

(21)申請案號：101144067

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*A61K49/22 (2006.01)*

*C01G7/00 (2006.01)*

*B82Y5/00 (2011.01)*

*A61N5/067 (2006.01)*

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：陳三元 CHEN, SAN YUAN (TW)；陳柏溶 CHEN, PO JUNG (TW)；劉典謨 LIU,

DEAN MO (TW)；胡尚秀 HU, SHANG HSIU (TW)

(74)代理人：蔡清福

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：11 共 26 頁

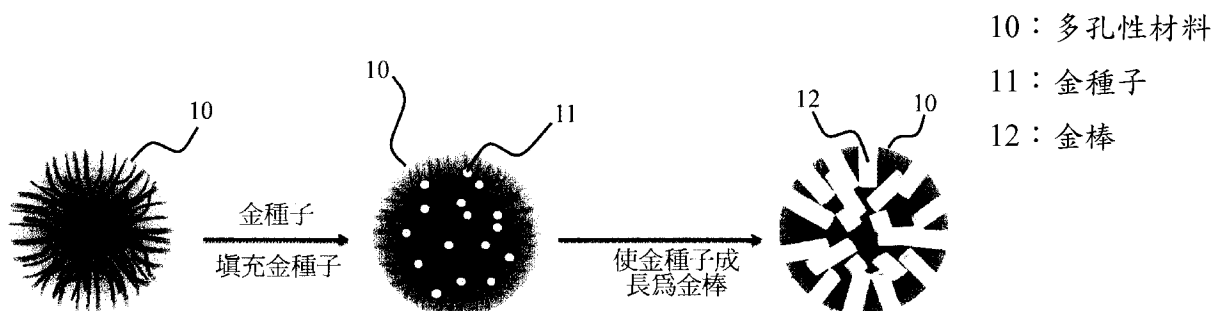
(54)名稱

奈米顯影劑及其應用於光聲顯影與腫瘤治療與其製備方法

NANO-CONTRAST AGENT FOR PHOTOACOUSTIC IMAGING AND CANCER TREATMENT AND THE PREPARING METHOD THEREOF

(57)摘要

本案係提供一種奈米顯影劑，其包括一多孔性載體；以及一奈米金棒成長填滿於多孔性載體中，可當作一種新型的光聲顯影之顯影劑，可以應用偵測腫瘤及一些的病態組織，此奈米顯影劑，無論於生物體外和生物體內都具備了高效率的熱治療。同時，奈米金棒填滿多孔性球也具有良好的生物相容性與低毒性的特性。所以，奈米金棒填滿多孔性球，的確可以成為一個具有熱治療與光聲顯影的奈米顯影劑。



第 1 圖

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101144067

A61K49/52 (2006.01)

※ 申請日：101.11.23

※IPC 分類：C01G7/00 (2006.01)

B82Y5/00 (2011.01)

A61N5/067 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

奈米顯影劑及其應用於光聲顯影與腫瘤治療與其製備方法/ Nano-contrast agent for Photoacoustic Imaging and Cancer Treatment and the Preparing Method Thereof

## 二、中文發明摘要：

本案係提供一種奈米顯影劑，其包括一多孔性載體；以及一奈米金棒成長填滿於多孔性載體中，可當作一種新型的光聲顯影之顯影劑，可以應用偵測腫瘤及一些的病態組織，此奈米顯影劑，無論於生物體外和生物體內都具備了高效率的熱治療。同時，奈米金棒填滿多孔性球也具有良好的生物相容性與低毒性的特性。所以，奈米金棒填滿多孔性球，的確可以成為一個具有熱治療與光聲顯影的奈米顯影劑。

## 三、英文發明摘要：

A new type of theranostic system based on porous nanobeads with pore-filled gold nanorods (AuRNBs) with exceptionally efficient and stable photoacoustic imaging. The AuRNBs also provided a stable photoacoustic signal and highly efficient hyperthermia effect both in vitro and in vivo, indicating a powerful theranostic modality among other alternatives. In addition, the AuRNBs demonstrated relatively high cell viability and uptake efficiency compared to free gold

201420121

nanorods, indicating a highly-biocompatible nanoparticulate capable of providing thermal therapy and photoacoustic imaging simultaneously for biomedical applications.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10 多孔性材料

11 金種子

12 金棒

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種奈米治療媒介，尤指一種應用於光聲顯影與腫瘤治療之奈米治療媒介。

### 【先前技術】

歐美許多國家，於癌症的治療過程中，為了使身體的器官組織傷害達到最小，選擇使用光敏劑來殺死癌細胞，此類的方式可避免利用外科手術所帶來的傷痛與創傷，且同時可減少患者康復的時間。光治療的原理是藉由可將光轉為熱的物質作為媒介，在光熱轉換的過程中殺死鄰近的癌細胞，常見的光敏劑材料來源大多是有機分子，然而當 1-30 天的治療期間，在有機光敏劑長時間曝露光照之下，會因過多的熱能產生，使得癌細胞周圍的身體組織也會受到影響，事實上，為了減少正常器官在熱治療時可能受傷害的風險，發展具有高效能的光熱轉換奈米材料，將可大幅度縮短治療時間。目前已有許多的研究著重於光聲顯影的探討並且具有多功能診斷治療的能力，大部分都以各式型態的奈米金，例如：奈米金棒、奈米金殼層和奈米金盒子為出發點，發展成為光聲顯影劑，但在應用上，仍存在一些重要的問題。

目前所發展之各式光聲顯影劑，顯影效果不夠明顯，且無法長時間保有光學特性，傳統的光聲顯影系統，僅使用奈米金，但是於雷射下，其光熱穩定度非常低，於動物體中並未能真正達到完善地顯影及治療的目標。奈米金於奈米秒發間歇式雷射的照射之下，受到瞬間局部高溫的影響，奈米金會熔化且變形，失去原本的各種光學特性。奈米金雖然具有光熱效應，但是合成出的奈米金具有高毒性、低生物相容性的缺點，必須要經過表面改質修飾，但是表面改質修飾費時且麻煩。

職是之故，申請人鑑於習知技術之缺失，乃思及改良發明之意念，續經悉心試驗與研究，並一本鍥而不捨之精神，終發明出本案「奈米治療媒介(同發明名稱一起修正)」。以下為本案之簡要

說明。

**【發明內容】**

本發明利用多孔性球與奈米金棒的結合，設計與製備一種具多功能性的奈米光聲顯影劑，除了具有高度熱穩定性與熱治療之功能，還可以利用光聲顯影系統同步監測診斷。利用奈米金棒成長且填滿於多孔性奈米球做為奈米光聲顯影劑，在奈米秒發間歇式雷射的照射下，該奈米光聲顯影劑仍然具有原本的各種光學特性和高度的熱穩定度，如此可大幅提升光聲顯影劑的顯影穩定度。當此奈米顯影劑抵達腫瘤位置時，可利用光聲顯影系統偵測腫瘤細胞位置，進而可以利用外部的持續性雷射刺激此奈米光聲顯影劑，來達到局部的熱治療，以達到腫瘤治療的效果。

本案之一面向在於提供一種奈米顯影劑，其包括一多孔性載體；以及一金棒，填充於該多孔性載體中。

本案之另一面向在於提供一種奈米顯影劑在光聲顯影與腫瘤治療兩者至少其中之一上之用途。

本案之又一面向在於提供一種奈米治療媒介，其包括一多孔性載體；以及一金棒，填充於該多孔性載體中。

本案之再一面向在於提供一種製備奈米醫療媒介的方法，包括下列步驟：提供一多孔性載體；填充一金種子於該多孔性載體中；以及使該金種子成長為一金棒。

本發明得藉由下述之實施方式，並配合圖式說明，俾得一更深入之了解。

**【實施方式】**

本案利用多孔性材料及奈米金棒(gold rods)所形成之奈米金棒填滿多孔性球之光聲顯影劑，可藉由奈米金棒吸收雷射光源的作用來達到光聲顯影的效果，並且透過多孔性材料的保護，使奈米金棒受到雷射的照射之後還是能保持著原本的光學特性，並同時達成診斷與治療的目標。

**實施例 1：**

請參閱第 1 圖，其為本案將奈米金棒填滿多孔性材料之奈米光聲顯影劑的製備流程圖。首先先準備一多孔性材料 10 當做載體，本案所使用之多孔性材料 10 可為二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋁、氧化鈣以及孔洞碳材，該多孔性材料 10 具有複數孔洞，該多孔性材料 10 的大小介於 20 nm 至 5000 nm 之間，而每一孔洞的大小介於 5 nm 至 50 nm 之間。接著將金種子 11 填充於多孔性材料 10 中，再利用金棒成長液使金種子 11 成長為金棒 12 填滿多孔性材料 10。詳細的實施方式如下：

將十六烷基三甲基溴化銨(Cetyltrimethylammonium bromide, CTAB)溶解於水溶液當中，加熱至 70°C 溶解分散，並加入矽酸乙酯(Tetraethylorthosilicate, TEOS)、苯乙烯單體(styrene monomer)、賴氨酸(lysine)和 2,2'-偶氮二異丁基脒二鹽酸鹽(2, 2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride, AIBA)，攪拌反應 4 小時後，利用離心的方法收集白色沉澱物並且以甲醇/水比例約 1:1 清洗數次，再將已收集好的沉澱物溶於甲醇，並加入鹽酸，攪拌反應 24 小時後，收集沉澱物即得到多孔性的二氧化矽奈米球。將奈米金的前驅物四氯金酸三水合物(hydrogen tetrachloroaurate (III) trihydrate, HAuCl<sub>4</sub>)和硼氫化鈉(sodium borohydride, NaBH<sub>4</sub>)反應形成奈米金的種子，並加入上述合成好的多孔性奈米球，攪拌 1 小時後，利用離心的方法收集產物，形成奈米金種子 11 填充於多孔性球中，最後將已配製好的奈米金棒成長液如下：十六烷基三甲基溴化銨、四氯金酸三水合物、硝酸銀(silver nitrate, AgNO<sub>3</sub>)和 L-抗壞血酸(L-ascorbic acid)，加入填充有奈米金種子的多孔性球，攪拌反應 24 小時後，即可得奈米金棒填滿多孔性球之奈米治療媒介。

本發明所發展出的奈米金棒填滿多孔性球之奈米光聲顯影劑，如第 2 圖(a)~(f)中掃描式電子顯微鏡與穿透式電子顯微鏡分析所顯示，經由上述處理後，奈米金棒的確成長於多孔性球中。利

用多孔性二氧化矽奈米載體，可以填充大量的奈米金棒於孔洞中，達到保護奈米金棒的光熱穩定需求。此外，此製程可於 10°C 至 70°C 之間進行，亦即室溫下即可合成，不具高溫的危險性，且製備簡單省時。

本案利用元素分析光譜 energy-dispersive X-ray spectroscopy 去鑑定奈米金棒填滿多孔性球之奈米光聲顯影劑。如第 3 圖所示，在元素分析光譜中，可以明確地觀察到矽(Si)和金(Au)的吸收峰，證明奈米金棒的確填充於多孔性球中。為了進一步證明，我們利用比表面積分析儀 Brunauer-Emmett-Teller (BET)去鑑定多孔性球經由奈米金棒的成長之後，表面積有無變化，如表 1 所示，多孔性球的表面積高達 860 m<sup>2</sup>/g，而經由奈米金棒的成長之後，表面積與孔洞大小均大幅的下降，再次證明了奈米金棒的確填充於多孔性球之中，而造成物理性質上的大幅改變。

表 1

	表面積(m <sup>2</sup> /g)	孔洞體積(cc/g)	孔洞半徑(nm)
多孔性球	862.25	1.908	6.5
奈米金棒填充 多孔性球	128.96	0.378	2.1

為了調控奈米光聲顯影劑的光譜吸收範圍，藉由控制加入硝酸銀的多寡，可以改變奈米金棒成長之後的長度，如第 4 圖所示，隨著硝酸銀的量增加，奈米金棒的長寬比(Aspect ratio)比例越大，使得奈米金棒成長的長度越來越長，而奈米金棒的長度會進而改變吸收光譜的位置，藉由增加硝酸銀的量，吸收光譜往紅位移的方向移動（第 5 圖），對於應用於各個不同波長的雷射光光源，均可以控制奈米光聲顯影劑的吸收光譜範圍。

在測試奈米金棒填滿多孔性球的光熱穩定度方面，我們將奈米金棒填滿多孔性球和純粹奈米金棒比較，如第 6 圖(a)~(b)所示，可以很容易的看出，在受到奈米秒發間歇式雷射光照射 100 發之



後，奈米金棒的吸收光譜強度下降了約 30%，反之奈米金棒填滿多孔性球只下降了 10%左右。隨著雷射光照射的發數增加，奈米金棒的吸收光譜很明顯的往藍位移的方向移動，代表著奈米金棒已經被雷射光的光熱所熔化，造成吸收光譜的改變，而奈米金棒填滿多孔性球隨著雷射光照射的發數增加，頂多吸收光譜的強度減弱，但是並沒有發生吸收光譜藍位移的現象，代表著奈米金棒確受到多孔性球的保護，而具有較佳的光熱穩定度。

在測試奈米金棒填滿多孔性球的光聲顯影性質方面，我們將小鼠的大腸癌腫瘤細胞種植於小鼠的頭皮上，如第 7 圖(a)所示，經由靜脈注射，將奈米金棒填滿多孔性球(AuRNBs)和純粹奈米金棒(Free AuR)注射入小鼠體內，經由體內循環之後，測定光聲訊號的改變。在未注射之前，兩者皆無光聲訊號，經過 16 小時的體內循環之後，我們可以發現奈米金棒填滿多孔性球的光聲訊號明顯上升，而純粹奈米金棒依然沒有光聲訊號，經由數據處理之後(第 7 圖(b))，奈米金棒填滿多孔性球的光聲訊號約為純粹奈米金棒光聲訊號的 4.7 倍之多，奈米金棒填滿多孔性球除了能夠提升光聲訊號的強度之外，還能使得腫瘤組織附近的奈米光聲顯影劑濃度增加，讓奈米光聲顯影劑進入腫瘤組織，使光聲訊號提升。

另一方面，奈米金棒填滿多孔性球除了擁有提升光聲訊號強度的特性之外，亦具有光熱轉換的熱治療效果。將奈米金棒填滿多孔性球經由靜脈注射打入腫瘤鼠體內，經由體內循環 4 小時後，於腫瘤的部位施予持續性雷射的光源，如第 8 圖(a)所示，注入有奈米金棒填滿多孔性球的小鼠，在腫瘤的部位馬上有熱效應產生，而未施打本案奈米光聲顯影劑的腫瘤鼠，並無任何熱效應發生(第 8 圖(b))。請參閱第 8 圖(c)，係為本案透過持續性雷射光源的照射的熱治療過程，由圖可知經過 14 天後，腫瘤鼠的腫瘤部位幾乎完全消失，透過計算之後(第 8 圖(d))，奈米金棒填滿多孔性球確有良好的治療效果。此處所施予之持續性雷射光源可以持續性釋放熱能或階段性釋放熱能皆可達成本案之目的。

本案的奈米光聲顯影劑結合了光聲顯影的功能，且具備高度

光熱穩定度、高生物相容性、低毒性的特色，並且於治療和顯影方面都有非常良好的表現，對於奈米生醫科技方面是一大重要的突破。

#### 實施例 2：

請參閱第 9 圖，其係為奈米金棒填滿磁性多孔性球之磁性奈米光聲顯影劑的製備流程圖。首先，利用磁性粒子 14 包埋於多孔性二氧化矽奈米粒子(mesoporous nanobeads)13 中先形成磁性多孔性球，再經由成長奈米金種子 11 形成奈米金棒 12 填滿磁性多孔性球之磁性奈米光聲顯影劑。此處的磁性粒子 14 可為氧化鐵、錳酸鐵、鐵、鐵合金、鈷、鈷合金、鎳、鎳合金以及其他具有磁性的粒子。藉由導入磁性粒子 14 於奈米光聲顯影劑中，使奈米光聲顯影劑具有磁特性，透過磁引導的方式，可大量吸引磁性奈米光聲顯影劑於特定位置，累積高濃度磁性奈米光聲顯影劑，增加數倍的光聲訊號。

首先將實施例 1 中所合成的多孔性二氧化矽奈米粒子溶解於水中，再加入 5 奈米大小的磁性氧化鐵奈米粒子，透過毛細現象將氧化鐵奈米粒子包埋於多孔性二氧化矽奈米粒子中，形成磁性多孔性球。接著，將奈米金的前驅物四氯金酸三水合物和硼氫化鈉反應形成奈米金的種子，並加入上述合成好的磁性多孔性奈米球，攪拌 1 小時後，利用離心的方法收集產物，形成奈米金種子填充於多孔性球中，最後將已配製好的奈米金棒成長液，如下：十六烷基三甲基溴化銨、四氯金酸三水合物、硝酸銀和 L-抗壞血酸加入奈米金種子填充於磁性多孔性球，攪拌反應 24 小時後，即可得奈米金棒填滿磁性多孔性球之奈米治療媒介。

由穿透式電子顯微鏡分析所顯示(第 10 圖(a)~(c))，奈米氧化鐵粒子確實包埋於多孔性球中，並且奈米金棒也的確成長於磁性多孔性球中。

在測試磁性奈米光聲顯影劑的光聲顯影性質方面，我們將小鼠的大腸癌腫瘤細胞種植於小鼠的頭皮上，經由靜脈注射，將奈

米金棒填滿磁性多孔性球注射入小鼠體內，經由體內循環之後，測定光聲訊號的改變。請參閱第 11 圖(a)，其為未注射之前之光聲顯影，將強力磁鐵放置於老鼠頭頂（圖中圈起處為放置磁鐵的位置），經過 6 小時的體內循環之後，可以發現奈米金棒填滿磁性多孔性球的光聲訊號具有明顯的上升（第 11 圖(b)），奈米金棒填滿磁性多孔性球之光聲訊號增強約 7.3 倍之多。奈米金棒填滿磁性多孔性球除了能夠提升光聲訊號的強度之外，藉由磁引導的特性，可使腫瘤組織附近的磁性奈米光聲顯影劑濃度大量增加，讓磁性奈米光聲顯影劑進入腫瘤組織，可使光聲訊號大幅提升。

奈米金棒填滿磁性多孔性球結合了光聲顯影的功能，且具備良好的鐵磁性，並且透過磁引導，於動物體內獲得大幅增加之光聲顯影訊號，對於奈米生醫科技和光聲顯影方面是一項重要的突破。

實施例：

1. 一種奈米顯影劑，其包括：
  - 一多孔性載體；以及
  - 一金棒，填充於該多孔性載體中。
2. 根據實施例 1 所述之奈米顯影劑，更包括：
  - 一磁性奈米粒子，包埋於該多孔性載體中，並包含選自以下材料所組成群組的其中之一：四氧化三鐵、錳酸鐵、鐵、鐵合金、鈷、鈷合金、鎳以及鎳合金。
3. 根據實施例 1-2 所述之奈米顯影劑，其中該多孔性載體為球狀，且該多孔性載體包含選自以下材料所組成群組的其中之一：二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋁、氧化鈣以及孔洞碳材。
4. 根據實施例 1-3 所述之奈米顯影劑，其中：
  - 該多孔性載體具有複數孔洞；
  - 該多孔性載體的大小介於 20 nm 至 5000 nm 之間；以及
  - 每一孔洞的大小介於 5 nm 至 50 nm 之間。
5. 根據實施例 1-4 所述之奈米顯影劑，其中：

- 該金棒的長度介於 5 nm 至 200 nm 之間；以及  
該金棒的寬度介於 1 nm 至 50 nm 之間。
6. 一種根據實施例 1-5 所述之奈米顯影劑在光聲顯影與腫瘤治療兩者至少其中之一上之用途。
  7. 根據實施例 6 所述之用途，更包括：  
使用一持續性雷射光源使該奈米顯影劑以持續性釋放熱能與階段性釋放熱能兩種模式其中之一來釋放熱能。
  8. 一種奈米治療媒介，其包括：  
一多孔性載體；以及  
一金棒，填充於該多孔性載體中。
  9. 一種製備奈米醫療媒介的方法，包括下列步驟：  
(a)提供一多孔性載體；  
(b)填充一金種子於該多孔性載體中；以及  
(c)使該金種子成長為一金棒。
  10. 根據實施例 9 所述之方法，更包括下列步驟：  
包埋一磁性奈米粒子於該多孔性載體中；以及  
於 10°C 至 70°C 之間的一溫度下執行該方法。

本案得由熟悉本技藝之人士任施匠思而為諸般修飾，然皆不脫如附申請專利範圍所欲保護者。

### 【圖式簡單說明】

- 第 1 圖：奈米金棒填滿多孔性球之奈米光聲顯影劑的製備流程圖。  
第 2 圖(a)：多孔性球的掃描式電子顯微鏡照片。  
第 2 圖(b)：多孔性球的穿透式電子顯微鏡照片。  
第 2 圖(c)：奈米金種子填充於多孔性球。  
第 2 圖(d)：填滿奈米金棒的多孔性球。  
第 2 圖(e)：填滿奈米金棒的多孔性球的高解析度照片。  
第 2 圖(f)：溶掉多孔性球的電子顯微鏡照片。  
第 3 圖：奈米金棒填滿多孔性球的元素分析光譜。

第 4 圖：藉由增加硝酸銀而增加奈米金棒的長寬比。

第 5 圖：藉由增加硝酸銀而改變奈米金棒填滿多孔性球的光譜吸收範圍。

第 6 圖(a)：純粹奈米金棒於秒發間歇式雷射光源照射之下的光譜變化分析。

第 6 圖(b)：奈米金棒填滿多孔性球於秒發間歇式雷射光源照射之下的光譜變化分析。

第 7 圖(a)：純粹奈米金棒與奈米金棒填滿多孔性球經由靜脈注射之小鼠的光聲顯影訊號。

第 7 圖(b)：純粹奈米金棒與奈米金棒填滿多孔性球經由靜脈注射之小鼠的光聲顯影訊號強度分析。

第 8 圖(a)：經由靜脈注射奈米金棒填滿多孔性球之小鼠產生之熱效應。

第 8 圖(b)：未注射奈米金棒填滿多孔性球之小鼠，無熱效應發生。

第 8 圖(c)：透過持續性雷射光源的照射的熱治療過程。

第 8 圖(d)：計算有無熱治療的腫瘤大小。

第 9 圖：奈米金棒填滿磁性多孔性球之磁性奈米光聲顯影劑的製備流程圖。

第 10 圖(a)：奈米氧化鐵粒子的穿透式電子顯微鏡照片。

第 10 圖(b)：奈米氧化鐵包埋於多孔性球形成磁性多孔性球。

第 10 圖(c)：填滿奈米金棒的磁性多孔性球。

第 11 圖(a)：未注入磁性奈米光聲顯影劑前的光聲顯影。

第 11 圖(b)：注入磁性奈米光聲顯影劑後的光聲顯影。

#### 【主要元件符號說明】

10 多孔性材料

11 金種子

12 金棒

13 多孔性二氧化矽奈米粒子

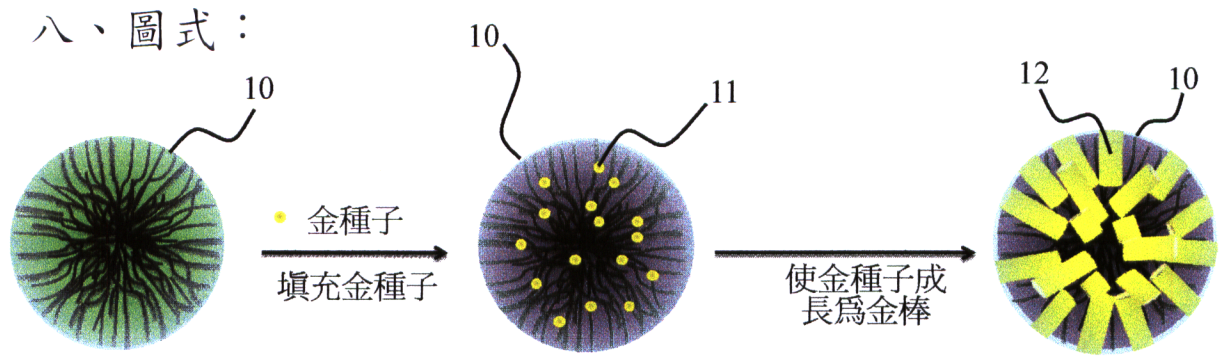
14 磁性奈米粒子

## 七、申請專利範圍：

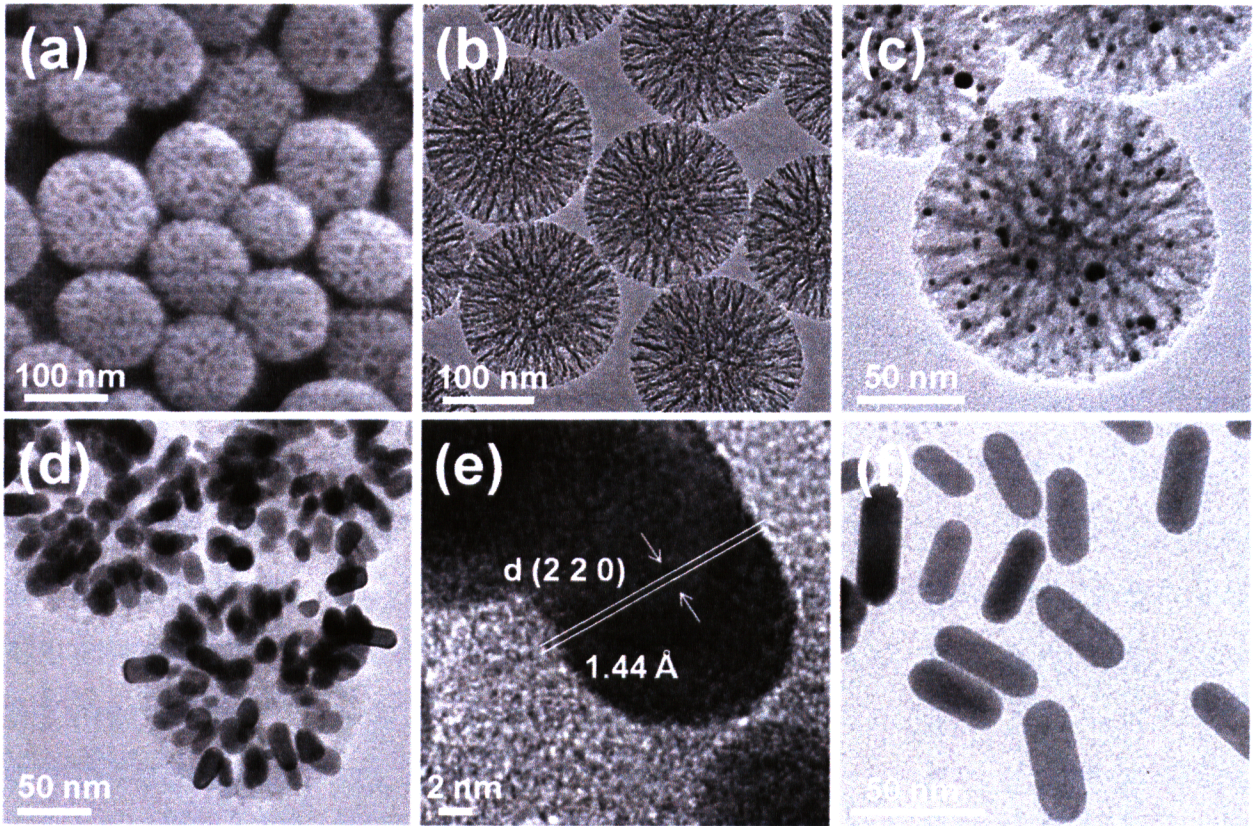
1. 一種奈米顯影劑，其包括：  
一多孔性載體；以及  
一金棒，填充於該多孔性載體中。
2. 如申請專利範圍第 1 項之奈米顯影劑，更包括：  
一磁性奈米粒子，包埋於該多孔性載體中，並包含選自以下材料所組成群組的其中之一：四氧化三鐵以及錳酸鐵。
3. 如申請專利範圍第 1 項之奈米顯影劑，其中該多孔性載體為球狀，且該多孔性載體包含選自以下材料所組成群組的其中之一：二氧化矽、二氧化鈦、氧化鋁以及孔洞碳材。
4. 如申請專利範圍第 1 項之奈米顯影劑，其中：  
該多孔性載體具有複數孔洞；  
該多孔性載體的大小介於 20 nm 至 5000 nm 之間；以及  
每一孔洞的大小介於 5 nm 至 50 nm 之間。
5. 如申請專利範圍第 1 項之奈米顯影劑，其中：  
該金棒的長度介於 5 nm 至 200 nm 之間；以及  
該金棒的寬度介於 1 nm 至 50 nm 之間。
6. 一種如申請專利範圍第 1 項之奈米顯影劑在光聲顯影與腫瘤治療兩者至少其中之一上之用途。
7. 如申請專利範圍第 6 項之用途，更包括：  
使用一持續性雷射光源使該奈米顯影劑以持續性釋放熱能與階段性釋放熱能兩種模式其中之一來釋放熱能。
8. 一種奈米治療媒介，其包括：  
一多孔性載體；以及  
一金棒，填充於該多孔性載體中。
9. 一種製備奈米醫療媒介的方法，包括下列步驟：  
(a)提供一多孔性載體；  
(b)填充一金種子於該多孔性載體中；以及  
(c)使該金種子成長為一金棒。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，更包括下列步驟：

201420121

包埋一磁性奈米粒子於該多孔性載體中；以及  
於 10°C 至 70°C 之間的一溫度下執行該方法。

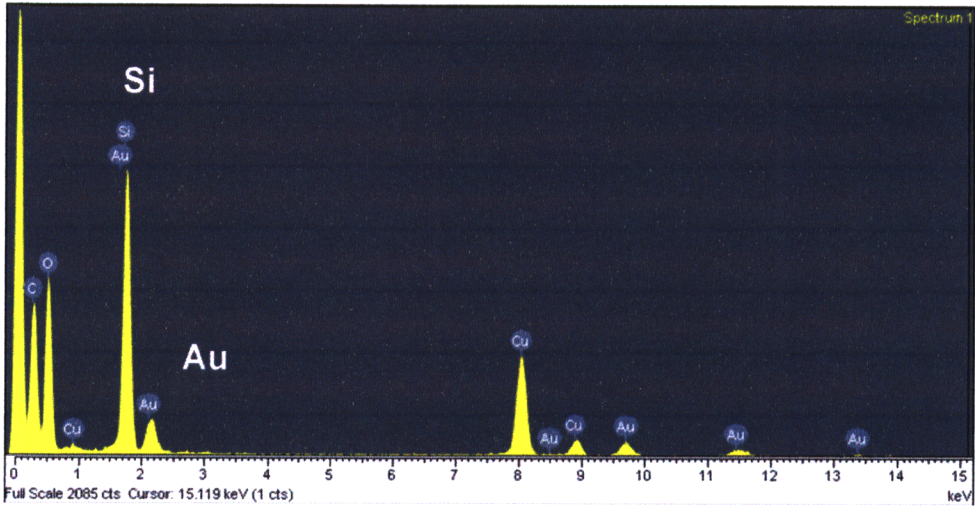


第 1 圖

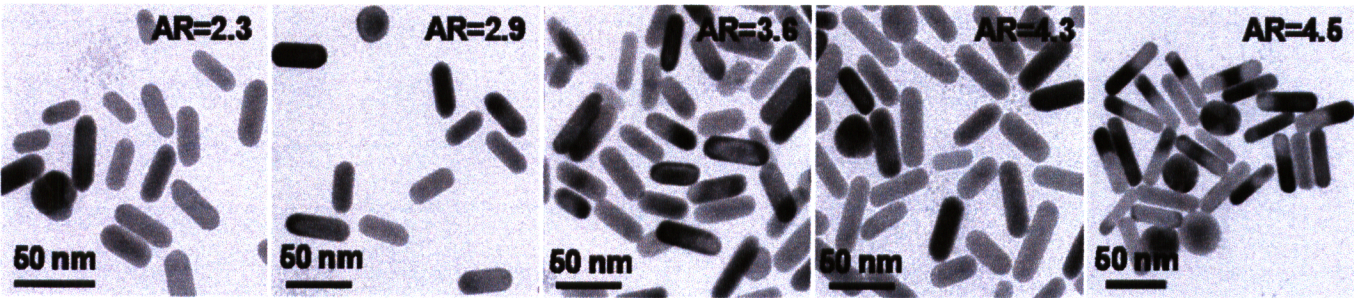


第 2 圖



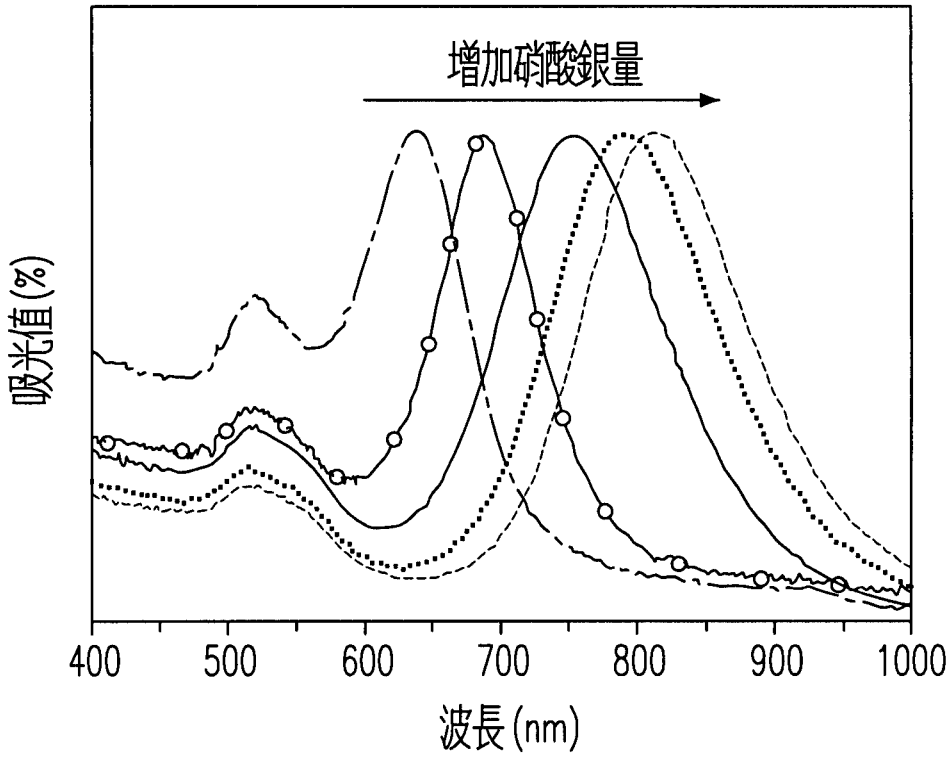


第 3 圖

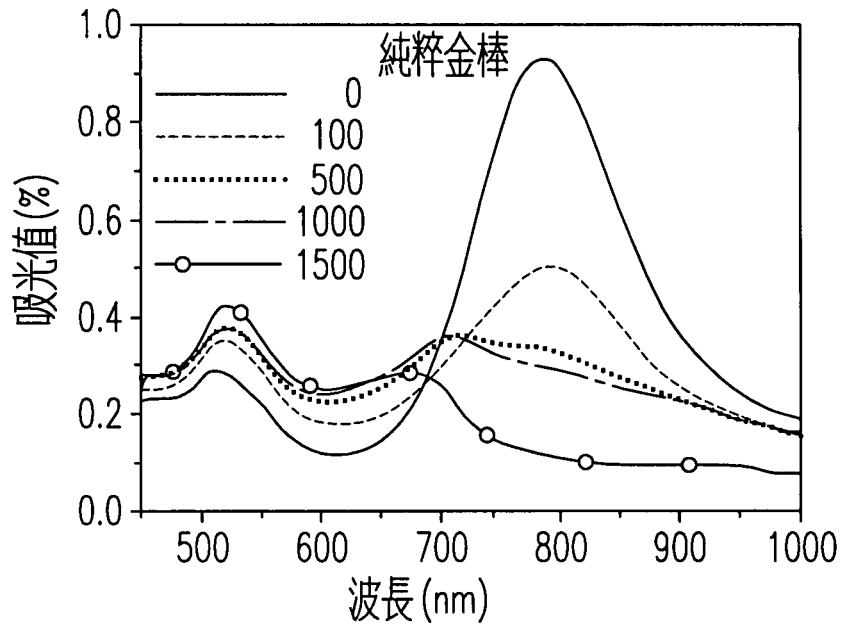


增加硝酸銀量

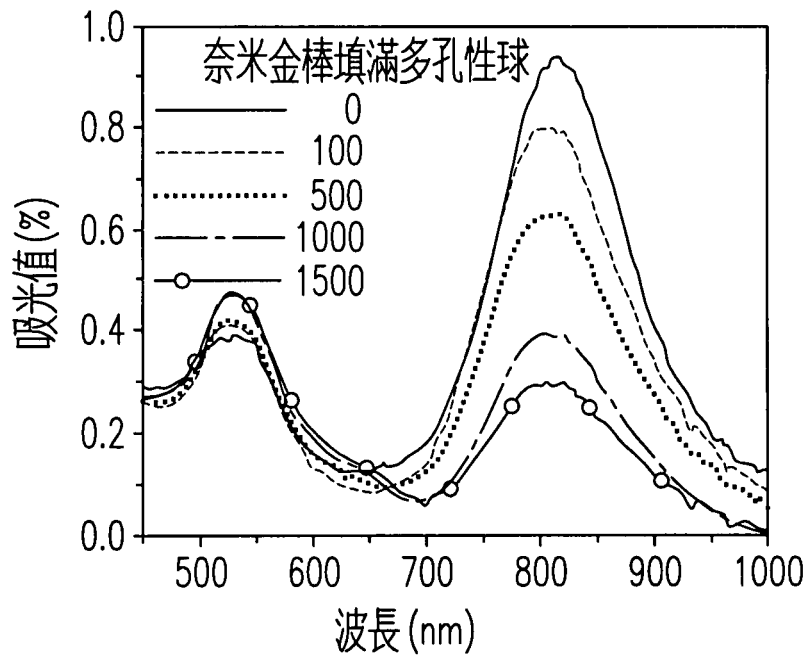
第 4 圖



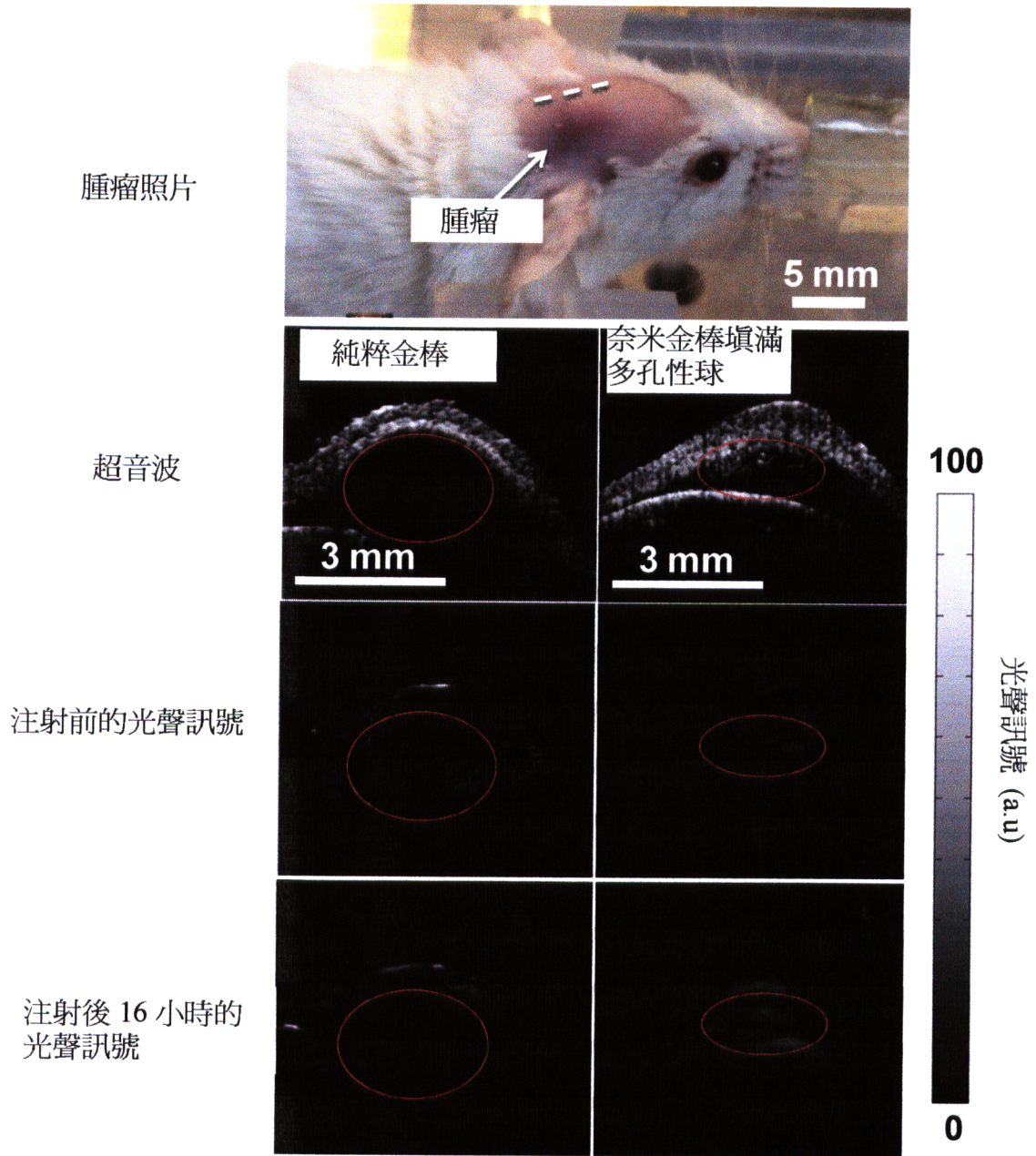
第5圖



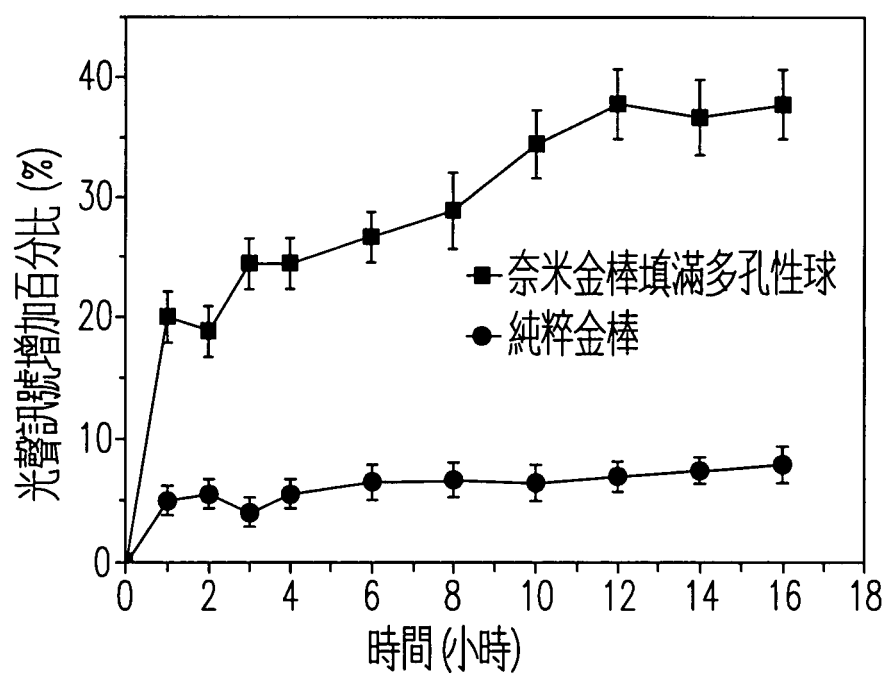
第6圖(a)



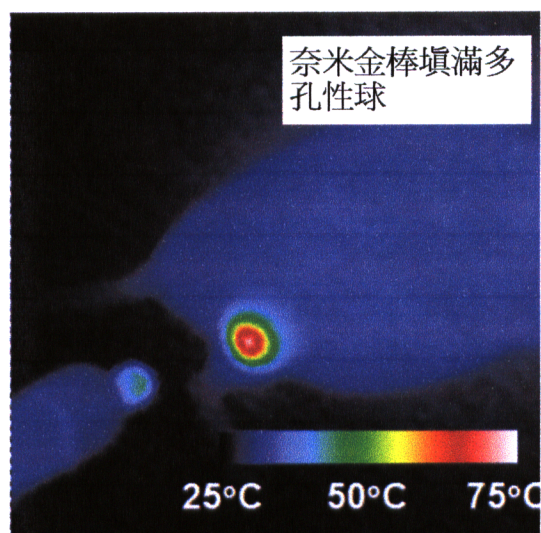
第6圖(b)



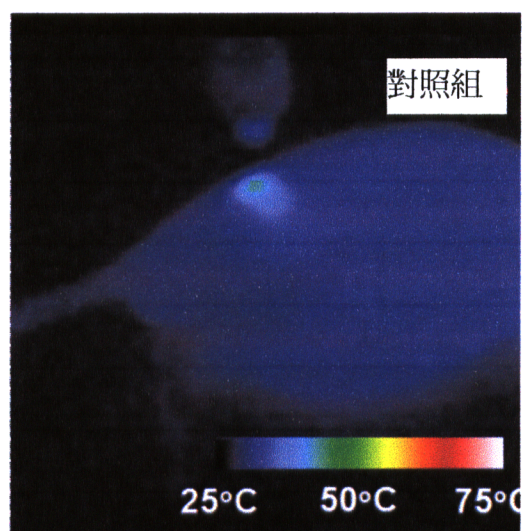
第 7 圖(a)



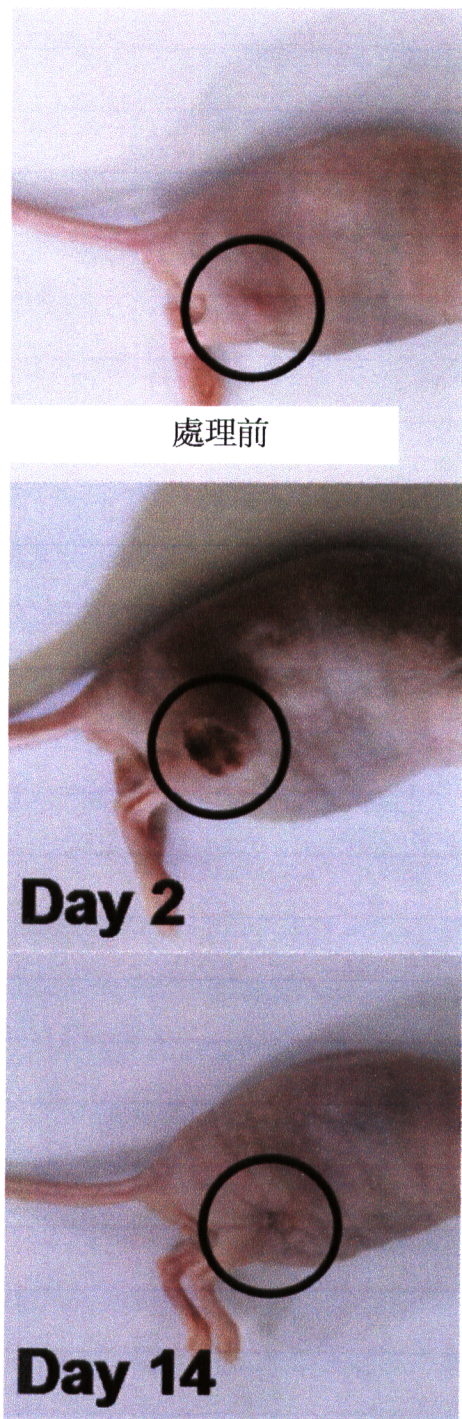
第7圖(b)



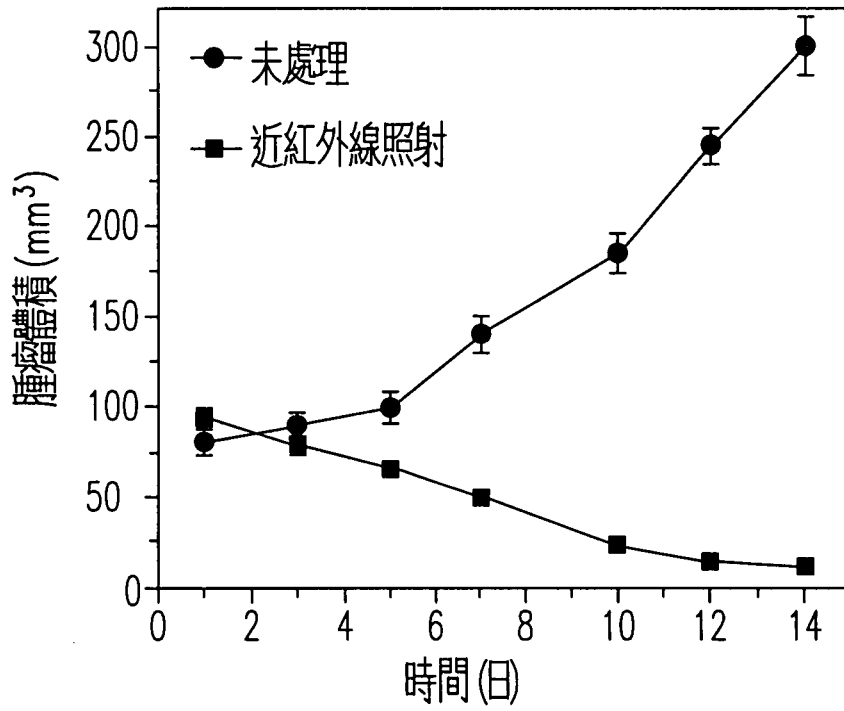
第 8 圖(a)



第 8 圖(b)

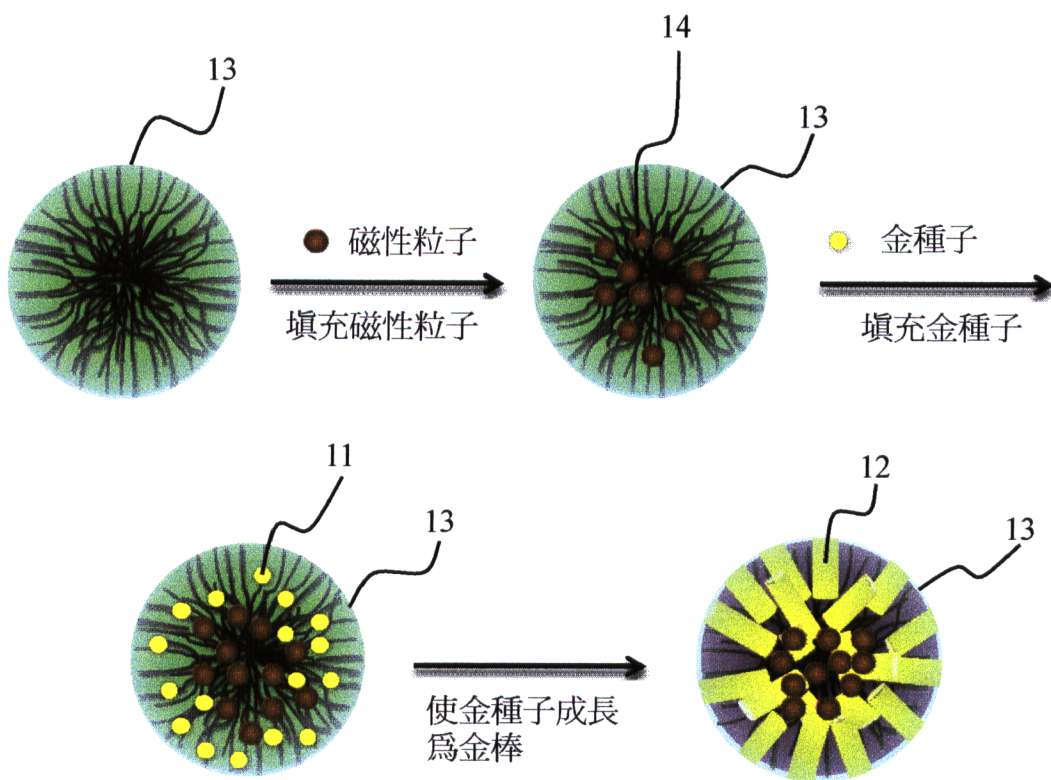


第 8 圖(c)

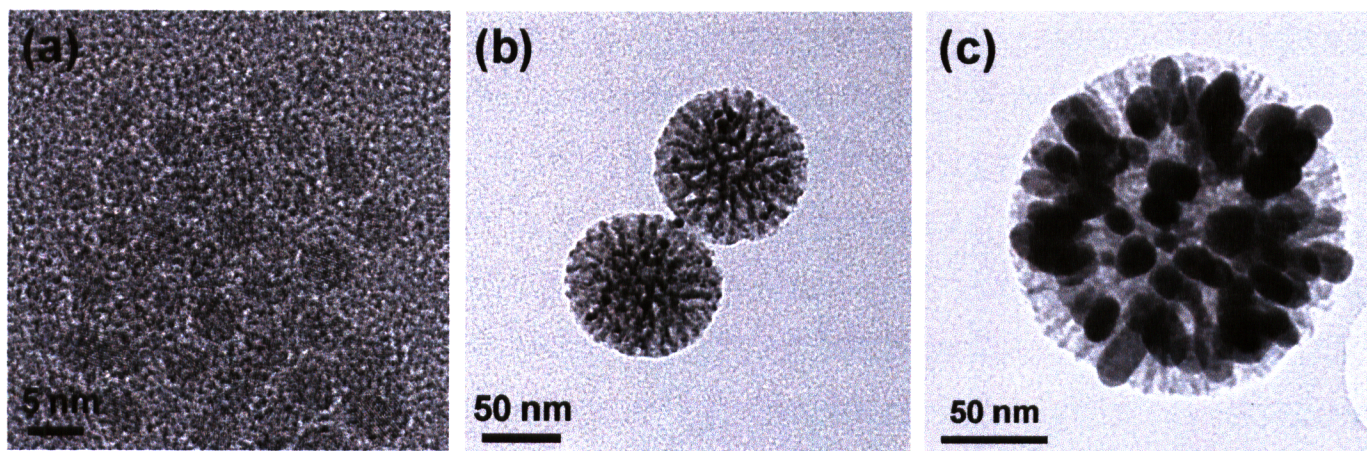


第 8 圖(d)

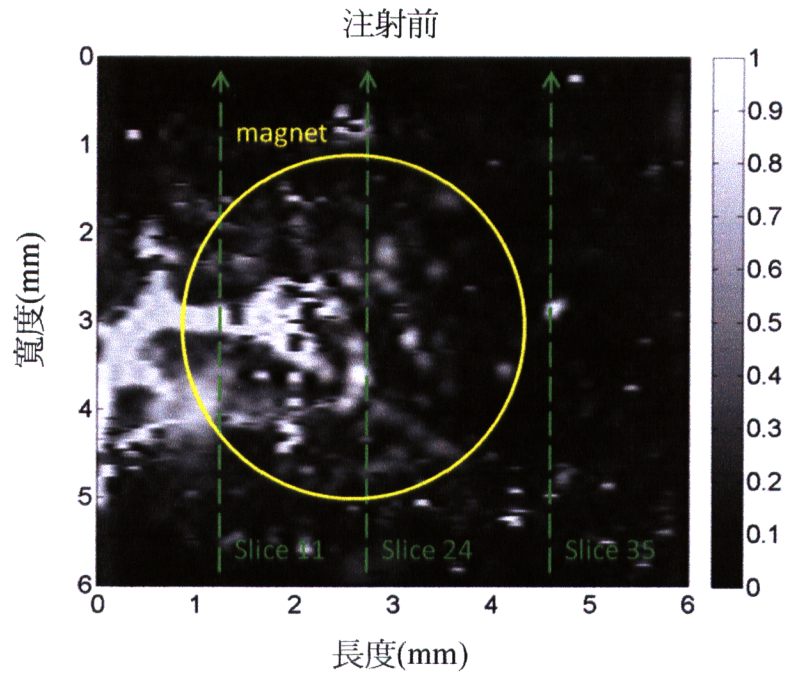




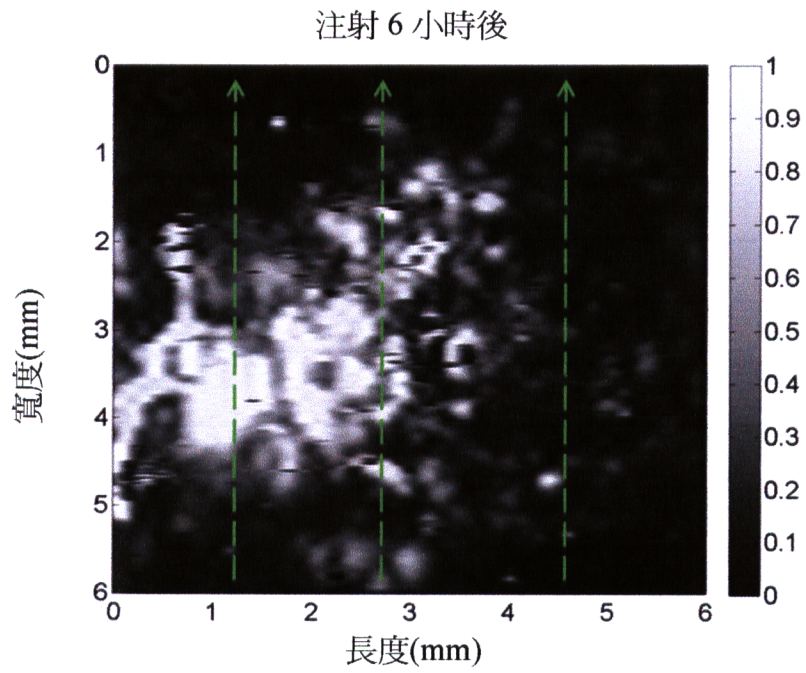
第 9 圖



第 10 圖



第 11 圖(a)



第 11 圖(b)