

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

用新開發之大鼠細胞色素 3A 活性探針試藥—Mosapride 於
相關藥品肝臟抑制作用之預測性評估:體外體內外推定量評
估

計畫類別：個別型

計畫編號：NSC 100-2320-B-041-001-

執行期間：100 年 08 月 01 日至 101 年 10 月 31 日

執行單位：嘉南藥理科技大學藥學系

計畫主持人：鄭靜玲

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員：周辰熹

碩士班研究生-兼任助理人員：楊禮綺

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2 年後可公開查詢

中 華 民 國 102 年 02 月 26 日

中文摘要：背景

本計畫為一年期的研究，主要是在探討、研究本實驗室過去所開發的探針試藥 mosapride 做為大鼠細胞色素 3A 由體外活性外推體內活性的預測性及適用情況。並與市面上最普遍的 CYP3A 探針試藥 midazolam 做比較。

研究方法

1. 體外試驗：建立 mosapride 及 midazolam 體外酵素動力學模式，分別確立酵素動力學參數，再以目前常用的探針性試藥 midazolam 標定 mosapride 之抑制動力學參數，了解其本身對其他受質的抑制機轉。另外選擇不同抑制機轉的 CYP3A 抑制劑，以 mosapride 作為探針性試藥，求得體外抑制參數，並將此試驗結果利用 In Vitro-In Vivo Extrapolation (IVIVE) 公式作大鼠體內藥物交互作用的預測。
2. 配合大鼠活體試驗，觀察控制組及投予 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 後 mosapride 的藥物動態改變情形，與體外試驗預測的結果以模式進行相關性研究。

研究結果

以大鼠肝臟微粒體進行體外試驗結果 mosapride 主要藉由 CYP3A subfamily 代謝，且 mosapride 本身除了為 CYP3A 受質外，對於典型的 CYP3A 探針性試藥 midazolam 也有抑制代謝的情形 ($K_i = 3.8 \mu\text{M}$)。另外，利用 mosapride 作為體外探針性試藥能夠敏感反映出不同抑制機轉的 CYP3A 酵素抑制劑之抑制反應，其中臨床常見的抑制劑 ketoconazole 以 mixed type 型式對 mosapride 的代謝反應呈現強效抑制 ($K_i = 0.247 \mu\text{M}$)，並且在體內交互作用試驗中隨著劑量增加，對 mosapride 代謝有顯著的抑制作用。在體內體外相關性試驗中，配合公式及肝臟清除率模式 (well-stirred model、parallel tube model、dispersion model) 預估大鼠體內併用 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 的 mosapride 清除率變化，預測結果與體內交互作用試驗結果皆呈高度相關。

結論

Mosapride 在大鼠模式中以體外或體內試驗皆能反應出 CYP3A 酵素活性受抑制的程度，且本試驗利用公式及肝臟清除率模式進行體內體外相關性試驗研究，預測臨床常見 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 的抑制反應結果與體內試驗呈高度相關，因此 mosapride 作為 CYP3A 活性探針性試藥，應用在臨床上 CYP3A 相關的藥物交互作用評估或藥品研發、中

西藥交互作用等應具有相當的潛力。

中文關鍵詞：莫沙普萊得(mosapride)、細胞色素 3A、藥品交互作用、探針試藥、大鼠、體內體外相關性。

英文摘要：Introduction

We have demonstrated that mosapride can be used as an in vivo probe to assess CYP3A activity in rats. However, whether a probe can predict another probe clearance in vivo is still under debate. To further illustration the applicability of mosapride as a simple and easy use probe, more evidence is necessary. In this project, it was proposed that ' Investigating the feasibility of mosapride to predict CYP3A based drug-drug interactions in rats' .

Purpose

In this project, it is aimed to characterize the in vitro microsome kinetics of mosapride itself and inhibition kinetics with other known CYP3A inhibitors. Finally, to evaluate the feasibility of mosapride to predict CYP3A-mediated drug-drug interactions in rats.

Methods

In vitro experiment, the incubation system and kinetic parameters of the substrates (K_m , V_{max}) will be established. The inhibition constant (K_i or IC_{50}) of typical CYP450 inhibitors will be determined and compared with reference values.

In vitro/in vivo extrapolation (IVIVE) equation and in vitro/in vivo scaling technique were used to predict the decrease in CL of mosapride after ketoconazole

IV infusion treatment. Thus to evaluate the feasibility of mosapride to predict enzyme inhibition effect of ketoconazole by comparing the prediction from in vitro data with in vivo drug-drug interactions data.

Results

From in Vitro studies it confirmed that mosapride is

primarily metabolized by CYP3A subfamily in rats. We found mosapride is not only the substrate but also acts as an inhibitor on midazolam metabolism ($K_i = 3.8 \mu\text{M}$). And as a probe substrate, mosapride reflected enzymes activity well in inhibition conditions. Finally, clearance of mosapride affected by ketoconazole is well-predicted by using IVIVE equation and IVIV scaling technique.

Conclusions

Results in this studies provide more evidence on the applicability of mosapride as a potential in vitro and in vivo hepatic CYP3A probe used to assess aspects of drug interactions having potential clinical importance in rat model, and may helpful to evaluate CYP3A related drug-drug, drug-herb, and drug food interactions in drug development and in clinical application.

英文關鍵詞： Mosapride, CYP3A probe, drug-drug interaction, in Vitro-in Vivo correlation, and rat

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告

應用新開發之大鼠細胞色素 3A 活性探針試藥—Mosapride 於相關藥品肝臟抑制作用之預測性評估:體外體內之外推定量評估

Using a Novel Hepatic CYP3A Probe, Mosapride, to Evaluate the Predictivity of CYP3A Inhibition on Drug-Drug interactions: In Vitro-In Vivo Extrapolation

計畫類別：☒個別型計畫 ☐整合型計畫

計畫編號：NSC 100—2720—B—041—001

執行期間：101 年 8 月 1 日至 102 年 10 月 31 日

執行機構及系所：嘉南藥理科技大學藥學系

計畫主持人：鄭靜玲

共同主持人：周辰熹

計畫參與人員：楊禮綺

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：☐精簡報告 ☒完整報告

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

☐赴國外出差或研習心得報告

☐赴大陸地區出差或研習心得報告

☒出席國際學術會議心得報告

☐國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：☒涉及專利或其他智慧財產權，☐一年☒二年後可公開查詢

中 華 民 國 102 年 01 月 31 日

一、中文摘要

背景

本計畫為一年期的研究，主要是在探討、研究本實驗室過去所開發的探針試藥 mosapride 做為大鼠細胞色素3A 由體外活性外推體內活性的預測性及適用情況。並與市面上最普遍的 CYP3A 探針試藥 midazolam 做比較。

研究方法

1. 體外試驗：建立 mosapride 及 midazolam 體外酵素動力學模式，分別確立酵素動力學參數，再以目前常用的探針性試藥 midazolam 標定 mosapride 之抑制動力學參數，了解其本身對其他受質的抑制機轉。另外選擇不同抑制機轉的 CYP3A 抑制劑，以 mosapride 作為探針性試藥，求得體外抑制參數，並將此試驗結果利用 In Vitro-In Vivo Extrapolation (IVIVE) 公式作大鼠體內藥物交互作用的預測。
2. 配合大鼠活體試驗，觀察控制組及投予 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 後 mosapride 的藥物動態改變情形，與體外試驗預測的結果以模式進行相關性研究。

研究結果

以大鼠肝臟微粒體進行體外試驗結果 mosapride 主要藉由 CYP3A subfamily 代謝，且 mosapride 本身除了為 CYP3A 受質外，對於典型的 CYP3A 探針性試藥 midazolam 也有抑制代謝的情形 ($K_i = 3.8 \mu\text{M}$)。另外，利用 mosapride

作為體外探針性試藥能夠敏感反映出不同抑制機轉的 CYP3A 酵素抑制劑之抑制反應，其中臨床常見的抑制劑 ketoconazole 以 mixed type 型式對 mosapride 的代謝反應呈現強效抑制 ($K_i = 0.247 \mu\text{M}$)，並且在體內交互作用試驗中隨著劑量增加，對 mosapride 代謝有顯著的抑制作用。在體內體外相關性試驗中，配合公式及肝臟清除率模式 (well-stirred model、parallel tube model、dispersion model) 預估大鼠體內併用 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 的 mosapride 清除率變化，預測結果與體內交互作用試驗結果皆呈高度相關。

結論

Mosapride 在大鼠模式中以體外或體內試驗皆能反應出 CYP3A 酵素活性受抑制的程度，且本試驗利用公式及肝臟清除率模式進行體內體外相關性試驗研究，預測臨床常見 CYP3A 抑制劑 ketoconazole 的抑制反應結果與體內試驗呈高度相關，因此 mosapride 作為 CYP3A 活性探針性試藥，應用在臨床上 CYP3A 相關的藥物交互作用評估或藥品研發、中西藥交互作用等應具有相當的潛力。

關鍵詞

莫沙普萊得(mosapride)、細胞色素 3A、藥品交互作用、探針試藥、大鼠、體內體外相關性。

二、Abstract

Introduction

We have demonstrated that mosapride can be used as an in vivo probe to assess CYP3A activity in rats. However, whether a probe can predict another probe clearance in vivo is still under debate. To further illustration the applicability of mosapride as a simple and easy use probe, more evidence is necessary. In this project, it was proposed that “Investigating the feasibility of mosapride to predict CYP3A based drug-drug interactions in rats”.

Purpose

In this project, it is aimed to characterize the in vitro microsome kinetics of mosapride itself and inhibition kinetics with other known CYP3A inhibitors. Finally, to evaluate the feasibility of mosapride to predict CYP3A-mediated drug-drug interactions in rats.

Methods

In vitro experiment, the incubation system and kinetic parameters of the substrates (K_m , V_{max}) will be established. The inhibition constant (K_i or IC_{50}) of typical CYP450 inhibitors will be determined and compared with reference values.

In vitro/in vivo extrapolation (IVIVE) equation and in vitro/in vivo scaling technique were used to predict the decrease in CL of mosapride after ketoconazole

IV infusion treatment. Thus to evaluate the feasibility of mosapride to predict enzyme inhibition effect of ketoconazole by comparing the prediction from in vitro data with in vivo drug-drug interactions data.

Results

From in Vitro studies it confirmed that mosapride is primarily metabolized by CYP3A subfamily in rats. We found mosapride is not only the substrate but also acts as an inhibitor on midazolam metabolism ($K_i = 3.8 \mu M$). And as a probe substrate, mosapride reflected enzymes activity well in inhibition conditions. Finally, clearance of mosapride affected by ketoconazole is well-predicted by using IVIVE equation and IVIV scaling technique.

Conclusions

Results in this studies provide more evidence on the applicability of mosapride as a potential in vitro and in vivo hepatic CYP3A probe used to assess aspects of drug interactions having potential clinical importance in rat model, and may helpful to evaluate CYP3A related drug-drug , drug-herb, and drug food interactions in drug development and in clinical application.

Keywords :

Mosapride, CYP3A probe, drug-drug interaction, in Vitro-in Vivo correlation, and rat

INTRODUCTION

1. Cytochrome P450 3A is one of the most important CYP450 subfamilies because of its large number of xenobiotics and endogenous substrates.
2. Interindividual variability in the expression and activity of CYP3A is considerable, and may be responsible for variability in drug response. By administration of probe drug, it can permit measurement of real-time enzyme activity and provides more clinical relevant information.
3. Mosapride has been shown to be a good CYP3A in vivo probe to assess hepatic and intestinal activity.
4. In reality, whether in vivo CYP3A activity can be predicted by another CYP3A probes is still under debate. In order to explore the application of this developed in vivo CYP3A probe, we believe it is worthwhile to further evaluate the predictivity of mosapride on clearance of other CYP3A probes and that of drug-drug interactions.

PURPOSE

The main objective of this study was to further characterize the in vitro inhibition microsome kinetics of mosapride and other known CYP3A inhibitors using the SD rat as an animal model . To evaluate the accuracy of the prediction via in vitro-in vivo

extrapolation (IVIVE) of mosapride under different conditions were evaluated.

MATERIALS AND METHODS

1. Mosapride citrate dehydrate (batch MC007017, 99.71%) was obtained from Hetero Drugs Limited (Andhra Pradesh, India).

Midazolam was obtained from Sigma (St Louis, MO, USA)

1'-OH midazolam (Lot 65790) was obtained from BD GentestTM (USA)

Erythromycin (Lot 404265/1) was obtained from Biomol Research labs., Inc.

2. Animals

Male Sprague-Dawley rats (275-325 g) , obtained from the Animal Breeding Center of National Cheng Kung University, were maintained on standard laboratory pellets and water ad libitum. The study protocol (CN-IACUC-990018) were approved by the Board of Animal Experimentation of Chia-Nan University of Pharmacy & Science.

3. Preparation of Rat Liver Microsome:

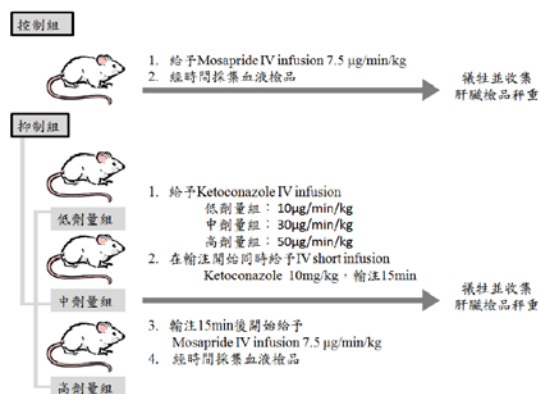
Liver was rapidly removed. Then, the removed liver was further rinsed, homogenized, and then centrifuged to obtain microsome (Michaud, 2007). Samples were maintained at 4 °C in the whole microsome preparation process. Microsomes were immediately frozen

in liquid nitrogen, or stored at -80°C till further utilization.

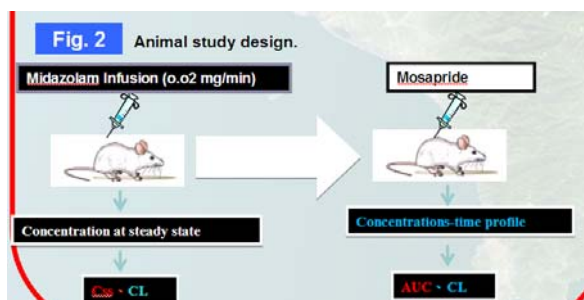
4. Hepatic microsomes obtained from control and pretreated rats were solubilized in sodium dodecyl sulfate (SDS), resolved by polyacrylamide gel electrophoresis according the method of Laemmli (1970), and then transferred to a nitrocellulose sheet. Western blot analysis used goat polyclonal (anti-CYP3A2), antibodies purchased from Gentest Co. (MA, USA). Immunoreactive protein bands were quantified by densitometry. (Cotreau *et al.*, 2000).

5. In vivo PK studies were designed as the following illustrations:

A. In vitro-In vivo Extrapolation

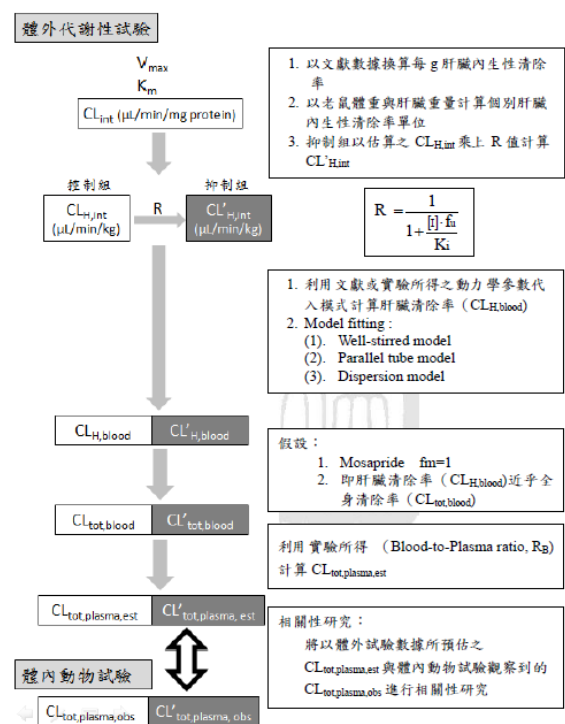


B. Correlation between clearances of mosapride and midazolam:



6. HPLC Quantification of Biological Samples were determined by the developed and validated method (Cheng *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2006).

7. In vitro-In vivo extrapolation was used YAKUGAKU ZASSHI (1989) method:



RESULTS

1. The transient disposition kinetics of mosapride in rats were altered considerably by ketoconazole through inhibition (Fig. 1A) and dexamethasone via induction of CYP3A (Fig. 1B). Consequently, the systemic clearance (CL) of mosapride was reduced by half in the presence of ketoconazole, and it increased by

1.3-fold in the dexamethsone-treated rats (Table 1). Similar trends were also found in the clearance of midazolam (Table 1).

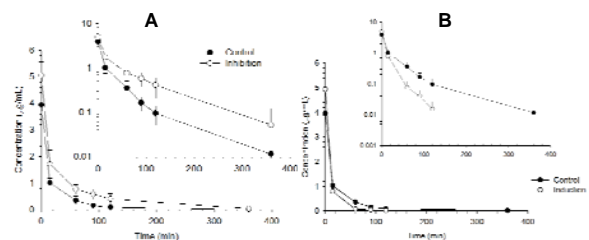


Fig. 1 Mosapride disposition kinetics were altered in the presence of ketoconazole (A) and after pre-treatment with dexamethasone (B).

Table 1 Systemic clearance of mosapride and midazolam (mean \pm SD) in rats

Cl (mL/min/kg)	Control	Inhibition	Induction
N	12	6	6
Mosapride	58 \pm 16	23 \pm 9.5	79 \pm 11
Midazolam	84 \pm 23	45 \pm 10	101 \pm 27

2. Strong correlation was found between the clearances of mosapride and midazolam (Fig. 2), supporting the applicability of mosapride as a probe to assess hepatic CYP3A4

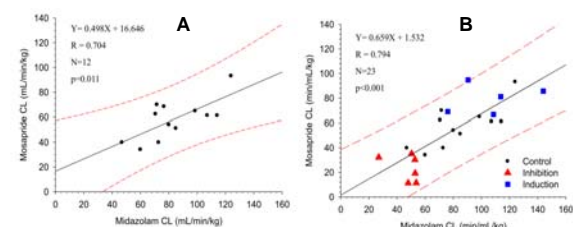


Fig. 2 Strong correlations were found between clearances of mosapride and midazolam. (A) Control group, (B) Control and modulation groups.

activity in vivo.

3. Pharmacokinetics of mosapride in control and inhibition groups after administered different doses of ketoconazole were shown in Fig 3. Steady-State concentrations of mosapride increased as ketoconazole administered dose increased.

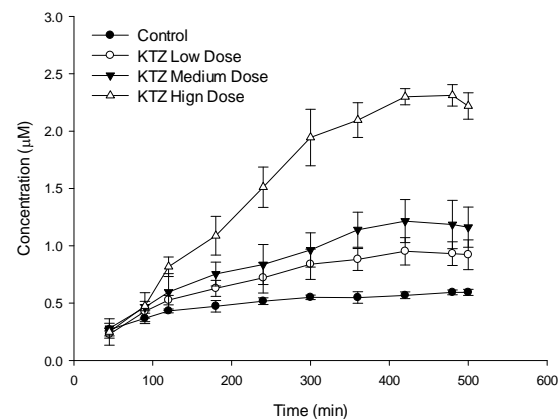
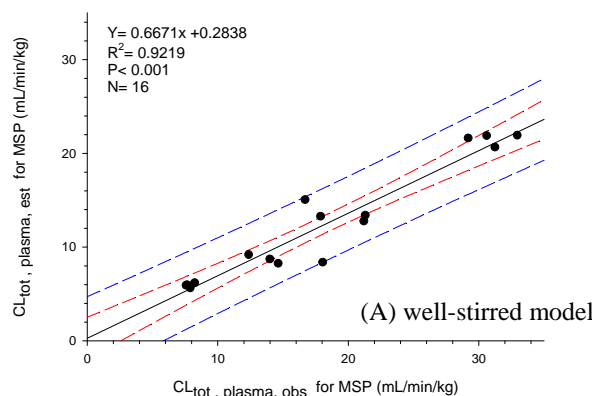


Fig. 3 Mosapride pharmacokinetics after I.V. administration were altered in the presence of different level of ketoconazole.

4. Strong correlation were found between in vitro predicted mosapride clearances and in vivo determined mosapride clearances (Fig.4) using well stirred model (A), parallel tube mode (B), and dispersion model(C).



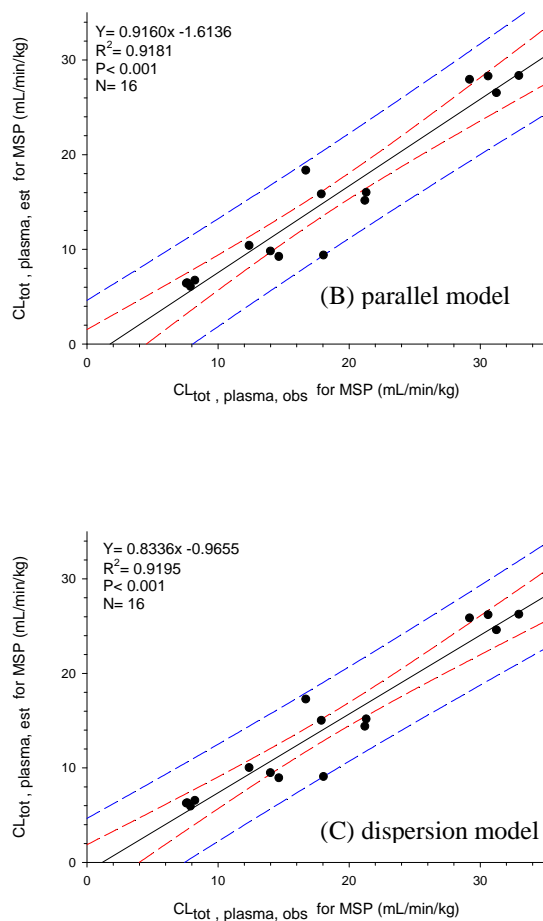


Fig.4 Mosapride in vivo clearance can be predicated by in vitro parameters obtained from in vitro data using (A) well-stirred model, (B) parallel model, and (C) dispersion model.

CONCLUSIONS

1. A strong correlation was observed between the systemic mosapride clearance in rats and that of the reference CYP3A probe midazolam.
2. Strong correlations were observed between the predicted mosapride clearance in rats and

the determined systemic mosapride clearance by using different models.

3. The results supported the applicability of mosapride as a probe to assess hepatic CYP3A4 activity in vivo as well as in vitro.

REFERENCES

Lee LS, Bertino JS, Jr. and Nafziger AN: limited sampling models for oral midazolam: midazolam plasma concentrations, not the ratio of 1-hydroxymidazolam to midazolam plasma concentrations, accurately predicts AUC as a biomarker of CYP3A activity. *J Clin Pharmacol* 46: 229-234 (2006).

官玫仙 (2007) Cisapride 作為大白鼠體內 CYP3A 活性探針性試藥之可行性. 國立成功大學臨床藥學所 95 級碩士論文.

張雅雯 (2008) Mosapride 作為大白鼠體內 CYP3A 活性探針性試藥之可行性. 國立成功大學臨床藥學所 96 級碩士論文.

魏敬云 (2009) 有限採樣法預測 CYP3A 探針藥物 mosapride 在大鼠體內之濃度曲線下面積. 國立成功大學臨床藥學所 97 級碩士論文.

Cheng, C-L, Chang, Y-W and Chou, C-H: HPLC-fluorescence Assay for Measuring Mosapride in Small Volumes of Rat Plasma. *Biomed. Chromatogr.* 24:281-288, 2010.

楊禮綺 (2012) 以 Mosapride 預測大鼠體內酵素相關藥物交互作用的可能性

出國報告（出國類別：其他）

分子藥物動態學之過去現在與未來 國際研討會

服務機關：嘉南藥理科技大學藥學系

姓名職稱：鄭靜玲 教授

派赴國家：日本 東京

出國期間：101 年 1 月 16 日～101 年 1 月 18 日

報告日期：102 年 1 月 31 日

摘要

藥物動態(Pharmacokinetics) 在藥品研發上扮演重要的角色，日本更是往分子藥物動態 (Molecular Pharmacokinetics) 發展最早投入的國家之一，但在台灣因產業相對保守與資金及市場規模的影響下，相對應參與的人數仍屬不足。日本為亞洲各國中新藥開發資源較豐富之國家，在該國官方與藥廠業界的配合下，其產業與學術界在分子藥物動態學的研究成果皆為世界翹楚。東京大學的杉山雄一教授更是在此領域中的國際領袖之一。本次會議在日本東京舉行，實際上是東京大學為了歡送即將於三月退休的東京大學大學院藥學系研究科暨藥學部杉山雄一教授，以英文為官方語言的一個國際型學術會議。領域內的國際級大師齊聚一堂。另外在二〇一二年三月十六日另外有一場「杉山雄一教授停年退職記念祝賀會」則是較屬於以日本本土為主的紀念會議。

承辦本次會議的委員會主席為地主東大的楠原洋之准教授，而委員包含日本、美國、英國、台灣、及南韓等國的藥動學專家，其中台灣委員為本人博士後研究的指導教授黃教授 金鼎。

本次大會共邀請四十九位專家做專題演講，連續三日每日依不同主題議程在一橋記念講堂的演講廳進行六個專題討論會，讓與會者分享新的藥業趨勢、技術與研究成果。參與此次會議身份由平日老師的角色換成學生的角色，這三日的收穫滿載。也更對未來如何與產業連結有更清楚的想法。但也希望下次參與這樣的會議時，自己也有一個大的研究室能讓更多的學生願意投入此領域的研究。

參與目的

本人參與此次由東京大學大學院藥學系研究科分子藥物動態學教室所舉辦之「分子藥物動態學之過去現在與未來國際研討會」之主要目的在於參加杉山雄一教授榮退的歡送會表示致敬祝賀之意。其次則為了解國際藥物動力學研究與相關科技發展之現況，並吸收分子藥物代謝與生物藥劑學之新知。藥物動力學在新藥研發上扮演重要的角色，日本夾其藥廠與經濟市場實力，在該國官方與藥廠業界的配合下，生技藥物研究成果不論在質與量上都國際知名。杉山雄一教授曾任日本藥物動態學會會長更同時(2006-2007)榮任國際藥物動態學會會長(International Society for the Study of Xenobiotics; **ISSX**)，可見其個人在藥學工業上的領導實力與地位，也可窺知日本在藥物動態研究之實力。杉山雄一教授一向與台灣友好，且與成大黃金鼎教授向有學術交流。也力挺台灣成功大學主辦 2011 年 4th Asian Pacific Regional ISSX meeting，讓台灣藥學界在國際場合不缺席，也更能發揮台灣力量。欲會的學者專家也有多人為我博士班的指導老師，或實驗室的朋友，也能藉此機會加強交流。

藥物動力學與生物藥劑學為本人在嘉南藥理科大藥學系的主要任教科目，另外藥物研發及藥品查驗登記則為本人在兼任的成大醫學院臨床藥學與藥物科技研究所之發展重點方向。如何以藥物動力學及藥效動力學來輔助臨床上藥物治療亦是本人之研究重點。本會之主題為“Integration of Basic Science, Drug Development and Regulation”恰好與上述重點相符。能與國際友人加深交流，又能在實務面有收穫，時間上又在不影響授課的寒假期間，因此與會。



開會地點：一橋記念講堂



貳、會議過程

此學術研討會在東京市舉行，會場在一橋記念講堂(Hitotsubashi Hall)。主要的會議議程是由1月16日至1月18日舉行，共為期三天：包括一個開幕典禮(Opening Ceremony)、兩個開場演講、一個特邀演講(Plenary Lecture)、一個主題演講(Keynote Lecture)、六個專題討論會(Sections)、兩場次(天)海報展示(Poster presentation)、三個午餐研討會(Luncheon Seminar)及一個閉幕典禮(Closing Remark)。第三天晚上另於大宮皇家花園酒店(Royal Park Hotel)舉行晚宴(需另外付費，參與)。除了第一天的 Plenary lecture 及第二天的 Keynote lecture 外大會共邀請四十九位專家做專題演講，其中也包括我的博士班指導教授 Dr. Gordon Amidon。連續三日依不同主題議程在一橋記念講堂的演講廳進行六個專題討論會，讓與會者分享新的藥業趨勢、技術與研究成果。



Opening Remarks: 杉山雄一教授「分子生物動態學」學術成果回顧

專題討論會主題內容如下：

Session 1	PBPK modeling, IVIVE and DDI and Pharmacokinetics
Session 2	Transporters
Session 3	GI absorption and BBB transport
Session 4	Science for Drug Development
Session 5	DMPK Science in the Industries
Session 6	DDS and Imaging

每一主題皆安排有四至九位的講者講演，全部與會者皆在同一會場聆聽。中間休息時間則可自由去看壁報論文。

本次年會共有來自日本、韓國、台灣、歐洲、美洲等國藥物動態學相關人員與會，由於學術性質濃厚，多數壁報論文來自於與杉山教授有合作之實驗室。

參、與會心得

一、在嘉藥藥學的學術研究受限於學生能力與分生相關知識的不足，學生未來在研究上的能力，需在課程上加強。也希望透過課程的加強，讓學生瞭解目前學術領域的研究，才能有效的讓學生具有未來產業的宏觀胸襟。只有建置了知識的氛圍，才有可能更進一步的建置研究環境。而非劃地自限於教學。

二、 本人所發表之論文內容在於如何利用有限採樣次數在大鼠有效預測 mosapride 的口服 AUC。過去一直認為只能在線性範圍下預測，但本實驗藉由適當的數學模室，顯示利用單點至三點血中濃

度也能正確預測非線性口服 AUC。並與肝臟酵素能力具有良好的相關性。因此顯示本探針試藥對未來做藥品的相關交互作用具可開發的簡便性。本研究往產業特色邁進，在注重分生的國際會議上較沒有學術的前瞻性。但若開發成功，則能讓台灣目前欲推動的臨床前藥動具有快速簡便的實驗利器。

三、此次大會從臨床前、臨床與法規面來討論有關生物製劑產品之市場、開發、品質管制、審查等各種問題。此公開討論會內容含蓋各領域相當具有前瞻性，值得國內辦理相關研討會時學習。本次開會的經驗，也可做為未來主辦相關學術大會及老師榮退紀念的模版與借鏡。

肆、會後建議

一、特別感謝國科會能補助參與國際會議，使本人得以赴日本參加此一盛會。除了可展示本人等研究室的研究成果外，也吸收了許多學術新知以及研究情資，另外亦與多位舊識及新交之國際學者專家做交誼連繫，增進學術交流，此行收獲良多。但也更凸顯自己在研究領域上仍須更加強的部分。再一次感謝國科會之贊助讓本人得以參與不僅增加見聞，擴大國際學術交流，多少有助於進而提升台灣國際研究地位。

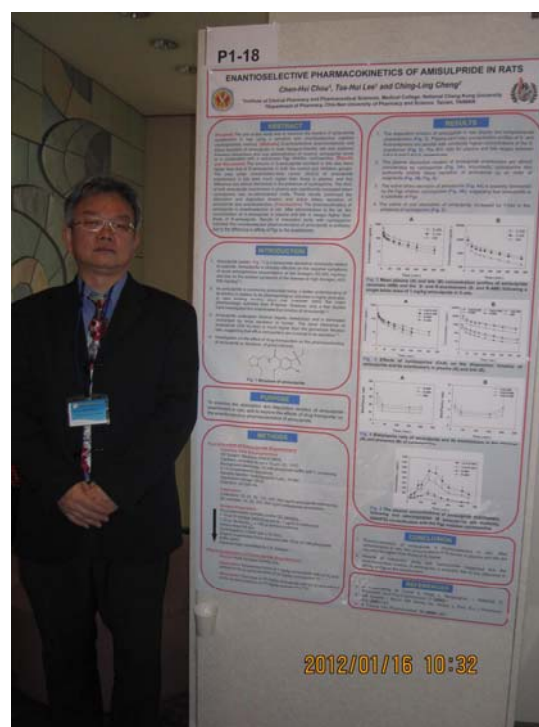
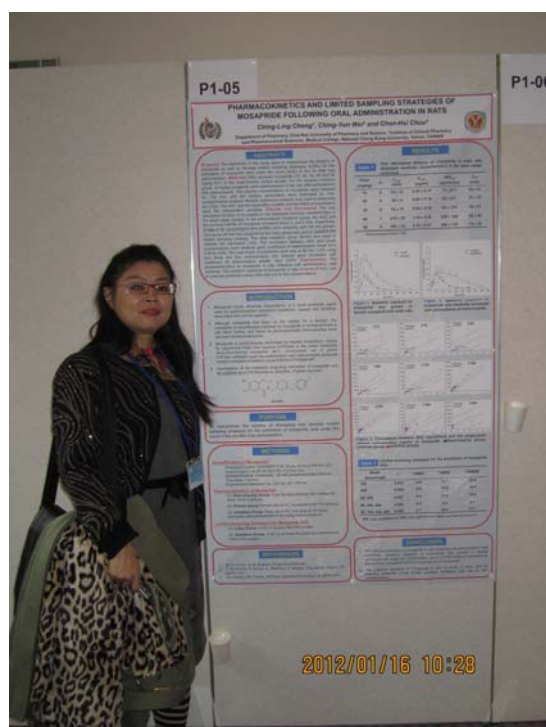
二、攜回本研討會之演講要旨集一本(Abstracts)及附錄(Appendix)一本，內容為杉山雄一教授的照片、CV、學術生涯介紹以及來自日本及國外的祝賀信函。並也得到過去指導教授 Dr. Amidon 的 PPT 演講內容。可在上課中介紹給同學。另與目前在德國的前博士班暫時指導教授 Dr. Dressman 交談，並獲得其在研究方向上的指引，非常感謝。

論文摘要

Pharmacokinetics and limited sampling strategies of mosapride following oral administration in rats

¹Department of Pharmacy, Chia-Nan University of Pharmacy and Science, 60 Erh-Jen Road, Section 1, Jen-Te District, Tainan 70717, Taiwan; ²Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Medical College, National Cheng Kung University, 1 University Road, Tainan 70101, Taiwan.

[Purpose] The objectives of this study were to characterize the kinetics of mosapride as well as develop limited sampling strategies (LSSs) for the estimation of mosapride area under the curve (AUC) in the rat after oral administration. [Methods] Rats received mosapride (10, 20, 30, 40 and 50 mg/kg P.O.) in the dose-linearity control groups. For the enzyme inhibition group, 10 mg/kg mosapride were administration to the rats after pretreatment with ketoconazole. The plasma concentrations of mosapride were followed for 720 min, and the kinetics parameters were estimated by non-compartmental analysis. Multiple regression analysis was used to determine the LSSs. The AUC was the dependent variable and the timed concentrations were the independent variables. [Results and Discussion] The oral absorption kinetics of mosapride in rats displayed non-linear characteristics in the dose range studied. In the ketoconazole treatment group, the AUC and the terminal half-life of mosapride increased about 3- and 2-fold, respectively. A total of 44 concentration-time profiles were randomly split into two groups. One group (N=24) was assigned as the index group and used to establish the limited sampling strategy. The other-validation group (N=20) was used to validate the developed LSSs. The correlation between AUC and single concentrations were relatively good (coefficient of determination range from 0.92 to 0.94). The best single concentration point was at 90 min. LSSs using two, three and four concentrations also showed good correlation with coefficient of determination greater than 0.975. [Conclusions] The pharmacokinetics of mosapride in rats following oral administration was non-linear. The systemic exposure of mosapride in rats, in terms of AUC, can be precisely predicted using LSSs with one to four concentrations.]



壁報論文發表：國科會研究成果報告



Malcom教授演講



黃金鼎老師演講



晚宴精彩片段：東京大學藥學研究生表演，多才多藝/黃金鼎教授致詞/Gordon Amidon致詞

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/02/06

國科會補助計畫	計畫名稱：用新開發之大鼠細胞色素3A活性探針試藥—Mosapride於相關藥品肝臟抑制作用之預測性評估：體外體內外推定量評估	
	計畫主持人：鄭靜玲	
	計畫編號：100-2320-B-041-001-	學門領域：藥學

無研發成果推廣資料

100 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：鄭靜玲			計畫編號：100-2320-B-041-001-				
計畫名稱：用新開發之大鼠細胞色素 3A 活性探針試藥－Mosapride 於相關藥品肝臟抑制作用之預測性評估:體外體內外推定量評估							
成果項目			量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）
			實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數(含實際已達成數)	本計畫實際貢獻百分比		
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	1	1	100%		
		研討會論文	1	1	100%		台灣藥學會壁報論文
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%	章/本	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	無
-------------------------------------------------------------------------------------------	---

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科教處計畫加填項目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與（閱聽）人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

☒達成目標

☐未達成目標（請說明，以 100 字為限）

☐實驗失敗

☐因故實驗中斷

☐其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文：☐已發表 ☐未發表之文稿 ☒撰寫中 ☐無

專利：☐已獲得 ☐申請中 ☒無

技轉：☐已技轉 ☐洽談中 ☒無

其他：（以 100 字為限）

本計畫獲得預期性成果，但仍在比對資料中。目前已著手瞭解要如何才能申請專利，以利未來技轉

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本研究成果所得結論如下

1. 在本實驗室建立體內血漿偵測 midazolam 的分析方法。

2. 發現不同抑制劑對不同探針試藥的體外抑制效果不同。

3. 應用探針試藥 mosapride，在不同動物所得的體內清除率，可用體外酵素動力學的結果與文獻數值準確預測。In vitro-in vivo extrapolation 的結果良好。

4. 在使用 ketoconazole 的情況下，發現使用 mosapride 可準確預測 midazolam 的清除率，兩者相關性很高。

結合過去幾年及未來的研究成果，我們相信我們已開發一相對簡單的 CYP3A 體內體外探針試藥 mosapride。若能更簡化分析方法，則將讓此藥無論在臨床前 CYP3A 代謝試驗，或體內 CYP3A 相關的藥物交互作用更容易檢測出。不僅證明理論在此探針試藥的應用性，也可將研究成果進一步開發成為商業的測試試劑用途。

5. 將積極尋找廠商，著手 NSC 產學合作計畫。期能更進一步開發 Elisa reader 的檢測方法。若能成功建立此模室，並成功減少所需樣品體積，則在 CYP3A 的研究市場，應有一定商機。