

神奇的水膠

林鴻儒

水膠是一種易於製備的軟性材料，由於它的物理、化學和生物特性相容於生物性組織，因此特別適合應用於生物醫學領域。從本文你可以認識水膠的特異功能、製備方法與應用，以及如何把智慧型水膠應用在生物醫學上。

特異功能

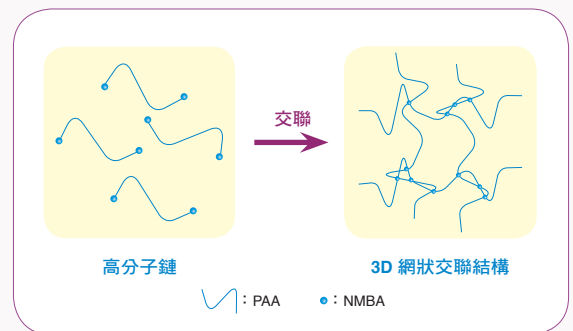
水膠 (Hydrogel) 是一種親水性高分子，可以吸收大量的水分，含水量可達 20% 以上，也就是 100 公克的水膠大約可以吸收 20 公克以上的水。一般物質像衛生紙吸水後結構會崩解，但水膠不會。水膠吸取大量水分後體積會膨脹，但結構仍然完整，不會崩解，主要原因是水膠形成三維的網狀結構，水分滲透進入網狀結構造成膨潤，而形成網狀結構主要是靠分子鏈間之交聯反應。

水膠交聯方式可分為物理交聯及化學交聯。物理交聯主要是靠凡得瓦爾力、離子吸引力、高分子鏈纏繞等，化學交聯則利用共價鍵連接。以目前常做為隱型眼鏡及紙尿褲材質的聚丙烯酸 (poly(acrylic acid), PAA) 為例，製備 PAA 水膠時經常使用 *N, N'*-亞甲基二丙烯醯胺 (*N, N'*-methylenebisacrylamide, NMBA) 當交聯劑，若沒有 NMBA 參與，PAA 分子鏈間可能沒有交集。NMBA 在這裡充當橋梁，因此交聯反應又稱為架橋反應，如此就形成三維網狀結構。這種結構較為緻密、堅固，這也就是水膠吸水後結構不會崩解的主要原因。

水膠以水為分散介質，吸水時親水基與水分子結合，把水分子連接在網狀結構內部。以 PAA 為例，因具有能解離的親水性 $-COOH$ 基，在 $pK_a > 4.75$ 時會解離成 COO^- ；解離後分子鏈間靜電排斥力增加，水分子的氫與 COO^- 產生分子間氫鍵，水分子因而能保



聚異丙基丙烯醯胺水膠



PAA 水膠中 3D 網狀結構示意圖；其中 NMBA 是交聯劑，充當網狀結構的橋梁，使水膠中形成三維網狀結構。

凡是水溶性或親水性的高分子，
帶有官能基如： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 等，
經由化學交聯或物理交聯都可以形成水膠。

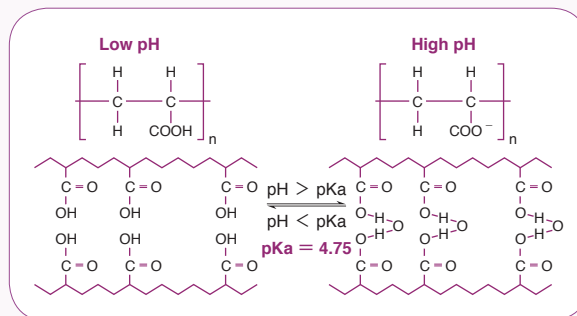
存在網狀結構的網孔中而不流失，使水膠具有良好的吸水性，並維持一定的形狀。

製備方法及應用

凡是水溶性或親水性的高分子，帶有官能基如： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 等，經由化學交聯或物理交聯都可以形成水膠。這些高分子可分為天然和合成兩大類。天然的親水性高分子包括多醣類（纖維素、澱粉、透明質酸、海藻酸、幾丁聚醣等）和多勝肽類（膠原蛋白、聚 L-離氨酸、聚 L-谷胺酸等）。合成的親水性高分子包括醇、丙烯酸及它的衍生物，如：聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯醯胺等。

製備水膠常用的方法有三：第一是從單體聚合並進行交聯，單體可分為酸性如丙烯酸衍生物、中性如丙烯醯胺衍生物、鹼性如甲基丙烯酸胺乙酯衍生物三種。水膠可以經由一種或多種單體利用電漿輻射、紫外光照射或化學引發聚合並交聯而得，常用的交聯劑有二甲基丙烯酸乙二醇酯及衍生物與 N, N' -亞甲基二丙烯醯胺。

通常製備水膠時會添加少量的交聯劑，但也可以在不使用交聯劑的情況下藉由輻射使單體在水溶液中交聯合成水膠，像聚 N -異甲基丙烯醯胺就可藉這種方式形成水膠。這方法操作簡單，不需添加交聯劑，不會汙染產品，可透過改變單體濃度及輻射條件控制交聯度。



PAA 中親水性的 $-\text{COOH}$ 基，在 $\text{pKa} > 4.75$ 時會解離成 COO^- ，吸水後水分子的氫與 COO^- 產生分子間氫鍵，水分子因而能保存在網狀結構的網孔中不流失。

第二種方法是使聚合物間產生物理或化學交聯。物理交聯藉由氫鍵、靜電作用、離子交互作用、鏈的纏繞等形成；化學交聯則是在聚合物水溶液中添加交聯劑，如在 PVA 水溶液中加入戊二醛可生成交聯的網狀 PVA 水膠。這方法可進一步採用輻射照射聚合物，使聚合物主鏈分子間藉由化學鍵連接，不需添加起始劑，產物更為純淨。很多水溶性聚合物可利用輻射法製備水膠，如聚丙烯酸、聚丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸經乙酯等。

水膠的機械強度一般較差，因此第三種方法是把水膠接枝到有一定強度的基材上。在基材表面先以電漿處理產生自由基，再把水膠以共價方式接枝到基材上是最常採用的技術。由於製備水膠的工藝簡單，可依其應用製作成不同形狀，常見的形狀有纖維狀、膜狀、球狀、柱狀、多孔海綿狀等。

由於具有高吸水特性，水膠可應用在日常生活中，如尿布、生理衛生用品、面膜等；工業上可應用於廢水處理、空氣過濾、包裝材料等方面；農業上可做為園藝用保水材料；生物醫學領域上做為燒燙傷敷料、藥物傳輸載體、隱型眼鏡、移植物等。不同的應用領域可選用不同的高分子原料，以滿足不同的需求。

智慧型水膠

有些水膠可以依外在環境的變化而改變本身的型態，根據不同物理與化學刺激可大致分為溫度敏感性、酸鹼敏感性、電敏感性、光敏感性等。這些水膠有別於傳統水膠，它們能夠感測周遭環境的改變，然後以事先決定的方式對這些改變做出反應，因此又統稱為智慧型水膠，這些水膠往往可以發揮神奇的功能。

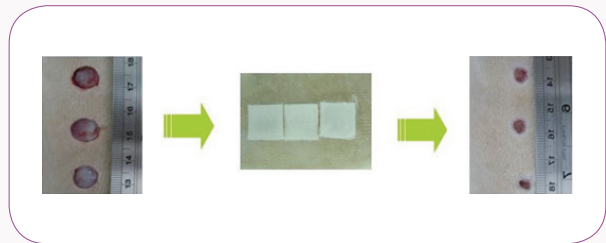
溫度敏感性水膠 溫度敏感性水膠在結構上除了含親水基外，還會帶有疏水基，親疏水基之間會相互競爭。當溫度低時，水分子與親水基間產生氫鍵作用，使得高分子鏈吸水後能在水中完全舒展開來形成一均勻溶液；但當達到某一溫度時，分子間氫鍵作用力變弱，疏水基在水中團聚，使得高分子溶液由液態轉變為膠態。

聚異丙基丙烯醯胺 (Poly(*N*-isopropylacrylamide), PNIPAAm) 是一種常用的熱敏感性高分子，它由液態轉變為膠態的溫度約為攝氏 32 度，這是 PNIPAAm 的低臨界相分離溫度，又稱為相轉移溫度。

PNIPAAm 具有 C=O 及 N-H 官能基，能分別與水中的氫及氧產生氫鍵。在它的



水膠面膜具有鎖水、保水、淡化皺紋、使肌膚水潤透明等特性，深受女性朋友喜愛。

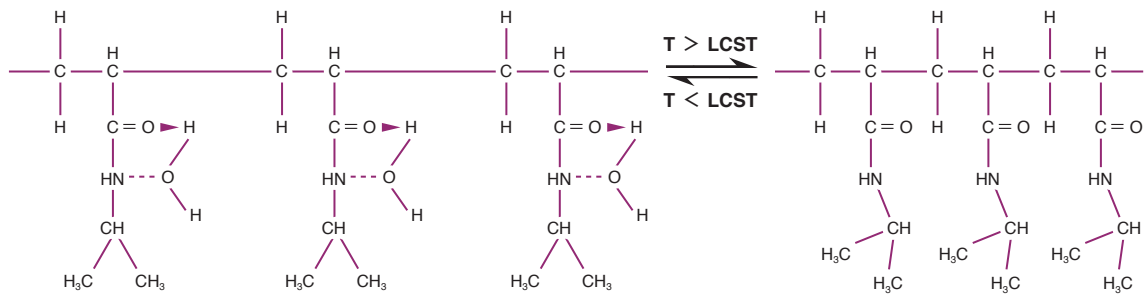


水膠可做為燒燙傷敷料，有助於傷口癒合。

結構中也有疏水基（異丙基），當溫度升高時（> 攝氏 32 度），產生的熱能會破壞 C=O 及 N-H 與水之間的氫鍵，並且使側鏈中的異丙基向結構外伸展而增加結構的立體障礙，使水膠的疏水性增加。因此 PNIPAAm 在低於低臨界相分離溫度時會溶解於水中，但在高於低臨界相分離溫度時，因為高分子鏈的疏水基產生不可溶的聚合物，而變成不透明的雲狀物。

相轉移現象是可逆的，也就是當溫度低於低臨界相分離溫度時，PNIPAAm 鏈會再度溶解於水中。當添加小量的交聯劑於 NIPAAm 單體使它聚合成膠時，在溫度低於低臨界相分離溫度時，因吸水膨潤會使

有些水膠能夠感測周遭環境的改變，
然後以事先決定的方式對這些改變做出反應，因此統稱為智慧型水膠。



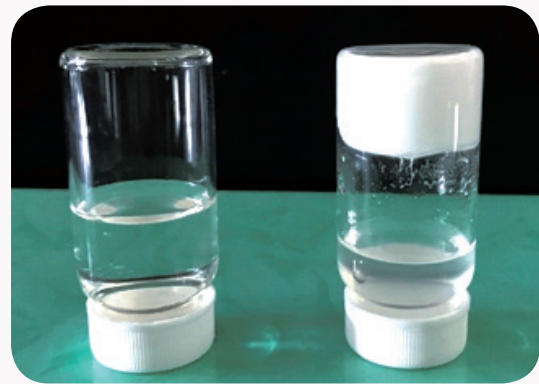
PNIPAAm 水膠在溫度高於及低於低臨界相分離溫度 (LCST) 時的結構變化圖。當溫度升高時，側鏈中異丙基向結構外伸展而增加結構的立體障礙，使水膠疏水性增加。

體積膨脹，但當溫度高於低臨界相分離溫度時，則因去膨潤而使體積縮小。這行為也是可逆的，利用 PNIPAAm 體積變化的特性把它做為輸送藥物的載體，可達到藥物控制釋放的目的。

PNIPAAm 鏈的相變化行為可利用添加親水或疏水的單體加以調控，例如把 NIPAAm 與較親水的單體共聚後可提升 PNIPAAm 共聚物及共聚合水膠的低臨界相分離溫度。反之，若加入較疏水的單體則產生相反的結果。

PNIPAAm 均質聚合物、共聚物及交聯的水膠已廣泛應用在生物醫學領域。這些應用主要是把特定細胞與 PNIPAAm 共聚物結合，研發生物混成人工胰臟，或做成微膠囊包覆細胞，或利用它模擬細胞外的基質，使細胞生長於利用這物質建構的三度空間環境內。這些應用都是基於 PNIPAAm 在水溶液介質中具有獨特的相變化行為。

酸鹼敏感性水膠 當水膠中具有酸性或鹼性官能基時，會隨著外界環境 pH 值的改變，而有膨潤或去膨潤的現象，這類酸鹼敏感性水膠可應用於藥物傳輸、生物感測器等方面。目前在應用面的限制是材料的生物可分解性問題，因此開發一個能



PNIPAAm 在低於低臨界相分離溫度時會溶解在水中 (左瓶)；但在高於低臨界相分離溫度時，因為高分子鏈的疏水基產生不可溶的聚合物，而變成不透明的雲狀物 (右瓶)。

快速應答且具有生物可分解性的酸鹼敏感性水膠，是目前積極研究的方向。例如幾丁聚醣與海藻酸鈉都屬於生物可分解性材料，把海藻酸鈉溶液滴入幾丁聚醣與氯化鈣溶液中可形成新型酸鹼感應型水膠珠粒，這中空珠粒內可包覆營養物如奈米珍珠粉或山苦瓜萃取液，做為輸送營養物的載體。

為了觀察水膠珠粒是否具備酸鹼感應性，實驗中把搭載藍色甲基藍的水膠珠粒先後放入模擬胃液 (pH = 2 ~ 3) 與模擬腸液 (pH = 8 ~ 9) 的環境中，發現水膠

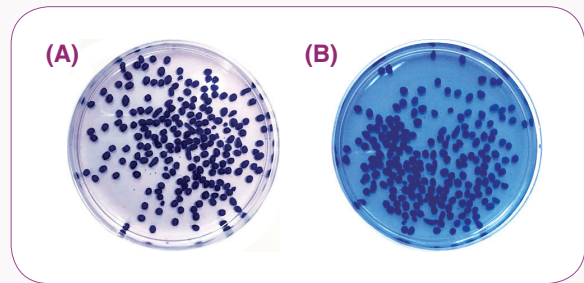
珠粒先浸泡在模擬胃液 8 個小時後，珠粒外型都能保持完整，且模擬胃液是澄清透明，說明珠粒都無降解且沒有釋放甲基藍。接著取出珠粒放入模擬腸液 8 小時後，明顯看到模擬腸液變成藍色混濁，證實水膠珠粒具有酸鹼感應能力。

這技術利用天然高分子海藻酸鈉與幾丁聚醣製成酸鹼感應型的中空水膠珠粒，利於以口服方式輸送營養物，可保護內容物避免遭受胃酸破壞，直到小腸部位再行大量釋放而達到有效的吸收。

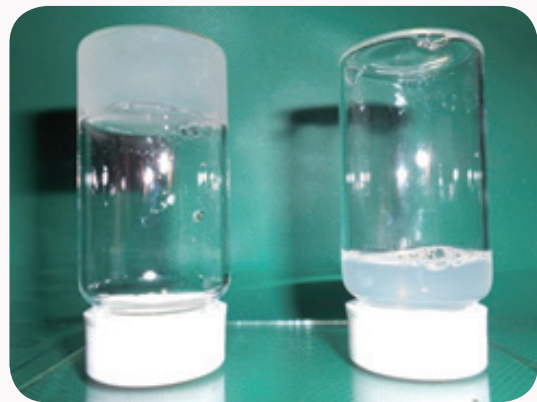
溫度與酸鹼敏感性水膠 另外可把溫度與酸鹼敏感性兩種材料結合在一起，這種型態的水膠具有兩種應答機制的官能基，因此可在同時改變溫度與 pH 值的環境下做出回應。原位成膠系統 (in-situ gelling system) 就是利用聚合物在改變物理特性或化學參數 (溫度、pH 值、離子濃度) 時，會由液體或溶膠狀態轉變成凝膠狀態。在原位成膠系統上為了增強凝膠強度，可同時改變兩個參數，如溫度與 pH 值。

舉例來說，Pluronic 是溫感型而聚丙烯酸 (PAA) 屬於酸鹼感應型，若結合這兩者，發現在非生理狀態 (攝氏 25 度，pH 值 4.0) 時呈溶膠狀，在生理狀態 (攝氏 37 度，pH 值為 7.4) 時則呈凝膠狀。這系統可應用在生物醫學上，特別是針對藥物遞送及注射式組織工程。

在臨床應用方面，注射式水膠特別適合治療形狀不規則的組織部位，免除了特製化支架設計的需要。這些凝膠聚合物僅需混合於溶液狀態，便可捕捉藥劑或細胞，隨後以針筒注射至目標位置，能在該處形成水膠儲存庫，做為局部藥物遞送或細胞生長的載體基質。

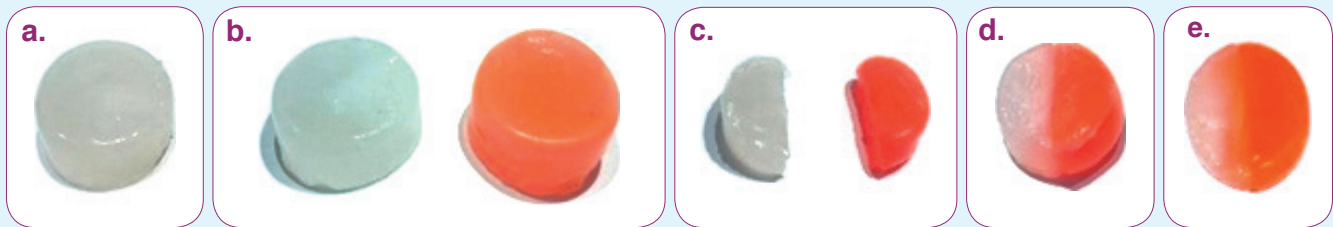


搭載藍色甲基藍的水膠珠粒放入模擬胃液 (A) 與模擬腸液 (B) 的環境中，以證實水膠珠粒具有酸鹼感應能力。



結合溫感型 Pluronic 及酸鹼感應型的聚丙烯酸兩種材料，發現在非生理狀態時呈溶膠狀 (右瓶)，在生理狀態時則呈凝膠狀 (左瓶)。

原位成膠系統集合了溶液和水膠的優點，包括劑量精確、便於使用、患者對於溶膠的接受度較好等；轉變為凝膠狀態後，則可延長藥物作用時間、減少副作用，並且降低藥物注射頻率。除了這些，在癌症治療上已嘗試利用原位成膠進行腫瘤內 (intratumoral, i.t.) 注射，因為原位成膠具



以微凝膠為巨交聯劑，製備具自我修復性能的微凝膠強化型聚乙烯醇（PVA）水凝膠，可以改善水膠的強度及自我修復能力。圖中是自我修復測試：a. 微凝膠強化型 PVA 水凝膠；b. 未經染色的微凝膠強化型 PVA 水凝膠（左）及經若丹明染色的微凝膠強化型 PVA 水凝膠（右）；c. 兩塊水膠自中間切半；d. 在不施加任何刺激的情況下讓兩塊水膠的切面接觸；e. 3 天後發現染料從一塊擴散到另一塊，顯示在不需要任何刺激劑或修復劑的情況下，水膠切口面能藉由聚合物鏈的移動及擴散進行修復。

備較長腫瘤實質內暴露、全身暴露時間較短的特殊優勢，可增強抗腫瘤活性並降低副作用。

例如利用原位成膠法製備具生物黏附性的 Pluronic-PAA 液態栓劑，搭配抗癌藥物把它輸送至大腸直腸癌部位，並藉由腸道溫度（攝氏 37 度）和 pH 值（pH 值 7.4）在癌化部位形成凝膠，使抗癌藥物停留在治療的部位持續釋放藥物，而達到專一治療的效果。

為了觀察 Pluronic-PAA 液態栓劑能否在生理狀態下快速凝膠，且具有適當的凝膠強度和生物黏附力，把液態栓劑以甲基藍染色後注入兔子直腸內，發現不會從肛門滲出，也不會移到直腸上端，在腸內至少能維持 6 小時。經過一段時間後犧牲兔子取出水膠，發現水膠的顏色及大小隨時間延長變得較淡及較小，顯示若用這種栓

劑攜帶抗癌藥物，可經由水膠的降解順利釋出藥物。

自我修復水膠

儘管水膠已在生物醫學和工程領域被廣泛探索，然而傳統水膠的期望性能通常會隨時間劣化，甚至會消失。這是源於傳統水膠固有的脆性和不可逆的變形，嚴重地限制了它們的使用壽命和適用範圍。自我修復水膠可解決這問題，因為它可修復巨觀或微觀損害，抑制損害擴展，並恢復網絡結構的完整性和功能。因此，自我修復水膠可應用於多個領域，如組織黏合劑、藥物 / 細胞輸送劑、塗料、密封劑等。

目前製造自我修復水膠的方法主要是設計和合成含有特殊官能基的分子，這些官能基經由特定動態共價鍵或非共價鍵構成 3D 聚合物網絡。

傳統水膠的性能通常會隨時間劣化，自我修復水膠可解決這問題，因為它可修復巨觀或微觀損害，抑制損害擴展，並恢復網絡結構的完整性和功能。

水膠代表一種合成及 / 或天然來源的軟性材料，
它們的物理、化學和生物特性相容於生物性組織，適合應用於生物醫學領域。

自我修復水膠雖然有令人振奮的進展，但重要的挑戰仍然存在。一方面，由於往往只注重水膠的自我修復性能，而忽略它的生物相容性和毒性問題；因為生物醫學應用的水膠必須有良好的生物相容性，且不具毒性。另一方面，當前生產的自我修復超分子水膠的機械強度通常較低，在某些生物醫學應用時可能面臨一些問題，例如組織工程支架。基本上，水膠的自我修復能力會影響它的機械強度，而自我修復效率取決於切口面或斷裂面的聚合物鏈的移動性及鏈擴散性。

聚乙烯醇（PVA）是一種廉價、無毒的水溶性多羥基聚合物，是適於應用在生物醫學領域的聚合物之一。最近一些研究人員也開始關注 PVA 水膠的自我修復性能，使用冷凍 / 解凍方法製備的 PVA 水膠能在室溫下自我修復，不需要任何刺激劑或修復劑。自主性自我修復過程能使 PVA 凝膠快速產生很高的斷裂應力，切割表面 PVA 鏈之間的氫鍵結合是有效自我修復的關鍵。由於成本低、易於合成和具有公認的生物相容性，因此自我修復 PVA 水膠對各種應用的影響很大。

水膠的發展趨勢

水膠代表一種合成及 / 或天然來源的軟性材料，由於它們的物理、化學和生物特性相容於生物性組織，因此特別適合應用於生物醫學領域，例如組織工程、再生醫學和藥物遞送控制。

近期利用水膠技術已經開發出奈米複合水膠（nanocomposite hydrogels, NCHs），目前的研究趨勢著重於合併多種奈米粒子系統於水膠網絡以取得 NCHs，例如含碳奈米材料、聚合物奈米粒子、陶瓷奈米粒子和金屬 / 金屬氧化物奈米粒子。這些奈米系統與水膠結構的聚合物鏈進行交互作用所產生的奈米複合物，具備各別成分所缺少的特殊性質。添加奈米粒子可以強化水膠，使 NCHs 對於機械性、熱、磁力、電力等外界刺激的反應性提高，因此可應用於多項生物醫學領域。

林鴻儒

南臺科技大學化學工程與材料工程系

