

# 생의약품 제형과 전달 기술을 통한 사업 구상

Integrity Biosolution LLC.  
장병선 박사

1982년 인슐린이 소개된 이후 생의약품 시장은 급속도로 성장하여 현재 400-500 억 달러 규모의 약품이 판매되고 있으며 이러한 추세로 계산하면 2010년 까지 거의 1천억 달러 규모의 시장이 확보되리라 본다. 특히 blockbuster 제품을 판매할 행운을 잡았던 기업들은 이제 대형 제약회사를 꿈꿀만큼 급성장하고 있다. 이 엄청난 생의약품 시장의 혜택은 지금까지는 지적 소유권 문제로 몇몇 회사의 독점에 불과했지만 앞으로는 특허의 만기나 유사 제품의 등록으로 많은 회사에게 기회가 주어질 것으로 기대된다. 이러한 가운데 시장의 규모를 유지하면서 경쟁력을 키우고자하는 기존 제약회사들의 사업 전략에 상충된 독특한 기술을 창출하여 비교적 적은 자금과 위험 부담으로 생의약품 시장에 접근할 수 있는 사업 전략으로 제형과 약품 전달 기술을 의논하고자한다.

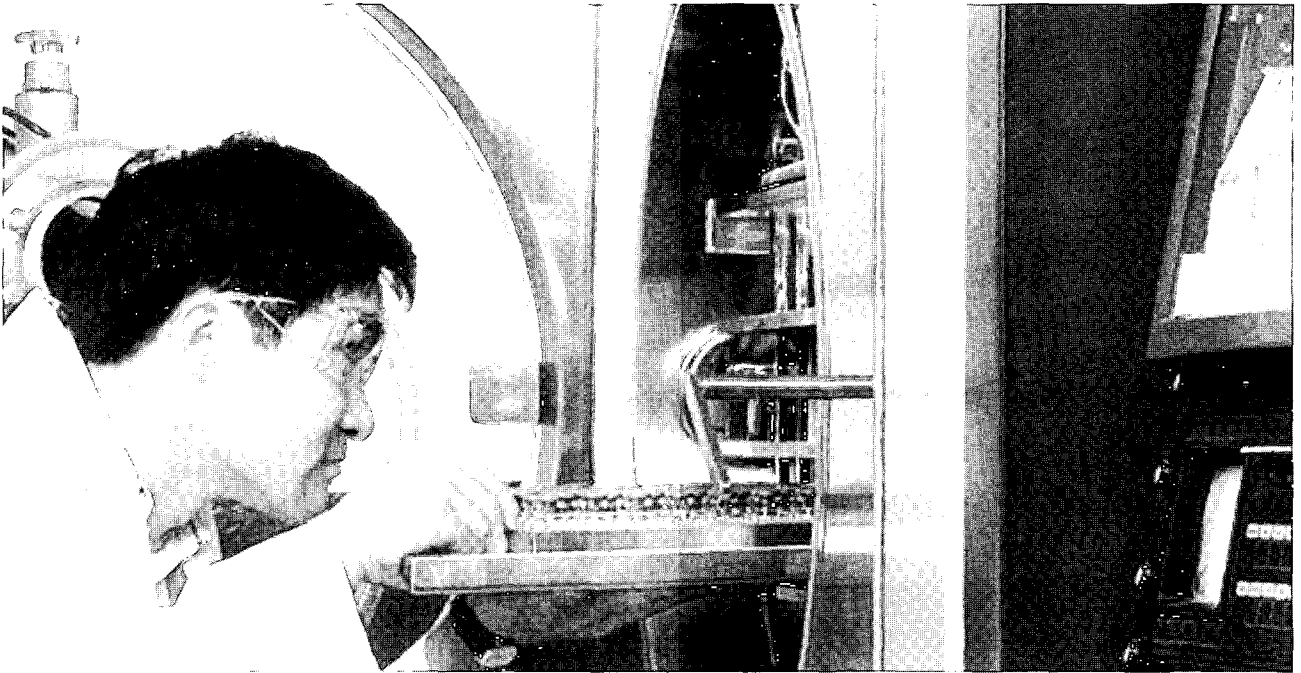
앞으로 다가오는 경쟁 제품들을 극복하고 지금까지의 성장 속도를 유지해야만 부담이 있는 제약회사에서 우선 연구 투자해야될 분야는 기존 제품들의 Life Cycle Management일 것이다. 인슐린 시장의 발전을 분석해 보면 일찌기 가격 경쟁이 시작되어 시장 규모를 급히 줄여버린 바람직하지 못한 현상이 있었다. 뒤늦게

문제를 깨달은 Lilly, Aventis, 그리고 Novo Nordisk는 편리한 Pen Injector를 소개하여 제품의 품질을 통한 새로운 경쟁 시대를 시작하게 되었고, 이 경험을 바탕으로 성장 호르몬이 시장에 소개되었을 때는 서로간 가격 경쟁을 피하면서 제품의 경쟁력을 편리한 주사 도구를 통해 나타내게 되었다. 이 결과 성장 호르몬의 시장은 아직도 높은 부가가치를 유지할 수 있었다.

이처럼 차세대 제품의 경쟁력을 향상시키기 위한 가장 효과적인 방법은 소비자가 편리하게 사용할 수 있도록 제품을 소개하는 것이다. 이미 개발된 시장에 더 좋은 제품을 소개하여 경쟁제품의 침투를 막으면서 시장 규모를 키울 수 있다. 이러한 맥락으로 주사시 통증을 줄이거나 편리한 주사 도구를 선물로 주는 등 작은 변화로 부터 나아가서 주사 횟수를 줄여 주거나 주사외 다른 투여 방법을 가능하게 하는 기술들이 제품의 가치를 증가해주는 중요한 역할을 담당한다.

한가지 유의해야 할 사실은 몇몇 대형 제약회사를 제외하고는 제약회사로서 경쟁력있는 약물 전달 체계 기술을 개발할 수 있는 회사가 드물다는 것이다. 즉, 회사의 인력은 신약 개발에 전력을 기울이고 주사구나 약물 전달 방법의 향상은 전문회사의 기술을 도입하고자 하는 것이 대부분 기업의 전략이다. 그런 결과 지금까지 시장에 소개된 이 방면 기술의 수준은 비교적 초보적인 단계를 넘지 못하고 있다. 비교적 목표의식이 강하고 기술적인 한계를 극복할 수 있는 좋은 아이디어를 많이 개발하는 한국의 인력자원에 적합한 연구 투자의 대상이 된다고 본다.

생의약품 사업을 성취하기 위해서는 신약 제품 개발이 물론 가장 바람직한 방법이겠지만, 아직 세계 제약시장의 경험이 부족하고 장기간 위험 부담을 안고 연구 투자해야 하는 어려움 때문에 좋은 약품을 발견하였다 할지라도 결국은 경험있는 외국의 제약회사와 기술 제휴가 불가피한 사실을 고려할 때, 우선 부담이 적고 비교적 쉽게 기존 생의약품 회사와 함께 일하며 기술 및 시장



을 배울 수 있는 기회를 얻을 수 있는 방법으로 제형이나 약물 전달 체계(DDS) 기술에서 새롭고 경쟁력있는 기술을 개발하는 것도 생각해 볼 수 있겠다. 발표된 통계자료에 의하면 한 가지 약품을 시장에 소개하기 위해 소요된 평균 비용이 10억불 정도로 계산되었고 시장 개발 및 판매 비용까지 고려하면 거의 17억불까지 필요한데다가 그 개발하는 시간이 평균 12년 정도 걸렸다고 하니 직접 약품을 개발하고 판매하는 데는 엄청난 자본과 위험 부담이 있음을 단적으로 보여준다.

이렇게 생의약 회사가 성공하기에 어려운 반면 주변에서 비교적 작은 비용으로 시기 적절한 기술이나 제품을 제공함으로써 성공한 회사들이 있었다. 예로 Scandinavian Health Limited (SHL), Safety Syringes, Inc., Owen Mumford, Ypsomed 등은 편리한 주사도구를 제공하여 제품의 경쟁력을 높여 주고 의사나 환자에게 편리하게 사용하도록 도와 줌으로 성공한 회사들이다. 특히 SHL이나 Safety Syringe와 같은 회사들은 4-5년 만에 대형 제약회사들과 독점계약을 맺으며 급성장하는 가능성을 보여 주었다. 그 성공의 비결로 시장에 필요한 제품을 미리 파악하고 개발했다는 점과 제약회사와 기술 제휴를 성취하는 과정에서 성실하게 정보와 샘플을 제공할 수 있었다는 점을 들 수 있다. 특히 이들 회사의 최고 경영인

들이 하나 같이 직접 뛰어 다니며 성실하게 상대의 필요를 이해하고 필요한 제품 개발에 적극 참여하는 모습들을 보여 주목할 만하다.

그럼 지금까지 나타난 생의약품 투입 기술의 현황 및 문제점들을 분석하면서 성공 가능성이 높은 분야와 기술 개발의 비전을 찾아 본다.

지금까지 여러번에 거쳐 시장 조사를 통해 나타난 선호도에 따라 아래 그림과 같은 Risk-Return(위험-수익 관계) 그래프를 그려 볼 수 있다(Figure 1). 개발하기 쉬우면서도 비교적 좋은 효과를 줄 수 있는 기술로 좋은 제형 기술이나 편리한 주사도구 등을 들 수 있다. 제형 기술 중 제품의 안정성을 높여 상온에 저장할 수 있는 기술이나 항체와 같은 높은 농도의 단백질 제품을 쉽게 주사할 수 있도록 낮은 점도의 용액으로 만들 수 있는 기술은 많은 제약회사에서 필요로 하는 기술이다. 그리고, 기존 생의약 회사와 FDA와 같은 허가 관리 기관에서는 장차 좋은 상품을 생산하기 위한 관리 규제의 방침으로 "Well Characterized Biological Products"이라는 주제로 최첨단 분석 방법들을 동원하여 더 순도가 높은 제품을 요구하기로 의논하는 만큼, 제품의 안정성을 증가해 줄 수 있는 여

러가지 제형 기술도 개발해야겠다. 이러한 기술들은 개발이 쉬운 반면 누구나 할 수 있다는 단점이 있다.

주사 도구로는 현재 prefilled syringe가 그 편리함으로 인해 급속도로 시장을 넓혀가고 있고 이를 더 편리하게 도와 주는 자동 주사기(autoinjector)가 또한 많이 소개되고 있다. 그외 cartridge를 장착하여 주사량을 환자에 맞게 조절해서 자동으로 주사해 주는 펜주사기(pen injector)가 인슐린과 성장 호르몬 시장등에서 성공하고 있다. 그러나, 이런 주사도구들은 용액 상태의 제형을 편리하게 투여할 수 있지만 혹 안정성이 낮아 냉동 건조해야만 되는 제품에는 사용될 수 없다. 냉동 건조 제품에 편리한 주사 도구로는 Vetter에서 제공되고 있는 dual chamber syringe밖에 없다. 그러나, dual chamber syringe는 생산 과정이 복잡하고 특수한 시설이 필요한 관계로 Vetter와 다른 회사에서는 생산할 수 없고 따라서 생산비가 매우 비싼 것이 흠이다. 냉동 건조된 의약품을 prefilled syringe와 같이 편리하게 주사할 수 있는 주사기를 만드는 것도 좋은 아이디어가 되겠다. 단적인 예로 Biogen에서는 상온에서 저장할 수 있던 Avonex의 냉동 건조 제형을 prefilled syringe를 사용하기 위해 냉장 보관하는 액상의 제형으로 바꾸었다. 현재 주사도구를 생산 판매하여 생의약품 투여에 공급하는 회사들은 손꼽을 정도로 작은 수이며 그 기술 수준이 뛰어나지 못해 빠른 시일 내에 경쟁력을 획득할 가능성이 있는 분야이다.

그 다음 단계로 약품의 체내 유지 기간을 늘려 주사 횟수를 줄여 주는 지속성 약물 방출 시스템 기술이 상당히 많이 발전되고 있다. 특히 인체에 부작용이 없는 고분자를 단백질에 부착 시켜서 몸에서 쉽게 빠져나가지 못하도록 유도하여 혈중에 장기간 유지해 주는 기술로 pegylation, Fc-fusion, 그리고 hyperglycosylation등을 들 수 있다. 이를 통해

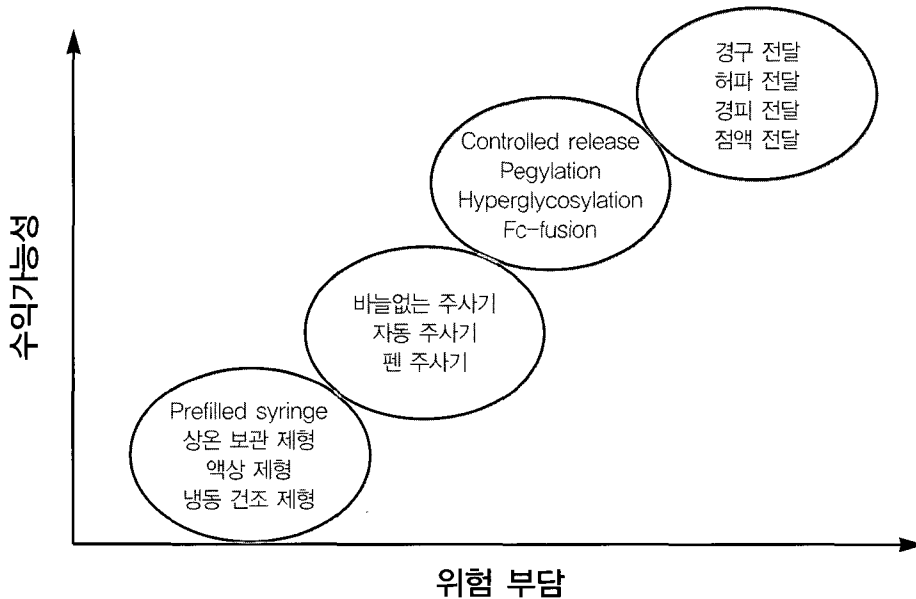
Neulasta®, Pegasys®, Peg-Intron®, Enbrel®, Aranesp®등 대형 차세대 제품들이 상품화되고 있다.

이렇게 발전되고 있는 분야가 있는 반면 기술적인 문제로 어려움을 겪고 있는 분야도 많다. 그 중 제어 방출시스템(controlled-release formulation)이 대표적인 예일 것이다. 많은 연구와 투자에도 불구하고 많은 단백질 중에 성장 호르몬(Genentech의 Prolease formulation) 만 상품화 되었었는데 그나마 비싼 생산비등의 이유로 시장에 소개된 직후 판매를 중단하고 말았다. Controlled-release formulation이 성공하지 못한 근본 원인은 물론 단백질의 독특한 물리적인 특성과 안정성의 부족에 있다. 좋은 기술을 개발할 수 있다면 앞으로 많은 가능성을 갖고 있는 분야가 될 것이다.

단백질 제품이 재래식 의약품과 또 한가지 다른 점은 그 분자량이 크고 구조가 복잡해 주사외에 다른 투여 방법이 어렵다는 것이다. 그러나, 단백질을 주사를 맞지 않고 투여할 수 있다면 엄청난 판매 효과를 기대할 수 있을 것이다. 지금까지 소개된 몇가지 예로 경피 전달(Transdermal delivery), 경구 전달(Oral delivery), 점막전달(Mucosal delivery), 허파 전달(Pulmonary delivery)들이 있다. 이 방면에서 가장 진보가 많이 된 허파를 통한 전달 방법은 지난 10여 년간 꾸준한 연구와 발전을 거듭한 결과 여러가지 어려움을 극복하고 현재 Pfizer에서 Exubera®라는 상표로 등록 허가를 기다리고 있다. 이를 계기로 허파 전달 기술을 개발하고 있는 많은 회사들이 제품을 등록하기 시작할 것이다. 이 Exubera®의 개발 과정을 분석해 보면 다음과 같은 성공의 비결을 배울 수 있다.

첫째로, 기술을 뒷받침하는 과학적인 근거로 여러 각도에서 얻은 좋은 실험 결과를 얻었다. 아무리 좋은 결과라도 “그저 해보니까 되더라”는 식의 제한된 정보

Figure 1. 약물 제형과 전달 기술의 위험 부담 및 수익 도표



로는 장기간 계속되어야 하는 연구와 개발 과정 중 투자자와 파트너의 확신을 유지하기에 부족했었을 것이다. 둘째로, 좋은 기술과 제품의 필요성이다. 비록 Pfizer에서는 당시 인슐린을 판매하고 있지는 않았지만 이미 약효가 증명되고 특허가 만기된 가능성 많은 생의약품을 선택했고 그 당시 좋은 결과와 유능한 기술자들을 보유한 Inhale을 선택해 최초로 허파전달 생의약품 개발의 장기적인 꿈을 달성하기에 이르렀다. 그리고, 끝까지 투자하고 포기하지 않는 집요한 노력의 결과도 중요한 요소였다. 이미 칠팔년전 임상 실험이 거의 끝나고 시장에 나갈 수 있었던 꿈들이 예측하지 못했던 문제들로 무산되었을 때 부터, 지금까지 포기하지 않고 문제 하나 하나를 체계적으로 해결해 나갈 수 있었던 것은 제약회사의 끝없는 후원과 투자자들의 인내의 열매라고 생각된다.

허파 전달의 기술이 결실을 맺는 동안 다른 주사의 투입 기술들은 큰 진전을 보이지 못했다. 경구 전달, 경피 전달, 점막 전달 등에서도 많은 기술들이 소개되고 연구되었지만 아직 상품화에 가까운 기술은 보이지 않고 있다. 여러가지 극복해야 할 문제들이 많겠지만 그 중 낮은 생체이용률 (bioavailability)을 높여 주는 것과 항체 반응과 같은 바람직하지 못한 부작용들을 방지하는 것은 꼭 해결해야할 문제점으로 남아있다. 성공

할 가능성은 다른 기술들 보다 낮지만 한번 성공하면 그 파급 효과가 클 것으로 예상된다.

좋은 기술이 상품화되기 위해서는 성공적인 기술 제휴를 위한 기초 작업들이 완성되어야 한다. 그 중 몇가지 중요한 요소를 정리해 보면 아래와 같다. 우선 어떠한 방법인던지 기술의 신뢰성을 확립해야한다. 이를 위해서 지적 재산을 소유하기 위해 특허등의 등록을 해야한다. 그리고, 몇가지 중요한 실험 결과는 인정된 기관을 통해 그 재현성을 증명해 주고 가능하면 평판이 좋은 전문 잡지등에 발표를 하여 전문가들의 인정을 받는 것이 좋겠다. 아울러, 기술을 적용하기에 적합한 상품들을 찾아서 판매하는 회사의 주요 인사와 꾸준한 정보 교환을 유지해서 적당한 시기에 회사의 중역들에게 기술을 소개할 수 있는 기회를 만들어야겠다. 이때, 제약회사들이 원하는 정보가 무엇인지 잘 파악하여 준비 발표하는 것이 중요하다. 이를 위해서 생의약 제품 개발의 과정과 시장을 잘 이해하고 있어야 겠고, 거기에 입각해서 기술의 개념 증명과 사업계획및 기술 제휴의 조건등을 잘 전달해야겠다. 기회의 창출은 여기서 부터 시작된다.

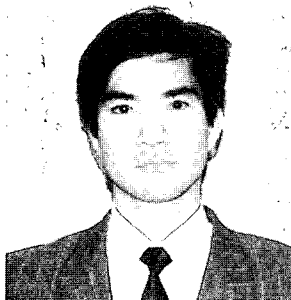
우리는 상호 신뢰의 조건을 우선으로 하는 반면 서양 기업가들은 기존 사업에 얼마나 보탬이 되나를 더 중요하게 여긴

다는 점을 감안할 때, 상대방의 입장에서 필요한 자료나 정보등을 성실하게 제공해 주어 장기간 사업 계획을 유도하는 것이 좋겠다. 대부분의 DDS 개발 회사의 취약점으로 제약회사에서 결정을 내리기에 필요한 정보를 제출하지 못하고 있음을 또한 들 수 있다. 특히 전임상이나 초기 임상 실험의 결과는 사정이 허락하는한 충분히 준비하여 두는 것이 필요하다.

마지막으로 DDS나 제형을 통해 사업을 이루고자 할 때 예측되는 어려움들을 나누면서 마치고자 한다. 좋은 약품들, 특히 특허가 잘 뒷받침된 제품들은 대부분 독점제품으로 제형이나 DDS가 사실 필요가 없을 가능성이 크다. 따라서 좋은 기술이 나왔다 할지라도 쉽게 좋은 의약품에 응용하기는 쉽지않다. 더욱이 이미 상품 판매 허가를 받은 약품의 제형이나 DDS를 바꾸려면 적어도 3년에서 10년 정도까지 추가적인 연구를 더 해야 상품화 될 수 있다. 그리고, 이미 허가된 상품이 있는 시장에 제품을 소개하는 만큼 기존 제품에 비해 장점이 뛰어나면서 부작용이 심하지 않아야 허가를 받을 수 있다는 부담이 있다. 특히, Generic drug으로 접근할 경우 허가 기관의 까다로운 규제와 아울러 허가 기간도 길어 질 것으로 예측된다. 그러나, 대부분의 생의약품들이 경쟁이 심한 시장에 소개되고 있고 따라서

차세대 제형과 DDS로 전달하기위해 이미 연구가 진행되고 있음을 감안할 때 생의약 전달의 장래를 좌우할 수 있는 좋은 기술을 위해 계속 투자하고 연구되어야겠다.

지난 10여년 동안 생의약품 시장은 이제 그 규모나 우리의 삶에 미치는 영향으로 볼 때 꼭 참여해서 경쟁력을 유지해야 하는 분야로 성장했다. 그리고, 조만간 많은 상품들의 특허가 만기되면서 많은 기업에 기회를 제공할 것이다. 컴퓨터의 하드웨어가 보편화된 후에 소프트웨어 사업이 발전하듯이 많은 generic 약품이 나오고 경쟁이 가속화 될 때 생의약품 제형이나 전달 방법에서 platform이 될 수 있는 좋은 기술들이 한국 기업에서 개발되기를 바란다. ☺



**장 병선**

Byeong S. Chang, Ph.D.  
Integrity Biosolution LLC.  
820 Calle Plano Camarillo, CA 93012  
Phone (805) 445-8422 FAX (805) 445-8428  
bchang@integritybio.com