

智慧型水膠在生醫工程的應用與發展

Bioengineering Applications and Developments of Intelligent Hydrogels

蔣永生¹、謝文元²

國立清華大學(National Tsing Hua University)化學工程學系 ¹博士生
工研院材化所(MCL/ITRI) ²研究員/主任

近年來由於組織工程與藥物釋放發展迅速，使得會隨著外界刺激而產生特殊型態的智慧型水膠，開始扮演著不可或缺的角色。其型態的改變，造成高分子網絡的膨潤度、藥物或化學物質的穿透性、光學等物理性質皆會發生改變，也因此智慧型水膠可應用在生物醫學、環境工程、光學感應之多項領域。由科學研究的統計資料顯示，智慧型水膠的發展目前仍以生醫工程為主，且應用上的需求從以往單一的物理或化學刺激，邁向了更敏感辨識生物分子的智慧型水膠。

Smart Hydrogels, as a type of biomaterial, have attracted considerable attention in the field of Bioengineering. Smart hydrogels can respond to the environmental changes, such as pH, temperature or metabolite with induced structural as well as functional properties changes, such as swelling, permeation of drugs and optical properties, etc. In recent years, numerous novel designs, including reversibly antigen-responsive hydrogel, to control the morphology of self-assembled peptide fibers, and use a widely known drug as a specific triggering agent, to facilitate the drug release from hydrogel were reported. All scientific evidences indicate that the application of hydrogels in drug delivery and tissue engineering has a bright future.

關鍵字/Key Words

藥物釋放(drug release)、低臨界溶解溫度(lower critical solution temperature : LCST)、水膠(hydrogel)、高臨界溶解溫度(upper critical solution temperature : UCST)

一、前言

組織工程(tissue engineering)與藥物釋放控制(drug control-release)乃為1990年代之後所誕生的跨領域新興科技，其包含生命科學、工程學與藥物動力學，運用天然或合成的高分子材料作為細胞外基質(extra-cellular matrix；ECM)及藥物載體(drug carrier)。在各種生醫材料中，水膠(hydrogels)因具有良好的生物相容性與適當的機械性質，加上目前研究著重在各種功能性水膠與生物可分解性水膠的開發與性質探討，使得其應用領域大大地增加⁽¹⁾。

1975年美國麻省理工學院(Massachusetts Institute of Technology；MIT)田中豐一(Tanaka Toyochi)教授發現，將離子型的水膠在某個條件下進行溫度或溶劑濃度微小的變化時，可使水膠的體積突然膨脹或收縮到原體積的數十倍到數千倍⁽²⁾。正因這種「在一定條件下，會隨著微小變化而產生不連續相體積改變」的性質，使這類水膠變成非常引人注目的材料，也稱之「智慧型水膠」。

智慧型水膠對於周遭環境的變化，常會產生體積膨潤、收縮、彎曲或分解等情形，所以又稱為環境敏感型水膠。環境敏感型水膠在環境稍微改變時，其膨潤率會隨之變化，由於其體積變化影響孔隙度、親疏水性與膨潤率，因此常被應用在藥劑學與生物工程上，其應用領域如圖一。

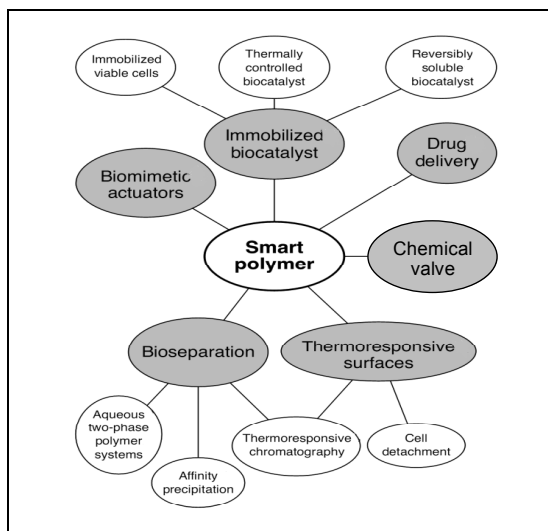
二、智慧型水膠的定義與分類

一般從水膠英文字面上的意思即可得知：「hydro」代表水，而「gel」就是膠體，簡單來說指的就是「含水的膠體」，而正確的定義為經由親水性高分子交聯後，形成不溶於水的三維網絡結構。而因高分子交聯的方式不同，

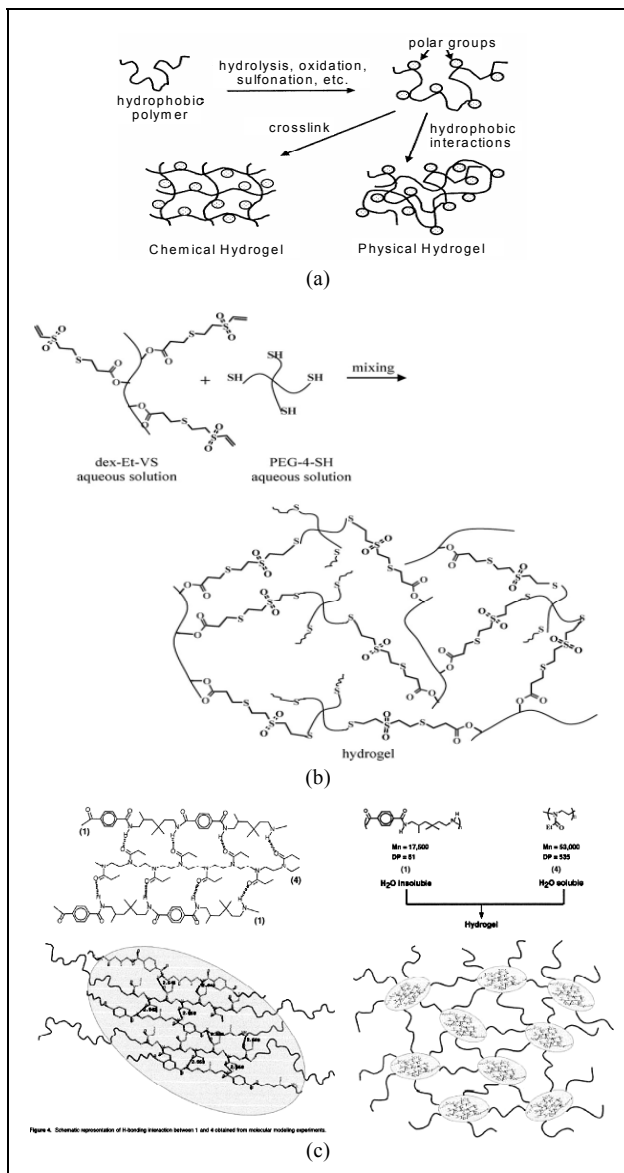
又可將水膠區分為化學性交聯與物理性交聯⁽³⁾，化學性交聯水膠上面有許多明顯的連接點，為交聯劑與高分子連結之處；物理性水膠則僅是高分子的聚集或纏繞，並無交聯劑的參與反應(圖二)。水膠因親水性高分子常在主鏈或側鏈上含有-OH、-COOH、-CONH、-CONH₂、-SO₃H等官能基，容易與水分子產生氫鍵，所以較其它材料更可吸收大量的水分使材料膨潤⁽⁴⁾。

水膠共通的性質，即它能在水的環境下膨潤(swelling)，移去水後收縮(shrink)。但若在組成的高分子中添加了能接受某些特定刺激信號的官能基團，使水膠在接受這些信號刺激時，產生膨潤-收縮作用，此種水膠就稱為「智慧型水膠」。

智慧型水膠之所以會隨著環境的變化而產生劇變，是因為水膠的系統中存在幾種相互作用力，彼此互相組合與競爭所致。如：凡得瓦力、氫鍵(hydrogen bonding)、疏水作用力(hydrophobic interaction)及離子鍵結(ionic bonding)等。在此，田中豐一對水膠不連續的體積變化提出了看法，即水膠之所以產生不連



▲圖一 智慧型水膠在生醫工程的應用



▲圖二 (a)水膠的網狀結構示意圖；(b)化學交聯型水膠的例子；(c)物理交聯型水膠的例子

續相轉變，是膨脹力與收縮力相互牽制的結果⁽⁵⁾。由於分子間相互作用力之間的競爭，使水膠的網絡構造發生變化。當分子間彼此產生排斥力，為水膠網絡膨脹，而吸引力則為網絡收縮。

從熱力學的觀點而言，原本任意分佈的高分子鍵會因水分子的加入而產生膨潤，造成高分子鍵重新規則排列，使整個系統的亂度(entropy)下降；

而這樣的現象違反了熱力學第二定律，即一般物質若發生狀態改變的時候，亂度值會增大且趨向無序狀態。為了彌補高分子規則排列所造成的亂度下降，高分子鍵會產生抵抗伸展的阻力與水分子的滲透力相抗衡，而當兩力相等時，水膠即達到平衡膨潤的狀態。

在生醫工程的應用上，智慧型水膠的設計主要針對生理的條件或變化，進而調節水膠的型態以達到其功能性，因此水膠依照所受刺激的不同，可分為不同類型的环境敏感型水膠(圖三)。

(一)溫度敏感型水膠

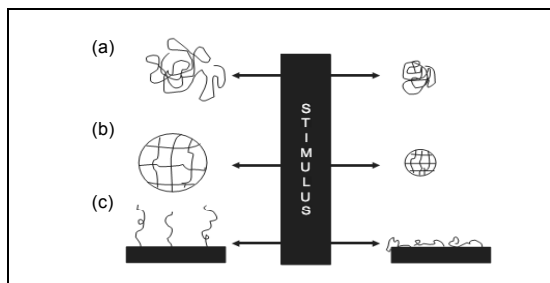
在智慧型水膠中，藉由加熱或冷卻來給予水膠能量，造成其型態上的變化為最廣泛的方式。其設計模式為在某個臨界溫度下，高分子會立即發生收縮或溶脹的現象，而這樣的溫度分為低臨界溶解溫度(lower critical solution temperature; LCST)或高臨界溶解溫度(upper critical solution temperature; UCST)⁽⁶⁾。UCST與LCST型高分子的差異主要如圖四所示，UCST型高分子在低溫時(溫度低於UCST)容易形成凝膠，而高溫時(溫度高於UCST)會形成液體；LCST則是相反。LCST型的高分子在實際溫度低於LCST時，因高分子鏈與溶劑分子產生水合現象而溶於水中；而在高於LCST的溫度時，高分子鏈發生劇烈脫水作用而從親水(hydrophilic)轉變到疏水(hydrophobic)，造成溶膠-凝膠之間的相轉變。因此若將溫度應答型高分子用於藥物緩釋與組織工程上，必能提高其應用範圍。然而，於生醫的領域上，LCST型水膠比UCST型水膠擁有更廣泛的

應用。例如需作為蛋白質藥物的載體時，因LCST型水膠比UCST型水膠可於較低溫(溶液態)時與藥物混合，降低蛋白質藥物因受高溫而變性的風險。典型的LCST型高分子除了聚異丙基丙烯醯胺(PNIPAAm)外，聚乙基甲基醚(PVME)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙醇醇(PVA)、和聚2-乙基噁唑啉(PEOz)等均為LCST型高分子。以PNIPAAm為例，當PNIPAAm(化學結構如圖五)溶於水時，它具有LCST約為32℃，此時若水溶液溫度低於LCST，PNIPAAm鏈上的親水基(C=O、N-H)與水分子間會形成分子外氫鍵，而呈現膨潤狀態。當溫度達到LCST之上，分子間氫鍵因受熱而減弱，加上PNIPAAm分子內氫鍵(C=O、N-H分子旋轉朝內)及異丙基之疏水性作用力增強，使水膠收縮而將水擠出。

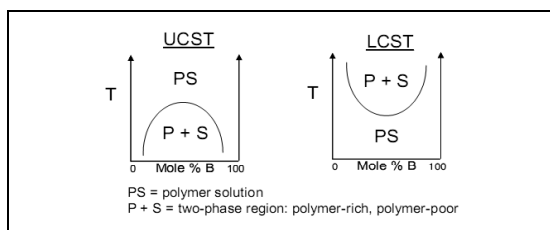
(二)酸鹼值應答型水膠

酸鹼應答型水膠，係利用電荷數或離子強度變化造成高分子網絡結構發生變化的高分子材料。其高分子結構特徵為鏈上有離子解離團基(dissociation radical)，即授受氫離子的酸(如磺酸、羧酸)或鹼(銨鹽)等，典型的例子為poly(acrylic acid)(PAA)(圖六)。其在鹼性環境下，高分子鏈因羧酸的解離帶有電荷，於是網絡內的產生排斥，使凝膠膨脹；在酸性環境中，高分子鏈的羧酸彼此產生分子內氫鍵，網絡因分子內氫鍵作用造成凝膠收縮。

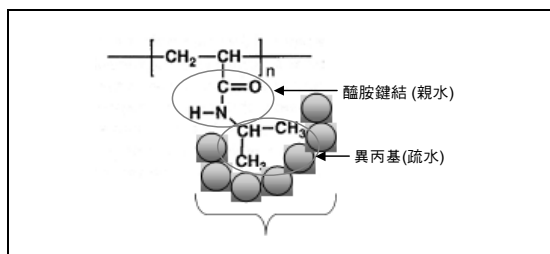
利用高分子複合體造成在溶劑中溶解度的變化，亦可製備酸鹼應答型高分子。如圖七的poly(propyl methacrylate)(PMA)和poly(ethyl glycol)(PEG)之間會隨pH值的變化而形成解離複合體^(7,8)。在pH低的環境下，PMA上的羧基和PEG上的醚氧基產生氫鍵作用力形成複合體，造成於水中溶解度降低而析出；若將溶液



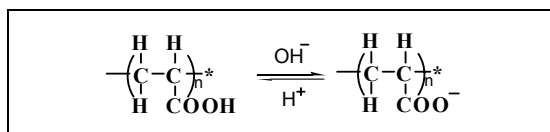
▲圖三 智慧型高分子經刺激後(a)自我舒張或收縮；(b)塊材的膨脹或收縮；(c)基材表面改質上的型態變化



▲圖四 UCST型與LCST型水膠的相圖



▲圖五 PNIPAAm的化學結構式



▲圖六 酸鹼應答型高分子(PAA)的化學結構及其在不同pH時離子化結構

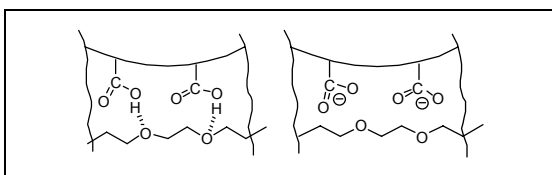
的pH值調高，PMA會離子化，此時就會和PEG解離，兩者就會重新溶於水中。

(三)化學物質應答型水膠

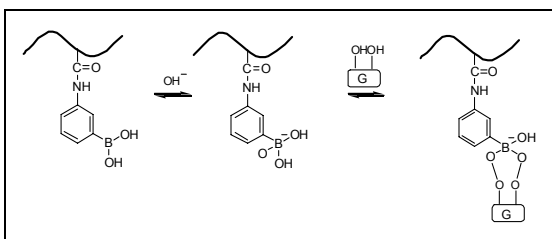
有些水膠膨潤-收縮的行為，可以靠特定物質(酶、胰島素及抗體等)進行刺激而發生。

所以高分子藥物釋放載體的設計，就必須將可辨識特定生物活性基質(如致病因子)的感應器導入高分子鏈中，並藉由引發致病的化學物質，利用其自身的濃度變化進行自回授(self-feedback)。最典型的例子為使用phenylboronic acid(PBA)及poly(vinyl alcohol) (PVA)在水溶液中，與葡萄糖競爭形成複合體，將複合體當作交聯點進行膨脹與收縮(圖八)。葡萄糖濃度升高時，葡萄糖分子會滲入水膠內，PBA與葡萄糖間的接合作用力大於與PVA接合的作用力，因此取代PVA與PBA接合，並與PVA高分子鏈解離，而造成膨脹度上升⁽⁹⁾。而這樣的系統就可用來包覆胰島素(insulin)，藉由感應葡萄糖濃度的變化，啟發藥物制放的功能。

亦有利用抗體與抗原結合的專一特性，建立對特定抗原有敏感性的高分子水膠。其原理為利用抗體-抗原之間的結合形成交聯點。如用N-琥珀醯亞胺基丙醯酸酯(N-succinimidylacrylate)，分別接上已經過修飾的兔免疫抗原IgG(rabbit immunoglobulin G)以及山羊抗兔抗體GAR IgG(goat antirabbit IgG)，



▲圖七 改變pH，PMA和PEG所組成的高分子複合體結構示意圖



▲圖八 (alkylamido) phenylboronic acid 苯基硼酸的平衡

可合成出帶有乙烯基的抗原及抗體。利用乙烯基和acrylamide(Aam)共聚合反應，可得到poly(GAR IgG-co-AAm)。此高分子再與N,N-methylenebisacrylamide(MBAA)交聯劑反應，則可得到semi-IPN(interpenetrating polymer network)結構之凝膠。如圖九所示，Miyata發現因為山羊抗兔抗體與自由抗原的結合力，比已經接在高分子鏈段上之抗原的結合力大。所以當環境中存在自由抗原時，則高分子鏈上的抗原與自由抗原產生競爭高分子鏈上的抗體，造成高分子鏈段的抗體與自由抗原結合，網狀交聯點變少，使水膠溶脹^(10,11)，而這類的水膠可在特定的抗原存在下控制藥物釋放。

三、智慧型水膠在生醫工程的應用

在日常生活中，智慧型水膠的應用十分廣泛，如生物感應器、致動器(人工肌肉或微機械)、顯示器、光通訊(溫度或電場感應的光柵)、藥物載體(控制釋放或定位釋放)、智慧型催化劑(溫度敏感的反應閥)、調光系統(室溫下透明、強光下混濁的調光材料)以及環境應答型的黏著劑等，而此技術目前正朝著商品化的過程邁進，如田中豐一所創立的Gel/Med公司正研究智慧型水膠藥物劑型的開發。本文將簡單介紹智慧型水膠目前在生醫領域上的研究進展及發展前景。

(一)感溫型細胞層片培養基質

一般細胞培養增殖後，需通過胰蛋白酶的作用，切斷細胞與底部間的連結，但此法往往會造成細胞某些功能的損害。圖十為溫感性高分子聚異丙基丙烯醯胺(PNIPAM)，接枝在聚苯乙烯培養皿表面。首先將電漿或紫外光照射培養皿表面使其表面產生過氧基，再將N-Isopropylacrylamide(NIPAM)的單體加入，使

其聚合成溫感性的poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAM)培養界面皿。再將細胞於37°C下培養，此時水膠呈現疏水性，細胞容易貼附、增殖；等細胞形成細胞層片後，經由低溫處理，PNIPAM轉為親水性，PNIPAM會膨潤，並把細胞彈開，使細胞可自動從表面脫附。這樣的溫感性基質，除了克服上述問題外，目前國際上已有多篇論文將其應用在眼角膜或心肌膜再生的研究。

(二)細胞傳遞系統

在組織的修復中，某些系統需要一個三維網狀的空間來包覆細胞或幹細胞，也就是細胞外基質(extracellular matrix)，讓細胞可以避免受到免疫系統的攻擊，以及使其安全地生長進行組織修復。感溫型的材料可藉由在低溫液態時包覆細胞，以注射方式注入受損組織，在生理溫度時以凝膠態呈現，此時就形成含有細胞的高分子水膠；也可藉由UV光的照射，使水膠產生交聯來包覆細胞(圖十一)；而這些技術都可應用在填充受損組織並修復。

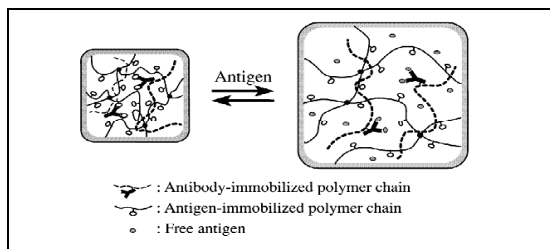
(三)藥物釋放控制的應用

智慧型水膠主要針對生理的條件或變化，進而調節水膠的型態以達到藥物的控制釋放，包括藥物的定點釋放及釋放速率的控制；或是自行分解，經由體內之代謝作用將分解後之分子排到體外，以避免手術後再處理，而一般水膠功能的設計在藥物釋放之應用(圖十二)。

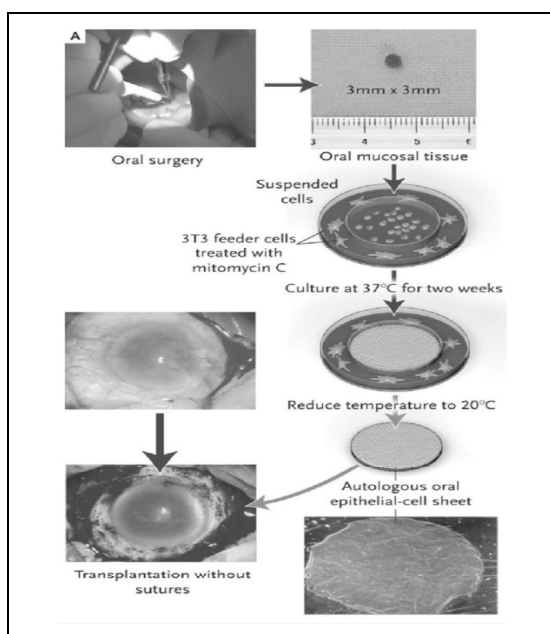
1. 藥物的定點釋放

控制藥物到達正確的目標點上，是藥物釋放控制的重要課題，因此設計一個可以隨外界環境調節的藥物傳遞系統，可以幫助更準確地預知並控制藥物的釋放情形。

因人體的胃腸管道最強烈的刺激就是pH值的急遽改變，因此以pH敏感性為主而搭配



▲圖九 自由抗體存在時抗原-抗體水膠發生溶脹變化示意圖



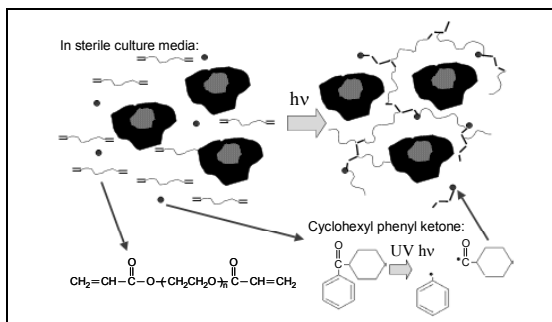
▲圖十 從口腔細胞培養細胞層片作為眼角膜移植組織工程⁽¹²⁾

其它條件設計的水膠，便成為此類釋放控制系統的趨勢。

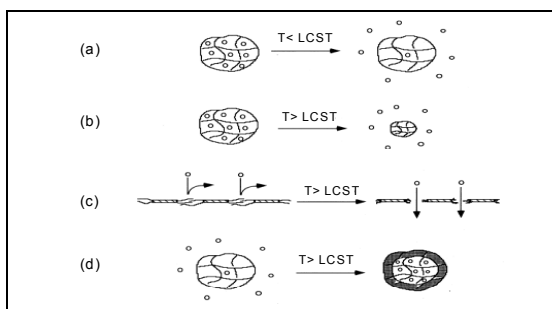
Hoffman等人以poly(acrylic acid-co- NIPAM)水膠來傳遞indomethacin(非類固醇之消炎藥)經過胃部，於小腸處再釋放出來，此法可避免indomethacin造成胃部的發炎、潰瘍甚至穿孔等副作用。

2. 藥物的緩釋控制

由於許多抗癌藥物具極高的毒性及較少生物選擇性，加上目前治療效果極佳的蛋白質藥



▲圖十一 以光交聯方式包覆細胞



▲圖十二 智慧型水膠釋放藥物的機制示意圖(a)可在低溫時，水膠膨脹，將藥物藉由擴散排出；(b)可在高溫時，藉由水膠收縮，將藥物擠出，屬脈衝釋放；(c)感溫型薄膜，藉由溫度來調控開關；(d)溫度變高時，外殼會形成皮層(skin)保護藥物不被放出

物有半衰期短等缺點，藉由水膠包覆可解決以上藥物的問題。在水膠包覆藥物的緩釋系統中，擴散是控制藥物釋放主要的因素。藥物可經由高分子交聯網絡的間隙擴散、滲出，以達到釋放效果。一般空隙越小，擴散係數越小，則藥物要釋放的阻力越大，故可達到緩慢釋放及保護蛋白質藥物之效果。因此設計和製備藥物制放系統時，須選用適當的高分子，以達到控制釋放的目的。目前臨床上的應用有青光眼、高血壓、止痛、避孕等這類需長期服用藥物的疾病。

四、其它應用

如溫感果凍眼膜，水膠因內含大量的水，

故具有保濕效果；加上溫感型水膠具有低溫液態-高溫膠態的特殊現象，因此目前也被化妝品公司開發使用。如智慧型溫感果凍狀水膠，可將養份精華注入果凍膠質中，與肌膚貼合後，慢慢將養分滲透到肌膚，更能提升肌膚的透明感，為肌膚形成鎖水保護膜。

五、結論

由於智慧型水膠的應用領域廣泛，目前所有的科學證據與研究顯示出其在生醫工程領域的重要性，加上仿生科學的進步，水膠越來越趨近人體的組織結構。未來水膠的方向，將朝向更微小、更特異的刺激，甚至要同時感應到多個刺激才能進行應答的智慧型水膠，向具有更高功能的系統持續發展。

參考文獻

- Igor Y. Galaev and Bo Mattiasson, 'Smart' polymers and what they could do in biotechnology and medicine, TIBTECH, 1999, 17, 335-340.
- Tanaka T. Collapse of gels and the critical endpoint. Phys. Rev. Lett. 1978, 40: 820.
- Allan S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, Advanced Drug Delivery Reviews 43 (2002) 3-12.
- Biancamari Baroli, Hydrogels for Tissue Engineering and Delivery of Tissue-Inducing Substances, Journal of pharmaceutical sciences, 2007, 96, 2197-2223.
- Tanaka T. Phase transitions in ionic gels. Phys. Rev. Lett., 1980, 45: 1636.
- Chaoliang He, Sung Wan Kim, Doo Sung Lee. In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery. Journal of Controlled Release 2008, 127 189-207.
- Falamazian M, Varshosaz J. The effect of structural changes on swelling kinetics of polymeric / hydrophobic pH-sensitive hydrogels. Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24: 667.
- Peppas N A, Klier J. Controlled release by using poly(methacrylic acid-ethylene glycol) hydrogels. Controlled release, 1991, 16: 203.
- Kitano S et al. A novel drug delivery system utilizing a glucose responsive polymer complex between poly(vinyl-alcohol) and poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) with a phenylboronic acid moiety. Controlled Release, 1992, 19: 162.
- Miyata T, Asami N, Uragami T. Preparation of an antigen-sensitive hydrogel using antigen-antibodies. Macromolecules, 1999, 32: 2082.
- Miyata T, Asami N, Uragami T. A reversibly antigen-sensitive hydrogel. Nature, 1999, 399: 766.
- Kohji Nishida, M.D., Ph.D., Masayuki Yamato, Ph.D., Yasutaka Hayashida, M.D., Katsuhiko Watanabe, M.Sc., Kazuaki Yamamoto, M.Sc., Eijiro Adachi, M.D., Ph.D., Shigeru Nagai, M.Sc., Akihiko Kikuchi, Ph.D., Naoyuki Maeda, M.D., Ph.D., Hitoshi Watanabe, M.D., Ph.D., Teruo Okano, Ph.D., and Yasuo Tano, M.D., Ph.D. Corneal Reconstruction with Tissue-Engineered Cell Sheets Composed of Autologous Oral Mucosal Epithelium. original article, 2004, 16.