

對外 工業所有權 紛爭事例와 通商

對美 通商(知的所有權) 紛爭과 Amikacin Case

(前號에서 계속)

II. 東亞의 Amikacin 開發

1. Amikacin이란?

페니실린, 테트라사이클린 등과 같은 抗生物質(속칭 “마이신”)의 일종이며, Kanamycin과 同一한 母核을 갖는 Aminoglycoside계에 속하는 것으로서, 일본의 Bristol-Banyu(브리스틀이 일본에서 撤收함에 따라 현재는 Banyu사가 됨)사에서 1971년 개발한 Kanamycin A의 誘導體이다.

Amikacin은 Kanamycin A를 출발물질로 하여 反合成된 物質로서 Kanamycin A의 短點인 鎳氣毒性, 新毒性 등의 부작용을 크게 경감시키면서 抗菌力이 우수하며, Kanamycin A에 耐性인 병원균에도 우수한 항균력을 나타내는 新世代의 廣範圍 항생물질이다.

Kanamycin A는 1959년 동아제약에 의해 우리나라에 처음 紹介된 이래 최근까지도 값이 低廉하고 항균력이 우수하다는 점등으로 인해 結核 및 他疾病의 治療에 널리 이용되고 있으나 위와 같은 문제로 인해 그 使用領域이 점차 줄어들고 있어 새로운 誘導體의 개발이 요구되어 왔다.

1967년 일본의 Umezawa 박사는 Kanamycin 非感受性菌(耐性菌: 처음에는 Kanamycin이 항균효과를 나타냈으나, 계속 사용함에 따라 Kanamycin이 더 이상 항균효과를 나타내지 못하는 균)에 관한 연구결과 Kanamycin의 不活性化는 분자내 활성부위가 耐性菌이 產生하는 효소에 의해 Acetylation, Phosphorylation 또는 Nucleotidylation 되는데 기인하며, 그 代謝部位는 Amino기 또는 Hydroxy기라고 발표하였다.

이러한 Umezawa 박사의 研究結果에 根據하여 새로운 Aminoglycoside계 항생제의 개발은 특정 Hydroxy

기를 除去하거나 특정 Amino기를 保護하는 방향으로 추진되었으며, 前者의 방향에 따라 개발된 것이 Dibekacin(Panimycin[®]), 後者の 방향에 따라 개발된 것이 Amikacin이다.

특히 Amikacin은 耐性菌株가 생산하는 10여종의 不活性化 효소중 3종의 효소(6'-N-acetylase, 4'-O-nucleotidylase, 3"-N-acetylase)에 의해서만 代謝를 받는 우수한 安定性은 나타낸다.

Amikacin은 동일제열의 항생제중 毒性의 발현이 극히 적은 항생제로서 血液·肝臟·肺·脾臟등에 영향을 주지 않고 催氣性을 나타내지 않는다. 장기복용시에는 Aminoglycoside계 항생제의 공통적 부작용인 腎障礙, 第8腦神經障礙(청기독성)가 나타날 수 있으나 Kanamycin이나 Tobramycin에 비하여 發現頻도가 낮다.

特許의 면에서 볼 때, 物質特許는 브리스틀-반유사 또는 브리스틀-마이어드사가 세계 각국에 출원·등록하였고, 브리스틀-마이어드, Schering Corp, Takeda, Pfizer, 미생물화학연구소(日), Pierrel 및 동아제약은 브리스틀-반유의 방법과 다른 새로운 合成方法을 개발하여 各各 特許를 얻어놓고 있다.

아미카신은 우리나라가 物質特許를 認定하기 前인 1971년에 개발되었기 때문에 우리나라에서는 물질특허를 얻지 못하였을 뿐만 아니라, 당해 특허의 製造방법 역시 우리나라에는 特許出願되지 않았다.

따라서 우리나라에서는 특허법 제45조 2항 “신규의 同一物은 同一한 방법에 의하여 생산된 것으로 推定한다”에 의한 推定規定이 적용되지 않는다. 즉, 브리스틀-마이어드와 동아제약은 特許法上 同等한 位置에 있는 것이다.

2) 東亞의 開發經緯 및 意義 經緯

아미카신 발매 훨씬 전부터 合作會社인 東明産業을

問題 (2)

중심 解説



洪 性 夏

(東亞製藥(株) 特許課長)

설립하여 그 기초원료인 Kanamycin A를 醱酵方法에 의해 생산, 공급중이던 동아제약은 국민에게 低廉한 價格으로 아미카신을 공급함과 동시에 연간 약 200만 불에 달하는 輸入原料를 代替하고, 지금까지 國産化된 것이 하나도 없는 Kanamycin A를 基礎物質로 한 Aminoglycoside계 항생물질의 國産化를 통하여 이 분야의 技術水準을 제고하고, 생산중인 Kanamycin A의 市場擴大를 도모키 위해 본 아미카신을 개발키로 決定하였다.

이같은 결정에 따라 동아제약은 1978년부터 아미카신의 製造技術에 대한 집중적인 조사를 시작하였으며, 곧 아미카신 合成法에 있어 中間體의 Acyl化 工程에서 MKM(6'-보호 Kanamycin A) 사용방법만이 집중연구되고 있는 점에 着眼하여DKM(3,6'-보호 Kanamycin A)을 이용한 Acyl화 기술에 關하여 조사하였으며, 그 結果 DKM의 아미카신의 合成的 中間體로 사용될 수 있을 뿐만 아니라 Acyl화 단계에서의 選擇性이 좋아 副反應이 크게 減少될 것이라는 결론에 도달하였다.

1980년 6월 한국과학기술원(KAIST)과 研究用役契約를 체결하여 Amikacin의 合成에 關한 基礎研究에 착수한 후 DKM의 Acyl화 技術연구를 통한 Amikacin의 開發計劃을 확정하고 본격적인 연구개발에 着手하였다.

이후 한국과학기술원과 동아제약은 共同研究를 통하여 AMK의 제조방법을 開發하고, 동아제약은 1982년 5월 再現性 검토를 完了하였다.

이러한 結果에 따라 동아제약은 1982년 5월에 DKM-Schiff's Base를 이용한 合成法을, 동년 6월에는 Polysilylated DKM을 이용한 合成법을 各各 特許出願하였으며, 그 技術의 獨創性과 優秀性을 인정받아 1984년 1월 상거 2건의 特許登錄을 허여받았다. 동년 10월

KIPA 特 講

目 次

I. 對美 通商(知的所有權) 紛爭

1. 序 言
2. 一般의 背景
3. 知的所有權 紛爭의 발단
4. 美國의 對外壓力用 通商 制度

II. 東亞의 Amikacin 開發

1. Amikacin이란?
2. 東亞의 開發경위 및 意義
3. Amikacin의 合成方法 및 特許

III. 東亞—BM간의 紛爭

1. 背景 및 經緯
2. 司法的 紛爭
3. 法律外的 紛爭
4. 東亞—BM간의 協商

IV. 本 Case에서 얻은 教訓

1. 東亞의 對應 側面
2. BM의 對應 側面
3. 兩國 政府의 役割

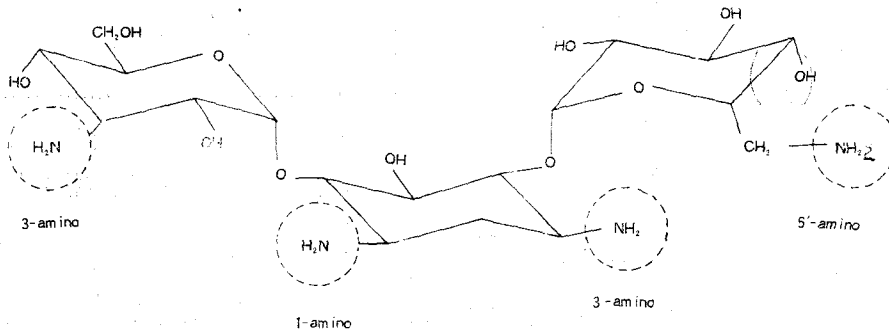
<고딕은 이번號, 명조는 지난 및 다음號>

에는 동 기술의 企業化 研究에 성공하였으며, 12월에 Plant 建設에 착수하였다.

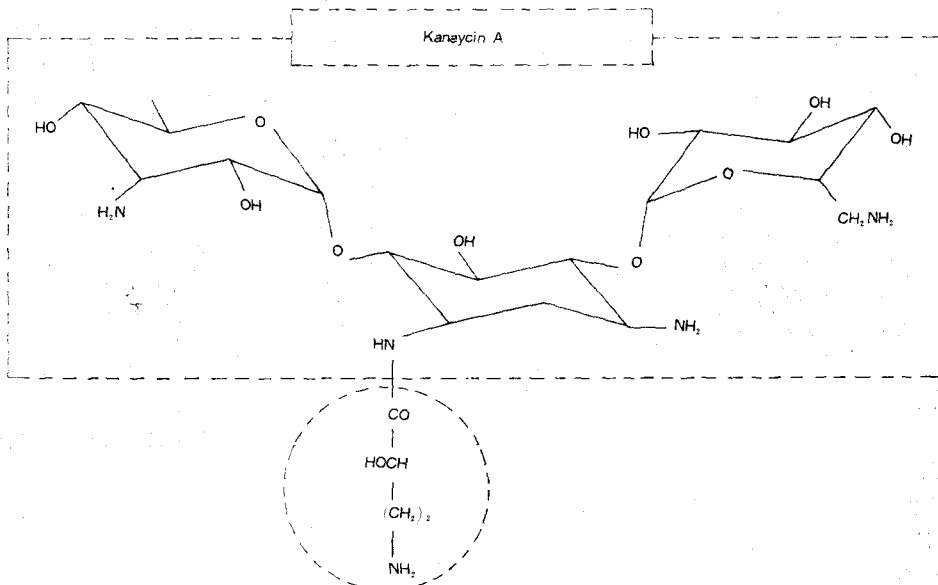
이상과 같은 과정을 통해 총 30여억원을 投資한 동아제약은 '86년 4월부터 아미카신을 저렴한 가격으로 國內에 供給하기 시작하였다. 당시 브리스톨마이어즈社에서 U\$ 5,000/kg으로 供給하던 AMK 原料를 동하는 U\$ 2,000/kg 水準으로 생산, 供給할 수 있게 된 것이다.

* 經 緯

- 1978년 : 아미카신의 合成技術 調査 착수
- 1979년 : 中間體로서 DKM 이용방법이 유용한 方法을 착안, 開發計劃 確定
- 1980. 6 : KAIST와 研究用役契約
- 1981. 12 : 아미카신의 새로운 製造技術 開發
- 1982. 5 : 再現性 檢討 完了, 특허출원
- 1984. 1 : 特許 登錄
- 1985. 10 : 동 기술의 企業化研究 成功(연구개발투자



Kanamycin A의 구조



Amikacin의 구조

약 18억원)

1985.12 : Plant 建設 畵수(12억 투자)

1985.12 : BM, 동아를 상대로 特許侵害中止 假處分

申請

1986. 4 : 아미카신 發賣

*** 意 義**

1) 약 10년간 Hard 부문 약 20억원, Soft 부문 약 10억원, 總 30억원 投資

2) 연간 약 200만불 輸入代替효과 기대

3) 향후 10년간 4,000만불의 外貨節減효과 기대

4) 國產原料 활용도 증가 : 약 30배의 高附加價値 창출

Kanamycin A(國產생산) : 160불/kg

Amikacin(BM의 수출가) : 5,000불/kg

3. Amikacin의 合成方法 및 特許

1) 합성技術의 要點

위의 구조에서 보듯이 Kanamycin A는 分子內에 各 活性이 다른 4개의 Amino기를 갖고 있으며, 1-위치에 HABA(L-(-)-2-hydroxy-4-amino-butyricacid)를 結合시킨 것이 Amikacin이다.

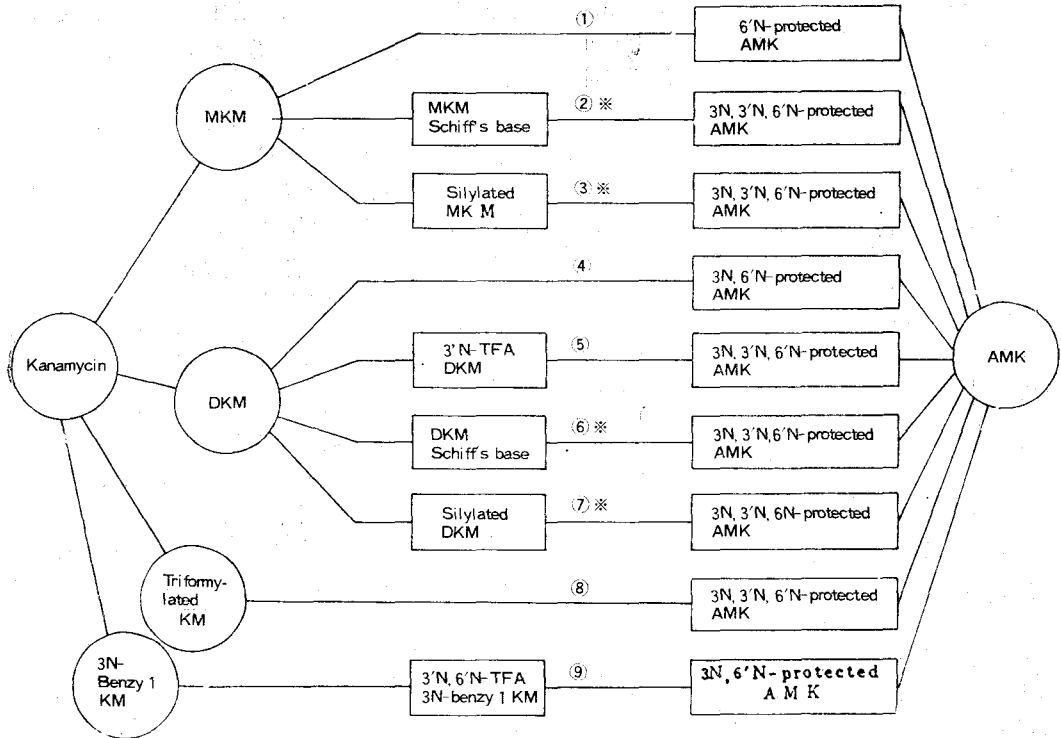
1-위치에 HABA를 選擇的으로 導入시키기 위해서는 各 Amino기의 反應性을 구분할 수 있는 工程과 試藥 및 反應條件이 확립되어야 한다. 4개의 Amino기의 반응성은 6'-Amino > 1-Amino > 3-amino > 3'-amino의 順이다.

따라서 반응성 즉, 활성이 가장 強한 6'-amino기는

HABA를 導入시키기 전에 반드시 保護되어야 하며, 1-amino기와 반응성이 비슷한 3-amino기의 保護與否도 Amikacin의 收率 및 純度에 상당한 영향을 미친다. 또한 HABA를 도입하기 위한 Acyl화 反應試藥이

수불용성이므로 위반응을 비수條件에서 행하기 위해서는 중간체의 유기용매 溶解性を 증가시켜야 하며, 여기에는 Schiff's Base의 형성, Silyl화 등의 방법이 이용될 수 있다.

2. Amikacin의 合成方法



- * 1) 方法 : USP 3, 781, 268(Bristol-Myers)
- 2) // : 한국 특허 제10, 488호(Bristol-Banyu)
일본 공개특허 제49-102, 644호(Bristol-Myers)
- 3) // : 한국특허 제12, 224호(Bristol-Myers)
- 4) // : USP 4, 136, 254(Schering Corp.)
- 5) // : 한국특허 제15, 536호(미생물화학연구소)
- 6) // : 한국특허 제16, 106호(동아제약)
- 7) // : 한국특허 제16, 107호(동아제약)
- 8) // : 일본 공개특허 제50-35, 129호(Takeda)
- 9) // : USP 4, 160, 082(Pfizer)

구분	동아 (16, 106호)	Bristol-Myers (10, 488)	참고 (일본공개 49-102, 644)
出願	82. 5. 4	74.12. 11	
公告(公開)	83.10.19	80.12.29	74. 9.27
特許	84. 1.19	81.10.22	
出發物質	DKM	MKM	MKM
反應物質(1)	NBS(또는 N OS)-HABA	NBS-HABA	NOS-HABA
生成物質	AMK	AMK	AMK
收率(KMA →AMK)	34.3%	10.2%	

* DKM : 3, 6'-Di-Carbobenzyloxy Kanamycin A
 MKM : 6'-Carbobenzyloxy Kanamycin A
 NBS-HABA : L(-)-4-Benzylloxycarbonylamino-2-Hydroxy Butyric Acid의 N-Hydroxy-5-Norbornene-2, 3-Dicarboxyimide Ester

3. 合成方法에 대한 國內特許 考察

가. Schiff's Base 이용방법

NOS-HABA : L(-)-4-Benzoyloxycarbonylamino-2-Hydroxy Buttrric Acid의 N-Hydroxy-Succinimide Ester

AMK : Amikacin

KMA : Kanamycin A

* 10,488호는 日公開 49-102,644호(10,488호 出願前公知)와 비교할 때 반응물질의 활성화 Ester만이 상이(NBS-HABA : NOS-HABA)할 뿐 他工程은 완전히 同一함.

나. Silylation 방법

구분	동아 (16,106호)	Bristol-Myers (10,488)	참고 (놀웨이 특허 149,635)
出願	82. 6. 4	78. 5. 6	78. 4. 25
公告(公開)	83.10.19	82. 3.15	78.10.31
特許	84. 1.19	82. 7. 5	84. 3.23
出發物質	DKM	MKM	MKM(또는 DKM)
中間物質	Polysilylated DKM	Polysilylated MKM	Polysilylated MKM (또는 DKM)
生成物質	AMK	AMK	AMK
收率(KMA → AMK)	55.7~73.8%	21.8~33.8%	

* Norway 특허 제149,635호

- Norway의 特許公報는 우리나라의 공개공보와 같은 형태로 발행되는데 刊行된 공보에는 출원·등록 등에 관한 서지적事項과 特許請求範圍만이 기술되어 있고, 간행되지 않은 출원인의 明細書는 공보가 공표된후 Norway 특허청에서만 閱覽할 수 있음.
- 공표된 특허공보에는 DKM을 출발물질로 하는 Process는 없음.
- Norway의 特許明細書는 우리나라에 輸入될 수 없음.

다. 兩社의 特許方法 考察

1) 出發物質이 다르고 그 製造方法도 다르다.

동아특허 제16,106호 및 제16,107호에서 出發物質로 사용한 DKM과 BM의 특허 제10,488호 및 제12,224호에서 출발물질로 사용한 MKM은 융점, 스펙스럼 등에 있어 전혀 相異할 뿐만 아니라, DKM의 제조기술이 보다 進歩된 것이고 MKM 제조수율에 비해 收率도 優秀하다.

DKM의 제조시에는 KMA의 3,6'-Amino 위치에 選擇的으로 Carbobenboxy(Cbz)를 도입하기 위해 1,3'-

Amino기를 2가 친이금속으로 Chelation 시켜 보호하나, MKM의 제조시에는 KMA에 Cbz를 직접 도입시켜야 되므로 6'-Amino 위치에 대한 선택성이 적고 副產物 생성률이 커 수율이 낮다.

또한 DKM의 제조시에는 부산물의 生成率이 극히 낮아 수율이 높아지고, 부산물의 추출—세척공정이 필요치 않으며, 직접 Column 分離에 의해 친이금속의 Ion 교환과 함께 DKM을 분리할 수 있다. 분리된 DKM은 Acetonitrile-Ether 混合溶媒中에서 結晶으로 析出되므로 그 순도가 높고 수율이 양호하다.

반면, MKM의 경우에는 濃縮—乾燥하여야 하므로 高純度の 출발물질을 얻기가 곤란하다.

2) 發明의 核心과 權利範圍가 다르다.

● 동아의 16,106호와 BM의 10,488호

BM의 10,488호 特許는 公知의 出發物質인 MKM에 공지의 Acyl기(HABA)를 NBS로 活性化시킨 Ester를 반응시켜 AMK를 제조하는 방법인 반면, 동아의 16,106호 特許의 핵심은 新規物質인 DKM-Di-Schiff's Base의 발명에 있다. 이를 이용한 Amikacin의 합성 방법은 여러가지 장점이 있을 뿐만 아니라 DKM-Di-Schiff's Base는 동아가 最初로 開發한 물질이다.

따라서 동아의 16,106호 特許는 DKM으로부터 신규 물질인 DKM-Di-Schiff's Base를 제조하는 방법과 이를 이용하여 Amikacin을 제조하는 Process를 特許請求範圍로 하고 있으므로 反應物質인 Acyl화체에 특징이 있는 BM의 특허와는 發明의 核心 및 權利範圍가 명백히 區別된다.

● 동아의 16,107호와 BM의 12,224호

16,107호의 핵심은 DKM에서 Polysilylated DKM을 만드는 工程과 Polysilylated DKM의 脫 Silyl화 조작을 거치지 않고 HABA의 活性化 Ester를 직접 치환反應시켜 Amikacin을 제조하는데 있는 反面, 12,224호의 특허청구범위는 公知物質인 Polysilylated MKM을 脫 Silyl화시키고 HABA를 도입하여 Amikacin을 제조하는 방법에 局限된다.

Polysilylated DKM은 Polysilylated MKM에 比하여 1-Amino기에 대한 HABA의 반응 선택성이 높을 뿐만 아니라, Amikacin을 제조할 경우에도 脫 Silyl화 반응이 필요치 않으므로 반응공정의 수가 적고 反應施設이 簡單해진다.

3) 收率의 比較

앞의 고찰결과로부터 예견되었듯이 DKM을 利用하는 동아의 16,106호 및 16,107호 방법은 MKM을 이용

하는 BM의 10,488호 및 12,224호에 비해 製造收率이 월등히 높다.

DKM은 KMA의 4개의 Amino기중 3'-Amino기와 1-Amino기를 인접 Hydroxy기(OH⁻)와 함께 Chelation시킨 후에 활성화시킨 Cbz를 작용시켜 제조하므로 3,6'-Amino기에 대한 選擇性이 높아져 84.8%의 높은 收率로 얻을 수 있으나, BM의 MKM의 경우에는 KMA에 활성화된 Cbz를 直接 反應시키므로 1-Amino, 3-Amino 및 3'-Amino기에 Cbz가 도입된 副產物이 많이 생기므로 DKM의 경우 보다 낮은 수율로 얻어진다(56.0%).

DKM에 HABA를 導入시키는 경우에도 1-Amino기와 3-Amino기가 이미 保護되어 있으므로 3'-Amino기가 保護되지 않은 MKM을 사용하는 경우에 비해 收率 및 純도가 당연히 좋아진다.

4) 類似한 경우가 別個의 特許로 등록

동아 특허와 BM 특허의 관계와 같이 出發物質이 다르고 제조 Process가 유사한 기술이 각각 獨立된 技術로 인정된 例는 우리나라의 경우에는 일일이 열거할 수 없을 만큼 많으며, 美國의 特許에서도 쉽게 찾아볼 수 있다.

USP 3,781,268호에 “MKM을 직접 Acyl화시켜 AMK를 제조하는 방법”이 기재되어 있음에도 위 특허가 公表된 後인 1976.6.17일자 Schering corp.이 出願한 方法 “DKM을 직접 Acyl화시켜 AMK를 제조하는 방법”이 別個의 發明으로 認定되어 특허 등록되었고 (USP 4,136,254), 同一한 差異가 있는 기술이 英國·日本에서도 각각 별개의 특허로 등록되었다(GB 1,401,221호와 GB 1,575,982).

이러한 예와 같이 유사한 방법에 의해 同一한 目的物質의 제조시에도 출발물질이 相異하고 簡便해지며, 수율이 높아진 제조방법은 특허성이 있는 新規技術로 인정되며, 동아의 특허 역시 특허청 심사시 이러한 점들이 인정되어 公告되었고, 異議申請이 없이 特許登錄된 것으로 판단된다. <계속>

韓國發明特許協會캠페인

질서는 나라자랑 친절은 나의자랑
이웃끼리 나눈온정 밝아오는 우리사회
정직앞에 불신없고 공정앞에 불평없다
에너지는 국력이다 아껴써서 애국하자

發明品企業化推進 審議委員會 運營

特許廳告示 第86—1호에 의거 本會는 發明의 企業化 過程을 積極 支援함으로써 優秀發明의 尙장화를 防止함과 동시에 發明意慾을 振作시켜 技術開發을 통한 國家 產業發展에 기여케 하기 위하여 發明品 企業化推進審議委員會를 아래와 같이 運營하고 있아오니 發明人들의 많은 活用바랍니다.

◎ 아 래 ◎

1. 目的

發明의 企業化 過程을 積極 支援함으로써 優秀發明의 尙장화를 防止함과 동시에 發明意慾을 진작시켜 技術開發을 통한 國家 產業發展에 寄與함

2. 機能

- 1) 發明의 企業化 可能性 검토
- 2) 企業化支援機關(團體)과의 연계를 위한 推薦
- 3) 發明需要業體와 연계를 위한 技術評價 및 實施斡旋

3. 支援對象

- 1) 特許法, 實用新案法에 의하여 登錄되었거나 出願중인 發明및 考案
- 2) 소멸된 發明및 考案

4. 申請節次

- 1) 所定の 申請書 작성에 의거 年中수시로 申請 接受함
- 2) 專門機關에 發明의 技術評價를 의뢰할 경우 소요되는 費用은 申請者에게 일부 또는 전부를 부담케 함

5. 評價方法

- 1) 技術性 및 關聯技術에의 파급효과
- 2) 市場性(시장규모, 타상품과의 대체성 등)
- 3) 製品의 추정예정가격 및 수지전망
- 4) 輸入代替 및 輸出展望

※ 기타 자세한 것은 本會 發明振興部 (557-1077. 8)로 問議바랍니다.