

藥物化學研究所M3-4 人才加值工程-專題演講：P38 Kinase Inhibitor

◎ 藥物化學研究所 林于菁、江長穎、李兆勳、莊聲宏所長校稿 2010-03-16

一個新藥從研發到上市，需要許多人力以及繁複的製造和審核程序。所以每一個臨床上的藥品都是極其珍貴且得來不易。故藥物化學研究所特別邀請曾經在美國默克藥廠工作十多年，現在任職於生物技術開發中心擔任製藥計畫特約專家的陳孟忻博士為大家分享他在默克藥廠的工作經驗以及默克藥廠在藥物開發過程中的點點滴滴。

陳孟忻博士以「P38 Kinase Inhibitor」為主題，分享他以ME-TOO Approach研發合成此類藥物的經過。藥物合成後，有50%會因為藥物溶解度不佳，或是因為藥物動力學的數據顯示不如預期而被淘汰，而剩下來的百分之五十中，又有一半的藥物會因為動物實驗失敗而無法進行更進一步的開發過程。然而最後這百分之二十五又會有一大半部分的化合物，因為無法通過人體試驗而慘遭淘汰。又提到以MECRK的經驗，藥物進入phase II, III後有50%會失敗主因是因為無效而非毒性。因為毒性在之前就已經測試完了，因此能真正通過人體試驗成為臨床藥物的化合物是少之又少。

以ME-TOO Approach研發合成藥物的過程中，經由P38 MAPKinase Inhibitor的藥物開發過程與進展，指引大家對藥物開發過程的研究。例如經由不同取代基的改變所導致藥物的溶解度(log D)急遽改變，因而導致體外試驗與動物實驗上的結果相距甚遠，取代基上若含有正電荷，其AUC僅10 nM，但是經由取代為CH₂(CH₃)₂，AUC則由原本的10 nM上升至500 nM，若取代基的位置改為三種不同pKa之胺基酸基團，當pKa=7.72時，其Ion-channel activity < 1μM，pKa=8.91時，其Ion-channel activity < 2μM，pKa=8.9時，其Ion-channel activity=1μM，經由以上藥物合成與官能基的取代改變之下，對於此化學合成品是否利於吸收扮演關鍵的角色，對於藥物的活性上亦具有舉足輕重的位置。

演講中，陳孟忻博士在合成藥物時，就已經在討論藥物的活性與毒性。利用官能基的改變或取代可以看到毒性不變活性上升，但有時也會活性上升毒性也跟著增高。陳孟忻博士更提醒台下師生一個觀念，一個藥物的生成，並不是完全以亂槍打鳥、海底摸針的方式來發現。藥化的人不能侷限在自己的框框中，不斷的在合成製造化合物，因為這些化合物若沒有治療的效果，也就只是一些液體粉末。藥化合成還是需要與藥理以及藥物動力學的數據配搭，利用藥理以及藥動的數據來改良以及模擬合成的化合物。透過如此相輔相成的研發過程，才能真正發展出具有療效的藥物。

在陳孟忻博士分享完後，藥化所的師生也把握這難能可貴的機會，相當踴躍的發問以及分享經驗。陳博士也期待台灣人能站起來，勉勵台下同學能努力不懈，真正的發展出屬於台灣人的新藥。另一方面對於本身之研究及教學更有相當程度正向之衝擊，更激發自我用心致力於教學及研究等相關之工作，這是一次難得之學習之旅。

【相關圖片】

