

“두 가지 이상 방법으로 최상의 Lead를 확보하라

많은 물질 라이브러리 확보 및 각각의 단계에서 필요한 데이터와 전략 세우기”

글 정재욱 박사 (GSK 연구원)

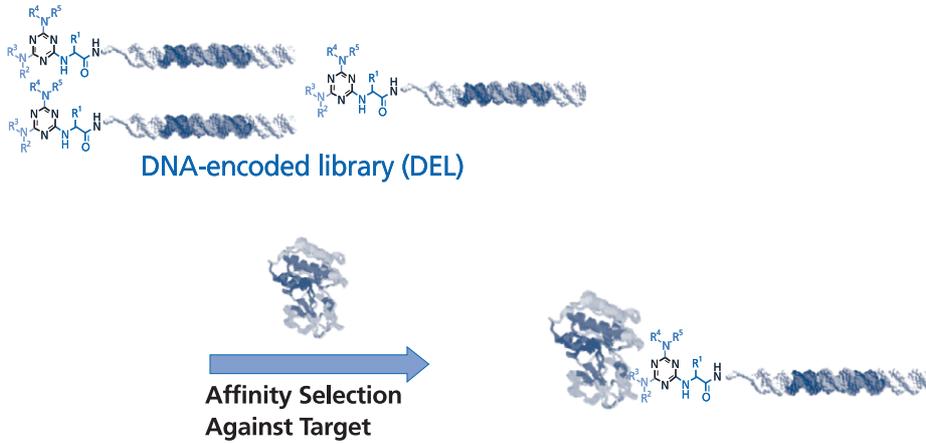
신약개발은 종합예술이라 불릴 만큼 다양하고 광범위한 지식과 기술의 상호연합과 협조를 필요로 한다. 그 중에서도 의약화학 분야의 중요성이 강조되고 있는데, 그 역할을 효과적으로 감당하기 위해서 최근에 더욱 강조되는 것이 선도물질 (lead) 중에서 신약으로서 갖추어야 할 요소들을 보다 많이 가지고 있는 quality lead를 확보하는 것이다. 모든 회사와 연구기관들이 disease target이 결정된 이후에 선도물질을 얻기위해, 전통적으로 하고 있는 방법들 (HTS, Knowledge based drug design, FBDD, etc) 이외에도 새로운 구조를 지닌 독특한 선도물질들을 통해 quality lead를 확보하기 위해 많은 노력을 끊임없이 하고 있다. 현재 거의 모든 다국적 제약회사들은 200만~300만개의 물질을 라이브러리로 확보하고 있지만, 계속해서 더 많은 새롭고 다양한 구조를 지닌 물질들을 개발하기 위해 노력하고 있는 것을 주목할 필요가 있으며, 특히 뒤늦게 물질라이브러리를 확보하기 위해 노력하고 있는 한국 상황에서도 이에 대한 관심과 노력이 지속적으로 필요하다고 보여진다. 현재 GlaxoSmithKline (GSK)이 사용하고 있는 ELT (encoded library technology)가 그 좋은 예이자 교훈이라 할수 있다. 이와 더불어 GSK에서는 프로그램이 시작이 되면 어느 한가지 방법에 의존하여 lead를 얻고자 하는 것이 아니라, 가급적 두 가지 이상의 방법 (가능하면 그 이상)을 통해 가장 최상의 lead를 확보하고자 한다는 것, 또한 주의 깊게 살펴볼 필요가 있을 것이다.



최근 GSK에서 광범위하게 사용하는 ELT (Encoded Library Technology)를 자세히 살펴 보면, 이는 빠른 시간 안에 수 백 만개 이상의 화합물을 encoding oligonucleotide를 기본 단위로 하여 연속적으로 한쪽으로는 코딩을 해 나가며, 동시에 다른 쪽으로는 계획하는 물질들을 만들어 나감으로 최종적으로 DNA-coded library로 합성하는 기술이다. 이렇게 만들어진 라이브러리는 각각의 분리 과정을 거치지 않고 타깃으로 하는 enzyme들을 직접 affinity selection과 deconvolution of the chemical display library 과정을 거쳐 hits을 얻는 과정을 말한다 (도표1).

다음은 실제적으로 GSK에서 Aurora A kinase와 p38 MAP kinase 프로그램에서 사용된 라이브러리 합성을 보여주는 예이다 (도표2). 네번의 encoding과 합성의 과정을 거쳐 802 millions의 화

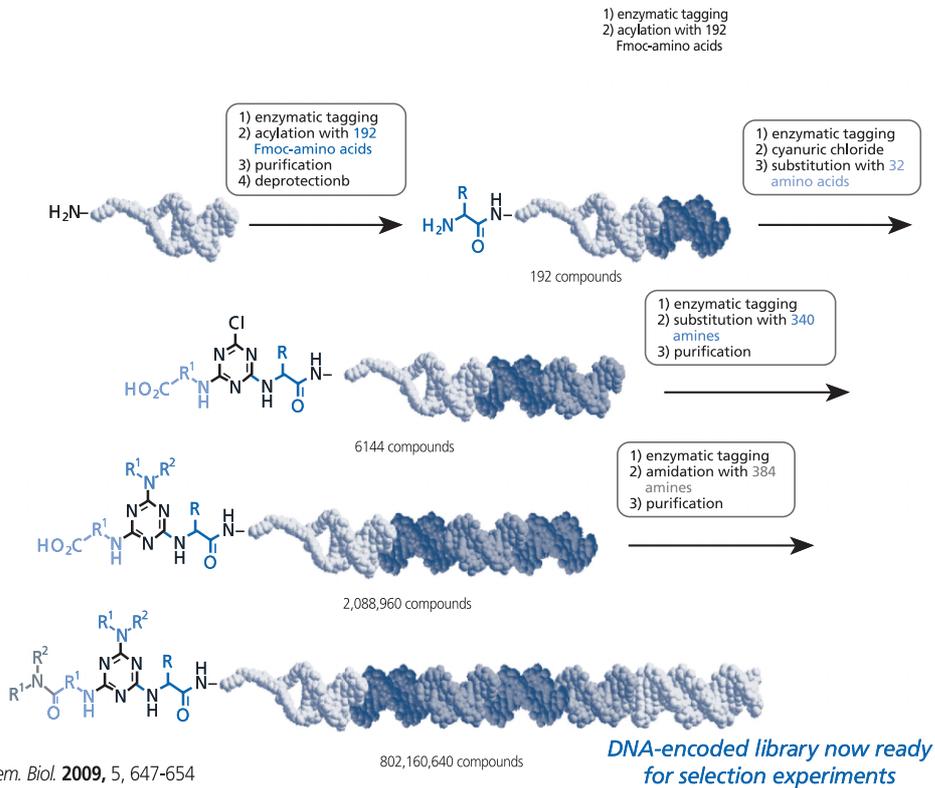
■ 그림 1.



Nat. Chem. Biol. **2009**, 5, 647-654

합물을 효과적으로 만드는 과정을 보여주고 있다. 실제 문헌을 보면 모든 과정을 상세히 알 수 있으며, 중요한 것은 이러한 과정을 통해 기존과 전혀 다른 수 백만개 이상의 새로운 물질을 확보하여 screening을 진행해 나갈 수 있다는 것이다.

■ 그림 2. DNA-Encoded Library (DEL) Synthesis: DEL-B (802 Million Compounds)



Nat. Chem. Biol. **2009**, 5, 647-654

또한 1990년대 말 이후에 신약 개발 분야에서 drug-like properties의 개념을 이용하여 전임상 후보 물질을 평가하며 결정하고자 제시된 기준이 널리 사용되고 있다 (예: Lipinski's rule). 이러한 관점에서 보다 실질적인 가이드라인을 제시하고자 GSK에서도 많은 노력을 기울여왔다. 그 결과로 최근 lead optimization과 candidate selection에 있어서 새로운 기준으로 사용될 physical properties에 가이드라인을 새로이 마련하고 사용하고 있다. 구체적으로 세가지를 강조하는데, 이를 살펴 보면 다음과 같다.

- (1) PFI (property forecast index) = Chrom LogD_{7.4} + Aromatic ring count
- (2) FaSSIF (fasted state, simulated intestinal fluid) solubility
- (3) Predicted human dose

이에 대한 실제적인 지침은 다음과 같다 (도표3). 이에 대한 사용과 평가는 철저히 데이터 위주로 해야 하며, 또한 이 가이드라인에 견주어 바람직한 범위에서 벗어날 경우 데이터를 바로 평가하여 그에 맞는 전략을 세워 그 다음 단계로 프로젝트를 진행하는 것이 기본적으로 이루어져야 할 내용인 것이다. 예를 들어 PFI가 6 이상인 경우에는 lipophilicity를 줄여서 Chrom LogD를 줄이거나, aromatic ring의 수를 줄여 나가는 방향으로 전략이 필요한 것이다. 또한 FaSSIF solubility가 작은 경우에는 화합물 합성을 통해 solubility를 증가시킬수 있는 functional group을 도입하거나, 해당 물질을 salt form으로 만들거나, 또는 pro-drug으로 만드는 등의 노력이 필요한 것이다. 이와 같이 화합물의 질을 높이기 위한 노력이 철저하게 올바른 데이터를 기준으로하여 계속 진행되어 가장 최상의 물질을 선택할 수 있게 되는 것이다.

■ 그림 3. Current GSK Physical Property Recommendations

High risk (all of the first three, or one of the other two)	Increased risk (two of the following)	Moderate risk (one of the following)	Desired (all of the following)
PFI >6 and FaSSIF solubility <100µg/ml and Dose > 100mg	PFI >6 or FaSSIF solubility <100µg/ml or Dose > 100mg		PFI ≤6 and FaSSIF solubility ≥100µg/ml and Dose ≤100mg

Young, Robert J.; Green, Darren V. S.; Luscombe, Christopher N.; Hill, Alan P. *Drug Discovery Today* 2011, 16, 822-830

위에서 언급한 것과 동시에 최근 더욱 강조되고 있는 것 중에 하나가 바로 safety에 관한 사항이다. 몇 년 전만 해도 전임상 물질을 선택한 후에 28 days safety animal study를 진행했었지만, 최근 몇년 전 부터 전임상 물질이 아니더라도 어느 정도 기준을 만족시키는 물질에 대해서 먼저 early safety study를 진행하고 있다. 그 이유는 특히 target이 first-in-class인 경우에 target에 관련된 toxicity를 포함한 전반적인 평가가 필요하며, 또한 lead에 대한 chemical template로서 안전성에 대한 평가가 필요하기 때문이다. 따라서 가급적 최소한 두개 이상의 다른 chemical templates를 확



보하려는 노력이 동시에 진행된다. 만일 처음의 chemical series가 문제가 있을 경우, 이를 빠른 시간 내에 대체하기 위해서이다. 특히 in vivo toxicity에 대한 예측은 거의 불가능하기 때문에 가능한 빠른 시간 내에 동물에 이를 시험함으로써 만일 문제가 발생했을 경우에 적절한 대책과 전략을 위해 반드시 필요한 과정으로 인식하며 실제로 GSK내에서 실행하고 있는 것이다.

종합해 보자면, disease target이 결정되고 나면 여러가지 방법을 통해 두개 이상의 다른 구조를 지닌 quality lead를 확보하려는 노력이 필요하며, 그로부터 바른 전략으로 drug-like molecules을 확보해야 한다. 이러한 과정에서 필요한 것이 다양하고 많은 물질 라이브러리이며, 각각의 단계에서 필요한 데이터와 전략이다. 다양하고 좋은 질의 라이브러리를 확보하기 위한 투자와 노력은 계속 필요하며, 또한 바른 전략을 세우기 위한 올바른 tool과 데이터 확보 또한 중요하다. 이를 의약화학자와 관련된 분야의 전문가가 함께 올바른 분석을 통해 전략을 세우고 문제들을 유연성 있게 극복하는 것이 신약개발에 있어서 최근 더욱 강조되고 있는 사항이라 볼 수 있다. □

