

出國報告（出國類別：研究）

參加由奈米科學與技術學會(NSTI)舉辦之
第 12 屆奈米科技研討會

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：廖家鼎 薦任技士

派赴國家：美國

出國期間：98 年 5 月 1 日至 98 年 5 月 9 日

報告日期：98 年 6 月 17 日

摘要

奈米科學與技術學會是國際上目前具代表性之奈米科學組織，第 12 屆大會於 2009 年 5 月 3 日至 5 月 7 日在美國德州休士頓市舉行。該研討會規模盛大，吸引上千位來自世界各地之專家與會，發表上百場專題演講與壁報展示，並有眾多奈米相關儀器廠商設攤展示最新機種。專題演講分為數個主題進行，此行主要鎖定奈米生醫部分。藉由參加多場學術演講與壁報觀摩，吸收新知，瞭解國際間目前在奈米食品及藥品檢驗技術之趨勢與研究方向，以因應未來本局可能面臨之檢驗業務與研究發展。並在會中建立本局在奈米科技領域與國際溝通及聯絡之管道，對於未來檢驗業務有實質助益。此外，藉此機會認識世界各地奈米相關儀器廠商，收集最新檢測儀器資訊，建立聯絡管道，有利未來添購相關設備之參考。

目次

摘要.....	2
目的.....	4
過程.....	5
心得與建議.....	13
照片.....	14

目的

奈米科技是 21 世紀之新興科技，也是國家重點發展方向之一，目前市面上有許多標榜利用奈米技術製造的產品，未來勢必有愈來愈多奈米相關產品問世。本局自今年度開始執行奈米國家型科技計畫，由於對此新興領域之檢測技術與研究經驗相對欠缺，希望藉由參加此次在國際奈米科技領域具有代表性之 NSTI 研討會，能對國際間奈米食品與藥品之檢驗與研究有更進一步之認識。從中學習到之相關技術，應能加強本局未來相關業務之執行能力，協助本局建立更完善之奈米檢驗室及技術平台。此外，藉由與專家學者深入研討及溝通，增進彼此之瞭解，建立本局在奈米科技領域與國際溝通及聯絡之管道，對於未來檢驗業務有實質助益。

過程

抱著學習的心情，很榮幸能參加此大規模之奈米科技研討會。經過一段長途飛行，先經美國舊金山再轉機至德州休士頓，於 5 月 2 日抵達目的地。會議場地是在休士頓市中心的 George R. Brown convention center，交通便利，會場大而新穎，動線順暢，硬體設備完善，是當地舉辦大型研討會之首選場地。

奈米科學與技術學會(Nanoscience and Technology Institute, NSTI)是國際上目前具代表性之奈米科學組織，成立於 1997 年，總部設於美國麻州劍橋，每年舉辦之大會是全球奈米科技領域一年一度之盛事。第 12 屆大會於 2009 年 5 月 3 日至 2009 年 5 月 7 日於美國德州休士頓舉行。該研討會規模盛大，吸引上千位來自世界各地之專家學者與會，發表上百場專題演講與壁報展示，並有奈米相關儀器廠商設攤展示最新機種。奈米技術之應用在電子、材料科學、生物醫學等領域皆有，內容包羅萬象。本大會之專題演講分為六大主題：(1) Fabrication, Characterization & Tools ; (2) Advanced Materials ; (3) Electronics & Microsystems ; (4) Medical & Biotech ; (5) Energy & Environment ; (6) Business & Strategy。每大主題又區分為數個次主題，在同時段於不同演講廳進行演講。本次主要鎖定主題為奈米生醫部分，次主題包括 Bio Nano Materials、Biosensors & Diagnostics、Nano Medicine、Phage Nanotechnology、Nanoscale Characterization、Nanotech for Cancer、Drug Delivery 等。為期 5 天的大會，主辦單位將此國際會議中心區隔成壁報展示區、廠商展示區與專題演講區，本人全程參與，聆聽許多國際上最新研究成果，收集諸多資料，受益匪淺。茲將學習成果依專題演講及廠商儀器介紹等二項，詳述如後。

(一) 專題演講

一場關於美國國家奈米科技方案(National Nanotechnology Initiative, NNI)之演講中，講者提到美國自 2001 年起即由國家科學暨技術委員會(The National Science and Technology Council, NSTC)主導，推動國家奈米科技方案，計有農業部、商務部、國防部、能源部、健康暨人力資源部、國土安全部、司法部、環境保護署、國家航空署、國家科學基金、國務院、交通部、財政部、食品暨藥品管理局、情報署等 15 個部會參與此項計畫。此計畫主要內容有(1) 評估聯邦政府之奈米科技研究、發展設立目標及優先順序 (2) 對聯邦政府奈米科技研究、發展及相關科技挹注資金以達成設立之目標 (3) 對奈米科技研究、發展及相關活動進行跨部會協調。主要工作包括發展奈米科技研究、教育訓練、加速產業界發展、確保美國在奈米科技發展之全球領導地位等。美國總統柯林頓曾於 2000 年公開發表演說，表示未來奈米材料與奈米儀器之無限發展潛力。由 2001 至 2009 年，NNI 在奈米科技之發展花費逐年增加，由 2001 年的 464 百萬美元逐年增加至 2009 年的 1657 百萬美元，可見其重要性。在演講中提到未來將增加奈米科技在能源、環境與醫藥領域之研發預算，加強與業界合作、民眾溝通，並與國家衛生研究院、食品暨藥品管理局等組織組成 task force，一同為奈米科技之發展努力。

本次研討會 FDA 官員介紹目前 FDA 對於奈米產品之看法，讓我有更深一層之認識，也算是此行一大收穫。美國 FDA 近年來也非常關心奈米科技之發展。FDA 目前並未自行建立奈米技術定義，而是要求符合 NNI 所建立之定義，奈米技術(nanotechnology)須符合下列三點：(1) 某材料或產品以原子、分子或大分子存在，尺寸介於 1-100 nm，影響該產品之功能性質 (2) 透過創造與利用某元件或系統於小尺寸之結構，獲得新穎之性質與功能 (3) 具有可於原子量級控制或操作某產品之能力。奈米產品包羅萬象，FDA 負責管理的對象為原先即屬其權責之食品、藥品與化妝品等產品，經奈米相關技術製造所得之產品。FDA 預期會受奈米技術影響之產品包括藥品、醫療器材、生物科技產品、組織工程產品、疫苗與化妝品等。以藥物傳遞(drug delivery)為例，預期應用奈米技術將可改善其溶解度、溶離率、生物可利用率等，達到降低劑

量、減少副作用、改善劑型與控制釋放等目的。可藉由 dendrimers、fullerences、quantum dots、nanoshells、liposomes 等奈米級物質攜帶藥物或顯影劑等，應用在臨床治療上。目前經 FDA 核准之含奈米微粒產品(nanoparticle-containing products)如 L' Oreal, Estee Lauder 公司之化妝品(含有脂質奈米微粒，可攜帶活性成分並控制釋放)與防曬產品(含二氧化鈦與氧化鋅奈米微粒)。經 FDA 核准之奈米級設備(nano-scale devices)包括抗菌奈米銀粒子、骨科工程磷酸鈣奈米微粒與牙科填充材料等。經 FDA 核准之奈米級治療(nano-scale therapeutics)包括用於醫學顯影之氧化鐵粒子、微乳化液、微脂體與 NanoCrystal 技術等。至於 FDA 對奈米產品關切的問題主要有三項：特性(characterization)、安全性(safety)與環境影響(environmental impact)。其中對奈米產品特性之關切重點有物化性質、穩定度、溶解度、純度、加工製程、是否有標準分析工具與方法等；對安全性之關切重點在體內之吸收、分佈、代謝與排除等。2006 年 8 月 FDA 成立「FDA Nanotechnology Task Force」，收集相關資料，如產品安全性與有效性，供 FDA 規範奈米相關產品之參考。足見 FDA 也已因應奈米產品之快速發展，成立 task force 積極運作中。未來可隨時至 FDA 網站上搜尋此 task force 之最新報告。

在歐盟部分，2008 年成立了 observatoryNANO (<http://www.observatorynano.eu/project>)，係歐盟第七期科技研究架構計畫(the Seventh Framework Program, FP7)之一項，主要目標為奈米科學與技術之發展，研究發展領域包括 aerospace, automotive, and transport、agrifood、chemistry and materials、construction、energy、environment、health, medicine and nanobio、ICT、security 及 textiles 等十項。其中在 agrifood 領域中，提到了應用奈米科技發展之電子鼻與電子舌等感應器、奈米過濾裝置、奈米包材等。在 health, medicine and nanobio 領域中提到了奈米科技對藥物傳輸、醫學顯影等幫助，也提到如二氧化鈦與氧化鋅奈米微粒可應用在化妝品上，增加防曬效果。未來可隨時至歐盟網站上搜尋 observatoryNANO 之最新報告。

美國學者 Castner 在” Surface Functionalization and Characterization of Nanoparticles” 演講中提到，分析奈米粒子表面組成與特性之工具具有穿透式電子顯微鏡、螢光偵檢器、核磁共振儀、

傅利葉紅外線光譜儀、X 光光電子能譜儀、飛行時間質譜儀等。講者以合成方式自行製備出不同尺寸之奈米金，除了以穿透式電子顯微鏡觀察尺寸及形狀之外，也做了尺寸分佈、安定性、表面組成、穿透及毒性試驗，獲得完整的奈米粒子資訊。

至於奈米分析時操作環境之保護措施也是相當重要的一環。本次研討會多認識了一個組織--NIOSH。隸屬美國疾病管制局之職業安全與健康研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)的代表 Geraci 表示，NIOSH 在奈米科技發展之角色為保護奈米相關操作者之安全，針對毒性、風險評估、測量方式、控制與應用等資訊，教育廠商與學校單位，以確保操作上之安全(<http://cdc.gov/niosh/topics/nanotech/>)。講者提到重要的四步驟包括 (1) Hazard identification (2) Exposure assessment (3) Risk Characterization (4) Risk management。暴露評估須測量奈米微粒數目、質量、表面積及尺寸分佈等項目。作毒性評估之主要器官為肺、腦、皮膚、心血管系統，評估反應可看發炎及氧化壓力。講者建議操作者佩戴 N95、P100 等裝置以保護呼吸系統，操作台加裝 HEPA 濾網，源頭管制是減少微粒最重要之步驟。操作環境加裝 Fast Mobility Particle Spectrometer (FMPS)可得知奈米微粒流速，以便控管。

美國 Anderson Cancer Center 的 Mendelsohn 進行關於癌症治療之演講，講者提到奈米殼 (Nanoshell)在癌症治療之應用，研究顯示直徑 100 nm 左右之黃金奈米殼植入老鼠體內的腫瘤之後，將腫瘤置於紅外線下加熱，其所產生之高溫，在數分鐘內即可將癌細胞消滅，又不會破壞正常組織。講者以” cooking the tumor” 之說法描述其過程，搭配核磁共振分析可看到理想之效果。此光熱療法(photothermal therapy)可謂目前奈米技術在癌症治療研究上相當熱門之項目。美國奈米譜生命科學公司(Nanospectra Biosciences)已向食品暨藥物管理局申請許可後進行人體臨床試驗，針對頭頸部癌症病患。該公司宣稱黃金奈米殼不使用化學藥物、不需放射線、不傷害人體健康組織。

學者 Perez 發現 cerium oxide nanoparticle 展現很好的抗氧化力，可應用在癌症化療與放療時對於正常細胞之保護，在中性 pH 時效果較佳。也可搭配選擇性染劑做免疫分析，可加速偵

測癌症生物標記。學者 Abdulla-AI-Mamun 發現以 citrate reduction method 製備成的 Ag@TiO₂ core-shell composite nanoclusters 可增強 photocatalytic cancer cell-killing activity，效果比單獨 TiO₂ 奈米微粒高出 4 倍。此 Ag metal core-TiO₂ shell 奈米光催化劑有均一之尺寸及形狀。

奈米技術應用在醫學顯影之研究也愈來愈多，利用奈米粒子當做顯影劑(contrast agents)，較傳統顯影劑之效果更佳，可應用在癌症臨床診斷上。美國學者 Ng 與 Pathak 提到奈米顯影系統在生物顯影(bio imaging)之發展，有助於奈米診斷工具及藥物傳遞系統之開發。數種奈米尺寸顯影系統，如 quantum dots、gold nano particles 與 dye doped silica nano particles，相較於傳統顯影劑，有理想之光穩定度(photo stability)、體外及體內穩定度與高 quantum 產率(yield)。此高效能之奈米顯影劑在光學、電腦斷層掃描、核磁造影或正子掃描等臨床診斷與治療上有極大之應用空間，其影像較清晰、不易受背景值干擾、不易衰退變淡。

奈米碳管(carbon nanotube)也是熱門研究項目之一。美國學者 Sharma 等人提到奈米碳管有高導熱性、熱穩定度、高強度、高柔軟度與高化學穩定度等優點，是 21 世紀的關鍵材料之一。可應用在顯示器、電池、複合性材料等，在醫藥上也可應用在藥物傳遞。奈米碳管之安全性也受到各界重視，Sharma 等人由細胞毒性與免疫反應之研究發現，毒性與奈米碳管之尺寸、形狀、結構、表面電位、官能基等有關。

奈米毒性(nanotoxicity)也是本次研討會中生物醫學領域之討論重點，畢竟「水能載舟，亦能覆舟」，雖然奈米產品具有許多優點，究竟奈米微粒進入人體內是否安全無虞，是民眾最關心之部分。FDA 之安全性評估項目目前仍參考藥品之作法，包括藥理學(pharmacology)、毒理學(toxicology)、吸收/分佈/代謝/排除(ADME)、基因毒性(genotoxicology)、免疫毒性(immunotoxicity)、致癌性(carcinogenicity)等。FDA 正在思考是否要增加針對奈米產品之安全性評估項目，目前採 product-by-product 之作法。本次研討會中多場演講都與奈米安全性有關，各國學者進行之毒性研究項目以基因毒性與生物分佈(biodistribution)為主。其中基因毒性分析項目如微生物基因突變分析、體外哺乳類細胞基因毒性分析與微核試驗等；生物分佈分析項

目則是看奈米微粒在血液與各器官臟器中之分佈情形，多以螢光物質攜帶目標成份，於不同時間點下藉由螢光強度加以分析。美國學者 Khan 等人進行奈米金之安全性評估，連續餵食小鼠奈米金長達 3 個月後，與控制組相比，體重及血液分析結果並無顯著差異，心、肝、腎、骨髓等切片觀察也都正常。美國學者 Uyguy 等人進行奈米銀之安全性評估，silver nanorods 與人類細胞株培養 24 小時後，發現具有細胞毒性，劑量愈高毒性愈強，細胞存活率愈低。曝露時間若延長至 120 小時，細胞存活率更低。作者也從基因毒性分析（微核試驗）結果發現此 silver nanorods 會造成周邊血液細胞之 DNA 損傷，即具有基因毒性。此次研討會中各國研究之目標物質皆為無機物質，如奈米金等金屬元素，對於有機材料之研究較少。未來若本局要進行奈米產品之安全性評估，可參考上述分析項目，如細胞毒性、基因毒性、急性與慢性餵食試驗、體內吸收/分佈/代謝/排除等。

（二）廠商儀器介紹

本次大會參展廠商眾多，世界各知名奈米相關檢測儀器公司皆至會場設攤，除了展示實機之外，也提供產品型錄與特性說明等資料，供與會者索取參考。大會也提供一項便利的服務，參觀者所佩帶的大會識別證上皆有條碼，內建姓名、職稱、工作單位、連絡 e-mail 等個人資料，當參觀者欲請廠商提供更多相關資料時，廠商只需將參觀者的識別證條碼掃描一下，即可將更多資訊傳給參觀者，並能立即通知參觀者所屬國別之代理商，以便進行後續連絡。與本局業務相關之奈米檢測儀器包括粒徑分析儀與電子顯微鏡。粒徑分析儀廠商如美國的 Microtrac 公司、英國的 Nanosight 公司、美國的 Beckman Coulter 公司與 Brookhaven 公司，皆展示奈米粒徑檢測裝置，原理皆利用動態雷射光散射加以偵測，製造廠商已將散射原理所涉及之複雜運算整合至系統內建軟體中，單一樣品之分析時間僅需數分鐘，量測能力已可達 1 nm 左右，可測得算數平均粒徑(Count mean diameter)與體積平均粒徑(Diameter of average volume)等。動態光散射之原理係利用雷射光射入含有粒子的溶液中，散射之雷射光會產生波動(fluctuation)，波動之產生是因為粒子在溶液中會有不規則的布朗運動(Brownian motion)。小粒子運動及擴散速度快，造成高頻率之擾動；大粒子運動及擴散速度慢，造成低頻率之擾動。

新機種除可測量粒徑之外，也能同時測得界面電位(Zeta potential)。奈米微粒之分析，除了用光散射分析儀與電子顯微鏡分析粒徑之外，以界面電位分析儀獲得奈米微粒之特性，亦為常見之分析模式。原理係藉由在電場下以正負電極量測粒子的電泳速度，再利用 Helmholtz-Smoluchowski equation ($\xi = 4 \pi \eta \mu / \varepsilon$) 計算。其中 ξ 為界面電位(mV)， η 為溶劑黏度， μ 為粒子的電泳速度， ε 為溶劑介電常數。界面電位係指一個粒子在某一介質中所帶的總電荷量，是奈米粒子在溶液中分散狀態之重要指標，其絕對值愈大代表溶液系統愈安定，微粒之間斥力愈強，粒子愈不易聚集；反之，當絕對值接近零代表溶液系統不安定，微粒之間斥力弱，粒子易聚集。因此欲維持系統之穩定，粒子間之互斥力須大於吸引力。立體障礙與靜電排斥是造成互斥力之兩種主要因素，其中最常使用之方式為添加帶電荷之界面活性劑 (surfactant)，使粒子表面帶電，達靜電排斥之穩定效果。在系統中添加合適且適量之界面活性劑，有助於提高界面電位值，讓系統更穩定。界面活性劑具有親油及親水基團，能吸附於兩相界面而降低界面張力。此外，微小的 pH 值或離子濃度變化即可能影響界面電位值。通常懸浮液系統之界面電位絕對值達 30 mV 即認定為穩定，若能達 50 mV 即非常穩定。

在顯微鏡部份，有 Zess、Agilent、Cytoviva、FEI、WITEC、Veeco 等公司參展。掃描式電子顯微鏡(scanning electron microscope, SEM)、穿透式電子顯微鏡(transmission electron microscope, TEM)與原子力顯微鏡(atomic force microscope, AFM)為奈米檢驗研究工作重要的工具，由此大會演講、壁報及廠商參展內容看來，以 AFM 之使用較多。原子力顯微鏡係利用一根特製的探針來觸探物體的表面形貌，因為針尖的尺寸就是奈米等級，所以得到的物體表面形貌便具有奈米等級的解析度。主要原理係藉由針尖與試片間的原子作用力，使懸臂樑產生微細位移，以測得表面結構形狀，其中最常用的距離控制方式為光束偏折技術。特點為解析度可達原子等級。

此外，在會場中也看到德國 Netzsch 公司的參展攤位，該公司致力於奈米級介質研磨機之開發，是製備奈米懸浮液重要的工具。本局今年度將購買此機器，這次有機會直接認識原廠人員，請教詳細的規格內容、原理與操作技巧等，受益匪淺。奈米材料之製備方式主要有兩大類：由上而下(Top-down structuring)及由下而上(Bottom-up structuring)。此奈米級介質研磨機係屬由上而下之製備方式，利用機械力帶動研磨介質，使研磨介質產生高能量密度的撞擊及剪切力將微粒微細化及分散。力量來源可分為六種：(1) 介質正面撞擊的壓縮力；(2) 同方向

運動，但是具有速度差碰撞之碰撞力；(3) 同方向平行等速度運動之剪切力；(4) 同方向平行非等速度運動之剪切力；(5) 任意方向碰撞之剪切力與碰撞力；(6) 研磨介質旋轉之碰撞。濕式研磨法之優點為簡單、快速、操作過程較安全。在各種研磨介質中，具有高硬度及抗耗損性之鈮鋯珠(Yttria-stabilized zirconia grinding media)，是最被廣泛使用者，研磨介質之尺寸也從早期之直徑 3 mm 進展到目前可應用之 0.02 mm。

心得及建議

- (一) 此行有幸承蒙本局出國經費之補助，參加此大規模之國際研討會，增廣見聞，受益良多。深覺奈米科技在未來將扮演愈來愈重要之角色，不論在電子、化工、生物醫學等領域皆然，也可預期將有愈來愈多奈米相關商品問世。此外，在大會中深覺英語能力之重要性，未來仍需不斷加強訓練。
- (二) 藉由多場專題演講及壁報展示，了解國際間在奈米生物醫學之最新研究發展趨勢，可實際應用於本局未來奈米食品及藥品之檢測與研究業務上。
- (三) 藉由與多家奈米儀器廠商之面談，了解各種檢測儀器之操作原理及方法，並建立聯絡管道以便日後切磋檢驗技巧及取得最新儀器資訊。
- (四) 整體看來，雷射粒徑分析儀與電子顯微鏡是國際間各實驗室普遍使用之奈米粒徑鑑定工具，未來本局應首重此二種儀器之操作技術訓練。
- (五) 本局也可考慮邀請國際間知名專家學者來訪，藉由專題演講讓更多局內同仁可吸取新知，並能建立聯絡管道。
- (六) 奈米技術相關研究不論在國際間或是本局皆屬起步階段，此研討會是極佳的學習與交流平台。此次大會圓滿成功，不論在硬體設備或演講內容方面皆相當理想，未來由 NSTI 舉辦之奈米技術研討會仍值得派員參加學習。

照片



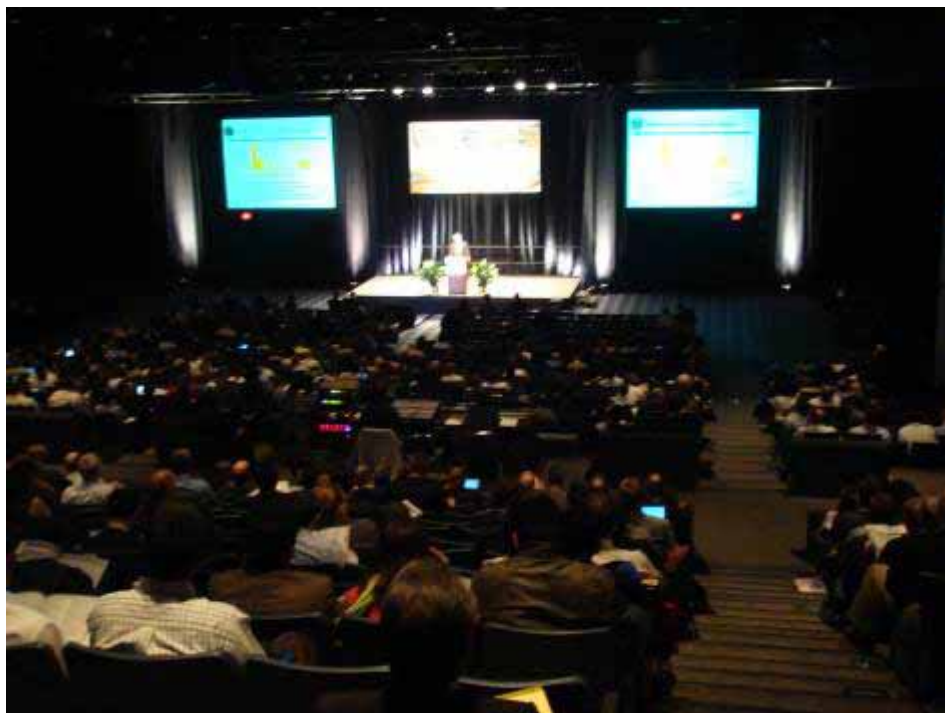
(會場外觀)



(大會報到處)



(展場入口處)



(專題演講)



(專題演講)



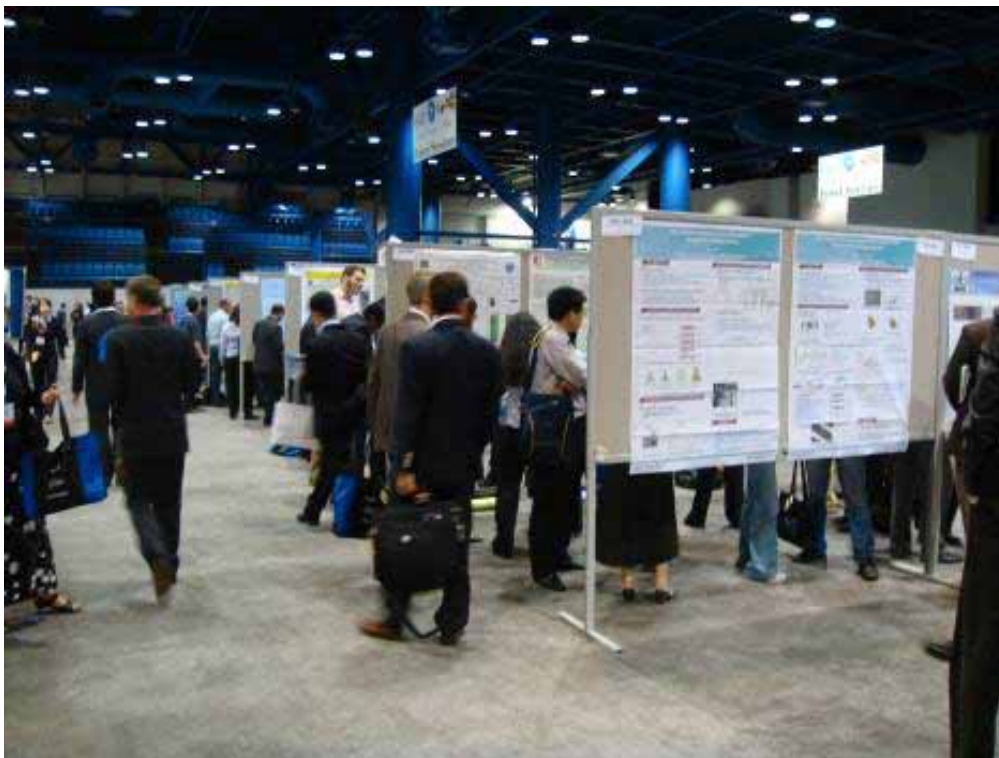
(專題演講)



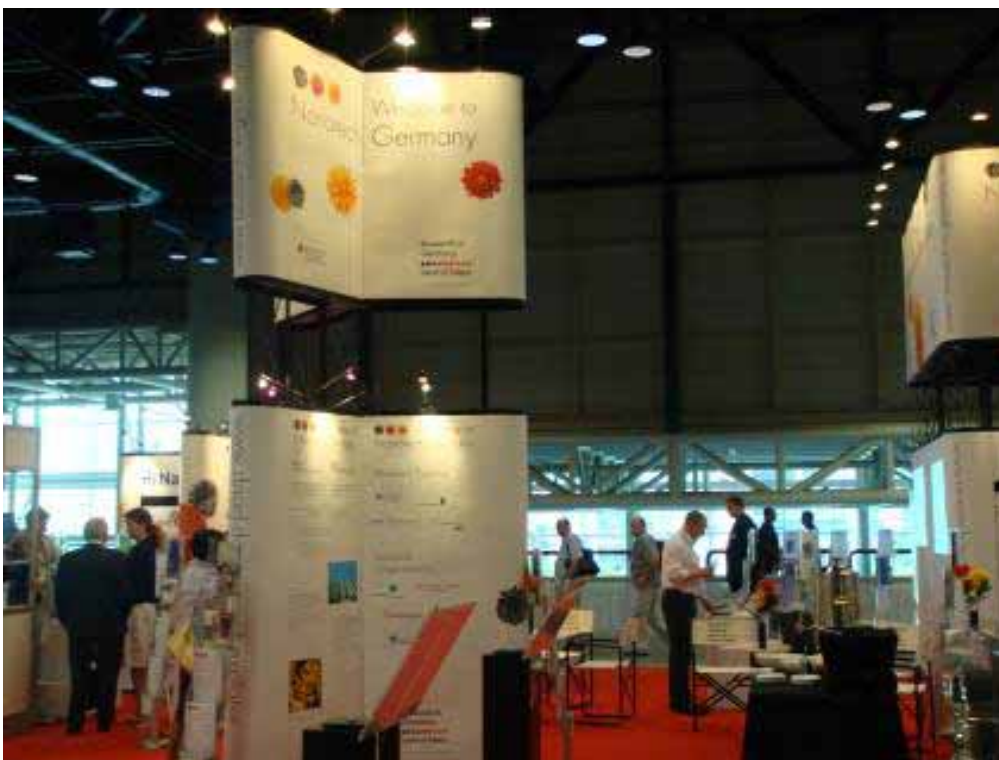
(演講廳長廊)



(奈米科學書籍展示)



(壁報展示區)



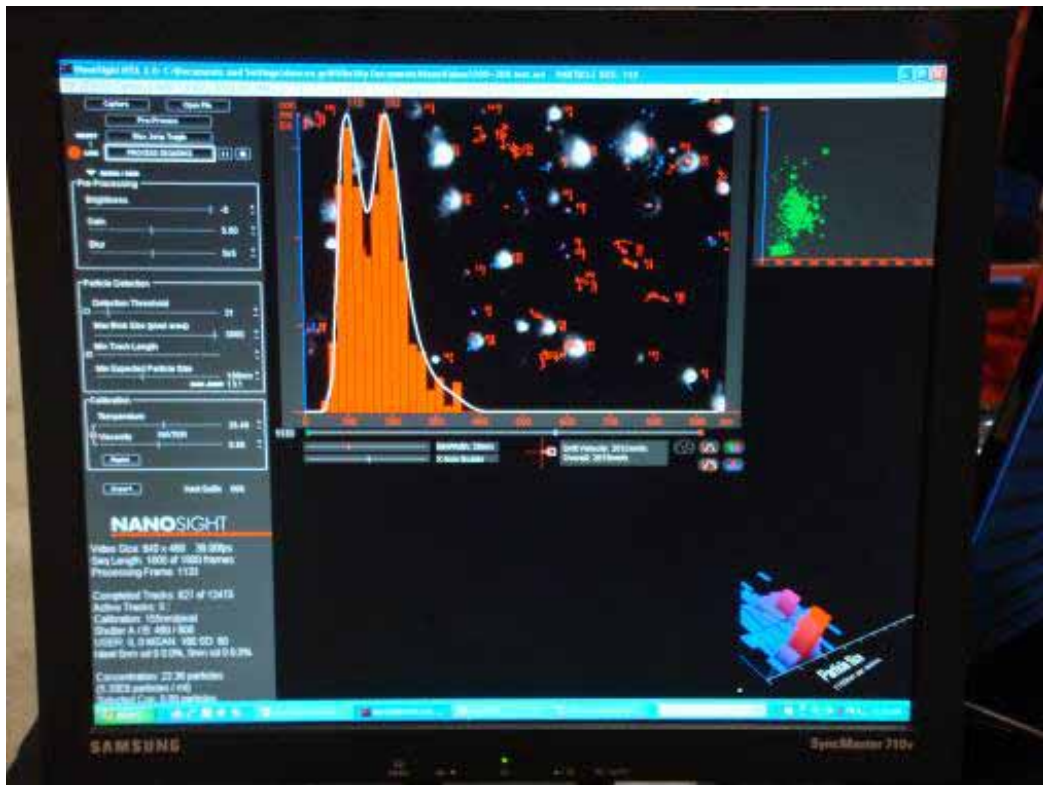
(廠商展示—德國區)



(NNI 展示攤位)



(廠商展示一粒徑分析儀)



(廠商展示一粒徑分析儀)