



의약품 연구 및 개발을 위한

## 신속하고 안정적인 EARLY ADME 솔루션

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

## 뛰어난 효과의 의약품을 신속하게 개발

### Early ADME 연구를 통한 의약품 개발 위험의 최소화

새로운 의약품을 발굴하고 개발하는 작업은 매우 복잡하여 제약 회사에서는 효율성, 안전성, 개발 속도 및 개발 비용 사이에서 균형을 맞추기 위해 끊임없이 노력하고 있습니다. 많은 비용이 투입된 연구가 개발 후기 단계에서 규정 준수와 비용 절감의 이유로 폐지되는 경우도 있습니다. 따라서 가능한 조기에 의약품 후보 화합물에 대한 정확한 ADME 데이터를 확보하면 불필요한 연구를 방지할 수 있습니다.<sup>1</sup> 즉, 임상 시험 단계가 아닌 의약품 발굴 단계에서 독성을 가진 화합물을 미리 배제하여 성공 확률이 높은 화합물에 더욱 많은 자원을 집중시킬 수 있다면 의약품 개발의 효율성을 더욱 향상시킬 수 있습니다.

또한, 현행 대사체 안정성 지침(Metabolites in Safety Testing, MIST)에는 인체에서 관찰될 수 있는 모든 고유하면서도 유의한(친화합물의 10% 이상) 혈중 대사체에 대한 완벽한 독성 평가, 식별 및 특징 분석을 수행하도록 명시하고 있습니다. 따라서 초기 임상 시험 단계부터 대사체 프로파일링, 식별 및 특징 분석에 대한 새로운 기준에 맞추어 연구를 진행할 필요가 있습니다.<sup>2,3,4</sup>

Early ADME 연구에서는 안전한 프로파일을 가진 분자를 선별하여 진행하는 것이 효율성을 향상시키는 방법이지만, 이러한 방법을 실제로 도입하는 것은 매우 까다롭습니다. 다수의 프로젝트 및 의약품 발굴 대상 화합물을 분석하는 경우 ADME 그룹에서 많은 수의 화합물을 분석해야 하기 때문입니다(그림 1).

정확하면서 높은 처리량을 제공하는 에세이를 자동 워크플로와 동시에 사용하면 짧은 일정으로도 비용 효율적인 의약품 개발을 수행할 수 있습니다.

애질런트는 Early ADME 워크플로를 원활하게 구현하기 위해 완벽하게 통합 사용이 가능한 고성능 분석 기기

및 도구 세트를 제공하여 Early ADME 연구를 지원하고 있습니다. 또한 애질런트는 복잡한 생물학적 시료에서 높은 처리량으로 대사체를 분석하는 작업, 안정된 자동 Liquid Handling 시스템 제공 및 세부적인 구조 분석에 이르기까지 성공적인 의약품 개발에 필요한 데이터를 효율적으로 수집하는 데 도움을 드리고 있습니다.

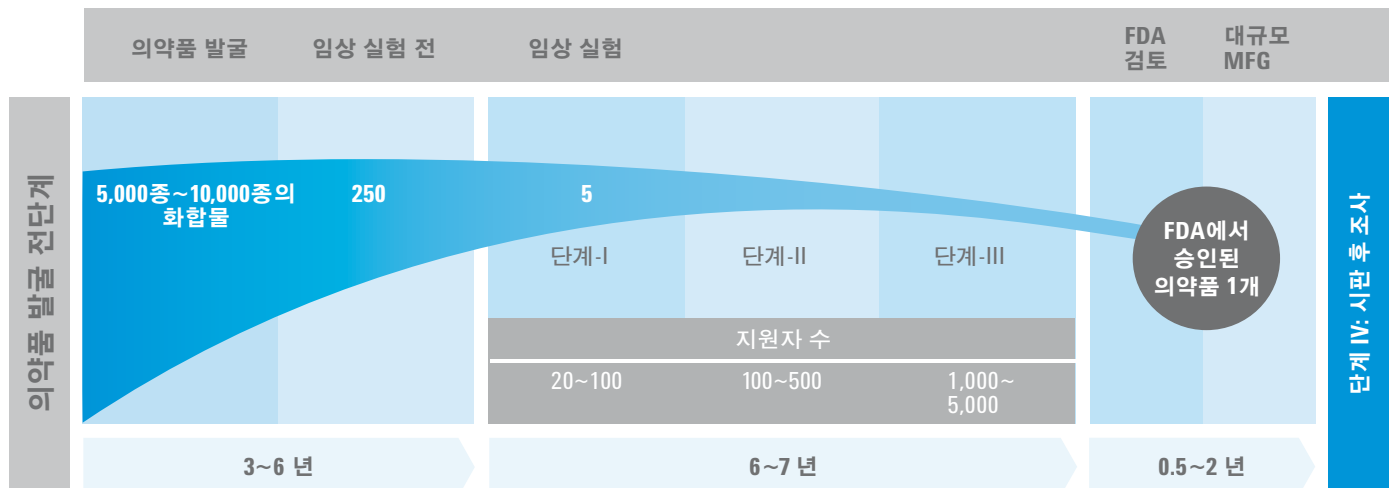


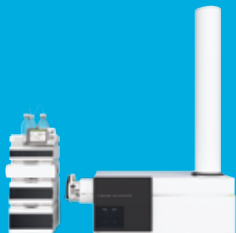




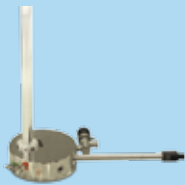


그림 1. 의약품 발굴 단계의 다수의 후보 화합물은 효율적인 ADME 연구 수행을 방해할 수 있습니다.

# Early ADME 연구에서 높은 성공 확률을 보장하는 애질런트 솔루션

ADME 응용 범위	담즙, 소변, 대변 및 혈장을 포함한 <i>in vivo</i> ADME 연구 샘플의 분석		
	대사 안정성, CYP 억제/유도, 투과성 및 PgP 억제 등의 <i>In vitro</i> ADME 분석 평가	의약품 대사체 특성 분석, 정량 분석 및 혼합물 분석	
ADME 워크플로	고처리량 ADME 에세이	정성/정량 ADME 분석	대사체 정제 의약품 대사체 분석
애질런트 솔루션	 <p><b>Agilent RapidFire/MS 시스템</b> p. 4</p>  <p><b>Agilent Bravo 자동 Liquid Handling 플랫폼</b> p. 12</p>	 <p><b>Agilent 6500 시리즈 Q-TOF</b> p. 6</p>  <p><b>Agilent 6400 시리즈 Triple Quadrupole</b> p. 6</p>	 <p><b>Agilent 1290 Infinity 시리즈 LC</b> p. 10</p>  <p><b>Agilent 1260 Infinity 시리즈 Analytical-scale Fraction-Collector</b> p. 10</p>  <p><b>Agilent 600 MHz NMR 시스템</b> p. 8</p>  <p><b>Agilent NMR Probe Technology</b> p. 8</p>

# 신속한 분석을 위한 선택

## 타사의 제품과 비교해 월등한 처리량을 실현한 RapidFire/MS

안전한 의약품 후보의 신속한 채택을 위해서는 Early ADME 데이터를 바탕으로 다수의 화합물의 적합/부적합 여부를 판단해야 합니다. 이를 위해 의약품 발굴 단계에서 수집된 모든 화합물 데이터를 신속하게 제공할 수 있는 처리량을 갖춘 ADME 연구 방법이 필요합니다. Agilent RapidFire/MS 플랫폼은 높은 처리량을 갖추고 있으므로 well plate 상의 단일 시료를 6초~10초 이내로 처리할 수 있어 384-well plate 1개를 40분 이내로 분석할 수 있습니다.

### 신속한 데이터 수집

Agilent RapidFire/MS High Throughput 시스템(그림 2)을 사용하면 액체 크로마토그래피 단계를 수행하지 않아도 되므로 신속하게 신약을 개발할 수 있습니다. RapidFire 시스템을 사용하면 quenching한 에세이 plate에서 직접 시료를 채취하므로 수동으로 시료를 전처리할 필요가 없어 시간을 절약할 수 있습니다. 따라서 단일 시료를 6초~10초 이내로 분석할 수 있습니다.

고체상 추출(Solid Phase Extraction, SPE)과 질량 분석(Mass Spectrometry, MS)을 통합한 RapidFire 기술을 사용하면 수 시간 내로 수백 개의 화합물을 분석할 수 있습니다. 따라서 대량의 Early ADME 시료 테스트를 시간 및 리소스의 제약없이 신속하게 분석 처리할 수 있습니다(그림 3).

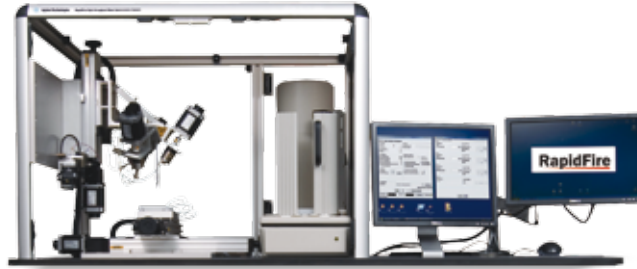


그림 2. The RapidFire 360 시스템

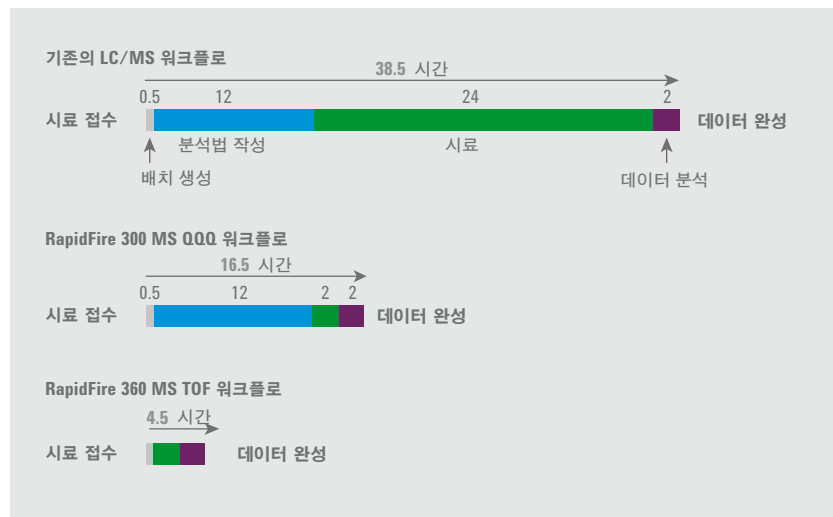


그림 3. RapidFire/MS 시스템으로 신속한 ADME 워크플로를 실현할 수 있습니다.

## 우수한 확장성

RapidFire/MS 시스템은 다양한 ADME 에세이에 요구되는 구체적인 조건에 유연하게 대처할 수 있습니다. RapidFire 시스템은 hydrophobic, hydrophilic, aromatic small molecule, 그리고 펩타이드, 단백질 및 oligonucleotide 등의 다양한 화합물 분석에 적합한 SPE 카트리지를 제공합니다.

RapidFire 시스템은 높은 유연성이 필요한 ADME 연구를 위해 Agilent Triple Quadrupole MS, TOF/MS 및 Q-TOF/MS 기기와 완벽하게 통합하여 사용할 수 있습니다. TOF 및 Q-TOF/MS를 사용하면 주요 대사체를 정성 분석하는 동시에 정량 분석 데이터를 수집할 수 있어 효율성을 극대화할 수 있습니다(6 페이지 참조).

## 최고의 성능

RapidFire 시스템은 신속하면서도 고품질의 분석이 가능합니다. RapidFire/MS 시스템을 사용하여 수집한 데이터는 다양한 ADME 에세이에서 수집한 대사 안정성, CYP 유도, CYP 억제, 혈장 단백질 결합, P-glycoprotein 억제 및 투과성 같은 LC/MS 시스템을 사용한 데이터와 동등한 분석 결과를 제공합니다(그림 4 와 5).

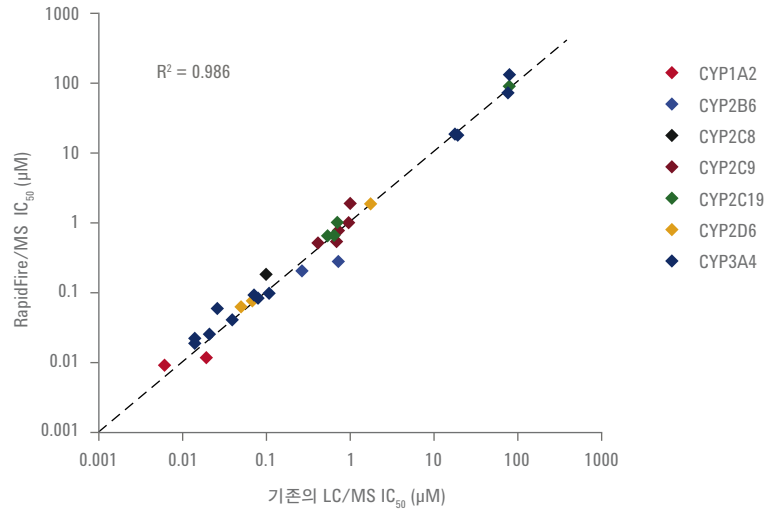


그림 4. 기존의 LC/MS 시스템과 RapidFire/MS 시스템을 사용하여 수집한 8종류의 CYP 효소/기질 데이터. 데이터의 점선들이 동등하게 표시되므로 RapidFire/MS는 LC/MS 시스템과 동등한 분석 결과를 제공한다는 것을 알 수 있습니다.<sup>5</sup> (애질런트 응용 자료 5990-9184EN을 참조하십시오.)

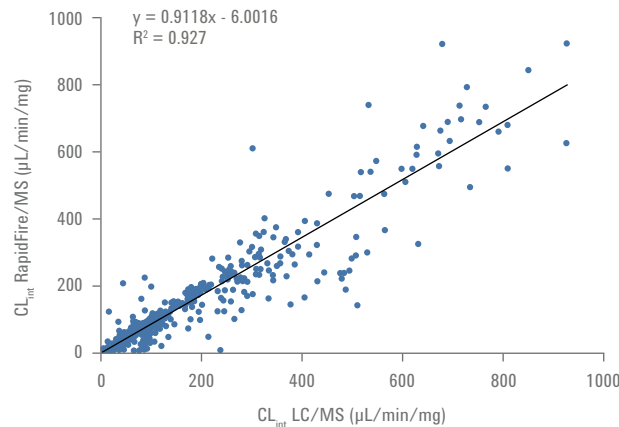


그림 5. 597개 발굴 화합물에 관한 마이크로솜 안정성 분석 결과와의 상관성. Agilent 6530 Q-TOF와 통합된 RapidFire 360의 LC/MS/MS를 사용. R² 값은 데이터 조건 간 높은 일치율을 보입니다.<sup>6</sup> (데이터 제공 Novartis)

## 애질런트 Discovery 서비스

애질런트는 에세이 분석법의 무결성 유지와 효율성 증가를 위해 Agilent Discovery Service를 통하여 RapidFire *in vitro* ADME 분석을 제공하고 있습니다. 이 discovery 서비스는 RapidFire High Throughput MS 시스템을 사용하여 CYP 억제/유도, 마이크로솜 안정성, PAMPA 및 혈장 단백질 결합 에세이를 수행합니다. 분석 결과는 3일 이내에 전달되며 분석 데이터는 연구실 정보 관리 시스템(Laboratory Information Management Systems, LIMS)을 사용하여 해석이 간편한 형식으로 제공됩니다. 애질런트 소속 과학자가 직접 RapidFire를 사용하여 수천만 개의 화합물을 스크리닝하므로 discovery 워크플로를 신속하고 간편하게 구현할 수 있습니다.

자세한 내용은 [www.agilent.com/lifesciences/discoveryservices](http://www.agilent.com/lifesciences/discoveryservices)를 참조하십시오.

# 효율적인 워크플로를 실현

## 정성 분석과 정량 분석 동시 수행

제약 업계는 생산성 향상이라는 문제에 직면해 있습니다. Agilent 6500 시리즈 Q-TOF LC/MS 시스템은 향상된 감도, 질량 정확도 및 분해능을 통해 분석 효율성을 높여 정성 데이터와 정량 데이터를 동시에 수집해야 하는 ADME 분석을 신속하고 효율적으로 수행할 수 있습니다(그림 6 참조).

## 고감도 및 질량 정확도를 통한 생산성 향상

Agilent 6400 시리즈 Triple Quadrupole 시스템은 zeptomole 수준의 우수한 질량 감도를 제공하는 정량 분석을 위한 최적의 시스템입니다. 한편 Agilent 6500 시리즈 Q-TOF LC/MS 시스템은 정성 분석과 정량 분석을 동시에 수행하기 위한 최적의 시스템입니다.

Agilent 6500 시리즈 Q-TOF LC/MS 시스템은 고분해능을 제공하는 LC/MS 기기 중에서도 최고의 감도를 제공합니다. MS와 MS/MS 시스템 모두 sub-ppm 수준의 질량 정확도를 갖추고 있어 기질 농도가 1 µM 수준의 일반 분석에서 대사체 식별 및 구조 분석 시 정확성을 향상시킬 수 있습니다(그림 7과 8 참조).

정량 분석과 정성 분석을 결합하여 사용하면 다른 기기로 같은 시료를 다시 분석할 필요가 없습니다. 따라서 신속하게 완벽한 분석 데이터 세트를 수집할 수 있습니다. 이렇게 수집된 ADME 정보를 사용하여 개발 후보 화합물의 연구 진행 및 철회에 대한 신속한 의사 결정을 할 수 있습니다.



그림 6. Agilent 6550 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS 시스템은 ADME 정량 분석과 정성 분석을 동시에 수행하는 데 필요한 고감도 질량 정확도를 갖추고 있습니다.

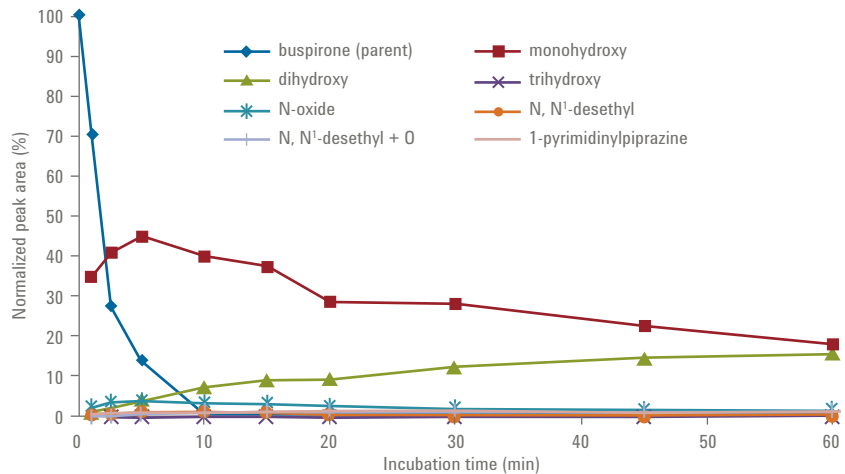


그림 7. Agilent 6550 Q-TOF LC/MS 시스템에서 분석한 쥐 간 마이크로솜의 buspirone의 대사 안정성과 대사체 프로파일링. Buspirone과 buspirone 대사체 프로파일은 60분간 배양 후에 고농도 대사체와 저농도 대사체가 폭넓게 분포하고 있는 것을 보여줍니다.(Agilent 발행물 5990-9209EN을 참조하십시오.)

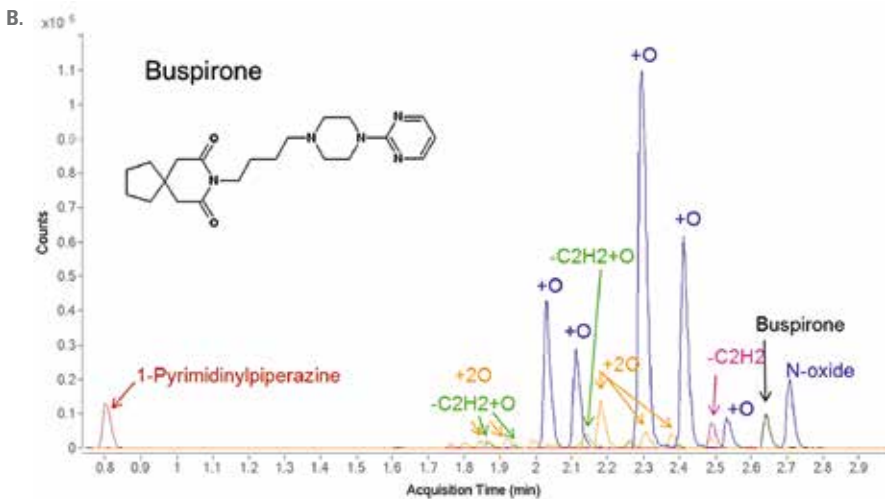
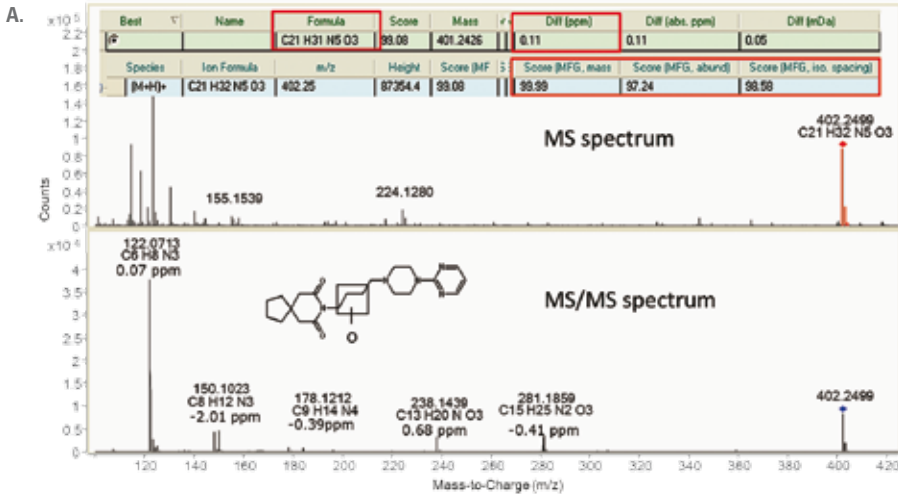


그림 8. 10분 배양 시료에서 채취한 buspirone monohydroxy 대사체의 MS와 MS/MS 스펙트럼(A). precursor와 fragment ion의 sub-ppm 수준의 질량 정확도와 우수한 동위 원소 비율 측정의 정확도(전체 스코어 > 99 %)로 대사체 및 대사체 구조를 매우 정확하게 식별할 수 있습니다. 뛰어난 분해능으로 3분 30초 내에 광범위한 대사체 분석이 가능합니다(B). (Agilent 발행물 5990-9209EN을 참조하십시오.)

## 간편한 기기 도입

Agilent 6550 Q-TOF는 데이터 수집의 효율성 극대화를 위해 분석 설정을 단순화하는 다양한 기능을 제공합니다. Q-TOF 기술을 사용하면 특정 화합물에 적합한 MRM 분석법을 신속하게 개발할 수 있습니다. 대부분의 ADME 에세이의 경우 복수의 화합물 분석 시 일반 MS 분석법과 분석 조건을 사용합니다.

또한 Agilent Q-TOF는 매 분석마다 내부 레퍼런스 질량 검교정을 수행하고, 스프레드시트에서 작업 목록을 가져와 시스템을 최적화하여 분석 설정 시간을 감소시킬 수 있습니다.

## 강력한 분석

Agilent MassHunter 소프트웨어 패키지를 사용하면 간편하게 화합물을 식별할 수 있습니다.

Agilent MassHunter 소프트웨어는 데이터 수집과 기기 제어 뿐만 아니라 고급 데이터 마이닝 도구와 처리 도구가 통합되어 시료 내 화합물의 다양한 정보를 신속하고 정확하게 수집합니다.

MassHunter 소프트웨어는 다음과 같은 강력한 알고리즘을 제공하여 ADME 데이터를 신속하게 분석할 수 있습니다.

- 시료에서 모든 화합물을 신속하게 검출하는 Molecular Feature Extractor (MFE)
- 미지 성분의 분자식을 도출하는 Molecular Formula Generator(MFG)
- 미지 성분을 식별하고 구조를 확인하는 Molecular Structure Correlator (MSC)

화합물 중심의 설계로 데이터 사용 및 확인이 간편합니다. 한 번에 화합물 하나를 검증하거나 배치 형태로 복수 화합물을 분석할 수 있습니다.

# 화합물에 대한 이해를 극대화

## NMR을 이용한 세부적인 구조 분석

NMR은 미지 화합물의 구조 분석과 식별에 사용하는 강력한 분석 기술입니다. NMR을 사용하면 직접 세포질에서 대사체의 구조를 분석할 수 있으며 일반 분석과 같이 정제 과정을 거쳐 분석할 수도 있습니다.

애질런트는 의약품 후보 화합물 및 대사체의 구조 분석에 적합한 고자기장 NMR 시스템, 첨단 probe 기술, 자동 시료 로딩 및 강력한 VnmrJ 3 소프트웨어를 포함한 다양한 NMR 시스템을 제공합니다 (그림 9 참조).

Agilent NMR 시스템은 성공 가능성이 높은 화합물을 선택하기 위해 화합물의 구조를 검증하고 완전한 구조를 식별하기 위한 모든 정보를 제공합니다.

- 한정된 공간에서도 효율적으로 사용하도록 디자인된 고자기장 NMR 시스템
- 한정된 시료에서 대사체의 감도를 향상시키기 위한 극저온 probe
- 간단한 버튼 조작으로 분석 설정과 데이터 수집이 가능한 VnmrJ 3 소프트웨어

### 단순 분석에서 고도의 정밀 분석까지 대응

Agilent 고자기장 NMR 시스템은 최적의 데이터 수집 환경을 제공하기 위한 뛰어난 자기장 안정성과 균일성을 갖추고 있습니다.

최신 전자 기술로 제공되는 DirectDrive 2 콘솔 아키텍처는 정밀한 타이밍의 RF, 그레디언트 이벤트, 우수한 측정 범위 (dynamic range) 및 감도를 제공하고

이전보다 훨씬 안정적인 베이스라인을 제공하여 노이즈에 대한 걱정이 없습니다. 버튼 조작만으로 Hadamard NMR과 같은 다수의 선택적 여기 이벤트(excitation event)를 동반하는 까다로운 데이터 수집 시퀀스를 실행할 수 있습니다. 데이터 수집 시 불일치나 예상치 못한 시간 지연을 방지하는 Agilent NMR 콘솔을 사용하면 분석법을 신속하게 최적화할 수 있어, 결과 분석에 더 많은 시간을 할당할 수 있습니다.

### 저농도 시료의 정확한 특성 분석 실현

의약품 대사체와 같은 저농도 화합물 분석을 위해서 애질런트는 고자기장 시스템과 3 mm MicroSample Cold Probe 등의 극저온 NMR probe를 제공합니다. 안정적이고 균일한 자기장, 우수한 라인형상, 일정한 RF 균일성 및 내염성을 갖춘 애질런트 시스템으로 다양한 화합물, 용매 및 완충 용액을 처리할 수 있습니다(그림 10 참조).



그림 9. 대사체의 구조 분석에 적합한 NMR - 600 MHz NMR 시스템(왼쪽)과 3 mm MicroSample Cold Probe (오른쪽). Actively shield 기술이 적용된 Narrow-bore 600 MHz 마그넷은 기존의 400 MHz 마그넷과 동일한 설치 면적을 제공하여 공간이 제한된 실험실에서도 사용할 수 있습니다.

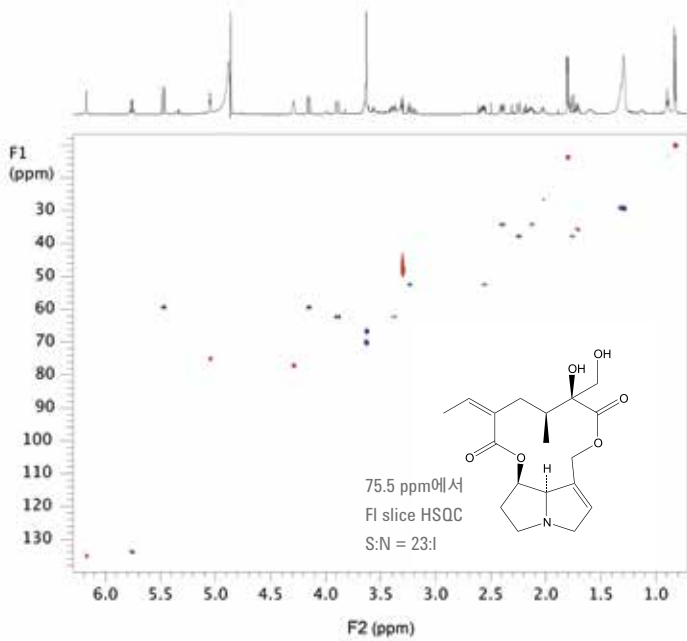


그림 10. Agilent cold probe는 한정된 시료를 짧은 시간 동안 분석하여 신호 대 잡음비(S/N)가 우수한 데이터를 제공합니다. 위 그림에 나타난 HSQC 스펙트럼은 600 MHz 3 mm MicroSample Cold Probe를 사용하여 10 µg retrorsine 시료에서 수집한 일반 분석의 결과입니다.

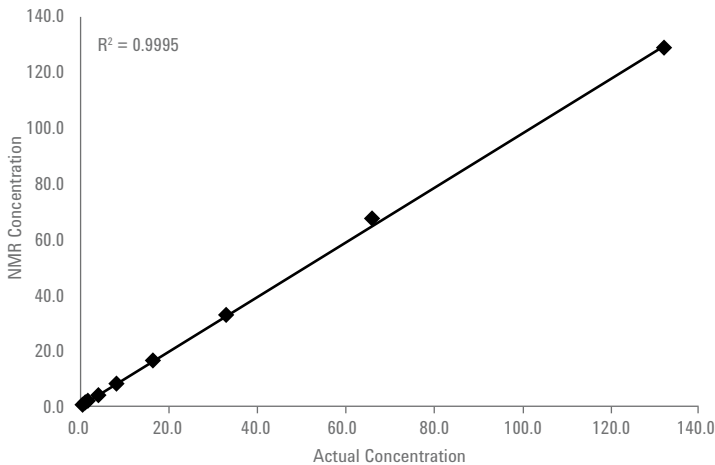


그림 11. VnmrJ 3 소프트웨어에 포함된 새로운 qNMR 도구와 외부 표준 물질을 이용해 검교정한 매우 정밀하고 정확한 정량 분석 NMR 결과. (Agilent 발행물 5990-7601EN을 참조하십시오.)

NMR은 화합물 구조 분석에 가장 많이 사용되지만 점차 정량 분석 도구로서의 중요성이 부각되고 있습니다. Probe 기술이 발전함에 따라 NMR의 중요성은 세포질 내의 의약품 대사체 정량 분석 분야에서 높아지고 있습니다.<sup>7</sup> Agilent NMR 시스템과 VnmrJ 3 소프트웨어 도구를 함께 사용하면 외부 표준 물질을 사용해서 간편하고 정확하게 절대 정량을 실시할 수 있습니다. NMR을 사용하면 우수한 자기장 균일성과 시스템 안정성으로 내부 표준 물질(그림 11) 및 오류가 발생하기 쉬운 전자적 기준 접근 방식을 사용하지 않아도 정확한 정량 분석이 가능합니다. 또한, 외부 표준 물질을 이용하여 검교정을 주기적으로 수행하는 것으로 99.9%의 높은 정확도와 0.59%의 우수한 정밀도를 얻을 수 있으며, 분석 시 매회 검교정을 수행하면 100%의 높은 정확도와 0.35%의 정밀도로 분석을 실시할 수 있습니다.

### 복잡한 분석도 간편하게 수행

VnmrJ 3 소프트웨어는 시료 분석 중심의 디자인으로 분석 설정, 데이터 수집, 결과 해석을 간편하게 수행할 수 있습니다. 다양한 기본 펄스 시퀀스와 실험 프로토콜은 간편하게 설정 및 사용할 수 있도록 준비되어 복잡한 분석도 간편하게 수행할 수 있습니다.

VnmrJ 3 소프트웨어를 사용하면 적응형 (Adaptive) NMR 등의 자동화된 공정을 통해 대사체 특성 분석을 간단하게 수행할 수 있습니다. 또한 아래와 같은 맞춤형 분석이 가능하여 혼합물 분석과 용매 억제에 대응할 수 있습니다.

- 선택적 여기(excitation) 실험 설정
- 자동 온도 가변 실험
- 자동 정량 실험

# 간편하면서 정확한 화합물 정제

## 최고의 회수율과 순도 달성

귀중한 의약품 대사체 분리 및 정제 시 화합물의 회수율과 순도를 높이는 것은 매우 중요한 과제입니다. 애질런트는 나노그램에서 그램 수준의 시료 정제 용도로 견고한 분취 LC 솔루션을 제공합니다. Agilent 1260 Infinity 시리즈 Analytical-scale 정제 시스템(그림 12)은 최대 600 bar의 압력으로 100 µL/min ~ 10 mL/min의 유속을 처리하며, 내경 2.1 mm ~ 9.4 mm 컬럼을 사용한 나노그램에서 수 밀리그램 수준의 대사체를 최대한 효율적으로 정제할 수 있습니다. 또한 Agilent 1260 Infinity 분취 정제 시스템은 모듈 구성 방식으로 제공되어, 다양한 응용 분석이 가능하고 적은 공간을 활용해 효율적으로 설치할 수 있습니다.

## 정확하고 신뢰성 높은 화합물 수집

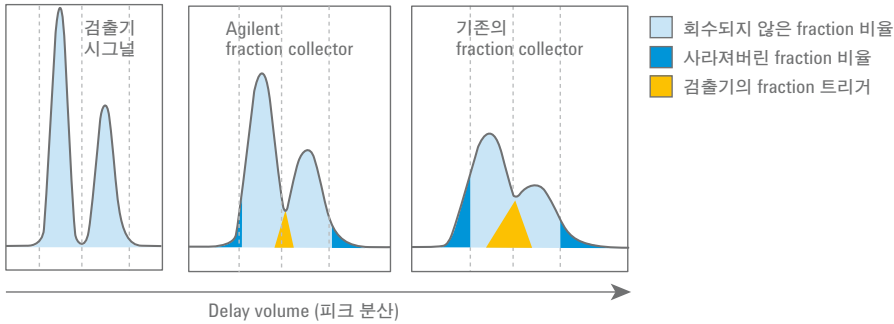
Agilent 1260 Infinity 시리즈 Analytical-scale Fraction Collector를 사용하면 대사체의 질량, 굴절률(RI), 증발 광산란 검출기(Evaporative Light Scattering Detector, ELSD), UV 시그널, 머무름 시간(또는 이들의 조합)을 바탕으로 분획 트리거 시 신뢰성 높은 분획이 가능합니다. 또한 펌프, 컬럼, 분배기 및 검출기 등을 포함한 업계 최고의 Agilent LC 시스템과 통합하여 사용하면 정확하면서도 효율적으로 대사체를 정제할 수 있습니다. 애질런트의 특허 기술인 분획 지연 감지(Fraction Delay Sensing, FDS)를 사용하면 피크 폭이 좁은 화합물도 정확하게 분획할 수 있으며, 최고의 회수율과 최소한의 cross over를 보장합니다. 따라서 귀중한 대사체 시료의 손실없이 분석 작업을 수행할 수 있습니다(그림 13).

그리고 다양한 수집 방법을 적용할 수 있습니다. 여러 번의 정제를 통해 얻어진 fraction을 같은 장소에서 수집하고, 수집 장소를 사전에 정의하여 화합물의 손실을 미연에 방지할 수 있습니다. 정제 전의 시료나 정제 후의 fraction 변성을

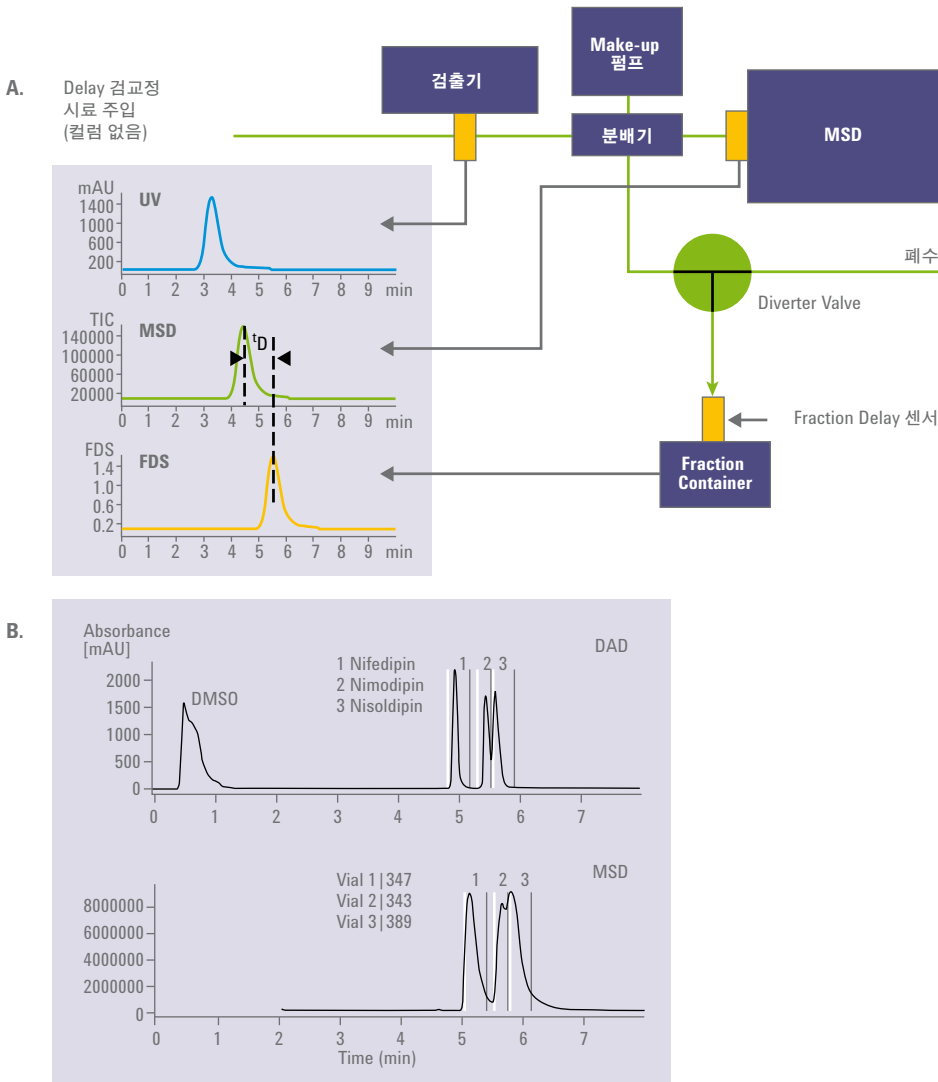
최소화하기 위하여 각각을 냉각할 수도 있습니다. 또한 well plate, 바이알 및 시험관 등의 선호하는 용기를 사용하여 화합물을 수집할 수도 있습니다.



그림 12. Agilent 6100 시리즈 Single Quadrupole 질량 분석기와 연결된 Agilent 1260 Infinity 시리즈 LC



**그림 13.** Agilent fraction collector는 delay volume을 최소화하여 화합물의 피크 분산 및 fraction 간의 carry over를 방지하도록 설계되어 있습니다. 따라서 저유속에서도 최고의 회수율과 순도가 보장됩니다. (Agilent 발행물 5990-8840EN을 참조하십시오.)



**그림 14.** FDS를 포함한 질량 기반 시스템을 통해 귀중한 시료의 손실없이 정확하게 화합물을 수집. (A) 질량 기반 정제 트리거도 UV 신호 기반과 같은 방식으로 정확하게 화합물을 회수. (B) MSD에서 피크 폭이 넓은 경우에는 UV 트리거로 carry over를 감소시켜 최고의 회수율과 순도를 보장. (Agilent 발행물 5988-7113EN을 참조하십시오.)

Agilent OpenLAB 크로마토그래피 데이터 시스템 (Chromatography Data System, CDS) ChemStation Edition 소프트웨어에는 그래픽 fraction 미리 보기 도구가 포함되어 한 번 수집한 데이터를 기반으로 관련된 모든 fraction 트리거 파라미터를 최적으로 시각화할 수 있습니다. 그리고 Agilent 1200 Infinity 시리즈 Instant Pilot을 사용하면 fraction을 수동으로 수집할 수도 있습니다. OpenLAB CDS의 fraction 미리 보기 도구를 사용하면 크로마토그램 상에서 fraction 트리거 값을 변경할 수 있습니다. 누출, 과압, 저압 감지 센서 및 강제 환기 기능 등의 안전 기능 사용 시, 무인 방식으로 안전하게 대사체를 정제할 수 있습니다.

### 질량 트리거에 의한 대사체 정제

MS 시그널이 UV 반응보다 강하거나 대상 대사체가 UV로 검출되지 않은 경우 질량 트리거를 통해 대사체 정제를 수행할 수 있습니다. 또한, Agilent 1260 Infinity 시리즈 LC에 질량 분석기를 장착하면 질량 기반 분획이 가능합니다(그림 12와 14). 하나의 직관적인 소프트웨어 프로그램을 기반으로 복잡한 UHPLC 분리 작업을 수행하며 LC/MS 정제도 할 수 있습니다.

UV 와 MS 트리거를 결합하면 MS 피크 폭이 넓은 경우에도 fraction 간 교차를 최소화할 수 있습니다.

## 생산성 향상을 위한 다양한 도구

### 자동화를 통한 신뢰성과 측정 속도 향상

ADME 에세이는 일관성과 재현성이 매우 중요시되는 분야입니다. 따라서 자동화 작업이 필요한 응용 분야입니다. Agilent Automation Solution은 높은 신뢰성을 제공하는 안전한 맞춤형 솔루션으로, 액체 및 microplate를 처리하기 위한 다양한 자동화 솔루션과 로봇 암 및 밀폐형 자동화 워크스테이션이 포함되어 있으며 타사 기기와의 통합하여 사용할 수 있습니다.

- 연속 희석(Serial dilution)
- 시료 수집
- Labware 이동, 보존, 및 추적
- 바코드 추적
- Microplate sealing, piercing, 보관, 원심 분리 및 라벨링
- Microplate 복제
- Assay plate 생성
- 맞춤형 효소 및 세포 기반 에세이



그림 15. Agilent Bravo 자동 Liquid Handling 플랫폼 및 CYP450 에세이용 데크 레이아웃과 Orbital Shaking Station (위치 8). 프로토콜을 시작하기 전, 5개의 microplate(위치 7) 스택과 3개 저장소(위치 1~3) 및 3개 tip box(위치 4~6)를 수동으로 데크에 배치합니다. (Agilent 발행물 5990-3550EN을 참조하십시오.)

## ADME 에세이 자동화

Agilent Bravo는 유연한 맞춤형의 자동 Liquid Handling 플랫폼으로 Early ADME 에세이용으로 간편하게 구성할 수 있습니다(그림 15). Bravo 데크에는 96-, 384- 및 1536-well microplate를 수용하는 9개의 공간이 있고 가열, 냉각, shaking, 진공 여과 및 magnetic bead separation 등의 옵션이 제공됩니다. 데크 공간은 tip box, 시료 microplate 및 저장기 장착에 적합한 공간이며, Cytochrome P450 (그림 15) 분석과 같은 다양한 ADME 에세이 자동화를 원활하게 수행하는 동시에 지속적이고 재현성있는 결과를 제공합니다.

Bravo 플랫폼은 벤치탑 시스템 및 laminar flow 후드에 장착할 수 있으며, 다른 기기나 전자동 Agilent BioCel 시스템과도 통합하여 사용할 수 있습니다(그림 16).



그림 16. 맞춤형 BioCel 자동화 솔루션 - Bravo 플랫폼, PlateLoc Sealer, Hotel, LabWare Stacker 및 DDR 로봇으로 구성

## Microplate 관리

Agilent microplate handler, sealer, piercer, 원심 분리기 및 바코드 레이블러를 사용하면 최고의 연구 결과를 얻을 수 있습니다. 또한 Bravo 플랫폼 등의 애질런트 시스템 또는 타사 시스템과 연결한 뒤 애질런트 자동화 도구를 사용하면 ADME 연구를 원활히 진행할 수 있습니다.

## 맞춤형 통합

애질런트는 BenchCel 시스템, BenchBot 시스템 및 BioCel 시스템을 통해 자동화 스테이션 및 자동화 전용 스테이션과의 호환성을 보장합니다. 해당 시스템은 현재 가장 호환성과 효율성이 뛰어난 스케줄링 소프트웨어인 Agilent VWorks로 제어됩니다. BenchCel 워크스테이션은 단순 또는 복잡한 워크플로를 모두 사용할 수 있으며 기존의 수동 분석법과 비교해 무인 가동 시간이 늘어나

처리량을 향상시킬 수 있습니다.

또한 안정된 플랫폼을 기반으로 애질런트 기기는 물론 100개가 넘는 타사 기기들과도 자유롭게 구성하여 사용할 수 있어 높은 처리량이 필요한 Early ADME 연구를 효율적으로 수행할 수 있습니다.

Agilent BioCel 900 시스템을 사용한 Cytochrome P450 (CYP450)의 정량 분석은 견고하고 높은 처리량이 필요한 ADME 에세이 구현의 좋은 예입니다(그림 16과 17 참조). BioCel 시스템은 좁은 면적에 설치할 수 있는 개방형 액세스 디자인으로 설계된 생산성과 재현성 모두를 갖춘 일반 처리량 및 고처리량 ADME 응용 분석에 적합한 솔루션입니다. 모든 microplate를 동일한 방식(예: 일정한 배양 시간)으로 처리하여 신뢰성과 재현성이 향상됩니다. 이에 따라 연구 진행 대상 화합물을 간편하고 정확하게 선택할 수 있습니다.

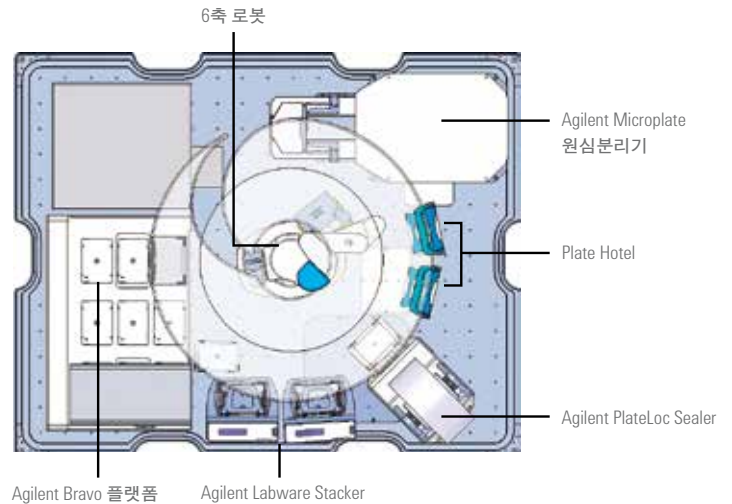


그림 17. 고처리량 CYP450 에세이용으로 구성된 Agilent BioCel 900 시스템 (Agilent 발행물 5990-3551EN을 참조하십시오.)

# 정확한 분석을 위한 소모품 솔루션

## 신뢰할 수 있는 시료 전처리

애질런트는 시료 전처리와 LC 분석에 필요한 다양한 카트리지와 컬럼을 제공하고 있습니다.

### 다양한 시료 전처리 솔루션

Agilent Bond Elut 키트는 지난 수십 년 동안 고체상 추출용 솔루션을 제공해 왔습니다(그림 18). 신속한 분석법 개발에 적합한 고특이성 분석법 및 폴리머 상에 적합한 40종 이상의 결합형 실리카 상의 형태로 제공되며 다양한 형식 및 크기의 흡착제를 제공합니다.

Agilent Bond Elut 제품은 96-well plate 및 고유속 입자 처리에서 수동 작업과 자동 작업에 필요한 유연성을 갖추고 있어 간편하게 사용할 수 있습니다.

### 다양한 크로마토그래피 솔루션

애질런트는 고객이 해당 LC 분석 요건에 따라 다양한 화합물 분석을 처리할 수 있도록 다양한 컬럼을 제공하고 있습니다. Agilent Poroshell 120 컬럼은 2.7 µm 표면 다공성 입자와 표준 2 µm 컬럼 frit을 사용합니다. 이를 통해 frit 크기가 2 µm 이하일 경우 발생하는 frit 막힘 현상을 방지하는 동시에 작은 입자 사용에 따른 이점을 활용해 뛰어난

속도, 감도 및 분리능을 제공합니다. 또한 높은 감도로 우수한 피크 형상을 제공하여 정확한 정량 분석이 가능합니다.

Agilent ZORBAX Rapid Resolution High Definition(RRHD) 컬럼은 뛰어난 충전 프로세스를 활용해 고속 또는 고분리능 분리에 최적의 성능을 제공합니다.

ZORBAX 컬럼은 1.8 µm 입자 사용 시 최고의 분리능을 제공합니다. 또한 1200 bar까지 안정적으로 사용할 수 있어 UHPLC 기기에 최적입니다. 애질런트는 ZORBAX 브랜드를 통해 다양한 역상 LC 컬럼을 공급하고 있습니다. ZORBAX Eclipse 컬럼을 사용하면 광범위한 선택성으로 분석법을 최적화하고 1.8 µm ~ 7 µm의 다양한 입자 크기를 활용해 대사체를 정제할 수 있습니다.



그림 18. Elut SPE를 사용하면 신뢰할 수 있고 정확한 시료 전처리를 할 수 있습니다.

### 참조 문헌

- Frederick, C.B., and Obach, R. S. Metabolites in safety testing: "MIST" for the clinical pharmacologist. *Clin Pharmacol Ther.*, **2010**, 87(3):345–50.
- Kola, I. and Landis, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.*, **2004**, 3(8):711–5.
- Walgren, et al. Role of Metabolism in Drug-Induced Idiosyncratic Hepatotoxicity. *Crit Rev Toxicol.*, **2005**, 35(4):325–61.
- Leung, L. et al. Metabolic Activation in Drug-Induced Liver Injury. *Drug Metab Rev.*, **2012**, 44(1):18–33.
- Elke S. et al. Comparison of RapidFire® Ultra-High-Throughput LC/MS/MS with Traditional LC/MS/MS for Cytochrome P450 Inhibition Testing. Presented at ISSX 11th European Regional Meeting, **2009**, Lisbon, Portugal.
- Hatsis P. et al. Reducing Bottlenecks in ADME Sample Analysis using Solid Phase Extraction with a Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometer. Presented at the 58th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, **2010** Salt Lake City, UT.
- Caceres-Cortes, J., and Reily, M. D. NMR spectroscopy as a tool to close the gap on metabolite characterization under MIST. *Bioanalysis*, **2010**, 2(7):1263–1276.

## 신약 연구를 위한 신속하고 정확한 의사 결정

애질런트 테크놀로지스는 개발 초기 단계에 후보 화합물의 ADME 특성을 정확하게 평가하면 신약 개발 후기 단계에서 연구가 중지되는 확률이 줄어든다는 사실을 정확하게 인지하고 있습니다. 애질런트는 지금까지 최첨단 기술을 반영해서 일반 분석이 가능한 안정적인 시스템을 개발하는 작업과 워크플로 중심 설계에 중점을 맞추어 왔습니다. 또한 애질런트는 효율성과 품질을 겸비한 고유한 제품군을 기반으로 ADME 과학자가 신약 발굴에 성공할 수 있도록 지원하고 있습니다. 애질런트는 시료 전처리, 분석, 정제, 식별을 처리하는 우수한 성능의 기기를 제공하여 의약품 발굴 시 신속하고 정확하게 의사 결정을 할 수 있도록 지원하고 있습니다.

### 애질런트의 서비스 보증(Service Guarantee)

애질런트는 제품 개발을 위해 끊임없이 노력하는 한편, 업계에서 유일하게 10년 가치 보증을 실시하고 있습니다. 애질런트는 구입일로부터 최소 10년간 기기 사용을 보증하거나, 해당 시스템의 잔존 가치를 업그레이드된 모델로 보장합니다. 이는 고객의 안전한 구매를 보장하고 장기적으로 투자 효과를 지속시키기 위한 애질런트의 방식입니다.



#### 관련 문헌

Agilent RapidFire 360 High-throughput Mass Spectrometry System. *Agilent Publication* 5990-8231EN.

Agilent Discovery Services for Assay Development, HTS, and ADME. *Agilent Publication* 5991-0200EN.

Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS System. *Agilent Publication* 5990-8346EN.

Agilent NMR Chemistry Solutions. *Agilent Publication* 5990-7615EN.

Agilent 1260 Infinity Purification Systems -Infinitely Better Purity and Recovery. *Agilent Publication* 5990-6223EN.

Agilent Bravo Automated Liquid Handling Platform. *Agilent Publication* 5990-8633EN.

ZORBAX Family of Columns Brochure. *Agilent Publication* 5990-8795EN.

추가 정보

[www.agilent.com/chem/pharma](http://www.agilent.com/chem/pharma)

국가별 애질런트 고객 센터 찾기

[www.agilent.com/chem/contactus](http://www.agilent.com/chem/contactus)

미국 및 캐나다

**1-800-227-9770**

[agilent\\_inquiries@agilent.com](mailto:agilent_inquiries@agilent.com)

유럽

[info\\_agilent@agilent.com](mailto:info_agilent@agilent.com)

아시아 태평양

[inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:inquiry_lsca@agilent.com)

이 정보는 사전 공지 없이 변경될 수 있습니다.

©Agilent Technologies, Inc., 2012  
2013년 6월 한국에서 발행  
5991-0479K0

서울 강남구 역삼로 542 신사제2빌딩 2층 우)135-848  
경기도 수원시 영통구 권광로 511 나노소자특화팩센터(KANC) 9층 우)443-270  
한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부  
고객지원센터 080-004-5090 [www.agilent.co.kr](http://www.agilent.co.kr)



**Agilent Technologies**