

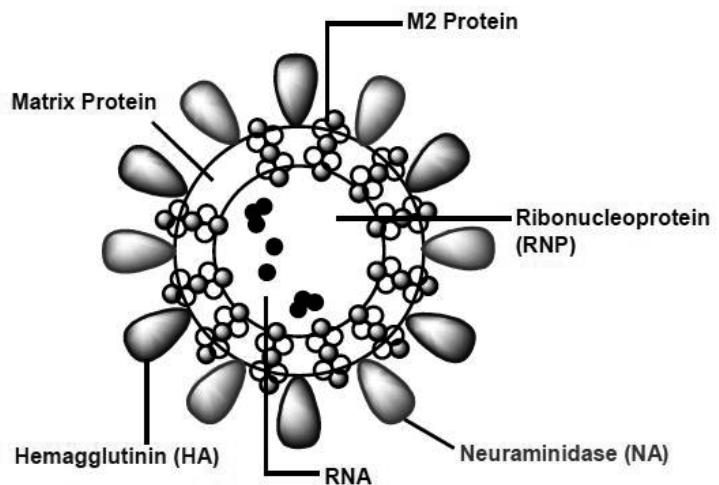
流感藥物的設計與發展

一、流感病毒

流行性感冒病菌的種類



流感病毒依基質蛋白與核心核糖蛋白的抗原特性分為 A、B、C 三型，其中又以 A 型流感病毒的致病率最高，也容易形成大爆發流行。



流感病毒的結構由內而外可區分為核心、基質蛋白與外套膜三部分：

核心：主要含有 RNA 和 RNP，為攜帶遺傳物質的主要場所。

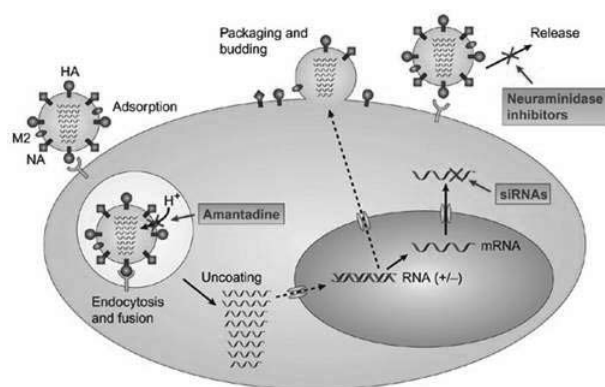
基質蛋白：構成病毒的外殼骨架，其中帶有 M2 膜蛋白，在病毒感染宿主時，M2 蛋白會形成離子通道，使病毒的遺傳物質可以順利釋放表現。

外套膜：由磷脂質所構成，包覆在基質蛋白外，上面帶有兩組重要的蛋白酶，血球凝集素 (HA) 和神經胺酶 (NA)。

目前發現的流感病毒中血球凝集素依抗原性可為 H1~H16 種，而神經胺酶則可分為 N1~N9 九種，由血球凝集素和神經胺

酸酶不同的組合，就可以產生感染不同宿主的病毒，像 H1N1 和 H3N2 就是針對人類為主的流感病毒，而在禽鳥類 H5N1，我們俗稱的禽流感，對人類有很高的傳染力，甚至有很高的致死率。

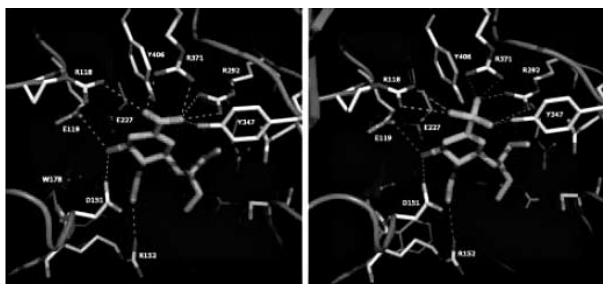
二、流感藥物



Amantadine 作用於 M2 膜蛋白，為早期的流感藥物，已被發現較易引起病毒的抗藥性，並且對病人會產生較嚴重的副作用，因此目前已較少在使用。

神經胺酸酶抑制劑有 Oseltamivir (Tamiflu) 和 Zanamivir (Relenza)，其作用機轉為切斷病毒與宿主的聯繫，也就是將宿主細胞膜的唾液酸水解。

三、研究



由電腦分子模擬分析結果說明，Tamiphosphor (右圖) 的磷酸根基團和 Oseltamivir (左圖) 的羧酸根一樣位於三組精胺酸的 S1 區塊，由於磷酸官能機上的氧原子能與蛋白酶上的精胺酸的胍基產生較多的氫鍵作用力，因此 Tamiphosphor 應擁有較優異的抑制效果。當順利的合成出 Tamiphosphor 之後，對於 In vitro 和 In vivo 的實驗看來，Tamiphosphor 確實都有較好的抑制效果，也因此證明了電腦模擬的結果說。

目前由於成功解出數種神經胺酸酶與抑制分

子相結合的共晶體結構，使得科學家對神經胺酸酶的性質日益了解，成為對付流感病毒的一個主要目標；結合生物分子結晶學與電腦分子模擬計算，已經成為現今設計新型流感藥物的主流。

四、心得

從大學到現在也聽過許多大師的演講，但這次是我覺得是我聽過的演講數一數二的好，不知道是不是因為跟時事有關，因此特別吸引我，儘管如此，我還是覺得方俊民教授真的很厲害，雖然是化學背景，卻具有獨特的眼光，更知道如何去應用各種領域的方法，讓自己辛苦合成的 compound，可以經過不同領域的方法一一證明，像是利用電腦模擬系統、In vitro、In vivo...等系統，一步一步的使計畫成熟，相當有邏輯性的持續研究。

雖然這份突破性的研究相當精彩，但重頭戲還在後頭，不管是藥物的活性測試、毒性測試、還是藥物動力學，最重要的還是製程放大，在實驗室可以成功合成，但在工廠是否也可以得到更大量且效果相同的 compound，這些難題都需要一一克服。

在問與答時間，方教授不管是對研究上的專業問題，還是一些對後輩的話，對我來說都很重要，研究上可以發現每個人對事情的切入點都不一樣，也就產生不同的想法，方教授也可以即時的提出解釋，代表著他對這項研究下了相當大的心力；在最後的時間，方教授更給我們許多勉勵，只要肯下功夫，每件事都盡力去克服，一定會有大的機會可以成功；方教授也說，每個人的聰明才智其實都差不多，最重要的是有創造力，努力的對每件事情提出問題，之後再想辦法去解決，利用 Q&A 的方式訓練自己的頭腦，在長期的累積下，將來如果在分析一件事情時，就會對它提出各種觀點的看法，或許其中的一種觀點就是我們所謂的 new idea，而這就是我們比別人更容易成功的地方。最後要好好善待自己的老師、學長姐、朋友，因為未來或許有一天我們會需要他們的幫忙，因此有好的人際關係，也是成功很重要的元素。

中藥複方研究的困境與突破

◎ 碩士班 張靜嘉

中醫與西醫最大的不同點在於語言，中醫以巨觀、整體的方式去診斷疾病，西醫則是局部而微觀的。兩者的共同切入點在於症狀，而中醫又強調論證辨治，除了針灸、用藥，還以預防養身、飲食起居來提升人體的健康。中醫用藥屬於一種生物療法，西方亦有使用自然產品作為補充替代醫療，全球的傳統醫療市場約一年 600 億美元。在 2003 年成立的中草藥全球化聯盟 (Consortium for Globalization of Chinese Medicine)，即以整合中草藥資源、及相關技術與研究如 HTPS、Clinical Control 為任務。

中藥複方在藥理研究上的困難為：

1. 一般藥理研究模式為一個化合物 v.s 一個 system，而針對複方設計實驗較為複雜，
2. 若做純化，有時隨著純化步驟活性會逐漸消失，
3. 不同細胞對複方中的各種成分，可能有不同的反應，反應程度也不盡相同。另外，細胞與細胞之間的交互作用也會影響到藥效。以肝癌細胞為例，假設某種複方對肝臟細胞有促進再生的作用，在做傳訊機制的藥理研究時，如果發現該傳訊機制對複方藥物沒有反應，也有可能是因為別種細胞對該途徑的抑制，如果先用其他藥物處理抑制該細胞，則可得到複方藥物活化該途徑，而促進肝細胞再生的結果。

複方的作用是多標的、整體性的，不適合直接以 dose-dependent curve 來評估藥理藥效反應，而應以「平衡」、「整體表現」來思考，cell-cell interaction、co-culture、stereo-culture 為目前以細胞實驗做整體評估的趨勢。另外，可先從基因生物學的角度出發，如以 cDNA 晶片找出有影響力的基因組，但在基因體研究中得到的資訊需要再重新以系統生物學的觀點，做傳統藥理學的驗證、解釋。目前中藥成方上市前先進行臨床試驗，新複方經過基因體鑑定後亦先進行臨床試驗，再回溯進行研究藥理機轉，血清藥理學方面找出被吸收至血中的成分，再進行藥理研究。其他如以 HPLC fingerprint 研究中藥單方、複方、Biological fingerprint 研究劑量，也是目前的趨勢。(邱仁輝教授演講)

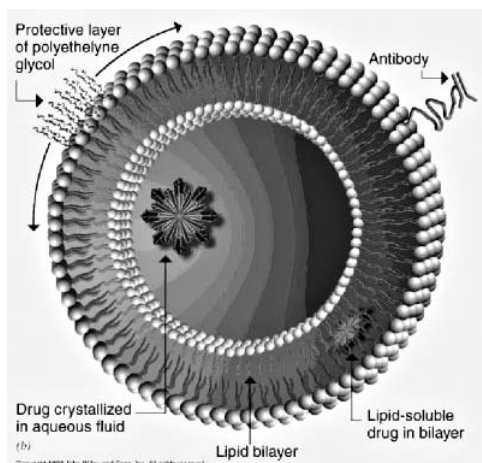
心得：

中醫藥屬於經驗醫學，若進行傳統藥理研究，對複方來說變因多且控制不易，純化又常發生活性消失等現象，可能因複方中的成分之間有加成作用，或是不同成方和身體內不同細胞交互作用總合起來的結果，所以中藥新藥的發展上，不同於西藥。在新藥發展的多重層面，如藥理研究、臨床試驗、製造過程、法規申請等，此次演講較著重於藥理研究方面的探討，在人類基因體定序後，cDNA 晶片篩選以可幫助研究者快速大量篩選可能參與的機制，以利後續傳統藥理研究進行，這也是中藥科學化的實踐。但是，在套用西藥新藥發展的程序後，如果有朝一日，某中藥複方真的以處方藥的形式上市，中醫師是否能合理標準開出處方？中藥新藥發展的理論基礎與法規程序是否能與中醫論證辨治的醫療體系配合？則又是另一個課題了。

微脂體之研究發展

微脂體 (liposome) 是脂質空心微球，體徑約 $0.0025 \sim 3.5\mu\text{m}$ ，懸浮於水相中，脂質膜主要是由磷脂分子的磷酸端所構成的脂質雙層 (liposome bilayers)。水溶性物質可包在球心之溶液，油性物質可夾在球皮膜層內，因此微脂體可當做水性物質及油性物質之載體。

微脂體是 1965 年英國劍橋 Babraham Institute 的 Alec Bangham 發現的。1970 年代微脂體首先被認為可當做藥物載體並做動物實驗。隨即引起研究熱潮，但由於技術上之種種困難，難以達到實用之理想至 1980 年中期漸漸冷落。然而在 1990 年微脂體



藥物劑 amphotericin B 首獲愛爾蘭認可，用於治療全身性黴菌感染。在此同時隨著生物技術之進步，微脂體在生物技術方面之應用漸漸受到重視，使得微脂體的研究又熱門起來。

自 1970 年起，微脂體即被認為可作為載運藥物的劑型之一，其優點為微脂體是由磷脂質構成，其與細胞膜成份相同，在生物體內能被分解，所以不具毒性，而且藥物包覆在微脂體內，會改變藥物的動力學以增加藥療率，且其毒性高的藥物包裹在微脂體內，也可以減少不良的副作用，而在微脂體的脂質組成、顆粒大小、結構、製備的方法與包裹藥物的選擇性很大，能夠符合各種不同的情況，進行各種應用。

演講者曾雲龍博士對於台灣微脂體的重點技術平台指出下列三點重點研究：

- (1) 雙效抗癌新藥技術平台 (Synergistic Dual-Function Drug Discovery)：應用於新化療藥物可產生綜效之專一性與選擇性化學修飾原理。此項技術結合了放療與化療的特性，克服藥物在臨床治療上常出現的抗放療與抗化療問題。新一代的雙效藥物可以提高藥物療效並降低毒性。
- (2) 免疫微脂體導向傳輸技術平台 (Targeted Delivery)：抗體媒介細胞內化學藥物傳輸之受體導向免疫微脂體。針對特定受體的免疫微脂體可有效結合過度表現受體之癌細胞並引發吞噬作用，達到標的性細胞內藥物傳輸。與非標的性的微脂體相較，將癌細胞做為特定標的實為一大進展，可增進化療藥物的療效，並

且優於單株抗體治療和化學治療。

- (3) 微脂體藥物傳輸載體技術平台 (NanoX®)：快速完整包覆藥物於新一代微脂體之專利技術。NanoX® 可包覆專利已到期的化療藥物以及新奇化合物，使藥物效能增高並簡化微脂體藥物製造程序。包覆的藥物可提供比現有治療更多且更顯著的優勢，例如增進療效與耐受性。

曾雲龍博士提到在臺灣微脂體研發團隊經

多年努力，開發出台灣第一個微脂體抗癌藥物—「力得」Lipo-Dox®，授權台灣東洋製藥製造銷售，適應症包括卡波西氏瘤、乳癌和復發性卵巢癌；NanoVNB® 則為全球第一個以微脂體包覆 vinorelbine 的抗癌藥物，日前已通過衛生署核准進入第二期臨床試驗，期待發展微脂體藥物載體及標定性抗體，提供全世界病患更安全有效的治療藥物。



現在的你，在做什麼？...

畢業這些年，不知大家近況如何？

為了讓系友的資料更健全，彼此的聯繫更方便

請告訴我們您的最新動態並更新您的資料，謝謝！

回條請寄至 10051 台北市仁愛路一段一號 12 樓台大藥學系校友會

或傳真：(02)23919098 或 e-mail: pharmabc@ha.mc.ntu.edu.tw

或上網登錄：[http:// rx.mc.ntu.edu.tw/cht/alumnus/register.htm/](http://rx.mc.ntu.edu.tw/cht/alumnus/register.htm/)

姓名：_____

大學部 / 碩士班 _____屆/_____年入學

目前住址：_____

聯絡電話：_____

服務單位：_____

職 稱：_____

公司地址：_____

公司電話：_____

E-mail：_____

其它與大家分享的訊息：

(例如：獲獎、升遷...的消息)

Advancing Clinical Practice Through the Diversification of Pharmacy Education and Research

35年前，Ohio State University 的藥學教學只有藥品的知識，對於臨床治療的教學還不足。近年來在臨床藥學治療方面，已經有相當大的進步，然而現今的臨床藥學仍然有很多迫切的需要。

Prof. Kenneth M. Hale (College of Pharmacy, Ohio State University) 於演講中指出，站在藥師的角度，有主要四點“unmet needs”。

1. 在正確的時間點告訴病患該去接受醫生的治療
2. 指導病患正確的使用所處方的藥品
3. 對於病患有正確且適當的諮詢
4. 合適的監測病患使用藥品之後的狀況

以發病率、死亡率和治療學的觀點，錯用藥物而造成的社會成本是非常大的。用於解決藥物引起的疾病和死亡的費用，在美國每年大約為 76.6 億美元，而這些花費又以糖尿病、癌症以及心血管疾病相關為主要部分。給予藥物治療，有 23.4% 可能會治療失敗；10.5% 是產生新的藥物問題；6.5% 是治療失敗同時又產生新的藥物問題；而有 28% 是即使在醫院給藥仍會產生的藥物相關疾病。使用 decision-tree model 來研究，平均一個治療失敗的案例所需要的成本是 977 美元；解決新產生的藥物問題需要 1,105 美元；而用在治療失敗同時又產生新藥物問題的案例所需要的成本是 1,488 美元。

在 2000 年，用在藥物導致的疾病和死亡的成本超過 177.4 億美元，在醫院就診的占有將近 70%(也就是 121.5 億美元)，而長期住院護理占有 18%(32.8 億美元)。自從 1995 年以來，藥物相關的問題增加了一倍多，如何避免產生藥物致病率和死亡率的方案變得很急迫需要。

這樣的財務負擔在美國估計每年約要 100 億美元，其中包括 10% 住院病人和 23% 的護理之家。不服從用藥指示也是不斷造成醫師治療失敗的原因。

預防與藥物有關的發病率和死亡率在醫療護理是一個重要的問題，迫切需要醫學專家的關注。與藥物有關的醫療保健費用問題很大，但也是可以避免的。用於解決有藥師諮詢服務的藥物引起相關疾病和死亡的成本為 4 億美元，而沒有藥師諮詢服務的成本為 7.6 億美元。藥物相關的問題是很重要的經濟問題；醫療照顧包括解決治療失敗以及藥物引起的

◎ 碩士班 孫厚鈞

問題，花 1 美元於治療失敗導致的花費，就差不多花 1.33 美元用於藥物引起的問題。因此有專業的藥師在醫療團隊可以節省很大的醫療資源。

越來越多的藥物是在沒有專業醫療人員監督之下使用。從 1983 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日，針對那些致命性的藥物治療錯誤 (fatal medication errors, FME)，FME 總共上升了 360.5%，在家使用藥品而產生的 FME 增加 564%，而同時使用酒精和沒有專業醫療人員監督使用藥物造成的 FME 明顯的增加 3196%。

在美國，中毒引起的死亡人數是僅次於車禍造成的死亡人數。幾乎所有的中毒死亡都是由於藥物引起的，而最主要的原因是由於藥物處方的濫用和非法的藥物使用。在 1999 到 2004 五年之間，因為藥物中毒死亡的人數比例增加 68.3%，而 15-24 歲的人也增加 113.3%。所以，為了解決藥物過量導致的死亡問題，更積極的對病患教育和治療措施是必要的。

有些給藥錯誤的原因，是在開處方的過程中缺乏足夠的資訊而導致。因此如果在治療過程中有藥師在旁評估，可能會減少這些可預防的不良藥物反應 (ADEs)。在有藥師評估的治療團隊，可預防的 ADE 減少了 78%，而在每 1000 個住院天數中，發生 ADE 的天數也從 26.5 天降至 5.7 天。而最常見的建議是：相關劑量的調整以及建議加入治療的藥物。藥師參與醫療團隊有助於減少可預防的 ADE。花費 1 美元在培訓藥師，可以減少 5 美元解決藥品相關問題的成本。

藥師該對於病患的藥物治療和管理 (Medication Therapy Management)

Medication therapy reviews：確實掌握病患所使用的藥物

Personal medication record：建立個人化的使用藥物紀錄，了解過去的病史

Intervention and/or referral：給病患治療相關的建議和諮詢

Documentation and follow-up：紀錄並且持續跟進

藥師在整個醫療團隊扮演著很重要的角色，一方面給醫師用藥建議，一方面也給病患用藥指示。由以上幾點得知，專業藥師對於節省整個醫療資源是很重要的。一個良好的藥學教學環境，對於培訓專業藥師是必需的。在台灣，藥學教學已漸漸由四年轉變成六年的教育，目的是為了培養出更有經驗且更專業的藥師，讓受訓過程不只是在課堂上講述，而是有更多機會親身體驗臨床案例。臨床藥學和藥學研究所受的訓練想必是有所不同，若是能夠針對不同的學生施與不同的課程，不僅學生所受到的訓練是他們感興趣，而且也不會把教學資源用在對課程不感興趣的學生身上。

本次演講藉由 Prof. Kenneth M. Hale 分享美國藥學教學的經驗，十分難得且重要。提醒我們不只是一要 work hard 更要 work smart。