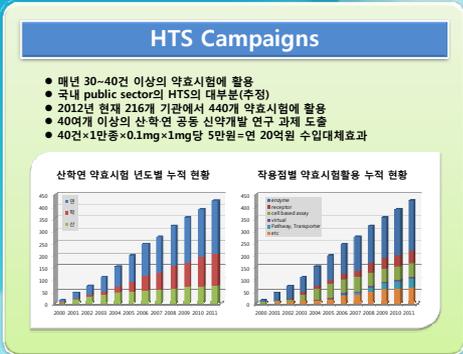
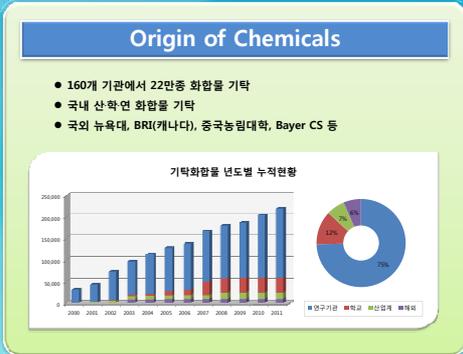
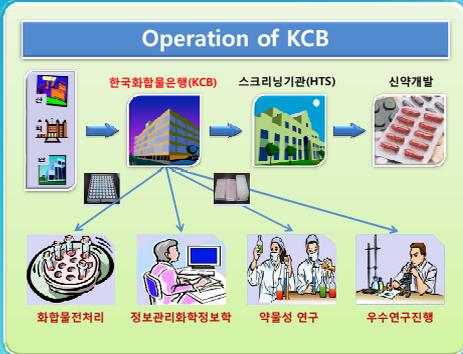


# The Role of Korea Chemical Bank in Hit Evaluation after HTS using Diversity Chemical Library

Soon Hee Hwang\*, Sun Woo Kim, Sun Ho Kim, Joong-Kwon Choi  
Korea Chemical Bank, Korea Research Institute of Chemical Technology

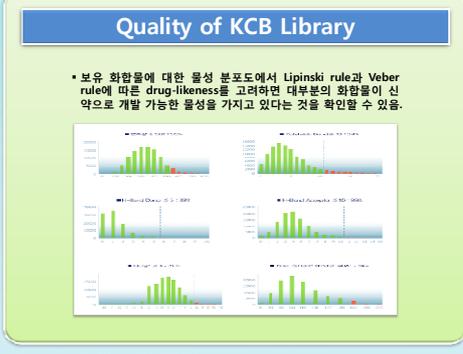
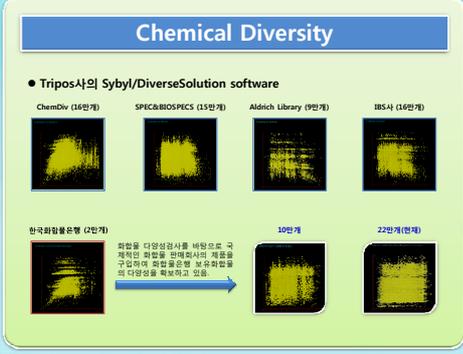
한국화학은행은 산·학·연 등에서 기탁한 22만여 종의 다양성이 확보된 화합물로 구성된 독창적인 라이브러리를 운영·관리하고 있으며 현재까지 440개의 고효율약효시험(HTS)에 활용되어 Hit를 대상으로 한 선도물질화 연구지원을 하며, 신물질개발 분야에서 선진국과의 격차를 극복하려 한다. 또한, HTS후 도출된 Hit 평가 과정에서 Hit 화합물의 순도 및 유도체 검색을 통한 SAR 자료, Pre-ADME 검색을 통한 선도물질성 결과 등을 관련기관에 제공하고 있다. 아울러 Hit 발생 빈도가 높은 화합물 골격에 대한 조사를 통하여 false positive에 대한 일반적 정보를 제공하여 선도물질 개발을 위한 Hit 평가를 좀 더 효율적으로 진행할 수 있도록 하고 있다. 그 결과 독창적인 골격을 지닌 Hit가 다량 도출되고 있으며, 그 중 항암제, 당뇨병 및 난치성 질환과 관련된 Hit 화합물로 후속연구가 진행 중에 있다.



### Chemical Library의 중요성

- 약효를 갖는 특장적 유도체를 효율적으로 도출하기 위한 전략 사용 선진계 약사는 수백 만종의 화합물 라이브러리를 구축하여 순차와 다양성 확보를 위한 전략 추진 선진국의 물량에 대응한 국내 독창적 골격의 라이브러리 구축 필요
- 라이브러리 구축은 막대한 초기투자가 필요하여 국가정책적인 운영 및 지원 필요
- Target-specific library 구축 필요
- Most of the drugs are resulted by quite limited modification of a lead.
- Major portion of lead structure remains unchanged.
- High quality lead is already closely related to the final drug.

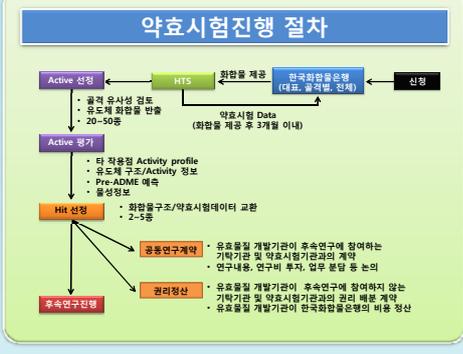
J. R. Proudfoot, *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12, 1647.



### Libraries for HTS

Library	화합물 수	농도	설명
전체 Library	220,000	20mM, 5μg, 5mM, 5μg, 1.7mM, 10μg	전체 화합물 라이브러리, 11,000여개의 주요 골격으로 분류되어 있음
전체 대표 Library	~ 8,000	5mM, 5μg	전체 골격을 대표하는 라이브러리, 약물성 순도 및 LC-MS 분석용 적합
Fragment Library	1,040	20mM, 5μg	골격 대표 라이브러리, ChemDiv사 구매 화합물 분자량 300이하 라이브러리, 약물성 순도 및 LC-MS 분석용 적합(ChemDiv사) 구매 화합물
천연화합물 Library	560	25μg/5μl	한국화학은행 천연화학물은행에서 기탁된 천연물(natural product like) 구조의 화합물
PharmaCore Library			요청골격으로 검색된 화합물
구조 구상되지 않은 천연물 추출물 Library	40,000		국내 식물 및 해양 추출물, 국내외 병원 및 제약사, 국외 방산군 추출물, 아프리카 자생식물
Drug Repositioning Library	~ 2,400	2mM, 5μl	임상단계에 진입한 화합물

Target-specific Library 구축 예정



### HTS : HIT Evaluation

- 기탁된 화합물은 신약개발에 활용하여 유도체질(HIT) 도출
- 기탁/약효시험기관은 화합물 구조와 활성데이터를 교환하여 후속개발여부 판단
- 기탁/약효시험기관의 역할
  - 추가 유도체 합성, SAR 연구
  - 신약개발 후속연구에 공동참여
  - 각자의 권리정산 후 독자개발
- ADME 예측 결과 제공
  - 분자설계연구센터 제공 프로그램 이용
  - Drug-likeness 판별
  - Absorption 관련 예측 결과
- HIT 화합물 유의성 검사
  - 골격 검색을 통해 SAR(Structure-Activity Relationship) 검토
  - 다른 작용점에서 도출된 Hit 정보 제공
  - Hit DB 관리를 통한 중복 추적

### 권리 및 분배

- 기탁기관 향후 권리
  - HTS가 도출된 경우 초기활성성질을 제공한 기관으로서 권리
  - HTS의 활성이 활성기관으로 우선적으로 참여할 수 있는 권리
  - 후속연구에 참여하지 않더라도 후속연구기관이 Hit 골격에 관심을 표명할 경우 해당 Hit 골격에 대한 권리를 후속연구기관과 협의의 결정
- 사제별 권리 분배
  - 화합물에서 Hit가 도출된 경우
 

구분	권리 및 의무	HTS 기관에서 관할하는 경우	HTS 기관에서 관할하지 않는 경우
기탁기관에서 HTS 후속연구에 참여하는 경우	- 후속연구에 참여 권리 - 추가유도체 합성의 요청 - Hit 화합물 Purity 검사	- HTS 기관과 개발기관 선정 - 계약(합의서 계약) - 미합의시 화합물은행 중재*	- 약효시험기관과 Hit에 대한 권리 - 관리정산 후 계약이행 - 예시: 독창적으로 Hit에 대한 후속연구 입수를 수행
기탁기관에서 HTS 후속연구에 참여하지 않는 경우	- Hit 화합물 최초 합성기관으로서 권리이다. 후속연구기관이 Hit 화합물의 골격에 관심을 가질 경우	- 기탁기관과 Hit에 대한 권리 - 활성이후 후속연구기관에서 독창적으로 Hit에 대한 후속 연구수행 가능	- 제3의 기관이 관심을 표명할 경우 제3의 기관을 선정하기 위해 후속연구 추진 가능
  - 화합물에서 Hit가 도출되지 않을 경우
    - 약효시험 종료 후 화합물은행은 약효시험의 결과를 위탁기관에 통보

