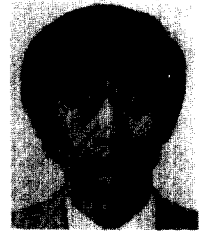


# 국내 업계별 효소이용 실태

## 製藥業界의 醫藥用 酵素利用과 未來 展望

東亞製藥研究所 金鶴柱



酵素는 特定化學反應을 特異的으로 관여하여 作用點이 明確하며 分解 不活性化되지 않으면 長時間 作用할 수 있고 作用條件이 生體內 환경조건하에서 이루어지므로 의약품으로 사용될 경우 큰 장점이 될 수 있다. 현재 치료목적으로 酵素를 利用하고 있는 영역으로는 첫째, 소화효소의 소화관, 췌장질환에의 응용.

둘째, 순환기계의 혈전용해제 酵素의 血栓症에의 응용.

세째, 酵素의 抗腫瘍藥으로의 응용.

네째, 선천성 酵素결핍증에 대한 酵素補充療法.

다섯째, 抗炎症藥으로의 應用 등이 거론될 수 있으며 經口 및 非經口投與法이 使用되어 왔다.

酵素治療에서의 몇가지 문제점으로는 酵素가 消化管 내에서 作用할 경우 酵素의 起源이 별 문제가 되지 않으나 非經口的으로 投與할 경우 人體이외의 動植物, 微生物 由來일 때 酵素가 異種단백으로 作用하여 많은 면역학적인 문제를 발생시키게 된다. 이런 관점에서 酵素源은 人體일 것이 要望되고 있으나 현재까지는 多量의 人體由來의 酵素를 얻는 것이 매우 어려운 일로 實際로는 소변에서 얻는 Urokinase만이 널리 實用化되고 있을 뿐이다. 人體酵素는 生産量에 限界가 있어 지금까지 대부분을 人體이외의 酵素를 사용하여 왔다. 그러나 Biotechnology의 비약적인 발전으로 가까운 장래에 人體由來 酵素를 대량으로 생산할 수 있는 가능성이 열려져 있으며 精製 혹은 다른 문제들이 북빙으로 作用하지 않는 한 實用化될 수 있을 것으로 본다. 酵素作用은 매우 特異的이어서 特定反應을 特定部位에서 일으키게 하는 것이 바람직하며 血栓治療劑로의 Urokinase나 抗腫瘍酵素인 L-Asparaginase는 혈액내에서 反應하므로 정맥 주사로 투여하면 되지만 특정조직세포내에서 酵素

反應이 일어나야 한다면 投與酵素가 活性을 유지한채로 目的하는 作用部位에 대부분 도달하여 作用할 수 있는가의 문제가 發生하게 된다. 이런 경우 혈중반감기, 목표부위에의 이행율, 人體由來以外의 酵素인 경우 면역학적인 문제의 제거 등, 現實으로 많은 문제가 놓여있어 개발이 지연되고 있다. 現在 國內에서 使用되고 있는 醫藥用 酵素들을 治療영역별로 구분하여 現況 및 展望을 개략적으로 기술하도록 하겠다.

### 1. 消化酵素劑

消化酵素劑는 위장관내에서의 영양소 分解를 촉진시켜 消化吸收를 돕게 하기 위하여 옛날부터 맥아나 동물채장이 사용되어 왔으나 최근 소화효수의 연구가 활발하게 진행된 결과, 위장내의 作用 pH 관계로부터 보다 높은 消化力을 가진 酵素, 또는 作用部位 pH에서 安定한 형태, 다른 제제와 병용해도 영향이 없도록 하는 여러가지 理由들을 고려하여 微生物, 植物, 動物 등 由來의 amylase, protease, lipase, cellulase 등이 개발되어 사용되고 있다. 특히 微生物 起源의 酵素劑는 급속한 成長을 통해 現在에는 高純度의 安定한 제품이 대량 공급되고 있으며 돼지채장由來 酵素를 제외하고는 모두가 微生物 起源의 酵素가 主流를 이루고 있다. 최근에는 食生活의 變化에 맞는 protease, lipase, cellulase를 amylase에 배합한 綜合消化酵素劑가 나왔고 製劑學的으로도 胃液의 作用에 의한 酵素不活性化를 위해 耐酸性 film coating한 製劑 또는 耐酸性 酵素를 개발하고 있으며 작용 pH에 따라 胃液 또는 腸液에 安定하게 作用할 수 있도록 設계되어 세제화되고 있다. 國內에서 판매되고 있는 소화효소제는 微生物

由來의 Biodiastase, lipase, protease, cellulase, Hemicellulase,  $\beta$ -galactosidase 등이 있으며 動物由來인 돼지췌장(pancreatin)이 많은 양으로 수입, 사용되고 있다. 국내에서도 구미와 비슷하게 pancreatic enzyme이 微生物 酵素에 비해 많이 사용되고 있는 點이 食生活變化와 함께 특징적인 점이다.

國內 消化酵素劑 生産으로는 표 1에서와 같이 東亞製藥, 太平洋化學, 京畿理化學에서만 微生物 酵素를 生産하고 있다. 消化酵素劑의 主된 적용증으로는 표 2와 같이 보충요법과 대증요법으로 사용되며 위장관 수술 및 臍질환에서는 多量의 消化 酵素劑가 투여되고 있다. 특히 유아의 乳糖不耐症에는  $\beta$ -galactosidase가 빈용되고 있다.

## 2. 消炎性 단백질 분해 酵素劑

단백분해酵素가 消炎劑로 使用된 例는 1952년 Innerfield에 의한 정맥혈전증에 trypsin을 사용한 경우이다. 이 경우는 직접 血栓溶解作用을 기대한 실험이었지만 후에 새로이 炎症消失이 인정되어 消炎劑로 단백질분해효소가 등장하게 되었다. 당시에는 비경구투여에 의한 임상연구가 중심이었지만 항원성 등의 문제로 단백질분해 活性을 가진채로 消化管 吸收可能性이 시사되어 이후에는 經口用 消炎酵素劑 開發研究가 活發하게 進行되어 표 3과 같이 많은 消炎用 단백질분해효소가 개발되어 사용되고 있다. 장관점막에서의 고분자 효소단백이 그대로 吸收될 수 있는가에 대해서는 현재까지 많은 研究가 행해졌으며  $\alpha$ -chymotrypsin, cytochrome, elastase, lysozyme, seaprose S,

serratiopeptidase 등 수많은 酵素類에 대해 긍정적인 결과가 보고되었다. 그러나 吸收量에는 문제가 있어 0.1~2% 정도의 미량만이 흡수되는 것으로 보고되고 있다.

## 3. 血液循環系에 관계하는 酵素

血壓의 조절, 止血 혹은 溶血에 관계하는 酵素 群으로 Kallikrein, Thrombin, Streptokinase, Urokinase 등이 있으며 혈전용해효소인 경우 생체 혈관계가 손상을 받아 출혈이 되어 혈액응고현상이 일어나면 지혈되며 이때 생성된 fibrin과의 용해과정이 다음으로 일어나게 된다. 이때 응고계

표 2. 消化酵素劑의 주요 적용증.

補充療法	消化異常
	○ 臍酵素 결핍 - 만성체염, 臍癌, 臍切除
	○ 胆汁酸 결핍 - 肝炎, 閉塞性 黄疸, 간경변
	○ 胃切除
	○ Btind-loop syndrome
对症療法	腹部不定症状
	○ 식욕부진, 惡心, 복부팽만감 등 消耗性疾患
	○ 癌, 結核 등
	外科 手術後
	○ 전신쇠약시 발열, 下痢 등 過食

표 1. 國內 消化酵素 原料 生産實績.

(단위: 천원)

회 사 명	제품명	83	84	85	86
동 아 제 약	비오디아스타제	393, 536	459, 008	877, 360	442, 200
태평양화학	에스라제	127, 950	252, 779	200, 600	309, 894
경기이화학	다이젤 디아스타제	148, 830	163, 313	156, 161	150, 716
	합 계	645, 852	754, 276	1, 240, 281	902, 720

표 3. 消炎酵素 一覽表.

分類	酵素名	酵素源	作用部位	投与法	비고 (제약품판매회사)
動物性	Trypsin	牛胰臟	염기성 아미노산	局所, 經口, 經口	14社
	$\alpha$ -chymotrypsin	"	방향족 아미노산	"	3社
	lysozyme	卵白	mucopolysaccharide 분해	局所, 經口 筋注, 靜注	27社
	Deoxyribonucleage	胰臟	핵산분해	經口	2社
植物性	Bromelain	Pineapple 茎汁	peptide	經口	14社
	Papain	Papaya	"	局所	
微生物	Pronase	<i>Streptomyces griceus</i> 배양액	"	經口	1社
	Serratopeptidase	<i>Serratia</i> , sp. E15	"	經口	54社
	Seaprose S (semi-alkaline protease)	<i>Aspergillus melleus</i>	"	經口	1社
	Streptokinase	Group C streptococci	"	經口	2社
	Monsanto enzyme		"	經口	10社
	Semi alkaline protease		"	經口	9社

와 용해계 효소의 생체방어기전이 균형이 깨져 응고계 효소의 과잉이나 용해계 효소의 기능저하가 발생된 경우 fibrin과의 용해가 불충분하게 되어 여러가지 혈전에 의해 문제가 발생된다. 이러한 血栓을 용해하는 酵素를 plasmin이라 하며 trypsin 유사의 serineprotease로서 인체유래의 plasmin을 직접 치료에 사용하는 경우 plasmin은 酵素活性이 매우 不安定하고 血中投與時 血液內에 多量 존재하는 inhibitor에 의해 불활성화되어 의약품으로 사용되지 못하고 있다. 반면 현재는 血液內에 多量 存在하는 plasminogen을 活性化하는 酵素를 투여하여 결과적으로 plasmin 活性을 증대시키는 방법이 사용되고 있다. 구미에서는 미생물 유래의 streptokinase가 임상적으로 사용되고 있으나 항체생성에 대한 문제와 異種단백으로서

allergy 현상이 일어난다. 통상 혈전증 치료에는 장기투여가 대부분으로 shock가 올 수 있어 주의를 요한다. 한편 국내에서는 대부분 소변에서 추출 정제하여 생산하는 Urokinase가 널리 사용되고 있으며 유일하게 녹십자에서 생산하고 있다. 최근에는 Biotechnology를 이용하여 인체유래 Tissue plasminogen activator를 미생물에서 대량 생산하여 Genentech 등이 임상중에 있어 보다 효과적인 血栓溶解劑가 나올 것으로 기대되고 있다.

#### 4. 抗腫瘍酵素

암세포에는 정상세포와 다른 대사양식이 있다는 것은 잘 알려져 있는 사실이며 일반적으로 癌細胞

표 4. 酵素醫藥品 年度別 收入實績.

단위: \$

품 명	년 도	83	84	85	86
$\alpha$ -Chymotrypsin		9,400	11,750	19,952	
$\beta$ -galactosidase		203,540	218,420	220,325	261,480
Bromelain		207,450	119,580	210,915	258,763
Coccarboxylase		334,286	118,953	89,493	107,720
Codecarboxylase		90,026	76,174	89,676	160,722
Cellulase		138,413	172,647	197,155	182,486
Hemicellulase		242,441	275,683	215,148	344,170
Hemocoagulase		4,720	23,600	123,796	196,290
Kallidinogenenase		35,917	22,414	19,004	50,890
Lysozyme		545,767	598,212	678,859	716,903
Monsanto enzyme		39,025	38,077	56,350	46,800
Immobilized pen-G acylase		-	-	-	92,037
Pancreatin		1,902,365	2,242,908	2,054,625	2,803,174
Pepsin		4,681	11,627	18,861	24,357
Trypsin		119,416	114,496	118,422	81,988
Streptokinase		954,000	1,221,402	788,759	1,239,583
Lipase		38,790	47,810	83,685	90,182
Newlase		21,060	22,560	25,080	27,680
Pronase		-	11,745	45,175	70,000
Prozyme		31,280	14,905	39,944	35,548
Seaprose-S		-	18,150	31,680	43,290
Serratiopeptidase		84,000	944,501	1,169,723	2,396,744
Semi-alkaline protease		269,450	270,050	168,450	173,900
Deoxyribonucleage		141,900	259,750	223,430	244,100
Total		5,417,927	6,855,414	6,688,507	9,648,807

는 증식속도가 빨라 정상세포에는 보이지 않는 특수영양要求性を 보이는 경우가 많다. L-asparaginase도 종양세포가 요구하는 asparagine을 분해하여 종양세포를 증식 억제함으로써 항암효과를 보여주고 있다.

L-asparaginase로 代表되는 抗腫瘍酵素는 직접 투여시 효과가 극적으로 기대되었으나 효소의 종양조직에의 이행 및 異種단백으로 야기되는 항체 생성 등의 문제로 기대한 만큼 진전이 이루어지지 못하고 있다.

國內에서 製劑化되고 있는 대부분의 醫藥用 酵素는 收入에 의존하고 있으며 표 4에서 보는 바와

같이 收入額이 천만원 이하의 협소한 시장임을 보여주고 있다. 醫藥用 酵素原料 國內 生産額은 '86년에 消化酵素의 경우 9억원 정도이고 Urokinase의 9억2천만원을 제외하고는 全興한 실정이다. 그러나 '86년까지 收入額이 급증하고 있던 serratiopeptidase를 '87년 봄 유한화학과 제일제당이 각각 자체 개발에 성공함으로써 수입대체의 길을 열어준 例로 보아 醫藥用 酵素의 國內生産은 市場展望에 따라 可能할 것으로 보여진다.

醫藥用 酵素는 一部品目を 제외하고는 市場이 정제되고 있음을 표 4에서 볼 수 있으며 이러한 理由로는 人體由來 以外の 酵素들이 필연적으로 보

여주고 있는 면역학적인 문제와 allergy 현상 등 부작용의 해결이 어렵기 때문이다.

最近 급속하게 發展하고 있는 Biotechnology 技術은 人體由來의 生理活性物質들을 微生物에 의 해 손쉽게 大量 生産할 수 있도록 해주고 있으며

투여방법(Drug Delivery System)의 획기적인 發展으로 醫藥用 酵素들이 갖고 있는 根本的인 問題解決이 可能할 것으로 보아 2000년대에는 새로운 醫藥品 市場으로 기대되고 있다.

<page 29에서 계속>

### III. 우리나라 현황

현재, 우리나라의 피혁공장에서는 효소제를 Bating제로만 사용하고 있다.

이 Bating제도 외국 maker에서 조제된 상태로 수입되어 각 제품의 사용방법에 준하여 사용하고 있어 효소의 성분함량을 정확히 분석하지 않고 있다.

현재 국내에 사용되는 Bating제의 maker 및 상품명은 아래와 같다.

위의 효소제는 Bating에 필요한 Ammonium Salts와 부형제, 효소 등이 혼합되어 각 maker의 고유의 함량으로 표시되었고 사용방법이 제시되어 있다. 따라서 현재 사용되는 효소제의 효소역가를 정확히 분석하여 사용할 필요가 있다. 또한 효소도 어느 한가지만 되어있지 않고 2~3 종 혼합되거나 pancrease와 혼합되어 있다.

국내 효소제 시장규모는 Oropon-0로 기준할 때 약 1000 M/ T으로 약 100만\$로 추산할 수 있다.

이는 1980~85년 사이에 약 20% 정도 신장되었으며 1987년 부터는 현상태로 유지될 것으로 전망 된다.

상 품 명	maker	사 용 량
Oropon-O	Rohm GMBH (W. Germany)	1 ~1.5 %
Oropon-OR		
Lutron-N	Rohm & Hass (U. S. A. )	0.1~0.15%
Polyzyme 606	Diamalt (W. Germany)	0.7~1.0 %
Lipapron	三協化成	1 ~1.5 %