선바이오(주)의 PEGylation 기술

선바이오(주)
배근원, 현창민 bio@sunbio.com

세계 제약시장에서 바이오 의약품의 중요성이 확대되고 있다. 2006년 세계 단백질 의약품 시장규모는 437억 달러였으며, 5년 후인 2011년 경에는 두 배에 달하는 885억 달러에 이를 것으로 추정되고 있다. 또한 올해 14억 달러로 전세계의 3.2%에 불과한 우리나라의 단백질 의약품 시장규모가 2011년 경에는 64억 달러의 시장을 확대할 것으로 추정된다.

미국 및 유럽에서 물질 발명을 기본으로 한 원천특허를 확보하고, 현재까지 160여 종의 단백질 의약품이 허가되어 시판 중이며, 세계 시장 상위 20위권에 있는 단백질 의약품 전 품목이 10억 달러 이상의 매출을 달성하는 블록버스터 제품이다. 우리나라의 경우는 아직까지 단백질 신약을 개발하기보다는 선진제약사의 특허가 만료된 제네릭 제품 개발에 중점을 두고 있는 실정이다. 최근 특허가 만료된 제1세대 단백질 의약품은 인슐린(Insulin), 인간성장 호르몬(hGH)을 비롯하여, 백혈구 생성 촉진인자(GCSF), 인터페론(IFN), 에리스로포인 에틴(EPO) 등이 있다. 선진 바이오 제약사들의 원천 기술의 확보에 따른 국내 제약사들의 신약 개발은 좁아지고 있으며, 따라서 연구개발에는 막대한 자금과 시간이 소요되기 때문에 제재의 개발 또는 약물전달 시스템에 대한 연구가 활발히 일어나고 있다.

약물전달시스템 중 단백질 의약품의 PEGylation은 상업적으로 성공한 기술이다.

단백질의 PEGylation 기술은 분자량을 증가시킴으로써 약물학적 장점들을 가지고 있다.

- 약물의 용해도 증가
- 체내 반감기의 증가
- 약물의 체내외 안정성 증가
- 단백질 분해효소로부터 보호
- 독성 감소
- 외부 물질의 면역성 감소

등이 있다. 이러한 장점들로 인해 체내 단백질의 효능과 약물학적동태를 증가시킴으로써 주사용량과 횟수를 감소시킬 수 있다.

1970년대 Davis와 Abuchowski가 albumin과 catalase에 PEGylation을 최초로 소개하였으며, 이후 Enzon사가 중증복합면역결핍병(SCID) 치료제인 adenosine deaminase와 급성림프성백혈병(ALL) 치료제인 asparginase의 PEGylation 기술 적용으로 각각 Adagen®과 Oncaspar® 를 FDA로부터 허가를 받았다. 2000년대에 들어서면서 Shering-Plough사와 Enzon의 공동 연구로 IFN α-2b의 PEGylation(PEG-Intron®), Roche사의 IFN α-2a의 PEGylation (PEGSYS®)이 C형 바이러스 감염 치료제로 FDA의 허가를 받았다. 또한 Amgen사는 백혈구 생성 촉진치료제인 GCSF를 PEGylation한 Neulasta®의 상업화에 성공하였다. 이러한 PEGylation 기술이 접목된 제2세대 단백질 의약품들은 개발회사의 매출에 상당한 기여를 하고 있으며, 또 다른 단백질의 개발에 버팀목이 되고 있다.

PEGylation 기술에 사용되어지는 PEG 유도체 개발은 주로 미국 NEKTAR사와 일본 NOF사가 주로 공급하고 있다. 국내는 Sunbio사가 PEG 유도체를 공급하고 있다. 현재 NEKTAR사는 유도체의 공급은 하지 않고 있으며, 몇몇 후발 소규모 벤쳐 회사들이 개발과 공급을 하고 있는 실정이다.

선바이오㈜는 20여 종류의 PEG유도체를 자체 개발 및 생산하여 미국을 비롯한 유수 바이오 제약회사에 공급하고 있으며, 다양한 분자량을 제조 공급하고 있다. 생산 판매되고 있는 유도체들은 선바이오㈜의 특허화된 유도체와 일반적인 유도체로 나누어진다. 특허화된 유도체 중 N-말단 아미노기에 특이적으로 결합하는 알데하이드 계열의 PEG 유도체는 미국 특허에 등록 중이다. 또한 -SH기에 특이적으로 결합할 수 있는 말레이마이드 PEG 유도체가 등록되었다. 알데하이드 계열의 PEG 유도체는 Amgen사가 Neulasta를 개발한 PEG 유도체와 같은 것이다. 선바이오㈜의 연구에 의하면 이 유도체를 사용할 경우 99% 이상이 N-말단에 특이적으로 PEGylation 되는 것을 확인할 수 있었다. 말레이마이드 PEG 유도체를 이용하는 방법은 항체에 적용하는 것이다. 항체 Fab를 제조할 경우 cystein의 disulfide bond가 이루어지고 난 후 결합하지 않은 cysteine이 존재할 수 있는데 이때 말레이마이드기와 -SH기가 특이적으로 공유결합을 할 수 있다. 선바이오㈜ PEG 생산은 ISO9001 인증에 따라서 생산되어지며, 자체 내에 10kg까지 생산이 가능하다. 의약품의 임상과 허가를 위한 GMP 생산은 GMP 인증 기관에서 협력하여 생산하고 있다. 선바이오㈜의 PEG 유도체는 선바이오 홈페이지(www.sunbio.com) PEG-shop에서 확인할 수 있다.

선바이오㈜는 PEG 유도체 생산뿐만 아니라, 생물의약품의 PEGylation 기술도 꾸준히 개발하고 있다. 상술한 바와 같이 특허가 만료된 1세대 단백질에 대한 특허를 다수 보유하고 있다. GCSF, IFN α, IFN β, 그리고 EPO의 N-말단 PEGylation에 대해 국내 특허를 등록하였으며, 재조합에 의한 변형된 단백질의 PEGylation에 대한 특허를 가지고 있다.

선바이오㈜는 2003년부터 1세대 단백질 의약품의 기술 라이센싱 아웃 하였다. 기술이전을 한 바이오회사들 중 인도 바이오제약회사 Intas Pharmaceutical. Ltd는 올해

PEG 유도체의 NMR 분석

PEG 유도체를 주성분으로한 신개념 헤어트리트먼트 "MONALE"

선바이오㈜ 기술을 기반으로 개발된 'NEUPEG^{TM}'

PEGylated GCSF인 'NEUPEG^{TM}'을 선보였다. 'NEUPEG^{TM}'은 자국 내에 인도 시장과 아프리카, 남미 등 제3시장 진출을 목표로 마케팅에 주력하고 있다. 따라서 선바이오㈜는 올해부터 일정수준의 로열티를 받을 수 있으며, Intas Pharmaceutical사의 마케팅의 능력에 따라서 로열티의 수준이 높아질 전망이다. 또한 선바이오㈜는 IFN α와 EPO의 PEGylation 기술 이전에 의한 PEGylated IFN와 EPO는 현재 임상진행 중으로, 2008년 시장에 출시될 것으로 기대된다. EPO PEGylation 기술은 국제특허 및 미국특허에 출원 중이다. 이상 설명으로 선바이오㈜의 PEG 유도체 개발과 생산, 그리고 PEGylation 기술은 선진 바이오 제약에 이른다고 할 수 있다.

선바이오㈜는 PEG를 이용한 화장품 사업을 시작하였다. 모발의 주성분은 케라틴으로, 19개의 아미노산으로 구성되어 있다. 모발의 구조에 따라서 그 성분이 달라질 수 있으며, 인종에 따라서도 형태와 구성 비율이 다를 수 있다. 동양인은 모피질(cortex)은 얇고 모표피(cuticle)는 두꺼운 모발 형태를 가지고, 서양인은 모피질은 두껍고, 모표피가 얇은 모발형태를 가지고 있다. 또한 동양인은 모발이 굵고 원형이지만, 백인인 경우는 가늘고 원형이다. 흑인종인 경우는 굵고, 타원형의 형상을 가지고 있다.

PEG가 공유결합된 모발은 모발의 두께를 증가시키며, 상승된 볼륨감을 느낄 수 있다고 피시술자들은 말하고 있다. 또한 컬의 형성과 퍼머시 컬의 지속적으로 유지되는 효과를 얻을 수 있었다. 선바이오㈜는 국내 특허를 등록했으며, 또한 미국과 유럽에 출원 중이다. 선바이오㈜는 신개념 트리트먼트 'MONALE'를 지난 5월에 출시하였으며, 국제 화장품 미용박람회에 3회에 걸쳐 출품하여 세계 미용계에 도전하였다. 또한 앞으로의 홈케어로서 MONALE shampoo를 출품할 계획을 가지고 있다. 화장품 사업으로서 헤어케어 화장품 뿐만 아니라, 미백과 잔주름제거 등 기능성 화장품을 개발 중이다.

PEGylated 단백질은 시장에 출시된 이후 짧은 기간 내에 시장을 압도하는 것을 볼 수 있다. PEG-filgrastim(Neulast®)는 시장 출시 1년 후에 filgrastim의 시장을 역전했으며, PEGASYS®와 PEG-Intron®역시 IFN 시장을 압도하고 있다. 또한 비록 PEGylation은 하지 않았지만, 반감기가 길게 제작된 Aranesp®의 시장 점유는 가파르게 증가하고 있다.

Amgen사의 GCSF 와 EPO의 개발은 1980년대에 이루어지고 PEGylation 기술은 1990년대에 개발되어 10년간의 기술개발기간이 경과했지만, 시장의 점유는 불과 1년 밖에 되지 않는다.

PEGylation 기술은 국외 뿐만 아니라 국내 제약회사에서도 꾸준히 연구 개발하고 있지만, 아직까지 특이적인 성과를 내고 있지 못하고 있다. 지금은 제약산업에서 단백질 의약품이 고부가가치 산업으로서 개발에 많은 역량을 쏟을 때라고 본다. 따라서 선바이오㈜의 PEGylation기술이 국내 제약회사들의 이정표가 되었으면 한다.