

특허정보분석을 통한 해외 인공피부 기술동향

이 상 필[†] · 강 종 석 · 이 영 무*

서울 동대문구 청량리동 206-9 한국과학기술정보연구원 기술정보분석실
*서울 성동구 한양대학교 공과대학 응용화학공학부 국가지정분리막연구실
(2004년 2월 27일 접수, 2004년 3월 20일 채택)

Understanding the Foreign Tech-Trend of Artificial Skin by the Analysis of Patents

Sang Pil Lee[†], Jong Seok Kang, and Young Moo Lee*

Technology Information Analysis Dept., Korea Institute of Science & Technology Information (KISTI), 206-9
Cheongyangni-Dong, Dongdeamun-Gu, Seoul 130-742, Korea

*School of Chemical Engineering, College of Engineering, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

(Received February 27, 2004, Accepted March 20, 2004)

요 약: 인공피부 관련 기술은 1980년대에서는 혈액이나 생체 이식에 적합한 필터/붕대/패드/기타 피복용품의 제조기술(A61F)에 속하는 것으로 모 또는 피부이식기술 분류(A61F-002/10)가 주요 연구과제로 진행되어 오다가 1990년대 이후에는 보철 또는 보철물을 피복 또는 코팅을 위한 소재분류(A61L-027/00)로 전환되어 현재에 이르고 있다. 이것은 초기 피부 이식 자체의 외과적인 처리기술에 필요한 기술로 시작되어 점차 소재기술로 큰 전환점을 맞이하였고, 좀 더 나아가서 세포 및 조직 배양기술(C12N-005/00, C12N-005/06)의 접목으로 고도화 되고 있다는 것을 확인할 수 있다. 전반적인 기술적 수준은 미국이 가장 앞서 있으며, 유럽, 일본, 한국의 상황은 북미 지역에 비해 약간 뒤지고 있으나, 세포를 배양하는 기술적인 수준의 차이는 크지 않다고 보여지며, 아직도 배양피부의 색상, 항균성, 생체적합성 등에서 개선의 과제가 남아 있다고 보여진다. 따라서 부작용 가능성 해소, 보급 확대를 위한 제품생산 코스트 인하, 대량생산 시스템 구축, 제품인식도 제고 등이 필요한 것으로 파악되고 있다.

Abstract: The situation of technology predominance and the distribution of core technology were visually mapped through the investigation of technical trend during 20 years, which was provided with the analysis of patent information for the artificial skin. Therefore, it was expected that technology mapping by means of multilateral analysis method allowed a good grasp of current technology trend of the artificial skin and the subdivision into nation and a field of research presents the direction of R&D. In the early R&D stage of artificial skin, the preparation technology of filters implantable into the living body including nursing devices, bandages, and dressings or absorbent pads (A61F-002/10) was on the rise in research field of artificial skin until 1980's. And then the materials technology for coating prostheses (A61L-027/00) was leading the core technology of artificial skin. Also, Nowadays the fusion technology connected the material technology with the cultivation technology of undifferentiated human or animal cells/tissues including culture media (C12N-005/00, C12N-005/06) was highlighted all over the world.

Keywords: artificial skin, patent analysis, ipc, cell culture, tissue engineering, material technology

1. 서 론

최근 세포를 배양하는 기법이 눈부신 발전을 거듭한 결과, 새로운 조직을 재생시키는 생체조직공학기법의

개발로 이어졌고, 이로 인해 장기이식의 새로운 장이 열리게 되었다. 이러한 생체조직공학기법은 공여자 부족 문제로 어려움을 겪고 있는 환자치료에 획기적인 발전을 도모하는 기법이 될 것으로 예상되어, 환자와 과학자들의 지대한 관심을 모으고 있다.

얼마 전까지만 해도 화상으로 체표면적의 60% 이상

[†]주저자(e-mail : splee@kisti.re.kr)

이 손상되면 패혈증으로 사망하는 것이 보통이었으나, 최근 인공피부의 발전으로 수분손실과 감염을 막을 수 있어 사망률을 상당히 감소시킬 수 있게 되었다[1].

피부의 손실이 심각한 상태의 환자를 위해서는 상처 보호가 필요하다. 손실 부위의 감염 및 체액의 손실을 막아주는 보호막의 역할과, 환자의 상처 부위에 흉터가 남지 않고, 치유과정에 발생될 수 있는 심각한 수축을 원칙적으로 막아 줄 수 있어야 한다. 인공피부는 보호막 역할을 하고, 상처 치유 및 수축을 감소시키는 기능을 수행할 수 있게 구성되어 있다[2].

배양 인공피부는 세포배양 기술을 이용하여 피부세포를 충분히 증식시킨 후 피부구조의 일부를 재구성하여 영구 생착을 목적으로 이식하는 피부로서, 자가세포를 이용하기 때문에 거부반응이 거의 없고 피부의 크기를 얼마든지 크게 할 수 있는 장점이 있다[3].

인공피부는 용도 범위가 매우 다양한데 화상, 욕창, 당뇨병 궤양, 난치성 궤양, 연골손상, 외상환자, 절단환자, 성형환자 등에 이용이 가능한 제품이다. 인공피부 제품의 주요 용도는 화상치료용이다. 현재까지 별다른 치료제가 없어 고통받고 있던 심한 화상 환자들이 가장 큰 혜택을 볼 수 있을 것으로 예상된다.

인체 세포를 포함한 조직 공학적 기술에 의한 실용화 제품으로 가장 먼저 개발되어 임상에 적용된 것은 화상환상의 피부로써, 인공피부는 환자의 화상 정도가 심하여 충분한 양의 자가 세포를 확보하지 못하는 경우에 유용하고, 미리 만들어서 냉동 보관하였다가 필요한 경우 바로 쓸 수 있다. 그리고 인공피부는 입원기간의 단축, 치료비용의 절감 및 재수술 요구 감소 등 상당한 의료비 경감을 예측할 수 있다[4,5].

또한, 인공피부는 추가적인 용도분야 개척의 가능성도 높아 시장규모가 지속적으로 확대될 것으로 예상되고 있다.

따라서 인공피부에 대한 분석을 통해 기술정보를 제공함으로써 국내 기업 및 연구기관의 기술개발을 유도하고, 산업의 성장을 촉진할 필요가 있다. 또한, 기술적 이슈 및 대응방안을 탐색하고 수요측면에서의 니즈를 분석하여 기술 및 시장 접근의 가능성을 제고할 필요성이 있고, 우리나라의 기술경쟁력 강화를 위해서 국가차원에서의 관심과 육성성이 필요한 산업이라 할 수 있다.

본 고에서는 주로 인공피부에 대해서 국내외의 기술개발동향, 특허동향을 언급하였다. 한편, 인공피부의 범주는 크게 창상피복제(advanced wound care), 인공피

부(artificial skin), 배양 인공피부(cultured skin) 등으로 나눌 수 있으며, 본 고에서는 배양 인공피부를 대상으로 하였다.

본론의 기술동향분석에서는 한국과학기술정보원(KISTI)이 보유하고 있는 문헌과 최근 해외발표 저널, 전문가 자문 등을 통해 인공피부의 기술 및 R&D 전반과, 최근 이슈화되고 있는 문제들에 대해 체계적이고 종합적인 정보분석을 수행하였고, 또한 특허정보분석에서는 인공피부에 관해 조사된 특허정보를 중심으로 특허맵핑(Patent Mapping)을 수행하였다. 즉, 20여년 간의 기술흐름의 추이와 최근의 기술동향, 출원인 분석을 통한 기술의 우위현황, 기술의 주요 분포도 등을 국가 및 기술 분야별 등으로 세분화·체계화하여 다각적으로 분석하였고, 도식화된 그래프를 이용하여 인공피부의 기술개발 동향을 파악하고자 하였다. 인공피부에 관한 특허정보분석에는 한국과학기술정보연구원(www.kisti.re.kr)에서 제공하는 각국의 특허정보 데이터베이스를 활용하였다.

2. 본 론

2.1. 연구개발 동향

본 장에서는 인공피부에 대한 사회적 니즈(Needs)를 반영한 로드맵을 구성하여 현 기술의 동향 및 향후 전망 등에 대하여 분석하였다.

2.1.1. 개요

지금까지 연구 개발된 인공피부에 관한 것을 정리하면 분해성 피복제와 배양피부로 대변할 수 있다[6-10]. 분해성 피복제에는 탈표피화된 진피, 콜라겐 스폰지/실리콘막, 돼지 소장점막하조직(SIS) 스폰지, 키틴부직포, 키토산/콜라겐스폰지 등이 있고, 배양피부에는 콜라겐 등의 고분자물질에 표피세포나 섬유아세포를 혼합한 배양표피와 배양진피, 콜라겐 등의 고분자물질에 표피세포와 섬유아세포를 함께 혼합한 복합배양피부가 있다(<Table 1-1>).

화상환자의 치유를 목적으로 인체 피부세포와 천연 고분자인 콜라겐을 이용한 초기 인공피부는 인체 피부 조직으로부터 진피층 세포와 표피층 세포를 각각 분리하여 배양하고, 소에서 추출한 콜라겐 용액을 겔화하여 진피층 세포와 혼합/수축시켜서 인공진피를 제조한 후, 그 위에 표피세포를 계층 분화시킨 완전한 피부이

Table 1-1. 인공피부의 구분

종 류	구 성
분해성 피복재	• 타인의 탈표피화된 진피
	• 콜라겐스폰지/실리콘막
	• 콜라겐스폰지/GAG/실리콘막
	• PLA-PGA 공중합체
	• 돼지 소장점막하조직(SIS) 스폰지
배양 피부	• 키틴부직포
	• 키토산/콜라겐스폰지
	• 배양진피 (콜라겐/섬유아세포)
	• 배양진피 (PGA-PLA 공중합체/섬유아세포)
	• 복합배양피부 (콜라겐/표피세포/섬유아세포)
• 복합배양피부 (콜라겐/GAG/표피세포/섬유아세포)	

다. 그러나 이와 같은 겔 형태의 진피를 이용한 인공피부는 대량 생산에는 한계가 있으므로 콜라겐을 스폰지 형태로 제조한 인공 진피를 이용한 인공피부가 더욱 부상하고 있다. 배양피부 연구는 기본적으로 환자 자신의 피부를 생검(Biopsy)하여 세포를 채취하고, 시험관 내에서 증식시켜 피부 구조의 일부를 재구성하는 것이다[11-18].

표피와 진피 모두 소실된 상처(Full-Thickness Wound)를 입은 경우, 진피의 기능을 대체시켜 줄 세포유입 지지체 개념의 생체물질 혹은 천연고분자물질을 제공하는 것이 상처 치유에 필수적이다. 현재 순수 분리한 동물 콜라겐으로 제조된 스폰지형의 인공피부가 활용되고 있고 좋은 임상 효과를 얻고 있다. 그러나 화상 부위처럼 감염률이 높은 경우, 감염부위의 높은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMPs; Matrix Metalloprotease) 활성으로 인해 콜라겐이 쉽게 용해되는 문제점이 지적되고 있고, 또한 순수 분리하는 데에 따르는 고비용 등의 문제점이 장차 해결해 나아가야 할 과제이다.

1979년에 Green은 표피에서 분리한 표피세포를 3T3 세포 위에 공조배양(Co-culture)시켜 단시간에 플라스크 중에서 대량 배양하는데 성공하고 시트형의 배양표피를 제조하였다. 미국에서의 대표적인 배양표피는

『Epicel』이란 상표로 GTR사에서 제조하여 공급하고 있다. 1981년에 Bell이 발표한 배양피부는 진피로부터 분리한 섬유아세포를 콜라겐 겔 중에 배양하고, 그 위에 표피세포를 배양시킨 것으로, 이 방법으로는 콜라겐 겔이 현저하게 수축되어 짧은 기간 내에 대량의 피부를 만들 수 없었다. 1988년 Boyce가 제조한 복합배양피부는 불용성 콜라겐과 GAG 성분 중의 하나인 황산콘드로이친의 혼합 스폰지 위에 표피세포를 접종하여 증식시키는 방법이다.

화상환자의 경우, 환자로부터 피부 생검을 채취하여 단기간에 큰 면적의 복합배양피부를 제조해야 하기 때문에, 표피세포를 될 수 있으면 빠른 시간에 증식시켜 매트릭스(Matrix) 위에 비교적 고밀도로 접종하여 3~4층으로 계층화시켜 바로 이식한다. 이때 섬유아세포는 표피세포의 증식 시간에 맞추어 증식된 세포수로서 적절한 접종밀도를 구해야 하며, 실제로 우표 크기의 피부를 취하여 16일 후면 환자의 피부를 모두 덮을 수 있는 양의 복합배양 피부가 제작 가능한 것으로 보고되고 있다.

이와 같이 복합배양피부는 기저막을 완전하게 보존하고 있는 상태로 이식이 가능하기 때문에 이식 후에 빠른 시일 내에 기저막의 재건이 기대되고, 통상 1회 시술로 자가 이식하는 면적은 체표면적의 15% 정도이기 때문에 복합 배양피부의 공급이 가능해진다. 그러나 이렇게 제조된 배양피부는 그 안전성에 있어서 많은 검토가 필요하며, 제조회사에 따라 약간의 차이는 있지만, 미국 약전의 안전성 평가(박테리아, 진균류)와 내독성 및 마이코플라즈마(Mycoplasma) 시험을 통해 지지체의 안전성을 검증해야 한다.

2.1.2. 해외 개발동향

습윤 드레싱재의 경우는 1972년 Smith & Nephew (미)에서 최초로 제품화한 이후 다양하게 개발되어 판매되고 있고(<Table 1-2>), 최근에는 항균제 및 상처치

Table 1-2. 상처치료용 주요 피복재

상 품 명	성 분	비 고
Algiderm (Convatec/BM-S)	calcium alginate	출혈 창상에 적용, 치과, 이비인후과 등에 적용 가능, hydrocolloid 피복재 보다 고가, 고흡수능(21배)
Algiderm (Viaderm hamaceuticals)		
TerMax (CytRx Corporation)	소 혹은 돼지의 조직 (이종 피복재)	괴양 및 화상에 적용
E-ZDerm (Brennen Medical, Inc)		
Procuron (Curative Thec.)	자가혈소판 방출	괴양에 적용

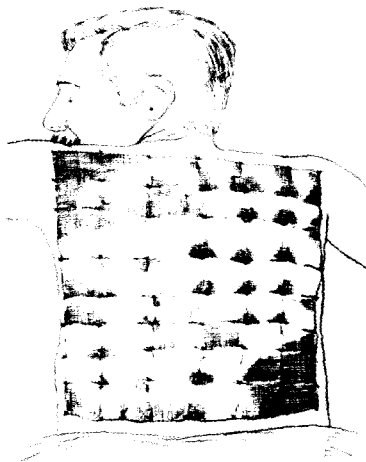


Fig. 1-1. LifeScience사의 Integra 적용 가상도.

유 촉진제를 함유한 제품, 생체재료 복합화 제품 등이 개발 출시되고 있다. 또한, 생인공피부는 자가배양피부, 타가배양피부, 이종배양피부 등이 다양하게 개발되어 사용되고 있는데[19-23], 미국 등에서는 피부뱅크를 운영하여 자가 혹은 동종피부와 배양피부를 저장해 두고 필요할 때마다 공급·사용하고 있다. 이러한 배양피부의 적용시 생착 혹은 표피형성의 효율성을 부여하기 위한 특성에 대한 연구가 계속되고 있으며[24], 섬유아세포나 각질세포, 세포 성장인자, 상처치유 촉진작용을 갖는 글리코사미노글리칸 등이 함유된 형태의 각종 인공피부가 개발되고 있다[25].

인공피부에 관한 미국과 유럽의 동향을 살펴보면, “Integra™” artificial skin (Integra Life Corp.), “Apligraf™” (Organogenesis Inc.), “Dermagraft™” (Advanced Tissue Science, Inc.)는 미국 FDA의 승인 절차를 밟고 있으며, 일부 질환에 대한 적용에 대해서는 현재도 임상실험을

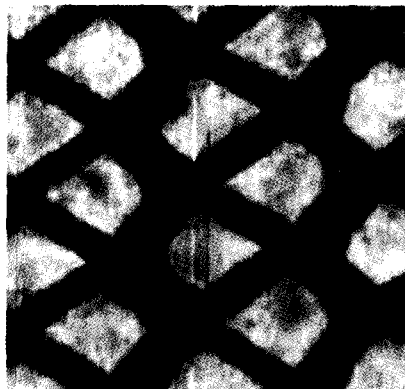
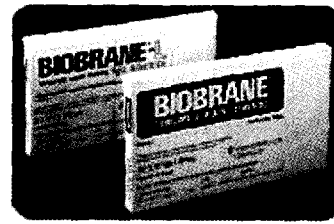
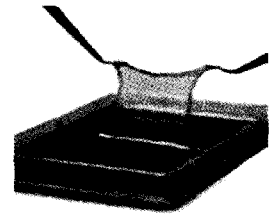


Fig. 1-2. Advanced Tissue Science사의 Dermagraft.



(a) Biobrane



(b) Epicel

Fig. 1-3. 상용화된 주요 인공피부제품.

계속하고 있는 중이다(<Fig. 1-1>과 <Fig. 1-2> 참조).

그밖에도 일본 메이지 제약의 Meipac, Smith & Nephew사의 Op-Site 그리고 미국 Woodroof Lab.의 Biobrane 등이 제품화되어 있으며(<Fig. 1-3>), Biosurface Technology (Articell; Epidermal Cell Sheet for Partial Thickness Wound), Life Cell (Alloderm), Genzyme Tissue Repair (Autologous Cell Processing) 등과 같은 생명공학 관련 기업들은 인체 표피세포 및 진피 섬유아세포를 이용한 다양한 인공피부를 개발하여, Shreiner Burn Center, Brigham & Women Hospital, UCSD 의과대학 중심으로 임상시험을 시도하여, 인공피부의 신속한 상처치유는 물론 상흔의 감소 등과 같은 질적인 면에서도 우수한 상처 회복효과를 얻고 있으며, 세포에 대한 면역거부 반응이 없는 것으로 보고되고 있다(<Table 1-3>).

인공피부의 시장규모는 정확하게 추산하기는 어렵지만, 미국 Organogenesis사의 인공피부제품인 Apligraf™에 대해 화상 환자수 15,000명/년, 궤양 환자수 약 2백만명/년 및 피부성형외과 환자 수 600,000명/년의 미국 시장규모를 가지고 있는 것으로 알려져 있다[26]. 그리고 미국의 Advanced Tissue Science사는 인간의 표피

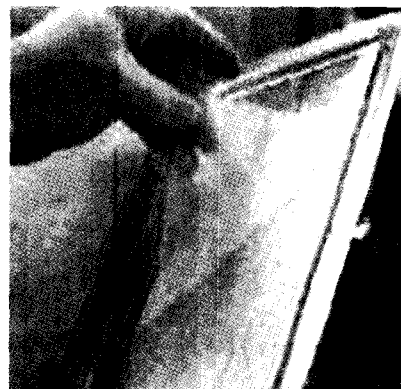


Table 1-3. 해외 인공피부 관련 기업의 개발동향

회 사	제품명	내 용
Integra Lifescience Co.(NJ)	Integra	• 유럽 피부재건술 : 3억불 시장규모, 유럽 CE마크(유럽공동체 18개국 사용) • FDA : 제품의 유효기간 24개월 인정
Organogenesis Inc. (Canton, MA)	Apligraf	• 미용적 치유효과에 대한 임상실험 시작(시술, 상처회복 후 흉터 크기, 착색, 유연성 등 1년 기간 평가) • FDA 판매승인 취득
Advanced Tissue Science Inc. (La Jolla, CA)	Dermagraft	• FDA 자문위 승인 추천 취득 (당뇨병성 족부궤양 치료용) • 마케팅 파트너 Smith&Nephew : 연 10억불 매출 전망
Genzyme Corp.	Epicel	-
Dow Hickam	Biobrane	-
Miami Univ.	-	• 음경의 표피세포와 암소유래 콜라겐으로 구성된 인공피부 개발
코테크(일)	미카큐어	• 1999년 알긴산계 인공피부 개발
유니치카(일)	베스킨 WA	• 욕창 3기까지의 치유가 확인되었고 4기용 신제품 개발중 • 연 6억(2000년) 매출
일본조직공학사(일)	-	• 구강에서 떼어낸 점막과 연골을 배양한 인공피부 판매
나고야 대학 (일)	-	• 점막을 이용한 인공피부 기술 개발
기 타	-	• 저펜테크엔지니어링(J-Tec), 함부르크대학병원, Transcyte, LifeCell 등

섬유아세포로 만든 인공피부인 Dermagraft™ 등의 매출액을 연 10억 달러로 전망하고 있다[27].

한편, 현재 실험실 수준의 조직공학기술의 한계점을 극복하기 위해서 개선되어야 할 핵심기술로는, ① 약 10,000배 이상의 면적확대를 요구하는 조직공학기술로 발전시키기 위하여 인체조직으로부터 효율적인 세포 유리기술 및 성인조직에서 줄기세포(Stem Cell) 풀을 유리·동정하는 기술, ② 자신의 줄기세포 확보의 어려움을 해결하기 위하여 Bone Marrow, Peripheral Blood, 인체진피 등에 분포하고 있는 Pluripotent Mesenchymal Stem Cell을 분리 및 분화·유도하는 기술, ③ 산업화를 위해서 생체 적합성이 높은 구조물(Scaffold) 및 가공기술이 개발되어 세포접종을 용이하게 하고 또한 세포의 기능을 유지하면서 대량배양을 할 수 있는 기술 등을 들 수 있다.

이외에도 인공피부에 있어서 개선해야 할 점으로는 이들 상품은 고가라는 문제와 수입에 의존한다는 단점을 가지고 있으므로, 가격이 저렴하며 생체적합성이 우수한 재료를 개발하여 화상 및 욕창 치료용 인공피부 등의 의료용에 이용할 수 있도록 하는 것이 매우 중요하다고 본다.

2.1.3. 국내 개발동향

국내에서도 바이오랜드, 태고사이언스, 웰스킨, 바이

오레인 등의 바이오벤처사들이 인공피부개발에 박차를 가하고 있고, (주)태평양이 피부 섬유아세포의 성장을 촉진시키는 것으로 알려진 하이아론산을 1995년부터 생산하고 있으며[28], 대응계약에서는 표피세포의 성장인자인 EGF (Epidermal Growth Factor)을 생산하고 있는 것으로 알려져 있다(<Table 1-4>).

또한, 한양대학교 이영무 교수팀이 키틴계와 젤라틴계 및 하이아론산계 인공피부에 관하여 10여년간의 기초연구를 수행하고 있으며, 이러한 연구성과에 관한 논문 30여편과 특허 6편을 출원하고 있고, 연세대 김진 교수팀, 서울대학교 김세화 교수팀, 원자력병원 손영숙 박사팀, 동국대학교 박정극 박사팀, 동아 제약 연구팀 등이 키틴산계 및 콜라겐계의 배양피부에 대한 연구를 수행하고 있다.

국내 제품으로는 키틴과 키토산, 콜라겐 등을 이용한 매트릭스형 인공피부가 상용화되고 있고, 그 매트릭스형 스케폴드에 피부세포를 배양한 배양피부의 경우 개발이 완료되어 임상시험에 들어가거나 상용화가 이루어지고 있는 것으로 알려져 있다. 인공피부 재료의 경우도 국내에서 개발이 시도되고 있으나 아직 상품화까지는 진행되지 않고 있다. 수입된 인공피부들이 고가라는 문제점 때문에 생체적합성이 우수한 재료를 개발하여 욕창치료용 인공피부 등의 조직 공학적 기법으로 발전된 인공피부의 국내개발이 시급하다고 본다.

Table 1-4. 국내 인공피부 관련 기업들의 개발현황

기 관	개발제품	내 용
(주) 엠 티 티 원 자 력 병 원	Type I, II, III-BAS -	• 키토산과 콜라겐을 이용한 인공피부의 제조 • 키토산에 피부세포 배양한 인공피부 개발
(주) 바이오 레인	-	• 젤라틴을 이용한 인공피부 제조 • 키틴을 이용한 창상피복재 제조에 관한 특허 보유
한 양 대	-	• 히알루론산계 인공피부 개발
(주) 웰 스 킨 동 아 제 약	-	• 콜라겐을 이용한 인공피부 제조
한 쟈 바이오 텍	-	• 콜라겐과 키토산의 배합 매트릭스에 진피세포 층 배양
연 세 대 바 이 오 풀	- 메디폼	• 일본 JTEC과 인공피부 공동 개발 • 콜라겐에 피부세포 배양한 인공피부 개발
바 이 오 랜 드	SKinWell SkinMatrix BioDerm	• SkinWell : 안전성 및 효능 시험용 젤형 생인공피부 (의료용, 화장품용) • SkinMatrix : 진피매트릭스로 개발된 생인공피부 (의료용) • BioDerm : 차세대 이식용 생인공피부 (의료용)
한 스 바이오 메드 태 고 사이 언 스	Alloderm Holoderm Kaloderm Neoderm	• 사체피부 가공 이식용 • Holoderm : 환자자신의 피부세포를 배양한 생인공피부 • Kaloderm : 타인의 피부세포를 배양한 생인공피부 • Neoderm : 화장품, 의약품의 독성 및 효능 시험용 생인공피부

2.2. 특허정보 분석

본 장에서는 인공피부에 관한 특허정보(Note: 인공피부에 관한 특허정보를 분석하기 위하여 한국과학기술정보연구원(KISTI; Korea Institute of Science & Technology Information)에서 제공하는 특허 데이터베이스를 이용하여 정보를 조사·분석하였다. KISTI가 제공하는 특허 관련 데이터베이스 중에서, 미국특허는 USPA (US Patent abstract; 미국특허청으로부터 데이터를 제공받아 1976년부터 공고된 미국특허를 수록), 유럽특허는 EUPA (European Patent Abstract; 유럽특허청과 국제특허청으로부터 데이터를 제공받아 1976년부터 공개된 유럽특허를 수록), JEPA (Japan Patent Abstract; 일본특허청으로부터 데이터를 제공받아 1976년부터 공개된 특허를 수록), 한국특허는 KUPA (Korean Unexamined Patent; 한국특허청으로부터 데이터를 제공받아 1983년부터 공개된 특허를 수록) 데이터베이스를 사용하여 인공피부에 관한 특허정보검색을 실시하였다.)를 조사(Note: 인공피부(Artificial Skin)에 관한 특허정보의 검색은 “인공피부”를 검색어로 선택하고, 미국특허는 USPA, 유럽특허는 EUPA, 일본특허는 JEPA, 한국특허는 KUPA 데이터베이스를 대상으로 1973년 이후부터 현재까지 수록된 특허 중에서 “인공피부” 주

제어가 특허의 제목에 포함된 인공피부 관련 특허에만 국한시켰다. 여기서 분석대상이 되는 특허는 미국의 경우는 등록특허이고, 미국을 제외한 국가는 출원특허이다. 아울러, 특허출원은 조기공개신청을 하지 않는 한 통상적으로 출원을 한 후 18개월이 경과한 때에 일반에게 공개되므로, 본 특허분석을 위해 조사된 2001년도 이후 특허출원분은 당해 연도의 전체적인 정보를 반영하지 못하므로 특허분석에 있어서 크게 유의성을 가지지 못함을 밝혀둔다.)하고, 선택된 정보원들에 대하여 최근의 기술동향, 지난 10~20년간의 기술변화의 추이와 기술동향, 저자 혹은 출원인 분석을 통한 기술의 우위현황 및 기술의 주요 분포도 등을 국가 및 기술 분야별로 분석함으로써, 인공피부의 연구개발 및 산업화 동향을 체계적으로 파악하는 것을 목적으로 하였다.

2.2.1. 해외 특허 동향

인공피부에 관한 외국특허는 1973년부터 2002년 9월 30일 기준으로 USPA (미국등록특허), EUPA (유럽공개특허), JEPA (일본공개특허) 등의 데이터베이스에 수록되어 있는 인공피부 관련 외국특허는 총 266건으로 나타났다.

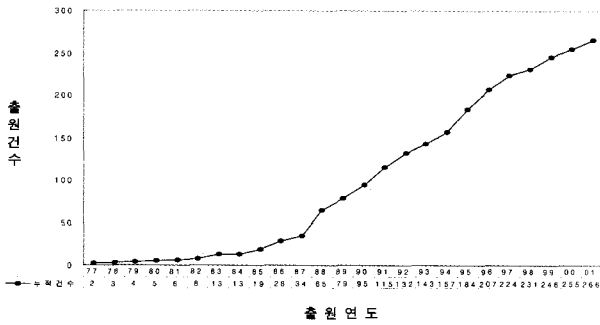


Fig. 2-1. 인공피부 관련 특허출원 추이(총누계).

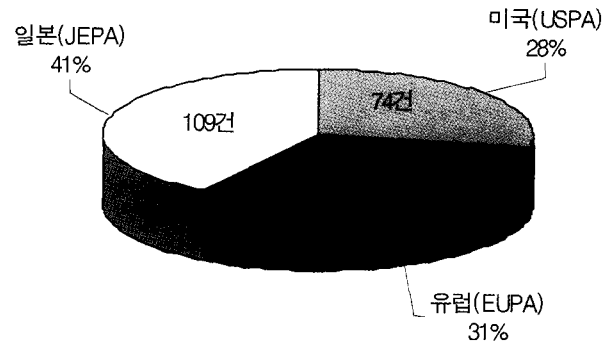


Fig. 2-3. 인공피부 관련 데이터베이스별 특허출원 구성비.

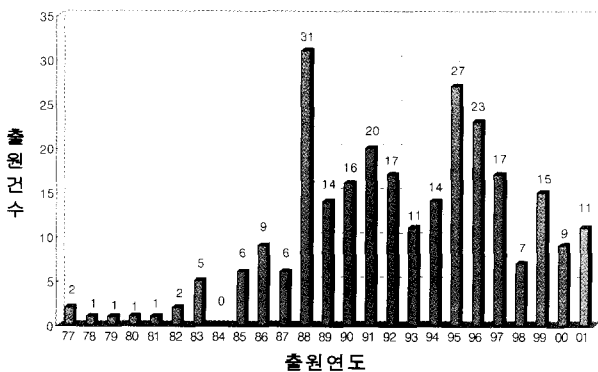


Fig. 2-2. 인공피부 관련 특허출원 추이(연도별).

각 특허 데이터베이스에서 얻어진 인공피부 관련 특허들의 연도별 누계의 추이를 살펴보면, 1977년부터 인공피부 관련 특허가 출원되기 시작한 것으로 나타났다(<Fig. 2-1>).

1977년부터 1990년까지 14년간의 누적 특허수가 95건으로 인공피부 관련 전체 외국특허(266건)의 약 36%, 1991년부터 2001년 사이의 약 11년간은 171건으로 인공피부 관련 전체 외국특허의 약 64%를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 그리고 인공피부에 관한 전체 외국특허는 1980년대에는 연평균 약 7건, 1990년대에는 연평균 약 15건 이상의 특허가 출원되고 있는 경향을 나타내고 있다.

한편, 각 연도별 인공피부 관련 외국특허 출원건수의 추이를 분석해 보면, 1980년 1건으로 출발하여 1987년까지는 연간 1~9건의 미미한 출원건수를 보이다가 1988년 한 해 동안에만 무려 31건의 인공피부 관련 특허가 출원되어 1980년부터 2001년까지의 22년 사이에 최고치를 나타내고 있다(<Fig. 2-2>). 그리고 최고치를 기록한 1988년부터 2001년까지는 매년 7~31건 사이의 인공피부 관련 특허가 출원되는 경향을

보이고 있다.

또한 국가별 현황을 조사해 보면, 특허 데이터베이스별로 검색된 인공피부 관련 특허는 전술한 바와 같이 전체 266건으로 집계되었는데, 이 중에서 미국특허(USPA)가 약 28%(74건), 유럽공개특허(EUPA)가 약 31%(83건), 일본공개특허(JEPA)가 약 41%(109건)의 구성비를 나타내고 있다(<Fig. 2-3>). 한편, 인공피부에 관한 전체 특허에 대하여 우선권 주장국별로 정리하여 특허출원건수가 많은 상위 9개국만 살펴보면, 일본이 59건으로 1위를 기록하고 있고 미국은 30건으로 2위를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 이어서 기타 구미 국가들인 프랑스, 독일, 이탈리아, 호주, 네덜란드 등이 각각 19건, 12건, 11건, 11건, 9건 등을 출원하여 상위 9개국에 포함되어 있음을 알 수 있다.

인공피부 분야에서 산업적으로 중요한 의미를 가지는 유력한 기업들을 조사하기 위하여 인공피부에 관한 전체 외국특허(266건)를 출원인별로 분류하여 상위 12위까지의 특허출원 동향을 분석해 본 결과, 상위 12위까지의 출원인이 출원한 인공피부 관련 특허는 총 97건으로 집계되었고, 이 중에서 일본기업들이 상위 5위까지를 휩쓰는 압도적인 우위를 점하고 있는 것으로 나타났다. 일본의 Terumo사가 26건을 출원하여 1위를 차지하고 있으며, 이어서 Gunze사와 Shiseido사, Katakura사, Agency of Ind. Sci. Tech.사가 각각 10건, 8건, 8건, 7건 등을 출원하였다. 이외에도 미국의 FIDIA Advan. Biopoly.사, MIT대학, Technol사, Isolagen Technology사 등과 프랑스의 Centre Int. de la Recherche사 7건, 6건, 5건 등을 출원하여 뒤를 잇고 있다.

인공피부에 관련된 기술 및 응용분야를 파악하기 위하여 1983년부터 2001년 사이의 인공피부 관련 특허(258건)에 대하여 국제특허분류(IPC)의 세분류라고 불

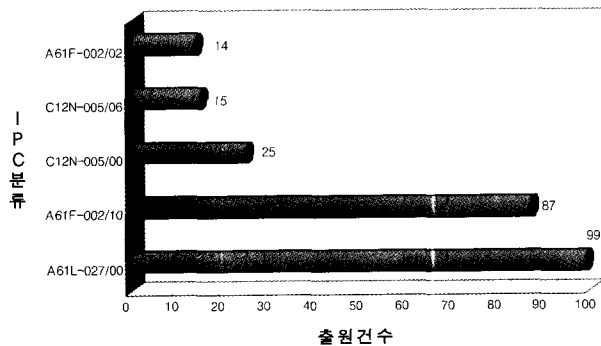


Fig. 2-4. IPC(그룹)별 인공피부 관련 특허출원 현황(1983년-2001년).

수 있는 그룹을 기준으로 정리한 결과, 인공피부 관련 특허출원건수가 많은 상위 5개 IPC 그룹은 모두 240건으로 집계되었다. 이 중에서 재료 또는 물건을 살균하기 위한 방법 또는 장치 일반분류(A61L)에 속하는 보철 또는 보철물을 피복 또는 코팅을 위한 소재분류(A61L-027/00)가 99건으로 1위를 기록하고 있는 것으로 나타났다(<Fig. 2-4>). 이어서 혈관이나 생체에 이식할 수 있는 필터/봉대/패드/기타 피복용품의 분류(A61F)에 속하는 모 또는 피부이식물분류(A61F-002/10)와 신체 내에 끼워 넣는 인공기관분류(A61F-002/02)가 각각 87건과 14건으로 2위와 5위를 기록하고 있으며, 미생물 또는 효소분류(C12N)에 속하는 배양배지기술 분류(C12N-005/00)와 동물세포 또는 조직의 배양배지 기술 분류(C12N-005/06)가 각각 25건과 15건으로 3위, 4위를 차지하고 있는 것으로 분석되었다.

한편 상위 3개의 국제특허분류(그룹)에 대하여 1983년부터 2001년까지의 출원건수의 추이를 비교해 보면, 1980년대에는 전체 1위를 기록한 A61L-027/00분류가 인공피부 관련 특허출원을 주도하였으나, 1990년대에는 전체 2위를 기록한 A61F-002/10분류가 1위인 A61L-027/00분류를 압도하여 인공피부 관련 특허출원을 이끌었다는 것을 확인할 수 있다(<Fig. 2-5>).

2.2.2. 미국 특허 동향

미국특허(USPA) 데이터베이스를 대상으로 1973년부터 2002년 9월 30일 기준으로 인공피부에 관한 특허를 조사하여 총 74건의 특허정보를 추출하였다. 연도별 누계의 추이를 살펴보면, 1977년부터 1990년까지의 누적 특허수가 23건으로 전체 특허(74건)의 약 31%, 1991년부터 2000년 사이의 약 10년간은 51건으

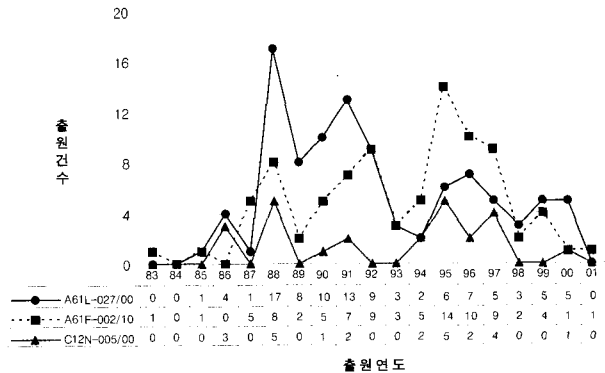


Fig. 2-5. 주요 IPC(그룹)별 인공피부 관련 특허출원 현황.

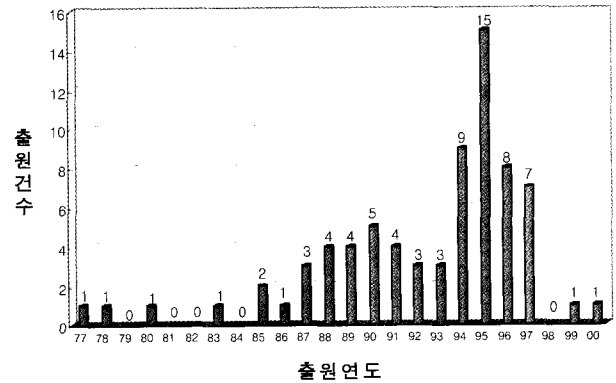


Fig. 2-6. 인공피부 관련 미국특허 출원동향(연도별).

로 전체 특허의 약 69%를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 그리고 인공피부에 관한 전체 미국특허는 1980년대까지는 연평균 약 2건, 1990년대에는 연평균 약 5건 이상의 특허가 출원되고 있는 경향을 나타내고 있다. 이는 1990년대부터 미국에서 인공피부에 관한 연구개발이 본격화되고 있음을 간접적으로 시사한다.

한편, 각 연도별 인공피부 관련 특허출원 건수의 추이를 분석해 보면, 1977년 1건으로 출발하여 1993년까지는 연간 1~5건의 미미한 출원건수를 보이다가 1994년부터 1997년의 4년 동안에는 인공피부에 관한 특허출원이 집중되고 있으며, 1995년에는 한 해 동안 15건의 인공피부 관련 특허가 출원되어 최고치를 기록하고 있음을 알 수 있다(<Fig. 2-6>). 전반적으로 인공피부에 관련된 미국특허의 추이를 보면 미국에서는 아직 인공피부에 관한 연구개발이 활성화되고 있지 않은 것으로 해석할 수 있다.

인공피부에 관한 전체 미국특허(74건)를 대상으로 출원인별로 조사한 결과, 상위 13위까지의 출원인이

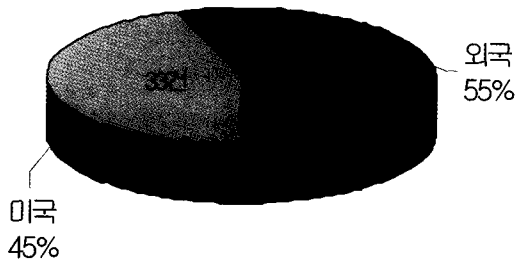


Fig. 2-7. 인공피부 관련 미국특허 중 외국인 출원 구성비.

출원한 인공피부 관련 특허는 97건으로 집계되었다는데, 이 중에서 미국의 Isolagen Tech사와 MIT대학이 5건으로 공동 1위를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 또한 프랑스의 Cent. Int. Recherches와 이탈리아의 Fidia S.P.A. 그리고 Gunze사나 Aderans사, Koken사 Terumo사와 같은 일본 기업들이 상위 출원기관으로 확인되었다.

그리고 인공피부에 관련된 미국특허 중에서 외국인이 출원한 특허의 분포를 알아보기 위하여 전체 특허를 출원인 국적별로 조사한 결과, 외국인이 출원한 특허는 41건으로 전체 특허(74건)의 약 55%를 차지하고 있는 것으로 나타났으며(<Fig. 2-7>), 이 중에서 일본이 외국인이 출원한 인공피부 관련 미국특허(43건)의 약 49%(20건)를 점유하여 1위를 기록하였고, 이어서 프랑스 15%(6건)와 호주 12%(5건) 등 이었다.

미국의 인공피부 관련 전체 특허(74건)에 대하여 국제특허분류(IPC)의 그룹을 기준으로 분류해 보면, 인공피부 관련 국제특허분류가 그룹기준으로 모두 164건이 추출되었다. 이 중에서 혈관에 이식할 수 있는 필터, 보철, 피복용품, 붕대 등의 분류(A61F)에 속하는 모 또는 피부이식물 분류(A61F-002/10)가 39건(약 24%)으로 1위를 차지하고 있고, 미생물 또는 효소의 보존/유지/증식기술 분류(C12N)에 속하는 배지배양기술 분류(C12N-005/00)가 13건(약 8%)으로 2위, 신체 내에 끼워 넣는 인공기관분류(A61F-002/02)가 11건(약 7%)으로 2, 3위를 차지하고 있는 것으로 나타났다(<Fig. 2-8>).

2.2.3. 유럽 특허 동향

유럽공개특허(EUPA) 데이터베이스를 대상으로 1973년부터 2002년 9월 30일 기준으로 인공피부에 관한 특허를 조사하여 총 83건의 특허정보를 추출하였다. 연도별 누계의 추이를 살펴보면, 1973년부터 1981년까

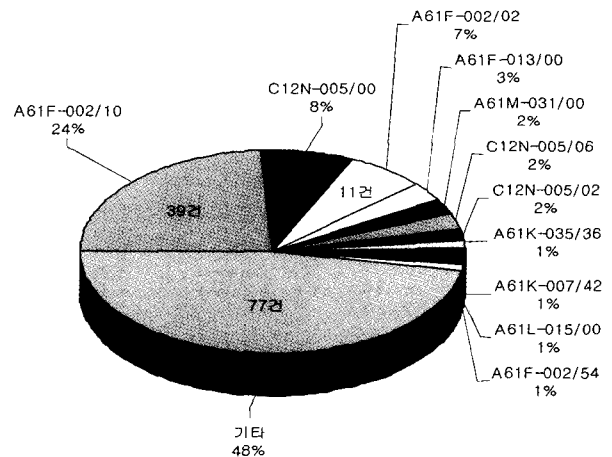


Fig. 2-8. IPC(그룹)별 인공피부 관련 미국특허 출원 동향.

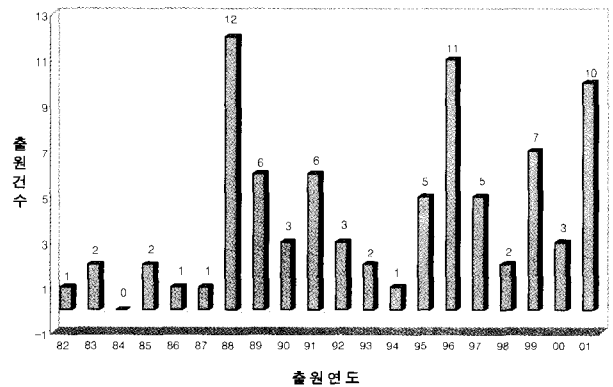


Fig. 2-9. 인공피부 관련 유럽특허 출원 동향(연도별).

지는 인공피부에 관련된 특허가 출원되지 않았고, 1982년부터 1991년 사이의 10년간은 34건이 출원되어 전체 특허의 약 41%를 차지하고 있는 것으로 나타났다. 그리고 1991년부터 최근까지는 전체 특허의 약 59%에 해당하는 49건의 인공피부 관련 특허가 출원된 것으로 파악되었다.

한편, 각 연도별 인공피부 관련 특허출원 건수의 추이를 분석해 보면, 1982년부터 1987년까지는 연평균 약 1~2건의 미미한 출원건수를 보이다가 1988년에 갑자기 12건의 인공피부 관련 특허가 출원되었는데, 이것은 인공피부 관련 특허출원의 연간 단위로는 최고치에 해당한다(<Fig. 2-9>).

조사대상(83건)의 검색자료에서 상위 18위까지의 특허는 총 46건으로 집계되었는데, 이 중에서 일본의 Terumo사가 4건을 출원해 1위를 기록하였고, 이어서 일본의 Shiseido사와 Katakura사, 프랑스의 LVMH

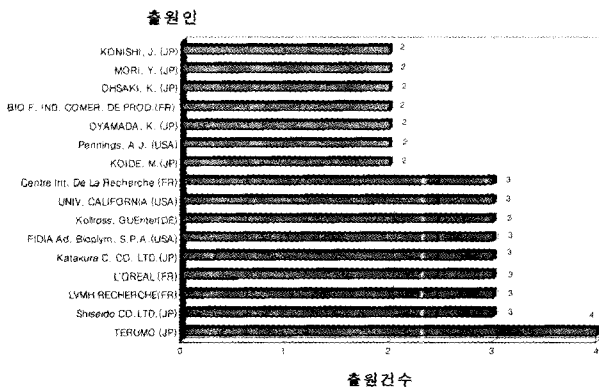


Fig. 2-10. 출원인별 인공피부 관련 유럽특허 동향(상위 18위).

Recherche사와 L'oreal사, Centre de la Recherche사, 독일의 Kollross GUEnter사, 미국의 FIDIA Ad. Biopolym사와 California대학 등이 각각 3건의 인공피부 관련 특허를 출원하여 공동 2위를 기록한 것으로 조사되었다(<Fig. 2-10>). 이외에도 일본의 KOIDE사, 미국의 Pennings 등의 9명의 출원인이 각기 2건의 인공피부 관련 특허를 출원하여 공동 3위를 차지하고 있는 것으로 나타났다.

또한 국제특허분류(IPC)의 그룹을 기준으로 조사해보면, 추출된 전체 국제 특허분류는 다중분류가 가능하므로 원래의 특허 출원수보다 많은 203건으로 집계되었고, 상위 5개의 그룹분류들이 69건으로 전체의 약 34%를 차지하였다.

재료 또는 물건을 살균하기 위한 방법 또는 장치 일반분류(A61L)에 속하는 보철 또는 보철물을 피복 또는 코팅을 위한 소재분류(A61L-027/00)가 99건으로 1위를 기록하고 있고, 이어서 혈관이나 생체에 이식할 수 있는 필터/봉대/패드/기타 피복용품의 분류(A61F)에 속하는 모 또는 피부이식분류(A61F-002/10)가 22건으로 2위, 미생물 또는 효소의 보존/유지/증식기술 분류(C12N)에 속하는 조직배양기술(C12N-005/00)가 8건 등으로 3위인 것으로 나타났다(<Fig. 2-11>).

2.2.4. 일본 특허 동향

일본공개특허(JEPA) 데이터베이스를 대상으로 1977년부터 2002년 9월 30일 기준으로 인공피부에 관한 특허를 조사하여 총 109건의 특허정보를 추출하였다. 연도별 누계의 추이를 살펴보면, 1977년부터 1990년까지의 14년간 인공피부 관련 전체 일본특허의 약 40%

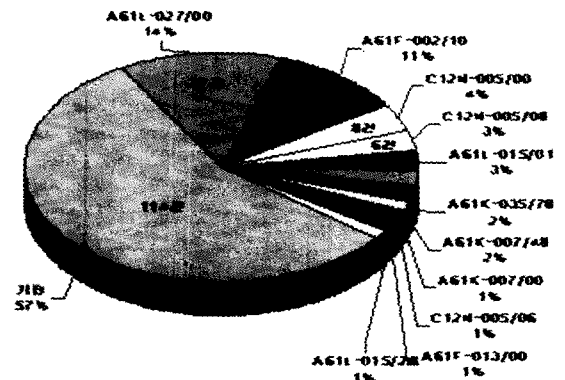


Fig. 2-11. IPC(그룹)별 인공피부 관련 유럽특허 출원 동향.

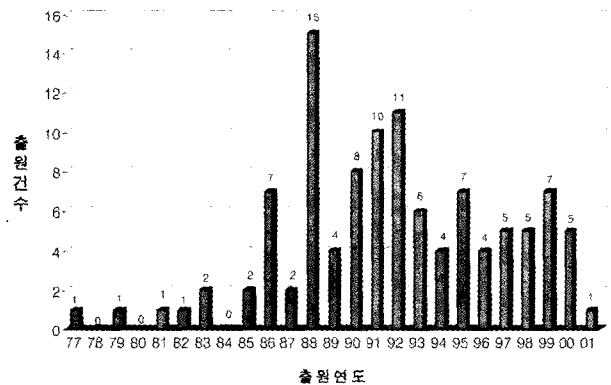


Fig. 2-12. 인공피부 관련 일본특허 출원 동향(연도별).

에 해당하는 44건의 특허가 출원된 것으로 나타났으며, 1991년부터 2001년까지 인공피부에 관한 특허는 전체 인공피부에 관련된 일본특허(109건)의 약 60%에 해당하는 65건이 출원된 것으로 조사되었다.

한편, 각 연도별 인공피부 관련 특허출원 건수의 추이를 분석해 보면, 1977년부터 1987년까지는 1년에 0~7건밖에 출원되지 않았으나, 1988년부터 2001년까지는 1년에 1~15건, 평균 약 6건 이상이 출원된 것으로 나타났다(<Fig. 2-12>). 특히 1988년에는 15건의 인공피부 관련 특허가 출원되어 연간 단위로는 최고치를 기록하고 있다.

인공피부에 관한 전체 일본특허(109건)를 대상으로 출원인별로 분류한 결과, 127건의 특허가 추출되었다. 이 중에서 상위 10위까지의 출원인들이 출원한 특허는 전체의 약 43%를 차지하는 54건이었고, Terumo사가 22건을 출원하여 1위를 차지하고 있다(<Fig. 2-13>). 이어서 Gunze사가 7건으로 2위, Menicon사와 Shiseido사가 각각 5건의 특허를 출원하여 공동 3위를 기록하

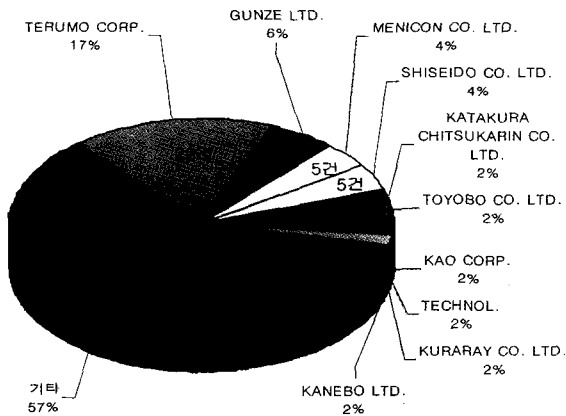


Fig. 2-13. 출원인별 인공피부 관련 일본특허 출원 동향 (상위 10위).

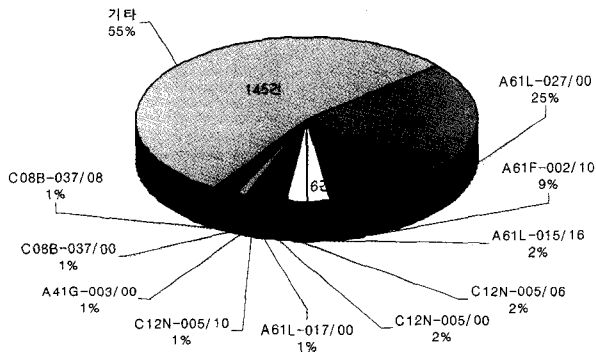


Fig. 2-14. IPC(그룹)별 인공피부 관련 일본특허 동향.

고 있으며, Katakura Chitsukarin사, Toyobo사, Kao사 등이 각기 3건의 특허를 출원하여 공동 4위에 올랐다.

일본의 인공피부 관련 전체 특허(109건)에 대하여 국제특허분류(IPC)의 그룹을 기준으로 정리하여 265건의 국제특허분류 그룹을 얻었으며, 특허출원 건수가 많은 상위 10위까지의 출원인들이 나타난 특허는 105건으로 전체 국제특허분류의 약 40%를 차지하고 있었다(<Fig. 2-14>). 이 중에서 재료 또는 물건을 살균하기 위한 방법 또는 장치 일반분류(A61L)에 속하는 보철 또는 보철물을 피복 또는 코팅을 위한 소재분류(A61L-027/00)가 66건으로 1위를 기록하고 있고, 이어서 혈관이나 생체에 이식할 수 있는 필터/붕대/패드/기타 피복용품의 분류(A61F)에 속하는 모 또는 피부이식분류(A61F-002/10)가 24건으로 2위를 차지하고 있다. 이외에도 붕대 또는 피복용품 또는 흡수성 패드의 화학적 사항 또는 재료기술에 관한 분류(A61L-015)에 속하는 뇨 또는 혈액과 같은 생리학상의 체액을 위한 붕

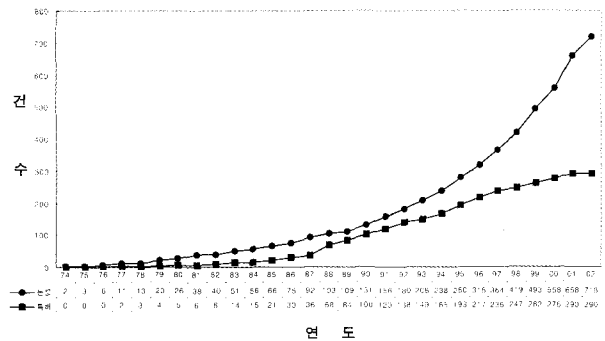


Fig. 3-1. 인공피부 관련 학술논문과 특허의 추이비교(총누계).

대/패드 제조기술(A61L-015/16)이 6건, 미생물 또는 효소의 보존/유지/증식기술 분류(C12N)에 속하는 조직배양기술(C12N-005/00)과 조직배양기술에 의해 생성된 동물세포 또는 조직(C12N-005/06)이 5건, C12N에 속하는 배양배지분류(C12N-005/00)가 4건 등으로 각각 3~5위에 올라 있다.

2.3. 비교분석

기술의 발전추이를 보다 면밀하게 분석하기 위하여, 1974년부터 2002년까지 인공피부에 관련된 전체 학술정보(인공피부에 대한 학술정보조사는 STN 데이터뱅크의 SCISEARCH 데이터베이스를 이용하였다.)와 특허정보의 연도별 누계를 서로 비교 분석해 본 결과, 1973년부터 1990년까지는 논문과 특허출원의 증가추세가 거의 유사한 양상을 나타내고 있다(<Fig. 3-1>).

그러나 1991년부터 2001년 사이에는 특허출원의 경우는 전반기의 완만한 증가추세를 그대로 유지하고 있으나, 학술논문의 경우는 1995년 이후부터는 그래프의 기울기에서 특허출원 경향과는 어느 정도 구별할 수 있는 급격한 성장세를 나타내고 있다. 이는 인공피부에 관한 연구개발은 인공피부를 상업적인 수준으로 성장하기에는 아직 해결해야 할 기술적 난제들이 많아 실험실 수준에서의 기초연구가 활발하게 진행중인 것으로 해석할 수 있다.

인공피부에 관한 이러한 경향은 각 연도별로 발표된 학술논문과 특허출원을 비교해 보면, 학술논문의 경우는 1974년부터 발표되었으나 특허의 경우는 1977년부터 출원되기 시작한 것으로 나타났다(<Fig. 3-2>). 그리고 학술논문은 1990년에 인공피부에 관한 연간 발표논문이 20편을 상회하기 시작하여 10년간 지속적인

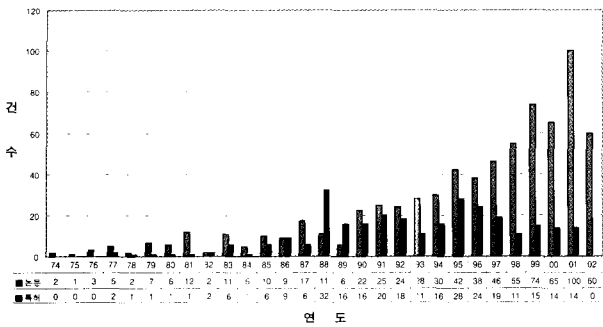


Fig. 3-2. 인공피부 관련 학술논문과 특허의 추이비교(연도별).

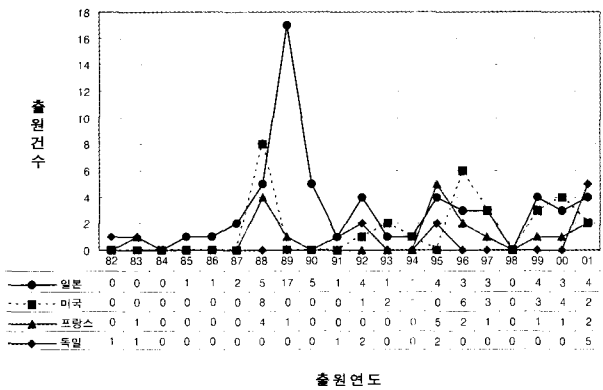


Fig. 3-3. 데이터베이스별 인공피부 관련 특허출원 동향(연도별).

로 증가하여 2001년에는 인공피부 관련 논문이 연간 100편에 달하고 있는 반면에 특허의 경우는 1988년에 32건의 인공피부 관련 특허가 출원된 이래 10년 이상이 경과한 시점에서도 이 연간 최고기록이 그대로 유지되고 있는 것으로 확인되었다. 따라서 결론적으로 인공피부에 관한 기술개발 수준은 아직은 초기 연구개발단계에서 상업화를 위해 해결해야 할 선결과제가 많은 것으로 파악되고 상용화를 위한 기술적 완성도를 높이는 연구개발이 진행중인 것으로 분석된다.

전술한 미국특허(USPA), 유럽특허(EUPA), 일본특허(JEPA) 등의 3가지 특허 데이터베이스에서 검색된 인공피부 관련 특허의 연도별 추이를 분석한 결과, 1987년부터 1990년까지의 4년간은 인공피부에 관련된 일본특허가 집중적으로 출원되었다는 것을 알 수 있다(<Fig. 3-3>). 이 이후에는 인공피부 관련 특허를 어느 한나라에서 집중적으로 출원하지 않고 각국이 거의 비슷한 수준을 나타내고 있는데, 이것은 인공피부에 관련된 연구개발은 아직은 기초 연구개발 단계에

머물고 있다고 전술한 연도별 현황분석의 결과를 잘 뒷받침하고 있는 것으로 파악되고 있다.

3. 결론

인공피부는 용도 범위가 매우 다양한데 화상, 욕창, 당뇨병 궤양, 난치성 궤양, 연골손상, 외상환자, 절단환자, 성형환자 등에 이용이 가능한 제품이다. 인공피부 제품의 주요 용도는 화상치료용이다. 현재까지 별다른 치료제가 없어 고통받고 있던 심한 화상 환자들이 가장 큰 혜택을 볼 수 있을 것으로 추정되나 실제로 큰 시장을 형성하게 될 분야는 욕창(당뇨성 궤양 포함)과 피부성형 환자들을 대상으로 하는 시장이 될 것으로 예상된다.

세계적으로 배양 인공피부의 시장은 아직 형성되어 있지 않은 것으로 볼 수 있으나 본격적인 배양 인공피부가 생산되는 2003년 이후부터 그 규모가 어느 정도까지는 급속히 확대될 것으로 예상되고 있다. 일본의 배양 인공피부의 2003년 시장규모는 10억엔 정도가 될 것으로 추정되며, 그 후 시장에서의 사용량 비중이 증가되면서 2005년 30억엔, 2007년 100억엔이 될 것으로 전망되고 있다. 우리나라의 배양 인공피부 시장은 아직 형성되어 있지 않지만, 빠르면 2003년~2004년부터 판매가 가능할 것으로 예상되고 있어, 2004년 20억원, 2005년 35억원, 2007년 175억원 전후의 시장 규모를 형성할 가능성이 있는 것으로 추정되고 있다. 우리나라의 배양 인공피부 시장은 아직까지 형성되지 못하고 있으며, 2003년~2004년 이후 시장이 형성되기 시작할 것으로 예상되고 있다.

인공피부 관련 기술은 1980년대에서는 혈액이나 생체 이식에 적합한 필터/봉대/패드/기타 피복용품의 제조기술(A61F)에 속하는 것으로 모 또는 피부이식기술 분류(A61F-002/10)가 주요 연구과제로 진행되어 오다가 1990년대 이후에는 보철 또는 보철물을 피복 또는 코팅을 위한 소재분류(A61L-027/00)로 전환되어 현재에 이르고 있다. 이것은 초기 피부이식 자체의 외과적인 처리기술에 필요한 기술로 시작되어 점차 소재기술로 큰 전환점을 맞이하였고, 좀 더 나아가서 세포 및 조직 배양기술(C12N-005/00, C12N-005/06)의 접목으로 고도화 되고 있다는 것을 확인할 수 있다. 전반적인 기술적 수준은 미국이 가장 앞서 있으며, 유럽, 일본, 한국의 상황은 북미 지역에 비해 약간 뒤지고 있

으나, 세포를 배양하는 기술적인 수준의 차이는 크지 않다고 보여지며, 아직도 배양피부의 색상, 항균성, 생체적합성 등에서 개선의 과제가 남아 있다고 보여진다. 따라서 부작용 가능성 해소, 보급 확대를 위한 제품생산 코스트 인하, 대량생산 시스템 구축, 제품인식도 제고 등이 필요한 것으로 파악되고 있다. 또한 우리나라도 생체적합성 소재기술 분야에 많은 연구개발이 집중되어야 할 것으로 파악되며, 또한 현재의 기술수준에서는 고가격, 대량생산의 어려움, 짧은 임상기간 등 몇 가지의 문제점도 지적되고 있으나, 지속적인 임상결과에 준하여 생체 적합성의 문제가 해결된다면 시장 확대 가능성은 높다고 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 이벨류텍(주), "Bio-Tech 기술동향보고서(인공장기 및 인공피부)" (2001).
2. 黒柳能光 "生體適合材料の機能と應用", 筏 義人他 編集, 生體適合材料<その機能と應用>, 日本規格協會, 三美印刷株式會社, 東京 (1993).
3. E. Bell, HP. Ehrlich, DJ. Buttle, and T. Nakatsuji, "Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness", *Science*, 211 (1981).
4. JF. Burke, IV. Yannas, WC Jr Quinby, CC. Bondoc, and WK. Jung, "Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury", *Ann Surg*, 194(4) (1981).
5. M. Chvapil, "Considerations on manufacturing principles of a synthetic burn dressing-a review", *J. Bio. Med. Res.*, 16 (1982).
6. ST. Boyce and JF. Hansbrough, "Biological attachment, growth, and differentiation of cultured human keratinocytes on a graftable collagen and chondroitin-6-sulfate substrate". *Surgery*, 103 (1988).
7. E. Fuchs, "Epidermal Differentiation: The bare essentials", *J. Cell. Biol.* (1990).
8. H. Green, O. Kehinde, and J. Thomas, "Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 76 (1979).
9. JF. Hansbrough, ST. Boyce, ML. Cooper, and TJ. Foreman, "Burn wound closure with cultured autologous keratinocyte and fibroblasts attached to a collagen-glycosaminoglycan substrate", *JBMA*, 262 (1989).
10. LC. Junqueira, J. Carneiro, and RO. Kelly, 'Chapter 18, Skin', *Basic Histology 6th ed.* Junqueira, LC, Carneiro, J, Kelly RO, Appleton & Lange A Publishing Division of Prentice Hall, Connecticut (1989).
11. Y. Kuroyanagi, E. Kim, and N. Shioya, "Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine", *J. Burn. Care. Rehabil.*, 12(2) (1991).
12. RM. Lavker and TT. Sun, "Epidermal stem cells: properties, markers, and location", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 (2000).
13. OG. Neumann, W. Pirsig and K. Donath, "The behavior of butyl-2-cyanoacrylate impregnated alginate-gelatine-sponge used for sealing cerebrospinal fluid leaks of the human skull", *HNO*, 21(1), 15 (1973).
14. GB. Park, "Burn wound coverings-a review", *Biomater. Med. Devices Artif. Organs* (1987).
15. JG. Rheinwald and H. Green, "Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells" (1975).
16. TJ. Philips, "Cultured skin grafts-past, present, future", *Arch. Dermatol* (1988).
17. A. Rochat, K. Kobayashi, and Y. Barrandon, "Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis", *Cell*, 76(6) (1994).
18. RJ. Pye, "Cultured keratinocytes as biological wound dressings", *Eye*, 2 (1988).
19. PM. Simon, FA. Neethling, S. Taniguchi, PL. Goode, D. Zopf, WW. Hancock, and DK. Cooper, "Intravenous infusion of Galalpha1-3Gal oligosaccharides in baboons delays hyperacute rejection of porcine heart xenografts", *Transplantation*, 65(3) (1998).
20. J. Slack, "Skinny dipping for stem cells", *Nature*

- Cell Biology, 3, E205 (2001).
21. J. Uitto, A. Mauviel, and McGrath J. Chapter 17 "The dermal-epidermal basement membrane zone in cutaneous wound healing", from *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, ed Clark RAF, Plenum Press, New York and London (1996).
 22. FA. Watt, Chapter 19 'Epidermal stem cells', from *Stem Cell Biology*, eds. Marshak DR, Gardner RL, Gottlieb D, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001).
 23. DT. Woodley Chapter 10 "Reepithelialization", from *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, ed Clark RAF, Plenum Press, New York and London (1996).
 24. IV. Yannas, "Artificial skin and dermal equivalents", in *The Biomedical Engineering Handbook*, Bronzino JD, pp. 2025-2038, CRC Press, USA (1995).
 25. IV. Yannas, JF. Burke, DP. Orgill, and EM. Skrabut, "Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin", *Science* (1982).
 26. (株)富士經濟, バイオ人工臓器の将来展望 (2001).
 27. LM. Krieger and WW. Shaw, "Wall street's assessment of plastic surgery-related technology: A clinical and financial analysis", *Plastic Surgery-Related Technology*, **105**(2) (2000).
 28. 한국의료용구공업협동조합, 의료용구 제조수입 신고업무 편람 (2001).