



## 면역억제제 「마이크로 에멀션 제제기술 개발」 한미약품(주) 중앙연구소 제제연구팀

면역 억제제인 「마이크로 에멀션제제기술」을 개발한 한미약품 중앙연구소는 다국적기업인 노바티스사로부터 향후 20년 총 2천억원 규모의 로열티를 받게되었다. 장기이식 후에 따르는 조직이식거부반응을 막아 환자의 생존율을 높여주는 획기적인 면역억제제의 신기술개발은 “세계 최고의 위업”이란 평을 받고 있다. 외환에 시달리는 요즘 막대한 달러의 로열티는 시민들의 주름살을 펴주는 낭보가 아닐 수 없다.

‘오너(Owner)의 투지, 팀워크, 행운’이 세가지가 절묘한 조화를 이루어 만들어낸 쾌거. 이러한 쾌거를 이룩한 주인공은 바로 면역억제제인 ‘마이크로 에멀션(micro emulsion) 제제기술’ 개발로 세계적 제약기업인 노바티스사로부터 향후 20년까지 총 2천억원 규모의 제약업체 사상 최고의 로열티를 받게 된 한미약품(회장: 임성기) 중앙연구소 제제연구팀. 우리나라 제약업체 대부분이 외국과 라이선스 계약을 맺어 제품을 도입해 판매하고 있는 실정에 비춰볼 때 이번 개발은 우리나라 제약업체에도 상당히 교훈을 안겨주는 계기가 되었다.

한미약품의 임성기회장은 현재 신약개발연구조합 이사장으로 있을 만큼 신약개발에는 남다른 의지를 가지고 있다. 또한 막대한 시간과 투자가 뒤따라야 하는 신약개발이 여의치 않은 우리나라 실정을 감안,

신물질에 버금가는 ‘개량 신약 개발’의 중요성을 평소 역설해 왔다고 제제연구팀의 팀장인 우종수(禹鍾守·33세)과장은 전한다. 이런 오너의 개량 신약에 대한 의지는 연구소에도 그대로 전해져 이창현 부사장을 비롯한 제제연구팀의 송영현(31)대리, 박재현(31)주임, 이영신(30)주임 등 5인의 연구진에 의해 92년부터 95년까지 꼬박 이 연구에 매달려 온 결과 마이크로 에멀션 제제기술로 결실을 맺게 된 것이다. 환상의 빅 5, 이들은 이 연구를 시작하는 순간부터 한마음 한뜻이 되어 이제는 서로 얼굴만 봐도 무슨 생각을 하는지 알 정도라고 한다.

### 臟器이식환자 생존율 높여

세계적인 신물질을 개발하고도 제제기술이 없어 상품화 하지 못하고 사장되는 물질도 많은데 한미약품은 R&D능력과 함께 제제기술을 고루

갖춘 막강한 연구진을 보유하고 있다는게 큰 장점이다.

그러면 이들 개발팀에서 개발한 마이크로 에멀션 제제기술이란 무엇인가? 장기를 환자에게 이식하면 인간 생체구조상 타인의 장기를 거부, 결국에는 생명의 위협을 초래하게 된다. 면역억제제는 이와 같은 장기 이식 후에 따르는 조직이식 거부반응을 막아주는 제제로 이식장기의 생존율을 높여주는데 그 목적이 있다고 한다. 기존의 사이클로스포린 제제는 물에 잘 녹지 않고 경구 투여시 체내에서 흡수되지 않아 생체내 이용률이 낮고, 환자마다 흡수되는 차이가 크다는 문제점이 있었다. 그래서 타인의 장기를 이식하고 난 후 생기는 거부반응을 최소화하는 방안으로 우과장은 옹어리를 잘게 부수어 녹여버리는 방법을 택하기로 했다. 이것이 바로 마이크로 에멀션 제제기술. 지금까지 에멀션입자의 크기는 보통 지름 1~10마이크로미터(1마이크로미터는 1천분의 1mm)인데, 이 기술은 0.1마이크로미터 수준의 초미세입자로 잘게 부수어 버린 것으로 물에 잘 녹지 않는 약물을 효과적으로 분해하여 인체에 쉽게 흡수되도록 했다.

“1kg에 1천만원이 넘는 약물(사이클로스포린)을 가지고 연구하는데 정말 심리적인 부담이 컸다”는 우과장은 “그래서 아주 적은 소량으로 나누어 실험을 했다”고 한다. 그러나 한번은 성공했다고 보고한 시제품에 침전이 생겨 엄청난 손해를 입히기도 했다며 초기의 어려움을 술회했다. 면역억제제인 사이클로스포린A는 76년 스위스의 산도스사(현

재 노바티스사)에서 처음 개발된 이래 전 세계 1조원 시장의 97% 이상을 독점해온 물질이다. 그래서 장기이식 수술이 시행되고 있는 국내 주요 종합병원의 처방의약품 중에서는 대부분 처방 수위품목으로 랭크되고 있어 계속 국산화의 필요성이 제기되어 왔던 제품. 따라서 한미약품의 임성기회장도 90년대 초반부터 사이클로스포린이 수입 1위 품목으로 자리잡자 국산화의 가능성을 가지고 있는 제제개발 착수를 서둘렀다고 한다.

### 세계 최고 기술개발 평가

노바티스사의 제품은 마이크로 에멀션 제제의 용매로서 에탄올을 사용한다고 한다. 이 에탄올은 상온에서 휘발하기 때문에 제제 조성이 일정치 않을 수 있고 이로 인해 인체 흡수율에 차이가 생길 수도 있다고 한다. 그러나 마이크로 에멀션 기술에서는 에탄올 대신 '디메틸이소소로바이드'라는 고비점(高沸點: 액체가 끓기 시작할 때의 온도)의 양친매성 용매를 사용하여 수용화함으로써 담즙과 같은 Bioemulsifier의 영향을 받지 않고도 수용성의 소화액 내에서 작은 입자형태로 용해, 흡수되도록 하였다.

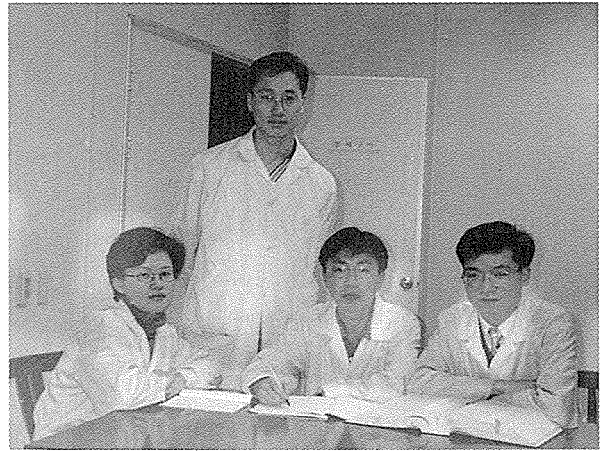
이 기법을 적용하여 환자에게 투여할 때 그동안에는 면역억제제의 문제점으로 지적된 불안정한 개체흡수율을 일정하게 만듦으로써 약물 흡수의 안전성을 높일 수 있게 되었다고 한다. 따라서 복용량에 대한 총 흡수량을 예측할 수 있어 약물투여시 환자 상태를 일일이 체크해야 하는 번거로움도 줄일 수 있게 되었

다. 이처럼 현재까지 나와있는 면역억제제로는 세계 최고라는 평이 일반적이다. 이에 다국적 기업인 노바티스사는 그들의 막대한 정보력으로 한미약품의 이번 개발을 사상 최대규모의 로열티를 주고서라도 사려했던 것이다.

전 세계에서 노바티스사에 이어 두번째로 개발해낸 한미약품의 면역억제제 개발은 실로 연구원들의 땀과 노력이 없었다면 불가능했던 일. 우과장은 이번 개발로 한국과학재단과 서울경제신문사가 공동 주관하는 이달의 과학기술자상 1997년 12월 수상자가 되기도 했다. 최연소 수상자가 되는 순간이었다. 하지만 우과장은 이런 결실이 있게 된 데에는 전적으로 연구원을 믿어주고 끝까지 독려해 준 경영자가 있었기 때문이라고 겸손을 잃지 않는다.

### 연구비 20억...매출 2배 신장

한미약품이 이 제제기술을 개발하는데 든 총 비용은 20억원 정도. 이 가운데 2억여원은 정부보조로 이루어졌고 나머지 18억이 한미약품에서 내놓은 순수연구비이다. 한미약품은 그간 시장을 독점해 온 노바티스사측과의 협상결과 작년 4월 1차로 한국을 제외한 세계 판권을 이전하는 조건으로 당시 국내 최대 로열티인 2천억원 규모의 기술이전 계약



▲ 스위스 노바티스사에 이어 세계 두번째로 면역억제제제기술공법을 개발한 한미약품 중앙연구소 제제연구팀. (왼쪽부터 이영신주임, 박재현주임, 송영현대리, 우종수과장)

을 체결했다. 막대한 외화를 고스란히 로열티로 내보내야 했던 그간의 우리 실정에 최근 달려가 달리는 요즈음 이와 같은 소식은 최고의 낭보가 아닐 수 없다. 한미약품은 이번 기술이전으로 자사 매출액(97년 1천억)의 2배나 되는 막대한 이익을 챙겨 앞으로 획기적인 기업변신을 노릴 수 있는 여건 또한 마련하였다. 한편 이번 연구의 주역인 우과장은 마이크로 에멀션 제제기술 개발로 더욱 더 많은 책임으로 어깨가 무겁지만 이 기술을 이용해 난용성이고 흡수가 저조한 약물, 예를 들어 고혈압, 고지혈, 진통제, 항생제, 해열제 등에 적용시키는 연구를 계속 진행중에 있다. 이외에도 피부를 통한 약물 수송은 아직 체계적으로 알려지지 않았으므로 이 기술을 이용하여 연구할 가치가 충분히 있다고 말하는 우과장은 더욱 노력하여 환자들이 복용하기 쉽고 부작용이 적은 제제들을 개발해 내는데 매진할 것을 밝혔다. ①7

하정실<본지 객원기자>