

新藥開發

新藥的開發目前已是醫藥界所極力關心的一個問題，各個藥廠附設的研究部門，以及一些性質相近的研究機構無不全力進行此項工作。目前已上市或是在藥典中記載有的各種藥品，除了很少數外，幾乎大部份的藥品還不理想。它們有的效果不完全，有些副作用大，更有的毒性太高，還有一些病例目前還找不到適當的藥物來治療。凡此種種都是目前醫藥界的一些難題。

目前對發展新藥所走的途徑主要有二個方向：第一，為化學家、生物化學家、藥物化學家從合成方法着手，不管是從已知 structure 的 cpds 來加以改變其 structure 以研究其 structure-activity relationship，或是合成新的 cpds 進一步研究其 activity。第二，為生藥學家、生藥化學家、藥用植物學家從各種民間用藥草，古書籍記載之藥材加以分類，考察其原植物形態構造，加以印證分析，從而進一步做成了抽提找出其所含成分的 structure 進一步研究其 activity 以上不管是從化學合成着手或是從天然物來分離，從其中所能找出的 new cpds 或是 crude extracts 在被利用以前對它的一些藥理作用必然是不十分清楚的。因此這時來做藥理的初步分析應該可以得到與這 new cpds 有關的一些 information，然後根據這些 informaton 可以知道這 new cpds 作用的範圍，藥廠可以由這個 new cpds 的 activity 以決定是否值得進一步去研究發展。

藥理初步分析實際上就是一種 general blind screening，大部分的 unknown new cpds 經過 screening 後就可以知道這 new cpds 的 activity 是否存在。目前世界上除了極少數大藥廠自己本身的研究部有這種能力外，有許多藥廠限於技術、資金、設備、人員而沒能設立，不過這些藥廠他們對新藥發展的數量是有限的，他們不需要為了少數 new cpds 的藥理分析而做這麼大的投資。因為他們可以把研究發展出來的 new cpds 送到別家藥廠的研究部或是委託藥理分析的專門機構來做。目前台灣台北有家研究機構做整套的藥理分析工作，這家機構是屬於美國 PANLABS INC. 的一個部門，由前 Bristol research institute 的 Dr. Lein 及 Dr. pindell 主持的，針對世界上數百家可以提供 new cpds 的藥廠來服務，同時也接受一些新人或研究團體的委託以進行初步的藥理分析。這個研究機構所進行的分析項目有數十種，幾乎所有的藥理項目都包括在內，如

1. Toxicity
2. CNS (central nervous system)
 - a. Reflex dep.
 - b. Behavior d-ep.
 - c. muscle relax,
 - d. Motor stim,
 - e. Anti metrajole
 - f. Autonomics
3. Antidep.
4. Analgesia.
5. Narcotic antagonist
6. Anesthetic

與初步藥理分析

7. Antipsrkinsoni
8. Anticonvulsant
9. Antiedema
10. Anorexic
11. Ataxia
12. Neuroleptic
13. Catalepsy
14. Antiulcer
15. Local anesthesia
16. Antipyretic
17. Antinauseant
18. Polyarthritic
19. Hypoglycemic
20. Hypotensives
21. Pressor
22. Antiasthma
23. Syst anaph
24. Antipregnancy
25. Immunosuppressant
26. Immuno stimulant
27. Smooth muscle (in vitro)
 - a. Intestine relax
 - b. Spasmogen
 - c. Antihist
 - d. Anticholin
 - e. Antiserotonin
 - f. Uterine relax
 - g. β -adren.stim
 - h. β -adren.inhib.
28. Platelet aggregation ADP
29. Platelet aggreg. collagen
30. Fat clearing
31. Antiarrhythmia
32. Hypocholesterolemia
33. Diuretic
34. RES stim
35. Anticoag
36. Estrogenic
37. Antitussive
38. Vasodilatation
39. Androgenic
40. Anabolic
41. Coronary dilator
42. Cardiotropic
43. Antimicrobial (in vitro):

- a. S. aureus
- b. E. coli
- c. M. ranae
- d. Ps. aerug
- e. c. albic
- f. T. meat
- g. T. foetus.

以上每一個項目都有它特殊的 screening 方法，使用動物的種數也不同，當然使用的 standard drugs 也不同。由於初步藥理分析的項目如此之多，而許多藥廠寄來的 Test cpds 又很稀少，有時候他們花費了數年工夫，使用了許多的原料才得到幾個 mg，因此以極少量的 Test cpds 要來完成如此多項目的分析工作不是簡單的事情，首先對實驗動物而言以小動物如 mice rat 或 Ginea pig 最適宜，依體重來服用 Test-cpd 小動物可以節省 Test-cpd。實驗動物的 strain 是否純種 strain 愈純或是優良的 strain 可以增加實驗的準確性，同時減少動物個體差異性，當然使用小動物又較經濟些。另外對各種項目的實驗方法也是很重，如何設計出一套最可靠、最節省時間、最簡明的方法出來，以求得實驗的穩定性。其他工作人員的訓練，技術是否純熟，判斷是否正確、客觀。先利用已知的 standard drugs 做 reference 來觀察結果是否符合，然後進一步求其 MED 以此做為將來 Test-cpds screening 參考。尤其重要的整個 screening 完成後，Data 的整理，研討必須謹慎，從很多項目中是否發現相關項目是否有 activity 產生，以進一步了解 activity 的關聯性。如一個 Test-cpd 分析後發現有 D-

iuretr 作用時，必須看看在 Hypotensive 或 cordiotropic 方面是否也有作用，這些相關性作用都可以在將來做進一步分析時的參考。

總之，初步藥理分析只是發展新藥過程中的一個起點，如果這個起點沒有成果，以後的進一步研究工作就無甚意義了。

初步藥理分析只是指出一種 Test-cpd 的 activity 方向，並不能指出其 acting point 所在。例如一個 Test-cpd 分析結果經判斷是對 Hypotensive 有效，但至於如何以造成 Hy-Potensive 的 mechanism 則無能為力。當然如果我們發現出的 new cpds 在初步分析中有 activity 產生這對將來進一步研究其 acting point 或是用大動物做進一步實驗，以致於將來臨床應用等這漫長路程是一大鼓勵，這也是發展新藥過程中的良好開始。

藥學系第六屆校友 張國清
美國汎球公司台灣藥理研究所第三組組長

美一醫生發現

阿斯匹林和酒同喝會胃出血

密西根大學醫學院的生理學教授達文波特博士最近的實驗結果顯示，水楊酸（阿斯匹林）能破壞胃的黏膜壁，造成胃出血。

他在美國科學日報上發表的一篇專文中說，胃的黏膜壁是使胃不致把本身消化掉的主要因素之一。通常用來治療頭痛或感冒的阿斯匹林，在酒精的幫助下，會破壞胃壁，因而增加胃出血的機會。胃裏面含有一種最強烈的酸——鹽酸，這種胃酸能夠溶化鈣和殺死活的細胞。

達文波特醫師的專文中說：「酒精通常不致傷害黏膜壁，但若與其他物質結合可能有傷害作用。」阿斯匹林就是其他物質之一。

服用阿斯匹林每可造成輕微胃出血。「服用兩粒五公絲的劑片大約損失二分之一至 Milli liter 的血。

不過因為人體質而異。也有常服阿斯匹林而貧血的人。

據用志願的人和狗做實驗，阿斯匹林的效應亦各有不同。

達文波特醫師說，「試驗指出胃中有酒精，縱然胃液的酸度很低，一種類似阿斯匹林化學劑的柳酸鹽就使穿過黏膜壁的能力為之增大。」

他的結論是，「切不可同時飲酒又服用阿斯匹林。」

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

怪盜奇行

一九七〇年三月中旬，南非聯邦德爾班某製藥廠受到傑上君子的光顧，該廠庫房存有價值美金十餘萬元的原料兩紙箱，以及若干貴重成藥，都安然無恙，竟然只偷了四大箱（約二十萬粒）的阿斯匹靈藥片。

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

小幽默

△有人問牧羊的老人：「先生，你今年幾歲了？」

「我不知道！」

「怎麼？你連自己的年齡也不知道？」

「是啊，羊和鈔票我是常常數的，因為怕有人偷去，至於年齡算它幹麼？又沒有人要它！」（子良）

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

一種化驗氨基酸勝類、蛋白質以及一次胺類 (Primary Amines) 的試劑。

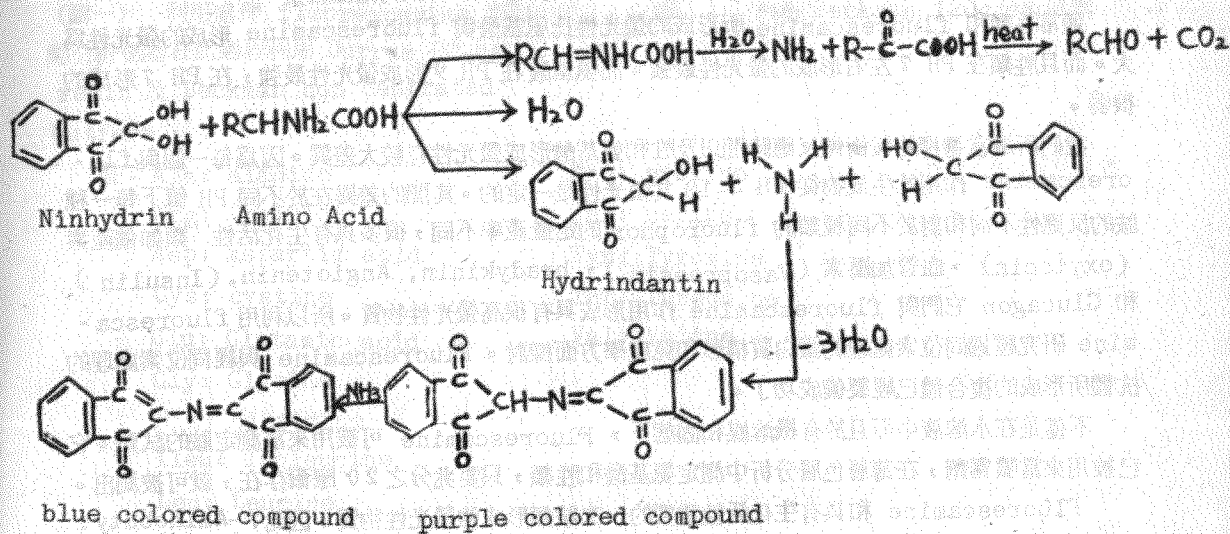
FLUORESCAMINE:

鍾永禎

Fluorescamine 是一種化合物的俗名，它是用來化驗一次胺類的一種新試劑，在室溫下于液態介質中和胺類很快起反應，它的生成物具有很高螢光性，然而此試劑和它的分解生成物均不具螢光性。

麥克卡門 (McCaman) 和羅賓斯 (Robins) 介紹一種現被應用來化驗血清苯丙氨酸 (serum phenylalanine) 的螢光計量法，它是基於印三酮 (Ninhydrin) 和勝類作用時有苯基乙醛 (phenylacetaldehyde) 的生成，苯基乙醛和多餘印三酮及勝類或其他一次胺類結合生成具有高螢光性生成物。

下列方程式是印三酮與氨基酸的反應式：



後來魏吉勒 (Weigle) 再合成一種新的試劑 4-phenylspiro [furan-2(3H), 1'-phthalan]-3, 3'-dione 其俗名為 Fluorescamine。