

IR Book | Apr. 2023

ST PHARM

Technology Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to xRNA





PART 01

Introduction

Introduction

HISTORY & SUPPLY RECORD

ST PHARM 연혁

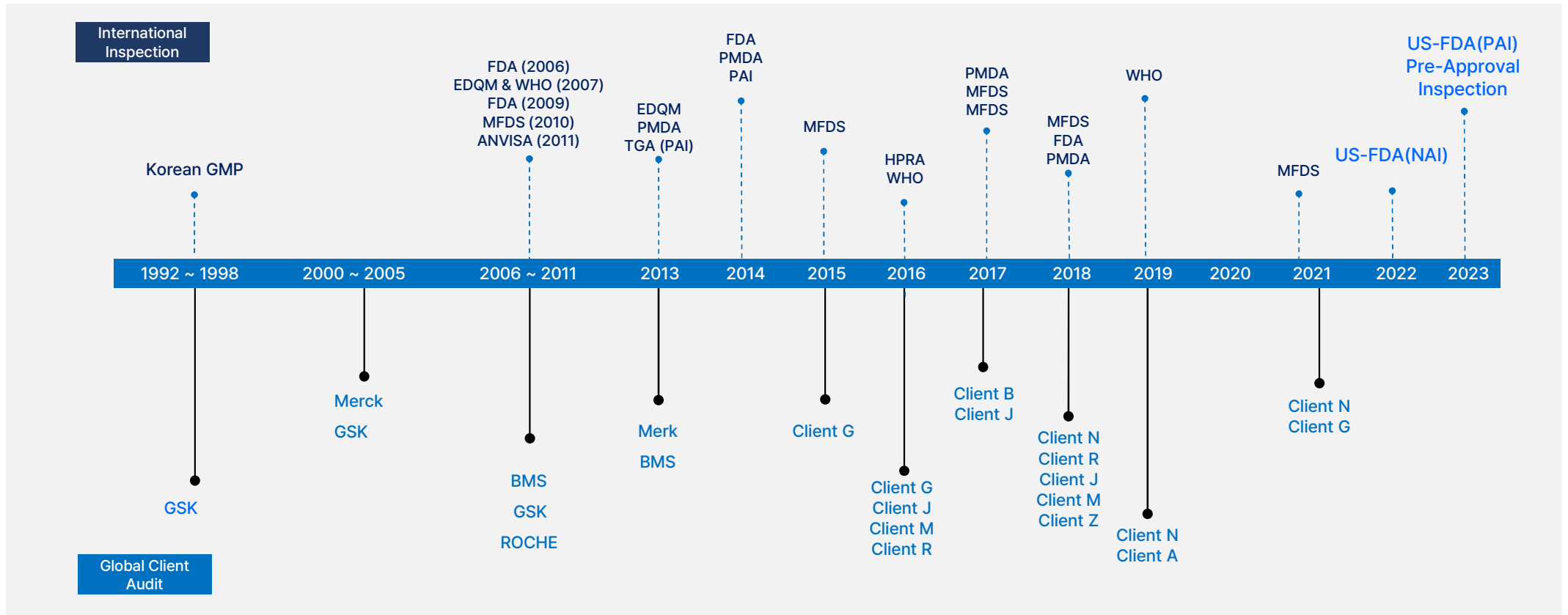
- 1983 삼천리 제약 설립
- 2010 동아쏘시오그룹 편입 (ST PHARM 사명 변경)
- 2011 B형 간염 치료제 세계 일류상품 선정 (지식경제부)
- 2015 반월 1공장 준공, 반월 2공장 인수
FDA(USA), PMDA (Japan) cGMP 인증
- 2016 미국 자회사 STAR (NJ, USA) 설립
KOSDAQ (KOSDAQ: 237690) 상장 (IPO), 혁신기업 대상 대통령상 수상
- 2018 글로벌 성장 우수 리더십상 수상 (Frost & Sullivan)
올리고 전용 신 공장 준공
- 2019 환경관리 우수 사업장 선정 (반월 공장)
유럽 비임상 CRO 업체 인수 (AnaPath Services & Research)
STP1002(항암제) 임상1상(USA) IND 승인
- 2020 Roche CDMO Award 2019 수상
STP0404 (AIDS치료제) 임상1상(EU) IMPD 승인
- 미국 LEVATIO / VERNAGEN 설립 (mRNA & CAR-NKT 신약개발)
mRNA GMP (Mid-scale) 설비 구축 (연 350~1,000만 도즈)
- 2021 올리고 제 2공장 증설 발표
노사문화우수기업 대통령상 수상
- mRNA (Covid19) 백신 임상 1상 진행
아태지역 최고 올리고 CDMO, 올해의 기업상(CDMO) 수상 (Frost & Sullivan)
- 2022 올리고 1공장 증설 (총 6.4Mole) 완료
반월캠퍼스 NAI (No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증
STP0404 (AIDS치료제) 미국 임상2a상 진행 중

Supply Record



Introduction

글로벌 인증 및 실사



Successfully Inspected by



Introduction

ST PHARM GLOBAL FAMILY

Gene therapy CDMO business from oligonucleotide to xRNA
Seamless Development from Manufacturing to Non-clinical animal safety service

ANAPATH SERVICES
BASEL, SWITZERLAND
(HISTOPATHOLOGY SERVICE)

ANAPATH RESEARCH
BARCELONA, SPAIN
(PRE-CLINICAL RESEARCH)

ST PHARM
(HQ)
SOUTH KOREA


STP AMERICA RESEARCH
DELAWARE, USA

VERNAGEN
ATLANTA, USA
(BIOTECH, MRNA R&D)

LEVATIO
SAN DIEGO, USA
(BIOTECH, CAR-NKT R&D)

Total > 850명


 **AnaPath Research**
Barcelona, Spain

 **AnaPath Services**
Basel, Switzerland

 **ST PHARM**
South Korea

 **LEVATIO**
San Diego, USA

 **VERNAGEN**
Atlanta, USA

 **STP America Research**
Delaware, USA

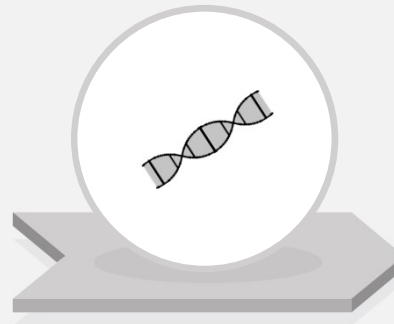


ST PHARM CDMO 확장 전략



1983. Nucleoside/tide

- Monomer (PNS / PA)
- Zidovudine (에이즈 치료제)
- Sofosbuvir (C형 간염 치료제)



2008. Oligonucleotide

- Antisense (ASO)
- siRNA / miRNA
- Aptamer
- Decoys
- Others



2018. Polynucleotide

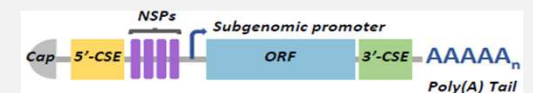
- mRNA



- circRNA (원형)



- samRNA (자가 증폭)





PART 02

Market Overview

Market



RNA-based Therapeutics 개념

Overview

RNA 치료제는 1세대 저분자화합물, 2세대 항체치료제의 한계를 뛰어넘는 3세대 치료제로, 질병의 원인이 되는 단백질의 생성을 차단함으로써 근원적인 치료 가능

RNA 기반 치료제

유전자치료제 하위 개념으로 유전 정보 전달에 관여하는 RNA를 이용한 약물

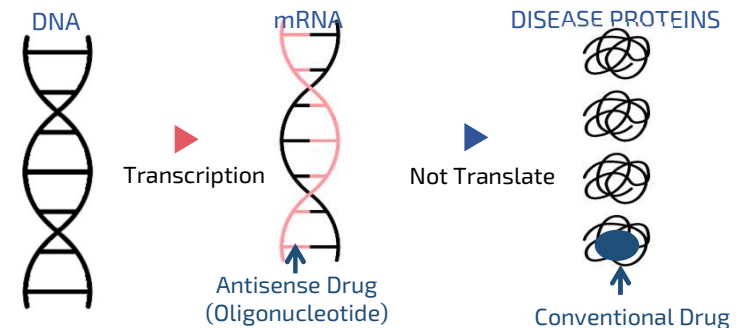
- 작용 기전: 질병 유발 단백질을 사전에 차단 또는 발현 조절
- 유형: **Anti-sense (ASO)**, siRNA, miRNA 등
- 대표 약물: 1. Spinraza (Ionis / Biogen) 척수성근위축증 (연매출 약 2조)
2. Leqvio (Alynlam / Novartis) 유전성 고지혈증

RNA 기반 치료제 특성

- 강점:** 질병 (표적 단백질)에 대한 선택성이 높음
 신속한 개발 (간단한 약물 디자인) ▶ 전임상 과정 2년 이내
 내성 거의 없음 (단백질 상호작용 없음) ▶ 기존 치료제 단점 극복
 피하주사, 약물 지속성 우수 ▶ Leqvio 2회/연, Repatha 1-2회/월
 항체 대비 경제성 ▶ Leqvio \$4,000 이하, Repatha \$5,850
- 약점:** 조직 (표적 장기)에 대한 선택성이 낮음, 간, 뇌 이외 장기로 잘 못 감
 ▶ LNP 등 다양한 전달기술 개발 (폐)
 경구, 점안 등 투약방법 개선으로 표적장기 확대 (위장, 안과)
 Avidity社 AOC (Antibody oligonucleotide conjugates)
 대량생산 난이도 높음, 전문가 부족 ⇒ 소수의 CDMO 과점, Shortage

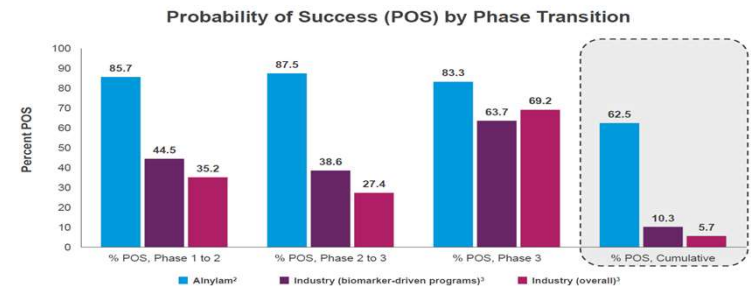
Central Dogma (중심 원리)

RNA 기반 치료제 (예. ASO) 작용 원리



Alynlam 자체 siRNA 임상 성공율: 62.5%

High-Yield Productivity of Alynlam RNAi Therapeutics Platform
 Comparison of Historical Industry Metrics to Alynlam Portfolio¹



¹ Analysis as of December 2020. Past rates of Alynlam and industry respectively may not be predictive of the future.
² Alynlam programs biomarker-driven at all stages of development (100%). Figures include Alynlam-originated molecules now being developed by partners.
³ Wang et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2019) 18, 2, pp. 273-286

[출처 : Alynlam]

Market



RNA-based Therapeutics 시장

■ Geron, 최초의 항암 올리고 신약 Imetelstat 임상3상 성공

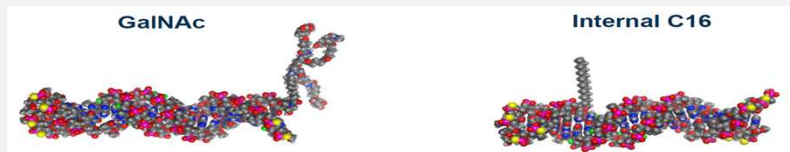
- 혈액암인 MDS (골수이형성증후군)로 2024년 초 상업화 전망, 연 12억달러 전망
- 항암제로 환자 1인당 연간 올리고 소요량, 고지혈증치료제 대비 10배 이상 소요
매 4주 7.5mg/kg 투여, 환자의 평균 몸무게 70kg 가정 시 연간 투여량 6,825mg
- 미국, 유럽 5개국 환자 수 약 4만명, 2 (4)만명 투여 시 연간 올리고 소요량 137 (273)kg
- MF (골수섬유증) 임상 3상 진행중, AML (급성골수성백혈병) 등으로 적응증 확장 중

■ Avidity, 전세계 최초로 근육으로 siRNA 직접 전달 성공

- AOC (항체 올리고 접합기술)로 간, 뇌 이외의 장기로 올리고 약물 전달 가능해져
- 희귀 유전질환, 만성질환 외에 다양한 항암제로도 개발 확대될 가능성

■ Alnylam, siRNA를 뇌로 전달해주는 전달체 C16 소개

- 알츠하이머 치매, 루게릭병, 뇌종양 등 뇌를 타겟으로 하는 siRNA 적응증 확대



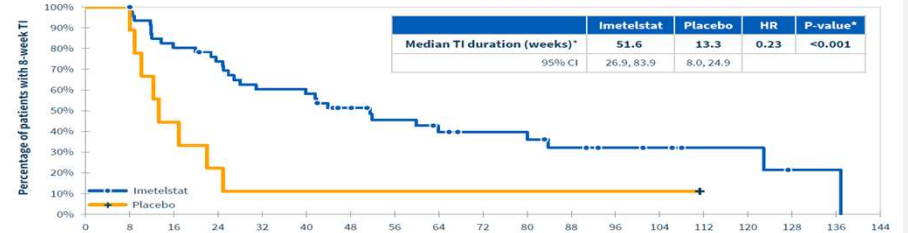
Met primary endpoint (8-week TI)

Highly statistically significant and clinically meaningful improvement in 8-week TI [출처: Geron]

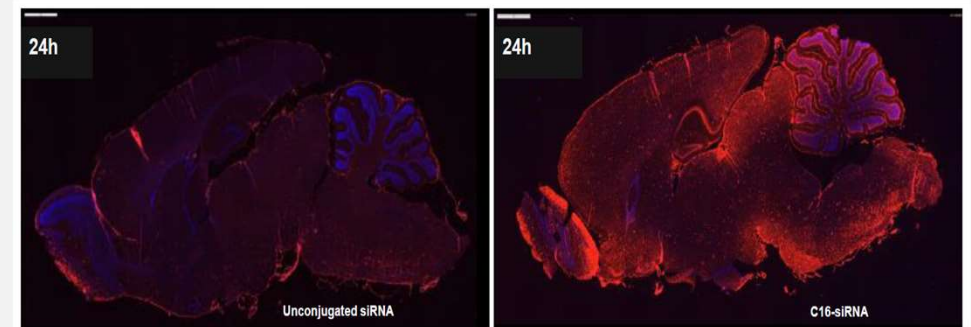
	Imetelstat (n=118)	Placebo (n=60)	P-value*
8-week TI, n (%)	47 (39.8)	9 (15.0)	<0.001
95% CI	(30.9, 49.3)	(7.1, 26.6)	

Median duration of 8-week TI*

Highly statistically significant and clinically meaningful durability of TI [출처: Geron]



[출처: Alnylam]



Market



RNA-based Therapeutics 시장

RNA 기반 치료제 시장의 개화기

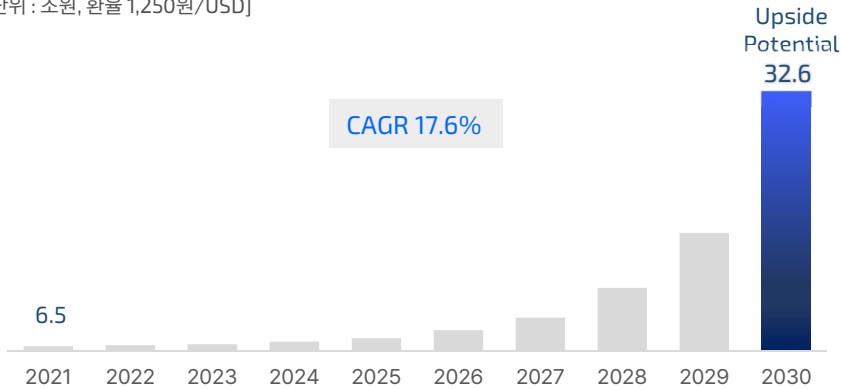
'18년 간세포 투과 기술 (Gal-Nac) 개발로 만성질환으로 치료제 영역 확장, 글로벌제약사들의 RNA 기반 치료제 파이프라인 개발 급증
Leqvio (Inclisiran) 을 필두로 '24년부터 만성질환 RNA 신약 상업화 승인 예상 ▶ 원료 (Oligonucleotide) 수요 급증 전망

시장 현황

RNA 기반 치료제 Global 시장 규모 : '21년, 6.5조원 ▶ '30년, 약 >32.6조원 전망
글로벌제약사 동향: Ionis, Alnylam 등에서 기술도입 ▶ 자체 개발 확대

Global RNA 백신/치료제 시장 전망 (mRNA 제외)

[단위 : 조원, 환율 1,250원/USD]



[출처: Research & Market July, 2021]

올리고뉴클레오타이드 CMO

올리고뉴클레오타이드 수요 예측 ▶ 상업화 시 연간 약 12 Ton 필요

만성 질환 관련 올리고뉴클레오타이드 개발 현황 및 필요한 연간 생산량 산출

기업	치료제	질환	타겟	개발 단계	한번 투약 (mg)	투약 간격 (년)	1인 연간 투약량 (mg)	타겟 환자 수 (1년)*	연간 필요 생산량 (kg)	비고
Ionis	Pelacarsen	심혈관 질환	Apo(a)	P3	80	12번	960	1,000,000	960	Novartis
	Vupanorsen	고지혈증 치료제	ANGPTL3	P2	80	12번	960	1,380,000	1,325	임상 중단
	Olezarsen	심혈관 질환	ApoCIII	P3	50	12번	600	1,000,300	600	
	IONIS-AGT-Lrx	저항성 고혈압	AGT	P2	80	8번	640	540,675	346	
	ION449 (AZD8233)	이상지질혈증	PCSK9	P2	120	2번	360	1,380,000	497	AstraZeneca
	ION224	비알콜성지방간염	DGAT2	P2	80	12번	960	640,000	614	
	IONIS-MAPTrx	알츠하이머, 치매	TAU	P2	100	4번	400	1,500,000	600	Biogen
Bepirovirsen	B형 간염 치료제	HBV	P2	300	6번	1,800	1,000,000	1,800	GSK	
Leqvio (Inclisiran)	이상지질혈증	PCSK9	판매 중	300	2번	600	1,380,000	828	Novartis	
Alnylam	Zilebesiran (ALN-AGT)	고혈압 치료제	AGT	P2	600	2번	1,200	1,000,000	1,200	
	ALN-HBV02 (MR-2218)	B형 간염 치료제	HBV	P2	200	2번	400	500,000	200	
Dicerna	DCR-HBV5 (RG6346)	B형 간염 치료제	HBV	P2	360	4번	1,440	500,000	720	Roche
Arrowhead	ARO-ANG3	이상지질혈증	ANGPTL3	P2	200	2번	400	1,380,000	552	
	ARO-HSD	비알콜성지방간염	HSD17b13	P2	200	2번	400	1,000,000	400	GSK
	JNU-3989	B형 간염 바이러스	HBV	P2	400	3번	1,200	500,000	600	Janssen
AMG890 (olpasiran)	심혈관 질환	LP(a)	P2	200	4번	800	1,000,000	800	Amgen	

참조: 임상 2상 단계의 물질은 투약 용량 및 투약 간격 변동 가능; 미국, 유럽, 일본, 중국 등 선진국 내 타겟 환자 수의 10-20%로 가정
자료: 각 사 자료, 삼성증권 추정

[출처: 삼성증권]

Market



RNA-based Therapeutics (mRNA 시장)

Overview

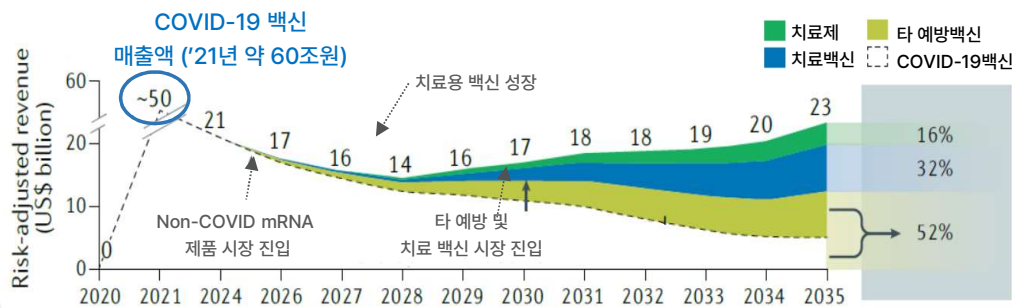
COVID-19 mRNA 백신의 짧은 개발 기간과 신속한 허가로
범용적인 mRNA 의약품 개발 증가 및 대량생산이 가능해짐 ('21년 매출 60조원)

※ BCC Research: 2026년 mRNA 시장 규모 126조원 전망

mRNA 기반 치료제 / 약물 특성

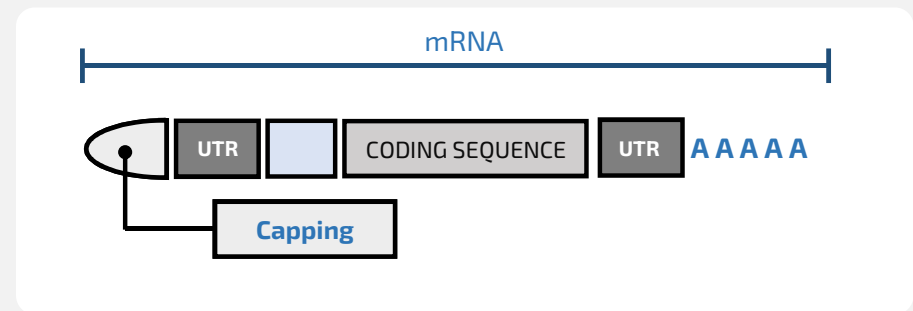
- 안전성 / 유효성 : 비 감염성, 높은 표적 단백질 선택성
 - ▶ 핵막 투과 불필요 / 유전자 변형 가능성 낮음
- 생산성 : 신속성 ▶ 빠른 Scale-up 가능
- 치료제 확장 가능성 (Platform 형태) ▶ 항체 의약품 및 유전자 치료제 대체 가능

mRNA 백신 및 치료제의 글로벌 매출 추정 (위험 조정)

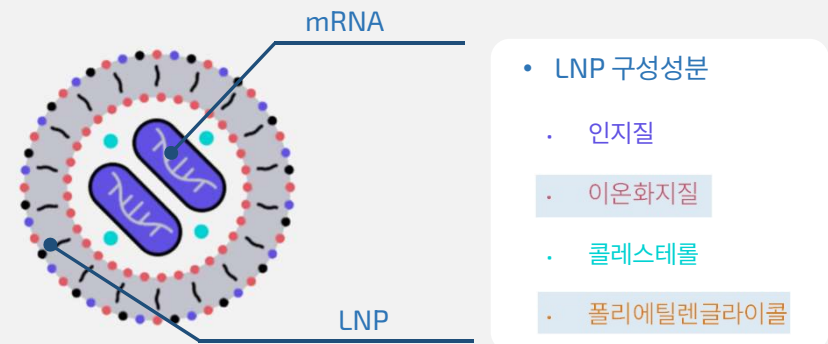


mRNA Platform (핵심기술)

1) 5' Cap ping (캡핑 합성 기술)



2) LNP (Lipid Nano Particle) – mRNA 세포 전달체

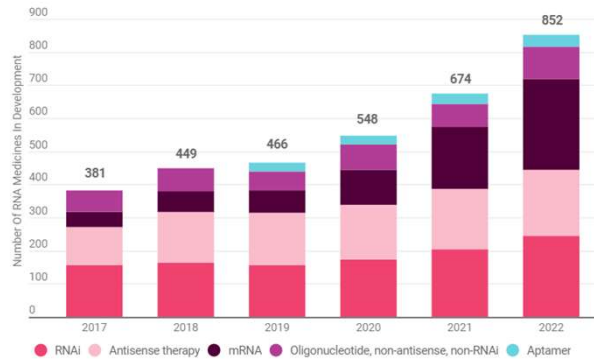


Market



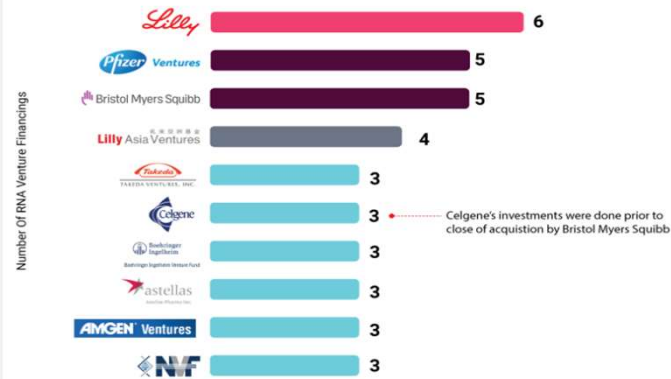
RNA-based Therapeutics 시장

Exhibit 1: Growth In RNA Pipeline Has Doubled Since 2017



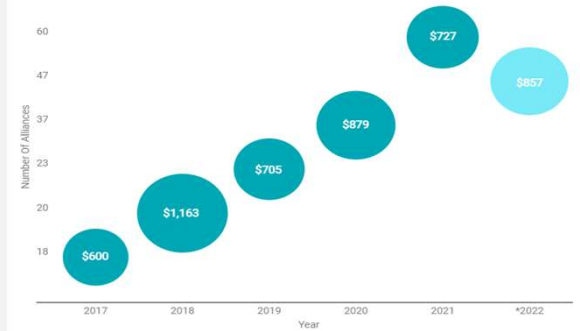
Notes: Chart includes candidates in development from preclinical through pre-registration. Annual snapshots taken in May.

Exhibit 4: Most Active Corporate/Pharma Investors In RNA Venture Rounds Since 2017



Data through 31 October 2022

Exhibit 5: RNA Partnerships Are Growing With Average Values >\$500M

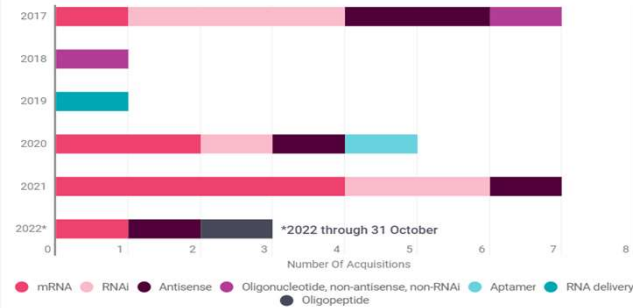


Note: Size of bubble represents average deal value for that year
* 2022 through 31 October

Exhibit 2: RNA Technologies: Source Of Increasing Venture Capital Investment

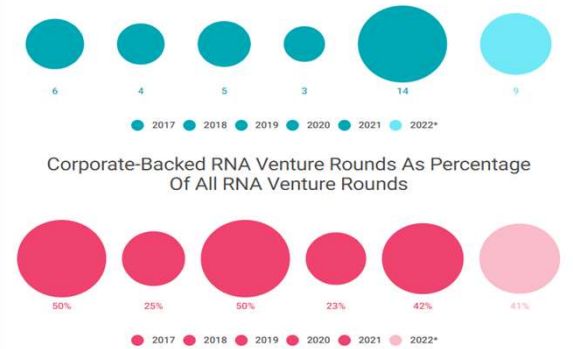


Exhibit 6: Shift From RNAi To mRNA: RNA Acquisitions By Modality



Notes: mRNA category includes vaccines, therapeutics, or cell therapies. Deals that include >1 RNA modality were counted more than once.

Number Of RNA Venture Rounds With Corporate Investors

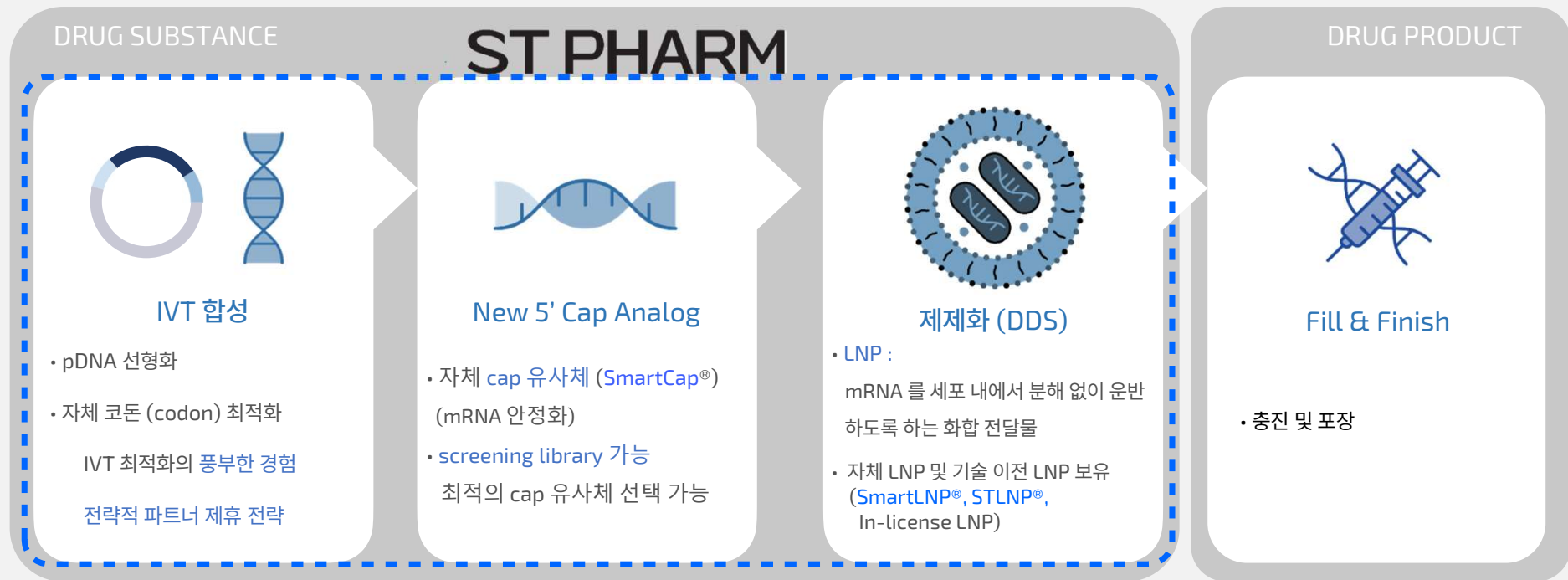


*2022 through 31 October

[출처: Biomedtracker]



▪ mRNA 백신/치료제 제조 공정



mRNA 백신 및 치료제 제조 과정은 1) Plasmid DNA(pDNA)에서 전사된 mRNA를 합성, 2) 정제, 3) 충전, 포장하는 단계로 구성
STPHARM은 핵심 기술인 Capping과 LNP, 주요 원료인 PEG-lipid, Cationic (LNP의 구성성분) 생산 역량 보유



PART 03

Business Overview



■ Oligonucleotide CDMO의 핵심 경쟁력

- Global 3 위 내 Oligo CDMO 역량 (생산능력 6.4mol, Global No. 1)
- Global 유일의 Monomer / Oligo 동시 생산 시스템
 - ▶ 중간마진 없는 가격 경쟁력, 품질의 균일성, 안정적인 공급
- Global 최초 Pharma 컨셉의 Oligo 공장
- Strong Track Record (Since 1983)

■ 지속적인 증설

- 1차 : 반월 공장 3,4층 의 60% 규모 ('22년 4월 완공)
- 2차 : 반월 공장 3,4층 의 40% 규모 ('22년 7월 완공)
 - * 글로벌 제약사의 무상지원, 공용 설비로 운영
- 제2올리고동 : 반월 캠퍼스 주차장 부지 ('23년 상반기 착공 예정)

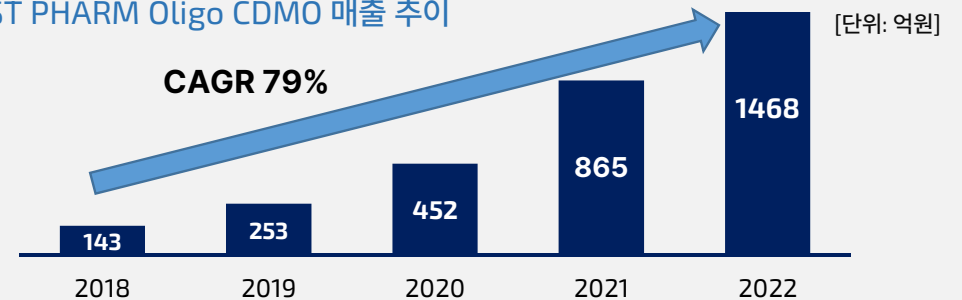
■ 글로벌 인증 수상

- 국내 최초 2018 Global API 제조 성장 우수 리더십 상 수상 (Frost & Sullivan)
- Roche CDMO Award 2019 수상
(Oligo 신약 분야 : Global 최초 / Small molecule 신약 분야 : 아시아 최초)
- 2021년 아태지역 최고 Oligo CDMO 선정, 올해의 기업상 수상 (Frost & Sullivan)
- 반월캠퍼스 NAI(No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증

■ ST PHARM Oligo Pipeline (전체 프로젝트 >20개)

고객사	적응증	Stage			
		Phase1	Phase2	Phase3	Commercial
글로벌제약사 A	고지혈증	[Progress bar]			
글로벌제약사 B	척수성근위축증	[Progress bar]			
글로벌바이오텍 C	MDS/MF/AML	[Progress bar]			
글로벌제약사 A	동맥경화증	[Progress bar]			
글로벌바이오텍 D	심혈관 질환	[Progress bar]			
글로벌제약사 E	B형 간염	[Progress bar]			
글로벌제약사 F	B형 간염	[Progress bar]			
글로벌제약사 G	혈전증	[Progress bar]			
글로벌바이오텍 D	유전성혈관부종	[Progress bar]			
글로벌제약사 F	NASH	[Progress bar]			
글로벌제약사 H	B형 간염	[Progress bar]			

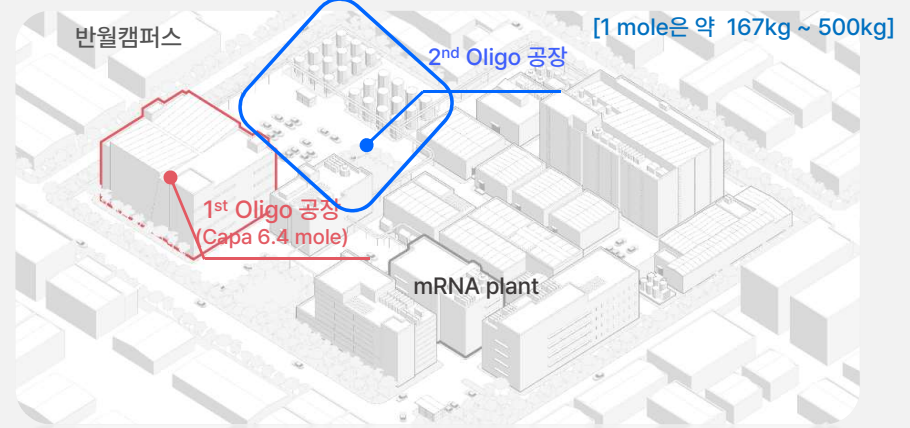
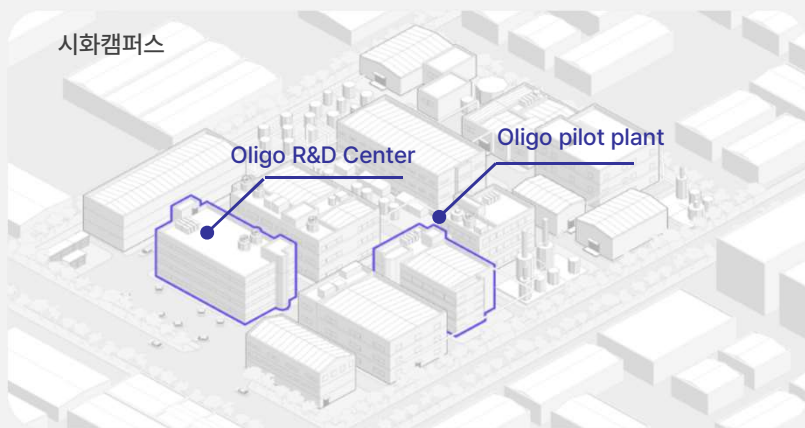
■ ST PHARM Oligo CDMO 매출 추이





▪ '23. 상반기 제2올리고동(7층) 착공: 고성장 시장 (High-growth market)의 강력한 수요 (strong demand)에 선제 대응

Oligo 생산	'21년말	'22년말	'25년 1Q(E)	'26년 1Q(E)
	제 1동	제1동 1, 2차 증설 (Global 제약사 공용 포함)	제 2동 1단계	제 2동 2단계
총 CAPA	2.0 mole (약 330kg~1t)	6.4 mole (약 1t~3.2t)	9.1 mole (약 1.4t~4.6t)	12~14 mole 14mol 기준 (약 2.3t~7t)
설비 Line (대)	1	4	7	10
	1배	3.2 배	4.6 배	7.0 배

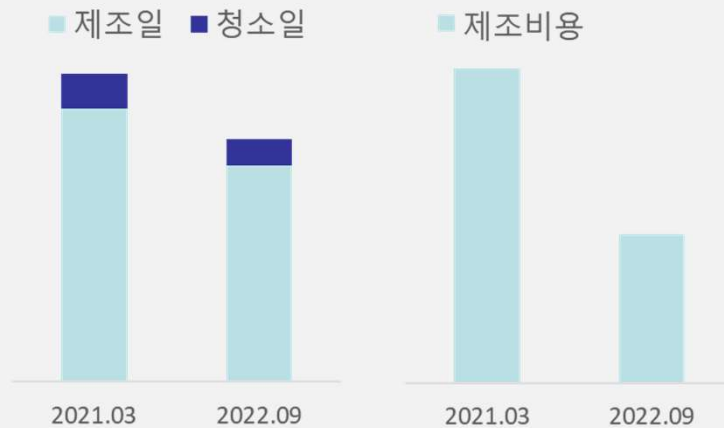
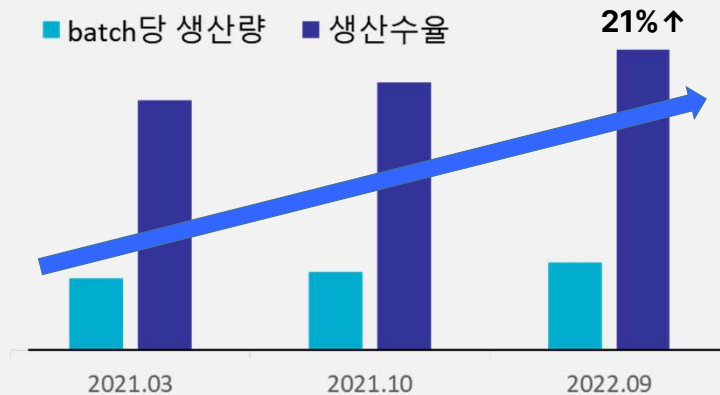


▪ 올리고 생산 효율성 개선

Oligo 생산	'21년말	'22년말	내용
생산량 증가	n배치 43kg	n배치 52kg (21% ▲)	합성 공정 및 순도 개선 등에 따른 수율 증가
생산기간 단축	n배치 합성 및 정제 27일	n배치 합성 및 정제 19일 (28% ▼)	숙련도 향상, 클린 작업 개선 및 연속 생산 등에 따른 생산기간 단축



특정 품목의 올리고 수율 향상 및 생산 효율성 개선 사례



- 출발물질, Solvent 규격 관리 강화
- 효율적 공정관리로 연속생산 실시
- Production process optimization
 - 합성 Crude 순도 향상, 정제 Fractionation Strategy 최적화
 - UF batch size 최대화, 최종 API 혼합/회수 Procedure 개선
- 설비강화 및 Cleaning 절차 개선
 - Robust한 온도 Control 설비구축
 - Contamination risk 줄임

- Batch Term (제조기간) 단축
 - 합성 : 15일/3배치 ▶ 10일/3배치
 - 정제 : 12일/3배치 ▶ 9일/3배치
- 공정 Review를 통한 불필요한 공정 제거 및 절차 개선
- Cleaning procedure 개선 : 제조일 단축 및 비용 절감
- UF 공정 membrane reuse 공정 적용 → 생산비용 절감



Synthesis of NUAAP siRNA Using Dimer Blocks

- Dimer를 사용한 올리고 제조기술은 순도 향상 및 공정시간 단축 가능한 기술임
- 일반적으로 사용하는 monomer PA 대신 6개의 dimer PA를 사용한 결과 Crude 순도 11~13% 상승
- FLP에 근접한 불순물 저하로 정제 수율 향상
- Dimer 제조 및 올리고 합성 핵심기술 보유

■ Synthesis of NUAAP siRNA

sense: 5'-CAG AAG AGA UCU GCA UGU UUU-3'
 antisense: 5'-AAC AUG CAG AUC UCU UCU GUU-3'

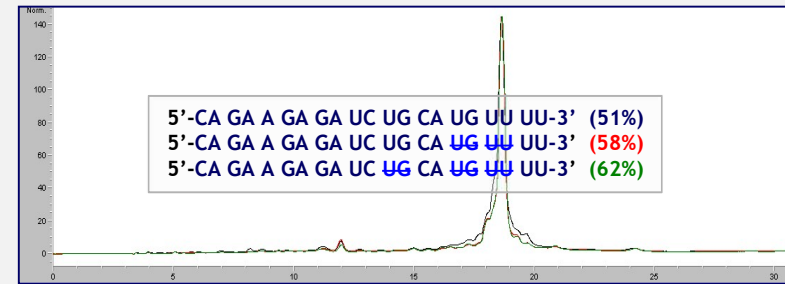


sense: 5'-CA GA A GA GA UC UG CA UG UU UU-3'
 antisense: 5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3'



CA GA UU UC UG AA

■ Improvement of using NUAAP siRNA in the sequence



Improvement in HPLC observed using UU/UG sense, up to 11 %

5'- AAC AUG CAG AUC UCU UCU GUU-3' (58%)

5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3' (66%)

5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3' (61%)

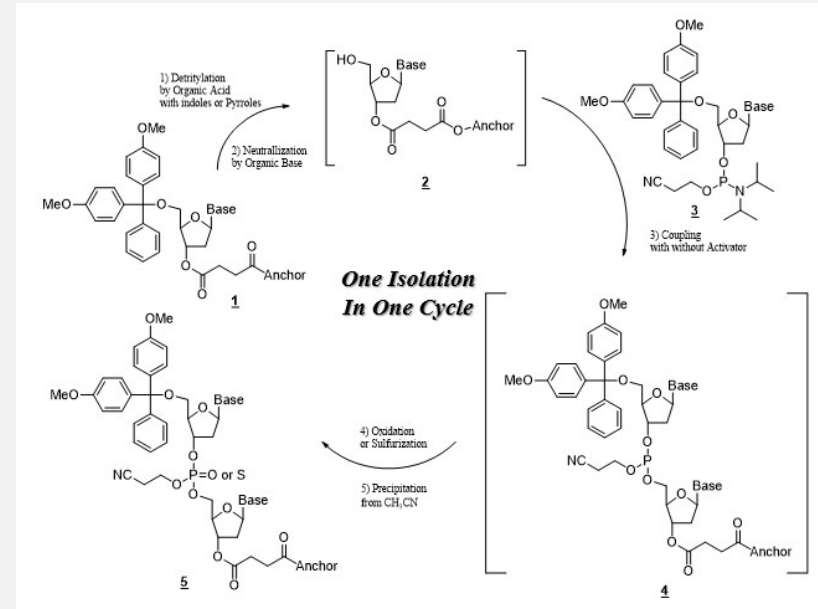
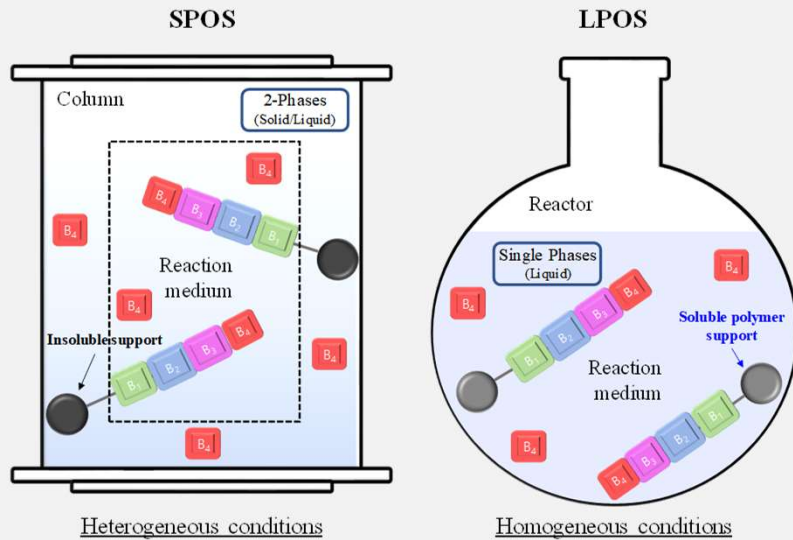
5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3' (66%)

5'-AA CA UG CA GA UC UC UU C UG UU-3' (71%)

Improvement in HPLC purity for antisense strand with dimer blocks



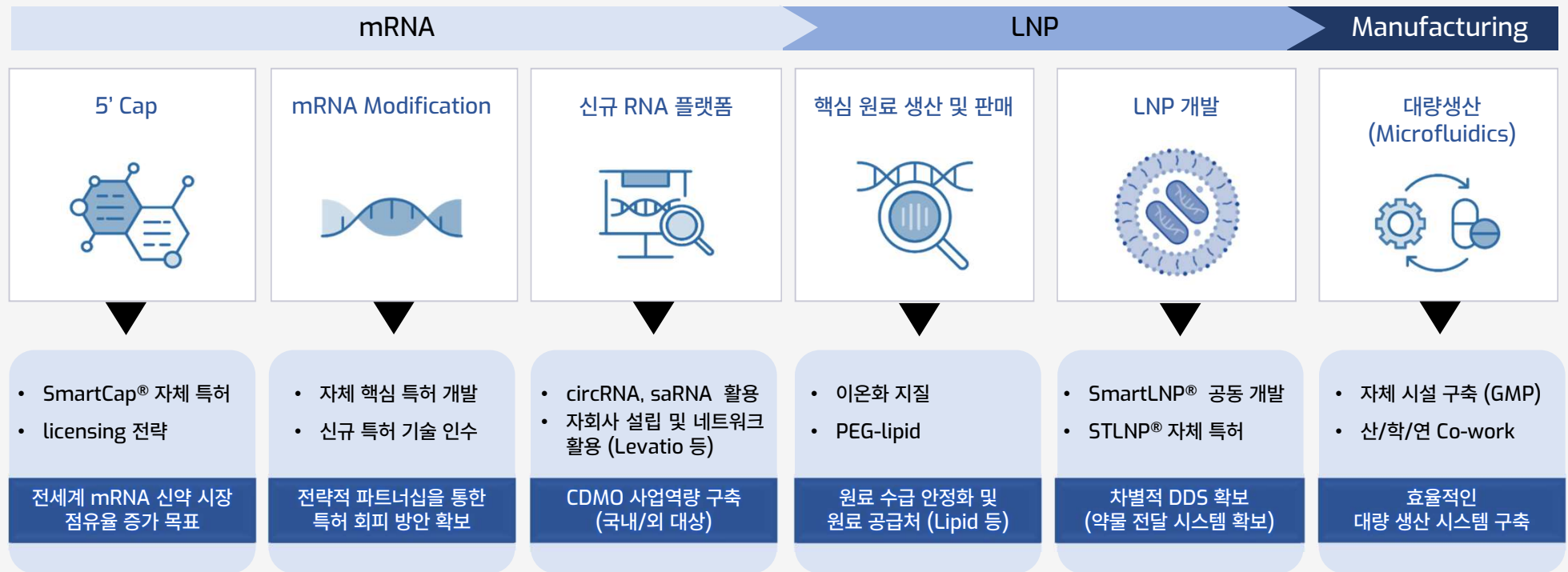
LPOS (Liquid Phase Oligonucleotide Synthesis)



- ▶ 올리고의 대량 생산에 용이(배치 사이즈 10배 이상) 하여 상용화에 근접한 고객사의 물량 충족 Need를 만족시킬 수 있음
- ▶ 특화된 Soluble polymer support의 독점 사용권과 공정핵심기술 보유
- ▶ 현재 2개의 글로벌제약사와 공동연구 협의 중
- ▶ SPOS에 비해 용매 사용량을 현저히 줄일 수 있기에 PMI (Process Mass Intensity)에 장점 있음



▪ mRNA Business 전략



국내/외 산/학/연구 기관을 통한 기술 내재화 (mRNA - LNP (약물 전달체)) 및 원료 생산 능력을 기반으로 mRNA CDMO 역량 구축

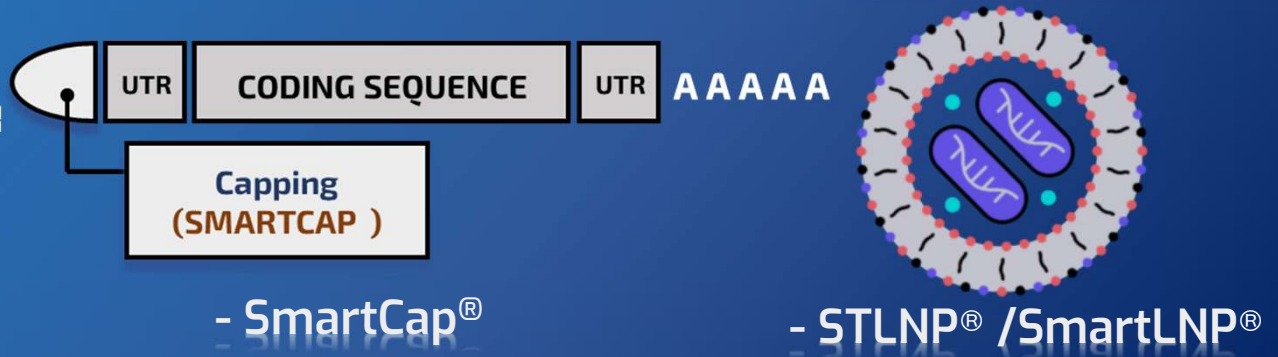


Core Technology

ST PHARM은 mRNA 주요 합성기술을 모두 보유한 유일한 기업

1) 5'capping 2) LNP Platform Technology

ST PHARM 고유의 Capping 기술 SmartCap® 특허
ST PHARM 고유의 LNP, STLNP®, SmartLNP® 특허



> SmartCap®

- mRNA 안정화 합성 기술
- '20년 10월, 국내 특허 등록 / 국제 특허 진행 중
- 다양한 Cap analogue 보유 (30종 이상)
- 경쟁사 대비 저렴한 가격

> CAP Library Screening System

- 고객 맞춤형 analogue 보유 → 다양한 고객사 확보 용이
- 높은 발현 효율 → 타겟 유전자 조절 용이

> LNP 구축 전략

- 1. In-Licensing LNP
 - Global 시장에서 입증된 기술 (GENEVANT)
- ST Pharm LNP (STLNP®)
 - ST PHARM 자체 개발 LNP (국내 특허 출원)
 - mRNA CDMO 사업을 위한 Platform
- Next generation LNP (SmartLNP®)
 - 이화여대 이혁진 교수 연구팀과의 공동 연구로 후보물질 2종 도출
 - 면역반응 향상과 안정성 개선 목표 (국내 특허 출원)



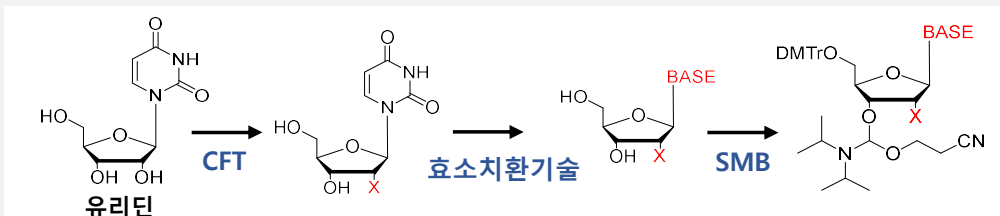
SmartCap®

- 다양한 리보스와 염기 조합으로 30 종의 캡핑 유형 보유, 경쟁사 3종
- 모노머와 올리고 합성/정제 기술을 바탕으로 빠르게 확장 가능
- 강력한 특허(물질), '20.10월 국내특허 등록/국제특허 진행 중
- 11월 글로벌 학회에서 데이터 공개 → 분말 및 용액 모두 실온에서 +12개월 안정성 유지

Capping Library Screening(CLS)

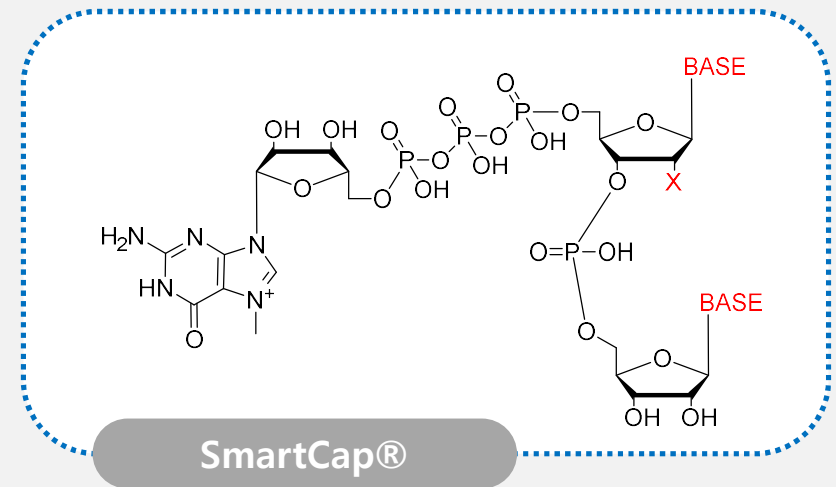
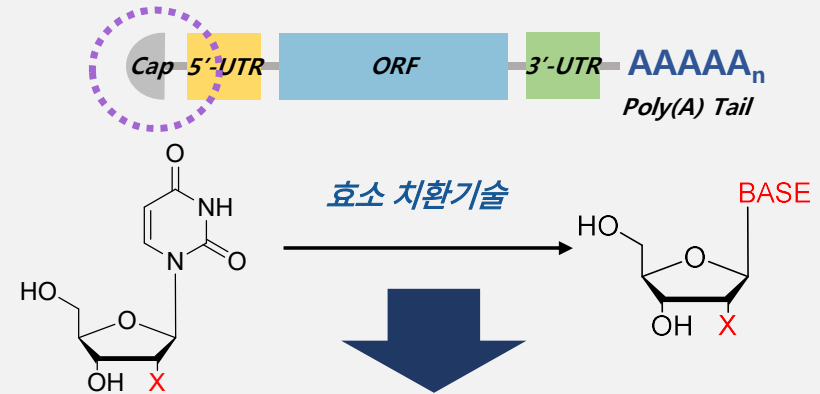
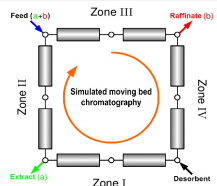
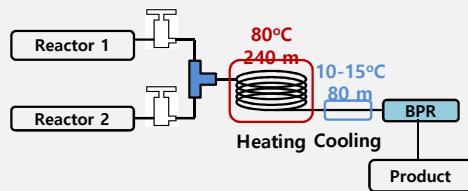
- 암, 감염병 등 적응증과 타겟 조직에 따라 최적화된 캡핑 선택 가능

신기술을 적용한 SmartCap® 대량생산: kg/year



Continuous Flow Technology (CFT)

Simulated Moving Bed (SMB) Technology



Capping Libray Screening System : Summary

- Trinucleotide SmartCAP Potecy

1. fLUC			
Cell line	IVT	Western blot	Luciferase assay
HEK293T	SC101 > SC118 > SC103 > 경쟁사Cap	SC101 > SC103 > 경쟁사 Cap > SC203 > SC118	SC103 > SC101 > SC118 > 경쟁사 Cap
Huh 7		SC103 > SC118 > SC101 > 경쟁사Cap > SC203	SC101 > SC103 > SC118 > 경쟁사 Cap
2. eGFP			
Cell line	IVT	Western blot	
HEK293T	SC101 > SC118 > SC103 > 경쟁사 Cap	SC118 > SC103 > 경쟁사Cap > SC101 > SC203	
		SC118 > 경쟁사Cap > SC101 > SC203 >	
3. hEPO			
Cell line	IVT	ELISA	Reference
HEK293T	SC103 > SC101 > 경쟁사Cap > SC202	SC202 > SC203 > SC103 > SC101 = SC118	SC202 > 경쟁사Cap > SC101
Huh 7		SC202 > SC103 > 경쟁사Cap > SC101 > SC118	SC202 > SC101 > 경쟁사Cap

❖ Coding sequence and/or cell-specific SmartCAP available by Capping Libray Screening System



ST Pharm의 LNP 플랫폼

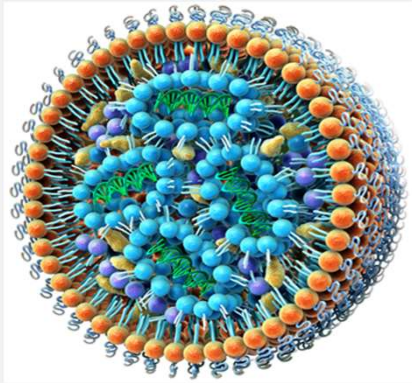


Image Source from Precision Nanosystems

In-licensing LNP

- Genevant LNP
- 임상을 통해 검증받은 LNP
- COVID-19 mRNA 백신 개발에 적용

STLNP®

- 에스티팜 고유의 최초 LNP
- mRNA CDMO 사업을 위해 활용될 예정
- 암백신, 자가면역질환용 mRNA 백신에 적용

SmartLNP®

- 에스티팜의 차세대 LNP
- 이혁진 교수 연구팀과 공동개발, 2종의 후보물질 비임상 시험중
- 기존 LNP 대비 EPO(적혈구형성인자) 단백질 발현량 33% 증가

LNP용 지질의 GMP 대량생산

		BioNTech-Pfizer		Moderna	
LNP용 지질	이온화 지질	ALC-0315	연 3톤 이상	SM-102	연 3톤 이상
	PEG 지질	ALC-0159	연 1톤 이상	PEG2000-DMG	연 1톤 이상

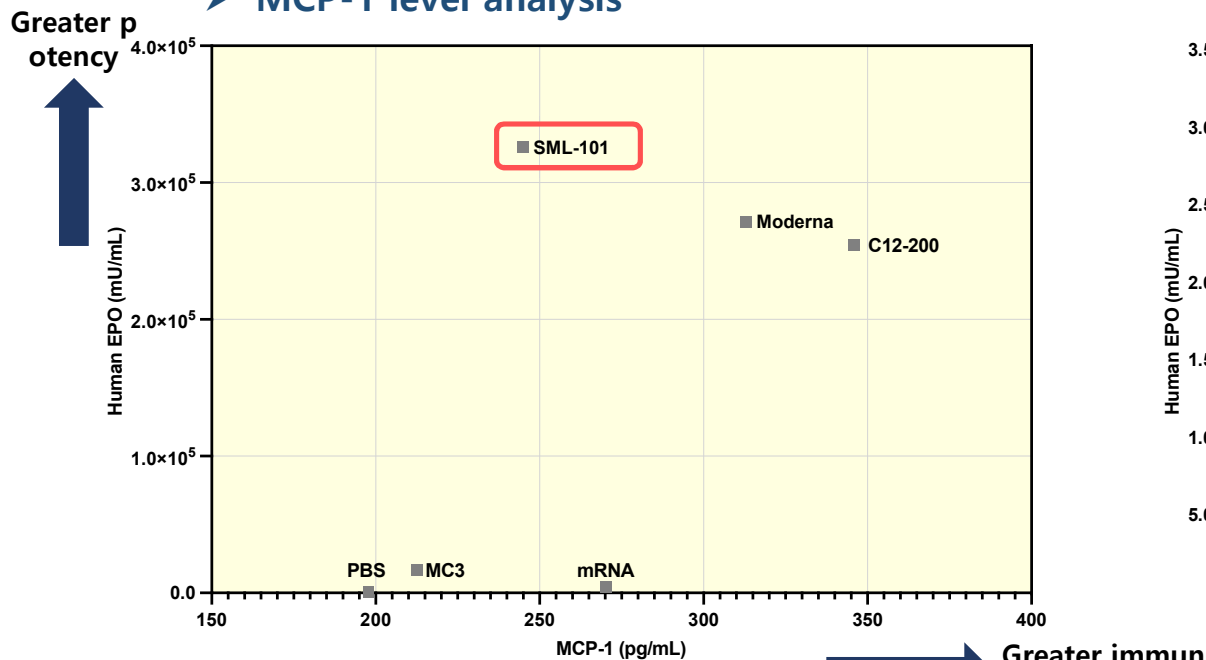
* 에스티팜의 시화캠퍼스에서 생산



Influence of ionizable lipid on LNP potency

- SmartLNP (SML-101) showed the greatest potency and lower immune stimulation compare to other LNP formulations, indicating the importance of ionizable lipids for formulation and its potency

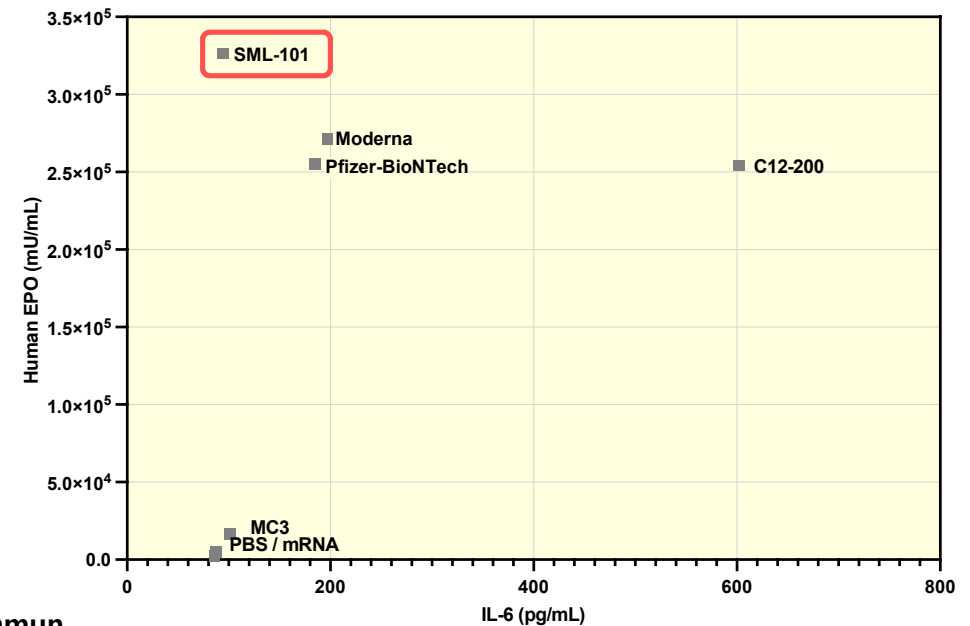
➤ MCP-1 level analysis



- hEPO @ 6h (0.5 mg/kg; Balb/C mice; IV injection)



➤ IL-6 level analysis



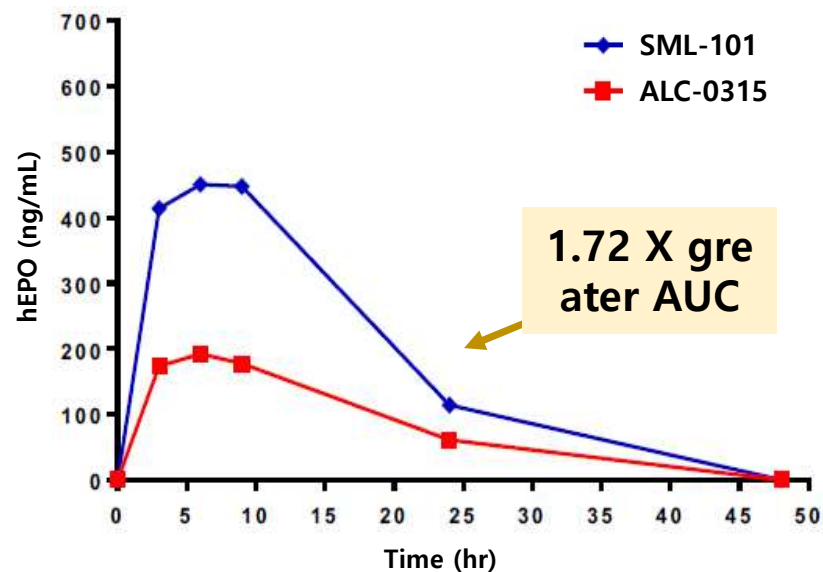
- hEPO @ 6h (0.5 mg/kg; Balb/C mice; IV injection)



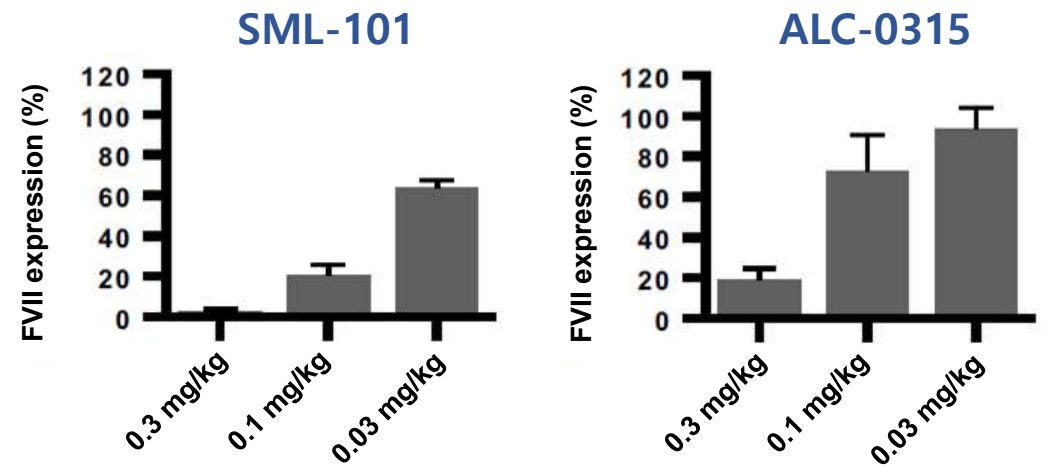
In vivo transfection efficacy of SML-101

- *In vivo* expression level of hEPO mRNA encapsulated in SML-101 showed 1.72 times higher AUC than Pfizer-BioNTech LNP (ALC-0315) in blood for 48 hours after IV injection (0.1 mg/kg)
- *In vivo* delivery of **target-specific siRNA** encapsulated in SML-101 and ALC-0315 LNP confirmed through FVII knock-down efficiency study, and SML-101 had greater inhibition effect than ALC-0315 at all dose levels

➤ *In vivo* delivery of hEPO mRNA



➤ *In vivo* delivery of target-specific siRNA



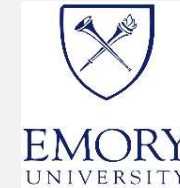
Business



미국 자회사의 mRNA 플랫폼 기술

▪ Vernagen (버나젠)

적응증	협력기관 & 공동개발
수두대상포진바이러스	미국 에모리 대학교
RSV (호흡기세포융합바이러스)	미국 에모리 대학교
SFTSV (중증열성혈소판감소증후군바이러스)	한국 전북 대학교
Nipah Virus (니파바이러스)	싱가포르 듀크 대학교
Langya Virus (랑야바이러스)	싱가포르 듀크 대학교
Heartland Virus (하틀랜드바이러스)	CDC (미국 질병청)



▪ Levatio (레바티오)

	2021	2022	2023	2024
Platform		circRNA 플랫폼 개발	Engineering & Validation	
Autoantigen Vaccine		후보물질 최적화	MOA / POC	IND 신청
Neoantigen Vaccine		후보물질 최적화	MOA / POC	IND 신청
CAR-NKT (Cancers)			후보물질 최적화	MOA / POC
CAR-NKT (Autoimmune)			후보물질 최적화	MOA / POC

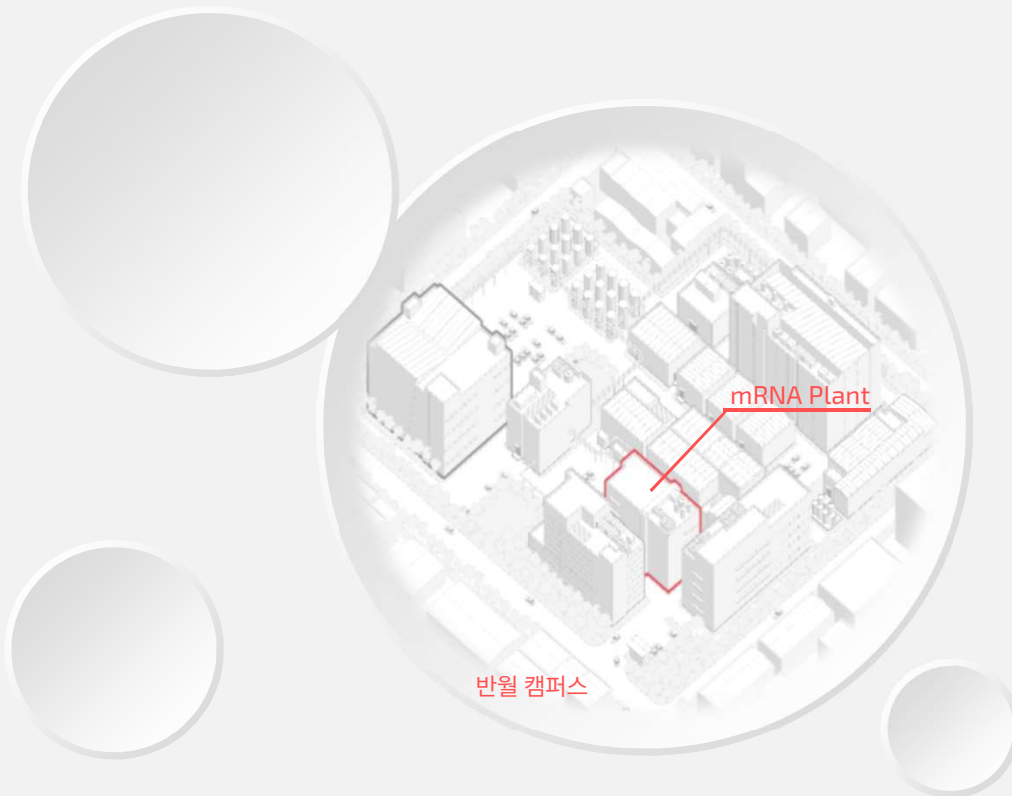


유형	안정성	보관성	정제 용이성	단백질 발현량	크기
mRNA	X	X	X	X	○
Self-replicating RNA	X	X	X	○	△
circRNA	○	○	○	○	△

* MOA(활동 매카니즘 규명, Mechanism of Action), POC(개념 정립, Proof of Concept)



“ From milligram to kilogram scale production ”



> 1. R&D / Small scale production

반월 mRNA공장 (1층)
Completion: 20년 8월
Capacity : 비 임상 연구용

> 2. Mid-scale production (GMP)

반월 mRNA 공장 시설 확충 (1층)
Completion: 21년 5월
Capacity: Milligram to multi-gram /month
1,000만 도즈 /년

> 3. Large / Commercial scale production (GMP)

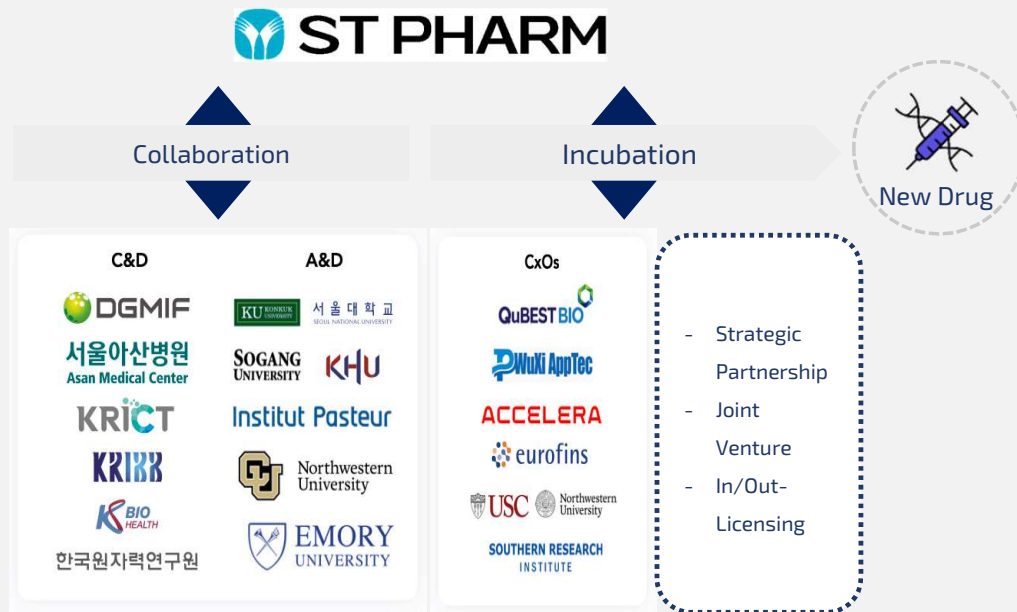
반월 mRNA 공장 시설 확충 (3, 5층) *계획 중*
Capacity: 100-120 g /월
3,500만 ~ 1억 도즈 /년

* 고객사 등의 요청에 따라 변동 가능



ST PHARM Virtual R&D 전략

"Minimizing R&D cost and expediting drug development process"
"Creating a synergy effect with API CDMO business"



ST PHARM Pipeline

STP0404 - "세계 최초 완치 치료제로서의 가능성이 있는 AIDS 치료제"
"2018년 미국 국립보건원(NIH) 연구지원 과제 선정"
"ALLINI 기전으로는 유일하게 임상 진행 중인 First in class"
"인터그라제 효소의 비특매 부위 저해, 기존 에이즈 치료제들의 내성 극복"
"1일 1회 경구용 외 장기 지속형 주사"

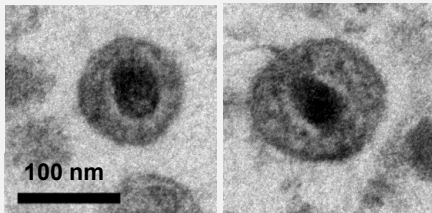
STP1002 - "세계 최초 1일 1회 경구용으로 개발 중인 대장암 치료제 (First in class)"
"대장암 외 비소세포성폐암, 간암 등으로 적응증 확대"
"어비투스 무반응 및 내성 환자, KRAS/NRAS 돌연변이 유전자 환자 타겟"

Pipeline	Partner	Stage		
		Discovery	Pre-clinical	Phase1
STP0404 (AIDS)	Emory Univ. Colorado State Univ.	—————●		
STP1002 (고형암)	Asan Hospital	—————●		
STP2104 (Covid 19 백신)	자체	—————●		
STP2150 (Covid 19 백신) (오미크론 Variant)	자체	—————●		

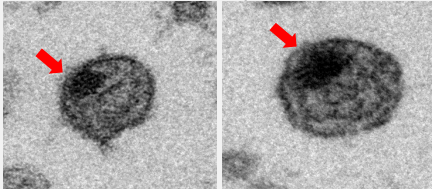


➤ STP0404의 신규 MOA(작용 메커니즘)

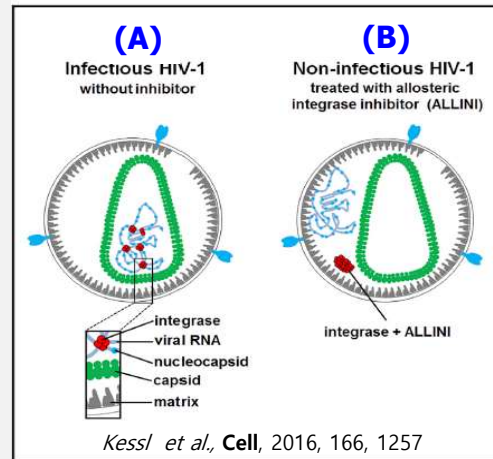
처치 없음 (A)



STP0404 0.2 마이크로몰 (μM) 투여 (B)



TEM study in Emory Univ.



➤ STP0404 효능 (전임상)

Table 3. Antiviral activity in Raltegravir-resistant strains

Compounds	Average IC ₅₀ (range, nM)	
	PBMC	MT-4
STP0404	0.08 (0.02~0.22)	2.49 (0.95~3.48)
Zidovubine	7.96 (0.22~20.7)	37.94 (29.7~57.6)
Raltegravir	1,227.70 (12.5~3,036)	2525 (351~4,322)
Elvitegravir	-	2751.5 (276~10,000)
Dolutegravir	-	4.57 (3.07~8.54)

RAL-resistant strains: 4736_2, 4736_4, 5070_1, 5070_2, 1666_1

- 랄테그라비르에 내성이 발생한 감염된 세포에서 바이러스 활성 분석
- STP0404 단독 투여 만으로도 효능이 우수함, **병용투여로 내성 극복**
* IC50: 바이러스의 활성을 50% 이상 감소시키는데 필요한 혈중약물농도

- 미국 콜로라도 대학 M. Kvaratskhelia 교수가 ALLINI (Allosteric integrase inhibitor)의 신규 작용 메커니즘을 발견, '16년 발표
- 인테그라제 효소는 에이즈 바이러스의 RNA를 숙주 세포에 전달하여 통합하는 것을 촉진하며, virion화 (숙주세포가 완전히 감염되어 외막으로 보호받고 있는 상태) 핵심 역할 (A)
- ALLINI는 인테그라제 효소가 바이러스의 RNA와 결합하는 것을 억제하여 인테그라제 효소의 비정상적인 올리고머화를 촉진하며, 바이러스 RNA의 불국소화 (정위치 상실, mislocalization)를 유도함 (B)
- STP0404 투여 (B)는 에이즈 바이러스의 RNA를 바이러스를 보호하는 외막인 캡시드 밖으로 유도하여 **비감염성 편심 입자를 형성함**
- New MOA for HIV-cure as "maturation inhibitor" - "Divide and Conquer", not 'Shock & Kill' or 'Block & Lock'
- ALLINI 신규 메커니즘 규명을 위해 '18년 미국 국립보건원 (NIH) 연구 지원 과제로 선정, 에모리 대학, 콜로라도 대학과 공동연구 진행 중



Global CRO (비임상시험수탁 서비스) 업체 인수를 통한 경쟁력 강화. Client-leading CDMO 전략
 '20년, Spain 법인 구조조정 완료 이후 본격적인 자회사 Turn around ('21년, 2Q 본격화)

▪ AnaPath Research (Barcelona, Spain)

- 연혁 : 1986년 설립 (Envigo Spain 법인)
2019년 11월 AnaPath에 인수
- 현황(규모) : 건물 1만 sqm, 대지 2만 sqm, 동물 사육실 (38개)
- B원숭이, 토끼, 개 등 800여 마리 동물 보유

▪ AnaPath Service (Basel, Switzerland)

- CSO : Klaus Weber (Global 업계 내 저명한 독성병리학자)
- Global 수준의 비 임상 CRO업체 (조직 및 독성 병리학 특화)
- GLP 인증 (2006년), 유럽 Safety Alliance 가입
- 현재 동물을 이용한 1,000개 이상의 만성 독성 및 발암성 연구를 진행 중



Thank You

ST PHARM

Technology-Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to mRNA

