

약물전달 기술동향

주예령 주임 정진국제특허법률사무소
박영준 교수 아주대학교 약학대학

☑ 약물전달 기술의 3가지 패러다임

1. Drug modifications

- 약물 변형은 인체 내 조직, 세포, 분자와 약물 간의 상호작용을 조절 및 제어하기 위해 타겟 리간드에 맞추어 약물을 변형시키는 것임

[표 1] drug modification의 분류별 대표약물

구분	개량	대표 약물
Small molecules	Modification of functional groups	Ritonavir (Norvir)
	Masking undesirable chemical groups	Benazepril (Lotensin)
	High-throughput and combinatorial chemistry libraries	Ezetimibe (Zetia)
	Conjugation of targeting ligands	Vintafolide (NCT00511485)
	PEGylation	Naloxegol (Movantik)
Peptides and proteins	Alterations to the amino acid sequence	Belatacept (Nulojix)
	Alteration of intramolecular bonding	Cyclosporine A (Sandimmune)
	Addition of non-natural amino acids	Desmopressin (DDAVP)
	Chemical backbone modifications	Cyclosporine A
	PEGylation	Pegademase bovine (Adagen)

Antibodies	Affinity maturation and variable-region engineering	Ramucirumab (Cyramza), obinutuzumab (Gazyva)
	Antibody humanization	Daclizumab (Zinbryta), panitumumab (Vectibix)
	Modification of Fc binding to the neonatal Fc receptor	MEDI4893 (NCT02296320), Ravulizumab (Ultomiris)
	Modification of antigen binding for pH responsiveness	Ravulizumab
	Conjugation to PEG	Certolizumab pegol (Cimzia)
	Conjugation to small molecules	Brentuximab vedotin (Adcetris)
Nucleic acids	Codon optimization and chemical nucleotide modifications	Patisiran (Onpattro), givosiran (Givlaari), nusinersen (Spinraza)
	Chemical backbone modifications	Fomivirsen (Vitravene), givosiran
	Conjugation to targeting ligands	Givosiran
Live-cell therapies	Surface conjugation	PRIMEIL-15/RPTR-147 (NCT03815682)
	In situ delivery of nucleic acids for host-cell reprogramming	Janssen COVID-19 vaccine, recombinant p53 adenovirus (Gendicine)
	Exposure to external stimuli	Sipuleucel-T (Provenge)
	Genetic engineering	Tisagenlecleucel (Kymriah), CTX001 (NCT03745287), RTX-240 (NCT04372706)

출처: The evolution of commercial drug delivery technologies, Nature biomedical engineering, Ava M. Vargason et al

- 저분자 약물에는 대표적으로 효력, 독성 및 작용 지속시간이 향상된 아이소그램 유도체인 리도카인과 모르핀 및 메페리딘 보다 뛰어난 치료지수를 갖는 강력한 오피오이드인 펜타닐이 있으며 이는 Lipinski의 5 법칙과 같은 저분자의 일반적인 구조-기능 지침을 발전시킴
- 피하 공간에서 미세 침전물을 형성하고 pH 의존적 용해도를 갖는 변형 된 인간 인슐린 인 인슐린 글라진 (Lantus) 및 고 분자량 복합체를 형성하는 아실화된 인슐린 유사체인 degludec (Tresiba)와 같은 지속형 인슐린 제형은 구조적인 수정을 통해 가능하게 됨
- 이러한 제형에서 인슐린 단량체는 피하 저장소에서 서서히 방출되므로 천연 속주 매개 인슐린 분비의 측면을 모방하여 주사 빈도와 저혈당증 위험을 줄이고 혈당을 조절함

- 핵산 제제에 대한 Drug modification의 적용은 최근 GalNAC-siRNA 접합체인 Givlaari의 승인에 의해 신규한 방법으로 입증됨
- 전반적으로 drug modification은 혈류 상 안정화, 세포와 상호작용을 제어, 약학적 타겟물질의 상호작용을 변형하여 약물의 각 치료의 구조적 복잡성, 특이성 및 기능 변화를 다루기 위해 개발되었으며 나아가 세포 치료에 적용되고 더욱 발전함
- 지금까지 유전 공학을 통한 세포 기능 변화, 표현형 분화 또는 면역 세포에 대한 항원 발현을 용이하게 하기 위해 생체 외 자극에 세포 노출, 치료 효과의 증대를 위해 의약품 결합 세포 표면의 수정(셀룰러 히치하이킹) 등의 기술이 개발됨
- 자연적 세포 호밍 과정을 이용하고 표적 전달 수단으로 살아있는 세포를 사용하여 순환하는 혈액 세포에 대한 나노입자 '백팩'을 질병부위에 직접 전달하거나 세포 히치하이킹 기술을 통해 CAR T 세포 또는 조혈줄기세포 및 전구세포의 체내 확산과 생존을 위한 보조제를 방출하거나 N-hydroxysuccinimide ester crosslinking과 같이 단백질 약물의 Pegylation을 위해 구현된 결합 전략을 사용함
- 결합 전략 외에도, 저분자, 단백질, 펩타이드의 전신 전달을 대체하기 위해 유전적으로 조작된 세포를 약물 전달체와 약물 분비 공장으로 사용하는 것은 유망하며, 체내 혈당 수준에 감응하도록 인슐린 생성 세포를 조작하거나 바이러스-유전자-크리스퍼-카스9 게놈 편집과 같은 핵산 기반 전달 전략을 통해 겸상 적혈구 빈혈증 치료에 대해 임상시험(ClinicalTrials.gov / NCT03745287)을 수행함
- 우리는 게놈 편집, 외부 자극의 적용 및 표면 접합의 조합이 자극에 반응하고 능동적으로 표적화되고 자립하는 라이브 세포 치료를 가능하게 함
- 세포 배양기술은 사이토카인 분비를 제어하고 대식세포는 면역 억제성 종양 미세 환경에서 효과적인 표현형을 유지하기 위해 지속적으로 프라이밍하며, 결과적으로 생쥐의 생존과 전이성 부담을 개선함
- 세포 히치하이킹 기술은 현재 T 세포 치료제 PRIMEIL-15 / RPTR-147에 대한 임상시험(NCT03815682)을 진행하고 있으며, 이는 인터루킨 -15 (IL-15) 나노 입자를 T 세포 표면에 묶어 고형 종양이나 림프종 환자에서 면역 자극제로서 활용함

2. Microenvironmental modifications

- Microenvironmental modifications은 약물작용부위에서 고도로 표적화된 변형에서부터 호스트 환경을 변경하는 보조제의 전신투여에 이르기까지 다양한 방식을 사용하고 종합적으로 환경 개질은 생물학적 장벽을 극복할 수 있는 광범위한 약물전달 방법임

[표 2] environmental modification의 분류별 대표 약물

구분	개량	대표 약물
Small molecules	Addition of solubilizing excipients	Ciprofloxacin (Cipro IV)
	Inhibition of clearance pathways	Co-administration of penicillin and probenecid
	Inhibition of drug metabolism	Not yet in clinical trials
Peptides and proteins	Use of protease inhibitors	Calcitonin-salmon (TBRIA)
	Use of pH modifiers	Semaglutide (Rybelsus), calcitonin-salmon
	Use of permeation enhancers	Semaglutide, octreotide (Mycapssa)
	Use of immunomodulators	Enzyme replacement therapy co-administered with methotrexate in Pompe disease
	Use of hyaluronidases	Hylenex administration with insulin (NCT01848990)
Antibodies	Use of enzyme inhibitors	Not yet in clinical trials
	Use of pH modifiers	Adalimumab (Humira)
	Use of permeation enhancers	Not yet in clinical trials
	Use of immunomodulators	Infliximab (Remicade) co-administered with methotrexate
	Use of dispersion enhancers	Trastuzumab and hyaluronidase-oysk (Herceptin Hylecta)
Nucleic acids	Use of immunomodulators	Patisiran (Onpattro), givosiran (Givlaari)
	Use of endosomal-pH modifiers	Not yet in clinical trials
	Use of endosomal-release agents	Patisiran

Live-cell therapies	Use of signalling molecules to support in vivo cellular action	Constitutive IL-12-secreting CAR T cells (NCT02498912)
	Modification of the tumour microenvironment (normalization of vascularization, substrate depletion or modification of the extracellular matrix)	EGFR-IL-12 CAR T cells (NCT03542799)
	Use of immunomodulators	TGF- β -insensitive CAR T cells (NCT03089203), RTX-240(NCT04372706)

출처: The evolution of commercial drug delivery technologies, Nature biomedical engineering, Ava M. Vargason et al

- 저분자 제제의 경우 국소 pH를 조절하여 생리학적 유체에서 약물 용해도를 향상시키기 위한 부형제가 개발됨
- 생물학적 제제의 경우 투과 촉진제, 피하 분산 촉진제 및 기타 환경 조절제를 사용하여 생물학적 제제의 전신 흡수를 촉진시킴
- 핵산 제제의 경우 세포 내 구획으로의 침투하기위해 엔도솜 pH를 조절하고 세포 침투 펩티드와 양이온성 지질은 세포 내 흡수, 엔도솜 탈출 및 세포 핵 내로의 약물표적화를 위해 개발되어 세포 내 이입 후 엔도솜의 재구성 및 siRNA가 세포질로 탈출하는 작용을 촉진시키는 siRNA 치료용 Onpattro의 임상통과를 촉진시킴
- 세포 요법의 일환으로 임상학적으로 미세 환경 전략은 높은 조직압, 비정상적인 혈관 구조 및 면역 억제 신호와 같은 미세 환경을 갖는 고형 종양을 치료하기 위해 CAR T 세포 요법에 적용되었으며, 특히 종양 미세 환경에서만 사이토카인을 분비하도록 T 세포 발현 종양 미세 환경을 재구성하는 유도성 CAR-T 세포를 개발함

3. Drug delivery systems

- 개인 맞춤 의학 시대가 도래함에 따라 약물 전달 시스템의 중요성이 대두되고 있으며 여기엔 나노입자, 하이드로겔, 고분자 이식제, 경피전달 패치 등이 포함됨

[표 3] 약물전달 시스템의 분류별 대표 약물

구분	개량	대표 약물
Small molecules	Controlled-release capsules	Methylphenidate HCl (Concerta), fexofenadine and pseudoephedrine (Allegra D)
	Controlled-release implants	Etonogestrel implant (Nexplanon), flucinolone (Retisert)
	Inhalable devices	Albuterol inhalation (Proventil HFA), budesonide/formoterol (Symbicort)
	Transdermal patches	Fentanyl transdermal system (Duragesic), transdermal nicotine (NicoDerm CQ)
	Stimuli-responsive drug release	Verteporfin for injection (Visudyne)
	Microparticles	Risperidone (Risperdal Consta)
	Nanoparticles	Doxorubicin (Doxil), protein-bound paclitaxel (Abraxane)
	Targeted delivery	Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)
Peptides and proteins	Controlled-release microparticle depots	Leuprolide acetate (Lupron Depot), somatropin (Nutropin Depot; withdrawn)
	Targeted delivery systems	No clinical products yet
	In-situ-forming polymer matrix	Leuprolide acetate (Eligard)
	Implants	Leuprolide acetate implant (Viadur)
	Non-invasive delivery systems	Inhalation powder of human insulin (Afrezza), semaglutide (Rybelsus)
Antibodies	ADCs	Brentuximab vedotin (Adcetris), ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)
	Minimally invasive subcutaneous injections combining humanized antibodies with dispersion enhancers	Trastuzumab and hyaluronidase-oysk (Herceptin Hylecta)
	Non-invasive delivery systems	Inhalation powder of anti-IL-13 antigen-binding fragment (NCT02473939)
Nucleic acids	Lipid-based nanoparticles	Patisiran (Onpattro), mRNA COVID-19 vaccines
	Viral vectors	Recombinant human p53 adenovirus (Gendicine; not approved in the United States), Janssen COVID-19 vaccine
	Polymer conjugates	Pegaptanib (Macugen)
	Targeting-ligand conjugates	Givosiran (Givlaari)

Live-cell therapies	Scaffolds to sustain cell populations near the site of action	Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI)
	Microparticles and microparticle implants	SIG-001 (NCT04541628)
	Drug-secreting therapeutic bacteria	AG019 (NCT03751007)
	Cellular hitchhiking	PRIMEIL-15/RPTR-147 (NCT03815682)

출처: The evolution of commercial drug delivery technologies, Nature biomedical engineering, Ava M. Vargason et al

- 약물 전달 시스템을 이용하면 기존 항암제의 부작용을 줄이고 효능을 높이는 효과를 기대할 수 있으며 대표적으로 존슨앤존슨의 독소루비신 리포좀인 Doxil, 아메리카 파마슈티컬의 Abraxane이 있고 국내엔 삼양바이오팜의 제넥솔PM이 있음
- 펩타이드 의약품의 경우 짧은 약물의 반감기를 극복하기 위해 약물 전달 시스템을 적용하여 6개월 이상 서방 방출이 가능한 마이크로 입자 제형의 약물을 개발하였으며, 대표적으로 Abbvie의 Lupron Depot과 바이엘의 Viadur(경피 이식제)가 있음
- 항체 치료제를 이용한 약물 전달 시스템으로는 피하주사 제형으로 바뀌 출시한 로슈의 Herceptin Hylecta, 셀트리온의 램시마SC가 대표적임
- 전 세계적으로 투약을 시작한 모더나와 화이자의 COVID-19 mRNA 백신은 약물 전달 시스템의 매우 성공적인 사례로서 이의 기반 기술인 lipid nanoparticle 기술을 활용한 핵산 치료제 및 백신이 앞으로 주목 받을 것이라 사료됨

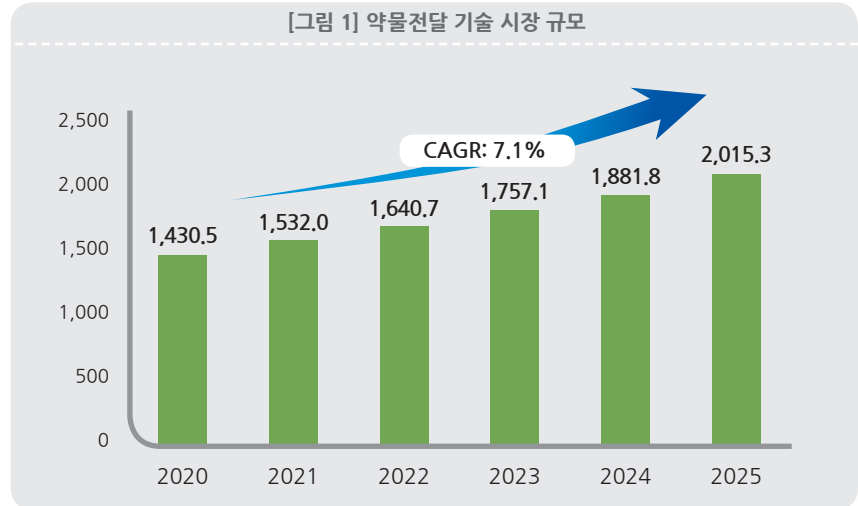
약물전달 기술과 COVID-19

- SARS-CoV-2 코로나 바이러스로 인한 COVID-19 전염병은 효과적인 치료법과 백신 및 이를 전달하는 기술을 신속하게 개발하기 위해 다양한 백신 후보가 전례없는 속도로 임상시험에 돌입하였으며, 암과 같은 타 질환에 대한 치료제용으로 개발된 전달 시스템의 repurposing 전략을 통해 개발됨
- 특히 mRNA 및 DNA백신은 시험관 내에서 신속하게 합성할 수 있고 플러그 앤 플레이 디자인의 모듈식 전달 시스템에 의존할 수 있기 때문에 신종 감염성 질병에 대응하는 데 효과적으로 활용함

- 대표적으로 미국에서 긴급 승인된 최초의 두 COVID-19 백신인 Moderna社의 mRNA-1273 와 BioN-Tech社 및 Pfizer社에서 개발한 BNT162b2가 있으며, 이는 예비 융합 안정화된 SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 인코딩하는 뉴클레오사이드 변형 mRNA를 사용함
- 이러한 백신의 전달 시스템은 이온화 가능한 양이온성 지질을 가진 지질 나노 입자이며, siRNA 및 mRNA 전달을 위해 개발되어짐
- 백신의 신속한 개발과 백신에 대한 글로벌 접근성 향상에 대한 필요성은 다양한 전달 기술의 개발을 촉진하였으며, 특히, Inovio社에서 개발한 DNA 백신을 전기 천공법을 통해 백신의 경 피내 전달을 촉진하는 장치인 INO-4800가 주목받음
- COVID-19는 단일 병원체가 아닌 여러 종류의 병원체에 대한 면역 반응을 높일 수 있는 범용 백신 및 치료의 필요성을 높였고 특히 생세포 요법은 이에 특이적으로 적합하며 마이크로비드 로 코팅된 부착 CD3/CD28과 1형 염증성 사이토카인 및 면역조절 분자인 Allostim을 발현하도록 개발된 살아있는 CD4+ T-helper 1 기억세포가 개발됨
- 해당 두 요법은 중증 질환 환자 (NCT04623671, NCT00558675)에서 SARS-CoV-2 및 기타 병원체에 대한 환자의 반응을 치료하기 위한 범용 면역 조절제로서 임상시험을 진행 중임

+ 시장 현황

- 약물전달 기술 시장은 2020년 1조 4,305억 원에서 2025년까지 7.1%의 높은 연평균 성장률을 보이며, 2조 153억 달러에 이를 것으로 전망함



출처: Pharmaceutical Drug Delivery Market by Route (Oral (Tablet), Pulmonary (Nebulizer), Injectable, Ocular (Liquid), Topical (Solid), Implantable (Active), Transmucosal), Application (Cancer, Diabetes), Patient Care Setting (Hospital)- COVID-19 Impact - Forecast to 2025, marketsandmarkets.2020

- 만성질환 유병율의 증가, 생물학제제 시장의 성장과 새로운 제품 출시의 발전이 본 시장의 주요 성장 요인으로 볼 수 있으며, 최근 전세계적인 코로나 바이러스 감염증에 의해 감염질환의 약품에 대한 수요가 크게 증가함
- 전 세계적으로 약물 전달 시장은 여러 조각으로 나뉘어 있어 다양한 업체들이 경쟁하고 있으며, Johnson & Johnson, Inc. (US), F. Hoffman-La Roche (Switzerland), Merck & Co., Inc. (US), Bayer AG (Germany), Pfizer, Inc. (US), Novartis AG (Switzerland), 3M Company (US), Becton, Dickinson and Company (US), GlaxoSmithKline plc, (UK), Sanofi (France), 그리고 Antares Pharma, Inc. (US)이 본 시장을 이끄는 주요 업체임

< 참고자료 >

1. Pharmaceutical Drug Delivery Market by Route (Oral (Tablet), Pulmonary (Nebulizer), Injectable, Ocular (Liquid), Topical (Solid), Implantable (Active), Transmucosal), Application (Cancer, Diabetes), Patient Care Setting (Hospital)- COVID-19 Impact - Forecast to 2025, marketsandmarkets.2020
2. The evolution of commercial drug delivery technologies, Nature biomedical engineering, Ava M. Vargason et al

Writer

주예령

정진국제특허법률사무소, 주임
e-mail: yrjoo@jjpat.com

Reviewer

박영준

아주대학교 약학대학, 교수

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 6월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 17
ISSN 2508-6812