이 가능한 소재를 선정
- 신규로 개발한 카테터는 돼지는 난관까지 진입하는 것이 아닌 자궁 끝에 도달하여 난관의 양방향으로 분출하는 구조로 인해 유연성 보다는 직진성과 탄력이 뛰어난 소재가 필수
- 직진성과 탄력성이 뛰어난 소재를 적용하기 위해 처음으로 ABS 소재를 선정하여 압출 진행. ABS는 기본적으로 경도가 높아 약 180~200℃에서 가공 진행. 조건 확립 후 농장에 Test 의뢰

→ 상품화하기 위해서는 불투명한 소재보다는 투명한 소재를 적용하여 카테터 내부에 정액이 주입되고 있는 것을 확인하기 위해 새로운 소재인 PETG, PCTG를 선정

→ PETG와 PCTG의 차이점은 PCTG의 경도가 PETG보다 약간 더 높음

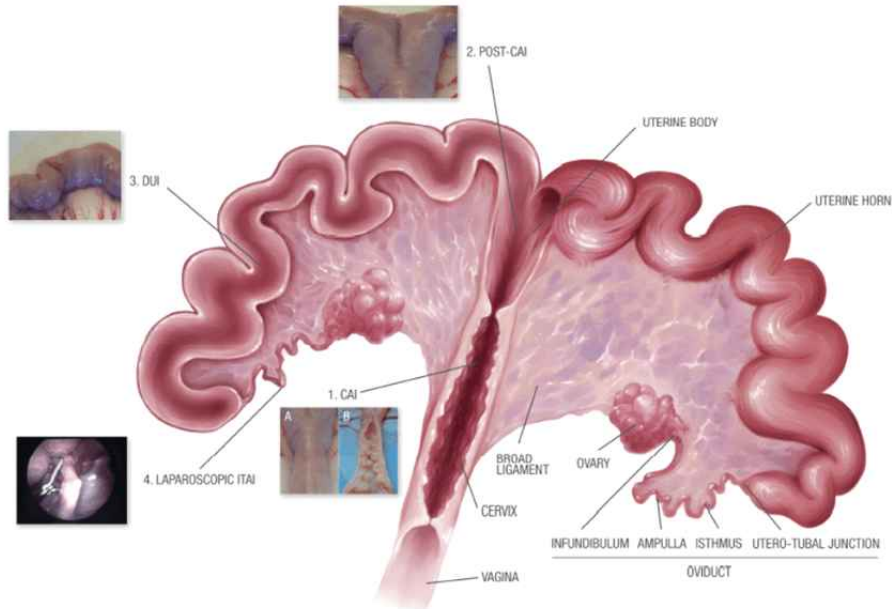
→ 압출하기에는 PETG가 훨씬 좋으며, Medical Grade가 입증된 소재

→ 또한 카테터 압출기가 아닌 수액세트 압출기로 압출하기 때문에 양산의 속도도 빠를뿐더러 원료의 단가도 낮출 수 있어 가격 경쟁력 및 생산성을 크게 확보할 수 있으며, 세포 독성 및 생체적합성이 안전하다고 판단되어 의료기기에 적용하기 적합한 소재로 판단

2) 제품의 규격 재설정

▶ Tube 사이즈 변경

- 기존 제품의 사이즈는 내경 Ø3.35 * 외경 Ø4.10으로 모돈의 자궁경관을 지날 때 경관의 통로가 좁아 카테터가 진입하기 어려움이 있음
- 경산돈의 경우 한 번 출산 경험이 있기 때문에 경관과 질의 통로가 미경산돈보다 약간 크기 때문에 수월하게 진입이 가능



Anatomy of the sow's uterus and sperm deposition sites during AI. The insemination sites are shown in several real images: 1) Cervical AI (CAI) (1A and 1B: external and internal view of the cervix, respectively); 2) Post-cervical AI (Post-CAI) (external view uterine body); 3) Deep intrauterine insemination (DUI) (external view of the uterine horn); 4) Intraoviductal AI (ITAI) (view of the laparoscopic approach of the oviduct).

- Point와 Dies를 제작하여 여러 가지 Ø에 해당하는 Tube 압출하여 지속적인 Test 진행
- Point는 Ø5.4 ~ Ø6.0, Dies는 Ø7.8 ~ Ø8.1 로 Ø0.1 간격으로 제작하여 최적의 사이즈 결정



Point



Dies

- 대량 생산을 위해 Catheter 압출기에서 수액세트 Tube 압출기로 변경하여 압출 진행
- Catheter 압출기는 속도가 느려서 대량 생산하기에 효율이 맞지 않음
- 수액세트 Tube 압출기의 경우 압출 시 시간 당 약 500ea정도 압출 가능



수액세트 Tube 압출기

- 신규 소재 압출 온도 조건표



PETG 압출 온도

- 압출 조건 완료 후 신규 제품의 최종 Catheter 내•외경 규격

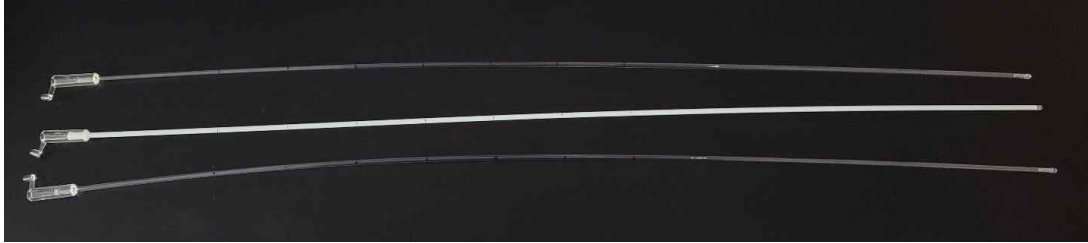
기 준	<p>외경 4.10 내경 3.35</p>
개 선	<p>외경 3.70 내경 2.35</p>

최종 Tube 규격

▶ Tube 길이 변경

- 기존 제품의 길이는 90cm, 120cm, 150cm로 다양한 길이의 제품이 존재하였고, 최종 평균 길이는 100cm로 결정

- 신규 개발 제품은 돼지의 자궁 끝에 도달 후 분출하는 방식으로 35cm부터 100cm까지 다양한 길이로 Test 진행
- 논문과 실제 경산돈의 생식기를 해부학적으로 실측하여 카테터 길이 결정 (협동연구기관인 충북대 연구팀과 협의함)
- 최종 결정된 길이와 두께로 3가지 Type으로 제품 제작



위에서부터 PETG, ABS, PCTG의 소재 별 최종 카테터

▶ 카테터 마킹

- 카테터 삽입할 때 길이 어느 정도 삽입되었는지 확인하기 위해 5cm 간격으로 마킹
- 40cm ~ 60cm 까지 마킹



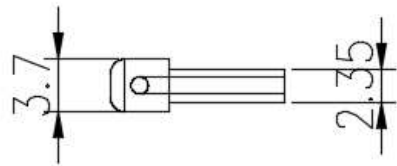
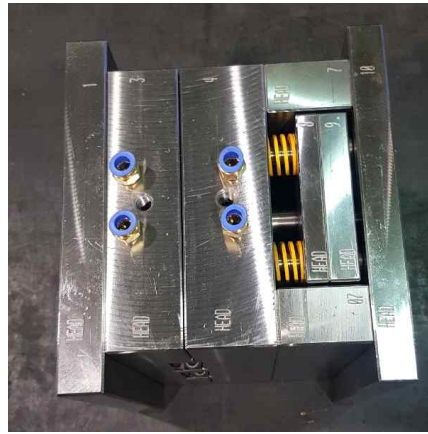
카테터에 5cm 간격으로 마킹한 제품

- 현재 보유하고 있는 인쇄기에서 5cm 간격으로 마킹 가능한지 검토 예정
- 마킹 가능 시 인쇄기관 신규 제작하여 대량 생산 시 수작업이 아닌 자동화로 마킹 작업 진행

(3) 금형 제작

▶ Head 신규 금형 제작

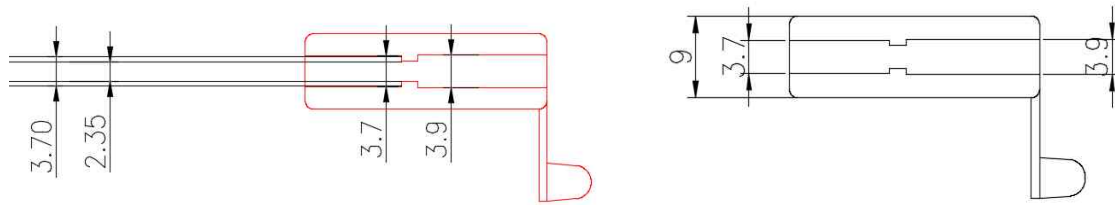
- 신규 개발 제품은 기존 catheter의 사이즈보다 줄었기에 Head의 금형을 신규로 제작 진행
- Catheter의 내경이 Ø2.35로 최종 결정 되었으며, 내경에 부착되기 위해 Head의 치수를 Ø2.35로 설계하고 정액분출부는 Ø3.7로 catheter의 외경과 동일하게 설계. 금형 사출 후 수축률로 인해 약 Ø0.01정도 줄어듦. 그로인해 조립 시 수월하게 조립이 가능함



▶ Plug cap 신규 금형 제작

- 기존 사용하던 플러그 캡은 부착 부분이 catheter의 내측에 들어가지 않아 새로운 디자인으로 신규 금형 제작 진행
- Catheter가 플러그 캡 내에 삽입될 수 있도록 catheter 외경에 맞춰 Ø3.7로 설계하고, 정액 팩 주입구(Ø3.9 부분)는 정액 주입 후 역류하지 않도록 뚜껑 역할을 할 수 있도록 막아줄 수 있도록 설계 진행





- Plug cap의 가운데 라인은 catheter를 삽입 후 뚜껑 부의 위치까지 넘어가지 않도록 방지하는 방지턱 역할

(4) 시제품 성능 및 안정성 확인

▷ 성능시험

실제 동물용 의료기기 인허가에 필요한 시험항목인 인장강도 및 용출물 실험을 공인인증기관에 의뢰하여 진행. 이전 제품과의 성능 비교를 위해 유량 시험을 통해 개선된 시제품의 성능을 비교하고자 함.

시험항목	기준
인장강도 시험	정액 투여관의 각 연결부위를 세로 방향으로 15N 이상의 힘을 가하여 15초 동안 잡아당길 때, 손상되어서는 안된다.
용출물 시험	농림축산검역본부 고시 제2015-07호, 동물용의료기기 기준 규격을 따름 (pass)
유량 시험	기존 제품대비 몇 % 개선하였는가를 유량시험 테스트를 통해 비교.

(가) PETG Catheter 성능

■ 시험명 : 인장강도

모델명	기준	결과
ET-PETG (201019)	정액 투여관의 각 연결 부위를 세로 방향으로 15 N 이상의 힘을 가하여 15 초 동안 잡아당길 때, 손상되어서는 안된다.	기준에 적합.

■ 시험명 : 유량

모델명 (Lot No.)	기준	No.	결과 (mL)
ET-PETG (201019)	ISO 10555-1: 2013, Annex E Determination of flowrate through catheter 에 의하여 시험할 때, 유량은 — 이상이어야 한다.	1	182.40
		2	180.37
		3	181.85
		평균	181.54

■ 용출물

시험항목	시험기준	시험결과	판정
성상	무색투명	무색투명	P
pH	1.5 이하	0.48	P
과망간산칼륨환원성물질	소비량의 차 2.0 mL 이하	0.24 mL	P
증발잔류물	잔류물의 차 1.0 mg 이하	0.04 mg	P
자외가시부흡수스펙트럼	0.1 이하	0.010	P
중금속	비교액보다 진하지 않아야 한다.	비교액보다 진하지 않음.	P

* P : Pass, F : Fail, N/A : Not applicable

(나) PCTG Catheter 성능

■ 시험명 : 인장강도

모델명	기준	결과
EC-PCTG (201019)	정액 투여관의 각 연결 부위를 세로 방향으로 15 N 이상의 힘을 가하여 15 초 동안 잡아당길 때, 손상되어서는 안된다.	기준에 적합.

■ 시험명 : 유량

모델명 (Lot No.)	기준	No.	결과 (mL)
EC-PCTG (201019)	ISO 10555-1: 2013, Annex E Determination of flowrate through catheter 에 의하여 시험 후 유량을 기록한다.	1	196.16
		2	199.66
		3	196.84
		평균	197.55

■ 용출물

시험항목	시험기준	시험결과	판정
성상	무색투명	무색투명	P
pH	1.5 이하	0.44	P
과망간산칼륨환원성물질	소비량의 차 2.0 mL 이하	0.33 mL	P
증발잔류물	잔류물의 차 1.0 mg 이하	0.02 mg	P
자외가시부흡수스펙트럼	0.1 이하	0.009	P
중금속	비교액보다 진하지 않아야 한다.	비교액보다 진하지 않음.	P

* P : Pass, F : Fail, N/A : Not applicable

(다) ABS Catheter 성능

■ 시험명 : 인장강도

모델명	기준	결과
ET-ABS (201019)	정액 투여관의 각 연결 부위를 세로 방향으로 15 N 이상의 힘을 가하여 15 초 동안 잡아당길 때, 손상되어서는 안된다.	기준에 적합.

■ 시험명 : 유량

모델명 (Lot No.)	기준	No.	결과 (mL)
ET-ABS (201019)	ISO 10555-1: 2013, Annex E Determination of flowrate through catheter 에 의하여 시험 후 유량을 기록한다.	1	184.04
		2	186.38
		3	185.20
		평균	185.21

■ 용출물

시험항목	시험기준	시험결과	판정
성상	무색투명	무색투명	P
pH	1.5 이하	0.20	P
과망간산칼륨환원성물질	소비량의 차 2.0 mL 이하	0.47 mL	P
증발잔류물	잔류물의 차 1.0 mg 이하	0.01 mg	P
자외가시부흡수스펙트럼	0.1 이하	0.018	P
중금속	비교액보다 진하지 않아야 한다.	비교액보다 진하지 않음.	P

* P : Pass, F : Fail, N/A : Not applicable

▷ 안정성 시험

안정성 테스트 확인을 위해 세포독성 실험을 공인인증기관에 의뢰하여 진행.

- ISO 10993-5:2009, Test for in vitro cytotoxicity(식품의약품안전처고시)

(가) PETG Catheter 세포독성

Table 1. 정성적 평가

군	Well No.	Lysis (%)	Rounding (%)	Cells Without Intracytoplasmic Granules (%)	Grade
시험군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
공시험액	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
음성대조군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
양성대조군	1	100	100	100	4
	2	100	100	100	4
	3	100	100	100	4

(나) PCTG Catheter 세포독성

Table 1. 정성적 평가

군	Well No.	Lysis (%)	Rounding (%)	Cells Without Intracytoplasmic Granules (%)	Grade
시험군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
공시험액	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
음성대조군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
양성대조군	1	100	100	100	4
	2	100	100	100	4
	3	100	100	100	4

(3) ABS Catheter 세포독성

Table 1. 정성적 평가

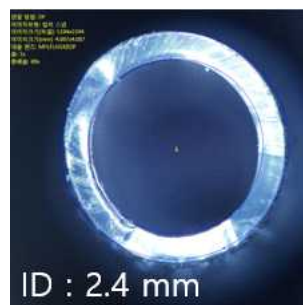
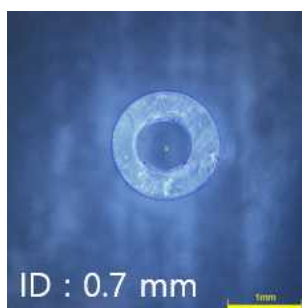
군	Well No.	Lysis (%)	Rounding (%)	Cells Without Intracytoplasmic Granules (%)	Grade
시험군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
공시험액	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
음성대조군	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
양성대조군	1	100	100	100	4
	2	100	100	100	4
	3	100	100	100	4

■ 내부 품질 시험

▷ 1세대 심부주입기

기존 심부주입기에서 튜브의 ID, OD 변경과 브레이딩 PPI 변경을 통해 개선된 제품으로 유량 비교 Test 진행

- 1) 기존 medel = Tube : 24.8g / 수축튜브 포함 : 33.9g
- 2) 개선 model = Tube : 4.0g / 수축튜브 포함 : 10.3g



기존 모델의 경우 경산돈 대한 정확한 해부학적 자료가 없어서 인체용 카테터와 비슷한 ID, OD로 설정하여 진행
이번 과제를 통해 해부학적으로 정확하게 검토하여 경산돈 자궁경관의

크기를 통해 사이즈를 개선하며 유연성을 높이기 위해 Tube의 두께도 얇게 압출

3) 포도당 5% 분사 Test

실제 인체용으로 사용되는 포도당으로 분사 Test 진행



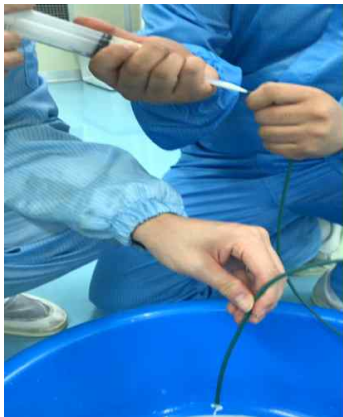
중력에 의한 분사



실제 농가 사용법 분사

4) Milk shake 분사 Test

점도가 높은 음료인 Milk shake를 구매하여 분사 Test 진행



5) Hydrophilic coating 용액 분사 Test

점도가 가장 높은 코팅 용액을 사용하여 분사 Test 진행



■ 결론

점도의 크기 : 포도당 5% < Milk shake < Hydrophilic coating 용액
 점액의 분사량 측정 결과

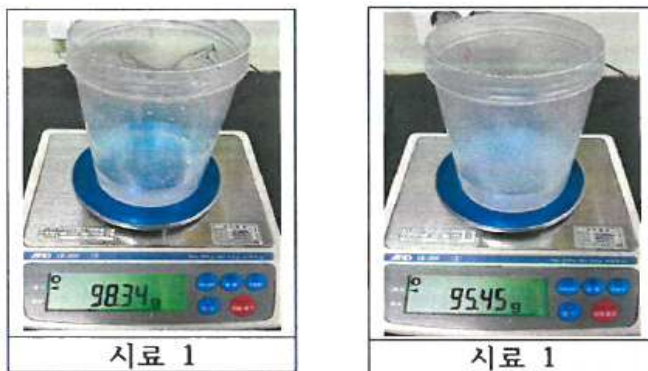
포도당	Milk shake	코팅 용액
1.8 ml / s	1.8 ml / s	1.0 ml / s

기존 Model의 경우 0.3ml/s로 개선된 제품이 기존 제품보다 약 6배 정도 유량이
 많게 분사되었다는 것을 확인함

▷ 2세대 심부주입기

PCTG, PETG 샘플을 각 0.1Mpa 압을 통해 약물 주입 시 10초 동안 유량 배출 시험
 Tube 원재료 변경에 따른 약물 주입 시 동일한 압력과 시간동안의 성능 비교 시험

- 1) PCTG = 98.34g
- 2) PETG = 95.45g



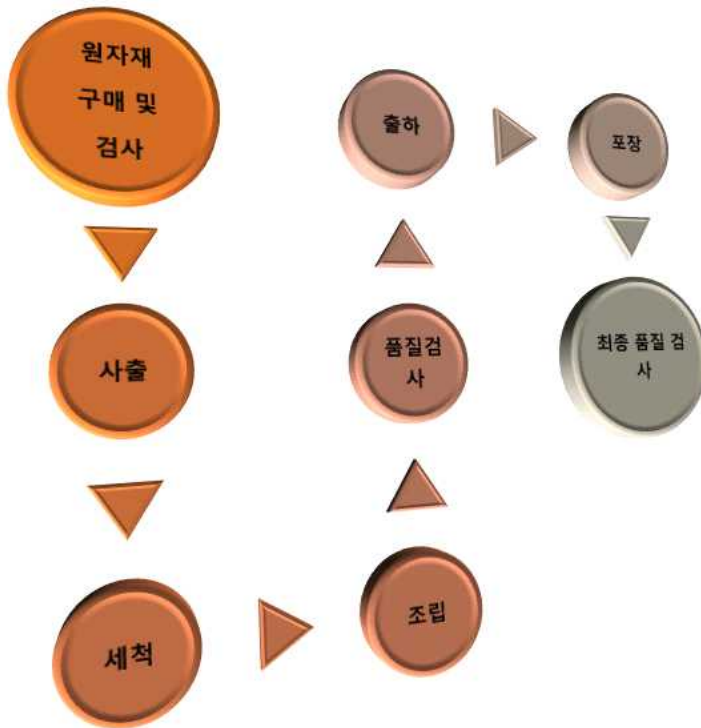
* 타사 제품 유량 Test 결과 87.02g 으로 PCTG는 11.32g, PETG는 8.43g 더 많은 유량을
 배출하였음을 확인함

따라서, 타사 제품에 비해 동일한 압력과 시간동안 더 많은 양을 주입할 수 있음
 PCTG 소재가 PETG보다 유량은 더 많이 배출하였으나 PETG로 소재를 결정한 이유는,
 PCTG보다 PETG 소재가 압출 시 수월하게 압출이 가능
 (PCTG는 압출 시 소재가 녹지 않는 현상이 발생 - 압출 온도를 높여도 동일)

- 3) 두 샘플의 가속노화 시험을 1주일 진행하였으나 소재에 변화는 없었음을 확인

(5) 대량 생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립

- 제조공정 프로세스



- 표준화 공정 확립

- ① 원자재 구매 및 검사 : 안정성 확보, 원자재(원료) 구입 및 자재검사 기준에 따라 입고 검사 실시
- ② 사출 : 부품 사출 및 성형 가공
- ③ 세척 : 초음파 세척으로 각종 이물질 제거
- ④ 조립 : 각 사출물의 연결부위를 조립
- ⑤ 품질검사 : 정해진 규격 및 치수 만족 여부를 검사
- ⑥ 최종품질검사 : 최종품질검사 실시 및 외관 상태 검사
- ⑦ 포장 : 멸균 포장지 및 종이박스로 포장 후 표시사항을 기재
- ⑧ 출하 : 생산기록과 시험기록을 점검하여 합격 제품만을 출고

공정 번호	공정흐름도	공정명	설비/계측기	설 명	관리분담	이상 발생시 조치 사항	수행 장소
1	1	원부자재 입고	지게차 육안 검사	PET6, 헤드, Plug cap 등을 구매 및 외주관리절차서(SIM-OP-704)에 따라 원부자재를 구매 한다.	생산	업체통보 및 조치	자재창고
2	2	수입 검사	시험 장비 육안 검사	입고된 원자재의 외관 및 종류, 화학적 성질에 이상이 있는지 검사 및 시험관리 절차서(SIM-OP-804)의 수입검사기준에 따라 샘플링 검사를 실시한다.	Q.C	업체 통보 및 반품	
3	3	압출	압출기	작업표준서에 따라 압출기에 카테터 튜브에 대한 다이스/포인트를 설치하고 온도 조건을 확보한 후 압출한다.	생산	재가공 및 폐기	클린룸
4	4	압출 검사	시험 장비 육안 검사	검사 및 시험관리 절차서(SIM-OP-804)의 사출검사기준에 따라 압출 성형 검사 시트를 작성하여 생산일, 시간당 검사, 부적합 사항 등의 내용을 기재하며 검사한다.	Q.C	부적합품 격리 부적합처리절차	Q.C실
5	5	분당 작업	접착제	압출 완료된 Catheter에 분당하며 한쪽에는 입고된 Head와 반대쪽에는 입고된 Plug cap을 분당한다.	생산	재가공 및 폐기	클린룸

6	6	공정 검사 시험 장비 육안 검사	공정품에 대해 이상이 있는지 검사 및 시험관리 절차서(SIIM-QP-804)의 공정검사 기준서에 따라 검사한다.	Q.C	부적합품 격리 부적합처리절차	Q.C실	
7	7	포장/라벨 및 표시기재	라벨기 포장기	포장 밀봉 상태와 포장지, 라벨에 의뢰기기 표시기재 사항이 적합한지 확인한다.	생산	수정 요청 및 재포장 클린룸	
8	8	멸균 (EO Gas)	멸균기	포장된 제품은 멸균 작업표준서에 따라 EO 가스 20%, 탄산가스 80% 함량으로 멸균을 진행한다.	생산	부적합품 격리 부적합처리절차 멸균기	
9	9	출하 검사	시험 장비 육안 검사	검사 및 시험관리 절차서(SIIM-QP-804)의 출하검사 기준서에 따라 멸균 완료된 제품에 대해 시료를 채취해 검사를 진행한다.	Q.C	부적합품 격리 부적합처리절차	자재창고
10	10	제품 출하	지게차 육안 검사	취급보관창고관리 절차서(SIIM-QP-712)에 따라 주문서에 형명, 품명, 규격, Lot, 수량을 작성하여 완제품을 출고한다.	생산	반품 및 재출하	

→ 소재 구매, 제조 방법 및 조건 설정, 현장 테스트를 통한 제조시스템 개선 및 고정도 확정하여 표준화 확립

- 작업 현황 분석, 작업 단계 분석, 제조유연성분석(Tact/Lead time), 워크샘플링 분석, 작업량 균형분석, 라인운영 및 애로공정분석, 현장 낭비개선 등을 통한 작업개선과 제조시스템의 효율 향상 방안 모색 예정

▶ 출하검사 관리

- 제품 출하 검사 및 기록 관리를 통해 최종 검사가 완료된 LOT를 대상으로 출하직전 제품 품질의 상태를 점검


출하검사 성적서										규정승인					
품명	인공수정용 주입기					모델명	SW-D11-GS-36								
멸균일자	20	년	월	일	멸균공정 기록번호		불량수량								
검사일자	20	년	월	일	Lot No.		LOT 수량		검사자		인)				
검사 방법	1. 전수검사 2. 샘플링 검사			3. 체크 검사 [비파괴검사 : n=3, 파괴검사 : n=1] 4. 기타 []											
검사항목	기준값					검사 방법	샘플 수량	검사결과					판정		
	X1	X2	X3	X4	X5			적합	부적합						
1	외관	독안으로 확인 시 아물 및 부들부들 누락이 없어야 한다.					1, 2, 3, 4	###							
2	치수	NO	검사 항목	기준값 (mm)	최소	최대	1, 2, 3, 4	3							
		1	카테터 튜브	700.0	680.0	720.0	1, 2, 3, 4	3							
		2	헤드	12.0	11.5	12.5	1, 2, 3, 4	3							
	3	플러그핀	30.0	29.0	31.0	1, 2, 3, 4	3								
3	기밀도	연결부에 누설이 없어야 한다.					1, 2, 3, 4	1							
4	인장강도	15초 동안 15N 이상 견뎌야 한다.(N)					1, 2, 3, 4	1							
5	실링상태	독안으로 확인 시 실링이 깨끗해야 한다.					1, 2, 3, 4	###							
6	표시사항	제품표준서 표시사항에 따라 확인할 때 적합하여야 한다.					1, 2, 3, 4	###							
							검사결과 : V, 적합, X, 부적합					판정 : 해당없음			
비고 :										최종 판정					

▶ 심부주입기의 사업화


- 농가의 수가 많은 지역을 대상으로 우선 샘플 배포
- 동물의료기자재 유통을 전문적으로 하고 있는 대리점을 우선 접촉하여 개발 제품에 대한 Pre-marketing과 함께 해당 대리점과 협력 예정



ET Catheter
Embryo Transfer Catheter

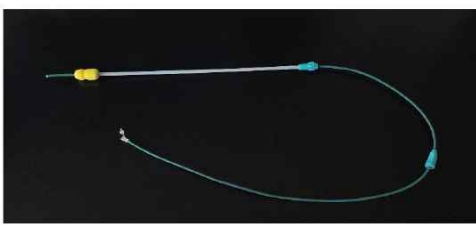


정액주입기



NO	모델명
ET-1	NETCA70 - 총길이 70cm

심부주입기



NO	모델명
ET-2	ETCA100 - 총길이 100cm
ET-3	ETCA120 - 총길이 120cm
ET-4	ETCA70 - 총길이 150cm

충청북도 청주시 흥덕구 강북면 대성동 190-190
 (28174) 199-199 Saesongjibyeon-ro, Gangbuk-myeon, Cheongbuk-gu, Cheongju-si, Chungbuk-Republic of Korea
 TEL : +82-(43)-232-6474 FAX : +82-(43)-232-6425 E-mail : overseas@swmed.co.kr

그림. ET Catheter 1세대 2세대 카탈로그

▶ in vivo 실험을 통한 동결정액 심부이식기의 생물학적 안정성 및 임상적 성능 검증

(1) 농장에서 직접 가공한 정액을 사용한 2세대 심부주입기 *in vivo* 기능평가 및 2세대 심부주입기로 인공수정한 후에 태어난 자돈의 관리



그림. 동결정액 심부주입기 시제품을 이용한 *in vivo* 실험 결과

- 돼지의 일반적인 인공수정 기법은 정액을 자궁경까지 주입하는 것이 특징이나 심부주입법은 정액을 자궁체 또는 자궁각 상단 2/3 지점까지 주입하기 때문에 정액이 역류될 확률이 적으며, 수정시간이 단축되는 이점이 존재함
- 이러한 심부주입의 이점에도 불구하고, 기존의 심부주입기는 내부카테터가 모돈의 자궁각 상단까지 깊숙이 진입하기 때문에 사용자의 숙련이 요구되고 위생도가 높아야 하기 때문에 현장에서 오염이 최소화되는 방향으로 설계되어야 했음
- 1차년도에 수행한 심부주입기 시제품 성능 평가에서 문제가 되었던 부분들을 해결하기 위하여 농장 내 사용자들을 대상으로 심부주입기 사용교육을 추가 시행했으며, 미경산돈의 생식기를 실측하여 내측카테터의 평균 길이를 100 cm로 정하고, 카테터의 디자인을 신규 제작하여 실사용자의 조립이 용이하도록 개선하였음
- 본 연구팀이 개발한 심부주입기 전용 사용자 가이드라인은 현재 제작 중에 있으며, 송백농장 이외의 여러 농가를 대상으로 한 심부주입기 사용교육 및 성능 평가도 추가로 시행하려고 하였으나 현재 전 세계적인 감염병 (아프리카 돼지열병 및 COVID-19)의 확산으로 인하여, 일차적으로 협력농장인 송백농장에서 모든 4마리를 대상으로 심부주입 인공수

정을 실시하였음

- 본 연구팀이 개발한 심부주입기의 이식효율 및 수태율 증진 등의 효과를 구체화할 수 있는 객관적인 데이터는 아직 부족한 실정이나, 모든 4마리를 대상으로 한 심부이식 실험 결과 복당 평균산자수는 13.25두로 측정되었음. 이는 유럽 선진국 기준치인 복당 평균산자수 약 15두 (Armando Occon *et al.*, 2019) 수준까지는 못 미치지만 국내 복당 평균산자수 11.09두 (2019~2020 한돈팜스 전국 한돈농가 전산성적 보고서 참조) 수준 보다는 훨씬 향상된 결과를 얻었음
- 실제 실험 농가의 모든의 직전 산자수 대비 1~2두 생산성 효과를 확인하였으며(동일 환경, 동일 모돈, 동일 사용자), 과제 종료후에도 추가적으로 연구를 진행 중에 있음 추가 연구 진행시 실사용 시간의 분석을 통해 편의성의 효과를 확인하며, 모든의 종별 평균 산자수에 대한 분석을 추가로 진행할 예정임
- 또한, 본 심부주입기를 대규모 축산 농가에서 사용하게 되면 인공수정 시간이 보다 감축되고 수태율이 증진될 수 있으므로 국내의 양돈 생산성 확대에도 기여할 수 있을 것임. 향후에는 심부주입기의 품질 개선뿐 만 아니라, 자궁경까지만 정액을 주입하는 일반적인 인공수정 방식보다 자궁각 상단까지 정액을 주입하는 심부주입 인공수정법을 활용하기 불편하다는 기존 축산 농가의 인식을 개선하기 위하여 **표준화된 심부주입기 사용 가이드라인**을 정립하고 **양돈 농가 내 실사용자 대상 사용교육**을 정기적으로 시행할 예정임
- 따라서, 본 연구팀이 개발한 동결정액 심부주입기는 생물학적 안정성이 검증되었으며 국내 양돈생산성 증대 및 농가의 수익 창출을 유도할 수 있음

(2) 모든의 생식기 평균 크기 측정

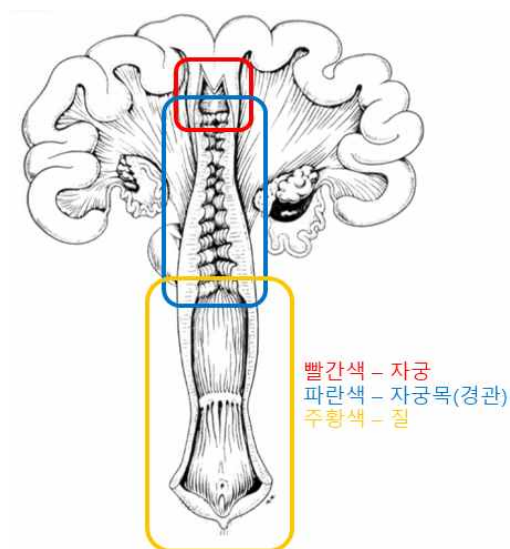
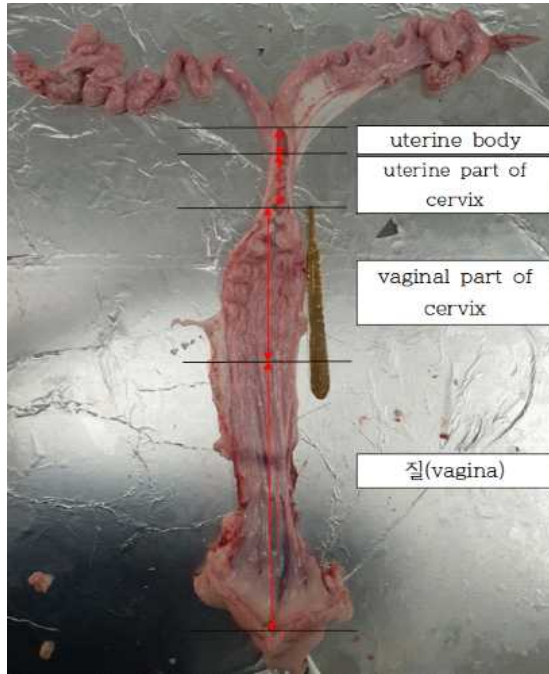
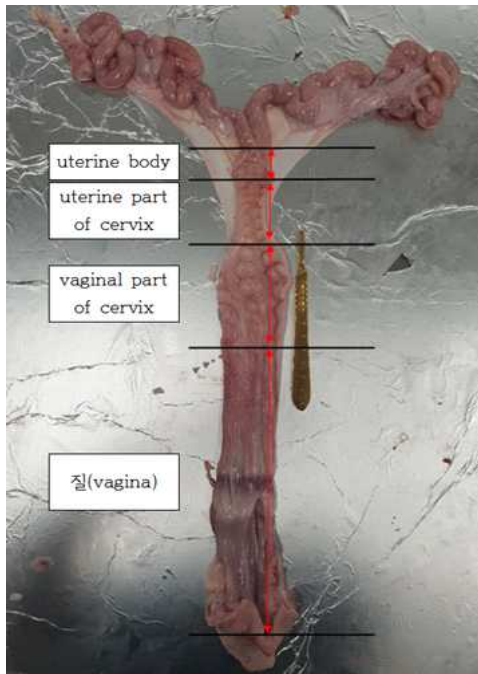


그림. 모든의 생식기 모식도

- 돈체친화적인 카테터를 제작하기 위해서는 모든의 실제 생식기 내 구조물들의 크기를 해부학적으로 실측해 볼 필요가 있음



- 도축장에서 공수해온 40두의 모든 생식기 길이를 측정한 결과, 평균적으로
- 질 (vagina) : 18.8cm (± 2.2 cm)
- 자궁경부의 질 쪽 (vaginal part of cervix) : 11.3cm (± 1.9 cm)
- 자궁경부의 자궁 쪽 (uterine part of cervix) : 4.5cm (± 1.4 cm)
- 자궁체 (uterine body) : 2.5cm (± 0.4 cm)
- ※ 모든 생식기의 평균적인 총 길이는 약 31.2cm ~ 43cm로 측정됨

vagina	vaginal part	uterine part	uterine body
21.5	11	6.1	1.8
22	11.8	6.2	1.5
22	11.5	2	1.7
17.5	10.5	4	1.8
17.4	10.8	4.4	1.4
17.8	10.2	4.3	1.5
19.5	11.5	3.5	2.3
19.8	11.2	4.7	2.3
19	11	4.1	2.3
17.8	11.6	5.2	2.8

vagina	vaginal part	uterine part	uterine body
17.2	11.7	5.3	2.9
17.3	11.9	5	2.1
17.8	11.5	5.5	2.3
17.5	11.4	5.8	2.3
17.1	11.5	3	2.3
20.8	12.7	4.3	3.5
20.2	12.8	4.3	3.4
20.4	12.9	4	3
18.8	11.8	5.1	2.5
18.2	11.7	5.2	2.7

vagina	vaginal part	uterine part	uterine body	vagina	vaginal part	uterine part	uterine body
18.5	11.5	5	2.8	16.8	13.5	2	2.7
17.2	13.8	5.5	2.2	16.8	13.5	4.2	2.9
17.2	13.5	5.3	2.3	16.5	13	3	2
17.2	13.5	5.6	2.5	19.5	10.8	6	2
18.5	9.6	3.5	2.5	19.2	10.8	4.2	2.7
18.5	9.8	3.8	3.7	19.8	10.5	2	2
18.5	9	3.5	3.7	20.4	9.2	5.7	2.5
18.8	9.4	6	2.5	20.5	9.5	3	3.7
18.9	9.5	5.8	2.1	20.8	9.5	4.2	2.5
18.8	9.5	5.7	2.5	19.8	13	3.5	3.5

- 최종 평균 길이

vagina	vaginal part of cervix	uterine part of cervix	uterine body
18.8	11.3	4.5	2.5

- 분산 평균 길이

vagina	vaginal part of cervix	uterine part of cervix	uterine body
2.2	1.9	1.4	0.4

- 위의 실험결과를 토대로 카테터의 튜브 길이를 70cm 정도로 여유 있게 설정해서 디자인 하는 것을 성원메디칼 측에 제안하였음

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

가. 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

● 1차년도

세부과제명	세부연구목표	달성도 (%)	연구개발 수행내용
<제1세부> 심부주입기 성능 개선 및 제조 공정 효율화	원자재 선정	100	<ul style="list-style-type: none"> 세포 독성 및 생체적합성이 안정하다고 입증된 Medical Grade 소재 확보
	동결정액 심부주입기 성능 개선	100	<ul style="list-style-type: none"> 신규 다이스, 포인트 제작 신규 소재로 튜브 압출 조건 확립 브레이딩 작업 조건 확립
	제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대	100	<ul style="list-style-type: none"> 주입 손잡이 개선 정액 주입구 플러그 캡으로 개선 외측 Catheter 스펀지 형상 변경 포장지 개선
<제1협동> in vivo 실험을 통한 생물학적 안정성 및 임상적 성능 입증	개선된 주입헤드의 배지 압출량 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> 실제 자궁의 해부학적 분석을 통해 ex vivo 평가 진행
	심부주입기 부품 안정성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> 액상 정액을 활용한 체외 수정률 평가 및 배아 발달을 평가
	이식기 내관 관류 전·후 정자의 생존성 및 운동성 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> 심부주입기의 내관 관류 전·후 정자의 운동성에는 유의적인 차이가 나타나지 않음
	개선된 동결정액 심부주입기 in vivo 기능 평가	100	<ul style="list-style-type: none"> 동결정액 심부주입기 시제품 Test 돼지 체외 배아 생산 효율 개선 연구

● 2차년도

세부과제명	세부연구목표	달성도 (%)	연구개발 수행내용
<p><제1세부> 대량 생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립</p>	신규 원자재 선정	100	<ul style="list-style-type: none"> PETG 소재 개발 대량 생산을 위한 최적의 소재 및 기존 TPU 소재보다 저렴
	제품의 규격 재설정	100	<ul style="list-style-type: none"> 기존 1세대 제품과는 다른 저가형 2세대 제품 개발 Tube 사이즈, 길이 변경 압출 조건 재설정 카테터 마킹
	사업화를 위한 표준화 공정 확립	100	<ul style="list-style-type: none"> 제조공정 프로세스 표준화 공정 확립 출하 검사 관리 심부주입기 사업화
<p><제1세부> 2세대 심부주입기 제작 기술 개발 및 상품화</p>	심부주입기 재설계	100	<ul style="list-style-type: none"> 심부주입기 주입헤드 설계 심부주입기 정액주입부 플러그 캡 설계
	심부주입기 제작을 위한 금형 설계 및 제작	100	<ul style="list-style-type: none"> 헤드 금형 제작 플러그 캡 금형 제작
<p><제1협동> 2세대 신규 제품 in vivo 실험을 통한 생물학적 안정성 및 임상적 성능 입증</p>	2세대 심부주입기 in vivo 기능평가	80	<ul style="list-style-type: none"> 농장에서 직접 가공한 정액을 사용하여 2세대 심부주입기 in vivo 기능평가 2세대 심부주입기로 인공수정 Test 임신은 하였으나 출산은 하지 않음

구분	기존제품	개선제품	수입제품
멸균	○	○	X
품목허가	○	○	X (공산품으로 수입하여 사용하는 경우가 많음)
제품안전성	성능 및 생물학적 안정성 확보	성능 및 생물학적 안정성 확보	자료 없음
장점	<ul style="list-style-type: none"> · 자궁뿔 상단까지 이식헤드 진입 가능하여 수정 확률을 높임 · 심부이식기의 부품을 선별적으로 사용할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> · 해부학적 구조에 따라 사용가능 (카테터 길이, 부품 디자인 변경) · 제품 경량화 	<ul style="list-style-type: none"> · 가격

현재 시장이 유통되는 기존 수입제품의 경우 허가제품도 있지만 대다수 미허가 제품으로 공산품 형태로 공급되어 지고 있음. 자사의 기존제품 및 개선제품은 농림축산검역본부로부터 동물용 의료기기 품목허가 진행을 완료하였으며, 허가기준에 이외의 제품의 성능 및 생물학적 안정성 검증을 완료하였음. 특히 공산품으로 납품되어 비멸균 상태에서 모든의 사용으로 오염된 의료기기를 사용함으로써 발생하는 염증 및 부작용을 예방하고자 자사 제품은 EO gas 멸균을 통해 제품을 생산 및 공급하고 있음.

수입제품 대비 높은 가격으로 인해 기존 제품의 높은 가격대의 저항으로 제품 경량화, 제조과정 변경을 통해 단가를 640원으로 낮추었으며, 모든의 종에 따른 해부학적 구조가 다르기 때문에 제품의 자궁 내 삽입을 확인 할 수 있는 카테터 길이 마킹으로 사용자의 편의를 증대시킴.

(2) 정량적 연구개발성과

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표									
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과				교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍 보		기 타 (타 연 구 활 용 등)
	특 허 출 원	특 허 등 록	품 종 등 록	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논문		논 문 평 균 IF	학 술 발 표			정 책 활 용	홍 보 전 시	
												SC I	비 SC I							
단위	건	건	건	건	백 만 원	백 만 원	백 만 원	백 만 원	백 만 원	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건			
가중치	25					30			25				5	10		5				
최종목 표	1					2			4			0		3		2				
1차 연 도	목 표 실 적								2					2						
	목 표 실 적								2					1						
2차 연 도	목 표 실 적	1				2			2					1		1				
	목 표 실 적	1				2			2					4		1				
소 계	목 표 실 적	1				2			4			0		3		2				
	목 표 실 적								2					2						
종료 1차 연 도							10	0	0			1		1.0	2		1			
종료 2차 연 도							50	0	1		1									
종료 3차 연 도							100	50	0											
종료 4차 연 도							300	100	0											
종료 5차 연 도							500	150	1											
소 계							960	300	6		1	1		1	2		1			
합 계	3	0	0	0	0	6	960	300	6	0	1	1	0	1.0	2	0	1	0	0	0

(3) 세부 정량적 연구개발성과

[과학적 성과]

국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	제 38회 한국발생생물학회	김미래	2019-08-30	성신여자대학교	대한민국
2	SSCR 2020 VIRTUAL	김미래	2020-06-23	The Global Stem Cell Event	대한민국
3	2020 한국동물생명공학회 정기 학술대회	김미래	2020-08-20	KT 대전인재개발원 제2연수관 증강당	대한민국
4	제39회 한국발생생물학회 정기학술대회	김미래	2020-10-30	성신여자대학교 난향관	대한민국
5	(사)대한수의학회 2020년 추계학술대회	충북대(현상환)	2020-11-19	소노벨 비발디파크	대한민국

[기술적 성과]

지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신품종, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	동결정액 심부 주입기	대한민국	성원메디칼(주), 충북대학교	2021-01-19	10-2021-0007430	-				100	√

○ 지식재산권 활용 유형

※ 활용의 경우 현재 활용 유형에 √ 표시, 미활용의 경우 향후 활용 예정 유형에 √ 표시합니다(최대 3개 중복선택 가능).

번호	제품화	방어	전용실시	통상실시	무상실시	매매/양도	상호실시	담보대출	투자	기타
	√									

[경제적 성과]

시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	ETCA100	2021.03.09	성원메디칼	성원메디칼	사용성 시험	6개월		

사업화 현황

번호	사업화 방식 ¹⁾	사업화 형태 ²⁾	지역 ³⁾	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		
1	자기실시	기존제품개선	국내	시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화	축산개발 지원부	성원메디칼(주)			2021	-

* 1) 기술이전 또는 자기실시
 * 2) 신제품 개발, 기존 제품 개선, 신공정 개발, 기존 공정 개선 등
 * 3) 국내 또는 국외

고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			2019년	2020년	
1	시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화	성원메디칼(주)	2	2	4
합계			2	2	4

나. 목표 달성 수준

추진 목표	달성 내용	달성도(%)
○ 1세대 심부주입기 성능 개선	○ 원자재 선정, 스폰지 형상 변경, 포장지 변경, 길이 최적화, 튜브의 사이즈 변경, 최적의 브레이딩 조건 확립, 주입 손잡이 개선	○ 100
○ 2세대 저가형 심부주입기 개발	○ 신규 원자재 확보, Tube size 규격화, 길이 규격화, 표준화 공정 확립, 주입헤드와 정액 주입 플러그캡 규격화	○ 100

4. 목표 미달 시 원인분석

가. 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

2세대 심부주입기 임상 실험 및 Test는 완료. 농장에서 모든 18두에 사용 결과 총 16두 임신이 확인되었으며, 2두는 불임된 것을 확인. 하지만 출산 예정일이 6월로 인해 출산에 대한 Data는 6월에 확인이 가능. 원인은 작년 여름에 제품을 제작 완료하였고 농장에 Test 요청을 하였으나, 태풍으로 인해 농장에 피해가 생기면서 Test가 어려워짐. 또한, 아프리카돼지열병으로 인해 Test를 못하였으며, 코로나로 인해 직접 Test를 못함

나. 자체 보완활동

현재 농장에서 개별적으로 Test 진행하여 18두 중 16두 임신이 된 것을 확인하였으며, 추후에는 직접 찾아서 농장의 의견을 물어본 후 인공수정 Test 진행할 예정

다. 연구개발 과정의 성실성

개발 진행 당시 1세부, 1협동과 많은 미팅을 통해 과제 진행을 하였으며, 부품 1개라도 개선되면 농장으로 발송하여 Test 후 피드백을 통해 수정 및 보완 완료

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

○ 최종결과물

- : 성능 개선 및 생산효율화를 극대화 한 한국형 심부주입기 개발
 - 1세대 심부주입기 (임상 시험용 (CRO) 전용 인공 수정용 심부주입기)
 - : 동물 임상 연구소 전용으로 암태지에 사용
 - 2세대 심부주입기
 - : 양돈농에서 인공수정을 위해 사용하는 저가형 제품

○ 활용 방안

: 제품화 및 신산업 창출로 인한 동물용 의료기기 후속연구

- 국내 동물용 의료기기 업체들은 대다수가 다품목 소량생산을 하고 있기 때문에 인의용 의료기기에 비해 협소하고 영세한 시장규모를 형성하고 있으나 반려동물을 키우는 인구가 1,000만 명이 넘어서며 관련 시장인 동물용 의료기기 시장도 동반성장 중. 농림축산식품부에 따르면 반려동물 관련 시장규모는 2012년 9,000억 원에서 2017년 2조 8,900억 원, 2020년에는 5조 8000억으로 확대될 것으로 예상

- 우리나라의 동물용 의료기기 품목신고 현황은 2002년 국내 15개 업체 11개 품목에 불과했지만 의료기기법 개정으로 동물용 의료기기 품목등록 업무를 한국동물약품협회에서 농림축산검역본부로 전환한 2007년부터 등록업체수가 증가하기 시작해 2008년 이후에는 매년 40건 이상, 2011년 이후에는 매년 60건 이상의 품목신고가 이뤄지고 있음

- 최근에는 의약품주입펌프, 수정체절단장치, 동물용인공수정체, 전자청진기, 동물용 폴리디옥사논 봉합사, 뼈대체제, 동물용 치과영상 획득 장치, 환축 감시 장치 등 다양한 제품과 프리미엄급의 인체용 의료기기들이 동물용 의료기기로 새롭게 등록되고 있는 추세

- 한국동물약품협회에 보고된 동물용 의료기기의 2013년 판매 실적은 206억 원 규모. 하지만 농림축산검역본부에 등록하지 않은 동물용 의료기기 및 인체용 의료기기가 동물용 의료기기로 등록하지 않은 채 판매되는 등 판매 실적에 반영되지 않는 경우가 많고, 제외 진단시약의 경우에는 현재 동물용의약품으로 분류돼 있어 실제 동물용 의료기기 시장 규모는 이보다 훨씬 클 것으로 추정 됨

- 동물용 의료기기는 인체용보다 비교적 인허가 장벽이 낮아 인의용 의료기기에 대한 기술적 노하우를 바탕으로 연구 개발 내용을 응용하여 추가적으로 동물용 의료기기 품목을 확대하여 시장을 선점하기 위한 경쟁우위 확보가 예상됨

○ 기술적 측면에서 본 사업의 영향

- 생명공학기술과의 융복합성

: 양돈 산업은 단순히 고기를 제공하는 1차 산업에서 생명공학기술과 융·복합된 의료산업으로 변화하고 있음. 바이오 장기와 줄기세포를 이용한 기관재생기술을 미래 핵심 산업으로 인식되어 선점하기 위한 주도권 경쟁이 치열함. 인류의 질병을 치료하고자 하는 양돈분야의 노력은 복제 돼지를 통한 인공장기 생산과 호르몬 추출 등으로 활발하게 진행. 앞으로 미래의 산업적 가치를 보전하기 위한 유전자원임

- 동물용 의료기기 및 의료기술 적용 가능성

: 인체용 의료기기로 사용하던 중고 장비가 동물용 의료분야에 도입돼 활용됐지만 최근에는 인체에서 고가의 첨단 의료용 장비 등 다양한 종류의 의료기기들이 질병 진단 및 치료에 활용되는 등 수의료의 고급화가 진행됨에 따라 동물병원수도 지속적으로 증가해 서울·경기 지역 동물병원의 수가 2006년 1254개소에서 2012년 1567개로 6년 동안 25% 증가. 병원 규모에 있어서도 대형화되고, 진료체계 또한 인의에서와 마찬가지로 1차에서 2차 병원 형태로 세분화 됨

수의료 시장의 확대 추세에 따라 동물용 의료기기 산업도 매년 10% 이상 지속적으로 성장하는 추세로 한국형 동결정액 심부주입기 개발 기술을 활용하여 양돈 이외에 동물군을 확장하여 동물용 의료기기를 추가적으로 개발 예정

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

< 연구개발성과 활용계획표 >

구분(경량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내	
국외논문	SCIE	1	
	비SCIE		
	계	1	
국내논문	SCIE	1	
	비SCIE		
	계	1	
특허출원	국내		
	국외		
	계		
특허등록	국내		
	국외		
	계		
인력양성	학사	1	
	석사		
	박사		
	계	1	
사업화	상품출시	2	
	기술이전		
	공정개발		
제품개발	시제품개발		
비임상시험 실시			
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상	
		2상	
		3상	
	의료기기		
진료지침개발			
신의료기술개발			
성과홍보			
포상 및 수상실적			
정성적 성과 주요 내용			

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
-	1) 연구개발보고서 초록
	2) 자체평가의견서
	3) 연구성과 활용계획서

[별첨 1]

연구개발보고서 초록

과 제 명	(국문) 시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화				
	(영문) Business realization for mass production system requiring market trend and diversification of the cryopreserved semen deep intrauterine inseminator.				
주관연구기관	성원메디칼주식회사		주 관 연 구 책 임 자	(소속) 성원메디칼주식회사	
참 여 기 업	충북대학교 산학협력단			(성명) 이 대 희	
총연구개발비 (278,720천원)	계	278,720,000	총 연 구 기 간	2019.05.10. ~ 2021.01.09.(1년 9월)	
	정부출연 연구개발비	262,000,000	총 참 연 구 원 수	총 인 원	11 명
	기업부담금	16,720,000		내부인원	11 명
	연구기관부담금	-		외부인원	

○ 연구개발 목표 및 성과

시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화

- ▶ 최종결과물 : 성능개선 및 생산효율화를 극대화 한 한국형 심부이식기 개발
 - 1세대 심부이식기 (임상시험용 (CRO) 전용 인공 수정용 심부이식기)
 - : 동물 임상 연구소 전용으로 암태지에 사용
 - 2세대 심부이식기 : 양돈농에서 인공수정을 위해 사용하는 저가형 제품

○ 연구내용 및 결과

▶ 인공수정용 심부이식기 성능 개선

사용자가 요구하는 인공수정기의 일부 문제점 및 성능을 개선하기 위한 연구를 진행. 생체 친화적 심부이식기의 주요 부품들의 성능테스트를 재진행 후 일부 핵심 부품을 재설계하여 개선된 제품 개발.

▶ 제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대

내측 카테터 생산 마지막 공정에서 주로 발생되어 제조 공정 기술 간소화 및 새로운 생산 공정 기술을 개발하여 생산 효율성 개선.

▶ in vivo 실험을 통한 생물학적 안정성 및 임상적 성능 입증

양돈 농가와 협력하여, 개선된 심부이식기를 사용한 in vivo 기능평가를 실시하고 발정주기가 동기화된 모돈 및 액상정액을 활용하여 심부이식기 시제품 기능평가 및 심부이식기 사용 시에 발생하는 문제점

▶ 대량생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립

작업현황분석, 작업단계분석, 제조유연성분석(Tact/Lead time), 워크샘플링 분석, 작업량 균형분석, 라인운영 및 애로공정분석, 현장 낭비개선 등을 통한 작업개선과 제조시스템의 효율 향상

○ 연구성과 활용실적 및 계획

- ▶ 제품화 및 신산업 창출로 인한 동물용 의료기기 후속연구
: 수의료 시장의 확대 추세에 따라 동물용 의료기기 산업도 매년 10% 이상 지속적으로 성장하는 추세로 한국형 동결정액 심부이식기 개발 기술을 활용하여 양돈 이외에 동물군을 확장하여 동물용 의료기기를 추가적으로 개발 예정.
- ▶ 양돈 생산성 향상에 따른 가축 생산비 절감 및 농가 소득 증대
: 사육규모가 커지면서 인공수정을 통해 고능력 종모돈의 이용효율이 증대되고 종모돈의 선택이 폭이 넓어지며 우수한 유전능력을 가진 고가의 정액 활용을 극대화 할 수 있음.

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	819029-2		
사업구분	농식품연구성과후속지원사업				
연구분야				과제구분	단위
사업명	농식품연구성과후속지원사업				주관
총괄과제	기재하지 않음			총괄책임자	기재하지 않음
과제명	시장요구를 충족하는 동결정액 심부이식기 양산 시스템 구축 및 사업화			과제유형	개발
연구개발기관	성원메디칼(주)			연구책임자	이 대 희
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차년도	2019. 05. 10 - 2020. 01. 09	112,000	38,000	150,000
	2차년도	2021. 01. 10 - 2021. 01. 09	150,000	50,000	200,000
	3차년도				
	4차년도				
	5차년도				
	계	2019. 05. 10 - 2021. 01. 09	262,000	88,000	350,000
참여기업	충북대학교				
상대국		상대국연구개발기관			

2. 평가일 : 2021년 3월 24일

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
성원메디칼주식회사	대표이사	이 대 희

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	이 대 희
----	-------

I. 연구개발실적

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

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

- ✓ 본 연구팀은 최근 5년간 생산성이 정체된 국내 양돈 산업의 새로운 성장 동력을 제시할 수 있는 한국형 동결정액 심부주입기를 개발하였음. 하지만, 농가의 피드백을 통해 제품의 성능을 개선하였고, 이와 더불어, 생체적합성 소재 개발 및 in vivo 환경에 보다 적합한 수정을 평가 분석을 위한 ex vivo 모델을 개발함
- ✓ 추가적으로 양돈 산업에서 원활한 생산을 위해 저렴한 심부주입기를 개발하였음. 생체적합성 소재이며, 경산돈 실제 자궁 조직을 분석 후 최적의 심부주입기를 개발하여 양돈 산업 및 관련 축산분야 활성화와 전체적인 생산성을 향상시킬 수 있을 것으로 판단

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

- ✓ 기존의 심부주입기들이 가지고 있었던 문제점인 주입기 삽입의 어려움이나, 주입구 삽입 시에 돼지의 자궁경이 손상되거나 파열되는 문제와 1세대 심부주입기의 자궁경 주입 후 고정방법에 대한 문제를 해결하기 위해 기존 1세대 심부주입기 보다 더 고정이 잘되며, 자궁경이 손상되지 않는 형상과 주입기 삽입이 용이하도록 보완하여 제작했음. 보완 내용은 자궁경에 고정이 잘 되도록 스폰지 형상을 수정하였으며, 자궁경이 손상되지 않도록 곡선 처리로 수정하였으며, 주입구 삽입이 용이하도록 catheter의 size 변경과 직진성 유연성이 최적화될 수 있도록 소재의 변경 및 브레이딩 size 변경
- ✓ 국내 양돈 산업의 원활한 생산을 위해 개발한 저렴한 심부주입기는 사용 방법이 간편하며 농장에서 부담 없이 구매하여 사용가능하며, 생체적합성 시험에 통과된 medical grade 소재로 제작하여 안전할 뿐만 아니라, 카테터의 색상이 투명하여 내부에 정액이 주입되는 모습을 볼 수 있는 장점이 있음
- ✓ 이로 인해 선진국 대비 국내의 양돈 생산성 파급효과를 고려할 시, 정부차원의 전국단위 심부주입기 보급 사업이 지원되는 경우, 국내 양돈 생산성 증대 및 수익 창출이 기대됨

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

- ✓ 초기 시제품의 경우 이 과정에서 주입기의 헤드가 접혀진 자궁각에 걸리는 문제점이 발생하여, 이를 개선하기 위한 방안에 대해 지속적으로 논의하여 개선된 제품을 농장에서 손쉽게 인공수정을 시도할 수 있고, 인공수정효율을 좀 더 향상시킬 수 있음. 또한 자궁경부에서 카테터 스폰지의 홈 부분에 맞춰져 주입한 정액이 역류할 수 없도록 역류 방지 효과도 가능. 궁극적으로는 동결정액 상용화에 앞서, 동결정액도 활용이 가능한 심부주입기를 개발하였으므로 국내 양돈 생산성 확대에 큰 기여를 할 수 있을 것이라고 사료됨
- ✓ 추가적으로 2세대 저가형 심부주입기를 통해 양돈뿐만이 아니라 모든 가축에 적용할 수 있어 전국 가축 농가에 큰 영향을 줄 수 있을 것으로 사료됨

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

- ✓ 본 연구를 위해 1세부, 1협동 기관이 정기적 회의를 진행하였고, 개선된 제품을 통해 양돈장 현장에서 지속적으로 Test 진행함. 양돈장 현장에서 Test 후 결과 발표와 그에 따른 의견으로 제품의 형상 및 소재 변경, 또는 브레이딩의 강/약 조절하여 최적의 심부이식조건을 찾기 위한 연구를 지속적으로 수행함.
- ✓ 1세대 제품의 사업화를 고려하여 한국형 심부주입기를 개발함. 이는 세 기관의 연구자들이 모여 도축장에서 가져온 자궁을 가지고 직접 기능평가를 실시하고, 양돈장 현장에서 사용성과 문제점에 대해 파악하여 최적의 디자인을 고안하였음. 제품은 medical grade의 소재로 농가 현장 사람들이 믿고 안전하게 사용할 수 있는 소재로 선정하였으며, 이러한 ex vivo와 ex vivo model을 통해 최적의 심부이식조건을 찾기 위한 연구를 지속적으로 수행하였음

5. 공개발표된 연구개발성과

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

- ✓ 본 연구팀은 총 2년간의 연구기간동안 관련특허 출원 1건을 하였으며, 제품화 2건, 국내외 학회에 총 5건의 학술발표를 하였음. 학술발표 1차년도 목표한 실적 중 절반밖에 달성하지 못하였으나 2차년도 추가 학술 발표를 통하여 초과달성 하였음.
- ✓ 또한, 축산과학원 축산개발지원부에서 본 연구팀이 개발한 제품 중 개선된 1세대 제품으로 인공수정 실험을 진행하였으며, 실험 완료 후 2세대 신규 제품으로 추가 인공수정 진행 예정

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
인공수정용 심부주입기 성능 개선	20	100	주입구 디자인 및 튜브의 사이즈 규격 최적화
제조 공정 기술 간소화 및 생산 기술 개발을 통한 생산효율성 확대	20	100	수축 튜브 작업 시간 줄이기 위한 열풍기 장비 도입
in vivo 실험을 통한 생물학적 안전성 및 임상적 성능 입증	20	100	개선된 1세대 심부주입기를 iv vivo 기능평가 실시하여 심부주입 시 문제되는 부분 개선하고 수정률 평가와 배 발달을 평가를 실시함
대량 생산 및 사업화를 위한 표준화 공정 확립	40	100	고가의 1세대 제품은 동물 임상 연구소 전용으로 사용, 저렴하고 작업성도 뛰어난 2세대 심부주입기 제품 개발 완료
합계	100점	100	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

<p>✓ 본 연구는 제1세부, 제1협동 기관이 유기적으로 협력하여 공동연구개발한 바, 국내 최초 품목허가, 심부주입기 개발, ex vivo 모델 개발 및 평가 기법 수립을 통해 국내에 도입되지 않은 동결정액 심부이식효율을 향상 시킬 수 있는 기반을 마련하였으며, 선진국 수준의 양돈 생산성 증대를 도모할 수 있는 주요 결과임</p>

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

<p>✓ 연구기간이 2년으로 단기간 연구과제였으나, 체계적이고 조직적으로 수행되어 계획 대비 정량치 목표지표를 초과 달성하였음</p> <p>✓ 개발품의 임상적 성능 검증을 위하여 주관 및 협동기관에서 지속적인 농장 방문을 통해 수행하려 하였으나 2019 아프리카돼지열병(ASF)로 인하여 이동 제한조치로 인해 2020년 평가가 미루어짐. 지연된 임상적 성능 검증을 2차년도 수행하려 하였으나 코로나바이러스 감염증-19으로 인하여 지역 이동 제한 및 농장 방문에 어려움이 있어 지연되었으며, 과제가 끝난 현재도 농가와와의 지속적인 협력을 통해 임상적 검증을 수행 중에 있으며, 과제 종료 이후에도 지속적인 데이터 값을 확보해 나갈 계획임.</p>
--

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- ✓ 기술적 측면에서는 동결정액 심부주입기의 산업적 활용이 가능한 표준화를 통해 상품가치를 향상 시키고 최적의 생산효과를 이룰 수 있는 동결정액 심부이식 가이드라인을 제시하여 양돈 산업 및 관련 축산분야 활성화와 전체적인 생산성을 향상시킬 수 있을 것임
- ✓ 또한, 동결정액 심부주입기의 국산화를 통하여 세계 양돈 산업에서 국가 브랜드 인지도를 높이고, 안정화된 돼지 동결정액 인공수정기술을 기반으로 하는 다양한 파생기술 생산유도 효과를 통해 세계 축산업으로의 원천기술 및 파생상품수출 증대에 기여하고자 함

IV. 보안성 검토

해당사항 없음

1. 연구책임자의 의견

해당사항 없음

2. 연구개발기관 자체의 검토결과

해당사항 없음

3. 연구목표 대비 성과

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표									
	지식 재산권				기술 실시 (이전)		사업화				기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구 활용등)	
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	S M A R T	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출		투 자 유 치	논 문				학 술 발 표	정 책 활 용		홍 보 전 시
													S C I	비 S C I						
단위	건	건	건	평 균 등 급	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	명	건	건			
가중치	25					30			25					5	10	5				
최종 목표	1					2			4			0		3	2					
최종 실적	1					2			4					5	1					
달성률 (%)	100					100			100					100	100					

4. 핵심기술

구분	핵심기술명
①	1세대 심부주입기 튜브에 따른 브레이딩 기술
②	심부주입기 시제품의 in vivo 기능평가 방법 및 임상적 성능 검증 기술
③	2세대 심부주입기 신규 소재의 압출기술

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)	현장애로 해 결	정책 자료	기타
①의 기술	✓					✓		✓		
②의 기술								✓		
③의 기술	✓					✓	✓	✓		특허 출원

6. 각 연구결과별 구체적 활용계획

핵심기술명	핵심기술별 연구결과활용계획 및 기대효과
①의 기술	기존에 개발되어진 동결정액 심부주입기의 경우 시제품 완성은 하였으나, 카테터가 자궁경 진입 시 막혀버리는 현상이 발생하여 진입을 하지 못함. 그로인해 카테터를 감싸고 있는 브레이딩의 두께(0.025*0.13)와 PPI(23)를 변경하여 유연성도 가지고 있으면서 직진성을 극대화 시킬 수 있는 최종 브레이딩 규격 최적화 확립
②의 기술	협력 농장인 송백농장에서 2세대 심부주입기를 사용하여 모든 자궁 내로 직접 정액을 주입하여 in vivo 기능평가를 실시한 결과, 총 4두의 모돈이 임신하였으며 복당 평균산자수는 약 15두로 국내 복당 평균산자수인 11.09두 수준보다 훨씬 향상된 결과를 얻었음. 이를 통해 2세대 심부주입기의 임상적인 안정성이 입증되었을 뿐만 아니라 인공수정 효율의 증대로 인해 국내 양돈 생산성이 확대될 수 있음
③의 기술	1세대 심부주입기의 소재는 PU소재에서 Pellethane 소재로 변경하여 기존보다 직진성과 유연성이 증가되어 자궁경을 진입할 수 있도록 개발 완료. 하지만 대량 생산 및 산업화를 위한 2세대 심부주입기를 개발하게 되면서 소재의 특성상 직진성, 유연성, 탄력성이 모두 필요. 신규 소재로 PET 계열인 PETG 소재를 사용하여 압출 Test. PETG는 녹는점이 높고 압력이 강하므로 조건 설정이 중요. 1세대 심부주입기는 자궁경을 지나 자궁관까지 진입하여 정액을 분출하는 방법이라면, 2세대 심부주입기는 자궁벽까지만 진입하기 때문에 1세대 심부주입기보다 길이는 짧으며, 간단한 구조로 구성되어 있고 생체적합성 시험 및 세포독성 시험에 통과한 소재로 압출 Test 진행

7. 연구종료 후 성과창출 계획

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표										
	지식 재산권				기술 실시 (이전)		사업화				기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구 활용등)		
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	S M A R T	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출		투 자 유 치	논문				논 문 평 균 I F	학 술 발 표		정 책 활 용	홍 보 전 시
													S C I	비 S C I							
단위	건	건	건	평 균 등 급	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건			
가중치	25						30			25				5	10		5				
최종목표	1						2			4			0		3		2				
연구기간내 달성실적	1						2			4					2		1				
연구종료후 성과창출 계획								960	300	2		1	1		1	2	1				