

科技部補助
大專學生研究計畫研究成果報告

計 畫 名 稱	原型隱形眼鏡熱敏藥物釋放環的開發(I)Prototype Development of Contact Lens-based Thermoresponsive Drug Release Ring(I)
------------	--

報 告 類 別 : 成果報告
執行計畫學生 : 張雅婷
學生計畫編號 : MOST 110-2813-C-040-060-B
研 究 期 間 : 110年07月01日至111年02月28日止，計8個月
指 導 教 授 : 陳伯易

處 理 方 式 : 本計畫可公開查詢

執 行 單 位 : 中山醫學大學視光學系(所)

中 華 民 國 111年02月14日

原型隱形眼鏡熱敏藥物釋放環的開發 (I).

Prototype Development of Contact Lens-based Thermoresponsive Drug Release Ring (I).

專題生：張雅婷 (Ya-Ting Chang)

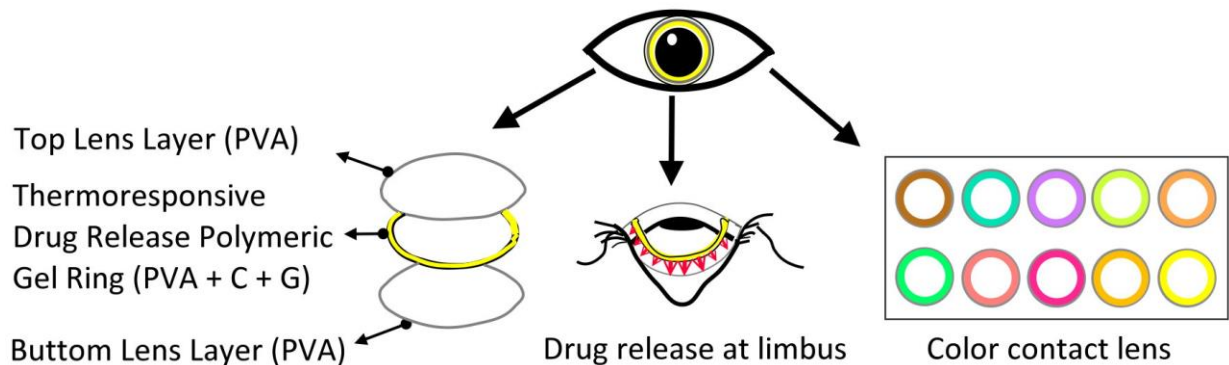
指導老師：陳伯易 (Bo-Yie Chen) 副教授

壹、摘要：

由於人們對於 3C 產品的依賴性日漸倍增，現今全球已有超過近 26 億的近視患者。目前隱形眼鏡被認為是視力矯正的最佳輔助工具，已有專家預估 2025 年隱形眼鏡市場的規模將會大幅增值。隱形眼鏡除了讓視野清晰、美化瞳孔外，還能夠具有「視力保健」的效果，先前已有研究提出隱形眼鏡可作為藥物的釋放載體。本實驗開發出一款原型隱形眼鏡熱敏藥物釋放環。此釋放環置於隱形眼鏡的中間夾層，可以覆蓋在人眼的角鞏膜緣上 (Limbus)。有助於釋放藥物後可以透過角鞏膜緣的血管直接進入血液循環系統中，且不影響隱形眼鏡中央光學區的清晰度。本實驗選用兩種生物相容性極佳的天然分子材料 C、G，結合隱形眼鏡 PVA 材質並加入黃色食品色素(模擬藥物包覆)，製作成熱敏型藥物釋放環。此熱敏型藥物釋放環在室溫下(22±1°C)能夠穩定包覆藥物，當到達人眼溫度(25~30°C)時則會瓦解其外層凝膠結構，釋放出凝膠內的藥物成分。為了比較藥物釋放的速度是否會受到相同材質但不同比例的凝膠環影響，本實驗將組別分成 A 組(a% w/v C + b% w/v G + 10% w/v PVA + 0.1% 黃色食品色素)以及 B 組(c% w/v C + d% w/v G + 10% w/v PVA + 0.1% 黃色食品色素)這兩種組合做體外藥物釋放測試。我們使用的是 ELISA Reader 的吸收光譜分析法，測量黃色食用色素(模擬藥物包覆)從凝膠環中釋放的含量與濃度。我們將凝膠環分裝在 1.5ul 的微量試管中，並加入 1ml 的模擬人眼淚液的溶液，分別以 RT (21°C) 和 35°C 兩種不同溫度下，測量 A、B 組在 0, 10, 30, 60 分鐘連續釋放的濃度。接著進行熱敏藥物釋放動力學測試，在 RT (21°C)和 35°C 兩種溫度下，測量 A、B 組在 0, 2, 4, 6, 8, 10 分鐘下釋放的濃度。本實驗為熱敏型藥物釋放隱形眼鏡雛型，作為護眼保健產品開發的先趨，在未來產業應用端可被製成彩色拋棄式隱形眼鏡的色素夾層，兼具美學與實用性，能為隱形眼鏡市場創造出截然不同的商業價值。

關鍵字：隱形眼鏡、熱敏凝膠環、隱形眼鏡 PVA 材質、生物相容性、藥物釋放

Graphical abstract:



貳、研究動機與研究問題：

一、主要背景：

- (1) 根據中華民國眼科醫學會指出，國人一天使用 3C 產品的時間超過 10 小時以上，對於手機平板的依賴性更是逐年增高，隨之而來的 5G、網路影音將會嚴重影響國人的視力健康，長時間近距離使用電子產品會使近視度數急遽增加。利用隱形眼鏡作為矯正視力與近視控制是常見的解決方案。但是長期配戴隱形眼鏡會導致用眼過度，造成眼睛疲勞，乾澀，等不良症狀。透過眼用藥物滴劑與口服補充營養素來補充眼睛所流失的營養成分來維持眼睛的健康與水潤是常見的解決辦法。
- (2) 常見眼科用藥多以口服和眼用滴劑為主，口服藥物容易被身體代謝，眼藥水的效果也相當有限，因眼藥水會因眨眼、淚液稀釋、以及排出等自然反射動作而流失。實際上，只有約 1% 到 7% 左右的藥物可以被眼所吸收，其餘的會隨著鼻淚管流入鼻腔中，一旦高濃度藥物分子瞬間進入人體血液循環中，可能引發嚴重的副作用。目前已有實驗將藥物混合加入隱形眼鏡中，製作成載藥型隱形眼鏡，可以緩慢且長期地將藥物釋放在眼睛表面。但是將藥物負載於隱形眼鏡的凝膠環中，作為提供眼睛營養的方法仍是一個尚未被討論的課題。

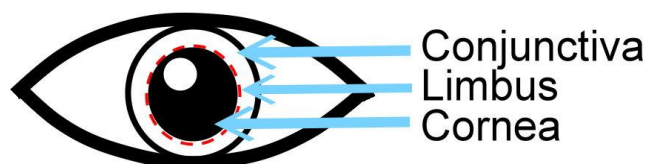
二、研究動機與待釐清問題：

- (1) 一般的載藥型隱形眼鏡會將整個隱形眼鏡浸泡在藥物溶液中，讓吸附藥物溶液的隱形眼鏡覆蓋於整個角膜上。但事實上此方式會嚴重影響眼睛中央視力區的清晰度，角鞏膜緣血管區作為主要供給外周角膜營養的區域，如果我們將藥物載體製作成環形，將此藥物載體環置入隱形眼鏡邊緣的夾層中並覆蓋於角鞏膜緣上，就可以釋放藥物進入角鞏膜緣血管區，提升藥物的吸收率。
- (2) 溫敏型膠體材料 C、G 因為具有良好的生物相容性、無細胞毒性反應且可以被生物酶所降解等特性，經常被運用於人體組織修復、角膜表面遞送載體以及角膜基質的替代物。目前已有研究顯示，溫敏膠體材料 C、G 可以被添加於隱形眼鏡中，作為溫敏型釋放藥物載體的最佳選擇。
- (3) 藉由本實驗，我們想要透過將不同比例的溫敏型膠體材料 C、G 與隱形眼鏡材質 PVA 作結合，找出最適合被使用在人眼上的熱敏藥物釋放聚合物凝膠的配方。並且能與產業端進行應用與連結。

參、文獻回顧與探討：

一、角鞏膜緣、房水的組成與功能：

- (1) 角鞏膜緣又稱為輪部，位於呈透明的角膜與不透明的鞏膜之間的連接區域，平均寬度為 1mm，是前隅角及房水引流系統的所在區域⁽¹⁾。可以生成角膜幹細胞，所以是眼內手術切口的位置。角鞏膜緣血管網、房水與淚液三者共同提供角膜營養以及代謝的需求。



(2) 房水又稱為水狀液，充滿眼前房、後房，位於角膜與晶狀體之間的透明液體。其成分類似血漿，在房水流進、流出的過程中，會與周圍的組織如：角膜、虹膜、晶狀體、視網膜等進行物質的交換代謝。約有 85~95% 的前房水通過小梁、Schlemm 管，並與上鞏膜靜脈匯合，注入房水靜脈，再經由睫狀前靜脈離開眼球。其餘的房水會經由管道外系統排出^(14,15)。

二、角膜上的藥物吸收機轉：

角膜上皮是保護角膜的第一道關卡，是藥物吸收的主要障礙，但在角膜基質與內皮中可自由擴散不受限制^(2, 3)。將藥物與淚液結合釋放在眼睛表面的藥物遞送模式，可以讓藥物停留在眼表的時間延長，方便角、結膜吸收。主要是以治療眼前段疾病為主。如：乾眼症、角結膜炎、青光眼等。

三、隱形眼鏡功用與材質分析：

隱形眼鏡是目前全球最常見的矯正視力的眼用產品，它可以有效改善眼睛外觀，與眼鏡相比，隱形眼鏡能夠提供良好的周邊視力，而不像眼鏡會被鏡框限制。除了具有美容效果之外，也被使用在治療圓錐角膜^(4, 5)、近視控制等方面，目前隱形眼鏡領域中最引人注目的，便是用於眼部藥物遞送的隱形眼鏡材料^(6, 7, 8)。

- (1) 在隱形眼鏡的材質中，PMMA (聚甲基丙烯酸甲酯)是最早被使用的聚合物，具有極好的透光性以及耐受性。但由於其成分的親水性有限且透氧度不高，長期使用 PMMA 隱形眼鏡容易引發眼部缺氧性的問題，導致角膜內皮細胞密度下降，引發角膜缺氧症^(17,18)。
- (2) Phema (全甲基丙烯酸 2-羥乙酯)為一種吸水性極佳的材質，是一種呈透明液體狀的化合物。pHEMA 可以形成柔軟水凝膠，固化後鏡片會變硬，並且可以吸附水分，鏡片的保水性與生物相容性佳⁽¹⁹⁾，先前已有實驗證實可以利用 pHEMA 作為親脂型維生素 E 的藥物攜帶載體⁽²⁰⁾。
- (3) PVA (聚乙烯醇)是一種新型的隱形眼鏡材質，具有高含水與高透氧的特性，對於蛋白的吸附力低，在先前的動物實驗研究顯示，從佩戴 PVA 軟性隱形眼鏡 12 週的兔子眼睛的組織切片分析可以得知，PVA 鏡片對於角膜的刺激性較小，可以作為隱形眼鏡材質的新選擇^(16,21)。
- (4) PMMA、pHEMA 和 PVA 化學式的比較：

	PMMA	pHEMA	PVA
化學式比較	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{COOCH}_3 \end{array} \right]_n$	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \\ \\ \text{O} = \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array} \right)_n$	$\left[\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \text{---} \\ \\ \text{HO} \end{array} \right]_n$

(圖片來源：<http://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/PMMA.html>
<http://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/PHEMA.html>
<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%81%9A%E4%B9%99%E7%83%AF%E9%86%87>)

四、藥物輸送載體的探討：

目前在眼部藥物遞送系統的研究中，多以熱敏凝膠系統的開發為主^(9, 10, 11)。熱敏水凝膠是因為環境因子所導致溶膠-凝膠互相轉變所形成具有黏性的凝膠聚合物。凝膠化可以通過溫度，pH 和離子的變化引起，或者也可以通過紫外線輻射誘導^(12, 13)。天然高分子材料如來自動物的膠原蛋白、透明質酸、幾丁

聚醣、褐藻酸鹽等，都具有良好的生物相容性、生物可降解性⁽²⁷⁾。天然高分子材料已被廣泛使用於生物醫材^(23,24)、組織工程^(21,25,26)、以及作為隱形眼鏡藥物攜帶載體的材料。

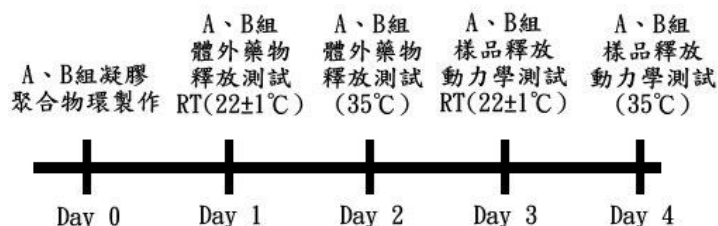
肆、研究方法及步驟:

一、實驗材料:

- (1)藥物聚合物環的凝膠材料 C、G
- (2)壓克力板
- (3)模擬人眼淚液溶液
- (4) 1.5ml 離心管(Eppendorf tube)
- (5)乾式加熱板
- (6) 24 孔盤
- (7)黃色食品色素
- (8) ELISA reader

二、實驗流程:

本實驗依據 A 組(a% w/v C + b% w/v G + 10% w/v PVA + 0.1% 黃色食品色素)以及 B 組(c% w/v C + d% w/v G + 10% w/v PVA + 0.1% 黃色食品色素)凝膠聚合物環以及 2 種不同溫度室溫(22±1°C)、35°C 來做測試，實驗流程如下:



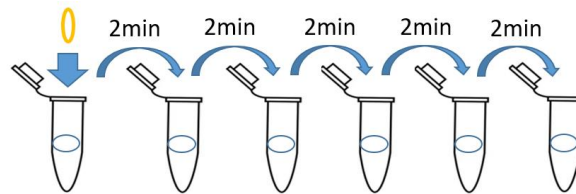
三、實驗方法與步驟:

- (1) 我們使用壓克力板來做熱敏型藥物釋放環的模板，考慮到人的眼角膜直徑約為 12 mm，因此將壓克力板上雕刻出 10 個內徑為 12 mm，外徑 14 mm 的圓形環。我們將凝膠成分 C、G、PVA 與黃色食品色素混和完全後，使用 1 C.C. 針管將凝膠混合物用抽吸的方式混和均勻。將混合物擠入壓克力的環形模板上，並用刮刀抹除多餘的凝膠，確保每一個環的厚度一致，於 100°C 下放置 10 分鐘加熱定型，如下圖所示。



- (2) 接著進行體外藥物釋放測試，當環形凝膠凝固後(放置 30 分鐘)，立即將環形凝膠取出，浸泡在含 1ml 模擬淚液溶液(PBS + BSA + Lysozyme)的 1.5ml 的離心管(eppendorf tube)中。將環形凝膠浸泡在兩種溫度 RT(22±1°C)，35°C 的淚液溶液中維持溫度 (加熱乾浴培養器)。依時間設計，取 100ul (0.1ml) 放入五合一多功能光譜儀中進行測量，將測得的吸光值 200nm~700nm 作圖。再用五合一多功能光譜儀測 440nm 的吸光度，並於 0, 10, 30, 60 分鐘取樣 0.1 ml 做吸收光譜測定，測完後用微量吸管將液體吸回樣品中，持續反應維持體積與濃度固定。

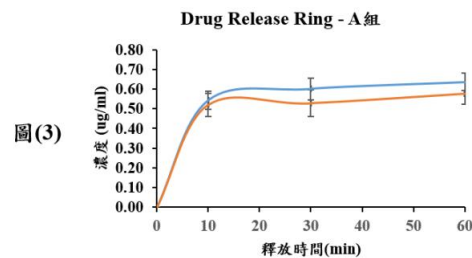
(3) 進行熱敏藥物釋放動力學測試，將環形凝膠浸泡在含 1ml 模擬淚液溶液(PBS + BSA + Lysozyme)的 1.5ml 的離心管(eppendorf tube)中，實驗分成兩種不同溫度 RT (22±1°C)，35°C 做釋放，放置於乾式加熱板上。根據實驗設計每 2 分鐘(0, 2, 4, 6, 8, 10 分鐘)將環形凝膠浸泡至新的 1.5ml 離心管(每一管皆含 1ml 模擬淚液溶液)，共 6 管。實驗結束後，從 6 管溶液中各取出 0.1ml 作吸光度(440nm)測量，放入五合一多功能光譜儀中進行，將測得的吸光值(440nm)用 Standard curve 轉換成濃度作圖。



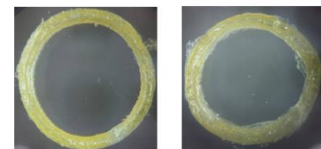
伍、實驗結果與討論：

一. 實驗結果：

- 下圖(1)和圖(2)為我們製作的 A 組與 B 組熱敏藥物釋放環外觀照片，用解剖顯微鏡做拍攝。從體外藥物釋放測試實驗可以得知，A 組的藥物(以黃色食品色素做模擬)在 RT (21°C)的溫度下，於 0, 10, 30, 60 分鐘釋放的色素濃度比在 35°C 釋放的濃度高，如下圖(3); B 組的藥物(以黃色食品色素做模擬)在 35°C 的溫度下，於 0, 10, 30, 60 分鐘釋放的色素濃度比在 RT (21°C) 釋放的濃度高，如下圖(4)。下圖(5)為釋放 60 分鐘時，A 組與 B 組於 RT (21°C)和 35°C 的濃度比較。此實驗結果可以發現 B 組符合我們熱敏型藥物釋放的效果，並且發現 B 組在 35°C 下釋放的色素濃度比 A 組還要高。

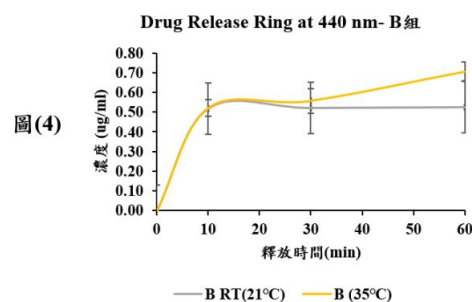


圖(3)

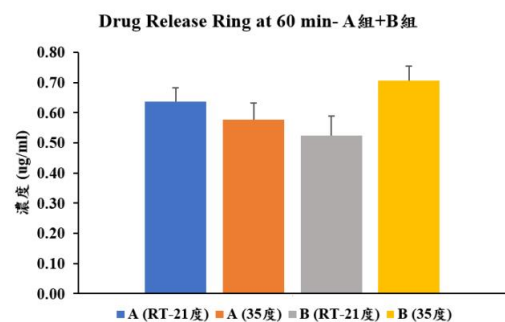


圖(1)

圖(2)



圖(4)



圖(5)

圖(1)為在解剖顯微鏡底下拍攝的 A 組熱敏藥物釋放環。

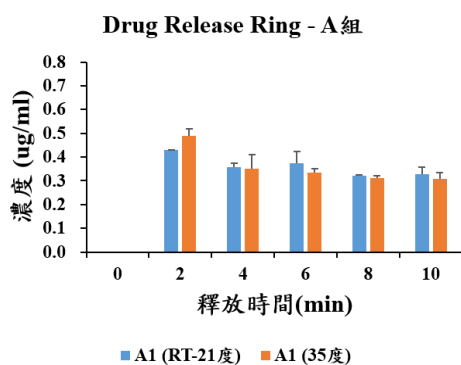
圖(2)為在解剖顯微鏡底下拍攝的 B 組熱敏藥物釋放環。

圖(3)為在 440nm 波長下，RT(21°C)和 35°C 於 0, 10, 30, 60 分鐘測得 A 組熱敏藥物釋放環的連續釋放濃度定量圖。

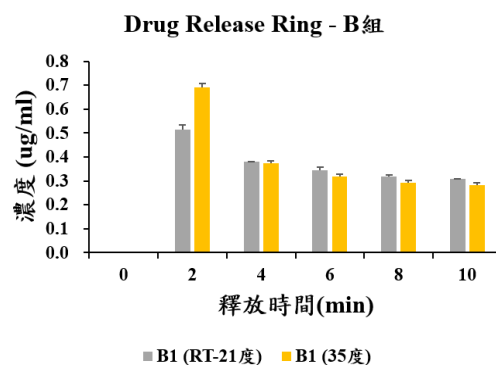
圖(4)為在 440nm 波長下，RT(21°C)和 35°C 於 0, 10, 30, 60 分鐘測得 B 組熱敏藥物釋放環的連續釋放濃度定量圖。

圖(5)為在 440nm 波長下，RT(21°C)和 35°C 於 60 分鐘下測得 A 組與 B 組熱敏藥物釋放環的連續釋放濃度定量圖。

2. 我們將藥物釋放環浸泡在模擬淚液溶液中，進行熱敏藥物釋放動力學測試，分別測得 A 組與 B 組在 RT (21°C) 和 35°C 於 0, 2, 4, 6, 8, 10 分鐘下釋放的藥物濃度(以黃色食品色素做模擬)，得到圖(6)與圖(7)的數據。浸泡在模擬淚液溶液的過程中，每兩分鐘會穩定釋放少量的色素，如圖(6)與圖(7)所示。可以發現 A 組與 B 組藥物釋放環在 35°C 下浸泡 2 分鐘後所釋放的藥物濃度明顯高於 RT (21°C)。



圖(6)



圖(7)

圖(6)為在 440nm 波長下，RT(21°C)和 35°C 於 0, 2, 4, 6, 8, 10 分鐘下測得 A 組熱敏藥物釋放環的釋放動力學濃度定量圖。

圖(7)為在 440nm 波長下，RT(21°C)和 35°C 於 0, 2, 4, 6, 8, 10 分鐘下測得 B 組熱敏藥物釋放環的釋放動力學濃度定量圖。

二、實驗討論:

本次實驗嘗試設計熱敏藥物釋放環的最佳比例與材質，並且以體外藥物釋放實驗證明此熱敏藥物釋放環可以將少量藥物持續釋放於眼表。擬後續實驗以動物實驗做功效驗證分析，證明此熱敏藥物釋放環可以作為未來藥物釋放載體的新選擇。本實驗仍有改進的地方，本實驗尚未將熱敏藥物釋放環包埋在隱型眼鏡夾層中，是否能夠將藥物釋放更加穩定、持久，達到最佳藥物釋放效果，這會是後續建議修正和持續開發的目標。

陸、本計畫的創新與應用價值:

由於人們對追求美麗、時尚、健康的價值觀提升，目前在全世界已有超過 1.25 億人在使用隱形眼鏡。配戴隱形眼鏡除了能夠矯正屈光外，更解決了眼鏡框所帶來的視野限制。隨著隱形眼鏡的市場日益龐大，事實上，若能將熱敏藥物釋放環應用於彩色拋棄式隱形眼鏡中間的色素夾層，除了具有特殊保健的效果外，還可以創造藥物攜帶型隱形眼鏡的需求，將會是未來隱形眼鏡發展的新風潮。

柒、參考文獻

1. **Seyed-Safi, A. G. ; Daniels, J. T.:** The limbus: Structure and function. - In: Exp Eye Res. - 197(2020)- S. 108074
2. **Huang, H. S. ; Schoenwald, R. D. ; Lach, J. L.:** Corneal penetration behavior of beta-blocking agents II: Assessment of barrier contributions. - In: J Pharm Sci. - 72(1983)11. - S. 1272-9
3. **Gote, V. ; Sikder, S. ; Sicotte, J. ; Pal, D.:** Ocular Drug Delivery: Present Innovations and Future Challenges. - In: J Pharmacol Exp Ther. - 370(2019)3. - S. 602-624

4. **Downie, L. E. ; Lindsay, R. G.:** Contact lens management of keratoconus. - In: Clin Exp Optom. - 98(2015)4. - S. 299-311
5. **Sarac, O. ; Kars, M. E. ; Temel, B. ; Cagil, N.:** Clinical evaluation of different types of contact lenses in keratoconus management. - In: Cont Lens Anterior Eye. - 42(2019)5. - S. 482-486
6. **Lee, D. ; Cho, S. ; Park, H. S. ; Kwon, I.:** Ocular Drug Delivery through pHEMA-Hydrogel Contact Lenses Co-Loaded with Lipophilic Vitamins. - In: Sci Rep. - 6(2016)- S. 34194
7. **Musgrave, C. S. A. ; Fang, F.:** Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. - In: Materials (Basel). - 12(2019)2.
8. **Ross, A. E. ; Bengani, L. C. ; Tulsan, R. ; Maidana, D. E. ; Salvador-Culla, B. ; Kobashi, H. ; Kolovou, P. E. ; Zhai, H. ; Taghizadeh, K. ; Kuang, L. ; Mehta, M. ; Vavvas, D. G. ; Kohane, D. S. ; Ciolino, J. B.:** Topical sustained drug delivery to the retina with a drug-eluting contact lens. - In: Biomaterials. - 217(2019)- S. 119285
9. **Luckanagul, J. A. ; Pitakchatwong, C. ; Ratnatilaka Na Bhuket, P. ; Muangnoi, C. ; Rojsitthisak, P. ; Chirachanchai, S. ; Wang, Q. ; Rojsitthisak, P.:** Chitosan-based polymer hybrids for thermo-responsive nanogel delivery of curcumin. - In: Carbohydr Polym. - 181(2018)- S. 1119-1127
10. **Huang, H. ; Qi, X. ; Chen, Y. ; Wu, Z.:** Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review. - In: Saudi Pharm J. - 27(2019)7. - S. 990-999
11. **Zhao, D. ; Ma, W. ; Wang, R. ; Yang, X. ; Li, J. ; Qiu, T. ; Xiao, X.:** The Preparation of Green Fluorescence-Emissioned Carbon Dots/Poly(N-Isopropylacrylamide) Temperature-Sensitive Hydrogels and Research on Their Properties. - In: Polymers (Basel). - 11(2019)7.
12. **Patel, A. ; Cholkar, K. ; Agrahari, V. ; Mitra, A. K.:** Ocular drug delivery systems: An overview. - In: World J Pharmacol. - 2(2013)2. - S. 47-64
13. **Wu, Y. ; Liu, Y. ; Li, X. ; Kebebe, D. ; Zhang, B. ; Ren, J. ; Lu, J. ; Li, J. ; Du, S. ; Liu, Z.:** Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system. - In: Asian J Pharm Sci. - 14(2019)1. - S. 1-15 traditional Chinese medicine. - In: Colloids Surf B Biointerfaces. - 148(2016)- S. 526-532
14. <http://www.lasikeye.tw/publish/154/1143>
15. <https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E6%88%BF%E6%B0%B4>
16. **Hyon SH, Cha WI, Ikada Y, Kita M, Ogura Y, Honda Y.** Poly(vinyl alcohol) hydrogels as soft contact lens material. *J Biomater Sci Polym Ed.* 1994;5(5):397-406. doi:10.1163/156856294x00103
17. **McMahon TT, Polse KA, McNamara N, Viana MA.** Recovery from induced corneal edema and endothelial morphology after long-term PMMA contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 1996;73(3):184-188. doi:10.1097/00006324-199603000-00010
18. **MacRae SM, Matsuda M, Phillips DS.** The long-term effects of polymethylmethacrylate contact lens wear on the corneal endothelium. *Ophthalmology.* 1994;101(2):365-370. doi:10.1016/s0161-6420(94)31327-3
19. **Opdahl A, Kim SH, Koffas TS, Marmo C, Somorjai GA.** Surface mechanical properties of pHEMA contact lenses: viscoelastic and adhesive property changes on exposure to controlled humidity. *J Biomed Mater Res A.* 2003;67(1):350-356. doi:10.1002/jbm.a.10054
20. **Lee D, Cho S, Park HS, Kwon I.** Ocular Drug Delivery through pHEMA-Hydrogel Contact Lenses Co-Loaded with Lipophilic Vitamins. *Sci Rep.* 2016;6:34194. Published 2016 Sep 28. doi:10.1038/srep34194

21. **Kita M, Ogura Y, Honda Y, Hyon SH, Cha WI, Ikada Y.** *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990;94(5):480-483.
22. **Mengying Chen, Xinyue Zhai, Yajing Pan & Huaping Tan.** Covalent and environment-responsive biopolymer hydrogel for drug delivery and wound healing. *Journal of Macromolecular Science.* 2021,Part A, 58:11, 736-747, DOI: [10.1080/10601325.2021.1929316](https://doi.org/10.1080/10601325.2021.1929316)
23. **Song K., Li L., Yan X., Zhang W., Zhang Y., Wang Y., Liu T.** Characterization of human adipose tissue-derived stem cells in vitro culture and in vivo differentiation in a temperature-sensitive chitosan/beta- glycerophosphate/collagen hybrid hydrogel. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2017;70:231–240.
24. **Wang X., Chun Y.W., Zhong L., Chiusa M., Balikov D.A., Frist A.Y., Lim C.C., Maltais S., Bellan L., Hong C.C., Sung H.J.** A temperature-sensitive, self-adhesive hydrogel to deliver iPSC-derived cardiomyocytes for heart repair. *Int. J. Cardiol.* 2015;190:177–180.
25. **Niranjan R., Koushik C., Saravanan S., Moorthi A., Vairamani M., Selvamurugan N.** A novel injectable temperature-sensitive zinc doped chitosan/beta-glycerophosphate hydrogel for bone tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013;54:24–29.
26. **Park H, Choi B, Hu J, Lee M.** Injectable chitosan hyaluronic acid hydrogels for cartilage tissue engineering. *Acta Biomater.* 2013;9(1):4779-4786. doi:10.1016/j.actbio.2012.08.033
27. **Song R, Murphy M, Li C, Ting K, Soo C, Zheng Z.** Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3117-3145. Published 2018 Sep 24. doi:10.2147/DDDT.S165440

圖片來源：

1. <http://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/PMMA.html>
2. <http://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/PHEMA.html>
3. <https://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%81%9A%E4%B9%99%E7%83%AF%E9%86%87>

捌、需要指導教授指導內容：

- (1) 計畫內容創新概念設計與撰寫
- (2) 實驗設計、策略步驟與分析方式
- (3) 計畫以及成果報告文字修訂
- (4) 研究結果的探討
- (5) 邏輯性思維與理性思考指導
- (6) 實驗資源、器材與設備
- (7) 隱形眼鏡公司鏈結合作