

國立交通大學

機械工程學系 碩士論文

利用電紡絲技術製作奈米纖維藥物傳遞 系統支架

Fabrication of nanofiber scaffold for drug delivery
system by using electrospinning technology

研 究 生：林學政

指導教授：陳仁浩 教授

中 華 民 國 一 百 年 七 月

利用電紡絲技術製作藥物傳遞系統支架

Fabrication of nanofiber scaffold for drug delivery
system by using electrospinning technology

研 究 生：林學政

Student：Hsueh-Cheng Lin

指導教授：陳仁浩

Advisor：Ren-Haw Chen

國 立 交 通 大 學

機 械 工 程 學 系

碩 士 論 文

A Thesis

Submitted to Department of Mechanical Engineering

College of Engineering

National Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Science

in

Mechanical Engineering

July 2011

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國 一 百 年 七 月

利用電紡絲技術製作藥物傳遞系統支架

研究生：林學政

指導教授：陳仁浩

國立交通大學機械工程學系碩士班

摘要

靜電紡絲技術(electrospinning)是製造高分子奈米纖維十分有效的技術。本研究將其應用於製作包覆藥物之奈米纖維支架，利用奈米絲的表面孔隙作為釋放藥物的基礎，於紡絲內部充填藥物；相較於傳統的給藥技術，此種釋放藥物方式大大提高作用時間，而且質量輕，傷口密合度高，能夠有效提高傷口修復程度。本研究採用單軸、同軸兩種電紡絲製作技術，製成數種內含藥物之奈米纖維，並且連續收集而形成不織布纖維膜，藉由改變環境以及操作參數製作最有利於作為藥物釋放之紡絲纖維支架。

研究中使用 PEO 做為紡絲纖維支架，於內部添加 CS+Neomycin，並利用各式顯微鏡(OM、SEM、TEM)探究分析紡絲纖維之外觀形貌，表面孔隙以及內部結構，同時利用 X 光繞射分析其材料的結晶方向對藥物釋放之變化差異性。控制濕度參數製作紡絲並同時提高紡絲良率以及藥物分布變異；最後以能量色散譜儀(EDS)做為藥物釋放檢測基礎，進行釋放含量分析，研究在歷經長時間變化之下，經由紡絲內部向紡絲外部釋放藥物之釋放變化。研究結果發現，同軸奈米纖維之藥物釋放特性遠比單軸奈米纖維的釋放效果明顯增強許多，當結晶特性改變時，釋放效果也同時隨之發生變化。

Fabrication of nanofiber scaffold for drug delivery system by using electrospinning technology

Student : Guo-Chiuan Tzeng

Advisor : Hsueh-Cheng Lin

Department of Mechanical Engineering
Nation Chiao Tung University

Abstract

Electrospinning is a highly effective technology for producing polymer nanofibers. This study utilizes this technology to produce nanofibrous frames to envelop drugs. The surface pores of the nanofibers are used to release the drugs that are contained in the fibers. Compared to traditional drug delivery systems, this method greatly increases the action time. This method also offers the advantages of low mass and high wound closure, effectively facilitating wound recovery. This study utilizes uniaxial and coaxial electrospinning technologies to produce nanofibers containing a number of different drugs, then continuously collects the nanofibers to form non-woven fiber membranes. This study then modifies the environment and manipulates the parameters to produce the most suitable spun fiber frame for drug release.

This study utilizes PEO as a spun fiber frame and adds CS+Neomycin internally. Various microscopes (OM, SEM, and TEM) are used to examine the external morphology of the spun fibers, including the surface porosity and internal structure. X-ray diffraction is also used to analyze

the effect of crystal orientation on drug release variations. Humidity parameters are controlled while producing the fibers, increasing fiber yield rates and drug distribution variance. Finally, EDS is used as a basis for drug release testing. Release volume analysis is used to study variations in the internal to external release of drugs based on changes over a significant length of time. This study reveals that coaxial nanofiber drug release characteristics are significantly more powerful than those of uniaxial nanofibers. Additionally, when the crystal characteristics change, the release effects also change.



誌謝

時光匆匆，兩年前初踏入研究室的場景還歷歷在目，而今日已經滿懷著許多之前未碰觸過的理論與更高深的學問要結束碩士班的時刻了，從一開始碰到問題就只知道問學長討救兵，到後來已經可以按部就班的解決問題，在此感謝對我付出了許多指導、叮嚀與關懷的師長、研究室的同窗們與最愛的家人。

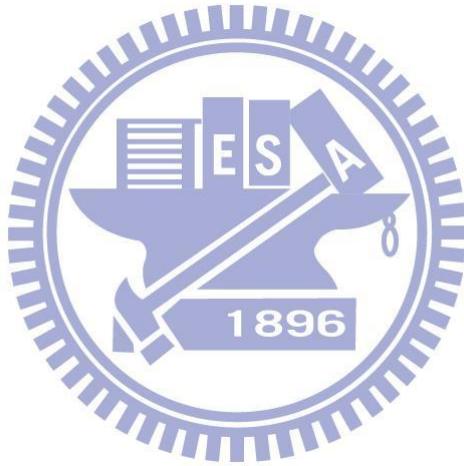
在這兩年的研究所生活中，首先要感謝指導教授 陳仁浩教授，在研究上的耐心指導與督促，這段時間老師不厭其煩的指引我研究的相關方向，在我實驗分析與機台商借遇到難以解釋的狀況時給我最適時的建議，提供我更多領域的相關資訊以供參考等等，讓我扎實的學會如何嚴謹的做學問的態度。您的名言：「主動、積極、無壓力。」銘記於心，在此對您獻上最誠摯的敬意。

同時感謝研究室的全體成員，感謝國銓學長在研究生活細節上耐心指導、解惑以及相關實作上的經驗傳承，讓我的碩士班生活更加踏實。亮瑜學長待人客氣以及相關論文上的建議幫助，讓我銘記在心。還有富明學長的指導及建議，讓我的碩士生涯獲益良多。致偉、志鴻、孟暉兩年來同窗相處，不論是課業上的相互提攜，或是實驗內容的互相討論，都讓我收穫豐碩，並且是充滿歡笑的回憶。五位學弟忠誠、家豐、王琥、思齊、尚偉在生活上的協助，研究上的雜務處理，使我心無旁騖於研究上。這些都使我在這兩年的研究生生活增添一筆歡樂的記憶，在此一並致上由衷的感謝。

同時，感謝我的論文口委，徐瑞坤教授及鍾添淦教授百忙抽空前來，並於口試期間給予最適當的建議及新的論述，使我獲益良多，讓我知道未來進步的方向及創新的觀念，期待未來人生的道路上期待能走得更寬廣更順利，萬分感謝兩位老師的惇惇教誨。

最後在此感謝我的父母、妹妹以及關心我的親友們，感謝你們一路無悔的支持與付出，讓我能無後顧之憂的專注在課業上，雖然這段

期間相處的時間不多，但像生日時的一句慰問以及小禮物是讓我能努力向上的最佳動力，謝謝你們。



目錄

| | |
|------------------------------------------|----|
| 摘要..... | I |
| Abstract..... | II |
| 誌謝..... | IV |
| 目錄..... | VI |
| 表目錄..... | IX |
| 圖目錄..... | X |
| 第一章 序論..... | 1 |
| 1.1 研究背景 | 1 |
| 1.2 文獻探討 | 3 |
| 1.3 研究動機與目的 | 5 |
| 1.4 研究方法 | 6 |
| 第二章 高分子材料電紡絲製程及其基礎..... | 7 |
| 2.1 實驗材料簡介 | 7 |
| 2.1.1 聚乙二醇(Polyethyleneoxide, PEO) | 7 |
| 2.1.2 新黴素(Neomycin)..... | 8 |
| 2.1.3 脫乙酰殼多糖(Chitosan, CS) | 10 |
| 2.2 電紡製程與設備 | 11 |
| 2.2.1 電紡絲製程的種類介紹 | 12 |
| 2.2.2 電紡基本理論 | 13 |
| 2.2.3 影響電紡纖維成形的因素 | 15 |
| 2.3 高分子溶液的流變行為與纖維形態的關係 | 16 |
| 第三章 利用單軸與同軸電紡絲技術製作藥物釋放支架及其特性分析 | 18 |
| 3.1 實驗目的與實驗規劃 | 18 |
| 3.2 實驗儀器與設備 | 19 |
| 3.2.1 電紡絲儀器設備的建立 | 20 |
| 3.2.2 電紡絲實驗環境的架設 | 24 |

| | | |
|-------|--------------------------------|----|
| 3.3 | 實驗材料 | 26 |
| 3.3.1 | 高分子溶液與濃度範圍 | 26 |
| 3.3.2 | 電解溶液 | 29 |
| 3.4 | 實驗方法 | 31 |
| 3.4.1 | 實驗參數 | 31 |
| 3.4.2 | 實驗流程 | 32 |
| 3.5 | 電紡絲初步形貌觀察 | 34 |
| 3.6 | 電紡絲初步結果探究分析 | 38 |
| 3.7 | 電紡絲後續實驗操作評析 | 39 |
| 第四章 | 電紡絲技術製作藥物傳遞纖維膜 | 40 |
| 4.1 | 溶液製備 | 41 |
| 4.2 | 纖維絲徑的參數控制 | 42 |
| 4.3 | 電紡絲纖維的 OM、SEM、TEM 外觀形貌分析 | 45 |
| 4.4.1 | 混合單軸式電紡纖維絲 | 48 |
| 4.4.2 | 分離同軸式電紡纖維絲 | 51 |
| 4.5 | 廣角 X 射線繞射儀分析 | 54 |
| 4.6 | 環境氛圍與紡絲形貌變異分析 | 65 |
| 4.6.1 | 濕度 70% 環境中的電紡纖維絲 | 65 |
| 4.6.2 | 濕度 45% 環境中的電紡纖維絲 | 66 |
| 4.6.3 | 濕度 25% 環境中的電紡纖維絲 | 70 |
| 4.7 | 能量色散光譜儀對電紡絲藥物釋放特性分析 | 74 |
| 4.7.1 | 擴散理論解析 | 75 |
| 4.7.2 | 單軸、同軸奈米纖維之擴散過程 | 77 |
| 4.7.3 | 藥物釋放實驗流程 | 80 |
| 4.7.3 | 隨時間變化之藥物釋放分析 | 81 |
| 4.7.4 | 經過線性迴歸分析後之曲線斜率 | 83 |
| 第五章 | 結果與討論 | 89 |
| 5.1 | 電紡絲之成形變因分析 | 89 |

| | |
|--------------------|----|
| 5.2 藥物釋放效應分析 | 91 |
| 第六章 結論與未來展望..... | 93 |
| 6.1 結論..... | 93 |
| 6.2 建議與未來展望 | 94 |
| 參考文獻..... | 97 |



表目錄

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 表 3.1 KDS100 注射式幫浦規格表 | 20 |
| 表 3.2 高壓電源供應器規格表 | 21 |
| 表 3.3 不鏽鋼金屬針頭規格表 | 22 |
| 表 4.1 XRD Data for Mixture、Coaxial and Nonwoven Nanofibers..... | 64 |
| 表 4.2 EDS 訊號—奈米纖維釋放氮元素檢測分析..... | 81 |



圖目錄

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| 圖 2.1 電紡絲製程與設備[16]..... | 11 |
| 圖 2.2 同軸式電紡絲進料結構 | 12 |
| 圖 2.3 電紡與電噴灑示意圖 | 14 |
| 圖 3.1 KDS100 注射式幫浦 | 20 |
| 圖 3.2 AU-50×1.2 高壓電源供應器 | 21 |
| 圖 3.3 不鏽鋼金屬針頭 | 22 |
| 圖 3.4 升降式金屬收集平台 | 23 |
| 圖 3.5 玻璃針筒 | 23 |
| 圖 3.6 矽膠輸送管 | 24 |
| 圖 3.6 實驗裝置與設備 | 25 |
| 圖 3.7 聚乙二醇(Polyethylene Oxide)..... | 27 |
| 圖 3.8 去離子水(Pure Water)..... | 27 |
| 圖 3.9 脫乙酰殼多糖(Chitosan,CS)..... | 28 |
| 圖 3.10 新黴素(Neomycin)..... | 28 |
| 圖 3.11 冰醋酸(Acetic Acid)..... | 29 |
| 圖 3.12 鈉離子和氯離子以六面立方體形狀排列 | 30 |
| 圖 3.19 CS+PEO 混合電紡絲徑(醋酸:純水= 2:18，濃度 6%) | 35 |
| 圖 3.20 CS+PEO 混合電紡絲徑(醋酸:純水= 3:17，濃度 6%) | 35 |
| 圖 3.21 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=3:17，濃度 7%)..... | 36 |
| 圖 3.22 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=2:18，濃度 7%)..... | 36 |
| 圖 3.23 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=1:19，濃度 8%，無添 加 NaCl)..... | 37 |
| 圖 3.24 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=1:19，濃度 8%，有添 加 NaCl)..... | 38 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 圖 4.1 利用燒杯做為高台收集不織布纖維膜情形 | 40 |
| 圖 4.2 (OM 圖)電紡混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 3:1 .43 | |
| 圖 4.3 (OM 圖)電紡混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 1:1 .43 | |
| 圖 4.4 (OM 圖) 電紡同軸紡絲 PEO / (CS+ Neomycin)..... | 44 |
| 圖 4.5 光學顯微鏡外觀 | 45 |
| 圖 4.6 掃描電子顯微鏡外觀 | 46 |
| 圖 4.7 穿透電子顯微鏡外觀 | 47 |
| 圖 4.8 (TEM 圖) 紡絲纖維交纏黏結成為一體形貌 | 49 |
| 圖 4.9 (SEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 150nm 情形 | 49 |
| 圖 4.10 (SEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 65nm 情形 | 50 |
| 圖 4.11 (TEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 27nm 情形 | 50 |
| 圖 4.12 (OM 圖) 同軸電紡絲技術製作不織布纖維情形 | 52 |
| 圖 4.13 (TEM 圖) 電紡絲技術製作同軸纖維外形 | 52 |
| 圖 4.14 (TEM 圖) 同軸紡絲纖維藥物擴散情形 | 53 |
| 圖 4.15 (TEM 圖)同軸纖維內外層絲徑 | 53 |
| 圖 4.12 (XRD 圖) 2θ 於 23.04° 、 19.11° 出現最大峰值 512、 376 | 56 |
| 圖 4.13 (XRD 圖) 2θ 於 23.04° 、 19.11° 出現最大峰值 600. 05、 395. 1 | 57 |
| 圖 4.14 (XRD 圖) 2θ 於 23.94° 、 19.52° 出現最大峰值 244. 01、 236. 3 | 58 |
| 圖 4.15 (XRD 圖) 2θ 於 23.94° 、 19.52° 出現最大峰值 205、 203. 8 | 59 |
| 圖 4.16 (XRD 圖) 2θ 於 19.03° 、 23.2° 、 26.12° 分別出現最大 峰值 1096. 16 、 617. 05 、 451. 03 | 60 |
| 圖 4.17 (XRD 圖) 2θ 於 19.03° 、 23.2° 、 36.1° 、 43.5° 出現最 大峰值 215. 43 、 361. 02 、 224. 01 、 119 | 61 |
| 圖 4.18 (XRD 圖) 2θ 於 11.42° 出現最大峰值 465. 03 | 62 |

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| 圖 4.19 (XRD 圖) A~G 數據整合圖 | 63 |
| 圖 4.20 (OM 圖)環境濕度 70%之混合式單軸紡絲外觀..... | 65 |
| 圖 4.21 (OM 圖)環境濕度 70%之分離式同軸紡絲外觀..... | 66 |
| 圖 4.22 (SEM 圖) 環境濕度 45%之混合式單軸紡絲—液珠串 紡絲纖維的收集情形 | 67 |
| 圖 4.23 (SEM 圖) 環境濕度 45%之混合式單軸紡絲—單根紡 絲纖維外觀 | 67 |
| 圖 4.24 環境濕度 45%之混合式單軸紡絲—纖維絲徑分布圖 | 68 |
| 圖 4.25 (SEM 圖) 環境濕度 45%之分離式同軸紡絲—液珠串 紡絲纖維的收集情形 | 68 |
| 圖 4.26 (TEM 圖) 環境濕度 45%之分離式同軸紡絲—單根紡 絲纖維外觀 | 69 |
| 圖 4.27 環境濕度 45%之分離式同軸紡絲—纖維絲徑分布圖 | 69 |
| 圖 4.28 (SEM 圖) 環境濕度 25%之混合式單軸紡絲—紡絲纖 維的收集情形 | 70 |
| 圖 4.29 (TEM 圖) 環境濕度 25%之混合式單軸紡絲—單根紡 絲纖維外觀 | 71 |
| 圖 4.30 環境濕度 25%之混合式單軸紡絲—纖維絲徑分布圖 | 71 |
| 圖 4.31 (SEM 圖) 環境濕度 25%之分離式同軸紡絲—液珠串 紡絲纖維的收集情形 | 72 |
| 圖 4.32 (TEM 圖) 環境濕度 25%之分離式同軸紡絲—單根紡 絲纖維外觀 | 72 |
| 圖 4.33 環境濕度 25%之分離式同軸紡絲—纖維絲徑分布圖 | 73 |
| 圖 4.34 Energy Dispersive X-ray Analyzer (EDS)..... | 74 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 圖 4.35 單軸混合奈米纖維之藥物釋放狀態 | 78 |
| 圖 4.36 同軸奈米纖維之藥物釋放狀態 | 79 |
| 圖 4.35 EDS 分析－元素分布圖 | 80 |
| 圖 4.36 EDS 分析－上升曲線圖 | 82 |
| 圖 4.37 斜率線性圖 | 83 |
| 圖 4.38 EDS 分析－上升趨勢線性圖 | 88 |
| 圖 6.1 纖維孔壁上出現密集之大小不一孔隙[36] | 95 |
| 圖 6.2 利用微流道蝕刻製作多組同軸電紡架構 | 95 |
| 圖 6.3 四組微流出口同時噴絲過程[37] | 96 |



第一章 序論

1.1 研究背景

靜電紡絲技術已被公認是製造高分子奈米纖維十分有效的技術。靜電紡絲亦稱為電氣紡絲 electrospinning，雖然”electrospinning”術語，是來自“electrostatic spinning”衍生出來，最近幾年才開始使用這名詞（約 1994 年前後），它的基本思想可以追溯到 60 多年前。從 1934 年到 1944 年，**Formalas** 發表了一系列的專利，描述了此種使用靜電力來生產高分子細絲線的實驗裝置。

電紡原理是利用針頭，內部充填高分子溶液，並在外部施加高電壓，使原本欲滴落的高分子溶液因為液珠表面佈滿電荷，隨著電壓上升，電荷間的斥力漸增而克服表面張力，而形成噴射的液柱(jet)，此種液柱受到周圍電場作用而不斷甩動拉長，最後在收集板上收集成功，形成微奈米等級的不織布(Non-woven mats)高分子纖膜。近年來各種聚合物在溶劑溶液及一些熔融的構成物中已經成功的使用靜電紡成為超細纖維。這些纖維的潛在應用基礎，特別是用來強化奈米複合材料的研究已經實現[1]。

什麼是奈米纖維？我們取一根粗細約為 30 微米的頭髮，將它切分成 1000 根，那麼每根粗細約為 30 奈米，這樣就足以形容奈米絲的纖細程度了。利用電紡收集到的奈米纖維，其表面積比一般纖維多出約一萬倍，就是如此大量的面積，現今已經被廣大應用在太陽能池、生醫、空氣過濾等相關領域上。因此，靜電紡絲的製程幾乎已經是很熱門的方法，這將可進一步發展大規模由不同聚合物生產具有高度連續性的奈米纖維。

電紡絲技術優點眾多，包括(1)纖維尺寸可達奈米等級。(2)設備與製程的簡易性，甚至在室溫之下即可進行操作。(3)纖維徑寬可輕

易藉由溶液與電場強度(Electric Field Intensity)而將電紡絲徑控制在奈米範圍內。(4)將兩種高分子溶液共同電紡，可設計成為藥物釋放的支架。(5)電紡絲具有高度表面積，在醫療或生物培養等方面十分容易發揮其優點。

利用電紡製造出的纖維絲直徑大約是介於 100nm 至 1 μ m 左右，噴射而出的纖維絲，在收集過程中的溶劑揮發，會使纖維絲壁形成具有大小不一的孔洞產生[6]。收集到的纖維絲，沒有朝特定方向制式化的整齊排列，因此形成縱橫交錯的不織布纖維膜，這會使纖維膜的強韌度大大的增加[2]。

藉由控制高電壓，選定噴絲的管徑，固定與收集板的間距，最後可以紡出直徑大小均一或是直徑差異不多的纖維絲[3]，接著再控制纖維絲的孔隙度，評估孔隙程度的最適合範圍，以達到各種的使用目的。

在工業上，應用方面包括觸媒、燃料電池、太陽能電池、壓電感測器。在生物醫學上，通常會利用電紡絲製成骨頭支架，以利骨骼細胞生長[4]；亦有將奈米絲的表面孔隙作為釋放藥物的基礎，在紡絲內部充填藥物；相較於傳統的給藥技術，此種釋放藥物方式大大提高作用時間，而且質量輕，傷口密合度高，能夠有效提高傷口修復程度[5]。

1.2 文獻探討

最初的電紡研究起源於 1914 年 Zeleny 研究的金屬毛細管液滴，同時外加電場以觀察該流體的行為模式[7]。接著 Formals 在美國陸續發表數篇專利[18][19][20]。在 1964 年 Taylor 模擬電場環境中液滴的平衡外型，並使用光學攝影技術攝影，發現液滴圓錐狀平衡情況，因此定義為泰勒錐(Taylor cone)[8]。1971 年 Baumgarten 發表一系列使用高速攝影機拍攝電紡過程的影像照片[10]。直到 1993-1996 年 Reneker 等人利用簡易的設備將許多種高分子溶液應用在電紡絲製程上，並且成功電紡成絲，將電紡絲技術帶入另一個高峰[9]。

2001 年，Rutledge 一行人研究紡絲過程的不穩定狀況，當噴射的收集距離過大，周圍強烈電場作用之下，造成紡絲的交纏與扭曲現象，影響絲徑寬度，因此必須在溶質固化之前加強拉伸力量，才能有效收集均勻直徑的纖維絲[30]。

2002 年，Reneker 將 PEO 電紡過程的溶劑蒸發與溶質固化的影響進行分析研究，環境濕度過高使得溶質固化時間增加程度，造成拉伸時間增加，提高絲纖維的細化程度，降低縱向厚度，但卻因此形成許多珠狀構造[24]。

2003 年，Bang 一行人將 PS 溶於 DMF 與 THF 混合溶劑中，當 DMF 濃度愈高，溶液的表面張力也愈高，所需要的電壓值也愈高。噴絲成形受到收集距離影響，距離愈長，電場範圍愈大，效應愈小，因此纖維表面含有球珠狀形式的纖維就越多[26]。

2006 年，Green 一行人將熔融狀態的 PLA 以控制溫度方式進行電紡，並與一般有機溶液形式的高分子相比較，發現噴射出來的絲纖維直徑較粗大。當噴絲頭的溫度提升時，PLA 呈現較稀的流質狀態，因此黏性較低，造成絲徑也下降許多。溫度持續上升超過 PLA 的玻璃轉換溫度(T_g)時，此時黏度過低以至於拉伸造成高分子噴灑的情形[25]。

2007 年，Wan 一行人將磁力加入在電紡設備中，使電紡絲擺動受限而所縮小了擺動半徑[28]。

2008 年，Wang 一行人在 PVA 溶液中添加 LiCl，目的為了抑制擺動方向的不穩定，使噴射過程更加連續且整齊，更因此造成絲徑下降與大量減少珠狀結構的產生[29]。

2008 年，Reneker 將電紡絲設備，架構成具有延長特性的電動液體噴射儀。噴射路徑通常是從上方向下，但不一定只受限於一孔。噴射路徑通過一連串小型的電動彎曲線圈，每個線圈彎曲半徑逐漸增加，並最終凝固成連續細纖維。添加材料包含，分散的顆粒、蛋白質和活細胞，添加的物質沿著金屬線圈被電紡出來[27]。

2008 年，Genevieve Lozier 一行人利用兩種生物可降解的高分子材料 PCL 與 PEG 進行同軸電紡實驗，使用重量百分濃度 9% 至 11%，的高分子溶液經過電氣紡絲製程，成功收集到絲徑為 $0.49 \pm 0.03 \mu\text{m}$ 縱橫交錯的不織布纖維網。



1.3 研究動機與目的

由於電紡絲技術在最近十年發展越見成熟，已逐漸成為熱門製程技術之一。有別於傳統紡絲技術成絲過程複雜，電紡絲法製作過程簡單，纖維絲徑細小可達奈米級。絲徑的影響舉足輕重，最近的研究發現，纖維絲徑細小有利於提升細胞成長速率[11]；而奈米絲應用方面廣泛，包括奈米感測器、燃料電池、軍事化學防護衣、空氣過濾材料、傷口貼布、組織工程、藥物釋放控制等。其中對於醫療組織工程的應用上，有很大的發展潛力；將電紡中空絲內部填充藥液，藉由擴散作用，將藥物釋放出紡絲體外。本研究之動機主要分成兩個研究方向探討：

1. 奈微米化的技術提高接觸表面積，進行藥物釋放時有助於提升生物體對藥物吸收功效。
2. 將藥物混摻於高分子物質內所得之效力持久與緩慢釋放作用，以進行精密的藥物釋放控制。

本研究目的主要是進行微奈米絲徑、同軸絲之內外層厚度、纖維管壁孔隙度等探討，對於藥物釋放特性(藥物釋出濃度之時間變化與持久性)的效果進行分析，並且探討應用的可行性。

最終目標是希望達到靶向性給藥的理想技術，使藥物直接穿越各種微小血管直達特定組織上。目前研究以醫療用材聚乙二醇(PEO)作為藥物釋放支架，將細小微奈米紡絲中添加 Chitosan (CS)藥物。Chitosan (CS)具有加速傷口癒合，加速皮膚增生等功效[12]。這種研究釋放藥物功效的目標是期望能夠大量減少副作用與藥材消耗量。在生物醫學上，相信會能夠有效提高醫療水準。

1.4 研究方法

本研究將進行電紡實驗以探討微奈米紡絲成形原因，包括利用環境溫度、濕度控制溶劑揮發以得到適當具有良好孔隙度的紡絲，並且操作部分設備參數，控制高電壓、固定適當紡絲距離、調整溶液流速等。以求得到最適合的紡絲直徑作為藥物填充的基礎。

另一方面，利用同軸電紡技術將藥物包覆在奈米管內部，為了得到一系列連續性的紡絲，必須先在紡絲前，分別對兩種高分子溶液分別進行電紡實驗，以求電紡穩定性。本研究使用聚乙二醇(PEO)以及脫乙酰殼多糖(CS)兩種主要高分子材料製作電紡絲之藥物載體，並且添加新黴素(Neomycin)做為輔助消炎用途。另外，溶液的調配是影響紡絲品質的一大重點；將調配完的溶液利用黏度計、導電度計、接觸角量測儀分別測量溶液黏度、導電度與表面張力。在紡絲時必須控制內外層金屬噴嘴間的空隙度以避免高分子溶液阻塞噴頭。最後將收集成功的奈米絲，利用光學顯微鏡(Optical Microscope, OM)觀察紡絲的外觀形貌，利用掃描電子顯微鏡(Scanning Electron Microscope, SEM)觀察奈米絲之分布狀態以及穿透電子顯微鏡(Transmission Electron Microscope, TEM)以觀察紡絲直徑與細部結構，接著使用能量色散譜儀(EDS)進行化學成分檢測，最後分析隨時間變化之下的藥物釋放效果；經過一系列檢測以得出最適合作為藥物釋放的紡絲支架。

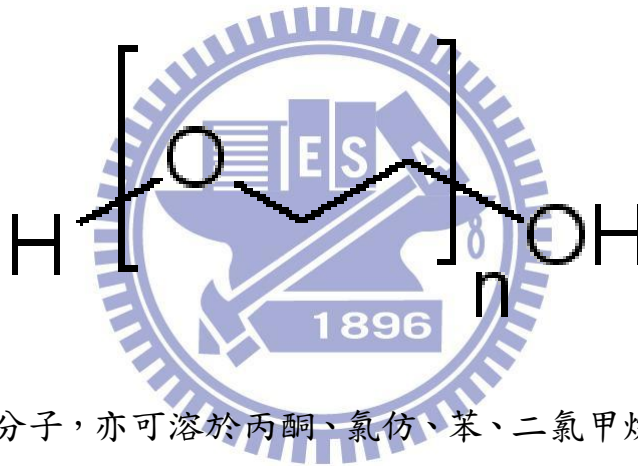
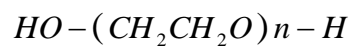
第二章 高分子材料電紡絲製程及其基礎

2.1 實驗材料簡介

本研究所選用的高分子材料分別為聚乙二醇(Polyethylene oxide, PEO)、新黴素(Neomycin)、脫乙酰殼多糖(Chitosan, CS)等。

2.1.1 聚乙二醇(Polyethyleneoxide, PEO)

聚乙二醇(Polyethyleneoxide, PEO)其分子結構式為：



屬於水溶性高分子，亦可溶於丙酮、氯仿、苯、二氯甲烷，不溶乙醚、正己烷等溶劑中。

聚乙二醇也被稱為聚環氧乙烷、聚氧乙烷 (POE)。這三個名稱皆是屬於同一種物質，硬要區分則是指分子質量低於 20,000g/mol 的低分子量聚合物稱為 PEG，而分子量超過 20,000 的聚合物則稱為 PEO，POE 則可指任何分子質量的聚合物。聚乙二醇對人體毒性相當低，美國食品藥物局認可為一種可內服的材料，生物相容性十分良好。醫療上常見於藥物的包被材料，可以用於修飾藥物蛋白，並保護藥物分子以延長藥物作用半衰期。

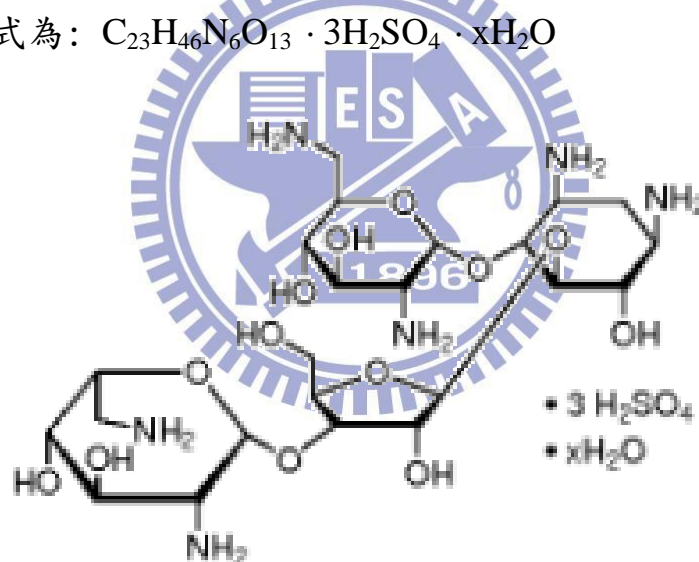
美國醫學界於 2004 年成功的研發出治療癱瘓的藥物，研究顯示，這種治療癱瘓的聚乙二醇藥物 (Polyethyleneoxide, PEO)，只要將

藥物注射進入血管，這個藥物就會尋找受傷的神經，進而修復神經組織，讓癱瘓的人再度站起來。

目前聚乙二醇對神經細胞的實際修復機制仍不清楚，只知道它的分子與防凍液中的大分子輔助鍵類似，是一種無毒液態聚合物，會在脊髓神經細胞傷口形成一種凝膠，以促進癒合。實驗結果顯示，這種治療癱瘓的材料必須要在受傷後的 72 小時內注射完成，才能發揮功效；在未來可能應用於人體上，為癱瘓的人們提供了一線曙光。

2.1.2 新黴素(Neomycin)

新黴素屬於氨基糖苷類(aminoglycosides)藥物，對於大部分革蘭氏陽性 G(+)及革蘭氏陰性 G(-)細菌具有廣泛性的殺菌效果。新黴素的分子結構式為： $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4 \cdot xH_2O$



新黴素屬於水溶性抗生素，具有強大的抑菌作用。進入動物體之後是以原劑型，最後經由腎臟排出體外。新黴素最早是分離自弗氏鏈黴菌(*Streptomyces fradiae*)，由其發展而來的抗生素還包括 Framycetin、Paromomycin、Ribostamycin 等。

相較於其他氨基糖苷類藥物，新黴素對腎臟的毒性過敏機率相對較高，目前臨床主要做為局部性質藥物，包括乳劑、眼藥水、及

眼藥膏等。新黴素亦可用於口服以減少腸道細菌，或是做為藥品保存劑以避免細菌污染(抗菌疫苗中皆含有少量的新黴素)。

新黴素的作用機制是在於藥物能特異性的與細菌核糖體在 30S 的位置上結合，並阻止氨基酰-tRNA 在該位置上的連結，因此抑制住肽鏈的增長並影響細菌蛋白的合成而造成細菌死亡。目前發現，能夠抵抗新黴素的菌屬並不多，但長期使用仍可能會引起抗藥性。並且，新黴素對抗綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)感染的效果會比氨基糖苷類藥物，健大黴素(gentamicin)效果更強。

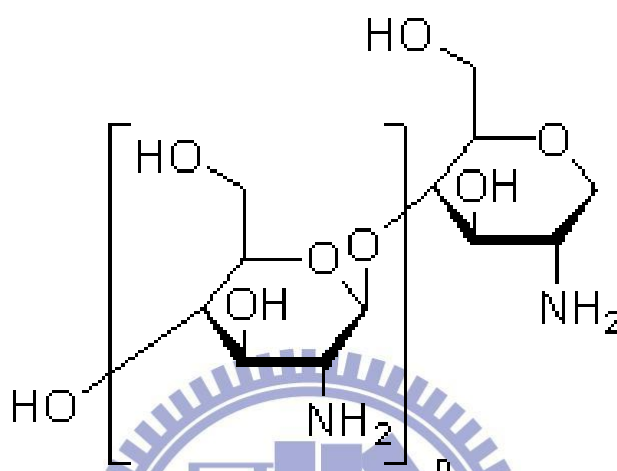
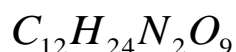
由於氨基糖苷類藥物皆無法通透腸胃道，因此口服的吸收度極差，所以只能夠靜脈、肌肉注射、或局部傷口塗抹藥物。眼睛相關藥物如眼藥膏、眼藥水，使用含量約 0.3% 的新黴素。

新黴素的強大抑菌作用，抗菌譜包含廣泛，如：革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、金黃色葡萄球菌(*Staphy. aureu*)、表皮葡萄球菌(*Staphy. epidermidis*)、好氣性大腸桿菌、變形桿菌、流行性感胃嗜血菌、溶血性及非溶血性鏈球菌、非典型分枝桿菌、肺炎桿菌、放射菌、厭氧菌、肺炎球菌支原體、衣原體、立克次體、布氏桿菌等。甚至某些對健大黴素有抗藥性的細菌，仍可使用新黴素進行消炎殺菌功用。同樣具有抗菌性的藥物如鹽酸四環素(Tetracycline Hydrochloride, TCH) [14] 內含的成分 Tyloxapol 不能與 Tetracyclines 藥品併用。

新黴素本身並沒有促進傷口癒合的用途，而是具有消炎作用，當傷口範圍較大或是不容易癒合時，可以防止其他感染之用。

2.1.3 脫乙酰殼多糖(Chitosan, CS)

脫乙酰殼多糖(Chitosan, CS)一般俗稱為甲殼素，學名為『幾丁質』及『幾丁聚糖』內含甲聚糖，其分子結構式為：



廣泛分布在節肢動物外皮、甲殼動物外殼、酵母菌與真菌的細胞壁中，是一種天然鹼性的高分子聚合物，結構類似於植物纖維，具有支持與保護有機生物體的功用。屬於水溶性材料，當分子量較高時，亦可溶於醋酸中。

本實驗所選用的 CS 具有生物相容性，抗菌，無毒性，因此用作發展生物降解薄膜和組織工程支架，特別適合應用於藥物傳輸系統上。

在 2007 年天津大學的研究甚至是在針對 CS 的纖維膜添加酶素進行一系列研究[13]，加上 CS 本身具有多種生物特性，如加速傷口組織再生，生物可降解性，促進傷口止血，和免疫系統的刺激，這使它成為具有吸引力的生物材料。目前，CS 對於藥物釋放，組織工程支架，與傷口癒合敷料的應用上具有發展潛力。故本次研究選用此高分子材料來作為電紡絲實驗的材料。

2.2 電紡製程與設備

電紡絲設備是採用高電壓施加直流電，正極聯結末端的金屬針頭，負極則是連結至金屬板上以形成迴路，並且在電紡區域形成一高壓電場。接著將高分子流體由針筒等容器盛裝，並且連接注射幫浦以固定速度推進，使高分子流體從針筒經由矽膠管緩緩流至末端金屬針頭時，因為電荷密集累積於液珠上，使液珠成帶電狀態，當靜電斥力越趨強大，會使液珠緩慢形成泰勒錐並且不斷擺動液珠，持續拉伸而變成長條型液柱噴射出來，在噴射期間溶劑揮發使溶質成為長條形並且固化，最後連續性的落在收集板上而形成微奈米級的纖維絲。如圖 2.1。

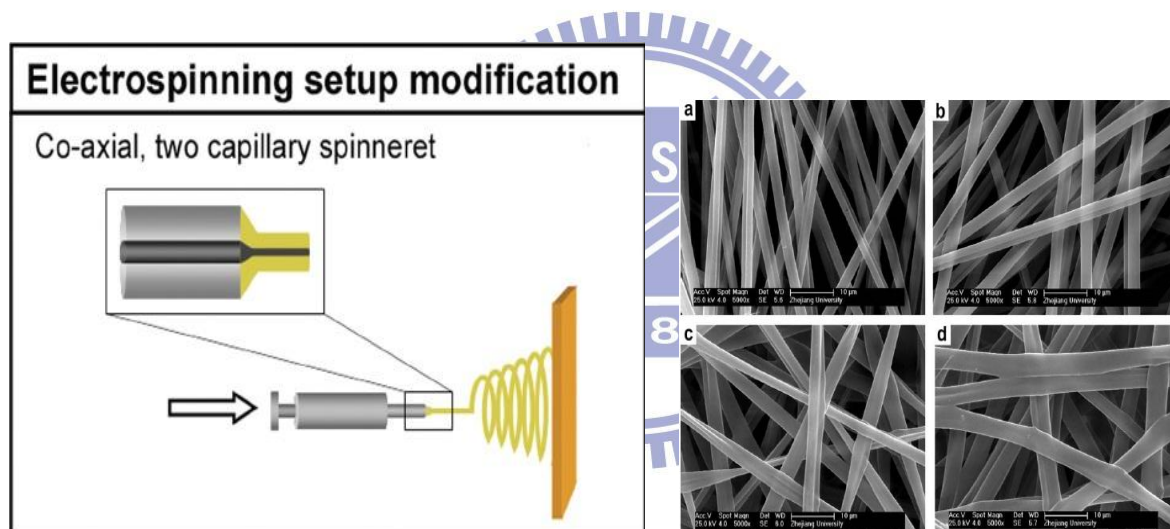


圖 2.1 電紡絲製程與設備[16]

2.2.1 電紡絲製程的種類介紹

電紡絲製程一般可細分為單軸式電紡絲與同軸式電紡絲。單軸式的電紡絲設備結構較簡單，尤其以注入高分子溶液的操作簡便；然而同軸式電紡絲的設備較複雜，因為必須同時控制兩種高分子溶液以提供穩定的進給速度以便於電紡實驗的進行，而且必須避免在電紡過程中，溶液由矽膠導管與金屬噴頭的連接縫隙中溢出，造成兩種溶液的混合以致同軸電紡失敗。

一般而言，同軸電紡會比單軸電紡對環境的控制更嚴格，因為同軸電紡絲的內部管道通常會添加含有特殊性質的高分子溶液，並且需要分析其釋放狀況，因此環境控制細膩程度對電紡成絲的效果是有一定成度的正相關。所以有效的控制環境溫度、濕度可以很明顯影響同軸電紡絲的纖維形貌。

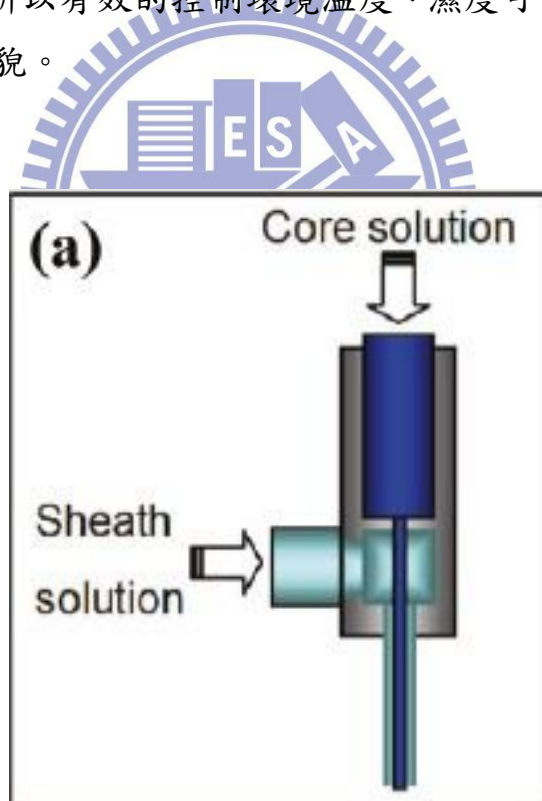


圖 2.2 同軸式電紡絲進料結構

2.2.2 電紡基本理論

最初，電紡出現的時機是出現在 Formals 於 1937 年所發的數篇專利中[18][19][20]。這種方式是屬於電噴灑(Electrospraying)或是靜電噴塗(Electrostatic)的一種。電噴灑是利用高壓電場使液體內產生電荷分離的現象，而產生的電荷斥力及液體的表面張力形成泰勒錐 (Taylor cone)。當電荷累積到一定程度時，電荷間的庫倫斥力會大於液體的表面張力，超越雷力極限(Rayleigh limit) 而使泰勒錐爆裂開來，形成更多更小的帶電液滴，因此產生高分子液體噴灑的現象，就是電噴灑。因此雷力極限的意思就是表面張力的零界點，目前應用在質譜儀上的機制就是電噴灑。

電紡與電噴灑如圖 2.3 所示，其中，電紡是採用高黏度非牛頓流體(Non-Newtonian fluid)，因此電紡所形成的高分子噴流是成條狀；然而電噴灑採用低黏度的牛頓流體(Newtonian fluid)，所以噴射出來是液珠噴灑的情況，一般會形成氣溶膠的情形(Aerosol)[21]

電紡與電噴灑皆會形成的泰勒錐，主要成因是外加高電壓所造成，這個高電壓不斷上升，會導致凝聚在噴頭附近的液滴曲面逐漸變大，一直到達臨界電壓 V_c 時，原本圓球狀的液珠變形為角度約 49.3° 的錐狀情形。其中臨界電壓所扮演的角色舉足輕重，由下列公式確定臨界電壓 V_c 值：

$$V_c^2 = \frac{4H^2}{L^2} \left(\ln \frac{2L}{R} - \frac{3}{2} \right) (0.117\pi\gamma R) \quad (2-1)$$

其中 L 為毛細管長度； H 為連接金屬針頭的正極與接地負極的間距； R 為毛細管半徑； γ 為高分子溶液的表面張力。以上式公式而言，是屬於周圍環境是空氣，並且溶液屬於導電性流體的情況下所推導出之公式。

另一個重要的影響，就是流體動力學的不穩定性。進行電紡時，纖維表面的破裂與纖維絲徑不一等情形都與流力不穩定性息息相關[22]。外部施加電場時，靜電也同時造成射流不穩定性，形成射流擺動現象(Whipping)，這將會導致射流發生分裂。當這種持續不斷的擾動或是雜訊一直發生，逐漸形成傳遞現象，就會造成不穩定。常見的不穩定現象有三種[21]，(1)黏性雷利不穩定(Plateau-Rayleigh)、(2)軸對稱不穩定、(3)非軸對稱不穩定。

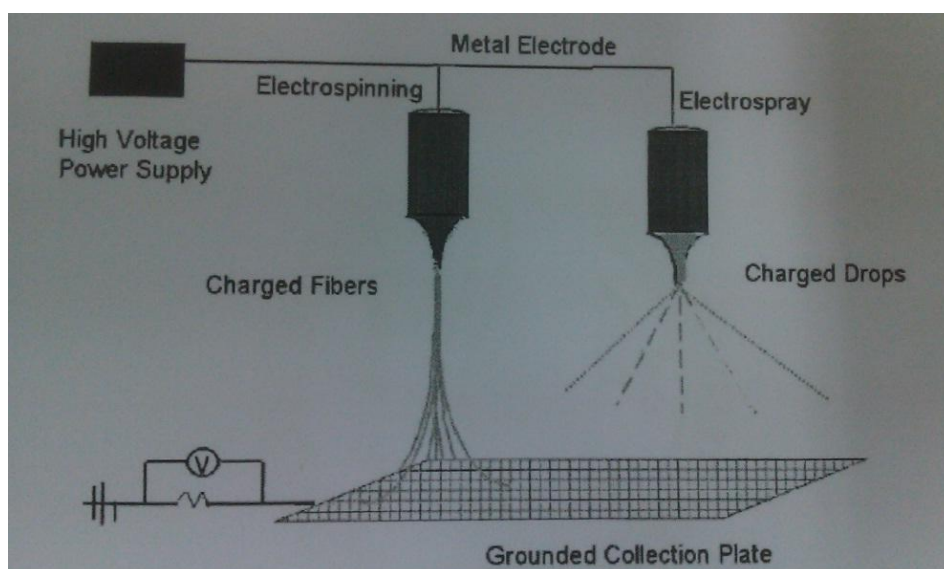


圖 2.3 電紡與電噴灑示意圖

2.2.3 影響電紡纖維成形的因素

影響電紡成形的因素包含眾多，舉凡溶液黏度、溶劑揮發速度、溶質與溶劑的調配比例、環境溫度、環境濕度、環境電場所造成的靜電效應、同軸噴頭是否造成高分子溶液阻塞、兩種溶液的進料速度調配、噴頭與收集板間的距離等。其中以環境溫濕度、電場強度、溶劑揮發速度、同軸噴頭造成阻塞的影響最為明顯。

一般而言，噴射口液珠的表面張力是決定液珠落下成絲的關鍵，溶液表面張力愈大，液珠將會形成球狀，這將導致溶液破裂的現象。研究指出，有效設法降低表面張力，是能夠減少分裂成珠狀結構的發生[2]。當施加的電壓上升時，電紡液珠的電荷累積密度也會同時上升，此時的靜電斥力大為提高，逐漸克服液珠的表面張力，拉長的原本欲滴落的液珠，滴落的加速度逐漸增加，因此電紡過程中被拉長而形成長條狀，穩定連續的供給溶液，就會形成連續性長條型的高分子液柱。

當收集板與噴絲頭的距離適當時，電紡絲會隨著落下的長距離過程中，不斷遭受靜電力拉長，絲纖維將會逐漸變小，最終落至收集板上的紡絲直徑將遠遠小於噴絲管徑的大小。

高分子溶液的調配是十分重要的一個環節，通常具有高濃度的溶液，靜電成功的絲纖維直徑也會較粗大。當然同軸徑電紡的過程中，高濃度的溶液甚至容易堵塞針頭，造成電紡失敗。高分子濃度過稀，電紡收集將會困難重重，因為溶液過稀，高分子鏈互相纏繞，噴射形成液珠狀，類似於電噴灑狀況，因此電紡噴射至收集器上時，溶劑尚未揮發完全，所以收集不到絲狀纖維，而是高分子液狀溶液本身。因此，調配濃度適中的溶液，並且有效控制溶劑揮發程度，使電紡絲降落至收集器的過程中溶液能夠完全揮發，這才是完美的結果。

一般控制溫度得當的電紡實驗，所得出的絲徑大小均勻。以研究 DMF 溶解於 PAN 的實驗說明，利用高於室溫的溫度進行電紡的過程中，高溫溶液的黏度與表面張力將會大幅下降，導電度反而大幅上

升，因此所得到的纖維絲徑也將隨著強大的電荷斥力而大幅下降[24]。

環境濕度則是影響電紡過程中的溶劑揮發程度，以及溶質固化的速度。濕度將會影響紡絲壁的孔隙多寡與孔隙大小，對於控制藥物釋放程度的研究而言，孔隙度的控制十分重要。高濕度的環境下，溶劑揮發速度緩慢，電紡絲過程將增加拉長紡絲的時間，因此會得出較細小的絲徑[25]。然而，過高的環境濕度將會不利成絲情形，成絲過程緩慢，溶液直接噴灑在收集器上成液珠狀。相反地，過低的環境濕度下，溶劑揮發太快，孔隙度過高，內部溶質釋放或滲透速度過快，將會導致內外層高分子材料過度混合。因此環境溫濕度的控制將是導致絲徑大小與殼、核藥物混合程度的關鍵。

2.3 高分子溶液的流變行為與纖維形態的關係

高分子鏈的形態各式各樣，包括直鏈或分枝的形態，也可能會以單鍵、雙鍵及苯環鍵相互結會發生纏繞現象。其鍵結程度可以分成 flexible、semi-rigid、rigid 三種，鍵結完成的高分子流體可以形成各種濃度(consentration)、剪切黏度(shear viscosity)、拉伸黏度(elongational viscosity)、表面張力、導電程度等。近年來許多學者發表文獻，研究高分子纏繞的流變性質相關議題。

有眾多的參數會影響高分子鏈的纏繞，這將會明顯地影響電紡纖維的成型過程[31]。許多研究分析，利用分子鏈糾纏和重量平均分子量的計算(M_e ， M_w)，制訂出許多高分子溶液流變參數的相關經驗法則。

Pankaj Gupta 等人於是開始著手研究一系列 poly(methylmethacrylate) 的線性高分子，分子量範圍從 12,470 到 365,700 g/mol，並且進一步探索在 25°C，適當溶劑下，粘度和濃度之間的關係，並探討這些關係對纖維靜電紡絲過程中的成形影響。針對

高分子的鏈長（力學半徑和旋轉半徑）進行檢測，以確定動態光散射關鍵鏈的重疊濃度 c^* ，確定了計算標準 $c^* \sim 1/[\eta]$ 。 $[\eta]$ 為固有黏度 (intrinsic viscosity)。亞濃度 (unentangled) 的比值為 $1 < c/c^* < 3$ 。靜電紡絲所配置的所有溶液都是在相同的環境條件下進行的，以確定溶液濃度、分子量和黏度對纖維成形和外觀形態的影響。在濃度稀薄時，沒足夠的高分子鏈重疊，因此稀薄濃度的 C/C^* 比值約為 1。隨著濃度的增加，高分子逐漸形成串珠纖維，最後發現，纖維直徑依賴濃度和黏度。高濃度的纖維直徑 C/C^* 比值為 3[32]。



第三章 利用單軸與同軸電紡絲技術製作藥物釋放支架及其特性分析

3.1 實驗目的與實驗規劃

本實驗主要探討利用單軸電紡與同軸電紡的技術，電紡成絲，並在細小的微奈米絲管中，添加入適當藥物，進行藥物釋放特性分析並且加以比較。分成以下幾部分進行探討：

1. 將 PEO 與 CS 高分子混合溶液進行單軸式電紡；分析纖維形貌並且檢測隨時間變化的藥物釋放情形。
2. 將 PEO 作為殼材料，CS 作為核心材料，進行同軸式電紡；分析並且檢測隨時間變化的藥物釋放情形。
3. 將 PEO、CS 與 Neomycin 高分子混合溶液進行單軸式電紡；分析纖維形貌並且檢測隨時間變化的藥物釋放情形。
4. 將 PEO 作為殼材料，CS 與 Neomycin 作為核心材料，進行同軸式電紡；分析並且檢測隨時間變化的藥物釋放情形。

電紡成絲的微奈米纖維利用光學顯微鏡(OM)與掃描電子顯微鏡(SEM)觀察纖維形貌是否有產生連續性的珠狀物，並利用廣角 X 射線繞射儀(WAXD)或差示掃描量測儀(DSC)檢測兩組微奈米纖維的晶體結構；同時比較各式電紡的纖維直徑與纖維壁的孔隙度，並且使用能量色散譜儀(EDS)分析比較上述兩組混合單軸與同軸電紡纖維絲的藥物隨著時間變化的釋放效果。

3.2 實驗儀器與設備

優良的儀器設備是研究的基礎，建立良好的實驗環境是首要目標，以本次實驗而言，建立小範圍的密閉電紡環境，能夠有效防止外界干擾，包括蚊蟲飛入、環境空氣流動干擾、人為操作過程疏失等。電紡微奈米纖維須要小心謹慎，稍有不慎皆有可能產生收集成品的形貌與狀態發生改變，因此建立良好並能有效與外界隔絕的實驗環境甚為重要。

以本實驗所需的設備儀器而言，包括高壓直流電源供應器，精密注射是推進幫浦，精密尺度的玻璃針筒、收集器，不鏽鋼金屬針頭與同軸式溶液填充裝置等。

高壓電源設備，此設備為高壓直流電源供應器，用以提供區間範圍內穩定的高壓電場，製造適宜的電紡環境，包含收集器與單軸、同軸設備皆納入電場範圍之內，整體而言，這將形成簡易具有系統式的電紡設備。

注射幫浦，目的在於用以控制高分子溶液穩定流速，具有十分穩定的性能，在源源不斷的供給溶液進行噴射情況下，最後成功在收集器上收集成絲並加以分析紡絲纖維的成型現象，倘若一旦發生溶液外洩或是從矽膠導管中溢出時，將會導致高壓電場發生漏電情形，此時會反映在注射幫浦與高壓電源上，注射幫浦不斷釋放電流而發生間歇性的爆震狀況，此種情形若不及時挽救，將會使主設幫浦產生毀壞的情況。由於高分子溶液溢出，因此反應在儀表板上的高壓電數值也無法上升，大約維持在 10kv 以下的電壓情況，此時電壓過低，將不能有效操作電紡設備使其噴射成絲。因此能夠避免溶液外洩是能夠有效保護儀器設備與成功電紡成絲的關鍵。各式儀器設備將在下列各節詳述。

3.2.1 電紡絲儀器設備的建立

(1) 注射式幫浦(Syringe Pump)

採用美國 KD Scientific 製造的 KDS100 注射幫浦，內建電腦系統控制高分子穩定流量，如圖 3.1，表 3.1。



圖 3.1 KDS100 注射式幫浦

表 3.1 KDS100 注射式幫浦規格表

| | |
|--------------|----------|
| 型號 | KDS100 |
| 生產國別 | 美國 |
| 最大容量 | 60ml |
| 10ml 注射筒最大流速 | 132ml/hr |
| 60ml 注射筒最大流速 | 519ml/hr |

(2) 高壓直流電源供應器(High Voltage DC Power Supply)

日本 Matsusada Precision, Inc.製造。其最大電流，最大電壓，最大功率表，如圖 3.2，表 3.2。



圖 3.2 AU-50x1.2 高壓電源供應器

表 3.2 高壓電源供應器規格表

| | |
|------|-----------|
| 型號 | AU-50x1.2 |
| 生產國別 | 日本 |
| 最大電流 | 1.2mA |
| 最大電壓 | 50kV |
| 最大功率 | 60W |

(3) 不鏽鋼金屬針頭(Needles)

本實驗使用#18#、#20、#21 三種不鏽鋼針頭，內徑分別為 0.84mm、0.61mm、0.51mm。長度約 5cm、13cm、15cm 等。

如圖 3.3，表 3.3。



圖 3.3 不鏽鋼金屬針頭

表 3.3 不鏽鋼金屬針頭規格表

| 規格 | 內徑 mm | 外徑 mm |
|-----|-------|-------|
| #18 | 0.84 | 1.27 |
| #20 | 0.61 | 0.91 |
| #21 | 0.51 | 0.81 |

(4) 升降式金屬收集平台(Collector)

收集平台外層鋪上鋁箔紙，再連接接地線以形成封閉迴路，藉由可升降的收集台，可以有效控制收集距離，如圖 3.4。



圖 3.4 升降式金屬收集平台

(5) 玻璃針筒(Syringe)

使用日本製與台灣製的兩種皆為 10ml 的玻璃針筒，如圖 3.5。



圖 3.5 玻璃針筒

(6) 矽膠輸送管(Silicone Tube)

本導管連接於金屬針頭與玻璃針筒之間，用作於高分子溶液的輸送管道，內徑 4mm，外徑 6mm 的尺寸，如圖 3.6。



圖 3.6 矽膠輸送管

3.2.2 電紡絲實驗環境的架設

外部電場為本實驗的外加成形條件，其作用原理為 $E = \Delta V/d$ ，其中 E 為電場強度、 ΔV 為直流電壓差、 d 為電場正負極間收集距離。因為電紡射出成形情況複雜，所以適合在封閉電場的環境下成形，由於是採用外部電場的方法，當 d 非常大的情況下，作用在收集板上的有效電場將會相對小而難以達到理想的收集效果，因此採用將電場置於電紡的封閉區間內，此作法將大幅縮短作用距離進而提升有效電場強度。

利用加工完成的透明壓克力支架，組裝完成，並於頂部安置金屬電紡容器以便匯流高分子溶液。操作同軸電紡的同時，須同步將高壓電正極接於金屬針頭上，並將電源負極安裝於接地處，以便形成封閉電場區域。利用兩條長度約為 60cm 的矽膠導管連接於針頭與玻璃針筒上，同時，玻璃針筒被分別安裝於兩台 KDS100 注射幫浦儀中。

將電紡噴頭與收集器的區間中，建構成封閉式的空間，以便有效控制環境溫度與濕度，同時也能避免電紡過程受到外在因素干擾。整體實驗設備與操作環境，如圖 3.6。

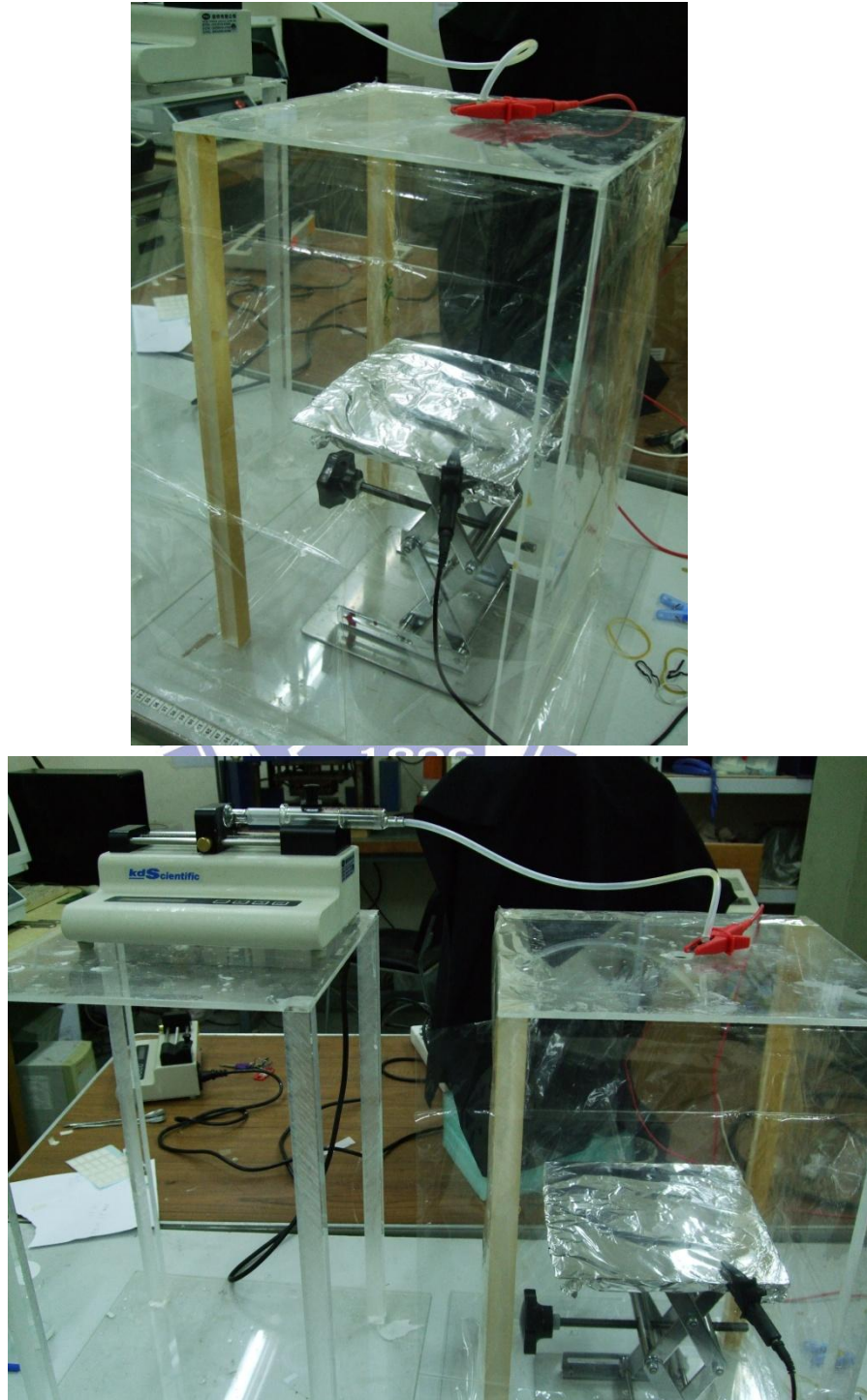


圖 3.6 實驗裝置與設備

3.3 實驗材料

3.3.1 高分子溶液與濃度範圍

高分子材料與調配溶液選用器材如下所示:

1. 高分子材料:

- (1) 聚乙二醇(Polyethylene Oxide)，分子量 30 萬，友和貿易，溶於去離子純水與乙醇之中，如圖 3.7。
- (2) 去離子水(Pure Water)，用以溶解聚乙二醇、脫乙醯殼多醣，景明化工，如圖 3.8。
- (3) 脫乙醯殼多醣(Chitosan, CS)，分子量 190 萬，友和貿易，溶於去離子水，輔助溶液為冰醋酸，如圖 3.9。
- (4) 新黴素(Neomycin)，呈液體狀，用以作為脫乙醯殼多醣的輔助消炎劑，分子量 614.64，友和貿易，如圖 3.10。
- (5) 冰醋酸 (Acetic Acid)，別名乙酸，用以作為溶解脫乙醯殼多醣的輔助溶劑，景明化工，如圖 3.11。

本初步實驗所配製的高分子聚合物溶液分別是純 PEO 濃度 4%、5%、6%、7%、8%，酒精和純水的比例依序為 1:4、2:3、3:2、4:1。

純 CS 濃度分別為 4%、5%、6%、7%、8%，冰醋酸和純水的比例依序為 1:19、2:18、3:17、4:16、5:15 數種。然而 PEO 與 CS 的共混溶液的濃度為 4%、5%、6%、7%、8%，醋酸和純水的比例依序為 1:19、2:18、3:17、4:16、5:15 數種。

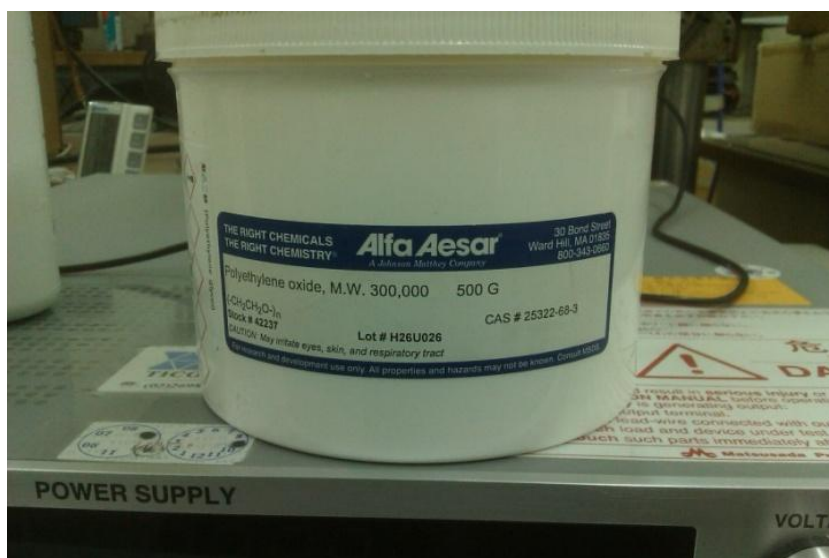


圖 3.7 聚乙二醇(Polyethylene Oxide)

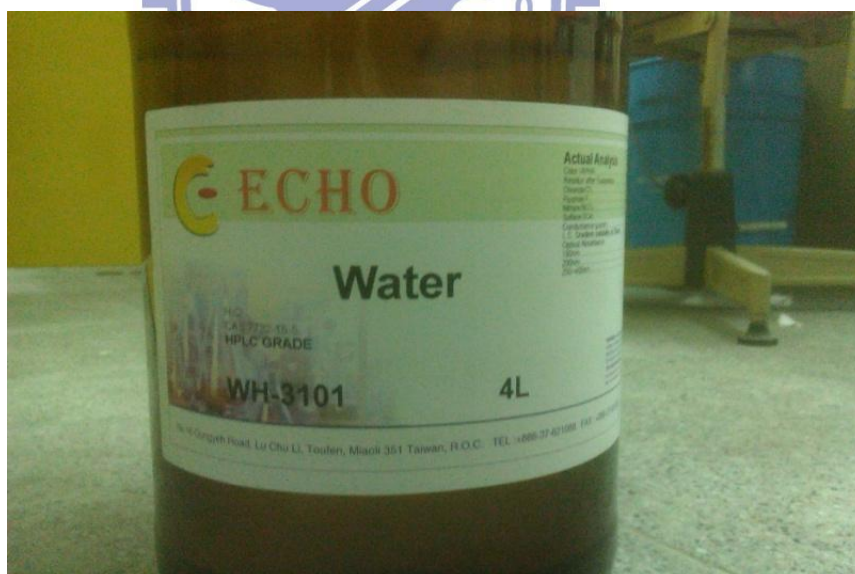


圖 3.8 去離子水(Pure Water)

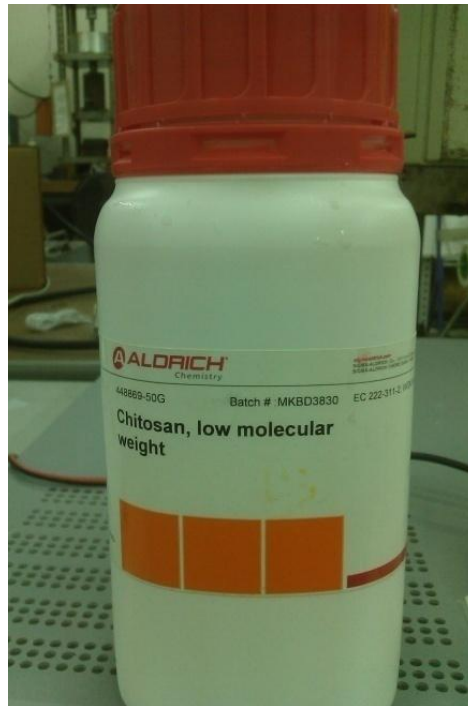


圖 3.9 脫乙酰殼多糖(Chitosan,CS)

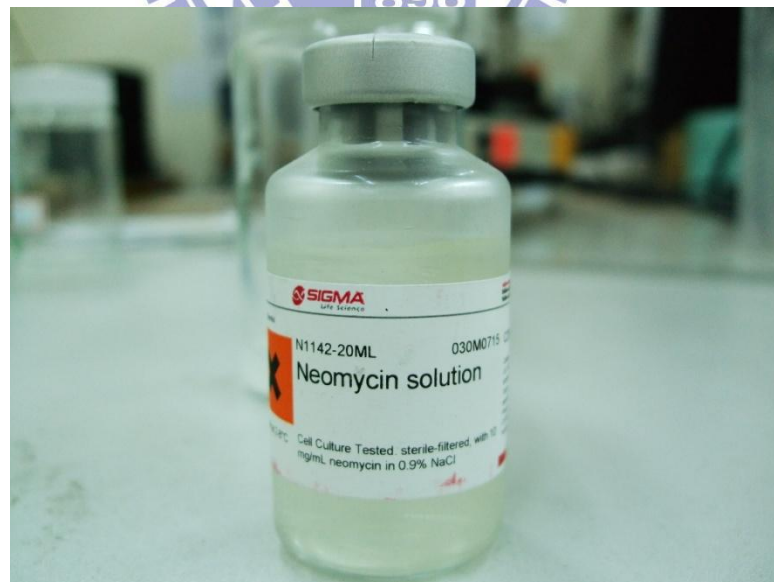


圖 3.10 新黴素(Neomycin)

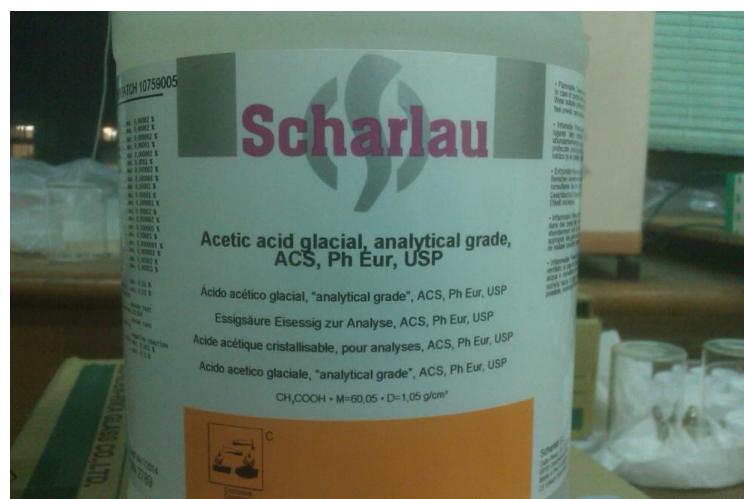


圖 3.11 冰醋酸(Acetic Acid)

3.3.2 電解溶液

在調配完成的高分子溶液中，添加相關電解質溶液，高分子溶液電紡過程中會將原本的液珠內部解離為正負離子，造成帶電荷的液珠，藉由強大電場作用下，將液珠拉長成絲。因此添加適當濃度電解質於高分子溶液中，能夠有效增加液珠原本的電荷密度，使電場拉伸力量更強大。能夠在形成泰勒錐的液珠上，佈滿更密集的帶電離子，加速噴射速度與拉伸力量，使得絲纖維的口徑更為纖細。

本實驗所配置的電解溶液為氯化鈉電解液(NaCl)，添加進入高分子溶液內，含氯化鈉 0.9%的水稱為生理鹽水，因為它與血漿有相同的滲透壓。生理鹽水是主要的體液替代物，廣泛用於治療及預防脫水，也用於靜脈注射治療及預防血量減少性休克。本實驗中添加氯化鈉原因在於兩種理由：

1. 希望利用氯化鈉溶解於液體中形成解離狀態，以便於後續電紡實驗操作時，大量提升電荷密集度的情況發生。
2. 氯化鈉為人體可吸收的鹽分，故用以做為藥物釋放的輔助用劑十分合適。

氯化鈉結構如圖 3.12 所示。在電紡過程中，噴射針頭處逐漸形成的泰勒錐將會呈現佈滿電荷離子的狀態如下圖 3.13 所示：

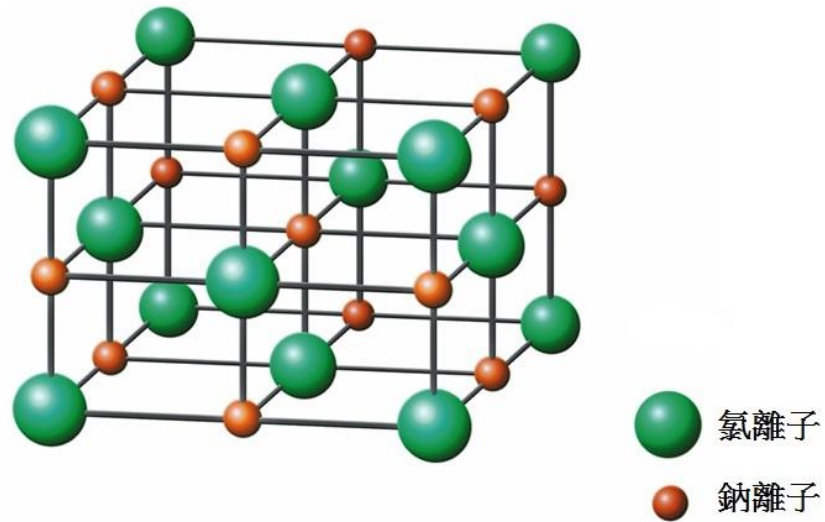


圖 3.12 鈉離子和氯離子以六面立方體形狀排列

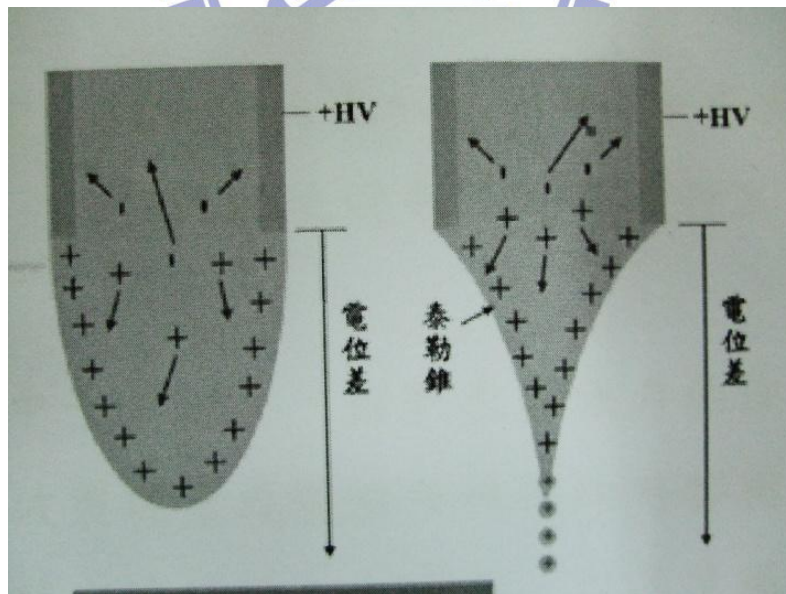


圖 3.13 泰勒錐內部佈滿電荷離子

3.4 實驗方法

實驗流程與實驗參數是研究成功的關鍵，過程繁複卻十分重要，以下兩節將有詳細介紹。

3.4.1 實驗參數

在進行電紡操作之前，先進行注射針筒的容量管制，平均每一管裝備好 8ml 的高分子溶液，並將原本針筒與矽膠導管內部的空氣推擠排出，並且安裝於電紡機台之上，小心注意內部針頭的裝備必須與外部針頭沒有接觸的情況才能有效將高分子溶液均勻的流通。

將注射幫浦設定速度，用以穩定溶液流通不中斷，設定內管流速大於外管流速，約為 15ml/hr 左右流速，並且不斷微調整直至電紡成功。

高壓直流電源裝置為電紡必備的控制關鍵，注意高壓電的電壓升降程度與紡絲噴射情況，通常高分子溶液電紡過程若有溢出的情況，都會造成高壓電無法持續穩定供給，而造成電壓下降。在不漏電的情況下，目前將電壓穩定控制在 20kV，電紡能夠穩定噴射收集成功。

噴絲針頭與收集器的噴射間距關係到溶劑揮發完全與否，間距過短會降低溶劑揮發效果，不完全揮發的結果將導致電紡成液珠狀，類似於電噴灑的狀態。由於電紡實驗的收集過程是藉由重力作用，電紡噴絲是呈現螺旋環繞狀向下噴射如圖 3.13，倘若收集間距過大，收集器的面積勢必擴大，不利於收集成為小面積密集的情況，對於截取小面積進行藥物分析研究將更為麻煩，因此適當的收集間距是必須的。本實驗的收集間距約為 20cm，可穩定收集電紡成絲的纖維。

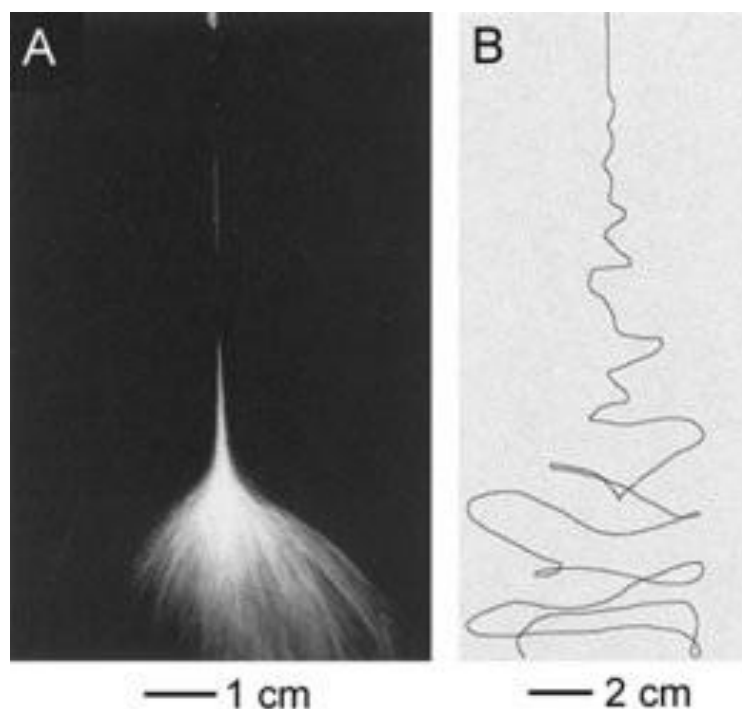


圖 3.14 電紡絲收集的環繞情況[33]

3.4.2 實驗流程

單軸電紡設備如圖 3.14 進行混合溶液電紡操作實驗。微調改變醋酸與純水的比值將會造成混合溶液濃度過稀或是過於濃稠而凝固成為果凍狀態。目前以固定醋酸:純水濃度為 2:18 及 3:17 兩種進行電紡實驗操作。

圖中 Polymer Solution 的部分是混合濃度 4%、5%、6%、7%、8% 不同比例的 PEO 與 CS 混合溶液。並且對注射幫浦施加外部穩定力量推擠，使高分子溶液經由導管流至尾端的金屬噴嘴，利用噴嘴口徑形成噴射初期絲徑的形貌，同時於噴嘴口與收集器上連接上高壓電極以形成區間環繞包覆的電場；進行噴射電紡實驗最後是由金屬收集器來收集奈米等級的纖維細絲線。

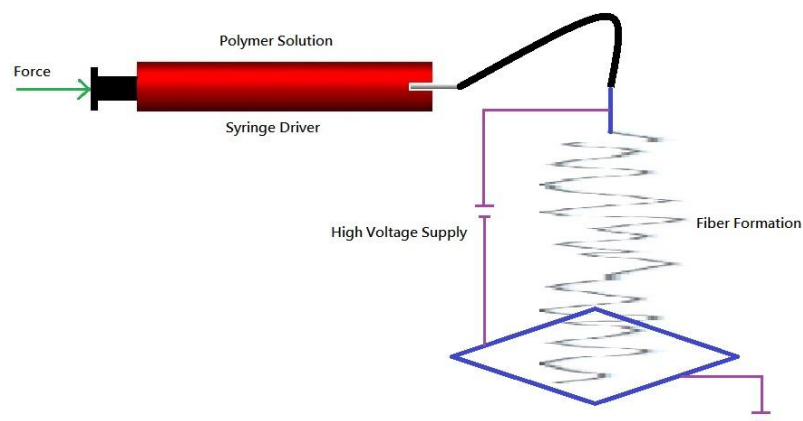


圖 3.15 單軸電紡操作設備

同軸電紡設備如圖 3.16 進行混合溶液電紡操作實驗。原先預設濃度為 1%~4%，但由於濃度太低造成溶液過稀，欲電紡細絲卻成為噴灑狀液珠，如圖 3.17 因此提高濃度分別進行測試。圖中 Solution 的部分，內管是填充濃度 4%、5%、6%、7%、8% 的 CS 高分子溶液，外管則是添加濃度為 4%、5%、6%、7%、8% 的 PEO 高分子混合溶液。並且同時對兩組注射幫浦施加外部力量推擠以維持穩定進料速度，使高分子溶液皆經由各自的導管同時流至尾端的內外金屬噴嘴，並且在噴嘴上銜接正電極，在收集微奈米等級纖維的金屬收集器上銜接負電極。以形成環繞包覆的電場；最後收及同軸纖維絲進行後續觀察分析。

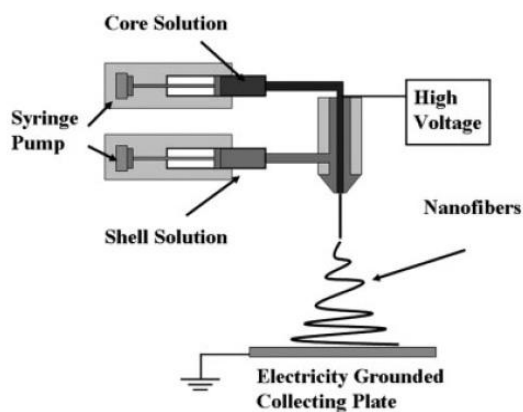


圖 3.16 同軸電紡操作設備[15]

3.5 電紡絲初步形貌觀察

初步實驗是使用光學顯微鏡(OM)探究紡絲形貌為主，濃度 6% 溶液電紡成絲的收集時間約為 20 分鐘，溫度 25°C ，電壓 16kV，濕度 50%，收集成為縱橫交錯的紡絲纖維形貌如圖 3.19 所示。濃度 7% 溶液電紡成絲的收集時間約為 10 分鐘，溫度 25°C ，電壓 16kV，濕度 60%，收集成為的紡絲纖維形貌如圖 3.21，3.22 所示。濃度 8% 溶液電紡成絲的收集時間約為 10 分鐘，溫度 25°C ，電壓 18kV，濕度 68%，收集成為的紡絲纖維形貌如圖 3.23，3.24 所示。

調配濃度為 6% 的 CS 與 PEO 混合溶液進行單軸式電紡實驗，圖 3.19 中，該混合溶液的醋酸與純水的比例為 2:18，電紡收集成絲的纖維平均直徑約為 $0.583\ \mu\text{m}$ ，是屬於電紡成功的次微米纖維。

然而圖 3.20 所示，該電紡所用的高分子溶液亦為 6% 的 CS 與 PEO 混合溶液，不同的是，混合溶液的醋酸:純水的比值為 3:17，電紡所收集的絲纖維平均直徑約為 $1.135\ \mu\text{m}$ ，是屬於電紡成功的微米纖維。

圖示 3.21 與圖 3.23 分別為濃度 7% 且尚未改變醋酸比例，以及濃度 8% 且尚未添加電解質的前期對照組。調配濃度為 7% 時的 CS 與 PEO 混合溶液進行單軸式電紡實驗，如圖 3.22 中所示，該混合溶液的醋酸與純水的比例為 2:18，經過電紡設備收集成功的平均纖維絲徑為 $0.715\ \mu\text{m}$ 。

然而圖 3.24 所示，該電紡所用的高分子溶液為 8% 的 CS 與 PEO 混合溶液，該混合溶液的醋酸與純水的比例為恆維持 1:19，依圖所示，可以明顯看出添加完電解質 NaCl 前後的紡絲直徑變化形貌。電紡所收集的絲纖維平均直徑約為 $0.88\ \mu\text{m}$ 與 $0.4\ \mu\text{m}$ ，亦是屬於電紡成功的微米纖維。

研究發現，輕微改變醋酸濃度比例將會明顯影響紡絲纖維形貌與紡絲直徑，這將於後續電紡實驗紡絲藥物釋放的過程提供有效的經驗。

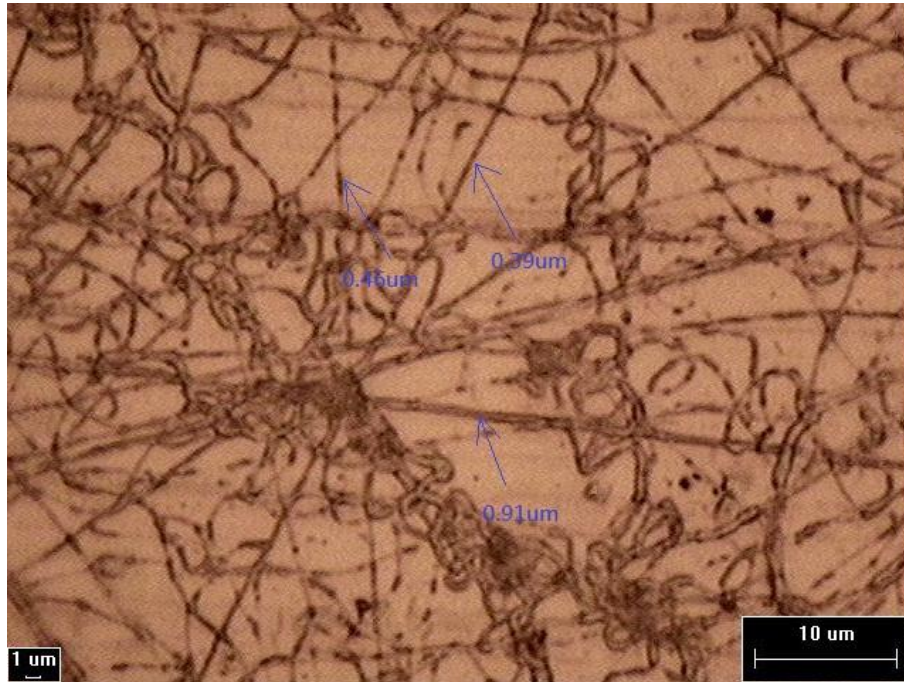


圖 3.19 CS+PEO 混合電紡絲徑(醋酸:純水= 2:18，濃度 6%)

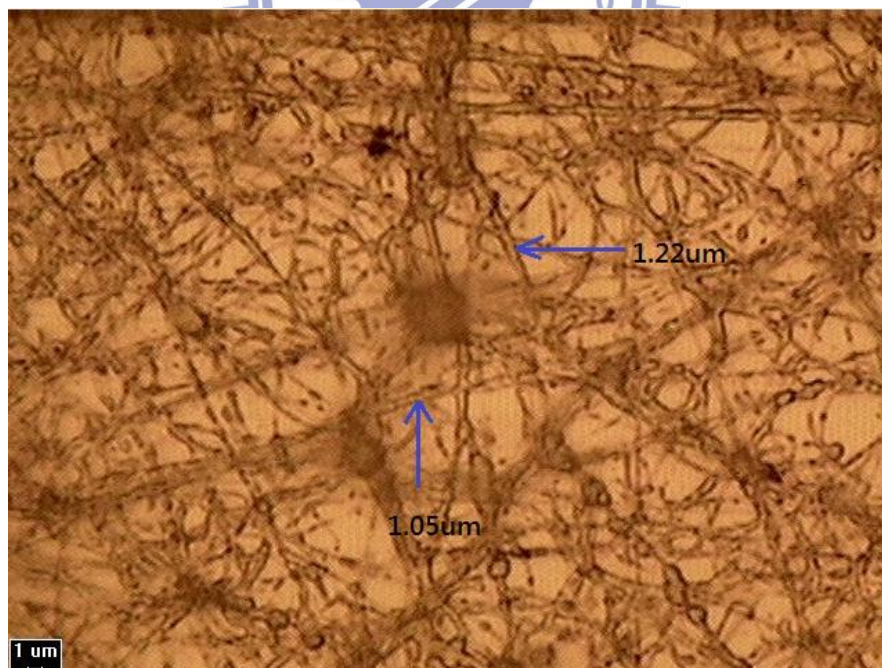


圖 3.20 CS+PEO 混合電紡絲徑(醋酸:純水= 3:17，濃度 6%)

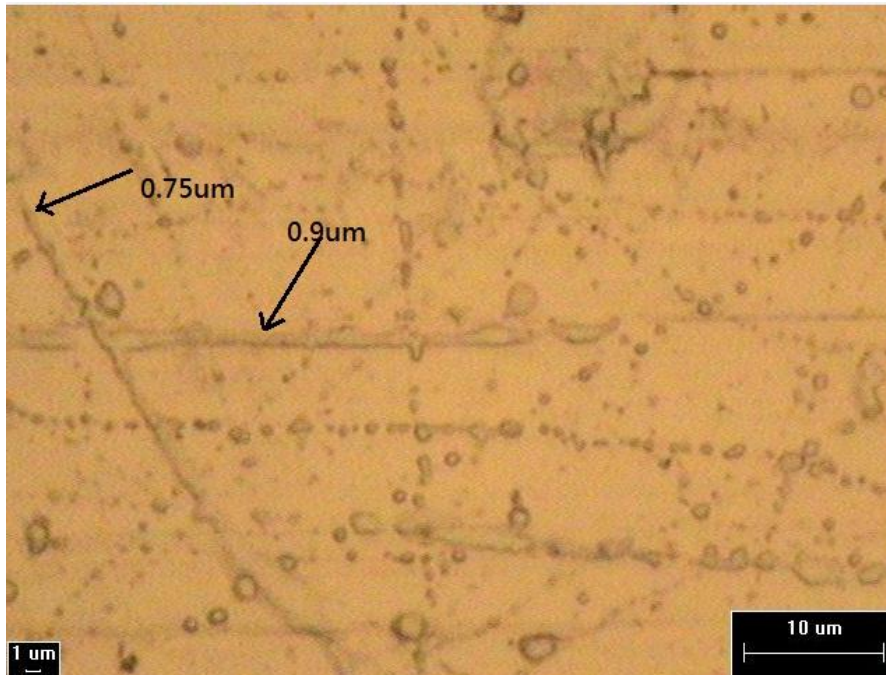


圖 3.21 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=3:17，濃度 7%)

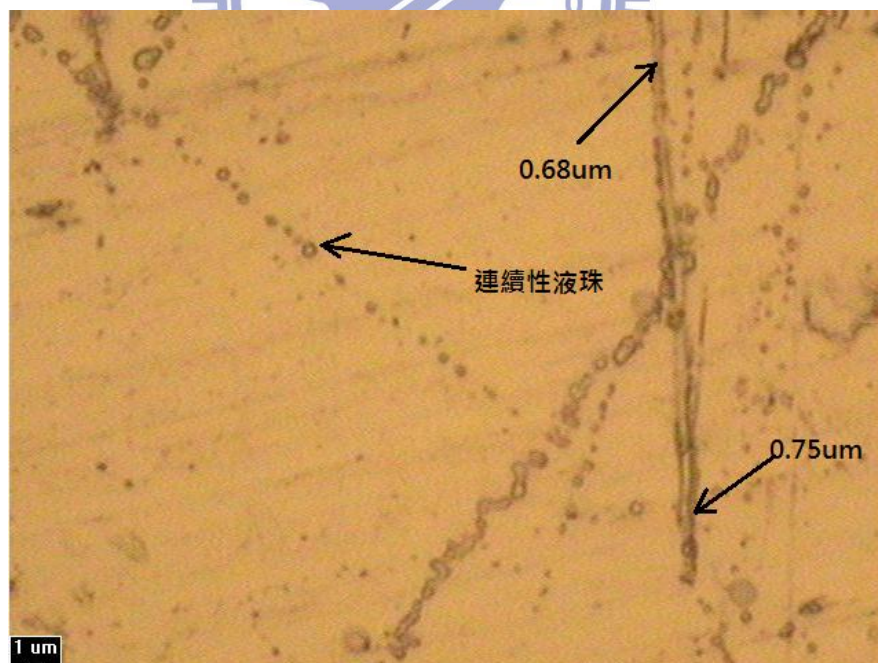


圖 3.22 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=2:18，濃度 7%)

當 CS 混合 PEO 溶液的濃度高於 8% 以上時，由於 CS 分子量約 190 萬，因此所調配出來的高分子溶液黏度過高，因此添加醋酸進入時，CS 將成為半固態情況，類似為果凍形式。因此本實驗的高分子混合溶液以 8% 濃度為最高實驗濃度。

以下介紹 CS 與 PEO 混合溶液進行電氣紡絲，濃度為 8%，作為溶劑的醋酸與純水比例以 1:19 的固定溶劑比例；並且 CS 與 PEO 混合比例以 1:3 作為固定的溶質比例，以方便於在此規範下進行操作。

以濃度為 8% 的混合溶液而言，作為溶劑的醋酸與純水比例以 1:19 的固定溶劑比例；並且 CS 與 PEO 混合比例以 1:3 作為固定的溶質比例，以方便於在此規範下進行操作。並在溶液中添加電解質 NaCl，分析無添加電解質與添加完電解質之後，兩組混合溶液經過電紡成為纖維絲，比較兩者纖維絲徑的形態差異。

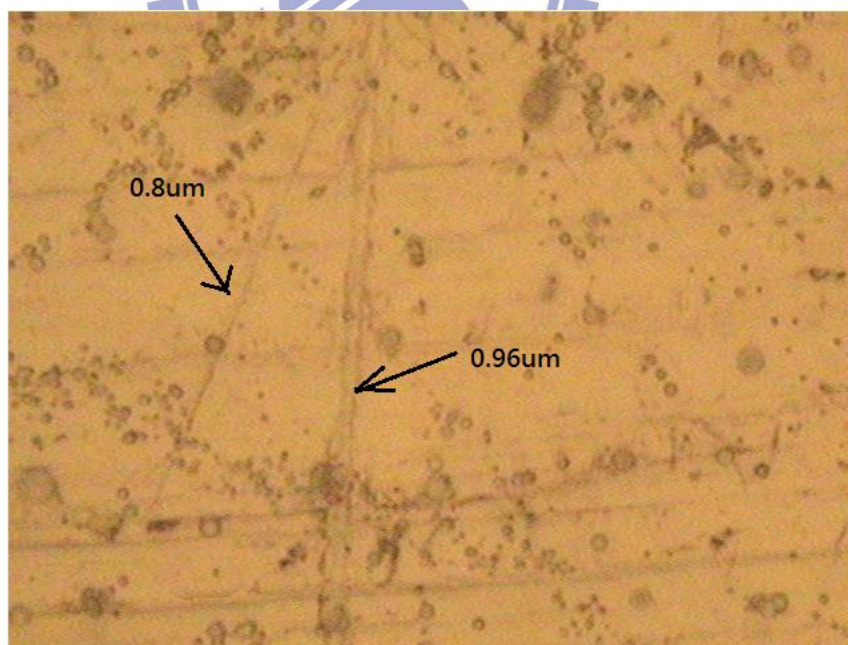


圖 3.23 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=1:19，濃度 8%，無添加 NaCl)

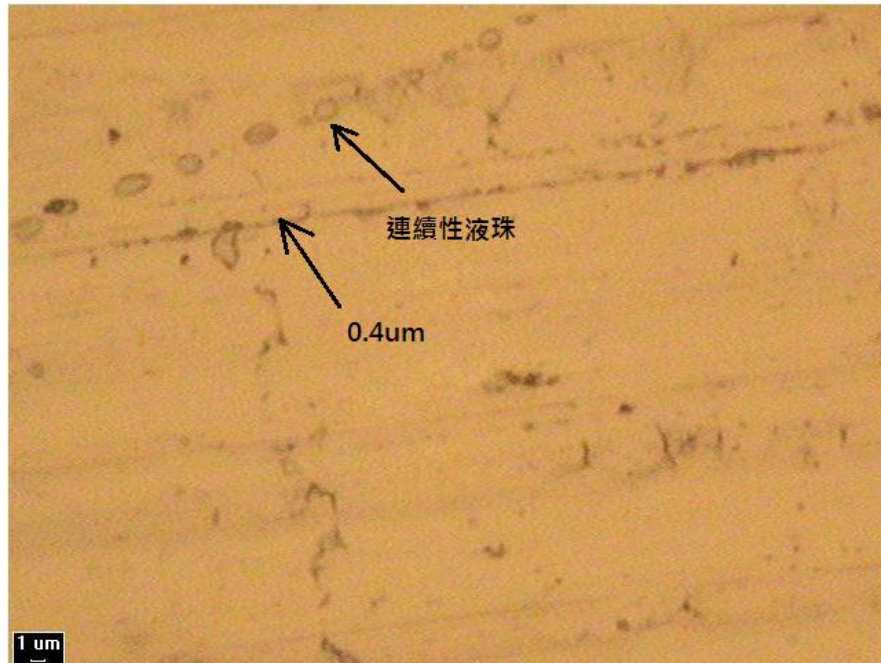


圖 3.24 CS+PEO 電紡絲徑(醋酸:純水=1:19，濃度 8%，有添加 NaCl)

3.6 電紡絲初步結果探究分析

本研究的初步實驗主要是利用 CS 與 PEO 所製成的混合溶液作為電紡原料，分析混合溶液的各式濃度、作業方式與環境參數等對於電紡絲徑之影響，以減少微米纖維的發生，將絲徑有效控制在低於微米的範圍之內。

本實驗探討電紡絲形貌初步以混合式單軸電紡絲作為同軸電紡絲的比較依據，前期以分析高分子溶液濃度與絲徑大小的影響。隨後以固定濃度為 8% 高分子混合溶液分別探討額外添加於高分子溶液中約 0.9% 的電解質，其所造成的影響與纖維絲徑的改變情形。圖 3.23 與圖 3.24 所呈現許多連續液珠狀態，是因為環境中的空氣濕度約為 68%，高分子混合溶液進行電紡操作時，溶劑揮發不完全所導致的結果。

濃度 6%、7% 屬於相對濃度較稀的高分子混合溶液，該溶液可直接由醋酸與純水的比例控制來輕微的改變電紡所收集的纖維絲徑。至於濃度為 8% 的高分子溶液，經由電紡所收集的纖維絲明顯可以發現因較高濃度所以呈現出較粗大的纖維絲，且進一步添加電解質之後所收集成絲，纖維絲徑有明顯下降趨勢，這將可以為後續進行同軸電紡實驗提供控制絲徑的寶貴經驗。

3.7 電紡絲後續實驗操作評析

本節所做控制奈米纖維絲徑的實驗結果，能夠控制在低於微米等級的理想範圍之內，當混合溶液濃度由 6% 提高至 8% 甚至更高時，濃度上升造成纖維絲徑有增加的趨勢。為了改變絲徑使其儘可能的縮小，因此在 6% 較低濃度的高分子混合溶液中，改變醋酸所佔的溶劑比例，如此可看出絲徑有著較為些許的下降情形。然而，高濃度的混和溶液若藉由改變醋酸濃度來控制絲徑尺寸，其效果是十分有限，甚至完全無法藉由改變醋酸比例來調整所製成的纖維絲徑，因此改為額外添加電解質 NaCl，藉此改變在電紡過程中，泰勒錐的電荷密度增加所造成絲徑拉長的情況，以達成縮小纖維絲徑的目的。

藉由上述實驗經驗發現，避免濃度過高造成電紡效果不佳，造成粗大尺寸之纖維，並且必須額外添加電解質來縮小絲徑尺寸。因此於後續同軸電紡絲之實驗中選用濃度 4% 之高分子溶液以及固定 CS 之醋酸:純水比值為 1:19，PEO 之酒精:純水比值為 1:3、1:1。

後續實驗中，將逐步分離 CS 與 PEO 分別裝置，進行同軸式電紡。由於同軸電紡絲徑將會明顯增加，非常容易造成大於微米等級的纖維絲徑，因此藉由先前改變絲徑的經驗，用以改變同軸型態的纖維型態。期待製作出奈米等級之同軸纖維絲，同時，分別進行 PEO、CS 以及 Neomycin 的釋放行為分析，此乃本研究之主要方向。

第四章 電紡絲技術製作藥物傳遞纖維膜

為了製作良好的藥物傳遞奈米纖維膜，由前面三章的操作經驗，我們可以清楚發現，電紡絲纖維的優良率與粗細程度取決於溶液濃度、溶液中溶質所佔比例、環境濕度、環境溫度、靜電效應、電場電壓強度以及針頭粗細與收集距離等等因素。

在此章，我們針對單軸紡絲與同軸紡絲分別操作與分析。同時，比較兩種纖維絲徑的粗細程度與表面形貌。最後再分析纖維結晶情形與兩種絲徑的藥物釋放效果進行分析比較，以便於製做出最適合作為藥物釋放的紡絲纖維薄膜。

為了方便觀察起見，我們利用燒杯當作高架台，由燒杯上方電紡噴絲，收集到由纖維絲縱橫交錯排列形成的不織布纖維膜，如圖 4.1。



圖 4.1 利用燒杯做為高台收集不織布纖維膜情形

4.1 溶液製備

由前三章之初步結果可知，脫乙醯殼多醣(CS)濃度超過 7%就開始不利電紡操作實驗，溶液濃度超過 8%會形成果凍型態，用以電紡勢必會阻塞針筒與針頭。

因此，選用重量百分濃度 4%的脫乙醯殼多醣(CS)與 4%的聚乙二醇(PEO)溶液及混合溶液。

脫乙醯殼多醣溶液(CS)

1. 秤取定量溶劑與輔助溶劑，混合 CS+ Neomycin 調配於樣品瓶中。
2. 在常溫環境下以磁石攪拌機攪拌 5 小時，直至均勻混合成淡黃色溶液貌。
3. 調配完成放置於低溫 4°C 以下的環境中儲存。

聚乙二醇溶液(PEO)

1. 秤取定量溶劑與輔助溶劑，混合 PEO 調配於數瓶樣品瓶中。
2. 在常溫環境下以磁石攪拌機攪拌 5 小時，直至均勻混合成米白色溶液貌。
3. 調配完成，其中一瓶放置於加熱台上穩定溫度約 $70^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。
4. 其餘數瓶調配完成後，放置於室溫 25°C 的環境中儲存。

4.2 纖維絲徑的參數控制

根據第三章的初步實驗經驗，加以分析改良發現，溶液濃度適中，盡量壓低環境溫度與濕度，拉高收集距離至 15cm 以及加大外部電壓，是最能夠有效改善絲徑使其大量縮小的主要原因。

為求進料速度穩定，因此需要有連續式的供應進料。其中，單軸混合電紡絲的操作進料速度介於 0.9 ml/hr ~ 2.0 ml/hr 之間。同軸電紡絲的內管進料速度 1.0 ml/hr ~ 2 ml/hr，外管的進料速度約為 0.5 ml/hr ~ 1.5 ml/hr。

以下分別介紹電紡單軸混合紡絲以及電紡同軸紡絲。為了能夠觀看整體纖維外貌，選用光學顯微鏡來觀察。在不同比例參數的操作之下所得到的纖維狀況，目標是希望藉由多次的操作之後能夠找出適當的實驗參數，以得出既纖細、又能夠穩定不間斷的纖維細絲，然後再以這些參數再分別操作單軸混合紡絲與同軸電紡絲，製作藥物釋放分析的纖維細絲。

1. 電紡單軸混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 3:1

環境濕度 25%、環境溫度 30°C 、收集距離 20cm、外加電壓 14KV。

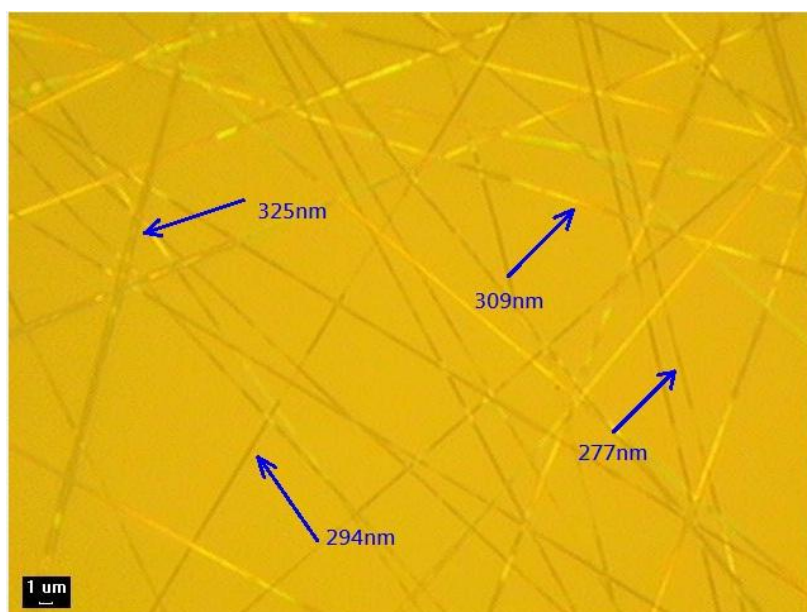


圖 4.2 (OM 圖)電紡混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 3:1

2. 電紡單軸混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 1:1

環境濕度 25%、環境溫度 30°C 、收集距離 20cm、外加電壓 14KV。

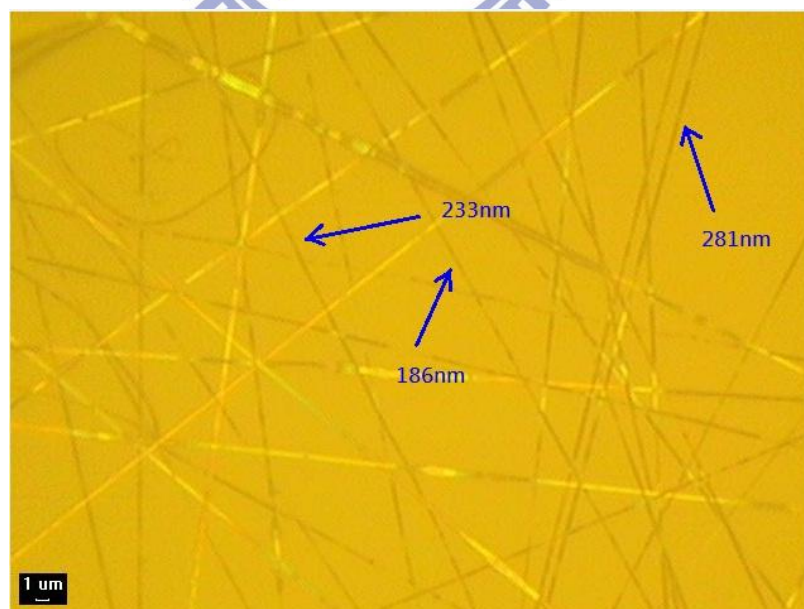


圖 4.3 (OM 圖)電紡混合紡絲 PEO: (CS+ Neomycin) = 1:1

3. 電紡同軸紡絲 PEO / (CS+ Neomycin)

環境濕度 25%、環境溫度 30°C、收集距離 20cm、外加電壓 14KV。

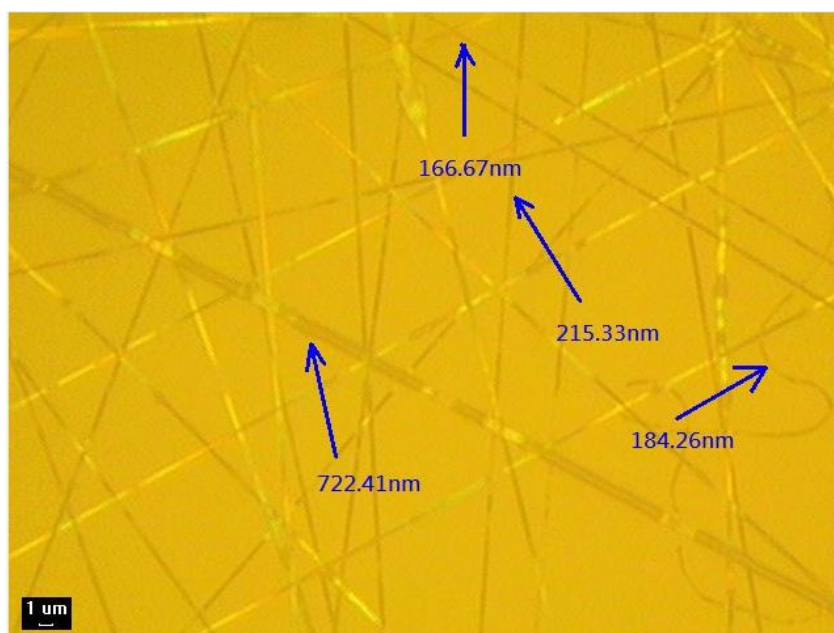


圖 4.4 (OM 圖) 電紡同軸紡絲 PEO / (CS+ Neomycin)

由圖 4.2、4.3 可知，電紡混合纖維有兩種混合比例，PEO:CS 的混合比例分別是 3:1 與 1:1，兩種環境操作參數皆相同，所得纖維平均絲徑分別為 301.25nm 及 233.33nm。

依據圖 4.4 電紡同軸紡絲纖維可以發現，操作的環境參數與混合紡絲完全一樣，所得出纖維絲徑平均為 322.1675nm。

電紡單軸混合紡絲 PEO:CS = 1:1 的纖維絲徑比起電紡單軸混合紡絲 PEO:CS = 3:1 的纖維絲徑小約 70nm ~ 100nm，因此後續將選用電紡單軸混合紡絲 PEO: (CS + Neomycin) = 1:1 以及電紡同軸紡絲 PEO/CS + Neomycin 進行藥物釋放的比較分析。

4.3 電紡絲纖維的 OM、SEM、TEM 外觀形貌分析

一、儀器中文名稱: 光學顯微鏡

儀器英文名稱: OPTICAL MICROSCOPE

儀器英文簡稱: OM

儀器型號: TG/DTA/DSC/TMA : 日本 Seiko SSC 5000

光學顯微鏡的成像原理，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 400-700 nm，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 0.2 mm，當光學顯微鏡的最佳解析度只有 0.2 μm 時，理論上的最高放大倍率只有 1000 X，放大倍率有限，但視野卻反而是各種成像系統中最大的，光學顯微鏡的觀察，事實上仍能提供許多不織布紡絲纖維初步的結構資料。



圖 4.5 光學顯微鏡外觀

二、儀器中文名稱: 冷場發射掃描電子顯微鏡

儀器英文名稱: FIELD EMISSION SCAN ELECTRONIC
MICROSCOPE

儀器英文簡稱: FE-SEM

儀器型號: HITACHI S-4000

場發射掃描式電子顯微鏡除了跟傳統掃描式電子顯微鏡相同地可觀察物體之微結構外，它由於高電場所發射之電子束徑小，亮度高，具有傳統掃描式電子顯微鏡所明顯不及之高解析度，其解析度可高達 1.5 nm(25 kV)，另可在低電壓下操作，具直接觀察非導體之功能。

本儀器之製造廠商及型號為 HITACHI S-4000 冷陰極(Cold cathode)場發射掃描式電子顯微鏡。冷陰極場發射電子槍較其他熱(Thermal)場發射電子槍而言，其優點是電子束與能量散佈小，在超高真空下操作，解析度佳。



圖 4.6 掃描電子顯微鏡外觀

三、儀器中文名稱: 場發射穿透式電子顯微鏡

儀器英文名稱: FIELD EMISSION GUN TRANSMISSION
ELECTRONIC MICROSCOPE

儀器英文簡稱: FEG-TEM

儀器型號: 日本 JEOL, JEM-2100F

場發射穿透式電子顯微鏡加速電壓 160-200KeV，放大倍率 x2000-1,500,000，解析度 Point image：0.23 nm；Lattice image：0.14 nm，附加 Link ISIS 300 Energy Dispersive X-ray Analyzer (EDS) (能量分佈分析)、Scanning Transmission Electron Microscope (STEM)、Electron Energy Loss Spectroscopy (EELS) - Gatan Imaging Filter (GIF) System。

主要儀器性能包括測試材料試片表面組構(morphology)、斷面、微細組織、晶體結構、缺陷觀察及元素成份分析。



圖 4.7 穿透電子顯微鏡外觀

4.4.1 混合單軸式電紡纖維絲

針對以藥物混合式的單軸電紡絲技術來製造內含藥物的纖維細絲，不同的溶劑對於電紡過程中的溶劑揮發程度有所不同，進而形成各種不同的紡絲纖維形貌。電紡噴射而出的連續液柱表面，會受到環境影響而使溶劑揮發，此時產生的纖維膜壁(skin)既薄且脆弱，同時部分殘留尚未揮發完全的溶劑而使絲纖維潮濕，在電紡絲收集的末期容易產生紡絲扭轉且纏繞交疊，或是數根絲纖維黏結成為一體的情況，使用穿透電子顯微鏡觀察外觀形貌，如圖 4.8。

因此，為了改善纖維在電紡過程中黏結且重疊的情況，我們嘗試將環境濕度下降至 45% 以下、環境溫度由室溫 20°C 提高至 30°C ，所產生的絲纖維，外形上得到了顯著的改善，不但黏結交疊的狀況不再發生，並且使得纖維絲徑下降至 150nm 以內，使用掃描電子顯微鏡觀察外觀形貌，如圖 4.9。

利用這種改善纖維絲徑的經驗，我們嘗試將環境濕度下降至 25%、環境溫度升高至 50°C 、外部電壓升高至 25kv。實驗發現，過高的溫度將使紡絲液柱的溶劑揮發過快，反而堵塞針頭，因此嘗試再將溫度下降至 35°C ，果然使得電紡的紡絲纖維不但沒有溶劑揮發不完全等問題，更可以輕易將纖維絲徑下降至 100nm 以內，甚至可以到達 27nm 的纖細程度，使用掃描電子顯微鏡以及穿透電子顯微鏡觀察纖維的外觀形貌，如圖 4.10、圖 4.11。

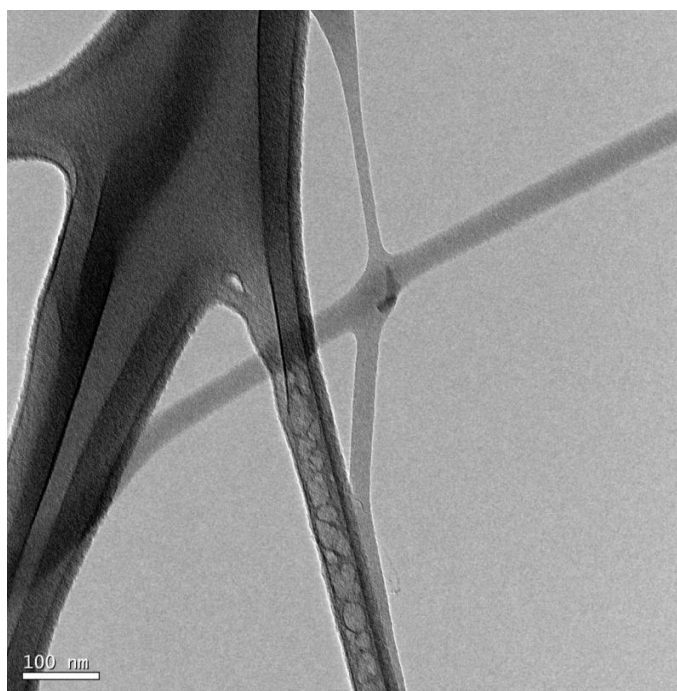


圖 4.8 (TEM 圖) 紡絲纖維交纏黏結成為一體形貌

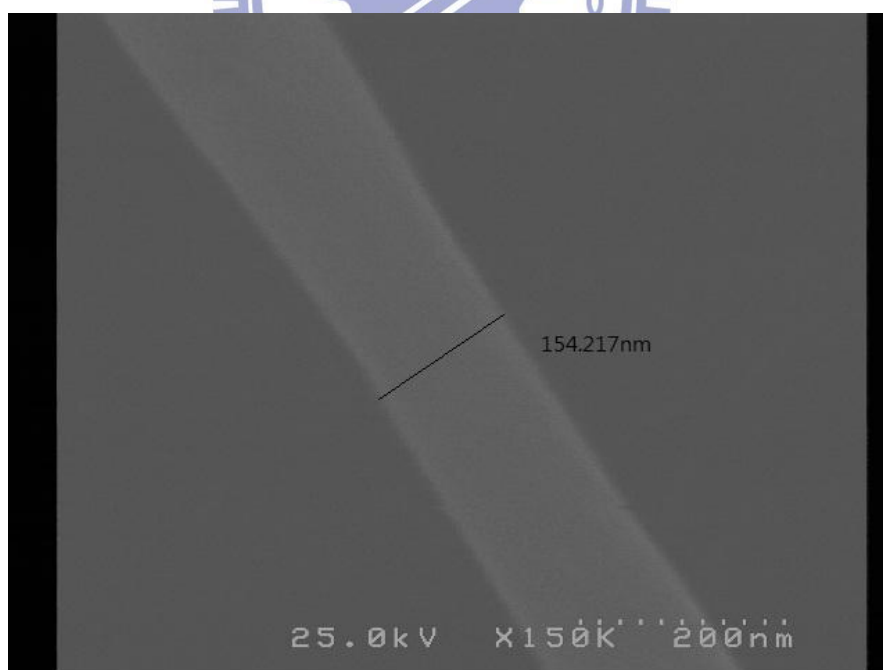


圖 4.9 (SEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 150nm 情形

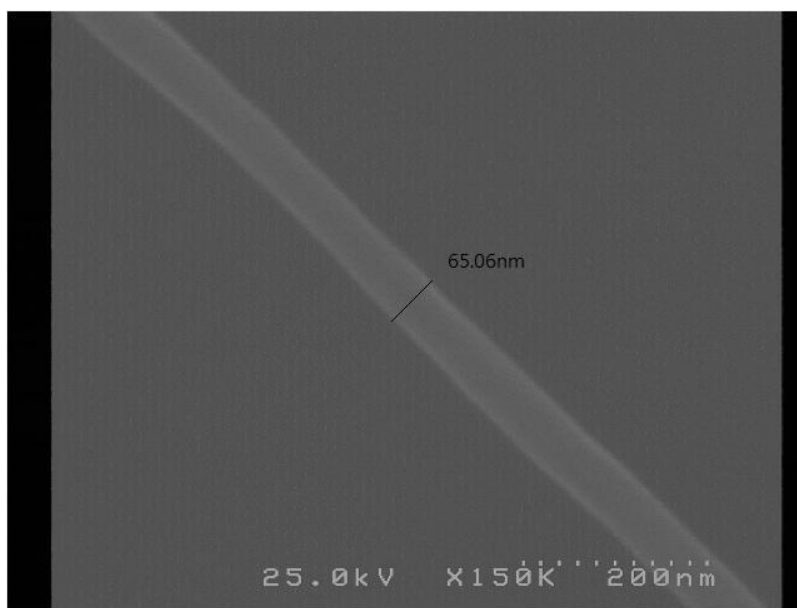


圖 4.10 (SEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 65nm 情形

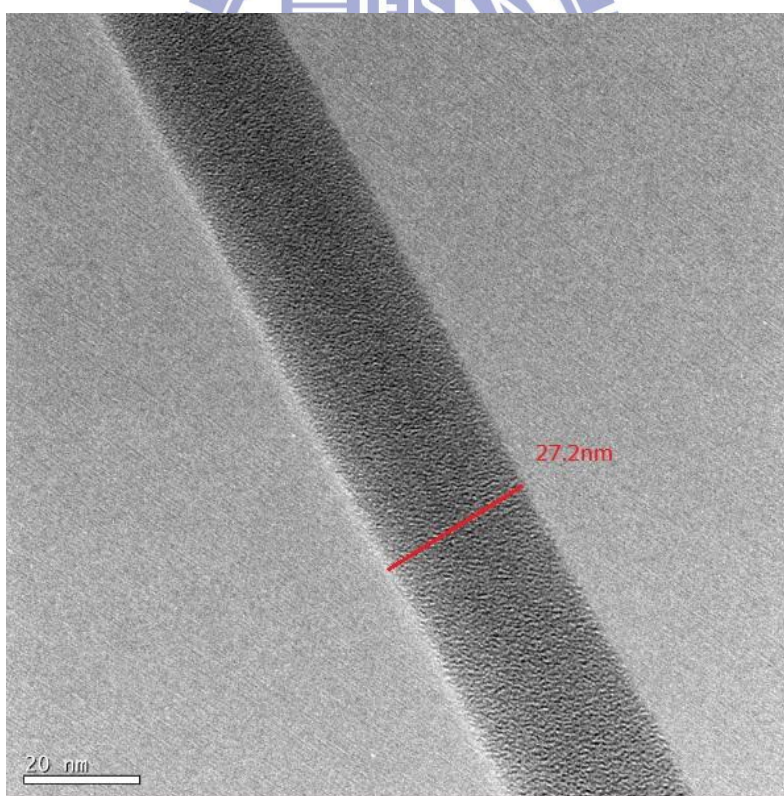


圖 4.11 (TEM 圖) 紡絲纖維直徑達到 27nm 情形

4.4.2 分離同軸式電紡纖維絲

利用混合式的同軸電紡絲技術來製造內含藥物的纖維細絲，內外層形成兩層圓形管柱的纖維長細絲，經由電場作用加以收集而形成縱橫交錯的不織布纖維膜，如圖 4.12、圖 4.13。

經由前面操作單軸混合紡絲的纖維絲徑控制的經驗，用以製作同軸電紡纖維，十分順利的製作出 120nm~150nm 的外徑、95nm~140nm 的內徑，十分纖細。

圖 4.13 為電紡絲技術製做出來的同軸纖維絲外形，由於內外軸的材料元素不同，因此經由穿透電子顯微鏡的圖示，能夠清楚顯示出內外兩根軸的形貌。圖 4.14 為同軸纖維，經過一段時間的藥物釋放後的外觀形貌，經過穿透電子顯微鏡的圖示可以發現，藥物釋放是由中心軸均勻的朝徑向輻射狀擴散開來。

以目前技術而言，製作出更纖細的纖維絲也是沒有問題，因此實驗過程中，改善部分的操作參數，利用這種改善纖維絲徑的經驗，我們如同操作單軸紡絲的實驗過程一般，嘗試將環境濕度下降至 25%、環境溫度升高至 50°C、外部電壓升高至 25kv。果真如期製作出外徑 28nm、內徑約 14nm 的纖維細絲，由於穿透電子顯微鏡解析度有限，因此 28nm 相對細小的纖維，解析同軸纖維的形貌較不明顯，如圖 4.15。

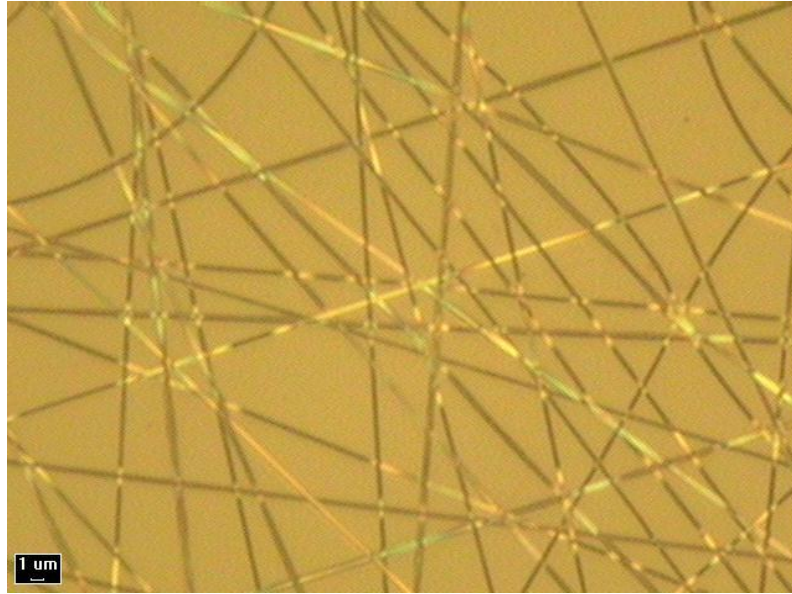


圖 4.12 (OM 圖) 同軸電紡絲技術製作不織布纖維情形

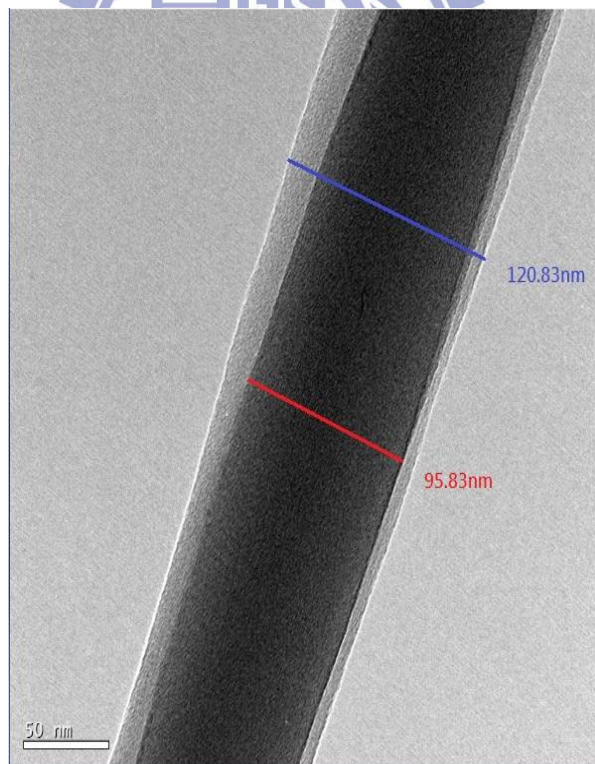


圖 4.13 (TEM 圖) 電紡絲技術製作同軸纖維外形

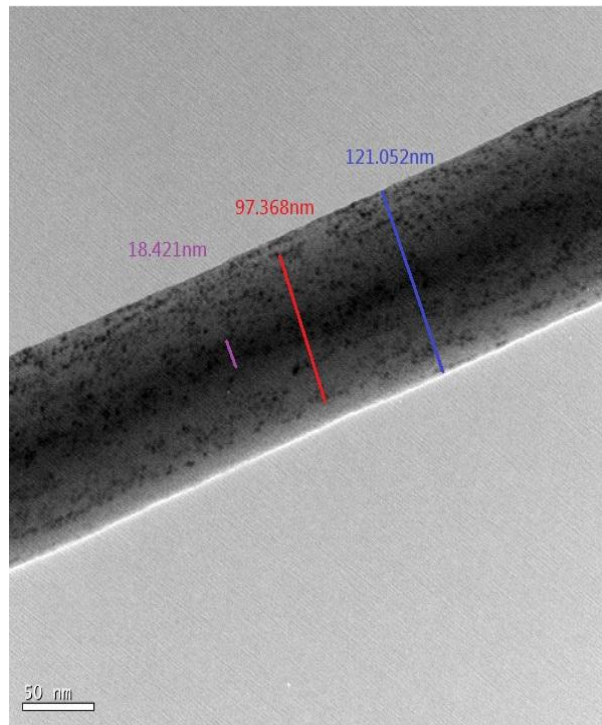


圖 4.14 (TEM 圖) 同軸紡絲纖維藥物擴散情形

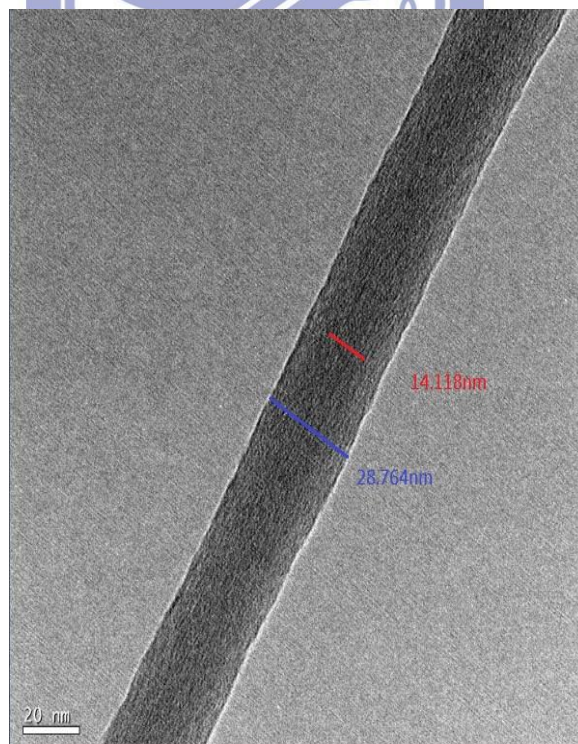


圖 4.15 (TEM 圖)同軸纖維內外層絲徑

4.5 廣角 X 射線繞射儀分析

使用 X-ray 廣角繞射分析儀分析纖維樣本，受限於樣本厚度甚薄，因此將之收集於載玻片上，由於纖維交錯排列間隙度高，因此收集高密度纖維，待收集完全之後，置入 X-ray 廣角繞射分析儀機台內，利用黏性物質使其黏著於金屬載台之上，詳細操參數如下：

1. Scanning Axis : 2 Theta
2. Scan Range : 40 deg
3. Scan Stepsize : 0.1 deg
4. Staring Omega : 0.5 deg
5. Staring 2 Theta : 10 deg

操作 X-ray 廣角繞射分析儀檢測的樣本包括：

- a：單軸電紡絲 PEO : CS = 3 : 1 ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- b：單軸電紡絲 PEO : CS = 1 : 1 ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- c：同軸電紡絲 PEO _ 30°C ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- d：同軸電紡絲 PEO _ 70°C ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- e：純 PEO _ 30°C 電紡絲 ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- f：純 PEO _ 70°C 電紡絲 ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。
- g：純 CS _ 30°C 電紡絲 ， 環境溫度 30°C ， 環境溼度 20% ， 收集距離 20 公分 ， 外部電壓 14 kv。

以混合單軸電紡絲而言，皆在繞射角 23° 左右會出現最高峰值，該峰值訊號以 PEO 訊號最為強烈，如圖 4.12、圖 4.13。依圖 4.16、圖 4.17 所示，因此可以判定 112 與 120 方向的結晶是屬於 PEO 的特定方向結晶；並且 PEO 所佔比例對於峰值訊號大小不成比例，如圖 4.12、圖 4.13 所示，當 PEO 所佔比例相對高於 CS+Neomycin 時，所呈現的 112 峰值訊號為 512，然而當 PEO 所佔比例與 CS+Neomycin 相同時，PEO 結晶所表現的 112 訊號可達 600.05。

約在 11.42° 左右的結晶訊號會出現小峰值，選取圖 4.12、4.13、4.16、4.17、4.18 來做比較可以明顯發現，該峰值訊號是屬於 CS+Neomycin 的特定方向結晶的訊號。圖 4.16 與圖 4.17 比較分析可以發現，純 PEO 材料進行 X 光繞射分析，於 11.42° 處並無發現有明顯峰值訊號，因此可以更加確定這種結晶方向的訊號是屬於 CS+Neomycin 的特定結晶方向。

選取純 PEO 的訊號圖 4.16 與圖 4.17 做比較，圖 4.16 出現明顯高峰值之部分包括 19.03° 、 23.2° 、 26.12° ，圖 4.17 出現明顯高峰值之部分包括 23.2° 、 36.1° 、 43.5° 。其中 112、120 方向的結晶訊號是兩種純 PEO 材料共有的，峰值高度卻是 PEO_30°C 略勝一籌。至於其他繞射角度訊號的出現，也許是 PEO 加熱前後的材料結晶產生變化，抑或是背景雜質訊號出現。

我們取剛電紡製作完成一天以內的藥物紡絲不織布纖維，進行 X 光繞射分析，初期結果發現：混合單軸電紡絲的 112、120 的 PEO 訊號與 11.42° 的 CS+Neomycin 訊號峰值高度皆高於同軸電紡絲，顯示藥物釋放在初期階段，同軸電紡絲的訊號強度，無論是 PEO 或是 CS+Neomycin，皆顯示不及混合單軸電紡絲的訊號強度。

由上述實驗分析結果，故選取單軸電紡絲 PEO : CS+Neomycin = 1 : 1 以及同軸電紡絲 PEO_30°C ; PEO : (CS+Neomycin) = 3 : 1 及同軸電紡絲 PEO_70°C 進行後續時間變化的藥物釋放分析實驗。

X 射線繞射分析: a

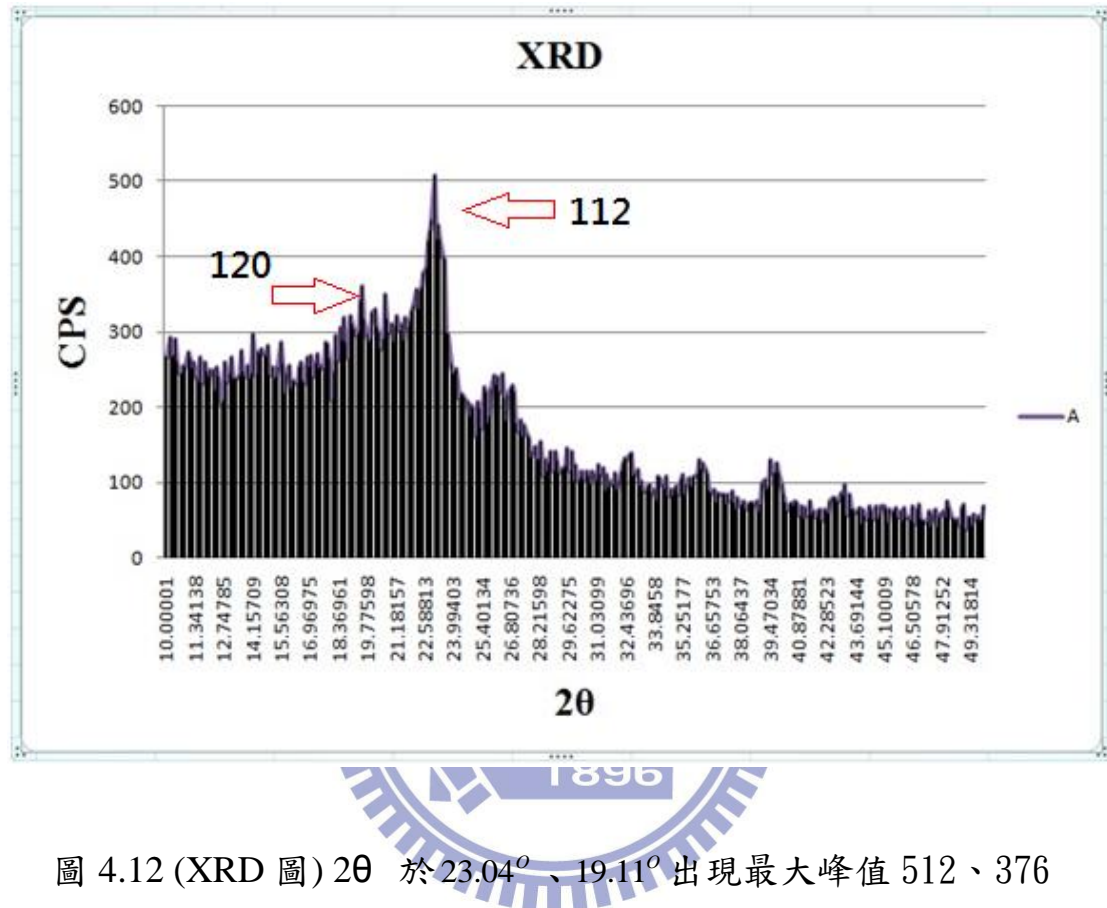


圖 4.12 (XRD 圖) 2θ 於 23.04° 、 19.11° 出現最大峰值 512、376

a: 單軸電紡絲 PEO : CS = 3 : 1 , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 kV。

X 射線繞射分析: b

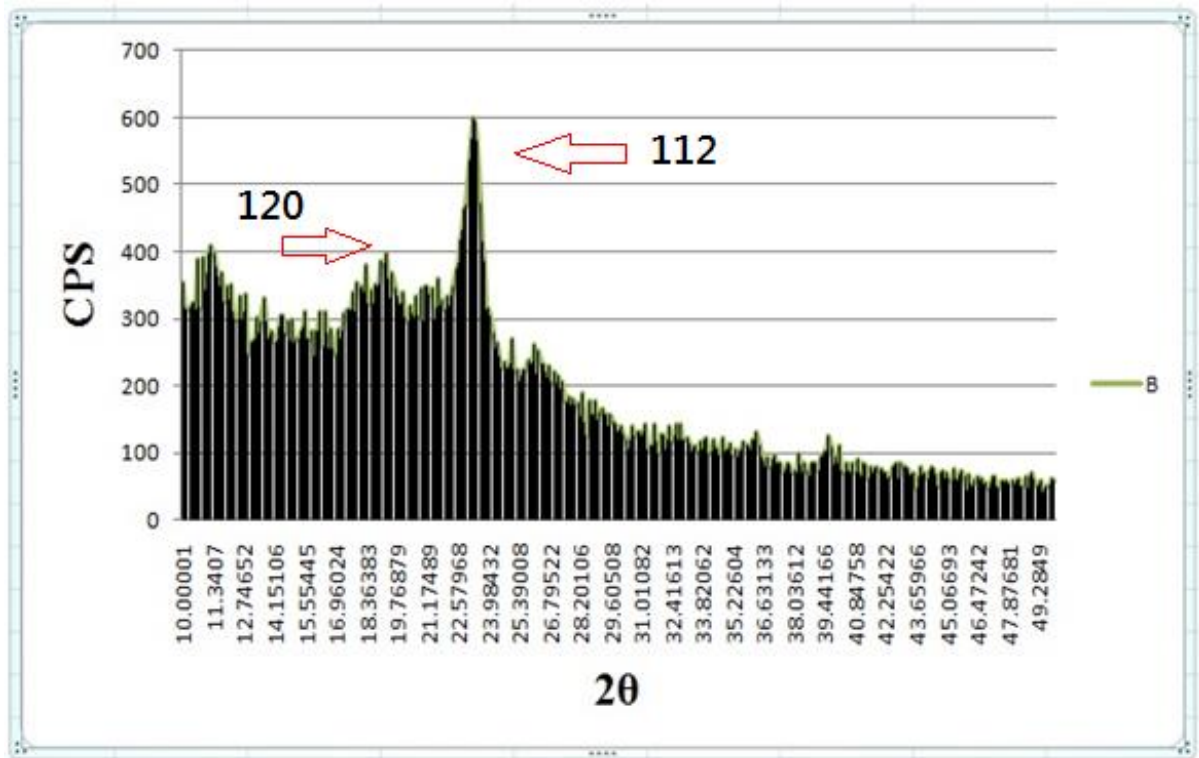


圖 4.13 (XRD 圖) 2θ 於 23.04° 、 19.11° 出現最大峰值 600.05、395.1

b: 單軸電紡絲 PEO : CS = 1 : 1 , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV。

X 射線繞射分析: c

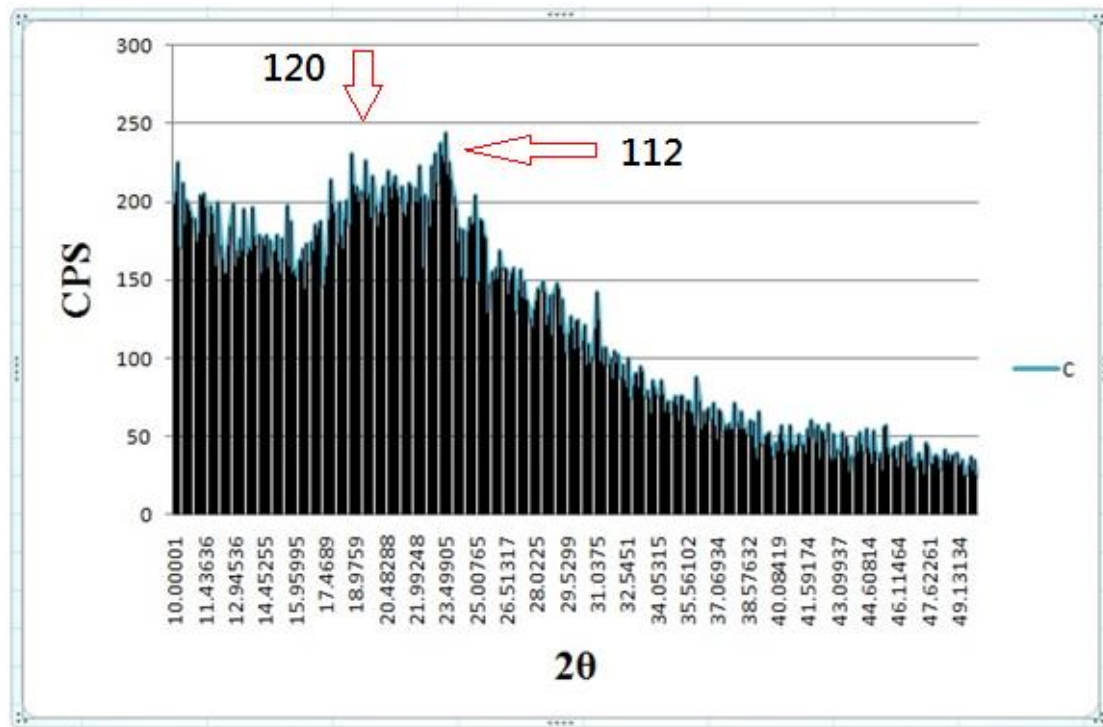


圖 4.14 (XRD 圖) 2θ 於 23.94° 、 19.52° 出現最大峰值 244.01、236.3

c: 同軸電紡絲 PEO_ 30°C , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV。

X 射線繞射分析: d

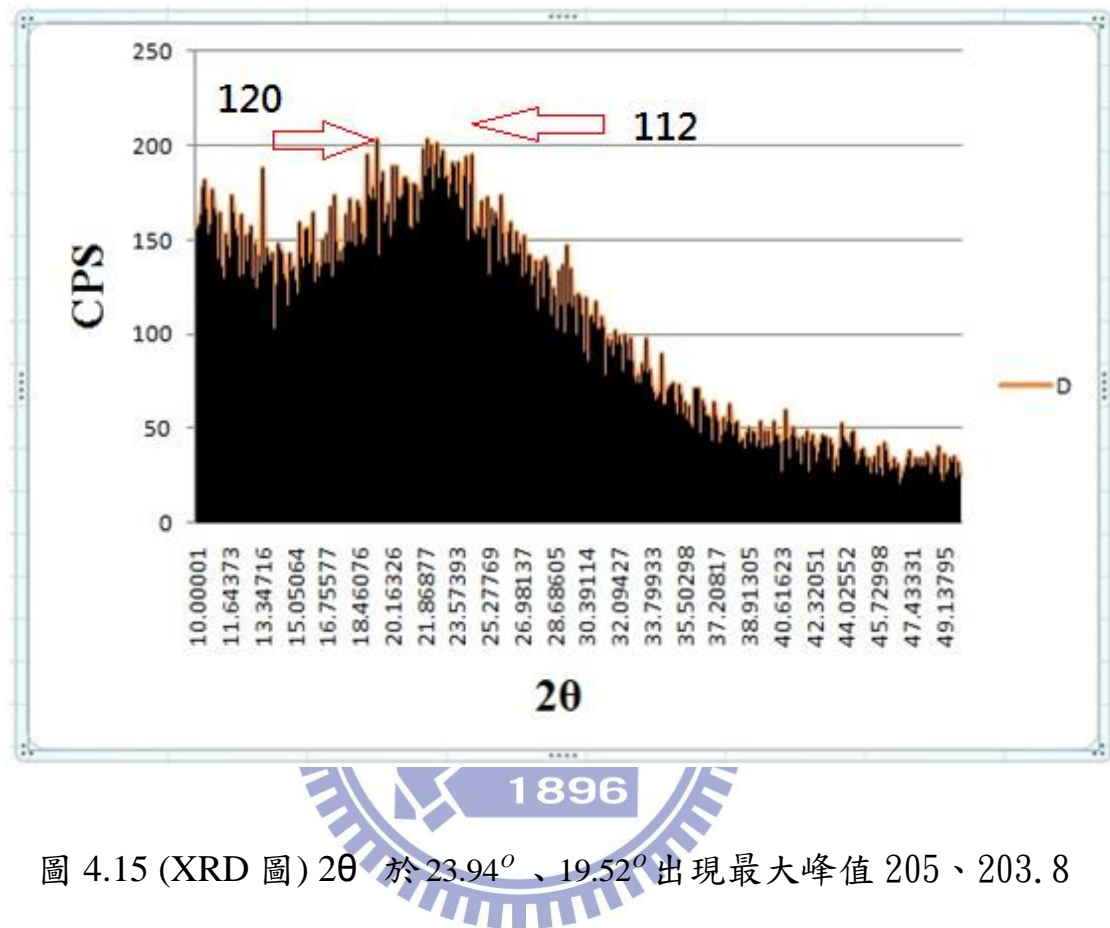


圖 4.15 (XRD 圖) 2θ 於 23.94° 、 19.52° 出現最大峰值 205、203.8

d: 同軸電紡絲 PEO_ 70°C , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV。

X 射線繞射分析:e

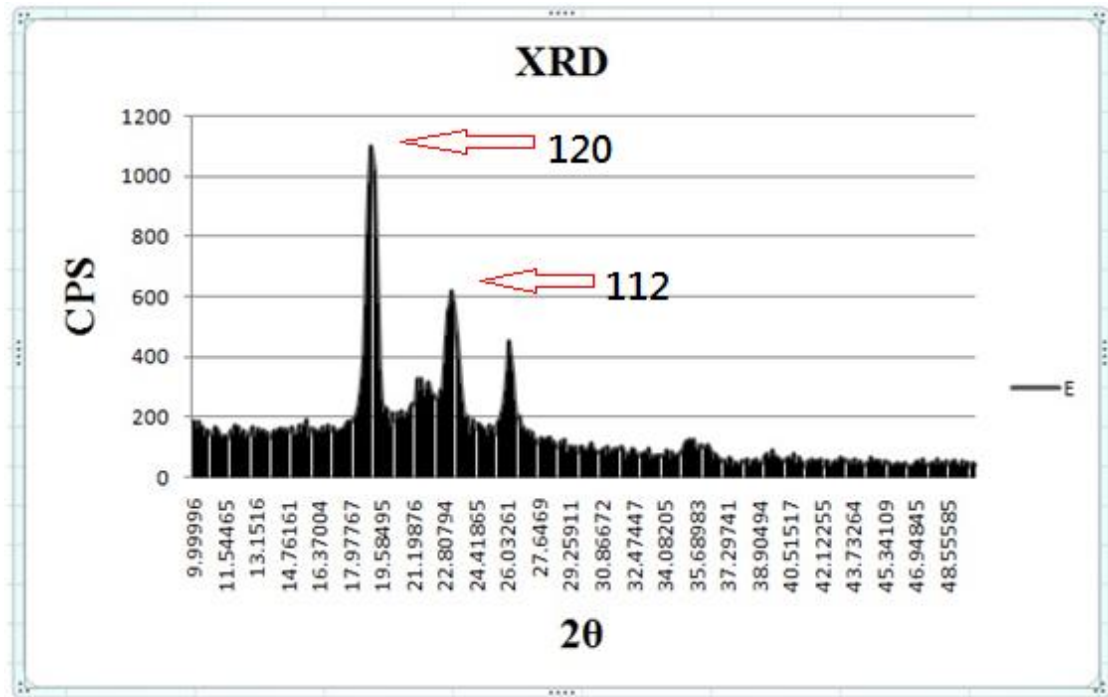


圖 4.16 (XRD 圖) 2θ 於 19.03° 、 23.2° 、 26.12° 分別出現最大峰值
1096.16 、 617.05 、 451.03

e: 純 PEO $_30^\circ\text{C}$ 電紡絲 , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV。

X 射線繞射分析: f

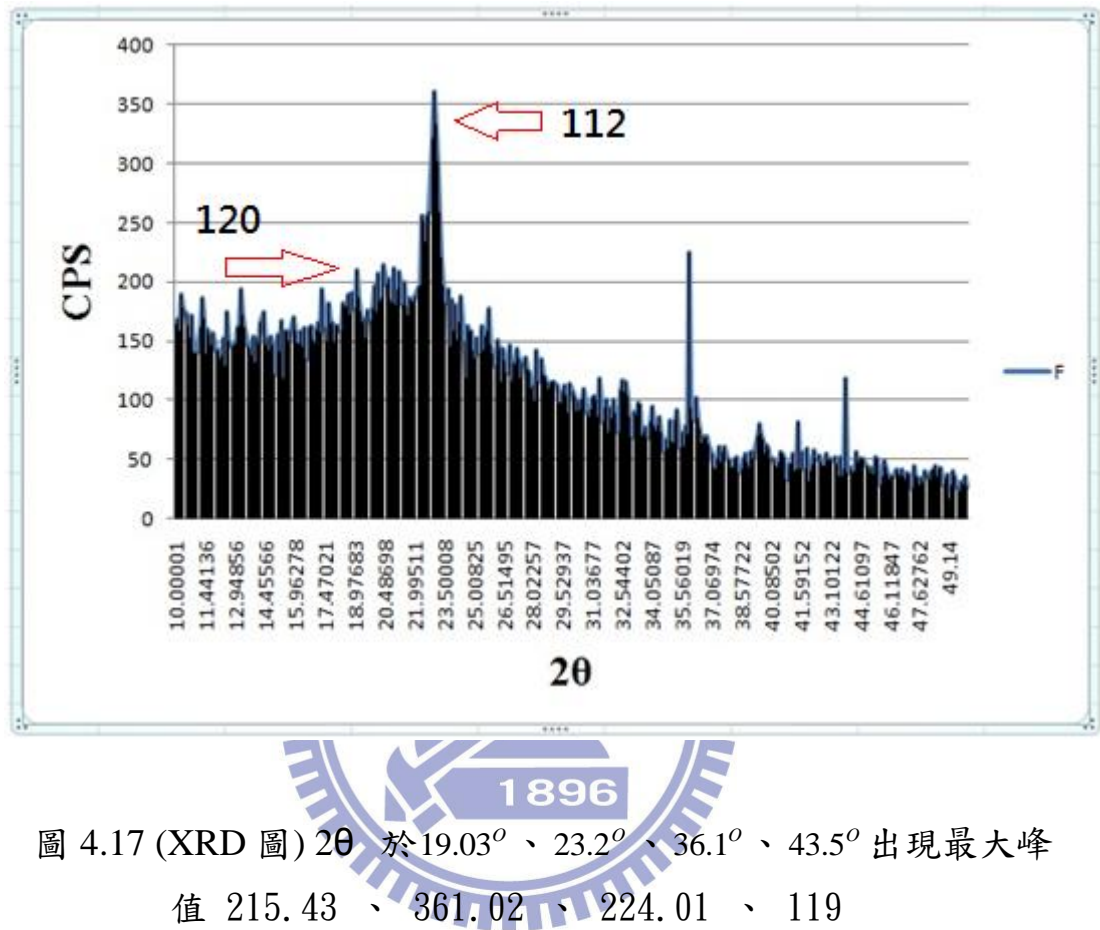


圖 4.17 (XRD 圖) 2θ 於 19.03° 、 23.2° 、 36.1° 、 43.5° 出現最大峰
值 215.43 、 361.02 、 224.01 、 119

f: 純 PEO $_70^\circ\text{C}$ 電紡絲 , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV 。

X 射線繞射分析: g

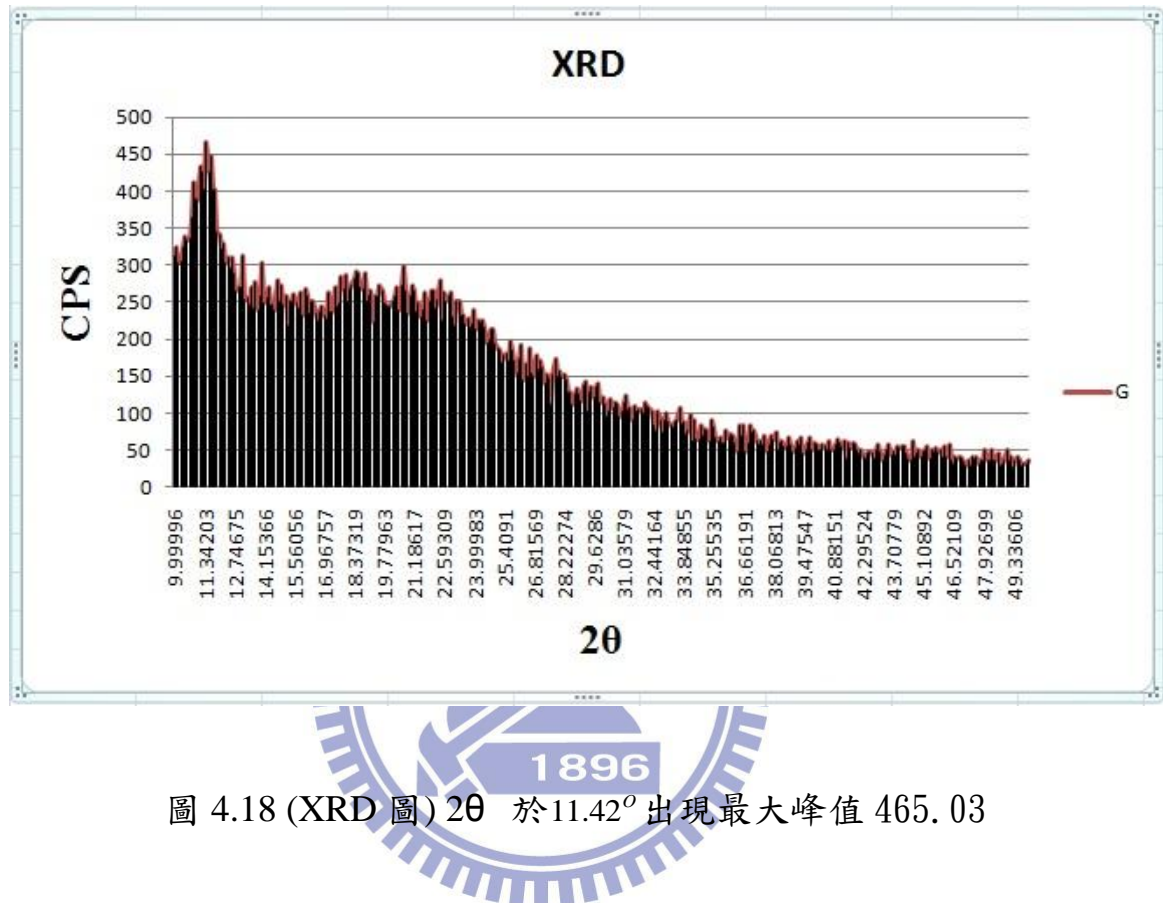


圖 4.18 (XRD 圖) 2θ 於 11.42° 出現最大峰值 465.03

g: 純 CS 30°C 電紡絲 , 環境溫度 30°C , 環境溼度 20% , 收集距離 20 公分 , 外部電壓 14 KV。

X 射線繞射分析儀之數據整合分析：

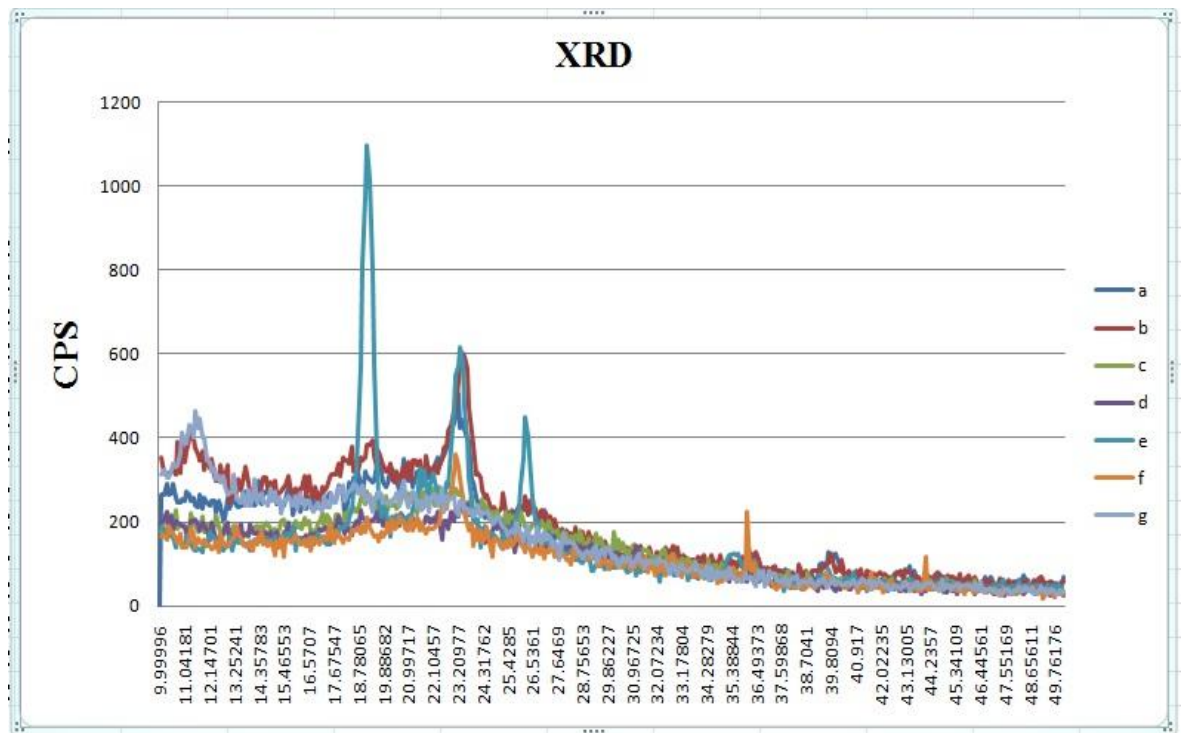


圖 4.19 (XRD 圖)A~G 數據整合圖

操作參數：環境溫度 30°C ，環境溼度 20%，收集距離 20 公分，
外部電壓 14 KV。

- a：單軸電紡絲 PEO : CS = 3 : 1。
- b：單軸電紡絲 PEO : CS = 1 : 1。
- c：同軸電紡絲 PEO_ 30°C 。
- d：同軸電紡絲 PEO_ 70°C 。
- e：純 PEO_ 30°C 電紡絲。
- f：純 PEO_ 70°C 電紡絲。
- g：純 CS_ 30°C 電紡絲。

表 4.1 XRD Data for Mixture 、Coaxial and Nonwoven Nanofibers

| | | 120 | | 112 |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| | condition | Crystallization peak (2θ) | | Crystallization peak (2θ) |
| a | Mixture PEO / CS = 3 / 1 | 19.11 | | 23.04 |
| b | Mixture PEO / CS = 1 / 1 | 19.11 | | 23.04 |
| c | Coaxial PEO _ $30^{\circ}C$ | 19.52 | | 23.94 |
| d | Coaxial PEO _ $70^{\circ}C$ | 19.52 | | 23.94 |
| e | Nonwoven PEO _ $30^{\circ}C$ | 19.03 | | 23.20 |
| f | Nonwoven PEO _ $70^{\circ}C$ | 19.03 | | 23.20 |

4.6 環境氛圍與紡絲形貌變異分析

電紡絲在電紡過程中，受到環境影響的因素十分明顯，其中又以濕度控制最為關鍵，因此本節使用控制濕度的方式，利用不同濕度的環境變化中，分別探討電紡產生絲纖維的改變程度；分別針對 70%、45%、25% 三種濕度來進行絲纖維絲徑與外觀變化的分析。

4.6.1 濕度 70% 環境中的電紡纖維絲

環境中相對濕度過高，當濕度到達 70% 左右時，電紡呈現出的效果是屬於電噴灑狀態，以致於形成大小不一的液珠狀態，無論是混合式單軸紡絲，或是同軸紡絲的收集情形無法形成纖維絲的情形，如下圖 4.20、4.21。

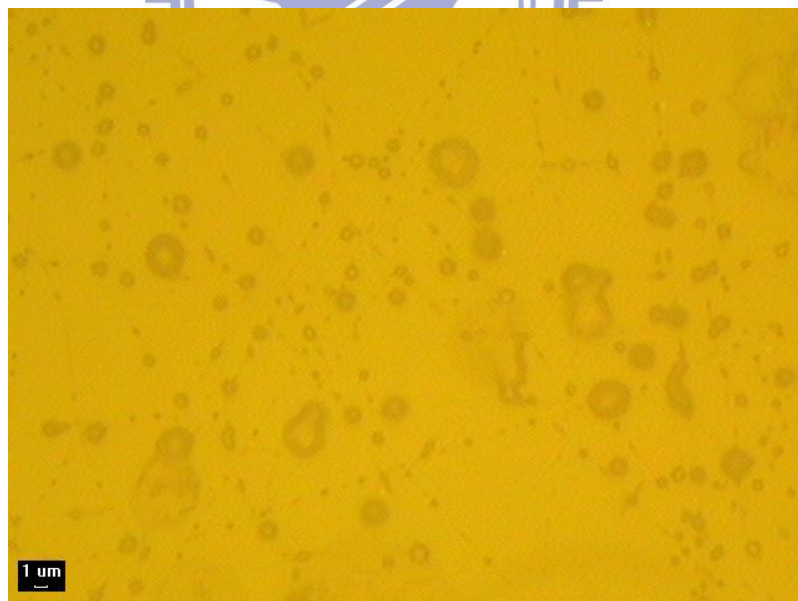


圖 4.20 (OM 圖)環境濕度 70%之混合式單軸紡絲外觀

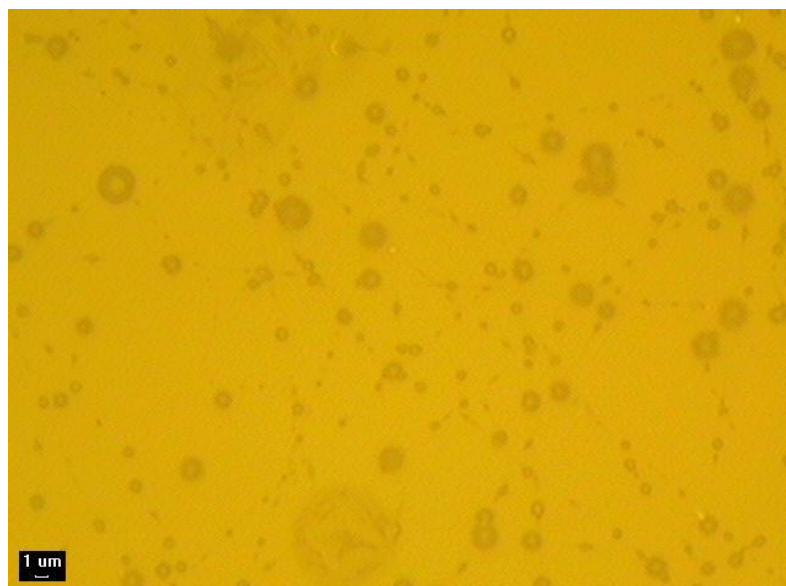


圖 4.21 (OM 圖)環境濕度 70%之分離式同軸紡絲外觀

4.6.2 濕度 45%環境中的電紡纖維絲

將環境中相對濕度降低，當濕度到達 45%左右時，電紡效果明顯改善，收集到的紡絲纖維數量大增，雖然是如期收集到為數不少的絲纖維，但大多數的絲纖維卻是內含液珠的狀態，以外型來說尚不甚理想。

以同軸紡絲而言，如圖 4.26，液珠內部含有大量藥物，本該均勻分布的藥物，經由電紡成形之後形成液珠串纖維，內部藥物被包覆於突起的液珠內部，對於後續藥物釋放分析將會形成判斷上的錯誤，由圖示中可以明顯看出內外層藥物分布之情形。

下列圖示中(圖 4.22~圖 4.27)，顯示了液珠串紡絲纖維的收集情形、單根絲纖維之外觀以及單軸紡絲、同軸紡絲的絲徑分布情況。單軸紡絲之平均絲徑為 200.89nm，絲徑最大量是落在 150nm 左右。同軸紡絲之平均絲徑為 182.27nm，絲徑最大量是落在 180nm 左右。兩種電紡絲纖維直徑差距不大，絲徑約為 200nm 以內的範圍。

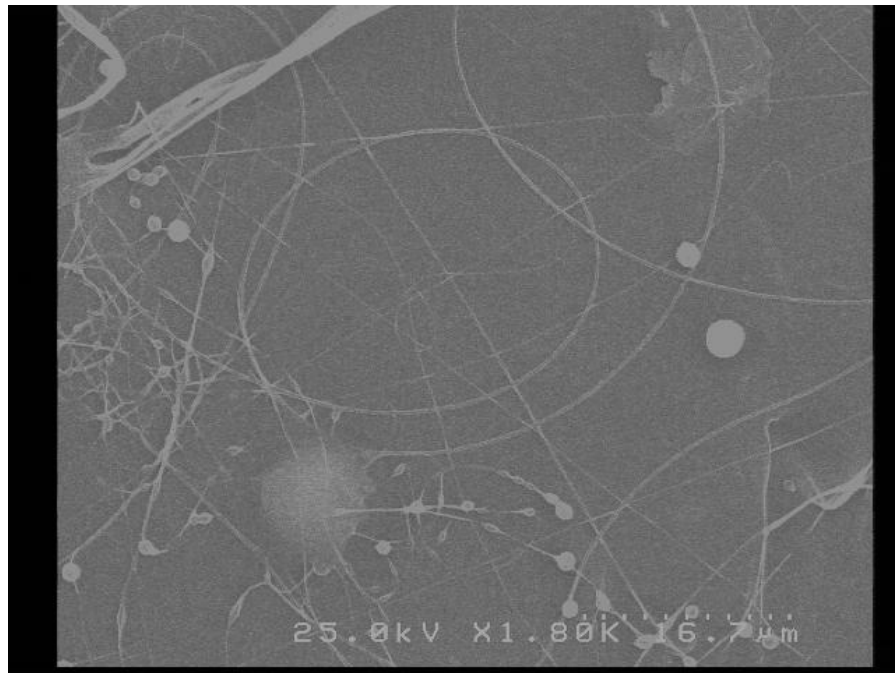


圖 4.22 (SEM 圖) 環境濕度 45% 之混合式單軸紡絲—液珠串紡絲
纖維的收集情形

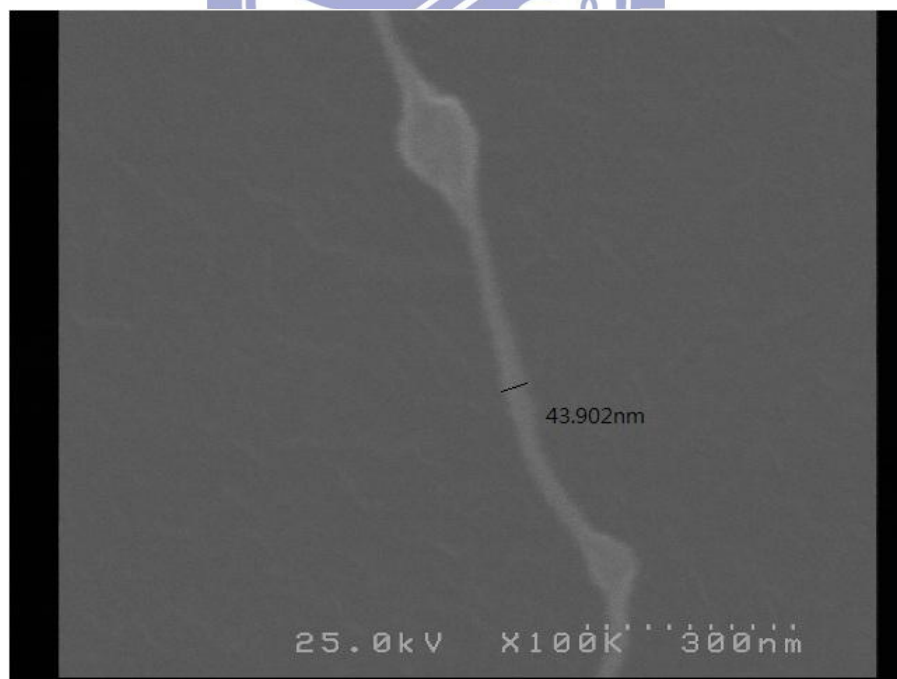


圖 4.23 (SEM 圖) 環境濕度 45% 之混合式單軸紡絲—單根紡絲纖
維外觀

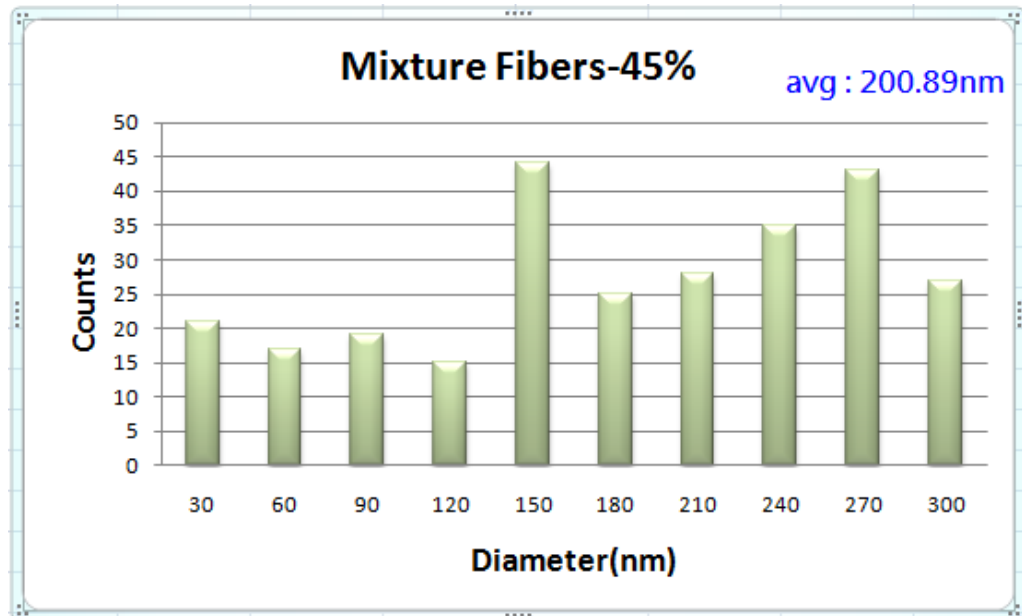


圖 4.24 環境濕度 45%之混合式單軸紡絲—纖維絲徑分布圖

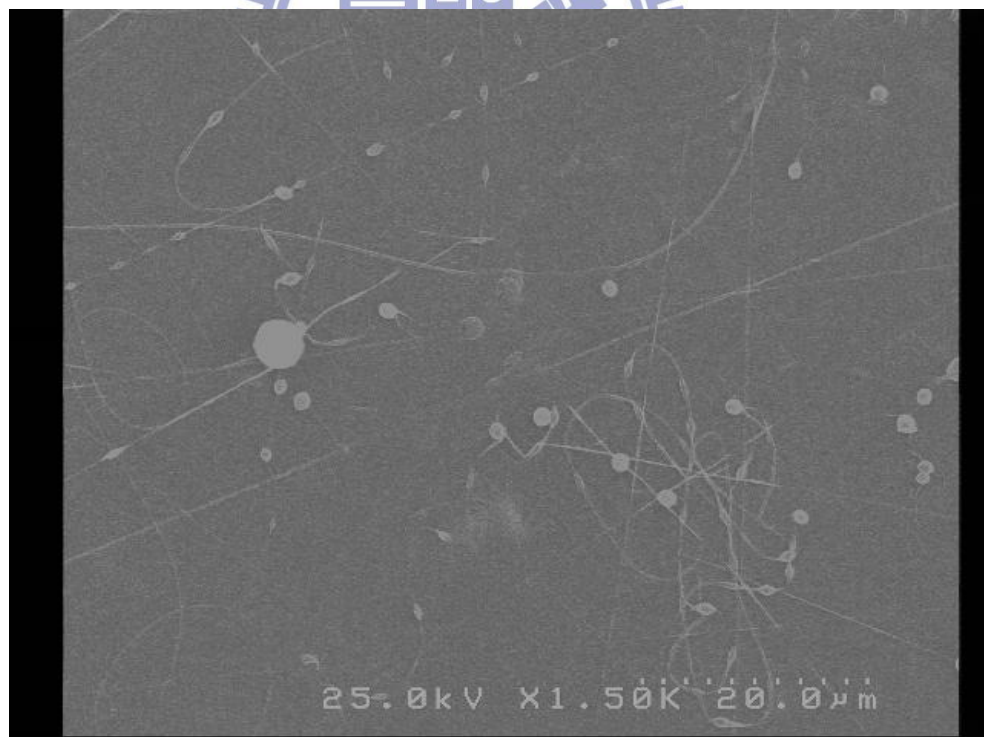


圖 4.25 (SEM 圖) 環境濕度 45%之分離式同軸紡絲—液珠串紡絲纖維的收集情形

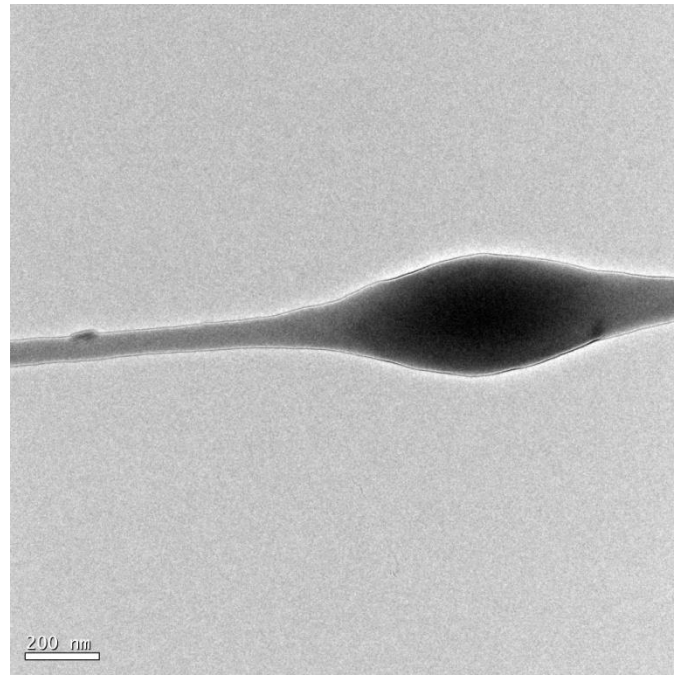


圖 4.26 (TEM 圖) 環境濕度 45% 之分離式同軸紡絲—單根紡絲纖維外觀

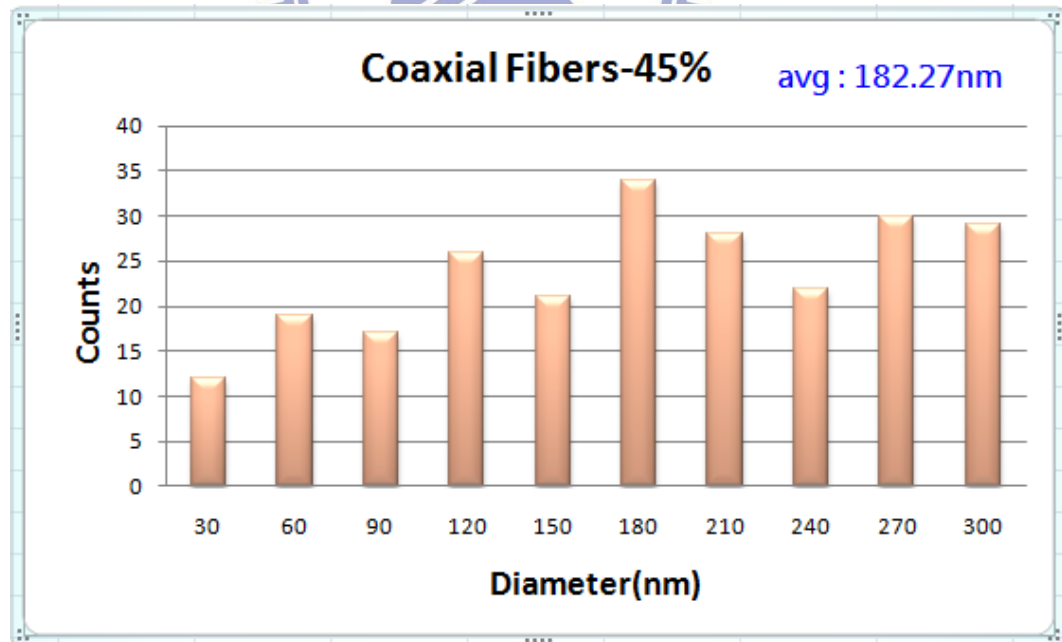


圖 4.27 環境濕度 45% 之分離式同軸紡絲—纖維絲徑分布圖

4.6.3 濕度 25%環境中的電紡纖維絲

為了改善液珠串纖維的狀況，因此把環境中相對濕度下降至 25%，當濕度到達 25% 左右時，電紡絲纖維數目明顯增加，紡絲纖維的液珠狀況得到明顯改善，收集到的紡絲纖維直徑也大為下降。

以濕度 25% 的紡絲纖維而言，如圖 4.29，混合紡絲的藥物均於分布於絲纖維中，並且沒有形成液珠狀；圖 4.32 所示，同軸纖維內部的軸心恆固定於外軸中心處，並無分布不均勻的情形，屬於成功的同軸紡絲纖維，這種分狀況將有利於後續藥物釋放分析。

下列圖示中(圖 4.28~圖 4.33)，顯示了低濕度紡絲纖維的收集情形、單根絲纖維之外觀以及單軸紡絲、同軸紡絲的絲徑分布情況。單軸紡絲之平均絲徑為 140.55nm，絲徑最大量是落在 30nm~180nm 左右。同軸紡絲之平均絲徑為 142.683nm，絲徑最大量是落在 30nm~120nm 左右。兩種電紡絲纖維直徑差距不大，絲徑約為 150nm 以內的範圍。

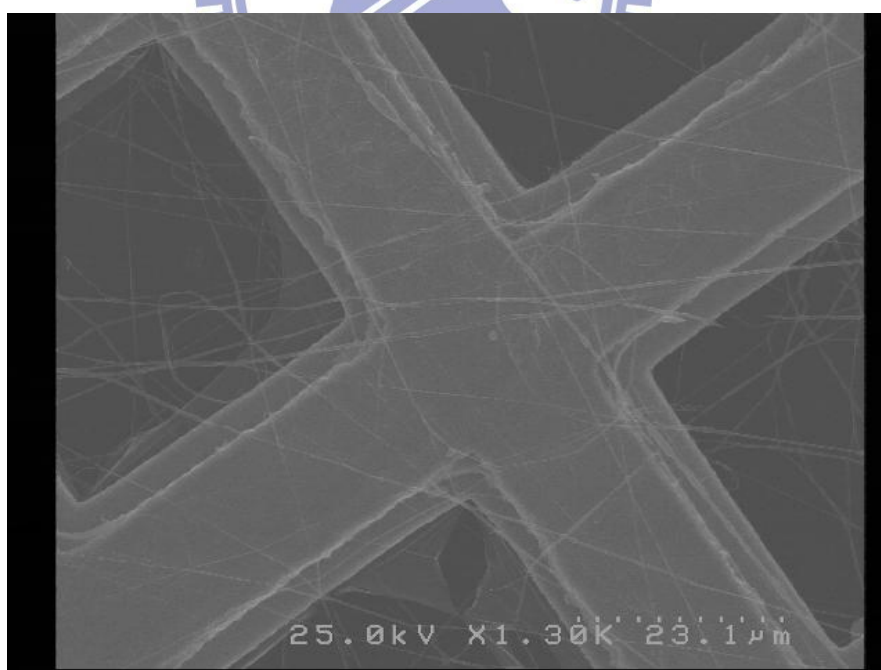


圖 4.28 (SEM 圖) 環境濕度 25% 之混合式單軸紡絲—紡絲纖維的收集情形

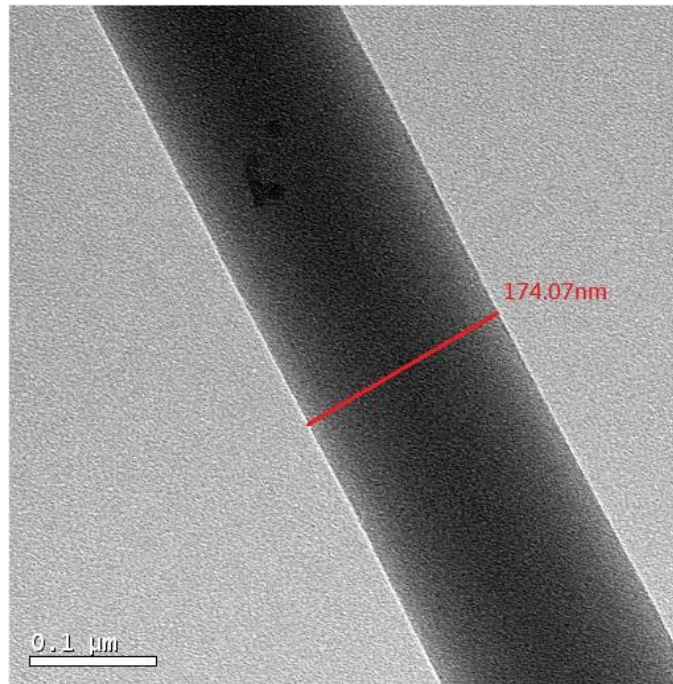


圖 4.29 (TEM 圖) 環境濕度 25%之混合式單軸紡絲—單根紡絲纖維外觀

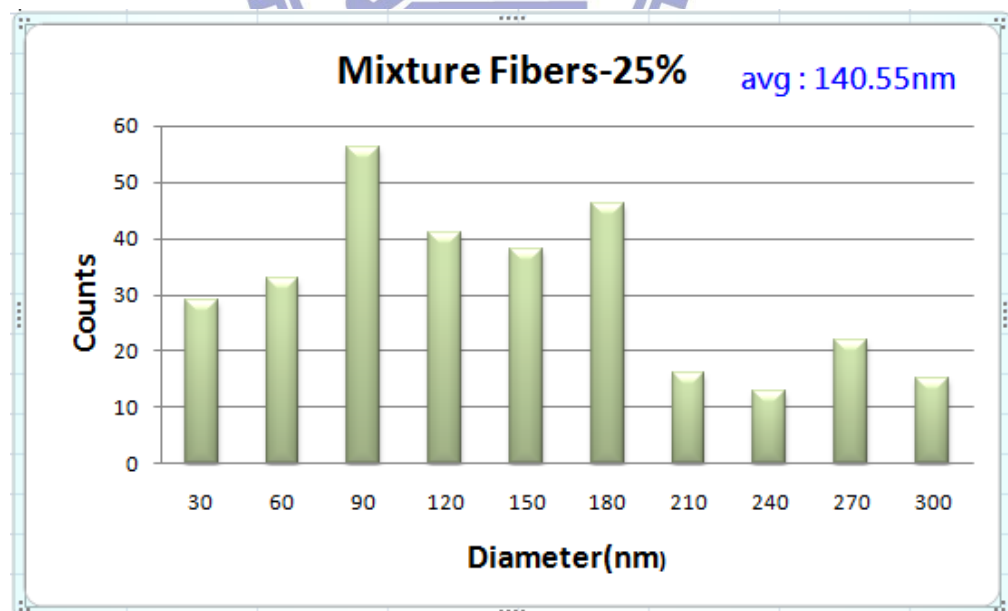


圖 4.30 環境濕度 25%之混合式單軸紡絲—纖維絲徑分布圖

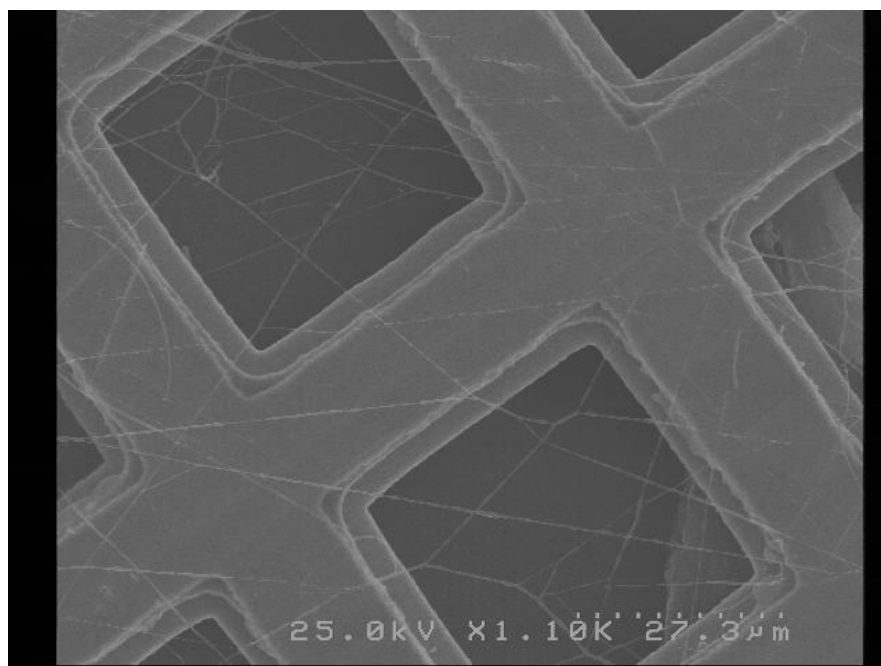


圖 4.31 (SEM 圖) 環境濕度 25% 之分離式同軸紡絲—液珠串紡絲
纖維的收集情形

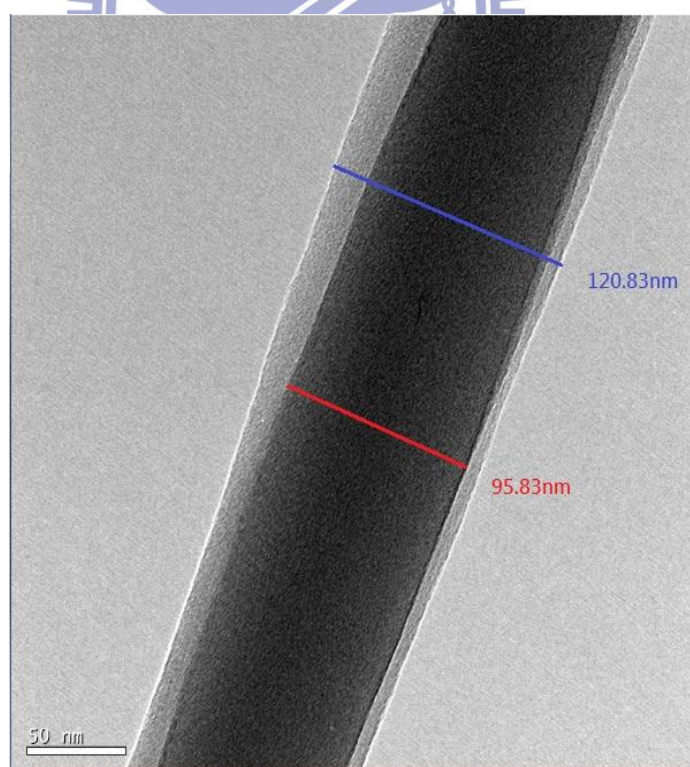


圖 4.32 (TEM 圖) 環境濕度 25% 之分離式同軸紡絲—單根紡絲纖
維外觀

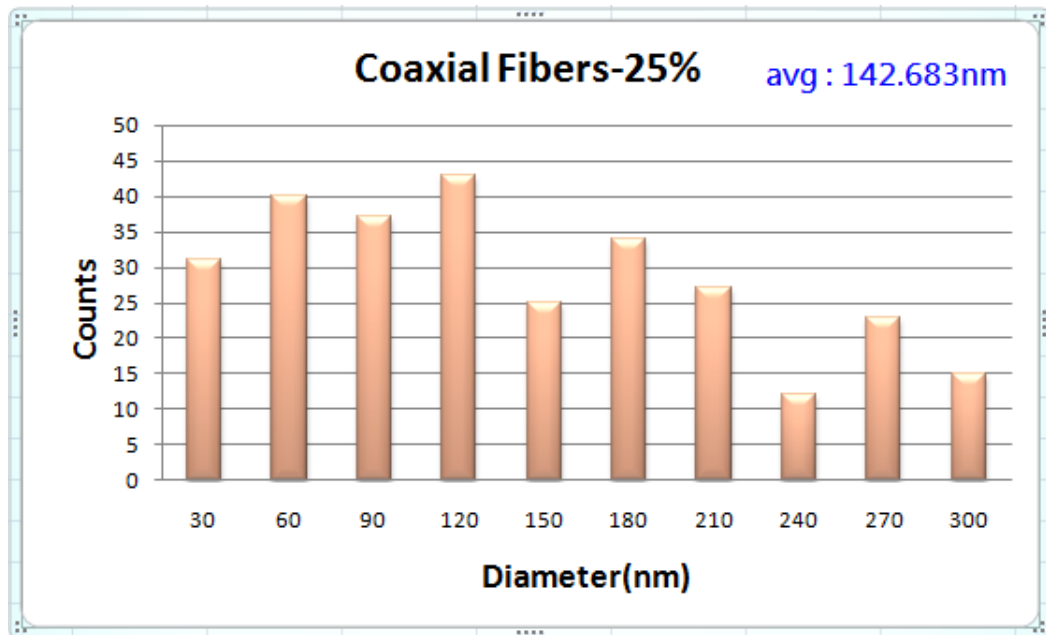


圖 4.33 環境濕度 25%之分離式同軸紡絲—纖維絲徑分布圖



4.7 能量色散光譜儀對電紡絲藥物釋放特性分析

本節旨在介紹研究單軸與同軸電紡絲，分別內含的藥物在歷經長時間變化之後，其紡絲內部之藥物釋放效果的情形探究與分析，同時依時間變化記錄數種絲徑的纖維變異與藥物釋放之變化情形。

本實驗之操作分析儀器為 Link ISIS 300 Energy Dispersive X-ray Analyzer (EDS) (能量色散譜儀)，主要是安裝於穿透電子顯微鏡 (TEM) 內部，本研究主要用於測試材料試片表面組構(morphology)、微細組織、晶體結構、缺陷觀察及元素成份分析。



圖 4.34 Energy Dispersive X-ray Analyzer (EDS)

4.7.1 擴散理論解析

擴散 (Diffusion) 是物質分子通過一個濃度梯度(concentration gradient)或濃度差異移動的現象，即物質分子由高濃度區域移至低濃度區域，直到分子均勻分布為止。

所謂藥物釋放控制，最簡單的方式就是利用薄膜來控制藥物或生物活性物質通過薄膜的擴散速率，利用高分子薄膜兩邊的濃度梯度做驅動力，而使藥劑物質穿透高分子膜而釋出。擴散作用具有下列特性：

1. 分子或離子朝濃度較低處自由運動稱為擴散作用。
2. 物質擴散方向取決於其本身濃度梯度，與其他物質無關。
3. 每種物質之擴散是獨立地，與其他物質是否存在並無關係。
4. 當沒有濃度梯度時，任何方向之淨移動為零。

分子擴散是分子通過隨機運動從高濃度區域朝向低濃度區域的網狀傳播過程，擴散的結果是緩慢的將物質混合起來，在溫度恆定的空間中，同時忽略外部分子的相互作用力，擴散過程的結果是完全混合或達到一種平衡狀態，數學上，擴散過程通常由菲克定律(Fick's)描述。

在擴散機理中，常用的 Fick 量化公式有：

(1) Fick 第一定律(Fick's First Law)：適用於擴散通量不隨時間改變的穩態擴散(Steady-state Diffusion)

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{-----}(1)$$

其中，

J 為擴散通量(Diffusion flux)，定義為單位時間內垂直通過單位橫斷面積的質量。

D 為擴散係數(Diffusion coefficient)， $\frac{\partial C}{\partial x}$ 為濃度梯度(Concentration gradient)。

(2) Fick 第二定律(Fick's Second Law):適用於系統中某一特定點的擴散通量和濃度梯度隨時間改變，而造成擴散物質的淨累積或淨耗損之非穩態擴散(Nonsteady-state Diffusion)。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad \text{-----}(2)$$

若擴散係數與成分無關，則(2)式可簡化為：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{-----}(3)$$

4.7.2 單軸、同軸奈米纖維之擴散過程

藥物釋放系統中常用材料分為三大類

1. 天然高分子
2. 合成膠
3. 合成高分子

這些高分子大多做成微膠囊、薄膜、平板或薄片型式。

選擇藥物控制釋放用之高分子基材，需要考慮以下因素：

1. 分子量、玻璃轉換溫度、化學功能。
2. 所選用之高分子與藥物是否會產生作用。
3. 高分子及其裂解產物應不具毒性。
4. 所選用之高分子，價格便宜。
5. 所選用之高分子必須容易製造，且當包覆藥物後不會改變其機械性質。

聚乙二醇(PEO)是一種生體相容性相當好的材料，在藥物控制釋放的應用，也相當普遍。許多藥物藉著 PEO 緊緊抓住其飽和溶液而緩慢的釋放。

脫乙酰殼多糖(CS)為具有良好生物相容性及生物可分解性的生物高分子，因此具備了製備成口服、皮下植入、肌肉注射及皮膚貼劑等各種不同劑型之基本條件。

當紡絲內部濃度經由擴散而使單位面積分子減少(即，濃度逐漸下降)時，濃度梯度 $\frac{\partial C}{\partial x}$ 也隨之下降，因此其擴散狀況適用 Fick's Second Law 來予以分析。

1. 依據 Fick's First Law 可以發現，擴散通量(Diffusion flux) J 也隨著濃度梯度而下降。

2. 依據 Fick's Second Law，擴散濃度與擴散時間成正比， $\frac{\partial C}{\partial x}$ 當下降時， $\frac{\partial C}{\partial t}$ 降低，故擴散能力將隨著時間漸增而逐漸下降。

3. 起初由於紡絲內部濃度梯度較高， $\frac{\partial C}{\partial x}$ 與 $\frac{\partial C}{\partial t}$ 兩種濃度梯度都相對較高，因此具有強烈且明顯的釋放效應，當內部藥物濃度逐漸釋放而下降之後，藥物釋放傾向有逐漸趨緩之態勢。

圖 4.35 為混合單軸奈米纖維之藥物釋放情況，藥物均勻分布於 PEO 纖維內，在擴散作用發生時，內部藥物呈現長條絲狀，橫向的緩慢釋放。圖 4.36 為同軸奈米纖維之藥物釋放情況，在擴散作用發生時，藥物由中心軸以放射狀向四周如放射般地四散而出，內部藥物中心軸之軸徑原本為 97.368nm，歷經藥物釋放之後，軸徑縮小為 18.421nm。兩種藥物紡絲之釋放效果，明顯呈現不同類型的擴散釋放方式。

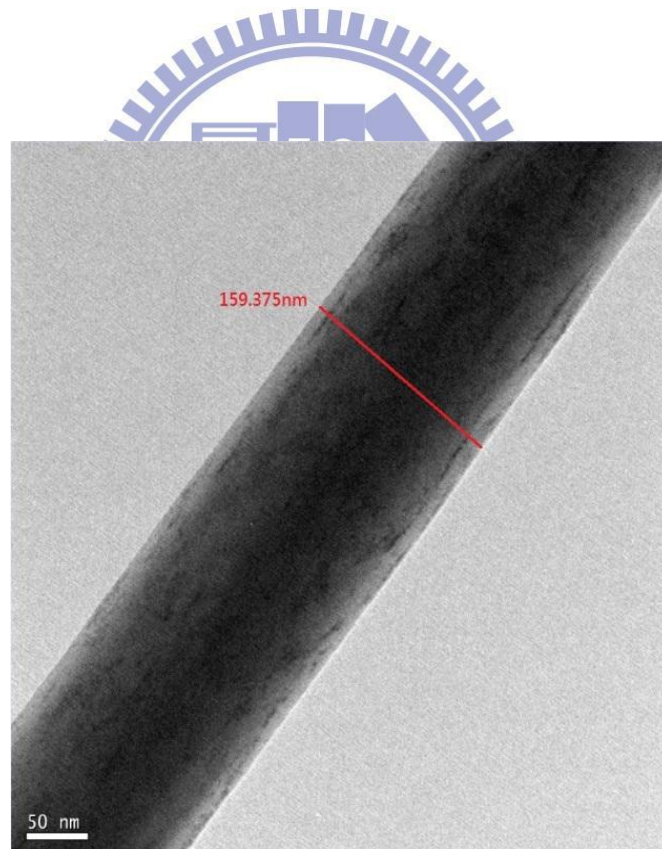


圖 4.35 單軸混合奈米纖維之藥物釋放狀態

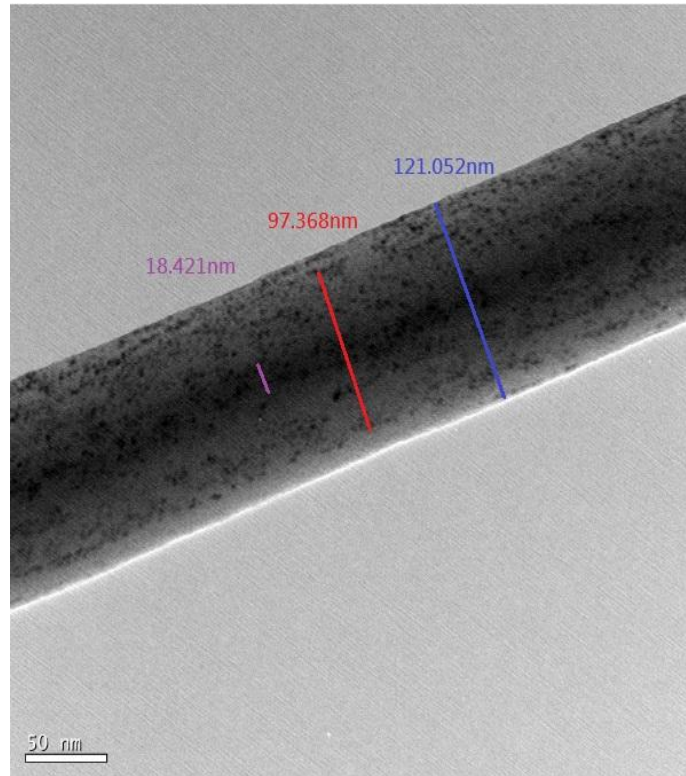


圖 4.36 同軸奈米纖維之藥物釋放狀態

4.7.3 藥物釋放實驗流程

由於 PEO 與 CS 內含元素官能基不同，因此利用 EDS 檢測纖維表面 1nm 左右厚度之 N 元素含量分析，進行藥物釋放特性之研究分析參數。

實驗步驟:

- 1、取數片直徑 0.2cm 之含碳膜銅網。
- 2、置於收集器上，進行電紡絲實驗，以便於收集紡絲纖維。
- 3、依紡絲類型分別置於不同收集皿中。
- 4、置於 EDS 中，進行元素含 N 釋放量測試。
- 5、EDS 分析之相關元素分布圖如下。

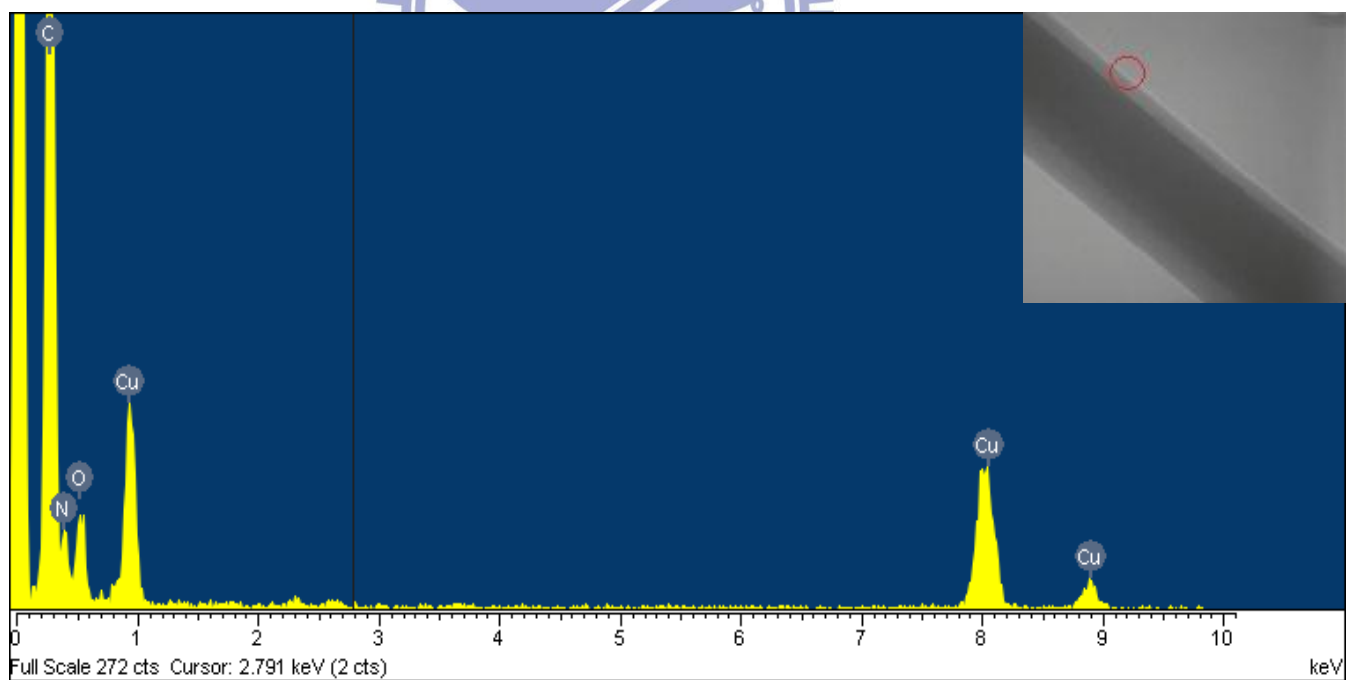


圖 4.35 EDS 分析—元素分布圖

4.7.3 隨時間變化之藥物釋放分析

藥物釋放實驗分析，依 4.5 節之 XRD 實驗中，所選取之四組電紡纖維絲(A、B、C、D)，在此使用 EDS 進行後續藥物釋放實驗分析。

A：混合式單軸電紡絲 PEO : CS = 3 : 1

B：混合式單軸電紡絲 PEO : CS = 1 : 1

C：同軸電紡絲 PEO _ 70°C

D：同軸電紡絲 PEO _ 30°C

以下為藥物釋放分析之含氮量檢測數據表，共計進行為期九周之藥物釋放檢測實驗，待測樣品置於含有度上碳膜之 Cu 網上，經由 EDS 檢測元素包含 C、H、O、N、Cu 等，各種元素共計約為 100% 含量，因此以 C 及 Cu 含量百分比最為顯著，於本實驗中，主要針對 N 元素之釋放含量進行檢測分析。

表 4.2 EDS 訊號—奈米纖維釋放氮元素檢測分析

| 組別 | N含量釋放分析 (%) | | | | | | | | |
|----|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 一周 | 二周 | 三周 | 四周 | 五周 | 六周 | 七周 | 八周 | 九周 |
| A | 1.11 | 1.25 | 1.74 | 1.89 | 2.21 | 2.49 | 3.06 | 4.17 | 5.04 |
| B | 0.85 | 1.13 | 1.78 | 2.03 | 2.17 | 2.76 | 3.23 | 4.39 | 5.16 |
| C | 4.28 | 4.37 | 5.23 | 6.24 | 6.55 | 7.13 | 7.42 | 7.92 | 8.04 |
| D | 0.6 | 1.11 | 1.38 | 3.1 | 3.24 | 4.26 | 4.78 | 5.28 | 6.35 |

依奈米纖維之藥物釋放效果會製成折線圖，可明顯由圖 4.36 中發現 C、D 兩條同軸纖維之曲線，上升趨勢最為明顯。

以藥物釋放前三周而言，A、B、D 三曲線成現交疊態勢，釋放效果差異不大，釋放至第四周之後，D 曲線異軍突起，釋放效果明顯上升。

C 曲線則是同軸電紡絲 PEO-70°C 曲線，顯示經由加熱後，始於第一周便有明顯釋放效果，更勝於其它同軸、單軸電紡纖維的藥物釋放效果。

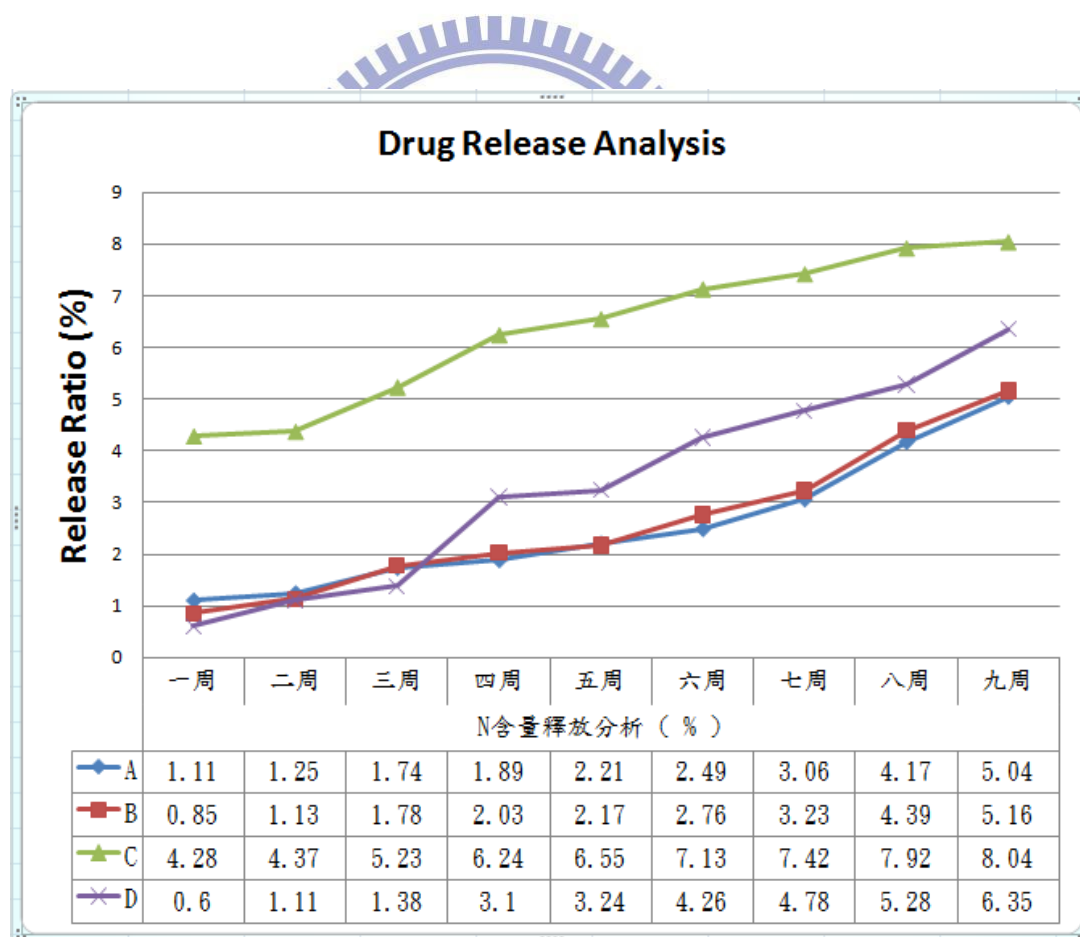


圖 4.36 EDS 分析－上升曲線圖

4.7.4 經過線性迴歸分析後之曲線斜率

將四種藥物釋放之纖維數據進行線性迴歸分析，得出四種曲線斜率。

斜率計算公式：

設定其方程式不強制通過原點。

方程式： $y = mx + b$ ， $b \neq 0$

斜率為 m ， $(0, b)$ 為 y 軸截點，此方程式一般稱為：斜截式。

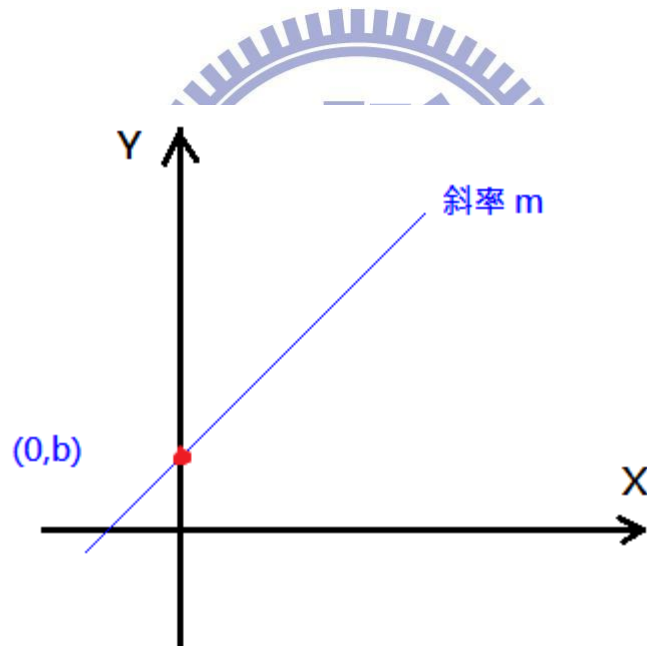


圖 4.37 斜率線性圖

根據四條上升曲線，進行線性迴歸分析，並且令其不強制通過原點。線性迴歸後，斜率越大者，上升態勢越強，傾向愈明顯。圖 4.38 中，以 D 曲線斜率最高 0.74，依次為 C、B、A，斜率分別為 0.52、0.51、0.46。

由上升斜率可以發現，藥物釋放時間，超過九周之後的釋放效果仍是以同軸纖維的藥物釋放效果勝出，其次才是 B 曲線之單軸電紡絲的藥物釋放效果。

依據 Fick's Second Law 擴散理論所述，系統中某一特定點的擴散通量和濃度梯度隨時間改變，而造成擴散物質的淨累積或淨耗損之非穩態擴散，即
$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right)$$

當隨著時間 t 漸增，而使得奈米纖維內部藥物濃度漸減，造成濃度梯度 $\frac{\partial C}{\partial x}$ 下降，也就是藥物釋放速率減緩，如圖 4.38 中，A、B 兩條混合單軸紡絲，於紡絲製造過程中藥物以均勻分布至紡絲內部，造成後續藥物釋放不明顯之主因，同時缺乏同軸紡絲般具有包覆藥物之功效，同軸紡絲也拉大了內外軸心之濃度分布差距，因此藥物擴散作十分明顯。

物質浸透聚合物薄膜的質傳過程可以用 Fick's Law 來描述，因此物質浸透單位面積高分子薄膜之穩定浸透速率將決定於化學物質在薄膜中的擴散係數（Diffusion Coefficient），薄膜兩側之化學物濃度梯度；而此擴散係數對於同一材質及相同化學物質可視為定值常數，不會隨薄膜表面物質濃度或薄膜厚度而改變。因此以擴散係數為基礎之質傳模式較具實質之應用性，將可評估元素 N 非穩態擴散速率。

Ziegil 及其研究團隊經由實驗研究物質穿透掏分子薄膜之現象，發現分子在分子薄膜之擴散係數 D (L^2T^{-1}) 與薄膜厚度 L 及達到一半穩定浸透速率所需之時間 $t_{1/2}$ 具有相關性，並利用回歸分析得到擴散係數之經驗公式：

$$D = \frac{L^2}{7.199t_{1/2}}$$

紡絲薄膜內，分子濃度 C 在厚度方向 X 之二次擴散微分方程式為 Fick's 第二定律：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right)$$

C 為薄膜內部分子物質之濃度 (ML^{-3})， X 為薄膜內至薄膜外側表面之距離 (L)；許多研究認為擴散係數 D 不會因為 C 或而改變，均視 D 為常數值。

根據實驗條件對 Fick's 第二定律所假設之邊界及初始條件包括：

- (1) 擴散現象尚未發生前，原始厚度為 L 之薄膜上的 N 元素濃度為零 ($t=0$, $X=L$, $C=0$)。
- (2) 當紡絲內部藥物逐漸穿透薄膜時，薄膜表面含 N 藥物之濃度為一定值 C_0 ($t>0$, $Z=0$, $C=C_0$)， C_0 一般定義為分子在薄膜中的溶解度 (solubility)。

(3)在薄膜外側面之 N 濃度為零 ($t>0$, $X=L$, $C=0$)。

當藥物擴散浸透面積為 A 之薄膜後，薄膜壁內側所累積的藥物質量 M 將增加，因此以薄膜內側所建立之質量平衡式(a)為：

$$\frac{dM}{dt} = A \cdot J = -A \cdot D \frac{\partial C_X}{\partial X} \Big|_{X=L} \quad [38]$$

因為纖維薄膜內壁側之藥物質量為零，所以在前述之邊界及初始條件下，藉由 Fick's 第二定律及(a)式，可得到纖維薄膜內壁側於擴散滲透過程中含 N 藥物之累積量(b)：

$$M = \frac{AC_0}{L} \left[Dt + \frac{2L^2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\cos n\pi}{n^2} \left(1 - \text{EXP} \left(-Dn^2\pi^2 t/L^2 \right) \right) \right]$$

由(b)式可發現當紡絲薄膜經長時間擴散時，薄膜內壁所累積之藥物質量 M 與時間 t 將成類似正比關係，而此時藥物在薄膜上之擴散量亦達到穩定狀態。換言之，物質進入薄膜後需經過一段時間而達到穩定擴散狀況[38]；因此，利用累積滲透量隨時間之變化曲線，經由其線性部分向下交於時間 t_1 ，此截距即式(b)中 $M=0$ 時所對應之時間。所以，將 t_1 代入式(b)且 $M=0$ ，則可得到纖維薄膜上之藥物含量於穩定狀態時的擴散係數：

$$D = \frac{L^2}{6t_1} \quad (cm^2/s)$$

該擴散係數與擴散距離成正比，與反應時間成反比。

其中，上式之 t_1 為延滯時間 (lag time)。

依上述質量換算，可得出四種紡絲纖維之藥物釋放質量，下表為藥物釋放第九周累積於紡絲內壁之藥物質量：

(1)平均製備 $80+X$ 克之 CS+Neomycin 混合溶液，以 0.2cm 直徑之圓形收集板(銅網片)可收集約 12000 根紡絲，收集共計 7 片銅網可收集完畢，即 84000 根紡絲纖維。

(2)重量百分濃度為 $\frac{X}{80+X} = 4\%$ ，故 $X=3.333$ 克，平均一根紡絲含量為 $\frac{3.333}{84000} = 3.968 \times 10^{-5}$ 克重。

(3)依據理論推導每根紡絲進行藥物釋放第九周之釋放量與實際實驗所得之釋放量進行比擬如下：

| 單位:毫克 | A | B | C | D |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| 實驗質量 | 0.00199 | 0.00205 | 0.00319 | 0.00252 |
| 推論質量 | 0.00187 | 0.00196 | 0.00305 | 0.00239 |

累積於纖維薄膜內壁，為期共計九周之藥物釋放累計量，推論質量與實驗所得質量相去不遠或略小於實際質量。依實際 EDS 釋放檢測含 N 所得數據繪製趨勢圖，如圖 4.38。

C 曲線為同軸紡絲曲線，於釋放初期呈現曲線揚升態勢，曲線上升至第 7 周左右，上升趨勢變減緩，所以造成上升斜率為 0.52。觀察另一條同軸紡絲 D 曲線之藥物釋放狀況，發現初期釋放效果不明顯，至第 3 周開始，曲線呈現飆升狀態，同軸紡絲具有包覆藥物效果，造成釋放效果明顯之外，該紡絲改變其結晶型態後，釋放初期不明顯，紡絲內外軸濃度差距大，因此釋放效果於後期明顯漸增。

紡絲纖維內部之 N 元素擴散速率受紡絲纖維雜質影響，或是該紡絲之含 N 量並未均勻分布於紡絲內軸的每一處部位，種種原因使得均勻上升之紡絲纖維，偶而出現突發性上升之趨勢，但由於藥物釋放濃度具有一固定量，當濃度梯度 $\frac{\partial C}{\partial x}$ 一旦下降，該紡絲之藥物擴散速率便隨之下降，導致上升率隨時間漸增而逐漸降低。但整體而言，同軸紡絲之藥物釋放所呈現之藥物包覆效果以及濃度梯度差異使得藥物擴散效果於後期表現明顯傑出。

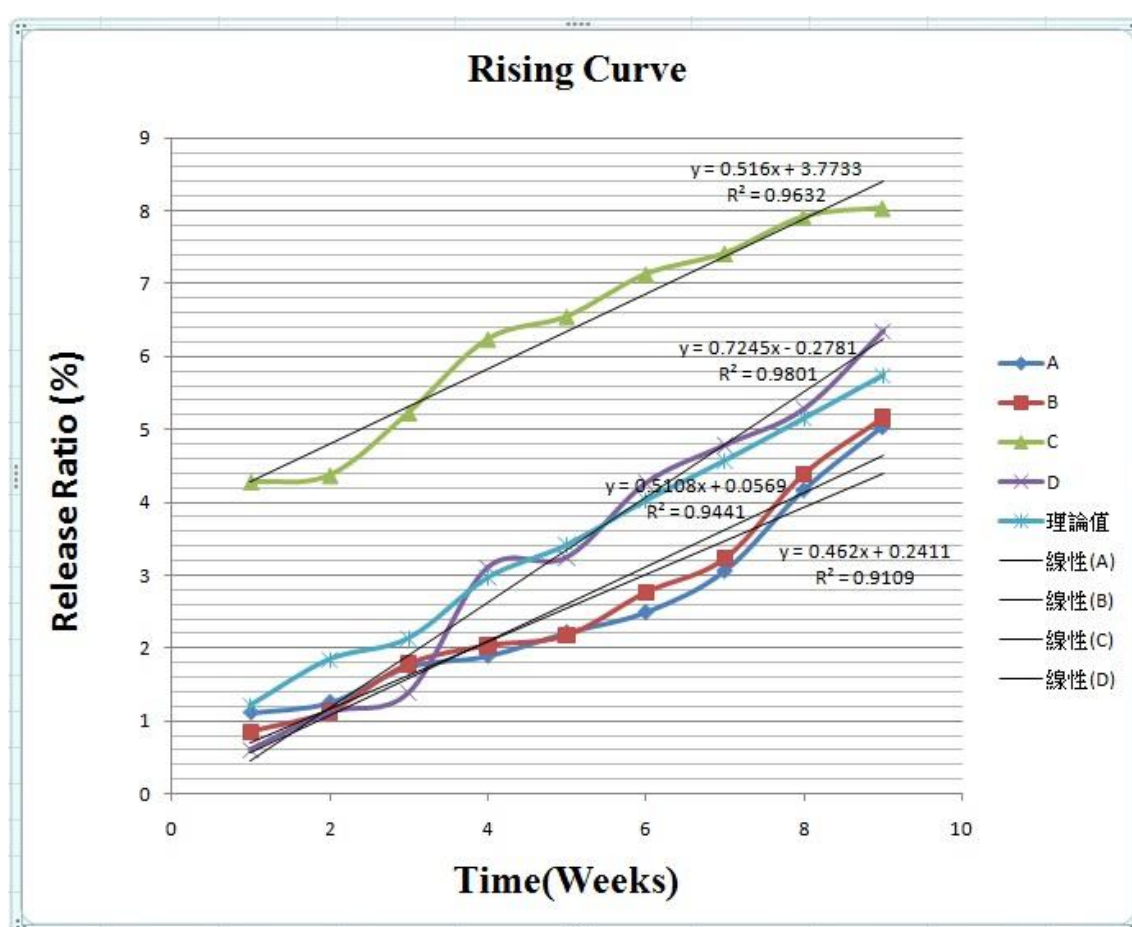


圖 4.38 EDS 分析－上升趨勢線性圖

第五章 結果與討論

本章針對電紡纖維成形、結晶狀態以及藥物釋放過程進行探究分析。

5.1 電紡絲之成形變因分析

電紡纖維成形變因眾多，經由前面五個章節所述，電紡絲纖維的優良率與粗細程度取決於溶液濃度、溶液中溶質所佔比例、環境濕度、環境溫度、靜電效應、電場電壓強度以及針頭粗細與收集距離等因素。

在本研究中，由於 CS 之物理性質限制，改變濃度的操作範圍狹小，故選用固定重量百分濃度 4% 做為操作濃度。靜電效應強度取決於電場強度與空間收集範圍，為了避免過多外力干涉影響紡絲纖細程度，因此刻意提高了少許電壓與收集距離；我們將外加電場強度控制於 14KV~16KV 間，收集距離則是 15cm~20cm 範圍之間。

以單軸紡絲而言，PEO:CS 的混合比例分別是 3:1 與 1:1，電紡單軸混合紡絲 PEO:CS = 1:1 的纖維絲徑比 PEO:CS = 3:1 的纖維絲徑小約 70nm ~ 100nm，如圖 4.3。電紡同軸紡絲纖維，所得出纖維絲徑尺寸則介於兩者單軸混合紡絲之間，如圖 4.4。

影響紡絲製作的主要關鍵在於環境溼度以及環境溫度(影響藥物釋放速度)。環境溼度明顯是十分關鍵的控制變因，為了收集纖細，並且連續無液珠狀態的絲纖維，以做為藥物釋放的理想支架，我們嘗試將環境溼度由 70%，一路下降至 45%、25% 藉此觀察絲纖維成形狀態，並在溼度 25% 環境下得到十分理想之電紡結果，詳如下列所述。

1. 環境溼度 70% :

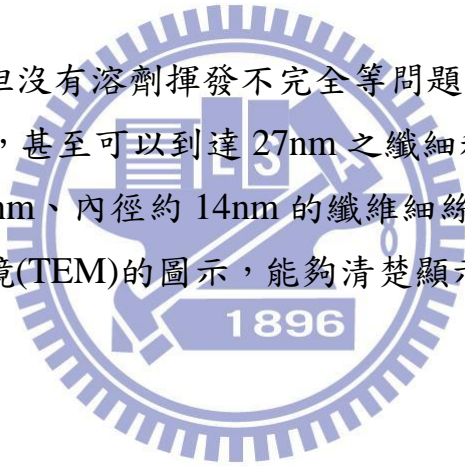
圖 4.20，呈現連續性液珠噴灑狀態。

2. 環境溼度 45% :

圖 4.25、26 呈現連續性液珠紡絲狀態，且紡絲扭轉且纏繞交疊，亦或是數根絲纖維黏結成為一體的情況，如圖 5.4。單軸、同軸之紡絲直徑最低可至 120 nm。

3. 環境溼度 25% :

電紡的紡絲纖維不但沒有溶劑揮發不完全等問題，可輕易將纖維絲徑下降至 100nm 以內，甚至可以到達 27nm 之纖細程度。同軸纖維則是如期製作出外徑 28nm、內徑約 14nm 的纖維細絲，如圖 4.7、4.11。經由穿透電子顯微鏡(TEM)的圖示，能夠清楚顯示出內外兩根軸的形貌。



5.2 藥物釋放效應分析

藉由 X-ray 廣角繞射分析儀分析絲纖維樣本，藉此分析出單軸、同軸電紡以及純 PEO、CS+Neomycin 共計七種分析組(a~g)之結晶型態。經由比較分析結晶峰值可以發現，於 23.04° 、 19.11° 附近會有明顯 PEO 之 120、112 方向結晶，而 11.42° 附近之結晶則是屬於 CS+Neomycin 特定方向結晶。

針對分析 CS 之峰值高度，單軸紡絲之訊號皆高於同軸電紡絲訊號，顯示藥物釋放在初期階段，同軸電紡絲的訊號強度，無論是 PEO 訊號或是 CS 訊號，強度皆低於混合單軸電紡絲之訊號強度。

根據上述實驗分析結果，選取 a、b、c、d 四組始於一周後，進行後續藥物釋放分析實驗，並且利用 EDS 進行元素採樣分析，分為 A(單軸)、B(單軸)、C(同軸)、D(同軸)四組實驗進行為期九周之藥物放檢測分析。

經由 EDS 檢測元素包含 C、H、O、N、Cu 等，各種元素共計約為 100% 含量，以 C 及 Cu 含量百分比最為顯著，於本實驗中，主要針對 N 元素之釋放含量進行檢測分析。

以藥物釋放前三周而言，釋放效果彼此差異不大，釋放至第四周之後，D 為同軸電紡絲 PEO_{-30 $^{\circ}$ C} 曲線，異軍突起，釋放效果明顯上升。

C 曲線則是同軸電紡絲 PEO _ 70°C 曲線，顯示當殼纖維 PEO 經由加熱後，始於第一周便有明顯釋放效果，相比於其他 A、B、D 而言，藥物釋放效果顯著增加。

釋放效果: $C > D > B \approx A$

以斜率分析，圖 4.37 中，以 D 曲線斜率最高 0.74，斜率依次為依次為 C、B、A。

斜率大小: $D > C > B > A$

由上升斜率可以發現，超過九周之後的釋放效果，是以斜率傾向越大者，釋放傾向越強勢，以目前來看，仍是以兩種同軸纖維的藥物釋放效果勝出，其次才是 B 曲線之單軸電紡絲的藥物釋放效果。

根據四條上升曲線，進行線性迴歸分析，並且令其不強制通過原點。線性迴歸後，斜率越大者，上升態勢越強，傾向愈明顯。圖 4.38 中，以 D 曲線斜率最高 0.74，依次為 C、B、A，斜率分別為 0.52、0.51、0.46。

依據 Fick's Second Law 擴散理論所述擴散作用應該呈現緩慢釋放，相同紡絲於短時間內通過該紡絲內外之擴散量應該相似，但實際上的藥物擴散量卻是時多時少，這些小變因也許是來自操作不當或是材料因素等等。但是整體曲線走勢仍是向上揚升，顯示藥物釋放仍是隨著時間漸增而增加，該結果與 Fick's Second Law 擴散理論是相同的。

第六章 結論與未來展望

6.1 結論

本研究針對控制環境濕度以改善紡絲纖維絲徑、製作包覆藥物之同軸奈米纖維、檢測單軸、同軸奈米纖維結晶變化與藥物釋放差異以及針對單軸同軸奈米纖維之藥物釋放製作與比較分析。

1. 濃度:

在本研究中，由於 CS 之物理性質限制，改變濃度的操作範圍狹小，故選用固定重量百分濃度 4% 做為操作濃度。

2. 溼度影響絲徑:

影響紡絲製作的主要關鍵在於環境溼度以及環境溫度(影響藥物釋放速度)。環境溼度明顯是十分關鍵的控制變因，我們控制理想濕度於 25% 製作奈米纖維，單軸紡絲可輕易操作絲徑小於 150nm 之紡絲，最細可達 27nm。同軸纖維難度較高，但能製作出最細外徑 28nm、內徑 14nm 之同軸紡絲；平均 120nm~150nm 外徑、95nm~140nm 內徑，十分纖細。

3. XRD 觀察材料結晶性及初期藥物釋放趨勢

結果顯示，同軸電紡絲之藥物釋放效果明顯優於混合單軸電紡絲之藥物釋放效果，以單軸混合電紡絲而言，PEO+CS 之混合比例，並不會對藥物釋放效果產生明顯差異性。

除了 PEO 原本的 120°、112° 結晶方向之外，加熱 PEO 溫度至 70°C 後，額外於 36.1°、43.5° 出現兩支高峰訊號，所造成的同軸纖維紡絲之藥物釋放特性也有明顯增加，顯示出加熱 PEO 之後，造成物理上結晶性質或是結構性質的改變，所以產生如此良好之藥物釋放結果。

4. EDS 檢測元素官能基之藥物釋放分析

同軸與單軸電紡絲所製成的絲纖維，其藥物釋放特性明顯是同軸電紡絲釋放效果強。同軸電紡絲具有包覆藥物之保護功能，並且紡絲內外軸之藥物濃度差距大，造成擴散效果明顯，因此同軸曲線呈現明顯揚升之態勢。藥物由外殼壁之孔隙釋放而出如圖 6.1 [36]，同時具有避免藥物與患部直接性接觸，造成多餘藥物損失，同軸功能更具有延緩藥性揮發之功用。

6.2 建議與未來展望

依溫度變化造成外殼壁之材料產生結構變化，本實驗加熱外殼材料 PEO 至 70°C 左右，因此大量提升其同軸纖維之藥物釋放效果。所以，對於其他溫度操作藉以改變纖維結構之方法，具有廣泛之研究與探討空間。

針對同軸電紡絲製作，尚有一方法可以同時大量製作電紡纖維，此法即是，將 PDMS 材料基板上微處理製成一入口通道以及數條微流出口通道，於各通道出口處連接高壓正電極，如此便可同時大量生產同軸纖維細絲，省時、省力又兼具經濟效益[37]。

此種同軸藥物傳遞纖維支架，同時具有包覆藥物功效、延緩藥物釋放以及提高藥物釋放量等特性。依外殼材料加工程度不同，對於被包覆藥物也能產生不同釋放特性。未來結合醫療相關材料開發並同時應用於醫療上，將有助於提高藥物作用時間及有效節省藥材使用。

圖 6.1 為紡絲纖維表面孔隙，此孔隙為藥物釋放必經之通道，也同時為藥物釋放增加許多新變數。圖 6.3 為連續多組電紡設備同時噴絲狀況，效果明顯。因此，將此加以改善並同時使用微流道蝕刻製作電紡設備，預期將能夠大量提高生產產量。

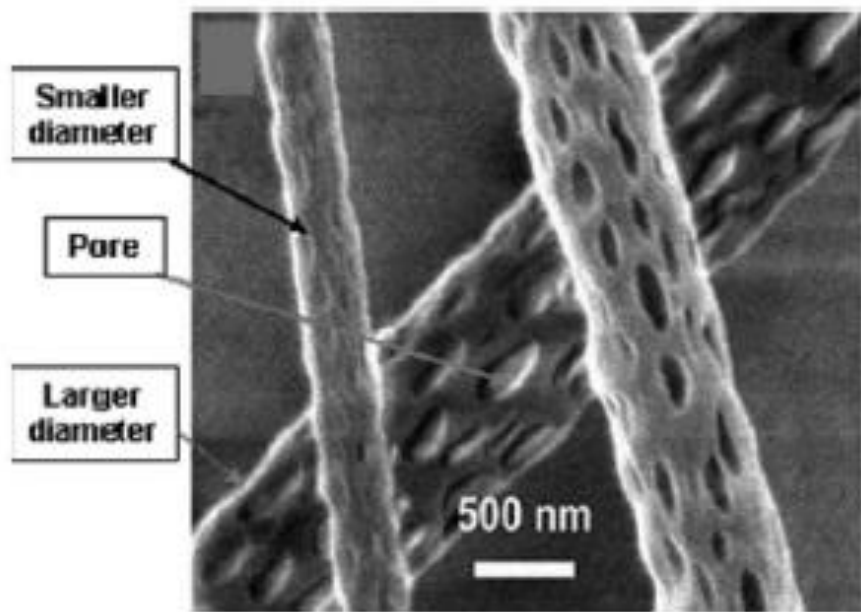


圖 6.1 纖維孔壁上出現密集之大小不一孔隙[36]

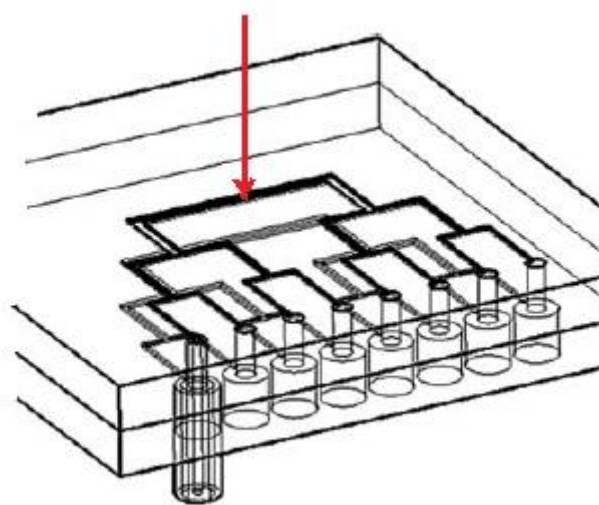


圖 6.2 利用微流道蝕刻製作多組同軸電紡架構

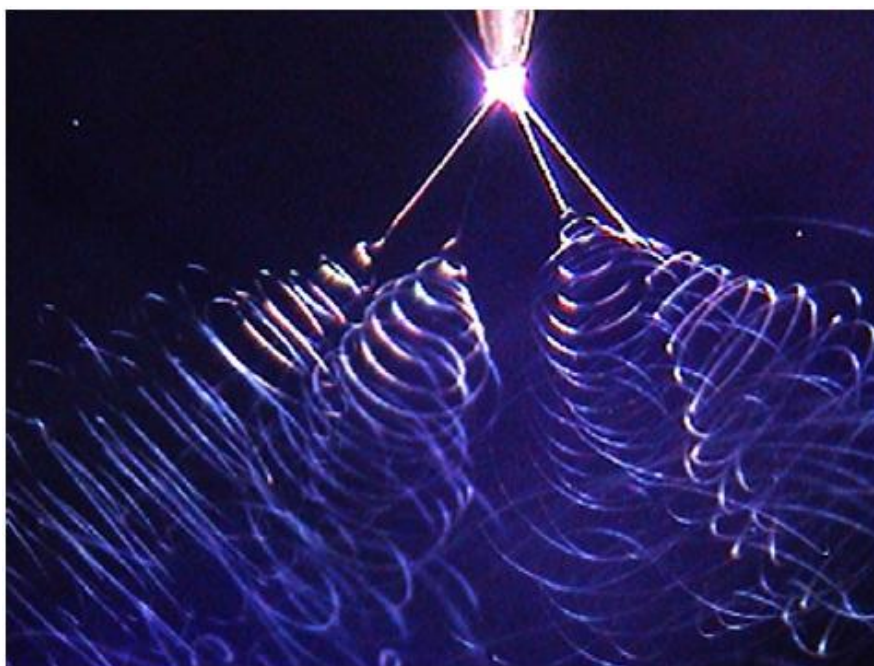


圖 6.3 四組微流出口同時噴絲過程[37]



参考文献

- [1] Zheng-Ming Huang, Y. Z. Zhang, M. Kotaki, S. Ramakrishna,” A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites,” **Composites Science and Technology**, vol. 63, pp. 2223-2253, 2003.
- [2] H. Fong, I. Chun, D.H. Reneker,” Beaded nanofibers formed during electrospinning,” **Polymer**, vol. 40, pp.4585-4592, 1999.
- [3] Jayesh Doshi and Darrell H. Reneker, ” Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers,” **Journal of Electrostatics**, vol. 35, pp. 151-160, 1995.
- [4] Chunmei Li, Charu Vepari, Hyoung-Joon Jin, Hyeon Joo Kim, David L. Kaplan, “Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering,” **Biomaterials**, vol. 27, pp. 3115-3124, 2006.
- [5] Zheng-Ming Huang, Chuang-Long He, Aizhao Yang, Yanzhong in Zhang, Xiao-Jian Han, Junlin Yin, Qingsheng Wu, “Encapsulating drugs biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning,” **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, Vol. 77A, pp. 169–179, 2006.
- [6] Zhonghua Qi, Hao Yu, Yanmo Chen, Meifang Zhu, “Highly porous fibers prepared by electrospinning a ternary system of nonsolvent/solvent/poly(L-lactic acid),” **Materials Letters**, vol. 63, pp. 415–418, 2009.
- [7] J. Zeleny, “The Electrical Discharge from Liquid Points, and a Hydrostatic Method of Measuring the Electric Intensity at Their Surfaces,” **Physical Review**, vol. 3, pp. 69-91, 1914.
- [8] Geoffrey Taylor, “Disintegration of Water Drops in an Electric Field,” **Proceedings of the Royal Society of London. Series A,**

- Mathematical and Physical Sciences**, pp. 383-397, 1964.
- [9] D. H. Reneker, I. Chun, "Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning," **Nanotechnology** **7**, pp. 216, 1996.
- [10] Peter K. Baumgarten, "Electrostatic spinning of acrylic microfibers," **Journal of Colloid and Interface Science**, vol. 36, pp. 71-79, 1971.
- [11] F. Yanga, R. Muruganb, S. Wangc, S. Ramakrishna, "Electrospinning of nano/micro scale poly(L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering," **Biomaterials**, vol. 26, pp. 2603–2610, 2005.
- [12] Jian-Feng Zhang, Dong-Zhi Yang, Fei Xu, Zi-Ping Zhang, Rui-Xue Yin, and Jun Nie, "Electrospun Core-Shell Structure Nanofibers from Homogeneous Solution of Poly(ethylene oxide)/Chitosan," **Macromolecules**, vol. 42, pp. 5278–5284, 2009.
- [13] Xiao-Jun Huang, Dan Ge, Zhi-Kang Xu, "Preparation and characterization of stable chitosan nanofibrous membrane for lipase immobilization," **European Polymer Journal**, vol. 43, pp. 3710–3718, 2007.
- [14] Yan Su, Xiaoqiang Li, Hongsheng Wang, Chuanglong He, Xiumei Mo, "Fabrication and characterization of biodegradable nanofibrous mats by mix and coaxial electrospinning," **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, vol. 20, pp. 2285-2294, 2009
- [15] Hui-Hua Huang, Chuang-Long He, Hong-Sheng Wang, Xiu-Mei Mo, "Preparation of core-shell biodegradable microfibers for long-term drug delivery," **Wiley InterScience**, Received 1, 2009.

- [16] Yao Lu, Hongliang Jiang, Kehua Tu, Liquan Wang, “Mild immobilization of diverse macromolecular bioactive agents onto multifunctional fibrous membranes prepared by coaxial electrospinning,” **Acta Biomaterialia**, vol. 5, pp. 1562–1574, 2009.
- [17] Daewoo Han and Andrew J. Steckl, “Superhydrophobic and Oleophobic Fibers by Coaxial Electrospinning,” **Langmuir**, vol. 16, pp. 9454–9462, 2009.
- [18] A. Formhals US patent 2,187,306, 1940.
- [19] A. Formhals US patent 2,160,962, 1939.
- [20] A. Formhals US patent 1,975,504, 1934.
- [21] 吳大誠，杜仲良，高緒珊，**奈米纖維**，五南書局，民國九十三年。
- [22] 施經緯，”電噴流在無黏性介質中之線性穩定性分析”，**國立台灣大學碩士論文**，民國 98 年。
- [23] 王盈淇，”溫度效應對電紡製備高分子纖維之影響”，**國立成功大學碩士論文**，民國 95 年。
- [24] Sureeporn Tripatanasuwan, Zhenxin Zhong, Darrell H. Reneker, ”Effect of evaporation and solidification of the charged jet in electrospinning of poly(ethylene oxide) aqueous solution,” **Polymer** vol. 48, pp. 5742-5746, 2007.
- [25] Huajun Zhou, Thomas B. Green, Yong Lak Joo, “The thermal effects on electrospinning of polylactic acid melts,” **Polymer**, vol. 47, pp. 7497-7505, 2006.
- [26] K.H. Lee, H.Y. Kim, H.J. Bang, Y.H. Jung and S.G. Lee, “The change of bead morphology formed on electrospun polystyrene fibers,” **Polymer**, vol. 44, pp. 4029-4034, 2003.

- [27]Darrell H. Reneker, Alexander L. Yarin,” Electrospinning jets and polymer nanofibers,” **Polymer**, vol. 49, pp. 2387-2425, 2008.
- [28]Yue Wu, Jian-Yong Yu, Ji-Huan He, Yu-Qin Wan, “Controlling stability of the electrospun fiber by magnetic field ,” **Chaos, Solitons&Fractals**, vol. 32, pp. 5-7, 2007.
- [29]Ni Li, Xiao-hong Qin, En-long Yang, Shan-yuan Wang, “Effect on instability section of PVA electrospinning nanofibers by adding LiCl,” **Materials Letters**, vol. 62, pp. 1345-1348, 2008.
- [30]Y. M. Shin, M. M. Hohman, M. P. Brenner G. C. Rutledge, “Experimental characterization of electrospinning: the electrically forced jet and instabilities,” **Polymer**, vol. 42, pp. 09955-09967, 2001.
- [31]Suresh L. Shenoy, W. Douglas Bates^a, Harry L. Frisch, Gary E. Wnek, “Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: good solvent, non-specific polymer–polymer interaction limit,” **Polymer**, vol. 46, pp. 3372-3384, 2005.
- [32]Pankaj Gupta, Casey Elkins, Timothy E. Long Garth L. Wilkes, “Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent,” **Polymer**, vol. 46, pp. 4799-4810, 2005.
- [33]D. Li, Y. Xia, “Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?,” **Advanced Materials**, vol. 16, pp. 1151–1170, 2004.
- [34]Quynh P. Pham Upma Sharma , Ph.D. Dr. Antonios G. Mikos , Ph.D., “Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering Applications: A Review,” **Tissue Engineering**, vol. 12, pp. 1197-1211, 2006.

- [35] Anita Saraf, B.A., Genevieve Lozier, Andrea Haesslein, M.S., F. Kurtis Kasper, Robert M. Raphael, L. Scott Baggett, Antonios G. Mikos, “ Fabrication of Nonwoven Coaxial Fiber Meshes by Electrospinning, ” **TISSUE ENGINEERING: Part C**, vol. 15, 2009.
- [36] Bognitzki M, Czado W, Frese T, Schaper A, Hellwig M, Steinhart M, et al. “ Nanostructured fibers via electrospinning ,“ *Adv Mater* 2001, 13:70–2.
- [37] Darrell H. Reneker, Alexander L. Yarin, “Electrospinning jets and polymer nanofibers, ” **Polymer**, vol. 49, pp. 2387-2425, 2008.
- [38] 趙克平, 吳明傑, 張承明, ”有機溶劑防護手套浸透模式之研究, ” *勞工安全衛生研究季刊* 民國九十二年十二月, 第十一卷, 第四期, 第 309–319 頁。

