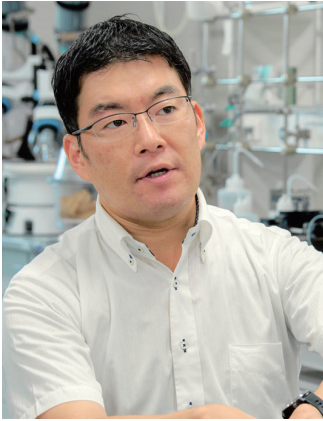




큰 변화의 시대에 화학물질, 의약품 및 농약 생산

Shinichiro Fuse
Professor, Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, Nagoya University

국내 생산으로의 복귀

미국과 중국의 탈동조화(Decoupling), 러시아의 우크라이나 침공, 글로벌 남부의 부상으로 인한 국제 관계 변화, 전례 없는 수준의 기후 변화, 인공지능(AI)의 부상 등으로 인해 오늘날 우리는 큰 변화의 시대에 살고 있습니다. 특히 미중 탈동조화와 우크라이나 침공으로 공급망의 취약성이 증가했습니다. 대학 연구원인 저 또한 화학 시약 및 용매 구하는 데 매일 가격 인상과 공급 지연의 문제를 겪고 있습니다. 필수 의약품 공급망이 중국에 의존하고 있다는 문제를 인식한 미국은 이미 생산 기지를 자국 내로 이전하는 것으로 정책의 방향을 전환했습니다. 그러나 지난 몇 년 동안 미국의 특별한 노력에도 불구하고, 멕시코와 같은 제3의 국가를 통한 방식으로 중국산 자원에 대한 의존도를 실제 크게 줄이지 못했다고 지적하는 사람들도 있습니다. 그럼에도 불구하고, 자국 내 생산으로의 복귀가 주요 트렌드가 되었다는 것은 분명합니다. 유럽도 자연스럽게 중국과의 탈동조화 추세에 동참하고 있으며, 일본의 제약 및 화학 회사들도 중국과의 완전한 탈동조화는 어렵지만 전반적인 국내 생산으로의 복귀에 동참하고 있다고 합니다.

여기서, 문제는 국내 생산으로 전환하면서 발생하는 비용 상승을 어떻게 억제할 것인가 하는 것입니다. 특히 일본의 제약 산업에서는 초고령화 사회의 도래와 약값 인하로 인해 저렴하고 수익성이 낮은 의약품의 만성적인 품귀 현상이 발생했습니다. 이러한 상황을 해결하기 위해, 아래에서 설명할 흐름(flow) 방식, 자동화 기술 및 머신러닝을 활용하여 생산 방식을 개선하려는 노력이 점점 많이 이뤄지고 있습니다. 단기적으로는 어려운 상황에 직면해 있지만, 장기적으로는 우리가 생산 기술을 개선할 수 있는 중요한 기회가 될 수 있습니다. 미국에서는 생물의학 첨단 연구 개발 기관이 자동화 및 연속 생산으로 유명한 Phlow Corporation에 2020년에만 7억 7천만 달러를 지원했습니다. 또한, 2021년 3월, 바이든 대통령은 미국 일자리 계획에 따라 의약품의 연구, 개발 및 자국 내 생산을 촉진하기 위해 300억 달러 할당을 제안했습니다.

의약품 생산에 있어 흐름(Flow) 방식 도입 이점

합성 유기 화학 방법을 사용하여 화학물질 및 의약품을 생산할 때, 전통적으로 숙련된 연구원과 작업자가 각 단계를 수작업으로 수행하여 배치 리액터(Batch Reactor)에서 화학 반응을 통해 제품을 만들었습니다. 용액을 리액터나 기타 컨테이너에 적재하는 배치 방식과 달리, 흐름(Flow) 방식은 용액이 채널을 통해 흐르며 반응합니다. 흐름 방식은 생산량이 수만 톤에 달하는 저렴한 벌크 화학물질 생산에 오랫동안 사용되어 왔지만, 고부가가치 미세 화학물질 및 농약 생산에는 거의 사용되지 않았습니다. 이는 흐름 방식이 고부가가치 제품 생산에 덜 효과적이기 때문이 아니라 중세 연금술 시대부터 배치 방식을 사용하여 화학 반응을 수행해 온 화학자들의 관습 때문입니다. 제 전문 분야인 의약품 생산에 초점을 맞춰 흐름 방식 도입의 장점을 설명하겠습니다.

흐름 방법을 사용하여 여러 단계를 연속적으로 수행하면, 의약품 생산 공정의 약 절반을 차지하는 운영 비용을 최소 90% 절감하고 자본 지출을 50% 절감할 수 있는 것으로 추정됩니다. 의약품 개발 과정에서 화합물은 실험실 수준에서 약 10mg의 규모로 합성됩니다. 그 후에, 초기 개발 단계(1상 임상시험)에서는 1-10kg, 후속 개발 단계(2상, 3상 임상시험)에서는 10-100kg, 제품 출시 후에는 100kg 이상으로 규모가 점진적으로 증가합니다. 반응 규모가 커질 때마다, 배치 방식에 종종 새로운 문제가 발생할 수 있으므로 숙련된 공정 화학자는 합성 방식을 재검토해야 합니다. 예를 들어, 소규모 생산에서는 발열 반응을 일으키는 시약을 방울씩 첨가하는 작업이 약 5분 내에 완료되어 문제가 발생하지 않습니다. 하지만, 대규모 생산에서는 시약을 첨가하는 데 몇 시간 이상이 걸릴 수 있으며, 이 시간 동안 생성 화합물이 분해될 수 있습니다. 이를 해결하기 위해 합성 방법을 재검토하는 데는 많은 노력과 시간 및 비용이 필요합니다. 반면, 흐름 공정은 단순히 운영 시간을 연장하거나 병렬 작업을 사용함으로써 비교적 간단하고 재현 가능한 규모 확장이 가능하여 효율성을 개선할 수 있습니다. 게다가, 의약품 제조에 있어 생산 방법 승인을 신청할 때 반응 규모를 명시해야 하므로, 배치 공정에서 필요한 생산량에 따라 배치 크기를 사레별로 변경하는 것은 허용되지 않습니다. 흐름 공

정의 중요한 장점은 생산량을 유연하게 조정할 수 있다는 점입니다.

또한, 흐름 방식은 배치 방식과 달리 운영의 다양성이 본질적으로 제한적이기 때문에 더욱 자동화하기 쉽다고 합니다. 따라서 흐름 생산 공정을 자동화하면 안전성이 향상되고 비용을 더욱 절감할 수 있을 것으로 예상됩니다. 실제로, 매사추세츠 공과대학교(MIT)와 노바티스(Novartis)는 2016년에 소규모 자동화 흐름 생산 공정을 발표했으며, 2018년에는 개별 환자 요구에 맞는 소규모 로트(lot), 다품종 의약품 공급을 위해 냉장고 크기의 생산 공장 구현을 목표로 하는 개선된 버전을 발표했습니다. 2019년에는 AI 기반 합성 계획, 타당성 평가, 가격 조사에 기반한 시약 선택, 흐름 방법을 사용한 반응 연구, 합성량 증가에 대한 조사를 수행하는 완전 자동화 시스템을 발표했습니다. 또한, 다양한 센서를 자동화된 흐름 생산 공정에 통합하고, 머신 러닝을 사용하여 얻은 데이터를 분석하여 이상 감지 및 안정적인 공정 운영을 달성하려는 노력이 활발히 진행되고 있습니다.

현재 전 세계적으로 흐름 방식으로의 전환이 활발히 추진되고 있으며, 일본의 많은 기업들도 필요에 의해 흐름 방식을 도입하기 시작했습니다. 2021년에, 에자이(Eisai) 및 시오노기(Shionogi)라는 두 회사가 일본 비록 제형(Formulation)에 국한되었지만 일본 내 최초의 연속 생산을 달성했습니다. 또한, iFactory는 저분자 유기 화합물의 연속 생산을 실현하기 위한 기술 개발을 추진하고 있습니다. 해외에서는 미국 식품의약국(FDA)이 Continuous Pharmaceuticals와 협력하여 활성 의약품 성분(API) 생산부터 제형에 이르는 자동화 연속 생산 기술을 개발하고 있습니다. API 생산부터 제형에 이르는 모든 공정을 아우르는 흐름 합성을 포함한 완전 자동화 공정이 속속 등장할 것으로 기대됩니다.

흐름(Flow) 방식을 통한 실질적 혜택

배치 방식에서 흐름 방식으로 전환하는 것만으로도 위에서 설명한 것과 같이 운영 비용과 자본 지출을 줄일 수 있습니다. 하지만 기업들이 흐름 방식을 실제로 도입하려고 하면, 새로운 흐름(Flow) 생산 시설을 구축하고 기존 반응기를 폐기하는 비용이 실질적인 이득을 가져다주는지 판단해야 한다는 엄청난 압박을 받습니다. 결과적으로 전환으로 인한 여러 이점이 명백한 경우에도 배치 방식에 비해 명확한 이점이 없는 한 흐름 방식을 도입하기 어려운 경우가 많습니다.

흐름 방식을 통해 실질적 이득을 얻으려면 어떻게 해야 할까요? 이를 위해, 제가 집중하는 전략 중 하나는 고반응성 화학종을 활용하는 흐름 방식을 개발하는 것입니다. 저반응성 화학종을 사용하는 반응은 엄격한 조건 제어가 필요 없고 반응 중에 심각한 안전 문제를 일으키지 않기 때문에 배치 방식에서 흐름 방식으로의 전환 이득이 두드러져 보이지 않기 때문입니다. 고반응성 화학종을 사용하는 반응은 종종 발열을 수반하며 반응 시간, 온도 및 기타 반응 조건을 엄격하게 제어하지 않으면 부반응을 유도하기 쉬우며, 반응 폭주의 위험이 증가함에 따라 안전이 중요한 고려사항이 됩니다.

배치 방식에서 특히 대규모 반응을 수행할 때 이러한 반응 조건을 정확하게 제어하는 것이 어렵고, 폭발성, 유독성 또는 부식성 중간체가 발생하는 반응일 경우, 사고 위험이 증가하므로 흐름 방식을 사용하는 것이 더 이득이 됩니다. 실제로 우리가 개발한 흐름 방식 중에는 배치 반응을 개선하기 위해 노력했음에도 불구하고 10% 미만인 경우가 있었지만, 흐름 방식을 도입하면 수율이 95% 이상으로 향상

됩니다. 또한 유용한 화합물을 얻기 위해 흐름 반응기 내에서 유독가스인 포스젠(Phosgene)을 안전하게 생성하고 완전히 소모하는 방법도 개발했습니다.

자동 흐름(Flow) 합성의 실현을 향해

흐름 방식은 자동화에 적합하다고 여겨지지만, 실제로는 이러한 프로세스를 구현하려고 할 때는 많은 문제가 발생합니다. 우리 그룹은 또한 생산 목적은 아니지만 대량의 신속한 화학 반응 데이터를 얻기 위한 자동 흐름 합성 및 분석 시스템 구축에 노력하고 있습니다. 하지만, 사소한 설정 오류로 인해 반응 용액이 캐리어 용매로 확산되는 문제나, 다중 장치 연결로 발생하는 배압(Back pressure) 변화에 기인한 흐름 변화, 시간에 따른 부품의 열화로 인한 재현성의 급격한 저하와 같은 어려움을 겪고 있습니다.

일반적으로 합성 유기 화학에 관심이 있는 연구원들은 장비 사용이나 머신 러닝에 익숙하지 않기 때문에 장비 연결, 설정 및 프로그램을 지속적으로 조정하기 힘들어하는 경우가 많습니다. 게다가, 합성 유기 화학에 대한 이해 없이는 적절한 장비를 구성하고 운영하는 것이 불가능하지만, 합성 유기 화학에 정통한 연구원만으로 자동 흐름 합성을 실현하는 것도 불가능합니다. 장비, 센서 및 머신 러닝에 정통한 합성 유기 화학자에 대한 수요가 높아지고 있지만, 현실은 이러한 인재는 드물다는 것입니다. 따라서, 다양한 분야의 연구원들이 모여 서로의 언어를 이해하기 위해 노력하며 자동화된 흐름 합성을 실현하기 위해 노력해야 합니다. 이는 상당히 어려운 일이지만 다양한 분야에 대한 전문성을 갖춘 연구원의 존재가 점점 더 중요해지고 있습니다. 이러한 상황은 해외에서도 마찬가지이며, 임페리얼 칼리지 런던, 케임브리지 대학, 카네기 멜론 대학, 캘리포니아 공과대학, 펜실베이니아 대학교를 포함한 대학에서 이 문제를 해결하기 위해 다학제 교육을 시작했습니다. 일본에서도 비슷한 노력이 절실히 필요하지만 교육 측면의 인력도 심각하게 부족합니다.

각종 장애물이 분명히 존재하고 일본은 유럽과 미국에 틀림없이 뒤처져 있지만, 일본은 최고의 개별 기술도 보유하고 있습니다. 산·학·관이 함께 노력하면, 반전의 기회는 충분합니다. 저는 일본인으로서는 언젠가는 일본이 이 분야의 세계적 리더가 되기를 진심으로 바랍니다.

* All company names, organization names, product names, service names and logos that appear in this paper are either trademarks or registered trademarks of Yokogawa Electric Corporation or their respective holders.