ƒ ‹ F | Œfia‹ ˙'e›ß• |–M^D‹ ª¤s›p e ƒ¤"G‡ł§i

¥H„q, ¤I¿n"k»s§@' 'ƒ †Bfiæ `Cƒ˙¥ ‰˘ƒX§ ' ⁄œ‹ · ¯Ø '

ªƒX⁄§‹ ª¤s

›p e^ §¡G §O«‹ ›p e

›p e‰ ¸s„¡GNSC94-2314-B-038-030-

ıƒ · ¶¡¡G94 ƒ~08 ⁄°01 ⁄ ƒØ 95 ƒ~07 ⁄°31 ⁄Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙⁄j ˙⁄œ´ ˙¤t

›p e¥ D œ⁄¡HG" L ı›

ƒ ƒP¥ D œ⁄¡HG… fl¤}

‡ł§i^ «‹¡G" ° †‡ł§i

‡ł§i" ¥ ¡G¥ Xu Œ» • |˜‡‹ ª¤s⁄ –o‡ł§i⁄ ¸ o "‰ ⁄

‡ B † zŁ¡fG¡¥»›p e¥ i ⁄ ‰ ¶‹ d,

⁄⁄ ¥` Œ 95 ƒ~10 ⁄°23 ⁄Ø

以電解沉積法製作奈米氫氧基磷灰石複合材於牙科植體骨整合之研究

Application of nano-hydroxyapatite composite on dental implant

計畫編號：NSC94-2314-B-038-030

執行期限：2005 年 08 月 01 日至 2006 年 7 月 31 日

主持人：林哲堂　臺北醫學大學口腔科學研究所

共同主持人：歐耿良　臺北醫學大學口腔科學研究所

參與人員：吳永霖　交通大學 機械工程學系

徐瑞坤　交通大學 機械工程學系

一、中文摘要

對於複合材料(composite)，一個比較完整的定義是：“複合材料是由有機高分子、無機非金屬或金屬等幾類不同材料通過複合技術組合而成的新型多相固體材料，它既能保留原組成材料的主要特色，又通過複合效應獲得原組成所不具備的性能，可以通過材料設計使各組成的性能互相補充並彼此關聯，從而獲得新的優越性能與一般材料的簡單混合有本質上的差異”。

複合材料中，通常有一相為連續相，稱為基體；另一相為分散相，稱為增強材料。分散相是以獨立的相態分布在整個連續相中，兩相之間存在著相界面。分散相可以是纖維狀、顆粒狀或是彌散的填料，複合材料中各個組成元素雖然保持其相對獨立性，但複合材料的性質卻不是各個材料元素性能的簡單加乘，而是在保持各個材料元素的某些特點基礎上，具有元素間協同作用所產生的綜合性能，由於複合材料各組成元素間「取長補短」，充分彌補了單一材料的缺點，產生了單一材料所不具備的新性能，開創了材料設計方面的新局面。

植入式生物材料通常設計來取代身體部份組織或提供相關功能，一般而言植入後只有材料表面與宿主組織直接接觸，因此其於生物相容性的判定，扮演一個關鍵性角色。所以，於牙科植體發展上，改良植體表面特性的處理技術以提升植體與骨界面的癒合，一直是研究的重點。

近年來發現，二氧化鈦具有比氧化鋁及氧化鋯更佳的生物相容性，其血液相容性較佳。有助於蛋白質的吸收，而形成緊密的骨內長(bone ingrowth)，且隨著二氧化鈦厚度的增加更可提高蛋白質的吸收，而進一步增進骨細胞之貼附，提高其生物相容性。

而目前最常用的電漿熔射之氫氧基磷灰石塗層，受限於氫氧基磷灰石之強度及塗層的微結構，其強度並不理想，因此本計畫利用電解共沉積的方式分別沉積氫氧基磷灰石及具添加奈米氧化鈦的氫氧基磷灰石於植體上，研究其對塗層強度提昇的效果，並探討其強化機制。

關鍵詞：氫氧基磷灰石、奈米碳管、電解共沉積，生物相容性

Abstract

The surface of implantable biomaterials is in direct contact with the host tissue and plays a critical role in determining biocompatibility. In order to improve the integration of implants, it is desirable to control interfacial reactions such that nonspecific adsorption of proteins is minimized and tissue-healing phenomena can be controlled. Recently, titanium oxide possesses the better biocompatibility and blood compitability than alimiuna and zirconia. In addition, it is helpful to absorb protine and induces bone ingrowth. As increasing thinckness of titanium oxide, the absorpition rate of protein will improve obviously. Furthermore, it will result in attachment of bone cells and improve the biocompatibility.

The poor strength of plasma-sprayed hydroxyapatite (HA) coating origins from the poor mechanical properties of HA and microstructural characteristics of the plasma-sprayed coating. In this study, HA biocomposite materials with nano TiO_2 were performed by electo-codeposition coatings to improve mechanical and chemical properties. Furthermore, the reinforcing mechanism of HA with nano-TiO_2 will be discussed clearly.

Keywords: hydroxyapatite, nanoTiO_2, electo-codeposition, biocompatibility

二、緣由與目的

氫氧基磷灰石(hydroxyapatite，$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$)是一種鈣磷酸鹽無機物，為脊椎動物牙齒及骨質的主要成份[2-3]也是鈣磷酸鹽系列在常溫，pH>4.2 時最穩定的相之一[1]，人工合成的氫氧基磷灰石，植入人體後可與骨骼組織形成化學鍵結，不引起毒性，不刺激組織無致癌性，兼具引導骨骼向內成長的功能等優點。表二列出醫學級 HA 之特性。

傳統金屬植入材固定方式包括使用高分子基底之骨泥水，如 PMMA 或利用多孔表面，如燒結金屬球體和纖維[4]，後者技術允許骨組織向內生長，提供一機械咬合的結合機構而沒有高分子骨水泥伴隨的退化。然而金屬因其表面與骨組織無鍵結而較不適用，且金屬植入材通常會被纖維組織包圍而與骨組織相隔，造成植入材很少或沒有與骨組織間產生附著性，為克服這種缺失，利用金屬表面採凹凸型式（如多孔表面）來允許或加強與骨組織的力學結合。不過，植入材和纖維組織之間的低附著力，將導致當應力加諸於植入材時，植入材/纖維組織界面間會發生微移動，此移動導致局部骨骼再吸收和加厚纖維組織，最後植入修補物鬆動引起病患疼痛而必須移去植入材[7]。然而，當植入材表面由 HA 組成，則可經由氫氧基磷灰石直接與骨組織鍵結而固定植入材，如此不僅減少癒合時間，促使植入材和周圍骨組織的快速適應，牢固骨組織-植入材附著及減少金屬離子釋出，且植入效果比多孔金屬效果更佳，更大大助長使用氫氧基磷灰石鍍層裝置的企圖，使氫氧基磷灰石成為近年來最被看好作為骨骼植入之材料[1-3,5-6]，優於目前的植入材如 316L 不銹鋼和 Co-Cr-Mo 合金。

氫氧基磷灰石為六邊斜方柱形(Hexaggonal Rhombic Prism)，主要由 Ca 及 P 等元素所組成，其為構成骨組織無機物(Inorganic)的主要成份，在人體的硬組織中含有多量的氫氧基磷灰石[8]。另外氫氧基磷灰石可以和組織行離子交換，而有很好的固著性，骨聚集及引導骨生長的功能(osteoconductivity)。將 HA 植入生物體中，可與周圍骨骼形成緊密直接的化學鍵結(Chemical bonding)，且沒有纖維組織(fibrous tissue)，或骨壞死(bonenecrosis)的產生[7]，因此氫氧基磷灰石具有優異的生物相容性，為一表面活性材料(surface bioactive)。自 1981 年顆粒狀(granular)的氫氧基磷灰石使用於醫學之後，於往後的十數年中，相關於氫氧基磷灰石的研究報告非常的多，也十分廣泛，尤其是對塊狀(bulk)及塗層狀(coating)的氫氧基磷灰石。利用金屬材料作為基材，氫氧基磷灰石為塗層的植入物，一方面可以藉金屬基材以增加強度，另一方面藉氫氧基磷灰石塗層改善金屬表面的生物鈍性，並且避免金屬與體液的直接接觸而造成的腐蝕、離子釋放等等缺點。

氫氧基磷灰石塗層於體內(in vivo)時，其與骨骼間能直接產生化學鍵結。在許多研究報導中指出活體實驗的剪強度(shear strength)測試中，塗層本身破壞為一重要模式[9]。這種塗層間的破壞固然一方面源自氫氧基磷灰石塗層中雜相溶解而導致剝離;但另一方面便是由於塗層強度不夠，因此本實驗中，將利用第二相的加入以增加氫氧基磷灰石清塗層的強度，藉以改善此一缺失。結合生物相容性金屬之強度、韌性和成形性及氫氧基磷灰石表面活性，如此發展的高附著性之陶瓷/金屬系統，可廣泛增加氫氧基磷灰石植入材應用的範圍

為本研究的主要目的。

二氧化鈦具有比氧化鋁及氧化鋯更佳的生物相容性，其血液相容性較佳。[10]，且有助於蛋白質的吸收，而形成緊密的骨內長(bone ingrowth)[11]，且隨著二氧化鈦厚度的增加更可提高蛋白質的吸收，而進一步增進骨細胞之貼附，提高其生物相容性[12]。Kurzweg 等人即利用 plasma-sprayed 的方式，以二氧化鈦作為 HA 與基材間的熱轉換層，降低熱膨脹係數差異並減少比相變化的發生進而提高其附著性。[13]。

如之前所述，除了找尋新的複合被覆材外還有一項極為重要不可被遺忘的，其為被覆的技術，本研究是以電泳沉積方式披覆氫氧基磷灰石，係使用氫氧基磷灰石粉末為起始原料且均勻分散於溶劑中，這些微細的粉末顆粒在極性溶劑中，於顆粒外表面形成電雙層，在外加電場引力作用下，向電極移動，並沉積吸附於基材上。電化學沈積係經由外加電流或電壓，提供適合磷酸鈣形成的 pH 值，並經由熱力驅動成核析出。在鄰近固/液介面析出成核之磷酸鈣顆粒和溶劑間，由於功函數(work function)的不同，而造成電子的轉移，使顆粒表面吸附極性離子，因而形成電雙層，這些帶電荷的微顆粒藉由電場引力吸附在陰極基材上，吸附在陰極基材上之磷酸鈣顆粒最初呈圓球狀，再不斷地聚合(aggregation)並產生凝聚作用(agglomeration)而結晶成長(growth)。因此本文將以電解共沉積進行氫氧基磷灰石及氫氧基磷灰石與奈米二氧化鈦生醫複合材的被覆，並以物理及化學的方式進行披覆層特性分析。此外，以細胞進行實驗以便瞭解經奈米二氧化鈦強化後的氫氧基磷灰石對生物相容性的影響。

三、實驗步驟

本實驗採用純鈦金屬為材料，進行電解沈積，沈積氫氧基磷灰石與氫氧基磷灰石與二氧化鈦的試片經過乾燥、熱處理後再進行各項材料分析與生物評估，針對其電化學機構、製程參數及塗層性質作有系統的分析與探討，並進行細胞培養實驗，評估其骨引導的能力。實驗流程分述如下：

(1)試片之備製

依實驗所需將試片剪裁成以下尺寸：

陽極極化實驗試片：直徑中 10 mm，厚度 l mmn 之圓形試片。

電解沉積試片：直徑 10 mmn，厚度 l mm 之圓形試片。

(2)氫氧基磷灰石電解液之調配

將酸鈣 $Ca(NO_3)_2 \cdot H_2O$ 與磷酸二氫鞍 $NH_4H_2PO_4$ 藥品加入 0.5 升的去離子水中，使其濃度分別為 C_d、C_e，其 Ca/P=1.67，於室溫下測其 pH 值為 4.25。

(3)電解沉積

根據電化學機構，由電位、時間及溫度等變數的控制，找出沈積效率最佳之電化學參數，得到均勻的塗層。

(4)最佳沉積時間

分別找出氯化鈦溶液及磷酸鈣混合溶液之最佳沉積電位後，在固定電位下改變沉積時間的長短，利用 SEM、XRD 觀察其表面型態及結構，尋找出最佳的沉積時間，使得比 HA/TiO_2 的附著力能有最佳的呈現。

(5)陰乾與熱處理

將最佳條件下沉積之試月使其自然陰乾，這是為了避免在乾燥過程中鍍層問因水分的蒸發速率不同而使得鍍層表面乾裂，將陰乾後之試月置於燒結爐中做熱處理，為使塗層緻密，在熱處理前需先預熱，把表面水份蒸發掉後再進行熱處理。

(6)鍍層之分析

將沉積於鈦金屬基板上的奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石，經掃描式電子顯微鏡(Scanning electroscopic microscopy，SEM，Hitachi- 4700 Tokyo，Japan)觀察其沉積型態。以 X 光繞射儀分析未處理之純鈦金屬基材與經沉積燒結不同溫度後之試片鍍層的晶體結構，探討沈積參數、熱處理條件與晶體結構、相變化之關係。由繞射圖(X-ray diffraction chart)所求得繞射峰(peak)之 θ 角，再利用 Bragg's law 換算出 d 值，與 JCPD data card 比對來判斷繞射峰之晶體結構。

四、結果與討論

以溶凝膠法(sol-gel)將不同比例之二氧化鈦粉末與氫氧基磷灰石調配後，塗佈於鈦基金屬板上，經過適當時間陰乾後以高溫爐將試片以 300℃燒結後，經掃瞄式電子顯微鏡觀察下，氫氧基磷灰石呈現六角形柱狀體，長度約 1 μm，寬度約 200nm，而奈米二氧化鈦粉末約為數十奈米的粒徑。若以單純氫氧基磷灰石燒結於鈦基板上，因柱狀體之間所產生之空隙過大，而經過 5%、10%、20%的奈米二氧化鈦的調配，再經燒結，經掃瞄式電子顯微鏡觀察下，得知奈米二氧化鈦粉末的增加可以有效填補氫氧基磷灰石之間過大的空隙，增加其緻密度，如圖一至圖八所示。

已經過陽極處理之鈦金屬基板其表層有一緻密之二氧化鈦薄膜，以此為基板將氫氧基磷灰石以電解沉積的方式披覆於二氧化鈦金屬板上，以 0.025 莫爾 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 與 0.042 莫爾 $Ca(NO_3)_2$ 經 0.03A 的電壓，時間 1000 秒沉積與以 0.05 莫爾 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 與 0.1 莫爾 $Ca(NO_3)_2$ 經 0.005A 的電壓，時間 1000 秒沉積兩組條件經掃瞄式電子顯微鏡觀察下，於較低濃度與較高電壓的條件下，可以看到氫氧基磷灰石仍呈柱狀晶體，晶體間仍有空細存在，而將電流減小提高濃度的狀況下，可以發現氫氧基磷灰石鍍層較為緻密，在實驗過程中發現，較高的電壓之下，因電解水的產生使得氫氧基磷灰石吸附較為困難，陰極的鈦基板上有氫氣的產生使得吸附的面積減少，所以氫氧基磷灰石的鍍層較為稀疏。

五、計畫成果自評

本計畫按原計畫規定方向，完成結果如下：

❶一種藉由鈦金屬表面改質技術來縮短植體在植入後骨癒合的時間。

❷可以加強氫氧基磷灰石與金屬植體間的鍵結強度。

❸了解奈米 TiO_2 是否具有和氫氧基磷灰石相似性質令骨整合加速的能力。

❹氫氧基磷灰石與具奈米 TiO_2 的氫氧基磷灰石鍍膜可以提升基材的抗氧化性。

❺具奈米 TiO_2 的氫氧基磷灰石複合鍍膜可以有比氫氧基磷灰石更好的骨傳導能力。

❻同時可以藉此研究知道利用電解共沉積做的表面處理所形成的冶金鍵結是否比傳統表面處理的方式機械鍵結好。

❼同時可以藉此研究了解奈米 TiO_2 對氫氧基磷灰石強化的機制。

六、參考文獻

[1] J. Breme , Y. Zhou and L. Groh , "Development of a Titanium Alloy Suitable for an Optimized Coating with Hydroxyapatite" Biomaterials ,'vol. 16 , 239-244 , (1995)

[2] B. C. Wang , E. Chang , C. Y Yang , D. Tu and C. H. Tsai . "Characteristics and Osteoconductivity of Three Different Plasma sprayed Hydroxyapatite Coatings" , Surface and Coating Technology vol.58, 107-117, (1993)

[3] S. R. Witek, E. D. Butler, "The grain boundary microstructure of a commercial 97% alumina, and the effect of ZrO_2/Y_2O_3 additions." J. of Mater. Sci. Letters, 4, p.1412-1414, 1985.

[4] Yoshio Murase., Etsuro Kato and Keiji Daimon, :Stability of ZrO_2 Phase in Ultrafine ZrO_2-$A1_2O_3$ Mixture", J. of the Amer. Ceramics. Soc., 69(2), p.83-87, 1986.

[5] H. Monma , "Electrolytic Depositions of Calcium Phosphates on Substrate" , J. of Mater. Sci. , vol.29 , 949-953 , (1994)

[6] M. Yoshinari , Y. Ohtsuka and T. Derand , "Thin Hydroxyapatite Coating Produced by the Ion Beam Dynamic Mixing Method" , Biomaterials , vol.15 , [7] , 529-535 , (1994)

[7] M. Neo, S. Kotani, T. Yamamuro, C. Ohtsuki, T. Kokubo, and Y. Bando, "A comparative study of ultrastructures of the interfaces between four kinds of surface-active ceramic and bone," J. Biomed. Mater. Res., 26, 1419-1432 (1992).

[8] K. de Groot, C.P.A. T. Klein, J.G.C. Wolke, and J.M.A. de Blieck-Hogervorst , "Chemistry of calcium phosphate bioceramics," in CRC Handbook of Bioactive Ceramics, Vol. II, T. Yamamuro, L. L. Hench, and J. Wilson, eds., CRC Press, Boca Raton, 1990, pp. 3-16.

[9] K. de Groot, "Degradable ceramics," in

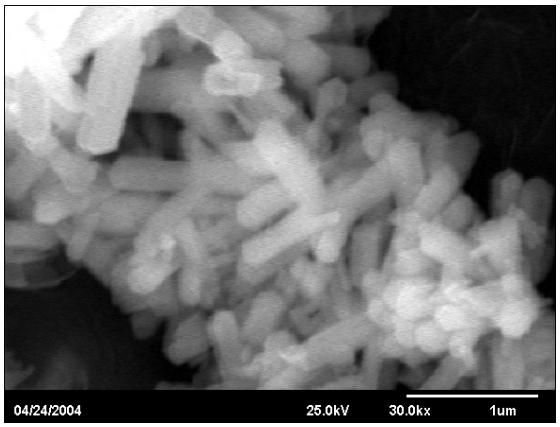
Biocompatibility of Clinical Implant Materials, Vol. 1, D.F. Williams, ed., CRC Press, Boca Raton, 1983, pp. 199-222.

[10] Hakan Nygren, Pentti Tengvall, and Ingemar Lundstrom, "The initial reactions of TiO_2 with blood," Journal of Biomedical Materials Research, (1997) 34: 487-492.

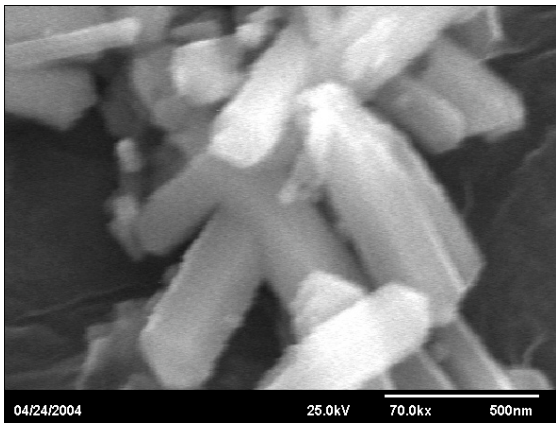
[11] L. Jianguo, "Behavior of titanium and titania-based ceramics in vitro and in vivo," Biomaterials, (1993) 14: 229-232.

[12] M.C. Sunny, "Titanium-Protein interaction: charges with oxide layer thickness," Journal of Biomaterials Applications, (1991) 6: 89-98.

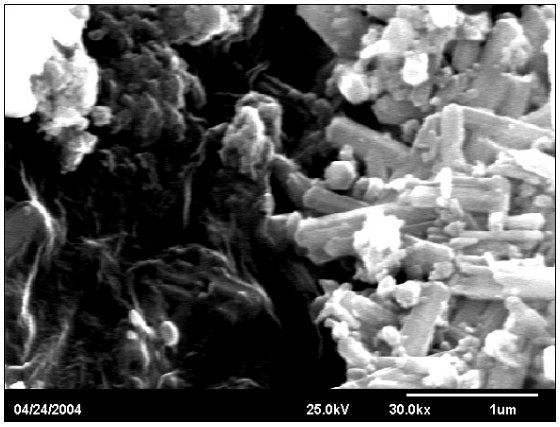
[13] 彭兆年，雷文天，"金屬在牙科植體的特性，"牙醫學雜誌，(1993)



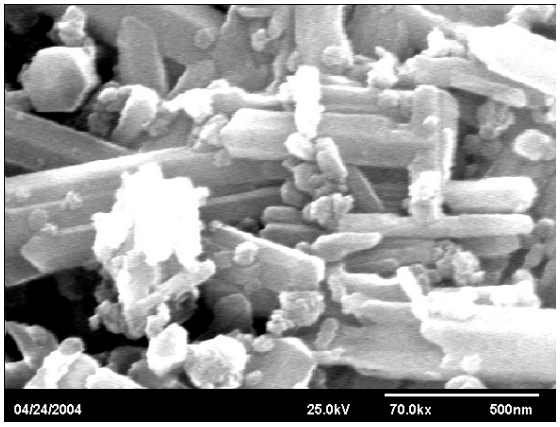
圖一、氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



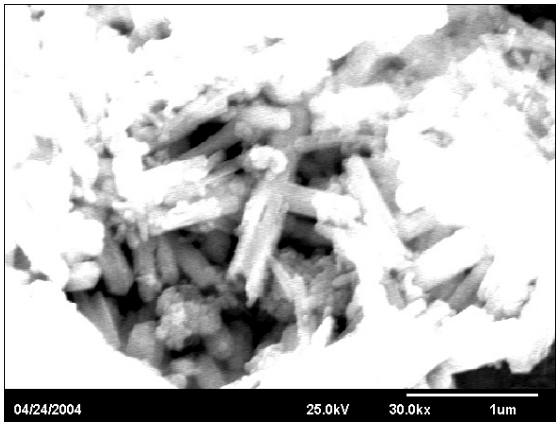
圖二、氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



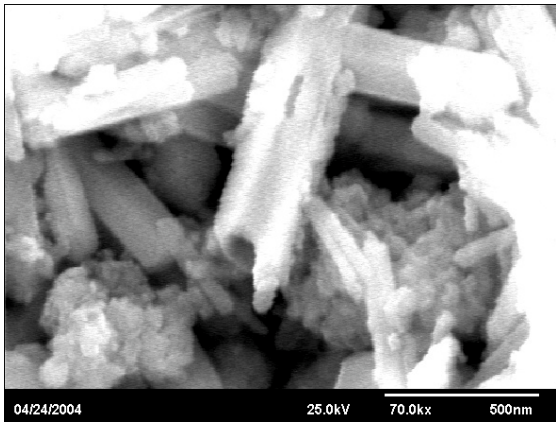
圖三、5%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



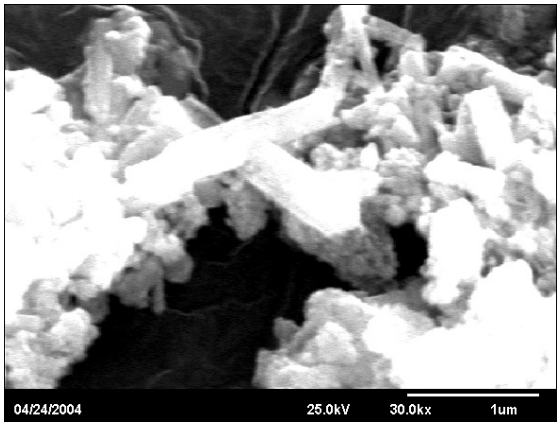
圖四、5%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



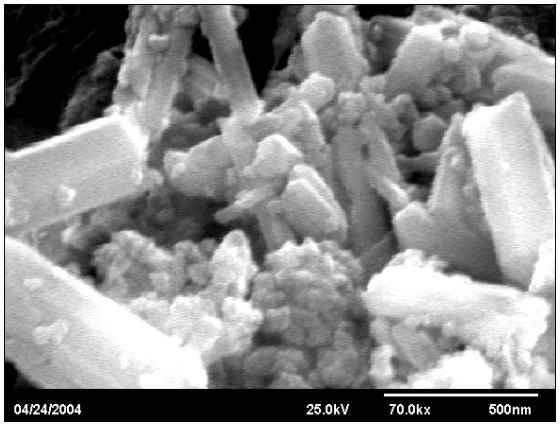
圖五、10%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



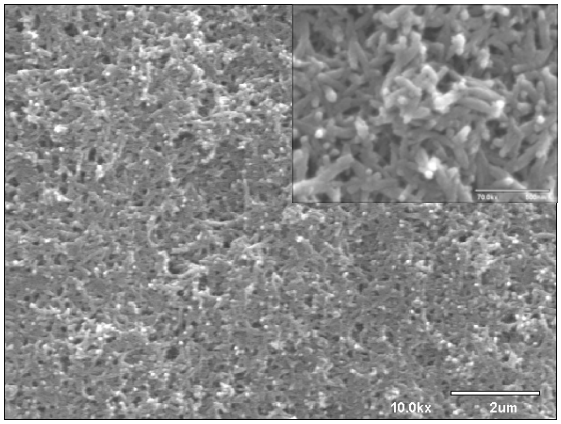
圖六、10%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



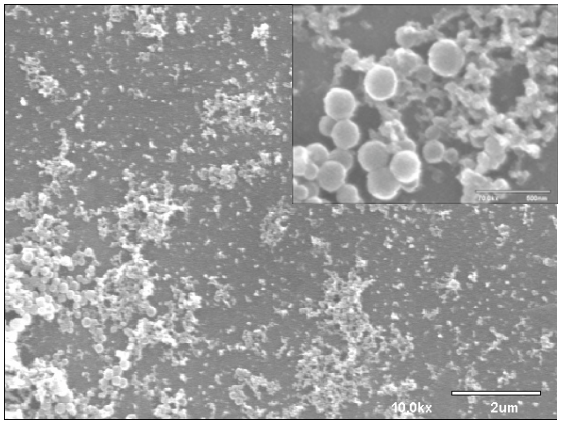
圖七、20%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



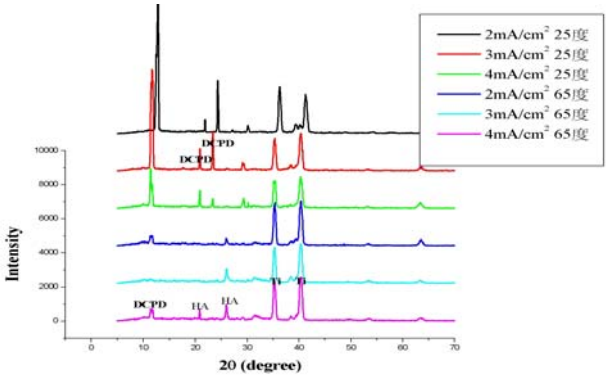
圖八、20%奈米二氧化鈦與氫氧基磷灰石燒結後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



圖九、氫氧基磷灰石經電解沉積後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



圖十、氫氧基磷灰石經電解沉積後掃描式電子顯微鏡觀察後之形貌



圖十一、X 光繞射分析儀(XRD)材料結晶成分分析