

科技部補助產學合作研究計畫成果精簡報告

致命化學品氫氧化四甲基銨之含N-乙醯半胱胺酸水溶液解毒劑 開發計畫(2/2)

計畫類別：開發型
計畫編號：MOST 105-2622-E-040-003-CC2
執行期間：105年06月01日至107年09月30日
執行單位：中山醫學大學職業安全衛生學系暨碩士班

計畫主持人：巖正傑

計畫參與人員：學士級-專任助理：歐蕙亭
大專生-兼任助理：林真襄
大專生-兼任助理：張雅琪
大專生-兼任助理：葉心
大專生-兼任助理：沈怡廷
大專生-兼任助理：李旻軒

處理方式：

公開方式：立即公開

中華民國 107 年 12 月 31 日

中文摘要：氫氧化四甲基銨(TMAH)大量地在半導體與光電等電子高科技產業製程中，作為顯影劑或除污清潔而大量使用。但是2003年及2007年在台灣發生因TMAH噴濺2起之重大職災案例，死亡人數共3人，而2011年在韓國亦造成1人死亡。引起各界對TMAH溶液化學品危害預防的重視，並積極探討其中毒急救方法。

TMAH屬於四級胺類分子具有與乙醯膽鹼受體結合之能力，並且與鈉離子及鉀離子通道之阻斷調控有關，作用範圍包括神經與神經及神經與肌肉(呼吸肌、心肌等)間之聯結控制等。本研究利用測量酸鹼值的改變，顯示N-乙醯半胱胺酸溶液具有良好緩衝TMAH強鹼的能力。同時，N-乙醯半胱胺酸溶液沖洗則可以使皮膚損傷下降且可大幅度減少TMAH經皮吸收之量而能有效降低毒性。TMAH屬於水溶性高之強鹼化合物，但因對皮膚有強烈腐蝕作用並進而促進其在接觸部位之吸收，導致毒性作用時間迅速，增加急救之困難度。若是在接觸後短時間(1分鐘內)即能有效除污將能減緩吸收並降低傷害，實驗證明N-乙醯半胱胺酸溶液具有緩解毒性之功效，其抑制毒性作用主要與緩衝TMAH的強鹼特性及降低TMA⁺基團離子由傷口吸收之速度與濃度有關。本計畫之目標即在開發以NAC為基礎且符合衛生福利部查驗規格之TMAH專用解毒劑，俾便提供未來生產對產業有安全保護的緊急處置用產品。我們嘗試開發或應用NAC水溶液酸鹼值為pH 1.90、4.0及7.0搭配H₂O處理組較單獨使用水亦有較高之存活率與存活時間。因此，若給予本研究開發中之解毒劑配方，即能有效緩解TMAH對小鼠所造成之致死危害，顯著增加其存活率與存活時間。幾經努力與嘗試無法以醫療器材模式申請，而考量解毒劑需要經由衛福部新藥申請審核程序需要更長時間與測試經費投入，計畫人員決定以pH7.0且目前已經有藥證之NAC注射液為開發目標，後續將委託生產該NAC注射液之符合PICs規範藥廠生產測試用產品提供後續依衛福部新藥申請程序進行。

中文關鍵詞：氫氧化四甲基銨，N-乙醯半胱胺酸，解毒劑

英文摘要：Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) is a corrosive alkaline solution. It had used as a developer in photolithography, and in the manufacturing process in the semiconductor and TFT-LCD industry. More than 2000 tons of TMAH were used in Taiwan each month, and many workers had potential exposure to it. There could not find any reports of mortality cases due to industrial TMAH except in Taiwan. TMAH is recognized as a cholinergic agonist that could bind to nicotinic and muscarinic receptors in the ganglion cells, skeletal muscles, smooth muscles, and cardiac muscles. In addition, TMAH could influence the regulation of Na⁺ and K⁺ ion channels. It needed further studies of the toxicity, absorption, and distribution of THAH as well as its antidotes by in vitro and in vivo experiments. Based on the physical, chemistry, and toxicology characteristics of TMAH, this study wanted to set up a non-intrusively detoxicity mode which could avoid serious harm by accidental exposed to high-dose TMAH and be extended to the

clinical application. The complete information required for identification registration and administrative matter award will provide future production of industrial safety products used for emergency treatment.

We try to develop or apply a NAC aqueous solution pH Value of 1.90, 4.0 and 7.0 with H₂O treatment group than the use of water alone has a higher survival rate and survival time. Therefore, if the antidote formulation in this study is given, it can effectively relieve the death harm caused by TMAH to mice, and significantly increase its survival rate and survival time. We considering that the antidote needs to be approved through the review process of new drugs of Department of Health which will take longer and test funds to invest, the planners decided to pH7.0 and now has a drug certificate NAC injection as the development goal, Follow-up will be commissioned to produce the NAC injection in line with pics norms Pharmaceutical factory production testing products to provide follow-up to the new Drug application procedures in the Department of Health.

英文關鍵詞： Tetramethylammonium hydroxide, N-acetyl cysteine, antidote

科技部補助產學合作研究計畫成果精簡(進度)報告

致命化學品氫氧化四甲基銨之含 N-乙醯半胱胺酸水溶液

解毒劑開發計畫

計畫類別： 先導型 開發型 技術及知識應用型 創新營運模式產學合作計畫

計畫編號：MOST 105 -2622 -E -040-003-CC2

執行期間： 2016 年 06 月 01 日至 2018 年 09 月 30 日

執行單位：中山醫學大學

計畫主持人：巖正傑

共同主持人：

計畫參與人員：

中 華 民 國 107 年 12 月 31 日

氫氧化四甲基銨(TMAH)大量地在半導體與光電等電子高科技產業製程中，作為顯影劑或除污清潔而大量使用。但是2003年及2007年在台灣發生因TMAH噴濺2起之重大職災案例，死亡人數共3人，而2011年在韓國亦造成1人死亡。引起各界對TMAH溶液化學品危害預防的重視，並積極探討其中毒急救方法。

TMAH屬於四級胺類分子具有與乙醯膽鹼受體結合之能力，並且與鈉離子及鉀離子通道之阻斷調控有關，作用範圍包括神經與神經及神經與肌肉(呼吸肌、心肌等)間之聯結控制等。本研究利用測量酸鹼值的改變，顯示N-乙醯半胱胺酸溶液具有良好緩衝TMAH強鹼的能力。同時，N-乙醯半胱胺酸溶液沖洗則可以使皮膚損傷下降且可大幅度減少TMAH經皮吸收之量而能有效降低毒性。TMAH屬於水溶性高之強鹼化合物，但因對皮膚有強烈腐蝕作用並進而促進其在接觸部位之吸收，導致毒性作用時間迅速，增加急救之困難度。若是在接觸後短時間(1分鐘內)即能有效除污將能減緩吸收並降低傷害，實驗證明N-乙醯半胱胺酸溶液具有緩解毒性之功效，其抑制毒性作用主要與緩衝TMAH的強鹼特性及降低TMA⁺基團離子由傷口吸收之速度與濃度有關。本計畫之目標即在開發以NAC為基礎且符合衛生福利部查驗規格之TMAH專用解毒劑，俾便提供未來生產對產業有安全保護的緊急處置用產品。我們嘗試開發或應用NAC水溶液酸鹼值為pH 1.90、4.0及7.0搭配H₂O處理組較單獨使用水亦有較高之存活率與存活時間。因此，若給予本研究開發中之解毒劑配方，即能有效緩解TMAH對小鼠所造成之致死危害，顯著增加其存活率與存活時間。幾經努力與嘗試無法以醫療器材模式申請，而考量解毒劑需要經由衛福部新藥申請審核程序需要更長時間與測試經費投入，計畫人員決定以pH7.0且目前已經有藥證之NAC注射液為開發目標，後續將委託生產該NAC注射液之符合PICs規範藥廠生產測試用產品提供後續依衛福部新藥申請程序進行。

關鍵詞：氫氧化四甲基銨，N-乙醯半胱胺酸，解毒劑

Tetramethylammonium hydroxide (TMAH) is a corrosive alkaline solution. It had used as a developer in photolithography, and in the manufacturing process in the semiconductor and TFT-LCD industry. More than 2000 tons of TMAH were used in Taiwan each month, and many workers had potential exposure to it. There could not find any reports of mortality cases due to industrial TMAH except in Taiwan.

TMAH is recognized as a cholinergic agonist that could bind to nicotinic and muscarinic receptors in the ganglion cells, skeletal muscles, smooth muscles, and cardiac muscles. In addition, TMAH could influence the regulation of Na⁺ and K⁺ ion channels. It needed further studies of the toxicity, absorption, and distribution of THAH as well as its antidotes by in vitro and in vivo experiments. Based on the physical, chemistry, and toxicology characteristics of TMAH, this study wanted to set up a non-intrusively detoxicity mode which could avoid serious harm by accidental exposed to high-dose TMAH and be extended to the clinical application. The complete information required for identification registration and administrative matter award will provide future production of industrial safety products used for emergency treatment.

We try to develop or apply a NAC aqueous solution pH Value of 1.90, 4.0 and 7.0 with H₂O treatment group than the use of water alone has a higher survival rate and survival time. Therefore, if the antidote formulation in this study is given, it can effectively relieve the death harm caused by TMAH to mice, and significantly increase its survival rate and survival time. We considering that the antidote needs to be approved through the review process of new drugs of Department of Health which will take longer and test funds to invest, the planners decided to pH7.0 and now has a drug certificate NAC injection as the development goal, Follow-up will be commissioned to produce the NAC injection in line with pics norms Pharmaceutical factory production testing products to provide follow-up to the new Drug application procedures in the Department of Health.

Key word: Tetramethylammonium hydroxide, N-acetyl cysteine, antidote

前言

臨床上 TMAH 中毒案例觀察顯示，傷者在皮膚暴露後逐漸喪失意識，呼吸心跳停止，經急救後仍於短時間內去世。檢視 TMAH 的分子結構與相關參考資料，歸納其主要的健康危害分成兩部份，第一部份是 OH 基，其特性為強鹼與腐蝕性，健康危害效應為造成皮膚及黏膜組織灼傷；第二部份是 TMA⁺基，TMA 是一種微弱的乙醯膽鹼酯酶的抑制物，似膽素(毒蕈鹼性和菸鹼性)作用的促進劑。TMAH 屬於水溶性高之強鹼化合物，但因對皮膚有強烈腐蝕作用並進而增加其在接觸部位之吸收，導致毒性作用時間迅速，增加急救之困難度。本計畫之目標即在財團法人醫藥品查驗中心輔導下開發以 NAC 為基礎且符合衛生福利部查驗規格之 TMAH 專用解毒劑，經由醫藥工業技術發展中心與符合 PICs 規範之藥廠之製程技術協助，開發出具有穩定且可快速使用的水溶液劑型，俾便提供未來生產對產業有安全保護的緊急處置用產品。

研究方法

N-乙醯半胱胺酸溶液中氫氧化四甲基銨強鹼特性評估

分別配置 10 mM、50 mM、100 mM 及 500 mM 之 N-乙醯半胱胺酸溶液，取 10mL 不同濃度溶液置入燒杯中，放入酸鹼度計電極，量取起始 pH 值後逐次加入固定體積之 1%TMAH，測定其 pH 值改變情形，觀察中和氫氧化四甲基銨強鹼之效果。

N-乙醯半胱胺酸溶液減緩氫氧化四甲基銨腐蝕皮膚與經皮吸收能力評估

採用 2-3 月齡豬隻，厚度 300-500 微米，3*3 平方厘米之豬皮(動物科技研究所)放入 Hanson Diffusion Cell Test (Hanson 經皮吸收系統，Open Cell Top with Cap)，皆在豬皮測試片上加 TMAH 25% 50 μ L，在 1 分鐘後分別採取不處理、使用 500 mM N-乙醯半胱胺酸溶液 1mL 沖淋 30 秒後並立刻用超純水 1mL 再沖淋 30 秒，並且於暴露 TMAH 15 分鐘後收集樣品瓶內生理食鹽水，測試 TMA⁺基團透過皮膚吸收之程度，豬皮則直接浸泡中性福馬林溶液，待組織固定並修剪成適當大小後，送中興大學獸醫學系作病理切片與判讀。

解毒劑功效性預測試

1. 解毒劑緩解 TMAH 對動物存活時間與存活率以及心血管功能影響評估

將麻醉後之小鼠兩前肢肌肉及下肢肌肉處分別插入感測電極及接地電極，並連接到 MP35 生理放大/擷取系統(Biopac)，以收集心電圖訊號(ECG)，可以進一步了解解毒劑緩解 TMAH 暴露對動物之存活率與存活時間影響以及對生理指標之效果評估。

2. TMAH 在動物皮下吸收與流佈分析：藉由對透析液樣品中 TMAH 濃度之分析，可以進一步了解解毒劑緩解 TMAH 暴露毒性緩解之效果。

結果與討論

解毒劑作用機制探討

100或500 mM的N-乙醯半胱胺酸對1%TMAH溶液具有良好的緩衝效果，即使1%TMAH體積已達N-乙醯半胱胺酸溶液的40%，其酸鹼值變化依然很小，顯示緩衝強鹼作用是N-乙醯半胱胺酸溶液減緩TMAH毒性的作用機制之一。25%TMAH暴露會造成豬皮測試片角質層中等程度的損傷，而在暴露1分鐘後用N-乙醯半胱胺酸溶液沖洗則可以使皮膚損傷降到比較輕微程度。N-乙醯半胱胺酸溶液具有緩解毒性之功效，其抑制毒性作用主要與降低TMA⁺基團由皮膚吸收之速度與濃度有關，而依據相關物質之化學特性與實驗結果，暴露TMAH後在最短時間內使用含NAC之解毒劑將有效發揮緩衝效果使皮膚損傷降到比較輕微程度及正負電荷吸引(TMA⁺與解離NAC之S⁻)，可以達到更好之緩解效果

配置解毒劑配方延緩TMAH毒性作用評估與驗證

以動物實驗測試，只要在皮膚暴露 25% TMAH 1 分鐘時有處理之組別，皆可提高動物之存活率及存活時間(動物清醒存活則其存活時間以 150 分鐘計算)，NAC 水溶液酸鹼值為 pH 1.90、4.0 及 7.0 搭配 H₂O 處理組較未處理組有統計上顯著之差異後(p<0.001)，而單獨使用水亦有統計上之意義(p<0.001)，NAC 水溶液酸鹼值為 pH 1.90、4.0 及 7.0 搭配 H₂O 處理組較單獨使用水亦有較高之存活率與存活時間。因此，若給予本研究開發中之解毒劑配方，即能有效緩解 TMAH 對小鼠所造成之致死危害，顯著增加其存活率與存活時間。若在暴露 1 分鐘後緊急處置，則能明顯減少皮膚之吸收量(p<0.05)。此外，暴露後 2-3 分鐘內可觀察到 TMA⁺基團濃度急速上升，顯示在此時間內即有大量之 TMAH 被吸收。由吸收動力學模式觀察得知若能在暴露 TMAH 1 分鐘內立即做適當處理，就能避免大量吸收之情況產生，將有利於存活率或存活時間之增加。

參考文獻

- 吳政龍、林宏榮、郭浩然、蘇世斌。氫氧化四甲基銨(TMAH)中毒。中華職業醫學雜誌 14(2): 67-76, 2007.
- 張振平，李聯雄。TMAH 安全性及其防護措施探討。工業安全科技。2007. JUNE. 2-5.
- Adamic, S. 1972. Effects of quaternary ammonium compounds on choline entry into the rat diaphragm muscle fibre. *Biochem. Pharmacol.* 21:2925-2929.
- Asano M and Ito M. Occurrence of tetramine and choline compounds in the salivary gland of a marine gastropod neptunea arthritica bernardi. *Journal of Agricultural Research* 10: 209, 1959.
- Gebber, G. L., Volle R. L. 1966. Mechanisms involved in ganglionic blockade induced by tetramethylammonium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152:18-28.
- Hancock JC and Volle RL. 1970. Stimulation by carbachol and tetramethylammonium ions of intact and denervated sympathetic ganglia. *Life Sciences.* 9(6): 301-308.
- Jankovic, S. M., Beleslin, D. B. 2000. Effects of nicotine, dimethylammonium on smooth muscles from feline and human gastric corpus. *Pharmacol. Res.* 41:577-583.
- Lin, CC., Yan, CC., Ger, J., Deng, JF., Hung, DZ. Tetramethylammonium hydroxide

poisoning. Clinical Toxicology. 48:213-217(2010).

O' Leary, M.E., Horn, R. 1994. Internal block of human heart sodium channels by symmetrical tetra-alkylammoniums. J. Gen. Physiol. 104:507-522.

Takahashi, M., Matsumoto, M., Kawahara, K., S, Sugaya, Y., Hirose, A., Kamata, E., Ema, M. Progress on OECD chemicals programme(13)- SIAM 22 in Paris, 2006. Bull. Natl. Inst. Health Sci. 125:101-106(2007).

Wu, C.L., Su, S.B., Chen, J.L., Lin, H.J., Guo, H.R. 2008. Mortality From Dermal Exposure to Tetramethylammonium Hydroxide. J. Occup. Health. 50:99-102.

人才培育成果說明：

開發 TMAH 解毒劑不僅在目前可提供業界與勞工較佳之防護效果，在與合作企業(禎和先進技術開發有限公司以及新設公司鼎克新技股份有限公司)配合研發的過程中，可以對產學雙方之人員作更好的訓練與磨合，進一步提早提升合作企業的開發能力及學校研究人員對產業的熟悉程度及瞭解產業界的需求。

1. 為公司培育研發人才：培育致力於生物技術研發領域人才，創新技術的提昇，在重大經濟變革，提供公司更堅定的因應能力。
2. 創新基礎應用產品：對中小企業提供研發經驗，以創新研發作為企業面對全球經濟發展的具體作為，並建立標竿的知名度。
3. 擴大專業領域與視野：以參與本計畫之師生而言，由原本之實驗室環境轉而接觸藥技中心與醫藥品查驗中心之作業模式以及為藥品審查機制而接觸衛福部行政作業流程與法規研習等，皆是擴大專業領域與視野之絕佳機會。

技術研發成果說明：

本計畫已完成解毒劑開發之劑型配方與功能性預測試，並取得多配方之有效性試驗結果。利用可大量生產之 NAC 為基礎，使用方便且成本相對低廉，因為 NAC 本身易於被氧化，保存上需要新的製程技術，以確保解毒劑能保持穩定與有效，經多次設計不同配方，安定性結果不如預期，為減少繼續開發所需耗費之時間，儘管 pH1.9 與 4.0 皆在第一年實驗中證明其解毒效果，研究團隊仍決定展延這兩個 pH 配方之後續開發工作，改以目前在國內已有藥證之 pH7.0NAC 靜脈注射液配方進行解毒劑功效性試驗，也在第二年計畫執行期間 獲得證明其有效性。經過諮詢醫藥品查驗中心後，執行團隊在計畫展延期已與 GLP 認證實驗室洽商取得以此配方進行新藥申請之安全性與有效性試驗流程。同時委託財團法人醫藥品查驗中心(CDE)輔導申請衛福部許可證相關事宜，而提供測試之解毒劑必須是日後配合生產藥劑之合格藥廠，亦即由藥廠先生產預計上市之解毒劑三批，再將解毒劑送相關測試，所需經費與時間皆有所增加。目前已與農業藥物毒物試驗所接洽並進行相關測試規劃，產學合作公司禎和先進技術開發公司已另外成立「鼎克新技股份有限公司」專責本產品後續之研發及上市業務，亦與合作藥廠進行測試用藥劑生產規劃與協商。

技術特點說明：

乙醯化的半胱胺酸(N-Acetyl Cystein, 簡稱 NAC) 則能在人體內快速有效率的轉化成穀胱甘胺酸, 在臨床上被使用於乙醯胺酚 (acetaminophen), 一種廣被使用的止痛退燒藥的解毒劑。N-乙醯半胱胺酸溶液一直被研究學者認為具有抗氧化、改善及預防與自由基相關傷害, 我們嘗試開發或應用 NAC 水溶液酸鹼值為 pH 1.90、4.0 及 7.0 搭配 H₂O 處理組較單獨使用水亦有較高之存活率與存活時間。因此, 若給予本研究開發中之解毒劑配方, 即能有效緩解 TMAH 對小鼠所造成之致死危害, 顯著增加其存活率與存活時間。未來亦能運用在其他化學毒性物質毒性緩解成份解毒劑之開發運用工作上, 擴大其用途與適應症, 為各地勞工創造更安全及更具保護力的工作環境, 不僅能提升勞工的健康效應, 更可提高產業的生產效率, 共創美好的未來。

可利用之產業及可開發之產品：

除了使用 TMAH 之化學材料業與半導體、光電面板業外, 許多化學物質引發火災、爆炸、化學性灼傷、燒燙傷等在職場上常見的傷害。化學性灼傷輕者造成局部組織傷害, 嚴重者可能讓患者失去意識進而呼吸抑制、休克死亡的案例。根據 1997 至 2003 年統計顯示化學性灼傷佔所有燒灼傷 3% ~6.6%, 死亡率卻高達 30%。根據奇美醫學中心統計, 民國 103 年 1 月至民國 103 年 12 月醫院一年內因燒燙傷至急診室就醫的個案數共計 453 人, 其中與工作相關的職業性燒燙傷占 45%。與非職業性燒燙傷相比較, 此類病人的年紀較輕、以男性為主, 住院比例也較高。造成職業性燒燙傷的原因中, 又以化學性灼傷最為常見, 其次分別為熱液燙傷、火焰燒傷、接觸性燙傷和電傷。因 N-乙醯半胱胺酸是一種具硫氨基而被廣泛研究用清除自由基的藥物試劑。若燒傷後給予抗氧化物質, 如維生素 C, 谷胱甘肽, 和 NAC 已經證明能恢復體內抗氧化能力和減輕組織損傷。NAC 在大鼠梳狀燒傷模型中對於瘀血區的組織具有良好之保護效果, 可用於嚴重燒傷的情況下, 不僅對傷口癒合有幫助, 而且對全身系統亦有助益。本計畫開發之 NAC 水溶液將有機會應用於上述化學性灼傷之緊急處置用藥品。

計畫查核點自評表 (請逐年填列)

一、本表為本計畫重要審查資訊, 本表之期程可視產學合作計畫執行情況予以設定。(例如按月別、季別、半年別等均可)。

第一年(含展延)

重要工作項目	查核內容概述 (每半年)			廠商參與情形概述		
	期程一	期程二		期程一	期程二	
A 開發穩定劑型						

A1財團法人醫藥工業技術發展中心協助配方組成測試	A1-1組成資訊收集	A1-2配方組成測試		A1-1 資金到位	A1-2 共同參與和財團法人醫藥工業技術發展中心協商工作	
A2財團法人醫藥工業技術發展中心協助安定性試驗	A2-1	A2-2安定性試驗第一期	A3-3安定性試驗第二期	A2-1	A2-2 共同參與和財團法人醫藥工業技術發展中心協商工作	
B解毒劑有效性測試與樣品分析						
B1有效性測試	B1-1實驗準備	B1-2體外試驗開始	B1-3體內試驗開始	B1-1 實驗討論	B1-2 實驗討論	B1-3 實驗討論
B2樣品分析	B2-1	B2-2樣品分析開始	B2-3樣品分析開始	B2-1	B2-2 實驗討論	B2-3 實驗討論
C成立新公司負責解毒劑研發與市場開發工作						C1-3成立鼎克新科技股份有限公司

第二年(含展延)

重要工作項目	查核內容概述 (每半年)			廠商參與情形概述		
	期程一	期程二		期程一	期程二	
A 開發穩定劑型						
A1安定性試驗	A1-1安定性試驗追加試驗			A1-1 共同參與和財團法人醫藥工業技術發展中心協商工作		
A2 原有藥證配方篩選	A2-1 篩選國內含NAC藥劑配方			A2-1 協助查詢配方與購置藥劑		
B解毒劑有效性						

測試與樣品分析						
B1 有效性測試	B1-1 國內含 NAC 藥劑配方評估	B1-2 體外試驗開始	B1-3 體內試驗開始	B1-1 協助查詢配方與購置藥劑	B1-2 實驗討論	B1-2 實驗討論
B2 樣品分析	B2-1	B2-2 樣品分析開始	B2-3 樣品分析開始	B2-1		
C 申請醫藥品查驗中心輔導						
C1 輔導案	C1-1 第一次諮詢會議		C1-3 第二次諮詢會議	C1-1 共同參與和醫藥品查驗中心協商工作		C1-3 共同參與和醫藥品查驗中心協商工作
D 藥品安全性試驗與臨床試驗						
D1 安全性試驗與臨床試驗		D1-2 安全性試驗與臨床試驗流程委託 GLP 認證實驗室評估	D1-3 安全性試驗與臨床試驗流程送醫藥品查驗中心諮詢		C1-1 共同參與和 GLP 認證實驗室協商工作	

二、本產學合作計畫預估後續發展情形概述：

計畫執行及結束後之計畫如何配合追蹤管考、產品產出與開發規劃、預期可推廣至產業或市場之成果、預估可授權商品、預估應用價值及產值、建立平台、主要發現等。

本計畫擬開發之解毒劑，係利用可大量生產之 NAC 為基礎，使用方便且成本相當低廉。委託藥技中心開發配方與安定性試驗，因為 NAC 本身易於被氧化，保存上需要新的製程技術，以確保解毒劑能保持穩定與有效，經多次設計不同配方，安定性結果不如預期，為減少繼續開發所需耗費之時間，儘管 pH1.9 與 4.0 皆在第一年實驗中證明其解毒效果，研究團隊仍決定展延這兩個 pH 配方之後續開發工作，改以目前在國內已有藥證之 pH7.0 NAC 靜脈注射液配方進行解毒劑功效性試驗，也在第二年計畫執行期間獲得證明其有效性。經過諮詢醫藥品查驗中心後，執行團隊在計畫展延期已與 GLP 認證實驗室洽商取得以此配方進行新藥申請之安全性與有效性試驗流程。目前

只等產學合作廠商與新成立之鼎克公司與符合 PICs 規範之合格藥廠完成協商後生產測試用解毒劑以及相關安全性與功效性試驗委託認證實驗室測試完成並申請藥證。此外，目前亦在評估以此中性配方申請國內與國外專利之可行性。在後續研究中繼續努力並取得衛福部許可後，每年預估在台灣市場至少 150-200 間廠房有配製解毒劑之需求，依據研究團隊對面板大廠與光電等工廠調查結果，每場依據 TMAH 使用規模平均花費 6-12 萬/年購買酸鹼中和劑，推估約可達到 1000-2000 萬之營業額。若成功推廣到海外市場，營業額將呈倍數成長。

表 CM03A

共 頁 第 頁

本產學合作計畫研發成果及績效達成情形自評表

成果項目		本產學合作計畫 預估 研究成果及績效指標 (作為本計畫後續管考之參據)	計畫達成情形
技術移轉		預計技轉授權 <u>1</u> 項	完成技轉授權 <u>0</u> 項(洽談中)
專利	國內	預估 <u>0</u> 件	提出申請 <u>0</u> 件，獲得 <u>0</u> 件
	國外	預估 <u>1</u> 件	提出申請 <u>0</u> 件，獲得 <u>0</u> 件(評估中)
人才培育		博士 <u>0</u> 人，畢業任職於業界 <u>0</u> 人	博士 <u>0</u> 人，畢業任職於業界 <u>0</u> 人
		碩士 <u>2</u> 人，畢業任職於業界 <u>2</u> 人	碩士 <u>1</u> 人，畢業任職於業界 <u>1</u> 人
		其他 <u>2</u> 人，畢業任職於業界 <u>2</u> 人	其他 <u>5</u> 人，畢業任職於業界 <u>2</u> 人
論文著作	國內	期刊論文 <u>0</u> 件	發表期刊論文 <u>1</u> 件 職業安全衛生管理期刊38期p3-11, 106
		研討會論文 <u>2</u> 件	發表研討會論文 <u>2</u> 件
		SCI論文 <u>0</u> 件	發表SCI論文 <u>0</u> 件
		專書 <u>0</u> 件	完成專書 <u>0</u> 件
		技術報告 <u>0</u> 件	完成技術報告 <u>0</u> 件
	國外	期刊論文 <u>0</u> 件	發表期刊論文 <u>0</u> 件
		學術論文 <u>0</u> 件	發表學術論文 <u>0</u> 件
		研討會論文 <u>1</u> 件	發表研討會論文 <u>0</u> 件
		SCI/ SSCI論文 <u>2</u> 件	發表SCI/ SSCI論文 <u>0</u> 件
		專書 <u>0</u> 件	完成專書 <u>0</u> 件
		技術報告 <u>0</u> 件	完成技術報告 <u>0</u> 件
	其他協助產業發展之具體績效		新公司或衍生公司 <u>0</u> 家

<p>計畫產出成果簡述：請以文字敘述計畫非量化產出之技術應用具體效益。 (限 600 字以內)</p>	<p>因為 NAC 本身易於被氧化，保存上需要新的製程技術，以確保解毒劑能保持穩定與有效，經多次設計不同配方，安定性結果不如預期，為減少繼續開發所需耗費之時間，儘管 pH1.9 與 4.0 皆在第一年實驗中證明其解毒效果，研究團隊仍決定展延這兩個 pH 配方之後續開發工作，改以目前在國內已有藥證之 pH7.0NAC 靜脈注射液配方進行解毒劑功效性試驗，也在第二年計畫執行期間獲得證明其有效性。經過諮詢醫藥品查驗中心後，執行團隊在計畫展延期已與 GLP 認證實驗室洽商取得以此配方進行新藥申請之安全性與有效性試驗流程。目前只等產學合作廠商與新成立之鼎克公司與符合 PICs 規範之合格藥廠完成協商後生產測試用解毒劑以及相關安全性與功效性試驗委託認證實驗室測試完成並申請藥證。此外，目前亦在評估以此中性配方申請國內與國外專利之可行性。在後續研究中繼續努力並取得衛福部許可後，每年預估在台灣市場至少 150-200 間廠房有配製解毒劑之需求，依據研究團隊對面板大廠與光電等工廠調查結果，每場依據 TMAH 使用規模平均花費 6-12 萬/年購買酸鹼中和劑，推估約可達到 1000-2000 萬之營業額。若成功推廣到海外市場，營業額將呈倍數成長。</p>
<p>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</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 達成目標 <input type="checkbox"/> 未達成目標 (請說明，以 100 字為限) <input type="checkbox"/> 實驗失敗 <input type="checkbox"/> 因故實驗中斷 <input type="checkbox"/> 其他原因</p> <p>說明：配方安定性結果不如預期，耗費較多之時間在尋求新配方，經改用有藥證之 pH7.0NAC 靜脈注射液配方進行解毒劑功效性試驗，也在第二年計畫執行期間驗證其解毒之有效性，經展延後已陸續完成計畫原定工作項目且開始整理研究成果。</p>
<p>本研究具有政策應用參考價值</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，建議提供機關 (勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)</p>
<p>本研究具影響公共利益之重大發現</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 說明：(以 150 字為限)</p>

105年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：巖正傑			計畫編號：105-2622-E-040-003-CC2				
計畫名稱：致命化學品氫氧化四甲基銨之含N-乙醯半胱氨酸水溶液解毒劑開發計畫(2/2)							
成果項目			量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)		
國內	學術性論文	期刊論文		1	篇	職業安全衛生管理期刊38期p3-11, 106	
		研討會論文		2		N-乙醯半胱氨酸溶液減緩氫氧化四甲基銨經皮吸收之機制探討-體外試驗	
		專書		0	本		
		專書論文		0	章		
		技術報告		0	篇		
		其他		0	篇		
	智慧財產權及成果	專利權	發明專利	申請中	0	件	
				已獲得	0		
			新型/設計專利		0		
		商標權		0			
		營業秘密		0			
		積體電路電路布局權		0			
		著作權		0			
		品種權		0			
		其他		0			
技術移轉	件數		0	件			
	收入		0	千元			
國外	學術性論文	期刊論文		0	篇		
		研討會論文		0			
		專書		0	本		
		專書論文		0	章		
		技術報告		0	篇		
		其他		0	篇		
	智慧財產權及成果	專利權	發明專利	申請中	0	件	
				已獲得	0		
			新型/設計專利		0		
		商標權		0			
		營業秘密		0			
		積體電路電路布局權		0			
		著作權		0			
		品種權		0			

		其他	0		
	技術移轉	件數	0	件	
		收入	0	千元	
參與計畫人力	本國籍	大專生	5	人次	大專生兼任助理
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士後研究員	0		
		專任助理	1		大專級專任助理
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士後研究員	0		
		專任助理	0		
其他成果 (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。)		產學合作廠商設立新公司: 鼎克新技股份有限公司			

本產學合作計畫研發成果及績效達成情形自評表

成果項目		本產學合作計畫預估研究成果及績效指標 (作為本計畫後續管考之參據)	計畫達成情形
技術移轉		預計技轉授權 1 項	完成技轉授權 0 項
專利	國內	預估 0 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
	國外	預估 1 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
人才培育		博士 0 人，畢業任職於業界 0 人	博士 0 人，畢業任職於業界 0 人
		碩士 2 人，畢業任職於業界 2 人	碩士 1 人，畢業任職於業界 1 人
		其他 2 人，畢業任職於業界 2 人	其他 5 人，畢業任職於業界 2 人
論文著作	國內	期刊論文 0 件	發表期刊論文 1 件
		研討會論文 2 件	發表研討會論文 2 件
		SCI論文 0 件	發表SCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 1 件
	國外	期刊論文 0 件	發表期刊論文 0 件
		學術論文 0 件	發表學術論文 0 件
		研討會論文 1 件	發表研討會論文 0 件
		SCI/SSCI論文 2 件	發表SCI/SSCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 0 件
		其他協助產業發展之具體績效	新公司或衍生公司 0 家
計畫產出成果簡述： 請以文字敘述計畫非量化產出之技術應用具體效益。 (限600字以內)	<p>因為NAC本身易於被氧化，保存上需要新的製程技術，以確保解毒劑能保持穩定與有效，經多次設計不同配方，安定性結果不如預期，為減少繼續開發所需耗費之時間，儘管pH1.9與4.0皆在第一年實驗中證明其解毒效果，研究團隊仍決定展延這兩個pH配方之後續開發工作，改以目前在國內已有藥證之pH7.0NAC靜脈注射液配方進行解毒劑功效性試驗，也在第二年計畫執行期間獲得證明其有效性。經過諮詢醫藥品查驗中心後，執行團隊在計畫展延期已與GLP認證實驗室洽商取得以此配方進行新藥申請之安全性與有效性試驗流程。目前只等產學合作廠商與新成立之鼎克公司與符合PICs規範之合格藥廠完成協商後生產測試用解毒劑以及相關安全性與功效性試驗委託認證實驗室測試完成並申請藥證。此外，目前亦在評估以此中性配方申請國內與國外專利之可行性。在後續研究中繼續努力並取得衛福部許可後，每年預估在台灣市場至少150-200間廠房有配製解毒劑之需求，依據研究團隊對面板大廠與光電等工廠調查結果，每場依據TMAH使用規模平均花費6-12萬/年購買酸鹼中和劑，推估約可達到1000-2000萬之營業額。若成功推廣到海外市場，營業額將呈倍數成長。</p>		
請就研究內容與原	■達成目標		

計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估	<input type="checkbox"/> 未達成目標（請說明，以100字為限） <input type="checkbox"/> 實驗失敗 <input type="checkbox"/> 因故實驗中斷 <input type="checkbox"/> 其他原因 說明：
本研究具有政策應用參考價值	<input checked="" type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，建議提供機關 （勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）
本研究具影響公共利益之重大發現	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 說明：（以150字為限）