RRPC88020075 (9.P)

行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

吸收性硬組織再生材之研發

計劃編號：NSC88-2213-E-038-001
執行期限：87 年 8 月 1 日至 88 年 7 月 31 日
主持人：曾厚　　台北醫學院醫學研究所

一、 中文摘要

本研究利用燒結的方法製作多孔性的氫氧磷灰石(HA)燒結體，加入聚乳酸及由高分子量聚乳酸降解的乳酸寡聚物的混合物製作成 PLLA/HA 複合材，以做為硬組織生物可吸收性修補材之用，並對所得的 PLLA/HA 複合材進行其各種性質的探討。由實驗結果中可知，使用砂糖當作填充劑，以 HA 比砂糖為 1 比 1.4，25-45 kgf/cm^2 的壓力壓製成形，再以 220°C 減壓下加熱使砂糖溶解，並且在 1340°C 燒結 4-6 小時的燒結物的強度以及孔隙度為最佳。在乳酸寡聚物的製備上，發現高分子聚乳酸會隨著酸的濃度以及降解時間而分子量降低，分子鏈數增加，結果可由黏度值、DSC、FT-IR、X-ray、及接觸角的測定證實。從毒性測試的結果可知未洗過的 HA 對細胞造成的毒性最高，而使用氯仿洗過的 HA 毒性最低。

關鍵字：氫氧磷灰石、可吸收性、聚左乳酸、細乳毒性

Abstract

The porously sintered hydroxyapatite (HA) and polylactide (PLLA) oligomer were used to prepare a series porous poly(L-lactide)/hydroxyapatite (PLLA/HA) composites as a biodegradable hard tissue repair material, and its physical-chemical properties were studied in this investigation. The used PLLA oligomer, mentioned above, was prepared via acidic hydrolytic reaction. The HA sinter with optimal strength and porosity could be obtained when HA was mixed with 1.4 of fold sucrose which was used as filler while binder, pressed under 25-45 kgf/cm^2 force, heated at 220°C to led to a sucrose melting under diminished pressure, and then sintered under 1340°C for 4-6h. The all results of reduced viscosity, thermal properties, IR spectra, X-ray diffraction pattern, and contact angle wholly reveals that the PLLA molecular weight is decreased and its molecular number is also increased with the acid amount and degradation time increasing. HA without any purification have a highest toxicity and HA washed with chloroform have a lowest toxicity against gingival fibroblast were found.

Keywords: Hydroxyapatite, Bioresorable, Polylactide, Cytotoxicity

二、緣由及目的

硬組織受到創傷或是病理因素造成的骨缺損或牙根、牙冠的損傷，需要長時間才能再生修復或是完全無法再生。因此我們希望能夠以人工合成或是經加工過的生物醫學材料來替代這些人體的硬組織，希望能恢復原有的功能，甚至能夠促使骨細胞再生且恢復原有的外型。最早使用在填補骨缺損是利用患者家人的骨組織[1]或是利用動物的屍骨[2]。現在，顆粒狀或是多孔性的氫氧磷灰石(HA, Hydroxyapatite)已廣泛且普遍的應用在骨科及牙科的臨床治療上[3]。

氫氧磷灰石是脊椎動物硬組織中的自然無機成分：在骨頭中佔60~70%，而在牙釉質中佔98%。是生物材料中具生物活性的磷酸鈣陶瓷材料，常被用來修補非病理性骨缺損。HA 的特性：(1)具有良好的生物相容性，不會造成全身性或是局部性的毒性，且不會引起發炎反應或排斥反應。(2)與骨頭有強大的結合能力。可與骨頭功能性的合而為一，而不會有纖維組織的包圍，且不會改變正常骨頭之礦化過程。(3)在非骨組織中，不會誘導新的骨頭生成，也不會刺激骨頭生長加快。(4)有特殊的骨傳導(osteoconductive)特性，提供一種具引導性生長性質且適於新骨沉積的物理性基質而使骨頭擴散生長進入原來不會生長的區域[4]。

一般，在骨科的臨床治療上，以氫氧磷灰石的燒結體埋入活體的骨組織後均生成一種較低強度的骨組織-氫氧磷灰石複合體，而氫氧磷灰石並不會吸收。相同地在口腔外科的臨床治療上，除了顆粒狀的氫氧磷灰石多孔質燒結體外，氫氧磷灰石粉末混合體亦常被用於齒槽骨及牙齦的治療。這些氫氧磷灰石的相關產物被埋入牙齦或齒槽骨中達半年也不被吸收。這是因為市售人工合成的氫氧磷灰石為八面體結晶，無法溶解於水，因此為生物不可吸收性。改善此情形的方法是將氫氧磷灰石進行改質，使其 Ca/P<1.6[5]。

1966 年，Kalkarni 等人開始使用乳酸寡聚物(Polylactic acid, PLA)來固定骨折[6]。現在，乳酸寡聚物則被廣泛的應用在外科以及製藥，可以做成各種形狀來如螺釘、纖維、片狀、海綿狀、bead、或是微球形等等來使用[6]。高分子量的聚乳酸具有高強度，應用於骨科、牙科及整形外科；而中低分子量的乳酸寡聚物降解速度快則可作為載體，應用於藥物傳遞系統[6, 7]。

聚乳酸為人工合成、生物可吸收性的白色半結晶玻璃態高分子，屬於 poly-alpha hydroxy acids，其玻璃轉化溫度為 57°C，熔點為 174°C，化學結構型式有 4 種，視其立體結構為 L 型(L-configuration)或 D 型(D-configuration)而定；PLA 通常在環雙酯乳酸(cyclic diester lactide)的開環聚合作用(ring opening polymerization)中被合成。在人體中，可經由非酵素型的水解去酯作用（hydrolytic desertification）變成乳酸，而乳酸是所有體內碳水化合物代謝的中間或是最終產物。生物相容性良好，具適當的機械性質，在活體內可被吸收代謝掉。根據文獻中的報告。PLA 被吸收掉的時間範圍相當大，在動物體內，PLLA 被完全吸收

掉的時間由 32 週至超過 4 年，PDLLA 則在 24 週至 18 個月；在人體中，則在植入後約 12-18 個月才會開始被吸收。影響 PLA 被吸收的因素包括其分子量和結晶性、被植入的位置、所製成植體的大小和形狀、以及 PLA 的製造和消毒方法。但是由於聚乳酸強度不足，不能用在人體內承受較大應力的地方[4]。

高分子的聚乳酸降解時酸的釋放速率小，與其他 poly-alpha hydroxy acids 不同。但是若是降解至低分子量時則會快速大量降解而釋放出大量的酸，會對生物體造成毒性，引起發炎反應造成組織壞死[8, 9]。這是聚乳酸在應用時需要注意的地方。所幸一般用在生物體內的聚乳酸是逐漸的降解，並不太會引起組織反應，臨床上因為聚乳酸植體造成的病例卻是因為骨釘破裂造成異物反應[10]。

L 型的乳酸在哺乳動物體內可經由 Kreb 循環代掉，但 D 型乳酸則因為生物體中沒有其代謝酵素而無法代謝。單純相位的高分子其結晶性佳，結晶度高則強度越強，降解速度慢。若是加入其它相位的分子則會影響結晶度，且會使得降解速度快。故若需要強度高時應使用單純相位的 PLLA 較佳。

結合無機物羥氫氧磷灰石與高分子聚乳酸的優點，1985 年筏義人等人，以 L-型或 D,L-型的乳酸寡聚物(PLA, 分子量: 2000-7000, 玻璃轉化溫度: 22-47°C)與羥氫氧磷灰石粉末(Hydroxyapatite,粒徑: 88 μm,燒結溫度: 900°C)所成之複合體作為骨充填材使用。最近，有人以氫氧磷灰石燒結體與乳酸單體混合，再進行聚合反應來製作複合材；也有研究是將 PLLA 溶解後再與羥氫氧磷灰石混合製作其複合材[11]。

本研究主要以促進齒槽骨再生為目的的吸收性修補材，結合聚乳酸及無機物二者之優點，使牙周及齒槽骨細胞兩者均能快速且平衡地成長而達到治療之目的。利用聚乳酸降解產生酸，改變氫氧磷灰石中磷酸的比例，而使得 Ca/P 比值小於 1.6，使得氫氧磷灰石分解。如此，可以一邊分解一邊促進骨細胞沿著氫氧磷灰石基質生長。本階段進行的是乳酸寡聚物及氫氧磷灰石的複合體之製備，並進行此複合體物理化學性質分析。

三、研究方法及進行步驟

1. 氫氧磷灰石燒結體之製作

燒結體的熱性質或機械性質與多孔質材料本身的密度有密切的關係。以具生物親和性多孔質無機物的型態而言，不同種類的細胞都有其最佳生長的孔洞性質；而影響其孔洞性質的主要包括在未燒結前成型壓力的控制、成型劑的量及燒結過程中的燒結溫度、燒結時間等。燒結溫度、時間與孔洞緻密性成正比，其中以燒結溫度的影響較大，因此本研究主要對成型壓力、成型劑的填加與燒結溫度等三項進行探討。其中，無機物氫氧磷灰石燒結體製作過程如下：

按照所定比例將 HA 及填充物(例如：蔗糖、葡萄糖、食鹽、ethylene

glycol、methyl cellulose、polyester、polyvinyl alcohol(PVA)、high-density polyethylene(HDPE)、Nylon...等)秤重並混合均勻，將混合好的粉末倒入模具中，利用熱壓成型試驗機在常溫下以 35 kgf/cm^2 壓力下壓片 2~5 min，放入真空烘箱中 220°C，30 min，取出冷卻後，將 HA 塊取出置於陶瓷板上放入超高溫爐(Nabertherm HT0417 with Program Controller C42, GmbH)中以 1340°C 燒結 5 小時。

2. 乳酸寡聚物之製作

以高分子量的聚乳酸進行降解方式製備乳酸寡聚物並控制其分子量。其製作方法是利用聚乳酸的均相降解，製作方式如下：

秤重 PLLA 4 g 放入三口瓶中，用 pipette 吸取 THF 80 ml 加入三口瓶中。使用電磁攪拌器於 70°C 下攪拌至 PLLA 完全溶解後，加入 1N $HCl_{(aq)}$。加 hexane 100 ml 於 200 ml 梨形瓶中，每隔 10 min、1 hr、2 hr、4 hr 取出 20 ml 的 PLLA 溶液至梨形瓶中將 PLLA 再沉出來。利用迴旋蒸發器及水幫浦減壓下於 45~50°C 下抽出 hexane 及 THF，加入 40 ml chloroform 於梨形瓶中攪拌至 PLLA 完全溶解後加入 100 ml hexane 使 PLLA 再沉出來。利用迴旋蒸發器及水幫浦減壓抽出 hexane 及 chloroform，利用冷凍乾燥機真空乾燥。

3. 乳酸寡聚物的各種性質測定

製作各種不同分子量的乳酸寡聚物後測定其性質，以得知所得乳酸寡聚物之分子量及特性。

(1) 毛細管黏度測定

黏度的測定可以估計分子量，其測定方式如下：

用 pipette 吸取約 17.5 ml 的 chloroform 至 0.5 mm 黏度管中，於溫度 25°C 下測定 chloroform 的黏度；秤重 PLLA 0.4 g，且用 pipette 吸取 chloroform 20 ml 置於 50 ml 三角燒瓶中，將 PLLA 加入三角燒瓶用電磁攪拌器攪拌至完全溶解，再將 PLLA 溶液倒入或用 pipette 吸取加至黏度管後置入毛細管黏度測定儀(SCHOTT AVS360, GmbH)中，於溫度 25°C 下測定 PLLA 溶液的黏度，並求得比黏度。

(2) 熱性質分析

PLLA 粉末 5~10 mg 裝入 sample 盤中，秤重並記錄下重量，蓋上蓋子用小型壓片機壓片，而後放到 DSC（Differential scanning calorimeter, Perkin Elmer Pyris 1 DSC, USA）的左側 oven，設定條件即可開始測定（溫度範圍 30~220°C）。（條件：30 至 220°C，10°C/min；220°C 5 min；220-30°C，50°C/min）

(3) 紅外線光譜(FT-IR)測定

紅外線光譜的測定可以得知有機化合物中官能基的種類以及官能基的量。

先將 PLLA 以乾式成膜方式製成薄膜，其方法如下：

秤重 PLLA 1 g 置於 sample 瓶中，

用 pipette 吸取 dichloromethane 10 ml 加入 sample 瓶中用電磁攪拌器於常溫下攪拌至完全溶解，倒出一些溶液於玻璃板上 Casting，將玻璃板放在電磁攪拌器上加熱，待膜乾燥後即可把膜取下。

將所製作的薄膜利用傅立葉轉換紅外線光譜測定儀(Bio-RAD FTS 165, USA)測定其紅外線光譜即可。

(4) 接觸角測定

接觸角(Contact angle)的測定是親疏水性的指標。使用動態接觸角測定儀(FTÅ200 Dynamic Contact Angle Analyzer, First Ten Ångstroms, USA)在常溫下測定聚乳酸薄膜即可得溶液（水：體積約為 5.5 μL/drop）與聚乳酸寡聚物的接觸角及其張力。

(5) 結晶度測定

X-ray 的測定可以得到高分子的結晶度(crystallinity)。將乳酸寡聚物以油壓打錠器製作成薄片狀，使用廣角 X-ray (Rigaku RU-200B, Japan)測定，測定範圍為 5°-60°；掃瞄速率為 2°/min。

(6) 核磁共振光譜(NMR)測定

測定核磁共振光譜(Bruker 500MHz, GmbH)可以預測分子的結構式。

將待測物溶解於NMR光譜溶劑(重水或是 $CDCl_3$)中，製作成 3%-5%的溶液即可測定。

4. 氫氧磷灰石的細胞毒性測試

研究氫氧磷灰石是否會對細胞產生毒性。

將 HA 經有機溶劑處理，並用蒸餾水洗滌數次，乾燥後，使用 autoclave 滅菌，與纖維母細胞一起培養，觀察細胞的生長狀況以及與材料表面接觸及吸附的情形。

5. 聚乳酸/氫氧磷灰石複合體(PLLA/HA composites)的製作

將 PLLA 溶於 dichloromethane 中製作成各種不同濃度的溶液，再把 HA 燒結物放入濃度低的溶液中進行超音波震盪，乾燥後再放入濃度較高的溶液使用超音波震盪，再減壓乾燥。最後將此複合體浸於熔融狀態的聚乳酸中，乾燥後即為 PLLA/HA composite。

6. 聚乳酸/氫氧磷灰石複合體的性質測定

(1) 機械性質測定

使用 Dynamic mechanical analyzer (DMA)（Perkin Elmer DMA7, USA）在常溫下來進行三點彎曲測試（10-8000 mN；200 mN/min）。

(2) 真實密度(True density)

利用真實密度測定儀(Automated Gas Pycnomter) (Porous Materials, Inc., USA) 來測得複合體的孔隙度(Porousity)。真實密度的求法是利用氣體的體積與壓力差的關係來得知。

7. 聚乳酸及氫氧磷灰石活體外降解

複合材樣浸泡於 60°C，pH 值 7.4

的 PBS 中，每週更換一次 PBS。浸泡期間，每天取出 1 支試樣，測量其重量，瞭解複合材在活體外隨浸泡時間的增加而質量減少(mass loss)的程度。

在質量變化到達 1/5 時，取出一支試樣乾燥後測定其黏度、GPC，以得知分子量的變化。

利用 NADH 的滴定來得知乳酸產生的量的變化。

四、結果與討論

1.氫氧磷灰石燒結體的製作

多孔性的燒結體其機械性質與成型壓力、填充物、燒結的溫度及時間有密切的關係。實驗發現，燒結物的性質以燒結溫度的影響最大，而成型壓力影響最小。孔洞的特性與數目則與填充物(fillers)的添加量及種類有關[12]。在 Liu 等人 1997 年的文獻中得到，可以使用 polyvinyl butyral (PVB) 來當作孔洞的成型劑，來形成孔洞並且可以控制孔洞的大小[12, 13. 14]。經過多次實驗後發現，以市售白色細砂糖(蔗糖)當作填充物成本低且效果佳。不僅僅有填充物在高溫下會分解形成孔洞的功能，也可當作成型黏著劑(binder)，且在燒結過程中不會產生難聞的異味。其他如 ethylene glycol 以及 methyl cellulose 的效果也不錯，但是成本高且在燒結過程會分解而產生難聞的味道。而其他的顆粒，如食鹽則由於其熔點高於 HA，故在燒結完成後需要利用水使之溶解。而葡萄糖顆粒、HDPE、Polyester、Nylon 6、PVA 等等顆粒則會使燒結體嚴重的破裂，無法形成塊狀。

燒結前的製作程序對燒結的影響很大。經實驗發現，在燒結前的成形過程中，只給壓力會造成燒結物從模具中取出時容易造成破裂，不易成塊；將溫度升至砂糖的溶解溫度 200°C 且同時加壓，則造成砂糖熔點的變低，整個會焦掉而破掉。若將溫度降至 185°C 則稍微可以改善。經過多次改善後發現，先以 25-45 kgf/cm^2 的壓力壓製成形，再以 220°C 減壓下加熱使砂糖溶解得到的 HA 及砂糖塊最為適合燒結使用。

在燒結過程中，溫度的控制是燒結成敗的關鍵。若是升溫速度太快，燒結體容易破裂。由於我們希望在燒結的過程中，能把所加入的填充物完全分解，不會因為分解速度過快而破壞燒結體，且能夠使 HA 產生鍵結。因此，最好的升溫方式為階梯式的升溫，而非直線式的上升溫度[12, 13, 14]。我們所選擇的停留溫度是根據高溫 TGA 來選定的[15]：蔗糖的分解溫度約為 237.9°C；Nylon 6 約在 402.7°C；polyethylene glycol 約在 245.9°C .....。另外，高溫 TGA 的結果，HA 的熔點在 1345.9°C。燒結的溫度也與燒結體的強度有關。燒結的溫度越高，燒結體強度越強。但若是燒結溫度超過 1350°C 時，氫氧磷灰石則會熔解而使性質改變。因此，經由 TGA 測定得到氫氧磷灰石的最佳燒結溫度為 1340°C。

燒結的時間與燒結體的密度及孔隙度有關。時間越長則燒結體的密度越大、孔隙度越小，但強度越強。經由實驗得到，燒結前的成型壓力對燒

結體的影響很小，給予 25 kgf/cm^2 及 45 kgf/cm^2 的壓力結果相似。但是，低於 20 kgf/cm^2 則不夠緊密，燒結出來的成品會易碎。

再者，HA 與蔗糖的比例也會影響燒結的結果。HA 的比例越高時，燒結物的結構越硬，但是孔洞卻越少且小；而砂糖的比例越高，則孔洞越大，可是結構也越容易破裂。由於本實驗希望得到孔洞越大越多的燒結物，因此經由實驗，尚可形成一定強度的燒結物的比例為砂糖為 HA 粉末的重量的 1.4 倍。

故目前得到，使用砂糖當作填充劑，以 HA 比砂糖為 1 比 1.4，25-45 kgf/cm^2 的壓力壓製成形，再以 220°C 減壓下加熱使砂糖溶解，並且在 1340°C 燒結 4-6 小時的燒結物的強度以及孔隙度為最佳。

2.乳酸寡聚物的各種性質測定

PLLA 降解的黏度值比較以及回收率比較結果中發現，加入 1N HCl 1ml 時，還原黏度值（Reduce viscosity）隨著時間而緩慢地降低，平穩地降解。降解十分鐘的時候，比黏度值除以濃度值由 4.63(dL/g) 降解為 2.72(dL/g)；至降解 60 分鐘時比黏度除以濃度值降為 2.63(dL/g)；而至降解四小時的時候比黏度除以濃度變成 1.60(dL/g)。在加入 1N HCl 2 ml 時，降解 10 分鐘比黏度除以濃度值為 2.64(dL/g)，與加入 1N HCl 1 ml 的結果差不多，但是在第一個小時的時候降解程度卻急速下降至 1.03(dL/g)，1 小時至 4 小時則曲線平緩。而加入 1N HCl 4ml 時，降解 10 分鐘就有很大幅度的降解，由比黏度除以濃度 4.63(dL/g)降解至 1.35(dL/g)；1 小時後則為 0.92(dL/g)降解第二小時後則趨於平緩，變化很小，至 4 小時時為 0.20(dL/g)。

高分子的聚乳酸經由酸降解後會形成中低分子量的乳酸寡聚物，這是因為氫氧根離子的濃度增加而產生降解[15]。降解的時間越長則降解的程度越多，形成的分子數目越多。因此，回收率越來越高；而形成的分子越來越小，所以黏度值會隨著時間而降低。酸的量亦會影響降解的程度，酸的量越大，降解度越高且黏度值越低。

由 DSC 的結果得知，加入 1N HCl 2ml 時，熔點由 171.07°C 在 10 分鐘時下降為 170.05°C、60 分鐘時降低至 169.75°C，而在 180 分鐘的時候降至 162.03°C。而加入 1N HCl 4 ml，在降解 10 分鐘時熔點為 165.67°C，降解 120 分鐘時熔點降為 158.97°C。由此可以看到隨著降解時間的增加，高分子的熔點降低，且 peak 越趨平緩、範圍越寬。範圍越寬的原因是因為降解的分子大小分布越廣的緣故。另外，降解後的聚乳酸寡聚物的玻璃轉化點不明顯。

由紅外線光譜可以得知有機高分子的官能基種類。在 1700 cm^{-1} 處可以見到一個很強的吸收峰，此為 C=O；1100 cm^{-1} 為 C-O；1200 cm^{-1} 處則為 C-C 官能基。

從接觸角測定結果可知，未降解的 PLLA 接觸角約為 64.5deg；加入 1N HCl 1 ml 降解 10 分鐘的乳酸寡聚物的接觸角約為 65deg；而加 1N HCl 2 ml 降解 10 分鐘的接觸角約為 67 deg；加

入 1N HCl 4ml 降解 10 分鐘的則約為 70 deg。可以見到降解的程度越高，及分子量越低時，水與材料表面的接觸角越大。接觸的時間越長，接觸角越小。接觸角的大小與張力成反比，接觸角越大時，濕張力則越小。接觸角是材料的親疏水性指標，接觸角越大時，表示材料與水之間的疏水性越大，而接觸角小時，則表示材料的親水性越佳。由實驗結果顯示，分子量越高的聚乳酸，其親水性越佳。但是當聚乳酸降解至分子量很低的乳酸寡聚物時，寡聚物會溶於水中，親水性很好，於是我們推測不同分子量的乳酸寡聚物的親水性會隨著分子量的減少而親水性由高而低而又再上升，成為凹字型；而接觸角則會隨著分子量降低而為凸字型。

材料的結晶度越高時，其強度也會越強。使用廣角 X-ray 來測高分子的結晶度，其結果顯示，在 2θ為 16 deg 左右 X-ray 繞射圖會有散射，並且分子量越高的 PLLA 結晶度越大。此結果與 Darinn Cam 研究的結果不符合，Darinn Cam 的研究認為在 PLLA 降解的過程中分子會重排形成小球狀結晶。而此處可能是因為再沉的時候分子未重排，沒有再結晶的產生，所以結晶度反而下降[15]。

聚乳酸的降解是屬於非酵素型水解，決定於水的擴散速率，與氫氧根離子有關。氫氧根離子可當作催化劑使得酯鍵水解。水解時是由表面開始，且是均質的通過切面。Darinn Cam 等人的研究發現在水解的過程中，乳酸寡聚物會形成小球狀結晶顆粒(spherulites)，且降解程度越高結晶度也越高，透明度越低[15]。但是本實驗在酸降解後，使用己烷再沉的乳酸寡聚物結晶度卻下降，推測的原因可能為再沉時分子沒有重排，所以使用氯仿溶解乳酸寡聚物並且再再沉，看看結晶度是否會提昇。

3.HA 的毒性測試

由結果中可以得知使用蒸餾水及氯仿洗過的氫氧磷灰石對細胞的毒性最低，O.D 值為 0.2-0.3；未洗過以及只用蒸餾水洗的 HA 顆粒毒性最高，O.D 值為 0.7 左右。而由顯微鏡觀察發現細胞對使用氯仿洗過及使用氯仿、乙醇、丙酮等溶劑洗過的氫氧磷灰石的附著性較佳。未洗過的氫氧磷灰石對細胞具有毒性，與細胞培養在一起時，會使細胞死亡。而醫用的氫氧磷灰石則會有細胞附著上去。在顯微鏡下，實驗用的氫氧磷灰石為尖銳的菱形，或是尖銳的不規則型，可能是因為這個原因造成細胞的附著性並不是很好。

4.聚乳酸/氫氧磷灰石的各種性質測定

經由廣角 X-ray 繞射的結果(Fig.8)可以得到燒結後的 HA 在 2θ為 31 deg 時會有很強的繞射程度，結晶程度很高。結晶的範圍分布在 2θ為 20 至 35 deg 的範圍之中。

五、參考文獻

[1]Burchardt H.: Enneking W.F., Surg. Clinics North Am., **58**, p.403, 1978.

[2]刁名豪, "真骨陶瓷骨移植體", 高雄醫學院牙醫學研究所碩士論文, 1997.

[3]山室隆夫：生體材料, **1**(2), p.15, 1983.

[4]黃慧平, "聚乳酸薄膜及複合材之性質研究", 台北醫學院口腔復健醫學研究所碩士論文, 1998.

[5]K. A. Hing, S.M. Best, W. Bonfield, Characterization of porous hydroxyapatite, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, **10**, p.135, 1999.

[6]Suong-Hyu Hyon, Khosrow Jamshidi, Yoshito Ikada, Synthesis of polylactides with different molecular weights, Biomaterials, **18**(22), p.1503, 1997.

[7]A.G.A. Coombes, D.Major, J.M. Wood, D.J. Hockley, P.D. Minor, S.S. Davis, Resorbable lamellar particles of polylactide as adjuvants for influenza virus vaccines, Biomaterials, **19**, p.1073, 1998

[8]P. Mainil Varlet, B. Rahn, S. Gogolewski, Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides, Biomaterials, **18**(3), p.257, 1997.

[9]Horst A. von Recum, Robert L. Cleek, Suzanne G. Eskin, Antonios G. Mikos, Degradation of polydispersed poly(L-lactic acid) to modulate lactic acid release, Biomaterials, **16**(6), p.441, 1995.

[10]Tsutomu Takizawa, M.D., D.Ms., Shaw Akizuki, M.D., D.Ms., Hirishi Horiuchi, M.D., Yukihiro Yasukawa, M.D., D.Ms., Foreign body gomutis caused by a broken poly-L-lactic acid screw, The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, **14**(3), p.329, 1998.

[11]Nenad Ignjatovic, Simonida Tomic, Momcilo Dakic, Miroslav Miljkovic, Milenko Plavic, Dragan Uskokovic, Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials, Biomaterials, **20**, p.809, 1999.

[12]Dean-Mo Liu, Control of pore geometry on influencing the mechanical property of porous hydroxyapatite bioceramic, Journal of Materials Sciences letters, **15**, p.419, 1996.

[13]Dean-Mo Liu, Fabrication and characterization of porous hydroxyapatite granules, Biomaterials, **17**(20), p.1955, 1996.

[14]Dean-Mo Liu, Fabrication of hydroxyapatite ceramic with controlled porosity, Journal of Materials in Medicine, **8**, p.227, 1997.

[15]Darinn Cam, Suong-Hyu Hyon, Yoshito Ikada, Degradation of high molecular weight poly(L-lactide) in alkaline medium, Biomaterials, **16**(11), p.833, 1999.