



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201231021 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：100103077

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 27 日

(51)Int. Cl. :

A61C5/02 (2006.01)

A61C13/08 (2006.01)

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：黃國華 HUANG, GUEWHA (TW)

(74)代理人：高玉駿；楊祺雄

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：9 共 26 頁

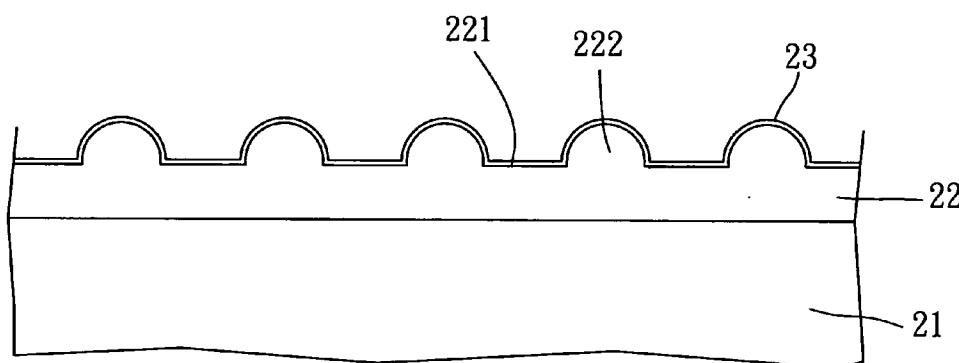
(54)名稱

具有奈米結構的人工牙根

ARTIFICIAL ROOT WITH NANOSTRUCTURE

(57)摘要

一種具有奈米結構的人工牙根，包含一基材，及一奈米結構，該奈米結構包括一遠離該基材表面的基面，及複數自該基面向遠離該基材方向形成多數獨立且規則排列之奈米點，該等奈米點的平均徑寬為 10nm~90nm，本發明的人工牙根以平均徑寬為 10nm~90nm 而適合骨細胞長時間附著及增生的永久奈米結構，解決目前僅塗覆幫助細胞增生的材料於平坦的人工牙根表面，導致塗佈於人工牙根表面的材料及骨細胞易脫落的缺點。



21：基材

22：奈米結構

23：加強附著層

221：基面

222：奈米點

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100103077

※申請日：100. 1. 27

※IPC 分類：

A61C 5/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有奈米結構的人工牙根

artificial root with nanostructure

A61C 13/08 (2006.01)

二、中文發明摘要：

一種具有奈米結構的人工牙根，包含一基材，及一奈米結構，該奈米結構包括一遠離該基材表面的基面，及複數自該基面向遠離該基材方向形成多數獨立且規則排列之奈米點，該等奈米點的平均徑寬為 10nm~90nm，本發明的人工牙根以平均徑寬為 10nm~90nm 而適合骨細胞長時間附著及增生的永久奈米結構，解決目前僅塗覆幫助細胞增生的材料於平坦的人工牙根表面，導致塗佈於人工牙根表面的材料及骨細胞易脫落的缺點。

三、英文發明摘要：

An artificial root with nanostructure contains a substrate, and a nanostructure, the nanostructure contains a base plane which is far from a surface of the substrate, and nanodots which are from the base plane and formed as arrays, an average width of these nanodots is 10nm~90nm, the nanostructure of the invention artificial root is suitable for MG63 cell to proliferate on and adhere on, and to solve the defect that a present artificial root only coats material on the surface root for MG63 cell proliferating, and results in that the material is easy to

201231021

fall off from the surface of the present artificial root.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖( 2 )。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

21 …… 基材

222 …… 奈米點

22 …… 奈米結構

23 …… 加強附著層

221 …… 基面

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種人工牙根，特別是指一種具有奈米結構的人工牙根。

### 【先前技術】

在齒科修補技術領域中，修補缺牙處的方式為將缺牙處前後的自然牙磨小，再將牙套固定於缺牙處的前後自然牙，以固定缺牙處的假牙。此方法的缺點為在配戴假牙前已破壞口腔內的健康自然牙，且若有多顆連續缺牙時，固定假牙的自然牙需承受多顆假牙在咀嚼時的力量，負擔過大；若是全口裝置活動假牙者，則易有咬合不順、牙黏膜發炎，及易嘔吐的症狀。而目前發展中的人工牙根即是利用人工製的材料植入頷骨中替代自然牙根，達到自然牙所擁有的咬合及咀嚼的功能。

參閱圖 1，目前的人工牙根包括一基材 11，及形成於該基材表面的螺紋 12。該人工牙根利用螺紋 12 螺植於病患的齒槽骨 13 內，並隨著時間的增長而可使生長於表面的骨細胞組織與齒槽骨 13 結合，當齒槽骨 13 與人工牙根密合後，人工牙根便與自然牙根一樣可承受咀嚼與咬合的力量，之後，再將連接體 15 固定於人工牙根上，並在連接體 5 頂部再固接上假牙 14，成為完整的人工牙齒。

目前人工牙根的缺點在於骨細胞組織附著於人工牙根並增生的時期，僅暫時利用人工牙根上的螺紋 12 鎖固於齒槽骨 13 間，而被動地等待骨細胞組織生長於平滑的基材 11

表面；由於骨細胞難以附著於平滑的異種材料表面，因此需耗費長時間等待骨細胞增生。此外，在等待的期間，人工牙根若受力移動而鬆脫，將導致人工牙根植入失敗，及外在細菌於人工牙根及牙肉間的細縫中滋生。

因此，目前已發展塗佈加速骨細胞生長的骨引導性材料於基材 11 表面，幫助骨細胞的新生與骨組織再生。雖然骨引導性材料可縮短骨細胞再生時間，但以此方式所生長的骨細胞是依附於基材 11 表面的骨引導性材料上，而非真正附著於基材表面，經過長久時間後骨引導性材料易自基材表面脫落或降解，導致骨細胞組織與人工牙根間的結合效果差，人工牙根無法承受咬合及咀嚼的力量而鬆脫。

### 【發明內容】

因此，本發明之目的，即在提供一種可以促進骨細胞直接生長於表面且可快速增生的具有奈米結構的人工牙根。

於是，本發明人工牙根，包含一基材及一奈米結構。

該奈米結構包括一遠離該基材表面的基面，及複數自該基面向遠離該基材方向形成多數獨立且規則排列之奈米點，該等奈米點的平均徑寬為 10nm~90nm。

本發明之功效：在基材表面成長奈米點的平均徑寬在 10nm~90nm 的奈米結構，而可提高細胞附著率、細胞增生率，及細胞在表面礦化的程度，有效幫助本發明人工牙根與人體齒槽骨在短時間內永久結合。

### 【實施方式】

有關本發明之前述及其他技術內容、特點與功效，在以下配合參考圖式之一個較佳實施例的詳細說明中，將可清楚的呈現。

參閱圖 2，本發明具有奈米結構的人工牙根之一較佳實施例包含一基材 21、一奈米結構 22，及一加強附著層 23。

該奈米結構 22 形成於該基材 21 表面，包括一遠離該基材 21 表面的基面 221，及複數形成於該基材 21 表面且往遠離該基材 21 方向延伸的奈米點 222，該基面 221 與該基材 21 表面間的距離為 10nm~100nm，該等奈米點 222 彼此獨立且間隔地成整齊排列，每一奈米點 222 的平均徑寬為 10nm~90nm，較佳地，每一奈米點 222 的平均徑寬為 35nm~65nm。該奈米結構 22 是選自於金屬、金屬氧化物、金屬氮化物，及其中之一組合為材料所構成，在該較佳實施例中，該奈米結構 22 是選自於鈿、氧化鈿、氮化鈿，及其中之一組合為材料所構成。

該加強附著層 23 是以濺鍍的方式形成於該奈米結構 22 的基面 221 及該等奈米點 222 表面，並以鈿為主要材料所構成，該加強附著層 23 的厚度為 6nm，主要降低該奈米結構 22 的基面 221 及奈米點 222 表面的金屬特性及表面能差異，單純經由奈米結構 22 的奈米點 222 的尺寸控制骨細胞生長的速度。

將本發明人工牙根植入齒槽骨時，由於形成於該基材 21 表面的奈米結構 22 有助於骨細胞的附著與增生，因此，不需另外在該人工牙根表面塗覆輔助骨細胞生長的材料，

即可供骨細胞順利且快速地增生，直到該人工牙根與牙齦的齒槽骨結合，成為可承受高咀嚼力的具有奈米結構的人工牙根。

參閱圖 3，值得一提地，上述本發明人工牙根之較佳實施例的製作方法，首先是準備該基材 21，且為增加實驗的流暢度及量測結果的精確性，本較佳實施例是以矽晶圓作為基材 21；接著，在該基材 21 表面沈積一氮化鈮(TaN)薄膜 3，而形成阻障層薄膜，以作為後續對鋁進行陽極氧化的終止氧化層。此外，而鈮本身為惰性金屬，故不易與細胞產生排斥反應，即，具有良好的生物相容性。繼續，在該氮化鈮薄膜 3 遠離該基材 21 的頂面再沈積一鋁薄膜 4。

配合參閱圖 2、4，再來，將該依序沈積有氮化鈮薄膜 3 及鋁薄膜 4 的基材 21 置於電鍍液中，並將鋁薄膜 4 與陽極電極電連接，利用電鍍的方式進行鋁陽極氧化反應而成為一氧化鋁薄膜 5。該氧化鋁薄膜 5 的結構重新排列而形成複數間隔且貫穿該氧化鋁薄膜 5 底面的孔洞 51，該氮化鈮薄膜 3 的部份表面藉由該等孔洞 51 而裸露於該氧化鋁薄膜 5 外。繼續，利用該具有多數孔洞 51 的氧化鋁薄膜 5 作為模板遮罩，對裸露於該氧化鋁薄膜 5 外的氮化鈮薄膜 3 的區域進行氧化反應，而成為複數獨立且往遠離該基材 21 方向延伸的奈米點 222。

接著，再利用磷酸移除該具有孔洞 51 的氧化鋁薄膜 5，最後，在該奈米結構 22 表面以濺鍍的方式形成一促進生物附著能力(biocompatibility)的加強附著層 23，該加強附著



層 23 以鉑(Pt)為主要材料所構成，而成為具有奈米結構的人工牙根（參閱圖 5 掃描式電子顯微鏡圖，即 SEM 圖）。

以下是本發明具有奈米結構的人工牙根的具體例。

#### < 具體例 1 >

首先是準備矽晶圓的基材。

接著，在該基材表面沈積一厚度為 200nm 的氮化鈮(TaN)薄膜，繼續，在該氮化鈮薄膜遠離該基材的頂面再沈積一厚度為 400nm 的鋁薄膜。

再來，準備一電鍍液，及一具有兩相反電極的電源供應器，該電鍍液為莫耳濃度 1.8M 的硫酸，將該依序沈積氮化鈮薄膜及鋁薄膜的基材置於電鍍液中，鋁薄膜作為與其中一電極電連接的陽極，利用該電源供應器給予 5V 的電壓，並以電鍍的方式進行鋁薄膜陽極氧化反應而成為氧化鋁薄膜，該氧化鋁薄膜的結構重新排列而具有複數貫穿該鋁薄膜底面的孔洞，且該等孔洞間隔地成整齊排列，每一孔洞的平均徑寬為 10nm，該氮化鈮薄膜的部份表面藉由該等孔洞而裸露於該鋁薄膜外。

繼續，利用該具有多數孔洞的氧化鋁薄膜作為模板遮罩，進行裸露於該氧化鋁薄膜外的部份氮化鈮薄膜的氧化反應，而成為具有複數獨立且往遠離該基材方向延伸的奈米點的奈米結構，每一奈米點的平均徑寬為 10nm，平均高度為 10nm。

接著，再利用濃度為每 100 毫升溶液中有 5g 溶質的磷酸移除該具有孔洞的氧化鋁薄膜。

最後，在該奈米結構表面以濺鍍的方式形成一厚度為 6nm 的加強附著層，該加強附著層以鉑(Pt)為主要材料所構成，得到一具有奈米結構的人工牙根 A。

#### <具體例 2>

本具體例 2 的製作過程大致上是相同於該具體例 1，其不同之處在於該電鍍液為莫耳濃度 0.3M 的草酸，且該電源供應器給予 25V 的電壓，而可製作出具有平均徑寬為 50nm 的孔洞的氧化鋁薄膜，再經過裸露於該等孔洞後的部份氮化鈮薄膜產生氧化反應後，每一奈米點的平均徑寬為 50nm，平均高度為 50nm。

接著，移除該氧化鋁薄膜，及在該氮化鈮薄膜及該等奈米點薄膜表面形成厚度為 6nm 且以鉑為主要材料所構成的加強附著層後，得到一具有奈米結構的人工牙根 B。

#### <具體例 3>

本具體例 3 的製作過程大致上是相同於該具體例 1，其不同之處在於該電鍍液為莫耳濃度 0.3M 的草酸，且該電源供應器給予 100V 的電壓，而可製作出具有平均徑寬為 90nm 的孔洞的氧化鋁薄膜，再經過裸露於該等孔洞後的部份氮化鈮薄膜產生氧化反應後，每一奈米點的平均徑寬為 90nm，平均高度為 100nm。

接著，移除該氧化鋁薄膜，及在該氮化鈮薄膜及該等奈米點薄膜表面形成厚度為 6nm 且以鉑為主要材料所構成的加強附著層後，得到一具有奈米結構的人工牙根 C。

#### <比較例 1>

本具體例 4 的製作過程大致上是相同於該具體例 1，其不同之處在於該電鍍液是濃度為 5%w/v(每 100 毫升溶液中有 5g 溶質)的磷酸，且該電源供應器給予 100V 的電壓，而可製作出具有平均徑寬為 200nm 的孔洞的氧化鋁薄膜，再經過氮化鈮薄膜的氧化反應後，每一奈米點的平均徑寬為 200nm，平均高度為 200nm。

接著，移除該氧化鋁薄膜及在該氮化鈮薄膜，及該等奈米點薄膜表面形成厚度為 6nm 且以鈷為主要材料所構成的加強附著層後，得到一具有奈米結構的人工牙根 E。

#### <比較例 2>

本比較例 2 的製作過程為，在該基材表面沈積一厚度為 200nm 的氮化鈮(TaN)薄膜，繼續，在該氮化鈮薄膜遠離該基材的頂面再沈積一厚度為 400nm 的鋁薄膜。接著，僅需以 5%w/v(每 100 毫升溶液中有 5g 溶質)的磷酸移除鋁薄膜，再於該平坦的氮化鈮薄膜表面形成厚度為 6nm 且以鈷為主要材料所構成的加強附著層，為人工牙根 E，且該人工牙根的奈米點平均徑寬為 0nm。

#### <分析>

本發明具體例 1、2、3 及比較例 1、2 進行分析時所使用的細胞皆為購自“食品工業研究與發展協會”的人類成骨細胞細胞珠(MG63 cell，以下簡稱 MG63)。MG63 置於一細胞培養液(medium)，該細胞培養液由 90%  $\alpha$ -MEM (Hyclone) 加入 10%胎牛血清(fetal bovine serum, GIBCO，購自 Gibco 的 Dulbecco's 改良型 Eagle's 培養基)配製而成。

## (1) 細胞貼附能力分析：

取定量 MG63 並分別附著於具體例 1、2、3 及比較例 1、2 的人工牙根 A~E 且培養於該細胞培養液中，並置於直徑為 6nm 的培養皿內。將容置有 MG63 及該細胞培養液的培養皿置於一持溫在 37°C 且二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 的濃度為 5% 之環境的培養箱，而將 MG63 培養 3 天；接著，再取出 MG63 並浸泡於一濃度為 4% 的福馬林液 15 分鐘以固定樣本，再移除該福馬林液；繼續，以磷酸緩衝溶液 (Phosphate-Buffered Salin, 簡稱 PBS) 浸潤一次，再以非離子型界面活性劑聚乙二醇辛基苯基醚 (Triton X-100) 將 MG63 的細胞膜穿孔，使其可貼附於指標性蛋白抗體 (Vinculin) 與細胞骨架染劑 (phalloidin)，以進行 MG63 的螢光染色，再以雷射掃描共軛焦光譜顯微鏡 (LEICA TCS SPE) 觀察染色的 MG63；最後，以圖像分析軟體 (Image J) 進行螢光強度分析取得貼附程度定量數據。

參閱圖 6，以人工牙根 E (奈米點為 0nm) 作為基準時可得，當奈米點的尺寸為 10~100nm，有較佳的的細胞貼附百分比；特別地，當該奈米結構的奈米點的尺寸為 50nm (即人工牙根 B)，可得超過 150% 的細胞貼附百分比。

## (2) 細胞增生率 (proliferation) 分析：

取定量 MG63 並分別附著於具體例 1、2、3 及比較例 1、2 的人工牙根 A~E 且培養於該細胞培養液中，並置於直徑為 6nm 的培養皿內。將容置有 MG63 及該細胞培養液的培養皿置於一持溫在 37°C 且二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 的濃度為 5%

之環境的培養箱，而將 MG63 培養 3 天；接著，透過脫水過程使 MG63 乾燥，再利用電子顯微鏡（廠牌及型號：JEOL JSM 6700F）觀察並計算單位面積內的 MG63 的數目，並將人工牙根 E（奈米點為 0nm）作為基準，以進行細胞增生率分析。

參閱圖 7，以人工牙根 E（奈米點為 0nm）作為基準時可得，當奈米點的尺寸為 10~100nm，有較佳的的細胞貼附百分比，但當奈米點的尺寸為 200nm 時，細胞反而較奈米點為 0nm 少；特別地，當該奈米結構的奈米點的尺寸為 50nm（即人工牙根 B），可得高達 150%的細胞貼附百分比。

### (3) 細胞凋零率分析：

取定量 MG63 並分別附著於具體例 1、2、3 及比較例 1、2 的人工牙根 A~E 且培養於該細胞培養液中，並置於直徑為 6nm 的培養皿內。將容置有 MG63 及該細胞培養液的培養皿置於一持溫在 37°C 且二氧化碳（CO<sub>2</sub>）的濃度為 5% 之環境的培養箱，而將 MG63 培養 3 天；；接著，透過脫水過程使 MG63 乾燥，再利用電子顯微鏡（廠牌及型號：JEOL JSM 6700F）觀察並計算單位面積內正常的 MG63 的數目，及呈現凋亡型態的 MG63 的數目，並以 MG63 總合為基準，進行細胞凋零率分析。

參閱圖 8 可得，當奈米點的尺寸為 0~200nm，細胞凋零率大致於 10% 以下，特別地，若以曲線作推測，當奈米點的尺寸為 35nm~65nm 時，可得不大於 5% 的細胞凋零率

(4) 細胞礦化(mineralization)分析：

首先，取定量 MG63 並分別附著於具體例 1、2、3 及比較例 1、2 的人工牙根 A~E 且培養於該細胞培養液中，並培養一預定時間，再將細胞培養液移除；接著，利用磷酸作為緩衝液沖洗 MG63 二次，再浸置於濃度為 5% 的銀離子溶液，並置於日光下持續曝曬一小時，使 MG63 轉變為黑色，再的去離子水沖洗三次；繼續，用染劑 (nuclear-fast red) 處理五分鐘，再洗去染劑；最後，圖像分析軟體進行色層強度分析取得礦化程度定量數據 (Image J)。

參閱圖 9，以人工牙根 E (奈米點為 0nm) 作為基準時可得，當奈米點的尺寸為 10nm 及 50nm 時，可得到大於奈米點 0nm 的礦化程度，且奈米點的尺寸為 50nm 時，礦化程度高達 150%。

綜上所述，本發明利用具有平均徑寬為 10nm~90nm 的奈米點的奈米結構，得到較佳的細胞貼附能力及細胞增生率，成為適合骨細胞附著的具有奈米結構的人工牙根，特別地，當奈米點的平均徑寬為 35nm~65nm 時，更可得到較佳的細胞貼附能力、細胞增生率、細胞凋零率及細胞礦化程度。且該奈米結構為一物理性奈米結構，而非目前人工牙根將輔助增生的骨引導性材料直接塗佈於表面而易隨時間的延續漸脫離該基材造成骨細胞同時脫落，且較目前為平坦表面的人工牙根具備更高的細胞增生的特性，故確實能達成本發明之目的。

惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，當不能以此限定本發明實施之範圍，即大凡依本發明申請專利範圍及發明說明內容所作之簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

**【圖式簡單說明】**

圖 1 是一剖視示意圖，說明目前的人工牙根；

圖 2 是一剖視示意圖，說明本發明一較佳實施例；

圖 3 是一剖視示意圖，說明該較佳實施例的製作方法首先是於一基材表面依序形成一氮化鈮薄膜及一鋁薄膜；

圖 4 是一剖視示意圖，說明該鋁薄膜透過陽極氧化反應而成具有多數孔洞的氧化鋁薄膜；

圖 5 本發明具有奈米結構的人工牙根的 SEM ( scanning electron microscope, 掃描式電子顯微鏡 ) 圖；

圖 6 為人工牙根 A~E 的細胞貼附能力分析圖；

圖 7 是人工牙根 A~E 的細胞增生率分析圖；

圖 8 是人工牙根 A~E 的細胞凋零率分析圖；及

圖 9 是人工牙根 A~E 的細胞礦化分析圖。

【主要元件符號說明】

21..... 基材

22..... 奈米結構

221..... 基面

222..... 奈米點

23..... 加強附著層

3..... 氮化鈦薄膜

4..... 鋁薄膜

5..... 氧化鋁薄膜

51..... 孔洞



七、申請專利範圍：

1. 一種具有奈米結構的人工牙根，包含：
  - 一基材；及
  - 一奈米結構，包括一遠離該基材表面的基面，及複數自該基面向遠離該基材方向形成多數獨立且規則排列之奈米點，該等奈米點的平均徑寬為 10nm~90nm。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之具有奈米結構的人工牙根，還包含一形成於該基面及該等奈米點表面的加強附著層。
3. 根據申請專利範圍第 2 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該等奈米點的平均徑寬為 35nm~65nm。
4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該等奈米點的平均高度為 10nm~100nm。
5. 根據申請專利範圍第 4 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該基面至該基材表面的距離為 10nm~100nm。
6. 根據申請專利範圍第 5 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該加強附著層的厚度大於 0nm，且小於 10nm。
7. 根據申請專利範圍第 6 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該奈米結構選自金屬、金屬氧化物、金屬氮化物，及其組合為材料所形成。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之具有奈米結構的人工牙根，其中，該加強附著層是以鉑為主要材料所形成。

八、圖式：

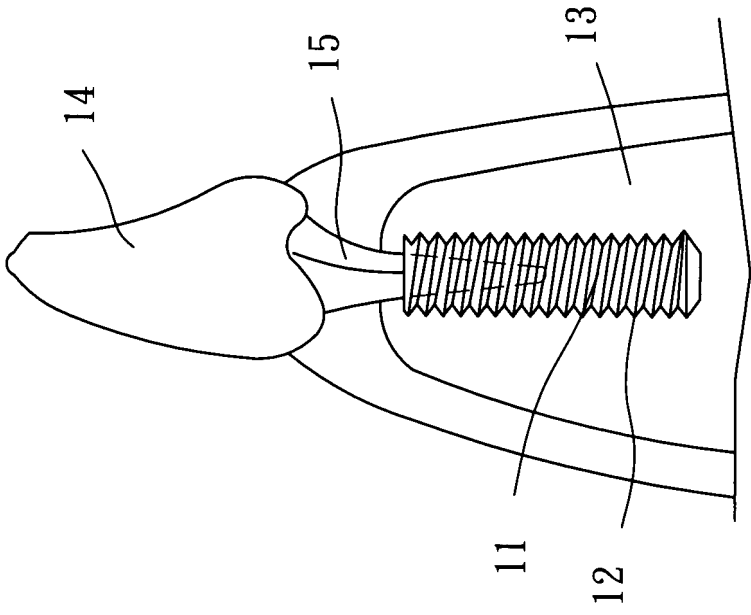


圖1

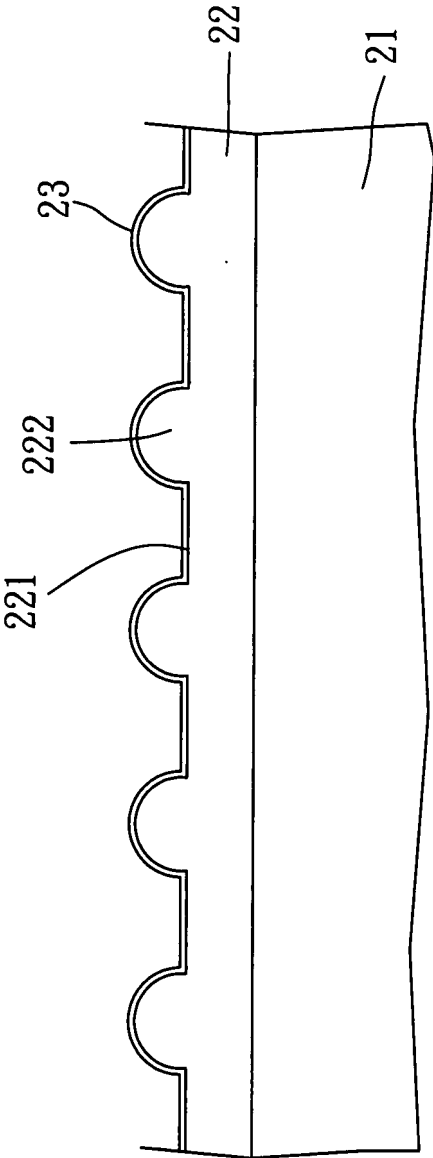


圖2

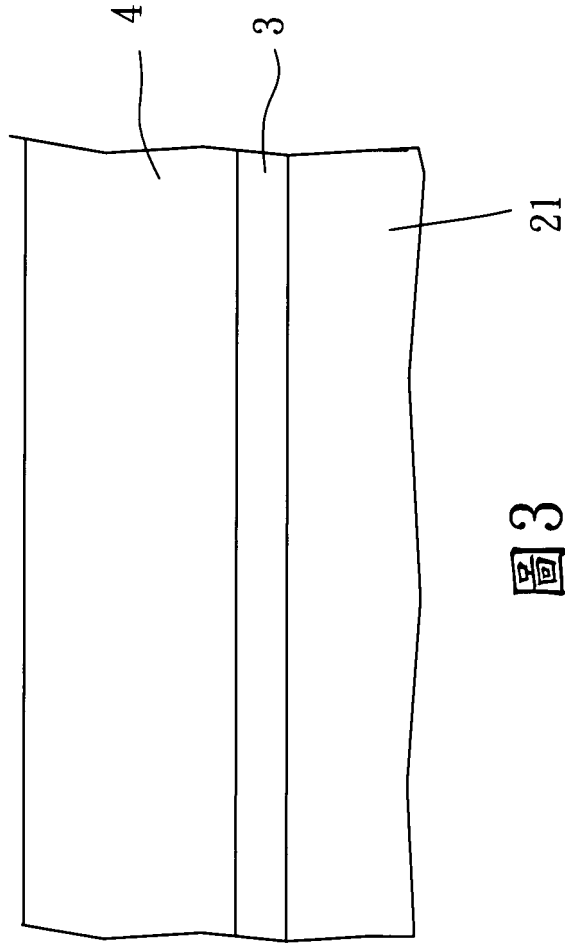


圖3

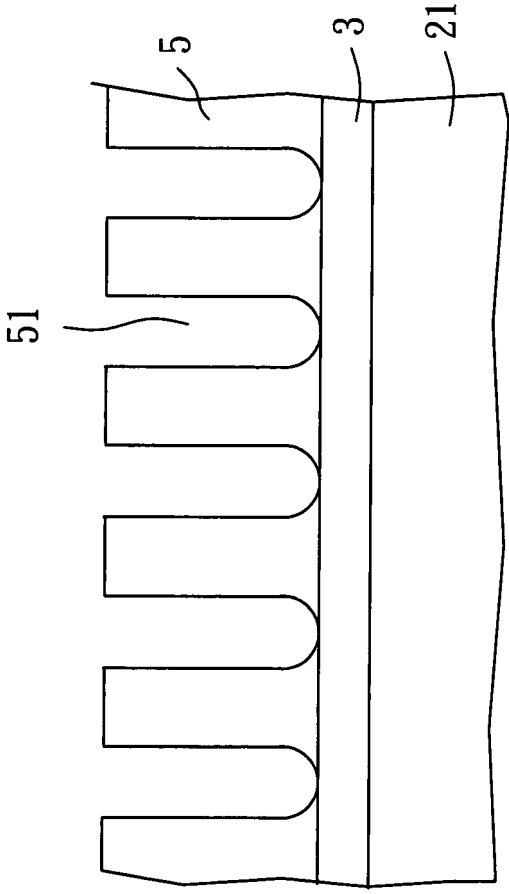


圖4

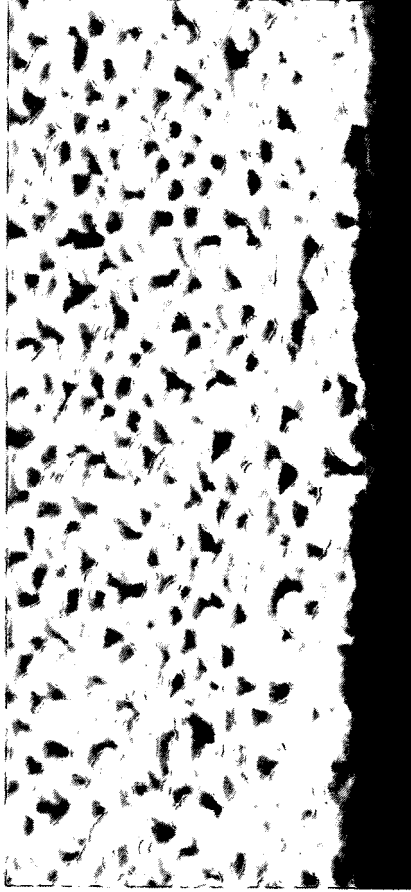


圖5

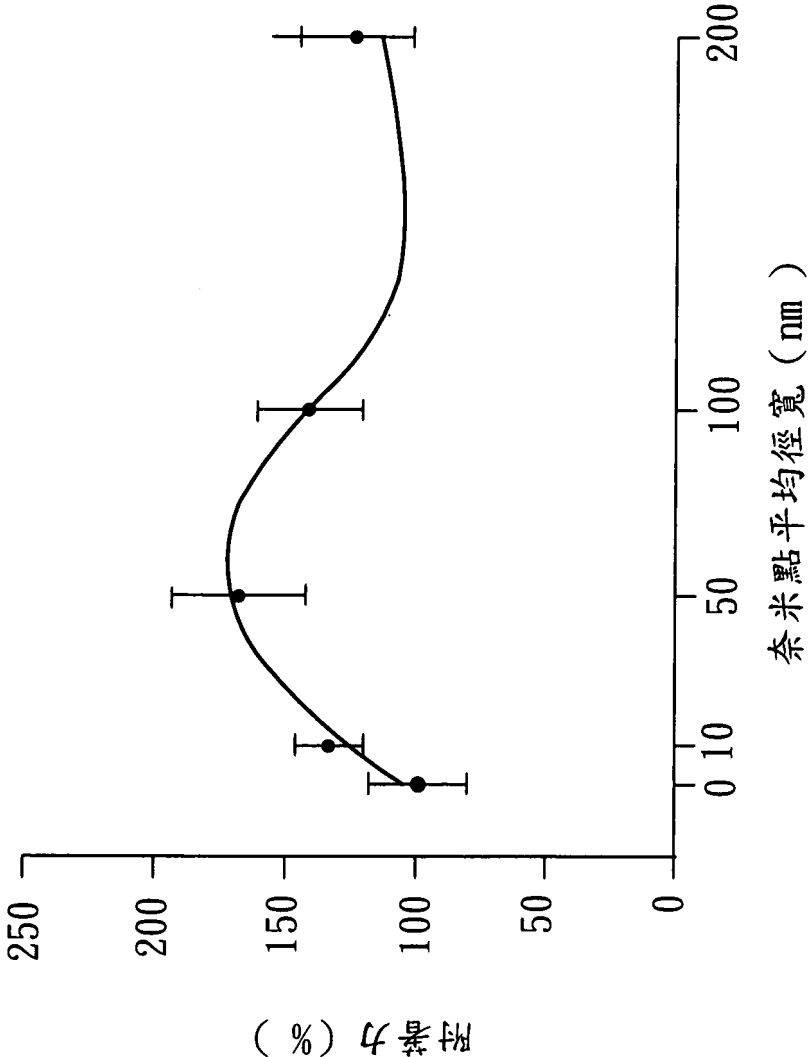


圖6



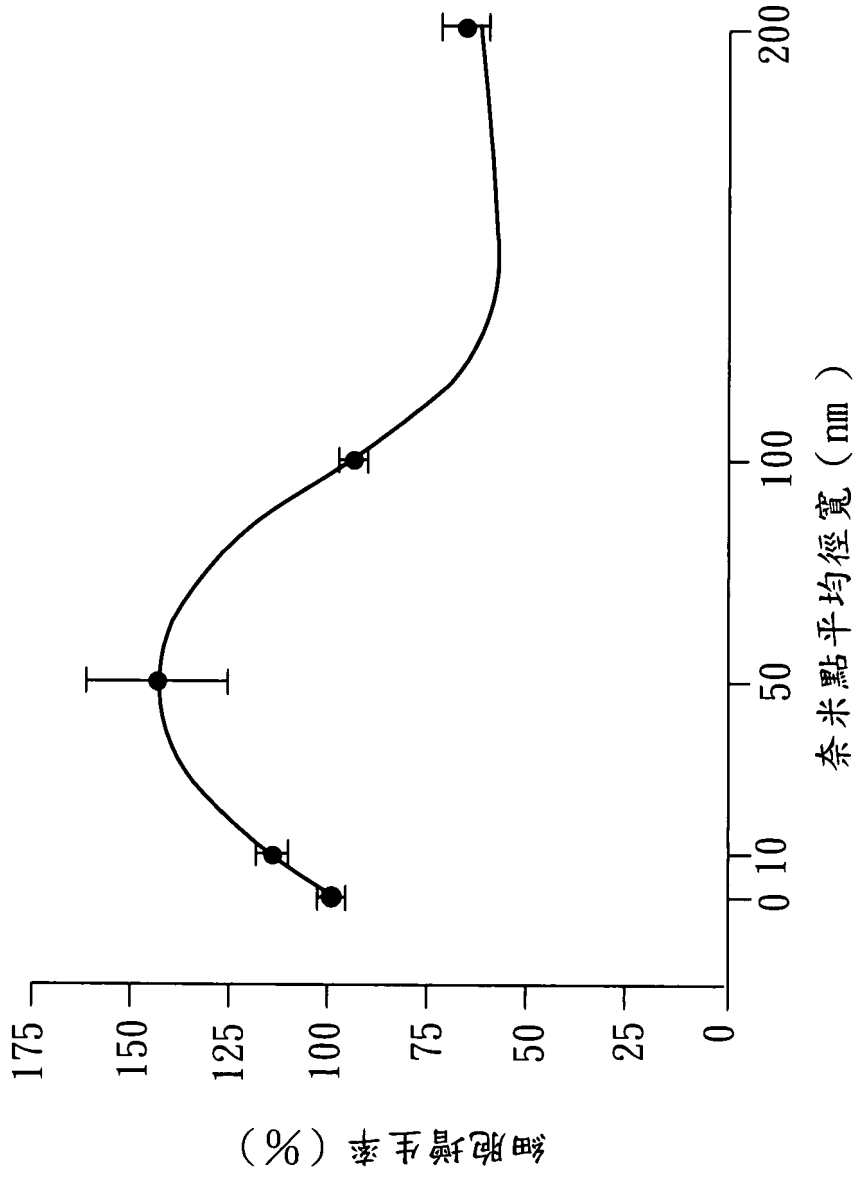


圖7



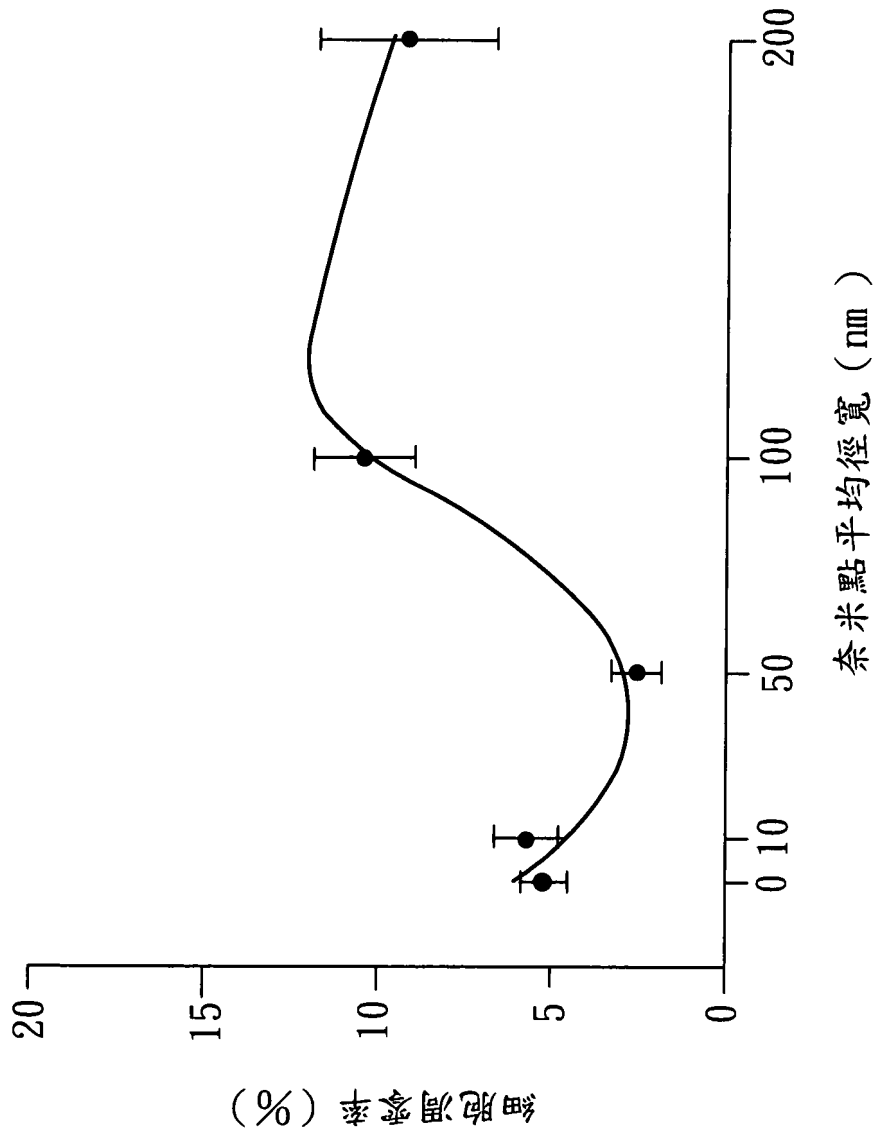


圖8



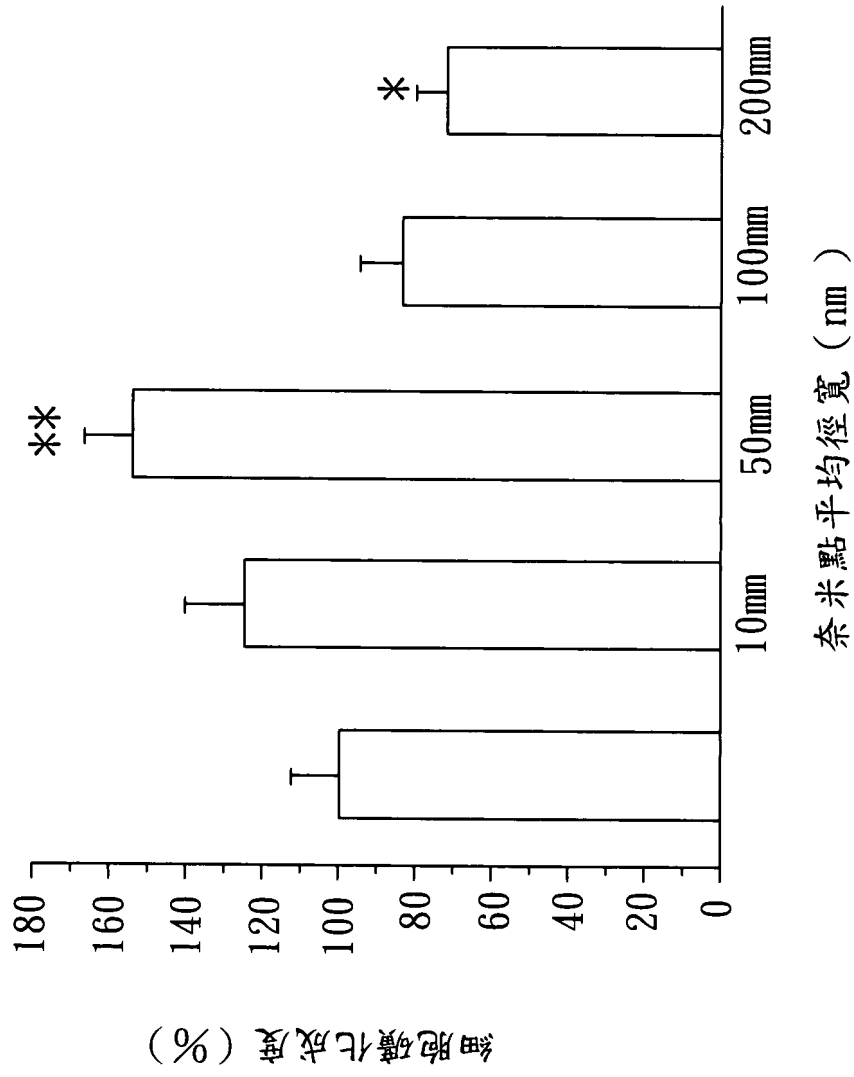


圖9