

# 超強力 抗 한개의 技術

東亞製藥이 세계에서 두번째로 超強力 抗生物質 아미카신(AMIKACIN)의 開發에 成功, 大量生産에 들어감으로써 關聯業界의 비상한 關心을 모으고 있다. 東亞製藥이 開發에 成功한 아미카신은 副産物이 多量生産되는 기존의 製造工程을 배제하고 收得率이 월등하며 부산물이 생성되지 않는 經濟的 製造方法에 의한 것으로 2件的 特許도 획득한 것으로 알려지고 있다.

<編輯者 註>

## 開發動機

1944年 Waksman등이 Streptomyces griseus라는 菌에서 Streptomycin을 분리하여 결핵환자 치료의 새로운 계기가 되었던 事實은 너무나 有名하다. Streptomycin의 출현이후 40餘年間 Aminoglycoside系 抗生劑의 開發도 눈부신바 있어 현재 사용되고 있는 것만도 십수종에 달하고 있다. 그러나 이러한 개발노력에도 불구하고 항생제 특유의 耐性問題로 인해 新藥開發의 必要性이 더욱 절감되어 왔다. 이에 따라 Aminoglycoside系 항생제로서 가장 널리 쓰여지고 있던 Kanamycin의 非感受性菌에 대한 수많은 研究와 論文이 發表되기 시작했다.

1967年 梅澤浜天은 Kanamycin 非感受性菌의 耐性機轉에 관한 研究結果 Aminoglycoside系 항생물질의 不活性化는 분자내 특정 活性部位가 耐性菌이 生産하는 酵素에 의해 Acetylation, Phosphorylation 또는 Nucleotidylatation되는데 기인하며 그 代謝部位는 Amino基 또는 Hydroxy基라고 發表하였다. 이러한 사실에 근거하여 새로운 Aminoglycoside系 항생제의 合成은 특정 Hydroxy基를 제거하거나 특정 Amino基를 보호하는 방향으로 진행되었으며 前者의 방법에 의해서는

Dibekacin이, 後者の 方法에 의해서는 Amikacin이 각각 開發되었다. 특히 Amikacin은 耐性菌株가 生産하는 10여종의 不活性化 酵素 중 3종의 酵素에 의해서만 代謝를 받는 우수 安定性を 나타낸다.

Amikacin은 거의 모든 감염균과 耐性菌에 대해 강력한 살균효과를 갖는 광범위 항생제로서 페렴·폐결핵을 비롯해서 폐렴증·골수염·복막염·기관지확장증·편도선염·임질·전립선염·방광염·자궁부속기염·임파선염·중이염·대장염등 각종 염증치료에 뛰어난 藥效를 나타내고 있다. 또한 安全性과 安定성이 높으며 人體內에서 흡수가 빠르기 때문에 迅速한 치료효과를 나타내고 있다.

## 開發過程

東亞製藥은 Aminoglycoside系 항생제로서 널리 쓰이고 있으며 Amikacin의 原料物質이기도한 Kanamycin을 이미 1974년부터 國內最初로 생산하기 시작하여 본 원료의 국내공급은 물론 海外輸出까지 이룩하였다. 이는 醫藥品原料를 거의 전량 輸入에 의존하던 당시로서 획기적인 技術革新이라 할 수 있으며, 동계열 항생제 합성기술 축적의 중요한 계기가 되었다. 이에 同社는 Aminoglycoside系 항생제중 Kanamycin유도체에 특별한 관심

을 갖고 그 開發추이와 特許現況을 調査·分析하여 관련물질의 特許地圖(Patent Map)등을 작성하여 Amikacin의 합성방법을 開發키로 결정하였다. 1979年 同社는 Aminoglycoside系 항생제의 合成技術에 관하여 조사하던중 Amikacin의 合成法에 있어서 Amino基가 보호된 中間體의 Acyl化 방법이 6'-카르보벤질옥시 가나마이신(MKM)에 관하여만 집중적으로 研究되고 있다는 점에 착안하여 3,6'-디카르보벤질옥시 가나마이신 A(DKM)을 이용한 Acyl化 技術에 관하여 조사하였으며, 그 결과 DKM은 Amikacin合成의 中間體로 사용될 수 있을뿐 아니라 Acyl化 단계에서의 선택성이 좋아 副反應이 감소될 것이라는 결론에 도달하였다.

이에 同社는 DKM의 Acyl化 技術研究를 통한 Amikacin개발계획을 확정하고 1980年 6月 KAIST(金重協박사팀)와 同社 研究所(閔信弘박사팀)이 共同研究에 착수하였다. 1981年 12月 同研究陣은 18개월간의 研究를 통하여 DKM의 Acyl化에 의한 Amkacin의 製造方法을 開發하였으며 同社는 1982年 6月 再現性검토를 완료하였다. 1984年 1月에는 DKM-Schiff's base를 이용한 Amikacin合成法을 特許 第16106號로, Polysilylated DKM을 이용한 Amikacin合成法을 特許 第16107

# 生物質「AMIKACIN」

## 開發로 400萬\$ 外貨節約

洪 性 夏 <東亞製藥 特許課長>

號로 각각 취득하였다. 1984年 10月에는 同技術의 企業化 研究에 成功하고 1985年 12月 年間 600kg의 生産능력을 갖춘 Plant건설을 완료하여 同系列로서는 국내에서 처음으로 합성에 成功한 것이다. 1986年 4月 7日 “東亞黃酸아미카신”이라는 製品名으로 발매하기까지 실로 同製品의 연구에 착수한지 6年 8個月만의 성과였고, 연인원 3,200명에, 총 10억여원의 研究開發費가 소요된 신약개발 의지의 결과로 여겨진다.

### 發明技術의 要旨

Kamamycin A의 Amino基(-NH<sub>2</sub>) 4개중 1-위치 Amino基를 HABA (Hydroxy amino butylic Acid)로 치환시킨 물질이 Amikacin이다. Kamamycin분자내에는 HABA가 결합될 수 있는 4개의 Amino基가 있다.

이들 4개의 Amino基중 1위치에 1번 선택적으로 HABA를 결합시키는 것이 Amikacin합성기술의 요점이다. 이를 위해서는 나머지 3개의 Amino기를 保護해야 하는데, 이것이 본 技術開發의 가장 어려운 점이었다고 同 技術陣은 밝히고 있다.

즉 1-N위치에 HABA를 선택적으로 결합시키기 위해서는 4개의 Amino基, 특히 1-Amino基와 다른

3개의 Amino基의 反應性を 구분할 수 있는 工程과 시약 및 反應條件이 설정되어야 한다. Kamamycin A의 4개의 Amino基중 活性이 가장 강한 6'-Amino基는 HABA를 導入하기 전에 반드시 保護되어야 하며, 3-Amino基의 保護여부에도 Amikacin의 收率에 상당한 영향을 미친다. 또한 HABA를 導入하기 위한 Acyl化 시약이 水不溶性이므로 상기 반응을 非水條件에서 행하기 위해서는 중간체의 유기용매 溶解性を 증가시켜야 하며 여기에는 Schiff's base의 형성, Silyl化등의 특별한 방법이 사용된다.

同社가 開發한 合成技術은 부산물이 다량 生産되는 기존의 製造工程과 달리 수득률이 높으며 부산물이 생성되지 않는 경제적 製造方法으로서

첫째, 新規物質(DKM-di-Schiff's base)을 이용한 독특한 合成方法으로서 부산물이 적게 생성되는 장점이 있고

둘째, 기존의 方法과 달리 脫Silyl化 조작이 필요치 않으므로 단위 공정 의 수가 적고 따라서 反應施設이 간단해지며

셋째, 출발물질이 상이한 관계로 기존의 方法에 비해 2배이상의 높은 수율로 Amikacin을 製造할 수 있는 技術이다.

### 開發意義

#### 1) 輸入代替效果

년간 200萬\$ 弗의 수입대체효과가 있으며 항생제의 평균수명을 감안하면 向後 10년내에 4,000萬\$의 外貨節約效果를 가져올 수 있음은 물론 만성적인 의약품 무역 역조를 改善할 수 있게 되었다.

#### 2) 國產原料活用度の 增加 및 高附加價値의 창출

Amikacin合成의 기초원료로 사용되는 Kanamycin은 국내에서 충분한 生産되고 있으므로 이를 사용하여 Amikacin을 合成할 경우 國 産원료의 활용도를 증가시키고 동시에 30배의 高附加價値를 創出할 수 있다. (Kanamycin \$160/kg, Amikacin \$5,000/kg)

#### 3) 同一系 新物質의 合成應用

Amikacin의 合成에 요구되는 技術은 이 한 품목의 國產化에 그치는 것이 아니라 이를 통한 技術축적을 바탕으로 同一系 物質의 研究에 範圍될 수 있는 技術로서 Aminoglycoside系 항생제의 國產化와 더 나아가서는 同一系 新物質의 合成에 직접 응용될 수 있다. (同一系 新物質 輸入實績: Tobramycin: 150萬\$, Dibekacin: 40萬\$, 기타: Habekacin, Propikacin등)

#### 4) 精密化學技術의 高度化에 기여

Amikacin은 막대한 輸入物량과 국민보건에 미치는 중요성 때문에 科學技術處가 중점수입대체 요망품목으로 지정하고 있는 항생제로서, 이의 國產化開發成功은 物質特許制度 導入에 따른 先進外國企業에의 技術이속화 방지라는 측면에서 精密化學技術開發의 중요한 轉機가 될 것으로 業界에서는 보고 있다. <○>