

도약연구사업(구 창의도약) 최종보고서

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		
⑤ 과 제 명	국 문	나노기술 이용 신제형 개발 실용화 연구단		
	영 문	Center for Nanotechnology-based New Drug Dosage Form		
⑥ 주관연구기관	충남대학교 산학협력단			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	황성주	직급(직위)	교수
	소속부서	충남대학교 약학대학		전 공 제약학

□ 연구의 개요 및 필요성

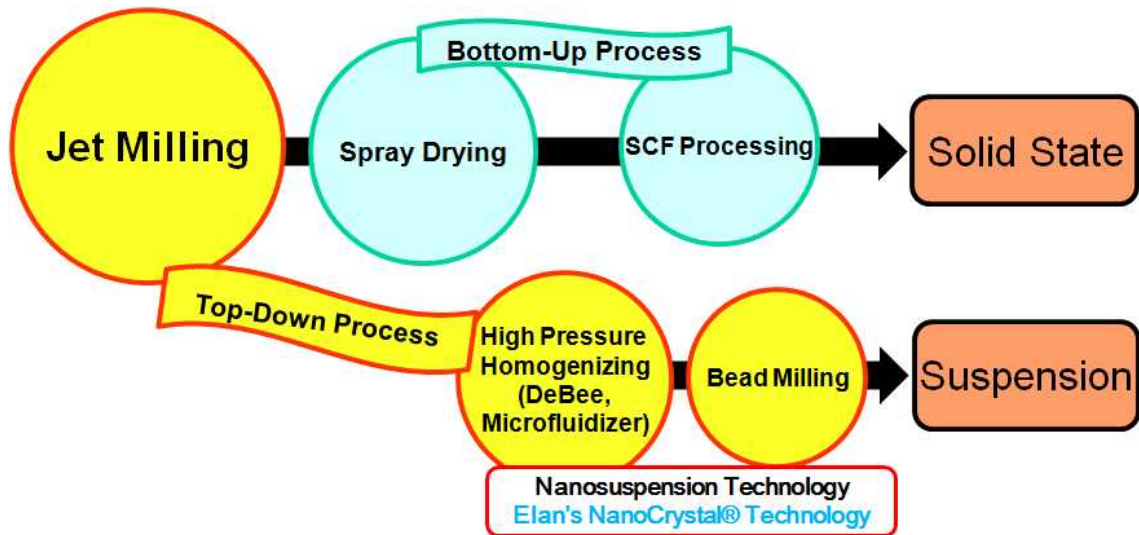
오늘날 전 세계 제약 시장은 인구의 노령화, 삶의 질 향상으로 인한 수요증가로 현재시장의 두 배 이상을 성장하여 2020년까지 1조 3천억 달러 규모로 성장할 것으로 예상된다. 또한 오늘날의 제약 산업은 '황금알을 낳는 거위'같은 추상적 개념이 아닌 급변하는 사회에서의 생존경쟁을 위해 국가적으로 육성해야 할 필수적인 산업으로 그 중요성이 인식되고 있다.

이러한 중요성에도 불구하고, 제네릭 의약품 위주의 국내 제약 산업은 FTA체결로 인한 특허권 강화 및 관세 철폐 등의 영향으로 인해 점점 더 어려운 상황에 직면하고 있다. 특허와 품목허가의 연계로 인하여 향후 5년간 특허기간이 만료되는 의약품 중 약 40%정도의 품목에서 특허 분쟁이 예상되며 이에 따라 제네릭(generic) 의약품 출시 지연이 불가피하게 되어 제약업체들의 향후 5년간 연 370~790억 원의 기대 매출손실이 예상된다. 더불어 국내 제약사들에서 개량신약(IMD) 및 제네릭 의약품이 출시되는 것이 지연됨으로서 국내 의약품 시장은 다국적 기업 의존도가 높아져 관세 철폐에 따른 의약품의 수출대비 수입이 향후 5년간 연간 144억 원 증가할 것으로 예상된다. 이러한 시장상황에 대처하기 위해 국내 제약사들은 특허의 만료가 임박한 다국적 제약회사들의 오리지널 의약품보다 업그레이드된 슈퍼제네릭(super-generic) 의약품 개발을 통해 수입 대체와 해외 시장 진출을 노리는 움직임이 활발히 나타나고 있다. 따라서 이러한 제약사들의 노력을 뒷받침하기 위해 의약품제조기술 분야의 연구 개발력과 기존의 의약품제조술과 차별화된 기술기반을 보유하는 등의 국제 경쟁력 향상이 시급히 요구되는 실정이며, 이에 슈퍼제네릭 의약품 개발에 이용될 수 있는 새로운 platform technology의 개발이 필요한 시점이다.

슈퍼제네릭 의약품 개발 전략 중 대표적인 것으로 용해도와 같은 약물의 물성을 개선하는 방법이 각광받고 있다. 현재 전체의약품의 약 32% 정도가 난용성 의약품이며, 최근에 개발된 신약 후보물질 중에서도 난용성 약물이 40% 이상으로 큰 비중을 차지하고 있다. 이러한 난용성 약물의 용해도는 입자도가 미세할수록 용해도가 증가하고, 결정다형에 따라 용해도에 차이가 큰 경우가 많이 있으며, 용해도가 큰 결정형 물질이나 무정형 물질은 일반적으로 meta-stable한 상태에 있으므로 안정성을 확보하는 기술도 중요하다. 따라서 submicron 수준의 나노입자로 용해도가 큰 결정형을 선택적으로 제조하여 안정화시키는 기술이 가장 이상적이고 중요한 기술이라 할 수 있다.

이러한 의약품 미세입자 제조기술은 의약분야에서 선택성 신의약, 인체적합 약물전달체계의 확립에 사용되어 오고 있는 platform technology로서, 미세입자를 제조하여 입자의 표면적을 극대화함으로써 약물의 겉보기 용해도와 용출 속도를 증가시킬 수 있고, 이에 따라 위장관내에서의 용출이 흡수 속도결정단계인 약물의 경우 현저한 생체 이용률 증가를 꾀할 수 있다. 또한 미세화된 나노입자 약물을 제제화함으로써 약물의 흡수 속도가 증가되어 빠른 약효와 낮은 부작용 발현 빈도를 가지는 다양한 제제 개발이 가능하게 된다.

의약품 미세 입자 제조 기술은 i) 약물을 용매에 녹여 분자수준으로 분산되어 있는 용액을 만든 다음, 이를 다시 석출시키는 방법인 Bottom-up 공정과 ii) 큰 입자를 작은 입자로 분쇄하는 Top-down 공정으로 분류되며, 최종 산물의 물리적인 형태에 따라 i) 고체상태(solid state)의 분말 제조 공정과 ii) 현탁액(suspension) 제조 공정으로 나눌 수 있다.(아래 그림)



본 연구실에서는 수퍼제네릭 의약품의 개발에 이용될 수 있는 약제학적 기술에 대한 연구를 종합적으로 진행하였다. 다시 말해, solid dispersion, self micro-emulsifying drug delivery system 등의 다양한 약제학적 가용화 기술에 대한 연구와 top-down 방식에 기초한 bead milling, high pressure homogenizing 등의 nanosuspension technology 연구 및 bottom-up 방식의 의약품 미세입자 제조 기술로서 초임계 유체 기술과 약제학적 가용화 기술을 융합한 나노입자 제조 연구를 수행하여 개선된 생체이용률을 보이는 다양한 난용성 약물들의 나노입자 제조에 성공하였다.

이미 알려진 바와 같이 top-down 방식에 기초한 의약품 미세입자 제조 기술은 의약품의 물리적 분쇄에 의해 발생하는 열에 의해 의약품 안정성이 감소할 수 있으며, 또한 제조된 미세입자 현탁액을 이용하여 고형제제를 제조하기 위해서는 분산매의 제거 과정이 필수적이라는 단점이 있다. 따라서 본 제제공학 연구실에서는 mild process condition에서 고체상태의 의약품 미세 입자를 제조할 수 있는 초임계 유체 입자 제조공정 연구를 집중적으로 수행하였다. 초임계 유체 그중에서도 초임계 이산화탄소는 열에 불안정한 약물의 가공에 적용하기 적합하며, 무독성, 불연성 기체로 경제적이며 회수가 용이하다는 특징이 있다. 그중에서도 초임계 이산화탄소를 역용매로 이용하여 의약품 미세입자를 제조하는 기술인 초임계 역용매법(supercritical anti-solvent, SAS) 기술을 이용하여 lab scale에서 다양한 난용성 약물의 나노입자 혹은 나노입자 조성물의 제조에 성공하였다. 그러나 지금까지 진행된 실험실적 연구 data들은 대량 생산에 적용하기에는 부족하며, scale up 연구를 진행하면서 발생한 나노입자 회수의 문제와 보다 대량의 scale에서 사용할 수 있는 반응기의 설계 문제 등이 아직 남아 있다. 또한 의약품의 특성상 SAS 기술이 생산에 이용되기 위해서는 GMP 규정에 적합한 생산설비를 설계하여야 하는 과제가 남아있다. SAS 기술과는 달리 초임계 이산화탄소를 용매로 사용하여 입자를 제조하는 기술인 초임계 용액 급속팽창법(rapid expansion of supercritical solutions, RESS)는 초임계 이산화탄소의 용해성이 제한되어 RESS로 가공될 수 있는 대상 약물의 수와 약물의 안정화, 용출속도 개선 그리고 입자의 응집을 방지하기 위해 첨가되는 부형제의 사용이 제한적이며 약물 입자의 생성에 중요한 영향을 미치는 supercritical solution의 expansion rate의 조절이 어렵고, 상압으로 팽창된 supercritical solution으로부터 생성된 나노입자의 응집 방지와 포집이 어렵다는 단점이 있다.

결론적으로 초임계 유체를 이용한 의약품의 미세입자 제조기술에 대한 연구로 lab scale의 SAS/RESS 공정을 통해 다양한 난용성 약물의 가용화에 성공적으로 적용되긴 했지만, 지금까지의 전통적인 의약품의 생산에 이용되지 않던 새로운 제조 기술이기 때문에 초기 설비투자과 관련한 높은 risk로 (주)유유, 보람제약(주) 등의 제약사를 제외하고 대다수의 제약업체들이 적극적으로 초임계 유체 의약품 미세입자 제조기술의 상용화에 적극적으로 뛰어들지 못하고 있다. 따라서 기존의 의약품 생산 공정에 이용되어 오던 분무건조, 유동층과립제조 등에 초임계 유체를 도입하여 실용화 가능성이 높은 새로운 초임계 공정의 개발 필요성이 요구되었다.

초임계 유체는 의약품 미세 입자 제조에 있어서 약물 입자의 크기 조절이 용이하며 열 및 분쇄에 의한 안정

성이 낮은 약물의 미세입자 제조에 매우 유용하지만, SAS 및 RESS의 원리에 기초한 기존의 공정들은 제약 산업에서 이용되기 위해서는 GMP 규정에 적합한 공정을 설계하기 위한 scale-up 연구가 수행되어야 하며 또한 초기설비투자 및 관련된 경제적인 문제점도 있다. 따라서 이러한 문제점을 극복하고 실용화하기 위해서 의약품의 미세화에 유리한 초입계 유체공정기술을 spray drying 및 fluid bed drying 등과 같은 기존의 의약품 제조 공정에 도입시킨 새로운 platform technology의 개발이 필요하였다.

본 연구과제는 의약품 미세입자 제조에 이용될 수 있는 새로운 platform technology로서 기존의 의약품 제조 공정에 초입계 유체를 도입한 신 공정 개발 및 이의 상용화를 목적으로 제시하였으며, 이를 위한 세부과정으로, 난용성 약물을 함유하는 고체상태의 나노입자 제조 연구, dry-liposome의 one-step 제조 연구, 생체적합성 생분해성 microsphere 또는 microcapsule 제조 연구를 진행하였다. 또한 초입계 유체를 이용한 신 공정의 개발 외에 기존 초입계 유체 공정인 SAS공정의 scale up 연구를 통해 생산 공정의 적용가능성을 평가하는 연구를 진행하였다.

□ 연구성과의 활용 방안

본 연구과제를 통해 개발된 SASD 공정은 전체 약물의 30%이상의 큰 비중을 차지하고 있는 난용성 약물의 안정성 및 생체 이용률 개선에 매우 효과적인 공정이며 난용성 화학물질 이외에도 바이오 의약품에도 적용될 수 있는 적용범위가 매우 넓은 platform technology이다. 현재 SASD 기술에 관한 국내특허(10-0924236-0000, 균일한 입도분포를 가지는 초미세입자의 신규한 제조방법 및 장치)가 등록되었고, PCT출원(PCT/KR2010/001318)이 완료되었으며, 미국 및 EU의 개별국 특허 출원이 준비 중이다. 또한 관련 특허 2건이 출원 및 등록 되어 있는 상태이다. 현재 국내 제약회사 1곳과 기술이전 협상이 진행중이며, Sweden lulea university의 Sitaram Velaga교수와 EU에서의 통상실시권 계약 협상이 진행중이다. 기술이전 계약이 완료된 후에는 제약공장에 적용할 수 있는 대량생산 설비의 설계 및 GMP기준의 공정변수 변동에 따른 추가 연구가 진행될 예정이다.

초입계 유체 공정을 이용한 liposome 제조 공정은 그동안 대량생산에 적용이 어려웠던 liposome제조 공정을 개선하여 적용가능한 약물의 범위가 넓고, 다양한 공정조건의 사용이 가능한 기술로써, 현재 국내특허(10-2010-0016555, 신규한 리포솜 제조 방법 및 장치) 및 PCT(PCT/KR2011/001303)출원이 완료되었으며, 대량생산(50L 반응부)설비의 설계가 완료된 상태이다. 현재 국내 제약회사 1곳과 기술이전에 대한 협의가 진행 중이며, 기술이전 후, 대량생산 설비 제작 및 공정변수 영향, GMP기준에대한 추가연구가 필요한 실정이다.

□ 관련 해외과학기술정보

FTA체결로 인한 특허권 강화 및 관세 철폐 등의 영향으로 제네릭 의약품 위주인 국내 제약 기업의 매출액 감소가 예상되는 가운데 이에 따른 지식재산권 강화는 혁신 신약, 개량신약, 바이오제네릭 등 특허 보유를 위한 연구개발 활성화를 필요로 한다. 이러한 추세에 따라 의약품 시장에서 유리한 고지를 선점하기 위한 전략으로 나노 의약품의 개발이 전세계적으로 활발히 이루어지고 있다.

바이오 의약품과 관련하여 환자의 순응도를 높이기 위한 복용횟수의 감소와 궁극적인 비주사형 제제개발을 위한 제조합 용합형, 고분자 결합형, 주사형 및 비주사형 약물전달시스템의 연구 개발이 매우 활발히 이루어지고 있는 가운데 최근 높은 제품개발성공 사례를 가지고 있는 생분해성 고분자 기반 서방출 주사제의 개발 연구와 비주사형으로써 바이오의약품 함유 입자를 폐 또는 비강으로의 약물전달에 대한 기술이 바이오의약품

개발이 큰 이슈가 되고 있으며 기초연구에서부터 제품 개발까지 활발히 이루어지고 있다. 이에 관련 다수의 해외 기업 및 관련 연구기관들이 개발 기술들을 지식재산권화 하고 상품화 연구를 진행하고 있다

해외기업의 바이오의약품 제제 개발 현황 (출처 : 1. 바이오제품 시장 및 바이오기술개발 동향, 지식경제부 (2010), 2. CHI Advances Reports, (2007) 및 3. 다수 문헌 조합)

기술명	개발단계	개발내용	개발주체
생분해성 고분자 기반 Sustained release	상용화	Lupron Depot	Takeda/Abbott
		Nutropin Depot (ProLease)	
	FDA승인 신청	Exenatide LAR BYDUREON (Medisorb)	Alkermes
	기술검토	Biosphere (G-CSF, IFNs)	Skyepharma
	상용화	Zoladex	AstraZeneca
	상용화	Sandostatin LAR	Novartis
	상용화	Trelstar Depot	Watson Pharma
		Trelstar LA	
	임상 1상	HIV-1 MN branched peptide vaccine	United Biomedical
		Immunoadjuvants AFTV	
		hGH dextran microsphere	Octolus
		Biodegradable microsphere system	Ethypharm
Pulmonary Delivery	상용화 후 철회	Exubera	Nektar
	FDA승인 신청	Afresa (Technosphere)	MannKind
	Pilot, 개발 중단	AERx iDMS	Aradigm
		AIR technology	Alkermes
융합 단백질	상용화	FC융합 단백질	Amgen, Genetech, Syntonix, Merk, BMS
	상용화	Albumin 융합단백질	Human Genome Science
	기술검토	펩타이드 motif 융합단백질	
	기술검토	단백질-단백질형 이중 융합 단백질	Beth Israel Deaconess Medical Center
	상용화	Toxin 융합단백질	Seragen, Ligand
페길레이션 (Pegylation)	상용화	PegIntron	Enzon
		Pegasys	Nektar
		Neulasta	Nektar
	Pilot	Mircera	Nektar

폐전달을 위한 바이오 의약품 고체상 미세입자 제조 기반 기술 현황 (출처 : 1. 바이오제품 시장 및 바이오기술개발 동향, 지식경제부 (2010), 2. CHI Advances Reports, (2007) 및 3. 다수 문헌 조합)

투여경로	적용기술	연구회사	기술명
Pulmonary Delivery	Dry Powder Inhaler	Alkermes	AIR technology
		MannKind	Technosphere
		Nektar Therapeutics	PulmoSol
			PulmoSphere
			SEDS particles
		Aradigm	AERx
		Elan	Nanparticles
		Vectura	PowderHale
		Quadrant	SoliDose
	Epic/Baxter	Promaxx	
	Polymer Microsphere	Baxter BioPharma Solutions	
	Nasal Delivery	Nastech Pharmaceutical	Tight Junction Modulator
		Bentley Pharmaceuticals	Mucosal Absorption Enhancers
Javelin Pharmaceuticals		Chisys TM Rylomine TM	

- 이러한 바이오의약품 개발 연구들을 통한 바이오의약품 입자 제조를 위한 기반 기술들이 이미 선진제약사나 연구기관들에서 확립되어 있다.
- 단백질, 펩타이드 및 siRNA 등의 바이오 의약품은 단백질 분해효소 (proteinase), 펩타이드 분해효소 (peptidase), 핵산 분해 효소 (nuclease) 등에 의해 몸 안에서 쉽게 분해되거나 또는 신장을 통해 빠르게 배출되기 때문에 수 분에서 수 시간 정도로 체내 반감기가 짧은 근본적인 문제점을 가지고 있다. 이러한 바이오의약품을 이용하여 지속적으로 치료 효과를 얻기 위해서는 매일 혹은 적어도 일주일에 3회 이상 주사를 맞아야 하는 문제점을 지니고 있다.
- 위의 문제점들을 개선하기 위한 연구들은 대부분 생산 스케일업을 고려하지 않은 랩스케일에서만 연구에 국한되어 있고 이에 대한 결과를 대량생산을 위한 공정에 도입하였을 경우 발생할 문제점들과 실패 가능성은 크게 고려하지 않고 연구하는 현실이다.
- 이러한 요구에 따라 일부 제품화에 성공한 사례들이 있으나 생분해성 고분자를 사용하는 경우 주입즉시 다량 방출되거나 약물의 불안정화와 제조공정의 복잡함(단일공정이 아닌 다단계의 복합공정)과 많은 시간의 소모가 큰 단점으로 지적되고 있고 이외의 바이오의약품의 고형화된 미세입자 제조 기술들도 공정중 안정성의 영향과 대량생산 설비의 구축에 있어서 어려움을 겪고 있으므로 현재 이 시장에서의 경쟁력을 갖추기 위한 기존 공정의 단점을 개선한 바이오의약품 대량생산 기반 기술 개발이 필요하다.
- 융합단백질기술의 경우 면역글로불린 Fc단편과 같은 융합 부위의 기능에 의한 세포독성 문제가 있으며 또한 Receptor-mediated clearance에 의해 반감기가 현저하게 증가하지는 않는다는 단점을 지니며 폐길레이션 제제의 경우 다량의 의약품 주사시 체내에서 PEG moiety의 제거가 늦어져 장기 적용시 부작용 문제 야기의

가능성과 분자량 증가에 따른 바이오의약품과의 낮은 반응성으로 인해 수율과 역가에 큰 문제점을 지니고 있다.

○ 바이오의약품 개발을 위한 플랫폼 기술 개발 관련 인프라 및 연구전문가는 선진국대비 50% 이하의 수준에 그치고 있는 현실이므로 이의 개선이 시급하다.