

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

吸收性聚酯共聚物/氫氧磷灰石複合材之引導組織再生薄膜
研究(1/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2314-B-038-009-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：臺北醫學大學口腔復健醫學研究所

計畫主持人：李勝揚

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 5 月 16 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫期中報告

計畫編號：NSC 91- 2314-B038-009

計畫期間：91 年 08 月 01 日至 93 年 07 月 31 日

主持人：李勝揚

台北醫學大學口腔醫學院口腔復健醫學研究所

一、中文摘要

隨著薄膜材料之技術發展，組織導引再生薄膜在牙周病之臨床應用越來越廣泛，雖然相較於非吸收性之 e-PTFE 及 rubber dam 之材質，選用可吸收性薄膜，可以免除二次手術的麻煩，然而在臨床實務上，吸收性聚乳酸薄膜在植入患部之初期，病患或有腫脹之不適症狀，少數膠原蛋白薄膜亦有吸收速率過快等問題，或因在牙周癒合的過程中涉及多種不同的細胞參與，以目前組織導引再生薄膜商品多以單一材質為主，其有限之功能尚不足兼顧臨床上最佳化之需求，如何透過新薄膜材料之設計與研發，發展出吸收速率適中之新材料，適切地抑制上皮細胞之增生，而加速骨細胞與其他組織之成長，以減少病患在治療過程之不適與縮短痊癒時間，相信是值得研究之方向。

本兩年期之計畫，第一年重點在設計與備製新吸收性引導組織再生薄膜，第二年則是以進行吸收性引導組織再生薄膜之體外試驗與生物相容性為主。本期工作重點為建立新材料開發之關鍵技術，針對控制吸收性聚酯材料化學特性相關之固態聚合、熱熔酯交換、及水解等反應，進行研究，下半年度則將以此基礎，應用熔融酯交換之加工方式將軟性鏈結及硬性鏈結之聚酯材料製成具可吸收性之彈性體高分子，再將之與氫氧磷灰石混摻後製成薄膜，並將薄膜之單面塗佈可減少牙齦發炎之水性膠體，試製出能兼具柔軟性與加速骨細胞生長速率特性之薄膜原型(prototype)，以利下半年度生物相關特性測試之執行。

關鍵詞：牙周病、組織引導再生術、吸收性植入材、氫氧磷灰石、酯交換反應

Abstract

The improvement in surgical technique and the barrier materials have made the GTR technology successfully applied in treating the periodontal diseases. e-PTFE or rubbery dam are currently the standard non-resorbable membranes for GTR. Varieties of resorbable barrier materials have been marketed during these few years offering the benefit of no need for second-stage surgery. Although these materials showed some promising results, it has to conclude that the ideal resorbable membrane still needs to be developed. Our goal is to develop a hybrid polymer GTR membrane system to meet specific human biology requirements and to reduce the period of healing time.

We proposed a two-year project. The major task of the first year will be the design and preparation of resorbable GTR membranes. In the second year, in vitro and in vivo test will be

employed to evaluate this multifunctional GTR membrane. So far, the melt transesterification, solid-state polymerization, and hydrolysis reaction were studied to establish the core technology. The addition of hydroxyapatite (HA) will enhance osteoconductive properties into resorbable polymer matrix. The prototyping hybridized GTR membrane will be prepared by the end of first year to ensure the continuity of second year project.

Keywords: *periodontal diseases*、*GTR*、*resorbable implant*、*transesterification*、*biodegradable materials*、*resorbable membrane*、*hydroxyapatite (HA)*

二、計畫緣由與目的

組織引導再生(Guided Tissue Regeneration, GTR)技術本質上是將膜片植入患處，藉以阻隔生長較快之上皮細胞不當之增生，同時預留空間，以利生長速率較慢之其他組織細胞能重新聚集在骨缺損區，進一步形成骨質再生之治療方式。在國內之臨床方面，GTR 之使用已有多年歷史，而且應用越來越廣，例如牙周疾病的治療 [1]，拔牙後保留齒槽脊 [2]，白齒之第三級根又侵犯之治療 [3]，外傷缺牙區之覆復治療 [4]等，而在材質發展上具可吸收性之 GTR 薄膜，例如 Atrisorb[®]膜 [4,6]，或是(D,L-lactide-co-glycolide) BioMend[®]膜 [7]等，都曾在國內之臨床研究上被證實其療效，除了薄膜材質之是否具吸收性外，有助於傷口之組織整合性癒合之膠原蛋白膜[8-9]，或是運用骨成形蛋白質提升手術之效果 [10]，甚至於抗生素之合併使用 [11]，或是四環黴素纖維應用牙周病治療[12]等均見臨床上之研究。

目前市面上暨有之 GTR membrane 商品超過 15 種以上，其中國內具代理商之商品則多達 8 家，而目前國內尚無廠家生產，醫療上之需求全賴進口供應，顯示出 GTR membrane 在醫療上之重要性，與國人積極投入研發之重要性。

綜觀市售 GTR 膜片商品種類雖多，然而理想之吸收性 GTR 膜片則仍待開發，主要之問題在於此吸收性薄膜必須能符合人體之特性與生物需求，具備適當之柔軟性、液體通透性，及生物相容性，及能抑制過度之發炎反應外，又能加速骨細胞、牙齦結締組織細胞和牙周韌帶細胞，另外其薄膜之機械物性需能顧及植入操作之方便性卻又不妨礙牙周組織之修復成長，最後在吸收速率之控制上需能控制在 6 週至 6 個月之間，基本上單一材質似乎不易滿足上述所有之需求，本計畫是由臨床需求為出點，而以材料技術之觀點，發展出複合不同材質特性之技術，以利新 GTR 膜片之開發。

在各 GTR 膜片商品中 Polyactive[®]，係以 PEG/PBT (60/40)之共聚物為基材並含 30% HA，雖醫療上尚未獲國內臨床研究確認，然而在其分子設計上，並未使用乳酸等常見之吸收性高分子單體，而是具芳香族單體之 PBT (polybutylene terephthalate)備製其共聚物，文獻報導該材質仍具有優異之生物相容性及生物分解性[13-14]，是個值得深入探討之分子設計理念。

本期之研究重點，在針對熱熔酯交換、固態聚合、及水解等反應進行研究以發展複合與調整不同材質特性之核心製程技術，而在分子設計上，則是應用 Polyactive[®]之觀念設計出具生物可吸收性之新材料，以為發展新 GTR 膜片之基礎。

三、材料與方法

本計畫分成熱熔酯交換、固態聚合、及水解三個部份分別研究：

(1) 材料

PLLA (poly lactic acid), MW=182 kD, Shimadzu Co. ; PET (polyethylene-terephthalate) I.V. =0.64 dL/g, 遠東化纖; CD-PET (cation dyeable Polyethylene-terephthalate), I.V. =0.6 dL/g, 新光合纖; PBT (polybutylene terephthalate), I.V. =0.8 dL/g, 新光合纖; PPT. (polypropyleneterephthalate), I.V. =0.7 dL/g, 華隆公司。

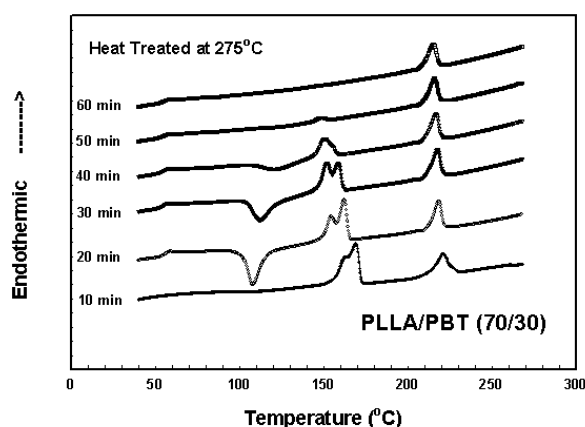
(2) 實驗方法

- 熱熔酯交換反應：使用三氟醋酸為溶劑分別沛製成 5 wt% 之溶液，依設定之比例以溶液混摻進行 PLLA/PBT 及 PLLA/CD-PET 系統之混合，以水為共同溶劑將混合物沉澱出，乾燥後，裝入鋁盤中以 DSC (Differential Scanning Calorimeter), (Pyris 1, Perkin-Elmer, USA) 進行測試，據此探討出熱熔酯交換反應之加工條件，再以塑譜儀選定適當溫度進行 PLLA/PBT 混合物之混煉。
- 固態聚合反應：將 PET 與 PTT 以單螺桿混鏈機依 (95/5)、(90/10)、(80/20)、(75/25) 比例混合後造粒，將不同組成分之原料置於真空烘箱中進行不同時間之聚合。
- 水解反應：將 PLLA 應用水解反應在 121°C 之高溫下，以時間控制反應程度，PLLA 之分子量變化則是以 GPC (Gel-permeation Chromatography), (Series 200, Perkin-Elmer, USA) 量測。

四、結果與討論

4.1 酯交換反應(Transesterification)

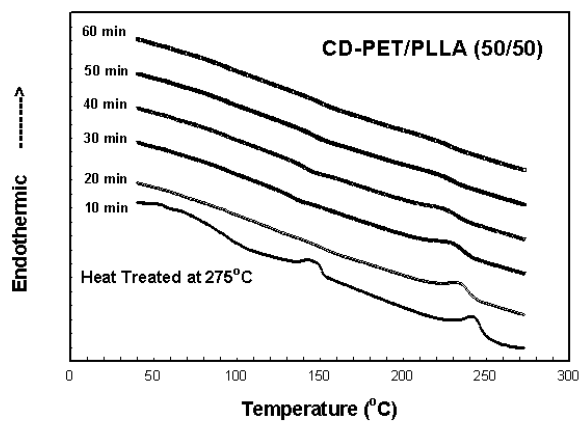
一般而言，不同之聚酯高分子在混摻時，熱力學上多呈現不相容之趨勢，圖一為以溶液混摻之 PLLA/PBT (70/30) 在 275°C 熱處理不同時間後之熱分析曲線，數據顯示熱處理時間在 10 分鐘時，其曲線呈現出 PLLA ($T_m=170^\circ\text{C}$) 與 PBT ($T_m=220^\circ\text{C}$) 各別之熔點，表示此二高分子不相容之特性，而當熱處理時間增長後，PLLA 之熔點逐步下降，甚至消失，顯示 PLLA 與 PBT 間有化學反應作用存在，而不同熱處理時間後之 DSC 曲線，也反應出共聚物結構之變化。



圖一、PLLA/PBT (70/30) 在 275°C 熱處理不同時間後之熱分析數據。

圖二為 CD-PET/PLLA (50/50) 在 275°C 熱處理不同時間後之熱分析曲線變化，現象上具備與 PLLA/PBT 相似之反應趨勢，但在反應時間增長後，快速之熔點下降與結晶溶解之吸熱面積

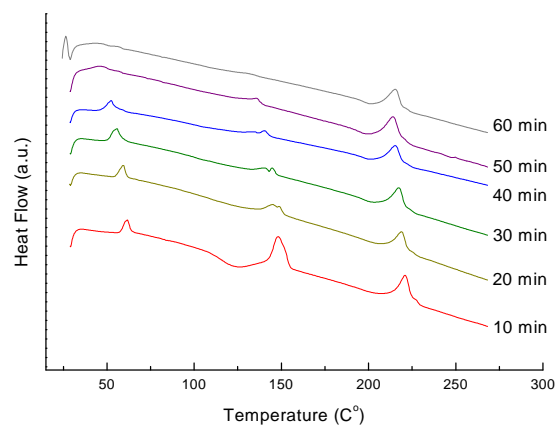
縮小，顯示變隨著反應發生，結晶度也明顯下降。



圖二、CD-PET/PLLA (50/50) 在 275°C 熱處理不同時間後之熱分析數據。

上述數據顯示，僅將溫度提高到熔點以上，持溫不同之時間，即可令原先本質不相容之兩種聚酯高分子，引發化學反應而形成上新的共聚物。相較於應用 DSC 之加熱裝置提供反應所需之溫度，在分子之混鍊加工上，除溫度效應外，以單螺桿攪拌機則可提供機械混合作用及高分子在熔融態攪拌中所引發之(Viscosity Heating)之昇溫效應，仍需賴實際之實驗操作，方能具體的瞭解反應之趨勢。

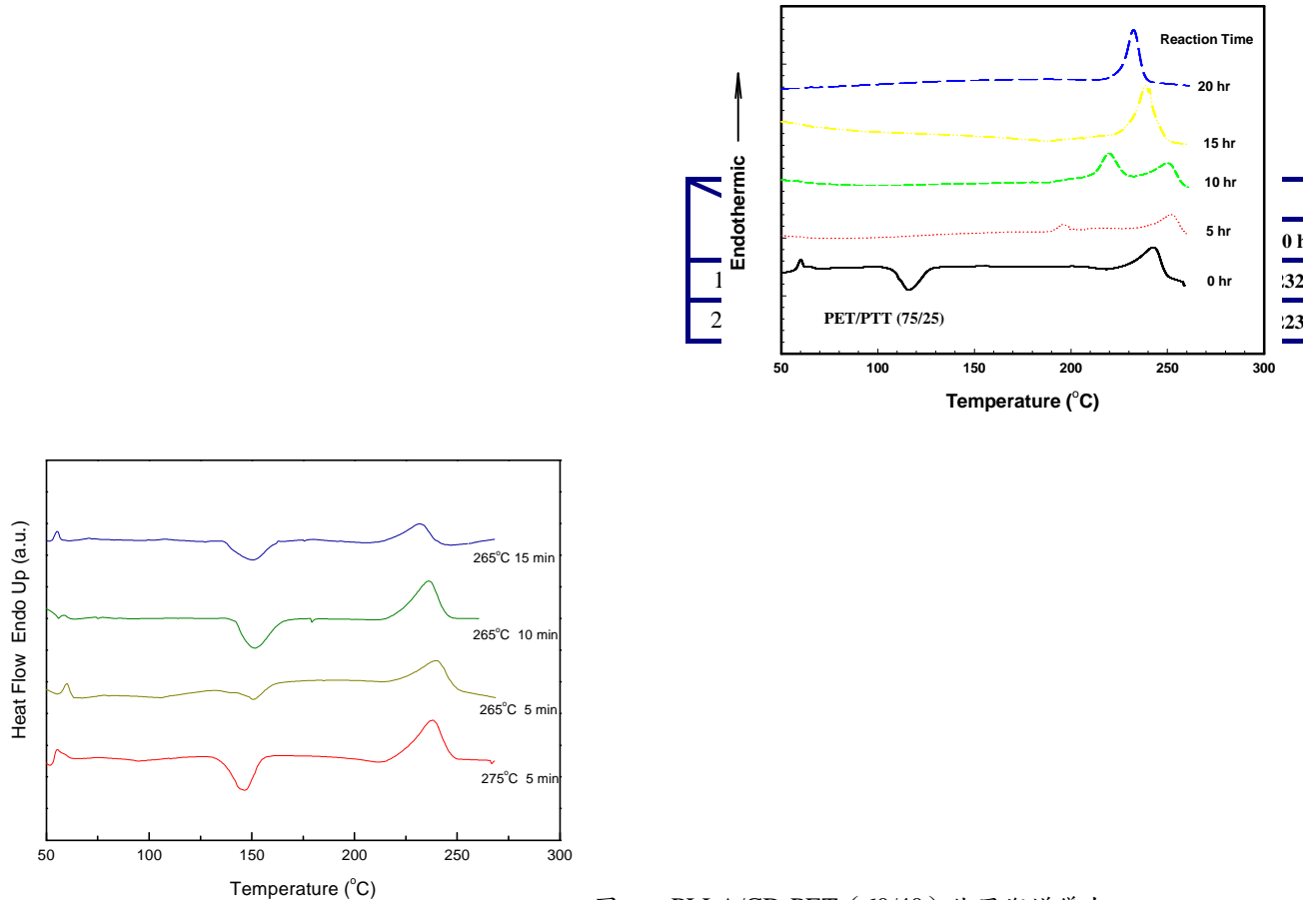
針對 PLLA/PBT 混摻系統，由於混鍊加工時 viscosity heating 之昇溫效應，故在選定較低之 250°C 下，將分別乾燥及依組成比例稱重後之 PLLA 及 PBT 樹脂，直接應用塑譜儀進行不同時間之混鍊加工，其結果如圖三所示，DSC 熱分析數據顯示 PLLA/PBT (70/30) 之組成，無論是以溶液或機械方式混摻，經酯交換反應後，聚合物的熔點均向低溫方向移動，尤其是在 PLLA 熔點中，吸熱曲線的面積漸漸下降，表示出 PLLA 和 PBT 混鍊至 60 分鐘後，漸成單一熔點而且結晶度亦下降之新共聚物。



圖三. PLLA/PBT (70/30) 在塑譜儀中，250°C 下，熱處理不同時間後之 DSC 熱分析數據。

圖四為 PLLA/CD-PET (60/40) 之酯交換反應，混鍊加工之溫度在 275°C，反應 5 分鐘後，由 DSC 結果顯示，反應後之生成物為僅有單一熔點(235°C)，而在昇溫至 145°C 時會出現再結晶現象之新材料，然而當在反應提高至 10 min 後，就混摻之聚合物即開始明顯裂解，雖然高溫有利於酯交換反應，但操作時間不易控制。若將反應條件降至 265°C，操作時間可延長到 15 min 左右，PLLA/CDPET 的混鍊物不至於裂解。另外由圖中所示，原來 PLLA 之 Tm 位置上的吸熱峰幾乎完全消失，這原因除了酯交換反應造成，另外也可能是由於水含量過高 (PLLA 乾燥後之水

分率為 629 ppm)，導致在高溫下裂解。



圖四、PLLA/CD-PET (60/40) 使用塑譜儀在不同溫度下，以不同時間熱處理後之 DSC 熱分析。

4.2 固態聚合反應(Solid-State Polymerization)

固態聚合反應，則是應用提高溫度與抽真空方式將聚合物中所殘留之縮合反應生成之小分子移除，而促使反應在固態形式下持續進行而提高分子量，由於反應係需以單體或水分之移除為前提，故與其在固體聚合物中擴散作用與結晶行為所影響之質傳效率則益形重要。

PET 與 PTT 之混摻加工係以單螺桿擠壓機，直接混鍊擠出與切粒，圖五則是選用 PET/PTT (75/25) 混摻之聚酯粒直接在 230°C，真空烘箱下，以不同聚合時間處理後之 DSC 熱分析曲線，而其熔點數據則匯整於表一，由 DSC 熱分析顯示 PET/PTT (75/25) 至接混鍊加工後之聚酯呈現單一熔點(242°C)，而熔點異於純 PET(260°C)及 PTT(220°C)，顯示熔熔酯交換反應之特徵，然而隨者固態聚合時間之增長，由單一熔點轉成代表相分離之雙熔點，最後再形成單一熔點上，此種

現象可能與 PET 與 PTT 間之相分離與 PET/PTT 間之固態聚合機制相互競爭有關。而表二則是進一步將不同 PET/PTT 組成比例之混摻物進行固態聚合反應後，進行 DSC 熱分析後之結果匯整，由熱處理前後所呈現之熔點下降顯示出固態聚合進行之間接證據。

圖五、PET/PTT (75/25) 在 230°C，真空下，不同聚合時間處理後之 DSC 熱分析。

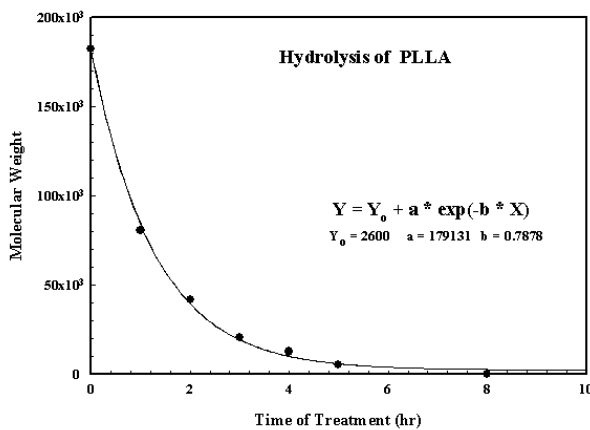
表一、PET/PTT (75/25) 在 230°C，真空下，不同聚合時間處理後，DSC 熱分析之熔點匯整。

表二、不同 PET/PTT 組成在 230°C，真空下，不同聚合時間處理後，DSC 熱分析之熔點匯整。

(PET/PTT)	75/25		80/20		90/10		95/5	
	Untreated	20 h	Untreated	20 h	Untreated	20 h	Untreated	20 h
1 st Run (°C)	242	236	242	230	243	241	251	244
2 nd Run (°C)	232	224	240	231	229/237	235	244	241

4.3 水解反應(Hydrolysis)

水解反應本質上為聚酯縮合聚合之逆反應，故對聚酯高分子之加工其原料中之水分控制格外重要，而此一水解反應如能經系統化之研究，亦可轉化為調節聚酯高分子之分子量之應用，圖六為以 PLLA 為 Model system，在 121°C 下不同水解時間處理後之分子量變化。而數據可以進一步套用 Exponential Decay Function 進行回歸分析，而得到水解處理時間與 PLLA 分子量變化之關係。



圖六、PLLA 在 121°C 下，在不同水解時間處理後之分子量變化。

4.4 結論

本研究分別採用不同之聚酯高分子混摻系統探討酯交換、固態聚合、及水解等三反應特性，以呈現此反應所具備之普遍適用性，酯交換反應提供一結合不同聚酯高分子特性之途徑，並降低反應物之結晶度，而固態聚合對單一成分之聚酯可以提昇其分子量，而能有效的提昇機械強度，而如本研究所採用不同聚酯之混摻系統，亦可促進不同聚酯間之反應，最後在 PLLA 之水

解上，則是示範出聚酯高分子分子量之可調節性。

五、計畫成果自評

本計畫按原計畫規定方向，初步完成聚酯高分子物化性之製程核心技術建立，而就下半年之工作重點則是依工作流程圖所示之步驟進行 GTR 膜片之試製，以為下年度進行 in vitro 與 in vivo 實驗之準備。

致 謝

感謝長庚大學化工系高分子物性實驗室邱方道教授在塑譜儀混鏈加工之操作協助。

參考文獻

1. 侯連團，劉謙美，王敏瑩，豐富，“引導組織再生術的科學原理和牙周細胞移植法在牙周骨缺損手術的應用”，中華牙周醫誌，2:209-215 (1997).
2. 黃啟洲，曾春祺，袁國，“拔牙後及時施行引導組織再生術以保留齒槽脊--病例報告”，中華牙周醫誌，2:70-76 (1996).
3. 蔡尚文，黎永康，”引導組織再生術治療上顎第一大白齒之第三級根叉侵犯病例報告”，中華牙周醫誌，2:145-151 (1997).
4. 黃國精，曾春祺，”運用 ITI 植牙做為牙齒外傷缺牙區之屢復治療：病例報告”，中華牙周醫誌，5:219-223 (2000).
5. 凌久惠，陳立民，曾春祺，”以引導組織再生術治療伴隨有牙根表面牙結石狀沉着物 的齒根尖周圍病灶--病例報告”，中華牙周醫誌，4:33-37 (1999).
6. 曾春祺，黃啟洲，袁國，“Atrisorb 可吸收再生膜的現況與臨床應用”，中華牙周醫誌，4:97-103 (1999).
7. 董醒任，藍文謙，陳瑞雲，楊世芳，”骨髓基質與牙齦造纖維細胞在阻隔膜上的附著與形態表現”，中華民國醫誌，4：25-32 (1999).
8. 呂炫，吳銘芳，李長佑，“豬皮膠原蛋白膜之組織整合性”，中華牙周醫誌，5:15-21 (2000).
9. 陳瑞雲，董醒任，”膠原蛋白膜於牙周再生的應用”，中華牙周醫誌，4:173-188 (1999).
10. 黃國光，江正陽，謝耀東，沈一慶，傅鏗，“運用骨成形蛋白質於提升上顎竇手術之效果”，中華牙周醫誌 4:153-162 (1999).
11. 王敏瑩，陳勝弘，”Metronidazole 與 Amoxicillin 兩種抗生素合併使用對治療牙周病之臨床效果探討”，中華牙周醫誌，3:65-70 (1998).
12. 王敏瑩，黃卉雯，“四環黴素纖維應用於牙周病治療”，中華牙周醫誌，4:135-142 (1999).
13. J.H. Goedemoed, W.E. Hennink, U.S. Pat. 5,980,948 (1999).
14. J.A. Jansen, J.E. de Ruijter, P.T.M. Janssen, and Y.G.G.J. Paquay, “Histological Evaluation of a Biodegradable Polyactice® /Hydroxyapatite Membranr, Biomaterials, 16, 819-827 (1995).