

## 陳銘凱研發微針模具 獲日本及臺灣發明專利

淡江學術圈

化學系副教授陳銘凱

學歷：美國羅格斯大學博士

研究領域：酵素學、蛋白質工程、蛋白質體學、基因工程、酵母菌細胞功能與遺傳文、攝影／鄭少玲

### 研究緣起

本校化學系副教授陳銘凱以「微針元件的製造方法與微針模具的製造方法」獲得日本及臺灣發明專利，此項專利是關於微小針行陣列的客製化，先以OCT儀器檢測表面皮膚狀況，使用3D建模軟體建模、以3D列印機將範本列印出來後，再從醣類實驗室材料數據資料庫中，挑選出符合測量者的醣類基材配方，將醣類基材灌入該範本中，然後於醣類基材中嵌入孔洞，填入活性物質，再將含有活性物質的醣類基材微針脫模後得到微針。陳銘凱說明：「這項發明的好處是在製程中可以量身訂做，能更快速解決病癥和減緩病患的不適感，例如乾癬症用藥可為病患客製化藥物的份量及使用範圍和部位，使用藥能更有成效；還可應用於胰島素或抗癌藥物注射，以減輕病患疼痛感。」

陳銘凱專攻酵素學、蛋白質工程、蛋白質體學、基因工程、酵母菌細胞功能與遺傳等研究領域，在因緣際會下，協助本校研發處轉介廠商的微針問題，他發揮自身專業和廠商提供的3D設備，因而發展這項專利。他分享，曾受到諾貝爾物理學獎英國學者之Sir Nevill Francis Mott自傳的啟發，該學者會主動為業界解決實務問題，因此當從研發處轉介廠商的需求時，便義無反顧地承接下來，將理念化為實際行動，共同為人類生活謀福利。

### 研究歷程與特色

微針，顧名思義即其尺度在微米等級的針，1微米相當於1米的一百萬分之一，也就是 $10^{-6}$ 米等級；與傳統注射的針頭不同，傳統施針雖能有效地輸送藥物，但卻容易引起感染和疼痛感，隨著科技發展，醫療技術也不斷地進行提升和改良，在治療上以增進治療療效和減緩病患的痛苦，因此，微針科技技術可用於皮下注射，成為新一代的輸藥系統，由於微針進入皮膚時僅會進入表皮層，多半不會直接接觸到痛覺神經，透過這種幾乎無痛感的方式來施打藥物或疫苗，達到無痛施針的目的。

陳銘凱介紹，為有效達到治療或者疫苗的效果，微針通常被做成陣列的形式，即「微針陣列」，這樣的排列能增加針的表面面積，進而提高輸送量達到治療的最大效益，他提及，儘管微針發展已有20年歷史，市面上也有許多相關的材料、製程和應用，醫美界使用「微針療法」就是以相同原理進行，稱為「類微針」，本項研發專利的特色就是以3D列印技術印製模具，以客製化方式量身訂做，現在將有系列相關研究，希望能達到量產的目標。他進一步指出，本項專利是結合光學同調斷層掃描技術（Optical Coherence Tomography, OCT）及3D列印技術，也就是將掃描後的影像以3D建模軟體建模後，進行3D列印印製出微針模具，特別感謝新北市立土城醫院解剖病理科主治醫師林賜恩分享此項技術及化學系校友周文祺無私地提供3D列印機，讓研發得以順利完成。

3D列印是號稱「無所不印」的印刷技術，具精密度高、製造週期短、流程簡單、可實現客製化及製造材料的多樣性，從而滿足不同領域的需要等，以及減少原料浪費並創造顯著的經濟效益等優點，因而廣泛被應用於各層面，包括模具、配件、建築甚至醫療輔具，陳銘凱以3D列印的特色來印製模具，這是該專利的一大創新突破，陳銘凱表示，過去在新加坡曾以3D列印直接印製微針器材，但受限於每次只能製作一個，但印製模具時就能配合病症及材料的不同製作出不同功能性的微針，既保留了3D列印的優點，在製作上更具彈性，並可且針對針頭形狀、陣列密度、治療目的等需求不同，進行客製化。

光學同調斷層掃描技術，是種光學成像技術，可提供小範圍淺層但高解析的影像，並能分析樣品表面以下1至2毫米深度的高解析3D影像，其解析度可以達到微米精度範圍，由於具對組織型態迅速、直接的成像，以及不會對組織造成傷害等優點，成為醫學界最具吸引力的一項技術，目前用於眼科最為大宗，因此，陳銘凱藉此項掃像技術擷取皮膚組織表面及深度兩項影像，精準地分析皮下組織進而使用3D列印繪出微針陣列每一個根長短，避免刺入真皮層，減少病患的疼痛和過敏。

問及這是否會有相關的副作用，陳銘凱解釋，施針的副作用可能是針頭的材質在侵入人體時刺激免疫系統所引發過敏、發炎等反應，人體也會有藥物過敏的情形；微針本身並無副作用，只要謹慎地在材質選用、避免使用引發過敏活性藥物即可達到無副作用情形；他提到，目前都是以生物可降解性或水溶性高分子材料為製備微針，這與人體相容性極高，能完全地於皮膚中降解或溶解，使用者不必擔心微針斷裂後永久殘留或是重覆使用的衛生安全，也不會有廢棄針頭處理上的問題。

研究過程中遇到的最大瓶頸，陳銘凱表示有二，一是3D列印的解析度，由於3D列印的解析度決定微針針頭的細緻度，故需要較高的解析度方能製作出符合需求、且外觀漂亮的模具，而越高解析度的3D列印機，成本愈高，故而在有限的條件下嘗試不同參數

找出最佳化的列印條件，他說，現今微針製作材料易於取得，而成本主要在於3D列印機；另一個是灌注方法的限制，微針一般常用的灌注方法是利用離心法將藥物灌注針體上，但卻侷限於難以量產，因此與本校化材系董崇民教授合作研發出新興技術以解決灌注困難，達到量產之目的，他表示灌注問題現已解決，並計畫提出新的專利申請。

## 研究展望

此項專利的延伸是目前與董崇民教授和孟鄉生化科技公司合作的一項科技部產學合作計畫，是有關美容微針（類微針）客製化製程。另外與化學系潘伯申副教授和陳志欣教授共同申請歐盟奈米醫學計畫，是將此項專利所研發之獨特微針技術與潘伯申實驗室所開發之新型含硼化合物加以結合，研發出硼中子捕獲治療貼片。中子捕獲治療（Boron Neutron Capture Therapy, BNCT）是一門癌症治療技術，陳銘凱說明一般硼中子注射是靜脈注射，藥物注入人體進行全身輸送，但過程中卻會因為排尿、流汗等排掉許多藥物，不僅注射量大，藥物價格亦高昂，而無法使治療達到最佳效益。而與潘老師合作研發出硼中子捕獲治療貼片，便是針對表面性的腫瘤達到治療的效果，透過皮膚免疫系統引發全身性反應，即可在省時、省力、省成本的條件下達到最佳治療效果，為一項非常新穎的腫瘤標靶性治療。他並表示研發順利，已於今年2月25日提出申請，近期只需要把製備好的微針寄到捷克做硼中子捕獲治療的動物實驗，期望能從醫美拓展至醫學領域。

未來的研究方向還有高效率產酒精酵母菌的篩選，是應用於生質能源，與潘伯申副教授及林志興教授合作研發前列腺癌蛋白酶抑制劑，另外還有山葵萃取液對腫瘤細胞遷移的抑制以及粒線體純化，是應用於粒線體置換療法等。陳銘凱以「發明」和「發現」持續深入和擴展研究領域，「科技發展的通性是，不同科技的重新組合成為新的科技，因此眼光不能只在熟知的科技，平常還要多學習新的科技；而發現則是勇於嘗試並且保持『原創』的態度，也就是在實驗過程中辨識新的現象，並且思考此新的現象所帶來的意義。英文單字serendipity代表一種意外的發現，我把它翻譯成『緣創力』。『緣創力』不會發生在你身上，但它會因為你而發生。也就是要主動抱著『緣創』的態度，尤其是在實驗室裡。」

陳銘凱感謝，學校持續提供研究獎勵，如組跨院系所研究團隊補助和特色中心補助等，對於扶植或是啟動新的研究方向都極具幫助。另外，研發處積極推動產學合作，無論是媒合機會或是廠商參訪，以及專利申請，都提供老師們許多發揮的機會。

## 研究聚焦

◦ 近期參與研究計畫

1. 2020/06/01, 109年度 【產學合作計畫－客製化美容微針製程】 共同主持人
2. 2019/08/01, 欣梗科技股份有限公司－產品測試計畫
3. 2018/09/01, 無網布生物可分解水凝膜及水溶性生物可分解奈米纖維抗菌敷材研發產學合作計畫
4. 2018/08/01, 無網布生物可分解水凝膜及水溶性生物可分解奈米纖維抗菌敷材研發產學合作計畫
5. 2016/11/01, 水溶性卵殼膜之製備條件與量產研究計畫

◦ 近期專利

1. 蛋白質純化方法 (Method for Purifying Protein), 美國/第8354511號, Oct. 2012.
2. 蛋白質純化方法, 中華民國/第I 400128號, Jul. 2013.

◦ 代表性著作

1. Chern, M.-K. & Pietruszko, R., 1998 (Sep.1) Human aldehyde dehydrogenase E3 isozyme: the N-terminal primary structure. Biochem. J. 334: 487-488.
2. Chern, M.-K. & Pietruszko, R., 1999 (Jun.) Evidence for mitochondrial localization of betaine aldehyde dehydrogenase in rat liver—purification, characterization and comparison with human cytoplasmic E3 isozyme. Biochemistry and Cell Biology 77: 179-187.
3. Ambroziak, W., Izaguirre, G., Abriola, D., Chern, M.-K., Pietruszko, R. 1999 Metabolism of retinaldehyde by human liver and kidney. Adv. Exp. Med. Biol. 463: 205-211.
4. Chern, M.-K., Wu, T.-C., Hsieh, C.-H., Chou, C.-C., Liu, L.-F., Kuan, I.-C., Yeh, Y.-H., Hsiao, C.-D., Tam, M.F. 2000 (Jul. 28) Tyr115, Gln165 and Trp209 contribute to the 1, 2-epoxy-3- (p-nitrophenoxy)propane-conjugation activity of glutathione S-transferase cGSTM1-1. J. Mol. Biol. 300: 1257-1269.
5. Chern, M.-K., Gage, D.A., Pietruszko, R. 2000 (Dec.) Betaine aldehyde, betaine, and choline levels in rat liver during ethanol metabolism. Biochem. Pharmacol. 60: 1629-1637.
6. Pietruszko, R. and Chern, M.-K. 2001 (Jan.) Betaine aldehyde

dehydrogenase from rat liver mitochondrial matrix. Chemico-biological interactions 130-132(1-3): 193-9.

7. Chern MK, Chang KN, Liu LF, Tam TC, Liu YC, Liang YL, Tam MF. 2002 (May) Yeast ribosomal protein L12 is a substrate of protein arginine methyltransferase (RMT2). Journal of Biological Chemistry 277: 15345-15353.

8. Wang, San-Lang, Chen, Yen-Hsu, Wang, Chuan-Lu, Yen, Yue-Horng, Chern, Ming-Kai. 2005 (Apr.) Purification and characterization of a serine protease extracellularly produced by *Aspergillus fumigatus* in a shrimp and crab shell powder medium Enzyme and Microbial Technology 36 : 660-665.

9. Wang SL, Kao TY, Wang CL, Yen YH, Chern MK, Chen YH. 2006 (Aug.) A solvent stable metalloprotease produced by *Bacillus* sp. TKU004 and its application in the deproteinization of squid pen for beta-chitin preparation. Enzyme and Microbial Technology 39 :724-731.

10. Tseng SF, Huang TW, Chen CW, Chern MK, Tam MF, Teng SC. 2006 (May) ShyA, a membrane protein for proper septation of hyphae in *Streptomyces*. Biochem Biophys Res Commun. 343:369-77.

更多學術研究內容, 請見本校教師歷程系統 (<http://teacher.tku.edu.tw/>) 以「陳銘凱」查詢。

(本專題連結SDG4優質教育)

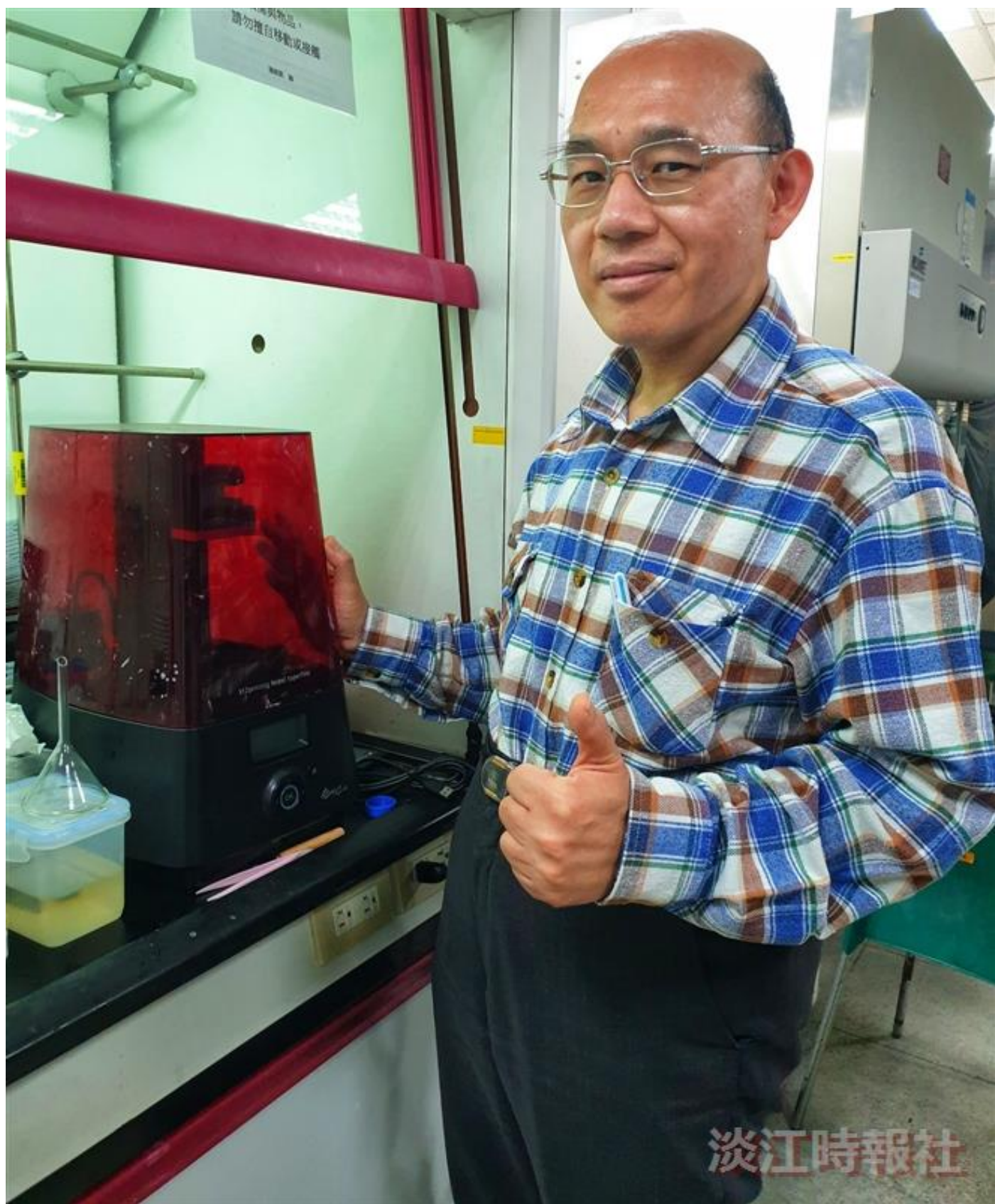






淡江時報社





淡江時報社



淡江時報社







