

包覆蘆薈微膠體的高分子燒燙傷敷料之研製

鄒國鳳

元培科技大學生物醫學工程系 助理教授

摘要

本篇研究是以蘆薈膠體與羥基甲基丙烯酸乙酯為原料，利用交聯聚合與材料之澎潤特性來製作可應用於燒燙傷治療的複合材料。蘆薈膠體可透過澎潤過程進入多孔性的高分子基材中。這項研究並利用光譜儀與光學顯微鏡分析複合材料的微結構與成分。材料之親水性、保濕性與透氣性也利用實驗測得，其飽和水含量可達 48%，透氣性亦高達 99%。實驗結果顯示，這些特性均優於市售之人工皮膚。

關鍵詞：蘆薈膠體、羥基甲基基丙烯酸乙酯、燒燙傷敷料

Development of Polymeric Dermal Wounds Dressing Contained Aloe Vera Gel

Kuofeng Chou, Assistant Professor

Department of Biomedical Engineering, Yuanpei University

Abstract

The swelling behavior of poly(hydroxyl ethyl methacrylate) and crosslinking polymerization are applied to fabricate a novel composite material with aloe vera for the application of wounds dressing. Aloe vera transports into porous polymeric matrix through swelling process. The microstructure and composition of the composites are analyzed by using UV-Vis spectrophotometer and optical microscope. The hydrophilic property, water loss rate and permeability of materials are measured in this study. The equilibrium water content of this material is 48% and permeability is 99%. The result shows that these characteristics are more excellent than commercial artificial skins.

Key words: aloe vera, Poly(hydroxyl ethyl methacrylate), Wounds dressing

壹、簡介

由蘆薈葉所萃取的膠體已被證實具有各種藥性，特別是具有癒合燒燙傷與凍瘡、抗菌、抗發炎、降低血糖及保護消化道等功效(Reynolds T. & Dweck A. C., 1999; Davis, R. H.等人 1992; Chithra P., 1998)。在燒燙傷癒合部分即包括三項作用：(1)抗感染(2)新組織形成(3)基質重建。關於蘆薈萃取膠質的研究已有多項動物實驗及燒燙傷癒合有關的蛋白質因子被報導(Chithra P. 等人, 1998; Davis R. H. 等人, 1989; Lee M. J. 等人, 1998)。這些研究顯示，蘆薈萃取膠質能夠刺激芽母細胞成長、加強傷口張力強度及傷口組織的膠原蛋白再生。同時，蘆薈膠還能夠藉著增加乙醛(aldehyde)含量和降低酸溶解度來提高皮膚顆粒組織的玻尿酸(hyaluronic acid)與硫酸皮膚素(dermatan sulphate)含量和組織的交聯性。在新組織的形成方面，需要新生血管以提供氧與代謝物至皮膚組織，而經過蘆薈膠處理的組織被發現可促進血管組織的增生 (Vazquez B. 等人,1996; Strickland F. M. 等人, 1994)，其中蘆薈膠增加氧的通透率是主要原因，此外，蘆薈膠亦被發現具有促進血管新生的成分。另一方面，蘆薈的免疫調節活性也被廣泛的研究，蘆薈可活化抗癌免疫力對於紫外線所引起的皮膚腫瘤具有療效(Choi S. G. & Chung M. H., 2003; Talmadge J., 2004)。

基於蘆薈膠對受傷皮膚組織所具有的多項療效，故已被廣泛的應用於美容保養或醫療用品中，而在燒燙傷癒合的應用上受限於蘆薈膠不易加工成形的特性，故多採軟膏的劑型，但這也限制了蘆薈膠在二級燒燙傷的應用。對於較深度的灼傷，一般多以貼覆人工皮膚的方式處理，在臨床應用上，人工皮膚或燒燙傷敷料的材質大致上分成動物性及人工合成兩種。人工合成的燒燙傷敷料一般以膠原蛋白及合成高



分子材料組合成雙層結構，必須具備保濕、透氣、生物親和性及抗菌等特性，所採用的高分子材料以矽膠最為常見，但近年來，聚羥基甲基丙烯酸乙酯(poly(hydroxyl ethyl methacrylate), PHEMA)在人工皮膚的應用潛力亦受到矚目。事實上，聚羥基甲基丙烯酸乙酯具有高親水性、生物相容性及穩定的機械強度及易於加工成形的特性，已被廣泛的用於醫療用途上，例如隱形眼鏡、透析膜及藥物釋放系統等(Wichterle O. & Lim, D., 1960; Ratner B. D. & Miller I. F., 1973)，近年研究趨勢是將 PHEMA 與天然材複合，例如幾丁聚醣(Geç, Ö. 等人, 2003; Lu S. & Anseth K. S., 1999)，使敷料同時保有 PHEMA 之機械穩定性、易於加工之特性及天然材之生物相容性、親水性及抗菌性，提高臨床效應。

在本研究中，我們試圖開發一項新的製程來結合另一種天然材-蘆薈膠與聚羥基甲基丙烯酸乙酯特性形成一種新的多孔性燒燙傷敷料，使蘆薈膠能夠更有效的應用在二級燒傷病患的治療。蘆薈膠之製作成本較一般天然生醫材料低廉，而植物性的蘆薈膠對於病患並無排斥與免疫反應之虞，可大為降低醫療風險。本研究所合成之 PHEMA 為交聯型，其生物相容性與血液相容性較一般直鏈型 PHEMA 為高(Sariri R. & Ghanadzadeh A., 2002)。

貳、研究方法

一、蘆薈膠的製備

取蘆薈葉 20g，洗淨後切碎，以 50ml 乙醇浸泡一天萃取蘆薈膠，以 100 μ m 孔徑濾紙過濾萃取液，隨後加入 0.1wt% 之苯甲酸作為抗菌劑，將蘆薈溶膠置於 4°C 下冷藏備用。

二、含蘆薈膠體之 PHEMA 樣品的製備

以下所有化學藥劑購自 Tokyo Kasei Kogyo 公司。HEMA 單體純度為 95 %，水為去離子水，其電阻值為 18 M Ω 。P(HEMA)載體之聚合是以 HEMA 單體與去離子水依 60:40 比例混合，添加 EDMA(Ethylene dimethacrylate) 作為交聯劑，交聯劑添加量為 0.4wt%，並以 0.5wt% ammonium persulphate(APS) 及 0.2wt% Sodium Metabisulphite (SMBS) 之混合液做為氧化還原起始劑，可使單體形成自由基，藉由重複發生的氧化還原反應使單體持續聚合。聚合過程分前、後兩期，前期聚合溫度為 65°C，約十五分鐘。接著，預聚合體降至室溫，進入聚合後期，濕度控制為 RH70。隨後將膠狀的預聚合體倒入培養皿中靜置三天，形成直徑 5.0 cm、厚度 2.0 mm 的圓片狀試樣。合成之樣品分為 A、B、C 三組，A 組樣品浸泡 pH7 之緩衝液中一天後取出室溫下風乾，B 組樣品浸泡 pH7 緩衝液與蘆薈萃取溶膠之混合液一天後取出室溫下風乾，並測量浸泡前樣品重量及浸泡並乾燥後樣品重量，由兩者之差值計算出 PHEMA 包覆之蘆薈膠含量為 5wt%。C 組樣品則浸泡 pH7 緩衝液一天，風乾後照射強度為 10mW/cm² 紫外光下照射 0.5 小時(劑量為 18J/cm²)。另購市售人工皮膚作為對照組樣品。

三、微結構觀察與性質量測

以光學顯微鏡觀察各組樣品之孔洞結構，再以 UV-Vis 光譜儀測量各樣品光譜。接著，各組樣品分別以 pH7 之緩衝液浸泡一天後以電子天平測量樣品之水含量。然後靜置風乾並按時間間隔秤量各樣品重量變化，計算各樣品水分散失率。最後，為量測樣品之透氣性，取盛有甲基藍試劑溶液之試管四支以四組樣品封住試管口，為測試樣品之透氣性，將試管加熱至沸騰約 15 分鐘使測試溶液蒸發為氣態，並通過樣品膜，然後取下樣品以顯微鏡觀察樣品染色程度，以樣品染色程度評估其透氣性。

參、結果與討論

一、微結構觀察

圖一顯示四種燒燙傷敷料樣品之表面結構。由於 PHEMA 聚合過程採取兩階段聚合方式，在後聚合過程的濕度控制可使聚合物樣品產生孔洞結構，而經鹼性緩衝液浸泡後，PHEMA 分子鏈因溶漲作用而進一步被撐開使孔洞尺寸擴大(圖一(a))。圖一(b)為樣品 B 之微結構影像，樣品 B 是將具有孔洞的 PHEMA 浸於含蘆薈膠體之緩衝液中，蘆薈膠體將隨緩衝液進入 PHEMA 孔洞結構中(如箭標示之黑色顆粒)。圖一(c)是將樣品 B 照射紫外線後所得之樣品 C 的微結構影像，紫外線照射目的為殺菌並希望引起交聯反應使蘆薈膠與 PHEMA 形成穩定鍵結，但結果顯示，照射紫外線後會引起機械性不穩定之皺折結構的形



成，由於本實驗樣品仍具有 2mm 之厚度，紫外線照射時表層與內層交聯程度及含水量差異使表層與內層產生機械應力，藉由皺折結構之形成而釋放[14]。而市售的人工皮膚微結構觀察如圖一(d)，該樣品亦具有微小的孔洞結構。

二、光譜分析

為去除樣品幾何結構對光譜分析之影響，將透光率正規化並以 Lambert 定律計算吸光度，以凸顯光譜之吸收帶。實驗所得之 PHEMA 樣品及蘆薈膠之 UV-Vis 光譜分析結果如圖二。如一般文獻報導結果(Choi S. G. & Chung M. H., 2003; Talmadge J., 2004)，蘆薈膠在 220~280nm 紫外光區有一明顯之吸收帶，這是蘆薈膠成分中的苯環結構所造成。以蘆薈膠溶液浸泡後之 PHEMA 也在此區出現吸收帶，強度雖低於純蘆薈膠，仍可證實蘆薈膠確實進入 PHEMA 內部。而未受蘆薈膠溶液浸泡之 PHEMA 樣品，對 250nm~350nm 波長範圍之光源亦有少量吸收，判斷為 PHEMA 分子鏈雙鍵結構造成。經紫外光處理之樣品 C 在對上述短波長範圍光源吸收極低，判定此現象是紫外光破壞樣品結構內之苯環或雙鍵等發色基團並形成交聯結構所致。

三、親水性分析

四種樣品浸泡 pH7 緩衝液一天後，各樣品吸收溶液達飽和狀態，計算各樣品之飽和水含量，計算方式如式(1)， W_s 表示樣品吸水達飽和重量， W_d 表示乾燥樣品重量。

$$\text{water content} = \frac{W_s - W_d}{W_s} \times 100\% \quad (1)$$

樣品飽和水含量計算結果如圖三所示。結果顯示，蘆薈膠與 PHEMA 均含有親水性極佳的羥基，故兩者所形成的複合材料之飽和水含量最高，甚至超過市售人工皮膚。而經過輻射處理之樣品 C 之親水性最低，主要原因是紫外光引起之交聯效應限制了分子鏈的溶漲程度。

四、水分散失率

四種燒燙傷敷料樣品吸收緩衝液達飽和後，取出於室溫下風乾，在 10 小時內樣品重量變化率如圖四所示。其中，市售的人工皮膚水分散失率最高，在 10 小時內含水量降至原飽和量的 10%。而 A、B、C 三種樣品的水分散失率(R)則可能因樣品表面積誤差而存在些微差距，10 小時內含水量降至原飽和量的 20%~30%。四種樣品之水分散失行為均可以指數衰減模式(式(2))來描述(W_{wt} : 風乾 t 時間後樣品中含水重量、 W_{ws} : 樣品中飽和含水量)，各樣品水分散失時間常數 τ 列於表一。

$$R = \frac{W_{wt}}{W_{ws}} = e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (2)$$

五、透氣性

在透氣性測試實驗中四種樣品對甲基藍溶液蒸氣之通透率(permeability)計算方式如式(3)， A_{blue} 表示被蒸氣染色面積、 A_{total} 表示樣品接觸蒸氣之總面積，兩者以影像處理軟體求得。實驗結果如圖五所示，含有蘆薈膠體的樣品 B 及樣品 C 具有 99% 以上的透氣性，高於未含蘆薈膠體的樣品 A，此結果顯示，A 樣品之孔洞結構是在後聚合過程中所產生的相分離作用而形成，孔洞結構的密度與均勻性較低，以致在結構緻密非孔洞區蒸氣無法通過。而另一方面，對樣品 B 及 C 而言，當蘆薈膠體進入 PHEMA 時，不但進入較大的孔隙結構，也能夠進入分子鏈間隙，而增加 PHEMA 基質的孔隙結構尺寸分佈的均勻性，故兩種樣品呈現了較佳的透氣性。

$$\text{permeability} = \frac{A_{total} - A_{blue}}{A_{total}} \times 100\% \quad (3)$$

肆、結論

人工合成之多孔性強羥基甲基丙烯酸乙酯能夠與蘆薈膠體形成複合材料而應用於燒燙傷的治療。這項新材料的透光率可達 60%，飽和水含量可達 48%，使用 10 小時後含水量仍在飽和含水量的 20% 以上，而其透氣性亦達 99% 以上。研究結果並顯示，這項新型含蘆薈膠體的燒燙傷敷料之親水性、保濕性與透氣性均優於市售人工皮膚或純羥基甲基丙烯酸乙酯基材。但這項燒燙傷敷料若採紫外線輻射方式殺菌將



使材料的親水性降低。

【參考文獻】

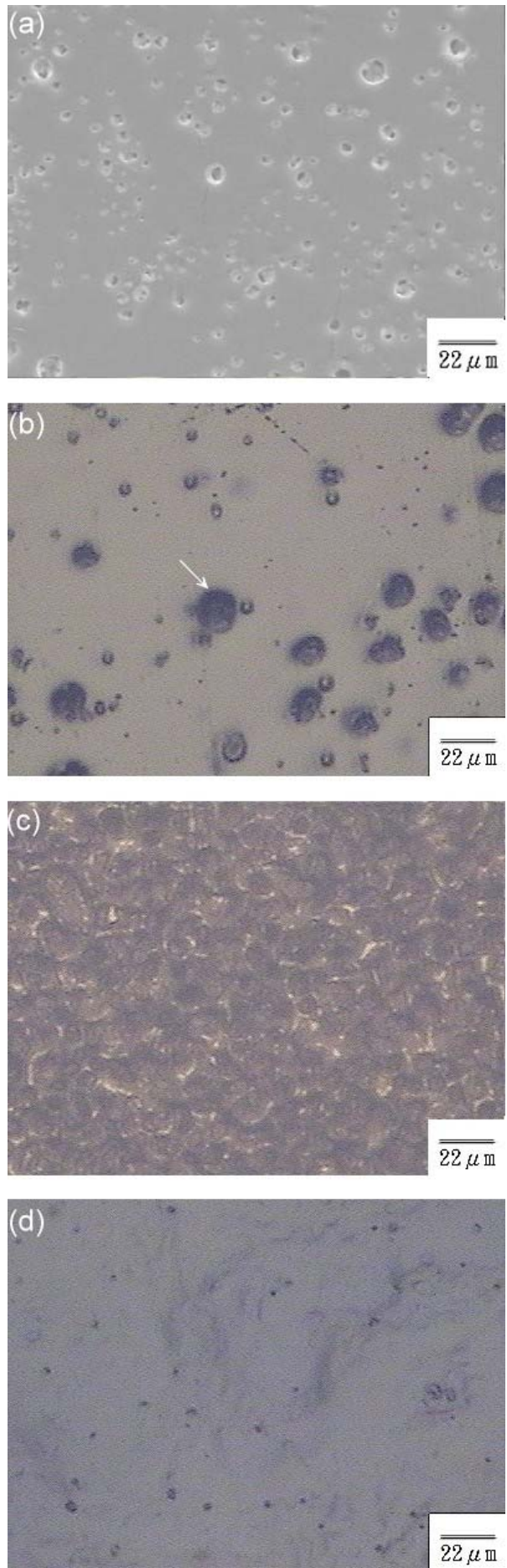
- Chithra, P., Sajithlal, G. B. & Chandrakasan, G. (1998). Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats *Indian J. Exp. Biol.*, 36, 896-901.
- Chithra, P., Sajithlal, G. B. & Chandrakasan G. (1998). Influence of Aloe vera on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 59, 179-186.
- Choi, S. G. & Chung, M. H. (2003). "A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects" *Seminars in Integrative Medicine*, 1, 53-62.
- Davis, R. H., Rosenthal, K. Y. & Cesario, L. R. (1989). Processed Aloe vera administered topically inhibits inflammation. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.*, 79, 395-397.
- Davis, R. H., Stewart, G. J., & Bregman, P. J. (1992). Aloe vera and the inflamed synovial pouch model. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 82, 140-148.
- Genç, Ö., Soysal, L., Bayramoğlu, G., Arıca, M. Y. & Bektas, S. (2003). Procion Green H-4G immobilized poly(hydroxyethylmethacrylate/chitosan) composite membranes for heavy metal removal *J. Hazardous Materials*, B97, 111-125.
- Lee, M. J., Lee, O. H. & Yoon, S. H. (1998). The development of a new method to detect the adulteration of commercial aloe gel powders. *Arch. Pharm. Res.*, 21, 260-265.
- Lu, S. & Anseth, K. S. (1999). Photopolymerization of Multilaminated Poly(HEMA) Hydrogels for Controlled Release *Journal of Controlled Release*, 57, 291-300.
- Ratner, B. D. & Miller, I. F. (1973). Transport through crosslinked poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel membranes *J. Biomed. Mater. Res.*, 7, 353-367.
- Reynolds, T., & Dweck, A. C. (1999). Aloe vera leaf gel: a review update. *J. Ethnopharmacol.*, 68, 3-37.
- Sariri1, R. & Ghanadzadeh, A. (2002). Protein adsorption onto n-containing hema copolymers *European Cells and Materials*, 4, 140.
- Strickland, F. M., Pelley, R. P., Kripke, M. L. (1994). Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. *J. Invest. Dermatol.*, 102, 197-204.
- Talmadge, J., Chavez, J., Jacobs, L., Munger, C., Chinnah, T., Chow, J. T., et al. (2004). Fractionation of Aloe vera L. inner gel, purification and molecular profiling of activity *International Immunopharmacology*, 4, 1757-1773.
- Vazquez, B., Avila, G. & Segura, D. (1996). Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *Journal of Ethnopharmacology J. Ethnopharmacol.*, 55, 69-75.
- Wichterle, O. & Lim, D. (1960). Hydrophilic gels for biological use *Nature*, 185, 117-118.



表一 樣品水分散失時間常數 (τ)

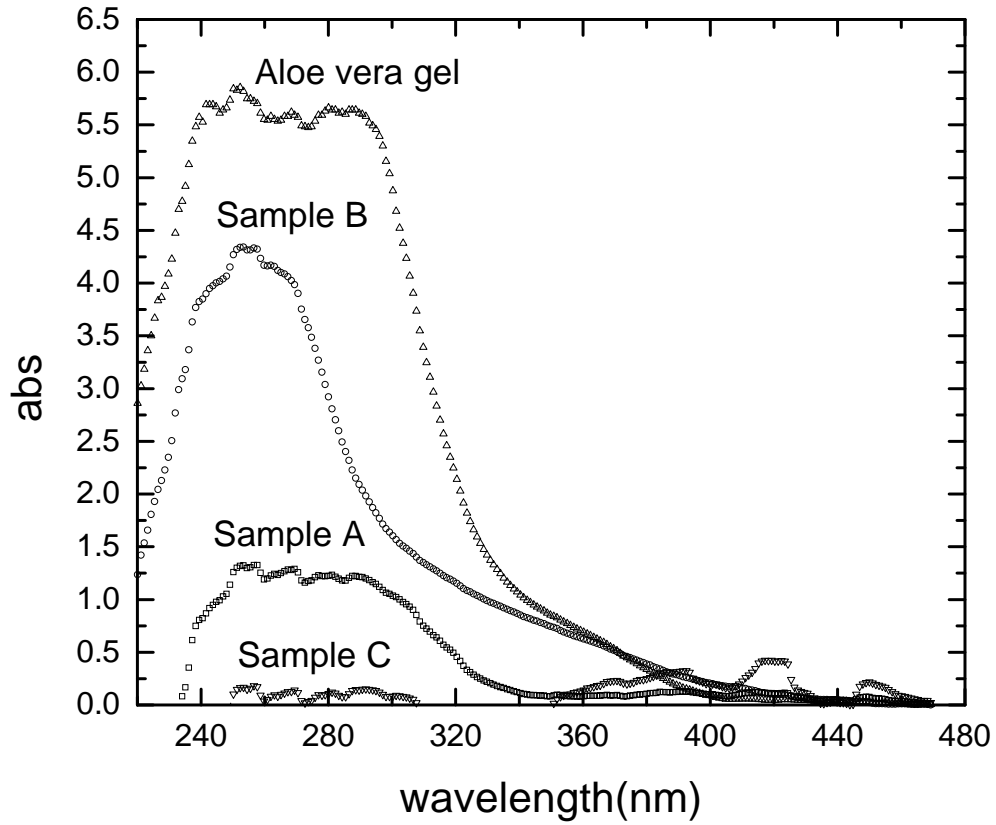
	PHEMA	蘆薈-PHEMA	UV 處理之 蘆薈-PHEMA	市售敷料
τ (1/hr)	6.506	5.260	5.702	3.078



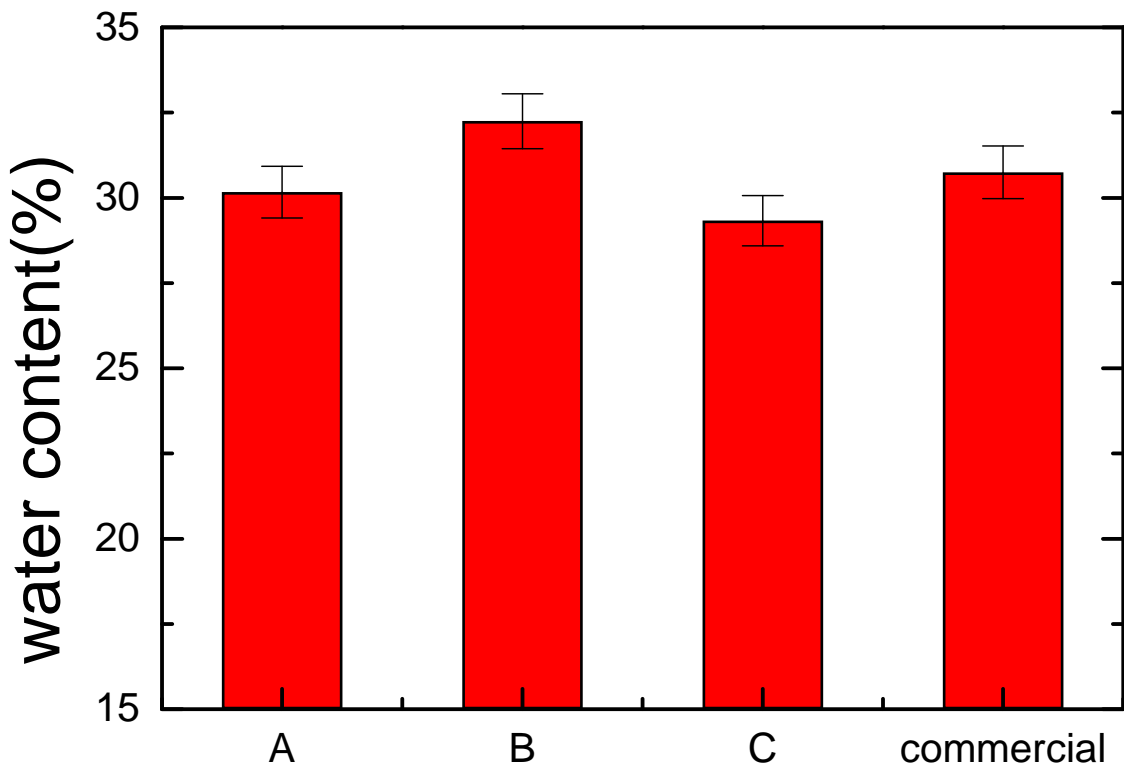


圖一 四種燒燙傷敷料樣品表面結構：(a)PHEMA (b)蘆薈-PHEMA (c)UV 處理之蘆薈-PHEMA (d)市售敷料

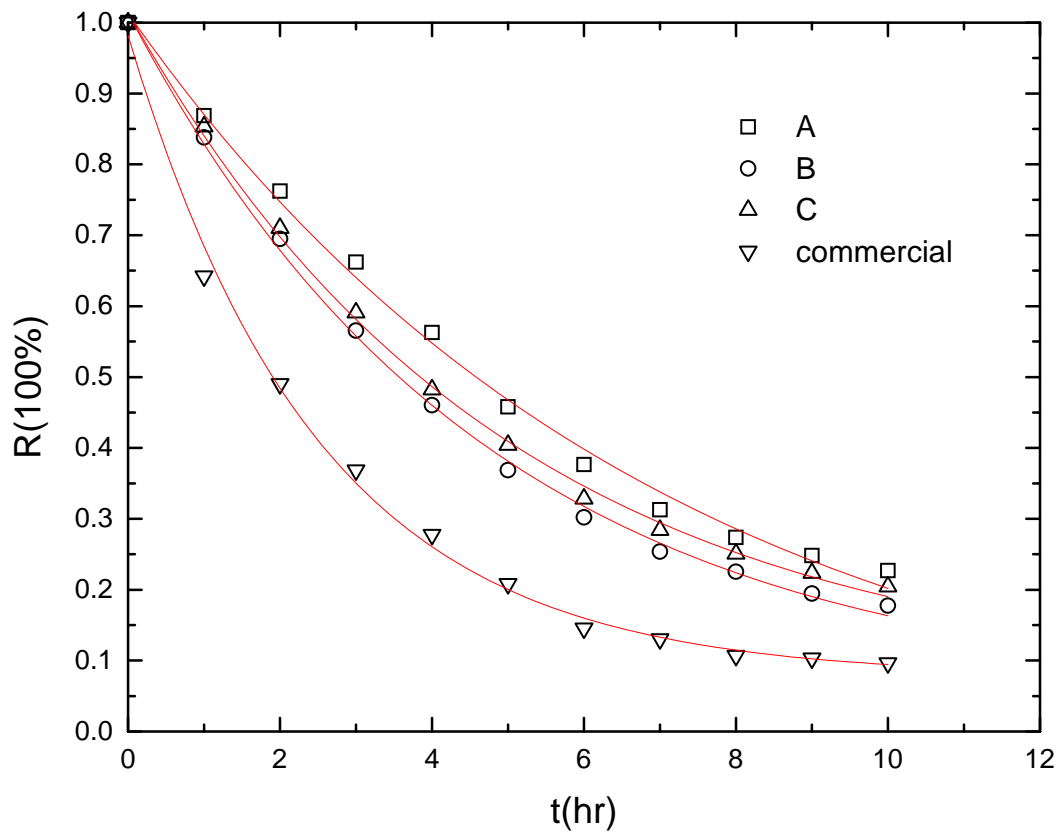




圖二 四種燒燙傷敷料樣品 UV-Vis 光譜 (Sample A : PHEMA, Sample B : 蘆薈-PHEMA, Sample C : UV 處理之蘆薈-PHEMA, Aloe vera gel : 蘆薈膠)

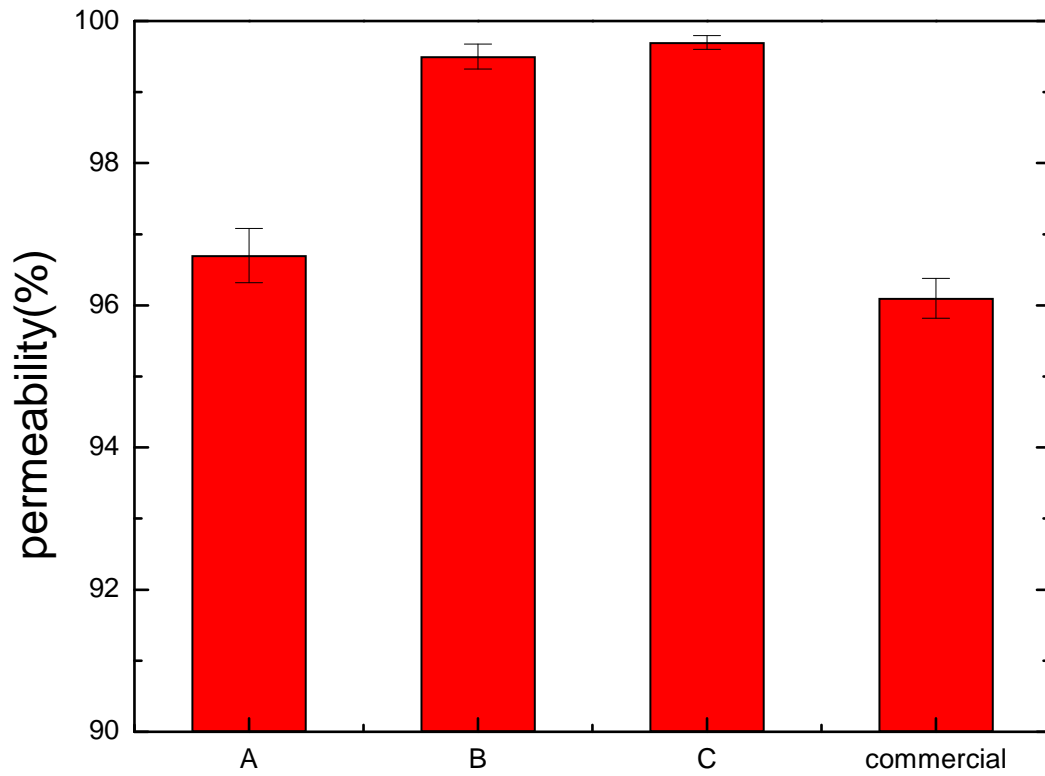


圖三 四種燒燙傷敷料樣品飽和水含量 (A : PHEMA, B : 蘆薈-PHEMA, C : UV 處理之蘆薈-PHEMA, Commercial : 市售敷料)



圖四 四種燒燙傷敷料樣品水分散失率 (A : PHEMA, B : 蘆薈-PHEMA, C : UV 處理之蘆薈-PHEMA, Commercial : 市售敷料)





圖五 四種燒燙傷敷料樣品透氣性 (A : PHEMA, B : 蘆薈-PHEMA, C : UV 處理之蘆薈-PHEMA, Commercial : 市售敷料)

