



조사분석2팀

유연아

콜라겐을 이용한 생체재료의 특허동향

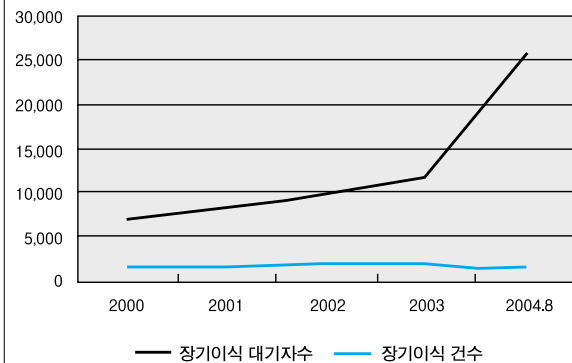
1. 서론

현대의 의료기술은 지난 수십 년 동안 급속하게 성장하여 현재에는 섬세하고 정교한 수준에 이르러 있다. 따라서 예전에 비해서는 건강과 장수가 보장되고 있지만, 인체의 장기나 조직이 손상되는 질병의 경우에는 아직도 높은 빈도수로 일어나고 있으며, 치료에도 막대한 경비가 소요되고 있어 심각한 사회 문제로 대두되고 있는 실정이다.

보건의료 분야에서 최선진국인 미국에서도 매년 10만 명의 환자들이 몸의 일부분인 장기의 이식을 필요로 하나 단지 2만 건의 장기기증만이 이루어지고 있어 약 3만 6천여명은 대기자 명단에서 대기 중에 있으며 이러한 대기자 중 지난 5년 동안 약 만 여명 정도가 목숨을 잃었다.

우리나라에서도 그림 1.에서 보여 지듯이 지난 5년 동안 장기 이식을 기다리는 대기자수는 급격하게 증가하고 있는 반면에 실제로 이루어지는 장기이식건수는 제자리걸음을 하고 있다. 전술한 미국의 경우와 마찬가지로 장기기증자의 숫자는 점차 줄어들고 있는 반면 수요자는 점차 늘고 있어 수급에 심각한 불균형이 초래되어 장기매매 등의 사회적 문제도 야기되고 있다. 이에 돼지 및 원숭이 등의 동물로부터 심장, 간, 폐, 콩팥 등의 장기를 얻는 방안도 강구된 바 있으나 인간에 이식되었을 때 윤리적인 문제와 면역체계의 문제가 발생할 수 있다. 또한 운이 좋아서 장기를

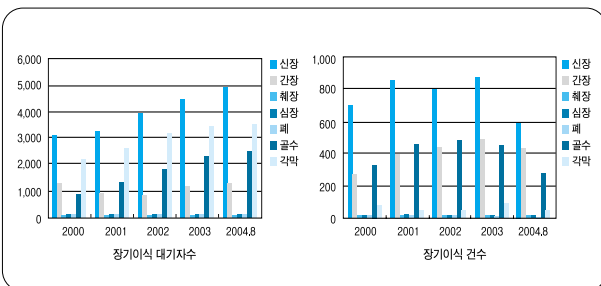
〈그림 1〉 '00~'04 연도별 장기이식 대기자수와 장기이식건수 (국립장기이식관리센터)



이식받게 된다 하더라도 역시 환자와 기증자 간의 면역체계 문제가 발생할 수 있고, 수술시 고도의 기술과 숙련도를 요구하기 때문에 손상된 장기나 조직의 치료에 어려움을 더하고 있다.

이에 따라 최근 조직공학의 열풍이 세계를 휩쓸고 있다. 조직공학이란, 인체의 세포와 조직을 적절한 지지체 상에서 인공적인 세포 배양을 통해 재구성하여 손상된 생체조직을 재생하는 것으로서 최근에 집중적으로 연구가 시도되고 있는 새로운 의료과학기술 분야이다. 이러한 조직공학의 지지체로서 생체분해성 고분자가 유용하게 사용되고 있으며, 그 중에서도 콜라겐은 가장 오랫동안 광범위하게 사용되고 있는 물질 중 하나이다.

따라서 본 보고서에서는 생체분해성 고분자 중 특히 콜라겐을 이용한 생체재료 분야의 특허 동향을 한국, 미국, 일본 주요 3국의 특허자료를 통해 살펴보고자 한다.



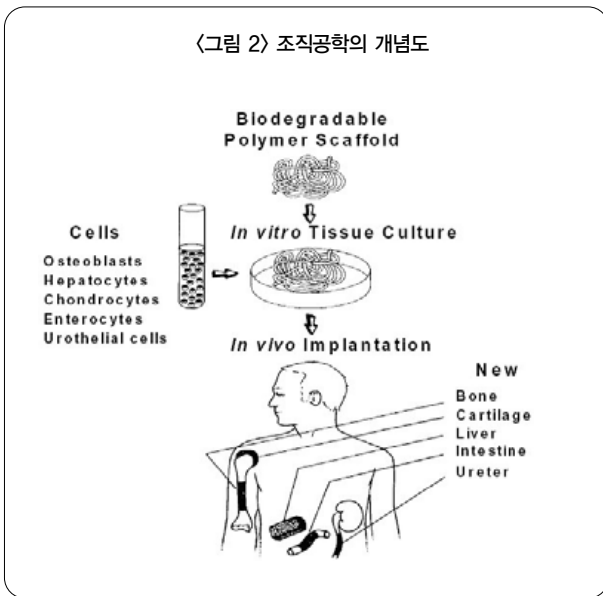
II. 본 론

1. 조직공학

1-1. 조직공학이란

조직공학이란 인체의 세포와 조직을 인공적으로 세포 배양을 통하여 재구성하여 손상된 생체조직을 재생하는 것으로서 적절한 지지체에 조직세포를 배양하여 인공조직을 만들고 이를 생체에 이식하여 대체하는 기술이다. 이러한 지지체로서 3차원 스펀지형태의 생체분해성 고분자를 이용하면 지지체가 초기에 이식된 조직세포들이 성장할 수 있는 기반을 제공하고 조직세포가 충분히 자란 후에는 점차 소멸하여 이식된 세포만이 남아 자연조직과 동일한 기능을 갖게 된다.

〈그림 2〉 조직공학의 개념도



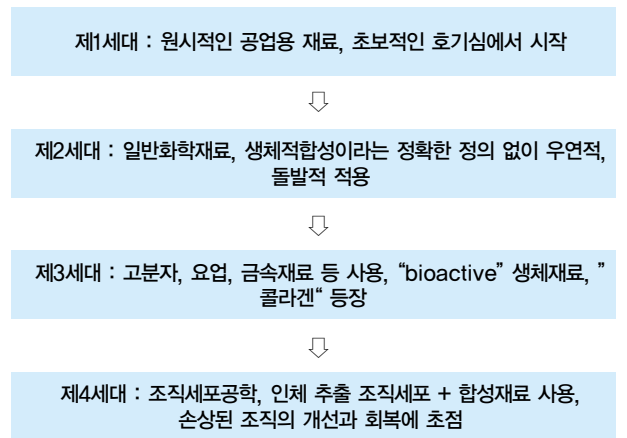
1-2. 조직공학 분야의 발달

사람의 손상된 기관이나 조직을 이식하거나 인공적으로 대체하려는 시도는 역사적으로 매우 오래 전부터 있어 왔다. 따라서 이와 관련된 의료장비 및 기구 등의 연구개발도 활발하게 진행되어 왔으며, 조직공학 분야 연구개발도 빠르게 발전하고 있다. 오랫동안 손상된 장기는 이식의 방법으로 대처해 왔으나, 자가이식의 경우 조직을 구할 수 있는 부분이 한정되어 있고, 타인의 조직이나 다른 동물의 조직

을 이식할 경우 조직을 얻는다는 자체가 쉽지 않고 거부반응이 일어날 수 있다는 문제점이 존재한다.

1890년경 Lane이 뼈의 골절에 대한 고정으로 금속제 screw와 plate 등을 사용한 이후 약 100여 년 동안의 인공장기의 개발 역사를 보면 크게 4세대로 나눌 수 있다.

〈그림 3〉 인공장기의 개발 역사



이러한 발달 과정 중 1980년 미국 메사추세츠 공과대학에서 화상 환자를 위한 인공피부가 제작되면서 새로운 학문 분야로 인정받기 시작하였으나 아직까지는 활성화되어 있지 않은 미개척 분야이다. 이렇듯 조직공학은 개념이 정립된 지 약 20년 정도 밖에 되지 않은 신학문이지만, 그 잠재력이 무한하여 미래의 생명과학 및 의학 분야를 선도해 나아가갈 중요한 신기술의 하나로 주목받고 있으며, 선진국에서는 초창기부터 학계 뿐만 아니라 정부와 기업이 적극 참여하여 기술 개발을 주도하고 있다.

1-3. 조직공학을 이용한 인공장기 제조의 응용

가. 적용 방법에 따른 분류 (Bell, 1993)

- (1) 세포를 이용한 결손조직의 대체
- (2) 생체재료를 이용한 재생의 유도
- (3) 조직 또는 장기를 대신하는 모델시스템
- (4) 유전적으로 개량된 세포의 이식
- (5) 인공 삽입물의 표면처리

나. 병변 또는 질환에 따른 분류

표 1. 장기별 병변 또는 질환에 따른 생체조직 공학적 접근법

장기	병변 또는 질환	생체조직 공학적 접근법
신경계	파킨슨씨병, 헌팅본씨병, 중증 중차신경 손상, 말초신경 손상	뇌세포 이식, 부신 수질 코코마린 세포 이식, 슈만씨 세포이식, 신경 영양인자 투여, 신경유도관, 슈만씨 세포이식, 신경영양인자
심혈관계	동맥경화, 혈관손상, 심장판막 질환, 심근경색증	인공혈관, 인공 심장판막, 골격근 모세포 이식
혈액	재생 불량성 빈혈	인공혈액 (골수 조혈 모세포 이식)
간	간 경화증, 대사성 간 질환	인공 생체 간
폐	폐 질환	인공 폐
감각기관	각막 손상, 망막 변성증, 소음성 난청	인공 생체 각막, 망막세포, 망막 상피세포 이식, 청각 세포이식
비뇨생식기	신부전증, 방광, 요로 결손, 남성불임, 선천성 고환 결핍증, 방광 요관 역류	인공 신장, 인공 방광 및 요로, 정자 모세포, 인공고환(고환세포이식), 내시경적 세포 충전제 요법
소화기	짧은 창자 증후군	인공 생체 장
근골계	두개골, 뇌막 결손, 관절 및 인대 손상, 수지 결단, 기관지 손상 및 결핍증	인공 생체 두개골, 뇌막, 인공 생체 연골, 인대, 인공 생체 수지, 인공 생체 기관지
내분비계	당뇨병, 뇌하수체 부전증, 부갑상선 기능 저하증	인공췌장(세포이식), 뇌하수체 세포이식, 부갑상선 세포이식
피부	광범위 화상, 당뇨성 피부궤양, 미용 성형	인공 생체 피부, 연골 및 지방조직 이식
치아	치아 결손, 치주 조직 결손	인공 생체 치아 및 치주 조직

이러한 재료들 중 합성 고분자 재료와 천연 고분자 재료를 포함하는 생체분해성 고분자 (biodegradable or bioabsorbable polymers)는 단순 가수분해 또는 효소의 작용으로 분해 소멸되는 고분자이다. 이러한 생체분해성 고분자의 특성을 이용하면 의료제품이 생체 내에서 일정한 기능을 다한 후 소멸되므로 별도의 제거 수술이 필요 없고 비분해성 고분자의 고질적 문제인 이물질 반응을 방지할 수 있다. 따라서 이러한 생체분해성 고분자를 이용하여 상처를 접합하기 위한 흡수성 봉합사와 조직접착제, 부러진 뼈를 지지하는데 쓰이는 골 접합재, 약물을 전달하는데 쓰이는 약물전달체 등이 개발되었고, 특히 최근에는 생체분해성 고분자 지지체에 세포를 배양하여 인체의 조직과 장기를 재생하는 조직공학 연구가 활발히 전개되고 있는 것이다.

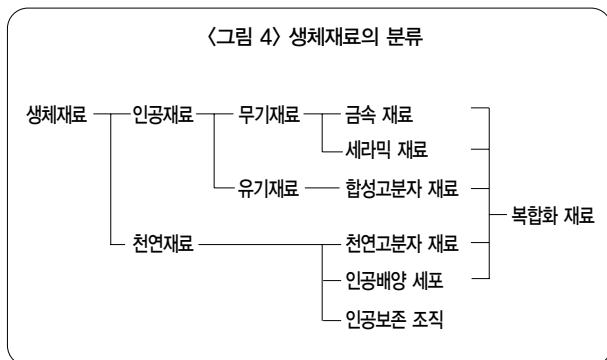
조직공학에 사용되는 생체분해성 고분자는 콜라겐, 키토산, 젤라틴, 히알루론산과 같은 천연 고분자와 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리카프로락톤 및 이들의 공중합체인 합성 고분자가 있다. 천연 고분자는 생체적합성이 우수한 반면 기계적 강도 및 분해속도의 조절이 어려운 단점이 있고 합성고분자는 비교적 물성의 조절이 용이하다.

〈 표 2 〉 생체분해성 고분자의 종류

천연 고분자	합성 고분자
Collagen	PGA(poly(glycolic acid))
fibronectin	PLA(poly(lactic acid))
gelatin	PLGA(poly(D,L-lactic-co-glycolic acid))
chitosan	poly(ε-caprolactone)
alginate	polyanhydrides
hyaluronic acid 등	polyorthoesters 등

2. 생체분해성 고분자

조직공학에 이용되고 있는 생체재료는 아래의 그림 4.와 같이 분류된다.



3. 콜라겐

3-1. 콜라겐이란



〈그림 5〉 콜라겐의 구조

천연 고분자 중 콜라겐은 인간을 비롯한 동물의 체내에서 세포와 세포 사이를 메우고 있는 아주 중요한 섬유 상태의 경단백질(albuminoid)이다. 세포가 다수 집합되어 있는 부위에는 반드시 콜라겐이 존재하고 있으며, 특

히 피부, 뼈, 연골, 혈관 벽, 치아, 근육 등에는 콜라겐이 다량으로 존재하는 중요 단백질로 척추동물에 함유되어 있는 단백질의 1/3이 콜라겐 구조를 가지고 있다.

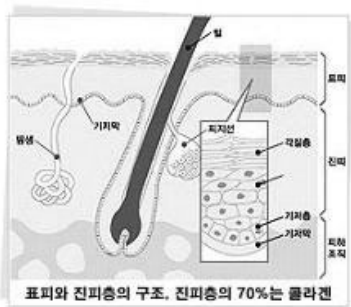
콜라겐은 각 분자의 분자량이 약 10만인 폴리펩티드(polypeptide) 사슬 3개가 영킨 나사선(triple helix)의 2차적 구조를 가지면서 다시 2중 나사선 구조(3중 나사선 형태)를 가지고 있다. 또한 콜라겐은 생화학적으로 세포 밖의 간질(matrix) 성분에 존재하는 끈적거리는 물질로 세포 사이에서 접착력을 발휘하여 세포를 연결해 준다.

3-2. 콜라겐의 특징

- 98% 이상의 순도를 가진 단백질
- 지방 성분이 전혀 함유되어 있지 않고 칼슘과 아연 미네랄이 킬레이트 된 수용성단백질로 흡수가 용이하며 체내에서의 중합이 신속하여 효과적으로 작용
- 단백질 조직과의 결합력이 강력하며 소화관과 위 점막을 보호하여 항궤양성을 발휘
- 뼈는 30%의 칼슘과 70%의 콜라겐으로 이루어졌기 때문에 뼈의 형성 촉진작용에 적극적으로 작용하며 칼슘의 창고로서 역할

4. 적용 부위에 따른 접근법

4-1. 피부



<그림 6> 피부의 구조

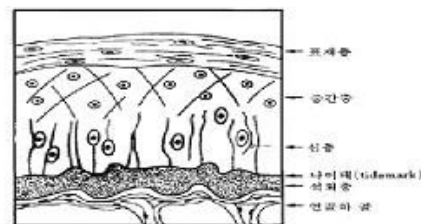
피부는 표피와 진피로 나눌 수 있는데 표피는 피지막 아래 4개의 층으로 이루어져 있으며, 피부 세포는 그 중의 하나인 기저층이라는 곳에서 만들어진다. 이러한 세포를 만드는 중요한 기저층을 바치고 있는 것이 진피이며 진피는 표피의 수분 함유력의 열쇠를 쥐는 곳으로 피부의 탄력을 유지하여 탱탱한 피부를 만들어 준다. 이 진피의 대부분을 콜라겐이 차지하고 있으며 콜라겐

과 에스테틴이라는 단백질로 이루어진 섬유가 그물처럼 얽혀 있으며 그 사이를 젤리 형태의 히알루론산이 채우고 있다.

1981년 메사추세츠 종합병원 외과 의사인 J. Burke는 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)의 구성 성분의 하나인 collagen glycosamino glycan으로 제조된 인공피부를 개발하여 화상 환자에 적용한 결과 화상 부위로부터 세포들이 인공피부 막 쪽으로 이동하며 혈관들이 자라 들어오면서 인공피부는 살아 있는 진피 조직으로 형성되고 상피세포들이 그 위를 덮어 정상에 가까운 피부 조직이 형성되는 것을 관찰하였다.

출원번호	10-2000-0050953
제 목	중화 키토산 및/또는 중화 콜라겐 스폰지를 이용한 인공진피 및 이의 제조방법
기술요지	<p>콜라겐 코팅된 중화 키토산 스폰지를 포함하여 이루어지는 인공진피</p> <p>(a) 콜라겐 코팅된 중화 키토산 스폰지 (1일차)</p> <p>(b) 콜라겐 코팅된 중화 키토산 스폰지 (2일차)</p> <p>(c) 콜라겐 코팅된 중화 키토산 스폰지 (3일차)</p> <p>(d) 콜라겐 코팅된 중화 키토산 스폰지 (4일차)</p>

4-2. 연골

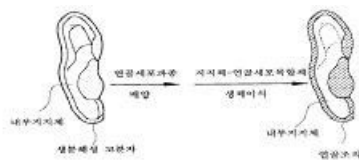


<그림 7> 연골의 구조

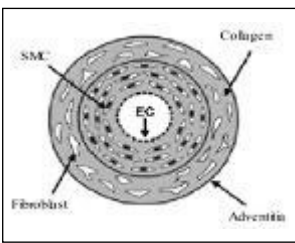
연골에서 연골로서의 틀을 유지하게 하는 섬유질은 콜라겐으로 구성되어 있다. 연골은 그것을 형성하는 이러한 섬유질의 성질과 모양에 따라, 초자 연골, 탄성 연골, 섬유 연골 및 골단판으로 나뉜다. 또한 연골조직은 인체 중에서도 아주 독특한 조직으로써 혈관 및 신경이 존재하지 않으며 재생이 잘 일어나지 않는다는 점이 특징을 갖는다.

사고 또는 연골 및 연골하해조직의 괴사 등에 의한 질병은 매우 보편적인 것 중의 하나로서 미국의 경우에는 연골

조직의 필요연수가 연간 100만 건이 상회하는 것으로 나타나고 있다. 이들 질병을 고칠 목적으로 지난 100여 년 전부터 구체적인 임상이 실시되었으나 아직까지도 완벽한 치료법이 없는 것은 실정이다. 앞으로 연골의 성장에 적합한 생분해성 담체의 개발이나 표재층, 중간층, 심층 및 골단판과 같이 사람과 똑같은 연골구조의 개발에 더욱더 깊은 연구개발 노력이 필요한 분야이며, 그 구성성분이기도 한 콜라겐이 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

출원번호	10-2001-0012670
제 목	연골조직공학을 위한 연골지지체의 제조방법 및 이 연골지지체를 사용하여 제조한 인공연골
기술요지	<p>(1) 비분해성(non-degradable) 또는 저분해성(very slow degrading)생체재료로 소정의 형태를 갖는 내부 지지체를 제조하는 단계</p> <p>(2) 상기 내부 지지체에 콜라겐 등의 생분해성 고분자재료를 피복 또는 결합시켜 복합재료 지지체를 얻는 단계</p> 

4-3. 스텐트



〈그림 8〉 인공 혈관

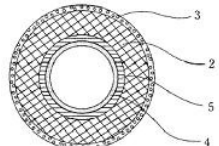
혈관은 복잡한 구조와 독특한 기계적인 성질을 가지고 있어서 조직공학적인 방법으로 혈관을 재건하기 위해 지금까지 여러 가지 방법이 시도되고 있다. 대표적인 것으로는 1) 내피세포

seeded synthetic grafts), 2) 콜라겐 베이스 혈관대용(collagen-based blood vessel analogs), 3) 세포 자가조합 혈관(cell self-assembly blood vessels), 4) 생분해성 인공혈관(biodegradable synthetic polymer-based constructs), 5) 탈세포 조직 혈관이식(decellularized tissue approaches to blood vessel grafting) 등이 있다.

특히 콜라겐 겔(collagen gel)은 세포의 부착과 세포신호 전달에 이상적인 대용물로 이용된다. Weinberg와 Bell은 콜라겐 베이스 혈관대용으로 동맥 혈관구조를 처음으로 만

들어 보고하였는데 혈관외피를 콜라겐과 섬유모세포로 만들고 중간층을 평활근세포와 콜라겐으로, 내층을 내피세포로 부착하여 관 구조(tubular structure)를 만들었다.

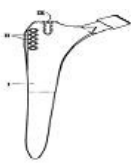
또한 최근 일본 도야마 의과약과대학의 사이도 의사와 사카모토 조교수 등(1997)은 콜라겐제 지지체를 사용하는 새로운 인공식도를 고안해 내기도 하였다. 콜라겐제 지지체는 신장되기 쉬우며 수축성이 좋은 특징이 있어, 원래의 식도와 확실하게 잘 이어지지 않던 기존 인공식도의 문제점을 극복할 수 있을 것으로 보인다.

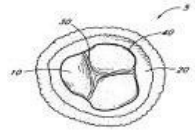
출원번호	10-1999-7004956
제 목	인공혈관
기술요지	 <p>지지용 골격 재료로 이루어지는 튜브의 적어도 외측에 초미세섬유로 이루어지는 콜라겐층이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 인공혈관</p>

4-5. 골

골 형성 세포들이 살아가면서 골을 형성하기 위해서는 기질(matrix) 또는 담체(scaffold)와 같은 골전도 물질(Osteoconductive Matrices)이 요구된다. 골전도 물질은 성장인자나 세포이식 등과 같은 골유도 물질보다 훨씬 더 오랫동안 임상에 활용되어 왔다. 이런 불활성의 골전도 물질은 골의 무기화 단계와 유사하고 생체 적합성이 있어야 하며 주위 bone과 밀접하게 연계되는 표면 활성도와 뼈대 구조를 제공하게 된다. 이러한 골전도 물질로는 세라믹, 콜라겐, 생분해성 고분자 등이 다양하게 연구되고 있다.

제 1형 콜라겐은 골의 세포 외기질의 가장 많은 단백부분을 차지하고 있으며, 골을 형성시키고 무기질을 침착시킨다. 표면에 무기질 침착을 위한 장소를 제공해 줄 뿐만 아니라 비콜라겐 기질 단백질과 부착하게 되어, 세포의 부착과 무기질화의 조절 장소가 되기도 한다. 또한 콜라겐은 세라믹 입자, 골형성단백(BMPs), 골아전구세포(osteoblastic progenitor cells)의 운반체로서 이러한 물질들의 작용을 증진시켜 준다. 그래서 콜라겐만으로는 골 형성에 효과적이지 않지만 hydroxyapatite와 tricalcium phosphate와 같은 물질과 조합되면서 골전도성을 띠게 되고 또 골수의 성분이나 성장인자를 첨가하면 효과적인 골유도 물질이 될 수 있다.

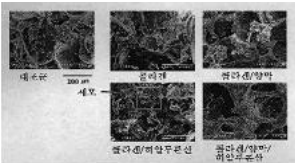
출원번호	10-2001-7013290
제 목	장기간 안정성을 가진 체내 인공 삽입물
기술요지	 <p>콜라겐 또는 중합체가 추가의 지지체 물질로서 사용되는 체내 인공 삽입물 임플란트 (endoprosthesis implant)</p>

등록번호(미국)	5,720,777
제 목	Biological material pre-fixation treatment
기술요지	 <p>Collagen 등의 물질을 포함하여 구성된 bioprosthetic heart valve</p>

4-6. 각막/망막

이상 또는 각막 질환으로 인하여 시력을 잃는 사람이 세계적으로 천만 명에 이른다고 한다. 각막 이식이 유일한 방법이지만 공급이 매우 한정되어 있어 많은 환자들이 각막 공여자가 나타나기만을 기다리고 있는 실정이다. 생체 조직을 이용한 인공각막은 각막 상피세포를 투명한 지지체에 파종하여 이식하는 방법으로 동물실험에 성공하여 임상 적용을 눈앞에 두고 있다.

하지만 망막의 변성이나 손상으로 인한 시력의 소실은 현재의 의학 기술로는 치료할 방법이 없어 망막 신경세포나 색소 상피세포를 단독으로 또는 함께 이식하는 방법이 꾸준히 연구되고 있다.

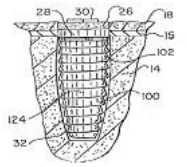
출원번호	10-2001-0064182
제 목	손상된 안구 조직의 재생을 위한 생분해성 고분자로 제조된 다공성 지지체
기술요지	 <p>각막, 결막, 공막 등을 위한 생분해성 고분자 표면에 콜라겐, 히알루론산, 키토산, 양막 추출물 또는 이들의 조합물이 코팅된 지지체</p>

4-7. 심장판막

심장의 경우 심장 판막 질환에 의하여 손상된 판막을 대체할 수 있도록 인공 생체 조직으로 만든 판막이 연구 중에 있고 심근경색 등의 심장근육 손상 시 심장 근육은 재생하지 않으므로 골격근에 있는 증식 가능한 세포를 심장 근육에 이식하는 방법이 개발 중에 있다.

4-8. 치아

치주염이 심하거나 치주조직의 심한 손상이 있는 경우 최근 많이 시도되고 있는 치주조직 재생술(guided tissue regeneration)을 이용하여 생체분해성 고분자 차폐막으로 다른 종류의 세포 유입을 차단하고 원하는 종류의 세포를 특정 위치에 제한할 수 있다. 최근에는 치아를 구성하는 세포와 생분해성 고분자를 이용하여 치주뿐만 아니라 치주인대, 골 등의 조직 재생도 시도하고 있다.

출원번호	10-2002-7017670
제 목	이중 생체 친화성 칼라를 갖는 치아 임플란트
기술요지	 <p>콜라겐 등의 뼈의 성장을 촉진시키기 위한 표면 텍스처를 갖는 치아 임플란트</p>

III. 특허 동향

1. 분석 대상 범위

한국, 일본, 미국의 3국을 대상으로 콜라겐을 이용한 생체 재료에 관한 특허 701건에 대하여 분석하였다.

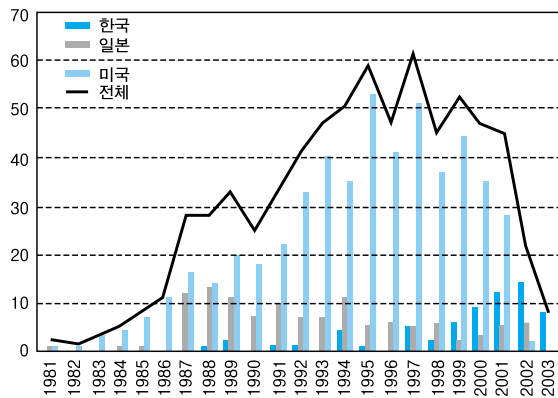
- 한국 : 66건 (1976.01.01부터 2003.12.31까지의 공개일 기준)
- 일본 : 119건 (1976.01.01부터 2003.12.31까지의 공개일 기준)
- 미국 : 516건 (1975.01.01부터 2003.12.31까지의 등록일 기준)

미국의 경우 출원 공개제도가 2000.11.29부터 시행되었으므로, 공개제도 시행 이후 통계상의 급등현상을 피하기 위해 분석은 공개특허를 제외한 등록특허를 기준으로 실시하였다.

출원시점부터 공개 및 등록까지의 소요기간을 감안할 때 본 보고서에서 2003년 이후의 자료는 크게 영향을 미치지 않음을 미리 밝힌다.

2. 연도별 출원동향

〈그림9〉 주요 3국의 연도별 출원 추이



주요 3국의 연도별 출원 추이를 살펴보면, 전체적으로는 1997년도까지 상승세를 이어오다 그 이후로는 약간의 하락세를 보이고 있다. 2001년도부터 급격하게 감소하는 추세를 보이고 있지만 본 자료가 한국과 일본의 경우는 2003년도 공개본, 미국의 경우는 2003년도 등록본까지 범위를 한정했기 때문에 2002년이나 2003년도에 출원된 건의 경우 2003년도까지 공개가 되지 않아 데이터에서 누락될 수 있으므로 진정한 하락세라고 보기는 어렵다.

미국의 경우는 1980년대 초반부터 이 분야에 대한 출원이 시작되었으며, 1990년대 초반부터는 출원량이 급격하게 증가하여 1995년에 피크를 이루고 있으며 그 이후부터는 약간의 감소 경향을 보이고 있다.

일본의 경우는 1980년대 후반에 들어서야 이 분야에 대한 출원이 시작되었으며, 특이한 증가나 감소 경향 없이 미국에 비해 상당히 미미한 비율로 출원이 이루어져 왔다. 따라서 일본이 세포배양 기술이나 조직공학 기술에 있어서 미국을 비롯한 선진국에 뒤지지 않는다는 사실을 고려한다면

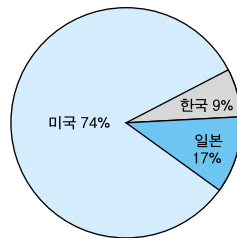
미국에 비해 콜라겐을 이용한 생체재료의 상업화, 즉 제품화에 뒤쳐져 있는 것임을 반영한다고 볼 수 있다.

한국의 경우는 1980년대 후반에서 1990년대 중반까지 소수의 출원이 간간히 있기는 하였지만 1990년대 후반에 들어서야 이 분야에 대한 출원이 시작되었으며, 그 비율 역시 미국에 비해 극히 미미한 수준이기는 하나 꾸준히 증가 추세를 보이고 있다. 따라서 본격적인 연구개발이나 상업화가 최근이나 이루어지고 있음을 알 수 있으며, 1999년을 기점으로서는 오히려 일본보다 그 출원량이 많음을 볼 수 있다.

특이한 점은 연구개발을 늦게 시작한 일본과 한국의 경우에는 최근에 들어 그 출원량이 증가하고 있지만 미국의 경우에는 1997년을 기점으로 하여 오히려 감소하고 있다는 점이다. 이러한 현상은 2000년도 말까지도 생체조직에 관한 기술의 발전에 대한 기대가 대단히 크게 작용하여 우수인력을 바탕으로 한 많은 벤처회사들이 생겨났지만 2003년에는 실적이 좋았던 대표적 회사인 ATS사나 Organogenesis사가 파산신청을 하게 되는 등 이 분야 기술의 상업화에 있어서 새로운 국면을 맞이하게 된 미국의 상황을 반영하기도 한다. 이 분야의 기술은 그 연구개발에 소요되는 투자비나 인력에 비해 경제성이 아직은 떨어지기 때문에 그 필요성은 인정하면서도 연구개발 및 투자에는 움츠러드는 경향을 보이고 있다.

3. 국가별 출원동향

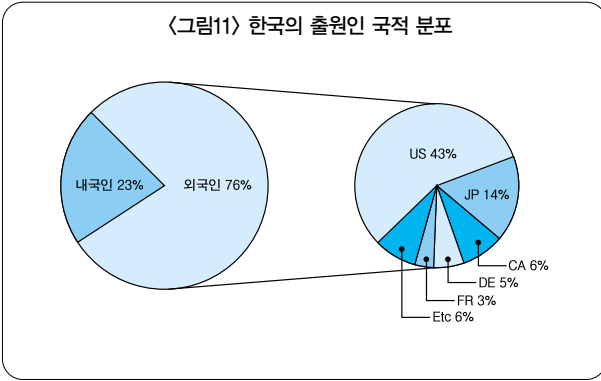
〈그림10〉 주요 3국의 출원 분포



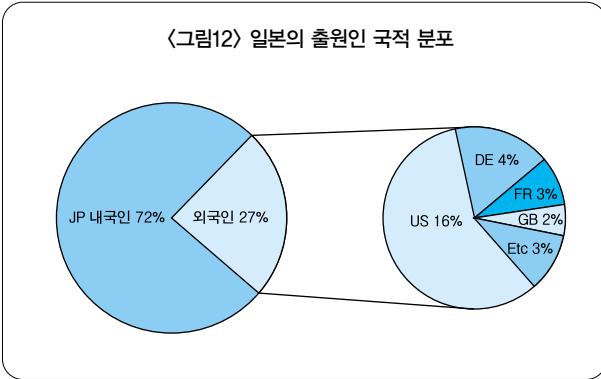
주요 3국의 출원 분포를 살펴보면, 미국이 74%, 일본이 17%, 한국이 9%로 미국이 차지하는 비율이 압도적으로 높다. 특히 한국의 경우는 내국인 보다 오히려 외국인의 출원 비율이 3배 정도 높으며 그 중에서도 미국 국적 출원인의 출원 비율이 43%로 상당히 높음을 볼 수 있다.

일본의 경우에도 내국인의 출원 비율이 더 높기는 하지만 외국인의 출원 비율이 27%로 상당한 부분을 차지하고 있

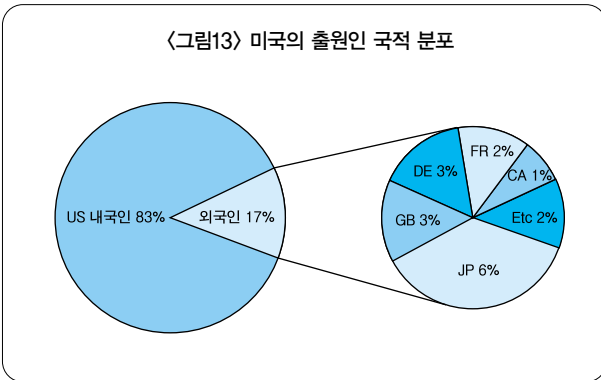
〈그림11〉 한국의 출원인 국적 분포



〈그림12〉 일본의 출원인 국적 분포



〈그림13〉 미국의 출원인 국적 분포

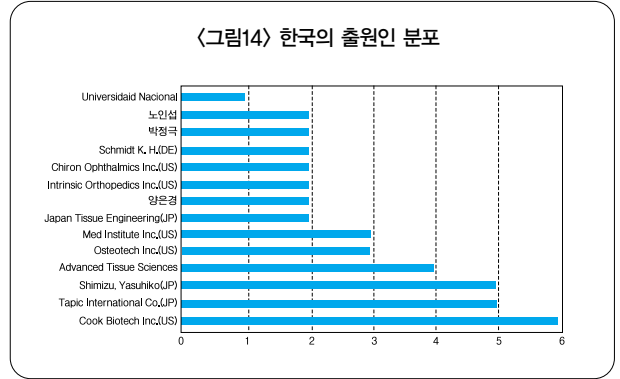


으며, 그 중 절반 이상이 미국 국적 출원인의 출원임을 볼 수 있다. 따라서 생체재료를 이용하는 조직공학 기술 분야에 있어서 미국이 확실한 선두 주자를 달리고 있으며, 그 뒤를 일본, 영국, 독일, 프랑스 등이 잇고 있음을 알 수 있다.

이렇듯 아직 한국의 경우는 이 분야에 대한 연구개발이나 투자, 상업화 등이 상당히 미약하지만 앞으로는 내국인의 출원비율이 점차적으로 상승할 것이라 추측된다.

4. 출원인별 출원동향

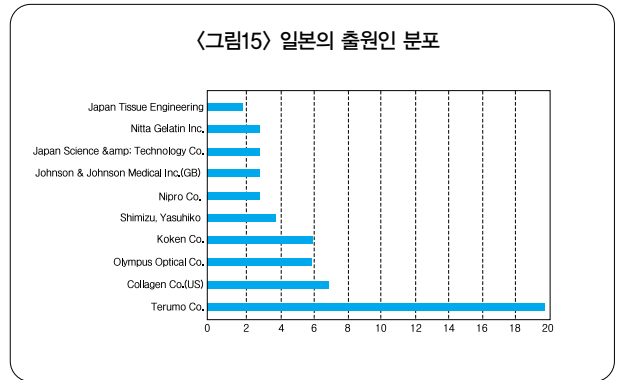
〈그림14〉 한국의 출원인 분포



한국의 경우는 외국 기업의 출원이 대부분이며, Cook Biotech Inc.와 Tapic International Co., Advanced Tissue Science Inc. 등의 기업이 각각 6건, 5건, 4건 등으로 상위에 분포되어 있기는 하지만 어느 특정 기업에 의해 다출원 되고 있지는 않다.

Advanced Tissue Science Inc.는 미국 내에서 세포에 근거한 치료용 인공피부로 식품의약청(FDA)으로부터의 인가를 받고 있는 등 상업화를 활발하게 추진 중인 기업으로 국내에서도 이 분야에 있어서 큰 비중을 차지할 것으로 보인다. 현재 (주)엠티티, (주)웰스킨, 동아제약, 한젠바이오텍 등의 국내 기업들이 콜라겐을 이용하여 주로 인공피부나 진피세포층 배양에 대해 기술개발과 상품화에 힘쓰고 있지만 아직은 대부분 국외 기업의 수입제품이 유통되고 있는 상황을 반영하기도 한다.

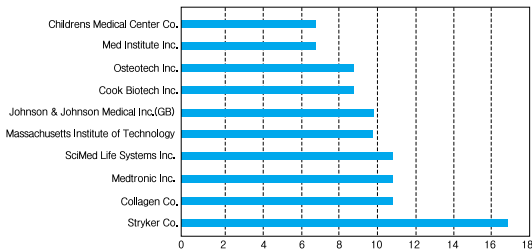
〈그림15〉 일본의 출원인 분포



일본의 경우는 Terumo Co.가 20건으로 일본 내에서 집중적인 출원을 하고 있으며, 그 외에 Collagen Co., Olympus Optical Co. Koken Co. 등이 각각 7건, 6건, 6

건 등으로 상위에 분포되어 있다. 상위 10위까지의 다출원 기업 중 대부분을 국내 기업이 차지하고 있으며, Shimizu, Yasuhiko와 Japan Tissue Engineering 등의 기업은 한국에도 같은 건수로 동시 출원하고 있음을 볼 수 있다.

〈그림16〉 미국의 출원인 분포



미국의 경우는 Stryker Co.가 17건으로 가장 많은 출원량을 보이고 있으며, 그 다음으로 Collagen Co. Medtronic Inc. Johnson&Johnson Medical Inc. 등이 11건, 11건, 10건 등으로 상위에 분포되어 있다. 이러한 기업들은 상품화를 활발하게 추진 중에 있으며, 아직은 주로 피부조직의 결손 치료에 사용하는 Filler에 한정하여, 주로 소의 콜라겐이나 히알루론산을 이용한 주사용 제품, 진피층 가공분말 제품 등을 출시하고 있다.

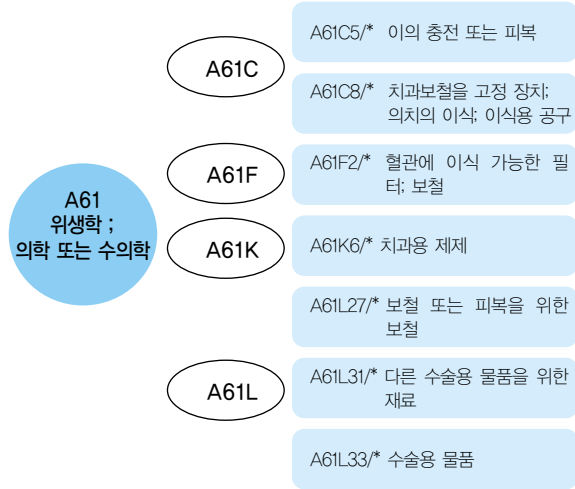
3국 모두에서 개인출원은 거의 없었으며, 대부분이 기업이나 대학의 연구소에 의한 출원임을 볼 수 있다. 즉, 이 분야에서 연구개발을 함에 있어서는 연구비나 인력에 투자되어야 하는 비용상의 문제나 임상실험 등이 수반되어야 하는 등의 문제가 뒤따르기 때문에 개인 출원에는 한계가 있음을 보여준다. 또한 일본과 미국에서 다출원한 기업이 거의 한국에도 동시에 출원하고 있으며, 한국의 콜라겐을 이용한 생체재료 시장도 이러한 기업에 의해 거의 점유되어 있음을 반영한다.

5. 기술 분류별 출원동향

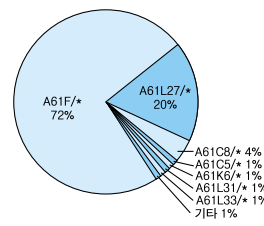
5-1. IPC 기술 분류별 출원동향

IPC 기술 분류별 출원동향을 살펴보면, 전체적으로는 A61F2/* 분야(혈관에 이식 가능한 필터; 보철)와 A61L27/* 분야(보철 또는 피복을 위한 보철)로 각각 71%와 20%가 분류되어 있어 거의 대부분을 차지한다고 볼 수 있다.

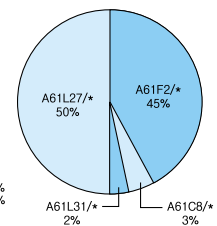
〈그림17〉 IPC 기술 분류



〈그림18〉 전체 IPC 기술 분류별 출원 분포

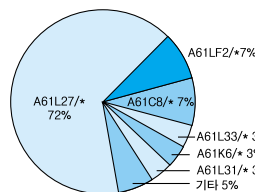


〈그림19〉 한국의 IPC 기술 분류별 출원 분포

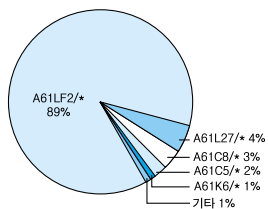


한국의 경우는 대부분이 A61L27/* 분야(보철 또는 피복을 위한 보철)와 A61F2/* 분야(혈관에 이식 가능한 필터; 보철)로 분류되어 각각 50%와 45%의 분포를 보였다. 그 다음이 치과용 보철에 콜라겐이 사용되는 경우 A61C8/* 분야(치과보철 고정 장치; 의치의 이식; 이식용 공구)로 분류되어 3%의 분포를, A61L31/* 분야(다른 수술용 물품을 위한 재료)로는 2%의 분포를 보였다.

〈그림20〉 일본의 IPC 기술 분류별 출원 분포



〈그림21〉 미국의 IPC 기술 분류별 출원 분포



일본의 경우는 메인 IPC 기준시, A61L27/* 분야(보철 또는 피복을 위한 보철)로 분류되는 것이 대부분을 차지하며 72%의 분포를 보였고, 그 다음이 A61F2/* 분야(혈관에 이식 가능한 필터; 보철)로 7%의 분포를 보였고, A61C8/* 분야(치과보철 고정 장치; 의치의 이식; 이식용 공구)와 A61K6/* 분야(치과용 제제)로도 각각 7%와 3%의 분포를 보였다. 그 외에 A61L33/*(수술용 물품) 분야와 A61L31*(다른 수술용 물품을 위한 재료) 분야로는 각각 3%의 분포를 보였다.

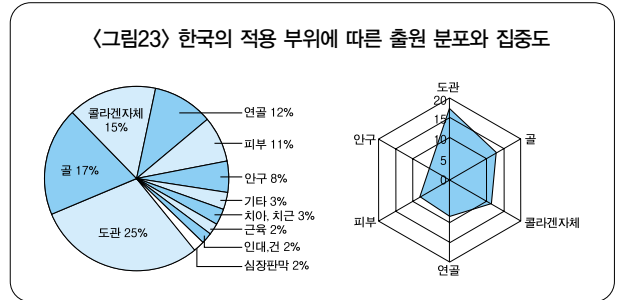
반면에 미국의 경우는 메인 IPC A61F2/* 분야(혈관에 이식 가능한 필터; 보철)로 분류되는 것이 대부분을 차지하며 89%의 분포를 보였고, 그 다음이 A61L27/* 분야(보철 또는 피복을 위한 보철)와 A61C8/* 분야(치과보철 고정 장치; 의치의 이식; 이식용 공구)로 각각 4%와 3%의 분포를 보였다.

즉, IPC 기술 분류 중 A61F는 혈관, 근육, 골, 안구 등 생체재료가 신체 내 어느 부위에 적용되느냐에 따라, A61L은 무기재료, 고분자재료 등 어떤 생체재료를 사용하느냐에 따라 세부적으로 분류된다는 점에 비추어 보면, 일본의 경우는 메인 IPC를 주로 사용되는 생체재료의 종류의 특징에 초점을 맞추어서, 미국의 경우는 메인 IPC를 주로 생체재료의 신체 내 적용부위의 특징에 초점을 맞추어서 IPC 기술 분류가 이루어지고 있음을 반영한다고 볼 수도 있다.

관막, 근육, 기타(코, 볼, 가슴 등)로 하여 기술코드를 명명하였다.

전체적으로는 콜라겐 자체, 도관, 골 부위가 각각 25%, 21%, 13%로 전체 분포의 절반 이상을 차지하며 높은 기술 집중도를 보이고 있다.

〈그림23〉 한국의 적용 부위에 따른 출원 분포와 집중도

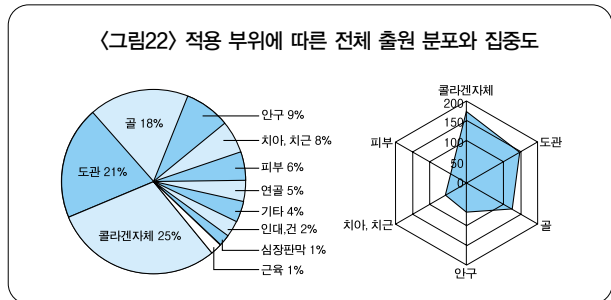


한국의 경우에는 혈관, 신경관, 카테터 등의 도관에 적용되는 경우가 25%를 차지하며, 가장 높은 기술집중도를 보이고 있다. 다음으로 골 17%, 콜라겐 자체 15%, 연골 12%, 피부 11%, 안구 8% 등의 순서로 분포를 나타내었다. 반면에 미국, 일본과 비교해 봤을 때, 상대적으로 치아/치근 부위에 콜라겐을 이용한 생체재료를 적용시키는 기술은 상당히 빈약함을 알 수 있다.

5-2. 적용부위에 따른 기술코드별 출원동향

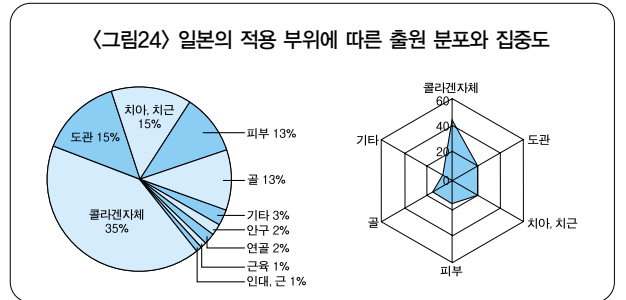
가. 기술 집중도

〈그림22〉 적용 부위에 따른 전체 출원 분포와 집중도



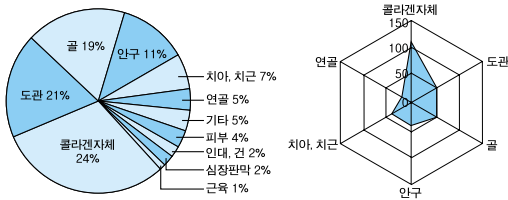
본 보고서에서는 콜라겐 생체재료가 신체 내 어느 부위에 적용되느냐에 따라 기술코드를 선정하여 신체 내 특정 부위 적용 여부에 특징이 경우를 ‘콜라겐 자체’로, 각 신체 부위를 골, 도관, 안구, 치아/치근, 연골, 피부, 인대/건, 심장

〈그림24〉 일본의 적용 부위에 따른 출원 분포와 집중도



일본의 경우에는 콜라겐 자체의 경우가 35%로 한국과 미국에 비해 높은 비율을 차지하고 있으며, 다음으로 도관과 치아/치근이 각각 15%, 피부와 골이 각각 13% 등의 분포를 나타내었다. 콜라겐 자체의 경우에 한국과 미국에 비해 상대적으로 높은 기술집중도를 보이고 있는데, 전술한 IPC 기술 분류에 따른 동향과 같은 맥락에서 볼 수도 있을 것이다. 즉, 콜라겐을 이용한 생체재료를 신체 내 특정 부위에 적용하는 기술보다는 생체재료 자체 특성에 초점을 맞춘 기술들이 개발, 출원되고 있다고 볼 수 있다.

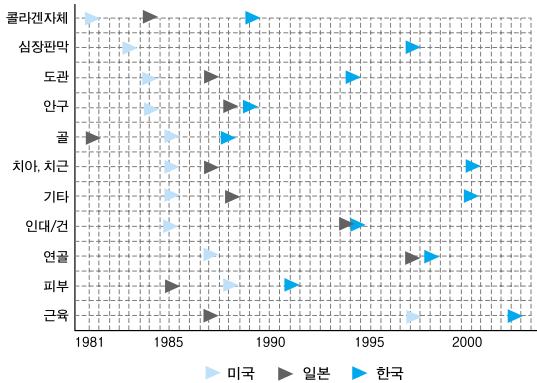
〈그림25〉 미국의 적용 부위에 따른 출원 분포와 집중도



미국의 경우에는 콜라겐 자체의 경우가 24%, 다음으로 도관 21%, 골 19%, 안구 11%, 치아/치근 7%, 연골과 기타 부위가 각각 5% 등의 순서로 분포를 나타내었다. 불특정, 도관, 골에 높은 기술집중도를 보이고 있으며, 현재 가장 상업화 되어 있는 분야인 피부에 대한 적용 기술의 출원은 오히려 상대적으로 미약함을 볼 수 있다.

나. 연도별 발전 추이

〈그림26〉 주요 3국의 기술별 진입 추이



기술 코드에 따른 연도별 진입 추이를 살펴보면, 1981년 미국과 일본이 각각 콜라겐 자체에 관한 기술과 골 부위에 적용한 기술로 처음 출원하기 시작하였고, 한국은 1988년에서야 골 부위에 적용하는 기술로 출원하기 시작하였다.

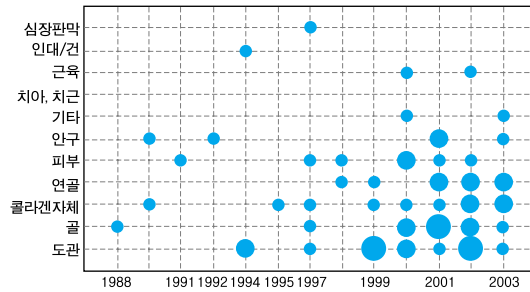
이렇듯 이 기술에 대한 출원 시작 시점으로 유추한 기술 진입 시기가 달랐기 때문에, 현재에도 한국과학기술정보연구원 기술동향분석보고서(2004)의 결과에 따르면 생체 재료를 이용한 조직공학 기술 전반에 있어서 미국의 수준이 가장 높으며, 일본과 한국은 아직 초기 연구단계임을 볼 수 있다. 일본도 세포배양기술과 조직공학기술에 있어서는

어느 선진국에 뒤지지 않는 기술의 우위를 확보하고 있다고 하지만 관련 제품의 개발이나 시장은 한국과 비슷한 실정으로 조직공학을 활용하는 치료방법은 보편화되어 있지 않다. 따라서 기술 개발 후 제품화하기 전 과정에서 이루어지는 특허 출원에 있어서는 미국에 비해 그 양에 있어 상당히 뒤쳐지게 되는 것이다.

〈 표3 〉 국가별 주요 기술개발동향 (한국과학기술정보연구원 기술동향분석보고서, 2004)

국가명	중점추진분야	주요 기술개발동향	수준비교 (최고기수 보유국 100기준)
미국	조직/장기 전분야 중점 추진	인공피부 2개사 제품화 완료 방광요관 역류 치료제품 /인공간 보조장치 임상시험 중	100
유럽	조직/장기 전분야	초기연구 단계	40
일본	인공간, 연골, 식도,	초기연구 단계	30
한국	점막/피부, 오도 등 우선지원	초기연구 단계	30

〈그림27〉 한국의 적용 부위에 따른 연도별 발전 추이



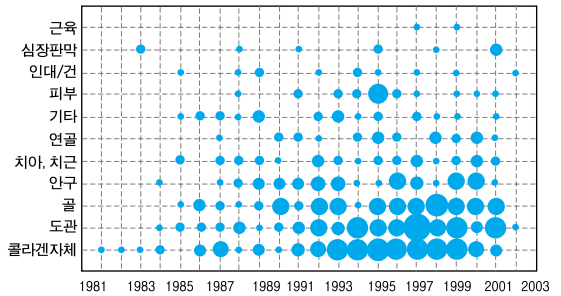
한국의 경우에는 1994년을 기점으로 해서 도관 부위에 콜라겐을 이용한 생체재료를 적용하는 기술이 출원되기 시작하였다. 그 후 1997년부터는 심장판막, 연골, 근육 등 다양한 신체 부위에 적용하는 기술들이 잇따라 출원되기 시작하였으며, 2000년대에 들어서면서는 그 비율이 높아짐을 볼 수 있다. 하지만 아직 한국에서는 근육, 심장판막, 인대/건, 치아/치근 등의 부위에 콜라겐을 이용한 생체재료를 적용시키는 기술은 상당히 빈약함을 출원량을 통해 추측할 수 있다. 하지만 최근 국내에서도 현재 표 4.에서 보듯이 한국과학기술연구원, 한국화학연구소와 각 의과대학에서 다양한 각 신체 내 부위에 대한 적용을 연구 중에 있다.

〈표4〉 국내 조직공학 연구 동향 (한국과학기술정보연구원 기술동향 분석보고서, 2004)

기관명	현 연구활동 내용
한국과학기술연구원	인공요도, 인공간 Bone Morphogenic Protein DDS
한국화학연구소	인공골/연골 개발
서울의대	인공간, 인공피부, 인공점막 개발
연세의대/치대	인공골, 인공식도, 구강점막 개발
경북의대	인공간
원자력연구소	인공피부
광주과학기술원/삼성의료원	인공체장
한국과학기술원/중앙대	인공간
서울치대/이화여대	GTR
카톨릭의대	골/연골, 신경계
아주의대	연골세포 대량배양

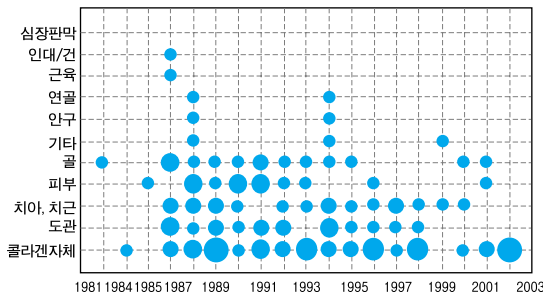
화 사회에 맞추어 피부나 치아/치근에 대해 적절한 생체재료를 적용하는 기술들이 기업과 대학에서 활발히 연구, 개발되고 있다.

〈그림29〉 미국의 적용 부위에 따른 연도별 발전 추이



미국의 경우에는 1980년대 중반부터 인공, 도관, 골, 치아/치근 등 다양한 부위에 대한 적용 기술들이 출원되기 시작하여 1990년대에는 상당한 발전을 이루었음을 볼 수 있다. 하지만 일본과 마찬가지로 1990년대 후반부터는 골, 도관 등의 부위에 대한 적용 기술에 대한 출원은 약간의 감소 추세를 보이고 있다.

〈그림28〉 일본의 적용 부위에 따른 연도별 발전 추이



일본의 경우에는 1980년대 중반 이후에는 도관, 치아/치근, 피부, 근육, 인대/건, 인공 등 거의 모든 신체 내 부위에 대한 적용 기술이 출원되기 시작했지만 발전양상은 미미함을 볼 수 있다. 1990년대 중반에 들어서면서는 오히려 감소하고 있고, 그 생체재료 자체 특성에 초점을 맞춘 콜라겐 자체에 대한 기술들이 2000년대까지 꾸준한 출원 양상을 보이고 있다. 또한 심장판막 부위에 콜라겐을 이용한 생체재료를 적용시키는 기술은 거의 전무한 실정임을 출원양을 통해 추측할 수 있다.

특히 일본은 고령화 사회로 빠르게 진전되고 있어 노환으로 인한 당뇨병 궤양 및 욕창 환자수와 치과 질환 환자수가 매년 증가하고 있다. 따라서 인공피부와 인공치아 및 인공치근 등을 이용한 시술에 대한 수요도 계속적으로 증가하여 앞으로 약 200억 엔 정도의 시장규모가 될 것이라고 기대하고 있다. 일본도 미국과 같이 1990년대 중반 이후부터 생체공학 전반에 큰 기대를 갖고 국가적 핵심연구사업으로 책정하고 그 지원을 계속하고 있으며, 이러한 고령

IV. 결론

조직공학에 기초를 둔 의료제품의 개발은 일반적인 기준의 의약품 개발에 비해서는 비용이 상대적으로 적게 소요되고, 주로 인체 유래물질을 이용하기 때문에 임상 성공률이 높을 것으로 추정되었다. 따라서 몇 년 전까지도 조직공학을 위한 생체재료 제품의 수요가 점차 늘어날 것으로 생각해 많은 투자와 연구가 추진되었고 지금까지의 많은 기술 동향 분석이나 시장 전망을 보면 희망적인 보고서가 대부분이었지만, 최근 외국의 기대했던 벤처회사들이 파산하면서 연구진들의 관심도 이 분야를 떠나고 있는 실정이다.

이러한 시점에서 본 보고서에서는 연구개발 성과나 제품 개발 현황을 반영할 수 있는 특허 동향을 통하여, 이 분야의 기술, 특히 콜라겐을 이용한 생체재료의 현 위치와 앞으로 나아갈 방향에 대해 살펴보고자 하였다.

본 보고서의 분석 결과를 종합해 보면, 1980년대부터 이 분야 기술에 대해 출원하기 시작한 미국과 일본은 2000년대에 들어서면서는 출원양에 있어 감소 추세를 보이고 있는 반면, 1990년대 후반부터 뒤늦게 출원하기 시작한 한국

은 현재 증가 추세에 있다. 미국과 일본은 일찍이 그 필요성을 인지하고 이 분야 기술에 투자해 왔지만 그 기술개발에 소요되는 투자비나 인력이 비해 경제성이 떨어진다는 사실에 직면하여 지속적인 연구개발과 제품화에는 주춤하고 있는 상황이다. 따라서 미국과 일본의 경우에 비추어 볼 때, 한국의 경우도 2010년대에는 이 분야 기술에 대한 출원량이 감소 추세로 전환될 것으로 예상해 볼 수 있다. 하지만 이 분야의 기술은 수요가 증가하고 적용범위가 다양화됨에 따라서 산업적으로 고부가가치인 상품을 생산할 수 있는 기술이기 때문에 앞으로의 전망과 가능성은 밝다고 할 수 있다.

현재에도 세계적으로 미국, 유럽연합, 일본 등이 제품개발을 활발하게 추진하고 있다. 약 200여개 이상의 기업이 인공장기 개발을 시도하며, 내분비계 관련 장기 혹은 정형, 성형의 이용을 생각하고 있어 표5.에서 보듯이 2010년도에는 상당한 시장규모가 형성될 것으로 기대되고 있다. 국내에서도 20여개가 넘는 벤처회사가 인공연골, 인공피부를 개발하여 관계 부처에 허가를 신청하거나 임상실험을 추진 중이다.

〈 표5 〉 조직공학 관련 제품의 세계시장 (한국과학기술정보연구원 기술동향분석보고서, 2004)

(단위 : 달러)

시장규모	2001	2005	2008~2010
조직공학제품(세계)	150	800억	-
인공장기(세계)	50억	-	500억
인공피부(세계)	5억	20	-
인공피부(미국)	-	10억	20억
인공피부(일본)	5천만	1억	-

또한 미국과 일본의 경우에는 1980년대부터 이미 출원이 많이 되어 왔던 도관, 골 등의 부위에 대한 적용기술의 출원량은 최근 감소 추세를 보이고 있지만, 콜라겐을 이용한 생체재료의 신체 내 적용 부위가 다양해지면서 본 보고서에서 기타로 명명한 코, 안면, 유방 등의 성형을 위한 부위에 있어서는 앞으로 증가 추세를 보일 것으로 예상된다. 최근 발표되는 논문에서도 Bisson M과 Grobbelaar A(2004) 등이 미용을 위한 성형외과적 수술, 예를 들어 입술을 더 도톰하게 하는 등의 미적 아름다움을 증가시키려는 시도로써 사용되는 콜라겐 생체재료를 소개하고 있다. 따라서 콜라겐을 이용한 생체재료를 성형외과용으로 사용하는 경우는 점차 증가할 것이며, 이 분야의 상업화와 그에

다른 특허 출원 증가에도 영향을 미칠 것으로 보인다.

이러한 적용부위의 다양화와 함께 콜라겐 재료 자체에 있어서도 다양화가 이루어질 것으로 기대된다. Hotta T(2004) 등은 피부 결손시 사용되는 다음 세대의 충전재로서 지금까지 이용되었던 bovine collagen에서 발전하여 human collagen을 포함한 다양한 물질이 이용될 것으로 전망하고 있다.

한국의 경우는 아직 이 분야의 특허 출원에 있어서는 상당히 미미한 수준이지만 최근 한 농생대 교수가 호주 시드니에서 열린 세계 생체재료학회에서 콜라겐과 키토산 등 동물, 식물 소재를 이용한 인공장기 개발 기술에 대한 성과를 인정받아 '생체재료 과학기술 우수 연구상'을 받기도 하는 등 앞으로는 다양한 조직공학 기술들이 개발, 도입되어 발전 양상을 보일 것으로 기대된다.

조직공학의 선구자인 J. Vacanti는 "세포가 왜 또는 어떻게 조직으로 기관화 또는 장기화 되는지 정확하게 알 필요가 없다. 우리는 다만 그렇게 된다는 것만 알면 된다."라는 주장을 하며, 또한 "수백만 명의 생명이 위기에 처해 있는 오늘의 형편에서 조직공학의 원리를 완전히 이해할 때까지 손을 놓고 기다릴 수는 없다."고 말하고 있다. 이것은 바로 우리가 당면한 조직공학의 필요성, 더 나아가서는 상업화의 필요성을 말한다고도 볼 수 있다. 콜라겐 등의 생체재료를 이용한 인공장기의 생산은 현재 사회적으로 문제가 대두되는 뇌사자에 의한 장기 기증의 부족과 인간 및 동물복제에 의한 장기 공급의 윤리적인 문제를 해결할 수 있는 유일한 대안임은 틀림없다. 따라서 지속적인 연구개발과 투자, 상업화가 필요한 분야이며, 이러한 노력과 새로운 시도를 통해 특허 출원 동향에 있어서도 새로운 국면을 맞이할 수 있을 것이라 기대된다. ☺

[참고자료]

- <http://www.forx.org/>
- http://www.kisti.re.kr/kisti/techtrend/techtrend_index.jsp
- <http://chiral.kisti.re.kr/team/biomaterials/3.pdf>
- <http://chiral.kisti.re.kr/team/biomaterials/2.pdf>
- http://max-life.co.kr/company/collagen_health.html
- <http://jjang.richis.org/educa/health5/a008.pdf>
- Bisson M, Grobbelaar A, Angle Orthod, 74(2) : 162~166 (2004)
- Hotta T, Plast Surg Nurs, 24(1) : 14~19 (2004)