

단백질 의약품의 약물전달시스템

오은주 · 양정아 · 양승윤 · 김진곤 · 한세광

1. 단백질 의약품의 개발현황

세계 제약시장에서 바이오 의약품의 비중이 2000년의 25%에서 2006년의 62%로 급격하게 높아지면서 단백질 의약품의 중요성이 점점 부각되고 있다.¹ LG 경제연구원에 따르면 2006년 세계 단백질 의약품 시장 규모는 437억 달러였으며 2011년에는 885억 달러로 시장이 확대될 것으로 전망되고 있다. 그림 1에 전 세계 주요 제약회

사들의 2004년 기준 매출액과 연간성장률(Calculated Annual Growth Rate, CAGR) 및 성장전망을 정리하였는데 Sanofi-aventis, Roche group과 같이 단백질 의약품을 주력제품으로 보유하고 있는 제약회사들의 성장세가 두드러질 것으로 예상되고 있다.²

표 1에 주요 단백질 의약품의 적응증, 개발회사, 2003년 매출액이 정리되어 있는데³ 종양관련, 면역관련, 유전질환 관련 제품들을 주축으로 해서 최근에는 혈액질환, 호흡기 질환 관련 제품으로 단백질

오은주	양정아	양승윤
2005 포항공과대학교 신소재공학과(학사)	2004 ~ 포항공과대학교 신소재공학과(학사)	2004 경북대학교 환경공학과(학사)
2005 ~ 현재 포항공과대학교 신소재공학과 (석·박사 통합)	현재	2006 포항공과대학교 환경공학부(석사)
		2006 ~ 현재 포항공과대학교 환경공학부(박사)

김진곤	한세광
1980 서울대학교 화학공학과(학사)	1991 한국과학기술원 생명화학공학과(학사)
1982 한국과학기술원 화학공학과(석사)	1993 한국과학기술원 생명화학공학과(석사)
1985 Research Scientist, Saehan Inc.	1996 한국과학기술원 생명화학공학과(박사)
1990 Department of Chemical Engineering - Polytechnic Univ. (박사)	1996 ~ 2001 LG 생명과학 연구소 선임연구원
1991 Polytechnic University, Post-Doc	2001 ~ University of Washington, Post-Doc
1991 ~ 1993 Senior Research Scientist, LG Chem. Co.	2002 Roche group, Chugai Pharmaceutical Co. 主査연구원
2000 ~ 2001 Visiting Professor at Univ. Mass. at Amherst	2005 ~ 포항공과대학교 신소재공학과 조교수
2003 ~ 현재 포항공과대학교 화학공학과 교수	현재

오은주



양정아



양승윤



김진곤



한세광



Drug Delivery Systems for Protein Therapeutics

포항공과대학교 신소재공학과 (Eun Ju OH, Jeong-A Yang, and Sei Kwang Hahn, Department of Materials Science and Engineering, San 31, Hyo-ja dong, Pohang, Gyungbuk 790-784, Korea) e-mail: skhanb@postech.ac.kr

포항공과대학교 환경공학부 (Seung Yun Yang, Schhol of Environmental Science and Engineering, San 31, Hyo-ja dong, Pohang, Gyungbuk 790-784, Korea)

포항공과대학교 화학공학과 (Jin Kon Kim, Department of Chemical Engineering, San 31, Hyo-ja dong, Pohang, Gyungbuk 790-784, Korea) e-mail: jkkim@postech.ac.kr

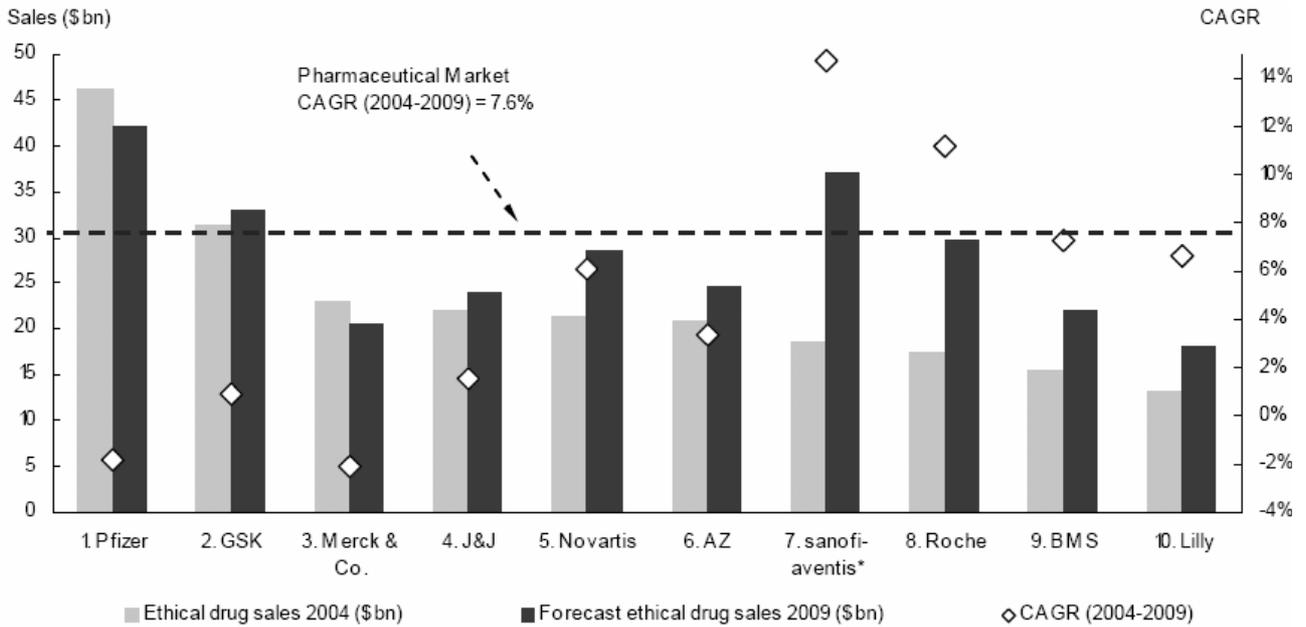


그림 1. 세계10대 제약회사의 2004년 매출액과 연간성장률(Calculated Annual Growth Rate, CAGR) 및 2009년 매출전망.²

표 1. 주요 단백질 의약품의 적응증, 생산회사, 및 2003년 매출액³

Product (by tradenames)	Indication	Company	Sales value (US\$, millions)
Aranesp and Epogen, combined (both EPO products)	Anaemia	Amgen (http://www.amgen.com)	3978
Neulasta and Neupogen, combined (both EPO products)	Anaemia	Amgen	2522
Procrit/Eprix (EPO)	Anaemia	Johnson & Johnson (http://www.jnj.com)	3984
Avonex (IFN-β)	Multiple sclerosis	Biogen (http://www.biogen.com)	1188
Remicade (Mab)	Crohn's disease	Johnson & Johnson	1729
Rituxan (Mab)	Non-Hodgskin's lymphoma	Genentech (http://www.gene.com)	1489
Herceptin (Mab)	Breast cancer	Genentech	425
Humira (Mab)	Rheumatoid Arthritis	Abbott (http://www.abbott.com)	250
Humulin (insulin)	Diabetes	Eli Lilly (http://www.lilly.com)	1060
Humalog (insulin)	Diabetes	Eli Lilly	1020
Enbrel (a fusion protein)	Rheumatoid arthritis	Amgen	1300

(약어) EPO : erythropoietin, IFN: interferon, Mab : monoclonal antibody-based product.

의약품의 종류가 점점 다양해지고 있다. 미국과 유럽에서 현재까지 160여종 이상의 단백질 의약품이 허가되어 시판 중이며, 약 400여종의 단백질 의약품의 개발이 진행되고 있다. 단백질 의약품은 시장 규모도 크지만 제품 가격도 비싸 암, 에이즈, 관절염 등의 치료과정에서 수반되는 빈혈을 치료하기 위해 사용되어지는 에리스로포이 에틴(Erythropoietin, EPO)의 경우 제품의 품질에 따라 1 g당 가격이 6천만 원에서 8천만 원을 호가하고 있는 것으로 알려져 있다. 하지만, 주요 단백질 의약품의 물질특허가 2010년을 전후해서 만료되었거나 만료될 예정이기 때문에 미국과 일본을 중심으로 신약 개발의 리스크를 줄이면서도 신약과 같은 파급효과를 일으킬 수 있는 단백질 의약품의 약물전달시스템에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 단백질 의약품의 약물전달시스템은 크게 세 가지로 분류할 수 있는데 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol, PEG) 또는

기타 생체적합성 고분자를 단백질에 접합(conjugation)시킨 형태의 장기약효 지속제형과, 폴리락타이드(poly lactide, PLA), 폴리글리콜라이드(polyglycolide, PGA) 또는 이의 공중합체(PLGA) 내에 단백질 의약품을 충전시켜 장기간에 걸쳐 서서히 방출되게 하는 서방출성 제형, 그리고 반도체 칩 또는 나노 기공막 디바이스를 이용한 단백질 의약품의 장기 약물방출시스템이 그것들이다. 본 논문에서는 세 가지 단백질 의약품의 약물전달시스템의 개발 현황과 장단점에 대해 알아보고, 바이오 및 제약산업의 기반이 취약한 국내 현실에서 앞으로 추구해야 될 연구 방향에 대하여 논의하고자 한다. 현재, 매출액 기준 세계 50위 안에 미국과 유럽의 제약 산업 선진국 회사들이 대부분 포함되어 있으며(그림 1) 후발 주자로 알려졌던 일본만 하더라도 12개의 제약회사가 포함되어 있지만 국내 제약회사는 전무한 실정이다.

표 2. PEGylation 기술을 이용하는 단백질 의약품의 개발현황

Trade name	Protein	Polymer	Indication	Marketed
Adagen	adenosine deaminase	5 kDa PEG	severe combined immunodeficiency	Enzon
Oncaspar	asparaginase	5 kDa PEG	acute lymphatic leukemia	Enzon
Pegvisomant	GH antagonist	5 kDa PEG	excessive growth(acromegaly)	Pfizer
PEG-intron	interferon α 2b	12 kDa PEG	hepatitis C	Schering-Plough
Pegasys	interferon α 2a	40 kDa PEG	hepatitis C	Roche
Neulasta	granulocyte colony stimulating factor	20 kDa PEG	neutropenia	Amgen
SMANCS/lipiodol	neocarzinostatin	Copolymer of styrene and maleic acid	hepatocellular cancer	Yamanouchi Pharmaceutical Co.

표 3. 여러 가지 종류의 PEGylation 반응 및 이에 따른 반응결합

Carboxyl PEGylation	Conjugate Linkage Formation
mPEG-amine and a coupling agent	Amide (stable)
Amine PEGylation	
mPEG-NHS Esters (mPEG-SMB, -SPA or mPEG2-NHS)	Amide
mPEG-Double Ester (mPEG-CM-HBA-NHS)	Amide (ester linkage in the backbone is subject to hydrolysis)
N-terminal PEGylation	
mPEG-ButyrALD and a reducing agent	Secondary amine (stable)
mPEG-OPTE	Secondary amine (stable)
Thiol PEGylation	
mPEG-Maleimide	Sulfide (stable)
mPEG-OPSS	Disulfide (can be reduced)
mPEG-SH	Disulfide (can be reduced)

2. 단백질 의약품의 장기약효 지속제형

2.1 폴리에틸렌글리콜을 이용한 장기약효 지속제형

Roche group은 바이오 의약품 개발에 있어서 세계적으로 독보적인 위치를 차지하고 있는 제약회사로서 C형 간염치료제로 사용되고 있는 Interferon- α 를 PEGylation하여 PEGASYS[®]라는 상품명으로 상업화 하였다.⁴ 이밖에도 PEGylation을 통하여 상업화에 성공한 여러 가지 단백질 의약품들을 표 2에 정리하였다. 최근에는 Pfizer와 Eyetechs사가 PEGylation 전문회사인 NEKTAR Therapeutics Co.와 공동으로 노화에 따른 실명의 주요원인이 되는 황반변성을 치료하기 위한 Macugen[®]을 개발하여 2004년 FDA 허가를 받아 상업화에 성공하였다.⁵ 이와 같이 다양한 의약품들의 장기약효 지속제형 개발을 위해 PEGylation 기술이 폭넓게 활용되고 있는데⁶ 국내에서는 ID Biochem사가 원료인 PEG 생산과 여러 가지 응용연구를 그리고 바이오폴리메드사가 단백질 의약품의 PEGylation에 대한 연구를 활발하게 진행하고 있다.

PEGylation은 표 3에 나와 있는 바와 같이 단백질의 4가지 반응기(functional group)를 통하여 주로 접합반응이 일어난다.⁷ 이를 각각 Carboxyl PEGylation, Amine PEGylation, N-terminal PEGylation, Thiol PEGylation이라고 하며 각 PEGylation에 사용되어지는 시약들과 접합반응에 의한 결합들을 표 3에 정리하여 나타내었다.⁷ 최근에 개발된 PEGASYS[®]와 Macugen[®] 같은 제품들은 체내 체류시간을 연장시키기 위하여 2개의 PEG가 분지(branch)

형태로 연결된 고분자량의 PEG(MW=4만~6만)가 주로 사용되어져 있다.^{4,5} 단백질 의약품의 PEGylation 과정은 단백질과 PEGylation 시약의 반응과정과 HPLC를 이용한 분리정제(fractionation) 과정으로 나눌 수 있는데 최근에는 단백질의 thiol기와 특이적으로 반응할 수 있는 PEGylation 시약 개발을 위한 연구가 많은 주목을 받고 있다.⁸

2.2 하이알루론산을 이용한 장기약효 지속제형

바이오 의약품을 주력으로 하는 Amgen, Genzyme, Chugai 제약 회사 등을 중심으로 생분해성과 생체적합성이 우수하고 독성 및 면역 부작용의 문제가 없으면서 생체재료로서 여러 가지 우수한 성질을 지니고 있는 하이알루론산(hyaluronic acid, HA)을 약물전달용 고분자로 개발하고자 하는 연구가 활발하게 진행되고 있다.^{9,10} PEGylation에 사용되는 PEG는 FDA에서 공인한 대표적인 생체용 고분자 재료 중의 하나이지만 약물전달체로 활용되는 PEG-Liposome 접합체를 반복주사하게 되면 체내에서 투여된 약물의 소실이 빨리 일어나는 Accelerated Blood Clearance(ABC) 현상이 일어나는 것으로 보고되고 있다.^{11,12} 뿐만 아니라, PEGylation에 사용되는 PEG의 분자량은 2만에서 6만 정도인데 생분해성이 없기 때문에 체내에서 주로 신장을 통해 제거되긴 하지만 미량이라도 체내에 남아서 축적되어질 가능성을 완전히 배제할 수 없다.¹³ 실질적으로 상업화된 PEGylation 제품들을 보면 암 치료 등과 같이 단기 환자들을 치료하는데 주로 사용되어 지고 있으며 삶의 질을 향상시키기 위한 quality of life(QOL) 제품에 PEGylation 기술을 적용하기에는 한계가 있는 것으로 알려지고 있다. 앞에서 열거한 문제점들을 해결하기 위하여 PEG를 대신할 수 있는 생분해성이 있으면서도 여러 가지 우수한 생체재료 특성을 지니고 있는 하이알루론산을 이용한 약물전달시스템 개발이 활발하게 진행되고 있는데 혈액내의 반감기가 수 분 정도인 하이알루론산의 체내 분해속도를 조절할 수 있는 기술이 하이알루론산 유도체를 이용한 장기약효 지속제형을 개발하는데 있어서 핵심요소라고 할 수 있다.

3. 단백질 의약품의 서방출성 제형

3.1 생분해성 폴리에스터를 이용한 서방출성 제형

폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA) 및 이의 공중합체(PLGA)를 바이오 의약품의 약물전달체로 활용하고자 하는 연구가 활발하게 진행되어져 왔다. 1980년대에 PLA와 PLGA를 약물전달

에 적용시킨 특허가 약 90여개 출원되었고, 1990년대에는 600개 이상의 특허가 출원되었다.¹⁴ PLA와 PLGA는 처음에 의학기기 산업에서 생체흡수성 봉합사를 만드는데 사용되었지만, 생분해속도를 조절가능하고, 안전하며, 생체적합성이 우수한 점 등이 알려져 점차 약물전달용 서방출성 제형을 개발하는데 이용되어지고 있다. 생분해성 고분자는 기존의 첨가제(excipient)에 비해 독특하고 능동적인 역할을 하는데, 싸여있는 약물의 약물동력학을 변화시킬 뿐만 아니라 약물을 효소의 공격으로부터 보호하는 역할도 한다. 고분자는 주사 부위에서 분해되어지기 때문에 고분자의 안전성과 생체적합성이 서방출성 제형 개발에 중요한 요소이다. 현재, PLA와 PLGA를 약물전달체로 활용하는 여러 제품들이 FDA의 승인을 받아 상업화 되어졌다. 이런 제품들 중에서 가장 대표적인 제품이 전립선 암 치료를 위한 황체형성호르몬의 서방출성 제형인 Lupron Depot®로서 2006년 연간 매출액이 1조 3천억 원 이상인 것으로 알려져 있다.¹⁴

이 밖에도 Genentech과 Alkermes사가 공동으로 Nutropin Depot®라는 PLGA 마이크로 입자를 이용한 재조합 인간 성장호르몬(human growth hormone, hGH)의 1달 및 2주 1회 주사제형을 개발하였다.¹⁵ 성장호르몬은 경구투여 시 95% 이상의 활성을 잃게 되며, 혈장 반감기가 25분 이하로 짧다. 또한 성장호르몬 결핍은 만성적 질환이기 때문에 일반적으로 1년 이상 매일 주사를 맞아야 한다. 성장호르몬의 방출속도는 PLGA의 조성분과 분자량에 의해 결정된다. Nutropin Depot®는 처음으로 개발된 단백질 의약품의 서방출성 제형으로 1999년에 FDA 승인을 받아 상업화에 성공하였지만 체내에서 분해된 PLGA에 의해 hGH가 변성되어지는 문제점으로 인해 2004년에 시장에서 완전히 철수하였다. 이에 대한 대안으로 LG 생명과학연구소에서는 고분자량 하이알루론산을 이용한 hGH의 서방출성 제형을 개발하여 국내에서 2007년에 상업화에 성공하였으며 미국과 유럽에서 임상 3상 시험을 진행 중에 있다.

표 4. FDA 승인을 받아 상업화에 성공한 PLA/PLGA를 이용하는 서방출성 약물전달 제형

Product	Polymer	Active Ingredient	Indication
Atridox	PLA	Doxycycline hyclate	Periodontal disease
Lupron Depot	PLA	Leuprolide acetate	Prostate cancer, Endometriosis
Nutropin Depot	PLGA	Human growth hormone	Growth deficiencies
Sandostatin	PLGA-glucose	Octreotide	Acromegaly
Trelstar Depot	PLGA	Triptorelin Pamoate	Prostate cancer
Zoladex	PLA	Goserelin acetate	Prostate cancer, Endometriosis

전 세계적으로 고분자를 이용한 약물전달 분야에 20개 이상의 기업이 있는 것으로 추정된다.¹⁴ 또한 Amgen, Genentech, Isis Therapeutics 등과 같은 몇몇 바이오 회사들은 약물전달에 PLGA를 이용하는 제형 개발팀을 두고 있다. 표 4에 나와 있는 바와 같이, 다양한 형태의 바이오 의약품(단백질 의약품, 항체 의약품 등)과 화학 의약품의 주사 제형 개발이 계속되면서 PLGA와 같은 생분해성 고분자에 대한 수요는 계속해서 증가할 전망이다.

3.2 수화젤을 이용한 서방출성 제형

수화젤은 고분자 사슬이 가교체에 의해 결합된 네트워크 형태의 3차원적 구조를 가지며 친수성을 가져 많은 양의 물과 체액을 흡수할 수 있다. 일반적으로 단일중합체나 공중합체로 구성되며 화학적 또는 물리적 가교에 의해 결합되므로 물에 용해되지 않는다. 수화젤은 서방출성 제형 개발에 있어서 중요한 역할을 하는데, 특히 pH, 온도, 이온 세기, 전기장, 농도 차이 등과 같은 외부 환경이나 자극에 반응해 약물방출이 조절되어지는 다양한 형태의 지능형 수화젤 시스템들이 개발되어지고 있다. 이러한 시스템을 잘 활용하면 약물방출이 인체의 특정 부위에서만 일어나도록 조절할 수 있다. 또한 세포 수용체(receptor)에 결합할 수 있는 표적지향 물질을 수화젤 표면에 도입함으로써 특정 세포에 선택적으로 약물이 전달되어지도록 할 수 있다. 수화젤을 이용한 단백질 의약품의 서방출성 제형으로는 OctoPlus사가 임상 시험을 진행 중인 OctoDex® 제품이 있으며 이 제품의 개략적인 제조방법을 그림 2에 나타내었다. OctoDex®는 PEG와 Dextran을 섞었을 때 상분리가 일어나는 특성을 이용하여 PEG 용액 상에서 Dextran 수화젤을 마이크로 입자 형태로 가교시키면서 단백질 의약품을 충전시키는 공정을 통해 제조되어 진다.¹⁶ Dextran에 methacrylate 기를 도입한 다음 라디칼 중합을 통하여 단백질을 충전하는 방법과 Dextran에 D-form lactide와 L-form lactide를 도입한 다음 두 가지 광학이성질체의 물리적 가교에 의해 수화젤이 형성되는 과정에서 단백질을 충전하는 방법을 개발한 것으로 알려져 있다. 이 밖에도 여러 가지 반응기가 도입된 하이알루론산 유도체를 단백질을 변성시키지 않는 선택적 가교제를 사용하여 수화젤을 합성하는 과정에서 단백질을 충전시키는 하이알루론산 수화젤 서방출성 제형 개발에 대한 연구도 활발하게 진행되어져 왔다.¹⁰

4. 단백질 의약품의 약물전달 디바이스

4.1 반도체 칩을 이용한 약물전달 디바이스

미국 MIT의 Robert Langer 그룹에서는 25 나노 리터의 약물이 충전된 34개의 reservoir를 금 막으로 코팅한 다음 전기적 신호에 의해 파괴된 금 막을 통하여 약물이 방출되게 하는 반도체 칩을 이

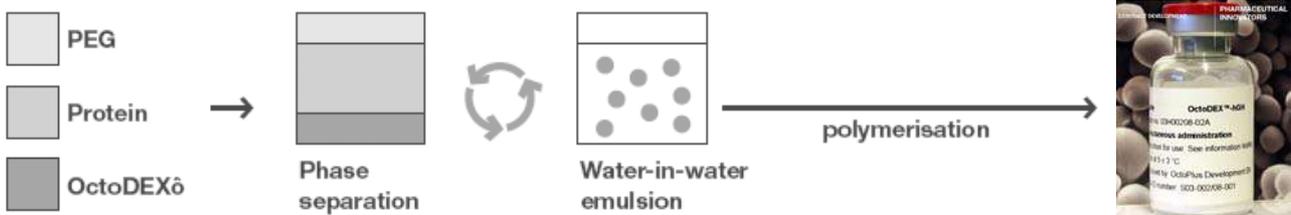


그림 2. Dextran 수화젤을 이용한 단백질 의약품의 서방출성 제형.

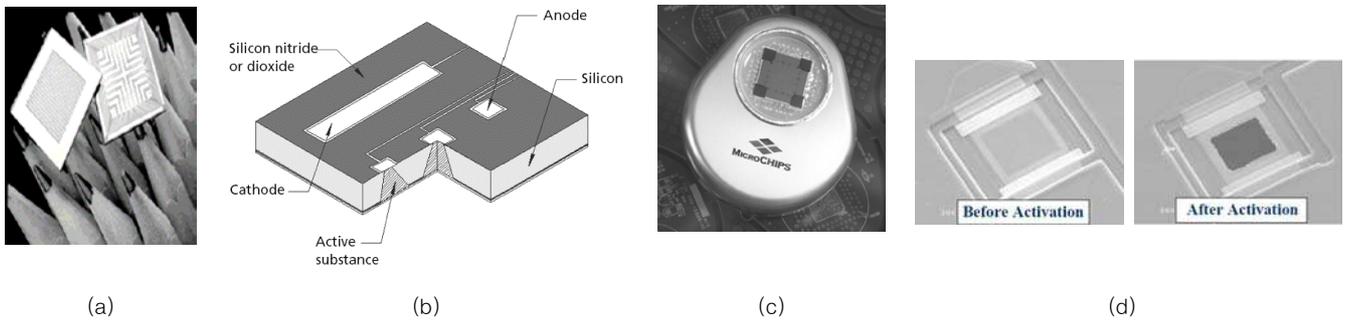


그림 3. 반도체 칩을 이용한 약물전달 디바이스 시스템. (a) 약물전달 반도체 칩의 크기비교, (b) 약물전달 반도체 칩의 구조, (c) MicroChips사가 개발한 약물전달 반도체 칩이 내장된 제품 모형, and (d) 전기적 신호에 의해 금 막이 파괴되어지는 과정.

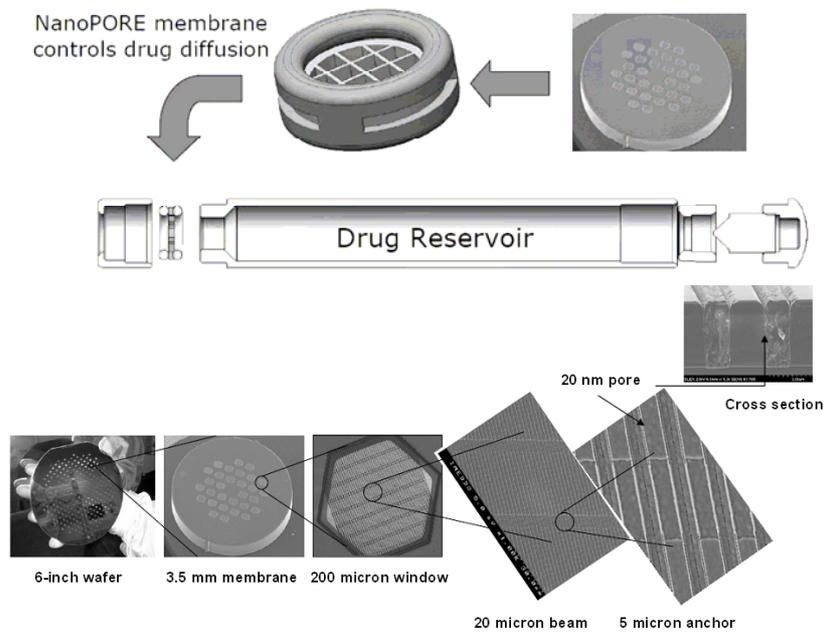


그림 4. 실리콘 나노 기공막을 이용한 단백질 의약품의 장기 약물전달 디바이스.

용한 약물전달시스템을 개발하였다(그림 3).¹⁷ 현재 Microchips 사에서는 이러한 기술을 활용하여 인슐린과 parathyroid hormone 등의 단백질 의약품의 장기 약물전달 디바이스로 상업화하기 위한 연구를 추진하고 있다. 특히 인체 내의 대부분의 단백질들이 pulsatile 형태로 방출되어지기 때문에 단백질 분비의 생체 시스템을 가장 잘 모사하는 약물전달시스템으로 평가되어지고 있다.

4.2 나노 기공막을 이용한 약물전달 디바이스

마이크로기술 및 나노기술은 주로 진단기기를 소형화 시키는데 이용되어져 왔으나, 이러한 기술을 약물전달 디바이스를 개발하는데 적용시키려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 나노 기공막 약물전달 디바이스는 약물을 저장하고 있는 부분과 약물의 방출을 조절하는 나노 기공막으로 구성되어 있다(그림 4). 약물은 확산에 의해 방출되어지는데, 일반적인 경우 방출구의 크기가 약물 분자의 크기보다 훨씬 커서 초기에 많은 양이 방출되는 자유확산(Fickian diffusion)이 일어나는 반면에 나노 기공막을 이용한 약물전달 디바이스의 경우 방출구의 크기가 단백질 분자의 크기와 거의 비슷해 모래시계의 작동원리와 동일한 직선형(zero-order)의 방출 곡선을 그리게 된

다. 이러한 약물전달 디바이스를 개발하는데 있어서 가장 중요한 기술이 나노 기공막을 제조하는 것인데 미국 샌프란시스코 소재 캘리포니아 주립대학의 Desai 그룹에서는 실리콘 웨이퍼를 이용해 기공 크기를 조절하는 형태의 실리콘 나노 기공막을 제조하여 인터페론을 3달 이상 장기 방출할 수 있었다고 보고하였다.¹⁸

본 연구 그룹에서는 약물전달 디바이스에 실리콘 나노 기공막이 아닌 블록 공중합체를 이용한 고분자 나노 기공막을 활용하고자 하는 연구를 수행하고 있다. 고분자 나노 기공막은 제조 과정이 간단하며, 기공 크기 및 필름 두께를 쉽게 조절할 수 있고, 지지 재료와의 결합을 통해 방출 속도를 보다 쉽게 조절할 수 있는 장점을 지닌다. Bovine serum albumin(BSA)를 이용한 모델 실험에서 고분자 나노 기공막의 크기에 따라 약물방출 속도를 조절할 수 있었다. 이러한 고분자 나노 기공막을 이용한 약물전달 디바이스를 인터페론, 성장호르몬 등의 단백질 의약품에 적용하는 연구를 진행 중에 있다.

5. 결론

제약산업에 있어서 바이오 의약품의 중요성이 점점 부각되고 있는 가운데 단백질 의약품의 약물전달시스템을 개발하기 위한 연구가 전 세계적으로 활발하게 진행되고 있다. 이러한 단백질 의약품의 약물전달시스템은 이미 상업화에 성공한 PEGylation을 통한 장기 약효 지속제형과 PLGA 또는 수화젤 등에 단백질 의약품을 충전하여 장기간 약물이 방출되게 하는 서방출성 제형, 그리고 최근에 연구가 활발하게 진행되고 있는 반도체 칩이나 나노 기공막을 이용한 약물전달 디바이스 등과 같이 크게 세 가지로 분류할 수 있다. 앞서 논의한 PEGylation 기술은 이미 상업화에 성공적으로 적용되었으며 단백질 의약품의 개발에 있어서 핵심적인 기술로 평가되고 있다. 하지만, PEGylation된 단백질 의약품의 약효 지속 기간이 일반적으로 1주일에 불과하고 합성 고분자인 PEG의 잠재적 위험성이 내재되어 있기 때문에 생분해성 고분자를 이용하여 한 달 이상의 서방출성 제형을 개발하고자 하는 연구가 활발하게 진행되어 왔다. 이러한 노력에도 불구하고, 단백질의 구조적 특이성으로 인한 단백질의 충전 과정 또는 충전 이후의 변성 문제로 인해 아직까지 한 달 이상의 장기 약물방출 제형의 상업화에 성공하지 못하고 있다. 최근에는 반도체 칩이나 나노 기공막 등을 이용한 단백질 의약품의 약물전달시스템 개발에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있지만 실질적으로 상업화에 성공하기 위해서는 많은 문제점들이 해결되어야 할 것으로 판단된다. 바이오 및 제약산업의 기반이 취약한 우리나라로서는 전 세계적으로 중요성이 점점 부각되어지고 있는 단백질 의약품과 이에 대한 약물전달시스템 개발을 통하여 제약산업에 효과적으로 접근할 수 있을 것으로 판단된다.

감사의 글 : 이 논문은 한국학술진흥재단(교육인적자원부)의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-005-J01302).

참고문헌

1. 한국생명공학연구조합 2007/03/20 보고서.
2. Wood Mackenzie's Productview™.

3. 세계 주요 제약회사 홈페이지에 게재된 연차 보고서 편집.
4. P. Bailon, A. Palleroni, C. A. Schaffer, C. L. Spence, W. J. Fung, J. E. Porter, G. K. Ehrlich, W. Pan, Z. X. Xu, M. W. Modi, A. Farid, W. Berthold, and M. Graves, *Bioconjug. Chem.*, **12**, 195 (2001).
5. E. W. Ng, D. T. Shima, P. Calias, E. T. Cunningham, Jr., D. R. Guyer, and A. P. Adamis, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 123 (2006).
6. F. M. Veronese and J. M. Harris, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 453 (2002).
7. NEKTAR Therapeutics Co., Polyethylene glycol and derivatives for advanced PEGylation (2005).
8. S. Brocchini, S. Balan, A. Godwin, J. W. Choi, M. Zloh, and S. Shaunak, *Nat. Protoc.*, **1**, 2241 (2006).
9. K. P. Vercruyssen and G. D. Prestwich, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **15**, 513 (1998).
10. K. Motokawa, S. K. Hahn, T. Nakamura, H. Miyamoto, and T. Shimoboji, *J. Biomed. Mat. Res.*, **78A**, 459 (2006).
11. T. L. Cheng, P. Y. Wu, M. F. Wu, J. W. Chern, and S. R. Roffler, *Bioconjug. Chem.*, **10**, 520 (1999).
12. E. T. Dams, P. Laverman, W. J. Oyen, G. Storm, G. L. Scherphof, J. W. van Der Meer, F. H. Corstens, and O. C. Boerman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**, 1071 (2000).
13. P. Caliceti and F. M. Veronese, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, 1261 (2003).
14. C. Mahesh, *Drug Del. Tech.*, **2**, 34 (2002).
15. O. L. Johnson, J. L. Cleland, H. J. Lee, M. Charnis, E. Duenas, W. Jaworowicz, D. Shepard, A. Shahzamani, and A. J. Jones, S. D. Putney, *Nat. Med.*, **2**, 795 (1996).
16. K. D. Vlugt-Wensink, X. Jiang, G. Schotman, G. Kruijtzter, A. Vredenberg, J. T. Chung, Z. Zhang, C. Versluis, D. Ramos, R. Verrijck, W. Jiskoot, D. J. Crommelin, and W. E. Hennink, *Biomacromolecules*, **7**, 2983 (2006).
17. A. C. Richards Grayson, I. S. Choi, B. M. Tyler, P. P. Wang, H. Brem, M. J. Cima, and R. Langer, *Nat. Mater.*, **2**, 767 (2003).
18. T. A. Desai, Controlled Release Society Workshop (2006).