

한국화학물은행은 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 연구성과 중
화학물 및 관련 정보의 관리·유통 체계 구축·운영 전담기관으로 지정되어 있습니다.
(미래창조과학부 고시 제2014-128호)

한국화학물은행 뉴스레터
발행일 2015년 12월 24일 | 발행인 이규호 | 편집인 이현규 | 발행처 한국화학물은행

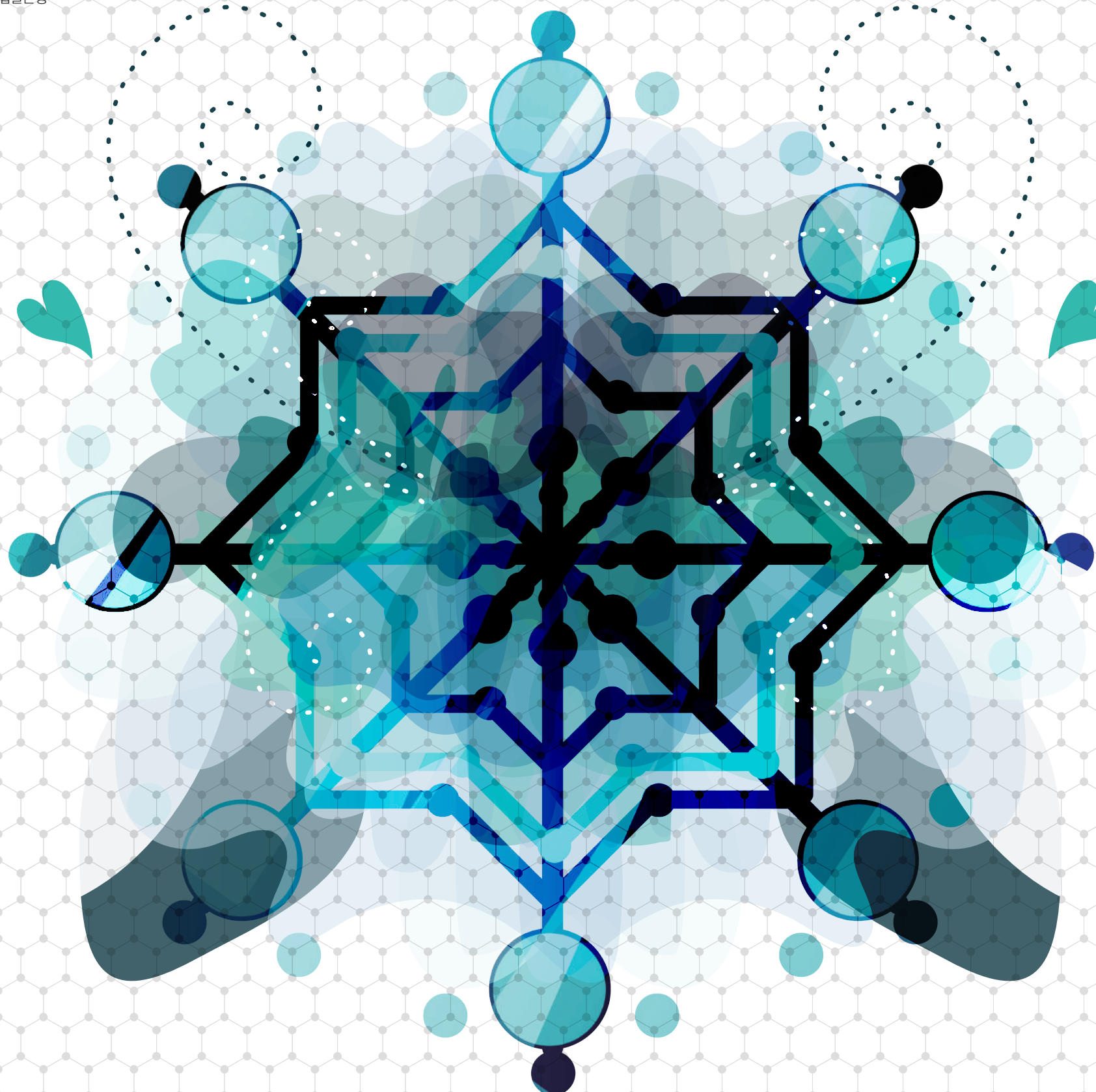
We take care of your compounds
and create new value for you

한국화학물은행

뉴스레터

KCB Newsletter

2015년 제2호



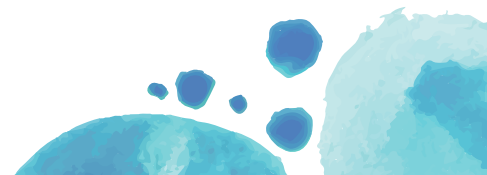
한국화합물은행은

잠재적 무한 가치를 지닌 화합물들을 범국가적으로 수집·관리하며 산·학·연 공동 활용을 통하여 글로벌 신약개발 및 BT 연구를 지원하는 국가 핵심 인프라 기관입니다. 보유하고 있는 34만 종의 화합물 라이브러리를 기반으로 기탁자는 화합물의 새로운 용도를 발견할 수 있으며, 활용자에게는 신약개발 및 BT 연구를 돕는 가교 역할로 화합물 기반의 산·학·연 공동연구를 중개합니다.



We take care of your compounds
and create new value for you!!

공동 활용을 통한 화합물의 가치 재창출



Contents



04

한국화학물은행 소식

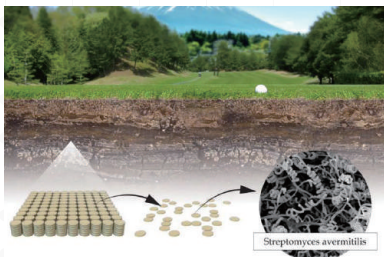
- 04 화합물 확보 현황
- 06 화합물 활용 현황
- 09 제공 Library 종류
- 10 화합물 활용 성과 (특허·논문)
- 12 방문인사
- 13 홍보·전시 및 학술발표



14

한국화학물은행 설립 15주년 기념 심포지움 개최

- 14 심포지움 초청강연 내용



15

특별 기고

- 15 노벨상을 통해서 본 천연물 화합물을 이용한
질병 치료의 중요성
 - 한양대 분자생명과학과
 - 양철수 교수, 고현정 대학원생



18

학회 탐방기

- 18 Compound & Sample Management 학회 탐방
 - 한국화학연구원 이주연 박사



23

기탁화합물 관리 프로세스

- 23 기탁화합물 관리 절차
- 26 화합물 품질 관리 장비
 - 질소기체 치환 장치
 - Tube 시료 자동 검사 장비 (Tube Auditor Pro™)
 - 수화도 측정 장비 (Tube Dowser)

화학물 확보 현황

화학물 확보 방법 다양화

1. 연구성과물 기탁 (법정 의무 기탁)

『국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정』 제25조 13항에 의하여 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화학물은 '화학물 연구성과물 관리·유통 전담기관'인 한국화학연구원 한국화학물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 의무 기탁 규정에도 불구하고 실제 화학물 기탁은 저조한 편이며, 연구성과물 기탁 효율을 높이기 위하여 미래부에서는 올해부터 화학물 기탁 실적을 개별 과제 평가에 반영하는 방안을 추진 중이다. (2015년 성과물 기탁 화학물 개수 : 5,300여 종)

2. 국내 전문가 공모 위탁 합성

보유 화학물의 다양성 확대를 위하여 국내·외 합성 전문가를 대상으로 위탁 합성 과제를 공모·선정을 통해 화학물 합성을 의뢰하여 확보하고 있다. 전문가 위탁 합성은 2014년 15개 선정과제를 통하여 1,600종의 화학물을 확보하였으며, 2015년 상반기에도 위탁 합성 공모를 진행하였다. 약물 성과 다양성을 고려한 유기합성 또는 조합 합성 화학물, 특정 타겟에 대한 focused library, 단일 성분 천연물 또는 천연물 유사체 중심의 18개 과제를 선정하여 2,500여 종의 화학물을 확보하였다.

3. 특수 골격 화학물 외국 구매 및 CRO Out Sourcing

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화학물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 의약 및 분자설계 전문가의 화학정보학, 분자 모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화학물을 외국 vendor로부터 선별하여 구매 확보하고 있으며, 2015년 약 75,000여 종을 확보하여 반출·활용하고 있다. 향후 화학물의 특이성을 확보하기 위하여 외국 CRO를 통한 Out Sourcing을 계획하고 있다.

한국화학물은행은 2015년 현재 12월 34만여 종의 화학물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 특이성을 가진 고수준 신약소재 화학물 라이브러리를 계속 확충해 나갈 예정이다.



기탁화학물 vial



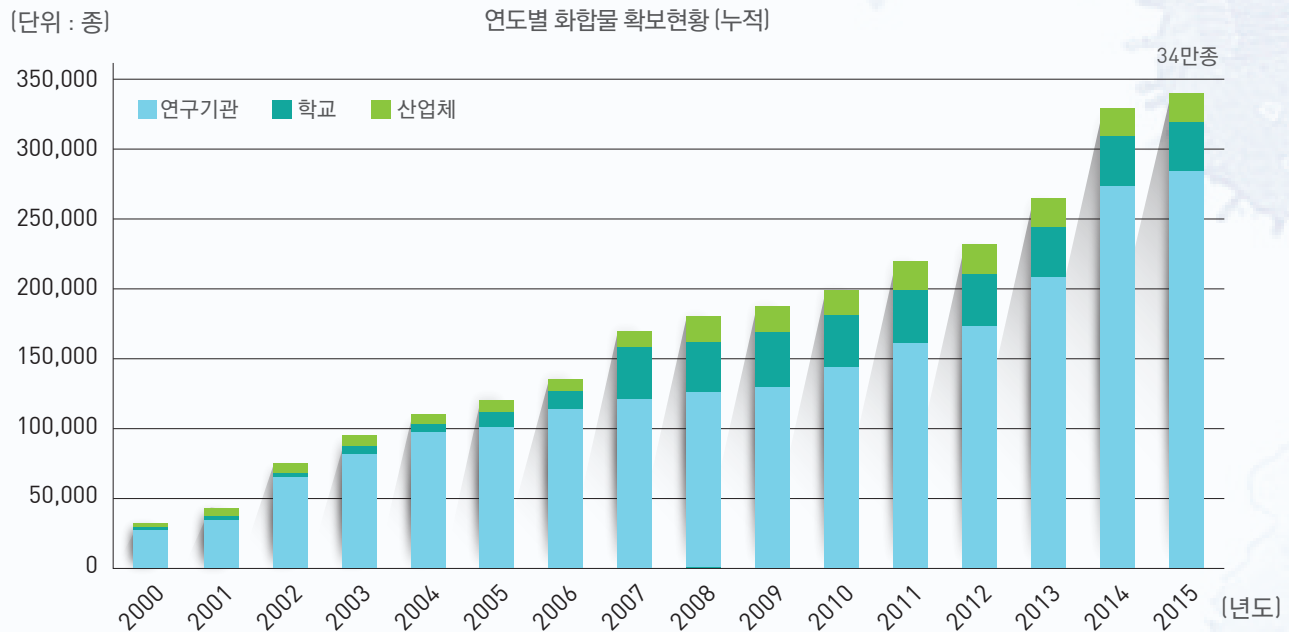
Master Tube 보관 장비
(-20℃, Brooks SS-II)



원시료 저장 시설 (-5℃)

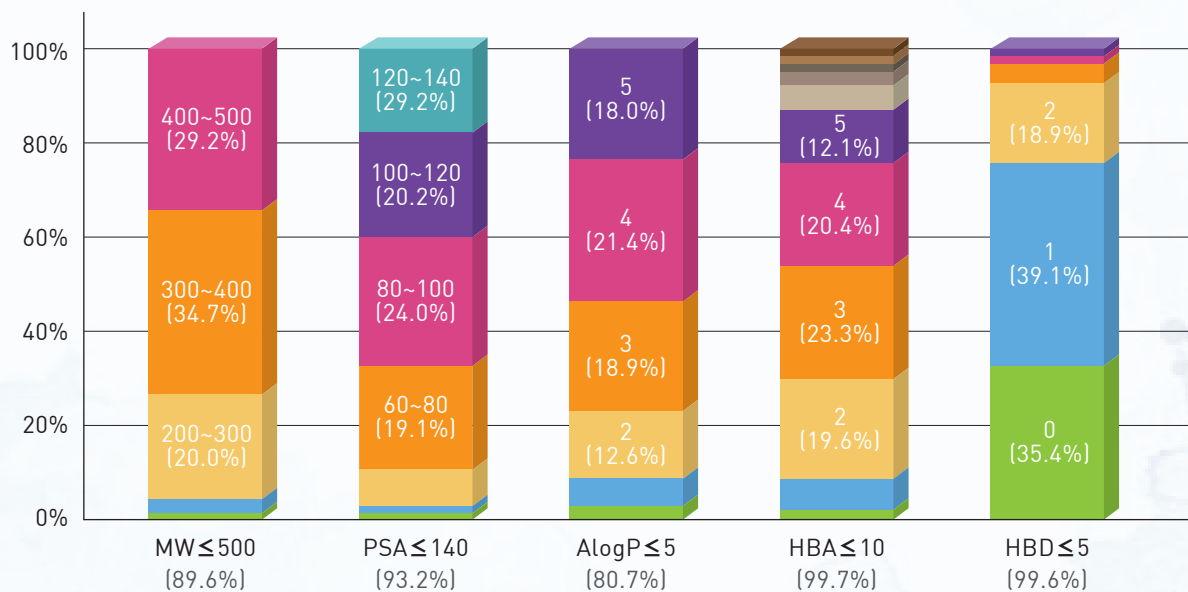
연도별 화합물 확보 현황(누적, '00~'15.12)

2015년 12월 현재 총 34만여 종 보유



보유 화합물의 Drug-likeness 및 Physicochemical profiles 백분율 도표

(Biovia Pipeline Pilot 사용)



화합물 활용 현황

1. 매년 20만~40만 개의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 평균 40건 이상의 신규 작용점에 대한 약효시험에 활용되고 있으며 현재까지 640건 이상의 다양한 작용점에 대한 약효검색에 활용되었다. Hit 화합물에 대한 구조 제공시 LC-MS 분석에 의한 순도 및 분자량 검증 자료를 기본적으로 제공하고 있으며 Hit 화합물 관련 정보 제공(유도체 정보, 약물성 예측정보, off-target 정보)도 함께 제공하고 있다.
2. 또한 한국화합물은행은 2014년 화합물 선별 자동화 장비(Brooks, Sample Store II)를 도입하여 그동안 제한적이었던 화합물 반출 속도를 획기적으로 개선하여(시간당 1,200종 auto cherry-picking 가능) 약효 시험 기관에 신속하게 화합물을 제공하고 있다.

화합물 반출 현황

(2015.01~2015.11, 신규작용점 탐색 57건)

	2012	2013	2014	2015.11
일반반출	325,010	191,935	406,718	442,369
Active 확인용	1,992	3,039	2,743	6,738
Active 유도체	3,740	2,987	3,554	9,347
HIT 확인용	94	264	80	95
HIT 유도체	1,748	3,023	1,090	4,413
총반출 개수	332,584	201,248	414,185	462,962
HIT 선정	352	412	293	125 [*]

- 2015년 298회에 걸쳐 총 46만 개 화합물 반출 : 평균 1,970개/일 반출
- Hit 화합물에 대한 LC-MS 분석 자료(분자량 및 순도 검증) & off-target 정보 기본 제공
- 2015년 유도체 검색(의약화학) 지원 : 118회(평균 2.5건/1주 지원)
- * 보유 화합물 개수 및 품질 향상과 사업 홍보 확대로 신규 약효시험 신청 증가
- * 2014년부터 Hit 선정전 사전 논의와 다양한 정보제공으로 불필요한 Hit 선정 감소

한국화합물은행 제공 화합물 가치 산정

- 2015년 46만 개 화합물 국내 산·학·연 제공
- 활용의 경제적 가치 평가
 - 46만 개 지원 x 4만원 = **184억원 수입 대체효과** (ChemDiv. 2015년 최저 구매가격 \$36/개)
 - 국내고유 화합물은 구입 불가능 → 가치 산정 어려움
- 후보물질 기술이전 기여 : 1건 (항암제 후보물질 → 국내 기업 기술이전 기여 : 기술료 수입)

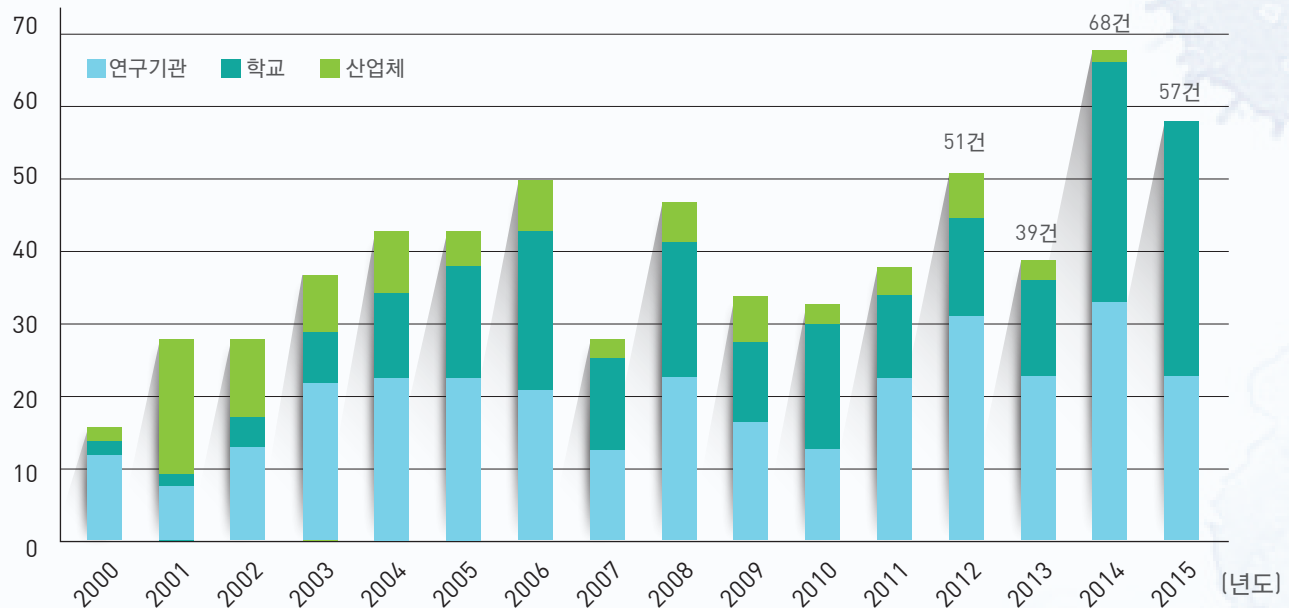
연도별 신규 약효시험 활용 현황

2015년 신규 활성 검색 타겟 수 57건 (누적 640건)

2015년 반출 화합물 총수 46만여 개

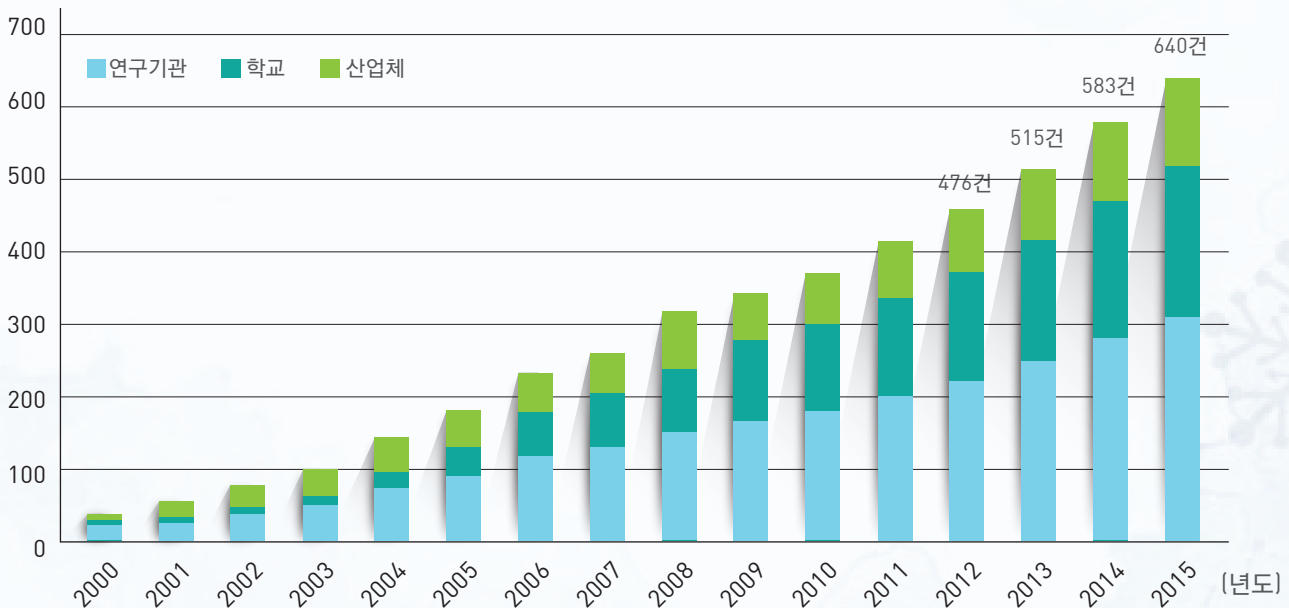
[단위 : 건]

약효시험 활용 현황



[단위 : 건]

약효시험 활용 현황 (누적)



신규 약효시험활용 현황

[2015.06~2015.11, 31건]



번호	약효시험명	약효시험기관	적용질환
1	*** 항암제개발	연구기관	항암제
2	*** 특이적 작용점을 갖는 화합물의 선별	연구기관	감염증
3	*** 조절제	대학교	기타
4	*** 조절제	대학교	기타
5	*** 수용체 억제제	대학교	면역
6	***의 생장 저해 물질	대학교	항생제
7	***를 이용한 *** 저해제의 발굴	연구기관	항암제
8	*** 약효시험	연구기관	바이러스
9	*** 저해제개발	연구기관	대사성질환
10	*** 촉진제 스크리닝	대학교	대사성질환
11	*** 효소 저해제 스크리닝	대학교	항암제
12	*** 억제제 개발	연구기관	항암제
13	***에서 *** 관련 *** 조절	대학교	항암제
14	*** 대상 *** 억제 시험	대학교	감염증
15	*** 가진 ***에 대한 항암 물질 screen	대학교	항암제
16	*** 발현 억제제 약물 개발	대학교	항암제
17	*** 에세이	연구기관	감염증
18	*** 생성 및 *** 억제제 개발	대학교	염증
19	*** 유래의 *** 효소 저해	대학교	감염증
20	***에 관여하는 ***의 상호작용 저해	연구기관	감염증
21	*** 조사	대학교	대사성질환
22	*** 저해제 탐색	연구기관	항암제
23	*** 검사법	대학교	항암제
24	*** 치료제 개발을 위한 *** 스크리닝	대학교	기타
25	***를 이용한 *** 효과	대학교	대사성질환
26	*** 저해제 탐색	연구기관	헌팅턴 병
27	*** 억제제 탐색	연구기관	바이러스
28	***에 의한 *** 조사	대학교	감염증
29	***을 조절하는 화합물의 선별	연구기관	항암제
30	*** 약효평가	연구기관	대사성질환
31	*** 저해제 탐색	대학교	항암제

한국화합물은행 제공 Library 종류

2015년 12월 현재 한국화합물은행에서 제공하고 있는 라이브러리 현황입니다.

전체 Library

- 화합물 수 : 345,592
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 전체화합물 Library



GPCR 및 PPI Library

- 화합물 수 : 각 10,000
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- ChemDiv사 선별 구매 화합물

Fragment Library

- 화합물 수 : 1,000
- 농도(평균) : 20mM, 5uL
- 분자량 300이하 라이브러리, 순도 및 분자량 검증(LC-MS)

대표 Library

- 화합물 수 : 8,400
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 전체화합물을 대표하는 라이브러리, 순도 및 분자량 검증(LC-MS), 기탁/구매 분리 구성(2014.8 신규구성)

임상화합물 Library

- 화합물 수 : 2,400
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 임상 I - III 상 단계 화합물 및 승인 약물(Clinically Active Compounds)

천연물 Library

- 화합물 수 : 1,280
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 단일성분 천연물 및 천연물 유사골격(natural product-like) 구조의 화합물

Kinase Library

- 화합물 수 : 3,200
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 분자모델링방법(Docking)을 적용하여 kinase 타겟의 active site에 결합할 가능성이 높은 화합물

PharmaCore Collection

- 화합물 수 : 요청개수
- 농도(평균) : 5mM, 5uL
- 요청골격으로 선별 구성한 화합물



대표 Library

- 한국화합물은행이 보유하고 있는 345,592종의 화합물을 대표할 수 있는 1차 시험용 라이브러리(2014. 8 신규 구성)
- 골격의 다양성과 대표성을 고려하고 'Rule of 5' 등 약물 성과 의약화학적 선별과정을 거침
- 화합물 확보 방법(구매 또는 기탁)에 따라 Plate 분리 구성 사용자 선택성 제공

Kinase Library

- 한국화합물은행 보유 전체 라이브러리 및 구매 가능 라이브러리를 대상으로 분자 모델링 방법(docking)을 적용하여 kinase 타겟의 active site에 결합할 가능성이 있는 화합물로 구성

임상화합물 Library

- 임상 I-III 상 단계 화합물 및 시판 승인 약물
- 구조 중복성 검토하여 clinical collection 구축(NIH clinical collection, Microsource Spectrum collection, Prestwick Chemical Library®, Aldrich LOPAC1280 Navigator, Chemical Supplier 등)

Fragment Library

- 분자량 300이하 화합물을 대상으로 전체 대표 라이브러리와 동일한 선별과정을 적용하여 구축한 라이브러리

천연물 Library

- 한국화학연구원 의약바이오연구본부에서 수년간 각종 연구 과제를 수행하면서 100여 종의 식물체로부터 분리 정제한 단일 성분 천연 식물성분 화합물로 terpene, flavonoid, stilbene, alkaloid, lignan 및 saponin 류의 라이브러리

PharmaCore Collection

- 시험 기관의 요청에 의해 별도 선정되는 화합물 라이브러리
- 특정 골격만을 대상으로 하거나 분자 모델링 방법을 적용하여 선정되는 화합물 등이 대상이며 별도 협의 필요

GPCR 및 PPI Library

- ChemDiv사 판매 라이브러리 중 각각 1만 종 선별 구매
- 2015년부터 반출 활용 가능

화학물활용성과(특허, 논문)

한국화학물은행 제공 Library를 활용하여 발표된 논문(2015년, 14건)

번호	논문명	저자	저널
1	Synthesis of 4-(3,4-dicarboxamido-1H-pyrrole)pyrimidines as Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors	Muhammad Latif, Byung Jin Byun and Kwangho Lee*	Bulletin of the Korean Chemical Society 2015, 36(2), 520-525
2	An indoxyl compound 5-bromo-4-chloro-3-indolyl 1,3-diacetate, CAC-0982, suppresses activation of Fyn kinase in mast cells and IgE-mediated allergic responses in mice	Jun Ho Lee, Tae Hyung Kim, Hyuk Soon Kim, A-Ram Kim, Do-Kyun kim, Seung Taek Nam, HyunWoo Kim, Young Hwan Park, Erk Her, Yeong Min Park, Hyung Sik Kim, Young Mi Kim, Wahn Soo Choi*	Toxicology and Applied Pharmacology 2015, 285(3), 179-186
3	Quinoline Compound KM11073 Enhances BMP-2-Dependent Osteogenic Differentiation of C2C12 Cells via Activation of p38 Signaling and Exhibits In Vivo Bone Forming Activity	Seung-hwa Baek, Sik-Won Choi, Sang-Joon Park, Sang-Han Lee, Hang-Suk Chun, Seong Hwan Kim*	PLOS ONE 2015, 10(3): e0120150
4	Discovery of 4-(phenyl)thio-1H-pyrazole derivatives as agonists of GPR109A, a high affinity niacin receptor	Hyeon Young Kim, Vithal B. Jadhav, Dae Young Jeong, Woo Kyu Park, Jong-Hwan Song, Sunkyoung Lee, Heeyeong Cho	Archives of Pharmacal Research 2015, 38, 1019-1032
5	Synthesis and evaluation of novel 2,4-diaminopyrimidines bearing bicyclic aminobenzazepines for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor	Ga Ae Kang, Minji Lee, Dawn Song, Heung Kyoung Lee, Sunjoo Ahn, Chi Hoon Park, Chong Ock Lee, Chang Soo Yun, Heejung Jung, Pilho Kim, Jae Du Ha, Sung Yun Cho, Hyoung Rae Kim, Jong Yeon Hwang*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, 25(18), 3992-3998
6	Synthesis and anti-tubercular activity of 2-nitroimidazooxazines with modification at the C-7 position as PA-824 analogs	Young-Goo Kang, Chan-Yong Park, Hongsuk Shin, Ramandeep Singh, Garima Arora, Chan-mo Yu, Ill Young Lee*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, 25(17), 3650-3653
7	Praeruptorin A Inhibits in Vitro Migration of Preosteoclasts and in Vivo Bone Erosion, Possibly Due to Its Potential Target Calmodulin	Jeong-Tae Yeon, Sik-Won Choi, Byung Jun Ryu, Kwang-Jin Kim, Joo Yun Lee, Byung Jin Byun, Young-Jin Son and Seong Hwan Kim*	Journal of Natural Products 2015, 78, 776-782

번호	논문명	저자	저널
8	A lipophilic fluorescent LipidGreen1-based quantification method for high-throughput screening analysis of intracellular poly-3-hydroxybutyrate	Ji Eun Choi, Hye Young Na, Taek Ho Yang, Sung-Keun Rhee and Jae Kwang Song*	AMB Express 2015, 5, 48
9	Design, Synthesis, and Evaluation of 2-Anilino-4-(3,5-dicarboxamidospiperidine)-pyrimidines as Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors	Muhammad Latif, Sangjun Park, Imran Ali, Hyeonjeong Choe, Chong Hak Chae, Chi Hoon Park, Hyoung Rae Kim, Chang-Soo Yun* and Kwangho Lee*	Bulletin of the Korean Chemical Society 2015, 36(9), 2397-2400
10	Stereoselective Synthesis of 4-Substituted Cyclic Sulfamidate-5-Phosphonates by Using Rh-Catalyzed, Asymmetric Transfer Hydrogenation with Accompanying Dynamic Kinetic Resolution	Yeon Ji Seo, Jin-ah Kim, and Hyeon-Kyu Lee*	The Journal of Organic Chemistry 2015, 80(17), 8887-8902
11	Identification of novel protein tyrosine phosphatase sigma inhibitors promoting neurite extension	Hye Seon Lee, Bonsu Ku, Tae Hyun Park, Hwangseo Park, Joong-Kwon Choi, Kyu-Tae Chang, Cheol-Hee Kim, Seong Eon Ryu, Seung Jun Kim*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, in press
12	Identification of a novel 11 β -HSD1 inhibitor from a high-throughput screen of natural product extracts	Sung Bum Park, Ji Seon Park, Won Hoon Jung, AREum Park, Sae Rom Jo, Hee Youn Kim, Sang Dal Rhee, Shi Yong Ryu, Hye Gwang Jeong, Seongsoon Park, Hyuk Lee, Ki Young Kim*	Pharmacological Research 2015, in press
13	Chromo/Fluorogenic Detection of Co ²⁺ , Hg ²⁺ and Cu ²⁺ by the Simple Schiff Base Sensor	Muhammad Saleem, Chung Ho Khang, Moon-Hwan Kim, Ki Hwan Lee*	Journal of Fluorescence-RAPID COMMUNICATION 2015, in press
14	Hit-to-lead optimization of phenylsulfonyl hydrazides for a potent suppressor of PGE ₂ production: Synthesis, biological activity, and molecular docking study	Minju Kim, Sunhoe Lee, Eun Beul Park, Kwang Jong Kim, Hwi Ho Lee, Ji-Sun Shin, Katrin Fischer, Andreas Koeberle, Oliver Werz*, Kyung-Tae Lee*, Jae Yeol Lee*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015, in press

한국화합물은행 방문 인사



방문일자	기관	방문자
2014-12-04	미래창조과학부	최양희 장관
2015-01-16	연세대학교	이주영 박사 외 학생 1인
2015-01-27	의약바이오컨버전스연구단	정승재 박사
2015-02-05	미래창조과학부	이석준 제1차관, 비서관, 수행사무관
2015-02-09	연세대학교	오영택 박사
2015-03-02	서울대학교	제연호 교수
	경북대학교	이제철 교수 외 학생 4인

방문일자

기관

방문자

2015-03-06	미래창조과학부 연구공동체정책관실	정병선 국장, 연구기관지원팀장, 수행사무관
2015-03-12	국회 미래창조과학방송통신위원회	정민주 입법조사관, 신종숙 입법조사관
2015-03-12	국가과학기술연구회	최재광 재정지원부 부장
2015-03-18	미래창조과학부 평가혁신	최원호 평가혁신국장, 황영휘 사무관
2015-03-23	국립암센터	정경채 박사
2015-04-01	Inception Sciences 고려대학교	Dr, Peppi Prasit 정낙철 교수, 김학중 교수



방문일자	기관	방문자
		Dr. Hakim Djaballah(Chief Executive Officer, CEO) 채영복 박사(前 IP-Korea 이사장) 김문환 박사(Executive Director, Discovery Chemistry) Mr. David Shum(Head, Assay Dev& Screening Group)
2015-04-15	IP-Korea	
2015-04-27	KIRD 신임자과정 연계 기관	출연(연) 신임자 40명 내외(연구 및 행정)
2015-06-03	동국대학교	김재은 교수
2015-06-08	한국원자력의학원	김명옥 연구원

방문일자

기관

방문자

2015-07-22	연세대학교 케미드림스쿨	남궁완 교수 외 1명 교원연수자들
2015-07-27	한국생명공학연구원	강성현 박사, 윤태성 박사
2015-08-18	독일 Lead Discovery Center	Dr. Bert Klebl(CSO), Mr. Thomas Hegendoerfer
2015-08-27	IP-Korea	Dr. Radu, Dr. 김문환
2015-09-03	동화약품	이진수 박사 외



한국화합물은행 방문 인사

방문일자	기관	방문자
2015-10-28	건국대학교	김영준 교수 외 학생 80명
2015-11-11	(주)제이앤씨사이언스	최종류 대표이사
	CJ헬스케어	정원혁 수석연구원
	녹십자 목암생명공학연구소	손익환 연구원
	동국대학교	이경 교수
	유한양행 중앙연구소	허윤 수석연구원
	종근당	유충렬 차장
	종근당 효종연구소	배성훈 수석연구원
	충남대학교	염을균 교수
	충남대학교 신약전문대학원	김은희 신약전문대학원장
	한국원자력의학원	김명옥 연구원
	한국한방산업진흥원	용연중 선임연구원
	한국해양과학기술원	이희승 책임연구원
	연세대학교	이진우 교수
2015-11-19		



한국화합물은행 홍보 및 전시

내용	일정	장소
대한화학회 의약화학분과회 동계 워크숍 원고게재	2015. 02. 05 - 2015. 02. 06	한국과학기술연구원(KIST) 강릉분원 천연물연구소
대한화학회 제115회 기기전시	2015. 04. 15 - 2015. 04. 17	일산 킨텍스
대한약학회 춘계학술대회 전시	2015. 04. 23 - 2015. 04. 24	충북 오송 CNV센터
대한화학회 제15회 유기화학분과 하계 워크숍 원고게재	2015. 08. 24 - 2015. 08. 25	거제도 대명리조트
2015년도 한국분자·세포생물학회 정기학술대회	2015. 09. 21 - 2015. 09. 23	서울 코엑스
대한화학회 화학세계 11월호 "우수선도연구기관" 게재	2015년 11월호	
한국생약학회 제46회 학술대회	2015. 12. 03	The K 호텔
12th 웨어워드코리아 우수상 수상(홈페이지 공공/의료부문)	2015. 12. 17	

한국화합물은행 설립 15주년 기념 심포지움 개최

신 약 및 바이오 연구의 씨앗으로 사용될 수 있는 화합물을 범국가적으로 확보·관리하여 국내 연구자들이 공동으로 활용하기 위하여 설립된 한국화합물은행이 설립 15주년을 맞아 11월 11일(수) 오후 1시 한국화학연구원 대강당에서 “한국화합물은행 15주년 기념 심포지움”을 개최하였다.

한국화합물은행은 지난 2000년 3월, 불모지였던 국내 신약 개발연구의 초석이 되고자 한국화학연구원 내에 설립된 이래 지난 15년 동안 우리나라의 바이오연구 및 신약 개발 연구에 필요한 다양한 화합물을 확보하여 연구자에게 제공함으로써 국내 신약개발연구를 꾸준히 지원해 오고 있다.

한국화합물은행은 신약개발 및 바이오 연구의 종자로 사용될 수 있는 독창성과 다양성, 약물성이 우수한 34만 종의 생리 활성 화합물을 보유하고 있으며, 매년 40만 개 이상의 화합물을 100여건 이상의 연구개발 사업에 제공하고 있으며, 누적 활용지원 화합물 수는 500만 개를 상회하고 있다.

그 결과로 지금까지 수십 건의 연구개발 과제가 도출되었고 이중 우수한 후보물질이 발굴되어 추가 연구를 거쳐 국내외 기업에 기술 이전된 사례도 다수 있다. (2014년 바이러스 치료제 후보물질 다국적기업 기술이전, 2013년 녹내장 치료제 후보물질 국내 기업 기술이전, 2011년 신개념 골다공증 치료제 후보물질 국내 기업 기술이전 등)

이 날 심포지움에서는 한국화합물은행의 지난 15년간의 운영 성과와 신약개발 및 바이오연구에 필요한 국내·외 인프라가 소개되었다. 또 화합물을 이용한 새로운 질병 치료 후보물질 연구를 비롯하여 한국화합물은행 제공 화합물을 활용하여 성공적인 신약후보물질을 개발한 사례 등도 발표되었다. 이와 함께 중국 국가화합물은행 책임자인 Ming-Wei Wang 교수의 중국 내 화합물 관리 및 활용에 대한 소개가 있었다.



한 국화학연구원 이규호 원장은 인사말을 통하여 “한국화합물은행이 국내 유일의 공공 화합물 은행으로써 우리나라 바이오연구 및 신약개발 연구의 선진화 및 활성화를 지원하는 역할을 지속적으로 해나갈 것”이라고 밝혔다.

한국화합물은행은 앞으로도 화합물 제공뿐만 아니라 한국화학연구원 내에 있는 분자 모델링, 약물성 검증 등의 인프라 기능과 연계하여 우리나라 바이오 및 신약개발연구의 선진화 및 활성화를 지속적으로 지원해 나갈 것이다.

한국화합물은행은 2021년까지 50만 종의 화합물을 확보해 국내 산·학·연 신약개발과 바이오연구를 지원하는 세계 일류 공공 화합물은행으로 도약할 계획이다.

심포지움 초청강연 내용

유제만 대표이사 (신풍제약)

- 새로운 기전의 뇌졸중 치료제 개발

김용주 대표이사 (레고캠 바이오사이언스)

- Towards Well-Defined ADC(Antibody-Drug-Conjugates) - Next generation approach

김성훈 교수 (서울대 약대, 바이오콘 사업단장)

- Exploration of Chemical Diversity for Novel Drug Discovery

윤석균 센터장 (대구첨복단지 신약개발지원센터)

- 신약개발 동향과 신약개발지원센터의 역할과 진행 사항

이연희 교수 (서울여대, 연구소재중앙센터장)

- 신약개발 및 바이오연구에 필요한 국내외 인프라

Prof. Ming-Wei Wang (중국화합물은행장, Director of Chinese National Compound Library & National Center for Drug Screening)

- The National Drug Discovery Resource Network - an open innovation platform

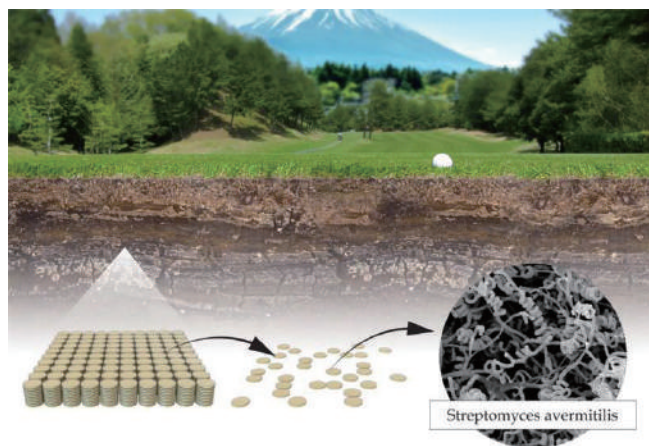
노벨상을 통해서 본 천연물 화합물을 이용한 질병 치료의 중요성



한양대학교 분자생명과학과 양철수 교수, 고현정 대학원생

스웨덴 카롤린스카 의대 노벨 위원회는 지난 10월 5일 올해의 노벨 생리의학상 수상자로 아일랜드의 윌리엄 켈멜, 일본의 사토시 오무라 그리고 중국의 투유유를 선정했다고 발표했다.

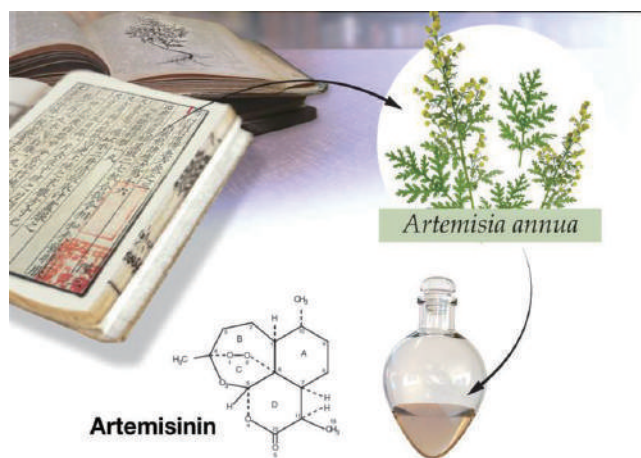
노벨위원회는 세명을 선정하며 “기생충과 관련된 질병의 치료법을 획기적으로 발전시켜, 매년 수억이 넘는 사람들에게 영향을 미치는 질병에 대한 새롭고 강력한 수단을 인류에게 제공했다”고 선정 이유를 설명했다.



출처 : The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015, Scientific Background Avermectin and Artemisinin – Revolutionary Therapies against Parasitic Diseases

제약회사 머크 연구소의 연구자였고 현재 미국 드류대학의 교수인 켈멜, 일본의 기타사토대학의 명예교수인 오무라 사토시 교수는 기생충과 관련된 연구로 노벨상을 공동 수상했다. 특히 사토시 교수의 경우 집 근처의 골짜지에서 채집한 토양 속에 기생하는 미생물인 ‘Streptomyces(토양에서 많이 발견되는 방선균 중 하나)’에서 항생제인 ‘아버멕틴(Avermectin)’을 분리하였다. 이렇게 분리한 ‘아버멕틴

(Avermectin)’을 통해 제약회사인 머크와 공동연구를 하여 의약품을 개발하였고 아프리카와 중남미에서 유행하는 ‘회선사상충(Onchocerca volvulus)’을 박멸할 수 있는 가능성을 열었다.



출처 : The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015, Scientific Background Avermectin and Artemisinin – Revolutionary Therapies against Parasitic Diseases]

또 한 명의 노벨상 수상자인 투유유 교수는 ‘개똥쑥(青蒿, Artemisia annua Linne)’으로부터 저온 추출방법을 이용해 ‘아르테미시닌(artemisinin)’이라는 천연물을 추출하여 말라리아 퇴치에 앞장 서며 그 공헌을 인정받았다. 투유유 교수는 1950년대 중국 농촌에서 개똥쑥을 차로 우려 마시며 말라리아와 싸우는 데에 사용했기 때문에 개똥쑥이 말라리아 치료에 효과가 있는 것을 알았고 개똥쑥의 ‘아르테미시닌(artemisinin)’을 추출해 말라리아를 치료하는 것에 성공했다고 한다.

이번 노벨 생리의학상 수상자들의 공통점은 모두 토양과 식물

등 자연에서 추출할 수 있는 천연물질을 통해 사람에게 해로운 질병에 대한 치료제를 발견했다는 공통점이 있다. 이로써 천연물 신약개발은 더욱더 주목받게 되었고, 천연물을 이용하는 연구의 가치도 높게 평가받게 되었다.

현재 세계적으로 개발단계에 있는 천연물 신약

전임상 개발단계

화합물 기원	개발사	질병
서호주 윗나무	AMRAD	에이즈
호주 연산호	브리스톨-마이어	유방암, 난소암
남조류	일라이-릴리	항암
유카르도니아 개구리	애보트	진통제
해면동물	마린하버	항암
연체동물	NCI/Eisa	항종양, 난소암
캐리비안 채찍산호	피테라	항염증

임상 개발단계

화합물 기원	개발사	질병
바다이끼류	칼바이오 마린테크	전이성 악성 흑색종
원뿔균소	NCI	항암
항균단백질	인트라바이텍스	구강 점막염
소팔메토 베리	파마프린트	전립선 과형성증

출처 : 한국생명공학연구원, 2015

전 세계적으로 천연물에 대한 관심은 이미 신약 개발에서도 드러나고 있다. 현재 호주의 생명공학 회사인 AMRAD는 서호주 윗나무에서 추출한 천연물을 이용해 에이즈 치료에 적용 중이며 미국의 제약회사인 브리스톨-마이어는 유방암, 난소암에 적용하기 위해 호주 연산호에서 추출한 천연물을 사용하고 있다. 또한 미국의 제약회사인 일라이-릴리 또한 항암 효과를 얻기 위해 남조류에서 추출한 천연물을 연구 중이다. 앞서 말한 천연물들은 모두 전임상 개발 단계를 거치는 중이다. 또한 임상시험을 거치는 중인 천연물들도 있는데 칼 바이오 마린테크에서 전이성 악성 흑색종을 치료하기 위해 바다 이끼류에서 추출한 천연 화합물, 미국의 국립 암 연구소인 NCI에서 항암에 효과를 보기 위해 추출한 원뿔 균소로부터 얻어진 천연 화합물 등이 그 예이다.

사실 우리나라는 앞서 말한 미국, 호주 등의 나라보다 천연물로 이루어진 신약 개발에 유리한 입장을 가진 편이다. 미국, 호주 등 보다 전통 의학 기반이 보다 탄탄하고 전통 의학을 통해

질병에 대한 약제들의 효능과 안정성을 인정받았기 때문에, 보다 유리한 입지를 가졌다고 생각할 수 있다.

천연물 신약 개발에 대한 국내 제약업체의 관심은 여전히 높은 것으로 나타났다. 한국신약개발연구조합이 최근 발간한 '한국제약산업연구개발 백서 2015'에 따르면 41곳 주요 연구개발 중심 제약사가 개발하고 있는 신약 분야는 화합물 신약이 65.9%로 가장 높았고, 천연물 신약 53.7%, 바이오 신약 46.3% 순으로 뒤를 이었으며, 향후에도 천연물 신약에 대한 영역을 확대(56.1%) 할 것으로 집계됐다. 또 35개사가 보유 중인 신약 파이프라인 255건 중 유효물질 유래를 분석한 결과, 천연물 유래 신약 파이프라인은 55품목으로 21.6%의 비중을 차지했다.

실제로 녹십자, 대원제약, 동아 ST 등 국내 제약사들은 위염, 알츠하이머, 비만, 치주염, 기관지염 등 다양한 적응증을 대상으로 천연물 신약을 개발 중인 것으로 나타났다.

특히 동아 ST의 당뇨 성신 경 병증 치료제 DA9801은 국내 최초로 미국 FDA의 임상 허가를 받아 올해 상반기 임상 2상을 마쳤고 모티리톤의 미국 임상 2상도 2016년 완료를 앞두고 있다. 영진약품도 COPD 치료제 YPL-001의 미국 임상 2상 a를 진행하는 등 해외 기준에 맞춰 연구를 추진하는 것으로 확인됐다.

이미 출시된 천연물 신약도 추가적인 연구가 진행됐다. 녹십자가 2011년 출시한 신바로는 삼성서울병원 등 19개 기관에서 3상을 확장하는 개념의 4상을 진행해 안전성과 유효성에 대한 근거자료를 확대하는 성과를 거뒀다.

국내 제약회사 천연물 신약 개발 현황

개발사	테마명	질병	임상단계
녹십자	X	위염	2상
대원제약	DW-1401	위염	3상
	DW-3010	위염	2상
	DW-3102	고지혈증	2상
동아ST	DA-9801	당뇨병성 신경병증	2상
동화약품	DW1029M	신장염	2상
	DW2006	알레르기 비염	2상
신풍제약	혈행개선제	혈행개선	2상
한국약품	AK903	치주염	2상
	NRF803	신장염	2상
영진약품공업	YPL-001	COPD	2상

일동제약	치매치료제H	치매	2상
	항바이러스제G	항바이러스	1상
한림제약	HL301	기관지염	2상
한미약품	ALS-L1023	북부비만	3상
휴온스	ASH	지방간	3상
	SEP	패혈증	1상
CJ헬스케어	CJ-20001	위궤양	2상
SK케미칼	HMP301	천식	3상

출처 : 한국신약개발연구조합 제약산업연구개발백서, 2015

현재 천연물을 이용한 신약개발에 적극적으로 나서고 있는 나라 중 하나가 바로 중국과 인도이다. 인도는 고대 전통 의학인 ‘아유르베다(Ayurveda)’를 바탕으로 ‘HDD(horizantal directional drilling)’ 프로젝트를 통해 여러 질병 관련 치료 제의 개발을 시도하고 있다. 중국 또한 상한론(傷寒論), 본초강목(本草綱目) 등 수백 년에 걸쳐 인정받은 전통 의서를 통해 활발한 천연물 신약을 개발하고 있다. 이렇게 인도와 중국은 천연물에 대한 보다 풍부한 지식과 오랜 경험을 통한 천연물 신약 개발에 앞장서고 있다.

이를 반증이라도 하듯, 올해 노벨 생리학상을 수상한 중국의 투유유 박사도 수백 년간 인정받아온 중국의 의서를 통해 말라리아 치료에 ‘개똥쑥’이 효과가 있다는 사실을 바탕으로 연구하여 천연물 치료제의 개발에 성공해 결국 노벨상 수상이라는 영예를 얻었다.

천연물을 이용하여 만들어진 신약의 경우, 안전성 면에서 우수하고 오랜 경험과 기록을 바탕으로 효과가 입증 되었으며, 타 신약에 비해 개발까지 이르는 시간이 짧다. 또한 상대적으로 성공률도 높아 이러한 면들을 미루어 볼 때, 천연물은 신약 개발에 있어서 우수한 재료임에 틀림이 없다. 그렇지만 어쨌든 아직까지 국내에서 천연물을 이용한 신약이 많이 발표되지 못한 것일까?

사실 투유유 박사는 ‘개똥쑥’에서 한 번에 ‘아르테미시닌(artemisinin)’을 추출하지 못 했다. 말라리아에 효과가 있을 것이라는 막연한 지식을 바탕으로 190번에 달하는 추출 실패를 겪고 마침내 191번째 실험에서 ‘아르테미시닌(artemisinin)’을 추출하는데 성공하였다. 이렇듯 동물 · 식물 등 자연에서 얻어진 천연물의 경우 이미 오랜 경험과 기록을 바탕으로 그 안정성과 효과가 입증이 되었다는 장점이 있지만, 추출하기까지 시간이 오래 걸린다는 단점 또한 가지고 있다.

이러한 단점을 보완하고 천연물 신약개발에 대해 걸리는 시간을 줄여줄 수 있는 것이 바로 한국화학연구원의 한국 화합물은행에서 제공하는 천연물이다. 한국화합물은행이 가진 천연물 Library는 총 1,280개의 화합물로 구성되어 있으며, 단일 성분의 천연물뿐만 아니라 천연물 유사 골격 구조의 화합물도 보유하고 있어 천연물 신약 연구에 큰 도움이 될 수 있다. 또한 신청서를 접수하고 천연물을 수령하는데 까지 소요되는 시간이 짧아, 천연물 추출에 사용하는 시간을 줄일 수 있다. 또한 한국화합물은행에서는 화합물 신청 절차와 반출 과정을 간소화하려는 계획을 추진하고 있어, 연구자들의 입장에서는 굉장히 희소식인 셈이다.



- 한의학 등을 통해 천연물에 대한 정보를 구축하고 있음
- 한국화합물은행을 통하여 천연물 혹은 천연물 유사구조 화합물을 공급받을 수 있음
- 천연물 신약 연구개발촉진법으로 산업화 지원이 활발함



- 생물 자원 확보에 대한 정책이 미흡함
- 세계 천연물 신약에 대한 허가 경험이 부족함



- 이번 노벨 생리학상 수상을 통해 천연물 신약에 대한 관심이 높아짐
- 합성신약보다 안전성이 입증됨



- 중국, 미국 등 다수의 연구자들과 경쟁을 해야함
- 국가간의 생물자원에 대한 경쟁이 심화됨

참고 : BT기술동향보고서(생명공학정책연구센터 2012-3)

이번 노벨 생리학상 수상을 통해 천연물 신약 시장은 더욱 더 확대되고, 앞으로도 지속적으로 확장될 것이라고 예상된다. 그렇기 때문에 천연물 신약을 연구하는 연구자들은 더욱더 많은 경쟁을 하게 될 수도 있다. 같은 연구를 한다고 봤을 때, 천연물을 직접 추출하는 것보다 이미 추출되어진 천연물 혹은 천연물 유사 구조 화합물을 제공받아 실험을 한다면 연구에 걸리는 시간이 조금 더 줄어들 것이며, 연구에 대한 경쟁력을 구축할 것이라고 생각된다. 또한 이렇게 이루어진 연구는 우리나라뿐만 아니라 세계 시장을 겨냥할 수 있으며 한국 바이오산업에 대한 평가 또한 높아지게 될 것이라고 생각된다.

Reference : The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015, Scientific Background Avermectin and Artemisinin - Revolutionary Therapies against Parasitic Diseases

Compound & Sample Management

학회 탐방



한국화학연구원 이주연 박사



개최장소 : 영국, 런던 (2015.05.18 ~ 2015.05.20)

참가국 : 영국, 스위스, 독일, 프랑스, 미국, 일본, 한국 등 주로 세계적 제약사 및 small molecule 기반 신약개발 연구소 중심으로 약 150명 이내의 연구자

학회소개

· 본 학회는 전 세계 화합물 라이브러리 또는 바이오 분야와 관련된 화합물의 관리와 관련한 큰 학회이다. 제약사 등 BT 회사의 화합물 관리 담당자들이 모여 각사의 화합물 품질관리 및 보관, 화합물 관리 통합 시스템 구축, 선도물질 최적화와 관련된 화합물 라이브러리 구축 등의 실무적인 현황과 당해 년도의 국가적으로 활발히 진행 중인 화합물 라이브러리 구축 사업 (European Lead Factory)을 통해 공동연구 분위기를 독려하고 이와 관련된 장·단점에 대해 의견을 제시하였다.

· 수십만 종 이상의 화합물 또는 샘플을 오토메이션화하여 관리·활용하기 위해 데이터베이스 설계 및 자동화·정보화 시스템 도입 등이 필수적이고 자체 설계 운용 이외에도 외부와의 공동 연구를 통한 확장에 있어서 필요한 조건들을 공유하였다.

· 올해 학회에서 다룬 또 다른 주제는 10동안 화합물 품질 관리·유지 방법에 대해 참가자(세계적 제약기업 및 바이오텍 연구소, 학교, 연구기관, 정부 출연 연구소 등)의 경험을 나누고 앞으로 개선해 가야 할 방향을 제시하였다.



발표 및 토론 내용

Merck

· 2003년에 large scale의 자동화 시스템을 갖추고 2004년도에는 RTS 사의 장비를 도입함. 2009년에 Rahway(NJ), Summit(NJ), Newhouse(UK) 3개소에 compound management 설비를 두었다가 2010년 와 2014년도에 Newhouse와 Summit site를 폐쇄함.

· 최근 Merck에서는 core competency를 내부 compound management에서 만들고 이를 경쟁적으로 제공함. Rahway site의 경우 compound storage 및 distributor이며, North Wales에서 plate 기반의 스크리닝을 수행하고 있음. 384-format으로 만들고 2년 사용을 주기로 하며, 이에 반해 1536-format은 매년마다 교체하는 형식을 취함. Beckman 사의 Biomek FX 장비를 사용하여 3456-format을 source plate로 사용함. Biomek FX 장비는 유기화합물 이외에 바이오 샘플에도 활용 가능하며 이밖에 HRB(High Resolution Biosolution) 장비를 이용하여 바로 스크리닝 할 수 있는 plate를 만들고 실시간 품질관리가 가능하도록 함.

· 현재 스크리닝의 문제는 HTS 시에 얼마나 많은 샘플을 실험할 수 있느냐로 한 well에 한 개 이상의 화합물을 섞어서 스크리닝 하는 칩테일 프로토콜을 사용함. 이때, 여러 화합물을 섞는 과정에서 well 당 volume이 증가하므로 이에 대해서는 농도를 조정하는 것이 중요함.

· 어떤 화합물을 사용할 것이냐는 화학정보학 팀이 주도하고 있으며, 사용자가 요구하는 custom library의 경우 주로 화학정보학 및 모델링 방법을 활용하여 화합물 세트를 구성함.

· 본인들의 성공 요인은 크게 두 가지로 flexibility와 partnership에서 기인된다고 함. Flexibility의 경우 기기, 장비와 같은 하드웨어 및 프로젝트, 인적 자원 활용과 같은 소프트웨어로 나뉘 볼 수 있음. Partnership은 Internal 및 external chemistry 프로그램, compound suppliers, compound exchanger로 나뉘 볼 수 있음. 내부에서 프로젝트 베이스에 기인한 합성, 외부 CRO를 이용한 합성, 이외 전문적 화합물 판매회사 이용 및 연구소 간 화합물 교환 등의 방법도 있음. 심지어 PerkinElmer와 같은 장비 회사와의 파트너십을 이용하여 장비를 제공받는 경우도 있음. 모든 plate 및 샘플을 등록하고 추적할 수 있는 LIMS 시스템을 활용하고 있으며, 이는 외부 파트너도 사용하도록 하여 규격화함.

· Merck의 future vision은 품질관리, 비용, 샘플 프로세싱의

다양화, 네트워크를 통한 협력대 증대 임. 외부로부터 자본이나 자금을 들여와서 이용하는 leveraging의 경험을 비춰볼 때, peptide, antibody drug conjugate, biological sample 등 새로운 타입의 샘플 매니지먼트 경험도 필요함을 제안.

AstraZeneca

- 화합물 확보에 있어서 internal design 이외에 CRO를 통한 external synthesis를 활용하고 있음. 타 회사와의 화합물 교환도 이뤄지고 있는데, 주로 대등한 수만큼을 교환함. 이에 IMI European Lead Factory 프로그램에 참여하여 컨소시엄을 구성하고 있음. 본인들의 타겟에 맞는 화합물들을 기탁 받는 방식도 시행하고 있으며 화합물을 받는 기준 중에 독성 예측을 한 가지 기준으로 활용하고 있음.

- 2000년도 35만 종, 2005년 70만 종, 2015년 190만 종으로 lead 및 drug-like property를 만족하며 95% 이상의 화합물이 85% 이상의 purity를 가짐. AstraZeneca와 Bayer의 collaboration을 이룰 때 두 회사의 화합물 중 3.5%만이 중복이며, 중복 중 95%는 구매한 화합물임이 확인됨. 두 회사는 협력을 통해 400만 종의 화합물을 보유하게 되었음.

- 6개의 타겟 스크리닝이 진행되고 있으며, 이중 50% 정도가 타 회사 화합물을 중심으로 연구되고 있음. Collaborator는 화합물에 대한 IP를 가지고 있으며 비용이 없이 스크리닝으로 공동 연구를 하지만, 두 파트너 사이에 반드시 연구를 함께 해야 한다는 의무조항은 없음.

Pfizer

- 미국 Ann Arbor와 La Jolla 두 곳, 영국 Sandwich에 REMP사 장비를 도입하여 화합물 관리 사이트를 만들었으나 현재는 solid sample 관리 업무를 외부 업체인 Sigma 사에 용역을 맡기는 등, data 관리, liquid handling, sample 품질검사, 글로벌 사이트로 화합물 배송 등의 과정을 아웃소싱으로 진행하고 있음.

- Assay ready plate는 14개의 화합물을 한 well에 넣은 각테일 plate 방법을 사용함. Primary 스크리닝은 3456-format plate로 수행하며, hit confirmation은 1536-format으로 진행함. Assay ready plate는 Bravo(300 uL), Mosquito(100nL), Echo(10nL) 등의 liquid handler 장비 등을 사용하여 제작함. DMSO 용액은 상온에서 보관하며, 수분 흡수는 일상적인 실험실 환경에서 허용하는 방식임. QC에서 3번 이상 실패하는 화합물은 long-term storage에서 제거함.

- 원래 440만 종의 화합물이 있었으나, ugly, duplicate 화합물을

제거하여 Tier 1-3의 new deck 화합물 라이브러리를 구성함. Tier-1은 가장 diverse 하고 품질이 우수한 화합물 7만 종을 선별하여 구성함. Master plate는 10mM로 만들고 assay ready plate는 4uM 농도로 제공함. 나머지 Tier 2,3 화합물 250만 종은 REMP storage에서 관리함. 5만 종의 diversity 라이브러리 등 42종류의 focused 라이브러리를 갖추고 있음.

- Pfizer 사의 라이브러리는 대부분의 화합물이 solid가 없고 liquid 상태로만 존재하는 것이 큰 문제임. 대부분의 HTS는 외부와의 CRO 등을 통해 수행됨. Externalized HTS 방법으로 internal 중심의 Merck와 차이가 있음.

- 화합물 수집 등의 관리를 하기 위해 필요한 역량은 프로젝트 매니지먼트, 인포메틱스, 화학 또는 생물 백그라운드, 엔지니어링 및 오토메이션. 고려해야 할 핵심요소는 전략의 다양화, hybrid capabilities, IP 관심, 비용, 유연성 등이 있음.

BioAscent

- IMI 사업은 세계 최대의 공공-민간 공동연구 사업으로 2008-2013년 IMI1(20억 유로), 2014-2024년 IMI2 사업 JECL(33억 유로)으로 이어짐. 연구비 절반은 EU H2020에서, 나머지 절반은 유럽 제약사 협회(EFPIA)에서 현물(연구자, 연구시설 등)로 제공됨. 유럽 신약 개발사업(European Lead Factory), 항생제 내성 연구(antimicrobial resistance) 등 현재까지 63개 과제를 지원함. 단일 타겟에 대한 질환 치료제 연구에서 점차 새로운 질병에 대한 바이오마커 개발 등으로 연구 방향이 바뀜.

- ELF는 크게 JECL(Joint European Compound Library)과 ESC(European Screening Center) 등 2개 과제로 구성됨, BioAscent 사는 IMI(Innovative Medicine Initiative, 혁신신약 개발) / ELF(European Lead Factory, 유럽 신약개발) 사업에서 JECL (Joint European Compound Library, 유럽 화합물 라이브러리) 과제를 수행함. IMI 사업은 총 20억 불의 사업비가 지원되며, 이는 H2020과 EFPIA(European Federation of Pharmaceutical Industry Association, 유럽 제약사 협회) 참여 7개 제약사에서 절반씩 지원됨. EFPIA는 인원, 장비, 화합물 등 현물 형태로 지원함.

- JECL은 EFPIA 제약사 화합물 30만 종(EFPIA collection)과 public sector에서 골격을 제안하여 5개의 SME에서 합성한 20만 종의 public collection 화합물로 구성됨. EFPIA collection 화합물은 각 제약사에서 화합물과 구조 정보(fingerprint)를 Bio Ascent 사에 제공하고, BioAscent는 fingerprint를 이용하여 약물성 및 독성 예측, 화합물 선별 등을 통하여 라이브러리를 구성하여 제공함.

· Public 라이브러리는 crowd sourcing 방법으로 대학 등에서 골격을 제안받아 SME에서 합성하여 구축함. Scaffold 선정 기준은 골격의 신규성, 약물성, 개발 가능성(potential of innovation), 새로운 합성 방법, 약물 타겟 다양성 등이 고려됨. Public sector에서 타겟을 제안받아 타겟 위원회의 심사를 거쳐 Pivot Park Screening Center 등 8개 센터에서 스크리닝함. Hit 화합물이 도출되면 최대 50개까지 화합물의 구조를 볼 수 있으며, 화합물의 IP는 타겟 제안자에게 귀속됨. 타겟 제안자는 3년간 독점 개발권을 부여받아서 특허 등록, 후속 개발, 논문 발표 등의 과정을 결정할 수 있음. 화합물 기탁자는 최초 거부권(first denial) 권리를 가짐.

· 화합물은 10mM, 200uL를 기탁 받아 384, 1536-format으로 변환하여 저장하고 스크리닝 센터에 제공됨. 현재까지 43개의 타겟을 제안받아 32개가 스크리닝이 진행되었으며 7개의 hit 화합물이 선정됨.

· 이해관계 충돌을 막기 위하여 제안된 타겟은 비밀 심사위원회에서 ELF 참여 제약사가 수행 중인 타겟과 비교하여 중복이 없는 경우만 통과함. 사업 가능성을 높이기 위하여 단백질 타겟이 명확한 경우에만 스크리닝을 수행함. Cell-based나 phenotype 스크리닝은 수행하지 않으며, 선착순으로 hit로 선정된 화합물은 collection에서 제외함.

· 이 사업의 의의는 1) 화합물 구조를 노출하지 않으면서 관련 정보를 공유할 수 있는 길을 마련함. 2) 계산화학적 방법으로 화합물을 선별하여 개발 확률을 높임. 3) 좋은 품질의 제약사 화합물과 대학교의 좋은 타겟을 공유하여 신약개발 성공 가능성 향상에 있음.



〈사진. Dr. Sylviane Boucharens (COO/CSO) (오른쪽 여성)〉

Johnson & Johnson

· 보유한 dry compound는 약 1.9만 종이며, DMSO solution stock은 42만 종임. Solid와 solution storage를 분리 운영하고 있으며 실험을 위한 배송을 중요하게 다룸. 2010년 큰 변화로 global HTS library를 위해 100만 종의 화합물을 수집하고 활용함. 이들 라이브러리는 스크리닝 활용도를 높이기 위해 목적별로 sub-libraries로 구분하였는데 high-diversity, focused library, fragment library, phase I passed compound 등으로 purity 80% 이상에서 기준을 90% 이상으로 높임.

· QC DB를 만들어 사용하고 있으며 Hamilton plate storage system을 이용하고 있음. Peptide의 경우 -20℃의 별도의 저장소에 보관하는 등 화합물 성질에 따라 각기 조건을 달리하여 관리하고 있음.

· Solid compound의 weighing 문제는 프로젝트 based로 연구하는 팀에 협력을 구하여 어려움을 분담하고 있음. 즉, insourcing(내부 자원을 활용) 방법으로 이용하고 있으며 Pfizer의 경우도 MedChem에 요청하여 화합물 등록 및 weighing의 노고를 줄이고 있음.

· Insourcing의 활용에 있어서 무엇보다 팀워크 및 rotational role을 적극 장려하여 타 영역의 분야를 익히는 기회를 주어 화합물 관리 분야에 도움이 될 수 있는 문화를 장려함. 이전에는 weighing과 같은 물리적 요소를 해결하는 것을 토론하였으나 현재는 다른 분야로의 확장을 어떻게 할 것인지에 대한 의견들을 나눔.

· 각 회사마다 화합물 관리팀이 따로 있어 실물 관리를 전담하는 인력이 있으나, 정보학 및 중요 정보를 뽑아낼 수 있는 모델링이 항상 동반되어야 시너지 효과를 이뤄낼 수 있음.

Bayer

· Bayer 농약 연구소에서는 250만 종의 화합물 라이브러리를 보유하고 있으며, 대부분의 샘플은 dry powder 형태로 보관함. 화합물은 곤충 대상의 생체실험(in vivo)이나 전통적인 생화학 실험(in vitro)에 사용됨.

· 연간 화합물당 50mg 이상씩, 10만 종 이상의 화합물이 합성되어 연간 30만 종 이상이 실험에 사용됨. 20mg 이하의 화합물은 전량을 Methanol/Dichloroethane 용매에 녹여 사용하고, 남은 양은 다시 건조하여 보관함. 여러 번 반복하여도 화합물의 quality는 영향이 없음을 확인함. 라이브러리 관리에서 저장장비 용량 제한 등 여러 가지 문제점이 있으며, 노후장비 교체 전략 등에 관하여 발표함.

Roche

· MRC와 제약사 간 협약으로 영국 연구자는 제약사 라이브러리를 이용한 virtual library 사용이 가능해짐. 2백만 종의 화합물을 가지고 있으며, 6만 개의 plate가 REMP 장비에 있음. Increasing capacity, reduced operation, increase access rate, improved workflow를 지향하고 있음.

· 오픈 이노베이션의 잇점, 향후 기대, 미래기술예측 등을 논의함.

· 새로운 화합물 plate를 개발하여 특허를 제출함. plate의 경우 사방이 Plastic으로 되어 있어 약 30%의 공간을 낭비하고 있으며, 화합물이 담겨져 있는 경우 약 25%가 공기로 채워져 있어 스토리지에 공간 낭비가 있음. 사방의 테두리 축소, rack 부피 확충, 크기 감소로 약 50% 공간을 절약할 수 있도록 새로운 plate를 개발함.

BioAscent 본사 방문

· 면담자: Dr. Sylviane Boucharens(COO/CSO), Dr. Simon MacKenzie(CEO), Dr. Andrew Pannifer(Head, Medicinal Technologies).

· JECL은 30만 개의 제약사 화합물과 20만 개의 public 화합물로 구성됨. 30만 개 제약사 화합물은 ELF에 참여하는 7개 제약사의 화합물을 선별하여 구성됨. 7개 제약사는 상호 협의하에 자사에서 합성된 화합물의 fingerprint, 주요 물성 descriptor 등을 BioAscent 사에 제공함. BioAscent 사는 fingerprint, 물성 descriptor를 이용하여 중복체크, similarity 검색, 물성 계산 등을 통하여 약물성이 우수하고 서로 중복되지 않는 화합물을 선별함. 상세 내용은 2015년 2월 DDT 논문에 발표됨.

· 화합물 구조를 공개하지 않으면서 화합물 관련 정보를 공유하는 방법에 대해서는 20여 년 전부터 미국 등지에서 많은 논의와 연구가 진행되었음. 이론상 fingerprint, descriptor가 충분히 길고 컴퓨터 용량이 충분하다면 fingerprint로부터 구조를 유추할 수는 있으나, 현실적으로 아주 오랜 계산 시간이 필요하고, 많은 계산 리소스를 요구함. JECL 구축에서 EFPIA 제약사가 fingerprint 제공에 동의한 것으로 보아 제약사들도 fingerprint로부터 구조를 역추적하여 알아내기는 현실적으로 불가능하다는 것이 산업계에서 인정된 것으로 보임.

· JECL 라이브러리는 EU의 연구소, 학교 연구자들에게 무상 제공됨. 대학 연구자들이 타겟을 제안하여 채택이 되면 ELF에 참여하는 Pivot Park 스크리닝 센터에서 실험을 하고, hit가 발견되면 화합물 기탁제(제약사)로부터 최대 50개의 화합물 구조

를 볼 수 있음. Hit의 권리는 타겟을 제안한 기관에 최대 3년간 귀속되며, 논문 발표, 특허등록, 후속 연구 등의 과정을 거치게 됨. 화합물 제공자는 최초 교섭권을 가짐.

· REMP 사의 Medium Size Store와 Large Size Store 등 2대의 시스템이 있음. -20℃에서 master tube를 저온 보관함. REMP 장비는 덩치가 크고 비싸서 더 이상 생산되지 않음. 대형 제약사의 스크리닝 투자가 점차 줄어들어 따라 규모가 크고 고가 큰 장비의 수요가 적어짐. Small biotech의 경우는 Nexus 사 스타일의 모듈화, 소형화가 가능한 장비를 선호함.

· BioAscent 사에서는 REMP 사의 punch-cherrypick이 가능한 384 tube 시스템을 master tube로 이용하고 있음. 화합물이 powder로 제공되면 2대의 balance를 이용하여 정량함. 화합물 정량과 분주는 60대 이상의 테크니션이 수행하는 것이 인상적이었음. Matrix tube에 직접 정량한 화합물을 투여하고 DMSO를 분주함으로써 분주 단계를 줄이고 자동 기록시스템을 활용하여 정량 에러를 줄임.

· 96-well Matrix tube에 DMSO solution stock이 만들어지면 이를 작은 용량의 REMP 384 tube에 나누어 보관함. Matrix tube는 보관용으로 들어가고 diversity, focused 라이브러리 등 cherry picking은 이 REMP tube를 이용하여 이루어짐. Assay ready plate는 acoustic 장비를 이용하여 nL 단위의 용량으로 분주됨. 384-tube의 dead volume은 1uL 이하임.

· Assay ready plate는 대부분 384, 1536 format이며, 3456 format 사용함. Plate stamping은 외부로부터 격리, 수분이 제거된 공간에서 이루어지며 완전 자동화되어 있음.

· BioAscent 사이트는 원래 Schering-Plough 사가 설립하였으나 나중에 Merck 사, 스코틀랜드 BioCity로 팔림. CEO, 연구자 3-4명, 화합물 관리 2-3명, 설비관리 1-2명 등 10여 명의 인원이 근무함. BioAscent는 BioCity와는 독립된 회사이지만 BioCity 사가 대부분의 지분을 가지고 있음. SP 사에서 구축한 화합물을 관리하고 있으며 이를 이용하여 외부 다른 회사 등과의 공동연구를 모색 중임. SP 라이브러리는 SD 파일로 구조를 제공하여 화합물을 선별할 수 있음. 이외 일본 타바코사의 라이브러리, 기타 다른 회사에서 백업 및 관리목적으로 용역을 맡긴 라이브러리 등을 관리 중임.

· IT, Informatics 시스템은 Biovia 사에 의뢰하여 구축함. SW를 이용한 독성예측에 관해서는 "Better than nothing, but not impressive"이라고 얘기함. JECL 관련 이외에 가상 탐색, 모델링 등의 업무를 겸하고 있음. 매년 5-6개 정도의 타겟을 연구하며 2-3개의 타겟을 동시 연구 중임. Schrodinger SW를

주로 사용함.

· Fingerprint 기반의 화합물 정보 공유 방식이 산업계 표준으로 자리 잡기 시작함에 따라 제약사의 독점 비밀인 화합물의 활성화, 독성 데이터가 공유될 가능성이 보임. 특히 독성 예측연구의 성공 여부는 산업계 데이터의 공개 여부에 달려있음.

· 전자동화된 화합물 관리로 화합물 용액은 384 format, 대부분의 ELF 스크리닝은 biochemical 방식이므로 1536 이상의 Plate에서 수행됨. 국내 스크리닝 연구도 자동화, 소형화할 필요가 절실함.

AstraZeneca 연구소 방문

· 면담자: Sample Management 책임자

· AstraZeneca 맨체스터 연구소의 전체 화합물 개수는 약 180만 종임. 대부분의 화합물은 solid sample로 보관 중이며 화합물 저장관리는 14°C, 30% 습도에서 이루어짐. Chemist가 지정한 특이한 보관 온도가 필요한 화합물의 경우 온도가 다른 냉장고에 보관함. (-5°C, -20°C) 화합물 바이알 캡에 화합물의 독성을 색깔로 표시함. 독성은 chemist가 지정하며 영국 법령에 따라 4단계 정도의 수준이 있음. 바이알의 크기가 불규칙한 경우는 manual 보관함에 순서대로 배치함.

· 화합물 weighing은 원래는 16명이었으나 현재 2-4명이 수행함. 화합물 정량은 사람이 manual weighing으로 하지만, 바코드 인식, 칭량 자동 기록, 바코드 인쇄 부착 등의 과정은 모두 자동화되어 효율을 높임. 4-5명이 다른 일을 겸하며, 매주 1천 개의 화합물을 정량함. 매년 4만 - 10만 개 정도의 master 튜브를 갱신함.

· Sticky 한 화합물은 전량을 DMSO에 녹이고 일정량을 덜어서 master tube를 만들고, 남은 양은 GeneVec 장비에서 건조시켜 다시 powder 형태로 보관함. 여러 번 반복해도 화합물 변화가 거의 없음을 확인함. 정량 이후의 DMSO 주입, shaking, 바코드 부착, master tube로 옮기기, 저장소 보관 등의 과정은 모두 자동화되어 있음. Master tube는 1.4mL matrix tube를 사용하며, 상온 21°C, 습도 10%에서 보관함. 온도보다는 습도 조절을 중요시함. 대부분의 화합물 DMSO 용액은 실온에서 5-6년간 보관해도 크게 문제가 없음.

· 대부분의 화합물에 대하여 power 형태로 solid backup이 존재하며, 3-4회 이상 반출된 master tube는 power 시료를 다시 정량하여 tube를 갱신함. 저장소에서 반출되는 master tube는 모두 LC-MS로 integrity를 체크함. 문제가 있는 tube의 화합물은 다시 정량하여 tube를 갱신함.

· Master plate의 cherry picking 이후, assay ready plate 만들기는 완전 자동화로 20분 이내에 종료하여 master tube의 외부 노출을 최소화함. 300만 개 화합물의 저장에 가능한 RTS 시스템에 200만 개의 master tube를 보관 중임.

· ARP는 LabCyte 사의 Echo550 장비 4대를 이용하여 acoustic 방식으로 2.5 - 5nL 씩 ARP에 분주하여 제작함. 스크리닝은 주로 1536-format 이상의 고밀도 plate에서 진행함.

· 2년 안에 맨체스터 사이트를 폐쇄하고, Cambridge 본부 근처로 이동할 예정임. 이동 사유는 다른 바이오텍과의 협업을 원활히 하기 위함이나, 경비 절감 및 조직 축소 등의 다른 이유도 있을 것으로 예상됨. DMSO solution stock은 Cambridge로 이동하여 직접 관리하고 powder 샘플은 외부업체에 용역을 맡기는 아웃소싱 방식 도입 예정임. AZ 사이트는 BioHub 사에 인수될 예정이며, BioHub는 맨체스터 주정부에서 연구비를 지원함.

한국화합물은행의 기탁화합물 관리 절차

한국화합물은행은 잠재적 무한 가치를 지닌 화합물들을 범국가적으로 수집·관리하며 산·학·연 공동 활용을 통하여 글로벌 신약개발 및 BT 연구를 지원하는 국가 핵심 인프라 기관입니다. 또한 ‘화합물 연구성과물 관리·유통 전담 기관’으로 지정되어 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 모든 화합물은 화합물은행에 기탁하도록 되어 있으며, 2015년 현재 34만여 종의 화합물을 보유하고 있습니다. 이에 따라 한국화합물은행은 기탁된 화합물 및 관련 정보들을 체계적인 관리 시스템 구축을 통하여 관리하고 있습니다.

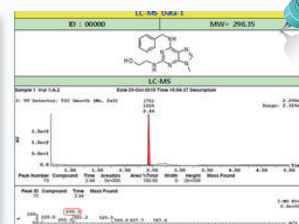


1. 기탁

- ▶ 화합물 기탁 신청서 접수
- ▶ 화합물 수량 및 구조정보 수집 : 기탁자, 화합물 구조, 화합물명, 화합물 양, 순도 등
- ▶ 기탁 화합물 적합성 검토
 - 기탁 대상 화합물 조건 : 유기합성 또는 조합화학 방법으로 합성된 분자량 1,000이하 화합물 및 단일 성분 천연물
 - 화합물 양 : 10mg 내외(권장)
 - 화합물 순도 : 85% 이상
 - 제외 대상 화합물 : 화합물은행 기보유 동일 화합물 화합물은행의 관리 및 활용에 적합하지 않다고 판단되는 화합물
예) acid halide, DMSO와 반응할 수 있는 화합물, 물이나 산소와 결렬이 반응할 수 있는 화합물, 계면활성제 등

2. 품질관리

- ▶ UPLC/MS 장비를 이용하여 분자량 및 순도 확인
- ▶ 화합물 순도 85% 이하인 화합물은 최종 기탁 대상에서 제외



3. 화합물 보관

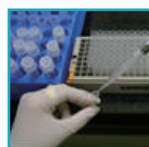
- ▶ 원시료 : -5°C Cold room 보관
- ▶ DMSO Stock Solution (Master Tube) : -20°C Auto Storage System 보관
 - 모든 화합물의 약효시험 활용을 위해 DMSO 용액 형태로 전환하여 보관
 - 5 mM, 1 mL DMSO Stock Solution 제작



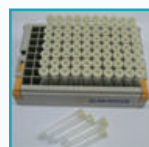
기탁
양 → 10mg
순도 → 85%



정량
2~3mg



분주
DMSO 5mM/1000ul



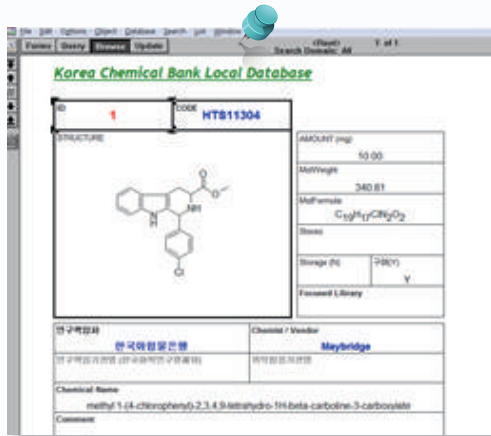
Master Tube
2D바코드 Tube기반

- 생성된 DMSO Stock Solution은 -20°C Auto Storage System에 모두 입고
- 2014년 화합물 선별 자동화 장비(Auto Storage System)의 도입으로 그동안 제한적이던 화합물 반출 속도를 획기적으로 개선하여 신속한 화합물 입출고 가능해짐



4. Database 등록

- ▶ 기탁 화합물의 모든 정보 Database 화



〈 ISIS Base DB화〉

The screenshot shows the 'Instant Jchem' interface, which displays a table of chemical compounds. The table has columns for ID, Name, SMILES, Mol Weight, Mol Formula, Name, Amount (mg), and Chemical Name. The first row shows a compound with ID 100, Name 100, SMILES C1=CC=C(C=C1)C(=O)O, Mol Weight 106.09, Mol Formula $C_6H_8O_2$, Name 100, Amount (mg) 100, and Chemical Name 100.

〈 Instant Jchem 활용〉

- ▶ 정보관리 시스템화 (PIMS · Plate Information Management System)

- 화합물 정보 등록
- 2D 바코드 기반 화합물 및 재고 관리
- 약효시험용 화합물 반출 관리

The screenshot shows the 'PIMS 한국화학은행' (PIMS Korea Chemical Bank) interface. It features a search bar with fields for '검색어' (Search term) and '검색' (Search). Below the search bar, there is a table with columns for '화합물명' (Compound name), '재고' (Inventory), '판형' (Plate format), and '수량' (Quantity). The table lists several compounds, including '100-100', '100-101', '100-102', '100-103', '100-104', '100-105', '100-106', '100-107', '100-108', '100-109', '100-110', '100-111', '100-112', '100-113', '100-114', '100-115', '100-116', '100-117', '100-118', '100-119', '100-120', '100-121', '100-122', '100-123', '100-124', '100-125', '100-126', '100-127', '100-128', '100-129', '100-130', '100-131', '100-132', '100-133', '100-134', '100-135', '100-136', '100-137', '100-138', '100-139', '100-140', '100-141', '100-142', '100-143', '100-144', '100-145', '100-146', '100-147', '100-148', '100-149', '100-150', '100-151', '100-152', '100-153', '100-154', '100-155', '100-156', '100-157', '100-158', '100-159', '100-160', '100-161', '100-162', '100-163', '100-164', '100-165', '100-166', '100-167', '100-168', '100-169', '100-170', '100-171', '100-172', '100-173', '100-174', '100-175', '100-176', '100-177', '100-178', '100-179', '100-180', '100-181', '100-182', '100-183', '100-184', '100-185', '100-186', '100-187', '100-188', '100-189', '100-190', '100-191', '100-192', '100-193', '100-194', '100-195', '100-196', '100-197', '100-198', '100-199', '100-200'.

The screenshot shows the 'PIMS 한국화학은행' (PIMS Korea Chemical Bank) interface, specifically the '화합물정보' (Compound information) section. It displays a chemical structure and associated data for a compound. The '화합물정보' section includes fields for '화합물명' (Compound name), '재고' (Inventory), '판형' (Plate format), and '수량' (Quantity). The '기탁자정보' (Donor information) section includes fields for '기탁자명' (Donor name), '기탁일자' (Donor date), '기탁처' (Donor location), and '기탁처명' (Donor name). The '2D바코드' (2D barcode) section includes a barcode and associated data. The 'Plate바코드' (Plate barcode) section includes a barcode and associated data.

5. 화합물 활용 제공

- ▶ 국내 산·학·연에 연간 약 40만 개 이상의 화합물이 제공되어 평균 40건 이상의 신규 작용점에 대한 약효시험에 활용되고 있으며 현재까지 640건 이상의 다양한 작용점에 대해 활용됨
- ▶ 제공 농도 및 용량 (평균) : 5 mM, 5 μ L
- ▶ Plate Format : 96-well, 384-well
- ▶ 다양한 Focused Library 제공

질소 분사노즐



한국화합물은행

화합물 품질 관리 장비

질소기체 치환 장치

Nitrogen Substitution Apparatus

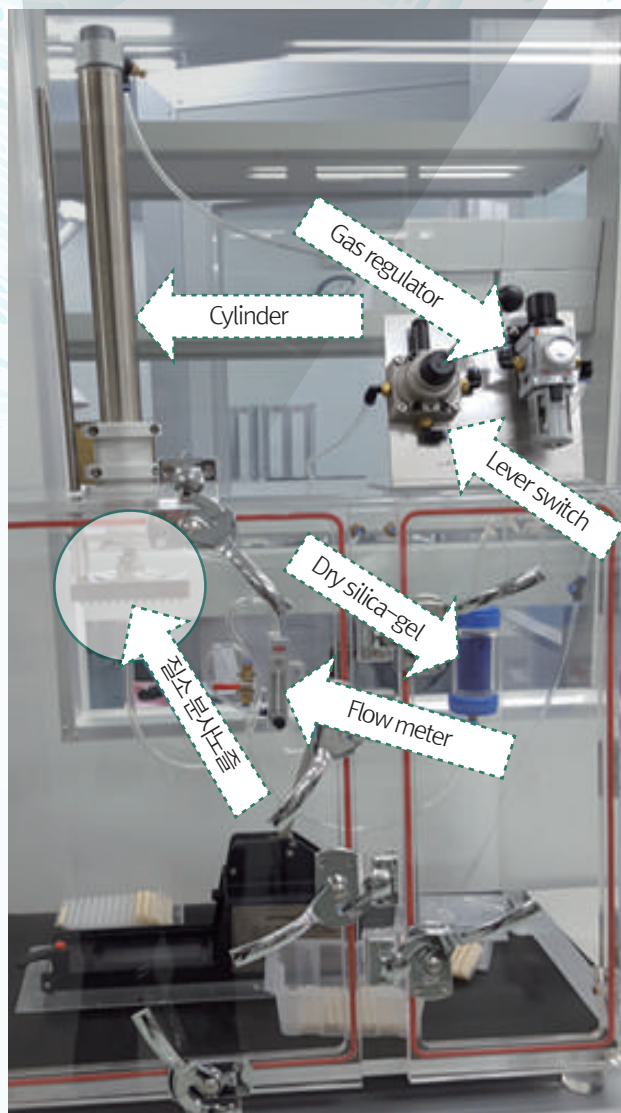
제조사	자체 제작
주요사양	Plate 단위로 작업 가능
사용용도	Tube내 시료의 환경을 산소 및 습기를 제거한 질소로 치환함

특징 확보한 화합물을 2D barcode tube에 DMSO 용액 형태로 보관한다. Tube 생성 및 소분과정에서 대기와의 접촉 시간이 길어지면 산소에 의해 화합물의 산화가 일어날 수 있다.

목적 이 영향을 최소화 할 수 있도록 2D barcode tube 의 생성 및 소분 등 전체 처리 과정을 질소 기체 하에서 수행하며 이 문제를 해결하고자 자체 제작하였다.

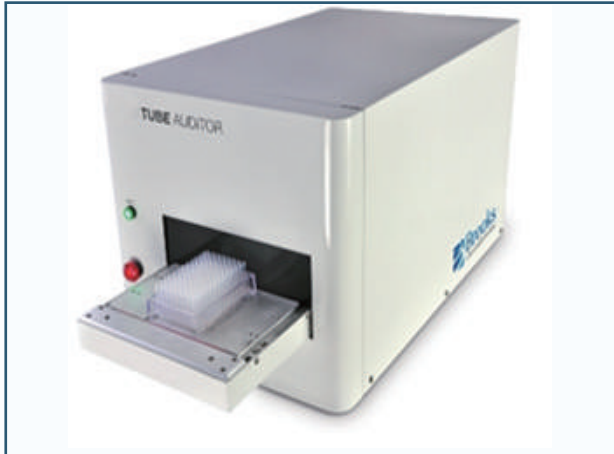
장비 구성

- 1) Gas regulator : 질소 기체를 공급하는 장치
- 2) Lever switch : 소 분사 노즐과 rack과의 거리를 상하로 조정하는 스위치
- 3) Flow meter : 질소 기체의 공급 속도를 조절하는 장치
- 4) Cylinder : 96개의 질소 분사노즐을 상하로 움직이게 하는 장치
- 5) 질소 분사노즐 : 96-well rack의 각 well에 개별적으로 질소를 공급할 수 있는 노즐
- 6) Dry silica-gel : 질소기체 건조



Tube 시료 자동 검사 장비

Automated Sample Tube Auditing System



모델명	Tube Auditor Pro™
제조사	Brooks
주요사항	Auditing Speed : 1½ min. / a full 96-way tube rack Accuracy : volume measurement to better than ±10µl
사용용도	Tube내 시료의 용량 및 침전 확인을 통한 시료 검사 및 관리

특징 본 장비는 용액과 접촉하지 않는 조건에서 Tube 내 용액의 양과 침전, 현탁 여부를 자동으로 검사하고 관리하는 장비

목적 현재 보관하고 있는 다양한 용액의 용량 변화 및 침전, 현탁 여부를 확인하고 이상 발생 시 신속히 대응함으로써, tube에 보관된 시료를 보다 효율적이고 체계적으로 관리하여 화합물의 quality를 높일 수 있다.

**활용
이점** 화합물-비접촉형 검출 방식과 액상 화합물 표면의 메니스커스를 감지하는 용량 검출 기법을 통해 화합물의 오염이 발생하지 않는 상태에서 신속하고 정확하게 화합물의 용량 및 침전, 현탁 여부를 검사/관리할 수 있다. 또한 다양한 브랜드의 SBS format microtube rack 적용이 가능하고, DMSO, Water, DNA (TE buffer), Plasma, Blood, Urine 등 다양한 형태의 액상 물질에도 응용할 수 있다.

수화도 측정 장비

Hydration level Measurement Instrument



모델명	Tube Dowser
제조사	EDC Biosystems
주요사항	Solvent Type: DMSO Solvent Concentration Measurement Range: 70% - 100%
사용용도	화합물을 보관하고 있는 tube내의 DMSO 수화도 측정

특징 본 장비는 소형 NIR spectroscopy 장비로 DMSO의 수화도를 측정하는 전용 장비

목적 DMSO의 수화도를 측정하여 용매인 DMSO가 항상 일정한 수준 이상을 유지할 수 있도록 모니터링하여 화합물의 품질을 유지할 수 있다.

**활용
이점** DMSO는 공기 중의 수분을 흡수하는 성질이 강하여 장기간 화합물을 보관할 경우 DMSO의 수화도가 변할 수 있다. 이런 tube들을 확인하여 DMSO의 수화도를 측정하고, 수분의 농도가 높아진 tube를 선별하여 용액의 quality가 양호한 상태로 재생 성하여 화합물을 관리할 수 있는 이점이 있다.