

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

標的導向型磁性免疫藥物載體之合成及其實際應用之研究 (II)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC94-2216-E-041-002-

執行期間：94年08月01日至95年07月31日

執行單位：嘉南藥理科技大學化妝品應用與管理系

計畫主持人：李佳芬

計畫參與人員：林家正

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中 華 民 國 95 年 9 月 27 日

標的導向型磁性免疫藥物載體之合成及其實際應用之研究(II)

計劃編號：94-2216-E-041-002

執行期限：94年8月1日至95年7月31日

計劃主持人：李佳芬 嘉南藥理科技大學化妝品應用與管理系

計劃參與人員：林家正 國立台灣大學化學工程研究所

Abstract

In our study, we discuss the copolymer of NIPAAM (N-isopropylacrylamide) and AA (acrylic acid) in different ratio of AA/NIPAAM and in different concentration of crosslinking agent. We test this copolymer in some experiments including TEM, LCST, drug release and polymer (BSA) bonding.

Then synthesizing the magnetic hydrogel, we use different method to synthesize "iron oxide/polymer" form the traditional method. In our work, we firstly synthesize the hydrogel. Second, using the functional group(-COOH) on the hydrogel surface to bond with Fe^{2+} and Fe^{3+} . Finally, we put ammonia into the latex, and we can get magnetic hydrogel.

According to each test about poly(NIPAAM-co-AA), we choose suitable group to synthesize magnetic hydrogel. Then we test all events described in the first paragraph. From all testing experiments, we can realize the properties of the (magnetic) hydrogel and the effect on experimental results from each parameter.

摘要

本論文以氮-異丙基丙烯醯胺(N-isopropylacrylamide, NIPAAM)和丙烯酸(acrylic acid, AA)的乳膠顆粒,在改變 AA/NIPAAM 比例及交聯劑濃度下進行各項測試。

接著進行磁性乳膠顆粒的製備實驗,與傳統"氧化鐵/高分子"合成方法有所不同,本實驗先將高分子乳膠顆粒合成,利用乳膠顆粒的 AA 鏈段官能基(-COOH)與鐵離子先鍵結成 $-\text{COOFe}^{2+}$ 及 $-\text{COOFe}^{3+}$, 當氨水參與反應時, Fe_3O_4 會以 in-situ 的方式形成,於是磁性乳膠顆粒形成。

TEM 圖形下觀察粒徑大小及型態;利用紫外光-可見光光度計在改變溫度下測量 450nm 下的吸收值變化,得出 LCST 變化;利用紫外光-可見光光度計在 272nm,於不同時間下取樣測試咖啡因濃度-藥物包覆釋放實驗;利用紫外光-可見光光度計在 280nm 測試不同組別的 BSA 濃度,可反推鍵結上的 BSA 含量。

1、前言

當磁性與溫度感應性,兩種相當便利的性質綜合在一起時,可想而知會是一個更為智慧的複合性質。傳統有機無機複合材料都是以機械揉混方式將有機材料與無機材料混合在一起,其均勻度不高造成每批材料的性質差異,本研究利用乳膠顆粒上的官能基與磁流鍵結,使得複合材料內的無機磁性材料可以均勻分布且可避免磁流聚集。以往的藥物控制釋放都是控制釋放速率,但對於一些毒性較強的藥物而言(如:惡性腫瘤的化療藥物),局部投藥就相當重要,此時利用磁性兼具溫度敏感性藥物載體就相當可行,首先利用磁場引導藥物載體至患部,由於體溫高於 LCST,因此藥物在引導過程中是被鎖在藥物載體內,接著在患處施以冰敷降低患部溫度,當低於 LCST 時藥物載體便膨潤開來,藥物便釋放出來,直接於患部作用,若使用特殊官能基接上抗體,當磁性乳膠顆粒遇標的物時會與疾病的抗原結合,乳膠顆粒停留在需要治療之處,使得藥物更能準確作用在標的物上。

2、實驗

2.1 藥品

四水合氯化亞鐵 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、六水合氯化鐵 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、聚丙烯酸 PAA oligomer(poly acrylic acid)分子量 2000、氨水(ammonia hydroxide)(28%)、氮-異丙基丙烯醯胺(N-isopropylacrylamide, NIPAAM)、丙烯酸 (acrylic

acid, AA)、交聯劑(N,N'-methylenebisacrylamide, MBA)、起始劑(ammonium persulfate, APS)無鈣鎂磷酸鹽緩衝液粉末(Phosphate Buffer Saline,PBS)、偶合劑 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl) Carbodiimide(EDC)、胎牛血清白蛋白 Bovine Serum Albumin(BSA)。

2.2 溫度敏感型乳膠微粒的合成方法

(1) 在反應器中加入 NIPAAM、AA 單體、MBA 交聯劑、去離子水,在 70°C 的水浴槽中以 300rpm 攪拌 30 min 使達溫度平衡,期間連續通以高純度氮氣,避免轉化率過低。

(2) 攪拌 30 min 使達溫度平衡後,加入起始劑 APS,反應兩小時。

2.3 磁性溫度敏感型乳膠微粒的製備

(1) 在反應器中加入 300ml 的 Latex (2.2 合成的乳液),在 25°C 300rpm 下平衡 10min,再加入 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ & $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 使離子擴散平衡 30min。

(2) 平衡 30min 後,加入 NH_4OH ,反應 30min (本研究利用共沉法來合成 Fe_3O_4 奈米微粒)。

2.4 元素分析(EA)

將透析純化過的乳膠顆粒,高溫(70°C)離心,將上層液取出,再加入去離子水並重複數次後,冷凍乾燥後立即密封,送台大貴重儀器中心分析。

2.5 型態之觀察-TEM

取出欲觀察的樣品,用去離子水稀釋,將稀釋過的樣品滴在銅網上,待樣品於銅網上乾燥後,置於 TEM 下觀察。

2.6 LCST 測試實驗

取 0.1g 的樣品,加入 10g 的緩衝溶液(pH=7.4)中,固定溫度且達平衡後,取出樣品溶液進行在波長 450nm 之吸收值測定。由吸收值 V.S.溫度圖,可得 LCST 的溫度範圍。

2.7 模擬測試 (LCST 及 TEM 觀察)

目的:了解反應未完全,其未反應單體對於磁流分布的情形。

將透析過的 Latex 取 1 c.c.,添加已知量的 AA 或 PAA,模擬未反應完全的 Latex,經磁流合成後在 LCST 及 TEM 上的表現,LCST(在 pH=4 下進行量測)及 TEM 的詳細實驗步驟如 2.5 及 2.6。

2.8 藥物包覆釋放測試及膨潤性測試

1. Caffeine calibration curve 之建立

配製不同濃度之 Caffeine solution,測定在波長 272nm 之吸收值,得 Caffeine 之 Calibration curve。

2. 試片之製作

將透析過的 Latex 凍乾,取 0.3g 的 sample 加入咖啡因溶液(0.024g 咖啡因/10g 去離子水),接著利用超音波震盪 10 分鐘,置於 4°C 的環境下 3 小時達膨潤平衡,再利用凍乾得到含有咖啡因的共聚合 sample,取 0.05g 的 sample,倒入模具,利用 9 噸的壓力壓成錠狀,直徑約 1.3mm,厚度約 0.4mm。

3. 藥物釋放及膨潤測試

將錠片置入 50 c.c.的 37°C pH=7.4 緩衝液中 3 小時,固定時間下取出 3 c.c.的溶液,進行在波長 272nm 之吸收值測定,計算出之釋放百分率,做出釋放百分率 V.S.時間圖。

2.9 蛋白質的接枝

1. 先吸附(Pre-adsorption)方式

(1) 將透析過的乳膠顆粒冷凍乾燥,取定量(10mg)乳膠微

粒溶於 PBS(pH=7.4)中，並使用超音波震盪 10 分鐘，讓其聚合物顆粒懸浮於溶液中。

(2) 取已知量 BSA(4mg)溶於上述溶液，總體積約 10ml，進行吸附步驟約 2 小時。

(3) 取偶合劑 E.D.C. 4mg 加入步驟(2)中，進行-COOH 的活化與化學鍵結反應約 4 小時。

2. 脫附(Desorption)

以超音波震盪約 10 分鐘後，再於高速離心機下以 12000rpm 進行離心約 20 分鐘，將離心後的上層液取出。

3. 蛋白質濃度的測定

在波長 280nm 時之吸收度決定蛋白質濃度。將已知濃度之蛋白質標準容易對其吸收度作圖，得一標準曲線。4. Protein Balance

將過濾後的上層液置於紫外光-可見光分光光度計，在 280nm 的波長下測其吸收度以定量分析已鍵結 BSA 的濃度。

3、結果與討論

3.1 元素分析(EA)

此部分實驗，只有未含磁流乳膠顆粒的實驗結果，主要分析乳膠顆粒的成分組成。使用高 AA 含量的組別來鑑定，可以明顯觀察其變化。由表(1)發現，當 AA 越多，N 元素比例是下降的，因為 AA 含量上升，NIPAAM 所佔比例下降。從 20% 到 30% AA 添加量的改變，發現 N 元素明顯沒有下降太多，這表示在此系統下 AA 於乳膠顆粒中的比例是有限制的，可能的原因是在高溫聚合下，NIPAAM 逐漸變成疏水的 PNIPAAM，而 AA 變成 PAA 還是呈現較親水的狀態，一個疏水的 PNIPAAM 及一個親水的 PAA，要鍵結在一起有其限制在，代表 20%~30% 的 AA 含量時，產生較多 PAA 的 homo-polymer。

3.2 TEM 的觀察

不含磁流乳膠顆粒與含磁流乳膠顆粒的比較

由表(2)可以看到，無磁流及含有磁流的乳膠顆粒粒徑分布，無磁流部分：AA 含量越多，粒徑越大，因為親水性增加；交聯度越大，粒徑越小，因為當交聯劑濃度越高時，整個聚合系統的成核數越多，因此乳膠顆粒會越小。含有磁流部分：AA 含量上升，粒徑大小有變大趨勢；交聯度越大，粒徑越大，因為交聯度大時 AA 鍵段被限制在乳膠顆粒內部，當製備磁流時，因鹼性環境，AA 鍵段膨潤將整個乳膠顆粒撐大，低交聯度乳膠顆粒外部雖有 AA 鍵段，但也受到磁性粒子包覆而限制了粒徑大小，所以當交聯度低時，含磁流粒徑較小；當交聯度大時，含磁流粒徑較大。

3.3 LCST 測試實驗

不含磁流乳膠顆粒與含磁流乳膠顆粒的比較

由表(3)可以清楚觀察到，無磁流及含有磁流的乳膠顆粒的 LCST 趨勢。無磁流部份：AA 含量增加，LCST 呈現上升趨勢，因為 AA 鍵段增多所以與水分子氫鍵增加，LCST 自然跟著上升，當 AA 含量上升至 3% 時，LCST 超過實驗範圍 45°C；交聯度上升，LCST 有微幅下降的趨勢，因為交聯度高將 AA 鍵段限制在乳膠顆粒內部，AA 鍵段與 NIPAAM 的 amide 產生氫鍵，使得 amide 與水分子產生氫鍵能力下降，所以會發現交聯度高的組別 LCST 略低的現象。含有磁流部分：AA 含量上升時，大致上 LCST 還是呈現上升趨勢；交聯度提高時，LCST 有上升的趨勢，搭配此部分 TEM 的 morphology 圖(1)，可以發現，交聯度上升時，粒徑大小是變大的，因為交聯度高時 AA 鍵段被限制在乳膠顆粒內部，當製備磁流時，因鹼性環境，AA 鍵段的官能基會大量解離，與 NIPAAM 的 amide 產生氫鍵能力下降，並且膨潤將整個乳膠顆粒撐大，低交聯度乳膠顆粒外部雖有 AA 鍵段，但也受到磁性粒子包覆而限制了粒徑大小，因此 LCST 在交聯度高時會呈現上升的趨勢。

3.4 模擬測試 (LCST 及 TEM 觀察)

為了能明顯的觀察到其差異性，本節實驗使用高含量 AA(10%、20% 及 30%)的組別來進行，因此為了觀察到 LCST，所以選用 pH=4 的 buffer 來當成溶液(AA 鍵段的官能基解離度大大降低，LCST 出現提前)。在乳膠顆

粒合成之後，於溶液中再加入額外的 AA 或 PAA，最後再合成磁性流體，於 LCST 及 TEM 兩個項目中觀察未反應完的單體對磁性流體的影響。

3.4.1 TEM

(1) 額外添加的 AA 對磁流分佈的影響

由圖(2)觀察，額外添加的 AA 會造成磁性流體嚴重散佈在乳膠顆粒外部的情形，因為 AA 單體上的官能基(-COOH)會與鐵離子產生鍵結，阻止了鐵離子進入乳膠顆粒或靠近乳膠顆粒的機會，造成磁流散佈在乳膠顆粒外部。當 AA 含量 20% 以上時，乳膠顆粒表面開始出現磁性流體的吸附，根據元素分析的結果，AA 含量 20% 以上時，出現 PAA 的機率大增，因此乳膠顆粒受到原本乳液中的 PAA 影響，出現乳膠顆粒表面有磁流吸附的情形發生

(2) 額外添加的 PAA 對磁流分佈的影響

由於 PAA 會吸附到乳膠顆粒表面，所以從圖(3)可發現，乳膠顆粒外會有一層磁性粒子吸附，就是因為吸附在乳膠顆粒外的 PAA 與磁性粒子鍵結的關係。

3.4.2 LCST

(1) 額外添加的 AA 對 LCST 的影響

由圖(4)可知，當額外添加的 AA 較多時，LCST 會有提前出現的現象，這是因為添加 AA 使得 pH 值下降較多，AA 鍵段官能基解離度下降，與 PNIPAAM 的 amide 形成較多的氫鍵，較為疏水，因此 LCST 下降。

(2) 額外添加的 PAA 對 LCST 的影響

由圖(5)看來，當額外添加的 PAA 較多時，LCST 會有提前出現的現象，因為 PAA 對於 pH 值的影響並不大，因此不傾向由解離度來解釋 LCST 下降的原因，而是由吸附於乳膠顆粒表面的 PAA 與乳膠顆粒產生氫鍵的能力較水分子大來解釋，當 PAA 增加時，形成的氫鍵更多更疏水，因此 LCST 跟著下降。由於解離係數在同一狀態下固定，所以解離的數量一定，再添加更多的 PAA 也不會解離。

3.5 藥物包覆釋放測試及膨潤性測試

3.5.1 Caffeine calibration curve 之建立

實驗所得之回歸曲線為：

$$y=2 \times 10^{-5}x - 9 \times 10^{-8}$$

其中，x：在 272nm 處之 UV 吸收值

y：對應之 Caffeine 濃度(g caffeine/g water)

3.5.2 磁性乳膠顆粒之藥物包覆釋放測試

(1) 不同 AA / NIPAAM 比例對藥物包覆釋放的影響

由圖(6)發現 AA 含量少的組別，藥物釋放較快，原因是當 AA 含量少，其乳膠顆粒的 LCST 較低，所以在 37°C 下，乳膠顆粒的 PNIPAAM 部份呈現較 rigid 的狀態，在乳膠顆粒表面的 AA 鍵段呈現較 soft 的部份，AA 含量較少的組別會呈現顆粒與顆粒間的空隙較大，所以會讓原本就在顆粒間隙的藥物釋放較快；AA 含量較多的組別則相反。

(2) 不同磁性粒子含量對藥物包覆釋放的影響

從圖(6)看來，藥物釋放速率及藥物釋放量，由快(多)到慢(少)，排序均為 Fe₃O₄：0% > 4% > 2%，這可能是跟乳膠顆粒內的釋放路徑(孔隙連接而成的路徑)有關，由示意圖(7)可以更清楚理解，先從 2% Fe₃O₄ 的組別來看，因為磁性粒子的大小很小，約數十 nm，要進入乳膠顆粒的間隙空間並不是難事，因此磁性粒子就會去阻擋藥物進入乳膠顆粒，成為藥物進入乳膠顆粒與藥物從乳膠顆粒釋放的阻力，而 2% Fe₃O₄ 相對於 4% Fe₃O₄ 來說是較少的，所以阻力上是較小的，因此可以進入較深層的乳膠顆粒，但反過來說，藥物釋放出來時，要經過較長的路徑且路徑上依然擁有阻力；反觀 4% Fe₃O₄ 的組別來看，由於一開始的阻力就比較大，所以藥物就只能進入到較淺層的乳膠顆粒，而藥物釋放時，雖然路徑阻力較大，但藥物就在乳膠顆粒表面附近，釋放的速率及量當然就比 2% Fe₃O₄ 組別來的快又多；相較之下，0% Fe₃O₄ 組別就在低路徑阻力下，藥物可以進入到較深層的部分，藥物釋放時又可在低路徑阻力下進行，而釋放路徑較長的缺點，有時作出來的數據會呈現 4% Fe₃O₄ 釋放的速度及

量會超過 0% Fe_3O_4 ，而在幾次數據平均之下，還是呈現圖(6)的最終結果。

3.6 蛋白質的化學鍵結

3.6.1 BSA(牛血清白蛋白) calibration curve 之建立

實驗所得之回歸曲線為：

$$y=1.9057x + 0.0035$$

其中，x：在 272nm 處之 UV 吸收值

y：對應之 BSA 濃度(g BSA/g water)

3.6.2 化學鍵結結果

(1) 不同含量的 AA 對 BSA 鍵結的影響

從圖(8)可以發現，1_2_0 與 4_2_0 (分別代表 AA%_MBA%_ Fe_3O_4 %)兩組，在不受磁性粒子的干擾下，AA 含量多的組別可以鍵結較多的 BSA，在 25 及 37°C 下均為同樣的結果，但在含有磁性粒子的組別，結果如圖所示，沒有前述的結果發生，而磁性粒子的影響會在下節說明。

(2) 不同含量的磁性粒子對 BSA 鍵結的影響

在 25°C 的組別，有磁性粒子越多 BSA 鍵結越少的趨勢，從表(2)可以觀察發現，乳膠顆粒外部的磁性粒子會限制其大小，當磁性粒子越多表示乳膠顆粒大小正漸漸縮小，整個乳膠顆粒體積變小，表面積也跟著縮小，因為立體障礙與 BSA 的鍵結當然會有所下降。而在 37°C 的組別，接枝率呈現 2% > 4% > 0% (Fe_3O_4 含量)，可能的原因從兩方面來看，第一、溫度升高對無磁流組別影響較大，大大降低其體積及表面積，鍵結率當然降的多，而含有磁流的組別，因在低溫時已受到外部磁流限制其大小，所以 37°C 與 25°C 的粒徑大小拉近；第二、溫度升高，對於鍵結的反應活性增高，在粒徑大小拉近且鍵結活性升高之下，出現 37°C 鍵結率高於 25°C 也是合理的狀況。

(3) 不同溫度對 BSA 鍵結的影響

溫度擁有兩種對於 BSA 鍵結的功能，首先，溫度上升，乳膠顆粒因有溫度敏感性，會漸漸切斷乳膠顆粒與水分子的氫鍵，使得乳膠顆粒體積及表面積縮小，與 BSA 鍵結率下降；第二，溫度上升，鍵結活性上升，與 BSA 鍵結率上升。在競爭下，溫度本身含有的兩種因素互相消長，再加上磁性粒子影響粒徑大小的因素，最後出現本實驗的結果。

4、結論

本實驗合成 poly(NIPAAm-co-AA)的乳膠顆粒，分別改變 AA/NIPAAm 比例及交聯劑濃度，於 TEM、LCST、藥物包覆釋放及蛋白質接枝各項項目上，實驗測試及觀察，選出適當的組別，進行含有磁性粒子的乳膠顆粒的測試實驗，測試項目同上述各個項目，從各項實驗可以了解本實驗所合成出的乳膠顆粒性質。

5、參考文獻

1. 黃耀輝，免疫乳膠顆粒的製備，台大化工碩士論文(1998)
2. 溫家貞，聚(氮-異丙基丙烯醯胺)與幾丁聚醣共聚乳膠顆粒之合成及其在藥物釋放上的應用，台大材料所碩士論文(2001)
3. 林佳龍，聚(氮-異丙基丙烯醯胺)衍生溫度感應型共聚微膠體：製備，性質及應用，台大材料所博士論文(2005)
4. 周玉蕙，溫度感應型磁性乳膠顆粒之製造與研究，台大化工碩士論文(2004)

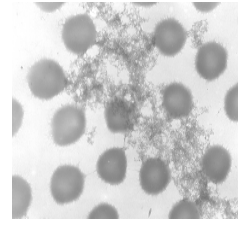


圖 2. 含磁流之乳膠顆粒(AA0%, MBA4%, Fe_3O_4 2%)TEM 圖，額外添加 0.01g AA

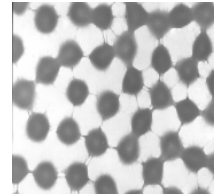


圖 3. 含磁流之乳膠顆粒(AA0%, MBA4%, Fe_3O_4 2%)TEM 圖，額外添加 0.01g PAA

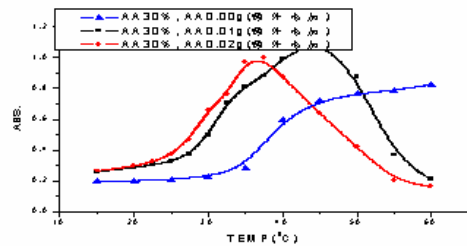
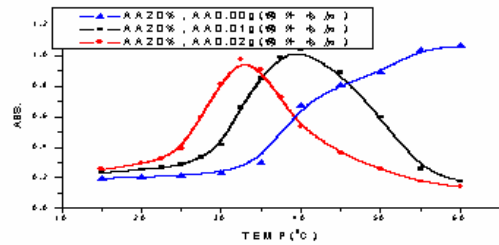
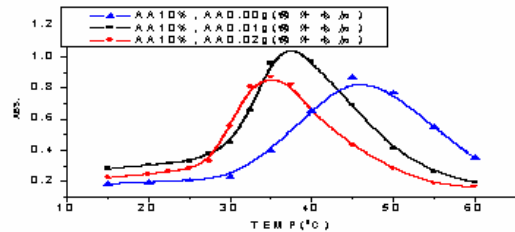


圖 4. 含磁流之乳膠顆粒 LCST 測試圖(pH=4 下量測，額外添加 AA0.01g 或 0.02g)上圖 AA10%；中圖 AA20%；下圖 AA30%

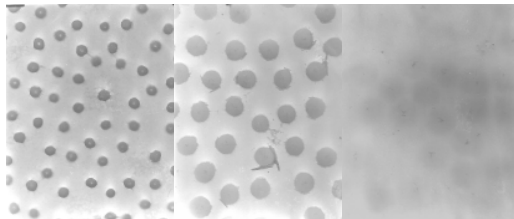


圖 1. 含磁流之乳膠顆粒 TEM 圖
(a)AA2%MBA2% (b) AA2%MBA4% (c) AA2%MBA6%

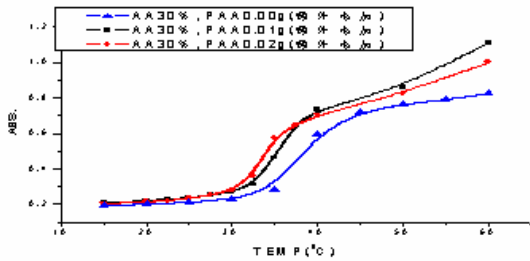
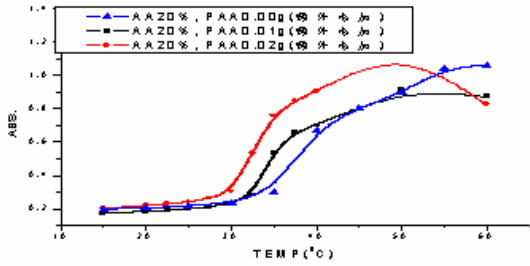
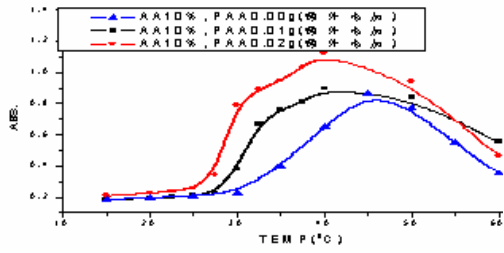


圖 5. 含磁流之乳膠顆粒 LCST 測試圖(pH=4 下量測, 加 PAA0.01g 或 0.02g)上圖 AA10%; 中圖 AA20%; 下圖 AA30%

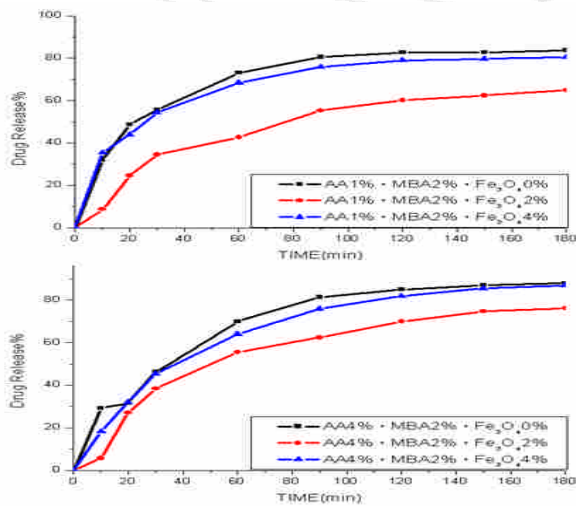


圖 6. 含磁流之乳膠顆粒藥物釋放測試(改變磁流含量)
上圖: AA1%MBA2%; 下圖: AA4%MBA2%

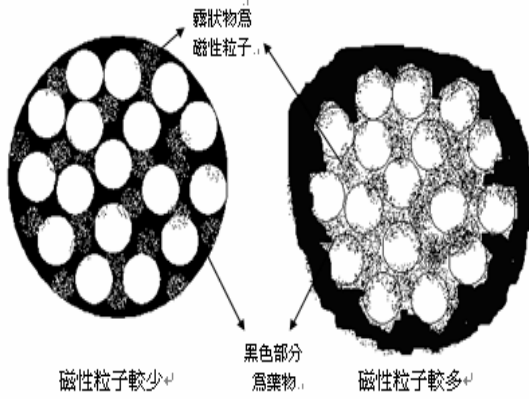


圖 7. 磁性粒子含量與藥物釋放示意圖

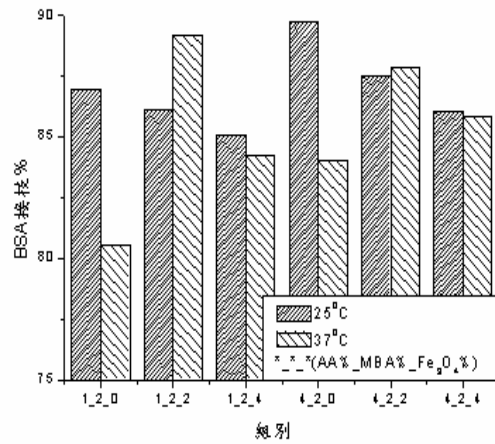


圖 8. 乳膠顆粒 BSA 接枝測試
組別數字分別代表 *_*_(AA%_MBA%_Fe₃O₄%)

乳膠顆粒中 AA 的含量	N%	C%	H%
10%	9.86	54.26	9.34
20%	8.26	49.92	8.62
30%	8.22	53.05	8.78

表 1. 元素分析結果

組別	無磁流(nm)	含有磁流(nm)
AA1%MBA2%	330	300
AA1%MBA4%	300	380
AA1%MBA6%	250	400
AA2%MBA2%	330	250
AA2%MBA4%	300	350
AA2%MBA6%	270	425
AA3%MBA2%	350	380
AA3%MBA4%	300	640
AA3%MBA6%	280	650
AA4%MBA2%	360	333
AA4%MBA4%	350	470
AA4%MBA6%	325	520

表 2. 粒徑對照圖

組別	LCST(°C)	組別	LCST(°C)
AA1%MBA2%Fe₃O₄0%	37.5	AA3%MBA2%Fe₃O₄0%	>45.0
AA1%MBA2%Fe ₃ O ₄ 2%	36.7	AA3%MBA2%Fe ₃ O ₄ 2%	37.9
AA1%MBA2%Fe ₃ O ₄ 3%	36.1	AA3%MBA2%Fe ₃ O ₄ 3%	38.2
AA1%MBA2%Fe ₃ O ₄ 4%	35.9	AA3%MBA2%Fe ₃ O ₄ 4%	37.4
AA1%MBA4%Fe₃O₄0%	37.2	AA3%MBA4%Fe₃O₄0%	>45.0
AA1%MBA4%Fe ₃ O ₄ 2%	37.1	AA3%MBA4%Fe ₃ O ₄ 2%	38.8
AA1%MBA4%Fe ₃ O ₄ 3%	36.3	AA3%MBA4%Fe ₃ O ₄ 3%	38.6
AA1%MBA4%Fe ₃ O ₄ 4%	36.2	AA3%MBA4%Fe ₃ O ₄ 4%	38.0
AA1%MBA6%Fe₃O₄0%	36.1	AA3%MBA6%Fe₃O₄0%	>45.0
AA1%MBA6%Fe ₃ O ₄ 2%	37.7	AA3%MBA6%Fe ₃ O ₄ 2%	>45.0
AA1%MBA6%Fe ₃ O ₄ 3%	37.5	AA3%MBA6%Fe ₃ O ₄ 3%	>45.0
AA1%MBA6%Fe ₃ O ₄ 4%	37.3	AA3%MBA6%Fe ₃ O ₄ 4%	>45.0
AA2%MBA2%Fe₃O₄0%	37.7	AA4%MBA2%Fe₃O₄0%	>45.0
AA2%MBA2%Fe ₃ O ₄ 2%	37.3	AA4%MBA2%Fe ₃ O ₄ 2%	>45.0
AA2%MBA2%Fe ₃ O ₄ 3%	36.2	AA4%MBA2%Fe ₃ O ₄ 3%	>45.0
AA2%MBA2%Fe ₃ O ₄ 4%	36.3	AA4%MBA2%Fe ₃ O ₄ 4%	>45.0
AA2%MBA4%Fe₃O₄0%	37.5	AA4%MBA4%Fe₃O₄0%	>45.0
AA2%MBA4%Fe ₃ O ₄ 2%	37.4	AA4%MBA4%Fe ₃ O ₄ 2%	>45.0
AA2%MBA4%Fe ₃ O ₄ 3%	36.3	AA4%MBA4%Fe ₃ O ₄ 3%	>45.0
AA2%MBA4%Fe ₃ O ₄ 4%	36.2	AA4%MBA4%Fe ₃ O ₄ 4%	>45.0
AA2%MBA6%Fe₃O₄0%	36.3	AA4%MBA6%Fe₃O₄0%	>45.0
AA2%MBA6%Fe ₃ O ₄ 2%	37.5	AA4%MBA6%Fe ₃ O ₄ 2%	>45.0
AA2%MBA6%Fe ₃ O ₄ 3%	36.5	AA4%MBA6%Fe ₃ O ₄ 3%	>45.0
AA2%MBA6%Fe ₃ O ₄ 4%	36.4	AA4%MBA6%Fe ₃ O ₄ 4%	>45.0

表 3.
各成分 LCST 表