

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 95126501

※申請日期： 95.7.20

※IPC 分類： A61K 47/06, 47/02, 9/00

一、發明名稱：(中文/英文)

磁性水膠及其應用

MAGNETIC HYDROGEL AND APPLICATION THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

國立交通大學/NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY

代表人：(中文/英文) 張俊彥/CHUN-YEN CHANG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

新竹市大學路 1001 號/NO. 1001, DASYUE RD., HSINCHU
CITY, 300, TAIWAN (R.O.C.)

國籍：(中文/英文) 中華民國/TW

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 陳三元 / SAN-YUAN CHEN

2. 劉定宇 / TING-YU LIU

3. 胡尚秀 / SHANG-HSIU HU

4. 劉典謨 / DEAN-MO LIU

國籍：(中文/英文) 1-4 中華民國/TW

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為：2006 年 3 月 3 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種磁性水膠，適於生醫應用。這種磁性水膠包括磁性粉體與具生醫相容性的有機材料，其特徵在於這種磁性粉體在不同的磁場 On-Off 切換時間下，會造成不同之磁敏感現象之表現，以控制磁性水膠的孔洞開關，進而操控藥物噴出及關閉效應，達到智慧型藥物釋放之目的。

六、英文發明摘要：

A magnetic hydrogel is provided for biomedical application. The magnetic hydrogel includes magnetic particles and a biomedical-compatible organic material, and it is characterized that the magnetic particles have different magnetic susceptibility phenomenon at different magnetic field switching duration time (SDT). Therefore, the pore switch of the magnetic hydrogel can be controlled by magnetic fields, thereby dominating drug bursting and close configuration effects in order to achieve the purpose of intelligent drug release.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100：磁性水膠

102：磁性粉體

104：有機材料

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種磁性水膠(hydrogel)及其應用，且特別是有關於一種可經由磁場控制的磁性水膠及其應用。

【先前技術】

生醫材料是指天然來源或人工合成材料，其具有生物相容性而可被植入或結合入活體系統中，以用來取代或修補活體系統的一部分，或者直接與活體接觸而執行其生命功能，因此目前生醫材料廣泛的用途有用於生物體內及生物體外如局部植入物(implants)、導管(catheters)、人工器官(artificial organs)、藥物釋放(drug delivery)系統、毒物去除(toxin removal)系統、創傷外敷材料(wound dressing)、隱形眼鏡(contact lenses)等，也可用在生醫感測器(biosensor)或是生物科技工業上的一些製程如細胞載體(cell carriers)、酵素擔體(enzyme supports)、需要隔離或純淨化的系統。

而近來應用於藥物釋放系統的生醫材料以磁敏感性藥物載體較為受注目，且磁敏感性藥物載體一般都以微米/奈米的方式呈現，大多著重在磁性粉體的製作及磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)作標定(target)之應用，僅少部分會探討控制藥物釋放之觀念，如世界專利 WO9959556 與 WO2005065282。這兩篇專利主要在探討磁性奈米載體在交流(AC)磁場下快速翻轉造成生熱(magnetic hyperthermia)來達到殺死細胞及控制藥物釋放之目的。另外，世界專利 WO2004093643 則揭露一種利用磁

性粒子塗佈於支架(stent)上，進而利用磁場來控制藥物及基因釋放。

然而，上述磁敏感性藥物載體的釋放機制複雜且往往需要另外採用昂貴的儀器執行釋放操作，所以需要發展一種利用簡單的釋放機制來執行藥物釋放之生醫材料。

【發明內容】

本發明的目的是提供一種磁性水膠，可藉由磁場控制(“On”或“Off”)達到釋放要務之功效。

本發明的又一目的是提供一種製備藥物載體(drug carrier)的方法，以得到可利用簡單的釋放機制來執行藥物釋放的載體。

本發明的另一目的是提供一種製備透析膜(dialysis membrane)的方法，以得到可利用簡單釋放機制執行透析的薄膜。

本發明提出一種磁性水膠，適於生醫應用，上述磁性水膠包括磁性粉體與具生醫相容性(biomedical-compatible)的有機材料，其特徵在於：磁性粉體在不同的磁場 On-Off 切換時間(switching duration time, SDT)下，會造成不同之磁敏感現象之表現，以控制磁性水膠的孔洞開關，進而操控藥物噴出(bursting)及關閉(close configuration)效應。

依照本發明的較佳實施例所述，上述磁性水膠中的軟硬度是根據以下數值中的至少一種所決定：(1)磁性粉體與有機材料的重量比、(2)磁性粉體與有機材料的固含量、(3)磁性粉體之尺寸；以及(4)交聯劑含量。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述有機材料

可以是不可降解材料，包括聚胺甲酸酯(polyurethane，PU)、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride，PVDF)、聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene，PTFE)、聚丙烯腈(polyacrylonitrile，PAN)、聚砜(polysulfone，PSF)或聚乙烯醇(polyvinyl alcohol，PVA)。而所述不可降解材料佔磁性水膠總重量的 5wt%~60wt%。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述有機材料可以是可降解材料，包括聚乳酸(poly(lactide)，PLA)、醇酸共聚物(poly(lactide-co-glycolide)，PLGA)、膠原蛋白(collagen)、聚葡萄糖胺糖(chitosan)或明膠(gelatin)。而所述可降解材料佔磁性水膠總重量的 5wt%~60wt%。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體的材料包括氧化鐵或者選自鐵、鈷與鎳及其組合其中之一。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體是選自鐵、鈷與鎳及其組合之包覆型複合物其中之一。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體的尺寸介於 5 nm~10 μm 。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體佔磁性水膠總重量的 1wt%~50 wt%。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體與有機材料的重量比範圍介於 1/10~1/2。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，上述磁性粉體與有機材料的固含量介於 10 wt%~60 wt%。

依照本發明的較佳實施例所述之磁性水膠，其包括以

下型態：薄膜(membrane)型態、球體(sphere)型態、塊材(bulk)型態、多孔性支架(porous scaffold)型態或磁流體(magnetic fluid)。

本發明又提出一種製備藥物載體的方法，其係應用上述磁性水膠，這種藥物載體可用於體外(in-vitro)或體內(in-vivo)。

依照本發明的較佳實施例所述之製備藥物載體的方法，其中應用磁性水膠之步驟包括用上述磁性水膠包覆一種藥物，再藉由操控磁場的開關(On-Off)，來控制藥物之釋放。

依照本發明的較佳實施例所述之製備藥物載體的方法，其中應用磁性水膠之步驟包括將一種藥物吸附於磁性水膠之上，然後藉由操控磁場的開關(On-Off)，來控制藥物之釋放。

依照本發明的較佳實施例所述之製備藥物載體的方法，上述磁性水膠是使用以下方法製備：冷凍-溶解技術(freezing-thawing technique)及化學交聯(chemical-crosslinked)的方法、同位聚合(in-situ)、共沈法或溶凝膠(sol-gel)法。

本發明另提出一種製備透析膜的方法，其係應用上述磁性水膠，此種透析膜可用於體外或體內。

依照本發明的較佳實施例所述之製備透析膜的方法，其中應用磁性水膠之步驟包括先將一種藥物放置在一承接端(donor side)，再經由磁場的控制來操控上述磁性水膠之

孔洞，藉此來控制藥物擴散之速度。

依照本發明的較佳實施例所述之製備透析膜的方法，上述磁性水膠包括使用以下方法製備：冷凍-溶解技術及化學交聯的方法、同位聚合、共沈法或溶凝膠法。

本發明之磁性水膠(hydrogel)因為利用磁性粉體在磁場下會有磁反應之特性，藉由磁場的開關(On-Off)，造成磁性水膠之孔洞開關效應，進而操控藥物之釋放，達到智慧型藥物釋放之目的。由於磁場屬於超距力，比起傳統之智慧型水膠在應用方面將更趨於廣泛及方便操控。

為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【實施方式】

本發明之概念是以包括磁性粉體與具生醫相容性的有機材料所形成的一種磁性水膠做為原料，如圖 1 所示，其為依照本發明之較佳實施例的磁性水膠應用於藥物釋放之示意圖。

請參照圖 1，這個實施例的磁性水膠 100 是由磁性粉體 102 與具生醫相容性的有機材料 104 所構成，其中磁性水膠 100 可如圖所示為薄膜(membrane)型態；抑或，可包括以下型態：球體(sphere)型態、塊材(bulk)型態、多孔性支架(porous scaffold)型態或磁流體(magnetic fluid)等，端看應用的情況而定。而且，本實施例之磁性水膠 100 例如可用以下方法製備：冷凍-溶解技術(freezing-thawing

technique)及化學交聯(chemical-crosslinked)的方法、同位聚合(in-situ)、共沈法、溶凝膠(sol-gel)法或其他適合的方法。

於此一實施例中，磁性粉體 102 的材料例如是氧化鐵或者選自鐵、鈷與鎳及其組合其中之一；或者，磁性粉體 102 也可以是選自鐵、鈷與鎳及其組合之包覆型複合物(composite)。再者，磁性粉體 102 的尺寸例如介於 5 nm~10 μm 。此外，磁性粉體 102 舉例來說佔磁性水膠 100 總重量的 1wt%~50 wt%。

於圖 1 的實施例中，有機材料 104 可以是不可降解材料或可降解材料。

如果有機材料 104 是不可降解材料，則可包括聚胺甲酸酯(polyurethane, PU)、聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)、聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)、聚丙烯腈(polyacrylonitrile, PAN)、聚砜(Polysulfone, PSF)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)或其他適合的材料。而且舉例來說，不可降解材料佔磁性水膠 100 總重量的 5wt%~60wt%。

另外，如果有機材料 104 是可降解材料，則可包括聚乳酸(poly(lactide), PLA)、醇酸共聚物(poly(lactide-co-glycolide), PLGA)、膠原蛋白(collagen)、聚葡萄糖(chitosan)、明膠(gelatin)或其他適合的材料。舉例來說，可降解材料佔磁性水膠 100 總重量的 5wt%~60wt%。

此外，本實施例之磁性水膠 100 中的磁性粉體 102 與

有機材料 104 的比例範圍例如是介於 $1/10 \sim 1/2$ 。而磁性粉體 102 與有機材料 104 的固含量例如是介於 $10 \text{ wt}\% \sim 60 \text{ wt}\%$

請繼續參照圖 1，當磁場是 Off 狀態時，因為磁性粉體 102 不受磁場影響，所以磁性水膠 100 的孔洞是呈現「打開」的情形，如圖 1 最左。因此藥物(以虛線表示)會從磁性水膠 100 的一側向另一側自然擴散。不過，如圖 1 中間所示，當磁場是 On 狀態時，因為磁性粉體 102 受磁場影響而會互相吸引，造成磁性水膠 100 的孔洞瞬間「關閉」，所以藥物(以虛線表示)無法擴散過去，並會累積在磁性水膠 100 四周。而當磁場被撤離的瞬間(回復至 Off 狀態)，磁性水膠 100 的孔洞會呈現「再度打開」的情形，因此藥物(以實線表示)會被快速釋放出來，造成所謂的噴出(bursting)效應。如此一來，可藉由磁場 On-Off 的切換來控制磁性水膠的孔洞開關，進而操控藥物噴出及關閉(close configuration)效應。此外，在不同的磁場 On-Off 切換時間(switching duration time, SDT)下，可經由造成不同之磁敏感現象之表現來使本發明之磁性水膠具有智慧性藥物釋放之功能。

除此之外，依照上述實施例，磁性水膠 100 中的軟硬度可根據以下四種數值中的至少一種決定：

(1)磁性粉體與有機材料的重量比：重量比愈高則磁性水膠愈硬。

(2)磁性粉體與有機材料的固含量：固含量愈高則磁性水膠愈硬。

(3)磁性粉體之尺寸：尺寸愈大則磁性水膠愈硬。

(4)交聯劑(genipin, GP)含量：交聯劑含量愈高則磁性水膠愈硬。

當應用上述磁性水膠 100 作為藥物載體時，可用磁性水膠 100 包覆一種藥物或將一種藥物吸附於所述磁性水膠之上，再藉由操控磁場的開關(On-Off)，來控制藥物之釋放。另外，當應用上述磁性水膠 100 作為透析膜時，可先將一種藥物放置在一承接端(donor side)，再經由磁場的控制來操控上述磁性水膠 100 之孔洞，藉此來控制藥物擴散之速度。

以下將舉出兩個實例來更充分地描述本發明的方法與應用，但是本發明可用多種不同形式來實現，且不應將其解釋為限於本文所陳述之實例。

實例一

首先，使用一種所謂冷凍-溶解技術(freezing-thawing technique)來製作磁性水膠。這種技術包括先將不可降解的聚乙烯醇(polyvinyl acetates, PVA)溶於80°C之二甲亞砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)中，攪拌六小時，待其均勻溶解分散後成為一種PVA溶液。接著，將氧化鐵粉體浸入PVA溶液中，於60°C超音波震盪六小時，確保氧化鐵均勻分散於PVA溶液中。之後，將此均勻混合的PVA/氧化鐵溶液倒入塑膠培養皿中，並放入-20°C冰箱中16小時，然後取出置於25°C恆溫箱中5小時，再放入-20°C冰箱中16小時，重複同樣動作五次。最後，用大量純水清洗上述混合物後，即

完成PVA磁性水膠，且其為薄膜(membrane)型態，可作為透析膜用。

表一則是根據實例一的方式製作不同有機材料(PVA)/磁性粉體(氧化鐵粉體、 Fe_3O_4)比例的PVA磁性水膠，而LM是指尺寸較大的氧化鐵粉體(直徑約150-500 nm)、SM則是指尺寸較小的氧化鐵粉體(直徑約40-60 nm)。其中“PVA5-LM17”代表PVA/ Fe_3O_4 比為5/17，而且PVA/ Fe_3O_4 的固含量為22wt%，依此類推。然後，在不同的磁場On-Off切換時間(switching duration time, SDT)下進行三次開關磁場的動作，以觀察其所造成之磁敏感現象的表現。

在表一中，滲透係數(permeability coefficient)是根據下式(1)計算出來的。

$$\ln\left(\frac{C_{d0}}{C_d - C_r}\right) = \frac{2PA t}{\delta V} \quad \dots\dots(1)$$

其中， C_{d0} 是指授予端(donor compartment)中之滲透物(藥物)的起始濃度(initial concentration)、 C_d 與 C_r 分別是授予端(donor side)和承接端(receptor side)於不同時間(t)下量測之藥物濃度。P則是滲透係數(cm^2/min)。A是磁性水膠的有效面積(effective area)、 δ 是磁性水膠的厚度、V是授予端與承接端的溶液體積(均為80 ml)。藉由測定 $\ln[C_{d0}/(C_d - C_r)]$ 相對於時間(t)的值，可從上式(1)的線段斜率來得到滲透係數(P)。

而磁敏感現象是指磁場Off時的每分鐘藥量減去磁場On時的每分鐘藥量以及磁場Off時的滲透係數減去磁場On時的滲透係數。藥物最大噴出量(maximum drug bursting

amounts)則是在磁場從On到Off的瞬間所量到的藥物噴出量。

表一

磁性水膠	SDT (分鐘)	MF-On	MF-Off	磁敏感現象	藥物最大 噴出量 ($\mu\text{g}/\text{min}$)
		每分鐘藥量 ($\mu\text{g}/\text{min}$) (滲透係數,單位 為 $10^{-6} \text{ cm}^2/\text{min}$)	每分鐘藥量 ($\mu\text{g}/\text{min}$) (滲透係數, 單位為 $10^{-6} \text{ cm}^2/\text{min}$)	每分鐘藥量 ($\mu\text{g}/\text{min}$) (滲透係數,單位 為 $10^{-6} \text{ cm}^2/\text{min}$)	
PVA5-LM17	20	1.42±0.05 (109)	3.53±0.08 (303)	2.11 (194)	8.39±0.23
	10	0.97±0.03 (83)	5.24±0.15 (449)	4.27 (366)	18.56±0.56
	5	0.46±0.02 (40)	6.71±0.31 (586)	6.25 (546)	11.95±0.43
PVA10-LM34	20	0.25±0.04 (21)	1.73±0.12 (141)	1.47 (120)	3.56±0.20
PVA5-SM17	5	0.92±0.05 (77)	3.10±0.34 (261)	2.18 (184)	3.81±0.13

從表一可先得知氧化鐵尺寸對於關閉效應及磁敏感效應扮演重要的角色，因為尺寸較大的氧化鐵(以 LM 代表)所形成之 PVA 磁性水膠，其造成之關閉效應、磁敏感效應及噴出效應都優於尺寸較小之氧化鐵(以 SM 代表)。

圖 2 是依照表一所得到的相同比例之 PVA 磁性水膠在時間與藥物滲透量之間的關係曲線圖。

從圖 2 可知，其上半部為藥物在 PVA 磁性水膠中，不同磁場之 On-Off 切換時間(SDT)時的藥物擴散(diffusion)曲線。而且，隨著切換時間愈短，關閉效應愈好且磁敏感

性(magnetic-sensitive behavior)愈佳。

至於圖 2 下半部是將上半部的釋放曲線做微分，所得到的值為藥物每分鐘噴出量。從本圖可發現，以 10 分鐘 SDT 在 MF On 至 MF Off 的切換瞬間有最大的藥物噴出量 (drug bursting)，接下來是 5 分鐘 SDT，20 分鐘 SDT 的藥物噴出量最小。原因在於 5 分鐘 SDT 其關閉效應最佳，但由於切換時間短，累積的藥量沒 10 分鐘 SDT 情況下來得多，因此噴出量最大的是 10 分鐘 SDT。

另外，依照表一所得到的不同比例之 PVA 磁性水膠於相同 SDT 下之時間與藥物滲透量間的關係可參考圖 3 之曲線圖。

從圖 3 可知，磁性水膠為 PVA10-LM34(PVA/Fe₃O₄ 的固含量為 44wt%)的關閉效應明顯優於 PVA5-LM17，且可以持續超過 20 分鐘以上，但其磁敏感性及噴出效應就沒那麼顯著。這可能與磁性水膠的物性(如軟硬度)有關，因此可以推測較軟的磁性水膠(PVA5-LM17)會有較好的磁敏感性及噴出效應，但關閉效應將以較硬的磁性水膠(PVA10-LM34)來得好。

從實例一總結來說，較軟的磁性水膠(PVA5-LM17)呈現較佳之磁敏感性及噴出效應，較硬(即固含量較高)的磁性水膠將呈現較好的關閉效應。另外，磁性粉體(氧化鐵)尺寸較大所形成的磁性水膠將呈現較佳的磁敏感特性。

實例二

首先，將可降解的明膠(gelatin)15wt%溶於水中，於45°C下攪拌直到完全溶解成一種明膠溶液。之後，將4wt%的氧化鐵、0.03wt%的模擬藥物(如維他命 B₁₂，vitamin B₁₂)及4種比例的天然交聯劑(genipin，GP)加入上述明膠溶液中，GP的添加比例為0.003wt%、0.01wt%、0.03wt%及0.06wt%，以下分別以Ge0.003、Ge0.01、Ge0.03、Ge0.06磁性水膠稱之。以上的混合溶液於40°C下攪拌30分鐘，之後放入25°C恆溫箱內兩天，即完成明膠磁性水膠，且其為球體(sphere)型態，可作為藥物載體用。此外，除了實例二所採用的模擬藥物(vitamin B₁₂)，本發明之磁性水膠的使用藥物可為各式之藥物(例如：抗癌藥物、抗血栓藥物、胰島素、各式抗生素及針對特定疾病之特定藥物)。

圖4為實例二之明膠磁性水膠(Ge0.03)於磁場切換時膨潤速率(swelling rate)的變化關係曲線圖。從圖4可知，當外加磁場(MF On)時，膨潤度會下降，去除磁場之後(MF Off)，膨潤度會回升。

另外，在藥物釋放實驗方面，也有相似的結果，請見圖5，其為實例二之明膠磁性水膠(Ge0.06)於磁場切換時釋放速率(release rate)的變化關係曲線圖。當外加磁場時，藥物釋放百分率(%)會下降，在無磁場的情況之下，藥物釋放百分率(%)明顯比在有磁場情況下來得快。

而表二是根據實例二的方式製作的磁性水膠於三次切換磁場下，在第120分鐘時的累計藥物釋放百分率(cumulative drugs release percentage)。在表二中，磁敏感特

性(Magnetic-sensitive behaviors)是指磁場 Off 時的累計藥物釋放百分率減去磁場 On 時的累計藥物釋放百分率。

表二

磁性水膠		Ge0.003	Ge0.01	Ge0.03	Ge0.06
累計藥物釋放百分率	MF Off	56.5 %	52.2%	49.9%	48.0%
	MF On	47.4 %	45.5%	44.4%	44.1%
磁敏感特性		9.1 %	6.7%	5.5%	3.9%

結果顯示，交聯度愈低的磁性水膠(Ge0.003)，即較軟的磁性水膠呈現較佳的磁敏感特性，這樣的結果與 PVA 磁性水膠類似。因此，從這些實例可看出本發明所製作出的磁性水膠可經由有機(PVA、Gelatin)/無機(Fe_3O_4)比例、 Fe_3O_4 顆粒的大小、添加量與分散性，在外加磁場作用下，來調控藥物釋放特性，進而操控藥物噴出及關閉效應，可以應用於一些重要生醫元件。

綜上所述，本發明由於利用磁性水膠(hydrogel)在磁場下會有磁反應之特性，藉由屬於超距力之磁場的開關(On-Off)，造成磁性水膠之孔洞開關效應，進而可於體外(in-vitro)或體內(in-vivo)操控藥物之釋放，達到智慧型藥物釋放之目的。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

圖 1 是依照本發明之較佳實施例的磁性水膠應用於藥物釋放之示意圖。

圖 2 是依照表一所得到的相同比例之 PVA 磁性水膠在時間與藥物滲透量之間的關係曲線圖。

圖 3 是依照表一所得到的不同比例之 PVA 磁性水膠於相同 SDT 下之時間與藥物滲透量間的關係曲線圖。

圖 4 為實例二之一種明膠磁性水膠(Ge0.03)於磁場切換時膨潤速率(swelling rate)的變化關係曲線圖。

圖 5 為實例二之另一種明膠磁性水膠(Ge0.06)於磁場切換時釋放速率(release rate)的變化關係曲線圖。

【主要元件符號說明】

100：磁性水膠

102：磁性粉體

104：有機材料

十、申請專利範圍：

1. 一種磁性水膠，適於生醫應用，該磁性水膠包括磁性粉體與具生醫相容性的有機材料，其特徵在於：

該磁性粉體在不同的磁場 On-Off 切換時間(SDT)下，會造成不同之磁敏感現象之表現，以控制該磁性水膠的孔洞開關，進而操控藥物噴出(bursting)及關閉(close configuration)效應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性水膠中的軟硬度是根據以下數值中的至少一種所決定：

該磁性粉體與該有機材料的重量比；

該磁性粉體與該有機材料的固含量；

該磁性粉體之尺寸；以及

交聯劑含量。

3. 如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該有機材料包括不可降解材料。

4. 如申請專利範圍第 3 項之磁性水膠，其中該不可降解材料包括聚胺甲酸酯(Polyurethane, PU)、聚偏二氟乙烯(PolyVinylidene Fluoride, PVDF)、聚四氟乙烯(Polytetrafluoroethylene, PTFE)、聚丙烯腈(polyacrylonitrile, PAN)、聚砜(Polysulfone, PSF)或聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)。

5. 如申請專利範圍第 3 項之磁性水膠，其中該不可降解材料佔該磁性水膠總重量的 5wt%~60wt%。

6. 如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該有機材

料包括可降解材料。

7.如申請專利範圍第 6 項之磁性水膠，其中該可降解材料包括聚乳酸 (poly(lactide), PLA)、醇酸共聚物 (poly(lactide-co-glycolide), PLGA)、膠原蛋白(collagen)、聚葡萄糖胺糖(chitosan)或明膠(gelatin)。

8.如申請專利範圍第 6 項之磁性水膠，其中該可降解材料佔該磁性水膠總重量的 5wt%~60wt%。

9.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體的材料包括氧化鐵。

10.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體的材料包括選自鐵、鈷與鎳及其組合其中之一。

11.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體包括選自鐵、鈷與鎳及其組合之包覆型複合物其中之一。

12.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體的尺寸介於 5 nm~10 μ m。

13.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體佔該磁性水膠總重量的 1wt%~50 wt%。

14.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體與該有機材料的重量比範圍介於 1/10~1/2。

15.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其中該磁性粉體與該有機材料的固含量介於 10 wt%~60 wt%。

16.如申請專利範圍第 1 項之磁性水膠，其包括以下型態：薄膜(Membrane)型態、球體(Sphere)型態、塊材(Bulk)型態、多孔性支架(porous scaffold)型態或磁流體(magnetic

fluid)。

17. 一種製備藥物載體(drug carrier)的方法，其係應用申請專利範圍第 1 項所述的磁性水膠，該藥物載體可用於體外(in-vitro)或體內(in-vivo)。

18. 如申請專利範圍第 17 項之製備藥物載體的方法，其中應用該磁性水膠之步驟包括：

用該磁性水膠包覆一藥物；以及

藉由操控磁場的開關(On-Off)，來控制該藥物之釋放。

19. 如申請專利範圍第 17 項之製備藥物載體的方法，其中應用該磁性水膠之步驟包括：

將一藥物吸附於該磁性水膠之上；以及

藉由操控磁場的開關(On-Off)，來控制該藥物之釋放。

20. 如申請專利範圍第 17 項之製備藥物載體的方法，其中該磁性水膠包括使用以下方法製備：冷凍-溶解技術(freezing-thawing technique)及化學交聯(chemical-crosslinked)的方法、同位聚合(in-situ)、共沈法或溶凝膠(sol-gel)法。

21. 一種製備透析膜(Dialysis membrane)的方法，其係應用申請專利範圍第 1 項所述的磁性水膠，該透析膜可用於體外(in-vitro)或體內(in-vivo)。

22. 如申請專利範圍第 21 項之製備透析膜的方法，其中應用該磁性水膠之步驟包括：

將一藥物放置在一承接端(Donor side)；以及

經由磁場的控制來操控該磁性水膠之孔洞，藉此來控

制該藥物擴散之速度。

23. 如申請專利範圍第 21 項之製備透析膜的方法，其中該磁性水膠包括使用以下方法製備：冷凍-溶解技術及化學交聯的方法、同位聚合、共沈法或溶凝膠法。

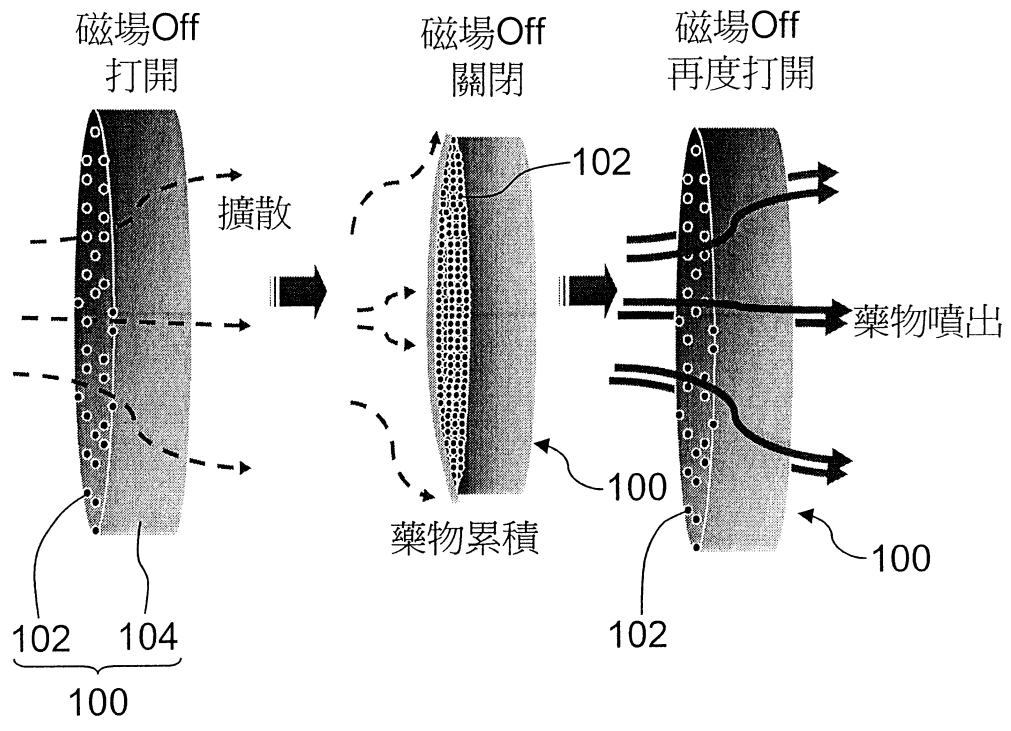


圖1

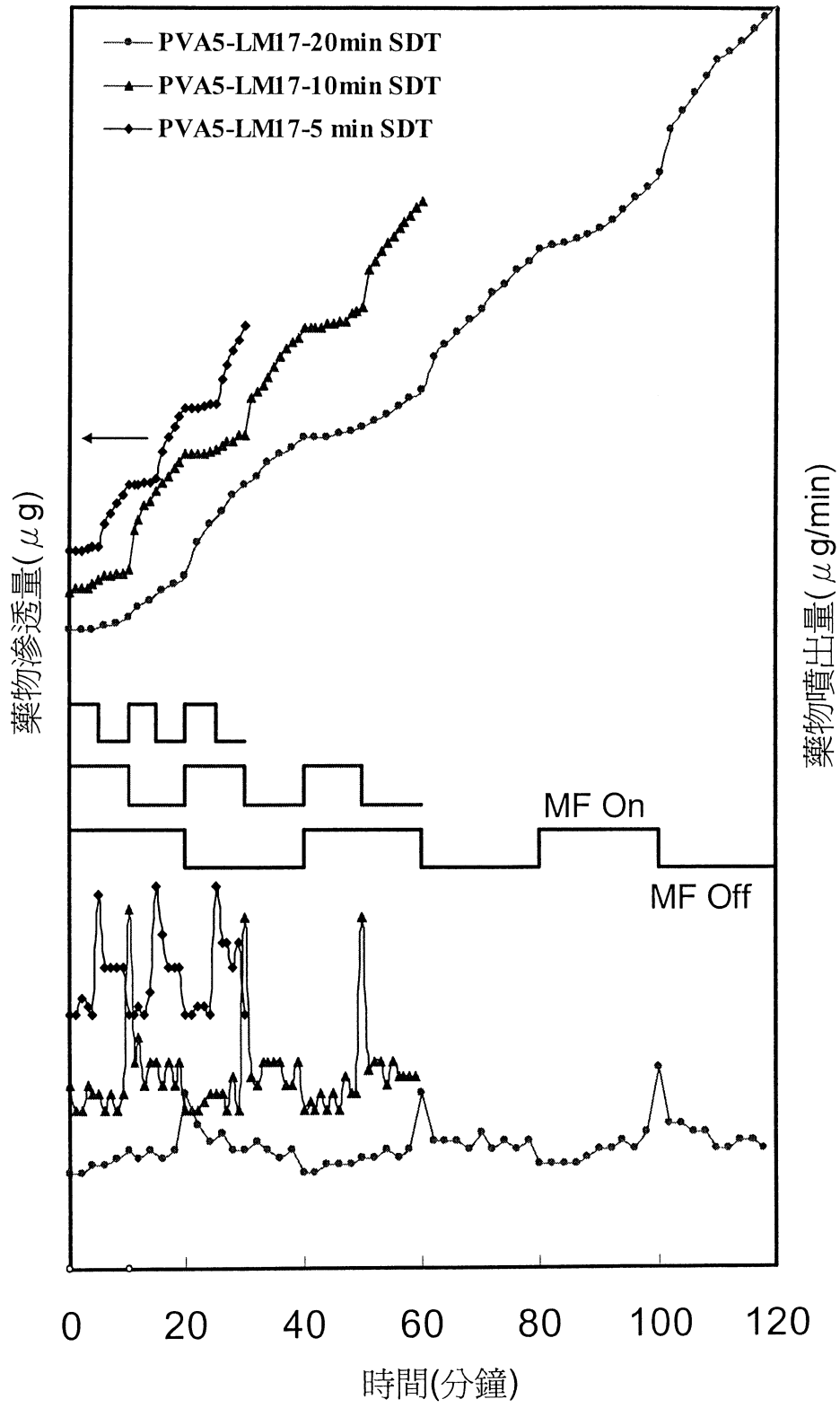


圖2

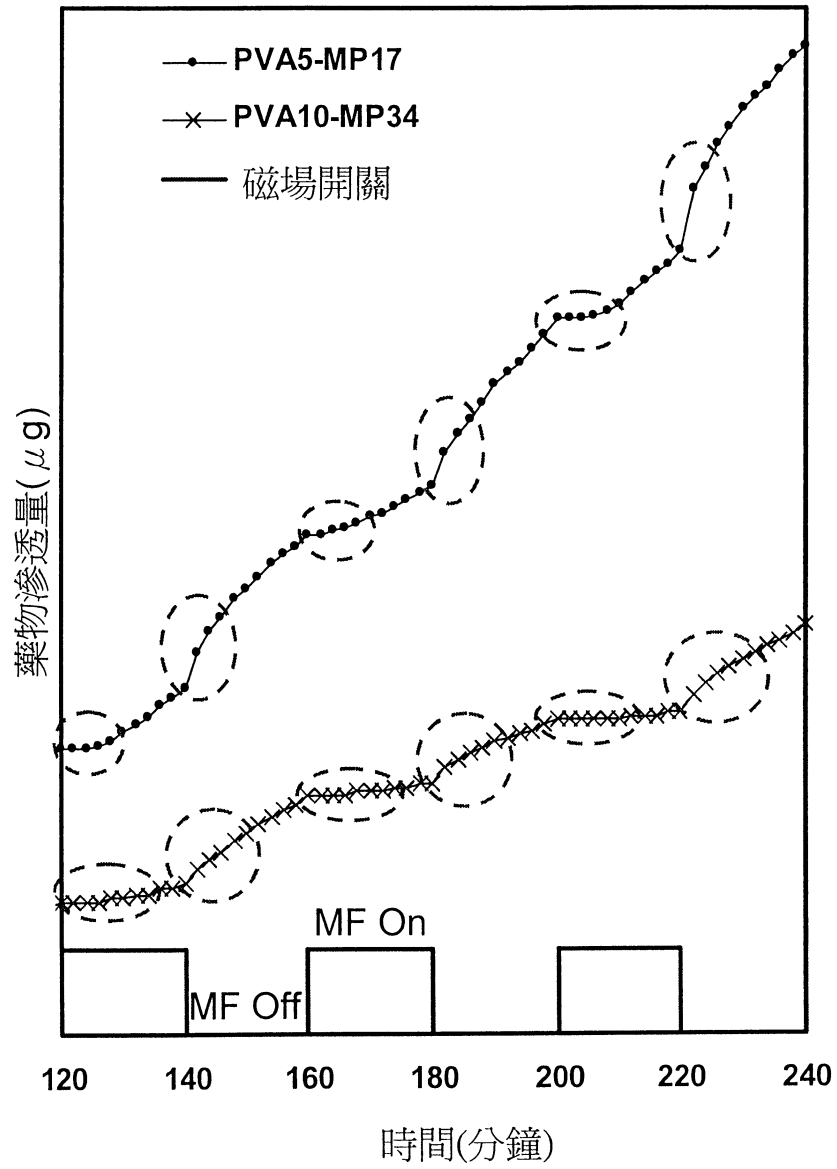


圖 3

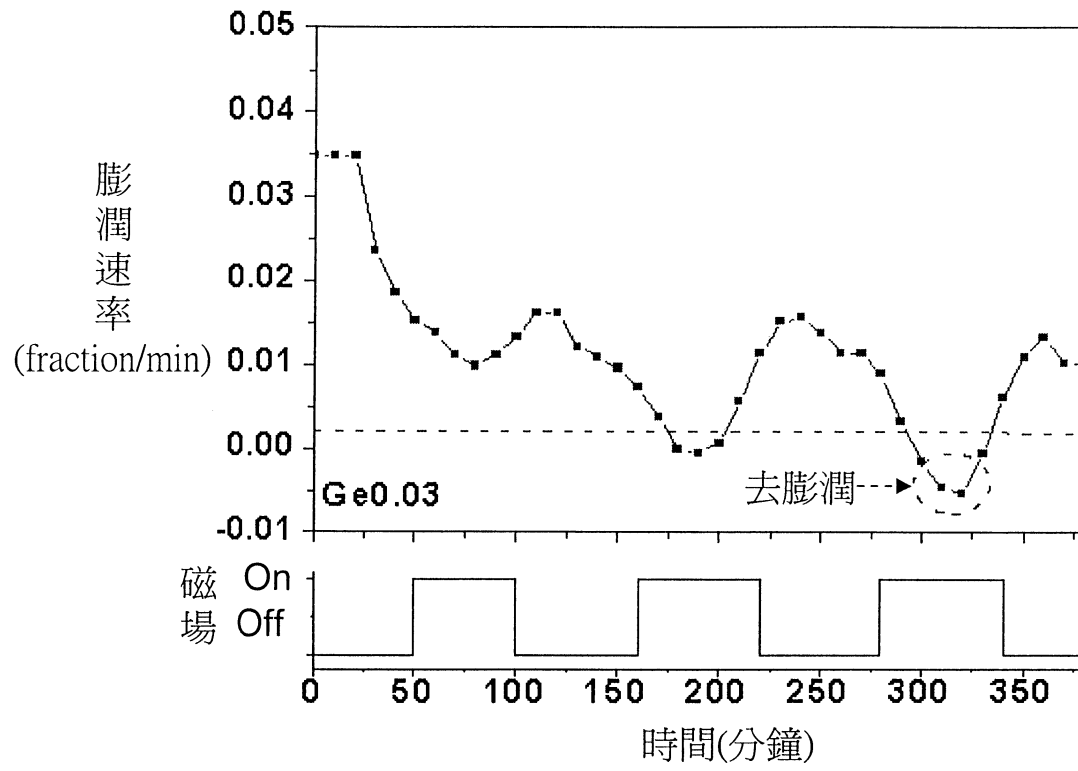


圖4

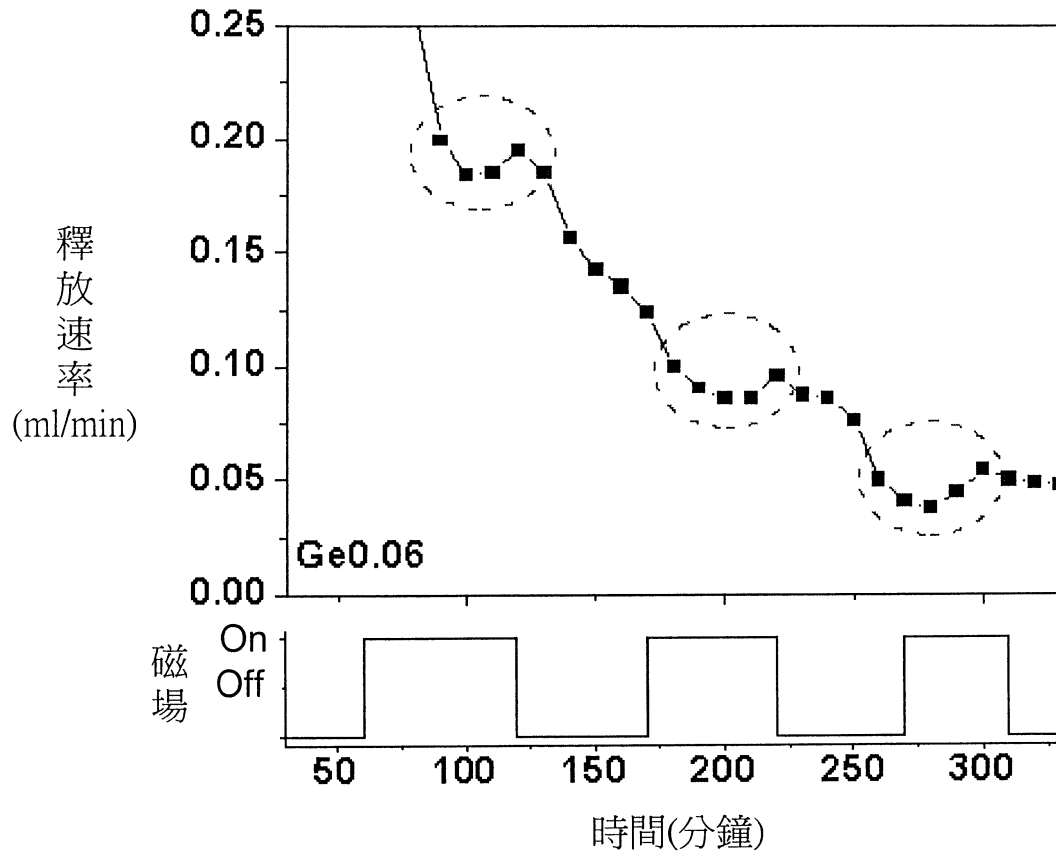


圖5