

國立臺灣大學工學院化學工程學研究所

碩士論文

Department of Chemical Engineering

College of Engineering

National Taiwan University

Master Thesis

利用超臨界二氧化碳製備生物可分解之溫度/pH

敏感性核殼共聚物

Synthesis of Biodegradable Thermo/pH-Sensitive

Core-Shell Copolymer in Supercritical CO₂

The logo of National Taiwan University is a circular seal. It features a central emblem with a book and a lamp, surrounded by the university's name in Chinese characters: '國立臺灣大學' at the top and '愛·學勵品' at the bottom.

陳志清

Chi-Ching Chen

指導教授：陳延平 博士

Advisor: Yan-Ping Chen, Ph.D.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

利用超臨界二氧化碳製備生物可分解之溫度/pH
敏感性核殼共聚物

Synthesis of Biodegradable Thermo/pH-Sensitive
Core-Shell Copolymer in Supercritical CO₂

本論文係陳志清君 (r96524020) 在國立臺灣大學化學工程學系、所完成之碩士學位論文，於民國 98 年 6 月 12 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

陳延平

(簽名)

(指導教授)

邱文英

陳文章

陳立仁

系主任、所長

(簽名)

誌謝

首先感謝陳延平 老師，在我剛進入台大手足無措地找教授時願意收我，並且給予悉心的關懷與指導，在這兩年裡，老師會在日常生活上和我們開懷暢談，無形中拉近了師生間的距離，同時也不斷地改善實驗室環境，讓我們能在舒適的環境中工作，在研究上更是常常耐心的與我們討論，適時地給予方向，並且提供了充足的資源，讓我們能專心進行實驗，不必擔心藥品或設備的問題，順利地完成碩士論文研究。在此學生獻上最誠摯的祝福，希望老師永遠健康開朗，一帆風順！

接著感謝口試委員陳文章 所長 和邱文英 教授，給予寶貴的意見。感謝蘇至善大學長、宗勤學長和兆萱學姐很熱情地照顧我，讓我能夠很快熟悉環境，雖然進實驗室沒多久他們就畢業了，但從他們身上所學到很多。當然還要感謝陪我們一年的柏青、豐年學長和淑鈺學姐，學姐和蘇大學長天天鬥嘴，為我們實驗室帶來許多的歡樂，柏青豐年這兩位帥哥更是幽默風趣，而他們在實驗經驗上的傳承也是讓我們受用無窮，在他們畢業後我們還會不時的去請教，真的很感謝他們！接著要感謝陪伴我兩年的彥銘學長，還有我親愛的同學們，炳震、耀鈞和司豪，彥銘學長很熱心，不過說起他的感情史真是讓我們嘖嘖稱奇阿，真多虧有他，讓我們的話題源源不絕，學長加油，謝謝你啊！而炳震可說是我們的門神，都是他在幫我們開門的，哈，做事認真謹慎，這就是他了。耀鈞這位仁兄是我們的壯哥，奇怪的經驗特別豐富，例如吃青蛙啊，還有其他的我不好意思說^^！司豪也是塊寶，常常讓我們捧腹大笑，會在大家緊張的時候帶我們去陽明山熬夜，隔天搞得更緊張，他也很會噏人，但轉頭就變回卒仔，哈！還有可愛的學妹們，房子、柯柯、綉惠、瓊芸、彩霞，真得很感謝你們，讓我的研究生生活過得這麼開心！

最後感謝我的父母，多謝他們無微不至的照顧和付出，讓我在學習路途上無憂無慮，才會造就今天的我。我好愛你們，以後就換我照顧你們啦！還有舅舅、二姨、姊姊、姊夫和我的兄弟同學們，以及所有教導過我的人，希望你們永遠健康快樂！ 感謝大家！

摘要

智慧型高分子目前被廣泛的應用於各個研究領域，其中 pH 值敏感性及溫度感性材料可應用於藥物控制釋放和生物科技材料上，此材料本身如果具備生物可分解性，將更增加其應用價值，本研究選擇之溫度感性材料 poly[(2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate)-co-(oligo(ethylene glycol) methacrylate)] [P(MEO₂MA-co-OEGMA)] 和 pH 值感性材料 [(polydimethylsiloxane)-g-(polyacrylate)] (PDMS-g-PAA) 皆具有相當好的生物可分解性，而且此溫度感性材料可藉由改變組成調整低臨界溶解溫度(lower critical solution temperature, LCST)值，增加材料的應用性。一般合成方法所使用的有機溶劑、觸媒和起始劑對於環境有較大的衝擊性，並且會造成後續產物分離程序上的困難，因此本研究利用超臨界二氧化碳技術進行此溫度感性材料的合成，並進一步加入 pH 值感性材料與其交聯，提高材料之功能性。

本研究結果顯示在超臨界二氧化碳系統下的確可以合成此溫度感性材料，並且經由 UV 分析後，確認此材料可藉由組成不同而改變 LCST 值。在進一步加入 pH 值感性材料後，也可由 FTIR、TGA、TEM、UV 等儀器分析以及膨潤度(swelling ratio)測試，確認兩材料的確有產生交聯，結構上具有 core-shell 的型態，並且感性顯示在溫度 35°C 以上和 pH 值 7 以上會產生明顯的狀態變化；製程上，亦可經由簡單的洩壓得到乾燥的產物，簡化分離程序，同時有機溶劑的使用量大幅減少，有效降低對環境的污染性。另一方面，本研究亦針對操作參數對於產物分結構、粒徑大小、顆粒分散性以及對溫度和 pH 值的感性進行分析，決定最佳的操作條件為壓力 300bar，溫度 100°C，反應時間 4 小時，反應物組成為 60wt% 的 PDMS-g-PAA。從 SEM 圖中觀察到原本不規則片狀的 PDMS-g-PAA 顆粒經由此反應程序可合成接近球狀的(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)，進一步利用 imageJ 軟體分析圖中顆粒大小後，發現 PDMS-g-PAA 原始粒徑為 11μm，反應後產

物粒徑最小可降至 0.15 μm 。

關鍵字：超臨界二氧化碳、pH 值敏感性、溫度敏感性、水凝膠、核殼共聚物。



Abstract

The supercritical carbon dioxide is applied in this research to synthesize the temperature/pH value sensitive biodegradable core-shell smart copolymer materials. Supercritical fluid technology has the advantages of reducing significantly the amount of solvent in traditional process. It can also avoid the oxidation of initiators, and simplify the following separation steps. The dry products can be obtained after depressurization and the desired smart copolymer material is used for the controlled release of drugs, or the phase separation for protein recovery.

In this study, poly[(2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate)-co-(oligo(ethylene glycol) methacrylate)] [P(MEO₂MA-co-OEGMA)] with great temperature-sensitive properties was synthesized by polymerization reaction in the medium of supercritical carbon dioxide (scCO₂). Its LCST (lower critical solution temperature) value was changed by adjusting the compositions of monomers. Furthermore, the copolymers with fine temperature- and pH-sensitive properties have been obtained through the single step supercritical carbon dioxide chemical reaction process for the polymerization of temperature-sensitive material and cross-linking with the [(polydimethylsiloxane)-graft-(polyacrylate)] (PDMS-g-PAA). The particles transform between swelling and shrinking with the temperature and pH value limits of 35°C and 7, respectively. The core-shell structure was observed by TEM images. The characteristics of the products were examined using UV, FTIR, TGA, SEM, and swelling ratio analysis.

The optimal process parameters in the synthesis of smart core-shell copolymers were reported in this study. The particles with great pH/T-sensitive properties, smaller average particle size and size distribution were obtained at the following operating

condition: T=100°C, P=300bar, Reaction Time=4hr, Reactants composition=60wt% PDMS-g-PAA. From SEM images and the analysis of image J software, we observed the morphology of original PDMS-g-PAA particle was amorphous with an approximately particle size = 11 μ m . After reaction process, the grafted copolymer particle became globular shape. The particle size was reduced to 0.15 μ m.

Keywords: supercritical carbon dioxide, pH-sensitive, temperature-sensitive, hydrogel, core-shell, smart-material, LCST



目錄

口試委員審定書	I
誌謝	II
中文摘要	III
英文摘要	V
目錄	VII
圖目錄	X
表目錄	XIV
第一章 緒論	1
1-1 超臨界流體(Supercritical Fluid, SCF)的簡介	1
1-2 超臨界流體反應(SCF Reaction)的簡介	2
1-2-1 超臨界流體反應的應用	3
第二章 文獻回顧	6
2-1 複合材料的簡介	6
2-1-1 智慧型複合材料的介紹	7
2-1-2 智慧型複合材料的合成方法	7
2-1-3 智慧型材料在藥物控制釋放和生物蛋白質技術上的應用	9
2-2 溫度敏感性材料的簡介	11
2-2-1 替代性溫度敏感性材料的介紹	12
2-3 pH值敏感性材料的簡介	14
2-3-1 pH值敏感性材料的種類	14
2-3-2 pH值敏感性材料的優點	15
2-4 pH 值及溫度敏感性材料的共聚物介紹	16

2-5 研究目的	17
第三章 實驗方法與步驟	20
3-1 實驗藥品與儀器	20
3-1-1 實驗藥品	20
3-1-2 實驗儀器	22
3-1-3 實驗分析儀器	22
3-2 實驗裝置	25
3-3 實驗步驟	26
3-3-1 溫度敏感性材料 P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的合成實驗	26
3-3-2 pH 值敏感性和溫度敏感性共聚物 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的合成實驗	27
3-4 分析方法	29
3-4-1 結構分析	29
3-4-2 外觀形狀及顆粒大小分析	29
3-4-3 溫度敏感性及 pH 值敏感性分析	30
3-4-4 產物回收率計算	32
第四章 實驗結果與討論	33
4-1 利用超臨界二氧化碳合成 Poly(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的結果與討論	33
4-1-1 反應機制與結構變化的討論	33
4-1-2 Poly(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的 FTIR 分析	34
4-1-3 Poly(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的溫度敏感性分析	35
4-1-4 Poly(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的裂解溫度和含水性分析	38
4-2 利用超臨界二氧化碳合成(PDMS-g-PAA)-g- P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的結果與討論	38

4-2-1 交聯反應機制與結構變化的討論	39
4-2-2 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的 FTIR 分析	39
4-2-3 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的 TGA 分析	40
4-2-4 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的 TEM 分析	41
4-2-5 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的溫度敏感性分析	42
4-2-6 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)的 pH 值敏感性分析	43
4-3 實驗參數對(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)性質的影響	43
4-3-1 反應溫度的影響	43
4-3-2 反應壓力的影響	46
4-3-3 反應時間的影響	47
4-3-4 反應物組成的影響	49
第五章 結論	52
參考文獻	99



圖目錄

Fig. 2-1	Smart polymer undergoes large, abrupt physical and chemical changes in response to a small change in an environmental condition	54
Fig. 2-2	Depiction of sphere formation by solvent evaporation. A solvent-polymer droplet disperses inside the continuous phase forming solvent-polymer spheres; the sphere hardens as the organic solvent evaporates	55
Fig. 2-3	Conjugation of smart (stimuli-responsive) polymers to biomolecules	56
Fig. 2-4	The bioprocess of phase separations for protein recovery by using enzyme-polymer	56
Fig. 2-5	Site-specific conjugates of smart polymers and genetically-engineered proteins can act as “on-off” molecular switches	57
Fig. 2-6	The responses of temperature-sensitive polymer	57
Fig. 2-7	The reaction scheme of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) from reference	58
Fig. 2-8	Proposed mechanism for the temperature-induced phase transition for copolymers P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) in aqueous solution	59
Fig. 2-9	Molecular structures of various oligo(ethylene glycol) methacrylates Hydrophobic and hydrophilic molecular regions are indicated from left to right, respectively	59
Fig. 2-10	Plots of the measured lower critical solution temperature (LCST) as a function of the theoretical average number of OEGMA ₄₇₅ units per chain for a series of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) copolymers of various compositions	60
Fig. 2-11	The molecular structure of PDMS-g-PAA	60
Fig. 2-12	The phase transition diagram in different condition for pH- and temperature-sensitive copolymer	61

Fig. 2-13	The effect of environmental condition on core-shell structure	62
Fig. 3-1	Schematic diagram of the experimental apparatus	63
Fig. 3-2	Schematic diagram for the preparation of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)	64
Fig. 3-3	Schematic diagram for the preparation of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)	65
Fig. 4-1	Schematic diagram for the polymerization of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) in scCO ₂	66
Fig. 4-2	IR spectra of monomers	67
Fig. 4-3	IR spectra of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with 10 mole% OEGMA	67
Fig. 4-4	The phase transition of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) water solution, 10 mole% OEGMA	68
Fig. 4-5	Comparison of the heating and cooling process at 665 nm observed for the temperature-sensitive property of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) water solution with 10 mole% OEGMA	68
Fig. 4-6	The effect of solution concentration of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) on temperature-sensitive property	69
Fig. 4-7	The effect of reactants compositions on LCST	69
Fig. 4-8	Comparison of experimental data in this study with the ideal LCST regression line	70
Fig. 4-9	The UV analysis for the effect of reaction time on temperature-sensitive property	71
Fig. 4-10	Thermogravimetric curves of P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which have 5 mole% OEGMA in different isothermal times at T = 100 °C	72

Fig. 4-11	Schematic diagram for crosslinking reaction of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) in scCO ₂	73
Fig. 4-12	IR spectra of PDMS-g-PAA	74
Fig. 4-13	The IR spectra of (1) PDMS-g-PAA, (2) P(MEO ₂ MA-co-OEGMA), (3) (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)	74
Fig. 4-14	The IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different contents of PDMS-g-PAA	75
Fig. 4-15	Thermogravimetric curves of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA	75
Fig. 4-16	The TEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA)	76
Fig. 4-17	The UV curves of the solution of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with 30 wt% PDMS-g-PAA at different temperatures	77
Fig. 4-18	Determine the LCST value of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with 30 wt% PDMS-g-PAA by UV analysis at 191 nm	77
Fig. 4-19	Schematic illustration of the relationship between absorbance and temperature	78
Fig. 4-20	The swelling ratio tests for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) in buffer solutions with various pH values	79
Fig. 4-21	IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr	80
Fig. 4-22	The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr	81
Fig. 4-23	SEM images of PDMS-g-PAA and (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr	82

Fig. 4-24	IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different pressures, T = 100 °C for 8hr	83
Fig. 4-25	The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different pressures, T = 100 °C for 8 hr	83
Fig. 4-26	SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at different pressures, T = 100 °C for 8 hr	84
Fig. 4-27	IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at 300 bar, T = 100 °C for different reaction times	85
Fig. 4-28	The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at 300 bar, T = 100 °C for different reaction times	85
Fig. 4-29	SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) which reacted in scCO ₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for different reaction times	86
Fig. 4-30	IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO ₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr	87
Fig. 4-31	SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO ₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr	88
Fig. 4-32	The UV analysis at 191 nm by heating from 18 °C to 60 °C for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO ₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr	89
Fig. 4-33	The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO ₂ MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO ₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr	89

表目錄

Table 2-1	Some polymers and surfactants that show temperature-induced, reversible phase-separation in aqueous solutions	90
Table 2-2	Properties of polymers prepared with oligo(ethylene glycol) methacrylates of various lengths	91
Table 3-1	The preparation methods of buffer solutions for different pH values	91
Table 4-1	The experimental conditions about the effect of compositions of reactants and reaction time on temperature-sensitive property	92
Table 4-2	The experimental conditions for different operating temperatures	93
Table 4-3	Effect of operating temperature on recovery ratio of products	93
Table 4-4	Effect of operating temperature on particle size and standard deviation	94
Table 4-5	The experimental conditions for different operating pressures	94
Table 4-6	Effect of operating pressure on recovery ratio of products	95
Table 4-7	Effect of operating pressure on particle size and standard deviation	95
Table 4-8	The experimental conditions for different reaction times	96
Table 4-9	Effect of reaction time on recovery ratio of products	96
Table 4-10	Effect of reaction time on particle size and standard deviation	97
Table 4-11	The experimental conditions for different reactant compositions	97
Table 4-12	Effect of reactant compositions on recovery ratio of products	98
Table 4-13	Effect of reactant compositions on particle size and standard deviation	98

第一章緒論

超臨界流體研究自發展以來技術日趨純熟，近年來超臨界流體技術備受矚目，除了它特殊的性質之外，更是一種對環境沒有衝擊性的綠色科技。其技術的應用範圍相當多，如早期發展的超臨界萃取（ex:咖啡因萃取）(廖傳華和黃振仁，2004)，近期的晶圓清洗技術(King and Williams, 2003)，電鍍技術(Kim M. S., 2005)，廢水處理與化武銷毀技術(Bermejo et al., 2006)，醫藥或食品領域的微粒化和萃取技術(Majerik et al., 2007)，以及在各種研究上取代一般有機溶劑製備微米或奈米級材料(Reverchon et al., 2003; Chambon et al., 2005))，目前更發展了超臨界燃煤發電技術等。本研究著重在利用超臨界二氧化碳取代一般有機溶劑以化學反應的方式製備微米或奈米級材料。

1-1 超臨界流體的簡介

物質所存在的壓力以及溫度高於本身之臨界點(critical point)時，稱為超臨界流體。在此狀態下，超臨界流體的性質介於氣體與液體之間。例如，它有像液體般的密度性質，而黏度性質卻接近氣體，這些性質可以藉由溫度和壓力的調整來做大幅度的改變，因此當超臨界流體做為溶劑時，可因應不同溶質的密度去調整本身的性質，使其達到最好的溶解能力(solvent power)；另一方面，超臨界流體具有很低的表面張力(surface tension)，而且擴散係數約為液體的 10~100 倍，可深入擴散至非常微小的孔隙中，因此也常被用來做為清洗溶劑。

許多的物質都可以達到超臨界態，如水、乙醇、二氧化碳等，而其中最廣泛被使用的是超臨界二氧化碳(supercritical carbon dioxide, scCO₂)，因為其臨界溫度和壓力與其他物質比起來較低($T_c=31.1^\circ\text{C}$, $P_c=73.8\text{bar}$)，在操作程序上較容易達到也較安全；另外具有價格較便宜、本身無毒性、不助燃等優點，使得超臨界二氧化碳相較之下更常被使用於各種製程。

超臨界二氧化碳在工業上或是研究上的應用非常廣泛，包括超臨界萃取 (Koegler et al., 2002)、乾燥製程、各種有機/無機的奈米粉體製程(Wang et al., 2006; Wong et al., 2007)和半導體清洗製程(King and Williams, 2004)，隨著這些程序方法技術的純熟，也慢慢被各工業領域實際的運用。近幾年來由於綠色科技的推廣，各式各樣的製程陸續嘗試使用 $scCO_2$ ，如高分子材料的發泡製程(Chang et al., 2006)，利用 $scCO_2$ 對於大部份高分子的膨潤性，可以簡單的進入高分子內部，然後經過洩壓將二氧化碳排出，留下具有微小孔洞的高分子；藥物微粒化製程，利用超臨界二氧化碳對藥物或者是溶劑的溶解性，使其溶入溶液中，再藉由二氧化碳的洩壓造成溶液的過飽和現象使藥物再結晶析出，得到更微小的粒子；超臨界流體反應程序，反應的種類如聚合反應(Cao et al., 2008)，水解(hydrolysis)反應 (Revechon et al., 2003)，氧化還原反應(Wang et al., 2006)，轉酯化(transesterification) 反應(Shieh and Lin, 2007)，酵素催化(enzyme-catalyzed)反應(Knez et al., 2005)等。

1-2 超臨界流體反應的簡介

超臨界流體反應主要就是利用超臨界流體取代一般的有機溶劑或作為共溶劑 (Sun et al., 2007)，讓反應物在超臨界系統下進行反應，利用溫度和壓力的調整，增加對反應物的溶解力，有效的取代傳統有機溶劑，減少溶劑使用，並且在某些條件下可不需使用觸媒以及減少反應時間。與傳統氣相或液相反應相比(談駿嵩、黃寶儀, 2007)，超臨界流體具有較大的擴散速度(diffusion)，因此能減少質傳阻力(mass transfer resistance)，如此可增加分子與分子間的碰撞機率，增加反應的效率，在一般的觸媒催化反應中，更可利用低表面張力的性質滲入觸媒顆粒體內部，並且可有效溶解並帶走觸媒的一些毒化物，保持觸媒的催化活性。另外超臨界流體較高之密度可增加對反應物的溶解度和滯留時間，並且可使用連續式操作。

另一方面，在液相反應中，壓力對反應速率常數及反應平衡常數之影響通常

不大，但在超臨界狀態下，壓力對反應速率常數及反應平衡常數的影響是難以忽略的。除此之外，液相溶劑的性質如溶解度參數、介電常數(dielectric constant)、離子強度(ionic strength)、密度、擴散係數、黏度(viscosity)等所謂的溶劑效應，在超臨界流體中皆會隨著溫度及壓力而有所變動，自然也如同液相溶劑般會影響到化學反應的進行。但超臨界流體與液相溶劑不同之處是可只藉由溫度及壓力之改變來調整溶劑效應，而不需更換溶劑。

針對反應操作程序而言，以超臨界二氧化碳作為反應的溶劑可以簡單的經由洩壓得到乾燥而且乾淨的產物，可以大幅減少後續在純化分離上所使用的去離子水或是有機溶劑，降低對環境的汙染，並且也減少乾燥程序上所需要使用的能源，不需要經過繁複的純化分離程序，讓整個合成步驟更簡單化。另一個優點是一般在傳統有機溶劑的聚合反應上，都必須先以氮氣 purge 反應器，讓所有反應物在無氧的氣氛下，因為反應所需之起始劑若在有氧的情況下容易氧化而失去活性，如果使用超臨界二氧化碳作為溶劑，則整個反應器皆在二氧化碳環境下，就不需擔心起始劑的氧化問題，也可以少去氮氣的使用。

1-2-1 超臨界流體反應的應用

因為超臨界流體反應具有以上這些優點，所以應用領域也相當廣泛，接下來介紹幾個例子(談駿嵩、黃寶儀，2007)：

(1) 超臨界酵素催化反應

過去多以化學合成法生產光學活性物質，但近年來以酵素法進行光學轉換之技術已被證實深具潛力。在酵素催化製程中多以水為溶劑，以保持酵素觸媒的活性，此外亦需使用有機溶劑，因有些反應物不溶於水但可溶於有機溶劑中。由於水相與有機相並不互溶，因此造成酵素催化反應受制於質傳，所以超臨界流體的

取代可有效的改善此狀況。

(2) 半導體應用

如晶圓鍍膜技術，半導體過去使用的金屬鍍膜技術常會有披覆性(uniformity of coating)不均，在深寬比大的情況下無法深入內層沉積，溫度過高而產生殘留應力等問題。但採用化學流體沉積法(chemical fluid deposition, CFD)時，則可克服以上的問題。以晶圓表面鍍銅薄膜為例，因超臨界流體對有機金屬之前驅物有較高溶解力，以及與還原劑有相當好的互溶性，可增加反應速率，也能在較低溫下使反應更完全。超臨界二氧化碳幾乎沒有表面張力，故可深入深寬比較高的基材，有助沉積的均一性和披覆性。由於超臨界流體的特殊性質更可進一步利用在晶圓的清洗和光阻移除技術上。

(3) 超臨界水氧化反應

利用次臨界水氧化(subcritical water oxidation)或超臨界水氧化技術處理有害廢棄物近年來備受矚目，許多學者投入此項研究中，也有相當好的成果，如放射性廢料處理、化學火藥分解、一般廢溶劑處理、電子工業廢溶劑處理、造紙廢水處理或土壤中多氯聯苯或戴奧辛的分解等，因水在高溫高壓下具有低介電常數的性質，可與具較低介電常數的有機物互溶，加速反應進行，並且超臨界水可產生高溶氧濃度的溶液，可將有害的有機化合物分解成小分子，如 H_2O 、 CO_2 等等。

(3) 以超臨界流體製備奈米材料

此種技術主要就是利用超臨界流體取代一般的溶劑，在特殊條件下進行氧化還原反應、聚合反應或轉酯化反應合成奈米材料。以製造奈米金屬為例，可採用超臨界逆微胞(reverse micelle)法。此方法主要原理是將奈米尺寸的水溶液微胞分散在超臨界流體中，由於存在介面活性劑，在熱力學而言是穩定的系統，藉由還原

反應，使奈米金屬於有限大小的微胞中形成。

在此種技術做基礎下，可進一步以超臨界流體反應合成複合材料，利用複合材料截長補短的特性讓其應用價值更高，應用性更廣，如表面改質增強顆粒分散性，表面接枝合成可攜帶金屬觸媒的微反應器(Yu et al., 2007)，利用有機或無機材料的特性改善材料的熱力學性質、介電性質、導電特性、光學特性和機械性質。另外也可合成一些智慧型的敏感性材料，因為部份特殊的材料對於外界的溫度、pH 值、光或電有特殊的敏感性，可針對不同的需求合成不同性質的材料，而此種材料也是本研究主要的重點所在。



第二章 文獻回顧

由於本研究著重在複合型敏感性材料的合成，因而在此章節會針對複合材料以及合成智慧型敏感性材料的文獻做介紹。

2-1 複合材料的簡介

由於科技的進步，人類所需要的材料不再只是一般的金屬/金屬合金、陶瓷材料或是高分子材料可以滿足，就像是飛機引擎的材料需要低密度、高硬度、高衝擊阻力和抗腐蝕性，這些性質並非單一材料可以達到，因此複合材料孕育而生。複合材料顧名思義是由兩種或兩種以上的有機或無機材料所組合而成，使得此複合材料同時擁有各材料的優點，或者是補強彼此的缺點。目前複合材料已經廣泛的被人類使用，而各工廠或研究單位也積極的在尋找更優良的製程或者是性質更佳的材料。複合材料的製程最常見的就是高分子混摻或是化學鍵結，利用各具有特殊性質的高分子互相混合均勻分散達到補強以及增加應用性的效果，另外就是有機無機材料混摻，利用玻璃纖維或是金屬氧化物的顆粒在聚合物材料中的分散行為轉移材料所承受的應力，增加其韌性和耐衝擊性。

依據複合材料的結構與組成分布(陳東煌，2006)，複合奈米粒子可概略分為內部混合型與核殼型(core-shell)兩大類。前者如混合陶瓷奈米粒子及合金奈米粒子，主要目標在於奈米粒子主體特性的調整或新穎特性的產生，依據混合的均勻性，又可分為均勻混合與微相分散兩種。後者可能是金屬、陶瓷、有機高分子或生物高分子的結合，除了少數的目的是調整奈米粒子的主體特性外，大部分的目的是在於調整奈米粒子的表面特性、製備中空材料、或創造出多功能性複合奈米粒子。依據殼層覆蓋的程度，又可分為完全核殼型與不完全核殼型兩種。值得注意的是，奈米材料由於尺度極小，對組成與結構的控制遠較傳統大尺度的複合材料精細，所需的混合或塗覆技術也更具挑戰性與新穎性。

2-1-1 智慧型(intelligent)複合材料的介紹

智慧型材料是一種擁有特殊敏感性的材料(Hoffman and Stayton, 2004)，即在受到外界環境刺激後會產生狀態改變的材料，又稱敏感性材料或是智慧型水凝膠(hydrogel)。而外在刺激包括一般的物理性刺激和化學性刺激，物理性刺激如溫度、光線、離子強度和電場的變化等，化學性刺激如 pH 值改變和特殊離子的刺激，另外還有一些來源是生物性分子，如代謝物和酵素等。敏感性材料在經過外在刺激後可能會產生的型態改變如圖 2-1 所示，A 表示的是高分子鏈在經過外在刺激後造成糾結或鬆散的型態，B 表示的是高分子鏈的沉澱和懸浮，C 是高分子鏈結在基材上，再經過外在刺激後對於基材表面覆蓋型態的改變，D 則是高分子顆粒的收縮(shrinking)和膨潤(swelling)效果。智慧型核殼共聚物則是由兩種或兩種以上的敏感性材料共聚而成，其中一種材料形成核心結構，另外一種則形成外圍的殼狀結構，所以稱之為核殼共聚物，利用此種雙重敏感性的材料增加應用性。而本研究即在合成此種雙敏感性材料，所利用的是 pH 值和溫度敏感性。

2-1-2 智慧型材料的合成方法

敏感型水凝膠的製作方法通常可分為一般聚合、交聯(crosslinking)聚合、接枝(grafting)共聚和互穿網路(interpenetrating network, IPN) 4種，不同的製作方法對水凝膠的敏感性有很大影響。

(1) 一般聚合

在傳統上合成的方法通常是利用有機溶劑作為溶解單體和起始劑的物質，普遍使用的有機溶劑如乙醇、丙醇、丁酮、正己烷、環己烷和苯等等，在有起始劑和催化劑的情況下，利用 ATRP 的技術(atom transfer radical polymerization)進行聚合反應，通常反應時間在 7~24 小時左右，反應溫度在 60~120°C 左右，依反應物不同作調整。

(2) 交聯聚合

交聯聚合是由一種或多種單體在交聯劑存在下，於本體或溶液中進行的交聯聚合反應，其中常用化學起始劑、交聯劑或用輻射、紫外線照射等進行引發。文獻(Alvarez-Lorenzo and Concheiro, 2002)以偶氮二異丁腈(AIBN)為起始劑，N,N'-二丙烯醯乙二胺(BIS)為交聯劑，以N-isopropylacrylamide (NIPAM)和N-Aminopropylmethacrylamide (APMA)為共聚單體，合成了pH值和溫度雙敏性水凝膠。

(3) 接枝共聚

接枝共聚常用來對聚合物或天然高分子材料進行改質，也是一種將天然高分子和合成高分子結合在一起最好的方法，這樣製備所得的水凝膠常能很好的保持天然高分子的生物可分解性和活性。文獻(Kim et al., 2002)將聚二甲基矽氧烷(PDMS)接枝到甲殼素(chitosan, CS)上形成水凝膠，有極好的生物可分解性和pH值敏感性，膨潤平衡後水含量高達82%~92%。其他常用來接枝共聚的天然高分子還有明膠、澱粉、纖維素等。

(4) 互穿網路(IPN)

互穿網路技術是近年發展起來的一種對聚合物進行改性的方法，通過互穿網路方式可使原本不易共混的線性聚合物通過單體在聚合物或天然高分子之間聚合交聯成一整體，使產物兼具兩種或兩種以上聚合物的特性(吳東翰, 2005)。文獻(Kim et al., 2003)中用玻尿酸(hyaluronic acid, HA)和聚乙烯醇(poly(vinyl alcohol), PVA)合成的水凝膠HA-PVA除了具有敏感性極佳的pH敏感性，室溫下30分鐘即達膨潤平衡，膨潤度(swelling ratio, SR)為325%~412%。

然而在傳統方法下，某些合成的聚合物對於有機溶劑溶解度較高，會造成後

續分離程序上的困難，另外，若進一步要合成三種或三種以上的共聚物時，可能會因為溶劑與反應物之間的溶解度不同而必須更換溶劑，使得合成步驟複雜化，並且在多方面使用有機溶劑的情況下對於環境的衝擊性是相當大的。而超臨界二氧化碳反應則可有效改善此問題。

2-1-3 智慧型材料在藥物控制釋放和生物蛋白質技術上的應用

近幾年來伴隨著生醫材料與組織工程之發展，智慧型水凝膠(hydrogel)在此扮演一個不可或缺的角色，如藥物、蛋白質、基因遞送之載體與組織工程之多孔隙基材都有其潛在之應用性，目前水凝膠之發展除了一般日常生活用品之應用外，對於醫學方面之應用正如火如荼展開中，為了增加智慧型水凝膠的應用性，從最早之單一水凝膠到目前之複合水凝膠，已愈來愈多元化，其應用也由單純之醫療器材轉變為藥物釋放(Freiberg and Zhu, 2004; Binder et al., 2007; He et al., 2008; Kataoka et al., 2001)與蛋白質組織工程用之載體(Hoffman and Stayton, 2004)。

在藥物控制釋放上，此材料主要扮演的角色是包覆藥物，將藥物負載(loading)於此種敏感性高分子材料後，利用外在環境的刺激改變敏感性高分子的膨潤或收縮度，即對藥物的通透性(steric interaction)，同時也會改變的是高分子和藥物之間的鍵結強弱，一般是氫鍵(hydrogen bonding)或是靜電作用(electrostatic interaction)，利用這些變化讓藥物產生不同的釋放效果。針對目前常用於藥物控制釋放的溫度和 pH 值敏感性材料而言，它們影響藥物釋放量的因素不同，雖然分子鏈的收縮會讓藥物的通透性降低，但溫度敏感性材料還會和藥物產生氫鍵的吸引力，在分子鏈收縮時與藥物間的氫鍵作用力會下降，使藥物更易排出，所以分子鏈收縮和氫鍵作用對藥物釋放量的影響是互相抵制的，何者影響較大要看敏感性材料和藥物的性質而定，所以依不同情況，溫度上升可能會造成藥物釋放量增加(Guo et al., 2007a)或減少(Guo et al., 2007b; Fundueanu et al., 2008)的情形。當然 pH

敏感性材料和藥物間也會因靜電作用產生類似的影響。若將兩者結合成複合材料可以因應人體體溫的變化和內部器官不同 pH 值的環境來做調控，並且可攜帶藥物至特定器官、腫瘤細胞或發炎組織進行藥物的控制釋放。而另一個重點則是藥物包覆的方法，在文獻(Freiberg and Zhu, 2004)中有提到一種常用的溶劑蒸發法(solvent evaporation)，如圖 2-2A 所示，將敏感性高分子先溶解於有機溶劑中，然後倒入溶有藥物的水溶液中形成水油乳膠(oil/water emulsion)，此時藥物分子可均勻分散在高分子內部，再利用加熱的方式將有機溶劑蒸發，蒸發過程之中高分子逐漸收縮，此時藥物就會被包覆在高分子內部形成如圖 2-2B 的結構，相同的，藥物被包覆的機制亦須考慮分子間的作用力。

另一方面，根據(Hoffman and Stayton, 2004)指出此種智慧型水凝膠不僅在藥物包覆上有非常好的應用，更在生醫和蛋白質工程上扮演重要的角色，它可用來與生物性蛋白質分子結合，結合方式有兩種，一種是蛋白質分子接在聚合物分子鏈尾端，另一種是蛋白質分子懸掛在分子鏈中間，如圖 2-3 所示，中心位置由高分子鏈組成的球狀物即為蛋白質分子，可看到有些具有活性位置(active site)，周圍延伸出的長鏈就是智慧型高分子。結合後即可有以下的應用：

(1) 蛋白質回收程序上的應用

如圖 2-4 所示，因為智慧型分子所鍵結的蛋白質具有特殊的活性位置，只有欲回收的蛋白質才可與其結合，所以若將具有智慧型分子的蛋白質丟入某未知溶液中，即為圖 2-4 的符號 S，則可鍵結具匹配性活性位置的蛋白質，如圖 2-4 符號 P 所示，再利用外界刺激讓智慧型分子產生沉澱，此過程即可將欲分離的蛋白質帶出，而結合智慧型分子的蛋白質亦可回收再利用。若將此互相結合的蛋白質分子視為抗體抗原的結合，即為免疫性分析。

(2) 生理機能活化控制的應用

因為生物體內大部分生理機能的啟動必須要在某些蛋白質或酵素互相結合的情況下才能活化進行，如果在這些特殊蛋白質的活性位置旁邊接上智慧型材料的分子，此時即可利用智慧性材料對外界環境刺激所產生的狀態變化來控制生理機能的發生與否，當高分子材料產生糾結堵住活性位置時，則生理機能無法產生，如圖 2-5 所示。

2-2 溫度敏感性材料的簡介

溫度敏感性材料為本研究欲合成的材料之一，其敏感機制主要是因為分子中同時擁有親水性(hydrophilic)分子鏈和疏水性(hydrophobic)分子鏈，在聚合後，溫度的改變會造成分子間氫鍵作用力的不同，當溫度較低時，親水性分子鏈與水分子之間的氫鍵作用力很強，讓它可以均勻的溶解於水中，但在高溫下，親水性分子鏈與水分子之間的氫鍵作用被破壞，同時，疏水性分子鏈之間的氫鍵作用力增強，讓分子鏈之間產生聚集收縮的型態，如圖2-6所示，圖中圓圈即為親水性分子，而長鏈型的高分子為疏水性分子。由熱力學的角度來看，此種溫度敏感性的變化和溶液的相分離形態類似，某些溶液在溫度低於高臨界溶解溫度(upper critical solution temperature, UCST)時會產生相分離形成非勻相(heterogeneous)狀態，反之，在高於UCST時則會形成勻相(homogeneous)溶液；而除了UCST之外，也有低臨界溶解溫度(lower critical solution temperature, LCST)，此種溶液系統的分相行為與UCST完全相反，當溫度高於LCST時會分相，反之則互溶。在分子系統中此種LCST溫度敏感性材料是廣泛被研究使用的敏感性材料之一，因為它可以控制材料的LCST在人體體溫附近，當體溫改變時可以進一步調控藥物的釋放量。分子系統下的LCST定義，根據材料相變化的不同有不一樣的說法，一般如果溫度敏感性材料產生分相沉澱即為熱力學上所說的LCST，若是顆粒產生體積變化則稱為體積相變化溫度(volume phase transition temperature, VPTT)(Cao et al., 2006)，或者是

從澄清溶液變為混濁則稱為霧點溫度(cloud point temperature, CPT)(Yoo et al., 2004)，而LCST一般被用來泛指這些溫度敏感性材料的狀態變化溫度。

溫度敏感型材料的種類很多，如表 2-1 所示，而目前最廣泛使用的溫敏型材料就是聚異丙基丙烯醯胺(PNIPAM)，因為它在 32⁰C 左右有一個低臨界溶解溫度 (LCST)，溫度高於這個溫度時，PNIPAM 的水溶液在一個相當大的濃度範圍內皆可發生相分離，體積收縮可達 99%，而當溫度降低到 LCST 以下時，沉澱的 PNIPAM 又能再迅速溶解；另一方面亦可藉由加入其他聚合物形成共聚物，進一步調整材料的 LCST 值，例如與 N-羥甲基丙烯醯胺(N-hydroxymethylacrylamide)共聚的 LCST 為 36⁰C，與丙烯醯胺(acrylamide)共聚得到的共聚物 LCST 在 50⁰C 以上，進一步可將此溫度敏感性材料用在膜或顆粒的接枝改質上，如聚碳酸酯(polycarbonate)多孔膜接枝，玻尿酸或一些化妝品成分接枝。

2-2-1 替代性溫度敏感性材料的介紹

進年來由(Lutz and Hoth, 2006)等人發現一種替代性的生物可分解材料，將兩種乙二醇單體，甲機丙烯酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯 [2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate, (MEO₂MA)]與甲基丙烯酸寡(乙二醇)酯[oligo(ethylene glycol) methacrylate, (OEGMA)]合成，形成共聚物[簡稱 P(MEO₂MA-co-OEGMA)]，也是本研究中所使用的溫度敏感性材料，其單體結構以及傳統合成的機制如圖 2-7 所示，此材料具有非常好的溫度敏感性，從圖 2-8 可看出經過 LCST 時此高分子內部分子間氫鍵的變化，在低溫時，PEG(Poly(ethylene glycol), PEG)側鏈與水分子之間的氫鍵非常強，使其可以完全溶於水中，在溫度高於 LCST 後，PEG 側鏈分子間與疏水性分子的吸引力增加，造成分子鏈的糾結聚集而把水分子往外排除。又因為 PEG 無毒性、溶於水，且生物可相容性(biocompatible)較佳，也是常見的生醫材料，因此可利用乙二醇共聚物來取代傳統用的 PNIPAM，所以後續有許多研

究以此材料為基礎作深入探討(Saha and Ramakrishnan, 2008; Zou et al., 2008)。

另一方面，此共聚合物可以改變 OEGMA 含量來得到不同的 LCST 值，由於乙二醇有很強的親水性，高分子的親水性會隨著 PEG 鏈的增長而增加，由圖 2-9 可看出，而材料的親水性越高，其 LCST 值會上升，如表 2-2 所示，所以 PMEO₂MA 的 LCST 值約為 26°C，而 POEGMA₄₇₅(分子量為 475g/mole)約為 90°C，兩者混合時 LCST 溫度範圍可以在 26~90°C 之間作變化，當 OEGMA 的含量比為 5mole%時，其 LCST 值接近 32°C，將此比例的 P(MEO₂MA-co-OEGMA)與 PNIPAM 來做比較，可以發現兩者的 LCST 值非常接近，因此 P(MEO₂MA-co-OEGMA)幾乎可以用來取代傳統的感性高分子 PNIPAM，並且擁有 PEG 的生物可分解的特性，更適合用在生醫材料的應用，此材料相較於 PNIPAM 的優點如下(Lutz, 2008)：

(1) 可回復性：

PNIPAM 在溫度高於 LCST 後會形成”-NH”分子和”O=C”分子間的氫鍵，此氫鍵非常強非常穩定，所以在溫度降低後，此氫鍵基團會變成再水合化的一個阻力，而 OEGMA 和 MEO₂MA 中 PEG 鏈之間所形成的氫鍵較弱，所以可回復性較好。

(2) 溫度敏感性：

此材料對於外在環境的敏感性較佳，並且可藉由不同組成比例進一步調整材料的 LCST 值，根據(Lutz, 2008)的文獻指出，此兩種單體經由成分組成不同所獲得之共聚物，其 LCST 值與單體組成比例呈線性關係，並且直接由溶液外觀即可看出溫度敏感性的相變化，如圖 2-10 所示，所以可藉由此關係預估材料的 LCST 值，並且讓材料的應用性更廣。

也由於以上這些優點，本研究選擇了 P(MEO₂MA-co-OEGMA)此種溫度敏感

性材料做為研究材料之一。

2-3 pH值敏感性材料的簡介

pH值敏感性水凝膠最早由(Tanaka et al., 1980)在測定丙烯凝膠的溶脹比時發現，其後關於pH值敏感性水凝膠的各種研究發展非常迅速，從甲基丙烯醯胺(methylacrylamide)和甲基丙烯酸甲脂(methyl methacrylate)的水凝膠開始，拓展到各種各樣的單體及聚合方式。Tanaka把誘導敏感性水凝膠的分子間作用力歸納為四類，包括疏水作用、凡得瓦力(van der Waals's forces)、氫鍵、離子間作用力，這四種作用力被認為是引發智慧型水凝膠敏感響應的原動力。在pH值敏感性水凝膠中四種作用力共同引發pH值敏感性，其中離子間作用力為主要關鍵。在pH-敏感性材料的結構中，一般含有可離子化的酸性或鹼性基團，隨著溶液的pH值改變，鹼性基團在低pH值下會發生質子化(protonated)反應，而酸性基團在高pH值下則發生去質子化(deprotonated)反應，導致分子間氫鍵被破壞，加上質子化或去質子化的關係造成分子鏈上帶有正電荷或是負電荷，產生靜電排斥力，此時分子與水之間的氫鍵產生，形成近乎勻相的溶液或是均勻分散的分子。反之，如果分子鏈沒有質子化或去質子化則會造成分子收縮聚集。由於這些效應產生不連續的溶脹體積變化形成相分離，顯示出pH敏感性。

2-3-1 pH值敏感性材料的種類

此種pH值敏感型材料有很多，基本材料如聚丙烯酸(PAA)、聚丙烯醯胺(PAAm)、聚甲基丙烯酸(PMAA)、聚甲基丙烯酸羥乙酯(PHEMA)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚氧乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、矽樹脂等；天然材料及天然改性材料有甲殼素、明膠、澱粉、殼聚糖(CS)、瓊脂糖、右旋糖苷、纖維素、藻酸鹽、白蛋白、透明質酸(HA)等。這些材料皆具有可離子化基團，其可分為陰離子、陽離子和兩性離子3種類型。陰離子型pH值敏感性基團一

般為羧基(-COOH)，最常用的單體為丙烯酸(AAc)及其衍生物；陽離子型pH值敏感性基團一般為鹼性的伯胺(又稱甲胺, CH_3NH_2)、仲胺(又稱二甲胺, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$)、叔胺(又稱三甲胺, $(\text{CH}_3)_3\text{N}$)等，最常用的單體如N,N-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯(N,N-dimethyl aminoethyl methacrylate)和乙烯基吡啶(vinylpyridine)等；兩性pH值敏感性水凝膠同時含有酸鹼基團,常由不同離子型聚合物交聯得到。

本研究中所使用的 pH 值敏感性材料是 PDMS-g-PAA，即為聚二甲基矽氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)和聚丙烯酸(polyacrylate, PAA)的共聚物，結構如圖 2-11 所示，因為含有 PAA 的酸性基團，因此具有特殊的 pH 敏感性。在文獻(Cao et al., 2008)中提到，聚矽氧烷(polysiloxane)高分子鏈具有很高的柔軟度(flexibility)，使得 PDMS 具有較高的玻璃轉換溫度($T_g \approx 127^\circ\text{C}$)，而且熱穩定性(thermal stability)高、生物可分解性佳以及很好的疏水性，所以利用 PDMS 合成的共聚高分子，大部分透氧性(oxygen permeability)高而且機械性質佳，廣泛的使用在生醫材料上。另一方面，因為 PDMS 本身為非極性(non-polar)，使其可以溶解在超臨界二氧化碳中，以此為材料在超臨界二氧化碳系統下進行反應是非常有利的，若再以此材料與其他極性高分子進行接枝或交聯反應，在反應過程中，極性分子由於在非極性的二氧化碳環境下會聚集形成核心(core)結構，PDMS 則可與二氧化碳接觸包圍在極性分子外圍形成外殼(shell)結構，讓極性分子穩定的存在於超臨界二氧化碳系統下並且增加顆粒的分散性，這也是核殼共聚物自我組裝(self-assembly)的主要驅動力。由於以上的這些優點，所以選擇 PDMS-g-PAA 作為本研究中主要的 pH 值敏感性材料。

2-3-2 pH值敏感性材料的優點

pH敏感性材料大部份應用在醫藥或生醫材料上，其優點包括在水中能通過膨潤(swelling)與收縮(shrinking)，控制體積大小不同的分子擴散，並且含水分子能為

藥物分子提供一個“友好”的環境，在性質上具有與生物組織相似的“軟而濕”的物理特徵，能夠把引起組織發炎的可能性降到最低；另一方面，材料表面張力低，在載體的製作中可以避免使用有機溶劑，包覆藥物的條件溫和，都是此種敏感性材料的優勢所在，因此環境敏感型水凝膠非常適合用於各類藥物尤其是多肽和蛋白質類藥物的給藥載體材料。

在藥物釋放上的優點包括，單一的pH值敏感性水凝膠多為陰離子水凝膠，也就是在酸性條件下收縮，在中、鹼性條件下膨潤的水凝膠。由於在酸性條件收縮，可防多肽(peptide)和蛋白類藥物在胃酸中降解，在結腸中能膨脹，並具有一定的生物黏性，有利於藥物的釋放與吸收。

2-4 pH 值及溫度敏感性材料的共聚物介紹

為了增加敏感性材料的可應用性，越來越多的研究將兩種或兩種以上的敏感性材料結合，pH值和溫度敏感性共聚物即是目前應用性相當廣泛的共聚合材料之一，歷年來持續的被研究，不論是在有機溶劑中合成(Lee et al., 2003; Lee et al., 2004; Li et al., 2006; Turan et al., 2008; Melendez et al., 2008)，或是在超臨界二氧化碳中皆有(Cao et al., 2007)。其不僅可因為溫度的不同來做型態的調整，更可利用pH的影響做不一樣的應用，例如其應用在藥物釋放上的機制，首先可利用其pH值的敏感性來針對特殊發炎組織或腫瘤細胞做吸附，然後再進一步利用溫度的不同控制藥物的釋放量(Lin et al., 2005; 黃月文, 1998)，如此即可有效準確的對特定目標作治療。

當這兩種敏感性材料接在一起時，可能的敏感性作用如圖2-12所示，圖中顆粒外圍的實心球代表具酸性基團的pH值敏感性材料，連結球的曲線為LCST型的溫度敏感性材料，A所處環境為pH值和溫度皆較低時，溫度敏感性材料為膨潤鬆散的

狀態，而pH值敏感性材料因為沒有去質子化，分子間作用力很強，讓顆粒之間彼此聚集形成凝膠(GEL)，B則是當pH值提高時，酸性基團去質子化後彼此產生靜電排斥的現象，讓顆粒產生膨潤分散的效果形成溶液(solution, SOL)，C是在高pH值下將溫度升高，可發現雖然pH值敏感性材料彼此具有靜電排斥力，但溫度敏感性因溫度升高而收縮，最終顆粒間的距離仍非常靠近而形成凝膠狀。而文獻中研究中也有提到此種雙敏感性材料之間也可能會互相影響，也就是在不同的pH值下可能會有不同的LCST溫度(Soppimath et al., 2005)；另外在(Xu et al., 2007)文獻中發現，某些材料也可能利用外在環境的不同去調整核殼材料的位置，如圖2-13所示，灰色線表示溫度敏感性，黑色表示pH值敏感性，當在高pH值高溫下，溫度敏感性材料為核心，pH值敏感性材料為殼，反之，若在低pH值低溫下，兩者位置互調，這也表示它們的可調整性非常大，當然利用範圍就會很廣。雙敏感性材料的例子有很多，如聚丙烯酸-聚異丙基丙烯醯胺嵌段共聚物 (PAA-*b*-PNIPAM)，聚丙二醇-聚N-2-(二乙基氨基)乙基甲基丙烯酸酯嵌段共聚物 (PPO-*b*-PDEA) 和聚4-乙烯基吡啶-*b*-聚N-異丙基丙烯醯胺(P4VP-*b*-PNIPAM)嵌段共聚物，其中因為P4VP與PNIPAM之間存在較弱的相互作用，所以是一種比較理想的溫度與pH雙敏感性聚合物。

2-5 研究目的

智能型材料的應用不管是在生物科技、化學工程、或是醫藥領域上都已經受到重視，尤其是在醫藥上對於藥物的控制釋放有極大的幫助。而複合材料的合成技術種類相當多元，而本研究希望可以充分發揮超臨界流體的性質進行合成程序，並以此技術為基礎進一步合成其他應用性更廣的複合材料。其中溫度敏感性材料和 pH 敏感性材料則被廣泛的應用在醫藥包覆的控制釋放以及生醫工程的蛋白質純化、自我免疫分析和生理機能的調控上。

在經過一些文獻回顧後，發現大部分研究上所使用的溫度敏感性材料皆為 poly(N-isopropylacrylamide)(PNIPAM)，然而此材料的生物可分解性不佳，在未來應用上可能會有受限，後來在(Lutz and Hoth, 2006; Lutz, 2008)文獻中發現替代性材料 poly(MEO₂MA-co-OEGMA)，此材料因為具有 PEG 側鏈，可提高其生物可分解性，並且亦具有相當好的溫度敏感性和可回復性，另一方面，它更可以利用反應物組成的不同改變材料的 LCST 溫度，是非常好的智慧型材料之一。然而，大部分合成此材料的方法都是利用一般的傳統有機溶劑，因此決定用超臨界二氧化碳取代一般的傳統方法，利用超臨界流體對於反應的優點，減少有機溶劑的使用以及增加反應效率。此外，在合成的材料上也做了很大的變動，大部分傳統的合成法主要使用的觸媒和起始劑是 Copper(I) bromide，2,2'-bipyridyl(Bipy)以及 methyl 2-bromopropionate(MBP)，其中溴化亞銅中的銅離子和溴離子不好分離，需使用銅離子分離層析管柱做後續處理(Lutz and Hoth, 2006)，造成分離程序上的困難，而 Bipy 略具毒性，可能也會造成應用性上的問題，因此希望在本研究中找到可以取代這些原料的物質，讓合成程序更加簡單。之後，會更進一步的利用此溫度敏感性材料與 pH 敏感性材料做結合，增廣其可應用性。本研究預期達到的效果如下：

- (1) 首先本研究利用超臨界 CO₂ 作為反應介質，希望能充分利用其利於反應的特性增加反應效率，減少反應所需要的時間；另外，希望能利用超臨界密度的可調整型簡化反應步驟，減少製程的複雜性，希望可以利用簡單的洩壓得到乾燥較純淨的產物，節省清洗溶劑的使用以及乾燥程序所需的能源，利用超臨界二氧化碳媒介避免反應起始劑的提早氧化。
- (2) 當然所得的產物性質也是考量因素之一，所得產物必須產生交聯，同時具有相當的溫度敏感性及 pH 值敏感性，在結構上希望合成具有核殼性質的球狀顆粒，並且利用二氧化碳快速膨脹的效果讓顆粒粒徑變小。

- (3) 因為本實驗所選擇的材料皆為生物可分解材料，而此種智慧型水凝膠主要就應用在藥物的控制釋放以及一些生物感測的材料上，對於日後在生物體內的應用有非常大的幫助。

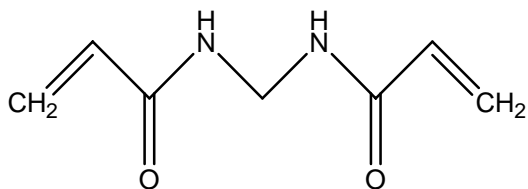


第三章 實驗方法與步驟

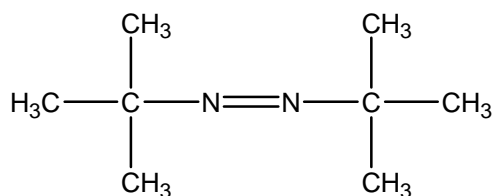
3-1 實驗藥品與儀器

3-1-1 實驗藥品

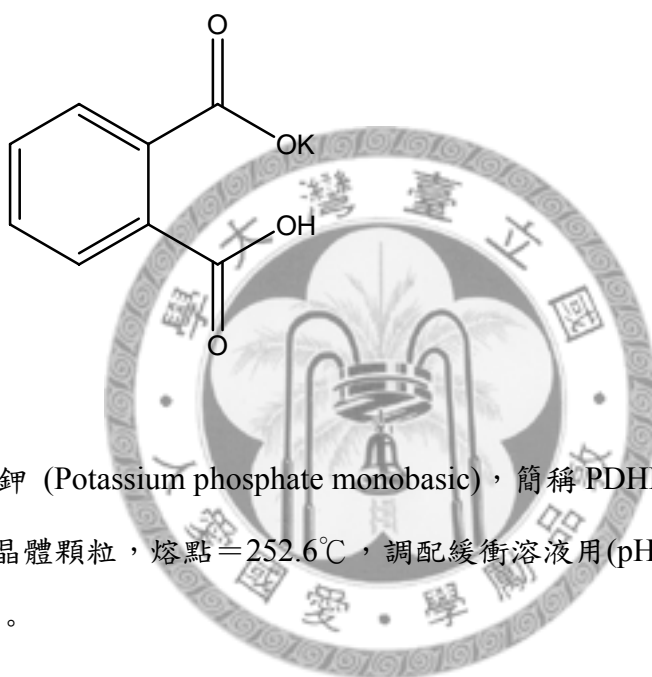
- (1) 甲機丙烯酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯 (2-(2-Methoxyethoxy)ethyl methacrylate)，簡稱 MEO₂MA；Aldrich，純度 95%，透明澄清液體，密度 1.02g/ml，CAS No. 45103-58-0。
- (2) 甲基丙烯酸寡(乙二醇)酯(Oligo(ethylene glycol) methacrylate)，簡稱 OEGMA；Aldrich，分子量≐475g/mol，透明澄清液體，密度 1.08g/ml，CAS No. 26915-72-0。
- (3) 聚二甲基矽氧烷與聚丙烯酸的共聚物(Poly(dimethylsiloxane)-g-polyacrylate)，簡稱 PDMS-g-PAA；Aldrich，分子量≐26000g/mol，白色粉末，MDL No. MFCD00241432。
- (4) N,N'-亞甲基雙丙烯醯胺 (N,N'-Methylenebisacrylamide)，簡稱 Bis；Sigma，分子生物級，純度≥98%，白色棉花狀，CAS No. 110-26-9。



- (5) 2,2-偶氮二異丁腈 (2,2-Azobis(isobutyronitrile))，簡稱 AIBN；SHOWA，純度 99%，白色顆粒狀，CAS No. 78-67-1。



- (6) 鄰苯二甲酸氫鉀 (Potassium hydrogen phthalate)，簡稱 KHP；Sigma-Aldrich，純度 $\geq 99.95\%$ ，白色晶體顆粒，熔點 $= 295\sim 300^\circ\text{C}$ ，調配緩衝溶液用(pH=2~4)，CAS No. 877-24-7。



- (7) 磷酸二氫鉀 (Potassium phosphate monobasic)，簡稱 PDHP；Sigma，純度 $\geq 99\%$ ，白色晶體顆粒，熔點 $= 252.6^\circ\text{C}$ ，調配緩衝溶液用(pH=6~12)，CAS No. 7778-77-0。

- (8) 氫氧化鈉 (Sodium hydroxide)；Sigma-Aldrich，濃度 $= 0.2\text{N}$ ，調配緩衝溶液用(pH=6~12)。

- (9) 氯化鈉 (Sodium chloride)；Sigma-Aldrich，NaCl，分子量 $= 58.44\text{g/mol}$ ，用於調整緩衝溶液之離子強度(ionic strength)，CAS No. 231-598-3。

- (10) 鹽酸 (Hydrochloric acid)；ACROS(鼎好公司代理)，HCl，濃度 $= 0.2\text{M}$ ，調配緩衝溶液用(pH=2~4)，Code: J/4340/15。

(11) 乙醇 (Ethanol)；ACROS(鼎好公司代理)， C_2H_5OH ，純度 95%，清洗用。

(12) 高壓二氧化碳 (High pressure dioxide carbon)，清豐氣體 (台灣)， CO_2 ，分子量=44.01g/mol，液化壓縮氣體，純度>99%。

(13) 液態氮，原分所，真空烘箱冷卻液化溶劑用。

(14) 分子篩(molecular sieves)；ACROA(USA)，8 to12 mesh，乾燥劑。

3-1-2 實驗儀器

(1)碳膠帶(carbon conductive tabs)；信安儀器有限公司，SEM 分析用

(2)電子天秤；Shimadzu AUX220，精準度 $\pm 0.1mg$

METTLER TOLEDO AX105，精準度 $\pm 0.01mg$

(3)電子加熱攪拌器；Hipoint Smarter，溫度範圍 室溫~500°C

(4)真空烘箱；Cherng Huei CKN-30，溫度範圍由室溫至 200°C

(5)真空抽氣幫浦(pump)；GVD-050A，台北尚偉股份有限公司，最大流速 60L/min

(6)數位式多功能離心機；Hsiag tai CN-2060，最大離心力 3980xg

(7)高溫爐；可造企業有限公司，溫度範圍由室溫至 1500°C

3-1-3 實驗分析儀器

(1) 紫外可見光光譜儀(Ultraviolet-Visible Spectrometer)

型號：Shimadzu UV-1800，測量波長範圍 190~1100nm，光譜帶寬為 1nm，波長準確度為 $\pm 0.1 nm$ (656.1 nm D2)， $\pm 0.3 nm$ (全範圍)。

附加：電子冷熱式恆溫裝置，型號 TCC-240A；控溫範圍 7~60°C，溫度精準度為 $\pm 0.1^\circ C$

當光源透過某一物質時，某些波長的光會被該物質吸收，因此在連續光譜中有一段或幾段波長的光減弱或消失了，這種光譜稱為吸收光譜。不同物質的吸收光譜不同，這取決於物質的分子、原子和原子團，因此可用吸收光譜來鑒別物質和推測樣品的結構；同時吸收光譜的強弱和物質的濃度有關，這個性質可用來做定量分析。

入射光(I_0)經過均勻而透明的溶液時，一部分光被溶質吸收(I_A)，一小部分被反射(I_R)，只有一部分可以透過(I_T)。因此可寫成

$$I_0 = I_A + I_R + I_T$$

然而在化學分析中，常用一個“空白”溶液作為參考去校正反射的光，則 I_R 可以忽略不計。又因為“空白”是不吸收任何光的，此時 I_0 可以看作為透過“空白”的光強度。所以 I_T/I_0 是透光率(T)，常用 % 來表示；而穿透度可利用

$$A = -\log I_T / I_0 = \log I_0 / I_T$$

轉換成吸收度(A)。

(2) 熱重分析儀(Thermogravimetric Analysis, TGA)

型號：PerkinElmer TGA-7 (台大化工系共同儀器實驗室)，氮氣流速為 30ml/min。

一般化合物於升溫狀態下，在惰性氣氛中會受熱分解，在空氣或氧氣中則會氧化燃燒，呈現重量減少的現象，減少的部分有吸附在試料上之小分子或試料本身分解之氣體。熱重分析法是在受控制的溫度程序下，測量物質質量與溫度關係的一種技術。將樣品置於特定氣氛之下改變其溫度環境或維持在一固定溫度之下，觀察樣品的重量變化情形，可進而推斷樣品的特性與組成。熱重分析儀中最重要兩大元件是溫度控制系統和重量量測元件(微量天平)。結合此兩元件，在不同溫度變化下，試料重量的變化都能被完整的紀錄下來。

(3) 傅立葉轉換紅外線光譜儀(Fourier transform infrared spectrometer, FTIR)

型號：PerkinElmer Spectrum 100，解析度為 4cm^{-1} ，掃描波數範圍為 $4000\sim 700\text{cm}^{-1}$ 。

傅立葉轉換紅外線光譜儀是紅外光譜法的一種，紅外線光譜分析是一個重要的光譜分析方法，此分析技術在化學分析或材料分析上都有相當廣泛的應用。紅外線光譜學透過分子吸收紅外光區輻射作用引起振動和轉動能階的遷移所產生的紅外線吸收光譜，來鑑定化合物，大多用於官能基的鑑定。而 FTIR 是利用化合物分子中的官能基吸收特定波長的紅外光而用來觀察分子的基本結構，以紅外光入射樣品，樣品受照射所產生之光電流經過傅立葉轉換之運算而形成樣品之特性。

(4) 掃描式電子顯微鏡(Scanning electron microscope, SEM)

型號：JEOL, JSM-5600(台大昆蟲系)

主要利用電子槍產生電子束聚集而形成極小的點光源，在陽極加速電壓作用下，使電子束聚焦成一細小的電子束照射在試片表面，當此電子束打至試片時會激發出二次電子(secondary electron)和反射電子。這些電子被偵測器偵測時，訊號經由放大器送至螢幕，因此，試片表面的形貌、特徵等可藉由同步成像的方式而一一表現出來。且因為樣品必須要能夠吸引電子束，所以若樣品本身導電性差時，必須事先度上一層金屬以增加導電度。

(5) 穿透式電子顯微鏡(Transmission Electron Microscope, TEM)

型號：JOEL JEM-1230(台大高分子所)，放大倍率：最低 50x，最高 600,000x

穿透式電子顯微鏡是利用高能電子束（一般約在 $100\text{keV}\sim 1\text{MeV}$ ），穿透厚度低於 100nm 以下之薄樣品，和薄樣品內的各種組織產生不同程度之散射。散射後的

電子以不同的行徑通過後續的透鏡組合和透鏡光圈，形成明暗對比之影像，而這些明暗對比之微結構影像是藉由螢光板來呈現。因此穿透式電子顯微鏡分析即擷取穿透薄樣品之直射電子(Transmitted Electron)或是彈性散射電子(Elastic Scattered Electron)成像，或作成繞射圖案(Diffraction Pattern；DP)進而解析薄樣品微結構組織與晶體結構。一般而言，除了電子顯微鏡本身的性能，樣品之厚度是否夠薄(<100nm)與夠平坦均勻，也決定穿透式電子顯微影像之品質。

3-2 實驗裝置

本研究使用美國 Thar 公司(台灣代理商為引光生物科技有限公司)所製造的高壓反應設備，提供超臨界二氧化碳以及各反應物的存放系統，裝置如圖 3-1 所示，以下為各組成元件的介紹：

(1) 高壓反應槽(high pressure reactor)

型號：Thar Technologies Inc. USA 412-967-5665

R100W Reactor

體積：104 ml

最大耐壓程度：6000 psi

(2) 電磁攪拌器(dynamic/magnetic mixer)

型號：MM-006

最大轉速：2400 rpm

附加轉速計數器 Tachmeter

(3) 可見視窗攝影鏡頭(camera window)

型號：MN32-.250”

可連接電腦螢幕觀看影像及錄影，並同時紀錄壓力和溫度(圖 3-1B)

(4) HPLC 幫浦(high performance liquid chromatography pump)

型號：Series II Pump 10ml Head

流量範圍：0.01~10 ml/min

用於將反應物打入反應器以及反應器的清洗

(5) 高壓幫浦(high pressure pump)

型號：TSP 34R4BFCL

耐壓程度：6000 psi

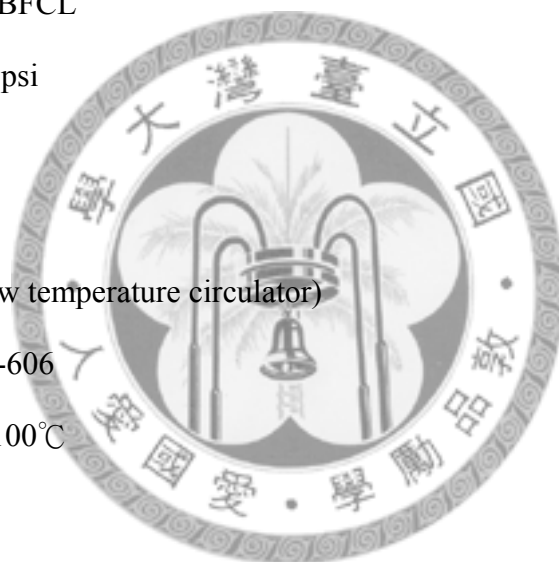
加壓二氧化碳用

(6) 冷凍循環水槽(low temperature circulator)

型號：Vastech D-606

控溫範圍：-20~100°C

液化二氧化碳



3-3 實驗步驟

3-3-1 溫度敏感性材料 P(MEO₂MA-co-OEGMA)的合成實驗

- (1) 實驗流程如圖 3-2 所示，開啟冷卻循環水槽降溫至 0.5°C(降溫時間約 30~60min)，此動作為了確保二氧化碳在進入幫浦前為液體狀態。
- (2) 打開反應器，將單體 MEO₂MA 和 OEGMA 以適當比例的量放入，然後再把反應器封閉。
- (3) 旋轉備壓閥至所需壓力，通入 CO₂ 至反應槽，使壓力升到銅壓，此時開始攪拌，

轉速為 500rpm。

- (4) 設定反應器溫度加溫至 70°C，同時打開二氧化碳加壓幫浦，讓壓力上升至 150bar，然後將三向針閥上控制二氧化碳進料的閥關閉，使反應器內維持在此溫度和壓力條件下。
- (5) 將起始劑 AIBN 和乙醇混合成濃度為 0.01g/ml 的溶液，由進料端打入管線中，當進料端將管線內的壓力打至與反應器內相同時，打開三向針閥之控制進料端，此時開啟 HPLC pump (pump 流量=1ml/min) 並同時按下計時器，計時 5min 後將閥關閉並關掉 HPLC pump，所以打入的 AIBN 重量為 0.05g。
- (6) 再次將二氧化碳的進料閥打開，持續升壓至最終所需壓力 200bar(即反應壓力)，同時會將 AIBN 乙醇溶液帶入反應器內開始進行反應。
- (7) 開始計時反應時間。
- (8) 反應完成後停止加熱和攪拌，讓反應器溫度降至室溫後打開出口閥洩壓，利用裝有乙醇的錐形瓶蒐集被 CO₂ 帶出的反應物和產物，在洩壓後打開反應器收集殘留在反應器內的乙醇溶液。
- (9) 由於產物和乙醇完全互溶，但兩者沸點不同，因此使用蒸餾法，利用真空烘乾的方式在 40°C 下烘乾 48hr，將乙醇蒸發得到所需產物。
- (10) 取出產物後進行分析，並進一步將其溶於水中進行敏感性分析，詳細說明於章節 4-1。

3-3-2 pH 值敏感性和溫度敏感性共聚物

(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)的合成實驗

- (1) 實驗流程如圖 3-4 所示。首先打開反應器，將濾紙折成圓錐狀塞入反應器內各個管線接頭的空洞內，以防止產物沉積於內部增加清洗上的困難。
- (2) 在反應器內加入：
反應物：MEO₂MA，POEGMA，PDMS-g-PAA

起始劑：AIBN

交聯劑：Bis

- (3) 通入 CO₂，將壓力打至某特定壓力後，攪拌器開始攪拌，關閉 CO₂ 進料閥，然後開始加熱至所需溫度，此時壓力會隨著溫度上升而增加，最後達到所需的溫度和壓力。
- (4) 開始計時反應時間。
- (5) 反應完成後，將溫度降至室溫然後洩壓，由裝有去離子水的錐形瓶收集少部分被帶出的產物，而大部分的產物必須打開反應器用刮勺取出，部份黏著於器壁或底部的產物則需加入去離子水使其膨潤後再由滴管吸出。
- (6) 將取出的產物浸泡於去離子水中放入離心試管，在超音波震盪槽中震盪 20 分鐘，使未聚合的單體以及自聚合的溫度敏感性材料溶解，與 pH 敏感性材料產生交聯的共聚物則形成水膠狀。之後放入離心機以 5000rpm 的轉速離心 20 分鐘。
- (7) 離心完成後將上層的水溶液抽掉，再加入新的去離子水充分的與產物混合，放入震盪槽震盪 20 分鐘，接下來重覆步驟(6)~(7)的做法清洗樣品 5 次，最後放入真空烘箱中烘乾。
- (8) 為了避免烘乾的溫度過高造成產物再次反應或變質，將溫度維持在 40°C，開啟連接真空烘箱的真空幫浦將烘箱內的壓力降低至 3~4cmHg，在此條件下烘乾 48 小時。抽真空的過程中為了防止抽出的溶劑污染幫浦，於是在烘箱與幫浦的連接中加入真空冷凝管的裝置，將此裝置浸泡於液態氮中液化氣體中的部份溶劑。
- (9) 取出乾燥後的樣品經過 FTIR 以及膨潤度測試，分析其結構和性質，詳細說明於章節 4-2。

3-4 分析方法

3-4-1 結構分析

(1) FTIR 分析:

利用 FTIR 中的 Miracle ATR 配件分析材料在不同波數下的吸收度。由於溫度敏感性材料的兩種單體皆為液態，因此須在 FTIR 裝置中裝上圓盤液槽，然後進行歸零校正(auto zero)，校正圖譜正確後將單體滴入液槽中進行分析，而 PDMS-g-PAA 和產物為粉末狀，此時將圓盤液槽取下裝上壓合器，把粉末均勻的鋪在偵測晶體上，然後把壓合器旋下壓住粉末即可進行分析。得到分析圖譜後，找出各特徵峰所代表的官能基，確認物質的結構以及是否有聚合或交聯反應產生。

(2) TGA 分析

首先打開氮氣和空氣鋼瓶，分別調整流量至 30 和 50ml/min，其中氮氣的目的是在於避免樣品與空氣或氧氣接觸，產生氧化作用，而空氣主要為高溫爐上升的動力。接下來將鋁盤用乙醇清洗後掛於微量天平上做歸零的動作，然後在鋁盤中放入樣品約 4~6 毫克，把高溫爐升高包住樣品。最後設定升溫程序，溫度從 50°C 升至 100°C，速率為 5°C/min；在 100°C 恆溫 120min，目的是將樣品中的水氣去除；100°C 升溫至 800°C，速率為 5°C/min。因為物質本身有特定的裂解溫度，若與裂解溫度不一樣的材料結合，最終的產物其裂解溫度也會有所不同，可利用此結果判定物質是否有連接或產生鍵結。

3-4-2 外觀形狀及顆粒大小分析

(1) TEM 分析：

先將產物浸泡於不同的分散劑中(水和丙酮)，經過超音波震盪使其均勻分散，再取此分散液滴在鍍碳銅網上，經過 30 秒後用濾紙把銅網上多餘的溶液吸乾，然

後放入真空烘箱中在 40°C 以及 5cmHg 下烘乾 24hr。製得的樣品再利用 TEM 進行分析

(2)SEM 分析：

首先將樣品黏著於貼有碳膠帶的金屬基板上，經過鍍金的程序後將基板放入 SEM 的觀察槽體中，由 SEM 不同放大倍率的影像中可清楚的看出樣品的外觀形狀以及顆粒大小，進一步藉由 image J 的影像處理軟體，每張圖取 30 個顆粒可概略計算出顆粒的平均大小以及標準差。

3-4-3 溫度敏感性及 pH 值敏感性分析

(1)溫度敏感性分析

本實驗利用 UV 觀察共聚物在不同溫度下的穿透度或吸收度，鑑定其對於溫度的敏感性。在進行 UV 分析前，需於 reference 端和 sample 端放入去離子水做 baseline 的歸零校正，然後將 sample 端換為欲分析的溶液。實驗中欲分析的物質有兩種，一種是單一溫度敏感性材料，其分析溶液製備是將所合成的產物與去離子水以每毫升 3 毫克的比例混合後，均勻攪拌形成溶液，之後再利用 UV 的外加溫度控制器控制溶液的溫度，溫度改變範圍從 15°C 到 60°C(依需求作調整)，每次升溫 5°C，在接近預估之 LCST 時改變為每次升溫 1°C，而每改變一次溫度需恆溫 40min，使其接近或達到相平衡狀態再開始測量溶液在 665nm 時的穿透度，如此可分析得到材料的 LCST，而 665nm 並非特定吸收波長，由於此種溶液的穿透度變化非常明顯，在任一波長下皆可測得；另一方面，利用不同反應物組成的材料，可藉由 UV 分析確認其具有不同的 LCST 溫度。

另一種則是溫度和 pH 值敏感性共聚物，因為此材料在去離子水中的溶解度較低，所以此分析溶液的製備是先將產物和水以 2mg/ml 的比例混合，攪拌 48 小時

使其部份溶解，未溶解的顆粒則形成均勻分散的懸浮溶液，在進行 UV 分析前，將懸浮溶液進行離心 20 分鐘使懸浮顆粒沉澱，然後取上層澄清溶液進行分析。此溶液先進行全波長掃描，發現於波長 191nm 時具有吸收峰，然後在不同溫度下分析溶液在 191nm 下的吸收度，從 20°C 到 60°C，每隔 40 分鐘升溫 5°C，觀察吸收度隨溫度變化情形，分析 LCST 值。

(2) pH 值敏感性分析-膨潤度測量

利用膨潤度測量可分析材料對 pH 值的敏感性。將材料浸泡於不同 pH 值的緩衝溶液中，以每毫升 3 毫克的比例混合，緩衝溶液的調配方法如表 3-1 所示，其中因緩衝溶液的離子強度會影響材料的膨潤度，所以須調整各緩衝溶液的離子強度到一定值(Yoo et al., 2004)。本研究利用不同氯化鈉的添加量，將緩衝溶液的離子強度(ionic strength, I)調整至 0.1，離子強度的計算方式如下式，

$$I = \frac{1}{2} \sum_i C_i Z_i^2$$

其中 C_i 為溶液中某離子的濃度， Z_i 為某離子的帶電量。材料浸泡於緩衝溶液中 48 小時後測量其膨潤度，可觀察到在某個特殊 pH 值範圍會有明顯的膨潤度變化。測量方法如下：

1. 先利用電子天平測量樣品瓶的淨重，然後將浸泡 48 小時的樣品利用濾紙以抽氣過濾的方式把溶液去除，再將濾紙上的顆粒刮入樣品瓶內秤得總重，由此可得到膨潤後樣品的重量 W_s 。
2. 將裝有樣品的樣品瓶放入高溫爐中在 70°C 下烘乾 48 小時。
3. 取出高溫爐中的樣品瓶秤量總重，扣除之前所測得的樣品瓶淨重可得乾燥後樣品的重量 W_d

4. 膨潤度則可由下式算得(Lin et al., 2005)

$$SR(\text{Swelling Ratio}) = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

此分析利用兩台電子天平所秤得的重量去計算膨潤度，然後取平均值做為最後的數據，與平均值的差距則作為膨潤度的誤差值。

3-4-4 產物回收率(R)及溫度敏感性材料接枝率(GR)計算

利用最後收集的產物重量，最初加入反應物的 PDMS-g-PAA 重量，以及反應物總重量去計算產物回收率(R)和接枝率(GR)，計算方式如下(假設：回收時 PDMS-g-PAA 不會有重量損失)

$$R(\%) = \frac{\text{The weight of products (g)}}{\text{Total weight of all reactants (g)}} \times 100\%$$

$$GR(\%) = \frac{\text{The weight of products (g)} - \text{The weight of initial PDMS-g-PAA (g)}}{\text{The weight of products (g)}} \times 100\%$$

第四章 實驗結果與討論

本研究主要利用超臨界二氧化碳取代一般傳統有機合成法所使用的溶劑，以超臨界流體的高擴散係數和質傳能力，並且藉由溫度和壓力的調整改變超臨界流體密度達增加反應效率，製備出溫度和 pH 敏感性的共聚合材料。Lutz (2008)指出，利用傳統溶劑法合成的 poly(MEO₂MA-co-OEGMA)具有非常好的溫度敏感性，且聚合度越高敏感性就越高，比起常用的溫度敏感性材料(如 PNIPAM)擁有更佳生物可分解性和可回復性，且可利用兩種單體含量的不同合成出具有不同 LCST 溫度的材料，應用性更加廣泛。而本研究主要欲探討超臨界二氧化碳系統是否可合成此材料，並同時具有相當的溫度敏感性質；另外，進一步接上 pH 敏感性材料後探討其結構和性質，並利用參數實驗找出最佳的合成條件。實驗所使用的溫度敏感性材料為甲基丙烯酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(MEO₂MA)與甲基丙烯酸寡(乙二醇)酯(OEGMA)，pH 敏感性材料為聚二甲基矽氧烷與聚丙烯酸的共聚物 (PDMS-g-PAA)，使用這些材料的原因在章節 2-2 和 2-3 中有說明，起始劑及交聯劑為普遍被使用的 2,2-偶氮二異丁腈(AIBN)和 N,N'-亞甲基雙丙烯醯胺(Bis)，溶劑為超臨界二氧化碳；實驗操作變因分別為操作壓力、操作溫度、反應時間以及反應物組成。

4-1 利用超臨界二氧化碳合成 Poly(MEO₂MA-co-OEGMA)的結果與討論

此溫度敏感性材料的合成實驗在溫度 70°C，壓力 200bar，轉速 500rpm，由不同的反應物組成和反應時間所得到的產物去分析組成、聚合度和產物溶液濃度對溫度敏感性的影響，詳細的實驗條件紀錄於表 4-1 中 A0 至 A6 部份，其中 A5 和 A6 為未反應的純單體和混和單體，利用此兩種水溶液進行升溫測試，證明未反應之單體不具溫度敏感性的性質。

4-1-1 反應機制與結構變化的討論

由章節 2-2-1 可以知道 Lutz 等人在一般傳統有機溶劑下合成 poly(MEO₂MA-co-OEGMA) 的反應機構，因此推論本實驗的反應機制如圖 4-1 所示，AIBN 在一定溫度以上具有相當的活性，會產生自由基去攻擊具有碳碳雙鍵的單體，讓 MEO₂MA 和 OEGMA 中的碳碳雙鍵斷鍵產生自由基而不斷的去攻擊其他的單體，由於反應中同時具有這兩種不同的單體，所以推測在聚合過程中是隨機的去接上單體，因此形成的共聚物中，兩種不同單體的排序方式也是隨機的 (random)。另一方面，此製程中以 AIBN 取代傳統有機溶劑法所使用的 methyl 2-bromopropionate(MBP)，以及 CuBr 和 Bipy 等觸媒，所以比起傳統方法所合成之材料，結構中會少了一個 MBP 分子，而 MBP 分子主要會略為增加材料的極性，提高其對水的溶解度，因此傳統方法的材料其 LCST 值會略為偏高(Soppimath et al., 2005)，但整體而言不會有太大的影響，主要是因為產生敏感性結構變化的動力源自於分子鏈中的 PEG 側鏈，所以此材料仍然會因為外在環境溫度的不同而有所變化。另一方面，最後的產物也不會有 Cu⁺ 和 Br⁻ 的殘留，因此不需要特殊的銅離子分離層析管柱做後續處理。

4-1-2 Poly(MEO₂MA-co-OEGMA) 的 FTIR 分析

首先將溫度敏感性材料的兩種單體做 FTIR 分析，結果如圖 4-2 所示，因為 MEO₂MA 和 OEGMA 兩物質結構相近，差別只在於 OEGMA 的 PEG 側鏈較長，所以從圖 4-2 中可看出兩單體的吸收峰位置幾乎相同，各自在波數 2870cm⁻¹ 左右有 -CH₃ 鍵結的吸收峰，1717 cm⁻¹ 有 C=O bonding 的吸收峰，1637、1319 和 1296 cm⁻¹ 有 C=C bonding 的吸收峰，1453 cm⁻¹ 有 -CH₂- bonding 的吸收峰，1100 cm⁻¹ 左右有 PEG 側鏈的"-O-"鍵結吸收峰，1166、940 以及 815 則是代表 C=C(CH₃)COOR 官能基的吸收峰，其中最大的差異在 1166 和 1100 cm⁻¹ 的地方，由於 OEGMA 的 PEG 側鏈較長，具有較多的"-O-"鍵結，使得其波數 1100 cm⁻¹ 位置的吸收峰特別強，蓋過旁邊 1166 cm⁻¹ 位置的吸收峰，所以只看得到一個較寬大且吸收度較強的吸收峰。

進一步分析兩單體共聚反應後所得到的產物，比較兩者在 FTIR 分析圖中聚合前後的差異，便可清楚的判斷物質是否有產生反應。以 A2 產物做 IR 分析，結果如圖 4-3 所示，比較圖 4-2 的單體分析結果，發現兩者吸收峰的位置幾乎完全相同，重要的是在聚合後由於 C=C bond 的斷鍵，造成原本位於波數 1637、1319 和 1296 cm^{-1} 的吸收峰強度減弱，讓其他吸收峰蓋過而無法看見明顯的 peak；另一方面，因 OEGMA 和 MEO₂MA 產生共聚反應，讓整體的 PEG 側鏈含量增加，造成原本 MEO₂MA 在 1166 和 1100 cm^{-1} 兩位置的吸收峰結合成一個較寬大的吸收峰。由此分析結果中可以證明兩單體在超臨界二氧化碳系統中的確有產生共聚反應。

4-1-3 Poly(MEO₂MA-co-OEGMA)的溫度敏感性分析

在這些溫度敏感性材料的聚合實驗過程中，從電腦監視器上觀察不到內部溶液有任何明顯的變化，主要是因為這一系列實驗所使用的溶劑為超臨界二氧化碳和少量的乙醇，此溫度敏感性材料對於乙醇的溶解度非常高，與乙醇分子間的氫鍵在 70°C 下不會被破壞，並且和二氧化碳分子之間氫鍵產生的機率也較低，因此不具有溫度敏感性質，此部份亦利用洩壓後所得到的乙醇溶液做進一步加溫的測試，結果證實 poly(MEO₂MA-co-OEGMA)在乙醇中的確無溫度敏感性。但產物溶液經過真空烘乾將乙醇去除後，再將產物與水以每毫升 3 毫克的比例混合，溫度從 35°C 加熱到 40°C，就可明顯的從肉眼觀察到溶液從澄清變為混濁，如圖 4-4 所示，這也充分證明此材料在水中的確具有非常好的溫度敏感性。以下便針對溫度敏感性做進一步分析：

(1)LCST 值測量及可回復性分析

為了準確量測出材料的 LCST 溫度，以 A2 實驗的產物(10mole%OEGMA)與水混合成水溶液(3mg/mL)後進行 UV 的穿透度分析，溫度從 25°C，30°C，35°C，37~42°C(間隔 1°C)，45~60°C(間隔 5°C)慢慢加熱，測得結果如圖 4-5 實線所示，

可以看出此溶液的穿透度在 25~35°C 一直維持在大約 98%，當溫度高於 35°C 時穿透度突然急遽下降，此種下降趨勢持續到 39°C 後才開始慢慢平緩，此時穿透度已經幾乎為 0%，由這個溫度對穿透度的曲線可大概估計此產物的 LCST 約在 37.5°C (估計反曲點位置) 左右，與理論值(38.39°C)相差不大，所以證明本實驗所合成的溫度敏感性材料性質與文獻結果相近。

另一方面，為了證明此材料具有非常好的可回復性，在 UV 分析的過程中，升溫到 60°C 後再以相同的模式進行降溫，測量在不同溫度的穿透度，如圖 4-5 虛線所示。可發現這兩條升溫和降溫曲線幾乎一致，如次可證明此材料在經過相轉變後，回復性極佳。

最後為了證明只有聚合後的共聚物才有溫度敏感性，利用 A5 和 A6 兩次實驗，分別是只有 OEGMA 單體和 50mole%OEGMA 單體混合的溶液在沒有經過反應下加入去離子水去觀察它的溫度敏感性，發現溫度從 30°C 一直升溫到 80°C 皆沒有產生如圖 4-4 一樣的相變化，由此亦可證明沒有發生聚合的單體是不具有溫度敏感性的，更可以進一步確認在單純加入 AIBN 起始劑的超臨界二氧化碳系統下，的確可以讓單體產生聚合。

(2) 溶液濃度對溫度敏感性的影響

利用 A3 實驗的產物調配出不同濃度的水溶液，濃度分別為 3mg/mL 和 6mg/mL，以此兩種溶液做 UV 分析，結果如圖 4-6 所示，濃度較高的溶液理所當然起始的穿透度會較低，下降至 95% 左右；從圖中亦可發現，兩者穿透度遽降的起始溫度相同，大約在 45~46°C。從穿透度變化曲線看來，濃度較低者其 LCST 大概位於 48~50°C，而濃度較高者在 47~48°C，相差不大。但是穿透度變化的溫度區間卻有明顯的差異，濃度低的變化範圍約從 47°C 到 55°C，反觀濃度高的，其穿透

度除了在 47°C 以前有一些微的下降，在 47°C 後便劇烈下降至 0%，中間溫度變化不過 1~2°C。由此可證明濃度較高者其溫度敏感性也會隨之提高。

(3) 不同反應物比例對溫度敏感性的影響

A0, A1, A2, A3 分別為四組操作條件相同，但反應物組成不同的實驗，其產物各自為 0mole%，5mole%，10mole%，20mole% 的 OEGMA 所合成。以此四次實驗的產物調配出濃度 3mg/mL 的水溶液分別在不同溫度下做 UV 的穿透度測量，結果如圖 4-7 所示，可以明顯的看出在不同組成下所合成的溫度敏感性材料，其穿透度發生變化的溫度截然不同，經過估計 A0 的 LCST 大約在 22°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)，A1 在 32°C ($\pm 1^\circ\text{C}$)，A2 在 37.5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$)，A3 在 48.5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)，此誤差值取穿透度產生改變時溫度變化範圍的一半，與文獻 Lutz (2008) 中所提到的理論值(依序為 28°C、33.19°C、38.39°C、48.79°C)比較，如圖 4-8 所示，發現實驗的 LCST 數據點比起 Lutz (2008) 所提出的回歸方程式計算值略低，主要就是因為傳統溶劑法所合成的 poly(MEO₂MA-co-OEGMA) 中含有 MBP 分子，溴元素增加整個分子的極性，相對也提高了材料的親水性，材料的 LCST 值就會提高，但當材料中 OEGMA 分子的含量越低時，MBP 分子對整體材料親水性的影響力就越大，所以單純只有 MEO₂MA 的 LCST 值與理論值相差較大，其它皆與理論 LCST 回歸線非常接近。由此也可證明在超臨界二氧化碳系統下的反應其聚合比例會與反應物組成相近，且由圖中也可發現四個組成的產物其溫度敏感性都相當不錯，所以在此系統下聚合度也有一定的效果；同時，在此系統下亦可經由簡單的改變反應物組成比例，依照所需調整材料的 LCST 溫度，增廣其應用性。

(4) 反應時間對溫度敏感性的影響

A3, A4 為兩組操作條件相同但反應時間不同的實驗，其反應時間分別為 3 和 2 小時，利用此兩次實驗的產物調配出濃度 3mg/mL 的溶液進行 UV 分析，結果如

圖 4-9 所示，可發現反應時間越長，其穿透度變化的溫度範圍越窄，反應時間 2 小時的材料大約從 40~55°C，3 小時的則從 50~55°C，証明了反應時間越長聚合度越高的情況下，材料的溫度敏感性越佳。另一方面，從圖中也可看出兩者的 LCST 溫度隨著反應時間的不同產生了些微的變化，所以聚合度的不同也會些微影響材料的 LCST 溫度。

4-1-4 P(MEO₂MA-co-OEGMA)的裂解溫度和吸水性分析

此溫度敏感性材料對水的溶解性極高，在室溫下存放會有水氣的吸收，因此在做 TGA 分析時，從室溫開始升溫後重量會因為水氣的蒸發不斷的下降，造成在判斷材料裂解溫度時非常困難，所以必須在升溫至 100°C 時開始恆溫，利用足夠的時間將所有水氣去處，當然此時聚合物不會被裂解，因為兩單體的沸點都在 100°C 之上，在聚合後理論上更會高於 100°C。利用此現象，以 A1 實驗的產物 (5mole% OEGMA) 做 TGA 分析，從室溫 30°C 開始升溫至 700°C，升溫速率為 5°C/min，過程中在 100°C 會恆溫一段時間，比較不同恆溫時間的差別，結果如圖 4-10 所示，其中 (1)、(2)、(3) 條曲線分別代表持溫時間為 0、30、60min，可看出在沒有恆溫的情況下，曲線一路下滑，不易難判斷材料真正的裂解溫度，但隨著恆溫時間拉長，水分去處得較完全，明顯的看出溫度在 100~200°C 之間的曲線趨於平緩。因此發現此材料在常溫下易吸收空氣中的水氣，所以在 TGA 分析時才需要較長的恆溫時間將水氣趕走。另一方面，從曲線 (3) 中可以看出溫度大約 200°C 時，P(MEO₂MA-co-OEGMA) 的重量開始有明顯的下降，亦可推測此材料的裂解溫度大約在 200°C。

4-2 利用超臨界二氧化碳合成 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) 的

結果與討論

在確認此溫度敏感性材料 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 可以在超臨界二氧化碳系統中進行反應後，進一步嘗試加入 pH 敏感性材料 "PDMS-g-PAA" 讓兩者產生交

聯，使共聚合反應與交聯反應同時在反應器內發生，進一步形成具 core-shell 結構的(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)。此雙敏感性材料的合成實驗在溫度 80°C，壓力 250bar，轉速 800rpm，詳細的實驗條件紀錄於表 4-1 的 B 部份。首先會初步由兩種不同反應物組成以 FTIR、TGA、TEM 去分析結構性質，並進一步利用 UV 以及膨潤度(SR)分析溫度和 pH 敏感性。

4-2-1 交聯反應機制與結構變化的討論

根據文獻(Cao et al., 2008)所提，在超臨界二氧化碳中合成 PNIPAM/PDMS-g-PAA 的反應機構是系統中除了 NIPAM 單體的聚合反應外，同時 PDMS-g-PAA 中的 PAA 結構會和聚合的 PNIPAM 產生交聯反應，然後再利用 PDMS 對二氧化碳的可溶解性以及 PNIPAM 對二氧化碳的不溶性讓顆粒自我組裝 (self-assembly) 形成核殼形態的共聚物，並且均勻的分散。因此推論本實驗的交聯反應機制如圖 4-11 所示，除了 MEO₂MA 和 OEGMA 單體的共聚合反應外，聚合的 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 會同時和 PDMS-g-PAA 中的 PAA 產生交聯反應形成最終產物(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)，此時亦利用材料對二氧化碳溶解度的性質，形成 PDMS-g-PAA 在外而 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 在內的核殼共聚物結構，因為形成這樣的結構，分子間作用力才會穩定，才能讓顆粒穩定的存在於超臨界二氧化碳系統中。

4-2-2 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) 的 FTIR 分析

為了確認此材料結構的確具有 PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-PAA)，首先進行 pH 敏感性材料 PDMS-g-PAA 的 FTIR 分析，如圖 4-12 所示，結果指出在波數為 2954 cm⁻¹ 有一羧基(Carboxyl group, -COOH) 震盪的吸收峰，1728 cm⁻¹ 有 C=O bonding 的吸收峰，但比較 MEO₂MA 和 OEGMA 兩單體的 C=O bonding 位置(1717 cm⁻¹)，產生了些微的偏移，主要是因為 C=O bonding 旁邊所連接的官能基不同，

影響其本身的震動，所以產生了偏移的現象。而 PDMS-g-PAA 最具代表性的吸收峰位置在 1260 和 798 cm^{-1} (Cao et al., 2008)，是 Si-CH₃ 鍵結的吸收峰，另外波數在 1148、1092 和 1018 cm^{-1} 的三個吸收峰是 Si-O 的鍵結。

確認完各材料的特徵峰位置後，比較 PDMS-g-PAA、P(MEO₂MA-co-OEGMA) 和兩者交聯後產物的 FTIR 結果，如圖 4-13 所示，其中產物的實驗條件列於表 4-1 的 B1，圖中在波數 1100 cm^{-1} 可看到非常明顯的 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 代表性吸收峰，也就是 PEG 側鏈的“-O-”鍵結，另外在波數 1260、798 cm^{-1} 亦可看到 pH 敏感性材料 PDMS-g-PAA 的主要吸收峰，為 Si-CH₃ 的鍵結，以及在波數 1018 cm^{-1} 附近可看到 Si-O 鍵結的吸收峰，由此可證明這兩種材料的確可以藉由超臨界二氧化碳的反應系統產生交聯和聚合反應。另一方面，在 FTIR 分析圖中看到在波數 3200~3600 cm^{-1} 有一明顯的突起，此為水氣沒有烘乾所殘留下來的氫氧基(Hydroxyl group, -OH)吸收峰，此吸收峰的出現亦可證明 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 的存在，因為此材料的吸水性很好，所以在 48hr 的真空烘乾後仍無法將水氣完全去除，另外在 1660 cm^{-1} 左右出現了代表“-COOH”和水分子間氫鍵的吸收峰，更加確認此複合材料中的確具有 PDMS-g-PAA。另外由表 4-1 中的 B1 和 B2 產物比較不同 PDMS-g-PAA 用量所得到的產物在 FTIR 圖上的差異，如圖 4-14，發現當 PDMS-g-PAA 含量越多時，FTIR 的各官能基吸收強度越強，推測可能是因為 PDMS-g-PAA 在反應中可用來穩定材料結構增加分散性，當產物結構越扎實分散性越好時，各官能基較不會互相影響而減少其在 FTIR 的吸收度或是產生吸收峰偏移的現象，由此亦可證明章節 2-3-1 中所提之 PDMS-g-PAA 優點。

4-2-3 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)的 TGA 分析

利用原本藥品 PDMS-g-PAA 和所合成的 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 各取約 5mg 做 TGA 分析，分析方法先在 100°C 恆溫 60min，PDMS-g-PAA 從 100°C 升溫至 800°C，

P(MEO₂MA-co-OEGMA)升溫至700°C，升溫速率5°C/min，分析結果如圖4-15中(1)(4)所示，從(1)曲線可看出P(MEO₂MA-co-OEGMA)的起始裂解溫度約在200°C，到400°C可幾乎完全燒完；而從曲線(4)可觀察出PDMS-g-PAA的起始裂解溫度約在400°C，在此溫度下重量瞬間減少，表示有物質在此溫度的裂解速率相當快速，在400°C後接續著一下降速率較慢的曲線，一直到550°C左右才幾乎完全燒完。由文獻(陳明烽，2002)中發現，單一PAA高分子其裂解溫度約在400°C左右，因此推測會造成兩段不同裂解速率的原因是因為此材料本身即為一共聚物，在400°C前迅速裂解的為PDMS，之後緩慢裂解的為PAA。

在確認 PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)兩材料的 TGA 分析結果後，進一步將經過交聯反應後的產物做 TGA 分析，產物合成條件如表 4-1 中的 B1 和 B2 所示，此分析方法與前者相同，結果如圖 4-15 中(2)(3)所示，其中可以證明此產物同時具有 PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)的原因是這兩條曲線的裂解溫度介在 200°C 到 400°C 之間，隨著 PDMS-g-PAA 的量增加，其裂解溫度會越靠近 400°C，另外可看出交聯後的產物在 400°C 後重量仍持續下降，並且與純 PDMS-g-PAA 的 TGA 曲線相同，出現一重量損失速率減緩的轉折點，也在 400°C 附近，不過速率減緩的趨勢比 PDMS-g-PAA 增大很多，可能造成此結果的原因是有殘留些微的 P(MEO₂MA-co-OEGMA)被包覆於內部，分擔其受熱的效應，阻擋裂解趨勢，造成重量下降的更加緩慢。由 TGA 結果，亦可證明此材料同時具有 PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)兩物質，並且兩者會互相影響最終產物的裂解起始溫度。

4-2-4 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)的 TEM 分析

為了確認材料的 core-shell 結構，利用 TEM 進行鑑定，如圖 4-16 所示，由於 TEM 分析前須將產物溶於分散劑中，然後烘乾進行分析，在此選擇了兩種分散劑

進行比較，分別為丙酮和去離子水，其中(a)~(d)是利用丙酮當分散劑在不同區塊所照的顆粒，可看到明顯的球狀顆粒外觀，並且皆可明顯看出具有核心顏色較深而外圍顏色較淺的 core-shell 結構，因為 particle 的核心和外殼為不同物質，聚合後高分子鏈收縮的程度也不盡相同，在 TEM 圖中就會呈現顏色深淺不同的效果，所以可證明此合成複合物的確為 core-shell 結構。另一方面，(e)(f)為利用去離子水當分散劑所做的樣品，在 TEM 圖中發現顆粒聚集得非常嚴重，只能看出物質顏色深淺不同，卻沒有明顯的顆粒外觀，主要是因為此核殼共聚物具有相當好的吸水性，浸泡於水中膨潤後顆粒水分無法被完全去除，外表就會較為黏稠導致互相聚集，由此結果亦可證明材料膨潤前後確有產生外觀型態的變化。

4-2-5 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)的溫度敏感性分析

在確認合成後產物的結構後，進一步利用 UV 分析此材料的溫度敏感性，分析方法如章節 3-4-3 所述，材料取自表 4-1 中的 B2 產物，分析結果如圖 4-17，發現溫度從 18~35°C 的 UV 曲線非常密集，吸收度相差不多，當溫度高於 35°C 後，吸收度明顯開始上升，上升趨勢一直到 60°C 都沒有減緩，主要是因為溫度敏感性材料與 pH 敏感性材料交聯後，分子鏈之間因束縛力增加造成活動性降低，當溫度高於 LCST 值後，分子鏈之間的狀態變化緩慢，無法像單純溫度敏感性材料一樣迅速增加吸收度到一極大值然後趨於平緩，所以一直到 60°C 吸收度還在慢慢上升，而操作溫度無法繼續往上是因為溫度控制範圍的上限為 60°C，而且當溫度高於 60°C 後，分析溶液開始蒸發，會造成吸收度量測的誤差。由此 UV 分析曲線進一步利用固定波長(191nm)在不同溫度下的吸收度判斷材料之 LCST 值，結果如圖 4-18，因吸收度持續上升無法觀察反曲點，因此設定吸收度變化的轉折點為 LCST，約為 35°C；而吸收度會隨溫度上升而增加的原因如圖 4-19 所示，原本分析溶液為澄清溶液，表示溶解在內部的顆粒非常微小，肉眼無法觀察，且由於水讓材料充份膨潤使得結構鬆散，因此溶液的分散性和透光性都非常良好，而當溫度上升至

LCST 以上時，膨潤的分子開始聚集收縮，讓溶解於內部的顆粒透光性變差，使得吸收度增加。另一方面，此材料的 LCST 值約在 35°C 左右，因為其中的溫度敏感性材料是利用 10mole% 的 OEGMA 所合成，理論上 LCST 應該在 37~38°C 左右，主要造成差異的原因是 PDMS-g-PAA 與其結合造成整個材料對水的溶解度降低，所以 LCST 值會些微下降。

4-2-6 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) 的 pH 值敏感性分析

利用表 4-1 的 B2 產物進行膨潤度測試，分析其 pH 值敏感性，將產物初步放入三種不同 pH 值的緩衝溶液中，pH 值分別為 2.3，6.96 和 11，結果如圖 4-20 所示，可清楚的看出膨潤度會隨著不同 pH 值而改變，在 pH 值大於 6.96 後有急遽上升的趨勢，由此得知此材料約在 pH=7 時開始大量發生去質子化的效應，讓分子之間因帶負電而產生靜電排斥，使分子鏈鬆散，同時材料與水分子間的接觸面積變大且形成分子間氫鍵，使得膨潤度增加，由數據顯示其吸水性可以讓材料在兩天內重量增加為原來的 3 倍以上。由此分析以及章節 4-2-5 的分析證明材料的確具有溫度以及 pH 值敏感性。

4-3 實驗參數對(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)性質的影響

在確定合成材料所具有的結構、溫度敏感性和 pH 值敏感性後，開始進行參數效應的實驗，分別為操作壓力、操作溫度、反應時間和反應物組成，希望能夠找到最佳的操作條件以及反應物成分比例讓材料的性質更趨完好。

4-3-1 反應溫度的影響

溫度效應實驗數據如表 4-2 所示，此次探討共進行五次實驗，實驗溫度分別為 60°C、70°C、80°C、90°C 以及 100°C，壓力設定在 300bar，反應時間為 8 小時，然後將產物分別進行 FTIR、回收率(recovery ratio)、膨潤度以及 SEM 的測試。結果

如下：

(1) FTIR 分析

分析結果如圖 4-21 所示，其中(1)(2)為反應溫度 60°C 和 70°C 的結果，可明顯看出此兩種 FTIR 圖的特徵峰與純 PDMS-g-PAA 完全相同，沒有出現 P(MEO₂MA-co-OEGMA)在波數 1100cm⁻¹附近的強大吸收峰，而在圖譜(3)(4)(5)中，反應溫度為 80、90 和 100°C 所顯示的結果則可發現皆有出現，並且也都有出現在章節 4-2-2 所提，在交聯反應後才會出現的羧基間氫鍵和未烘乾水氣的氫氧基的吸收峰。因此由 FTIR 分析結果可推斷此兩種材料的交聯反應必須在溫度 70°C 以上才會發生。

(2) 產物回收率分析

計算結果如表 4-3 所示，可以看出反應溫度在 60°C 和 70°C 時產物回收率較低，都只有 10% 左右，而 80、90、100°C 的產物回收率可以到 30% 左右，明顯高出三倍左右，推論原因是當 PDMS-g-PAA 沒有和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)產生交聯時，單純的 P(MEO₂MA-co-OEGMA)水溶性極佳，所以在後續水洗的程序中會把大部分的 P(MEO₂MA-co-OEGMA)帶走，而只留下 PDMS-g-PAA，此推論也可由 FTIR 的結果證明，反之，如果兩者有交聯產生，PDMS-g-PAA 會包覆在外圍保護 P(MEO₂MA-co-OEGMA)，讓它在水洗過程中不會損失太多，所以產物回收率也會增加。

(3) 膨潤度(SR)分析

接下來進一步利用五種不同 pH 值的緩衝溶液進行膨潤度測試，pH 值分別為 2.3、3.77、6.96、8.12 和 11，結果如圖 4-22 所示，首先可以發現在五個不同溫度下所合成的產物，其膨潤度在 pH=7 以上皆有明顯的上升趨勢，所以得知

PDMS-g-PAA 不會因為接上 P(MEO₂MA-co-OEGMA)而影響它膨潤度劇升的起始 pH 值；另一方面，從圖中(1)(2)曲線，也就是沒有接上 P(MEO₂MA-co-OEGMA)的產物分析結果可發現，最終的重量變化為原來重量的 10 倍以上，並且從曲線的上升趨勢來看，從 pH 值 8.12 到 11 之間並沒有趨於平緩的現象，表示此 pH 值範圍不足以讓 PDMS-g-PAA 達到膨潤飽和，或者是浸泡時間不夠，反觀(3)(4)(5)曲線的重量變化只有 3 倍左右，並且從 pH 值 8.12 到 11 之間的曲線已經有趨於平緩的現象，推論主要是因為當 PDMS-g-PAA 接上 P(MEO₂MA-co-OEGMA)後，分子間的立體障礙較大，分子鏈的活動性不足而阻礙分子的膨潤效果，讓材料的吸水性降低，此現象亦可用來作為判斷兩材料是否有產生交聯的依據。

(4) 顆粒形態及粒徑分析

利用 SEM 圖比較不同溫度下所得到的顆粒型態與原始 PDMS-g-PAA 之間的差異，從圖 4-23(a)中可以看出原始 PDMS-g-PAA 為不規則片狀的顆粒，在經過 60 和 70°C 的操作後發現不但沒有產生交聯反應，而且讓 PDMS-g-PAA 的顆粒聚集的非常嚴重。反觀經過 80、90 和 100°C 反應的產物，其顆粒型態隨著溫度的增加更趨明顯，還可以改變顆粒外觀形態，讓原本不規則的片狀顆粒變成接近圓球狀的顆粒；另一方面，利用 image J 影像處理軟體針對 SEM 圖計算粒徑大小，如表 4-4 所示，結果發現經過超臨界二氧化碳的反應程序還可以使粒徑從 11 μ m 下降至 0.2~0.3 μ m 左右，所以也達到了一般超臨界二氧化碳微粒化程序的效果。另外從表 4-4 的標準差值亦可用來說明顆粒大小的分佈狀況，標準差值越小表示圖中各顆粒大小的差異較低，粒徑分佈越集中。在經過分析後，清楚的看出所有經過超臨界反應程序的產物，其標準差值遠小於原始藥物，所以此程序亦有集中粒徑分佈的效果；進一步比較不同溫度條件，100°C 的標準差值為 0.077，明顯的低於 80 和 90°C，因此決定最佳的溫度條件為 100°C，無法繼續更高的溫度操作是由於設備上的限制以及節省耗能的考量。

4-3-2 反應壓力的影響

壓力參數實驗數據如表 4-5 所示，分別在 140、200、250、300 bar 下進行，分析結果如下

(1) FTIR 分析

如圖 4-24 所示，各個操作壓力下皆具有溫度敏感性材料 P(MEO₂MA-co-OEGMA) 在波數 1100cm⁻¹ 的強大吸收峰以及 pH 敏感性材料 PDMS-g-PAA 在波數 1260 和 798 cm⁻¹ Si-CH₃ 鍵結的吸收峰，表示這兩種材料交聯反應的影響因素主要在於溫度條件(如章節 4-3-1 所提)，並不會受到壓力不同而產生改變。然而，從 FTIR 圖中可看到壓力不同所產生的主要差異在“-OH”官能基和“-COOH”分子間氫鍵的位置，由於操作壓力越小，反應物在超臨界二氧化碳中的溶解度就越差，在如此低的分散性下進行反應所得到的產物就會聚集得很嚴重，形成非常大的塊狀物體；後續水洗過程中也會因為顆粒間聚集，與水接觸面積較少，並且聚集也會讓分子鏈束縛力增強，與水分子間的作用力下降，造成含水量較低，使得最後 FTIR 圖中的“-OH”吸收峰降低，當然分子間氫鍵的吸收峰也隨之降低，所以壓力會影響的主要是顆粒大小和分散性。

(2) 產物回收率分析

如表 4-6 所示，各個壓力下的產物回收率幾乎都在 30% 左右，唯有 140bar 的回收率偏高，約為 45%，主要因為 140 bar 的產物聚集非常嚴重，可減少產物收集和清洗時的損失；另一方面，聚集的產物會包覆著未反應的單體以及起始劑和交聯劑等物質，無法在清洗過程中完全去除，所以回收得到的產物重量會較重，使得回收率提高。

(3) 膨潤度分析

如圖 4-25 所示，可看到此材料膨潤度變化明顯受到操作壓力的影響，操作壓力 140 bar 所得到的產物由於聚集非常嚴重，與緩衝溶液的接觸面積較少，而且本身分子間吸引力增強，限制了分子鏈的活動性，所以膨潤度幾乎沒有太大的變化。隨著操作壓力的提高，顆粒分散性增加，膨潤度的變化也越來越明顯，一直到 250 和 300bar 其變化量到達最大值。

(4) 顆粒形態及粒徑分析

如圖 4-26 所示，從此 SEM 圖中可清楚的看出各個操作壓力下所得到的顆粒形態，140 bar 的產物明顯聚集得非常嚴重，顆粒形狀不規則且非常大，隨著操作壓力的增加，產物逐漸分散產生球狀顆粒；另一方面，表 4-7 為 imageJ 粒徑分析結果，發現隨著操作壓力上升，所得到的產物粒徑會從 1.2 μm 下降至 0.2 μm 左右，而且經由標準差值也可知道其粒徑分佈也會較集中，在 300 bar 時顆粒的性質最好，由於操作條件在 350 bar 時裝置上的安全防爆片會無法負荷，因此經以上結果分析和安全考量，本實驗最佳的操作壓力為 300 bar。

4-3-3 反應時間的影響

反應時間分別為 2、4、6、8、10 小時，操作溫度在 100 $^{\circ}\text{C}$ 以及壓力為 300bar，為分析後所決定的最佳條件，詳細數據如表 4-8 所示，以下為各項分析結果：

(1) FTIR、產物回收率以及膨潤度分析

如圖 4-27 的 FTIR 分析結果來看，基本上這些反應時間所得到的產物都具有溫度和 pH 敏感性材料的吸收峰，並且也都具有“-OH”官能基和“-COOH”分子間氫鍵的吸收峰，如前一章節所述，表示在各個反應時間下都具有相當程度的聚合以及交聯反應發生，而圖中各個吸收峰的相對強度不盡相同，但沒有特殊的規則性，所以推測可能原因是在分析時填粉和鋪粉手法不同所造成的人為誤差，所以由

FTIR圖無法做性質差異的判斷。

另一方面，從表4-9的產物回收率數據來看，各產物回收率都在30~35%左右，如章節4-3-1溫度效應中所探討的產物回收率分析所提，有產生交聯反應的產物其回收率都在30%左右(溫度效應和反應時間實驗中各反應物使用量相同)，由此結果看來，在這幾個不同反應時間條件下都可達到一定的反應效率。

進一步觀察材料敏感性，如圖4-28所示，各反應時間的產物敏感性也相差不大，其中反應4小時的產物敏感性略佳，亦可能為實驗誤差，所以由以上幾種分析，單純考量兩物質的交聯反應效果和材料敏感性，在超臨界系統下可將反應時間縮短至2小時甚至更低。而沒有繼續做更少反應時間是因為顆粒分散性會較差，在下面的分析中會提到。

(2) 顆粒形態及粒徑分析

此部分同時經由SEM圖觀察顆粒外觀型態以及imageJ分析粒徑和分佈狀況，結果如圖4-29和表4-10所示，互相比對可看出反應2小時的顆粒明顯仍有聚集的現象，因此顆粒較大，分散性略差，由imageJ分析粒徑約為 $0.3\mu\text{m}$ ，標準差值為0.202，即顆粒大小上下約差 $0.2\mu\text{m}$ ，當反應時間增加至4小時，顆粒明顯下降至 $0.2\mu\text{m}$ ，粒徑分佈的標準差值也下降至0.09，而4~8小時之間的顆粒大小以及粒徑分佈的標準差並無明顯的變化，再將反應時間繼續增加至10小時，發現雖然粒徑亦無太大變化，但從SEM圖中可看出小顆粒彼此間明顯產生了聚集的現象，使得粒徑之標準差值反而上升至0.127。造成此結果的原因主要是由於反應過程中，當反應物聚集交聯到一定程度後會產生白色顆粒析出在器壁上(此現象由監視螢幕可明顯看出)，此時產生的顆粒並不穩定，因為仍有部份顆粒並未交聯完全，若在此時中止反應，所形成的產物會有部份顆粒因交聯不完全而產生聚集，如反應2小時的結

果。在反應完全後，顆粒會慢慢沉積到反應器底部，若反應時間過長讓大部份顆粒沉澱在一起的時間過久，由於微小顆粒的表面活性本身就較大，容易聚集，所以就產生像反應10小時後的結果。

由於此參數實驗主要在於找出最低的反應時間，同時考慮到生成產物的顆粒大小和分散性，決定以4小時作為最佳的反應時間，因合成物質不同無法與傳統溶劑法進行直接的比較，但大部分以傳統溶劑法合成pH值和溫度敏感性材料的反應時間依合成物質不同，範圍從6到24小時不等，相較之下有減少的趨勢。

4-3-4 反應物組成的影響

此參數實驗分別利用 10wt%、20wt%、30wt%、40wt%、60wt%以及 80wt%的 PDMS-g-PAA，在上述所決定得最佳操作條件下進行，實驗條件如表 4-11，其中有兩個比例關係，一為溫度敏感性材料中兩單體的莫耳比，此比例在本實驗中固定，二為 PDMS-g-PAA 佔全部反應物的重量比，即此實驗所要討論的參數，而此重量比的調整方式是固定 PDMS-g-PAA 的量在 0.23g，藉由改變兩溫度敏感性材料單體的總重量來做調整，分析結果如下：

(1) FTIR 分析

如圖 4-30 所示，PDMS-g-PAA 的重量比由下而上分別為 0wt%、20wt%、40wt%、60wt%、80wt%以及 100wt%，隨著 PDMS-g-PAA 的比例增加，從圖中可以發現位於波數 1260 和 798 cm^{-1} ，代表”Si-CH₃”鍵結的吸收峰強度逐漸增強，反觀波數 1100 cm^{-1} 和 2870 cm^{-1} 的位置，分別代表溫度敏感性材料的”-O-“和”R-CH₂”官能基吸收峰，其強度皆有卻逐漸減弱的趨勢。另一方面，由於純 PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)沒有經過水洗的動作，因此不會出現位於波數 3200~3600 cm^{-1} 的”-OH”官能基吸收峰以及在 1660 cm^{-1} 左右代表”-COOH”和水分

子間氫鍵的吸收峰。此趨勢可證明在 FTIR 分析中，各官能基位置的判別是正確的，這些獨特的吸收峰強度的確隨著溫度敏感性材料或 pH 值敏感性材料的含量不同而產生改變。

(2) 產物回收率、顆粒型態及粒徑分析

產物回收率如表 4-12 所示，隨著 PDMS-g-PAA 含量比例增加，回收率有逐漸攀升的趨勢，因為 PDMS-g-PAA 在結構上是用來包覆 P(MEO₂MA-co-OEGMA)的材料，可穩定顆粒的結構，增加顆粒分散性，並且可減少回收和水洗時的產物損失，回收率就會因此提高。

進一步以 SEM 分析顆粒型態，如圖 4-31，隨著 PDMS-g-PAA 含量比例增加，顆粒型態從聚集慢慢分散，球狀外觀也越趨明顯，當含量超過 40wt%後，顆粒明顯變小，此現象可從表 4-13 數據中得知，粒徑會從 0.25 μ m 下降至 0.15 μ m 左右，而標準差值也會隨之下降，由此可證明 PDMS-g-PAA 在超臨界二氧化碳中的確具有穩定顆粒結構的功效，能讓顆粒分散性增高，並且讓球狀結構更穩定。

(3) 溫度和 pH 敏感性分析

因為組成不同對於此兩種敏感性會有明顯的影響，所以在此參數中必須同時探討進行比較，找出可擁有最佳敏感性的比例。首先利用 UV 分析不同組成的溫度敏感性，如圖 4-32，發現吸收度在溫度高於 35 $^{\circ}$ C 後皆有明顯上升的趨勢，所以 LCST 約為 35 $^{\circ}$ C，而不同組成會影響吸收度的變化量，在 10 wt%到 30 wt%的 PDMS-g-PAA 進料組成下，此時溫度敏感性材料的接枝率在 34~50%左右，由於溫度敏感性材料含量過高，包覆於內部的高分子鏈過度擁擠，讓分子活動性降低，所以吸收度變化量是較少的，若將 PDMS-g-PAA 進料組成提高至 40 wt%到 60 wt%，接枝率降至 16~25%，溫度敏感性材料含量減少，包覆於內部的分子結構較

為鬆散，提高分子的活動性，所以吸收度變化量明顯提高很多，但 80wt%的 PDMS-g-PAA，溫度敏感性材料含量過低，只有 10%的接枝率，吸收度變化量又開始變小，因此對於溫度敏感性而言，40wt%~60wt%的 PDMS-g-PAA 進料量是最佳比例（最佳接枝率在 16~25%）。

再以膨潤度分析不同組成所造成的影響，如圖 4-33，可觀察到除了 10wt%的 PDMS-g-PAA 產物沒有明顯的膨潤度變化外，其它在 pH 值 7 以上膨潤度皆有明顯上升，而 pH 敏感性材料 PDMS-g-PAA 的含量與 pH 值變化量成正向關係，因為此材料覆蓋在外圍，所以沒有分子擁擠的問題，但 80wt%的 PDMS-g-PAA 產物溫度敏感性不佳，因此最後選擇最佳的比例為 60wt%的 PDMS-g-PAA。



第五章 結論

1. 本實驗以超臨界二氧化碳取代傳統有機溶劑，選擇生物可分解性較佳的材料進行溫度敏感性材料的共聚合反應以及溫度敏感性材料和 pH 值敏感性材料的交聯反應，成功地以更加簡單無毒性的起始劑合成出溫度敏感性良好的 P(MEO₂MA-co-OEGMA)和(PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)，大幅減少有機溶劑的使用，更簡化了後續的分離程序。
2. P(MEO₂MA-co-OEGMA)經過 UV 分析後，證明其溫度敏感性和可回復性極佳，並且利用不同的反應物組成比例，的確可以調整材料的 LCST 溫度，與文獻(Lutz, 2008)中的結果幾乎相同。另一方面，此材料的聚合度以及濃度對溫度敏感性的影響，在此實驗中也可證實，當聚合度越高或是濃度越高時，材料的敏感性越佳。在經過 TGA 分析後發現此材料的吸水性很好，水溶性極佳，此性質對於日後運用於藥物上也是一大幫助。進一步將 pH 敏感性材料加入反應後，(PDMS-g-PAAP)-g-(MEO₂MA-co-OEGMA)產物在經過 UV 和膨潤度分析後得知在溫度 35°C 以上會有明顯的吸收度上升，而 pH 值大於 7 之後膨潤度會明顯增加，證明的確同時具有良好的溫度以及 pH 值敏感性。而經由 SEM 和 TEM 分析後發現此材料的確具有 core-shell 結構，經過超臨界二氧化碳的反應程序處理後，原本不規則片狀的 PDMS-g-PAA 顆粒可合成接近球狀的 (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)，並且平均粒徑可從 11μm 降低至 0.15μm 左右
3. 在進行參數效應實驗中發現此交聯反應所需的溫度要大於 70°C，而產物顆粒的大小和分散性會明顯受到操作壓力和反應時間的影響，另一方面，PDMS-g-PAA 和 P(MEO₂MA-co-OEGMA)組成的不同也會明顯影響 pH 值和溫度敏感性，在經過各方面考量後決定最佳的操作條件為：

T=100°C , P=300bar , 反應時間=4hr. , 反應物組成=60wt% PDMS-g-PAA+40wt%
P(MEO₂MA-co-OEGMA)



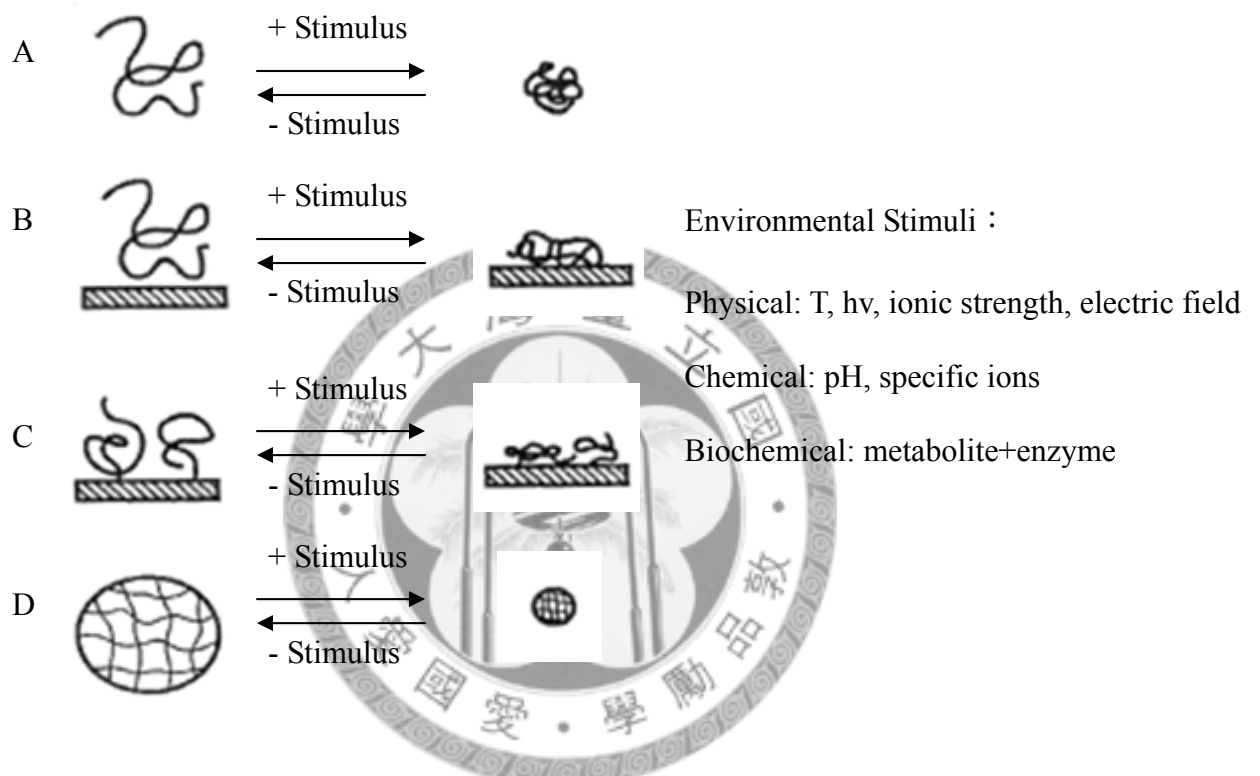


Fig. 2-1 Smart polymer undergoes large, abrupt physical and chemical changes in response to a small change in an environmental condition (Hoffman and Stayton, 2004)

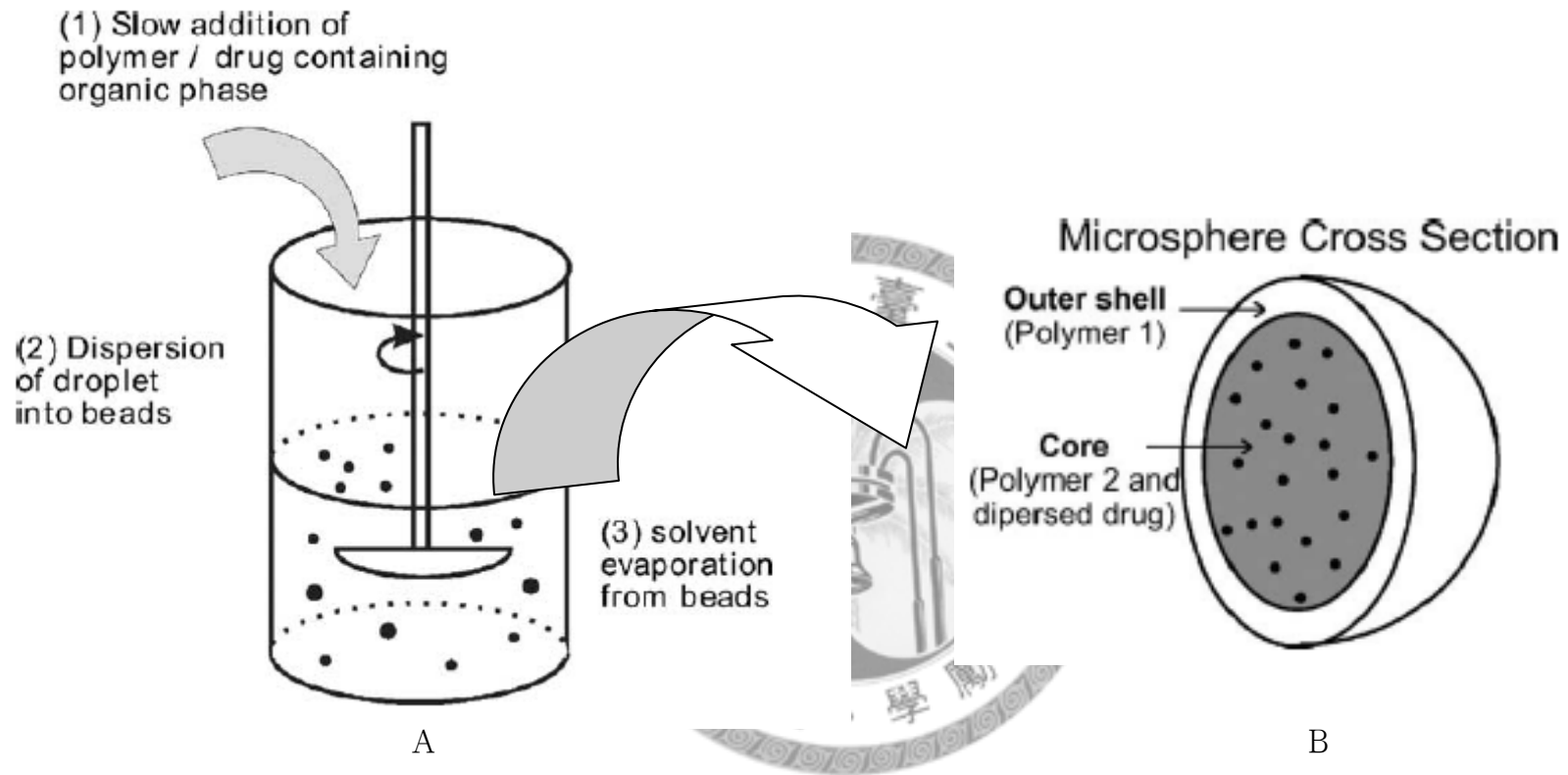


Fig. 2-2 Depiction of sphere formation by solvent evaporation. A solvent-polymer droplet disperses inside the continuous phase forming solvent-polymer spheres; the sphere hardens as the organic solvent evaporates (Freiberg and Zhu, 2004)

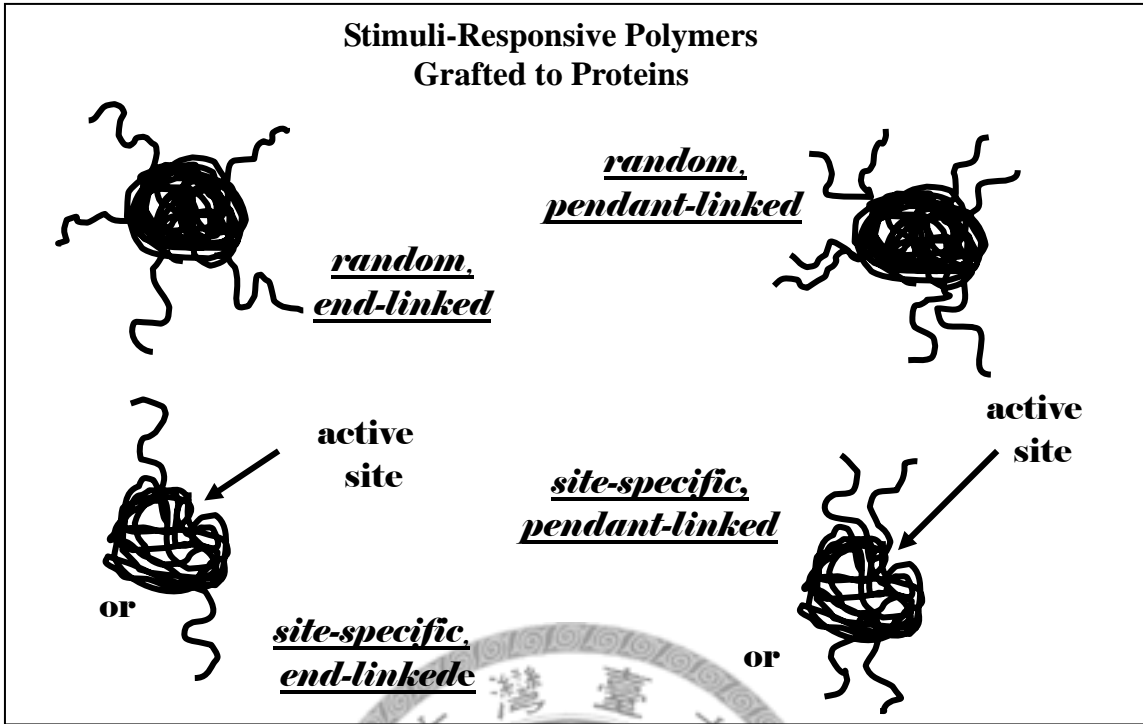


Fig. 2-3 Conjugation of smart (stimuli-responsive) polymers to biomolecules (here protein) (Hoffman and Stayton, 2004)

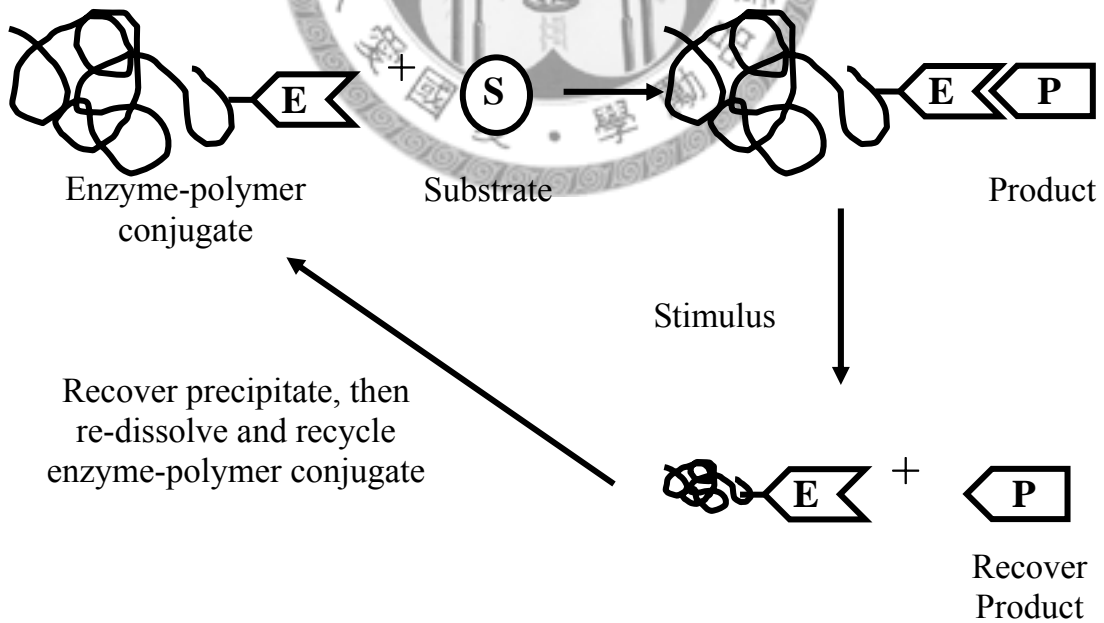


Fig. 2-4 The bioprocess of phase separations for protein recovery by using enzyme-polymer (Hoffman and Stayton, 2004)

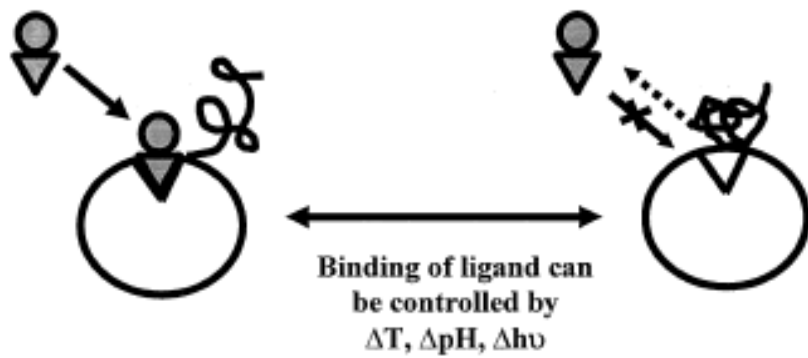


Fig. 2-5 Site-specific conjugates of smart polymers and genetically-engineered proteins can act as “on-off” molecular switches (Hoffman and Stayton, 2004)

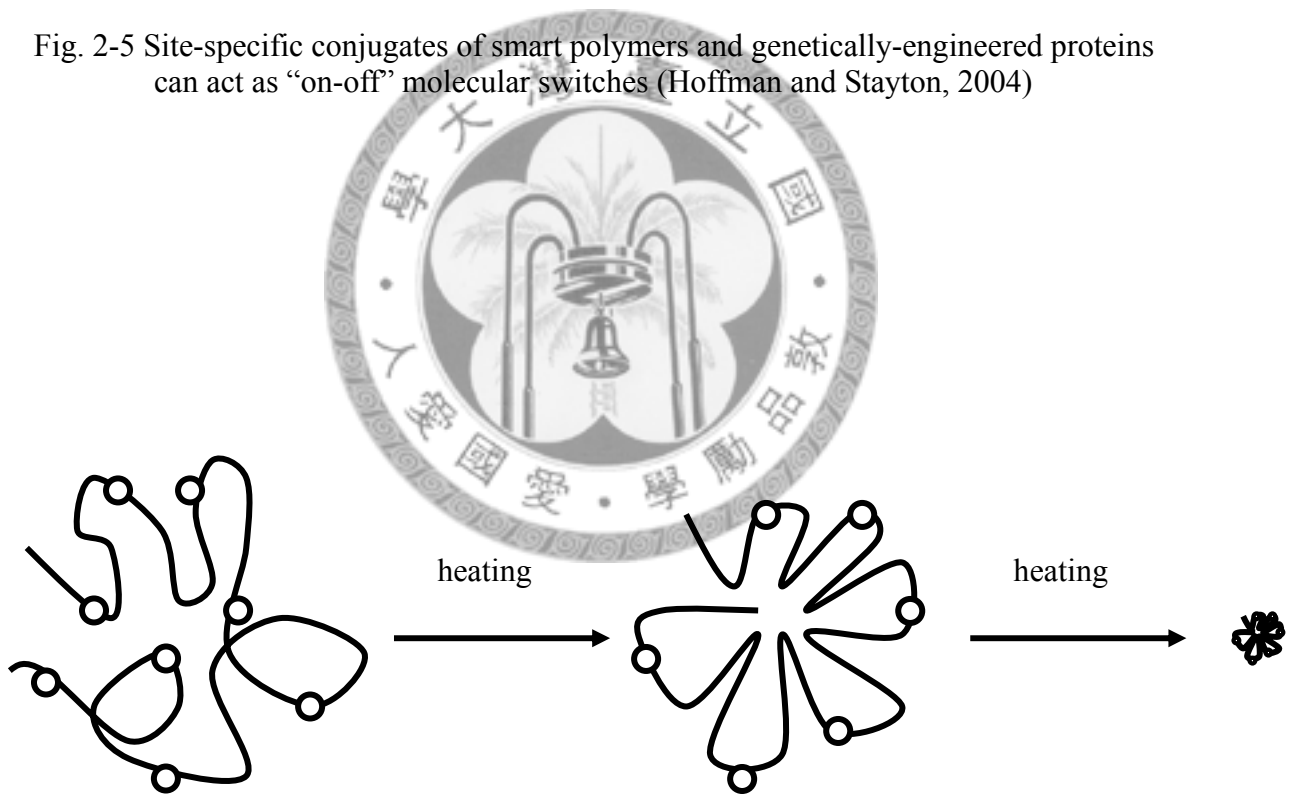


Fig. 2-6 The responses of temperature-sensitive polymer

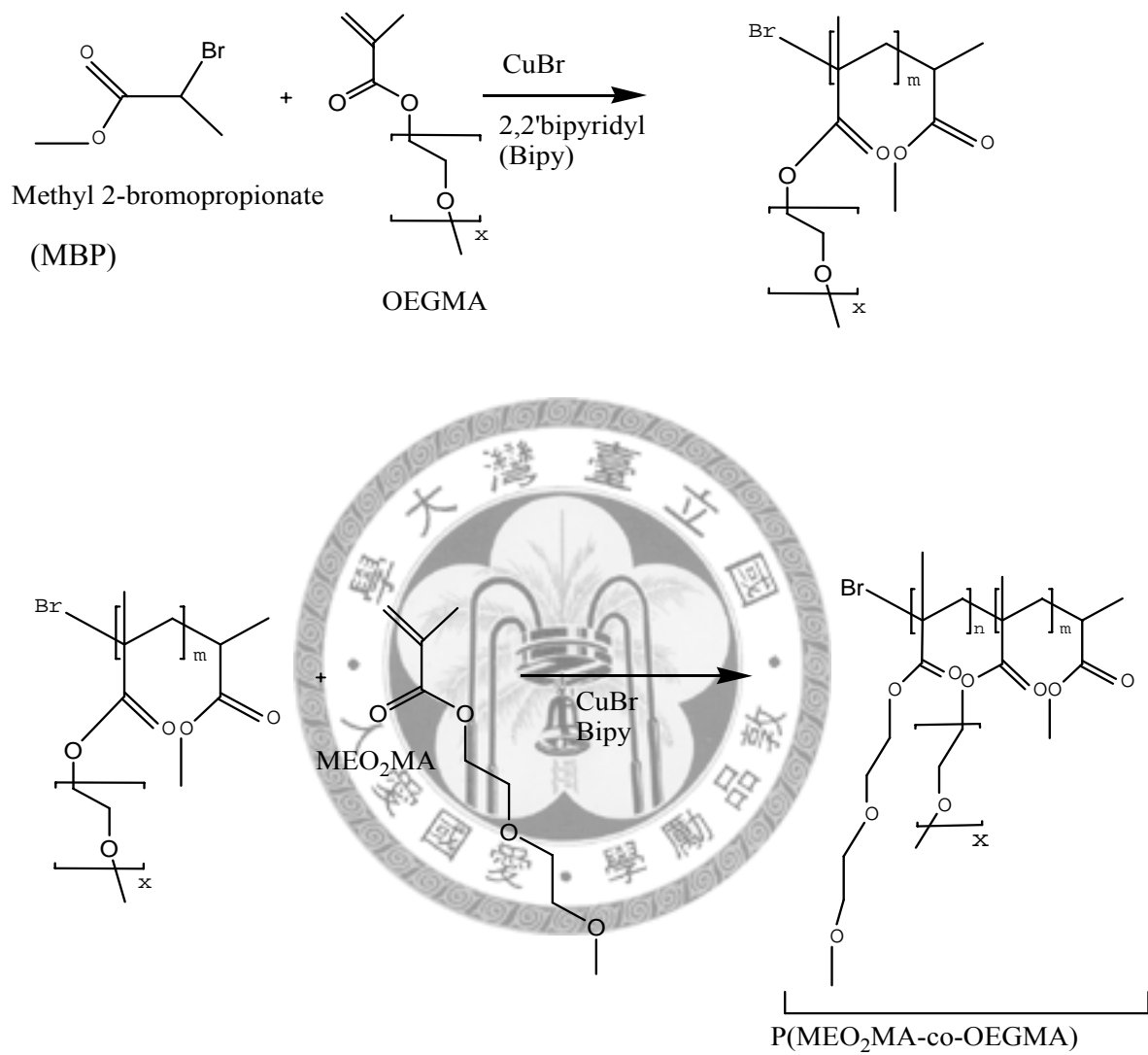


Fig. 2-7 The reaction scheme of P(MEO₂MA-co-OEGMA) from reference (Lutz and Hoth, 2006)

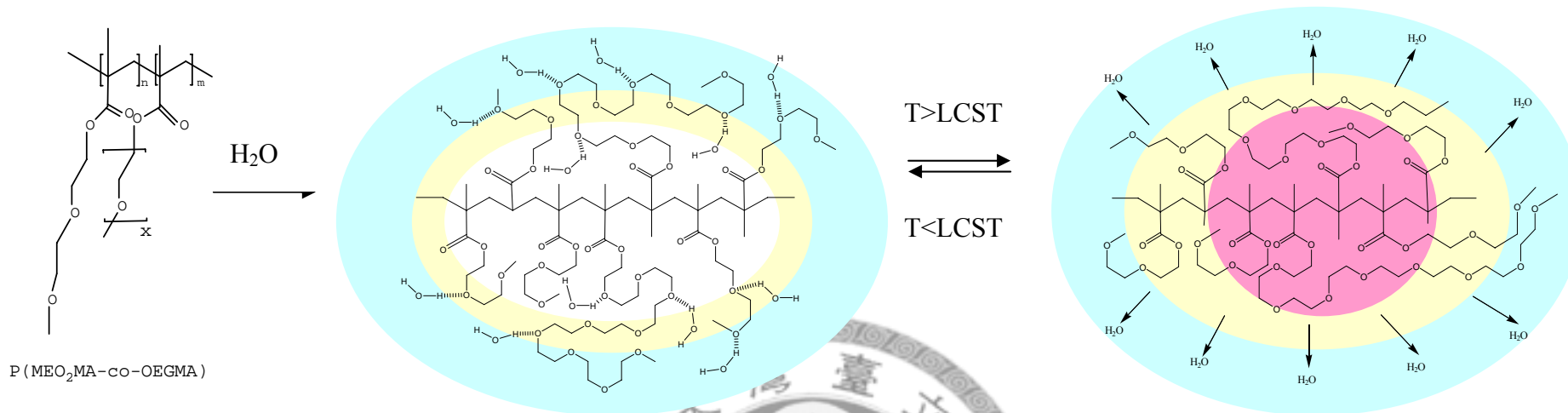


Fig. 2-8 Proposed mechanism for the temperature-induced phase transition for copolymers P(MEO₂MA-co-OEGMA) in aqueous solution (Lutz, 2008)

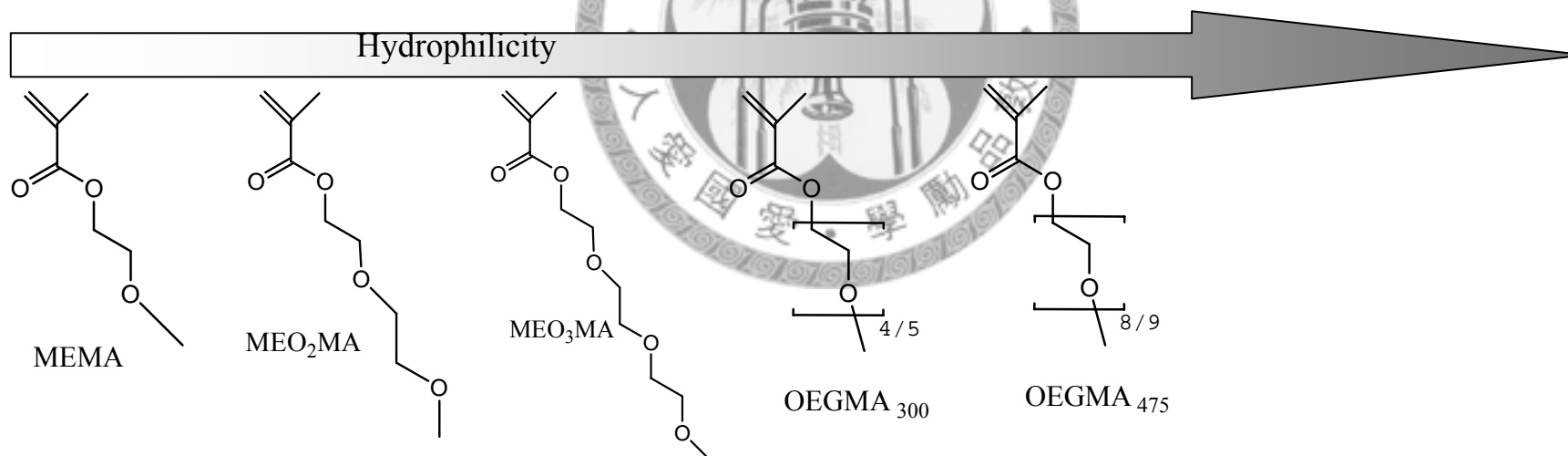


Fig. 2-9 Molecular structures of various oligo(ethylene glycol) methacrylates. Hydrophobic and hydrophilic molecular regions are indicated from left to right, respectively (Lutz, 2008)

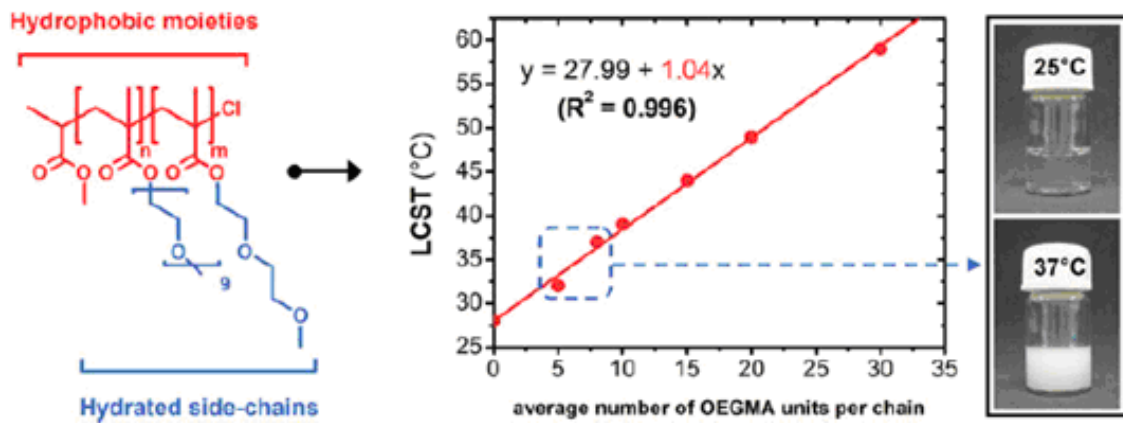


Fig. 2-10 Plots of the measured lower critical solution temperature (LCST) as a function of the theoretical average number of OEGMA₄₇₅ units per chain for a series of P(MEO₂MA-co-OEGMA) copolymers of various composition (Lutz, 2008)

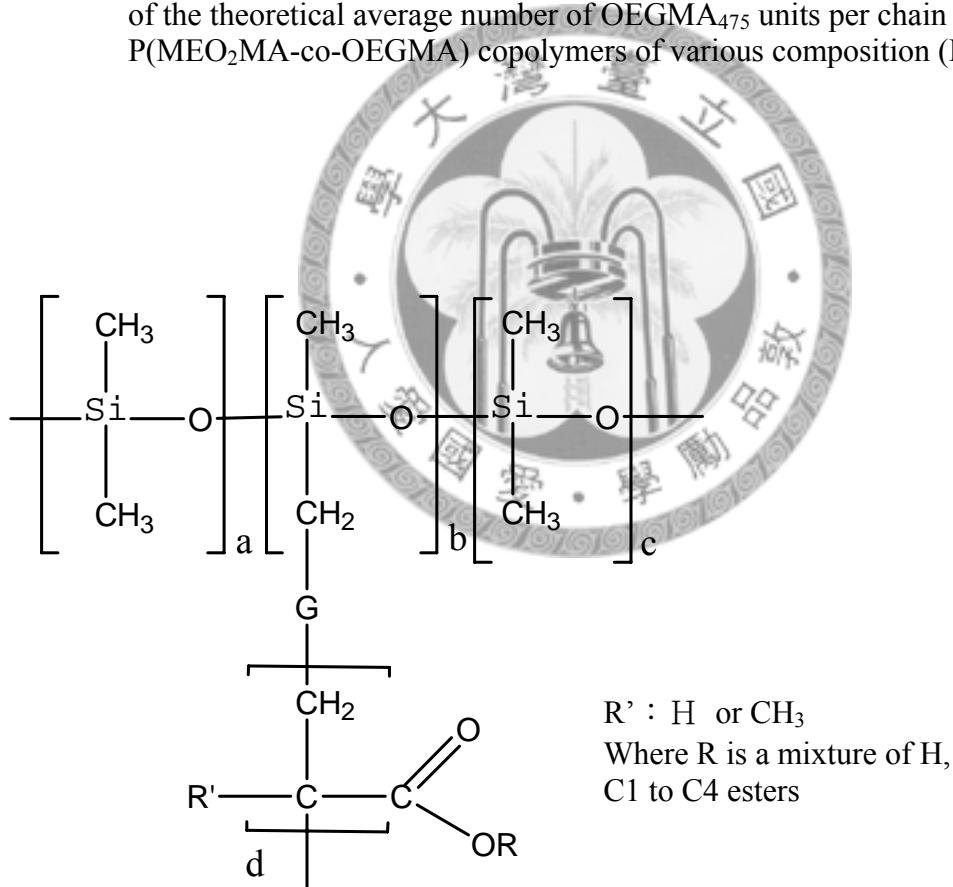


Fig. 2-11 The molecular structure of PDMS-g-PAA

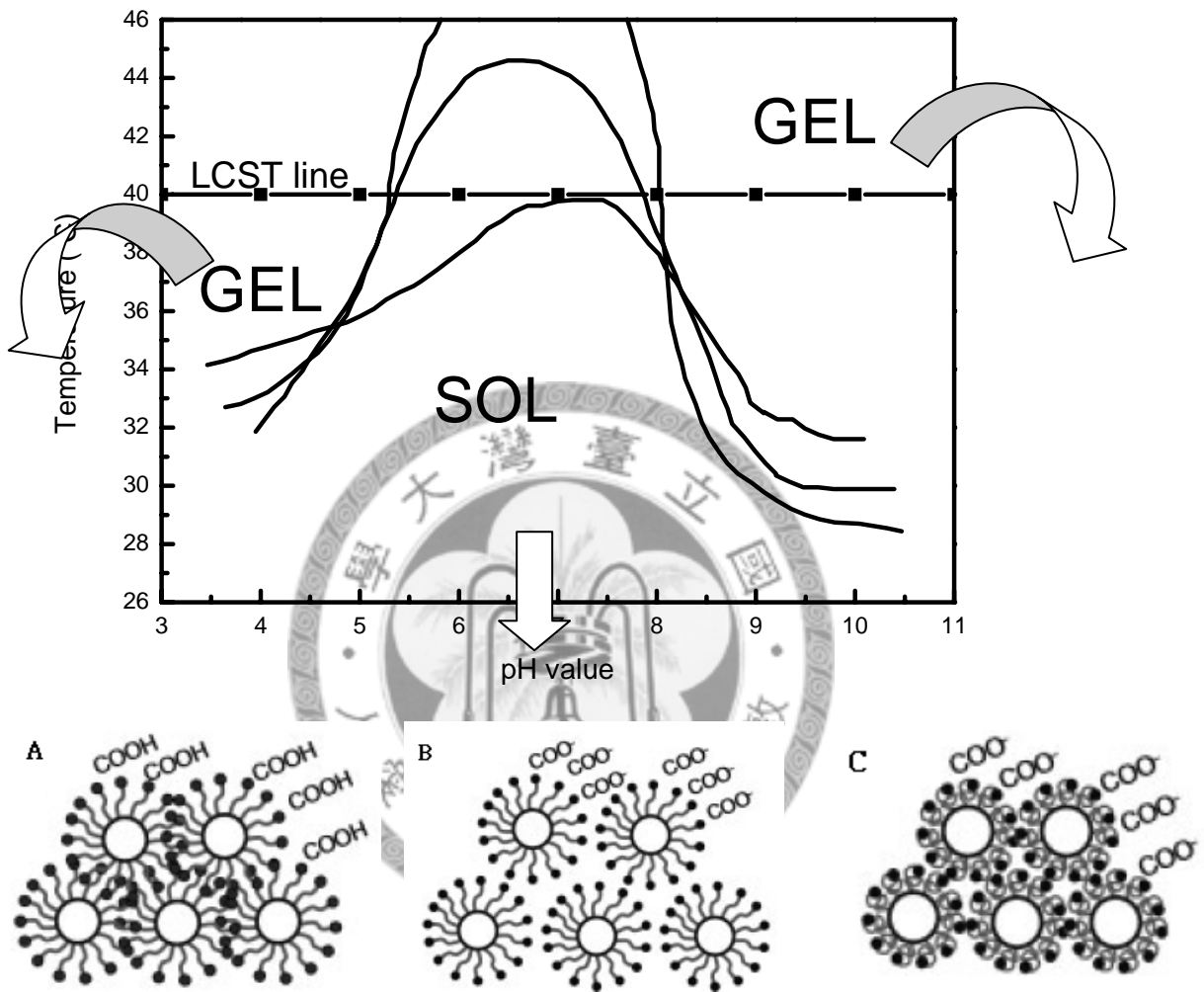


Fig. 2-12 The phase transition diagram in different condition for pH- and temperature-sensitive copolymer
 (A) low pH value and low T (B) high pH value and low T
 (C) high pH value and high T
 (Park et al., 2007)

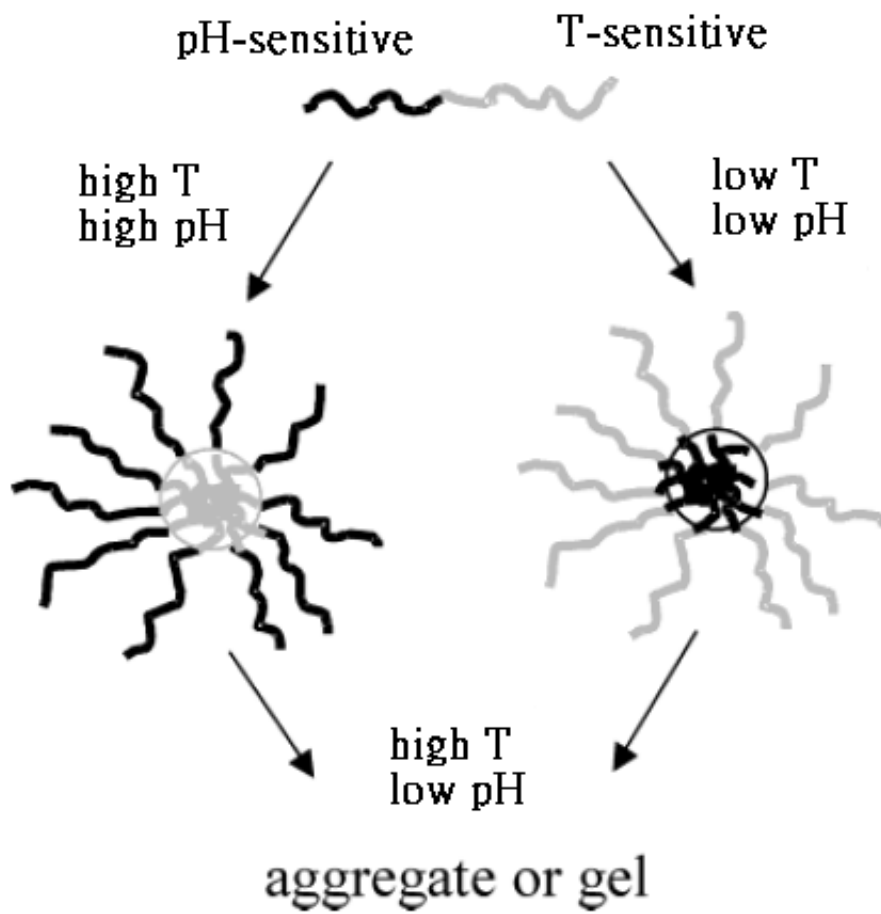
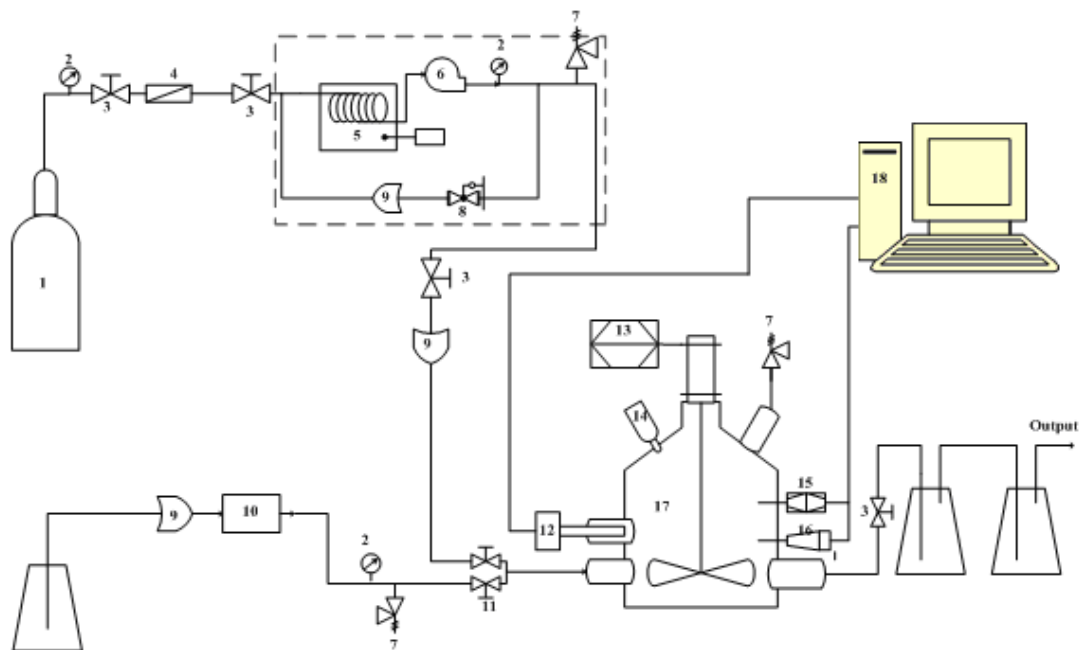
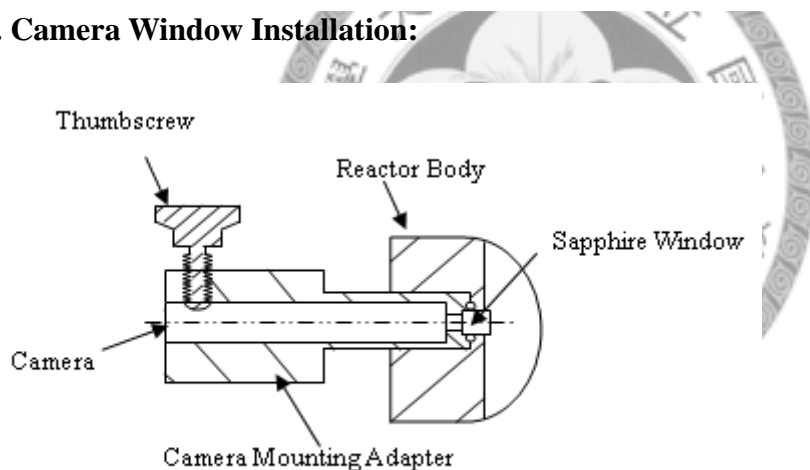


Fig. 2-13 The effect of environmental condition on core-shell structure
(Xu et al., 2007)

A. High Pressure Reaction System:



B. Camera Window Installation:



- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1 : CO ₂ cylinder | 7 : Pressure release valve | 13 : Tachmeter |
| 2 : Pressure gauge | 8 : Back pressure regulator | 14 : Safety head |
| 3 : Two way needle valve | 9 : Check valve | 15 : Thermocouple |
| 4 : Molecular sieve | 10 : HPLC pump | 16 : Pressure transducer |
| 5 : Cooling water circulation | 11 : Three way needle valve | 17 : Thar reactor |
| 6 : CO ₂ pump | 12 : Camera Window | 18 : Computer monitor |

Fig. 3-1 Schematic diagram of the experimental apparatus

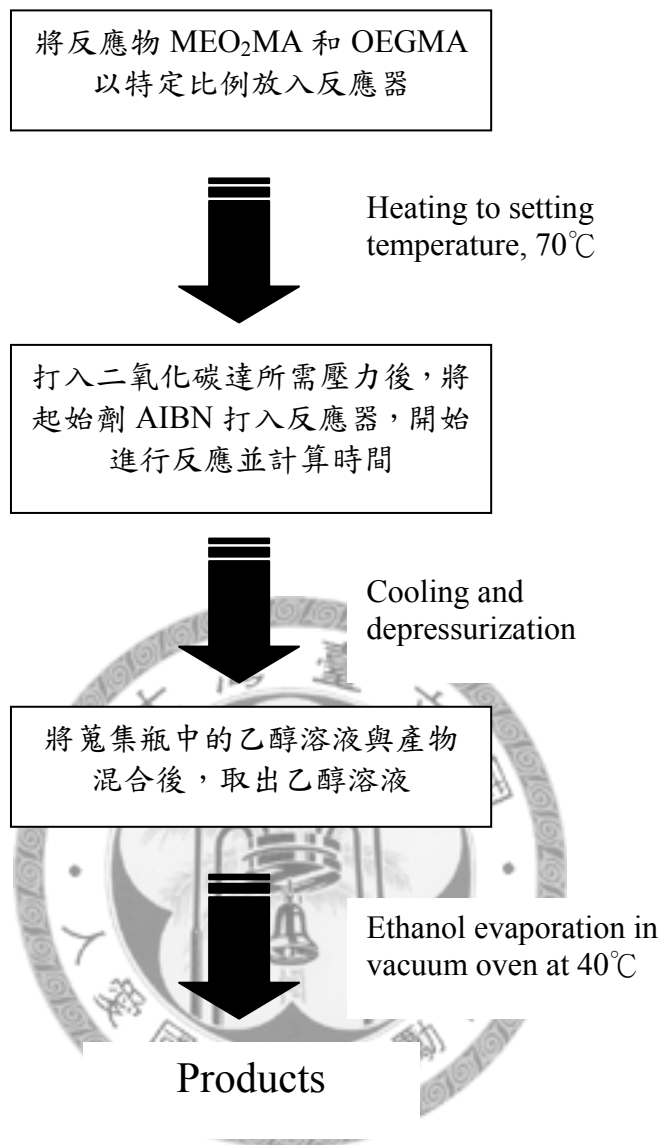


Fig. 3-2 Schematic diagram for the preparation of P(MEO₂MA-co-OEGMA)

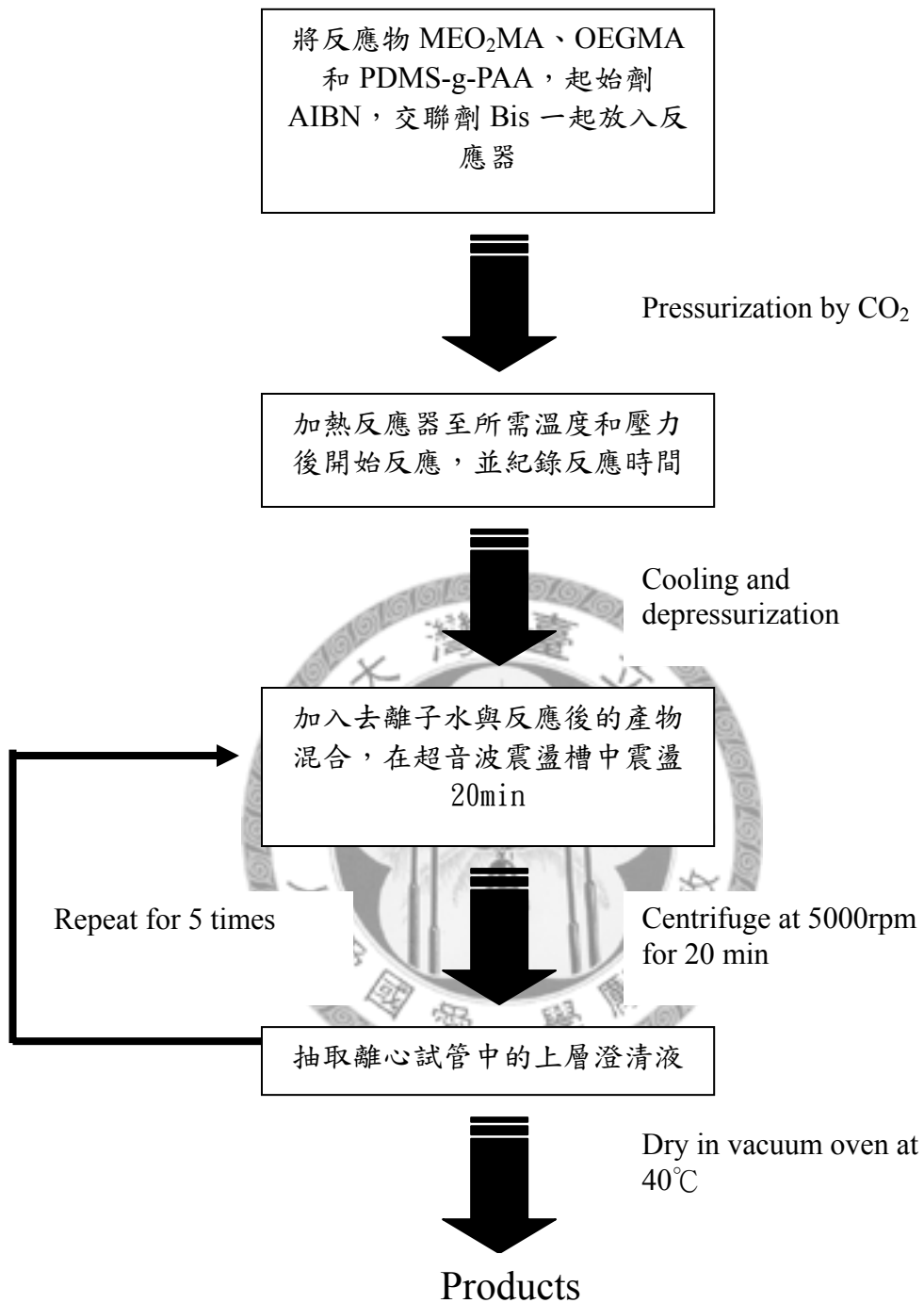


Fig. 3-3 Schematic diagram for the preparation of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)

Polymerization

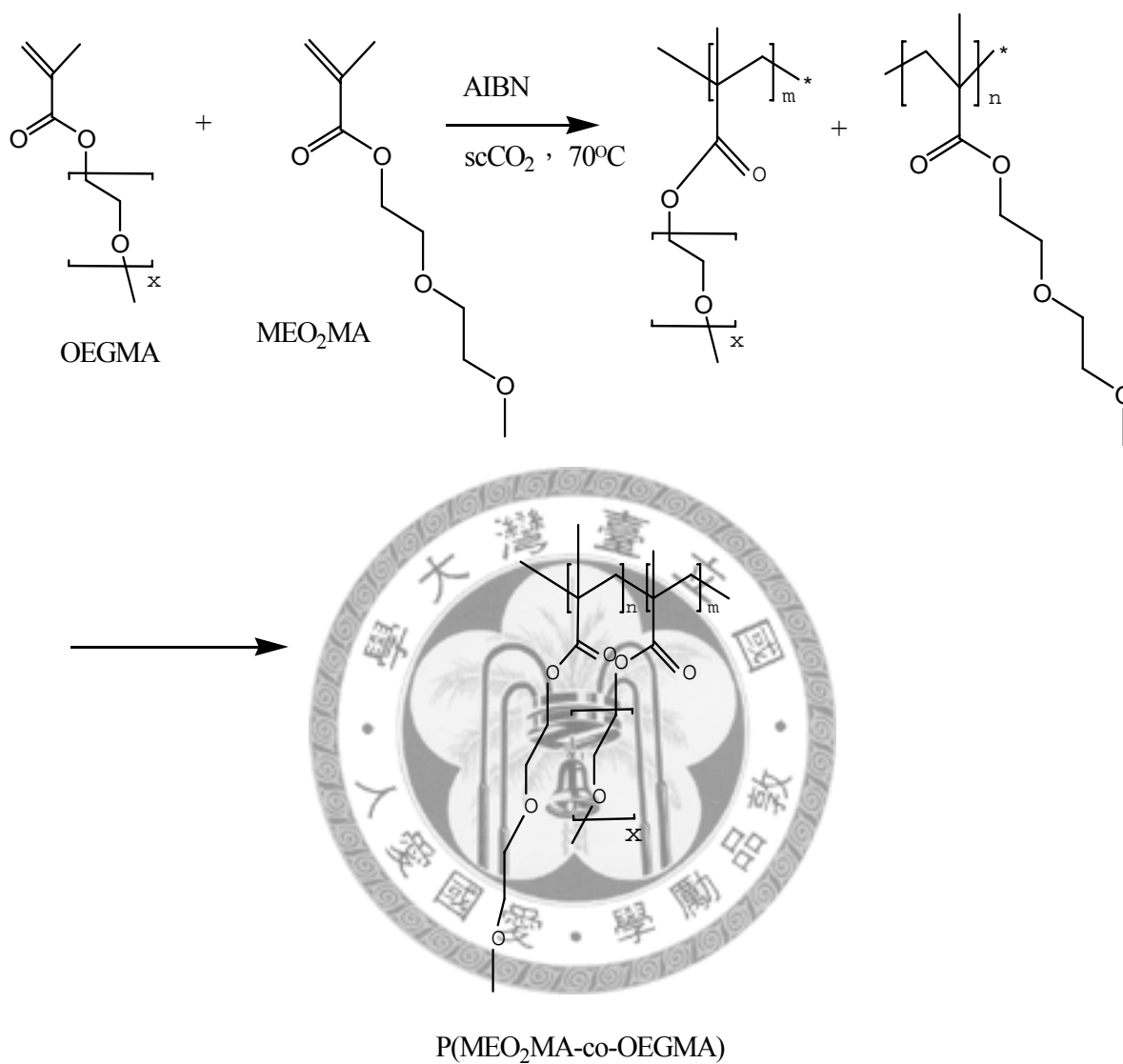


Fig. 4-1 Schematic diagram for the polymerization of P(MEO₂MA-co-OEGMA) in $scCO_2$

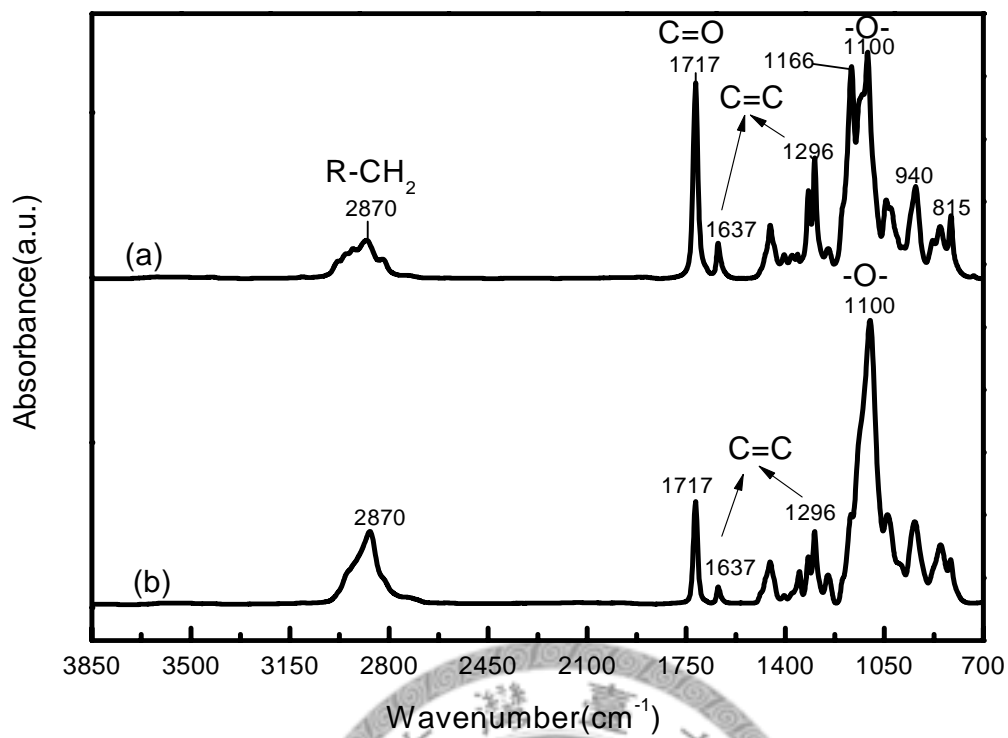


Fig. 4-2 IR spectra of monomers
(a) MEO₂MA (b) OEGMA

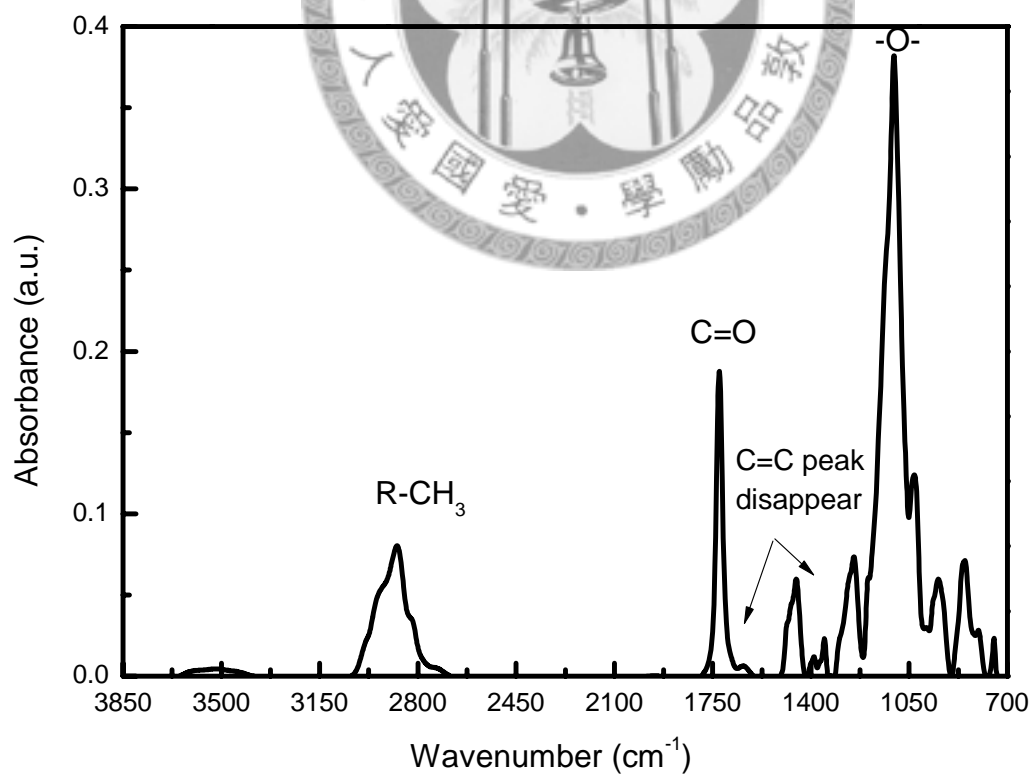


Fig. 4-3 IR spectra of P(MEO₂MA-co-OEGMA) with 10 mole% OEGMA

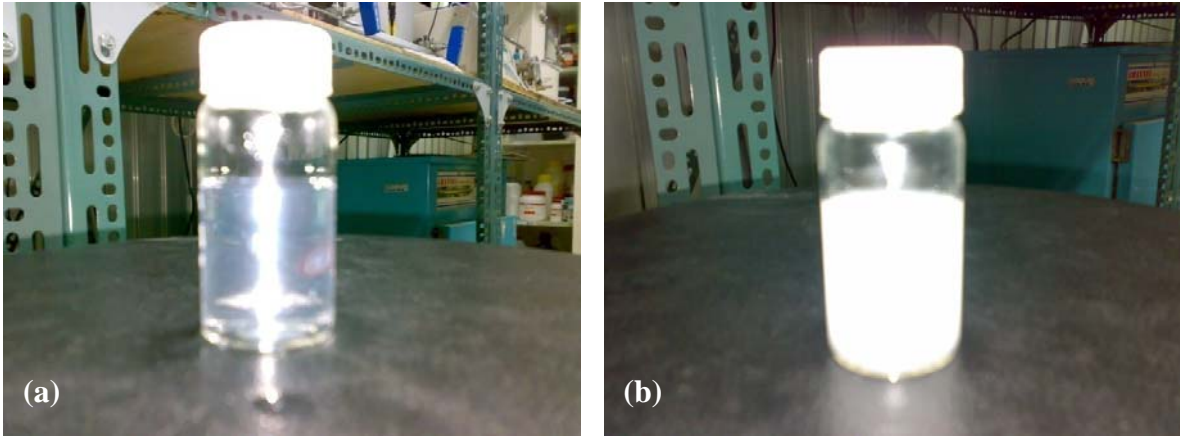


Fig. 4-4 The phase transition of P(MEO₂MA-co-OEGMA) water solution, 10mole% OEGMA
 (a) 35°C (b) 40°C

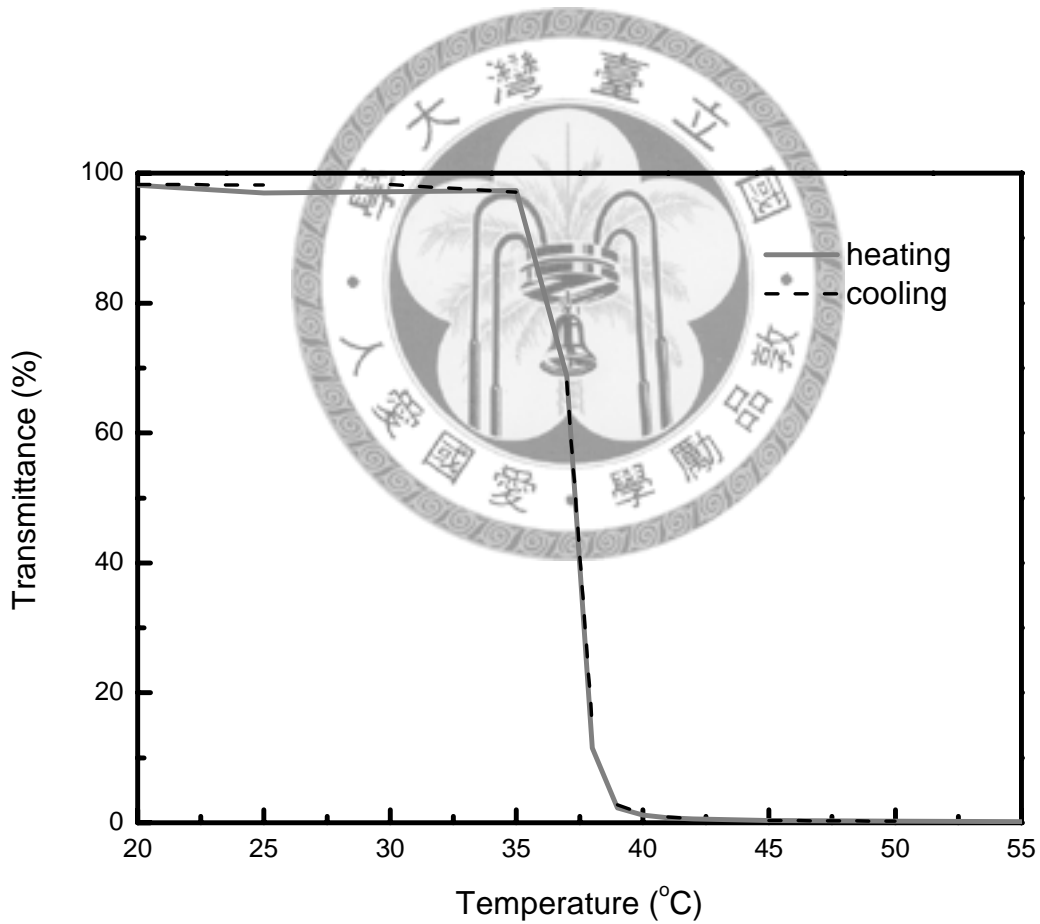


Fig. 4-5 Comparison of the heating and cooling process at 665 nm observed for the temperature-sensitive property of P(MEO₂MA-co-OEGMA) water solution with 10 mole% OEGMA

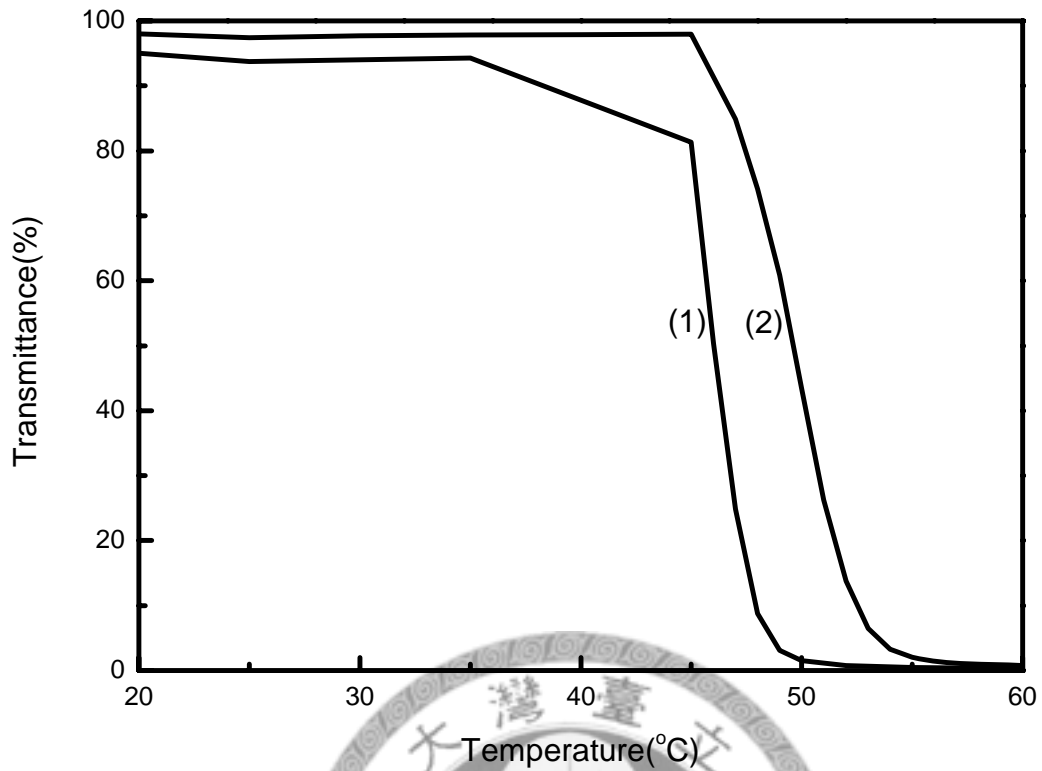


Fig. 4-6 The effect of solution concentration of P(MEO₂MA-co-OEGMA) on temperature-sensitive property
 (1) 20 mole% OEGMA, 6 mg/mL (2) 20 mole% OEGMA, 3 mg/mL

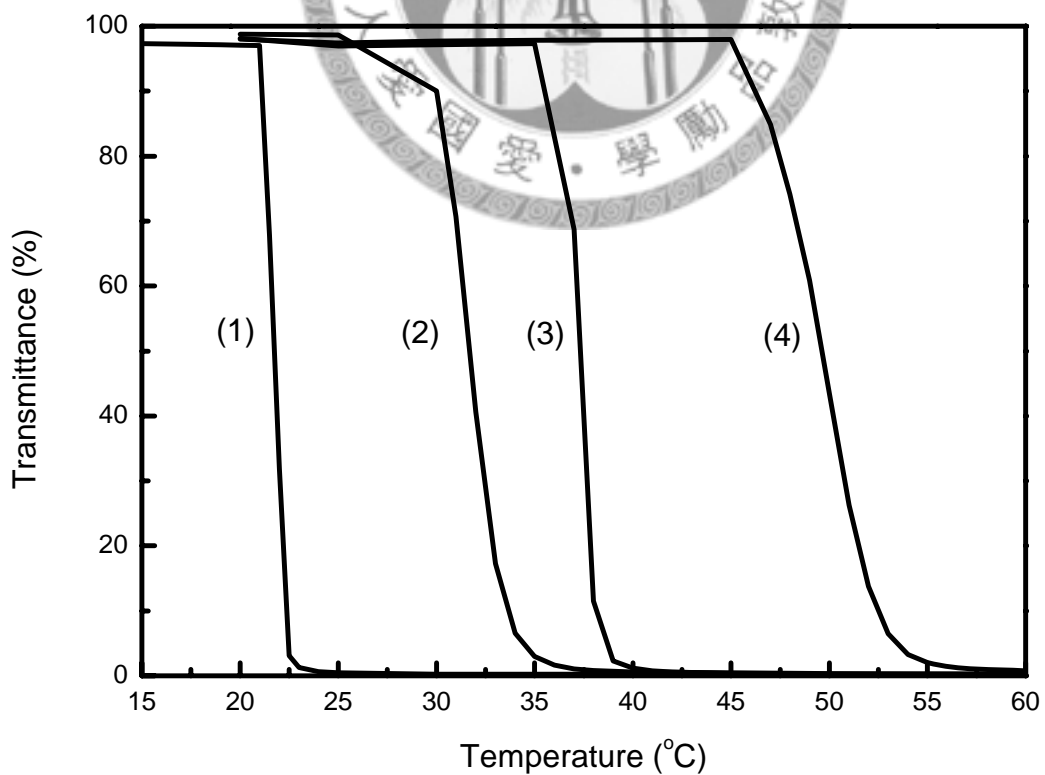


Fig. 4-7 The effect of reactants compositions on LCST
 (1) 0 mole% OEGMA (3) 10 mole% OEGMA
 (2) 5 mole% OEGMA (4) 20 mole% OEGMA

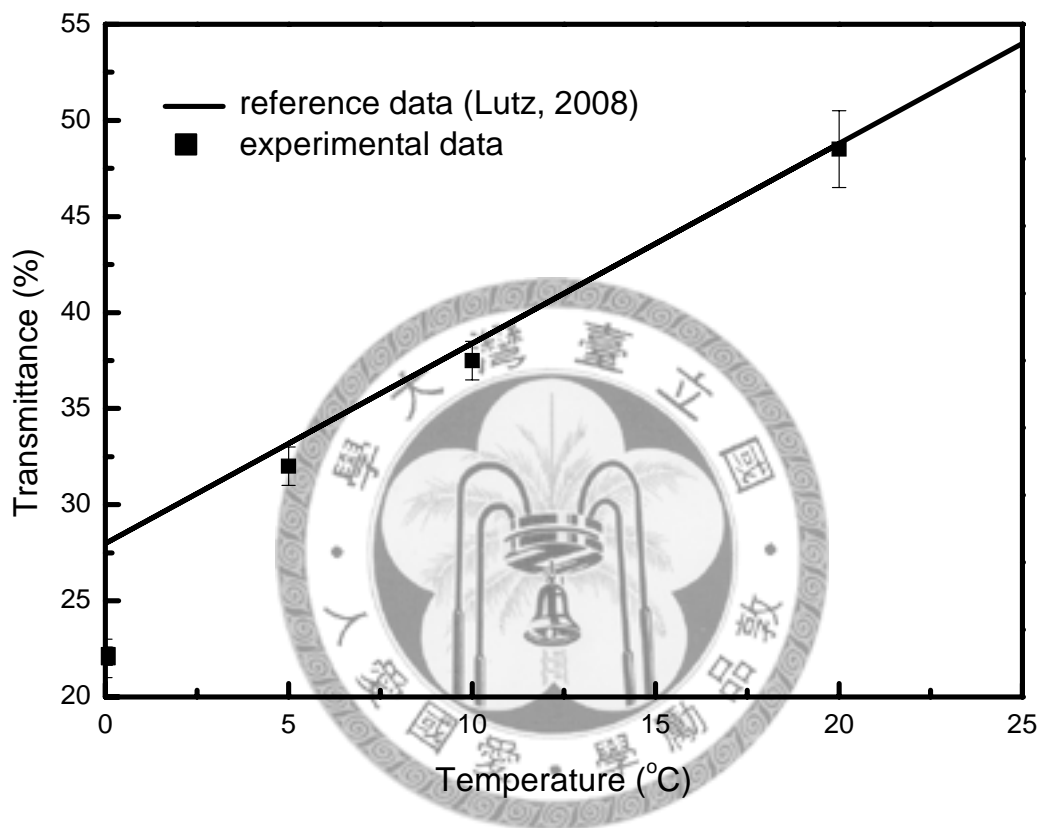


Fig. 4-8 Comparison of experimental data in this study with the ideal LCST regression line

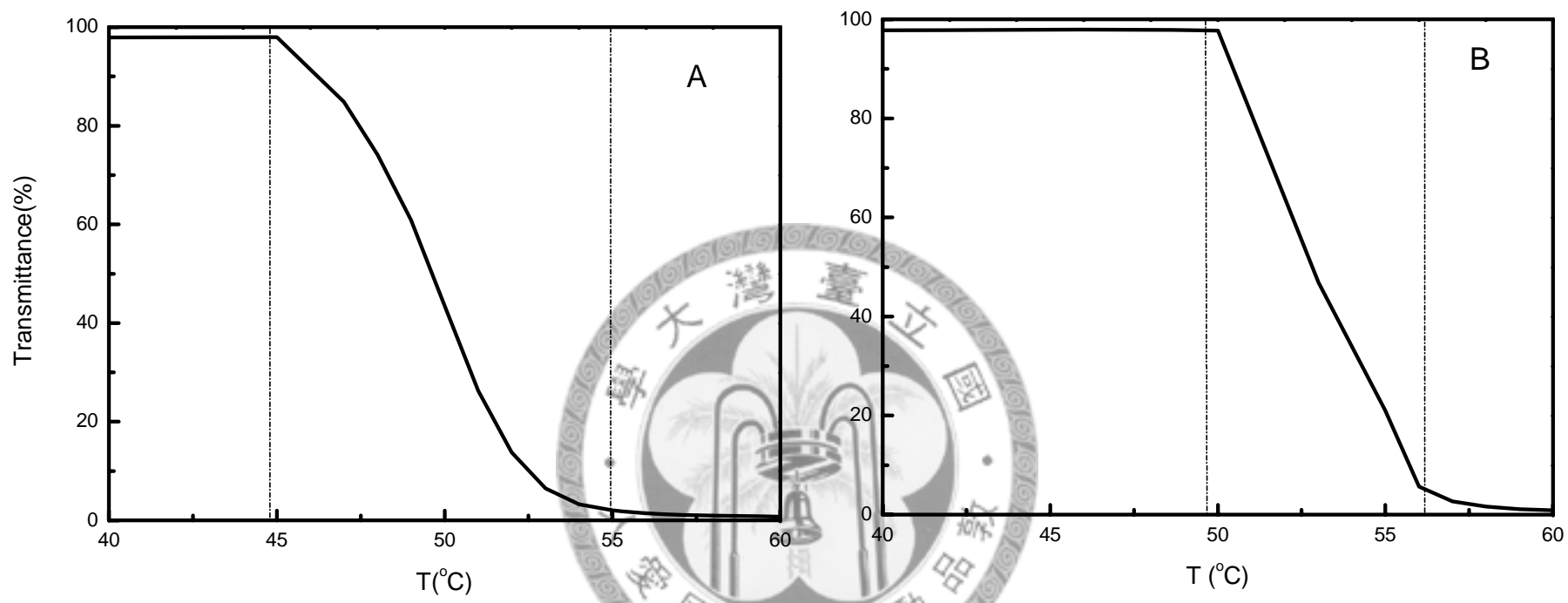


Fig. 4-9 The UV analysis for the effect of reaction time on temperature-sensitive property
 (A) 2hr (B) 3hr

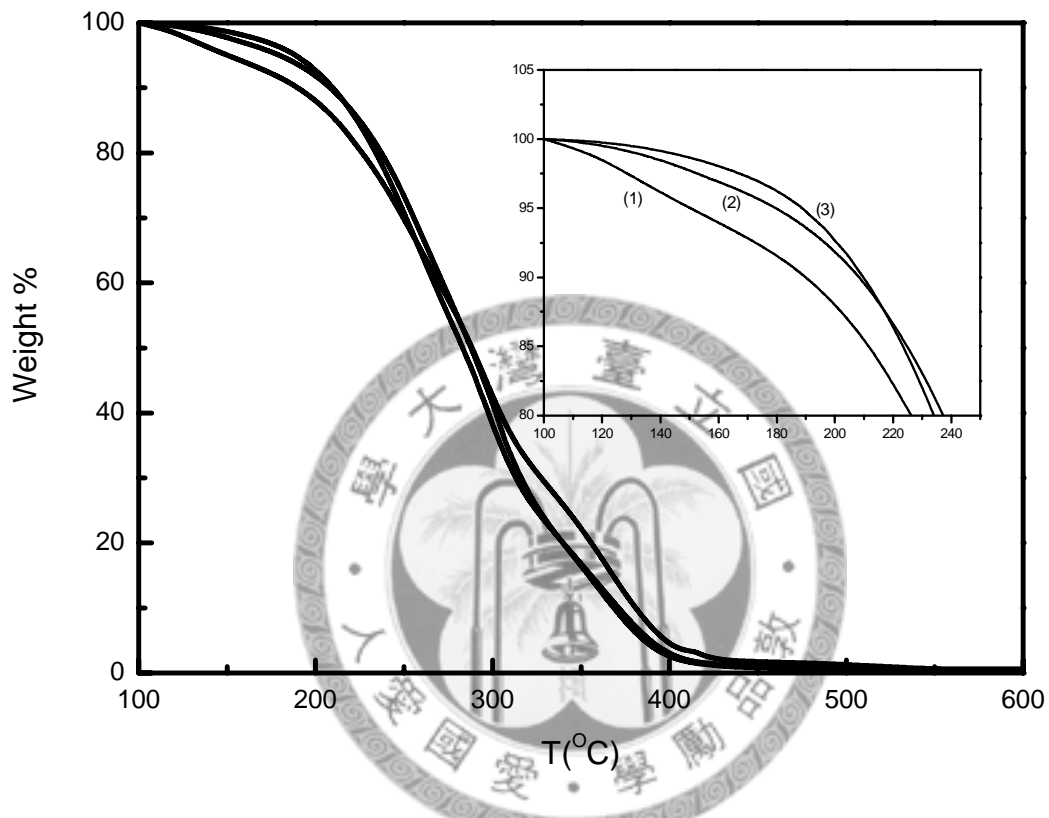


Fig. 4-10 Thermogravimetric curves of P(MEO₂MA-co-OEGMA) which have 5 mole% OEGMA in different isothermal times at T = 100 °C (1) 0 min (2) 30 min (3) 60 min

Crosslinking Reaction

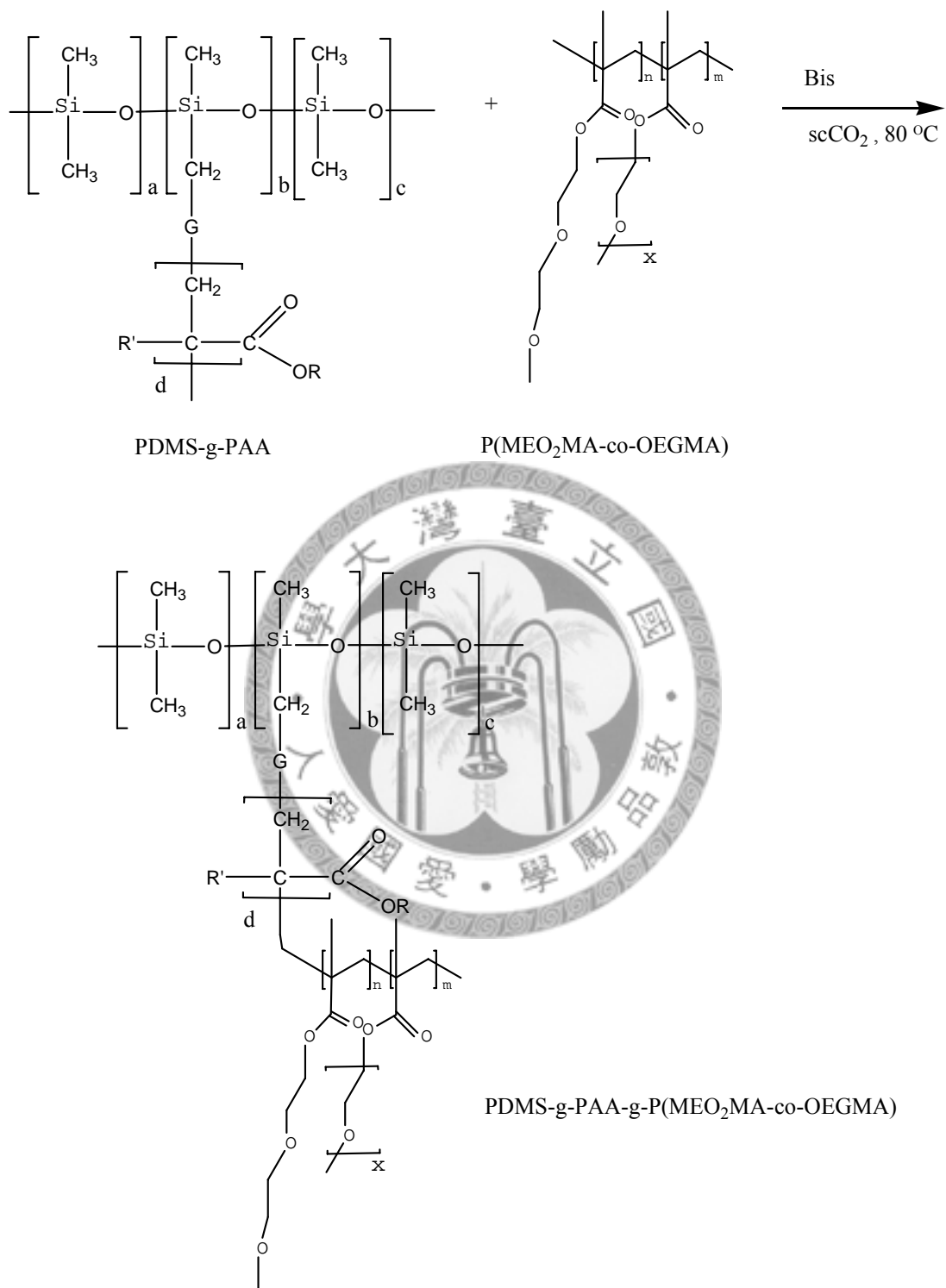


Fig. 4-11 Schematic diagram for crosslinking reaction of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) in scCO₂

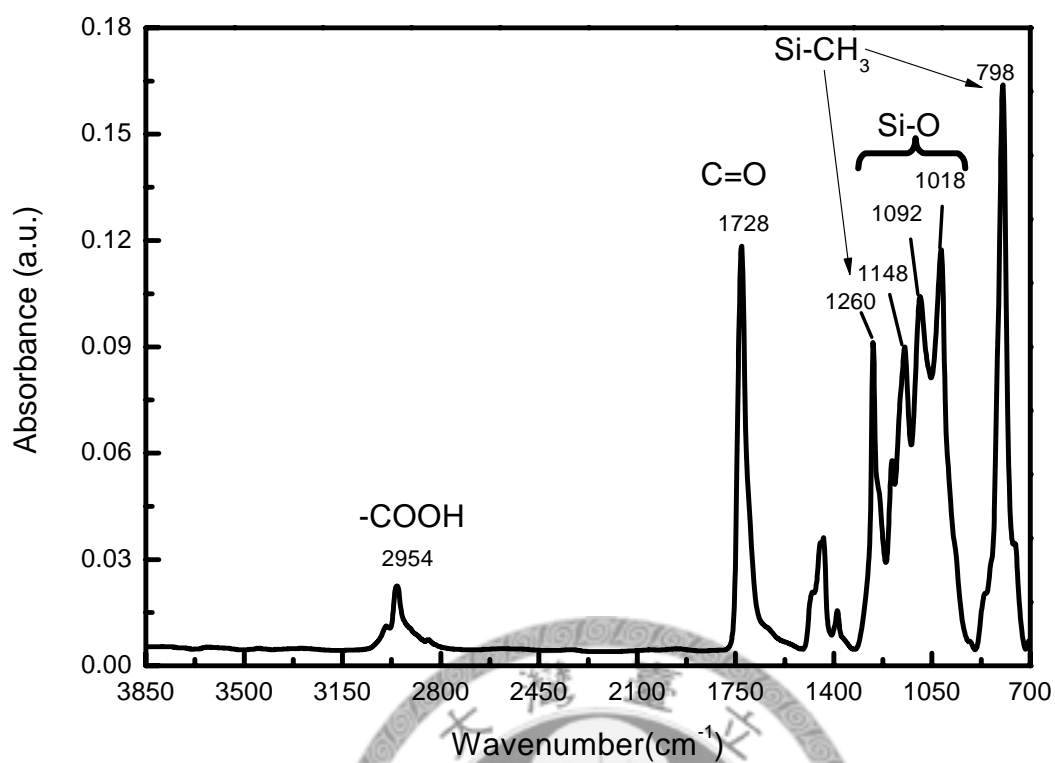


Fig. 4-12 IR spectra of PDMS-g-PAA

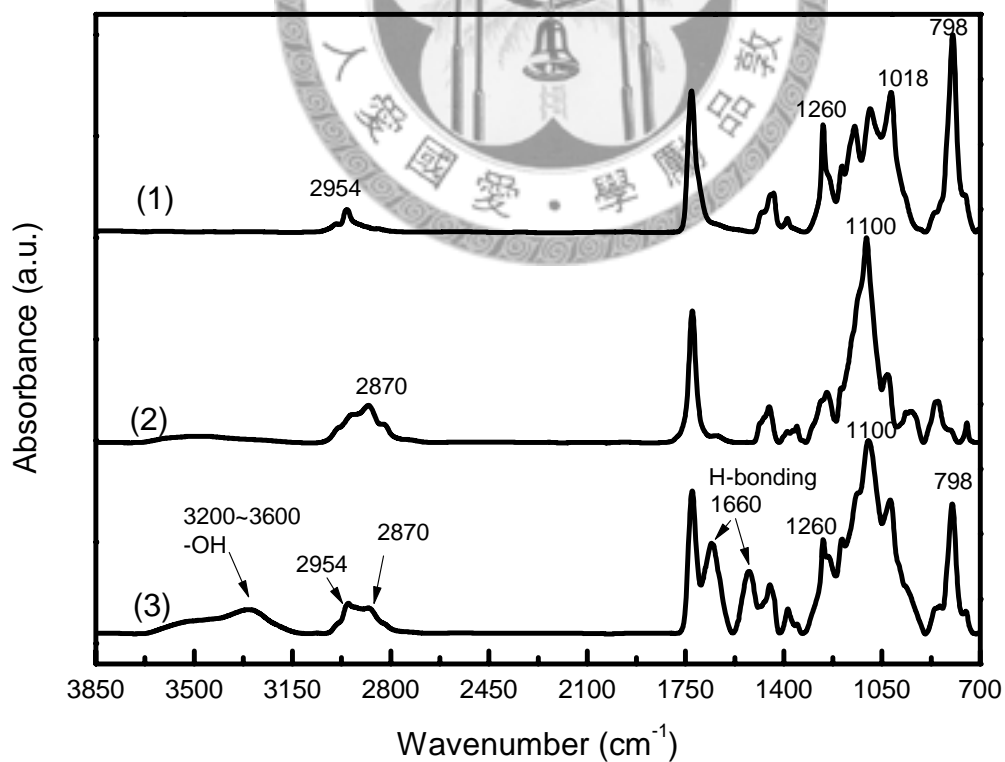


Fig. 4-13 The IR spectra of
 (1) PDMS-g-PAA
 (2) P(MEO₂MA-co-OEGMA)
 (3) (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)

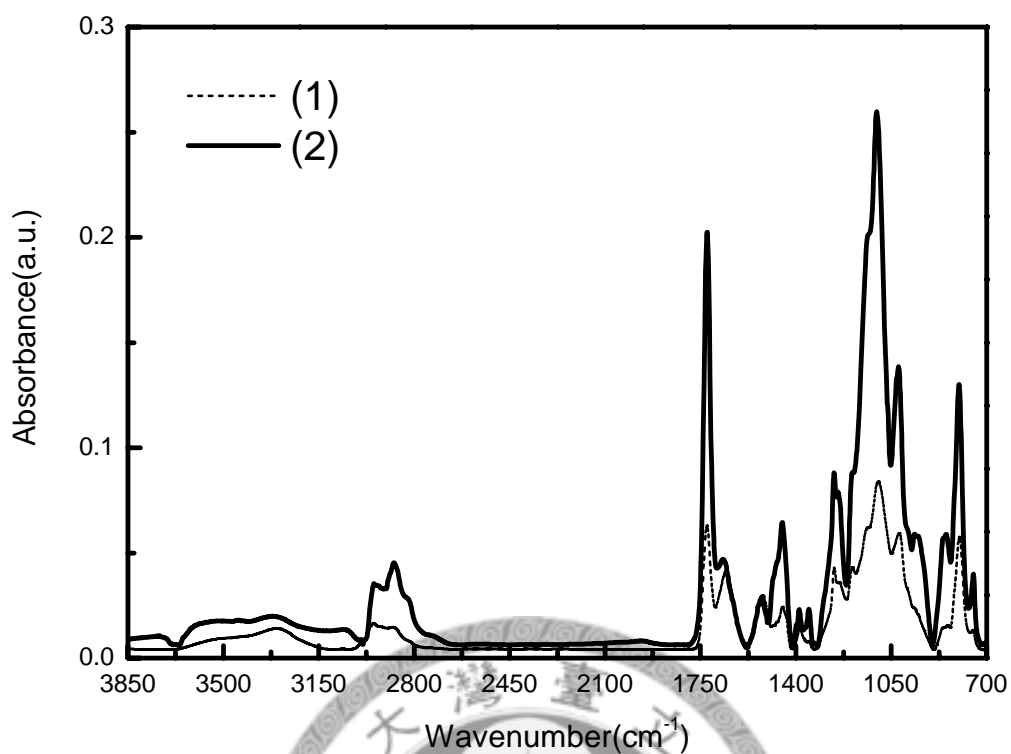


Fig. 4-14 The IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different contents of PDMS-g-PAA
 (1) 0.154 g PDMS-g-PAA (2) 0.23 g PDMS-g-PAA

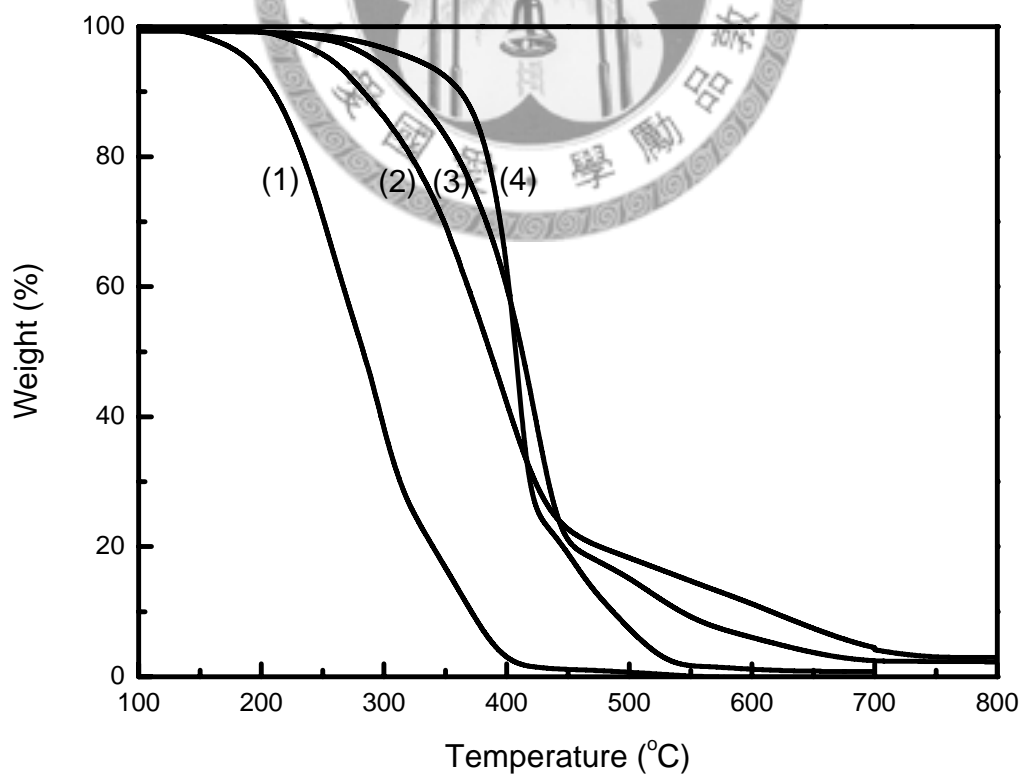


Fig. 4-15 Thermogravimetric curves of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA
 (1) 0 wt% (2) 20 wt% (0.154g) (3) 30 wt% (0.23g) (4) 100 wt%

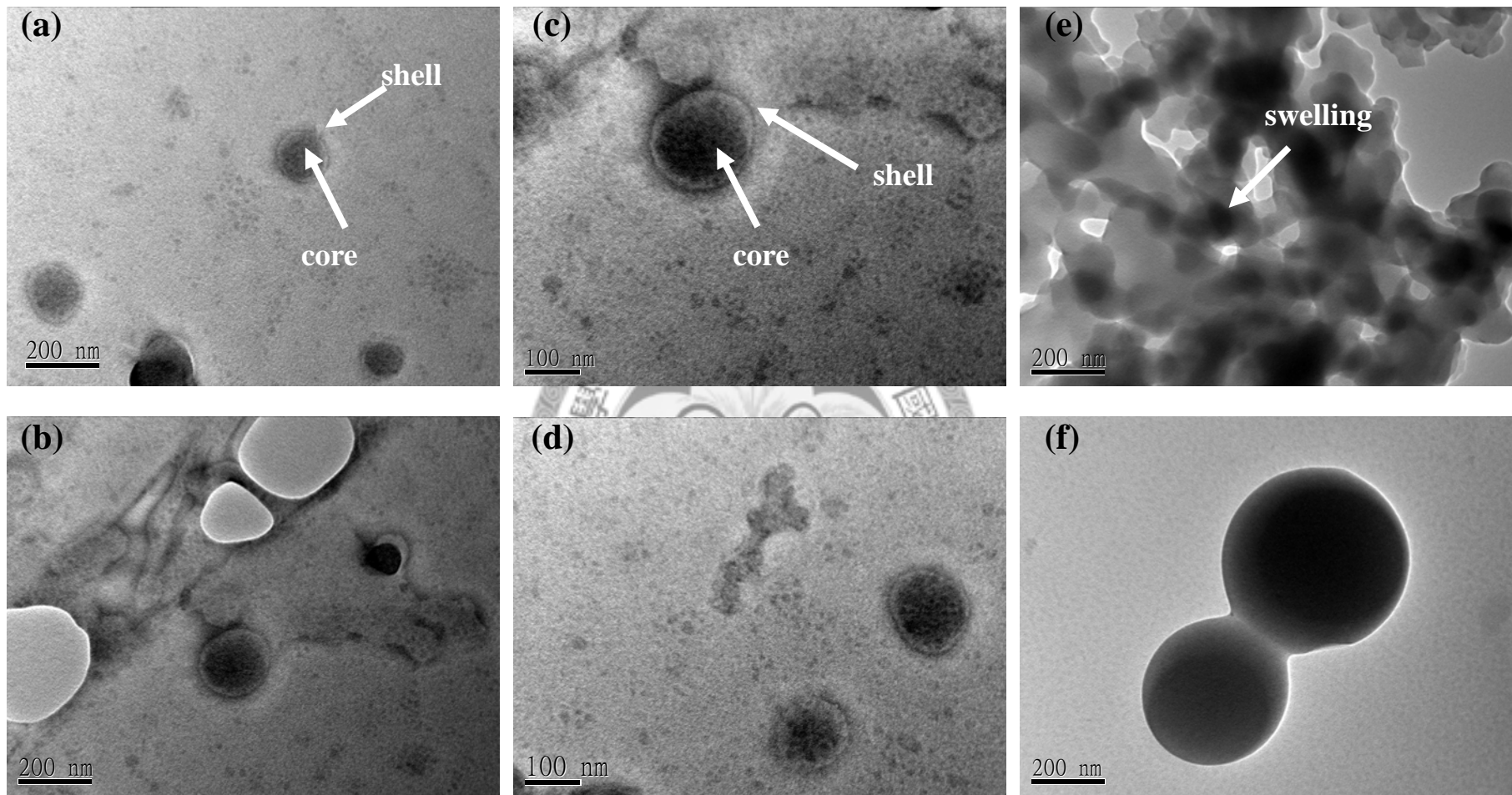


Fig. 4-16 The TEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA)
 (a)(b)×80000 in acetone (c)(d)×120000 in acetone (e)(f)×80000 in water

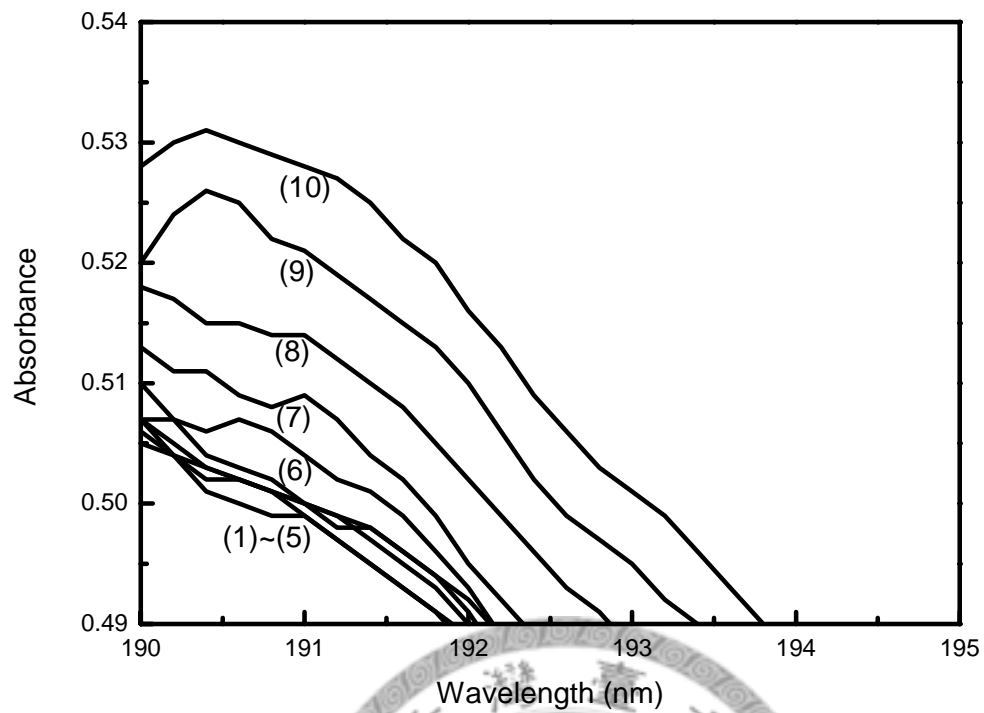


Fig. 4-17 The UV curves of the solution of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with 30 wt% PDMS-g-PAA at different temperatures
 (1) 18°C (2) 20°C (3) 25°C (4) 30°C (5) 35°C
 (6) 40°C (7) 45°C (8) 50°C (9) 55°C (10) 60°C

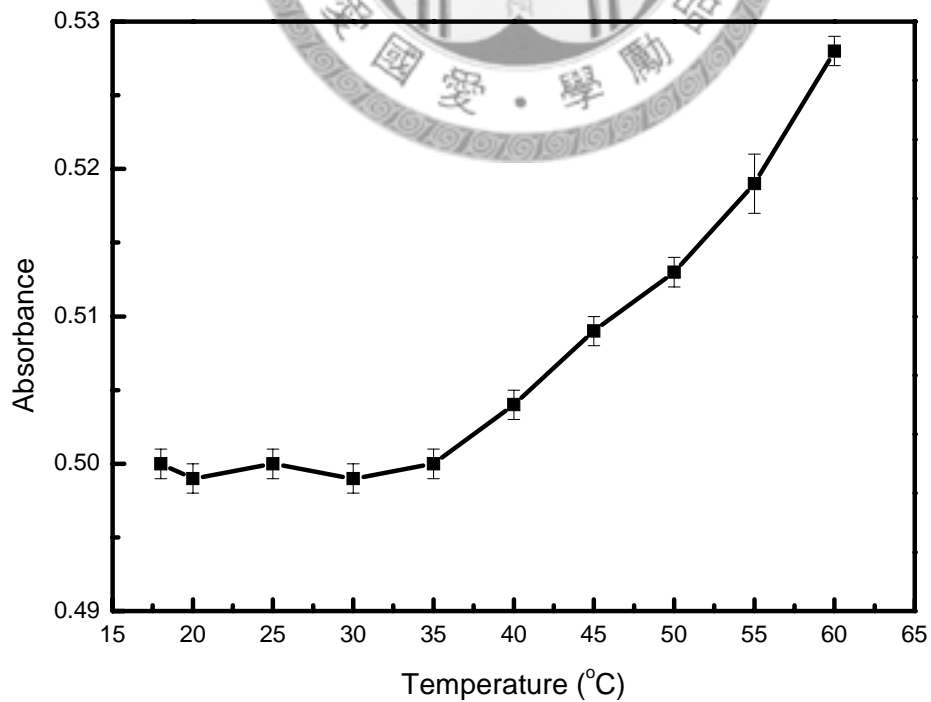


Fig. 4-18 Determine the LCST value of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with 30 wt% PDMS-g-PAA by UV analysis at 191 nm

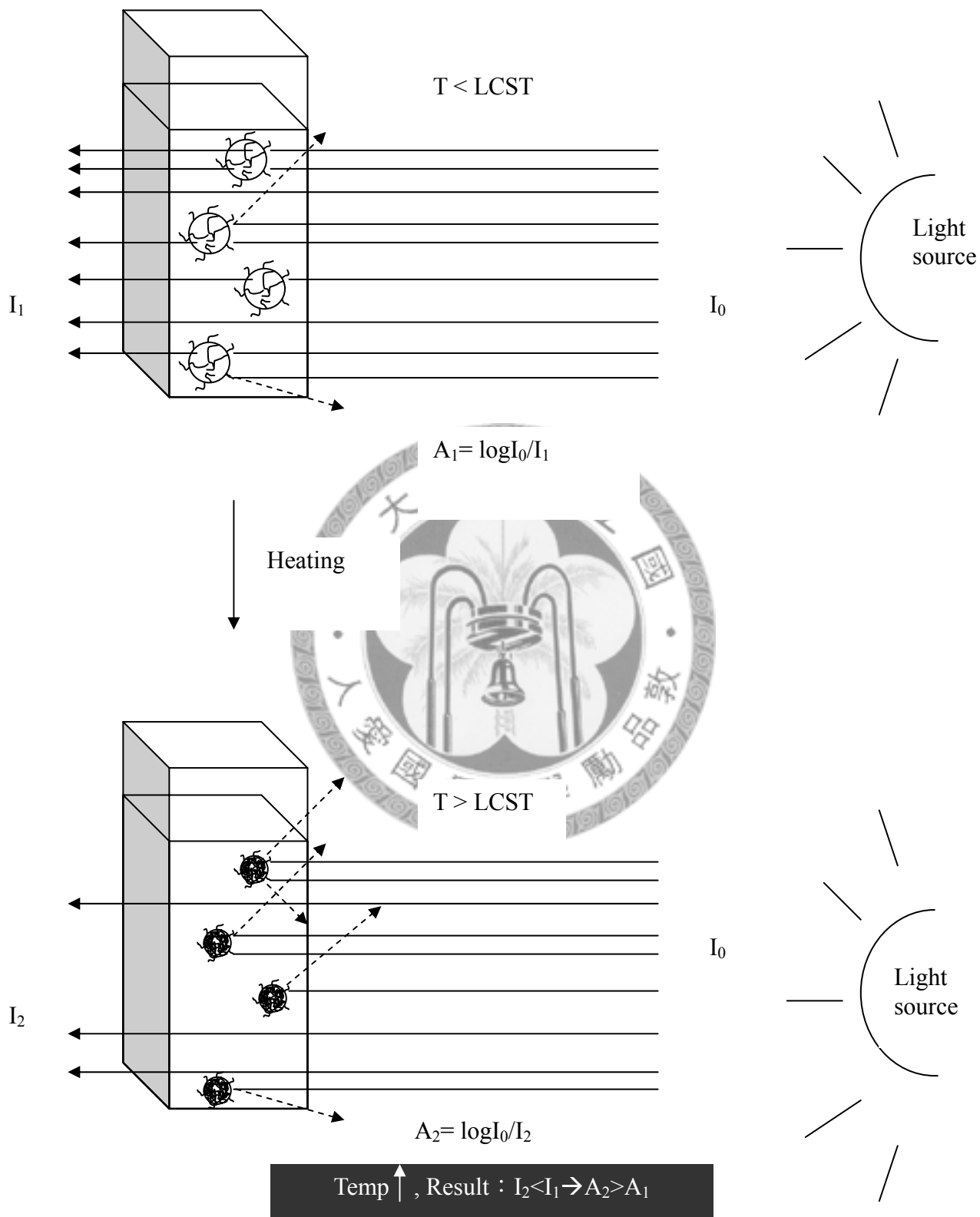


Fig. 4-19 Schematic illustration of the relationship between absorbance and temperature

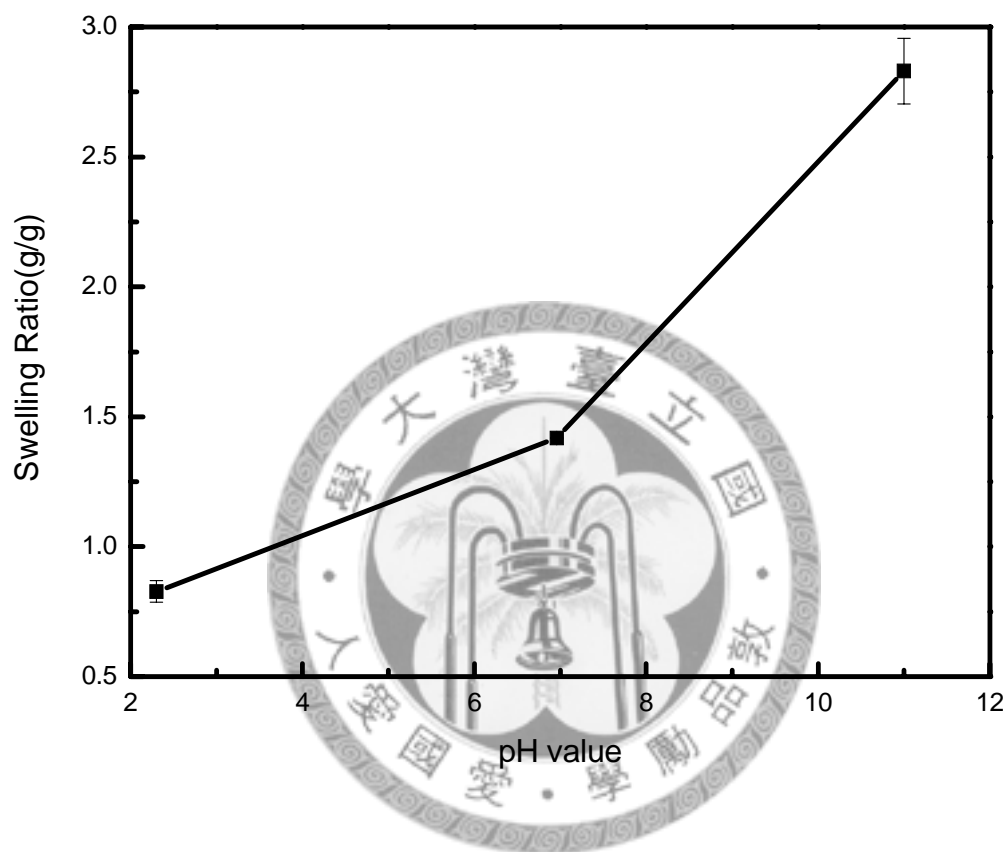


Fig. 4-20 The swelling ratio tests for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) in buffer solutions with various pH values

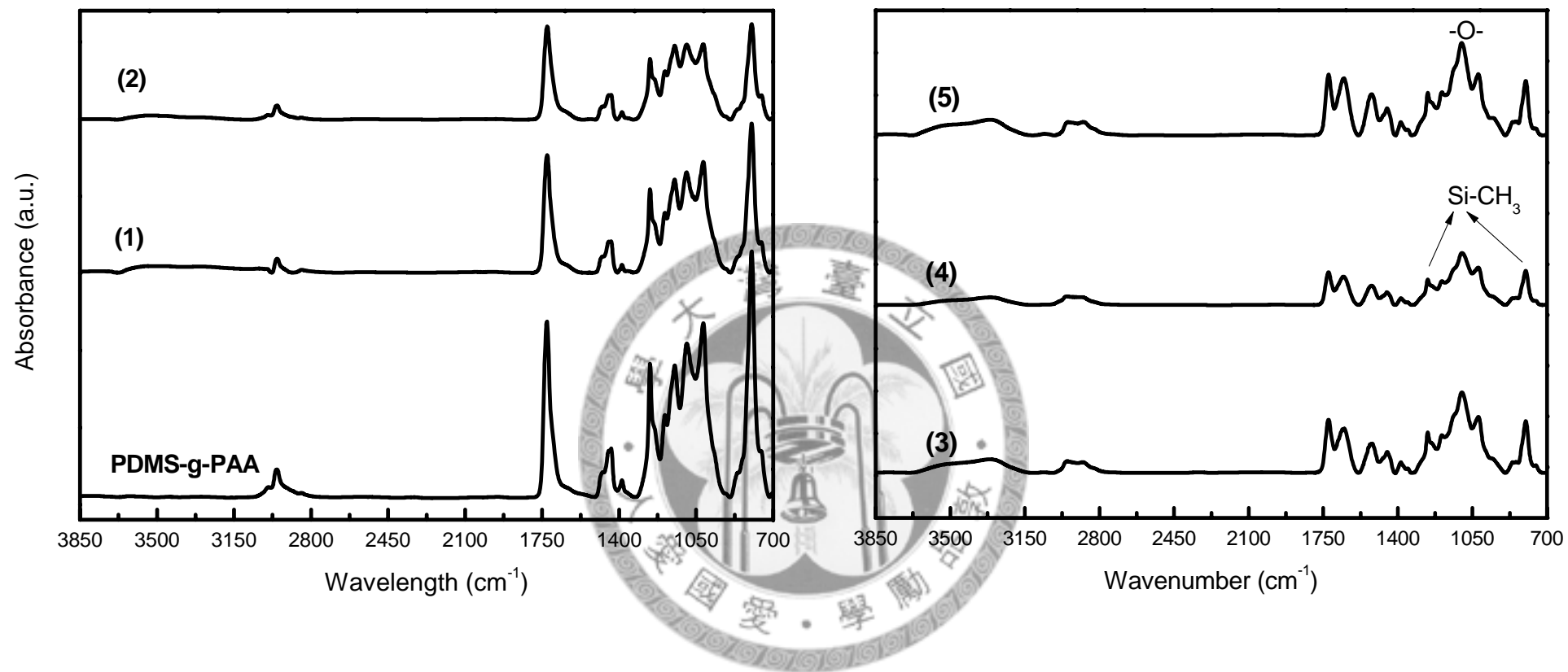


Fig. 4-21 IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr
 (1) 60°C (2) 70°C (3) 80°C (4) 90°C (5) 100°C

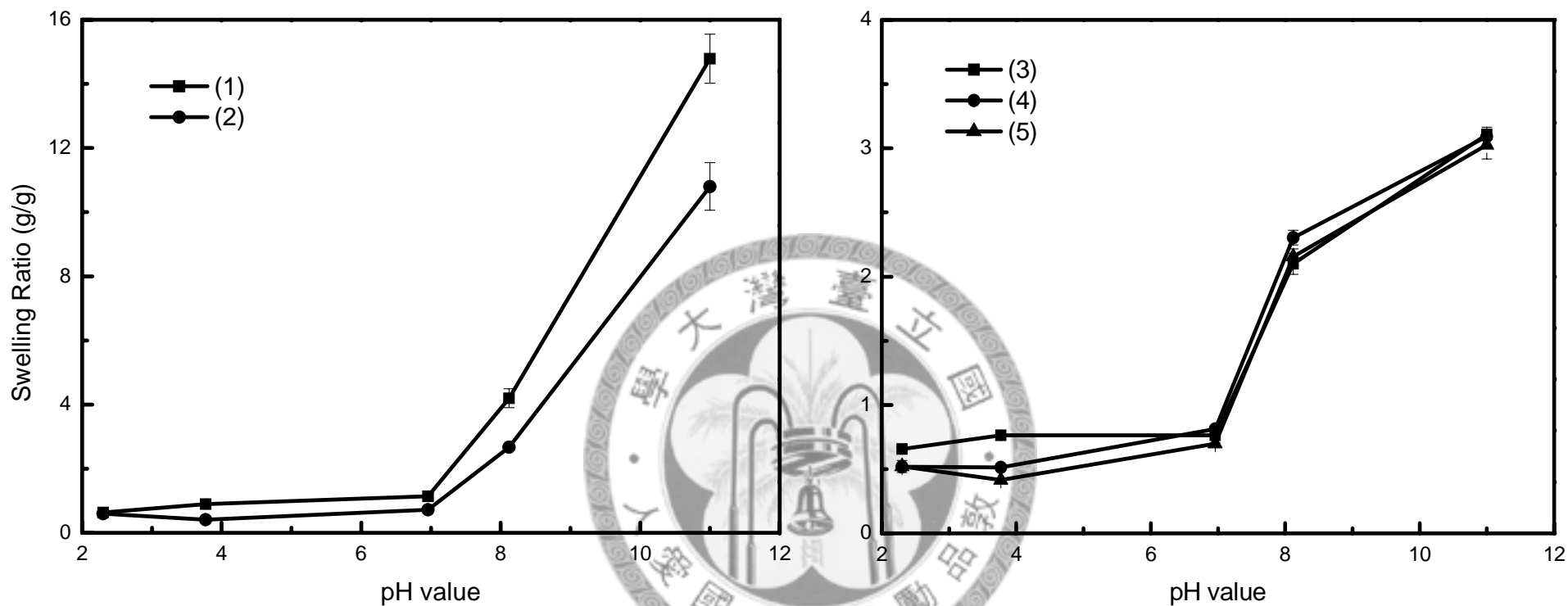


Fig. 4-22 The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr
 (1) 60°C (2) 70°C (3) 80°C (4) 90°C (5) 100°C

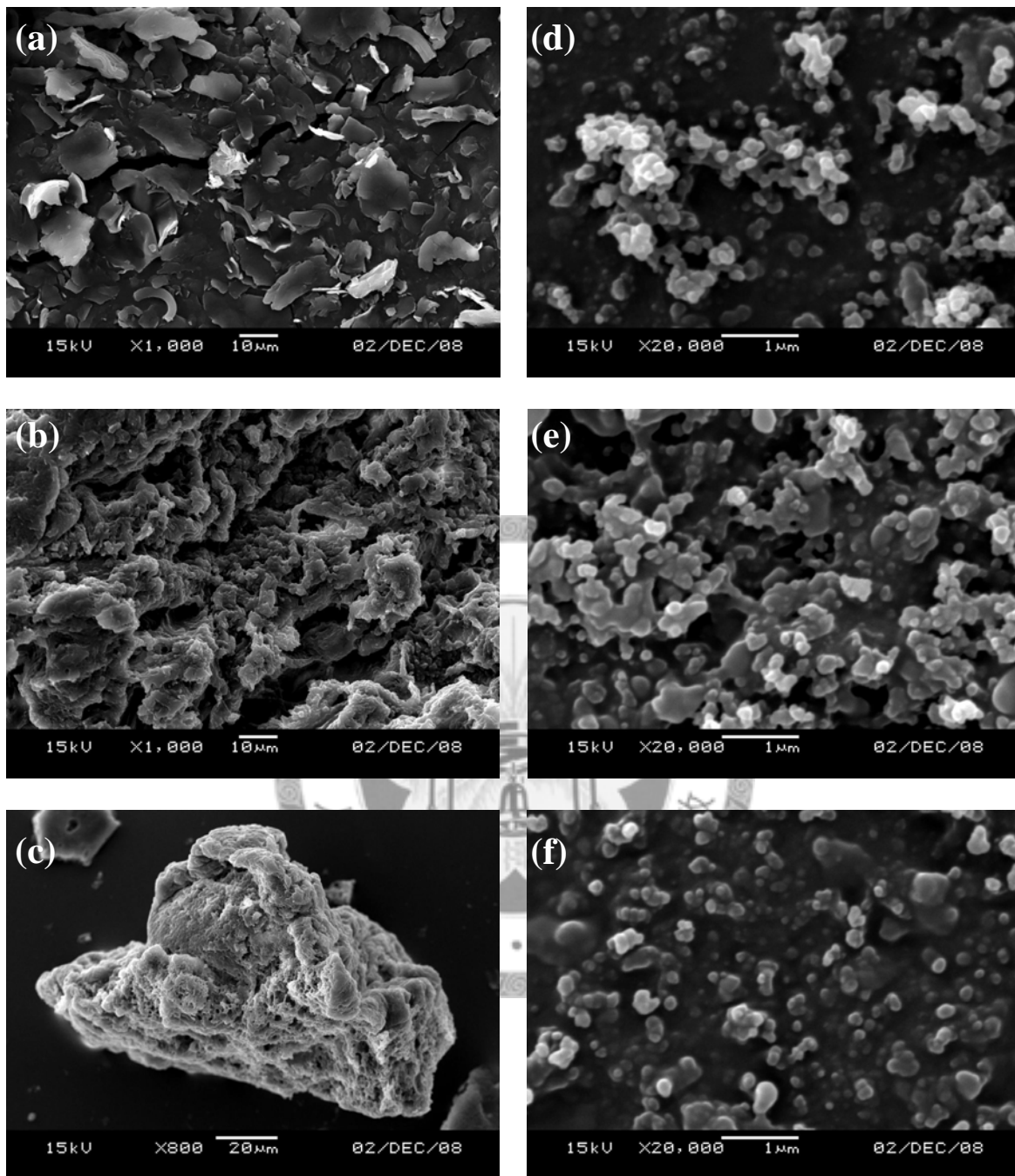


Fig. 4-23 SEM images of (a) PDMS-g-PAA and (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different temperatures, P = 300 bar for 8 hr (b) 60°C (c) 70°C (d) 80°C (e) 90°C (f) 100°C

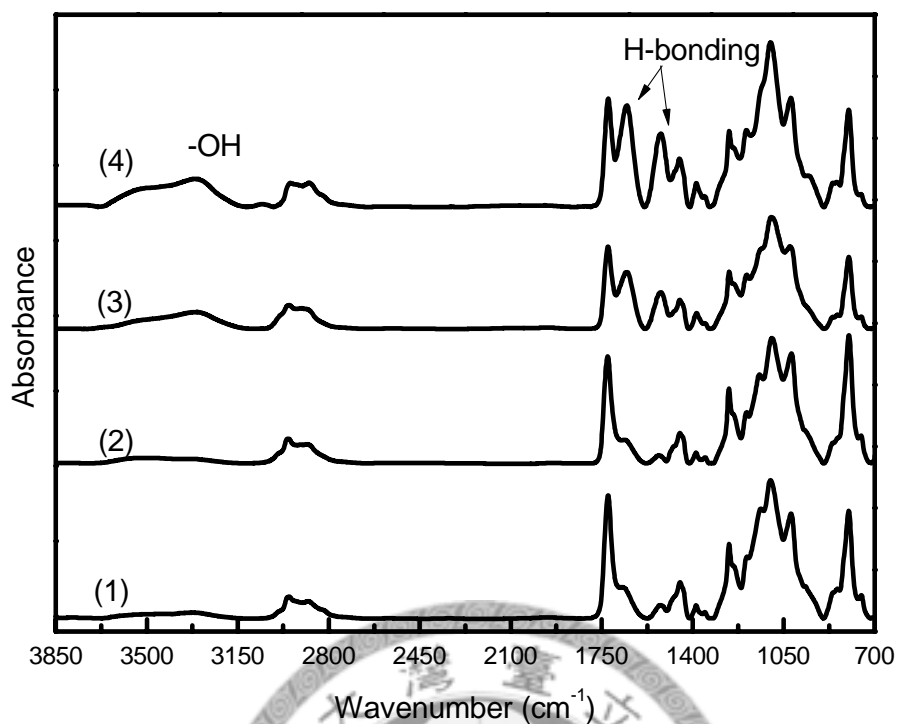


Fig. 4-24 IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different pressures, T = 100 °C for 8 hr
 (1) 140 bar (2) 200 bar (3) 250 bar (4) 300 bar

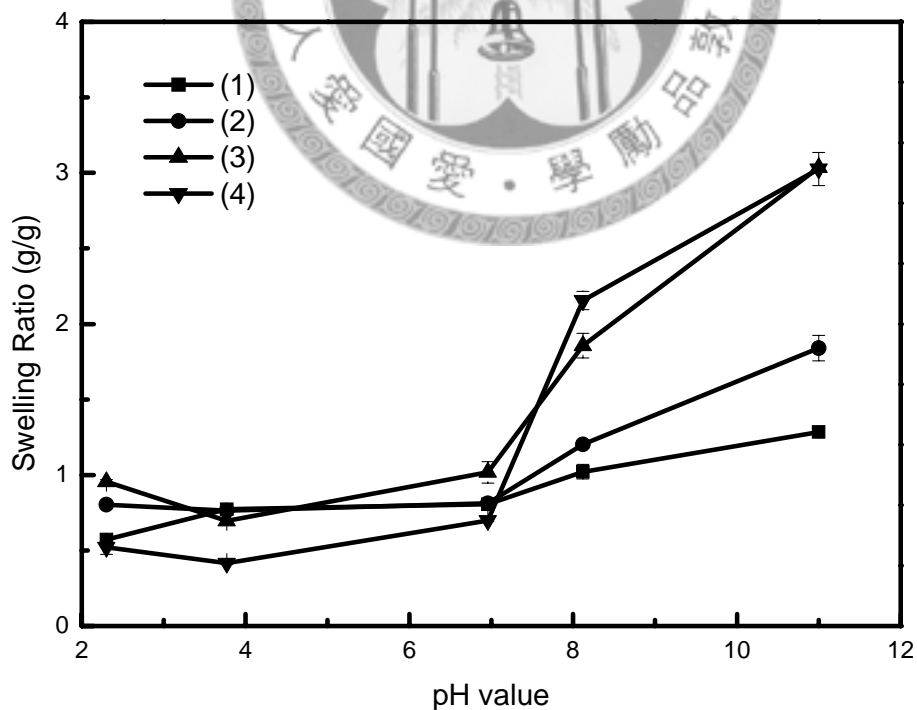


Fig. 4-25 The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different pressures, T = 100 °C for 8 hr
 (1) 140 bar (2) 200 bar (3) 250 bar (4) 300 bar

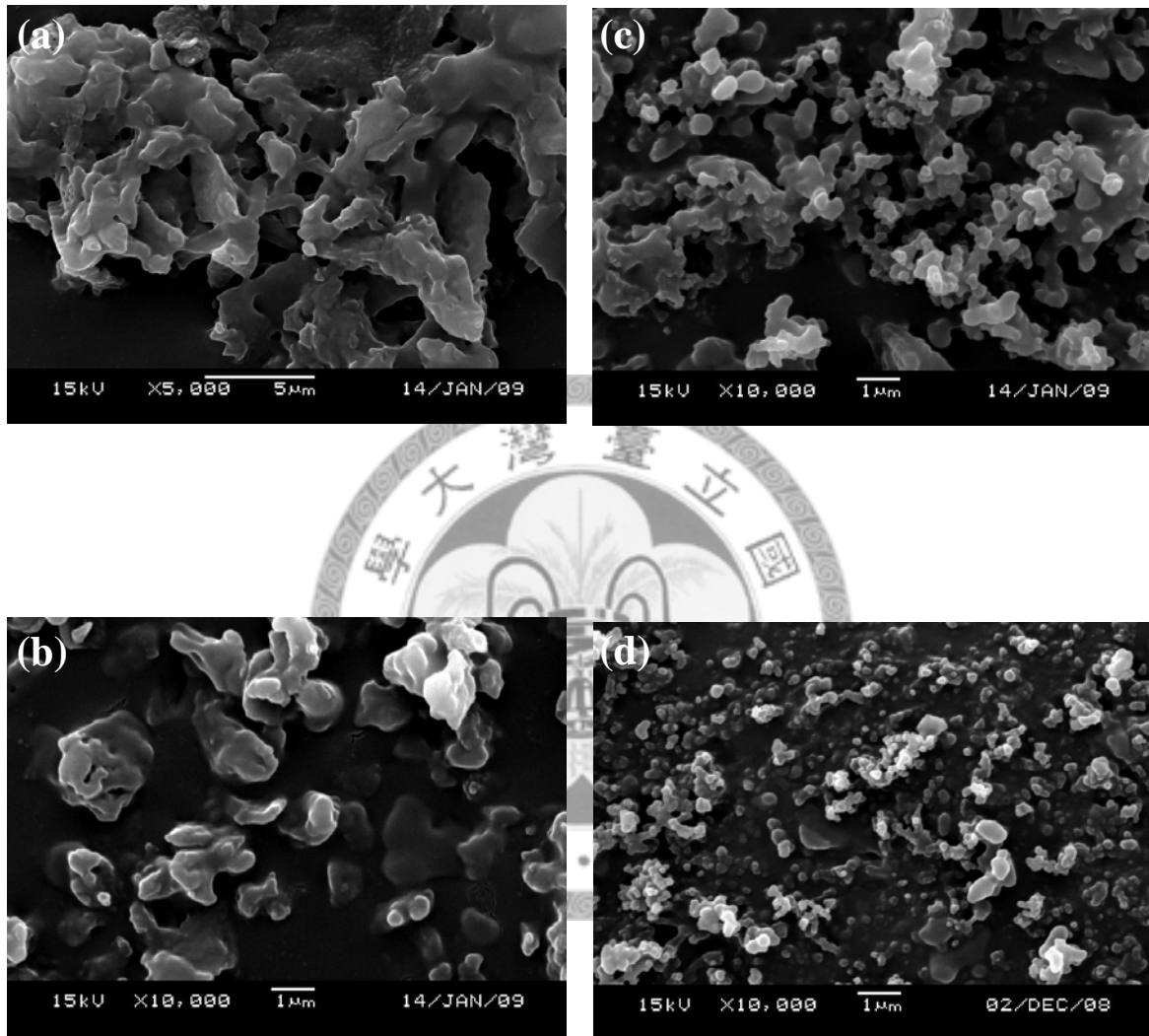


Fig. 4-26 SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at different pressures, T = 100 °C for 8 hr
(a) 140 bar (b) 200 bar (c) 250 bar (d) 300 bar

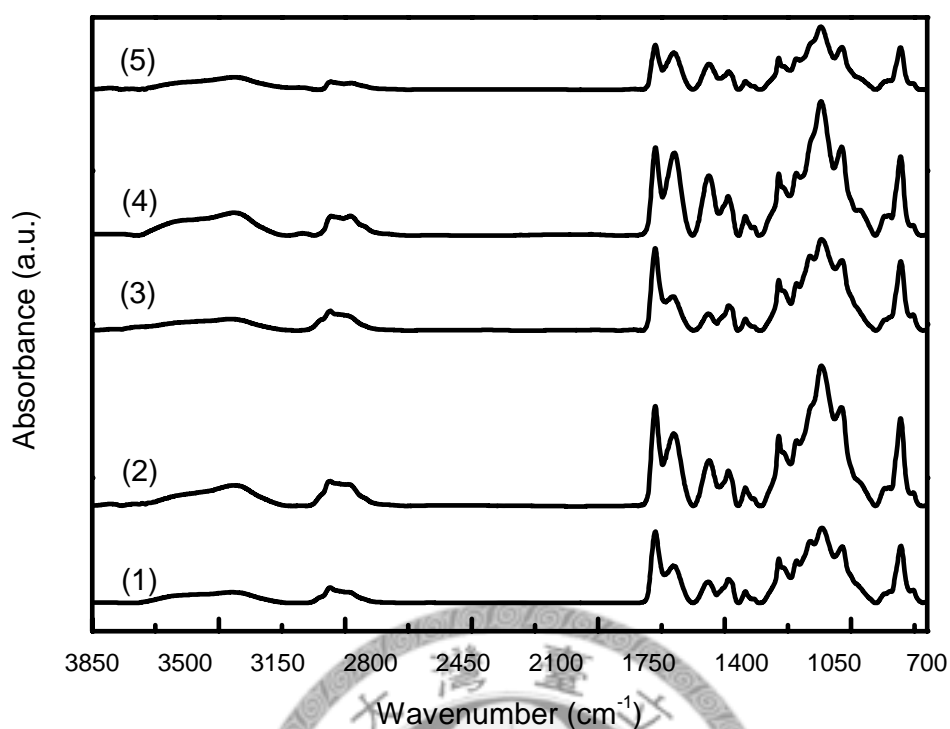


Fig. 4-27 IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at 300 bar, T = 100 °C for different reaction times (1) 2 hr (2) 4 hr (3) 6 hr (4) 8 hr (5) 10 hr

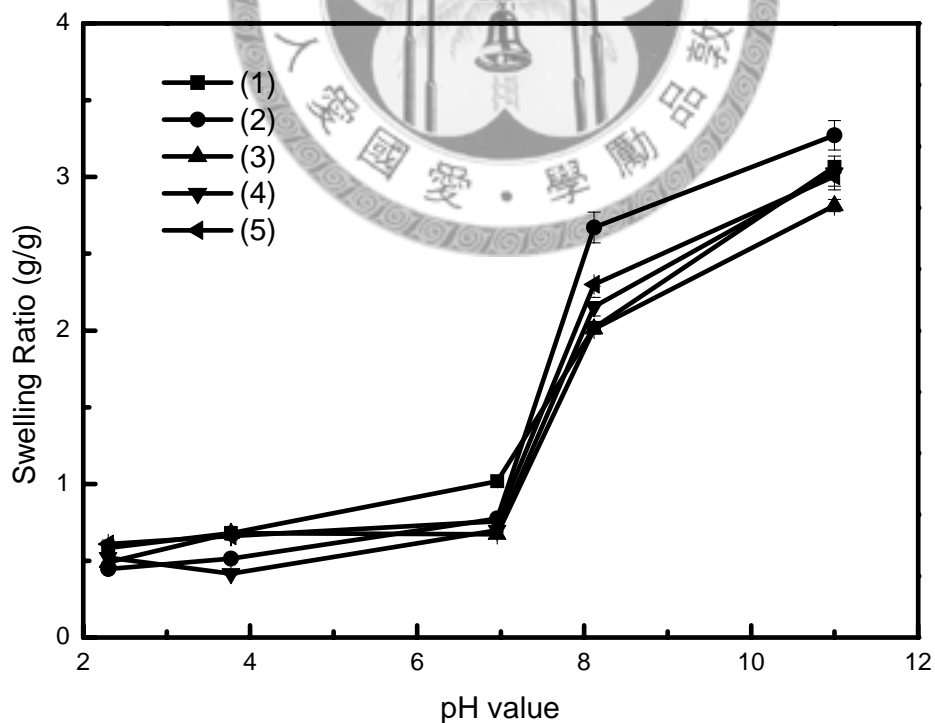


Fig. 4-28 The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at 300 bar, T = 100 °C for different reaction times (1) 2 hr (2) 4 hr (3) 6 hr (4) 8 hr (5) 10 hr

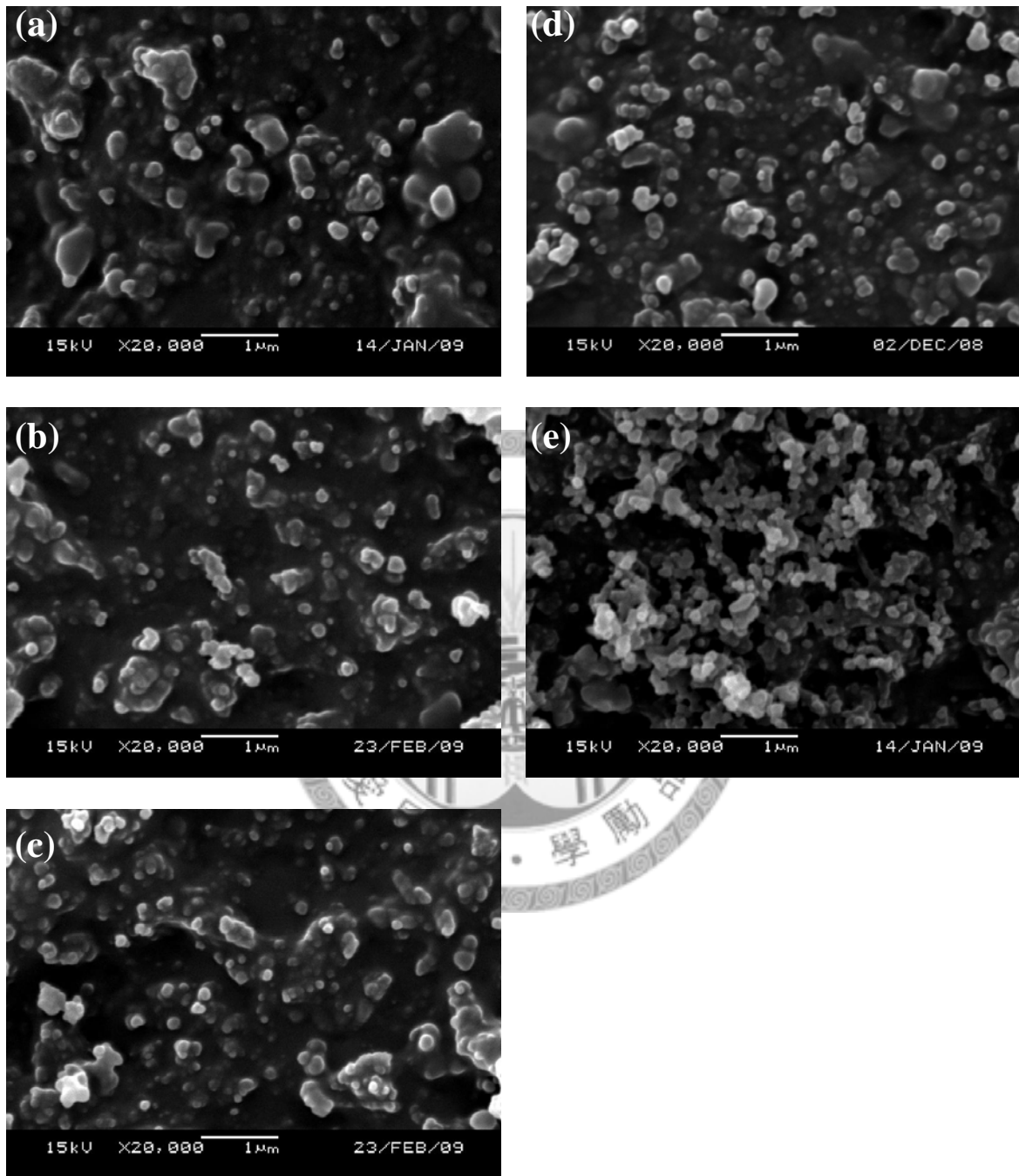


Fig. 4-29 SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) which reacted in scCO₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for different reaction times (a) 2 hr (b) 4 hr (c) 6 hr (d) 8 hr (e) 10 hr

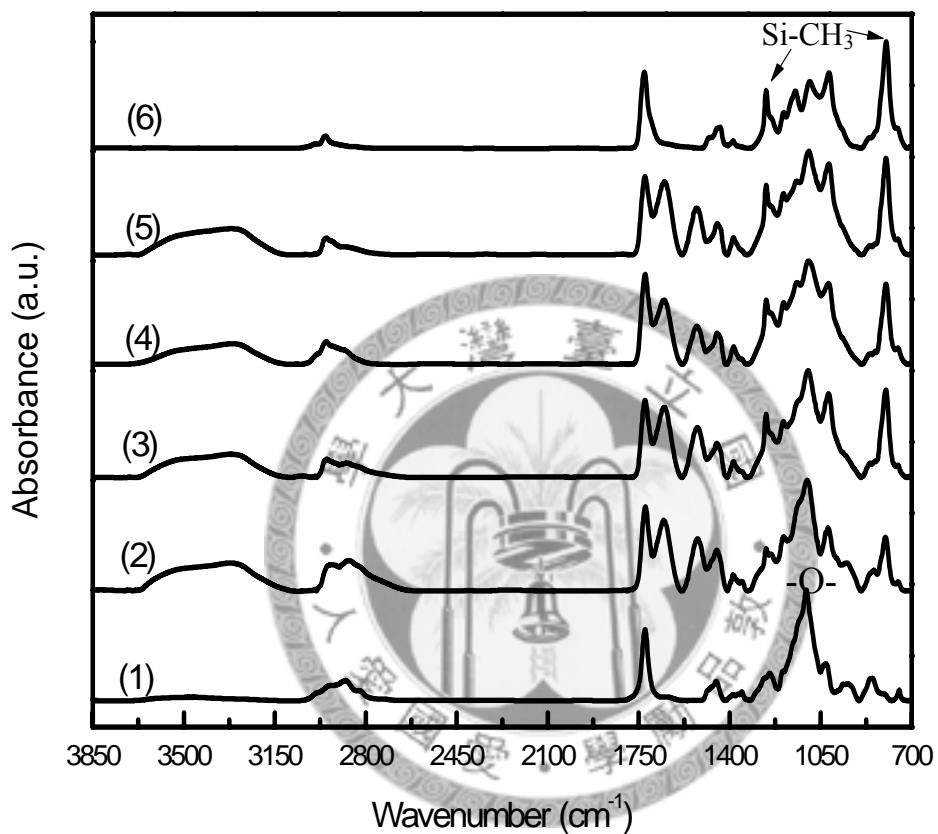


Fig. 4-30 IR spectra of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr
 (1) 0 wt% (2) 20 wt% (3) 40 wt% (4) 60 wt% (5) 80 wt% (6) 100 wt%

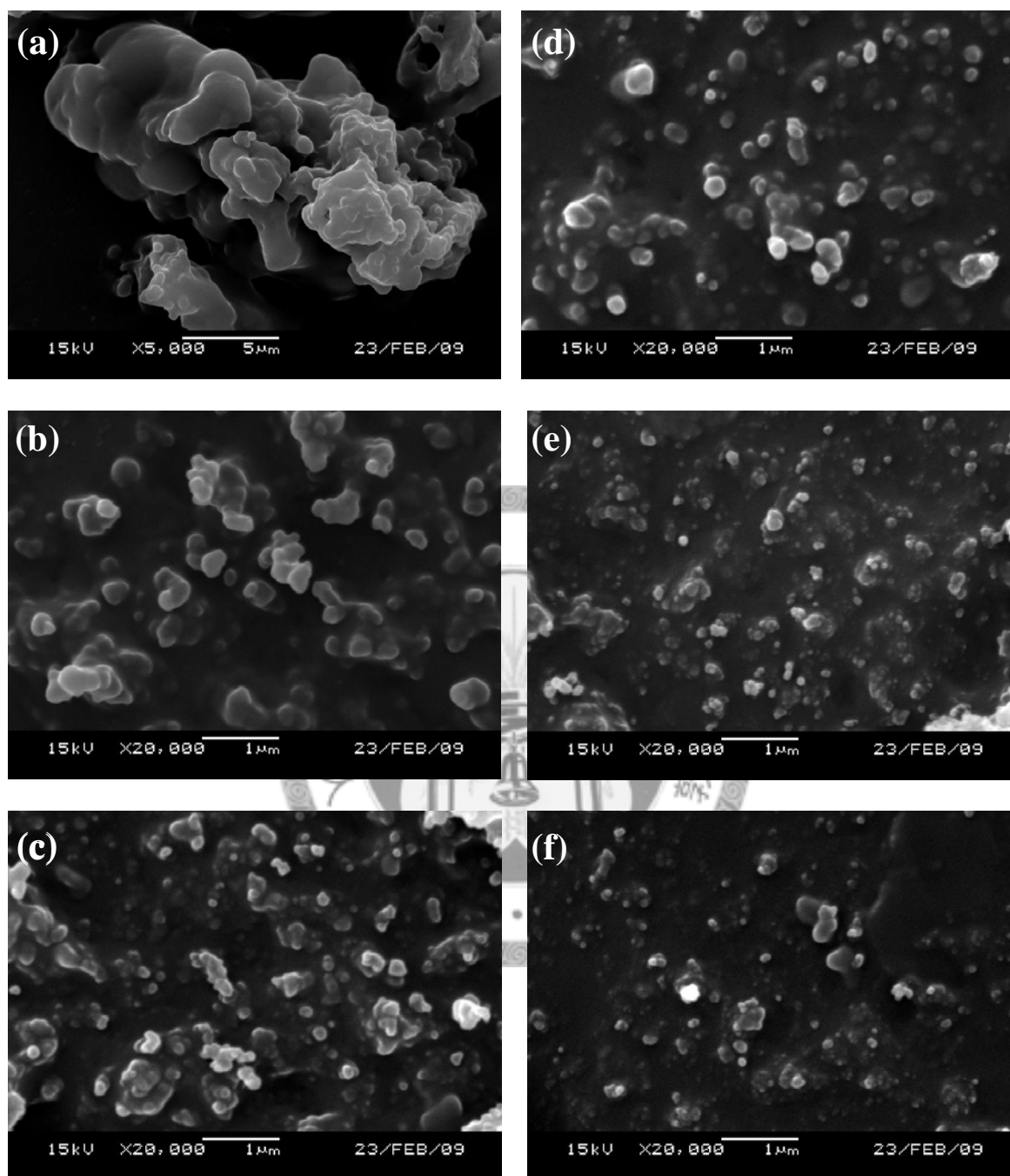


Fig. 4-31 SEM images of (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr
 (a) 10 wt% (b) 20 wt% (c) 30 wt% (d) 40 wt% (e) 60 wt% (f) 80 wt%

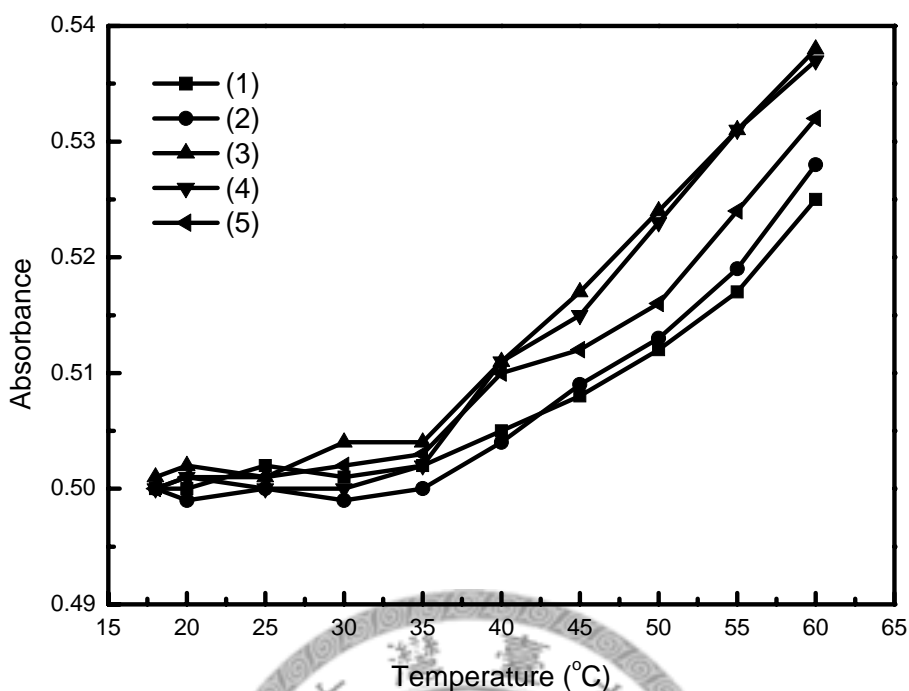


Fig. 4-32 The UV analysis at 191 nm by heating from 18 °C to 60 °C for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr (1) 10 wt% (2) 30 wt% (3) 40 wt% (4) 60 wt% (5) 80 wt%

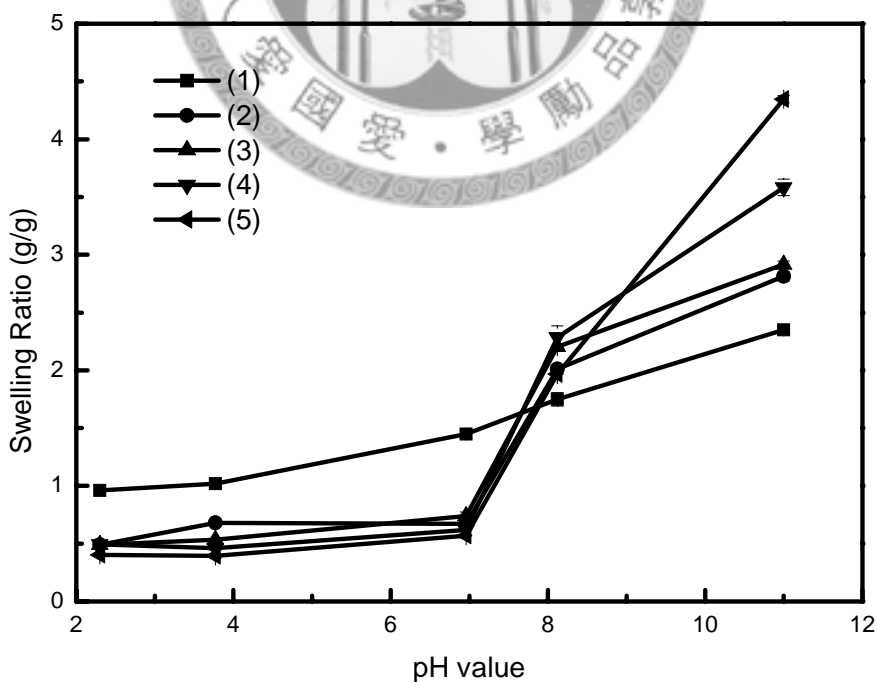


Fig. 4-33 The SR tests in buffer solutions with various pH values for (PDMS-g-PAA)-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA) with different compositions (wt%) of PDMS-g-PAA which reacted in scCO₂ at P = 300 bar, T = 100 °C for 4 hr (1) 10 wt% (2) 30 wt% (3) 40 wt% (4) 60 wt% (5) 80 wt%

Table 2-1 Some polymers and surfactants that show temperature-induced, reversible phase-separation in aqueous solutions (Hoffman and Stayton, 2004)

Polymers with amide groups

Poly(N-substituted acrylamides)
ex: poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAM)
poly(N,N-dimethyl acrylamide) (PDMAAM)
poly(N,N-diethyl acrylamide) (PDEAAM)
Poly(N-acryloyl pyrrolidine) (PNAPR)
Poly(N-acryloyl piperidine) (PNAP)
Poly(acryl-L-amino acid amides) (PALAAM)

Polymers and surfactants with ether groups

PEO-PPO-PEO triblock surfactants
(PEO: polyethylene oxide; PPO: polypropylene oxide)
Alkyl-PEO block surfactants
Random (EO/PO) polymers or copolymers
ex: poly(MEO₂MA-co-OEGMA)
Poly(vinyl methyl ether) (PVME)

Polymers with alcohol groups

Hydroxypropyl acrylate (HPA)
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)
Hydroxypropyl cellulose (HPC)
Methylcellulose (MC)
Poly(vinyl alcohol) (PVA) derivatives

Table 2-2 Properties of polymers prepared with oligo(ethylene glycol) methacrylates of various lengths (Lutz, 2008)

Polymer	Properties in Aqueous Environment	Commercial Availability of the Monomer
1. PMMA	hydrophobic	yes
2. PMEMA	slightly hygroscopic	yes
3. PMEO ₂ MA	LCST~26°C	yes
4. PMEO ₃ MA	LCST~52°C	no
5. POEGMA ₃₀₀	LCST~64°C	yes
6. POEGMA ₄₇₅	LCST~90°C	yes

Table 3-1 The preparation methods of buffer solutions for different pH values

pH value	0.2 M KHP (ml)	0.2 M HCl (ml)	0.2 M PDHP (ml)	0.2 M NaOH (ml)	NaCl (g)	Total volume (ml)
pH=2.3	125	101.75	0	0	0.27	500
pH=3.77	125	6.575	0	0	1.384	500
pH=6.96	0	0	86.2	0.05	51.086	500
pH=8.12	0	0	86.2	0.05	80.69	500
pH=11	0	0	0.23	0.05	110.69	530

Table 4-1 The experimental conditions about the effect of compositions of reactants and reaction time on temperature-sensitive property

Experimental number	MEO ₂ MA (g)	OEGMA (mole%)	PDMS-g-PAA (g)	AIBN (g)	Bis (g)	T (°C)	P (bar)	Rotation Rate (rpm)	Reaction time (hr)
A0	1.53	0	×	0.05	×	70	200	500	3
A1	1.53	5	×	0.05	×	70	200	500	3
A2	1.53	10	×	0.05	×	70	200	500	3
A3	1.53	20	×	0.05	×	70	200	500	3
A4	1.53	20	×	0.05	×	70	200	500	2
A5	0.06	0				Don't undergo the reaction			
A6	0.05	50				Don't undergo the reaction			
B1	0.6	10	0.154	0.05	0.08	80	250	600	8
B2	0.6	10	0.23	0.05	0.08	80	250	600	8

A : The reactants only have MEO₂MA and OEGMA

B : The reactants include MEO₂MA, OEGMA and PDMS-g-PAA

Table 4-2 The experimental conditions for different operating temperatures

Experimental number	MEO ₂ MA (g)	OEGMA (mole%)	PDMS-g-PAA (g)	AIBN (g)	Bis (g)	T (°C)	P (bar)	Rotation Rate (rpm)	Reaction time (hr)
No.1	0.6	10	0.23	0.05	0.08	60	300	800	8
No.2	0.6	10	0.23	0.05	0.08	70	300	800	8
No.3	0.6	10	0.23	0.05	0.08	80	300	800	8
No.4	0.6	10	0.23	0.05	0.08	90	300	800	8
No.5	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	8

Table 4-3 Effect of operating temperature on recovery ratio of products

Experimental number	Operating temperature(°C)	Recovery ratio(%)
No.1	60	11.4
No.2	70	14.4
No.3	80	36.4
No.4	90	29.9
No.5	100	30.5

Table 4-4 Effect of operating temperature on particle size and standard deviation

Experimental number	Operating temperature (°C)	Particle size (µm)	Standard deviation
No.1	60	Aggregation	×
No.2	70	Aggregation	×
No.3	80	0.285	0.153
No.4	90	0.284	0.129
No.5	100	0.223	0.077
Original PDMS-g-PAA		11.064	4.54

Table 4-5 The experimental conditions for different operating pressures

Experimental number	MEO ₂ MA (g)	OEGMA (mole%)	PDMS-g-PAA (g)	AIBN (g)	Bis (g)	T (°C)	P (bar)	Rotation Rate (rpm)	Reaction time (hr)
No.5	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	8
No.6	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	250	800	8
No.7	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	200	800	8
No.8	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	140	800	8

Table 4-6 Effect of operating pressure on recovery ratio of products

Experimental number	Operating pressure (bar)	Recovery ratio(%)
No.5	300	30.5
No.6	250	28.8
No.7	200	32.9
No.8	140	45

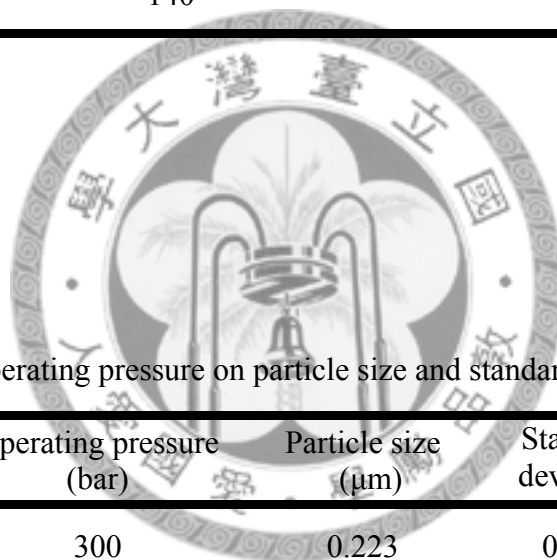


Table 4-7 Effect of operating pressure on particle size and standard deviation

Experimental number	Operating pressure (bar)	Particle size (μm)	Standard deviation
No.5	300	0.223	0.077
No.6	250	0.947	0.312
No.7	200	1.222	0.64
No.8	140	Aggregation $\cong 5.285$	2.407
PDMS-g-PAA		11.064	4.54

Table 4-8 The experimental conditions for different reaction times

Experimental number	MEO ₂ MA (g)	OEGMA (mole%)	PDMS-g-PAA (g)	AIBN (g)	Bis (g)	T (°C)	P (bar)	Rotation Rate (rpm)	Reaction time (hr)
No.9	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	10
No.5	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	8
No.10	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	6
No.11	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	4
No.12	0.6	10	0.23	0.05	0.08	100	300	800	2

Table 4-9 Effect of reaction time on recovery ratio of products

Experimental number	Reaction Time (hr.)	Recovery ratio(%)
No.9	10	33.2
No.5	8	30.5
No.10	6	35.5
No.11	4	34.9
No.12	2	32.6

Table 4-10 Effect of reaction time on particle size and standard deviation

Experimental number	Reaction Time (hr)	Particle size (μm)	Standard deviation
No.9	10	0.247	0.127
No.5	8	0.223	0.077
No.10	6	0.218	0.088
No.11	4	0.225	0.093
No.12	2	0.312	0.202

Table 4-11 The experimental conditions for different reactant compositions

Experimental number	MEO ₂ MA (g)	OEGMA (mole%) ^a	PDMS-g-PAA (wt%) ^b	AIBN (g)	Bis (g)	T (°C)	P (bar)	Rotation Rate (rpm)	Reaction time (hr)
No.13	1.8	10	10	0.05	0.08	100	300	800	4
No.14	0.9	10	20	0.05	0.08	100	300	800	4
No.11	0.6	10	30	0.05	0.08	100	300	800	4
No.15	0.45	10	40	0.05	0.08	100	300	800	4
No.16	0.3	10	60	0.05	0.08	100	300	800	4
No.17	0.225	10	80	0.05	0.08	100	300	800	4

a: mol% of OEGMA in the mixture of MEO₂MA and OEGMA

b: wt% of PDMS-g-PAA in the total mixture of MEO₂MA, OEGMA and PDMS-g-PAA

Table 4-12 Effect of reactant compositions on recovery ratio of products

Experimental number	PDMS-g-PAA (wt%)	Recovery ratio (%)	Grafting ratio (%)
No.13	10	18.3	50.5
No.14	20	25.8	35.5
No.11	30	34.9	34
No.15	40	38.1	25.2
No.16	60	44.8	16.5
No.17	80	49.7	10.8

Table 4-13 Effect of reactant compositions on particle size and standard deviation

Experimental number	PDMS-g-PAA(wt%)	Particle size (μm)	Standard deviation
No.13	10	9.296	3.779
No.14	20	0.39	0.159
No.11	30	0.225	0.093
No.15	40	0.254	0.089
No.16	60	0.146	0.053
No.17	80	0.139	0.05

參考文獻

- Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., Reversible adsorption by a pH-and temperature-sensitive acrylic hydrogel, *J. Control. Release* 80(2002) 247-257.
- Bermejo, M. D., Cocero, M. J., Supercritical Water Oxidation: A Technical Review, *AIChE J.* 52(2006) 3933-3951.
- Binder, H., Petraru, L., Weinstabl, H., Gloger, D., Sachsenhofer, R., Hard and Soft Capsules: From Branched Polymers to Controlled Release via Gels, *Macromol. Symp.* 254(2007) 62-66.
- Cao, L. Q., Chen, L. P., Chen, X. J., Zuo, L. H., Li, Z. W., Synthesis of smart core-shell polymer in supercritical carbon dioxide, *Polymer* 47(2006) 4588-4595.
- Cao, L., Chen, L., Lai, W., Precipitation copolymerization of N-isopropylacrylamide and acrylic acid in supercritical carbon dioxide, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 45(2007) 955-962.
- Cao, L. Q., Chen, L. P., Cui, P. Y., Wang, J. D., Synthesis of PNIPA/PDMS-g-PAA Core-Shell Composites in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Appl. Polym. Sci.* 108(2008) 3843-3850.
- Chambon, P., Cloutet, E., Cramail, H., Tassaing, T., Besnard, M., Synthesis of core-shell polyurethane-polydimethylsiloxane particles in cyclohexane and in supercritical carbon dioxide used as dispersant media: a comparative investigation, *Polymer*

46(2005) 1057-1066.

Chang, Y. W., Lee, D., Bae, S. Y., Preparation of polyethylene-octene elastomer/clay nanocomposite and microcellular foam processed in supercritical carbon dioxide, *Polym. Int.* 55(2006) 184-189.

Freiberg, S., Zhu, X.X., Polymer microspheres for controlled drug release: review, *Int. J. Pharm.* 282(2004) 1-18.

Fundueanu, G., Constantin, M., Ascenzi, P., Preparation and characterization of pH- and temperature-sensitive pullulan microspheres for controlled release of drugs, *Biomaterials* 29(2008) 2767-2775.

Guo, B. L., Yuan, J. F., Yao, L., Gao, Q. Y., Preparation and release profiles of pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/P(2-(dimethylamino) ethyl methacrylate) semi-IPN amphoteric hydrogel, *Colloid Polym. Sci.* 285(2007a) 665-671.

Guo, B. L., Yuan, J. F., Gao, Q. Y., Preparation and characterization of temperature and pH-sensitive chitosan material and its controlled release on coenzyme A, *Coll. Surfaces B: Biointerfaces* 58(2007b) 151-156.

He, C. L., Kim, S. W., Lee, D. S., In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery, *J. Control. Release* 127(2008) 189-207.

Hoffman, A. S., Stayton, P. S., Bioconjugates of Smart Polymers and Proteins:

Synthesis and Applications, *Macromol. Symp.* 207(2004) 139-151.

Kataoka, K., Harada, A., Nagasaki, Y., Block copolymer micelles for drug delivery: Design, characterization and biological significance, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 47 (2001) 113-131.

Kim, I. Y., Kim, S. J., Shin, M. S., pH- and thermal characteristics of graft hydrogels based on chitosan and poly(dimethylsiloxane), *J. Appl. Polym. Sci.* 85(2002) 2661-2666.

Kim, S. J., Lee, C. K., Lee, Y. M., Electrical/pH-sensitive swelling behavior of polyelectrolyte hydrogels prepared with hyaluronic acid-poly(vinyl alcohol) interpenetrating polymer networks, *React. Funct. Polym.* 55(2003) 291-298.

Kim, M. S., Study on the effect of temperature and pressure on nickel-electroplating characteristics in supercritical CO₂, *Chemosphere* 58(2005) 459-465.

King, J. W., Williams, L. L., Utilization of critical fluids in processing semiconductors and their related materials, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 7(2003) 413-424.

Knez, Z., Habulin, M., Primožic, M., Enzymatic reactions in dense gases, *Biochem. Eng. J.* 27(2005) 120-126.

Koegler, W. S., Patrick, C., Cima, M. J., Griffith, L. G., Carbon dioxide extraction of residual chloroform from biodegradable polymer, *J. Biomed. Mater. Res.*, 63(2002) 567-576.

Lee, C. F., Wen, C. J, Chiu, W. Y., Synthesis of Poly(chitosan-*N*-isopropylacrylamide) Complex Particles with the Method of Soapless Dispersion Polymerization, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 41(2003) 2053–2063.

Lee, S. B., Ha, D. I., Cho, S. K., Kim, S. J., Lee, Y. M., Temperature/pH-Sensitive Comb-Type Graft Hydrogels Composed of Chitosan and Poly(*N*-isopropylacrylamide), *J. Appl. Polym. Sci.* 92(2004) 2612-2620.

Lin, C. L., Chiu, W. Y., Lee, C. F., Thermal/pH-sensitive core-shell copolymer latex and its potential for targeting drug carrier application, *Polymer* 46(2005) 10092-10101.

Li, G. Y., Shi, L. Q., An, Y. G., Zhang, W. Q., Ma, R. J., Double-responsive core-shell-corona micelles from self-assembly of diblock copolymer of poly(*t*-butyl acrylate-co-acrylic acid)-*b*-poly(*N*-isopropylacrylamide), *Polymer* 47(2006) 4581-4587.

Lutz, J. F., Hoth, A., Preparation of Ideal PEG Analogues with a Tunable Thermosensitivity by Controlled Radical Copolymerization of 2-(2-Methoxyethoxy)ethyl Methacrylate and Oligo(ethylene glycol) Methacrylate, *Macromolecules* 39(2006) 893-896.

Lutz, J. F., Akdemir, O., Hoth, A., Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over, *J. Am. Chem. Soc.* 128(2006) 13046-13047.

- Lutz, J. F., Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates:
Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 46(2008) 3459-3470.
- Majerik, V., Charbit, G., Badens, E., Horvath, G., Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation, *J. Supercrit. Fluids* 40(2007) 101-110.
- Melendez-Qrtiz, H. I., Bucio, E., Radiation synthesis of a thermo-pH responsive binary graft copolymer (PP-g-DMAEMA)-g-NIPAAm by a two step method, *Polym. Bull.* 61(2008) 619-629.
- Park, S. Y., Lee, Y. H., Bae, K. H., Ahn, C. H., Park, T. G., Temperature/pH-Sensitive Hydrogels Prepared from Pluronic Copolymers End-Capped with Carboxylic Acid Groups via an Oligolactide Spacer, *Macromol. Rapid Commun.* 28(2007) 1172-1176.
- Reverchon, E., Caputo, C., Corraera, S., Cesti, P., Synthesis of titanium hydroxide nanoparticles in supercritical carbon dioxide on the pilot scale, *J. Supercrit. Fluids* 26(2003) 253-261.
- Reverchon, E., Cardea, S., Formation of polysulfone membranes by supercritical CO₂, *J. Supercrit. Fluids* 35(2005) 140-146.
- Saha, A., Ramakrishnan, S., AB₂+A Type Copolymerization Approach for the Preparation of Thermosensitive PEGylated Hyperbranched Polymers,

Macromolecules 41(2008) 5658-5664.

Shieh, Y. T., Lin, Y. T., Transesterification and polymerization reactions of aliphatic polyesters in supercritical CO₂ fluids without the presence of a catalyst, Eur. Polym. J. 43(2007) 1847-1856.

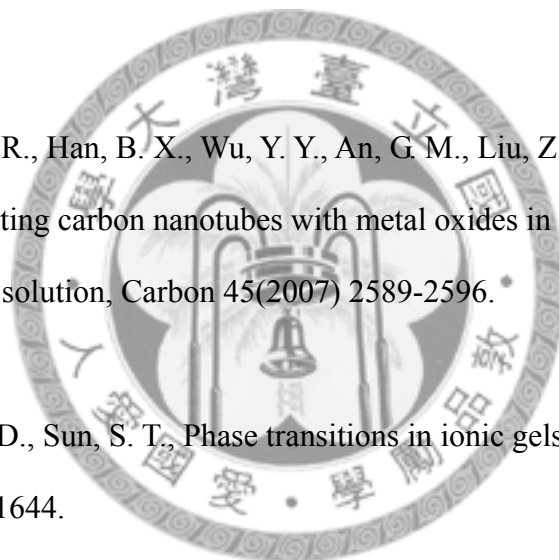
Soppimath, K. S., Tan D. C. W., Yang, Y. Y., pH-Triggered Thermally Responsive Polymer Core-Shell Nanoparticles for Drug Delivery, Adv. Mater. 17(2005) 318-323.

Sun, Z. Y., Zhang, X. R., Han, B. X., Wu, Y. Y., An, G. M., Liu, Z. M., Miao, S. D., Miao, Z. J., Coating carbon nanotubes with metal oxides in a supercritical carbon dioxide-ethanol solution, Carbon 45(2007) 2589-2596.

Tanaka, T., Fillmore, D., Sun, S. T., Phase transitions in ionic gels, J. Phys. Rev. Lett., 20(1980) 1636-1644.

Turan, E., Demirci, S., Caykara, T., Thermo- and pH-Induced Phase Transitions and Network Parameters of Poly(N-isopropylacrylamide-co-2-acrylamido-2-methyl-propanosulfonic acid) Hydrogels, J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys. 46(2008) 1713-1724.

Wang, J. Q., Zhang, C. L., Liu, Z. M., Ding, K. L., Yang, Z. Z., A Simple and Efficient Route to Prepare Inorganic Compound/Polymer Composites in Supercritical Fluids, Macromol. Rapid Commun. 27(2006) 787.



Wong, B., Yoda, S., Howdle, S. M., The preparation of gold nanoparticle composites using supercritical carbon dioxide, *J. Supercrit. Fluids* 42(2007) 282-287.

Xu, Y. L., Shi, L.Q., Ma, R. J., Zhang, W. Q., An, Y. L., Zhu, X.X., Synthesis and micellization of thermo- and pH-responsive block copolymer of poly(N-isopropylacrylamide)-block-poly(4-vinylpyridine), *Polymer* 48(2007) 171-1717.

Yoo, M. K., Seok, W. K., Sung, Y. K., Characterization of Stimuli-Sensitive Polymers for Biomedical Applications, *Macromol. Symp.* 207(2004) 173-186.

Yu, M., Lu, Y., Schrunner, M., Polzer, F., Ballauff, M., Spherical Polyelectrolyte Brushes as Carriers for Catalytically Active Metal Nanoparticles, *Macromol. Symp.* 254(2007) 42-45.

Zou, Y. Q., Brooks, D. E., Kizhakkedathu, J. N., A Novel Functional Polymer with Tunable LCST, *Macromolecules* 41(2008) 5393-5405.

黃月文，羅宣干，卓仁禧，「包埋在溫度及 pH 值敏感水凝膠中的阿斯匹靈的控制釋放研究」，*高分子材料科學與工程* 41(1998) 141-143。

陳明烽，「以熱裂解法結合融合微滴電噴灑游離質譜法分析高分子聚合物」，*國立中山大學化學所碩士論文*，2002。

廖傳華、黃振仁，「超臨界 CO₂ 流體萃取技術」，*化學工業出版社*，北京，2004

吳東翰，「含天然明膠之聚乙二醇甲基丙烯酸酯網路互穿型高分子之研究」，大同大學化學工程學系碩士論文，2005。

陳東煌，「複合奈米粒子—有趣的人造原子」，科學發展 第408期 2006年12月
PP. 40-45。

談駿嵩、黃寶儀，「超臨界流體中之化學反應」，化工技術，超臨界流體專輯 第172
卷 第7期 2007年7月號. PP. 160-167。

