

BIO ECONOMY REPORT

November 2019. Issue 19

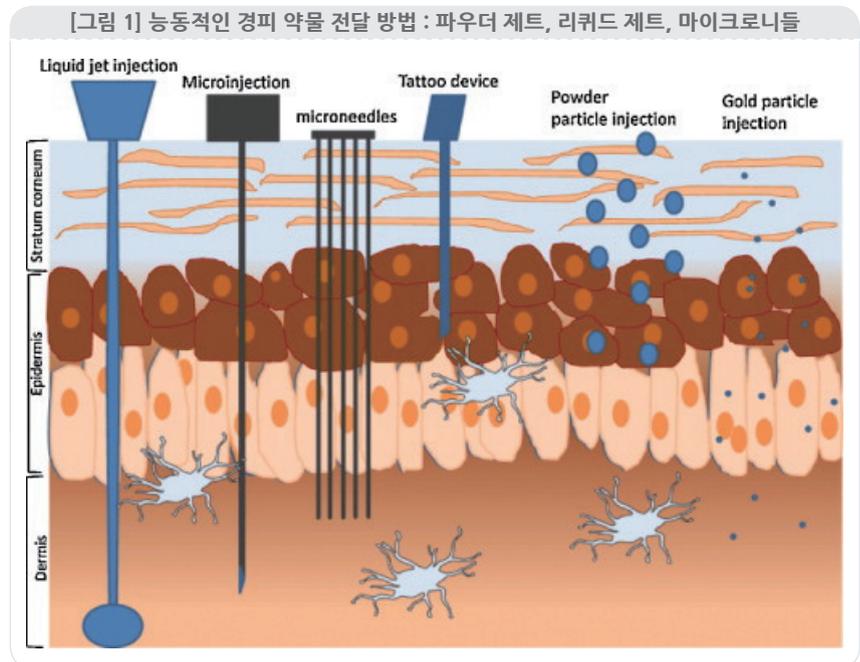
마이크로니들 산업 동향

박정환 가천대학교 교수
김지현 책임연구원

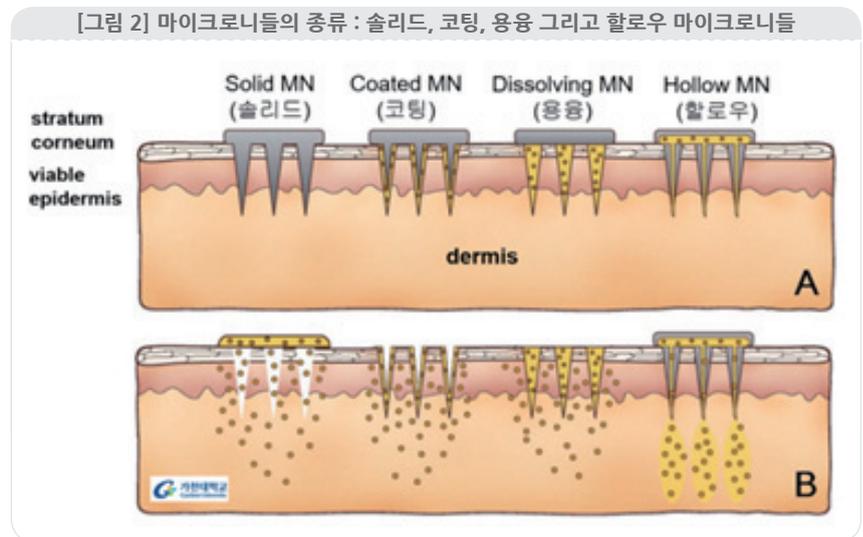
1. 마이크로니들의 소개

마이크로니들은 피부 장벽층인 각질층을 통과하여 피내로 유효 성분을 전달하는 시스템이다. 기존의 주사기의 효능과 패치의 편의성을 결합한 새로운 시스템으로 1997년에 조지아 공대에서 처음 소개된 이후 화장품, 의약, 백신의 다양한 분야에서 새로운 약물 전달 방법으로 개발되고 이용되고 있다.

마이크로니들 이외에 그림에서 보듯이 다양한 기술이 피부를 통하여 유효 성분을 전달하고자 하였다. 이들을 능동적 경피 약물 전달 시스템이라고 하는데 그림에서 보듯이 파우더 제트, 리퀴드 제트를 포함하여 물리적인 힘을 이용하여 전달하는 시스템이다. 그 중 마이크로니들 시스템은 기존 시스템에 비해 제작 단가가 저렴하고 대량 생산이 용이하다는 장점이 있다.



마이크로니들은 크게 네가지 종류로 구분된다. 그림에서 보듯이 네가지 종류의 마이크로니들은 솔리드 마이크로니들, 코팅 마이크로니들, 용융 마이크로니들 그리고 할로우 마이크로니들이다. 솔리드 마이크로니들은 기존에 피부과에서 사용되었던 기술로 마이크로니들을 피부 위에 롤링하고 형성된 구멍위에 유효 성분을 도포하는 방식으로 마이크로니들의 초기 형태이다. 하지만 피부내로 들어가는 약물의 양이 일정하지 않고 형성된 구멍이 빠른 피부 회복에 의해 닫혀서 피부내로 전달되는 전달량이 적어서 의료용으로 활용되기는 제한이 있었다. 코팅 마이크로니들과 용융 마이크로니들은 피내로 유효성분을 전달하기 위하여 개발되어 마이크로니들의 주요 제품으로 개발되고 있고 그 일부는 상업화 되었다. 코팅 마이크로니들은 니들 표면에 제형을 도포하여 피내로 찌른후 체액에 의해 용융되어 전달하는 방식이다. 용융 마이크로니들은 니들물질이 수용성 고분자로 만들고 그 내부에 유효성분을 내포하는 방식으로 피부에 찌르면 체액에 의해 용융되는 방식이다.



2. 마이크로니들 기업

마이크로니들의 경우 국내 10여개 회사와 해외에서는 수 개의 회사만이 대량 생산 기술을 보유하고 있다. 해외에서는 큰 규모의 제약 회사들이 대량 생산기술을 보유하고 있다. 대량 생산 기술을 보유한 기업들의 명단은 아래 표와 같다.

[표 1] 현재 마이크로니들 제품 생산이 가능한 기업 명단	
국내	해외
라파스, 엔도더마, 스몰랩, 더마젠, 퀴드메드슨, 주빅, S-Skin, EDYSIS	3M (미국), Corium (미국), LTS (독일), Zosano Pharm. (미국)

제품을 생산할 수 있는 국내 주요 마이크로니들 회사의 목록은 현재 2018년까지는 아래와 같다.

화장품 제품 위주로 개발 중이며 이미 수 종류의 제품이 시장에 출시되어 판매되고 있다. 붉은 색으로 표시한 기업들은 외부 학회 지원에 적극적인 기업이다. 3개 기업은 적극적인 학회 지원을 통해 기업 홍보를 진행하고 있다. 푸른색 두개의 기업은 조건적 지원을 통해 마이크로니들의 발전에 기여하고 있다.

[표 2] 국내 마이크로니들 주요 생산 업체

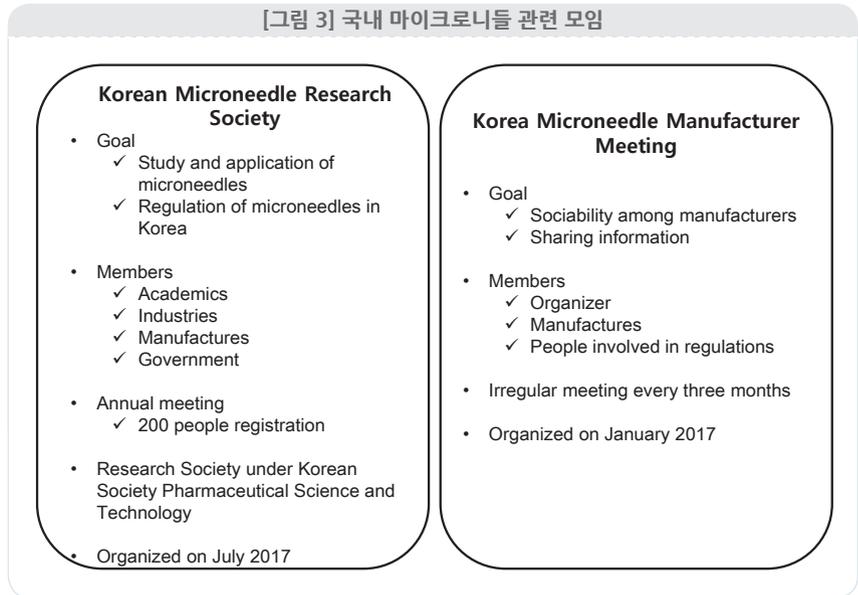
Manufacturer	Classification	Item
Raphas	Cosmetics	Anti-Wrinkle, anti-acne, anti-hyperpigmentation
	Pharmaceutics	Donepezil, Teriparatide
Endoderma	Cosmetics	Anti-Wrinkle
	Pharmaceutics	Vaccine
Quadmedicine	Cosmetics	Alleviation of hair loss and hair growth
	Pharmaceutics	Human vaccine, Animal vaccine
ELDISYS	Cosmetics	Anti-Wrinkle
	Pharmaceutics	N/A
SmallLab	Cosmetics	Anti-Wrinkle
	Pharmaceutics	N/A
S-Skin	Cosmetics	Anti-Wrinkle
	Pharmaceutics	N/A
JUVIC	Cosmetics	Anti-Wrinkle
	Pharmaceutics	N/A
Dermaject	Cosmetics	Anti-Wrinkle, anti-acne
	Pharmaceutics	N/A

* 붉은색은 학회를 적극적으로 지원하는 기업으로 마이크로니들의 발전에 기여하고 있음, 푸른색은 조건부로 지원하는 기업을 명시함

현재 국내 마이크로니들 모임은 두 가지가 있다. 아래 표에서 보듯이 1) 마이크로니들 제품을 생산하거나 판매하는 기업들의 모임과 2) 마이크로니들의 인허가와 관련하여 약제 학회 산하의 한국 마이크로니들 연구회가 있다.¹⁾ 특히 마이크로니들의 인허가 특허와 관련된 모임이 주요 목적이며 그 외에도 마이크로니들의 기술을 소개하는 발표를 학회에서 진행할 수 있도록 연계하고 있다. 두 모임 모두 2017년에 발족하여 마이크로니들의 성공적 발전을 위해 회원들의 적극적인 참여를 통해 운영되고 있다.

1) 두 모임 모두 가천대 박경환 교수 중심으로 모임을 가지고 있음

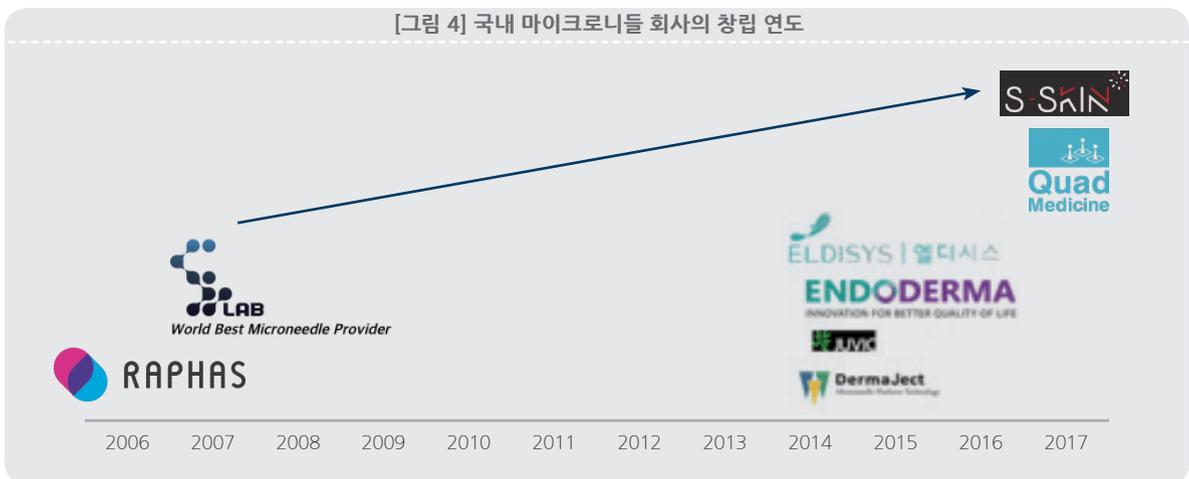
[그림 3] 국내 마이크로니들 관련 모임



* 마이크로니들 연구를 통해 가이드라인과 상업화를 지원하는 한국 마이크로니들 연구회와 한국 마이크로니들 제조 기업 모임.

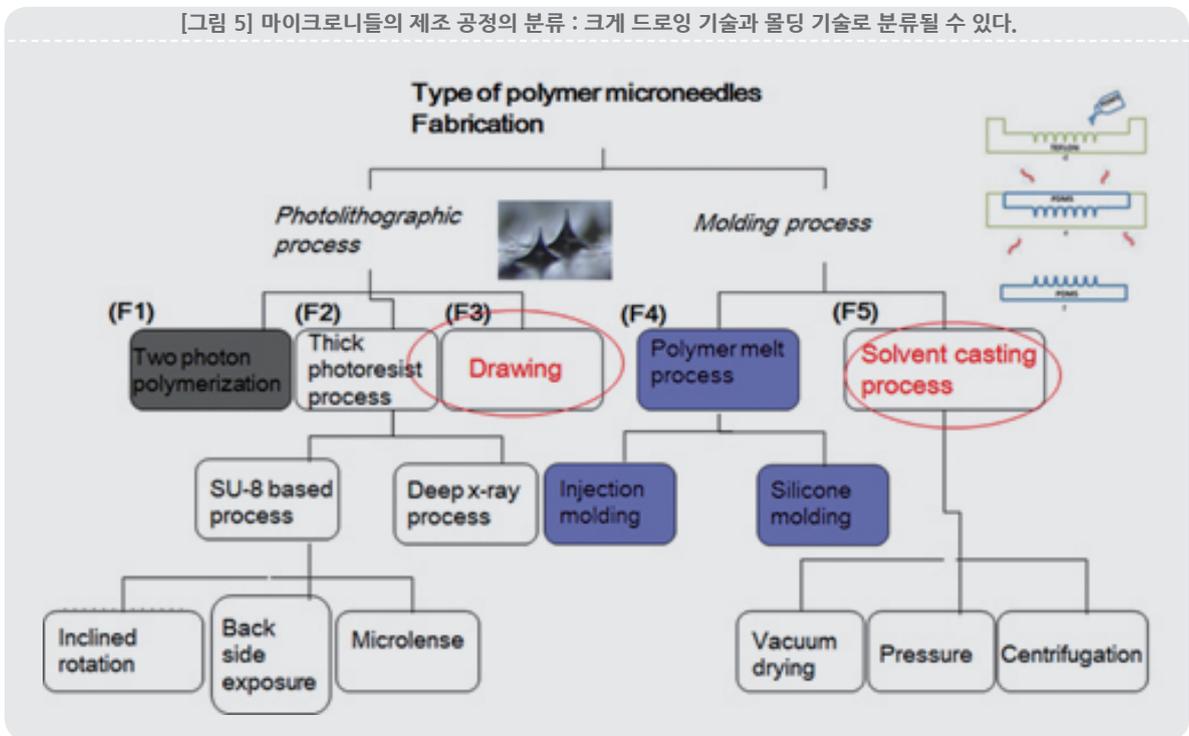
2007년 첫 마이크로니들 기업인 Raphas (라파스) 가 설립된 이후 마이크로니들 회사의 수는 증가하고 있으며 2015년 이후 급격히 증가하고 있다. 현재 마이크로니들 회사는 화장품의 주요 생산 품목으로 하고 있다. 국내 성형 시장이 타국가에 비해 저렴하고 기술이 용이하기 때문에 현재 미용 마이크로니들은 수출을 바탕으로 하고 있다. 자체 브랜드 보다는 OEM 혹은 ODM을 기반으로 제품을 생산하고 있으며 일본, 미국 이외에도 인도네시아나 러시아 등 다양한 국가에 미용 마이크로니들을 수출하고 있다.

[그림 4] 국내 마이크로니들 회사의 창립 연도



해외에 비해서 상대적으로 국내에서 많은 기업들이 마이크로니들 제품을 생산하는 주요 이유는 마이크로니들 제품이 마이크로공정을 기반으로 하고 있기 때문이다. 아래와 같이 드로잉 기술 혹은 몰딩 기술로 마이크로니들을 만들고 대량 생산을 한다. 드로잉 기술은 연세대 정형일 교수 실험실에서 개발한 기술로 라파스가 독점적 기술을 보유하고 있고 이를 이용해 월 수백만 개 이상의 미용 마이크로니들 패치를 제작하고 있다. 또한 몰딩 기술은 조지아텍에서 첫 기술이 소개된 이래 라파스를 제외한 다른 마이크로니들 제조 회사들의 기본 기술로 이용되고 있다. 두가지 기술 모두 정교한 미세 공정을 요구하는데 만족할 만한 제조 공정 기술을 보유한 국가가 한국이기 때문이다. 한국은 반도체 공정이 발달하였고 마이크로니들의 제작 단계중 앞부분에서 중요한 제작에서 요구되는 기술이기 때문이다. 특히 대량 생산 기술은 해외의 3M, Corium 그리고 Zosano Pharm.을 제외하고는 독보적인 기술을 가지고 있다.

[그림 5] 마이크로니들의 제조 공정의 분류 : 크게 드로잉 기술과 몰딩 기술로 분류될 수 있다.



3. 미용 마이크로니들의 개발 현황

화장품의 경우 마이크로니들은 주름개선, 여드름 개선 그리고 미백의 목적으로 개발되어 판매되고 있다. 한국에서는 화장품 전문 매장이나 인터넷 쇼핑몰에서 만날 수 있다. 2010년 초반에 주름용 마이크로니들이 제품으로 나온 이후에 2016년에는 여드름용 마이크로니들이 나왔고 2017년에는 미백용 마이크로니들 제품이 나왔다. 아래는 기업별 미용 마이크로니들의 현황을 보여주고 있다.

[그림 6] 마이크로니들의 미용 제품 : 주름 개선, 미백, 여드름



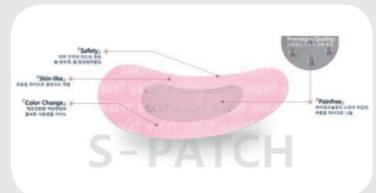
3 cosmetic Lines from Raphas. anti-wrinkle line, anti-acne line, anti-hyperpigmentation line



Anti-wrinkle line from Endoderma



Wellage®, anti-wrinkle line from SmallLab



S-PATCH, anti-wrinkle line from S-SKIN

라파스는 현재 마이크로니들 상업화에서 선두를 유지하고 있는 기업이다. 미용으로 다양한 마이크로니들 제품을 개발하고 있다. 현재 미국에 의료용 GMP를 포함하는 사옥을 마련하여 다양한 제품군을 출시하며 준비중에 있다. 현재까지 라파스의 관련 인증 현황은 아래와 같다.

[그림 7] 라파스의 기업 인증 현황

Head Office (Seoul)



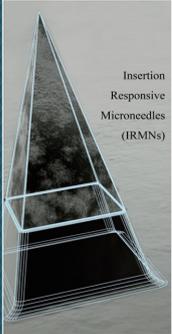
Certificates

Title	Issue
ISO 22716 (Cosmetic GMP)	SGS
Medical device GMP	KFDA
Pharmaceutical products manufacturing permit	KFDA
Certificate for functional cosmetics (wrinkle care)	KFDA
EU certificate of cosmetics notification	EU CPNP
CFDA certificate for cosmetic products	CFDA
ANVISA certificate for functional cosmetics (wrinkle care)	ANVIS A

쿼드메드슨은 분리형 마이크로니들을 처음 개발하고 생산시설을 갖춘 기업이다. 다른 마이크로니들과 다르게 부착을 필요로 하지 않고 찌르는 순간 바로 니들 팁부분이 분리되어 피내로 전달된다. 또한 털이 있어도 전달이 가능하여 탈모치료에 이용이 가능하다. 특히 털이 있는 경우 기존의 마이크로니들 시스템은 전달이 불가능하였지만 쿼드메드슨의 전달 시스템은 털의 유무와 상관없이 전달이 가능하여 다양한 응용이 가능하다.

[그림 8] 두피 적용이 가능한 쿼드메드슨의 미용 분리형 마이크로니들

Cosmeceutical for Hair Loss



Insertion Responsive Microneedles (IRMN)

Practical for hairy areas




- Accurate dose delivery
- Immediate visibility of tips within skin



S-Skin은 삼성전자에서 스핀 오프한 마이크로니들 회사이다. IT와 융합된 기술을 선보이고 있으며 특히 미용 기기와 관련하여 마이크로니들을 개발, 상업화 하고 있다. 특히 부착시 피부 체온에 의해 피부 패치의 색이 변하는 온도 감응성 패치 특허를 보유하고 있다.

[그림 9] S-Skin의 미용 마이크로니들 제품 개발 현황 : 온도 감응성 패치, IT 결합 마이크로니들

The slide features the S-Skin logo and text: "S-Skin Co., Ltd. is a Beauty start-up which has been spun-off from Samsung Electronics in April 2017. Our core competitive advantage is to become leaders in the beauty field with BT and IT technology. Color change of patch indicated the right attachment of patch."

Key features highlighted include:

- 001. Painless**: Factors without pain, deep into the skin! Low dose of technology integrated successfully will lighten your skin faster and improve pigmentation problem through gradually penetrating into the skin's dermal layer.
- 002. 31°C Indicator**: A Skin Micro-needle Patch changes color and makes gold perforated holes when the active ingredients penetrate into the skin at healthy skin temperature of 31°C.
- 003. Anti aging & Moisturizing**: Micro-needle promotes hyaluronic acid, Retinoids, Adenosine (Vitamin C), Niacinamide and so on into the skin for getting rejuvenated skin instantly.

스몰랩은 미용분야에서 약 10년간 마이크로니들 제품을 생산하고 있다. 피부 미백, 주름 그리고 여드름용 마이크로니들 제품을 생산하고 있으며 Wrinkle care roller type 제품을 대용 계약을 통하여 수출하고 있다.

[그림 10] 스몰랩의 미용 마이크로니들 현황 : 주름, 미백용 마이크로니들

The slide is titled "Dissolving Microneedle Patch & Roller - Delivery tools for bioactive molecules".

- A water soluble bioactive molecule, HA is widely used for skin moisturizing and revitalization.
- The microneedle which has a high content of HA dissolves into the skin gradually after it's applied onto the skin surface.

Product types shown at the bottom:

- Wrinkle Care Patch type
- Wrinkle Care Roller type
- Acne Care Patch type

엔도더마는 내추럴엔도텍에서 출자한 회사이다. 마이크로니들을 위한 화장품 GMP를 갖추고 있다. 마이크로니들 제품을 생산하여 기존의 내추럴엔도텍이 가지고 있는 영업망을 이용하여 활발하게 해외로 출시하고 있으며 특히 이슬람 국가에 제품을 출시하기 위해 마이크로니들의 할라 인증도 받았다.

[그림 11] 엔도더마의 미용 마이크로니들의 현황 : 오송에 준비된 화장품 GMP 마이크로니들 생산 시설과 마이크로니들 제품 (주름개선)



4. 의료용 마이크로니들의 개발 현황

4-1. Raphas의 도네페질 마이크로니들 개발

라파스는 보령제약과 같이 치매 치료제인 도네페질을 경피 전달하기 위해 의료용 마이크로니들을 개발 중에 있다. 또한 마곡동의 본사내에 의료용 GMP 시설을 갖추고 임상실험을 준비 중에 있다.

4-2. Quadmedicine (쿼드메드슨)의 백신 개발

쿼드메드슨은 백신 마이크로니들을 개발중인 회사이다. 동물용 백신 마이크로니들을 개발하여 반려견에게 H3N2 항원을 접종하여 성공적인 항체 형성 결과를 얻었다. 털이 있는 동물에 in-vivo로 투여를 하여 얻은 결과라 의미가 크다. 기존에는 패치 형태라서 털이 있으면 부착이 불가능하였다. 질병 관리 본부와의 비축 백신 마이크로니들 개발이 진행 중이며 다양한 백신 제품을 개발하기 위해 백신 기업과 공동으로 전임상을 진행 중에 있다.

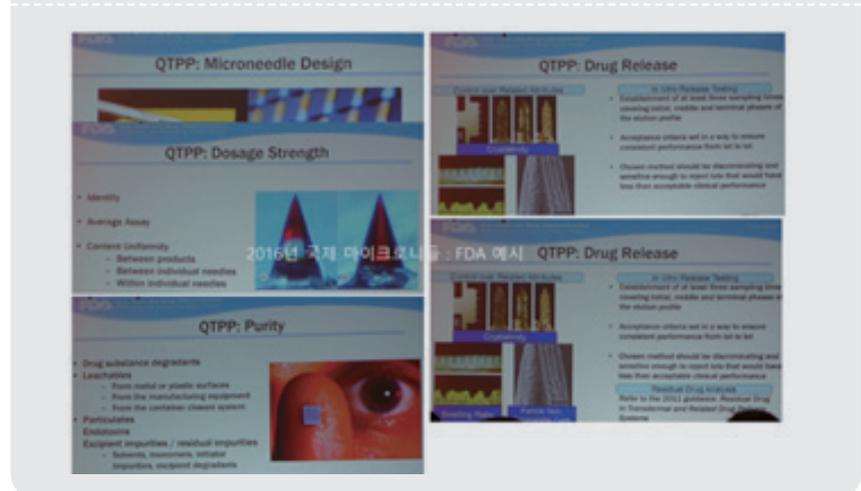
4-3. 가천대학교의 백신 개발

가천대학교는 국제 백신연구소, 연대 의대, 고대 의대와 같이 간염백신, 인플루엔자 백신 그리고 대상 포진 백신 마이크로니들을 개발하고 있다. 관련 특허를 확보하고 있으며 관련 기술을 상업화로 연계되도록 진행 중에 있다. 산자부 과제로 진행중이며 개발 기술을 백신 회사에 이전하여 임상 연구가 진행하는 것을 목표로 하고 있다.

5. 마이크로니들 Regulation 현황

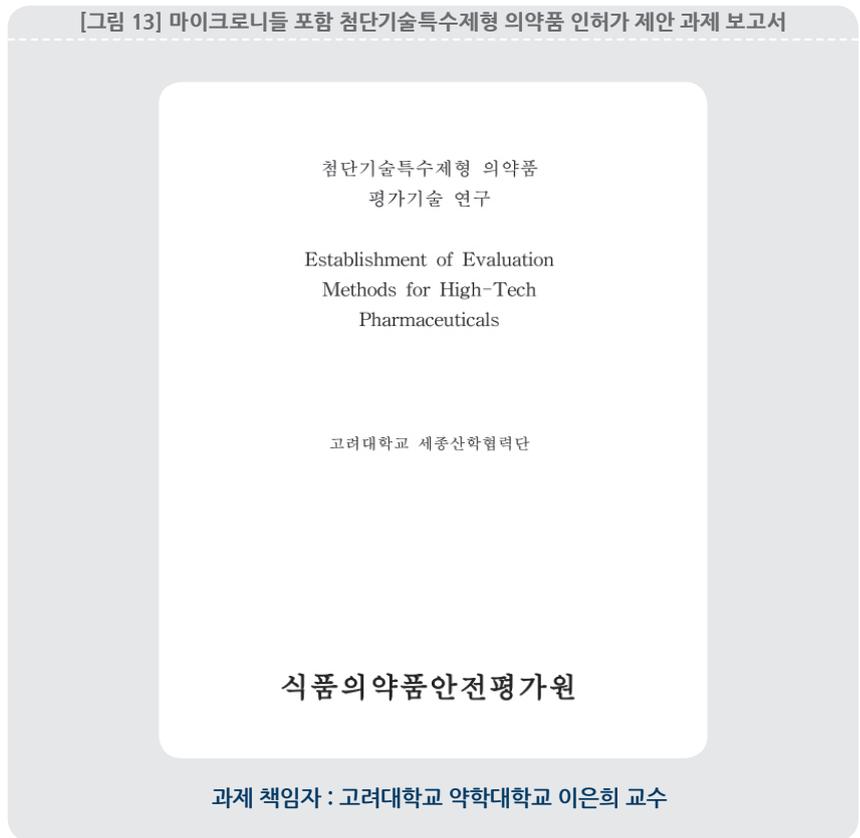
마이크로니들은 product-specific approval 방식으로 진행중이다. 즉 마이크로니들 보다는 각 응용별로 인허가가 진행중이다. 하지만 FDA에서 제안하는 기본 방식은 Quality by Design이다. 마이크로니들의 형태 그리고 제제적 측면에서 안전성과 효능을 기반으로 기준을 준비하고 있다. 아래 그림은 국제 마이크로니들 학회에서 FDA가 예시로 제시한 마이크로니들 관련 인허가 항목이다. 마이크로니들의 형태부터 제형, 멸균 그리고 포장을 포함한 다양한 항목에 관리를 요구하고 있다.

[그림 12] 마이크로니들 2016년 국제학회에서 FDA가 제시한 예상 마이크로니들 가이드라인



국내에서는 식약처의 과제로 2018년에 마이크로니들 관련 인허가 제안 과제가 진행되었다. 11월에 식약처에 최종 보고서가 제출되었으며 고려대 약대의 이은희 교수가 담당하였다.

[그림 13] 마이크로니들 포함 첨단기술특수제형 의약품 인허가 제안 과제 보고서



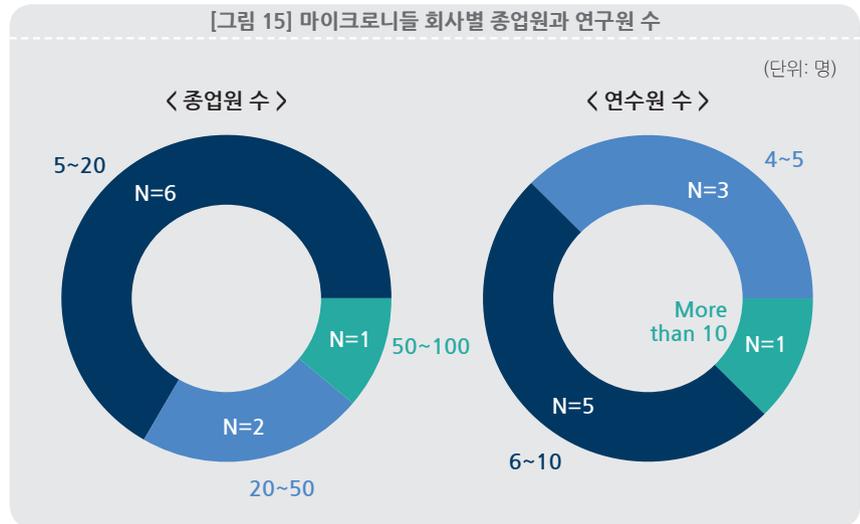
또한 11월에는 R사에서 폐경기 치료를 위한 약물을 마이크로니들을 이용하여 전달하는 임상 연구가 승인이 나서 진행할 예정이다. 국내 처음의 의약품 마이크로니들 임상 1상 연구이며 추후로도 더 많은 항목들의 임상 연구가 진행이 예상된다.

[그림 14] R사의 폐경기 약물 마이크로니들의 임상 1상 승인

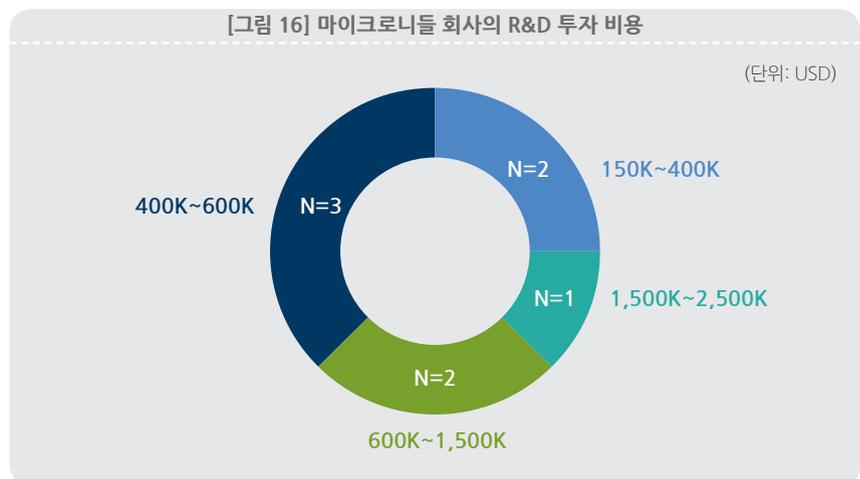
신청자	승인일	실시기관명	제품명	시험제목	단계
				폐경기 이후의 여성에서 테리폰피하주사 56.5 mg과F 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 탐색하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 2군, 2기, 교차 임상시험	1상

6. 마이크로니들의 글로벌 경쟁력 확보를 위한 방향성

2017년 5월에 마이크로니들 기업들을 대상으로 현황과 개선사항에 대한 조사를 진행하였다. 현재 대부분의 기업의 경우 20명 내의 종업원 규모를 가지고 있다. 제일 규모가 큰 기업은 라파스로 50명 이상의 인원을 확보하고 있다. 그 뒤로 몇 기업들은 20에서 50명의 인원을 확보 하고 있다.

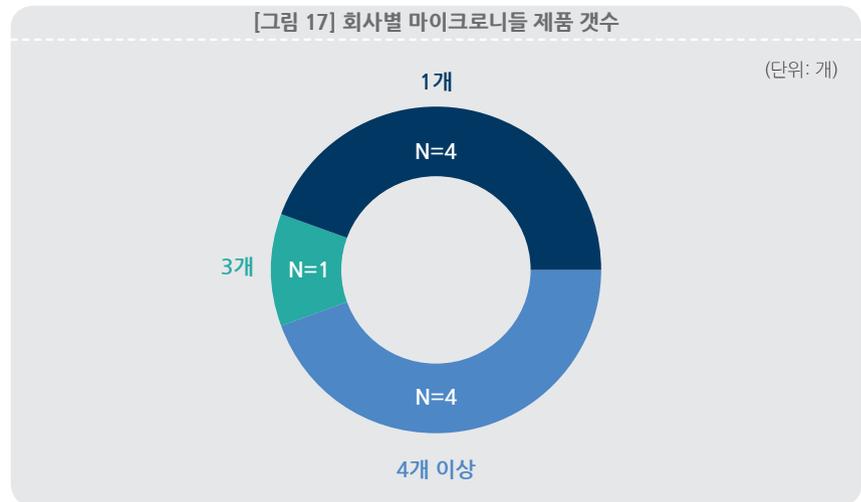


마이크로니들은 화장품에서 의약용으로 전이되는 단계이고 화장품 역시 제품을 다양화 하고 있다. 이를 위해 연구 인력의 확보가 중요하며 많은 금액을 개발비로 투자하고 있다. 현재 대부분의 기업에서 500,000 USD 이상을 투자비로 매년 투자하고 있다.



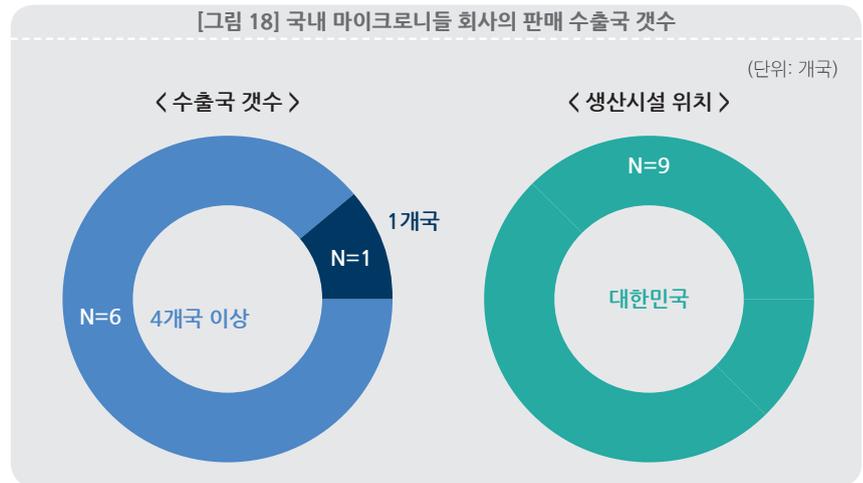
회사별 현재 마이크로니들 제품의 수는 4개 이상이고 마이크로니들의 플랫폼 기술을 이용하여 다양한 제품 개발에 활용하고 있음을 보여 주고 있다. 화장품으로 개발 중인 제품의 개수 이외에도 마이크로니들을 의약품으로 개발될 경우 제품의 수는 더욱 더 늘 것으로 보인다. 특히 의약품의 경우 개발과 인허가가 약물 중심으로 진행이 되며 따라서 품목별 개발과 인허가가 진행될 것이다. 따라서 다양한 의약품이 마이크로니들의 형태로 전달이 가능해 질 것이며 특히 기존에 주사기로만 전달이 가능했던 단백질 의약품에 활용이 매우 클 것이라 기대된다.

[그림 17] 회사별 마이크로니들 제품 갯수



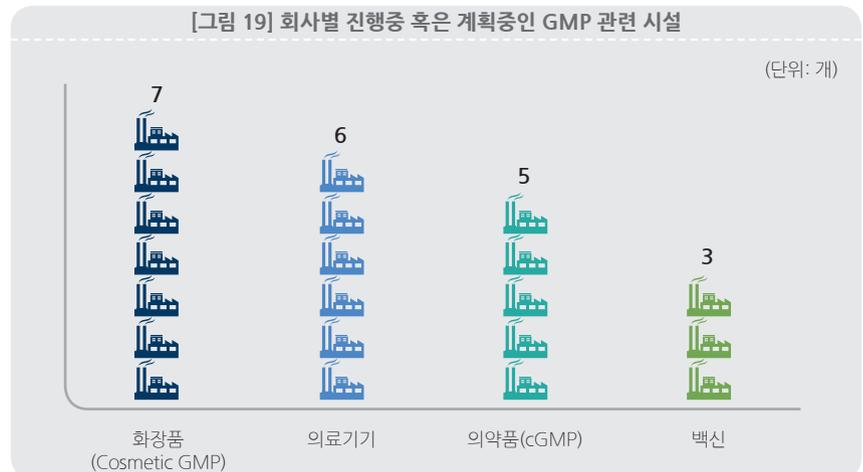
현재 마이크로니들은 대부분이 수출에 의존하고 있으며 4개국 이상의 국가에 미용 마이크로니들을 공급하고 있다. 화장품의 경우 국내의 화장품 명성이 높을 뿐만 아니라 이미 구축된 네트워크를 활용하기도 좋다. 따라서 오히려 국내에서 보다 해외에서 제품을 판매하고 있다. 국내의 경우 화장품 전문 판매점을 통해 판매가 이루어 지거나 홈쇼핑을 통해 판매가 이루어지고 있다. 여드름의 경우 R사에서 올해에 20억 정도의 매출을 올린 것으로 알려져 있다.

[그림 18] 국내 마이크로니들 회사의 판매 수출국 갯수



화장품 제조에서 의약품제조로 가기 위해서는 GMP의 설치가 중요하다. 몇 개의 마이크로니들 회사의 경우 Cosmetic GMP를 준비하고 제품을 생산하고 있다. R회사의 경우 올해에 기능성 화장품으로 마이크로니들의 허가를 받았다. 현재 R회사의 경우 의약품 마이크로니들 생산을 위한 GMP를 갖췄으며 임상 평가를 위한 IND를 제출하여 식약처로부터 허가를 받았다.

[그림 19] 회사별 진행중 혹은 계획중인 GMP 관련 시설



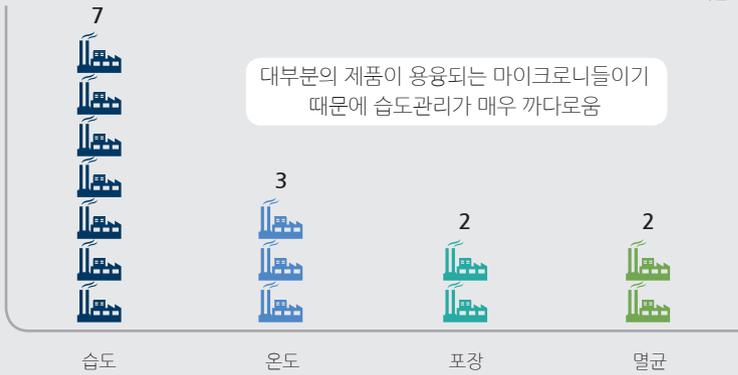
[그림 20] 마이크로니들 제품 상업화의 걸림돌이 되는 변수들

(단위: 개)



[그림 21] 회사별 마이크로니들 제품 운송중 문제점

(단위: 개)



[그림 22] 마이크로니들 개발에 걸림돌이 되는 변수들

(단위: 개)



7. 의료 마이크로니들의 개발 현황

많은 약물과 바이오의약품이 마이크로니들을 이용하여 효능과 안정성을 테스트하고 있다. 현재 임상중인 대표적 약물과 단계는 아래와 같다. 주로 해외에서 진행 중이며 임상 3상 혹은 2상 진행 중인 제품이 대부분이다. 보다 다양한 약물에 대해서는 아래 표에 자세히 기술하였다.

[표 3] 마이크로니들로 진행중인 약물과 임상 단계

회사명	항목	임상연구 단계					비고
		개발	전임상	임상1상	임상2상	임상3상	
3M	골다공증	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					협력사 : Radius Health
	형암 백신	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					협력사 : PanaceaPharma
Zosano Pharma	편두통	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					2018년 발매 목표
	골다공증	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					Ely Lilly 사 : 마케팅권
	저혈당증	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					혈당조절 니들패치
Georgia Tech (Micron Bio)	독감 백신	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					빌게이츠재단 : 28억 지원
Corium	골다공증	[Progress bar: Phase 1 to Phase 2]					GMP, FDA, ISO13485

[표 4] 현재 마이크로니들을 이용하여 임상 진행중인 약물들과 진행 단계 (구제척 예시)

Processing condition	Targeted treatment	Phase	Number of patients	Age (years)
Completed	Influenza	0,1,2,4	2,196	>18
	Polio	2,3	1,437	6-7 weeks, 18-90
	Tuberculosis		59	>18
	Type 1 diabetes	0,1,2,3	82	8-18, 18-70
	Skin reaction	0,1	89	>18
	Dermabrasion		276	>18
	Saline delivery		36	18-49
	Anesthesia		40	18-55
	Pretreatment	0,1	43	>18-60
	Overactive bladder		8	>18
	Postmenopausal osteoporosis	1,2	274	<85, 55-85
	Hyperhidrosis	1	13	>12
Ongoing	Type 1 diabetes	2	20	>18
	Influenza	1	100	18-49
	Migraine	2,3	365	18-65
Recruiting	HBV	2,3	120	>21
	Varicella Zoster		120	18-60
	Type 1 diabetes	1	8	16-40
	Glucose measurement		15	7-18
	Dermabrasion		30	>18
	Central retinal vein occlusion	1	6	>18
	T cell lymphoma	1	54	>18
	Safety		50	6 weeks to 24 months
	Repigmenting in vitiligo skin		10	>18

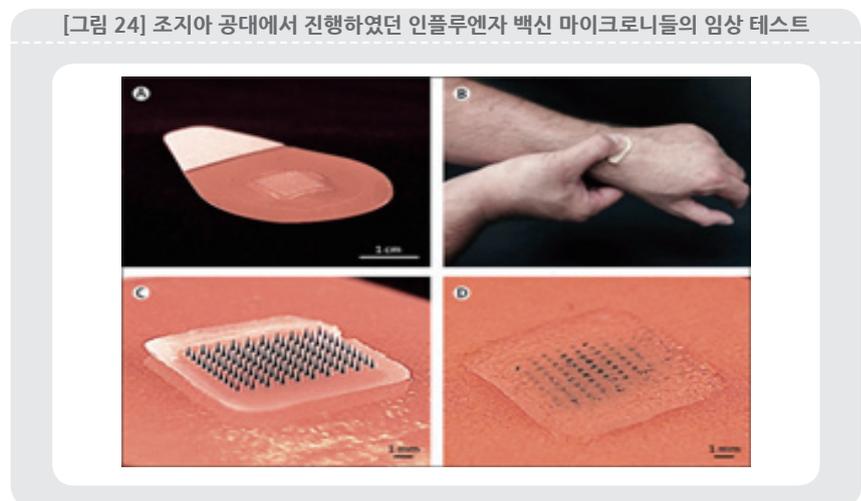
Zosano Pharm.에서는 편두통 치료제인 zolmitriptan을 기존의 피하 주사 대신 마이크로니들로 개발하여 임상 3상이 성공적으로 마쳤다. 코팅형 마이크로니들인 ADAM (adhesive dermally applied microarray)은 300 마이크로 길이에 약물이 국부적으로 도포되어 있다. 아래와 같이 투여 장비를 포함하고 있으며 투여 후 부착이 되도록 접착 패치도 포함되어 있다. 약 15분내에 빠른 혈중 내 약물 전달이 가능한 시스템이다. 현재 3상을 마친 이후 FDA의 권고에 의해 피부 자극성과 감작성 테스트를 진행 중이다.

[그림 23] Zosano Pharm의 편두통 치료제인 zolmitriptan을 탑재한 마이크로니들 시스템



미국의 조지아 공대인플루엔자 백신을 마이크로니들로 피부내 전달하여 근육 주사와 효능을 비교하였다. 임상 1상에서 진행될 연구에서 근육주사와 상동한 항체 생성을 보였다. 올해부터 임상 2상을 준비중에 있다.

[그림 24] 조지아 공대에서 진행하였던 인플루엔자 백신 마이크로니들의 임상 테스트



8. 마이크로니들 장치 및 전달 시스템의 개발

몇몇 제약 산업 및 연구소는 마이크로니들 장치 및 전달 시스템의 개발에 관여해왔고 마이크로니들의 백신 적용을 위해 다양한 마이크로니들 시스템이 개발되었다.

임상 연구 : EMEA 및 FDA에 의해 승인 된 마이크로니들 약물 전달 시스템에 하나의 제품 기반이 있는데, Intanza® / IDflu® 또는 Fluzone® Intradermal이다. Sanofi Pastuer 사의 미세 주사 시스템 (BD Soluvia™)과 피내 약물을 결합한 인플루엔자 백신 제품이다. BD 회사가 개발 한 BD Soluvia™는 충전 주사기에 연결된 1.500 μm 길이의 30G 중공 스테인리스 바늘로 100-200 μl의 유체를 로딩 할 수 있다. 잘 알려진 또 다른 마이크로니들 시스템은 Micronjet 450™ 및 MicronJet 600™ (NanoPass Technologies-Israel)이다. 이들은 4 개의 피라미드 형 450 개의 긴 바늘 또는 3 개의 피라미드 형 600 개의 긴 바늘을 생성하도록 에칭 된 단일 3D 결정 실리콘 칩으로 설계되었다. 날카로운 팁 다음에 액체 전달을 위한 마이크로채널이 이어지고 칩은 유체 전달을 위한 직접 채널을 생성하기 위해 표준 시린지 형성에 부착 될 수 있는 고분자 베이스에 장착된다. 마지막은 생체 적합성 이산화 규소로 덮인 강력한 단결정 실리콘으로 제조된 Debiotech 사 (스위스)의 DebioJect™이다. 이 장치는 주입 채널을 막을 위험을 방지하기 위해 매우 날카로운 팁과베이스에서 500μm에 위치한 측면 전달 구멍이있는 750 μm H마이크로니들을 기반으로 한다.

BD에서 개발한 마이크로니들 시스템인 Onvax™은 베이스에서 상단까지 높이가 약 200 μm 인 플라스틱 미세 돌출부로 구성되어 있다. 이러한 장치로 피부 표면을 문지르면 항원이 표피층으로 전달된다.

Nanopatch™는 Vaxxas Pty Ltd-USA (Vaccas Pty Ltd-USA)에 의해 제조되었으며, 백신 제형이 분배되고 건조되어 바늘 길이가 약 250μm 인 코팅마이크로니들 시스템을 제조하는 고체 고밀도 미세 돌출 어레이이다. 최종 상용 형태의 Nanopatch™ 시스템에서 스프링 장착 어플리케이터와 코팅마이크로니들 패치는 단일 장치에 통합된다. CosMED Pharmaceutical Ltd.는 히알루 론산으로 만든 바늘 인 MicroHyal™이라는 마이크로니들 시스템을 개발했다. 용해 마이크로니들의 길이는 약 800μm이며 각질층 아래의 표피와 진피에 다양한 물질을 효율적으로 전달한다.

비임상: 백신 전달 연구를 수행한 첫 번째 마이크로니들은 Dermaroller™가 약물의 피부 내 투여를 목적으로 구멍을 형성하는 전처리의 목적으로 사용되었다. 길이는 1,000μm 인 192 개의 바늘로 구성되어 있다. 감기백신의 예방 접종을 위한 중공형 마이크로니들의 초

기 단계에서, 높이가 1.000µm 인 중공 바늘 BD의 34G가 피부에 백신을 전달하는 효능을 조사하기 위해 이용되었다. 코팅 마이크로니들 시스템의 예로는 3M의 고체 미세 조직 경피 시스템이 500µm 길이의 코팅 마이크로니들과 어플리케이터를 결합하여 몇 초에서 몇 분 안에 피부에 항원을 성공적으로 전달하도록 제작되었다. 이 제품은 투여 시 제거 가능한 접착 패치에 부착 된 내구성있는 의료용 폴리머로 성형 된 어레이로 설계되었다. Corium 사가 설계 한 MicroCor™는 단일 부품 통합 시스템에 용해 가능한 팁과 어플리케이터 장치를 결합한 것이다. 미세 구조 어레이는 팁 층에서 용해 가능한 백신 및 패치에서 마이크로니들 어레이를 연결하고 지지하는 비용해성 폴리머 기반 백킹층으로 구성된다. 이처럼 다양한 형태의 마이크로니들이 의약품 전달을 위해 개발되어 임상 평가중에 있다.

9. 마이크로니들의 미래 : 국제 마이크로니들 모임

국제 마이크로니들 모임은 2010년부터 시작하여 매 2년마다 모임이 있다. 미국에서 시작하여 북미와 유럽에서 개최하였다. 백신, 의약품, 인허가, 진단을 포함하는 다양한 분야에서 마이크로니들에 대해 논의를 하였다. 300-400명이 참석하는 규모이고 기업에서 많이 참석하는 모임이다. 2020년 국제 마이크로니들은 한국에서 개최하기로 예정되었으며 가천대에 서 주관한다. 국제 제약회사와 WHO를 포함하는 국제 기구가 참석하며 마이크로니들의 응용과 인허가 그리고 대량 생산에 대해 논의가 진행될 예정이다.

[그림 25] (좌) 국제 마이크로니들 학회, (우) 2020년 서울에서 가천대 주관으로 개최 예정인 국제 마이크로니들 2020



10. 마이크로니들과 관련된 규정

백신 마이크로니들 제품의 정의는 약물 투여 형태 또는 장치이기 때문에 복합기기 혹은 복합 의약품으로 고려되어야 한다. 복합 제품 분야에서 미국 식품의약국(FDA)의 가이드라인에 따라, 사전 충전된 생물학적 전달 장치/시스템은 의약품 복합제품으로 인식된다. 생물학적 제품이 사전로드 된 사전 충전 주사기, 자동 주사기 또는 마이크로니들 패치가 이러한 유형의 제품에서 예시로 되어 있습니다(21 CFR 3.2e). 이전의 정의에 근거하여 장치는 21 USC 321 (h)에서 정의되었으며, 백신 접종을위한 마이크로니들은 생물학적 복합기기로 인식되어 임상 연구가 진행중이다.

의약품 전달을 위한 마이크로니들 시스템은 의약품을 마이크로니들에 통합시키는 것에 초점을 맞추고 있다. 따라서 마이크로니들 복합 제품의 규제는 각 구성 부품 및 제품과 관련된 안전 및 효과 문제를 각각 고려 해야 한다는 것이다. (21 CFR Part 4 Subpart A : sec. 4.4 (b)). 또한 신제품은 현재 cGMP에 대한 요구 사항을 만족하고 임상용으로 변환하기위한 시판 후 요구 사항을 충족해야 한다.

11. 결론

의약품 마이크로니들은 기존의 백신 전달의 문제점인 콜드체인 필요성, 전문 의료인의 필요성, 낮은 온도 안정성, 바늘에 의한 감염, 통증의 문제점을 해결하는 약물 전달 방법이다. 이미 비임상과 임상 연구를 통해 약물의 안정성 향상과 약물 전달 효능이 검증되었다. 하지만 cGMP, 정량전달을 위한 품질 관리, 관련 규정, 대량 생산은 마이크로니들을 의약품에 접목하기 위해 해결해야 하는 문제점으로 지적되었다. 최근에 백신전달을 위한 전문 마이크로니들 (쿼드메디슨)의 등장은 이러한 우려를 불식시키고 있다. 백신 전문 cGMP에서 관리된 공정에서 백신 마이크로니들을 생산하고 있다. 또한 라파스의 의약품 마이크로니들이 식약처에서 임상 시험 허가를 받기도 했다. 이러한 마이크로니들의 발전은 백신 마이크로니들의 시장화를 수년내에 이룰 것이다.

November 2019, Issue 19

저자소개

박정환 가천대학교 교수

김지현

한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 책임연구원
전화 : 031-628-0013
e-mail : jkim@koreabio.org

BIO ECONOMY REPORT

발행 | 2019년 11월

발행인 | 서정선

발행처 | 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터

13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700

(삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층

www.koreabio.or.kr



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002
ISSN 2508-6820