

RNA 플랫폼 백신 제조공정 고찰 연구

노형민¹, 오경석^{2*}

¹인하공업전문대학 화공환경과 조교수, ²인하공업전문대학 화공환경과 부교수

Brief Review on the Processes for RNA-Platform Vaccine Production

Hyungmin Roh¹, Kyeongseok Oh^{2*}

¹Assistant Professor, Department of Chemical and Environmental Technology, Inha Technical College

²Associate Professor, Department of Chemical and Environmental Technology, Inha Technical College

요약 국내 승인된 코로나-19 백신 중, mRNA 플랫폼 기반 백신의 제조공정을 중심으로 살펴보았다. 제조공정은 크게 DNA 주형 제조공정, mRNA 전사공정, 나노에멀전화 공정, 제형화, 그리고 완제공정으로 이루어져 있다. 이 공정들은 여러 제약사 및 위탁생산회사와 협업으로 진행되고 있다. 이 중 핵심공정인 나노에멀전화 공정은 mRNA 보호 역할을 위해 지질 성분들이 필요하며, 혼합공정에는 microfluidic device를 활용하는 것으로 알려져 있다. 나노에멀전화 공정 기술은 향후 다양한 의약품 개발에 자극제 역할을 할 것으로 기대된다.

주제어 : 코로나-19, mRNA 백신, 나노에멀전, 미세유체 장비, 바이오공정

Abstract Among the Covid-19 vaccine platforms, mRNA-platform vaccines are summarized qualitatively in this paper. Manufacturing mRNA vaccines consist of serial processes; the preparation process of DNA template, the transcription of mRNA, nanoemulsion process, and the fill and finish unit combined with formulation stages. It is noticeable that major players are collaborated for producing mRNA vaccines. In particular, the nanoemulsion process is recognized to the key process requiring formulated lipid materials to protect modified mRNA until they arrive in intracellular cytosol. It is known that the nanoemulsion process adapts well-designed microfluidic devices. We expect that the nanoemulsion process will stimulate pharmaceutical industries to develop diverse applications.

Key Words : COVID-19, mRNA vaccine, nanoemulsion, microfluidic device, bioprocess

1. 서론

2019년 12월말부터 시작된 코로나-19 팬데믹은 많은 변화를 가져왔으며, 2021년초부터는 미국이 주도했던 Operation Warp Speed 전략으로 인해 백신 투여가 빠르게 진행되고 있다[1,2]. 한편, 코로나-19 사태의 긍정적인 효과로는 생명공학기술과 의학 분야에서의 빠른 발전을 들 수 있다. 기술정보 공유 면에서도, 우수한

논문들에 대해 무료로 제공되는 변화도 있었고 소셜네트워크를 통한 전문가들의 실시간 소통도 자유롭게 이루어진 것도 큰 변화라고 할 수 있다[3,4]. 먼저, Table 1에는 언론과 인터넷 자료를 통해 알려진 백신 가격에 대해서 비교하였다. 백신 가격에 대해서는 이제까지 공식적으로 공개된 적은 없으나 Bloomberg에 따르면, Pfizer-BioNTech 백신은 1회 투여 당 \$14.7 (EU), \$19.5 (US), 그리고 \$30 (Israel)로 나라별, 시기별로 다

*Corresponding Author : Kyeongseok Oh(kyeongseok.oh@inhatc.ac.kr)

Received May 27, 2021

Accepted August 20, 2021

Revised June 14, 2021

Published August 28, 2021

른 가격에 판매된 것으로 알려져 있다. AstraZeneca 백신의 경우도 \$2.15 (EU)와 \$5.25 (남아공)로 다른 가격으로 판매된 것으로 알려졌다[5]. 그 효용과 부작용 등 고려사항들을 포함하지 않은 상태에서 가격만 놓고 볼 경우, RNA 플랫폼 백신은 다른 플랫폼 백신에 비하여 투여 당 가격이 상대적으로 고가임을 알 수 있다.

이 논문에서는 코로나-19 백신의 경제성이나 그 효용성에 대해서 논하는 것은 열외로 하고 있으며, 공학적인 측면에서 백신 제조를 위한 공정 기술과 백신 원료에 대해서 살펴보고자 한다. DNA 플랫폼 백신과 함께 새롭게 시도된 RNA 플랫폼 백신 제조에서 사용하는 핵심기술에 대해서도 소개하였다. 특히, RNA 플랫폼 백신 제조를 위해서는 나노에멀전(nanoemulsion)을 만드는 공정이 핵심공정으로 알려져 있으며, 이에 대해서 소개하였다. 이와 함께, 백신 생산 기업과 연관 원료를 생산하는 기업들에 대해서도 소개하였다.

Table 1. Prices of COVID-19 vaccines [5,6]

Vaccine provider	Price per dose (USD)
Pfizer - BioNtech	14.7 - 30
Moderna	25 - 37
AstraZeneca-Oxford	2.15 - 5.25
Johnson & Johnson	8.5 - 10
Novavax	16
Spunik V	10
Sinovac	29.75

2. 본론

2.1 백신 플랫폼

Table 2에는 백신 플랫폼과 대표적인 제조 회사를 임의대로 선택하여 나타내었다. 백신 플랫폼 구분은 논문의 방향이나 적용분야에 따라 다르게 구분할 수 있다[7]. 이 논문에서는 WHO 홈페이지 자료에서 제시한 10가지 백신 플랫폼 구분방식을 사용하였다[8]. 모든 백신의 역할은 코로나-19 바이러스(SARS-CoV-2)의 일부 단백질이 세포 내에 존재하며 외래단백질로 인식되도록 유도하여, 체내의 적응 면역을 활성화시킨다는 점은 동일하다. 다만, 코로나-19 바이러스의 일부 단백질을 세포 내 도입하는 방식의 차이에 따라 제조 플랫폼은 구분된다. 2021년 5월 현재 유럽의약품청(EMA)은 4종의 백신을 승인하였으며, 미연방식품의약품국(US FDA)는 3종의 백

신을 긴급사용 형태로 활용하고 있다. 유럽과 미국에서 현재 사용 중인 백신은 모두 코로나-19 바이러스의 S-단백질 (Spike protein)을 타겟으로 하는 점은 동일하다.

Table 2. Exemplary platforms of COVID-19 vaccines adapted from WHO data [8]

No.	Symbol	Platform	Representative companies
1	RNA	RNA	Moderna, Pfizer-BioNtech
2	Wnr	viral vector (non-replicating)	AstraZeneca-Oxford
3	PS	protein subunit	Novavax
4	IV	Inactivated virus	Sinovac, Sinopharm
5	DNA	DNA	Inovio
6	Wvr	viral vector (replicating)	Univ. of Hong Kong
7	VLP	Virus like particle	VBI
8	Wvr+APC	Wvr + Antigen presenting cell	Shenzhen
9	LAV	Live attenuated virus	Codagenix-SII
10	Wnr+APC	Wnr + Antogen presenting cell	Aivita

유럽의약품청에서 2021년 5월까지 승인이 완료된 백신을 토대로, Table 2의 플랫폼에 의한 구분을 적용하면, Moderna社와 Pfizer-BioNtech社의 백신은 RNA 플랫폼을 기반으로 제조하고 있으며, AstraZeneca-Oxford社, Janssen社는 아데노바이러스를 기반으로 한 viral vector 플랫폼을 활용하고 있다. 아래 Table 3에서는 상기 4종 백신을 선택하여 유럽과 미국의 허가 자료에 근거하여 비교하였다. 비교 내용은 접종 횟수, 미국과 유럽에서의 허가 상황, 추천하는 백신 접종 연령대, 그리고 부작용에 대해서 간략하게 나타내었다. 이 자료는 많은 곳에서 인용되고 있다.

2.2 승인된 백신 제품의 제조 공정 비교

Fig.1에는 아데노바이러스 벡터 백신과 mRNA 백신을 만드는 공정을 대략적으로 비교하여 나타내었다. 아데노바이러스 벡터 백신의 제조 공정은 세포 배양부터 완제품까지 중간 산물의 이동 없이 한 공장에서 전체 프로세스가 이루어지는 것으로 추정된다. 이와 달리, mRNA 백신의 제조 공정은 대장균 배양을 통한 DNA 주형의 생산을 시작으로, DNA 주형과 시험관 내의 전사를 통한 RNA 합성반응, 나노에멀전화 공정으로 이루어지는데, 각 프로세스 별로 여러 업체들의 협업에 의해 제조되는 것으로 알려져 있다. 이는 mRNA가 의약품에 사용된 첫

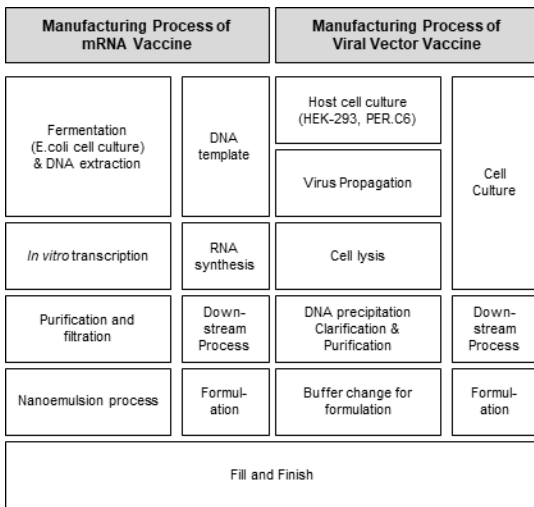


Fig. 1. Conceptual diagram of bioprocess comparison between viral vector vaccine and mRNA vaccine.

사례이기에, 기존에 축적해놓은 바이오의약품의 생산 기술과는 다른 노하우 적용이 필요했을 것으로 예상되며, 따라서 이에 대한 시설 준비가 완료되어 있지 않은 기존의 생산시설에서는 모든 공정을 수행할 수 없음에 기인한 것으로 추정된다. 특히 시험관 내 전사에 의한 RNA 합성 반응, 나노에멀전화 공정에 대한 대규모 상업생산 역량이 필수 요소이므로, 이를 갖춘 다양한 제조소들과의 협업이 필수 요소로 보인다.

2.3 바이러스 벡터 플랫폼 백신 공정

아데노바이러스 벡터 기반의 플랫폼은, 인체 감염 시 바이러스의 증식이 일어나지 않으며, 코로나-19 바이러스의 S 단백질을 암호화하는 유전자 서열을 도입한, 유전

자재조합 아데노바이러스 벡터를 백신으로 활용한다. 백신으로 활용할 아데노바이러스 벡터를 대량 생산하기 위해, 우선 인간 태아 신장 세포에 기원하는 T-REx-293 세포주 (AstraZeneca社)[10] 또는 인체 망막 세포에 기원하는 PER.C6 세포주 (Janssen社)를 대량 배양을 통해 키운 뒤[11], 이들이 숙주세포로 활용되도록 아데노바이러스 벡터를 형질도입 시켜, 다량의 아데노바이러스를 증식시킨다. 이후 세포 파쇄 및 정제 공정을 수행하여, 백신으로 활용할 아데노바이러스 벡터를 확보하고, 적절한 제형 버퍼로 교환하여, 최종 완제 생산을 진행한다. 본 공정은, HEK-293 세포주 또는 PER.C6 세포주 등의 동물세포 배양이 가능한 시설이 필수적이며, 이 밖에도 정제, 완제 시설이 갖추어져 있는, 인증된 기관에서 진행할 수 있다. 2021년 5월 현재 유럽의약품청에서 AstraZeneca社의 Vaxzevria의 생산 승인이 완료된 기관은 총 6개이며, 이중 한 곳이 SK바이오사이언스이다 [10].

2.4 RNA 플랫폼 백신 공정

mRNA를 사용한 백신개발은 1990년대 mRNA를 쥐에 투입하여, 이를 통한 단백질 발현과 항체 형성을 확인하여 보고한 논문이 가장 많이 인용되고 있다[12]. 초기 mRNA를 제조할 경우 원하지 않은 불순물 생성과 이 불순물의 분리가 어려웠다. 특히, 불순물 중 두가닥의 RNA (double-strand RNA, dsRNA)는 mRNA 번역 작용을 억제하며, 면역작용시 염증을 유발하는 부작용을 일으켰기에 mRNA를 활용한 기술은 더디게 발전하였다. 또한, 백신으로 활용하기 위해 해결해야 하는 문제 중에는 투입되는 외부 RNA는 몸속에서 외부(exogenous) RNA를 분해시키는 효소인 RNases에 의해 쉽게 분해되

Table 3. Comparison of vaccines in current injected in USA and European Union [6,9]

Vaccine	Pfizer-BioNtech	Moderna	Johnson & Johnson	AstraZeneca-Oxford
Trade Name	Comirnaty	Moderna COVID-19 Vaccine	Janssen COVID-19 Vaccine	Vaxzevria
Other Name	BNT162b2	mRNA-1273	Ad26.COV2.S	AZD1222
Posology	0.3 mL (30 µg) 2 shots, 21 days apart	0.5 mL (100 µg) 2 shots, 28 days apart	0.5 mL (not less than 8.92 log ₁₀ IFU) single shot	0.5 mL (not less than 2.5 x 10 ⁸ IFU) 2 shots, 4 to 12 weeks apart
Status	emergency use in USA, authorized in EU (under the name of Comirnaty)	emergency use in USA, authorized in EU	emergency use in USA, authorized in EU (under the name of Jassen)	Not available in USA, authorized in EU (under the name of Vaxzevria)
Recommendation	Anyone 12 or older, testing under 12	Adults 18 or older, testing under 18	Adults 18 or older, testing under 18	Adults 18 or older
Notable side effect reported	triggered anaphylaxis (11 cases in 18 million doses)	rare cases to anaphylaxis	milder side effect than pfizer claimed by J&J company	reported possible links to blood clots

는 문제가 있었다[13,14]. 이와 함께, mRNA 크기(수천 base-pair)가 세포막을 통과할 수 있는 방법을 찾아야 하는 문제 등이 있었다. mRNA를 백신으로 활용하려는 시도 중 급격한 발전은 2005년의 nucleoside 개질을 통해서 이뤄졌다[15,16]. mRNA를 개질하지 않은 경우보다 세포내에서 단백질 발현이 더 많이 되었다. 이와 더불어 dsRNA 불순물 제거 기술 등에 발전이 있었다[15].

Table 4에는 현재 사용되고 있는 mRNA를 제조하고 있는 회사인 Pfizer, BioNTech, 그리고 Moderna 에 대해서 생산되는 장소와 협력업체를 구분하여 나타내었다. Pfizer-BioNTech 백신은 BNT162b2라는 모델명으로 나와 있다. 두 회사가 각각 미국과 독일회사이며, 백신개발은 BioNTech에서 하였고 Pfizer가 생산과 판매 등을 주도하고 있다. Pfizer는 독일, 터키, 그리고 중국에서의 판매에 대해서만 BioNTech에 일임하고 있으며, 나머지 국가에 대해서는 공동으로 대응하고 있다고 알려져 있다[17]. 또한, 미국은 자국내에서 생산되는 백신과 원료에 대해서 해외 반출이 허가가 나지 않았기에 [2], 미국 이외 지역에서의 판매를 위해서는 두 회사의 백신 제조과정이 겹치는 부분과 독자방식이 혼용되어 있다. 이에 언론과 공개된 의약품 허가 자료 등에 근거하여 Pfizer와 BioNTech을 구분하여 제시하였다. Table 4에서는 6단계로 구분하여 제시하였으나, 3번에 해당하는 지질 생산공정은 외부에서 공급하는 과정이기에, 이 과정을 열외로 할 경우 5단계로 나눌 수 있다. 또한, Fig. 1을 참조하면 나노에멀전화 공정을 제형화(formulation)에 포함시키는 경우와 나노에멀전화 공정을 통상의 제형화와 구분하는 경우도 있다. 이 논문에서는, 나노에멀전 형성을 1단계 제형화 (formulation stage 1), 그리고 완제 공정(fill and finish)을 2단계 제형화 (formulation

stage 2)로 명명하여 구분하였다.

다시 백신 생산으로 돌아와서, 미국은 자국내로 들어오는 백신 혹은 원료물질이 미국 밖으로 다시 나가는 것을 허용하지 않고 있었다[1]. Pfizer 생산은 미국내에서 모든 것이 진행되며, 일부 원료는 유럽에서 미국내로 들어오고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 미국의 백신접종이 집단 면역에 준하는 범위까지 올라갈 경우에는 금지조항이 풀려서 해외로 판매될 수 있을 것으로 기대하고 있다[2]. BioNTech 입장에서는 미국내 제조도 있고, 유럽판매를 위한 글로벌 제약회사와의 독자 협력관계도 맺고 있다. mRNA에 관해서 독일계 회사들의 이름이 많이 등장하고 있다. 원료제공 회사로는 Merck KGaA와 Evonik를 들 수 있다. 나노에멀전을 위한 계면활성제와 지질(lipids) 등에 대해서 두 회사와 밀접한 연관을 맺고 있다. 백신에 들어가는 mRNA 용량은 Moderna가 100 μ g, Pfizer-BioNTech가 30 μ g를 사용하고 있다. Moderna 백신(mRNA-1273) 생산은 유럽과 미국의 Lonza 생산시설에서 위탁 생산하고 있다. 생산량 증대의 필요성에 따라 Recipharm, Catalent, Sanofi가 생산 계약을 통해, 추가적인 생산량을 확보한 것으로 알려져 있다. 이외에도 CordenPharma와 Genevant Sciences (캐나다 벤쿠버) 등이 협업을 지원하며 원활한 mRNA백신 생산이 가능하도록 하고 있으며, 국내의 삼성바이오로직스도 완제 공정에 참여할 계획으로 되어 있다. Table 5에는 나노에멀전을 만들기 위해 사용되는 지질(lipids)성분에 대해서 나타내었다. CAS No.가 제시되어 있기에, 언급된 화학회사 이외에도 많은 제조 회사에서 공급이 가능하다. 단, 의약품 원료 공급을 위해서는 FDA 승인을 받은 곳에서 만든 제품을 사용해야 한다.

mRNA 백신 제조과정에서는 지질 성분을 캡슐화하는

Table 4. Enlisted locations of Pfizer, BioNTech and Moderna and their partners [17-19]

#	Step	Pfizer	BioNTech	Moderna
1	DNA template	Chesterfield, MO	Chesterfields, MO	Portsmouth, NH (Swiss Lonza)
2	transcription to mRNA	Andover, MA	Mainz, Germany	Swiss Lonza (suspect to work in Andover and Portsmouth)
3	Lipids manufacturing	Alabaster, AL (UK Croda subsidiary)	Boulder, CO (CordenPharma also expand facilities in Swiss and France)	CordenPharma
4	Nanoemulsion using Microfluidic devise (Formulation stage 1 ^a)	Kalamazoo, MI and Europe	Puurs, Belgium	in-house (Norwood, MA)
5	Formulation stage 2 ^b	Kalamazoo, MI Puurs, Belgium	Puurs, Belgium German, Swiss, 13 partners	US and Europe (Catalent, Rovi, Recipharm)
6	Fill and Finish			

^{a,b}Terminologies of formulation state 1 and formulation stage 2 are arbitrarily labeled by authors in this study.

Table 5. Lipid ingredients for nanoemulsion of mRNA vaccines [20,21]

Ingredient chemical	Synonym	CAS No.	Pfizer-BioNTech	Moderna
((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diy)bis(2-hexyldecanoate)	ALC-3015	2036272-55-4	O	
2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	ALC-0159	1849616-42-7	O	
8-[(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino]-octanoic acid, 1-octylnonyl ester	SM-102	2089251-47-6		O
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000	PEG2000-DMG	160743-62-4		O
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	DSPC	816-94-4	O	O
Cholesterol		57-88-5	O	O

공정인 나노에멀전화 공정이 가장 시간이 오래 걸리는 것으로 알려져 있다. 이 기술은 지적재산권이 있기에 자세한 자료를 찾기에는 한계가 있다. 전문화된 지질(lipids)에 대해서는 사용하는 물질 종류에 대해서만 알려져 있다. mRNA 보호 목적의 외벽물질들 중에는 이온화가 가능한 LNP(lipid nanoparticles)가 사용되고 있다[22-27]. LNP의 역할은 외부 캡슐화를 통해 mRNA를 보호하는데, 일차적으로는 체내에서 RNases 효소의 공격으로부터 mRNA 백신 성분을 보호한다[22]. 한편, 세포내이입(endocytosis) 과정을 통해 mRNA 백신을 세포 내로 이동시키는 역할을 한다. 양이온성 지질(cationic lipids)은 mRNA가 endosome으로 들어가는 것을 조절한다[23]. 세포막은 음전하이기에 음전하인 mRNA가 세포막에 접근할 경우, 세포막 통과가 어렵다. 수용성의 mRNA 부분은 음전하, 그리고 양이온성 지질은 양전하를 띠며, 적절한 pH 조건에서 정전기적(electrostatic) 균형상태를 유지한다[23]. 일단, LNP가 세포 내로 유입될 경우에 pH가 낮은 endosome과 지질이 융합되면서 세포질(cytosol)로 mRNA는 풀려 들어간다.

Table 5에는 두 가지 mRNA 백신 성분을 나타내었다. 사용되는 양이온성 지질로는 ALC-0315가 있으며 그 외에도 C12-200, SM-102, 그리고 DOTAP가 보고되고 있다[22]. 한편, 인지질 역할을 하는 성분은 나노에멀전을 형성하는 양이온성 지질이 안정적으로 이중층을 유지하도록 한다. 인지질 역할을 하는 성분으로 Table 5에 제시된 DSPC와 그 밖에 DOPE가 있다. 또 다른 성분인 콜레스테롤은 LNP 안정화에 도움을 주면서, mRNA의 세포막 통과를 촉진시킨다. 2011년 이후로 동물성 콜레스테롤보다는 식물성 콜레스테롤이 사용되고 있는 것으로 추정된다[28]. 그 외의 PEG 지질은 친수성 계면을

유지하도록 한다. PEG 지질 물질로는 MPEG-2000-DMG, ALC-0159 그리고 MEG-2000-DSPE가 있다[28]. 그런데, PEG 지질의 양이 많을 경우, 세포막 통과에 불리하게 작용하기에 세밀한 농도조절이 필요하다.

또한, 나노에멀전화 공정에서는 microfluidic device가 사용되고 있다. BioNTech社의 협력업체 리스트에는 독일계 Knauer社가 포함되어 있다. 이 회사는 자사 홈페이지에 코로나-19 백신 제조에 참여하고 있음을 광고하고 있다. 팬데믹 극복을 위한 특수한 상황에서 특정된 회사의 microfluidic device만이 안정적 제조를 위해 사용되고 있을 것으로 추정된다. 이러한 microfluidic device를 활용하는 기술도 응용성 확대가 기대된다.

3. 고찰

SARS-CoV-2 게놈이 알려진 후 10주도 안되어 백신이 개발되어 임상이 시작되었다. 물론, 염기서열 해독 분야의 발전이 크게 공헌하였지만[29], 생명공학 측면에서는 RNAi, mRNA를 활용한 의약품 및 유전자 치료제 개발 등을 통해 축적한 기술적 노하우가 백신 제조에 접목했기 때문이라 할 수 있다. 알려진 바에 따르면, 실험실 조건하에서 RNA 합성까지 수 시간, 백신 제조까지도 수 일 정도로 짧은 시간에 모두 가능하다. mRNA 백신은 기존 항원 단백질을 백신으로 사용하는 경우와 비교하여, 단백질의 순도를 높여야 하는 과정이 생략된다. 물론, 신규 플랫폼에 의한 백신이므로 충분한 장기 임상 데이터 확보를 지속적으로 필요로 하지만, 새롭게 선을 보인 mRNA 백신 기술은 생명과학 분야에서 큰 획을 그었다고 할 수 있다. 백신 분야 이외에도 RNA를 사용하는

분야가 지금보다는 활발히 응용될 것으로 기대된다[30].

mRNA 백신 제조 분야에서는, 해결해야 할 가장 큰 과제로 낮은 온도(-70°C)가 요구되는 mRNA-LNP의 배송으로 알려져 있다[17]. 또다른 mRNA 백신 후발주자로 CureVac 백신은 더 적은 mRNA(15 μ g)를 사용하며, 극저온이 아닌 상황에서 제조가 가능하다고 주장하고 있는데, 온도 제약을 뛰어넘는다는 면에서 기대가 되고 있다[31]. 일반적으로, 현재 코로나-19 백신 경쟁은 이미 결정된게 아닌가라고 생각하게 된다. 그렇지만, 아직까지 많은 나라와 기업에서는 여전히 코로나-19 백신을 개발하고 있다. 이렇게 백신 개발을 계속 진행되는 이유를 들라면, 아래와 같이 나열할 수 있을 것이다.

- 긴급 사용 승인으로 인해, 백신의 장기적 효능은 현재까지도 데이터를 확보하는 중이다. 즉, 단기간 내 백신의 항체형성으로 인한 유효기간이 6개월 정도로 짧을 수 있으며, 이로 인해 3차 접종에 대한 논의가 개시될 예정이다. 그러면, 1-2년 이상 유지되는 백신이 필요할 것이다. 현재 백신이 완벽한 것인가에 대해서는 증명되지 않았다.
- 단일 가닥 RNA를 가진 SARS-CoV-2의 특성 상 유전자 변이에 의한 진화가 용이하기에, 각 변이마다의 백신 효용성이 달라질 수 있다.
- 국가마다, 백신 안보를 지키기 위해서 기반 연구들이 필요하다. 다음 팬데믹에 대비하기 위해서도 기반 기술확보가 필요하다.
- 현 상황에 비추어, mRNA 백신과 연관된 기술은, 항암제를 비롯한 다양한 의약품 개발에도 기술적 진보를 가져올 수 있다.

Table 6에서는 RNA 플랫폼 백신의 장점을 부각하기 위해 다른 백신 제조공정과 차이점을 나타내었다. 백신 생산 기간, 효용성, 면역응답과 다른 백신 적용성에서 유리하다고 알려져 있다. 향후, mRNA 백신 제조 기술은 여러 분야에도 적용될 가능성이 높다. 예를 들면, 전자칩과 융합되어 빠른 진단에도 이용될 수 있으며, 표적 항암제 개발, 그리고 다양한 형태의 conjugation 기술과 결합하여 drug delivery 기술 응용에도 빠르게 적용될 것으로 예상된다[24-26].

또한, 화학 분야에서도 생명과학과 연관된 물질 개발의 필요성이 더욱 커질 것으로 예상된다. 그리고, 이번 mRNA 백신 제조에서 알려졌듯이, 소규모 생산이 가능한 작은 규모의 바이오 기업들의 새로운 도전도 많이 나타나기를 기대한다.

Table 6. Brief comparison between conventional vaccine and new mRNA vaccine [32]

subject	Conventional	mRNA vaccine
production time	months	weeks
biosafety	large quantities of virus may be potential hazards	small amount of virus used during sequencing and vaccine test
immune response	the antigen is injected	the RNA is injected to produce antigens
flexibility	each new virus requires a bespoke process	may be standardized with minimal changes

4. 요약

코로나-19 백신 플랫폼 중에서 바이러스 벡터 플랫폼과 RNA 플랫폼에 대해서 소개하였다. 이미, 많이 알려진 자료들도 있지만, 기술이 공개되지 않은 영역도 있다. 백신 역사에 새롭게 등장한 mRNA 백신 제조공정은 크게 DNA 주형 제조공정, mRNA 전사공정, 나노에멀전화 공정, 제형화, 그리고 완제공정으로 이루어져 있다. 현재, Pfizer-BioNTech과 Moderna 회사의 두 종류 백신은 여러 제약사의 여러 공장에서 다양한 형태의 협업으로 제조되고 있다. 특히, 덜 알려진 나노에멀전화 공정은 백신 개발의 핵심공정이라고 할 수 있는데, 이 부분은 microfluidic device를 활용하는 것으로 알려져 있다. 나노에멀전화 공정은 지질(lipids)를 이용하여 LNP를 형성함으로써 mRNA를 보호한다. 나노에멀전 형성은 외부침입 RNA를 분해하는 RNases 효소로부터 백신의 핵심성분인 mRNA를 보호하고, mRNA의 세포막 통과를 돕는 역할을 수행한다. 백신 역할이 가능한 mRNA를 제조하는 개질기술, 지질 물질의 설계와 제조, mRNA-LNP 형성에 사용되는 microfluidic device 활용과 응용성 개발은 생명공학자, 생물학자, 화학자, 화학공학자, 기계공학자 뿐만아니라 컴퓨터공학자의 공헌이 모두 필요한 종합기술이라 할 수 있다. 즉 발전된 형태의 융합기술을 필요로 한다. 한편, 현재 진행형인 mRNA 백신의 제조공정 기술은 향후 표적 항암제 개발을 포함한 다양한 의약품 분야의 기술발전으로 이어질 것으로 기대한다.

REFERENCES

- [1] J. Cohen. (2021). Unveiling 'Warp Speed', the White House's America-first Push for a Coronavirus Vaccine. *Science*. doi:10.1126/science.abc7056
- [2] M. Bird. (2021-05-06). *A Global Operation Warp Speed is Needed to Unlock World-Wide Vaccine Production*. Wall Street Journal. <https://www.wsj.com/articles/a-global-operation-war-p-speed-is-needed-to-unlock-world-wide-vaccine-production-11620285441> (accessed May 24, 2021)
- [3] C. Calisher et al. (2020). Statement in Support of the Scientists, Public Health Professionals, and Medical Professionals of China Combatting COVID-19. *The Lancet*, 395(10226), E42-E43.
- [4] K. Oh. (2018). A Study on the Publication of Open Access Articles. *Journal of the Korean Convergence Society*, 11(5), 145-151. DOI: 10.15207/JKCS.2020.11.5.145
- [5] J. Gale & L. Beyer. (2021). *What's the Best Covid Vaccine? Why It's not So Simple*. Bloomberg. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-03-10/what-s-the-best-covid-vaccine-why-it-s-not-so-simple-quicktake>
- [6] M. Terry. (2021). *Updated Comparing COVID-19 Vaccines: Timelines, Types and Prices*. Biospace. <https://www.biospace.com/article/comparing-covid-19-vaccines-pfizer-biontech-moderna-astrazeneca-oxford-j-and-j-russia-s-sputnik-v/>
- [7] F. Amant & F. Krammer. (2020). SARS-Cov-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52(4), 583-589. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- [8] World Health Organization. (2020). *COVID-19 Vaccines*. WHO Guidance Document. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> (accessed May 24, 2021)
- [9] European Medicines Agency. (2020). *COVID-19 Vaccines*. EPA Human Regulatory. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
- [10] European Medicines Agency. (2021). *Assessment Report COVID-19 Vaccine AstraZeneca*. EMA Human Regulatory. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [11] European Medicines Agency. (2020). *Assessment Report COVID-19 Vaccine Janssen*. EMA Human Regulatory. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [12] A. Wolff et al. (1990). Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in vivo. *Science*, 247 (4949 Pt 1), 1465-1468.
- [13] S. K. Gupta, B. J. Haigh, F. J. Griffin & T. T. Wheeler. (2013). The Mammalian Secreted RNases: Mechanism of Action in Host Defence. *Innate Immunity*, 19(1), 86-97.
- [14] H. J. Park, H. L. Ko, S. Y. Jung, H. B. Jo & J. H. Nam. (2016). The Characteristics of RNA Vaccine: its Strengths and Weaknesses. *Journal of Bacteriology and Virology*, 46(3), 115-127.
- [15] K. Karikó, M. Buckstein, H. Ni & D. Weissman. (2005). Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Cell*, 23, 165-175.
- [16] Springer Nature. (2021). Messengers of Hope. *Nat Biotechnol*, 39, 1. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00807-1>
- [17] C. Scheitz & L. Leidinger. (2021). *Exploring the Supply Chain of the Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines*. <https://blog.jonasneubert.com/2021/01/10/exploring-the-supply-chain-of-the-pfizer-biontech-and-moderna-covid-19-vaccines/>
- [18] E. Cott, E. deBruyn & J. Coru. (2021). *How Pfizer Makes Its Covid-19 Vaccine*. New York Times. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/pfizer-coronavirus-vaccine.html>
- [19] D. Lowe. (2021). *RNA Vaccines and Their Lipids*. <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/01/11/rna-vaccines-and-their-lipids> (accessed May 24, 2021)
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Fact Sheet for Recipients and Caregivers Emergency Use Authorization of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent COVID-19 in Individuals 12 Years of Age and Older*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine Emergency Use Authorization of the Moderna COVID-19 Vaccine to Prevent COVID-19*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>
- [22] C. Zeng, C. Zhang, P. G. Walker & Y. Dong. (2020). Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines, Current Topics in Microbiology and Immunology. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg : Springer. DOI: 10.1007/82_2020_217.
- [23] L. A. Brito et al. (2014). A Cationic Nanoemulsion for the Delivery of Next-generation RNA Vaccines. *Molecular Therapy*, 22(12), 2118-2129.

- [24] M. D. Buschmann, M. J. Carrasco, S. Alishetty, M. Paige, M. G. Alameh & D. Weissman, (2021). Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines, *Vaccines*, 9, 65.
- [25] Y. Singh et al. (2017). Nanoemulsion: Concepts, Development and Applications in Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 252, 28-49.
- [26] H. H. Tayeb & F. Sainsbury. (2018). Nanoemulsions in Drug Delivery: Formation to Medical Application, *Nanomedicine*, 13(19), 2507-2525. DOI: 10.2217/nmm-2018-0088
- [27] K. J. Hassett et al. (2021). Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines, *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, 15, 1-11.
- [28] Moderna Extends Lipid Supply for Coronavirus Vaccine (2020). *CordenPharma*. https://www.cordenpharma.com/CordenPharma_and_Moderna_Extend_Lipid_Supply_Agreement_for_Moderna_Vaccine_mRNA-1273_Against_Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2
- [29] E. Gray. (2020). *NASA Supercomputers Power COVID-19 Research*. <https://www.nasa.gov/feature/esd/2020/nasa-supercomputers-power-covid-19-research>
- [30] Y. Wang, Z. Zhang, X. Luo, Y. Han & X. Wei. (2021). mRNA Vaccine: A Potential Therapeutic Strategy, *Molecular Cancer*, 20, 33.
- [31] M. Wadman. (2020). *Will A Small, Long-shot U.S. Company End Up Producing the Best Coronavirus Vaccine*. Science. <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/will-small-long-shot-us-company-end-producing-best-coronavirus-vaccine> DOI:10.1126/science.abf5474
- [32] Advancing Medical Research. (2021). *How RNA Technology Could Revolutionize Vaccine Production*, Breakthroughs. <https://www.breakthroughs.com/advancing-medical-research/how-rna-technology-could-revolutionize-vaccine-production>

오 경 석(Kyeongseok Oh)

[종신회원]



- 1993년 2월 : 연세대학교 화학공학과 (공학사)
- 2004년 8월 : 유타대학교 화학공학과 (공학박사)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 인하공업전문대학 화공환경과 부교수
- 관심분야 : 소재, 분석

· E-Mail : kyeongseok.oh@inhatc.ac.kr

노 형 민(Hyungmin Roh)

[정회원]



- 2002년 8월 : 서울대학교 생명과학부 (이학사)
- 2013년 2월 : 서울대학교 생명과학부 (이학박사)
- 2021년 3월 ~ 현재 : 인하공업전문대학 화공환경과 조교수
- 관심분야 : 생물공학, 분자유전

· E-Mail : hm0821.roh@inhatc.ac.kr