

新規抗生物質의 發見

金 圭 完

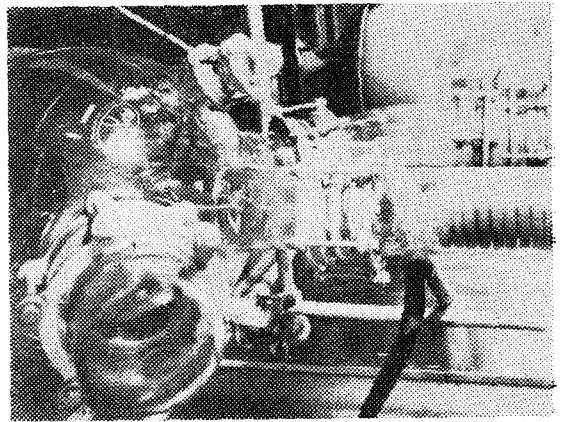
〈永進藥品工業(株) 中央化成研究所 次長〉

高度의 두뇌精密化學인 醫學品原料合成產業은 國民保健向上에 직접 관련된다는 면에서 볼 때 그 어느 產業보다도 重要하다고 생각한다. 永進藥品은 原料醫藥品 專門生産業體로서 1953年 醫藥品輸入商인 永進物産株式會社로 發足하여 醫藥品의 國內生産을 위해 1962년 지금의 永進藥品工業株式會社가 設立됐고 設立當時와 現在의 社勢를 比較해 보면 무려 40倍의 高度成長을 지속해 왔다. 永進藥品이 高度成長을 하게된 理由는 1960년대말 原料醫藥品合成의 불모지였던 當時 먼저 他社보다 原料合成에 착수 成功하였기 때문이다. 지금도 마찬가지로 우리나라의 製藥產業은 原料合成보다는 직접 原料를 輸入하여 製劑化하여 판매하고 있는 實情이어서 醫藥品價格이 高價化되고 있다. 原料醫藥品合成은 高度의 精密化學이고 또한 他商品과는 달리 生命을 다루는 것이기 때문에 누구도 선뜻 나서기 어려운 狀況이었으나 永進藥品은 이러한 판념을 과감히 탈피하여 국내최초로 大單位 原料醫藥品 合成工場과 原料醫藥品開發專門 中央化成研究所를 설립하여 飛躍의인 發展을 거듭해왔다. 특히 半合成페니실린경우의 예를 들면 1968년에 국내 최초로 영국 Beecham社로부터 광범위 항생제 ampicillin 및 cloxacillin을 導入했고 1969년에는 ampicillin 및 cloxacillin合成에 成功, 國內生産 했으며 1972년에는 超광범위항생제인 Ampicilint Cloxacillin을 製劑開發했고 1973년에는 半合成

페니실린母體인 6-APA, 와 그 中間體들을 合成 에 成工 국내 공급은 했으며 1975년도에는 생체 내이용도를 極大化한 抗生劑 Amoxacillin을 合成 國內에 原料供給하였고 계속하여 광범위항생 제 Hetacillin, 내성포도구균항생제 Dicloxacillin, Talampicillin, Ticncillin等을 合成에 成功 國內 原料供給에 安定化하고 製劑하여 國民보건에 큰 기여를 해왔다. 여기에서 언급코져 하는 新規抗 生物質發見과 그 合成메카니즘은 그동안 半合成 開發에 의한 기술축적과정에서 나온 結果로서 우리나라도 原料醫藥品合成技術에 있어 先進國 과 對等한 位置에 와있음을 意味하고 있다. 아 직까지 開發된 抗生劑는 모두 先進國의 製藥社 들이 開發한 것으로 그 製造方法과 Know How 는 특허에 의해 世界적으로 독점되고 있고 價格 과 原料 供給도 마찬가지로 實情에 있다.

最近國內에서 판매되고 있는 最新廣範圍抗生 劑인 Talampicillin은 영국 Beecham社와 日本 YAMANOUCHI社에서 開發된 것으로서 그 原料 製造方法은 우리나라 뿐만아니라 전세계적으 로 보호를 받고 있으며 또한 原料供給도 양사 에서 독점하고 있었다. 永進藥品도 그 開發의 必 要性을 느껴 1969년에 開發에 착수하여 민간기 업으로서 세계 3번째로 開發에 成功한 회사가 되었다. Talampicillin의 製造方法은 엠페실린 의 아미노기를 적당한 反應물질로 보호사킨후 3 -브로모프탈라이드와 에스탈화반응을 進행하는

것이 일반적인 제조방법이었다. 즉 에나민으로 보호시키든가 아니면 벤즈알데히드와 반응시켜 쉬프염기로하여 보호시키기도 하고, 염기성매체에서 아세톤과 반응시켜 헤타실린으로하여 에스텔화시키는 방법들이 알려져 있었으나 이들 방법은 반응조건이 매우 까다롭거나 반응시간이 장시간 걸릴뿐만 아니라 나중에 合成中間體를 分析해야 하는 등의 난점이 있었다. 이와같이 半合成페니실린유도체製造에 있어 Amino기보호 문제는 製品의 純度와 수율에 직접관계가 있어서 항생제 제조방법에서 항상문제시 되고 있다. 이당시 모제약회사와 한국과학기술연구소가 共同으로 Talampicillin을 개발했다는 情報가 있었고 또한 永進藥品은 半合成페니실린개척자라는 位置에 있었으므로 當研究는 時間이 걸릴뿐만 아니라 나중에 合成中間體를 分離해야 하는 등의 난점이 있었다. 특히 半合成페니실린과 세팔로스포린계 유도체의 合成에 있어 문제가 되는 것이 아미노기보호이고 이것은 바로 製品의 純度와 收率에 직접관계가 있어서 原料合成에 있어 重要視되고 있다. 永進藥品이 原料合成研究 當時 이미 모製藥會社와 한국과학기술연구소가 共同으로 Talampicillin을 開發했다는 情報가 있었고 또한 永進藥品은 半合成페니실린의 개척자라는 位置에 있었으므로 當研究所는 당황하지 않을수 없는 처지에 있었으나 그동안 原料合成 技術이 축적을 바탕으로 파트별로 研究에 돌입했고, 기히 特許登錄된 各國의 特許를 調查하여 새로운 製造方法과 技術 Know How를 찾고자 노력하였다. 特許調查가 된 파트의 研究員이 쉬프베이스에 의한 아미노기보호문제를 研究하다 研究에 너무 열중한 나머지 포르말린 1몰과 엠피실린 1몰을 반응시켜야 되었든 것을 혼란을 일으켜 포르말린 1몰과 엠피실린 2몰을 반응시켜 계속 合成方法을 進行해 버렸다. 우연히도 最終 製品인 Talumpicillin의 純度와 收率이 기존 특허보다 월등한 좋은 結果가 나와서 획기적인 合成方法이 完成되었다. 當研究所는 公知된 製造方法인 복잡한 工程을 거치지 않고 製品이



原料合成파일럿 플랜트

나온 것을 면밀히 추적 分析해본 結果 이미 産業化되고 定說로 발표된 쉬프베이스 學說을 뒤집을 수 있는 새로운 메카니즘을 發見할 수 있었다.

즉 쉬프베이스메카니즘은 포르말린 1몰과 엠피실린 1몰이 反應하여 엠피실린의 아미노기가 쉬프염기로 결합 安定化된다는 學說인데 本發明은 포르말린 1몰과 엠피실린 2몰이 同時에 反應하여 엠피실린의 아미노기 2개가 포르말린 1개와 結合되어 새로운 Bis體인 新規物質이 生成됨을 확인하였다. 그 理由는 포르말린 1몰과 엠피실린 2몰이 反應하면 엠피실린의 아미노기가 쉬프염기가 形成되지 않고 바로 엠피실린의 아미노기 2개가 포르말린이 變化하여 메칠렌기로 結合 安定化된 Bis體인 新規抗生物質이 生成되고 곧바로 3-브로모프탈라이드와 에스텔화할수 있었고 中間合成物質을 分離하지 않고 바로 산가수분해하면 최종물질인 Talampicillin을 單純한 工程에 依해 얻을수 있었다는 뜻지못할 우화가 있었다.

그후 本發明인 Talampicillin은 經濟的인 工程의 단축으로 産業化되고 또한 本發明에서 나온 新規抗生物質인 Bis體는 分析해본 結果 最新抗生劑로 판명됐고 또 原料合成에 있어 中間體로 活用할수 있는 길이 트이게 됐고, 本發明의 Talampicillin製造方法과 그 中間體인 新規物質

技術開發成功事例

Bis體는 특허를 출원, 特許登錄 第7405號, 第7406號, 第7407號로 登錄되었고 1980년도 發明 장려종합시상식에서 최우수 金賞을 획득 했으며 1981년도에는 수출및 原料國產化 공적으로 대통령 표창을 수상한바 있다.

本發明은 日本等 5個國에 特許出願中에 있는데 現在 特許登錄되었거나 公開中에 있다. 本發明內容이 外國에 公開되므로서 先進外國 製藥會社들이 Know How와 輸出可能性타진 및 Sample 요구가 계속오고 있다.

끝으로 新規抗生物質인 體메카니즘은 半合成

메카실린合成분만 아니라 세팔로스포린系의 合成方法에도 應用될 수 있다. 새로운 Amion기보 호메카니즘이 成立이 되어 原料醫藥品合成分野에 큰 공헌을 하게 됐으며 最新抗生物質로 Bis體이용이 기대되고 있다. 돌이켜보면 本發明에서 얻은 敎訓은 定設로된 化學反應메카니즘은 우연한 동기에서 발단되어 새로운 메카니즘으로 바뀔 수 있음을 意味하며 學說이 곧 定設이 아니라는 것과 주의하여 계속 反應계속 추적하면 새로운 學說이 계속 나올수 있다는 교훈을 주고 있다.

(祝)

會員企業創立紀念

◆ 11月中 ◆

(日字順)

◎.....本會는 紙上을 빌어 다음 會員企業의 創立紀念日을 慶賀합니다.....◎

롯데 機械工業 (株)	代表	郭 厚 燮	9周年	(11. 1)
東洋 나이론 (株)	代表	裴 基 殷	16周年	(11. 3)
全 紡 (株)	代表	金 龍 周	29周年	(11. 3)
大元 電氣産産 (株)	代表	金 命 吉	9周年	(11. 3)
第一 製糖 (株)	代表	李 洙 彬	29周年	(11. 5)
新陽 工業社	代表	朴 英 美	2周年	(11. 5)
(株) 銀 星 社	代表	朴 道 元	9周年	(11. 7)
韓 一 製罐 (株)	代表	鄭 鎬 發	14周年	(11.15)
新韓 製粉 (株)	代表	金 龍 成	26周年	(11.15)
江原 産業 (株)	代表	鄭 寅 旭	30周年	(11.20)
新光 企業 (株)	代表	成 斗 鉉	27周年	(11.23)
鮮京 金屬 (株)	代表	李 順 石	6周年	(11.26)
鮮京 매그네틱 (株)	代表	崔 鍾 旭	6周年	(11.27)