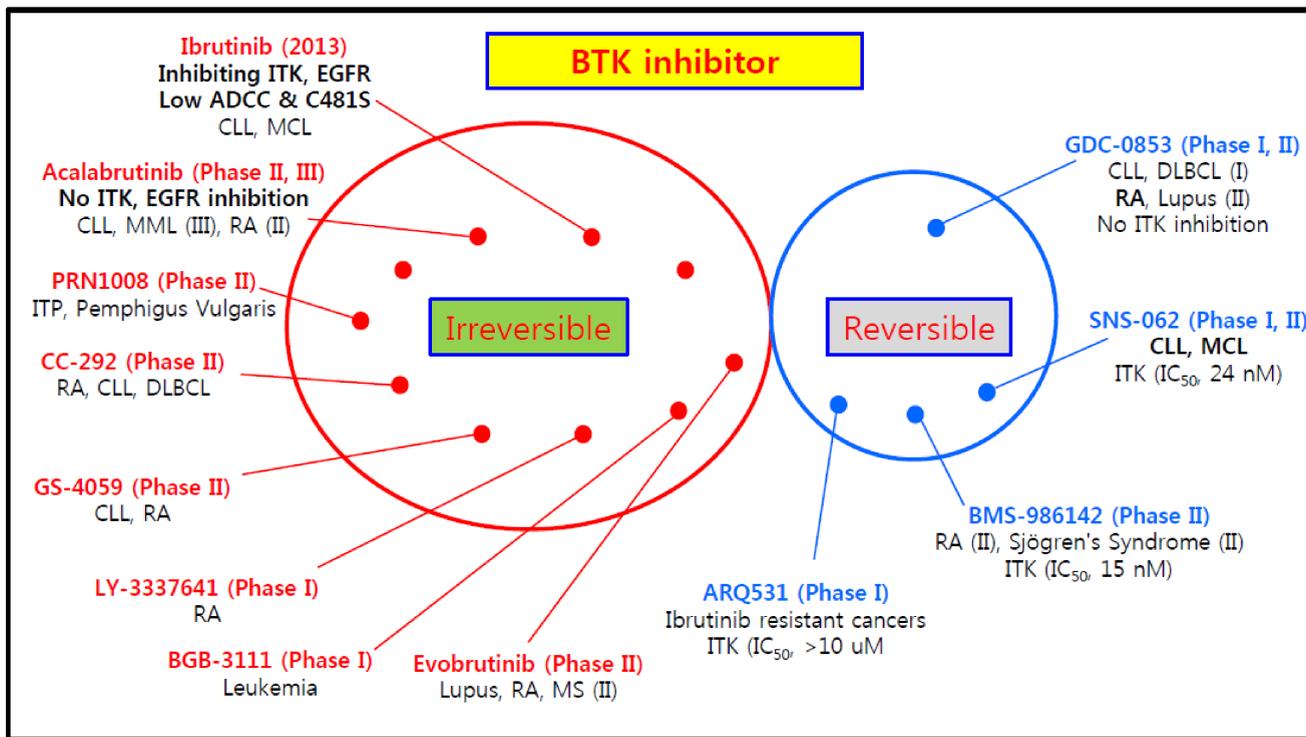


가역적 BTK-non-ITK 저해제 개발 (Discovery of reversible BTK-non-ITK inhibitors)

한국화학연구원 차세대약센터
김필호

◆ 기술 개요

- Ibrutinib: 최초로 승인된 BTK 저해제로서 백혈병(CLL)과 림프종(MCL) 치료제로 사용 중.
- Ibrutinib의 단점: 비가역적 저해제로서 C481 돌연변이 발현 환자 치료 불가, ITK를 억제하여 면역병용치료시 단점, EGFR을 억제하여 심각한 발진 부작용.
- 목표: ibrutinib의 단점 극복 약물 개발을 위하여 가역적 BTK-non-ITK 저해제 개발.



<BTK pipeline>

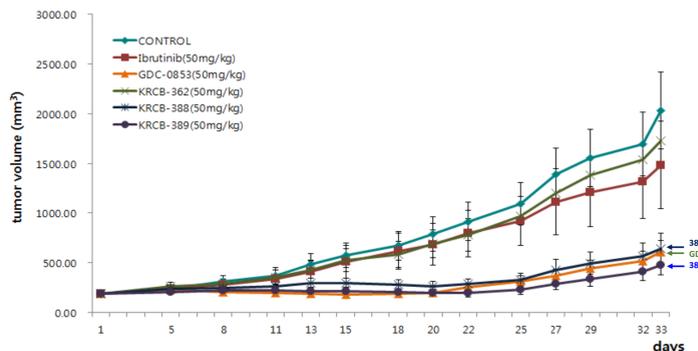
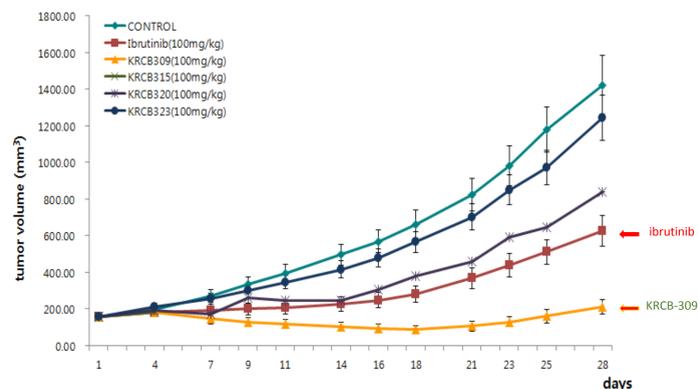
◆ Target product profile

- Discovery of reversible BTK-non-ITK 저해 선도물질 KRCB-309 & 389 도출
- Active against C481S mutant
- Neither ITK nor EGFR inhibition
- Better PK profiles and more efficacious than ibrutinib

Compound	mw	Activities IC50 (nM)			Pharmacokinetics (mouse, PO, 10 mpk)			
		BTK	BTK C481S	TMD-8	T _{max} (h)	C _{max} (ug/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _t (ug·h/mL)
ibrutinib	440.5	0.2	1.2	7.7	0.5	0.128	7.5	0.462
GDC-0853	664.8	25.8	1.6	15	0.667	2.56	2.94	9.07
KRCB-309	399.5	0.6	0.47	62	0.5	0.299	9.9	1.05
KRCB-389	501.6	<1	-	13	1.17	0.152	1.74	0.694

Compound	CYP (% inhibition @ 10 uM)					Microsomal stability @ 1 uM (% remaining after 0.5 h)			Patch clamp IC ₅₀ (uM)
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	mouse	dog	human	
ibrutinib	4.57	87.8	60.3	30.5	79.6	0.90	13.5	5.19	4.53
GDC-0853	<1	25.8	33.0	25.0	7.9	42.8	>99.9	76.6	45.6
KRCB-309	96.6	17.9	37.4	37.4	64.8	42.4	36.6	58.7	24.8
KRCB-389	<1	<1	61.0	22.7	17.5	54.5		36.9	10.3

<in vitro and in vivo data>



◆ 향후계획

- 약물성 및 약효 최적화
- 기술이전 또는 산업체와 공동 연구 추진
- 자가면역질환 등 적응증 확장 연구

◆ Contact : 김필호 박사(pkim@kRICT.re.kr)

