

私立東海大學化學工程與材料工程研究所

碩士論文

指導教授：王 曄 博士



聚己內酯混摻幾丁聚醣微粒  
對複合膜物性影響

Composite film of poly-caprolactone/ chitosan  
nanoparticles

研究生：張永承 撰

中華民國九十九年七月

# 碩士學位論文口試委員會審定書

化學工程研究所 張永承 君所提供之論文

聚己內酯混摻幾丁聚醣微粒對複合膜物性影響

經本委員會審定通過，特此證明。

論文口試委員會

委員：

朱侯憲

王暉

賴壽宏

指導教授：

王暉

中華民國 99 年 8 月 9 日

## 誌謝

感謝爸爸、媽媽及弟弟的幫忙讓我能傾全部注意力放在實驗上面，對於老師的感謝不僅僅止於實驗方面，連同處理事情的態度也一併學習到，真的是打從心底感謝老師。

研究所短短兩年時間接受了很多人的照顧及指導，包括懷斌、偉倫、廷豐、威吉及賴助昇學長於生活及實驗上的幫忙，實驗操作上也感謝林其昌老師的指導及駿諺公司最後幫忙做測試，當然在這階段的貴人不只如此，還有新進實驗室的學弟維澤、俞方及恒伸帶給我生活上的歡樂及照顧，其他實驗室學長姐操作儀器觀念的指導。

碩士兩年期間得到的經驗大大小小，抑或是由於有實驗室大家長的尊稱才能得到，過程中當然會有疲憊感，但每當處理完一件事情所得到的榮譽感是遠遠超過的，感謝在這短短時間內給我這些歷練的機會。

## 摘要

本研究利用離子凝膠法製備幾丁聚醣微粒，再以溶液澆鑄法混摻入聚己內酯形成複合膜，並添加部份接枝丙烯酸的聚己內酯做為相容劑改善聚己內酯與幾丁聚醣的相容性；先以 OM、SEM&AFM 觀察交聯粒子顆粒大小及微結構，偏光顯微鏡比較微粒的添加對複材結晶速率造成的影響，熱差掃描分析儀跟 X 光繞射分析儀比較微粒對複合膜結晶程度之影響，紅外線光譜儀分析微觀分子結構中官能基的變化情形，並以萬能材料試驗機比較添加微粒前後複材物理強度差異，最後以酵素降解來分析微粒添加對複材生分解速率提升的貢獻。

比較以二甲基甲醯胺及四氫呋喃為溶劑來製備複合膜的物理性質，由於兩溶劑沸點不同，對聚己內酯溶解度不同而有不一樣的製膜條件；同時找尋以何種方式震盪才能得到較均勻複合膜的製備條件，以 OM 及 AFM 結果來作為判別依據。

結果表示幾丁聚醣微粒的添加有助於複材物理強度的提升，結晶度降低，同時於結晶過程中扮演晶核角色，使結晶速率增快許多，而且若以純聚己內酯做生分解實驗則會發現其重量幾乎沒有減少，而加入微粒的複材於一開始有最快速分解速率，但當時間拉長後，重量減少幅度趨緩，推測是材料表面的顆粒已經幾乎被分解完；丙烯酸的接

枝結果讓複材結晶速率變得較為緩慢，將微粒影響整個覆蓋過去，推測是讓聚己內酯與幾丁聚醣間的相容性提昇所致，而強度性質僅有些微提升，酵素分解測試則發現有接枝丙烯酸的複材，在同樣降解天數下，重量減少幅度較為明顯，表示丙烯酸使結晶度降低，讓材料表面的微粒更容易被酵素所分解。

以溶解參數與聚己內酯較接近的四氫呋喃所製造而成的薄膜有較佳的強度，從一開始的成膜，用 THF 製造的複材較完整也能較均勻的使微粒分散於其中，然後比較不同溶液量震盪方式，高溶液量震盪所得到微粒較為分散且均勻。



# 目 錄

摘要.....	I
目 錄.....	III
表 目 錄.....	VIII
圖 目 錄.....	X
<b>壹、緒論 .....</b>	<b>1</b>
1-1 研究背景與動機.....	1
1-2 研究方法與目的.....	2
<b>貳、文獻回顧 .....</b>	<b>3</b>
2-1 生物可降解性高分子材料簡介.....	3
2-1-1 生物可降解性材料分類.....	4
2-1-2 生物可分解性高分子材料應用.....	6
2-1-3 可分解生醫材料.....	7
2-2 PCL/CS 複合膜.....	8
2-2-1 聚己內酯.....	9
2-2-2 幾丁聚醣.....	11
2-2-3 幾丁質去乙醯化.....	13
2-2-4 不同分子量幾丁聚醣製備方式.....	13
2-2-5 聚己內酯與幾丁聚醣複合膜製備方式.....	14

2-3 幾丁聚醣奈米微粒交聯製備.....	15
<b>參、實驗方法與原理 .....</b>	<b>18</b>
3-1 實驗材料.....	18
3-1-1 聚己內酯.....	18
3-1-2 幾丁聚醣.....	18
3-1-3 摻合物製備之溶劑 .....	19
3-1-4 生物分解培養液之成分材料 .....	20
3-2 高分子摻合物之製備.....	21
3-2-1 PCL-g-AA 之製備與接枝率測定 .....	21
3-2-2 幾丁聚醣純化、降解.....	23
3-2-3 離子凝膠法製備幾丁聚醣微粒.....	24
3-2-4 溶液法製備複合膜.....	24
3-3 黏度計分子量測試.....	27
3-4 熱差掃描式分析.....	27
3-5 傅立葉轉換紅外線光譜儀分析.....	28
3-6 微結構分析.....	28
3-6-1 光學顯微鏡.....	28
3-6-2 熱場發射掃描式電子顯微鏡.....	29
3-6-3 原子力顯微鏡.....	30

3-7 拉伸測試.....	32
3-8 生物分解培養液的製備.....	33
3-9 粒徑分析儀.....	33
<b>肆、結果與討論.....</b>	<b>36</b>
4-1 幾丁聚醣物性探討.....	36
4-1-1 幾丁聚醣純化與分子量.....	36
4-2 離子交聯微粒結構測試.....	36
4-2-1 分析不同分子量幾丁聚醣交聯微粒結構.....	36
4-2-2 CS/TPP 比例對交聯微粒影響.....	38
4-2-3 CS/TPP 比例對交聯微粒介面電位的影響.....	41
4-3 複合膜結構物性分析.....	44
4-3-1 傅立葉轉換紅外線光譜儀(FT-IR).....	44
4-3-2 電子顯微鏡微結構分析.....	48
4-3-3 原子力顯微鏡微結構觀測.....	51
4-4 複合膜結晶行為.....	57
4-4-1 熱差掃描分析.....	57
4-4-2 X 光繞射分析儀.....	59
4-4-3 偏光顯微鏡觀察結晶速率.....	61
4-5 溶劑對複合膜製備的影響.....	67
4-6 震盪方式對複材的影響.....	68

4-7 複合膜拉伸測試.....	70
4-8 複材於酵素分解液中之生物降解性.....	72
<b>伍、結論.....</b>	<b>81</b>
<b>陸、參考文獻.....</b>	<b>83</b>



## 表目錄

表 2-1 生分解材料於生活中的功用.....	5
表 2-2 可分解性高分子應用範圍.....	6
表 3-1 不同離子強度下,黏度常數 $a, K \& R^2$ 值.....	27
表 3-2 AFM 操作模式優缺點比較.....	32
表 4-1 降解對幾丁聚醣分子量影響.....	36
表 4-2 不同幾丁聚醣分子量交聯微粒大小比較.....	37
表 4-3 CS/TPP 比值對微粒大小的影響.....	39
表 4-4 聚己內酯於 FT-IR 中之特徵吸收峰.....	45
表 4-5 幾丁聚醣於 FT-IR 中之特徵吸收峰.....	46
表 4-6 PCL/CS 結晶熱與結晶度.....	58



## 圖目錄

圖 2-1 高分子材料分解流程.....	3
圖 2-2 聚己內酯之結構示意圖.....	9
圖 2-3 幾丁聚醣結構示意圖.....	11
圖 2-4 幾丁聚醣與三聚磷酸鈉反應機制.....	17
圖 2-5 幾丁聚醣與三聚磷酸鈉交聯成微粒示意圖.....	17
圖 3-1 塑譜儀全貌圖及轉子零件示意圖.....	22
圖 3-2 PCL-g-AA 結構示意圖.....	22
圖 3-3 塑譜儀混煉圖(Torque ,Temp. vs Time).....	22
圖 3-4 複合膜製備流程圖表.....	26
圖 3-5 複合膜測試項目.....	26
圖 4-1 未降解幾丁聚醣.....	37
圖 4-2 降解後幾丁聚醣.....	37
圖 4-3 CS/TPP=2 粒徑分析儀測試.....	39
圖 4-4 CS/TPP=2 粒徑分析儀測試.....	39
圖 4-5 CS/TPP=3 粒徑分析儀測試.....	40
圖 4-6 CS/TPP=4 粒徑分析儀測試.....	40
圖 4-7 CS/TPP=5 粒徑分析儀測試.....	42
圖 4-8 CS/TPP=2 粒徑分析儀-Zeta 電位測試.....	42
圖 4-9 CS/TPP=3 粒徑分析儀-Zeta 電位測試.....	43
圖 4-10 CS/TPP=4 粒徑分析儀-Zeta 電位測試.....	43

圖 4-11 PCL/CS 紅外線光譜分析.....	47
圖 4-12 PCL/PCLgAA/CS 紅外線光譜分析.....	47
圖 4-13 FESEM:PCL.....	48
圖 4-14 FESEM:PCL/CS(90/10).....	49
圖 4-15 FESEM:PCL/CS(80/20).....	49
圖 4-16 FESEM:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10).....	50
圖 4-17 FESEM:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20).....	50
圖 4-18 PCL Height.....	52
圖 4-19 PCL Phase.....	52
圖 4-20 PCL/CS(90/10) Height.....	53
圖 4-21 PCL/CS(90/10) Phase.....	53
圖 4-22 PCL/CS(80/20) Height.....	54
圖 4-23 PCL/CS(80/20) Phase.....	54
圖 4-24 PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) Height.....	55
圖 4-25 PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) Phase.....	55
圖 4-26 PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) Height.....	56
圖 4-27 PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) Phase.....	56
圖 4-28 PCL/CS 熱差掃描分析.....	57
圖 4-29 PCL/PCLgAA/CS 熱差掃描分析.....	58



圖 4-30 PCL/CS 繞射分析.....	60
圖 4-31 PCL/PCLgAA/CS 繞射分析.....	60
圖 4-32 POM 觀察:PCL 第 30 秒.....	62
圖 4-33 POM 觀察:PCL 第 60 秒.....	62
圖 4-34 POM 觀察:PCL/CS(90/10) 第 30 秒.....	63
圖 4-35 POM 觀察:PCLCS(90/10) 第 60 秒.....	63
圖 4-36 POM 觀察:PCL/CS(80/20) 第 30 秒.....	64
圖 4-37 POM 觀察:PCL/CS(80/20) 第 60 秒.....	64
圖 4-38 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 30 秒.....	65
圖 4-39 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 60 秒.....	65
圖 4-40 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 30 秒.....	66
圖 4-41 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 60 秒.....	66
圖 4-42 溶劑對複材強度的影響.....	67
圖 4-42 PCL/CS 拉伸測試圖.....	67
圖 4-43 OM: 低溶液量震盪(4hr,800X).....	68
圖 4-44 OM: 高溶液量震盪震盪(4hr,800X).....	68
圖 4-45 拉伸測試:低溶液量震盪.....	69
圖 4-46 拉伸測試:高溶液量震盪.....	69
圖 4-47 PCL/CS 拉伸測試圖.....	71
圖 4-48 PCL/PCLgAA/C 拉伸測試圖.....	71
圖 4-49 PCL/CS 生物分解速率測試.....	74
圖 4-50 PCL/PCLgAA/CS 生物分解速率測試.....	74
圖 4-51 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 0 天.....	75

圖 4-52 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 8 天.....	75
圖 4-53 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 16 天.....	76
圖 4-54 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 0 天.....	76
圖 4-55 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 8 天.....	77
圖 4-56 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 16 天.....	77
圖 4-57 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 0 天.....	78
圖 4-58 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 8 天.....	78
圖 4-59 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 16 天...	79
圖 4-60 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 0 天.....	79
圖 4-61 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 8 天...	80
圖 4-62 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 16 天...	80



# 壹、緒論

## 1-1 研究背景與動機

現今生醫材料技術越趨進步，所研究的範圍也越廣泛。生醫材料依來源分為天然性高分子及合成高分子，天然高分子擁有良好生物相容性，生物可分解性跟親水性，常被應用在組織工程和藥物釋放方面，但本身強度不佳及耐氣候性質差，例如膠原蛋白(Collagen)、幾丁聚醣<sup>(1,2)</sup>(Chitosan);合成高分子則因為具有高強度、高韌性，而常常當作骨科醫療上的支撐結構，例如聚乳酸(PLA)、聚己內酯<sup>(3)</sup>(PCL)，然而單就一種材料而言，總會有性能不足處，才要以摻合的方式製備出高分子複合材料來補強本身不足的地方。

高分子複合材料由兩種以上材料所組成，藉由混合來彌補單一材料本身的缺陷，一般會提升的性質包括物理強度、韌性、生物相容性。本實驗以聚己內酯及幾丁聚醣當做研究對象，聚己內酯為一生分解材料，已被廣泛使用於生醫材料應用上，但由於聚己內酯為疏水性材料，在自然界中分解速率緩慢，所以才需要添加其它高分子去加速分解效率;而選擇幾丁聚醣當作添加物的優點有本身取得容易且價格低廉，生物適應性高並具抗菌性，且跟聚己內酯比較的話有較良好的生物分解性及物理性質。

## 1-2 研究方法與目的

本實驗以溶液澆鑄法來製備複合膜，而因為聚己內酯跟幾丁聚醣兩種材料分別為疏水性及親水性，假使直接添加混合<sup>(4)</sup>的話，會造成複材本體物理強度脆弱，而違反本來想期待的成效;為了避免幾丁聚醣去干擾聚己內酯鏈的伸展，改以離子凝膠法來製備幾丁聚醣微粒，使微粒能均勻分散在混合溶液中，最後倒入鐵氟龍盤裡面烘乾即可製得。

在製備幾丁聚醣微粒之前，欲先觀察幾丁聚醣分子量對微粒大小的影響<sup>(5)</sup>，本實驗藉著添加濃鹽酸<sup>(6)</sup>，並控制降解時間來得到降解後幾丁聚醣，再拿它來製備出微粒。以微粒型態分散在複合膜中的型式，較能夠避免破壞本來聚己內酯不錯的延展性，也有助於複材強度的提升;由於聚己內酯本身為半結晶性材料，而結晶性太高的材料較不易運用在生醫材料領域上<sup>(7)</sup>，此時藉由幾丁聚醣微粒的添加，以不連續相的形式分散在複合膜亦助於降低整體結晶度，進而探討微粒添加濃度的改變，造成材料熱性質及物理性質上的變化，並研究藉著親水性幾丁聚醣微粒的添加，改善原本聚己內酯降解速率慢的缺陷。

製備出來的複合膜，因為有微粒的添加，會使本身的粗糙度提升，本研究將探討微粒濃度的提升對複材表面粗糙度的影響，並研究丙烯酸的接枝對材料相容性的影響。

## 貳、文獻回顧

### 2-1 生物可降解性高分子材料簡介

生物可降解性高分子意即將它處於自然環境中，接受各種氣候環境的侵蝕而緩慢崩解成碎片，例如光化學作用、環境壓力、物理作用及生物分解等等，而碎片在經過長時間環境因素的催化，將被微生物分解成二氧化碳和水，故被稱為「綠色塑膠」。生物可降解性材料近年被廣泛地應用在人體組織修護、骨科醫療方面，除此之外，若將其當作製備寶特瓶或其他塑膠類材料的替代性材料的話，將有助於減少垃圾掩埋成本及焚燒所排出的二氧化碳。

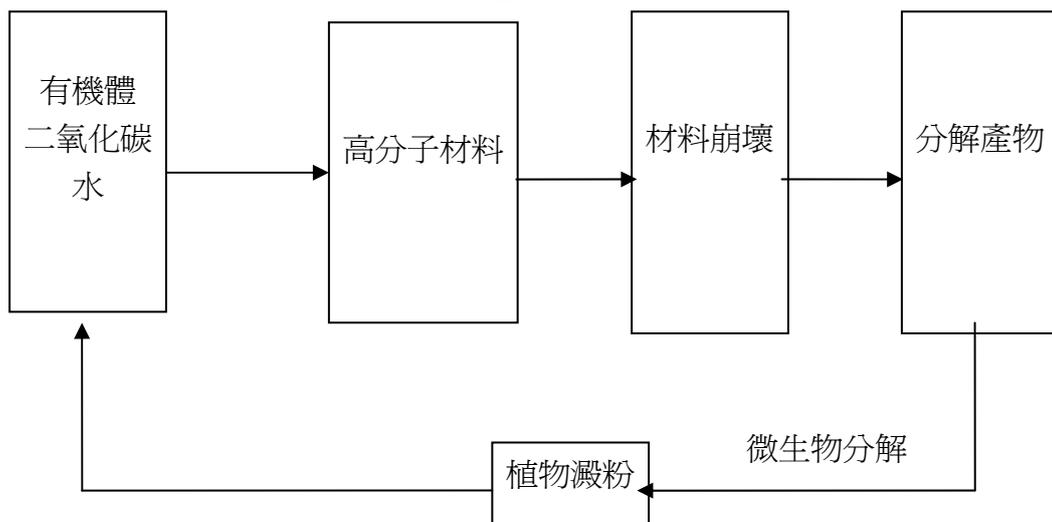


圖 2-1 高分子材料分解流程

生物可分解塑膠的演變是先歷經光降解性成本過高,推廣度不高,是以傳統塑膠 PE、PP 摻雜光敏促進劑,吸收日光中的紫外線能量,促使塑膠產生裂解反應,當塑膠碎裂崩解成碎片後,終因沒辦法繼續再分解,且由於變成塑膠碎片後掌控不易,最後宣告失敗。接著以傳統塑膠摻配澱粉及生物發酵物等成分,誘使環境微生物吞噬及崩解澱粉,到最後仍因無法分解塑膠成分,所以同樣有塑膠碎片殘留問題而被各國批評。

最後綠色塑膠的生成是從大自然植物中運用生物化學科技,從動植物(大豆、馬鈴薯、蝦蟹貝殼)精煉、發酵、合成等程序,製造出可完全被生物分解之生物可分解性材料,例如幾丁質、澱粉。

生物分解塑膠分解的流程主要分為兩步驟:

1. 高分子置於含微生物的環境中,且環境擁有作用所需水分與空氣。
2. 微生物開始作用,高分子物性逐漸被破壞且變成碎片,最後分解成小分子而消失在自然界中。

### 2-1-1 生物可降解性材料分類

生物可分解材料依來源取得不同,可分為天然高分子及合成高分子,天然高分子例如幾丁質、膠原蛋白、澱粉、明膠等等,其中天然高分子具有生物相容性好、良好生物因子及優越的降解速率等優點,有利於應用在生醫科技領域,但缺點是機械強度不足,常是以單一材

料構成主體技術的缺陷，而補強方法則可拿它與化學合成高分子混合，藉機提升本身強度不足處及降解速率過快而難以掌控之缺點。人工合成高分子部份依合成方式可分為微生物生產高分子及化學合成高分子，微生物生產高分子是由微生物發酵所產生的天然塑膠，已成功發展出的完全分解的生物高分子，例如聚羥基丁酸鹽(PHB)或聚羥基酯類(PHA)與戊酯共聚物(PHBV)，利用細菌發酵製得熱塑性聚酯材料，這類材料具有較高生物可分解性，其缺點是造價仍昂貴。化學合成高分子則有常見的聚己內酯(PCL)、聚碳酸酯(PC)，具有機械强度高、反應條件易控制及耐氣候條件佳，缺點是其生物適應性低、降解速率慢。

表 2-1 生分解材料於生活中的功用

材料	用途
光電產業	工業用膜、生物晶片
農業製品	農作物被覆材料
包裝材料	食品包裝薄膜、飲料內部塗佈材料
醫療用品	手術縫合線、人造骨、支架

## 2-1-2 生物可分解性高分子材料應用

生物可分解性高分子由於本身的生物可降解性，而如今石油危機和環保意識高漲，許多重視清潔程度而用完即丟的產品就有潛力被改成以生物可分解性高分子來製造，目前較常看到的產品屬於個人用品及醫療用品佔大宗，若能補強本身強度及耐用性將可被應用在更廣大範圍上，而主要應用的範圍如下表：

表 2-2 可分解性高分子應用範圍

領域		用途說明
利用於室外環境	農漁業用資材	多層薄膜、育苗用容器、魚網、釣魚線
	野外休閒用品	高爾夫球運動用品、登山用品、海洋運動用品
使用後難以回收或再利用的部分(堆肥處理最有效)	食品包裝用薄膜、容器	生鮮食品的包裝托盤、速食店用容器、便當盒
	衛生用品	紙尿布、生理用品
	事務用品	鉛筆盒、牙刷、垃圾袋、免洗衣服
特殊機能用品	緩解性	醫藥品、農藥等的被覆材料
	保水性、吸水性	沙漠或荒地的育林用素材

### 2-1-3 可分解生醫材料

研發生醫材料以體外之醫療器材及植入體內之高分子材料為主，因為材料本身會與人體組織、體液或血液接觸，使用的情況必須符合臨床使用的情況，確保修護的材料能發揮正常功能且不影響周圍組織運作。生醫材料的功用在於執行、替代或增強器官或組織失去的功能，修護方法通常會盡量以填補方式去修補該組織而不是把受傷組織全數取代，而這種方法就必須更注重補強材料的各種性質，例如：機械強度、毒性、降解程度等等，儘管補強材能克服這些問題，但修護後的組織仍無法恢復該器官或組織原先的功能，應用方面主要以外科修護、傷口保健及藥物釋放為主。

構成生醫材料要件：

- 1.良好生物相容性:與人體組織接觸後，須與臨床實驗相符合
- 2.惰性:不能與器官或血液產生化學變化
- 3.無毒性:須具備無毒性特質，否則會造成人體細胞死亡
- 4.不致癌:不能與周圍細胞起反應，使細胞產生突變進而癌化
- 5.適當機械性質:強度盡量與欲修護組織相同
- 6.來源:材料便宜及方便大量生產
- 7.手術植入及消毒程序簡單

依材料種類主要可分為四大項，分別為：

- 1.金屬與合金材料(metals and alloys) ，EX:不鏽鋼、鈦合金
- 2.陶瓷材料(ceramics) ，EX:氧化鋁、氫氧基磷灰石
- 3.高分子材料(polymers) ，EX:聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯
- 4.生物組織材料(biological materials) ，EX: 明膠、澱粉、糊精

當材料被廣泛應用在醫學或藥學上時，就可被美國材料試驗協會 (ASTM)認可，而製造生醫材料的目的是來替換人體上壞掉而失去功能的器官上，所以研發上除了材料強度及化學性質要考慮之外，本身放入人體後的生物相容性、排斥性，及對組織所造成的影響都要去顧慮到。



## 2-2 PCL/CS 複合膜

將兩種以上高分子材料依比例作混合，藉機提升個別材料物理或化學方面的不足處，這個做法稱為高分子摻合(polymer blend) ，而高分子處在室溫時通常為固態，混合效果差，故通常以熱熔融法或溶劑澆鑄法來作混合，藉此來達到截長補短的效果；然而如果兩相混合產品彼此化學結構差異甚大或缺乏較具活性之官能基，則混合出來的複材機械強度較差或個體原本擁有的優點都可能會消失，所以常常會先用光照接枝<sup>(8)</sup>或熔融混煉接枝<sup>(9)</sup>來增加外圍活化官能基的數量，再

與欲摻合物質作混合動作，來改善相容性的問題。

## 2-2-1 聚己內酯

聚己內酯(polycaprolactone,PCL)為脂肪族類的聚酯類高分子(aliphatic polyester)，由單體己內酯經開環聚合反應所得到的熱可塑性結晶高分子，此材料於醫療材料、藥物釋放、組織工程等方面受到廣泛的研究，且由於低熔點及具有良好的柔韌性，更便於製造各種形狀的支架利用在醫療材料上；但高結晶性質、疏水性行為降低了運用在生醫材料的空間，為此常常藉由摻合具良好生物因子的物質來提升原本不足處，例如：幾丁聚醣、明膠、核藻膠，同時也改善降解速率緩慢的缺陷。

結構式：

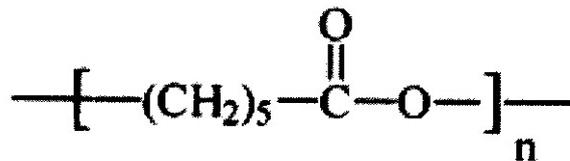


圖 2-2 聚己內酯之結構示意圖

性質：

聚己內酯為一半結晶性的聚合物，依結晶程度的不同，熔點範圍在 59~64°C 之間，玻璃轉移溫度為 -60°C，裂解溫度可達 350°C，

溶解參數(solubility parameter)為  $20.4\text{J}^{1/2}\text{cm}^{-3/2}$ ，結晶程度可由 100%結晶度聚己內酯的熔融熱(142J/g)推算<sup>(10,11)</sup>，E. T. H. Vink 等人提到 PCL 的 X-ray 繞射峰  $2\theta=21.2^\circ$ 、 $21.8^\circ$ 、 $23.6^\circ$ ，所對應的繞射晶面為(110)、(111)、(200)；聚己內酯可溶於四氫呋喃、氯仿<sup>(12)</sup>等有機溶劑中，且材料熔點低、柔韌性良好,常被作為增塑劑、脫膜劑、色料分散劑、及熱熔性黏著劑、外科手術用品使用。

生物相容性和毒性：

聚己內酯的毒性探討通常都以Capronor®作為代表，它是含左諾杰垂(levonorgesterl)的長效型避孕藥。在為期兩年的動物實驗中，評估的項目有：驗尿、糞便、眼睛及組織切片的檢查，發現實驗組和對照組在這些項目中的評估並無明顯差異，因此一般認為聚己內酯在體內的相容性很好，且幾乎沒有毒性。

缺陷：

雖說聚己內酯為熱可塑性材料，但由於具有黏性，使其在重新塑形過程中常會造成部分殘餘在槽壁內，且機械強度、化學耐油性及耐熱性均不理想，通常會與其它高分子摻合作補強及提高熔點。

## 2-2-2 幾丁聚醣

幾丁聚醣<sup>(13)</sup>為葡萄糖胺所聚合而成天然高分子聚合物，由幾丁質(Chitin)經去乙醯化反應而得，幾丁質的來源是從蝦、蟹等甲殼類動物身上取得，是在大自然中數量僅次於纖維素的聚醣化物，也是僅比蛋白質少的含氮天然有機化合物。研究發現若直接以幾丁質去混合其它高分子，則會因為乙醯胺基數目過多，而難以溶解在溶液裡面，後來實驗證實當去乙醯化程度(deacetylation)越高，則越有益於其溶解速率，幾丁質的加工大部分採取燒鹼法把原本支鏈上的乙醯基去除留下胺基，少數會利用脫乙醯酶來製備，而乙醯基被取代的程度即稱去乙醯度。

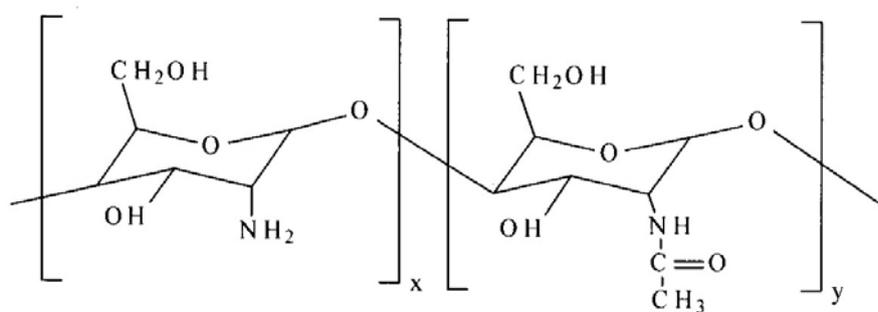


圖 2-3 幾丁聚醣結構示意圖

幾丁聚醣的結構上擁有醇基跟胺基，兩者皆屬於高活性之官能基，常常被拿來與其它高分子做混摻，例如：聚乳酸、聚醯胺及膠原蛋白。由於支鏈上的胺基，使其具有抗菌效果，其原因是在微酸環境中，胺基被質子化成  $\text{NH}_3^+$  阻礙細菌的生長，且幾丁聚醣會與微生物

細胞核內之 DNA 做結合並抑制 mRNA 之合成，使幾丁聚醣擁有生物相容性跟抑制微生物生長及具有可分解性等特點，所以被廣泛地研究如何將它混入高分子內來表現這些優點。

幾丁聚醣特性:

1. 無毒性:與生物體細胞有良好生物相容性，被視為最具有潛力的生物高分子。
2. 生醫性質:有助於藥物吸收且由於帶正電的特性，促使血小板的聚集來加速傷口癒合，且在凝血機制中並不會影響血液的內在凝血路徑。
3. 水處理:由於胺基能與過渡金屬離子進行螯合，而幾丁聚醣支鏈上帶有大量羥基與胺基，便有利於在物理及化學上的吸附，但與鹼金屬族(IA)及鹼土族(IIA)離子作用較差，因此可拿來製備奈米過濾薄膜。
4. 抗菌性:幾丁聚醣溶液對多種細菌及真菌有抑制生長的作用，經溶解於弱酸中所成之薄膜也有抗菌特性，由於幾丁聚醣稍成弱鹼性，易與細胞膜表面負電荷分子作用，影響物質的通透性而抑制細菌生長。

缺陷:

機械性質欠佳，可試著以物理摻合或接枝共聚來做改善，常被拿來添加的高分子有聚醯胺、纖維素，再利用不同比例或不同製造方法來調

整最適當的材質，如此做法，除了改善本來機械強度不足的地方，也同時彌補了高分子複材低降解速率的缺陷。

### 2-2-3 幾丁聚醣去乙醯化方法

#### 1.化學法:

利用高濃度熱鹼處理來將幾丁質上的乙醯胺基去除形成游離胺基，以達到預期的去乙醯度及分子量，而影響此方法的實驗條件有氫氧化鈉濃度、反應時間、溫度及反應環境有關。

#### 2.生化法:

以化學法達到去乙醯化的結果會產生廢液且容易使分子鏈斷掉，所以為了克服上述方法所產生的缺點，研究發現能以對幾丁質具反應性的酵素來達到去乙醯化的目的，但此方法得到的產物去乙醯度僅有 50%左右且作用時間較長。



### 2-2-4 不同分子量的幾丁聚醣降解

不同的製造方式所得到的幾丁聚醣其表面顏色、降解程度、製造成本都有所不同，常見的方法有:

1.酵素法:利用酵素對幾丁質跟幾丁聚醣的專一性，把原本長鏈狀分解成較短的鏈段，此種方法具有反應條件溫和、專一性高跟過程簡單等優點，但因為酵素成本昂貴，較少為人所用。

2.酸水解法:將濃酸加入幾丁聚醣溶液內，以濃酸使幾丁聚醣分解成

較小鏈段，反應溫度較高，可藉由調整反應時間來取得適當分子量範圍的幾丁聚醣。

3.超音波降解法:以超音波細胞破碎機處理幾丁聚醣，且此法不會影響到去乙酰度且能藉著調整破碎機的振幅縮短反應時間等優點。

4.氧化劑降解法:常見的氧化劑例如過氧化氫或次氯酸鈉，兩者中以過氧化氫的作用速度較快，此方法的操作成本較低但得到的高分子分子量分佈較寬。

#### 2-2-5 聚己內酯與幾丁聚醣複合膜製備方式

聚己內酯具有良好柔韌性、高結晶性且由於低熔點有不錯的加工性質，但因酯基屬疏水性所以與細胞之貼附性差，為使用在生醫材料上一個重大弱點;幾丁聚醣為親水性，有助於細胞在上面貼附生長、分化，但吸水率過高容易澎潤導致固體型態易改變而難以掌控。若將兩材料混合，則能達到截長補短的效果，複材將擁有適足的機械強度及生物適應性和降解速率。

本研究混摻方式採溶液法製備，把聚己內酯跟幾丁聚醣分散於溶劑中，再將溶液倒入鐵氟龍盤中烘乾溶劑製膜，但因為幾丁聚醣跟聚己內酯，一為親水性，另一為親油性，直接把兩者混合相容性較差，本研究便先以離子凝膠法製備幾丁聚醣微粒，大小經粒徑分析儀測得

數百奈米之間，這作法能避免聚己內酯受到幾丁聚醣干擾，已達到均勻膜的製造。

## 2-3 幾丁聚醣奈米微粒交聯製備

### 1. 沉澱析出法：

沉澱析出法即溶劑揮發法，該法利用幾丁聚醣不溶於鹼性介質的特點，用壓縮空氣將幾丁聚醣醋酸溶液噴入氫氧化鈉溶液形成凝聚微粒。另外，在攪拌條件下逐漸滴加硫酸鈉溶液於含表面活性劑的幾丁聚醣溶液中，利用硫酸鈉的去溶劑化作用使微粒析出，再超音波處理得到粒徑較均一的微粒。

雖然沉澱析出法製備的微粒粒徑、表面狀態、溶漲性質可掌控，但該方法需在較苛刻的製備條件，如必須存在乳化劑、有機溶劑和超音波震盪下進行，且用這種方法製備的微粒交聯度不高。

### 2. 乳化交聯法：

乳化交聯法是利用幾丁聚醣分子鏈上的胺基或羥基能夠與某些化學交聯劑反應的特性製備載藥微粒的一種方法。此法首先製備出穩定的W/O型幾丁聚醣微乳液，然後於高速攪拌條件下加入交聯劑，形成微粒後再固化分離。

### 3. 噴霧乾燥法：

噴霧乾燥法是指在高溫的氣流中，將藥液或浸膏霧化成微細的液

滴進行瞬間乾燥的方法，此法自19世紀發明以來，已廣泛用於食品、藥品、化工原料等粉末的生產。根據這個原理，幾丁聚醣載藥微球通常是將藥物溶入加有交聯劑的幾丁聚醣溶液，通過噴霧乾燥機製得微球，然後經有機溶劑洗滌、離心純化得到。儘管噴霧乾燥法是目前工業製藥中常用的方法，但它對設備的要求高，所得微球的交聯度也不高。

#### 4.以離子凝膠法製備幾丁聚醣微粒：

Bodmeier 等學者首先提出了以離子凝膠法來製備幾丁聚醣微粒；1997年 Calvo 等學者對離子凝膠法提出了改進，研究中利用高分子陰電荷的三聚磷酸鈉和聚氧乙烯-聚氧丙烯的嵌段共聚物交聯製備出幾丁聚醣微粒，該微粒可以經由成分比例的改變而使微粒尺寸達200~1000nm之間，及 Zeta 電位則會介於 20mv~60mv。2001年 Janes 等學者指出幾丁聚醣微粒粒徑會隨著幾丁聚醣分子量增加而增大，而在分子量大於 20kDa 時，分子量變因的影響較不顯著。於 2004年 Zhang 等學者提出去乙醯度越高的幾丁聚醣可製備出較小粒徑之幾丁聚醣微粒，且其微粒的粒徑分散也較為均一，除此之外，幾丁聚醣微粒粒徑也會深受 pH 值影響，該研究指出於 pH=3 時會有最小粒徑，當 pH 值大於或小於此值時微粒粒徑皆會因此而增加。

本研究以三聚磷酸鈉作為幾丁聚醣的凝膠試劑。幾丁聚醣與三聚

磷酸鈉(tripolyphosphate, TPP)之離子凝膠作用機制如圖2-4；三聚磷酸鈉溶水時釋放出磷酸根離子( $P_3O_{10}^{5-}$ )，會與幾丁聚醣溶於醋酸水溶液後的陽離子電荷胺基( $NH_3^+$ )反應；而水溶液中的氫氧根離子也會競爭胺基離子形成去質子反應，其中磷酸根離子能與胺基離子產生離子交聯反應，使得幾丁聚醣分子鏈彼此間產生鏈結而形成了幾丁聚醣微粒，幾丁聚醣成微粒的機制於如圖2-5。

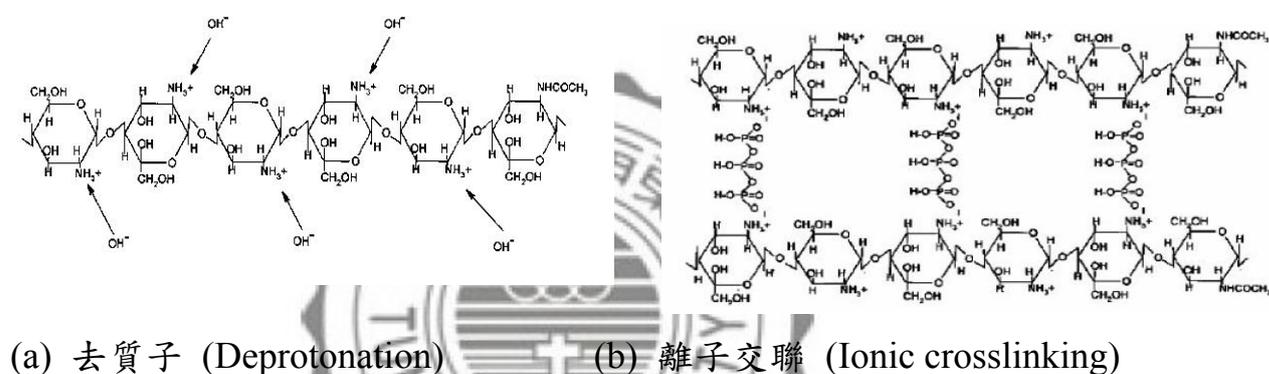


圖 2-4 幾丁聚醣與三聚磷酸鈉反應機制



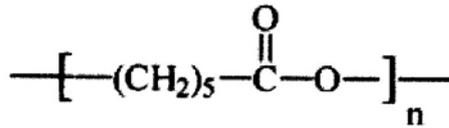
圖 2-5 幾丁聚醣與三聚磷酸鈉交聯成微粒示意圖

## 參、實驗方法與原理

### 3-1 實驗材料

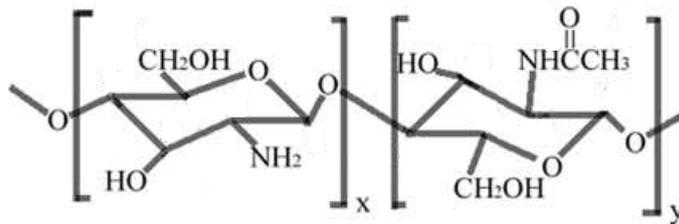
#### 3-1-1 聚己內酯

熱塑性工業用聚己內酯(polycaprolactone)，由 Solvay 化學公司提供，批號 CAPA 650，平均分子量 50000g/mole，熔點 58~60°C，含水率小於 1wt.%，溶解參數(solubility parameter) $\delta=9.34\sim 9.43(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 。



#### 3-1-2 幾丁聚醣

幾丁聚醣(chitosan, CS)，食品級，製造商為青島金園生物製品有限公司，去乙醯度為 86.20%，含水率 7.8%，不溶物小於 0.2%，粒徑為 80mesh。



#### 丙烯酸(Acrylic acid)：

由 Acros Organics 公司提供，等級為 EP 級，stabilized 99.5%，閃

火點為 48°C，沸點為 139°C，密度為 1.050g/cm<sup>3</sup>。

#### 交聯劑：

三聚磷酸鈉(Sodium triphosphate,TPP)：由昭和化學所提供，分子量為 367.86，熔點為 622°C，含水率<1wt%。

#### 接枝起始劑：

過氧化二苯甲醯(Benzoyl peroxide, BPO)，由Alfa Aesar公司提供，純度為75%，熔點為104~106°C。

#### 溶劑：

1. 對-二甲苯(P-Xylene)，ACS 級，由 TEDIA 提供，純度為 99.5%，比重:0.855~0.865。
2. 丙酮(Acetone)，工業級，由景明化工有限公司(Echo Chemical Co., Ltd.)提供，純度為 99%，沸點為 56°C，密度為 0.79 g/cm<sup>3</sup>。
3. 乙醇(Ethanol)由美商 Tedia 公司提供，純度為 95%，沸點為 78°C，密度為 0.78 g/cm<sup>3</sup>。

#### 3-1-3 摻合物製備之溶劑

- 1.冰醋酸(Acetic acid)，ACS 級，由聯工化學廠股份有限公司(Union Chemical Works Ltd.) 提供，純度 99.7%，密度為 1.05 g/ml。

2.四氫呋喃(THF),HPLC 級,由 TEDIA 提供,沸點:65~67°C,密度:0.886 g/ml,黏度:0.55 cps。

3.二甲基甲醯胺(DMF) ,由景明化工提供,閃火點 58°C,沸點為 153°C,密度為 0.95g/cm<sup>3</sup>。

#### 鹼性滴定液：

KOH-乙醇溶液,氫氧化鉀(Potassium hydroxide),EP 級(一級),由聯工化學廠股份有限公司(Union Chemical Works Ltd.)提供,熔點為 360°C,密度為 2.04 g/cm<sup>3</sup>。

#### 鹼液標定劑：

鄰苯二甲酸氫鉀(Potassium hydrogen phthalate,KHP),試藥級,提供廠商-林純藥工業株式會社(Hayashi, Pure Chemical Industries Ltd.)。

#### 酸鹼滴定指示劑：

酚酞(Phenolphthalein),試藥級,由片山化學工業株式會社(KATAYAMA)提供,變色範圍 pH=8.3~10(無色~紅色)。

### 3-1-4 生物分解培養液之成分材料

#### 生物分解酵素：

溶菌酶(Lysozyme, Egg White)由 Bionovas, USA 提供,活性

(activity)為 50000U/mg，純度 $\geq 90\%$ ，分子量~14.7KD。

### **PBS(Phosphate buffer saline)：**

1. 氯化鈉(Sodium chloride)，試藥級由 MERCK 公司提供，純度 $\geq 99.5\%$ 。
2. 氯化鉀(Potassium chloride)，試藥級由 MERCK 公司提供，純度 $\geq 99.5\%$ 。
3. 磷酸氫二鈉(Disodium hydrogenphosphate)，試藥級由關東化學株式會社(Kanto Chemical Co., Inc.)提供，purity min. 99.0%。
4. 磷酸二氫鉀(Potassium dihydrogenphosphate)，試藥級由關東化學株式會社(Kanto Chemical Co., Inc.)提供，purity min. 99.0%。

## **3-2 高分子摻合物之製備**

### **3-2-1 PCL-g-AA 之製備與接枝率測定**

本研究以熔融混煉法製備 PCL-g-AA 共聚物(copolymer)，使用設備為塑譜儀(廠牌：Brabender Plasti-corder)，驅動單元為 Plastograph EC，混煉轉子型號為 W 50 EHT)，電腦參數設定實驗進料總重 50g、混煉溫度 85°C、轉子轉速為 60RPM 與反應時間 6 小時。首先進料 PCL(44.85g)，待聚己內酯完全熔融且扭力(torque)圖譜趨於穩定後，再將 10wt.%之丙烯酸(AA，5g)與 0.3wt.%之接枝起始劑(BPO，0.15g)

的混合液倒入塑譜儀中，完成接枝反應後取出混料進行純化與接枝率的測定，圖 3-2 為 PCL 接枝丙烯酸之結構式。



圖 3-1 塑譜儀全貌圖及轉子零件示意圖

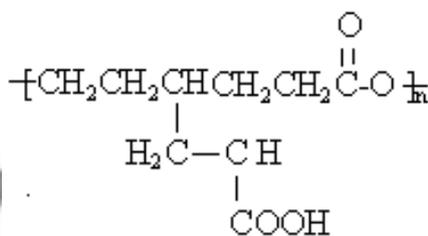


圖 3-2 PCL-g-AA 結構示意圖

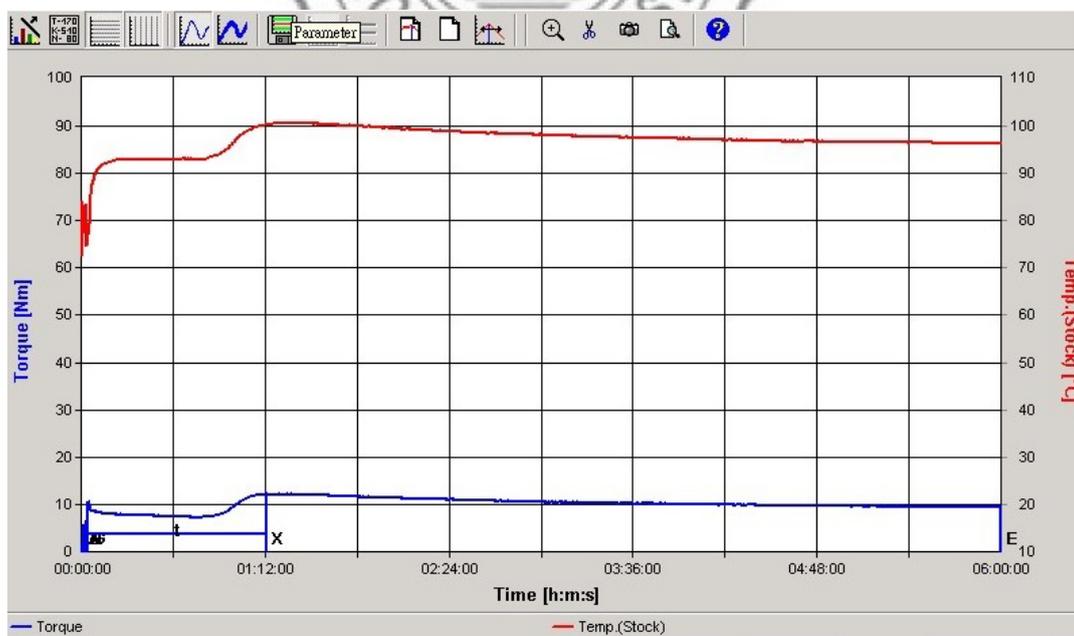


圖 3-3 塑譜儀混煉圖(Torque ,Temp. vs Time)

純化過程中將 10g 的 PCL-g-AA 溶入 200ml 的對-二甲苯溶劑中，於 85°C 熱水浴均勻攪拌兩小時，待冷卻後加入 300ml 的丙酮混合均勻使未反應的丙烯酸溶於丙酮，再倒入玻璃盤中，於抽氣櫃下風乾並置入 80°C 的真空烘箱 24 小時做乾燥處理。

測定接枝率程序中先將 1g 共聚物溶於 100ml 的對-二甲苯中，在 85°C 的熱水浴均勻攪拌兩小時後，以 KOH-乙醇溶液做酸鹼滴定(實際濃度先以 KHP 為標定劑，酚酞為指示劑來標定之)量測 PCL-g-AA 之接枝率，其計算方程式如下：

$$(AA\%) = \frac{C_{KOH}(N) \times V_{KOH}(ml) \times 72}{polymer(g)} \times 100\%$$

實驗過程中所製備出的 PCL-g-AA 取三次平均算出其接枝率約為 4.72%。

### 3-2-2 幾丁聚醣純化、降解

將 4 克幾丁聚醣溶於 500ml 的 1wt% 的醋酸水溶液當中，再加入 4 克氫氧化鈉配成 50ml 的 2M 氫氧化鈉水溶液直至沉澱產生後以濾紙過濾烘乾，再將濾得上層物反覆水洗即可獲得純化後的幾丁聚醣。

把純化後的 1.5 克幾丁聚醣溶於 50ml 的 2wt% 醋酸水溶液中，再加入上述溶液體積的 1/3 濃鹽酸進去混合兩小時，把 8wt% 氫氧化鈉

溶液加入使溶液並中止降解反應，得到的沉澱物以去離子水沖洗數次，等到溶液為中性後，以抽氣過濾、烘乾來取得降解後的幾丁聚醣。

### 3-2-3 離子凝膠法製備幾丁聚醣微粒

將幾丁聚醣溶於 0.175wt% 醋酸水溶液製得 0.1wt% 的幾丁聚醣溶液，再配置 1.25 mg/mL 的三聚磷酸鈉水溶液；將上述的兩杯溶液依適當比例混合攪拌 10 分鐘，以 0.1 $\mu$ m 之濾紙過濾，濾膜上即可獲得幾丁聚醣微粒。

### 3-2-4 溶液法製備 PCL/CS 與 PCL/PCL-g-AA/CS 複合膜

本實驗盛裝待烘乾溶液的鐵氟龍盤，直徑 9 公分，而欲製備 0.06mm 的薄膜，若將薄膜密度設為 1g/cm<sup>3</sup>，則最後複材總重量將能設定為 0.3817 克，藉由此作法各物質所需重量即可知道。

以 DMF 為溶劑製備薄膜：

PCL/CS 複合膜：

1. 將 0.038 克幾丁聚醣微粒加入 30ml 的 DMF 中，配製成 1.27 w/v %，並以超音波粉碎機震盪兩小時，使顆粒能均勻分散在溶劑中。
2. 把 0.344 克聚己內酯加入 30ml 的 DMF 中，配製成 11.47 w/v %，在恆溫 60°C 下攪拌至完全溶解，再將步驟 1 溶液先行加熱到 60°C 才能混在一起攪拌 2 小時，可製得 10% 複合溶液，若要做 20% 溶液

則把微粒重量加倍，PCL 量減少。

3. 把最後混合好的溶液先經過超音波洗淨器震盪並維持恆溫 80°C，再倒入鐵氟龍盤中，先以 80°C 將大部份溶劑趕走使呈現濃稠狀，再把溫度調至 45°C 烘乾一天，最後真空烘箱抽 24 小時來趕走殘餘在複合膜中的溶劑，薄膜即可製得，厚度 0.06mm±0.02mm。

PCL/PCLgAA/CS 複合膜:

1. 把 0.019 克 PCLgAA 先溶於 2ml 醋酸中，再將此溶液與準備好的 CS-TPP 溶液一起攪拌 10 分鐘，然後抽氣過濾得 PCLgAA 與 CS 微粒。
2. 同製備 PCL/CS 膜一樣，把 0.324 克 PCL 溶解完畢再將兩杯混在一起，即可製得 10%複合膜，若要製備 20%溶液則是把 PCLgAA 重量加倍。



以 THF 為溶劑製備薄膜：

製膜方式與上面方法雷同，不同的是調配好的溶液到入鐵氟龍盤後，直接以 45°C 去烘至全乾，最後調成真空狀態趕殘餘溶劑;比較將微粒置於 30ml THF 儲存於 50ml 樣品瓶與 120ml THF 儲存於 150ml 燒杯來震盪微粒，比較兩方法所得微粒的分散性。

PS:由於 DMF 溶解度較低，故必須加溫至 60 度才能溶解 PCL，且趕溶劑也要以高溫 80 度來驅趕溶劑揮發。

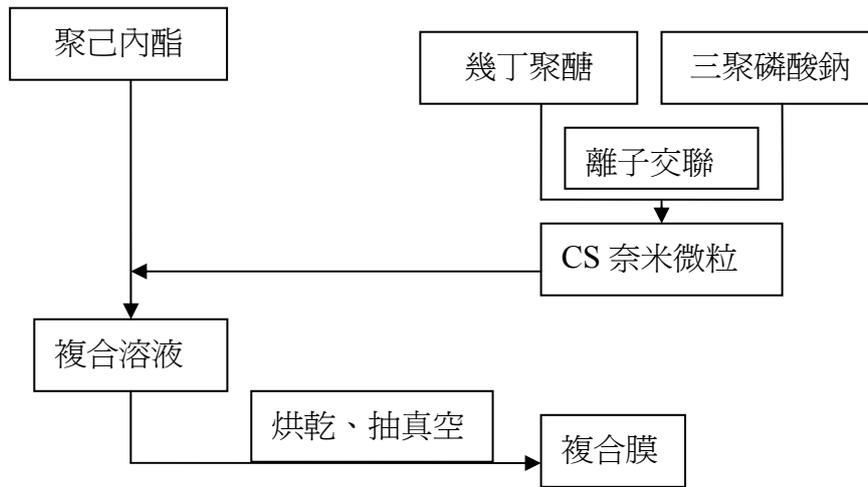


圖 3-4 複合膜製備流程圖表

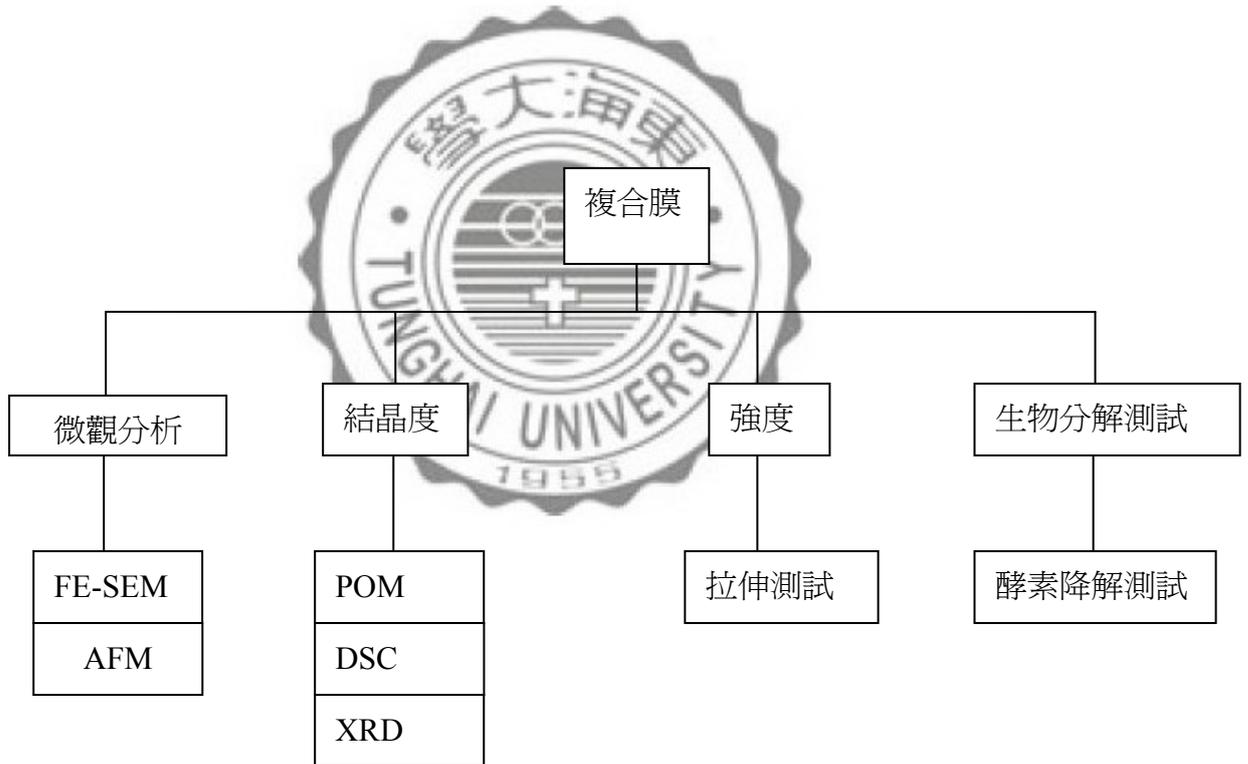


圖 3-5 複合膜測試項目

### 3-3 黏度計分子量測試

將幾丁聚醣溶解於 0.5%醋酸水溶液中，配置 0.05、0.1、0.15 及 0.2g/dL 的幾丁聚醣溶液，實驗作法先取 0.2 克幾丁聚醣溶於 100ml 的 0.5%醋酸水溶液中，溶解完後以 0.45  $\mu$ m 濾紙過濾，即得 0.2g/dL 溶液，再將溶液倒入黏度計中，在恆溫在 30 °C 水浴中作測試，每個濃度測試三次，每次時間差不超過 1 秒，若要測試其他濃度,則把 0.2g/dL 溶液做稀釋。

表 3-1 不同離子強度下,黏度常數 a,K&R<sup>2</sup> 值

離子強度	a	K(*10 <sup>4</sup> )	R <sup>2</sup>
0.01	0.715	5.48	0.962
0.05	0.614	10.5	0.973
0.1	0.595	11.8	0.975
0.2	0.569	12.8	0.975

### 3-4 熱差掃描式分析(DSC)

藉由熱差掃描分析儀得到混摻物之熱性質，廠牌為 Perkin Elmer，型號為 Pyris 1，可測得熔點與計算出待測物之結晶度，待測樣品重量為 1~5mg，掃描溫度範圍為 -60~150 °C，升降溫速度為 20 °C/min，觀察幾丁聚醣微粒的添加對複合膜的熔點及結晶度的影響。

### 3-5 傅立葉轉換紅外線光譜儀(Fourier Transform Infrared Spectrophotometer, FT-IR)分析

FT-IR 是利用化合物分子中官能基吸收特定波長的紅外光，用來觀察分子的基本結構，讓樣品吸收紅外光輻射，受照射後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；由於對分子結構之快速定性分析能力，可在數十秒內得到待測物之化學結構，因此在對緊急汙染事件可作迅速處理，使用紅外光偵測器有兩個優點：非破壞性(non-destructive)及高選擇性(high selective)。

本研究所使用的 FT-IR(廠牌:SHIMADZU，型號:IR Prestige 21)，波長範圍為  $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ ，掃描次數為 16 次，解晰度為  $4\text{cm}^{-1}$ ，在分析樣品前先以空氣當作背景值掃描過後，再將複合膜裁剪到適合大小放入作測試，比較不同濃度的幾丁聚醣微粒對光譜圖特徵峰的改變。

### 3-6 微結構分析

#### 3-6-1 光學顯微鏡(OM)

光學顯微鏡的儀器裝置很簡便，其成像原理是利用可見光照射在試片表面造成局部散射或反射來形成不同的對比，然而因為可見

光的波長高達 4000~7000 Å，在解析度(或謂鑑別率、解像能，係指兩點能被分辨的最近距離)的考量上自然是最差的。在一般的操作下，由於肉眼的鑑別率僅有 0.2mm，當光學顯微鏡的最佳解析度只有 0.2um 時，理論上的最高放大倍率只有 1000X，放大倍率有限，但視野卻反而是各種成像系統中最大的，這說明了光學顯微鏡的觀察事實上仍具有提供許多初步的結構資料。

將摻合物薄膜置於載玻片與蓋玻片之間，再以光學顯微鏡(廠牌：Nikon E400)搭配偏光鏡來觀察複材之表面結構及結晶型態。

### 3-6-2 熱場發射掃描式電子顯微鏡(Field Emission Scanning Electron Microscope, FESEM)

電子顯微鏡的原理為利用特有的掃描線圈讓電子束對固態試片做二度空間的掃描，再藉偵測器對電子束與試片因交互作用而激發出的二次電子或背向散射電子作訊號收集，經由 CRT 的放大，即可清楚地觀察試片在微小區域的表面影像。

觀察表面型態所使用之 FESEM(製造廠商：JEOL Co., Japan, 機型：JSM-7000F) 操作條件為：(1)真空鍍金：20mA，70 秒 (2)加速電壓：2~15kV (3)放大倍率：20~10<sup>5</sup> 倍。

### 3-6-3 原子力顯微鏡(AFM)

1985 年 Binnig、Quate 和 Gerber 發明原子力顯微鏡(atomic force microscope,AFM)，其原理是利用極柔軟懸臂上探針與試片之間微小的原子力—凡得瓦力(約為數個 nN 左右)做呈像訊號，如此不僅能對非導體做觀測，而且具有可在液相、氣相中操作與樣品不需複雜前處理的特性，目前也被廣泛的應用在生物樣本型態學的研究，其力學量測的功能更被視為量測軟組織或分子間力學特性的利器。

主要測試模式分為三種:

#### (1) 接觸式(contact mode)：

利用原子間斥力變化而產生表面輪廓的方式稱為接觸式，其互斥能的大小與原子間距倒數的十二次方成正比，當探針與試片的距離約為數個埃時(一般為 $3\text{\AA}$ )，兩原子的電子雲會有互斥現象。由於凡得瓦力乃屬短距力，因此微小的距離變化量，就會造成互斥力明顯的變化，因此隨著樣品表面形貌的高低起伏，探針和樣品間的間距不同，其交互作用力也不同，使得懸臂的變形量不同，利用含四象限的光學感測器偵測懸臂偏移量，即可得樣品的表面形貌。

#### (2) 非接觸式(non-contact mode)：

利用原子吸引力的變化而產生表面輪廓的呈像方法稱為非接觸式。探針與試片的距離約為數十個到數百個 $\text{\AA}$ ，其吸引力的大小主要與原子間距倒數的六次方成正比。此操作模式是在黏附於懸臂上的壓

電晶體施予一交變電壓，使懸臂受一力作用產生一微小振幅擺動，此懸臂的振幅與頻率會隨探針與樣本間的作用力不同而改變，可透過監測振幅的變化量來得知樣本的表面輪廓。

### (3) 敲擊模式(tapping mode)：

使懸臂上下擺動輕拍於樣本表面，並藉振幅的改變而呈像，由於受到吸力與斥力的交互作用，也稱為間歇式的接觸式模式(intermittent-contact mode)或半接觸模式(semi-contact mode)。敲擊模式與非接觸模式的操作方式類似，但探針懸臂振動的振幅較大，而探針和樣品間的距離也比非接觸式來得大，在掃描過程中，探針會接觸到樣品表面，其解析度也較非接觸模式的解析度來得高。但此種探針和樣品的接觸只是輕敲樣品表面，故對樣品表面的刮傷可減到最低，對於柔軟性較好的試片，如生物樣本，使用敲擊模式觀察表面輪廓時，可在不損傷試片下，可得到極佳的呈像結果，特別在空氣中敲擊式的顯微術可避免樣本上自然水層的干擾；利用此法來觀測高分子複合材料，其分散相之黏土在整個連續相之基材中的表面分散型態，也是相當的有成效。

本研究由於待測樣品為薄膜，屬於軟材料，故操作模式採敲擊式，實驗用原子力顯微鏡(NT-MDT公司製造，型號為Solver P47)之探針(型號為NSG01-DLC，彈性係數5.5N/m，共振頻率165kHz)，藉此觀

察薄膜表面狀況，企圖看出微粒在膜上的分佈情形。

表3-2 AFM操作模式優缺點比較

	接觸式	非接觸式	敲擊式
影像解析度	高	低	中
破壞樣品程度	高	中	低
軟性材料測試	差	正常	正常

### 3-7 拉伸測試(Tensile Test)

拉伸強度測試是機械測試中常見的一種，一般來說是以力量拉扯試片的兩端，形成試片之單軸延伸變形直至斷裂。對大部分高分子材料而言，彈性形變定義於應變的 0.2%以內，因此藉由應力與應變關係曲線圖之起始直線部分，取其斜率即為此材料的彈性模數或楊氏模數(Young's modulus)，公式如下：

$$E = \sigma / \varepsilon \dots \dots \dots (3-7-1)$$

其中，E 表示楊氏模數， $\sigma$  表示正向應力， $\varepsilon$  表示正向應變。

將混摻物薄膜裁為寬 10mm、長 40mm(拉伸長度為 20mm)，厚度為  $0.06 \pm 0.02$ mm，溫度為 25°C 下進行拉伸測試，所使用萬能拉力試驗機(廠牌：Instron，型號為 4467)，使用的 load cell 為 100N(最大拉伸荷重)，拉伸速率設定為 15mm/min；每組不同濃度之樣品均測 5 次以上，再取 3 組有效斷裂試樣的測試進行算術平均作為最後結果。

### 3-8 生物分解培養液的製備

1. 秤取 8g 氯化鈉、0.2g 氯化鉀、1.44g 磷酸氫二鈉、0.24g 磷酸二氫鉀與去離子水配成 1L 的 1X PBS 緩衝溶液(pH = 7.4)。
2. 將 100mg 溶菌酶酵素(50000U/mg)加入配好的 1 L 緩衝溶液中，均勻攪拌，再將溶液分別取 100ml 裝入三角錐形瓶中。
3. 將摻合物薄膜分別置入錐形瓶中，在溫度 37°C 的培養箱中進行酵素分解實驗。
4. 每三天自酵素培養液中取出摻合物，經去離子水、無水酒精沖洗後再放入真空烘箱 72 小時做乾燥處理的程序。取出後將薄膜秤重，計算重量分解率以及利用 SEM 觀察薄膜分解後的微結構變化。重量損失比率公式如下：

$$\text{Weight Ratio(degraded/initial)} = W_t / W_o$$

$$W_o = \text{薄膜分解前之重量(g)}$$

$$W_t = \text{薄膜分解後之重量(g)}$$

### 3-9 粒徑分析儀(Dynamic light scattering, DLS)

粒子由於受到周圍溶劑分子的碰撞，顆粒產生布朗運動，因為分子的運動與溫度有關，進而與液體的黏度有關，所以在測試時溫度必須是均勻並保持穩定，否則由於液體的對流及其他運動會干擾樣品的

測量。當一光束撞擊移動的粒子時，靜止觀察者會發現相對於入射光束的頻率，散射光束的頻率產生變化。隨粒子是朝向或遠離觀察者，頻率會些微上升或下降，這現象稱為都卜勒變寬效應(Doppler broadening)。頻率的變化量正比於布朗擴散係數，所以可以從動態光散射實驗決定粒子擴散係數，透過Stokes-Einstein 方程式我們可以進一步得到粒子的粒徑：

$$D_h = k_B T / 3\pi\eta_0 D$$

其中  $D_h$ :水化動力學直徑(m) ，  $k_B$ :波茲曼常數(J/K)

$T$ :絕對溫度(K) ，  $\eta_0$ :黏度(cp)

$D$ :擴散係數(m<sup>2</sup>/sec)

Zeta 電位是與一個顆粒在某一特定介質中所帶的總電荷有關，確切來說是顆粒在剪切面處的電位，可用來作為膠體體系穩定性的指標。介面電位測量的基本原理為利用左右兩邊通以直流電之電泳室，一端帶正電另一端帶負電，當待測水置入電泳室後，帶電粒子因電性相互吸引作用，開始往相反電性之一端移動，並經軟體直接精算出其界面電位值。測定中需確定石英槽內無氣泡存在，避免造成干擾。

先將粒徑分析儀打開並熱機 1 小時，目的是為了讓雷射光光源穩定，接著以針筒吸取待測樣品，每支樣品注射三次確保石英管內皆為

待測溶液，並避免注射過程氣泡的產生，每支樣品以每次兩分鐘進行量測。



## 肆、結果與討論

### 4-1 幾丁聚醣物性探討

#### 4-1-1 幾丁聚醣純化與分子量

本研究使用的幾丁聚醣都會先經過純化程序，利用幾丁聚醣只溶於弱酸溶液的特性來將其中的雜質分離出；利用毛細管黏度計，並依照 Mark-Houwink:  $[\eta]=KM^a$  理論去得到黏度平均分子量，本實驗以 0.2g/dL、0.15g/dL、0.1g/dL、0.05g/dL，量測幾丁聚醣的本質黏度，分別測得降解前黏度平均分子量 57.8kD，經過降解後的為 11.2kD，表示濃鹽酸的處理的確把分子鏈截的較短。

表 4-1 降解對幾丁聚醣分子量影響

幾丁聚醣	未降解	降解
分子量(KDa)	578.1±19.1	112.9±10.8

### 4-2 離子交聯微粒結構測試

#### 4-2-1 分析不同分子量幾丁聚醣交聯微粒結構

本研究利用黏度計求取幾丁聚醣降解前後黏度平均分子量，再由粒徑分析儀測量其粒徑大小；由文獻發現會影響 CS-TPP 交聯的變因有 CS/TPP 比例、pH 值、轉速、時間等等，本實驗固定轉速 500rpm、溫度 25°C 及攪拌時間 10 分鐘，藉由調整 CS/TPP 比例、pH 值來得到不同大小的微粒。

表 4-2 不同幾丁聚醣分子量交聯微粒大小比較

不同幾丁聚醣交聯微粒	未降解	降解
粒徑大小(nm)	468.7	307.6

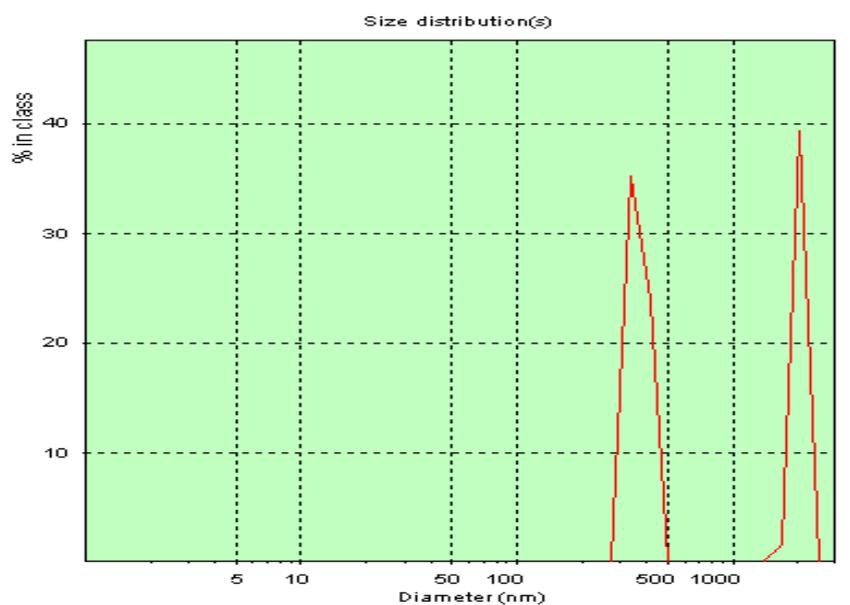


圖 4-1 未降解幾丁聚醣

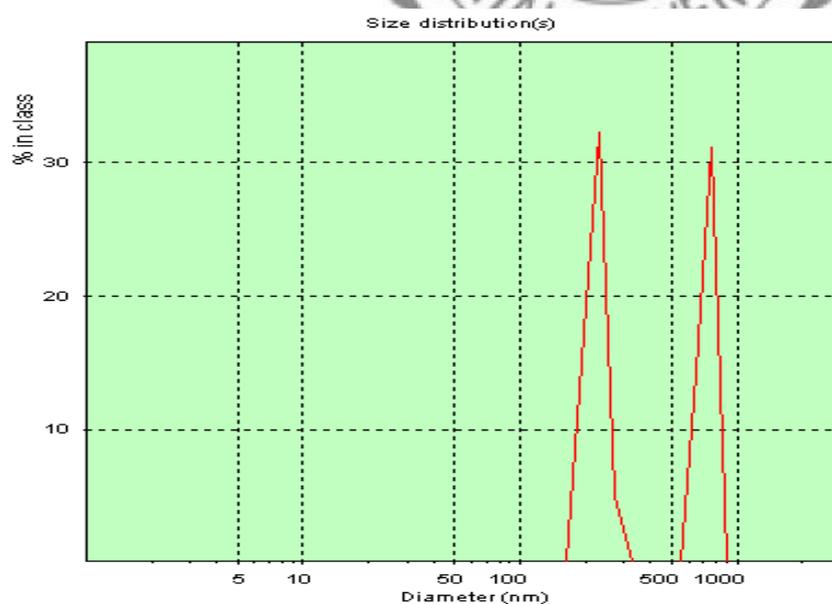


圖 4-2 降解後幾丁聚醣

## 4-2-2 CS/TPP 比例對交聯微粒影響

探討比例對粒徑影響，其中測試 CS 與 TPP 比例為 2、3、4 及 5 的微粒大小，在此範圍找出製造最小粒徑的條件；當固定轉速、pH 值及固定比例後比較未經過降解與降解後幾丁聚糖所形成交聯微粒大小的不同，經過降解過程後的幾丁聚糖交聯所形成的顆粒粒徑較小，表示高分子鏈經過濃鹽酸的降解後，分子鏈段長度較短，造成包圍形成的交聯微粒大小也隨之減小。本實驗企圖找尋製備小粒徑的變因，因為當同樣重量的微粒分散在複材中時，越小顆粒理想應當能分散在其中，以下討論比例及環境酸鹼值兩種變因的影響：

將轉速、pH 值固定，同樣都以降解後幾丁聚糖配置溶液與 TPP 行交聯反應，比較當 CS/TPP=2、3、4、5，四種不同 CS/TPP 比例的影響，研究結果發現微粒粒徑大小隨比值變大而增加，推論是由於單位 TPP 所能與之交聯的 CS 數目增加，使得包圍粒徑也變大，實驗過程在比例 2 跟 3 時，溶液靜置較容易產生沉澱，故之後選擇比例 4 的條件操作；固定轉速、比例，調整 pH=3、4、5，來找尋最小粒徑條件，研究結果在 pH=4 有最小粒徑。把比例跟 pH 值等兩項參數變因做出來的結果整理，得到在比例=4 及 pH=4 能得到較穩定微粒，實驗添加於複材的微粒皆以這條件製作。

表 4-3 CS/TPP 比值對微粒大小的影響

CS/TPP 比值	2	3	4	5
微粒大小(nm)	290.1	305.6	307.6	353.8

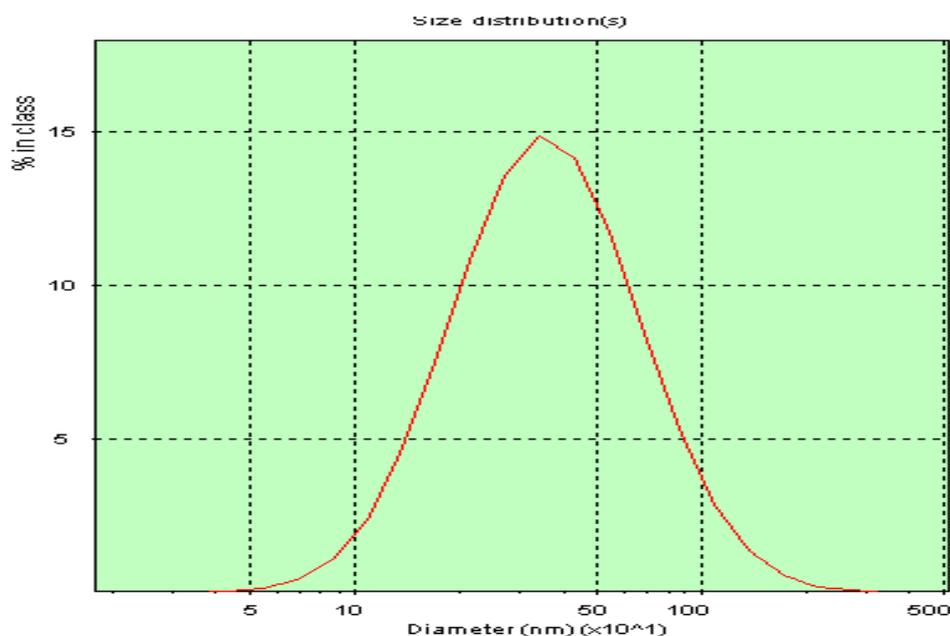


圖 4-3 CS/TPP=2 粒徑分析儀測試

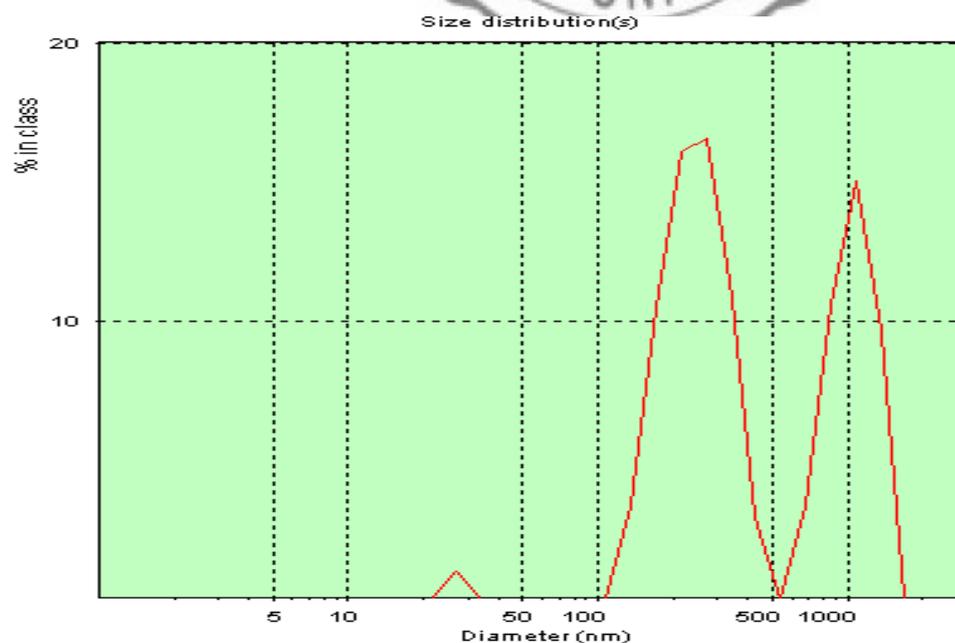


圖 4-4 CS/TPP=3 粒徑分析儀測試

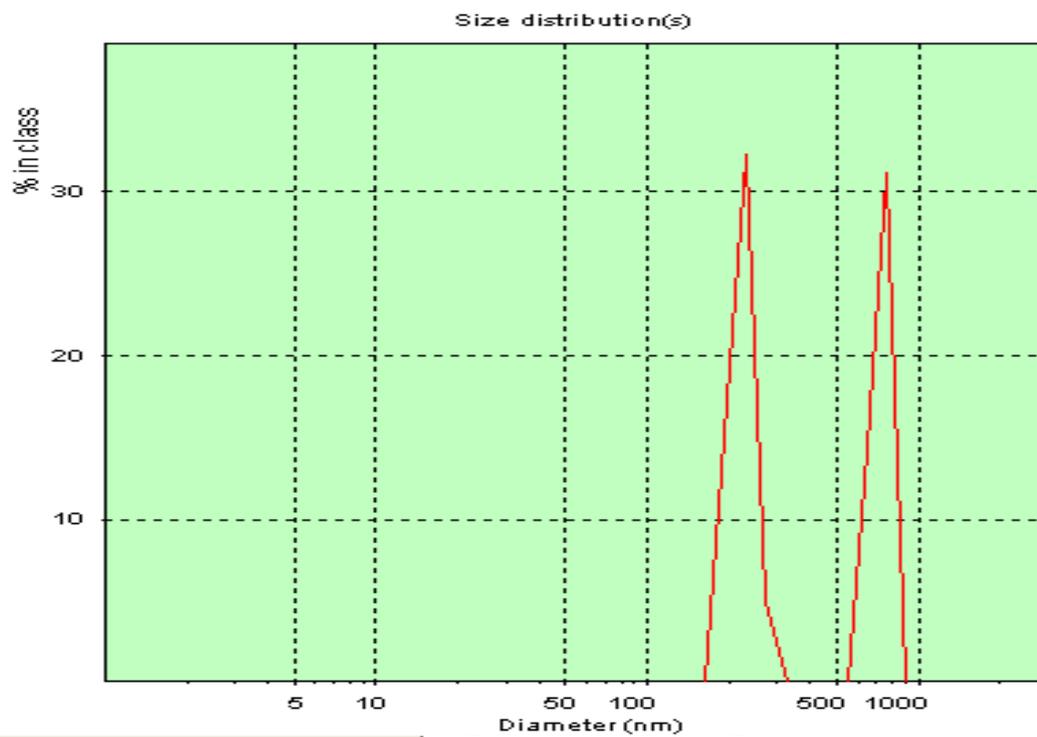


圖 4-5 CS/TPP=4 粒徑分析儀測試

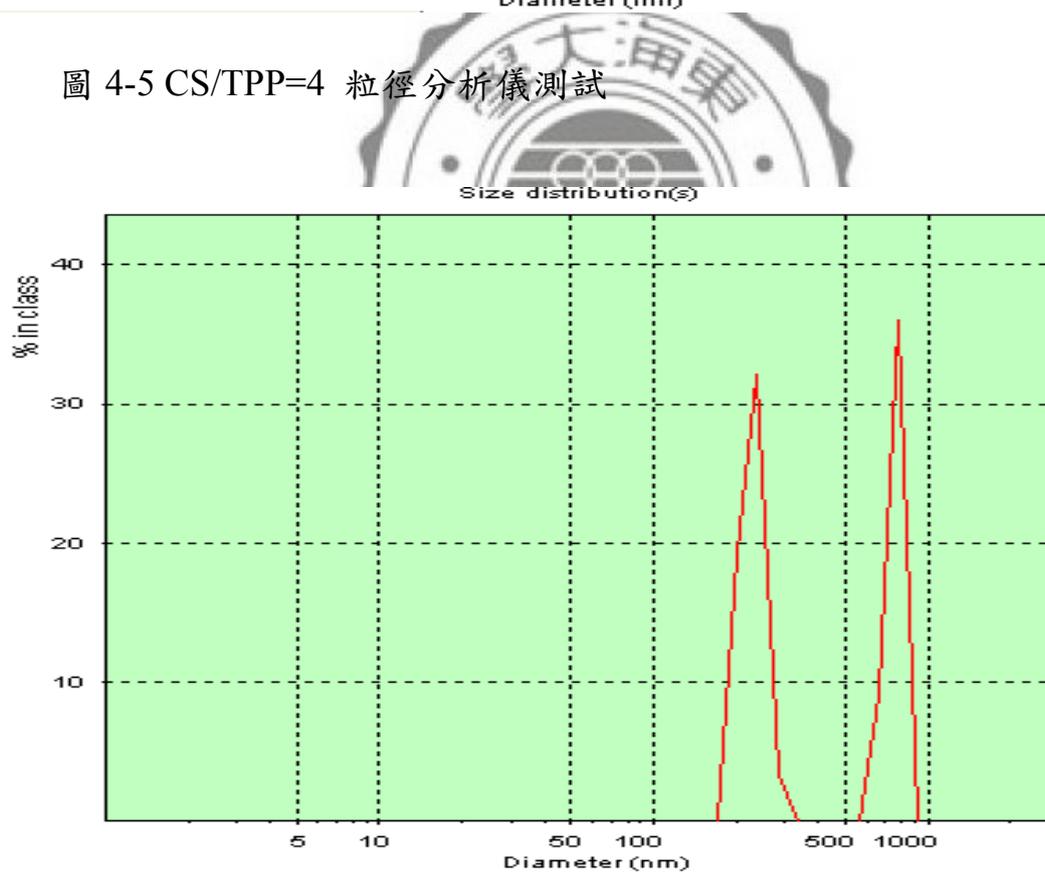


圖 4-6 CS/TPP=5 粒徑分析儀測試

### 4-2-3 CS/TPP 比例對交聯微粒介面電位的影響

由於介面電位的數值取決於介面酸鹼強度及溶液 pH 值，Zeta 電位數值大小與顆粒在某特定介質中所帶的總電荷有關，所以本實驗測試溶液前皆會先固定在 pH=4，才將溶液注入石英管內做檢測；幾丁聚醣於醋酸水溶液中，分子鏈上胺基會被氫離子質子化而帶正電荷，實驗結果發現當 CS/TPP 比例越大時，Zeta 電位值也跟著變大，表示單位 TPP 所被包圍幾丁聚醣數目增加，等同被質子化的帶正電胺基數目增加，使電位值變大。



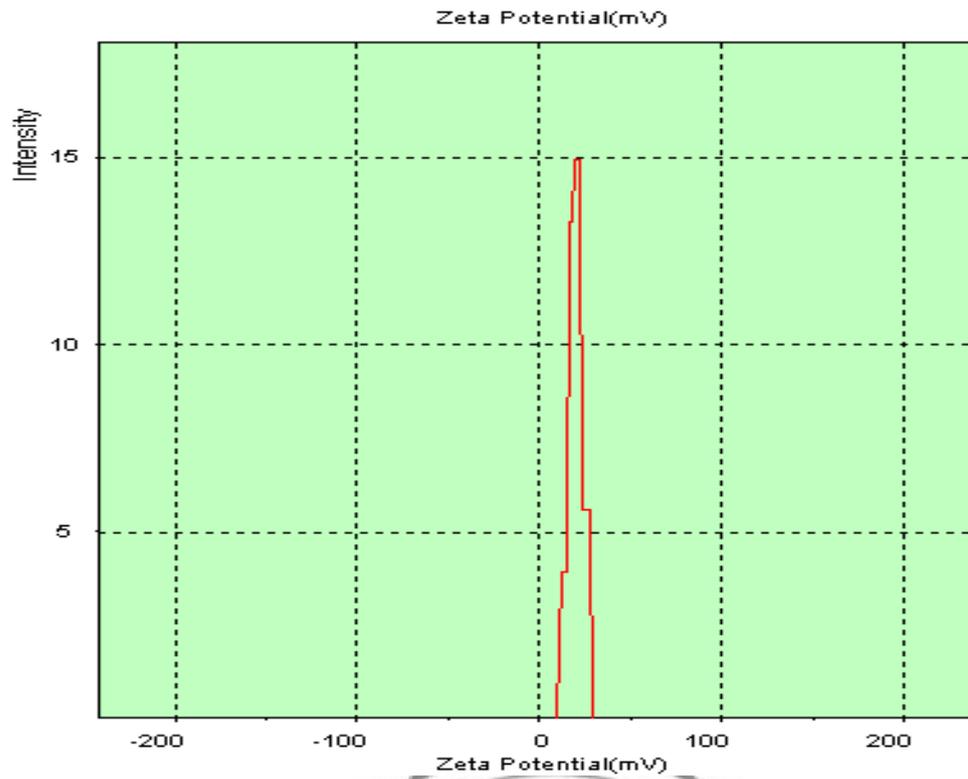


圖 4-7 CS/TPP=2 粒徑分析儀-Zeta 電位測試

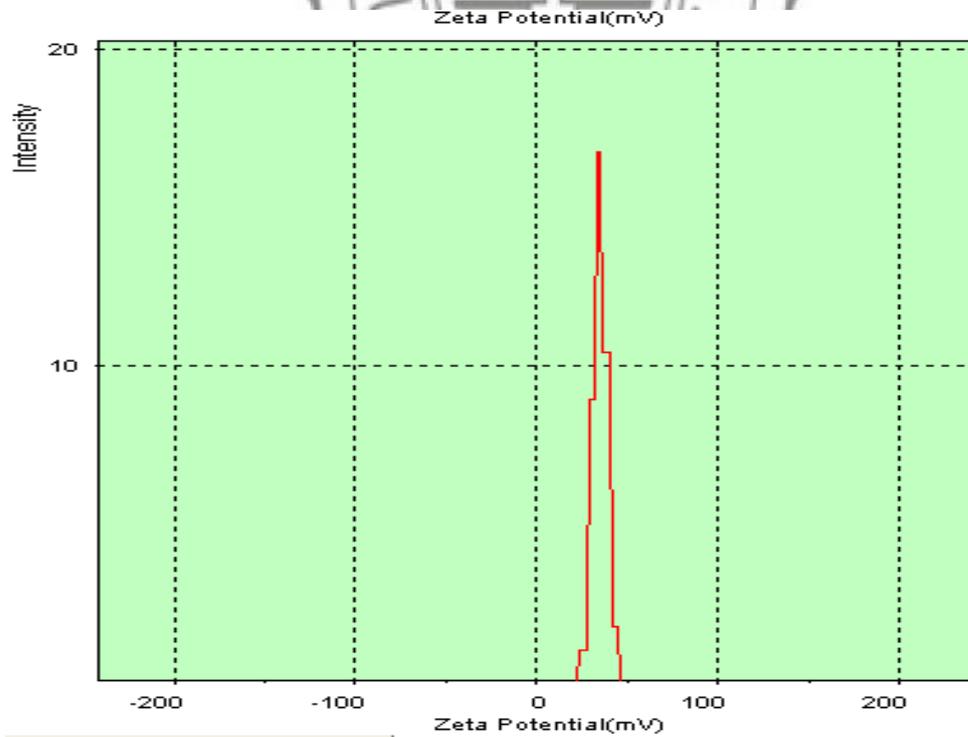


圖 4-8 CS/TPP=3 粒徑分析儀-Zeta 電位測試

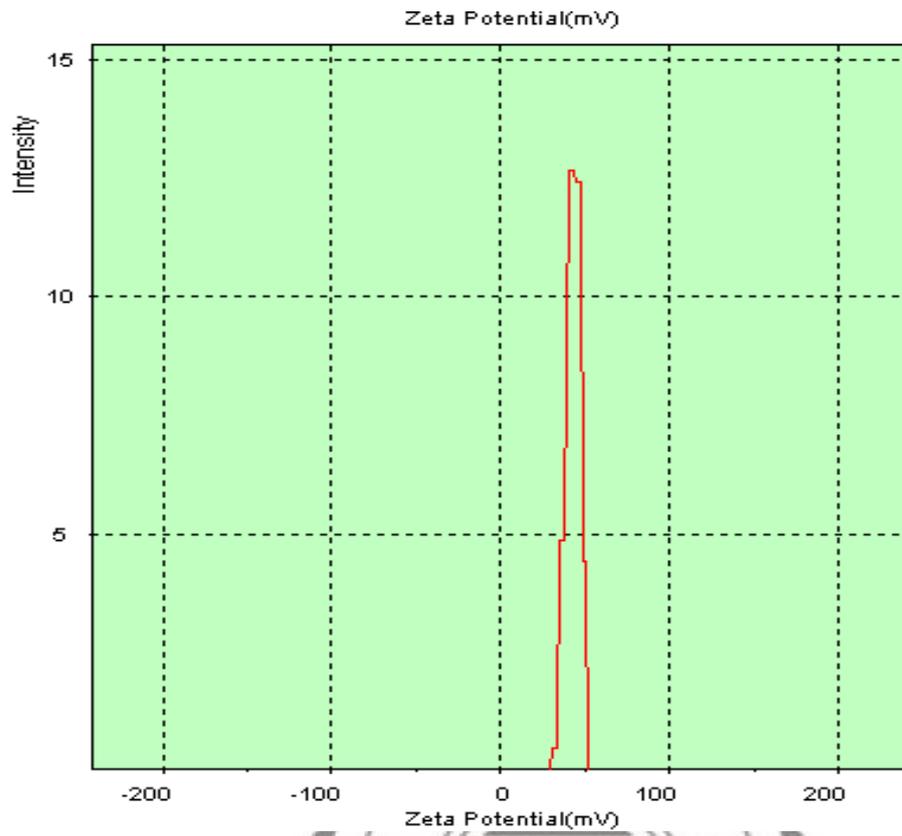


圖 4-9 CS/TPP=4 粒徑分析儀-Zeta 電位測試

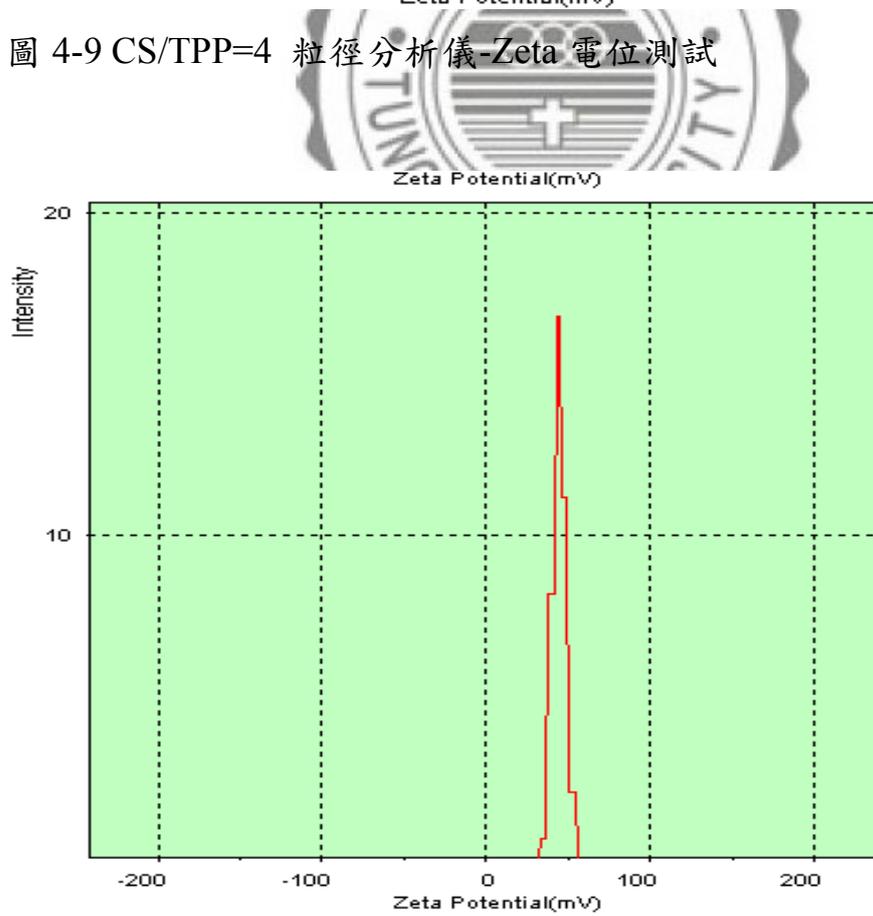


圖 4-10 CS/TPP=5 粒徑分析儀-Zeta 電位測試

### 4-3 複合膜結構物性分析

#### 4-3-1 傅立葉轉換紅外線光譜儀(FT-IR)

以傅立葉轉換紅外線光譜儀來分析高分子鏈上官能基的震動模式，本次實驗掃描範圍從  $400\sim 4000\text{cm}^{-1}$ ，一開始會先掃描空氣當作背景，樣品掃描前皆先以  $50^\circ\text{C}$  烘箱烘乾避免水氣的干擾。藉由 FT-IR 有能分析分子鏈上官能基存在的特性，來分析幾丁聚醣與聚己內酯間作用力的存在以及探討接枝前後對複材膜各特徵峰大小及位置改變。

幾丁聚醣是由幾丁質經去乙酰化而得，分子鏈上的胺基與羥基屬於高反應性官能基，容易與其他高分子產生化學鍵結，而其中與相鄰幾丁聚醣分子可生成分子間氫鍵，藉由 FT-IR 的光譜圖進一步的判斷幾丁聚醣於複材間的鍵結作用，表 4-4 為聚己內酯所對應之特徵吸收峰位置，表 4-5 為幾丁聚醣所對應之特徵吸收峰位置。

圖 4-11 之 PCL 光譜圖上可觀察到在  $2800\sim 3000\text{cm}^{-1}$  為  $-\text{CH}_2-$  對稱跟不對稱伸縮帶、 $730\text{cm}^{-1}$  為在結晶相中  $\text{CH}_2$  長鏈擺動的特徵峰。觀察在  $730\text{cm}^{-1}$  特徵峰強度，當幾丁聚醣微粒濃度增加則特徵峰強度因此降低，表示幾丁聚醣微粒會造成複合膜的結晶度下降；在  $1645\text{cm}^{-1}$  特徵峰屬於幾丁聚醣上  $\text{C}=\text{O}$  官能基位置，發現當 PCL 比例增加，峰位置偏移更嚴重，可能原因是聚己內酯上  $\text{C}=\text{O}$  與幾丁聚醣胺基上的氫形成分子間氫鍵所導致。

從圖 4-12 表示接枝丙烯酸後，在  $730\text{cm}^{-1}$  位置的結晶震動峰強度更低，表示丙烯酸的添入使兩材料相容性更好，結晶度降低。

表 4-4 聚己內酯於 FT-IR 中之特徵吸收峰<sup>(14-16)</sup>

Wavenumber, $\nu(\text{cm}^{-1})$	Assignments
2949	Asymmetric $\text{CH}_2$ stretching
2865	Symmetric $\text{CH}_2$ stretching
1725	Carbonyl stretching
1450	$\text{CH}_2$ and CH bending vibrations
1380	$\text{CH}_2$ and CH bending vibrations
1294	C-O and C-C stretching in the crystalline phase
1240	Asymmetric COC stretching
1190	OC-O stretching
1170	Symmetric COC stretching
1157	C-O and C-C stretching in the amorphous phase
730	$\text{CH}_2$ long chain rocking motion vibrations

表 4-5 幾丁聚醣於 FT-IR 中之特徵吸收峰

Wavenumber, $\nu(\text{cm}^{-1})$	Assignments
3450	-OH hydroxyl group
3360	-NH group-stretching vibration
2925, 2880	asymmetric or symmetric $\text{CH}_2$ stretching vibration
1644	Symmetric stretch of $\text{C}=\text{O}$ in the amide group
1560	Stretch of $\text{C}-\text{N}$ and bend of $\text{N}-\text{H}$ in the amide group
1380	$\text{CH}_3$ in amide group
1165	$\text{C}-\text{O}$ group
1064	- $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ - group

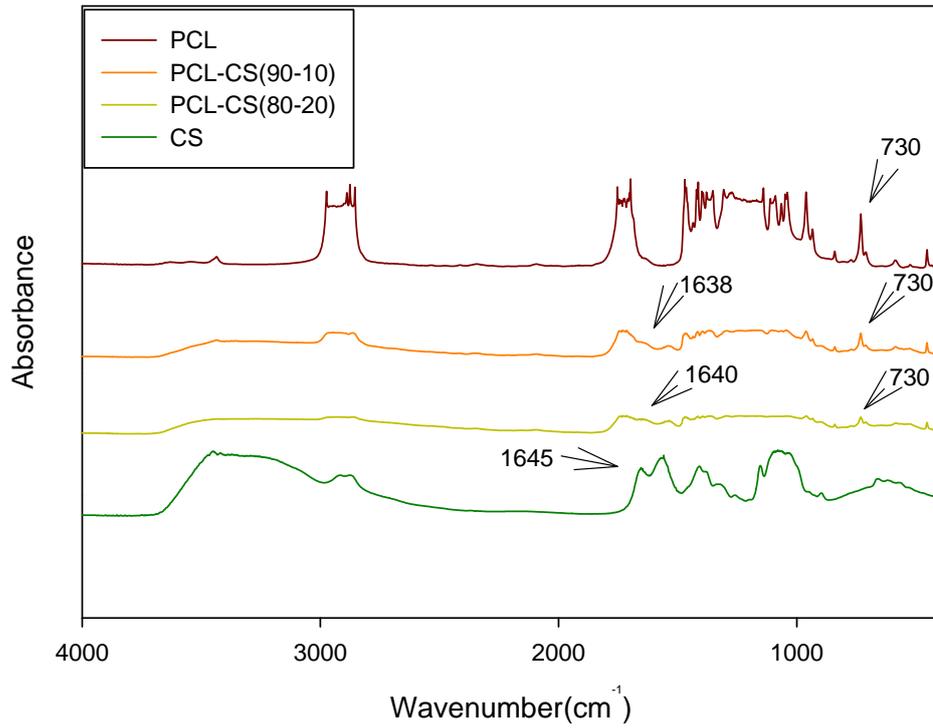


圖 4-11 PCL/CS 紅外線光譜分析

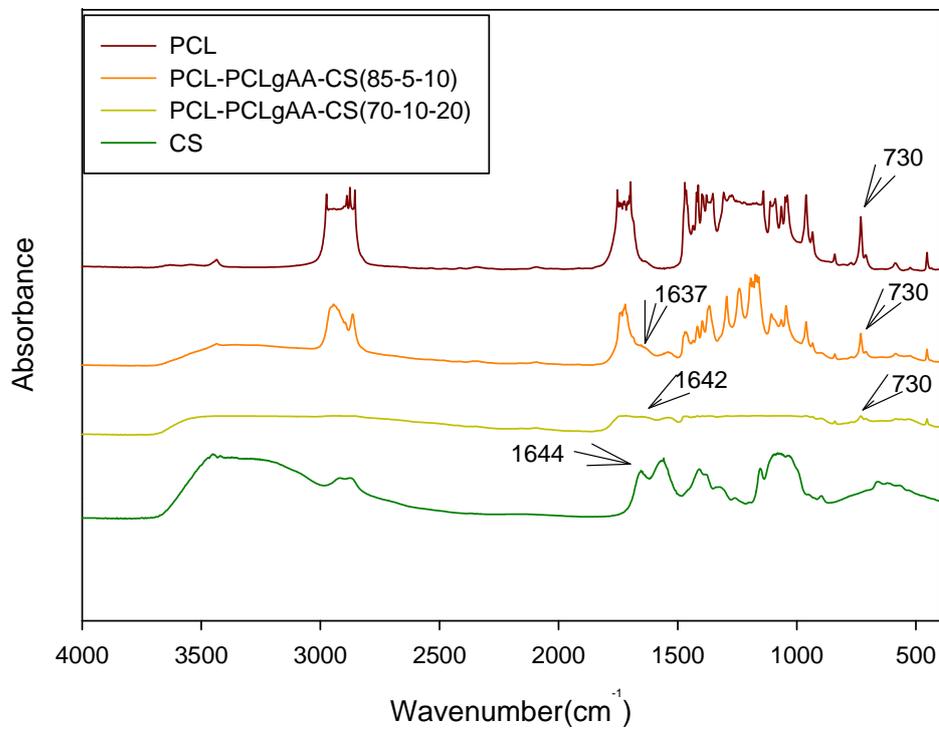


圖 4-12 PCL/PCLgAA/CS 紅外線光譜分析

### 4-3-2 電子顯微鏡微結構分析

藉由場發射電子顯微鏡與原子力顯微鏡來觀察薄膜表面微結構狀態，當以微粒方式把幾丁聚醣摻入聚己內酯當中，聚己內酯為連續相，微粒則以不連續相分佈於其中。預期當把幾丁聚醣微粒濃度提升後將得到較複雜且粗糙的表面狀態，並觀察確認經過超音波破碎機後微粒在複合膜的真實大小。

觀察 PCL/CS 各濃度圖形，當微粒濃度提升，複材表面狀況有較為粗糙的趨勢;比較當複合膜在幾丁聚醣微粒相同濃度狀況下，PCL/PCLgAA/CS 膜表面較平整，表示接枝丙烯酸能提升兩材料的相容性。

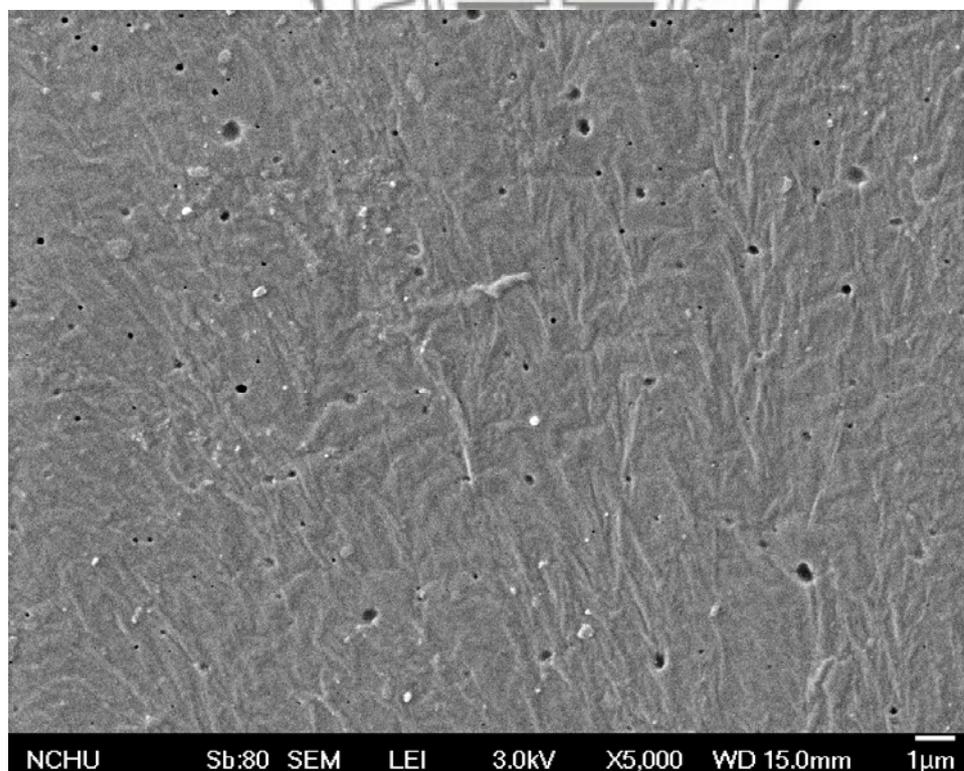


圖 4-13 FESEM:PCL

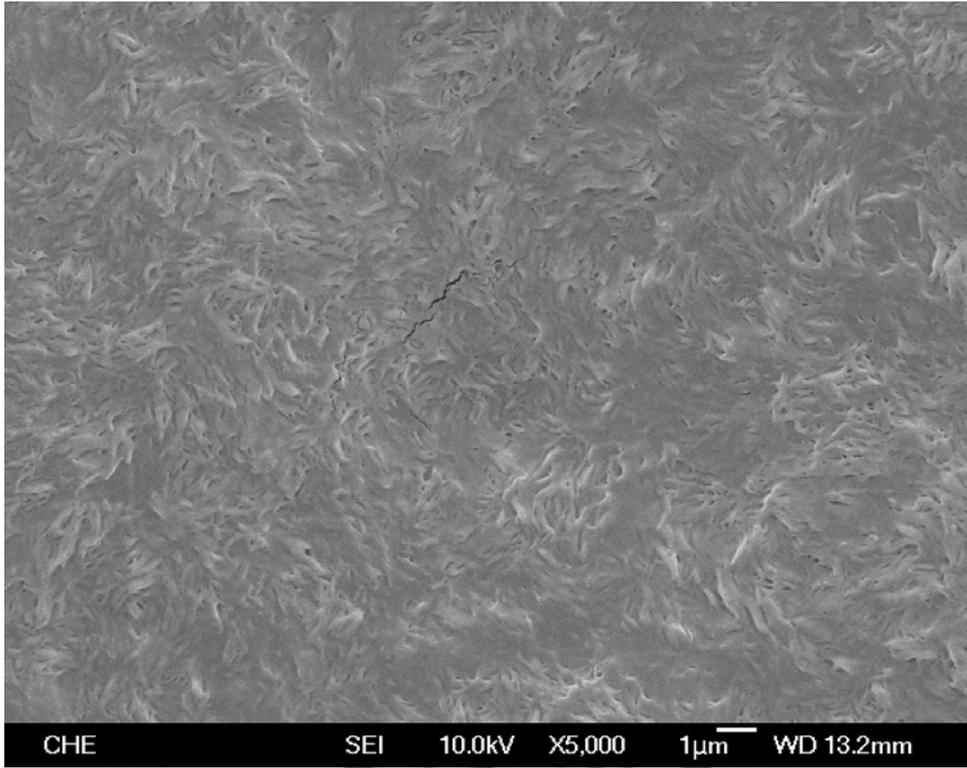


圖 4-14 FESEM:PCL/CS(90/10)

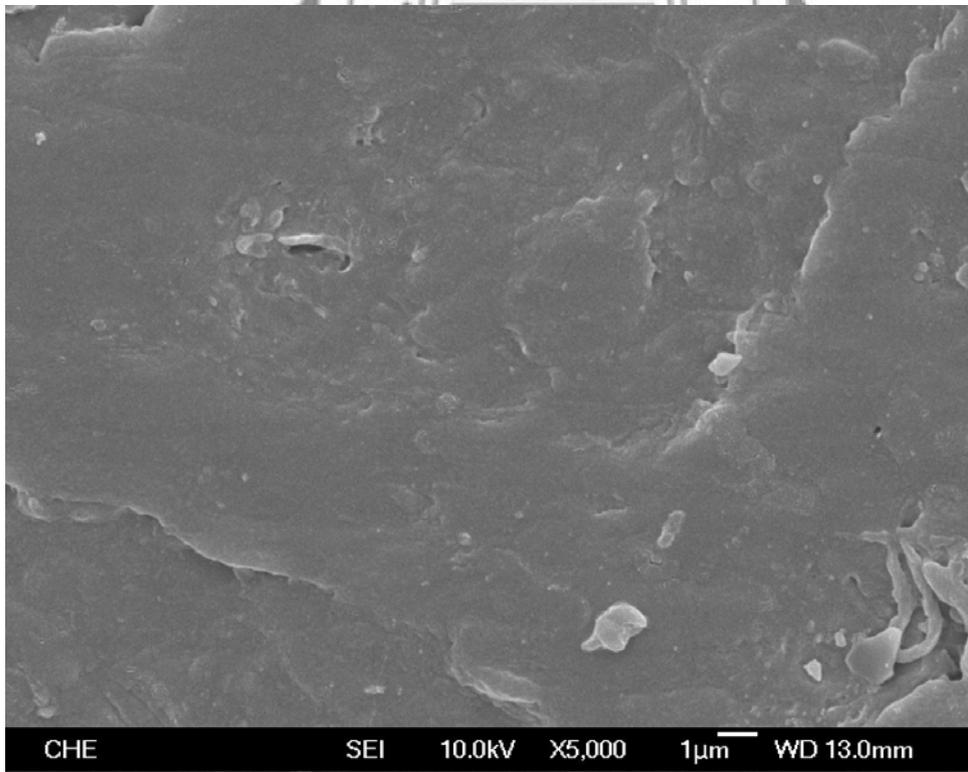


圖 4-15 FESEM:PCL/CS(80/20)

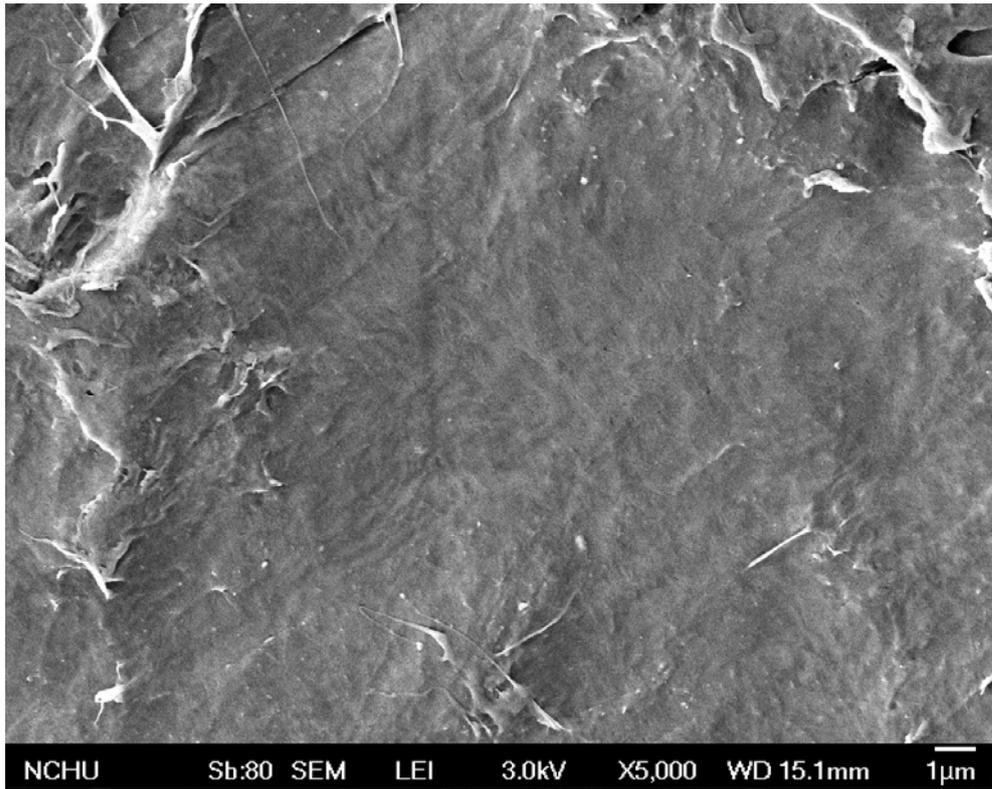


圖 4-16 FESEM:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10)

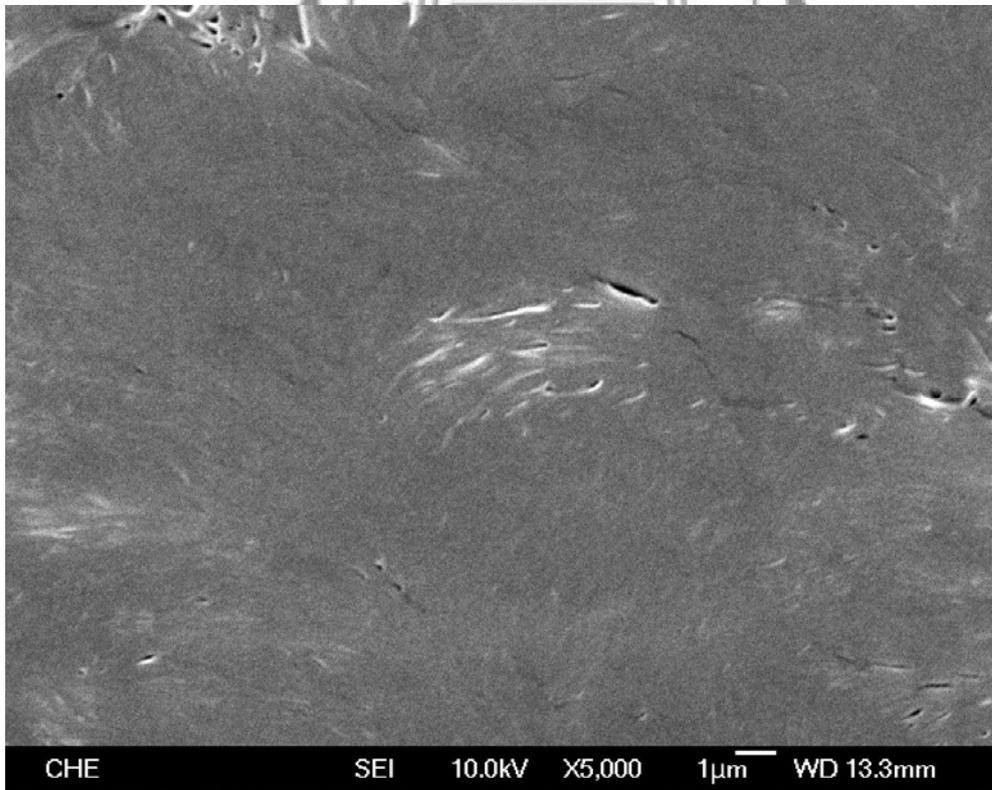


圖 4-17 FESEM:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20)

### 4-3-3 原子力顯微鏡微結構觀測

本實驗以 Tapping mode、定力觀測複材膜表面狀況，掃描範圍  $3\mu\text{m} \times 3\mu\text{m}$ ，從高度圖上觀察表示當微粒濃度提升時，複合膜表面粗糙情況也較嚴重，也能看出顆粒在表面分佈的狀況，而純聚己內酯薄膜掃描圖上面雖然是球狀分佈，而輔以相位差圖就不難觀察它們是屬於同一種材料。若要仔細觀察微粒在表面的分佈情形以相位差圖較能清晰看出顆粒經過超音波破碎機後的真實大小與分佈，微粒大小從 100~300nm 不等，實驗中雖然在製造溶液過程已經盡量用超音波破碎機去震散微粒，與聚己內酯混合後攪拌兩小時，最後得到的複合膜仍然有聚集現象發生，改善方法可能要改變溶液體積量減少去縮減溶液靜置揮發佔用的時間。



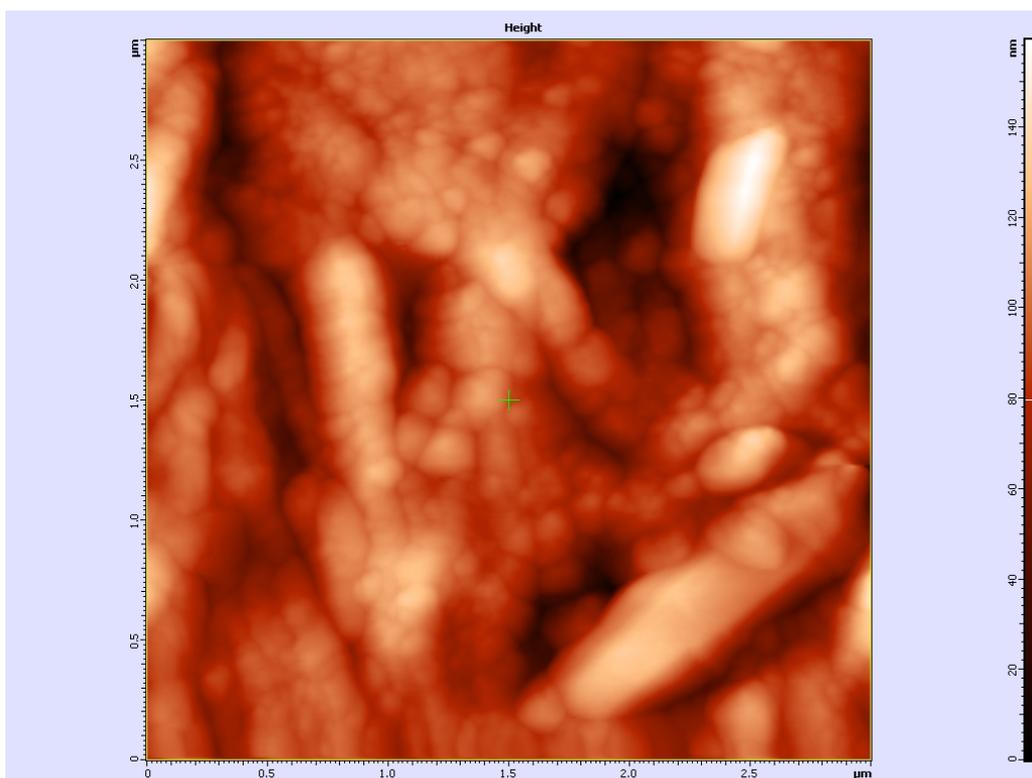


圖 4-18 PCL Height

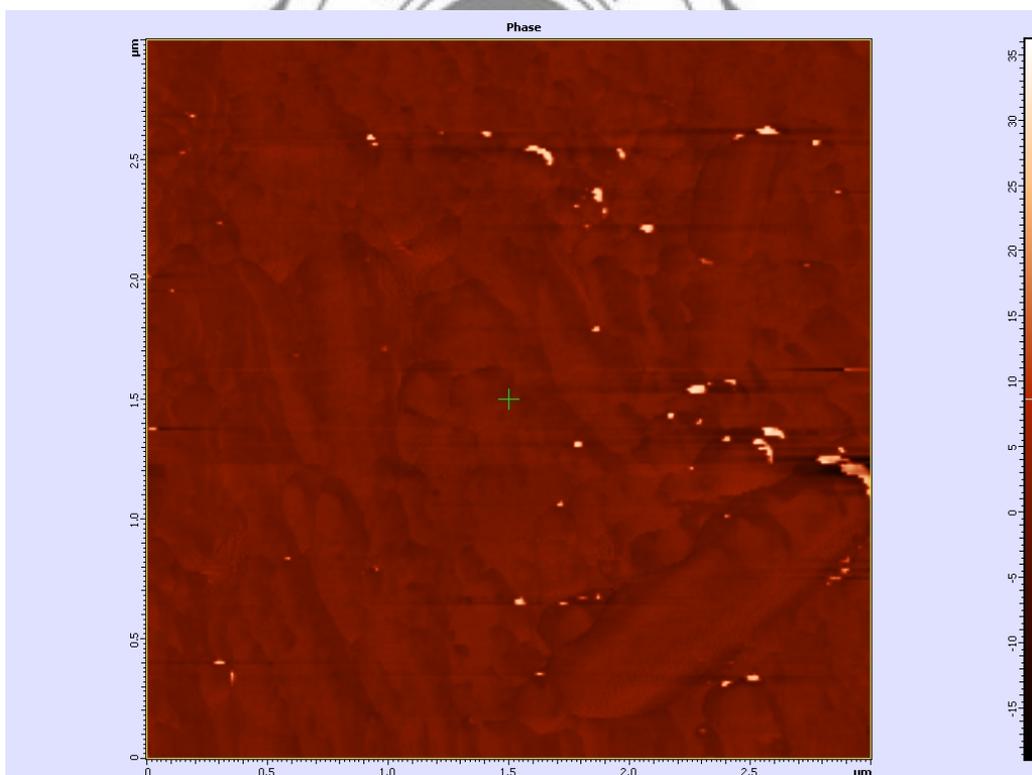


圖 4-19 PCL Phase

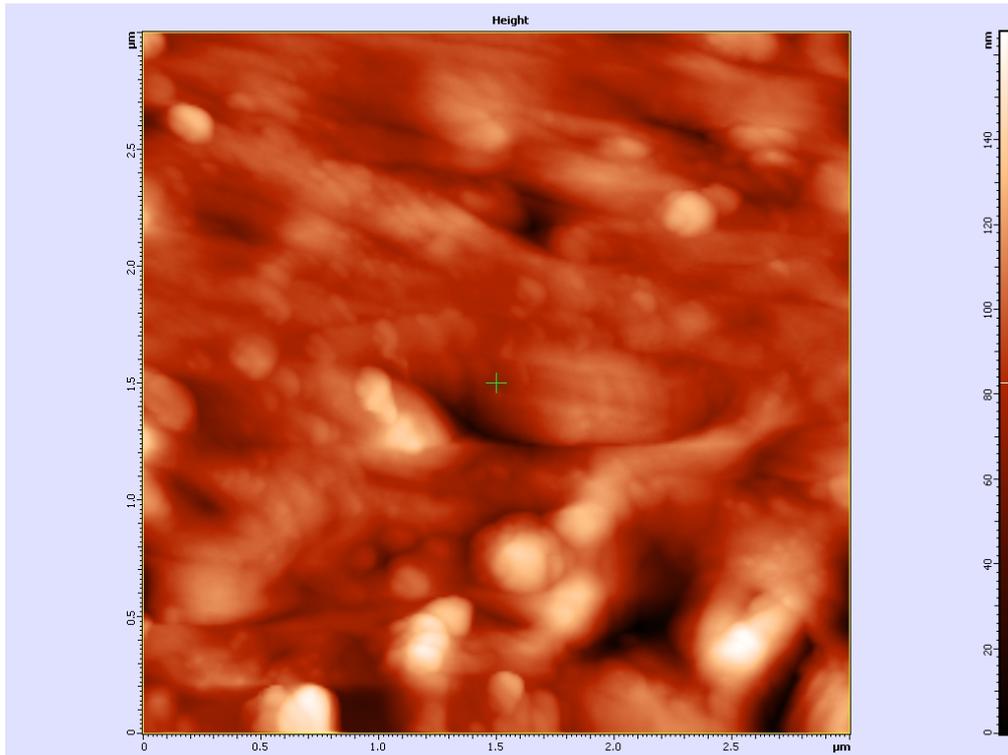


圖 4-20 PCL/CS(90/10) Height

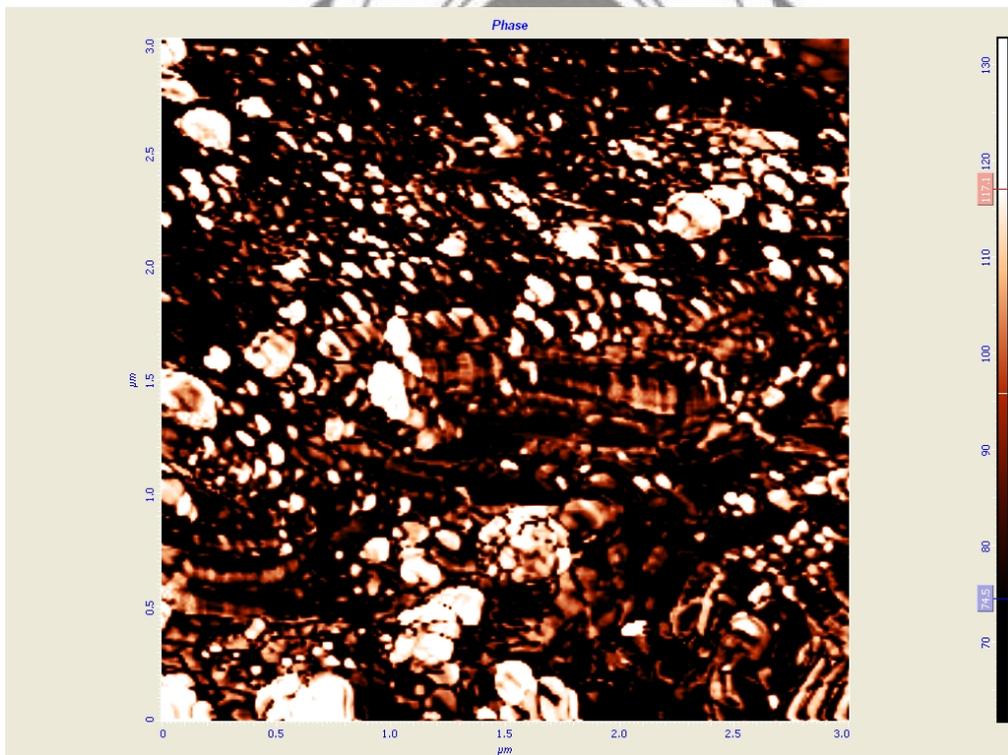


圖 4-21 PCL/CS(90/10) Phase

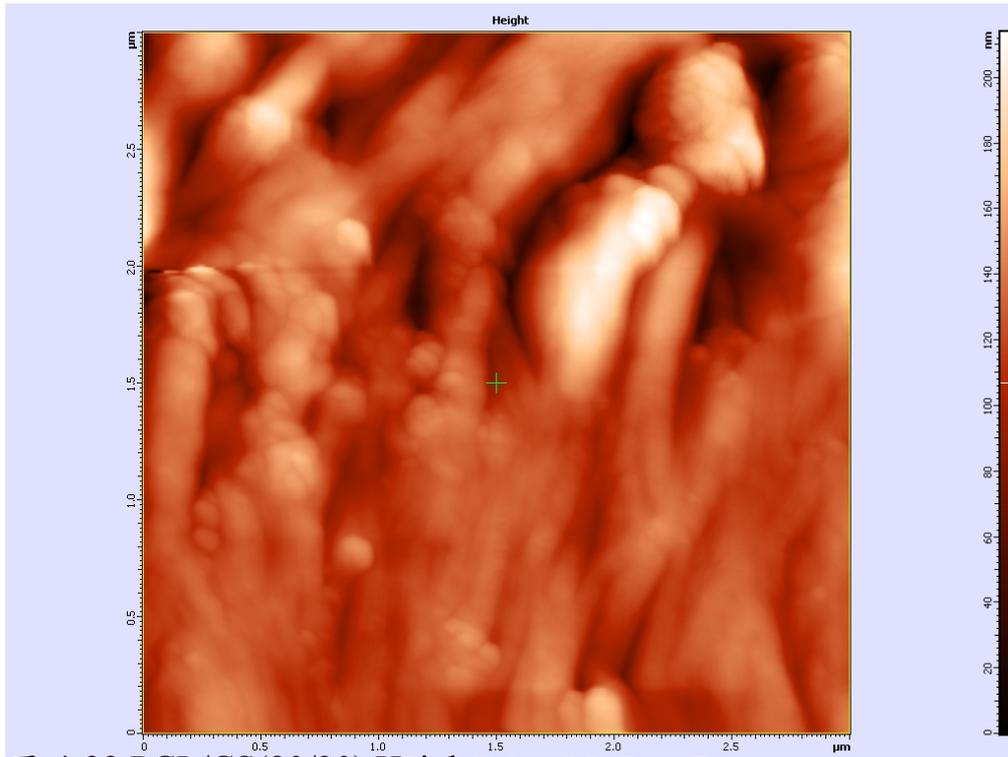


圖 4-22 PCL/CS(80/20) Height

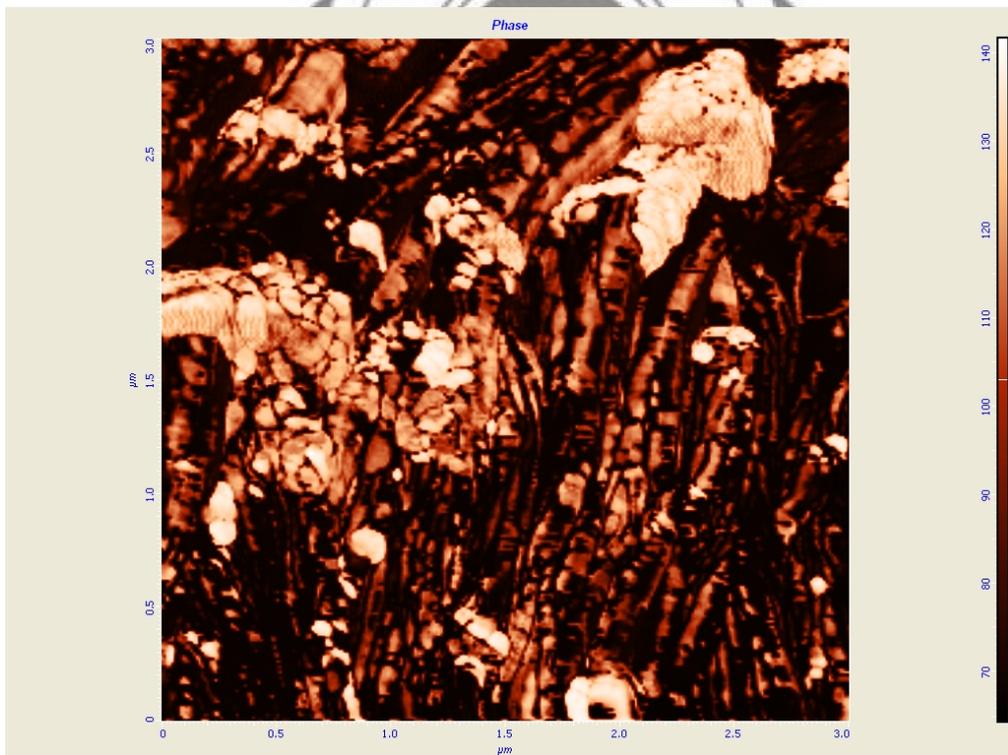


圖 4-23 PCL/CS(80/20) Phase

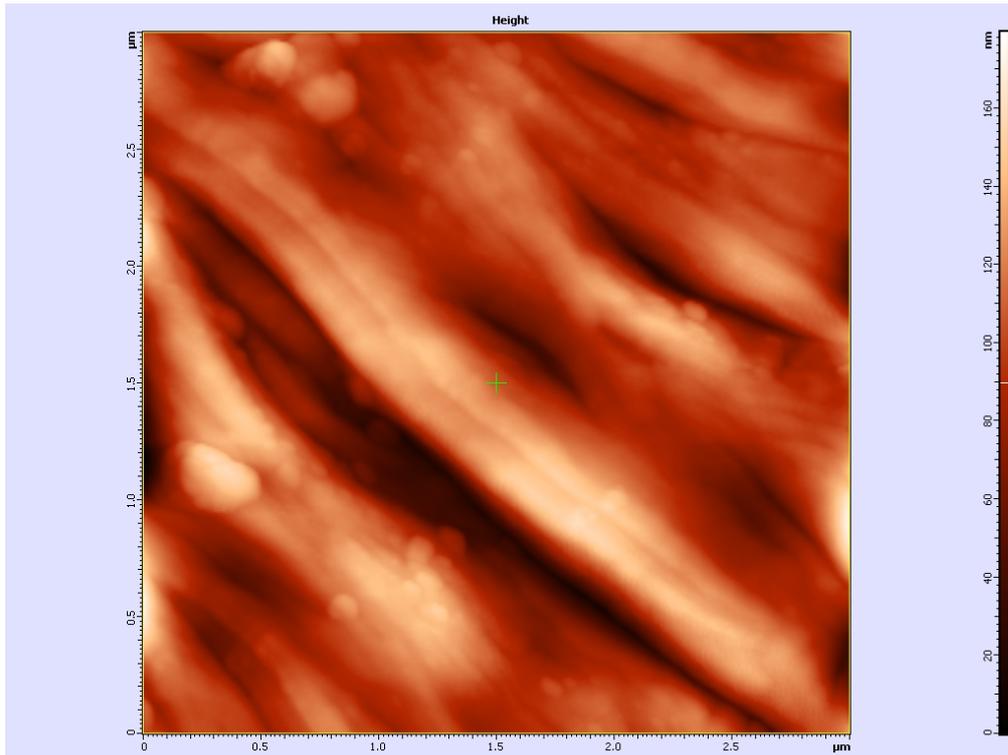


圖 4-24 PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) Height

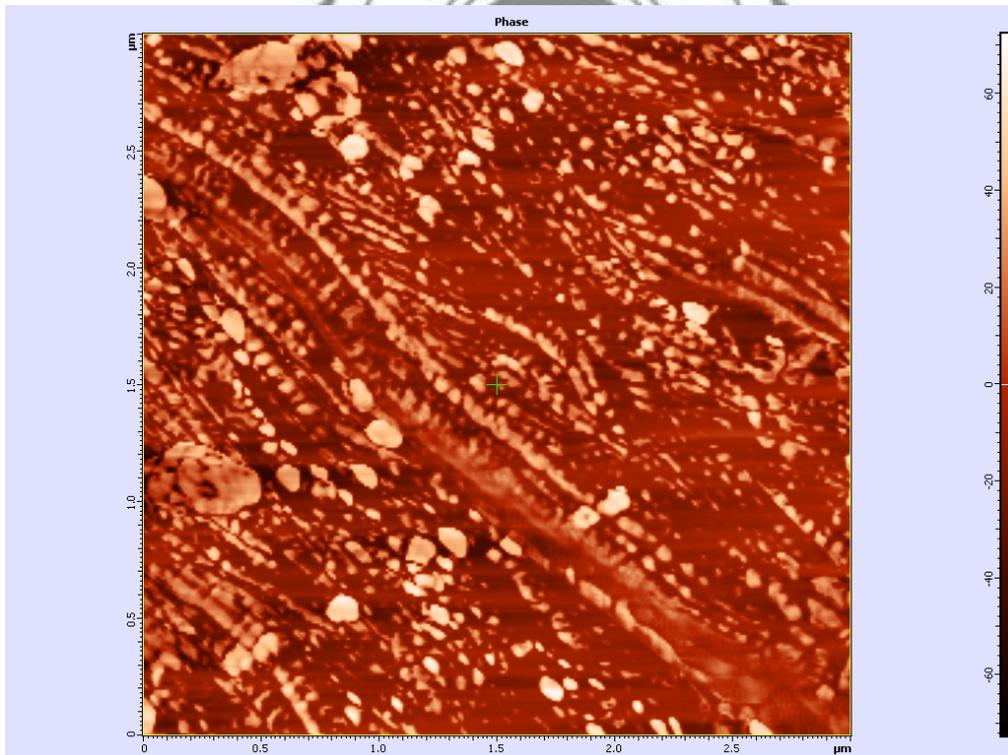


圖 4-25 PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) Phase

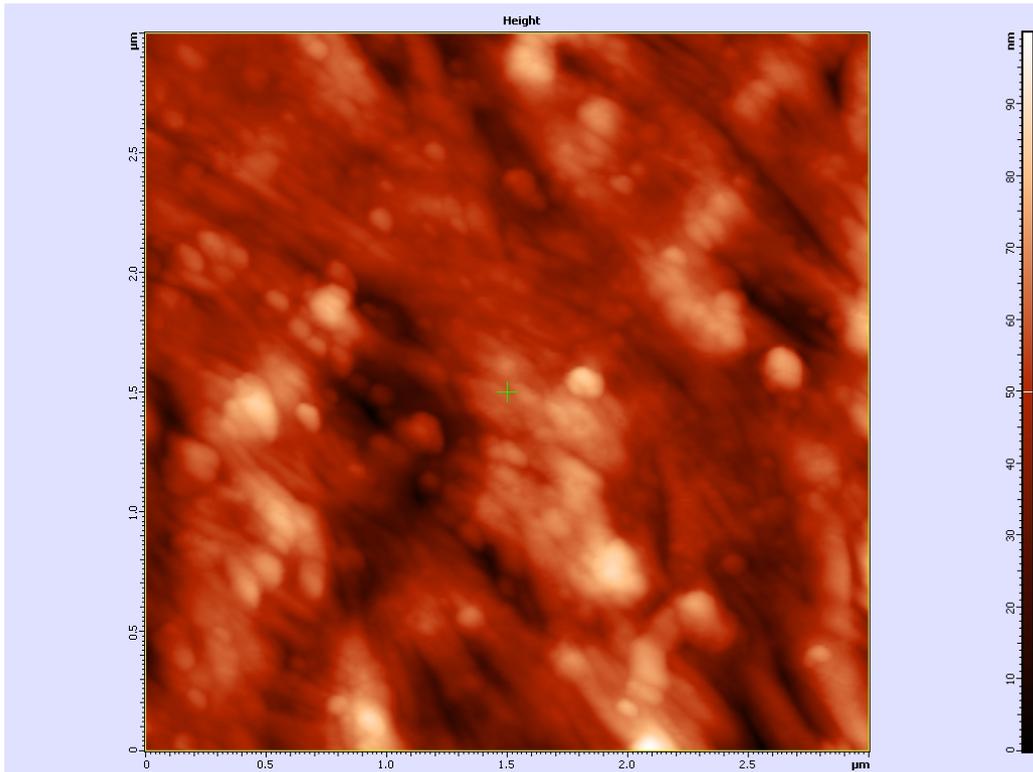


圖 4-26 PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) Height

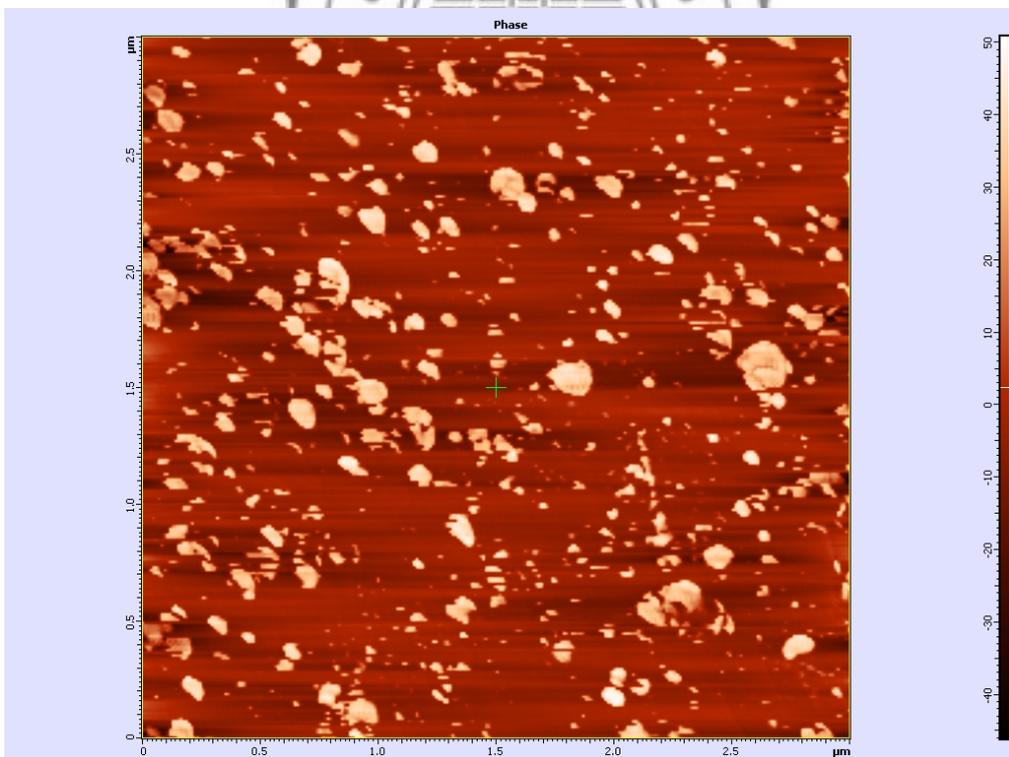


圖 4-27 PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) Phase

## 4-4 複合膜結晶行為

### 4-4-1 熱差掃描分析

實驗 DSC 操作溫度範圍從 $-60\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，因測量溫度低於幾丁聚醣的玻璃轉移溫度， $T_g=203^{\circ}\text{C}$ ，所以在升溫曲線上不會出現幾丁聚醣的熔融溫度，表示只能得知 PCL 的熱分析數據。圖 4-28 與圖 4-29 分別為 PCL/CS 與 PCL/PCL-g-AA/CS 混摻物於二次升溫過程之 DSC 分析曲線。

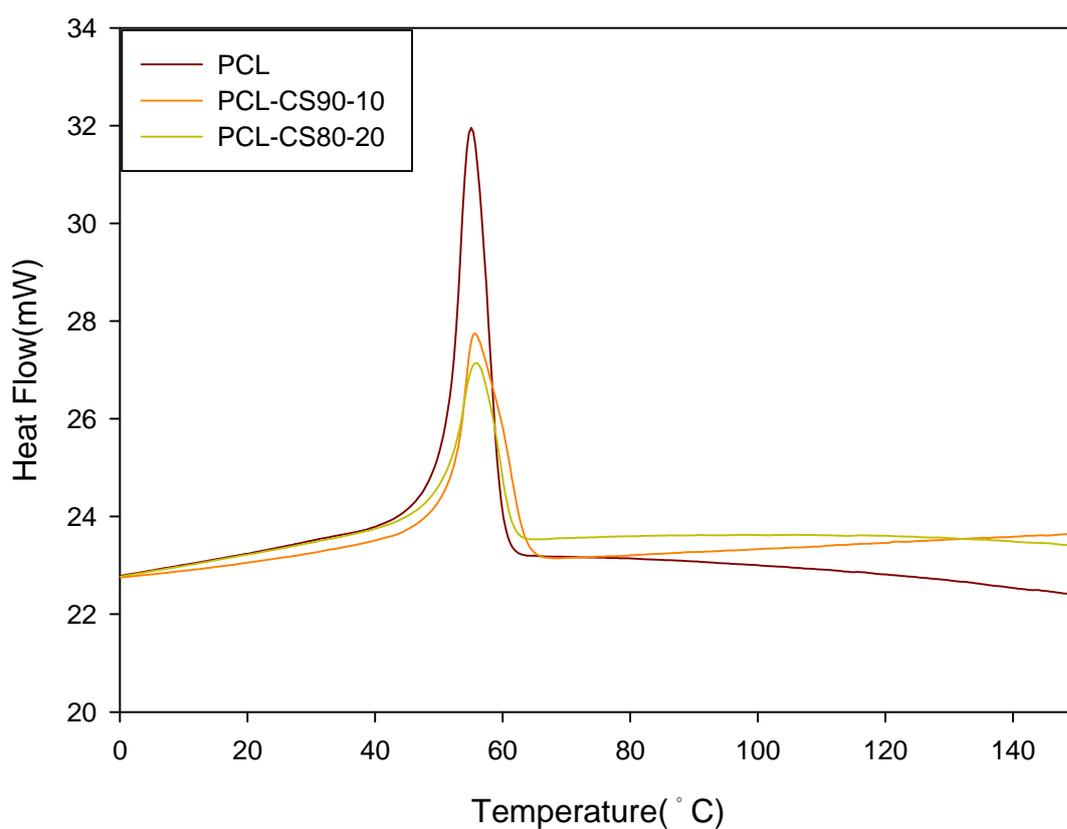


圖 4-28 PCL/CS 熱差掃描分析

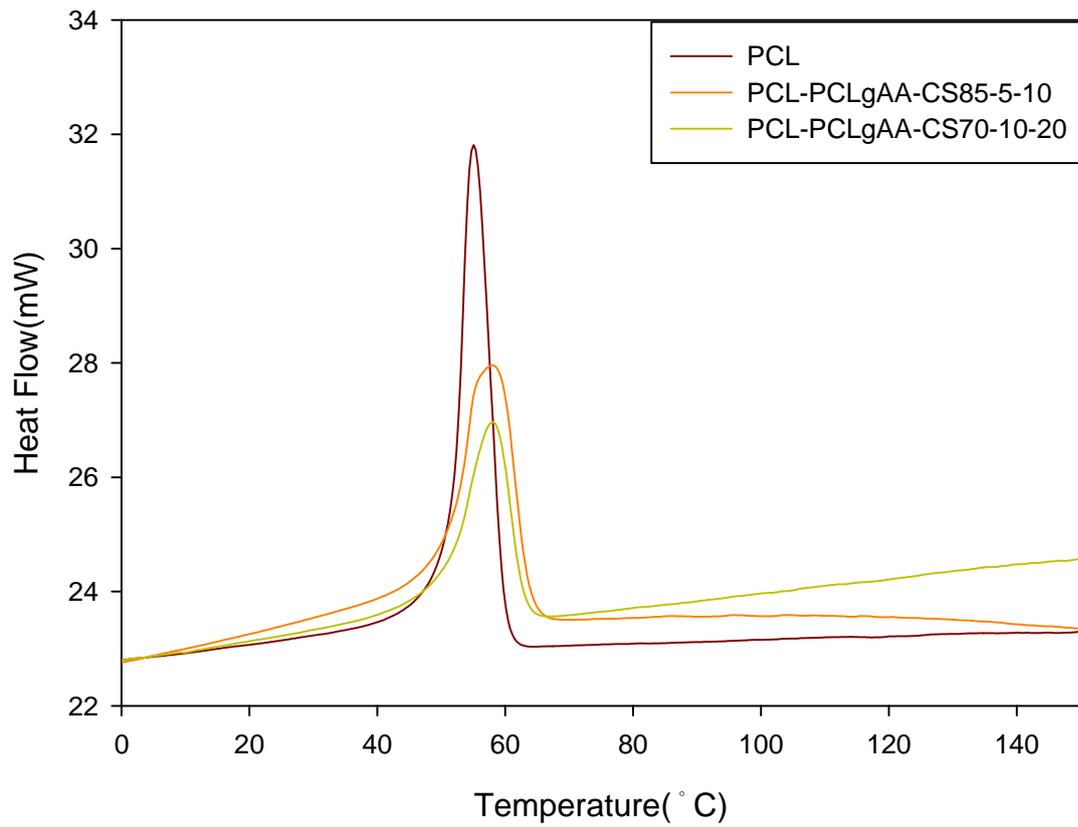


圖 4-29 PCL/PCLgAA/CS 熱差掃描分析

表 4-6 PCL/CS 結晶熱與結晶度

	$\Delta H_m$ (J/g)	$X_{c,comp.}$ (%)	$X_{c,PCL}$ (%)
PCL	71.28	50.2	50.2
PCL/CS(90/10)	56.25	44	48.9
PCL/CS(80/20)	36.4	32	40
PCL/PCLgAA/CS(85/5/10)	56.4	44.1	49
PCL/PCLgAA/CS(70/10/20)	43.3	38.1	47.6

#### 4-4-2 X 光繞射分析儀

聚己內酯繞射峰位在  $21^\circ$  跟  $23^\circ$ ，隨著幾丁聚醣微粒的添加濃度上升，該位置繞射峰強度也隨之減小，表示微粒的添加能抑制聚己內酯結晶的成長。

在相同微粒添加濃度下，當薄膜有丙烯酸的接枝下，使聚己內酯與幾丁聚醣微粒兩成份相容性更好，使聚己內酯本身結晶程度下降，繞射峰強度也比沒接枝丙烯酸的降低來的多。



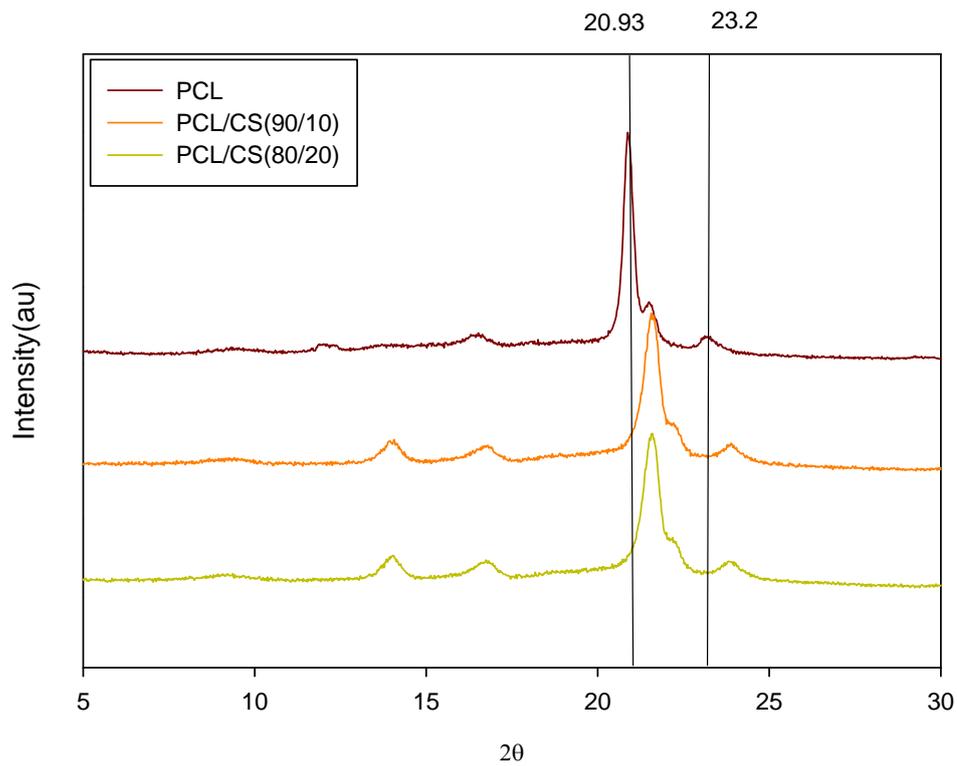


圖 4-30 PCL/CS 繞射分析

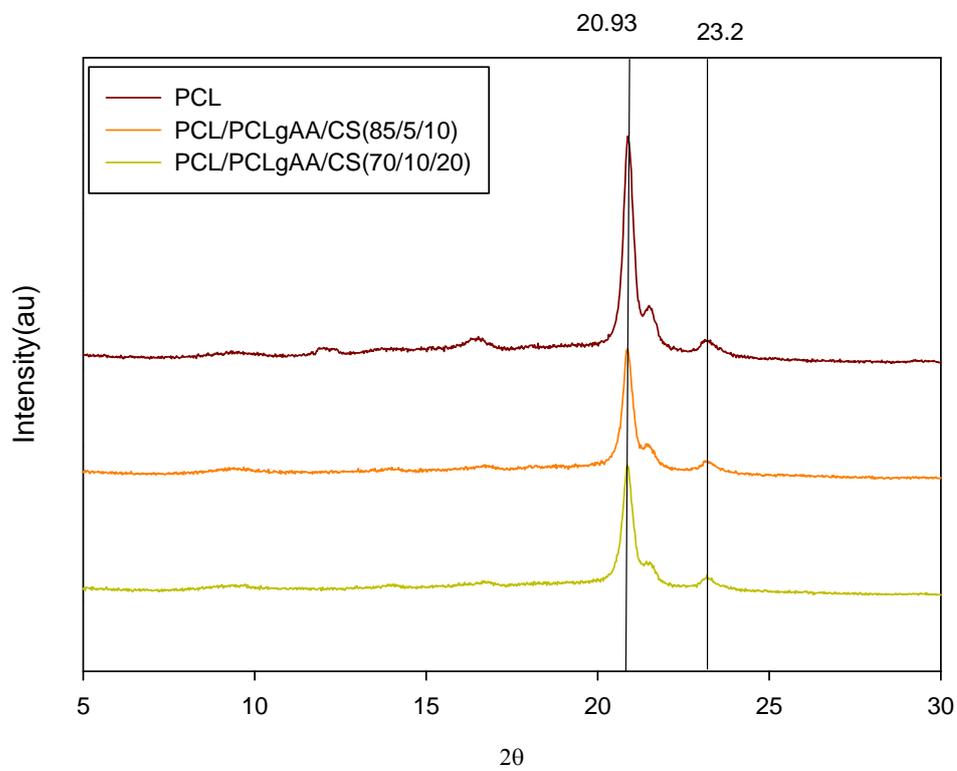


圖 4-31 PCL/PCLgAA/CS 繞射分析

### 4-4-3 偏光顯微鏡觀察結晶速率

本實驗以偏光顯微鏡 800 倍率，先將試片加熱到 100°C 確定完全熔化，再降溫到 43°C 下恆溫結晶去觀察複合膜結晶速率情形，從結果發現當幾丁聚醣濃度增加時，相同時間下，形成的結晶面積較大，表示添加入的微粒扮演晶核角色，增加結晶發生機會，因而明顯提升結晶速率；從純聚己內酯的結晶圖觀察，結晶形狀屬球晶，而複合膜的結晶較為密集，晶核數目增加，且結晶過程碰到相鄰結晶則形成結晶交界面而難以發展成球形狀。

比較有接枝丙烯酸跟不含丙烯酸的薄膜發現在同濃度的幾丁聚醣微粒添加時，有接枝丙烯酸的複合膜結晶速率明顯降低許多，可能是由於接枝丙烯酸的關係使聚己內酯跟幾丁聚醣間的鍵結更加堅固，相容性更好，因而更不易生成結晶。

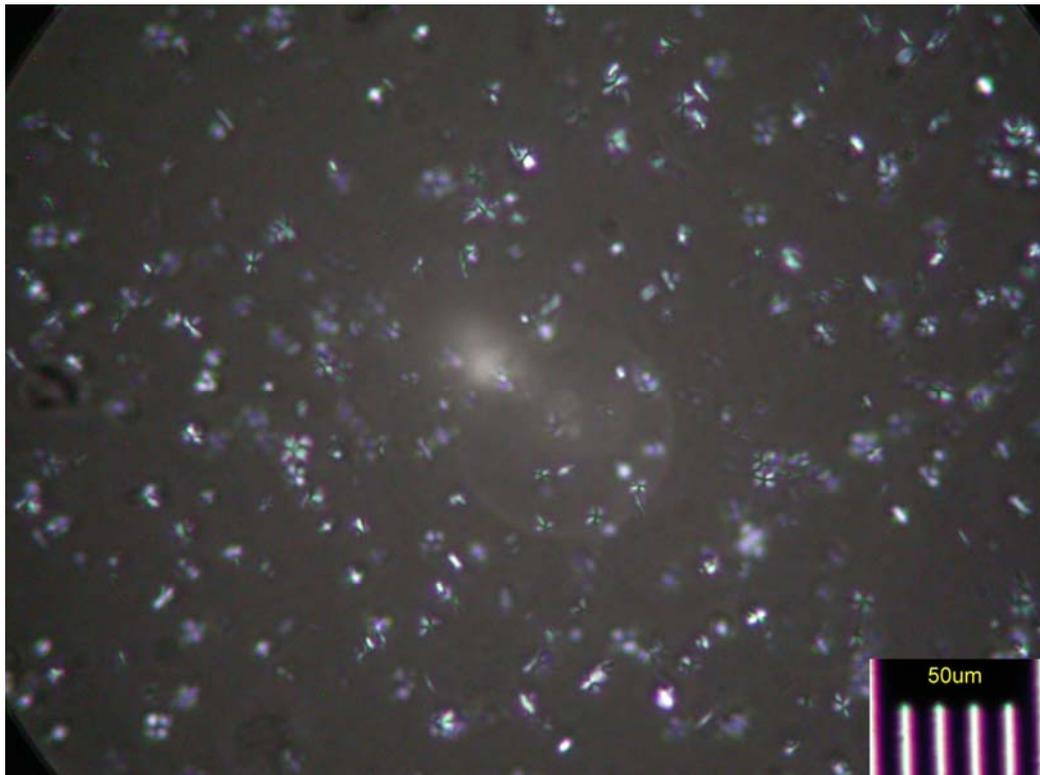


圖 4-32 POM 觀察:PCL 第 30 秒

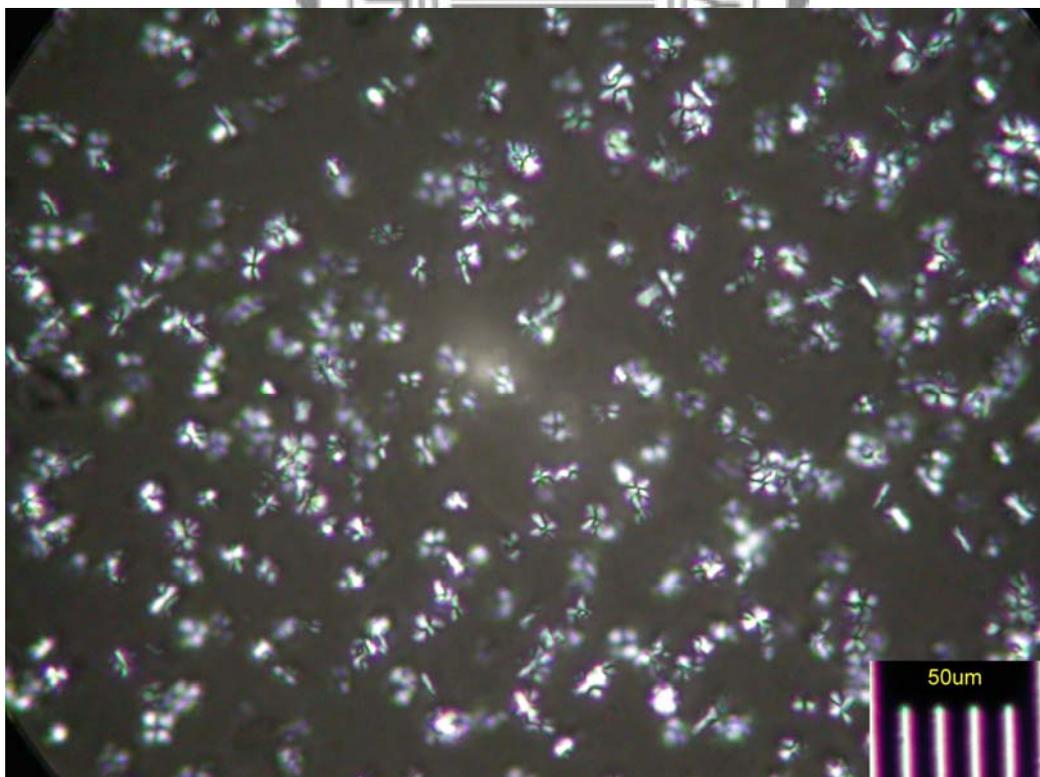


圖 4-33 POM 觀察:PCL 第 60 秒

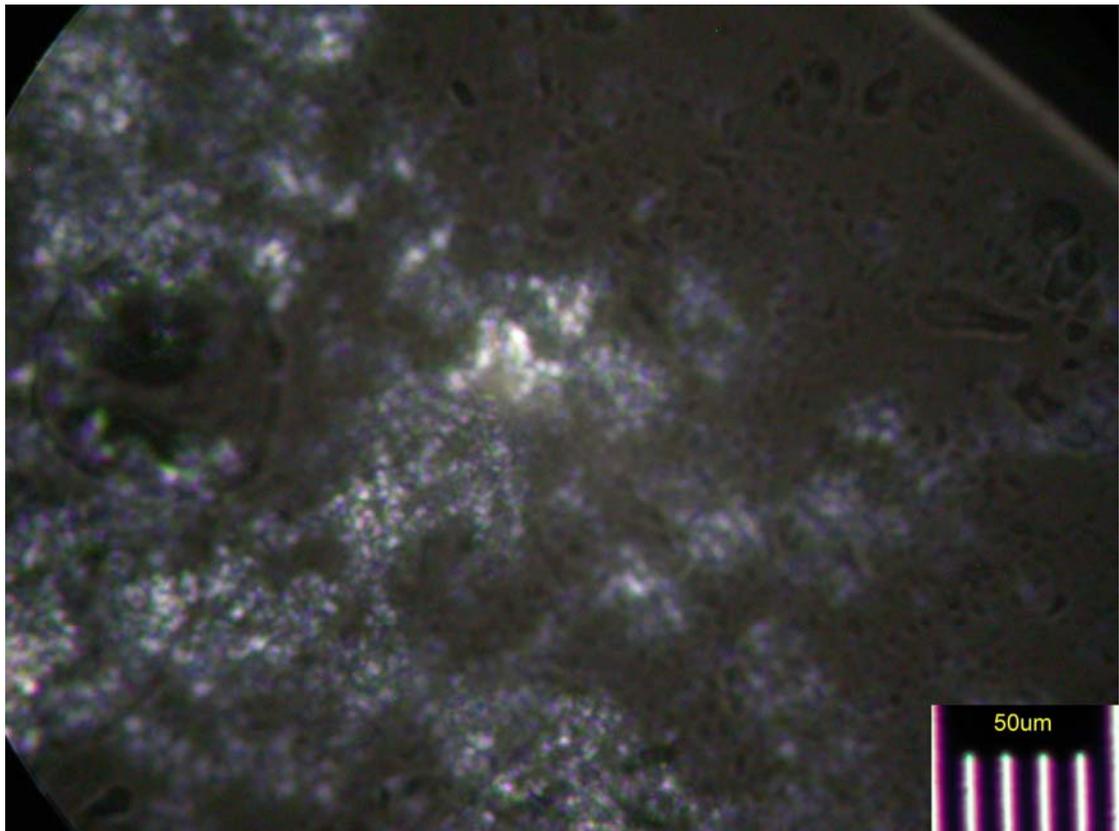


圖 4-34 POM 觀察:PCL/CS(90/10) 第 30 秒

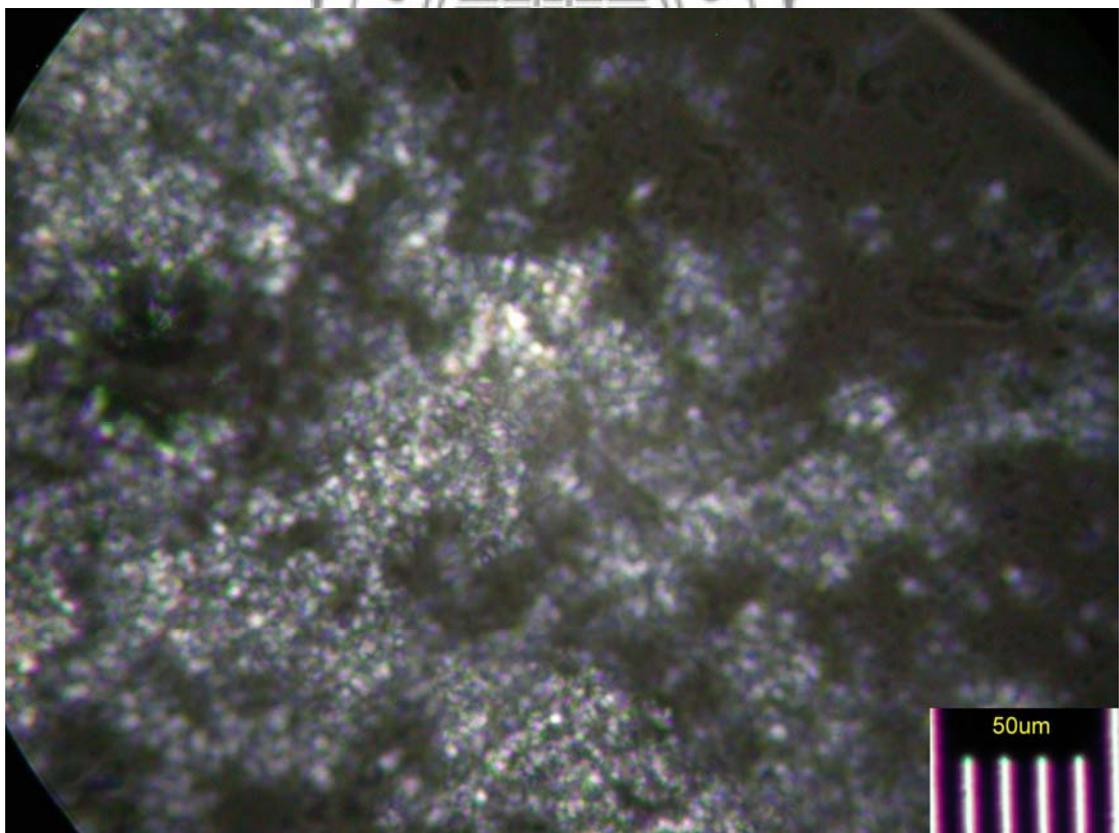


圖 4-35 POM 觀察:PCLCS(90/10) 第 60 秒

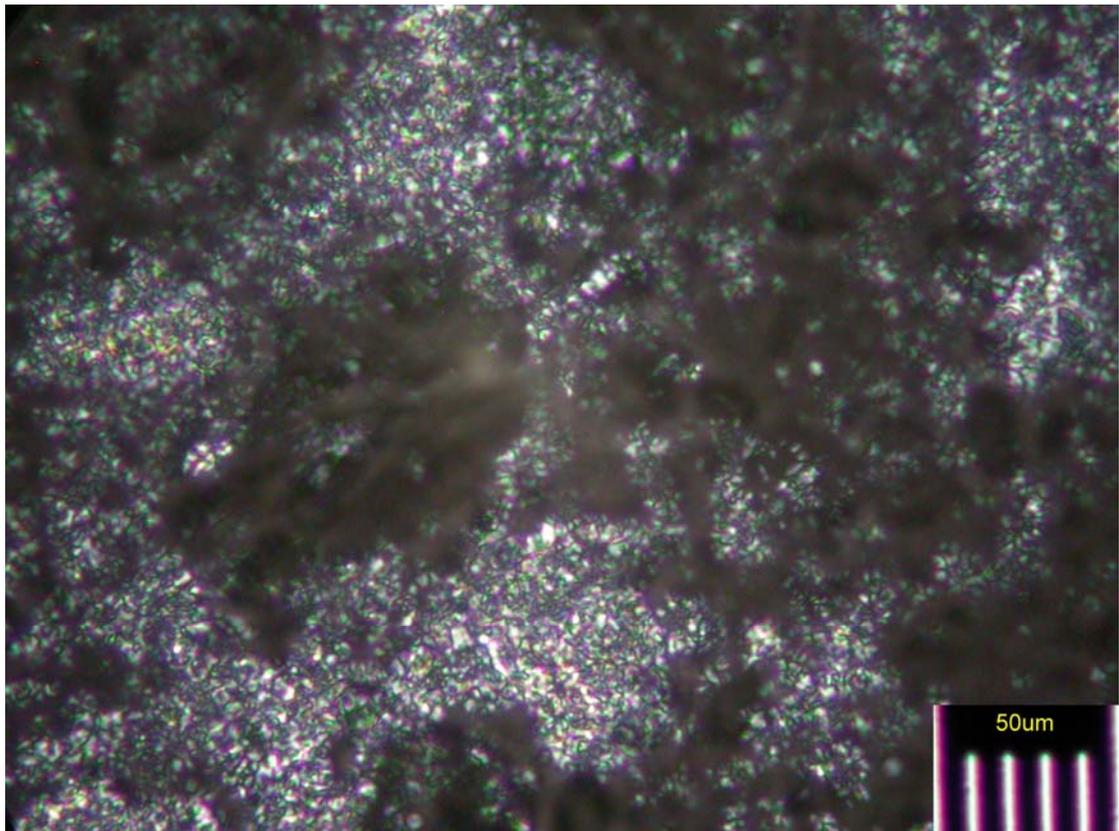


圖 4-36 POM 觀察:PCL/CS(80/20) 第 30 秒

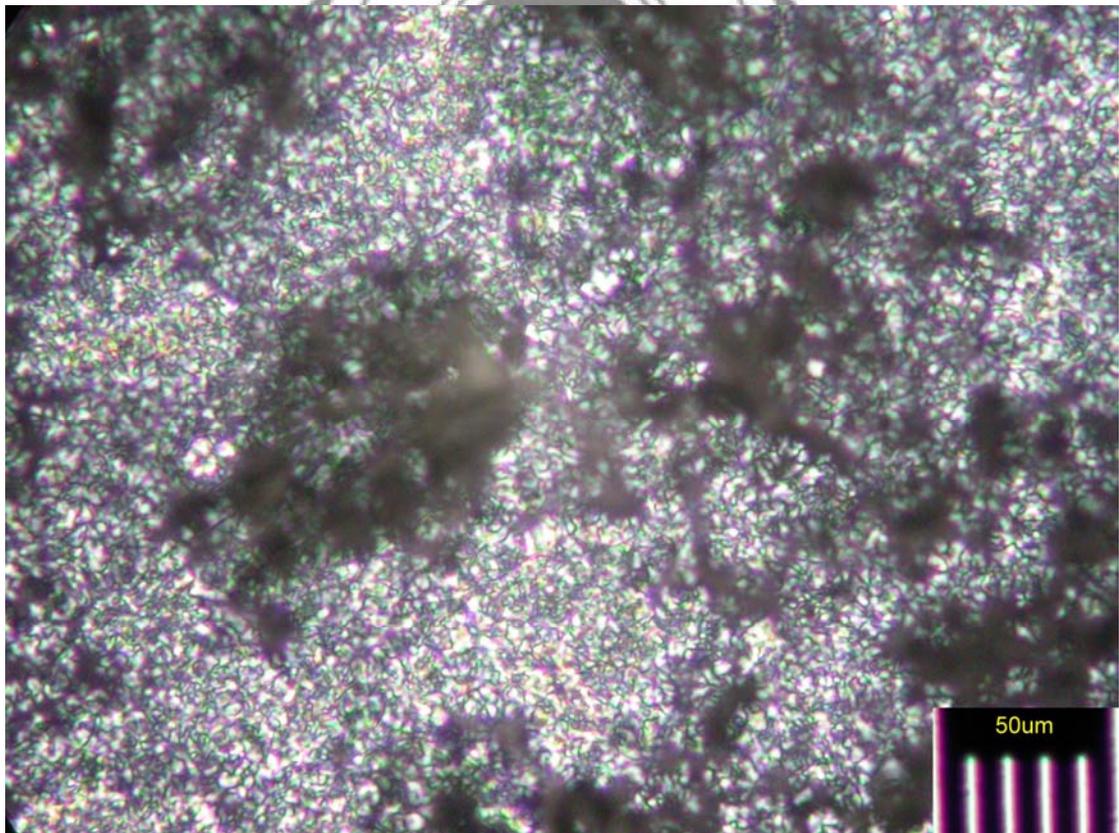


圖 4-37 POM 觀察:PCL/CS(80/20) 第 60 秒

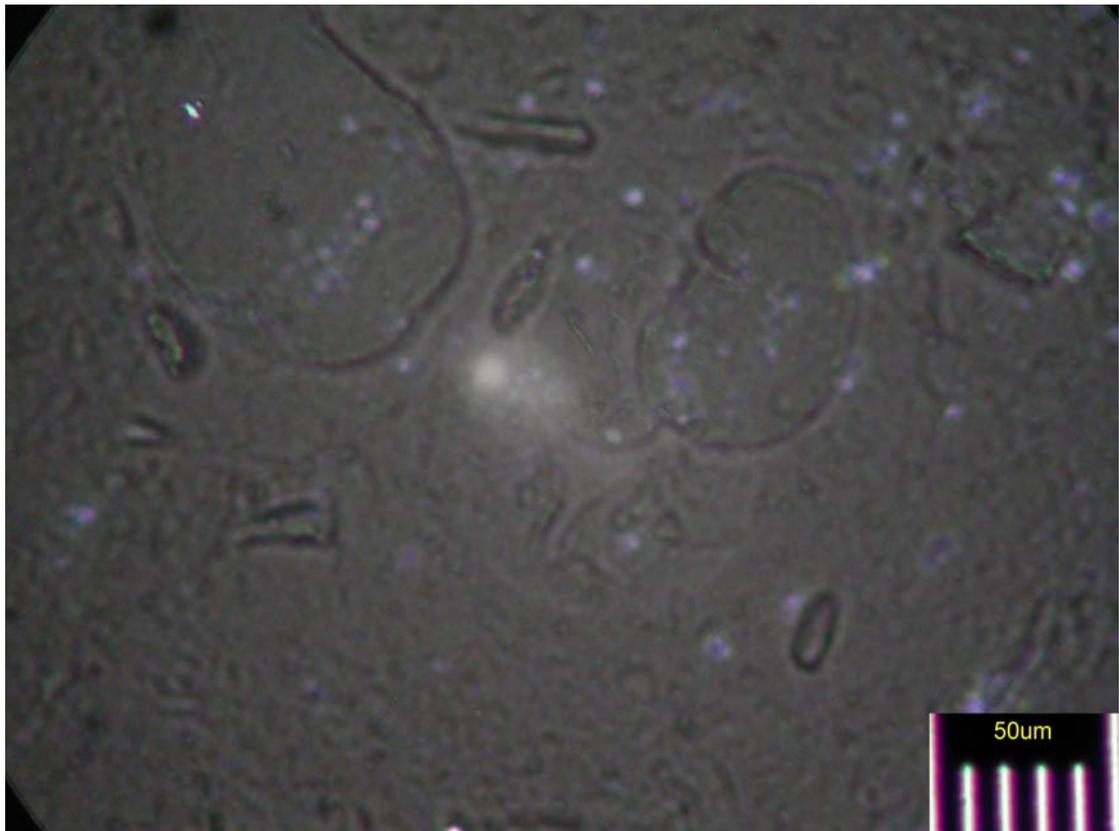


圖 4-38 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 30 秒

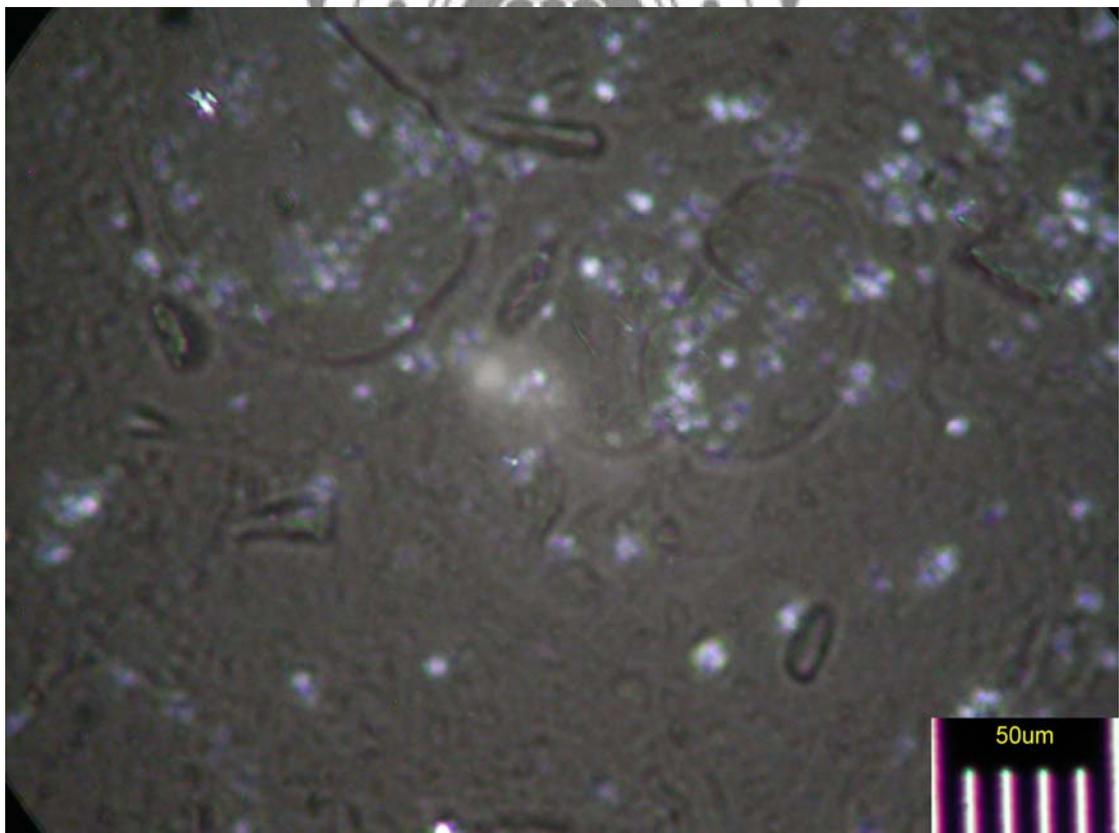


圖 4-39 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 60 秒

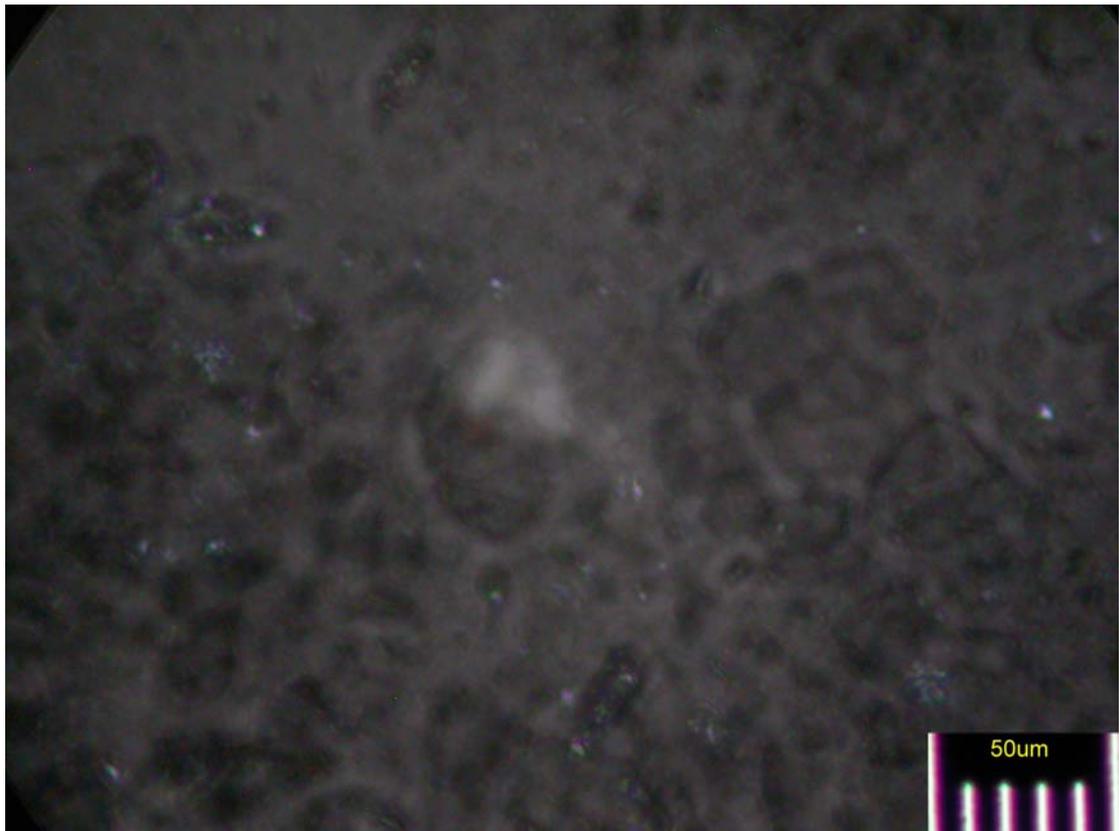


圖 4-40 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 30 秒

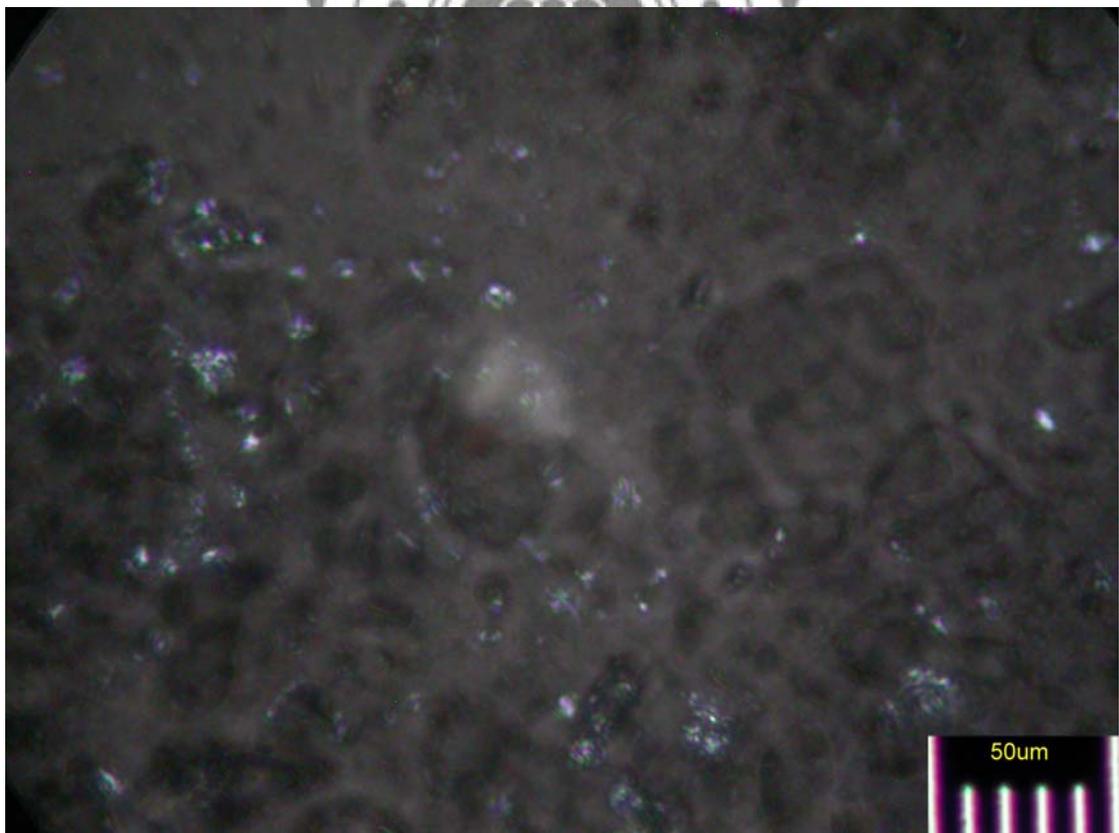


圖 4-41 POM 觀察:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 60 秒

#### 4-5 溶劑對複合膜製備的影響

本研究使用的溶劑有二甲基甲醯胺(DMF)及四氫呋喃(THF) ，DMF 沸點約 153 °C 較 THF 的 66 °C 高，在製膜過程更為費時;本身聚己內酯對 THF 的溶解性較佳，故以 THF 製備的薄膜複材分散較均勻也更為省時。

藉由拉伸測試來比較兩溶劑製備所得到複材的差異性，此次試驗以 PCL/CS(90/10)條件去作比較，以 THF 製造的明顯有較高的應力且延展效果也較佳，表示在以 THF 當溶劑時更能將微粒的優點給表現出來。

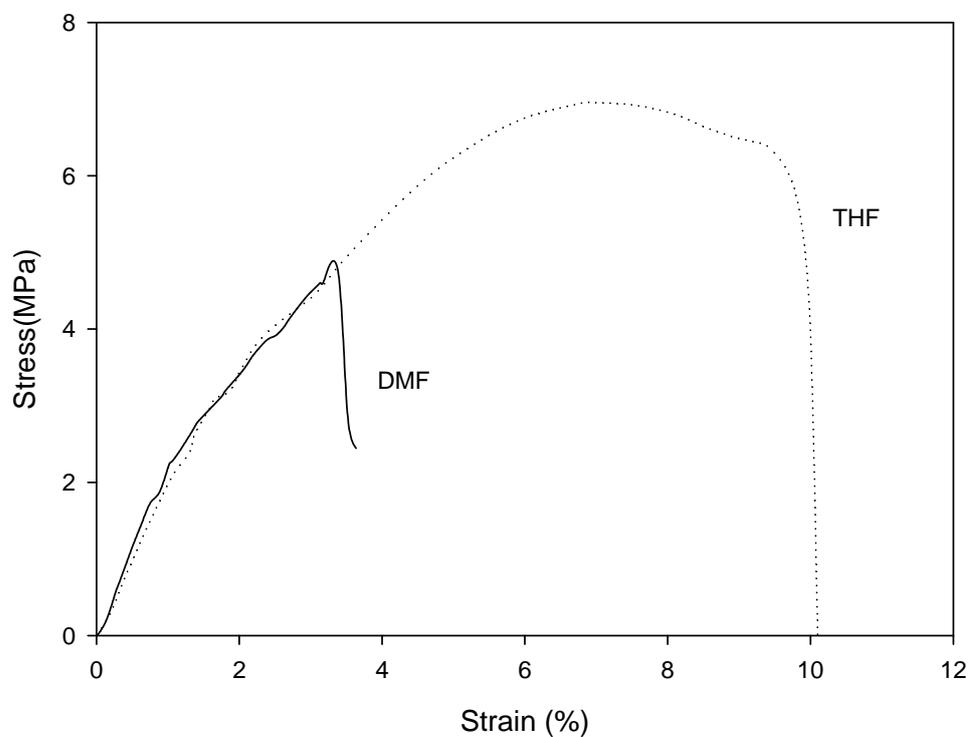


圖 4-42 溶劑對複材強度的影響

#### 4-6 震盪方式對複材的影響

本研究比較以燒杯及 Sample 瓶來裝載待震盪顆粒溶液，藉由 OM 及拉力測試結果，以燒杯進行震盪的方式，較能夠將微粒震的均勻，且所得到的複合膜強度較高。

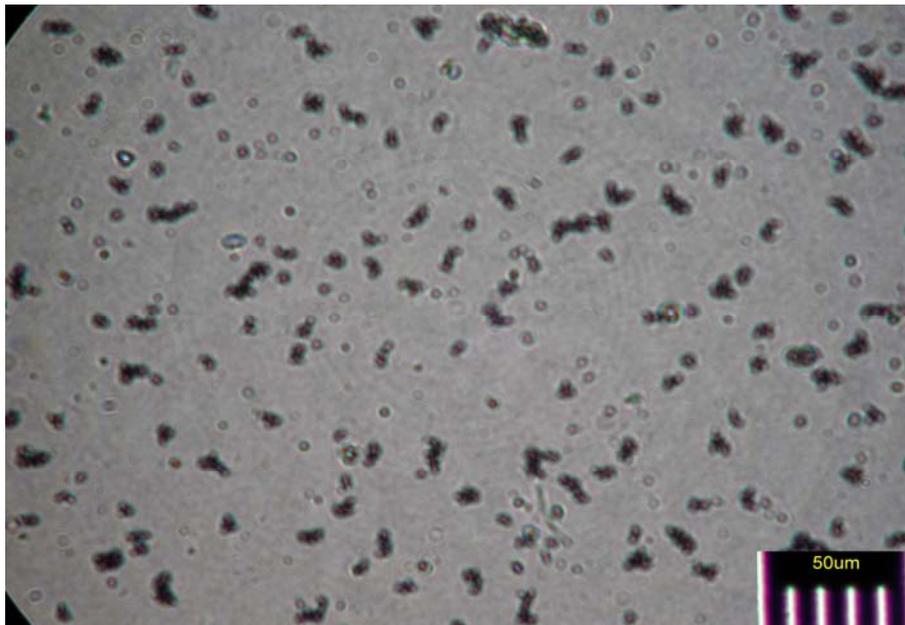


圖 4-43 OM:低溶液量震盪(4hr,800X)

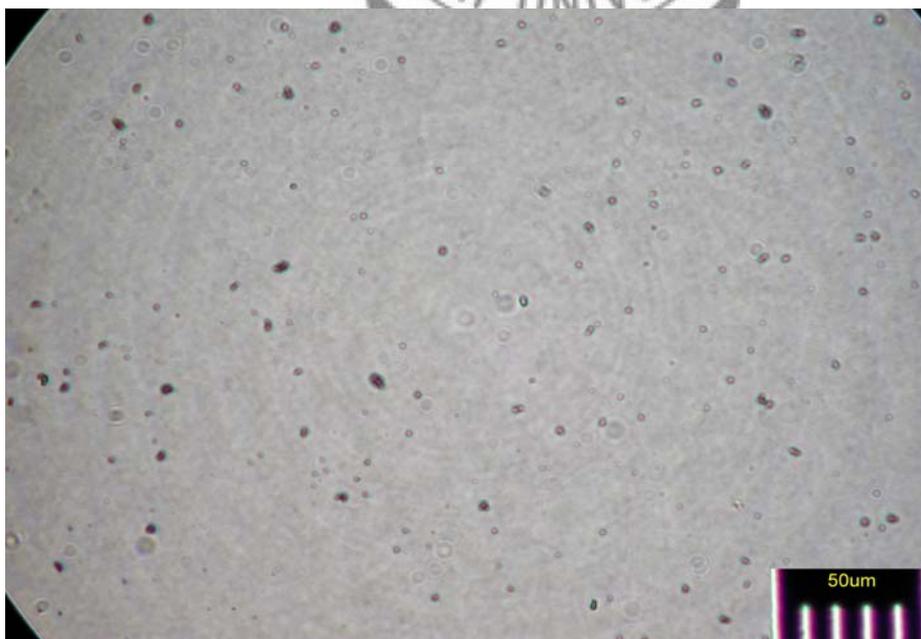


圖 4-44 OM:高溶液量震盪(4hr,800X)

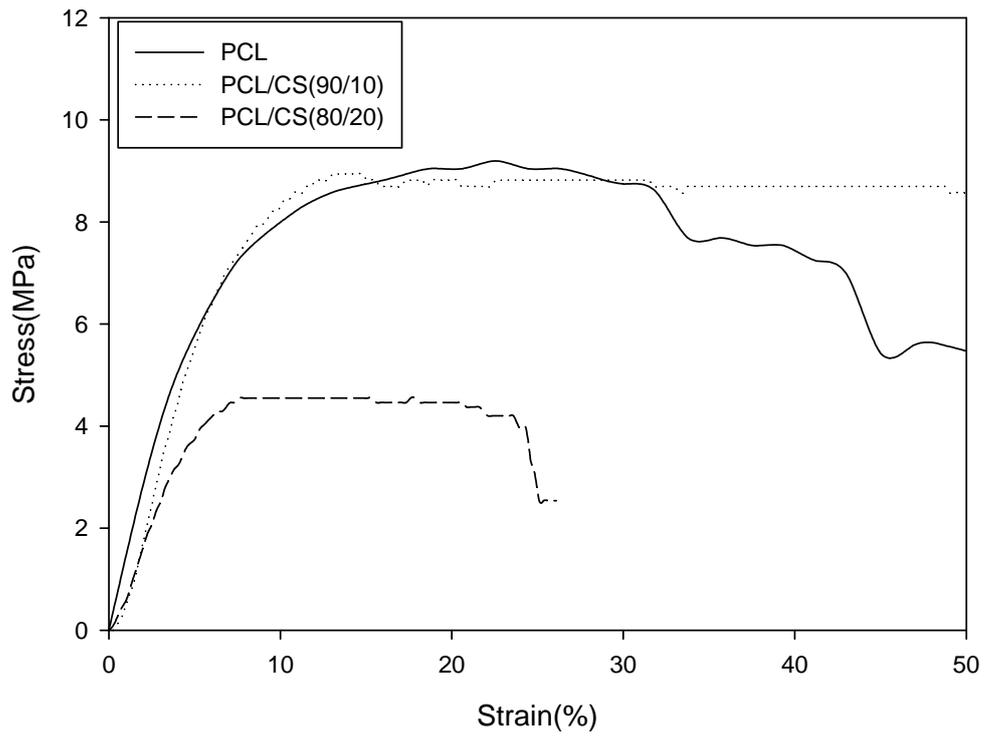


圖 4-45 拉伸測試:低溶液量震盪

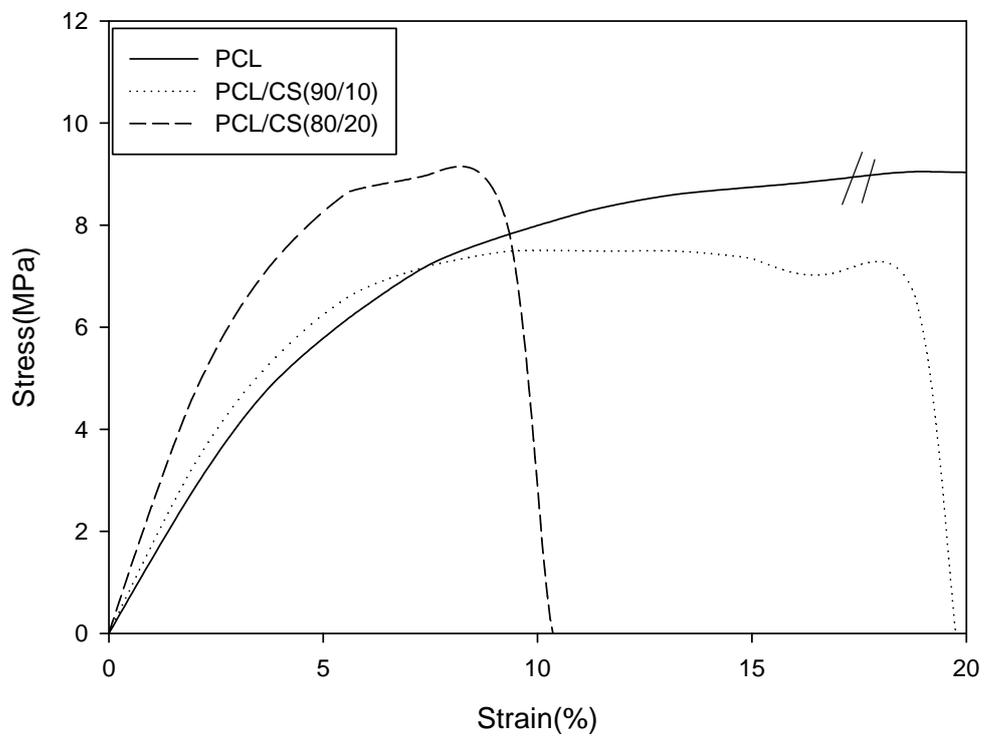


圖 4-46 拉伸測試:高溶液量震盪

#### 4-7 複合膜拉伸測試

藉由拉伸測試得到測試樣品的各種物性，把試片切成長條狀，以 15mm/min 拉伸速度去測試，在 Strain 0.2%處取切線斜率即楊氏係數，本研究企圖以添加幾丁聚醣微粒來提昇聚幾內酯強度。

從圖 4-47 可觀察出當添加微粒後的複材其初使拉伸斜率較為陡峭，表示楊氏係數有提升的跡象，而且隨著顆粒濃度提升，初使拉伸斜率增加的幅度越大；而斷裂伸長率趨勢則相反，當強度越強時，能夠延展的程度越低，與一般物理行為相同。

比較接枝丙烯酸的影响，由圖 4-48 中觀察，發現有丙烯酸的介入，10%CS 複材的彈性模數比純聚己內酯來的高，且使得在低濃度的幾丁聚醣添加量下就能提升不錯的強度，反而 AA 濃度提升，效果較不明顯；斷裂伸長量仍然是低微粒濃度的複材較高，與 PCL/CS 結果相同。

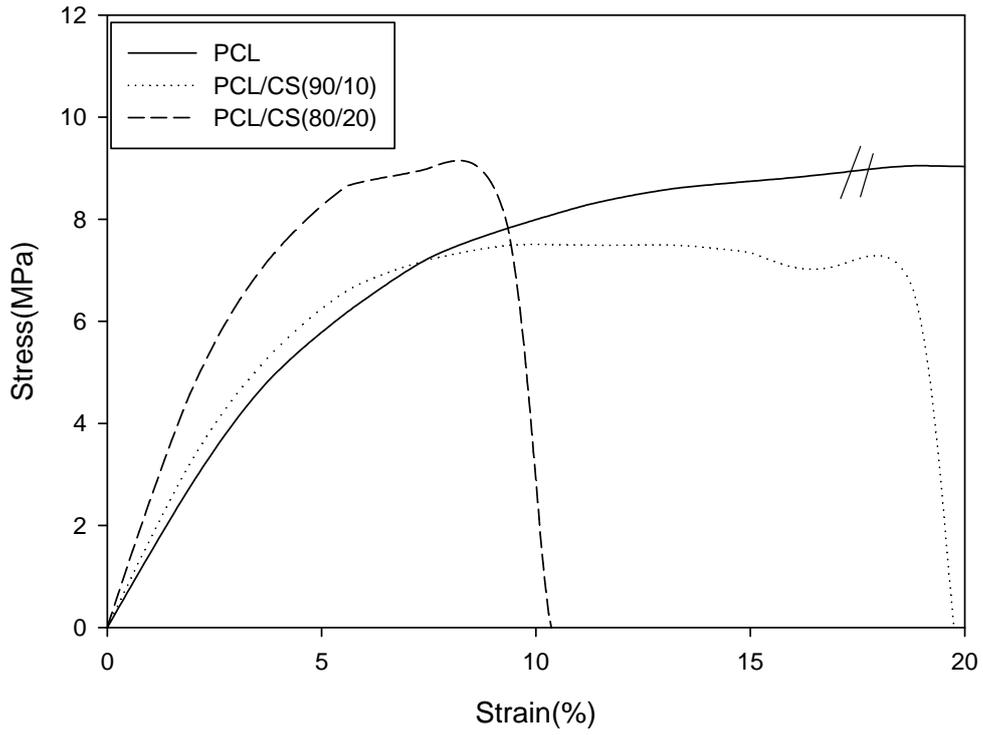


圖 4-47 PCL/CS 拉伸測試圖

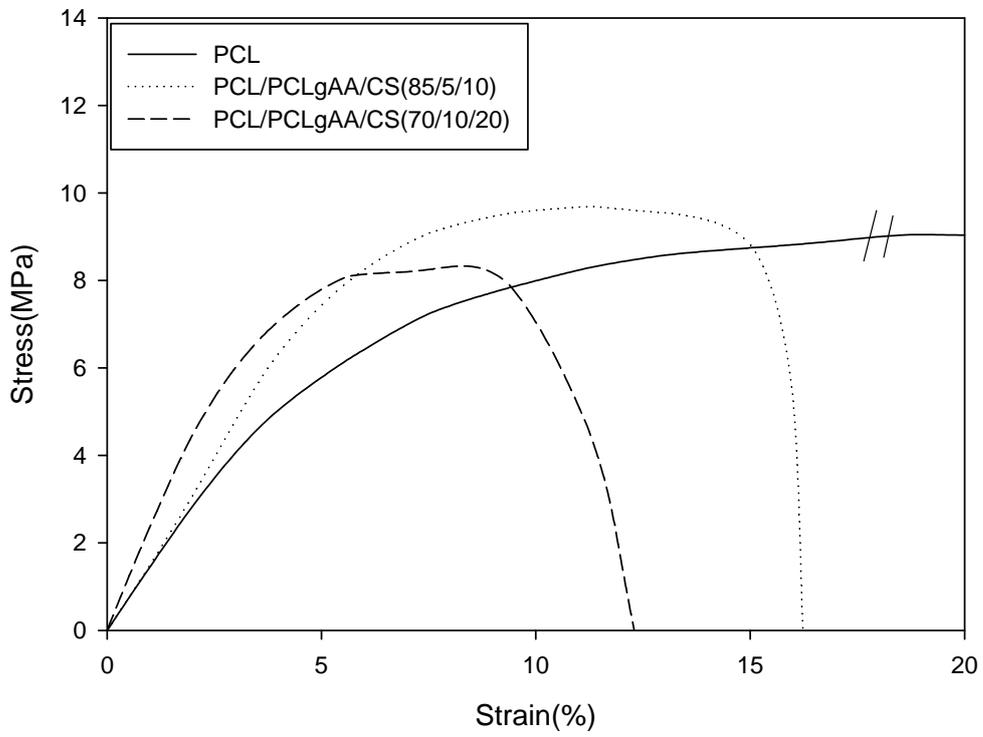


圖 4-48 PCL/PCLgAA/C 拉伸測試圖

#### 4-8 複材於酵素分解液中之生物降解性

生物可分解性高分子可在合適的自然環境中分解，對高分子材料生物降解性能檢測主要有四種：(1) 土壤試驗 (2) 環境微生物試驗 (3) 培養特定的微生物試驗 (4) 酶解試驗。本實驗是將複合膜置入溶菌酶(Lysozyme)酵素分解液中，進行高分子材料分解實驗，藉此觀察高分子材料的分解情形，並探討添加天然的生物可分解幾丁聚醣(chitosan)與相容劑 PCL-g-AA 對於複材分解速率之影響。

高分子材料於分解過程中，其理化機械性質會逐漸轉弱，並崩解成碎片，再經由水解、溶解或微生物分解成簡單分子而消失，最終產物有生質、水與二氧化碳。實驗中以兩天為間隔來觀察試片重量變化情形，圖 4-49 為聚己內酯與幾丁聚醣其摻合物在酵素環境中分解後之重量分率分析結果，由結果可觀察出，幾丁聚醣會有較快的分解速率，在 4 天後分解速率即趨為平緩，可能因為在長時間下酵素活性失活所致。純聚己內酯試片於酵素環境中分解速率極為緩慢，即使經過 16 天的分解，其重量仍然沒有增減；而添加幾丁聚醣微粒後的複材於分解初期有最快的分解速率，時間至第四天後分解速率開始趨於平緩，推測可能是表面的微粒已經幾乎被完全分解所造成；複材的降解速率也會因幾丁聚醣微粒添加濃度提高而有上升趨勢，造成此效應是

由於聚己內酯本身的疏水性質使得本身不易被酵素分解，而添加幾丁聚醣過後的複材，經過多篇文獻資料提供，有助於使水接觸角降低，提升微生物對材料貼附力，且幾丁聚醣為天然可分解性高分子，相較於聚己內酯本來就有更快的分解速率，因此添加幾丁聚醣有助於促進複材之分解。

圖 4-50 是有接枝丙烯酸複材的生分解結果，結果可觀察出 PCL/PCLgAA/CS 複材一樣會隨著幾丁聚醣濃度的上升而降解速率也隨之提升，與 PCL/CS 複材具有相同趨勢；除此之外，PCL/PCLgAA/CS 複材與 PCL/CS 複材於相同幾丁聚醣濃度下相互比較可發現，PCL/PCLgAA/CS 的降解速率較快，原因可能是丙烯酸的接枝造成聚己內酯較難結晶，使得較容易被酵素降解，相同微粒濃度下，接枝丙烯酸的複材有較高的分解率。

觀察微結構影像分析，圖 4-51~4-62 為 PCL/CS 與 PCL/PCLgAA/CS 複材經過酵素分解後的電子顯微鏡圖，由 5000 倍率下的 FE-SEM 影像圖可觀察出 PCL/CS 與 PCL/PCLgAA/CS 複合膜經酵素降解後，其材料表面結構會被破壞崩解而產生碎片或樹枝狀結構，且隨著酵素降解時間的增長，材料表面被分解的情況越明顯也更為粗糙。幾丁聚醣濃度的添加會促進複材之降解，因此隨著幾丁聚醣

濃度的增加其材料表面被分解的碎片會越多也越為粗糙。

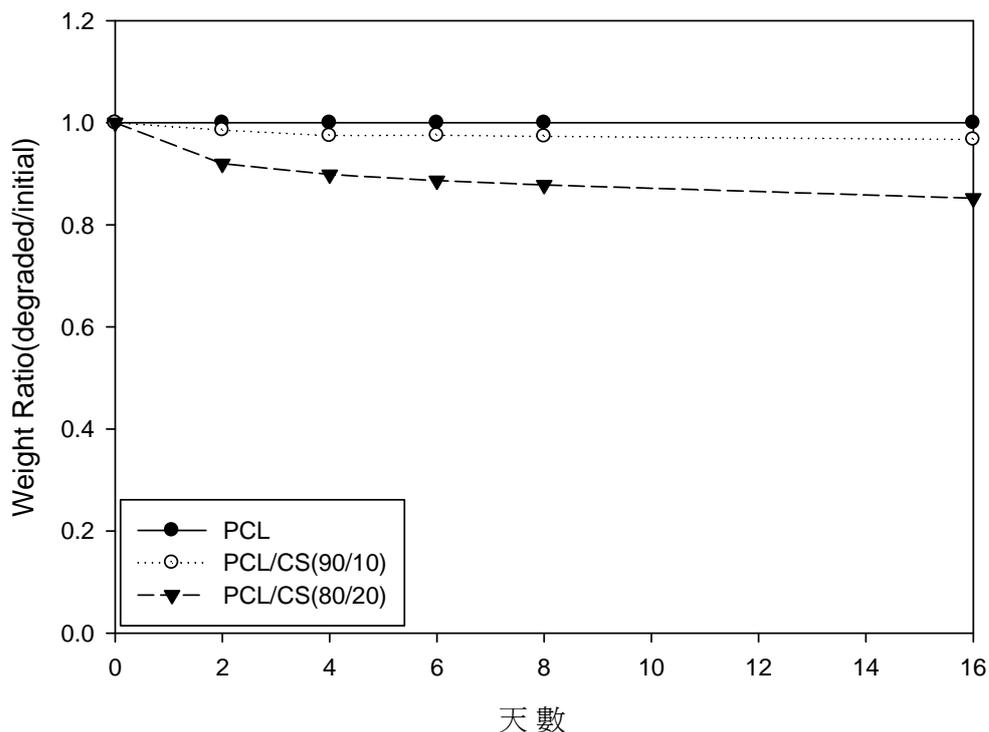


圖 4-49 PCL/CS 生物分解速率測試

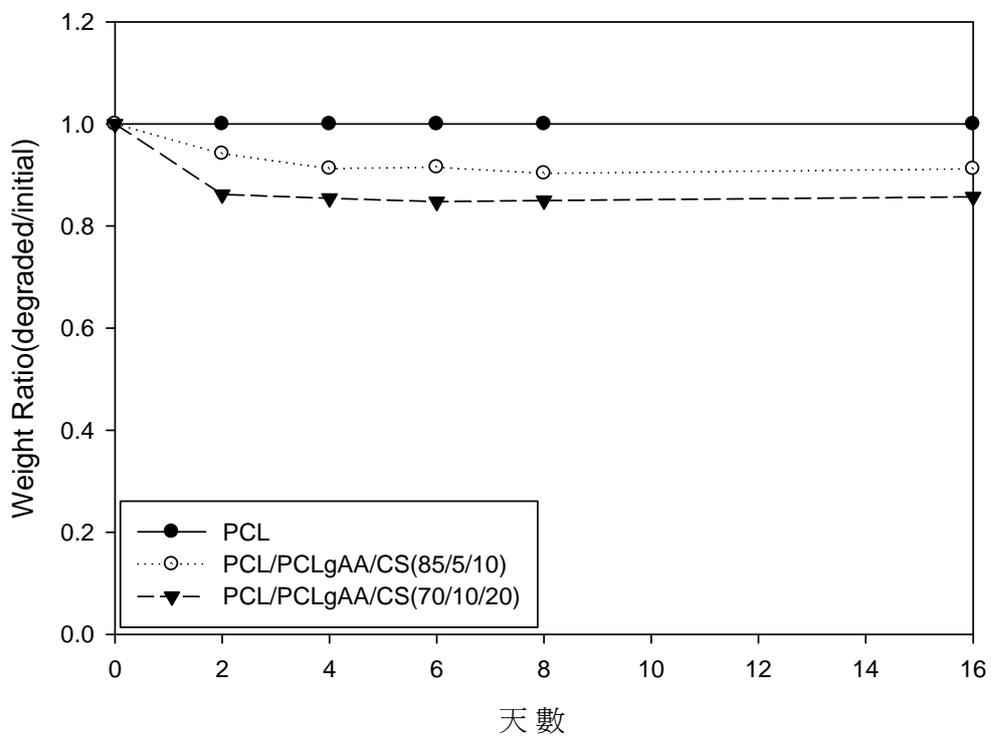


圖 4-50 PCL/PCLgAA/CS 生物分解速率測試

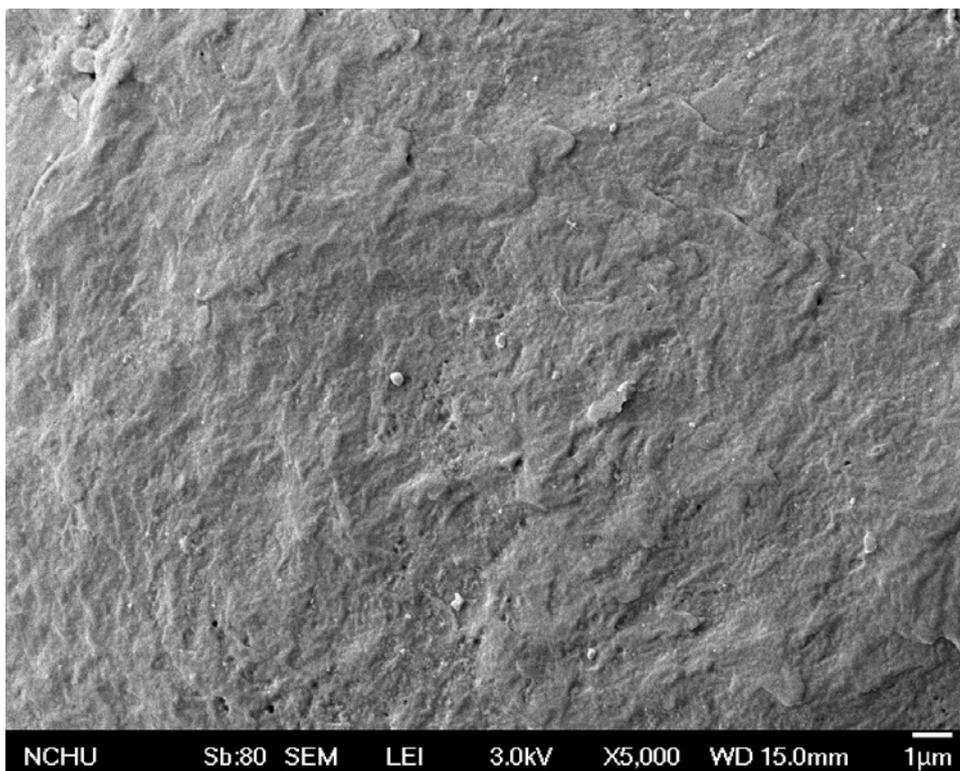


圖 4-51 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 0 天

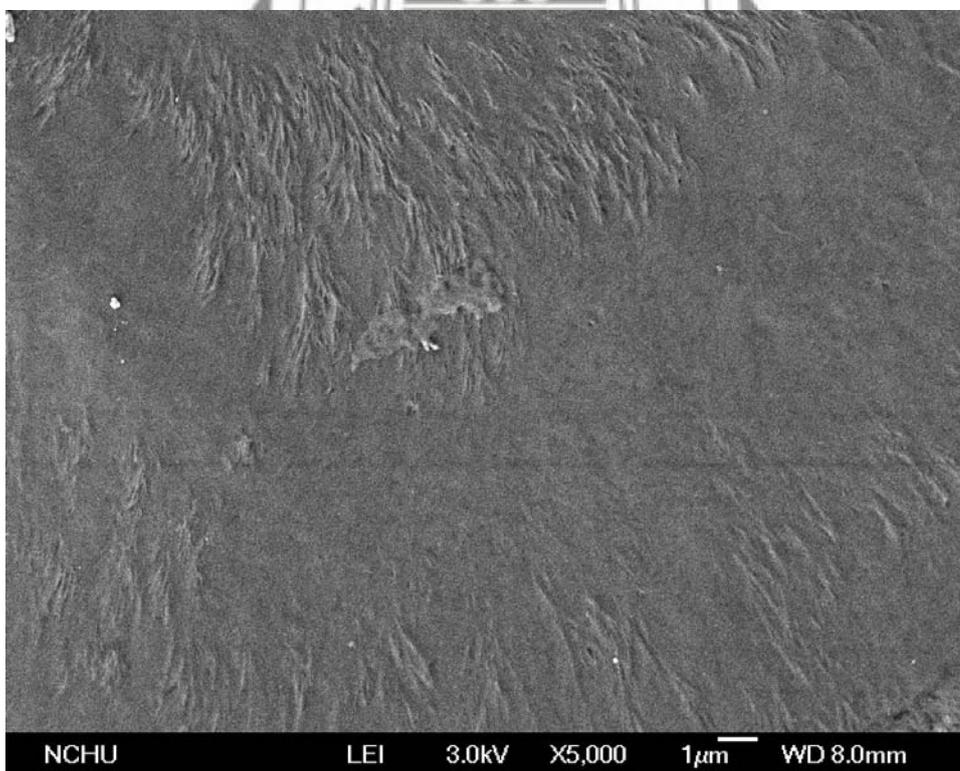


圖 4-52 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 8 天

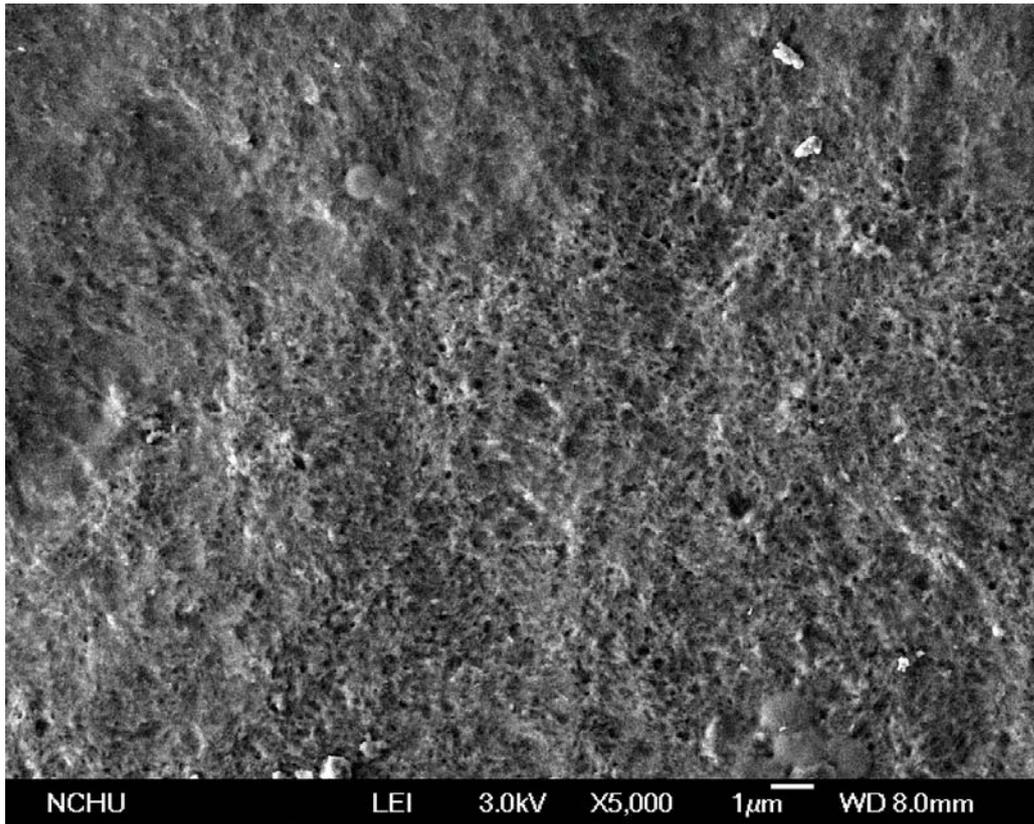


圖 4-53 FESEM:生分解測試:PCL/CS(90/10) 第 16 天

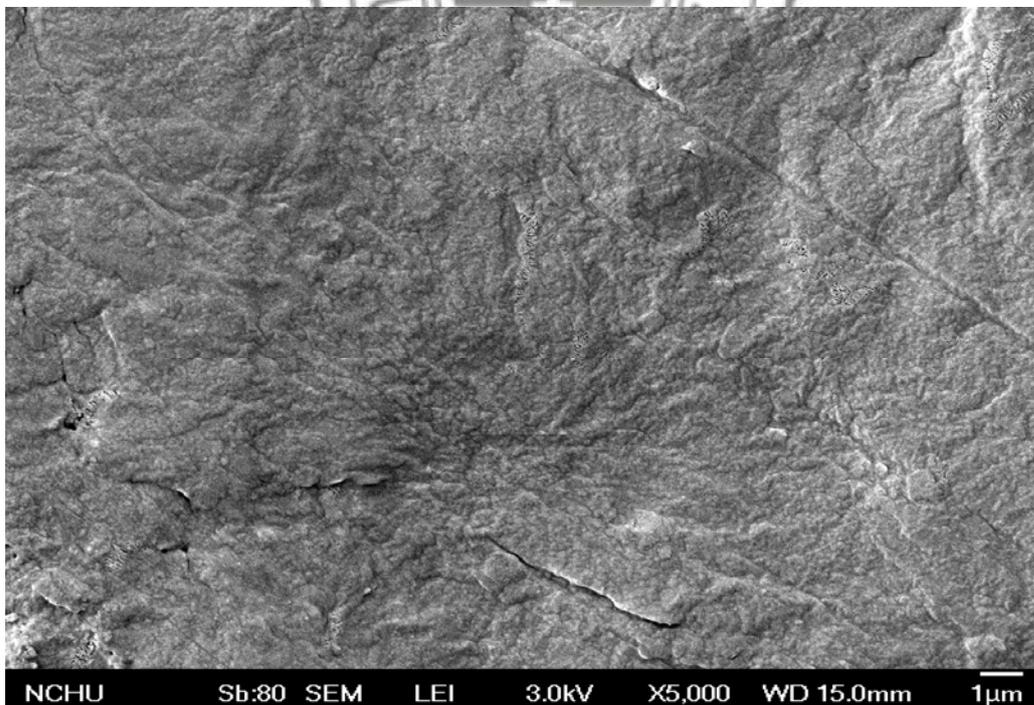


圖 4-54 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 0 天

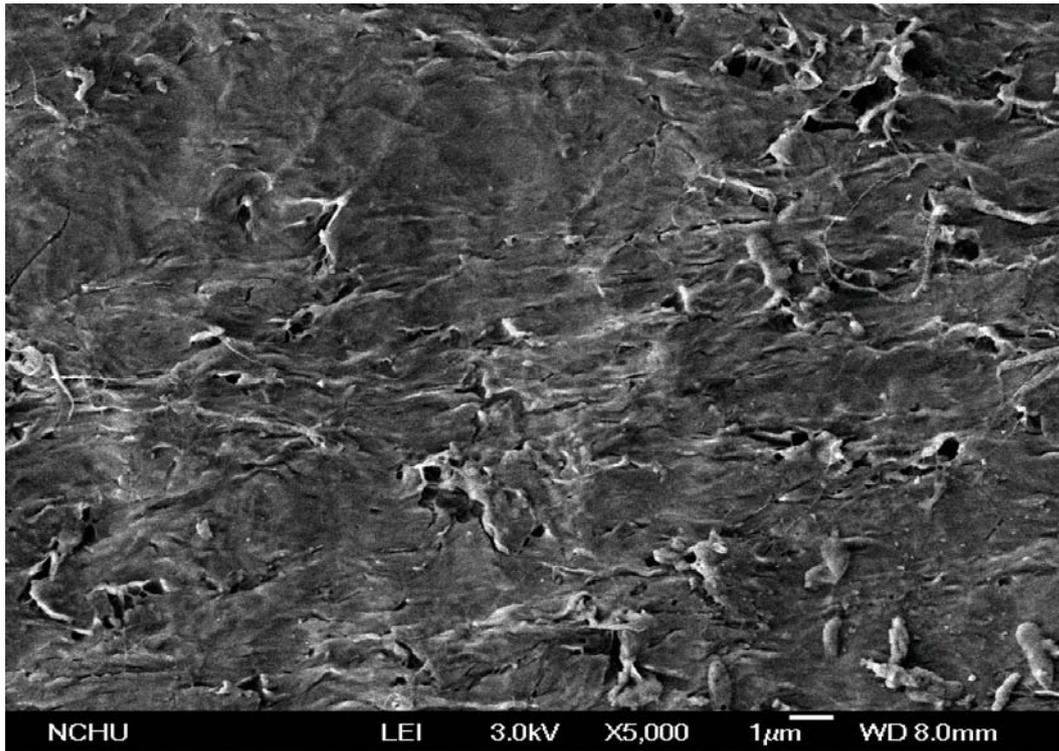


圖 4-55 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 8 天

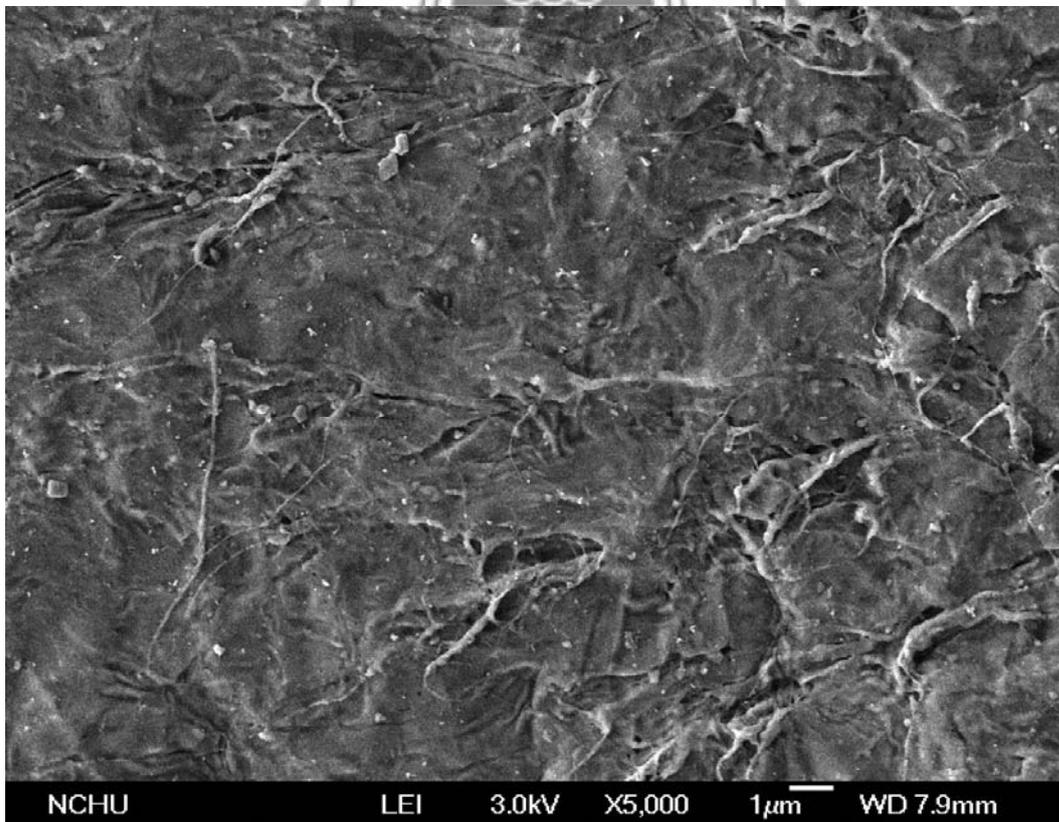


圖 4-56 FESEM:生分解測試:PCL/CS(80/20) 第 16 天

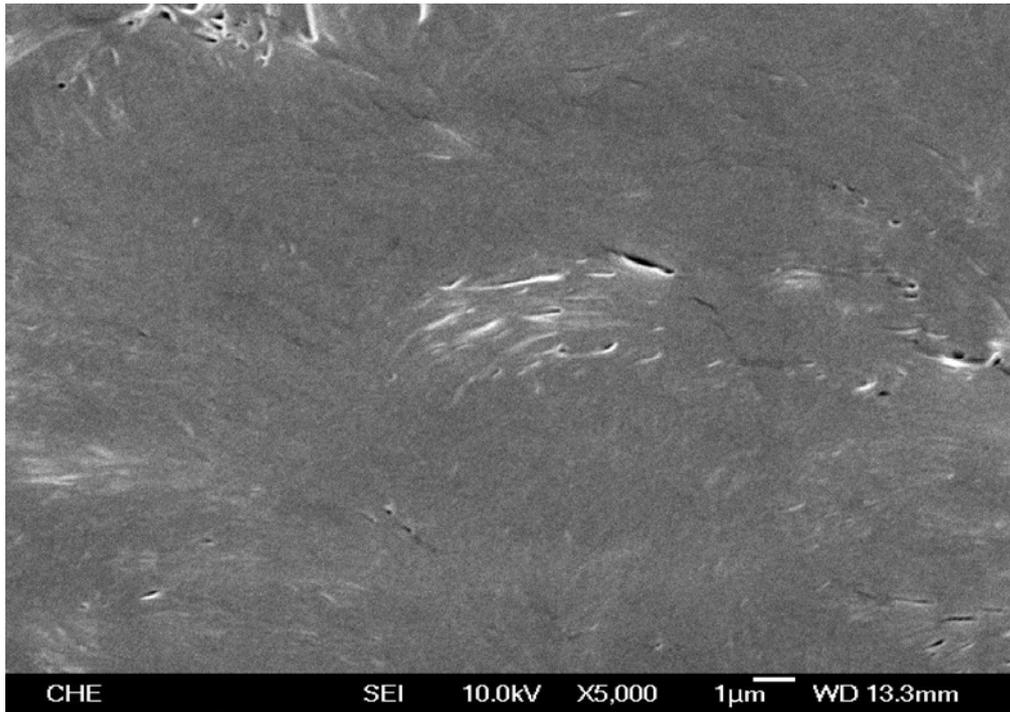


圖 4-57 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 0 天

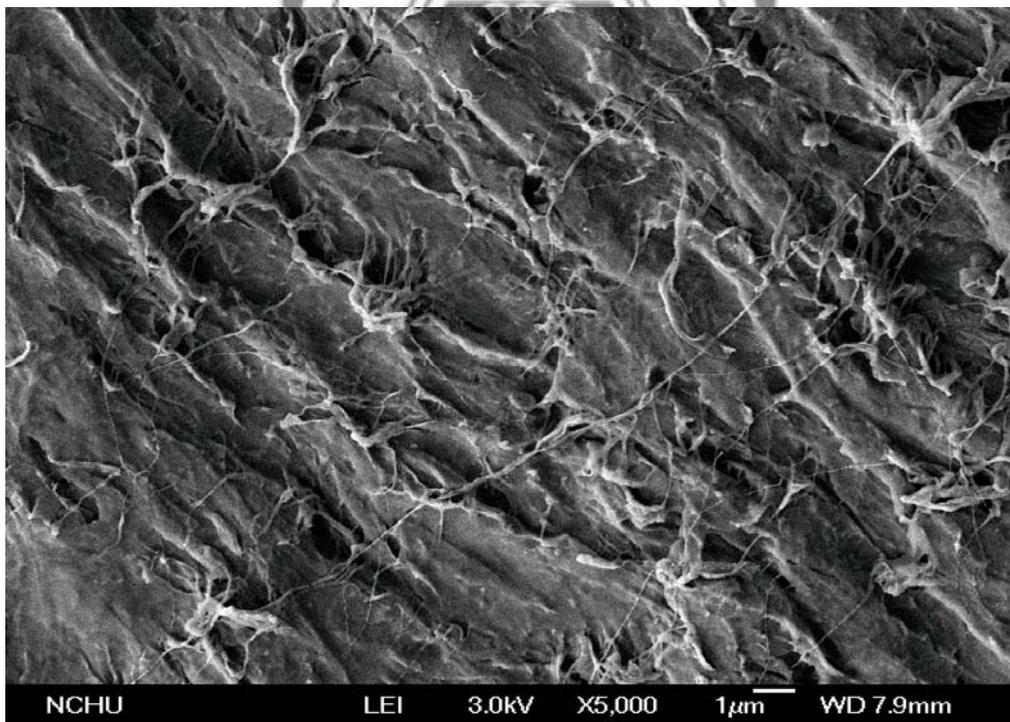


圖 4-58 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 8 天

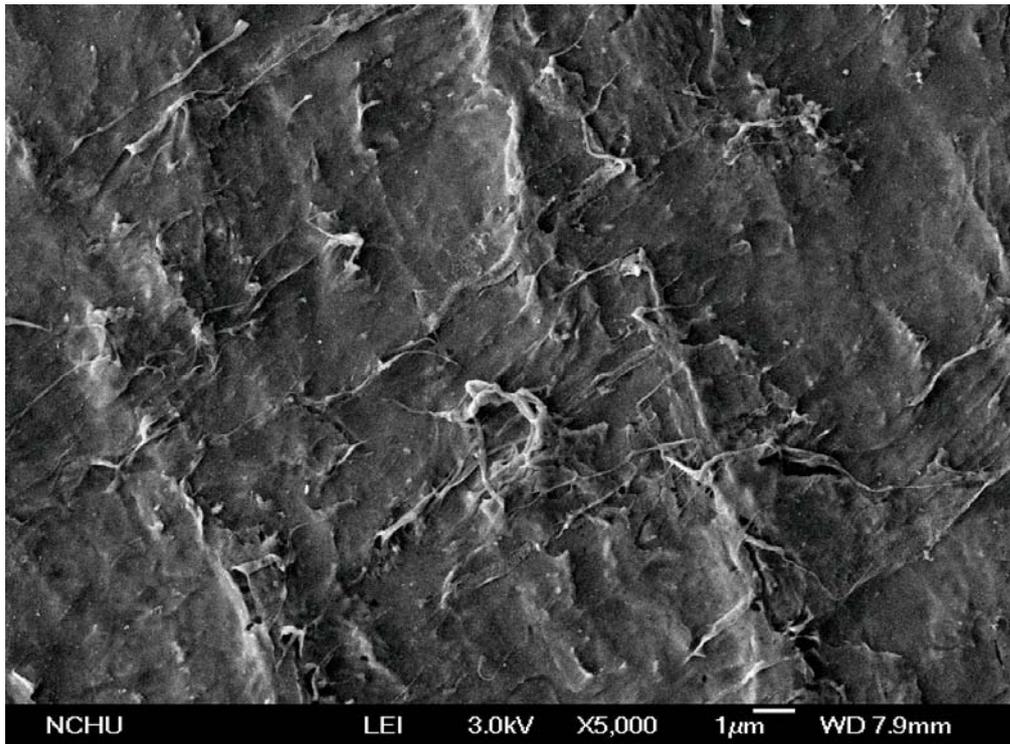


圖 4-59 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(85/5/10) 第 16 天

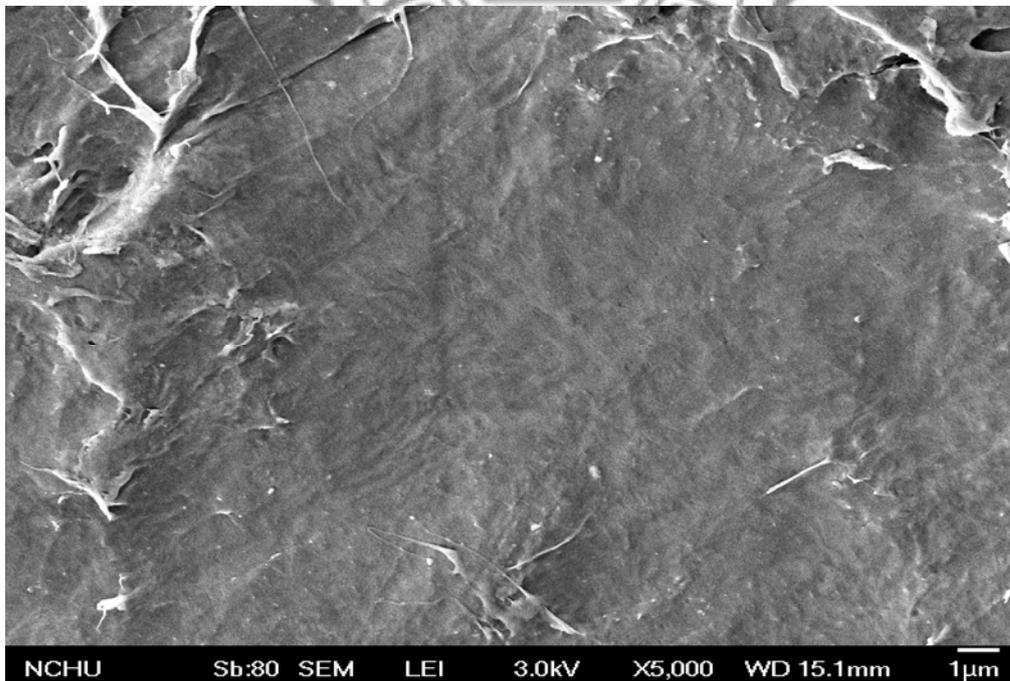


圖 4-60 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 0 天

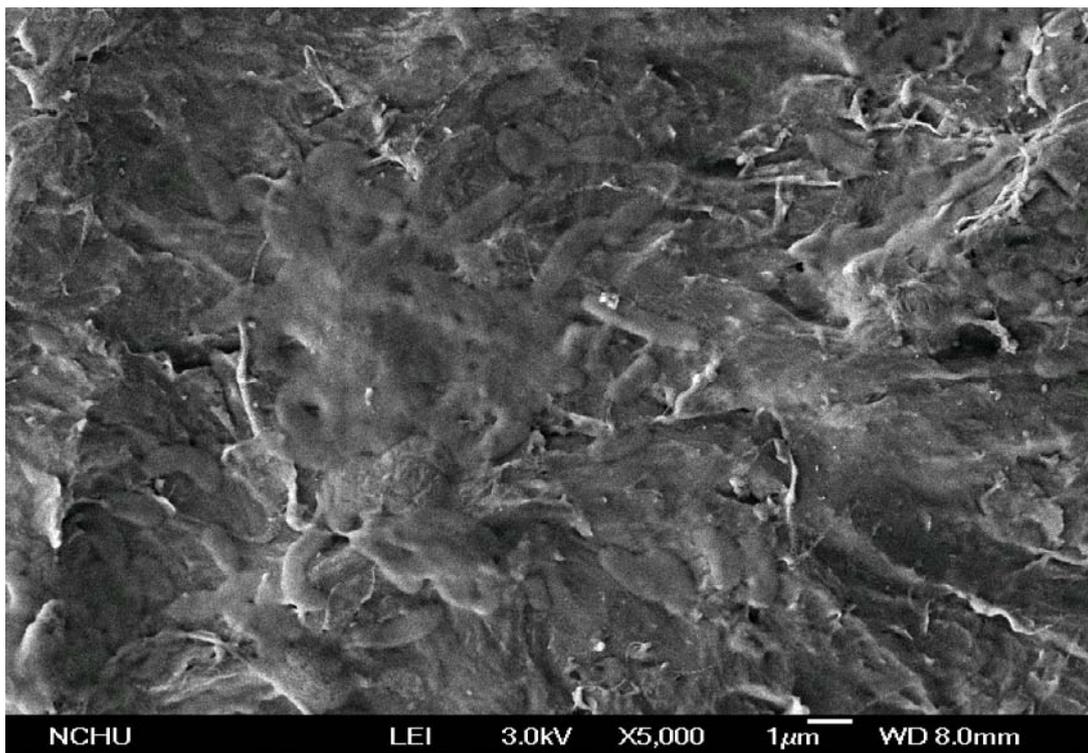


圖 4-61 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 8 天

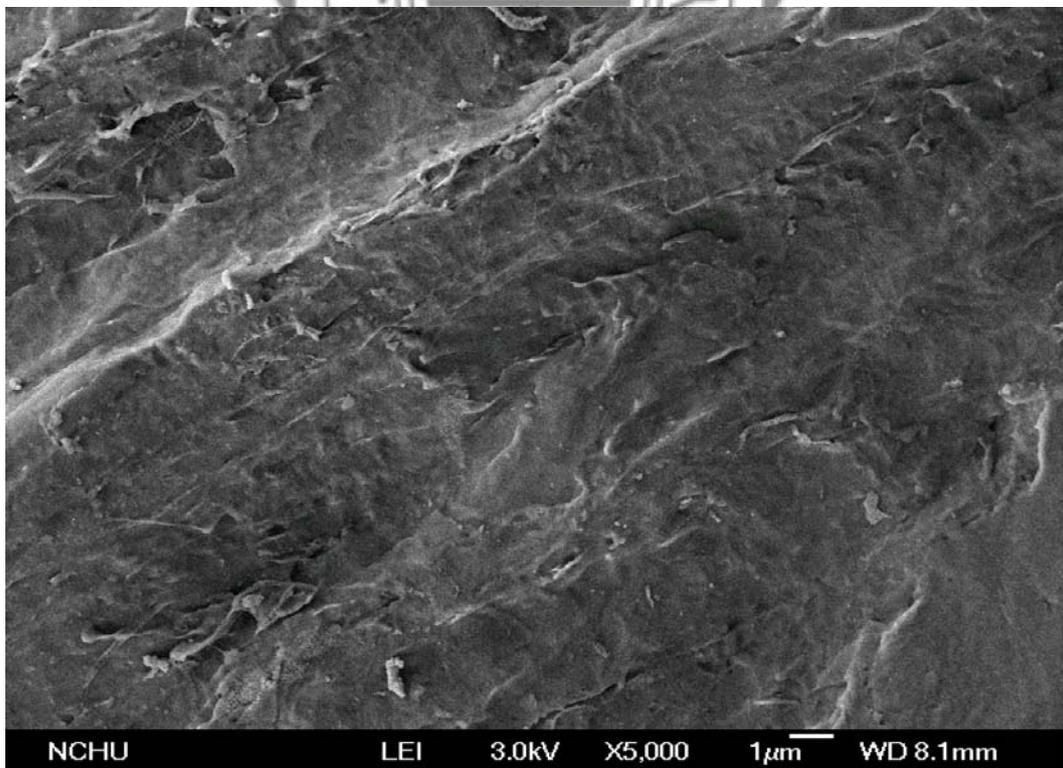


圖 4-62 FESEM:生分解測試:PCL/PCLgAA/CS(70/10/20) 第 16 天

## 伍、結論

本研究利用離子凝膠法製備微粒，利用幾丁聚醣改善原本聚己內酯不足的地方，以溶液澆鑄法製備薄膜，並比較以二甲基甲醯胺(DMF)與四氫呋喃(THF)兩種溶劑所得複材的差異性，研究接枝丙烯酸以改善原本兩材料相容性不佳的問題，最後針對複合膜的微結構、結晶行為、生物降解、物理強度做整理。

### 溶劑影響:

由於 DMF 本身沸點較高，製膜過程較為繁雜，且因為溶解度不佳在攪拌過需加熱才能溶解，所製得複合膜也不均勻、強度不佳;若改以 THF 則因沸點低、溶解度佳，製膜步驟簡單許多，且得到的複材較均勻、強度也較好。

### 微結構分析:

以黏度計所求得的黏度平均分子量的確有因為濃鹽酸降解而變小之情形，利用粒徑分析儀初步確認濃酸降解對交聯微粒大小造成的結果，接著討論製備最小交聯微粒的條件。

以電子顯微鏡可觀察出當幾丁聚醣微粒濃度的提升，將使複合膜的表面粗糙度上升，並輔以原子力顯微鏡去確認經過超音波震盪機震盪後微粒在複材上的真實大小以及分佈狀況。從上述測量結果皆表現出微粒大小分布太寬，可利用多次濾膜分離或離心技術達到要求，有

助於應用在藥物釋放的領域。

### **結晶行為:**

使用 DSC 來得到複合膜的結晶度變化，結果表示微粒的添加會使材料結晶度降低，再以 X 光繞射分析儀亦是得到相同的結果，而且有接枝丙烯酸之複材繞射峰強度降低更多；分析微粒添加對結晶速率所造成影響，本研究利用偏光顯微鏡來做觀察，從結晶圖中發現微粒在複合膜中扮演結晶核的角色，使在相同時間下，結晶速率加倍許多，而丙烯酸的接枝使兩材料相容性更好，使複材結晶速率減緩下來。

### **強度測試:**

幾丁聚醣微粒的添加使複材的強度提升，從楊氏係數及斷裂伸長率都可看出脆性提升的成果，而丙烯酸的介入在低濃度複材中就有不錯的強度。

### **生分解測試:**

當以純聚己內酯做分解測試則發現幾乎沒重量損失，微粒加入使複合膜降解能力提升，同時高濃度複材分解速率也較迅速；有丙烯酸接枝之複材分解速率更迅速，由於相容性提升，結晶度降低，使分解反應更易進行，得到更佳分解效率。若要應用於生醫敷料可利用醋酸/鹽酸將微粒侵蝕提供細胞生長所需孔洞，並根據預貼附細胞大小去調整適當的大小。

## 陸、參考文獻

- 1.R.A.A. Muzzarelli," Chitin" ,Pergamon Press,New York (1997).
- 2.J.P.Zikakis.Harcourt Brace Janovich," Chitin,Chitosan and Related Enzymes" ,New York (1984).
- 3.K.C.Deer.A.D.Puleo,R.Bizios.An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions.John Wiley&Sons,Hoboken,2002.
- 4.Olabarrieta I.Forsstrom D,Gedde U,Hedenquist M.Transport Properties of Chitosan and whey Blended with Poly(epsilon-caprolactone) Assessed by Standard Permeability Measurements and Microcalorimetry.Polymer 2001;42:4401-8.
- 5.Hong Zhang,Megan Oh,Christine Allen,and Eugenis Kumacheva.Monodisperse Chitosan Nanoparticles for Mucosal Drug Delivery.Biomacromolecules 2004,5,2461-2468.
6. 吳仲韋,碩士論文,國立中央大學,民國 91 年
- 7.Chen D,Bei J,Wang S,Polycaprolactone Microparticles and Their Biodegradation.Polym Degrad Stab 2000;67:455-459.
- 8.Ziyuan Cheng,Sween-Hin Teoh.Surface Modification of Ultra Thin Poly (ε-caprolactone) Films Using Acrylic Acid and Collagen.Biomaterials 25 (2004) 1991-2001.
- 9.Chin-San Wu.A Comparison of the Structure,Termal Poperties,and Biodegradability of Polycaprolactone/Chitosan and Acrylic Acid Grafted Polycaprolactone/Chitosan.Polymer 46 (2005) 147-155.
- 10.D.Keroack,Y.Zhao,R.E.Prud'homme,Polymer 40 (1998)243.
- 11.B.Wunderlich,in:Macromolecular Physics,vol.3,Acadenuc Press,New York,1973.
- 12.Averous L,Moro L,Dole P,Fringant C.Properties of Thermoplastic Blends:Starch-Polycaprolactone.Polymer 2000;41:4157-67.
- 13.C.Brine,P.Sandgard,J.Zikakis,Advances in Chitin and Chitosan,Elsevier Applied Science,New York,1992.
- 14.M.M.Coleman,J.Zarian,J.Polym.Sci.B17 (1979) 837.
- 15.B.Schrader,Infrared and Raman Spectroscopy:Methods and Applications,VCH,Weingem,1995.
- 16.D.O.Hummel,Infrared Spectra of Polymers,Wiley,New York,1966.
- 17.Andre Begin, Marie-Rose Van Calsteren.Antimicrobial Films Produced from Chitosan, International Journal of Biological Macromolecules,26,63(1999).
- 18.Toshizumi Tanabe,Naoya Okitsu,Akira Tachibana,Kiyoshi Yamauchi.Preparation and Characterization of Keratin-Chitosan Composite Film.Biomaterials 23 (2002) 817-825.
- 19.Aniwat Hasook,Shuichi Tanoue,Yoshiyuki Iemoto.Characterization and Mechanical Properties of Poly(lactic acid)/Poly(ε-caprolactone)/Organoclay Nanocomposites Prepared by

- Melt Compounding. Industrial Technology Center of Fukui Prefecture, Fukui-shi 910-0102, Japan.
20. Keyur Desai, Kevin Kit, JiaJie Li, P. Michael Dacidon, Svetlana Zivanovic, Harry Meyer. Nanofibrous Chitosan Non-Wovens for Filtration Applications. *Polymer* 50 (2009) 3661-3669.
  21. Haijun Yu, Wenshou Wang, Xuesi Chen, Chao Deng, Xiabin Jing. Synthesis and Characterization of the Biodegradable Polycaprolactone-graft-Chitosan Amphiphilic Copolymers. *Biopolymers*, Vol. 83. 233-242 (2006).
  22. Sung-Wook Choi, Jingwei Xie, and Younan Xia. Chitosan-Based Inverse Opals: Three-Dimensional Scaffolds with Uniform Pore Structures for Cell Culture. *Adv. Mater.* 2009, 21, 2997-3001.
  23. N.F. Mohd Nasir, N. Mohd Zain, M.G. Raha, N.A. Kadri. Characterization of Chitosan-Poly (Ethylene Oxide) Blends as Haemodialysis Membrane. *American Journal of Applied Sciences* 2(12):1578-1583, 2005.
  24. Yabin Zhu, Changyou Gao, Jiacong Shen. Surface Modification of Polycaprolactone with Poly(methacrylic acid) and Gelatin Covalent Immobilization for Promoting its Cytocompatibility. *Biomaterials* 23 (2002) 4889-4895.
  25. Ying Wan, Hua Wu, Bo Xiao, Xiaoying Cao and Siqin Dalai. Chitosan-g-Polycaprolactone Copolymer Fibrous Mesh Scaffolds and their Related Properties. *Polym. Adv. Technol.* 2009, 20 795-801.
  26. Chub-San Wu. A Comparison of the Structure, Thermal Properties, and Biodegradability Polycaprolactone/Chitosan and Acrylic Acid Grafted Polycaprolactone/Chitosan. *Polymer* 46 (2005) 147-155.
  27. Gianni Ciofane, Vittoria Raffa, Arianna Menciassi, Paolo Dario. Alginate and Chitosan Particles as Drug Delivery System for Cell Therapy. *Biomed Microdevices* (2008) 10:131-140.
  28. Guillermo Jimenez, Nobuo Ogata, Hidekazu Kawai, Takashi Ogihara. Structure and Thermal/Mechanical Properties of Poly ( $\epsilon$ -Caprolactone)-Clay Blend. 1997 John Wiley & Sons, Inc. *J Appl Polym Sci* 64:2211-2220, 1997.
  29. 吳勇毅, 碩士論文, 國立海洋大學, 民國 91 年
  30. 張正昇, 碩士論文, 國立海洋大學, 民國 91 年
  31. 陳佳慶, 碩士論文, 國立台灣大學, 民國 91 年
  32. N.-T. Daia, M.R. Williamson, N. Khammo, E.F. Adams, A.G.A. Coombes. Composite Cell Support Membranes Based on Collagen and Polycaprolactone for Tissue Engineering of Skin. *Biomaterials* 25 (2004) 4263-4271.
  33. 潘勁屹, 碩士論文, 國立雲林科技大學, 民國 93 年
  34. Hua Zhang, Steven H. Neau. In Vitro Degradation of Chitosan by

- Bacterial Enzymes from Rat Cecal and Colonic Contents. *Biomaterials* 23 (2002) 2761–2766.
35. 林岱佐, 碩士論文, 國立台灣大學, 民國90年
36. 范國烜, 碩士論文, 國立海洋大學, 民國92年
37. Jin Li, Yumin Du, Jianhong Yang, Tao Feng, Aihua Li, Ping Chen. Preparation and Characterisation of Low Molecular Weight Chitosan and Chito-Oligomers by a Commercial Enzyme. *Polymer Degradation and Stability* 87 (2005) 441-448.
38. Aparna Sarasam, Sundararajan V. Madihally. Characterization of Chitosan–Polycaprolactone Blends for Tissue Engineering Applications. *Biomaterials* 26 (2005) 5500–5508.
39. Yan Sun, Ajun Wan. Preparation of Nanoparticles Composed of Chitosan and Its Derivatives as Delivery Systems for Macromolecules. *J Appl Polym Sci* 105: 552–561, 2007.
40. K. A. Janes, M. J. Alonso. Depolymerized Chitosan Nanoparticles for Protein Delivery: Preparation and Characterization. *Appl Polym Sci* 88: 2769–2776, 2003.
41. 陳信吉, 碩士論文, 私立中原大學, 民國94年
42. 張碧姿, 碩士論文, 國立雲林科技大學, 民國94年
43. Tomonori Honma, Li Zhao, Naoki Asakawa, Yoshio Inoue. Poly( $\epsilon$ -Caprolactone)/Chitin and Poly( $\epsilon$ -Caprolactone)/Chitosan Blend Films With Compositional Gradients: Fabrication and Their Biodegradability. *Macromol. Biosci.* 2006, 6, 241–249.
44. Aparna R. Sarasam, Afshan I. Samli, Linda Hess, Michael A. Ihnat, Sundararajan V. Madihally. Blending Chitosan with Polycaprolactone: Porous Scaffolds and Toxicity. *Macromol. Biosci.* 2007, 7, 1160–1167.
45. Yiye Lu, Li Liu, Shengrong Guo. Novel Amphiphilic Ternary Polysaccharide Derivates Chitosan-g-PCL-b-MPEG: Synthesis, Characterization, and Aggregation in Aqueous Solution. *Biopolymers* DOI 10.1002.
46. Houde She A Xiufeng Xiao A Rongfang Liu. Preparation and Characterization of Polycaprolactone-Chitosan Composites for Tissue Engineering Applications. *J Mater Sci* (2007) 42:8113–8119.
47. Dunia M. Garcí'a Cruz, José' L. Gomez Ribelles, Manuel Salmero' n Sa' nchez. Blending Polysaccharides With Biodegradable Polymers. I. Properties of Chitosan/Polycaprolactone Blends. *Appl Biomater* 85B: 303–313, 2008.
48. Xiufeng Xiao A Rongfang Liu A Qiongyu Huang. Preparation and Characterization of Nano-Hydroxyapatite/Polymer Composite Scaffolds. *J Mater Sci: Mater Med* (2008) 19:3429–3435.
49. 楊政典, 碩士論文, 私立中原大學, 民國93年
50. 黃鈺惠, 碩士論文, 私立長庚大學, 民國95年

51. Oju Jeon, Soo-Hong Lee, Soo Hyun Kim, Young Moo Lee, Young Ha Kim. Synthesis and Characterization of Poly(L-lactide)-Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Multiblock Copolymers. *Macromolecules* 2003, 36, 5585-5592.
52. 吳靜宜, 碩士論文, 大同大學. 民國95年
53. 林建中, 高分子材料性質與應用, 高立圖書有限公司, 1998
54. 胡德, 高分子物理與機械性質, 渤海堂文化公司, 1998

