

105 年「機電工程專題競賽與成果展」

作品中文名稱：

高分子可降解之纖維與微球應用於藥物之研究

作品英文名稱：

The study of drug using biodegradable
high-polymeric fiber and microspheres

中山大學/機械與機電工程學系/吳俊逸/B023021006

中山大學/機械與機電工程學系/周益暉/B023021009

中山大學/機械與機電工程學系/劉昭志/B023022018

中山大學/機械與機電工程學系/張景豪/B023022007

指導教授：潘正堂教授

主辦單位：國立中山大學機械與機電工程學系

一、摘要

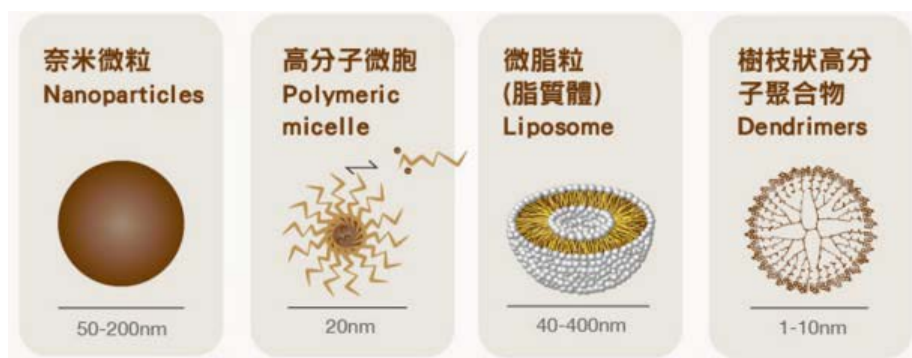
本研究的目的是測試高分子之可降解材料-聚幾內酯 (Polycaprolactone, PCL)，以製備含有藥物之纖維及微球兩種樣式，觀察其藥物上的釋放情形、降解材料之變因及將其降解率最佳化，使之在皮膚吸收速率能有效提升。本研究延續前人實驗結果，主要方向在於使成果最佳化，藉由近場靜電紡以及電噴灑方式，調整溶液之間的比例、電壓大小、針頭口徑、溶液進給量等變數來找到最佳的成果，再利用光學顯微鏡(Optical Microscopy, OM)或更精確的掃描式電子顯微鏡(Scanning Electron Microscopy, SEM)來觀察實驗成果。最後將以UV-Vis-NIR 分光光度計找出溶液可吸收的波長後得知其藥物釋放率。

二、動機與目的

有鑑於現今的科技日新月異，以及各項領域的研究水準日益進步，使用的設備與所研究材料的尺寸精度也越來越高，進而使得各式各樣的研究在設計的過程中，實驗的方向得以更加精細，近來，有關許多材料的研究，所使用的尺度已經接近奈米的等級。因此奈米科技乃是未來科技發展的趨勢，在這樣的尺寸下，許多的物質其物性與化性都將被重新定義。也因為這個原因，人們開始大規模嘗試各式各樣的實驗，不管是已經使用很久或是人造的材料，都很值得仔細的去仔細探究。在 1990 年美國核准使用藥物傳遞系統的抗菌感染藥物後，多家廠商研發藥物傳輸的技術並同時與奈米科技一同發展，其中以藥物載體較為受矚目。藥物載體又可大致分為四種：奈米微粒(Nanoparticles)、高分子微胞(Polymeric micelle)、微脂粒(Liposome)及樹枝狀高分子聚合物(Dendrimers)，如圖一所示[1]。而本研究利用電紡及電噴的原理加上所謂的高分子微胞與 PCL，嘗試去了解在微米-奈米尺度下，藥物所具有的各種現象以及特性，並提升藥物的使用效率。在了解這種藥物的過程中，我們多方的嘗試，經過不少實驗，改變各種參數，希望創造出最實用的藥物纖維，利用近場電紡(Near-field electrospinning, NFES)可製程電紡纖維，其網狀結構使傷口得迅速恢復。以電噴方式(Electrospraying)製程微球(Microsphere)，使其包附藥物使藥物能有效長時間釋放，而最終的目的是讓我們可以利用有限的材料製出更高品質、高效率的產品，希望藉由透徹的理解材料的各種特性，能夠解決當今資源逐漸短缺，即將供不應求的社會問題。因此，在人們共同追求的目標一竭盡所能的善用與重視資源的當下，這樣研究結果將會是值得期待的。

於此研究主題下，溶液溶劑比例為實驗中很重要的一項參數，不只攸關流體的黏滯系數，直接影響實驗中利用高電壓拉出液滴後是為電紡或是電噴，能不能

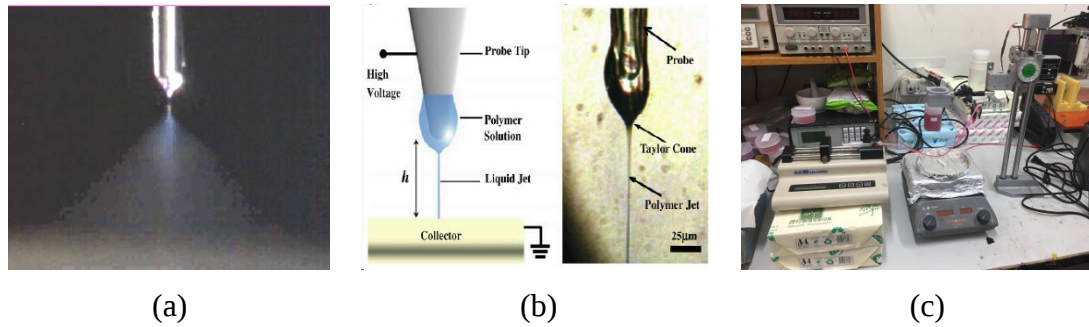
使得藥物互溶更是一個大問題。值得高興的是，此項參數已由前人經多次的嘗試調配完成，我們直接沿用了這些數據，大大加快了實驗的腳步，更快速的進行該實驗製程。依靠這樣的研究成果，我們所需掌控的變數已經少了一項。但是，還有不少其他的變數需要經過不斷的嘗試和搭配，電紡及電噴時的電壓、距離，以及蒐集方式等，在實驗過程中可逐漸從中找到材料特性的趨勢。然而，這樣的趨勢和我們想像中的程度仍遠遠無法企及。因此，最後決定改善機台和整個裝置與實驗的流程，重新設計新的裝置，使用不同的器材與蒐集器，希望藉由改善這個實驗的裝置和新的製程，能夠大幅的增加得到成品的良率。而微球就是利用電噴以及上述的製程產生，為了得到更高的良率，大家無不卯足全力，希望能夠順利完成新的裝置，這些裝置和製程更是大家努力的目標。最後，此研究的目標是藉由可降解之高分子材料來提高藥物的釋放率及釋放時間，在醫學上能夠更有效率的使病人康復，在整個實驗研究成功的結束之後，就可以直接使用此種材料，應用在醫美方面，減短術後換藥的次數，降低傷口感染機率，甚至希望能夠藉由此種藥物，使得傷口不留疤痕，更是我們期待的目標。



圖一、常見的藥物載體類別

三、 研究內容

靜電紡絲是使用電荷從液體中抽極細(一般在微米或奈米大小)纖維的工程過程，優勢在於不需要化學混凝或者高溫來從液體裡生產固體纖維，因此這個過程特別適合生產大分子或者複合分子的纖維。在一滴液體上施加足夠高的電壓後該液體滴上會形成靜電，而電荷之間的排斥力抵消液體的表面張力之後能夠拉長液滴。當電壓超過閥值後液滴會被電子強行拉離液體，這個流出的點被稱為泰勒錐。由液體的黏滯係數決定出電紡/電噴。(黏滯係數高者為電紡，反之則為電噴)下圖二所示為電噴電紡之示意圖及實驗之設備。



圖二：(a)電噴示意圖 (b)電紡示意圖 (c)實驗設備

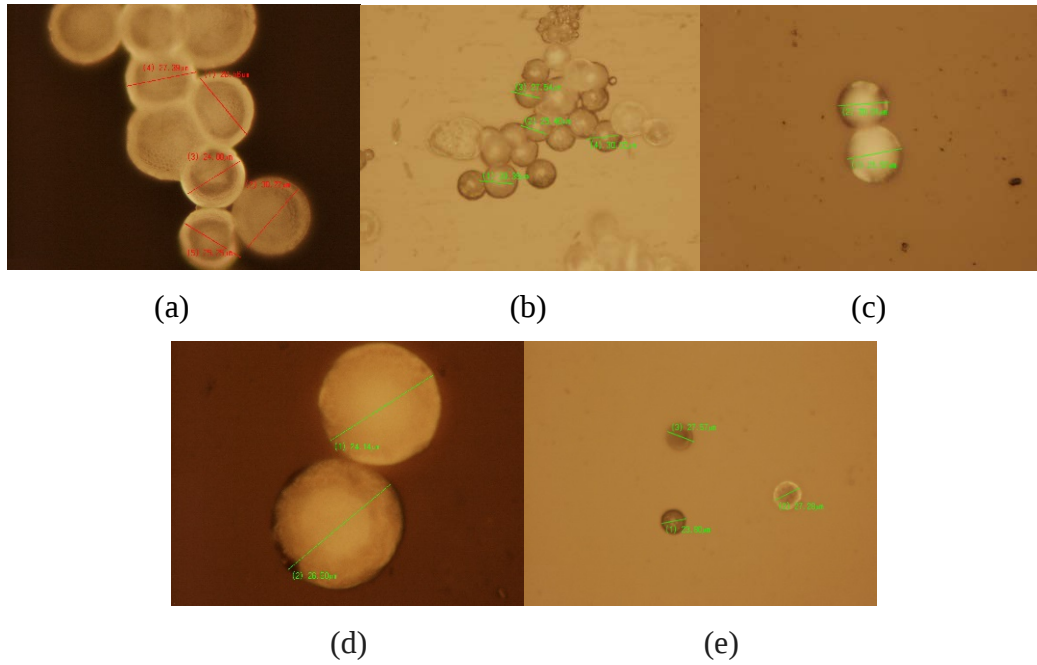
微球溶液是由 PCL+EA=1:4.5 混合，並置入加熱攪拌器中攪拌 1 小時，使其充分混合。而收集方面的溶液為 PVA+水以 3:20 的比例調和，以磁石攪拌 2 小時。而 PCL 是一種生物降解性高分子材料，應用於醫學上，具有降低藥物毒副作用、防止藥物失活、減少服藥次數以及靶向給藥的效果，不論是在纖維亦或是在微球其原理皆是藉由其分子之高降解率特性，於傷口上能長時間釋放藥物，進而降低換藥頻率、節省時間精力，而實驗架設與過程則如下所述：

1. 架設收集器：取一培養皿置於磁石攪拌機上，將PVA溶液倒入培養皿中。培養皿中須放入鋁箔紙，並接上銅線，做為負電壓並導電，以調整電噴角度，增加電噴時的效能。值得注意的是，鋁箔紙要準確的固定在培養皿中，PVA溶液也需要使用磁石不斷翻轉。
2. 架設針筒、針頭與置入溶液：將針筒裝上針頭，置入調配好的溶液，並將精密流量控制針筒幫浦裝入針筒，將針頭裝於收集器的上方。於針頭上，放置高壓電施加電源線。
3. 啟動儀器：開啟電源供應器，接地裝置，磁石攪拌機、直流馬達等儀器、精密流量控制針筒幫浦。精密流量控制針筒幫浦設定進給速度為 0.0049ml/hr為基準。磁石攪拌機的轉速固定在200轉。
4. 檢查：檢查針筒內空氣是否有完全擠出、接地裝置是否已開啟。
5. 開始電噴動作：開啟高壓電源供應器。過程中需要注意電噴的角度，如此一來才能夠準確的蒐集到所需要的微球。
6. 取樣：將培養皿中的微球+PVA加水靜置，使微球沉澱，稀釋PVA，一段時間之後再將上方的水倒掉，加入新的水，重複數次之後，即可取得微球。
7. 觀察與記錄結果：利用OM觀察微球粒徑大小，微球完整度。如果情況不錯，即可再進一步利用SEM觀看。使用SEM前，需於纖維上鍍金（導電），再觀察與記錄纖維空隙大小以及纖維寬度等。

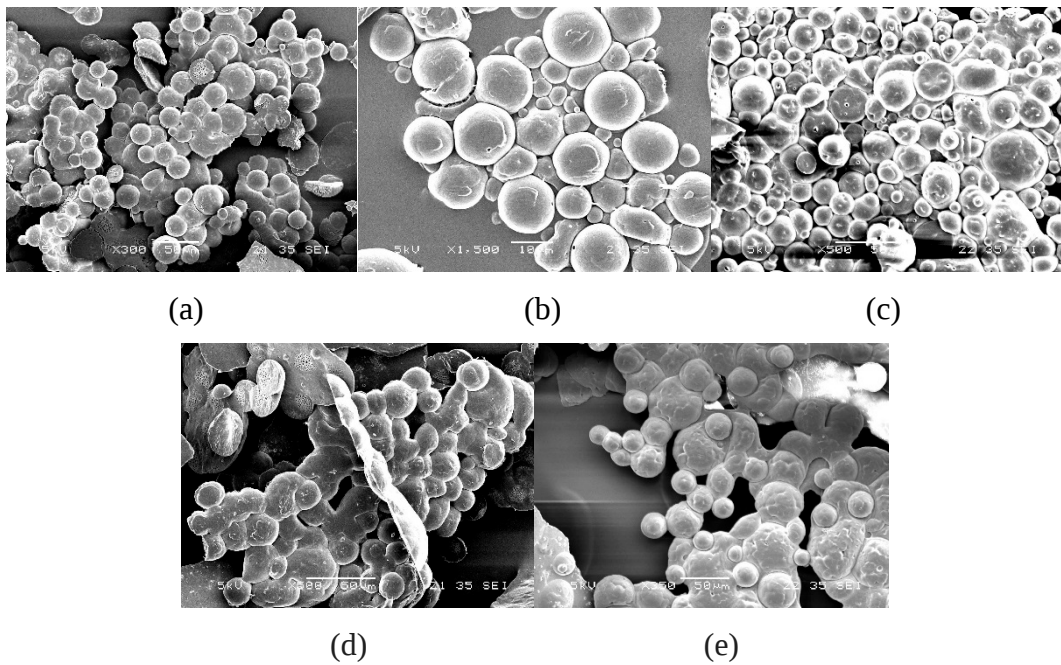
運用電噴的原理，並固定轉速、高度、進給速率的參數，改變電壓與針頭直徑大小並觀察與微球粒徑之相關性。

表一：電噴參數表

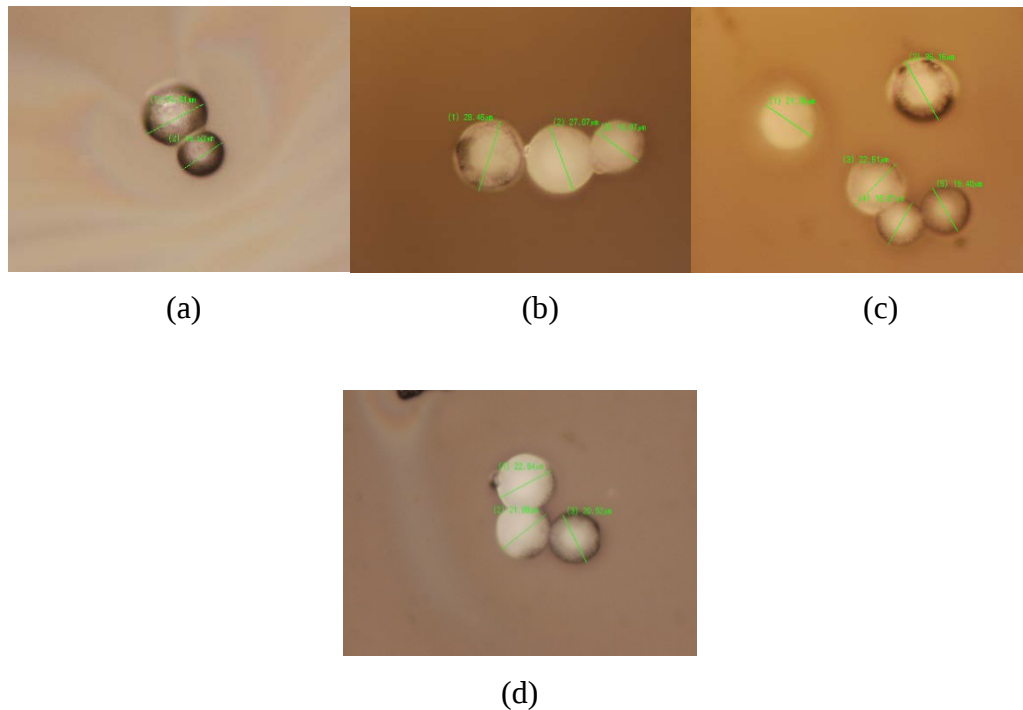
轉速 (RPM)	進給速率 (ml/hr)	高度 (mm)
200	0.49605	160



圖三：紅色針頭不同電壓下OM圖 (a)10kV (b)12kV (c)15kV (d)18kV(e)20kV



圖四：紅色針頭不同電壓下SEM圖 (a)10kV (b)12kV (c)15kV (d)18kV (e)20kV



圖五：粉紫色針頭不同電壓下OM圖 (a)10kV (b)15kV (c)18kV (d)20kV

四、結果與討論

以現今的技術，得以完成此實驗，本計畫利用近場電紡方式使 PCL 高分子材料結合藥物製作出網狀結構，利用兩種製程方式分別測試其藥物釋放率，藉由近場電紡技術，結合藥物與高分子材料 PCL 並提升生物吸收藥物速率，其預期結果如下說明：

1. 找出微球粒徑均勻度最佳的實驗製程參數，如電噴溶液濃度、外加電場大小、液滴滴落速率...等，同時希望能使粒徑越小越好
2. 藥物電紡纖維線徑能平均分布，並能有序排列且可輕鬆取下。根據傷口範圍能自由選擇網狀纖維大小。
3. 將兩種不同方式的微球與纖維測試其藥物釋放率並從中比較。
4. 傷口復原速率觀察，有效降低更換藥材次數並減少術後復原時間。

五、參考文獻

- [1] Cheryl, “另闢蹊徑，新藥開發的另一片天空”，STOCKFEEL, 2015.
- [2] J. Zeleny, “The Electrical Discharge from Liquid Points, and a Hydrostatic Method of Measuring the Electric Intensity at Their Surface”, *Physical Review*, vol. 3, pp. 69-91, 1914.
- [3] G. I. Taylor, “Disintegration of Water Drop in an Electric Field”, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, pp. 383-397, 1964.
- [4] D. H. Reneker, I. Chun, “Nanometre diameter fibers of polymer, produced by electrospinning”, *Nanotechnology* 7, pp. 216, 1996.
- [5] Y. M. Shin, M. M. Hohman, M. P. Brenner, G. C. Rutledge, “Experimental characterization of electrospinning: the electrically forced jet and instabilities”, *Polymer*, vol. 42, pp. 09955-09967, 2001
- [6] Sureeporn Tripatanasuwan, Zhenxin Zhong, D. H. Reneker, “Effect of evaporation and solidification of the charged jet in electrospinning of poly(ethylene oxide) aqueous solution”, *Polymer* vol. 48, pp. 5742-5746, 2007.
- [7] Yun Wu, “Coaxial Electrohydrodynamic Spraying: A Novel One-Step Technique To Prepare Oligodeoxynucleotide Encapsulated Lipoplex Nanoparticles”, *Molecular Pharmaceutics*, pp. 1371-1379, 2009, June 5.
- [8] Norbert Radacsi, Rita Ambrus, Timea Szunyogh, Piroska Szabó-Révész, Andrzej Stankiewicz, Antoine van der Heijden, Joop H. ter Horst, “Electrospray Crystallization for Nanosized Pharmaceuticals with Improved Properties”, *Crystal Growth & Design*, pp. 3514-3520, 2012, December 7.
- [9] Kyekyoon “Kevin” Kim and Daniel W. Pack, “Microspheres for Drug Delivery”, *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*, Vol. 1, 2006
- [10] 日本生物分解性塑膠實際應用研究委員會，新塑膠時代的來臨。美國穀物協會出版，1995。
- [11] Yoshito Ikada, Hideto Tsuji, “Biodegradable polyesters for medical and ecological applications”, *Macromol. Rapid Commun.* 21, pp. 117-132, 2000.
- [12] Yi-Fan Goh, Imran Shakir, Rafiqat Hussain, “Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing”, *Journal of Materials Science*, pp. 3027-3054, April 2013.
- [13] 周志謂，神奇的奈米鍊丹術。科學發展，431 期，pp. 16-22，2008。