

BQC-G, 具腫瘤選擇性之抗癌前驅藥物

本院覽號

12A-981008

公告日期

智財權狀態

PCT已申請、美國臨時案已申請、台灣(發明)I457127已獲證、美國US 9,353,140 B2已獲證

摘要

本發明為第二代喜樹鹼抗癌前驅藥物(BQC-G)，其原母藥BQC水溶性差，但比其它抗癌藥（像喜樹鹼、9AC、SN-38或是Topotecan）具有較佳的毒殺性(IC₅₀ = 1-2 nM)，而BQC-G具有好的水溶性(> 4000倍)，在人的血清中有好的穩定性，並為一好的葡萄糖醛酸酶的受質。BQC-G的毒性約低於BQC 20-40倍，在被葡萄糖醛酸酶水解後，具有和BQC相同的活性。最重要的是，在具有人血清白蛋白的狀況下BQC具較佳的毒性（IC₅₀ = 13.3 nM），BQC-G較不具有毒性(IC₅₀ = 1080 nM)。BQC-G對於單藥和標靶酵素抗癌療法來說為一可靠的預選藥物。

技術優勢

之前的研究是利用氨基甲酸酯將9AC和葡萄糖醛酸結合以產生葡萄糖醛酸衍生藥物9AC-G，雖然9AC-G具有較好的水溶性，在小鼠模式中也有顯著的抗人類腫瘤效果，並證實可配合葡萄糖醛酸酶達到標靶治療的效果。但在一般狀況下，喜樹鹼藥物會和人血清白蛋白(HSA)結合而降低其抗癌效果，為了克服這問題，本發明創建了一葡萄糖醛酸前驅藥物(BQC-G)，它含有新的六環CPT衍生物-BQC，我們知道BQC在離體實驗中能有良好的活性並在小鼠模式中對P388 白血病具有好的抗癌效果。BQC-G可應用於單藥和標靶酵素抗癌療法，BQC-G的水溶性高於BQC 4000倍，此特性有助於其在水溶液系統中的構成。BQC-G在離體實驗模式下的毒性略少於BQC，並可快速地被葡萄糖醛酸酶轉化成BQC。雖然BQC在有正常生理濃度的HSA存在的情況下毒性較低，但仍為葡萄糖醛酸酶的良好受質，更重要的是，即使有HSA存在，BQC仍可以以低nM等級的濃度毒殺癌細胞。結合BQC-G的特性加上BQC在活體實驗中的抗癌效果，可發展BQC-G為一可靠的臨床抗癌前驅藥物。

應用範圍

癌症治療與藥物研發。

創作人

羅傳倫、呂玉玲、皮喬偉



中央研究院
ACADEMIA SINICA