

# 2022 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號	090015
參展科別	醫學與健康科學
作品名稱	癌症治療新利器-奈米氧化鐵藥物磁性複合微粒之應用
得獎獎項	四等獎

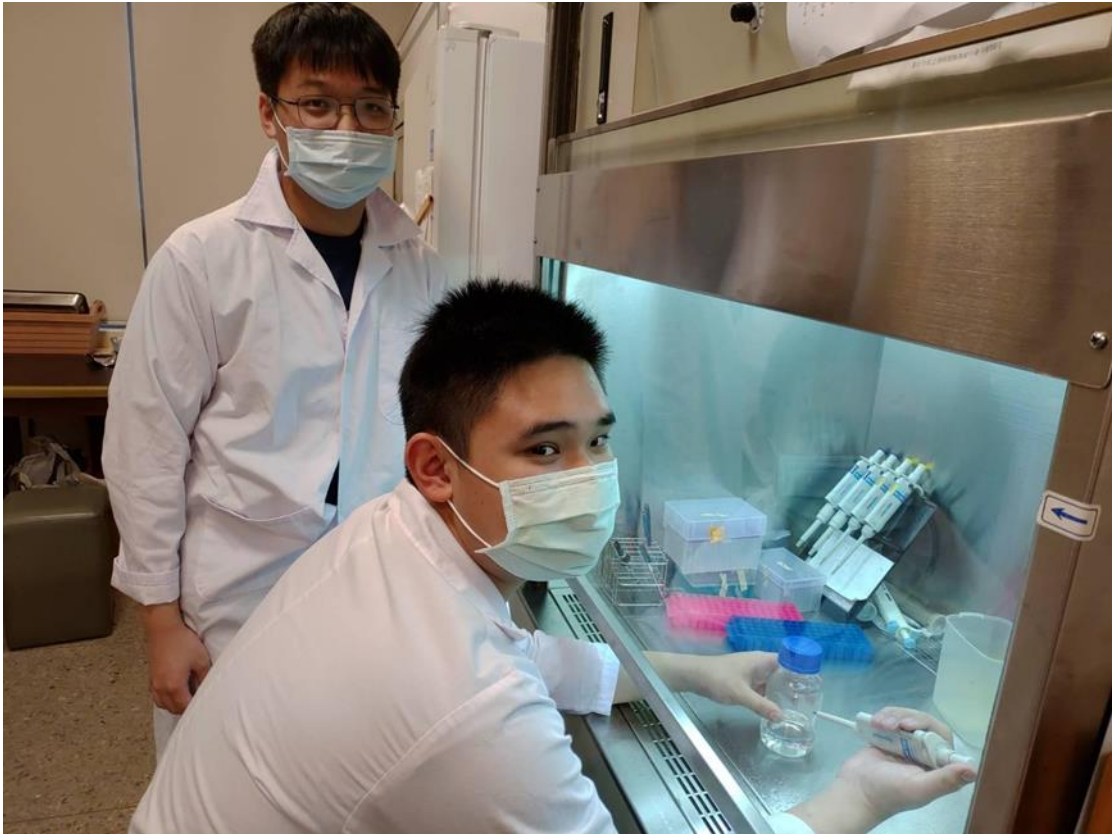
就讀學校 臺北市私立復興實驗高級中學

指導教師 馬瑪宣、白孟宜

作者姓名 王韋翰、傅上豪

關鍵詞 奈米氧化鐵藥物微粒(Nano iron oxide drug particles)、磁性(magnetic)、高溫療法(high temperature therapy)

## 作者簡介



上圖.正在進行實驗

我是傅上豪(圖片中下方者)，就讀於高一。在求學過程中，凡是我特別有興趣的事物都會去試著瞭解及吸收。從小我對自然科學就很有興趣，也非常喜愛做實驗，從實驗求證中使我的疑惑解除與驗證理論的結果。藉著我實事求是、積極探究的個性，也造就我對自然科學的熱愛與不怕挫敗的精神，更奠定我對自然學科的熱愛基礎。

我是王韋翰(圖片中站立者)，就讀於高一。我的個性開朗，對於生物科普等方面的知識興趣濃厚，這次找到同伴一起研究主題，希望這個研究結果發現，未來能對社會及人類有貢獻，幫助到有病痛、需要幫忙的病人。

## 摘要

溫熱化學治療(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, 簡稱 HIPEC), 為將化療藥物加熱後灌注到腹腔內殺死癌細胞, 但溫熱化學治療只能在開刀時使用, 治療次數有限。為達到多次的熱化療效果, 本研究開發奈米氧化鐵藥物磁性複合微粒(Nano iron oxide magnetic drug complex particles, NIOMP), 可利用開刀時包覆複合微粒於腹腔, 術後用磁場加熱, 加上微粒化療藥物釋放, 達到多次溫熱化學治療。NIOMP 以鐵氧化物奈米粒子為核心, 海藻酸鈉為外殼體, 利用電紡法將其與氯化鈣交聯產生凝聚性微粒。數據顯示最佳製作條件為 16 kv 高電壓、距離 4 cm、噴速 5  $\mu$  m/s, 可得直徑大小約為 200~450  $\mu$  m 穩定性高微粒。藥物釋放實驗顯示, NIOMP 於 2~7 小時藥物釋放速率較穩定。利用可變磁場之電磁效應加熱 NIOMP 中氧化鐵磁顆粒, 可於 30 分鐘內快速升溫至 43°C。細胞相容性測試結果得知, NIOMP 對細胞無毒性。本研究改善 HIPEC 的治療限制, 可多次針對腫瘤患部局部熱化學治療, 未來將可改善病人存活率。

## Abstract

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) is to heat the chemotherapy drugs and infuse them into the abdominal cavity to kill cancer cells. However, the hyperthermic chemotherapy can only be used at the time of surgery, and the number of treatments is limited. In order to achieve the effect of multiple thermochemotherapy, this research has developed Nano iron oxide magnetic drug complex particles (NIOMP), which can be used to coat the composite particles in the abdominal cavity during surgery, and use a magnetic field to heat it after surgery. The upper microparticle chemotherapeutic drug is released to achieve multiple warm chemical treatments. NIOMP uses iron oxide nanoparticles as the core and sodium alginate as the outer shell. The electrospinning method is used to crosslink the former with calcium chloride to produce cohesive particles. The data shows that the best production conditions are 16 kV high voltage, 4 cm distance, 5  $\mu$ m/s spray speed, and the available diameter size is about 200-450  $\mu$ m stable high particles. Drug release experiments show that NIOMP has a relatively stable drug release rate in 2-7 hours. Using the electromagnetic effect of a variable magnetic field to heat the ferromagnetic particles in NIOMP, the temperature can be quickly raised to 43°C within 30 minutes. The result of cell compatibility test shows that NIOMP is non-toxic to cells. This study improves the treatment limitation of HIPEC, and can target the local thermochemotherapy on the tumor affected area repeatedly, which will improve the survival rate of patients in the future.

# 壹、前言

## 1、 研究動機

癌症是目前造成人類死亡最重要的原因之一，如何殺死癌細胞也是目前相當重要的課題，腹腔溫熱化學治療(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, 簡稱 HIPEC)是目前最新式治療癌症方法之一，此新式治療適合癌細胞已在腹腔內擴散的病人，在外科手術將大多數的腫瘤切除後，其他無法完全清除的剩餘腫瘤則以含化療藥物的溫熱液體以 42 度浸泡腹腔 90 分鐘，可更直接並徹底的清除殘存癌細胞，以達到最好毒殺癌細胞目的，但溫熱化學治療只在開刀時使用，治療次數有限，這是其臨床使用上最大限制。在一年前，我們家的某位親友得了癌症，苦惱於癌症治療的方法有限，治療癌症的主要方法，從手術切除，放射線治療，化學藥物治療，及標靶治療，甚至是這幾年流行的腹腔熱化療。然而在查詢有關癌症治療的文獻後<sup>[1,2]</sup>，我們一直很懷疑除了一般外科治療與放射治療，是否有其他方法能對身體造成更少負擔，於是在與指導教授討論後，選擇如何改善熱化療目前的困境，熱化療目前的缺點是只能在剖腹手術之後，使用治療一次，我們這次實驗的目的，是製備含有奈米氧化鐵<sup>[3,4]</sup>的藥物微粒<sup>[5,6]</sup>，使用奈米氧化鐵藥物微粒在溫度介於 40-43°C 時進行熱化療，更可以反覆加熱改善腹腔溫熱化學治療次數限制，以達癌症治療之最高效能，並使用論文中<sup>[7,8]</sup>常見的檢測方式證明在體外之效果。

## 2、 研究目的

- (1) 以電紡法製備氧化鐵奈米顆粒，並透過各種方法分析其性質。
- (2) 以傅立葉轉換紅外光譜儀(FTIR)觀察表面化學結構。
- (3) 以小鼠胚胎纖維母細胞(3T3)測試熱化療顆粒效果。
- (4) 以小鼠胚胎纖維母細胞(3T3)測試熱化療顆粒其毒性對細胞生長之影響。
- (5) 以細胞染劑代替化療藥物進行藥物釋放性實驗。

## 3、 研究背景(原理介紹)

## (1) 電紡(噴)法:

### 1. 靜電排斥:

我們的實驗利用靜電紡絲技術將含有海藻酸鈉的溶液製作高分子的纖維微粒。我們在液體上施加足夠高的電壓後該液體滴上會形成靜電，電之間的排斥力抵消液體的表面張力，使得液體拉長，因溶液較稀可噴成顆粒狀。在電壓超過一個設定值時液體會射出液滴。假如液體分子間的黏合力夠高的話射出的液體不會分裂，而是會形成一條液流。靜電排斥會導致液流伸長，最後形成微粒落下。<sup>[9,10]</sup>

## (二) 熱化(治)療:

### 1. 感應加熱:

將電磁波能量直接穿透物體內部轉換成熱量的一種方式<sup>[11,12]</sup>。

### 2. 誘導加熱:

將高頻大電流量流向環狀或其他形狀線圈，經由線圈產生可變磁場(束)，磁場通過線圈內被加熱物質，加熱物質在內部產生與加熱電流反方向的渦電流(Eddy Current)，被加熱物質內部電阻產生熱量，達到使溫度上升的目的<sup>[11,12]</sup>。

### 3. 殺死癌細胞、降低其活性:

腫瘤被廓清後以加溫至 42~43°C 的化療藥劑在腹腔內循環灌洗，以高溫的物理傷害及化療藥劑的毒性殺死腹腔內、臟器表面、腹膜表面肉眼看不見但可能殘存或游離的腫瘤細胞。這種熱療與化療協同作用的原理是利用腫瘤細胞的低耐熱特性，高溫可破壞腫瘤細胞膜及增加其通透性，同時熱化療微粒也阻斷腫瘤細胞養分來源的血管，再讓化療藥劑順利殺死腫瘤細胞。

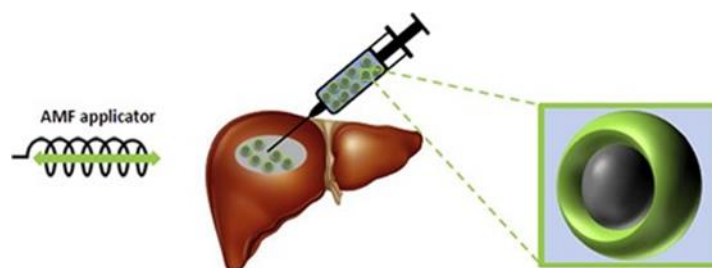


圖 1. 奈米氧化鐵藥物微粒在外部高頻交替電磁場作用下，奈米氧化鐵藥物顆

## (三) 奈米氧化鐵顆粒：

## 1. 奈米氧化鐵與海藻酸鈉預凝膠法

將奈米氧化鐵與海藻酸鈉先行預混，經由奈米氧化鐵帶正電的鐵陽離子選擇性地被海藻酸聚合物官能團 COOH 的負電所吸附，形成預凝膠體。當氧化鐵尺寸縮小至單一磁區；一般為奈米尺寸，亦即此時具有矯頑磁力(coercive force)，及磁滯(hysteresis)效應。並利用磁滯效應。以外加高頻產生可變磁場來達到升溫的效果<sup>[4,8,14]</sup>。

## 2. 海藻酸鈉與氧化鐵的預凝膠鐵進一步和氯化鈣交聯

藻酸鹽，也稱為藻酸或藻類，是棕色藻類和細菌產生的多糖化聚合物。藻酸鹽是一種離子和水的線性聚合物，由  $\alpha$ -L-guluronic acid (G) 和  $\beta$ -D-mannuronic acid (M) 組成，以 G 區塊、M 塊或交替 G 和 M 形成(如圖 2)。M 區塊的結構是有彈性，而 G 區塊是不具彈性，MG 區塊是介於中間<sup>[15,16]</sup>。藻酸鹽的單價鹽具有良好的水溶性，而藻酸和多價鹽的藻酸鹽具有相對較差的水溶性，並形成膠狀材料。藻酸鹽的單價鹽可以通過添加鈣等二價酸化物來凝膠並形成 Egg Box 結構(如圖 3)，在不同藻酸鹽聚合物上的 G 塊區域之間鈣形成離子橋。藻酸鹽聚合物的穩定性取決於 pH 值和溫度，同時高 MW 藻酸鹽不能分解在人類身上，它們的清除速度非常慢<sup>[17,18]</sup>。藻酸鹽實際上是化學功能的良好生物聚合物，因為它的骨幹上的羥基和碳基基組。可用於改變其物理化學特性的化學改性（如氧化、硫化、酯化、等嫁接方法）<sup>[19]</sup>。

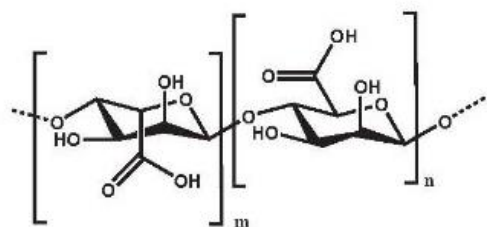


圖 2. 海藻酸結構<sup>[17]</sup>

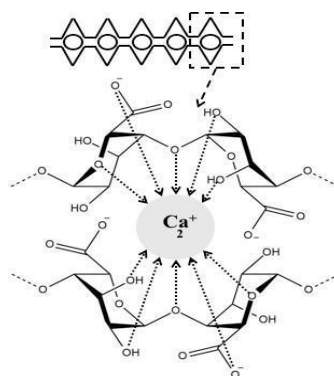


圖 3. 海藻酸鈉氯化鈣交聯結構<sup>[15]</sup>

## 4、文獻閱讀

- (1) 奈米技術在癌症領域的應用正在積極徹底改變這種令人擔憂的嚴重疾病的管理。如化療、抗腫瘤藥物或基因療法，無論是單一使用或混合使用這些方法，在使用生物可分解或高生物相容性奈米微粒（NPs）促進了這些製劑的可控和特定部位的輸送。改善在癌症化療中一些身體上化學的不良反應上：如藥物的疏水性特徵、藥物動力學（快速代謝和短的血漿半衰期）、在非標的區域廣泛分布和滲透、對惡性細胞的選擇性低和誘發癌細胞中化學抗性。
- (2) 奈米微粒系統的設計除了成功挑戰在 MRI 上信號發射者或信號對比顯影上的障礙，更擴展到抗癌的替代治療方案，Hyperthermia、Photodynamic therapy 和 photothermal therapy。
- (3) 凝聚包覆材料的選用、滲透性、以至於奈米微粒表面功能化，或者是可以選擇性地結合到癌細胞特有的配體。旨在優化奈米微粒在體內的保留性和功效。超級磁鐵氧化物，例如磁鐵礦（ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ）和磁力（ $+\text{Fe}_2\text{O}_3$ ），對這些先進奈米平臺的形成有顯著貢獻，由於其磁標靶能力，結合其作為磁性抗腫瘤 HIPEC 和 MRI 的 contrast 的多功能性和傳遞功能。同時此磁性奈米微粒對於 pH 和熱（高溫）的反應可選擇性地將治療分子（藥物和/或基因）輸送到惡性細胞。
- (4) 利用 Chitosan (CS)於外殼改姓來製備生物相容性、可生物降解性和無毒磁性 NPs，並提供許多活性劑的受控釋放。CS 功能化的其他好處是持續優化的藥物釋放能力和增強標的細胞的吸收。這些藥物和基因載入的 PLGA 納米系統上的 CS 表面塗層可能有助於改善其生物分佈和治療效果。
- (5) 通過 SEM 和元素分析，將奈米微粒表面帶電特性與 $+\text{Fe}_2\text{O}_3$ /PLGA 和 CS 粒子的表面帶電特性進行比較，通過 X 射線對嵌入聚合物基質中的 $+\text{Fe}_2\text{O}_3$  核的晶體性進行了評估了這種（核心/外殼）/殼奈米結構的生成。短期懸浮膠體在水中的穩定性評估為 4.0 °C，而磁性評估有助於分析磁性表現。毒性評估的重點 MTT 測試，並在高頻交替電磁場的影響下分析了奈米微粒的抗腫瘤體升溫能力。

## 貳、研究過程與方法

### 一、實驗流程圖

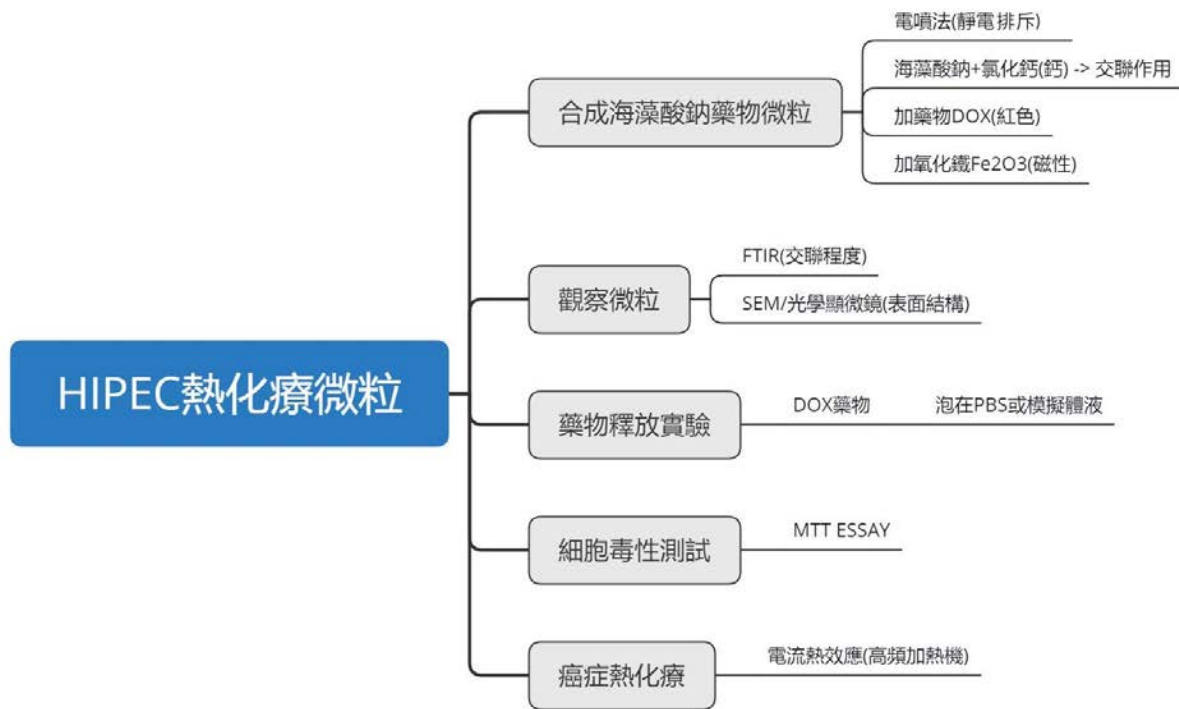


圖 4.本實驗總流程圖

### 二、研究設備與器材

#### (一) 設備

恆溫冰箱(保存細胞)	無菌操作台	高速離心機	顯微鏡(光學)
電噴儀 electro spray	可變磁場高週波儀 Power cube 64/900	分光光度計	溫度測定器 I652
傅立葉轉換紅外光譜儀 FTIR	廢液吸取機		



## (二) 器材及藥品

藍色細胞染色劑 Trypan Blue	超順磁性奈米氧化鐵粒子(SPOI) TAN Bead U-118 Average Size: 500 nm Surface: -Silica-NH2 Taiwan Advanced Nanotech 氧化鐵粒子 Qbeads	海藻酸鈉 Sodium Alginate (Sigma A1112-100g Lot: 081M1381V	氯化鈣(J.T Baker Lot:0000122342)
DMEM 培養基 ( Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM )	培養皿	MTT 四甲基偶氮唑鹽 ( Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide, MTT )	磷酸鹽緩衝生理食鹽水 PBS
可調式滴管 (adjustable pipet)	滴管頭 tip	DMSO 二甲基亞砜 ( Dimethyl sulfoxide, DMSO )	Dox(Doxorubicin)

## 三、研究方法及步驟

### (一)電紡法製備超順磁奈米微粒顆粒設定參數條件測試

下圖表(一) 超順磁性奈米氧化鐵藥物顆粒溶液配置

	材料	濃度
溶液 1	海藻酸鈉水溶液	5%
溶液 2	氯化鈣水溶液	2%
溶液 3	氧化鐵	100 ul

1. 將 0.1g 的海藻酸鈉配置成 2ml 的溶液(濃度 5%)。取 100 microliter 的 U-118 或 Q Bead 氧化鐵溶液，並與 2 ml 海藻酸鈉溶液混合，用電磁攪拌機和磁石加以均勻混合，倒入樣品瓶。
2. 將 0.16g 的氯化鈣配置成 8ml 的溶液(濃度 2%)，再用可調式滴管將之移入培養皿中。
3. 用針筒將樣品瓶中的海藻酸鈉和 U-118 氧化鐵混合液體(濃稠)吸出。

## (二) 靜電紡絲裝置設定調適及 NIOMP 和 $\text{CaCl}_2$ 交聯作用來製備 NIOMP 微粒。

1. 在排煙櫃中打開取樣瓶，用針筒抽取溶液大約 1 毫升海藻酸鈉和 U-118 或 Q Bead 氧化鐵混合液體，並將氣泡從針筒中擠出。
2. 將針筒放置在微量針筒注射幫浦上。
3. 正極連接到針頭，將負極端鱷魚夾夾在含有  $\text{CaCl}_2$  溶液的培養皿。
4. 調整針頭最低點與收集屏的距離。
5. 先將微量針筒注射幫浦注射速度調到最大並啓動，讓針頭內空氣擠出。若有溶液被擠出，可使用衛生紙擦掉後，然後停止注射。
6. 將針筒幫浦速度設定在  $5 \mu\text{l}/\text{min}$ 。
7. 開啟高壓電源供應器。高壓電訪設備參數設定，將電壓設定在 16 kV。
8. 裝有氯化鈣溶液的培養皿放置微量針筒注射幫浦針頭下方 4 cm 距離。
9. 將微量針筒注射幫浦注射泵以及高壓電供電器啓動。
10. 啟動設備，並於針筒幫浦內試劑注射完成後，等待約 25min，將培養皿取出，並輕輕搖晃。
11. 以離心機 2500 rpm 10 分鐘後，將離心管上層  $\text{CaCl}_2$  溶液抽除。
12. 置入新的 PBS 並輕搖使微粒均勻散於離心管中，方可保存於低溫中。
13. 收集製成微粒，放在光學顯微鏡下進行觀察。

## (三) 製備超順磁奈米微粒顆粒

1. 依據表(一)配置相關試劑及三之 2. 步驟。
2. 高壓電訪設備參數設定，將電壓設定在 16kV。
3. 裝有氯化鈣溶液的培養皿放置微量針筒注射幫浦針頭下方 4 cm 距離。
4. 將針筒幫浦速度設定在  $5 \mu\text{l}/\text{min}$ 。
5. 啟動設備，並於針筒幫浦內試劑注射完成後，30 分鐘內，以離心機收集。

#### (四) 3T3 老鼠細胞培養

1. 用廢液吸取機將培養皿中的 3T3 老鼠細胞中的廢液吸出。
2. 用可調式滴管從細胞脫離劑試管中吸出 1ml 並加入培養皿中(重複兩次)。
3. 用可調式滴管不斷在培養皿中來回吸取或輕輕搖培養皿，使細胞完全脫離。
4. 用離心機使細胞沉澱在試管底部，並吸出多餘的細胞營養劑。
5. 把細胞與細胞染液滴在載玻片上並蓋上蓋玻片，放在顯微鏡下觀察。
6. 記數在載玻片上的密集區域內的細胞數量，用樣區法計算。

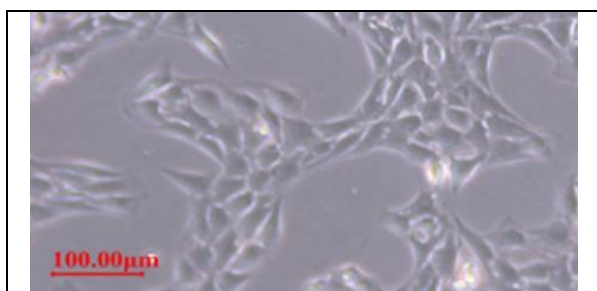


圖 5. 老鼠 3T3 細胞光顯微下的影像圖

#### (五) FTIR 觀察表面化學結構

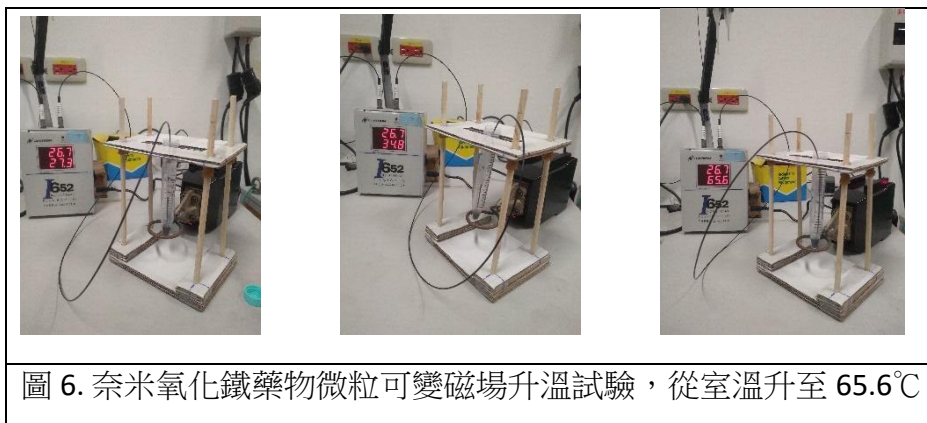
1. 本實驗在測定微粒的表面化學結構。
2. 依據表(一)配置相關試劑及三之 2.步驟，製作奈米氧化鐵/海藻酸微粒。並在水中將膠體稀釋為( $\approx 0.1\%$ , w/v)(n = 3)。
3. 紅外線光譜儀可確認是否有新的官能基生成。
4. 穿透式樣品槽製作方式為取適量樣本放入固定式樣品槽中。
5. 並將背景粉末 KBr 以 1: 100 的比例充分混合，壓成半透明圓形薄片，將壓製好的半透明薄片置於儀器中進行測試。
6. 衰減式全反射模組 (Attenuated total reflectance, ATR)利用高反射率介質(鑽石)入射低反射率介質(樣本)達到光波打至樣本產生全反射，分析其樣本吸收及釋放之波長，達到檢測的效果。
7. 波數與打入深度成正比，所以波長越長，訊號也越強。由此可見光譜強度與 Sample 厚度無關，所以樣品不需經過前處理，在聚合物測試上可達到較為準確的效果。

#### (六) 可變磁場升溫試驗

下圖表(二) 可變磁場升溫試驗，超順磁性奈米氧化鐵 MTT 藥物顆粒溶液配置

	材料	濃度
溶液 1	海藻酸鈉水溶液	5%
溶液 2	氯化鈣水溶液	2%
溶液 3	氧化鐵	100 ul

1. 依據表(一)配置相關試劑及三之 2.步驟，製作奈米氧化鐵海藻酸微粒。
2. 以高頻電磁場(永齡生醫工程館)(內徑:4 毫米;高:0.5(大約)毫米;螺旋數:1)。
3. 將不同尺寸氧化鐵顆粒放於水介質中，測試交便磁場對氧化鐵顆粒的加熱效率。
4. 將測試樣 5nm/10 nm 固定放置於線圈中，插入溫度探針來擷取溫度變化。



#### (七) MTT 毒性測試

1. 本實驗以小鼠胚胎纖維母細胞(3T3)的存活率來測定 NIOMP 微粒毒性。
2. MTT 比色法為細胞存活率測量方法之一。
3. 第一日，將 3T3 小鼠胚成纖維細胞株培養於 24 well 細胞培養盤中( 105 cell / well ) 24 hr，讓細胞貼附在培養盤內壁。
4. 第二日，去除 24 well 細胞培養盤中的培養基，並利用 PBS 緩衝液( 1 x )清洗兩次，將兩組裝有顆粒與 medium 之實驗組液體與一組無血清培養基注入孔盤中，將一組裝有顆粒與 medium 之實驗組液體放置於高頻加熱機加熱 1hr，再放置細胞培養箱培養 24 hr 與細胞反應，並讓對照組細胞維持活性。
5. 第三日，利用 MTT 粉末與 PBS 緩衝液( 1 x )調配濃度 0.5 mg / mL 的 MTT 溶液。

6. 去除 medium 之實驗組液體與無血清培養基，並利用 PBS 緩衝液( 1 x )清洗兩次，避光後吸取 MTT 溶液注入 24 well 細胞培養盤中( 50  $\mu$ L / well )培養 2 hr，讓 MTT 與細胞反應生成甲瓚( formazan )結晶。
7. 避光後取出 24 well 細胞培養盤，加入 450  $\mu$ L 二甲基亞砷( DMSO )將甲瓚( formazan )結晶溶解，藉由微孔盤光譜分析儀檢測吸光值，依照實驗組與對照組的吸光值強度可間接反映出顯色敷料的細胞毒性。

#### (八) 藥物釋放實驗

1.表(三) 藥物釋放實驗，超順磁性奈米氧化鐵 DOX 藥物顆粒溶液配置

	材料	濃度
溶液 1	海藻酸鈉水溶液	5%
溶液 2	氯化鈣水溶液	2%
溶液 3	氧化鐵+ DOX 試劑	100 ul

2. 本實驗在測定微粒的藥物釋放性能。將以上溶液重複三之(一)步驟，用來製作奈米氧化鐵+Dox/海藻酸微粒。
3. 將奈米氧化鐵+Dox/海藻酸微粒加入含 200 ul PBS 的樣品瓶中。
4. 將樣品瓶在 25 $^{\circ}$ C 恆溫震盪水槽 30 分鐘。
5. 將樣品瓶中 PBS 取出 10 ul 放入 48 孔測試盤。
6. 回補 10 ul PBS 至樣品瓶中。繼續放回 25 $^{\circ}$ C 恆溫震盪水槽 30 分鐘。
7. 每 30 分鐘重複(3)-(5)步驟。
8. 將每次取出 10 ul 液體，以分光光度計以波長 480 nm。測定其吸光值。

## 參、結果與討論

### 一、以電紡法奈米氧化鐵藥物微粒顆粒的製備

#### (一)電紡法

目的：以電紡法靜電排斥特性製備適當大小之藥物微顆粒

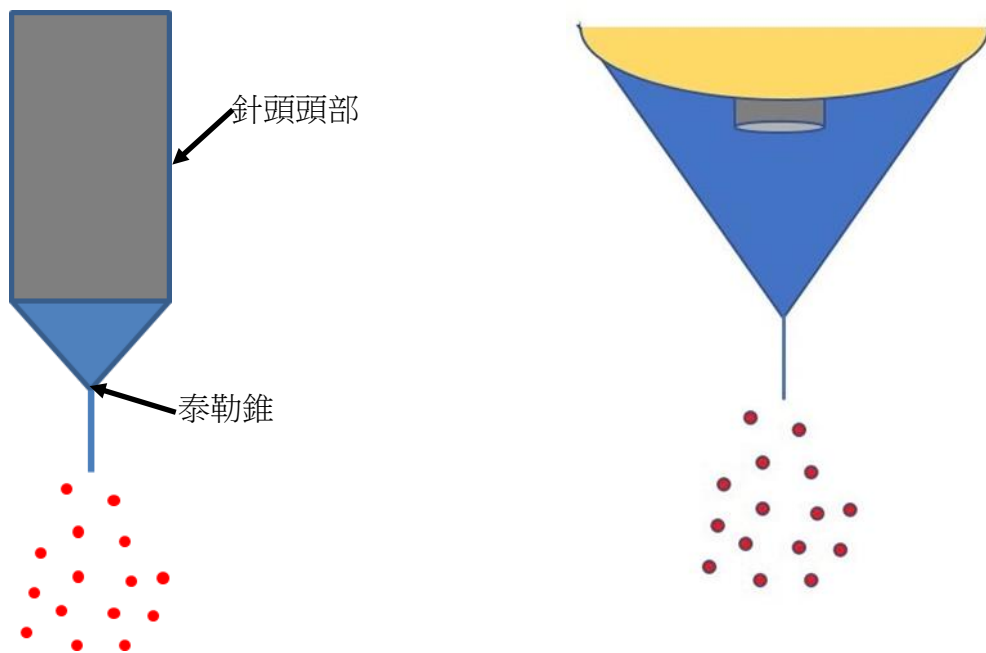
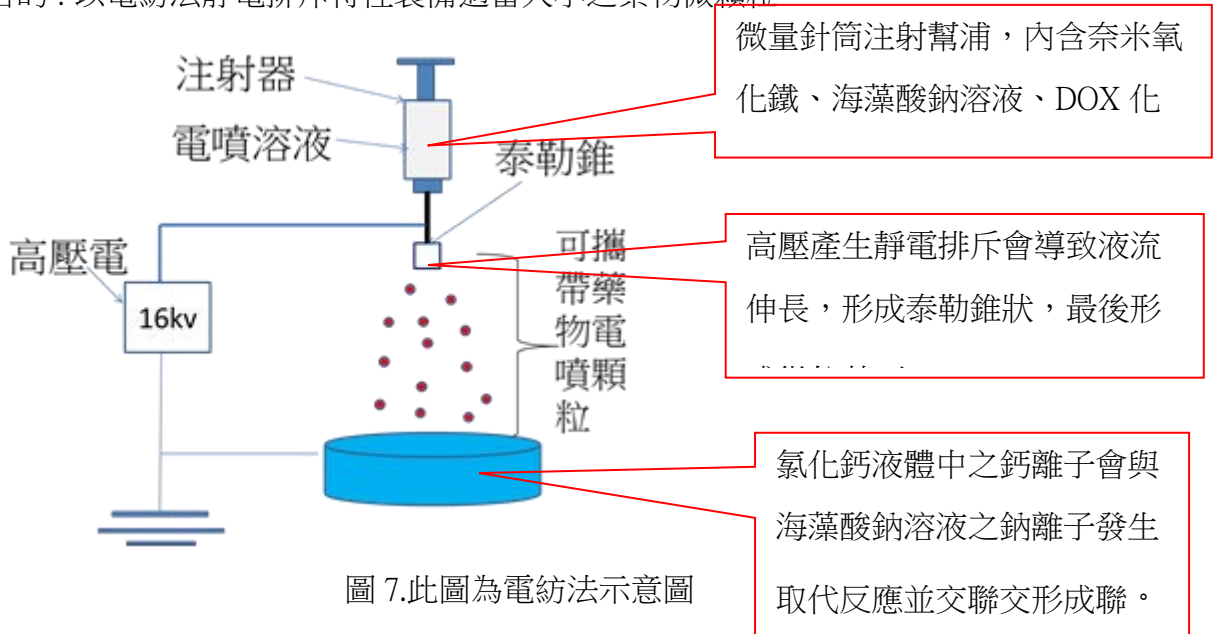


圖 8. 泰勒錐示意圖

說明：

1. 在製備藥物顆粒時，使用海藻酸鈉(Alginate)來製備藥物載體，並調整噴速、距離、電壓來達到適當大小的顆粒。(圖 7)
2. 在光學顯微鏡下觀察後，發現各個參數所噴出來的顆粒大小皆不同如圖 11(顆粒照片)，後來經過 Imagej 分析，以及後續可變磁場升溫試驗、藥物釋放實驗我們發現噴速  $5 \mu\text{m} / \text{s}$ 、距離 4 cm、電壓 16 kv 為最佳顆粒大小，如圖 12(直方圖)。
3. 在海藻酸鈉水溶液上施加足夠高的電壓後該液體滴上會形成靜電，負電之間的排斥力抵消液體的表面張力，使得液滴拉長，在電壓超過一個定值後液體會以細小顆粒噴出，這個流出的點被稱為泰勒錐(Taylor cone)。
4. 超順磁性是指當某些具有磁性的顆粒小於某個尺寸時，外場產生的磁取向力太小而無法抵抗熱擾動的干擾，而導致其磁化性質與順磁體相似。磁性顆粒變成超順磁性的臨界尺寸與溫度有關
5. 微血管直徑為  $5 \sim 20 \mu\text{m}$ ，但因為電紡法目前未能達成此種大小之顆粒，所以目前是以製備穩定狀態裡求大小接近者

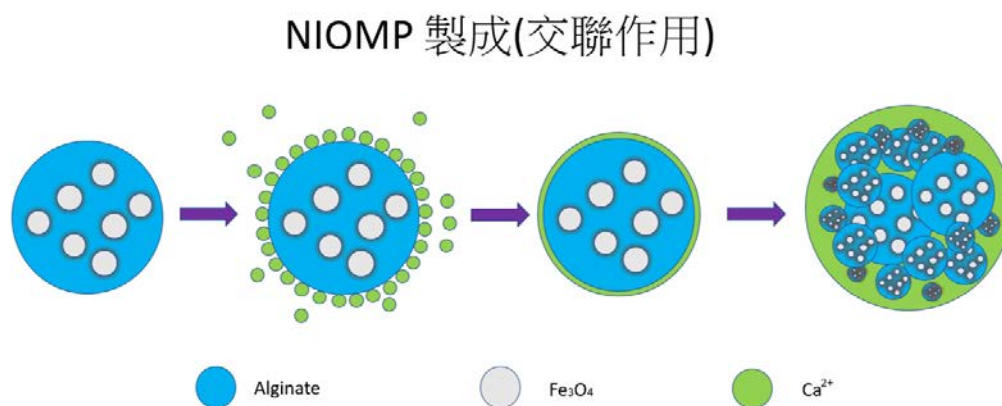


圖 9. NIOMP 交聯

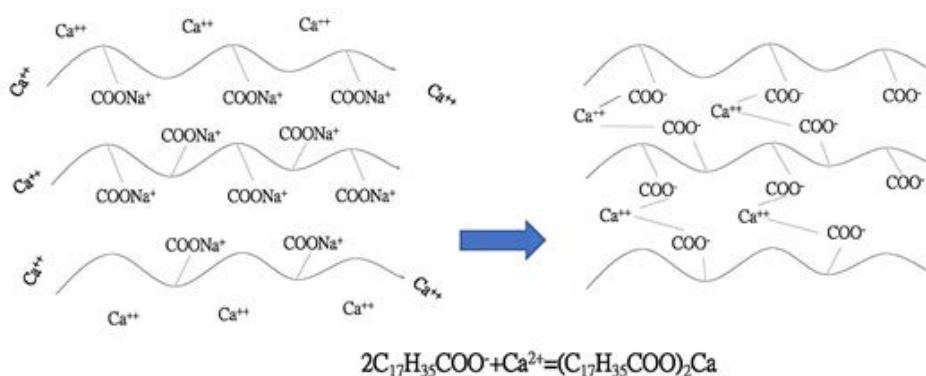


圖 10. 海藻酸鈉 Na<sup>+</sup>與 Ca<sup>2+</sup>發生取代反應



討論：

1. 在製作時，滴加至針筒的總液體量要非常注意，量多或量少將會嚴重的影響實驗結果。另外把針筒放進注射泵時，要注意準確度，如果放歪，成品可能無法完成。
2. 我們製造的顆粒 NIOMP 是以鐵氧化物奈米粒子為核心，海藻酸鈉為外殼體，利用電紡法將其與氯化鈣交聯產生凝聚性微粒，如圖 9 所示。
3. 我們成功利用電紡法製備藥物顆粒顆粒裡包含氧化鐵並運用在熱化療治療中，希望未來能在核磁共振產生熱能達到阻殺癌細胞的 40-43 度，將可取代傳統熱化療以液體加熱方式，此顆粒並有反覆加熱的效果，為傳統熱化療所無法達到。

## (2) 電紡法參數對奈米氧化鐵微粒的影響實驗

目的：調整電紡法各項參數，調整出可製備穩定顆粒大小的 NIOMP。

### 1. 不同參數對顆粒的影響

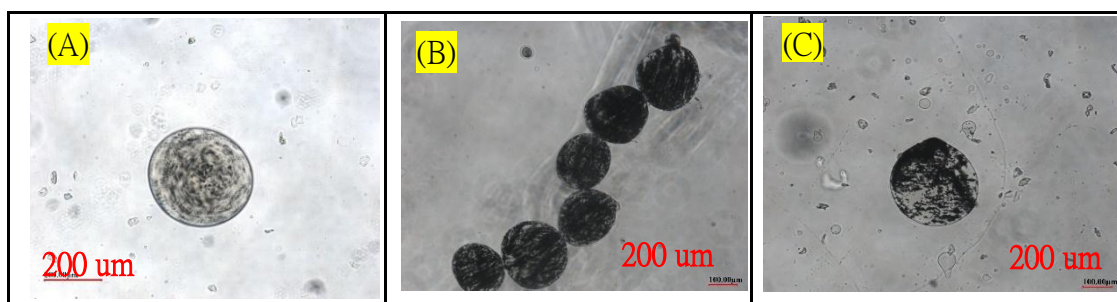


圖 11. (A) 觀察在噴速  $5 \mu\text{l}/\text{min}$ 、電壓 16kV、距離 4cm 下所噴出之顆粒的光顯圖可發現噴出的顆粒大小適當且相當穩定，大小皆在 250um 左右，且其氧化鐵顆粒分布均勻顆粒也成圓形狀。

(B) 觀察在噴速  $6 \mu\text{l}/\text{min}$ 、電壓 17kV、距離 4cm 下所噴出之顆粒的光顯圖可發現噴出的顆粒有大有小最大的顆粒在 500nm 左右，相當不穩定，且顆粒顏色太黑氧化鐵分布不均

(C) 觀察在噴速  $6 \mu\text{l}/\text{min}$ 、電壓 16kV、距離 5cm 下所噴出之顆粒的光顯圖可發現噴出的顆粒雖然穩定且大小適中，大約在 200nm 左右，但氧化鐵顆粒分布不均且顆粒有破損情況



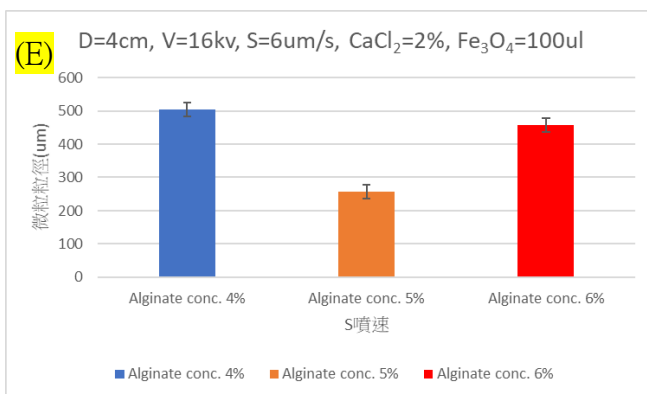
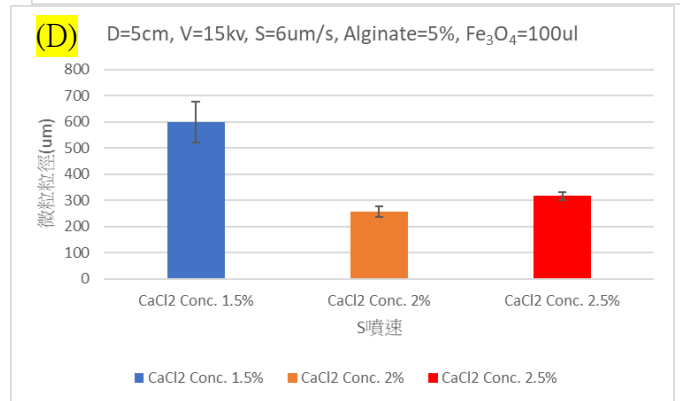
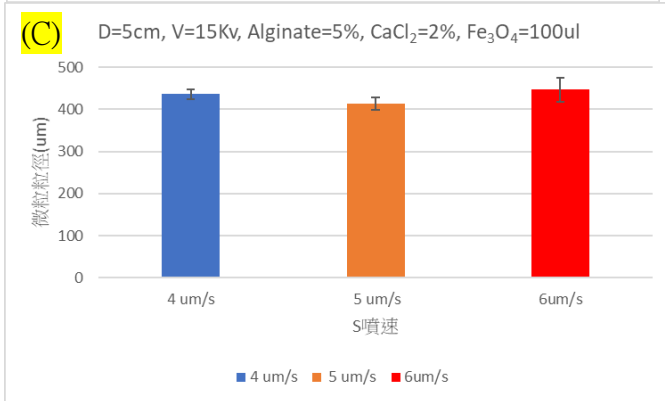
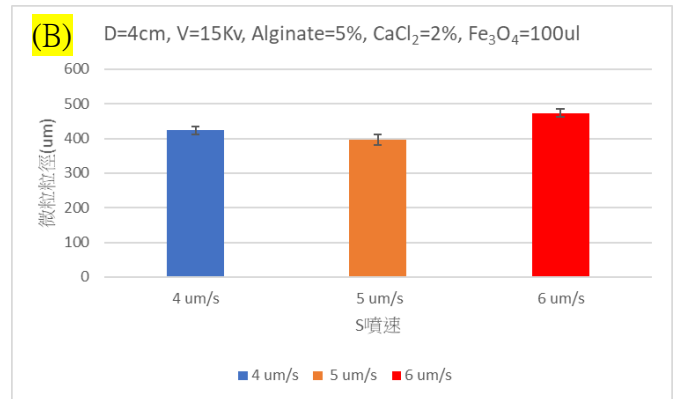
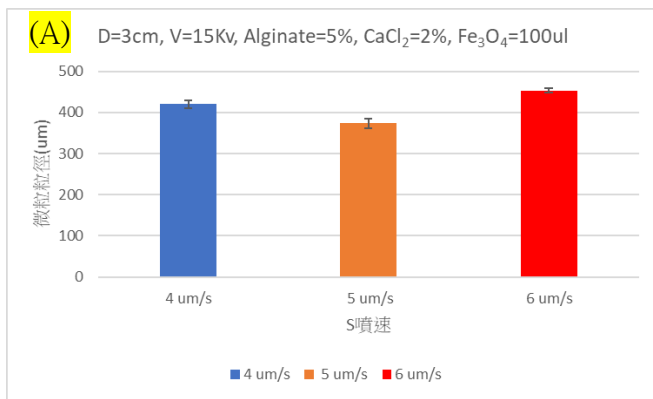


圖 12. (A)在固定距離 3cm 電壓 15kV 下噴速對微粒粒徑之影響

(B)在固定距離 4cm 電壓 15kV 下噴速對微粒粒徑之影響

(C)在固定距離 5cm 電壓 15kV 下噴速對微粒粒徑之影響

(D)在固定距離 5cm 電壓 15kV 下 CaCl<sub>2</sub> 濃度對微粒粒徑之影響

(E)在固定距離 4cm 電壓 16kV 下 Alginate 濃度對微粒粒徑之影響

說明：

1. 從圖 12 (A)，觀察得到在距離 3cm 電壓 15kV 下不同噴速(S)對於 NIOP 粒徑有明顯影響，最大顆粒(6um/s)與最小顆粒(5um/s)之粒徑差約為 80(um)。
2. 從圖 12 (B)，觀察得到在距離 4cm 電壓 15kV 下不同噴速(S)對於 NIOP 粒徑有明顯影響，最大顆粒(6um/s)與最小顆粒(5um/s)之粒徑差約為 77(um)。

3. 從圖 12 (C)，觀察得到在距離 5cm 電壓 15kV 下不同噴速(S)對於 NIOP 粒徑有影響，但並不像圖 12(A、B)影響大，最大顆粒(6 $\mu$ m/s)與最小顆粒(5 $\mu$ m/s)之粒徑差約為 33( $\mu$ m)。
4. 經由 T.Test 雙尾統計計算各組之間有顯著差異，P value< 0.001 \* \* \*，代表噴速對 NIOMP 之大小影響有顯著差異
5. 從圖 12(A、B、C)，個別觀察可得知距離(D)電壓(kv)海藻酸鈉濃度(%)對 NIOMP 粒徑的影響有顯著差異，P value< 0.001 \* \* \*。

討論：

1. 藉由光學顯微鏡觀察做出的藥物顆粒樣本，目前已製造出大小約 200~450  $\mu$  m 之微米等級的顆粒。
2. 我們發現噴速、距離、電壓皆會影響顆粒大小，運用參數距離 4cm/s 噴速 5  $\mu$ m/s 與電壓 16kV 能有效製備出堵住腫瘤血管的大小，然而要如何製備出更適當大小且噴出穩定大小的藥物顆粒，是我們未來需要去克服的。
3. 微米等級的顆粒的好處在於未來可包覆在腹腔內，利用核磁引導加熱達到多次熱化療效果，將對病人存活大大改善。

### 三、以傅立葉轉換紅外光譜儀 (FTIR) 觀察表面化學結構

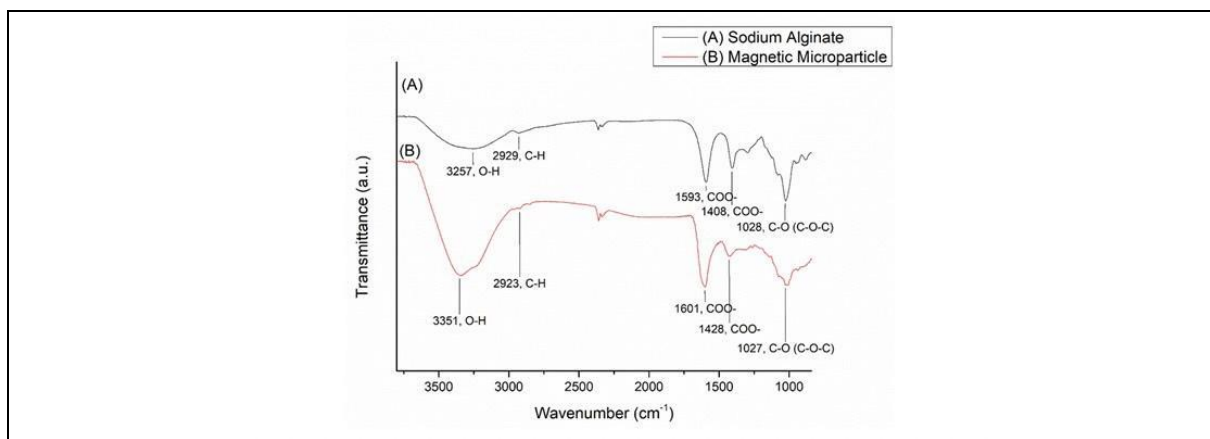


圖 13. Alginate FTIR 圖譜

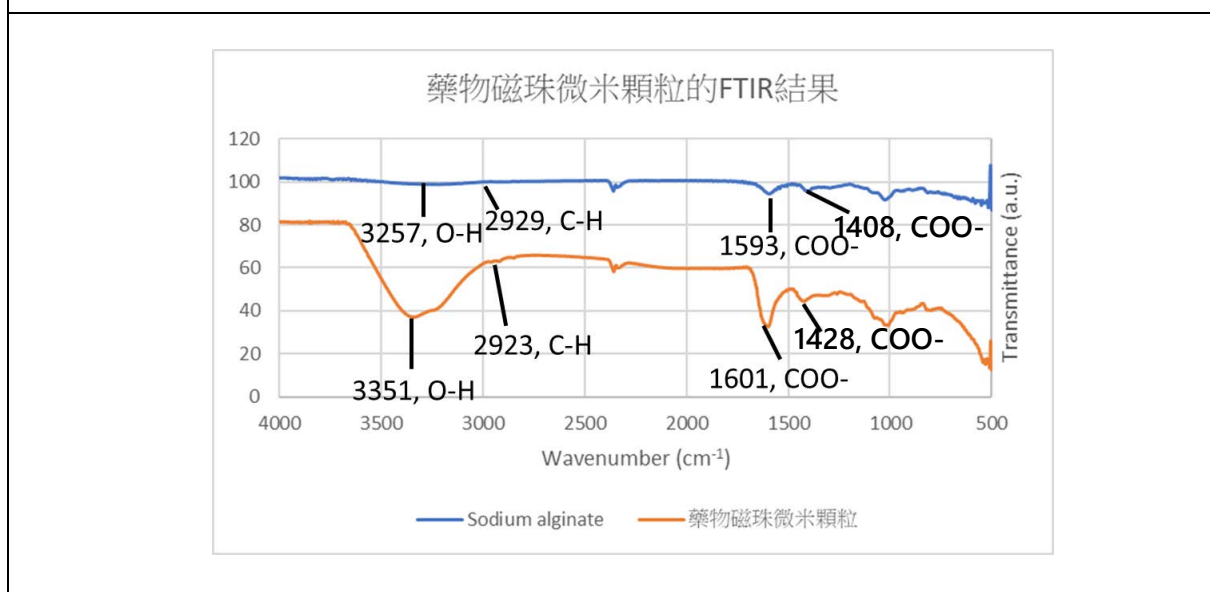


圖 14. 奈米氧化鐵微粒圖譜

目的：藉由觀察官能基之變化，可知其是否有發生取代反應，證明其顆粒形成依據，且因其價電子數不同，半徑不同使得波速也不同，可證明交聯的狀況

說明：

1. 當海藻酸鈉中的  $\text{Na}^+$  被  $\text{Ca}^{2+}$  取代(在  $\text{CaCl}_2$  水溶液中反應)會使 OH-吸收帶的波長增加，並使  $\text{COO}^-$ 吸收帶的波長減少，則可證明  $\text{Ca}^{2+}$  確實有含在海藻酸裡，但透過數據發現，因為我們所使用的氧化鐵顆粒表面塗了一層  $\text{SiO}_2$  所以使內涵陽離子( $\text{Si}^{5+}$ )與之反應，而使  $\text{COO}^-$ 的吸收帶波長增加
  2. 觀察其他官能基也能證明  $\text{Na}^+$  被  $\text{Ca}^{2+}$  取代，在 C-O 吸收帶與 C-H 吸收帶之波長均變小
- 未來：包完藥之後要做一個 FTIR，看看藥物與顆粒交聯的狀況。藥是水溶性的。

### 四、可變磁場升溫試驗

目的：以加熱後之為顆粒測試其對小鼠纖維母細胞之活性影響

(一)可變磁場加熱實驗



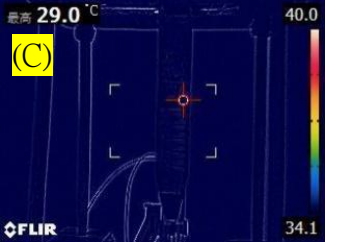


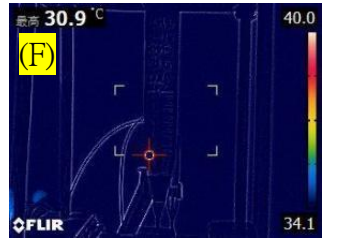
氧化鐵粒徑	紅外線感溫圖		升溫幅度
	(加熱前)	加熱後	
5 $\mu\text{m}$ (最大) Q beads			32.7°C
500nm (中) U 118			35.5°C
10 nm (最小)			-1.3°C

圖 15. 氧化鐵粒徑對於外加磁場升溫的紅外線感溫圖

(A) 5 $\mu\text{m}$ Qbeads 顆粒加熱前	(B) 5 $\mu\text{m}$ Qbeads 顆粒加熱後	(C) 500 nm U-118 顆粒加熱前
(D) 500 nm U-118 顆粒加熱後	(E) 10 nm 顆粒加熱前	(F) 10 nm 顆粒加熱後

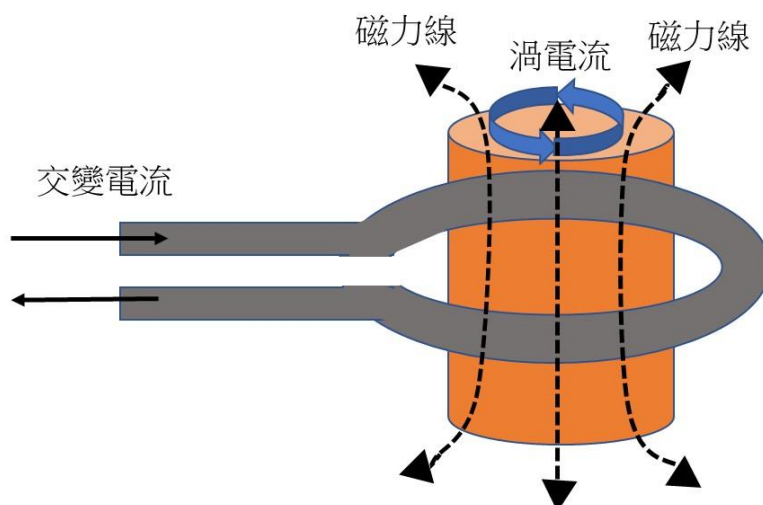


圖 16. 交變磁場裝置示意圖

說明：

1. 超順磁性顆粒多與溫度有關，在室溫環境中，如果沒有外加磁場作用，超順磁性顆粒是不具磁性的，或當外加磁場被移除之後，顆粒本身的磁性也會被移除，所以氧化鐵顆粒，通常需要達到數 nm 的尺寸，顆粒本身才具有超順磁性
2. 在表格 E、F 中可知溫度變化為-1.3°C，因為 10nm 顆粒的超順磁不具磁滯現象，而提供的磁場又不足以產生鬆弛效應，使得它不會升溫
3. 不同大小的顆粒所呈現出的能量吸收率不同，使得升溫程度不同，500 nm 顆粒(U118)的吸收率(specific adsorption rate, SAR) 相對 10 nm 顆粒高所以只有 500 nm SPIO 時具升溫效果，而 5um(Qbeads)的升溫則更加明顯
4. 因為奈米鐵顆粒是包覆於微顆粒中，其主要作用為升溫，因此用於細胞實驗的選擇會依找尺寸帶來的升溫效果而定
5. 依圖的結果所述可知氧化鐵顆粒大小對升溫效果之影響

討論:

1. 透過外加的可變磁場，使磁性顆粒因磁滯損失或經由鬆弛效應產生焦耳熱升高局部溫度(一般鐵磁性奈米粒子之主要熱產生來源是由磁滯效應所決定，而超順磁性奈米粒子則由鬆弛效應所決定)
2. 未來會針對製備藥物顆粒時之濃度做調整與加熱時長升溫速度來做考慮，我們的目標是將顆粒加熱到 42°C 持續 90 分鐘，以達到與熱化療相似甚至更佳之效果。

## (二) MTT 毒性測試

目的：以小鼠胚胎纖維母細胞（3T3）測試藥物顆粒對細胞生長之影響

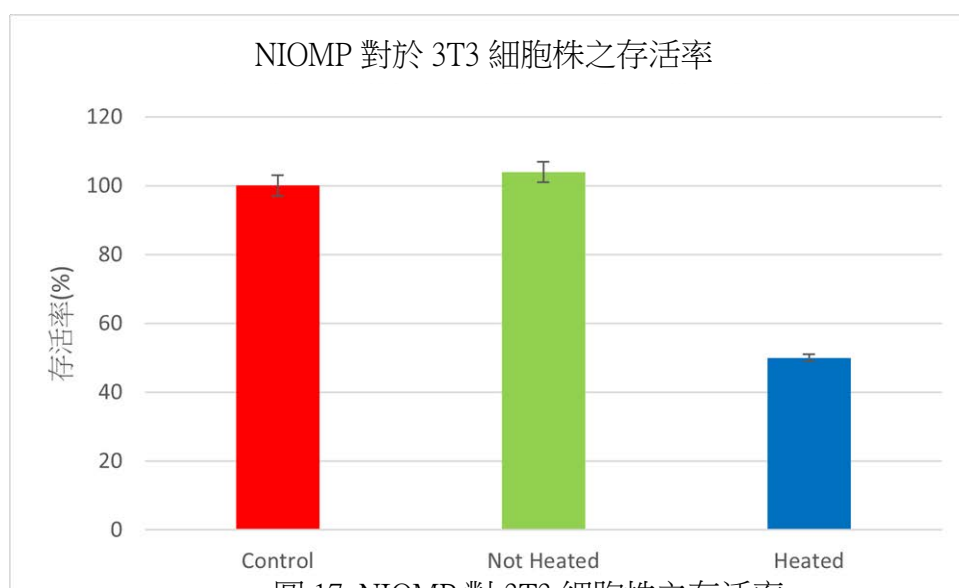


圖 17. NIOMP 對 3T3 細胞株之存活率

說明：觀察恐盤裡液體之顏色深淺時可發現，甲臈會與活細胞的粒腺體反應形成紫色 (formazn) 結晶，吸收 570nm 光譜形成吸收值，則紫色溶液濃度越深代表吸光值越大。not heated 組之紫色程度與 control 組相同，代表我們所製備的微顆粒本身對細胞無毒性，但加熱過後的顏色明顯較 control 組淺。經過分度吸光譜儀檢測後發現未加熱組與對照組之細胞存活率相同，但加熱組卻只有 50% 左右，推測是因加熱途中溫度升高到 50 度 C 半小時左右，造成細胞損傷，因癌細胞對熱的耐受性比一般細胞弱，代表我們將溫度降低且調低濃度，可使一般細胞存活率提高且有效殺死癌細胞。

討論：

1. 細胞活性測試可得知使用加熱過後的藥物顆粒對於 3T3 永生化細胞存活率為 50%，未來需要調整濃度來降低對 3T3 細胞的致死率。
2. 未來也會運用於癌症細胞株 SKOV3 與 CP70 進行活性測試，並比較升溫時長對 3T3 細胞之存活率、藥物包覆與否等因素對 3T3 與癌細胞的細胞存活率影響。
3. 最後並希望將進行小鼠試驗，已確定此微粒在動物實驗的效果。

#### 5、藥物釋放實驗(含 DOX 之藥物顆粒細胞釋放結果)

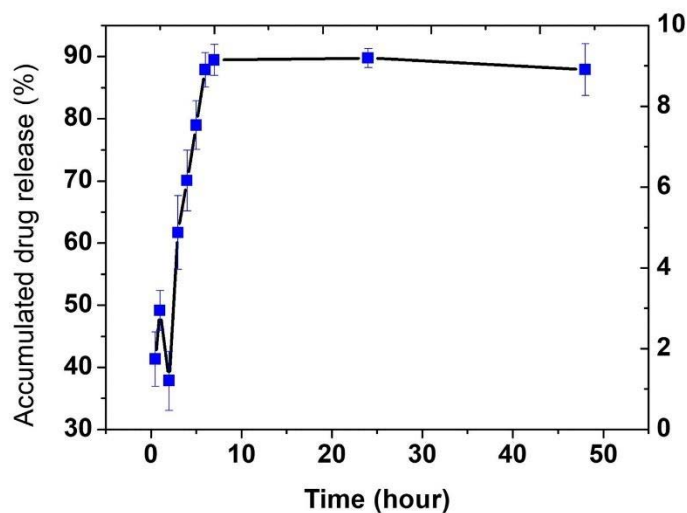


圖 18. 藥物釋放結果

(一) 結果分析：

1. 在 0-2 小時時藥物釋放並不穩定且有下降趨勢，推測是 0-1 小時為顆粒表面藥物使釋放上升，1-2 小時則開始下降，2-7 小時有穩定的藥物釋放量，且可控制時間內釋放藥量，7 小時後藥物釋放量趨緩。如圖 e

2. 在 2-7 小時與 7-48 小時有固定的釋放量，可計算出公式來反推出釋放時間與速度，並用於控制以後的應用時的藥物釋放情況

討論：

為了證實我們的微顆粒具有釋放藥物的能力且能穩定釋放，將含藥顆粒放置於 37 度 PBS 中震盪，模擬顆粒在生物體內的釋放情況，藥物的釋放在 0-2 小時因是從表面溶解藥物沒有穩定的釋放量，在 2-7 小時則可有效控制藥物的釋放量，在 7 小時候則是模擬生物趨緩釋放完。

## 肆、結論與應用

腹腔腫瘤的特性是常常散播於整個腹腔，手術很難完全清除乾淨，需要靠後續的化學治療，但化學治療效果往往有限，近十年來熱化療的進展有效改善病人存活，如何提高癌症病人存活是目前是日前醫療最大的挑戰，如何更有效殺死癌細胞也是目前相當重要的課題，腹腔溫熱化學治療(HIPEC)是目前最新式治療癌症方法，雖然效果優於傳統腹腔化療，但溫熱化學治療只在開刀時使用，治療次數有限，此次研究我們製備含有奈米氧化鐵的藥物微粒，使用奈米氧化鐵藥物微粒在溫度介於 40-43°C 時進行熱化療，更可以反覆加熱改善腹腔溫熱化學治療次數限制。

- (1) 我們成功利用電紡法製備奈米氧化鐵藥物以海藻酸鈉交連包覆的微粒，目前製備出來的奈米氧化鐵藥物微粒的粒徑最小只能到約~200um. 必須能更進一步將微米尺寸降到奈米尺寸。才可增加未來在癌症製療上應用的可能性。
- (2) 微粒裡包含奈米氧化鐵的目的就是在使用於癌症製療中熱化療 HIPEC，能以外在可變磁場加熱到 40-43°C 來達到殺死癌細胞而盡量不傷害到正常細胞。在我們的可變磁場升溫試驗(三之三 之一)中以外在高週波感應磁場成功加熱到 65.6 °C。證明我們 NIOMP 微粒，是可以產生加熱效果的。但實驗證明氧化鐵的粒徑對於加熱是有直接影響的。所以需要進行更多實驗來選擇適合粒徑的氧化鐵。
- (3) MTT 細胞存活性實驗(三之三 之二)，得知在未加熱實驗組與控制組的細胞存活率接近，證實在未加熱前奈米氧化鐵藥物微粒是對 3T3 永生細胞是沒有毒性的。但加熱過後的藥物顆粒對於 3T3 永生化細胞存活率為 50%。可能與上升溫度過高造成細胞死亡或者是上升溫度後微粒毒性加造成細胞死亡。需要進一步探討如何達到升溫的可控性及降溫的程序，並針對溫度梯度進行每一階段的毒性測試。
- (4) 藥物釋放實驗實驗(四)，藥物的釋放在 0-2 小時因是從表面溶解藥物沒有穩定的釋放量，在 2-7 小時則有穩定藥物的釋放量，在 7 小時以後則是出現趨緩釋放。證實我們的



微粒具有釋放藥物的能力且能穩定釋放。可控制的藥物釋放及微粒升溫藥物釋放為下一階段實驗方向。

我們此次研究成功開發奈米氧化鐵藥物磁性複合微粒(Nano iron oxide magnetic drug complex particles, NIOMP)，未來可利用開刀時包覆複合微粒於腹腔腫瘤周圍，並可利用磁場多次加熱，加上微粒化療藥物釋放，達到多次溫熱化學治療，如未來可成功將大大改善病人存活。

## 伍、未來展望

1. 朝向更穩定且更適合的大小。
2. 癌細胞活性測試
3. 藥物參與細胞性測試
4. 可變磁場升溫試驗加熱溫度控制(時間、速度)
5. SEM 觀察細胞
6. 核磁共振引導熱能增加熱化療次數

## 陸、參考文獻

1. J 科儀新知第二十八卷第一期 95.8  
磁性奈米粒子於生醫領域的應用
2. 奇美醫院 123 期醫訊-淺談腫瘤減積手術及腹腔溫熱化學治療  
柳營奇美 趙頌慈 | 一般及消化系外科 主治醫師、黃文聰 | 血液腫瘤科 主任／院長室醫務秘書 曹朝榮 | 血液腫瘤科 特聘教授
3. Advanced Drug Delivery Reviews 163 – 164 (2020) 3 – 18  
Recent technological advancements in radiofrequency-and microwave-mediated hyperthermia for enhancing drug delivery  
M.M. Paulides<sup>a,b,\*</sup>, H. Dobsicek Trefna<sup>c</sup>, S. Curto<sup>b</sup>, D.B. Rodrigues<sup>d</sup> Journal of Magnetism and
4. Magnetic Materials · April 2007  
Magnetic Particle Hyperthermia – Biophysical Limitations of a Visionary Tumour Therapy  
Rudolf Hergt<sup>a</sup>, Silvio Dutz
5. Chemical Engineering Transactions Vol. 60, 2017  
An Innovative Application of Super-Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Separation  
George Banis<sup>a</sup>, Maria E. Kouli<sup>a</sup>, Angelo Ferraro<sup>a,b</sup>, Antonio Molino<sup>c</sup>, Despina Karatza<sup>d</sup>, Simeone Chianese<sup>d</sup>, Dino Musmarra<sup>d</sup>, Evangelos Hristoforou<sup>a\*</sup>



6. *J. of Biosystems Eng.* 42(4):323-329. (2017. 12)  
 Iron Oxide Nanoparticle-incorporated Alginate Capsules as Magnetic Field-assisted Potential Delivery Platforms for Agriculture Pesticides and Biocontrol Agents  
 Dohyeon Lee<sup>1</sup>, Kyoung Soon Choi<sup>2</sup>, Daun Kim<sup>1</sup>, Sunho Park<sup>1</sup>, Woochan Kim<sup>1</sup>, Kyoung-Je Jang<sup>3</sup>, Ki-Taek Lim<sup>4</sup>, Jong Hoon Chung , Hoon Seonwoo \*, Jangho Kim \*
7. *Colloids and surfaces B:Biointerfaces* 81(2010)206-211  
 Microcapsules of alginate/chitosan containing magnetic nanoparticles for controlled release of insulin  
 Priscilla Vanessa Finotelli<sup>a,\*</sup>, Daniel Da Silva<sup>b</sup>, Mauro Sola-Penna<sup>b</sup>, Alexandre Malta Rossi<sup>c</sup>, Marcos Farina<sup>d</sup>, Leonardo Rodrigues Andrade<sup>d</sup>, Armando Yoshihaki Takeuchi<sup>c</sup>, Maria Helena Rocha-Leão<sup>f</sup>
8. *International Journal of Biological Macromolecules* · May 2013  
 Chitosan/Alginate Crosslinked Hydrogels: Preparation, Characterization and Application for Cell Growth Purposes.  
 Kemal Baysal <sup>a,b</sup>, Ayse Z. Aroguzc, Zelal Adiguzel <sup>a</sup>, Bahattin M. Baysal <sup>a,d,\*</sup>
9. *International Journal of Nanomedicine* 2015:10 3315 – 3328  
 Functionalized magnetic iron oxide/alginate core- shell nanoparticles for targeting hyperthermia  
 Shih-Hsiang Liao<sup>1</sup>, Chia-Hung Liu<sup>2</sup>, Bishnu prasad Bastakoti<sup>3</sup>, Norihiro Suzuki<sup>7</sup>, Yung Chang<sup>4</sup>, Yusuke Yamauchi<sup>3</sup>, Feng-Huei Lin<sup>5,6</sup>, Kevin C-W Wu<sup>1,6</sup>
10. *Journal of Controlled Release* 145 (2010) 58 – 65  
 Release profile characteristics of biodegradable-polymer-coated drug particles fabricated by dual-capillary electrospray  
 Yi-Hsuan Lee <sup>a</sup>, Fan Mei <sup>a</sup>, Meng-Yi Bai <sup>b</sup>, Suling Zhao <sup>c</sup>, Da-Ren Chen <sup>a,\*</sup>
11. *Micromachines* 2019, 10, 230  
 Magnetically Aligned Nanorods in Alginate Capsules (MANiACs): Soft Matter Tumbling Robots for Manipulation and Drug Delivery  
 Lamar O. Mair <sup>1,\*</sup>, Sagar Chowdhury <sup>1,2</sup>, Genaro A. Paredes-Juarez <sup>3,4</sup>, Maria Guix <sup>2</sup>, Chenghao Bi <sup>2</sup>, Benjamin Johnson <sup>2</sup>, Bradley W. English <sup>1</sup>, Sahar Jafari <sup>1</sup>, James Baker-McKee <sup>1</sup>, Jamelle Watson-Daniels <sup>1</sup>, Olivia Hale <sup>1</sup>, Pavel Stepanov <sup>1</sup>, Danica Sun <sup>1</sup>, Zachary Baker <sup>1</sup>, Chad Ropp <sup>1</sup>, Shailesh B. Raval, Dian R. Arifin <sup>3,4</sup>, Jeff W.M. Bulte <sup>3,4,5,6,7</sup>, Irving N. Weinberg <sup>1</sup>, Benjamin A. Evans <sup>8</sup> and David J. Cappelleri <sup>2,\*</sup>

12. Nature scientific report (29 November 2016)6:37934,  
Arrangement at the nanoscale: Effect on magnetic particle hyperthermia  
E. Myrovali<sup>1</sup>, N. Maniotis<sup>1</sup>, A. Makridis<sup>1</sup>, A. Terzopoulou<sup>1</sup>, V. Ntomprougkidis<sup>1</sup>, K. Simeonidis<sup>1</sup>, D. Sakellari<sup>1</sup>, O. Kalogirou<sup>1</sup>, T. Samaras<sup>1</sup>, R. Salikhov<sup>2</sup>, M. Spasova<sup>2</sup>, M. Farle<sup>2</sup>, U. Wiedwald<sup>2</sup> & M. Angelakeris<sup>1</sup>
13. Advanced Drug Delivery Reviews 163 – 164 (2020) 65 – 83  
Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: Agents of thermal and immune therapies  
Frederik Soetaert<sup>a,b</sup>, Preethi Korangath<sup>b</sup>, David Serantes<sup>c</sup>, Steven Fiering<sup>d</sup>, Robert Ivkov<sup>b,e,f,g,\*</sup>
14. Materials 2019, 12, 617  
Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles— Current and Prospective Medical Applications  
Joanna Dulińska-Litewka<sup>1,\*</sup>, Agnieszka Łazarczyk<sup>1</sup>, Przemysław Hałubiec<sup>1</sup>, Oskar Szafranski<sup>1</sup>, Karolina Karnas<sup>2</sup> and Anna Karewicz<sup>2</sup>
15. Pharmaceuticals 2020, 13, 335  
Alginate Nano formulation: Influence of Process and Selected Variables  
Hazem Choukaife<sup>1</sup>, Abd Almonem Doolaanea<sup>2</sup> and Mulham Alfatama<sup>1,\*</sup>
16. Brazilian Journal of Chemical Engineering Vol. 25, No. 04, pp. 759 - 764, October, December, 2008  
Ca ALGINATE AS SCAFFOLD FOR IRON OXIDE NANOPARTICLES SYNTHESIS  
P. V. Finotelli<sup>1</sup>, D. A. Sampaio<sup>2</sup>, M. A. Morales<sup>1</sup>, A. M. Rossi<sup>3</sup> and M. H. Rocha-Leão<sup>2\*</sup>
17. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials. Taylor and Francis: New York,  
Published online: 26 Jan 2016; 2135-2146.  
Controlled Drug Delivery: Polymeric Biomaterials for.  
Sutapa Mondal Roy, Suban K. Sahoo.
18. Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery, Micro and Nano Technologies 2019, Page 557-653  
Chapter 18: Polymeric Nanomaterials: Methods of Preparation and Characterization  
Miguel Moreno Raja, Pei Qi Lim, Yee Shan Wong, Gordon M. Xiong, Yi Ming Zhang, Subbu Venkatraman, Ying Ying Huang
19. AAPS PharmSciTech 2005; 6 (2) Article 31

Papain Entrapment in Alginate Beads for Stability Improvement and Site-Specific Delivery:  
Physicochemical Characterization and Factorial Optimization Using Neural Network Modeling  
Mayur G. Sankalia,<sup>1</sup> Rajshree C. Mashru,<sup>1</sup> Jolly M. Sankalia,<sup>1</sup> and Vijay B. Sutariya<sup>1</sup>

20. Biomaterials Science, Cite this: DOI: 10.1039/c6bm00504g, View article on line

High drug loading and pH-responsive targeted nanocarriers from alginate-modified SPIONs for anti-tumor chemotherapy

Na Peng,<sup>a,b</sup> Bo Wu,<sup>a</sup> Lei Wang,<sup>a</sup> Weiyang He,<sup>a</sup> Ziye Ai,<sup>a</sup> Xingjian Zhang,<sup>a</sup> Yanfeng Wang,<sup>a</sup> Lin Fan<sup>a</sup>  
and Qifa Ye<sup>a,c</sup>

21. Journal of Material Chemistry B 2021,9,4963

Engineering of stealth (maghemite/PLGA)/chitosan (core/shell)/shell nanocomposites with potential applications for combined MRI and hyperthermia against cancer

Fátima Fernández-Álvarez<sup>a</sup>, Carlos Caro<sup>b</sup>, Gracia García-García<sup>ac</sup>, María Luisa García-Martín<sup>bd</sup> and José L. Arias<sup>aef</sup>

22. Biomaterials 34 (2013) 1063-1072

Electrical coupling of isolated cardiomyocyte clusters grown on aligned conductive nanofibrous meshes for their synchro

Chun-Wen Hsiao<sup>a,1</sup>, Meng-Yi Bai<sup>b,1</sup>, Yen Chang<sup>c,1</sup>, Min-Fan Chung<sup>a</sup>, Ting-Yin Lee<sup>a</sup>,  
Cheng-Tse Wu<sup>a</sup>, Barnali Maiti<sup>a</sup>, Zi-Xian Liao<sup>a</sup>, Ren-Ke Li<sup>d,\*\*</sup>, Hsing-Wen Sung<sup>a,\*</sup>

23. Journal of Pharmaceutical Investigation (2019) 49:337 – 346

Poly(lactic Acid)/poly(lactic-co-glycolic)-based microparticles: an overview

Paolo Blasi<sup>1</sup>

24. Journal of Controlled Release 57 (1999) 223 – 232,

Evaluation of parameter involved in preparation and release of drug loaded in crosslinked matrices of aliginat

S.A1-Musa<sup>a</sup>, D. Abu Fara<sup>b</sup>, A.A. Badwan<sup>a</sup>, <sup>a</sup>The Jordanian Pharmaceutical Manufacturing Co.

PO.Box94, 11710 Naor, Jordan,<sup>b</sup>Chemical Engineering Department, University of Jordan, Amma 11942, Jordan

25. 2019 IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 509 012143

Effect of pH CaCl<sub>2</sub> solution on graphene oxide encapsulated alginate (GO-AL) for removing methylene blue dyes

Syahna Febrianastuti<sup>1\*</sup>, Ganjar Fadillah<sup>2\*</sup>, Elsa Ninda Karlinda Putri<sup>1</sup>, Uly Wulan Apriani, Sayekti Wahyuningsih<sup>1</sup>

26. Nature scientific report (2020) 10:909

Characterization of chitosan/ alginate/lovastatin nanoparticles and investigation of their toxic effects in vitro and in vivo

HoangThai<sup>1,5\*</sup>, ChinhThuy Nguyen<sup>1</sup>, LocThiThach<sup>2</sup>, MaiThiTran<sup>1</sup>, Huynh Duc Mai<sup>1</sup>, TrangThi Thu Nguyen<sup>1</sup>, Giang Duc Le<sup>2</sup>, MaoVanCan<sup>4</sup>, Lam DaiTran<sup>1,5</sup>, Giang Long Bach<sup>6</sup>, Kavitha Ramadass<sup>7</sup>, C. I. Sathish<sup>7</sup> & QuanVan Le<sup>3\*</sup>

27. Journal of Controlled Release 121 (2007) 181 – 189,

Nano-ferro sponges for controlled drug release

Shang-Hsiu Hu, Ting-Yu Liu, Dean-Mo Liu \*, San-Yuan Chen \* Department of Materials Sciences and Engineering, National Chiao Tung University, Hsinchu, 300, Taiwan, ROC

28. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 310 (2007) 2871 – 2873,

Preparation and characterization of magnetic ferro scaffolds for tissue engineering

Shang-Hsiu Hu, Ting-Yu Liu, Chia-Hui Tsai, San-Yuan Chen Department of Materials Sciences and Engineering, National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan, 300, ROC

29. Nano Reviews, 1:1, 5358,

Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION)

Neenu Singh, Gareth J.S. Jenkins, Romisa Asadi & Shareen H. Doak

## 【評語】 090015

藥物釋放的實驗與設計不錯，若有實質實驗證實腫瘤在三維環境下能局部性受熱化療顆粒抑制的證據與驗證會更好，是有淺力的研究課題。口頭報告與回答問題思路清晰。(一) 以電紡法製備氧化鐵奈米顆粒，並透過各種方法分析其性質。

其他意見：

1. 以電紡法製備氧化鐵奈米顆粒，並透過各種方法分析其性質。
2. 以傅立葉轉換紅外光譜儀(FTIR)觀察表面化學結構。
3. 以小鼠胚胎纖維母細胞(3T3)測試熱化療顆粒效果。
4. 以小鼠胚胎纖維母細胞(3T3)測試熱化療顆粒其毒性對細胞生長之影響。
5. 以細胞染劑代替化療藥物進行藥物釋放性實驗。
6. 可以再加入另外一個細胞株做為研究比較適合
7. 數據應該有統計分析