

從 **Bench site** 到 **Bed site** 快速通關!

撰文：陳幼淇

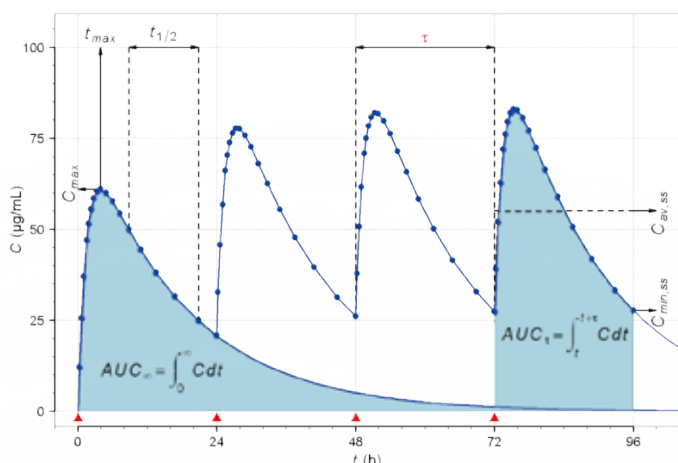
中空纖維管柱培養系統仿微血管系統概念，讓臨床前PK/PD試驗在實驗室就能解決

● 臨床前必備資料-PK/PD

試驗中新藥 (Investigational New Drug, IND) 的登記是轉譯醫學的第一個里程碑，使藥物走向臨床的首要之務是審核藥物的安全性與有效性。因此必須提供臨床前試驗 (pre-clinical trial) 的資料，包含分析體內藥量隨時間變化的藥物代謝動力學 (pharmacokinetics, PK)，和研究藥物劑量與效應之間關係的藥物效能動力學 (Pharmacodynamics, PD)。

除了分項探討藥動學與藥效學之外，整合了解藥動/藥效(PK/PD)間的關係更是整體性探討藥物有效性的關鍵。建立良好且可預期的PK/PD關係，有助於預測藥物的臨床反應，也可作為藥物發展的評估及第一次用於人體劑量的重要依據。

多次給藥後血中濃度對時間關係圖



● 傳統藥動/藥效試驗 (PK/PD Study)

傳統的PK/PD分析以動物實驗為主，將藥物注入實驗健康動物或疾病動物模式(包括：小鼠、大鼠、兔...等)，一般會在兩種以上不同動物身上進行相關的藥動學試驗，觀察其體內藥物濃度變化情形以及疾病改善情形，藉由動物試驗的結果，提供足夠的資料來確保試驗藥物使用於人體時的安全性及有效性。

動物實驗的優點包含觀察宿主對藥物的免疫反應以及評估宿主血清蛋白質與藥物間交互作用。但是動物模式卻也有其缺點包含：

1. 實驗動物維護以及實驗需要花費大量時間與金錢
2. 有許多疾病無法感染至合適的動物模式
3. 實驗設計必須符合許多法規及人道規範
4. 在動物模式做出的結果最終無法套用至臨床或與臨床數據不符

因此對於既能模仿生物體內藥動學變化又能有效測試藥效的體外藥物毒物學的需求便油然而生。

● 體外PK/PD分析利器 —— 中空纖維管柱細胞培養系統

近來有許多研究顯示，中空纖維管柱細胞培養系統 (Fibercell hollow fiber bioreactors) 在體外藥物毒理學上有重要的進展。很多毒物學家都相信體外試驗的方法是有效、省錢又省時間的藥物研究工具，但是目前多數的體外毒理學試驗，例如以紙錠擴散法測量抗生素抑制環，或以多孔盤作細胞培養測試抗病毒藥物EC50等，在藥物消耗時間及濃度對應關係上的成效並不好，而且無法適當的模仿人體內代謝情形。

以上的困境主因於大多數的方法無法正確反應PK和PD動態變化。近年來，中空纖維管柱細胞培養系統的應用改善了上述的問題，中空纖維管柱搭配受感染細胞模式，模仿體內藥物濃度隨時間變化的情形給藥，比傳統的體外毒理學方法更有效、更能仿造人體中發生的情形。

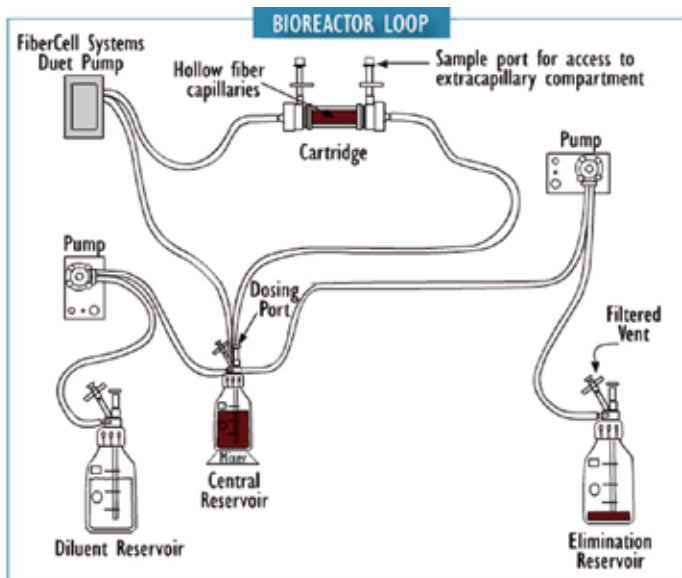


相較於培養在一般的Flask，以中空纖維管柱細胞培養系統培養細胞進行藥物測試的好處有以下幾點：

1. 面積對培養體積的比例高，20ml的培養體積可以有3000 cm²表面積。
2. 細胞生長於多孔性表面，新鮮培養液持續透過中空纖維上的孔洞與纖維外基質的培養液作交換，不需定期將細胞從培養角瓶中取出再重新分配，可維持細胞特性，接近體內生長狀態。
3. 纖維上孔洞大小可以挑選，使小分子代謝物可以流出管柱。在病毒研究中便會留住受感染細胞與病毒，增加培養系統生物安全性。

以中空纖維管柱細胞培養系統作抗生素PK/PD測試

將待測細胞或微生物培養於中空纖維管柱周邊(ECS)，中央儲液瓶的藥物濃度會與管柱內達成平衡。藉由一旁的稀釋瓶中含藥物的培養液作稀釋，調節給藥的濃度，仿造人體內藥物半衰期導致的濃度變化。可以更準確地測試出藥物濃度在人體內隨時間降低之下藥物效能，評估未來給藥劑量。



以中空纖維管柱細胞培養系統作抗病毒藥物PK/PD測試

抗病毒藥物必須混合受病毒感染及未受感染的細胞株，以含有不同濃度藥物的培養基進行培養，觀察細胞受感染或死亡情形。以培養角瓶中測量出的病毒EC50做參考，測試出中空纖維管柱細胞培養系統的EC50後，比較持續或間斷給予定量的抗病毒藥物，對病毒擴散的抑制效果如何，再評斷應用於臨床上時的給藥頻率。例如：24小時內持續給予1 mg藥物，比較12小時內持續給予0.5 mg藥物並跟隨藥品洗除，仿照藥物代謝半衰期，或6小時內持續給予0.125 mg藥物並跟隨藥品洗除。最後和未給藥物的對照組比較細胞感染狀態，決定未來給藥頻率及藥物濃度。

關於中空纖維管柱您不可不知的還有...

經由不同中空纖維上的孔洞大小挑選，細胞分泌的大分子(例如:蛋白質)會被保留於extracapillary Space，達成濃縮的效果，而細胞也可以被連續培養數個月以上。如此獨特的設計，可以使產物濃度比傳統Flask培養高100倍，產量更相當於20個roller bottles!

配合多種不同孔洞設計和不同大小的管柱，除了體外毒理研究、重組蛋白和單株抗體生產之外，內皮細胞的培養和造血疾病相關研究也都是它的應用喔!

產品資訊

Stock No.	Size	Surface Area	Fiber Type	Packing Density	ECS Volume	MWCO 50%	MWCO 95%	Maximum Cell#
C2025	Small	75 cm ²	Activated PS	30%	1.5 ml	0.1 μm	0.1 μm	10 ⁹
C2005	Medium	3000 cm ²	low flux PS	50%	20 ml	5 kd	20 kd	10 ⁹
C2011	Medium	3000 cm ²	high flux PS	50%	20 ml	20 kd	100 kd	10 ⁹
C5011	Medium	3000 cm ²	high flux PS	50%	20 ml	20 kd	100 kd	2 x 10 ⁹
C2003	Large	1.2 m ²	low flux PS	50%	70 ml	5 kd	20 kd	5 x 10 ¹⁰
C2018	Large	1.2 m ²	high flux PS	50%	70 ml	20 kd	100 kd	5 x 10 ¹⁰
C3008	Medium	2000 cm ²	cellulosic	38%	12 ml	5 kd	20 kd	N/A
C4005	X-Large	2.5 m ²	low flux PS	50%	150 ml	5 kd	20 kd	10 ¹¹
C4020	X-Large	2.5 m ²	high flux PS	50%	150 ml	20 kd	100 kd	10 ¹¹
Oxy 0.6	60 ml	6000 cm ²	Hydrophobic polyethylene	N/A	40 ml	150 kd	10 kd	N/A

PK/PD試驗推薦使用：C2011或C3008

參考文獻

1. Cadwell JJS. The hollow fiber infection model for antimicrobial pharmacodynamics and pharmacokinetics. Adv Pharmacoepidem Drug Safety 2012.
2. James J McSharry, George L Drusana, Antiviral pharmacodynamics in hollow fibre bioreactors. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011.
3. Osorio-Lozada A, et al. (2008) Biosynthesis of drug metabolites using microbes in hollow fiber cartridge reactors: case study of diclofenac metabolism by Actinoplanes species. Drug Metab Dispos 2008. 36: 234-240.