**[Oligonucleotide Symposium Presentation] 한국어 번역**

**[Introduction]**

안녕하십니까 여러분, ST PHARM 김경진 대표입니다.

우선, Oxford Global Symposium에서 저희 회사를 소개할 수 있는 기회를 주셔서 대단히 영광으로 생각합니다.

오늘, 저는 저희 주력 사업인 유전자 치료제 CDMO 사업을 위한 STPHARM의 고유 기술을 소개하고자 이 자리에 섰습니다.

**[동아쏘시오그룹 및 STPHARM 소개]**

시작하기에 앞서 ST PHARM을 간략히 소개하고자 합니다.

ST PHARM은 한국의 동아쏘시오그룹에 편입되어 있으며, 동아쏘시오그룹은 헬스케어 사업 및 기타 사업을 영위하고 있습니다.

특히, STPHARM은 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide)와 저 분자(Small molecules)신약에 특화된 CDMO기업으로 이외에도 Open Innovation을 통한 신약 개발 역량을 갖춘 기업입니다.

현재, 전 세계를 대상으로 20여개 이상의 Oligonucleotide API 프로젝트를 진행하고 있으며, 최근 mRNA 백신 및 치료제를 위한 신규 CMO사업에도 진출하였습니다.

**[STPHARM 자회사]**

해당 슬라이드는 STPHARM의 글로벌 법인을 보여주고 있습니다.

보시는 바와 같이 STPHARM은 대한민국의 서울 사무소를 기반으로 유럽, 미국 전역에 걸쳐 글로벌 법인들을 운영 중에 있습니다.

이와 함께 API 공정 및 생산을 하는 반월, 시화 두 곳의 글로벌 수준의 생산 기지가 있습니다.

왼쪽을 보시면, 2019년에 인수한 두개의 유럽 CRO 업체, 스위스 AnaPath Services와 스페인의 AnaPath Research가 있습니다. AnaPath Services는 조직 독성 분석 서비스를 제공하며 AnaPath Research는 비 임상 동물 실험 서비스를 위탁 담당하고 있습니다.

미국법인(자회사)으로는 델라웨어(Delaware)의 STAR가 있으며, 최근에는 mRNA와 CAR-NKT 연구를 위한 손자회사 Levatio therapeutics를 San Diego에 설립하였습니다.

이로써 STPHARM은 API 생산부터 비 임상 용역에 이르기까지 신약 개발 과정의 전 영역을 아우르는 서비스와 함께 기존 Oligonucleotide에서 mRNA, CAR-T, CAR-NKT 영역을 개척하며 유전자 치료제 사업에 본격 진출을 위한 토대를 마련하였습니다.

현재, 전 세계 법인을 포함한 STPHARM의 상시 근로자 수는 680 여명으로 추산되고 있습니다.

**[History 연혁]**

다음은 STPHARM의 연혁입니다.

STPHARM은 1983년 삼천리 제약 시절로 거슬러 올라갑니다. 당시 STPHARM은 뉴클레오시드(nucleoside) 중 한종류인 싸이미딘(thymidine)을 GSK에 공급하며, 전 세계 싸이미딘(thymidine)의 주요 공급처로 자리매김하였습니다.

1990년대부터 2000년대까지 세계 최초 에이즈 치료제인 지도부딘(Zidovudine)의 API와 B형 간염 치료제인 텔비부딘(Telbivudine)의 API를 공급하며 뉴클레오시드(nucleoside) 계열 약물 생산과 관련한 강력한 Track record를 쌓아왔습니다.

이러한 경험들을 바탕으로 STPHARM은 길리어드(Gilead)의 블록버스터급 약물인 C형 간염 치료제 소포스부비르(Sofosbuvir) API의 주요 공급처가 될 수 있었습니다.

2010년, 동아쏘시오그룹의 자회사로 편입되면서 STPHARM으로 사명을 변경하였으며, 2016년, 오랜 기간의 경험을 인정받아 기업 공개(IPO)를 하는 쾌거를 이루었습니다.

이후, 지속적으로 올리고 공장 증설을 통해 글로벌 수준의 API CDMO 사업 역량을 갖추었습니다.

2020년에는 글로벌 제약사 Roche가 선정하는 Roche CDMO Award에서 아시아 역사상 최초로 Global Oligo 신약 CDMO 부문 및 저 분자 신약 CDMO 부문에서 최고의 CDMO 업체로 선정되며 글로벌 수준을 다시 한번 입증할 수 있었습니다.

이에 그치지 않고 STPHARM은 올리고 사업과 동시에 mRNA 및 세포 치료제 (CAR-T, CAR-NKT) 사업 영역에 도전 중으로 최근, mRNA 및 CAR-NKT 세포치료제 개발을 위한 미국법인 Levatio Therapeutics를 설립하였습니다.

추가로 현재 mRNA GMP기반 시설을 반월 공장에 mid-scale 규모로 증설 중에 있으며, 금년 5월에 완공될 예정입니다. 신규 성장 동력과 관련한 내용은 다음 페이지에서 설명하도록 하겠습니다.

**[Global Standard Facility (글로벌 수준의 생산설비)]**

앞서 언급했듯이, 저희는 서울 사무소와 반월, 시화 2개의 생산 공장을 갖추고 있습니다.

생산 규모와 관련하여 해당 그림에서 확인하실 수 있듯이 반월 공장에는 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide)와 mRNA 생산 공장이 있습니다.

STPHARM은 숙련된 합성, 분석 전문가들로 구성된 CMC 및 품질관리 부서를 운영하여 원료에서 완제 API까지 엄격한 공정 관리를 통해 고 품질의 생산 역량을 갖추고 있습니다.

**[Oligonucleotide CDMO Business]**

여러분들도 아시다시피, 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide) 기반 치료제 시장의 수요 증가로 최근, 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide) CMO 사업에 집중 조명을 받고 있는 상황입니다.

그렇다면, STPHARM의 강점은 무엇인지 말씀드리고자 합니다.

STPHARM은 1980년대 뉴클레오시드(nucleoside) 핵심 구조를 가진 항바이러스 치료제 API를 공급하면서 관련 시장에서 강력한 트랙 레코드(Track record)를 기반으로 성장해 왔습니다. 이후, 지속적인 경험과 노하우를 바탕으로 공정 시스템을 통합하였으며, 현재는 뉴클레오시드(nucleoside)부터 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)에 이르기까지 One-stop 공정을 하는 유일한 회사로 자리매김하였습니다.

추가로, 저희는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)와 관련된 생산 및 기술을 지속적으로 연구하고 있습니다.

예로, STPHARM은 낮은 독성을 지닌 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 생산 방법, 주형 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)와 혼합된 PO/PS에서 불순물을 최소화하는 방법, 크로마토그래피 분석 중 detritylation(deblocking)상태의 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 정제하는 방법 그리고 RNA blockmers를 합성하는 방법 등이 있습니다.

고객과의 비밀 유지로 인한 자세한 설명은 생략하고 다음 장에서 RNA blockmer 기술을 간략히 소개하도록 하겠습니다.

STPHARM의 올리고 CDMO platform은 단가 경쟁력과 품질 안정성이 있는 서비스를 제공할 수 있습니다. 이는 고객사의 신약 개발 소요시간을 단축시키는 효과를 가져옵니다.

2018년에는 Frost&Sullivan으로부터 Growth Excellence Leadership Award에서 Globlal API(Oligonucleotide) 제조공정 분야 ‘우수 리더쉽’ 상을 수상하였으며, 이어 2020년에는 Roche CDMO Award 에서 우수 CDMO 기업으로 선정된 바 있습니다

**[Synthesis of NUAAP siRNA Using Dimer Blocks (이량체를 이용한 NUAAP siRNA 합성)]**

Blockmers를 이용한 올리고 합성 연구를 살펴보도록 하겠습니다.

여러분도 아시다시피 선형의 올리고뉴클레오타이드 합성 대비 blockmers를 적용한 합성 방법은 여러가지 장점이 있습니다.

저희는 phosphoramidite 기술을 이용하여 dimer blocks(이량체)를 합성하는 고유의 기술을 개발하였고, 이 방법을 siRNA 합성에 적용하고 있습니다.

이제 NUAAP를 예로 들겠습니다. NUAAP는 암 표적 단백질이며, 이것의 siRNA 염기서열은 암 유발을 억제하는 인자로 알려져 있습니다.

이는 sense 와 antisense 염기서열이 모두 존재하며 저희는 6가지의 각기 다른 이량체(dimers)를 준비하여 사용하고 있습니다.

Sense 염기서열의 경우, 첫번째는 참고치(reference)로 51%의 수율을 보이고 있습니다. 그러나 dimers를 사용했을 경우, 최대 62% 이상 증가하는 것으로 확인됐습니다. 이에 따라 dimers를 사용시, 약 11%까지 향상된 결과 값을 확인할 수 있습니다.

Antisense 염기서열 또한 dimers를 이용했을 시, HPLC 순도 값은 58%에서 71%로 증가한 것으로 확인되었습니다.

결과적으로 Dimer block을 사용한 방법은 일반적인 합성법보다 더 높은 순도 값을 얻을 수 있으며, 이는 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide) 공정에 있어 더 효율적이고, 경제적이며, 제조 시간을 단축시킬 수 있는 이점이 있습니다.

**[Expansion of Oligonucleotide Manufacturing Capacity (올리고 생산 공장 증설)]**

STPHARM은 생산 효율성과 혁신을 추구하며 지속적으로 공장 증설에 노력을 기울여왔습니다.

2018년, cGMP 수준의 Oligo 신 공장 완공을 시작으로 최대 1.8mol에 이르는 올리고 공장 증설을 진행하고 있습니다. 이로써 STPHARM은 글로벌 2위 수준의 올리고 생산 업체로 자리매김할 수 있었습니다.

지속적인 증설 계획에 따라 22년 1분기 생산을 목표로 2, 3차 올리고 공장 설비 증설을 진행 중이며, 완공 시, 현재 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide) 생산량 기준 대비 3배가 될 것으로 예상됩니다.

최근 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide) 시장 수요의 급증에 따라 STPHARM은 제 2 올리고 공장 증설 계획을 검토 중에 있습니다.

**[mRNA Platform Development (mRNA 플랫폼 개발)]**

본격적으로 유전자 치료제 CMO 사업으로 넘어 가보도록 하겠습니다.

해당 슬라이드에 표기된 mRNA platform과 mRNA GMP 공정 과정을 보시기 바랍니다.

ST Pharm의 mRNA platform과 mRNA GMP 제조에 대한 몇 가지 설명입니다.

저희는 DNA 주형 템플릿 설계부터 시작하여 mRNA 합성까지 LNP-mRNA 약물 생산을 위한 전략을 가지고 있습니다. STPHARM은 LNP 기반의 향상된 약물 전달 시스템을 갖추고 있으며 이는 다음 슬라이드에서 추가적으로 설명을 드리도록 하겠습니다.

이와 함께 mRNA CMO 사업의 또 다른 핵심 기술인 STPHARM 만의 고유 5’ 캡핑(Capping) 유사체(analogues)를 보유하고 있습니다. 정식 명칭은 SmartCapTM으로 올리고 정제 노하우, 분석법 개발, CMC 밸리데이션 그리고 SOP 및 허가 서류 작성 경험을 바탕으로 효율적인 정제 방법을 구축하였습니다.

수십 년간의 올리고 생산 분야에서 축적된 풍부한 경험은 GMP 수준의 mRNA 제조 설비를 운영하는 토대가 되었습니다.

다음 장에서는 STPHARM의 mRNA CDMO 사업에서 주요 핵심 역량 3가지를 소개해 드리고자 합니다.

**[Novel 5’-Capping Analogues: SMARTCAP (혁신적인 5프라임 캡핑 유사체 : SMARTCAP**TM**)]**

앞서 말씀드린대로 5’ 캡핑(Capping) 기술은 IVT mRNA 합성 과정에서 매우 핵심적인 부분 중 하나입니다.

STPHARM의 다양한 뉴클레오타이드(nucleotide) 조합 라이브러리로부터 STPHARM 고유의 SMARTCAPTM 이라는 캡핑유사체(capping analogues)를 생산 해 왔습니다. 현재는 6가지의 캡핑유사체(capping analogues)가 있으며 추가 개발 중에 있습니다

해당 페이지에서 저희의 SmartCapTM기술과 m6Am Cap(1세대), CleanCap(Trilink)를 비교한 데이터를 보실 수 있습니다.

\* 보시는 바와 같이, 면역형광법, 웨스턴블롯 및 유세포분석 등 효능 분석으로부터 유의미한 결과를 얻은 것을 보실 수 있습니다.

\* 전반적으로 SmartCapTM은 1세대 캡핑(Capping) 기술인 m6Am 대비 전 부문에서 우수한 것으로 보이며,

Trilink의 3세대 캡핑(Capping) 기술인 CleanCap과 거의 동등한 수준의 효율성과 발현 정도를 보이고 있습니

다.

\* SmartCap의 가장 큰 특장점으로는 ‘단가경쟁력’입니다. STPHARM의 풍부한 뉴클레오타이드(nucleotide) 합성

경험 덕분에 경제성 측면에서 우위를 보이고 있다고 자부할 수 있습니다.

**[SMARTCAP**TM **Capping Library]**

두번째로 STPHARM mRNA platform기술의 핵심인 SmartCap library screening 입니다.

\* 이를 통해 mRNA, siRNA 그리고 유전자 편집을 포함한 각기 다른 표적에 다양한 5’capping을 적용할 수 있으

며, 고효율을 가진 최적의 캡핑(capping) 유사체 (analogue)를 선별할 수 있습니다.

\* 각기 다른 표적 염기서열(sequence)에 따라 자유롭게 선별할 수 있습니다.

해당 슬라이드에서 capping library 결과를 보실 수 있으며, SmartCapTM의 SC101과 SC202에서 CleanCap보다 비교적으로 효율적인 면을 보실 수 있습니다.

**[핵심 기술(Core Technology : LNP]**

다음은 우리의 핵심 기술인 LNP를 소개하겠습니다.

mRNA은 매우 민감하므로 체내에 분해 없이 우리 몸에 안정적으로 전달되도록 하는 것이 매우 중요합니다. 현재, LNP는 mRNA를 체내에 전달하는 가장 최적의 전달 시스템으로 알려져 있습니다.

그러므로 LNP는 mRNA 백신 개발에서 가장 핵심적인 요소라 할 수 있습니다.

STPHARM은 3가지 각각의 LNP platform 전략을 추진 중입니다. 첫째로 검증된 LNP기술을 글로벌 업체로부터 기술도입 하는 것으로 이는 Covid19 백신 개발에 적용될 예정입니다. 두번째는 STPHARM 고유의 LNP인 SmartLNPTM입니다. 이것은 향후, mRNA CDMO 사업에 사용될 예정으로 국내 특허 출원 중입니다.

끝으로, 3세대 LNP는 국내 대학과의 협업으로 개발 단계 중이며, 면역반응 개선과 안정성 증가에 초점을 두고 연구하고 있습니다.

**[Technology-Driven Synthesis from mRNA to Oligo, mRNA부터 Oligo까지의 기술기반 합성]**

이번 페이지는 STPHARM의 5’ 캡핑(capping)유사체(analogue)와 뉴클레오시드(nucleoside)의 생산 기술을 소개하겠습니다.

해당 생산과정에서는 CFT, 효소전환반응 및 SMB은 매우 핵심적인 기술들입니다.

Uridine을 CFT 및 효소전환 처리함으로써 2’ 위치의 작용기를 찾을 수 있습니다. 여러 번의 합성 과정을 통해 고순도의 SMB 정제 기술에 의해 phosphoamidite가 생성되며, 이것의 중간체는 IVT mRNA 합성 용도의 다양한 5’ capping 유사체(analogue)와 더불어 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)합성을 위한 2’-대체(substituted) 단량체 합성 기반이 됩니다.

**[mRNA 생산 능력]**

다음 장에서는 STPHARM의 현재 mRNA 생산 수준과 향후 계획을 말씀드리겠습니다.

여러분들이 알고 계시듯이 COVID19 팬데믹 현상으로 mRNA 유형의 백신이 각광받게 되었습니다. 특히, 다른 유형의 백신보다도 많은 장점들이 있기 때문인데요.

그러나 현재 백신 생산 설비는 전 세계 수요를 대응할 수 없는 상황이며, STPHARM은 반월 공장에 mRNA백신 생산과 합성을 위한 mRNA 플랫폼을 구축하였습니다.

우리는 3단계의 계획을 준비하였습니다.

첫번째로 반월 공장 내 D 공장 1층으로 2020년 8월에 완공하였으며, 비 임상 동물실험 등 연구 개발 용도로 지어진 시설입니다

두번째 단계는 Mid –scale (GMP) 규모의 반월 공장 내 D 공장 내, 1층, 4층으로 현재, 증설 진행중이며, 완공 예정일은 2021년 5월로 예상하고 있습니다.

가용 생산량은 월 기준, mg에서 g단위까지 가능할 것으로 이 mid-scale 시설 규모는 약 2000square feet 입니다

끝으로, 향후 증설 예정인 대량 생산용 GMP 설비는 반월 공장 내 D 공장의 3층, 5층에 준공될 것으로 규모는 약 7000squre feet 이상입니다.

이 생산 설비는 고객사의 요청에 맞춤형으로 설계 및 증설할 예정으로 저희 내부 예상 생산 수준은 한달에 약 100-120g, 약 1000만 도즈 이상 생산할 것으로 예상하고 있습니다.

**[Dong-A Socio Group mRNA 백신 유통 전략]**

STPHARM은 국내 파트너사와 Dong-A Socio 그룹 내 자회사 간의 협력을 통해 mRNA 백신 플랫폼을 통합화 할 예정입니다.

플라스미드 DNA와 각각의 효소 조달을 위한 국내 파트너사와의 제휴, 그리고 STPHARM의 mRNA-LNP 생산, 동아ST의 충진 및 포장, 마지막으로 자매 회사인 용마로지스의 콜드체인 및 유통 담당으로 구상하고 있으며, 이는 STPHARM mRNA 백신 유통 전략의 청사진입니다.

끝까지 경청해 주셔서 감사합니다. 질문 사항 있으면 Oligonucleotide 심포지움 platform에 게재된 저희 메일로 문의사항 보내주시기 바랍니다.

코로나라는 큰 어려운 고비를 가족 모두가 무사히 극복하길 희망합니다.