

(옆면)

(앞면)

120050-2

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

유용농생명자원산업화 기술개발사업 2022년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004179-01

고부가가치
제품 개발
미생물자원
활용

**농업 유용 미생물자원을 활용한
고부가가치 제품 개발**

2022. 10. 23.

주관연구기관 / (주)오라팜
협동연구기관 / (주)바이오푸드 씨알오

2022

농림축산식품부
농림식품기술기획평가원

농림축산식품부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제출문

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “농업유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발”(개발기간 : 2020.4.29. ~ 2022.6.30.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2022. 10. 23.

주관연구기관명 : ㈜오라팜

(대표자) 윤은섭

협동연구기관명 : ㈜바이오푸드씨알오

(대표자) 김미경



주관연구책임자 : 강미선

협동연구책임자 : 김주희

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

■ 농림축산식품연구개발사업 관리기준 [별지 제17호 서식] <제23조제3호 관련>

최종보고서				보안등급							
				일반[<input checked="" type="checkbox"/>], 보안[<input type="checkbox"/>]							
중앙행정기관명				사업명							
전문기관명 (해당 시 작성)				내역사업명 (해당 시 작성)							
공고번호				총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)							
				연구개발과제번호							
기술분류	국가과학기술 표준분류	1순위 LA0906	%	2순위 LB0302	%	3순위 LB1801	%				
	농림식품과학기술분류	1순위 PA0201	50%	2순위 PA0204	40%	3순위 PA0102	10%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)		국문									
		영문									
연구개발과제명		국문		농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발							
		영문		Efficacy assessment and product development of oral probiotics to prevent upper respiratory infection							
주관연구개발기관		기관명		㈜오라팜		사업자등록번호					
		주소		(우 04782)서울시 성동구 연무장5길 9-16, 905호		법인등록번호					
연구책임자		성명		강미선		직위					
		연락처		직장전화		휴대전화					
				전자우편		국가연구자번호					
연구개발기간		전체		2020. 4. 29 - 2022. 6. 30 (2년 2개월)							
		단계 (해당 시 작성)		1단계 2020. 4. 29 - 2022. 6. 30 (2년 2개월)							
연구개발비 (단위: 천원)		정부지원 연구개발비		기관부담 연구개발비		그 외 기관 등의 지원금 지방자치단체 기타()		합계		연구개발비 외 지원금	
		현금		현금		현금		현금		현금	
총계		528,000		10,070		166,020		538,070		166,020	
1단계		1년차		226,000		75,390		226,000		75,390	
		2년차		302,000		10,070		312,070		90,630	
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)		기관명		책임자		직위		휴대전화		전자우편	
		㈜바이오푸드 씨알오		김주희		책임연구원				비고	
		서울과학기술 대학교		김지연		부교수				역할 기관유형	
										공동 중소기업	
										위탁 대학	
연구개발담당자 실무담당자		성명		박근영		직위		주임연구원			
		연락처		직장전화		휴대전화					
				전자우편		국가연구자번호					

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

2022 년 10 월 23 일

연구책임자: 강미선 (인)

주관연구개발기관의 장: 윤은섭 (주인)

공동연구개발기관의 장: 김미경 (주인)

위탁연구개발기관의 장: 박근영 (주인)

농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)				
내역사업명 (해당 시 작성)			연구개발과제번호				
기술 분류	국가과학기술 표준분류	1순위 소분류 LA0906	%	2순위 소분류 LB0302	%	3순위 소분류 LB1801	%
	농림식품 과학기술분류	1순위 소분류 PA0201	50 %	2순위 소분류 PA0204	40 %	3순위 소분류 PA0102	10%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)							
연구개발과제명		농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발					
전체 연구개발기간		2020. 4. 29 - 2022. 6. 30 (26개월)					
총 연구개발비		총 704,090 천원 (정부지원연구개발비: 528,000 천원, 기관부담연구개발비 : 176,090 천원, 지방자치단체: 천원, 그 외 지원금: 천원)					
연구개발단계		기초[] 응용[] 개발[<input checked="" type="checkbox"/>] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()	
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용	최종 목표		<ul style="list-style-type: none"> ○ 인후염 예방 효능검증 및 타겟팅 전용 제품 개발을 위한 제형 연구 및 상품화 ○ 해외 수출을 위한 oraCMU®의 인허가 신청 				
	전체 내용		<ul style="list-style-type: none"> ○ In vitro에서 인후염 원인에 대한 효능 규명 ○ OECD 기준 동물 독성에 대한 추가자료 확보 및 치약류 안전성 평가 ○ 인체적용시험을 통한 상부호흡기 감염 예방 효능 규명 ○ 인후염 예방용 제품의 제형 개발 및 상품화 ○ 해외 수출을 위한 인허가 신청 				
	1단계 (해당 시 작성)	목표	<ul style="list-style-type: none"> ○ 시험관내에서 인후염 원인균 <i>S. pyogenes</i>에 대한 효능 평가 ○ 인후염 예방 및 개선 oral probiotics의 작용기전 분석 ○ 세포실험에서 oral probiotics의 면역조절 평가 및 작용기전 분석 ○ 인후염 관련 바이러스에 대한 oral probiotics의 항바이러스 활성 평가 ○ 동물 독성 시험 평가 ○ 효용성, 안정성, 편의성을 고려한 제형 연구 ○ 치약류 개발을 위한 동물 독성 시험평가 ○ 유통판매 전략 수립 후 제품 생산을 통한 산업화 ○ 해외 시장 진출 방안 마련 			내용	<ul style="list-style-type: none"> ○ In vitro에서 인후염 원인에 대한 효능 규명 <ul style="list-style-type: none"> - 상기도 원인균에 대한 항균, 항바이오필름, 항염 효과 평가 - 상기도 원인 바이러스에 대한 항바이러스 평가 ○ 인체적용시험을 위한 시료 제작 ○ 동물 독성 시험 평가

		<ul style="list-style-type: none"> - FDA GRAS 신청을 위한 OECD 기준의 동물독성시험 평가 - 치약 개발을 위한 안전성 자료 확보: 피부감작성 시험, 구강점막자극성 시험 평가 ○ 인체적용시험을 통한 상기도 감염 예방 효능 규명 <ul style="list-style-type: none"> - 연구 디자인: 서울 보라매병원에서 무작위 배정, 이중맹검, 평행설계, 대조식품 비교 연구, 12주간 섭취 - 연구대상자수: 총 90명 - 기능성 평가: 인후염 발생 조사 (횟수, 증상 지속기간 등), <i>S. pyogenes</i> 정량 분석, 타액내 염증관련 cytokine, <i>W. cibaria</i> 정량 측정, 시험식품 전 후 oral microbiome 변화 분석 - 안전성 평가: 이상반응, 임상병리검사 (혈액학적 및 혈액화학적 검사), 활력징후 ○ 인후염 예방용 제품의 제형 개발 및 상품화 <ul style="list-style-type: none"> - 효용성, 안정성, 편의성을 고려한 제형 개발 - 생유산균 함유 치약 개발 - 어린이용 제품의 사업화 ○ 해외 시장 진출 방안 마련 <ul style="list-style-type: none"> - FDA GRAS 신청
--	--	---

연구개발성과	<p>○ 정성적 연구개발성과</p> <p>(1) In vitro에서 인후염 원인에 대한 효능 규명</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i>에 대한 항균력 확인: <ul style="list-style-type: none"> - <i>W. cibaria</i> CMU 및 CMS1 생균 및 무균 상청액은 <i>S. pyogenes</i> 성장을 유의하게 감소시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비). ○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i>에 대한 항바이오필름 효과 확인: <ul style="list-style-type: none"> - <i>W. cibaria</i> CMU 및 CMS1 생균 및 무균 상청액은 <i>S. pyogenes</i> 바이오필름 형성을 유의하게 감소시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비). ○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i>에 대한 바이오필름 제거능 효과 확인: <ul style="list-style-type: none"> - <i>W. cibaria</i> CMU 및 CMS1 생균 및 무균 상청액은 <i>S. pyogenes</i> 바이오필름을 유의하게 제거시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비). ○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i>에 대한 세포부착 억제력 확인: <ul style="list-style-type: none"> - <i>W. cibaria</i> CMU 및 CMS1 생균 및 사균은 Hep-2 cell에서 <i>S. pyogenes</i>의 부착을 농도의존적으로 억제시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비). ○ In vitro에서 염증억제 및 조절기전 규명: <ul style="list-style-type: none"> - <i>W. cibaria</i> CMU 및 CMS1 무균 상청액은 염증유발인자에 의한 염증성 사이토카인 생성을 유의하게 감소시켰으며, NF-κB inactivation을 통해서 염증억제시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비). ○ 상기도 원인 바이러스에 대한 항바이러스 효과 확인: <ul style="list-style-type: none"> - Human respiratory syncytial virus, Human influenza virus (H1N1), Rotavirus A에 대해 2시간 후 <i>W. cibaria</i> CMS1이 각각 99.9%, 99.9%, 99% 이상 감소시킴 <p>(2) <i>W. cibaria</i> CMS1의 섭취가 상기도 감염 및 구강 염증에 미치는 영향과 안전성을 평가하기 위한 인체적용연구 수행</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90명 무작위배정하여 시험군 또는 대조군 식품 12주간 섭취, 순응도 80% 이상 대상자 79명 완료, 이후 추적관찰에 동의한 76명에 대해 8주 후 추적관찰 완료 - 시험군에서 타액 IgA 유의적 증가 ($p=0.046$, 대조군 대비) - 시험군에서 구강점막세포 TNF-α의 mRNA 발현이 유의적으로 감소 ($p=0.008$, 대조군 대비) - 수면의 질이 상대적으로 낮았던 대상자들에서 타액 IgA가 유의하게 증가 ($p=0.012$, 대조군 대비)
--------	---

- 시험군에서 구강점막세포의 *W. cibaria* mRNA 발현이 증가하는 경향 보임 ($p=0.086$, 대조군 대비)
 - 시험군 섭취 12주째 beta-diversity 분석 결과, oral microbiome 분석결과 유의한 변화 있었음 {phylum ($p=0.023$), class ($p=0.010$), order ($p=0.013$), family ($p=0.038$), genus ($p=0.044$)}
 - 안전성 평가 결과, 임상병리검사 및 활력징후 모두 정상범위였으며, 이상반응 없었음.
- (3) 동물독성 시험 평가 결과, 안전성 확인
- OECD 기준의 동물독성시험 (단회 투여, 2주 반복 경구투여, 13주 반복 경구투여, 복귀돌연변이, 체외 염색체이상, 체내 소핵시험) 평가 결과, 안전성 확인
 - 피부감작성 시험, 구강점막자극성 시험 평가 결과, 안전성 확인
- (4) 인후염 예방용 제품의 제형 개발 및 상품화
- 관능평가 및 기호도 평가를 통한 키즈 유산균 시제품 개발 완료
 - 유통기한 동안 생균수 유지될 수 있도록 안정성 평가 확인
 - 생유산균 함유 치약 시제품 개발 완료
 - 키즈용 구강유산균 제품 2건 (국내용, 수출용) 사업화
 - 국내 자사몰 및 스마트스토어, 쿠팡 등 온라인몰과 이마트 등 오프라인을 통해 매출액 발생
 - 미국 현지 법인 설립 후 아마존 등을 통해 매출액 발생
- (5) 해외 시장 진출 방안 마련
- *W. cibaria* CMU (oraCMU[®]) 균주에 대한 미국 Self-Affirmed GRAS 획득 (2022. 3. 11)
 - *W. cibaria* CMU (oraCMU[®]) 균주에 대한 FDA GRAS 신청 완료 (GRN number 부여)
 - 일본 시장 진출을 위해 일본 상표 등록 완료, 미국, 중국에 다수 상표 출원
 - Qoo10 Japan에 온라인 상점 개설 후 7월부터 판매 예정

○ 정량적 연구개발성과

(1) SCIE급 논문 5편 게재

순	학술지명	역할	논문제목
1	Int J Environ Res Public Health (2020) 18(9):4674-4684	주저자	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acidogenic Potential of Dental Biofilms through a Tablet Containing Weissella cibaria CMU
2	Microorganisms (2021) 9(6):1181-1194	교신저자	Antimicrobial and Antibiofilm Activities of Weissella cibaria against Pathogens of Upper Respiratory Tract Infections
3	Microorganisms (2021) 9(12):2482-2495	주저자/교신저자	In vitro evaluation of the effect of oral probiotic Weissella cibaria on the formation of multi-species oral biofilms on dental implant surfaces
4	Toxicol Res (2022) 38(1):293-310	교신저자	Toxicological and safety evaluations of Weissella cibaria strain CMU in animal toxicity and genotoxicity
5	Probiotics Antimicrob Proteins (2022) 14(4):760-766	주저자/교신저자	In vitro inactivation of respiratory viruses and rotavirus by the oral probiotic strain Weissella cibaria CMS1

(2) 특허출원 6건, 특허등록 1건, 상표출원 4건, 상표등록 2건

순	구분	특허명	번호	일자		
1	특허등록	웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	10-2335087	'21.11.30.		
2	특허출원	치조골 손실 예방 또는 개선용 프로바이오틱 미생물 생균제제	10-2020-015 1069	'20.11.12.		
3		급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	10-2021-003 1076	'21.03.09.		
4		상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	10-2021-003 1075	'21.03.09.		
5		임플란트 주위점막염 예방 및 치료 조성물	10-2021-003 1077	'21.03.09.		
6		웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	10-2021-004 7732	'21.04.13.		
7		웨이셀라 사이베리아 씨엠유 또는 웨이셀라 사이베리아 씨엠에스원 유산균을 유효성분으로 포함하는 호흡기질환의 예방 및 치료용 조성물	10-2021-016 7236	'21.11.29.		
8		상표출원	오라틱스 OraTics	지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-019 3852	'20.10.30.
9	임플란틱스 ImplanTics		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-019 3875	'20.10.30.	
10	오라팜 OraPharm		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-019 5078		'20.11.02.
11	OraTicx		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	JP 2021-141330	'21.11.12	
12	상표등록		오라틱스 OraTics	지정상품(제05류) 지정상품(제29류)		40-1803441
13			OraTicx	지정상품(제01류) 지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	JP 6575816	'22.06.22.

(3) 학술발표 3건

순	학술회의명	발표유형	발표제목
1	2022 구강세균관리포럼	연자 발표	새로운 구강관리의 솔루션-구강유산균
2	2022 한국식품과학회	포스터 발표	In vitro evaluation of the effect of oral probiotic Weissella cibaria on the formation of multi-species oral biofilms on dental implant surfaces
3	2022 한국식품과학회	포스터 발표	Efficacy of oral probiotics on halitosis and gum health: a randomized controlled trial

(4) 미국 Self-Affirmed GRAS 획득 및 FDA GRAS 신청완료 (2022. 3. 24)

- (5) 중앙일간지, 지방일간지, 중앙전문지 등 매체홍보 109건
- (6) 제품화 4건 및 매출액 발생

순	제품명	제품사진	제품 출시일	매출액
1	오라틱스 키즈 (시제품)		2021. 11. 1	-
2	오라팜프레쉬 치약 (시제품)		2021. 9. 28	-
3	오라틱스 키즈		2022. 2. 28	33,349,400원
4	OraTicx Kids (수출용)		2022. 2. 28	25,278,476원

- (7) 인력양성: 석사학위 1명, 박사학위 1명
- (8) 신규인력 고용 7명

연구개발성과
활용계획 및
기대 효과

- 고부가가치의 어린이 인후염 예방 및 개선 프로바이오틱스 제품 출시를 통한 국내 시장 선점 및 해외 제품의 시장진입 장벽 제고
- 다변화되고 있는 프로바이오틱스의 기능성은 이미 검증된 소재로서, 프로바이오틱스를 활용한 인후염 예방 및 개선 제품도 일반 국민이 보편적으로 섭취하는 건강식품이 될 것이며, 이로 인해 전반적인 국민의 건강과 삶의 질 제고에 기여할 것임
- 현재 당사는 구강건강 유산균 제품으로 신규시장을 주도하고 있으며, 키즈 전용 제품을 상품화하여 구강유산균 제품시장의 시너지 효과 및 신규시장 창출 기대됨.
- 신규 기능성으로서 구강면역 기능 증진 프로바이오틱스 시장 진출 선점할 수 있는 기회 확보
- 미국 Self-Affirmed GRAS 획득하여 미국 등 해외수출 기반 확보
- FDA GRAS 등재하면 유럽 및 중국 등 해외시장 개척 및 글로벌 기술 이전 추진 기반 확보
- 구강유산균 제품 경쟁화가 심화된 상황에서 신규 패러다임 기능성 제시로 자사 제품 경쟁력 제고

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
	5	13	1		1							
국문핵심어 (5개 이내)	구강유산균			인후염		예방		유효성 검증		사업화		
영문핵심어 (5개 이내)	oral probiotics			sore throat		prevention		validation		commercialization		

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요	9
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	25
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	43
4. 목표 미달 시 원인분석(사유) 및 차후대책	138
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도	139
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	144
참고 문헌	155

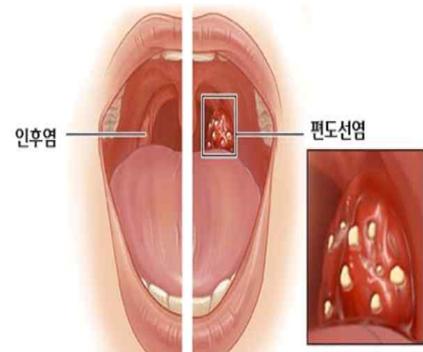
[첨부] 연구성과 실적 증빙자료

1. 연구개발과제의 개요

가. 연구개발의 필요성

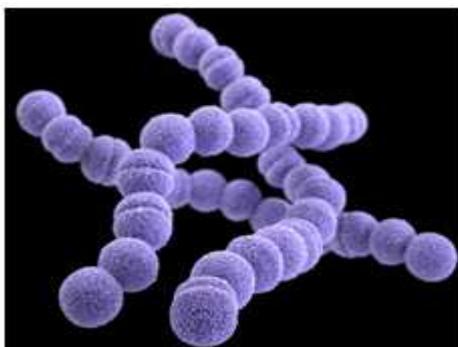
(1) 인후염 정의

- 상기도 감염은 일반적 감기, 후두염, 부비동염, 인두염, 편도염, 중이염을 포함한 상기도에 영향을 미치는 모든 감염을 포괄함.
- 특히 인후염의 증상은 인후두가 염증에 의해 좁아지면서 일어나게 되며, 초기에는 목에 이물감과 목마름, 가벼운 기침, 고열, 두통, 식욕부진 등의 증세가 나타나다가 심해지면 통증 때문에 음식을 삼키기 어려워지며 가래가 많아지고 기침을 자주 하며 목소리가 쉰 목소리로 변할 수 있음. 염증이 진행되어 후두 부위의 부종이 심해지면 숨을 들이 쉴 때 힘들어 하는 기도 폐쇄 증상을 보이기도 함.
- 증상은 보통 3~5일 정도 지속되며, 노령층이나 면역력이 떨어진 사람의 경우 합병증으로 급성중이염, 부비강염, 기관지염, 비염, 폐렴 등이 나타날 수 있고, 심하면 급성신장염과 류마티스 관절염, 패혈증 등으로 파급될 수 있음.

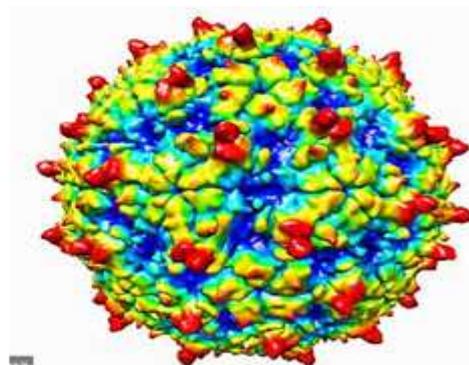


(2) 감염 원인

- 급성은 급격한 기온변화, 과로, 세균 감염 등이 원인이며, 만성은 반복적인 급성인후염, 지나친 흡연, 음주, 과로, 자극성 음식 섭취, 인후두 역류질환 등이 원인이 되어 발생함.
- 원인 세균으로는 β -hemolytic *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* 등이 있으며, 원인 바이러스에는 Rhinovirus, Influenza virus, Coxsackie virus, Adenovirus 등이 있으며, 미세먼지도 영향을 줌.



Streptococcus pyogenes



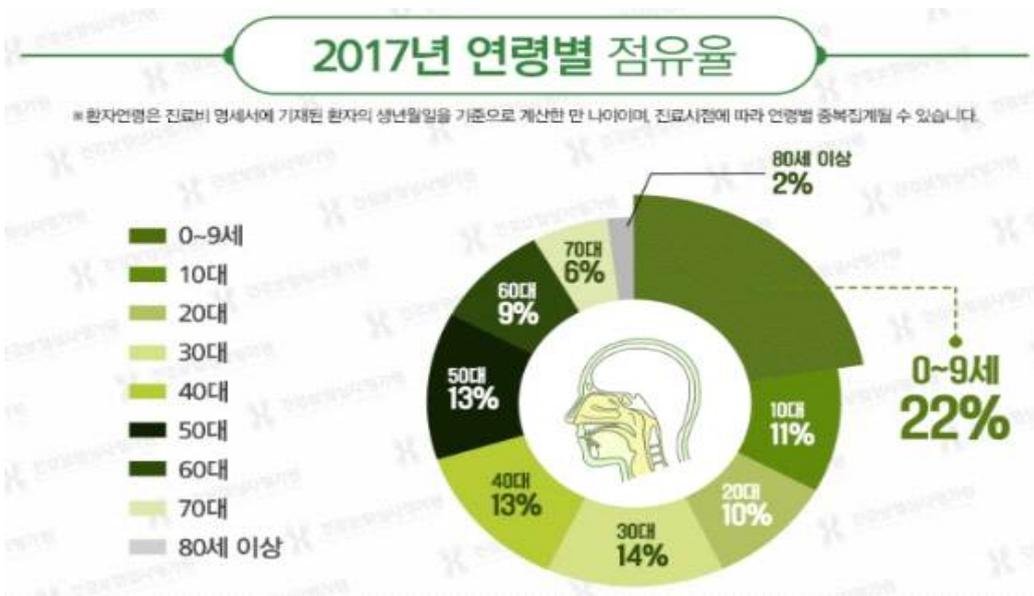
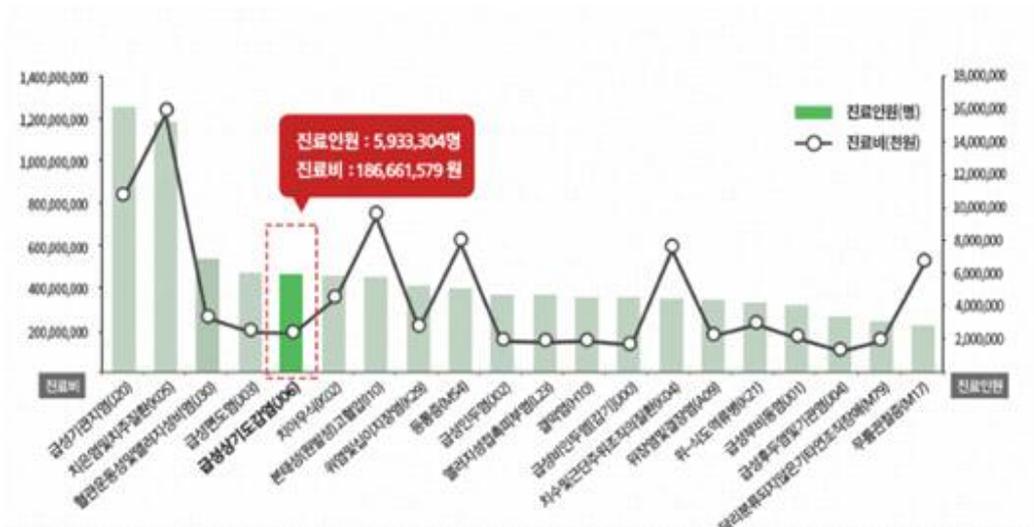
Rhinovirus

- Coxsackie virus는 입안에 작은 수포 등을 동반할 수 있고, Adenovirus는 고열과 함께 결막염을 동반하기도 함.
- 대부분의 경우 바이러스 감염에 의해 발병하지만, 병인의 하나인 연쇄상 구균 *Streptococcus pyogenes* 인두염은 어린이의 경우 약 25%, 성인의 경우 약 10%를 차지함.

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

(3) 감염 발생빈도

- 2017년 건강보험심사평가원의 다빈도 질병 통계에서, ‘급성 상기도감염’은 가장 많은 외래 진료 환자 수 5위 (593만 3,304명)을 차지함.
- 연령별로 살펴보면 10세 미만이 22%로 가장 많았으며, 30대 (13.8%), 40대 (13%) 순으로 나타남.
- 겨울에서 봄으로 넘어가는 3~4월 환절기에 환자가 가장 많이 발생함.
- 심한 일교차에 신체가 적응하는 과정에서 스트레스 등에 의해 면역력이 감소해 감염에 취약해지기 때문으로 추정됨.



(출처: 2017년 건강보험심사평가원)

(4) 현황 및 문제점

- 상기도 감염으로 내원한 환자와 요양급여는 각각 2,420만 명과 9,000억 원이 넘음.
- 인후염 등 연쇄상구균 감염 경력이 있는 어린이의 정신장애, 강박장애, 틱장애 발생률이 18%, 51%, 35% 더 높다고 보고됨.
- 상기도 감염은 전세계 지역사회에 영향을 미치는 가장 일반적인 건강문제중 하나로서, 성인은 매년 2~3회, 어린이는 최대 5회 상기도 감염 발생함.
- 이부프로펜과 같은 비스테로이드 항염증제 (NSAIDs)를 복용하면 통증 완화에 도움을 줄 수 있으나, 연쇄상 구균 인두염의 경우 보통 페니실린이나 아목시실린과 같은 항생물질로 치료함.
- 상기도 감염에 대한 항생제 치료는 설사, 구토 및 항생제 내성세균 출현을 야기하는 문제점이 있음.
- 항생제 내성균의 문제를 해결하기 위해 식품의약품안전처·보건복지부·환경부 등 관계부처 합동으로 마련한 항생제 내성 대책은 2020년까지 인체를 대상으로 사용되는 항생제를 2015년 대비 20% 줄이는 것을 목표로 하고 있으며, 특히 감기 등을 포함하는 급성상기도감염의 항생제 처방률을 50% 줄이고, 전반적인 호흡기계질환의 항생제 처방률도 20%를 축소하는 것을 목표로 함.
- 특히, 인후염 스프레이에 사용되고 있는 포비돈요오드는 거의 모든 병원균을 살균하여 세정제부터 소독제, 가글까지 광범위하게 사용되고 있지만, 소량의 요오드라도 갑상선호르몬에 직접 영향을 줄 수 있어 어린이, 임산부 사용이 제한되며 장기간 사용시 색소침착, 피부변색을 일으킬 수 있음.
- 해외에서는 대체요법으로 인후염 치료에 대한 프로바이오틱스 제품이 판매중이며, 임상연구도 많이 진행되었으나 국내에서는 제품개발 및 연구가 전무한 상황임.

(5) 연구개발의 목표

- 생명공학 기술의 발전으로 바이오 산업이 발달하고 더불어 농생명 자원의 가치와 중요성이 부각되면서 농생명 자원의 기능성을 확대하고자 함.
- 농생명 식품의 기능성을 입증함으로써 식물 자원의 이용률을 높여 재배농가의 소득증대 및 국민 보건향상에 기여하고자 함.
- 인후염에 대한 기능성을 가진 프로바이오틱스 제품이 국내시장에서 전무한 상황에서 농생명 자원을 효율적으로 이용하고 개발한 토종 브랜드 식품의 국내 소비자 인식 확대 및 미국 FDA GRAS 등재, 일본 시장 진출을 위해 추가적인 기능성을 확인하고자 함.
- 발효김치의 우점종을 차지하고 있는 *Weissella cibaria*는 김치 발효 초기에 잡균을 제어하는 역할을 하며, 면역조절 효과, 항암효과 등 최근 임상적으로 유용한 균종으로 주목받고 있음.
- 늘어나는 미세먼지와 황사로 인해 호흡기 질환 환자는 증가하고 있으며 호흡기 질환 예방과 치료법에 대한 관심이 높아지고 있으며, 미세먼지 표면에는 황산염, 질산염, 산, 각종 중금속 등 다양한 유해물질이 붙어있고, 크기가 작아 호흡기로 흡입될 경우 건강에 영향을 줄 수

있는데, 프로바이오틱스가 미세먼지 흡착 배출 역할 한다는 보고가 있음.

- 오라팜 균주 *Weissella cibaria* CMU, CMS1 (oraCMU®, oraCMS1®)는 여러 임상연구를 통해 구취, 충치, 치주질환 등 구강내 질병에 대한 효능을 입증해 오고 있으며, 상부호흡기감염 원인이 되고 있는 여러 병원성 세균에 대한 항균력을 확인하고, 감기원인 주요 바이러스 중 하나인 Rhinovirus에 대한 항바이러스 활성에 대한 효과도 있을 것으로 기대됨.
- 100세 시대 트렌드에 따라 안전하면서도 소비자 편의성과 효능 유지를 고려한 제형 연구를 통해 인후염 예방을 위한 김치 유산균 *Weissella cibaria*를 활용한 제품의 상품화와 김치소비 증대를 함으로써 국민건강에 기여하고자 함.
- 특히, 현재 오라팜 균주를 이용한 제품은 국내 최초로 개발되어 20~40대 고객 타겟층에서 국내 구강용 유산균 시장을 선점하고 있는 상황에서, 인후염 예방에 대한 기능성 확대로 고부가가치 상품 개발을 함으로써 상기도 감염 발생 빈도가 가장 높은 어린이를 대상으로 제품을 개발하여 사업화하고자 함.

(6) 연구개발 대상의 개념도

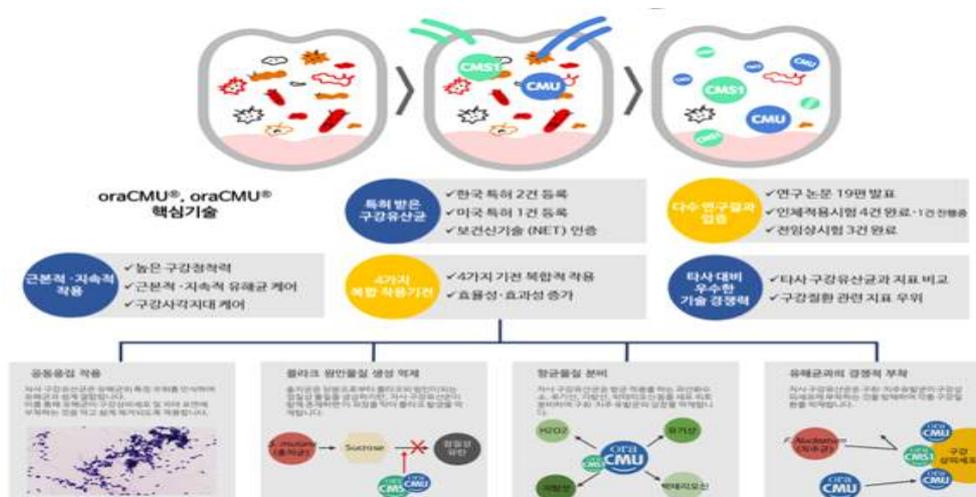


- 인후염 예방을 위해 개발된 프로바이오틱스는 생균으로서 구강에 정착할 수 있는 능력이 있어야 하므로 구강에 오래 머무를 수 있는 제형 개발 기술을 가짐.
- 기존 자사 제품은 타블릿 제형으로서 양치 후 잠자기 전 입안에 굴리듯이 녹여 먹는 제형으로써, 20~40대를 타겟으로 한 구취, 충치, 치주질환에 대한 기능성을 가지고 있음.
- 상기도 병인원에 대한 항균, 항바이러스, 항바이오필름, 항염 효과에 대한 기능성이 입증된 제형으로써 스프레이 형태의 제품이 이상적이나 안정성과 편의성이 떨어짐.

- 상기도 감염 발생빈도가 가장 높은 어린이를 주 고객층으로 하여 효용성, 안정성, 편의성을 고려한 제품 개발이 핵심기술임.
- 국내최초로 안정성이 유지될 수 있는 생균 함유 치약 개발 기술을 통해 기존 화학제 위주의 치약시장에서의 차별화된 안전한 치약 개발 기술임.

(7) 핵심기술

- 타사대비 우수한 기술 경쟁력: 인후염 억제 가능성이 있다고 알려진 해외 유명 구강유산균 (BLIS K12) 보다 상기도 원인 세균에 대한 항균력이 뛰어남을 확인하였으며, 충치 유발 억제능에 대해서도 해외 유명 구강유산균 (Prodentis) 보다 뛰어남을 인체적용시험연구를 통해 확인함.
- 국내 최초 생균 치약 개발 기술: 안정성이 유지되는 생균치약 개발 기술로 국내 치약업계 1~2위 대기업과 협의하여 제품개발중임.
- 김치 등 발효식품 적용 기술: 김치에 우점종으로 차지하고 있는 *Weissella cibaria* 종으로서 첨가되어 목 건강, 구강건강 기능성 김치에 적용되고, 발효유 후첨가로 적용되어 상용화 가능 기술.
- 국내 최초 구강용 프로바이오틱스: 구취, 충치, 치주질환 개선효과를 in vitro, in vivo, clinical study를 통해 기능이 입증됨.
- 보건신기술 (NET) 인증 획득: 2017년 ‘구취예방을 위한 oral probiotics *Weissella cibaria* 응용기술’ 로 보건신기술 (NET) 인증 획득하였으며, 한국 및 미국 특허 등록됨.
- 다수 연구결과에 대한 과학적 입증: 비글견 및 마우스를 이용한 동물시험 3건, 인체적용시험 6건 완료하였으며, SCI 및 KCI급 연구논문 19편을 발표함.
- 근본적·지속적 작용: 구강 정착력이 높아서 지속적으로 섭취할 경우 구강내 세균총의 밸런스를 통해 좋은 구강 환경을 유지하게 할 수 있음.
- 4가지 복합 작용기전: 구강내 유해세균과의 공동응집작용, 플라크 원인물질 생성 억제, 4종(H₂O₂, 박테리오신, 유기산, 지방산)의 항균물질 분비, 유해균과의 경쟁적 부착능력이 있음.



나. 연구개발 대상의 국내·외 현황

(1) 국내 기술 수준 및 시장 현황

(가) 기술 현황

- 현재 시판되는 인후염 치료제는 여러 제약사에서 만든 일반의약품으로서 항균, 항염제가 대부분임.
- 제형은 대부분 빨아 먹을 수 있는 트로키, 캔디 제형과 입 안에 뿌리는 스프레이 형태임.
- 생강, 요거트, 발효식품, 마늘, 계피, 자몽, 통곡물, 녹색채소, 베리류가 감염 예방 및 치료에 도움이 되는 재료로 알려져 있으나 인후염 예방 건강식품으로 개발된 제품은 전무함.
- 배, 도라지, 모과, 꿀, 양배추, 우엉, 더덕, 레몬 등이 인후염에 좋은 음식들로 알려져 있으나, 부가가치가 낮으며, 경쟁도 심하며, 매일 꾸준히 섭취하기엔 정량적 기준이 없고 번거로움.

음식	함유 성분	효과
배	시트르산, 사과산, 과당, 펙틴	○ 기침, 목 염증, 건조함 완화 ○ 피로 회복 ○ 혈중 콜레스테롤 수치 낮춤
도라지	사포닌, 이눌린	○ 인후염, 천식에 효과적 ○ 항암 및 면역력 강화
모과	사포닌, 구연산, 비타민C, 플라보노이드	○ 인후염 개선 ○ 면역력 강화 ○ 신경통, 근육통, 빈혈에 효과적
꿀	과당, 포도당, 플라보노이드, 프로폴리스	○ 인후염 완화, 항산화
양배추	설포라판, 글루타민, 글루코시놀레이트	○ 손상된 점막 보호 및 치료 ○ 염증 치료, 지혈 작용
우엉	이눌린, 리그닌, 아르기닌	○ 목 통증 완화
더덕	사포닌, 이눌린	○ 기관지염, 기침, 가래 해소
레몬	비타민C, 플라보노이드, 레모노이드	○ 인후염 완화 ○ 항균, 항바이러스, 면역력 증가

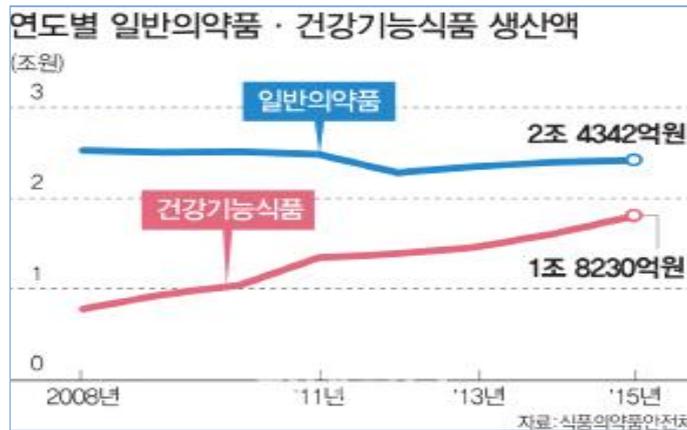
- 2013년 한국유산균학회에서 발표된 자료에 의하면, 어린이 523명 (2~6세)을 대상으로 *Lactobacillus* GG 유산균이 함유된 우유를 7개월간 섭취하게 한 결과 상기도 감염질환 발생을 완화시켰다고 보고되면서 매일유업의 퓨어 유제품에 첨가되었지만 국내 토종 유산균에 대한 연구 자료는 없었음.
- 프로바이오틱 유산균은 신체 면역력을 높여 감염 자체를 막을 수 있다고 알려져 있으며, 특히 김치유래 유산균인 *Lactobacillus plantarum* (CJ 제일제당, 프로스랩)등이 한국인의 장에서도 잘 살아남아 효과적이라고 알려져 있으나, 인후염 예방에 국소적으로 작용하는 프로바이오틱스로 개발된 제품은 전무함.
- 2016년 식약처 식품원료로 등록된 이후 당사 균주 *Weissella cibaria* CMU, CMS1 (oraCMU[®],

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

oraCMS1[®])은 국내 최초 구강 건강용 프로바이오틱스 제품을 출시하여 판매 매출이 급성장하고 있으며 군주 브랜드 등록하여 주원료로 들어간 여러 타사 제품들도 판매되고 있고, 인후염 원인균을 포함한 상기도 병원균에 대한 항균력을 확인함.

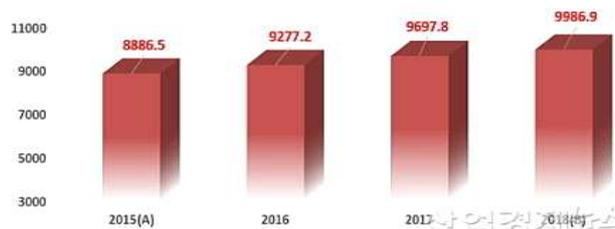
(나) 시장현황

- 질병치료에서 건강 관리를 위한 예방 시장이 늘어나면서 건기식 시장 성장성은 계속 성장세임.



- 세계적인 제약사인 화이자의 센트룸은 국내에서는 일반의약품이지만 미국에서는 건기식으로 팔리고 있고, 바이엘도 건기식 영양제를 만들며, 글로벌 제약사인 사노피는 호주 건기식 회사 브랜드인 세노비스를 인수하여 건기식 시장에 진출하고 있음.
- 국내 인후염 치료제 시장 규모는 2015년 기준으로 200억원 정도이며, 스프레이 제형이 약 25%를 차지하고 있으나 점점 늘어나는 추세임 (IMS health 통계자료).
- 인후염 예방 건강기능식품으로서 프로폴리스 제품이 유일하며, 프로바이오틱스를 활용한 인후염 예방 기능식품이나 치료제는 현재까지는 국내에 판매되고 있는 것이 없음.
- 한국농수산물유통공사의 식품산업통계정보시스템에 따르면 국내 기능성 발효유 시장은 2018년 기준 매출액은 9,987억 원으로 2015년 8,887억 원 대비 12.4% 증가해, 3년간 연평균 4.1%씩 성장하고 있음. 현재 장 건강, 위 건강, 면역력 증진을 표방한 기능성 발효유가 판매되고 있었으나, 인후염을 예방하는 발효유는 아직 판매되고 있지 않음. 최근 ‘식품 표시광고법’에 따라 이들 기능성에 대한 과학적 근거 자료를 제출해야 하는 상황임.

	2015(A)	2016	2017	2018(B)	증감액(B-A)	증감율(%)	연평균 증감율(%)
판매액(매출)	8886.5	9277.2	9697.8	9986.9	1100.4	12.4	4.1



출처: 농수산물유통공사 식품산업통계정보시스템(FIS), 님스코리아 데이터 기준

- 국내에서는 당사 제품으로 ‘그린브레스’, ‘오라덴티’가 구강용 프로바이오틱스로 시장을 주도하고 있으나, 해외 일부 제품이 수입되어 판매중에 있으며, 해외 브랜드 군주도 기능성 원료로 진입하려는 시도가 있어 토종 브랜드 군주 제품의 기능성 확대로 인지도를 높여서 진입장벽을 높이는 것이 시급함.

(다) 경쟁기관현황

- 대부분이 의약품 치료제인 시장에서 ‘프로폴리스 스프레이’는 유일하게 ‘구강에서의 항균작용’으로 기능성을 획득한 건강기능식품으로서, 인후염, 편도선염, 치은염 등 각종 구강 및 인후 관련 질환의 예방에 도움을 준다고 알려져 있으며, 여러 회사에서 제조 판매중임.
- 한국먼디파마의 베타딘 인후스프레이는 광범위한 항균 및 항바이러스 효과를 보이며, 국내 스프레이형 인후염 치료제 1위를 차지하고 있으나, 포비돈 요오드가 갑상선 호르몬에 영향을 미칠 수 있으며, 장기간 사용시 색소침착, 피부변색을 일으킬 수 있으며, 선택적으로 병원성 세균에 작용하지 않는 단점이 있음.
- 구강건강에 도움이 되는 기능으로 구강유산균 완제품을 국내 유통사에서 수입해서 치과 및 온라인으로 판매중이거나, 온라인에서 판매중인 제품은 단 3종이며, 제약사에서 건기식 원료를 혼합하여 구강 전용제품 1종을 만들어 판매중이지만, 자사 제품과 자사 원료 함유된 타사 구강유산균 제품이 시장을 주도하고 있으나, 해외 스타 구강유산균 제품의 진입이 계속되는 추세여서 국내 토종 유산균 제품의 기능성 확대로 입지를 다져서 진입장벽을 높일 필요가 시급함.

구분	일반 의약품					건강기능식품
제품명	베타딘 인후스프레이	모가프텐	목앤	미놀 에프 트로키	스트렙실	프로폴리스 스프레이
제조사	한국 먼디파마	동화약품	한미약품	경남제약	레킷벤커저 코리아	세노비스
사진						
성분	포비돈 요오드	비스테로이성 소염진통제 (NSAIDs)	세틸피리디늄 염화물수화물, 수용성아줄렌	소염 진통 포함 4가지 복합성분	플루비프로펜 (낮은 용량의 NSAIDs 8.75 mg)	프로폴리스
용도	인후염	인후염	인후염, 구내염	인후염, 기침, 가래, 천식, 구내염, 편도염	인후염	인후염, 편도선염, 치은염
제형	스프레이	트로키	스프레이	트로키	트로키	스프레이
효능	항균	진통, 항염증	염증 치료, 항균	항염, 항균, 진해 거담	통증완화, 연하곤란 개선	항균

구분	건강기능식품		일반식품	건강기능식품
제품명	프로덴티스 로젠지	프로덴티스 드롭	비포락토 덴티스 츠어블	잇백 덴티프로
제조사	바이오가이아	바이오가이아	비포단	동화약품
제조국	스웨덴	스웨덴	덴마크	대한민국
사진				
성분	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 5289	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 5289	<i>Lactobacillus curvatus</i> EB-10 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PB-01	구강유산균, 칼슘, 비타민D, 프로폴리스
용도	치은염 (기능성 못씀)	치은염 (기능성 못씀)	구강건강	인후염, 구내염
제형	타블릿	드롭	타블릿	타블릿

(라) 지식재산권현황

- 천연 추출물을 이용한 호흡기질환 예방 및 치료용 특허는 있으나, 프로바이오틱스에 대한 특허등록은 미비한 상태임.

	지식재산권명	출원인	출원국/등록번호
1	프로바이오틱 박테리아 기초 조성물 및 호흡기 병 리 및/또는 감염의 예방 및/또는 치료 및 장 기능성 개선에 있어서 그들의 용도	프로바이오틱컬 에스.피.에이	PCT/IB2005/003214
2	락토바실러스 람노서스 필루스 폴리펩티드 및 그 생산방법	시에이치알. 한센 에이/에스	PCT/FI2010/050059
3	생약 추출물을 함유하는 호흡기질환 예방 및 치료 용 조성물	안국약품 주식회사	대한민국/10-1103393
4	벼 지상부 추출물 또는 이로부터 분리한 플라보노 리그난 화합물을 포함하는 항박테리아 또는 항바 이러스 활성을 가지는 조성물	대한민국(농촌진흥청장)	대한민국/10-1383373
5	울금 추출물을 포함하는 인플루엔자 바이러스 감 염의 예방 및 치료용 조성물 및 뉴라미니테이즈 활성의 억제용 조성물	한국생명공학연구원	대한민국/10-1566441
6	항바이러스 및 항세균 활성을 갖는 락토바실러스 및 그의 용도	수원대학교산학협력단	대한민국/10-1636014

(마) 표준화현황

- 인후염 치료제 중 일반의약품(OTC)의 경우 베타딘 인후스프레이, 모가프텐, 스트랩실 등은 국내에 의약품으로 허가되어 판매되고 있기 때문에 성분, 제조방법 및 제품의 표준화가

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

이루어져 있음.

- 건강기능식품의 경우 세노비스 프로폴리스 스프레이, 네추럴라이즈 비프로폴리스 리퀴드 등 대부분이 호주, 캐나다 등에서 제조된 제품이 수입 판매되고 있으며, 국내에서는 유일하게 유니크바이오텍(주)에서 제조된 유니비이 프로폴리스 스프레이가 농림축산식품부 “농림식품신기술 (NET)인증” 기술을 적용하여 수용성 프로폴리스를 50% 이상 고함량 함유되어 생산하는 제품이 판매되고 있으므로 성분, 제조방법 및 제품의 표준화가 이루어져 있음.
- 인후염 예방 및 치료용 프로바이오틱스의 경우 국내에는 아직 판매되고 있는 제품이 없으며, 당사 이외에는 사업화 시도는 없는 실정으로 당사에서는 선행 연구를 통해 프로바이오틱스 수를 일정 수준 (1.0×10^9 CFU/g 이상) 이상으로 표준화 가능함.

(2) 국외 기술 수준 및 시장 현황

(가) 기술현황

- 해외에서도 시판되는 인후염 치료제는 일반의약품이 대부분인 항균, 항염제임.
- 제형은 대부분 빨아 먹을 수 있는 트로키 제형과 입 안에 뿌리는 스프레이 형태임
- 해외에는 목 건강 및 구강 건강을 위한 구강용 프로바이오틱스에 대한 임상연구가 활발하며 지속적으로 연구발표되고 있으며, FDA GRAS 등록된 후 제품군이 다양화 되고 있음.
- 프로바이오틱스 적용식품의 효능 발현기술 분야를 살펴보면 과거에는 프로바이오틱스 적용식품은 우유성분을 기반으로 한 음료 등에 국한 되었으나 최근 알러지나 유당내성이 있는 소비자 문제로 과일, 채소 및 잡곡류 등과 같은 non-dairy based beverage에도 적용이 시도되고 있으며 식품환경의 차이에 의해 균체의 생존이나 대사에 차이를 보여 향후 상당한 연구가 필요한 것으로 지적됨 (Shory, 2016).

(나) 시장현황

- 국내에서 판매중인 구강유산균 제품은 당사 균주가 들어간 제품을 제외하고 전무한 상황에 비해서, 해외의 다양한 국가에서는 구강 유산균 제품이 판매되고 있으며 그 제품수도 비교적 다양한 것으로 나타남.
- 일본의 경우 구강유산균 정제 및 껌 제품뿐만 아니라 살아있는 유산균이나 유산균 배양액이 함유된 치약 2~3가지 제품도 판매중임.
- 이탈리아의 DMG社는 스페인의 AB-biotics社 균주인 *Streptococcus salivarius* 24MB와 *Streptococcus oralis* 89a를 인후염에 대해 특화된 임상연구를 하고 스프레이 형태로 상품화하여 유럽에서 다수 제품으로 판매중에 있음.
- 뉴질랜드 BLIS Technologies社에서는 재발성 인후염이 없는 어린이 타액에서 분리된 균주 *Streptococcus salivarius* K12는 여러 임상연구를 진행하였으며, FDA GRAS 등록되어 전 세계에서 기능성 원료로 첨가되어 약 50개 이상의 여러 제형 타입으로 상품화 되어 판매중에 있음.
- 스웨덴의 바이오가이아社의 유산균 *Lactobacillus reuteri* Prodentis는 치은염 등 구강질환에

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

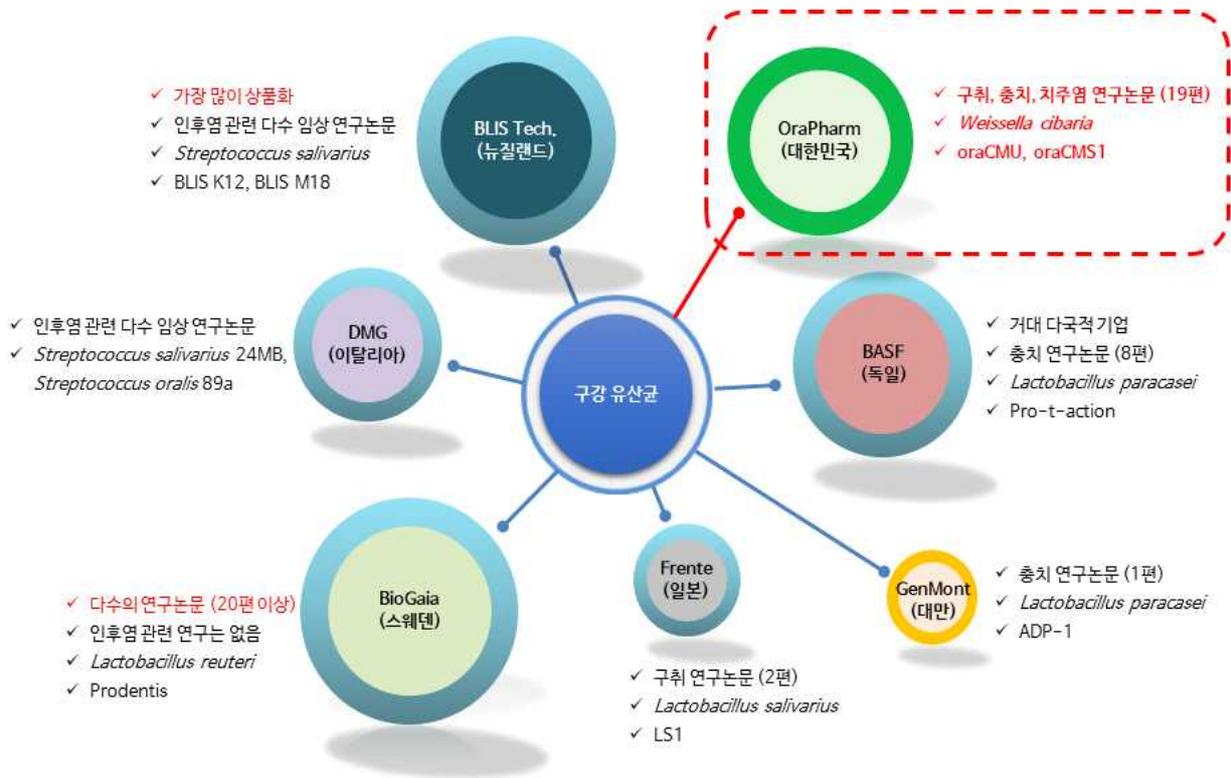
특화된 제품으로 임상연구가 가장 많이 연구된 제품이며 일본에서 많이 판매되는 제품으로서, 최근 유통사를 바꾸어 미국 아마존에서도 진출하여 판매되고 있으나, 인후염에 관한 연구는 진행되고 있지 않음.

구분	기능성 식품	일반 의약품	기능성식품	일반 의약품		
제품명	Oral probiotic	Rinogerma	Oropolis-C	Chloraseptic Sore Throat Spray	Difflam Sore Throat Spray	Strepsils
제조사	Jarrow-Dophilus	DMG	Mediflor	Chloraseptic	Difflam	Maan Medex Private Limited
사진						
성분	BLIS K12, BLIS M18	<i>S. salivarius</i> 24MB, <i>S. oralis</i> 89a	솔비톨, 프로폴리스	phenol	Benzylamine hydrochloride	Dichlorobenzylalcohol, Amylmetacrezol
용도	인후염	인후염	인후염	인후염	인후염	인후염
제형	로젠지	nasal 스프레이	트로키	스프레이	스프레이	트로키
효능	구강면역증강	항균	항균	항균	항염	항균, 항바이러스

Dent Systema	바이오가이아	가네보(쿠라)	아반비즈	Dentalact	Oralpeace
					
○ 유산균 정제 ○ <i>L. salivarius</i> Ti2711 생균 함유	○ 유산균 정제 ○ <i>L. reuteri</i> Prodentis 생균 함유	○ 유산균 껌 ○ 생균 함유	○ 유산균 치약 ○ <i>E. faecium</i> WB2000 생균 함유	○ 유산균 치약 ○ 유산균 배양액 함유	○ 유산균 치약 ○ 유산균 배양액 함유

(다) 경쟁기관현황

● 구강유산균 해외 경쟁기관의 현황을 비교 분석한 결과:



- 인후염을 포함한 상기도 감염 예방에 대한 뉴질랜드 BLIS Technologies社의 BLIS K12의 임상연구는 다수 어린이 및 성인을 대상으로 진행되어, 재발성 인후염이나 중이염에 대한 연구가 꾸준함.
- 구강 프로바이오틱스를 주도하고 있는 스웨덴의 Biogaia社의 Prodentis는 인후염에 대해 특화되어 연구는 진행하지 않고, 치은염이나 임플란트 주위점막염 등 구강 질환에 대한 임상연구를 꾸준히 해 오고 있음.
- Nasal spray 형태로 bacteriotherapy를 도입한 이탈리아의 DMG社의 제품은 유럽 및 미국에서 판매중이며, 대학과 공동연구하여 꾸준히 인체적용시험연구 논문이 발표되고 있음.
- 미국의 Oragenics社 균주 Probiora3 균주는 국내 식품 원료로 등록되어 있지 않으나, FDA GRAS로 등재되어 미국 및 유럽에 판매중임.
- 독일의 BASF社의 Pro-t-action 균주는 주로 치약에 함유되어 판매중임.
- 매출규모를 기준으로 한 잠재적 구강유산균 시장 경쟁사분석:

순	국가	회사	매출 규모	특허건수	제품수	경쟁강도
1	스웨덴	BioGaia AB	중	55	3	상
2	독일	BASF SE	상	200	1	상
3	뉴질랜드	BLIS Tech., Ltd.	하	20	33	상
4	일본	Frente International Co.	중	10	1	중
5	미국	Oragenics Inc.	하	1	5	하
6	대만	GenMont Biotech	하	16	1	하
7	대한민국	셀바이오텍	중	0	0	하

주1) 경쟁강도는 매출규모(상: 1,000억 이상, 중: 300~1000억, 하: 300억 이하), 특허건수 및 제품수를 근거로 제시하였음.

주2) 출처: 특허청 검색키워드(회사명+프로바이오틱스+구강케어), 아마존 닷컴, 구글 검색.

(라) 지식재산권현황

- 본 연구 계획과 관련이 깊은 지적재산권의 내용은 다음과 같음.

국가	발명의 명칭	출원일자	등록번호	출원인	상용화
US	Lantibiotic	2001.12.21	06773912	Blis Technologies Limited	0
EP	Prevention and treatment of otitis media with non-pathogenic bacterial strains	2008.11.05	02217230	Nestec S.A.	
US	Probiotic formulation	2012.07.19	10080773	Tristan Cogan Jenny Bailey	
US	Probiotic composition	2013.07.22	09155766	Integra Medical Inc.	
EP	Antimicrobial composition	2003.02.21	01483366	Blis Technologies Limited	0
EP	Lantibiotic	2000.10.12	01169340	Blis Technologies Limited	
EP	Use of <i>Streptococcus salivarius</i> in the treatment of infections of the respiratory tract	2011.04.07	02555785	D.M.G. Italia Srl	0
EP	Biological barrier with cytein of the use in the treatment of naso-pharyngo-tubal infections	2015.10.23	03015109	D.M.G. Italia Srl	
EP	Antimicrobial peptides	2013.03.07	02822958	Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH	
EP	Probiotic composition for oral health	2011.08.17	02606155	AB-Biotics S.A.	0

(마) 선행연구 결과 및 핵심역량

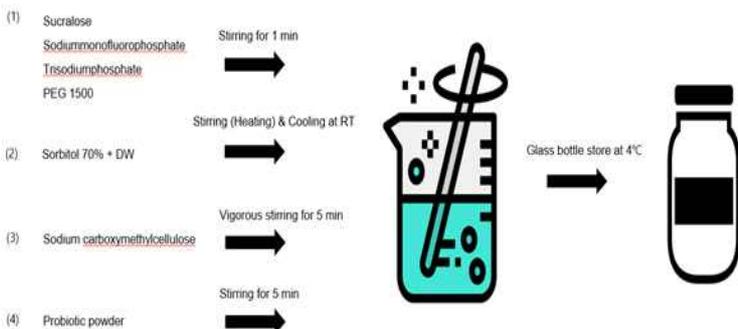
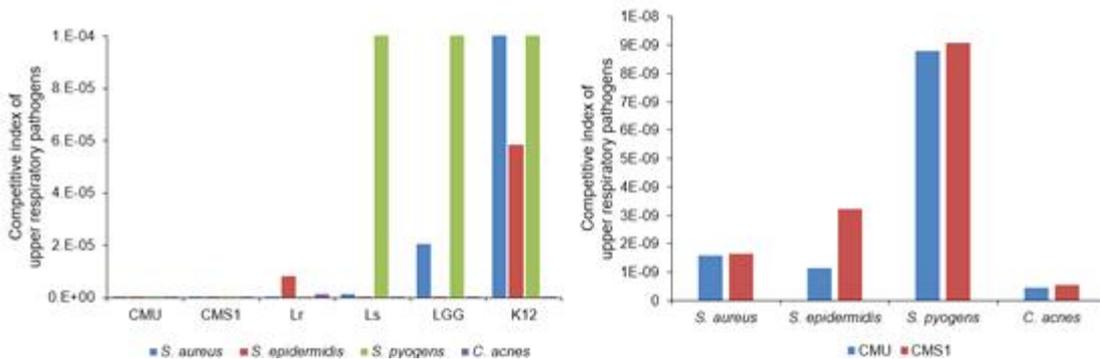
① 주관기관: ㈜오라팜

- 타사대비 우수한 기술 경쟁력 확보: *Weissella cibaria* CMU (oraCMU®)는 인후염 억제 기능이 있다고 알려진 해외 유명 구강유산균인 뉴질랜드 BLIS社의 *Streptococcus salivarius* K12 (BLIS K12) 뿐만 아니라 스웨덴 Biogaia社의 *Lactobacillus reuteri* (Prodentis), 일본의 Frenite International의 *Lactobacillus salivarius* Ti2711 (LS1), 핀란드의 Chr. Hansen의 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 보다 상기도 감염 세균에 대한 항균력이 뛰어난을 확인함.

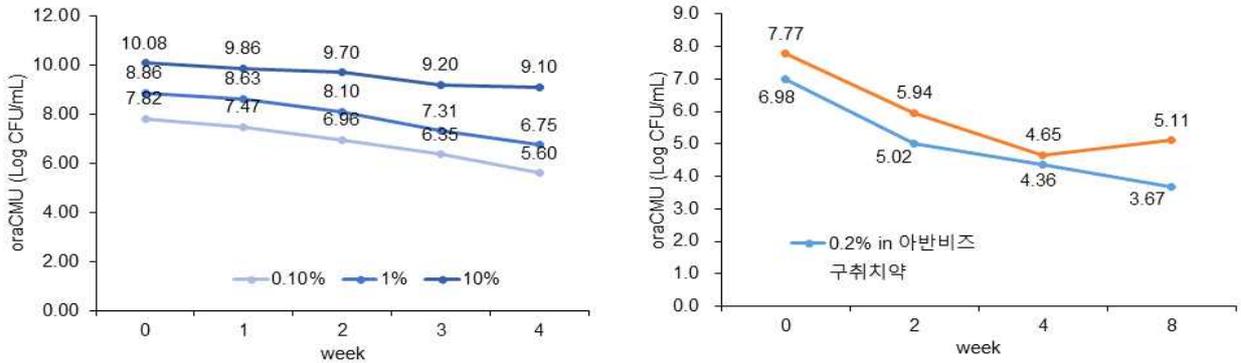
Competitive index of test target (상부호흡기병원균에 대한 구강유산균의 경쟁지수 비교)

• Competitive index of test target = (Test target CFU/LAB CFU)_{time 16 h} / (Test target CFU/LAB CFU)_{time 0 h}

	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>C. acnes</i>
CMU	1.57895E-09	1.15909E-09	8.79285E-09	4.46708E-10
CMS1	1.65441E-09	3.21429E-09	9.09091E-09	5.41872E-10
Lr	2.26891E-09	8.18182E-06	1.51515E-08	1.28184E-06
Ls	1.35882E-06	2.69231E-10	5.757575758	2.85375E-10
LGG	0.0000205	1.15909E-09	0.037272727	5.54187E-10
K12	0.576757532	0.000058625	4.181818182	2.84858E-10



- 국내 최초 생균 프로바이오틱스 치약 개발 기술 연구 가능: 안정성이 유지되는 생균 치약 개발 기술로 국내 치약업계 1~2위 대기업과 협의하여 제품개발중임.
- 0.1, 1, 10% *W. cibaria* CMU 함유된 치약을 제조 후 4주 동안 안정성 측정결과, 10% 함유 치약에서는 안정성이 유지됨을 확인하였으며, 일본 아반비즈 치약과 안정성을 비교하였을때에도 우수함을 확인함.



- 김치 등 발효식품 적용 기술: *W. cibaria*는 김치에 우점종으로 차지하고 있는 종으로서, 목 건강 및 구강건강 기능성 발효김치에도 적용가능하므로 농업유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발에 부합한 기술임.

② 협동기관: ㈜바이오푸드 씨알오

- 건강기능식품 개발 전 분야에 걸쳐 전문화된 기반 경험 보유:

- 기능성원료 인체적용시험 100건 이상 수행
- 국내외 regulation 관련 전문지식 보유
- 건강기능식품 정책용역과제 수행 경험 다수: 농림축산식품부, 농촌진흥청, 산업통상자원부, 식품의약품안전처 과제 등

- 인체적용시험을 위한 최고의 인프라 보유

- 전자증례기록서(e-CRF): 인체적용시험 데이터 관리의 효율 및 신뢰 제고를 위한 전자증례기록서 시스템 도입
- 모바일 앱(e-diary): 하이브리드앱 기반의 연구대상자 관리 시스템 도입
- 국내 최고의 전문가 및 연구기관 네트워크 보유:

서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 등과 다수의 인체적용연구 수행을 통한 협력관계 구축



③ 위탁기관: 서울과학기술대학교

- 건강기능식품 기능성평가 전문가 (前식품의약품안전처 기능성평가 담당)
- 유산균, 건강기능식품 인체적용시험 관련 연구 전문성

<최근 3년간 probiotics 이용 인체적용연구>

- Effects of *Lactobacillus plantarum* Q180 on postprandial lipid levels and intestinal environment: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel trial, *Nutrients* 2020, 12, 255
- Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose finding trial, *Food Sci Biotech* 2018, 27, 853-857

<최근 1년간 식품 기능성 원료 인체적용연구>

- Synergistic mechanisms of Sanghuang-Danshen phytochemicals on postprandial vascular dysfunction in healthy subjects: A network biology approach based on a clinical trial, *Sci Rep* 2019, 9, 9746
- *Cynanchum wilfordii* ethanolic extract controls blood cholesterol: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel trial, *Nutrients* 2019, 11, 836
- Characterization and validation of an “acute aerobic exercise load” as a tool to assess antioxidative and anti-inflammatory nutrition in healthy subjects using a statistically integrated approach in a comprehensive clinical trial, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 9526725
- Multivitamin and mineral supplementation containing phytonutrients scavenges reactive oxygen species in healthy subjects: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, *Nutrients*, 2019, 11, 101
- Synergistic effects of Sanghuang-Danshen bioactives on arterial stiffness in a randomized clinical trial of healthy smokers: an integrative approach to in silico network analysis, *Nutrients*, 2019, 11, 108

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용

가. 최종목표

- 기 보유한 구강 건강용 프로바이오틱스를 기반으로 인후염 예방 기능성 검증 및 제품 사업화
- 해외 수출을 위한 균주의 인허가 신청

나. 세부목표

(1) 주관연구기관 ((주)오라팜)

- *W. cibaria* CMU (oraCMU[®]) 및 *W. cibaria* CMS1 (oraCMS1[®])의 인후염 예방 효능 검증 및 타겟팅 전용 제품 개발을 위한 연구 및 사업화
 - 상부호흡기 원인균에 대한 항균, 항바이오필름, 항바이러스, 항염 평가
 - 어린이 전용 제품을 위한 제형 개발 및 상품화
 - 치약류 독성평가 및 생유산균 함유 치약 개발 및 상품화
 - 해외 진출을 위한 US FDA GRAS 신청

(2) 협동연구기관 ((주)바이오푸드씨알오)

- *W. cibaria* CMS1 (oraCMS1[®])의 섭취가 상기도 감염 및 구강 염증에 미치는 영향 및 안전성을 평가하기 위한 인체적용시험 수행
 - 연구계획서 개발 및 인체적용시험 수행
 - 안전성 평가 및 통계분석

(3) 위탁연구기관 (서울과학기술대학교)

- 인체적용시험에서 얻어지는 타액 및 구강세포 이용 *W. cibaria* CMS1 (oraCMS1[®])의 염증억제 기능 확인
 - 문헌 검토
 - 프로토콜 확립
 - 피험자 타액 및 구강세포 이용 염증 관련 cytokine 분석
 - 피험자 타액 및 구강세포 이용 microbiome (Sequencing by synthesis) 분석

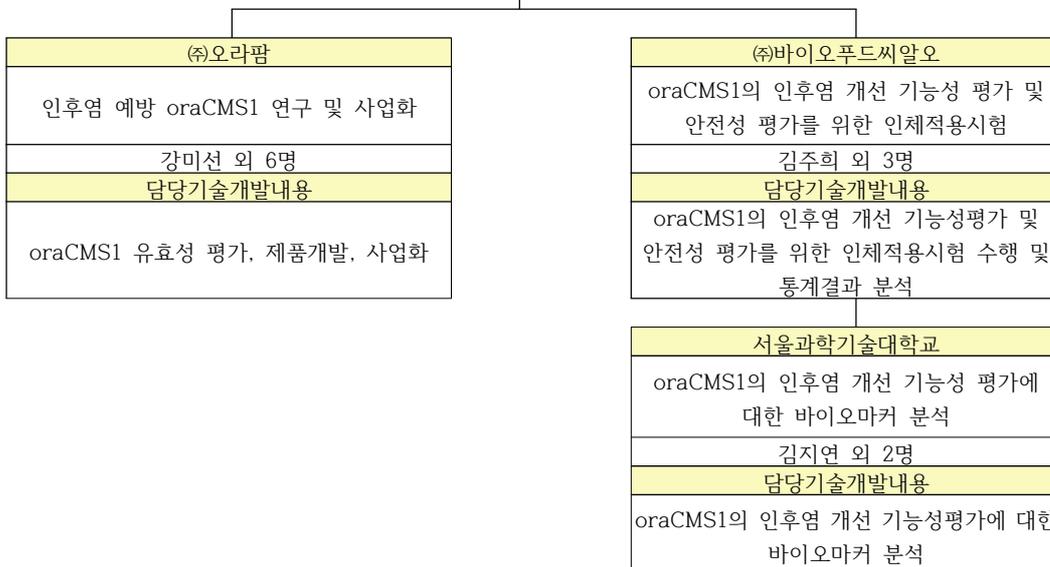
※ Microbiome은 시험군에서만 분석함.

다. 연구개발 협력 추진체계



연구개발과제		총 참여 연구원
과제명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발	주관연구책임자 (강미선) 외 총 13명

기관별 참여 현황		
구분	연구기관수	참여연구원수
대기업		
중견기업		
중소기업	2	11
대학	1	3
국공립(연)		
출연(연)		
기타		



210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

라. 수행내용

(1) 주관연구기관 ((주)오라팜)

(가) 시험관내에서 인후염 원인균 (*Streptococcus pyogenes*)에 대한 효능 평가

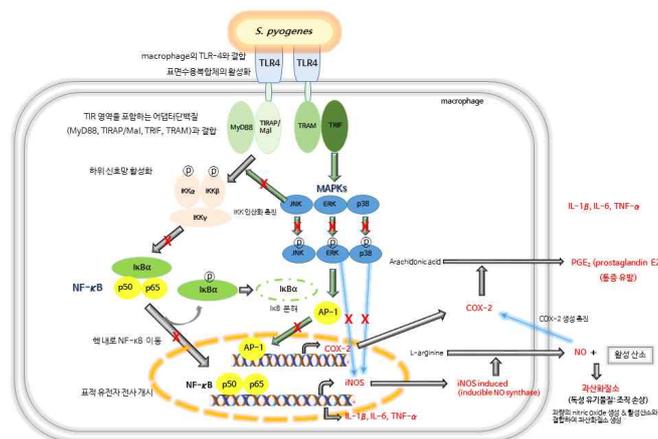
- ① 인후염 원인균에 대한 항균력을 타사균주(*Streptococcus salivarius* BLIS K12)와 비교 측정
- ② 인후염 원인균과 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]를 동일한 농도와 양을 함께 24-well plates에 배양하여 바이오필름 형성 억제를 spectrophotometric, confocal laser scanning microscopy 분석을 통하여 평가
- ③ 인후염 원인균으로 바이오필름을 형성시킨 후 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]을 처리하여 바이오필름 제거능을 spectrophotometry 분석을 통하여 평가

(나) 인후염 예방 및 개선 oral probiotics의 작용기전 분석

- ① Cisar' s buffer에 인후염 원인균과 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]를 각각 농도를 맞춰 분산시킨 액을 동일양으로 혼합하여 실온에서 2시간 방치시켜 인후염 원인균과의 공동응집작용을 평가
- ② *S. pyogenes*에 대한 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 생균 및 사균의 세포부착 억제력 평가

(다) 세포실험에서 oral probiotics의 면역조절 평가 및 작용기전 분석

- ① 마우스 면역세포 RAW 264.7 cell에 대한 *S. pyogenes*, oraCMU[®], oraCMS1[®]의 세포독성 평가
- ② 염증유발물질 처리에 따른 oraCMU[®], oraCMS1[®]의 염증성 인자 (TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS, COX-2)의 유전자 및 단백질 level에서 평가
- ③ 세포신호전달 경로 조절에 따른 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 염증 억제 기전 규명



(라) 인후염 관련 바이러스에 대한 oral probiotics의 항바이러스 활성 평가

- ① Human respiratory syncytial virus, Human Influenza virus (H1N1), Rotavirus A에 대한 oraCMS1[®]의 항바이러스 활성 평가

(마) 동물 독성 시험 평가

- ① US FDA GRAS 신청자료 확보를 위한 OECD 기준 동물독성시험 평가
- ② 치약류 개발을 위한 동물 독성 시험 평가

(바) 인체적용시험을 위한 시료 제작

- ① 90명 등록 대상, 12주 섭취 분량 대조식품 및 시험식품 제작

(사) 어린이용 구강유산균 시제품 개발

- ① 기호특성 평가, 컨셉 설정
- ② 시제품 제조 후 기호성 및 안정성 평가
- ③ 패키지 디자인 개발 및 시제품 생산

(아) 프로바이오틱스 치약 시제품 개발

- ① 생 유산균 적용 치약 배합 및 치약 처방 개발
- ② 처방에 따른 생균수 측정 및 가속조건에서의 안정성 검사
- ③ 시제품 생산

(자) 키즈용 구강유산균 제품 사업화

- ① 키즈 제품 시장조사 및 컨셉 개발
- ② 국내 판매용 및 미국 수출용 키즈 제품 생산 및 판매
- ③ 유통판매 전략 수립

(차) 해외시장 진출 방안 마련

- ① 미국 Self-Affirmed GRAS 획득
- ② US FDA GRAS 신청
- ③ 일본 시장 진출을 위한 일본 상표 등록 완료

(2) 협동연구기관 ((주)바이오푸드 씨알오)

(가) 인체적용연구 개요

- ① 연구목적: 건강한 성인 남녀를 대상으로 유산균 oraCMS1[®]의 섭취가 상기도감염 및 구강염증에 미치는 영향 및 안전성을 평가함.
- ② 연구디자인: 12주간 섭취, 무작위배정, 이중맹검, 평행설계, 대조식품 비교 연구
- ③ 연구방법: 방문 1(0주)에 자의에 의해 인체적용연구 동의서에 서명한 지원자는 선정·제외기준에 따라 적합성 여부를 판정받음. 선정된 대상자는 등록된 순서에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군에 무작위배정되어 12주간 시험식품 또는 대조식품을 섭취하며, 방문1(0주), 방문2(6주), 방문3(12주) 및 방문 4(20주)에 방문하여 평가를 받음. 다만, 방문 4(20주)의 경우 동의한 연구대상자에 한해 시험식품 또는 대조식품 섭취 중단 후 8주간 상기도감염증상을 조사받음.
- ④ 연구대상자수: 총 90명
- ⑤ 기능성평가: 상기도감염증상(WURSS-21 설문, 구제약 복용수준 등), 생화학적 지표(Ig A, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), 구강 미생물(*Weissella cibaria*, *Streptococcus pyogenes*, Microbiome)
* Microbiome은 시험군에서만 분석함.
- ⑥ 안전성 평가: 이상반응, 활력징후, 임상병리검사

(나) 연구계획서(protocol) 개발

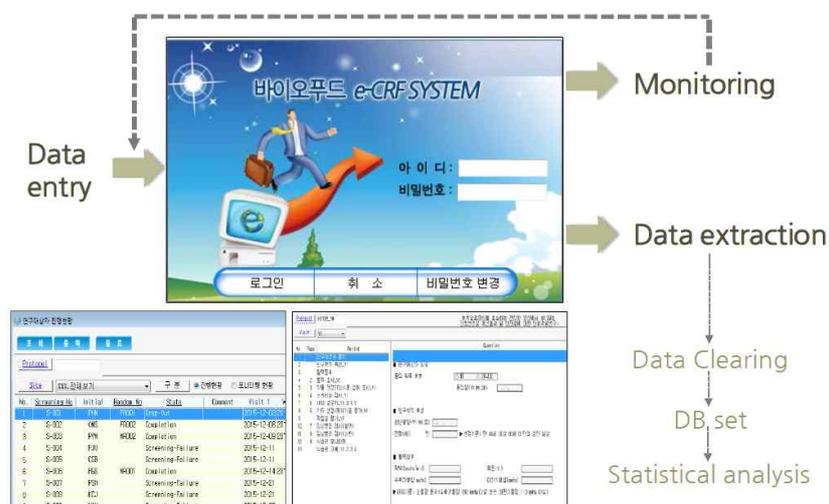
- ① 인체적용시험 기능성 평가 원칙에 따른 인체적용시험 연구계획서(protocol)를 개발하였고, 구체적으로는 아래 항목이 포함됨.
 - 인체적용시험의 목적 및 배경
 - 인체적용시험용 시험·대조식품
 - 인체적용시험의 기간
 - 인체적용시험 디자인 및 시험방법
 - 연구대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 대상자의 수 및 그 근거
 - 관찰항목·검사항목 및 관찰검사방법
 - 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
 - 중지·탈락 기준
 - 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)
 - 이상반응을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법

- 피해자 보상에 대한 규약
- 연구대상자의 안전보호에 관한 대책

(다) 전자증례기록서 개발

① 안정적이고 체계적인 데이터 통합관리가 가능한 전자증례기록서를 개발함.

- 연구의 목적과 연구모델의 특성에 따른 DB spec을 개발하고 화면을 구성함. 구체적으로는 연구 대상자별 정보 관리, 데이터 모니터링 정보 관리, DB template 생성, 사용자 이력 및 수정사항 로그 관리 시스템을 적용함.
- 전자 기반의 데이터 입력 시스템 활용으로 데이터 입력의 신속성을 통해 인체연구 데이터 획득에 대한 편리성을 확보함.
- 확보된 인체연구 데이터 실시간 모니터링을 통해 데이터 오류를 신속히 파악하고, 실시기관을 주기적으로 방문하여 근거문서(source documents)와 전자증례기록서 검증을 통해 데이터 신뢰도를 확보할 수 있도록 함.
- 인체적용연구 종료 후 통계분석을 위한 데이터셋을 신속히 마련할 수 있도록 함.



<전자증례기록서>

(라) IRB 초기심의 서류 준비, 제출 및 대응

① IRB 초기심의 제출 서류를 준비함.

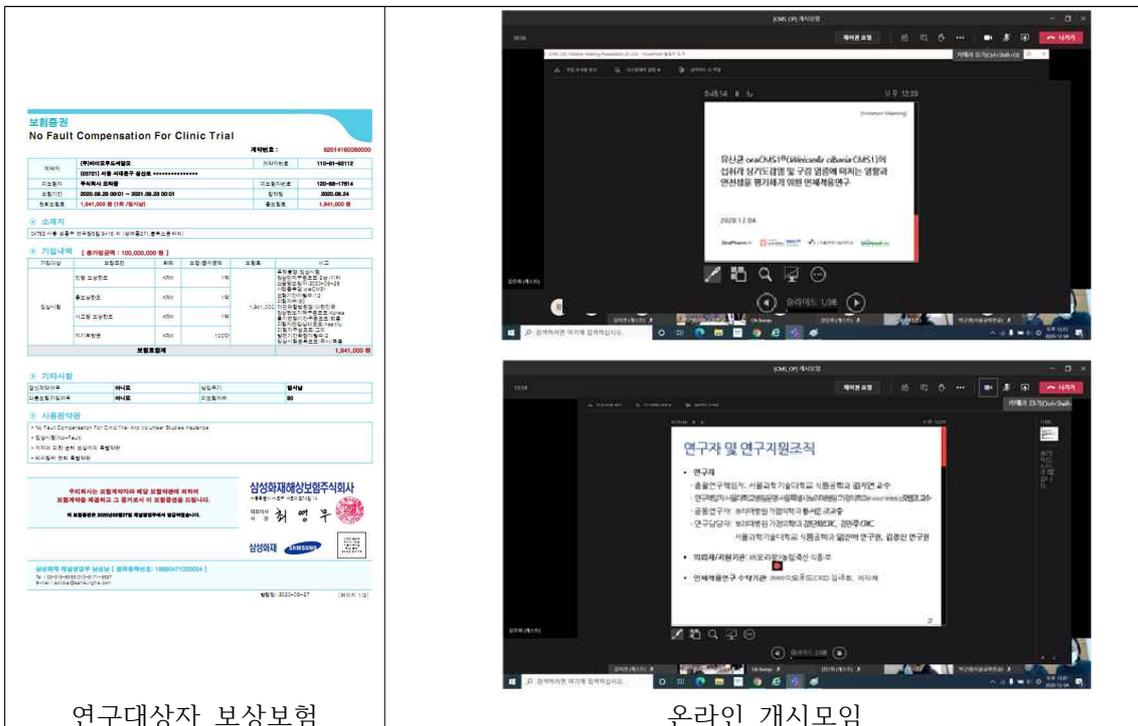
: 연구자 자료집(Investigator's brochure), 연구계획서(protocol), 증례기록서(CRF), 동의설명문 및 동의서, 연구대상자 모집 공고문 등.

② 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 IRB의 초기심의를 제출하였고 승인을 득함.

(마) 연구대상자 모집 및 방문

① 연구 개시를 준비함.

- 인체적용시험 진행절차를 고려한 연구 준비사항을 점검하고 필요서류를 준비함.
- 피해자 보상보험 가입: 인체연구 도중 예기치 못한 이상반응으로부터 연구대상자를 보호하기 위해 피해자 보상보험을 가입함.
- 연구 개시모임 진행: 연구 진행 절차를 점검하여 수행 절차를 표준화한 후 이를 문서화하였고, 온라인으로 연구 개시모임을 진행함.



연구대상자 보상보험

온라인 개시모임

- ② 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원과 연계하여 인체적용연구를 수행함.
- ③ WHO의 clinical trial registry에 등록을 진행하여 국제적 기준에 준하는 연구를 수행함.
- ④ 선정 및 제외 기준에 따른 연구대상자 스크리닝 및 모집을 실시함.
- ⑤ 하이브리드앱 시스템을 활용을 통해 연구대상자 스스로가 시험식품·대조식품 섭취현황, 식사·생활습관 지침 준수 여부를 관리할 수 있도록 하여 연구 참여도를 높임. 또한 연구 결과 해석에 혼란을 줄 수 있는 식이, 생활습관 관련 요인을 실시간 모니터링 함으로써 혼란변수를 최소화함.

(아) IRB 변경 · 지속 · 종료심의 서류 준비, 제출 및 대응

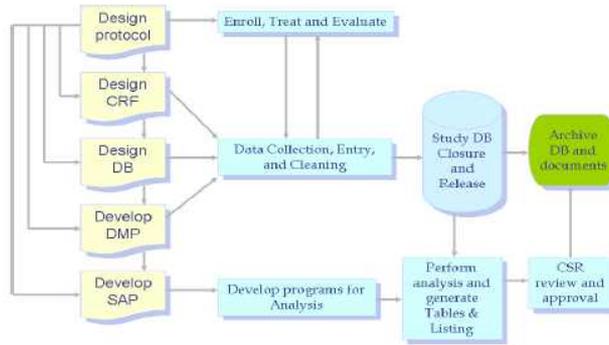
① 연구 진행 과정에서 IRB 관련 서류(변경, 지속, 종료)를 제출하여 승인을 득함.

<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원 연차지속심의 의뢰서</p> <p>IRB No. 20-2020-259 IRB 승인일 2021년 11월 17일</p> <p>제출종류: 연구변경 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경)</p> <p>연구 목적: Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</p> <p>연구: 성별, 나이, 키, 체중, BMI, BMI, BMI</p> <p>연구자: 김태우, 김태우, 김태우, 김태우, 김태우</p> <p>연구장: 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: center;">지속심의 신청서</p>	<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원 심의결과 통보서</p> <p>IRB No. 20-2020-259</p> <p>제출종류: 연구변경 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경)</p> <p>연구 목적: Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</p> <p>연구: 성별, 나이, 키, 체중, BMI, BMI, BMI</p> <p>연구자: 김태우, 김태우, 김태우, 김태우, 김태우</p> <p>연구장: 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: center;">지속심의 심의결과 통보서</p>	<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원</p> <table border="1"> <tr><td>승인호번호</td><td>2021년 11월 15일</td><td>승리대상</td><td>연구목적 심의 의뢰서</td></tr> <tr><td>심의 일자</td><td>2021년 11월 15일</td><td>심의 일자</td><td>2021년 11월 15일</td></tr> <tr><td>승리대상</td><td>2021년 11월 15일</td><td>승리 일자</td><td>2021년 11월 15일</td></tr> <tr><td>연구의 위험도</td><td colspan="3">미 위험(Low risk)</td></tr> <tr><td>승리 목적</td><td colspan="3">Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</td></tr> <tr><td>승리 일자</td><td colspan="3">승인</td></tr> <tr><td>승리 일자</td><td colspan="3">승인</td></tr> </table> <p style="text-align: center;">2021년 11월 15일</p> <p style="text-align: center;">의학연구윤리심의위원회 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: right;">2 / 3</p>	승인호번호	2021년 11월 15일	승리대상	연구목적 심의 의뢰서	심의 일자	2021년 11월 15일	심의 일자	2021년 11월 15일	승리대상	2021년 11월 15일	승리 일자	2021년 11월 15일	연구의 위험도	미 위험(Low risk)			승리 목적	Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat			승리 일자	승인			승리 일자	승인		
승인호번호	2021년 11월 15일	승리대상	연구목적 심의 의뢰서																											
심의 일자	2021년 11월 15일	심의 일자	2021년 11월 15일																											
승리대상	2021년 11월 15일	승리 일자	2021년 11월 15일																											
연구의 위험도	미 위험(Low risk)																													
승리 목적	Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat																													
승리 일자	승인																													
승리 일자	승인																													
<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원 연구종료 보고서</p> <p>IRB No. 20-2020-259 IRB 승인일 2021년 11월 17일</p> <p>제출종류: 연구종료 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경)</p> <p>연구 목적: Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</p> <p>연구: 성별, 나이, 키, 체중, BMI, BMI, BMI</p> <p>연구자: 김태우, 김태우, 김태우, 김태우, 김태우</p> <p>연구장: 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: center;">종료보고 신청서</p>	<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원 심의결과 통보서</p> <p>IRB No. 20-2020-259</p> <p>제출종류: 연구종료 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경) / 연구목적 (연구목적변경)</p> <p>연구 목적: Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</p> <p>연구: 성별, 나이, 키, 체중, BMI, BMI, BMI</p> <p>연구자: 김태우, 김태우, 김태우, 김태우, 김태우</p> <p>연구장: 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: center;">종료보고 심의결과 통보서</p>	<p style="text-align: center;">서울특별시보라매병원</p> <table border="1"> <tr><td>승인호번호</td><td>2021년 04월 29일</td><td>승리대상</td><td>연구목적 심의 의뢰서</td></tr> <tr><td>심의 일자</td><td>2021년 04월 29일</td><td>심의 일자</td><td>2021년 04월 29일</td></tr> <tr><td>승리대상</td><td>2021년 04월 29일</td><td>승리 일자</td><td>2021년 04월 29일</td></tr> <tr><td>연구의 위험도</td><td colspan="3">미 위험(Low risk)</td></tr> <tr><td>승리 목적</td><td colspan="3">Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat</td></tr> <tr><td>승리 일자</td><td colspan="3">승인</td></tr> <tr><td>승리 일자</td><td colspan="3">승인</td></tr> </table> <p style="text-align: center;">2021년 04월 29일</p> <p style="text-align: center;">의학연구윤리심의위원회 서울특별시보라매병원</p> <p style="text-align: right;">2 / 3</p>	승인호번호	2021년 04월 29일	승리대상	연구목적 심의 의뢰서	심의 일자	2021년 04월 29일	심의 일자	2021년 04월 29일	승리대상	2021년 04월 29일	승리 일자	2021년 04월 29일	연구의 위험도	미 위험(Low risk)			승리 목적	Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat			승리 일자	승인			승리 일자	승인		
승인호번호	2021년 04월 29일	승리대상	연구목적 심의 의뢰서																											
심의 일자	2021년 04월 29일	심의 일자	2021년 04월 29일																											
승리대상	2021년 04월 29일	승리 일자	2021년 04월 29일																											
연구의 위험도	미 위험(Low risk)																													
승리 목적	Phase 1b study to evaluate the effect and safety of orlistat																													
승리 일자	승인																													
승리 일자	승인																													

< IRB 심의결과 통보서 >

(자) 자료 관리 및 데이터 검증

- ① 최종 데이터 검증을 완료함.
- ② 데이터검증 완료 후 데이터베이스 마감(locking)을 수행함.
- ③ 무작위배정 코드 등 외부자료 loading후 데이터베이스를 완료함.



<인체적용시험의 자료 관리>

(차) 통계분석

- ① 연구계획서 통계분석방법에 준하여 통계분석을 수행함.
- ② 연구대상자들의 기저특성, 순응도, 식이·생활습관, 기능성평가, 안전성평가 결과를 분석함.

(카) 결과보고서 작성

- ① 연구진행 및 통계분석 결과에 대한 보고서를 작성함.
- ② IRB에 결과보고서를 제출하여 승인을 득함.

<div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원</div> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">연구결과 보고서</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td>IRB No.</td> <td>20-2020-253</td> <td>IRB 승인일</td> <td>2020년 11월 17일</td> </tr> <tr> <td>Version No.</td> <td>1.7</td> <td>Protocol No.</td> <td>ORP</td> </tr> <tr> <td>제출일자</td> <td colspan="3"> <input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation </td> </tr> <tr> <td>연구 목적</td> <td colspan="3"> 생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암 </td> </tr> <tr> <td>연구자</td> <td>연구책임자</td> <td>연구책임자</td> <td>연구책임자</td> </tr> <tr> <td>제출기관</td> <td colspan="3">주최회사: 오라팜</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">결과보고 신청서</p>	IRB No.	20-2020-253	IRB 승인일	2020년 11월 17일	Version No.	1.7	Protocol No.	ORP	제출일자	<input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation			연구 목적	생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암			연구자	연구책임자	연구책임자	연구책임자	제출기관	주최회사: 오라팜			<div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원</div> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">심의결과 통보서</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td>IRB No.</td> <td>20-2020-253</td> <td>Version No.</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>제출일자</td> <td colspan="3"> <input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation </td> </tr> <tr> <td>연구 목적</td> <td colspan="3"> 생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암 </td> </tr> <tr> <td>연구 책임자</td> <td>생형</td> <td>소독(가)</td> <td>복원</td> </tr> <tr> <td>승인일자</td> <td colspan="3">2020년 11월 17일 (연구결과보고서: 1차승인)</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">결과보고 심의결과 통보서</p>	IRB No.	20-2020-253	Version No.	1.7	제출일자	<input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation			연구 목적	생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암			연구 책임자	생형	소독(가)	복원	승인일자	2020년 11월 17일 (연구결과보고서: 1차승인)			<div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: small;">서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원 서울특별시보라매병원</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td>승인번호</td> <td>2022년 07월 15일</td> <td>승인대상</td> <td>연구결과보고서</td> </tr> <tr> <td>승인종류</td> <td>신속승인</td> <td>승인 일자</td> <td>2022년 07월 15일</td> </tr> <tr> <td>승인필요성</td> <td>2022년 07월 15일</td> <td>승인 일자</td> <td>2022년 07월 15일</td> </tr> <tr> <td>연구의 위험도</td> <td colspan="3">미 위험(Low Risk)</td> </tr> <tr> <td>승인 목적</td> <td colspan="3">IRB, IPR, 결과보고서, etc</td> </tr> <tr> <td>승인 결과</td> <td colspan="3">승인</td> </tr> <tr> <td>승인조건</td> <td colspan="3">결과보고 승인한다. 최소한의 위험과 이익으로 이익과 위험의 균형을 이루는 연구에 승인한다.</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">2022년 07월 15일</p> <p style="text-align: center;"> 의학연구윤리심의위원회 서울특별시보라매병원 </p> <p style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 10px;">결과보고 심의결과 통보서</p>	승인번호	2022년 07월 15일	승인대상	연구결과보고서	승인종류	신속승인	승인 일자	2022년 07월 15일	승인필요성	2022년 07월 15일	승인 일자	2022년 07월 15일	연구의 위험도	미 위험(Low Risk)			승인 목적	IRB, IPR, 결과보고서, etc			승인 결과	승인			승인조건	결과보고 승인한다. 최소한의 위험과 이익으로 이익과 위험의 균형을 이루는 연구에 승인한다.		
IRB No.	20-2020-253	IRB 승인일	2020년 11월 17일																																																																							
Version No.	1.7	Protocol No.	ORP																																																																							
제출일자	<input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation																																																																									
연구 목적	생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암																																																																									
연구자	연구책임자	연구책임자	연구책임자																																																																							
제출기관	주최회사: 오라팜																																																																									
IRB No.	20-2020-253	Version No.	1.7																																																																							
제출일자	<input type="checkbox"/> 개정일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 개발일자 (연구결과보고서) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (재보) <input type="checkbox"/> 사용설명서 <input type="checkbox"/> 분장사용설명서 <input type="checkbox"/> 보라매병원 (국외) (목적) Human study to evaluate the effect and safety of <i>araCDS17</i> in <i>Neisseria cibaria</i> (NCB) strains on upper respiratory infections and oral inflammation																																																																									
연구 목적	생형 소독(가) 복원 항원전달 호르몬 중합전달 항암 항암 항암																																																																									
연구 책임자	생형	소독(가)	복원																																																																							
승인일자	2020년 11월 17일 (연구결과보고서: 1차승인)																																																																									
승인번호	2022년 07월 15일	승인대상	연구결과보고서																																																																							
승인종류	신속승인	승인 일자	2022년 07월 15일																																																																							
승인필요성	2022년 07월 15일	승인 일자	2022년 07월 15일																																																																							
연구의 위험도	미 위험(Low Risk)																																																																									
승인 목적	IRB, IPR, 결과보고서, etc																																																																									
승인 결과	승인																																																																									
승인조건	결과보고 승인한다. 최소한의 위험과 이익으로 이익과 위험의 균형을 이루는 연구에 승인한다.																																																																									

(3) 위탁연구기관 (서울과학기술대학교)

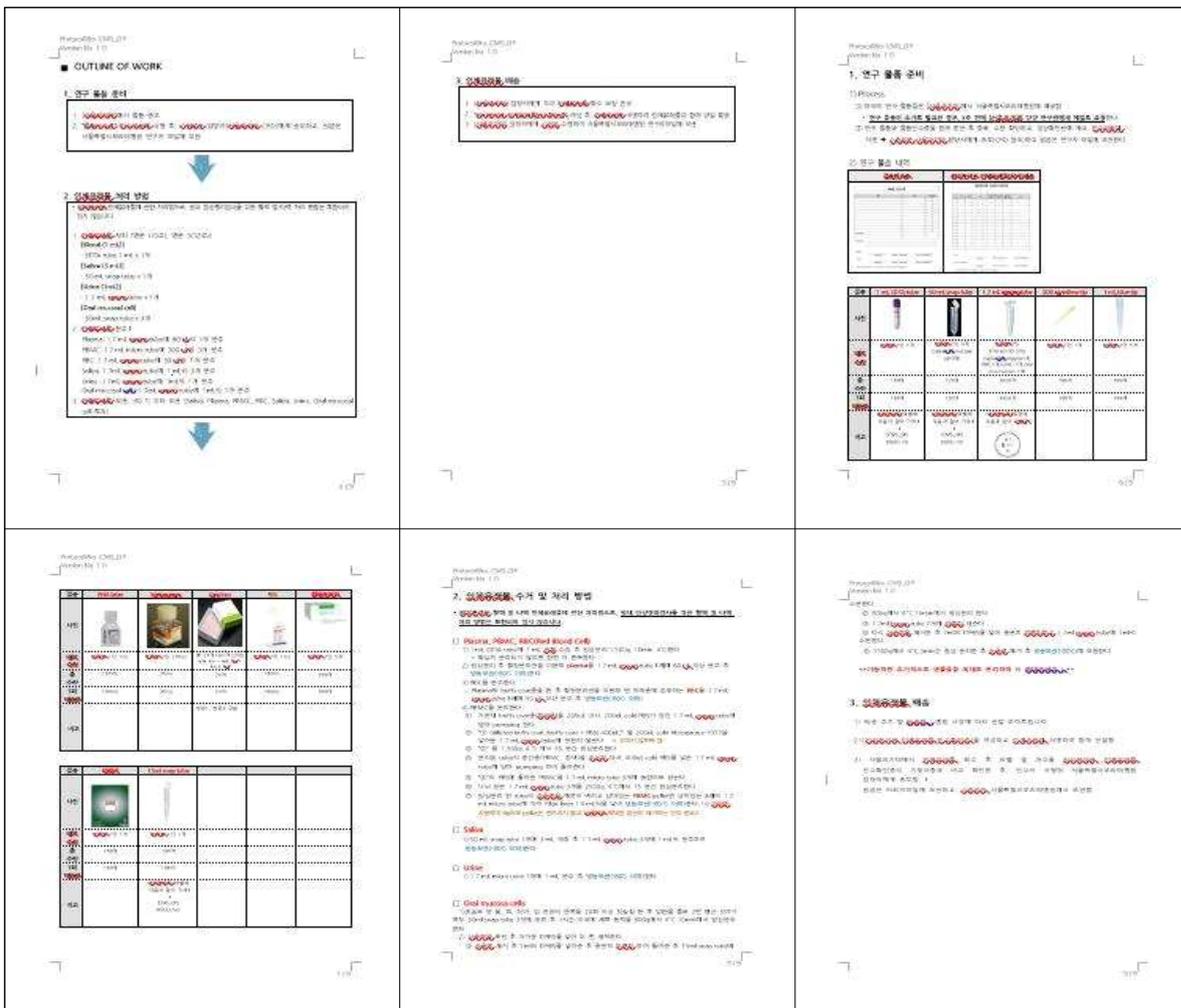
(가) 인체적용시험에서 얻어지는 피험자 타액 및 구강세포 전처리 Lab manual 작성

① 문헌 검토

- 인체적용시험에서 얻어지는 타액 및 구강세포 전처리 등의 Lab manual 작성을 위해 참고함.
- 문헌검색 (Peng et al. 1995)
 - 대상자들은 부드러운 칫솔로 양쪽 볼 안쪽을 20회 이상 칫솔질 한 후 입안을 20 mL의 인산염 완충 식염수 (PBS)로 입을 두 번 헹구도록 요청
 - 세포용액은 800 g, 10 min, 4°C에서 원심분리 하였고, 상청액을 버리고 세포를 차가운 인산염 완충 식염수 (PBS)로 두 번 세척

② Lab manual 작성

- 문헌검토 결과를 바탕으로 인체적용시험에서 얻어지는 타액 및 구강세포 전처리 등의 Lab manual 작성 완료



<Lab manual>

(나) 피험자 타액 및 구강세포 이용 염증관련 cytokines 분석 프로토콜 확립

① 염증관련 cytokine (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2, INF- γ , IL-12) 및 *W. cibaria* 분석 프로토콜 확립

- 연구 방법: Quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) 이용

: TRIzol 시약을 사용하여 세포로부터 총 RNA를 분리하고 cDNA는 Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit를 사용하여 역전사에 의해 합성하며 PCR 증폭 산물을 실시간으로 검출하여 정확히 정량하는 분석법

• RNA 추출 및 cDNA 합성법

- 세포를 DPBS로 wash 후 12,000 xg, 15 min, 4°C에서 원심분리 후 상층액 제거
- TRIzol 0.4 mL을 세포에 가하고 vortexing 과정을 통해 Lysis 시키고 실온에 5분 동안 방치
- Chloroform 80 μ L를 가하고 epen tube 내 색상이 분홍색으로 변하도록 vortexing 후 실온에서 10분간 방치
- 12,000 rpm, 20 min, 4°C에서 원심분리 후 상층액을 새로운 epen tube로 옮기고, 옮겨진 양과 동량의 Isopropanol을 분주 후 epen tube를 위 아래로 가볍게 흔들어 아지랑이가 생기는 것을 확인
- 실온에 10분 동안 방치 후 12,000 rpm, 20 min, 4°C에서 원심분리
- Epen tube에 가라앉은 pellet을 확인하고 상층액은 제거 후 70% EtOH 1 mL을 가하고 2~3번 가볍게 혼합
- 12,000 rpm, 5 min, 4°C에서 원심분리 후 pellet에 주의하며 상층액 제거
- NF water를 추가하며 NanoDrop을 이용하여 농도를 맞춤
- cDNA 합성 키트에서 Transcriptor Reverse Transcriptase, Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer, Protector RNase Inhibitor, Deoxynucleotide Mix, Anchored-oligo(dT)18 primer, Water를 ice berg에서 해동
- 멸균된 1.75 mL epen tube에 라벨링하여 추출한 RNA를 2 μ L씩 준비해둔 epen tube에 분주
- RNA가 담긴 각 epen tube에 Anchored-oligo(dT) 18 primer를 1 μ L씩 분주
- 각 epen tube에 Water를 10 μ L씩 분주
- 각 epen tube에 Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer를 4 μ L씩 분주
- 각 epen tube에 Protector RNase Inhibitor를 0.5 μ L씩 분주
- 각 epen tube에 Deoxynucleotide Mix를 2 μ L씩 분주
- 각 epen tube에 Transcriptor Reverse Transcriptase를 1 μ L씩 분주

- Spin down 후 55°C 에서 30분간 incubation
- 85°C 에서 5분간 incubation
- Iceberg에서 15분간 식힌 후 NF water를 80 μ L씩 분주
- 라벨링 해둔 epen tube에 1회 실험 시 필요량만큼 소분하여 -20°C 보관
- Quantitative reverse transcription PCR(RT-qPCR) 분석법
 - Forward primer 1 μ L와 Reverse primer 1 μ L, PCR master 10 μ L, NF water 7 μ L를 혼합하여 PCR mix를 제조
 - 제조한 PCR mix를 micro plate에 19 μ L씩 분주
 - 합성해둔 cDNA 1 μ L를 추가 후 피펫팅
 - PCR machine에 microplate를 넣어 진행
 - Light cycler software를 통해 cq값 확인

② 타액 이용 장 면역 관련 IgA 분석 프로토콜 확립

- oraCMS1[®] 기능을 구강 내 한정하고 있다 하더라도 장 내에서의 기능성을 확인할 필요 있음.
이에 따라 타액 이용 IgA 등의 장관 면역 관련 지표 확인 분석 프로토콜 확립

- 연구 방법 : ELISA 이용

: Enzyme-linked immunospecific assay(ELISA)는 Microplate에 고정된 항원(Antigen)에 표지물질(Enzyme)이 결합된 항체(Antibody)가 직접 반응하는 원리를 이용

- Human IgA ELISA Kit (ab137980) 이용
 - 1.75 mL epen tube 내 타액 샘플을 800 μ g, 10 min 원심분리 후 1X Diluent N으로 타액을 2,000배 희석하여 준비
 - 모든 시약과 샘플들을 실온에 준비해둔 후 실온에서 분석을 수행
 - 준비된 플레이트에 IgA Standard 또는 샘플을 50 μ l 씩 추가
 - 플레이트 덮개를 덮은 후 2시간 동안 배양
 - 2시간 배양 후 200 μ l의 1X Wash buffer로 5회 세척
 - 50 μ l의 1X Biotinylated IgA 항체를 각 well에 넣고 1시간 동안 배양
 - 1시간 배양 후 200 μ L의 1X Wash buffer로 5회 세척
 - 각 well에 50 μ l의 1X SP Conjugate를 추가하고 30분 동안 배양
 - 30분 동안 배양 후 200 μ L의 1X Wash buffer로 5회 세척

- 각 well에 50 μ L의 Chromogen Substrate를 추가하고 10분 동안 또는 파란색이 나타날 때까지 배양
- 플레이트를 부드럽게 두드려 혼합하고, 피펫팁으로 well에 있는 거품을 제거
- 각 well에 50 μ L의 Stop Solution을 추가한다. well 내 색상이 파란색에서 노란색으로 변경되는 것을 확인
- 450 nm 파장에서 흡광도 확인
- 각 Standard와 샘플에 대한 흡광도 값의 평균값을 계산
- 표준곡선을 생성하려면 X축의 표준 농도와 Y축의 해당 평균 450 nm 흡광도를 사용하여 그래프를 표시

(다) 피험자 타액 및 구강세포 이용 염증관련 cytokines 분석

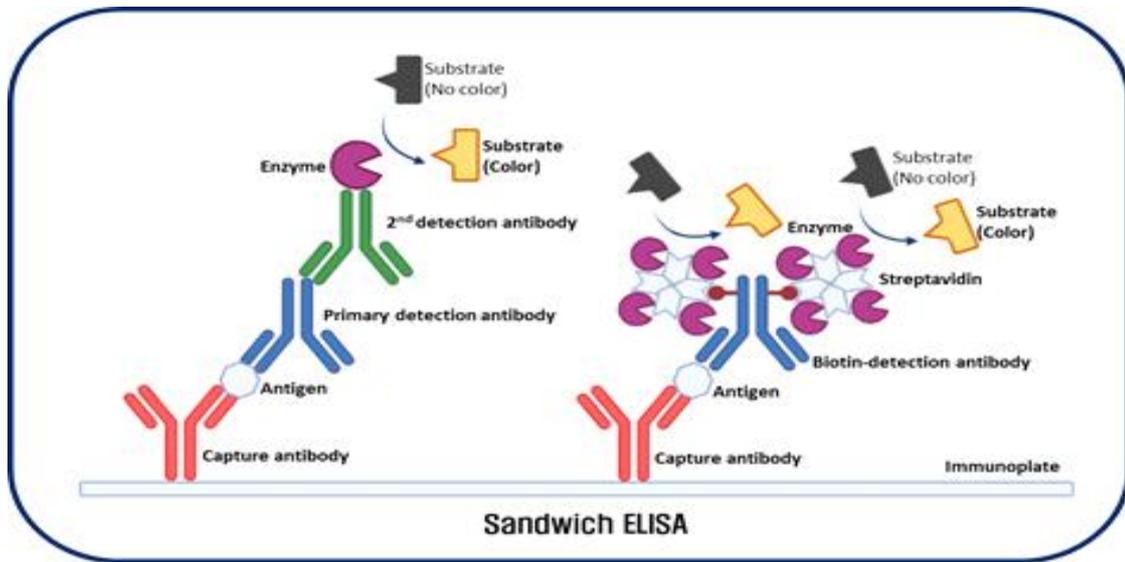
① 구강 세포 이용 염증관련 cytokine 및 *W. cibaria* 분석

- 연구 방법 : 상위 프로토콜 확립된 Quantitative reverse transcription PCR(RT-qPCR) 분석법으로 진행함.
- 염증 관련 cytokine(TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-12) 및 *W. cibaria* 분석은 아래와 같은 Sequence를 이용하여 분석함.

Target Gene	Sequence (5' -> 3')	
TNF- α	Forword	agcccatgttgtagcaaacc
	Revers	tctcagctccacgccatt
IL-6	Forword	gtagtgaggaacaagccagag
	Revers	ggactgcaggaactcctaaa
IL-1 β	Forword	cctggactttcctgtgtctac
	Revers	agcgaatgacagagggttc
IL-2	Forword	ctcaccaggatgctcacattta
	Revers	cagtgttgagatgatgctttgac
IFN- γ	Forword	gtggagaccatcaaggaagac
	Revers	caggcaggacaaccattact
IL-12	Forword	tccatcaggatcagtcctatt
	Revers	gcatcttgttctcctggatctt
<i>W. cibaria</i>	Forword	gtgaaagccctcagctcaac
	Revers	ctacgcatttcaccgctaca

② 타액 이용 장면역 관련 IgA 분석

- 연구 방법 : 상위 프로토콜 확립된 ELISA 방법을 이용하여 진행함.
- 타액 이용 장면역 관련 IgA 분석의 ELISA 원리는 아래의 그림과 같음.



(라) 피험자 타액 및 구강세포 이용 microbiome (Sequencing by synthesis) 분석

※ Microbiome은 시험군에서만 분석함.

① Sequencing by synthesis 방법을 통해 oraCMS1[®]의 섭취군의 섭취 전/후 구강 내 microbiome 환경에 미치는 영향 확인함.

- 검체 처리 방법:

• 핵산 추출 및 Library 제작:

- 구강의 오른쪽과 왼쪽에서 채취한 상피세포를 혼합
- 3,600 rpm, 20 min, 4°C 에서 원심 분리하여 Pellet을 얻은 후 500 uL의 DW에 재부유하여 추출 진행
- 핵산 추출 과정은 QIAamp PowerFecal Pro DNA Kits(QIAGEN)의 사용 방법에 따라 추출된 핵산은 NanoDrop을 이용하여 농도 및 순도를 측정
- Illumina사의 “16S Metagenomic Sequencing Library Preparation” 방법에 따라 Library를 제작
- 제작을 완료한 2차 산물은 Qubit Flex Fluorometer(Invitrogen), TapeStation4200(Agilent)을 이용하여 농도 및 크기를 검증

• Clustering 및 Sequencing:

- 준비된 library를 부착한 flow cell은 MiSeq에 장착된 상태에서 sequencing cycle에 따라 “bridged amplification” 반응을 진행
- Sequencing-by-Synthesis 방식의 MiSeq Reagent Kits v2(500-cycles)(Cat. MS-102-2003, Illumina)를 이용하여 paired-end read를 생성하고 길이 2 x 250bp의 유전정보를 분석

② 또한 microbiome의 변화와 인체적용시험 phenotype간의 상관관계를 통해 oraCMS1[®]의 구강 내 환경 영향을 총체적으로 분석함.

- 섭취 전후 차이를 비교 분석하기 위해 sequence들을 분석하고 분석해서 나온 군집들을 α -diversity와 β -diversity 등 군집 통계 분석을 이용하여 이들의 상관관계를 비교하며 섭취 전후 간의 차이를 다양한 통계 분석 방법을 이용하여 분석함.

- 유전체 분석 방법(NGS 분석)

: Sequencing이 완료된 FASTQ파일은 Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2(QIIME2)의 파이프라인을 이용하여 분석을 진행함.

- sequence data 파일인 FASTQ는 QIIME2가 분석하는 형태인 QIIME2 artifacts 형태로 저장
- 각 샘플에 대한 정보를 분리하여 분석하기 위하여 Demultiplex 과정을 진행
- Sequencing Quality control을 진행하여 Chimera sequence 등을 제거한 후 계통발생 다양성 분석을 위하여 Phylogenetic tree 형성
- Taxonomic 분석을 진행하여 샘플의 분류학적 구성을 확인한 후 샘플 내 미생물의 종류를 분류, 이때 분류 기준은 “Greengenes 13_8” 를 따름.

• 통계 분석

- 구강 내 microbiome 비교를 위하여 Microbiome Analyst(www.microbiomeanalyst.ca)를 이용하여 분석함.
- Read count data를 입력하여 데이터의 Sequencing error 또는 sample의 오염 등으로 인한 오류를 제거하기 위하여 minimum count(최소 개수) 0, prevalence(출현율) 50%로 설정하여 군 총을 제거함. 이후, 분산이 매우 낮은 군 총의 여과는 IQR 10% 수준에서 진행함. 데이터 정규화는 Feature read count를 총 read 수로 나누어 데이터를 범위를 조정하는 Total sum scaling(TSS) 방법을 사용함.
- Alpha diversity는 종 풍부도 지수(Observed, Chao1, ACE), 종 다양성 지수(Shannon, Simpson, Fisher)로 확인하였고, 시험군 섭취 전 0주, 섭취 후 12주 비교를 위하여 Paired t-test를 수행함.
- Beta diversity는 군 총의 군집 간 종 다양성을 확인하기 위하여 Bray-Curtis 기반 Principal Coordinates Analysis(PCoA) 분석 후 전후 비교는 Permutational analysis of variance(PERMANOVA)로 전후 비교를 수행함.
- 시험 식품 섭취로 구강 내 microbiome 환경에 미치는 영향을 확인하기 위하여 상대적 비율(relative abundance)을 산출하였고, Wilcoxon rank sum test를 수행하며, Percentage abundance를 Bar 형태로 나타냄. 또한 Firmicutes/Bacteroidetes ratio는 Phylum level에서 Paired t-test로 전후 비교하여 수행함.
- 군 간 미생물 군집 조성의 차이를 분석하기 위하여 Galaxy(<http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy>)를 통해 Linear discriminant analysis(LDA) effect size(LEfSe)를 분석함. LDA 값이 2.0 이상이면서, Kruskal-Wallis test 결과가 P-value<0.05인 군을 선별하여 전후 차이의 정도를 Histogram으로 나타내었으며, 군의 계통을 보여주기 위하여 Cladogram을 나타냄.

• 구강 microbiome과 염증 및 면역지표의 상관 관계를 알아보기 위하여 R-studio 프로그램을

활용하여 Pearson' s correlation 분석을 수행하였고, 데이터를 시각화하기 위하여 Heatmap으로 나타냄.

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성도

가. 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

(가) 시험관내에서 인후염 원인균 (*Streptococcus pyogenes*)에 대한 효능 평가

- ① 인후염 원인균에 대한 항균력을 타사 균주 (*Streptococcus salivarius* BLIS K12)와 비교 측정
 - Competitive inhibition assay: *S. pyogenes*과 유산균 *W. cibaria* CMU (oraCMU[®]), *W. cibaria* CMS1 (oraCMS1[®])을 96 well plate에 동량 (OD₆₀₀=0.05) 접종하여 0, 16시간 후 생균수를 측정결과, oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]은 인후염 원인균 *S. pyogenes*을 유의적으로 감소시켰으나 ($p < 0.05$, 대조군 대비), 타사균 *S. salivarius* K12는 *S. pyogenes*을 유의적으로 감소시키지 못함 (그림 1A). 추가로 다른 인후염 원인균인 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*에 대해서도 *S. salivarius* K12보다 우수하였음. 한편, 타사균 *L. reuteri* Prodentis, *L. salivarius* Ti2711는 *W. cibaria*와 유사한 경향을 보였음 (그림 1B).

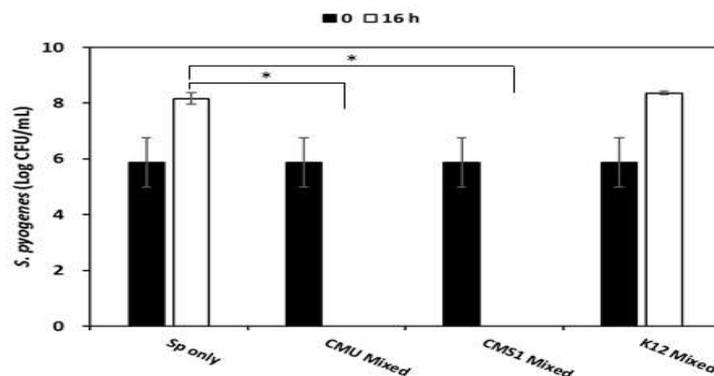


그림 1A. oraCMU[®], oraCMS1[®], *S. salivarius* K12 처리에 따른 *S. pyogenes* 생균수

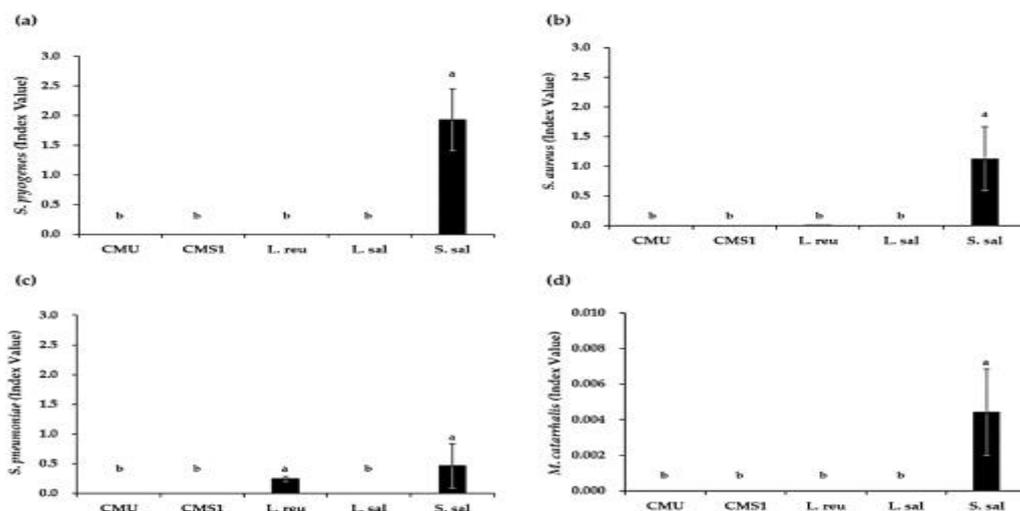


그림 1B. 인후염 원인균에 대한 competitive indexes (CIs) 결과

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

- MIC (minimal inhibitory concentration): 유산균의 무균 배양상청액 (cell-free supernatant)을 *S. pyogenes*의 성장배지로 2배씩 연속 희석한 것과 OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes*을 96 well plate에 동량 분주하여 배양 후 흡광도 측정한 결과, *S. pyogenes*에 대한 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 MIC는 250 mg/mL인 반면, 타사균 *S. salivarius* K12는 가장 높은 농도에서도 억제하지 못함 (항균력 없었음) (그림 2).

Probiotic	MIC (mg/mL)			
	<i>S. pyogenes</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
<i>W. cibaria</i> CMU	250	125	125	125
<i>W. cibaria</i> CMS1	250	125	125	125
<i>L. reuteri</i>	250	125	125	125
<i>L. salivarius</i>	125	125	125	125
<i>S. salivarius</i>	>500	>500	>500	>500

S. pyogenes, Streptococcus pyogenes; *Staph. aureus*, Staphylococcus aureus; *S. pneumoniae*, Streptococcus pneumoniae; *M. catarrhalis*, Moraxella catarrhalis; *W. cibaria* CMU, Weissella cibaria CMU; *W. cibaria* CMS1, Weissella cibaria CMS1; *L. reuteri*, Limosilactobacillus reuteri; *L. salivarius*, Ligilactobacillus salivarius; *S. salivarius*, Streptococcus salivarius.

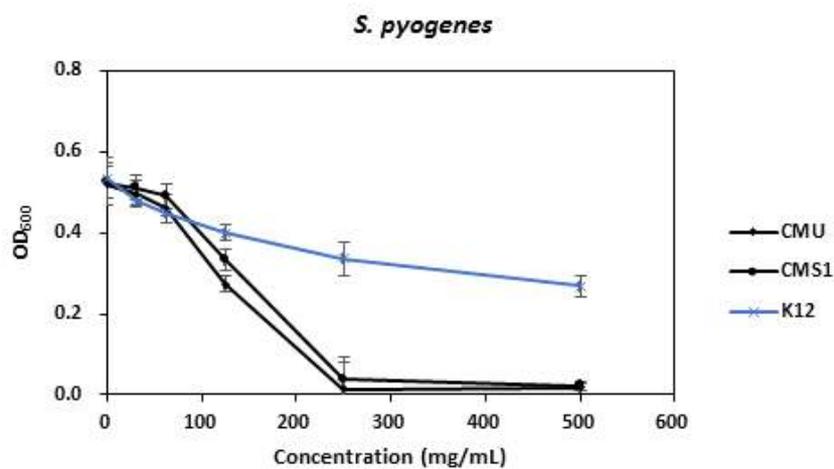


그림 2. *S. pyogenes*에 대한 oraCMU[®], oraCMS1[®]의 배양상청액 농도별 항균 효능

- Time kill assay: *S. pyogenes* 현탁액 100 μ l 에 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 상청액 2 X MIC, 1 X MIC, 1/2 X MIC 농도로 각각 100 μ l 을 혼합 후 0, 2, 4, 6시간 마다 취하여 생균수를 측정한 결과, oraCMU[®]와 oraCMS1[®]은 MIC 2배 농도에서 *S. pyogenes*을 6시간 만에 사멸시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비) (그림 3).

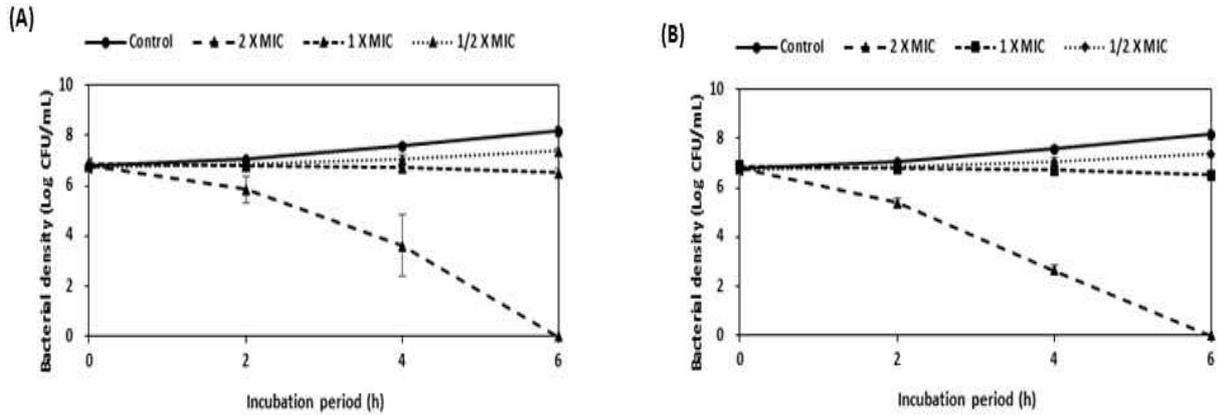


그림 3. *S. pyogenes*에 대한 (A) oraCMU[®], (B) oraCMS1[®]의 time kill curve

- ② 인후염 원인균과 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 를 동일한 농도와 양을 함께 24-well plates에 배양하여 바이오필름 형성 억제력을 spectrophotometric, confocal laser scanning microscopy 분석을 통하여 평가
- Spectrophotometric assay를 통한 *S. pyogenes*에 대한 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 억제력 평가: OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes*과 유산균을 각각 24 well plate의 transwell inserts 위와 아래에 나누어 접종하여 24, 48시간 배양 후 crystal violet 염색하여 바이오필름 양을 측정한 결과, 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 모두 *S. pyogenes*의 바이오필름 형성을 통계적으로 유의하게 억제함 ($p < 0.05$, 대조군 대비) (그림 4).

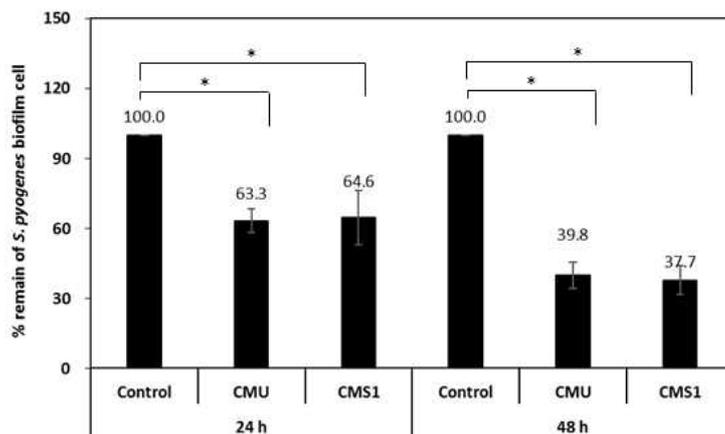


그림 4. *S. pyogenes*에 대한 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 형성 억제력

- Spectrophotometric assay를 통한 *S. pyogenes*에 대한 대사산물 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 억제력 평가: 24 well plate에 OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes*과 유산균 상청액을 동량 (500 μl)을 혼합하여 24, 48시간 배양 후 crystal violet 염색하여 바이오필름 양을 측정된 결과, 대사산물 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 모두 *S. pyogenes*의 바이오필름 형성을 통계적으로 유의하게 억제함 ($p < 0.05$, 대조군 대비). 대사산물이 생균 보다 억제 효과가 뛰어났으며, 시간이 지남에 따라 바이오필름 억제 효과가 증가하는 경향을 보임 (그림 5).

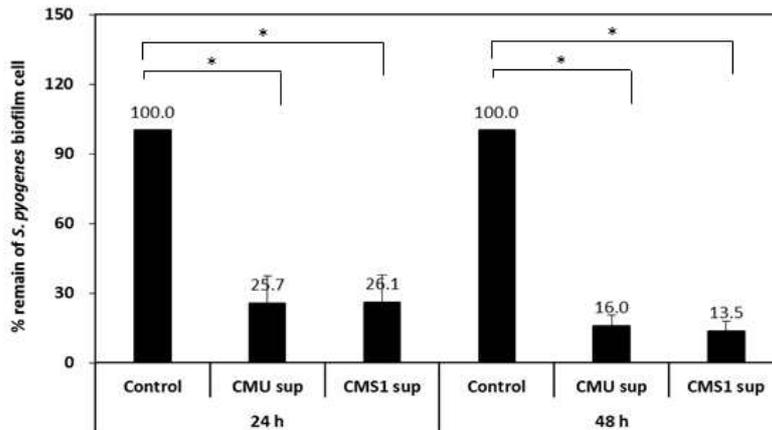
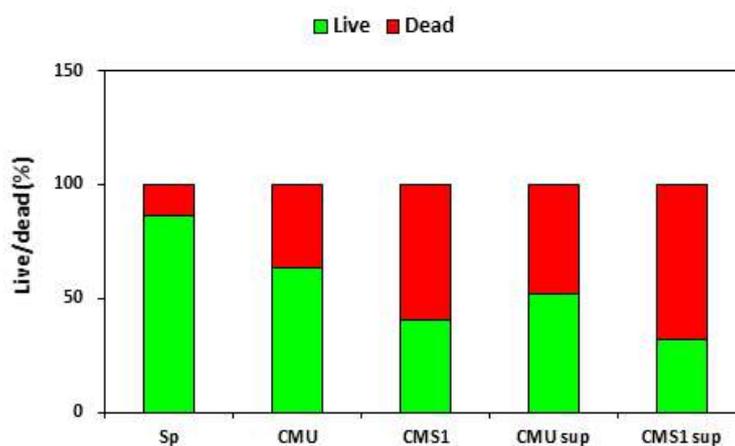


그림 5. *S. pyogenes*에 대한 배양상청액 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 형성 억제력

- Confocal laser scanning microscopy assay를 통한 배양상청액 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 형성 억제 효능 평가: 24 well plate에 OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes*과 유산균 상청액을 동량 (500 μl)을 혼합하여 24시간 배양 후 바이오필름을 live/dead 형광염색 하여 현미경 측정 분석한 결과, oraCUMU[®] 및 oraCMS1[®]의 대사산물이 *S. pyogenes*을 억제함을 확인함 (그림 6).



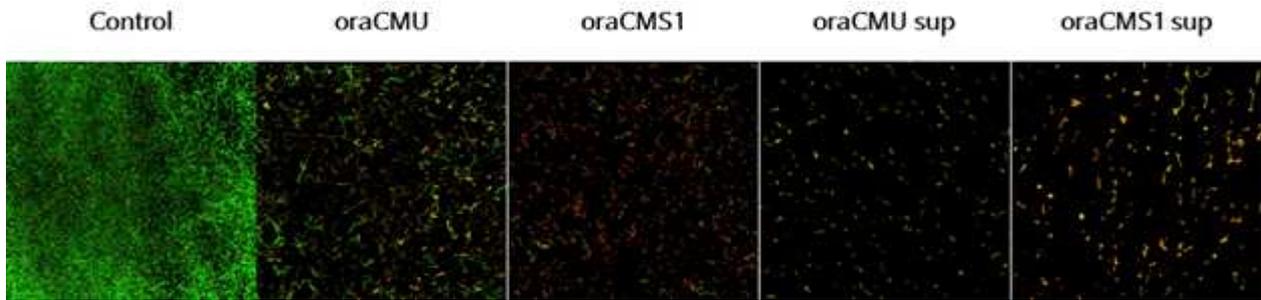


그림 6. Confocal laser scanning microscopy 분석을 통한 *S. pyogenes*에 대한 배양상청액 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 형성 억제력

- ③ 인후염 원인균으로 바이오필름을 형성시킨 후 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]를 처리하여 바이오필름 제거능을 spectrophotometry 분석을 통하여 평가:
- Spectrophometric assay를 통한 *S. pyogenes*에 대한 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 제거력 평가: OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes* 500 μl를 24 well plate 24시간 우선 배양 후, OD₆₀₀=0.05로 맞춘 유산균을 500 μl를 transwell inserts 위에 접종하여 추가로 24, 48시간 배양 후 crystal violet 염색하여 바이오필름 양을 측정된 결과, 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 모두 *S. pyogenes*의 바이오필름을 통계적으로 유의하게 제거함 ($p < 0.05$, 대조군 대비) (그림 7).

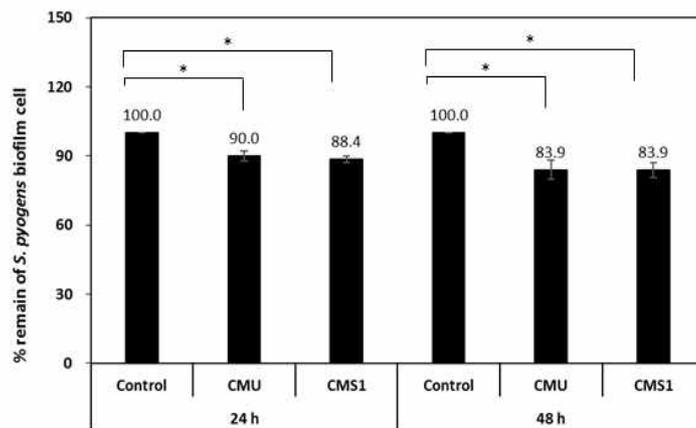


그림 7. *S. pyogenes*에 대한 생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 제거력

- Spectrophometric assay를 통한 *S. pyogenes*에 대한 대사산물 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 제거력 평가: OD₆₀₀=0.05로 맞춘 *S. pyogenes* 500 μl를 24 well plate 24시간 우선 배양 후, 유산균 상청액 500 μl을 혼합하여 추가로 24, 48시간 배양 후 crystal violet 염색하여 바이오필름 양을 측정된 결과, 대사산물 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 모두 *S. pyogenes*의 바이오필름을 통계적으로 유의하게 제거함 ($p < 0.05$, 대조군 대비). 대사산물이 생균 보다 제거 효과가 뛰어났으며, 시간이 지남에 따라 바이오필름 제거 효과가 증가하는 경향을 보임 (그림 8).

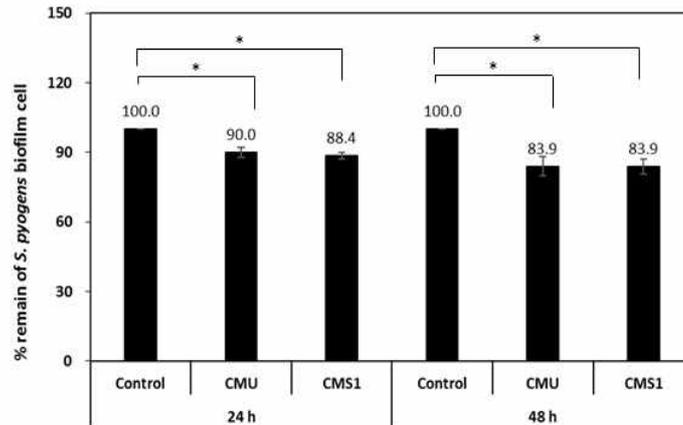


그림 8. *S. pyogenes*에 대한 배양상청액 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 바이오필름 제거력

(나) 인후염 예방 및 개선 oral probiotics의 작용기전 분석

① *S. pyogenes*과의 공동응집력 평가: Cisar's buffer에 인후염 원인균과 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]을 각각 OD₆₀₀=1로 맞춰 1:1로 혼합하여 실온에서 2시간 방치시켜 공동응집력을 평가한 결과, 공동응집력은 없었음 (표 1).

표 1. *S. pyogenes*와 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 응집력

Strain	Coaggregation (%)
oraCMU	-6.57
oraCMS1	0.77

② *S. pyogenes*에 대한 생균의 세포부착 억제력 평가: 후두암 유래세포주인 Hep-2 cell에 *S. pyogenes*을 MOI (multiplicity of infection)=100, 유산균 생균을 (*S. pyogenes*:유산균 = 1:0.1, 1:1, 1:10) 농도로 2시간 감염시켜 단독 대조군 *S. pyogenes* 생균수를 100% 대비 시험군에서의 *S. pyogenes*의 부착률 측정된 결과, oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]은 농도의존적으로 세포부착 억제시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비) (그림 9 & 10).

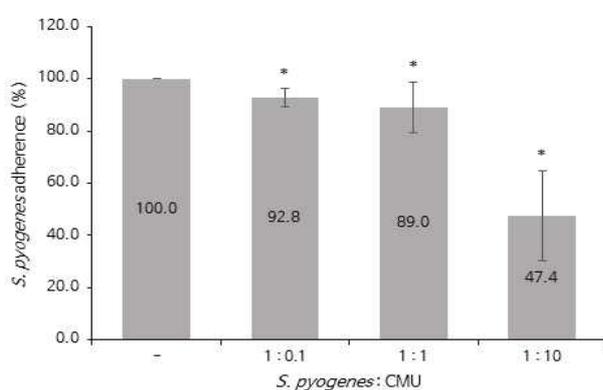


그림 9. 생균 oraCMU[®] 처리에 따른 Sp 부착률

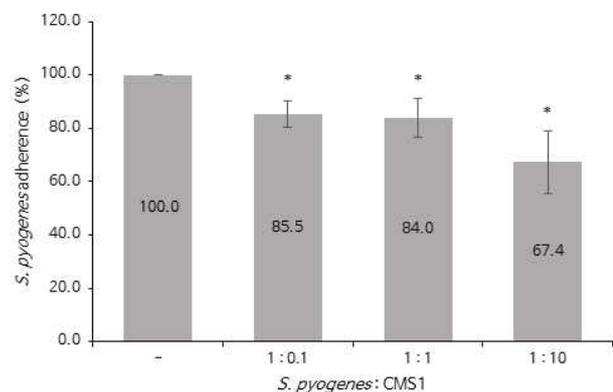


그림 10. 생균 oraCMS1[®] 처리에 따른 Sp 부착률

③ *S. pyogenes*에 대한 사균의 세포부착 억제력 평가: 후두암 유래세포주인 Hep-2 cell에 *S. pyogenes*을 MOI (multiplicity of infection)=100, 유산균 사균을 (*S. pyogenes*:유산균 = 1:0.1, 1:1, 1:10) 농도로 2시간 감염시켜 단독 대조군 *S. pyogenes* 생균수를 100% 대비 시험군에서의 *S. pyogenes*의 부착률 측정된 결과, oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]은 농도의존적으로 세포부착 억제시킴 ($p < 0.05$, 대조군 대비) (그림 11 & 12).

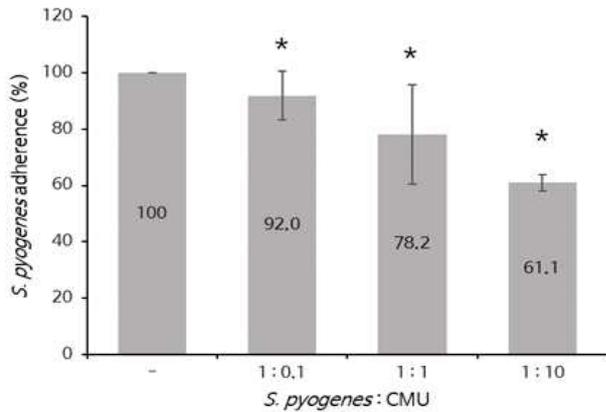


그림 11. 사균 oraCMU[®] 처리에 따른 Sp 부착률

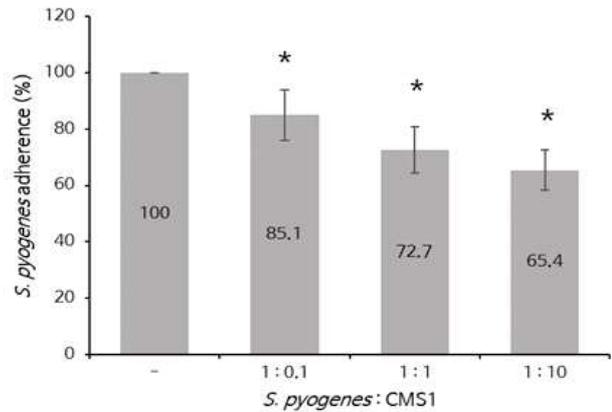


그림 12. 사균 oraCMS1[®] 처리에 따른 Sp 부착률

(다) 세포실험에서 oral probiotics의 면역조절 평가 및 작용기전 분석

① 마우스 면역세포 RAW 264.7 cell에 대한 *S. pyogenes*, oraCMU[®], oraCMS1[®]의 세포독성 평가:

생균 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]은 세포독성을 보이지 않는 반면, 생균 *S. pyogenes*은 세포독성을 보였음 (그림 13). 또한, 다른 염증 유발 원인 물질인 *E. coli* LPS (1 μ g/mL)와 LTA (50 μ g/mL) 처리했을때와 live oraCMS1 (LC), dead CMS1 (DC), live BLIS K12 (LK), dead BLIS K12 (DK)를 처리했을때에는 세포독성을 보이지 않았음 (그림 14).

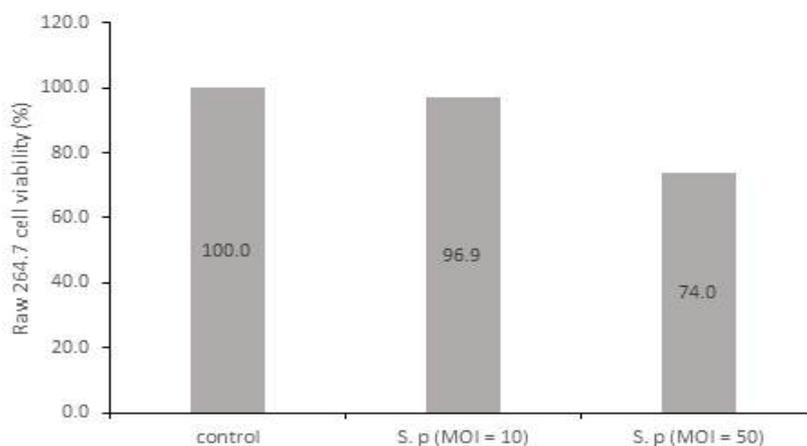


그림 13. 농도별 *S. pyogenes* 처리에 따른 Raw 264.7 세포생존률

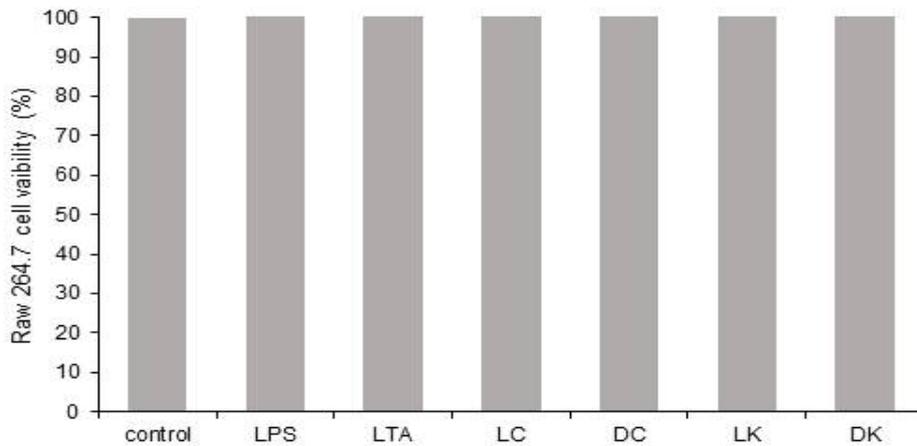


그림 14. 다른 염증유발 물질 처리에 따른 Raw 264.7 세포생존률

② 염증유발물질 처리에 따른 oraCMU®, oraCMS1®의 nitric oxide (NO) 억제효과:

● 염증유발 물질 처리에 따른 NO 생성능 비교:

Live *S. pyogenes*은 NO 생성을 잘 못하였음 (그림 15). 따라서, 자극 유발원을 dead *S. pyogenes* (MOI=100), *S. pyogenes*의 LTA (50 μ g/mL)와 *E. coli* LPS (1 μ g/mL)로 바꿔서 평가한 결과, LPS에서 자극 유발이 가장 잘 되었으므로 향후 LPS를 자극 유발원으로 평가함 (표 2).

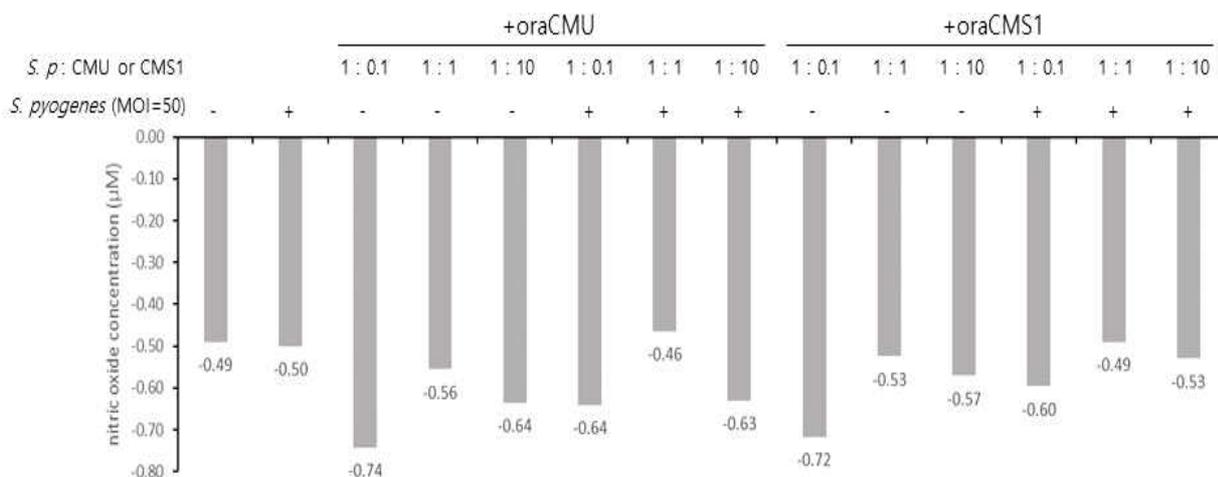


그림 15. *S. pyogenes* 와 oraCMU®, oraCMS1® 처리에 따른 Raw 264.7 세포의 nitric oxide 생성

표 2. 염증유발 물질 처리에 따른 NO 생성 비교

Stimulated materials	NO concentration (µM)
Dead <i>S. pyogenes</i>	3.47
<i>S. pyogenes</i> LTA (50 μ /mL)	27.48
<i>E. coli</i> LPS (1 μ g/mL)	62.06

● LPS 처리에 따른 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 NO 생성 억제효과:

oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]는 농도의존적으로 NO 생성을 억제함으로써 염증 반응 조절을 확인함 (그림 16).

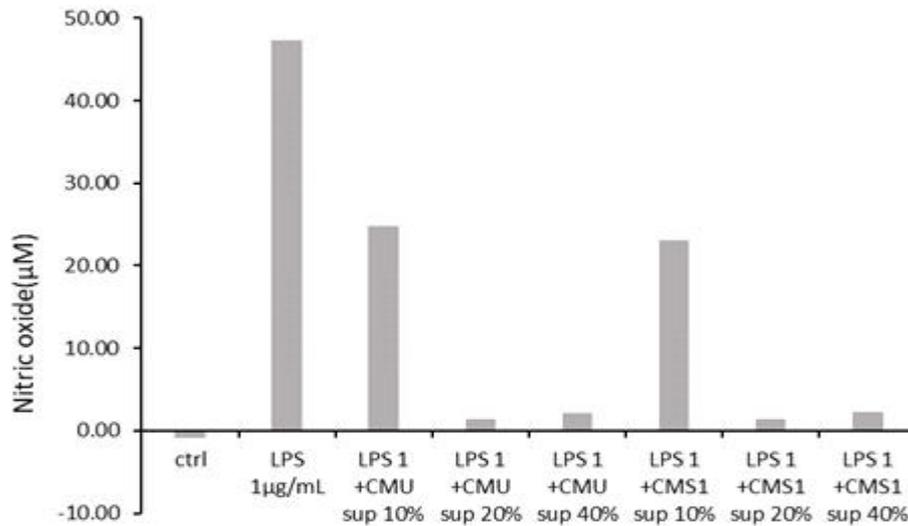


그림 16. oraCMU[®]및 oraCMS1[®]의 NO 생성 억제 효과

③ 유전자 수준에서의 면역조절 평가:

● *E. coli* LPS (1 µg/mL)를 마우스 면역세포인 RAW264.7 cell에 자극시킨 후 oraCMU[®]와 oraCMS1[®]의 배양상청액(무균필터링 및 중화)을 처리하여 염증성 인자를 유전자 level에서 평가하고자, RNA 추출하고 cDNA로 합성하여 실험에 이용함.

● 염증성인자-specific primers (표 3)를 이용하여 RT-PCR을 실시하고, 반응 결과물을 agarose gel 전기영동을 하여 증폭된 DNA band를 UV light 상에서 band를 시각화하여 CSAnalyzer4 (version 2.4.5., ATTO, Japan) 프로그램을 이용하여 염증성 인자의 발현양을 분석한 결과, iNOS, IL-1β, IL-6에 대해서는 농도의존으로 감소효과가 있었으나, TNF-α, COX-2에 대해서는 유산균의 효과를 보이지 못하였음 (그림 17).

표 3. RT-PCR 실험에 이용한 primer 염기서열

Name	5' → 3'
iNOS	mouse iNOS -F CCCTTCCgAAgTTTCTggCAgCAGC mouse iNOS -R ggCTgTCAGAgCCTCgTggCTTTgg
COX-2	mouse COX-2 -F CACTACATCCTgACCCACTT mouse COX-2 -R ATgCTCCTgCTTgAgTATgT
TNF-α	mouse TNF-α -F TTgACCTCAGCgCTgAgTTg mouse TNF-α -R CCTgTAgCCCACgTCgTAgC
IL-1β	mouse IL-1β -F CAggATgAggACATgAgCACC mouse IL-1β -R CTCTgCAGACTCAAACCTCCAC
IL-6	mouse IL-6 -F gTACTCCAgAAgACCAgAgg mouse IL-6 -R TgCTggTgACAACCACggCC
β-actin	mouse β-actin -F gTgggCCgCCCTAggCACCAg mouse β-actin -R ggAggAAgAggATgCggCAgT

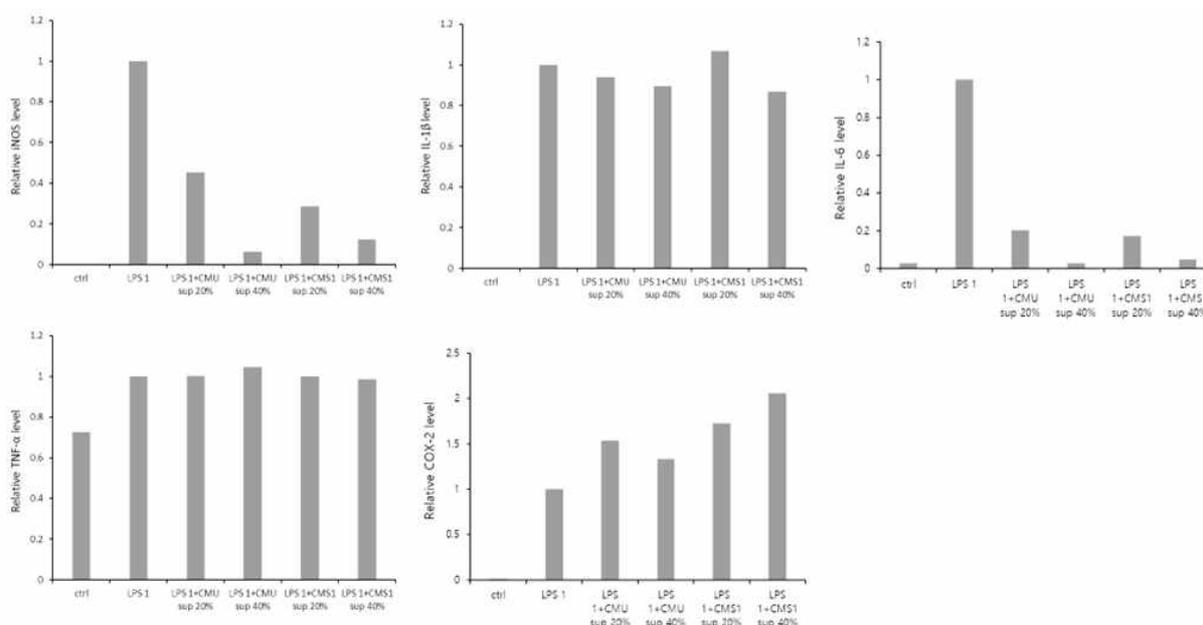


그림 17. oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 염증성 인자 발현 억제 효과

- RT-PCR에 의해 효과가 확인된 인자에 대하여 RT-qPCR 용 primers (표 4)를 이용하여 실시간 정량법에 의한 결과를 확인하기 위하여 RT-qPCR을 실시함 (반응조건; 표 5). 유전자 내 염증성 인자에 대해 Delta delta CT method를 이용하여 상대정량을 함으로써 대조군과 실험군을 비교한 결과, LPS로 자극한 양성대조군에서 iNOS, IL-1β, IL-6의 mRNA 발현이 증가했으며 이와 대비하여 oraCMU[®]와 oraCMS1[®]균배양 상청액을 처리한 시험군에서는 각 염증성인자 발현이 감소하는 것을 확인할 수 있었음 (그림 18).

표 4. RT-qPCR 실험에 이용한 primer 염기서열

	Name	5' → 3'
iNOS	mouse iNOS -F	CACCTTggAgTTCACCCAgT
	mouse iNOS -R	ACCACTCgTACTTgggATgC
IL-1β	mouse IL-1β -F	gAAAgACggCACACCCACCCT
	mouse IL-1β -R	gCTCTgCTTgTgAggTgCTgATgTA
IL-6	mouse IL-6 -F	gATggATgCTACCAAActggA
	mouse IL-6 -R	TCTgAAggACTCTggCTTTg
β-actin	mouse β-actin -F	CATCACTATTggCAACgAgC
	mouse β-actin -R	gACAgCACTgTgTTggCATA

표 5. PowerUp SYBR Green Master Mix를 이용한 RT-qPCR 반응 조건

Step	Temperature	Time	Cycles
Polymerase activation	95 °C	5 min	-
Denaturation	95 °C	15 sec	
Annealing	60 °C	15 sec	40
Extension	72 °C	15 sec	

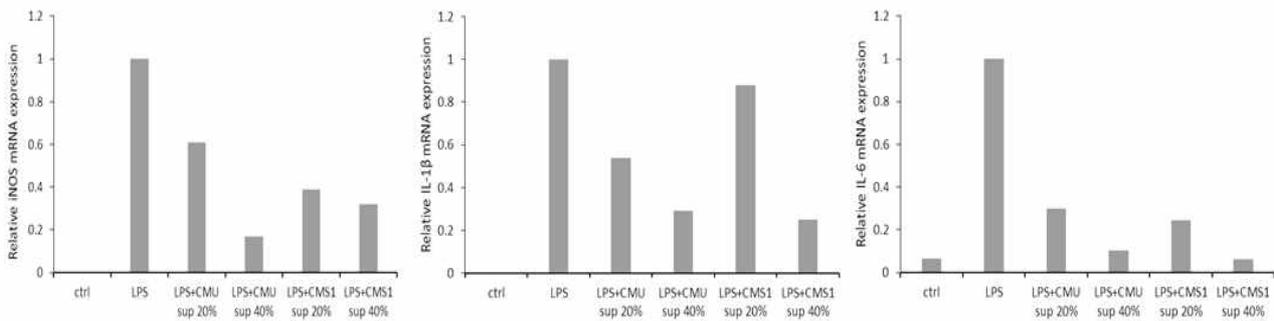
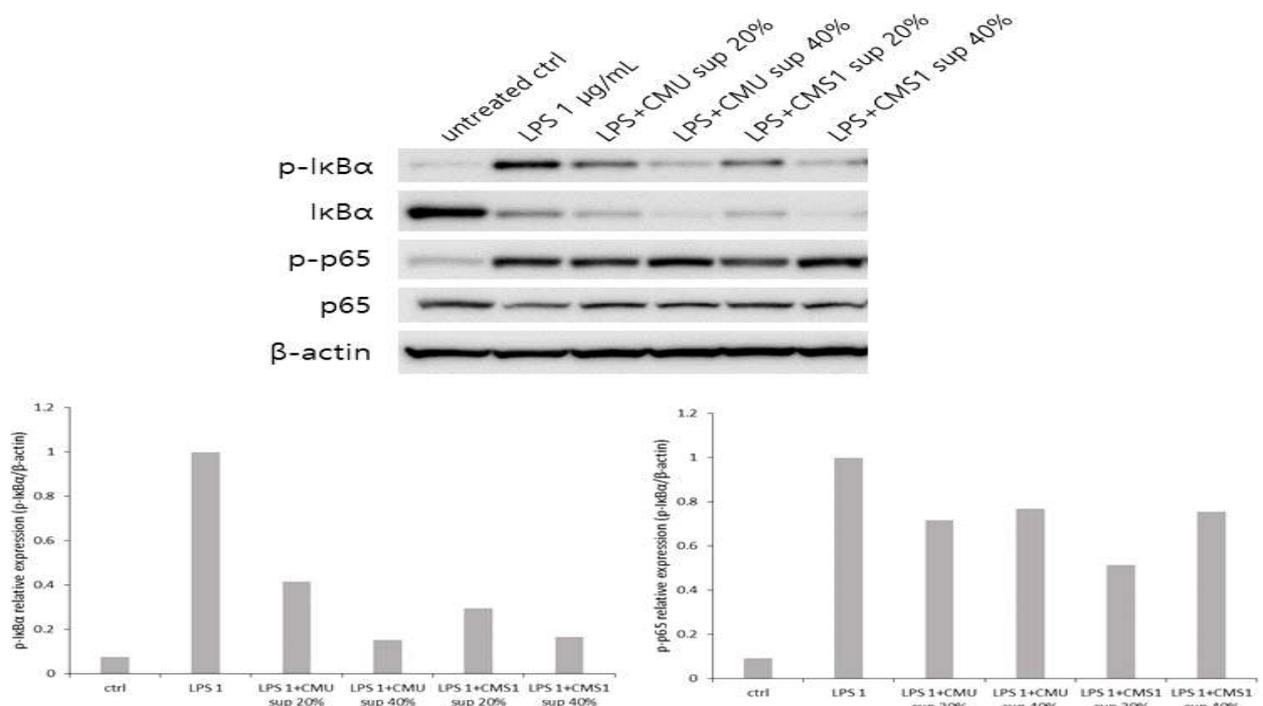


그림 18. 실시간 정량 PCR에 의한 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 염증성 인자 발현 억제 효과

④ 세포신호 전달 경로 조절에 따른 염증 억제 기전 규명

- 배양한 RAW 264.7 cell을 LPS로 자극하고 oraCMU[®]와 oraCMS1[®]의 배양상청액을 30분 (p-IkBα, IkBα, p-p65, p65, p-p38, p38, p-ERK, ERK, p-JNK, JNK, β-actin) 처리하여 세포로부터 단백질을 추출하였음. 세포-단백질 용출액으로 SDS-PAGE를 실시한 후 PVDF membrane에 transfer시키고 염증성인자-연관 단백질 발현량을 측정함. p-IkBα, p-p65, p-ERK의 발현량이 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 배양상청액 처리로 감소함에 따라 이들 유산균들이 NF-κB를 inactivation시킴으로써 염증 조절하는 것으로 확인됨 (그림 19).



210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

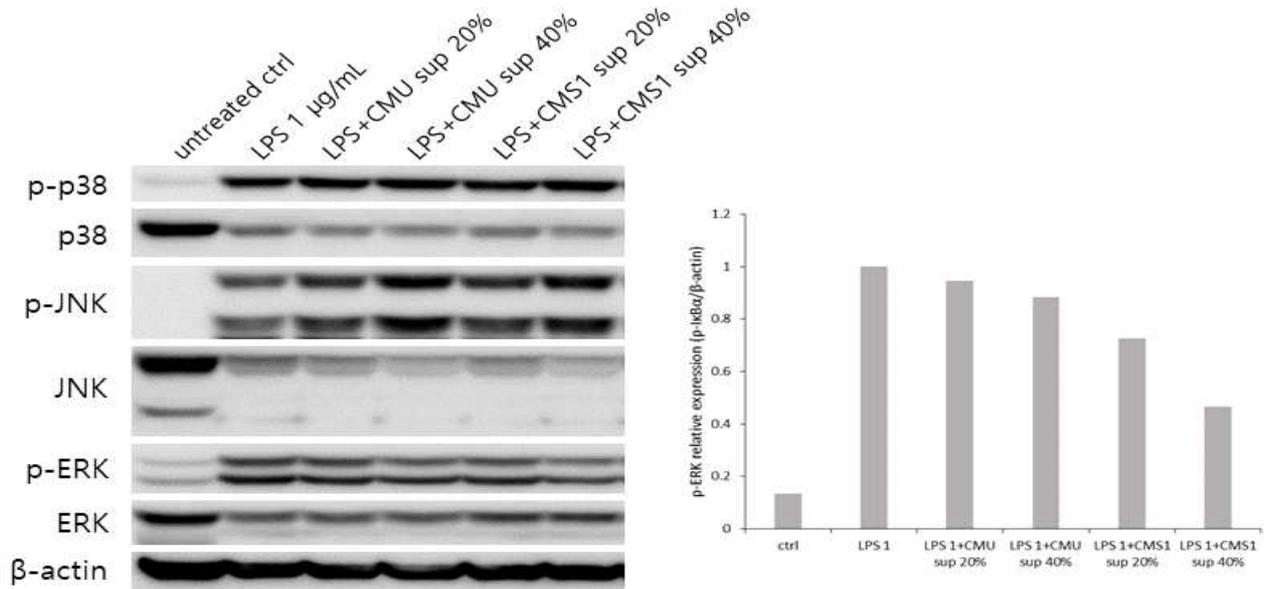


그림 19. oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 세포신호 전달 경로에 미치는 영향

(라) 인후염 관련 바이러스에 대한 oral probiotics의 항바이러스 활성 평가

① Human respiratory syncytial virus, Human Influenza A(H1N1), Rotavirus A 에 대한 oraCMS1[®]의 항바이러스 활성 평가: KTR 한국화학융합시험연구원에 의뢰하여 ASTM E1052-20 시험법을 이용하여 평가함. 상기도 감염균과 염증성 관련 인자 억제효과에 대하여 oraCMU 보다 oraCMS1[®]의 효과가 우수하여 oraCMS1[®]를 선택하여 항바이러스 효과 및 인체적용시험을 수행함.

oraCMS1[®] 배양상청액을 1:9 의 비율로 혼합, 1, 2, 4시간 반응시켜 숙주 세포에 처리, crystal violet으로 염색, Spearman-Karber법으로 역가 산출. 바이러스 역가와 로그 감소는 바이러스 역가 계산식과 로그 감소 계산식에 따라 결정됨 (그림 20). Human respiratory syncytial virus: 1, 2, 4시간 후 각각 2.87 (99% 이상 감소), ≥3.25 (99.9% 이상 감소), ≥3.00 (99.9% 이상 감소) 로그 감소함. Human Influenza A(H1N1): 1, 2, 4시간 후 각각 2.50 (99% 이상 감소), ≥3.00 (99.9% 이상 감소), ≥2.75 (99% 이상 감소) 로그 감소함. Rotavirus A: 1, 2, 4시간 후 각각 ≥2.50, ≥2.38, ≥2.00 로그 감소함 (모두 99% 이상 감소함) (표 6).

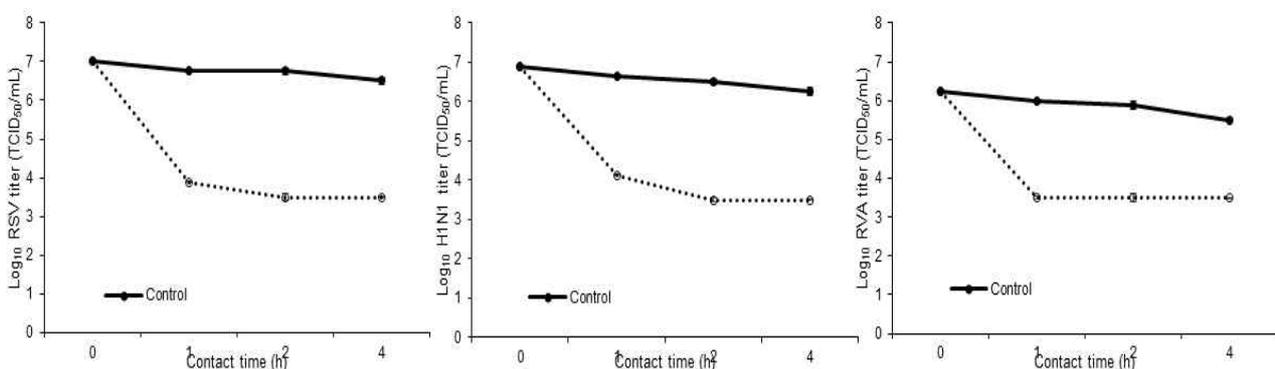


그림 20. 다양한 시간에서 호흡기 세포 융합 바이러스 (RSV), 인플루엔자 바이러스 (H1N1), 로타바이러스 A (RVA) 비활성화에서 무세포 상청액 oraCMS1[®]의 효능

표 6. 무세포 상층액 oraCMS1®의 호흡기 세포 융합 바이러스 (RSV), 인플루엔자 바이러스 (H1N1), 로타바이러스 A (RVA) 에 대한 불활성화 효과

	Contact time (h)	RSV	H1N1	RVA
Log reduction	1	2.87	2.50	≥2.50
	2	≥3.25	≥3.00	≥2.38
	4	≥3.00	≥2.75	≥2.00
Percentage (%) reduction	1	≥99.0	≥99.0	≥99.0
	2	≥99.9	≥99.9	≥99.0
	4	≥99.9	≥99.0	≥99.0

RSV respiratory syncytial virus, RVA rotavirus A, H1N1 influenza A virus, oraCMS1 Weissella cibaria CMS1



< 항바이러스 시험 보고서>

(마) 동물 독성 시험 평가

- ① oraCMU[®]의 US FDA GRAS 신청자료 확보를 위한 동물독성시험 평가: GLP기관인 KCL 한국건설생활환경시험연구원에 의뢰하여 OECD 기준 동물독성시험 결과 확보.
- Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험: 사망동물은 관찰되지 않음. oraCMU[®]의 개략의 치사량은 5,000 mg/kg 이상으로 판단됨 (그림 21).

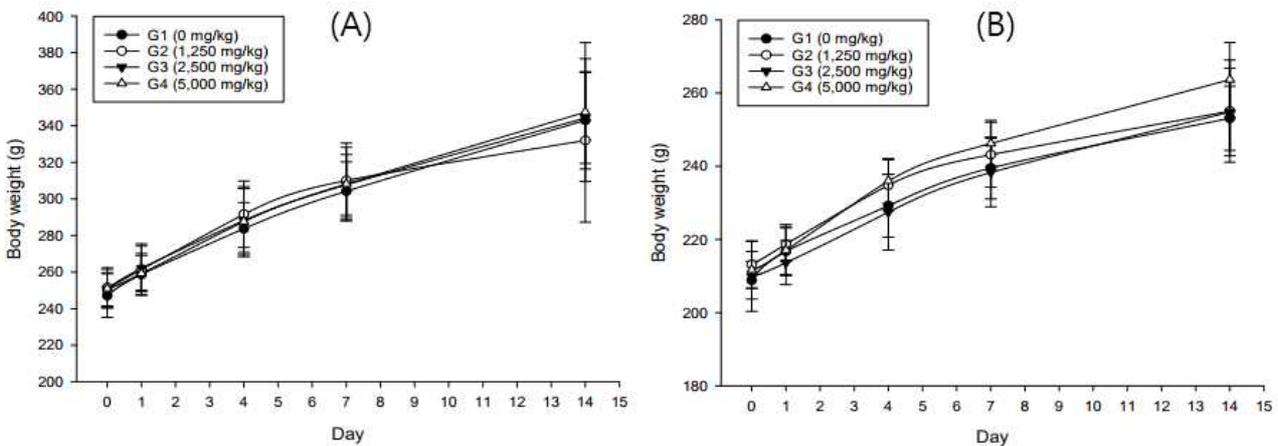


그림 21. (A) Male rats 및 (B) female rats의 몸무게 변화

- Sprague-Dawley 랫드를 이용한 2주 반복 경구투여 용량결정시험: 2주 반복 경구투여 결과, oraCMU[®]에 의한 특이한 이상변화는 관찰되지 않아 13주 반복 투여시험에서 고용량을 5,000 mg/kg/day로 설정함 (그림 22 ~ 24).

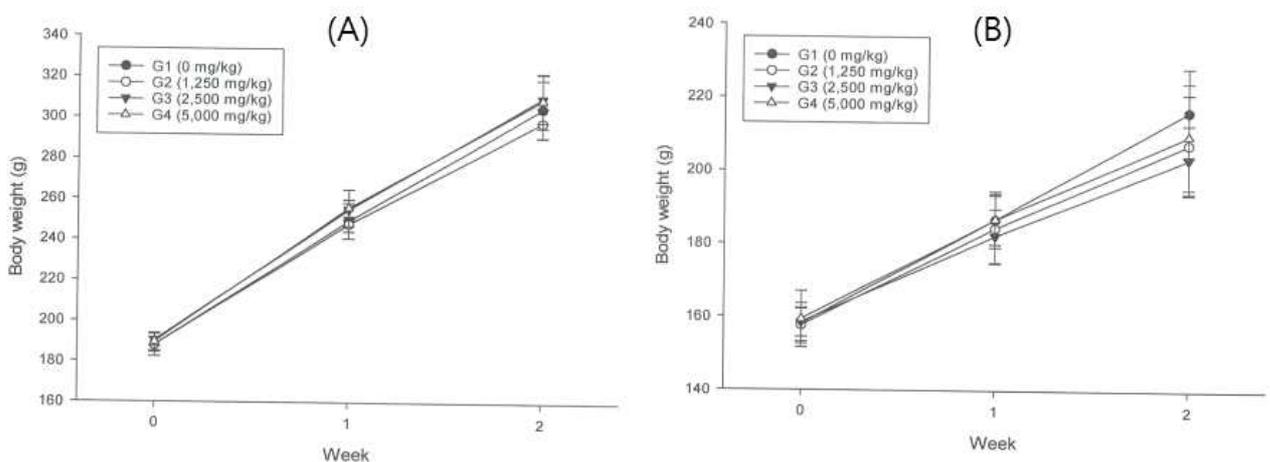


그림 22. (A) Male rats 및 (B) female rats의 몸무게 변화

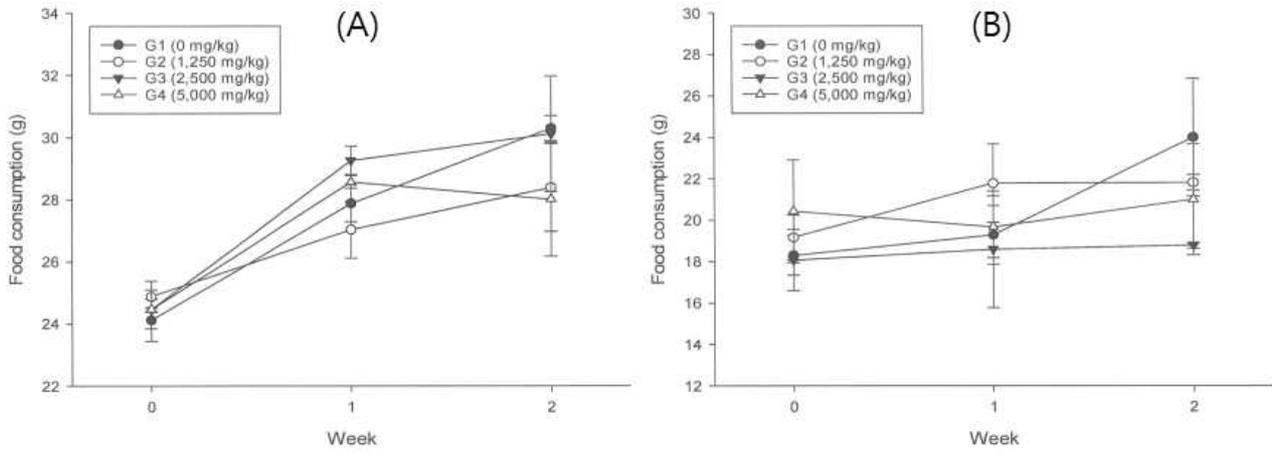


그림 23. (A) Male rats 및 (B) female rats의 식이 섭취량

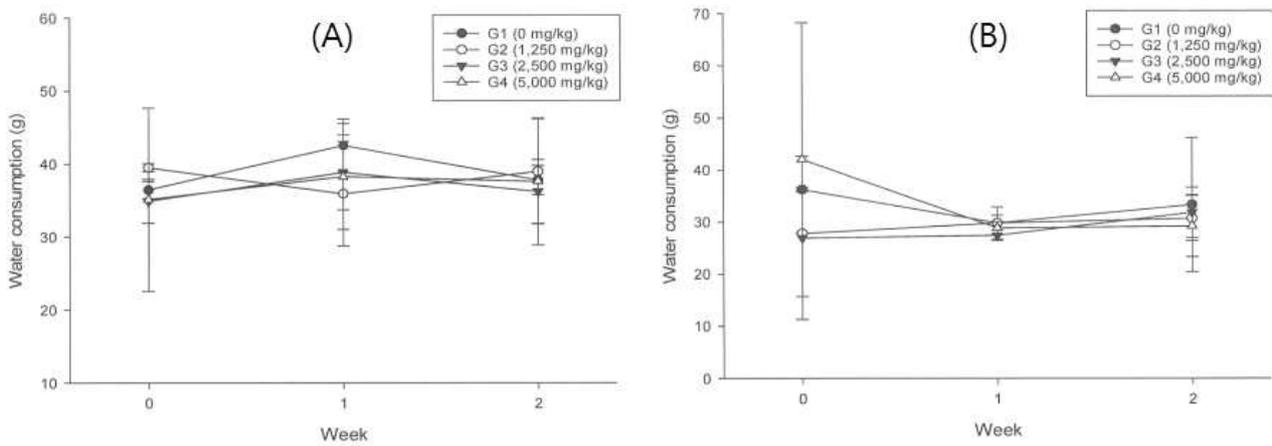


그림 24. (A) Male rats 및 (B) female rats의 물 섭취량

- 13주 반복투여 독성시험: 고용량에서도 특이한 이상 변화는 관찰되지 않아 oraCMU[®]는 안전함을 입증함 (그림 25) (표 7 ~ 13).

표 7. 13주 연구 동안 수컷 및 암컷 쥐의 평균 식이 섭취량

Week of Study	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Males				
0	21.69 ± 3.30	23.65 ± 1.36	21.31 ± 0.99	23.55 ± 1.22
1	27.79 ± 1.88	26.46 ± 1.76	25.56 ± 1.17	24.84 ± 1.85
2	30.88 ± 1.44	28.38 ± 2.27	28.17 ± 3.00	25.34 ± 2.61*
3	30.87 ± 3.53	27.78 ± 3.72	27.13 ± 0.71	26.22 ± 2.39
4	31.17 ± 0.75	27.97 ± 3.48*	26.96 ± 1.36*	25.80 ± 2.72*
5	30.61 ± 1.34	28.02 ± 2.72	27.96 ± 3.08	25.29 ± 2.05*
6	31.08 ± 1.72	27.78 ± 4.68	24.95 ± 0.86**	24.84 ± 2.20**
7	29.76 ± 2.34	27.38 ± 3.30	25.79 ± 1.79*	24.73 ± 2.43*
8	30.37 ± 1.76	27.35 ± 2.94**	26.50 ± 1.64**	24.56 ± 1.75**
9	28.33 ± 1.83	27.10 ± 2.71	23.36 ± 2.64	27.42 ± 5.07
10	29.81 ± 1.94	28.79 ± 3.71	25.85 ± 2.29	24.55 ± 3.08*
11	31.04 ± 1.23	28.26 ± 3.66	25.14 ± 1.21**	24.39 ± 2.59**
12	30.96 ± 1.88	27.52 ± 3.02**	25.64 ± 0.66**	23.89 ± 2.03**
13	28.73 ± 1.74	25.43 ± 2.04*	25.06 ± 1.47*	23.60 ± 2.99*
Females				
0	14.46 ± 2.14	14.58 ± 2.82	12.83 ± 3.31	13.28 ± 2.37
1	14.50 ± 1.39	15.86 ± 1.16	15.14 ± 3.00	13.87 ± 1.63
2	19.96 ± 2.75	18.51 ± 2.50	18.04 ± 4.27	16.50 ± 3.00
3	20.25 ± 4.36	19.94 ± 2.68	19.42 ± 0.81	20.08 ± 3.84
4	17.99 ± 3.35	20.05 ± 3.63	18.81 ± 1.42	17.93 ± 3.10
5	19.21 ± 2.53	17.90 ± 2.08	19.76 ± 2.40	16.83 ± 2.79
6	20.47 ± 3.67	20.11 ± 4.26	18.67 ± 3.94	17.82 ± 1.68
7	18.16 ± 2.58	20.97 ± 3.21	20.23 ± 2.03	18.31 ± 2.65
8	19.12 ± 3.30	20.31 ± 3.48	18.34 ± 1.96	18.42 ± 3.04
9	18.15 ± 1.10	18.67 ± 3.05	17.96 ± 1.88	15.76 ± 1.89
10	18.13 ± 2.74	19.07 ± 3.10	19.21 ± 2.74	16.32 ± 1.85
11	18.05 ± 1.38	18.65 ± 2.97	16.69 ± 2.40	16.59 ± 1.77
12	17.76 ± 2.42	17.94 ± 2.31	18.87 ± 2.23	15.10 ± 2.98
13	19.41 ± 0.88	18.66 ± 2.36	19.01 ± 3.22	15.48 ± 2.26

N = 5/group. Data are presented as mean ± standard deviation

*Significant difference compared with the control group value, $p < 0.05$

**Significant difference compared with the control group value, $p < 0.01$

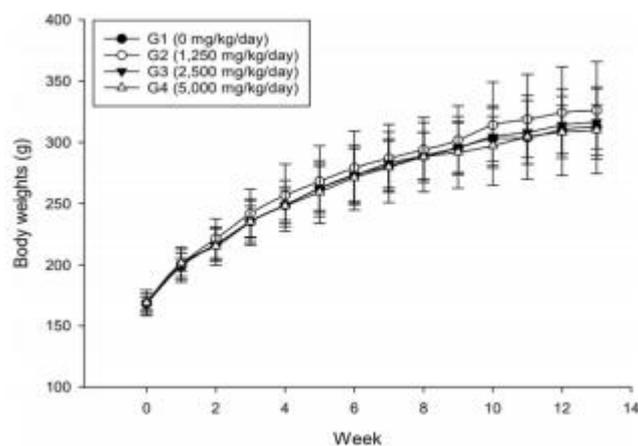


그림 25. 13주 동안의 암컷 쥐의 체중변화

표 8. 13주 연구에 대한 혈액학 및 응고 데이터

Parameter	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Males				
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7.47 ± 1.00	6.15 ± 1.19*	7.30 ± 1.89	6.11 ± 1.03*
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	1.45 ± 0.43	1.04 ± 0.27	1.41 ± 0.58	1.14 ± 0.36
EOS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.07 ± 0.01
BAS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
LYM ($10^3/\mu\text{L}$)	5.70 ± 0.71	4.87 ± 1.05	5.60 ± 1.52	4.69 ± 0.91
MON ($10^3/\mu\text{L}$)	0.19 ± 0.07	0.12 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.17 ± 0.08
LUC ($10^3/\mu\text{L}$)	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.03
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	8.36 ± 0.40	8.57 ± 0.38	8.46 ± 0.23	8.48 ± 0.36
HGB (g/dL)	15.0 ± 0.7	15.1 ± 0.6	15.0 ± 0.3	15.2 ± 0.8
RDW (%)	13.0 ± 0.9	12.5 ± 0.9	12.3 ± 0.4	12.2 ± 0.2
HCT (%)	44.2 ± 1.7	44.5 ± 1.5	44.2 ± 1.0	44.9 ± 2.3
MCV (fL)	53.0 ± 1.2	51.9 ± 1.0	52.3 ± 1.3	53.0 ± 1.0
MCH (pg)	18.0 ± 0.6	17.7 ± 0.4	17.7 ± 0.5	17.9 ± 0.4
MCHC (g/dL)	34.0 ± 0.6	34.0 ± 0.4	34.0 ± 0.3	33.7 ± 0.4
RET ($10^3/\mu\text{L}$)	2.27 ± 0.55	1.95 ± 0.40	2.09 ± 0.38	1.85 ± 0.23
MetHGB (%)	1.6 ± 0.8	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.5	1.7 ± 1.0
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	1077 ± 86	1012 ± 124	979 ± 146	985 ± 89
MPV (fL)	8.8 ± 0.6	8.9 ± 0.4	8.6 ± 0.3	8.9 ± 0.4
PT (s)	10.91 ± 0.59	9.94 ± 0.46*	10.67 ± 1.26	10.04 ± 0.53*
APTT (s)	16.6 ± 1.2	16.1 ± 1.1	17.0 ± 1.0	16.8 ± 1.5
Females				
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	3.97 ± 1.26	4.88 ± 1.17	4.73 ± 1.65	4.37 ± 1.65
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	0.64 ± 0.22	0.66 ± 0.20	0.67 ± 0.25	0.70 ± 0.42
EOS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01
EOP (%)	1.9 ± 0.4	1.2 ± 0.3**	1.5 ± 0.5**	1.6 ± 0.4
BAS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
LYM ($10^3/\mu\text{L}$)	3.15 ± 1.09	4.02 ± 1.05	3.83 ± 1.49	3.49 ± 1.29
MON ($10^3/\mu\text{L}$)	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.10 ± 0.05
LUC ($10^3/\mu\text{L}$)	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	7.73 ± 0.28	7.64 ± 0.37	7.74 ± 0.25	7.61 ± 0.39
HGB (g/dL)	14.6 ± 0.7	14.6 ± 0.6	14.3 ± 0.5	14.2 ± 0.6
RDW (%)	11.1 ± 0.4	11.4 ± 0.4	11.0 ± 0.3	11.4 ± 0.3
HCT (%)	42.5 ± 1.7	42.7 ± 1.1	42.9 ± 1.7	42.6 ± 1.1
MCV (fL)	55.1 ± 1.6	56.0 ± 1.9	55.5 ± 1.4	56.1 ± 3.0
MCH (pg)	18.9 ± 0.5	19.1 ± 0.8	18.5 ± 0.6	18.7 ± 1.1
MCHC (g/dL)	34.4 ± 0.6	34.2 ± 0.8	33.4 ± 0.6*	33.4 ± 1.2
RET ($10^3/\mu\text{L}$)	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.2
MetHGB (%)	1.4 ± 0.9	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.7	1.7 ± 0.9
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	1019 ± 90	972 ± 88	1017 ± 78	971 ± 98
MPV (fL)	8.7 ± 0.6	8.9 ± 0.3	8.4 ± 0.5	8.8 ± 0.4
PT (s)	9.32 ± 0.56	9.15 ± 0.68	9.25 ± 0.51	9.31 ± 0.59
APTT (s)	17.3 ± 0.6	17.3 ± 1.2	17.7 ± 1.6	17.1 ± 1.1

APTT activated partial thromboplastin time, BAS basophils, dL deciliter, EOP percentage of eosinophils, EOS eosinophils, fL femtoliter, g gram, HCT hematocrit, HGB hemoglobin concentration, kg kilogram, LUC large unstained cells, LYM lymphocytes, methHGB methemoglobin, MCH mean corpuscular hemoglobin, MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration, MCV mean corpuscular volume, mg milligrams, MON monocytes, MPV mean platelet volume, NEU neutrophils, pg picograms, PLT platelets, PT prothrombin time, RBC erythrocytes, RDW red blood cell distribution width, RET reticulocytes, s seconds, WBC white blood cells (leukocytes), μL microliter

N=10/group. Data are presented as mean ± standard deviation. Differential counts for WBC are also reported as percentages if any of the values are significantly different from the control group

*Significant difference compared with the control group value, $p < 0.05$

**Significant difference compared with the control group value, $p < 0.01$

표 9. 13주 연구에 대한 임상 화학 데이터 (continued)

Parameter	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Males				
AST (IU/L)	128 ± 16	126 ± 17	129 ± 25	122 ± 29
ALT (IU/L)	34 ± 5	32 ± 7	32 ± 5	30 ± 5
ALP (IU/L)	249 ± 43	261 ± 54	257 ± 55	262 ± 54
BA (μmol/L)	12.3 ± 6.8	11.7 ± 4.6	28.6 ± 53.1	15.1 ± 9.5
BIL (mg/dL)	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.05	0.04 ± 0.02
BUN (mg/dL)	13.7 ± 1.2	14.5 ± 1.9	13.6 ± 2.7	14.8 ± 2.7
CRE (mg/dL)	0.43 ± 0.05	0.44 ± 0.04	0.44 ± 0.03	0.46 ± 0.05
UA (mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
GLU (mg/dL)	151 ± 22	152 ± 21	149 ± 19	155 ± 32
CHO (mg/dL)	72 ± 17	78 ± 16	74 ± 21	68 ± 9
HDL (mg/dL)	20 ± 4	22 ± 3	22 ± 4	21 ± 2
LDL (mg/dL)	7 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	7 ± 1
TG (mg/dL)	52 ± 24	54 ± 21	51 ± 28	80 ± 38
PRO (g/dL)	6.1 ± 0.3	6.2 ± 0.3	6.1 ± 0.4	6.2 ± 0.3
ALB (g/dL)	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1
ALB/GLOB	0.60 ± 0.03	0.59 ± 0.03	0.62 ± 0.05	0.60 ± 0.04
LDH (IU/L)	1139 ± 364	1260 ± 394	1132 ± 366	1169 ± 727
CPK (U/L)	527 ± 157	563 ± 185	542 ± 189	491 ± 278
ChE (U/L)	180 ± 67	161 ± 49	149 ± 42	180 ± 45
Ca (mg/dL)	9.8 ± 0.4	9.8 ± 0.5	9.8 ± 0.7	10.1 ± 0.6
IP (mg/dL)	6.6 ± 0.6	6.5 ± 0.6	6.8 ± 0.4	6.8 ± 0.9
Mg (mg/dL)	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.3	2.7 ± 0.3
Na (mmol/L)	144 ± 1	144 ± 1	144 ± 1	144 ± 1
K (mmol/L)	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.8 ± 0.2	4.8 ± 0.2
Cl (mmol/L)	102 ± 2	103 ± 1	104 ± 2	102 ± 1
TSH (ng/mL)	1.944 ± 0.855	1.586 ± 0.377	1.396 ± 0.526	1.449 ± 0.455
T3 (ng/mL)	0.466 ± 0.090	0.448 ± 0.129	0.426 ± 0.071	0.494 ± 0.075
T4 (ng/mL)	45.686 ± 3.819	45.856 ± 4.253	44.546 ± 4.647	45.537 ± 2.518

ALB albumin, ALP alkaline phosphatase, ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, BA bile acid, BIL total bilirubin, BUN blood urea nitrogen, Ca calcium, ChE cholinesterase, CHO cholesterol, Cl chloride, CPK creatine phosphokinase, CRE creatinine, dL deciliter, g grams, ALB/GLOB albumin/globulin ratio, GLU glucose, HDL high density lipoprotein cholesterol, IP inorganic phosphorus, IU international units, K potassium, L liter, LDH lactate dehydrogenase, LDL low density lipoprotein cholesterol, Mg magnesium, mg milligrams, mL milliliters, mmol millimoles, Na sodium, ng nanograms, PRO total protein, TG triglycerides, TSH thyroid stimulating hormone, T4 thyroxine, T3 tri-iodothyronine, U units, UA uric acid, μmol micromole

N = 10/group. Data are presented as mean ± standard deviation

*Significant difference compared with the control group value, $p < 0.05$

표 9. 13주 연구에 대한 임상 화학 데이터

Parameter	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Females				
AST (IU/L)	119 ± 16	112 ± 27	115 ± 16	110 ± 22
ALT (IU/L)	30 ± 5	31 ± 17	29 ± 5	27 ± 6
ALP (IU/L)	141 ± 44	131 ± 24	130 ± 47	134 ± 33
BA (μmol/L)	13.5 ± 5.1	12.9 ± 4.2	19.2 ± 6.8*	13.9 ± 4.6
BIL (mg/dL)	0.08 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.03*	0.08 ± 0.02
BUN (mg/dL)	16.5 ± 3.9	16.6 ± 1.8	15.1 ± 1.4	16.5 ± 2.3
CRE (mg/dL)	0.53 ± 0.06	0.52 ± 0.05	0.50 ± 0.03	0.52 ± 0.05
UA (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
GLU (mg/dL)	147 ± 26	151 ± 22	151 ± 25	139 ± 15
CHO (mg/dL)	87 ± 12	88 ± 19	86 ± 15	83 ± 17
HDL (mg/dL)	28 ± 2	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 4
LDL (mg/dL)	5 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
TG (mg/dL)	38 ± 13	45 ± 36	41 ± 21	40 ± 25
PRO (g/dL)	6.8 ± 0.5	7.0 ± 0.5	6.9 ± 0.5	6.8 ± 0.3
ALB (g/dL)	2.9 ± 0.3	3.1 ± 0.3	3.0 ± 0.3	2.9 ± 0.2
ALB/GLOB	0.76 ± 0.06	0.78 ± 0.09	0.78 ± 0.03	0.75 ± 0.06
LDH (IU/L)	712 ± 284	734 ± 282	762 ± 336	751 ± 382
CPK (U/L)	379 ± 154	338 ± 124	378 ± 179	392 ± 196
ChE (U/L)	1729 ± 814	1449 ± 278	1558 ± 367	1602 ± 306
Ca (mg/dL)	9.9 ± 0.5	10.0 ± 0.5	10.0 ± 0.4	10.0 ± 0.4
IP (mg/dL)	5.7 ± 0.7	5.5 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.9 ± 0.7
Mg (mg/dL)	2.7 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.8 ± 0.2	2.7 ± 0.3
Na (mmol/L)	143 ± 2	144 ± 2	144 ± 2	144 ± 2
K (mmol/L)	4.4 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2
Cl (mmol/L)	103 ± 1	102 ± 3	101 ± 2	102 ± 2
TSH (ng/mL)	1.925 ± 1.227	1.667 ± 0.560	1.614 ± 0.757	1.485 ± 0.743
T3 (ng/mL)	0.642 ± 0.119	0.585 ± 0.132	0.598 ± 0.189	0.552 ± 0.215
T4 (ng/mL)	42.115 ± 4.110	41.548 ± 4.580	41.603 ± 4.754	42.452 ± 4.595

ALB albumin, ALP alkaline phosphatase, ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, BA bile acid, BIL total bilirubin, BUN blood urea nitrogen, Ca calcium, ChE cholinesterase, CHO cholesterol, Cl chloride, CPK creatine phosphokinase, CRE creatinine, dL deciliter, g grams, ALB/GLOB albumin/globulin ratio, GLU glucose, HDL high density lipoprotein cholesterol, IP inorganic phosphorus, IU international units, K potassium, L liter, LDH lactate dehydrogenase, LDL low density lipoprotein cholesterol, Mg magnesium, mg milligrams, mL milliliters, mmol millimoles, Na sodium, ng nanograms, PRO total protein, TG triglycerides, TSH thyroid stimulating hormone, T4 thyroxine, T3 tri-iodothyronine, U units, UA uric acid, μmol micromole

N = 10/group. Data are presented as mean ± standard deviation

*Significant difference compared with the control group value, $p < 0.05$

표 10. 13주 동안 수컷과 암컷 쥐의 소변 검사 결과

Parameter	Result	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/ kg bw/ day
Males					
Urine volume (mL)		24 ± 9	24 ± 5	18 ± 2	12 ± 3*
Glucose	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Bilirubin	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Ketone bodies	Negative	5/5	5/5	5/5	3/5
	Trace	0/5	0/5	0/5	2/5
Specific gravity*	≤ 1.005	3/5	5/5	3/5	0/5
	1.010	2/5	0/5	2/5	5/5
Occult blood	Negative	3/5	3/5	5/5	3/5
	Trace	2/5	2/5	0/5	2/5
pH*	7.5	1/5	3/5	0/5	1/5
	8.0	3/5	2/5	5/5	0/5
	8.5	1/5	0/5	0/5	3/5
	9.0	0/5	0/5	0/5	1/5
Protein	Negative	5/5	5/5	5/5	3/5
	Trace	0/5	0/5	0/5	2/5
Urobilinogen	0.2	5/5	5/5	5/5	5/5
Nitrite	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Leukocytes	Negative	4/5	5/5	5/5	4/5
	Trace	0/5	0/5	0/5	1/5
	1 +	1/5	0/5	0/5	0/5
Color	Straw	5/5	5/5	5/5	5/5
Females					
Urine volume (mL)		11 ± 4	12 ± 4	11 ± 2	11 ± 3
Glucose	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Bilirubin	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Ketone bodies	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Specific gravity	≤ 1.005	5/5	5/5	3/5	3/5
	1.010	0/5	0/5	2/5	2/5
Occult blood	Negative	4/5	5/5	4/5	4/5
	Trace	1/5	0/5	1/5	0/5
	1 +	0/5	0/5	0/5	1/5
pH**	7.0	2/5	0/5	0/5	1/5
	7.5	2/5	3/5	0/5	1/5
	8.0	1/5	2/5	5/5	0/5
	8.5	0/5	0/5	0/5	3/5
Protein	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Urobilinogen	0.2	5/5	5/5	5/5	5/5
Nitrite	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Leukocytes	Negative	5/5	5/5	5/5	5/5
Color	Straw	5/5	5/5	5/5	5/5

Results are presented as number of animals with the sign/number of animals examined for all variables except urine volume, which is presented as mean ± standard deviation

*Significant difference among groups, $p < 0.05$

**Significant difference among groups, $p < 0.01$. Individual groups were not compared to controls

표 11. 13주 연구에서 관찰된 조직 병리학적 병변

Parameter	Control	5000 mg/ kg bw/ day
Males		
Thyroid (Ultimobranchial cyst)	3/10	5/10
Lung (Cell infiltration, inflammatory, focal, bronchiolar/alveolar, minimal)	1/10	0/10
Heart (Cardiomyopathy, minimal)	0/10	1/10
Females		
Liver (Necrosis, focal, mild)	1/10	1/10
Kidney (Cell infiltration, mononuclear, focal, cortex, minimal)	1/10	0/10
Kidney (Cortical scar, minimal)	1/10	0/10
Adrenal gland (Cystic degeneration, focal, zona fasciculata, minimal)	1/10	0/10
Pancreas (Atrophy, acinar, focal, minimal)	1/10	0/10
Thyroid (Ultimobranchial cyst)	3/10	2/10
Thyroid (Ectopic thymus)	1/10	0/10
Harderian gland (Cell infiltration, mononuclear, focal, minimal)	1/10	0/10

Results are depicted as incidences. No remarkable lesions were reported in other organs examined

표 12. 13주 연구에서 수컷 쥐의 절대 장기 무게 (g) 및 체중에 대한 상대 장기 무게 (%)

Parameter	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Males				
Terminal Body weight (g)	596.32 ± 33.53	569.19 ± 58.52	548.93 ± 27.18	563.02 ± 35.76
Testis L (g)	1.8903 ± 0.1517	1.9193 ± 0.2019	1.8525 ± 0.1933	1.8433 ± 0.1221
Testis R (g)	1.8808 ± 0.1390	1.9307 ± 0.1780	1.8567 ± 0.1731	1.8337 ± 0.1196
Testis L/TBW (%)	0.3179 ± 0.0316	0.3410 ± 0.0533	0.3372 ± 0.0274	0.3291 ± 0.0348
Testis R/TBW (%)	0.3162 ± 0.0286	0.3432 ± 0.0525	0.3383 ± 0.0278	0.3272 ± 0.0332
Epididymis L (g)	0.8297 ± 0.1189	0.7730 ± 0.0879	0.7446 ± 0.1336	0.7742 ± 0.0705
Epididymis R (g)	0.8007 ± 0.0999	0.7802 ± 0.0964	0.7430 ± 0.1495	0.7781 ± 0.0589
Epididymis L/TBW (%)	0.1396 ± 0.0222	0.1371 ± 0.0211	0.1354 ± 0.0218	0.1384 ± 0.0181
Epididymis R/TBW (%)	0.1347 ± 0.0183	0.1385 ± 0.0240	0.1350 ± 0.0238	0.1389 ± 0.0159
Prostate (g)	3.7147 ± 0.4305	3.8087 ± 0.6243	3.5114 ± 0.5642	3.7407 ± 0.3639
Prostate/TBW (%)	0.6250 ± 0.0821	0.6694 ± 0.0920	0.6398 ± 0.1025	0.6672 ± 0.0826
Spleen (g)	0.9774 ± 0.1611	0.8671 ± 0.0846	0.9365 ± 0.1192	0.8886 ± 0.1070
Spleen/TBW (%)	0.1637 ± 0.0246	0.1527 ± 0.0090	0.1710 ± 0.0250	0.1577 ± 0.0142
Liver (g)	14.8266 ± 1.3481	14.4260 ± 1.9448	13.4434 ± 2.0199	14.3966 ± 1.8601
Liver/TBW (%)	2.4860 ± 0.1660	2.5296 ± 0.1750	2.4427 ± 0.3192	2.5510 ± 0.2092
Adrenal gland L (g)	0.0355 ± 0.0044	0.0305 ± 0.0048*	0.0321 ± 0.0043	0.0350 ± 0.0042
Adrenal gland R (g)	0.0335 ± 0.0036	0.0289 ± 0.0037	0.0312 ± 0.0051	0.0322 ± 0.0045
Adrenal gland L/TBW (%)	0.0060 ± 0.0009	0.0054 ± 0.0009	0.0059 ± 0.0009	0.0062 ± 0.0009
Adrenal gland R/TBW (%)	0.0056 ± 0.0008	0.0051 ± 0.0008	0.0057 ± 0.0010	0.0057 ± 0.0009
Kidney L (g)	1.8931 ± 0.2003	1.7530 ± 0.2371	1.7611 ± 0.0897	1.7417 ± 0.1067
Kidney R (g)	1.8950 ± 0.1663	1.7790 ± 0.2270	1.7737 ± 0.0814	1.7014 ± 0.0999
Kidney L/TBW (%)	0.3180 ± 0.0343	0.3089 ± 0.0360	0.3216 ± 0.0238	0.3100 ± 0.0199
Kidney R/TBW (%)	0.3183 ± 0.0294	0.3130 ± 0.0317	0.3239 ± 0.0239	0.3029 ± 0.0208
Heart (g)	1.7376 ± 0.1153	1.6805 ± 0.1075	1.6639 ± 0.1789	1.7088 ± 0.1927
Heart/TBW	0.2917 ± 0.0178	0.2967 ± 0.0196	0.3044 ± 0.0433	0.3031 ± 0.0217
Lung (g)	1.9597 ± 0.0784	1.8758 ± 0.2577	1.8585 ± 0.1358	1.8537 ± 0.1548
Lung/TBW (%)	0.3290 ± 0.0115	0.3308 ± 0.0426	0.3392 ± 0.0294	0.3298 ± 0.0265
Brain (g)	2.1955 ± 0.1095	2.2147 ± 0.0631	2.2163 ± 0.0797	2.2033 ± 0.0908
Brain/TBW (%)	0.3693 ± 0.0285	0.3929 ± 0.0428	0.4047 ± 0.0267	0.3922 ± 0.0205
Pituitary (g)	0.0141 ± 0.0019	0.0142 ± 0.0029	0.0144 ± 0.0016	0.0143 ± 0.0015
Pituitary/TBW (%)	0.0024 ± 0.0003	0.0025 ± 0.0005	0.0026 ± 0.0002	0.0025 ± 0.0002
Thymus (g)	0.3693 ± 0.0928	0.3139 ± 0.0698	0.3036 ± 0.0948	0.3138 ± 0.0692
Thymus/TBW (%)	0.0620 ± 0.0150	0.0551 ± 0.0110	0.0550 ± 0.0153	0.0555 ± 0.0100
Thyroid gland L (g)	0.0107 ± 0.0054	0.0091 ± 0.0018	0.0079 ± 0.0019	0.0108 ± 0.0018
Thyroid gland R (g)	0.0103 ± 0.0035	0.0087 ± 0.0023	0.0073 ± 0.0023**	0.0130 ± 0.0027**
Thyroid gland L/TBW (%)	0.0018 ± 0.0009	0.0016 ± 0.0003	0.0014 ± 0.0004	0.0019 ± 0.0004
Thyroid gland R/TBW (%)	0.0017 ± 0.0006	0.0015 ± 0.0004	0.0013 ± 0.0004	0.0023 ± 0.0005**

표 13. 13주 연구에서 암컷 쥐의 절대 장기 무게 (g) 및 체중에 대한 상대 장기 무게 (%)

Parameter	Control	1250 mg/kg bw/day	2500 mg/kg bw/day	5000 mg/kg bw/day
Females				
Terminal Body weight (g)	296.99 ± 17.51	308.85 ± 35.51	300.47 ± 25.96	295.11 ± 34.27
Ovary L (g)	0.0480 ± 0.0105	0.0510 ± 0.0110	0.0531 ± 0.0103	0.0467 ± 0.0113
Ovary R (g)	0.0524 ± 0.0145	0.0431 ± 0.0127	0.0541 ± 0.0121	0.0485 ± 0.0100
Ovary L/TBW (%)	0.0161 ± 0.0032	0.0165 ± 0.0026	0.0177 ± 0.0030	0.0161 ± 0.0047
Ovary R/TBW (%)	0.0176 ± 0.0047	0.0138 ± 0.0030	0.0180 ± 0.0037	0.0165 ± 0.0036
Uterus (g)	0.6149 ± 0.1251	0.6894 ± 0.1723	0.7100 ± 0.2488	0.6639 ± 0.2877
Uterus/TBW (%)	0.2085 ± 0.0487	0.2272 ± 0.0685	0.2340 ± 0.0667	0.2275 ± 0.1007
Spleen (g)	0.5402 ± 0.0833	0.5896 ± 0.1332	0.5531 ± 0.0614	0.5208 ± 0.0367
Spleen/TBW (%)	0.1821 ± 0.0279	0.1908 ± 0.0377	0.1842 ± 0.0141	0.1779 ± 0.0177
Liver (g)	7.5055 ± 0.7752	8.0649 ± 1.1943	7.7133 ± 0.6764	7.6137 ± 1.0426
Liver/TBW (%)	2.5254 ± 0.1907	2.6068 ± 0.1954	2.5721 ± 0.1702	2.5768 ± 0.1584
Adrenal gland L (g)	0.0361 ± 0.0079	0.0399 ± 0.0065	0.0399 ± 0.0065	0.0376 ± 0.0049
Adrenal gland R (g)	0.0358 ± 0.0068	0.0377 ± 0.0093	0.0403 ± 0.0089	0.0355 ± 0.0082
Adrenal gland L/TBW (%)	0.0121 ± 0.0025	0.0129 ± 0.0016	0.0133 ± 0.0018	0.0128 ± 0.0013
Adrenal gland R/TBW (%)	0.0120 ± 0.0022	0.0121 ± 0.0021	0.0134 ± 0.0025	0.0120 ± 0.0024
Kidney L (g)	0.9466 ± 0.1035	1.0345 ± 0.1077	1.0091 ± 0.1281	0.9419 ± 0.0857
Kidney R (g)	0.9798 ± 0.1142	1.0475 ± 0.1179	1.0429 ± 0.1414	0.9811 ± 0.0853
Kidney L/TBW (%)	0.3185 ± 0.0259	0.3357 ± 0.0168	0.3354 ± 0.0267	0.3209 ± 0.0271
Kidney R/TBW (%)	0.3293 ± 0.0246	0.3396 ± 0.0171	0.3464 ± 0.0291	0.3340 ± 0.0244
Heart (g)	1.0590 ± 0.1552	1.1169 ± 0.1397	1.1229 ± 0.1202	0.9995 ± 0.0819
Heart/TBW	0.3573 ± 0.0536	0.3622 ± 0.0260	0.3746 ± 0.0375	0.3404 ± 0.0242
Lung (g)	1.2936 ± 0.0883	1.3849 ± 0.1414	1.3990 ± 0.1218	1.3013 ± 0.1062
Lung/TBW (%)	0.4360 ± 0.0255	0.4498 ± 0.0312	0.4666 ± 0.0320	0.4439 ± 0.0422
Brain (g)	1.9838 ± 0.1113	1.9994 ± 0.0955	1.9947 ± 0.1002	2.0042 ± 0.0886
Brain/TBW (%)	0.6693 ± 0.0446	0.6529 ± 0.0595	0.6665 ± 0.0414	0.6857 ± 0.0699
Pituitary (g)	0.0185 ± 0.0017	0.0197 ± 0.0057	0.0229 ± 0.0058	0.0185 ± 0.0022
Pituitary/TBW (%)	0.0062 ± 0.0005	0.0064 ± 0.0017	0.0077 ± 0.0022	0.0064 ± 0.0010
Thymus (g)	0.2755 ± 0.0539	0.3151 ± 0.0732	0.3148 ± 0.0734	0.2617 ± 0.0435
Thymus/TBW (%)	0.0924 ± 0.0145	0.1017 ± 0.0197	0.1041 ± 0.0184	0.0896 ± 0.0172
Thyroid gland L (g)	0.0061 ± 0.0031	0.0064 ± 0.0026	0.0073 ± 0.0027	0.0078 ± 0.0035
Thyroid gland R (g)	0.0058 ± 0.0031	0.0068 ± 0.0030	0.0080 ± 0.0022	0.0077 ± 0.0042
Thyroid gland L/TBW (%)	0.0021 ± 0.0011	0.0021 ± 0.0008	0.0024 ± 0.0007	0.0026 ± 0.0009
Thyroid gland R/TBW (%)	0.0020 ± 0.0011	0.0021 ± 0.0008	0.0026 ± 0.0006	0.0025 ± 0.0011

g grams, L left, R right, TBW terminal body weight

N = 10/group. Data are presented as mean ± standard deviation

*Significant difference compared with the control group value, $p < 0.05$

**Significant difference compared with the control group value, $p < 0.01$

- 박테리아를 이용한 oraCMU[®]의 복귀돌연변이시험: oraCMU[®]는 복귀돌연변이를 유발하지 않았음 (표 14).

표 14. 복귀 돌연변이 검사 결과-평균 복귀된 숫자 (colony/plate)

Conc. (µg/plate)	TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>		TA98		TA1537	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
0 ^a	65 ± 1.5	68 ± 1.2	9 ± 1.7	10 ± 2.0	28 ± 2.1	34 ± 1.7	16 ± 0.6	22 ± 1.0	5 ± 1.0	5 ± 1.5
62	71 ± 2.1	62 ± 1.0	12 ± 0.6	10 ± 1.0	31 ± 1.0	33 ± 2.0	15 ± 1.5	18 ± 1.5	5 ± 1.2	7 ± 2.3
185	70 ± 1.5	66 ± 1.0	7 ± 0.6	12 ± 2.3	34 ± 1.2	36 ± 1.0	12 ± 1.0	17 ± 1.0	5 ± 0.6	8 ± 1.2
556	70 ± 1.5	64 ± 0.6	11 ± 0.6	9 ± 1.2	30 ± 1.5	35 ± 1.0	12 ± 1.2	20 ± 0.0	5 ± 1.0	8 ± 0.6
1667	70 ± 1.5	65 ± 0.6	9 ± 1.5	9 ± 1.0	29 ± 0.6	37 ± 1.5	15 ± 0.6	20 ± 0.6	5 ± 1.2	5 ± 1.0
5000	68 ± 1.5	64 ± 0.6	10 ± 1.5	10 ± 0.6	35 ± 1.5	35 ± 0.0	18 ± 1.2	18 ± 1.5	7 ± 0.6	6 ± 0.6
PC	431 ± 94.9 ^b	439 ± 85.9 ^c	344 ± 46.1 ^d	261 ± 28.4 ^e	269 ± 45.0 ^f	244 ± 34.0 ^g	403 ± 44.1 ^h	416 ± 36.7 ⁱ	2025 ± 33.1 ^j	392 ± 24.0 ^k

Substance was tested using the pre-incubation method with and without metabolic activation system (S9). Data are presented as mean ± standard deviation of three replicates per test condition. No significant increases in the number of revertant colonies were observed compared to the negative control.

Negative control: ^adistilled water. Positive controls (PC): ^b2-(2-furyl)-3-5-nitro-2-furyl (AF-2); ^c2-aminoanthracene (2-AA); ^dsodium azide (NaN₃); ^e4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO); ^fbenzo(a)pyrene (BP); ^g9-aminoacridine (9-AA). Conc. = concentration

- 체외 염색체이상시험: oraCMU[®]는 난소유아세포에 대해 염색체이상을 유발하지 않았음 (표 15).

표 15. 중국 햄스터 난소 세포의 염색체 이상에 대한 oraCMU의 영향

Conc. (µg/mL)	RICC	Mean number of total CA		Mean number of cells with CA		PP+ER
		(-) Gap	(+) Gap	(-) Gap	(+) Gap	
24 h study - S9						
NC ^a	100	0.33	0.33	0.33	0.33	0
20.58	68.01	1.00	1.00	1.00	1.00	0
61.73	60.39	0.67	0.67	0.67	0.67	0
185.19	46.40	0.33	0.33	0.33	0.33	0
PC ^b	N	24.00	24.00	24.00*	24.00	0
6 h study - S9						
NC ^a	100	0.67	0.67	0.67	0.67	0
61.73	71.45	0.67	0.67	0.67	0.67	0
185.19	61.55	0.67	0.67	0.67	0.67	0
555.56	46.77	0.67	0.67	0.67	0.67	0
PC ^b	N	21.67	21.67	21.67*	21.67	0
6 h study + S9						
NC ^a	100	0.67	0.67	0.67	0.67	0
185.19	80.69	1.00	1.00	1.00	1.00	0
555.56	61.37	0.67	0.67	0.67	0.67	0
1666.67	49.64	0.67	0.67	0.67	0.67	0
PC ^c	N	25.00	25.00	25.00*	25.00	0

NC negative control, PC positive control, CA chromosome aberrations, ER endoreduplication, N not tested, PP polyploidy, RICC relative increase in cell counts compared to negative control

*Significantly different from control at $p < 0.05$

^aDistilled water

^bMitomycin C (0.04 µg/mL)

^cCyclophosphamide (10 µg/mL)

- 설치류 조혈세포를 이용한 oraCMU[®]의 체내 소핵시험: oraCMU[®]는 마우스 골수세포에 대한 소핵을 유발하지 않았음 (표 16).

표 16. oraCMU의 생체내 소핵 시험 - 4000 PCE (다색 적혈구)에서 MNPCE (소핵 다색 적혈구)의 빈도와 PCE의 비율

Groups	Dose (mg/kg bw/day)	Animal No.	MNPCE/4,000 PCEs (%)	PCE/(PCE/NCE)
Negative control Distilled water	0	1	0.15	0.58
		2	0.08	0.58
		3	0.10	0.58
		4	0.13	0.59
		5	0.13	0.57
		Mean ± SD	0.12 ± 0.03	0.58 ± 0.01
Test substance <i>W. cibaria</i> CMU	1250	6	0.13	0.53
		7	0.08	0.58
		8	0.23	0.55
		9	0.13	0.50
		10	0.13	0.56
	Mean ± SD	0.14 ± 0.05	0.54 ± 0.03	
	2500	11	0.15	0.57
		12	0.15	0.59
		13	0.10	0.49
		14	0.08	0.56
15		0.18	0.54	
Mean ± SD	0.13 ± 0.04	0.55 ± 0.04		
5000	16	0.08	0.56	
	17	0.10	0.57	
	18	0.08	0.57	
	19	0.08	0.48	
	20	0.10	0.58	
Mean ± SD	0.09 ± 0.01	0.55 ± 0.04		
Positive control Mitomycin C	2	21	9.00	0.47
		22	8.65	0.44
		23	10.23	0.51
		23	10.23	0.51
		24	11.05	0.45
		25	8.65	0.44
		Mean ± SD	9.52 ± 1.08**	0.46 ± 0.03*

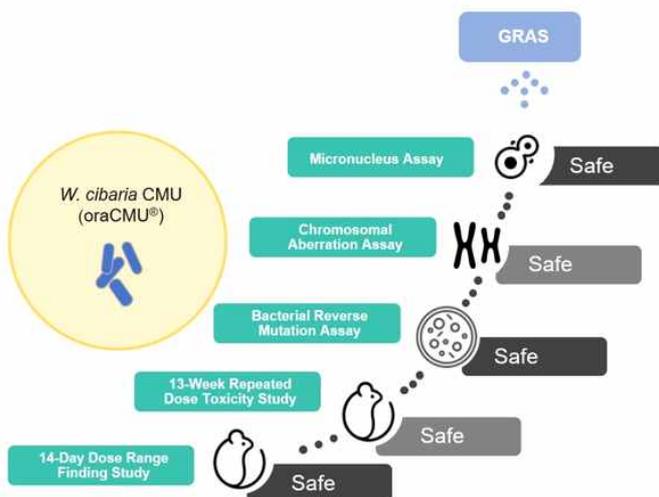
MNPCE micronucleated polychromatic erythrocytes, NCE normochromatic erythrocytes, PCE polychromatic erythrocytes

*Significantly different from the control, $p < 0.05$

**Significantly different from the control, $p < 0.01$



<OECD 기준 동물 독성 시험 보고서>



② 치약류 개발을 위한 동물 독성 시험 평가

● oraCMU[®]를 활용한 치약류 개발 시 근거자료 확보를 위하여 동물독성시험 평가를 GLP기관인 KCL 한국건설생활환경시험연구원에 의뢰하여 동물독성시험을 실시함.

● 구강점막 자극성시험 (그림 26):

Hamster를 이용한 구강점막 자극성시험 결과 oraCMU[®]는 자극성이 없다고 판단되었으므로, 구강점막에서 독성 없음을 검증함.

- 햄스터 3마리의 볼주머니에 시험물질과 대조물질을 투여하였으며 시험기간 중 시험 물질 투여와 관련된 일반증상, 사망동물, 체중변화는 관찰되지 않음.
- 시험물질 투여 후 육안적 평가에서 특이증상이 관찰되지 않았고 조직병리학적 평가 결과 시험물질의 자극지수 (Irritation index)는 0.0으로 산출됨.
- 이상의 실험결과에 따라 oraCMU[®]의 구강점막 자극성은 “없음(None)”으로 판단됨.

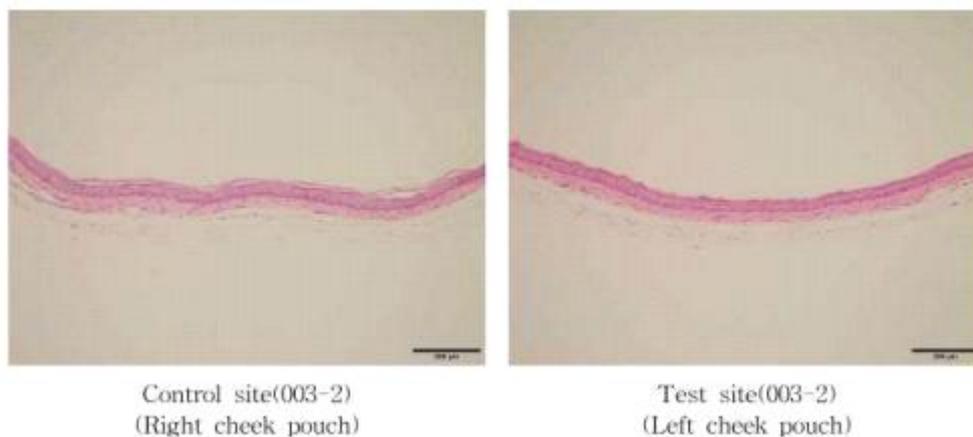


그림 26. 피실험동물 햄스터 볼 주머니의 관찰 및 평가

(좌: 대조 영역 / 우: 시험 영역)

● 피부감작성시험 (표 17):

수컷 기니픽에 Buehler test법을 이용하여 피부감작성시험을 실시한 결과 oraCMU[®]는 0%의 감작률 (Sensitation rate)을 나타내어 피부감작성 비유발물질로 평가되었으므로, 피부에서 독성 없음을 검증함.

- 기니픽 40마리에 Buehler test 법을 이용하였으며 시험기간 중 시험물질의 투여로 인 한 일반증상, 사망동물, 체중변화의 이상이 관찰되지 않음.
- 실험방법은 최고 농도를 40% (w/v)로 하여 40%, 20%, 10% 각 농도별 1마리씩 총 3 마리의 기니픽을 사용하고 각 농도별 0.4ml씩을 흡착시킨 탈지면을 피부에 첩포함.
- 일정시간 방치한 후 유발 첩포 제거 하고, 모든 동물의 투여부위를 관찰하고 「Magnusson and Kligman」^a 등급표에 따라 피부반응을 평가, 감작률을 산출하였음.

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

- 시험물질 투여군에서 감각야기 철폐 제거 후 24, 48 시간째 감각률(Sensitisation rate)^b은 각각 0%를 나타내었고, 따라서 피부감작성 비유발물질로 평가됨.

^a Magnusson and Kligman 등급기준: 등급이 0인 경우, ‘눈에 띄는 변화 없음’, 등급이 1인 경우, ‘분리성 또는 반 성 홍반’, 등급이 2인 경우, ‘중간 정도의 홍반과 융합성 홍반’, 등급이 3인 경우, ‘심한 홍반과 부풀어 오름’ 이며, oraCMU[®]를 첨가한 치약소재를 이용한 실험결과는 표 17과 같음.

^b 감각률 (%) = $\frac{\text{양성반응을 보인 동물 수}}{\text{전체동물 수}} \times 100$

전체동물 수

표 17. 시험물질투여군의 투여부위 관찰 결과

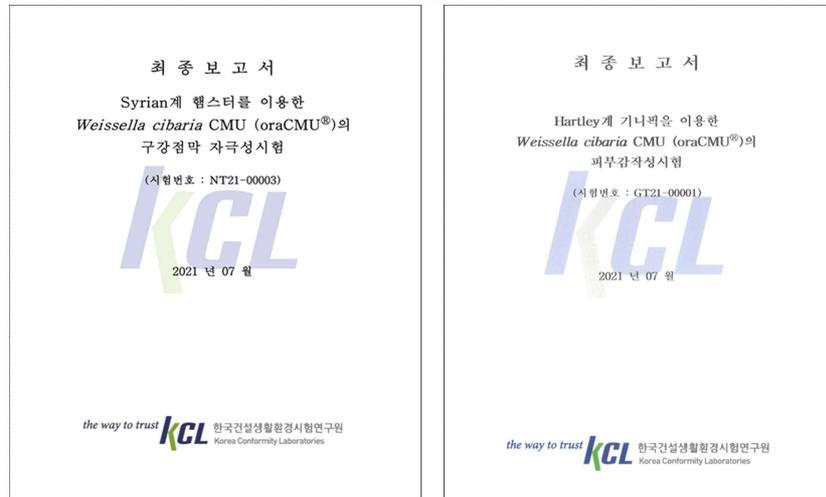
Table 3. Magnusson and Kligman scores of tested animals (continued)					
Magnusson and Kligman Scores					
STUDY : GT21-00001		GROUP : G2 Test substance		SEX : MALE	
<i>Weissella cibaria</i> CMU (oraCMU [®])					
ANIMAL No.	24 hrs		48 hrs		
	LA ^c : Vehicle control	LP ^d : Test substance	LA : Vehicle control	LP : Test substance	
G2-11	0	0	0	0	
G2-12	0	0	0	0	
G2-13	0	0	0	0	
G2-14	0	0	0	0	
G2-15	0	0	0	0	
G2-16	0	0	0	0	
G2-17	0	0	0	0	
G2-18	0	0	0	0	
G2-19	0	0	0	0	
G2-20	0	0	0	0	
G2-21	0	0	0	0	
G2-22	0	0	0	0	
G2-23	0	0	0	0	
G2-24	0	0	0	0	
G2-25	0	0	0	0	
G2-26	0	0	0	0	
G2-27	0	0	0	0	
G2-28	0	0	0	0	
G2-29	0	0	0	0	
G2-30	0	0	0	0	
		0/20		0/20	
Sensitisation Rate ^{b)} (%)		0		0	

a) Grades are follows:
 0: no visible change 1: discrete or patchy erythema 2: moderate and confluent erythema 3: intense erythema and swelling

b) Sensitisation rate (%) = Numbers of animal showed sensitisation score / Total animals

c) Left anterior flank

d) Left posterior flank



< 치약류 개발을 위한 oraCMU®의 동물 독성 시험 보고서>

※ 중요 연구변경 사항 (2021년 2월 연차실적계획서에 기술한 내용임)

변경 내용	변경 사유
<p>인체적용 연구에 이용되는 원료명 변경: oraCMU® → oraCMS1®</p>	<p>▶ oraCMU® 및 oraCMS1®는 자사 특허 균주이면서 상표 등록된 균주로서, 현재 구강유산균 제품에 혼합하여 사용중인 상용화 균주임.</p> <p>▶ In vitro 연구결과, oraCMU® 및 oraCMS1® 모두 인후염 원인균에 대한 항균 및 항바이오필름 능력과 후두상피세포에서 <i>S. pyogenes</i> 부착 억제력을 보였으나, oraCMS1®이 항바이러스 효과를 나타내었으므로, 인후염 예방 제품 사업화를 위해서는 인체적용연구에 이용될 균주로 oraCMS1®이 더 적합해 보이므로 oraCMS1®으로 변경하여 인체적용연구를 수행함.</p>
<p>인체적용 연구 기능성 변경: 인후염 → 상기도감염</p>	<p>▶ 상기도감염은 인후염을 포함한 상부호흡기계에 영향을 미치는 모든 감염을 포괄하고 있으므로, 좀 더 폭넓게 기능성 평가를 하고자 함.</p> <p>▶ 상기도감염증상을 WURSS-21설문지를 통해 발생빈도, 발생증상, 강도, 지속기간, 삶의 질 및 구제약 복용 기간 등을 20주간 인체적용시험 기간 동안 증상 발생시 매일 기록하여 평가함.</p>

[시생산 기록서]	
담당자	관행번호
고객사	오리농
제품명	우유살균(대조식품)
제명	우유살균제
성상	진한노역 침착이가 포함된 살균형의 정체
목적	일상용
MKT담당	이태원
제품종류	일반식품(장류/공품)
제조	생산장명(호우-D-02)
일시	1월1회, 1월1일
시생산일자	2020-09-29

* 성분비율비율	
단위용량	총량
No. 품목 Code 원료명 함량 단위용량 총량(kg) 비고	
1 10000023 이소말트 1.0000 % 8.0000 mg 44.0000	
2 100001755 식용색소 황색1호 0.00016 % 0.0013 mg 0.0070	
3 100001733 식용색소 적색40호 0.00016 % 0.0013 mg 0.0114	
4 100000194 식용색소 황색4호 0.00016 % 0.0013 mg 0.0070	
5 100000923 이소말트 87.94842 % 703.5954 mg 3,869.7745	
6 100000430 락타탈발말 5.00000 % 40.0000 mg 200.0000	
7 100001446 락타탈발말(락탈락스) 5.00000 % 40.0000 mg 200.0000	
8 100001395 스테아린산그대용 1.00000 % 8.0000 mg 44.0000	
9 100000853 수크랄로스 0.05000 % 0.4000 mg 2.2000	
합계 100.00000 % 800.0000 mg 4400.0000	

* 제조방법		
No.	공정내용	확인자
1	1차 혼합 스테아린산그대용을 제외한 나머지 원료를 20mesh에 체과해 혼합한다.	
2	2차 혼합 1차 혼합물에 스테아린산그대용을 20 mesh에 체과해 혼합한다.	
3	차별	

*주의 사항 및 특이사항

* 제조내용 및 품질 체크사항																															
No.	공정내용																														
1	<p>1. 혼합 [혼합비율 : 19-25°C / 60% 이하]</p> <p>온 / 습도 : 21°C / 42%</p> <p>시정체 사이즈 : 20 mesh</p> <p>시험결과</p> <table border="1"> <tr><td>시험종수 001</td><td>40.7511</td></tr> <tr><td>시험종수 002</td><td>40.7519</td></tr> <tr><td>시험종수 003</td><td>40.7562</td></tr> <tr><td>시험종수 004</td><td>40.8028</td></tr> <tr><td>시험종수 005</td><td>40.7574</td></tr> <tr><td>시험종수 006</td><td>40.7568</td></tr> <tr><td>시험종수 007</td><td>40.7878</td></tr> <tr><td>시험종수 008</td><td>40.7520</td></tr> <tr><td>시험종수 009</td><td>40.7505</td></tr> <tr><td>시험종수 010</td><td>40.7575</td></tr> <tr><td>시험종수 011</td><td>40.7514</td></tr> </table>	시험종수 001	40.7511	시험종수 002	40.7519	시험종수 003	40.7562	시험종수 004	40.8028	시험종수 005	40.7574	시험종수 006	40.7568	시험종수 007	40.7878	시험종수 008	40.7520	시험종수 009	40.7505	시험종수 010	40.7575	시험종수 011	40.7514								
시험종수 001	40.7511																														
시험종수 002	40.7519																														
시험종수 003	40.7562																														
시험종수 004	40.8028																														
시험종수 005	40.7574																														
시험종수 006	40.7568																														
시험종수 007	40.7878																														
시험종수 008	40.7520																														
시험종수 009	40.7505																														
시험종수 010	40.7575																														
시험종수 011	40.7514																														
2	<p>2. 차별 조건 [차별실 : 19-25°C / 60% 이하]</p> <table border="1"> <tr><td>차별실</td><td>Lab 차별기</td></tr> <tr><td>온 / 습도</td><td>22°C / 45%</td></tr> <tr><td>전달 사이즈 (분말/상체)</td><td>12mesh / 13mm</td></tr> <tr><td>표의 속도 (19-50 RPM)</td><td>80 RPM</td></tr> <tr><td>차별 속도 (20-60 RPM)</td><td>40 RPM</td></tr> </table> <p>시험결과</p> <table border="1"> <tr><td>시험종수 012</td><td>40.8211</td></tr> <tr><td>시험종수 013</td><td>40.8004</td></tr> <tr><td>시험종수 014</td><td>40.8111</td></tr> <tr><td>시험종수 015</td><td>40.7219</td></tr> <tr><td>시험종수 016</td><td>40.7829</td></tr> <tr><td>시험종수 017</td><td>40.8029</td></tr> <tr><td>시험종수 018</td><td>40.7878</td></tr> <tr><td>시험종수 019</td><td>40.8152</td></tr> <tr><td>시험종수 020</td><td>40.8028</td></tr> <tr><td>시험종수 021</td><td>40.7774</td></tr> </table>	차별실	Lab 차별기	온 / 습도	22°C / 45%	전달 사이즈 (분말/상체)	12mesh / 13mm	표의 속도 (19-50 RPM)	80 RPM	차별 속도 (20-60 RPM)	40 RPM	시험종수 012	40.8211	시험종수 013	40.8004	시험종수 014	40.8111	시험종수 015	40.7219	시험종수 016	40.7829	시험종수 017	40.8029	시험종수 018	40.7878	시험종수 019	40.8152	시험종수 020	40.8028	시험종수 021	40.7774
차별실	Lab 차별기																														
온 / 습도	22°C / 45%																														
전달 사이즈 (분말/상체)	12mesh / 13mm																														
표의 속도 (19-50 RPM)	80 RPM																														
차별 속도 (20-60 RPM)	40 RPM																														
시험종수 012	40.8211																														
시험종수 013	40.8004																														
시험종수 014	40.8111																														
시험종수 015	40.7219																														
시험종수 016	40.7829																														
시험종수 017	40.8029																														
시험종수 018	40.7878																														
시험종수 019	40.8152																														
시험종수 020	40.8028																														
시험종수 021	40.7774																														
3	<p>3. 결과 (차별 차등규격)</p> <table border="1"> <tr><th>항목</th><th>설정 기준</th><th>결과</th></tr> <tr><td>분도 (µg)</td><td>16</td><td>16-18</td></tr> <tr><td>분율 (mm)</td><td>6.4</td><td>6.36-6.41</td></tr> <tr><td>분량 (mg)</td><td>800±3%(776-824)</td><td>787-803</td></tr> <tr><td>마분도 (%) (20T,25RPM,100회)</td><td>1.0% 이하</td><td>0.1% 이하</td></tr> </table>	항목	설정 기준	결과	분도 (µg)	16	16-18	분율 (mm)	6.4	6.36-6.41	분량 (mg)	800±3%(776-824)	787-803	마분도 (%) (20T,25RPM,100회)	1.0% 이하	0.1% 이하															
항목	설정 기준	결과																													
분도 (µg)	16	16-18																													
분율 (mm)	6.4	6.36-6.41																													
분량 (mg)	800±3%(776-824)	787-803																													
마분도 (%) (20T,25RPM,100회)	1.0% 이하	0.1% 이하																													

*공정 중 통제점 및 조치사항 소.대역
- 이상없음

*제한 및 기타
- 이상없음

<대조식품 시생산 기록서>

[시생산 기록서]	
담당자	관행번호
고객사	오리농
제품명	우유살균(대조식품)
제명	우유살균제
성상	진한노역 침착이가 포함된 살균형의 정체
목적	일상용
MKT담당	이태원
제품종류	일반식품(장류/공품)
제조	생산장명(호우-D-02)
일시	1월1회, 1월1일
시생산일자	2020-09-29

* 성분비율비율	
단위용량	총량
No. 품목 Code 원료명 함량 단위용량 총량(kg) 비고	
1 제공원료 CMS10Wesella c08x35 10.0000 % 80.0000 mg 440.0000	
2 100000923 이소말트 78.9500 % 631.6000 mg 3,473.8000	
3 100000430 락타탈발말 5.00000 % 40.0000 mg 200.0000	
4 100001446 락타탈발말(락탈락스) 5.00000 % 40.0000 mg 200.0000	
5 100001395 스테아린산그대용 1.00000 % 8.0000 mg 44.0000	
6 100000853 수크랄로스 0.05000 % 0.4000 mg 2.2000	
합계 100.00000 % 800.0000 mg 4400.0000	

* 제조방법		
No.	공정내용	확인자
1	1차 혼합 스테아린산그대용을 제외한 나머지 원료를 20mesh에 체과해 혼합한다.	
2	2차 혼합 1차 혼합물에 스테아린산그대용을 20 mesh에 체과해 혼합한다.	
3	차별	

*주의 사항 및 특이사항

* 제조내용 및 품질 체크사항																											
No.	공정내용																										
1	<p>1. 혼합 [혼합비율 : 19-25°C / 60% 이하]</p> <p>온 / 습도 : 21°C / 42%</p> <p>시정체 사이즈 : 20 mesh</p> <p>시험결과</p> <table border="1"> <tr><td>시험종수 011</td><td>40.7811</td></tr> <tr><td>시험종수 012</td><td>40.7635</td></tr> <tr><td>시험종수 013</td><td>40.8335</td></tr> <tr><td>시험종수 014</td><td>40.8975</td></tr> <tr><td>시험종수 015</td><td>40.7968</td></tr> <tr><td>시험종수 016</td><td>40.7520</td></tr> <tr><td>시험종수 017</td><td>40.7547</td></tr> <tr><td>시험종수 018</td><td>40.8121</td></tr> <tr><td>시험종수 019</td><td>40.7106</td></tr> <tr><td>시험종수 020</td><td>40.7555</td></tr> </table>	시험종수 011	40.7811	시험종수 012	40.7635	시험종수 013	40.8335	시험종수 014	40.8975	시험종수 015	40.7968	시험종수 016	40.7520	시험종수 017	40.7547	시험종수 018	40.8121	시험종수 019	40.7106	시험종수 020	40.7555						
시험종수 011	40.7811																										
시험종수 012	40.7635																										
시험종수 013	40.8335																										
시험종수 014	40.8975																										
시험종수 015	40.7968																										
시험종수 016	40.7520																										
시험종수 017	40.7547																										
시험종수 018	40.8121																										
시험종수 019	40.7106																										
시험종수 020	40.7555																										
2	<p>2. 차별 조건 [차별실 : 19-25°C / 60% 이하]</p> <table border="1"> <tr><td>차별실</td><td>Lab 차별기</td></tr> <tr><td>온 / 습도</td><td>21°C / 42%</td></tr> <tr><td>전달 사이즈 (분말/상체)</td><td>12mesh / 13mm</td></tr> <tr><td>표의 속도 (19-50 RPM)</td><td>80 RPM</td></tr> <tr><td>차별 속도 (20-60 RPM)</td><td>40 RPM</td></tr> </table> <p>시험결과</p> <table border="1"> <tr><td>시험종수 021</td><td>40.8444</td></tr> <tr><td>시험종수 022</td><td>40.8233</td></tr> <tr><td>시험종수 023</td><td>40.8004</td></tr> <tr><td>시험종수 024</td><td>40.8111</td></tr> <tr><td>시험종수 025</td><td>40.8120</td></tr> <tr><td>시험종수 026</td><td>40.7829</td></tr> <tr><td>시험종수 027</td><td>40.7987</td></tr> <tr><td>시험종수 028</td><td>40.8028</td></tr> </table>	차별실	Lab 차별기	온 / 습도	21°C / 42%	전달 사이즈 (분말/상체)	12mesh / 13mm	표의 속도 (19-50 RPM)	80 RPM	차별 속도 (20-60 RPM)	40 RPM	시험종수 021	40.8444	시험종수 022	40.8233	시험종수 023	40.8004	시험종수 024	40.8111	시험종수 025	40.8120	시험종수 026	40.7829	시험종수 027	40.7987	시험종수 028	40.8028
차별실	Lab 차별기																										
온 / 습도	21°C / 42%																										
전달 사이즈 (분말/상체)	12mesh / 13mm																										
표의 속도 (19-50 RPM)	80 RPM																										
차별 속도 (20-60 RPM)	40 RPM																										
시험종수 021	40.8444																										
시험종수 022	40.8233																										
시험종수 023	40.8004																										
시험종수 024	40.8111																										
시험종수 025	40.8120																										
시험종수 026	40.7829																										
시험종수 027	40.7987																										
시험종수 028	40.8028																										
3	<p>3. 결과 (차별 차등규격)</p> <table border="1"> <tr><th>항목</th><th>설정 기준</th><th>결과</th></tr> <tr><td>분도 (µg)</td><td>16</td><td>16-18</td></tr> <tr><td>분율 (mm)</td><td>6.4</td><td>6.36-6.42</td></tr> <tr><td>분량 (mg)</td><td>800±3%(776-824)</td><td>792-812</td></tr> <tr><td>마분도 (%) (20T,25RPM,100회)</td><td>1.0% 이하</td><td>0.1% 이하</td></tr> </table>	항목	설정 기준	결과	분도 (µg)	16	16-18	분율 (mm)	6.4	6.36-6.42	분량 (mg)	800±3%(776-824)	792-812	마분도 (%) (20T,25RPM,100회)	1.0% 이하	0.1% 이하											
항목	설정 기준	결과																									
분도 (µg)	16	16-18																									
분율 (mm)	6.4	6.36-6.42																									
분량 (mg)	800±3%(776-824)	792-812																									
마분도 (%) (20T,25RPM,100회)	1.0% 이하	0.1% 이하																									

*공정 중 통제점 및 조치사항 소.대역
- 이상없음

*제한 및 기타
- 이상없음

<시험식품 시생산 기록서>

② 시험식품 안정성 평가: 4°C 및 실온에서 1년간 보관하면서 유산균 수 측정결과, 4°C에서는 균 수 감소가 거의 없었으며, 1 x 10⁹ CFU 이상/g 균 수 측정 확인됨.

실온에서는 균 감소가 있었으나 5 x 10⁸ CFU/g 이상 유지하였으며, 피험자에게 제공되는 시험식품은 냉장보관하도록 지시되었음 (표 18).

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

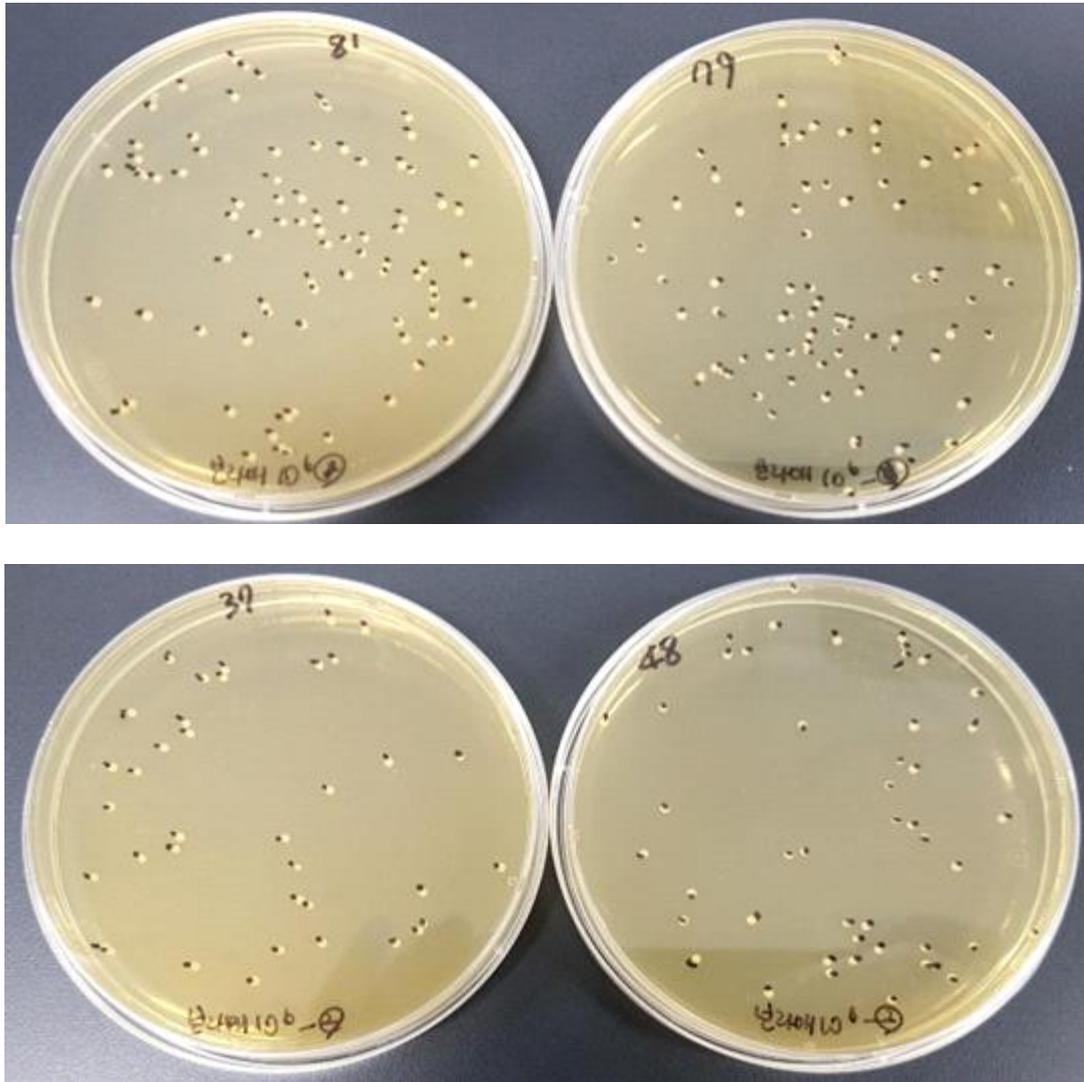
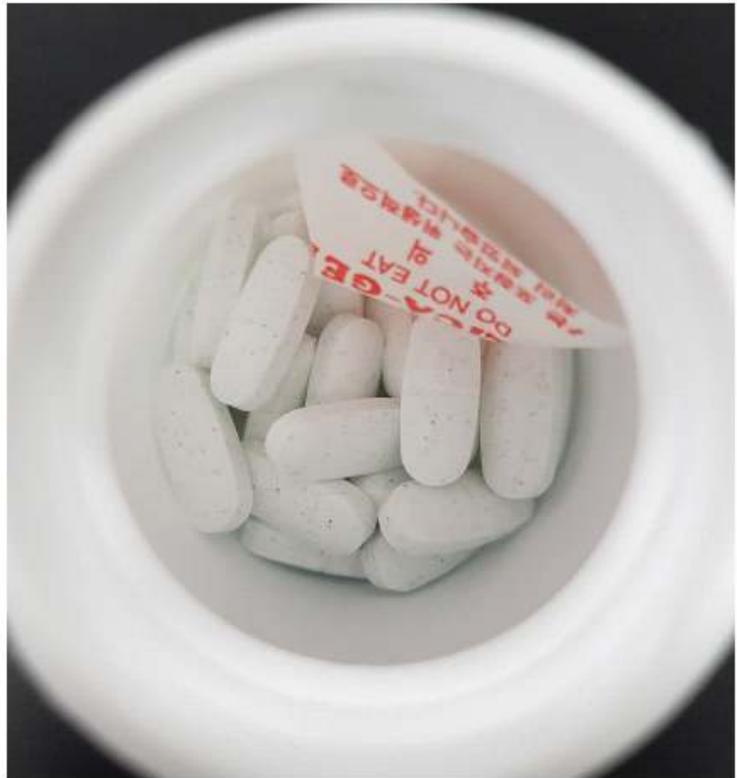
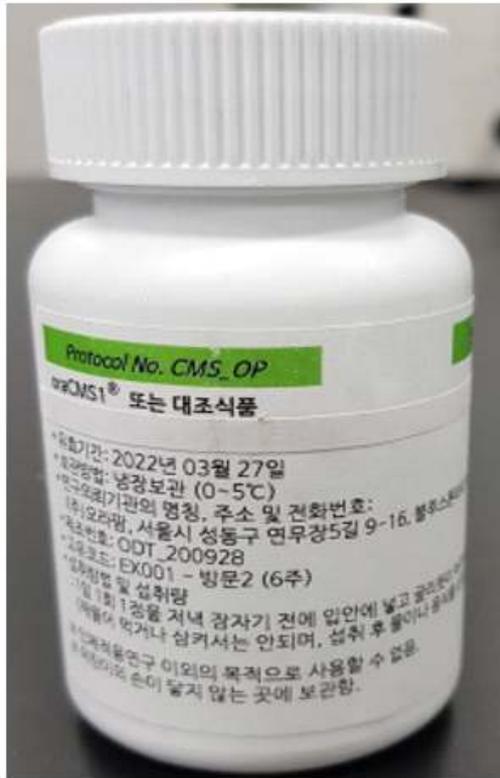


표 18. 인체적용시험용 시험식품의 안정성 평가 결과

	Log CFU/g						
	0 M	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	12 M
4°C	9.18	9.18	9.18	9.17	9.18	9.13	9.08
25 °C	9.18	9.16	9.15	9.10	9.00	8.94	8.70

③ 포장용기 HDPE병 준비:

- 방문1 (0주분): 800 mg/tablet, 47정/병 x 90병
- 방문2 (6주분): 800 mg/tablet, 54정/병 x 90병



<피시험자에 제공될 시험식품 및 대조식품>

(사) 인체적용시험

① 연구대상자 등록 및 진행

본 연구의 진행은 그림 27과 같았음. 총 92명을 스크리닝하여 선정기준에 부합하는 90명을 대조군에 45명, 시험군에 45명 무작위배정하였고, 12주 섭취기간 동안 대조군에서 5명(동의철회 4명, 금기약물 복용 1건)과 시험군에서 6명(동의철회 3명, 금기약물 복용 2명, 연구자 판단 1명)이 중도탈락하여 79명이 완료하였음. 이후 추적관찰 방문에 동의한 76명(대조군과 시험군 각각 38명)은 대조식품 또는 시험식품을 섭취하지 않고 8주후 방문하여 추적관찰을 완료하였음.

통계분석은 12주 섭취기간에 대해 90명(대조군과 시험군 각각 45명)과 8주 추적관찰 기간의 경우 해당 방문에 동의하고 방문을 완료한 76명(대조군과 시험군 각각 38명)을 대상으로 하였음.

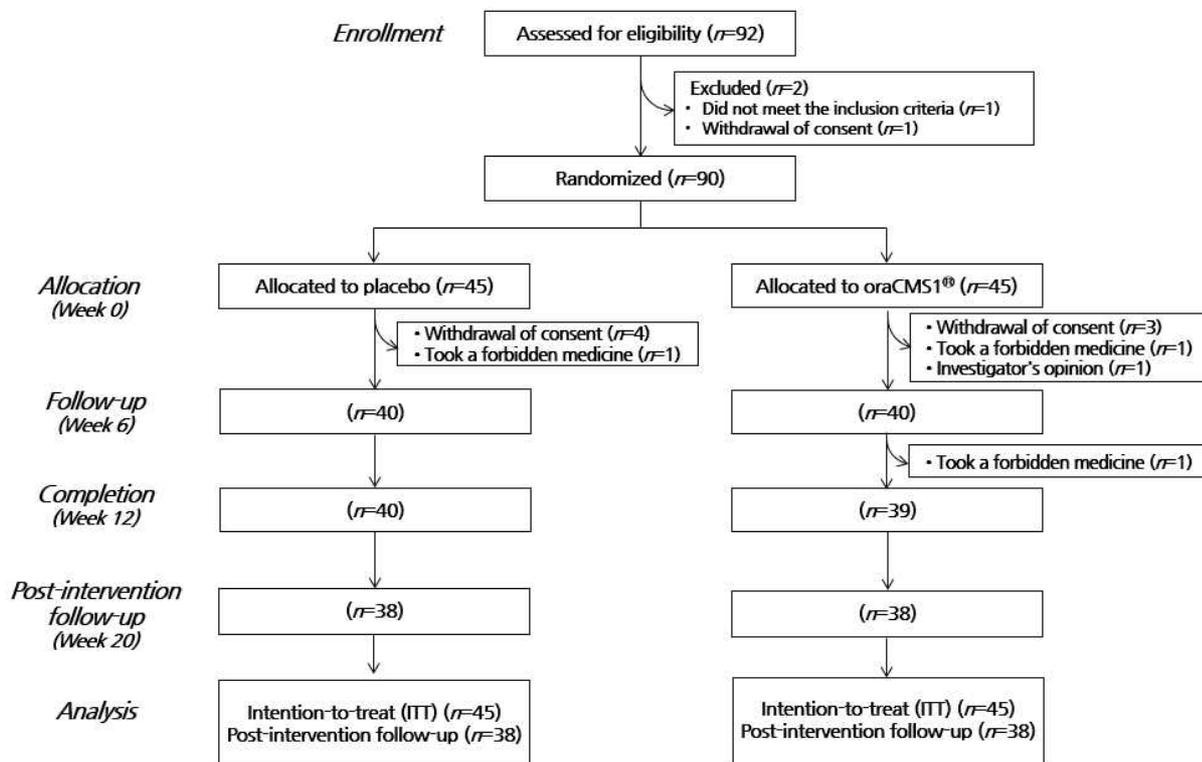


그림 27. CONSORT diagram for flow of subjects through the study

② 기저특성

기저특성은 표 19과 같았음. 평균 연령은 대조군 44.1 ± 1.9 세, 시험군 43.5 ± 1.7 세였고, 연간 상기도감염 또는 독감증상 횟수는 대조군 3.9 ± 0.6 회, 시험군 3.6 ± 0.5 회였으며, 음주량(대조군 1.1 ± 0.3 잔/주, 시험군 2.5 ± 0.6 잔/주, $P=0.039$)을 제외하고는 군간 기저특성에 유의적인 차이가 없었음.

표 19. Baseline characteristics¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾
Age (yr)	44.1 ± 1.9	43.5 ± 1.7	0.809
Gender (male / female)	6 / 39	5 / 40	0.748
Menopause (Y / N / NA)	12 / 27 / 6	8 / 32 / 5	0.518
Marriage (Y / N)	36 / 9	34 / 11	0.612
Living with one's children (Y / N)	27 / 18	27 / 18	1.000
Stress self-assessment scale ³⁾	2 / 35 / 8 / 0	2 / 34 / 9 / 0	1.000
Child number	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.473
URTI and flu frequency (/yr)	3.9 ± 0.6	3.6 ± 0.5	0.642
FSS	29.2 ± 1.6	30.4 ± 1.7	0.603
PSQI	4.7 ± 0.4	5.8 ± 0.4	0.077
Alcohol drinker (Y/N)	17 / 28	22 / 23	0.288
Alcohol amount (SD/wk)	1.1 ± 0.3	2.5 ± 0.6	0.039
Smoker (Y/N)	1 / 44	3 / 42	0.616
Smoking amount (cigarette/d)	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.372
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 0.6	23.4 ± 0.6	0.207

¹⁾ Mean ± SE (all such values). URTI, upper respiratory tract infection; FSS, fatigue severity scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard drink; BMI, body mass index.

²⁾ Student's t-test for continuous variables and Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables were used to compare the difference between the groups.

³⁾ Not at all / a little / rather / very much

③ 순응도

순응도는 표 20과 같았음. 총 순응도는 두 군 모두 평균 96% 이상이었으며 군간 유의적인 차이가 없었음.

표 20. Compliance¹⁾

(unit: %)

Week	Placebo	oraCMS1 [®]	<i>P</i> -value ²⁾
Week 6	96.7 ± 1.3	95.7 ± 1.1	0.555
Week 12	98.7 ± 1.2	97.8 ± 1.5	0.653
Total	97.7 ± 0.9	96.7 ± 1.1	0.496

¹⁾ Mean ± SE (all such values).

²⁾ Student's t-test was used to compare the differences between the groups.

④ 식이섭취량 및 활동량

식이섭취량 및 활동량은 표 21과 같았고, 12주 동안 모두 군간 유의적인 차이가 없었음.

표 21. Dietary intake and physical activity¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾		
			Group	Week	Group*week
Dietary intake					
Energy (kcal/d)					
Week 0	1290.3 ± 62.1	1241.5 ± 62.1			
Week 6	1383.7 ± 65.3	1506.3 ± 66.0			
Week 12	1406.7 ± 65.3	1485.8 ± 66.0	0.467	<0.001	0.210
P-value ³⁾	0.103	0.001			
Carbohydrate (g/d)					
Week 0	194.2 ± 10.1	187.1 ± 10.1			
Week 6	212.4 ± 10.6	222.2 ± 10.7			
Week 12	224.2 ± 10.6	225.3 ± 10.7	0.907	<0.001	0.626
P-value ³⁾	0.016	0.002			
Protein (g/d)					
Week 0	47.0 ± 3.0	46.8 ± 3.0			
Week 6	52.9 ± 3.2	61.6 ± 3.2			
Week 12	52.0 ± 3.2	56.4 ± 3.2	0.178	0.001	0.249
P-value ³⁾	0.190	0.012			
Fat (g/d)					
Week 0	36.1 ± 3.1	34.4 ± 3.1			
Week 6	36.8 ± 3.2	41.2 ± 3.3			
Week 12	36.3 ± 3.2	39.9 ± 3.3	0.517	0.357	0.475
P-value ³⁾	0.963	0.159			
Sodium (mg/d)					
Week 0	2644.9 ± 220.4	2856.6 ± 220.4			
Week 6	3113.5 ± 232.0	3171.8 ± 234.6			
Week 12	2928.4 ± 232.0	3056.4 ± 234.6	0.588	0.099	0.916
P-value ³⁾	0.273	0.443			
Physical activity (MET-min/wk)					
Week 0	3294.2 ± 437.4	3271.6 ± 437.4			
Week 6	3063.7 ± 456.2	3831.6 ± 456.2			
Week 12	2896.2 ± 456.2	3069.5 ± 459.9	0.561	0.329	0.418
P-value ³⁾	0.364	0.648			

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). MET, metabolic equivalent task.

²⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the effects of group, week and group*week.

³⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the difference within each group.

⑤ 기능성 평가

● 상기도감염증상

상기도감염증상 조사결과는 표 22와 같았음. 발생빈도는 12주 섭취기간 (대조군 0.13 ± 0.06 회, 시험군 0.27 ± 0.07 회)과 8주 추적관찰 기간 (대조군 0.02 ± 0.02 회, 시험군 0.00 ± 0.00 회) 모두에서 매우 낮았으며, 발생빈도, 지속기간, 강도, 발생증상의 정도, 삶의 질, 개선 정도, 구제약 복용 빈도와 복용 기간은 12주 섭취기간과 8주 추적관찰 기간 모두 군간 유의적인 차이가 없었음.

표 22. WURSS-21 and rescue medicine¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾
Week 0-12			
WURSS-21			
Frequency of URTI	0.13 ± 0.06	0.27 ± 0.07	0.142
Duration of URTI (day)	0.40 ± 0.20	0.38 ± 0.11	0.924
Likert scale (not sick / very mild / mild / moderate / severe)			
Global illness severity	41 / 3 / 1 / 0 / 0	34 / 3 / 4 / 4 / 0	0.104
Symptoms of URTI	41 / 4 / 0 / 0 / 0	38 / 6 / 1 / 0 / 0	0.522
Quality of life	41 / 2 / 1 / 1 / 0	39 / 3 / 1 / 2 / 0	0.876
Global change (better / same / worse)	4 / 0 / 1	3 / 6 / 3	0.098
Rescue medicine			
Frequency of use	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.323
Duration of use	0.09 ± 0.09	0.00 ± 0.00	0.323
Week 12-20 (post-intervention follow-up)			
WURSS-21			
Frequency of URTI	0.05 ± 0.04	0.03 ± 0.03	0.562
Duration of URTI (day)	0.08 ± 0.06	0.03 ± 0.03	0.414
Likert scale (not sick / very mild / mild / moderate / severe)			
Global illness severity	36 / 0 / 1 / 1 / 0	37 / 0 / 0 / 1 / 0	1.000
Symptoms of URTI	36 / 2 / 0 / 0 / 0	37 / 1 / 0 / 0 / 0	1.000
Quality of life	36 / 1 / 1 / 0 / 0	37 / 0 / 1 / 0 / 0	1.000
Global change (better / same / worse)	1 / 0 / 1	0 / 0 / 1	1.000
Rescue medicine			
Frequency of use	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	-
Duration of use	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	-

¹⁾ Mean ± SE (all such values). WURSS, Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey; URTI, upper respiratory tract infection.

²⁾ Student's t-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables were used to compare the difference between the groups.

● 생화학적 지표

- 전체 대상자 분석

생화학적 지표는 표 23과 같았음. 대조군 대비 시험군에서 타액 IgA는 유의적으로 증가하였고 ($P=0.046$), 구강점막세포에서 TNF- α 의 mRNA 발현은 유의적으로 감소하였으며 ($P=0.008$), 그 외 지표는 유의적인 차이가 없었음.

표 23. Biochemical biomarker¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	Estimate ²⁾	P-value ²⁾
Salivary Ig A($\mu\text{g/mL}$)				
Week 0	110.6 \pm 11.2	107.1 \pm 11.2		
Week 12	95.6 \pm 11.7	122.3 \pm 11.5	30.25	0.046
P-value ³⁾	0.160	0.151		
Oral mucosal cytokines ⁴⁾				
IFN- γ				
Week 0	0.04 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01		
Week 12	0.07 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	-0.03	0.208
P-value ³⁾	0.062	0.908		
IL-1 β				
Week 0	0.10 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03		
Week 12	0.13 \pm 0.03	0.15 \pm 0.03	-0.02	0.611
P-value ³⁾	0.339	0.767		
IL-2				
Week 0	0.01 \pm 0.02	0.01 \pm 0.02		
Week 12	0.08 \pm 0.02	0.02 \pm 0.02	-0.06	0.117
P-value ³⁾	0.007	0.537		
IL-6				
Week 0	0.0008 \pm 0.0004	0.0007 \pm 0.0003		
Week 12	0.0011 \pm 0.0004	0.0009 \pm 0.0004	-0.0001	0.929
P-value ³⁾	0.579	0.654		
IL-12				
Week 0	0.33 \pm 0.08	0.30 \pm 0.07		
Week 12	0.39 \pm 0.08	0.32 \pm 0.08	-0.03	0.797
P-value ³⁾	0.535	0.774		
TNF- α				
Week 0	0.45 \pm 0.17	0.57 \pm 0.17		
Week 12	1.23 \pm 0.17	0.50 \pm 0.18	-0.84	0.008
P-value ³⁾	0.001	0.756		

¹⁾ LSmean \pm SE (all such values). Ig, immunoglobulin; IFN, Interferon; IL, Interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

²⁾ P-value for group*time effect. Linear mixed-effect model adjusted with alcohol amount at baseline was used to compare the changes for 12 between the groups.

³⁾ Linear mixed-effect model adjusted with alcohol amount at baseline was used to analyze the difference within each group.

⁴⁾ Relative quantification of mRNA expression measured by qRT-PCR.

• oraCMS1[®] 섭취에 대한 반응군(responder) 및 비반응군(non-responder) 분석

분석결과 기저시점의 수면습관에 따라 oraCMS1[®] 섭취로 인한 효과 차이가 확인되었음. 즉, 수면의 질이 상대적으로 낮았던 대상자들(PSQI > 2.5; 대조군 35명, 시험군 38명)에서 타액 Ig A가 대조군 대비 시험군에서 유의하게 증가하였고(그림 28, Leaf 2; 표 24, Responder; $P=0.012$), 높았던 대상자들(PSQI ≤ 2.5; 대조군 10명, 시험군 7명)에서는 유의적인 차이가 없었음 (그림 28, Leaf 1; 표 24, non-responder; $P=0.193$).

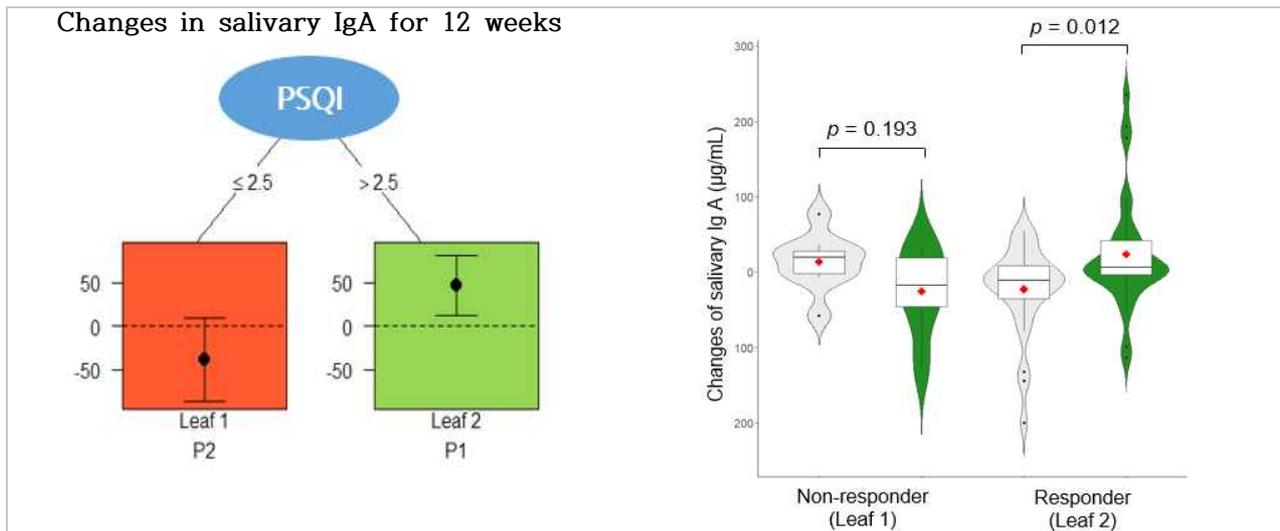


그림 28. Pruned trees and descriptive statistics for the changes in salivary Ig A for 12 weeks. Changes in salivary IgA for 12 weeks with moderator variable "PSQI" and a split point of 2.5. OraCMS1[®] is more effective for the red leaves than placebo and the reverse is valid for the green leaves. Violin plots compare the distribution of placebo (gray) and oraCMS1[®] (green) groups. The interquartile range and median are shown by the vertical bar and black dash, respectively, and the mean is shown by the red dot. P-values were assessed using a linear mixed effects model adjusted with alcohol amount at baseline. PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; Ig, immunoglobulin.

표 24. Salivary IgA in non-responder and responder

(unit: µg/mL)

Week	Non-responder (Leaf 1, PSQI ≤ 2.5)				Responder (Leaf 2, PSQI > 2.5)			
	Placebo (n=10)	oraCMS1 [®] (n=7)	Estimate ²⁾	P -value ²⁾	Placebo (n=35)	oraCMS1 [®] (n=38)	Estimate ²⁾	P -value ²⁾
Week 0	105.0 ± 21.9	101.5 ± 26.6			112.9 ± 13.2	107.3 ± 12.6		
Week 12	116.4 ± 22.4	79.4 ± 27.4	-33.43	0.193	90.2 ± 13.8	129.2 ± 13.0	44.60	0.012
P -value ³⁾	0.474	0.262			0.073	0.069		

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; Ig, immunoglobulin.

²⁾ P -value for group*time effect. Linear mixed-effect model adjusted with alcohol amount at baseline was used to compare the changes for 12 between the groups.

● 구강 미생물

- *Weissella cibaria*

구강점막세포에서 *Weissella cibaria*의 mRNA 발현은 표 25와 같았고, 대조군 대비 시험군에서 증가경향을 보였음 ($P=0.086$).

표 25. *Weissella cibaria* in oral mucosal cell (relative quantification of mRNA expression measured by qRT-PCR) ¹⁾

Week	Placebo		oraCMS1 [®]		Estimate ²⁾	P-value ²⁾
Week 0	0.43	± 0.07	0.18	± 0.07		
Week 12	0.34	± 0.08	0.28	± 0.08	0.19	0.086
P-value ³⁾	0.253		0.193			

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). qRT-PCR, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.

²⁾ P-value for group*time effect. Linear mixed-effect model adjusted with alcohol amount at baseline was used to compare the changes for 12 between the groups.

³⁾ Linear mixed-effect model adjusted with alcohol amount at baseline was used to analyze the difference within each group.

- *Streptococcus pyogenes*

모든 대상자의 인두도말검체에서 *Streptococcus pyogenes*가 검출되지 않았음.

• Microbiome

1) Alpha-diversity

Alpha-diversity를 분석한 결과는 그림 29와 같았고, 12주간 유의미한 변화는 없었음.

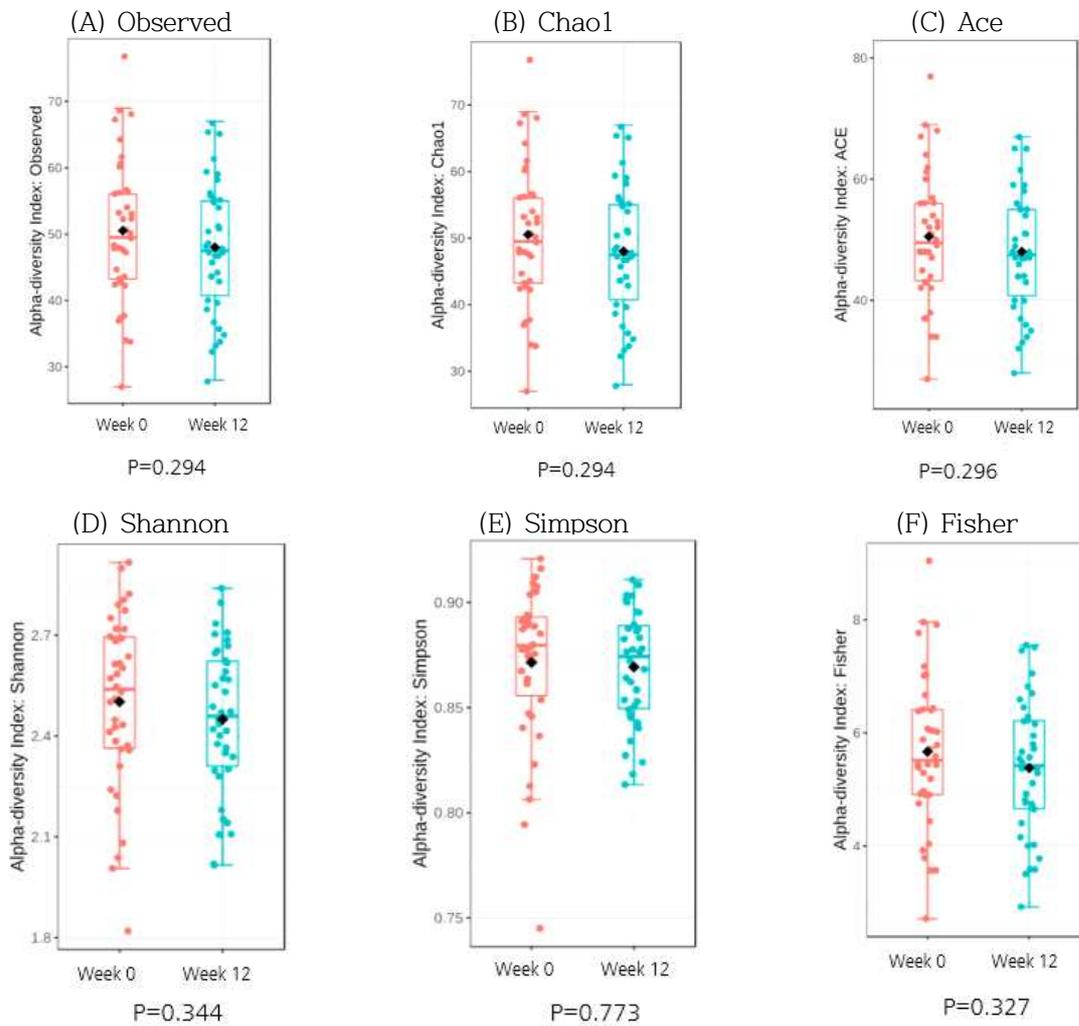


그림 29. Alpha-diversity. (A) Observed, (B) Chao1, (C) Ace, (D) Shannon, (E) Simpson, (F) Fisher. Paired t-test was used to compare the difference of alpha-diversity in oraCMS1® group.

2> Beta-diversity

Beta-diversity를 분석한 결과는 그림 30과 같았고, 섭취 전 대비 12주간 섭취 후 phylum ($P=0.023$), class ($P=0.010$), order ($P=0.013$), family ($P=0.038$) 및 genus ($P=0.044$)에서 모두 유의미한 변화가 있었음.

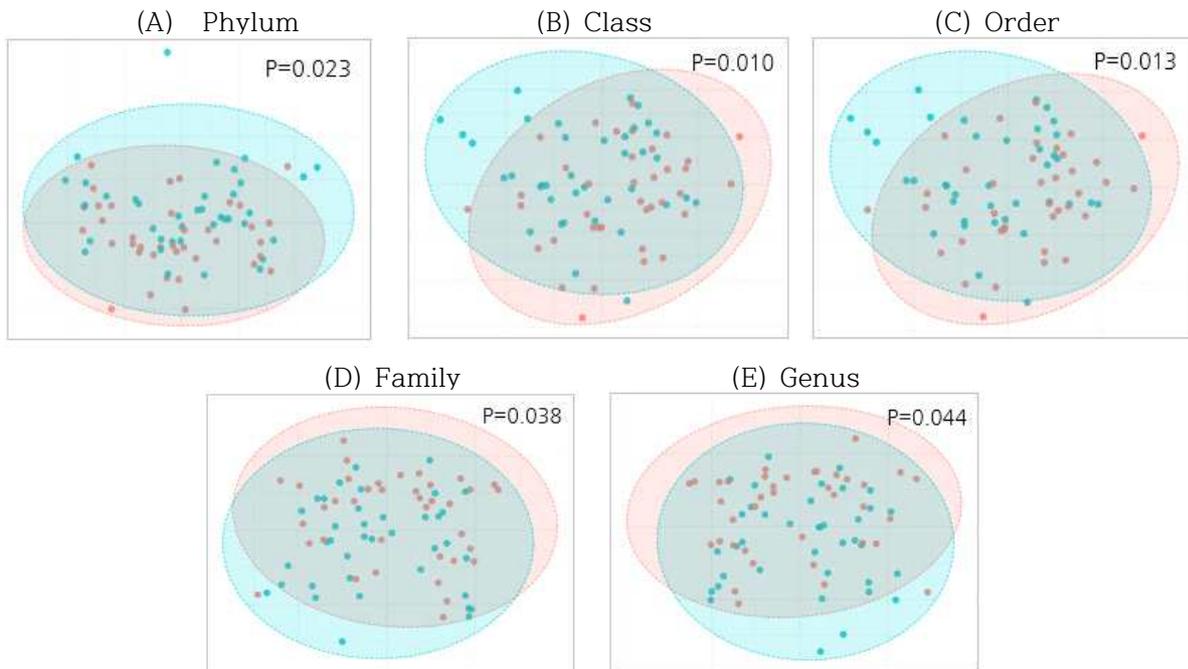


그림 30. **Beta-diversity**. (A) Phylum, (B) Class, (C) Order, (D) Family, (E) Genus. Principal Coordinates Analysis (PCoA) and permutational Analysis of Variance (PERMANOVA) was used to compare the difference of beta-diversity in oraCMS1[®] group.

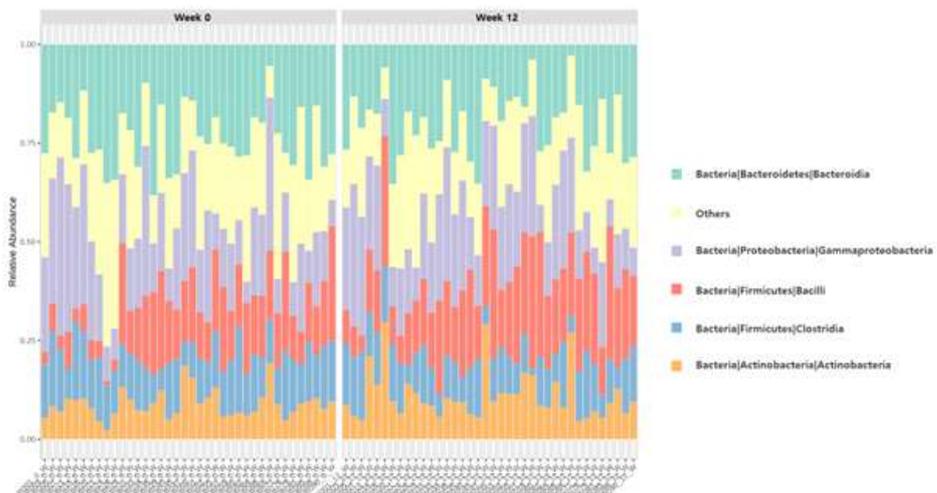
3> Taxa abundance

Phylum, class, order, family, genus 수준에서의 relative abundance를 산출하여 가장 풍부했던 5개 taxa를 bar로 나타낸 결과는 그림 31과 같았고, 12주간 모두 유의미한 변화는 없었음.

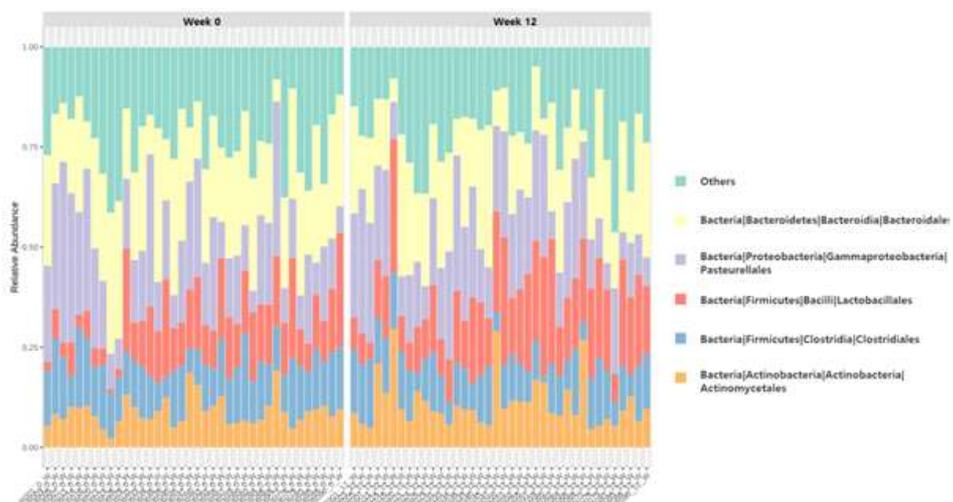
(A) Phylum



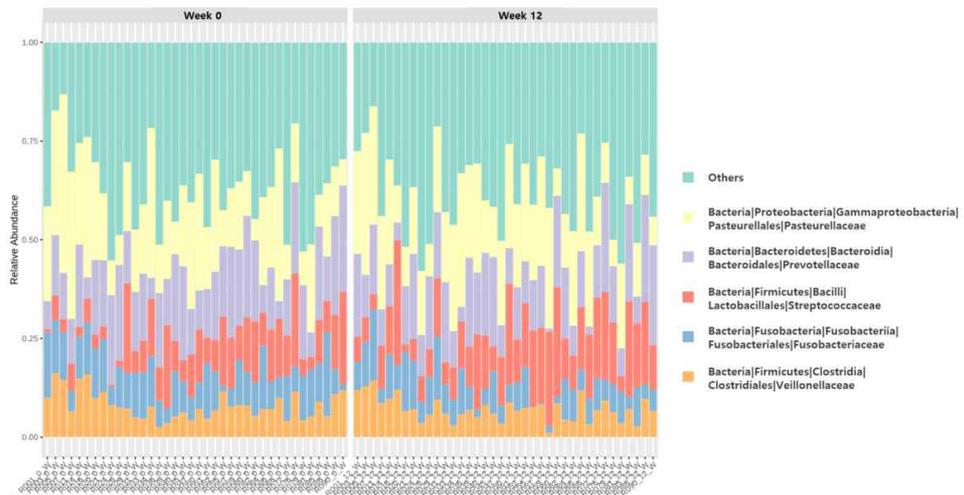
(B) Class



(C) Order



(D) Family



(E) Genus

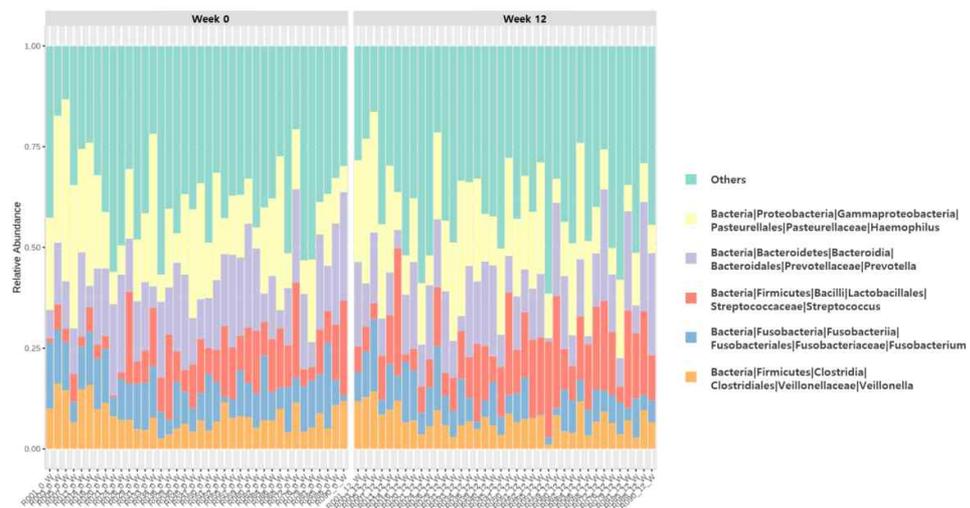


그림 31. The relative abundance of the top five most abundant taxa. (A) Phylum, (B) Class, (C) Order, (D) Family, (E) Genus. Relative abundance was calculated and Wilcoxon signed rank test was used to compare the difference in oraCMS1[®] group.

4> Firmicutes/Bacteroidetes 비율

Firmicutes/Bacteroidetes 비율을 분석한 결과는 그림 32와 같았고, 섭취 전 대비 12주간 섭취 후 유의적으로 증가하였음 ($P=0.005$).

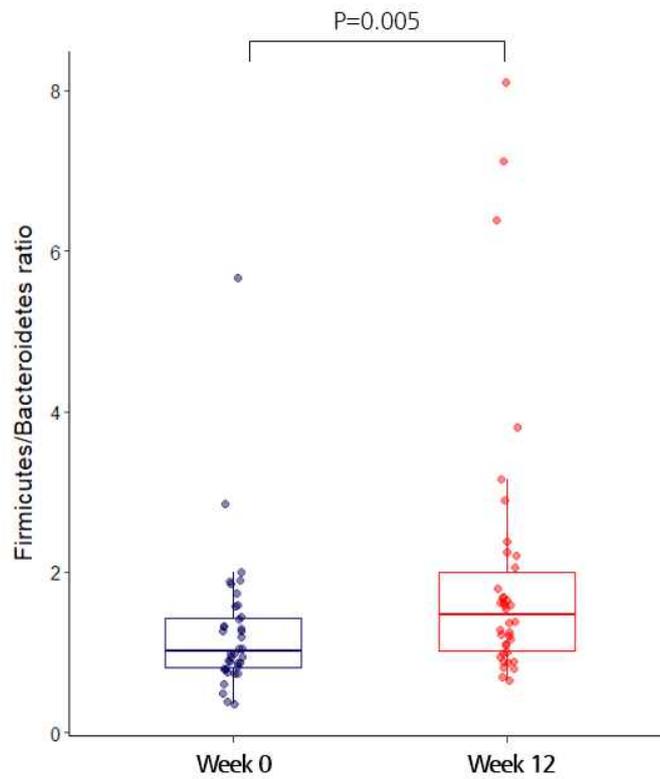
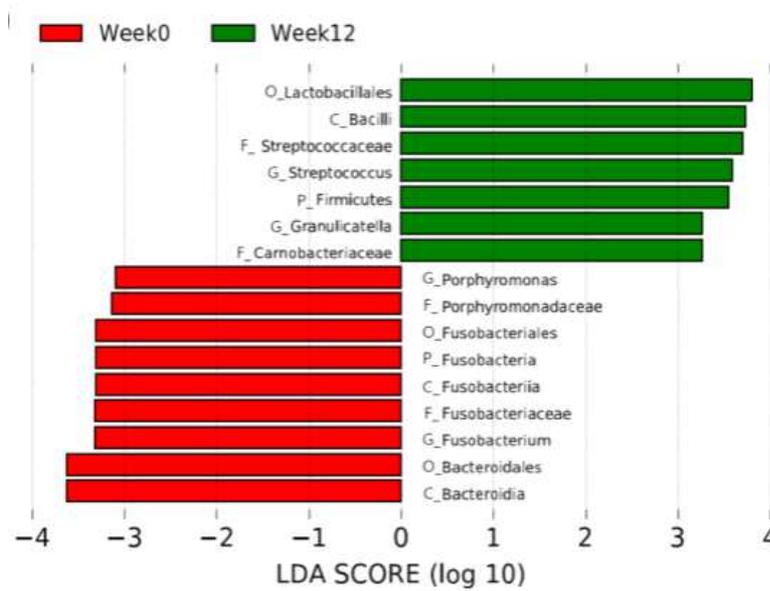


그림 32. The ratio of Phylum Firmicutes/Bacteroidetes. Paired t-test was used to compare the difference of the ratio of Phylum Firmicutes/Bacteroidetes in oraCMS1[®] group.

5> 상대적 풍부도 비교

상대적 풍부도를 비교한 결과 12주간 차이를 보인 구강 미생물은 Figure 33과 같았음. 섭취 전 대비 12주간 섭취 후 Firmicutes문, Bacilli강, Lactobacillales목, Streptococcaceae과, Carnobacteriaceae과, Streptococcus속, Granulicatella속이 풍부했고 (그림 33(A)), 유의미한 차이를 보인 미생물의 계통을 확인하기 위하여 cladogram으로 나타냈음 (그림 33(B)).

(A)



(B)

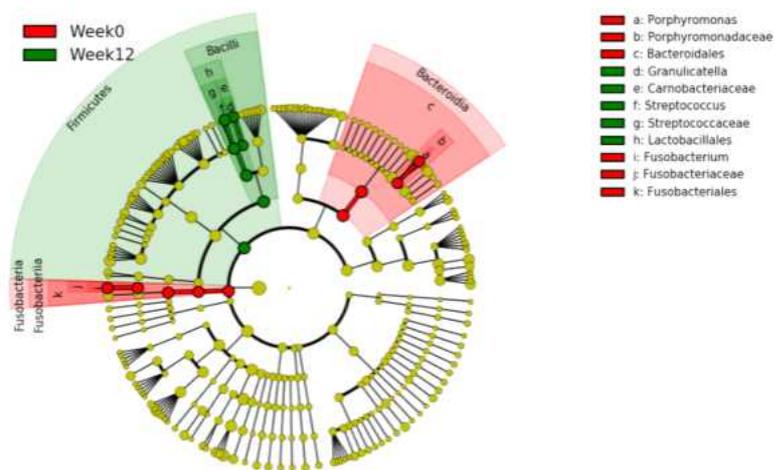


그림 33. Histogram of LDA score and cladogram. (A) Linear discriminant analysis (LDA) effect size (LEfSe) analysis revealed significant bacterial differences between the week 0 (negative score) and week 12 (positive score). LDA scores (log₁₀)>2 and P<0.05 are listed. (B) Cladogram using the LEfSe method indicating the phylogenetic distribution of microbiota associated with week 0 and week 12.

6> 상관관계 분석

12주 섭취로 인한 구강 microbiome 변화량과 생화학적 지표 변화량 간의 상관관계를 분석한 결과는 그림 34와 같았음. TNF- α 변화량과 *FusoFusobacteriia Fusobacteriales Fusobacteriaceae* 변화량($r=0.6, P=0.050$) 및 *FusoFusobacteriia Fusobacteriales Fusobacteriaceae Fusobacterium* 변화량($r=0.6, P=0.050$)간에 유의적이지는 않으나 양의 상관관계가 확인되었음.

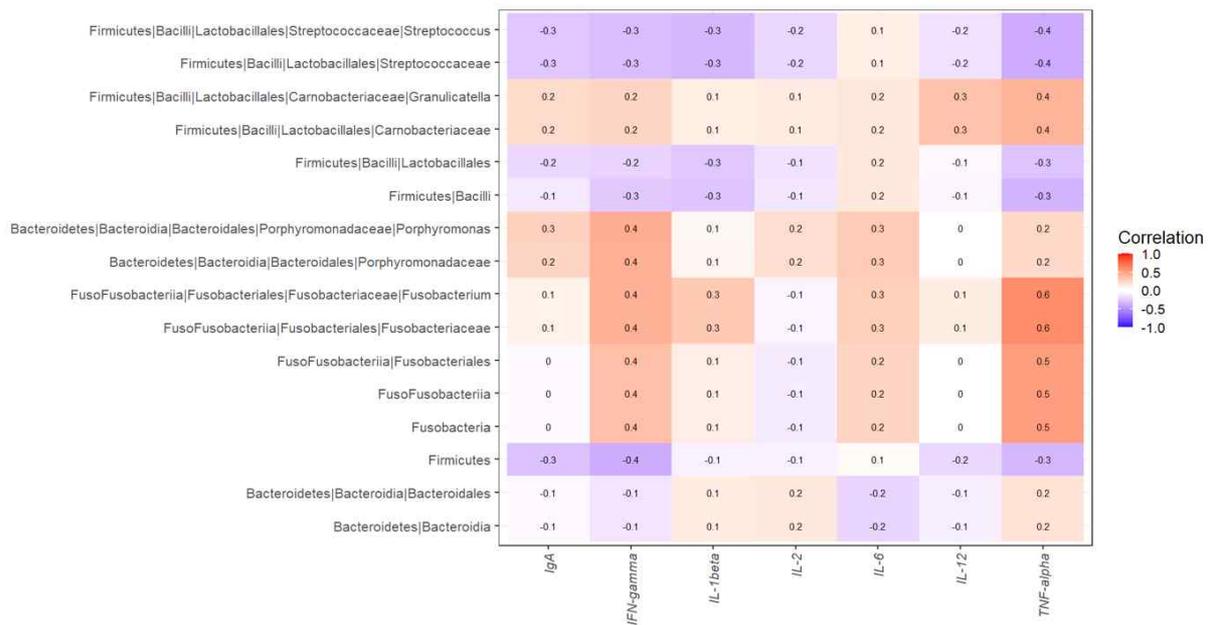


그림 34. Correlation of the changes of microbiome and biochemical biomarkers for 12 weeks. Pearson's correlation coefficient was presented in heatmap. Ig, immunoglobulin; IFN, Interferon; IL, Interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

⑥ 안전성 평가

● 활력징후

활력징후는 표 26과 같았고, 모든 지표에서 군간 비교 및 군내 섭취 전후 비교 시 유의적인 차이가 없었음.

표 26. Vital signs¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾		
			Group	Week	Group*week
SBP (mmHg)					
Week 0	113.1 ± 1.8	111.8 ± 1.8			
Week 6	114.6 ± 1.8	110.3 ± 1.8			
Week 12	113.3 ± 1.8	111.2 ± 1.8	0.253	0.978	0.377
P-value ³⁾	0.894	0.683			
DBP (mmHg)					
Week 0	73.3 ± 1.4	72.0 ± 1.4			
Week 6	72.1 ± 1.4	71.3 ± 1.4			
Week 12	71.3 ± 1.4	71.0 ± 1.4	0.632	0.237	0.872
P-value ³⁾	0.120	0.419			
Pulse rate (beats/min)					
Week 0	76.5 ± 1.4	77.4 ± 1.4			
Week 6	76.7 ± 1.4	80.2 ± 1.4			
Week 12	77.2 ± 1.4	78.7 ± 1.5	0.242	0.297	0.418
P-value ³⁾	0.610	0.368			

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

²⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the effects of group, week and group*week.

³⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the difference within each group.

● 임상병리검사

- 혈액과 소변의 임상병리검사 결과는 표 27, 표 28 및 표 29와 같았으며, 정상범위는 표 30에 제시하였음. 일부 지표에서 군간 및 군내 섭취 전후 비교 시 유의적인 차이가 있었으나 모두 정상 범위내의 변화였고 임상적으로 유의미한 변화는 없었음.

표 27. Hematological test¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾		
			Group	Week	Group*week
WBC (Thous/uL)					
Week 0	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.2			
Week 12	5.4 ± 0.2	5.5 ± 0.2	0.934	0.664	0.521
P-value ³⁾	0.444	0.884			
RBC (Mil/uL)					
Week 0	4.5 ± 0.1	4.4 ± 0.1			
Week 12	4.4 ± 0.1	4.5 ± 0.1	0.760	0.286	0.130
P-value ³⁾	0.068	0.750			
Hb (g/dL)					
Week 0	13.3 ± 0.2	13.1 ± 0.2			
Week 12	13.0 ± 0.2	13.1 ± 0.2	0.962	0.053	0.045
P-value ³⁾	0.006	0.957			
Hct (%)					
Week 0	40.4 ± 0.5	39.9 ± 0.5			
Week 12	39.5 ± 0.5	39.9 ± 0.5	0.990	0.043	0.028
P-value ³⁾	0.003	0.895			
PLT (Thous/uL)					
Week 0	244.6 ± 8.5	264.5 ± 8.5			
Week 12	245.3 ± 8.6	272.1 ± 8.7	0.048	0.248	0.338
P-value ³⁾	0.887	0.139			
MCV (fL)					
Week 0	90.5 ± 0.8	90.0 ± 0.8			
Week 12	89.8 ± 0.8	89.8 ± 0.8	0.763	0.024	0.172
P-value ³⁾	0.010	0.516			
MCH (pg)					
Week 0	29.7 ± 0.3	29.6 ± 0.3			
Week 12	29.5 ± 0.3	29.5 ± 0.3	0.884	0.059	0.239
P-value ³⁾	0.030	0.612			
MCHC (g/dL)					
Week 0	32.8 ± 0.2	32.9 ± 0.2			
Week 12	32.8 ± 0.2	32.9 ± 0.2	0.783	0.825	0.852
P-value ³⁾	0.772	0.980			

표 27. Hematological test¹⁾ (continued)

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	<i>P</i> -value ²⁾		
			Group	Week	Group*week
Neutrophils (%)					
Week 0	53.3 ± 1.2	54.8 ± 1.2			
Week 12	53.8 ± 1.3	53.2 ± 1.3	0.753	0.502	0.194
<i>P</i> -value ³⁾	0.653	0.167			
Lymphocytes (%)					
Week 0	36.9 ± 1.2	34.8 ± 1.2			
Week 12	36.1 ± 1.2	36.1 ± 1.2	0.474	0.775	0.133
<i>P</i> -value ³⁾	0.384	0.208			
Monocytes (%)					
Week 0	7.0 ± 0.2	7.3 ± 0.2			
Week 12	7.1 ± 0.2	7.5 ± 0.2	0.201	0.536	0.851
<i>P</i> -value ³⁾	0.759	0.570			
Eosinophils (%)					
Week 0	2.6 ± 0.3	2.3 ± 0.3			
Week 12	2.2 ± 0.3	2.5 ± 0.3	0.913	0.643	0.184
<i>P</i> -value ³⁾	0.203	0.540			
Basophils (%)					
Week 0	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1			
Week 12	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.419	0.553	0.187
<i>P</i> -value ³⁾	0.175	0.607			

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration.

²⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the effects of group, week and group*week.

³⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the difference within each group.

표 28. Blood chemistry test¹⁾

Variables	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾		
			Group	Week	Group*week
ALT (IU/L)					
Week 0	16.2 ± 1.4	16.5 ± 1.4			
Week 12	15.6 ± 1.4	16.0 ± 1.4	0.851	0.325	0.935
P-value ³⁾	0.449	0.525			
AST (IU/L)					
Week 0	20.6 ± 1.0	19.3 ± 1.0			
Week 12	20.3 ± 1.1	18.6 ± 1.1	0.246	0.441	0.797
P-value ³⁾	0.715	0.470			
GGT (IU/L)					
Week 0	16.6 ± 1.3	16.6 ± 1.3			
Week 12	16.2 ± 1.3	16.2 ± 1.3	0.999	0.469	0.996
P-value ³⁾	0.609	0.608			
ALP (IU/L)					
Week 0	64.0 ± 2.7	58.4 ± 2.7			
Week 12	62.7 ± 2.7	59.4 ± 2.7	0.239	0.817	0.152
P-value ³⁾	0.236	0.396			
BUN (mg/dL)					
Week 0	12.5 ± 0.5	12.0 ± 0.5			
Week 12	12.1 ± 0.5	12.3 ± 0.5	0.749	0.775	0.239
P-value ³⁾	0.298	0.528			
Creatinine (mg/dL)					
Week 0	0.69 ± 0.02	0.66 ± 0.02			
Week 12	0.69 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.293	0.464	0.673
P-value ³⁾	0.825	0.417			
Total bilirubin (mg/dL)					
Week 0	0.60 ± 0.04	0.58 ± 0.04			
Week 12	0.64 ± 0.05	0.56 ± 0.05	0.378	0.850	0.216
P-value ³⁾	0.310	0.459			
Uric acid (mg/dL)					
Week 0	4.63 ± 0.18	4.52 ± 0.18			
Week 12	4.60 ± 0.18	4.46 ± 0.18	0.601	0.479	0.825
P-value ³⁾	0.728	0.514			
Total protein (g/dL)					
Week 0	7.20 ± 0.05	7.17 ± 0.05			
Week 12	7.05 ± 0.05	7.12 ± 0.05	0.798	0.006	0.146
P-value ³⁾	0.003	0.335			
Albumin (g/dL)					
Week 0	4.71 ± 0.04	4.60 ± 0.04			
Week 12	4.65 ± 0.04	4.57 ± 0.04	0.042	0.060	0.589
P-value ³⁾	0.085	0.338			
Glucose (mg/dL)					
Week 0	91.9	±	1.2	92.2	±
Week 12	91.8	±	1.2	93.2	±
P-value ³⁾	0.863	0.307			
eGFR (mL/min/1.73m ²)					
Week 0	101.3	±	2.4	103.8	±
Week 12	99.6	±	2.5	102.6	±
P-value ³⁾	0.398	0.560			

¹⁾ LSmean ± SE (all such values). ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

²⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the effects of group, week and group*week.

³⁾ Linear mixed-effect model was used to analyze the difference within each group.

표 29. Urine test¹⁾

Variables	Placebo		PK		P-value ²⁾
	NCS	CS	NCS	CS	
pH					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Protein					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Glucose					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Ketone					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Blood					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Urobilinogen					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Bilirubin					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Nitrite					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Leukocyte					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-
Specific gravity					
Week 0	45	0	45	0	-
Week 12	40	0	39	0	-
P-value ³⁾	-	-	-	-	-

¹⁾ Number of subjects. NCS, not clinically significant; CS, clinically significant.

²⁾ Fishers' exact test was used to compare the difference between the groups and p-values were not computed because CS column contains all zeros.

³⁾ McNemar's test was used to compare the difference within each group and p-values were not computed because CS column contains all zeros.

표 30. Normal range for hematological test, blood chemistry test and urine test¹⁾

Variables	Normal range
Hematological test	
WBC (Thous/uL)	4.0-10.0
RBC (Mil/uL)	M: 4.2-6.3 / F: 4.0-5.4
Hb (g/dL)	M: 13.0-17.0 / F: 12.0-16.0
Hct (%)	M: 39-52 / F: 36-48
PLT (Thous/uL)	130-400
MCV (fL)	M: 81-96 / F: 79-95
MCH (pg)	M: 27-33 / F: 26-32
MCHC (g/dL)	32-36
Neutrophils (%)	42.2-75.2
Lymphocytes (%)	20.5-51.1
Monocytes (%)	1.7-9.3
Eosinophils (%)	1.0-10.0
Basophils (%)	0.0-1.0
Blood chemistry test	
ALT (IU/L)	0-39
AST (IU/L)	0-39
GGT (IU/L)	M: 11-63 / F: 8-35
Alkaline phosphatase (IU/L)	30-115
BUN (mg/dL)	10-26
Creatinine (mg/dL)	0.7-1.4
Total bilirubin (mg/dL)	0.2-1.2
Uric acid (mg/dL)	3.0-7.0
Total protein (g/dL)	6.0-8.0
Albumin (g/dL)	3.3-5.2
Glucose (mg/dL)	70-110
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-
Urine test	
pH	5.0-8.5
Protein	Negative
Glucose	Negative
Ketone	Negative
Blood	Negative
Urobilinogen	Trace
Bilirubin	Negative
Nitrate	Negative
Leukocyte	Negative
Specific gravity	1.005-1.030

¹⁾ Normal ranges are from Seoul Metropolitan Government Seoul National University Borame Medical center. WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

● 이상반응

이상반응 조사결과는 표 31과 같았음. 중대한 이상반응은 보고되지 않았고, 이상반응의 발생, 종류, 증상정도 및 시험식품과의 관련성 모두 군간 유의적인 차이가 없었음.

표 31. Adverse event¹⁾

항목	Placebo	oraCMS1 [®]	P-value ²⁾
발생			
이상반응(AE)	7 / 22	7 / 26	1.000
중대한 이상반응(SAE)	0 / 0	0 / 0	-
종류			
COVID19 백신접종 관련 증상	4 / 16	5 / 23	1.000
속쓰림	1 / 1	0 / 0	1.000
복통	1 / 1	0 / 0	1.000
헬리코박터균 감염	1 / 1	0 / 0	1.000
위염	0 / 0	1 / 1	1.000
메스꺼움	1 / 2	0 / 0	1.000
어깨통증	1 / 1	0 / 0	1.000
고지혈증	0 / 0	1 / 1	1.000
엄지손톱 검은세로줄	0 / 0	1 / 1	1.000
증상정도			
경도(mild)	7 / 19	5 / 17	0.764
중등도(moderate)	1 / 2	4 / 9	0.361
중증(severe)	1 / 1	0 / 0	1.000
시험식품과의 관련성			
명확히 관련 있음	0 / 0	0 / 0	-
관련 있다고 생각됨	0 / 0	0 / 0	-
관련 있을 가능성 있음	1 / 1	0 / 0	1.000
관련이 없다고 생각됨	2 / 3	2 / 2	1.000
명확히 관련 없음	6 / 18	6 / 24	1.000
불명	0 / 0	0 / 0	-

¹⁾ Number of subjects / number of cases. AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

²⁾ Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare the difference of numbers of subjects between the groups.

⑦ 결론

만 20세 이상 70세 미만의 건강한 성인 남녀가 유산균 oraCMS1[®] (*Weissella cibaria* CMS1)를 일일 80 mg 수준으로 12주간 섭취한 결과 다음을 확인하였음.

- 연구기간 동안 시험군과 대조군 모두 상기도감염 발생빈도가 매우 낮았고, 상기도감염의 주요 원인균 중 하나인 *Streptococcus pyogenes* 감염이 확인되지 않아 oraCMS1[®] 섭취로 인한 상기도감염 증상에 대한 개선효과는 확인할 수 없었지만, 다음과 같이 유의미한 결과가 도출되었음.
 - 타액 IgA는 대조군 대비 유의적으로 증가하였고 구강점막세포에서 TNF- α 의 mRNA 발현은 대조군 대비 유의적으로 감소하여 구강 면역개선에 긍정적인 영향을 준 것을 확인하였음. 특히 타액 Ig의 경우 평소 수면의 질이 상대적으로 낮았던 대상자들에서 유의하게 개선되었음.
 - 구강 미생물 분석 결과 *Weissella cibaria*의 mRNA 발현이 대조군 대비 증가되는 경향을 확인하였음. oraCMS1[®] 섭취 전 대비 12주간 섭취 후에 구강 microbiome 분석결과 beta-diversity는 phylum, class, order, family 및 genus에서 모두 유의미한 변화가 있었으며, Firmicutes/Bacteroidetes 비율은 유의적으로 증가하였음. 상대적 풍부도를 비교한 결과, 섭취 전 대비 12주간 섭취 후에 *Firmicutes*문, *Bacilli*강, *Lactobacillales*목, *Streptococcaceae*과, *Carnobacteriaceae*과, *Streptococcus*속, *Granulicatella*속이 풍부하였음. 12주 섭취로 인한 구강 microbiome 변화량과 생화학적 지표 변화량 간의 상관관계를 분석한 결과 TNF- α 변화량과 *FusoFusobacteriia Fusobacteriales Fusobacteriaceae* 변화량 및 *FusoFusobacteriia Fusobacteriales Fusobacteriaceae Fusobacterium* 변화량간에 유의적이지는 않으나 양의 상관관계가 확인되었음.
- 안전성 측면에서도 활력징후, 임상병리검사 및 이상반응을 평가한 결과 안전함을 확인하였음.

(아) 시제품 개발

① 어린이용 구강유산균 시제품 개발

● 기호특성 평가 :

- 시판되는 어린이용 영양제의 제형은 구미(젤리), 정제, 분말 형태가 대부분이며, 이 중 자사 구강유산균을 적용하기에 적합한 형태인 정제형태로 하여 어린이들이 기존 영양제나 사탕과 같이 녹이거나 빨아서 섭취하기에 용이하도록 함.
- 맛 역시 기존의 시판제품들과 같이 딸기, 블루베리, 요구르트, 바나나, 우유 등 어린이들이 선호하는 과일맛과 부드러운 단맛을 낼 수 있도록 하였음.
- 후보 원료의 기능성 및 가공 특성 등을 분석하여 lab test를 통해 최종 원료 및 배합비율 설정함.98



<어린이용 구강유산균 시제품 정제 타정>



<어린이용 구강유산균 시제품>

어린이 구강유산균 시제품에 대한 맛 선호도 조사

안녕하십니까?
구강유산균 전문기업 오라팜에서 어린이를 대상으로 개발된 [구강유산균 시제품에 대한 맛 선호도] 평가를 위한 설문 조사를 시행하고자 합니다.
학생들에게 제공되는 시제품의 모든 종류는 '식약처에서 인증한 원료'로 제조되어 선정 단계서는 안전하고 제공해 주셔도 좋습니다.
부모님들께서 동의하시면 '식약처에서 식품원료로 인증된 감귤원 원료로 제조된 시제품' 이라고 안내 부탁드립니다.

본 설문은 특정 특화된 자료는 아이들을 위한 제품 개발을 위해서만 사용되며 그 이외로는 사용되지 않는다는 것을 약속드립니다.

아이들의 수업과 선생님의 도움을 통해 오라팜의 새로운 제품이 아이들의 건강을 위해 보다 좋은 제품으로 개발될 수 있는 자료로 활용될 수 있도록 최선을 다하겠습니다.

귀중한 시간을 내어 주셔서 감사합니다.

2021년 9월 오라팜

[설문요약]

- > 맛을 봐야 하는 시제품은 A, B, C 3가지입니다.
3가지 샘플 모두 학생 한 명당 하나씩 받을 수 있도록 보내드립니다.
- > 표정지 안에는 1점을 두 개로 나누어 통틀어주므로, 하나의 제품마다 두 번 씹어 가능합니다. 필요한 경우에 한하여 학생들에게 같은 제품을 다시 한 번 먹을 수 있게 하셔도 됩니다. 표정지에는 A, B, C라고 기재되어 있습니다.
설문 전 학생들에게 이 부분을 먼저 인지시켜주세요.
- > 본격적인 설문에 들어가기 전, 학생들에게 설문 목적에 대해 충분히 설명 후 설문지를 먼저 배부 후 진행해주세요.
- > 이전에 섭취한 식품 등과 같이 위아지 않도록 제품 섭취 전 물을 꼭 마시게 해주세요.

OraPharm ::

맛 평가 설문지

※ 해당사항에 체크 √ 해주세요.

	나이		
	성별	남	여

1. A, B, C에 대해 평가해주세요.

A	맛있다 (좋다)	보통이다	맛없다 (싫다)
B	맛있다 (좋다)	보통이다	맛없다 (싫다)
C	맛있다 (좋다)	보통이다	맛없다 (싫다)

2. A, B, C 중 가장 맛있는 것을 골라주세요.

A	B	C

3. 가장 맛있다고 느낀 것을 또 먹고 싶나요?

또 먹고 싶다	또 먹고 싶지 않다

4. A, B, C 중 가장 맛이 없었던 것을 골라주세요.

A	B	C

설문 조사에 참여해 주셔서 감사합니다.

OraPharm ::

<어린이용 구강유산균 시제품 맛 평가 설문지>

● 컨셉 설정 :

- 어린이용 구강유산균 제품은 구강+장+면역 세 가지 기능에 도움을 주는 원료를 첨가하여, 어린이의 구강과 장 건강뿐 아니라 정상적인 면역 기능에까지 도움 되도록 하고 한국 어린이 구강에서 유래된 어린이를 위한 유산균임을 강조함.
- 또한 이산화황소, 스테아린산마그네슘, 합성향료, 설탕 등을 첨가하지 않아 부모가 걱정 없이 아이에게 먹일 수 있으며 양치를 싫어하는 아이들도 양치 후 맛있는 구강유산균을

접취함으로써 양치습관 형성과 동시에 건강관리를 할 수 있도록 함.

오라덴티 키즈 샘플 맛 평가 설문조사

작성: 이민정

사전 평가 기준 설정

- 가장 맛있다 50% 이상
- 다시 먹고싶다 50% 이상
- 가장 맛없다 25% 이하
- 호불호가 너무 나뉘면 선정하지 않음

오라덴티 키즈 샘플 맛 설문 가이드

어린이 구강유산균 시제품에 대한 선호도 조사

본 설문조사 결과로 얻은 어린이들의 의견을 바탕으로 구강유산균 시제품을 개발할 때 참고할 수 있는 정보를 얻고자 합니다. 설문조사 결과에 따라 시제품의 맛과 향을 개선할 수 있습니다. 설문조사 결과에 따라 시제품의 맛과 향을 개선할 수 있습니다. 설문조사 결과에 따라 시제품의 맛과 향을 개선할 수 있습니다.

2021년 3월 16일

맛 평가 설문지

오라덴티 키즈 샘플 맛 평가 설문지

성명: _____ 나이: _____

성별: 남 여

1. A, B, C 세 시제품 중 가장 좋아하는 시제품은?

시제품	맛있다	조용하다	맛없다
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. A, B, C 세 시제품 중 가장 좋아하는 시제품은?

시제품	맛있다	조용하다	맛없다
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. 가장 좋아하는 시제품은 무엇인가요?

4. 가장 좋아하는 시제품은 무엇인가요?

5. 가장 좋아하는 시제품은 무엇인가요?

설문 조사를 평가해 주셔서 감사합니다.
OraPharm

설문 결과

- 설문기간: 2021. 03. 16 - 2021. 03. 17.
- 설문대상: 만 2세~12세 (선유초등학교 1, 2, 3학년 외 1명)
- 설문대상자수: 51명
- 설문결과 사용자수: 45명

시제품	맛있다	조용	맛없다
A	20	12	4
B	22	15	8
C	12	7	26

시제품	맛있다	조용	맛없다
A	10.91	37.27	51.82
B	50.00	34.09	15.91
C	27.27	15.91	56.82

시제품	가장맛있다	가장맛없다	다시 먹고 싶다	다시 먹고 싶지 않다	현재 대비
A	50.00	15.91	1.45	36.36	36.36
B	34.09	11.36	100	0	34.09
C	11.36	77.27	100	0	11.36

설문 데이터

no	A제품			B제품			C제품			가장맛있는제품			가장맛있는제품 다시먹고싶은지		가장맛있는제품		
	맛있다	조용	맛없다	맛있다	조용	맛없다	맛있다	조용	맛없다	A	B	C	먹고싶다	먹기싫다	A	B	C
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	
32																	
33																	
34																	
35																	
36																	
37																	
38																	
39																	
40																	
41																	
42																	
43																	
44																	
45																	
46																	
47																	
48																	
49																	
50																	
51																	
합계	31	14	6	26	16	9	13	8	30	26	18	5	37	10	10	6	38

오라덴티 키즈 샘플 맛 처방

성분배합비율 & 원료가격정보

2021.02.27

2021.02.27

2021.02.27

Code	제품명	배합비	단위중량	요사항 (mg/g)
10000002	Fructo-oligosaccharide (FOS) 분말(사균)	2%	0 mg	
100001048	Fructo-oligosaccharide (FOS) 분말(사균) (오라덴티 키즈)	2%	0 mg	
신규향료	Probiocap-RoseB-11	2%	0 mg	200,000,000A ₁₁ *1000mg
신규향료	Probiocap-RoseB-52	2%	0 mg	200,000,000A ₅₂ *1000mg
신규향료	Probiocap-RoseB-115	2%	0 mg	100,000,000A ₁₁₅ *1000mg
100000023	착색료	1%	0 mg	
100000048	차질리톨(Chajung, 차질리)	1%	0 mg	
100001018	오레오올리고당(안식)	2%	0 mg	
100001020	천연과일추출물(딸기)	1%	0 mg	
100001026	천연과일추출물(딸기)	1%	0 mg	
100001040	MCT유지방질	2%	0 mg	1000,0000
100000025	박티나균소	2%	0 mg	

합계 100.0000 % 1000.0000 mg

1. 가장 덜 쓴 것만 변경가능성 있습니다.
 2. 분 간격의 유효기간을 기재합니다.
 3. 향료를 전체의 특성에 맞추어 사용합니다. 향료로 인한 맛 또는 색도변화가 발생하지 않습니다.
 4. 향료배합비가 많을수록 오히려, 그레너와 맛 분은 향료기능성이 없습니다.
 5. 차질리톨 사용 후, 차질리 변질률 수 있습니다.
 6. 당류함량인 Probiocap 1000은, 각각 100% 이하의 수분/100% 이하의 수분을 함유하며, 향료함량이 많은 향료로 100% 이하의 향료함량을 사용합니다.
 7. 차질리톨은 수 분산성이 없습니다.

재료명	비율
당류	90%
향료	10%
착색료	1%
차질리톨	1%
천연과일추출물	2%
오레오올리고당	2%
천연과일추출물(Labot)	2%
천연	1%
향료	2%

오라덴티 향료 내 성분 1가지 변경됨.
 -> 차주 맛 확인 후, 향료 검토 필요.

성분배합비율 & 원료가격정보

2021.02.27

2021.02.27

2021.02.27

Code	제품명	배합비	단위중량	요사항 (mg/g)
10000002	Fructo-oligosaccharide (FOS) 분말(사균)	2%	0 mg	
100001048	Fructo-oligosaccharide (FOS) 분말(사균) (오라덴티 키즈)	2%	0 mg	
신규향료	Probiocap-RoseB-11	2%	0 mg	200,000,000A ₁₁ *1000mg
신규향료	Probiocap-RoseB-52	2%	0 mg	200,000,000A ₅₂ *1000mg
신규향료	Probiocap-RoseB-115	2%	0 mg	100,000,000A ₁₁₅ *1000mg
100000023	착색료	1%	0 mg	
100000048	차질리톨(Chajung, 차질리)	1%	0 mg	
100001018	오레오올리고당(안식)	2%	0 mg	
신규향료	천연과일추출물(딸기)	1%	0 mg	
신규향료	천연과일추출물(딸기)	1%	0 mg	
100001040	MCT유지방질	2%	0 mg	
100001040	MCT유지방질	2%	0 mg	
100000025	박티나균소	2%	0 mg	

합계 100.0000 % 1000.0000 mg

1. 가장 덜 쓴 것만 변경가능성 있습니다.
 2. 분 간격의 유효기간을 기재합니다.
 3. 향료를 전체의 특성에 맞추어 사용합니다. 향료로 인한 맛 또는 색도변화가 발생하지 않습니다.
 4. 향료배합비가 많을수록 오히려, 그레너와 맛 분은 향료기능성이 없습니다.
 5. 차질리톨 사용 후, 차질리 변질률 수 있습니다.
 6. 당류함량인 Probiocap 1000은, 각각 100% 이하의 수분/100% 이하의 수분을 함유하며, 향료함량이 많은 향료로 100% 이하의 향료함량을 사용합니다.
 7. 차질리톨은 수 분산성이 없습니다.

재료명	비율
당류	90%
향료	10%
착색료	1%
차질리톨	1%
천연과일추출물	2%
오레오올리고당	2%
천연과일추출물(Labot)	2%
천연	1%
향료	2%

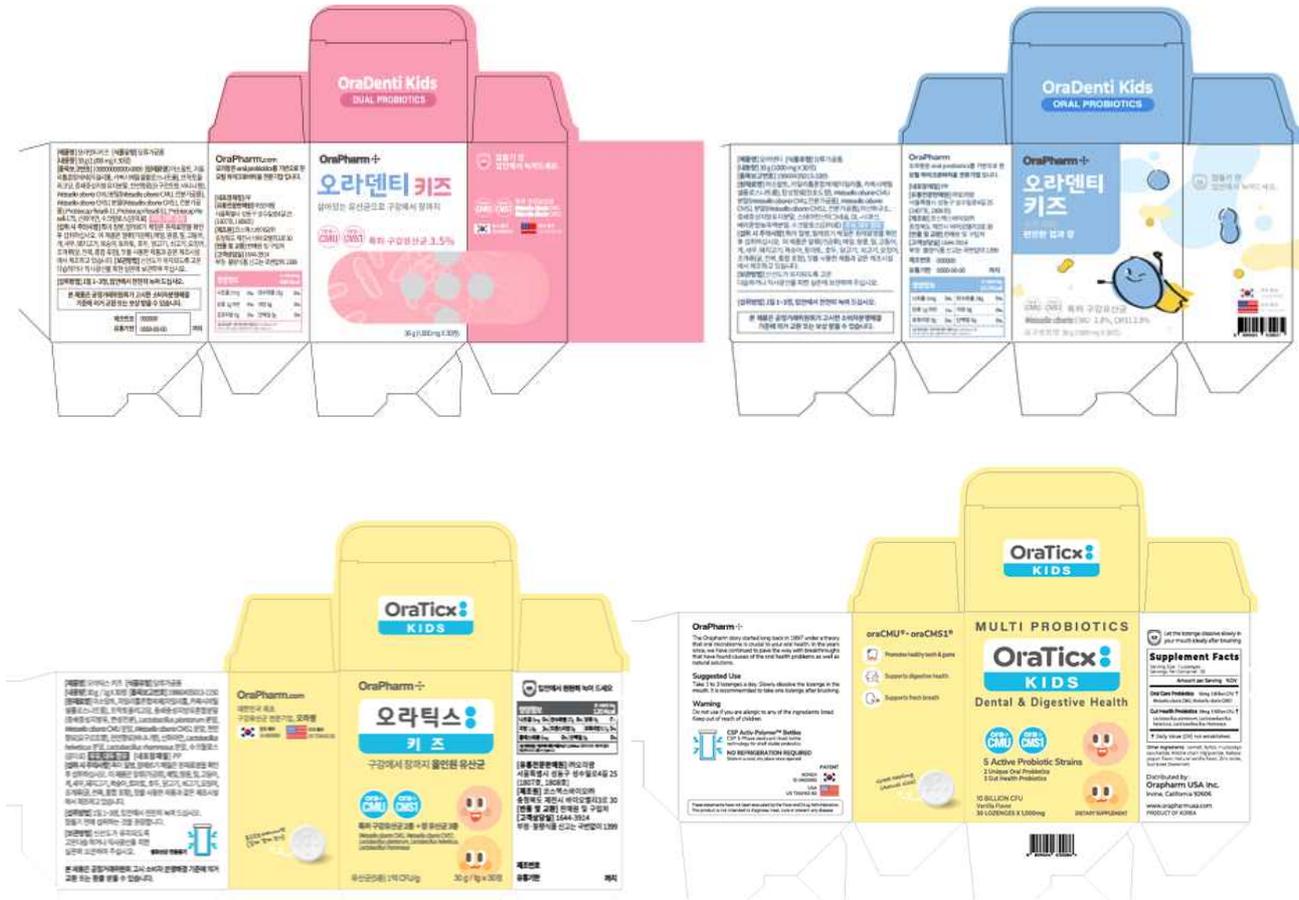
<어린이용 구강유산균 시제품 설문 평가 및 샘플 맛 처방>

● 시제품 제조 후 기호성 및 안정성 평가:

- 컨셉에 맞게 구강유산균, 장유산균, 아연을 넣어 구강과 장을 넘어 면역 증진에도 도움이 되도록 하였으며 그 외에 자일리톨, 프락토올리고당, 천연향료, 천연부형제를 첨가한 배합비를 개발하였음. 타정한 정제는 기호평가 및 물성(중량, 수분율, 경도, 마손도 등)을 측정하여 성상을 비교하였음.
- 맛은 어린이들이 선호하는 부드러운 단맛을 내는 ‘바나나 요구르트맛’으로 자사 제품 생산업체인 코스맥스바이오에서 시제품 (가칭 오라덴티 키즈)을 제조하였으며 시제품 제조 후 초등학교 재학생을 대상으로 시제품을 제공하고, 설문을 통해 맛 평가를 실시함으로써 실제 섭취 대상자의 선호도가 가장 높은 시제품을 최종 선정하였음.
- 실온 및 가속 조건에서 4개월까지 평가결과, 실온에서 안정성이 100% 유지됨을 확인함.

보관 조건		Baseline	2 M	4 M
15°C	Ave	3.68E+09	5.43E+09	4.48E+09
	Std	7.31E+08	1.10E+09	4.36E+08
25°C	Ave	3.68E+09	5.33E+09	3.82E+09
	Std	7.31E+08	1.07E+09	3.76E+08
35°C	Ave	3.68E+09	1.83E+09	1.54E+09
	Std	7.31E+08	3.21E+08	2.35E+08

● 원료의 가공특성을 고려하여 제형 및 포장을 개발, 법률에 근거 표시사항 및 패키지 디자인 개발:



● 브랜드 강화를 위하여 오라틱스 상표 출원 및 등록완료



② 프로바이오틱스 치약 시제품 개발

● 생 유산균 함유치약 시제품 개발 및 안정성 평가

- 생 유산균 적용 치약 배합:

- 가열단계를 우선 수행하여 유산균 배합 전 충분히 온도가 떨어지도록 40℃ 이하 로 유지하고, 유산균 배합은 가장 마지막 단계에서 첨가
- 유산균 배합 후 교반시간을 최소화하기 위해 유산균 외의 모든 고체원료는 분산 이후 두 단계의 액상원료 배합 및 용해과정을 거쳐 완전히 페이스트 (paste) 제형으로 제조
- 배합이 완료된 직후 치약 전용 용기에 옮겨 보관

- 유산균 생균 함유 치약 처방 개발:

- 유해성분 파라벤 6종 (SLS, 벤조산나트륨, 사카린, 광물성오일, 글루텐, 파라옥시벤조산메틸)과 트리클로산, 인공색소, CMIT/MIT가 첨가되지 않은 처방 1 ~ 처방 5 (표 32)를 개발

표 32. 5종의 시제품 프로바이오틱스 치약의 처방

처방 번호	원료
처방1	Sorbitol 70%, 탄산수소나트륨, 슈가라이트G80(효소처리스테비아), 잔탄검, 글리세린, 천연향료(유칼립투스), 물, Probiotics(CMU)
처방2	Sorbitol 70%, 탄산수소나트륨, 자일리톨, 잔탄검, 염화나트륨, 글리세린, 천연향료(민트), 천연향료(유칼립투스), Probiotics(CMU) + 경화유 Mixture
처방3	글리세린, CMC, 시트르산수화물, 시트르산나트륨수화물, 일불소인산나트륨, 피로인산나트륨, 사카린나트륨수화물, 옥수수 수염추출물, 인산수소칼슘수화물(DCPD), Probiotics(CMU), Span80, 토크페롤아세테이트, 소듐코코일글루타메이트, 민트향
처방4	글리세린, D-소르비톨, CMC(GM8-150), 시트르산수화물, 시트르산나트륨수화물, 플루오르화나트륨, 피로인산나트륨, 자일리톨, 효소처리스테비아, 녹차추출물, T73, T43, Probiotics(CMU), Span80, 토크페롤아세테이트, 소듐코코일글루타메이트, floral mint SK-21-06358
처방5	글리세린, D-소르비톨, 잔탄검, 시트르산수화물, 시트르산나트륨수화물, 플루오르화나트륨, 피로인산나트륨, 자일리톨, 효소처리스테비아, 녹차추출물, 덴탈타입실리카, Probiotics(CMU), Span80, 토크페롤아세테이트, 소듐코코일글루타메이트, 향료

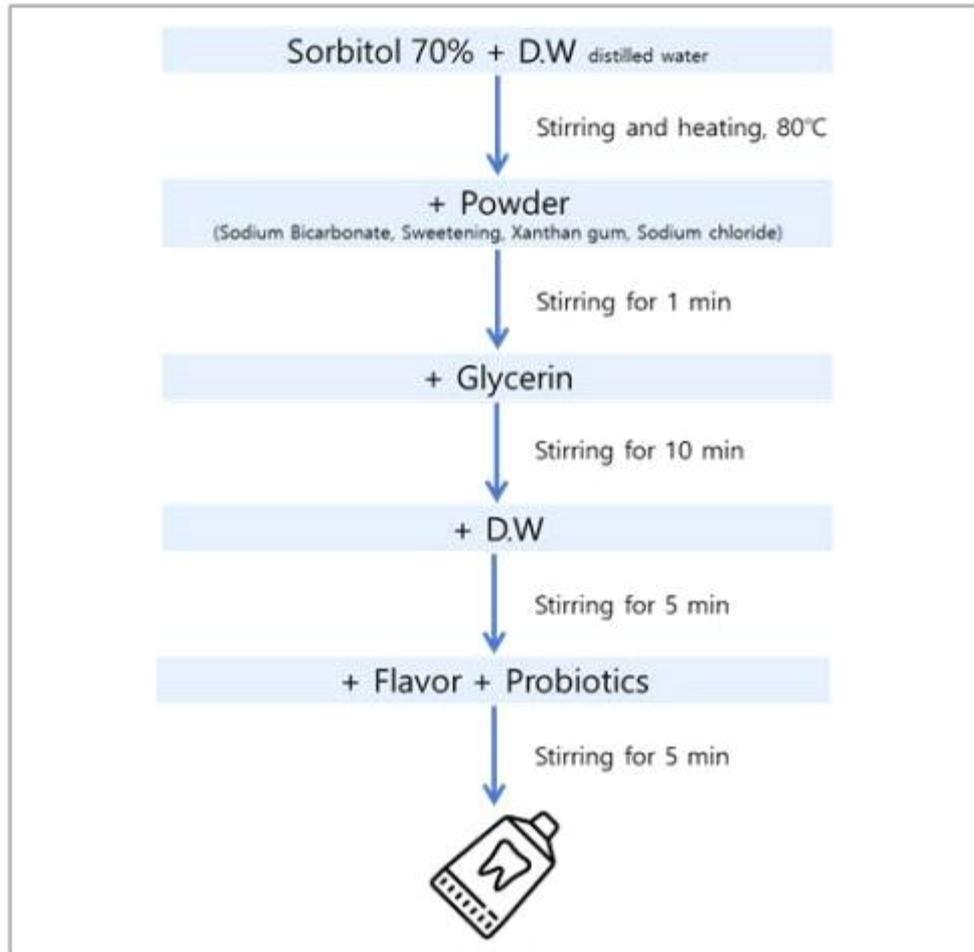


그림 35. 프로바이오틱스 치약의 배합 공정 과정

- 처방에 따른 생균수 측정:

- 초기균수 측정 결과, 처방 1의 경우 초기균수 1.00×10^9 CFU/g 으로 투입한 균이 유지되었고, 처방 2의 경우 초기균수는 3.50×10^8 CFU/g 으로, 투입균수의 35% 수준이었음.
- 처방 3과 4의 경우 균이 검출되지 않았고, 처방 5의 경우 균이 5.00×10^8 CFU/g 검출됨을 확인함.

- 35°C 가속조건에서의 생균 안정성 검사:

- 35°C 에서 1주 보관 후 균수를 측정한 결과 처방 1에서는 균수 2.05×10^8 CFU/g 으로 초기균수 대비 15.2% 생존하였고 처방 2의 경우 5.15×10^3 CFU/g 으로 초기 균수 대비 약 0.001% 생존하였음
- 모든 처방에서 35°C 보관 2주째에는 생균이 검출되지 않았음.
- 초기 균수가 높았던 두 처방 (처방 1, 처방 5)을 선정하여 각 처방으로 만든 제품에 대해 예비 소비자 검사 (색, 향미, 짠맛, 단맛, 쓴맛, 양치 후 입안 감각, 점도에 대한 선호도

평가)를 실시, 처방 5가 선호도가 더 높은 것을 확인함.

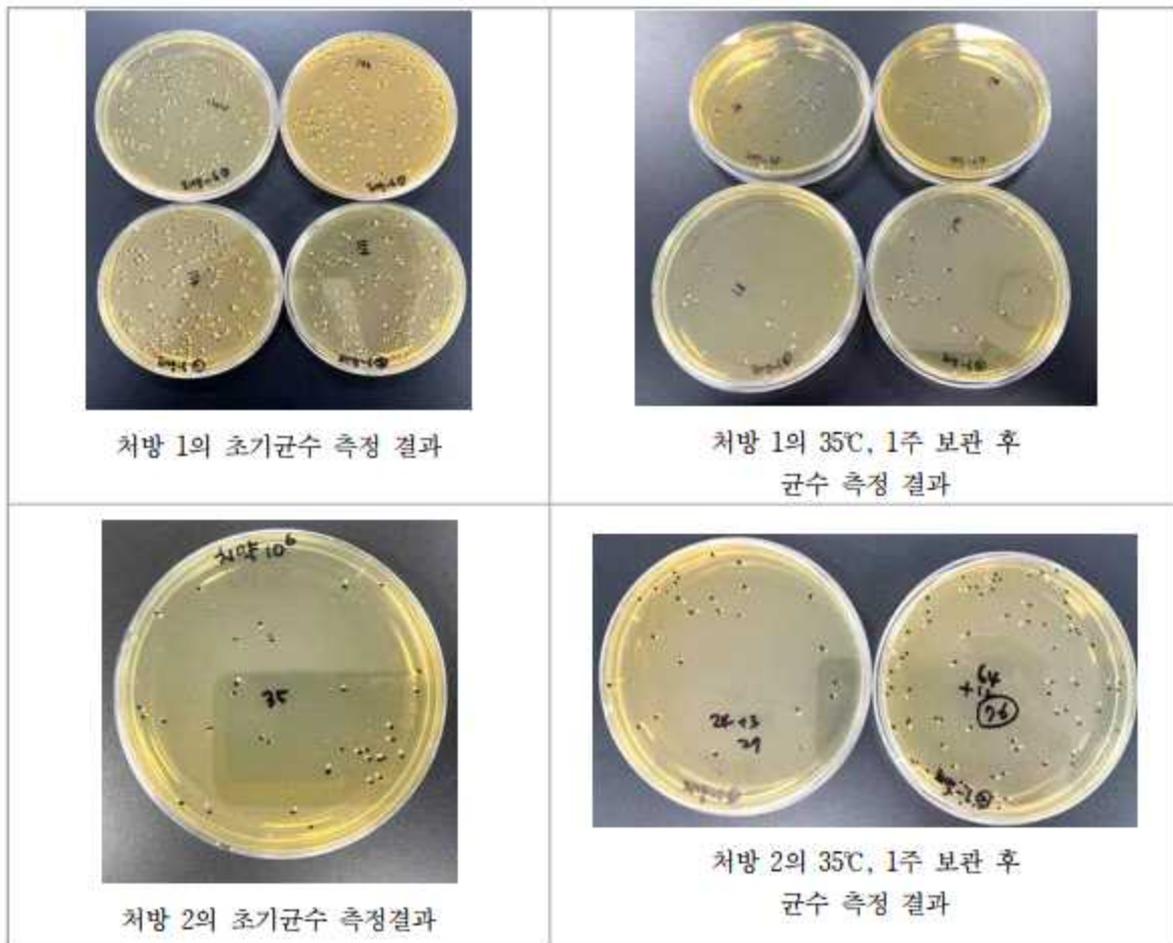


그림 36. 처방 1~2의 초기 균 수 및 1주 보관 후 균 수 측정 결과



그림 37. 처방 1과 5의 외관 특성

● 시제품 ‘오라팜 프레쉬’ 치약 생산

- 제품 제조과정:

- 원료 칭량: 원료를 각 배합비율에 따라 전자저울로 칭량하고 시제품 공정기록서에 기록
- 배합: 정확한 배합 순서에 따라 원재료를 혼합함. 전 공정에서 온도는 40℃ 이하로 유지하되 유산균은 마지막 단계에서 몽치지 않도록 주의하여 배합



- 탈포: 배합 과정에서 발생한 배합물의 기포가 충분히 제거될 수 있도록 함
- 투입: 투입 과정에서 이물이 혼입되지 않도록 미리 주변 청결 상태를 점검하고 투입 시작부터 완료시점까지 주의함. 또한 치약용 튜브 충전기에 탈포가 완료된 배합물을 투입하되 다시 기포가 생성되지 않도록 천천히 투입함
- 충전: 충전 시작 전 제품 튜브와 캡을 사전에 삽입, 충전 시 개당 중량은 100 g으로 설정하고 수시로 중량과 성상 등을 점검하여 불량품 발생을 방지함
- 실링 및 방출: 충전이 완료된 제품은 실링하여 충전기 외부 컨베이어 벨트로 방출함



- 검수: 생산된 제품에 대해 중량을 측정하고 불량제품은 검수를 통해 제외함
- 초기 생균수 측정 결과: 2.00×10^8 CFU/g
- 추가로 Gram staining 및 16S rDNA 확인 위해 PCR 방법을 통해 *W. cibaria* 균주 확인

(자) 키즈용 구강유산균 제품 사업화

① 시장 조사

● 조사범위: 국내 제품, 정제타입 (+구미, 젤리용), 키즈용

- ▶ 키워드: 비타민 (18개), 유산균 [25개: 건기식 (22개)+일반식품 (3개)], 면역 [19개: 건기식 (14개)+기타 (5개)], 뼈/성장 (16개)



● 조사항목: 패키지, 판매회사, 제조사, 브랜드, 제품명, 타겟연령층, 제품유형, 1일 섭취량, 제품 구성, 가격, 영양/기능 정보, 성분 및 원료, 포장재질, 유통기한, 정제모양, 맛, 섭취방법 등

- ▶ 타겟 연령층: 영아 (29일~24개월), 유아 (만 3~6세), 아동 (6~12세)
- ▶ 키즈용이지만 실제로는 유아/어린이, 유아/청소년으로 구분되어 있거나, 상세페이지에 “청소년까지 먹어도 됨”, “성인까지 섭취 가능” 으로 되어 있는 곳이 많음.
- ▶ 연령 제한을 둔 경우: 3~5세 (3건), 3~14세 (2건), 3~19세 (1건), 20개월 이상~14세 (1건)
- ▶ 1일 섭취량:
 - 1일 섭취량 (정): 2 > 1 > 3...
 - 1일 섭취횟수 (회): 1 > 2 > 3
- ▶ 제품 구성: 섭취 개월 1개월 분이 가장 많았음 (특히 유산균), 또한 한 정제 당 무게는 평균 1,207 mg으로 1,000 mg 이상의 무게가 많았음.
- ▶ 제품 가격:

	30일분 평균가격 (원)	최고가 (원)	최저가 (원)
비타민	19,612	104,000	3,750
유산균	29,256	54,482	8,050
면역	20,951	50,150	9,405
뼈, 성장	24,451	58,200	6,008

▶ 제품 유형 (기능 영양 성분):

- 비타민: 비타민 C = 비타민 B1 > 아연 > 비타민 B6 > 비타민 D > 비타민 B2 = 엽산 > 비타민 A...
- 유산균: 프로바이오틱스 > 아연 > 비타민 D ... (유산균은 일반식품 (3가지)과 프리바이오틱스 (프락토올리고당) 함유 제품 (1가지)를 제외하고는 모두 프로바이오틱스 제품임)
- 면역: 아연 > 비타민 D > 비타민 B2 = 비타민 C > 비타민 B12 ... (면역 관련 제품은 아연을 반드시 함유)
- 뼈, 칼슘: 칼슘 = 비타민 D > 마그네슘 > 아연 ... (뼈, 성장 제품은 칼슘과 비타민 D를 반드시 함유)

	최다함유 성분	제품 수	빈도
비타민	비타민 C, B1	18	16
유산균	아연	22	13
면역	비타민 D	19	7
뼈, 성장	마그네슘	16	6

▶ 유통기한: 유산균의 경우 대체로 18개월이고 나머지는 24개월이 대부분임.

▶ 정제모양:

- 원형이 가장 많았음.
- 동물모양: 코알라 > 곰 > 코끼리 ...



- 특이사항:

▶ 맛

- 종합: 딸기 > 요구르트 = 코코아 > 밀크 > 바나나 = 블루베리 ...
- 비타민: 블루베리 > 요구르트 > 바나나 = 코코아 ...
- 유산균: 딸기 > 요구르트 > 밀크 > 코코아 ...
- 면역: 딸기 > 코코아 = 엘더베리 > 레몬 ...
- 뼈, 칼슘: 코코아 = 밀크 > 딸기 = 요구르트 = 분유 = 요거트 ...

② 컨셉 개발

특징	편익
<ul style="list-style-type: none"> • Multi : 구강 + 장 + 면역 3중 기능성 아이의 구강과 장 건강은 물론 정상적인 면역 기능 도움까지 • Special : 한국 어린이 구강에서 유래된 어린이를 위한 유산균 • None : 이산화규소, 스테아린산마그네슘 무첨가를 통한 엄마들의 걱정까지 최소화 • Live : 살아있는 생유산균 전달과 보관에 최적화된 전용 용기 사용 • Optimization : 살아있는 생 유산균의 구강내 정착에 최적화된 타블렛 제형 • Healthy Habits : 하루 한 알 섭취를 통한 쉽고 건강한 습관 형성 	<ul style="list-style-type: none"> • 구강부터 장까지 멀티 케어와 면역 증진 • 북유럽에서는 일상화되고 있는 선진 구강관리 상품 사용하고 있다는 우월감/자존감 • 구강과 장 케어를 동시에 그리고 우리 아이 면역 증진을 통해 아이 성장과정에 있을 위험을 예방할 수 있다는 안심 • 특별한 우리 아이를 다른 아이와 다르게 특별하게 케어하고 있다는 만족감 • 엄마에게는 먹이는 것 만으로도 우리 아이 건강 관리를, 아이들은 맛있게 건강관리를 할 수 있다는 편리함

Keyword



키즈 제품 시장 접근방향

어린이 건강기능식품 Base로 시장을 세분화하여 표적고객을 3가지 타입으로 구분함

A type	B type	C type
특별한 우리 아이를 위한 제품 선호	신뢰할 수 있는 최고의 제품 선호	간편하고 즐거운 건강한 습관 중요
<ul style="list-style-type: none"> 특별한: 멀티효과 / 특허유산균 보다 새로운 제품과 기능을 찾아보고 선택 	<ul style="list-style-type: none"> 가격보다는 (성능과 성분) 프리미엄 선호 꼼꼼한 리뷰와 비교 노케미맘(NO Chemical) 아이를 보호하기 위해 화학물질을 배제하고 안전한 제품만을 선택함 	<ul style="list-style-type: none"> 기능에 맞도 좋은 실용적인 제품 선호 기능과 품질은 기본, 아무리 좋아도 먹지 않으면 소용 없다는 생각 잘 먹고 스스로 먹을 수 있는 건강한 습관이 중요



대안A : PERSONA (목표고객)

이름: 김민희
 한국에서 3-12세 아이를 둔 30대 워킹맘으로 아이를 위한 최고의 선택을 위해 신뢰할 수 있는 제품을 선택하며, 새로운 시도도 선택할 수 있는 현명한 엄마 (Smart Alpha Mom)

- 본편드 목적(문제/이슈)
 - 부모들이 자녀의 건강을 위하여, 아이의 면역력, 그리고 장내 미생물군을 건강하고 튼튼하게 하여 건강을 증진할 수 있게 함
- 본편드 목적 달성방안
 - 유아용 프로바이오틱스(유산균) 특허를 확보하고, 안전하고 견고할 수 있는 특허받은 캡슐
 - 장내 미생물 군집을 다양화하여 장내 미생물 다양성 증진
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용



대안B : PERSONA (목표고객)

이름: 김민희
 한국에서 3-12세 아이를 둔 30대 워킹맘으로 아이를 위한 최고의 선택을 위해 신뢰할 수 있는 제품을 선택하며, 새로운 시도도 선택할 수 있는 현명한 엄마라고 자신을 생각하는 여성 열정과 정서적으로 무장한 (Smart Alpha Mom)

- 본편드 목적(문제/이슈)
 - 부모들이 자녀의 건강을 위하여, 아이의 면역력, 그리고 장내 미생물군을 건강하고 튼튼하게 하여 건강을 증진할 수 있게 함
- 본편드 목적 달성방안
 - 유아용 프로바이오틱스(유산균) 특허를 확보하고, 안전하고 견고할 수 있는 특허받은 캡슐
 - 장내 미생물 군집을 다양화하여 장내 미생물 다양성 증진
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용



대안C : PERSONA (목표고객)

이름: 박지영
 한국에서 3-12세 아이를 둔 30대 워킹맘으로 아무리 좋은 것이라도 아이가 가장 좋아하는 것만 선택하는 엄마

- 본편드 목적(문제/이슈)
 - 부모들이 자녀의 건강을 위하여, 아이의 면역력, 그리고 장내 미생물군을 건강하고 튼튼하게 하여 건강을 증진할 수 있게 함
- 본편드 목적 달성방안
 - 유아용 프로바이오틱스(유산균) 특허를 확보하고, 안전하고 견고할 수 있는 특허받은 캡슐
 - 장내 미생물 군집을 다양화하여 장내 미생물 다양성 증진
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용
 - 아이의 건강을 위한 다양한 효능을 가진 유산균 사용



③ 개발 제품의 기준 및 규격

- 배합비율 조정: 시제품 개발 시 기호도 평가에서 가장 우수했던 천연 요구르트향 분말과 천연바나나향 분말을 가미하고, 인공 부형제를 최소화하여 키즈에게 건강한 장+구강+면역 복합 유산균 컨셉으로 최종 제품 생산

순	항목	기준 및 규격	시험방법
1	성상	이미·이취가 없는 회백색 정제	건강기능식품공전 제4. 2-7 성상시험법
2	유산균수	생균으로 1.0×10^8 CFU/day 이상	건강기능식품공전 제4. 3-57 유산균수
3	납(mg/kg)	1.0 이하	식품공전 제8. 일반시험법 9.1 중금속
4	총비소(mg/kg)	1.0 이하	
5	카드뮴(mg/kg)	0.3 이하	
6	총수은(mg/kg)	0.5 이하	
7	대장균군	음성	식품공전 제8. 일반시험법 4.7 대장균군
8	붕해도	물로 60분 이내 붕해	건강기능식품공전 제4. 2-1 붕해시험법
9	경도(kgf/mm ²)	8.0 ± 3.0	자가규격(경도측정기)

- 국내 판매용 ‘오라틱스 키즈’ 와 미국 수출용 ‘OraTicx Kids’ 제품 총 2건 상품화 및 매출액 발생 완료 (2022년 1월 1일 ~ 2022년 6월 30일 제품 매출원장 기준, 키즈 제품 58,627,877원 매출 발생)

제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일
오라틱스 키즈		키즈 구강건강용 식품	2022. 02. 28.
OraTicx Kids		키즈 구강건강용 식품 (수출용)	2022. 02. 28.

발급번호 : MAMB-BBMW-EJAX-UEBP-OXQN

품목제조보고사항 변경보고서

보고인	성명 박정욱	생년월일 1964년 04월 11일	
	주소	전화번호	
	서울특별시 강남구 개포로 516, 701동 1202호 (개포)		
영업소	영업소 명칭(상호) 코스믹스바이오	영업등록번호 19660435013	
	영업소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(왕당동)		
영업의 종류	식품제조가공업		
변경품목	제품명 오라티кс 키즈	품목보고번호 196604350131150	
변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
제품명	-	-	해당없음
유통기한	-	-	맞장에 기재
원재료 또는 성분명 및 배합비율	맞장에 기재		

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제46조 제1항에 따라 식품 (식품첨가물) 품목제조 보고사항을 변경하기 위하여 보고합니다.

2021년 11월 29일
보고인 박정욱

충청북도 제천시 귀하

품목보고번호 : 196604350131150

처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조정은	처리일자	2021년 11월 29일
------	-----------	-------	-----	------	---------------

발급번호 : MAMB-BMAD-ARGJ-WYDR-H55D

품목제조보고사항 변경보고서

보고인	성명 박정욱	생년월일 1964년 04월 11일	
	주소	전화번호	
	서울특별시 강남구 개포로 516, 701동 1202호 (개포)		
영업소	영업소 명칭(상호) 코스믹스바이오	영업등록번호 19660435013	
	영업소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(왕당동)		
영업의 종류	식품제조가공업		
변경품목	제품명 OraTicx Kids(전량수출용)	품목보고번호 196604350131169	
변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
제품명	-	-	해당없음
유통기한	-	-	맞장에 기재
원재료 또는 성분명 및 배합비율	맞장에 기재		

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제46조 제1항에 따라 식품 (식품첨가물) 품목제조 보고사항을 변경하기 위하여 보고합니다.

2021년 12월 02일
보고인 박정욱

충청북도 제천시 귀하

품목보고번호 : 196604350131169

처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조정은	처리일자	2021년 12월 03일
------	-----------	-------	-----	------	---------------

OraPharm

Certificate of Analysis

보고서 번호	2022-001	시험 일자	2022. 02. 24.
시험기관	㈜오라팜	Person in Charge (담당자)	연구원 박근영

Information on Test Article (시험관련물질 정보)

Name (물질명)	오라티кс 키즈	Warehousing date (입고일)	2022. 02. 16.
Lot No. (제조번호)	220174	Expiration date (유효일자)	2023. 07. 05.
Ingredients (유효성분)	W. cibaria CMU, W. cibaria CMS1	Weight (중량)	1,000 mg

시험항목	기준 및 규격	결과	시험방법
(1) 유산균수 [W. cibaria CMU, W. cibaria CMS1 (CFU/정)]	1.00 × 10 ⁸	3.68 × 10 ⁸	식물균전 유산균 시험법
(2) pH	중성 (6-8)	중성 (6.72)	pH 측정
적부판정	합격		
특이사항	투입균수: 5.00 × 10 ⁸ (CFU/정) 생존율: 73.67 %		

시험결과 보고일	작성	검토	승인
2022. 02. 25.	연구원 박근영 		연구소장 강미선

※ 본 시험성적서 외부 발송 시 승인자 또는 그 대리인의 사인 결재 반드시 필요

OraPharm

Certificate of Analysis

보고서 번호	2022-004	시험 일자	
시험기관	㈜오라팜		

Information on Test Article (시험관련물질 정보)

Name (물질명)	OraTicx KIDS	Warehousing date (입고일)	2022. 02. 16.
Lot No. (제조번호)	220173	Expiration date (유효일자)	2024. 01.
Ingredients (유효성분)	W. cibaria CMU, W. cibaria CMS1	Weight (중량)	1,000 mg

시험항목	기준 및 규격	결과	시험방법
(1) 유산균수 [W. cibaria CMU, W. cibaria CMS1 (CFU/정)]	1.00 × 10 ⁸	2.84 × 10 ⁸	식물균전 유산균 시험법
(2) pH	중성 (6-8)	중성 (6.73)	pH 측정
적부판정	합격		
특이사항	투입균수: 5.00 × 10 ⁸ (CFU/정) 생존율: 56.80 %		

시험결과 보고일	작성	검토	승인
2022. 02. 25.	연구원 박근영 		연구소장 강미선

※ 본 시험성적서 외부 발송 시 승인자 또는 그 대리인의 사인 결재 반드시 필요

판매 중임.

- 동남아: 코트라 무역관과 동남아 진출 업체를 통해 샘플 주문 확보 상태로서, 신규 바이오 발굴 진행 중임.
- 바이어 발굴 위한 연구자료 확보: 7건의 인체적용시험 자료와 30편의 연구논문을 보유하여 기술경쟁력을 확보하고 있으며, 현재 추가로 다른 기능성에 대한 인체적용시험을 진행 중인 만큼 본 균주를 글로벌 스타 균주로 만들기 위해 R&D 투자를 지속적으로 진행하고 있음.
- 글로벌 균주와의 경재에 뒤처지지 않기 위해 당사는 2016년 해외 유명 4개 구강유사균 균주와의 비교 연구를 한국식품연구원에 의뢰하여 당사 균주의 우수성을 확인하고 SCIE급 국제 학술지에 논문 발표함.
- 글로벌 이커머스 시장 공략을 위한 영문 및 중국어 쇼핑몰 운영 중임.

[해외 진출 현황]

미국	중국	일본	호주	동남아
<ul style="list-style-type: none"> ● 2021년 Orapharm USA 설립 ● 현지 직원 채용하여 사업 개시 ● 자사몰, 아마존 등 유통 판매 ● 2차 사업적 기회 발굴 ● 한인 사회 집중 공략 	<ul style="list-style-type: none"> ● 중국 전문 마케팅 대행사 통해 2021년 하반기 이커머스 샤오홍슈에 당사 상점 개설 ● 왕홍 홍보, 보드자료, 샘플 마케팅 등 실시 ● 중국 왕홍 라이브를 주기적으로 진행하여 매출 발생 	<ul style="list-style-type: none"> ● 현지 온라인 판매사 통해 2022년 7월부터 Qoo10 Japan에 입점 판매 ● 현지 마케팅 비용에 대해 당사에서 지원하여 활성화 ● 연매출 6.2조 원의 일본 무역상사 가네마쯔와 수출 협의 중 	<ul style="list-style-type: none"> ● 호주에서 drug store를 운영하는 BHI사 통해 수출 ● 오세아니아 독점 판매 계약 추진 ● 마케팅 및 현지 인증 추진 비용에 대해 당사에서 일부 보조 	<ul style="list-style-type: none"> ● 라오스 코트라 통해 수출을 위한 사전 샘플 오더 받아 지난 7월에 샘플 발송 완료 ● 몇몇 동남아 수출기업 접촉하여 협의 중

[해외 주요 판매 사이트]

Orapharm USA 홈페이지	중국 샤오홍슈	일본 Qoo10	호주 BHI
			

⑤ 다수 언론 매체를 통한 홍보 전략 구사

- 대기업 출신의 홍보 전문가를 영입하여 헬스조선, 동아일보, 치과신문 등 다수 중앙일간지 및 중앙전문지 등을 통한 적극적인 홍보 활동 (109건 이상)



구강유산균이 상기도 감염 병원균을 억제한다는 시험관내 실험 결과가 나왔다./사진=클립아트코리아그래픽

구강유산균이 상기도 감염 주요 병원균을 억제한다는 연구결과가 국제 학술지에 소개됐다.

구강유산균 전문기업 ㈜오라팜이 2020년 3월부터 2021년 1월까지 상기도 감염의 주요 병원균에 대한 구강유산균 균주의 작용에 대한 시험관내(in vitro) 실험을 한 결과다. 재발, 만성 위험이 높은 상기도 감염 병원균에 대한 유산균 효과 연구는 국내 저용이다. 기관지의 상기도는 신체의 입, 코, 목에 해당하며 상기도 감염은 감기, 인두염, 후두염, 급성기관지염 등으로 상기도로 침범한 호흡기 질환을 의미한다. 세균성 상기도 감염은 항생제 외에는 특별한 치료법이 없고 바이오필름이 형성 되면 항생제로도 치료가 어렵다.

3000만원 100%
소득공제 한도액 조회

치과신문

전국 치과 개원의를 위한 전문지

전체기사
뉴스 & 이슈
세미나이슈
비즈 & 트레이드
임상특강
경영&칼럼
오피니언
즐거움

업계뉴스

오라팜, 어린이용 '오라틱스 키즈' 출시

신용학 기자 sjh@sda.or.kr | 등록 2022.08.03 11:35:53 | 제957호

구강유산균 및 장유산균 모두 함유

[치과신문·신용학 기자 sjh@sda.or.kr] 구강유산균 전문기업 ㈜오라팜이 혼합치열기와 겹치는 3세부터 12세 어린이를 위한 구강 및 장 유산균 '오라틱스 키즈'를 출시했다.



210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

한국경제 [구독](#)

국내 첫 구강유산균...美·中·日 공략 본격화

입력 2022.03.16. 오후 3:22 · 기사원문

[이선아 기자](#) >

[👍 6](#) [💬 2](#)

[🔍](#) [🔊](#) [🔖](#) [📄](#) [📧](#)

윤은섭 오라팜 대표

호주 이어 美·아마존 입점
연내 中·日시장에도 진출

가글보다 유해균 억제 뛰어ona
국내 구강 유산균 1위 굳혀
올해 판매량 2배 확대 목표



“장 유산균이 99%를 차지하고 있는 국내 프리바이오틱스 시장에서 구강 유산균 제품을 처음으로 선보여줍니다. 올해는 해외 시장을 본격적으로 공략해 장내보다 판매량을 두 배 끌어올리겠습니다.”

매일경제 [구독](#)

오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인

입력 2022.04.21. 오후 5:47 · 기사원문

[이호승 기자](#) >

[👍 1](#) [💬 댓글](#)

[🔍](#) [🔊](#) [🔖](#) [📄](#) [📧](#)



구강유산균 전문기업 오라팜이 구강유산균 원료에 대한 미국 '자체검증 GRAS'를 승인받고 미국 'FDA GRAS' 승인 절차에 들어갔다고 21일 밝혔다.

GRAS(Generally Recognized As Safe)는 미국 시장에서 판매되는 식품 원료의 안전성을 평가하고 검증하는 제도로 자체검증 GRAS와 FDA GRAS 두 가지가 있다. 미국 FDA는 FDA 검증과 자체 검증 결과를 동등하게 인정하고 있는 것으로 전해진다. 오라팜은 이번 자체검증 GRAS 승인에 그치지 않고 FDA GRAS 승인을 받을 계획이다.

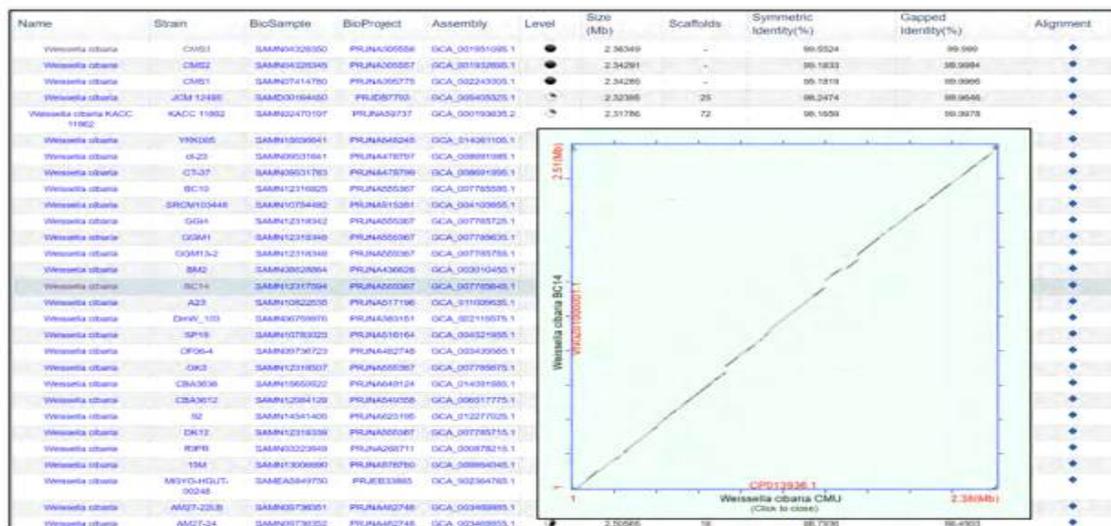
오라팜은 GRAS 승인이 현재 추진하고 있는 해외 시장 진출의 견인차 역할을 할 것으로 기대하고 있다. 세계 각국 유산균 시장에 진출하기 위해 넘어야 하는 저마다 다른 진입 규제를 해결해야 하는데 GRAS 승인이 중요한 역할을 한다는 것. 아울러 다국적 헬스케어 기업과의 협업도 추진해 한국 구강유산균을 세계적인 유산균으로 발전시킨다는 계획이다. 오라팜은 지난해 호주 수출을 시작으로 미국 법인 OraPharm USA를 설립했으며 중국 온라인 시장에 진출했다. 올해 안에 일본 시장 진출도 계획하고 있다. 지난 3월에는 국내 및 해외에서 판매되는 모든 오라팜 구강유산균에 대한 통일된 이미지를 구축하기 위해 글로벌 구강유산균 브랜드 '오라티스'를 론칭했다.

(차) 해외 시장 진출 방안 마련

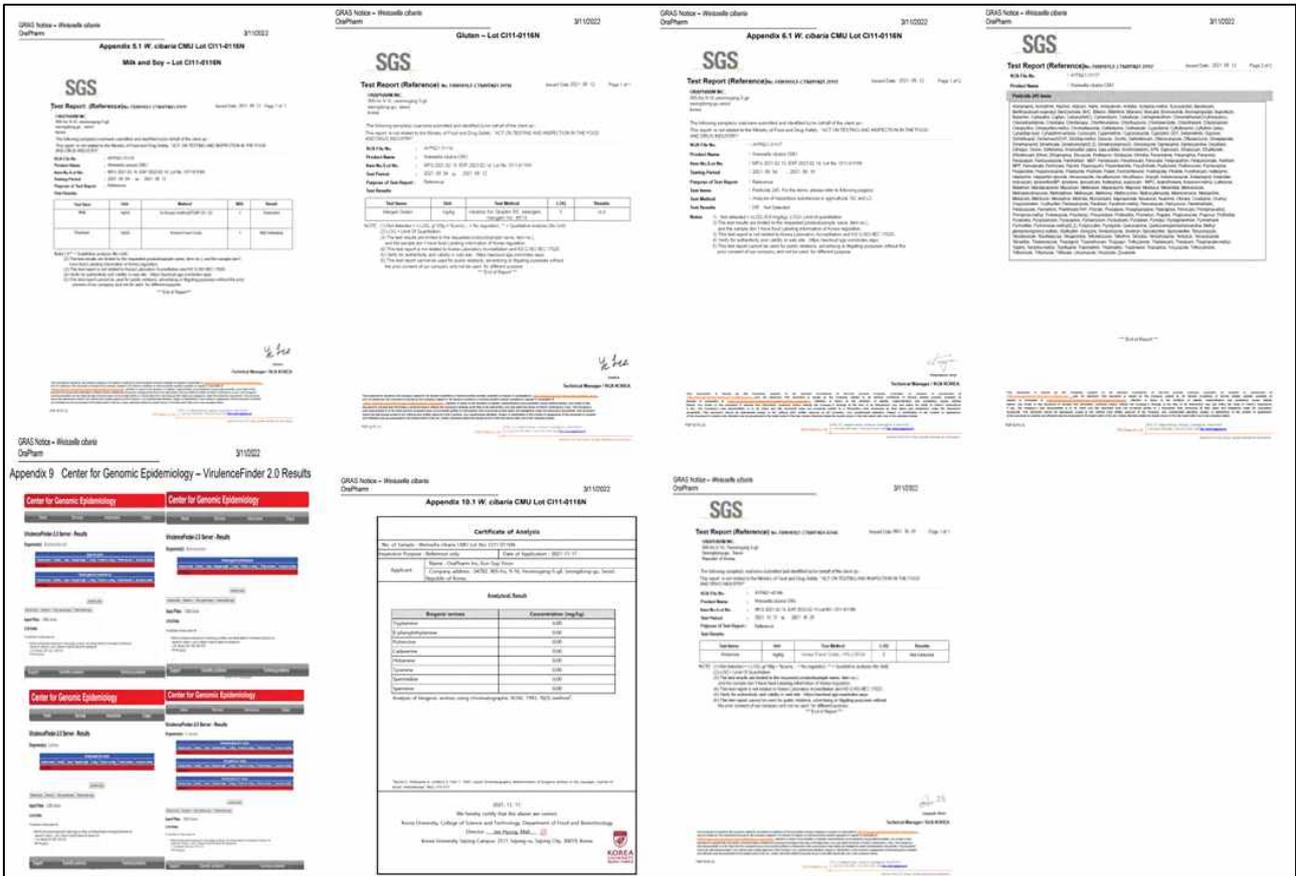
① 미국 Self-Affirmed GRAS 획득 및 US FDA GRAS 신청

- 글로벌 시장 진출을 위해서는 각 국의 안전성 규제를 넘어야 하기 때문에, 당사에서는 미국 FDA GRAS 등록을 추진하여 각국 진입 시 보다 용이하게 진입할 수 있도록 전략을 수립하고 추진
- 2020년 미국 FDA GRAS 등록 전문 해외 대행사와 계약을 체결하여, GRAS preliminary Gap Analysis 거친 후 안전성 관련 보완 자료 확보
- 원료가 되는 *W. cibaria* CMU의 identity, method of manufacture, specifications, physical or technical effect에 대한 자료, dietary exposure, complete genome sequencing, antibiotic resistance, antimicrobial and secondary metabolites, virulence assessment, biogenic amine production 및 그 밖의 여러 안전성 자료 (in vivo, clinical studies) 등 관련 자료들을 준비하고 SCIE급 국제학술지에 동물독성시험 논문 발표 후 제출 자료들 작성 완료

Figure 1.1 NCBI Hit Plot Alignment of Strains CMU and BC14¹



¹NCBI Genome Neighbor Report CMU (2021)



● 2022년 3월 11일 GRAS Expert panel 3인 검토를 통해 미국 Self-Affirmed GRAS 획득 완료

GRAS Associates Expert Panel Report
The Generally Recognized as Safe (GRAS) Status of the Proposed Uses of *Weissella cobarina* strain CMU

March 11, 2022

Foreword

An independent panel of experts ("Expert Panel") was convened by GRAS Associates, LLC on behalf of their client, OraPharm, Inc., to evaluate the safety and Generally Recognized as Safe (GRAS) status of OraPharm's proposed food uses of *Weissella cobarina* strain CMU ("W. cobarina CMU"). The members of this Expert Panel¹ are qualified to serve in this capacity by virtue of their scientific training and expertise in the safety of food and food ingredients.

GRAS Associates and OraPharm, Inc., ensured that all reasonable efforts were made to identify and select a balanced Expert Panel with expertise in food safety, toxicology, and nutrition. The Expert Panel was selected and convened in accordance with the Food and Drug Administration (FDA)'s guidance for industry on "Best Practices for Convening a GRAS Panel"². Efforts were placed on identifying conflicts of interest or relevant "appearance issues" that could potentially bias the outcome of the deliberation of the Expert Panel and no such conflicts of interest or "appearance issues" were identified. The Expert Panel members received a reasonable honorarium as compensation for their time; the honoraria provided to the Expert Panel members were not contingent upon the outcome of their deliberations.

Discussion

¹ All three panelists have extensive technical backgrounds in the evaluation of food ingredient safety and in participating in deliberations of GRAS Expert Panels. Dr. Dzhivenka holds a Doctor of Veterinary Medicine degree from the University of Saskatchewan and is a Diplomate with the American Board of Toxicology. She has over 20 years' experience as a practicing veterinarian and 20 years of experience in research, medical and regulatory toxicology, and safety evaluation of food and animal feed additives and GRAS status presentation. K. Martin holds a Ph.D. in Chemistry with over 18 years of experience evaluating safety of food ingredients under FDA. Dr. Falk holds a Ph.D. in Biochemistry from Cornell University. He is an independent consultant with over 20 years of experience in reviewing food safety issues. GRAS reviews, and new safety ingredient evaluations at the US Science Research Office (USRO) and USRO Solutions.

² Available at: <https://www.fda.gov/oc/ohrt/best-practices-for-convening-gras-expert-panels> (last accessed February 28, 2022).

OraPharm's *W. cobarina* CMU is intended to provide a dietary source of *W. cobarina* CMU as a food ingredient in selected conventional foods including yogurt, frozen desserts (dairy, ice, sorbets and sherbets) and mixes, hard candy and chewing gum with an intended use level of 1×10^9 CFU per serving throughout the shelf life of the products. OraPharm suggests that the initial addition level of *W. cobarina* CMU in the products may be as high as 5.0×10^9 CFU per serving to allow for loss of viability over time and the intended use levels may vary by food category. Use in hard candy and chewing gum would require the highest average white use in frozen desserts and yogurt would likely be 5.0×10^9 CFU and 2.0×10^9 CFU per serving, respectively.

OraPharm has calculated the estimated daily intake using the proposed intended use levels and food intake of those foods as reported by National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2018 survey. From this calculation, the "all ages" 90th percentile estimated intake for *W. cobarina* CMU was determined to be 397 mg/day. Using the specification of not less than 1×10^9 CFU per gram, the EDI in terms of CFU per day is 3.97×10^8 . On a body weight basis, intake is 6.24 mg/kg bodyday, or 6.24×10^7 CFU/kg bodyday. These high intake scenarios are unlikely in that they assume that all of the foods consumed contain *W. cobarina* CMU at the highest amount.

The complete genome for OraPharm's *W. cobarina* CMU has been sequenced and deposited in GenBank under accession number CP013936. The Expert Panel reviewed the detailed characterization information provided including information on the initial source, taxonomy and identity information. Identity information provided included information on genomic characterization, ISS- rRNA alignment, average nucleotide identity, phenotypic characterization and strain specific identification analysis. The Expert Panel also reviewed the detailed manufacturing process section of the GRAS dossier including a review of the raw ingredients used and the specifications OraPharm has set for its *W. cobarina* CMU. OraPharm has set physical and chemical parameter specifications for its *W. cobarina* CMU and has shown that the manufacturing process can produce a consistent product by supplying the results from the analysis of five non-consecutive lots. OraPharm has also supplied documentation that the substances used in the manufacturing process are fit for the intended purpose.

The Expert Panel considered several issues regarding the safety of OraPharm's *W. cobarina* CMU. Bacteria in the *Weissella* genus are commonly found in fermented foods. OraPharm's *W. cobarina* CMU is registered as a safe raw material by the Korea Food and Drug Administration under code number A1006800³ and is found in several products in Korea. According to OraPharm, the available commercialized products provide a daily intake of *W. cobarina* CMU of 1×10^9 CFU to 2.4×10^{10} CFU per day in tablet or sachet form, and to date, they state that no reports of adverse reactions from distribution and sales have been received. *W. cobarina* CMU has been assessed for antibiotic resistance using antibiotic susceptibility testing and genomic assessment for antibiotic resistance genes. *W. cobarina* CMU has also been evaluated for its ability to produce antimicrobial substances which are important in human or veterinary medicine and that it will not alter the normal microflora in the organism consuming the *W. cobarina* CMU. The result of the testing demonstrates that *W. cobarina* CMU will not have a negative impact on the normal flora. OraPharm assessed the virulence of its *W. cobarina* CMU, the results of which did not raise any concerns with the Expert Panel. OraPharm also performed analyses of three representative samples of *W. cobarina* CMU for the ability to produce biogenic amines, using three methods and no biogenic amines were identified. The Expert Panel reviewed additional safety assessments conducted for *W. cobarina* CMU as outlined in the dossier and the Panel had no concerns regarding the safety information in the dossier.

The Expert Panel also reviewed the results of GLP compliant studies conducted with *W. cobarina* CMU including multiple GLP compliant studies for genotoxicity (OECD Guideline studies 471, 473 and 474) and an OECD Guideline 408 90-day repeat dose study in rats. The Panel concurs with OraPharm's conclusions that the NOAEL from the repeat dose study was the highest dose tested (5000 mg/kg bodyday) and that there was no evidence of mutagenicity or carcinogenicity.

The Expert Panel considered the published animal studies and clinical trials as key evidence. The Expert Panel considers NOAELs derived from animal studies are not limiting and that human data from clinical studies and commercially available products should be taken into consideration when setting safe intake limits. The Expert Panel reviewed the results of six randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trials administering 8×10^9 to 1×10^{10} CFU *W. cobarina* CMU daily for 4 to 8 weeks for a total of 322 patient-days exposure without the report of adverse events. It is also aware that various products containing *W. cobarina* CMU have been sold since 2017 and that no adverse events were reported after sale of over 189,000 units of products providing a daily intake of 1×10^9 CFU to 2.4×10^{10} CFU.

Conclusion

A compelling case can be made that scientific consensus exists regarding the safety of OraPharm's *W. cobarina* CMU which is intended to provide a dietary source of *W. cobarina* CMU as a food ingredient in selected conventional foods. The Expert Panel concludes that there is sufficient evidence to support the safety of OraPharm's *W. cobarina* CMU given the following conditions:

- *W. cobarina* CMU continues to meet the designated specifications;
- The proposed intended use and use levels do not change, and
- *W. cobarina* CMU continues to be produced in accordance with Current Good Manufacturing Practices

The Expert Panel has critically reviewed the information provided by OraPharm, Inc., as well as publicly available published information obtained from peer-reviewed journals as well as other assessments by well-respected international regulatory bodies.

The Expert Panel unanimously concludes that the proposed uses of OraPharm's *W. cobarina* CMU, manufactured under cGMP standards, meets the FDA definition of safety in that there is "reasonable certainty of no harm under the intended conditions of use" as described herein, and that OraPharm's *W. cobarina* CMU is generally recognized as safe (GRAS).

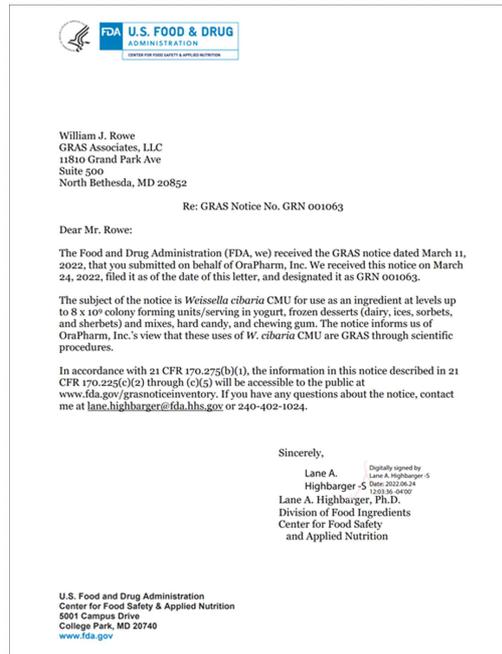
It is also our opinion that other qualified and competent scientists reviewing the same publicly available toxicological and safety information would reach the same conclusion. Therefore, we have also concluded that OraPharm's *W. cobarina* CMU, when used as described in this dossier, is GRAS based on scientific procedures.

Margita Dzhivenka, DVM, DABT
Chair

Robert Martin, PhD
Michael Falk, PhD

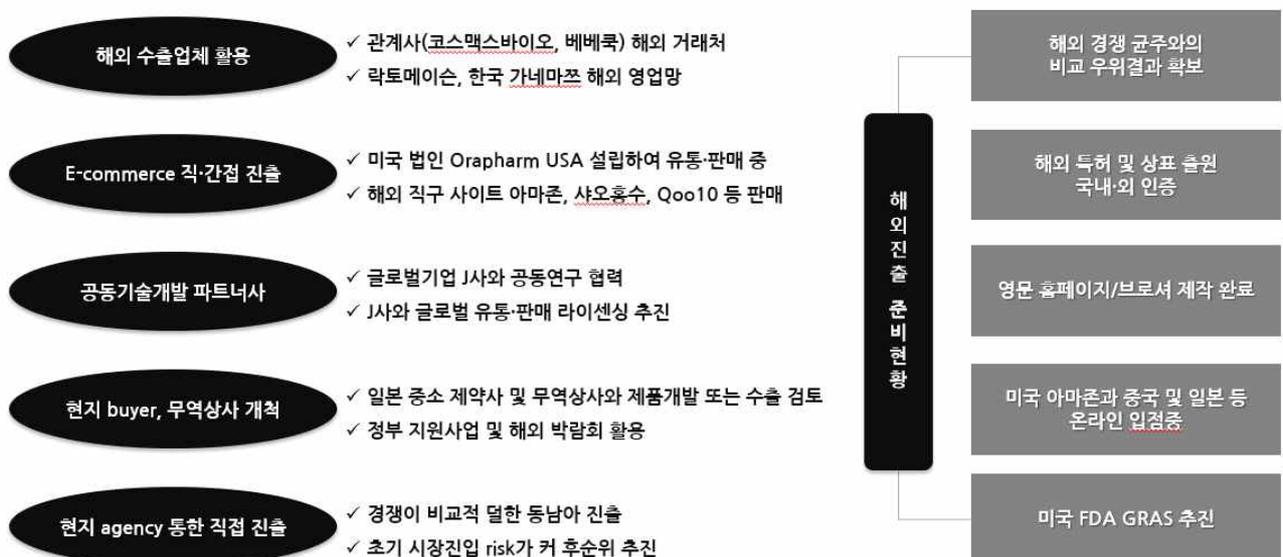
END

- 2022년 3월 24일 미국 FDA GRAS 신청 후 FDA에서 사전 검토 후 접수 Letter 받은 상태이며 (GRN number 001063), 180일간의 FDA 검토 완료 후 ‘FDA has no question’ 결과 통보 받으면 GRAS 등재될 예정임.



② 일본 시장 진출을 위한 상표 등록 완료

권리	등록 국가	출원번호 (출원일)	등록번호 (등록일)	상표명	상품류	갱신등록 마감일
상표	일본	JP 2021-141330 (2021.11.12)	JP 6575816 (2022.06.22)	OraTicx	제01류 제05류 제29류	<u>2027.06.22</u>



(2) 정량적 연구개발성과

< 정량적 연구개발성과표 >

(단위 : 건, 천원)

성과지표명	연도	1단계 (2020.4~2022.6)	계	가중치 (%)	
전담기관 등록·기탁 지표 ¹⁾	논문 (SCIE)	목표(단계별)	1	1	-
		실적(누적)	5	5	
	논문 (Impact Factor)	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	23.412	23.412	
	특허출원	목표(단계별)	1	1	10
		실적(누적)	6	6	10
	특허등록	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	1	1	
	상표출원	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	4	4	
	상표등록	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	2	2	
	학술발표	목표(단계별)	3	3	5
		실적(누적)	3	3	5
연구개발과제 특성 반영 지표 ²⁾	기술이전	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	1	1	
	제품화	목표(단계별)	2	2	25
		실적(누적)	4	4	25
	매출액	목표(단계별)	90,000	90,000	10
		실적(누적)	58,000	58,000	6.4
	수출액	목표(단계별)	-	-	-
		실적(누적)	25,000	25,000	
	고용창출	목표(단계별)	7	7	30
		실적(누적)	7	7	30
	인력양성 (석사1, 박사1)	목표(단계별)	1	1	10
		실적(누적)	2	2	10
	홍보	목표(단계별)	2	2	10
		실적(누적)	109	109	10
계	목표(단계별)	90,170	90,170	100	
	실적(누적)	83,170	83,170	96.4	

* 1) 전담기관 등록·기탁 지표: 논문[에스시아이 Expanded(SCIE), 비SCIE, 평균Impact Factor(IF)], 특허, 보고서원문, 연구시설·장비, 기술요약정보, 저작권(소프트웨어, 서적 등), 생명자원(생명정보, 생물자원), 표준화(국내, 국제), 화합물, 신물질 등을 말하며, 논문, 학술발표, 특허의 경우 목표 대비 실적은 기재하지 않아도 됩니다.

* 2) 연구개발과제 특성 반영 지표: 기술실시(이전), 기술료, 사업화(투자실적, 제품화, 매출액, 수출액, 고용창출, 고용효과, 투자유치), 비용 절감, 기술(제품)인증, 시제품 제작 및 인증, 신기술지정, 무역수지개선, 경제적 파급효과, 산업지원(기술지도), 교육지도, 인력양성(전문 연구인력, 산업연구인력, 졸업자수, 취업, 연수프로그램 등), 법령 반영, 정책활용, 실제 기준 반영, 타 연구개발사업에의 활용, 기술무역, 홍보(전시), 국제화 협력, 포상 및 수상, 기타 연구개발 활용 중 선택하여 기재합니다 (연구개발과제 특성별로 고유한 성과지표를 추가할 수 있습니다).

< 연구개발성과 성능지표 >

평가 항목 (주요성능 ¹⁾)		단위	전체 항목에서 차지하는 비중 ²⁾ (%)	세계 최고		연구개발 전 국내 성능수준	연구개발 목표치	목표설정 근거
				보유국/보유기관	성능수준	성능수준	1단계 (2020.4~2022.6)	
1	인후염 원인균에 대한 oral probiotics의 항균 및 항바이오피름 능력 확인	%	15	뉴질랜드/BLIS Technologies	85	-	80 이상	SCIE급 논문
2	Oral probiotics의 상기도 원인 바이러스에 대한 항바이러스 능력 확인	%	10	-	-	-	99 이상	SCIE급 논문
3	인체적용연구를 통한 구강점막 면역력 개선	변화량	10	-	-	-	대조군 대비 유의한 증가	인체적용 시험 보고서
4	Oral probiotics에 대한 OECD 기준 동물독성 시험 평가	적부	15	-	안전성 확인	-	적합 (안전성 확인)	SCIE급 논문
5	Oral probiotics에 대한 구강점막자극성 , 피부감작성성 동물 평가	적부	10	-	안전성 확인	-	적합 (안전성 확인)	GLP 기관 시험 보고서
6	키즈용 구강유산균 제품 상품화	건	15	-	-	-	1 x 10 ⁸ CFU 이상/g	시제품 확인
7	프로바이오틱스 생균 치약 시제품 개발	건	10	일본/와카모토 제약	1 x 10 ⁶ CFU 이상/g	-	1 x 10 ⁸ CFU 이상/g	시제품 확인
8	Oral probiotics의 FDA GRAS 신청 완료	건	15	뉴질랜드/BLIS Technologies	FDA GRAS	-	FDA GRAS 신청 완료	GRN Number

* 1」 정밀도, 인장강도, 내충격성, 작동전압, 응답시간 등 기술적 성능판단기준이 되는 것을 의미합니다.

* 2」 비중은 각 구성성능 사양의 최종목표에 대한 상대적 중요도를 말하며 합계는 100%이어야 합니다.

(3) 세부 정량적 연구개발성과

[과학적 성과]

□ 논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율
1	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the acidogenic potential of dental biofilms through a tablet containing <i>Weissella cibaria</i> CMU	Int J Environ Res Public Health	강미선	18	스위스	MDPI	SCIE	2021.04.28	1660-4601	100%
2	Antimicrobial and antibiofilm activities of <i>Weissella cibaria</i> against pathogens of upper respiratory tract infections	Microorganisms	여지은	9	스위스	MDPI	SCIE	2021.05.30	2076-2607	100%
3	In vitro evaluation of the effect of oral probiotic <i>Weissella cibaria</i> on the formation of multi-species oral biofilms on dental implant surfaces	Microorganisms	강미선	9	스위스	MDPI	SCIE	2021.11.30	2076-2607	100%
4	Toxicological and safety evaluations of <i>Weissella cibaria</i> strain CMU in animal toxicity and genotoxicity	Toxicol Res	Laurie C. Dolan	38	스위스	Springer Nature	SCIE	2022.01.04	293-310	100%
5	In vitro inactivation of respiratory viruses and rotavirus by the oral probiotic strain <i>Weissella cibaria</i> CMS1	Probiotics Antimicrob Proetins	강미선	14	스위스	Springer Nature	SCIE	2022.05.10	2049-3630	100%

□ 국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	구강세균관리포럼	강미선	2022. 03. 05	일산 사과나무 치과병원	대한민국
2	2022 한국식품과학회	박근영, 강미선, 한희승, 김성태	2022. 07. 07	부산 벅스코 전시홀	대한민국
3	2022 한국식품과학회	박근영, 강미선	2022. 07. 07	부산 벅스코 전시홀	대한민국

[기술적 성과]

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

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	상표 오라틱스	대한민국	㈜오라팜	20.10.30	40-2020-0193852				100%		
2	상표 임플란틱스	대한민국	㈜오라팜	20.10.30	40-2020-0193875				100%		
3	상표 오라팜	대한민국	㈜오라팜	20.11.02	40-2020-0195078				100%		
4	상표 OraTicx	일본	㈜오라팜	21.11.12	JP 2021-141330				100%		
5	상표 오라틱스	대한민국				㈜오라팜	21.11.25	40-1803441	100%	Y	
6	상표 OraTicx	일본				㈜오라팜	22.06.22	JP 6575816	100%	Y	
7	치조골 손실 예방 또는 개선용 프로바이오틱 미생물 생균제제	대한민국	㈜오라팜	20.11.12	10-2020-0151069				100%		
8	임플란트 주위점막염 예방 및 치료 조성물	대한민국	㈜오라팜	21.03.09	10-2021-0031077				100%		
9	급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	대한민국	㈜오라팜	21.03.09	10-2021-0031076				100%		
10	상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	대한민국	㈜오라팜	21.03.09	10-2021-0031075				100%		
11	웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	대한민국	㈜오라팜	21.04.13	10-2021-0047732				100%		
12	웨이셀라 사이베리아 씨엠유 또는 웨이셀라 사이베리아 씨엠에스원 유산균을 유효성분으로 포함하는 호흡기질환의 예방 및 치료용 조성물	대한민국	㈜오라팜	21.11.29	10-2021-0167236				100%		
13	웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	대한민국				㈜오라팜	21.11.30	10-2335087	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
4	√									
5	√									

□ 기술 및 제품 인증

번호	인증 분야	인증 기관	인증 내용		인증 획득일	국가명
			인증명	인증 번호		
1	수출관련인증	GRAS Expert Panel	Self-Affirmed GRAS		2022.03.11	미국
2	수출관련인증	FDA	GRAS	GRN Notice No. GRN 001063	2022.03.24. (신청일)	미국

[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	오라틱스 키즈	2021.11.01	(주)코스맥스바이오		제품 개발	4개월		
2	오라팜프레쉬치약	2021.09.28	(주)바이오에스텍		제품 개발	1년		

□ 기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황
1	자체실시	인후염 예방·개선 구강유산균 제품	(주)오라팜	2021.11.2		

* 내부 자금, 신용 대출, 담보 대출, 투자 유치, 기타 등

□ 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	신제품 개발	국내	인후염 예방 및 개선 구강유산균 제품 상품화	오라틱스 키즈	(주)오라팜	33,349		2022	10년
2	자기실시	신제품 제발	국외	인후염 예방 및 개선 구강유산균 제품 상품화	OraTicx Kids	(주)오라팜		25,278	2022	10년

* 1) 기술이전 또는 자기실시

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

* 3) 국내 또는 국외

□ 매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(달러)		
인후염 예방 및 개선 구강유산균 제품 상품화	2022	33,349	25,278	58,627	
합계		33,349	25,278	58,627	

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)			합계
			2020년	2021년	2022년 6월	
1	인후염 예방 및 개선 구강유산균 제품 상품화	(주)오라팜	3	3	1	7
합계			3	3	1	7

□ 고용 효과

구분			고용 효과(명)	
고용 효과	개발 전	연구인력	3	
		생산인력	6	
	개발 후	연구인력	5	
		생산인력	11	

[사회적 성과]

□ 전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황										
			학위별				성별		지역별				
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타
1	석사학위 취득	2021		1				1	1				
2	박사학위 수료	2021	1					1	1				

□ 홍보 실적

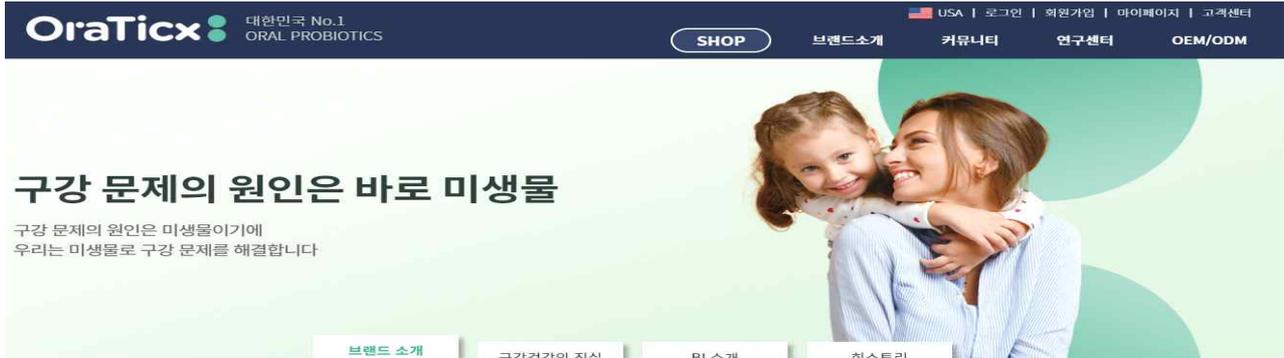
번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	중앙일간지	디지털타임스	구강유산균 1등 브랜드 오라팜, 코로나 19 극복 위한 기부 동참	2020.06.01
2	중앙일간지	한국일보	'입 냄새 주범'입 속 세균, 구강유산균이 제압한다.	2020.08.15
3	중앙일간지	헬스조선	입냄새 잇몸병 원인'세균'...구강 유산균으로 관리 가능	2020.08.17
4	중앙일간지	중앙일보	마스크 속 입 냄새와 입 속 세균, 이제 유산균으로 잡는다	2020.08.19
5	Internet/PC통신	데일리팝	100억마리 입속 세균 질환 예방 '구강 유산균'주목	2020.08.27
6	중앙일간지	일간스포츠	유산균이 구강 건강 돕는다?	2020.09.01
7	중앙일간지	한국일보	바이오기업 오라팜, 구강 유산균 제품 출시	2020.09.07
8	중앙일간지	서울경제	임플란트 환자에게 필수...오라팜, 구강유산균 오라덴티 출시	2020.09.07
9	지방일간지	부산일보	오라팜, 잇몸 건강을 위한 구강유산균 '오라덴티' 판매	2020.09.07
10	중앙일간지	중앙일보	[경제 브리핑]오라팜, 녹여 먹는 구강유산균 '오라덴티' 출시	2020.09.07
11	중앙일간지	이데일리	오라팜, 살아있는 구강 유산균 '오라덴티' 선봬	2020.09.07
12	중앙일간지	헬스조선	오라팜, 잇몸 건강을 위한 구강유산균 '오라덴티' 판매	2020.09.08
13	중앙일간지	세계일보	(주)오라팜 잇몸 건강을 위한 구강유산균 '오라덴티' 선봬	2020.09.08
14	중앙일간지	내일신문	입안 건강 돕는 생유산균 첫선	2020.09.08
15	중앙일간지	조선일보	유산균으로 입속 유해균 잡아요	2020.09.09
16	중앙일간지	스포츠서울	오라팜, 잇몸 건강 위한 구강유산균 '오라덴티' 판매	2020.09.09
17	중앙일간지	스포츠동아	오라팜, 구강유산균 '오라덴티' 출시	2020.09.09
18	중앙일간지	매일경제	[신제품] 오라팜 '오라덴티', 구강 유산균 한 알로 입안 유해균 잡는다	2020.09.10
19	Internet/PC통신	Dr. Bicuspid.com	Is a probiotic the key to better oral health?	2020.09.11
20	중앙일간지	문화일보	(주)오라팜, 구강 유산균 '오라덴티'출시	2020.09.14
21	중앙일간지	세계일보	입속 유산균, 치주질환 등 줄여 잇몸 건강에 도움 돼	2020.09.17
22	중앙일간지	아주경제	마스크 속 구강건강, 유산균으로 챙긴다	2020.09.18
23	주간잡지	이코노미리뷰	오라팜 '잇몸병·입 냄새 원인은 세균'...유산균으로 관리	2020.09.23
24	중앙전문지	치과신문	[특집]구강 프로바이오틱스를 말하다 - ③오라팜 '오라덴티·그린브레스'	2020.09.28
25	중앙전문지	치과신문	치과치료, 프로바이오틱스로 패러다임 전환 기대	2020.09.28
26	중앙전문지	치과신문	입 속 건강부터 전신건강까지 지키는 구강 프로바이오틱스	2020.10.06
27	중앙전문지	치과신문	오라팜, 구강유산균 '그린브레스'에 관심	2020.12.01
28	지방일간지	부산일보	구강유산균 전문 '오라팜', 인터넷 쇼핑몰 오픈	2020.12.01
29	중앙일간지	아주경제	구강유산균 전문기업 '오라팜', 인터넷 쇼핑몰 오픈	2020.12.10
30	중앙일간지	스포츠서울	오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈..."新 구강관리 패러다임 제시"	2020.12.10
31	중앙일간지	스포츠동아	구강유산균 전문기업 '오라팜', 인터넷 직영 쇼핑몰 오픈	2020.12.10
32	Internet/PC통신	뉴데일리경제	[Daily New식품] 오뚜기, 남양유업, 롯데리아 外 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈	2020.12.11
33	중앙일간지	문화일보	구강유산균 전문기업 오라팜, 직영 쇼핑몰 문 열어	2020.12.11
34	중앙일간지	중앙일보	'구강 유산균' 테마로 한 인터넷 쇼핑몰 등장	2020.12.11
35	Internet/PC통신	팍스넷뉴스	오비맥주 '카스 0.0', 출시 초반 판매돌풍 外 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈	2020.12.11
36	중앙일간지	경향비즈	구강유산균 전문기업 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈	2020.12.13
37	중앙일간지	헬스조선	"구강유산균, 노인의 입속 건강 개선"	2020.12.29
38	중앙일간지	머니투데이	'구강유산균'오라팜, 호주 시장 진출..미국 수출도 추진	2021.07.21
39	중앙일간지	한국일보	구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방한다	2021.12.17
40	중앙전문지	치과신문	구강유산균, 임플란트 주위염 예방 기대	2021.12.17

41	중앙일간지	이투데이	오라팜 "구강유산균 섭취, 삶의 질 개선에 긍정적 영향"--연구결과 공개	2021.02.02
42	중앙일간지	스포츠서울	오라팜.강원대 "구강유산균, 구강건강에 유의미한 영향"	2021.02.02
43	중앙일간지	헬스조선	"구강유산균, 입 냄새 줄여 삶의 질 높여"	2021.02.03
44	중앙전문지	치과신문	구강유산균, 구강건강에 영향 확인	2021.02.05
45	중앙일간지	내일신문	코로나에 '구강유산균' 관심 급증	2021.03.10
46	Internet/PC통신	잡스엔	마스크 쓰면서 알게된 내 입 냄새, 이것으로 잡았습니다.	2021.04.21
47	중앙전문지	중앙일보	"입냄새 잡아주는 유산균 개발..올해 미 중 일 진출"	2021.05.11
48	외국홍보	중앙데일리	Orapharm's oral prrobiotics do wonders for the mouth	2021.05.14
49	주간잡지	이코노믹리뷰	오라팜"구강유산균 시험관 실험서 상기도감염병원균 억제효과"	2021.06.02
50	중앙일간지	이투데이	오라팜"구강유산균, 상기도 감염 주요 병원균 억제"..연구결과 국제학술지 발표	2021.06.02
51	중앙일간지	한국경제	오라팜 구강유산균, 감기 후두염 등 치료 가능성 확인	2021.06.02
52	중앙일간지	메트로신문	오라팜"구강유산균, 감기에방치료에 효과"국제 학술지 소개	2021.06.02
53	기타	뉴시스	오라팜 "구강유산균 시험관 실험서 상기도 감염 병원균 억제"	2021.06.02
54	중앙일간지	헬스조선	"구강유산균, 상기도 감염 병원균 억제"	2021.06.02
55	중앙일간지	스포츠서울	구강유산균 전문기업 오라팜 "구강유산균, 상기도 감염 주요 병원균 억제"	2021.06.02
56	중앙일간지	한스경제	구강유산균 오라팜, "구강유산균, 상기도 감염 주요 병원균 억제시킨다"	2021.06.02
57	기타	뉴시스	'구강 코 여성' 유산균도 있다..국내시장 '춘추전국'	2021.06.03
58	중앙일간지	세계일보	"구강유산균, 코 인두 목구멍 등 상기도 감염 병원균 억제"	2021.06.03
59	주간잡지	이코노믹리뷰	오라팜, '구강유산균'상기도감염억제..성장 가속화	2021.06.07
60	중앙전문지	코메디닷컴	구강유산균, 입 코 감염병원균 억제(연구)	2021.06.08
61	중앙일간지	한국일보	"구강유산균, 상기도 감염 병원균 억제"	2021.06.09
62	중앙일간지	동아일보	'구강유산균, 감기 예방에 효과' 연구 결과 나와	2021.06.09
63	중앙전문지	치과신문	오라팜 구강유산균, 상기도 감염 병원균 억제관련 연구결과 논문 국제 학술지 게재	2021.06.10
64	기타	뉴시스	오라팜 "호주에 구강유산균 수출"	2021.07.21
65	중앙일간지	메트로신문	오라팜 구강유산균 호주 수출..미,중까지 글로벌 진출 본격화	2021.07.21
66	중앙일간지	파이낸셜뉴스	오라팜, 호주 유산균 시장 진출	2021.07.21
67	중앙일간지	이투데이	오라팜 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 SCIE급 학술지 소개	2021.12.13
68	주간잡지	이코노믹리뷰	오라팜, 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방	2021.12.13
69	중앙일간지	머니투데이	구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방한다	2021.12.13
70	중앙일간지	이데일리	오라팜 구강유산균, 임플란트 주위점막염을 예방에 도움	2021.12.13
71	중앙일간지	헤럴드경제	구강유산균, 임플란트 이후 주위점막염증 예방	2021.12.13
72	중앙전문지	코메디닷컴	구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 (연구)	2021.12.13
73	중앙일간지	에너지경제	구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 (연구)	2021.12.13
74	중앙일간지	헬스조선	구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 (연구)	2022.01.03
75	중앙일간지	매일경제	오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득	2022.01.03
76	중앙일간지	서울경제	오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득	2022.01.04
77	중앙전문지	치과신문	오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득	2022.01.06
78	중앙일간지	이데일리	오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시	2022.02.28
79	중앙일간지	이투데이	오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시	2022.02.28
80	중앙일간지	헬스조선	오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시	2022.02.28
81	지방일간지	부산일보	오라팜, 어린이 구강·장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시	2022.02.28

82	중앙일간지	매일일보	오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시	2022.02.28
83	중앙일간지	내일신문	오라팜, 어린이 구강유산균시장 진출	2022.03.02
84	중앙전문지	치과신문	오라팜, 어린이용 '오라틱스 키즈' 출시	2022.03.03
85	중앙일간지	매일경제	[푸드] 오라팜, 어린이 구강·장 면역 더 강하게...올인원 유산균 '오라틱스 키즈'	2022.03.10
86	중앙일간지	헬스조선	오라팜, 구강유산균 글로벌브랜드 '오라틱스' 론칭	2022.03.15
87	중앙일간지	헤럴드경제	오라팜, 구강유산균 글로벌브랜드 '오라틱스' 론칭	2022.03.15
88	중앙일간지	스포츠조선	CJ웰케어, (주)오라팜과 '구강유산균 연구 및 제품 개발을 위한 사업 협력' 체결	2022.03.23
89	중앙일간지	헬스조선	오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인	2022.04.21
90	중앙일간지	한국경제	오라팜, 구강유산균 균주 美 '자체검증 GRAS' 취득	2022.04.21
91	중앙일간지	에너지경제	오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인	2022.04.21
92	중앙일간지	내일신문	구강유산균 오라팜, 해외진출 청신호	2022.04.21
93	중앙일간지	농업경제신문	오라팜, 구강유산균 원료 美 '자체검증 GRAS' 승인	2022.04.21
94	중앙일간지	스포츠동아	오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인	2022.04.21
95	중앙일간지	매일경제	오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인	2022.04.21
96	중앙전문지	약사공론	오라팜 구강유산균 'oraCMU' GRAS 승인	2022.04.26
97	중앙전문지	치과신문	오라팜, 구강유산균 '미국 GRAS' 승인	2022.05.02
98	중앙일간지	아이티조선	오라팜 '구강유산균', 호흡기·로타 바이러스 억제효과 확인	2022.05.17
99	중앙일간지	헬스조선	오라팜 구강유산균, 호흡기 바이러스 억제 효과 확인	2022.05.17
100	중앙일간지	농업경제신문	구강유산균, 호흡기 바이러스·로타바이러스 억제효과 확인	2022.05.17
101	중앙일간지	서울신문	오라팜, 구강유산균 항바이러스 효과 국제 학술지에 소개	2022.05.17
102	중앙전문지	약사공론	구강유산균 '호흡기·장 감염 바이러스 억제' 확인	2022.05.18
103	중앙전문지	치과신문	구강유산균, 호흡기 및 장 감염 바이러스 억제 확인	2022.05.23
104	중앙일간지	매일일보	오라팜, 구강유산균 브랜드 '오라틱스' 이마트 입점	2022.05.24
105	중앙일간지	헬스조선	오라팜의 구강유산균 브랜드 오라틱스, 이마트 입점	2022.05.24
106	중앙일간지	매일경제	오라팜 구강유산균 브랜드 '오라틱스' 이마트매장 입점	2022.05.26
107	중앙전문지	치과신문	오라팜, 구강유산균 '오라틱스' 이마트 입점	2022.05.30
108	중앙일간지	스포츠서울	[SS인터뷰] 윤은섭 오라팜 대표 "구강유산균 부문에서 세계 1등을 차지하겠다"	2022.06.20
109	중앙일간지	내일신문	[기고] 구강 미생물과 구강 유산균	2022.06.30

[그 밖의 성과]

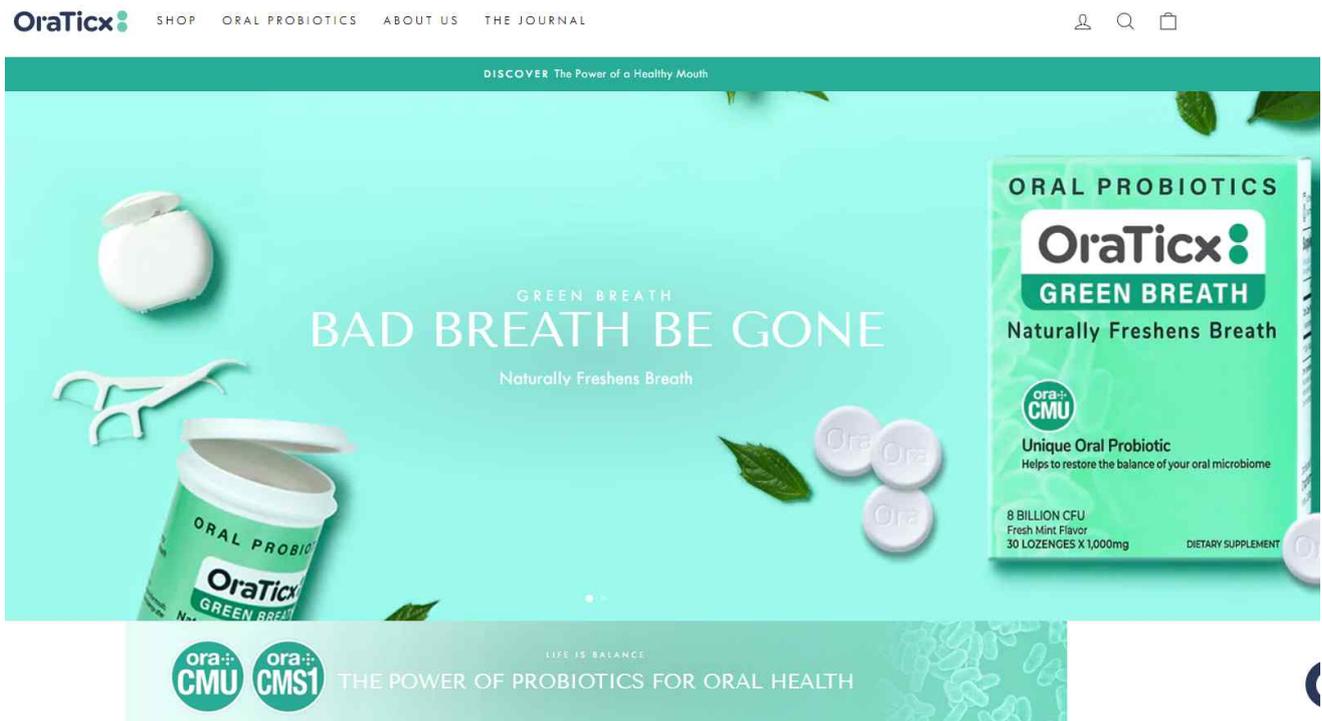
□ 오라틱스 브랜드 네임 강화를 위한 자사몰 리뉴얼



대한민국 1등 구강유산균 오라틱스

프로바이오틱스 연구가 활발하지 않던 1997년 오라틱스는 대한민국 최초로 구강유산균 연구를 시작했습니다.

□ 영문 홈페이지 신규 구축



□ 오라티스 키즈 출시에 의한 리플렛 및 소책자 리뉴얼

한국 특허
10-0605992
10-1921309
10-2208731

미국 특허
US 7250162 B2

www.oralb.com
oraticx.com

오라티스만의 특별한 슬루션,
구강유산균으로 시작하는
진짜 구강관리!

**오라티스
그린브레스**

깨끗한 숨결을 위한 하루 한알 습관

- 지긋지긋한 입냄새로 고민하고 있다면
- 아침 입 속 텅텅할 때문에 불쾌하다면
- 사람들이ques 대하에 자신감을 갖고 싶다면

**오라티스
엔티**

행복한 인생을 위한 건강한 습관

- 잇몸이 자주 불편하고 아프다면
- 조금만 칫솔해도 입안이 핏이 괴롭다면
- 임플란트, 틀니, 교정기를 사용하고 있다면

**오라티스
키즈**

구강미생물과 자연 유산균

- 잇몸살이 서론 아이, 충치가 걱정된다면
- 아이 입에서 특이한 냄새가 난다면
- 입, 구강, 면역을 한번에 챙겨주고 싶다면

【주】오라티스
Tel. 1644-3914
서울시 상동구 연무장길 19-16
블루스몬타워 905호

OraTicx

대한민국 1등 구강유산균

유산균 연구 26년, 오라티스
특히 구강유산균의 놀라운 힘!

ora:CMU ora:CMS1



유산균연구

OraTicx

**World best
oral care
probiotics**

프로바이오틱스 연구가
활발하지 않던 1997년
오라티스는 대한민국 최초로
구강유산균 연구를 시작했습니다.
건강한 어린이 구강에서 유래된
진짜 구강유산균 오라티스는
결과로 그 효과를 증명합니다.



구강미생물의 균형과 공존, OraTicx

**여러분의 구강건강
구강미생물의 균형과 공존이
정답입니다.**

우리 입안에는 유익균, 유해균, 기회균 등 700여 종의 미생물이 서로 균형을 이루며 살고 있습니다. 그런데 이 균형이 깨지면 각종 유해균을 방어가 어려워져 입안 건강을 해칠뿐 아니라, 유해균과 그 독소가 잇몸 염증을 유발하고 혈관을 타고 전신을 돌아 지레, 조산, 심혈관질환 등 전신질환을 일으키는 것으로 알려져 있습니다.

구강미생물의
균형과 공존을 위한 유일한 방법은
유익균인 구강유산균을 섭취하는 것입니다.

입안에 정착한 구강유산균이
무너진 구강미생물 균형을 회복시켜
근본적이고 지속적으로 구강건강을 지켜드립니다.



OraTicx

OraTicx는 oral microbiome 분야 연구 이어온
대한민국 최초의 oral care probiotics 전문기업입니다.

□ 인스타그램 회사 공식 계정 오픈



□ 사회 공헌 활동

- 코로나 19 극복을 위한 기부 동참 (2020.06.01)



구강유산균 1등 브랜드 오라팜, 코로나19 극복 위한 기부 동참

- 저출산·고령사회 대응 건강증진 위한 업무 협약 (2022.05.16)



▲(좌) 인구보건복지협회 박정미 과장, 이은화 본부장, 오라팜 윤은섭 대표, 김종태 본부장, 윤미옥 이사 / 제공=오라팜

□ 박람회 참가

- 맞춤형 인재 채용을 위해 2021 바이오헬스 일자리 박람회 참가하여 회사 소개함 (2021.09.15)

2021 바이오헬스 일자리박람회
오라팜의 구강유산균

Our Oral Care Probiotics
6가지 복합 작용기전

- 1. 공동생김 작용**
자사 구강유산균은 유해균의 특정 부위를 인위적으로 점유하여 유해균의 증식을 억제하고, 자사 유해균의 구강상처에도 자사 유해균에 부착하는 기능을 하고 쉽게 제거되도록 합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231
- 2. 물러가 원인**
유해균을 상감함으로써 물러가게 원인이 되는 염증을 유발을 예방하며, 자사 구강유산균이 함께 존재하면 이 세균을 제거 시키지 못함
(자사, 물러가 예방) 하게 합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231
- 3. 항균물질 분비**
자사 구강유산균의 발효 작용을 하는 유산균은, 유산, 락톤, 락타이드 등으로 인해 세균 균사까지 구제, 구강유산균의 생장을 억제합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231
- 4. 유해균과 경쟁적 부착**
자사 구강유산균은 구제, 구강유산균이 유산균에 의해 점유하는 것을 방해하여 자사 구강유산균의 부착을 억제합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231
- 5. 위장성 완화작용**
생성 유전자 발현 및 효소 작용 억제
위장성 완화작용을 유도하는 유산균은, Lactobacillus acidophilus와 같은 유산균에 의해 유산균의 생장을 억제합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231
- 6. 세포 내 염색유형물질 생성 억제**
OraPharm+는 구강 유해균에 의해 유도되는 염색유형물질 (ROS, NO, CO, NO2)을 생성하는 유산균 발효를 억제합니다.
▶ 2021년 특허: 202012632330, 2021-1231

→ 단일 기전이 아닌 6가지 기전이 복합적으로 작용해 구강질환에 효율적·효과적으로 적용

(주)오라팜
강미선 박사

2021 바이오헬스 일자리박람회

□ 건강기능식품 기능성 ‘호흡기 건강에 도움을 줄 수 있음’ 개별인정 신청을 위한 기반 마련

- 식약처 건강기능식품 기능성 평가 가이드에 따라 수행한 천식유발 마우스모델을 통해 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®] 이 알레르기성 염증에 효능이 있음을 확인하였으며, SCIE급 저널인 Medicina에 논문 투고중임
- 추후 clinical study를 통해서 임상적 효능이 검증되면 건기식 개별인정 신청 추진 계획중임

□ 기타 미국, 중국에 다수 상표 출원

순	국가	상태	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	미국	출원	97073270	2021-10-13	ORAPHARM
2	미국	출원	97090699	2021-10-25	ORATICX
3	미국	출원	97090694	2021-10-25	PetBiome
4	미국	출원	97150962	2021-12-01	OraTicx Green Breath
5	중국	출원	61537374	2021-12-20	OraPharm
6	중국	출원	61662257	2021-12-24	欧拉潘
7	중국	출원	61669210	2021-12-24	OraPharm
8	중국	출원	61672222	2021-12-24	欧拉潘
9	중국	출원	61673996	2021-12-24	欧拉潘
10	중국	출원	61677890	2021-12-24	OraPharm
11	중국	출원	61678244	2021-12-24	欧拉口舒
12	중국	출원	61682477	2021-12-24	可琳呼吸

나. 목표달성 수준

순	추진 목표	달성 내용	달성도(%)
1	In vitro에서 인후염 원인에 대한 효능 규명	○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i> 에 대한 항균력 확인	100
		○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i> 에 대한 항바이오필름 효과 확인	100
		○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i> 에 대한 바이오필름 제거능 확인	100
		○ In vitro에서 염증억제 및 조절 기전 규명	100
		○ In vitro에서 <i>S. pyogenes</i> 에 대한 세포부착 억제력 확인	100
		○ In vitro에서 상기도 원인 바이러스에 대한 항바이러스 활성 확인	100
		○ 관련연구 SCIE급 논문 게재 완료	100
		○ 관련연구 특허 출원 및 등록 완료	100
2	OECD 기준 동물 독성 평가 및 치약류 안전성 평가	○ OECD 기준의 동물독성 시험 (단회 경구 투여, 2주 반복 경구투여, 13주 반복투여, 복귀돌연변이시험, 체내 소핵시험, 체외 염색체 이상시험) 결과, 안전성 확인	100
		○ 구강점막 자극성, 피부감작성 시험 결과, 안전성 확인	100
		○ 관련연구 SCIE급 논문 게재 완료	100
3	인체적용시험을 통한 상기도 감염 예방 효능 규명	○ 인체적용시험 90명 대상, 12주 섭취, Randomized, double-blind, placebo-controlled study 수행 완료	100
		○ 시험군에서 대조군 대비 타액 IgA 유의적 증가 확인	100
		○ 시험군에서 대조군 대비 구강점막세포 TNF- α 유의적 감소 확인	100
		○ 시험군 섭취 전 후 oral microbiome 분석결과, 유의한 변화 확인	100
		○ 안전성 평가 결과, 이상반응 없었으며 임상병리검사, 활력징후 등 모두 정상범위로서 안전성 확인	100
4	인후염 예방용 제품의 제형 개발 및 상품화	○ 어린이 기호도 및 안정성 등을 고려한 키즈 제품 개발 완료	100
		○ 오라틱스 키즈 제품 상품화 2건 (국내용, 수출용) 완료	100
		○ 온라인 (자사몰, 네이버 스마트스토어, 쿠팡 등) 및 미국 아마존에서 판매중으로서, 매출액 발생	100
		○ 마케팅 활성화를 위해 중앙일간지, 중앙전문지 등 109건 보도자료 배포	100
		○ <i>W. cibaria</i> 생유산균 함유 치약 시제품 개발 완료	100
		○ 관련연구 상표 출원 및 등록 완료	100
		○ 미국 Self-Affirmed GRAS 획득	100
5	해외 수출을 위한 인허가 신청	○ FDA GRAS 신청 완료	100
		○ 일본진출을 위한 일본상표 등록 완료	100

4. 목표 미달 시 원인분석(사유) 및 차후대책

● 키즈 제품 매출 목표액 9천만원 미달성

- 키즈 제품 매출액 목표를 90,000,000원으로 계획하였으나, 성과 매출액은 58,627,876원으로써 미달되었음. 그러나, 다른 모든 정량 목표들은 초과 이상 달성하였음.
- 제품 출시가 2022년 2월 28일에 이루어져 4개월간 매출 실적이므로, 아직 제품 홍보가 덜 이루어진 것도 있겠으나, 코로나 19 상황으로 전체 매출에 영향을 받기도 하였으며, 해외 oral probiotics 유입과 국내 타사 제품들의 출시 확대 (최근 oral probiotics 유사 제품 35개 출시 확인됨)로 제품 판매에도 영향을 받은 것으로 생각됨.

● 수출용 키즈 제품 출시 및 매출 확대

- 당초에는 국내용 키즈 제품 1건으로 출시하기로 계획했었으나, 미국 현지법인을 설립하고 직접 아마존을 통해 수출용 제품을 추가로 출시, 판매하여 매출을 올리고 있으므로 국내 시장보다 더 큰 해외에서 매출이 확대될 것으로 기대됨.
- 미국 아마존 및 현지몰에서 국내 제조 oral probiotics 제품에 대한 직접판매는 최초로 이루어지고 있는 상황이므로 미국에서의 인지도는 올라가고 있는 상황임.
- 미국, 중국, 일본 등 상표출원 및 등록을 하고, 중국 전문 마케팅 대행사 및 일본 온라인 판매사를 통해 온라인 입점하여 판매중이므로 매출은 확대될 것으로 기대됨.
- 현재 다수의 글로벌 기업과 국내 대기업과의 계약을 통해서 FDA GRAS 등재되면 2차 사업적 기회는 확대될 것으로 기대됨.

● 마케팅 투자를 통한 매출 활성화

- 10년 이상의 마케팅 전문가와 홍보 전문가를 영입하여 SNS, 블로그, 바이럴 마케팅 뿐만 아니라 다수 언론매체를 통해 적극적인 홍보를 함으로써 매출 극대화할 예정임.
- 본 연구과제를 통해 게재된 연구논문을 마케팅에 적극활용하고, SCIE급 국제 학술지에 인체적용시험 연구결과를 발표함으로써 그 성과를 마케팅에 적극 활용할 예정임.

5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도

가. 과학적 성과

- (1) 인후염 원인균에 대한 항균 능력이 우수한 oral probiotics 우월성 입증한 국내 최초 연구
 - 인후염 원인균인 *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*에 대해 해외 유명 oral probiotics인 *S. salivarius*, *L. reuteri* 보다 항균 능력이 우수함을 입증하고 SCIE급 국제학술지인 *Microorganisms* (2021) 9:1181에 발표
- (2) 상기도 원인 바이러스에 대한 oral probiotics의 항바이러스 능력 최초 연구 발표
 - 상기도 원인 바이러스인 Human respiratory syncytial virus, Human influenza virus (H1N1)과 영유아 설사 바이러스인 Rotavirus A에 대해 in vitro에서 oral probiotics의 항바이러스 능력 입증하고 SCIE급 국제학술지인 *Probiotics and Antimicrobial Proteins* (2022)14:760-766에 발표
- (3) 상기도 감염 및 구강 염증에 미치는 oral probiotics의 영향에 대한 국내 최초 인체적용연구 수행 및 구강점막 면역력 개선 확인
 - 시험군에서 타액 IgA 유의적 증가 (대조군 대비), 구강점막세포 TNF- α 의 mRNA 발현이 유의적으로 감소 (대조군 대비), 수면의 질이 상대적으로 낮았던 대상자들에서 타액 IgA가 유의하게 증가 (대조군 대비), 시험군 섭취 전 후 oral microbiome 분석결과 유의한 변화 확인 {phylum ($p=0.023$), class ($p=0.010$), order ($p=0.013$), family ($p=0.038$), genus ($p=0.044$), Firmicutes/Bacteroidetes 증가}
- (4) *Weissella cibaria* 균주에 대해 세계 최초로 OECD 기준 동물독성 시험 평가 연구 결과를 SCIE급 국제학술지 *Toxicological Research* (2022) 38:293-310에 발표

순	학술지명	역할	논문제목
1	Int J Environ Res Public Health (2020) 18(9):4674-4684	주저자	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acidogenic Potential of Dental Biofilms through a Tablet Containing <i>Weissella cibaria</i> CMU
2	<i>Microorganisms</i> (2021) 9(6):1181-1194	교신저자	Antimicrobial and Antibiofilm Activities of <i>Weissella cibaria</i> against Pathogens of Upper Respiratory Tract Infections
3	<i>Microorganisms</i> (2021) 9(12):2482-2495	주저자/교신저자	In vitro evaluation of the effect of oral probiotic <i>Weissella cibaria</i> on the formation of multi-species oral biofilms on dental implant surfaces
4	<i>Toxicol Res</i> (2022) 38(1):293-310	교신저자	Toxicological and safety evaluations of <i>Weissella cibaria</i> strain CMU in animal toxicity and genotoxicity
5	<i>Probiotics Antimicrob Proteins</i> (2022) 14(4):760-766	주저자/교신저자	In vitro inactivation of respiratory viruses and rotavirus by the oral probiotic strain <i>Weissella cibaria</i> CMS1

- (5) *Weissella cibaria* 균주에 대한 의약외품 적용을 위한 피부감작성 시험 및 구강점막자극성 시험 최초 평가
- (6) 국내 oral probiotics 최초 미국 Self-Affirmed GRAS 획득 및 FDA GRAS 신청

나. 기술적 성과

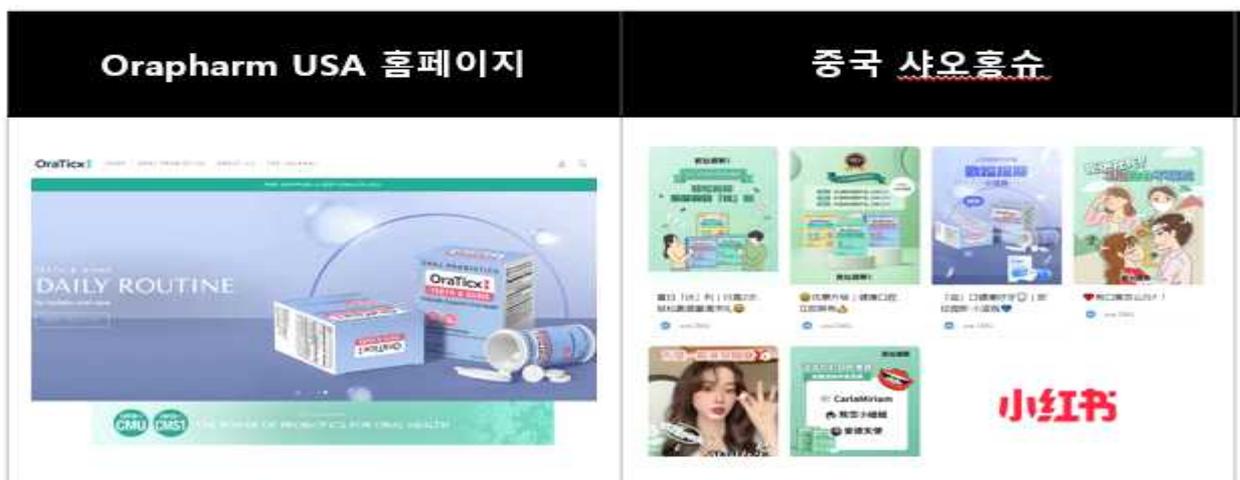
- (1) 기능성 특허 다수 출원으로 균주의 경쟁력 강화
- (2) 국내 및 미국, 중국, 일본에 다수 상표 출원함으로써 글로벌 브랜드 입지 제고

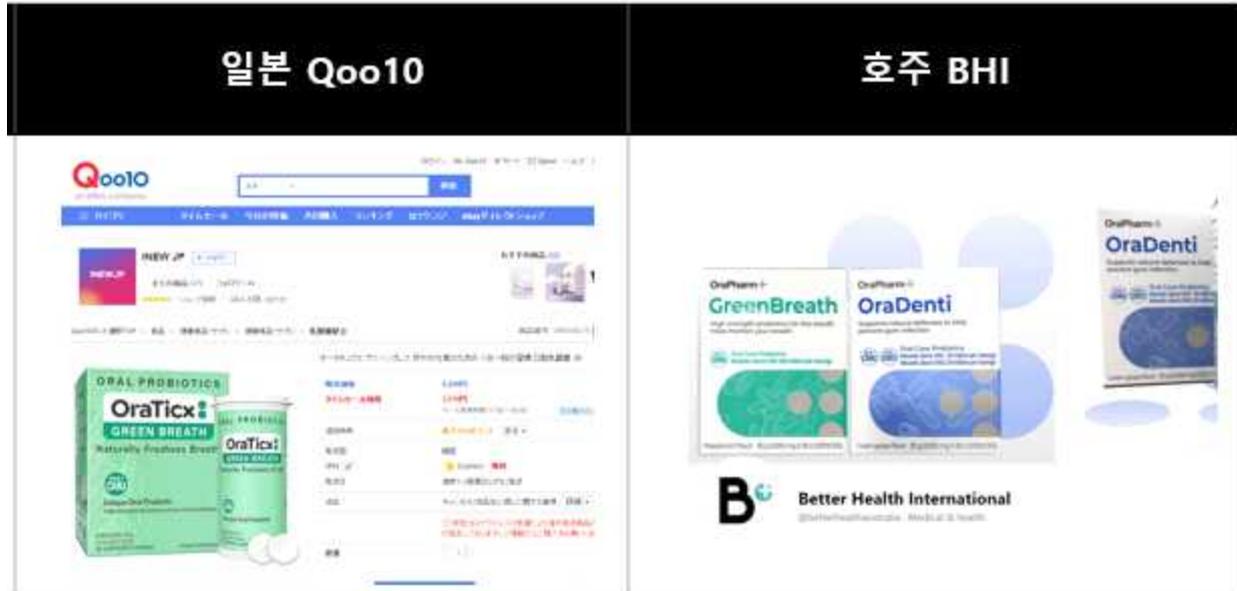
순	구분	특허명	번호	일자		
1	특허등록	웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	10-2335087	'21.11.30.		
2	특허출원	치조골 손실 예방 또는 개선용 프로바이오틱 미생물 생균제제	10-2020-0151069	'20.11.12.		
3		급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	10-2021-0031076	'21.03.09.		
4		상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물	10-2021-0031075	'21.03.09.		
5		임플란트 주위점막염 예방 및 치료 조성물	10-2021-0031077	'21.03.09.		
6		웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물	10-2021-0047732	'21.04.13.		
7		웨이셀라 사이베리아 씨엠유 또는 웨이셀라 사이베리아 씨엠에스원 유산균을 유효성분으로 포함하는 호흡기질환의 예방 및 치료용 조성물	10-2021-0167236	'21.11.29.		
8		상표출원	오라틱스 OraTics	지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-0193852	'20.10.30.
9	임플란틱스 ImplanTics		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-0193875	'20.10.30.	
10	오라팜 OraPharm		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-2020-0195078	'20.11.02.	
11	OraTicx		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	JP 2021-141330	'21.11.12	
12	오라틱스 OraTics		지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	40-1803441	'21.11.25.	
13	상표등록		OraTicx	지정상품(제01류) 지정상품(제05류) 지정상품(제29류)	JP 6575816	'22.06.22.

순	국가	상태	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	미국	출원	97073270	'21.10.13	ORAPHARM
2	미국	출원	97090699	'21.10.25	ORATICX
3	미국	출원	97090694	'21.10.25	PetBiome
4	미국	출원	97150962	'21.12.01	OraTicx Green Breath
5	중국	출원	61537374	'21.12.20	OraPharm
6	중국	출원	61662257	'21.12.24	欧拉潘
7	중국	출원	61669210	'21.12.24	OraPharm
8	중국	출원	61672222	'21.12.24	欧拉潘
9	중국	출원	61673996	'21.12.24	欧拉潘
10	중국	출원	61677890	'21.12.24	OraPharm
11	중국	출원	61678244	'21.12.24	欧拉口舒
12	중국	출원	61682477	'21.12.24	可琳呼吸

다. 경제적 성과

- (1) 미국 Self-Affirmed GRAS 획득함으로써 국내 oral probiotics가 미국 아마존에서 제품 직접 판매하는 경우는 최초임
- (2) 미국 Self-Affirmed GRAS 획득과 함께 FDA GRAS 신청함에 따라, 미국 현지 유통업체로부터 oral probiotics 원료 독점공급 및 판매계약 요청 받은 상태임
- (3) 미국, 중국, 일본 상표출원 및 등록과 함께 e-commerce를 통해 제품 판매함으로써 K-oral probiotics 브랜드 위상 높임
- (4) 라오스 코트라 통해 수출을 위한 사전 샘플 오더 받아 지난 7월에 샘플 발송 완료





OraPharm ❖

905, Bluestone Tower, 9-16, Yeonmujang 5-gil,
Seongdong-gu, Seoul, Republic of Korea
Tel : +82-2-2138-2571 Fax : +82-2-2054-0154
E-mail : ora2014@orapharm.com www.orapharm.com

PACKING LIST

Shipper Orapharm 905, Bluestone Tower, 9-16, Yeonmujang 5-gil, Seongdong-gu, Seoul, Republic of Korea +82-2138-2571		No. & Date of Invoice 2022856001 18-Jul-22				
Consignee Maximilain Sole Co., LTD. Dondoy village, Xaysettha Districe, Vientaine Capital, Laos +856-20-9807-0997		No. & Date of L/C				
Notify		Remarks - C&F KOREA - Made in Korea - T/T in Advance				
Port of Loading Incheon/Korea	Final Destination Vientaine/Laos					
Carrier Ship	Sailing On or About 22-Jul-22					
Case No.	Description of Goods	Quantity	Unit	Net Weight	Gross Weight	Remark Dimension L x W x H (m)
1	OraTicx Green Breath	10	ea	0.3kg	2.61kg	0.40×0.27×0.22 (0.024 CBM)
	OraTicx Teeth & Gums	10	ea	0.3kg		
	OraTicx Kids	10	ea	0.3kg		
Total :		1 ctn		0.9kg	2.61kg	
Signed by _____						

라. 평가의 착안점 및 기준

평가 항목	기준	가중치 (%)	근거
인후염 원인균에 대한 oral probiotics의 항균 및 항바이오필름 능력 확인	논문게재완료	15	국내 최초
Oral probiotics의 상기도 원인 바이러스에 대한 항바이러스 능력 확인	논문게재완료	10	세계 최초
인체적용연구를 통한 구강점막 면역력 개선 및 oral microbiome 변화 확인	인체적용시험보고서	10	국내 최초
Oral probiotics에 대한 OECD 기준 동물독성 시험 평가	시험보고서/ 논문게재 완료	15	세계 최초
Oral probiotics에 대한 구강점막자극성, 피부감작성 동물 평가	시험보고서	10	세계 최초
키즈용 구강유산균 제품 상품화	식품품목제조보고 완료 (2건)	15	국내 최초
프로바이오틱스 생균 치약 시제품 개발	품목제조인허가 신청서	10	국내 최초
Oral probiotics의 FDA GRSA 신청 완료	GRN Number 부여	15	국내 최초

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

가. 연구개발성과의 활용방안

(1) 과학적 성과 활용 계획

- In vitro에서 상기도 원인균에 대한 항균, 항염, 항바이오필름, 항바이러스 효과에 대한 결과를 SCIE급 논문 발표함으로써 과학적 근거 마련 및 마케팅에 활용
- 인체적용시험을 통한 타액내 IgA 및 구강점막세포의 염증성 사이토카인 TNF- α 발현 감소, oral microbiome 변화 (Firmicutes/Bacteroidetes 증가) 결과를 SCIE급 논문 발표 예정임. 이를 통해서 구강 면역작용 증가 및 구강내 유익균 증가와 같은 고기능성 균주로서 마케팅에 활용할 예정이며, 향후 신규 기능성 구강면역 개별인정 신청하는데 활용할 예정임
- 동물독성평가 결과를 SCIE급 국제 학술지에 발표함으로써 미국 Self-Affirmed GRAS 인정에 활용하였으며, FDA GRAS 등재를 위한 안전성 자료로 활용
- 기타 성과인 천식모델에서 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]의 알레르기성 염증완화 효과를 의약품 수준이상 확인하였으므로, 추가적인 clinical study 유효성 검증을 통해 ‘호흡기 건강’을 위한 건기식 개별인정 위한 전략 수립

(2) 기술적 성과 활용 계획

- ‘급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물’, ‘상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물’, ‘호흡기 질환의 예방 및 치료용 조성물’ 등 특허 등록을 통한 균주의 기능성 강화에 활용
- ‘웨이셀라 사이베리아 CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물’ 특허를 프로바이오틱스 치약 마케팅에 활용
- ‘오라티스’ 상표를 국내 및 일본에 등록하여 개발 제품 활성화 및 일본 시장 진입에 활용
- 수출 활성화를 위해 미국 FDA GRAS 등재되어 미국, 중국, 유럽 등 해외 원료 등록 및 해외시장 진입에 활용

(3) 경제적 성과 활용 계획

- 프로바이오틱스 치약 시제품 활용 계획
 - 제품의 품질관리와 평가를 위한 추가적인 시험 (성상, pH, 주성분 확인시험, 함량시험, 미생물 한도시험 등)을 향후 수행할 예정
 - 치과 의사 및 소비자들의 만족도 조사와 설문, B2B (오스텝, 메가젠, 덴티스 등) 비즈니스 확장을 위한 시제품으로써 oraCMU[®] 및 oraCMS1[®]균주를 함유하는 구강케어 제품영역을 확장하는데 활용

- 소비자 설문을 통해 시제품을 보완하여 (주)오라팜 브랜드로 정식 제품이 출시되고 제품 품질 향상에 활용
- 추후 구강케어 제품 판매 시 소비자에게 체험용 샘플로 제공할 예정
- oraCMU[®]균주 생균을 함유한 프로바이오틱스 치약 개발을 위해 식품의약품안전청에 관련 서류와 함께 ‘오라팜프레쉬치약’ 허가신청서를 제출하였으나, 보완 요구 사항 중 하나인 ‘의약외품 품목허가·신고·심사 규정’ 제9조에 따라 원료약품 및 그 분량을 설정한 근거자료를 제출해야 하는데, 생균 사용예가 없다는 이유로 인허가가 안되었으며, 향후 기존 사용예가 있는 비피두스 추출물 또는 유산균 발효 추출물을 함유한 프로바이오틱스 치약 개발 진행중이며, 정책 제안도 계획중임.

***국내 치약제 표준제조기준**

항목	성분명	배합한도 또는 배합농도(%)	
I	일불소인산나트륨(Sodium Monofluorophosphate)	0.76	총불소로서 1,000ppm이하
	플루오르화나트륨(Sodium Fluoride)	0.22	
	플루오르화석(Stannous Fluoride)	0.4	
	플루오르화아민297(N,N,N'-tris-(2-hydroxyethyl)-N'-octadecyl-1,3-diaminopropane dihydrofluoride)	1.31	
II	글리세로인산칼슘(Calcium glycerophosphate)	0.13	
III	염화나트륨(Sodium Chloride)	0.5 ~ 10.0	
	초산토코페롤(Tocopherol Acetate)	0.01 ~ 1.0	
	염산피리독신(Pyridoxin Hydrochloride)	0.02 ~ 0.06	
	알란토인(Allantoin)	0.01 ~ 2.0	
	알란토인클로로히드록시알루미늄 (AluminiumChlorohydroxyAllantoinate)	0.001 ~ 0.3	
	트라넥사민산(Tranexamic Acid)	0.05	
	아미노카프론산(Aminocaproic Acid)	0.001 ~ 0.2	
IV	피로인산나트륨(Sodium Pyrophosphate)	0.1 ~ 3.4	
V	인산수소칼슘(Dibasic Calcium Phosphate·2H ₂ O)	48	
	무수인산수소칼슘(Dibasic Calcium Phosphate)	15	
	침강탄산칼슘(Precipitated Calcium Carbonate)	42	
	탄산칼슘(Calcium Carbonate)	50	
	인산삼칼슘(Tribasic Calcium Phosphate)	32	
	콜로이드성이산화규소(Colloidal Silicon Dioxide)	15	
	이산화규소(Silicon Dioxide)	20	
	무수인산칼슘(Calcium Phosphate)	31	
	합수이산화규소(Hydrated silicon dioxide)	19	
	덴탈타입실리카(Dental type silica)	20	

치은염,치주염(치조농루)의 예방, 치주질환예방, 잇몸질환의 예방	유효성분의 III란
치석침착예방	유효성분의 IV란
치태제거(안티프라그)	유효성분의 V란

- 치약제 유효성분 표 1 항목 I~IV 중 1종 이상 함유해야 하며, 필요에 따라 V 항목 배합
- 제형은 페이스트제, 액제, 겔제, 산제로 함
- 사용 (유효)기간: 3년 이하
- 효능 및 효과:
 - 일반 효능 및 효과:
 - 이를 희게 유지 튼튼하게
 - 구강내 청결 유지
 - 구강내 상쾌하게
 - 충치예방
 - (총 불소 1,000 ppm 함유치약)
 - 구취제거
 - 심미효과
- 표 2중 1종 이상 배합하면 예방효과 추가 가능
- 국내·외 유통·판매 계획

B2C	<ul style="list-style-type: none"> - 핵심 business model로 당사 제품을 국내·외 온라인에 직접 판매하여 수익 극대화 - 당사 온라인 판매 시스템 구축 및 활성화 완료 - 전문 온라인 마케터 3명 추가 채용 완료
국내	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 온라인몰 (자사몰, 스마트스토어, 쿠팡, 쿠팡 로켓배송, 11번가, G마켓, 옥션, 카카오톡스토어, 위메프, 온누리)에 입점하여 판매 ○ 공동구매, 네이버 라이브, 쿠팡 라이브, 온라인 폐쇄몰을 통해서도 제품 판매 ○ 네이버검색광고, 인스타그램 및 온라인 커뮤니티와 구취카페를 통한 바이럴마케팅 활용하여 홍보 활성화 ○ 대기업 출신 홍보 전문가와 계약을 맺고 헬스조선, 중앙일보 등 중앙일간지와 치과신문 등 중앙전문지를 포함한 다수 보도자료 배포를 통한 홍보 활성화 ○ 전문 육아잡지 ‘양쥬’와 계약하고 매월 2면의 홍보를 통한 홍보효과 극대화 	

The screenshot shows the OraTicx website interface. At the top, there's a navigation bar with 'SHOP', '브랜드소개', '커뮤니티', '연구센터', and 'OEM/ODM'. The main banner features a smiling child and two product containers: '오라틱스 키즈' (OraTicx Kids) and '오라틱스 CMU' (OraTicx CMU). Text on the banner reads: '오라틱스 키즈' and '우리 아이 구강에서 장까지! 올인원 유산균 하루 한 알로 관리하세요'. Below the banner, there's a section titled 'Life's about Balance' with the text: '오라틱스의 특별한 균주 Weissella Cibaria CMU, CMS1 을 만나보세요.' and a 'more >' button. At the bottom right of the banner area, there are two circular icons for 'ora+ CMU' and 'ora+ CMS1'.

OraTix 대한민국 No.1 ORAL PROBIOTICS
USA | 로구인 | 허영가림 | 마이페이지 | 고객센터

SHOP
브랜드스캐
커뮤니티
연구센터
OEM/ODM

Log reduction	Contact time (hr)	RSV	H1N1	RVA
1	2.87	2.50	≥2.50	
2	≥1.25	≥3.00	≥2.38	
4	≥1.00	≥2.75	≥2.00	
Percentage (%) reduction				
1	≥99.0	≥99.0	≥99.0	
2	≥99.9	≥99.9	≥99.0	
4	≥99.9	≥99.0	≥99.0	

oraCMS1 무균상청액에 의한 바이러스 침대 99.9% 감소

- RSA : 인간 호흡기 세포융합 바이러스
- H1N1 : 인플루엔자 A 바이러스
- RVA : 루타바이러스 A

In Vitro Inactivation of Respiratory Viruses and Rotavirus by the Oral Probiotic Strain *Weissella cibaria* CMS1

Life's about Balance

오라틱스의 특별한 균주
Weissella Cibaria CMU, CMS1 을 만나보세요.

[more >](#)

카테고리

coupang

검색

오라틱스

마이페이지
장바구니

필터

로켓

로켓배송만 보기

로켓직구만 보기

카테고리

진세

식품

헬스/건강식품

로켓직구

출산/유아용

브랜드

오라틱스

오라팜

바론약초

보우

형대

알약/캡슐

수유분

캔디

분말

스틱

개당 중앙

'오라틱스'에 대한 검색결과

연관검색어: 구강 유산균, 오라틱스 키즈, 오라틱스 그린브레스, 오라틱스 구강유산균, 오라팜 구강유산균, 오라틱스 연티, 오라연티

✓ 무항생제순, 낮은가격순, 높은가격순, 판매량순, 최신순

36개씩 보기

오라팜 오라틱스 덴티, 30g, 3개월분
무료배송 모레(금) 7/22 도착 예정

23% 할인

★★★★★ (101)

8,000원 할인후론 무료배송
[오라팜] 오라틱스 그린브레스, 30g, 3개월분

23% 305,000
80,000원

모레(금) 7/22 도착 예정

★★★★★ (99)

최대 3,600원 적립

추가할인 후론
오라틱스 그린브레스 30g, 30정, 1개

20,960원 로켓배송

(1정당 965원)

내일(목) 7/21 도착 보장

★★★★★ (439)

최대 1,350원 적립

6,000원 할인후론 무료배송
[오라팜] 오라틱스 그린브레스, 30g, 3개월분

23% 305,000
80,000원

모레(금) 7/22 도착 예정

★★★★★ (99)

최대 3,600원 적립

오라틱스 키즈 콜인원 유산균 30g, 30정, 1개

33,000원 로켓배송

(1정당 1,100원)

내일(목) 7/21 도착 보장

★★★★★ (6)

최대 1,650원 적립

[오라팜] 구강유산균 오라틱스 키즈 1개월분 100...

33,000원 Pay+

구매 165 | 리뷰 50 | 찜 29

오라틱스

[오라팜] 구강유산균 오라틱스 키즈 2개월분 100...

59,000원 Pay+

구매 61 | 리뷰 18

오라틱스

[오라팜] 구강유산균 오라틱스 키즈 3개월분 100...

86,000원 Pay+

구매 32 | 리뷰 15

오라틱스

오라틱스 키즈

33,000원 Pay+

리뷰 29

오라틱스공식물

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)

- 147 -

○ 코로나 19로 인한 중국 온라인 판매 상황이 지연되고 불투명한 상황에 따라 일본 직구 사이트인 Qoo10 Japan 입점을 시작하여 실질적인 매출성과를 기대할 수 있음

amazon Deliver to Misun Seoul 047 All oratix

Organic Probiotics 100 Billion CFU - Dr. Approved... **Save 10%** **22,058** **prime**

Back to results

MULTI PROBIOTICS OraTix KIDS Dental & Digestive Health

ORAL PROBIOTICS OraTix KIDS Dental & Digestive Health

5 Active Probiotic Strains
2 Unique Oral Probiotics
3 Gut Health Probiotics

10 BILLION CFU
Vanilla Flavor
30 LOZENGES X 1,000mg

DIETARY SUPPLEMENT

OraTix Kids Probiotics for Dental & Digestive Health | Naturally Supports Oral Health, Digestion, Immunity | 10 Billion CFU 5 Active Probiotic Strain | Vanilla Flavor | 30 Lozenges

Visit the OraTix Store
★★★★☆ 27 ratings

List Price: \$33.00 Details
Price: **\$22.95** (\$0.77 / Count)
You Save: \$10.05 (30%)

No Import Fees Deposit & \$5.88 Shipping to Republic of Korea Details

Brand: OraTix
Age Range (Description): Child
Item Form: Lozenge
Diet Type: Gluten Free
Unit Count: 30.00 Count
Package Information: CSP Activ-Vial

About this item

- **PREMIUM DENTAL + DIGESTIVE PROBIOTICS** - This helps normal gut comfort & function, plus our patented oral probiotic strains oraCMU and oraCMS1 by Orapharm support healthy teeth & gums, natural immunity, and fresh breath.
- **ALL-IN-ONE PROBIOTICS FOR CHILDREN** - Take multiple benefits from 5 Active probiotics for Oral and Gut Health. The mouth, tongue, gums, teeth are the initial conductors of energy to kickstart the digestion process and immune response.
- **BALANCE OF GOOD BACTERIA** - Our oral probiotic strains are human oral origin isolated from healthy kids' mouths. This 10 Billion CFU probiotics carry a research-supported amount of GOOD dental and gut bacteria perfect for

Roll over image to zoom in



Qoo10

kkulcon! Starbucks Twosome Event

로그인/회원가입 / 日本語 / KRW

My Qoo10 Shopping Card Qpost Help 共有

ファッション ビューティ & 健康メンズ・スポーツ デジタル・モバイル暮らし 食品 & ダイニング ベビー & キッズ レジャー Qクーポン 베스트セラー 本日の

오라티스 10개의 키워드 검색 결과

Q리스팅 탭

결과内で検索	商品名	販売価格	送料/原産国	評価
<input type="text" value="検索"/>	Ora Farm Oratix Green Breath Oral Lactobacillus 30 tablets per month	62,460원	Seoul Free	
すべてのカテゴリ ダイエット/健康食品 ペット キッチン用品	Ora Farm Oratix Denti Oral Lactobacillus 30 tablets per month	62,460원	Seoul Free	
価格 最小値 - 最大値 設定	Ora Farm Oratix Kids Oral Lactobacillus 30 tablets per month	66,310원	Seoul Free	NEW
割引タイプ <input type="checkbox"/> タイムセール <input type="checkbox"/> 本日のお買い得品				

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

26		CJ***	2021	제품개발
27		휴온***	2021	제품개발
28		메가***	2021	제품개발
29	공급계약	몽플***	2021	OEM공급
30		휴덤***	2021	OEM공급
31	위수탁생산	코스***	2020	완제품 생산
32		락토***	2020	완제품 생산
33		아이***	2020	완제품 생산
34	판매계약	베베***	2017	제품판매
35		덴티***	2018	제품판매
36		마뉴***	2019	제품판매
37		아이***	2021	제품판매
38		코라***	2021	제품판매
39		Or***	2021	해외수출
40		메가***	2021	제품판매
41		뷰티***	2021	제품판매
42		글로***	2022	제품판매

국외

- 글로벌 기업망을 가진 다국적 기업에 소재 확산을 위해 전략적 제휴 진행
- FDA GRAS 진행 계약을 맺은 미국 전문 기업의 소개를 통해서도 글로벌 기업에 접촉할 계획임
- 연매출 8조 원의 글로벌 다단계 업체인 A사가 본사 차원에서 구강유산균 제품 개발을 추진 중이며, 이에 한국 법인을 통해 당사 구강유산균을 본사에 추천함. 본사 차원의 제품 개발과 별도로 한국 법인에서 당사 구강유산균 제품화 추진 중이며, A사에 일본 출시 제품용 시제품 배합비 제안

Amway oral probiotics (Tentative named)					
Product name	Amway oral probiotics	Classification	Conventional food	Food type	Processed saccharide product
Product type	Tablet	Net contents	30 g(1,000 mg × 30정)	Dosage	1 to 3 tablets per day
Manufacturer	Cosmax Bio Co., LTD.	Shelf life	18 months	MOQ	12,000 EA

Ingredients & contents								
No	Ingredients	Content rate (w/w%)						Remarks
		Lemon(S)	Lemon(W)	Yogurt(S)	Yogurt(W)	Grape(S)	Grape(W)	
1	Isomalt	61.69	64.69	61.99	64.99	61.79	64.79	
2	Xylitol	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	
3	Weissella cibaria CMU	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	
4	Natural lemon flavor	6.00	3.00	-	-	-	-	
5	Natural yogurt flavor	-	-	6.00	3.00	-	-	
6	Natural grape flavor	-	-	-	-	6.00	3.00	
7	Silicon dioxide	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	
8	Magnesium stearate	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	
9	MCT (Middle Chain Triglyceride) powder	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
10	Enzymatically modified stevia	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
11	Citric acid anhydrous	0.30	0.30	-	-	0.20	0.20	
12	Green tea extract powder	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
합계		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	Expected yield rate 97%

- 미국 현지법인을 통해 매년 미국 라스베이거스 Supply Side West에 부스 참가함으로써 해외 유통처 적극 발굴 예정

나. 연구개발성과의 기대효과

(1) 과학적·기술적 측면

- 상기도 감염 예방을 위해 기존에는 개인위생을 철저히 하고, 면역력을 높이는 식품이나 영양제를 먹는 수준이었다면, 본 기술의 프로바이오틱스를 사용하여 구강과 상기도에 충분히 정착하도록 하여 인후염 원인균과 상기도 감염 바이러스를 선제적으로 제어할 수 있는 새로운 방식으로 유해한 미생물을 유익한 미생물로 예방하는 신기술임.
- 상기도 감염 치료를 위해 기존에는 소염, 진통, 해열 작용하는 의약품을 사용하거나 증상이 심할 경우 항생제나 항바이러스제를 처방하여 치료하였으나, 이는 어린 아이에게 처방하기에는 다소 위험이 있고 항생제 복용에 따른 장내, 구강, 피부 등 인체의 미생물 균형 파괴와 항생제 내성의 부작용을 수반하게 됨. 본 기술은 어린아이가 섭취하기에 안전성이 확보되었으며, 인후염 원인균에 대한 항균작용과 상기도 감염 바이러스 및 영유아 설사 주요 원인인 로타바이러스에 대한 항바이러스 효과가 입증되었고, 구강 면역 개선을 확인하였으므로, 항생제 내성 등 부작용 없이 상기도 감염 개선에 도움을 줄 수 있는 새로운 패러다임의 기술임.

(2) 경제적·산업적 측면

- 구강 관련 산업분야는 전 세계적으로 연간 약 205조 원, 국내 6,500억 원의 큰 시장을 형성하고 있으며, 국내 상기도 진료인원은 2017년 기준 약 593만 명이며, 진료비용은 약 1,900억 원으로 대부분의 국민이 1년에 1번쯤은 겪는 흔한 질환임.
- 구강면역 개선 및 oral microbiome 변화에 대한 인체적용시험 결과를 SCIE급 국제학술지에 발표함으로써 여러 글로벌 바이어에게 제공할 과학적 근거 자료 및 부가가치 제고할 것으로 기대되며, 또한, 당사 소재에 관심을 갖고 있는 다수의 헬스케어 기업과의 협상력 증대에 활용될 것으로 기대됨.
- 한국바이오경제연구센터의 ‘프로바이오틱스 산업 전망’ 조사 결과, 글로벌 프로바이오틱스 시장은 2016년 366억 달러 (약 44조 3000억 원)로 연평균 7.8%씩 성장해 2022년 572억 달러 (약 69조 3000억 원)에 이를 전망이다. 특히 아시아·태평양 시장이 138억 달러로 전체의 약 37.9%를 차지하며 가장 큰 시장을 이루고 있으며, 연평균 8.0%의 속도로 성장해 2022년에는 219억 달러에 이르러 전체 글로벌 시장의 38.3%에 달할 것으로 전망되고 있어, 프로바이오틱스를 활용한 구강 및 상기도 분야는 앞으로 더 큰 성장이 기대되는 새로운 산업분야임.
- 아직은 가능성을 표시할 수 있는 건기식 제품으로 출시하는 어렵지만, 장+구강+면역 복합 기능성 으로서 상기도 감염 예방 키즈 제품과 프로바이오틱스 치약이 신규시장을 창출하면서 시장에 성공적으로 안착한다면, 국내시장에서 향후 3년 이내에 누적 매출액이 적어도 100억 원을 상회할 것으로 기대됨.
- 인구 절벽과 유아·청소년 수 감소로 우유 소비층이 얇아지고 축산업 혐오와 동물성 식품 기피 현상으로 우유 소비량이 줄어들고 있어 낙농 농가의 소득 감소가 늘어나고 있는 상황에서, 본 과제를 통해 확보된 구강유산균의 과학적 근거를 활용하여 우리나라 대표적 유업체인 B사와의 협업을 통해 개발 중인 기능성 발효유의 판매 활성화에 기여할

210mm×297mm[(백상지(80g/m²) 또는 중질지(80g/m²)]

것이며, 이로 인해 발효유의 원료로 사용되는 우유의 소비가 촉진되어 우리나라 낙농농가의 소득 증대에 일조할 것으로 기대됨.

- 연매출 86조 원이 넘는 세계적인 헬스케어기업 J社, 국내 연매출 5조원의 A社 와 유명 구중청량제 브랜드를 가진 D제약사, 과자와 껌 브랜드로 유명한 O社 등과 비밀유지준수계약을 체결하여 현재 기술검증 또는 협업을 통해 상품개발을 진행 중이며, FDA GRAS 등재되면 글로벌 상품화를 위한 검토가 가능한 상황이므로 이런 기회를 잘 살리면 국내시장 뿐만 아니라 해외시장 진출의 교두보가 마련될 것으로 기대됨.
- 당사에서서는 oral probiotics 적용 기술의 성공적 시장진입에 힘입어 start-up 기업임에도 불구하고, 업계 전문인력을 포함하여 최근 2년간 7명의 신규 고용인력을 창출하였고, 현재도 R&D, 마케팅, 전략 부문의 추가 인력에 대한 채용을 진행 중임. 당사의 현 성장속도를 감안하면, 향후 본 과제에서 개발된 기술은 창업 초기보다 더 빨리 시장에 안착할 것으로 기대되기 때문에 지금보다 더 많은 고용창출 효과가 있을 것으로 기대됨.

(3) 사회적 측면

- 현재는 상기도 감염으로 인한 증상이 심할 경우 항생제나 항바이러스제를 처방하여 치료하고 있으나, 이는 상기도 감염의 22%를 차지하는 10세 미만 어린이에게 처방하기에는 다소 위험하고, 항생제 복용에 따른 인체 미생물 균형 파괴와 항생제 내성의 부작용으로 우리나라를 비롯한 전 세계적으로 항생제 처방률을 줄이기 위한 정책을 수립하여 추진하고 있음. 이에 프로바이오틱스로 상기도 감염을 예방하고 개선할 수 있는 과학적 근거로서 SCIE급 국제 학술지에 논문을 발표함으로써, 상대적으로 면역력이 약한 아이나 실버세대들이 예방적으로 프로바이오틱스를 점차 보편적으로 사용할 것이며, 항생제 사용량을 줄이려는 정부의 정책에 일조할 수 있을 것임.
- 프로바이오틱스는 이미 대부분의 국민이 섭취하는 소재이며, 그 기능성도 장 건강으로 시작하여 피부 개선, 체지방 개선, 여성 질 건강, 구강건강으로 점차 확대되고 있는 추세로서, 상기도 감염에 취약한 키즈 뿐만 아니라 성인을 대상으로 섭취하는 건강식품이 될 것이며, 이로 인해 전반적인 국민 건강과 삶의 질 제고에 기여할 것임.

< 연구개발성과 활용계획표 >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내	
국외논문	SCIE	2	
	비SCIE		
	계	2	
국내논문	SCIE		
	비SCIE		
	계		
특허출원	국내	2	
	국외		
	계	2	
특허등록	국내	2	
	국외		
	계	2	
인력양성	학사		
	석사		
	박사		
	계		
사업화	상품출시	3	
	기술이전		
	공정개발		
제품개발	시제품개발	3	
비임상시험 실시		1	
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상	
		2상	
		3상	
	의료기기		
진료지침개발			
신의료기술개발			
성과홍보		100	
포상 및 수상실적			
정성적 성과 주요 내용			

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1. 평가의견에 대한 조치 및 개인정보 삭제 확인서	1) 요약서(요약문)
	2) 자체평가의견서
	3) 연구결과 활용계획서

참고문헌

1. 김신우. 세균성 상부호흡기 감염. *Infect Chemother* (2011) 43(5):383-389.
2. 정민영, 박지현, 오지은. 상기도 감염으로 입원한 소아환자에서 항생제 사용에 대한 후향적 분석. *Pediatr Infect Vaccine* (2017) 24:87-94.
3. 건강기능식품 기능성 평가 가이드 ‘호흡기(기관·기관지) 건강에 도움을 줄 수 있음’ 편, 식품의약품안전처 (2020).
4. H. Zhang, C. Yeh, Z. Jin, L. Ding, B.Y. Liu, L. Zhang, H.K. Dannelly. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic Systems Biotechnol* (2018) 3:113-120.
5. S. Sela, M.J. Marouni, R. Perry, A. Barzilai. Effect of lipoteichoic acid on the uptake of *Streptococcus pyogenes* by HEp-2 cells. *FEMS Microbiol Lett* (2000) 193:187-193.
6. S.S. Wong, W.Q. Toh, E.M. Dunne, E.K. Mulholland, M.L.K. Tang, R.M. Robins-Browne, P.V. Licciardi, C. Satzke. Inhibition of *Streptococcus pneumoniae* adherence to human epithelial cells in vitro by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *BMC Res Notes* (2013) 6:135.
7. C.R. Wilcox, B. Stuart, H. Leaver, M. Lown, M. Willcox, M. Moore, P. Little. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* (2019) 25(6):673-680.
8. M.S. Kang, D.S. Lee, M.S. Kim, S.A. Lee, S.H. Nam. A randomized, double-blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acidogenic Potential of Dental Biofilms through a Tablet Containing *Weissella cibaria* CMU. *Int J Environ Res Public Health* (2020) 18(9):4674-4684.
9. J.E. Yeu, H.G. Lee, G.Y. Park, J.S. Lee, M.S. Kang. Antimicrobial and antibiofilm activities of *Weissella cibaria* against pathogens of upper respiratory tract infections. *Microorganisms* (2021) 9(6):1181-1194.
10. D.A. Power, J.P. Burton, C.N. Chilcott, P.J. Dawes, J.R. Tagg. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2008) 27:1261-1263.
11. L.C. Dolan, B.G. Arceneaux, K.H. Do, W.K. Lee, G.Y. Park, M.S. Kang, K.C. Cho. Toxicological and safety evaluations of *Weissella cibaria* strain CMU in animal toxicity and genotoxicity. *Toxicol Res* (2022) 38(1):293-310.
12. M.S. Kang, G.Y. Park. In vitro inactivation of respiratory viruses and rotavirus by the oral probiotic strain *Weissella cibaria* CMS1. *Probiotics Antimicrob Proteins* (2022) 14(4):760-766.
13. Y.M. Peng, Y.S. Peng, Y. Lin, T. Moon, D.J. Roe, C. Ritenbaugh. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr Cancer* (1995) 23(3):233-246.

[첨부] 연구성과 실적 증빙자료

1. 연구논문 (SCIE급) 5편
2. 지식재산권 (특허출원 6건, 특허등록 1건, 상표출원 4건, 상표등록 2건)
3. 학술대회 발표 (3건)
4. 시제품 개발 (오라틱스키즈 1건, 오라팜프레쉬치약 1건)
5. 기술실시 계약서
6. 사업화 (오라틱스 키즈 1건, OraTicx Kids 1건 (수출용), 매출액 증빙)
7. Self-Affirmed GRAS 인정
8. FDA GRAS 신청 완료
9. 보도성과 (109건)

첨부 1.

연구논문 5편



Article

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acidogenic Potential of Dental Biofilms through a Tablet Containing *Weissella cibaria* CMU

Mi-Sun Kang ¹, Dong-Suk Lee ², Myoungsuk Kim ² , Seung-Ah Lee ² and Seoul-Hee Nam ^{3,*}

¹ Research and Development Department, Research Institute, OraPharm Inc., Seoul 04782, Korea; jieenkang@orapharm.com

² School of Nursing, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea; ds1119@kangwon.ac.kr (D.-S.L.); cellylife@gmail.com (M.K.); ronjjang@naver.com (S.-A.L.)

³ Department of Dental Hygiene, College of Health Sciences, Kangwon National University, Samcheok 25949, Korea

* Correspondence: nshee@kangwon.ac.kr; Tel.: +82-33-540-3394

Abstract: The possibility of preventing dental caries by taking probiotic bacterium *Weissella cibaria* (*W. cibaria*) CMU tablets to alter the pH of the dental plaque in the oral cavity was evaluated. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed on adults aged 20 years or older with 20 or more natural teeth. Ninety-two people underwent dental scaling before being randomly assigned to the experimental group ($n = 49$) or the control group ($n = 43$). Depending on the group they belonged to, *W. cibaria* CMU or the placebo was administered to them once daily for 8 weeks before bedtime. Twenty-four subjects were later excluded from the study because the week 8 dosing was not smoothly performed, for a final subject count of 68. The Cariview test was used to evaluate the amount of acid produced by the dental plaque to assess the risk of caries. The results showed that although there was no significant difference between the results of the two groups, the intake of the *W. cibaria* CMU tablets eliminated the risk of developing dental caries from acid production in the oral flora because the *W. cibaria* colonizes and lives in the dental plaque and the oral cavity and suppresses acids.

Keywords: *Weissella cibaria*; probiotics; dental biofilms; oral health; clinical study



Citation: Kang, M.-S.; Lee, D.-S.; Kim, M.; Lee, S.-A.; Nam, S.-H. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acidogenic Potential of Dental Biofilms through a Tablet Containing *Weissella cibaria* CMU. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 4674. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094674>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 7 April 2021
Accepted: 27 April 2021
Published: 28 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

With the development of modern medical technology and people's interest in health, the life expectancy of humans has been extended and the importance of oral health is being recognized. The oral cavity is one of the most populated organs for bacteria. In particular, dental plaque, a biofilm composed of various bacterial colonies, exists on the tooth surface [1]. Subgingival biofilm is a biofilm firmly attached to the tooth above the gum line, and subgingival biofilm is a biofilm firmly attached to the tooth below the gum line. When the homeostasis of the dental plaque is disrupted, the balance of the surrounding environment is also disrupted through a change in the composition of the bacterial community. If this condition persists, it leads to pathological conditions that can cause oral diseases such as dental caries and periodontal disease [2]. Pathogenic bacteria that have the potential to cause dental caries to thrive in acidic environments; those that have the potential to cause periodontal disease to flourish in a slightly alkaline environment.

Dental caries, a chronic disease with the highest morbidity among dental diseases and distributed across a wide range of age groups, is a disease of the hard tissues of the teeth that accounts for most dental treatments [3]. Dental caries occurs when various factors work in combination, among them, disease-causing factors such as microbial factors, host factors, and diet factors [4]. If dental caries is not treated early, it can lead to acute pulpitis that causes severe toothache, which can worsen to chronic pulpitis or pulp necrosis [5].

group. Both groups decreased, however, there was no statistical difference between the two groups. In this study, characteristics that could influence the study results were also investigated. Since there was no significant difference between the two groups in age, gender, alcohol drinking, smoking, average number of times the teeth were brushed per day, oral examination, use of oral hygiene products, etc., these variables are considered to have had no effect on the evaluation of the dental caries activity. In addition, there was no significant difference between the groups' Cariview scores based on their gender and the degree of change.

It has been known that bacteria that produce a lot of lactic acid are not good for oral health because they can cause tooth decay [27]. The higher the PAV (production of acid value) is, the lower the acidogenic potential is [28]. Jang et al. [29] reported that *W. cibaria* CMU had the lowest risk of dental caries because its PAV was higher than that of other oral probiotics, i.e., *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, and *Streptococcus salivarius* [30]. Moreover, it has been reported from in vitro, in vivo, and clinical studies that *W. cibaria* CMU is a beneficial oral probiotic that improves oral health [31–35]. In particular, in an in vitro study, *S. mutans* converted the process of making water-insoluble glucans using sugar into water-soluble dextran to suppress the formation of biofilm [30]. In beagle dogs as animal models, the plaque index decreased [31]. It was also reported that the plaque index (OHI-S) decreased by 20.7% after ingestion of *W. cibaria* by 72 subjects [30]. In another human study conducted on 60 subjects, *W. cibaria* reduced the plaque index (m-PHP index) with *S. mutans* when ingested for four weeks, and *W. cibaria* was maintained in the oral cavity by 50% compared to before the intake and four weeks after stopping the intake [33]. In this study, Cariview, which can evaluate the acidogenic potential of all microorganisms in the dental plaque, was used to evaluate the caries risk level, and not to measure the number of microorganisms that cause dental caries itself. Although there was no significant difference between the groups, the statistical decrease in the Cariview score was consistent with the previously reported microbial reduction pattern [19].

Oral health practices should be continued to maintain a healthy oral health state prior to the occurrence of oral disease. In this study, the Cariview test was used to determine whether there was a difference in the amount of acid produced by the oral flora to confirm the possibility of tooth demineralization following ingestion of the probiotic bacterium *W. cibaria* CMU. The results of this study confirmed that *W. cibaria* CMU eliminates the risk of dental caries because it reduced the Cariview score, so it is safe to use as an oral probiotic for oral care.

In other studies, the Cariview test has been reported as a more useful caries activity test method in predicting future caries risk and establishing prevention strategies for children. Since this study evaluated dental caries activity in adults over 20 years of age when ingesting tablets containing *W. cibaria* CMU, it seems necessary to evaluate it in children in the future.

5. Conclusions

In this study, *W. cibaria* CMU, an oral probiotic, was proven safe to consume since the Cariview test showed that there was no risk of caries activity.

Author Contributions: Conceptualization, S.-H.N. and M.-S.K.; methodology, D.-S.L., M.K., S.-A.L., S.-H.N. and M.-S.K.; validation, D.-S.L., M.K., S.-A.L., S.-H.N. and M.-S.K.; investigation, S.-A.L. and M.-S.K.; resources, D.-S.L., M.K., S.-A.L., S.-H.N. and M.-S.K.; data curation, D.-S.L., S.-H.N. and M.K.; writing—original draft preparation, S.-H.N. and M.-S.K.; writing—review and editing, S.-H.N. and M.-S.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture and Forestry (iPET) through the Useful Agricultural Life Resources Industry Technology Development Program funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) of South Korea, grant number 120050-2, and through the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science and ICT (MSIT) of South Korea, grant number 2020R1F1A1069551.



Article

Antimicrobial and Antibiofilm Activities of *Weissella cibaria* Against Pathogens of Upper Respiratory Tract Infections

Ji-Eun Yeu ^{1,2}, Hyeon Gyu Lee ², Geun-Yeong Park ¹, Jisun Lee ³ and Mi-Sun Kang ^{1,*}

¹ R&D Center, OraPharm, Inc., Seoul 04782, Korea; ji-eun85@orapharm.com (J.-E.Y.); gypark@orapharm.com (G.-Y.P.)

² Department of Food and Nutrition, Hanyang University, Seoul 04763, Korea; hyeonlee@hanyang.ac.kr

³ Bio-Healthcare Food Science Interdisciplinary Major, School of Humanities, Art & Technology, Kookmin University, Seoul 02707, Korea; health.livinglab@gmail.com

* Correspondence: jieenkang@orapharm.com

Abstract: Recently discovered preventive effects of probiotics on oral health have attracted interest to their use for the prevention and treatment of various diseases. This study aimed to evaluate the antimicrobial and antibiofilm properties of *Weissella cibaria* against *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis*, the major pathogens of upper respiratory tract infections (URTIs). The antimicrobial activities of *W. cibaria* were compared with those of other oral probiotics using a competitive inhibition assay and the determination of the minimum inhibitory concentrations (MICs). In addition, a time-kill assay, spectrophotometry, and confocal laser scanning microscopy were used to confirm the antimicrobial and antibiofilm abilities of *W. cibaria* CMU (oraCMU) and CMS1 (oraCMS1). Both live cells and cell-free supernatants of all tested probiotics, except *Streptococcus salivarius*, showed excellent antimicrobial activities. All target pathogens were killed within 4 to 24 h at twice the MIC of oraCMU and oraCMS1, which showed the highest antimicrobial activities against *M. catarrhalis*. The antimicrobial substances that affected different target pathogens were different. Both oraCMU and oraCMS1 showed excellent abilities to inhibit biofilm formation and remove preformed biofilms. Our results suggest that the *W. cibaria* probiotics offer new possibilities for the prevention and treatment of bacterial URTIs.

Keywords: probiotic; antimicrobial; antibiofilm; upper respiratory tract; *Weissella cibaria*



Citation: Yeu, J.-E.; Lee, H.G.; Park, G.-Y.; Lee, J.; Kang, M.-S. Antimicrobial and Antibiofilm Activities of *Weissella cibaria* Against Pathogens of Upper Respiratory Tract Infections. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1181. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061181>

Academic Editors: Haruki Kitazawa and Julio Villena

Received: 17 May 2021
Accepted: 27 May 2021
Published: 30 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Upper respiratory tract infections (URTIs) are infections of the nose, sinuses, throat, larynx, and epiglottis [1]. Acute URTIs are primarily caused by viruses [2]. The most common viral URTI is nasopharyngitis (cold), which is experienced by adults 2–5 times a year [3]. Acute URTIs have been reported to cause a high disease burden, accounting for 40% of the reasons for absenteeism among adult workers and for 10% of patients visiting outpatient and emergency rooms [4,5].

Acute URTIs are sometimes caused by bacteria. *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staph. aureus* are common and important pathogens of bacterial infections [6–9]. In particular, *S. pyogenes* is the most clinically important bacterial agent for acute pharyngitis and acute pharyngeal tonsillitis [7].

In children between 6 months and 3 years of age, approximately 90% of acute otitis media are reported to be associated with viral URTIs. In particular, it has been reported that half of the children infected with specific upper respiratory pathogens, such as *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*, develop acute otitis media after viral URTIs [10].

Although acute URTIs are more frequently associated with viruses than with bacteria, viral infections usually heal spontaneously and rapidly improve. Meanwhile, the rate of improvement of bacterial infections is slow, and the risk of recurrence and chronicity

this state, an initial biofilm is formed when bacterial cells form a colony. In the process of biofilm growth and maturation, bacterial cells are released, and free-floating bacteria are disseminated to cause infection in surrounding tissues or other organs [39].

Biofilms ensure good survival and protection of pathogens from host defense mechanisms, antibiotics, and other environmental factors [40]. Therefore, once a biofilm is formed, it is difficult to eradicate, even with conventional antibiotic treatment [41]. Moreover, it is well known that the use of antibiotics not only does not reduce complications of bacterial infections, but increases medical costs by causing side effects and antibiotic resistance [3–5]. Biofilm formation by pathogens of URTIs can be an important cause of chronic infectious diseases of the upper respiratory tract, including recurrent middle ear disease, chronic rhinosinusitis, and recurrent pharyngeal tonsillitis [41]. Therefore, it is most effective to prevent pathogens from forming a biofilm, for which new treatments are needed.

In the present study, the *W. cibaria* strains were tested for their ability to affect biofilm formation by the four major pathogens of URTIs. In a Transwell assay, in which live cells of the *W. cibaria* strains were not directly cultured with the target pathogen, inhibition of pathogenic biofilm formation was observed. In addition, both live cells and CFSs of the *W. cibaria* strains showed the ability to facilitate biofilm removal, although they were more effective in inhibiting biofilm formation than in removing preformed biofilms. These results suggest that the antibiofilm activities of the *W. cibaria* strains are due to secreted substances and do not require direct contact with pathogens.

Similar to the results of Bidossi et al. [42], *W. cibaria* strains inhibited biofilm formation by *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, and *Staph. aureus*. In addition, biofilm formation by *S. pyogenes*, which is not significantly affected by the presence of probiotic strains, was also inhibited, and the biofilm was removed. Wang et al. [43] reported that *W. cibaria* FbpA prevented *Staph. aureus* colonization by interfering with the invasion pathway and inhibiting biofilm formation. Similarly, in our study, the *W. cibaria* strains were most effective in inhibiting biofilm formation and removing biofilm of *Staph. aureus*, among the four target pathogens.

URTIs are mainly caused by viruses [2], but the prevention and treatment of infections caused by certain bacterial pathogens are also important. To the best of our knowledge, this study is the first to confirm the preventive effects of *W. cibaria* on URTIs in vitro. The results indicated that both *W. cibaria* probiotic strains had desirable functions to be used against pathogens of URTIs.

Substances that can regulate the expression of protein mediators of inflammatory responses and signaling pathways are known to play an important role in the prevention and treatment of URTIs [14,44]; therefore, further studies are needed.

5. Conclusions

This study reports the antimicrobial activities of *W. cibaria* oral care probiotics against major pathogens of URTIs, including the inhibition of biofilm formation. These findings suggest the potential of *W. cibaria* to be used as an alternative prevention and treatment agent in the management of URTIs.

Author Contributions: Conceptualization, J.-E.Y., M.-S.K. and H.G.L.; formal analysis, J.-E.Y. and J.L.; funding acquisition, M.-S.K.; investigation, J.-E.Y., G.-Y.P. and J.L.; methodology, M.-S.K., J.-E.Y. and G.-Y.P.; project administration, J.-E.Y. and M.-S.K.; writing—original draft, J.-E.Y.; writing—review and editing, J.-E.Y., M.-S.K. and H.G.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry (IPET) through the Useful Agricultural Life Resources Industry Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (No. 120050-2), and by a Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea grant (No. 2020R1F1A1069551), funded by the Ministry of Science and ICT (MSIT) of Korea.



Article

In Vitro Evaluation of the Effect of Oral Probiotic *Weissella cibaria* on the Formation of Multi-Species Oral Biofilms on Dental Implant Surfaces

Mi-Sun Kang * and Geun-Yeong Park

R&D Center, OraPharm, Inc., Seoul 04782, Korea; gypark@orapharm.com

* Correspondence: jjeenkang@orapharm.com

Abstract: Oral probiotics are beneficial bacteria that can help prevent periodontal disease. However, little is known about the effects of oral probiotics on the formation of implant biofilms. This study aimed to evaluate the effects of oral probiotics *Weissella cibaria* CMU and CMS1 in an in vitro complex biofilm model on titanium implant surfaces. First, it was identified through colony biofilm assay that *W. cibaria* CMU and CMS1 inhibit the formation of multi-species biofilms formed by eight types of bacteria. Two types of saliva-coated titanium discs inoculated with early (*Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces naeslundii*, and *Veillonella parvula*), secondary (*Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia*), and late (*Porphyromonas gingivalis*) colonizers were treated with the oral probiotics and then incubated anaerobically for three days. The effects of oral probiotics on titanium disc biofilm formation were analyzed using culture methods, quantitative polymerase chain reaction (qPCR), and microscopic analysis. Both probiotics significantly inhibited the formation of biofilm, and all eight bacterial species were significantly reduced. The effectiveness of both probiotic strains was confirmed by all the methods used. Oral probiotics may have dramatically reduced the biofilm formation of secondary colonizers that act as bridges, thus inhibiting biofilm formation on the titanium surface. Our results suggest that the probiotic *W. cibaria* offers new possibilities for the prevention of peri-implant mucositis.

Keywords: oral probiotics; titanium disc; implants; peri-implant mucositis; biofilm; qPCR; microscopic

Citation: Kang, M.-S.; Park, G.-Y. In Vitro Evaluation of the Effect of Oral Probiotic *Weissella cibaria* on the Formation of Multi-Species Oral Biofilms on Dental Implant Surfaces. *Microorganisms* **2021**, *9*, 2482.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9122482>

Academic Editor: Eyal Rosen

Received: 26 October 2021

Accepted: 29 November 2021

Published: 30 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

When teeth are lost, implants are planted to manage the aesthetics and function of the natural teeth [1]. Titanium is the most commercially available dental implant material owing to its mechanical properties and biocompatibility [2,3]. However, the success rate of titanium transplantation into human bone decreases because of its low bone-bonding ability [4,5]. For successful implantation and maintenance, research into improving the bone response through changes in the surface area and the shape of various titanium surface treatments, such as machining, sandblasting with large grit and acid etching (SLA), and resorbable blasted media, has been continuously conducted [6–8]. This titanium surface treatment obviously improves the osseointegration of implants; however, it promotes the development of complex biofilms, making it difficult to maintain cleanliness [2,6,9].

Management is very important in order to use the implant well for more than 10 years after implantation. If plaque accumulates between the implant and the gums, bacteria can penetrate and cause inflammation. Dental implants are placed after the periodontal ligament nerve is removed. Therefore, implants are difficult to manage properly because there are no nerves that transmit pain from inflammation. The formation of complex biofilms on the exposed implant surface is a key factor in the pathogenesis of peri-

metabolites is a promising approach by which to reduce the impact of biofilms in medical devices [30,31].

5. Conclusions

This study is the first to confirm the effect of oral probiotic *W. cibaria* strains CMU and CMS1 on the formation of multi-species oral biofilm in vitro and in a titanium disc using various analytical methods. This study suggests that oral probiotics can be used as an adjunct therapy to prevent peri-implant infections by inhibiting the formation of implant biofilms.

Author Contributions: Conceptualization, M.-S.K.; formal analysis, M.-S.K.; funding acquisition, M.-S.K.; investigation, G.-Y.P.; methodology, M.-S.K. and G.-Y.P.; project administration, G.-Y.P.; writing—original draft, M.-S.K.; writing—review and editing, M.-S.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry (IPET) through the Useful Agricultural Life Resources Industry Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (No. 120050-2), the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea grant (No. 2020R1F1A1069551), and the Ministry of Science and ICT (MSIT) of Korea.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors are employees of OraPharm, Inc.

References

- Vilhjálmsson, V.H.; Klock, K.S.; Størksen, K.; Bårdsen, A. Aesthetics of implant-supported single anterior maxillary crowns evaluated by objective indices and participants' perceptions. *Clin. Oral Implant. Res.* **2011**, *22*, 1399–1403.
- Ferreira, R.C.; Cogo-Müller, K.; Franco, G.C.; Silva-Concílio, L.R.; Sampaio, C.M.; de Mello, R.S.; Claro, N.A.C. Initial oral biofilm formation on titanium implants with different surface treatments: An in vivo study. *Arch. Oral Biol.* **2016**, *69*, 33–39.
- Quirynen, M.; Al-Nawas, B.; Meijer, H.J.; Razavi, A.; Reichert, T.E.; Schimmel, M.; Storelli, S.; Romeo, E.; Roxolid Study Group. Small-diameter titanium Grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: three-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *Clin. Oral Implant. Res.* **2015**, *26*, 831–840.
- Cordeiro, J.M.; Barão, V.A.R. Is there scientific evidence favoring the substitution of commercially pure titanium with titanium alloys for the manufacture of dental implants? *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2017**, *71*, 1201–1215.
- Eliades, T. Passive film growth on titanium alloys: Physicochemical and biologic considerations. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* **1997**, *12*, 621–627.
- Zhang, L.; Geraets, W.; Zhou, Y.; Wu, W.; Wismeijer, D. A new classification of peri-implant bone morphology: a radiographic study of patients with lower implant-supported mandibular overdentures. *Clin. Oral Implant. Res.* **2014**, *25*, 905–909.
- Stadlinger, B.; Pilling, E.; Huhle, M.; Mai, R.; Bierbaum, S.; Bernhardt, R.; Scharnweber, D.; Kuhlisch, E.; Hempel, U.; Eckelt, U. Influence of extracellular matrix coatings on implant stability and osseointegration: an animal study. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2007**, *83*, 222–231.
- Piattelli, M.; Scarano, A.; Paolantonio, M.; Iezzi, G.; Petrone, G.; Piattelli, A. Bone response to machined and resorbable blast material titanium implants: an experimental study in rabbits. *J. Oral Implantol.* **2002**, *28*, 2–8.
- Violant, D.; Galofré, M.; Nart, J.; Teles, R.P. In Vitro evaluation of a multispecies oral biofilm on different implant surfaces. *Biomed. Mater.* **2014**, *9*, 35007.
- Heitz-Mayfield, L.J.A.; Salvi, G.E. Peri-implant mucositis. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S257–S266.
- Schwarz, F.; Derks, J.; Monje, A.; Wang, H.L. Peri-implantitis. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S267–S290.
- Graziani, F.; Figuera, E.; Herrera, D. Systematic review of quality of reporting, outcome measurements and methods to study efficacy of preventive and therapeutic approaches to peri-implant diseases. *J. Clin. Periodontol.* **2012**, *39*, 224–244.
- Teughels, W.; Loozen, G.; Quirynen, M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J. Clin. Periodontol.* **2011**, *38*, 159–177.
- Reid, G. Food and Agricultural Organization of the United Nation and the WHO. The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr. Pharm. Des.* **2005**, *11*, 11–16.



Toxicological and safety evaluations of *Weissella cibaria* strain CMU in animal toxicity and genotoxicity

Laurie C. Dolan¹ · Benjamin G. Arceneaux² · Kyung-Hyo Do³ · Wan-Kyu Lee³ · Geun-Yeong Park⁴ · Mi-Sun Kang⁴  · Kyung-Chul Choi⁵

Received: 9 November 2021 / Revised: 28 November 2021 / Accepted: 30 November 2021 / Published online: 4 January 2022
© The Author(s) 2021

Abstract

Weissella cibaria belongs to the *Lactobacillaceae* family and has been isolated from traditional fermented foods and saliva of children with good oral health. Previous investigations have shown that *W. cibaria* CMU (Chonnam Medical University) is expected to be safe based on results of in silico and in vitro analyses. However, there is a lack of studies assessing its safety in vivo. A toxicological safety evaluation of *W. cibaria* CMU was performed using an acute oral safety study in rats, a 14-day oral range finding study, a subsequent 13-week oral toxicity study in rats and a genetic toxicity battery (in vitro bacterial reverse mutation, in vitro chromosome aberration in Chinese Hamster Ovary cells and in vivo micronucleus study in mice). The results of the studies in rats showed that the acute lethal dose of *W. cibaria* CMU is > 5000 mg/kg body weight (bw)/day (1.8×10^9 CFU/kg bw/day) and the 14-day or 13-week no observed adverse effect level (NOAEL) is 5000 mg/kg bw/day (1.8×10^9 CFU/kg bw/day), the highest dose administered. *W. cibaria* CMU was non-mutagenic in the bacterial reverse mutation test and non-clastogenic or aneugenic in vitro and in vivo. In conclusion, the toxicological studies performed demonstrated *W. cibaria* CMU to be a safe strain to consume. This study is the first study examining the potential of a *W. cibaria* strain to cause genetic toxicity and subchronic toxicity in rats according to the Organization for Economic Cooperation and Development guidelines.

Keywords *Weissella cibaria* · Safety · Rat · Acute · Subchronic · Mutagenicity · Clastogenicity · NOAEL

Introduction

The *Weissella* genus includes a number of heterofermentative *Leuconostoc*-like lactic acid bacteria that are generally isolated from fermented foods [1, 2]. *Weissella cibaria* is described as a short, rod-shaped, Gram-positive, non-spore-forming, nonmotile, heterofermentative, and catalase-negative lactic acid bacterium [3]. *W. cibaria* CMU (Chonnam Medical University) has been isolated from saliva samples of children who had little supragingival plaque and no oral diseases including dental caries [4].

Strain CMU has been identified as *W. cibaria* based on whole genome sequence analysis and phylogenetic homology [3–6]. *W. cibaria* is registered as a safe raw material by the Korea Food and Drug Administration (KFDA) and is found in several commercialized oral care probiotics in Korea [7, 8]. *W. cibaria* CMU exhibits several properties for maintenance of oral health, including inhibition of biofilm formation by *Streptococcus mutans*, antibacterial activity against cariogens (*S. mutans* and *Streptococcus sobrinus*)

✉ Mi-Sun Kang
jjeenkang@orapharm.com

¹ GRAS Associates, LLC, 11810 Grand Park Avenue, Suite 500, North Bethesda, MD 20852, USA

² Nutrasource Pharmaceutical and Nutraceutical Services, 120 Research Lane, Suite 101, Guelph, ON N1G 0B4, Canada

³ Laboratory of Veterinary Bacteriology and Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 28644, Republic of Korea

⁴ R&D Center, OraPharm, Inc., 905-ho, 9-16, Yeonmujang-5-gil, Seongdong-gu, Seoul 04782, Republic of Korea

⁵ Laboratory of Biochemistry and Immunology, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 28644, Republic of Korea

Table 10 In vivo micronucleus test of *W. cibaria* CMU—the frequency of MNPCE in 4000 PCEs and the ratio of PCE

Groups	Dose (mg/kg bw/day)	Animal No.	MNPCE/4,000 PCEs (%)	PCE/(PCE/NCE)		
Negative control Distilled water	0	1	0.15	0.58		
		2	0.08	0.58		
		3	0.10	0.58		
		4	0.13	0.59		
		5	0.13	0.57		
			Mean ± SD	0.12 ± 0.03	0.58 ± 0.01	
	Test substance <i>W. cibaria</i> CMU	1250	6	0.13	0.53	
			7	0.08	0.58	
			8	0.23	0.55	
			9	0.13	0.50	
			10	0.13	0.56	
				Mean ± SD	0.14 ± 0.05	0.54 ± 0.03
		2500	11	0.15	0.57	
			12	0.15	0.59	
			13	0.10	0.49	
14			0.08	0.56		
15	0.18		0.54			
		Mean ± SD	0.13 ± 0.04	0.55 ± 0.04		
5000		16	0.08	0.56		
		17	0.10	0.57		
		18	0.08	0.57		
		19	0.08	0.48		
		20	0.10	0.58		
			Mean ± SD	0.09 ± 0.01	0.55 ± 0.04	
	Positive control Mitomycin C	2	21	9.00	0.47	
			22	8.65	0.44	
			23	10.23	0.51	
			23	10.23	0.51	
24			11.05	0.45		
		Mean ± SD	9.52 ± 1.08**	0.46 ± 0.03*		

MNPCE micronucleated polychromatic erythrocytes, NCE normochromatic erythrocytes, PCE polychromatic erythrocytes

*Significantly different from the control, $p < 0.05$

**Significantly different from the control, $p < 0.01$

chromosome aberration studies and the in vivo micronucleus study in mice. This study is the first study examining the potential of a *W. cibaria* strain to cause genetic toxicity and subchronic toxicity in rats according to OECD guidelines.

Acknowledgements The authors would like to thank the researchers at KCL for their technical support. The authors also thank Amy Mazingo for editorial assistance.

Author contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by KCC, MSK, KHD, WKL and GYP. The first draft of the manuscript was written by LCD and BGA. All authors commented on

previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry (IPET) through the Useful Agricultural Life Resources Industry Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (No. 120050-2), and by a Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea grant (No. 2020R1F1A1069551), funded by the Ministry of Science and ICT (MSIT) of Korea.

Data, material and/or code availability The data presented in this study are available on request from the corresponding author.



In Vitro Inactivation of Respiratory Viruses and Rotavirus by the Oral Probiotic Strain *Weissella cibaria* CMS1

Mi-Sun Kang¹ · Geun-Yeong Park¹

Accepted: 27 April 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Weissella cibaria CMS1 (oraCMS1) has been commercially used in Korea as an oral care probiotic for several years. Human respiratory syncytial virus (RSV) and the influenza A virus (H1N1) are representative viruses that cause infantile lower respiratory tract infections. Rotavirus A (RVA) is the most common cause of diarrhea in infants and young children. Here, we aimed to evaluate the efficacy of the cell-free supernatant (CFS) of oraCMS1 in inactivating RSV, H1N1, and RVA in suspension as per ASTM (American Society for Testing and Materials) E1052-20. The mixture of oraCMS1 and these viruses was evaluated at contact times of 1, 2, and 4 h. Virucidal activity was measured using a 50% tissue culture infective dose assay (\log_{10} TCID₅₀) after infecting the host cells with the viruses. The CFS of oraCMS1 inactivated RSV by up to 99.0% after 1 h and 99.9% after 2 and 4 h, and H1N1 and RVA were inactivated by up to 99.9% and 99.0% at 2 h, respectively. Although these in vitro results cannot be directly interpreted as implying clinical efficacy, our findings suggest that oraCMS1 provides a protective barrier against RSV, H1N1, and RVA, and therefore, it can help decrease the risk of respiratory tract and intestinal infections.

Keywords Probiotics · Human respiratory syncytial virus · Influenza virus A · Rotavirus A · Inactivation

Introduction

Acute respiratory viral infections and gastroenteritis are important causes of morbidity and mortality worldwide [1]. Lower respiratory tract infections are responsible for 808,920 deaths in 2017 [2] and rotavirus infection caused 128,500 deaths and 258 million episodes of diarrhea among children younger than 5 years in 2016 [3]. Most respiratory virus (RV) infections are characterized by annual outbreaks in winter and spring [4]. Of approximately 200 RVs, human respiratory syncytial virus (RSV) and the influenza A virus (H1N1) are among the most important viruses associated with hospitalizations and deaths [4–6].

RSV causes common colds and lower respiratory tract infections, such as bronchitis, bronchiolitis, and pneumonia, in children and adults and is the most common cause of pneumonia among children younger than 5 years [7]. RSV is a negative-sense, single-stranded RNA virus, whose name

is derived from the large syncytium that forms when infected cells fuse together [8]. Acute otitis media and sinusitis are also caused by RVs [9]. In addition, many studies have shown that RSV is the virus most commonly associated with acute otitis media in infants [9]. Sinusitis occurs in 10% of adult patients with acute RV infections, for which RSV and H1N1 are the most commonly associated viruses [10].

H1N1 is the most common cause of influenza affecting humans, triggering both the Spanish flu in 1919 and the swine flu pandemic in 2009, and has been associated with increased rates of hospitalization and death, particularly among adults [11]. H1N1 is an enveloped single negative-stranded RNA virus that apparently causes more than 500,000 deaths annually worldwide [12].

Rotavirus is the most frequent cause of diarrhea among infants and children. By the age of 5 years, almost all children are infected with rotavirus at least once. While most commonly associated with children, it can also infect adults [13, 14]. Rotaviruses are divided into eight types, designated as groups A to H. Humans are primarily infected by rotavirus groups A, B, and C, whereas pigs are infected by groups E and H, and birds by groups D, E, and F. Among

✉ Mi-Sun Kang
jjeenkang@orapharm.com

¹ R&D Center, OraPharm Inc, Seoul 04782, Republic of Korea

thus, probiotics and their antimicrobial compounds cannot directly interact with the virus. However, these are interpreted as antiviral mechanisms of probiotics that act in the intestine.

oraCMS1 is a commercially available oral probiotic strain with proven safety [19] and inhibits the formation of a dental biofilm [18]. Our research group recently reported that the oraCMS1 exhibited antimicrobial activities against major pathogens of upper respiratory tract infections, including *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* [20]. Therefore, in the present study, the antiviral effects of oraCMS1 on RVs were also expected and investigated. According to the results presented in the present study, the CFS of oraCMS1 at 2 h of contact time showed the best antiviral effect by inactivating RSV (99.9%) and H1N1 (99.9%) in vitro.

RVA is the leading cause of severe enteritis in children younger than 5 years of age. Probiotics have been reported to prevent rotavirus infection, shorten the duration of RVA diarrhea, reduce the incidence of reinfection, and are supposedly related to the regulation of the immune response and viral excretion [32, 33]. In vitro and in vivo studies have shown that the mechanisms underlying the role of probiotics in RVA infection include the production of antimicrobial substances (lactic acid, hydrogen peroxide, short-chain fatty acids, and bacteriocin), mucin production by epithelial cells, and the innate immune response [34]. In our study, we investigated the antiviral effects of oraCMS1 on RVA. When contacted for 1, 2, or 4 h, oraCMS1 showed more than 99.0% antiviral activity against RVA.

As a decline in immunity increases susceptibility to periodontal disease and coronavirus disease (COVID-19), more caution is required. Patients with COVID-19 and periodontal diseases have an 8.81-fold higher mortality risk than other patients [35]. Periodontal disease worsens inflammation elsewhere in the body, which increases the risks of other diseases. In the presence of periodontal disease, oral bacteria can infect and worsen conditions of other organs. Thus, it is better to reduce the bacteria in the mouth by gargling with an oral antibacterial agent. Although oral antibacterial agents help to remove harmful bacteria, they also remove beneficial bacteria, thereby disrupting the balance in bacterial flora in the oral cavity. Therefore, in recent years, many safe methods for maintaining the balance of oral bacteria by ingesting oral probiotics have been introduced [18, 19]. In our previous study, we showed that *W. cibaria* has anti-inflammatory activity against periodontopathic pathogens; thus, it is expected to decrease susceptibility to COVID-19.

Several mechanisms underlying the antiviral activity of probiotics have been uncovered to date. First, the acidic pH produced by probiotics denatures the capsid protein of the virus to prevent cell adhesion. Second, the peptidoglycan

structure in the cell wall of probiotics captures viral particles. Third, probiotic bacteria inhibit viral replication by preventing the virus from entering host cells via production and release of bacteriocin and hydrogen peroxide. Fourth, probiotics and viruses competitively attach to the host cell, and the former produce reactive oxygen species that kill the virus.

The probiotic strain used in our study is an oral probiotic that is expected to act locally in the oral cavity. In the present study, it was expected that the CFS of oraCMS1 would increase the antiviral efficacy, attributable to the inhibition of viral replication by substances contained in the fermented product. The oral cavity can act as the first path for infection by external pathogens such as viruses. As oraCMS1 resides in the mouth, it can prevent the invasion of these viruses.

The ingestion of the probiotic oraCMS1 is a promising strategy for the prevention of RV and RVA infections. The oraCMS1 used in this study is safe to ingest and could be effective in alleviating the symptoms associated with these viral infections. However, a limitation of our study was the inability to determine the detailed antiviral mechanisms by which oraCMS1 inhibits viral replication, which remains to be elucidated. Further studies will be needed to clarify which of the metabolites of oraCMS1 exhibited antiviral effect.

Conclusions

Our study showed that oraCMS1 exerted antiviral effects against RSV, H1N1, and RVA in vitro. Thus, this probiotic can help prevent respiratory tract diseases and enteritis as oraCMS1 was shown to have a prophylactic potential against RV and RVA infections.

Acknowledgements This work was supported by the Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry (IPET) through the Useful Agricultural Life Resources Industry Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (Grant number 120050-2) and by the Basic Science Research Program of the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (Grant number 2020R1F1A1069551). The authors thank the researchers at the Medical Device-Bio Research Institute of the Korea Testing and Research Institute for their technical support.

Author Contribution Conceptualization, M-SK; methodology, M-SK and G-YP; formal analysis, M-SK; investigation, G-YP; writing—original draft preparation, M-SK; writing—review and editing, M-SK; visualization, M-SK and G-YP; supervision, M-SK; funding acquisition, M-SK. All authors read and approved the final manuscript.

Data Availability The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

첨부 2.

지식재산권 (특허출원 6건, 특허등록 1건, 상표출원 4건, 상표등록
2건)

관인생략

출원번호통지서

출원일자 2020.11.12
특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)
출원번호 10-2020-0151069 (접수번호 1-1-2020-1212748-01)
(DAS접근코드 57C8)
출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)
대리인성명 이성우(9-2007-000383-2)
발명자성명 윤은섭 강미선 김종태 여지은 박근영
발명의명칭 치조골 손실 예방 또는 개선용 프로바이오틱 미생물 생균제제

특허청장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.
※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
※ 특허로(patent.go.kr) 접속 > 민원서식다운로드 > 특허법 시행규칙 별지 제5호 서식
4. 특허(실용신안등록)출원은 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의견서 제출기간 이내에 출원서에 최초로 첨부된 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.
5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.
※ 제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-특허마당-PCT/마드리드
※ 우선권 인정기간 : 특허·실용신안은 12개월, 상표·디자인은 6개월 이내
※ 미국특허상표청의 선출원을 기초로 우리나라에 우선권주장출원 시, 선출원이 미공개상태이면, 우선일

【서지사항】

【서류명】 보정서
【구분】 출원서 등 보정
【제출처】 특허청장
【제출인】
【명칭】 주식회사 오라팜
【특허고객번호】 XXXXXXXXXX
【사건과의 관계】 출원인
【대리인】
【성명】 이성우
【대리인번호】 9-2007-000383-2
【포괄위임등록번호】 2020-010711-1
【사건의 표시】
【출원번호】 10-2020-0151069
【제출원인이 된 서류의 접수번호】 1-1-2020-1212748-01
【보정할 서류】 특허출원서
【보정할 사항】
【보정대상항목】 이 발명을 지원한 국가연구개발사업
【보정방법】 정정
【보정내용】
【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】
【과제고유번호】 1711119250
【과제번호】 2020R1F1A1069551

【부처명】 과학기술정보통신부
【과제관리(전문)기관명】 한국연구재단
【연구사업명】 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
【연구과제명】 임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 Weissella cibaria CMU의 효능 평가
【기여율】 1/1
【과제수행기관명】 주식회사 오라팜
【연구기간】 2020.06.01 ~ 2021.02.28

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1545021937
【과제번호】 120050021SB010
【부처명】 농림축산식품부
【과제관리(전문)기관명】 농림식품기술기획평가원
【연구사업명】 유용농생명자원산업화기술개발(R&D)
【연구과제명】 인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화
【기여율】 1/1
【과제수행기관명】 (주)오라팜
【연구기간】 2020.04.29 ~ 2020.12.31

【취지】 위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.

대리인 이성우 (서명 또는 인)

【수수료】

관인생략

출원번호통지서

출원일자 2020.10.30
 특기사항
 출원번호 40-2020-0193852 (접수번호 1-1-2020-1159653-84)
 출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.
 ※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
 ※ 특허로(patent.go.kr) 접속 > 민원서식다운로드 > 특허법 시행규칙 별지 제5호 서식
4. 특허(실용신안등록)출원은 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의견서 제출기간 이내에 출원서에 최초로 첨부된 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.
5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.
 ※ 제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr-특허마당-PCT/마드리드>
 ※ 우선권 인정기간 : 특허실용신안은 12개월, 상표디자인은 6개월 이내
 ※ 미국특허상표청의 선출원을 기초로 우리나라에 우선권주장출원 시, 선출원이 미공개상태이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허상표청에 [전자적교환허가서(PTO/SB/39)]를 제출하거나 우리나라에 우선권 증명서류를 제출하여야 합니다.
6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.
 ※ 특허출원 10-2010-0000000, 상표등록출원 40-2010-0000000
7. 종업원이 직무수행과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 승계하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법 제133조에 따라 등록이후에 특허무효사유가 될 수 있습니다.
8. 기타 심사 절차에 관한 사항은 동봉된 안내서를 참조하시기 바랍니다.

관인생략

출원번호통지서

출원일자 2020.10.30
 특기사항
 출원번호 40-2020-0193875 (접수번호 1-1-2020-1159785-02)
 출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.
 ※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
 ※ 특허로(patent.go.kr) 접속 > 민원서식다운로드 > 특허법 시행규칙 별지 제5호 서식
4. 특허(실용신안등록)출원은 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의견서 제출기간 이내에 출원서에 최초로 첨부된 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.
5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.
 ※ 제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-특허마당-PCT/마드리드
 ※ 우선권 인정기간 : 특허실용신안은 12개월, 상표·디자인은 6개월 이내
 ※ 미국특허상표청의 선출원을 기초로 우리나라에 우선권주장출원 시, 선출원이 미공개상태이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허상표청에 [전자적교환허가서(PTO/SB/39)]를 제출하거나 우리나라에 우선권 증명서류를 제출하여야 합니다.
6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련 법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.
 ※ 특허출원 10-2010-0000000, 상표등록출원 40-2010-0000000
7. 종업원이 직무수행과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 승계하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법 제133조에 따라 등록이후에 특허무효사유가 될 수 있습니다.
8. 기타 심사 절차에 관한 사항은 동봉된 안내서를 참조하시기 바랍니다.

【서지사항】

【서류명】	상표등록출원서
【출원구분】	상표등록출원
【권리구분】	상표
【출원인】	
【영칭】	주식회사 오라팜
【특허고객번호】	██████████
【등록대상】	
【상품류】	제05류
【지정 상품】	살균 구강청결제, 약/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 의료용 구강보호 및 치료용 약제, 의료용 구강보호약제, 의료용 구강세정액, 의료용 구강소독제, 의료용 구강스프레이, 의료용 구강청량제, 의료용 구강치료약제, 의료용 구강클렌저, 의료용 충치방지용 구강세정제, 의료용 충치예방구강린스, 의약품 구강청량용 껌, 정적제/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 항균성 구강청결제, 의료용 치약, 의료용 칼슘강화캔디, 치료용 건강기능식품, 치료용 또는 의료용 건강기능식품, 식이보충제용 건강기능식품
【등록대상】	
【상품류】	제29류

【지정 상품】 유산균 우유, 유산균발효치즈, 유산균분말, 유산균음료, 유제품, 유제품 음료, 가공된 구기자를 주성분으로 하는 건강보조식품, 대추를 주원료로 하는 건강보조식품, 녹용을 주성분으로 하는 건강보조식품, 해초를 주원료로 하는 건강보조식품, 건제어패류를 주성분으로 하는 건강보조식품

【상표유형】 일반상표

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

출원인 주식회사 오라팜

(서명 또는 인)

【수수료】

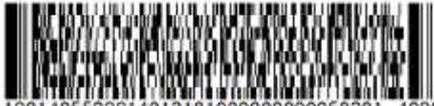
【출원료】 2 개류 112,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【합계】 112,000 원

【상표전본】

임플란틱스
ImplanTics



1201405532214013101000000000050301 4020200193875

보정(보완)서

【보정구분】 출원서등 보정

【제출처】 특허청장

【제출인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【사건의 표시】

【출원번호】 40-2020-0193875

【제출원인이 된 서류의 접수번호】 1-1-2020-1159785-02

【보정할 서류】 정보제출서

【보정할 사항】

【보정대상항목】 첨부서류

【보정방법】 제출

【보정내용】

【첨부서류】 1.기타 법령에서 정한 증명서류[정부지원사업 연구성과 증빙을 위한 공문 및 정보제출서 첨부]_1통
위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.

제출인 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)

【수수료】

【보정료】 0 원

【기타 수수료】 0 원

【합계】 0 원



OraPharm

[Redacted] / 전화 [Redacted] / 담당자 강미선

문서번호 : 오라팜 제2020-19호

시행일자 :

(경유)

수신 : 특허청

참조 : 담당자

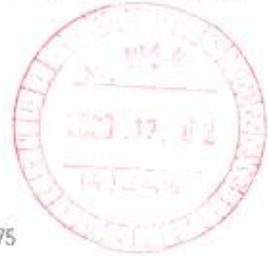
제목 : 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청

신청			지	
결	일자		시	
수	번호		결	
			재	
	처리과		공	
	담당자		람	

1. 귀 기관의 노고와 협조에 진심으로 감사드리며 무궁한 발전이 있기를 기원드립니다.
2. 폐사의 당해연도 연구성과의 누락을 방지하기 위해 폐사의 상표등록출원서에 대한 사사표기 보정을 요청드리오니, 협조 부탁드립니다.

- 아 래 -

1. 제목: 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청
2. 보정 대상 상표등록출원서
 - 가. 상표등록출원 인플란텍스: 출원일 2020. 10. 30. 출원번호: 40-2020-0193875



3. 사사표기 보정

이 상표등록출원을 지원한 국가연구개발사업 2건에 대해 아래와 같이 사사표기 보정함.
 “본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원산업화 슬개말사업 (120050-2)과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2020R1F1A1069551).”

4. 첨부문서: 정보제출서 1부. -끝-

주식회사 오라팜
 대표이사 윤은섭 (인)



정보제출서

(앞쪽)

【제출구분】 (특허·실용신안등록·디자인등록·상표등록)출원에 대한 정보
 참고자료

(【제출인】)

(【성명(명칭)】) 주식회사 오라팜

(【특허고객번호】) ██████████

(【사건과의 관계】) 출원인

(【대리인】)

(【성명(명칭)】)

(【대리인번호】)

(【포괄위임등록번호】)

【사건의 표시】

【출원번호[특허(등록)번호, 심판번호, 국제등록번호]】

(【디자인의 일련번호】) 40-2020-0193875

【발명(고안)의 명칭[디자인의 대상이 되는 물품, 상품류]】 임플란틱스

【제출할 자료명】 보정서

【제출이유】 이 출원을 지원한 국가연구개발사업에 대한 사사표시를 위해 출원서를 보정하고자 함. 본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원 산업화 기술개발사업(120050-2) 과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1F1A1069551).

위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.

제출인(대리인) 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)



【첨부서류】 법령에서 정한 서류 각 1통(기재요령 제7호 참조)

210mm×297mm [박상지 80g/㎡]

【서지사항】

【서류명】	상표등록출원서
【출원구분】	상표등록출원
【권리구분】	상표
【출원인】	
【명칭】	주식회사 오라팜
【특허고객번호】	
【등록대상】	
【상품류】	제05류
【지정 상품】	살균 구강청결제, 약/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 의료용 구강보호 및 치료용 약제, 의료용 구강보호약제, 의료용 구강세정액, 의료용 구강소독제, 의료용 구강스프레이, 의료용 구강청량제, 의료용 구강치료약제, 의료용 구강클렌저, 의료용 충치방지용 구강세정제, 의료용 충치예방구강린스, 의약품 구강청량용 껌, 점적제/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 항균성 구강청결제, 의료용 치약, 의료용 칼슘강화캔디, 치료용 건강기능식품, 치료용 또는 의료용 건강기능식품, 식이보충제용 건강기능식품
【등록대상】	
【상품류】	제29류

【지정 상품】 유산균 우유, 유산균발효치즈, 유산균분말, 유산균음료, 유제품, 유제품 음료, 가공된 구기자를 주성분으로 하는 건강보조식품, 대추를 주원료로 하는 건강보조식품, 녹용을 주성분으로 하는 건강보조식품, 해초를 주원료로 하는 건강보조식품, 건제어패류를 주성분으로 하는 건강보조식품

【상표유형】 일반상표

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

출원인 주식회사 오라팜

(서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】 2 개류 112,000 원

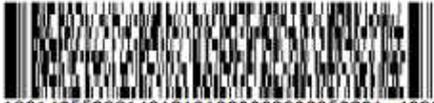
【우선권주장료】 0 건 0 원

【합계】 112,000 원

【상표전본】

오라틱스

OraTics



1201405532214013101000000000050301 4020200193852

보정(보완)서

【보정구분】 출원서등 보정

【제출처】 특허청장

【제출인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】

【사건의 표시】

【출원번호】 40-2020-0193852

【제출원인이 된 서류의 접수번호】 1-1-2020-1159653-84

【보정할 서류】 정보제출서

【보정할 사항】

【보정대상항목】 첨부서류

【보정방법】 제출

【보정내용】

【첨부서류】 1.기타 법령에서 정한 증명서류[정부지원사업
연구성과 증빙을 위한 공문 및 정보제출서 첨부]_1통
위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.

제출인 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)

【수수료】

【보정료】 0 원

【기타 수수료】 0 원

【합계】 0 원



OraPharm

[Redacted] / 전화 [Redacted] / 담당자 강미선

문서번호 : 오라팜 제2020-18호
 시행일자 :
 (경유)
 수신 : 특허청
 참조 : 담당자

선 결			지 시	
접 수 수	일자		결 재 · 공 람	
	번호			
처리과				
담당자				

제 목 : 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청

1. 귀 기관의 노고와 협조에 진심으로 감사드리며 무궁한 발전이 있기를 기원드립니다.
2. 폐사의 당해연도 연구성과의 누락을 방지하기 위해 폐사의 상표등록출원서에 대한 사사표기 보정을 요청드리오니, 협조 부탁드립니다.

- 아 래 -

1. 제목: 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청
2. 보정 대상 상표등록출원서
 - 가. 상표등록출원 오라팜: 출원일 2020. 10. 30. 출원번호: 40-2020-0193852
3. 사사표기 보정

이 상표등록출원을 지원한 국가연구개발사업 2건에 대해 아래와 같이 사사표기 보정함.

"본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원산업화 실개발사업 (120050-2)과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2020R1F1A1069551)."
4. 첨부문서: 정보제출서 1부, -끝-



주식회사 오라팜
 대표이사 윤은섭 (인)



정보제출서

(앞쪽)

- 【제출구분】 (특허·실용신안등록·디자인등록·상표등록)출원에 대한 정보
 참고자료

(【제출인】)

(【성명(명칭)】) 주식회사 오라팜

(【특허고객번호】) ██████████

(【사건과의 관계】) 출원인

(【대리인】)

(【성명(명칭)】)

(【대리인번호】)

(【포괄위임등록번호】)

【사건의 표시】

【출원번호[특허(등록)번호, 심판번호, 국제등록번호]

(【디자인의 일련번호】) 40-2020-0193852

【발명(고안)의 명칭[디자인의 대상이 되는 물품, 상품류] 오라릭스

【제출할 자료명】 보정서

【제출이유】 이 출원을 지원한 국가연구개발사업에 대한 사사표시를 위해 출원서를 보정하고자 함. 본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원 산업화 기술개발사업(120050-2) 과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1F1A1069551).

위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.

제출인(대리인) 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)



【첨부서류】 법령에서 정한 서류 각 1통(기재요령 제7호 참조)

관인생략

출원번호통지서

출원일자 2020.11.02
 특기사항
 출원번호 40-2020-0195078 (접수번호 1-1-2020-1167356-61)
 출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.
 ※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
 ※ 특허로(patent.go.kr) 접속 > 민원서식다운로드 > 특허법 시행규칙 별지 제5호 서식
4. 특허(실용신안등록)출원은 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의견서 제출기간 이내에 출원서에 최초로 첨부된 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.
5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허-실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.
 ※ 제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-특허마당-PCT/마드리드
 ※ 우선권 인정기간 : 특허-실용신안은 12개월, 상표-디자인은 6개월 이내
 ※ 미국특허상표청의 선출원을 기초로 우리나라에 우선권주장출원 시, 선출원이 미공개상태이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허상표청에 [전자적교환허가서(PTO/SB/39)]를 제출하거나 우리나라에 우선권 증명서류를 제출하여야 합니다.
6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련 법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.
 ※ 특허출원 10-2010-0000000, 상표등록출원 40-2010-0000000
7. 종업원이 직무수행과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 승계하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법 제133조에 따라 등록이후에 특허무효사유가 될 수 있습니다.
8. 기타 심사 절차에 관한 사항은 동봉된 안내서를 참조하시기 바랍니다.

【서지사항】

【서류명】	상표등록출원서
【출원구분】	상표등록출원
【권리구분】	상표
【출원인】	
【명칭】	주식회사 오리팜
【특허고객번호】	██████████
【등록대상】	
【상품류】	제1류
【지정 상품】	<p>폐수처리용 세균배양균, 비의료용 또는 비수의과용 세균제제, 세균제제(의료용 및 수의과용은 제외), 세균학적제제(의료용 및 수의과용은 제외), 식품산업용 세균배양균, 식품산업용 세균제제, 식품산업용 프로바이오틱 세균 배양균, 식품제조용 세균, 식품첨가용 세균배양균, 폐수처리용 세균, 세포배양용 생물학적 제제(의료용 또는 수의과용은 제외), 농업용 세포 (의료용/수의과용은 제외), 농업용 세포추출물(의료용/수의과용은 제외), 경주마 사료 제조용 미가공 단백질, 경주마 사료 제조용 미가공 펩티드, 동물 사료 제조용 미가공 단백질, 동물사료 제조용 미가공 펩티드, 애완동물사료제조용 효소, 화장품제조용 올리고펩타이드, 화장품제조용 단백질</p>

【등록대상】

【상품류】

제05류

【지정 상품】

살균 구강청결제, 약/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 의료용 구강보호 및 치료용 약제, 의료용 구강보호약제, 의료용 구강세정액, 의료용 구강소독제, 의료용 구강스프레이, 의료용 구강청량제, 의료용 구강치료약제, 의료용 구강클렌저, 의료용 충치방지용 구강세정제, 의료용 충치예방구강린스, 의약품 구강청량용 껌, 점적제/캡슐/정제 및 압착정제 형태의 구강용 약제, 항균성 구강청결제, 의료용 치약, 의료용 칼슘강화캔디, 치료용 건강기능식품, 치료용 또는 의료용 건강기능식품, 식이보충제용 건강기능식품

【등록대상】**【상품류】**

제29류

【지정 상품】

유산균 우유, 유산균발효치즈, 유산균분말, 유산균음료, 유제품, 유제품 음료, 가공된 구기자를 주성분으로 하는 건강보조식품, 대추를 주원료로 하는 건강보조식품, 녹용을 주성분으로 하는 건강보조식품, 해초를 주원료로 하는 건강보조식품, 건제어패류를 주성분으로 하는 건강보조식품

【등록대상】**【상품류】**

제31류

【지정 상품】

개사료용 비스킷, 강아지사료, 가축용 사료, 애견용 배합사료, 사료, 배합사료, 동물용 사료, 개껌형태의 애완동물용 특식, 애완동물용 간식, 애완동물용 껌, 애완동물용 먹이, 애완동물용 특식, 애완동물용 음료, 가축사료, 혼합동물사료, 애완동물용 사료, 발효사료, 단미사료, 개사료용 이유식

【상표유형】

일반상표

【취지】

위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

출원인 주식회사 오라팜

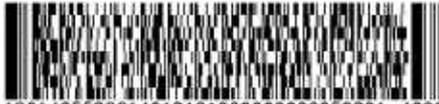
(서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】	4 개류	224,000 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【합계】	224,000 원	

【상표전본】

오라팜 ∴
OraPharm ∴



120140553221401310100000000050301 4020200195078

보정(보완)서

【보정구분】 출원서등 보정

【제출처】 특허청장

【제출인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 XXXXXXXXXX

【사건의 표시】

【출원번호】 40-2020-0195078

【제출원인이 된 서류의 접수번호】 1-1-2020-1167356-61

【보정할 서류】 정보제출서

【보정할 사항】

【보정대상항목】 첨부서류

【보정방법】 제출

【보정내용】

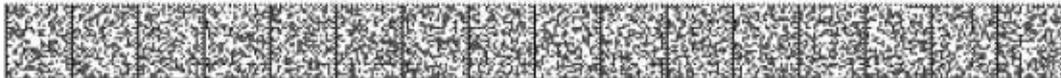
【첨부서류】 1.기타 법령에서 정한 증명서류[정부지원사업
연구성과 증빙을 위한 공문 및 정보제출서 첨부]_1통
위와 같이 특허청장(특허심판원장, 심판장)에게 제출합니다.
제출인 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)

【수수료】

【보정료】 0 원

【기타 수수료】 0 원

【합계】 0 원



OraPharm

전화 [redacted] / 담당자 장미선

문서번호 : 오라팜 제2020-20호

시행일자 :

(경유)

수신 : 특허청

참조 : 담당자

선결			지시	
접수	일자		결재 공람	
	번호			
처리과				
담당자				

제목 : 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청

1. 귀 기관의 노고와 협조에 진심으로 감사드리며 무궁한 발전이 있기를 기원드립니다.
2. 폐사의 당해연도 연구성과의 누락을 방지하기 위해 폐사의 상표등록출원서에 대한 사사표기 보정을 요청드리오니, 협조 부탁드립니다.

- 아 래 -

1. 제목: 오라팜 상표등록출원서 사사표기 보정 요청
2. 보정 대상 상표등록출원서
 - 가. 상표등록출원 오라팜: 출원일 2020. 11. 2. 출원번호: 40-2020-0195078
3. 사사표기 보정

이 상표등록출원을 지원한 국가연구개발사업 2건에 대해 아래와 같이 사사표기 보정함.

"본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원산업화 슬개발사업 (120050-2)과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2020R1F1A1069551)."
4. 첨부문서: 정보제출서 1부, -끝-



주식회사 오라팜
대표이사 윤은섭 (인)



정보제출서

(앞쪽)

【제출구분】 (특허·실용신안등록·디자인등록·상표등록)출원에 대한 정보
 참고자료

(【제출인】)

(【성명(명칭)】) 주식회사 오라팜

(【특허고객번호】) ██████████

(【사건과의 관계】) 출원인

(【대리인】)

(【성명(명칭)】)

(【대리인번호】)

(【포괄위임등록번호】)

【사건의 표시】

【출원번호[특허(등록)번호, 심판번호, 국제등록번호]]

(【디자인의 일련번호】) 40-2020-0195078

【발명(고안)의 명칭[디자인의 대상이 되는 물품, 상품류]] 오라팜

【제출할 자료명】 보정서

【제출이유】 이 출원을 지원한 국가연구개발사업에 대한 사사표시를 위해 출원서를 보정하고자 함. 본 성과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림식품기술기획평가원의 유용농생명자원 산업화 기술개발사업(120050-2) 과 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1F1A1069551).

위와 같이 특허청장(특허심판위원장, 심판장)에게 제출합니다.

제출인(대리인) 주식회사 오라팜 (서명 또는 인)



【첨부서류】 법령에서 정한 서류 각 1통(기재요령 제7호 참조)

상표등록증

CERTIFICATE OF TRADEMARK REGISTRATION



등록 제 40-1803441 호
Registration Number

출원번호 제 40-2020-0193852 호
Application Number

출원일 2020년 10월 30일
Filing Date

등록일 2021년 11월 25일
Registration Date

상표권자 Owner of the Trademark Right
주식회사 오라팜(110111-*****)

상표를 사용할 상품 및 구분
List of Goods
제 05 류 등 2 개류
살균 구강청결제 등 31건

오라틱스
OraTics

위의 표장은 「상표법」에 따라 상표등록원부에 등록되었음을 증명합니다.

This is to certify that, in accordance with the Trademark Act, a trademark has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



2021년 11월 25일



QR코드로 현재기준
등록사항을 확인하세요

특허청장
COMMISSIONER,
KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

김용래





특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【대리인】

【성명】 김경희

【대리인번호】 9-2004-000125-1

【포괄위임등록번호】 2021-023808-3

【발명의 국문명칭】 웨이셀라 사이베리아(*Weissella cibaria*) CMU 배양물을
유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물

【발명의 영문명칭】 Composition for tooth whitening containing *Weissella*
cibaria CMU culture as an effective ingredient

【발명자】

【성명의 국문표기】 윤은섭

【성명의 영문표기】 YOON, Eun Sup

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명의 국문표기】 강미선

【성명의 영문표기】 KANG, Mi Sun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]





(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월03일

(11) 등록번호 10-2335087

(24) 등록일자 2021년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/741 (2014.01) **A23L 33/135** (2016.01)
A23L 33/16 (2016.01) **A61K 33/40** (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 35/741 (2013.01)
A23L 33/135 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2021-0047732

(22) 출원일자 2021년04월13일

심사청구일자 2021년04월13일

(56) 선행기술조사문헌

JP2019532074 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

주식회사 오라팜

(72) 발명자

윤은설

강미선

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김경희

전체 청구항 수 : 총 3 항

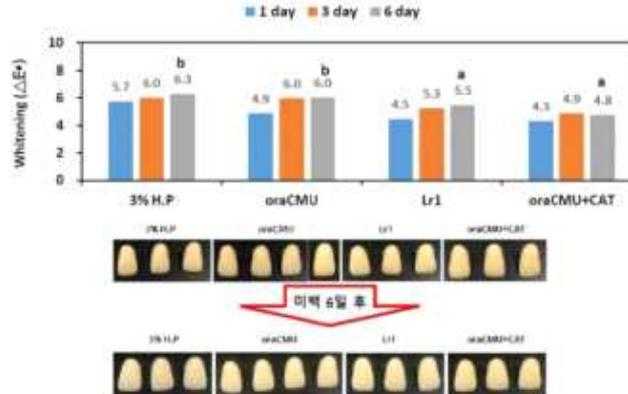
심사관 : 양웅철

(54) 발명의 명칭 **웨이셀라 사이베리아(Weissella cibaria) CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 유산균 배양물을 이용한 치아미백용 조성물에 대한 발명으로, 더욱 상세하게는 웨이셀라 사이베리아 (*Weissella cibaria*) CMU 배양물의 과산화수소 발생에 의하여 치아미백의 효과를 가지는 조성물에 관한 발명으로, 본 발명은 프로바이오틱스 조성물로서 인체에 무해하다는 장점이 있다.

대표도 - 5/4



(52) CPC특허분류

- A23L 33/16** (2016.08)
- A61K 33/40** (2013.01)
- A61P 1/02** (2018.01)
- A23V 2002/00 (2013.01)
- A23V 2200/312 (2013.01)
- A23V 2250/152 (2013.01)

김종태

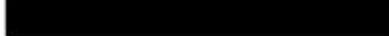


(72) 발명자

여지은



박근영



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1545021937
과제번호	120050021SB010
부처명	농림축산식품부
과제관리(전문)기관명	농림식품기술기획평가원
연구사업명	유용농생명자원산업화기술개발(R&D)
연구과제명	인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화
기 여 율	1/2
과제수행기관명	(주)오라팜
연구기간	2020.04.29 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711119250
과제번호	2020R1F1A1069551
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 <i>Weissella cibaria</i> CMU 의 효능 평가
기 여 율	1/2
과제수행기관명	주식회사 오라팜
연구기간	2020.06.01 ~ 2023.02.28

특허증

CERTIFICATE OF PATENT



특허 제 10-2335087 호

Patent Number

출원번호 제 10-2021-0047732 호

Application Number

출원일 2021년 04월 13일

Filing Date

등록일 2021년 11월 30일

Registration Date

발명의명칭 Title of the Invention

웨이셀라 사이베리아(Weissella cibaria) CMU 배양물을 유효성분으로 포함하는 치아미백용 조성물

특허권자 Patentee

주식회사 오라팜(110111-*****)

발명자 Inventor

등록사항란에 기재

위의 발명은 「특허법」에 따라 특허원부에 등록되었음을 증명합니다.

This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



2021년 11월 30일



QR코드로 현재기준
등록사항을 확인하세요

특허청장
COMMISSIONER,
KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

김용래



출원번호통지서

출원일자 2021.03.09
특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)
출원번호 10-2021-0031077 (접수번호 1-1-2021-0279052-46)
(DAS접근코드B3E3)
출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)
대리인성명 이성우(9-2007-000383-2)
발명자성명 윤은섭 강미선 김종태 여지은 박근영
발명의명칭 임플란트 주위점막염 예방 및 치료 조성물

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 이용하여 특허로 홈페이지(www.patent.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 은행 또는 우체국에 납부하여야 합니다.
※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
4. 기타 심사 절차(제도)에 관한 사항은 특허청 홈페이지를 참고하시거나 특허고객상담센터(☎ 1544-8080)에 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 심사제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-지식재산제도

【서지사항】

【서류명】 특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【대리인】

【성명】 이성우

【대리인번호】 9-2007-000383-2

【포괄위임등록번호】 2020-010711-1

【발명의 국문명칭】 임플란트 주위점막염 예방 및 치료 조성물

【발명의 영문명칭】 COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF PERI-IMPLANTITISNEAR INFECTIONS

【발명자】

【성명】 윤은섭

【특허고객번호】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 강미선

【성명의 영문표기】 KANG, Mi Sun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 김종태

【특허고객번호】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 여지은

【성명의 영문표기】 YEU, Ji Eun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 박근영

【성명의 영문표기】 PARK, Geun Yeong

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【출원언어】 국어

【심사청구】 청구

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1545021937

【과제번호】 120050021SB010

【부처명】 농림축산식품부

【과제관리(전문)기관명】 농림식품기술기획평가원
 【연구사업명】 유용농생명자원산업화기술개발(R&D)
 【연구과제명】 인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화
 【기여율】 1/2
 【과제수행기관명】 (주)오라팜
 【연구기간】 2020.04.29 ~ 2021.12.31

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1711119250
 【과제번호】 2020R1F1A1069551
 【부처명】 과학기술정보통신부
 【과제관리(전문)기관명】 한국연구재단
 【연구사업명】 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
 【연구과제명】 임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 Weissella cibaria CMU의 효능 평가
 【기여율】 1/2
 【과제수행기관명】 주식회사 오라팜
 【연구기간】 2020.06.01 ~ 2023.02.28

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 이성우 (서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】 0 면 46,000 원

【가산출원료】	24 면	0 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	3 항	275,000 원
【합계】	321,000 원	
【감면사유】	소기업(70%감면)[1]	
【감면후 수수료】	96,300 원	
【첨부서류】	1. 중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통	

1 : 중소기업기본법_제2조의_규정에_따른_소기업에_해당함을_증명하는_서류
[PDF 파일 첨부](#)

출원번호통지서

출원일자 2021.11.29
특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)
출원번호 10-2021-0167236 (접수번호 1-1-2021-1379761-45)
(DAS접근코드8820)
출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)
대리인성명 김경희(9-2004-000125-1)
발명자성명 윤은섭 김종태 강미선 박근영
발명의명칭 웨이셀라 사이베리아 씨엠유(Weissella cibaria CMU: oraCMU) 또는 웨이셀라 사이베리아 씨
엠에스원 (Weissella cibaria CMS1: oraCMS1) 유산균을 유효성분으로 포함하는 호흡기질환의
예방 및 치료용 조성물

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 이용하여 특허로
홈페이지(www.patent.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가
까운 은행 또는 우체국에 납부하여야 합니다.
※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하
여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
4. 기타 심사 절차(제도)에 관한 사항은 특허청 홈페이지를 참고하시거나 특허고객상담센터(☎ 1544-8080)에
문의하여 주시기 바랍니다.
※ 심사제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-지식재산제도



특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【대리인】

【성명】 김경희

【대리인번호】 9-2004-000125-1

【포괄위임등록번호】 2021-023808-3

【발명의 국문명칭】 웨이셀라 사이베리아 씨엠유(Weissella cibaria CMU:

oraCMU) 또는 웨이셀라 사이베리아 씨엠에스원
(Weissella cibaria CMS1: oraCMS1) 유산균을
유효성분으로 포함하는 호흡기질환의 예방 및 치료용
조성물

【발명의 영문명칭】 A composition for the prevention and treatment of

respiratory disease comprising Weissella cibaria CMU
(oraCMU) or Weissella cibaria CMS1 (oraCMS1) lactic
acid bacteria

【발명자】

【성명의 국문표기】 윤은섭

【성명의 영문표기】 YOON, Eun Sup

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】



【성명의 국문표기】 김종태

【성명의 영문표기】 KIM, Jong Tae

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명의 국문표기】 강미선

【성명의 영문표기】 KANG, Mi Sun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

[REDACTED]

【발명자】

【성명의 국문표기】 박근영

【성명의 영문표기】 PARK, Geun Yeong

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【출원언어】 국어

【심사청구】 청구

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1711119250

【과제번호】 2020R1F1A1069551

【부처명】 과학기술정보통신부

【과제관리(전문)기관명】 한국연구재단

【연구사업명】 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

【연구과제명】 임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 Weissella cibaria CMU의 효능 평가



【기여율】 1/2

【과제수행기관명】 주식회사 오라팜

【연구기간】 2021.03.01 ~ 2022.02.28

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1545021937

【과제번호】 120050021SB010

【부처명】 농림축산식품부

【과제관리(전문)기관명】 농림식품기술기획평가원

【연구사업명】 유용농생명자원산업화기술개발(R&D)

【연구과제명】 인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화

【기여율】 1/2

【과제수행기관명】 (주)오라팜

【연구기간】 2020.04.29 ~ 2022.06.30

위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 김경희

(서명 또는 인)

【수수료】

【기본출원료】 0 면 46,000 원

【가산출원료】 30 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 8 항 495,000 원

【합계】 541,000 원

【감면사유】 소기업(70%감면)[1]

【감면후 수수료】 162,300 원

출원번호통지서

출원일자 2021.03.09
특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)
출원번호 10-2021-0031076 (접수번호 1-1-2021-0279050-55)
(DAS접근코드5223)
출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)
대리인성명 이성우(9-2007-000383-2)
발명자성명 윤은섭 강미선 김종태 여지은 박근영
발명의명칭 급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 이용하여 특허로 홈페이지(www.patent.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 은행 또는 우체국에 납부하여야 합니다.
※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
4. 기타 심사 절차(제도)에 관한 사항은 특허청 홈페이지를 참고하시거나 특허고객상담센터(☎ 1544-8080)에 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 심사제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-지식재산제도

【서지사항】

【서류명】 특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 주식회사 오리팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【대리인】

【성명】 이성우

【대리인번호】 9-2007-000383-2

【포괄위임등록번호】 2020-010711-1

【발명의 국문명칭】 급성 호흡기 바이러스 및 로타바이러스 감염 질환 예방 및 치료를 위한 조성물

【발명의 영문명칭】 COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRUSES AND ROTAVIRUS INFECTIONS

【발명자】

【성명】 윤은섭

【특허고객번호】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 강미선

【성명의 영문표기】 KANG, Mi Sun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】

[Redacted]

【발명자】

【성명】

김종태

【특허고객번호】

[Redacted]

【발명자】

【성명】

여지은

【성명의 영문표기】

YEU, Ji Eun

【주민등록번호】

[Redacted]

【우편번호】

[Redacted]

【주소】

[Redacted]

【발명자】

【성명】

박근영

【성명의 영문표기】

PARK, Geun Yeong

【주민등록번호】

[Redacted]

【우편번호】

[Redacted]

【주소】

[Redacted]

【출원언어】

국어

【심사청구】

청구

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】

1545021937

【과제번호】 120050021SB010
【부처명】 농림축산식품부
【과제관리(전문)기관명】 농림식품기술기획평가원
【연구사업명】 유용농생명자원산업화기술개발(R&D)
【연구과제명】 인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화
【기여율】 1/2
【과제수행기관명】 (주)오라팜
【연구기간】 2020.04.29 ~ 2021.12.31

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1711119250
【과제번호】 2020R1F1A1069551
【부처명】 과학기술정보통신부
【과제관리(전문)기관명】 한국연구재단
【연구사업명】 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
【연구과제명】 임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 Weissella cibaria CMU의 효능 평가
【기여율】 1/2
【과제수행기관명】 주식회사 오라팜
【연구기간】 2020.06.01 ~ 2023.02.28

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 이성우

(서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】 0 면 46,000 원

【가산출원료】 23 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 4 항 319,000 원

【합계】 365,000 원

【감면사유】 소기업(70%감면)[1]

【감면후 수수료】 109,500 원

【첨부서류】 1. 중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통

1 : 중소기업기본법_제2조의_규정에_따른_소기업에_해당함을_증명하는_서류
[PDF 파일 첨부](#)

출원번호통지서

출원일자 2021.03.09
특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)
출원번호 10-2021-0031075 (접수번호 1-1-2021-0279048-63)
(DAS접근코드72AD)
출원인명칭 주식회사 오라팜(1-2014-055322-1)
대리인성명 이성우(9-2007-000383-2)
발명자성명 윤은섭 강미선 김종태 여지은 박근영
발명의명칭 상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물

특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 이용하여 특허로 홈페이지(www.patent.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 은행 또는 우체국에 납부하여야 합니다.
※ 납부자번호 : 0131(기관코드) + 접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.
4. 기타 심사 절차(제도)에 관한 사항은 특허청 홈페이지를 참고하시거나 특허고객상담센터(☎ 1544-8080)에 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 심사제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-지식재산제도

【서지사항】

【서류명】 특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 주식회사 오라팜

【특허고객번호】 [REDACTED]

【대리인】

【성명】 이성우

【대리인번호】 9-2007-000383-2

【포괄위임등록번호】 2020-010711-1

【발명의 국문명칭】 상기도 감염균 질환 예방 및 치료를 위한 조성물

【발명의 영문명칭】 COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS

【발명자】

【성명】 윤은성

【특허고객번호】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 강미선

【성명의 영문표기】 KANG, Mi Sun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 김종태

【특허고객번호】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 여지은

【성명의 영문표기】 YEU, Ji Eun

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【발명자】

【성명】 박근영

【성명의 영문표기】 PARK, Geun Yeong

【주민등록번호】 [REDACTED]

【우편번호】 [REDACTED]

【주소】 [REDACTED]

【출원언어】 국어

【심사청구】 청구

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1545021937

【과제번호】 120050021SB010

【부처명】 농림축산식품부

【과제관리(전문)기관명】 농림식품기술기획평가원

【연구사업명】 유용농생명자원산업화기술개발(R&D)

【연구과제명】 인후염 예방 oraCMU 연구 및 사업화

【기여율】 1/2

【과제수행기관명】 (주)오라팜

【연구기간】 2020.04.29 ~ 2021.12.31

【이 발명을 지원한 국가연구개발사업】

【과제고유번호】 1711119250

【과제번호】 2020R1F1A1069551

【부처명】 과학기술정보통신부

【과제관리(전문)기관명】 한국연구재단

【연구사업명】 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

【연구과제명】 임플란트 주위 점막염 예방에 대한 구강유산균 Weissella cibaria CMU의 효능 평가

【기여율】 1/2

【과제수행기관명】 주식회사 오라팜

【연구기간】 2020.06.01 ~ 2023.02.28

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 이성우 (서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】 0 면 46,000 원

【가산출원료】	26 면	0 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	7 항	451,000 원
【합계】	497,000 원	
【감면사유】	소기업(70%감면)[1]	
【감면후 수수료】	149,100 원	
【첨부서류】	1. 중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통	

1 : 중소기업기본법_제2조의_규정에_따른_소기업에_해당함을_증명하는_서류
[PDF 파일 첨부](#)

受領書

令和 3年11月12日
特許庁長官

識別番号 100137338
氏名(名称) 辻田 朋子 様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)	アクセスコード
1	商標登録願	TB8087JP01	52102443147	令 3.11.12	商願2021-141330	

以上

【書類名】 商標登録願
【整理番号】 TB8087JP01
【あて先】 特許庁長官殿
【商標登録を受けようとする商標】

O r a T i c x

【標準文字】
【指定商品又は指定役務並びに商品及び役務の区分】

【第5類】

【指定商品（指定役務）】 消毒作用のある口腔洗浄剤，ドロップ・カプセル・錠剤及び圧縮錠剤の形態の口腔用薬剤，医療用口腔ケア剤，口腔ケア用薬剤，医療用口腔洗浄液，医療用口内洗浄剤，医療用のど用スプレー剤，医療用口中清涼剤，口腔治療用薬剤，医療用口腔洗浄剤，医療用の虫歯予防用口腔洗浄液，医療用の虫歯予防用口内洗浄液，医療用の息をさわやかにするチューインガム，抗菌性口腔洗浄液，医療用歯磨き，カルシウムを強化したあめ（医療用のもの），医療用の食餌療法用及び食餌療法用強化食品，乳酸菌を主成分とする粉末状の加工食品，加工したクコを主原料とする栄養補助食品，ナツメを主原料とする栄養補助食品，鹿の角を主原料とする栄養補助食品，海藻を主原料とする栄養補助食品，魚及び甲殻類並びに貝類の干物を主原料とする栄養補助食品，薬剤（農薬に当たるものを除く。），栄養補助食品，サプリメント，食餌療法用飲料，食餌療法用食品

【第29類】

【指定商品（指定役務）】 アシドフィルスミルク，乳酸菌を加味してなる発酵チーズ，乳酸菌粉末，乳酸菌飲料，乳製品，乳飲料，加工済みの食用海藻類，加工水産物，加工野菜及び加工果実

【商標登録出願人】

【住所又は居所】 大韓民国，04781，ソウル，ソンドング，ソンシルーロ 4ーギル，25，1807，1808

【住所又は居所原語表記】 1807，1808，25，Seongsuil-ro 4-gil，Seongdong-gu，Seoul，04781，Republic of Korea

【氏名又は名称】 オラファーム インコーポレイテッド

【氏名又は名称原語表記】 OraPharm Inc.

【代理人】

【識別番号】 100137338

【弁理士】

【氏名又は名称】 辻田 朋子

【選任した代理人】

【識別番号】 100204065

【弁理士】

【氏名又は名称】 下田 一徳

【電話番号】 045-228-7531

【連絡先】 担当

【選任した代理人】

【識別番号】 100137992

【弁理士】

【氏名又は名称】 樋口 頼子

【選任した代理人】

【識別番号】 100213698

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 慶太

【手数料の表示】

【指定立替納付】

【納付金額】 2 0 6 0 0

登録証送付先

住 所

〒220-0012

神奈川県横浜市西区みなとみらい二丁目3番

1号 クイーンズタワーA 8階

氏 名

辻田 朋子

様

商標権設定登録通知書

登録番号 第6575816号

登録日 令和 4年 6月22日

出願番号 商願2021-141330

出願日 令和 3年11月12日

商品及び役務の区分数 3

納付年分 第 5年分まで

領収金額 51,600円

受領日 令和 4年 6月20日

分割納付（後期分）の手続について

- ・「分割納付」により納付手続きをした場合は、登録日から5年の満了日まで、「商標登録料納付書」により手続きをしてください。
- ・上記期間内に手続きができなかったときは、満了日経過後6ヶ月以内であれば、「商標登録料納付書」に登録料の倍額を追納することにより、商標権の存続期間を更新することができます。
- ・追納できる期間内に納付しないときは、その商標権は、納付期限日にさかのぼって消滅したものとみなされま

存続期間更新登録の手続について

- ・商標権を更新する場合は、登録日から10年の満了日の前6ヶ月から満了日までの間に「商標権存続期間更新登録申請書」により手続きをしてください。
- ・上記期間内に手続きができなかったときは、満了日経過後6ヶ月以内であれば、「商標権存続期間更新登録申請書」に登録料の倍額を追納することにより、商標権の存続期間を更新することができます。
- ・追納できる期間内に申請しないときは、その商標権は、納付期限日にさかのぼって消滅したものとみなされま
- ・「商標権存続期間更新登録申請書」・「商標登録料納付書」の様式及び登録料の額については、以下を参照してください。
特許庁ホームページ
<https://www.jpo.go.jp/index.html>

分割納付及び存続期間更新登録期限日

分割納付による5年目の満了日（期限日）

令和 9年(2027年) 6月22日

10年目の満了日（期限日）

令和14年(2032年) 6月22日

(注) 納付期限日が行政機関の休日にあたるときは、その日の翌日が期間の末日となります。

重要

分割納付（後期分）、および存続期間更新登録の手続に関しては、特許庁から納付等についての通知は送付いたしませんので、納付期限等の管理はご自身でお願いします。※

※登録料等の納付期限日を忘れないために電子メールにて納付期限が近づいたことをお知らせするサービスがあります。利用については、以下を参照ください。

『特許（登録）料支払期限通知サービスについて』

https://www.jpo.go.jp/system/process/toroku/kigen_tsuchi_service.html

問い合わせ先 審査業務課登録室
電話 03(3581)1101 (代表)
商標担当 内線 2713



商標登録証

(CERTIFICATE OF TRADEMARK REGISTRATION)

登録第6575816号

(REGISTRATION NUMBER)

商標

(THE MARK)

(標準文字)

O r a T i c x

指定商品又は指定役務並びに商品及び役務の区分

(LIST OF GOODS AND SERVICES)

第 1 類 食品又は飲料製造用乳酸菌粉末

商標権者

(OWNER OF
THE TRADEMARK RIGHT)

大韓民国, 04781, ソウル, ソンドング, ソン
シルーロ 4ーギル, 25, 1807, 1808
国籍・地域 大韓民国
オラファーム インコーポレイテッド

その他別紙記載

出願番号

(APPLICATION NUMBER)

商願2021-141330

出願日

(FILING DATE)

令和 3年11月12日 (November 12, 2021)

登録日

(REGISTRATION DATE)

令和 4年 6月22日 (June 22, 2022)

この商標は、登録するものと確定し、商標原簿に登録されたことを証する。
(THIS IS TO CERTIFY THAT THE TRADEMARK IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE JAPAN PATENT OFFICE.)

令和 4年 6月22日 (June 22, 2022)

特許庁長官

(COMMISSIONER, JAPAN PATENT OFFICE)

森



商標登録証

(CERTIFICATE OF TRADEMARK REGISTRATION)

(続葉 1)

登録第6575816号 (REGISTRATION NUMBER)

商願2021-141330 (APPLICATION NUMBER)

指定商品又は指定役務並びに商品及び役務の区分

(LIST OF GOODS AND SERVICES)

第5類

消毒作用のある口腔洗浄剤、ドロップ・カプセル・錠剤及び圧縮錠剤の形態の口腔用薬剤、医療用口腔ケア剤、口腔ケア用薬剤、医療用口腔洗浄液、医療用口内洗浄剤、医療用のど用スプレー剤、医療用口中清涼剤、口腔治療用薬剤、医療用口腔洗浄剤、医療用の虫歯予防用口腔洗浄液、医療用の虫歯予防用口内洗浄液、医療用の息をさわやかにするチューインガム、抗菌性口腔洗浄液、医療用歯磨き、カルシウムを強化したあめ（医療用のもの）、医療用の食餌療法用及び食餌療法用強化食品、乳酸菌を主成分とする粉末状の加工食品、加工したクコを主原料とする栄養補助食品、ナツメを主原料とする栄養補助食品、鹿の角を主原料とする栄養補助食品、海藻を主原料とする栄養補助食品、魚及び甲殻類並びに貝類の干物を主原料とする栄養補助食品、薬剤（農薬に当たるものを除く。）、栄養補助食品、サプリメント、食餌療法用飲料、食餌療法用食品

第29類

アシドフィルスミルク、乳酸菌を加味してなる発酵チーズ、乳酸菌飲料、乳製品、乳飲料、加工済みの食用海藻類、加工水産物、加工野菜及び加工果実

[以下余白]

첨부 3.

학술대회 발표 (3건)



접수바로가기

마이크로바이옴 시대, 구강세균검사의 임상 접목 및 탐구

2022년 3월 5일 (토) 14:00 - 18:00

방식 Zoom meeting 비대면 진행 **대상** 치과의사, 치위생사, 치위생(학)과 교수, 치과계열 대학(원)생



시간	제목	연자
14:00-14:10	개회사	나성식 원장 / 나전치과의원
Session 1 마이크로바이옴의 이해		
14:10-14:40	구강마이크로바이옴: 치주질환-전신질환의 연결고리	조영단 교수 / 서울대학교치과병원 치주과
14:40-15:10	세균정량분석의 이해	황인성 연구소장 / (주)닥스메디 기업부설연구소
15:10-15:40	새로운 구강관리의 솔루션 - 구강유산균	강미선 연구소장 / (주)오라팜
15:50-16:00	휴식	
Session 2 임상에서 구강세균검사와 관리		
16:00-16:30	구강세균검사를 접목한 계속관리프로그램	조세림 팀장 / 사과나무의료재단
16:30-17:00	임상에서 구강세균검사 적용	김배경 원장 / The 이해승치과의원
17:00-17:15	구강세균검사 전문가체험단 사례발표1	
17:15-17:30	구강세균검사 전문가체험단 사례발표2	
17:30-17:45	구강세균검사 전문가체험단 사례발표3	
17:45-18:00	시상 및 Closing Remark	나성식 원장 / 나전치과의원

참가방법 접 수 | 2월 25일(금) 오후 6시까지 **문의사항** 구강세균관리포럼 사무국
 참 가 비 | 무료 T. 010 - 2559 - 2240
 등록 방법 | 상단의 QR코드로 접속 후 등록신청서 작성 (구글폼) E. apholdings9000@gmail.com
 ※ 신청서 작성을 완료하신분은 3월 초에 문자로 개별 안내 드립니다.

Efficacy of Oral Probiotics on Halitosis and Gum Health : A Randomized Controlled Trial

OraPharm

Geon-Young Park^{1*}, Mi-Sun Kang², Hye-Seung Han³ and Seung-Taek Kim⁴

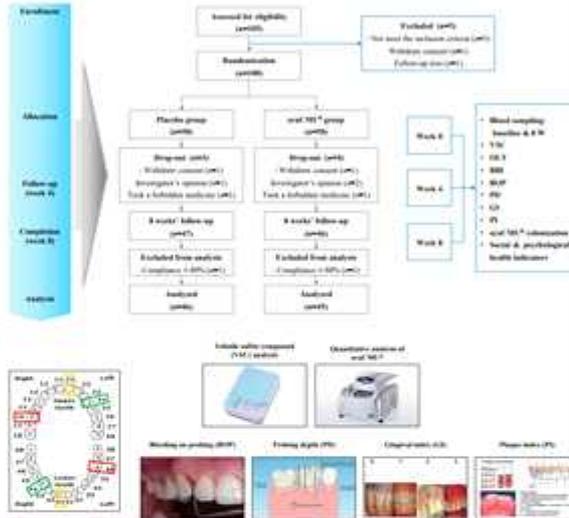
¹ORF Center, OraPharm Inc., Seoul, South Korea
²Department of Periodontology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, South Korea



ABSTRACT

The purpose of this study was to examine the effects of making *Bifidobacterium* CMU (oraCMU[®])-containing tablets (1 × 10⁹ CFU/tablet) per day over 8 weeks on halitosis and gum health by randomized, double-blind, placebo-controlled study. One-hundred adults without periodontitis with bad breath were controlled. Volatile sulfur compounds (VSC) concentrations, bad breath improvement scores, and oral colonization of oraCMU[®] were measured. Clinical parameters related to periodontal health included bleeding on probing (BOP) and gingival index (GI). The psychosocial problem indicators including depression, self-esteem, oral health-related quality of life, and the subjective oral health status were evaluated. There were significant differences in VSC concentrations between groups during 8 weeks of test food intake, but no differences in VSC changes. As a result of probiotic intake, the degree of bad breath was significantly improved ($P < 0.05$). The probiotic group also showed significant reductions in BOP and GI, with improvement in psychosocial problems except for self-esteem ($P < 0.05$) whereas no such changes were observed with placebo. There were no safety issues in either group.

METHODS



OBJECTIVES

This study aimed to evaluate the oral health improvement effects on halitosis and gum health use of oraCMU[®] containing tablets.

CONCLUSION

In this study, oraCMU[®]-containing tablets were compared with placebo controls to determine if oraCMU[®]-containing tablets could improve oral health in humans. In conclusion, the results of this study suggest that oral ingestion of oraCMU[®] improve bad breath, periodontal health and psychological health scores. Oral probiotics may be considered an adjunctive treatment for halitosis or oral care.

REFERENCES

- Do KH et al. Effects of *Bifidobacterium* CMU on halitosis and calculus, plaque, and gingivitis indices in beagles. *J Ger Dent*. (2019) 16:135-142.
- Kang MS et al. Effects of probiotic bacterium *Bifidobacterium* CMU on periodontal health and microbiota: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Oral Health* (2020) 20:243.
- Ortiz V and Filippi A. Halitosis. *Monogr Oral Sci*. (2021) 29:195-200.
- Bonnamante et al. Probiotics as an adjunct therapy for the treatment of halitosis, dental caries and periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins* (2020) 12:325-334.

RESULTS

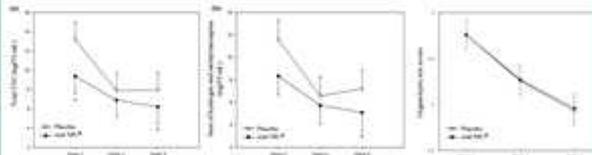


Figure 1. Analysis of volatile sulfur compounds. (a) Test results with volatile compound (VSC) after food intake with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups. (b) Test results with volatile compound (VSC) after food intake with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups. (c) Test results with volatile compound (VSC) after food intake with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups.

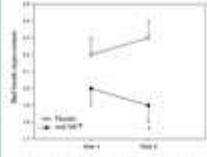


Figure 2. Analysis of bad breath improvement scores. Test results with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups.

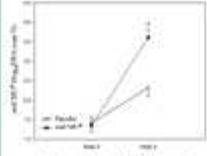


Figure 3. Change in oral health parameters. Test results with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups.

Table 1. Measurement of periodontal health indicators: (a) Bleeding on probing (BOP) and (b) Gingival Index (GI) and (c) Periodontal Health Index (PHI) after 8 weeks of treatment with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups. All values represent mean ± SD. * $P < 0.05$ from baseline.

Parameter	BOP		GI		PHI	
	Placebo	oraCMU	Placebo	oraCMU	Placebo	oraCMU
Week 0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
Week 1	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 3	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 4	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 5	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 6	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 7	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Week 8	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2
Protein	0.00	<0.001	0.00	<0.001	0.00	<0.001

Table 2. Evaluation of oral and psychological health indicators: (a) Depression and (b) Self-esteem after 8 weeks of treatment with placebo (PL) and oraCMU[®] (oraCMU) groups. All values represent mean ± SD. * $P < 0.05$ from baseline.

Parameter	Depression		Self-esteem	
	Placebo	oraCMU	Placebo	oraCMU
Week 0	17.1 ± 1.4	17.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 1	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 2	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 3	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 4	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 5	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 6	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 7	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Week 8	17.1 ± 1.4	16.2 ± 1.3	30.1 ± 1.4	30.1 ± 1.4
Protein	0.00	<0.001	0.00	<0.001

첨부 4.

시제품 개발 (오라텍스키즈 1건, 오라팜프레쉬치약 1건)

<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과 제 명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발			
주관연구기관	(주)오라팜	참여기관	(주)바이오푸드 CRO	
연구책임자	강미선	연구기간	20년 04월 ~ 22년 06월(총 2 년)	
총 정부출연금	528,000,000원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(√)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
OraTicx Kids (오라틱스 키즈)		키즈용 구강건강용 식품 (국내 및 수출용)	2021.11.1	100%
<p>* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</p> <p style="text-align: center;">상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.</p>				

2021 년 12 월 24 일

연구책임자 : 강미선 



식품·식품첨가물 품목제조보고서

보고인	성명 박정욱	생년월일 [REDACTED]		
	주소 [REDACTED]	전화번호		
		휴대전화		
영업소	명칭(상호)	영업등록번호		
	코스맥스바이오	19860435013		
	소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(용암동)			
제품정보	식품의 유형	당류가공품	품목제조보고번호 198604350131150	
	제품명	오라텍스 키즈		
	유통기한	제조일부터 18 개월		
	품질유지기한			
	원재료명 또는 성분명 및 배합비율	핏장에 기재		
	용도 용법	핏장에 기재		
	보관방법 및 포장재질	핏장에 기재		
	포장방법 및 포장단위	핏장에 기재		
	성상	노란 하양색의 정제		
	품목의 특성			
	■ 고열량·저영양 식품 해당 여부 []예 []아니오 [0]해당 없음 ■ 영, 유아를 섭취대상으로 표시 판매하는 식품 해당 여부 []예 [0]아니오 ■ 살균·멸균 제품의 해당 여부 [0]비살균 []살균 []멸균			
	기타			

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제45조 제1항에 따라 식품 (식품첨가물) 품목제조 사항을 보고합니다.

2021년 08월 10일
보고인 박정욱

충청북도 제천시장 귀하

품목보고번호 : 198604350131150

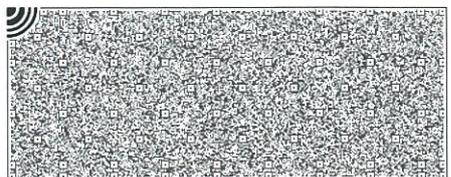
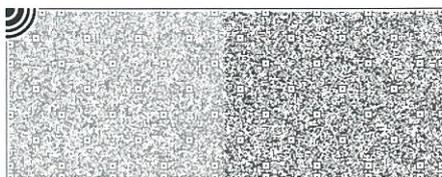
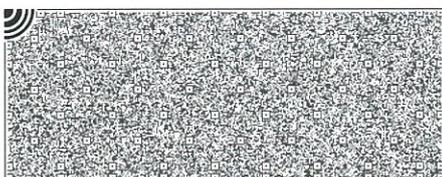
처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조창은	처리일자	2021년 10월 29일
------	-----------	-------	-----	------	---------------





(원재료명 또는 성분명 및 배합비율)

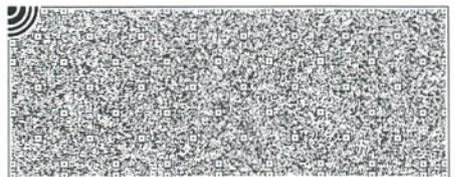
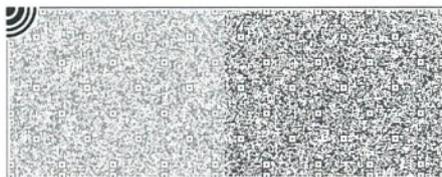
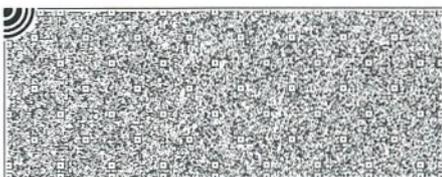
No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)
1	이소말트	48.08%	16	↳전분가공품	30%
2	자일리톨혼합제제	20%	17	↳감자전분	
3	↳자일리톨	98.5%	18	↳덱스트린	
4	↳카복시메틸셀룰로스나트륨	1.5%	19	Weissella cibaria [Weissella cibaria 분말(Weissella cibaria CMS1 분말)]	2.5%
5	프락토올리고당	12%	20	↳Weissella cibaria [(Weissella cibaria CMS1)]	70%
6	중쇄중성지방유 [중쇄중성지방유혼합분말]	5%	21	↳전분가공품	30%
7	↳중쇄중성지방유	50%	22	↳감자전분	
8	↳변성전분	50%	23	↳덱스트린	
9	Bifidobacterium longum [Bifidobacterium longum 분말]	2.8%	24	요구르트향 [(천연향료)]	2.5%
10	↳덱스트린	53.6%	25	바나나향 [(천연향료)]	2.5%
11	↳Bifidobacterium longum	23%	26	산화아연 [(아연 80%)]	1%
12	↳팜유	23%	27	Lactobacillus helveticus [Lactobacillus helveticus 분말]	0.6%
13	↳비타민 C	0.4%	28	↳Lactobacillus helveticus	38.5%
14	Weissella cibaria [Weissella cibaria 분말(Weissella cibaria CMU 분말)]	2.5%	29	↳팜유	38.5%
15	↳Weissella cibaria [(Weissella cibaria CMU)]	70%	30	↳덱스트린	22.6%





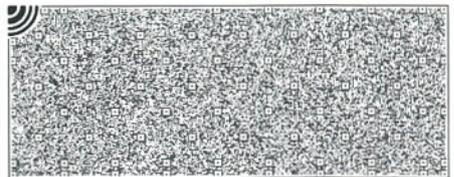
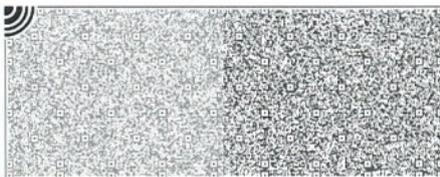
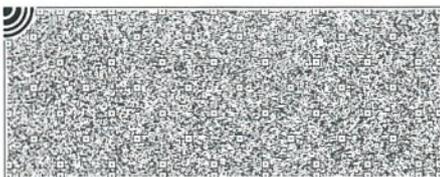
(원재료명 또는 성분명 및 배합비율)

No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)
31	ℳ비타민 C	0.4%			
32	Lactocaseibacillus rhamnosus [Lactobacillus rhamnosus 분말]	0.5%			
33	ℳ덱스트린	39.3%			
34	ℳLactocaseibacillus rhamnosus [Lactobacillus rhamnosus]	30.15%			
35	ℳ팜유	30.15%			
36	ℳ비타민 C	0.4%			
37	수크랄로스	0.02%			





용도용법	1일 1~3정, 입안에서 천천히 녹여드시시오. 잠들기 전에 섭취하면 좋습니다.
보관방법 및 포장재질	신선도가 유지되도록 고온다습하거나 직사광선을 피한 실온에 보관하여 주십시오. 페트(PET), HDPE, PE, PP, PVC+AL, 유리 등
포장방법 및 포장단위	병포장, PTP포장 / 1000mg × 1~1000정 등





품목제조보고사항 변경보고서

보고인	성명 박정욱	생년월일 [REDACTED]	
	주소 [REDACTED]	전화번호 [REDACTED]	
영업소	영업소 명칭(상호) 코스맥스바이오	영업등록번호 19860435013	
	영업소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(광암동)		
영업의 종류	식품제조가공업		
변경품목	제품명 오라텍스 키즈	품목보고번호 198604350131150	
변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
제품명	오라덴티 키즈	오라텍스 키즈	해당없음
유통기한	-	-	덧장에 기재
원재료 또는 성분명 및 배합비율	덧장에 기재		

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제46조 제1항에 따라 식품(식품첨가물) 품목제조 보고사항을 변경하기 위하여 보고합니다.

2021년 10월 28일
보고인 박정욱

충청북도 제천시장 귀하

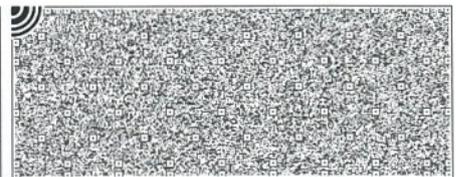
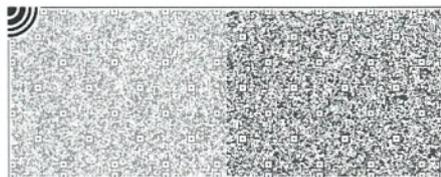
품목보고번호 : 198604350131150

처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조정은	처리일자	2021년 10월 29일
------	-----------	-------	-----	------	---------------





변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
원재료 또는 성분 명 및 배합비율	-	-	
유통기한변경사유	해당없음		

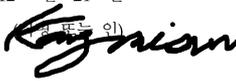


농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발			
주관연구기관	(주)오라팜	참여기관	(주)바이오푸드 CRO	
연구책임자	강미선	연구기간	20년 04월 ~ 22년 06월(총 2년)	
총 정부출연금	528,000,000원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(√)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
오라프레쉬 치약		프로바이오텍스 치약	2021.9.28	100%
<p>* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</p> <p style="text-align: center;">상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.</p>				

2021년 12월 24일

연구책임자 : 강미선 (인)



■ 접수(신청)번호 : 20210238042 접수일 :

■ 처리기간 : 45 일



의약품등 사전 검토 신청서

신청인

성명	장석운	생년월일	
업허가번호	의약외품-0764	전화번호	
제조(영업)소의 명칭	(주)바이오에스텍		
제조(영업)소의 소재지	(369863) 충청북도 음성군 원남면 원남산단로 274-46		

사전검토 유형

유형	그밖의의약외품
----	---------

대상의약품

제품명(코드명)	웨이셀라 사이베리아 씨엠유		
주성분		분류번호	

자료목록

분류	자료명
안전성 유효성에 관한 자료	별첨
기준 및 시험방법에 관한 자료	별첨
의약품 제조 및 품질관리기준에 관한자료	별첨
임상시험계획에 관한 자료	별첨
생물학적 동등성시험계획에 관한 자료	별첨
의약품등 개발계획에 관한 자료	별첨
그 밖의 의약품등의 품목허가 신고, 임상시험계획승인 또는 생물학적 동등성시험계획 승인등에 관한자료	별첨

비고

담당자

성명	신봉석	이메일	
전화번호		팩스	
휴대폰			

「약사법」 제35조의2제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제41조제2항에 따라 위와 같이
의약품등의 품목허가 등의 사전 검토를 신청합니다.

2021 년 09 월 28 일

식품의약품안전평가원장 귀하

『 한 글 명 』 웨이셀라 사이베리아 씨엠유 『 영 명 』 *Weissella cibaria* CMU

『 기원 및 함량규정 』

*Weissella*는 최근 DNA 기술의 발달에 따라 *Lactobacillus*속에서 새로 분리된 유산균으로서, *Weissella cibaria*는 짧은 막대모양의 그람양성, 비포자 형성, 비운동성, 헤테로발효 및 카탈라아제 음성 lactic acid bacterium 이고, 인간의 타액과 김치, 타하라(Tarhana) 및 사워도우(Sourdough)와 같은 발효식품에 널리 분포되어 있다.

이 원료는 웨이셀라 사이베리아 씨엠유(*Weissella cibaria* CMU) 유산균을 건조하여 만든 것으로 전분가공품과의 혼합 분말이다. 이 원료는 정량할 때 생균 1.0×10^{11} CFU/g 이상을 함유한다.

제 법

이 원료는 웨이셀라 사이베리아 씨엠유(*Weissella cibaria* CMU) 유산균을 배양, 회수, 동결건조한 뒤 전분가공품(전분 88%, 텍스트린 12%)과 1:4 ~ 1:7 의 비율로 희석하여 만든 분말이다.

성 상

이 원료는 노란 하얀색의 분말로 고유의 향미가 있다.

확인시험

1) 그람염색 : 이 원료를 슬라이드 글라스에 고정시켜 건조시키고 크리스탈바이올렛 시액으로 염색시킨 뒤 루골액으로 착색하고 에탄올을 이용하여 탈색시키고 세척 후 사프라닌으로 염색하고 건조하여 현미경으로 관찰할 때 보라색(그람양성균)을 나타낸다.

2) 16S rDNA 염기순서 확인(상동성 분석) : 이 원료로부터 DNA를 추출하고 (필요시 배양 후 추출한다.) 이를 universal primer(785F 5' (GGA TTA GAT ACC CTG GTA) 3', 27F 5' (AGA GTT TGA TCM TGG CTC AG) 3, 907R 5' (CCG TCA ATT CMT TTR AGT TT) 3', 1492R 5' (TAC GGY TAC CTT GTT ACG ACT T) 3')로 16S rDNA 염기순서를 분석한다. 표준균주의 16S rDNA 염기순서와 상동성을 비교하여 99% 이상 일치한다.

3) 16S rDNA 확인 - 프라이머를 이용한 방법 (bp크기분석) : 이 원료의 프라이머(표 1. 참조)를 이용하여 PCR을 하고 전기영동하여 그 크기를 분석한다.

표 1. 웨이셀라 사이베리아(*Weissella cibaria*) 유산균 확인 PCR 프라이머

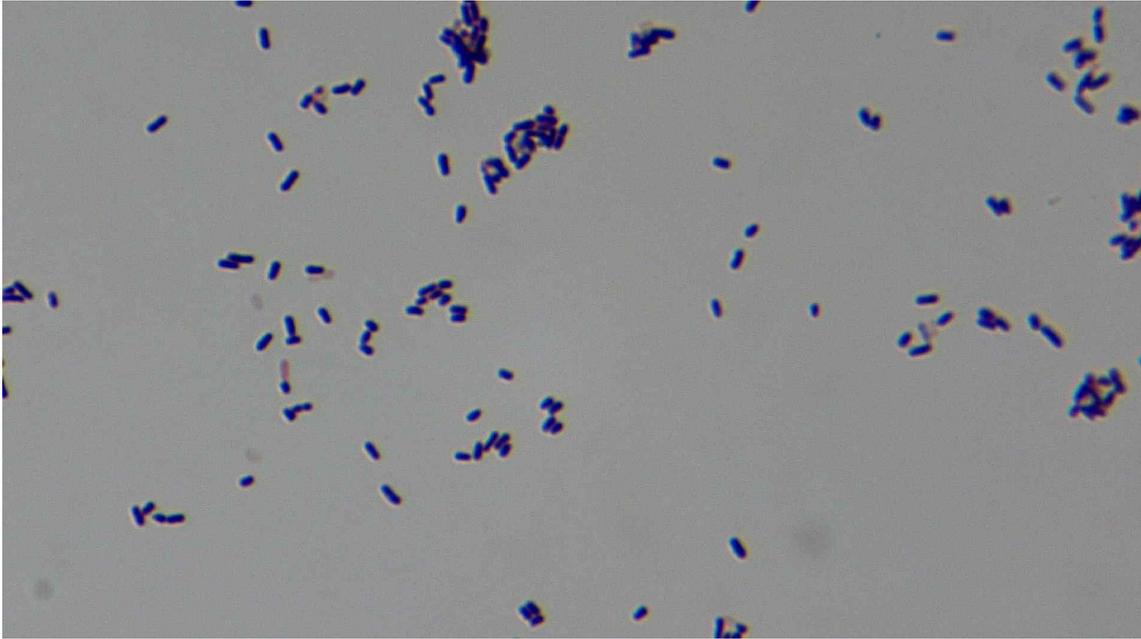
primer	Sequence (5'→3')	Product size (bp)
Forward	5'-TGACGCGTTGCTTGAAC TTG-3'	99
Reverse	5'-TCCAGCTTTACACCGCTTAGT-3'	

정 량 법 (함량시험)

이 원료 약 1 g을 정밀하게 달아 생리식염주사액 90 mL을 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 100 mL로 한다. 이 액 1.0 mL을 취하여 생리식염주사액으로 100 mL로 하여 검액으로 한다. 배양시 집락수의 계수가 가능하도록 희석배수를 조정할 수 있다. 검액 0.1 mL씩을 MRS 고체배지 3개에 각각 도말 접종하고 37도에서 24~48시간 동안 호기배양한 다음 집락수를 세어 평균값으로 하고 희석배수를 계산하여 검체 1 그램당 균수를 구한다.

참고사항

가. 그람염색



나. 16S rDNA의 염기크기 분석 조건

웨이셀라 사이베리아	99 bp	Primer		
		forward	reverse	
		5'-TGACGCGTTGCT TGAAGTTG-3'	5'-TCCAGCTTTACAC CGCTTAGT-3'	
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)			
	Taq Polymerase	0.125 μ L		
	10X Ex Taq Buffer	2.5 μ L		
	dNTP Mixture	2 μ L		
	Template	100 ng		
	Primer 1	0.4 μ M		
	Primer 2	0.4 μ M		
	Sterilized distilled water	up to 25 μ L		
	PCR conditions			
	98 $^{\circ}$ C	10 sec	30 ~ 40 cycles	
60 $^{\circ}$ C	30 sec			
72 $^{\circ}$ C	30 sec			

다. 16S rDNA의 염기 크기 분석 예시

<i>Weissella cibaria</i>
1 gatgaacget ggcggcgtgc ctaatacatg caagtcgaac gctttgtggt tcaactgatt 61 tgaagagctt gctcagatat gacgatggac attgcaaaga gtggcgaacg ggtgagtaac 121 acgtgggaaa cctacctett agcaggggat aacatttggga aacagatgct aataccgtat 181 aacaatagca accgcatggt tgctacttaa aagatggttc tgctatcact aagagatggt

```
241 cccgcggtgc attagttagt tggtaggta atggctcacc aagacgatga tgcatagccg
301 agttgagaga ctgacggcc acaatgggac tgagacacgg ccatactcc tacgggaggc
361 agcagtaggg aatctccac aatgggcgaa agcctgatgg agcaacgccg cgtgtgtgat
421 gaagggttc ggctcgtaa aactgttgt aagagaagaa tgacattgag agtaactgtt
481 caatgtgtga cggtatctta ccagaaagga acggctaaat acgtgccagc agccgcggtg
541 atacgtatgt tccaagcgtt atccgattt attgggcgta aagcgagcgc agacggtat
601 ttaagtctga agtgaaagcc ctcagctcaa ctgaggaatt gctttgaaa ctggatgact
661 tgagtgcagt agaggaaagt ggaactccat gtgtagcggg gaaatgcgta gatatagga
721 agaacaccag tggcgaaggc ggcttctgg actgtaactg acgttgagc tcgaaagtgt
781 gggtagcaaa caggattaga tacctggta gtccacaccg taaacgatga gtgctaggtg
841 tttgagggtt tccgcccta agtgcgcag ctaacgcatt aagcactccg cctggggagt
901 acgaccgcaa ggtgaaact caaaggaatt gacggggacc cgcacaagcg gtggagcatg
961 tggtttaatt cgaagcaacg cgaagaacct taccaggctt tgacatccct tgacaactc
1021 agagatggag cgttccttc ggggacaagg tgacaggtgg tgcattggtg tctcagctc
1081 gtgtcgtgag atgttgggtt aagtccgca acragcgcgaa cccttattac tagttgccg
1141 cattyagttg ggcactctag tgagactgcc ggtgacaaac cggaggaagg tggggatgac
1201 gtcaaatcat catgccctt atgacctggg ctacacacgt gctacaatgg cgtataaac
1261 gatttgcaa cccgcgaggg tgagctaac tcttaaagta cgtctcagtt cggattgtag
1321 gctgcaactc gcctacatga agtcggaatc gctagtaac gcggatcagc acgcccggtg
1381 gaatacgttc cgggtcttg tacacaccg ccgtcacacc atgagagttt gtaacacca
1441 aagccggtgg ggtaacctc gggagccagc cgtctaaggt gggacagatg attagggtga
1501 agtcgtaaca aggtagccgt aggagaacc
```

라. 유산균의 DNA 염기순서 참고 사이트

NCBI (National Center for Biotechnology Information)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

마. 참고문헌

유산균 제제 기준규격 개선연구 [Study on Improvement of the Standard and Specification of Lactic acid Bacteria Preparations (13172의 약안229)]

최종보고서

Sprague-Dawley 랫드를 이용한
Weissella cibaria CMU (oraCMU[®])의
13 주 반복 경구투여 독성시험

(시험번호 : GT20-00017)

2021 년 01 월

1. 요약

본 시험은 시험물질 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU®)의 13 주 반복 경구투여에 의한 독성증상을 조사하여 무독성량(No observed adverse effect level, NOAEL) 및 표적장기(target organ)를 파악하기 위해 실시되었다. 시험물질은 1,250(저용량군), 2,500(중용량군) 및 5,000(고용량군) mg/kg/day 용량으로 시험군을 설정하여 부형제 대조군과 비교하였다. 실험기간 동안 사망률, 일반증상 및 상세일반증상, 체중변화, 사료섭취량, 안검사, 요검사 및 요침사 검사, 혈액학적 검사, 혈액응고시간 검사, 혈액생화학적 검사, 호르몬 분석, 장기중량, 부검 시 육안소견, 성 주기(암컷) 및 조직병리학적 검사를 실시하였다.

- 1) 실험기간 동안 모든 시험군에서 사망동물 및 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다.
- 2) 상세일반증상 관찰결과, 시험물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았다.
- 3) 체중 측정결과, 4 주차부터 시험 종료 시까지 수컷 전 농도 투여군에서 체중감소 경향이 관찰되었고, 사료섭취량 측정 결과, 투여 2 주차부터 시험 종료 시까지 수컷의 전 농도 투여군에서 대조군에 비해 사료 섭취량이 감소경향이 관찰되었다. 이는 시험물질에 의한 영향으로 판단되나, 체중감소에 따른 임상병리 및 조직병리학적 이상소견이 발생하지 않았고, 각 주차별로 부형제 대조군 대비 10% 이내 감소를 보여 독성학적 의미는 없었다.
- 4) 안검사 결과, 안검사를 실시한 모든 시험동물에서 시험물질에 의한 이상소견은 관찰되지 않았다.
- 5) 요검사, 요침사 및 요량 검사결과, 수컷 시험군의 SG(specific gravity) 및 암·수 시험군의 pH 가 용량-반응 상관성을 보이며 증가하였으며, 수컷 5,000 mg/kg/day 투여군의 요량이 부형제 대조군에 비해 감소하였으나, 신장과 관련된 임상병리 및 조직병리학적 이상 반응이 관찰되지 않아 독성학적인 의미는 없었다.
- 6) 혈액학적, 혈액응고시간 및 혈액생화학적 검사결과, 시험물질과 관련된 이상변화는 관찰되지 않았다.
- 7) 호르몬분석 및 성 주기 검사결과, 시험물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았다.
- 8) 절대 및 상대장기중량 측정결과, 모든 시험군에서 시험물질과 관련된 변화는 관

찰되지 않았다.

9) 부검 및 조직병리학적 검사결과, 고농도 시험군에서 시험물질에 의한 이상병변은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아, 본 시험 조건에서 시험물질인 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU[®])을 설치류인 Sprague-Dawley 랫드를 이용하여 13 주간 반복 경구 투여한 결과, 시험물질에 의한 전신적인 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험물질의 무독성량(NOAEL, No observed adverse effect level)은 암수 모두 5,000 mg/kg/day로 판단되었고, 표적장기(target organ)는 관찰되지 않았다.

최종보고서

Sprague-Dawley 랫드를 이용한
Weissella cibaria CMU (oraCMU[®])의
단회 경구투여 독성시험

(시험번호 : GT20-00016)

2020년 05월

1. 요약

본 시험은 시험물질 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU[®])을 Sprague-Dawley(SD)계통 암·수 랫드에 단회 경구투여 하였을 때 나타나는 독성증상과 개략적인 치사량을 조사하기 위하여 실시하였다. 시험물질은 1,250(저용량군), 2,500(중용량군) 및 5,000(고용량군) mg/kg 용량으로 실험군을 설정하여 부형제 대조군과 비교하였으며, 실험기간 동안 사망동물의 발생유무, 일반증상, 체중변화 및 실험종료 시 생존동물의 부검소견을 관찰하였다.

- 1) 실험기간 동안 사망동물 및 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다.
- 2) 체중측정결과, 모든 동물에서 정상적인 체중증가가 관찰되었으며, 시험군간 통계학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- 3) 실험종료 시 모든 생존동물의 부검결과, 특이한 육안소견은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아, 설치류인 Sprague-Dawley 랫드를 이용하여 시험물질을 단회 경구투여한 결과, 사망동물은 관찰되지 않았고, 시험물질 투여와 관련된 특이한 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험조건에서 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU[®])의 개략의 치사량(Approximate lethal dose, ALD)은 5,000 mg/kg 이상으로 판단된다.

최종 보고서

Hartley계 기니픽을 이용한
Weissella cibaria CMU (oraCMU[®])의
피부감작성시험

(시험번호 : GT21-00001)

2021 년 07 월

1. 요약

본 실험에서는 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU®)의 피부감작성을 평가하기 위하여 수컷 기니픽 40 마리에 Buehler test법을 이용하여 실험을 실시하였다. 부형제로 멸균증류수를 사용하였으며 감작 및 야기 농도는 40 %(w/v)를 각각 적용하였다. 양성물질(HCA)의 경우, 부형제로 Corn-oil을 사용하였으며 감작 농도는 90 %, 야기 농도는 45 % 를 각각 적용하였다. 감작야기 첩포 제거 후 24 시간 및 48 시간째 각각 일반증상 및 피부반응 정도를 관찰하여 피부감작성을 평가하였다.

- 1) 실험기간 중 시험물질의 투여로 인한 일반증상 및 사망동물은 관찰되지 않았다.
- 2) 실험기간 중 시험물질의 투여로 인한 체중변화의 이상은 관찰되지 않았다.
- 3) 부형제대조군의 경우, 첩포 제거 후 24, 48 시간째 감작률(Sensitisation rate)은 각각 0 %를 나타내었다. 따라서 부형제의 최종 감작률은 0 %로 피부감작성 비유발물질로 평가되었다.
- 4) 시험물질투여군의 경우, 첩포 제거 후 24, 48 시간째 감작률(Sensitisation rate)은 각각 0 %를 나타내었다. 따라서 시험물질의 최종 감작률은 0 %로 피부감작성 비유발물질로 평가되었다.
- 5) 양성대조군의 경우, 첩포 제거 후 24, 48 시간째 감작률(Sensitisation rate)은 각각 60, 70 %를 나타내었다. 따라서 양성물질의 최종 감작률은 70 %로 피부감작성 유발물질로 평가되었다.

이상의 결과, 본 시험조건에서 *Weissella cibaria* CMU (oraCMU®)은 0 %의 감작률(Sensitisation rate)을 나타내었으며 피부감작성 비유발물질로 평가되었다.



의약품 제조판매품목 허가 신청서

신청인

성명	장석훈	생년월일	
제조(영업)소의 명칭	(주)바이오에스텍	업허가(업신고)번호	의약품-0764
제조(영업)소의 소재지	(369863) [Redacted]		

제품사항

제품명 (수입의 경우 수입명)	오라팜프레쉬치약		
허가신고구분	허가	의약품 분류	[] 전문 [] 일반
완제/원료구분		의약품 분류번호	치약제
품목구분	의약품	의약품구분	나목
단일/복합		개량여부	해당없음
제형코드		신약여부	해당없음
투여경로			
용도구분		희귀여부	해당없음
개발목표제품			
대조약		RMP이행	아니오

품목번호	제품명	특허번호	특허관계항	비고
------	-----	------	-------	----

해 당 없 음

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)바이오에스텍	대한민국	충청북도 음성군 원남면 원남신단로 274-46

RMP

RMP 기간		의약품감시방법
--------	--	---------

성상

흰색-반투명의 페이스트제

포장단위

포장단위	자사포장단위
------	--------

저장방법	
유효기간	사용(유효)기간(제조일로부터36개월)
저장방법	기밀용기, 실온보관(1-30℃)

기시법	
기준및시험방법	외품기준

담당자			
성 명	신봉석	이 메 일	██████████
전화번호	██████████	팩 스	
휴 대 폰	██████████		

• 동 신청만원이 과거 신청허하 또는 반려회신 받은 이력이 있는경우 해당 접수번호를 기재하시 기 바랍니다	접수번호	
• 의약품(신약 또는 희귀의약품의 경우) 허가전 보합등재 동시진행을 위한 식약처에서 실경원으로 자료연계에 동 의합니다.		아니오
• 신약 또는 개량신약의 경우 동 신청품목에 대한 민청설명회 개최를 희망합니다.		아니오

「약사법」 제31조·제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항·제39조제3항에 따라
위와 같이 의약품등 제조판매·수입 품목의 허가·조건부허가를 신청합니다.

2021년 12월 14일

식품의약품안전처장 귀하

첨부 5.

기술실시 계약서

기술실시 보고(확인)서

(단위 : 원)

연구개발과제 현황	사업명	2020년도 유용농생명자원산업화 기술개발사업		연구과제번호	120050-2		
	연구과제명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발					
	연구개발기관명	㈜오라팜	연구책임자	김미선	참여기업명		
	연구협약일	2020.4.29.	연구기간	2020.4.29. ~ 2022.6.30.			
	연구개발비	정부지원연구개발비 528,000,000원	기관부담연구개발비 176,090,000원	기타 ()	계 704,090,000원		
기술실시계약 및 성과활용 현황	계약(기술)명	인후염 예방·개선 구강유산균 제품					
	계약(확인)일	2021.11.2.	실시(활용)기간	매출발생일로부터 5년간			
	지재권 종류			실시권 유형	자체 실시		
	* 지재권이 특허(출원, 등 록)인 경우	명 칭					
		번 호					
	실시(활용)기관	기관명	㈜오라팜		기관유형	중소기업	
		주 소	[REDACTED]		대 표 자	윤은섭	
사업자번호		[REDACTED]		전화번호	[REDACTED]		
부서(담당자)		박근영		e-mail	[REDACTED]		
기 술 료	정액기술료		감상기술료		기타 조건		
	정수(예정)일	정수(예정)금액	착수기본료	정수(예정)원			정수(예정)금액
			매출에 따 른 기술료	정수시작(예정)일	결산월		
				2022.6.30.	12		
				정수종료(예정)일	기여도		
	계			2027.6.30.	75%		
기타특기사항							
<p style="text-align: center;">「농림축산식품 연구개발사업 관리기준」 제35조제3항에 따라 위와 같이 기술실시 내용을 보고(확인)합니다.</p> <p>붙임 1. 기술실시계약서 사본 1부(타기관으로 기술이전시). 2. 지식재산권을 포함하는 기술이전인 경우 해당 증빙자료(특허 등록증, 출원증 등) 1부 (타 기 관 으 로 기 술 이 전 시). 3. 연구개발과제협약서 사본 1부(직접실시시).</p> <p style="text-align: center;">2021 년 11 월 2 일</p> <p style="text-align: center;">(주)오라팜 대표이사 윤은섭 [ 직인]</p> <p>농림식품기술기획평가원장 귀하</p>							

첨부 6.

사업화

(오라틱스 키즈 1건, OraTicx Kids 1건 (수출용), 매출액 증빙)

<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발		
주관연구기관	(주)오라팜	참여기관	(주)바이오푸드 CRO
연구책임자	강미선	연구기간	20년 04월 ~ 22년 06월(총 2년)
총 정부출연금	528,000,000 원		

해당 기술의 제품출시 유형			
시제품(제품출시 예정)	()	기존 제품 공정개선	()
신제품(제품출시 완료)	(✓)	기 타	()

제품 출시 실적

제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
오라텍스 키즈		키즈용 구강건강용 식품 (국내용)	2022. 02. 28.	100%

* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등)
 **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수

상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.

2022년 7월 19일

연구책임자 : 강미선 (서명 또는 인)



식품 · 식품첨가물 품목제조보고서

보고인	성명 박정욱		생년월일 [REDACTED]	
	주소 [REDACTED]		전화번호	
			휴대전화	
영업소	명칭(상호) 코스맥스바이오		영업등록번호 19860435013	
	소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(용암동)			
제품정보	식품의 유형	당류가공품	품목제조보고번호	198604350131150
	제품명	오라텍스 키즈		
	유통기한	제조일부터 18 개월		
	품질유지기한			
	원재료명 또는 성분명 및 배합비율	뒷장에 기재		
	용도 용법	뒷장에 기재		
	보관방법 및 포장재질	뒷장에 기재		
	포장방법 및 포장단위	뒷장에 기재		
	성상	노란 하양색의 정제		
	품목의 특성			
<input checked="" type="checkbox"/> 고열량 · 저영양 식품 해당 여부 []에 []아니오 [0]해당 없음 <input checked="" type="checkbox"/> 영, 유아를 섭취대상으로 표시 판매하는 식품 해당 여부 []에 [0]아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 살균 · 멸균 제품의 해당 여부 [0]비살균 []살균 []멸균				
기타				

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제45조 제1항에 따라 식품 (식품첨가물) 품목제조 사항을 보고합니다.

2021년 08월 10일

보고인 박정욱

충청북도 제천시 귀하

품목보고번호 : 198604350131150

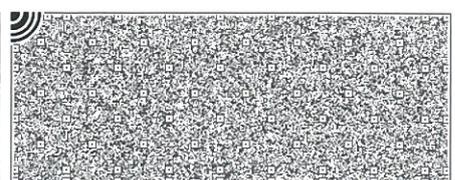
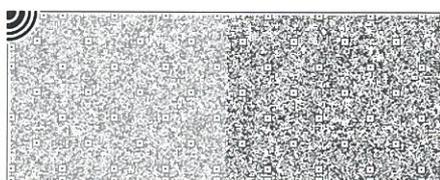
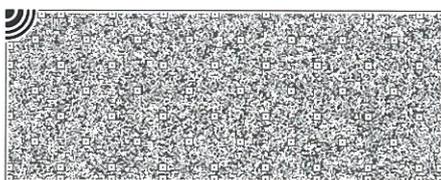
처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조정은	처리일자	2021년 11월 29일
------	-----------	-------	-----	------	---------------





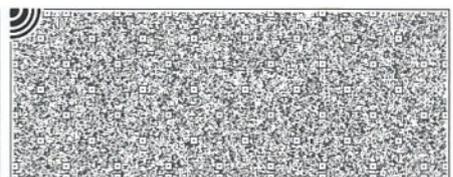
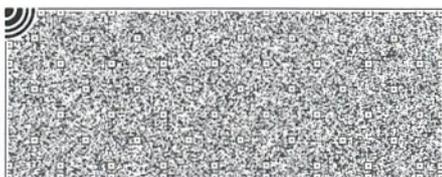
(원재료명 또는 성분명 및 배합비율)

No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)	No.	원재료명 또는 성분명	배합비율 (%)
1	이소말트	48.08%	16	↳감자전분	
2	자일리톨혼합제제	20%	17	↳덱스트린	
3	↳자일리톨	98.5%	18	Weissella cibaria [Weissella cibaria 분말(Weissella cibaria CMS1 분말)]	2.5%
4	↳카복시메틸셀룰로소나트륨	1.5%	19	↳Weissella cibaria [(Weissella cibaria CMS1)]	70%
5	프락토올리고당	12%	20	↳전분가공품	30%
6	중쇄중성지방유 [중쇄중성지방유 혼합분말]	5%	21	↳감자전분	
7	↳중쇄중성지방유	50%	22	↳덱스트린	
8	↳변성전분	50%	23	요구르트향 [(천연향료)]	2.5%
9	Lactiplantibacillus plantarum [Lactobacillus plantarum 분말]	2.8%	24	바나나향 [(천연향료)]	2.5%
10	↳Lactiplantibacillus plantarum [Lactobacillus plantarum]	65.5%	25	산화아연 [(아연 80%)]	1%
11	↳덱스트린	34.1%	26	Lactobacillus helveticus [Lactobacillus helveticus 분말]	0.6%
12	↳비타민 C	0.4%	27	↳Lactobacillus helveticus	38.5%
13	Weissella cibaria [Weissella cibaria 분말(Weissella cibaria CMU 분말)]	2.5%	28	↳팜유	38.5%
14	↳Weissella cibaria [(Weissella cibaria CMU)]	70%	29	↳덱스트린	22.6%
15	↳전분가공품	30%	30	↳비타민 C	0.4%





용도용법	1일 1~3정, 입안에서 천천히 녹여드시시오. 잠들기 전에 섭취하면 좋습니다.
보관방법 및 포장재질	신선도가 유지되도록 고온다습하거나 직사광선을 피한 실온에 보관하여 주십시오. 페트(PET), HDPE, PE, PP, PVC+AL, 유리 등
포장방법 및 포장단위	병포장, PTP포장 / 1000mg × 1~1000정 등





품목제조보고사항 변경보고서

보고인	성명 박정욱	생년월일 [REDACTED]	
	주소 [REDACTED]	전화번호	
영업소	영업소 명칭(상호) 코스맥스바이오	영업등록번호 19860435013	
	영업소재지 충청북도 제천시 바이오밸리3로 30(왕암동)		
영업의 종류	식품제조가공업		
변경품목	제품명 오라텍스 키즈	품목보고번호 198604350131150	
변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
제품명	-	-	해당없음
유통기한	-	-	덧장에 기재
원재료 또는 성분명 및 배합비율	덧장에 기재		

「식품위생법」 제37조 제5항 및 같은 법 시행규칙 제46조 제1항에 따라 식품(식품첨가물) 품목제조 보고사항을 변경하기 위하여 보고합니다.

2021년 11월 29일
보고인 박정욱

충청북도 제천시장 귀하

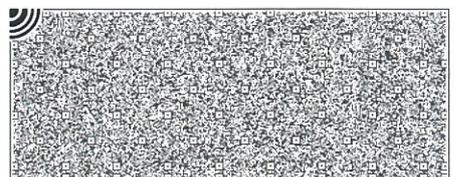
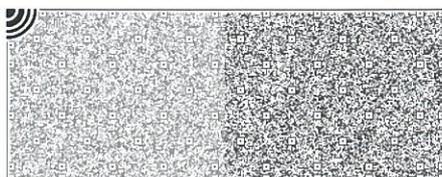
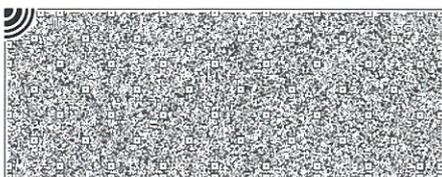
품목보고번호 : 198604350131150

처리부서	보건소 보건위생과	처리자성명	조정은	처리일자	2021년 11월 29일
------	-----------	-------	-----	------	---------------





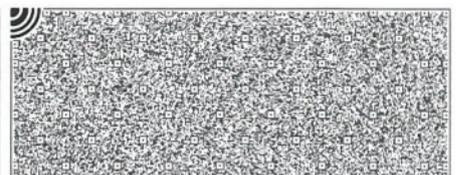
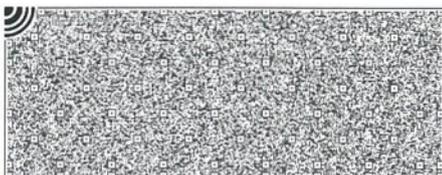
변경사항	변경 전	변경 후	변경사유
<p>원재료 또는 성분명 및 배합비율</p>	<p>이소말트(48.08%), 자일리톨혼합제제(20%), 자일리톨(98.5%), 카복시메틸셀룰로스나트륨(1.5%), 프락토올리고당(12%), 중쇄중성지방유(5%), 중쇄중성지방유(50%), 변성전분(50%), Bifidobacterium longum(2.8%), Bifidobacterium longum(23%), 덱스트린(53.6%), 팜유(23%), 비타민 C(0.4%), Weissella cibaria(2.5%), Weissella cibaria(70%), 전분가공품(30%), 감자전분, 덱스트린, Weissella cibaria(2.5%), Weissella cibaria(70%), 전분가공품(30%), 감자전분, 덱스트린, 요구르트향(2.5%), 바나나향(2.5%), 산화아연(1%), Lactobacillus helveticus(0.6%), Lactobacillus helveticus(38.5%), 팜유(38.5%), 덱스트린(22.6%), 비타민 C(0.4%), Lactocaseibacillus rhamnosus(0.5%), 덱스트린(39.3%), Lactocaseibacillus rhamnosus(30.15%), 팜유(30.15%), 비타민 C(0.4%), 수크랄로</p>	<p>이소말트(48.08%), 자일리톨혼합제제(20%), 자일리톨(98.5%), 카복시메틸셀룰로스나트륨(1.5%), 프락토올리고당(12%), 중쇄중성지방유(5%), 중쇄중성지방유(50%), 변성전분(50%), Lactiplantibacillus plantarum(2.8%)(수정), Lactiplantibacillus plantarum(65.5%)(수정), 덱스트린(34.1%)(수정), 팜유(삭제), 비타민 C(0.4%), Weissella cibaria(2.5%), Weissella cibaria(70%), 전분가공품(30%), 감자전분, 덱스트린, Weissella cibaria(2.5%), Weissella cibaria(70%), 전분가공품(30%), 감자전분, 덱스트린, 요구르트향(2.5%), 바나나향(2.5%), 산화아연(1%), Lactobacillus helveticus(0.6%), Lactobacillus helveticus(38.5%), 팜유(38.5%), 덱스트린(22.6%), 비타민 C(0.4%), Lactocaseibacillus rhamnosus(0.5%), 덱스트린(39.3%), Lactocaseibacillus rhamnosus(30.15%), 팜유</p>	



발급번호 : MAMB-BBMW-EJAX-UEBP-OXQN



원재료 또는 성분 명 및 배합비율	스(0.02%)	(30.15%), 비타민 C(0.4%), 수크랄로스(0.02%)	
유통기한변경사유	해당없음		



<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	농업 유용 미생물자원을 활용한 고부가가치 제품 개발			
주관연구기관	(주)오라팜	참여기관	(주)바이오푸드 CRO	
연구책임자	강미선	연구기간	20년 04월~ 22년 06월(총 2년)	
총 정부출연금	528,000,000 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	()	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	(✓)	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
OraTicx Kids		키즈용 구강건강용 식품 (수출용)	2022. 02. 28.	100%
<p>* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</p> <p style="text-align: center;">상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.</p>				

2022 년 7 월 19 일

연구책임자 : 강미선 (서명 또는 인)

거래분류	계좌차입	상용명	거래일시(확정일차외)	원거래금액	공급가액	부가세	거래구분번호
BtoC		오라닉스카드	2022-02-28	59,700	54,273	5,427	INMX_CARDCAIorap0b02202028123847045598
BtoC		오라닉스카드	2022-03-01	42,300	38,455	3,845	INMX_CARDCAIorap0b022020301075736325807
BtoC		오라닉스카드	2022-03-02	59,700	54,273	5,427	INMX_CARDCAIorap0b0220203021324446951158
BtoC		오라닉스카드	2022-03-03	22,400	20,364	2,036	INMX_CARDCAIorap0b022020303113656825387
BtoC		오라닉스카드	2022-03-06	42,300	38,455	3,845	INMX_CARDCAIorap0b022020306130909904733
BtoC		오라닉스카드	2022-03-06	59,700	54,273	5,427	INMX_ISP_CAIorap0b02202030622148414361
BtoC		오라닉스카드	2022-03-07	79,800	72,545	7,255	INMX_CARDCAIorap0b022020307155803445149
BtoC		오라닉스카드	2022-03-07	59,700	54,273	5,427	INMX_CARDCAIorap0b022020307223525665470
BtoC		오라닉스카드	2022-03-08	22,002	20,002	2,000	INMX_CARDCAIorap0b022020308072057425309
BtoC		오라닉스카드	2022-03-08	42,102	38,275	3,827	INMX_CARDCAIorap0b02202030811200385183
BtoC		오라닉스카드	2022-03-09	41,902	38,093	3,809	INMX_CARDCAIorap0b022020309001013505288
BtoC		오라닉스카드	2022-03-10	22,400	20,364	2,036	INMX_CARDCAIorap0b022020310093804955207
BtoC		오라닉스카드	2022-03-10	59,700	54,273	5,427	INMX_CARDCAIorap0b02202031019081424504
BtoC		오라닉스카드	2022-03-11	118,206	107,460	10,746	INMX_CARDCAIorap0b022020311075224905400
BtoC		오라닉스카드	2022-03-12	59,700	54,273	5,427	INMX_CARDCAIorap0b02202031209585865207
BtoC		오라닉스카드	2022-03-12	59,700	54,273	5,427	INMX_ISP_CAIorap0b022020312102057795363
BtoC		오라닉스카드	2022-03-12	59,103	53,730	5,373	INMX_CARDCAIorap0b022020312102252135348
BtoC		오라닉스카드	2022-03-12	59,303	53,912	5,391	INMX_CARDCAIorap0b0220203121203745287
BtoC		오라닉스카드	2022-03-12	59,103	53,730	5,373	INMX_ISP_CAIorap0b022020312143626785812
BtoC		오라닉스카드	2022-03-13	59,303	53,912	5,391	INMX_CARDCAIorap0b022020313124130835523
BtoC		오라닉스카드	2022-03-15	76,000	69,091	6,909	INMX_CARDCAIorap0b02202031510534452009
BtoC		오라닉스카드	2022-03-21	76,000	69,091	6,909	INMX_CARDCAIorap0b022020321141534584930
BtoC		오라닉스카드	2022-03-21	76,000	69,091	6,909	INMX_CARDCAIorap0b022020321225528485176
BtoC		오라닉스카드	2022-03-23	53,000	48,182	4,818	INMX_CARDCAIorap0b022020323110051424528
BtoC		오라닉스카드	2022-04-07	49,000	44,545	4,455	INMX_CARDCAIorap0b0220204070910191016745932
BtoC		오라닉스카드	2022-04-04	49,200	44,727	4,473	INMX_CARDCAIorap0b022020404144847284576
BtoC		오라닉스카드	2022-04-12	23,000	20,909	2,091	INMX_CARDCAIorap0b022020412231456625162
BtoC		오라닉스카드	2022-04-15	30,000	27,273	2,727	INMX_CARDCAIorap0b022020415100130785654
BtoC		오라닉스카드	2022-05-08	54,000	49,091	4,909	INMX_ISP_CAIorap0b022020508121401305114
BtoC		오라닉스카드	2022-05-08	30,000	27,273	2,727	INMX_ISP_CAIorap0b022020508225504725154
BtoC		오라닉스카드	2022-05-09	23,200	21,091	2,109	INMX_CARDCAIorap0b02202050909531985576
BtoC		오라닉스카드	2022-05-11	30,000	27,273	2,727	INMX_CARDCAIorap0b02202051155403335328
BtoC		오라닉스카드	2022-05-17	54,000	49,091	4,909	INMX_CARDCAIorap0b022020517175053395046
BtoC		오라닉스카드	2022-05-28	51,000	46,364	4,636	INMX_CARDCAIorap0b022020528230149495027
BtoC		오라닉스카드	2022-06-22	30,000	27,273	2,727	INMX_CARDCAIorap0b0220206221643027495996
BtoC		오라닉스카드	2022-06-12	58,410	53,100	5,310	INMX_CARDCAIorap0b022020612235310905364
BtoC		오라닉스카드	2022-06-12	54,200	49,273	4,927	INMX_CARDCAIorap0b022020612023933445302
BtoC		오라닉스카드	2022-06-09	78,200	71,091	7,109	INMX_CARDCAIorap0b022020609132511775830
BtoC		오라닉스카드	2022-06-06	54,000	49,091	4,909	INMX_CARDCAIorap0b022020606140932235678
BtoC		오라닉스카드	2022-06-04	30,000	27,273	2,727	INMX_CARDCAIorap0b022020604183643015343
BtoC		오라닉스카드	2022-06-01	30,000	27,273	2,727	INMX_CARDCAIorap0b022020601213953795089
BtoC		오라닉스카드2개월분	2022-04-16	54,000	49,091	4,909	StdpayCARDCAIorap0b022020416064951045646
BtoC		오라닉스카드2개월분	2022-05-24	57,866	52,805	5,261	StdpayCARDCAIorap0b02202052401054209040668
BtoC		오라닉스카드2개월분외1건	2022-05-14	128,000	116,364	11,636	INMX_CARDCAIorap0b022020514134049715767
BtoC		오라닉스카드3개월분	2022-04-13	71,000	64,545	6,455	INMX_CARDCAIorap0b022020413223856145063
BtoC		오라닉스카드3개월분	2022-04-16	78,200	71,091	7,109	INMX_CARDCAIorap0b022020416201959951576
BtoC		오라닉스카드3개월분	2022-04-29	78,000	70,909	7,091	INMX_CARDCAIorap0b022020429113729355429
BtoC		오라닉스카드3개월분	2022-06-24	78,000	70,909	7,091	INMX_ISP_CAIorap0b022020624202006635555
BtoC		오라닉스카드3개월분	2022-06-08	84,840	77,127	7,713	INMX_CARDCAIorap0b02202060801314325004
BtoC		오라닉스카드3개월분외4건	2022-04-10	173,000	155,455	15,545	INMX_CARDCAIorap0b0220204101551501915448
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-03-02	84,800	77,091	7,709	INMX_CARDCAIorap0b022020302113928765993
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-03-04	49,600	45,091	4,509	INMX_CARDCAIorap0b022020304004550704548
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-03-12	69,100	62,818	6,282	INMX_CARDCAIorap0b022020312103704275787
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-03-15	103,000	93,636	9,364	INMX_ISP_CAIorap0b022020315003151314423
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-03-22	78,000	70,909	7,091	INMX_ISP_CAIorap0b02202032212442646410
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-04-04	88,200	80,182	8,018	INMX_CARDCAIorap0b02202040415434935787
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-04-06	47,500	43,182	4,318	INMX_CARDCAIorap0b02202040601533235152
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-05-19	63,000	57,273	5,727	INMX_ISP_CAIorap0b022020519013412734950
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-05-24	58,000	52,727	5,273	StdpayISP_CAIorap0b022020524232627317172
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-06-14	108,000	98,182	9,818	INMX_CARDCAIorap0b022020614000330895492
BtoC		오라닉스카드외1건	2022-06-04	108,000	96,364	9,636	INMX_CARDCAIorap0b022020604072409405299
BtoC		오라닉스카드외2건	2022-04-04	166,000	150,909	15,091	INMX_CARDCAIorap0b022020404105851475563
BtoC		오라닉스카드외2건	2022-04-11	58,000	52,727	5,273	INMX_CARDCAIorap0b022020411001515545485
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-01	57,000	51,818	5,182	INMX_CARDCAIorap0b022020401103351375955
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-01	60,000	54,545	5,455	INMX_CARDCAIorap0b022020401103602805350
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-04	60,200	54,727	5,473	INMX_CARDCAIorap0b02202040410334869579
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-05	40,000	36,364	3,636	INMX_CARDCAIorap0b022020405150452775173
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-08	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b022020408230251275404
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-09	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b02202040902526675353
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-10	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b0220204101204253050931
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-11	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b022020411012249300670
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-11	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b022020411013615945748
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-17	20,200	18,364	1,836	INMX_CARDCAIorap0b022020417062438835075
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-04-18	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b022020418172244994463
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-05-02	20,000	18,182	1,818	INMX_CARDCAIorap0b022020502113625155836
BtoC		청구해오라닉스카드	2022-05-02	20,200	18,364	1,836	INMX_CARDCAIorap0b02202050215515799007
BtoC		청구해오라닉스카드외1건	2022-04-08	40,000	36,364	3,636	INMX_CARDCAIorap0b022020408163015765757
BtoC		청구해오라닉스카드외1건	2022-04-12	40,000	36,364	3,636	INMX_CARDCAIorap0b022020412091506635080
BtoC		청구해오라닉스카드외1건	2022-04-12	40,200	36,545	3,655	INMX_CARDCAIorap0b022020412094348195289
BtoC		청구해오라닉스카드외1건	2022-04-19	40,000	36,364	3,636	INMX_ISP_CAIorap0b022020419130404354412

BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-05-01	40,000	36,364	3,636	#BIMX_CARDCAEorap050220501230919395077
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-05-10	80,000	80,000	0,000	#BIMX_CARDCAEorap050220510153139025264
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-05-13	40,000	36,364	3,636	#BIMX_JSP_C_Alorap0502205131030543404209
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-04-04	60,000	54,545	5,455	StipayCARDCAEorap050220404101557083656
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-04-12	60,000	54,545	5,455	#BIMX_CARDCAEorap0502204122095310485499
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-04-12	60,000	54,545	5,455	StipayCARDCAEorap050220412102804857872
BtoC		청구액오라텍스카드1권	2022-04-18	60,000	54,545	5,455	#BIMX_CARDCAEorap050220418100638275051
BtoC		오라텍스카드	2022-05-23	76,626	69,660	6,966	#IpayCARDCAEorSc740220523063008814146
BtoC		오라텍스카드	2022-06-06	53,100	48,273	4,827	#IpayCARDCAEorSc740220606093071269430
BtoC		오라텍스카드	2022-06-10	76,626	69,660	6,966	#IpayCARDCAEorSc7402206100630714251348
BtoC		오라텍스카드	2022-06-29	77,400	70,364	7,036	#IpayCARDCAEorSc7402206290630714457475
BtoC		오라텍스카드	2022.03.06 00:55:18	59,700	54,273	5,427	030605335542944210
BtoC		오라텍스카드	2022.03.12 10:42:09	59,100	53,730	5,373	0312104135122354210
BtoC		오라텍스카드	2022.03.13 21:30:09	22,400	20,364	2,036	031313133155184210
BtoC		청구액오라텍스카드	2022.04.26 22:51:00	20,000	18,182	1,818	042622051069904220
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-28 8:31	39,300	35,727	3,573	202203282509121136
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-01 15:10	59,700	54,273	5,427	202203012571136835
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-11 12:58	41,300	38,455	3,845	20220311257072425
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-13 22:29	22,400	20,364	2,036	202203132570378692
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-14 9:10	22,400	20,364	2,036	202203142570378692
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-16 20:58	53,000	48,182	4,818	202203162577803004
BtoC		오라텍스 카드	2022-03-29 9:14	76,000	69,091	6,909	202203292583455313
BtoC		오라텍스 카드 2개월분	2022-05-22 20:44	55,000	46,364	4,636	202205222614630670
BtoC		청구액 오라텍스 카드 1권	2022-04-13 1:40	80,000	54,545	5,455	202204132591921786
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.04	19,900	18,091	1,809	2022030414863790
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.05	59,700	54,273	5,427	202203051845744540
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.07	59,700	54,273	5,427	2022030729516590
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.08	19,900	18,091	1,809	2022030829320210
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.09	59,700	54,273	5,427	2022030933199540
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.10	39,800	36,182	3,618	20220310199462080
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.10	19,900	18,091	1,809	20220310743186440
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.10	59,700	54,273	5,427	2022030853771580
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.11	19,900	18,091	1,809	2022030219642240
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.11	19,900	18,091	1,809	2022030224862390
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.12	59,700	54,273	5,427	2022030258480110
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.13	39,800	36,182	3,618	2022030347299510
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.13	19,900	18,091	1,809	2022030357833410
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.14	39,800	36,182	3,618	2022030328090840
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.14	19,900	18,091	1,809	2022030856678640
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.14	19,900	18,091	1,809	202203101254470
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.14	59,700	54,273	5,427	2022031025431230
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.15	59,700	54,273	5,427	202203040600620
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.15	39,800	36,182	3,618	2022031097156700
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	39,800	36,182	3,618	2022030596773560
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	19,900	18,091	1,809	2022030610014530
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	39,800	36,182	3,618	2022030728613280
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	19,900	18,091	1,809	2022030732844540
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	19,900	18,091	1,809	2022031144806820
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.16	86,000	78,182	7,818	2022031411647130
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.17	39,800	36,182	3,618	2022031125372600
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.18	19,900	18,091	1,809	2022030855970910
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.18	19,900	18,091	1,809	2022030856248070
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.18	39,800	36,182	3,618	202203086127040
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.18	39,800	36,182	3,618	2022031248820010
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.18	39,800	36,182	3,618	2022031363481940
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.19	39,800	36,182	3,618	2022030977715880
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.19	19,900	18,091	1,809	2022030895950870
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.19	39,800	36,182	3,618	2022031133142280
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.20	39,800	36,182	3,618	2022031078852560
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.20	19,900	18,091	1,809	2022031024039580
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.20	59,700	54,273	5,427	2022031098618810
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.23	59,700	54,273	5,427	2022031049144940
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.23	59,700	54,273	5,427	2022031249995820
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.23	39,800	36,182	3,618	2022031371889920
BtoC		오라텍스 카드	2022.03.23	39,800	36,182	3,618	2022031381683850
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.13	33,000	30,000	3,000	2022040878861700
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.22	33,000	30,000	3,000	2022042040724820
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.25	33,000	30,000	3,000	2022042182964560
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.27	53,636	5,364	5,364	2022042210251300
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.30	33,000	30,000	3,000	2022042052037110
BtoC		오라텍스 카드	2022.04.30	50,000	53,636	5,364	2022042058732790
BtoC		오라텍스 카드	2022.05.07	33,000	30,000	3,000	2022042711895960
BtoC		오라텍스 카드	2022.05.09	33,000	30,000	3,000	2022042854826090
BtoC		오라텍스 카드	2022.05.26	59,000	53,636	5,364	2022052295090130
BtoC		오라텍스 카드	2022.05.29	59,000	53,636	5,364	2022052331544870
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.01	59,000	53,636	5,364	2022052284710790
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.03	33,000	30,000	3,000	2022052920193480
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.03	33,000	30,000	3,000	2022053078168620
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.04	33,000	30,000	3,000	2022053087573820
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.08	59,000	53,636	5,364	2022052726444540
BtoC		오라텍스 카드	2022.06.08	33,000	30,000	3,000	2022052948006050

BtoC	오렌지키스 키스	2022.06.16	13000	30,000	3,000	2022060378641521
BtoC	오렌지키스 키스	2022.06.17	13000	30,000	3,000	2022061389568551
BtoC	오렌지키스 키스	2022.06.18	13000	30,000	3,000	2022061792844721
BtoC	오렌지키스 키스	2022.06.23	13000	30,000	3,000	20220614200216073
BtoC	오렌지키스 키스	2022.06.30	13000	30,000	3,000	2022062476250181
BtoC	오렌지키스 키스 2개월분	2022.05.23	59000	53,636	5,364	2022051822274100
BtoC	오렌지키스 키스 2개월분	2022.05.28	59000	53,636	5,364	2022052047637958
BtoC	오렌지키스 키스 3개월분	2022.05.19	86000	78,182	7,818	2022051774072390
BtoC	오렌지키스 키스 3개월분	2022.05.27	86000	78,182	7,818	2022051896363540
BtoC	오렌지키스 키스 3개월분	2022.06.30	86000	78,182	7,818	2022062996360181
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분	20220417	20,000	25,455	2,545	2022040720245481
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분	20220422	20,000	25,455	2,545	2022041351295261
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분	20220422	20,000	25,455	2,545	2022041352398001
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분	20220511	20,000	25,455	2,545	2022050204418251
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220304	15,900	19,518	1,952	202203064615151
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220309	15,900	15,364	1,536	2022030438703031
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	15,900	18,091	1,809	2022030661883581
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	59,700	51,545	5,155	202203061857921
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	15,900	15,364	1,536	202203062194871
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	119,400	108,545	10,855	202203062207481
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	59,700	51,545	5,155	202203062495261
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220310	39,800	36,782	3,678	202203064052311
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220311	39,800	33,455	3,345	202203061832291
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220311	39,800	36,782	3,678	202203061844371
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220311	19,900	15,364	1,536	202203061921721
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220312	19,900	18,091	1,809	2022030235207191
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220312	19,900	15,364	1,536	202203065708567
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220312	59,700	54,273	5,427	2022030660404341
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220312	19,900	15,364	1,536	202203060659051
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220313	99,500	87,727	8,773	202203061566321
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220313	19,900	18,091	1,809	20220306188851
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220313	59,700	51,545	5,155	202203062797511
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220313	39,800	33,455	3,345	202203063488561
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220314	199,000	178,182	17,818	202203061658911
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220314	39,800	36,782	3,678	202203064250861
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220314	19,900	15,364	1,536	202203067250881
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220314	39,800	33,455	3,345	2022030679887071
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220316	19,900	15,364	1,536	202203062381741
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220318	19,900	18,091	1,809	202203065011091
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220318	19,900	18,091	1,809	202203067115341
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220318	19,900	18,091	1,809	202203062133481
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220318	79,600	69,636	6,964	202203062195081
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220318	19,900	15,364	1,536	202203062768911
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220319	79,600	72,364	7,236	202203060640491
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 1개월분 (구경, 장 용천원 울산군)	20220320	59,700	51,545	5,155	2022030606430191
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220412	79,000	70,909	7,091	2022040900215581
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220414	79,000	70,909	7,091	202204132062361
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220416	79,000	70,909	7,091	2022041351176271
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220416	81,000	73,036	7,364	2022041362563031
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220419	79,000	70,909	7,091	2022041351114061
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220416	79,000	69,091	6,909	2022061586642491
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220422	79,000	71,818	7,182	2022061266274531
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220422	79,000	69,091	6,909	2022061586466921
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 3개월분	20220423	79,000	71,818	7,182	2022061270437791
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220616	144,000	130,909	13,091	202206158540481
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220617	141,000	128,182	12,818	2022061585894701
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220617	141,000	128,182	12,818	2022061595806021
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220619	141,000	128,182	12,818	2022061585868821
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220619	141,000	128,182	12,818	2022061586916181
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220619	141,000	128,182	12,818	2022061587073561
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220619	141,000	128,182	12,818	202206158720381
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220620	144,000	130,909	13,091	2022061585409121
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220620	141,000	128,182	12,818	202206158656851
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220620	141,000	128,182	12,818	2022061520476621
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220621	141,000	128,182	12,818	2022061594620881
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220622	144,000	130,909	13,091	2022061278610591
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220622	141,000	128,182	12,818	2022061586836001
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220622	141,000	128,182	12,818	2022061586958881
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220622	141,000	128,182	12,818	2022061586263891
BtoC	[판매의] 오렌지키스 키스 6개월분	20220624	141,000	128,182	12,818	2022061587111461
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220430	30,000	27,273	2,727	2022042796589121
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220503	30,000	27,273	2,727	2022050768354031
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220504	30,000	27,273	2,727	2022050270722151
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220507	30,000	27,273	2,727	2022042775232891
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220510	30,000	27,273	2,727	2022050810688531
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220512	30,000	30,000	3,000	20220430216405421
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220514	30,000	27,273	2,727	2022051081762321
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220516	30,000	27,273	2,727	202205064781571
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220517	30,000	30,000	3,000	2022051452999541
BtoC	[오렌지] 구강유산균 오렌지키스 키스 1개월분 1000mgx30일	20220519	30,000	27,273	2,727	2022051639858781

BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220520	30,000	27,273	2,727	2022051803874631
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220523	30,000	27,273	2,727	202205182946351
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220523	30,000	27,273	2,727	202205194089527
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220525	30,000	27,273	2,727	2022051974162471
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220527	30,000	27,273	2,727	2022052482337991
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220528	30,000	27,273	2,727	2022052249746341
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220529	30,000	27,273	2,727	2022052008353271
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220529	24,000	23,636	2,364	2022052641562921
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220601	24,000	23,636	2,364	2022052010747951
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220601	11,000	10,000	1,000	2022052270125191
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220603	30,000	27,273	2,727	2022052570069971
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220604	11,000	10,000	1,000	2022052515401291
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220605	11,000	10,000	1,000	2022060277706811
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220607	30,000	27,273	2,727	2022060211373211
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220608	30,000	27,273	2,727	202206029803061
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220616	30,000	27,273	2,727	202206059832281
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220616	11,000	10,000	1,000	2022061454867951
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220617	30,000	27,273	2,727	202206100032621
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220618	30,000	27,273	2,727	202206133132621
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220622	11,000	10,000	1,000	2022061136623881
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220622	30,000	27,273	2,727	202206127636961
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220622	30,000	27,273	2,727	2022061940546271
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220625	30,000	27,273	2,727	2022061953380621
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220626	30,000	27,273	2,727	2022061654450711
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220627	30,000	27,273	2,727	2022062213416451
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220627	30,000	27,273	2,727	2022062326978821
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220628	29,000	26,364	2,636	2022062330344621
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220628	11,000	10,000	1,000	2022062466034221
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220628	30,000	27,273	2,727	202206276105611
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220629	29,000	26,364	2,636	2022061781604201
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220629	30,000	27,273	2,727	2022061790122871
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220629	30,000	27,273	2,727	202206264854581
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220629	30,000	27,273	2,727	2022062770962401
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 1개월부 1000mqd00	20220630	30,000	27,273	2,727	2022062512602701
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220506	54,000	49,091	4,909	2022042663878521
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220506	54,000	49,091	4,909	2022050219632541
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220512	59,000	53,636	5,364	2022050899647141
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220514	50,000	53,636	5,364	202205061280021
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220516	59,000	53,636	5,364	2022051260745451
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220521	59,000	53,636	5,364	2022051076662081
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220524	59,000	53,636	5,364	2022051620128291
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220525	57,000	46,364	4,636	2022051325150081
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220525	59,000	53,636	5,364	2022051460193691
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220528	59,000	53,636	5,364	2022051820039981
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220602	59,000	53,636	5,364	202205239399611
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220602	46,000	41,818	4,182	2022053075639061
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220603	54,000	49,091	4,909	2022052625295941
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220603	59,000	53,636	5,364	202206015774291
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220604	59,000	53,636	5,364	2022052573402641
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220604	54,000	49,091	4,909	2022053000363801
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220611	54,000	49,091	4,909	2022053120491231
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220611	59,000	53,636	5,364	2022060145964181
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220611	54,000	49,091	4,909	202206059207891
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220612	54,000	49,091	4,909	2022060223234511
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220616	46,000	41,818	4,182	2022060249644001
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220616	59,000	53,636	5,364	2022060587807651
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220617	54,000	49,091	4,909	2022060593674081
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220618	54,000	49,091	4,909	202206132432741
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220620	59,000	53,636	5,364	2022061583318041
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220622	57,000	46,364	4,636	2022061015796471
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220622	54,000	49,091	4,909	2022061278532111
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220629	54,000	49,091	4,909	2022062792665201
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 2개월부 1000mqd00	20220508	78,000	70,909	7,091	202204286538031
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220514	78,000	70,909	7,091	2022050349866481
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220520	86,000	78,182	7,818	2022051775614451
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220526	78,000	70,909	7,091	2022052446255461
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220604	74,000	67,273	6,727	2022052930030621
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220611	78,000	70,909	7,091	2022061091934361
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220617	78,000	70,909	7,091	2022060613243781
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220619	78,000	70,909	7,091	202206165669351
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220626	81,000	75,455	7,545	2022062273205141
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220630	81,000	75,455	7,545	2022061813256841
BtoC	[오리엔] 구공유선군 오리엔티스 키스 3개월부 1000mqd00	20220630	78,000	70,909	7,091	2022062130977421
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220303	19,900	18,091	1,809	2022022859886971
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220304	19,900	18,091	1,809	202203042506201
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220304	19,900	18,091	1,809	202203042557181
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220305	59,700	54,273	5,427	202203019409791
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220306	59,700	54,273	5,427	2022030229495061
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220307	218,800	217,291	21,729	2022022851134561
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220307	96,500	87,727	8,773	2022030398029801
BtoC	[오리엔] 오리엔티스 키스 (구공, 원 송연원 유선군)	20220307	19,900	18,091	1,809	2022030412581581

BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 2개월분 1000mgx90정	20220504	54,000	49,201	4,909	202204259023201
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220328	86,000	78,182	7,818	2022032225962991
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220402	86,000	78,182	7,818	2022032660354811
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220406	86,000	78,182	7,818	2022040374858341
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220409	74,000	67,273	6,727	2022033021196821
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220413	86,000	78,182	7,818	2022040345271621
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220415	86,000	78,182	7,818	2022040564450821
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220415	86,000	78,182	7,818	202204067453031
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220421	78,000	70,909	7,091	2022041995514731
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220424	78,000	70,909	7,091	2022042048194571
BtoC	[오리광] 오리텍스 키스 3개월분 1000mgx90정	20220427	78,000	70,909	7,091	2022041661966541
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/14 09:06:44	42,000	39,000	3,000	9642956
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/02 23:56:07	21,450	19,500	1,950	8507271
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/11 16:12:04	21,450	19,500	1,950	9603476
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/15 17:01:07	190,150	136,500	13,650	9651383
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/22 19:33:55	21,450	19,500	1,950	8726858
BtoB	오리텍스 키스 구강유신균 30정, 30g 1개	2022/06/23 13:30:18	21,450	19,500	1,950	8742541
BtoC	오리텍스 키스	03-27	57,000	51,818	5,182	
BtoC	오리텍스 키스	04-15	60,000	54,545	5,455	
BtoC	오리텍스 키스	04-22	60,000	54,545	5,455	
BtoC	오리텍스 키스	04-27	30,000	27,273	2,727	
BtoC	오리텍스 키스	05-02	20,000	18,182	1,818	
BtoC	오리텍스 키스	06-10	31,500	28,887	2,888	
BtoC	오리텍스 키스	04-07	100,000	90,909	9,091	
BtoC	오리텍스 키스	03-11	59,700	53,730	5,373	
BtoC	오리텍스 키스	04-05	179,500	163,182	16,318	
BtoC	오리텍스 키스	05-06	74,643	67,657	6,786	
BtoC	오리텍스 키스	04-04	150,000	136,364	13,636	
BtoB	오리텍스 키스	2022-02-28	25,278,476	25,278,476	0	
BtoB	오리텍스 키스	2022-05-31	183,600	166,909	16,691	
BtoB	오리텍스 키스	2022-04-30	242,000	220,000	22,000	
BtoB	오리텍스 키스	2022-05-31	1,839,200	1,672,000	167,200	
BtoB	오리텍스 키스	2022-06-30	435,600	396,000	39,600	
BtoB	오리텍스 키스	2022-04-30	5,818,400	5,218,727	511,673	
BtoB	오리텍스 키스	2022-05-31	1,360,900	1,237,182	123,718	
BtoB	오리텍스 키스	2022-06-30	4,183,600	3,785,091	378,509	
BtoB	오리텍스 키스	2022-06-30	243,800	221,636	22,164	
총 합계금액				58,627,877		

수출

USD1,186.16
USD1,186.16



수출신고필증(적재전, 갑지)

※ 처리기간 : 즉시

① 신고자 신국제관세법인 송전섭		④ 신고번호 41594-22-000644X	⑤ 세관과 040-C3	⑦ 신고일자 2022-02-17	⑧ 신고구분 H 일반P/L신고	⑨ C/S구분 S
② 수출대행자 주식회사 오라팜 (통관고유부호) 오라팜** [REDACTED] 수출자구분 C 수출화주 주식회사 오라팜 (통관고유부호) 오라팜** [REDACTED] (주소) [REDACTED] (대표자) 윤은섭 (소재지) 04782 (사업자등록번호) 120-88-17614			⑩ 거래구분 11 일반형태	⑪ 통류 A 일반수출	⑫ 결제방법 TT 단순송금방식	
			⑬ 목적국 US U.S.A	⑭ 적재항 ICN 서울/인천	⑮ 선박회사 (항공사) [REDACTED]	
			⑯ 선박영양공명	⑰ 출항예정일자	⑱ 적재예정보세구역 04077012	
			⑲ 운송형태 40 ETC	⑳ 검사희망일 2022/02/17		
			㉑ 물품소재지 22379 인천광역시 중구 관동로 인천국제공항철도역 04077012 /			
④ 제조자 코스맥스바이오(주) (통관고유부호) [REDACTED] 제조장소 27159 산업단지번호 999			㉒ I/C번호		㉓ 물품상태 N	
			㉔ 사전임사정보보여부 N		㉕ 반송 사유	
④ 구매자 ORAPHARM USA INC (구매자부호) USORANGE0016L			㉖ 환급신청인 2 (1:수출대행자/수출화주, 2:제조자)		㉗ 자동간이정액환급 NO	
● 품명·규격 (란번호/총란수 : 001/002)						
● 품명 ORATICX GREEN BREATH			● 상표명			
● 거래품명 ORATICX GREEN BREATH						
● 모델·규격			● 성분	● 수량(단위)	● 단가(USD)	● 금액(USD)
			1 란 을 지	계속		
● 세번부호 2106.90-9099	● 순중량 1,260.0 (KG)	● 수량 0 0	● 신고가격(FOB) \$58,121 W68,941,300			
● 상품장부호 ORA-USA-001	● 수입신고번호	● 원산지 KR---N	● 포장갯수(종류) 5(GT)			
● 수출요건확인 (발급서류명) 71-A-용도비대상 (국제적영양제기중수출허가서)	71-A-용도비대상 (국제적영양제기중수출허가서)	71-A-용도비대상 (국제적영양제기중수출허가서)				
● 총중량 1,361.0 (KG)	● 총포장갯수 5(GT)	● 총신고가격 (FOB) \$58,121 W 68,941,300				
● 운임(W) 20,006,700	● 보험료(W) 14,000	● 결제금액 CIF-USD-75,000.00				
● 수입화물 관리번호			● 컨테이너번호 N			
● 신고인기재함 범어해운			● 세관기재함 '20.7.1일부터 중소기업의 컨테이너 수입화물에 대해 세금감사비용을 지원하고 있으니, 지원 대상여부를 확인하시어 신청하시기 바랍니다. (unipass.customs.go.kr)			
● 운송신고인 기간 부터 까지			● 적재의무기한 2022/03/21	● 담당자	● 신고수리일자 2022/02/17	



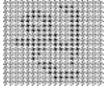
발행번호 : 202223579060(2022.02.18) Page : 1/2

01 수출신고수리일로부터 30일내에 적재하지 아니한 때에는 수출신고수리가 취소됨과 아울러 과태료가 부과될 수 있으므로 적재사실을 확인하시기 바랍니다.
(관세법 제52조, 제77조) 또한 휴대전화 발송시에는 반드시 출국심사부두, 조소공명, 세관공무원에게 제시하여 확인을 받으시기 바랍니다.

02 수출신고필증의 진위여부는 수출입통관정보시스템에 조회하여 확인하시기 바랍니다. (unipass.customs.go.kr)

* 본 신고필증은 전자문서(PDF파일)로 발급된 신고필증입니다.
* 출력된 신고필증의 진본여부 확인은 전자문서의 '시정확인필' 스탬프로 출력하여 확인할 수 있습니다.

USD1,186.16
USD1,186.16



수출신고필증(적재전, 을지)

※ 처리기간 : 즉시

① 신고자 신국세관세법인 송진섭		⑤ 신고번호 41594-22-000644X		⑥ 세관.과 040-C3		⑦ 신고일자 2022-02-17		⑧ 신고구분 H 일반P/L신고		⑨ C/S구분 S	
● 품명·규격 (란번호/총란수 : 001/002)											
② 품 명 ORATICX GREEN BREATH						⑩ 상표명					
④ 거래품명 ORATICX GREEN BREATH											
⑪ 모델·규격				⑬ 성분		⑭ 수량(단위)		⑮ 단가(USD)		⑯ 금액(USD)	
(NO.01) ORATICX GREEN BREATH						5,000 (EA)		5		25,000	
(NO.02) ORATICX TEETH & GUMS						5,000 (EA)		5		25,000	
(NO.03) ORATICX KIDS						5,000 (EA)		5		25,000	
				001란 이하		여백					
● 품명·규격 (란번호/총란수 : 002/002)											
② 품 명 GIFT BOX						⑩ 상표명					
④ 거래품명 GIFT BOX											
⑪ 모델·규격				⑬ 성분		⑭ 수량(단위)		⑮ 단가(USD)		⑯ 금액(USD)	
(NO.01) GIFT BOX (FREE OF CHARGE)						500 (EA)		0		0	
				002란 이하		여백					
⑤ 세번부호 4819.20-0000		⑥ 순중량		50.0 (KG)		⑦ 수량		0 0		③ 신고가격(FOB) \$0 W0	
③ 송품장부호 ORA-USA-001		④ 수입신고번호				④ 원산지 KR---N		④ 포장갯수(종류)		0(VO)	
④ 수출요건확인 (발급서류명)											

발행번호 : 2022223579060(2022.02.18)

(1) 수출신고수리일로부터 30일내에 적재하지 아니한 때에는 수출신고수리가 취소됨과 아울러 과태료가 부과될 수 있으므로 적재사실을 확인하시기 바랍니다.

(관세법 제251조, 제277조) 또한 휴대탁송 반출시에는 반드시 출국심사(부두, 초소, 공항) 세관공무원에게 제시하여 확인을 받으시기 바랍니다.

(2) 수출신고필증의 진위여부는 수출입통관정보시스템에 조회하여 확인하시기 바랍니다.(http://unipass.customsgokr)

* 본 신고필증은 전자문서(PDF파일)로 발급된 신고필증입니다.

* 출력된 신고필증의 진본여부 확인은 전자문서의 '시점확인필' 스텝프로 클릭하여 확인할 수 있습니다.

첨부 7.

Self-Affirmed GRAS 인정

GRAS Associates Expert Panel Report

The Generally Recognized as Safe (GRAS) Status of the Proposed Uses of *Weissella cibaria* strain CMU

March 11, 2022

Foreword

An independent panel of experts (“Expert Panel”) was convened by GRAS Associates, LLC on behalf of their client, OraPharm, Inc., to evaluate the safety and Generally Recognized as Safe (GRAS) status of OraPharm’s proposed food uses of *Weissella cibaria* strain CMU (*W. cibaria* CMU). The members of this Expert Panel¹ are qualified to serve in this capacity by virtue of their scientific training and experience in the safety of food and food ingredients.

GRAS Associates and OraPharm, Inc., ensured that all reasonable efforts were made to identify and select a balanced Expert Panel with expertise in food safety, toxicology, and nutrition. The Expert Panel was selected and convened in accordance with the Food and Drug Administration (FDA)’s guidance for industry on “Best Practices for Convening a GRAS Panel”². Efforts were placed on identifying conflicts of interest or relevant “appearance issues” that could potentially bias the outcome of the deliberations of the Expert Panel and no such conflicts of interest or “appearance issues” were identified. The Expert Panel members received a reasonable honorarium as compensation for their time; the honoraria provided to the Expert Panel members were not contingent upon the outcome of their deliberations.

Discussion

¹ All three panelists have extensive technical backgrounds in the evaluation of food ingredient safety and in participating in deliberations of GRAS Expert Panels. Dr. Dziwenka holds a Doctor of Veterinary Medicine degree from the University of Saskatchewan and is a Diplomate with the American Board of Toxicology. She has over 24 years’ experience as a practicing veterinarian and 20 years of experience in research, preclinical regulatory toxicology, and safety evaluation of food and animal feed additives and GRAS dossier preparation. R. Martin holds a Ph.D. in Chemistry with over 38 years of experience evaluating safety of food ingredients within FDA. Dr. Falk holds a PhD in Biochemistry from Cornell University. He is an independent consultant with over 20 years of experience in reviewing food safety issues, GRAS reviews, and new dietary ingredient notifications at the Life Science Research Office (LSRO) and LSRO Solutions.

² Available at: <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm583856.htm> (Accessed February 28, 2022)

OraPharm's *W. cibaria* CMU is intended to provide a dietary source of *W. cibaria* CMU as a food ingredient in selected conventional foods including yogurt, frozen desserts (dairy, ices, sorbets and sherbets) and mixes, hard candy and chewing gum with an intended use level of 1×10^8 CFU per serving throughout the shelf life of the products. OraPharm suggests that the initial addition level of *W. cibaria* CMU in the products may be as high as 8.0×10^9 CFU per serving to allow for loss of viability over time and the intended use levels may vary by food category. Use in hard candy and chewing gum would require the highest overage while use in frozen desserts and yogurt would likely be 5.0×10^8 CFU and 2.0×10^8 CFU per serving, respectively.

OraPharm has calculated the estimated daily intake using the proposed intended use levels and food intake of those foods as reported by National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017-2018 survey. From this calculation, the "all ages" 90th percentile estimated intake for *W. cibaria* CMU was determined to be 397 mg/day. Using the specification of not less than 1×10^9 CFU per gram, the EDI in terms of CFU per day is 3.97×10^8 . On a body weight basis, intake is 6.24 mg/kg bw/day, or 6.24×10^6 CFU/kg bw/day. These high intake scenarios are unlikely in that they assume that all of the foods consumed contain *W. cibaria* CMU at the highest amount.

The complete genome for OraPharm's *W. cibaria* CMU has been sequenced and deposited in GenBank under accession number CP013936. The Expert Panel reviewed the detailed characterization information provided including information on the initial source, taxonomy and identify information. Identify information provided included information on genomic characterization, 16S rRNA alignment, average nucleotide identity, phenotypic characterization and strain specific identification analysis. The Expert Panel also reviewed the detailed manufacturing process section of the GRAS dossier including a review of the raw ingredients used and the specifications OraPharm has set for its *W. cibaria* CMU. OraPharm has set physical and chemical parameter specifications for its *W. cibaria* CMU and has shown that the manufacturing process can produce a consistent product by supplying the results from the analysis of five non-consecutive lots. OraPharm has also supplied documentation that the substances used in the manufacturing process are fit for the intended purpose.

The Expert Panel considered several issues regarding the safety of OraPharm's *W. cibaria* CMU. Bacteria in the *Weissella* genus are commonly found in fermented foods. OraPharm's *W. cibaria* CMU is registered as a safe raw material by the Korea Food and Drug Administration under code number A□1006800³ and is found in several products in Korea. According to OraPharm, the available commercialized products provide a daily intake of *W. cibaria* CMU of 1×10^9 CFU to 2.4×10^{10} CFU per day in tablet or sachet

³ See http://www.foodsafetykorea.go.kr/foodcode/01_03.jsp?idx=12135. Accessed February 28, 2022.

form, and to date, they state that no reports of adverse reactions from distribution and sales have been received. *W. cibaria* CMU has been assessed for antibiotic resistance using antibiotic susceptibility testing and genomic assessment for antibiotic resistance genes. *W. cibaria* CMU has also been evaluated for its ability to produce antimicrobial substances which are important in human or veterinary medicine and that it will not alter the normal microflora in the organism consuming the *W. cibaria* CMU. The result of the testing demonstrates that *W. cibaria* CMU will not have a negative impact on the normal flora. OraPharm assessed the virulence of its *W. cibaria* CMU, the results of which did not raise any concerns with the Expert Panel. OraPharm also performed analyses of three representative samples of *W. cibaria* CMU for the ability to produce biogenic amines, using three methods and no biogenic amines were identified. The Expert Panel reviewed additional safety assessments conducted for *W. cibaria* CMU as outlined in the dossier and the Panel had no concerns regarding the safety information in the dossier.

The Expert Panel also reviewed the results of GLP compliant studies conducted with *W. cibaria* CMU including multiple GLP compliant studies for genotoxicity (OECD Guideline studies 471, 473 and 474) and an OECD Guideline 408 90-day repeat dose study in rats. The Panel concurs with OraPharm's conclusions that the NOAEL from the repeat dose study was the highest dose tested (5000 mg/kg bw/day) and that there was no evidence of mutagenicity or clastogenicity.

The Expert Panel considered the published animal studies and clinical trials as key evidence. The Expert Panel considers NOAELs derived from animal studies are not limiting and that human data from clinical studies and commercially available products should be taken into consideration when setting safe intake limits. The Expert Panel reviewed the results of six randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trials administering 8×10^7 to 1×10^9 CFU *W. cibaria* CMU daily for 4 to 8 weeks for a total of 322 patient-days exposure without the report of adverse events. It is also aware that various products containing *W. cibaria* CMU have been sold since 2017 and that no adverse events were reported after sale of over 189,000 units of products providing a daily intake of 1×10^9 CFU to 2.4×10^{10} CFU.

Conclusion

A compelling case can be made that scientific consensus exists regarding the safety of OraPharm's *W. cibaria* CMU which is intended to provide a dietary source of *W. cibaria* CMU as a food ingredient in selected conventional foods. The Expert Panel concludes that there is sufficient evidence to support the safety of OraPharm's *W. cibaria* CMU given the following conditions:

- *W. cibaria* CMU continues to meet the designated specifications;

- The proposed intended use and use levels do not change; and
- *W. cibaria* CMU continues to be produced in accordance with Current Good Manufacturing Practices

The Expert Panel has critically reviewed the information provided by OraPharm, Inc., as well as publicly available published information obtained from peer-reviewed journals as well as other assessments by well-respected international regulatory bodies.

The Expert Panel unanimously concludes that the proposed uses of OraPharm's *W. cibaria* CMU, manufactured under CGMP standards, meets the FDA definition of safety in that there is "reasonable certainty of no harm under the intended conditions of use" as described herein, and that OraPharm's *W. cibaria* CMU is generally recognized as safe (GRAS).

It is also our opinion that other qualified and competent scientists reviewing the same publicly available toxicological and safety information would reach the same conclusion. Therefore, we have also concluded that OraPharm's *W. cibaria* CMU, when used as described in this dossier, is GRAS based on scientific procedures.



Margitta Dziwenka, DVM, DABT
Chair



Robert Martin, PhD



Michael Falk, PhD

END

첨부 8.

FDA GRAS 신청 완료



William J. Rowe
GRAS Associates, LLC
11810 Grand Park Ave
Suite 500
North Bethesda, MD 20852

Re: GRAS Notice No. GRN 001063

Dear Mr. Rowe:

The Food and Drug Administration (FDA, we) received the GRAS notice dated March 11, 2022, that you submitted on behalf of OraPharm, Inc. We received this notice on March 24, 2022, filed it as of the date of this letter, and designated it as GRN 001063.

The subject of the notice is *Weissella cibaria* CMU for use as an ingredient at levels up to 8×10^9 colony forming units/serving in yogurt, frozen desserts (dairy, ices, sorbets, and sherbets) and mixes, hard candy, and chewing gum. The notice informs us of OraPharm, Inc.'s view that these uses of *W. cibaria* CMU are GRAS through scientific procedures.

In accordance with 21 CFR 170.275(b)(1), the information in this notice described in 21 CFR 170.225(c)(2) through (c)(5) will be accessible to the public at www.fda.gov/grasnoticeinventory. If you have any questions about the notice, contact me at lane.highbarger@fda.hhs.gov or 240-402-1024.

Sincerely,

Lane A. Highbarger, Ph.D.
Division of Food Ingredients
Center for Food Safety
and Applied Nutrition

U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety & Applied Nutrition
5001 Campus Drive
College Park, MD 20740
www.fda.gov

첨부 9.

보도성과 (109건)

(1) 2020년

- [PDF](#) 20200601_디지털타임스_구강유산균 1등 브랜드 오라팜, 코로나19 극복 위한 기부 동참
- [PDF](#) 20200815_한국일보_‘입 냄새 주범’ 입 속 세균, 구강유산균이 제압한다
- [PDF](#) 20200817_헬스조선_입냄새 잇몸병 원인 ‘세균’ 구강 유산균으로 관리 가능
- [PDF](#) 20200819_중앙일보_마스크 속 입 냄새와 입 속 세균, 이제 유산균으로 잡는다
- [PDF](#) 20200827_데일리리얼_100억마리 입속 세균 질환 예방 ‘구강 유산균’ 주목
- [PDF](#) 20200901_일간스포츠_유산균이 구강 건강 돕는다
- [PDF](#) 20200907_부산일보_오라팜, 잇몸 건강을 위한 구강유산균 ‘오라덴티’ 판매
- [PDF](#) 20200907_서울경제_임플란트 환자에게 필수...오라팜, 구강유산균 ‘오라덴티’ 출시
- [PDF](#) 20200907_이데일리_오라팜, 살아있는 구강 유산균 ‘오라덴티’ 선봬
- [PDF](#) 20200907_중앙일보_[경제 브리핑]오라팜, 녹여 먹는 구강유산균 ‘오라덴티’ 출시
- [PDF](#) 20200907_한국일보_바이오기업 오라팜, 구강 유산균 제품 출시
- [PDF](#) 20200908_내일신문_입안 건강 돕는 생유산균 첫선
- [PDF](#) 20200908_세계일보_(주)오라팜 잇몸 건강을 위한 구강유산균 ‘오라덴티’ 선봬
- [PDF](#) 20200908_헬스조선_오라팜, 잇몸 건강을 위한 구강유산균 ‘오라덴티’ 판매
- [PDF](#) 20200909_스포츠동아_오라팜, 구강유산균 ‘오라덴티’ 출시
- [PDF](#) 20200909_스포츠서울_오라팜, 잇몸 건강 위한 구강유산균 ‘오라덴티’ 판매
- [PDF](#) 20200909_조선일보_유산균으로 입속 유해균 잡아요
- [PDF](#) 20200910_매일경제_[신제품]오라팜 ‘오라덴티’, 구강 유산균 한 알로 입안 유해균 잡는다
- [PDF](#) 20200911_DrBicuspid.com_Is a probiotic the key to better oral health
- [PDF](#) 20200914_문화일보_(주)오라팜, 구강 유산균 ‘오라덴티’ 출시
- [PDF](#) 20200917_세계일보_입속 유산균, 치주질환 등 줄여 잇몸 건강에도 도움 돼
- [PDF](#) 20200918_아주경제_마스크 속 구강건강, 유산균으로 챙긴다
- [PDF](#) 20200923_이코노믹리뷰_오라팜 잇몸병 입냄새 원인은 세균 유산균으로 관리
- [PDF](#) 20200928_치과신문_[특집]구강 프로바이오틱스를 말하다-오라팜 오라덴티 그린브레스
- [PDF](#) 20200928_치과신문_치과치료, 프로바이오틱스로 패러다임 전환 기대
- [PDF](#) 20201006_치과신문_입 속 건강부터 전신건강까지 지키는 구강 프로바이오틱스
- [PDF](#) 20201201_치과신문_오라팜, 구강유산균 그린브레스에 관심
- [PDF](#) 20201210_부산일보_구강유산균 전문기업 ‘오라팜’, 인터넷 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201210_스포츠동아_구강유산균 전문기업 ‘오라팜’, 인터넷 직영 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201210_스포츠서울_오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈...新 구강관리 패러다임 제시
- [PDF](#) 20201210_아주경제_구강유산균 전문기업 ‘오라팜’, 인터넷 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201211_뉴데일리경제_[Daily New식품] 오뚜기, 남양유업, 롯데리아 외 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201211_문화일보_구강유산균 전문기업 오라팜, 직영 쇼핑몰 문 열어
- [PDF](#) 20201211_중앙일보_‘구강 유산균’ 테마로 한 인터넷 쇼핑몰 등장
- [PDF](#) 20201211_팍스넷뉴스_오비맥주 ‘카스 0.0’, 출시 초반 판매몰풍 외 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201213_경향비즈_구강유산균 전문기업 오라팜, 인터넷 쇼핑몰 오픈
- [PDF](#) 20201229_헬스조선_구강유산균, 노인의 입속 건강 개선

(2) 2021년

- [PDF](#) 1. 20210202_스포츠서울_오라팜 강원대 구강유산균, 구강건강에 유의미한 영향
- [PDF](#) 2. 20210202_이투데이_오라팜 구강유산균 섭취, 삶의 질 개선에 긍정적 영향--연구결과 공개
- [PDF](#) 3. 20210203_헬스조선_구강유산균, 입 냄새 줄여 삶의 질 높여
- [PDF](#) 4. 20210205_치과신문_구강유산균, 구강건강에 영향 확인
- [PDF](#) 5. 20210310_내일신문_코로나에 '구강유산균' 관심 급증
- [PDF](#) 6. 20210421_잡스엔_마스크 쓰면서 알게 된 내 입 냄새, 이것으로 잡았습니다
- [PDF](#) 7. 20210511_중앙일보_입냄새 잡아주는 유산균 개발...올해 미 중 일 진출
- [PDF](#) 8. 20210514_중앙데일리_Orapharm's oral probiotics do wonders for the mouth
- [PDF](#) 9. 20210602_뉴시스_오라팜 구강유산균 시험관 실험서 상기도 감염 병원균 억제
- [PDF](#) 10. 20210602_메트로신문_오라팜 구강유산균, 감기 예방 치료에 효과 국제 학술지 소개
- [PDF](#) 11. 20210602_스포츠서울_구강유산균 전문기업 오라팜 구강유산균. 상기도 감염 주요 병원균 억제
- [PDF](#) 12. 20210602_이코노믹리뷰_오라팜 구강유산균 시험관 실험서 상기도 감염 병원균 억제 효과
- [PDF](#) 13. 20210602_이투데이_오라팜 구강유산균, 상기도 감염 주요 병원균 억제--연구결과 국제 학술지 발표
- [PDF](#) 14. 20210602_한국경제_오라팜 구강유산균, 감기 후두염 등 치료 가능성 확인
- [PDF](#) 15. 20210602_한성경제_구강유산균 오라팜, 구강유산균, 상기도 감염 주요 병원균 억제시킨다
- [PDF](#) 16. 20210602_헬스조선_구강유산균, 상기도 감염 병원균 억제
- [PDF](#) 17. 20210603_뉴시스_구강 코 여성 유산균도 있다--국내시장 춘추전국
- [PDF](#) 18. 20210603_세계일보_구강유산균, 코 인두 목구멍 등 상기도 감염 병원균 억제
- [PDF](#) 19. 20210607_이코노믹리뷰_오라팜, 구강유산균 상기도감염억제--성장 가속화
- [PDF](#) 20. 20210608_코메디닷컴_구강유산균, 입 코 감염병원균 억제
- [PDF](#) 21. 20210609_동아일보_구강유산균, 감기 예방에 효과 연구 결과 나와
- [PDF](#) 22. 20210609_한국일보_구강 유산균, 상기도 감염 병원균 억제
- [PDF](#) 23. 20210610_치과신문_오라팜 구강유산균, 상기도 감염 병원균 억제
- [PDF](#) 24. 20210721_뉴시스_오라팜 '호주에 구강유산균 수출'
- [PDF](#) 25. 20210721_머니투데이_구강유산균 오라팜, 호주 시장 진출--미국 수출도 추진
- [PDF](#) 26. 20210721_메트로신문_오라팜 구강유산균 호주 수출--미 중까지 글로벌 진출 본격화
- [PDF](#) 27. 20210721_파이낸셜뉴스_오라팜, 호주 유산균 시장 진출
- [PDF](#) 28. 20211213_이데일리_오라팜 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방에 도움
- [PDF](#) 29. 20211213_헬스조선_구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방
- [PDF](#) 30. 20211213_머니투데이_구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방한다
- [PDF](#) 31. 20211213_이코노믹리뷰_오라팜, 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방
- [PDF](#) 32. 20211213_이투데이_오라팜 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 SCIE급 학술지 소개
- [PDF](#) 33. 20211213_헤럴드경제_구강유산균, 임플란트 이후 주위점막염증 예방
- [PDF](#) 34. 20211213_에너지경제_오라팜 구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방
- [PDF](#) 35. 20211213_코메디닷컴_구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방 (연구)
- [PDF](#) 36. 20211217_치과신문_구강유산균, 임플란트 주위염 예방 기대
- [PDF](#) 37. 20211217_한국일보_구강유산균, 임플란트 주위점막염 예방한다

(3) 2022년

- [PDF](#) 1. 20220103_헬스조선_오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허
- [PDF](#) 2. 20220103_매일경제_오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득
- [PDF](#) 3. 20220104_서울경제_오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득
- [PDF](#) 4. 20220106_치과신문_오라팜 구강유산균, 치아 미백효과 특허 획득
- [PDF](#) 5. 20220228_이데일리_오라팜, 어린이 구강 미 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 6. 20220228_이투데이_오라팜, 어린이 구강 미 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 7. 20220228_헬스조선_오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 8. 20220228_매일일보_오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 9. 20220228_부산일보_오라팜, 어린이 구강 및 장 면역력 향상 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 10. 20220302_내일신문_오라팜, 어린이 구강유산균시장 진출
- [PDF](#) 11. 20220303_치과신문_오라팜, 어린이용 '오라틱스 키즈' 출시
- [PDF](#) 12. 20220310_매일경제_[푸드] 오라팜, 어린이 구강·장 면역 더 강하게...울인원 유산균 '오라틱스 키즈'
- [PDF](#) 13. 20220315_헬스조선_오라팜, 구강유산균 글로벌브랜드 '오라틱스' 론칭
- [PDF](#) 14. 20220315_헤럴드경제_오라팜, 구강유산균 글로벌브랜드 '오라틱스' 론칭
- [PDF](#) 15. 20220323_스포츠조선_CJ헬케어, (주)오라팜과 '구강유산균 연구 및 제품 개발을 위한 사업 협력' 체결
- [PDF](#) 16. 20220421_헬스조선_오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인
- [PDF](#) 17. 20220421_한국경제_오라팜, 구강유산균 군주 미 '자체검증 GRAS' 취득
- [PDF](#) 18. 20220421_에너지경제_오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인
- [PDF](#) 19. 20220421_내일신문_구강유산균 오라팜, 해외진출 청신호
- [PDF](#) 20. 20220421_농업경제신문_오라팜, 구강유산균 원료 미 '자체검증 GRAS' 승인
- [PDF](#) 21. 20220421_스포츠동아_오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인
- [PDF](#) 22. 20220421_매일경제_오라팜, 구강유산균 oraCMU '미국 GRAS' 승인
- [PDF](#) 23. 20220426_약사공론_오라팜 구강유산균 'oraCMU' GRAS 승인
- [PDF](#) 24. 20220502_치과신문_오라팜, 구강유산균 '미국 GRAS' 승인
- [PDF](#) 25. 20220517_아이티조선_오라팜 '구강유산균', 호흡기·로타 바이러스 억제효과 확인
- [PDF](#) 26. 20220517_헬스조선_오라팜 구강유산균, 호흡기·로타 바이러스 억제효과 확인
- [PDF](#) 27. 20220517_농업경제신문_구강유산균, 호흡기·로타 바이러스 억제효과 확인
- [PDF](#) 28. 20220517_서울신문_오라팜, 구강유산균 항바이러스 효과 국제 학술지에 소개
- [PDF](#) 29. 20220518_약사공론_구강유산균 '호흡기·장 감염 바이러스 억제' 확인
- [PDF](#) 30. 20220523_치과신문_구강유산균, 호흡기 및 장 감염 바이러스 억제 확인
- [PDF](#) 31. 20220524_매일일보_오라팜, 구강유산균 브랜드 '오라틱스' 이마트 입점
- [PDF](#) 32. 20220524_헬스조선_오라팜의 구강유산균 브랜드 오라틱스, 이마트 입점
- [PDF](#) 33. 20220526_매일경제_오라팜 구강유산균 브랜드 '오라틱스' 이마트매장 입점
- [PDF](#) 34. 20220530_치과신문_오라팜, 구강유산균 '오라틱스' 이마트 입점
- [PDF](#) 35. 20220620_스포츠서울_윤은섭 오라팜 대표 구강유산균 부문에서 세계 1등을 차지하겠다
- [PDF](#) 36. 20220630_내일신문_[기고] 구강 미생물과 구강 유산균

주 의

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