

# 문득 떠오른 아이디어가 항결핵제 관문뚫었다

기술개발이란 끈질긴 집념과 참신한 아이디어 없이는  
이룰 수 없다. 1975년부터 5년간 KIST연구실에서  
항결핵제 기술개발에 전념하면서 겪었던 에피소드를 소개한다.  
당시 가장 비쌌던 항생물질인 항결핵제의 중간원료  
3 포밀 리파마이신 SV를 국산화하기 위한 프로젝트였는데  
모든 연구과정을 끝내고 마무리 결정화하는 과정이 안풀렸으나  
어느 일요일 반쯤 떠오른 '두가지 용매를 실험해보자' 라는  
아이디어 하나로 수입품과 같은 시제품을 개발하는데 성공을  
거둘 수 있었다.



韓文熙  
〈생명공학연구소 연구위원〉

**귀** 국 후 KIST에 응용생화학연  
구실을 차리고 효소의 응용연  
구를 시작한지 2년째 되는 1975년.  
이 때부터 5년간, 항결핵제 기술개  
발과정에서 겪었던 에피소드는 수  
없이 많으나, 이 중의 몇 가지를 여  
기에 간추려보고자 한다.

당시 가장 비쌌던 항생물질인 항  
결핵제의 중간원료(3-포밀 리파마이  
신 SV)를 국산화하기 위한 프로젝  
트를 추진하기로 작정하고, 막상 연  
구개발을 시작하려고 하니 이 과정  
에서 연구책임자가 넘어야 할 관문  
이 너무도 많았다.

우선, 과제 수행을 위한 연구개발  
비의 조달에서 시작하여, 기업화과  
정에 이르기까지 난관의 연속이었  
다. 실제로 산업적으로 실용화할 수  
있는 기술을 국내에서 개발 확보한  
다는 것도 당시의 여건으로 쉬운 문  
제는 아니었다. 연구개발이 시작될  
때 아무도 국내 개발기술이 산업화  
까지 성공하리라고 믿는 사람은 없  
었다. 그러나, 연구개발비를 지원해  
주신 여러분들의 성원 그리고 연구

원들의 꾸준한 도전정신과 문제해결  
의 지혜로 이 항생물질의 전 생산공  
정을 성공적으로 개발해 낼 수 있었  
다. 이 국산기술을 바탕으로 항결핵  
제 중간원료 생산 전문업체인 '(주)  
유한화학'을 유한양행과 K-TAC이  
합자로 설립하게 됐다.

## 항결핵제 생산 전문업체 설립

이 항결핵제 중간원료의 생산공정  
은 기술적으로 크게 두단계로 나뉜  
다. 첫단계는 리파마이신 B의 발효  
공정이며, 제2단계는 화학적 전환공  
정이 된다. 리파마이신 발효생산을  
위해서는 우선 산업적으로 쓸 수 있  
는 우수한 생산균주를 확보하는 일  
이다. 이러한 균주를 확보하기 위하  
여 국내 토양에서 스크리닝을 시도  
했으나, 단기간 내에 찾아내기란 쉬  
운 일이 아니었다. 차선책으로 시도  
한 방법이 리파마이신 생산 원균주  
를 얻어서 생산성이 높은 변이주를  
만들고 발효공정을 최적화하는 방법  
이었다.

연구가 거듭될수록 생산 수율이  
향상되어 2g/L에 이르고, 이어서  
5g/L의 수준까지 수율이 오르게 됐  
다. 이 단계에서 이르러 기업으로  
기술이전이 검토됐다. 기술이전 후,  
실제로 생산단계에 이르러서는  
15g/L 이상의 수율을 올릴 수 있었  
다는 사실을 밝혀두고자 한다. 여하  
간, 생산 수율이 2g/L 정도에 이르  
자 리파마이신 B 결정체를 쉽게 다  
량 확보할 수 있게 됐고, 이를 이용  
해서 리파마이신 유도체 생산을 위  
한 화학적 전환공정 개발을 본격적  
으로 시작할 수 있게 되었다.

리파마이신의 결정체를 대량 만들  
어 낼 수 있게 되었을 때의 환희는

그 무엇보다도 비교할 수 없었던 것이었다. 결국 항결핵제 산업화과정에서 첫번째 기술적 관문을 통과한 셈이다.

리파마이신의 화학적 전환공정은 리파마이신 B를 산화시키는 과정이 있다. 리파마이신 B(황색)가 산화되어 리파마이신 S(적색)가 되는데, 이러한 공정은 주로 화학적 산화공정을 이용해서 특허로 보호돼 있었다. 이러한 특허를 우회할 수 있는 신공정을 개발하기 위하여 개발한 아이디어가 떠올랐다. 즉, 화학적 산화반응을 생물학적 산화공정으로 대체하는 것이었다.

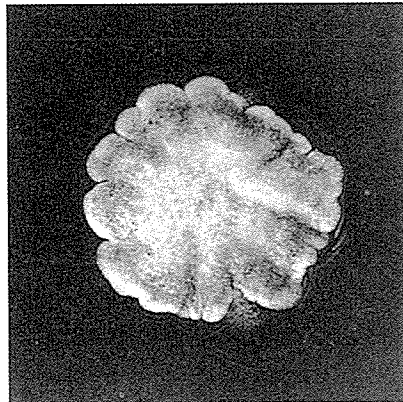
예견한대로 리파마이신 B에서 산화하는 미생물(모노실리움의 일종) 균주를 선별해 내는데 성공했다. 효소학적 기초연구를 통해 이 신종 효소가 리파마이신 B에만 특이적으로 작용하는 다이페놀 산화효소의 일종이라는 것을 알아냈다. 이 새로운 효소의 발견은 산업적 연구과정에서 부수적으로 얻은 학술적 성과라 하겠다. 이 효소의 생산 균주는 미국 균주기탁기관인 ATCC에 기탁하고, '리파마이신 B의 생물학적 변환공정'이란 제목으로 미국과 일본의 국제특허를 획득했다.

아마도 이것이 우리가 개발한 특허균주를 국제 균주기탁기관에 기탁한 첫 사례가 됐고, 획득된 국제특허는 그 후 산업화과정에서 경쟁사의 공격으로부터 우리 기술을 보호하는 데도 한 몫을 해냈다는 사실도 참언해 두고자 한다.

### 반짝 아이디어로 연구 마무리

그동안 화학적 전환공정도 성공적으로 개발해 내고 기술이전을 위한

모든 과정이 순조롭게 진행되고 있었다. 그러나, 마지막 단계에 이르러 쉽게 생각했던 리파마이신 최종 유도체의 결정화공정이 벽에 부딪치게 되었다. 아무리 여러 가지 용매 시스템을 사용해서 결정을 시도해도 제대로 만들어지지 않았다. 다급했던 나는 어느 일요일 아무도 없는 실험실에 나가서 문체해결의 실마리를 찾는데 골몰해 있었다.



▲ 리파마이신 B 산화효소를 생산하는 모노실리움 균주의 현미경 사진. 이 효소는 리파마이신 B(황색)를 산화하여 리파마이신 S(적색)로 전환시키는 새로운 다이페놀 산화효소이다. 이 효소의 생산균주는 항결핵제 생산공정 개발과정에서 처음으로 발견했으며, 이 효소를 이용하여 리파마이신 B의 생물학적 전환공정을 개발하여 특허화할 수 있었다.

반짝 떠오른 아이디어 - 두 가지의 용매를 써보자. 즉, 이 유도체를 아세톤에 포화될 정도로 용해시킨 다음, 일정량의 핵산을 혼합한 후, 실온에서 서서히 아세톤을 증발시켜 보았다. 놀랍게도 이제까지 결정체 제조시험에서 암갈색 떡만 되던 이 리파마이신 유도체가 주황색 결정체로 비커 밑에 쌓이기 시작하지 않는가.

그러나, 문제는 여기서 끝나지 않았다. 이 시제품을 분석한 결과 수

입제물에 비해 순도가 떨어졌으며, 황색의 불순물질이 들어있다는 것이 문제였다. 결국 두 용매시스템은 산업적으로 쓰게 아닐 것이라는 생각이 머리를 스쳤다. 그래서, 수입된 결정체에 사용한 용매를 추적하기로 하고, 가스 크로마토그래프로 분석을 해보았다. 놀랍게도, 한 개의 용매 피크가 검출됐는데, 이 용매가 바로 테트라하이드로후란임을 알아냈다. 이 용매를 사용해서 결정체를 다시 만들어보기로 했다. 40°C로 가온한 테트라하이드로후란 용매에 과포화가 될 때까지 최대한 표본물질을 녹인 후에, 서서히 식혀서 온도를 떨어뜨렸다. 기대한대로 그 용액 속에서 순수한 그 리파마이신 유도체의 결정체가 만들어졌던 것이다.

분석결과, 이 결정체는 그 색상이 수입품과 똑같은 암적색을 보였으며, 것처럼 우리를 괴롭혔던 황색 불순물이 사라진 것을 확인했다. 항결핵제 중간 유도물질 생산공정의 마지막 관문을 성공적으로 통과한 것이다.

이처럼, 한 연구개발 과정을 통해서 실험실적 연구성과를 산업화까지 이끌어 나간다는 것이 얼마나 어려운 과정인가를 피부로 느낄 수 있는 경험을 했다. 때로는 연구갈지도 않은 시험도 해야할 때도 있었다. 기초연구 성과를 산업화로까지 이끌어 나가기 위해서는 우리가 넘어야 할 보이지 않는 어려운 고비들이 많이 있다. 그러나, 기술의 산업화과정에서 부딪치는 난관은 참신한 아이디어의 발상, 끈기있는 연구 노력과 성취하려는 집념의 정신으로 극복해 나갈 수 있지 않나 생각한다. ①