

## 2013 國際創新藥物制放研討會 凝聚先進藥物傳輸技術 發現創新價值

新藥開發的工作，動輒需要十數年以上或更久，才有可能推廣上市；相對地，若能以類新藥的模式，改良原藥物的劑型或設計，藉以達到提升療效，或是減少副作用、降低毒性、減少給藥次數等目的，不只是透過生物技術來提高藥物價值、延長藥物產品生命，同時也能為生技產業帶來更多發展機會。

文 魏茂國



許育愷 攝

當科技日新月異，生技產業的進展比起過往要來得更為迅速，包括促使許多創新藥物的研發及改良；然而，藥物開發是長期抗戰，需要整合學術研究、醫療問題與商業發展等多元面向，才能跳脫論文或實驗室的框架，進而造福人群。

因此，「國際創新藥物制放研討會」(International Advanced Drug Delivery Symposium, IADDS) 孕育而生，由工研院與清華大學工學院教授宋信文共同主辦，至今已連續舉行七年，以「藥物傳輸」(Drug Delivery) 技術為探討核心。

無論是早期的材料開發、奈米技術的應用研究，或是在驗證、臨床、產品化等階段中包含的檢驗、法規、製造等環節，都會在 IADDS 會議中討論；與會者能從各種題材的研究分享中獲益良多，也使得這項國際性、高品質的研討會深受肯定。

工研院生醫所計畫經理呂瑞梅指出，這個研討會邀請來自全球各地具代表性的頂尖專家，分享他們在藥物傳輸技術上的投入、過程與成果，能做為國內生技產業發展的借鏡與學習標的。

### 從主動標的藥物創新

發展先進藥物傳輸的公司，在醫藥產業的定位屬於「專業製藥」(Specialty Pharma)，它們通常利

用大型藥廠既有的藥物，再加上自行開發的技術平台，經整合後，來追求較原來藥物更優異效果。

由於大型藥廠多專注於新型化合物 (New Chemical Entity, NCE) 的研發，特殊劑型的開發，主要是與中小型的生技公司合作；尤其當新技術確實可以解決原有藥物的問題，並且得到大型藥廠的認可、取得專利與授權，對於這些生技公司來說，後續的利潤是可以期待的。

但要如何從早期研發著手，有效地推展研究方向與進程，並從實驗室的規模演變到大量生產，並讓創投機構或大型企業相信，這些技術是可以掌控並值得發展的，以及未來在藥物審核時，能夠提出足以讓藥物上市的證明。

而目前國際大型藥廠的藥物開發方向，以「主動標的」 (Active Targeting) 為主；例如默克 (Merck) 藥廠就有 60% 的藥物研發是採取主動標的，而在禮來 (Eli Lilly) 藥廠，主動標的藥物更占了 100%。也就是說，未來藥物必須要具有靶向性，或是有清楚機制只能作用在特定的目標上；以腫瘤為例，通常主動標的藥物能針對腫瘤細胞上的接受體 (receptor)，進行觸發反應與控制，使藥物能夠進入腫瘤細胞中發揮療效。

由於細胞上存在許多不同型態的接受體，因此在藥物設計上，也



IADDS促成跨界交流，瞭解更多國際上的重點技術開發面向。(呂瑞梅 / 提供)

必須有所不同。但更重要的是，如果主動標的的「靶」——也就是目標位置 (Targeting Site) 不夠清楚，就會連帶影響藥物機制的運作、降低藥效。在不同類型的癌症，或是在不同的人體身上，腫瘤細胞也會有不一樣的表現狀況，施以同樣的標靶藥物效果也會不同，也讓主動標的藥物的研發更為複雜。

來自美國普度大學 (Purdue University) 的洛教授 (Philip S. Low)，就是利用細胞上的葉酸接受體，開發了以小分子葉酸為「標的配位體」 (Targeting Ligand)，因此在進入人體後，能夠與葉酸接受體「配位」結合；而在這葉酸配位體的後方，則可連結搭載抗癌藥物，讓藥物能夠直達作用標的。這項技術已經過動物及人體實驗，除了可以提高病人的平均存活率，同時還可降低腹痛、腹

瀉、嘔吐等副作用，並且陸續發展針對乳癌、胰臟癌、大腸癌、肺癌、甲狀腺癌等不同腫瘤的配方，以及基因藥物、類風濕性關節炎治療等應用領域。

在另一項相關實驗中，洛教授將同樣的配位體設計，改在葉酸後方加上放射性同位素 (radioisotope) 注入人體，經由顯影後，由於配位體與腫瘤細胞結合，可以清楚看到腫瘤細胞的確切位置。而經過人體試驗後發現，手術切除下來的部分，經切片檢查比對證實全部都是癌細胞。這除了可以協助醫師進行腫瘤切除手術外，若以相同的概念，將葉酸配位體搭載抗癌藥物或化療藥物輸送到人體內，就能有效直達腫瘤細胞，即使是發生癌細胞轉移，也能夠提供治療。

洛教授的研發技術概念雖然簡單，但是能夠不傷害正常細胞，並

讓同位素特別針對腫瘤細胞，而且證明了主動標的藥物可依個人狀況來進行治療。如果這樣的技術概念能獲得更多正面回饋，將激勵更多類似研究；例如將配位標的的葉酸換成其他物質，或是針對不同族群，找出較特殊的細胞接受體，發展更合適的藥物類型等。

### 藥物開發需要跨界合作

除了創新技術上帶來的概念與啟發，在生物技術的發展上，不僅需要大量的經費和時間，也需要有

一則、東京女子醫學大學教授岡野光夫，因此NanoCarrier除了以奈米微胞技術為研發基礎，也承接片岡一則的專利，持續發展藥物傳輸技術，並推行至臨床、生產等階段。

這意味著NanoCarrier的商業模式，建構在產學的密切合作下。NanoCarrier的研究室，即設置在東京大學與國家癌症中心旁，就地利之便，資源能互相整合運用，更可以直接關注技術研發。而這種多方的合作模式，彼此權責仍區分得相當清楚；包括在

早期學術研發階段，經常缺乏產品開發的概念，若能採取更有效的產學研合作機制，將有助於擬訂綜觀全局的計畫。

效的運用合作機制，以讓技術能夠推前落實。

日本NanoCarrier株式會社總裁中富一郎從產業的觀點，分享了NanoCarrier的發展定位與核心技術，從公司的命名，就能了解其專注的技術領域在於「奈米」與「載體」；而不論是材料合成或是奈米新劑型，NanoCarrier都深深影響了藥物傳輸技術領域，可謂是業界的風向球。

NanoCarrier成立於1996年，創立者包括了奈米微胞(Micellar Nanoparticles)技術的發明者——東京大學醫學系研究科教授片岡

技術授權後的臨床試驗，或是在放大量產等階段，原發明者都只負責顧問諮詢的角色，不僅更有效地推展技術，也值得成為台灣在推動產學生技合作時的參考。

在研發經費上，NanoCarrier不只獲得了國家支援，並經由公開發行募股尋求資金挹注；但中富一郎也提到，NanoCarrier目前正在進行許多項臨床研究，例如研究相同藥物如何做不同的應用，因此支出也很可觀，在公司財務分配上必須更加謹慎。

這提醒了其他生技公司，如何在有限資源下，決定藥物的臨床

項目與試驗方向，甚至是要在哪裡做臨床、交給誰負責生產製造等，都會是關鍵的挑戰。

從NanoCarrier的經驗，可以看到合作的重要性，不只是學術研究與臨床實驗的結合，政府單位也要支持，包括補助企業研發費用，或是為學校尋求更多資源，而且不論是團隊、經費的規畫都要具體落實。台灣雖然鼓勵產學合作，但在早期學術研發階段，經常缺乏產品開發的概念，或在研究中不乏產品使用上的盲點；若能採取更有效的運作模式與合作機制，並能夠做出綜觀全局的計畫，依此來管理、安排，也將能提高商業化、產品化的可能性。

### 以新劑型提高傳輸效果

在2013年IADDS中，工研院發表的「原位成膠」(In Situ Hydrogel)技術，就是承接了國立清華大學教授宋信文的研發成果，以幾丁聚糖(Chitosan)為材料，經過修飾並增加疏水性質，具有立即「成膠」的優點——例如體外針劑注射前為液體型態，在注射進入身體後，就能變成膠狀固體。

呂瑞梅指出，從單純的材料開發，到推動成為新劑型藥物，必須考量適用哪種藥物及給藥方式，以及如何評估其物化與生物性質等問題。最後則是以藥物的長效釋放為發展主軸，改善一般藥物進入體內後，僅能存留數個



從單純的材料開發，到推動成為新劑型藥物，必須考量適用哪種藥物及給藥方式。(以上圖片為示意圖，非本文提及之藥物)

小時至十幾個小時的情況，病人將不用經常注射，仍可以維持藥物在身體內的有效濃度；並且以癌症的長效劑型為目標，期許能提高病患與醫師給藥的便利性。

與長庚醫院神經外科系主任魏國珍、台大醫院腫瘤醫學部主治醫師魏凌鴻等人討論，並且設定動物實驗模型後，工研院的研發團隊即以腦腫瘤及腹腔腫瘤為標的進行試驗。在水膠的材料中，混合奈米化的太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 或歐洲紫杉醇 (docetaxel) 等癌症治療藥物，成為複合性的載體，再注入動物 (鼠) 體內；結果顯示藥物的存留時間，至少都達到 28 天，而且施以藥物的動物存活率也都有顯著提高，表示確實具有長效釋放的效果，配方處理也相當簡易。

以醫師的觀點，在確診出病患身體有腫瘤後，通常是以手術來切除，但實際上，想要以手術將腫瘤細胞清除乾淨相當困難，太過

細微的部份容易誤判，切除太多組織，還可能損害到正常細胞。以腦部為例，就可能會影響到認知、感知等功能；而腦癌、腹膜癌、卵巢癌等，都是屬於不好對付的棘手癌症，像是卵巢腫瘤細胞，就經常散布在腸間隙、腹膜間隙等處，若是沒有切除乾淨，就很容易移轉或復發，目前後續藥物的治療效果也不好。另外傳統的腹腔給藥，不論是藥效較低的靜脈注射，或是將加熱後的藥物灌入腹腔，不僅病人不舒服，給藥的時間也太長。

因此，如果能研發出長效釋放特性的藥物，在切除腫瘤細胞後，於縫合前塗抹在病人腫瘤部位，控制腫瘤不要復發，甚至可以幫助追殺腫瘤細胞。如果可以及早治療，並在手術後配合水膠劑型長效給藥，就可提高治療的效果。同時原位成膠有機會取代傳統給藥方式，提供病人更便利有效的治療。

## 與產業互助互惠

至今，工研院團隊已開發許多前瞻性的藥物傳輸技術，而且在研發之後，都會想辦法推廣或授權至業界，與業界更緊密地合作，有些技術已進入臨床階段。IADDS 讓學術界、產業界互相交流，並讓彼此瞭解更多國際上的重點技術開發面向，以及走過的歷程。

業界面對嚴酷的市場拓展需求，非常需要知道有哪些新技術，可以讓藥物變得更好；以工研院的技術平台，也需要有好的藥物來突顯價值，創造藥物的新生命。同時工研院對於產業界而言，就像是個資源庫，可以依照業界的需求與建議來進行研發。

畢竟，不是每家藥廠或生技公司，都能獨自發展高科技、高障礙的技術，需要跨領域分工合作，一起推動商品化、產品化，甚至是國際化，讓好的技術能進一步造福人群。