May 15, 2018

North America Taiwanese Engineering & Science Association

北　美　台　灣　工　程　師　協　會

P. O. Box 2772, Sunnyvale, California, USA 94087 www.natea.org

創新口袋式超音波呼吸治療模組之商品化計劃

〔Proposal on Commercialization of Patented Pocket-Size Ultrasonic Nebulizers for Inhalation （Pulmonary） Drug Delivery〕

計劃主持人： Tsai and Associates Consulting Co.

蔡振水（Chen S. Tsai）, Ph.D. in Elec. Eng., Stanford Univ. (1965)

加州大學爾灣校區電機電腦工程系校長講座教授（Chancellor's Professor, 2008－）

- 中央研究院應用科學研究中心創所主任及特聘研究員（1999－03）
- 中央研究院院士（2000），俄羅斯應用科學院院士（2001）
- Life Member of NATEA, Life Fellow of IEEE, Fellow of OSA, AAAS, SPIE, Russian Popov Society
- 獲得多項崇高獎項例如 IEEE Society Lifetime Achievement Award（2013）, International Micro-Optics Award

（1995）, Taiwan-American Foundation Prize in Science/Technology（台美基金會科技人才成就獎，1991）, 台大傑出校友（學術類，2007）

計劃共同主持人： 鄭秀蘭（Shirley C. Tsai）, Ph.D. in Chemistry, California Institute of Technology（1969）

加州州立大學長堤校區化學工程系傑出教授（1983－榮退傑出教授（2007－）

- 工學院學術成就獎（1987），傑出教學獎（1987）
- 國科會客座教授（1999－2004）

計劃主持人及共同主持人係相關兩項美國專利（IP）之發明人，加州大學於二〇一〇年將專利申請權轉讓給計劃主持人後，計劃主持人經由律師於二〇一三及二〇一五年取得該美國專利。

I. 呼吸治療模組之功能及商機

人類罹患許多諸如氣喘、糖尿病、阻塞性肺病（COPD）、肺癌、痴呆（Alzheimer's Disease）等與肺部或腦部有關之疾病，世界各國花費在相關的醫藥治療資源極為龐大而且正在快速增加。治療使用最重要器件（Delivery Device）之一即為呼吸模組（Nebulizer or Inhaler），呼吸模組之共同操作原理係將液態之藥物轉變為氣態（即所謂霧化）以產生細小之顆粒（Aerosol），而由病患者經由口腔或鼻孔吸入肺部或腦部相關部位或血液微細管。主持人所發明之創新口袋式呼吸模組（Patented Pocket-size Nebulizer）具有多項優越之功能及演進為智慧呼吸模組（Intelligent Nebulizer）之潛力，並且易以低成本量產，因而將有極廣大的商機。

II. 創新呼吸模組與市面上現有呼吸模組之功能比較

市面上已有各式各樣的呼吸模組，但是都有下列嚴重的缺點：

1. 藥物顆粒之大小和分佈大大影響治療上列疾病之藥效，然而市面上的模組無法調控其顆粒之大小和分佈，所以不但藥效不高而且浪費曰益昇高的昂貴新藥物，
2. 其所使用的微孔陣列面膜（Array of Micron-Size Holes, called Mesh）易被黏性藥物堵塞而中斷模組之運作，

3. 消耗電量（Electric Power Dissipation）偏高（高於數瓦特）而且電動面與藥物直接接觸而有提高藥物溫度之慮，
4. 所產生的藥物顆粒散開角度很大，因而被吸入口腔或鼻孔之效率低，
5. 其所需之基本元件使用非矽晶底材（Non-Silicon Substrate），因而無法利用現有成熟的半導體晶圓製程**量產**以致製造成本偏高。

該創新呼吸模組經由主持人加州大學研發團隊多年基礎研究所發現之法拉第波（Faraday's Waves）理論及一步一腳印建立之超音波噴嘴（Ultrasonic Nozzle）技術已經成功製造以電子控制之模組雛型（Electronic-Controlled Nebulizer Prototype，第三頁附圖一與二），該 Prototype 已經用於霧化市面上多項常用之藥物和數項研發中之新藥物，而驗證其具有克服上列市面現有模組之缺點及另外具有下列亮點之功能*：

1. 利用調變電壓之頻率調控顆粒大小及分佈以達成最高藥效，
2. 不使用微孔陣列面膜（Meshless），因而無黏性藥物堵塞模組之慮，
3. 消耗電量極低（低於 1 瓦特）而且電動面與藥物不接觸，因而無藥物昇温之慮，
4. 所產生的藥物顆粒散開角度極小，因而可大為提高由口腔或鼻孔之吸入效率，
5. 所需之基本元件，即擁有之專利元件「矽晶超音波噴嘴（Silicon-Based Ultrasonic Nozzle）」，使用矽晶底材（Silicon Substrate），尺寸細小（一至數公分），得以使用成熟之半導體晶圓製程、代工及三維印製（3-D Printing）、封裝量產模組而大為降低製造成本（附圖一），
6. 易於設計及製造噴嘴列陣（Nozzle Array）以增加藥物顆粒之總流量及同時霧化數種藥物以達成合藥治療（Combination Therapy）之較高療效（附圖二）。
7. 研製成功的 Prototype 模組已經利用電子控制其運作，所以可以進一步設計與網路（Internet of Things）連接，俾以更加增進其功能及運作之方便（User Friendly）如手機（i-Phone）而成為智慧呼吸模組（Intelligent Nebulizer），所以即使模組上市初期售價稍高也可被醫生、病患者及醫院和醫療保險單位所接受。

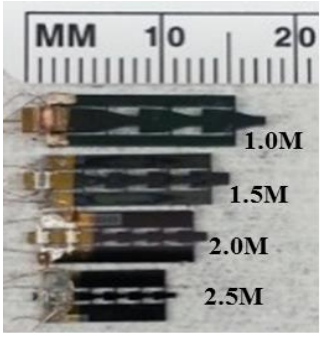
*有關創新呼吸模組之理論基礎及研發過程之詳細說明請參閱刊登於頂尖季刊之下列文章：（1） Tsai, C.S., R.W. Mao, S.K. Lin, Y. Zhu, S.C. Tsai, "Faraday Instability-Based Micro Droplet Ejection for Inhalation Drug

Delivery," *Technology*, **2**, 75-81 (2014) ； （2）Tsai, C.S., R.W. Mao, S.C. Tsai, K. Shahverdi, Y. Zhu, S.K. Lin, Y.H. Hsu, G. Boss, M. Brenner, S. Mahon, G. Smaldone, "Faraday Waves-Based Integrated Ultrasonic Micro Droplet Generator and Applications," *Micromachines*, 8, 56, (2017) 。

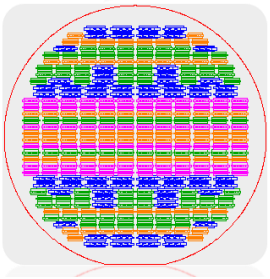
III. 商品化之動機、策略與願景

鑑於政府及產業界大力推動產業創新及前瞻技術商品化之既定策略，同時肯定諸如台積電、聯電、日月光等廠家量產該創新呼吸模組之能力，企望諸如科技部、經濟部等有關單位和業界提供人力和經費之支助以建立聯盟，利用當地最前進的製程設備將 prototype 之製造成功率（Yield）、可靠性（Reliability）、壽命（Lifetime）和封裝（Packaging）提昇，而且將製造成本大為降低。為預防他國盜用該發明領先開闢市場，屆時主持人將設法安排成員協助培訓當地研發人員盡速開始製造，同時在台灣和美國積極尋求夥伴進行臨床試驗（Clinical Trial），於三年至四年期間達成在台灣量產而推銷亞洲及美洲地區之目標。主持人鄭重提送此商品化之計劃，敬請評審委員指正和支持。

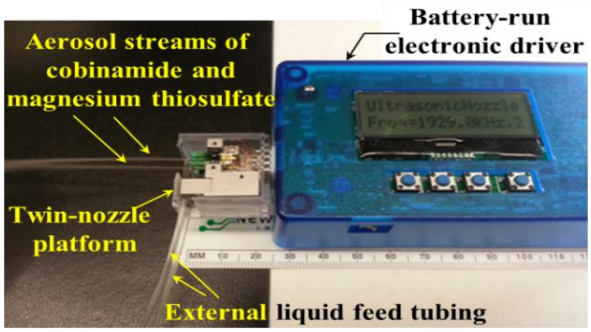
附言：計劃主持人將於今年六月下旬返台參加兩年一度在台北市中央研究院舉行之院士會議（七月一日至五日），會前或會後如有機會當樂意親自做簡報說明。



>300 nozzles layout on 8" wafer



附圖一　使用現有微機電製程（MEMS）製成之創新超音波噴嘴（Ultrasonic Nozzle，左圖），八吋標準矽晶底材可以同時製造三百多支噴嘴（右圖），彰顯量產降低成本之潛力



附圖二　口袋式呼吸模組 Prototype 使用電子控制以同時霧化兩項研發中之藥物達成合藥治療法（Combination Therapy）解除氰化物（Cyanide） 中毒之較高療效