

# 應用於慢性疾病的生物自我偵測及回饋誘導藥物釋放系統 —以癲癇症為模式

## Application of Biological Self-Detection and Response-Induced Features of Drug Delivery System on Chronic Disease: An Empirical Study on Epilepsy

蕭繼聖、陳三元

Chi-Sheng Hsiao, San-Yuan Chen

本技術主要是要發展一種具有智慧型快速反應的藥物結構釋放系統，此智慧型載體因本身奈米複合結構具有高度的電磁敏感性，可感應來自人體內部由於疾病發作所產生的病理訊號或病徵，例如癲癇症的瞬間放電，經由無線訊號的判讀、偵測及轉換成為電場或磁場誘導之訊號，來刺激或啟動此智慧型奈米複合材料結構及形態的改變，進而釋放出適當藥物劑量，以達到有效疾病預防或治療的效果。

This study investigates the biological self-detection and response-induced features of drug delivery system and its application on chronic disease. Based on an empirical study on epilepsy, this study focuses on the development of an intelligent rapid response drug delivery system. The nanostructured composite of the intelligent carrier in the system is highly sensitive to electromagnetic signals that assimilate to the properties of illness from human body. The instantaneous epileptic discharge can be detected through the signal conversion into electric or magnetic, and these signals will activate the phasic or structural change of the intelligent nanostructured composite to release drugs accordingly. This mechanism is applicable as a therapy for similar chronic diseases.

### 一、前言

隨著世界醫學科技的發達，人類的平均壽命越來越長，年齡層的老化，對於無人看護系統的需求也就日益增加，結合智慧型藥物釋放系統，就是現在生物科技醫療發展的趨勢。Shi 博士指出，未來

發展的藥物將會具備以下的功能，標靶、顯影、診斷、治療完整的功能<sup>(1)</sup>，而且能夠經由外力 (如磁力、電力、超音波) 來控制藥物釋放的機制，無論是長效型、刺激型或是敏感型，都是現在相當熱門的研究方向。尤其能夠以無線訊號達到偵測、回饋治療的效果，則是現在對於無人看護治療的解決方

案。其中，在患者需要藥物治療的時候，才以藥物治療，平時不施加藥物在患者身上，則可大幅降低其副作用性及保護藥物的藥性，其中即時刺激回饋機制就是最重要的核心技術。而腦波包含了許多不同的狀態，就癲癇偵測而言，必須區隔出正常清醒腦波、癲癇波、慢波睡眠及其他的雜訊干擾等。目前已經有許多腦波研究是針對癲癇進行分析治療，但結果尚未理想，如準確率不夠高，或偵測延遲時間太長等，因此開發一套無線即時偵測癲癇並立即給予有效藥物控制之系統，包含腦波訊號放大、無線訊號傳輸、即時生理異常訊號分析系統晶片記錄與分析以及藥劑釋放系統，是目前在無人看護議題上一個重要的發展方向。

植入式治療法已經是現在神經生物學裡的重要課題，甚至被視為緊急治療的解決方案之一。目前分類主要有物理性和化學性治療元件，主要是因為兩者人體的治療方式與功能性不同。物理性是利用電力控制藥物的釋放，需要有電池與電極的組成，可以達到偵測即時治療的效果，Groves 等人在 2005 年已經提出相關的報導<sup>(2)</sup>，但是，藥物補充和電池續航力卻是一大問題。另一方面，化學性植入法主要是利用新型藥物在體內達到長時間釋藥的效果，可以達到預防治療，並且使得發作次數降低，但是，藥物濃度會因為隨著在血液中的時間越長，而快速降低濃度，如果提高藥劑的濃度，又會增加在血液中的毒性。因此，如何改善植入式治療法也是重要的研究方向。

水膠 (hydrogel) 這幾年在智慧型藥物植入元件的應用上，一直受到大家的注目，因為其 3D 網狀結構及親疏水性質，可以吸附大量的水量或生物體液，用於當作藥物載體、軟骨組織、傷口敷料，並且其生物相容性佳、價格低廉，更使其成為應用相當廣泛的生醫材料<sup>(3)</sup>。另一方面，幾丁聚醣高分子是天然的高分子材料，具有良好的生物相容性、生物可分解性、非毒性、非過敏性、保濕效果、不易變性等特點，因此，以幾丁聚醣高分子所製成的天然材料水膠，其生物相容性非一般合成高分子水膠可以相比，並具有電磁敏感特性，因此可以應用於藉由電場的施加來控制釋藥的速率。雖然電敏感幾丁聚醣水膠是極佳的生醫材料，但是其材料本身屬於大分子量且分子內氫鍵多，導致細微結晶區域的

產生，這些會造成幾丁聚醣水膠對於水溶液和一般的有機溶液有極差的溶解度，故大大地限制其應用範圍。但可以經由幾丁聚醣水膠的改質，來研發成具有電流控制釋藥的結構，最後發展出以治療癲癇症的無人看護即時回饋元件。

## 二、水膠的特性

最早的水膠是由 Wichterle 與 Lim 於 1960 年所提出的 PHEMA (poly(2-hydroxyethyl methacrylate))<sup>(4)</sup>，由於其親水性與生物相容性，引起人們對於水膠生醫發展的興趣。Lim 和 Sun 成功地將藻酸鈣 (calcium alginate) 應用在 cell encapsulation<sup>(5)</sup>，Yannas 團隊將膠原蛋白與鯊魚軟體導入水膠中，作為治療燙傷的人工敷料<sup>(6)</sup>。這些成功的案例使得各種研究團隊對於新水膠的開發興趣濃厚，因此，水膠的種類也跟著日益變多，範圍橫跨人工合成親水性高分子與天然物。而所謂的水膠，是指單體或高分子經過化學或物理鍵結後，所產生的交聯現象 (crosslinking)，進而形成 3D 網狀結構，如圖 1 所示，這樣的網狀結構高分子置於水中，常會吸水膨脹至平衡狀態。經過多年發展，目前環境水膠已具有多種功能性，能夠反應環境的變化，例如：膨潤行為或機械性質。

### 1. 酸鹼敏感水膠

酸鹼敏感水膠能依環境中的 pH 值變化來改變其水膠膨潤行為，這是因為這類型的水膠其上一定有酸基或是鹼基，當環境的 pH 值高於水膠時，會使得離子化程度增加，內部靜電排斥力增加，使得體積會變大，當環境的 pH 值低於水膠時，則容易形成氫鍵，使得體積會收縮。

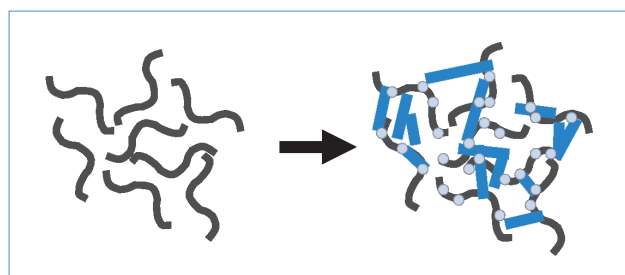


圖 1. 交聯水膠。

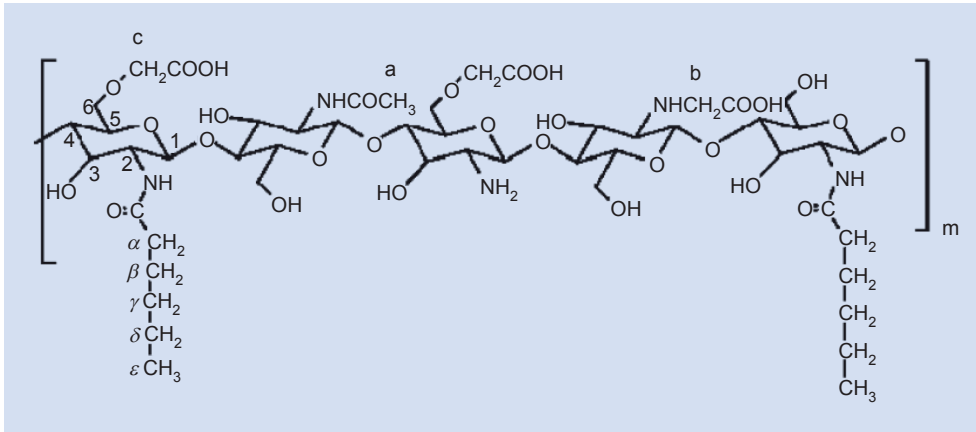


圖 2. 雙性幾丁聚醣分子結構圖。

## 2. 溫度敏感水膠

這類型的水膠目前是生醫技術應用相當熱門的材料，原因在於可以依據環境溫度變化，而產生膨潤行為的變化，造成分子內孔洞有開闔效應，這對於控制藥物釋放技術來說是相重要的。溫度敏感水膠都帶有一個疏水基，如：甲基、異丙基等，而疏水基會與材料中的親水基 (或是氫鍵) 產生競爭，當溫度較低時，親水基鏈段與水分子間的氫鍵作用力較強，高分子可在水中完全展開形成均勻溶液，但當溫度高於 LCST (lower critical solution temperature) 以上時，分子間氫鍵變弱，疏水基鏈段彼此間的作用力提高，使得溶解度變差。因此當此類水膠具有多孔性質時，孔洞的大小會隨著溫度變化而產生不同的孔徑大小改變。

## 3. 電敏感水膠

這類型的水膠膨潤行為能反應電場的變化，也就是說，可以把電能轉換成機械功。具體來說，就是當溶液中離子受到電場的變化產生移動，使水膠分子兩側產生滲透壓差，造成分子兩側膨潤程度不同，因此水膠本身會產生扭曲現象。對於發展類肌肉收縮結構、電控式藥物釋放具有相當大的潛力<sup>(7)</sup>。

另外還有光敏感水膠<sup>(8)</sup>、磁敏感水膠<sup>(9)</sup>、超音波敏感水膠<sup>(10)</sup>等，在此就不做過多介紹。

## 三、幾丁聚醣水膠的改質

幾丁聚醣高分子屬於難溶水的性質，使得應用度大大受到了限制，因此眾多團隊研發出數種解

決的方案。Rigby 等人就提出了在幾丁聚醣分子上合成 carboxymethyl (CM) 基，這使得親水性幾丁聚醣 (NOCC) 具有良好的水溶性與生物反應性<sup>(11)</sup>，但是 Zhu 等人又指出，NOCC 在中性的溶液會有團聚沉澱的問題，這在包覆藥物上是一極大致命傷。而油性幾丁聚醣延展性佳，但是機械強度低，生物降解能力差<sup>(12)</sup>。因此，本實驗室曾利用在幾丁聚醣上的羥基與胺基接上親水性羧基，得到可完全溶在中性純水中的 N,O-carboxymethyl chitosan (NOCC)，更進一步，在 NOCC 上殘留的胺基接上疏水性己醯基，合成出同時具有親水／疏水基的水溶性幾丁聚醣衍生物 (CHC)，其分子結構如圖 2 所示<sup>(13)</sup>。之後加入再加入 genipin (GP)，形成雙性幾丁聚醣水膠。在電場與水膠分子的電荷平行的時候，會產生分子扭曲，相反地，電場垂直的時候，則會產生分子膨脹<sup>(14)</sup>，所以可以利用體積的改變，來反應成對於藥物擴散的控制。Gong 等人和 Budtova 等人則指出分子體積的形變並非來自於電壓的提高，反而是由於電荷通過水膠分子的數量。當電場消失的時候，則分子會保持在電場下所造成的形變，而形變能力將會隨著形變次數和電場開機次數逐漸降低<sup>(15,16)</sup>。

## 四、藥物釋放控制與釋藥偵測系統

### 1. 藥物釋放元件

圖 3 為雙性幾丁聚醣水膠加入 TEOS 所形成薄膜，在固定 TEOS 的濃度下，隨著 GP 濃度的增加，也同時會使得水膠薄膜顏色越來越深，並且薄

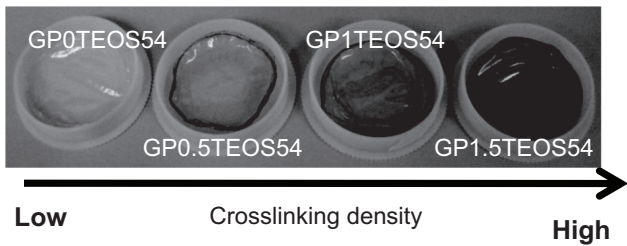


圖 3. 固定 54 wt% TEOS 雙性幾丁聚醣水膠薄膜，GP 從 0 增加至 1.5 wt% 的形貌。

膜越來越脆。在固定 GP 濃度下，發現隨著 TEOS 濃度的增加，水膠薄膜的強度與熔點也越高，如圖 4 所示。由上述可知，隨著交聯劑 (GP, TEOS) 的加入濃度越高，會使得水膠分子物理和化學強度特色越來越好，而且在反復藥物釋放的條件下，也不會因為過早的疲勞而使得結構破裂，但是，若交聯越強，則會使得其膨潤係數越來越低。

在臨床的實驗中，隨著病情的不同，調控不同釋放藥物的速率是相當重要的，一個合適的釋藥速率可以降低病情惡化，設定目標在於即時偵測釋放藥物治療。電敏感水膠對於電流的敏感度很高，會隨著交聯程度、電流的開關產生不同的釋藥行為，

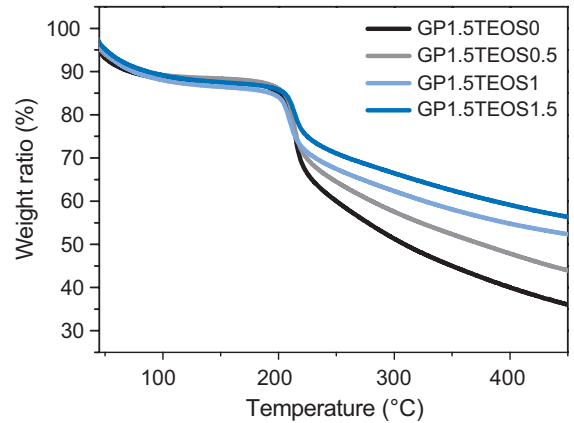


圖 4. 隨著 TEOS 從 0 增加至 1.5 wt%，1.5 % GP 水膠薄膜 TGA 改變情形。

因為電場的改變會造成水膠分子的變形扭曲，而讓包埋的藥物擠出。此部分的實驗構造如圖 5 所示，利用壓克力所製成的盒子，底部有一小孔，用於讓藥物流出，再放入電極與包覆好乙琥胺藥物 (應用於抑制癲癇症產生的藥物) 的水膠薄膜，接上 DC 電源供應器，藉由電壓的調控，即可將藥物釋放在去離子水中，若再以 UV visible 量測藥物濃度，即可得知藥物釋放速率關係圖。

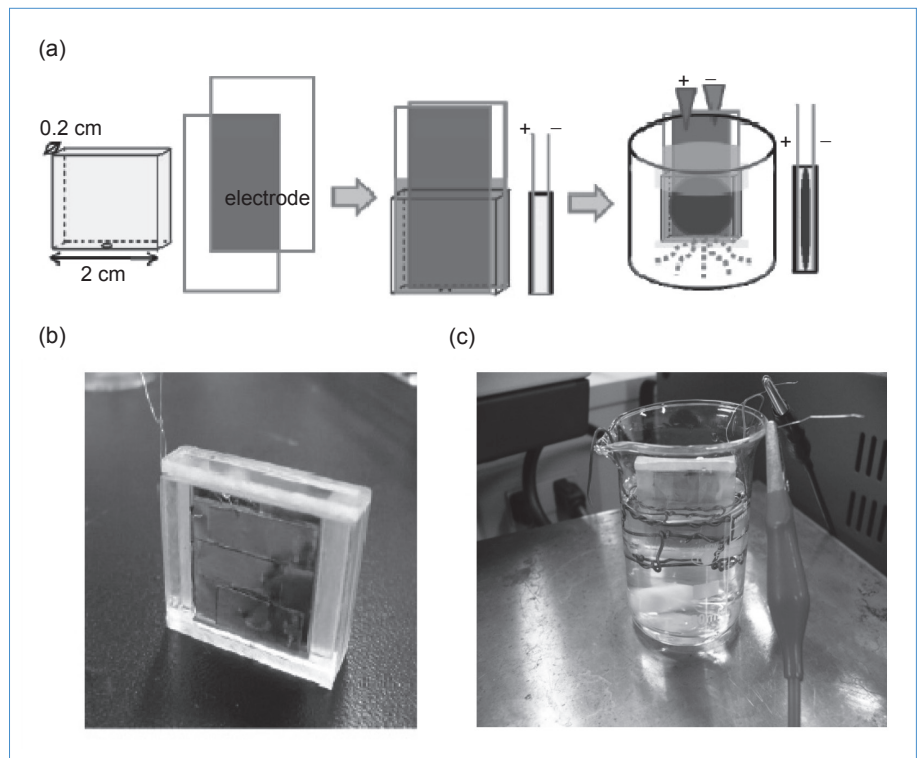


圖 5. (a) 藥物元件製作及模擬釋放結構示意圖，(b) 釋放藥物元件，(c) 藥物釋放實驗。

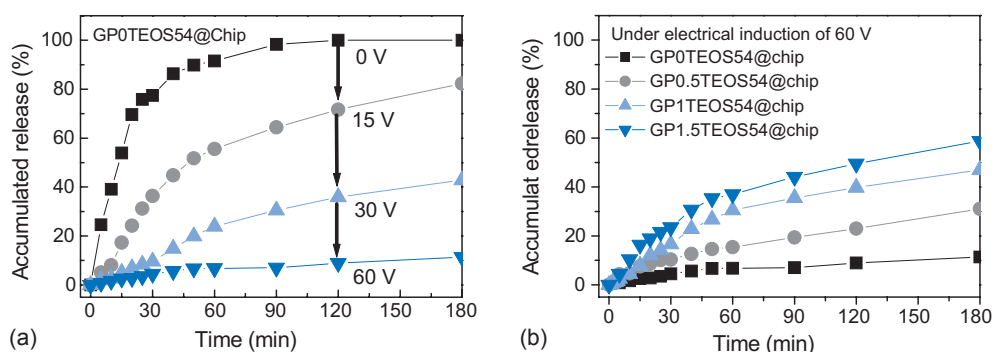


圖 6. (a) 在電場 15 V、30 V 和 60 V 的 ESM 釋放行為。(b) 在固定 60 V 的電壓下，不同 GP 量的 ESM 釋放行為。

由於元件為密閉空間，故使得藥物的釋出具有方向性，而且經由電壓的大小控制，可以達到快速釋放與長效期釋放的行為，這對於患者來說，是相當重要的。例如癲癇症發作時，此時患者可能沒辦法有效控制身體，瞬間大量的藥物釋放，可以有效地緩和病情，使患者可以回復正常做緊急措施。又如糖尿病患者需要長時間控制身體內胰島素濃度，這時候緩慢的釋放藥物，可以免去患者長期注射的痛苦。如圖 6(a) 所示，在 GP 0、TEOS 54 wt% 的薄膜下，電壓控制在 15 V，可以短時間內大量釋放，而控制在 60 V，則是長時間地緩慢釋放。增加 GP 量後，釋藥量也會更進一步地提升，如圖 6(b) 所示。這是因為癲癇藥物分子 (ESM) 在電場的作用下會呈現較穩定的電子共振態，此相反兩力，會造成藥物分子從水膠擴散出來的量減少，因而減少了藥品釋放速率。另一方面，隨著水膠中 GP 的量增加，導致原本帶負電的雙性幾丁聚醣更加負電化，過盛的電滲透作用會使水膠收縮力增強，大大地將藥量擠出，因此在電場作用下 GP 含量越多，藥物受到電場的限制變得越小。所以可應用於當作控制藥物釋放行為的元件，其應用性大增，無論是癲癇、糖尿病或心臟病，都有其發揮的地方。

## 2. 藥物釋放偵測的方法

長期的腦訊號記錄中，包含了各種由生理狀態所產生的不同腦波，如清醒、閉眼休息、睡眠 (包含各睡眠週期) 及可能因為受測對象移動或其他各種原因所產生的雜訊干擾等。要從這些腦波狀態中判斷出癲癇是否發生，則必須先分析在異常腦波與一般正常腦波有何差異，找出這些差異的特徵，再

結合分類器對這些特徵加以分辨。癲癇異常腦電波特徵的分析主要分為兩個方向：(1) 頻譜 (spectrum) 分析：將訊號從時域轉換到頻域，觀察腦訊號在各狀態中各頻率能量的變化。(2) 熵 (entropy) 分析：利用各種熵來觀察並量化腦波的變化<sup>(17)</sup>。最後，利用 LLS (linear least squares) 來做分類，由於線性演算法在應用於嵌入式開發上，具備有較高的實用性，因此把它實作在 ZigBee TI CC2430 的晶片上面<sup>(18)</sup>。

ZigBee 主要是由 IEEE 802.15.4 小組與 ZigBee Alliance 組織分別制訂硬體與軟體標準，如圖 7 所示。它是一種低傳輸速率 (250 kbps)、短距離 (一般約為 50–100 公尺，依發射功率的不同，可提升至 300 公尺)、低消耗功率、架構簡單的技術。目前制定的頻段為全球的 2.4 GHz ISM 頻段，美國的 915 MHz 頻段，以及歐洲的 868 MHz 頻段、在 2.4 GHz 的 ISM 頻段，可使用的通道數為 16 個；在 915 MHz 的 ISM 頻段，可使用的通道數為 10 個；而在歐洲的 868 MHz 頻段，可使用的通道數為 1 個。ZigBee 支援主從式或點對點的運作方式，具

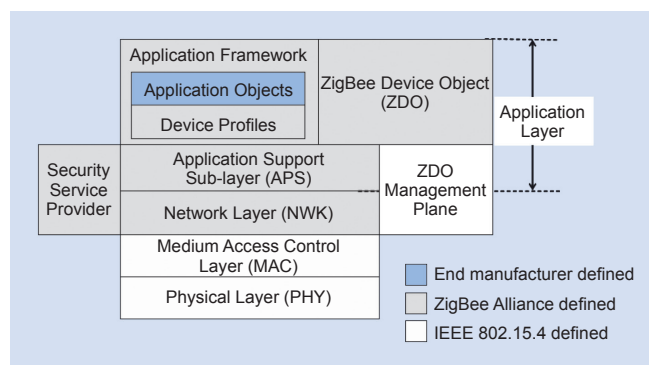


圖 7. ZigBee/IEEE 802.15.4 通訊協定堆疊。

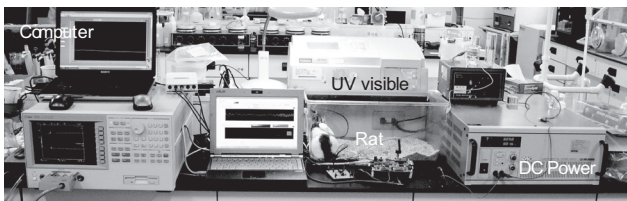


圖 8. 整套測試系統全圖。

有高擴充性，單一網路內可以同時擁有超過 65000 個裝置鏈結。主要應用的方向在於家庭裝置自動化、環境安全與控制，以及個人醫療照護等功能，逐漸成為產業共通的短距離無線通訊技術之一。

## 五、生物試驗

利用無線偵測回饋將藥物釋放在生物體上，達到實際地應用。其整個實驗架構如圖 8 所示。首先利用運算元放大器 (AD8538, Analog Devices, Inc.) 將訊號放大 1000 倍，並藉由低高頻過濾取 0.8–72 Hz 頻帶，取得需要的腦波頻帶。接下來，我們使用 ZigBee (TI CC2430) 來做無線傳輸兼運算的晶片，它具備了無線傳輸之功能以及基本 8051 微處理器功能，並且把腦波放大之訊號做類比轉數位 (AD convert) 動作，產生之數位訊號，經由 8051 微處理器來計算腦波訊號是否為癲癇發作，再利用無線傳輸技術把腦波訊號與微處理器運算結果傳到電腦主機 (host) 端做處理。電腦主機端利用 ZigBee 開發模組來接收無線訊號的資料，藉由 RS-232 傳送至電腦端，電腦除了可以立即在圖型使用者介面 (GUI) 上，顯示腦波訊號與偵測癲癇與否給予藥物控制；當癲癇發作時，電腦會發出啟動訊號



圖 9. 藥物元件置放在老鼠的腦部上。

給 USB-6008 之 AD 卡去開啟 25 V 電源，驅動電場來達到釋放藥劑。在老鼠頭上裝置的藥物元件如圖 9 所示。當系統偵測到老鼠有癲癇發作時，會釋放 1 分鐘的藥物，當吸收值達 0.36 以上，則可視為具有療效，有效抑制癲癇發作。如圖 10 所示，此系統在老鼠發作時，皆可有效地偵測癲癇發作的訊號，並驅動元件產生作用，使藥物快速釋出，同時亦可以利用 GP 量的不同來調控初期不同的釋放量，這可由前面說明得證。

## 六、未來展望

癲癇釋藥系統的主要技術特色在於能夠及時給予藥物來針對腦部發作的區塊做立即的抑制，不需要長時間施打藥劑。第二個特色是偵測的演算法寫入嵌入式開發板，直接在 TI CC2430 上運算。第三個特色就是有無線傳輸的功能，可以立即觀測藥劑給藥情形與腦波訊號的變化。

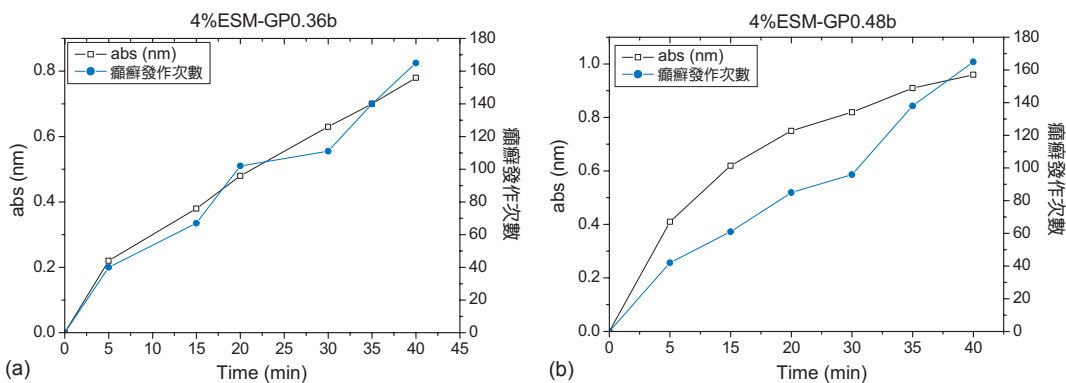


圖 10. 癲癇發作次數與藥物釋放行為的關係圖。

但是在實驗過程中仍有遇到許多的問題，諸如：(1) 由於元件過大，佔據老鼠頭部太大的面積，(2) 藥物進入老鼠體內，仍有諸多的問題，(3) 藥物載體對於電場的反應時間過長，使得沒有辦法達到 10 秒就釋放藥物。這些問題本研究實驗室仍在努力克服中，希望可以在預期時間內達到商品化的目標，對於癲友能有實際的幫助。

## 參考文獻

1. D. Shi, *Adv. Fun. Mater.*, **19**, 3356 (2009).
2. D. A. Groves and V. J. Brown, *Neuroscience Biobehavior*, **29**, 493 (2005).
3. J. L. Drury and D. J. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4337 (2003).
4. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
5. F. Lim and A. M. Sun, *Science*, **210**, 908 (1980).
6. I. V. Yannans, E. Lee, and D. P. Orgill, *Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 933 (1989).
7. 林怡伶, 化學修飾雙性幾丁聚醣衍生物及其持水性質研究, 27 (2004).
8. M. G. Kodzwa, M. E. Staben, and D. G. Rethwisch, *J. Membr. Sci.*, **158**, 85 (1999).
9. M. Zrinyi, D. Szabo, and H. G. Kilian, *Polym. Gels Networks*, **6**, 441 (1998).
10. I. Lavon and J. Kost, *J. Control. Release*, **54**, 1 (1998).
11. G. W. Rigby, U. S. Patent, 2,072,771 (1937).
12. A. Zhu, A. B. Chan-Park, S. Dai, and L. Li, *Colloids Surf. B*, **43**, 143 (2005).
13. K. H. Liu, S. Y. Chen, D. M. Liu, and T. Y. Liu, *Macromolecules*, **41**, 6511 (2008).
14. C. J. Whiting, A. M. Voice, P. D. Olmsted, and T. C. B. McLeish, *J. Phys.: Cond. Mat.*, **13**, 1381 (2001).
15. J. P. Gong, T. Nitta, and Y. Osada, *J. Phys. Chem.*, **98**, 9583 (1994).
16. T. Budtova, I. Suleimenov, and S. Frenkel, *Electrokinetics of the contraction of a polyelectrolyte hydrogel under the influence of constant electric current gels and networks*, **3**, 387 (1995).
17. S. M. Pincus, *Proceedings of the National Academy of Science of the United State of America*, **88**, 2297 (1991).
18. S. F. Liang, H. C. Wang, and Y. C. Liao, *Proceeding of 13th International Conference on Human-Computer Interaction*, San Diego, USA, July, Posters, **711** (2009).



蕭繼聖先生為國立交通大學材料所博士，現任國立交通大學材料科學與工程學系博士後研究員。

Chi-Sheng Hsiao received his Ph.D. in material from National Chiao Tung University. He is currently a postdoctoral fellow in the Department of Material Science and Engineering at National Chiao Tung University.



陳三元先生為美國密西根大學材料科學與工程博士，現任國立交通大學材料科學及工程系教授兼任奈米科學及工程學士班主任。

San-Yuan Chen received his Ph.D. in materials science and engineering from the University of Michigan, USA. He is currently a professor in the Department of Material Science and Engineering and Chairman of Degree Program of Nano Science and Engineering at National Chiao Tung University.