



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201700574 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：104119756

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 18 日

(51) Int. Cl. : *C08L5/08 (2006.01)* *C08L65/00 (2006.01)*
 C08J5/18 (2006.01)

(71) 申請人：國立交通大學 (中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)
 新竹市大學路 1001 號

(72) 發明人：黃薇蓁 HUANG, WEI CHEN (TW)；陳三元 CHEN, SAN YUAN (TW)

(74) 代理人：葉璟宗；詹東穎；劉亞君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：19 共 50 頁

(54) 名稱

聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物及具有網絡結構之水膠薄膜

POLY(3,4-ETHYLENEDIOXYTHIOPHENE) GRAFTED AMPHIPHILIC CHITOSAN POLYMER
 AND THE HYDROGEL MEMBRANE WITH A NETWORK STRUCTURE

(57) 摘要

以兩性天然多醣體與導電高分子或金屬離子自行組裝所形成可攜帶生物分子的奈米水膠粒子製得具有網絡結構之多功能水膠薄膜，其具備良好的導電性，生物相容性與抗生物沾黏特性，並可加強核磁顯影功能。

A multi-function thin membrane with a network structure composed of biomolecules-embedded nanogels or nanoparticles through the self-assembly of amphiphilic oligosaccharide and electrically conductive polymers or metal ions is obtained. Such thin membrane shows good electrical/ion conductivity, biocompatibility and anti-biofouling ability, and enhanced magnetic resonance imaging.

指定代表圖：

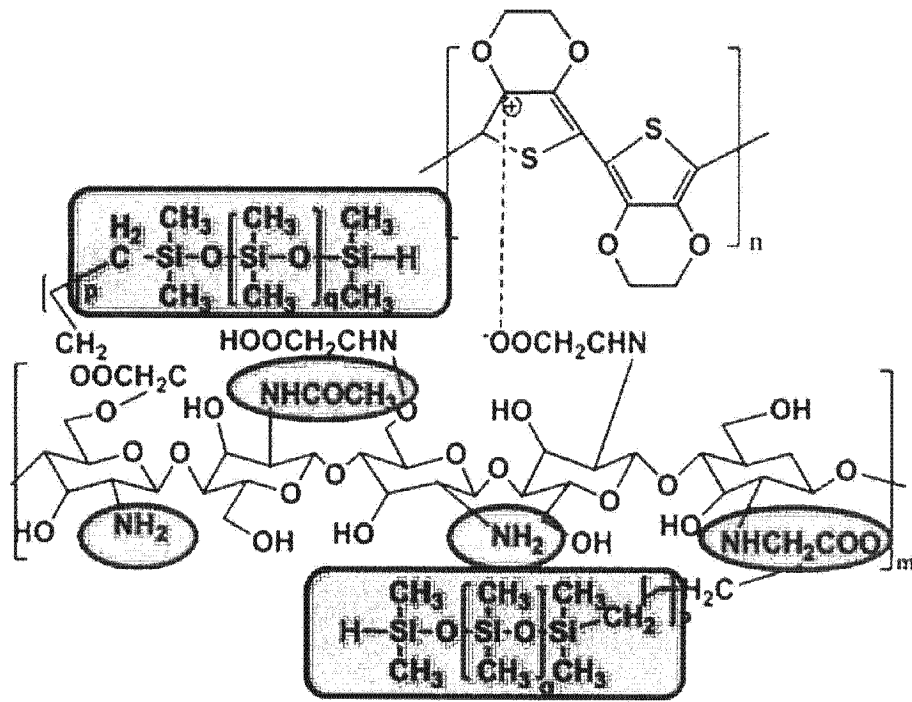
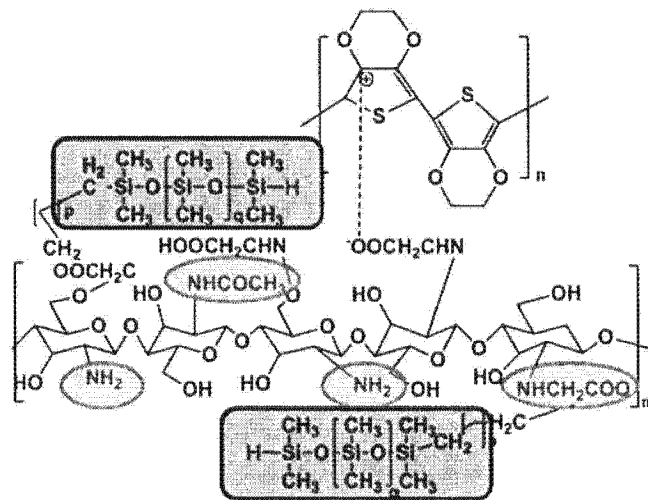


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104119756

※ 申請日：104.6.18

※IPC 分類：

C08L 5/08 (2006.01)
65/00
C08J 5/18

【發明名稱】

聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物及具有網絡結構之水膠薄膜

POLY(3,4-ETHYLENEDIOXYTHIOPHENE) GRAFTED
AMPHIPHILIC CHITOSAN POLYMER AND THE HYDROGEL
MEMBRANE WITH A NETWORK STRUCTURE

【中文】

以兩性天然多醣體與導電高分子或金屬離子自行組裝所形成可攜帶生物分子的奈米水膠粒子製得具有網絡結構之多功能水膠薄膜，其具備良好的導電性，生物相容性與抗生物沾黏特性，並可加強核磁顯影功能。

【英文】

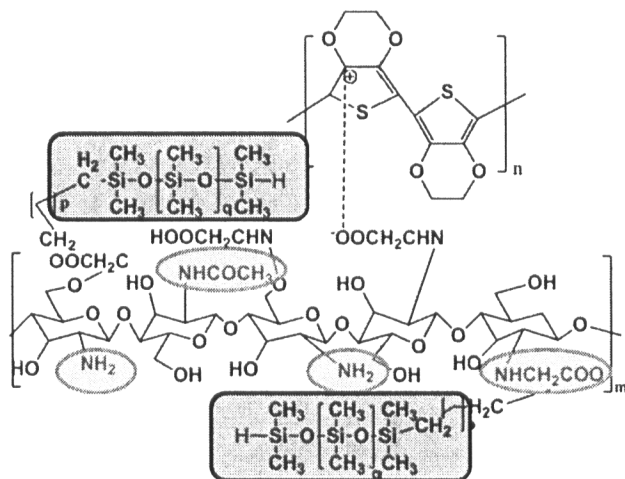
A multi-function thin membrane with a network structure composed of biomolecules-embedded nanogels or nanoparticles through the self-assembly of amphiphilic oligosaccharide and electrically conductive polymers or metal ions is obtained. Such thin membrane shows good electrical/ion conductivity, biocompatibility and anti-biofouling ability, and enhanced magnetic resonance imaging.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物及具有網絡結構之水膠薄膜

POLY(3,4-ETHYLENEDIOXYTHIOPHENE) GRAFTED
AMPHIPHILIC CHITOSAN POLYMER AND THE HYDROGEL
MEMBRANE WITH A NETWORK STRUCTURE

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種高分子聚合物以及一種高分子薄膜，且特別是有關於一種可攜帶生物分子的聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣 (Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-g-amphiphilic chitosan ; PEAC) 聚合物的奈米水膠粒子以及一種具有網絡結構之多功能水膠薄膜。

【先前技術】

【0002】 目前已知可利用蛋白質或醣類等生物源性物質製作生物介面材料。除了可將生物介面材料用於創傷包覆材料、止血海綿、藥劑緩釋載體等醫療領域外，也可將生物介面材料應用在細胞培養基材或組織再生基材等再生醫學之領域中。生物界面材料應具有以下特點：良好的生物相容性、抗垢性、抗沾黏性、表面化學特性及表面結構對於生物分子與細胞的影響。然而，目前的生物介面材料鮮少同時具備上述優良之性質，因此，如何製備具有多

元優良性質之生物界面材料，是目前研究人員急欲解決的問題。

【發明內容】

【0003】 本發明提供一種聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，在水溶液中可以自行組裝成可包覆藥物或金屬離子的兩性奈米水膠粒子。

【0004】 本發明提供一種藉由聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物的兩性奈米水膠粒子所合成具有奈米網絡結構之多功能水膠薄膜，其具有良好的生物相容性、導電性、抗細胞沾黏特性。

【0005】 本發明提供一種聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其包括具有兩性幾丁聚醣以及聚二氧乙基噻吩高分子，其經由化學接枝與所述兩性幾丁聚醣接合而成為聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的3,4-乙炔二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1。

【0006】 在本發明的實施例中，所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物於分散液中可自行組裝形成兩性奈米水膠粒子，所述兩性奈米水膠粒子的尺寸介於 50 奈米至 500 奈米間。而此所述兩性奈米水膠粒子可以進一步包覆生物分子、金屬離子或其組合，而形成一個具有功能性的奈米載體結構。

【0007】 本發明提供一種具有奈米網絡結構之多功能水膠薄膜，其包括：聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其包含兩性幾丁

聚醣及聚二氧乙基噻吩高分子，其中所述聚二氧乙基噻吩高分子經由化學接枝與所述兩性幾丁聚醣接合，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的 3,4-乙炔二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1，所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於分散液中會自行組裝形成兩性奈米水膠粒子，此兩性奈米水膠粒子經由表面自我鍵結與交互堆疊而形成奈米網絡結構之多功能水膠薄膜，此多功能水膠薄膜具有多孔的奈米網絡結構。

【0008】 在本發明的實施例中，所述多功能水膠薄膜的厚度介於 0.1 微米至 1000 微米，其所含的奈米網絡結構之孔洞尺寸介於 10 奈米至 10000 奈米之間。

【0009】 一種具有網絡結構之水膠薄膜，包括聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物及分散液，此多功能水膠薄膜的製備方法包括：提供經由親水性和疏水性改質之兩性幾丁聚醣溶液；於兩性幾丁聚醣溶液中加入氧化劑與 3,4-乙炔二氧噻吩，以形成兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液，其中所述兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的 3,4-乙炔二氧噻吩單體與兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1；進行純化程序以去除兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的副產物或雜質，以得到純化產物；將所述純化產物進行第一乾燥程序，以得到聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物；將所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於分散液中，以形成兩性奈米球溶液，其中聚二氧乙基噻

吩兩性幾丁聚醣聚合物在水溶液中，會自行組裝形成兩性奈米水膠粒子；而此兩性奈米水膠粒子溶液，可經由噴塗或鍍膜塗佈 (coating)，以形成具有奈米網絡結構之多功能水膠薄膜。

【0010】 在本發明的一實施例中，所述兩性幾丁聚醣是以氯乙酸進行親水性改質並且以聚二甲基矽氧烷進行疏水性改質。

【0011】 基於上述，本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物於水溶液中可自行組裝為兩性奈米水膠粒子，並且以聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物所製備的奈米水膠粒子，來製備聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣 (PEAC) 水膠薄膜，此水膠薄膜具有良好的生物相容性、導電性、抗細胞沾黏特性。此外，此兩性奈米水膠粒子可以藉由包覆多酚類抗氧化劑 (OPC) 以做為藥物載體，在製備成水膠薄膜後可提供長效性的抗發炎作用。另外，可將包覆有多酚類抗氧化劑之水膠薄膜做為植入式元件界面化處理的材料，可降低植入體內所發生的發炎反應，以及為植入式元件提供更優化的效能。再者，兩性奈米水膠粒子可以藉由包覆金屬離子，在製備成水膠薄膜後，可藉由電場來控制金屬離子的釋放，可應用於即時核磁共振顯影技術。

【0012】 為讓本發明的上述特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1 為本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物之結構式。

圖 2A 為本發明之兩性奈米水膠粒子之穿透式電子顯微鏡照片圖。

圖 2B 為圖 1A 的局部放大圖。

圖 3A 為本發明之 OPC/兩性奈米水膠粒子之穿透式電子顯微鏡照片。

圖 3B 為圖 2A 的局部放大圖。

圖 3C 為本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜塗層之表面圖及厚度截面圖。

圖 3D 為本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜之表面圖及厚度截面圖。

圖 3E 為本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜藉由原子力顯微鏡 (AFM) 進行表面型態分析的結果。

圖 4 為本發明之 PEAC 水膠薄膜以及含有不同 OPC 比例之 PEAC/OPC 水膠薄膜的應力-應變圖。

圖 5A 為本發明之 PEAC 水膠薄膜的掃描式電子顯微鏡照片圖。

圖 5B 為本發明之含有 5 重量%OPC 之 PEAC 水膠薄膜的掃描式電子顯微鏡照片圖。

圖 5C 為本發明之含有 20 重量%OPC 之 PEAC 水膠薄膜的掃描式電子顯微鏡照片圖。

圖 6 為本發明之 PEAC 水膠薄膜以及含有不同 OPC 比例之 PEAC/OPC 水膠薄膜的含水量圖。

圖 7A 為在本發明之 PEAC 水膠薄膜上培養星狀膠細胞 24 小時後的免疫螢光染色圖。

圖 7B 為在本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜上培養星狀膠細胞 24 小時後的免疫螢光染色圖。

圖 8 所示為本發明之 PEAC 水膠薄膜及含有不同 OPC 比例之 PEAC/OPC 水膠薄膜之酵素降解結果。

圖 9 所示為類神經細胞 PC12 與本發明之 PEAC 水膠薄膜以及含有不同 OPC 比例之 PEAC/OPC 水膠薄膜共培養後，利用 MTT 法分析細胞活性的結果。

圖 10 所示為類神經細胞 PC12 與本發明之 PEAC 水膠薄膜以及含有不同 OPC 比例之 PEAC/OPC 水膠薄膜共培養後，利用 DCF-DA 估算細胞內部 ROS 的量之結果。

圖 11 為經由本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化後之植入式元件的掃描式電子顯微鏡照片圖。

圖 12 為純植入式元件及經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件的紅外線光譜圖。

圖 13 為經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件的 OPC 釋放曲線圖。

圖 14A 為純植入式元件及經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件植入體內之微膠細胞、星狀膠細胞及神經

元細胞的免疫螢光染色圖。

圖 14B 所示為純植入式元件及經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件植入體內之微膠細胞、星狀膠細胞及神經元細胞的螢光強度之測量結果。

圖 15 所示為純神經探針電極及經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極於體內的阻抗值之測量結果。

圖 16 所示為純神經探針電極及經本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極於體內的雜訊比及良率之測量結果。

圖 17 所示為本發明之 PEAC 水膠薄膜及 PEAC/錳離子水膠薄膜的 C-V 曲線圖。

圖 18 所示為本發明之 PEAC/錳離子水膠薄膜在不同頻率的交流電刺激下的電位變化結果。

圖 19A 所示為本發明之 PEAC/錳離子水膠薄膜在不同頻率的交流電刺激下的錳離子釋放之影像圖。

圖 19B 所示為本發明之 PEAC/錳離子水膠薄膜在不同頻率的交流電刺激下的錳離子釋放曲線圖。

【實施方式】

【0014】 本發明在此所探討的是一種具有網絡結構之水膠薄膜。為了能徹底地了解本發明，將在以下詳盡描述所述具有網絡結構之水膠薄膜的製程步驟。然而，眾所皆知的組成或製程步驟並未

描述於細節中，以避免限制本發明。本發明的較佳實施例會詳細描述如下，但本發明不限於此，本發明還可廣泛地施行在其他的實施例中，且本發明的範圍不受限定，以其後的專利範圍為準。

【0015】 本發明之具有網絡結構之水膠薄膜的製備，是先針對幾丁聚醣進行親水性和疏水性改質，以製備出兩性幾丁聚醣 (amphiphilic chitosan)，接著再進行後續的製程。以下針對兩性幾丁聚醣之製備步驟，進行說明。

【0016】 首先，將 5 公克之幾丁聚醣粉末添加於 50 毫升之異丙醇中，均勻攪拌 30 分鐘後，加入 12.5 毫升之 NaOH (13.3N) 後並反應 30 分鐘，接著，加入 25 公克氯乙酸並於 60°C 下反應 4 小時以對幾丁聚醣進行親水性改質。在本實施例中，是利用氯乙酸對幾丁聚醣進行親水性改質。之後，進行第一純化程序以得到具有親水性的幾丁聚醣。

【0017】 接著，將純化後之親水性的幾丁聚醣分散於純水中，加入等體積之甲醇後，加入聚二甲基矽氧烷並於 60°C 下反應 24 小時以對親水性的幾丁聚醣進行疏水性改質。親水性的幾丁聚醣與聚二甲基矽氧烷的莫耳數比例如是介於 1:0.5 至 1:5，較佳是介於 1:1 至 1:3。在本實施例中，是利用聚二甲基矽氧烷對親水性的幾丁聚醣進行疏水性改質。之後，進行第二純化程序以得到同時具有親水性及疏水性的兩性幾丁聚醣。

【0018】 在此需要說明的是，在本實施例中是先對幾丁聚醣進行親水性改質後再進行疏水性改質，但本發明不限於此，在其他實

施例中，並不特別限制對幾丁聚醣進行親水性改質及疏水性改質先後順序。

【0019】 以下將以實施例具體說明本發明，但所述實施例僅為說明目的，不用以限制本發明之範圍。

【0020】 實施例一

[聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣(PEAC)水膠薄膜之製備方法]

在本實施例中，是先利用經由氯乙酸及聚二甲基矽氧烷改質之兩性幾丁聚醣做為原料來製備聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣(PEAC)聚合物，接著再使用聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物製備本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣(PEAC)水膠薄膜。其製備 PEAC 水膠薄膜包括下列步驟。

【0021】 首先，提供經由親水性和疏水性改質之兩性幾丁聚醣溶液。兩性幾丁聚醣溶液的濃度介於 0.5 重量%至 3 重量%。舉例而言，將兩性改質之幾丁聚醣添加於純水中，均勻攪拌後使兩性改質之幾丁聚醣粉末完全溶解，以形成大約百分比 1 重量% (1 wt%) 之兩性幾丁聚醣溶液。兩性改質之幾丁聚醣的分子量為 10kDa 至 200kDa。

【0022】 接著，於兩性幾丁聚醣溶液中加入氧化劑並充分均勻混合 1 小時，以形成含有氧化劑的兩性幾丁聚醣溶液。上述步驟所使用的氧化劑例如是六水合氯化鐵 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)。

【0023】 然後，於含有氧化劑的兩性幾丁聚醣溶液中加入 3,4-乙炔二氧噻吩 (EDOT)，進行氧化聚合反應 24 小時，以形成兩性幾

丁聚醯-聚二氧乙基噻吩混合溶液。在本實施例中，兩性幾丁聚醯-聚二氧乙基噻吩混合溶液中 3,4-乙炔二氧噻吩與兩性幾丁聚醯的莫耳數比例如是介於 100:1 至 50000:1。兩性幾丁聚醯-聚二氧乙基噻吩混合溶液中氧化劑與 3,4-乙炔二氧噻吩的莫耳數比介於 1:1 至 5:1。

【0024】 在本實施例中，是藉由酒精水溶液來去除兩性幾丁聚醯-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的雜質或氧化聚合反應中產生的副產物，以產生聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醯（PEAC）聚合物的純化產物。但本發明不限於此，在其他實施例中，凡是去除兩性幾丁聚醯-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的雜質或氧化聚合反應中產生的副產物的步驟皆可做為本發明的純化程序。

【0025】 再者，對所述純化產物進行第一乾燥程序。詳細來說，可將上述的純化產物放置烘箱中進行烘烤，以得到本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醯（PEAC）聚合物。當然，本發明不限於此，在另一實施例中，可將上述的純化產物靜置揮發以進行乾燥程序。

【0026】 接著，將聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醯聚合物分散於分散液中，會自行組裝或自行聚集（self-aggregation）形成兩性奈米水膠粒子。兩性奈米水膠粒子溶液的濃度介於例如 0.5 重量%至 3 重量%間。兩性奈米水膠粒子的尺寸介於例如 50 奈米至 500 奈米之間。

【0027】 然後，對兩性奈米水膠粒子溶液進行鑄膜程序，以得到

具有網絡結構之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣（PEAC）水膠薄膜。在一實施例中，鑄膜程序是指利用例如是噴墨印刷法、浸漬塗佈法、旋轉塗佈法等將兩性奈米水膠粒子溶液塗佈在基材上（例如聚醯亞胺基材）予以成膜。在另一實施例中，鑄膜程序是指兩性奈米水膠粒子溶液倒入模具中予以成膜。PEAC 水膠薄膜的厚度介於 0.1 微米至 1000 微米。PEAC 水膠薄膜具有多孔結構，其孔洞尺寸介於 10 奈米至 10000 奈米。

【0028】 在本實施例中，鑄膜程序可更包括第二乾燥程序，詳細來說，可將上述塗佈有兩性奈米球溶液之基材或裝有兩性奈米水膠粒子溶液的模具放置烘箱中進行烘烤。

【0029】 在本實施例中，兩性奈米水膠粒子不需經過交聯劑修飾或其他改質製程情況下，即具有化學鍵結，僅經由兩性奈米水膠粒子間相互鍵結與堆疊作用，即可形成本發明之具有網絡結構之 PEAC 水膠薄膜。

【0030】 請參照圖 1，本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的 3,4-乙炔二氧噻吩（EDOT）會經由化學接枝與兩性幾丁聚醣接合。並且，3,4-乙炔二氧噻吩本身會經由氧化聚合反應會聚合形成具有良好導電性的聚二氧乙基噻吩高分子。

【0031】 再者，請參照圖 2A 與圖 2B，利用穿透式電子顯微鏡（Transmission Electron Microscopy；TEM）觀察兩性奈米水膠粒子，兩性奈米水膠粒子的大小約為 150 奈米至 200 奈米。在本實施例中，聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於水溶液中會

自行組裝形成兩性奈米水膠粒子，上述自我組裝的行為是因疏水的作用力所導致。此外，兩性奈米水膠粒子內部具有相互相織的網絡結構，表示兩性奈米水膠粒子內部包含具有親水性和疏水性的兩性基團，此兩性基團不僅具有仿生的結構，並且可包覆具有親水性或局部疏水性的生物分子或金屬離子結合。生物分子例如是多酚類抗氧化劑、成長因子（growth factor）或其他藥物分子。金屬離子例如是錳離子或鈦離子。至此，即完成本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣（PEAC）水膠薄膜的製作。

【0032】 實施例二

[PEAC/低聚合原花青素（OPC）水膠薄膜之製備方法]

在本實施例中，是選用多酚類抗氧化劑中的低聚合原花青素（OPC）做為製備 PEAC/OPC 水膠薄膜的材料之一，在其他實施例中，亦可使用其他多酚類抗氧化劑做為製備 PEAC/多酚類抗氧化劑水膠薄膜的材料，例如是原花青素類抗氧化劑、黃酮醇類抗氧化劑、黃酮類抗氧化劑、黃烷酮類抗氧化劑、黃烷醇類抗氧化劑、花青素類抗氧化劑、異黃酮類抗氧化劑或其組合。

【0033】 另外，在此必須說明的是，本實施例沿用前述實施例的部份製作流程，並對聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物進行後續的製程。因此，本實施例將沿用前述實施例的部分內容，並且省略了相同技術內容的說明。關於省略部分的說明可參考前述實施例，下述實施例不再重複贅述。

【0034】 本實施例之 PEAC/多酚類抗氧化劑水膠薄膜的製作流程

可以採用與前述實施例一之 PEAC 水膠薄膜的製作流程大致相同的製作方式，在得到聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物之後，將聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於純水中，均勻攪拌 24 小時，以形成兩性奈米水膠粒子溶液，其中聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物在水溶液中會自我組裝形成具有網絡結構的兩性奈米水膠粒子。兩性奈米水膠粒子溶液的濃度介於 0.5 重量%至 3 重量%。

【0035】 接著，製備 OPC 溶液。將兩性奈米水膠粒子溶液與 OPC 溶液混合攪拌 1 小時，以形成 OPC/兩性奈米水膠粒子溶液。OPC/兩性奈米水膠粒子溶液中 OPC 的濃度例如介於 1 重量%至 20 重量%之間。

【0036】 然後，將 OPC/兩性奈米水膠粒子溶液進行鑄膜程序。由於多酚類之 OPC 可產生豐富的氫鍵，因此當兩性奈米水膠粒子彼此接觸時，除了經由兩性奈米水膠粒子本身的相互作用堆疊外，也會藉由氫鍵連結在一起。PEAC/OPC 水膠薄膜的厚度介於 0.1 微米至 100 微米。至此，即完成本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜的製作。

【0037】 請參照圖 3A 至圖 3B，利用穿透式電子顯微鏡觀察 OPC/兩性奈米球。由於兩性奈米水膠粒子的內部包含具有親水性和疏水性的兩性基團，此不僅具有仿生的結構，更提供了較大的面積可讓 OPC 結合。因此，當兩性奈米水膠粒子溶液中加入 OPC 溶液之後，OPC/兩性奈米水膠粒子的尺寸增加至約為 250 奈米至 350

奈米。此外，在加入 OPC 溶液之後，OPC/兩性奈米水膠粒子的內部仍能保持網絡結構，且由於 OPC 增強了兩性奈米水膠粒子內部網絡結構中氫鍵的鍵結，因此使得 OPC/兩性奈米水膠粒子內部的網絡結構變為更加緻密緊實。

【0038】再者，請參照圖 3C 至圖 3E。利用穿透式電子顯微鏡及掃描式電子顯微鏡觀察 PEAC/OPC 水膠薄膜，圖 3C 為 PEAC/OPC 水膠薄膜單層塗層之表面圖及厚度截面圖，單層厚度約為 0.3 微米至 0.4 微米。圖 3D 為 PEAC/OPC 水膠薄膜厚度之表面圖及厚度截面圖，表面圖呈現 PEAC/OPC 兩性奈米球密集的堆積，厚度截面圖則呈現出飽滿增厚的水膠薄膜，PEAC/OPC 水膠薄膜的厚度約為 5 微米。圖 3E 為以原子力顯微鏡 (AFM) 對 PEAC/OPC 水膠薄膜進行表面型態分析的結果。

【0039】當上述之 PEAC/OPC 水膠薄膜完成後，進一步測試 PEAC/OPC 水膠薄膜之機械性質、水合效應、抗細胞沾黏特性、降解性、細胞活性、抗氧化性。另外，可進一步使用本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜對植入式元件進行界面化處理後，測試其釋放效率、體內組織反應、阻抗特性、雜訊比及良率。

【0040】 (1) 機械性質測試

在本實施例中，製備 PEAC 水膠薄膜 (即含有 0% 之 OPC) 以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜 (OPC 濃度分別為 1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%)，將上述 PEAC 水膠薄膜以及不同之 PEAC/OPC 水膠薄膜進行應力-應變測試及結構

觀察。

【0041】請參照圖 4，具有越高濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜，具有越高的彈性度，也就是說，隨著添加入的 OPC 的比例增加，水膠薄膜的彈性度會隨之增加，應力承受範圍由 10 千帕 (kPa) 增加至 240 千帕，而應變量則由 43% 減少至 33%。另外，如表一所示，隨著添加入的 OPC 的比例增加，水膠薄膜的楊式模數 (Young's Modulus) 由 15 千帕上升至 790 千帕，拉伸應力 (tensile strength) 由 6 千帕上升至 243 千帕，而拉伸應變 (tensile strain) 則由 42% 下降至 32%。

[表一]

| OPC 濃度 (%) | 楊式模數 (千帕) | 拉伸應力 (千帕) | 拉伸應變 (%) |
|------------|-----------|-----------|----------|
| 0 | 15.9 | 6.76 | 42.45 |
| 1 | 35.9 | 11.18 | 31.52 |
| 5 | 178.5 | 69.08 | 39.15 |
| 10 | 335.5 | 134.27 | 41.23 |
| 20 | 750.9 | 243.52 | 32.92 |

【0042】接著，請參照圖 5A 至圖 5C，利用掃描式電子顯微鏡 (Scanning Electron Microscopy; SEM) 觀察 PEAC 水膠薄膜 (即含有 0 重量%之 OPC) 與含有 5 重量%及 20 重量%之 OPC 的 PEAC/OPC 水膠薄膜。隨著添加入的 OPC 的比例增加，水膠薄膜的多孔性結構會越來越明顯。PEAC 水膠薄膜的孔洞尺寸約為 10 μ m，結構較為鬆散 (如圖 5A 所示)，而含有 5 重量%及 20 重量

%之 OPC 的 PEAC/OPC 水膠薄膜的孔洞尺寸為 5 微米以下，甚至低於 1 微米（如圖 5B 與圖 5C 所示）。並且，上述 PEAC/OPC 水膠薄膜的孔洞結構較為緊密且成均一相。

【0043】（2）水合效應測試

在本實施例中，製備 PEAC 水膠薄膜（即含有 0%之 OPC）以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜（OPC 濃度分別為 1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%），將上述 PEAC 水膠薄膜以及不同之 PEAC/OPC 水膠薄膜進行含水量測試。

【0044】請參照圖 6，PEAC 水膠薄膜的含水量最高，約達 94.2%，而含有 OPC 之 PEAC/OPC 水膠薄膜的含水量則會隨著所含有 OPC 比例增加而減少（含水量由 94%下降至約 80%）。雖然 PEAC/OPC 水膠薄膜的含水量會隨著含有 OPC 比例增加而減少，然而，含有 20 重量%OPC 之 PEAC/OPC 水膠薄膜仍保有 83%含水量，也就是說，多酚類抗氧化劑雖然會影響水合反應，但 PEAC/OPC 水膠薄膜仍保持良好的含水量。

【0045】（3）抗細胞沾黏測試

在本實施例中，使用星狀膠細胞（Astrocyte）做為抗細胞沾黏測試的材料。其測試的步驟如下：首先，製備 PEAC 水膠薄膜（即含有 0%之 OPC）以及含有 20 重量%OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜。接著，以 PEAC 水膠薄膜及含有 OPC 之 PEAC/OPC 水膠薄膜做為細胞培養的基質，將星狀膠細胞培養於 PEAC 水膠薄膜與 PEAC/OPC 水膠薄膜上，於 24 小時後進行免疫螢光染色以觀

察星狀膠細胞的生長情形。

【0046】 請參照圖 7A 及圖 7B，培養盤底部有塗覆 PEAC 水膠薄膜的部分與沒有塗覆 PEAC 水膠薄膜之間有明顯的邊界區隔。同樣地，培養盤底部有塗覆 PEAC/OPC 水膠薄膜的部分與沒有塗覆 PEAC/OPC 水膠薄膜之間也有明顯的邊界區隔。經由上述結果顯示不論是 PEAC 水膠薄膜或是包含有 OPC 之 PEAC/OPC 水膠薄膜皆具有抗細胞沾黏的特性。

【0047】 (4) 降解性測試

在本實施例中，為了測試 PEAC/OPC 水膠薄膜的降解性，並考量到未來的應用，即能將此 PEAC/OPC 水膠薄膜長期植入體內的應用，故對 PEAC/OPC 水膠薄膜進行酵素降解測試。其測試步驟如下：首先，製備 PEAC 水膠薄膜（即含有 0% 之 OPC）以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜（OPC 濃度分別為 1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%）。接著，利用溶菌酶(Lysozyme) 酵素對 PEAC/OPC 水膠薄膜及不同之 PEAC/OPC 水膠薄膜進行酵素降解，測量 30 天內 PEAC 水膠薄膜及 PEAC/OPC 水膠薄膜的相對重量。

【0048】 結果如圖 8 所示，不含 OPC 之 PEAC 水膠薄膜於第六天即被酵素完全降解。相較而言，PEAC/OPC 水膠薄膜於第六天時仍保有較完整結構。在第 30 天時，含有不同 OPC 比例的 PEAC/OPC 水膠薄膜（1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%）保有的材料重量分別為 5.9 重量%、32.5 重量%、58.4 重量%及 76.3 重量%，

此表示 PEAC/OPC 水膠薄膜中含有越高比例之 OPC，酵素對水膠薄膜的降解速度則越慢，也就是說，多酚類之 OPC 可以延緩水膠薄膜降解之速度及延長水膠薄膜的降解周期。在另一實施例中，PEAC/OPC 水膠薄膜的降解周期可達 90 天。

【0049】 由此可知，多酚類之 OPC 在水膠薄膜中相當於一個天然的交聯劑，不只可增加水膠薄膜彼此間的氫鍵鍵結，也可穩定水膠薄膜的結構性，因此有利於長期性的應用。

【0050】 (5) 細胞活性測試

在本實施例中，使用類神經細胞 PC12 做為細胞活性測試的材料，並利用 MTT 分析法測試細胞活性。其測試步驟如下：首先，製備 PEAC 水膠薄膜（即含有 0% 之 OPC）以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜（OPC 濃度分別為 1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%）。接著，將類神經細胞 PC12 分別與 PEAC 水膠薄膜及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜共培養 24 小時後，利用 MTT 分析法進行細胞活性測試。

【0051】 結果如圖 9 所示，PEAC 水膠薄膜組別與對照組的 O.D 值皆是約 1.2，表示 PEAC 水膠薄膜對於類星狀膠細胞 PC12 的生長率沒有造成顯著的影響，也就是說，PEAC 水膠薄膜是不具有毒性的。而在含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜的組別，各組別的 O.D 值範圍介於 1.3 至 2.3，表示 PEAC/OPC 水膠薄膜對於類星狀膠細胞 PC12 也是不具有毒性的。較特別的是，在含有 10 重量%及 20 重量%之 OPC 的 PEAC 水膠薄膜的這兩個組別，其

O.D 值範圍介於 2.0 至 2.3，表示 PEAC/OPC 水膠薄膜不僅不具有毒性，且能促進細胞增殖。

【0052】 由此可知，PEAC 水膠薄膜本身是不具有毒性的，並且能讓細胞貼附與生長，因此具有良好的生物相容性。在添加多酚類之 OPC 後，甚至可以促進細胞增殖，並且隨著添加 OPC 的比例增加，細胞增殖的效果越顯著。

【0053】 (6) 抗氧化性測試

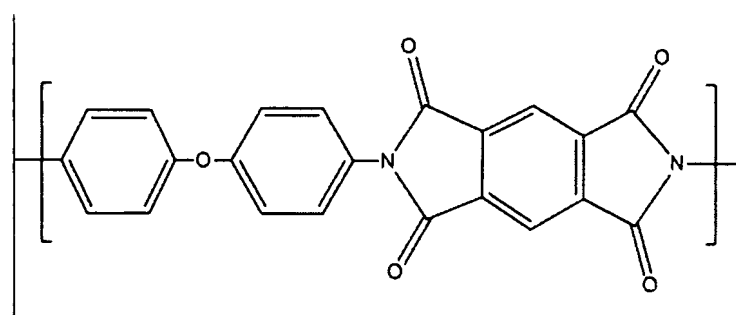
在本實施例中，使用類星狀膠細胞 PC12 做為抗氧化性測試的材料，並利用二氫熒光素二乙酸酯 (DCF-DA) 估算細胞內部活性氧物質 (ROS) 的量。DCF-DA 本身不具熒光並可自由穿透細胞膜進入細胞中，在細胞中會經由過氧化物氧化而分解成散發熒光的二氫熒光素 (DCF)，DCF 無法穿透細胞膜，因此可經由檢測 DCF 的熒光強度來估算細胞中 ROS 的量。抗氧化性測試的步驟如下：首先，製備 PEAC 水膠薄膜 (即含有 0% 之 OPC) 以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜 (OPC 濃度分別為 1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%)。接著，將類星狀膠細胞 PC12 分別與上述 PEAC 水膠薄膜以及含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜進行共培養，於共培養 4 小時及 24 小時後，利用 DCF-DA 估算細胞內部 ROS 的量。

【0054】 結果如圖 10 所示，類星狀膠細胞 PC12 與上述不同材料共培養 4 小時後，含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜各組別的 DCF 熒光強度皆低於對照組及 PEAC 水膠薄膜組別的 DCF

螢光強度，並且隨著添加 OPC 的比例增加，DCF 螢光強度則越低。而在類星狀膠細胞 PC12 與上述不同材料共培養 24 小時後，同樣地，含有不同 OPC 濃度之 PEAC/OPC 水膠薄膜各組別的 DCF 螢光強度皆低於對照組及 PEAC 水膠薄膜組別的 DCF 螢光強度，並且隨著添加 OPC 的比例增加，DCF 螢光強度則越低，也就是說，OPC 可以降低細胞內 ROS 的量。由此可知，PEAC/OPC 水膠薄膜中的多酚類 OPC 可有效地減少細胞體內 ROS 的量，表示 PEAC/OPC 水膠薄膜具有抗氧化的特性。

【0055】 (7) 界面化處理測試

在本實施例中，使用 OPC/兩性奈米水膠粒子溶液對植入式元件進行界面化處理。植入式元件的材料為聚醯亞胺 (polyimide)，其結構式如以下所式 A。對植入式元件進行界面化處理的方法例如是利用噴墨印刷法將 OPC/兩性奈米水膠粒子溶液噴在植入式元件的表面上並予以成膜。



式 A

【0056】 請參照圖 11、12，在對植入式元件進行界面化處理後，利用傅立葉轉換紅外線光譜儀 (FTIR) 檢測純植入式元件 (即未經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理) 以及經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件，純植入式元件的表面於 655 cm^{-1} 、 807

cm^{-1} 與 920 cm^{-1} 的波長下有吸收峰，這是因苯環結構上 C-H 振動所造成，而在 1055 cm^{-1} 的波長有吸收峰是因植入式元件上的對稱醚鍵結合所造成。然而，經過 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件之表面於 655 cm^{-1} 、 807 cm^{-1} 與 920 cm^{-1} 的波長下的吸收峰變為較弱且較寬，且沒有在 1055 cm^{-1} 的波長的吸收峰。上述結果顯示水膠會與植入式元件之間形成共軛鍵結，詳細來說，本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜會與有苯環結構的分子結合。由上述可知，植入式元件可在不需經由其他複雜的表面處理下，即可利用本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜對植入式元件進行界面化處理。

【0057】 (8) 藥物釋放效率測試

為了進一步測試 PEAC/OPC 水膠薄膜的藥物釋放特性，將含有不同 OPC 濃度（1 重量%、5 重量%、10 重量%及 20 重量%）之 PEAC/OPC 水膠薄膜對植入式元件進行界面化處理後，於不同時間點，測試 OPC 釋放效率。

【0058】 結果如圖 13 所示，經由含有 20 重量%之 OPC 的 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理後之植入式元件，於 7 天時的累積釋放量為 15.2%。然而，經由含有 1 重量%之 OPC 的 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理後之植入式元件，於 3 天時的累積釋放量已達 50%，其釋放速度明顯較快。由上述結果可知，高濃度（20 重量%）之 OPC 可以穩定 PEAC/OPC 水膠薄膜之結構，因此可延緩藥物釋放速度，有利於長期性藥物釋放的應用。

【0059】 (9) 體內組織反應測試

當外來物植入體內後，所引起的發炎反應可分為急性發炎反應與慢性發炎反應兩種。為了測試本發明之 PEAC/OPC 水膠薄膜對發炎反應的影響，在本實施例中，將純植入式元件（即未經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理）以及經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件分別植入體內中，於植入 2、7、14 及 28 天後檢測其組織反應（即發炎反應），其中以 7 天與 28 天做為急性發炎反應與慢性發炎反應的觀察。另外，在本實施例中，是利用免疫螢光染色法來觀察三種細胞的生長情形，以做為評估發炎反應的判斷。上述三種細胞分別為微膠細胞（Microglia）、星狀膠細胞（Astrocyte）及神經元細胞（Neuron），其中微膠細胞與星狀膠細胞在發生發炎反應時會增加，而神經元細胞在發生發炎反應時會減少。

【0060】請參照圖 14A，各個圖中間黑色部分為植入式元件的所在位置，而周圍的綠色螢光則為所預觀察的細胞。由圖 14A 可以看出，在純植入式元件的組別中，周圍有緻密的膠質增生情況，並隨著植入的天數增加膠質增生情況更明顯，在植入 7 天時膠質的大小約為 50 微米，而在植入 28 天時，膠質的大小增加為 100 微米。另外，因發炎反應所增生的微膠細胞與星狀膠細胞也隨著植入的天數增加而增加。相較而言，在經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件周圍，因發炎反應所增生的微膠細胞與星狀膠細胞明顯較純植入式元件少，而所存活的神經元細胞較多，並且此情況隨著植入天數增加而更明顯。

【0061】 進一步將上述各細胞的螢光強度進行量化。請參照圖 14B，在植入 7 天後，無論植入純植入式元件或經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理的植入式元件，皆會因植入元件而引起損傷及與周圍組織產生摩擦而造成發炎的現象，但在純植入式元件的組別中，微膠細胞與星狀膠細胞的螢光強度明顯較經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件的組別高，而對於存活的神經元細胞的螢光強度，兩組別則無明顯的差異。然而，在植入 14 天後，存活的神經元細胞明顯較經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之植入式元件的組別少，並隨著植入的天數增加，此差異更為明顯，也就是說，純植入式元件所引起的發炎反應較經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理的植入式元件所引起的發炎反應更為明顯。

【0062】 由上述結果可知，經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理的植入式元件具有更大的撓度及柔軟的中間層界面，提升了生物相容性，也減少了與組織內機械性質差異的情形，可避免因破壞組織內的血管所導致發炎細胞增加，因此有利於長時間植入於體內。

【0063】 (10) 植入式元件於體內之阻抗測量

在本實施例中，使用神經探針電極做為植入式元件。將純神經探針電極（即未經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理）以及經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極分別植入大鼠的下丘腦，並於植入 0、2、7、14 及 28 天後測量阻抗值。

【0064】 結果如圖 15 所示，在經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極組別中，在各天數的阻抗值明顯低於純神經探針

電極組別，並且在各天數間的阻抗值變化較小，也就是說，經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極的阻抗值是較穩定的。由上述可知，PEAC/OPC 水膠薄膜可提供植入式元件更好的靈敏度，並可降低阻抗值以達到更高之效益。

【0065】 (11) 植入式元件於體內之雜訊比及良率之測試

在本實施例中，使用神經探針電極做為植入式元件。將純神經探針電極（即未經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理）以及經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極分別植入大鼠的下丘腦，進行腦部神經訊號記錄，並於植入 0、2、7、14 及 28 天後測量神經探針電極所傳出的雜訊比（Signal-to-Noise Ratio；SNR）及良率（unit yields），其中訊雜比的數值若大於 4 以上則視為高品質的訊號。

【0066】 結果如圖 16 所示，在經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極的組別中，於植入大鼠的下丘腦 7 天後，其雜訊比的數值範圍為 4.9 至 5.1，明顯高於純神經探針電極的組別。由上述結果可知，經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極的神經訊號變化小且神經訊號的品質良好。

【0067】 此外，在經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極的組別中，於植入大鼠的下丘腦 7 天後，其良率的數值明顯高於純神經探針電極的組別。由上述結果可知，經 PEAC/OPC 水膠薄膜界面化處理之神經探針電極在長期記錄下能提供較好的穩定性及高效率的品質。

【0068】 實施例三**[PEAC/錳離子水膠薄膜之製備方法]**

在本實施例中，是選用金屬錳離子做為 PEAC/水膠薄膜所包覆的材料，其中 PEAC 中的羧基與胺基會與錳離子進行金屬離子螯合鍵結。在其他實施例中，亦可使用其他金屬離子做為原料，例如釩離子。

【0069】 在此必須說明的是，本實施例沿用前述實施例一的部份製作流程，並對聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣（PEAC）聚合物進行後續的製程。因此，本實施例將沿用前述實施例的部分內容，並且省略了相同技術內容的說明。關於省略部分的說明可參考前述實施例，下述實施例不再重複贅述。

【0070】 另外，考量到本發明將來的應用與使用效率（例如增加電刺激效應及錳離子釋放效率），本發明之 PEAC/錳離子水膠薄膜需要具有高的導電性。因此，在本實施例中，提高導電高分子 3,4-乙炔二氧噻吩的比例，即兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中 3,4-乙炔二氧噻吩與兩性幾丁聚醣的莫耳數比例如是介於 5000:1 至 50000:1。而兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中氧化劑與 3,4-乙炔二氧噻吩的莫耳數比介於 3:1 至 5:1。

【0071】 本實施例之 PEAC/錳離子水膠薄膜的製作流程可以採用與前述實施例一之 PEAC 水膠薄膜的製作流程大致相同的製作方式，在得到 PEAC 聚合物之後，將 PEAC 聚合物分散於氯化錳（ $MnCl_2$ ）溶液中，均勻混合以形成 PEAC/錳離子溶液。氯化錳溶

液的濃度介於 0.01 重量%至 0.5 重量%。PEAC/錳離子溶液中 PEAC 之濃度介於 0.5 重量%至 3 重量%。接著，將上述 PEAC/錳離子溶液進行鑄膜程序，即得到本發明之包覆錳離子的 PEAC/錳離子水膠薄膜。

【0072】請參照圖 17，對 PEAC 水膠薄膜及 PEAC/錳離子水膠薄膜進行循環伏安 (cyclic voltammetry) 法以得到 C-V 曲線圖，當從低電位往高電位掃瞄時，可發現錳離子在 1.16 伏特附近會有一個氧化電流的氧化峰 (anodic peak)，也就是說，在電位為 1.16 伏特時，錳離子會被氧化。此外，請參照圖 18，在不同頻率 (12 赫茲、30 赫茲、75 赫茲與 120 赫茲) 的交流電刺激下，越高頻率的交流電會越快達到 1.16 伏特的氧化電位，也就是說，在一定的時間內，越高頻率的交流電刺激所達到 1.16 伏特的氧化電位的次數也會越多。由上述結果可知，PEAC/錳離子水膠薄膜可利用電刺激達到釋放錳離子，詳細來說，PEAC/錳離子水膠薄膜可藉由交流電刺激而引發電化學氧化反應，進而打斷錳離子與 PEAC 水膠薄膜之間的鍵結以釋放錳離子。以下將詳細說明以上述 PEAC/錳離子水膠薄膜進行錳離子釋放測試之步驟。

【0073】首先，製備包覆有錳離子之 PEAC/錳離子水膠薄膜，分別給予 PEAC/錳離子水膠薄膜不同頻率 (12 赫茲、30 赫茲、75 赫茲與 120 赫茲) 之交流電刺激，並於不同時間點 (5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、60 分鐘) 測量錳離子的釋放量。

【0074】請參照圖 19A 與圖 19B，給予 PEAC/錳離子水膠薄膜交

流電刺激的頻率越高，錳離子釋放的量也越高，也就是說，給予 PEAC/錳離子水膠薄膜交流電刺激的頻率越高，錳離子釋放的速度越快。

【0075】 由此可知，本發明之 PEAC/錳離子水膠薄膜可藉由電刺激來控制金屬離子之釋放量及釋放速度，其可應用於醫藥領域之顯影技術（例如核磁共振顯影）中。

【0076】 綜上所述，本發明之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物於分散液中可自行組裝為兩性奈米水膠粒子，並且以聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物所製備的 PEAC 水膠薄膜，製備過程簡單，且具有良好的生物相容性、導電性、抗細胞沾黏特性。此外，兩性奈米水膠粒子可以藉由包覆多酚類抗氧化劑以做為藥物載體，且在製備成水膠薄膜後可提供長效性的抗發炎作用。另外，可將包覆有多酚類抗氧化劑之水膠薄膜做為植入式元件界面化處理的材料，可降低植入體內所發生的發炎反應以及為植入式元件提供更優化的效能。再者，兩性奈米水膠粒子可以包覆金屬離子，且在製備成水膠薄膜後藉由交流電刺激來控制金屬離子的釋放，可應用於核磁共振顯影技術。

【0077】 雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明的精神和範圍內，當可作些許的更動與潤飾，故本發明的保護範圍當視後附的申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0078】 無

申請專利範圍

1. 一種聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其包括：
兩性幾丁聚醣；以及
聚二氧乙基噻吩高分子，經由化學接枝與所述兩性幾丁聚醣接合而成為所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的 3,4-乙烯二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述兩性幾丁聚醣是以氯乙酸進行親水性改質，並且以聚二甲基矽氧烷進行疏水性改質。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物於分散液中可自行組裝形成兩性奈米水膠粒子，所述兩性奈米水膠粒子的尺寸介於 50 奈米至 500 奈米間。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述兩性奈米水膠粒子包覆生物分子、金屬離子或其組合於其內。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述生物分子包括多酚類抗氧化劑、成長因子或其他藥物分子。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述多酚類抗氧化劑包括原花青素類抗氧化劑、

黃酮醇類抗氧化劑、黃酮類抗氧化劑、黃烷酮類抗氧化劑、黃烷醇類抗氧化劑、花青素類抗氧化劑、異黃酮類抗氧化劑或其組合。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述多酚類抗氧化劑的濃度介於 1 重量%至 20 重量%。

8. 如申請專利範圍第 4 項所述之聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其中所述金屬離子包括錳或鈦。

9. 一種具有網絡結構之水膠薄膜，其包括：

聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物，其包含兩性幾丁聚醣及聚二氧乙基噻吩高分子，其中所述聚二氧乙基噻吩高分子經由化學接枝與所述兩性幾丁聚醣接合，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的 3,4-乙烯二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1，

所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於分散液中會自行組裝形成兩性奈米水膠粒子，所述兩性奈米水膠粒子交互堆疊而形成具有多孔網絡結構的水膠薄膜。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜的厚度介於 0.1 微米至 1000 微米，其中所述水膠薄膜所具有的多孔的所述網絡結構之孔洞尺寸介於 10 奈米至 10000 奈米之間。

11. 如申請專利範圍第 9 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述兩性奈米水膠粒子的尺寸介於 50 奈米至 500 奈米。

12. 如申請專利範圍第 9 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜更包括生物分子、金屬離子或其組合，且所述生物分子、所述金屬離子或其組合被挾帶於所述兩性奈米水膠粒子內。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述生物分子包括多酚類抗氧化劑、成長因子或其他藥物分子。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述多酚類抗氧化劑包括原花青素類抗氧化劑、黃酮醇類抗氧化劑、黃酮類抗氧化劑、黃烷酮類抗氧化劑、黃烷醇類抗氧化劑、花青素類抗氧化劑、異黃酮類抗氧化劑或其組合。

15. 如申請專利範圍第 13 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜所包括之所述多酚類抗氧化劑的濃度介於 1 重量%至 20 重量%。

16. 如申請專利範圍第 12 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜包括之所述生物分子為多酚類抗氧化劑，並且所述水膠薄膜的厚度介於 0.1 微米至 100 微米。

17. 如申請專利範圍第 12 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜包括之所述生物分子為多酚類抗氧化劑，並且所述水膠薄膜的降解周期為 1 至 90 天。

18. 如申請專利範圍第 12 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述金屬離子包括錳或釷。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物中的 3,4-乙烯二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 5000:1 至 50000:1。

20. 如申請專利範圍第 12 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述水膠薄膜所包括之所述金屬離子的濃度介於 1 重量% 至 5 重量%。

21. 一種具有網絡結構之水膠薄膜，包括聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物及分散液，所述水膠薄膜的製備方法包括：

提供經由親水性和疏水性改質之兩性幾丁聚醣溶液；

於所述兩性幾丁聚醣溶液中加入氧化劑；

於所述兩性幾丁聚醣溶液中加入 3,4-乙烯二氧噻吩，以形成兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液，其中所述兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的 3,4-乙烯二氧噻吩單體與所述兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 100:1 至 50000:1；

進行純化程序以去除所述兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中的副產物或雜質，以得到純化產物；

將所述純化產物進行第一乾燥程序，以得到聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物；

將所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物分散於分散液中，以形成兩性奈米水膠粒子溶液，其中所述聚二氧乙基噻吩兩性幾丁聚醣聚合物在所述分散液中會自行組裝形成兩性奈米水膠

粒子；以及

對所述兩性奈米水膠粒子溶液進行鑄膜程序，以形成具有網絡結構之水膠薄膜。

22. 如申請專利範圍第 21 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述兩性幾丁聚醣是以氯乙酸進行親水性改質，並且以聚二甲基矽氧烷進行疏水性改質。

23. 如申請專利範圍第 21 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述氧化劑為六水合氯化鐵。

24. 如申請專利範圍第 21 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述兩性奈米球的尺寸介於 50 奈米至 500 奈米。

25. 如申請專利範圍第 21 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中在進行所述鑄膜程序之前，更包括於所述兩性奈米水膠粒子溶液中加入生物分子、金屬離子或其組合，其中所述生物分子包括多酚類抗氧化劑、成長因子或其他藥物分子。

26. 如申請專利範圍第 25 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中所述多酚類抗氧化劑包括原花青素類抗氧化劑、黃酮醇類抗氧化劑、黃酮類抗氧化劑、黃烷酮類抗氧化劑、黃烷醇類抗氧化劑、花青素類抗氧化劑、異黃酮類抗氧化劑或其組合。

27. 如申請專利範圍第 25 項所述之具有網絡結構之水膠薄膜，其中於所述兩性奈米水膠粒子溶液中加入所述多酚類抗氧化劑，所述水膠薄膜降解周期為 1 至 90 天。

28. 如申請專利範圍第 25 項所述之具有網絡結構之水膠薄

膜，其中於所述兩性奈米水膠粒子溶液中加入所述金屬離子，而加入的所述金屬離子為錳或釷，並且所述兩性幾丁聚醣-聚二氧乙基噻吩混合溶液中 3,4-乙烯二氧噻吩與兩性幾丁聚醣之莫耳數比介於 5000:1 至 50000:1。

圖式

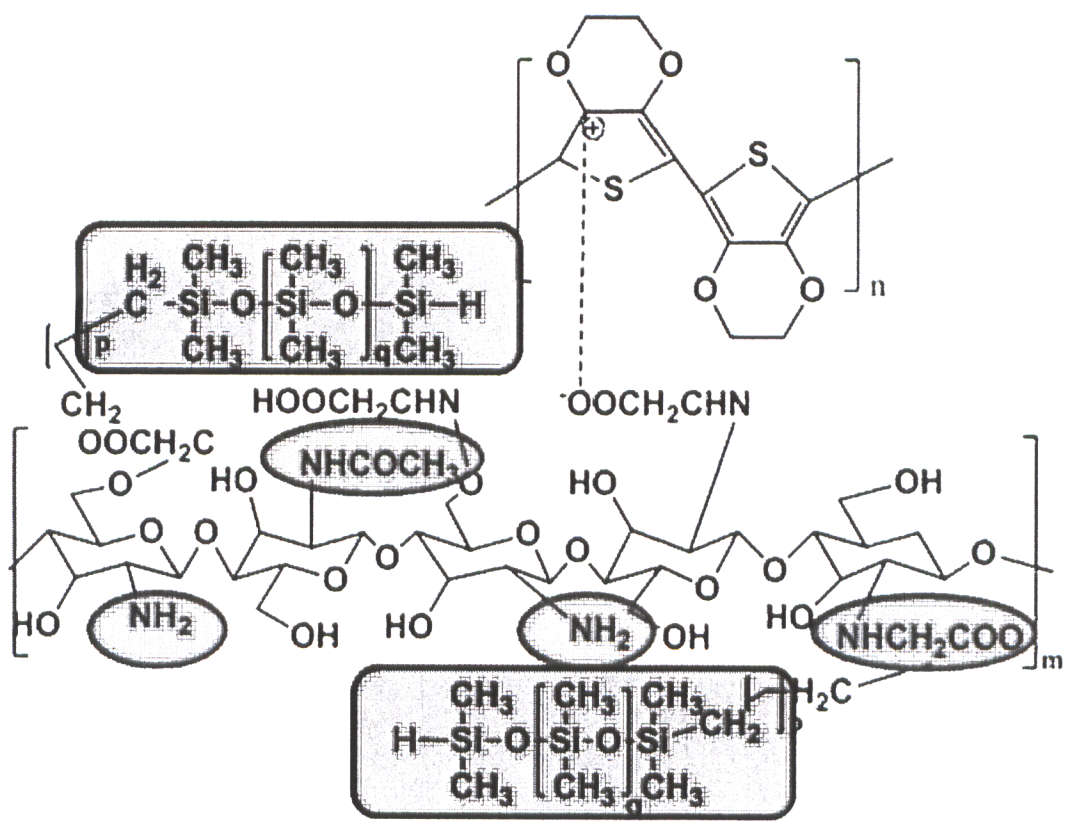


圖 1

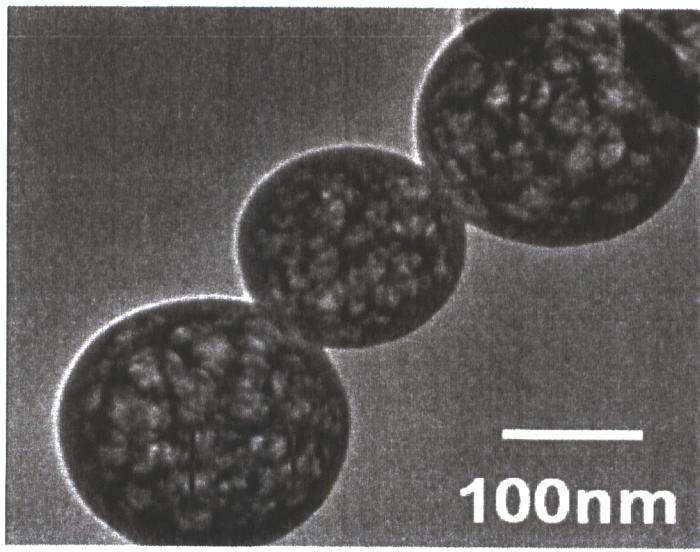


圖 2A

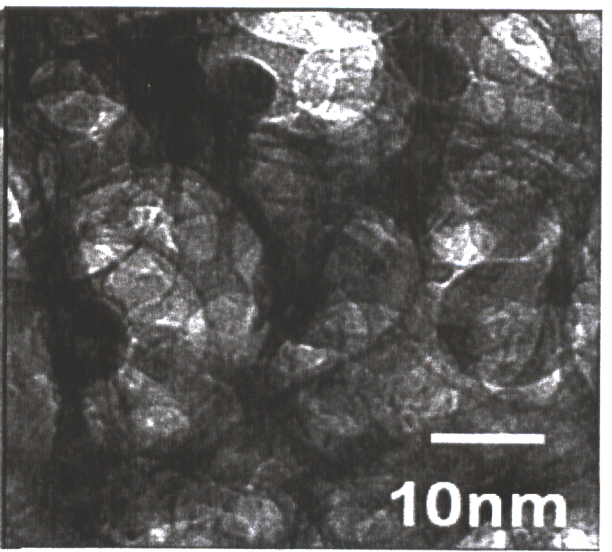


圖 2B

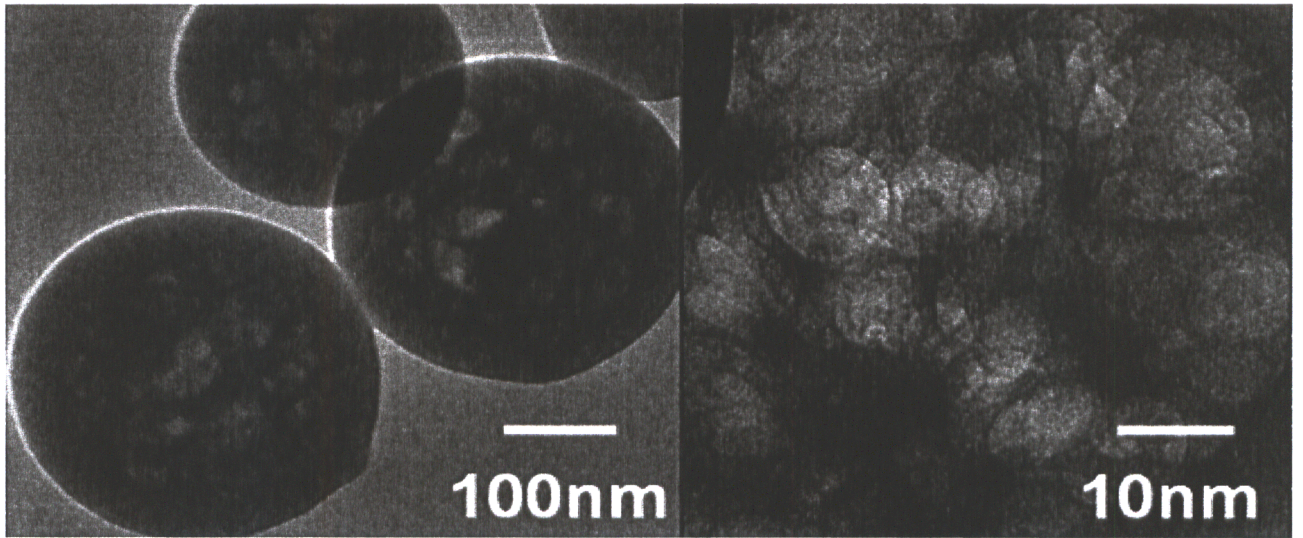


圖3A

圖3B

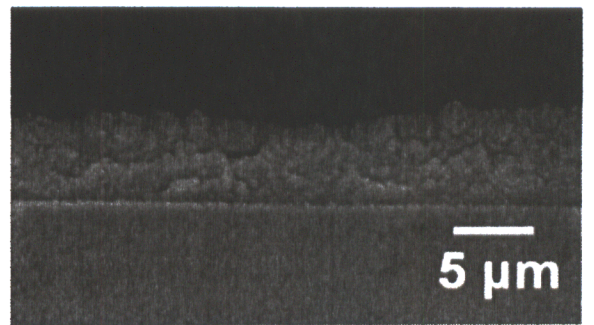
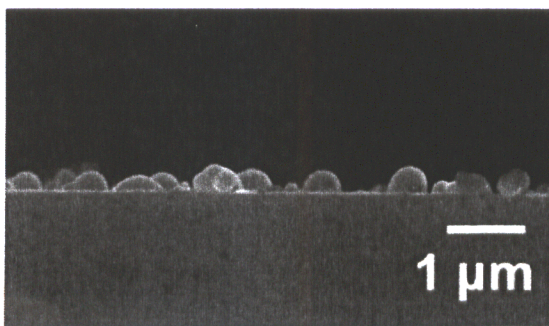
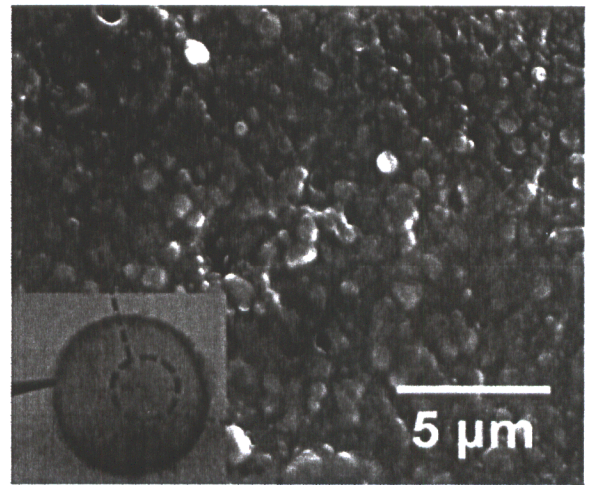
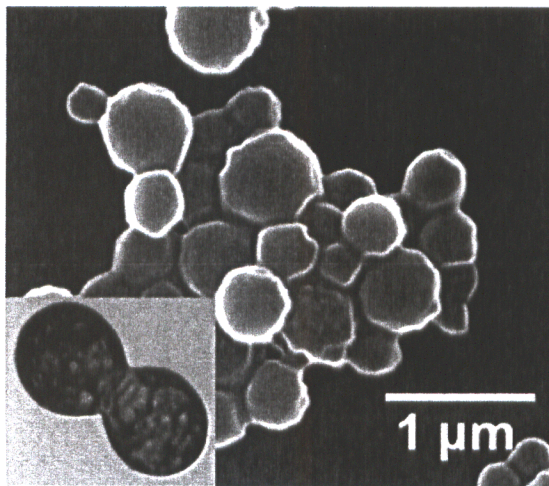


圖3C

圖3D

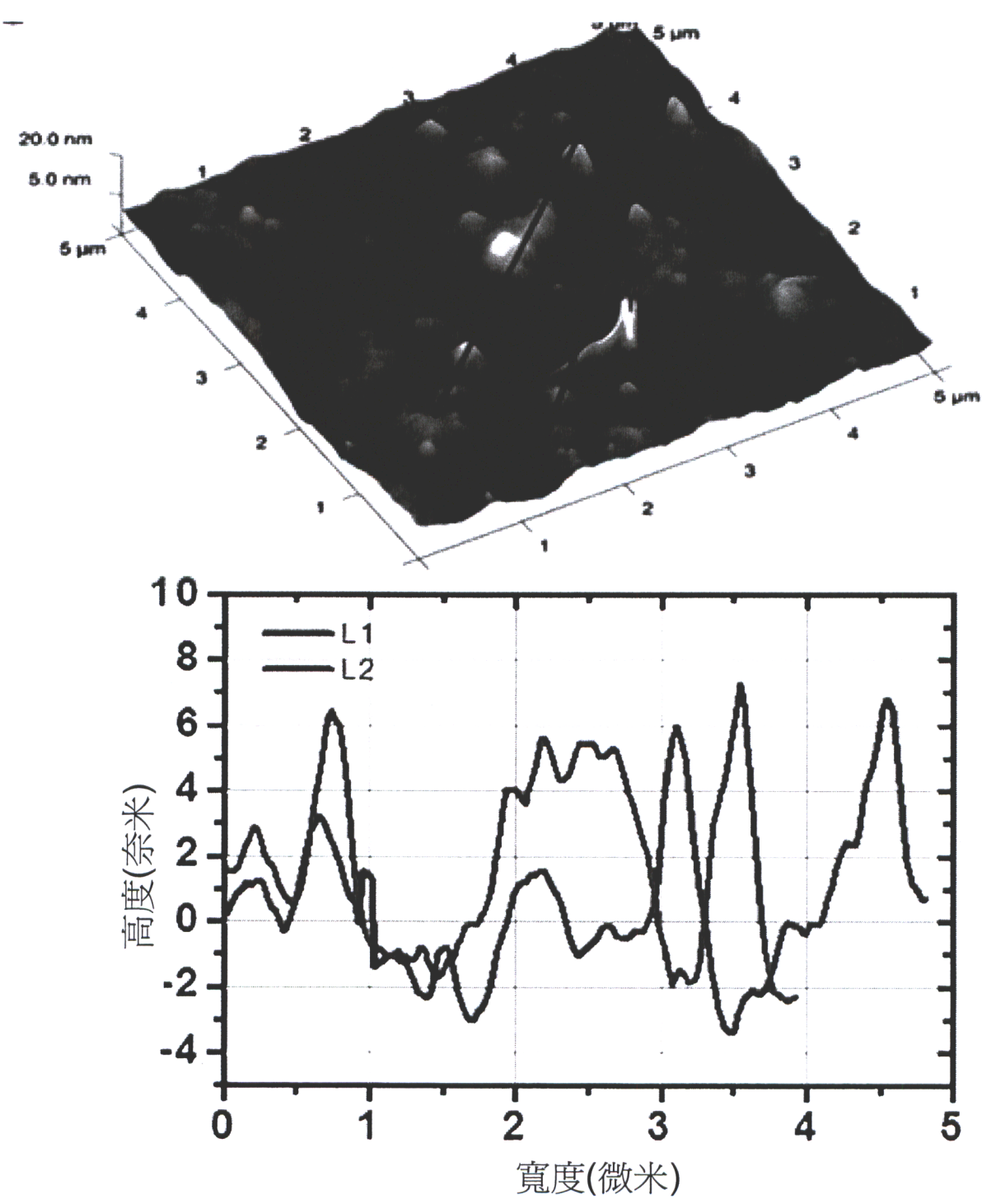


圖3E

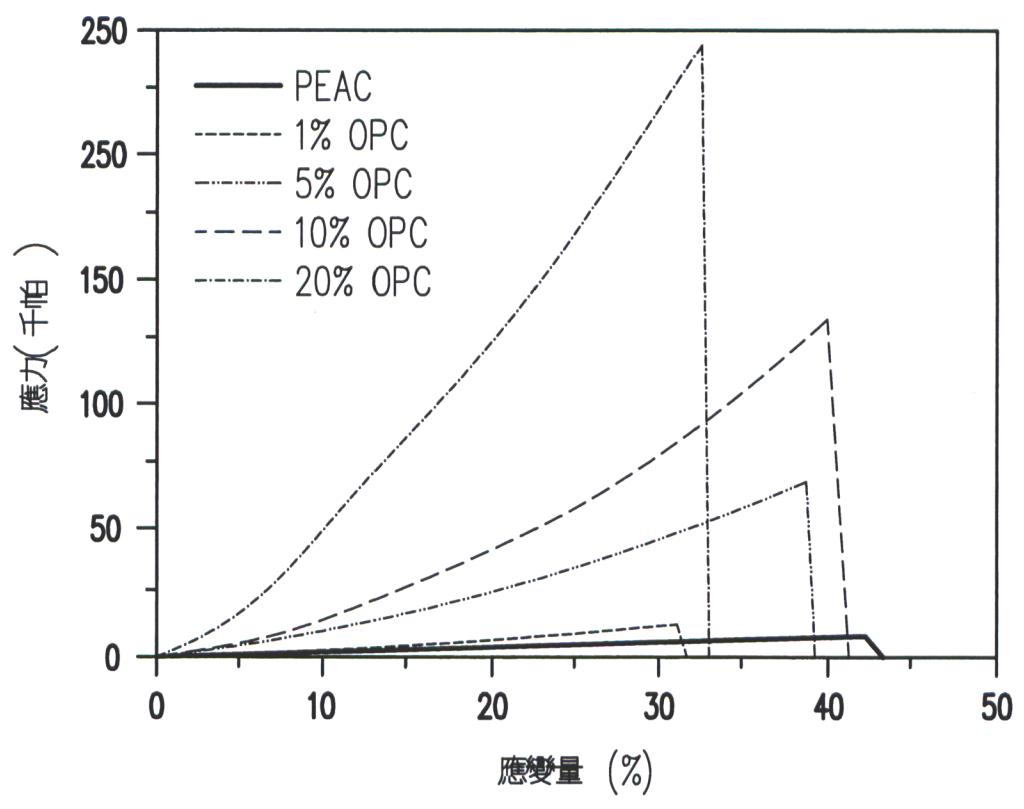


圖 4

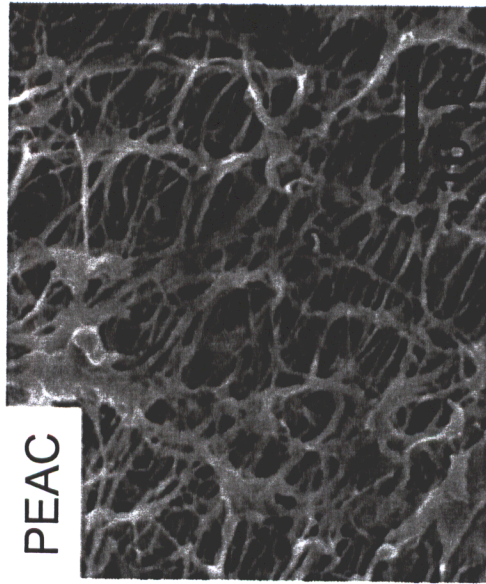


圖5A

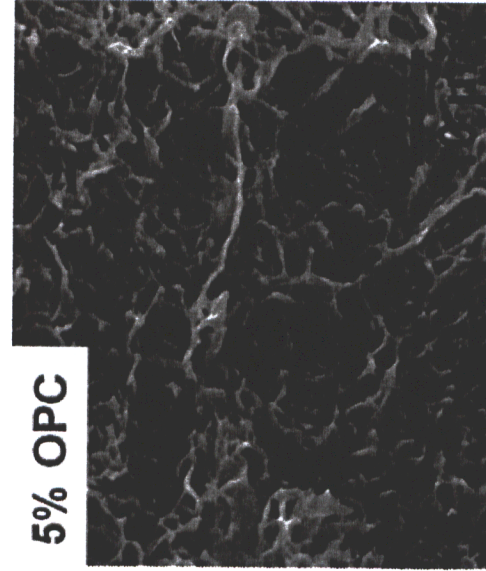


圖5B



圖5C

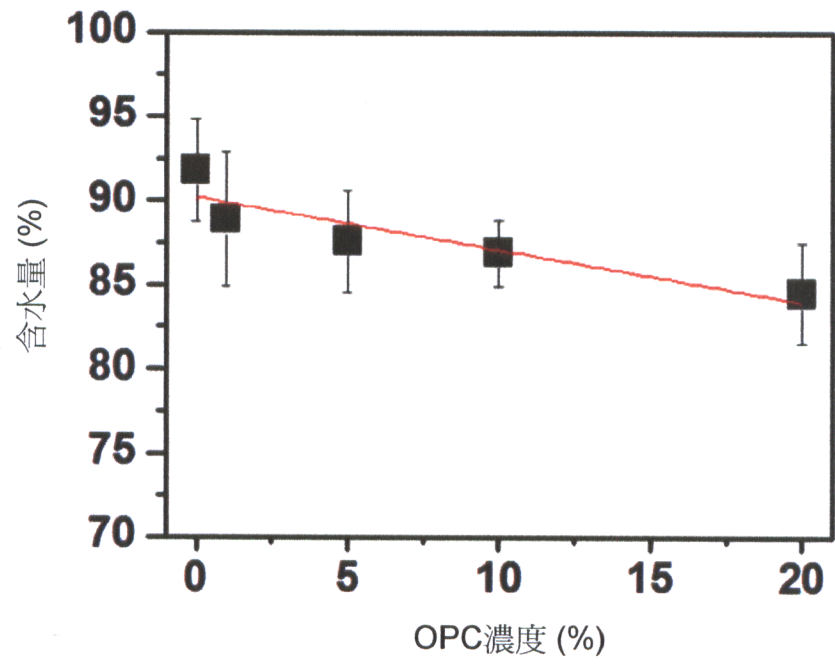


圖6

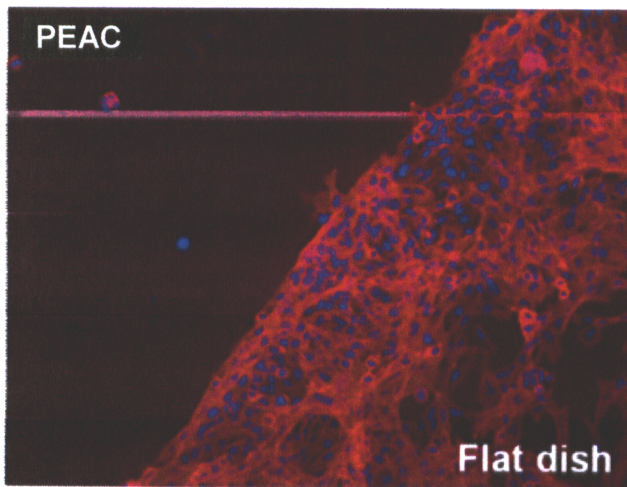


圖7A

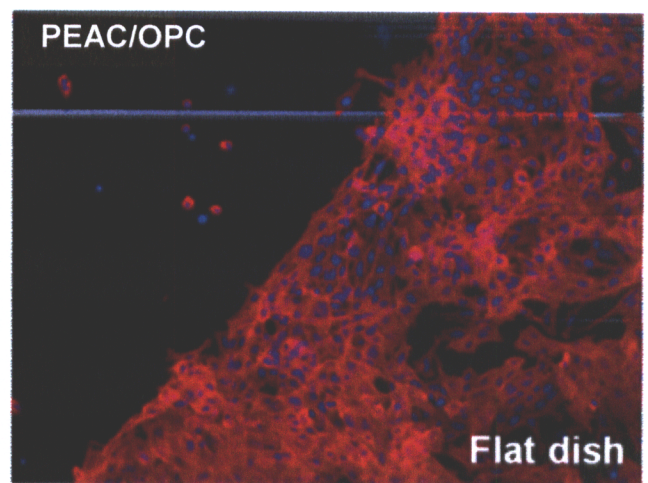


圖7B

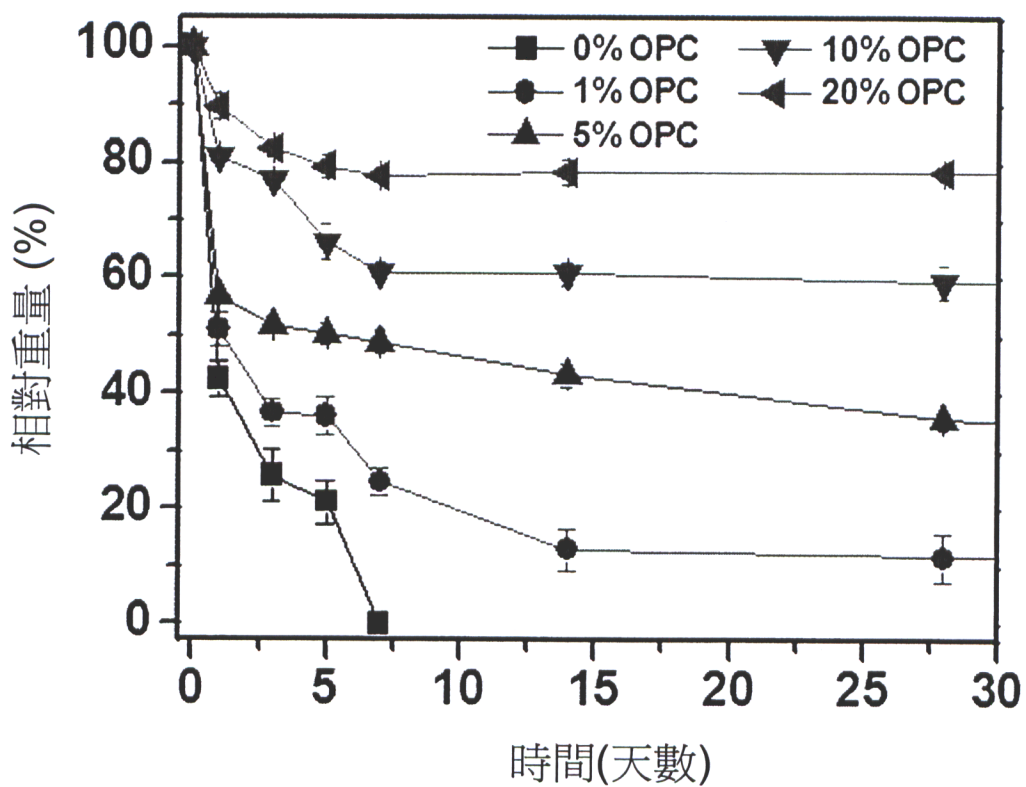


圖8

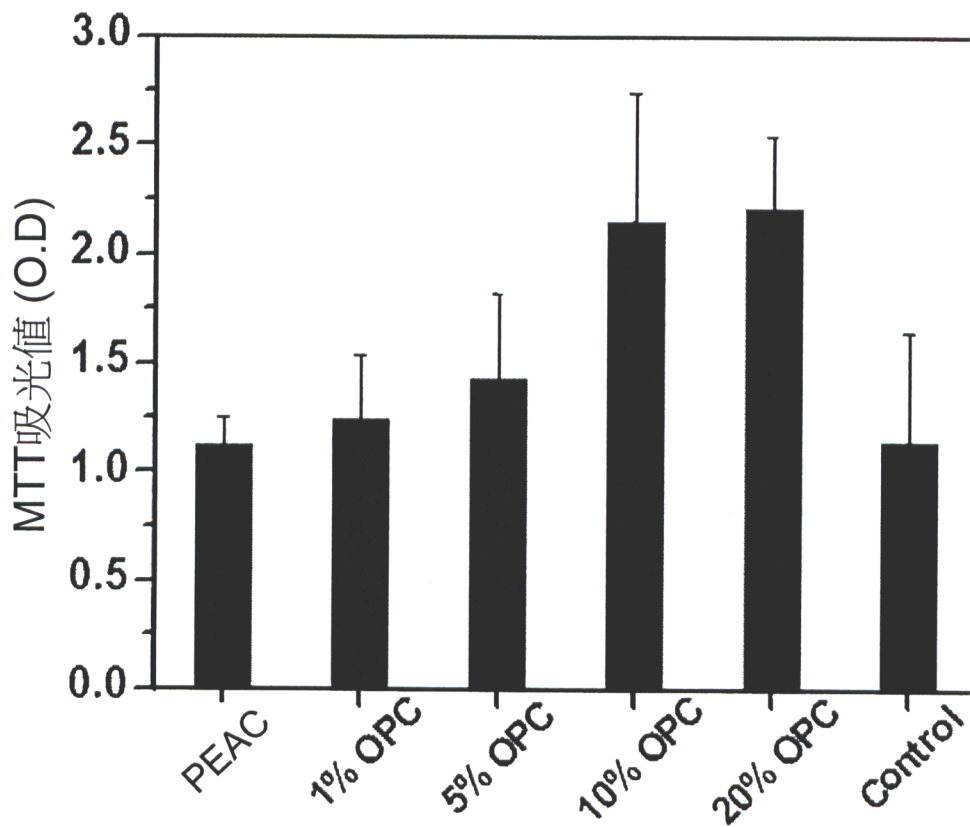


圖9

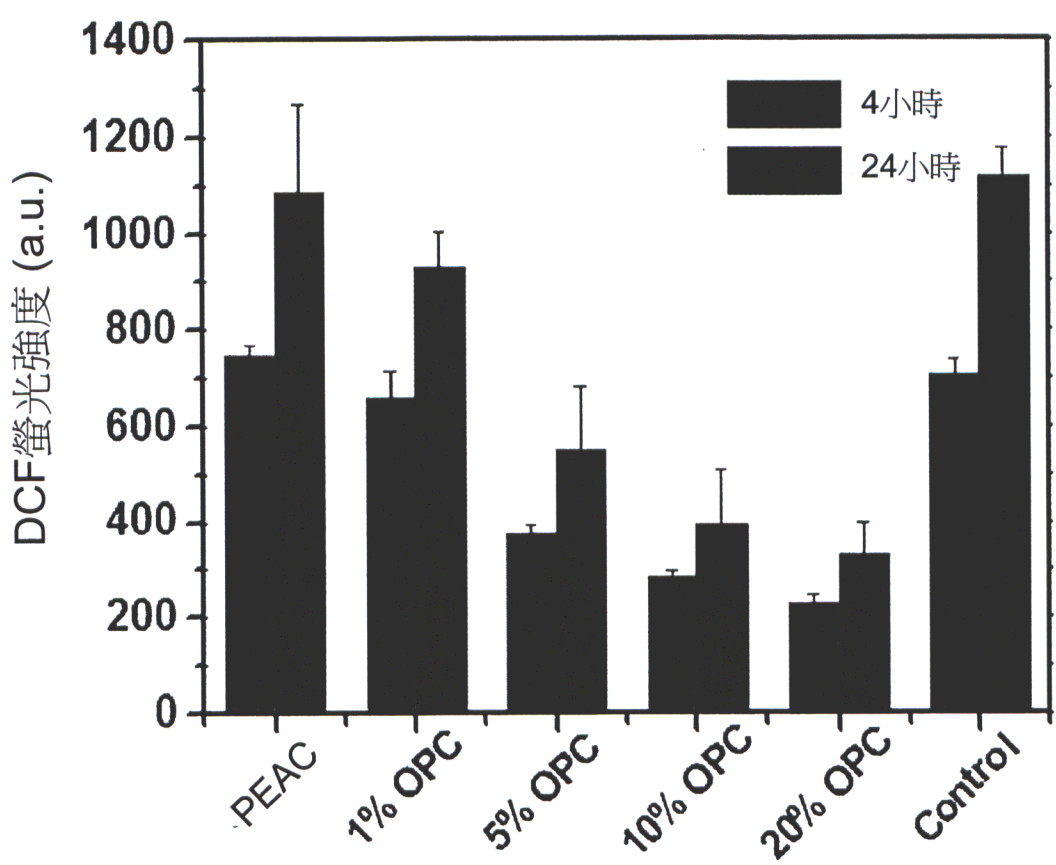


圖10

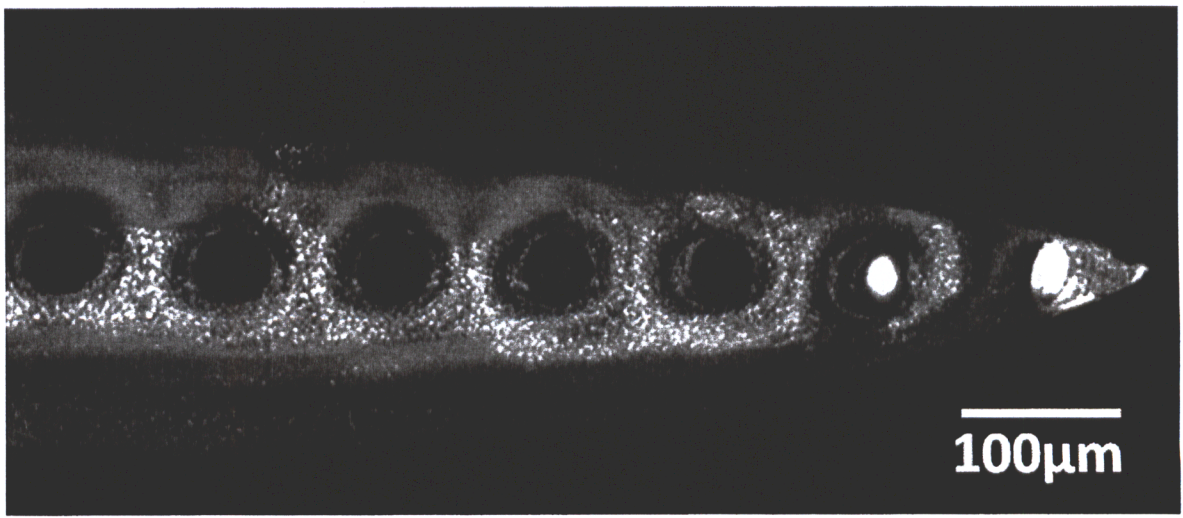


圖11

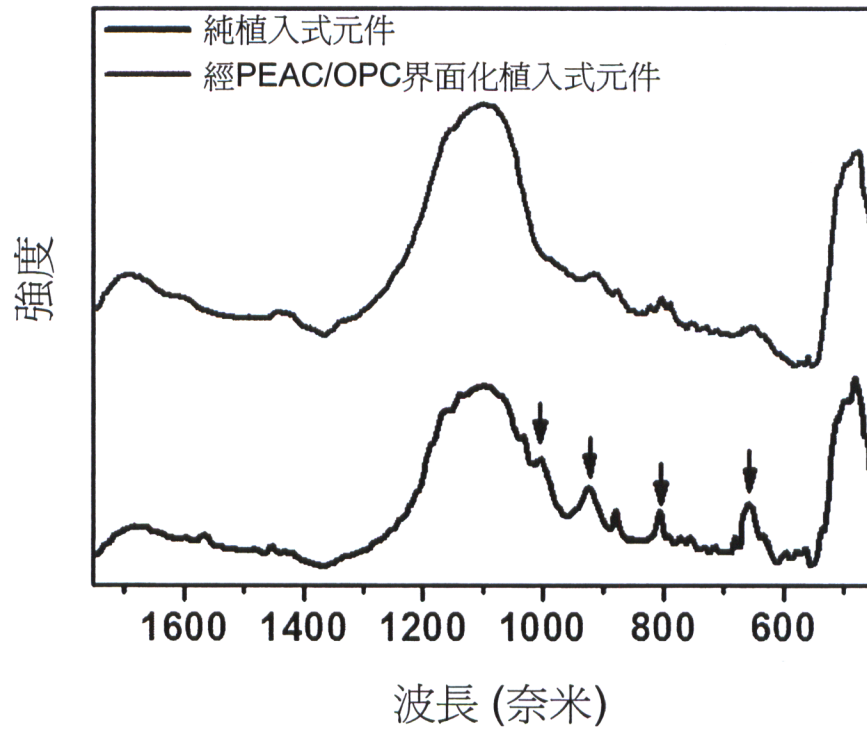


圖12

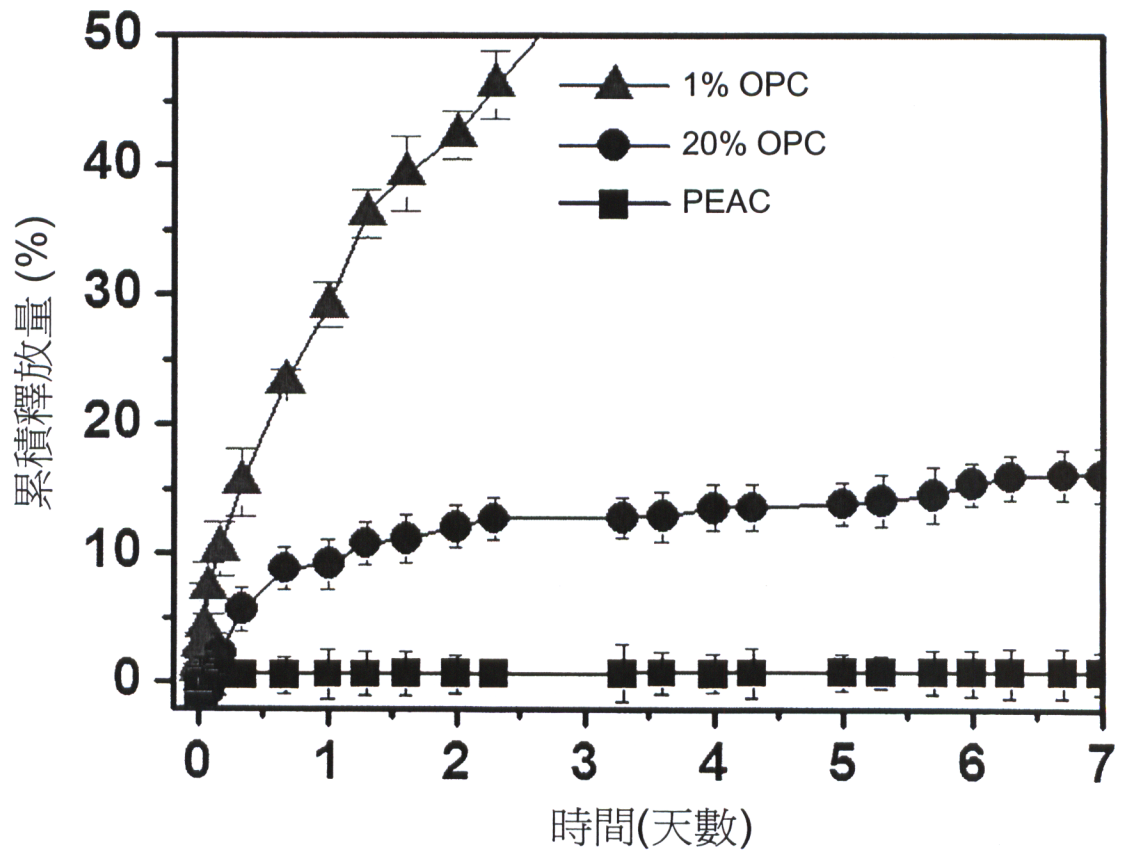


圖13

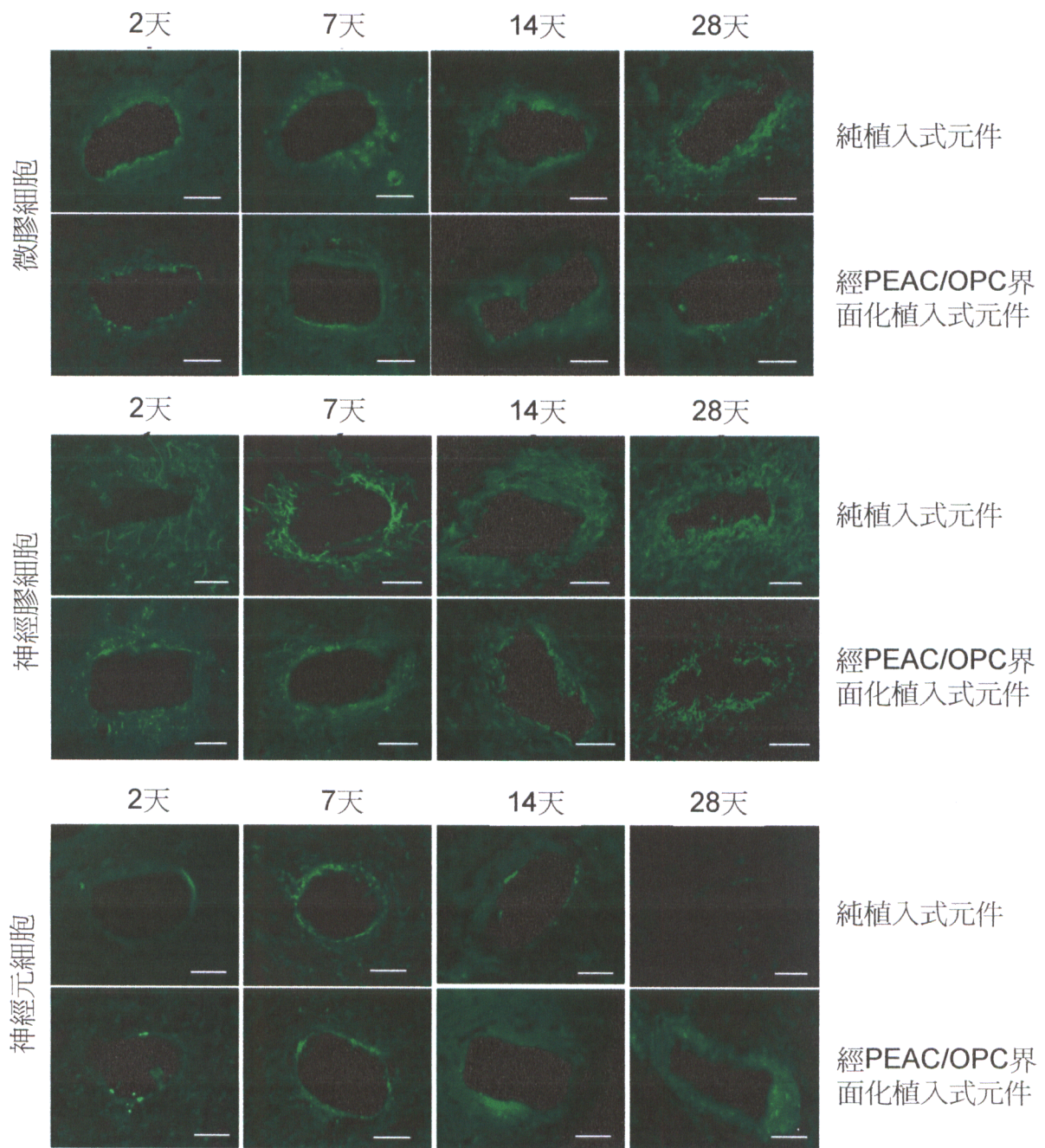


圖14A

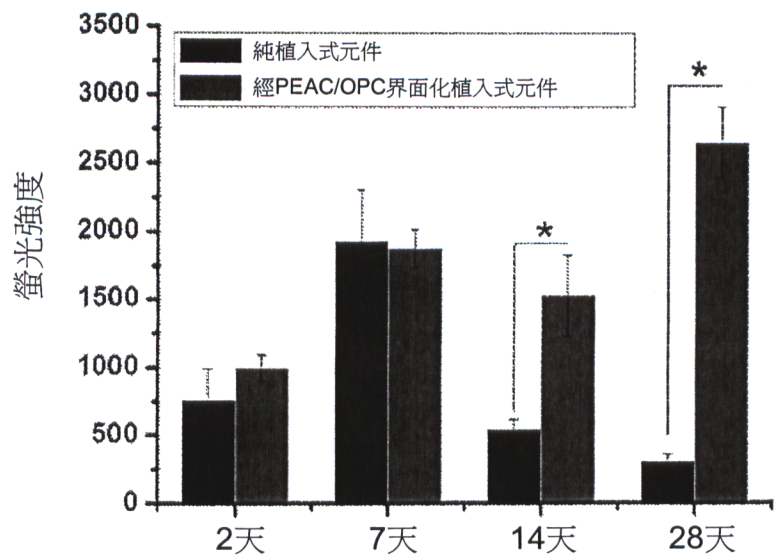
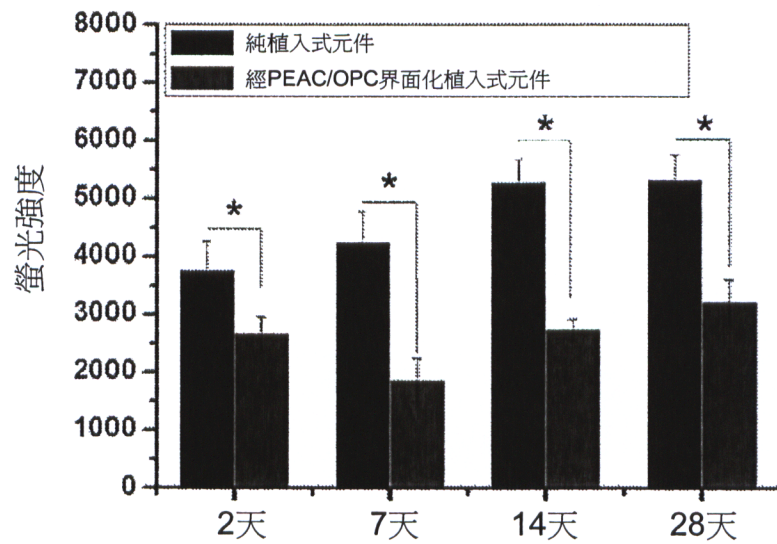
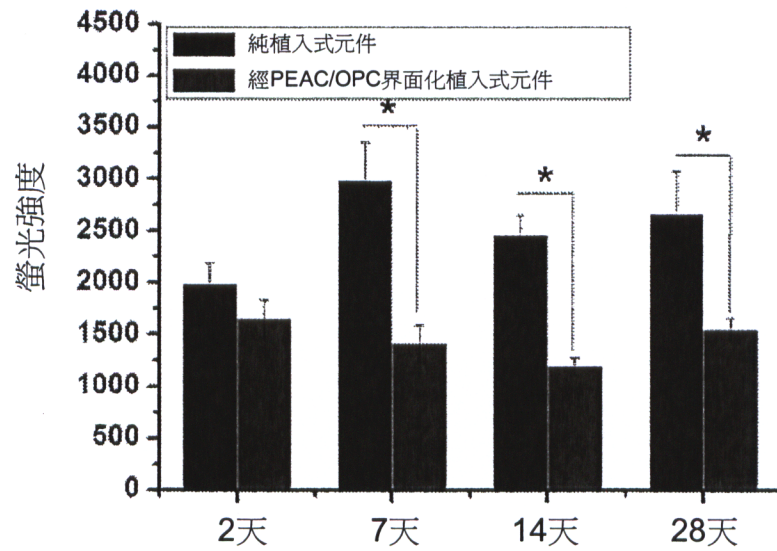


圖14B

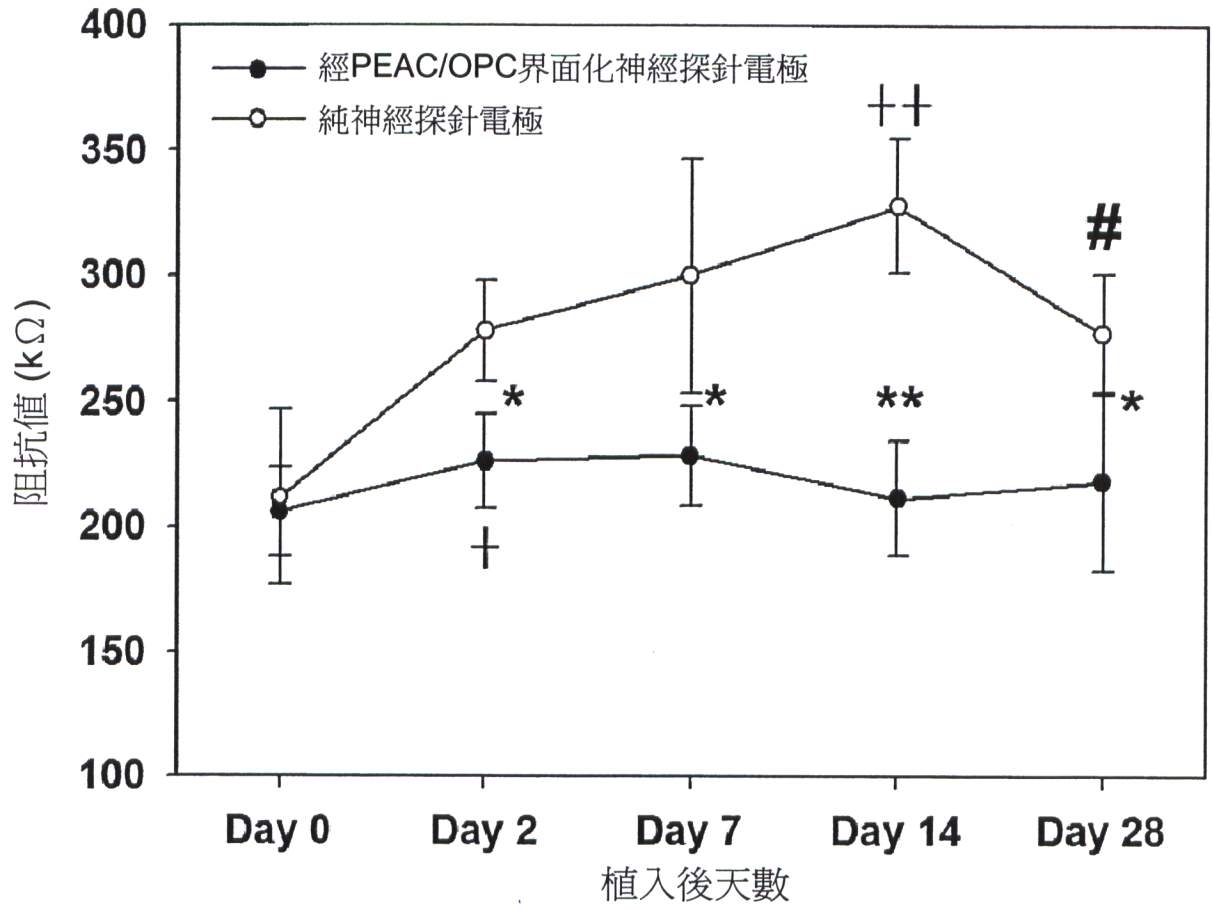


圖15

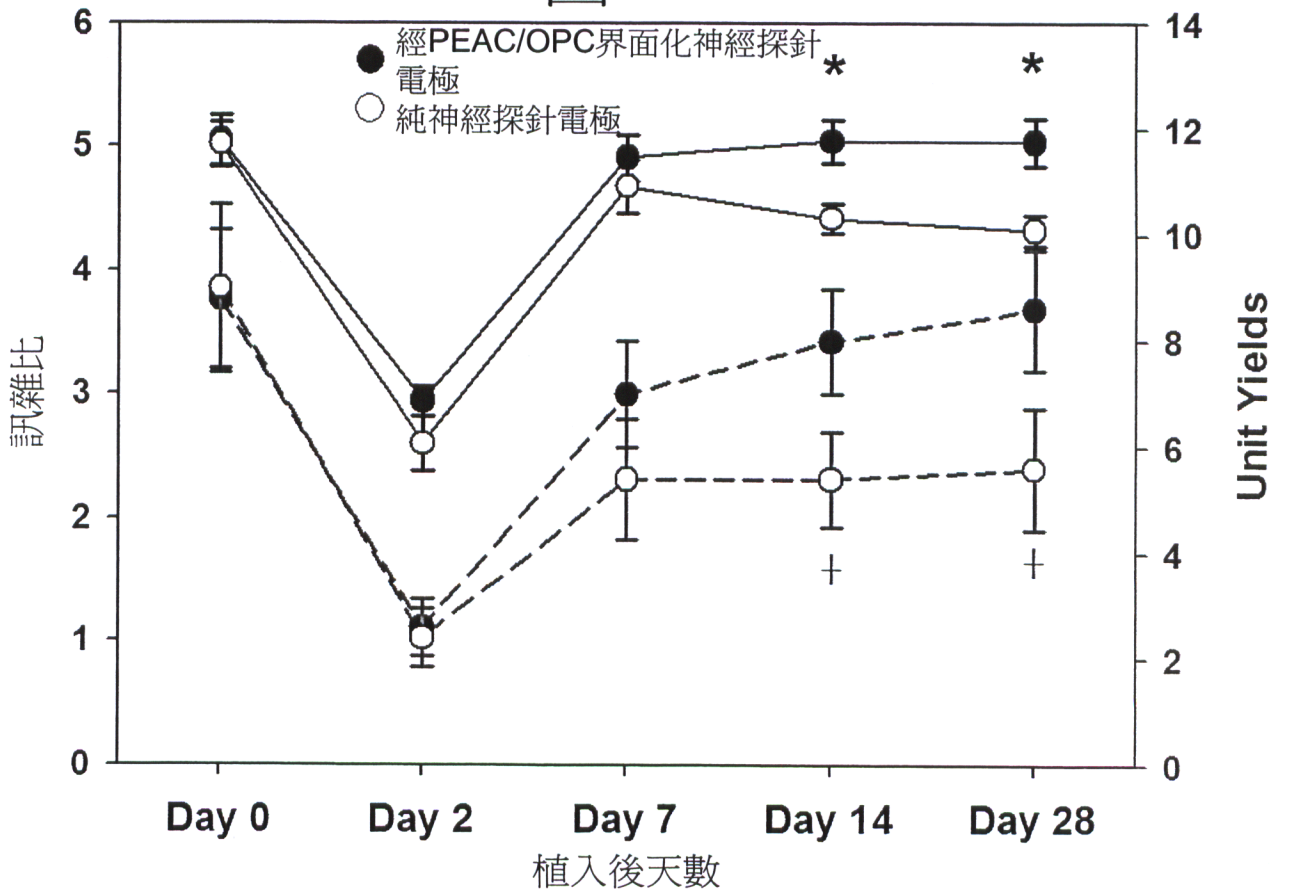


圖16

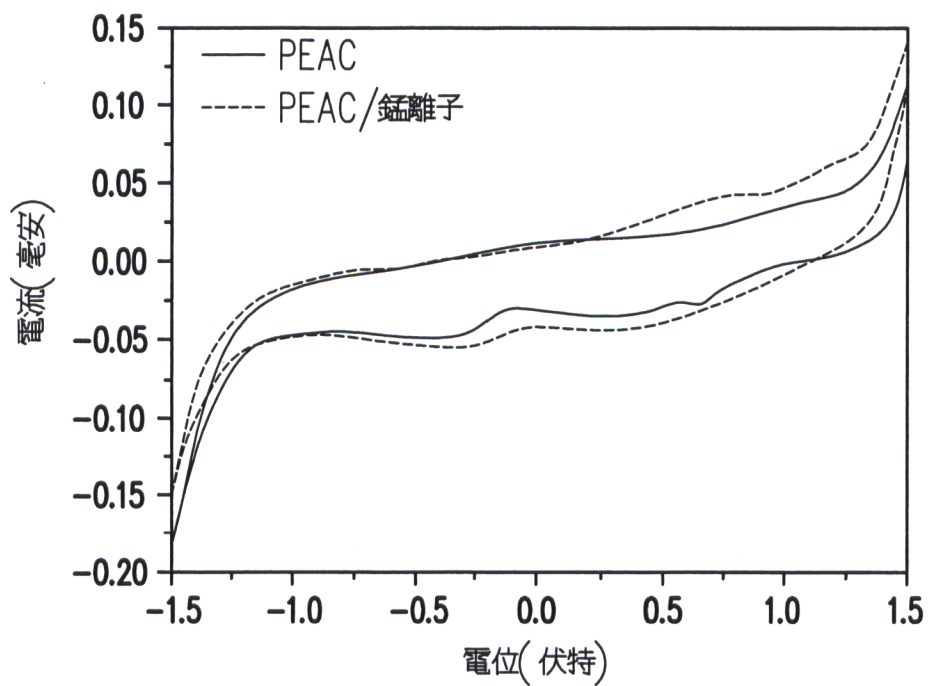


圖 17

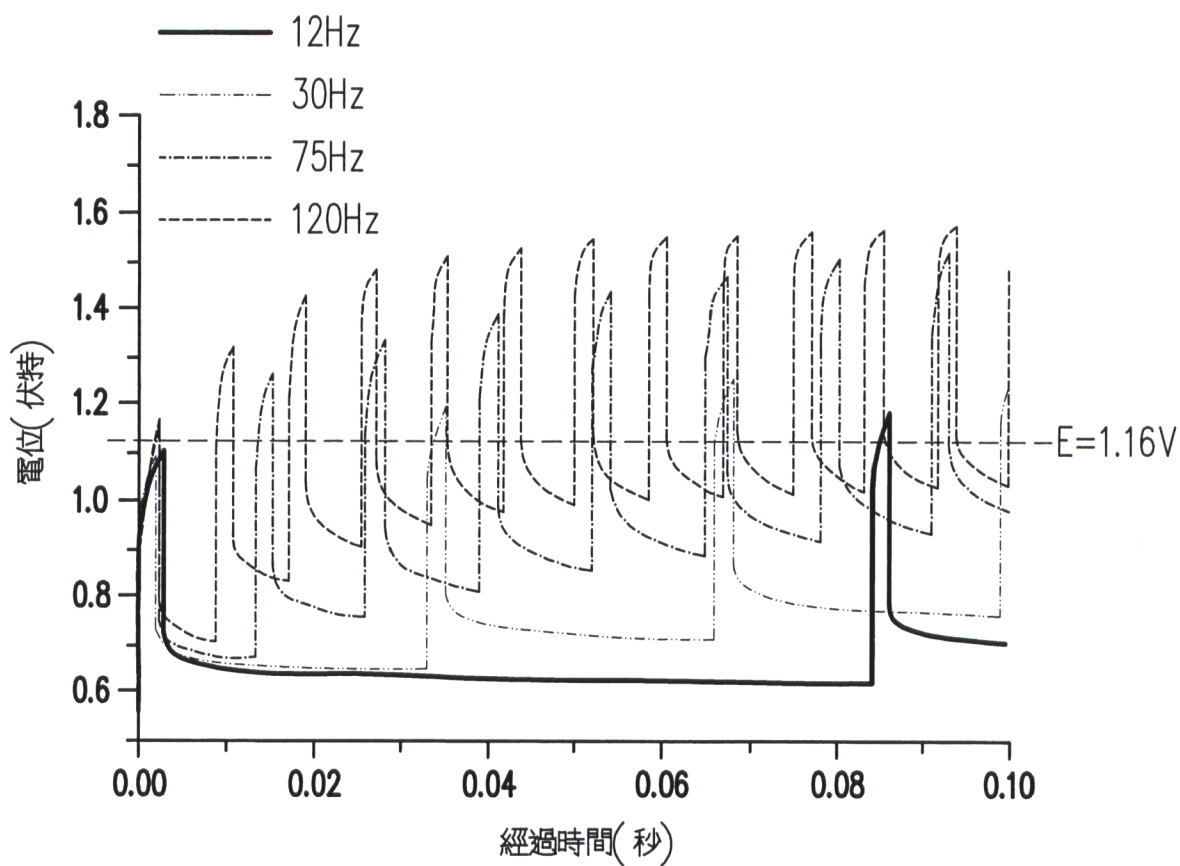


圖 18

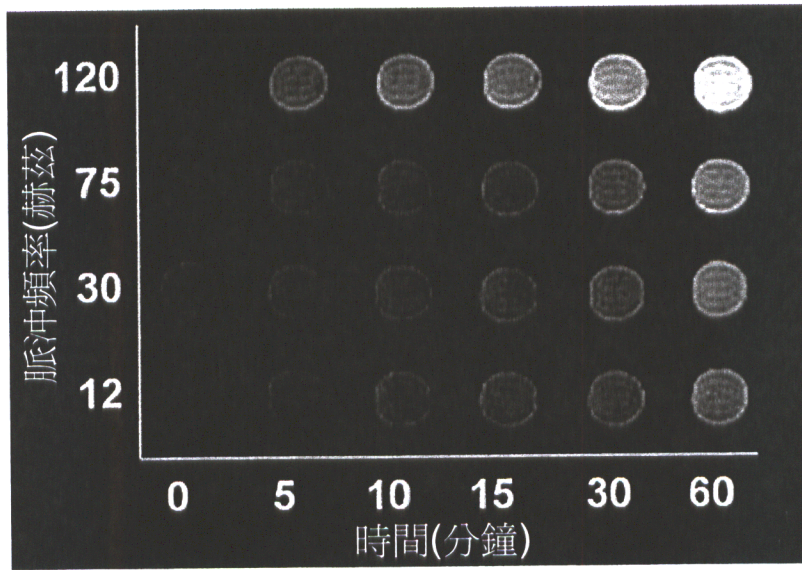


圖 19A

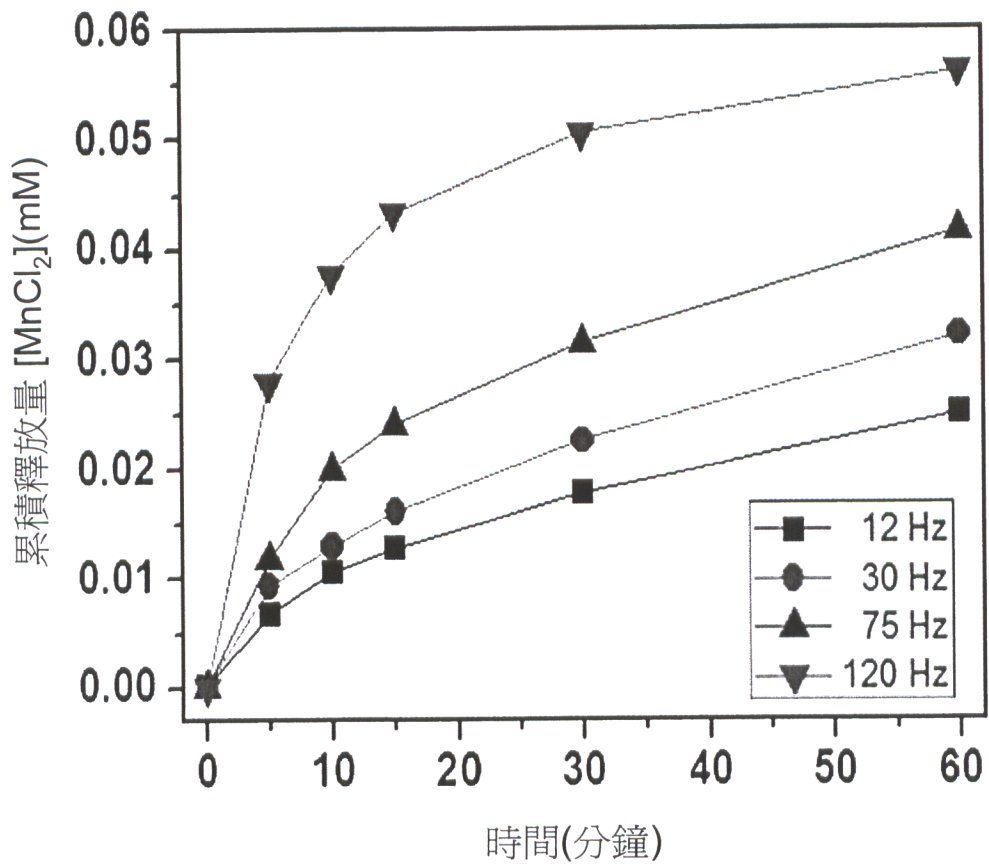


圖 19B