ƒ ‹F │ Œfiak ˙'e›ß• │–M˘Dk ª¤s›p e ƒ¤‟G‡ŁS§i

Ambroxol ‰w˜ ¿ı⁄§¶} o

›p e˘ §¡G §O«‹›p e

›p e‰ ş„¡GNSC93-2622-B-038-002-CC3

ıƒ · ¶¡¡G93ƒ~05⁄°01⁄ ∅ 94ƒ~04⁄°30⁄Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙⁄j ˙˘˜ ˙¤t(')

›p e¥ D ø⁄¦G‡ \ œ•

›p e »P⁄H›ß¡G‹ _ ⁄fix

‡ŁS§i˘ «‹¡G” ˚†‡ŁS§i

‡ B † žŁ¡G¥»›p ek · £ ⁄ † £~§H⁄‡N⁄¸¤k|ª¤s›p e¡ A ⁄ £ £¤¶}k‰d

⁄⁄ ¥` Œ 94ƒ~8⁄°2⁄Ø

國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果精簡報告

學門領域：藥學
計畫名稱：Ambroxol 緩釋錠之開發
計畫編號：NSC 93-2622-B-038-002-CC3
執行期間：自民國 93 年 5 月 1 日起至民國 94 年 4 月 30 日
執行單位：臺北醫學大學
主 持 人：許明照
參與學生：

姓名	年級（大學部、碩士班、博士班）	已發表論文或已申請之專利(含大學部專題研究論文、碩博士論文）	工作內容
柯文庭	博士班	1.以 TPGS 作為微乳基劑之相圖研究與藥學研究(博士論文） 2. Ke, W.T., Ho, H.O., Tsai, T.M., Sheu, M.T., 2001. Sustained-release effect of codried excipients of microcrystalline cellulose and Ganoderma Fiber. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 51 (2001) 215-219. 3. Ke, W.T., Lin, S.Y., Ho, H.O., Sheu, M.T., 2005. Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs. *Journal ControlRelease* 102, 489-507.	協助試驗執行

合作企業簡介

合作企業名稱：壽元化學工業股份有限公司

計畫聯絡人：許天賜

資本額：4000 萬元

產品簡介：

1. 藥品製造加工及買賣，包括各類藥物及抗生素之錠劑、散劑、膠囊劑、糖衣錠劑、膜衣錠劑、軟膏劑、液體注射劑、粉末注射劑、口服液劑、外用液劑等。
2. 動物藥品製造加工及買賣，份包括各類藥物及抗生素之錠劑、散劑、膠囊劑、軟膏劑及注射劑等。
3. 醫療器材 (隱形眼鏡清潔液) 製造買賣及進出口業務。

網址：siuguan@ms66.hinet.net 電話：(05) 2360636-9

研究摘要(500 字以內)：

本論文之研究目的乃在於發展以口服方式投與一天一次的緩釋型 Ambroxol 錠劑。藉由熱融造粒技術可以得到一最佳化的藥物釋出速率且具有 24 小時的持續性釋放藥物之錠片，商品名定為”安疏痰 緩釋錠片” （Amsolvon SR Tablet），同時評估其錠片之物化性質，包括重量差異試驗、含量均一度試驗、硬度試驗、粉碎度試驗及溶離度試驗等。

體外溶離試驗結果顯示熱融顆粒大小與壓錠速率並無明顯改變藥物的釋放速率與釋放總量，然而錠片的硬度卻有所不同。低壓錠速率與大顆粒所壓製得到的錠片硬度較高，此乃因為錠片賦形劑具有塑性形變之特質。基於藥物溶離不受顆粒大小所影響與高產率的考量下，最後選擇顆粒規格在 420 μm （以 40 號篩網過篩）以下之

Ambroxol-Compritol 888之熱融顆粒與其他錠片組成物質混合後，以20 rpm的壓錠速率製造"安疏痰 緩釋錠片"；此錠片進一步與國外市售Ambroxol緩釋膠囊（PR-ABX Capsules、Mucosolvan Capsules）進行體外溶離試驗比對。結果顯示"安疏痰 緩釋錠片"與PR-ABX Capsules有較佳的溶離相似度。而"安疏痰 緩釋錠片"的藥物釋放機制屬於Higuchi滲透模式，亦即藥物釋放速率與溶離時間的平方根成正比關係。長期與加速安定性試驗顯示"安疏痰 緩釋錠片"之有效期限至少可達4年。

選擇16位健康成年男性受試者進行"安疏痰 緩釋錠片"之先期性藥物動力學研究，採用多重劑量口服方式投與，結果顯示其具有持續釋放ambroxol達24小時之能力。

技術研發成果說明：

選擇16位健康成年男性受試者進行"安疏痰 緩釋錠片"之先期性藥物動力學研究，採用多重劑量口服方式投與，結果顯示其具有持續釋放ambroxol達24小時之能力（如圖一）。於穩定血中濃度狀態之相關藥動學參數平均值與標準偏差值如下:AUC_{0-24}為 1559.6±149.4 ng/mL·hr、C_{max}為104.63±6.34 ng/mL、C_{min}為38.83±13.86 ng/mL、C_{av}為 64.98±6.22 ng/mL、fluctuation 為 1.03±0.30、$AUMC_{0-24}$為16246±1784 $ng/mL \cdot hr^2$、MRT_{0-24}為10.41±0.46 hr、T_{max}為7.50±1.29 hr、K_{el}為0.0673±0.0091 hr^{-1}、$T_{1/2}$為10.46±1.53 hr、CL/F為48.40±4.33 L/hr、V_d/F為735.45±162.44 L.

“安疏痰 緩釋錠片”已核准開始進行臨床藥效評估，預期此一製劑在未來將可提供更安全穩定的藥物療效，同時增加病患的依順性。

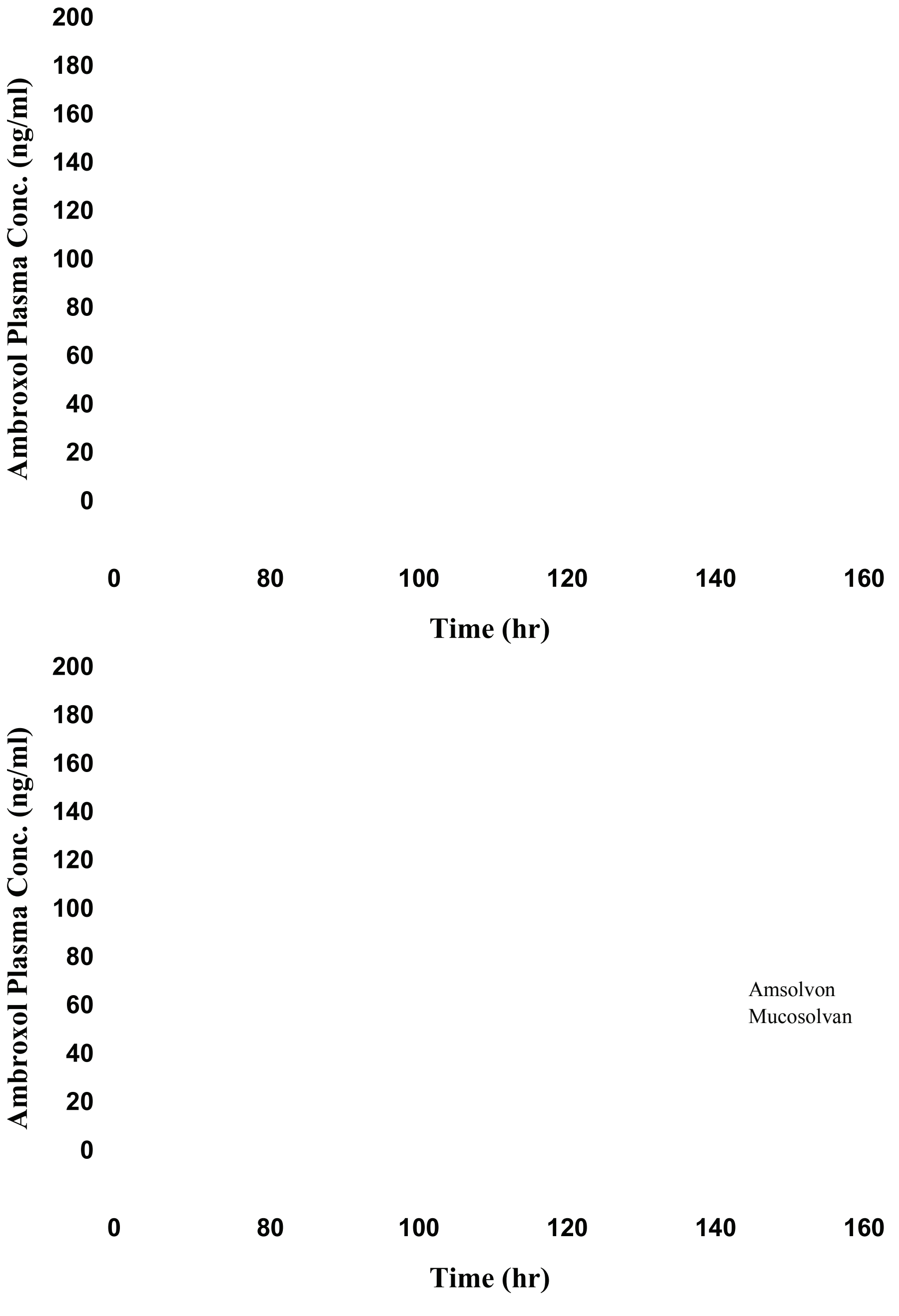

Figure 1. Pharmacokinetic study of Amsolvon SR matrix tablets after oral administration of multiple doses.

圖一、口服多劑量安疏痰 緩釋錠片(Amsolvon SR)及對照藥品 Mucosolvan capsules 的藥動研究