



# 奈米材料在生醫之應用

蔡禎輝

工業技術研究院奈米中心

中華民國九十四年四月十二日



# 內 容

- ❖ 奈米微粒應用市場
- ❖ 奈米微粒製作
- ❖ 標示/診斷/藥物傳輸
- ❖ 組織工程
- ❖ 結論

## ❖ 以生物分子為出發點探討相關之奈米技術：包括

- 核酸分子自體組合系統應用於多維的構造控制、拓樸學、分子光電元件、電子傳遞、電子通道、奈米級感測陣列晶片；
- 蛋白質分子自體組合系統應用於電腦及光學辨識記憶之分析應用、電子通道；
- 脂質分子自體組合系統應用於人造細胞膜、微脂粒應用於藥物傳遞。

## ❖ 以非生物之聚合物探討相關之奈米科技：

- 奈米材料應用於免疫診斷、磁共振造影顯影劑、基因傳送、藥物傳輸等領域之技術。
- 仿生物感官元件，包括人工視網膜、人工嗅覺、人工味蕾、人工神經傳導等。

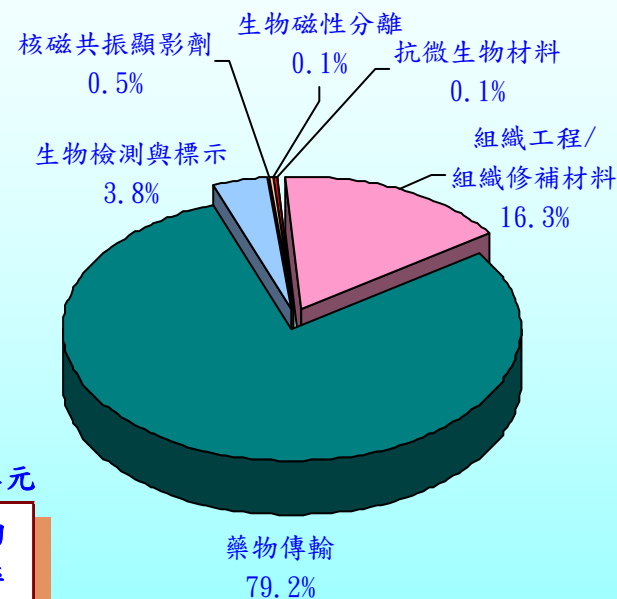
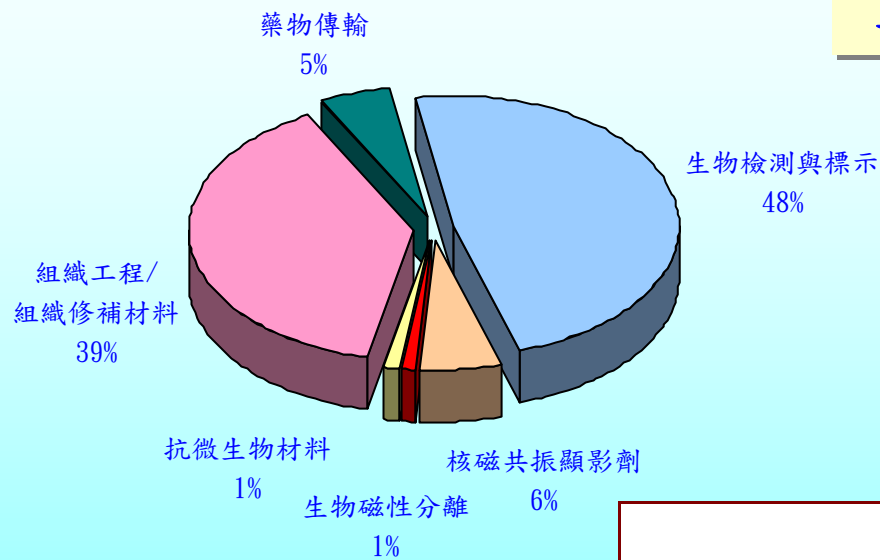


# 奈米微粒在生醫領域之應用

**2000年**  
(62百萬美元)

年平均成長率 82.5%

**2005年**  
(1,263百萬美元)

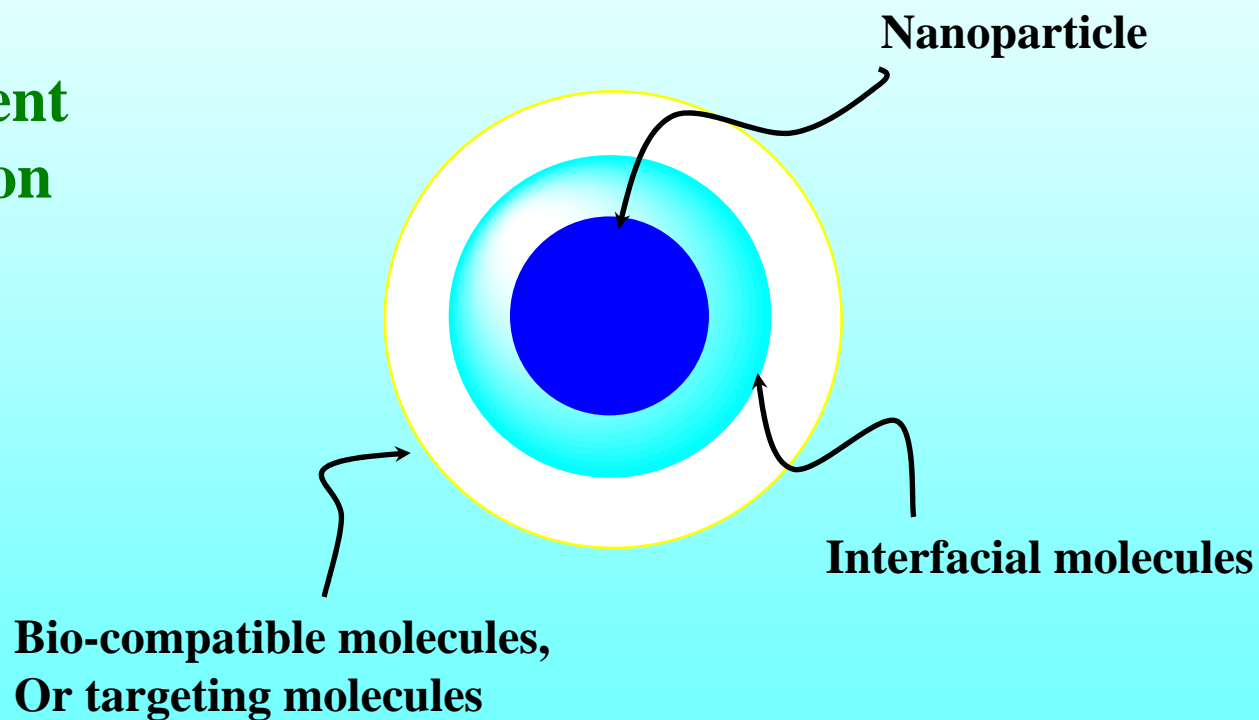


單位：百萬美元

應用	2000年	2005年	年平均成長率 (%)
生物檢測與標示	30.0	48.1	9.9
核磁共振顯影劑	4.0	6.2	9.0
生物磁性分離	0.7	1.6	19.5
抗微生物材料	0.7	1.0	7.6
組織工程/組織修補材料	24.0	206.0	53.7
藥物傳輸	2.9	1,000.0	221.8
總計	62.3	1,262.9	82.5

# 奈米材料在生醫之挑戰

- **Synthesis**
- **Surface treatment**
- **Functionalization**



# 奈米材料分類

- 有機

- Micelle

- Diblock copolymer

- Triblock copolymer

- dendrimer

- liposome

- other

- 無機

- Iron oxide

- Quantum dot

- Gold nanoshell

- gold & silver nanoparticle

# 奈米粒子製作方法

- 物理製作方法
  - 物理粉碎法
  - 機械研磨法
  - 氣相冷凝法
  
- 化學製作方法
  - 溶膠凝膠法:反應物種多、製程控制容易、顆粒均一，  
適合氧化物及半導體奈米粒子
  - 沉澱法:純度低顆粒半徑大較適合氧化物
  - 超重力合成法:粒徑小且均勻
  - 化學氣相沉積法:純度高
  - 微乳液法:粒徑分布窄，半導體奈米粒子常用此法

# Developed Nanoparticles

## ➤ Metallic nanoparticle

- Au (5nm, 15nm, 20nm)

## ➤ Semiconductor

### ■ Nanoparticle

CdS, CdSe, CdTe, CdSe/ZnS (<5 nm)

### ■ Nanorod

CdSe (W: 5 ~ 10 nm; L: 20 ~ 100 nm)

## ➤ Magnetic Nanoparticle

### ■ DMS

Gd:CdS, Gd:CdSe, Mn:CdS, Mn:CdSe (<100 nm)

### ■ Metal oxide

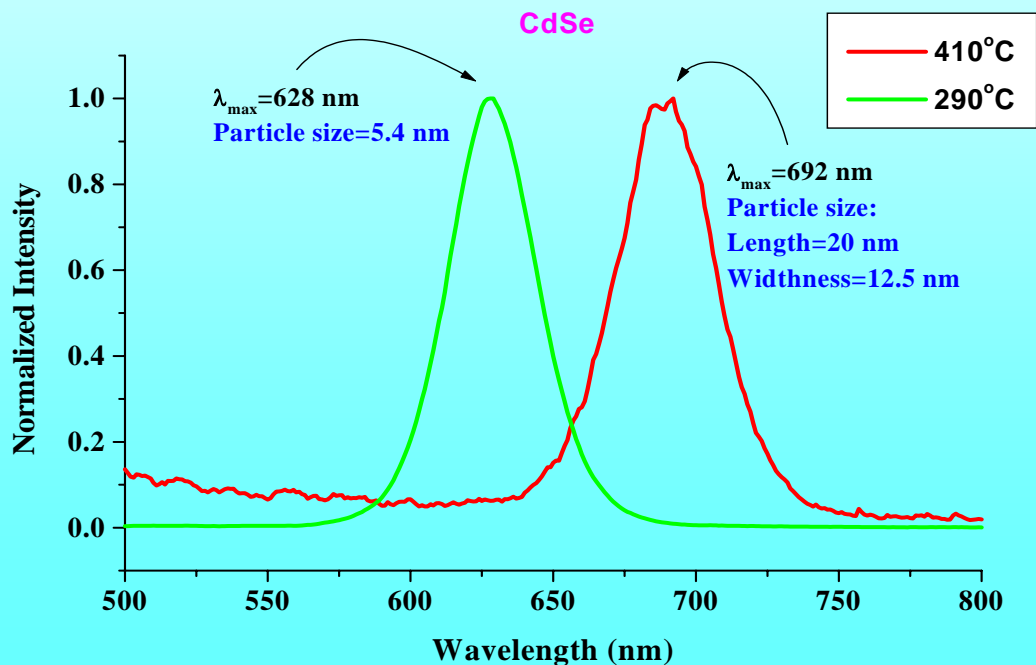
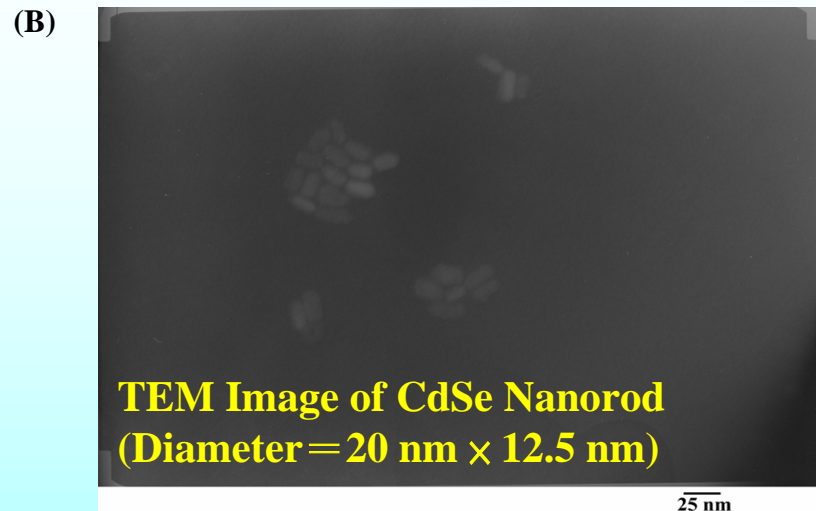
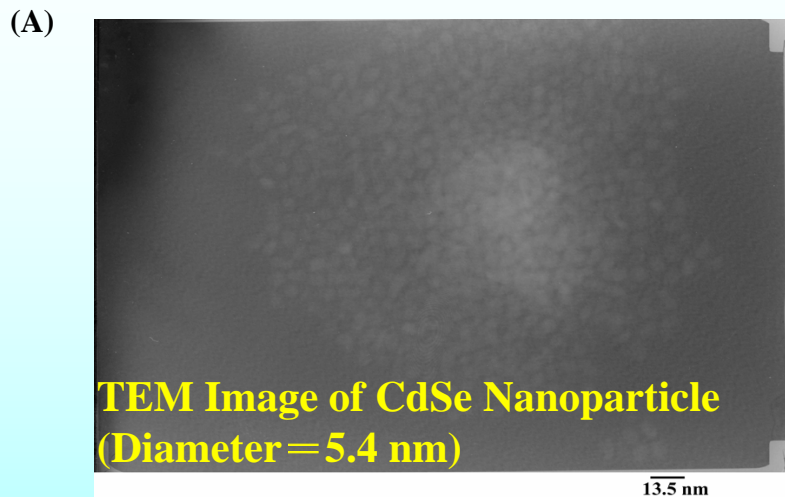
g-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Gd:Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> (20 nm)

## ➤ Magnetic semiconductor

Fe<sub>x</sub>S<sub>y</sub>, Fe<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>, FeGdSe<sub>3</sub>, Gd<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (< 60 nm)



# CdSe 熒光光譜

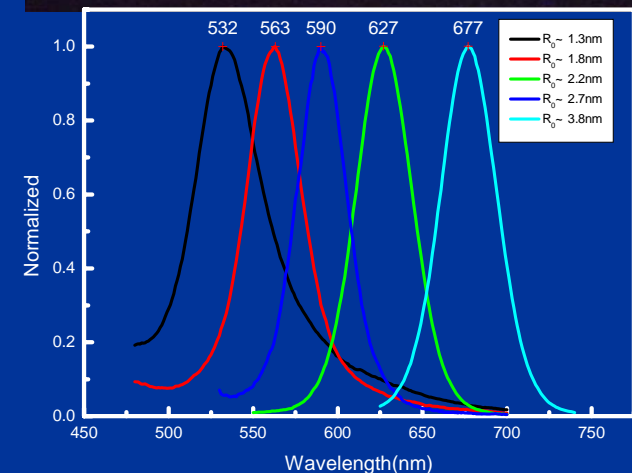
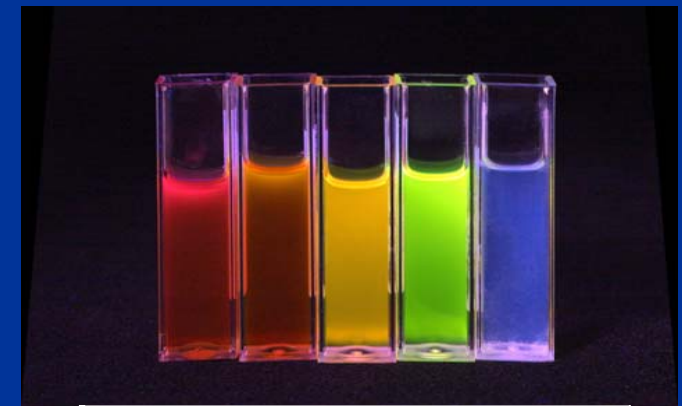
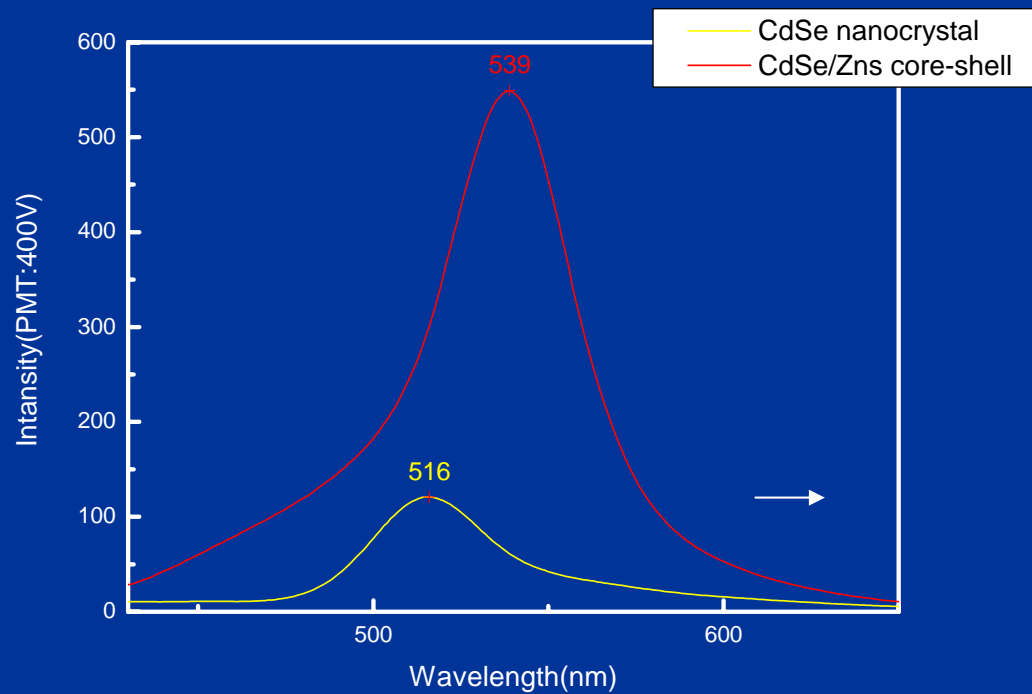


(A) Reaction temperature: 290 °C.  
Particles size: 5.4 nm.  
Emitting peak: 628 nm.

(A) Reaction temperature: 410 °C.  
Particles size: 20 nm x 12.5 nm.  
Emitting peak: 692 nm.

# CdSe/ZnS instead of CdSe

The emission intensity enhancement is due to the higher energy gap of ZnS



# Antibody-CdSe/ZnS Conjugates



**Exchange synthesized CdSe solution buffer to H<sub>2</sub>O by spin filter**

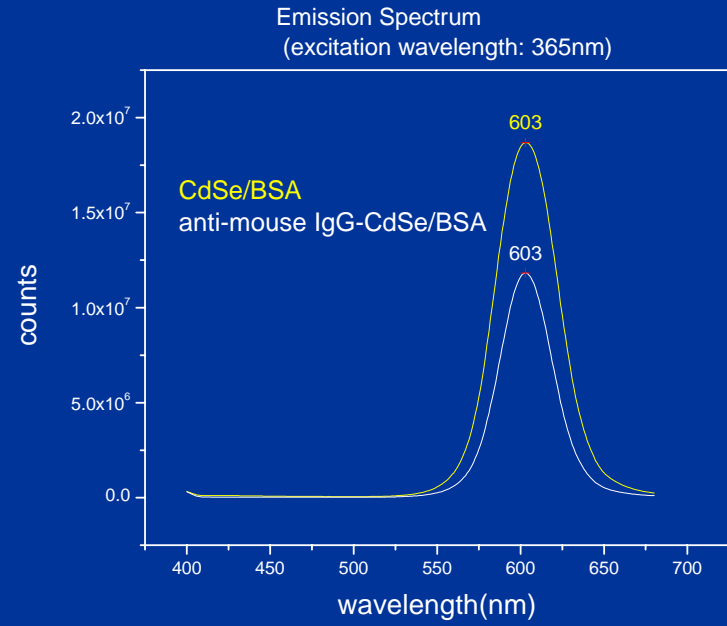
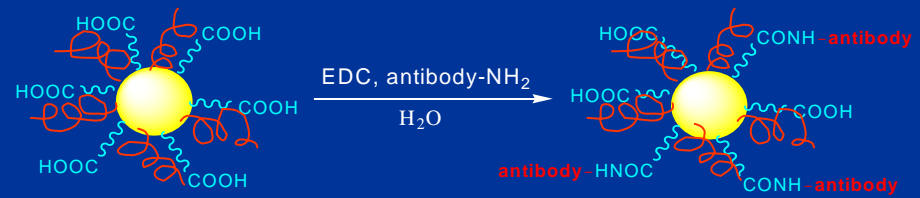
**Add antibody to a final concentration of 0.2 mg/ml**

**To 1 ml CdSe, add 1mg EDC, and react for 60 minutes**

**Quench the reaction by adding hydroxylamine to a final concentration of 5mM, and react for 30 minutes**

**Purify conjugates by spin filter (MWCO 300K) and store at 4 °C**

**Characterize conjugates by HPLC and immunoassay**



# Biocompatibility modification of iron oxide

## 葡萄糖聚糖(*dextran*)修飾

### Experimental procedure

FeCl<sub>3</sub> + dextran (FW=10,200) + DI water

↓ cool to 2-4°C

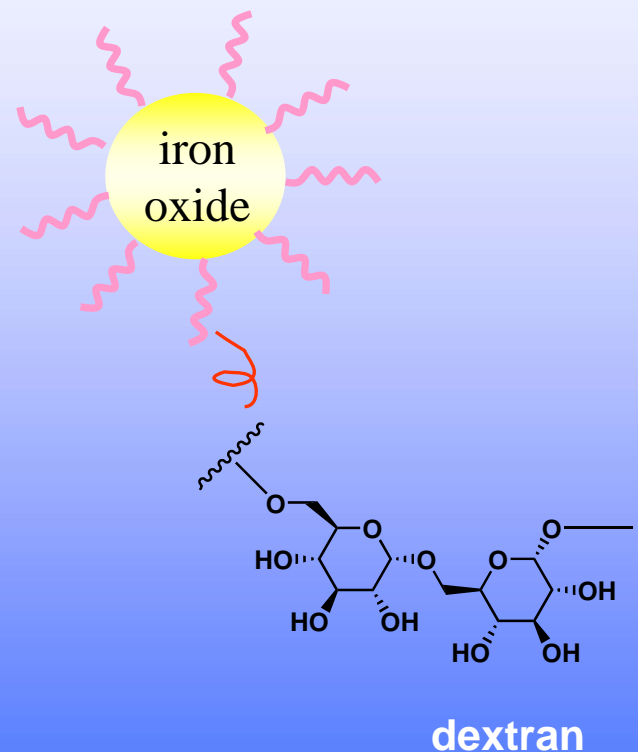
↓ + FeCl<sub>2</sub>

↓ + ammonium hydroxide

↓ heat to 75-85°C

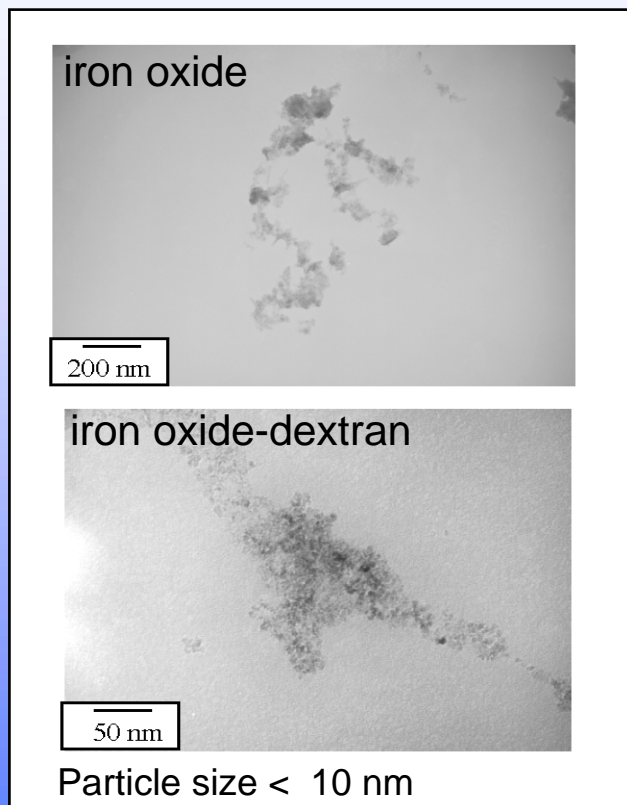
↓ wash with DI water

↓ dry

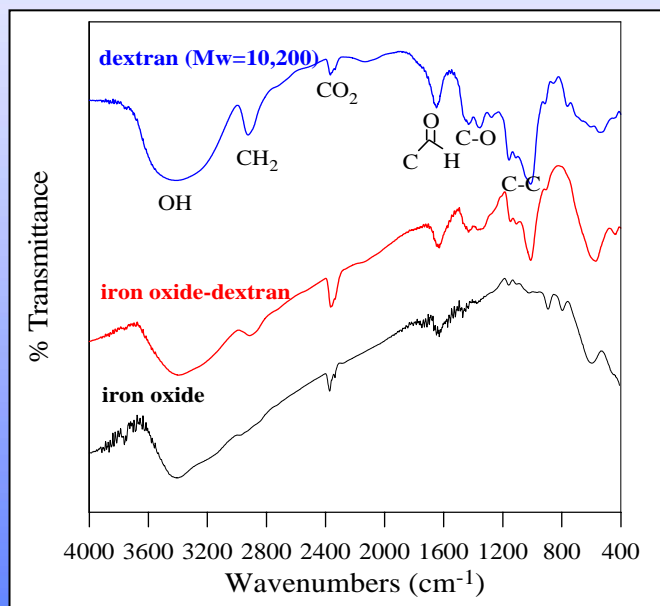


# Biocompatibility modification of iron oxide

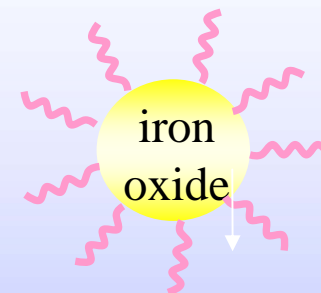
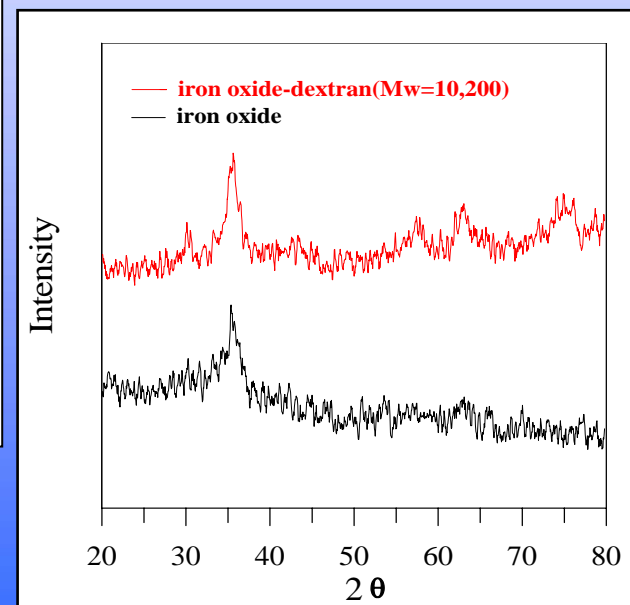
## TEM



## FTIR

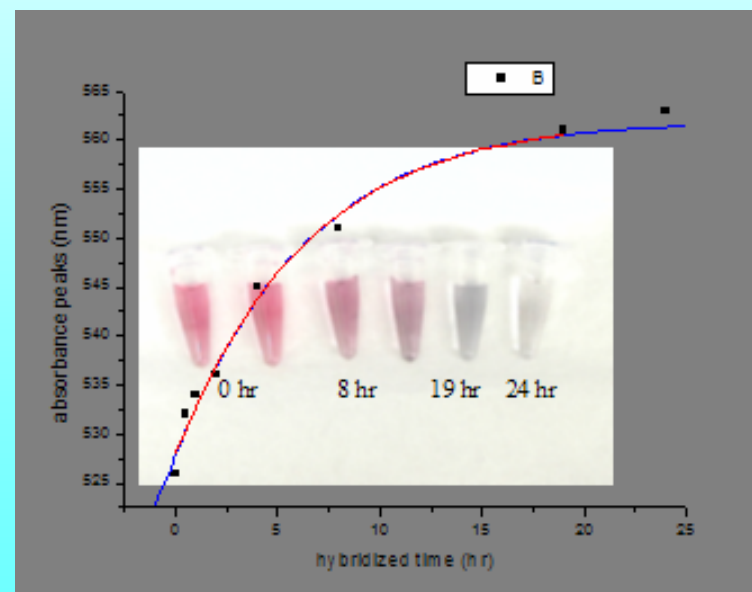
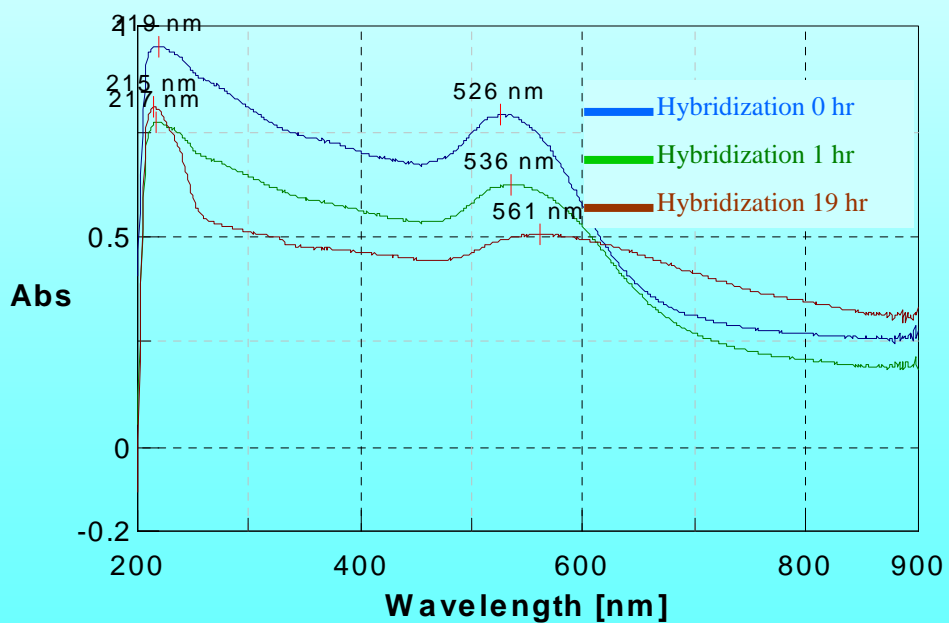
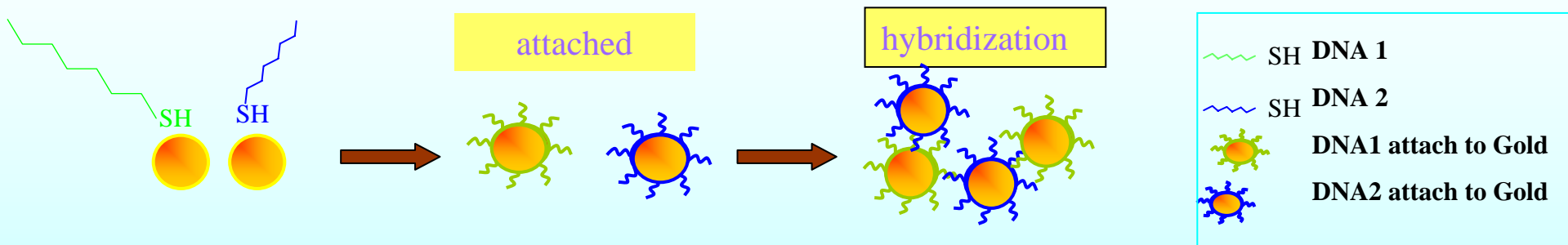


## XRD

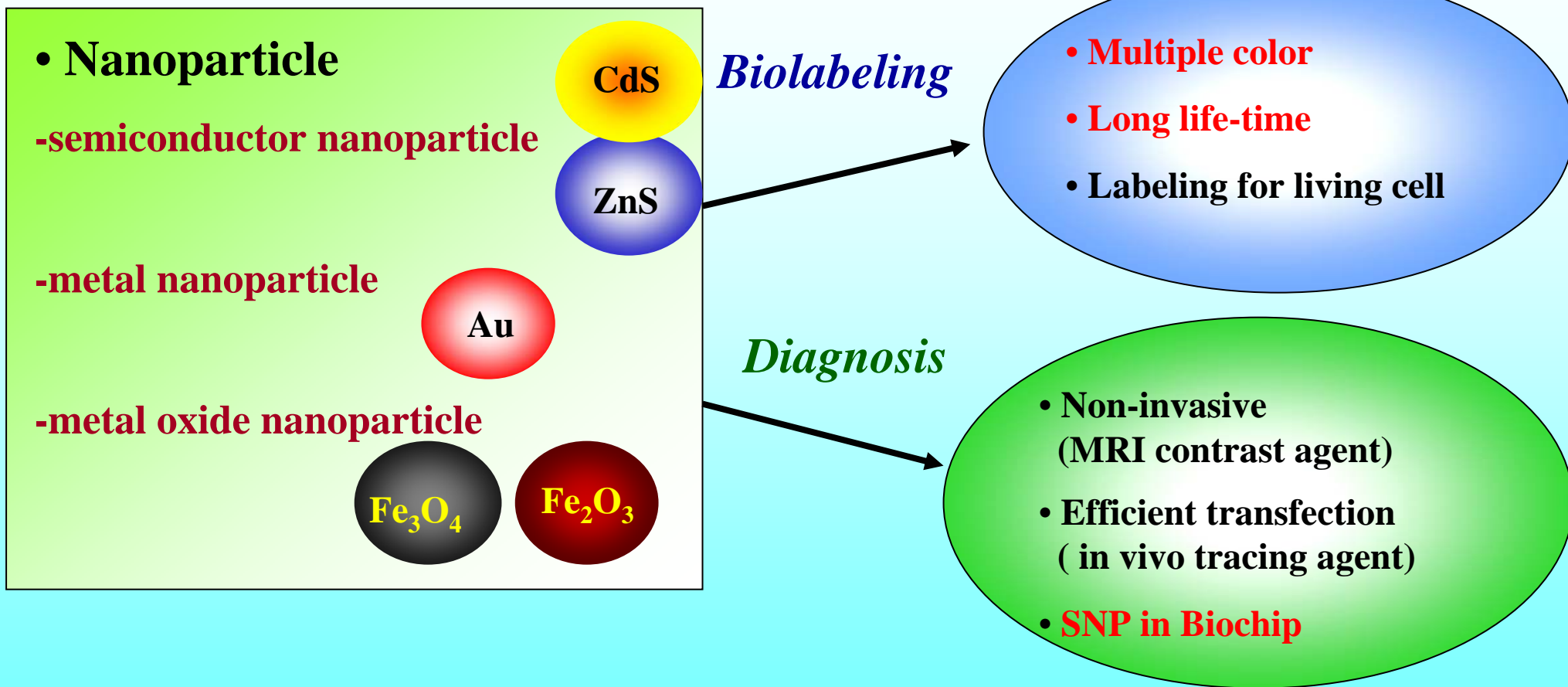


These results showed that the surface of iron oxide nanoparticles had been successfully modified with dextran

# DNA Attached to Au Colloids and Hybridization



# 奈米粒子在生物標示與診斷應用



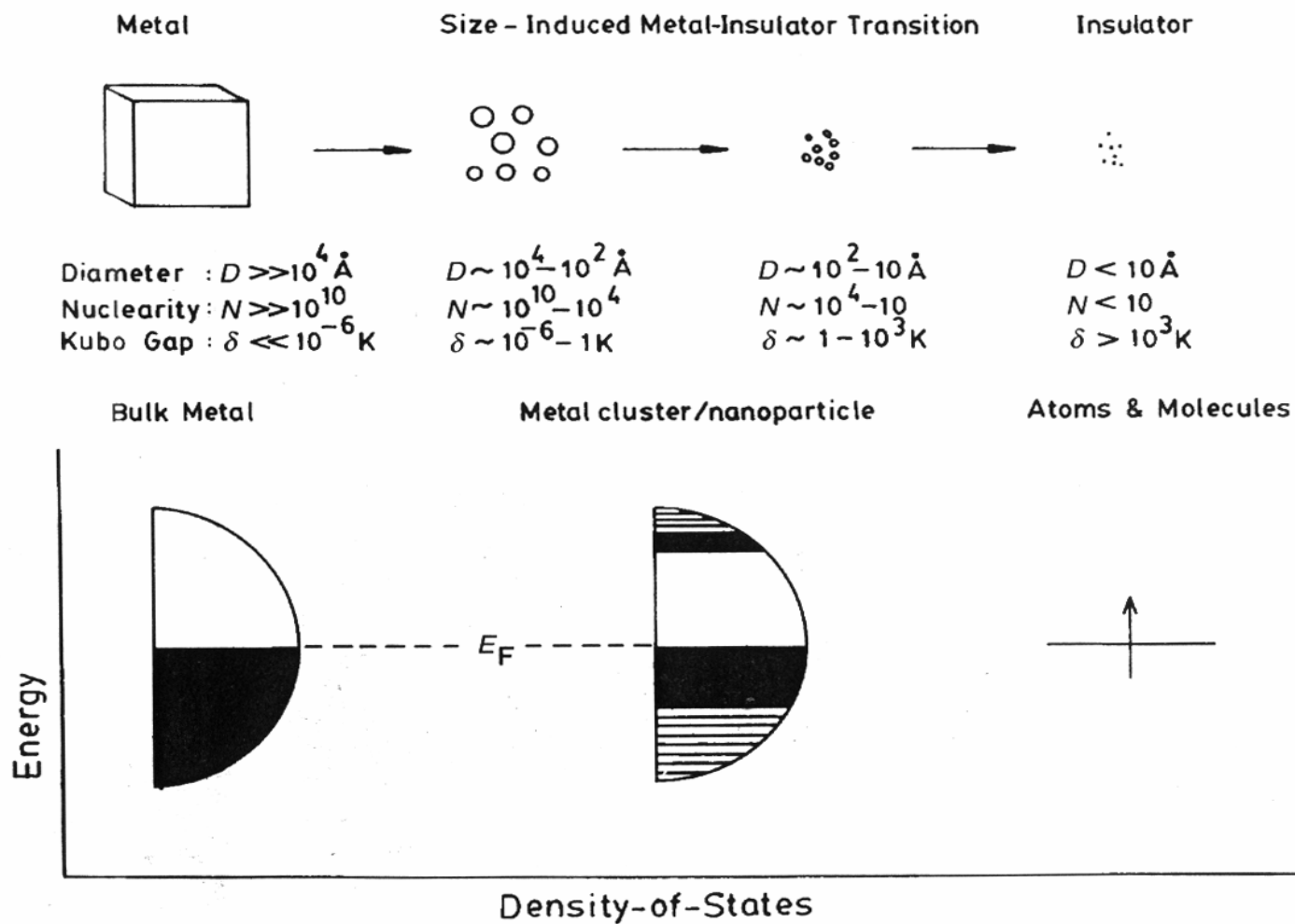
註:奈米微粒標示材料，許多分析技術可偵測奈米微粒的變化，如光波吸收、螢光、拉曼散射、原子力和磁力、以及電的傳導。

# 生物標示 Bio-Labeling

- **Ideal probes with semiconductor nanoparticles**
- **Narrow emission spectrum (FWHM : 20-30nm)**
- **Symmetrical emission spectrum**
- **Excited by a single wavelength**
- **Tunable emission wavelength**
- **Long fluorescent lifetime**

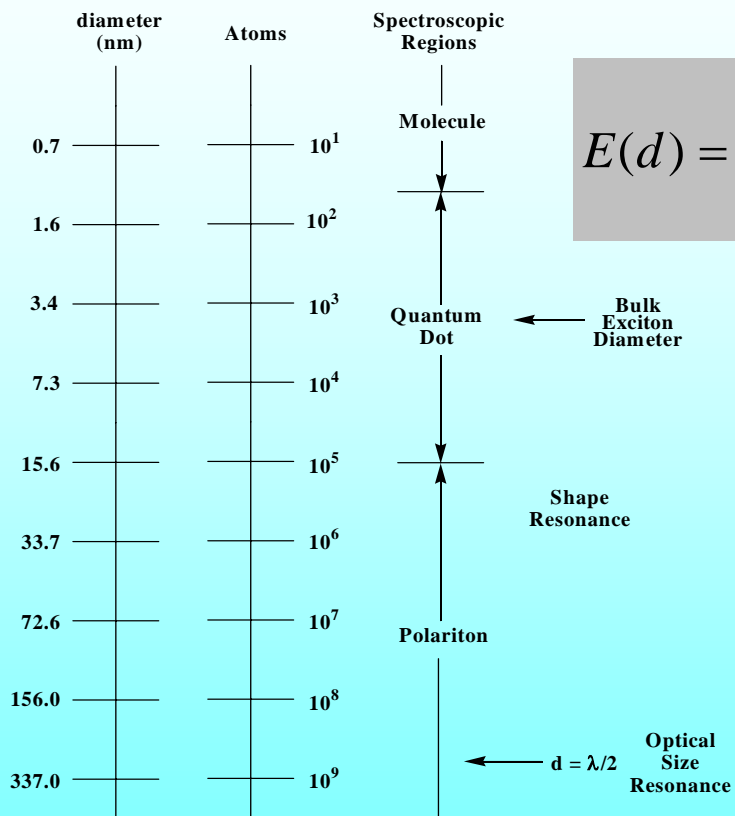


# 量子效應





# Size Effect on Band Gap Energy Shift



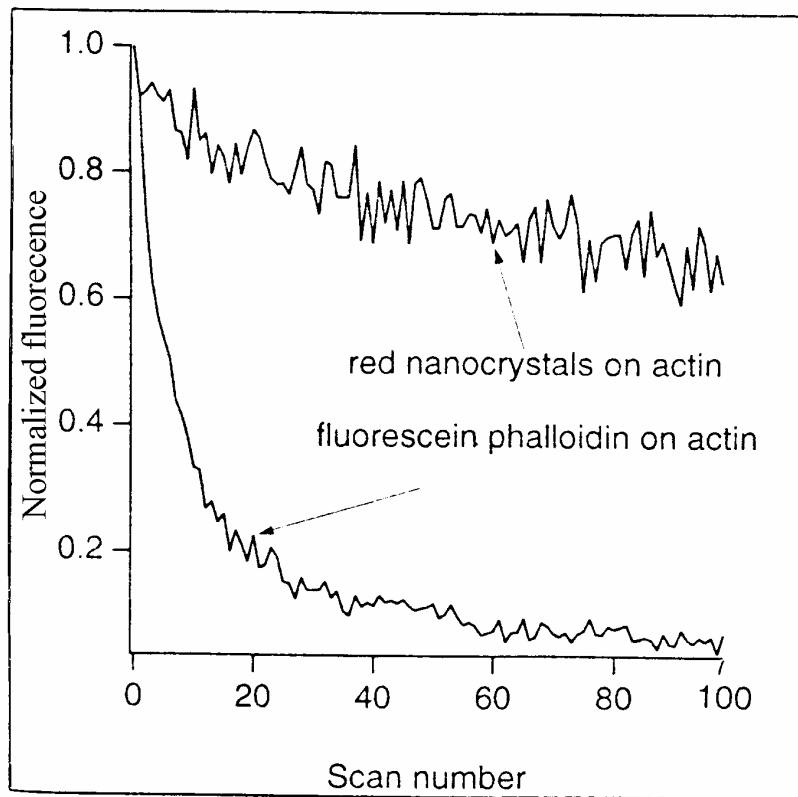
$$E(d) = \frac{2\eta^2 \pi^2}{d^2} \left[ \frac{1}{m_e^*} + \frac{1}{m_h^*} \right] - \frac{3.572e^2}{\epsilon d} - \frac{0.124e^4}{\eta^2 \epsilon^2} \left[ \frac{1}{m_e^*} + \frac{1}{m_h^*} \right]^{-1}$$

$$\Delta E = E_g + \frac{n^2 \eta^2}{8\mu d^2}$$

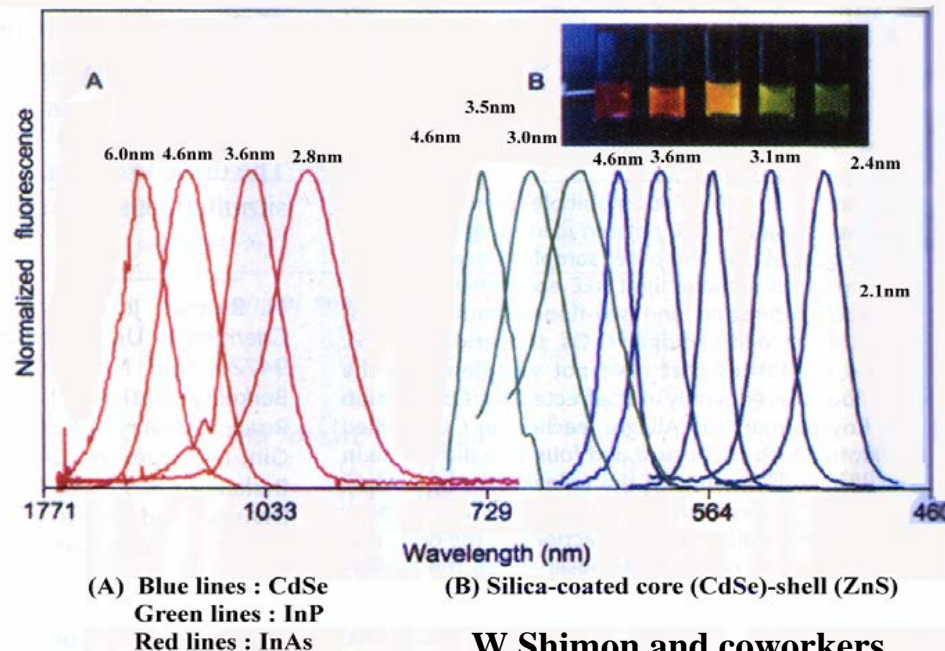
$$\mu = \frac{m_e^* m_h^*}{m_e^* + m_h^*}$$

Diameter (Å)	100	80	60	50	40
Energy shift (eV)	0.02	0.05	0.14	0.24	0.43

# Photoluminescence of Semiconductor Nanoparticles



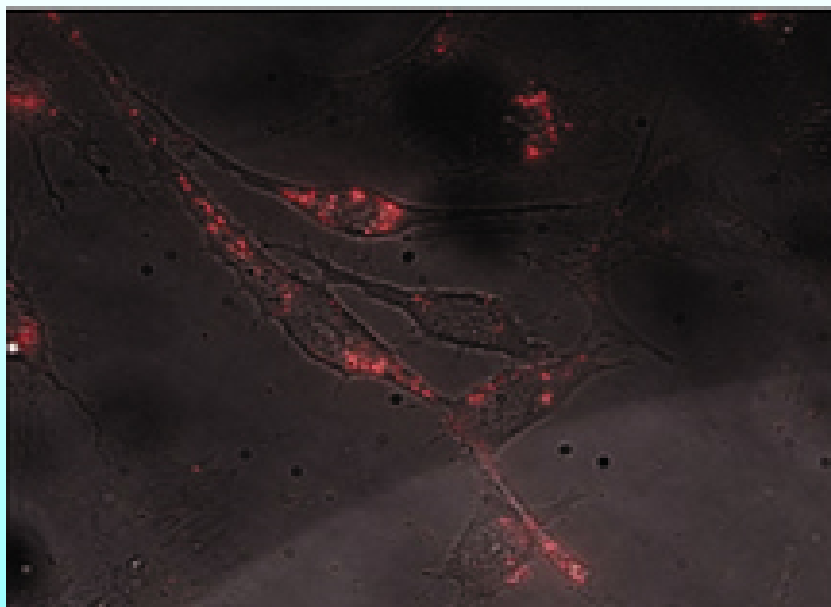
**Fluorescein was excited at 488nm.  
Nanoparticles were excited at 363nm**



**W.Shimon and coworkers  
Science, 281, 2013, 1998.**

- 分子影像
- 感測器
- 診斷試劑

# Application of Semiconductor Nanoparticles in Bio-Labeling



- ❖ CdSe-CdS core-shell nanoparticles were used to create these fluorescent microimages of living 3T3 fibroblast cells.
- ❖ CdSe-CdS (2 nm core) : green (550 nm)
- ❖ CdSe-CdS (4 nm core) : red (630 nm)

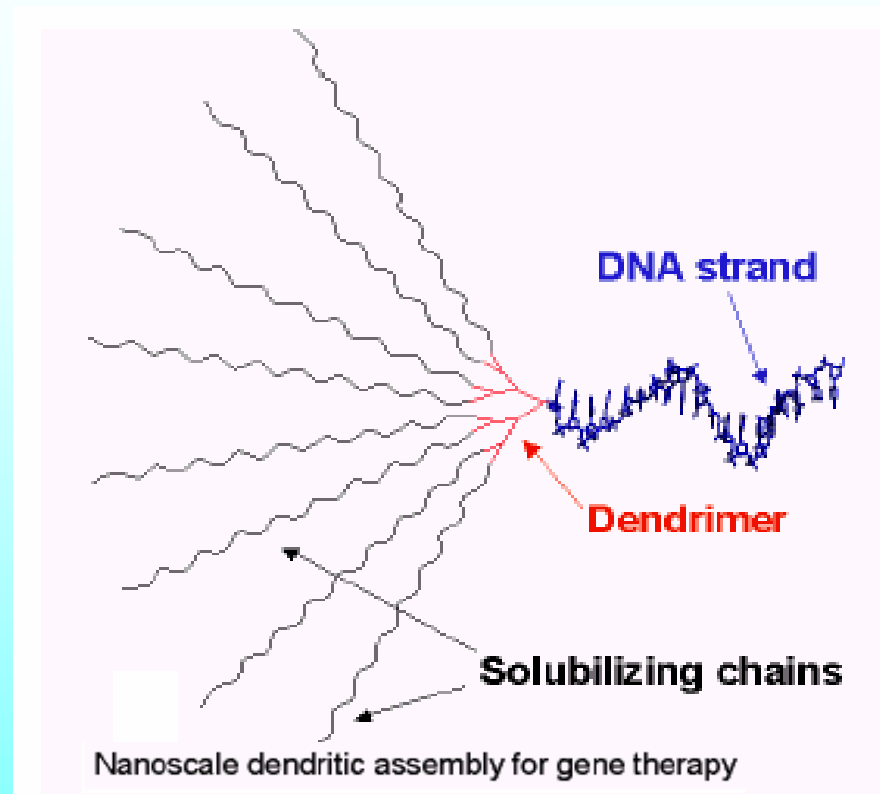
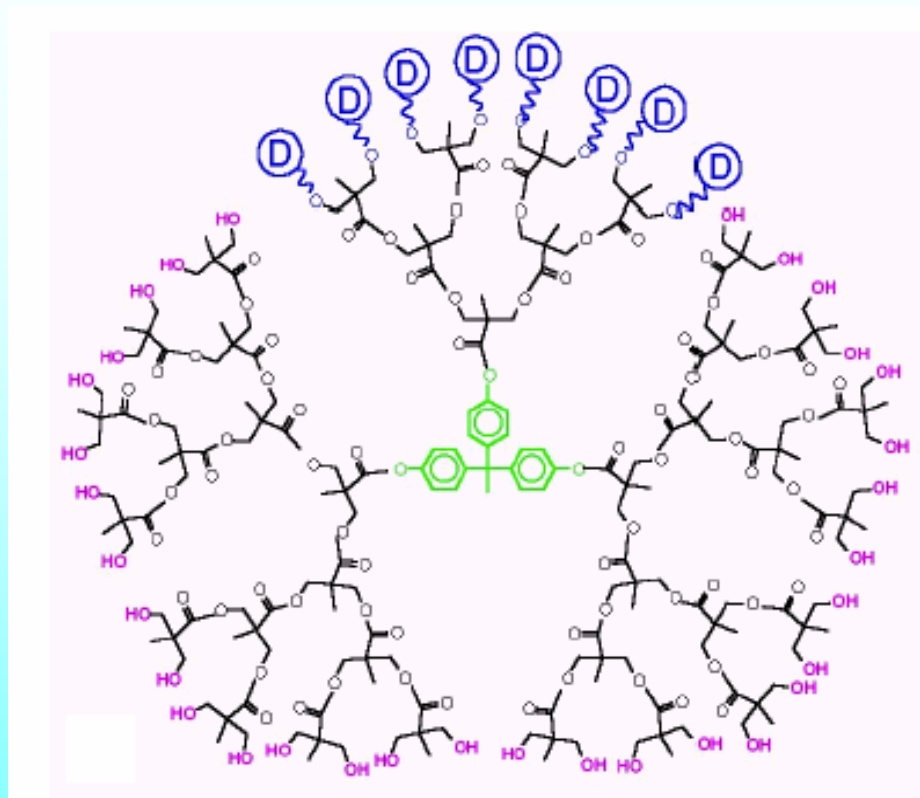
(Science 1998, 281, 2013)

- 美國的研究人員利用半導體奈米晶體(量子點)進行老鼠身上癌腫瘤的同時標定與成像，並首次在體內同時進行細胞標定與成像"
- 使用直徑5 nm的硒化鎘-硫化鋅(CdSe-ZnS)核殼結構量子點，以ABC triblock共聚合物當保護層包覆量子點，接著再包覆一層聚乙烯乙二醇，triblock共聚合物保護量子點免於受酵素及其他生物分子影響，也避免具毒性的鎘與硒離子洩漏出來；最後將量子點貼附到單細胞繁殖的抗體上，可用來標定前列腺腫瘤細胞表面的特定前列腺膜抗原
- 當將量子點注射到有前列腺腫瘤的老鼠的循環系統中，量子點會選擇性的聚集到腫瘤的位址上，利用螢光顯像的方式偵測量子點；研究人員同時也注射未經抗體連接的量子點，量子點仍會聚集到腫瘤位址上，但比結合了抗體的量子點的速度慢且更沒效率

- 人體使用奈米粒子前須先了解其潛在的風險，許多奈米材料具有毒性(例如鎘)，而且細胞是以不特定的方式吸收奈米粒子，因此毒性離子會在腐蝕過程中從奈米粒子內釋放出來”。
- 有兩種方式可降低奈米粒子的毒性影響，第一是將奈米粒子嵌入惰性殼中，如此腐蝕的速度會降低；第二是以會降低細胞吸收奈米粒子的分子進行包覆，因此毒性離子會在細胞外釋放而不是在細胞內。此外惰性材料(例如金)製造的奈米粒子也會以大量黏附在細胞表面的方式而對細胞造成毒害。
- 以ZnS殼包覆的CdSe/ZnS奈米粒子顯現降低奈米粒子毒性的效果；在某些例子中，二氧化矽包覆bearing polyethylene groups (PEG-silane)可降低細胞對奈米粒子的吸收。

- ❖ 開發醫藥的障礙，不在找到新化合物，而是臨床階段的有效性
  - ⇒ 要能將活性成份帶到人體之正確位置
  - ⇒ **Linking active drugs to antibodies or other molecules that bind selectively to a target cell or organ**
- ❖ **Nanotech Drug Delivery Systems (Nano DDSs)**
  - 到定位輸送(drugs at target sites).
  - 結合表面親疏水改良提昇溶解度
  - 調整載體材料可控制藥物釋放延長藥物作用 (可降低用藥量)
  - 藥物作用下減少用量及副作用
  - 新的給藥途徑
  - 奈米粒子也可作為基因載體有效保護核苷酸防止降解

# Carrier System Based on Dendrimers



➤ Polyvalency and model biocompatible drug carries

• Size uniform

• 表面官能基數多易於修飾

➤ Nanoscale dendritic assembly for gene therapy

Jean M.J. Fréchet, Ph. D., University of California



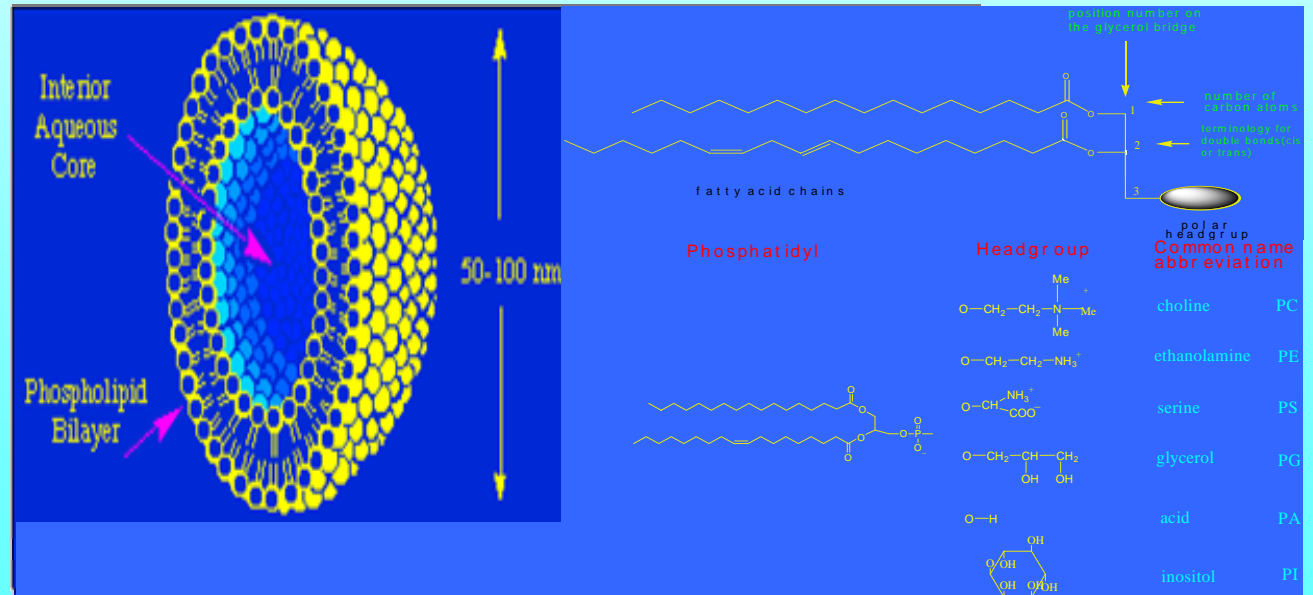
## • 乾式製備法:

- 將lipid溶在溶劑當中
- 減壓濃縮去除溶劑
- 水合形成liposome
- 超音波震盪

## • 濕式製備法:

- 將lipid溶在溶劑中
- 注射到一定比例水溶液中
- 超音波震盪

# Liposome 製備



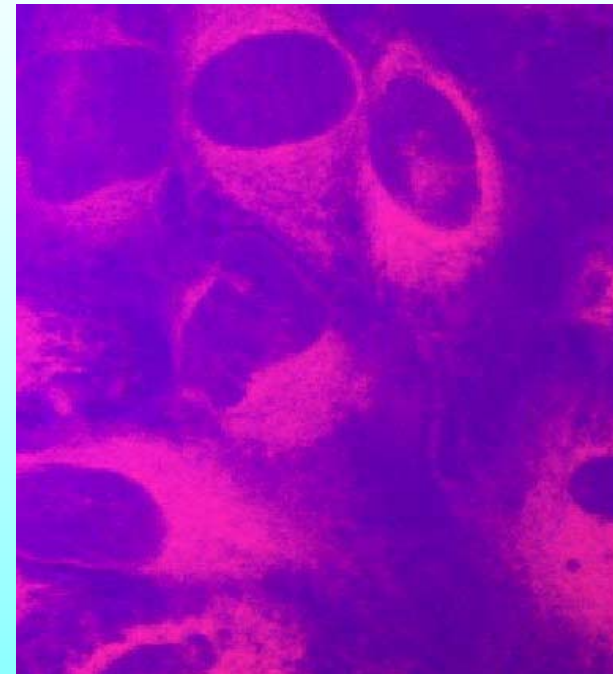
## NanoMed Pharmaceuticals 公司(例舉)

- ◆ **Use of nanoparticles with drug molecules bound to their surfaces**  
(NanoMed Pharmaceuticals 已開發具中性、陽性、陰性表面性質的奈米微粒)
- ◆ 藥品可以 “encapsulated into” 或 “adsorbed onto” the particles, along with cell-specific ligands that can home in on a clinical target.
- ◆ NanoMed 公司研發人員已可用此 NanoDDSs 將藥穿透 blood-brain barrier，可在腦中有 sustained release.

- 美國研究員利用熱破壞腫瘤的非侵入式治療方式成功通過第一階段動物試驗，將老鼠身上的腫瘤消滅且不影響健康的組織
- 依靠奈米殼的微細鍍金粒子，將此粒子注射入血流中時，會選擇性的累積到腫瘤上；經由改變核的尺寸及金殼的厚度修改此奈米殼，而可將近紅外線轉變成熱，熱會侷限在腫瘤處，且不影響腫瘤附近的健康組織
- 奈米殼是以直徑110 nm的二氧化矽為核心，包覆8~10 nm厚的金殼，此奈米殼的光吸收峰值介於805到810 nm，治療方式是以800 mW的二極體雷射經由光纖耦合放出808 nm的光照射到腫瘤。雷射照射30秒後，奈米殼治療的腫瘤溫度升高到約50°C，此溫度遠高於未注射奈米殼的比對組老鼠受雷射照射後的溫度
- 注射奈米殼老鼠體內的腫瘤在雷射照射治療後十天就消失，未注射奈米殼老鼠體內的腫瘤則持續快速的成長

# Nanoparticles may help cancer patients

- 光動力癌症療法(Photodynamic cancer therapy)是結合光敏感藥物與雷射光將腫瘤內癌細胞殺死，治療後光敏感藥物擴散並累積在皮膚與眼睛中，使得病患對光線極度敏感；
- 美國Buffalo大學及Roswell Park癌症研究院的研究人員發展出的疏水性奈米粒子光敏感藥物可被包覆在可容於水的殼中，因此更易於分散，不會累積，能克服此種副作用
- 此種新的藥物輸送系統應用稱為有機修飾二氧化矽(organically modified silica, ORMOSIL)的陶瓷系列奈米微粒，35奈米直徑的奈米微粒中包含許多0.5~1奈米的孔洞，此種大小的孔洞能自由的讓氧分子擴散進出奈米微粒，Roy及同仁已成功地在試管中將光敏藥物HPPH (2-devinyl-2-(a-hexyloxyethyl) pyropheorbide) 封合入奈米微粒中



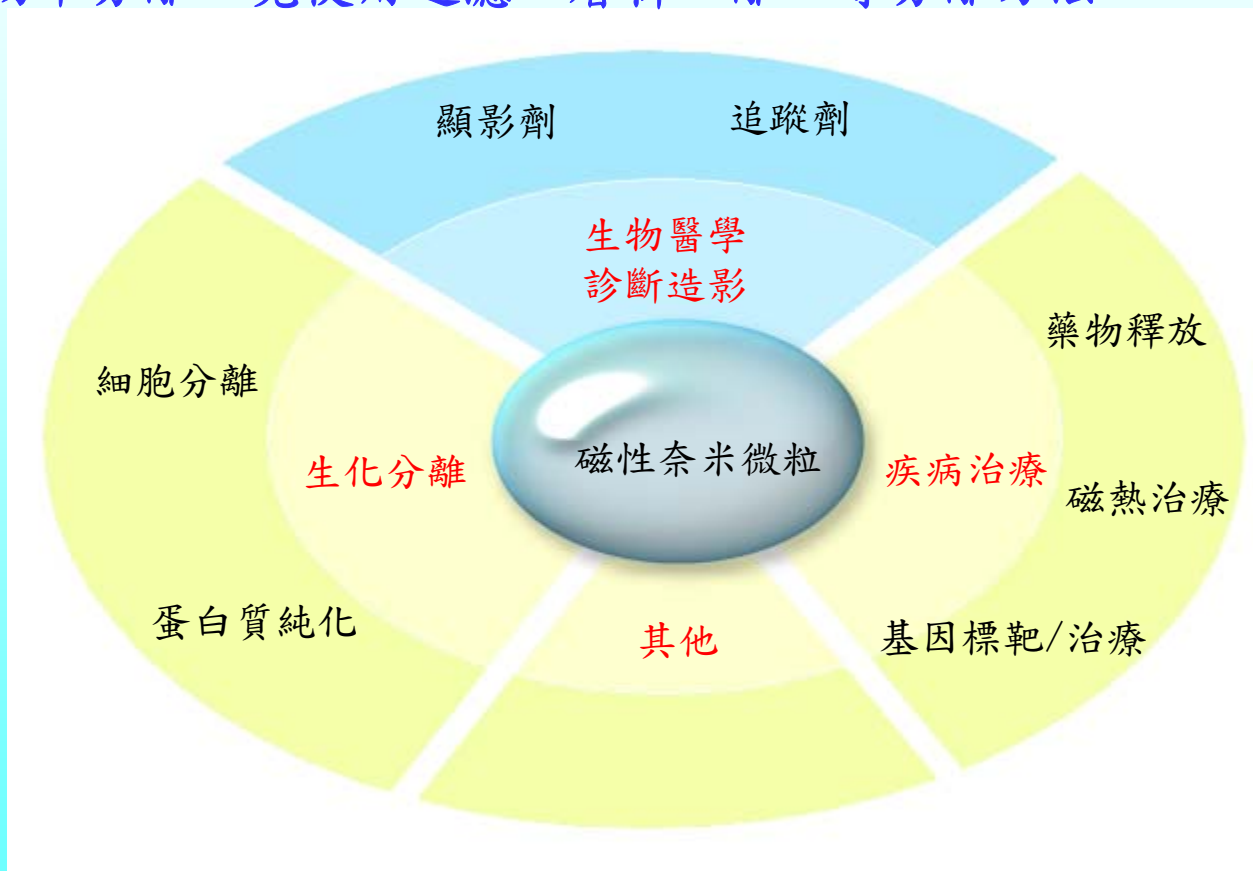
經HPPH摻混之奈米粒子治療後之腫瘤細胞共焦螢光影像



# Diagnosis, Early Detection of Disease

- **Using the unusual optical and magnetic properties of nanoparticles : gene chip, MRI contrast agent, immunoassay, biosensor**

- ◆生物醫學診斷造影：提高影像對比之顯影劑及特定標的之追蹤劑；
- ◆疾病治療：藥物輸送載體，外加磁場使微粒產生熱殺死癌細胞；
- ◆生化分離：經表面修飾奈米微粒與目標物質接合，在磁場下可將微量目標物質從混合物中分離，免使用過濾、層析、離心等分離方法。



磁性奈米微粒之應用



# Comparison of Magnetic Properties between Clusters and Those of Bulk Forms

<i>Materials</i>	<i>Nanoparticle</i>	<i>Bulk</i>
<i>Na, K</i>	強磁性	順磁性
<i>Fe, Co, Ni</i>	超順磁性	強磁性
<i>Gd, Tb</i>	超順磁性	強磁性
<i>Rh, Pd</i>	強磁性	順磁性

## 奈米微粒在顯影劑的應用

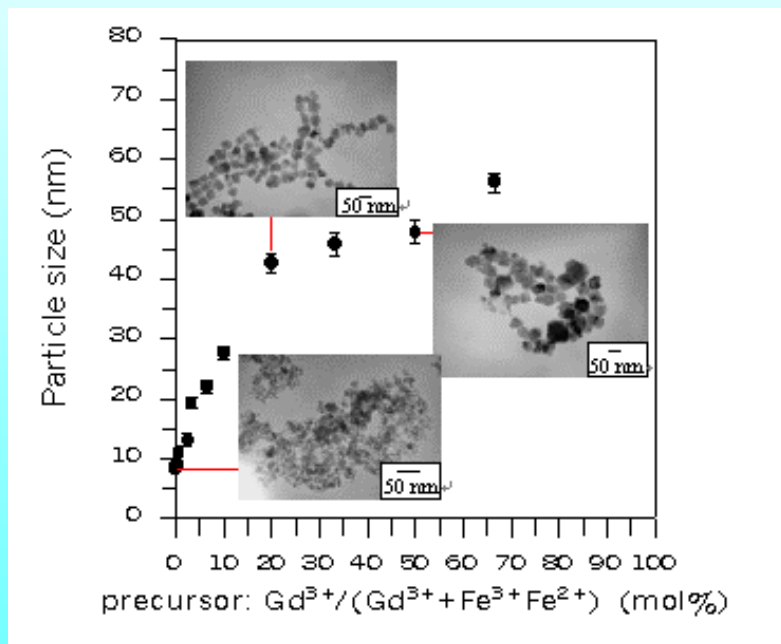
- (1) 顯影劑主要分為：順磁性、強磁性及超順磁性，藉由影響接觸水分子的性質而增強組織的對比，提高核磁共振造影診斷的可靠性。
- (2) 提供分子級與細胞級之影像進行疾病之診斷，如：
  - 磁鐵礦用於肝臟、淋巴結、血管疾病等的MRI診斷上；
  - 碘化奈米微粒作為偵測淋巴腫瘤斷層攝影法；
  - 磁化球體用來消除目標細胞如紅血球、神經母細胞、淋巴瘤細胞等應用。
  - 奈米微粒包含顯影劑或放射性物質，例如銦(Indium)、鎝(Technetium)已被用來作為分子影像標示腫瘤位置或身體其他部位。



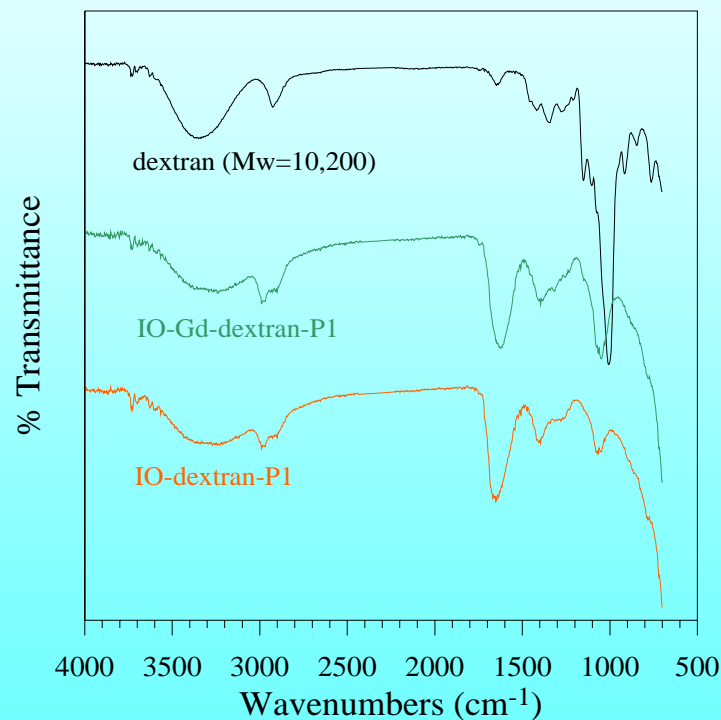
## 影響磁性微粒作為顯影劑的造影效果主要因素

- 給藥的方式：分為口服及注射，若微粒尺寸大於 $20\ \mu\text{m}$ ，則在以靜脈注射給藥時，這些微粒便會阻塞肺泡之微血管，造成危險，因此注射用之微粒粒徑多保持在奈米等級。
- 微粒之粒徑大小：
- 表面修飾物質之特性：依需求不同而有所差異，常用的生物物質包括：蛋白質(如: albumin)、polysaccharides (如: dextran)、polypeptides (如: polyglutamates)、polylysines、organosilanes (如: N-2-aminoethyl-3-aminopropyltrimethoxysilane)，或再於上述生物物質外披覆抗體、carbohydrates或hormones。

- 化學共沉合成，粒徑控制由 $8.4 \pm 2.7$  nm到 $56.2 \pm 5.9$  nm。
- 摻雜 2.46 mol% Gd的新型磁性奈米氧化鐵，提高18%對比效果。
- 表面修飾dextran具生物相容性。



氧化鐵奈米微粒粒徑大小與  
Gd添加量之關係圖

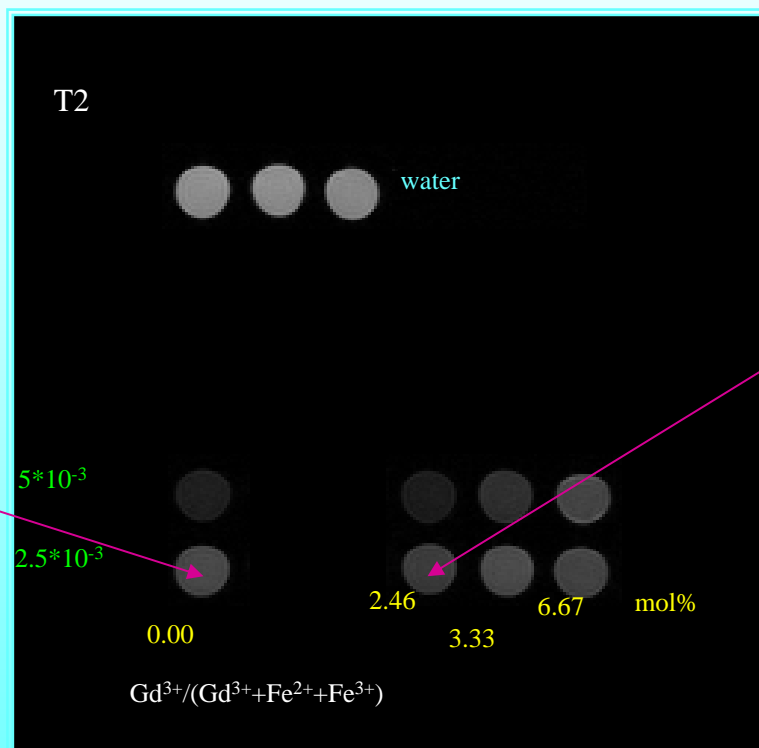


氧化鐵奈米微粒表面修飾  
dextran之FTIR分析結果

# 新型磁性奈米微粒 (Gd dopping in iron oxide nanoparticle )

核磁共振造影T2-weighted 影像分析圖。

iron oxide nanoparticle



2.46 mol% Gd  
in iron oxide  
nanoparticle

- 利用磁性奈米微粒可偵測出人體體液或組織樣本中病毒的存在。
- 氧化鐵奈米微粒修飾葡萄聚醣(dextran)，再於葡萄聚醣上鍵結抗體，當有病毒存在，病毒會黏附在微粒的抗體上而使奈米微粒形成叢聚，而被磁振造影或核磁共振造影(nuclear magnetic resonance, NMR)掃描檢測出。
- 目前已可在血液樣本中偵測出引起唇疹(Cold Sores)的單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus)，且類似的微粒在次發性前列腺癌(secondary prostate cancer)檢測的早期人體試驗已證實其安全性。

**免疫分析晶片**，先將抗體固定在基板，利用檢體抗原與抗體作用原理捕捉欲檢測疾病抗原，滴下標識物質(如螢光劑)，再以螢光檢視結果。以蛋白質Albumin為例，首先固定在300nm圓錐結構上，利用螢光標識物質以530nm光源照射，清楚獲得檢驗結果。

**2. Nano-structured immunoassay chip**

**Principle of immuno assay**

antibody  
Substrate  
Antibody connection (ATP, S, etc.)  
Dyeing of specimen  
Dyeing of marker  
Fluorescence detection

**High sensitivity**

antibody  
10um  
Antibody settled densely

**High intensity**

Nanopillar area  
Substrate  
Flat surface area  
Nanopillar  
~300nm  
Fluorescence Marker (FITC)

**Advantage of HITACHI Nanoimprint Technology & Applied Fields**

**HITACHI/High Aspect Nanopillar**

Surface Modification  
Enlarged Surface area  
Pillar Structure

**Features**

- High aspect ratio nanopillar fabrication by imprinting technology
- Lowering Costs
- Simplified fabrication process

**Applied Field**

- Biotechnology
- Chemistry
- Regenerative Medicine
- Environmental Sci./Tech.
- Pharmaceuticals
- Cosmetics

2003.12.6

# 奈米轉印在生物晶片之應用 (早期肺/肝癌篩檢)

- 晶片設計與製造

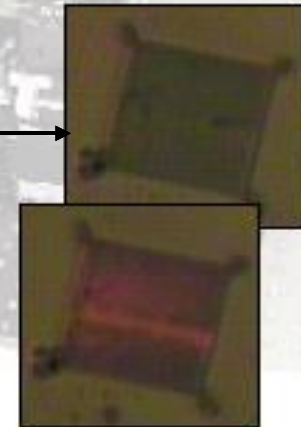
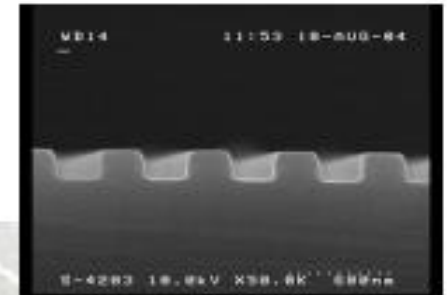
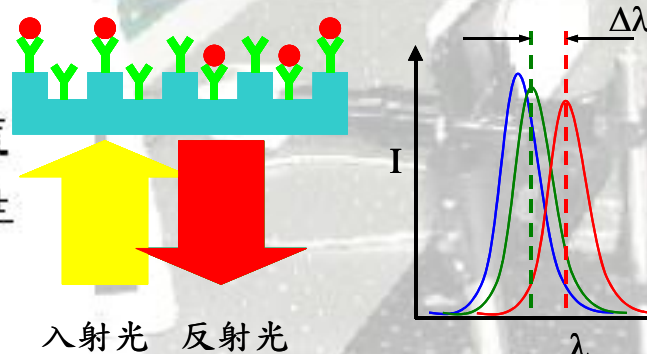
- 特徵尺寸約200nm之光柵結構
- 奈米中心之電子束直寫加工製作模具
- 奈米轉印技術製作晶片
- 表面濺鍍波導介面層

- 檢知技術

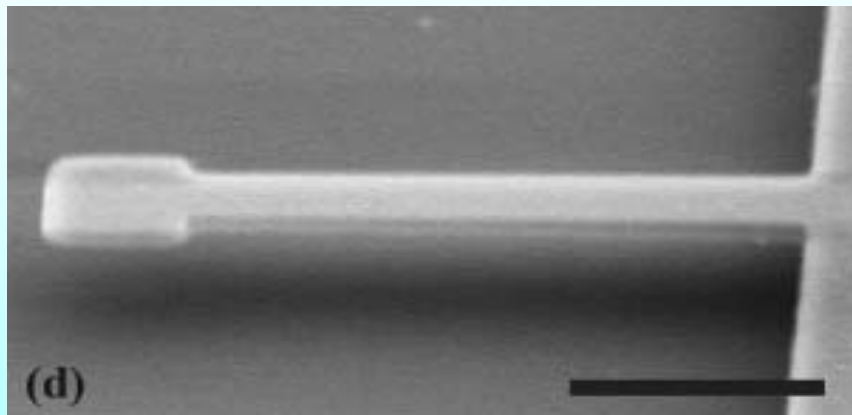
- 光機電系統設計與組裝
- 驗證光柵結構光學特性

- 晶片表面活化反應

- 高度鍵結蛋白質分子

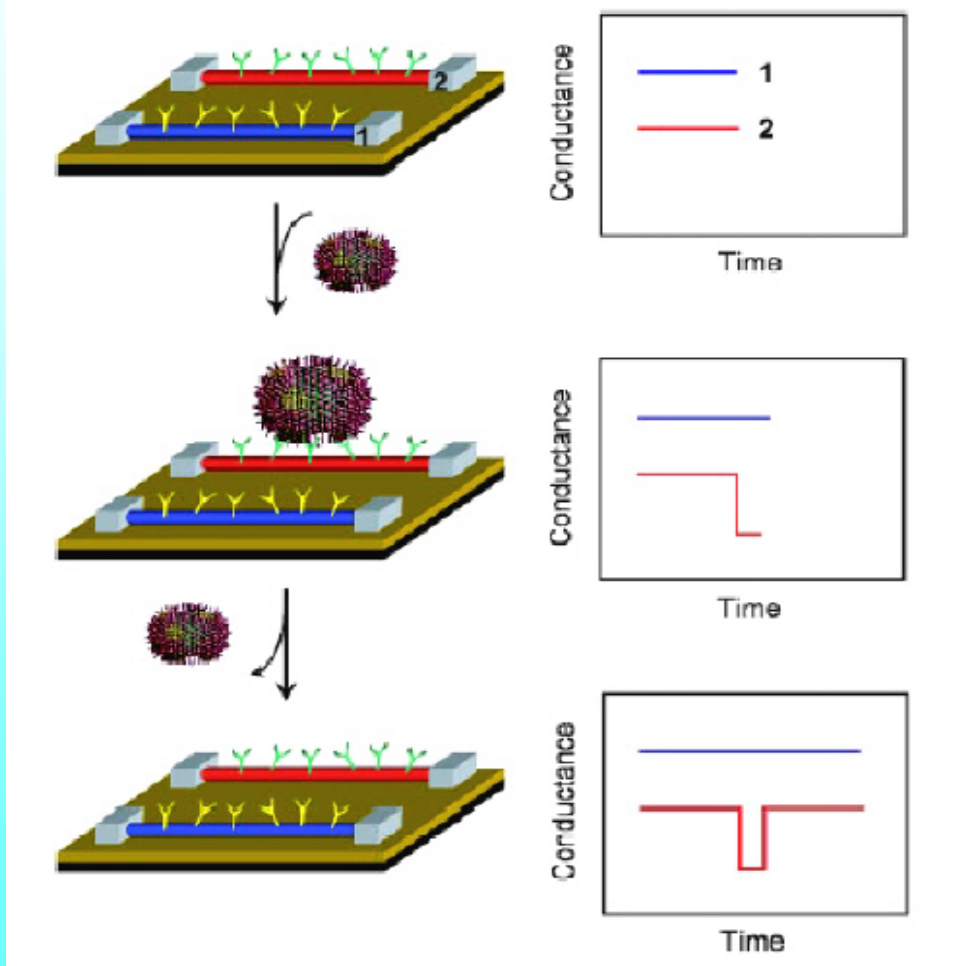


- 哈佛開發可同時偵測到100種病毒的感測器陣列，進一步增加靈敏度以便能偵測單獨的核酸或蛋白質；康乃爾也製作類似陣列。



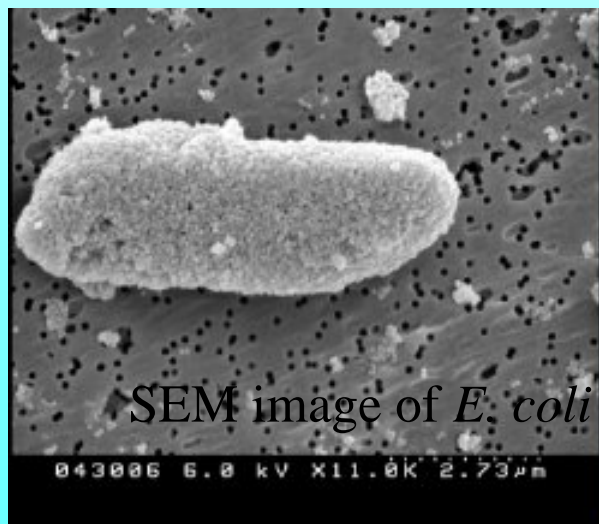
(上圖)懸臂樑振盪器掃描電子影像，長6微米、寬0.5微米、直徑150奈米，頭端有1微米x1微米的平台。圖上刻度尺長2微米

(右圖)奈米線元件1,2的示意圖，奈米線以不同抗體受器修飾，特定的單一病毒與受器結合到奈米線2上所產生的導電性改變；而移除病毒後，奈米線2的導電性回復

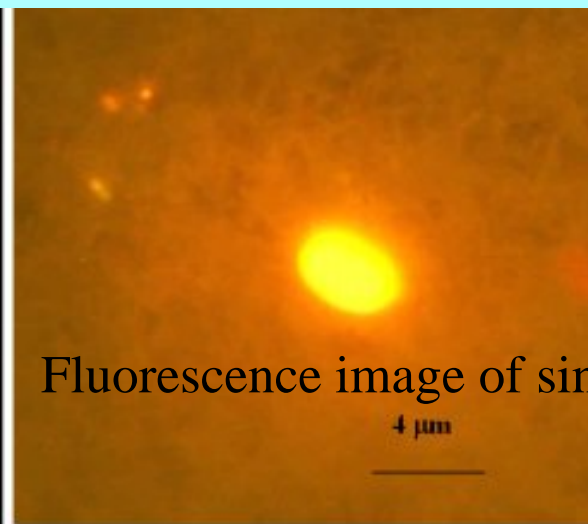


# 螢光奈米微粒用於食品安全檢驗

- 美國佛羅里達大學利用奈米微粒的生物試劑在二十分鐘內檢測出牛絞肉中的大腸桿菌(*E. coli* bacteria)單一細菌的存在。
- 將螢光染料摻入矽奈米微粒，60nm的微粒含有數千個染料分子。然後與大腸桿菌表面抗原相符的抗體附著在奈米微粒上，使矽微粒具備尋找及黏附大腸桿菌的功能。由於每個大腸桿菌被成千個摻了螢光染料的奈米微粒所附著，因此可以利用螢光偵測到病菌。
- 傳統偵測微量病菌仰賴放大或培養樣品中的目標病菌，螢光奈米微粒結合生化的技術，藉由放大單一細菌的螢光訊號解決上述問題。



SEM image of *E. coli*



Fluorescence image of single *E. coli*

4 µm





# 奈米結構及組織工程

- **Textured Surfaces for Tissue Regeneration, Growth and Repair**

# 奈米結構對細胞生長影響

- 英國Glasgow大學發現細胞的成長受環境影響很大，例如：細胞培養皿表面如果有微結構的溝槽時，細胞會延著溝槽方向成長，而不會雜亂的成長，可應用在人體組織體外的培養和幹細胞(stem cell)的培養，對於人類醫療和組織修護有很大的貢獻。
- 如果細胞培養皿表面為奈米結構，細胞根本無法沾粘在表面成長形成一個無菌的區域。可以應用於將多層表面具有微結構的培養皿組成以培養不同的細胞然後組成特定的人體組織。
- 白血球細胞在周期性的結構上與平坦表面上的成長，在周期性的結構上生成的白血球仍具有吞噬細菌的功能，在平坦表面生成的白血球細胞則喪失了吞噬細菌的功能。

可以利用這些原理來製作一些需要細胞貼附或不需要細胞貼附的生醫材料或應用工具。

- 人工骨科為提供快速的復原、引導組織生長、與患者體內組織匹配等，研究細胞與材料界面是必要。
- 人體骨組織對材料表面的粗糙度、孔隙度非常敏感。使用孔隙為30~80nm的氧化鋁基板，研究骨母細胞於其上一天至四週的表現，並分別以乳膠手套及玻璃基板作為負向及正向控制組。
- 使用的細胞株為人類胎兒骨母細胞(hFOB1.19，ATCC)，於34oC下培養快速增殖(此細胞株的特點為當細胞長至飽和時，將培養溫度提昇至39oC，細胞將不再增殖僅分化)。

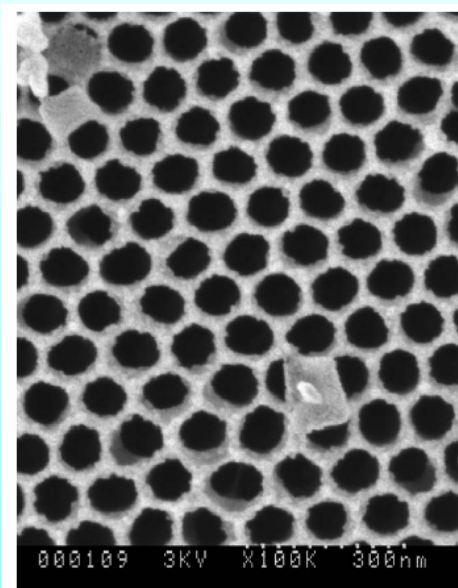
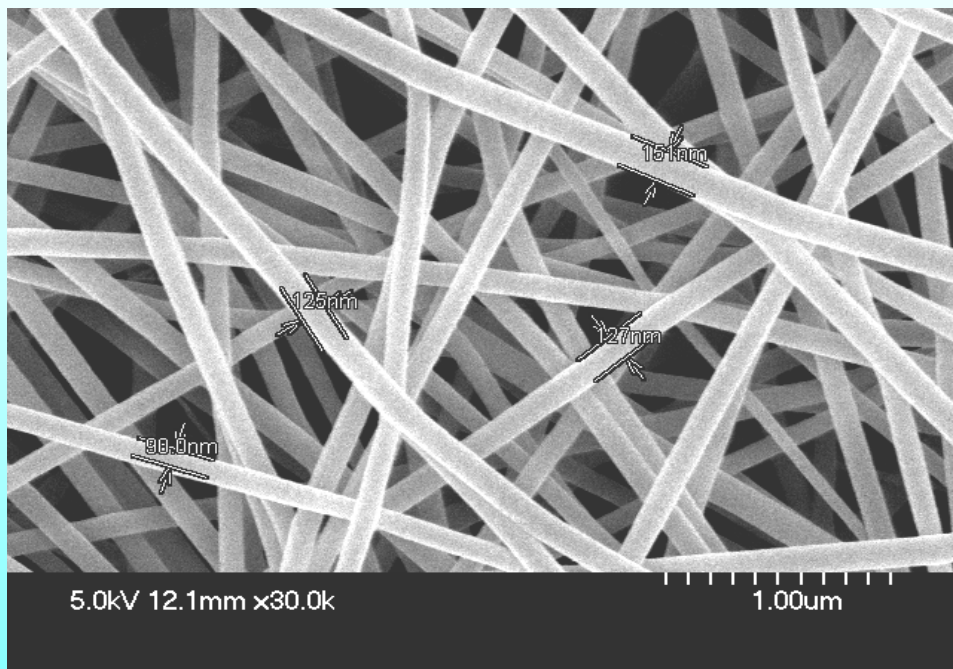


Fig. 1. Scanning electron microscopy of nanoporous alumina membrane fabricated using two-step anodization process at 60 V (the debris seen on the membrane is dust).

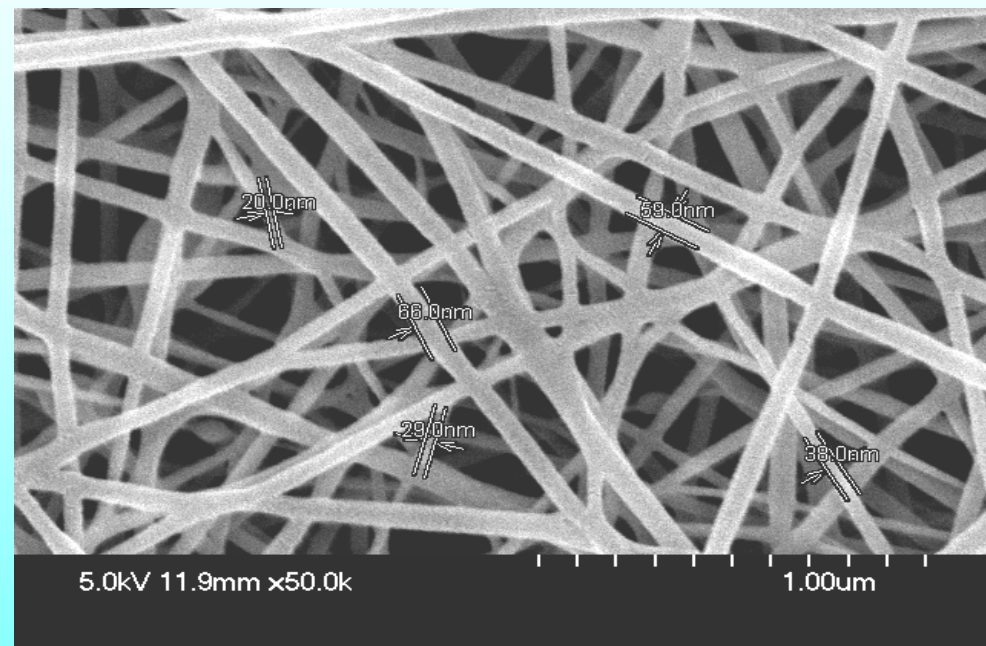
- 美國 **University of California at Riverside** 研究人員將老鼠大腦的神經細胞放置在杯墊上與多層碳奈米管接合，發現老鼠大腦的神經細胞會成長。
- 碳奈米管不同位置設計成具 **positive surface charge**、**negative surface charge**、**neutral surface charge**。碳奈米管會讓神經細胞向外成長。
- **positive-charge** 碳奈米管比 **negative-charge** 碳奈米管效果較好。連續一週的實驗發現神經細胞會持續成長。

# Nanofibre 'bandage' could heal wounds

- 美國維吉尼亞聯邦大學利用電紡(electrospinning)法製作纖維蛋白原(fibrinogen)的奈米纖維繃帶，應用於傷口包紮或組織工程骨架；一般體內纖維蛋白原在身體出現傷口時，會啟動凝血機制而轉換成纖維蛋白(fibrin)之網狀結構而止血
- 用於製作繃帶的纖維蛋白原平均直徑約80nm，天然血纖維蛋白原直徑為82-91 nm，因此應用近似自然的纖維蛋白原製作繃帶，可使人體接受這層人造繃帶，且這繃帶可被人體吸收
- 研究人員使用纖維蛋白原溶液經過電荷加速，通過噴嘴射向不銹鋼板上，而後溶劑揮發形成乾燥纖維，透過不同的纖維蛋白原濃度控制，也製作出平均值徑為310nm及700nm的奈米纖維繃帶

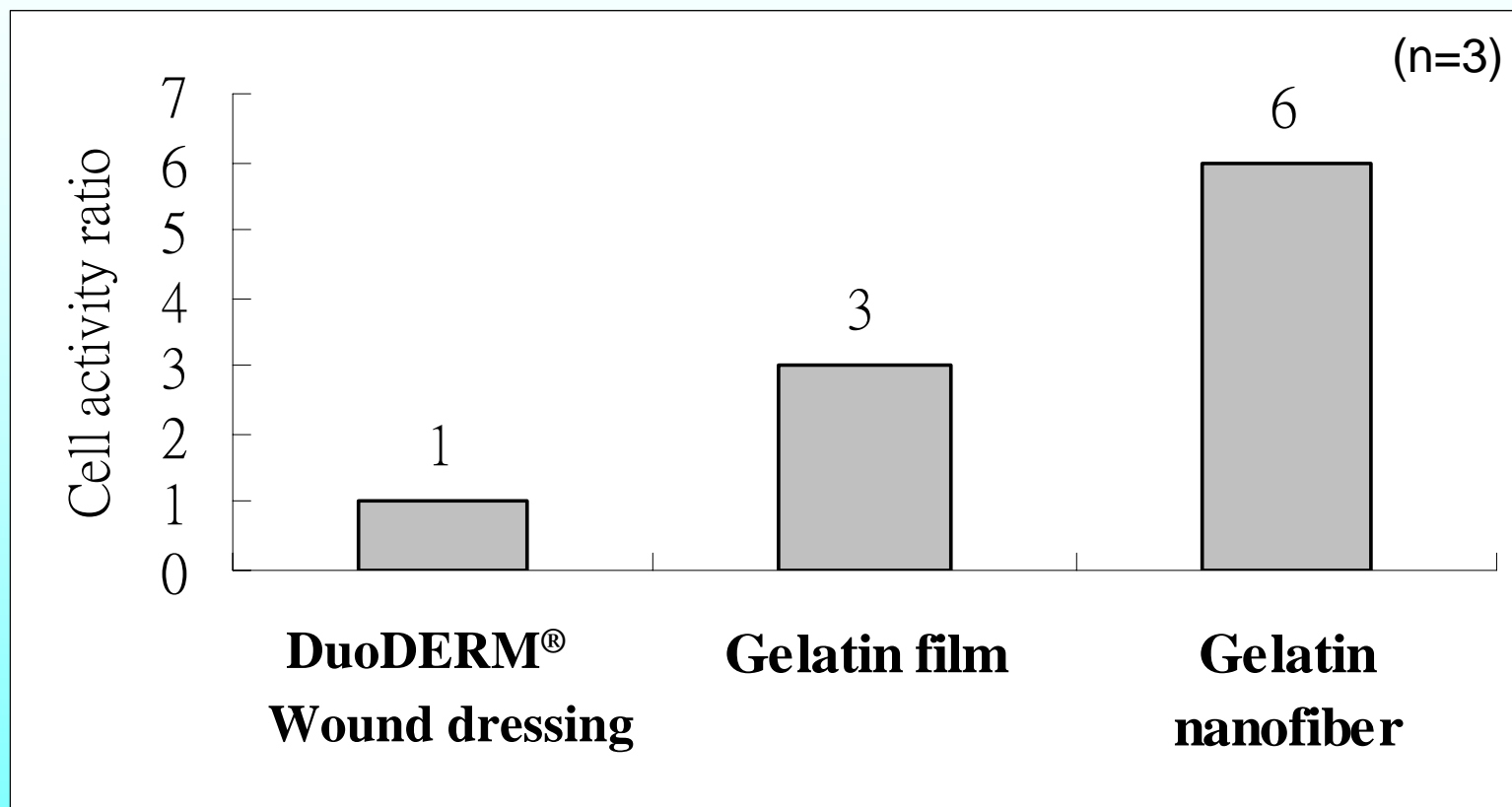


**Collagen Nanofiber**  
**100~150 nm**



**Gelatin nanofibers**  
**size < 50nm**

# Cell Activity

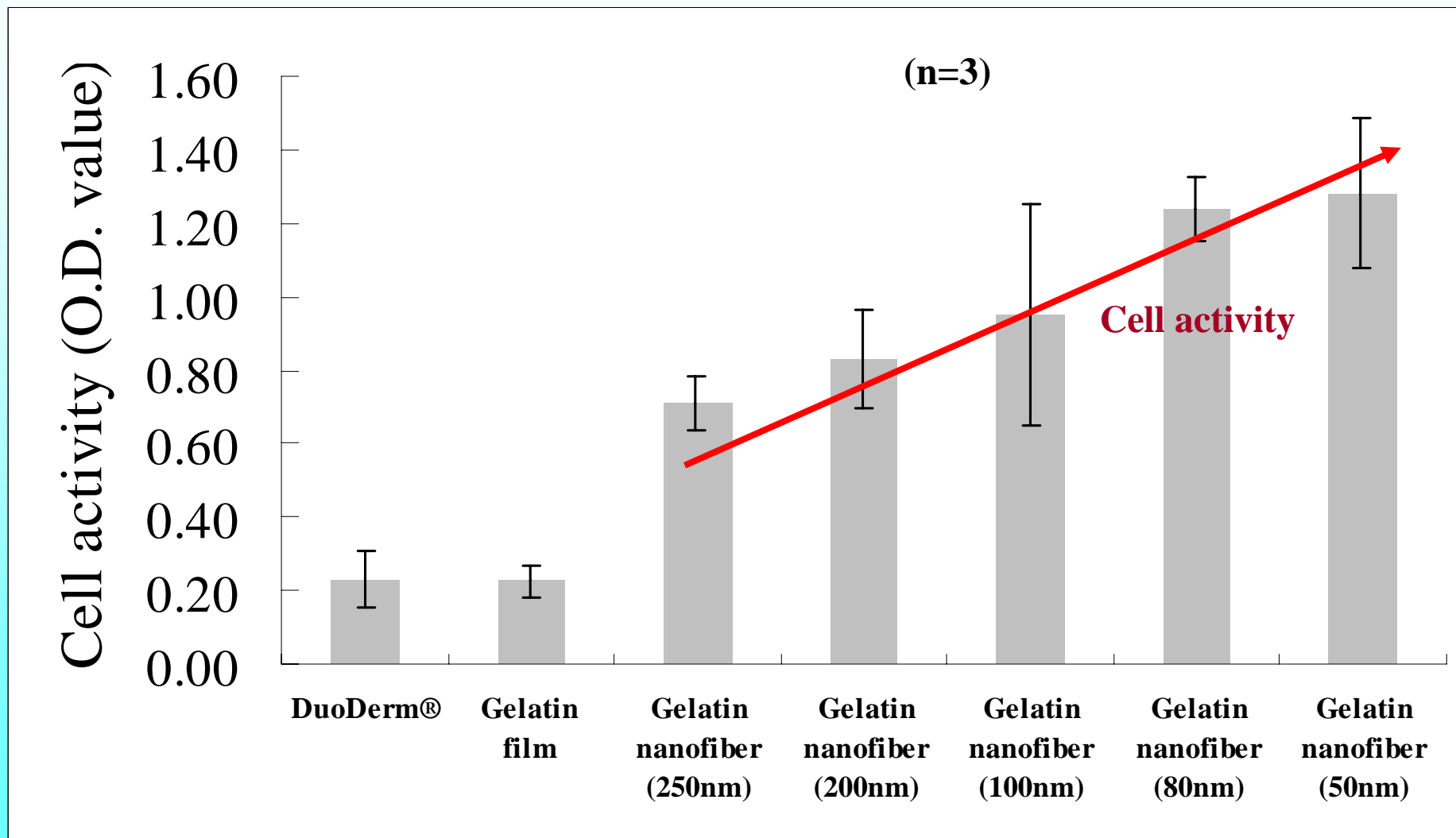


❖ **Cell activity** 高，有利於細胞增生，對於傷口復癒有助益

Purna S K. & Mary B., (2000). Collagen based dressings, Burns, 26, 54-62



# 不同細度Gelatin nanofiber對細胞活性的影響





# 人工鑽石關節

- 美國每年有55,000人的美國人需做腰部、膝蓋的外部科手術，而且每年有10%的成長率。
- 目前將不鏽鋼、鈦合金植入人體，這些人工關節會有過度磨損問題。
- 美國阿拉巴馬州大學物理學家Yogesh Vohra將鑽石材料應用到人工關節。大多數的設計者是讓鑽石的結晶直接長高低不平鑽石薄膜。Vohra加入空氣成長的鑽石表面非常平滑，氮會避免讓鑽石結晶長大，而只能長大到奈米等級。

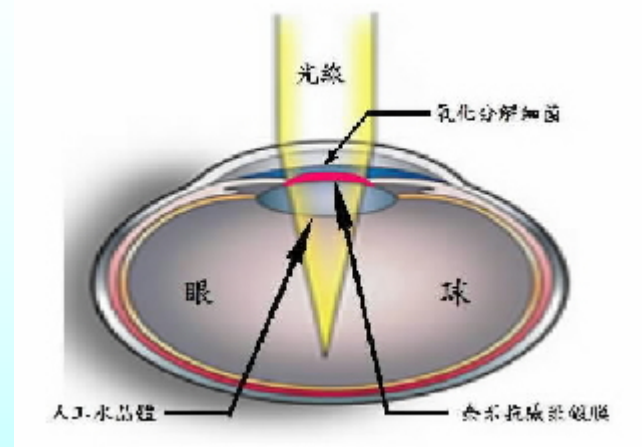


# 奈米突破白內障

- ◆ 三軍總醫院： 抗感染人工水晶體  
避免白內障手術可能的眼內炎併發症
- ◆ 以奈米材料鍍膜於人工水晶體前表面。  
此鍍膜會吸收進入瞳孔的紫外光，產生自由基，  
分解位於水晶體前表面的細菌和微生物  
➡ 避免白內障手術後可能發生的眼內炎併發症

## 白內障

- ◆ 我國一年 ~12萬人開刀治療，包括水晶體囊外摘除及人工水晶體植入
  - ⇒ 0.5~0.05% 病人發生嚴重的眼內炎併發症
  - ⇒ 易導致失明
- 過去：手術時或手術後注射強效抗生素，未能有效避免眼內炎
- ◆ 三軍總醫院已成功將抗感染人工水晶體應用在活體外細胞，  
已申請美、歐、台、中專利，將作動物試驗



將奈米材質鍍膜在人工水晶體上，可以有效抗感染，避免眼內炎以及續發性白內障發生。（圖片由三總眼科部主治醫師蔡明霖提供）

# 奈米隱形眼鏡

## 新加坡製成奈米隱形眼鏡，可緩釋藥物治療眼疾

• 眼科疾病 ← 滴眼藥

↳ 藥水易流出

↳ 眼藥經鼻腔 → 進入血液 → 副作用

• 新型隱形眼鏡

↓ 奈米技術

鏡片中形成四通八達的微細管道網路

↓

控制藥物釋放

(數小時 ~ 數天內可精確控制)

聚合

藥物 + 液體聚合物前驅物

- 控制藥物和聚合物前驅物的含水量，可決定小管的粗細
- 水溶性藥物，可直接溶解在充水的微細小管網路中
- 非水溶性藥物，藥物先固著在由聚合體矩陣所形成的奈米級空隙中，再慢慢滲透到小管中
- 小管與眼液接觸，會釋放藥物
- 空氣、鹽份、養份可自由通過小管

已測試：• 水溶性治療青光眼藥物

• 非水溶性的抗菌藥

• 若將藥水換成潤滑液，可防止長期戴隱形眼鏡之眼球乾燥缺水現象

## 可攜帶式CNT X-ray設備

- University of North Carolina at Chapel Hill & Applied Nanotechnologies Inc.
- Single-wall carbon nanotube film
  - ~ 95 wt % SWNT bundles average tube diameter of 1.4 nm and bundle diameter of ~ 50 nm
- advantages
  - peak emission current: 140 vs. 10 mA/cm<sup>2</sup>
  - temperature: room temp vs. 1,000 °C



➤ **Cancer** 是奈米醫藥 **top targets** 之一: **diagnostics** 以及 **therapeutics**

◆ **West & Hazle: Au Nanoshells for prostate cancer (攝護腺癌)**

(攝護腺在人体表面，易 **access**)

預測 **3~4年**進入 **clinical trials** (若 **FDA** 認可為 **device** 而不是 **drug**)

**nano-based therapy** 較易進入臨床

**nano-based drugs: decade away**

➤ **Fullerenes, dendrimers lead the pack**

☞ 專家預測商業化的可能性最高：

◆ **The applications nearest to commercialization**

◆ **End of this decade: dendrimers and modified buckyballs**

**will make their way into clinical use for drug delivery**

# 討論 人類未來之真正挑戰

- 環境惡化
  - 食物短缺
  - 治安問題 (犯罪+恐怖行動)
  - 環境污染
  - 能源不足
- 教育問題
  - 激起兒童的求知慾
  - 終生學習
- 高齡化社會
  - 保持健康
  - 生活品質
  - 舒緩痛苦



- 綠色能源
- 環境監測系統
- 安全防護系統



- 資訊傳輸系統
- 資訊產品
- 新生活模式建立



- 新醫學發明
- 個人化醫療產品
- 居家照護系統



# 附件



## 奈米生醫載體用材料開發：

1. 具隱藏特性的奈米微胞材料
2. 具降解調控特性的奈米中空球材料

## 奈米包覆載體的生醫應用技術：

3. 奈米包覆技術與生醫應用

## 奈米微粒與偵測載體技術：

4. 多功能醫學造影奈米微粒技術
5. 專一性奈米偵測載體開發

Topotecan 的  
nano carrier  
DDS

乳癌專一性 tracer  
與前哨淋巴轉移  
的早期診斷

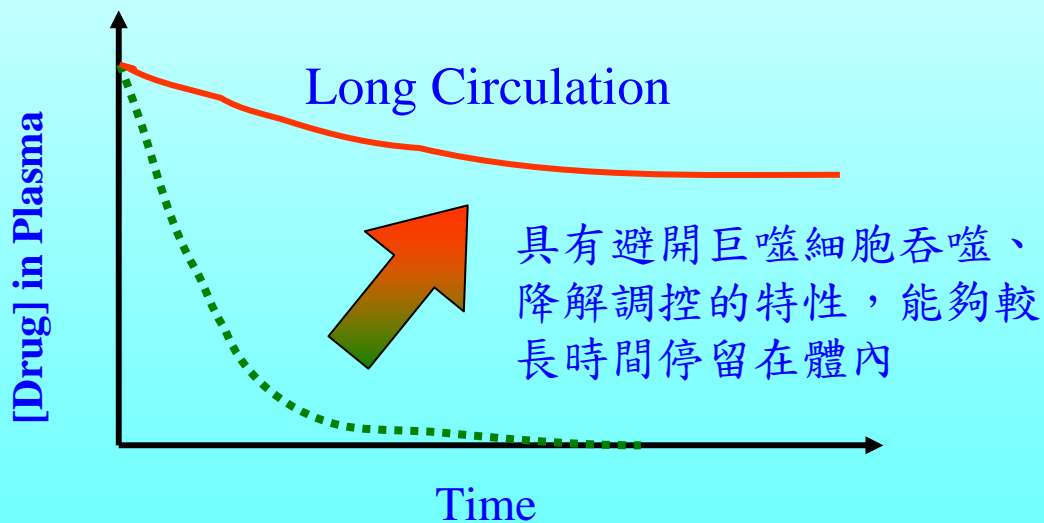


## □ 開發具隱藏特性的奈米微胞材料

以polyester系列為基材，進行具隱藏特性的材料技術開發，並應用於喜樹鹼類藥物輸送。

## □ 開發具降解調控特性的奈米中空球材料

以生物可降解和生物可相容之高分子為基材，將其修飾為可交聯之材料，進行具降解調控特性的奈米中空球技術開發。



Surface Modified  
Nano-Micelle



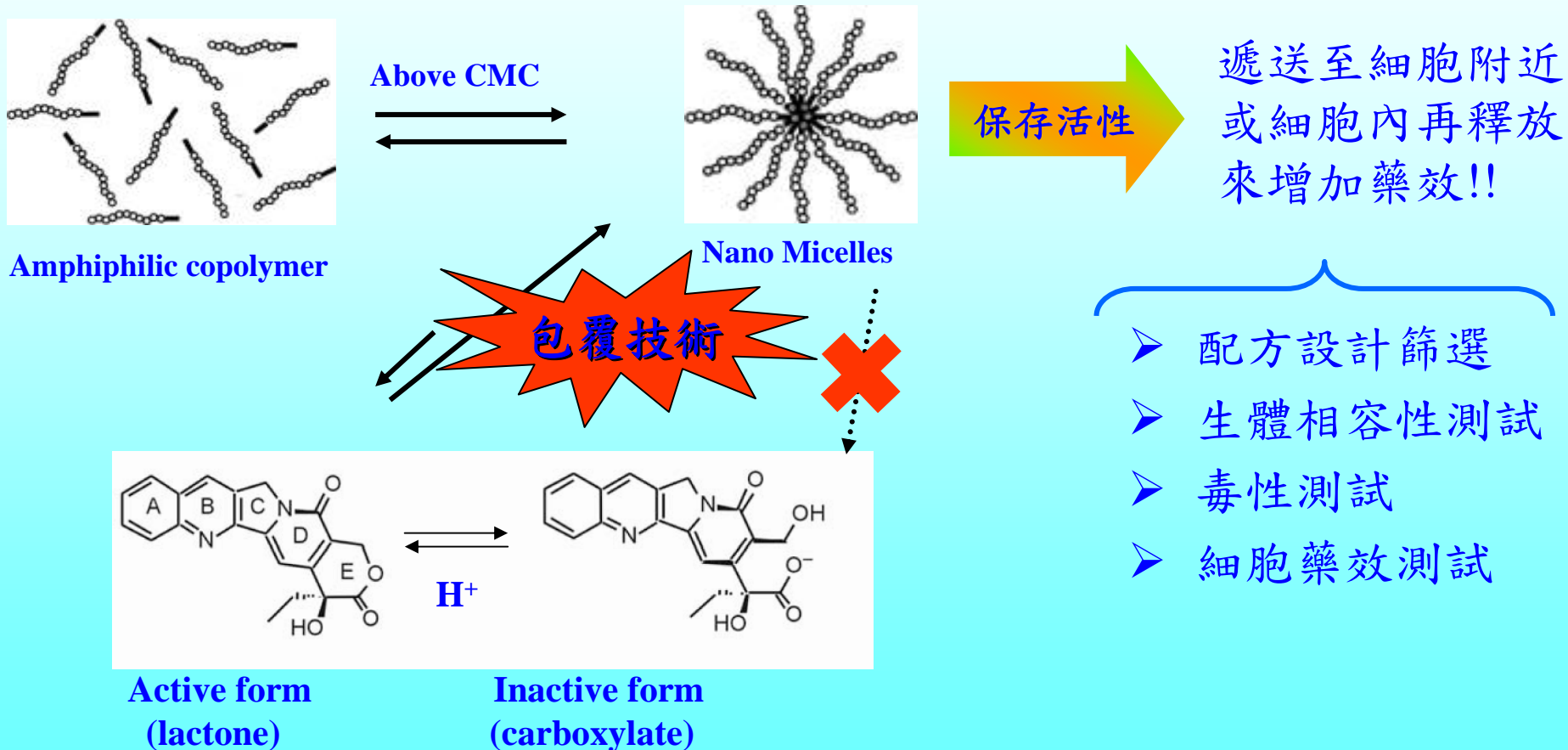
Shell Cross-  
Linked Stable  
Nanoparticle

micelle進一步表面交聯，除可延長停留體內時間、保護藥物外，還可控制藥物release的位置。



## 建立奈米包覆技術與生醫應用評估

開發之Nano-micelle應用於喜樹鹼類藥物輸送及初步配方設計篩選，並完成生體相容性、毒性與細胞藥效測試。

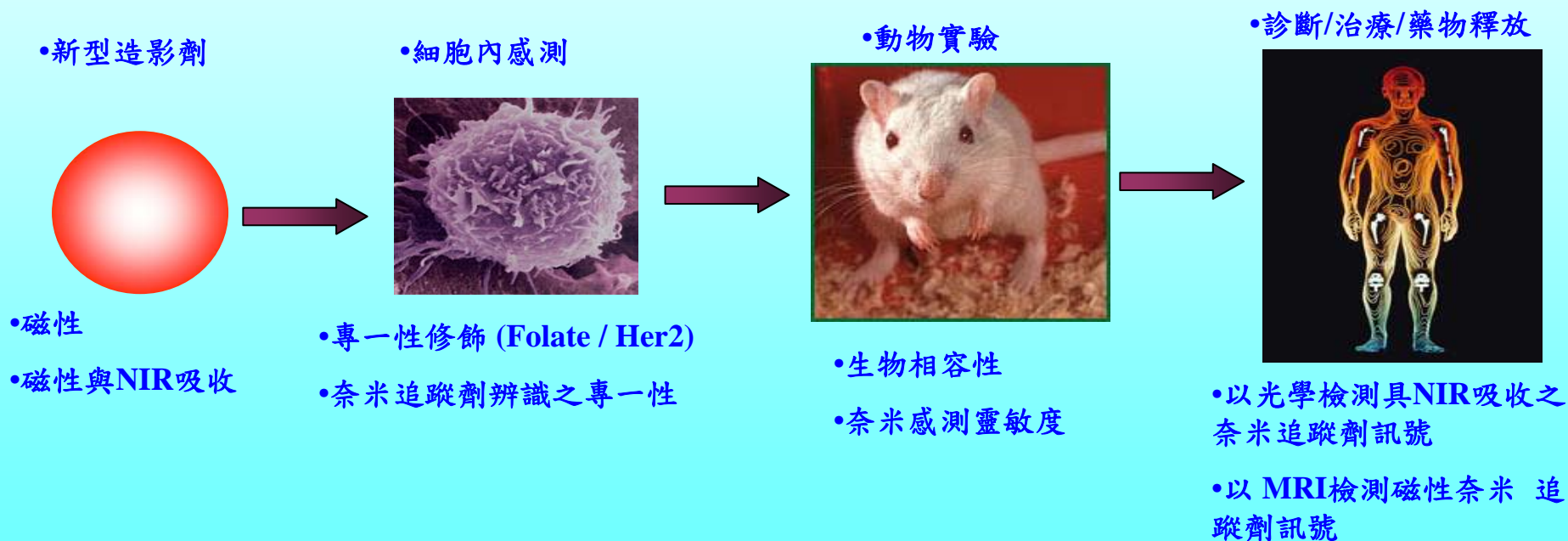


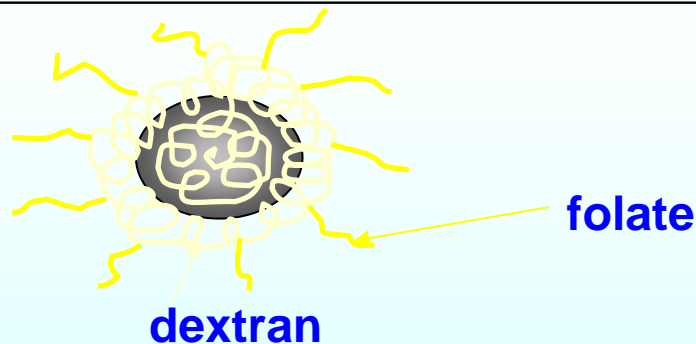
## □ 多功能醫學造影奈米微粒技術開發

開發新型磁性奈米微粒，具磁性與NIR吸收之醫學造影劑

## □ 專一性奈米偵測載體開發

以Folate 或 Her2修飾之專一性奈米微粒，對breast cancer做追蹤辨認

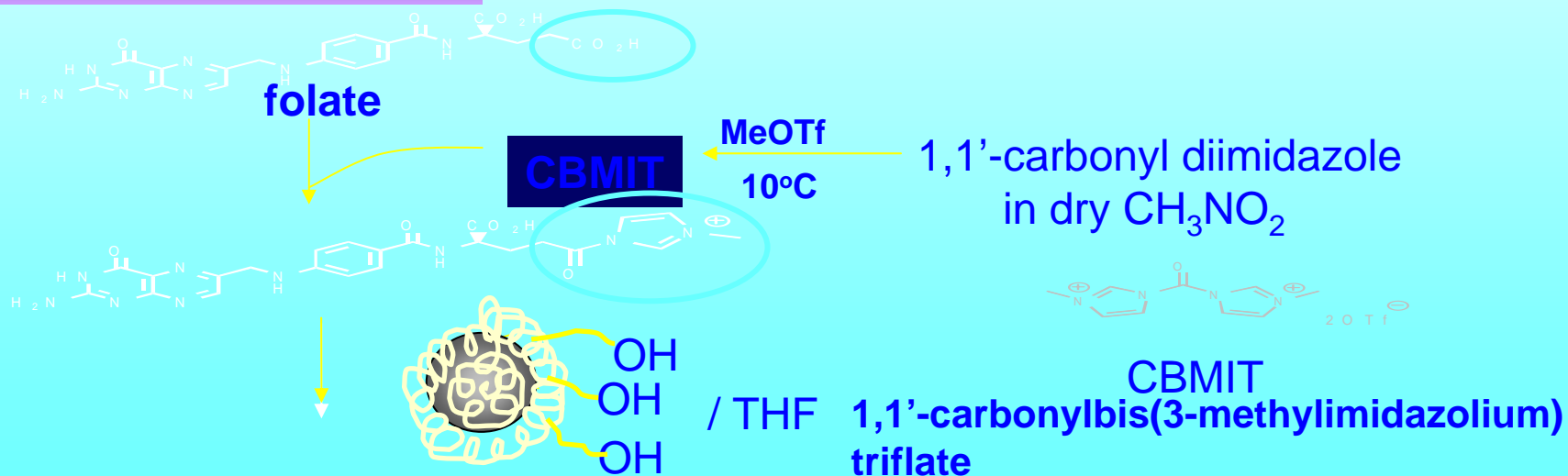




## Strategy

1. Synthesis of dextran-coated magnetic iron oxide particles
2. folic acid-particle conjugate synthesis

## Experimental procedure





# 美國國家衛生研究院（NIH）在奈米醫藥研發重點

- (1)快速、正確、低成本的核酸定序技術
- (2)檢測細胞內生理狀態之感測元件（intracellular sensors）
- (3)更接近真實器官的人工臟器（artificial organs）
- (4)全新的給藥技術
- (5)植入式隨時提供即時資訊的生理監視系統等