

3D 바이오프린팅을 이용한 세포치료제 및 인공조직의 개발

진송완
(주)티앤알바이오팜

이투데이 바이오포럼 2019
K-바이오 성공의 열쇠, 오픈 이노베이션 전략과 과제
2019년 5월 21일

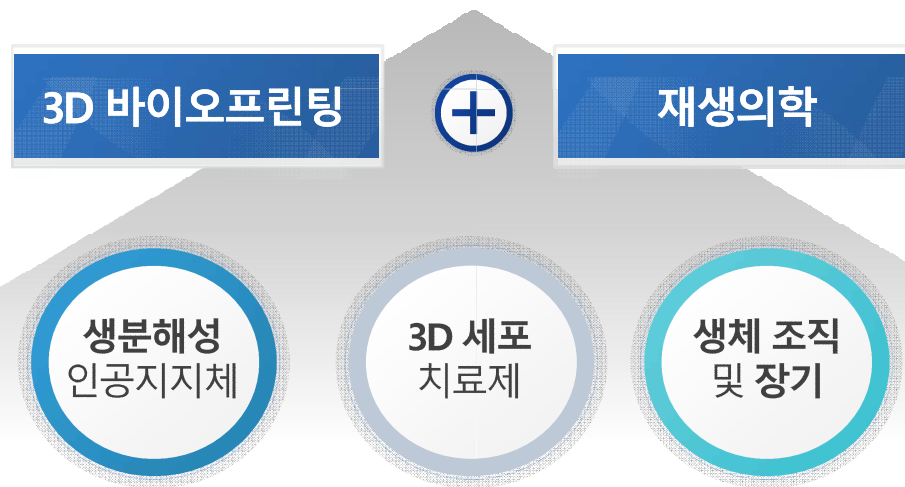
T&R Biofab

Tissue engineering & Regenerative Medicine, Bio-Fabrication

(주)티앤알바이오팩 (T&R Biofab)

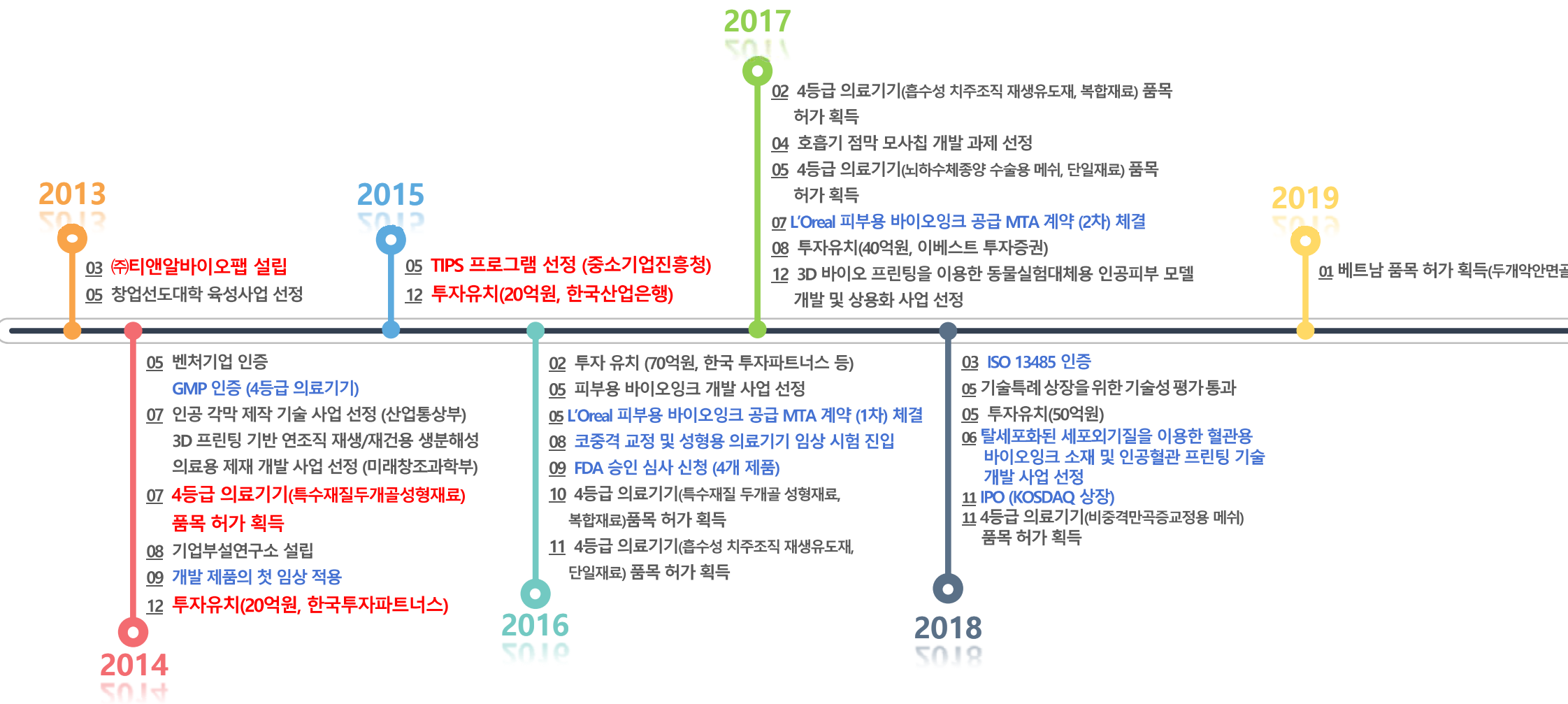
Tissue engineering & Regenerative medicine, **Bio-Fabrication**

“3D 바이오프린팅 기술과 재생의학의 융합을 통하여 차세대 바이오의료산업 선도”



“생체 조직 및 장기의 치료, 재생”

- ✓ 재생의학 (Regenerative Medicine): 줄기세포 등을 이용한 세포치료, 유전자 치료, 이식의학 등 질병의 치료와 조직 재생에 주안점을 두는 기술
- ✓ 조직공학 (Tissue Engineering): 손상된 조직 및 장기를 첨단 바이오 공학 기술을 이용하여 재생/재건하는 기술



일반 현황

회사명	(주)티앤알바이오팜 T&R Biofab
설립일	2013년 3월 11일
자본금	40.7억원 (2018년 12월말 기준)
본사주소	경기도 시흥시 산기대학로 237, 542호 (한국산업기술대학교 스마트허브 산학융합본부)
사업영역	<ul style="list-style-type: none"> 3D 바이오 프린팅시스템 바이오잉크 생분해성 인공지지체 3D 생체 조직 모델 3D 세포 치료제
임직원	52명(2018년 12월 기준) <ul style="list-style-type: none"> R&D 47% 마케팅 및 관리 34% 제조19%

주요 경영진

윤원수 | 창업자 (대표이사)

- 現) 한국산업기술대학교 교수
- 現) 대학중점연구소장 ('3D바이오프린팅 연구소')
- 대한민국 100대 기술 주역 ('3D 바이오프린팅 기술' 부문) 선정 ('17.12)
- 신산업창조프로젝트 3D 프린팅 사업단 단장 ('14.07 ~ '16.06)
- 포항공대 기계공학과 박사 ('00.2)



조동우 | 창업자 (기술고문)

- 現) 포항공과대학교 교수
- 라이나 50+ 상 수상 ('19.04)
- '생명의 신비상' 생명과학분야 본상 수상 (천주교 서울대교구 생명위원회) ('18.05)
- 미래창조과학부 '이달의 기술과학자상' 수상 ('16.05)
- 대한기계학회 바이오 부문 회장 역임
- 10년 뒤 한국을 빛낼 100인 선정(동아일보, '14)



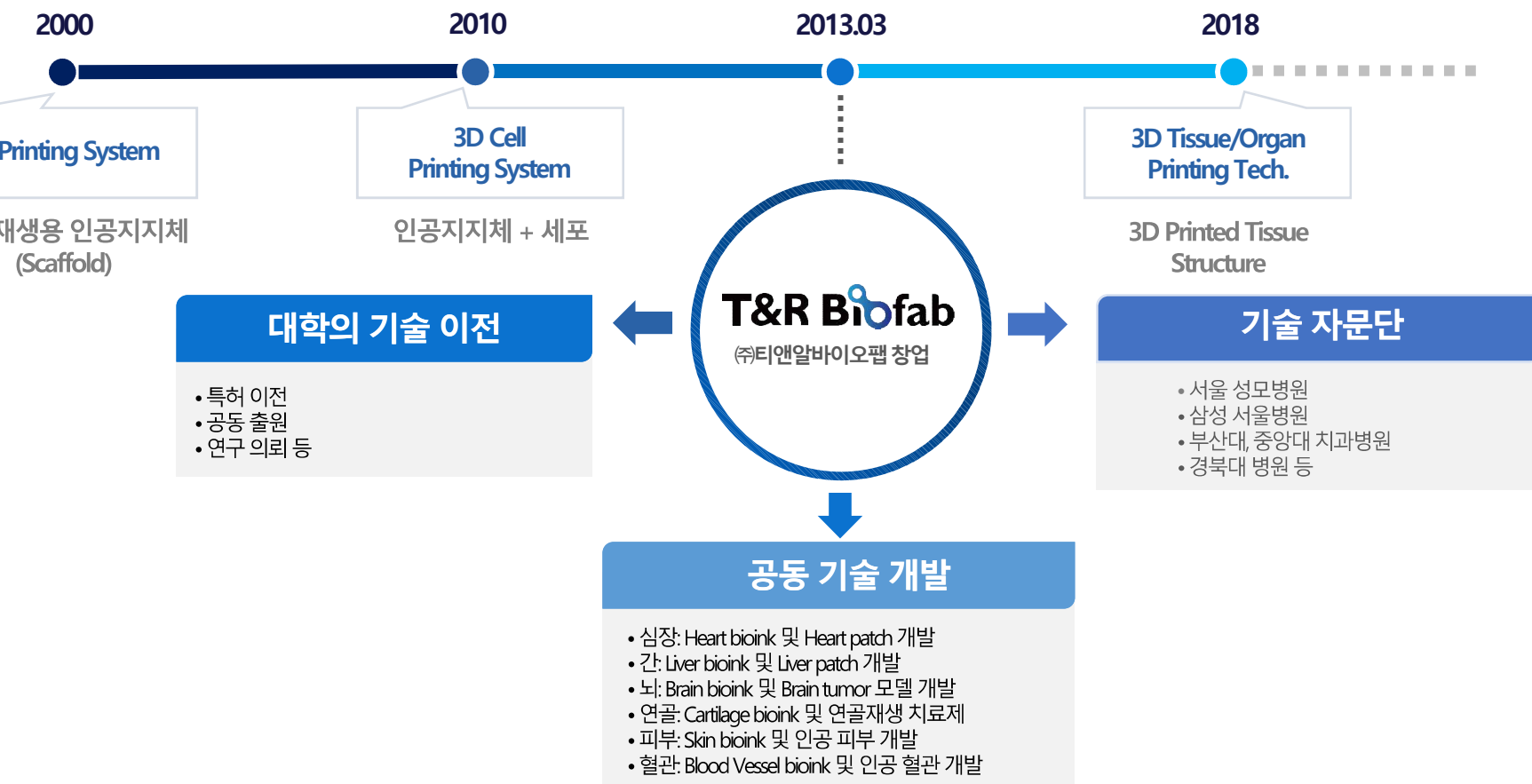
심진형 | 창업자 (CTO)

- 現) 한국산업기술대학교 교수
- 포항공대 기계공학과 박사 ('13.2)
- 포항공대 공학부분 최우수 졸업 ('13)
- 최근 5년간 SCI 급 논문 37편

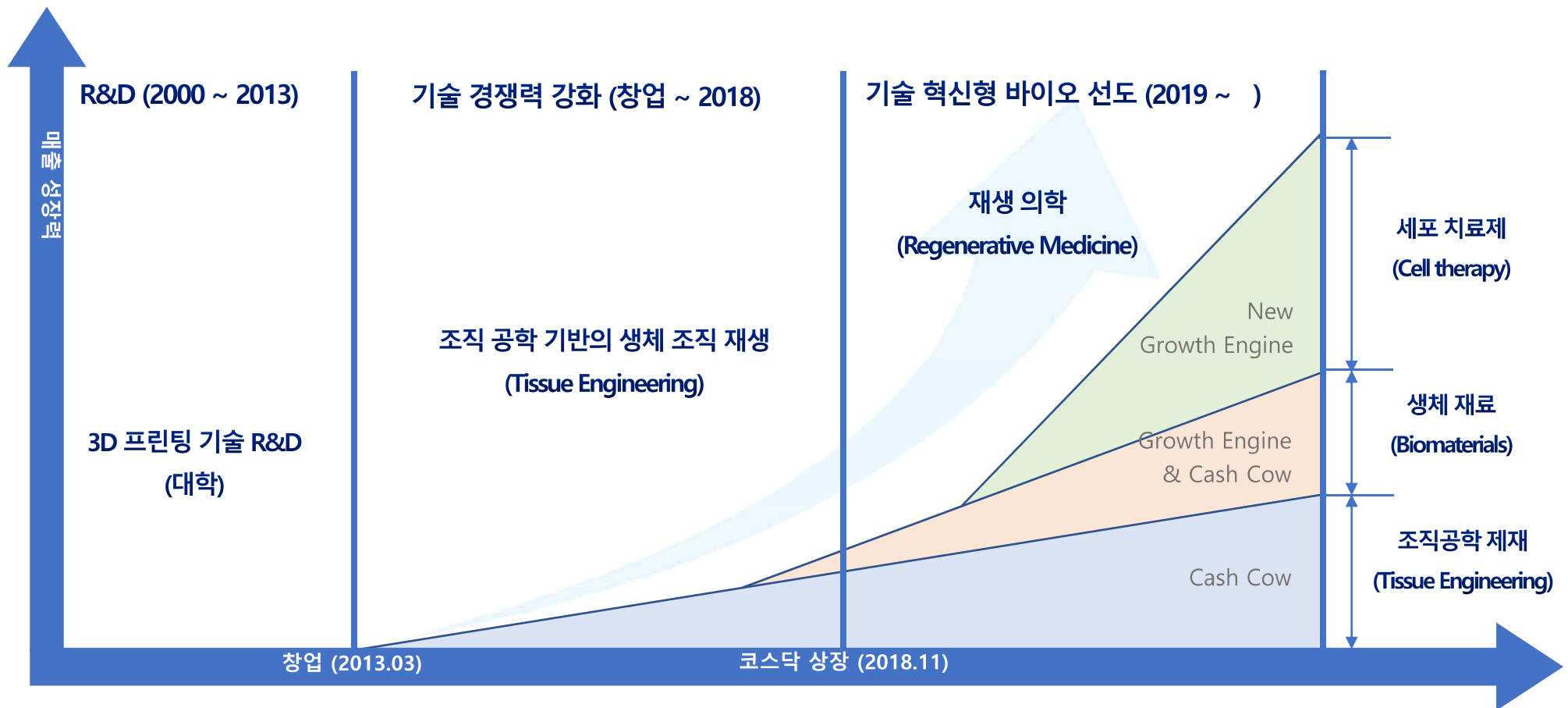


“200여 편 이상의 SCI급 논문, 62건의 국내외 특허”

당사는 포항공대의 지난 15여 년간의 연구 성과를 기반(기술 이전 및 공동 연구)으로 하며,
3D 바이오프린팅 기술 기반으로 세계 최고 수준의 생체 조직 재생 및 치료제 개발 기술을 확보하고 있음



	이전 특허		공동
	출원	등록	출원
국내	2	12	5
PCT	5		6
국외	13	4	4
합계	20	16	15



“ 대학에서 개발된 기술을 기반으로 2013년 기술 창업, 이후 기술 상용화 및 고도화에
집중, 3D 바이오프린팅 기술을 활용한 재생의학 혁신 기업으로 성장”



PART 01

3D 바이오프린팅 플랫폼

- 00. 3D Printer
- 01. 3D Printing Technology
- 02. 3D Bioprinter
- 03. 3D Bioprinting
- 04. 바이오잉크
- 05. 3D Bioprinting 공정기술



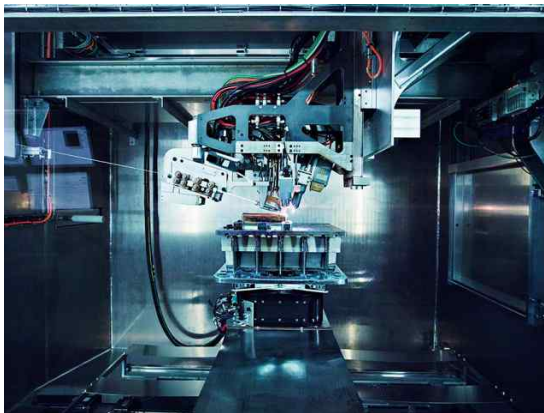
Creality 3D (50만원)



ONO (99달러)



Stratasys



Norsk Titanium



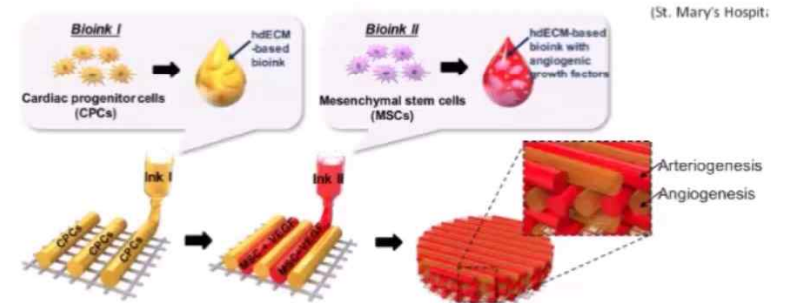
3D Systems

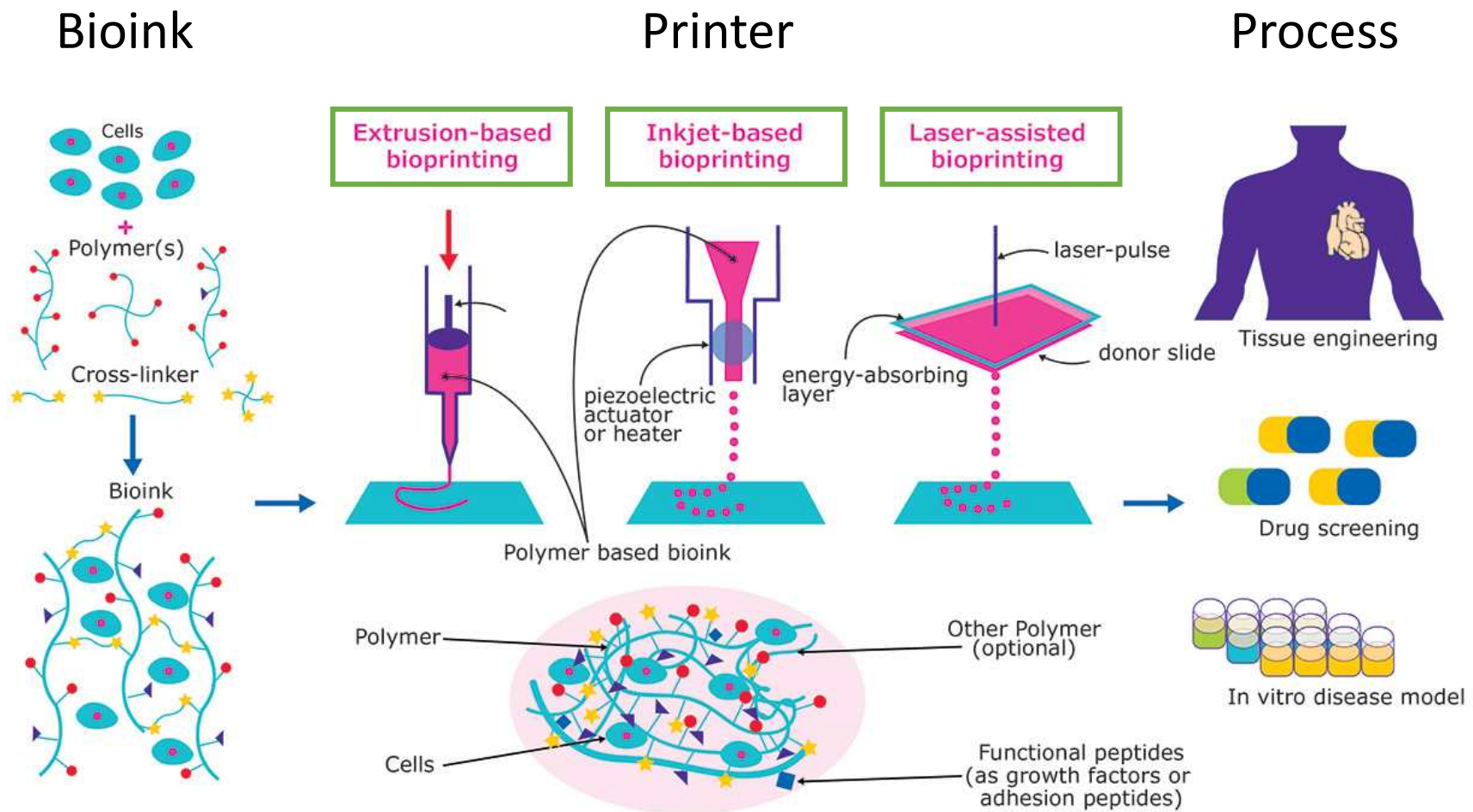
▶ ASTM 분류

기술분류	기술개요	소재	주요 공정	주요 업체
Material Extrusion	용융된 필라멘트소재를 노즐을 통해 압출시켜 형상 제조	Polymer (Thermoplastic)	FDM	Stratasys
Photo-Polymerization	액상의 폴리머를 광에너지를 이용하여 선택적으로 경화시켜 형상 제조	Photopolymer	SLA	3D Systems
			DLP	Envisiontec
Material Jetting	액상의 소재를 다수개의 미세노즐을 통해 분사한 후 경화시켜 형상 제조	Photopolymer	Polyjet	Object (Stratasys)
Binder Jetting	액상 결합체를 다수개의 미세노즐을 통해 분사하여 분말소재를 선택적으로 결합시켜 형상 제조	Plaster, Polymer, Metal, Ceramic	3DP	Z Corp ExOne
Powder Bed Fusion	분말 챔버 내에서 레이저를 이용하여 선택적으로 소결/용융시켜 형상 제조	Metal, Polymer, Ceramic, powder	SLS	DTM*
			DMLS	EOS
Directed Energy Deposition	금속표면에 레이저를 조사하여 국부적으로 용해된 Pool을 구성하고, 여기에 분말을 공급하여 형상 제조	Metal powder	LENS	Optomec
			DMT	인스텍
Sheet Lamination	판재형태의 소재를 원하는 단면으로 절단하고 접착하여 형상 제조	Paper, Metal, Foam	LOM	Cubic Tech. Fabrisonic



3D Bioprinting for Cell Therapy Applications: Prevascularized Cardiac Patch





“3D 바이오프린팅 핵심 기술 자체 개발하여 플랫폼 구축”

3D 바이오프린팅 시스템, 소프트웨어, 3D 바이오프린팅용 생체 재료, 공정 기술 등을 자체 개발하여
전주기적 개발 플랫폼 구축



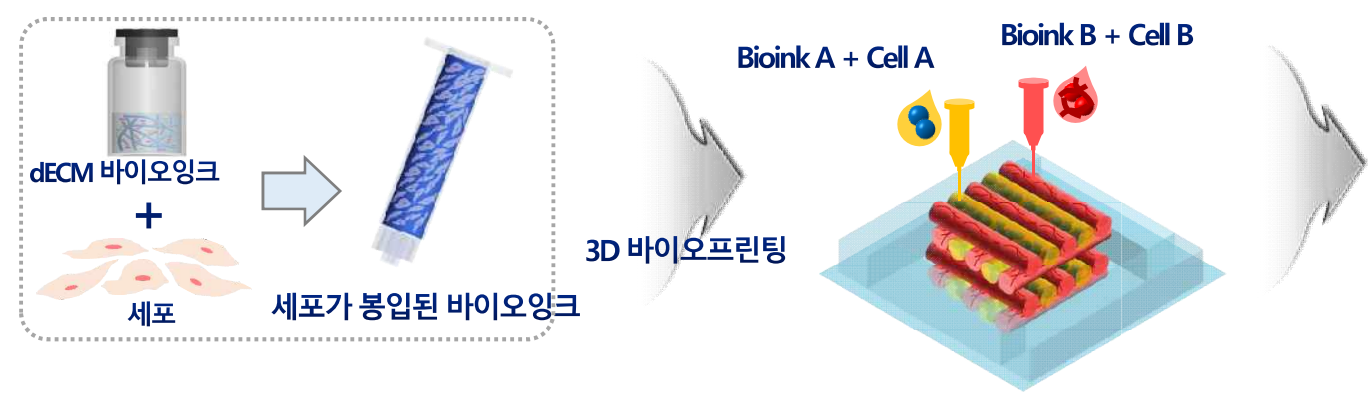
3D 바이오프린팅 시스템

- 생체 재료, (줄기) 세포 등을 프린팅하기 위하여 **자체 개발 및 상용화 성공** (국내외 연구기관에 시판)
- **자체 개발한 소프트웨어 탑재** – 프린팅 대상 및 목적에 따라 용이하게 확장 가능
- 다양한 재료 (생체재료, 하이드로젤, 세포 등)의 **하이브리드 프린팅** 가능
- **kGMP, cGMP** 등에서 검증된 3D 바이오프린팅 시스템
- 국내외 3D 프린터 개발 기업과 달리 시스템, 공정기술, 생체 재료 등의 **전주기적 개발 플랫폼 구축 완료**

바이오잉크 (Bioink) 3D 바이오프린팅 (세포 프린팅) 에 필수적인 재료로서, 바이오프린팅 기술 개발의 핵심.
특히 세포 프린팅 시 세포의 손상을 막고, 프린팅 후 세포의 생존이 가능한 환경을 제공하는 재료.

deECM 바이오 잉크의 우수성

- 세포 프린팅 시, 우수한 **프린팅 능력**
- 세포 프린팅 후, **세포의 생존 유지력** 뛰어남
- **탁월한 조직 재생 능력**으로 생체 조직 및 장기의 재생에 보다 특화된 생물학적 환경 구현
- 기존의 콜라겐 등의 생체 재료와는 달리 **생체 조직과 유사한 성분 및 조직 특이적 성장 인자** 함유
- 현재 **3개 조직(피부, 뼈, 연골) 상용화 완료**, 5개 조직/장기(간, 심장, 호흡기, 뇌, 혈관)에 대한 조직 특이적 바이오잉크 개발 중
- 다국적 화장품 회사인 **로레알**에 피부 바이오잉크 공급 (Material Transfer Agreement)
- Merck 자회사인 MilliporeSigma 사와 **global distribution 계약 체결**



- 심근경색 치료제
- 퇴행성 관절염 치료제
- 인공 피부
- 인공 혈관
- 간 조직
- ...

“독보적인 바이오프린팅 공정 기술 개발 및 글로벌 특허 경쟁력 보유”

약 20여년 간의 연구, 개발을 통하여 세계적 수준의 바이오프린팅 공정 기술 개발 및 특허 확보.
프린팅 시스템, 및 생체재료(바이오잉크)의 성능과 효능을 최대화 할 수 있는 차별화된 핵심 기술.

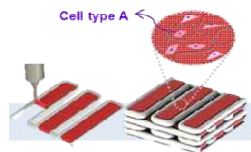
3차원 하이브리드 프린팅 공정 기술

- Multi-cellular
- Multi-material
- Multi-scale

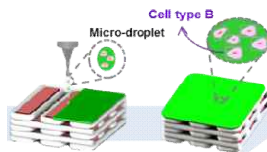
Polymer printing
(<cm)



Cell(Bioink) printing
(>100μm)

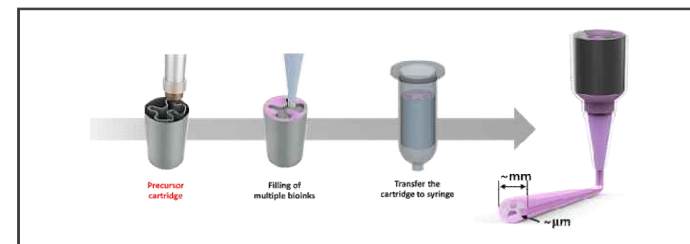


Ink-jet printing
(<100μm)

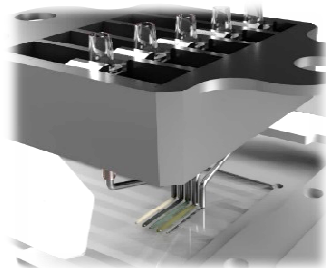


생체 구조 모사 바이오프린팅 공정 기술

- 임의 형상의 카트리지(Precursor cartridge) 이용 시스템
- 복잡하고 이질적 (heterogeneous) 형상 프린팅 가능

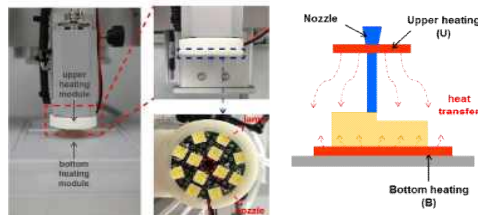


다중 노즐 프린팅 공정 기술



- 다중 노즐의 평행 배치를 통한 대체적 프린팅 공정

정밀 3D 바이오프린팅 공정 기술



- 노즐 끝단의 LED 설치를 통한 국소 열전달 장치
- 콜라겐 기반의 바이오잉크의 급속 열가교를 통한 형상 정밀도 향상

대체적 바이오프린팅 공정 기술



- 세포 배양액 자동 공급 장치
- 세포의 장기간 프린팅 가능 공정

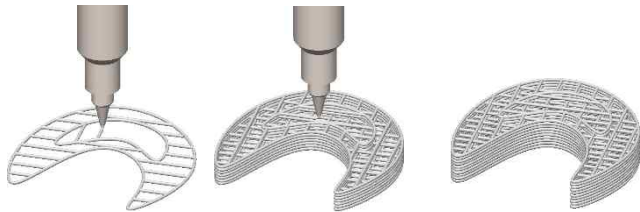
Bioink



PART 02

Applications

- 00. 제품 개요
- 01. 생분해성 인공지지체
- 02. 생체 조직 / 장기 개발 개요
- 03. 3D 장기유사체
- 04. 3D 세포치료제
- 05. 인공 조직



FDA가 승인한 생체 소재 프린팅



조직재생용 인공지지체

조직재생용 인공지지체

생체 적합성 생체 재료를 이용해 프린팅 기술로 인공지지체 제작.
환자의 손상된 부위에 이식하여 손상된 조직의 복원, 재건, 재생을 유도함.



PCL, TCP 등 생체 적합성 생체 재료



dECM 바이오잉크

+



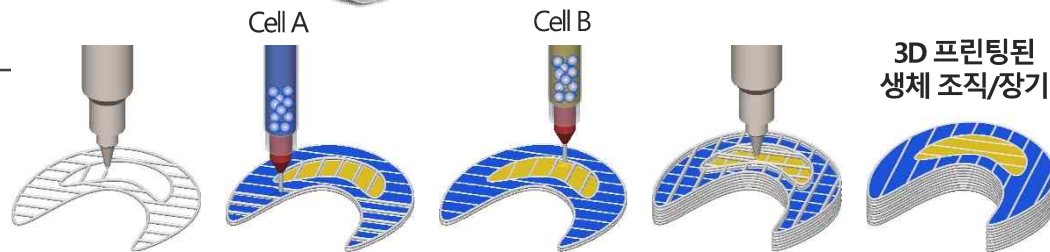
(줄기) 세포



세포가 봉입된
바이오잉크

생체 조직 및 장기 프린팅

세포가 봉입된 바이오잉크를 이용해 프린팅 기술로
3D 세포치료제, 인공조직 및 장기 등을 제작.
환자의 병변 부위에 직접 이식하여 치료 및 재생을 유도함.



FDA가 승인한 생체 소재 프린팅

다종의 세포 프린팅

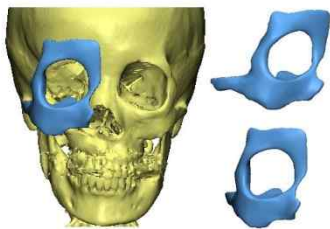
3D 프린팅된
생체 조직/장기

“두개악 안면골 결손의 재건 성형을 위한 3D 프린팅 환자 맞춤형 인공지지체 개발”



- 체내 이식 가능한 **4등급** 의료기기
- 3D 프린팅 기술로 제작하여 기존의 안면 윤곽 재건술에 비해 정밀한 **환자 맞춤형 윤곽 재건 가능**
- 환자의 CT image에 기반하여 사전 제작하므로 **수술 시간의 획기적 단축**
- **세계 최초**로 3D 프린팅 기술로 생분해성 생체 소재(PCL, TCP)를 적용한 안면 윤곽 재건술의 성공적인 임상 적용 (2014.09)
- 미국에서는 두안면 조직 재건 수술 **연간 약 21만 건** 시행 (2012년 기준)

1



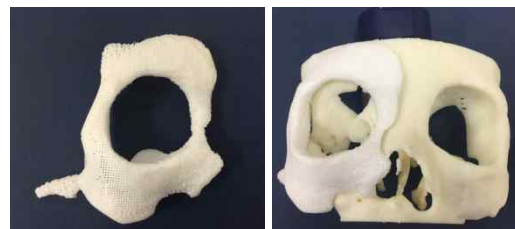
CT Image로부터 재건이 필요한 부위 디자인

2



생체 적합성 재료를 이용하여 3D 프린팅으로 제작

3



환자 맞춤형 인공지지체

수술 전 시뮬레이션

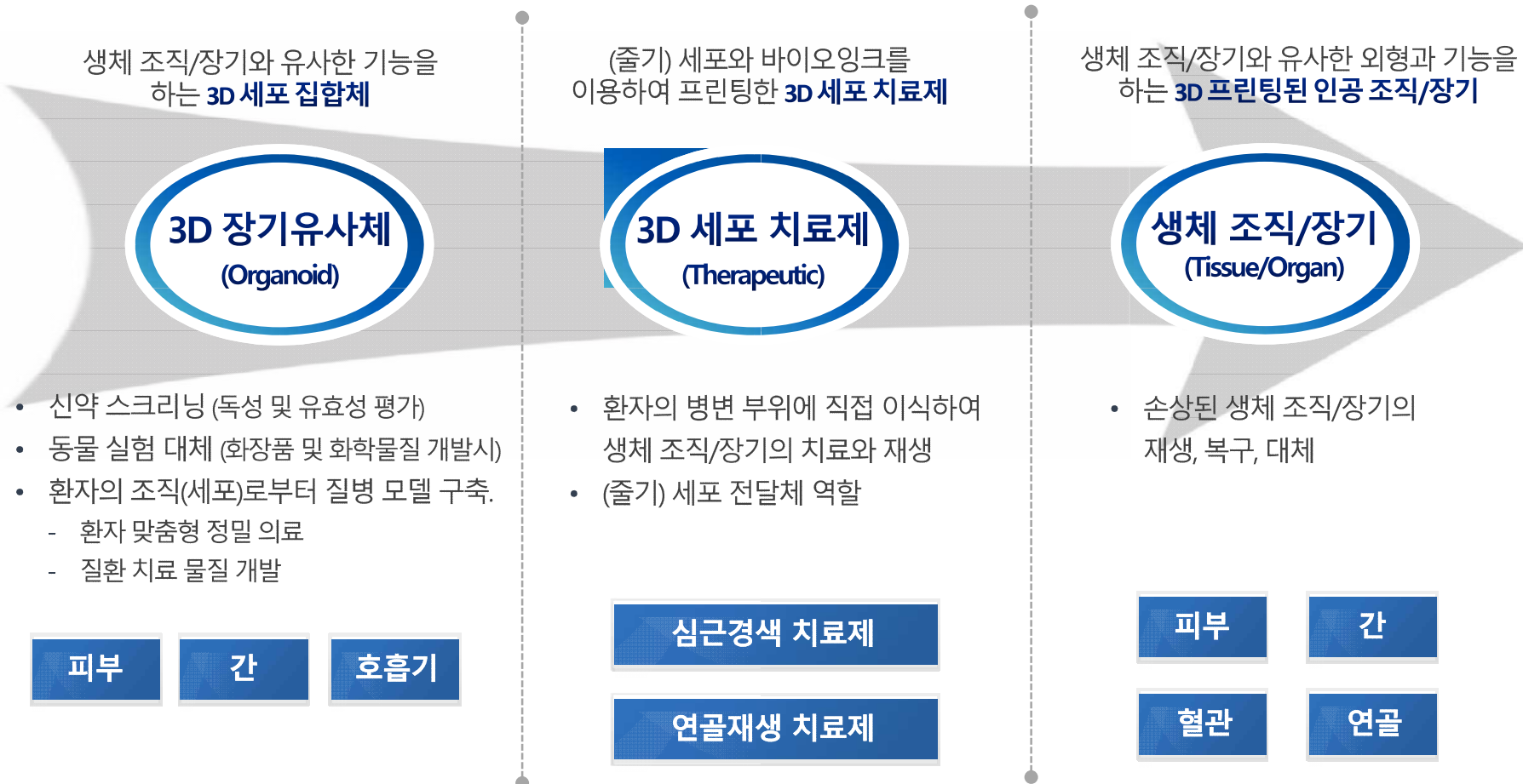
4



환자에게 적용

환자 맞춤형 3D 프린팅 인공지지체의 임상 적용 단계

생체 조직/장기의 개발 단계 및 제품군



"Multi-cellular and functional 3D bioprinted organoid"

▶ 동물 실험 대체

- 전세계적으로 연간 약 1억 마리의 동물에 동물 실험에 사용됨.
- 국내의 경우, 약 300만 마리의 동물이 희생되고 있음.
- 유럽연합(EU)은 2013년, 우리나라는 지난해 3월 모든 화장품 원료 등에 대한 동물실험 금지

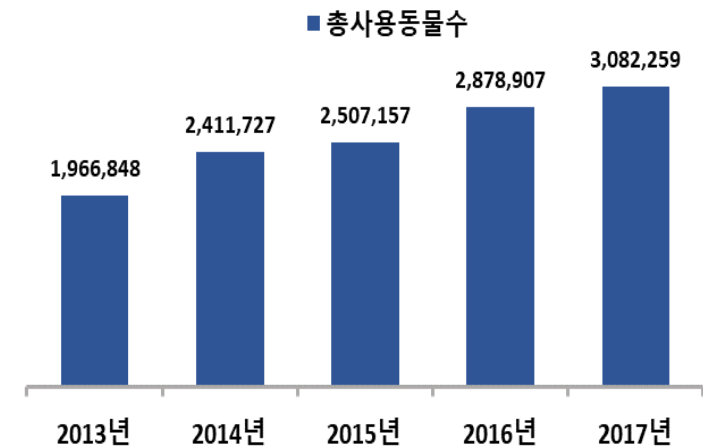
▶ 신약 개발: 동물실험과 임상 시험의 불일치 해소

- 미국 FDA는 동물 실험을 성공적으로 통과한 약물 중 92%가 인체 대상의 임상시험을 통과하지 못한다고 밝힘. ¹⁾
- 인체 조직/장기와 유사한 대체 실험물의 필요성

▶ 질환 모델 개발

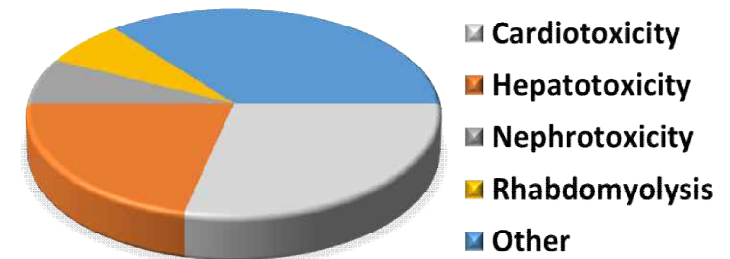
- 면역항암제와 같이 기존의 실험방법으로는 검증하기 힘든 새로운 매커니즘의 신약 개발
- 개인 맞춤형 치료에 대한 요구 증가

"3-D in-vitro tissue platforms that model disease and test drug efficacy prior to clinical trials"



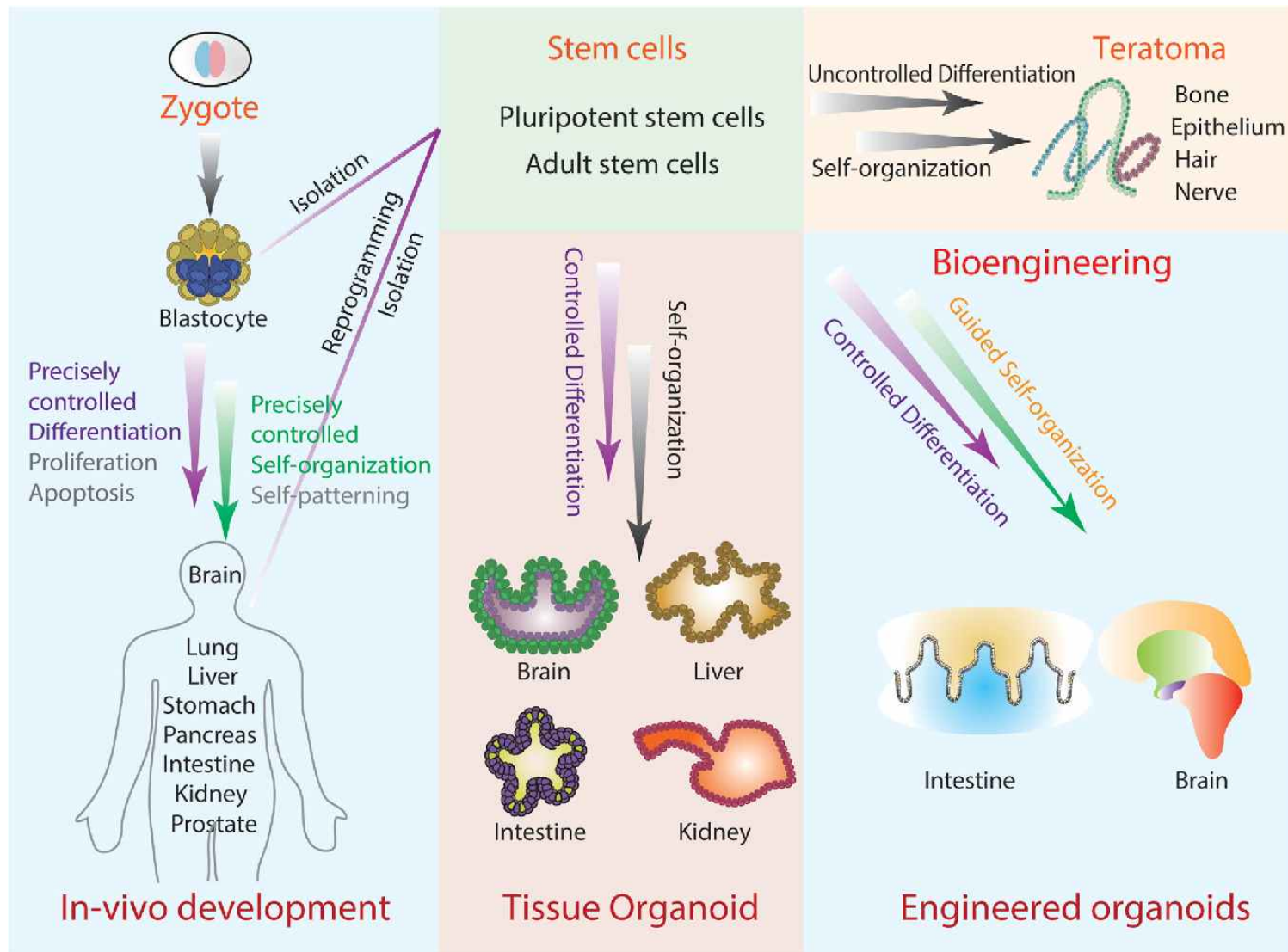
최근 5년간 동물실험 사용동물 수(국·공립기관과 대학, 의료기관, 기업 등 351곳). (자료: 농림축산검역본부)

Drug withdrawals for safety reasons (1976~2007)



Wilke et al. Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:904-916

1) Harding, A. More compounds failing phase I. FDA chief warns that high drug attrition rate is pushing up the cost of drug development. The Scientist, August 6th 2004



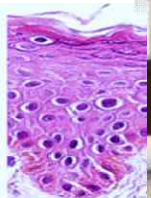
“3D 하이브리드 바이오프린팅 기술 기반 인공피부/피부암 모델 개발”

다양한 표적의 기수의 정확한 하이브리드 바이오프린팅의 적용하여 인체이 피부 및 피부 지하 모델 개발

전층

- 3D 세포 : 원하는 위치에서 프린팅하여 생

전층



Native skin (human)

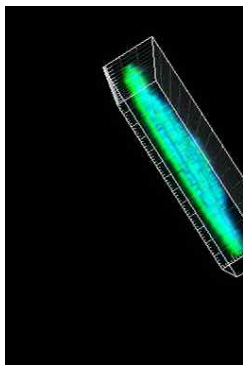
- 5개 층으로 이루어진 표피층과 피부 탄력성을 대표하는 진피층 구현
- 동물실험대체용으로 활용



- 피부암세포를 특정 위치에 프린팅하여 균질한 피부암 모델 제작
- 피부암 치료용 신약 개발 및 환자 맞춤형 치료 등에 활용

epidermis

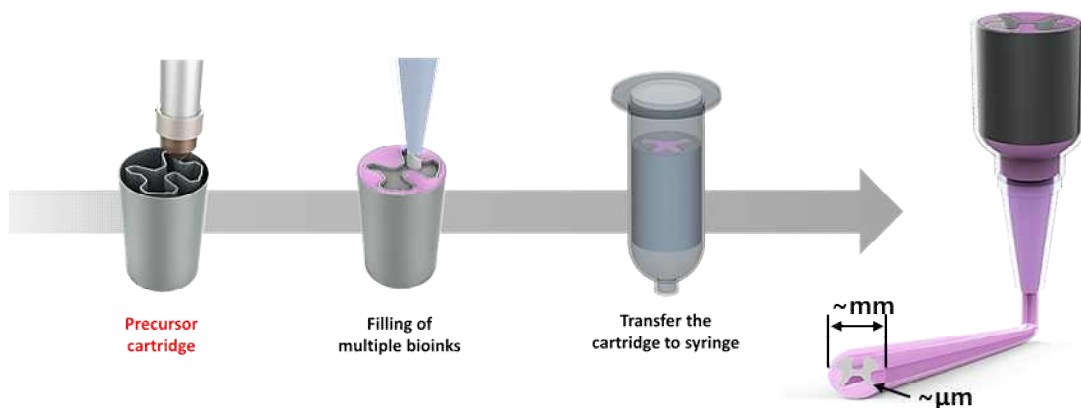
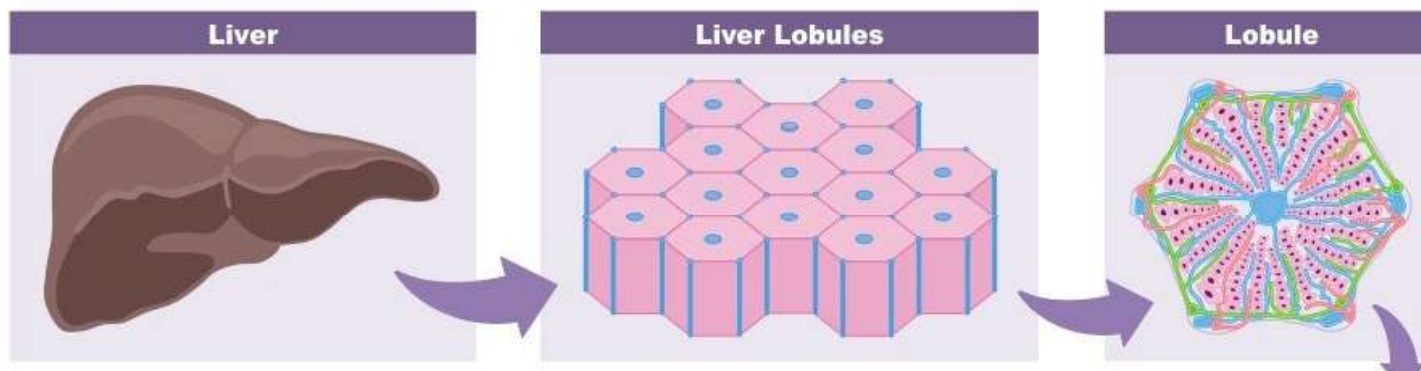
dermis



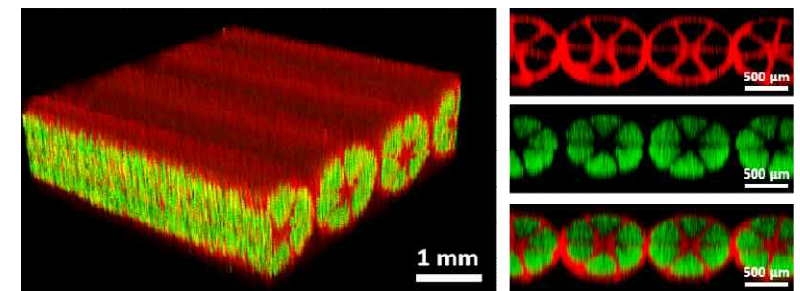
“3D 바이오프린팅 기술을 이용한 간 모델 개발”

—● Pre-set extrusion 방식을 통한 바이오프린팅의 정밀도 향상 (PCT 특허 출원) ●—

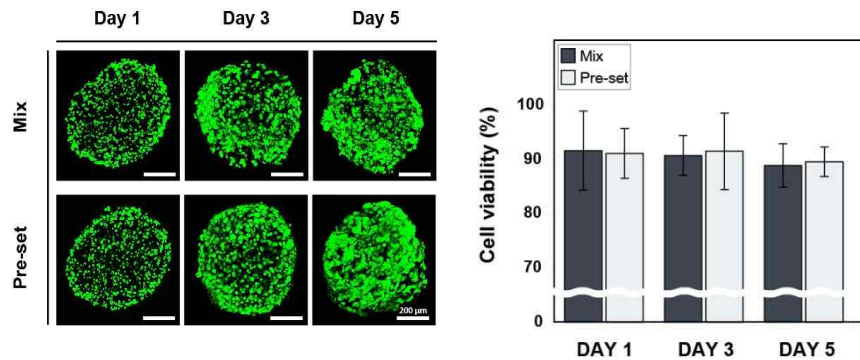
- 하나의 헤드로 여러 종류의 세포 동시 프린팅 가능 → 1개의 헤드만 사용할 수 있어 제작 시간이 단축되고, 프린팅 시스템 단순화 됨
- 정밀도의 획기적 향상 및 광범위한 스케일 구현 가능 (수십 μm 의 정밀도로 수 mm의 구조 구현)



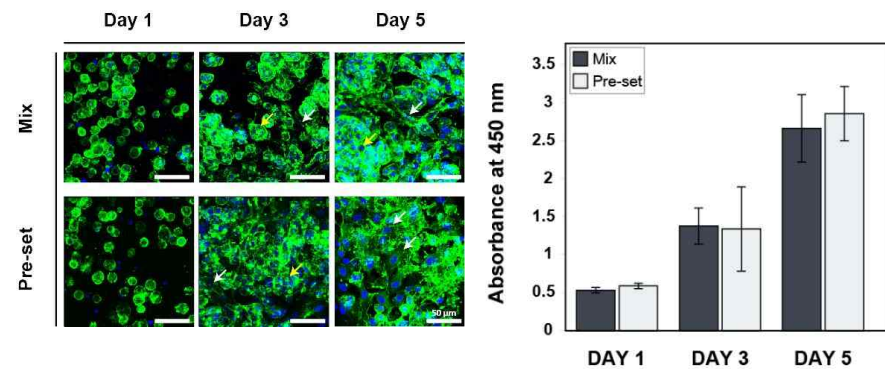
<Multiple struts printing>



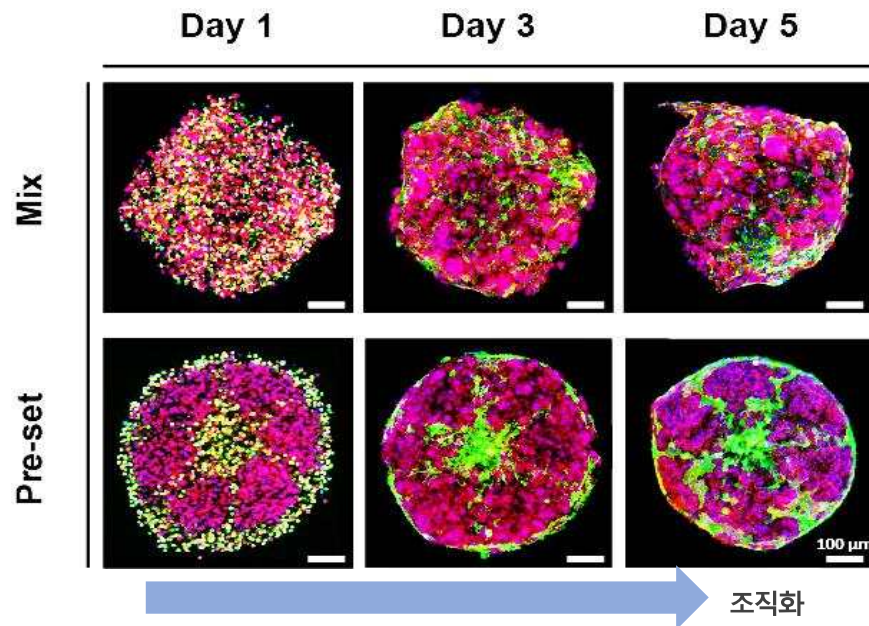
(1) Cell viability



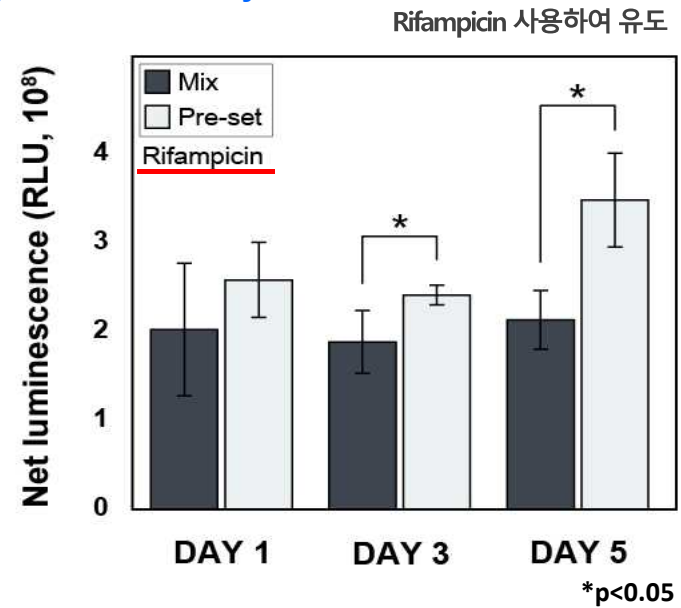
(2) Cell proliferation



(3) Morphology observation



(4) CYP3A4 activity

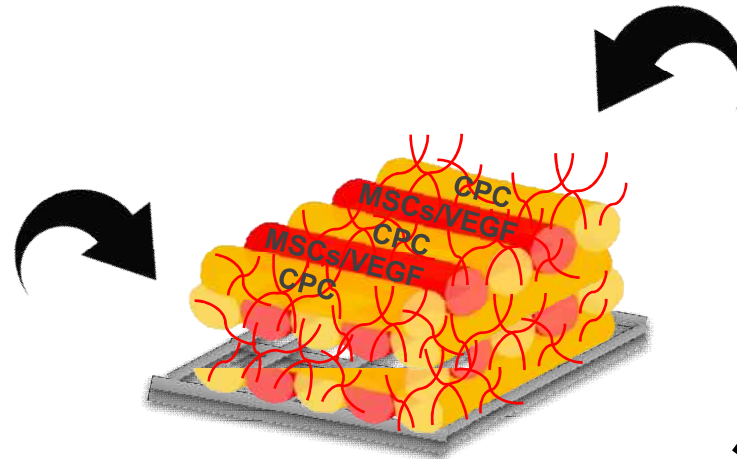
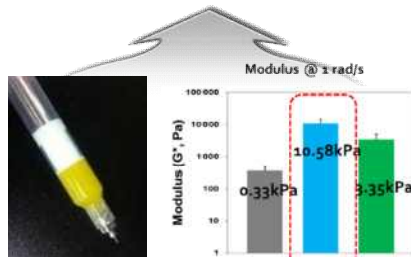


“심근 조직을 재생을 위한 혈관화된 3D 줄기세포 치료제 개발”

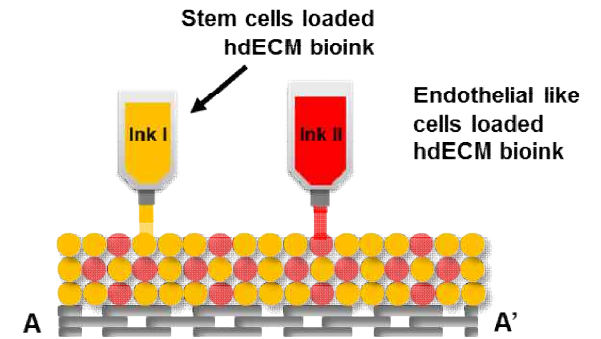
—● 2종류 이상의 세포를 원하는 위치에 프린트하여 병변 주위의 혈관 재생을 도와주며 심근 조직을 치료함 ●—



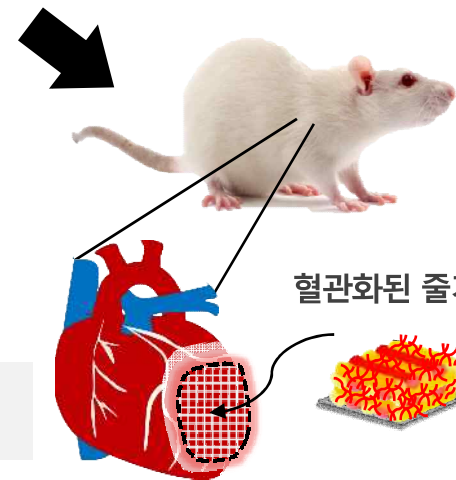
심근 유래 바이오잉크



심근조직 재생용 줄기세포 패치



혈관 유도가 가능한
다중 세포 프린팅 기술



혈관화된 줄기세포 패치

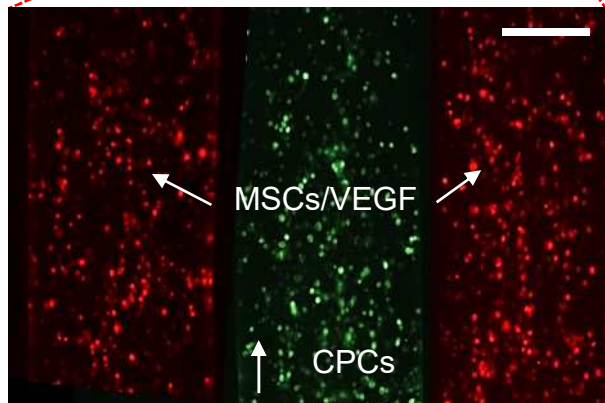
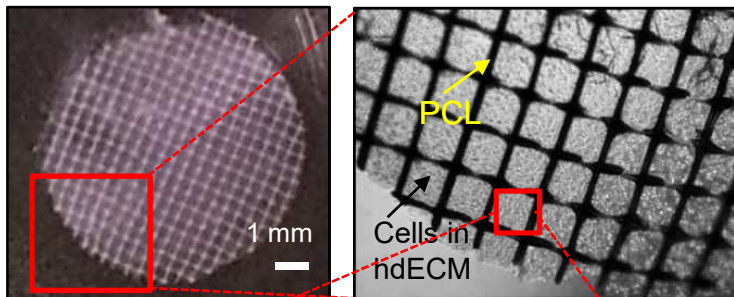
심근경색 질환이 유도된 병변에
3D 바이오프린팅 패치 이식

- CPC: Cardiac progenitor cells
- MSC: Mesenchymal stromal cells
- VEGF: Vascular endothelial growth factor

* Co-work group Prof. Dong-Woo Cho, Department of Mechanical Engineering, POSTECH

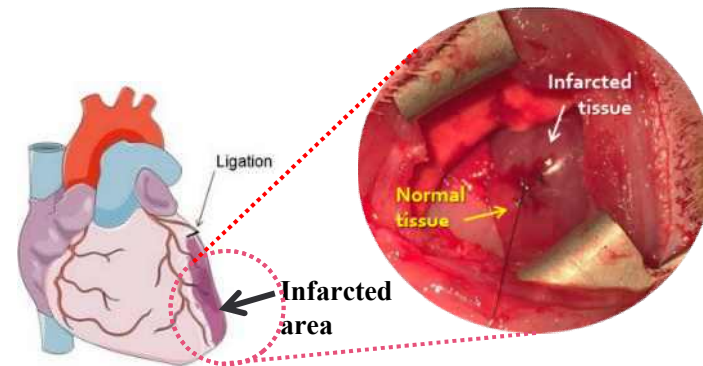
▶ 심근 경색 치료용 3D 줄기세포 패치

▶ 3D 바이오프린팅: 줄기세포 패치 제작



- 심근경색 치료를 위한 두가지 서로 다른 세포의 다중 프린팅 결과

▶ 심근경색 동물 모델 (쥐)



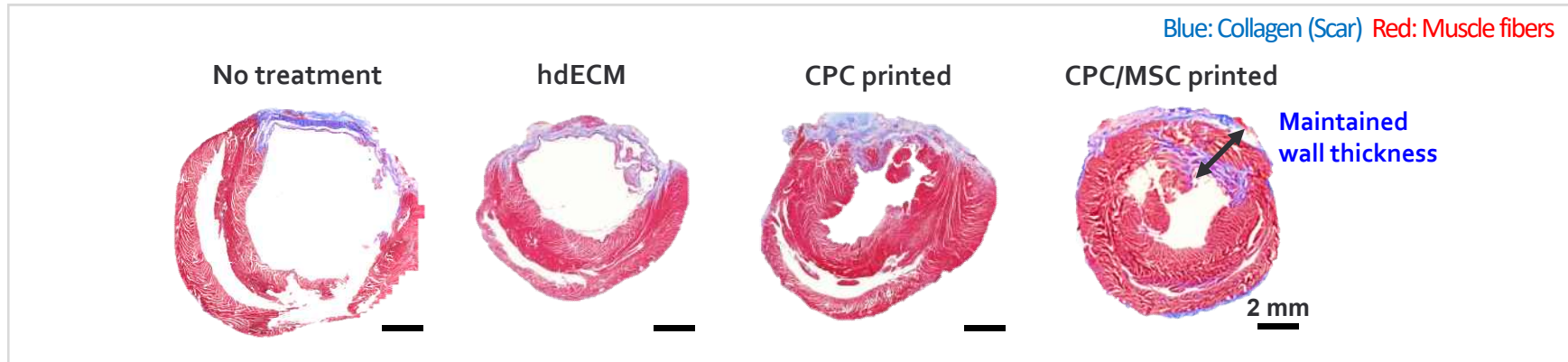
▶ 줄기세포 패치의 이식실험



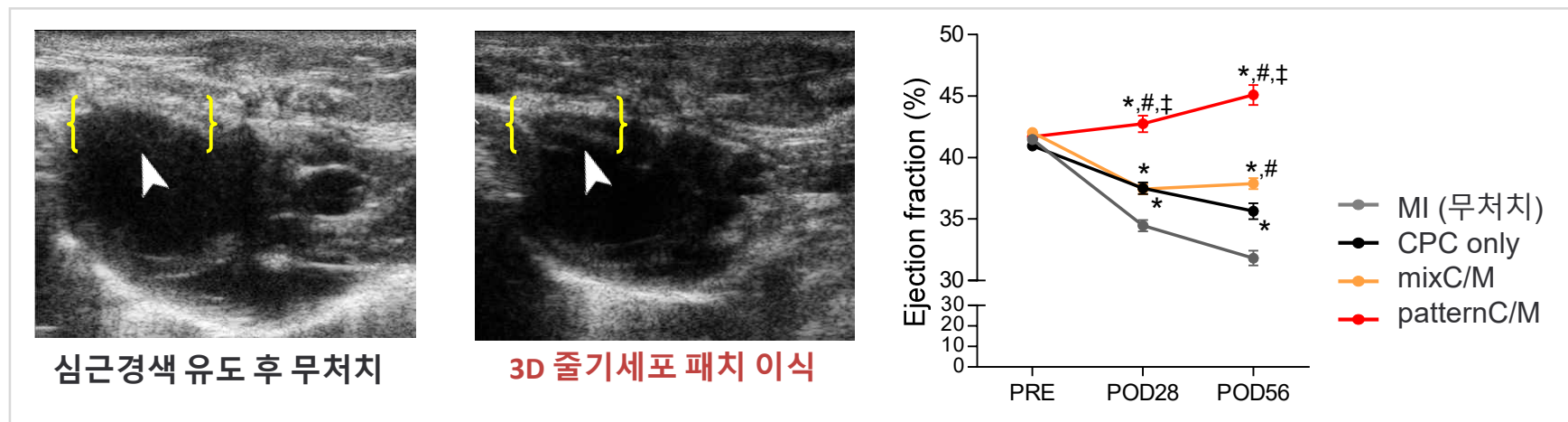
- 박동하는 심근조직에 성공적으로 이식된 3D 바이오프린팅 패치

▶ 조직학적 분석 및 유효성 검증 결과 (이식 후 8주 결과)

▶ Masson's trichrome staining

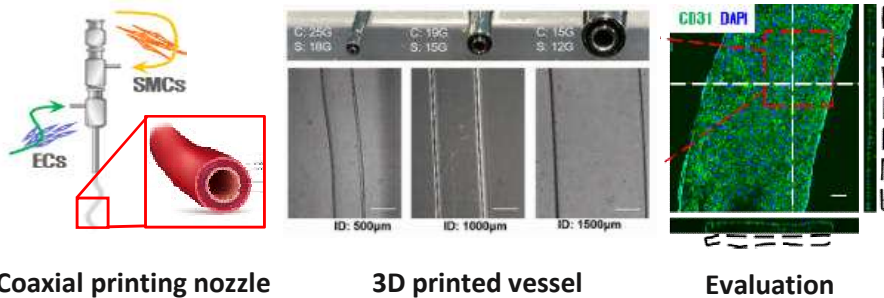


▶ 초음파 분석을 통한 유효성 검증 (8주)

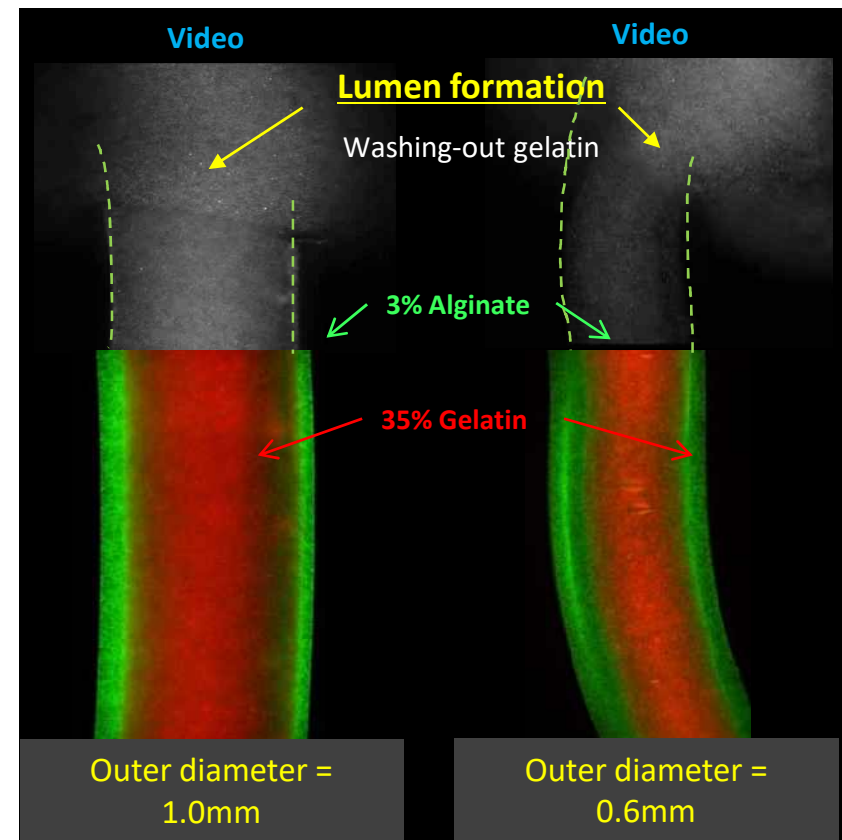
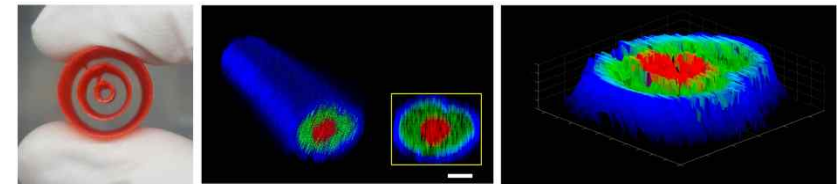
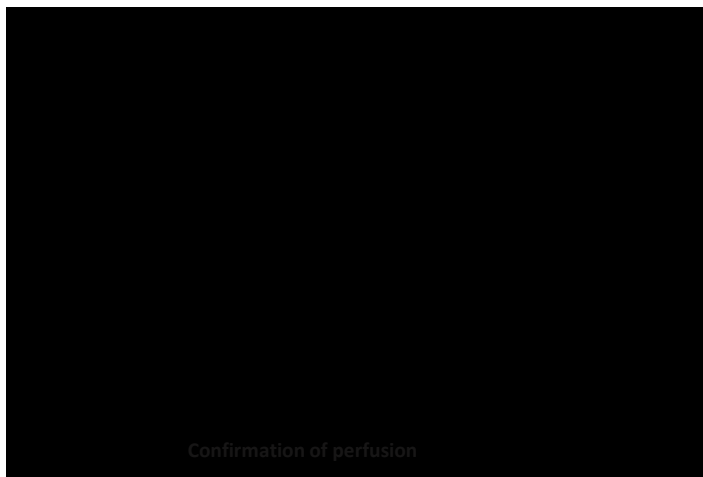


▶ 혈관 조직의 3D 바이오프린팅

- 동축노즐/Preset extrusion을 사용한 혈관 프린팅
- 소구경 혈관 제작
- Multi-material /Multi-layer 동시 프린팅

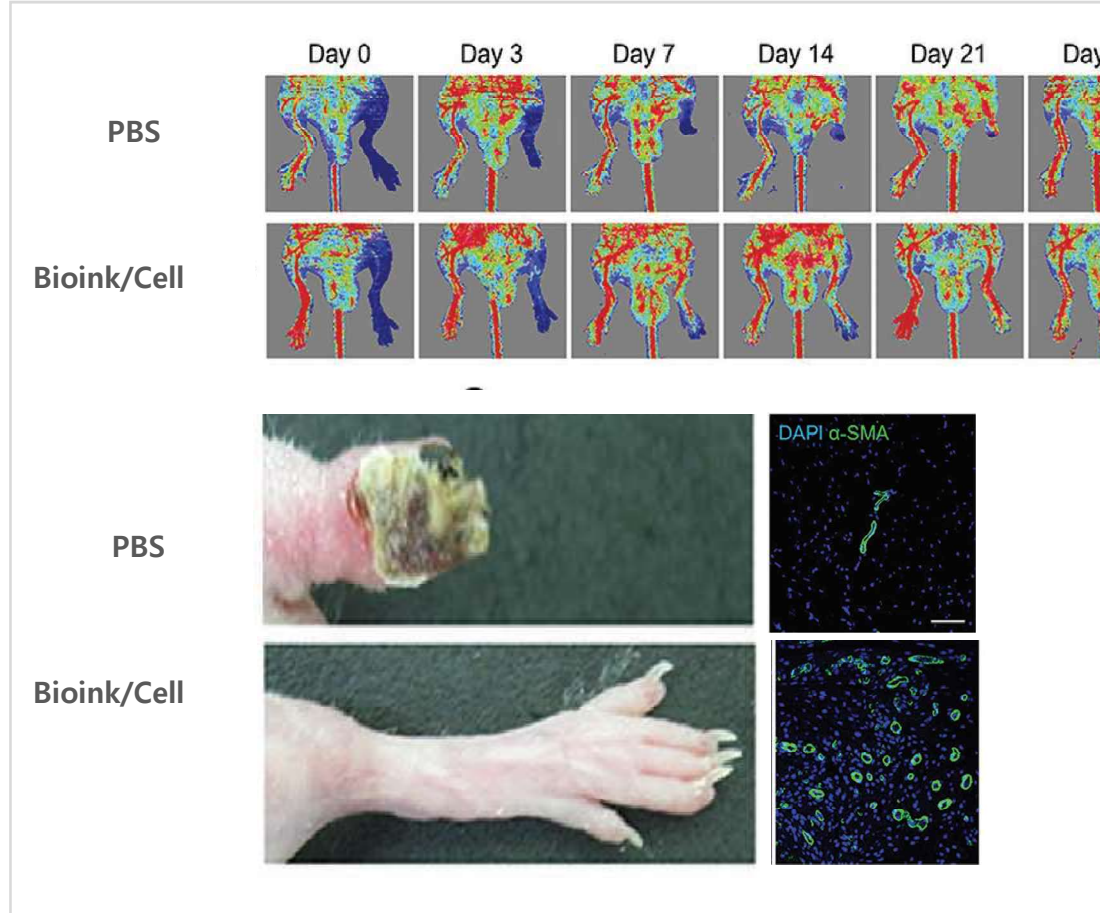
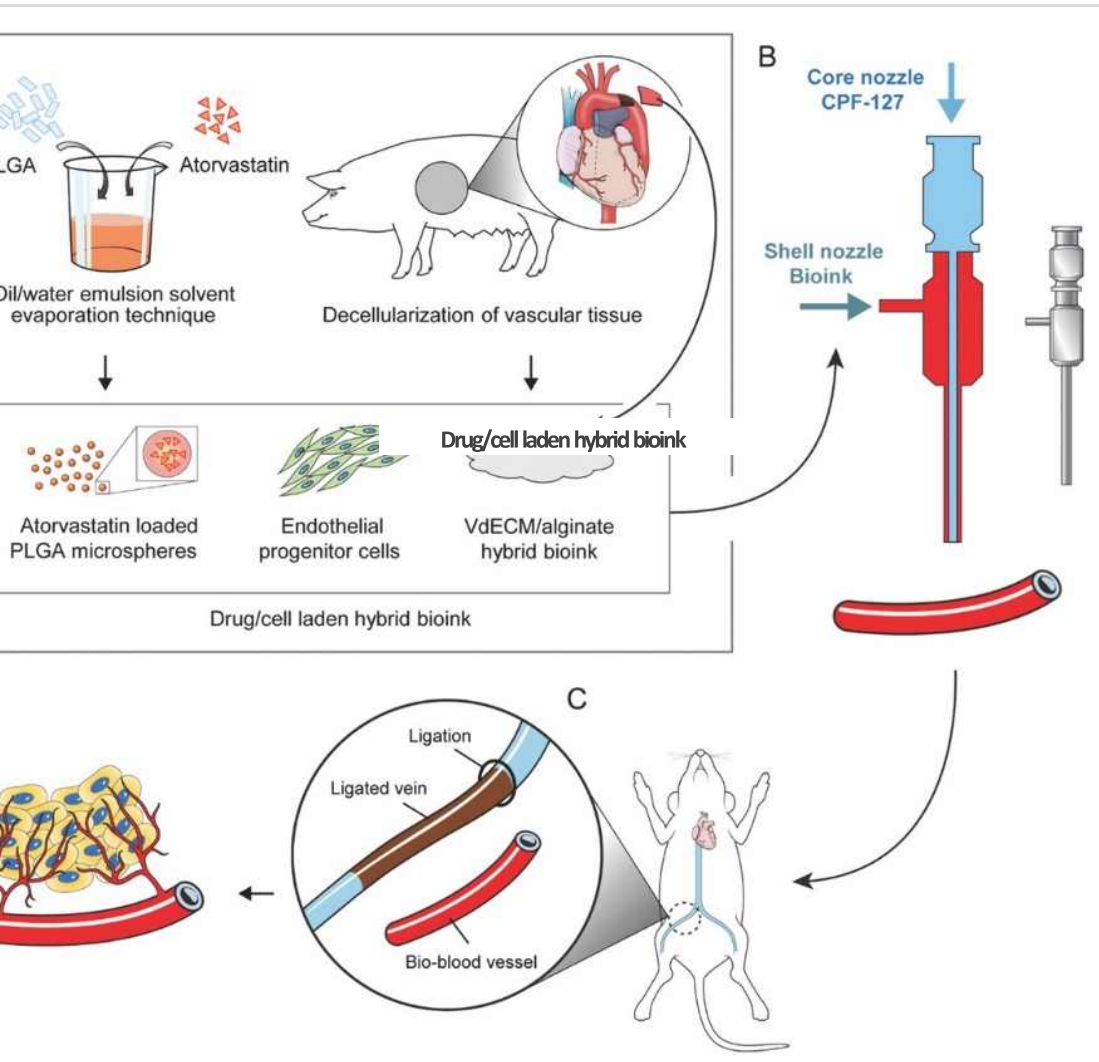


Verification of vascular tissue analogue
using a coaxial nozzle-based tissue printing



동물 실험 (functional recovery – murine hind limb ischemia model)

- APMS: Atorvastatin (고지혈증 치료제) loaded PLGA microsphere – 혈관생성





T&R Biofab

본사	경기도 시흥시 산기대학로 237 스마트허브, 산학융합본부 542호
판교연구센터	경기도 성남시 분당구 판교로 242 판교디지털센터 C동 802호
서울사무소	서울특별시 강남구 신사동 도산대로 107 SYH빌딩 16F

Tel: 82-31-431-3344 / Fax: 82-31-8041-1783 / E-mail: ir@tnrbiofab.com / www.tnrbiofab.com