

淺談靜電紡絲技術於藥物傳輸應用

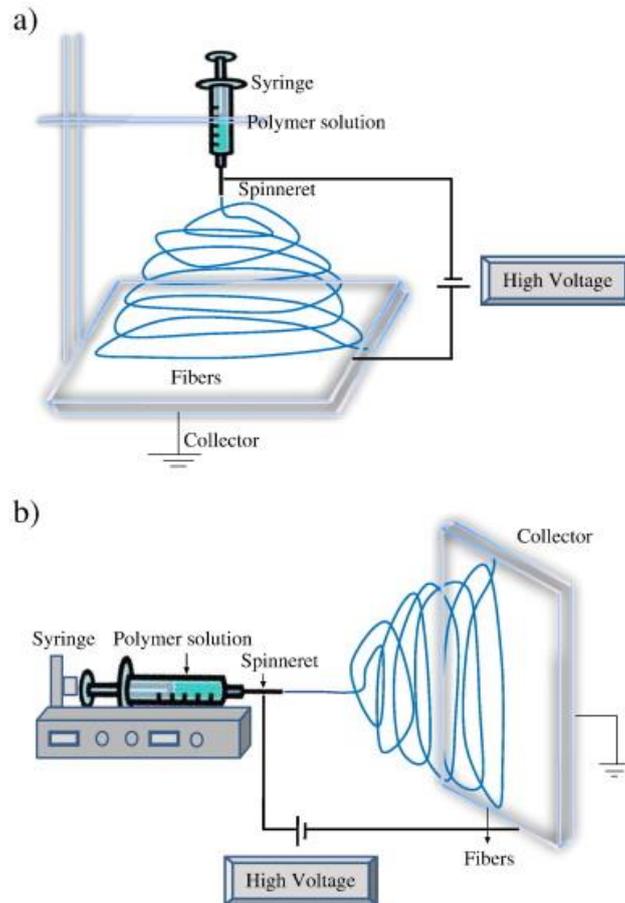
台灣亞太產業分析專業協進會 101 年認證產業分析師 林怡欣

一、前言

隨著奈米技術逐漸成熟，奈米材料也擴展其應用範疇。靜電紡絲(Electrospinning)是透過靜電驅動所製造產生靜電纖維，其直徑約在幾十奈米至微米之間，藉由其多種排列形成多孔形態結構，可應用在組織工程、生物感測器、過濾、傷口敷料、藥物傳輸和酵素固化等領域。在組織工程方面，靜電紡絲技術可模擬天然細胞外基質(Extracellular Matrix, ECM)，提供組織工程支架讓生物材料與生物活性分子結合，加速組織修復和再生。而靜電紡絲由於其材料選擇與製備方法具多樣性，近年也在藥物傳輸系統中嶄露頭角，像是抗生素、維生素、胜肽與蛋白質藥物均可以使用不同的靜電紡絲技術和載藥方式將其融入到靜電紡絲支架中，用於研究血管、神經組織、軟骨與骨缺損的修復，動脈瘤和皮膚傷口治療以及口腔黏膜和牙科等應用領域中。

二、靜電紡絲

靜電紡絲 (Electrospinning) 技術其原理為將聚合物溶液或熔體填入注射器，在外加電場下聚合物溶液會在針頭下方產生佈滿電荷的圓錐形液滴泰勒錐(Taylor cone)，隨著電壓上升，聚合物液滴電荷產生斥力克服表面張力，進而朝向收集器噴射形成奈米纖維(圖 1)。在組織工程應用中，靜電紡絲具有多項優點如較大的表面積、高孔隙率、類細胞外間質結構以及更好的生物相容性來形成組織工程支架，此外靜電紡絲支架也可乘載蛋白質、胜肽和小分子藥物等生物活性物質應用於藥物傳輸研究開發。靜電紡絲支架在材料選擇和製備方法具多樣性，藉由不同種類的靜電紡絲技術，將藥物以塗層、嵌入式負載或包模式負載等方式嵌入靜電紡絲支架中，其形成方法可分為混合式和表面處理方式：混合式為直接將藥物與聚合物同時溶解在溶劑中而形成支架；表面處理方式為在既有的電紡支架上，透過物理吸附、共價鍵結或其他表面處理方法來將藥物加載到支架上。而不同嵌入方式其藥物釋放特性也不盡相同，在混合式方面，藥物釋放速度取決於藥物與聚合物在生理環境的特性；在表面處理方式中，會依據藥物與支架表面的相互作用而決定，一般來說，表面處理的方式之藥物釋放速度會比混合式來的快。



資料來源: Biotechnology Advances (2010)

圖 1、靜電紡絲 (Electrospinning) 技術

三、靜電紡絲支架應用

(一) 神經組織工程

周圍神經缺損為臨床上常見的難題，為了解決神經再生能力不足與治療選擇性少的缺點，神經組織工程為治療周圍神經缺損的一種潛在方式。研究人員以共同軸靜電紡絲方式製備附有神經生長因子(NGF)的 Core-shell poly(d,l-lactide-co-glycolide) (PLGA) 奈米纖維神經導管，並以坐骨神經缺損的大鼠進行實驗，在植入 12 周後，實驗結果顯示 PLGA / NGF 導管中神經細胞的再生優於其他試驗組。研究人員也將其他具有促進神經元發育的因子或維生素(B5)等藉由靜電紡絲技術與 NGF 結合植入神經缺損的大鼠或兔子中進行實驗，其結果均顯示能讓神經修復或再生。

(二) 血管組織工程

在心血管疾病治療方式中，自體或異體血管移植常常受到捐助者捐贈部位發病或是捐贈短缺而影響治療成效，進而也凸顯人工血管的重要性。研究人員以靜電紡絲技術製備含有肝素(Heparin)與 poly(L-lactide-co-caprolactone) (PLCL)之奈米纖維管狀移植體，其實驗結果發現肝素會透過兩階段釋放出來，提高管狀移植體的暢通率。另外，為了促進內皮細胞增生，也將血管內皮生長因子(VEGF)透過靜電紡絲技術混入支架中，建構抗凝血、快速內皮化之血管移植體。此外，實驗結果也與天然 PCL 支架相比，在含有 VEGF 生長因子的靜電紡絲支架中，內皮細胞的數量明顯增加。

(三) 傷口治療

近年來靜電紡絲技術應用於傷口敷料上受到很多關注。由於靜電紡絲技術所形成的奈米纖維結構類似於 ECM，其多孔特性不僅適用於組織液的揮發，也可以讓氧氣從外部環境滲透進來，同時也可以加載許多生長因子如表皮生長因子(EGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、轉化生長因子(TGF)、類胰島素生長因子(IGF)和人類生長激素等，以及抗菌材料和維生素 A、C、E、鋅、碘、奈米銀顆粒和同礦物質至靜電紡絲傷口敷料上，增強傷口癒合與殺菌功效。

(四) 骨組織工程

骨組織工程支架應用於腫瘤、創傷、骨質疏鬆和感染所引起的骨缺損修復。由於在自體移植治療中供體部位有限，因此骨組織工程目的是產生具有功能性骨支架來做為臨床治療的替代方案。透過傳統的靜電紡絲技術僅能提供二維結構，而缺乏營養輸送和組織再生所需的 3D 多孔結構。根據研究顯示骨組織生長大約需要大於 $100\ \mu\text{m}$ 的可互連空間，因此研究人員透過均質、冷凍乾燥和交聯等技術，開發 3D 靜電紡絲奈米支架，其具備能相互連接的孔徑，可讓生長因子與支架結合以促進幹細胞的成骨分化以及骨再生。

四、結論

靜電紡絲為一種簡單、快速、具高表面積比與可調控孔隙率的奈米纖維技術，其不同聚合物的特性如物質分子量、濃度、黏度，以及外部施加的電壓、噴射距離、導電度等均會影響纖

維形成的型態，透過調控這些參數，可以得到特定應用所需的性能。靜電紡絲纖維除了在組織工程、傷口癒合、藥物傳輸等應用外，也可應用在其他領域如食品封裝、生物感測器、防護衣、化妝品、空氣和水過濾等應用。在藥物傳輸產品開發上，丹麥 Dermtreat 公司利用靜電紡絲技術開發口腔貼片 Rivelin®Patch，用於治療口瘡患者，目前已進入臨床測試。由於口腔黏膜常見治療方式像是透過漱口水、凝膠、乳霜或噴霧劑來進行，但其缺點為與病灶接觸時間較短，常被患者唾液沖洗掉，而無法有效進行治療。透過 Rivelin®Patch 貼片黏附在濕潤的口腔表面上，讓口腔黏膜的水分聚合物產生作用，進而讓藥物直接釋放至病灶處，不會釋放到整個口腔中，加速傷口癒合。

靜電紡絲技術在組織工程中提供納米纖維結構支架，藉由混合或表面處理方式將生物活性分子參入支架中來進行藥物傳遞。儘管靜電紡絲技術有許多優勢，但在製備過程中仍有一些限制，如在小孔徑下，纖維內部將缺乏適當的浸潤，目前雖可用多層化或與具有不同降解方式的聚合物混合來改善設計，但是在未來製程放大生產與材料穩定性之間的關聯性，以及藥物支架對細胞所產生的影響仍待驗證。不過，整體來看，靜電紡絲技術在組織工程、再生醫學和藥物傳輸上仍有相當大的發揮空間與機會。

(本文作者為工研院產科國際所執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>