

國立臺灣大學高分子科學與工程學研究所

碩士論文

Institute of Polymer Science and Engineering

College of Engineering

National Taiwan University

Master Thesis



水性可降解聚胺酯與殼聚醣薄膜之表面重排現象

Surface rearrangement of waterborne biodegradable polyurethane
and chitosan films

陳正瑋

Cheng-Wei Chen

指導教授：徐善慧 博士

Advisor: Shan-hui Hsu, Ph.D.

中華民國 105 年 1 月

January 2016

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

水性可降解聚胺酯與殼聚糖薄膜之表面重排現象
Surface rearrangement of waterborne biodegradable
polyurethane and chitosan films

本論文係陳正瑋君 (R02549010) 在國立臺灣大學高分子科學與
工程學研究所完成之碩士學位論文，於民國 104 年 12 月 17 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：

徐善慧

(簽名)

(指導教授)

張振榮

戴念國

謝復羽

徐善慧

系主任、所長

(簽名)

(是否須簽章依各院系所規定)

致謝

雖然歷經不少波折，在同學老師的協助下終於完成了碩士班的學業與研究。

首先要感謝徐善慧老師不厭其煩地循循善誘除了在學業上的指導也給了我很多寶貴的建議，讓我一步步在正軌上前進，即使偏離了也很快被拉回。再來是要感謝坤哲學長細心與耐心的引導，讓我的實驗和論文能順利完成。也感謝國瑋、庚熹、欣樺、宇閔在實驗上與其他方面的指導。學長姐易均、政田豐富的實驗經驗的教導對我有很大幫助學弟妹們毓鈞、長紘和天佑的幫忙也使我獲益良多。另外學長姊彥平、孟釗、俊瑋、庭箴、念齊與謝博士提供的意見與指導也十分重要；研究助理文齊在各種方面都給了許多協助，讓我無後顧之憂。此外其他師長與同學們的幫忙也是我完成研究的助力。另外口試委員的各項建議也對我的研究多所助益，亦十分感謝。說不完的感謝要表達的是所有人都是我完成此一階段學業的關鍵因素，也期盼在將來能在日日進步下邁向下一階段的人生。

摘要



材料表面的性質如親疏水性對生物相容性有很大的影響，因此若應用於生醫領域需要特別注意。許多高分子當所處環境改變時，化學結構會有表面重排的現象。而表面重排的程度與速率與化學結構、表面改質和不同溶液環境有關，故須加以探討以得知如何改變材料之性質以進行改質。本研究探討水性生物可分解聚胺酯製成之薄膜，在引入銀奈米粒子前後於不同溶液(二次去離子水、PBS及培養液)水接觸角隨時間之變化，以探討聚胺酯、銀奈米粒子與不同環境間的互動。此外也觀察軟鏈段被部分取代之聚胺酯薄膜，於不同溶液中水接觸角隨時間的變化，以得知化學結構如何影響表面親水性的變化。另外以有機溶劑溶解聚胺酯重新成膜，研究不同溶液環境中成膜，對之後水接觸角變化的影響。最後探討殼聚糖薄膜加入銀奈米粒子前後，於不同溶液中表面親水性的變化，以了解殼聚糖、銀奈米粒子和鈣離子等之間的互動。同時也以全反射式紅外線光譜計算出表面硬鏈段比例，以驗證表面重排現象與趨勢。透過歸納以上水接觸角變化之原因，可得知如何調整材料表面重排現象與以利於不同生醫用途之用。

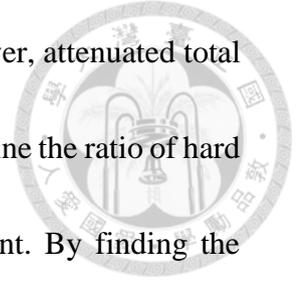
關鍵詞：表面重排、水性生物可降解聚胺酯、銀奈米粒子、殼聚糖

Abstract



The surface properties such as hydrophilicity of material have a huge influence on the biocompatibility and therefore should be considered carefully when the material is applied in the biomedical field. Various types of polymers respond to different environments, for which the functional groups close to the surface may undergo rearrangement. The extent and rate of the surface rearrangement depend on chemical structure, surface modification and different solutions in which the material is immersed. Therefore, finding factors accounting for the changes of surface properties is essential to adjust to different applications. In this study, films of waterborne polyurethane (PU) and those contain silver nanoparticle (Ag NPs) were immersed in double-deionized water (DDW), phosphate-buffered saline (PBS) and α MEM medium, and the water contact angles varying with time were measured. The interactions between PU, Ag NPs and the environment was investigated. In addition, PU with a part of soft segment replaced with different diols were also studied to find out how the different chemical structure affect the hydrophilicity of the surface of PU films. PU films were dissolved in organic solvent and new films were prepared. By measuring the water contact angles changing with time of these films in aqueous solutions, we could determine whether the solvent in which the films formed influence the surface properties. Films of biological polymers chitosan were also studied to better understand

the interaction between chitosan, Ag NPs and calcium ions. Moreover, attenuated total reflectance spectroscopy was conducted for selected films to determine the ratio of hard segment near the surface to demonstrate the surface rearrangement. By finding the causes for the change of surface properties, we would be able to fine-tune the surface rearrangement in order to make the material suitable for different biomedical applications.



Keywords: surface rearrangement, waterborne biodegradable polyurethane silver nanoparticles, chitosan

目錄



口試委員會審定書.....	i
致謝.....	ii
摘要.....	iii
Abstract	iv
圖目錄.....	x
表目錄.....	xii
第一章 文獻回顧.....	1
1.1.表面重排高分子與生醫應用.....	1
1.2.表面重排高分子改質.....	3
1.3. 無機奈米粒子與生醫應用.....	4
1.4. 奈米粒子毒性與表面改質.....	5
1.4.1. 奈米粒子毒性.....	6
1.4.2. 表面改質.....	8
1.5. 聚胺酯.....	9
1.5.1. 油性與水性聚胺酯.....	9
1.5.2. 生物可降解聚胺酯.....	11
1.5.3. 水性聚胺酯奈米粒子與生醫應用.....	12
1.6. 殼聚糖與生醫運用.....	13

1.7. 研究動機與目的.....	14
第二章 研究方法.....	16
2.1. 研究架構.....	16
2.2. 水性生物可降解聚胺酯薄膜之製備.....	19
2.2.1. 水性生物可降解聚胺酯薄膜之製備.....	18
2.2.2. 水性生物可降解聚胺酯薄膜包覆銀奈米粒子之製備.....	21
2.3. 不同軟鏈段取代之聚胺酯薄膜之製備.....	22
2.4. 油性成膜之聚胺酯薄膜之製備.....	22
2.5. 殼聚糖薄膜之製備.....	23
2.5.1. 殼聚糖薄膜之製備.....	23
2.5.2. 殼聚糖薄膜包覆銀奈米粒子之製備.....	23
第三章 實驗結果.....	23
3.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米子後製成之薄膜.....	25
3.1.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜.....	25
3.1.2. 水接觸角分析.....	25
3.1.3. 減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	26
3.2. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜.....	26
3.2.1. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜.....	26
3.2.2. 水接觸角分析.....	27





3.2.3. 減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	28
3.2.4. 吸水率.....	28
3.3. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜.....	28
3.3.1. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜.....	28
3.3.2. 水接觸角分析.....	29
3.3.3 減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	29
3.4. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜.....	30
3.4.1. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜.....	30
3.4.2. 水接觸角分析.....	30
第四章 討論.....	32
4.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米子後製成之薄膜.....	32
4.1.1. 水接觸角與減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	32
4.2. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜.....	34
4.2.1. 水接觸角分與減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	34
4.2.2. 吸水率.....	35
4.3. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜.....	35
4.3.1. 水接觸角分析與減弱性全反射式紅外線光譜分析.....	35
4.4. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜.....	36
4.4.1. 水接觸角分析.....	36

第五章 結論.....38

參考文獻.....55



圖目錄



圖 2-1. 實驗架構圖.....	18
圖 2-2. PCL100聚胺酯合成步驟圖.....	20
圖 3-1. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角 隨時間之變化.....	46
圖 3-2. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於 PBS 中接觸角隨時間之 變化.....	46
圖 3-3. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於 medium 中接觸角隨時間 之變化.....	47
圖 3-4. PCL100、EB20PCL80、HB20PCL80及LL20PCL80薄膜浸泡於二次去離子 水中接觸角隨時間之變化.....	47
圖 3-5. PCL100 及 EB20PCL80 薄膜浸泡於 PBS 中接觸角隨時間之變化.....	48
圖 3-6. PCL100 及 EB20PCL80 薄膜浸泡於 medium 中接觸角隨時間之變化.....	48
圖 3-7. PCL100及以DMAc重新溶解之PCL100薄膜浸泡於二次去離子水中接觸 角隨時間之變化.....	49
圖 3-8. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角隨時 間之變化.....	49
圖 3-9. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於PBS中接觸角隨時間之變 化.....	50



圖 3-10. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於medium中接觸角隨時間之
變化.....50

圖 3-11. PCL100及PCL100包覆奈米銀離子薄膜浸泡於二次去離子水中表面硬鏈
段比例隨時間之變化.....51

圖 3-12. PCL100 薄膜浸泡於 (A)二次去離子水 (B)PBS (C)medium 及
EB20PCL80 薄膜浸泡於 (D)二次去離子水 (E)PBS (F)medium 後 ATR-IR 光譜隨
時間變化.....51

圖 3-13. (A) PCL100 (B)EB20PCL80 浸泡於不同溶液後表面硬鏈段比例隨時間之
變化.....52

圖 3-14. PCL100及EB20PCL80浸泡於(A)二次去離子水 (B)PBS (C)medium 中表
面硬鏈段比例隨時間之變化.....53

圖 3-15. (A)PU/Ag (B)PU/DMAc 薄膜浸泡於二次離子水後 ATR-IR 光譜隨時間變
化.....54

圖3-16. PCL100及PCL100/DMAc薄膜浸泡於二次去離子水中表面硬鏈段比例隨
時間之變化.....54

表目錄



表 2-1. PCL100聚胺酯配方與比例.....	21
表 2-2. PCL100聚胺酯包覆銀奈米粒子薄膜製備之成分比例.....	22
表 2-3. 殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜製備之成分比例.....	23
表 3-1. PCL100、PCL100包覆銀奈米粒子及以DMAc重新溶解之PCL100薄膜於不同溶液中水接觸角隨時間之變化數值.....	43
表 3-2. EB20PCL80、LL20PCL80及HB20PCL80薄膜於不同溶液中水接觸角隨時間之變化數值.....	44
表 3-3. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜於不同溶液中水接觸角隨時間之變化數值.....	45
表 3-4. 各種PU薄膜24小時之吸水率.....	45

第一章 文獻回顧



1.1 表面重排高分子與生醫應用

材料表面是首先接觸生物體的部分，對於接下來的生物反應影響很大[1]。

高分子材料的生物相容性(biocompatibility)與其固體表面與生物環境間界面的表面能有關，表面能介於1至3 dyn/cm²被認為是具有良好生物相容性的指標。而對於需與生物體液接觸的高分子材料而言，表面能則需接近於水。聚胺酯(polyurethane, PU)已知具有相對良好的生物相容性，其表面能卻常大於10 dyn/cm²，然而此為接觸水後立即測量的數值，忽略了該材料在溶液中會有表面重排的現象，親水端會傾向親水環境，反之亦然[2]。由此可知高分子材料表面重排對於生物相容性亦有很大的影響，故需做細部的探討。

相較於無機材料如陶瓷、金屬等，高分子具有較佳的彈性(flexibility)，故能在較短的時間內進行結構重排使表面能降到最低。若高分子同時具有親水與疏水部位，當進入親水環境時，接近表面的高分子鏈中親水的官能基便會翻至最外面[3]。一些高分子如氧化後的聚乙烯(polyethylene, PE)、聚二氟乙烯(poly(vinylidene fluoride), PVDF)與聚對苯二甲酸乙二酯(poly(ethylene terephthalate), PET)等結構重排速率較慢；其他高分子材料如水膠、部分 PU 常溫下會進行較快的表面結構重排，例如聚甲基丙烯酸羥乙基酯(poly(hydroxyethyl methacrylate, poly(HEMA))在水中表面組成會改變。而 PU 的表面重排則跟化學組成息息相關，具有不同範圍、程度與速率的變化[4]。PU 的硬鏈段和軟鏈段原本就有微相分離(microphase



separation)的現象，一些文獻指出當 PU 被置於水溶液環境中，表面的微相分離將發生變化而造成表面重排。例如具有醚類結構的 PU 會對水溶液環境發生反應，使高極性的硬鏈段移動到表面以降低表面能，且此反應具有可逆性並只限於材料最外層表面[5, 6]。像是結構中有聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)或聚丙二醇(polypropylene glycol, PPG)的生醫聚胺酯在水中即有明顯表面重排的現象，PEG 或 PPG 會移至接近表面處[4]。此外也有文獻指出將聚胺酯預先浸泡於一些有機溶劑中，可增加高分子鏈的移動性(mobility)，使之後對於水溶液環境的表面重排反應更加明顯[2]。

由於最外層的分層層(molecular layer)決定了外來刺激造成的表面重排，故透過調整微米或奈米尺度的化學結構可使整體表面重排發生變化。例如 PU 共聚物中是否為嵌段(block)排列便會影響表面微結構，進而造成在水溶液等環境中表面調整現象的差異；加入半徑大小在 5 nm 左右的銀粒子，可改變硬鏈段與軟鏈段間的表面能因而影響微結構[7]。除了因時間慢慢進行的表面重排，有些高分子則能依外在刺激迅速產生表面變化。舉例來說如將高分子表面做成 Y 型或刷狀(brush)共聚物結構，在置入某一溶劑中後能維持在該環境中的極性性質；聚(N-異丙基丙烯酰胺) (Poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm)能隨溫度變化改變表面結構，在低臨界溶解溫度(lower critical solution temperature, LCST)之下為親水性，高於該溫度則屬疏水性；也有高分子當施予電壓時親水性會產生變化[8]。



1.2 表面重排高分子改質

具有矽氧烷(siloxane)接枝(graft)的 PU，成膜時具有較低表面能的矽氧烷部位會移至表面，當置於水溶液中時 PU 部位則會漸移至材料表面。但若矽氧烷成分較高並使膜表面的矽氧烷厚度達到 100\AA 以上時，則表面重排現象不明顯[3]。水性 PU 乳液相較一般高分子溶液黏度較低，故無機奈米粒子相對容易在當中分散均勻，例如加入少量的金奈米粒子(半徑 $\sim 5\text{ nm}$)的 PU，硬鏈段和軟鏈段間的界面能(interfacial energy)即明顯改變，進而影響最終成膜的微結構與表面性質。以銀奈米粒子改質亦有類似現象，但除此之外還能加強材料的抗菌性因而具有優勢[9]。引入離子基團至材料中，可增加其親水性及生物相容性。例如以 sulfobetaine 取代部分結構的 PU，不僅表面親水性增加，浸泡於水中一段時間後親水性的部位也會移至表面使接觸角更為下降，蛋白質吸附也減少。故透過此方式的改質可增進 PU 材料的生物相容性及血液相容性[10]。

殼聚糖(chitosan)以一類似彈性蛋白(elastin)的化合物附著與表層進行表面改質後，表面的親水性隨溫度而變化。 50°C 時親水性明顯增加， 110°C 以上則再度變回較為疏水，由電子顯微鏡觀察推測為表面產生微胞(micelle)結構所致[11]。由於殼聚糖具有大量的胺基(amino groups)，於水溶液中帶有正電，因此能夠穩定金屬奈米粒子。金屬奈米離子能改變殼聚糖的結晶結構，使成膜後水接觸角較純的殼聚糖薄膜減少[12]。



1.3. 無機奈米粒子與生醫應用

近幾十年來無機奈米粒子(nanoparticles, NPs)備受矚目，在各種領域皆有其應用的探討。依照組成材料的不同，具有特殊多樣化的性質，包括：(1)強的光吸收性，如金奈米粒子；(2)因量子效應(quantum effect)產生螢光(fluorescence)或磷光(phosphorescence)激發，如半導體量子點(quantum dots QDs)；(3)超順磁性(superparamagnetic)，如氧化鐵及鈷奈米粒子[13]。

利用無機奈米粒子的光學與磁性性質以及在生物系統中的反應，可作為顯影劑用於疾病的診斷，尤其是顯示癌症腫瘤細胞。一般正常組織的內皮細胞排列整齊而緊密，但在腫瘤裡則較為疏漏；因此在血液中循環的無機奈米粒子無法輕易穿透進入正常組織，卻可透過增生膨脹的血管進入腫瘤組織。此機制為被動標靶(passive targeting)，不具專一性且進入腫瘤的奈米粒子可能又會從組織中漏出。故通常無機奈米粒子表面還須接上特定的配體(ligands)，如此一來便能與癌細胞上的特殊受體結合，進而增進標靶的效率與使奈米粒子穩定停留在腫瘤組織當中[14, 17]。具有螢光激發性質且位置接近表皮的奈米粒子，可利用紫外光(ultraviolet, UV)照射偵測；具有磁性的奈米粒子則可增加核磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)對比[15]。

無機奈米粒子的幾項特點，包括毒性低、生物相容性(biocompatibility)良好以及能做標靶輸送等，使其成為藥物載體(drug carrier)的合適材料。惟細胞攝取的效率是最大需要改進的問題。通常需經過表面改質，增進其生物相容性、與生



物分子的親和力以及接合的專一性等，才能達到充分輸送藥物的效果[16]。對於疾病的治療，不一定需透過攜帶藥物達成，某些金屬奈米粒子本身即具有治療的效果。例如金和銀(silver)奈米離子會與一些生長因子結合，阻礙腫瘤細胞的血管增生，進而防止其生長；鉑(platinum)奈米粒子則可增進放射線治療的效果，更有效率的殺死癌細胞；氧化鋅(zinc oxide; ZnO)奈米粒子會產生活性氧類(reactive oxygen speices, ROS)，造成細胞凋亡(apoptosis)，故也有抗癌的功效。此外多種金屬離子透過產生活性氧類或干擾細胞膜具有抗菌的能力，例如銀、鋅(zinc)[17]。另外還可利用不斷變換外加磁場，加熱氧化鐵奈米離子，在患部做熱療治療(hyperthermia therapy) [18]。

1.4. 奈米粒子毒性與表面改質

由於應用於生醫領域，無機奈米粒子通常需與細胞接觸，故對於細胞毒性的探討便成為重要的課題。不過奈米粒子由於表面積與體積比很大，反應活性與塊材有很大的差異，且毒性還與下列多項因素有關：(1)奈米粒子種類、(2)表面穩定劑、(3)物化(physiochemical)性質、(4)細胞種類等[19]。因而奈米粒子與細胞間反應顯得較為複雜。且許多實驗結果多為體外測試，欠缺考慮體內系統的複雜性，諸如免疫系統的反應與蛋白質的作用等，參考結果時仍須顧及上述因素對於實際應用的影響[20]。



奈米粒子進入人體後，和蛋白質和電解質作用，經常造成聚集(aggregate)的現象，使得表面積與表面帶電等物化性質發生改變。實驗結果證實無機奈米粒子在水溶液中容易聚集，故如何藉由表面改質使其保持分散，而不失去原本的性質是極為關鍵的問題。在參閱文獻奈米粒子對生物體的毒性時，也應注意是原先奈米粒子還是已經聚集的塊材之特性。在探討毒性時另一需要注意的物化性質為溶解度。例如對於銀、鋅而言，兩者被認為可溶於體液當中，因此若無表面改質實際作用於細胞的應是銀、鋅離子；相對的二氧化鈦、二氧化矽(silicon dioxide; SiO₂)溶解度低，以固體粒子存在於組織中。此外無機奈米粒子也可能與一些蛋白質結合，引發吞噬作用，這會減少傳遞的效率，但相反的可減少細胞攝入量與毒性風險。一些不可分解的材料，則可能會聚積在肝臟、脾臟造成毒害[20]。

表面改質除了可改變奈米粒子毒性，還可調整粒子的水動(hydrodynamic)半徑、表面電荷[21]，使其在溶液中的分散性與細胞攝取都產生變化，以期符合各項應用目的的要求。

1.4.1. 奈米粒子毒性

考量奈米粒子的毒性時，首先最重要的便是材料的種類。舉例來說，氧化鐵奈米粒子能被自然分解，並釋放出鐵離子。而鐵離子扮演了細胞生理中重要的角色，故初期被認為是無毒的。但是由於其微小的尺寸，可能在某處累積至極高的



濃度，導致身體自動清除的機制難以進行，因而產生毒性風險。金為貴金屬，化學反應性很低，因此也被認為不具細胞毒性。但實際上當粒子半徑小於 4 至 5 nm 以下，將可穿過細胞核和 DNA 結合，造成對細胞的危害。然而無論是哪種奈米粒子，因其微小的尺寸都可能到達大分子所不能抵達之處，並在該處蓄積造成傷害；且其大小與表面性質對於與細胞間的作用影響甚大，故在不同種類材料間，應有一些共通的毒性反應機制存在，如活性氧類的產生、細胞型態改變等[19]。

經常用於生醫用途的量子點，如鎘化合物奈米粒子，會釋放出具有毒性的重金屬離子，因此生物相容性較佳的氧化鋅是可能替代的材料。但後者仍有一些細胞毒性，可加以調整或做其他應用。銀奈米粒子隨濃度不同也會對細胞產生不同程度的影響，如型態改變，甚至造成細胞膜或基因損傷 [22]。據研究指出這是因為銀奈米粒子會觸發活性氧類產生。此外銀奈米粒子可附著於細胞表面阻礙通透性，亦可能穿透進入細胞內和去氧核糖核酸或蛋白質發生反應干擾細胞活動。此外釋出的銀離子也是讓銀奈米粒子具有抗菌性的原因[23, 24]。氧化鋅奈米粒子亦具有抗菌性，造成此現象的機制可能有：(1)活性氧類的產生，如過氧化氫(hydrogen peroxide; H_2O_2)和一些超氧化物(superoxide)；(2)釋放出鋅離子；(3)損害細胞膜；(4)在細胞質等處聚積等[25]。

1.4.2. 表面改質

由於無機奈米粒子的微小尺寸，表面積顯著增大使表面性質變得更為重要，且在溶液中易相互接觸而聚集[26]。奈米粒子的表面性質除了影響到在溶液中的分散，也會造成在不同環境中反應的差異，例如表面官能基能改變自組裝現象和作為載體找尋目標的能力[27]。此外表面改質也可控制無機奈米粒子的尺寸，並促進表面穩定以利於之後複合材料的合成[28]。由上述可得知奈米粒子表面改質之必須與重要性。

表面改質的方式有：(1)化學處理(chemical treatment)、(2)高分子接枝(grafting)、(3)配體(ligands)交換、(4)高分子分散劑(dispersant)及(5)原位(in situ)表面改質等[29]。

化學處理常見的例子是以甲矽烷(silane)類的耦合試劑(coupling agent)，該試劑先與無機奈米粒子表面反應後，便可在接上他種化合物或高分子改變其表面性質。如以聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)改質後的無機奈米粒子表面親水性增加，或以其他化合物改質後與高分子間變得更相容[30]。表面接上高分子後的奈米粒子因立體障礙的關係，比起以短鏈段烷類分散劑改質更能穩定在溶液中存在。以高分子表面改質的方法有兩種，包括以較弱的作用力如凡得瓦力或氫鍵使高分子吸附於奈米粒子表面，以及以化學反應產生共價鍵將接上高分子[31]。高分子接枝的方式有可分為兩種，一種是在奈米粒子表面進行聚合反應使高分子鏈延長，另一種則是透過官能基反應使高分子與奈米粒子連結[32]。例如利用官能



基反應將聚酯、聚醚或聚胺酯等接到矽氧化物奈米粒子上[33]，或以硫醇類尾端的高分子與無機奈米粒子如金奈米粒子反應[34, 35]。以嵌段(block)高分子改質時多半採用兩性(amphiphilic)高分子，以便一端與奈米粒子表面反應，另一端則能穩定存在水溶液中。而以原子轉移自由基聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)與奈米粒子表面產生的刷狀(brush)結構的表面改質方式也在近年來受到注意[36]。配體交換是希望將疏水的三辛基磷(trioctylphosphine, TOP)或脂肪族胺類(aliphatic amines)等改為能在水溶液中穩定存在的親水性配體結構，像是以聚乙二醇作為最外端的共聚物[37]。以多金屬氧酸鹽(polyoxometalate, POM)來穩定銀奈米粒子也是此類配體交換的另一實例[38]。

依據不同的目的與使用環境，可選擇不同的表面改質分子種類或方法，以期達到最有利的應用效果。上述各種原則仍須依據實際情況做調整，以免為了改善單一性質而造成其他性質的大幅改變。

1.5. 聚胺酯

1.5.1. 油性與水性聚胺酯

聚胺酯(polyurethane; PU)為二異氰酸酯(diisocyanate)與二醇類(diols)反應，聚合生成具有胺基甲酸酯(-NHCOO-)重複基團的高分子。傳統合成方式多在有機溶劑中進行，稱為油性聚胺酯。但有機溶劑處理不易，且易揮發有破壞環境的疑慮



[39]，因而發展出無毒、不會造成空氣汙染的水性聚胺酯。不過水性聚胺酯機械性質較差、對溶劑化學的抵抗力也較低，對其應用造成一些限制[40]。透過引入親水性的離子型基團，可使合成的聚胺酯能於水溶液中乳化、均勻分散。例如陰離子型的聚胺酯是以帶有磺酸、磷酸或羧酸根等的二醇與異氰酸酯聚合；陽離子型則是以含有氮(nitrogen)或硫(sulfur)的二醇進行反應，例如具有三級胺(tertiary amine)結構的二醇，之後再加以四級化(quaternization)使其帶正電。另外亦可合成同時帶正負電但整體為電中性的兩性離子(zwitterion)高分子，例如以三級胺合成的聚胺酯與磺內酯反應[41]。一些非離子性但親水的二醇類亦可作為合成水性聚胺酯的單體。不同於乳化聚合(emulsion polymerization)另外加入乳化劑(emulsifier)，上述單體即具有乳化穩定水性聚胺酯的效果，稱為自乳化(self-emulsification)。例如調整陰離子型單體二羥甲基丙酸(dimethylolpropionic acid, DMPA)與其他單體間的比例，可合成出親水性程度不同的水性聚胺酯。

聚胺酯化學結構中長鏈二醇部位為軟鏈段，提供了黏彈性。二異氰酸酯或低分子量的二醇則為硬鏈段，由於主鏈軟硬段交替，故會產生微相分離的現象，對聚胺酯的物理、機械與黏著(adhesive)性質有很大影響[42]。透過調整軟硬段的比例，可合成出具有不同性質、多功能性的聚胺酯。

1.5.2. 生物可降解聚胺酯



為了使聚胺酯運用於藥物釋放與組織工程時，完成治療目的後能被身體自然分解吸收，而不會因免疫反應滯留於體內造成其他併發症，合成生物可降解的聚胺酯是相當重要的目標。引入一些可水解的寡聚物作為軟鏈段，如低分子量的聚酯(polyester)或聚醚(polyether)，或以聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)、聚乙醇酸(poly(glycolic acid), PGA)或聚己內酯(poly(caprolactone), PCL)的二醇與二異氰酸進行聚合反應，可合成出具有生物降解性的聚胺酯[43]。而軟鏈部分的親水性愈高，亦會加快降解速率[44]。透過調整軟鏈段的組成，可讓聚胺酯的降解時間從數周到數年不等，以符合不同的生醫用途。硬鏈段的胺基甲酸酯鍵結相對於軟鏈段的聚酯，較不易被分解，故亦會影響其生物降解性質，惟這方面較少研究探討。另一增加聚胺酯生物降解性的方式，是採用可分解的鏈延長劑(chain extender)，如具有酯類鍵結的分子或一些酵素可辨識的胜肽，使合成之聚胺酯硬鏈可被降解[44, 45]。

生物可降解聚胺酯可能以水解或酵素分解的方式釋放出小分子。故用於生物體內時，也須注意這些降解產物是否具有毒性。例如聚酯結構水解後會形成羧酸，並能催化之後的降解，因此可能是控制降解速率的結構。聚胺酯降解後還會產生具有胺酯(urethane)或尿素(urea)的小分子，並有機會進一步分解成更小的分子。使用芳香族(aromatic)異氰酸酯時，特別須注意是否會分解出具毒性芳香族胺類[44]。調整單體種類與比例，可合成出生物可降解且降解時間適合、降解產

物無毒的聚胺酯，以作為特定生醫用途的材料。



1.5.3. 水性聚胺酯奈米粒子與生醫應用

由於聚胺酯具有良好的機械性質與生物相容性，且可由調整軟硬鍊化學結構微調多項性質[46]，故可廣泛運用於生醫領域，如藥物載體、組織工程支架及細胞生長支撐等。在奈米科技日益發達之下，聚胺酯的發展可能更是大為增加[47]。但引發凝血、蛋白質吸附與細胞相容性的問題，以及惰性表面不利細胞生長等，使得實際應用上需要進行改質。像是以天然生物分子如明膠(gelatin)、膠原蛋白(collagen)、殼聚糖或褐藻酸(alginate)等包覆聚胺酯奈米粒子，能再增進其生物相容性[48]。而調整單體組成使其帶負電的聚胺酯奈米粒子，因與血球細胞互斥，具有較高的抗凝血性[47]。

生物可分解並且會隨著溫度或 pH 值改變而發生結構變化的材料，可於特定部位進行藥物釋放，增加治療的效率並減低對其他健康組織的傷害。聚胺酯在高分子材料中，具有可變化性質、高生物相容性與血液相容性的優點。如以含有親水性聚乙二醇結構的聚胺酯，因免疫反應低及毒性低，是經常被探討的生醫材料。調整親水與疏水部位的比例，可合成出不同範圍的溫感(temperature-sensitive)的藥物釋放載體[49]。聚己內酯具有良好的熱力學與機械性質，毒性低且降解產物屬人體自然成分，故亦是常使用的單體。與其相關的共聚物，也有許多生醫運

用的潛力[50]。



1.6. 殼聚醣與生醫運用

殼聚醣為部份去乙醯化(deacetylation)的甲殼素(chitin)，而甲殼素為生物界中節肢類動物外骨骼主要組成成分[51]。殼聚醣具有良好的生物相容性、生物分解性、擁有可進行多種反應的官能基、相較甲殼素易溶於水溶液中[51, 52]，並具有抗微生物性(anti-microbial)，且容易加工製成水膠、薄膜、奈米纖維、微球、奈米球及支架等結構[53]，此外類似多醣(polysaccharide)的結構被認為可影響細胞吸附或醣蛋白(glycoprotein)[54]，與細胞、組織及體液接觸時也不易引起免疫反應，並可減少膽固醇吸附且可抗拒發炎反應[55]。殼聚醣因上述多項優點被認為適合作為生醫材料。

殼聚醣的分解性與在生物體中的長期反應有關，故需要加以控制，這可藉由改變去乙醯度來調整，因主要的分解機制為溶菌酶的反應。此外調整去乙醯度亦會影響材料的膨潤(swelling)性質，這在藥物傳送(drug delivery)與支架須格外注意[56]。透過官能基的反應，使殼聚醣具有兩性性質，可由自組裝形成奈米球結構，並與脂類結構如細胞膜增加反應性[57]。殼聚醣中的胺基具反應性可作為交聯點，形成化學性或離子性的網狀結構；將聚乙二醇接枝至結構中，可增加在水溶液中的溶解度，還可製作出溫感性的水膠材料[58]。接枝共聚物的單體另包括乙

酸乙酯(vinyl acetate)及乙醇(alcohol)等[59]

殼聚糖因良好的生物相容性、生物可分解性與可改善的機械性質，可作為組織工程的支架，如殼聚糖與明膠(gelatin)的混合物。此外還可抑制纖維細胞(fibrous cell)的生成，另一方面增進內皮細胞(endothelium cells)、微血管(capillary vessels)與心肌細胞(cardiac muscle cells)的生長。殼聚糖加上特殊混合的蛋白質能協助神經修復；殼聚糖加上膠原蛋白(collagen)有助於細胞分化等[54]。其他用途包括抗菌(antibacterial)、過濾(filtration)、藥物釋放(drug release)、傷口敷料(wound dressing)、化妝品(cosmetics)、生物感應(biosensors)與醫療移植(medical implants)等。殼聚糖與玻尿酸(hyaluronic acid)相近的結構讓它亦有傷口癒合(wound healing)的效果。殼聚糖與羥磷灰石(hydroxyapatite)的複合材料可促進成骨(osteogenesis)，機制為鈣質的吸附及磷酸鈣(calcium phosphate)沉澱，適用於骨質修復(bone repairing)[60]。

1.7. 研究動機與目的

生醫材料由於需放置於生物體中與體液、組織等接觸，故其生物相容性特別重要，而材料的生物相容性又與表面親水性息息相關。單由聚胺酯薄膜的表面能大小來看並無法推測出其良好的生物相容性，這是因為聚胺酯化學結構中的軟鏈段與硬鏈段結構會有微相分離的現象，而在不同的環境中硬鏈段與軟鏈段會發生



移動，進而影響到表面的親疏水性質。例如將聚胺酯薄膜至於不同溶液當中，表面結構會發生重排而改變親水性；於水中分散的聚胺酯乳液製成的薄膜，再以他種有機溶劑溶解後重新製成的薄膜，在不同溶液中的親水性也會發生改變，推測是成膜時軟硬鏈段排列分布的差異所致。而不同種類的聚胺酯，由於內部化學結構的差異，亦會影響到其表面重排，例如以乳酸取代部分軟鏈段的聚胺酯。殼聚糖由於具有多種官能基，當其薄膜置於不同種類的溶液中時，也會有表面重排的現象，進而影響其表面的親水性。由文獻指出加入無機奈米粒子至材料當中，也會影響其表面重排，這跟奈米粒子與材料的反應，以及置於溶液中和溶液分子的作用有關。除了改變表面親水性，無機奈米粒子也會影響材料的機械性質、生物相容性、生物分解性與抗菌性。

因此本研究以以上提到各項影響材料表面重排的因素，找出不同溶液、成膜溶劑、化學結構與無機奈米粒子如何改變聚胺酯與殼聚糖的表面親水性，進而得知如何改善材料的表面性質。

第二章 研究方法



2.1. 研究架構

本研究以四種不同的二元醇(diol)：生物可降解的聚己內酯二元醇 (polycaprolactone diol PCL diol)、polyethylene butylene adipate (PEBA) diol、poly[(R)-3-hydroxybutyrate] (PHB) diol 及 poly(L-lactide) (PLLA) diol 與異佛爾酮二異氰酸酯 (isophorone diisocyanate, IPDI)，並引入二羥甲基丙酸 (2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid, DMPA)，合成水性生物可降解聚胺酯奈米粒子。利用該奈米粒子於水中自乳化的現象，均勻分散於水相，然後於玻片上形成薄膜。此外亦以有機溶劑二甲基乙醯胺(Dimethylacetamide, DMAc)溶解上述製備的薄膜，再重新形成薄膜。以軟鏈段部分取代的他種聚胺酯，也依同樣方法製成薄膜。聚胺酯乳液中加入定量的銀奈米粒子溶液，並使其均勻分布後也在玻片上製成薄膜。將上述各類薄膜分別浸泡於二次去離子水、磷酸鹽緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)以及培養液(Minimum Essential Medium Eagle - Alpha Modification, α MEM)，隨時間量測其水接觸角之變化，並以紅外線光譜觀察表面的官能基，以得知軟硬鏈段之分布。

殼聚糖亦以相同方式在玻片上成膜，分為有加入而無加入定量銀奈米粒子溶液兩種。同樣將上述各類薄膜分別浸泡於二次去離子水、磷酸鹽緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)以及培養液 α MEM，隨時間量測其水接觸角之變化，並以紅外線光譜觀察表面的官能基，以得知軟鏈段之分布。



選擇上述三種溶液的原因分別如下：自然界最常見的液體環境即為水溶液，且可得知在沒有其他離子影響的情況下，高分子材料表面重排現象因本身化學、物理結構不同產生的變化，分別做為控制與操縱變因以利於原因之探討。人體中各部位的酸鹼度控制機制互有不同，例如血液中是以碳酸(carbonic acid, H_2CO_3)和碳酸氫根(HCO_3^-)作為緩衝酸鹼對(buffer pair)。而本實驗中採用之磷酸(phosphoric acid, H_3PO_4)、磷酸氫根(HPO_4^{2-})系統則為細胞內液體的主要酸鹼度平衡機制，故在細胞培養及組織工程等用途上是值得注意的環境條件[61]。培養液的種類相當繁多，從簡單組成的人類輸卵管液培養液(Human Tubal Fluid, HTF)到較複雜的 Ham's F-10、Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM)、 α -MEM和 NCTC-135 等[62]。但有許多研究指出在 α MEM 中細胞增殖(propagation)較有效率[63]，例如胚胎(embryo)細胞的培養，胚泡(blastocyst)的形成和後續胚胎的發展在 α -MEM 都比前述幾種培養液要佳。造成此結果的原因可能為較高的谷氨酰胺(glutamine)含量與抗壞血酸(ascorbic acid)保護胚胎細胞不受損傷[64, 65]。故選用 α MEM 便是著眼於此種培養液在細胞培養中的優勢。

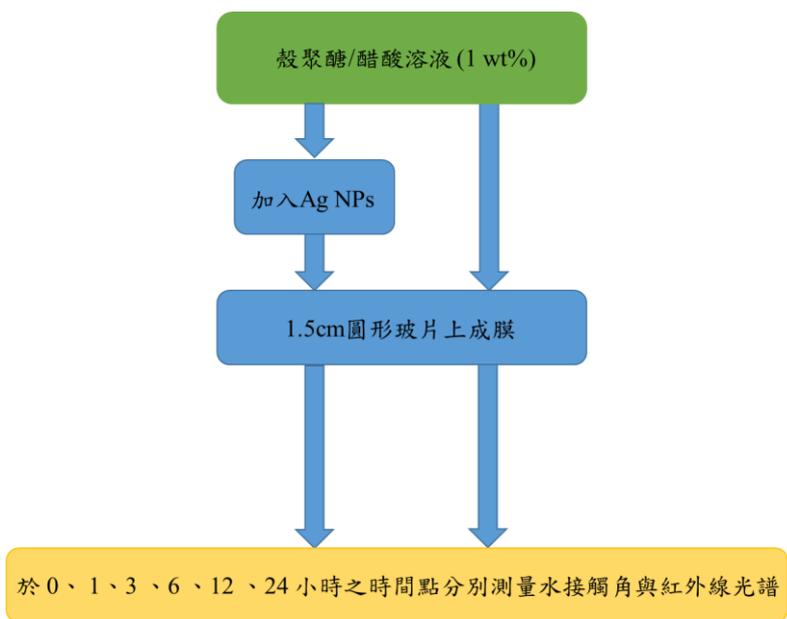
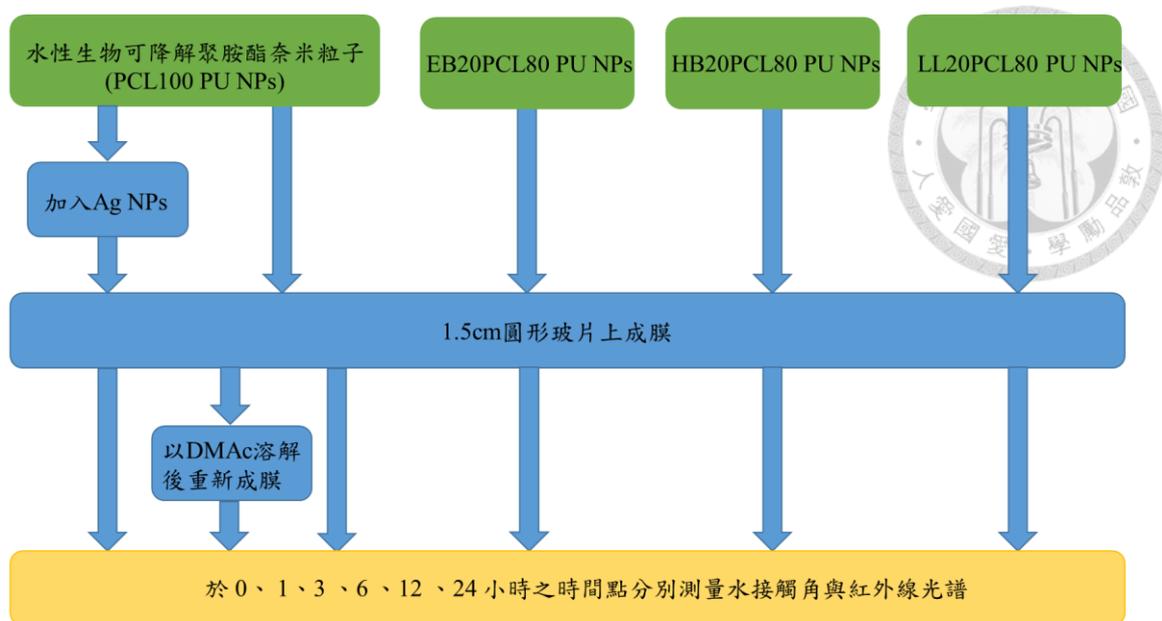


圖 2-1. 實驗架構圖

2.2. 水性生物可降解聚胺酯薄膜之製備

2.2.1. 水性生物可降解聚胺酯薄膜之製備



秤量聚己內酯二元醇(polycaprolactone diol, PCL diol)加入四頸瓶中，使反應系統充滿氮氣後，維持攪拌速率 180 rpm、溫度 70 至 80°C 進行反應。加入催化劑二辛酸亞錫(tin(II)2-ethylhexanoate, T-9)與異佛爾酮二異氰酸鹽(isophorone diisocyanate, IPDI)，反應 3 小時。加入二羥甲基丙酸(dimethylolpropionic acid, DMPA)與丁酮(methyl ethyl ketone, MEK)，沖出剩餘氮氣後關閉，反應 1 小時。降溫至 45°C 以下後，加入三乙醇胺(triethanolamine, TEA)反應 30 分鐘。提高轉速至 1200 rpm，加入二次蒸餾水乳化反應 2 分鐘，間隔 15 分鐘分兩次加入乙二胺(ethylenediamine, EDA)，每次反應 30 分鐘。將所合成得到的聚胺酯保存於 4°C 環境中。將上述合成之聚胺酯乳液，取出 300 μ L 滴在 1.5 cm 圓形玻片上，以鋁箔紙覆蓋後置放於常溫下風乾形成薄膜。合成步驟圖示請見圖 2-2。

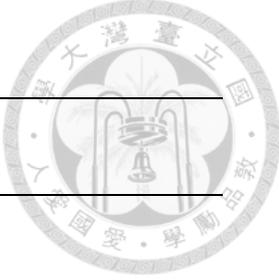
表 2-1. PCL100 聚胺酯配方與比例

試藥名	分子量(g/mol)	莫耳比	重量(g)
PCL diol	2000	0.265	10
IPDI	222.28	1	4.182
DMPA	134.13	0.265	0.669
EDA	60.1	0.404	0.457
TEA	101.19	0.265	0.505
MEK	72.11		3.00
H ₂ O	18.02		36
T-9	405.12		0.014

2.2.2. 水性生物可降解聚胺酯薄膜包覆銀奈米粒子之製備

於前述合成之聚胺酯乳液中，加入適量之濃度 125 ppm 銀奈米粒子溶液，使最終溶液中含有 30 ppm 左右之銀奈米粒子。以超音波水槽震盪 6 分鐘使銀奈米粒子在乳液中分布均勻後，取出 300 μ L 溶液滴在 1.5 cm 圓形玻片上，以鋁箔紙覆蓋後置於常溫下風乾形成薄膜。

表 2-2. PCL100 聚胺酯包覆銀奈米粒子薄膜製備之成分比例



PU (mL)	4
Ag NPs 溶液重 (g)	0.28
PU 固含量 (wt%)	30
Ag NPs 濃度 (ppm)	125
PU/Ag 濃度 (ppm)	29.17

2.3. 不同軟鏈段取代之聚胺酯薄膜之製備

將 EB20PCL80、HB20PCL80 和 LL20PCL80 之聚胺酯乳液，取出 300 μ L 滴在 1.5 cm 圓形玻片上，以鋁箔紙覆蓋後置放於常溫下風乾形成薄膜。

2.4. 油性成膜之聚胺酯薄膜之製備

將製備的 PCL100 聚胺酯薄膜以有機溶劑二甲基乙醯胺(Dimethylacetamide, DMAc)溶解後，稀釋至固含量約 11wt%後黏度降低，始可取出 300 μ L 滴在 1.5 cm 圓形玻片上，以鋁箔紙覆蓋後置放於常溫下風乾形成薄膜。



2.5. 殼聚糖薄膜之製備

2.5.1. 殼聚醣薄膜之製備

將 0.4 mL 的醋酸至於 40 mL 二次去離子水中，形成體積百分濃度 1% 的醋酸溶液，再將 0.4 g 的殼聚醣粉末加入，即可製備出重量百分濃度約 1% 之殼聚醣/醋酸溶液。取出 300 μ L 之溶液，滴在 1.5 cm 圓形玻片上，在通風櫥常溫下風乾 1 至 2 天。以濃度 5 N 之氫氧化鈉溶液快速洗過，再以二次去離子水分兩次清洗，置於通風櫥內即完成殼聚醣薄膜之製備。

表 2-3. 殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜製備之成分比例

殼聚醣 (mL)	4
Ag NPs 溶液重 (g)	0.04
殼聚醣濃度 (vol%)	1
Ag NPs 濃度 (ppm)	125
殼聚醣/Ag 濃度 (ppm)	124.98

2.5.2. 殼聚醣薄膜包覆銀奈米粒子之製備

將前述製備的殼聚醣溶液，加入適量銀奈米粒子溶液使最終溶液中含有 125 ppm 濃度的銀奈米粒子，取出 300 μ L 之溶液，滴在 1.5 cm 圓形玻片上，在通風

櫥常溫下風乾 1 至 2 天。以濃度 5 N 之氫氧化鈉溶液快速洗過，再以二次去離子水分兩次清洗，置於通風櫥內即完成殼聚醣薄膜包覆銀奈米粒子之製備。



第三章 實驗結果



3.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米子後製成之薄膜

3.1.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜

以合成之 PCL100 PU 乳液取 300 μ L 滴於 1.5 cm 圓形玻片上後靜置兩天，即可形成外觀透明之薄膜。而加入銀奈米粒子並以超音波水槽均勻分散之 PCL100/Ag PU 乳液(~30 ppm)亦滴於 1.5cm 圓形玻片上後靜置兩天成膜，外觀則是淡黃色透明狀。同樣浸泡於二次去離子水中 12 或 24 小時，未加入銀奈米粒子之 PU 薄膜變為白色的現象較為明顯，但在真空乾燥後白色消失恢復透明。

3.1.2. 水接觸角分析

加入銀奈米粒子後的 PU 乳液製成之薄膜，水接觸角上升 2 至 3 度。PCL100 及 PCL100/Ag 薄膜浸泡於二次去離子水中水接觸角隨時間變化如圖 3-1.所示：兩者的水接觸角皆隨時間增加而下降且減少幅度相近，但 PCL100/Ag 之水接觸角值都比 PCL100 大。PCL100 及 PCL100/Ag 薄膜浸泡於 PBS 中水接觸角隨時間變化請見圖 3-2。初期 PCL100/Ag 之水接觸角值較高，但下降的趨勢較快，故 3 小時後已低於 PCL100 且持續減少。PCL100 的水接觸角在 6 小時前變化不大，直到 12 小時才有明顯下降。PCL100 和 PCL/Ag 薄膜浸泡於 α MEM 無牛血清之培養液中水接觸角隨時間變化如圖 3-3.所示：兩者的水接觸角都隨時間減少，6

小時之後 PCL100/Ag 的水接觸角值逐漸趨於穩定且皆比 PCL100 大。以不同溶液來看，PCL100 薄膜在培養液中水接觸角下降最多；PCL100/Ag 薄膜於 PBS 中水接觸角隨時間變化最大。



3.1.3. 減弱性全反射式紅外線光譜分析

以減弱性全反射式紅外線光譜(attenuated total-reflectance infrared, ATR-IR)分析，由特徵峰可得知表面之官能基分布，並以峰下的面積計算出表面硬鏈段之比例高低。PU 中硬鏈段部分為二異氰酸酯及 DMPA，故特徵峰為 1730cm^{-1} 附近的碳氧雙鍵(C=O)。由圖 3-11.可發現，起初 PCL100 比起 PCL100/Ag 表面硬鏈段要多，浸泡於二次去離子水中後，表面硬鏈段比例在 6 小時後均有較明顯的上升，但仍是 PCL100 表面有較多的硬鏈段。

3.2. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜

3.2.1. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜

以 EB20PCL80、HB20PCL80 及 LL20PCL80 乳液取 $300\mu\text{L}$ 滴在 1.5cm 圓形玻片上靜置兩天成膜，其外觀與 PCL100 並無太大差異均呈透明。惟浸泡於二次去離子水後，HB20PCL80 和 LL20PCL80 比起 PCL100 均產生較早且較明顯之變

白現象，但亦於真空乾燥後恢復透明外觀。



3.2.2. 水接觸角分析

浸泡於二次去離子水中後各類 PU 水接觸角隨時間變化如圖 3-4.所示：

HB20PCL80 和 LL20PCL80 薄膜之水接觸角並無顯著變化，甚至呈現上升，而起初 HB20PCL80 具有最大之水接觸角。PCL100 則如前述水接觸角隨時間增加而下降；EB20PCL80 的水接觸角則在 6 小時前呈現不變或略升，12 及 24 小時則有明顯減少。而 EB20PCL80 和 PCL100 相比，前者初期較後者親水。

EB20PCL80 與 PCL100 浸泡於 PBS 和培養液後水接觸角隨時間變化則請見圖 3-5.及圖 3-6.。PCL100 浸泡於 PBS 後，初期 1 至 6 小時水接觸角變化不大，6 小時後才有明顯下降。EB20PCL80 則在 1 至 3 小時水接觸角下降，6 至 12 小時略為上升後又下降。整體來看 PCL100 水接觸角值均較 EB20PCL80 大，下降的程度也較小。浸泡於培養液後，原本水接觸角 EB20PCL80 明顯比 PCL100 小，但兩者水接觸角均隨時間而下降，且 PCL100 水接觸角下降幅度明顯較大，故在 12 小時 PCL100 的水接觸角已低於 EB20PCL80，後者水接觸角變化較小大致維持在 66°~68°間。以不同溶液來看，如前述 PCL100 薄膜在培養液中水接觸角下降最多；EB20PCL80 薄膜則是在 PBS 溶液中水接觸角變化最明顯。

3.2.3. 減弱性全反射式紅外線光譜分析

由 ATR-IR 分析表面官能基分布，並計算出表面硬鏈段之比例後，由圖 3-13. 可知無論是 PCL100 或 EB20PCL80 薄膜在二次去離子水、PBS 和培養液中，硬鏈段比例變化趨勢均類似，1 至 3 小時增加不明顯，6 小時開始時始有較顯著的上升，且 PCL100 硬鏈段比例上升的幅度又比 EB20PCL80 大。由圖 3-14. 所示：1 至 6 小時硬鏈段比例 EB20PCL80 比 PCL100 略低，12 小時及 24 小時兩者差距則拉大，PCL100 的硬鏈段比例明顯較 EB20PCL80 高。



3.2.4. 吸水率

各種 PU 薄膜之 24 小時吸水率請見表 3-4.：

吸水率(Water absorption) = (浸泡二次離子水後膜重 - 浸泡二次離子水前膜重)/浸泡二次離子水前膜重

PCL100/Ag 薄膜吸水率較 PCL100 薄膜減少；HB20PCL80 及 LL20PCL80 薄膜之吸水率則較 PCL100 高，尤其 LL20PCL80 薄膜之吸水率為 PCL100 的兩倍。

3.3. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜

3.3.1. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜

以有機溶劑 DMAc 溶解製備成的 PCL100 薄膜後再重新成膜，由於溶解後之溶液黏度比起 PCL100 之乳液高很多，故經過稀釋將固含量減少到約 11wt% 後才滴 300 μ L 至 1.5cm 圓形玻片上。製備的薄膜較不透明略呈白色。

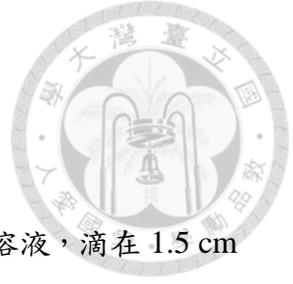


3.3.2. 水接觸角分析

以 DMAc 溶解後重新製成之 PCL100/DMAc 薄膜，水接觸角明顯下降 (~66°)，浸泡於二次去離子水中 PCL100 和 PCL100/DMAc 薄膜水接觸角隨時間之變化比較如圖 3-7.所示：相較 PCL100 薄膜之水接觸角隨時間逐漸下降，PCL100/DMAc 薄膜水接觸角變化較小，維持在 64°至 66°間。

3.3.3. 減弱性全反射式紅外線光譜分析

由圖 3-16.所示，以 DMAc 重新溶解並製成的 PCL100/DMAc 薄膜，表面硬鏈段比例相較 PCL100 薄膜上升。1 至 3 小時表面硬鏈段比例變化不明顯，3 小時後則有較顯著且穩定的上升趨勢。



3.4. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜

3.4.1. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜

以重量百分濃度約 1% 之殼聚醣/醋酸溶液，取出 300 μ L 之溶液，滴在 1.5 cm 圓形玻片上，在通風櫥常溫下風乾 1 至 2 天，再以濃度 5N 之氫氧化鈉溶液快速洗過，再以二次去離子水分兩次清洗，風乾後製成之殼聚醣(CS)薄膜呈現透明無色。而加入適量銀奈米粒子溶液使最終銀奈米粒子同度達 125 ppm 左右之殼聚醣/醋酸溶液(CS/Ag)，呈現相當淡的黃色，但成膜後與未加入銀奈米粒子之殼聚醣薄膜外觀並無差異亦為透明無色。

3.4.2. 水接觸角分析

CS 薄膜與 CS/Ag 薄膜浸泡於二次去離水中水接觸角隨時間變化如圖 3-8.所示：未浸泡前 CS/Ag 薄膜具有較高的水接觸角值，但初期(1-3 小時)CS 及 CS/Ag 薄膜之水接觸角皆快速下降，又以 CS/Ag 下降幅度顯著較大，兩者在 3 小時後水接觸角均趨向穩定變化較小。因此第 3 小時後 CS/Ag 薄膜之水接觸角皆明顯較 CS 薄膜小。CS 和 CS/Ag 薄膜浸泡於 PBS 後水接觸角變化請見圖 3-9.，同樣水接觸角也呈現先快速下降後趨於不變，CS/Ag 薄膜水接觸角初期下降幅度甚大故 1 小時後已低於 CS 薄膜。CS 及 CS/Ag 薄膜浸泡於培養液中水接觸角隨時間變化則如圖 3-10.所示：CS 薄膜之水接觸角隨時間不斷下降；CS/Ag 薄膜之水接

觸角則如在其他溶液中相同快速下降後趨於不變。浸泡一天後，CS 薄膜之水接觸角已降至比 CS/Ag 薄膜低。以不同溶液來看，CS 及 CS/Ag 薄膜水接觸角下降程度大小依序為 PBS、培養液與二次去離子水。



第四章 討論



4.1. 水性生物可降解聚胺酯與包覆銀奈米子後製成之薄膜

4.1.1. 水接觸角與減弱性全反射式紅外線光譜分析

加入銀奈米粒子製成之 PCL100/Ag 薄膜，比起 PCL100 薄膜接觸角上升，顯示表面變得較為疏水。由 ATR-IR 分析計算出之表面硬鏈段比例，PCL100 也比 PCL100/Ag 大，代表加入銀奈米粒子後表面親水的硬鏈段比例較少，證實表面疏水性增加的原因為表面軟硬鏈段之重排現象差異。銀會和聚胺酯鍵結結合，影響碳氧雙鍵(C=O)[66]；也有文獻指出銀奈米粒子會和軟鏈段直接連結，例如與 PCL 上碳氧雙鍵的氧原子，造成軟鏈段移動不易[67, 68]，且銀奈米粒子本身也較為疏水。銀奈米粒子溶液按照使最終 PU 薄膜中含有 30 ppm 的銀奈米粒子的量加入，這是因為先前研究指出，在這個濃度材料具有最佳的生物相容性，例如最少的細菌吸附、纖維胞膜(fibrous capsule)厚度最小、巨噬細胞(macrophage)產生最少以及血小板(platelet)活化最少等[9]。然而銀奈米粒子本身屬疏水性，材料表面親水性應會隨銀奈米粒子添加量而下降，因此可得知用作生醫材料時，過度親水或疏水皆不恰當。浸泡於二次去離子水中(圖 3-1.)，PCL100/Ag 薄膜表面的疏水性軟鏈段與銀奈米粒子不易移動而保持在表面，因此比起軟鏈段相對可自由移動的 PCL100 硬鏈段比例較低，因此較為疏水。不過雖然軟鏈段在 PCL100/Ag 中較難移動，但親水性的硬鏈段仍會不斷移動到表面，而 PCL100 和 PCL100/Ag 薄膜中的硬鏈段理論上移動自由程度相同，故浸泡於二次去離子水中表面親水性

的增加幅度相近，也就是水接觸角的減少趨勢類似。

PCL100 和 PCL100/Ag 浸泡於 PBS 中(圖 3-2.)，後者的水接觸角持續下降且幅度較大，這可能是因為 PBS 中的氯離子(Cl⁻)具有加快銀奈米粒子表面氧化的作用，使銀奈米粒子溶解並釋出 Ag⁺離子[69]，這樣一來抑制軟鏈段移動的效果就會減少，而不斷洗出銀奈米粒子也讓水容易進入表面附近，使軟硬鏈段的重排更為明顯。因此 PCL100 薄膜在 PBS 及二次去離子水中最終水接觸角變化程度相近，而 PCL100/Ag 薄膜在 PBS 中表面親水性變化則比在二次離子水中明顯。

PCL100 和 PCL100/Ag 薄膜浸泡於 α MEM 無牛血清之培養液中(圖 3-3.)，水接觸角皆隨時間下降，但 PCL100/Ag 薄膜的水接觸角在 6 小時之後減少幅度趨緩且之後的值皆比 PCL100 薄膜高。該培養液的成分中亦有氯離子，故 PCL100/Ag 薄膜水接觸角下降亦可用氯離子造成銀奈米粒子溶解來解釋。但 PCL100 薄膜的水接觸角的減少程度到後期(6 小時之後)比 PCL100/Ag 薄膜還大，因此還需考慮培養液中其他成分的影響。培養液中的鈣離子(Ca²⁺)會和 PCL100 結構中的羧酸根(COO⁻)結合[70]，讓也屬硬鏈段的 DMPA 部分結構動受阻，這或許是後期水接觸角趨於穩定的原因。但是在 PCL100/Ag 薄膜中，Ag⁺被洗出的過程會讓 Ca²⁺更容易進入表面附近而和 PCL100 結構中的羧酸根結合更快，故 6 小時之後 PCL100/Ag 薄膜水接觸角趨緩的情形要比 PCL100 薄膜明顯。



4.2. 軟鏈段部分取代之聚胺酯薄膜

4.2.1. 水接觸角與減弱性全反射式紅外線光譜分析

HB20PCL80 和 LL20PCL80 薄膜的水接觸角較高，顯示表面較為疏水。浸泡於二次去離子水中接觸角隨時間變化不大或略升，這可由較高的吸水率解釋：水分容易直接進入材料內部，則硬鏈段集中在表面，軟硬鏈段集中在內部的狀況就變的不明顯，水接觸角因而不隨時間改變。

以 PEBA diol 取代部分軟鏈段的 EB20PCL80 薄膜水接觸角比 PCL100 薄膜低，表面較為親水，可能是 PEBA 二醇改變 PU 分子間的作用力所致[71]。且浸泡於二次去離子水中初期水接觸角隨時間變化不大，直到浸泡 6 小時之後才開始下降(圖 3-4)。EB20PCL80 中的軟鏈段部分被相對較親水的 EB 取代，故薄膜表面比 PCL100 親水。然而取代後整體軟鏈段的移動變得較慢，故初期水接觸角變化不明顯。不過硬鏈段仍會隨時間慢慢移至表面，故 6 小時水接觸角開始下降，表面變得愈來愈親水。

EB20PCL80 與 PCL100 薄膜浸泡於 PBS(圖 3-5)，PCL100 薄膜初期水接觸角變化不大，6 小時後才有明顯下降，但 12 小時後到 24 小時則再度趨於穩定。EB20PCL80 則在 1 至 3 小時水接觸角下降，之後不變或略升直到 12 小時後再度下降。整體來看 PCL100 水接觸角值均較 EB20PCL80 大，下降的程度也較小。這可能是因為 EB20PCL80 結構中具有較多酯基，比較容易受到 PBS 溶液影響[72]。



EB20PCL80 和 PCL100 浸泡於培養液後(圖 3-6.)，兩者水接觸角均隨時間而下降，但 PCL100 水接觸角下降幅度明顯較大，故在 12 小時 PCL100 的水接觸角已低於 EB20PCL80，不過 12 小時後 PCL100 的水接觸就不再變化。如前面所描述培養液中的鈣離子(Ca^{2+})會和 PCL100 結構中硬鏈段的羧酸根(COO^-)結合故 12 小時後接觸角不再變化，而部分以 EB 取代後軟鏈段移動較慢，故 EB20PCL80 薄膜的水接觸角下降程度較小。

4.2.2. 吸水率

PCL100/Ag 薄膜的吸水率比 PCL100 略低，應跟前者軟鏈段不易移動，水進入薄膜較易受阻有關。HB20PCL80 和 LL20PCL80 雖然表面較為疏水，但吸水率卻較高，這可能與成膜後的緻密度有關。尤其 LL20PCL80 的吸水率特別高，這或許也影響到浸泡與乾燥前後材料的巨觀結構，進而造成表面水接觸角反而上升。

4.3. 以 DMAc 溶解後重新製備之水性生物可降解聚胺酯薄膜

4.3.1. 水接觸角與減弱性全反射式紅外線光譜分析

以 DMAc 溶解重新製備之 PCL100/DMAc 薄膜，水接觸角下降表示表面較為親水，這可能是因為 DMAc 為極性溶劑因此溶解過程會讓親水性基團趨向表面，因此成膜後表面親水的硬鏈段比例增加，由表面硬鏈段比例分析(圖 3-16.)

可證明此點。浸泡於二次去離子水中，PCL100/DMAc 的水接觸角變化不大，可能是以 DMAc 溶解時結構的微相分離改變，導致之後軟硬鏈段移動較為不易所致，圖 3-16.也可看出 3 至 12 小時 PCL100 薄膜表面硬鏈段增加幅度較大。



4.4. 殼聚醣與包覆銀奈米粒子後製成之薄膜

4.4.1. 水接觸角分析

文獻指出殼聚醣結構中的胺基(amino group)與羥基(hydroxyl group)有和金屬奈米粒子結合使其穩定的作用，且在加入金屬奈米粒子後會增加分子間氫鍵產生、促進結晶並讓殼聚醣薄膜的水接觸角下降[12, 73]。然而本研究中發現加入銀奈米粒子後殼聚醣薄膜水接觸角反而增大了，這可能與加入銀奈米粒子量較多，成膜時表面具有較多的銀奈米粒子有關。選擇讓殼聚醣薄膜中含有 125 ppm 的銀奈米粒子是根據之前研究指出，在 120 ppm 左右的濃度材料最有利於人類纖維母細胞(human fibroblast)繁殖生長，且還具有最高的抗菌性[12]。

CS 和 CS/Ag 薄膜浸泡於二次去離子水中(圖 3-8.)一段時間(3 小時)，表面銀奈米粒子減少，胺基和銀奈米粒子結合的效應便顯現出來，因此 CS/Ag 薄膜比起 CS 薄膜表面接觸角明顯較小即較為親水，而殼聚醣的表面重排十分迅速，因此 3 小時之後兩種薄膜的水接觸角就不再變化。



觀察 CS 和 CS/Ag 浸泡於 PBS 中水接觸角隨時間變化(圖 3-9.)，可發現一開始 CS/Ag 薄膜的水接觸角下降較快，這可能是因為 PBS 溶液中的氯離子帶出銀奈米粒子加快親疏水部位重排，而 3 小時之後表面重排幾乎完成，於是水接觸角就趨於穩定。

CS 和 CS/Ag 薄膜浸泡於培養液中(圖 3-10.)，培養液中的鈣離子會和殼聚糖螯合形成錯合物($\text{CS-NH}_2\text{-Ca}^{2+}$)[8]，於是表面重排便會受阻而較慢，因此 CS 薄膜 1 至 6 小時水接觸角變化趨緩。然而 CS/Ag 中的銀奈米粒子會讓鈣離子無法順利和殼聚糖結構結合，因此初期 CS/Ag 水接觸角下降快速，之後 Ag^+ 離子因為氯離子而釋出後鈣離子的效應才變得明顯，於是水接觸角不再改變。然而 CS 薄膜在長時間(12 及 24 小時)後水接觸角下降又變得明顯，顯示表面重排仍會持續進行。

第五章 結論



本研究觀察水性生物可分解聚胺酯加入銀奈米粒子前後成膜，於不同溶液環境中水接觸角隨時間之變化，以探討銀奈米粒子對於聚胺酯微相分離的影響。加入銀奈米粒子後的聚胺酯薄膜水接觸角上升顯示表面變得疏水，但浸泡於二次去離子水中水接觸角變化趨勢相較未加入銀奈米粒子並無改變。浸泡於 PBS 中由於溶液成分與銀奈米粒子的反應，使加入銀奈米粒子的聚胺酯薄膜表面隨時間變親水的狀況較為明顯。浸泡於培養液時，鈣離子與聚胺酯官能基反應會因有無銀奈米粒子產生差異，因此最終未加入銀奈米粒子的聚胺酯薄膜變得較為親水。以不同軟鏈段取代後的聚胺酯，由於化學結構的差異造成表面親水性的不同，也影響到軟硬鏈段的移動，此外還需考慮和不同溶液間的反應，因此與單一軟鏈段組成的聚胺酯薄膜水接觸角隨時間改變的趨勢有所差別。HB20PCL80 薄膜水接觸角隨時間變化不明顯，LL20PCL80 薄膜則有逐漸變得疏水的趨勢，這或許與兩者吸水率較高、結晶度發生改變有關。EB20PCL80 相較 PCL100 表面較為親水，但除了在 PBS 中以外水接觸角變化較後者小，這跟其軟鏈段化學結構有關。而以 DMAc 作為溶劑溶解聚胺酯成膜，微相分離發生改變表面變得親水，但水接觸角變化程度變小。

殼聚糖薄膜則是結構中的胺基和銀離子與鈣離子會有特別的互動，加入銀離子之後殼聚糖薄膜表面明顯變得較疏水，但在溶液中表面重排現象也變得明顯，水接觸角隨時間下降顯著，而殼聚糖表面重排速度快速，3 小時左右水接觸角就

趨於穩定。

綜合以上可得知如何透過改變化學結構或加入金屬奈米粒子進行改質，使表面親水性改變，並得知不同環境中表面重排現象的差異，以製備出適合不同環境使用之材料。

早期一些文獻指出表面愈親水，細胞愈易吸附(adhesion)[74, 75]。不過後來的研究表示此現象應是指細胞貼附(attachment)，兩者的差異在於是否與表面發生反應[76]。其他研究則認為細胞喜歡貼附在稍微疏水(水接觸角約 70°)的表面[77, 78]，也有團隊指出細胞貼附最多的表面水接觸角為 $50-55^\circ$ ，理由為一些蛋白質如血清蛋白會先吸附上去，而這有利於之後細胞的貼附[78, 79]。另外研究也指出表面水接觸角在 $60-70^\circ$ 最有利於細胞繁殖(proliferation)[76, 78]。而表面愈親水細胞貼附後攤平的也愈明顯[78]。蛋白質的吸附會影響到之後細胞的貼附，例如纖維連蛋白(fibronectin)幫助細胞吸附；白蛋白(albumin)阻礙細胞吸附，而前者喜歡親水表面，後者則偏向疏水表面(水接觸角約 80°)[74]。一般而言表面愈疏水蛋白質吸附愈多，然而表面太過疏水也可能造成蛋白質重排不易使型態(conformation)無法調整到具備活性的狀態[77]。如要減少蛋白質吸附可引入親水且電中性的高分子如 PEG，搭配生物活性的明膠可製作出微圖形(micropattern)表面，選擇性的吸附細胞[80, 81]。表面親水性在溶液中隨間變化程度愈大，或是表面具備微疇(microdomain)，血小板吸附少、活化少，產生的纖維蛋白原(fibrinogen)也少，較不易造成凝血[6]。



由上述結果可推知本研究中各種薄膜的潛在生醫用途：PCL100/Ag 薄膜在 PBS 溶液中釋出 Ag^+ 離子故具有抗菌的功能。而相較於 PCL100 薄膜，PCL100/Ag 薄膜在培養液中水接觸角在 6 小時趨於穩定且在 $60-70^\circ$ 間，故較利於細胞培養。HB20PCL80 以及 LL20PCL80 薄膜在水溶液中皆維持高水接觸角，疏水的表面蛋白質容易吸附，且水接觸角數值為 70° 多，蛋白質貼附後移動並不會太過困難而能保持活性。EB20PCL80 薄膜在培養液中水接觸角維持穩定，且數值在 $60-70^\circ$ 範圍內，故適合細胞繁殖可用做細胞培養基材(substrate)。PCL100/DMAc 薄膜同樣水接觸角在溶液中改變不顯著，且水接觸角也介於 $60-70^\circ$ ，亦適用於細胞培養，惟殘留有機溶劑的問題也需考慮。CS 薄膜在水溶液中水接觸角變化至 50° 左右即不再改變，置於人體有利於細胞貼附讓組織成長。CS/Ag 薄膜在三種溶液中水接觸角均下降快速且幅度很大，因此蛋白質吸附少、血小板活化也少，用作生醫材料可避免凝血反應發生，且釋出 Ag^+ 離子也可產生殺菌的效果。

材料若長時間置於生物體內用作組織工程等用途，則其生物分解性亦極重要故有必要加以探討。具有聚酯結構的 PU 容易水解，例如 PCL、PLA 和 PLGA [82]。其中 PCL 會因為 pH 值的變化發生水解[83]，當 PU 中的 PCL 部位移至材料表面時，就可能在因和溶液接觸產生反應，例如在微鹼性的 PBS 中[84]。硬鏈段比起軟鏈段在鹽類的緩衝液中較為穩定[85]。在鹼性和酸性溶液中，水解的機制不同，然而人體內以後者較為常見，例如發炎、感染處或腫瘤附近[83, 87]。聚醚類的 PU 則較易受到氧化而分解[82]，氧化的機制有可能是金屬離子引發(metal



ion-induced)、自發(auto-oxidation)或巨噬細胞(macrophages)引發。聚碳酸酯(polycarbonate)類的 PU 則具有較高的生物穩定性[82]，但仍有水解的可能且長期下來還有鈣化(calcification)的問題存在[83]。一些小分子化合物或離子若與 PU 結合，可保護酯基結構不受水分子的攻擊[82]。生物分解性除了和化學結構有關，材料的吸水性亦有影響，吸水性愈高則大致上愈易分解[82, 83]，例如結構中具有 PEG 的 PU[84]。結晶度愈高的 PU，代表分子鏈間作用力強，結晶區可阻止水分子進入材料內部造成水解[85, 87]。而微相分離愈顯著、分子內氫鍵多或是硬鏈段排列整齊也意味結晶度愈高，因此也代表材料愈不易水解[87]。

本研究中合成 PU 所使用的二醇均具有酯類結構，故材料的分解應以水解為主。PCL100 薄膜加入銀奈米粒子之後，吸水率略為下降，且文獻指出銀奈米粒子會和軟鏈段結合，因此應會讓 PCL100 較不易分解。但在 PBS 和培養液中銀奈米粒子均會溶出，反而容易讓溶液進入使水解速度加快，但培養液中的 Ca^{2+} 又會和結構中的 COOH 結合，是否會讓長期水解受到影響有待研究。PCL100 以 DMAc 溶解後重新成膜，表面變得親水然而微相分離也改變，表面硬鏈段比例增加，所以可能變的較不易水解。而 HB20PCL80 和 LL20PCL80 的吸水率明顯較高，因此材料內部較易和水溶液接觸而水解。EB20PCL80 表面較為親水，且軟鏈段移動的也慢故和 PCL100 比起來也較容易和水溶液接觸而水解。殼聚糖則具有反應性的官能基，和銀奈米粒子或溶液中的離子皆可結合。和在 PCL100 薄膜中的情形一樣，初期銀奈米粒子和殼聚糖結合，可妨礙溶液與化學結構的反應，

然而銀奈米粒子脫離後反而讓溶液更容易進入材料內部。殼聚糖的 NH_2 基團又讓他更易受到酸鹼度變化影響，而在培養液中也是要注意鈣離子的結合，使否對之後分解產生阻礙。



表 3-1. PCL100、PCL100 包覆銀奈米粒子及以 DMAc 重新溶解之 PCL100 薄膜

於不同溶液中水接觸角隨時間之變化數值。

Time (h)	0	1	3	6	12	24
Film type solution	Water contact angle (°)					
PCL100 DDW	73.43±0.41	73.72±1.64	71.55±0.22	71.10±1.92	69.68±0.24	67.74±1.39
PCL100 PBS	73.43±0.41	73.47±0.56	73.12±0.56	73.67±0.32	69.71±0.88	70.24±0.24
PCL100 medium	73.43±0.41	75.23±0.69	68.04±0.68	68.11±0.38	61.54±0.11	61.48±0.84
PCL100/Ag DDW	75.92±0.23	75.74±1.59	74.37±0.36	72.18±0.14	73.32±0.45	71.11±0.63
PCL100/Ag PBS	75.92±0.23	75.12±0.41	72.24±0.76	68.72±1.77	67.49±1.32	61.57±0.81
PCL100/Ag medium	75.92±0.23	69.91±1.25	68.09±0.10	69.00±0.66	66.02±0.83	64.46±0.63
PCL100/DMAc DDW	65.89±0.21	64.65±0.80	64.96±0.86	65.61±0.44	66.07±0.47	63.88±0.57

表 3-2. EB20PCL80、LL20PCL80 及 HB20PCL80 薄膜於不同溶液中水接觸角隨

時間之變化數值。



Time (h)	0	1	3	6	12	24
Film type solution	Water contact angle (°)					
EB20PCL80 DDW	68.80±0.00	69.79±0.03	70.12±1.04	70.91±0.71	68.65±1.10	64.94±1.07
EB20PCL80 PBS	68.80±0.00	67.99±0.96	64.34±0.80	65.36±1.30	65.90±0.36	62.06±0.66
EB20PCL80 medium	68.80±0.00	69.58±0.27	68.12±0.23	66.91±0.16	66.77±0.14	64.99±0.97
LL20PCL80 DDW	72.11±1.03	73.72±0.38	74.69±0.46	74.36±1.08	74.71±1.64	79.07±0.91
HB20PCL80 DDW	77.61±1.52	77.82±1.54	77.38±1.03	77.07±0.89	77.83±0.55	77.25±0.39

表 3-3. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜於不同溶液中水接觸角隨時間之變化數值。



Time (h)	0	1	3	6	12	24
Film type solution	Water contact angle (°)					
chitosan DDW	65.42±1.39	55.95±2.20	50.75±0.84	51.21±1.03	50.89±1.46	49.60±1.72
chitosan PBS	65.42±1.39	41.74±0.44	38.12±0.72	35.56±0.53	30.37±0.54	29.35±0.55
chitosan medium	65.42±1.39	55.95±2.20	50.75±0.84	50.07±0.04	27.38±0.52	14.53±0.00
chitosan/Ag DDW	79.83±0.00	77.36±0.73	28.97±0.99	28.13±0.59	34.41±0.55	30.04±1.24
chitosan/Ag PBS	79.83±0.00	39.84±0.86	23.39±0.74	25.22±1.44	29.52±0.96	16.97±0.91
chitosan/Ag medium	79.83±0.00	55.93±0.69	26.58±0.50	27.80±1.06	26.31±1.28	23.16±0.44

表 3-4. 各種 PU 薄膜 24 小時之吸水率。

Film type	Water absorption (%)
PCL100	6.19
PCL100/Ag (28ppm)	5.57
HB20PCL80	7.08
LL20PCL80	12.46

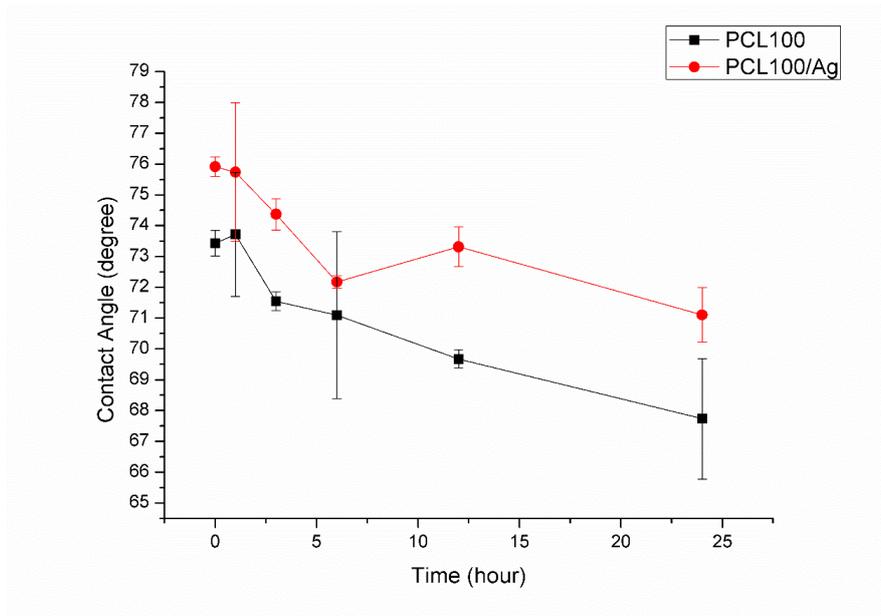


圖 3-1. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角隨時間之變化。

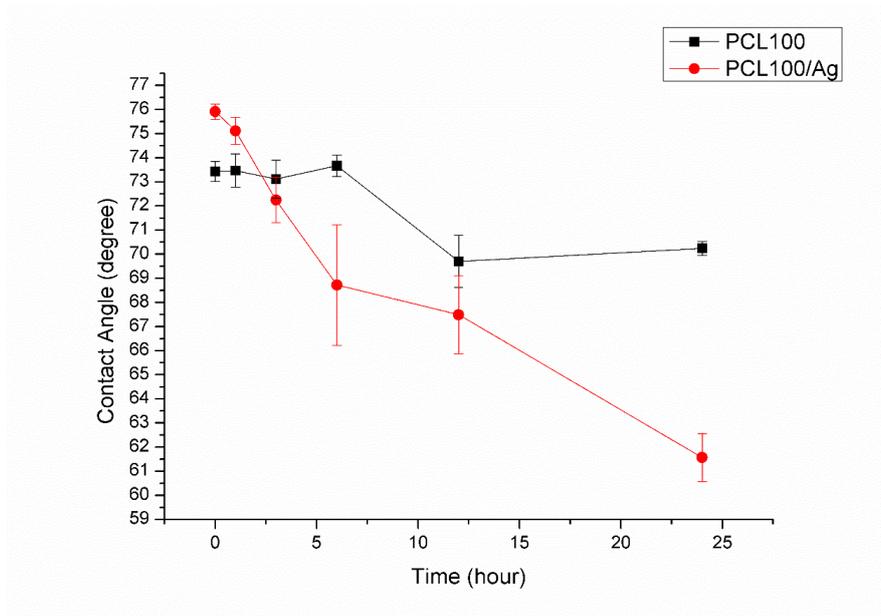


圖 3-2. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於 PBS 中接觸角隨時間之變化。

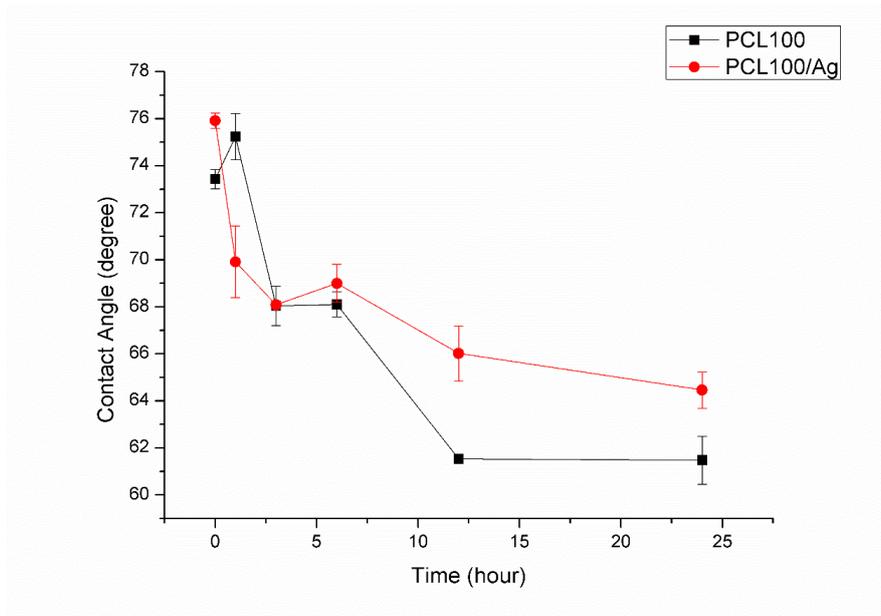


圖 3-3. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於 medium 中接觸角隨時間之變化。

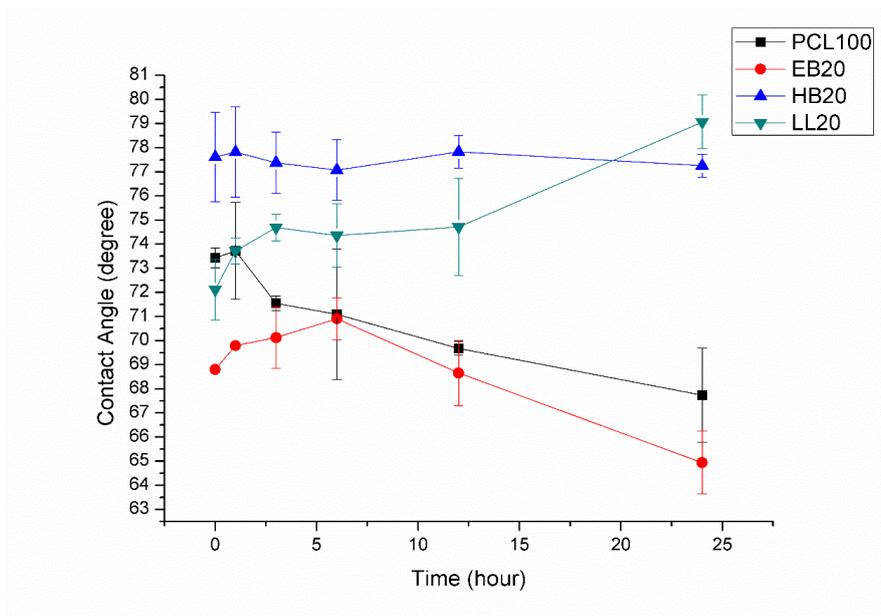


圖 3-4. PCL100、EB20PCL80、HB20PCL80 及 LL20PCL80 薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角隨時間之變化。

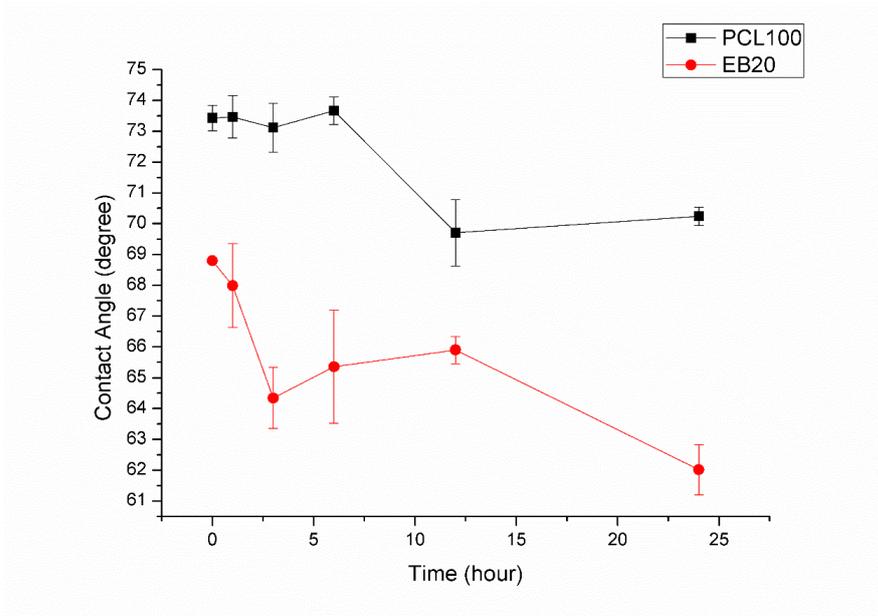


圖 3-5. PCL100 及 EB20/PCL80 薄膜浸泡於 PBS 中接觸角隨時間之變化。

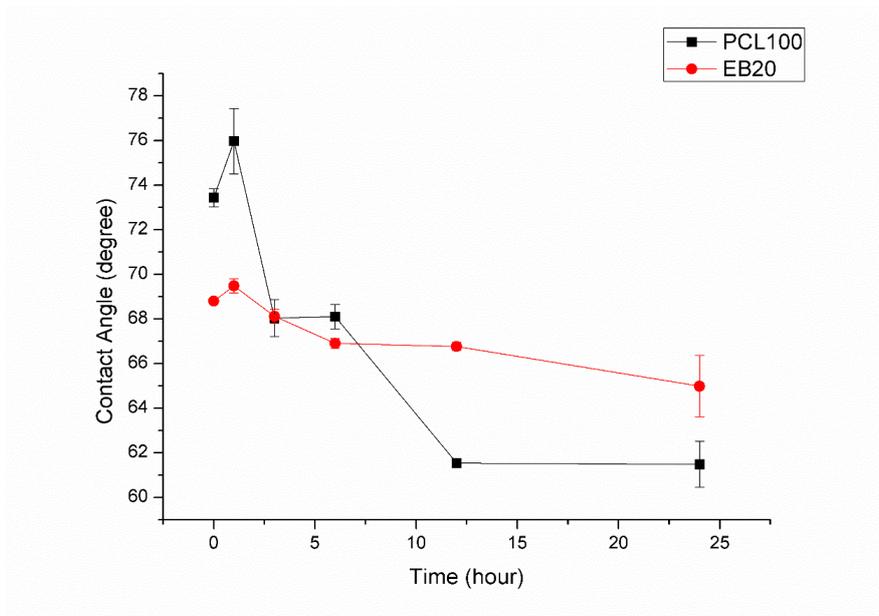


圖 3-6. PCL100 及 EB20/PCL80 薄膜浸泡於 medium 中接觸角隨時間之變化。

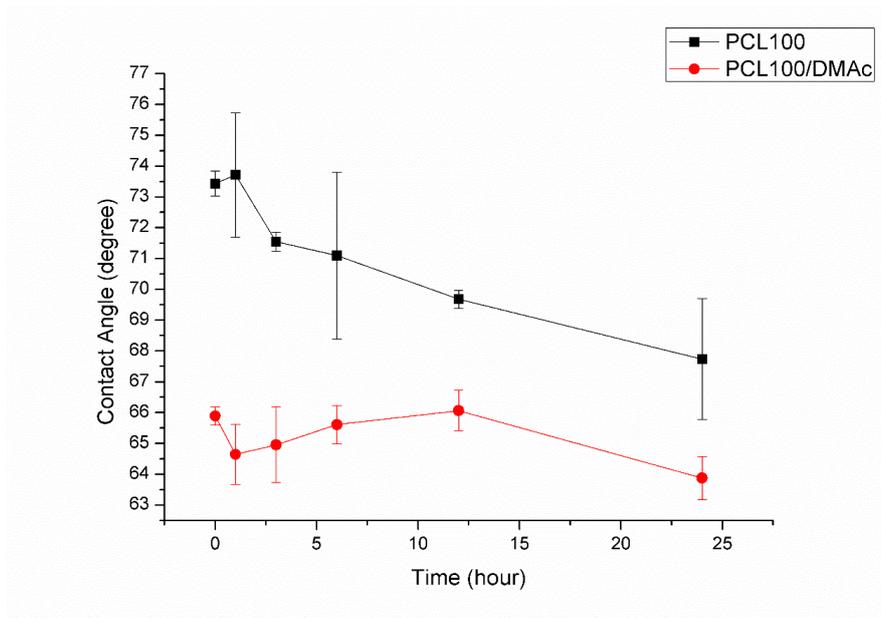


圖 3-7. PCL100 及以 DMAc 重新溶解之 PCL100 薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角隨時間之變化。

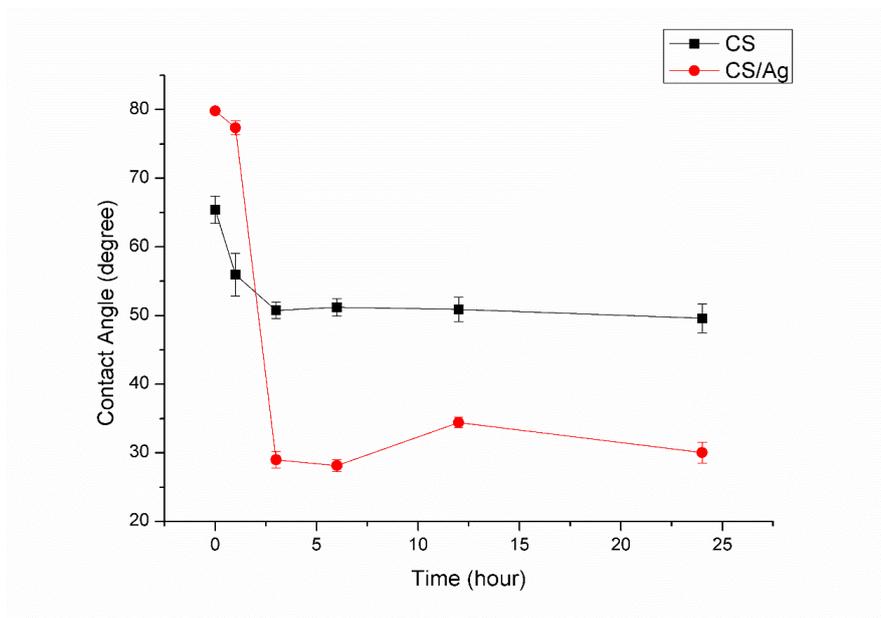


圖 3-8. 殼聚醣及殼聚醣包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於二次去離子水中接觸角隨時間之變化。

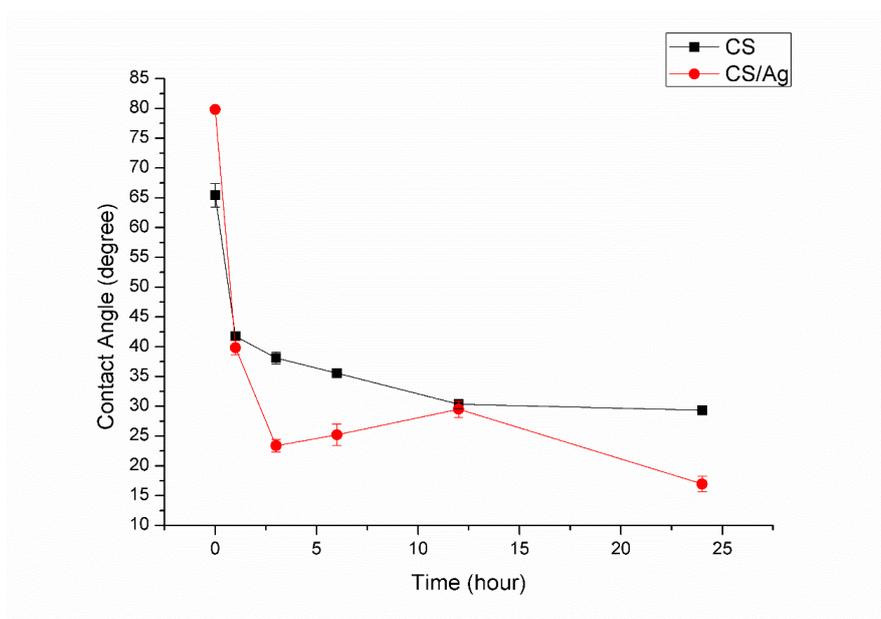


圖 3-9. 殼聚糖及殼聚糖包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於 PBS 中接觸角隨時間之變化。

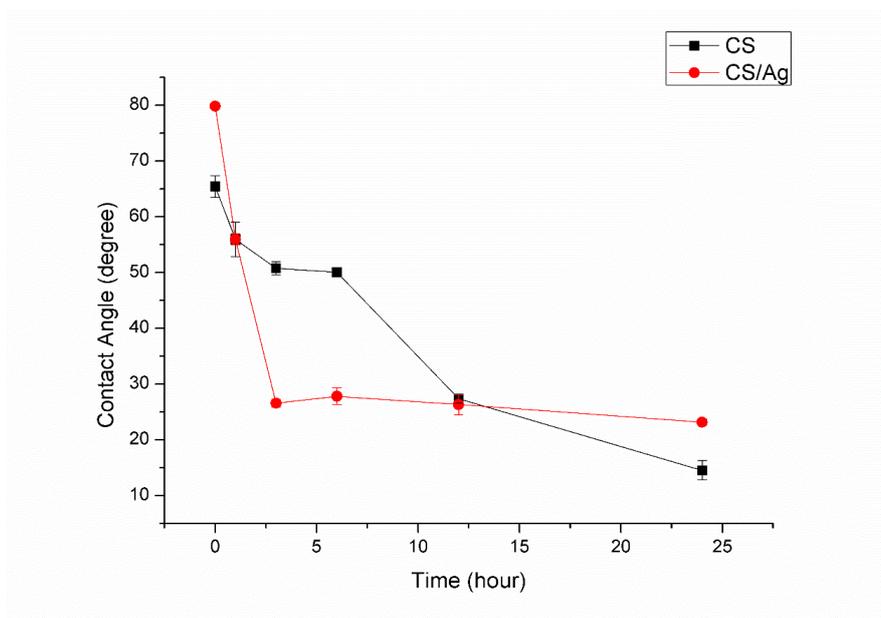


圖 3-10. 殼聚糖及殼聚糖包覆銀奈米粒子薄膜浸泡於 medium 中接觸角隨時間之變化。

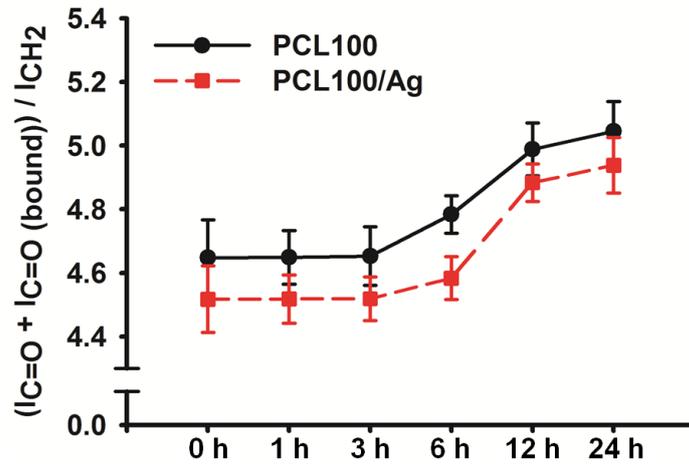


圖 3-11. PCL100 及 PCL100 包覆奈米銀離子薄膜浸泡於二次去離子水中表面硬鏈段比例隨時間之變化。

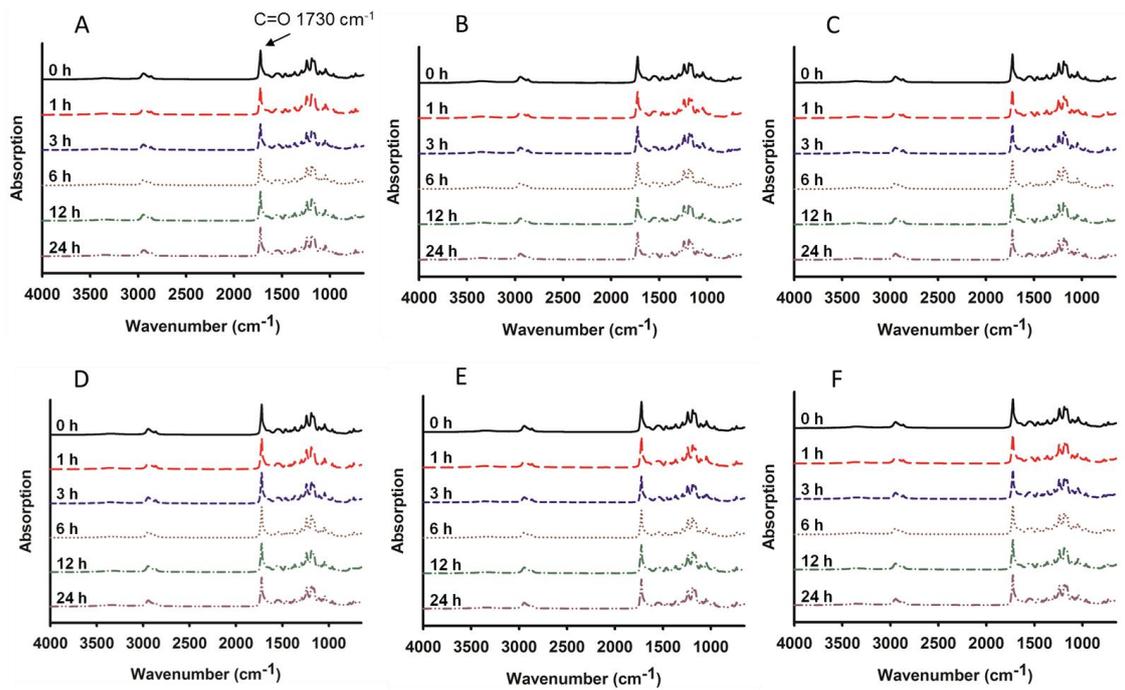


圖 3-12. PCL100 薄膜浸泡於 (A) 二次去離子水 (B)PBS (C)medium 及 EB20PCL80 薄膜浸泡於 (D)二次去離子水 (E)PBS (F)medium 後 ATR-IR 光譜隨時間變化。

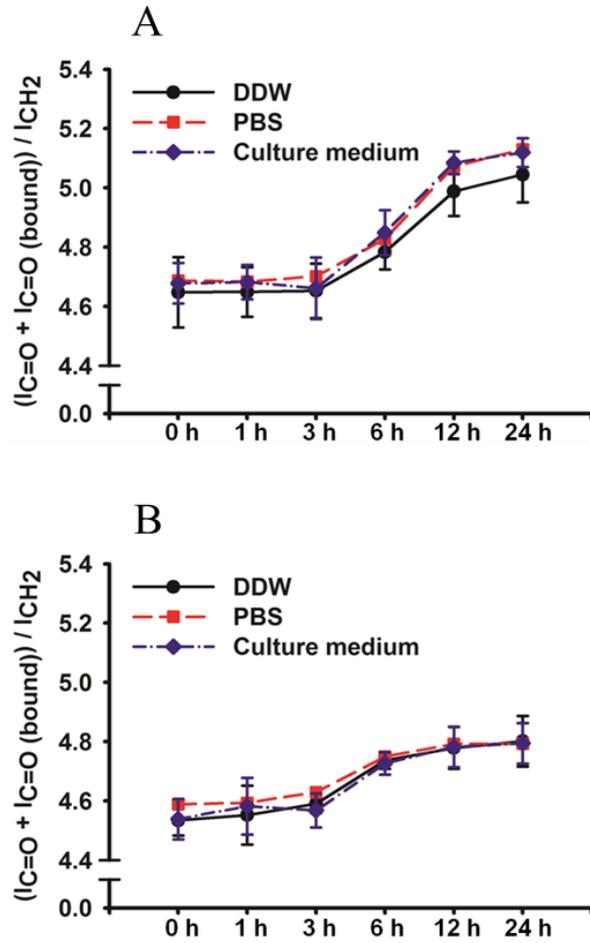


圖 3-13. (A) PCL100 (B)EB20PCL80 浸泡於不同溶液後表面硬鏈段比例隨時間之變化。

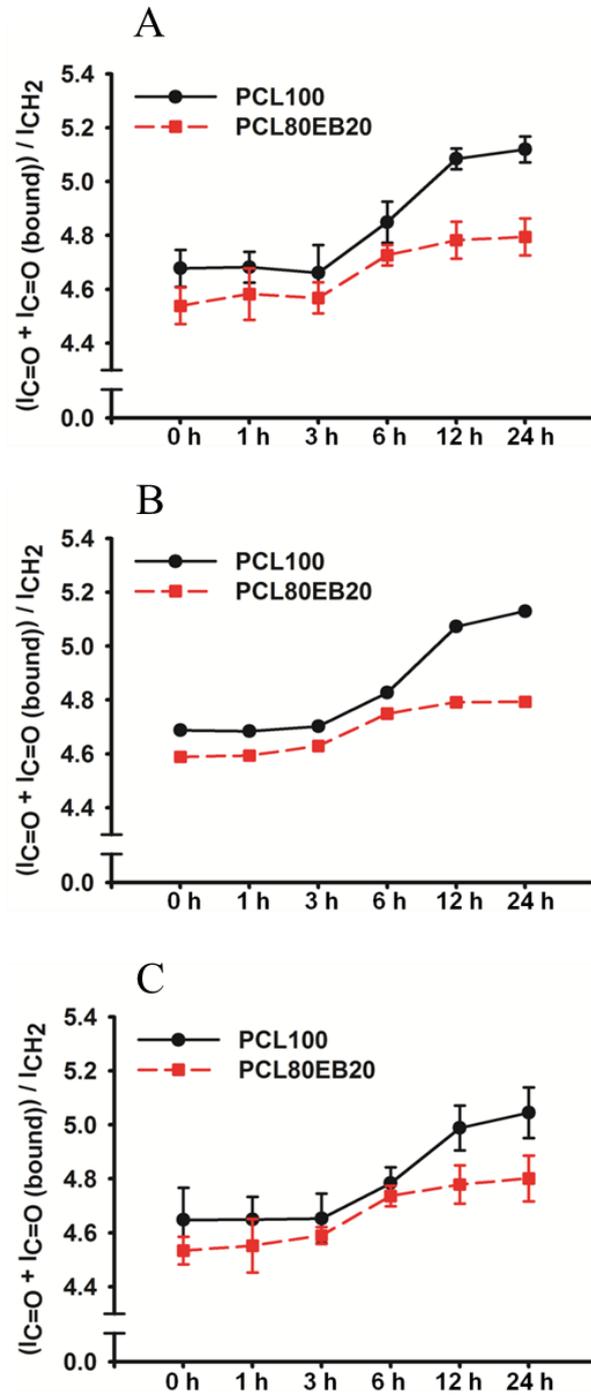


圖 3-14. PCL100 及 EB20PCL80 浸泡於(A)二次去離子水 (B)PBS (C)medium 中

表面硬鏈段比例隨時間之變化。

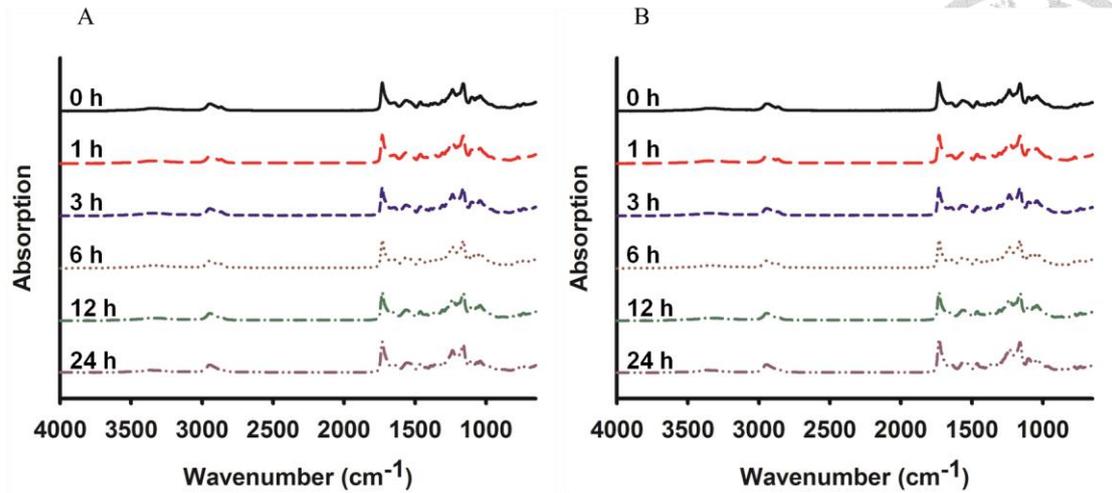


圖 3-15. (A)PCL100/Ag (B)PCL100/DMAc 薄膜浸泡於二次離子水後 ATR-IR 光譜

隨時間變化。

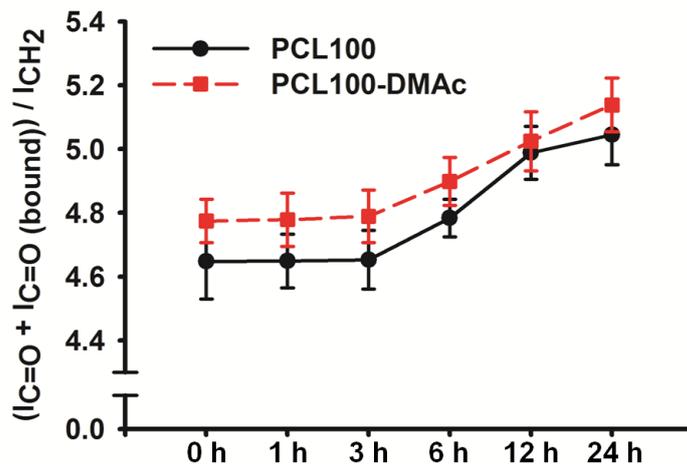
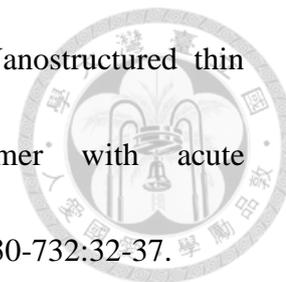


圖 3-16. PCL100 及 PCL100/DMAc 薄膜浸泡於二次去離子水中表面硬鏈段比例隨

時間之變化。

[1] Costa RR, Ribeiro AJ, Rodríguez-Cabello JC, Mano JF. Nanostructured thin coatings from chitosan and an elastin-like recombinamer with acute stimuli-responsive behavior. *Materials Science Forum Vols 2013:730-732:32-37.*



[2] Chen JH, Ruckenstein E. Solvent-stimulated surface rearrangement of polyurethanes. *Journal of Colloid and Interface Science* 1990:135:2.

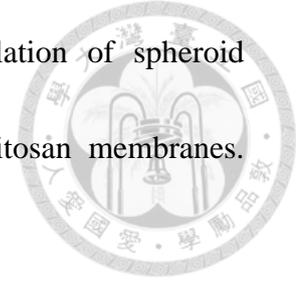
[3] Tezuka Y, Ono T, Imai K. Environmentally induced macromolecular rearrangement on the surface of polyurethane-polysiloxane graft copolymers. *Journal of Colloid and Interface Science* 1990:136:2:408-14.

[4] Lewis KB, Ratner BD. Observation of surface rearrangement of polymers using ESCA. *Journal of Colloid and Interface Science* 1993:159:77-85.

[5] Makal U, Uslu N, Wynne KJ. Water makes it hydrophobic: Contraphilic wetting for polyurethanes with soft blocks having semi-fluorinated and 5,5-dimethylhydantoin side chains. *Langmuir* 2007:23:209-16.

[6] Xu LC, Runt J, Siedlecki CA. Dynamics of hydrated polyurethane biomaterials: Surface microphase restructuring, protein activity and platelet adhesion. *Acta Biomaterialia* 2010:6:1938-47.

[7] Esteves ACC, Gunbas ID, van Riel JM, Noordover BAJ, de With G, van Benthem RATM. Time-resolved surface rearrangements of polymer films monitored by dynamic recovery contact angle (DRCA). *RSC Adv.* 2014:4:20094-101.



[8] Yeh HY, Liu BH, Hsu SH. The calcium-dependent regulation of spheroid formation and cardiomyogenic differentiation for MSCs on chitosan membranes.

Biomaterials xxx 2012:1-12.

[9] Hsu SH, Tseng HJ, Lin YC. The biocompatibility and antibacterial properties of waterborne polyurethane-silver nanocomposites. Biomaterials 2010;31:6796-808.

[10] Cao J, Yang M, Lu AJ, Zhai SY, Chen YW, Luo XL. Polyurethanes containing zwitterionic sulfobetaines and their molecular chain rearrangement in water. Journal of Biomedical Materials Research A 2013;101A:3:909-18

[11] Costa RR, Ribeiro AJ, Rodríguez-Cabello JC, Mano JF. Nanostructured thin coatings from chitosan and an elastin-like recombinamer with acute stimuli-responsive behavior. Materials Science Forum:2013:730-32:32-37.

[12] Hsu SH, Chang YB, Tsai CL, Fu KY, Wang SH, Tseng HJ. Characterization and biocompatibility of chitosan nanocomposites. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2011;85:198–206.

[13] Sperling RA, Parak WJ. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. Phil Trans R Soc A 2010;368: 1333-83.

[14] Cho EC, Glaus C, Chen JY, Welch MJ, Xia YN. Inorganic nanoparticle-based contrast agents for molecular imaging. Trends in Molecular Medicine 2010;16:12:561-73.

[15] Xiong HM. ZnO Nanoparticles Applied to Bioimaging and Drug Delivery. *Adv Mater* 2013;25:5329-35.

[16] Xua ZP, Zeng QH, Lua GQ, Yu AB. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chemical Engineering Science* 2006;61:1027-40.

[17] Kim TH, Hyeon TG. Applications of inorganic nanoparticles as therapeutic agents. *Nanotechnology* 2014;25:012001.

[18] Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 2005;26:3995–4021.

[19] Soenen SJ, Rivera-Gil P, Montenegro JM, Parakb WJ, De Smedta SC, Braeckmans K. Cellular toxicity of inorganic nanoparticles: Common aspects and guidelines for improved nanotoxicity evaluation. *Nano Today* 2011;6:446-65.

[20] Choi SJ, Lee JK, Jeong J, Choy JH. Toxicity evaluation of inorganic nanoparticles: considerations and challenges. *Mol Cell Toxicol* 2013;9:205-10.

[21] Nam JT, Won NY, Bang JW, Jin H, Park JH, Jung SW, Jung SH, Park YR, Kim SJ. Surface engineering of inorganic nanoparticles for imaging and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2013;65:622–48.

[22] Bohmert L, Niemann B, Thunemann AF, Lampen A. Cytotoxicity of peptide-coated silver nanoparticles on the human intestinal cell line Caco-2. *Arch Toxicol* 2012;86:1107-1115.

[23] Devi JS, Bhimba BV. Silver nanoparticles: Antibacterial activity against wound isolates & invitro cytotoxic activity on Human Caucasian colon adenocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012: S87-93.

[24] Tankhiwale R, Bajpai SK. Graft copolymerization onto cellulose-based filter paper and its further development as silver nanoparticles loaded antibacterial food-packaging material. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2009;69:164–168.

[25] Raghupathi KR, Koodali RT, Manna AC. Size-dependent bacterial growth

inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles. Langmuir 2011;27:4020–28.

[26] Hanemann T, Szabó DV. Polymer-nanoparticle composites: from synthesis to modern applications. Materials 2010;3:3468-517.

[27] Sperling RA, Parak WJ. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. Phil. Trans. R. Soc. A 2010;368:1333–83.

[28] Hung CH, Whang WT. Effect of surface stabilization of nanoparticles on luminescent characteristics in ZnO/poly(hydroxyethyl methacrylate) nanohybrid films. J. Mater. Chem. 2005;15:267–74.

[29] Kango S, Kalia S, Celli A, Njuguna J, Habibi Y, Kumar R. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites—A review. Progress in Polymer Science 2013;38:1232– 61.

[30] Kamiya H, Iijima M. Surface modification and characterization for dispersion stability of inorganic nanometer-scaled particles in liquid media. Sci. Technol. Adv. Mater. 2010;11:1-7.

[31] Achilleos DS, Vamvakaki M. End-grafted polymer chains onto inorganic nano-objects. Materials 2010;3:1981-2026.

[32] Francis R, Joy N, Aparna EP, Vijayan R. Polymer grafted inorganic nanoparticles, preparation, properties, and applications: A review. Polymer Reviews 2014;54:2:268-347.

[33] Tsubokawa N. Surface grafting of polymers onto nanoparticles in a solvent-free dry-system and applications of polymer-grafted nanoparticles as novel functional hybrid materials. Polymer Journal 2007;39:10:983–1000.

[34] Agrawal M, Rueda JC, Uhlmann P, Müller M, Simon F, Stamm M. Facile approach to grafting of poly(2-oxazoline) brushes on macroscopic surfaces and

applications thereof. ACS Appl. Mater. Interfaces 2012;4:1357–1364.

[35] Matsumoto K, Tsuji R, Yonemushi Y, Yoshida T. Hybridization of surface-modified metal nanoparticles and a resin. Journal of Nanoparticle Research 2004;6:649–59.

[36] Matsuno R, Ishihara K. Molecular-integrated phospholipid polymer nanoparticles with highly biofunctionality. Macromol. Symp. 2009;279:125–31.

[37] Poselt E, Fischer S, Foerster S, Weller H. Highly stable biocompatible inorganic nanoparticles by self-assembly of triblock-copolymer ligands. Langmuir 2009;25:13906–13.

[38] Wang YF, Neyman A, Arkhangelsky E, Gitis V, Meshi L, Weinstock IA. Self-assembly and structure of directly imaged inorganic-anion monolayers on a gold nanoparticle. J. AM. CHEM. SOC. 2009;131:17412–22.

[39] Hercule KM, Zhu Y, Christophe MM. Preparation and characterization of waterborne polyurethane crosslinked by urea bridges. International Journal of Chemistry 2011;3:2:88-96.

[40] Wang L, Shen YD, Lai XJ, Li ZJ, Liu M. Synthesis and properties of crosslinked waterborne polyurethane. J Polym Res 2011;18:469–76.

[41] Jaudouin O, Robin JJ, Lopez-Cuesta JM, Perrin D, Imbert C. Ionomer-based polyurethanes: a comparative study of properties and applications. Polym Int 2012;61:495–510.

[42] Li B, Peng D, Zhao N, Mu QH, Li JH. The physical properties of nonionic waterborne polyurethane with a polyether as side chain. J. Appl. Polym. Sci. 2013;1848-52.

[43] da Silva GR, da Silva-Cunha Jr. A, Behar-Cohen F, Ayres E, Orefice RL. Biodegradable polyurethane nanocomposites containing dexamethasone for ocular route. Materials Science and Engineering C 2011;31:414–22.

[44] Guelcher SA. Biodegradable polyurethanes: synthesis and applications in regenerative medicine. *Tissue Engineering: Part B* 2008;14:1:3-17.

[45] Tatai L, Moore TG, Adhikari R, Malherbe F, Jayasekara R, Griffiths I, Gunatillake PA. Thermoplastic biodegradable polyurethanes: The effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation. *Biomaterials* 2007;28:5407–17.

[46] Mattu C, Pabari RM, Boffito M, Sartori S, Ciardelli G, Ramtoola Z. Comparative evaluation of novel biodegradable nanoparticles for the drug targeting to breast cancer cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013;85:463–72.

[47] Zhu QS, Wang Y, Zhou M, Mao C, Huang XH, Bao JC, Shen J. Preparation of anionic polyurethane nanoparticles and blood compatible behaviors. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2012;12:4051–56.

[48] Xu D, Wu K, Zhang QH, Hu HY, Xi K, Chen QM, Yu XH, Chen JN, Jia XD. Synthesis and biocompatibility of anionic polyurethane nanoparticles coated with adsorbed chitosan. *Polymer* 2010;51:1926-33.

[49] Sun XK, Gao H, Wu GL, Wang YN, Fan YG, Ma JB. Biodegradable and temperature-responsive polyurethanes for adriamycin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;412:52–58.

[50] Li GY, Li DD, Niu YQ, He T, Chen KC, Xu KT. Alternating block polyurethanes based on PCL and PEG as potential nerve regeneration materials. *Journal of Biomedical Materials Research A* 2014;102A:3:685-97.

[51] Keong LC, Halim AS. In vitro models in biocompatibility assessment for biomedical-grade chitosan derivatives in wound management. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10:1300-13.

[52] Aryaei A, Jayatissa AH, Jayasuriya AC. Nano and micro mechanical properties of uncross-linked and cross-linked chitosan films. *Journal of The Mechanical Behavior*

of Biomedical Materials 2012:5:82-89.

[53] Jayakumar R, Prabakaran M, Nair SV, Tamura H. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications. *Biotechnology Advances* 2010:28:142–150.

[54] Chiono V, Pulieri E, Vozzi G, Ciardelli G, Ahluwalia A, Giusti P. Genipin-crosslinked chitosan/gelatin blends for biomedical applications. *J Mater Sci: Mater Med* 2008:19:889–898.

[55] Lan CW, Niu GCC, Chang SJ, Yao CH, Kuo SH. Chitosan in applications of biomedical devices. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications* 2011:23:1:51–62.

[56] Ren DW, Yi HF, Wang W, Ma XJ. The enzymatic degradation and swelling properties of chitosan matrices with different degrees of N-acetylation. *Carbohydrate Research* 2005:340:2403–10.

[57] Larsson M, Huang WC, Hsiao MH, WangYJ, Nydén M, Chiou SH, Liu DM. Biomedical applications and colloidal properties of amphiphilically modified chitosan hybrids. *Progress in Polymer Science* 2013:38:1307– 28.

[58] Nair LS, Starnes T, Ko JWK, Laurencin CT. Development of injectable thermogelling chitosan–inorganic phosphate solutions for biomedical applications. *Biomacromolecules* 2007:8:3779–85.

[59] Radhakumary C, Nair PD, Mathew S, Nair CPR. Synthesis, characterization, and properties of poly(vinyl acetate)- and poly(vinyl alcohol)-grafted chitosan. *Journal of Applied Polymer Science* 2007:104:1852–59.

[60] Ding FY, Deng HB, Du YM, Shi XW, Wang Q. Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications. *Nanoscale* 2014:6:9477–93.

[61] Greenbaum J, Nirmalan M. Acid–base balance: The traditional approach. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005:16:137-42.

[62] Wun WSA, WUN CCC, Grunert GM. Minimum essential medium Alpha (MEM)

enhances assisted reproductive technology results. I. Mouse embryo study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1994;11:6:303-07.

[63] Salehinejad P, Alitheen NB, Nematollaho-Mahani SN, Ali AM, Omar AR, Janzamin E, Hajghani M. Effect of culture media on expansion properties of human umbilical cord matrix-derived mesenchymal cells. *Cytotherapy* 2012;14:948–53.

[64] Desai N, Kinzer D, Loeb A, Goldfarb J. Use of Synthetic Serum Substitute and α -minimum essential medium for the extended culture of human embryos to the blastocyst stage. *Human Reproduction* 1997;12:2:328–335.

[65] Roudebush WE, OFTEN NL, Butler WJ. Alpha-Minimum Essential Medium (MEM) enhances in vitro hatched blastocyst development and cell number per embryo over Ham's F-10. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1994;11:4:203-07.

[66] Ciobanu LC, Ciobanu C, Dorohoi D. ATR–FTIR studies of the temperature effects on polyurethane doped with silver nanoparticles. *High Performance Polymers* 2010;22:56–68.

[67] Ouyang ZF, Li JF, Wang JH, Li Q, Ni TY, Zhang XY, Wang HX, Li Q, Su ZQ, Wei G. Fabrication, characterization and sensor application of electrospun polyurethane nanofibers filled with carbon nanotubes and silver nanoparticles. *J. Mater. Chem. B* 2013;1:2415–24.

[68] Jeon HJ, Kim JS, Kim TG, Kim JH, Yu WR, Youk JH. Preparation of poly(ϵ -caprolactone)-based polyurethane nanofibers containing silver nanoparticles. *Applied Surface Science* 2008;254:5886–90.

[69] Kent RD, Vikesland PJ. Controlled evaluation of silver nanoparticle dissolution using atomic force microscopy. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46:6977–84.

[70] Lou ZW, Luo J, Zhan HJ. Effects of calcium ion on polyester-type polyurethane emulsion and properties of polyurethane film. *Journal of Applied Polymer Science*

2004:91:1285–88.

[71] Lin CY, Hsu SH. Fabrication of biodegradable polyurethane microspheres by a facile and green process. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials* 2015:103B:4:878-887.

[72] Imai Y, Fukuzawa A, Watanabe M. Effect of blending tricalcium phosphate on hydrolytic degradation of a block polyester containing poly(L-lactic acid) segment. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 1999:10:7:773-86.

[73] Akmaz S, AdJgüzel ED, Yasar M, Erguven O. The effect of Ag content of the chitosan-silver nanoparticle composite material on the structure and antibacterial activity. *Advances in Materials Science and Engineering* 2013:1-6.

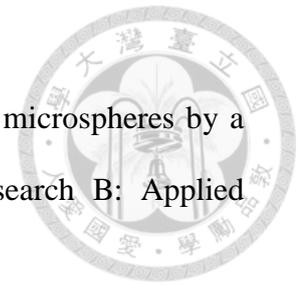
[74] Dewez J-L, Schneider Y-J, Rouxhet PG. Coupled influence of substratum hydrophilicity and surfactant on epithelial cell adhesion. *Journal of Biomedical Materials Research* 1996:30:373-83.

[75] Khang G, Choe JH, Rhee JM, Lee HB. Interaction of different types of cells on physicochemically treated poly(L-lactide-co-glycolide) surfaces. *Journal of Applied Polymer Science* 2002:85:1253–62.

[76] Wei JH, Yoshinari M, Takemoto S, Hattori M, Kawada E, Liu BL, Oda Y. Adhesion of mouse fibroblasts on hexamethyldisiloxane surfaces with wide range of wettability. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2006:66-75.

[77] Kim JH, Kim SH, Kim HK, Akaike T, Kim SC. Adhesion and growth of endothelial cell on amphiphilic PU/PS IPN surface: Effect of amphiphilic balance and immobilized collagen. *Amphiphilic PU/PS IPN Surface* 2002:613-21.

[78] Kim MS, Shin YN, Cho MH, Kim SH, Kim SK, Cho YH, Khang G, Lee IW, Lee HB. Adhesion behavior of human bone marrow stromal cells on differentially wettable polymer surfaces. *Tissue Engineering* 2007:13:8:2095-103.



[79] Lee JH, Khang G, Lee JW, Lee HB. Interaction of different types of cells on polymer surfaces with wettability gradient. *Journal of Colloid and Interface Science* 1998;205:323–30.

[80] Sugiura S, Edahiro JI, Sumaru K, Kanamori T. Surface modification of polydimethylsiloxane with photo-grafted poly(ethylene glycol) for micropatterned protein adsorption and cell adhesion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2008;63:301–05.

[81] Sousa I, Mendes A, Pereira RF, Bártolo PJ. Collagen surface modified poly(ϵ -caprolactone) scaffolds with improved hydrophilicity and cell adhesion properties. *Materials Letters* 2014;134:263–67.

[82] Gu XZ, Wu J, Mather PT. Polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) suppresses enzymatic degradation of PCL-based polyurethanes. *Biomacromolecules* 2011;12:3066–77.

[83] Chan-Chan LH, Solis-Correa R, Vargas-Coronado RF, Cervantes-Uc JM, Cauch-Rodríguez JV, Quintana P, Bartolo-Pérez P. Degradation studies on segmented polyurethanes prepared with HMDI, PCL and different chain extenders. *Acta Biomaterialia* 2010;6:2035–44.

[84] Song NJ, Jiang X, Li JH, Pang Y, Li JS, Tan H, Fu Q. The degradation and biocompatibility of waterborne biodegradable polyurethane for tissue engineering. *Chinese Journal of Polymer Science* 2013;31:10:1451–62.

[85] Mondal S, Martin D. Hydrolytic degradation of segmented polyurethane copolymers for biomedical applications. *Polymer Degradation and Stability* 2012;97 :1553-61.

[86] Zhou LJ, Liang D, He XL, Li JH, Tan H, Li JS, Fu Q, Gu Q. The degradation and biocompatibility of pH-sensitive biodegradable polyurethanes for intracellular multifunctional antitumor drug delivery. *Biomaterials* 2012;33:2734-45.

[87] Rueda L, Fernandez d'Arlas B, Corcuera MA, Eceiza A. Biostability of polyurethanes. Study from the viewpoint of microphase separated structure. *Polymer Degradation and Stability* 2014;108:195-200.

