出國報告(出國類別:短期進修)

澳洲雪梨大學藥學院進修報告

服務機關:國防醫學院 姓名職稱:施志勤 教師 派赴國家/地區:澳洲雪梨

出國期間:113年7月17日至114年7月14日

報告日期:114年7月21日

摘 要

隨著醫學研究發展迅速、技術應用與知識資訊日新月異,為精進個人與本校在醫學教學及研發領域的整體水準,筆者此次前往澳洲雪梨大學藥學院進行學習與交流,期望掌握最新醫藥科技趨勢,並強化本校戰備藥品與衛材的研發實力,提升教學與研究的主客觀能量。本次參訪的研究室由雪梨大學藥學院的 Professor Hak-Kim Chan 主持。Professor Chan 為國際知名的呼吸道藥物傳輸專家,尤其在乾粉吸入劑(Dry Powder Inhaler)領域居於全球領導地位。他具備豐富的教學與研究經驗,研究團隊聚焦於氣溶膠藥物輸送的多項關鍵技術,包括:吸入粉末製程新技術的開發、顆粒工程設計、霧化製劑開發,以及結合閃爍成像的肺部藥物沉積臨床試驗等。Professor Chan 在肺部給藥與吸入製劑方面具備深遠影響力,其團隊領先開展多項創新研究,涵蓋吸入劑的體外製備與物理化學表徵、粉末氣霧劑與吸入器設計的計算模擬,以及藥物沉積的體內影像研究。他並與多家醫院與製藥企業合作,針對臨床病人吸入藥物的製程創新與肺部藥理機轉進行深入探討,開發具低毒性、高療效的新型呼吸道治療藥物,以對抗多重抗藥性細菌感染,並藉由肺部局部給藥有效降低系統性毒性風險。因此,筆者此次赴該實驗室學習上述先進技術與研究方法,進而回饋應用於本校戰備藥品與衛材的研發與創新,並提升教學與研發環境之實務能量。

目 次

摘	要	2
目	次	3
本	文	4
	一、目的	4
	二、過程	5
	三、心得及建議	17

目的

源起:

希望能藉由本次至國外短期進修的機會學習國外頂尖學校目前的新知與走向,並學習國外著名教授(Professor Hak-Kim Chan)之教學研究經驗及其如何有效整合實驗室與醫院及藥廠合作之計畫,以截長補短來增強本身對醫學院學生的教學與研究條件,另一方面則可借此機會讓國外的學者了解國內的學術環境和研究水準,建立雙方長期之學術交流合作的管道,進一步透過合作的關係,維持長期雙方學術與技術之交流。

個人專長:

- 1. 藥學
- 2. 藥理學
- 3. 心血管
- 4. 敗血症
- 5. 熱中暑

進修目的:

筆者借此次出國進修的機會到澳洲雪梨大學藥學院 Professor Hak-Kim Chan 的研究室中學習,一方面參與他所主持的研究計畫,學習臨床病人吸入藥物粉末製程新技術與肺臟藥理之相關性,另一方面學習他的實際教學與研究經驗來補強筆者的教學與實驗技術,建立雙方長期之學術交流合作的管道,以期日後返國後更能將這些經驗與技術發揚光大,進而提升本校戰備藥品衛材的研發能力及環境水平,並將合作完成之實驗結果發表於國際期刊。

過程

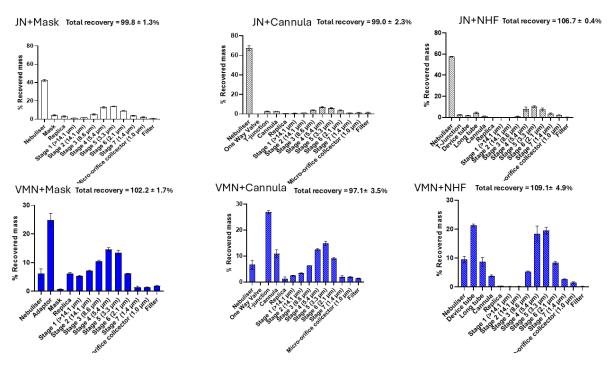
澳洲雪梨大學藥學院是全球最具聲望的藥學教育與研究機構之一,長期在世界大學藥學與藥理學排名中名列前茅,根據 2024 年 QS 世界大學學科排名,雪梨大學藥學與藥理學名列全球第14名,顯示其在學術聲譽、研究影響力及雇主評價上皆具有高度認可。雪梨大學藥學院具備高度國際化特色,與哈佛大學、倫敦大學學院、舊金山加州大學、新加坡國立大學等世界頂尖藥學院合作,提供雙聯學位與國際實習機會。課程設計多元,涵蓋本科藥學、藥學碩士、博士學程及藥物經濟學、健康科技評估等專業領域,並強調跨學科整合,培養具備臨床、產業與研究能力的全方位藥學人才。研究領域涵蓋藥物劑型與遞送系統、藥物經濟與政策、臨床藥學、藥物安全監測及先進製劑技術,尤其在肺部藥物遞送、3D 列印藥物、個人化醫療與藥物經濟學等方面具國際領先地位。學院與跨國製藥公司如 Pfizer、CSL 合作密切,支持學生參與產學研計畫與創新轉譯,並透過 Sydney Knowledge Hub 等創業平台推動藥物技術商品化。校區位於雪梨市中心醫療科研區的地理位置,結合豐富的醫療資源與研究機會。

而筆者此次前往的研究室主持人 Professor Hak-Kim Chan 是澳洲雪梨大學藥學院教授,同時也是呼吸道給藥尤其是乾粉吸入劑的全球領導者。Professor Chan 除了本身優秀的教學經驗外,研究室主要是探討氣溶膠藥物輸送研究項目,包括開發吸入粉末製程新技術、顆粒研發工程、霧氣製劑和肺部沉積的閃爍成像臨床試驗。Professor Chan 是呼吸藥物傳輸領域的世界領導者,在肺部給藥和吸入氣霧劑領域排名全球第一,在粉末製劑方面具有重大影響。他開發了氣霧劑藥物輸送方面的領先研究項目,範圍包括吸入氣霧劑的體外生產方法和表徵、粉末氣霧劑和吸入器設計的計算模型,以及氣霧劑沉積的體內成像研究。曾經在用於診斷氣喘的吸入甘露醇的開發中發揮了關鍵作用,該藥物已在美國、14 個歐盟國家、新加坡、馬來西亞、韓國、澳洲和紐西蘭獲得 FDA 批准,為數百萬名氣喘患者提供了重要的疾病管理工具,並且作為幼兒氣喘早期檢測的客觀評估測試。此外,用於清除囊性纖維化黏液的相關產品也在歐洲、俄羅斯、澳洲和美國獲得批准並上市。Professor Chan 發表了480 多篇出版物,2017 年的引用次數超過17,580 次。同時也擁有 10 多項授權專利,和許多醫院及製藥公司等機構合作探討臨床病人吸入藥物粉末製程新技術與肺臟藥理之相關性及分子機轉,進而針對此分子藥理研究開發出毒性更低及效果更好的臨床治療新藥物,以對抗呼吸道感染中的多種抗藥性超

級細菌,並減少因局部輸送至肺部而產生的系統毒性,這些都是吸引我選擇 Professor Chan 實驗室進修的原因。

通過托福英文檢定、體能測驗合格,並經國防部核准出國進修後,筆者即積極著手辦理相關出國事宜,包括申請澳洲簽證、安排住宿(16/14 O'Connor St, Chippendale NSW 2008, Australia),以及與雪梨大學藥學院 Professor Hak-Kim Chan 聯繫(Sydney Pharmacy School, The University of Sydney, NSW 2006, Australia)。筆者於民國 113 年 7 月 16 日自台灣出發,前往澳洲雪梨大學藥學院,進入 Professor Chan 所主持的研究室展開學習。

抵達澳洲雪梨 Professor Chan 的實驗室後,用最快的時間熟悉當地實驗室的生活,也與實驗室的研究人員 Philip、Patricia、Omar、Dipesh、Wai Ting、Alex、Ayu、Eric 等建立良好的關係,並且開始進行肺部吸入劑型藥物製備與測試等相關實驗。第一階段的研究重點為比較經鼻高流量吸入器(high-flow nasal cannula)及傳統面罩霧化 albuterol在肺深部沉積的效果,初步實驗結果顯示,相較於傳統面罩,經鼻高流量吸入器(high-flow nasal cannula)能更有效促進粒徑較小之藥物顆粒的輸送,進而提升藥物於肺深部的沉積效率。此發現對於需要呼吸支持,且需將藥物有效送達肺部深層的患者具有重要的臨床參考價值。實驗初步結果如下:



第二部份的研究,則是將強效鴉片類鎮痛藥 nalbuphine hydrochloride 製作成乾粉 吸入劑。Nalbuphine hydrochloride 是一種強效鴉片類鎮痛藥,已在臨床上使用數十年。然而,由於口服生體可用率低,目前的給藥方式只能注射,因此,需要一種替代的給藥途徑。肺部給藥是一種很有前景的選擇,因為它可以提供高生體可用率和快速起效。除了全身性鎮痛之外,nalbuphine hydrochloride 還顯示出對肺部局部治療的益處。本研究利用噴霧乾燥法開發可吸入的 nalbuphine hydrochloride 粉末,以 leucine 和 human serum albumin 作為分散促進劑。所製得的粉末形狀為無定形,殘留溶劑比率 < 4%。噴霧乾燥顆粒為球形,大小為 3-4 μ m,表面呈波紋狀。單獨的噴霧乾燥 nalbuphine hydrochloride 能少量吸入,其 fine particle fraction < 5 μ m 為 25%。添加 10% 和 20% w/w human serum albumin 的 fine particle fraction 分別提升至 33% 和 37%。同樣,添加 10% w/w leucine 後,fine particle fraction 提升至 39%,添加 20% w/w leucine 後,fine particle fraction 提升至 39%,添加 20% w/w leucine 後,fine particle fraction 提升至 39%,添加 20% m/w leucine 後,fine particle fraction 提升至 47%。將 20% m/w leucine 製劑在 25°C 下儲存一個月,相對濕度為 30% 和 60% 時,也表現出良好的化學和物理穩定性。這些製劑可作為吸入性給藥 nalbuphine hydrochloride 和其他鴉片類止痛藥的平台。實驗初步結果如下:

Table 1. Solute mass ratios of the spray dried formulations.

Formulations	Nalbuphine	Leucine	Human serum albumin (HSA)
SD NAL	100 %	0 %	0 %
NAL10L	90 %	10 %	0 %
NAL10HSA	90 %	0 %	10 %
NAL20L	80 %	20 %	0 %
NAL20HSA	80 %	0 %	20 %

Table 2. The production yields, volumetric diameters, and spans of the spray dried formulations.

Formulations	Production	$\mathbf{D_{10}}$	\mathbf{D}_{50}	\mathbf{D}_{90}	Span
	yield (%)	(µm)	(µm)	(µm)	
SD NAL	80.4	0.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	6.3 ± 0.3	2.0 ± 0.1
NAL10L	84.5	0.6 ± 0.1	3.2 ± 0.1	7.7 ± 0.9	2.3 ± 0.2
NAL10HSA	83.9	0.9 ± 0.1	3.5 ± 0.1	7.1 ± 0.8	1.8 ± 0.2
NAL20L	84.6	0.7 ± 0.1	3.7 ± 0.2	6.8 ± 0.3	1.6 ± 0.1
NAL20HSA	79.2	1.1 ± 0.1	3.9 ± 0.1	7.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1

Table 3. Thermal events (in °C) of raw materials and spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA).

Formulations	Crystallisation	Sublimation	Melting	Decomposition
Raw NAL	/	/	293.8	308.3
Raw leucine	/	319.3	/	/
Raw HSA	/	/	/	/
SD NAL	211.8	/	290.5	308.5
NAL10L	208.4	257.7	280.9	305.0
NAL10HSA	211.8	/	281.0	304.9
NAL20L	201.7	/	263.8	301.7
NAL20HSA	218.3	/	274.6	301.6

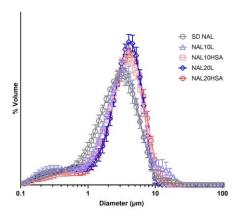


Fig. 1 Volume weighted size distributions of the spray dried powders. Data presented as mean \pm standard deviation (n = 3).

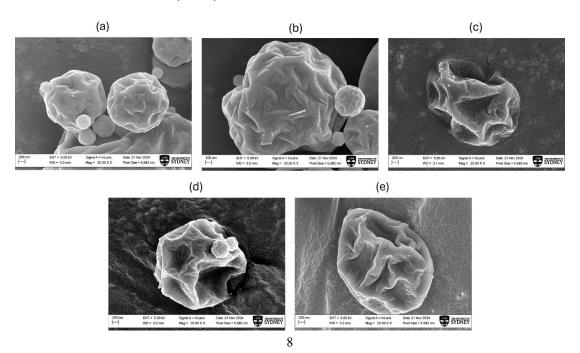


Fig. 2 Scanning electron microscopy images of (a) SD NAL, (b) NAL10L, (c) NAL10HSA, (d) NAL20L, and (e) NAL20HSA.

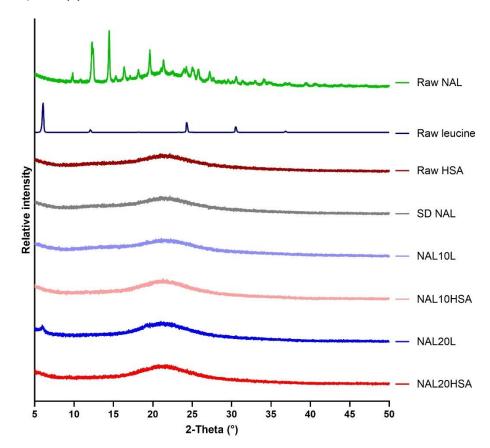


Fig. 3 X-ray powder diffraction patterns of raw materials and spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA).

Temperature (°C)

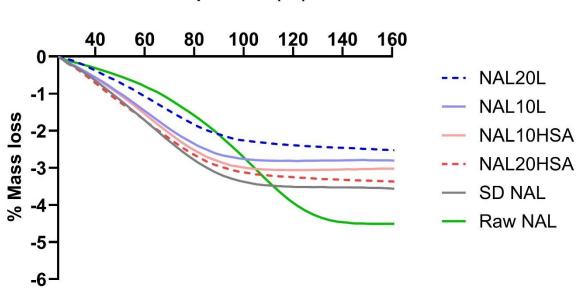


Fig. 4 Thermogravimetric analysis of raw materials and spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA).

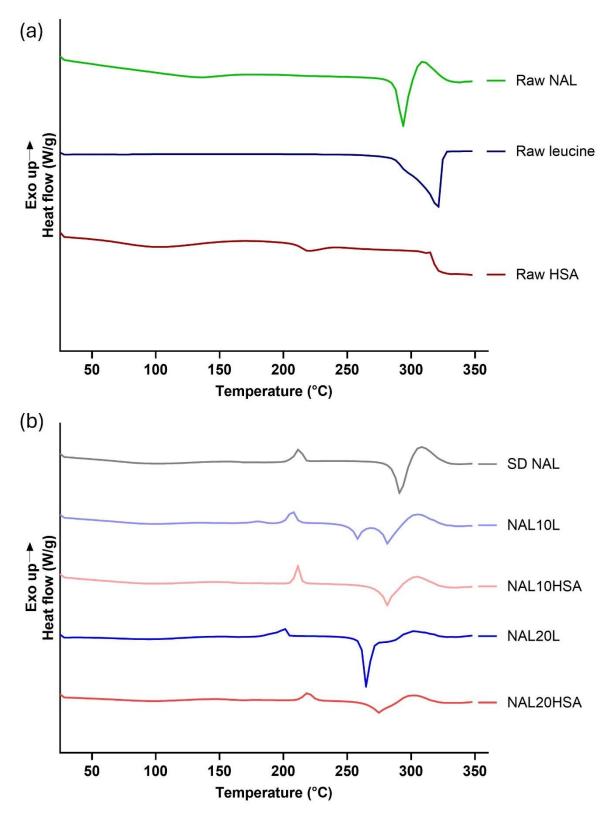


Fig. 5 Differential scanning calorimetry thermograms of (a) raw materials and (b) spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA).

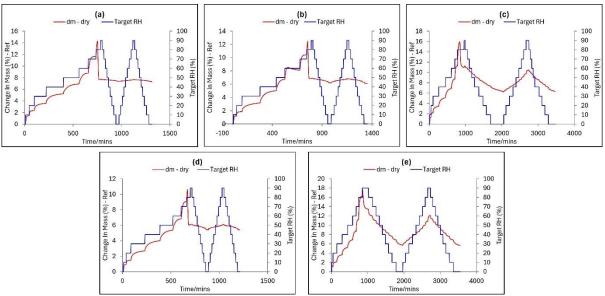


Fig. 6 Moisture sorption profiles of (a) SD NAL, (b) NAL10L, (c) NAL10HSA, (d) NAL20L, and (e) NAL20HSA.

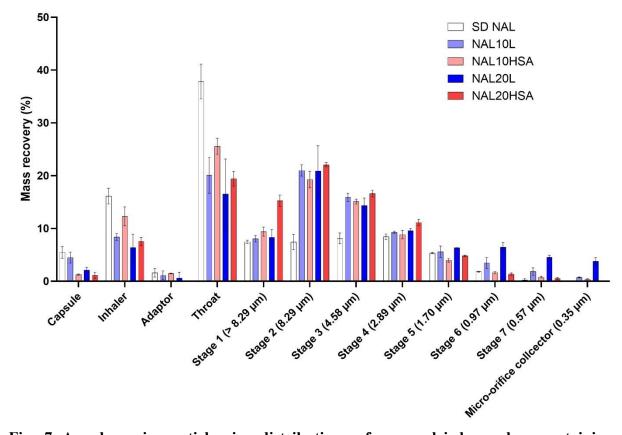


Fig. 7 Aerodynamic particle size distributions of spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA). Data presented as mean \pm standard deviation (n = 3).

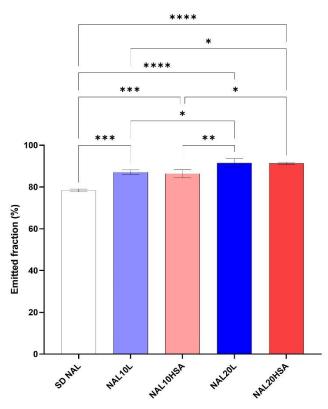


Fig. 8 Emitted fractions of spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA). Data presented as mean \pm standard deviation (n = 3; *p ≤ 0.05 ; **p ≤ 0.01 ; ***p ≤ 0.001 ; ****p ≤ 0.0001).

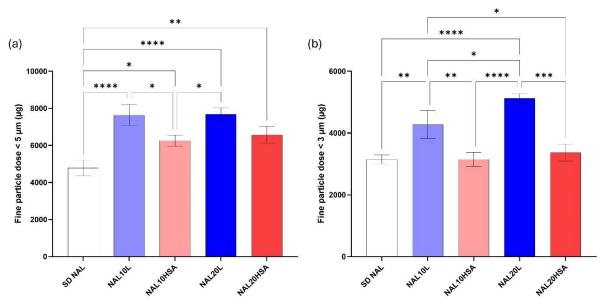


Fig. 9 (a) Fine particle dose < 5 μ m and (b) fine particle dose < 3 μ m of spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA). Data presented as mean \pm standard deviation ((n = 3; * $p \le 0.05$; ** $p \le 0.01$; **** $p \le 0.001$; **** $p \le 0.0001$).

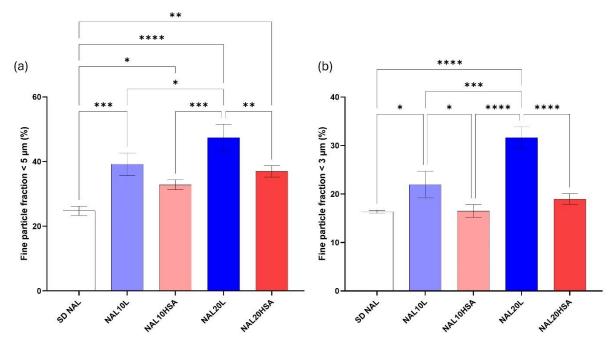


Fig. 10 (a) Fine particle fraction < 5 μ m and (b) fine particle fraction < 3 μ m of spray dried powders containing nalbuphine hydrochloride (NAL), leucine, and human serum albumin (HSA). Data presented as mean \pm standard deviation ((n = 3; *p ≤ 0.05 ; **p ≤ 0.01 ; ****p ≤ 0.001 ; ****p ≤ 0.0001).

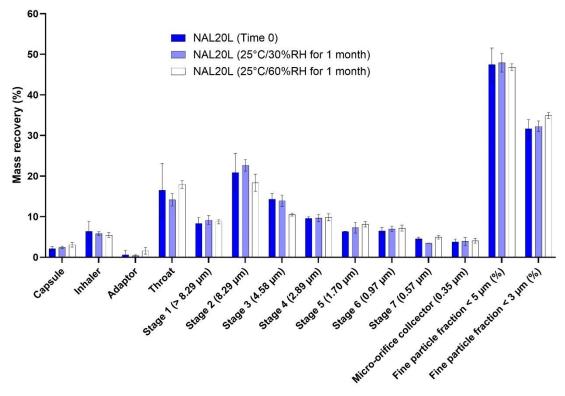


Fig. 11 Aerodynamic particle size distributions, fine particle fraction $< 5 \mu m$, and fine particle fraction $< 3 \mu m$ of NAL20L after one month of storage at 25 °C under both 30% and 60% relative humidity. Data presented as mean \pm standard deviation (n = 3).

在此次短期研修期間,除參與吸入藥物粉末製程技術開發的研究項目外,筆者亦積極參與多項學術交流活動。其中,包括出席於 2024 年 10 月 31 日舉辦的 Nano Health Symposium。該研討會邀請多位國際知名學者擔任主講嘉賓,包括麻省理工學院的 Professor Robert Langer 及墨爾本大學的 Professor Frank Caruso 等,共同探討奈米技術的最新發展、創新應用及其在健康醫療領域中的潛力。此研討會不僅深入介紹奈米技術在生物醫學領域的突破性進展,亦促進了跨學科領域之合作與交流,特別聚焦於生物分子奈米科學在轉譯醫學與未來健康照護應用上的前瞻性發展。學術會議相關資料如下:

Program
Thursday 31 October (ABS Lecture Theatre 1110)

8:30 - 9:00	Registrations, welcome and coffee
9:00 - 9:15	Opening remarks – Prof Benjamin Eggleton, Pro-Vice-Chancellor (Research)
	Plenary: Prof Robert Langer, Massachusetts Institute of Technology
9:15 – 10:00	Title: From nanotechnology to mRNA vaccines: How overcoming scepticism and barriers led to new cancer treatments and ways to tackle a global health challenge Chair: Dr Chun Xu
	Plenary: Prof Wei Tao, Harvard Medical School
10:00 – 10:45	Nano- & Microscale Materials-enabled Drug Delivery Technologies Chair: Dr Chun Xu
10:45 – 11:10	Morning tea

11:10 – 12:40	Session 1	Chair: Dr Chang Lei	
11:10 Keynote	Prof Wei Chen Title: Sensor Systems and Health Informatics		
11:25 Ford Jeremy Crook Title: Electroceuticals for Nanomedicine: Disruptive HealthTec Innovation for Regenerative Medicine and Cancer Therapy			
11:40 Keynote	Prof Kristopher Kilian Title: Hierarchically Assembled Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine		
11:55 Keynote	Prof Wenlong Cheng Title: Intelligent Wearable Skins for Soft Biodiagnostics		
12:10 Invited	Dr Shelley Wickham Title: Towards Bio-nanorobotics: Sensors and Resp from DNA	oonsive Devices Assembled	
12:25 – 13:10 Lunch + Poster			

15:25 - 15:50			
15:10 Invited	Dr Hao Song Title: Nature-Inspired Therapeutics and Vaccine Delivery Systems		
14:55 Invited	Title: Polysaccharides and Proteins as Rionolymer Nanomaterials		
14:40 Invited Invited Overcome Antimicrobial Resistance Overcome Antimicrobial Resistance			
14:25 Keynote	Title: On-Demand Bioactivation of Inert Materials With Plasma-Polymerized Nanoparticles A/Prof Arnold Ju Title: Personalized 3D Vessel-on-chip: Towards "Sherlock Holmes" approach to		
14:10 Keynote			
13:55 Keynote	Prof Rachel Codd Title: An Antibody-compatible Cancer-targeting Theranostic Agent for Precisior Oncology		
13:55 - 15:25	Session 2 Chair: Dr Jonathan Danon		
13:10 – 13:55	Plenary: Prof Frank Caruso FRS FAA, The University of Melbourne Title: Nanoparticle Platforms for Therapeutic Applications Chair: Prof Ali Abbas		

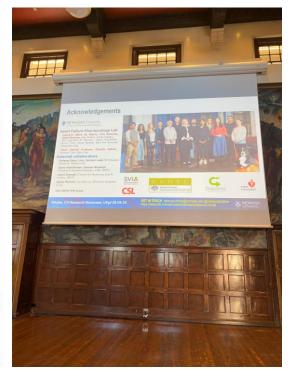
15:50-17:50	Session 3 Chair: Dr Ann-Na Cho		
15:50 Keynote	Prof Ashish Diwan Titte: Back Pain Arising from the Disc can be Regenerated and Pain Resolved using Novel Intradiscal Therapy		
16:05 Keynote	A/Prof Zi (Sophia) Gu Title: Bioresponsive Nanoparticles Enabled Catalytic Therapy		
16:20 Keynote	Prof Yuling Wang Title: Extracellular Vesicles: the Emerging Biomarkers and Therapies for Canc Diagnosis/Prognosis and Treatment		
16:35 Invited	Dr Yannan Yang Title: Nanotechnology-based In situ Cancer Vaccines		
16:50 Invited	Dr Ruirui Qiao Title: Polymer Engineered Nanoparticles for Molecular Imaging and Gene Therap		
17:05 Invited	Dr Jie Tang Title: Oral Delivery of Biomolecules: From Nanocarriers to Biomodulators		
17:20 Invited	Dr Nicholas Hunt Title: Development of Oral Nanotherapeutic Formulation of Insulin with Reduce Episodes of Hypoglycaemia		
17:35 - 17:50	Closing with prize announcement Prof Ali Abbas Chair: Dr Ann-Na Cho		
17:50 - 19:00	Cocktail event		





筆者亦於 2025 年 5 月 28 日參加由澳洲 Cardiovascular Initiative 主辦的 Cardiovascular Research Showcase。本次活動邀請多位心血管領域的知名學者擔任演講嘉 賓,包括 Professor Omid Kavehei、Professor Rebecca Ritchie 與 Professor Gemma Figtree AM 等,針對心血管研究的前沿發展進行深入探討。研討主題涵蓋如何開創成功之路、 啟發並賦能下一代心血管創新者,並強調其研究成果在健康醫療領域中的轉化與應用潛力。學術會議相關資料如下:

09:00 am	Registration		
09:30am (5mins)	Welcome by Cardiovascular Initiative Convenor Professor Gemma Fightee AM		
9:35am (30mins)	Professor Jean Yang (University of Sydney) Novel metabolomic signature as a biomarker to detect subclinical atherosclerosis in individuals traditionally classified as low risk		
10:05am (15mins)	Associate Professor Jessica Orchard (Sydney School of Public Health, Sydney University of Sydney) Rationale, design & first results from the Australasian Registry of screening ECGs in Athletes (ARENA)		
10:20am (15mins)	Dr Robert Hume (University of Sydney) Regenerating damaged arteries with degradable vessel grafts		
10:35am (15mins)	Dr Riu Trivedi (School of Health Sciences & Westmend Applied Research Centre, University of Sydney) Need for optimising self-management of cardiovascular diseases: an innovative approach to engaging people in managing their health		
10:50am (15 mins)	Panel discussion		
11:05am	Morning Tea		
11:30am (30 mins)	Professor Omid Kavehei (School of Biomedical Engineering, University of Sydney) A perspective on microsystems for sensors and biomedical interfacing technologies		
12:00pm	Networking lunch		
01:30pm (30mins)	Professor Rebecca Ritchie (Monash University) Sex-specific differences in the diabetic heart - implications for the diabetic heart		
02:00pm (15mins)	Dr Kasun De Silva (Department of Cardiology, Westmead Hospital) Unravelling the relationship between intracardiac electrical signals and myocardial		
02:15pm (15mins)	Dr Kaylee Slater (School of Health Sciences, University of Sydney) Strategies to implement effective delivery of patient education for hypertension: an implementation science approach		
02:30pm (15mins)	Dr Karen Birkenhead (Sydney School of Health Sciences, University of Sydney) Implementation of a Primary-Tertiary Shared Care Model to Improve the Detection o Familial Hypercholesterolaemia (FH)		
02:45pm (15mins)	Panel discussion		
03:00pm	Afternoon Tea		
03:30pm (30mins)	Professor Clara Chow AM (Westmead Applied Research Centre, University of Sydney) Highs, lows and How I built a research theme		
04:00pm (5mins)	Wrap up by Professor Clara Chow AM		
	Networking with capages and drinks		



在澳洲雪梨大學藥學院 Professor Hak-Kim Chan 實驗室的進修期間,每天大晚上約 1800 離開實驗室,然後直接走路回家陪家人,並且找時間複習或整理每日在實驗室學習的工作與進度;而假日除了整理平日在實驗室完成的數據之外,主要都是陪家人出遊散心。除此之外,進修期間筆者除了在 Professor Hak-Kim Chan 實驗室內進行相關實驗外,也參與實驗室每週所舉辦的 lab meeting,學習與整合實驗室同仁不同的主題,有時也會邀請其他實驗室的學者來分享新知與走向,來增強本身整合與解決問題的能力。與 Professor Hak-Kim Chan 及其實驗室成員之合照如下:









心得及建議

此次一年的短期進修利用比較經鼻高流量吸入器及傳統面罩霧化 albuterol 在肺深部沉積的效果,以及將強效鴉片類鎮痛藥 nalbuphine hydrochloride 製作成乾粉吸入劑等主題的設計與執行過程中學習到許多新知與技術,包括霧氣製劑、吸入粉末製程新技術、顆粒研發工程和肺部沉積的閃爍成像試驗等,這些新知與技術對於我在藥理學科之教學及研究上都有甚大之助益,也建立雙方長期之學術交流合作的管道,返國後能將這些經驗與技術貢獻給本校,進而提升本校戰備藥品衛材的研發能力及環境水平。

此次進修亦有助於我與國外優秀學者進一步之認識及交流,除了 Professor Hak-Kim Chan 之外,還有一些年輕有潛力的教師及博士後研究員包括 Dr. Philip、Dr. Patricia、Dr. Dipesh、Dr. Tai 與 Dr. Omar,未來除了能持續與 Professor Hak-Kim Chan 保持合作的關係外,與這些年輕有潛力的教師及博士後研究員也因此次的交流將有更多的合作機會,故建議未來我們除了邀請國際知名的學者來台訪問外,也可以有機會邀請這些年輕有潛力的教師及博士後研究員來台進行交流與合作,這對促進未來的研究或進一步推展大型國際合作計畫將會有很大的幫助。此次進修除了與 Professor Hak-Kim Chan 教授實驗室中的優秀學者進一步認識與交流之外,也與紐西蘭 Fisher & Paykel 呼吸器研發與製造公司一起完成一些實驗並進行交流,這對促進未來的產學合作將會有很大的幫助。

Professor Hak-Kim Chan 經常鼓勵碩博士班的研究生或博士後研究員參加國際會議,希望能拓展其實驗室研究人員的視野,而實驗室或學校都會依照情況補助一些經費,這都能提升年輕學者參加國際會議的意願,故建議學校能有類似的制度,相信對於台灣學術界年輕一輩研究能力的發展,都將有莫大的提升作用,也能更增進台灣未來在國際學術上的競爭力。

此次進修結束返台後,已於 114 年 7 月 17 日 1200 時於科務會議中分享進修心得。最後感謝各級長官的支持,經過這一年的短期進修,對於自己教學及研究的視野及能量都有所提昇,並學習國外如何有效整合實驗室與產業合作之計畫,增加自己解決許多基礎及產學問題的能力,期許藉此提升本校的研究能量,促進全軍官兵的健康,確保我軍的戰力。