

核殼型包覆藥物之免疫乳膠顆粒製造及其實際應用之研究

計劃編號：NSC-90-2216-E-041-002

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

計劃主持人：李佳芬 嘉南藥理科技大學化妝品應用與管理系
計劃參與人員：林佳龍 國立台灣大學材料科學與工程研究所

Abstract

In this work, we discuss the synthesis, properties, and application of the core-shell copolymer latex, in which we use N-isopropylacrylamide (NIPAAm), Chitosan, in the core and use methacrylic acid (MAA), methyl methacrylate (MMA) in the shell. The polyNIPAAm/Chitosan crosslinked copolymer latex was synthesized by soapless emulsion polymerization when ammonium persulfate (APS) was used to initiate the polymerization. Then monomers of MAA and MMA were added to continue the reaction and obtain the core-shell copolymer latex finally. We changed several variables such as the weight proportion of Chitosan/NIPAAm, the concentration of crosslinking agent, the weight proportion of MAA/MMA in this polymerization, and discussed their effects on particle size, reaction rate, zeta-potential, surface functional groups, and specific surface area, etc. We also studied the swelling and thermo-sensitive behavior of the film made by these core-shell latexes. The effects of the weight proportion of Chitosan/NIPAAm, the concentration of crosslinking agent, the weight proportion of MAA/MMA in this polymerization, and the pH value of environment were discussed. Then we discussed the application of this latex on drug release with different composition. Finally, we discussed the effect of different temperature and different composition upon conjugating BSA on the core-shell latex and hoped to be applied on targeting drug carrier.

摘要

本研究主要為合成具溫度感應性之乳膠顆粒，其中以氮-異丙基丙烯醯胺(N-isopropylacrylamide)-幾丁聚醣(Chitosan)交連共聚物為核層，甲基丙醯酸甲酯(methyl methacrylate)-甲基丙醯酸(methacrylic acid)共聚物為殼層，並對其合成、性質及應用做一探討。在合成方面，使用陰離子型起始劑 APS (ammonium persulfate)，以無乳劑乳劑聚合的方法合成 polyNIPAAm-Chitosan 的交聯共聚物，而後加入 MMA 及 MAA 單體繼續反應形成核殼型複合乳膠顆粒。改變各種變因包括：Chitosan / NIPAAm 重量比例、交聯劑濃度、MAA/MMA 重量比例等，探討這些變因對於乳膠顆粒粒徑大小、反應速率、表面電荷、表面官能基、比表面積等性質的影響。此外，本文並探討不同環境 pH 值對不同組成的乳膠顆粒試片吸水膨潤性質的影響。最後，本文也探討不同組成的乳膠顆粒其藥物包覆及藥物釋放的情形，並討論在不同溫度下，乳膠顆粒表面鍵結蛋白質的情形以期能應用於靶向型藥物載體。

1、前言

藥物控制釋放 (drug controlled-release) 技術從西元 1960 年開始受到重視，其目的在於使藥物在使用時，能夠依所需的速率施用於目標物 (target)。由於藥物控制釋放系統可控制藥物進入人體內的釋放速率，因此可減少投藥的頻率，避免夜間投藥，且可減少藥物在血液中濃度的變動程度，使藥效更均勻。此外，由於藥物可針對目標物發揮療效，故可減少藥物的使用過量或浪費，同時避免對腸胃道的刺激。且對於一些毒性較強的藥物而言 (例如：惡性腫瘤的治療藥物)，有其局部投藥的必要性，以減少身體其他部位受到傷害。

有些材料的結構、性質會隨外在化學或物理性刺激 (例如：PH、light、temperature...) 而改變，這類材料稱為智慧型材料 (intelligent materials)，在近年來被廣泛應用於藥物

控制上。

本研究欲合成有 LCST (Lower Critical Solution Temperature) 之溫度敏感性高分子，並與生物裂解性高分子聚合成具交聯的共聚物。其中，溫度敏感性高分子選用 LCST 值在體溫以下者，使得在實驗進行時 (實驗溫度 < LCST)，藥物得以順利靠膨潤進入乳膠顆粒中；一旦此包有藥物的乳膠顆粒進入體內 (體溫 > LCST)，因溫度敏感性高分子變成非水溶性，可將藥物保存在乳膠顆粒中，在到達目標物前，不會先行釋放。

此外，並在乳膠顆粒的表面接上特定蛋白質，當乳膠顆粒遇目標物 (病變細胞) 時會與病變細胞的受器結合，進而引發細胞的胞飲及吞噬作用，使得藥物能作用在此目標物上，藥物的釋放則靠生物裂解性高分子的裂解，控制藥物在要求的速率下釋放。

2、實驗

2.1 藥品

氮-異丙基丙烯醯胺 (N-isopropylacrylamide, NIPAAm)、幾丁聚醣 (Chitosan)、甲基丙醯酸甲酯 (methyl methacrylate, MMA)、甲基丙醯酸 (methacrylic acid, MAA)、交聯劑 *N,N'*-methylenebisacrylamide (MBA)、起始劑 ammonium persulfate (APS)、醋酸 (acetic acid)、咖啡因 (Caffeine)、胎牛血清白蛋白 Bovine Serum Albumin (BSA)、偶合劑 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl) Carbodiimide (EDC)。

2.2 合成核殼型共聚乳膠顆粒

於反應瓶中依比例加入去離子水、醋酸、Chitosan、NIPAAm 單體、MBA 交聯劑，在室溫下攪拌。待攪拌溶解均勻後，升溫至 50°C，轉速 300rpm，通氮氣，加入起始劑，反應 2 小時。再依比例加入 MAA、MMA 繼續反應 1 小時。將反應後之乳液樣品以透析袋進行透析 (約一個禮拜)，以進行後續之測試分析。本研究所列之樣品代號，例如：2/10-3%-1/5 表示核層組成 Chitosan/NIPAAm 重量比為 2/10，交聯劑濃度為 3%，殼層組成 MAA/MMA 重量比為 1/5。

2.3 顆粒型態及粒徑觀察

以 JEOL JSM-1200 EX II Transmission Electron Microscope 穿透式電子顯微鏡及 Hitachi S-800 Field Emission Scanning Electron Microscope 掃描式電子顯微鏡觀察具有殼層及不具殼層之乳膠顆粒的差異，並觀察其粒徑。

2.4 熱重分析儀 TGA 及差式掃描熱量分析儀 DSC 分析

將乳液樣品烘乾後以 Perkin-Elmer TGA-7 及 TA2000 進行分析，升溫速率均為 10°C/min。

2.5 吸水性測試

將反應完成之乳液烘乾製成試片。分別在不同溫度的去離子水或 pH4、pH7、pH9 之緩衝溶液中測試膨潤比 (SR, swelling ratio)。SR (swelling ratio) = $(W_s - W_d) / W_d$ 其中， W_s ：於溶液中膨潤後之試片重。 W_d ：乾燥後之試片重。

2.6 表面電位 (Zeta Potential) 及粒徑分析 (Light Scattering)

將透析後之乳液樣品分別以 pH4、pH7、pH9 之緩衝溶液稀釋後，以 Malvern Zeta Sizer 2000 於 25°C 恆溫下進行 Zeta Potential 及 Light Scattering 粒徑分析。

2.7 比表面積分析

將透析後之乳液樣品冷凍乾燥成乳膠顆粒粉末，再以 Micromeritics ASAP-2100 測量乳膠顆粒的 BET 及 Langmuir 比表面積。

2.8 表面官能基的含量分析

將透析後之乳液樣品冷凍乾燥成乳膠顆粒粉末，取定量粉末溶於定量去離子水並以超音波震盪 5 分鐘，先測量乳液之導電度，然後將 0.01N NaOH 水溶液慢慢滴入乳液中，持續紀錄滴入 NaOH 體積和導電度 (conductivity) 值，並計算表面官能基含量。

2.9 藥物釋放測試

首先，測定各種不同濃度之 Caffeine solution 在波長 272nm 之 UV 吸收值，建立 Caffeine 之 Calibration curve。

取 0.15g 乳膠顆粒，將其置於 caffeine 之磷酸鹽緩衝溶液中 (0.012g Caffeine 溶於 5g 磷酸鹽緩衝溶液)，並以超音波震盪 10 分鐘，再置於 4°C 環境下進行膨脹 3 小時。之後將之冷凍乾燥成包覆 Caffeine 的乳膠顆粒粉末。

取約 0.05g 凍乾後的粉末以模具及壓片機壓成直徑約 1 公分的圓片，並將之置於 100g 37°C 的 PH7.4 之磷酸鹽緩衝溶液中進行 Caffeine 的釋放實驗，於不同時間取樣以 UV 分光光度計量測緩衝溶液中 Caffeine 濃度。

2.10 蛋白質的接枝

首先，測定各種不同濃度之 BSA 在波長 280nm 之 UV 吸收值，建立 BSA 之 Calibration curve。

取 0.01g 乳膠顆粒懸浮於 10g PH7.4 之磷酸鹽緩衝溶液中，以超音波震盪 10 分鐘後，加入 0.004g BSA 再以超音波震盪 3 分鐘，並分別置於 25°C、37°C 的恆溫環境下 2 小時。而後加入 0.004g EDC 進行 BSA 的接枝 4 小時。

後以離心機 12000rpm 離心 20 分鐘，取上澄液測量在 280nm 的 UV 吸收值，並計算 BSA 的接枝量。

3、結果與討論

3.1 合成核殼型共聚乳膠顆粒

在核殼型複合乳膠顆粒的合成中，我們改變 Chitosan / NIPAAM 重量比例、交聯劑濃度、MAA/MMA 重量比例，探討這些變因對於核層的轉化率及其總轉化率的影響。

由表 1 可看出，隨著 Chitosan / NIPAAM 重量比例增加，核層反應速率有增加的趨勢。而當交聯劑濃度愈高，核層反應速率愈慢。原因是當 Chitosan 愈多，界面保護的效果愈好，形成的顆粒愈小、愈多，因此反應速率較快。而當交聯劑存在時，會限制單體的擴散作用，而使得反應速率變慢。

然而由總體轉化率的部分發現不論隨著 Chitosan / NIPAAM 重量比例增加或交聯劑濃度愈高，總體轉化率皆呈上升的趨勢，因此我們推斷在殼層的成分中應有 Chitosan 及 polyNIPAAM 存在，而且其在殼層中所佔比例應隨 Chitosan / NIPAAM 重量比例的增加或交聯劑濃度的增加而增加。

此外，我們亦發現增加殼層單體的進料比例亦會使總體的轉化率增加。

表 1. 不同組成比例與轉化率的關係

核層 Chitosan/NIPAAM 重量比例	核層 交聯劑 濃度	殼層 MAA/MMA 重量比例	核層轉化率 (%)	總體轉化率 (%)
2/10	3%	1/5	82.02	85.63
3/10			82.98	87.38
5/10			85.91	88.59
2/10	3%	1/5	82.02	85.63
	5%		81.25	86.84
	10%		81.02	88.42
2/10	3%	1/5	82.02	85.63
		2/5		86.79
		3/5		88.34

2/10	3%	0.5/2.5	82.02	84.93
		1/5		85.63
		2/10		90.95

3.2 顆粒型態及粒徑觀察

由圖 1(a)(b) 可以發現在沒有殼層的乳膠顆粒因沒有殼層的束縛，所以造成顆粒較膨潤，同時對照圖 2(a)(b)，當加入 PMAA/PMMA 殼層後，乳膠顆粒的成粒性明顯增加。

隨著 Chitosan / NIPAAM 重量比例增加 (圖 2.(b)(c))，因 Chitosan 愈多，界面保護的效果愈好，形成的顆粒愈小。

先前在 Chitosan/NIPAAM 共聚乳膠顆粒的研究中指出當交聯劑濃度愈高時，因成核數的增加會造成顆粒愈小，然而在圖 2.(b)(d) 中並未發現這種現象，其原因可能是當交聯劑濃度愈高時，第二階段的殼層反應越多，因而造成粒徑的增加，使得最終在圖 2.(b)(d) 中所見的粒徑相近。

而在圖 2.(e)(f) 中發現，不論增加殼層的 MAA 比例或殼層的厚度均會使得顆粒的粒徑增加並且其成粒性越佳。

3.3 熱重分析儀 TGA 及差式掃描熱量分析儀 DSC 分析

圖 3 為 TGA 分析圖形，由圖中可以看到三種樣品的主裂解溫度均在 300°C~400°C 左右，其中 PMAA/PMMA 共聚乳交顆粒有明顯的兩段裂解且其重量損失比例約為 MAA/MMA 單體進料重量比例 1/5。而具有 PMAA/PMMA 殼層的 2/10-3%-1/5 試片裂解圖形則與不具殼層的 2/10-3% 試片近似，但其焦產量則比不具殼層者少。

圖 4 為 DSC 分析圖形，由圖中看出 PMAA/PMMA 共聚乳膠顆粒的 Tg 在 146°C，不具殼層的 2/10-3% 試片 Tg 在 125°C，而具有 PMAA/PMMA 殼層的 2/10-3%-1/5 試片 Tg 則出現在 134°C。

3.4 吸水性測試

關於膨潤性的測試，因為乳膠顆粒的合成是在 50°C polyNIPAAM 呈疏水性的環境下完成，所以當我們外加 PMAA/PMMA 殼層後，乳膠顆粒中的 polyNIPAAM 不論在低溫或高溫環境下的膨潤性質都大受限制 (圖 5~13)，不若單純 polyNIPAAM 對溫度的強烈敏感性。因此在此膨潤性的測試中，Chitosan 與 PMAA 的膨潤性扮演了重要的角色。

圖 5~7 為不同 pH 環境下改變 Chitosan/NIPAAM 重量比例對膨潤的影響。可看出在 pH4 中主要膨潤是在 Chitosan 的部分，而在 pH9 中的膨潤則是因 MAA 的膨潤且造成殼層的軟化，使得在低溫時 polyNIPAAM 亦有較大規模的膨潤發生，另一方面，由於 Chitosan 比例高者總體反應率較高，含 PMAA 較多，因此使得 Chitosan 比例高者在 pH9 的環境中，殼層膨潤的現象較為明顯，使得核層的 Chitosan 和 polyNIPAAM 較易膨潤，而使得整體乳膠顆粒的膨潤性較大 (圖 7、14)。

圖 8~10 為不同 pH 環境下改變交聯劑濃度對膨潤的影響。可看出在 pH4 中主要膨潤是在 Chitosan 的部分，而在 pH9 中的膨潤則是因 MAA 的膨潤且造成殼層的軟化，使得在低溫時 polyNIPAAM 亦有較大規模的膨潤發生。並且由於交聯劑濃度較高使得總體反應率較高，因而殼層所含的 PMAA 較多，在 pH9 的環境中，殼層的膨潤軟化較明顯，使得核層的 Chitosan 和 polyNIPAAM 較易膨潤，而使得整體乳膠顆粒的膨潤性較大 (圖 15)。

圖 11~13 為不同 pH 環境下改變殼層厚度對膨潤的影響。可看出當殼層較薄時，polyNIPAAM 所受束縛較小，其膨潤比在不同 pH 環境下均呈現較大值 (圖 16)。而殼層較厚的 2/10-3%-2/10 因有較多的 PMAA，所以在 pH4 中呈現最小的膨潤比，而在 pH9 中的膨潤則大於 2/10-3%-1/5 的試片。

3.5 表面電位 (Zeta Potential) 及粒徑分析 (Light scattering)

圖 17~20 顯示不同組成的乳膠顆粒在不同 pH 環境下的表面電位，其中發現因為我們以 PMAA/PMMA 為顆粒的外層，因此當 pH 在 7.4~9 時 PMAA 上的 COOH 幾乎完全解

離為 COO⁻，造成所顯示的表面電位均在-30~-40mV 間。而當 pH 在 4 時，由於 Chitosan 上 NH₃⁺ 變為 NH₄⁺ 及使用陰離子型起始劑，造成表面電位在 0mV 附近，且 Chitosan 含量越多時，表面電位越正。

圖 21~24 顯示不同組成的乳膠顆粒在不同 pH 環境下的 Light Scattering 分析結果。其中因在 pH4 時顆粒的表面電位在零左右，顆粒不穩定而容易產生凝集現象，使得測量到的粒徑分布較大。而在 pH9 時則可看出因顆粒較容易產生膨潤，而使得粒徑分布大於在 pH7.4 時。且此時因顆粒表面的 COOH 幾乎完全解離為 COO⁻，使得顆粒比在酸性環境中穩定而較不易產生凝集。

3.6 比表面積分析

不同組成比例與比表面積的關係如表 2 所示。其中 5/10-3%-1/5、2/10-3%-0.5/2.5 兩種樣品比表面積較小，其原因可能由於量測的乳膠顆粒是由凍乾乾燥而得，因此膨潤較大的樣品在凍乾後呈現出較大的孔洞而非許多的細小孔洞，使得在量測時得到比表面積較小的結果。而當 MAA 比例增加或殼層增厚時，因成粒性的增加，使得比表面積有增加的趨勢。

表 2. 不同組成比例與比表面積的關係

Chitosan/NIPAAAM 重量比例	交聯劑 濃度	MAA/MMA 重量比例	BET (m ² /g)	Langmuir (m ² /g)
2/10	3%	1/5	17.7079	25.9105
3/10			17.7793	26.0601
5/10			12.9230	18.7495
2/10	3%	1/5	17.7079	25.9105
	5%		20.0790	29.3995
	10%		18.7844	27.4878
2/10	3%	1/5	17.7079	25.9105
		2/5	21.2112	30.8136
		3/5	19.3040	27.6930
2/10	3%	0.5/2.5	5.9082	8.7084
		1/5	17.7079	25.9105
		2/10	22.7885	32.7838

3.7 表面官能基的含量分析

以 0.01N NaOH 滴定乳膠顆粒，經由導電度法估算乳膠顆粒的表面 COOH 官能基含量，其結果如表三所示。可看出改變 Chitosan/NIPAAAM 重量比例和交聯劑濃度對表面官能基含量的影響不大，而當增加 MAA/MMA 重量比例或增加殼層厚度時，均會使得表面官能基含量增加。其中 2/10-3%-0.5/2.5 樣品可能因為殼層量太少，在滴定時並未能明確量測出其表面官能基的量。

表 3. 不同組成比例與表面官能基量的關係

Chitosan/NIPAAAM 重量比例	交聯劑 濃度	MAA/MMA 重量比例	表面官能基量 (molc/g)	表面官能基量 (molc/m ²)
2/10	3%	1/5	0.002014	0.000113735
3/10			0.002056	0.000115640
5/10			0.001736	0.000134334
2/10	3%	1/5	0.002014	0.000113735
	5%		0.001944	0.000096817
	10%		0.002097	0.000111635
2/10	3%	1/5	0.002014	0.000113735
		2/5	0.002977	0.000140350
		3/5	0.003952	0.000204724
2/10	3%	0.5/2.5	---	---
		1/5	0.002014	0.000113735
		2/10	0.003389	0.000148715

3.8 藥物釋放測試

我們以 caffeine 為模型藥物進行藥物釋放測試，並對照

單純將 caffeine 與乳膠顆粒混摻的樣品，圖 25~28 為其結果。

由圖中可發現，前 30 分鐘約 70% 藥物釋放量的圖形與混摻的樣品相近，因而推斷此部分的 caffeine 應為未被包覆或吸附在顆粒表面的 caffeine。所以由實驗證實經由乳膠顆粒膨潤作用後，藥物可進入乳膠顆粒內部，且在 37°C PBS 中有部分藥物可以有效的被保護住而不釋放出來。

此外可發現當 Chitosan/NIPAAAM 重量比例越高、交聯劑濃度越大、MAA/MMA 重量比例越高、殼層越薄時，所保存的 caffeine 越少。由膨潤性質的測試結果亦發現，這些較不易保存 caffeine 的樣品於 pH7.4 的磷酸鹽緩衝溶液中，不論在 20°C 及 37°C 均較為膨潤。因此推論這些樣品雖然於包覆藥物時因膨潤性較好而能包覆較多藥物，但在藥物釋放時亦因膨潤性較好而不易將藥物留在顆粒中。在 2/10-3%-3/5 及 2/10-3%-0.5/2.5 的樣品中，前 30 分鐘的釋放曲線與混摻樣品明顯不同，這是因為 2/10-3%-3/5 的殼層中含有較多的 MAA，因此在 pH7.4 的環境中，殼層較軟化，使得 caffeine 較容易 swelling 進入乳膠顆粒中，因而釋放時皆需由乳膠顆粒的內部釋放出來，因此，前 30 分鐘的釋放曲線與混摻樣品明顯不同是因為所釋放出來的 caffeine 是包覆在乳膠顆粒內部的 caffeine，而不是吸附在顆粒表面的 caffeine。2/10-3%-0.5/2.5 的樣品由於殼層很薄，使得 caffeine 較易被包覆在乳膠顆粒的內部，因而釋放時皆由乳膠顆粒的內部釋放出來，使得釋放曲線與混摻樣品明顯不同。

3.9 蛋白質的接枝

在蛋白質的接枝方面，我們採用先吸附法，將 BSA 與共聚乳膠顆粒在 pH7.4 的磷酸鹽緩衝溶液中先吸附 2 小時後，再加入偶合劑進行接枝反應 4 小時。

圖 29 顯示不同組成成分的乳膠顆粒在 25°C 及 37°C 的接枝量，而圖 30 顯示不同組成成分的乳膠顆粒分別在 25°C 及 37°C 時的蛋白質接枝比率。由圖中，我們可發現當組成 Chitosan/NIPAAAM 重量比例增加時及交聯劑濃度增加時，BSA 的鍵結量降低，這正符合我們在轉化率部分所做的推論，即在殼層的成分中應有 Chitosan 及 polyNIPAAAM 存在，而且其所佔比例應隨 Chitosan / NIPAAAM 重量比例的增加或交聯劑濃度的增加而增加。而在殼層較厚或 MAA 量增加的樣品，其鍵結 BSA 的量則有明顯增加，相較於殼層較薄的 2/10-3%-0.5/2.5 樣品中則幾乎沒有鍵結上 BSA。

此外比較 25°C 及 37°C 的鍵結情形，我們發現在 25°C 時並沒有因為溫度較低使得反應速度較慢而降低鍵結量，反而可能因為乳膠顆粒在低溫時的膨潤作用使得顆粒變大因而降低鍵結的立體障礙使得造成 BSA 的鍵結量增加。且若將鍵結量增加的幅度與不同樣品在膨潤測試的結果作一比較，我們即可發現膨潤比較大的樣品其 BSA 的鍵結增加量較大，因而推斷蛋白質的鍵結不但與乳膠顆粒表面的官能基量有關，亦受到乳膠顆粒的膨潤程度影響。

4、結論

本研究以陰離子型起始劑 APS 合成以 Chitosan 及 polyNIPAAAM 為核層，以 PMAA 及 PMMA 為殼層的共聚乳膠顆粒。發現加入 PMAA 及 PMMA 的殼層後，顆粒在 pH 大於 7 的緩衝溶液中，均能維持很好的穩定性。而在吸水性測試方面，因 polyNIPAAAM 受到殼層的限制，使得在 pH4 時的吸水性主要由 Chitosan 控制，在 pH9 時的吸水性主要由 PMAA 控制，而當殼層較薄時，polyNIPAAAM 對吸水性的影響才會增加。並且由轉化率、吸水性、表面電位的實驗結果歸納得知，當 Chitosan/NIPAAAM 重量比例增加或交聯劑濃度增加，不只會使殼層反應較完全，亦會使殼層的 Chitosan 及 polyNIPAAAM 的量增加。

在藥物的包覆及釋放上，證實經由乳膠顆粒膨潤作用後，藥物可確實進入乳膠顆粒內部，且在 37°C PBS 中有部分藥物可以有效的被保護住而不釋放出來。並且膨潤性越好的樣品雖然因膨潤性較好而能包覆較多藥物，但在藥物釋放時亦因膨潤性較好而不易將藥物留在顆粒中。

在蛋白質的接枝實驗方面，當表面 PMAA 所佔比例較多時或因反應溫度較低時，都會使得有較多的蛋白質接在乳

膠顆粒上，所以推斷蛋白質的鍵結不但與乳膠顆粒表面的官能基數量有關，亦受到乳膠顆粒的膨潤程度影響。

5、參考文獻

1. T.L. Lowe, H. Tenhu, H. Tylli, J. Appl. Polym. Sci. 73 (1999) 1031-1039.
2. W.F. Lee, Y.J. Chen, J. Appl. Polym. Sci. 82 (2001) 2487-2496.
3. K. Kono, A. Henmi, H. Yamashita, H. Hayashi, T. Takagishi, J. Control. Rel.59 (1999) 63-75.
4. S.Y. Kim, S.M. Cho, Y.M. Lee, S.J. Kim, J. Appl. Polym. Sci. 78 (2000) 1381-1391.
5. T. Kidchob, S. Kimura, Y. Imanishi, J. Control. Rel. 50 (1998) 205-214.
6. J.E. Chung, M. Yokoyama, M. Yamato, T. Aoyagi, Y. Sakurai, T. Okano, J. Control. Rel. 62 (1999) 115-127.
7. B.R. Saunders, B. Vincent, Adv. Colloid Interface Sci. 80 (1999) 1-25.
8. C. Ganorkar, F. Liu, M. Baudys, S.W. Kim, Polymer Preprints-Papers Presented of the Meeting 38 (1997) 560-561.
9. 國科會專題計畫 NSC 89-2216-E-041-004

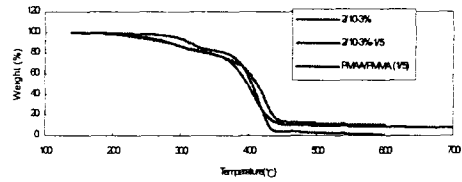


圖 3. 熱重分析儀 TGA 分析

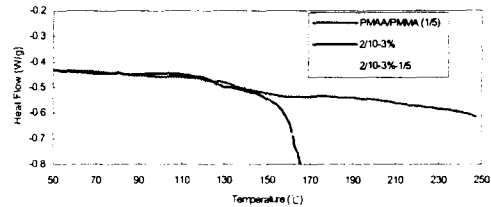


圖 4. 差式掃描熱量分析儀 DSC 分析

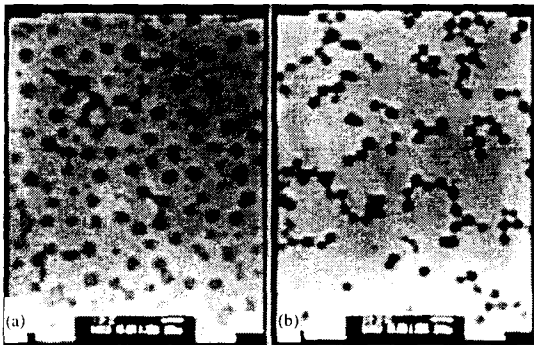


圖 1. TEM (a)3/10-3% (b)3/10-3%-1/5

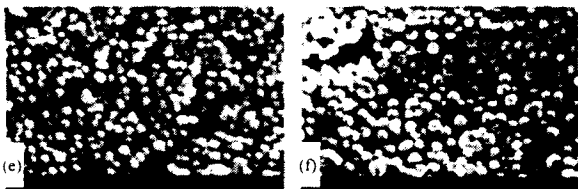
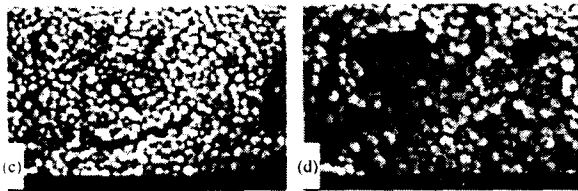
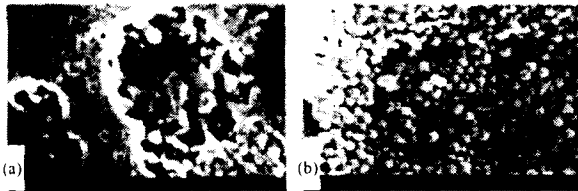


圖 2. SEM (a)2/10-3% (b)2/10-3%-1/5 (c)5/10-3%-1/5 (d)2/10-5%-1/5 (e)2/10-3%-3/5 (f)2/10-3%-2/10

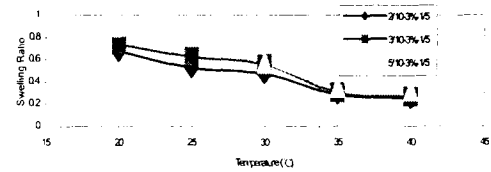


圖 5. pH4 環境下 Chitosan/NIPAAm 重量比對膨潤的影響

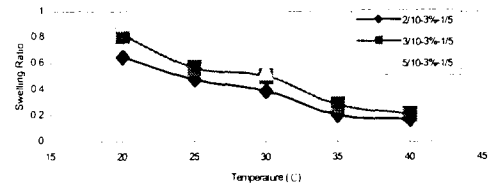


圖 6. pH7.4 環境下 Chitosan/NIPAAm 重量比對膨潤的影響

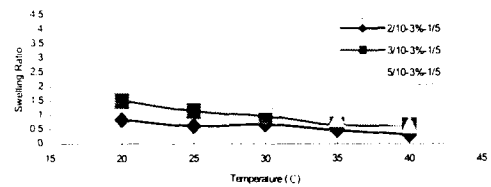


圖 7. pH9 環境下 Chitosan/NIPAAm 重量比對膨潤的影響

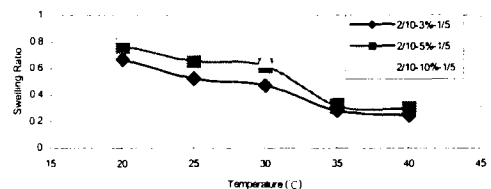


圖 8. pH4 環境下交聯劑濃度對膨潤的影響

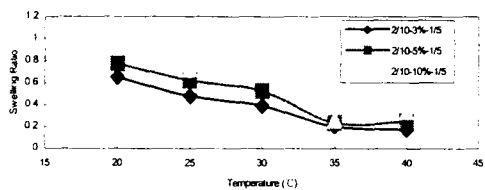


圖 9. pH7.4 環境下交聯劑濃度對膨潤的影響

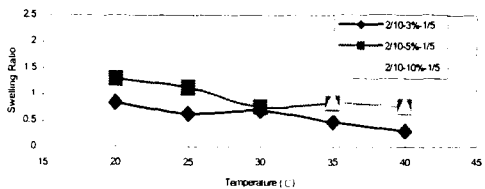


圖 10. pH9 環境下交聯劑濃度對膨潤的影響

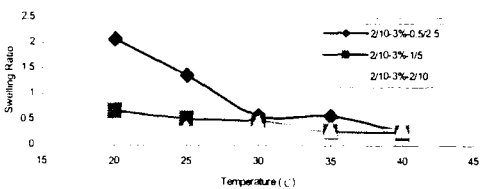


圖 11. pH4 環境下殼層厚度對膨潤的影響

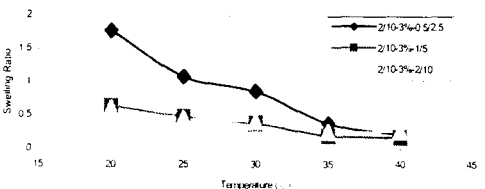


圖 12. pH7.4 環境下殼層厚度對膨潤的影響

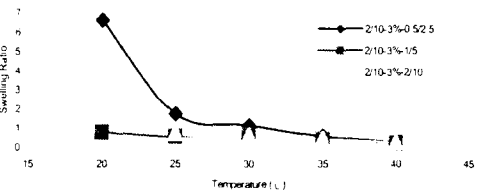


圖 13. pH9 環境下殼層厚度對膨潤的影響

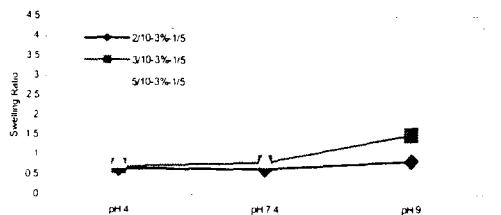


圖 14. 不同 Chitosan/NIPAAm 重量比在 20°C 下的膨潤

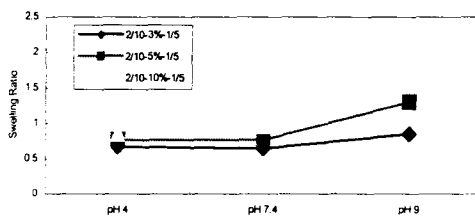


圖 15. 不同交聯度在 20°C 下的膨潤

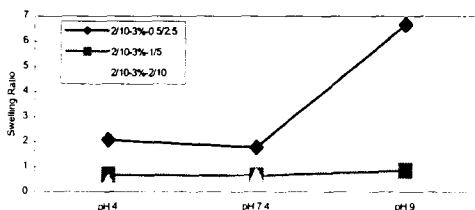


圖 16. 不同殼層厚度在 20°C 下的膨潤

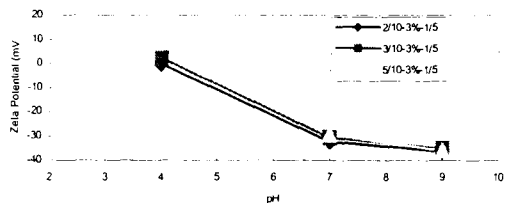


圖 17. 不同 Chitosan/NIPAAm 重量比的 Zeta Potential 分析

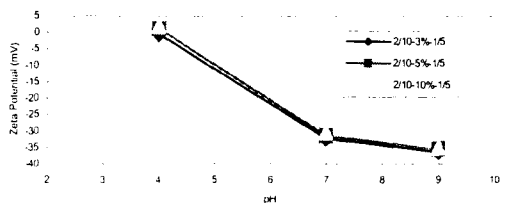


圖 18. 不同交聯劑濃度的 Zeta Potential 分析

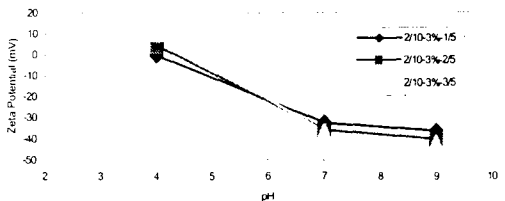


圖 19. 不同 MAA/MMA 重量比的 Zeta Potential 分析

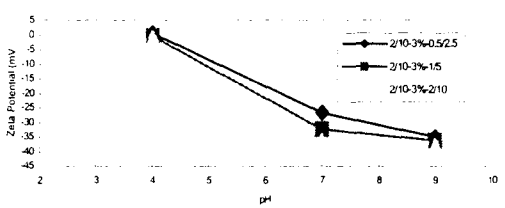


圖 20. 不同殼層厚度的 Zeta Potential 分析

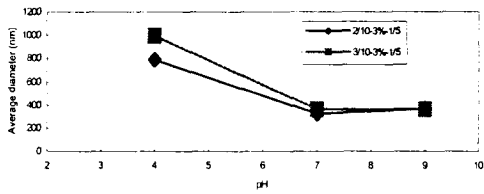


圖 21. 不同 Chitosan/NIPAAm 重量比的 Light Scattering 分析

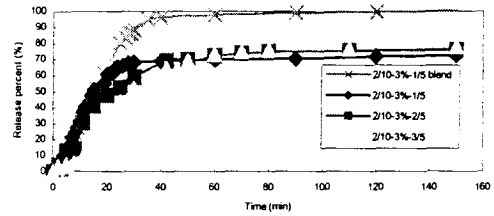


圖 27. 不同 MAA/MMA 重量比例對藥物釋放的影响

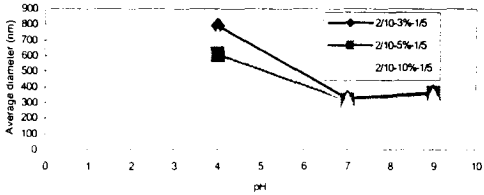


圖 22. 不同交聯劑濃度的 Light Scattering 分析

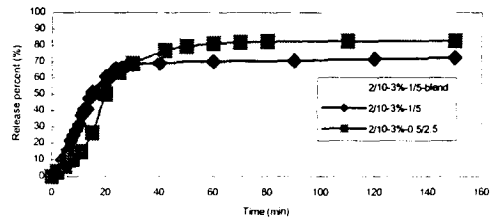


圖 28. 不同殼層厚度對藥物釋放的影响

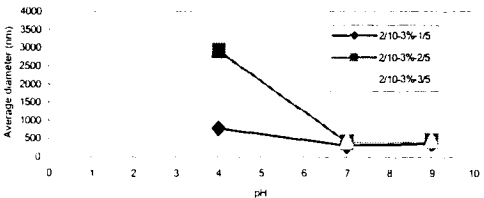


圖 23. 不同 MAA/MMA 重量比的 Light Scattering 分析

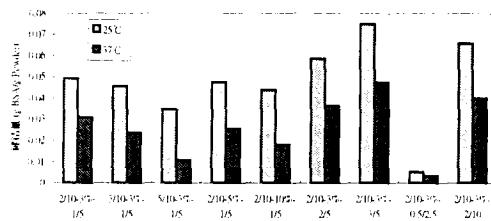


圖 29. 不同組成比例對 BSA 鍵結量的影响

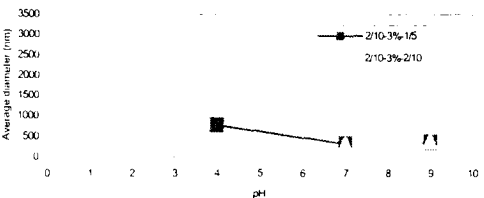


圖 24. 不同殼層厚度的 Light Scattering 分析

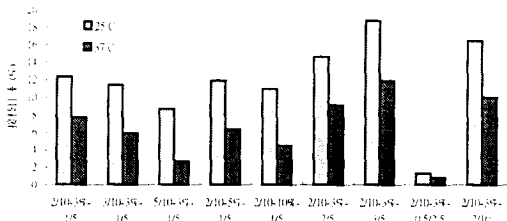


圖 30. 不同組成比例對 BSA 鍵結比率的影响

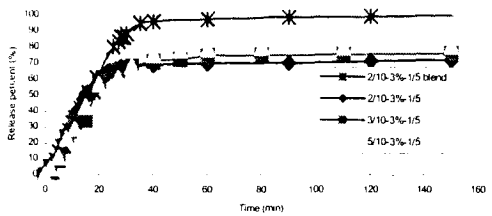


圖 25. 不同 Chitosan/NIPAAm 重量比例對藥物釋放的影响

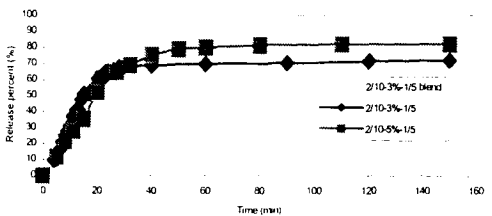


圖 26. 不同交聯劑濃度對藥物釋放的影响