

國立交通大學  
材料科學與工程學系  
碩士論文

奈米級氫氧基磷灰石-幾丁聚醣複合材料  
之物性及藥物滲透行為研究



The physical properties and drug permeation of nanosize  
Calcium-deficient Hydroxyapatite/Chitosan composites

研究生：李若豪  
指導教授：陳三元 博士

中華民國九十三年六月

奈米級氫氧基磷灰石-幾丁聚醣複合材料  
之物性及藥物滲透行為研究

The physical properties and drug permeation of nanosize  
Calcium-deficient Hydroxyapatite/Chitosan composites

學生：李若豪

Student：Jo-Hao Li

指導教授：陳三元博士

Advisor：Dr. San-Yuan Chen



A Thesis  
Submitted to Department of Materials Science and Engineering  
College of Engineering  
National Chiao Tung University  
In Partial Fulfillment of Requirements for the Degree of Master  
of Science  
in  
Materials Science and Engineering  
June 2004  
Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國九十三年六月

奈米級氫氧基磷灰石-幾丁聚醣複合材料之物性及藥物滲透行為研究

研究生：李若豪

指導教授：陳三元博士

國立交通大學 材料科學與工程研究所碩士班

### 摘要

本論文研究為探討缺鈣型氫氧基磷灰石 (Calcium-deficient Hydroxyapatite, CDHA) 與幾丁聚醣 (Chitosan, CS) 兩相摻和之無機奈米-有機複合材料，探討其物理性質與藥物滲透的行為。

將鈣、磷與幾丁聚醣等前驅物，以不同添加順序為製程變數，結果顯示，以 in-situ 製備(磷酸溶液與幾丁聚醣先混合，最後加入醋酸鈣溶液)合成的 CDHA-CS 複合材料之滲透係數最低，可能因為 CDHA 與 CS 交聯程度高、CDHA 與 CS 界面最好、粒子小且均勻分散所造成的。以有機/無機比例為變數，隨著 CDHA 含量提高，使得交鏈程度上升，也導致孔隙度的提高。而其中以 CS 含量為 90%，所得滲透係數最低。當加入聚丙烯酸 (Polyacrylic acid, PAA) 改善 CDHA 與 CS 之間的界面，結果顯示，以先合成 CDHA 再加入 PAA，最後加入幾丁聚醣的製程，其滲透係數最低，可能的因素為交鏈程度高、三種材料間的界面良好、均勻分散。當 PAA 含量過少或是太多，均會降低

PAA 界面整合的功能，使得滲透係數上升。當 PAA 分子量過大，由於包覆的效果不佳與 PAA 本身的 COO<sup>-</sup>官能基過多，導致滲透係數上升。



The physical properties and drug permeation of nanosize  
Calcium-deficient Hydroxyapatite/Chitosan composites

Student : Jo-Hao Li

Advisors : Dr. San-Yuan Chen

Department of Materials Science and Engineering  
National Chiao Tung University

ABSTRACT

The object of this study was to manipulate the drug permeability of Ca-deficient hydroxyapatite/Chitosan (CDHA/CS) nanocomposite membrane for orthopedic use. The physical properties and drug permeation behaviors of Ca-deficient hydroxyapatite/Chitosan (CDHA/CS) nanocomposite membrane were systematically investigated in terms of different synthetic sequence and inorganic filler amount. It was found that the lowest permeation coefficient was obtained via in-situ process (P-CS-Ca), which was probably due to the higher crosslinking extent, better interface between filler and matrix, and smaller particle size, as well as dispersion. With an increase of CDHA content, both crosslinking and diffusion path would be increased so that the permeation

coefficient of CDHA/CS composite membrane was reduced compared to that of pure chitosan membrane. A minimum permeation coefficient occurs at the CDHA content of 90%.

In order to improve the interface between inorganic filler and polymeric matrix, PAA was added into the samples prepared through ex-situ processes. It was found that the permeation coefficient was strongly affected by PAA adding sequence. The lowest permeation coefficient was obtained via process E (CDHA-PAA-CS). It was believed that for composite membrane synthesized through this process, PAA molecule could provide COO<sup>-</sup> both to anchor Ca<sup>2+</sup> and NH<sub>3</sub><sup>+</sup> of CDHA nanocrystal and chitosan molecule by electrostatic attraction, respectively. Therefore, a lower permeation coefficient is obtained in the process E was compared to other process that was attributed to higher crosslinking extent, better interfacial interaction and better dispersion. In addition, as increasing PAA content and molecular weight, the molecule entanglement in PAA would be enhanced, leading to loose interface of CDHA and chitosan and increased permeability. However, the lowest permeability still appears at a specific PAA content and molecular weight.

## 誌謝

在這兩年的研究所生活當中，曾經遇到許多的瓶頸、低潮，但也都熬過並成為一段段的深刻回憶，這都要感謝所有曾經陪著我度過的人。在兩年當中，首先感謝可愛的陳三元指導教授，在實驗上的幫忙與指導，接著一定要提到帥帥的澤英學長，謝謝學長人性化的帶領，在實驗上、生活中提供了不少的諮詢，讓我有體認與成長。當然也要感謝實驗室其他的學長姊、同學、學弟妹，謝謝大家這兩年來的幫忙，尤其是感謝書萍學妹，使得我的研究所生活變得多彩多姿。

最後，感謝其他朋友們(國中、五專、二技的好友們)，在低潮時多虧大家的鼓勵以及陪伴。另外，在做人的成長，都是要謝謝富鑫多年來的陪伴及激勵。最重要的，要感謝父母與家人們在生活中的照顧，感謝爸媽每次都適時伸出援手，也感謝兩個古錐的弟弟，讓我呼之即來揮之即去，相信兩個以後一定都是好男人，還有在台北的乾媽及哥哥姐姐們，感謝你們提供了精神上的強力後援。

# 目錄

中文摘要.....	III
英文摘要.....	V
誌謝.....	VII
目錄.....	VIII
圖目錄.....	XI
第一章 緒論.....	1
1-1 前言.....	1
1-2 研究目的.....	4
第二章 文獻回顧.....	6
2-1 氫氧基磷灰石(Hydroxyapatite)簡介、特性及製備.....	6
2-2 磷灰石複合材料.....	7
2-3 幾丁質/幾丁聚醣特性.....	10
2-4 幾丁聚醣在生醫方面的研究.....	12
2-4-1 整形外科/牙科/骨科.....	12
2-4-2 組織工程(Tissue engineering).....	12
2-4-3 傷口治癒(Wound healing).....	13
2-4-4 藥物傳送的探討.....	13



2-4-4-1 水膠、膜.....	14
2-4-4-2 微球、珠狀.....	14
2-5 幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合材料之探討.....	16
2-5-1 製程探討.....	16
2-5-2 有機/無機含量影響.....	17
2-5-3 界面改質效應.....	19
2-5-4 藥物釋放方面的應用.....	19
2-6 聚丙烯酸(PAA)與氫氧基磷灰石或幾丁聚醣相關研究....	20
2-6-1 PAA 與氫氧基磷灰石或幾丁聚醣之研究.....	21
2-6-2 氫氧基磷灰石-幾丁聚醣-PAA 複合材料.....	23
第三章 實驗方法.....	25
3-1 實驗藥品.....	25
3-2 實驗步驟.....	26
3-2-1 實驗流程.....	26
3-2-2 CS-CDHA 奈米複合溶液的製備.....	28
3-2-3 CS-CDHA-PAA 奈米複合溶液的製備.....	29
3-2-4 薄膜的製備.....	29
3-2-5 藥物擴散實驗.....	30
3-2-5-1 事前準備.....	30

3-2-5-2 滲透實驗.....	30
3-3 材料分析儀器.....	31
3-3-1 X光繞射分析(XRD).....	31
3-3-2 傅立葉轉換紅外線光譜儀分析(FTIR).....	32
3-3-3 熱重分析儀(TGA).....	32
3-3-4 動態機械性質分析(DMTA).....	32
3-3-5 掃描式電子顯微鏡(SEM).....	33
3-3-6 穿透式電子顯微鏡(TEM).....	33
第四章 結果與討論.....	34
4-1 幾丁聚醣及 CDHA 複合材料.....	34
4-1-1 製程變化.....	34
4-1-2 有機/無機含量變化.....	39
4-2 PAA 界面改質影響.....	41
4-2-1 PAA 製程不同.....	41
4-2-2 PAA 含量不同.....	44
4-2-3 PAA 分子量不同.....	45
第五章 結論.....	48
未來工作.....	49
參考文獻.....	50

## 圖目錄

圖 4-1.	固定有機/無機含量比，改變添加順序之 XRD .....	59
圖 4-2.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經 TPP 交聯之 FTIR .....	60
圖 4-3.	幾丁聚醣薄膜經交鏈前後之 FTIR .....	61
圖 4-4.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經 TPP 交聯之 TGA .....	62
圖 4-5.	純 CDHA 之 TGA .....	63
圖 4-6.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過 TPP 交聯之 TGA .....	64
圖 4-7.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過 TPP 交聯後之滲透曲線 .....	65
圖 4-8.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過 TPP 交聯後之滲透係數 .....	66
圖 4-9.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之 TEM .....	67
圖 4-10.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之 SEM .....	68
圖 4-11.	固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經 TPP 交聯後之 DMTA-1 .....	69

圖 4-12. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經 TPP 交聯後之 DMTA-2 .....	70
圖 4-13. 示意圖一 .....	71
圖 4-14. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之 XRD .....	72
圖 4-15. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，未經 TPP 交聯之 FTIR .....	73
圖 4-16. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，未經過 TPP 交聯之 TGA .....	74
圖 4-17. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過 TPP 交聯之 TGA .....	75
圖 4-18. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過 TPP 交聯後之滲透曲線 .....	76
圖 4-19. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過 TPP 交聯後之滲透係數 .....	77
圖 4-20. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之 SEM .....	78
圖 4-21. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之 XRD .....	79
圖 4-22. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜， 未經 TPP 交聯之 FTIR .....	80
圖 4-23. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜，	

未經 TPP 交聯之 TGA .....	81
圖 4-24. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜， 經過 TPP 交聯之 TGA .....	82
圖 4-25. PAA 與 TPP 之 TGA .....	83
圖 4-26. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之滲透曲 線.....	84
圖 4-27. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之滲透係 數.....	85
圖 4-28. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之 DMTA-1	86
圖 4-29. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之 DMTA-2	87
圖 4-30. 固定 CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程粉末之 FTIR..	88
圖 4-31. 固定 CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程粉末之 TGA ....	89
圖 4-32. CDHA 與 PAA 之 TEM .....	90
圖 4-33. 示意圖二 .....	91
圖 4-34. 固定製程，不同 PAA 含量之 FTIR .....	92
圖 4-35. 固定製程，不同 PAA 含量，未經交聯之 TGA .....	93
圖 4-36. 固定製程，不同 PAA 含量，經過交聯之 TGA .....	94
圖 4-37. 固定製程，不同 PAA 含量之滲透曲線 .....	95
圖 4-38. 固定製程，不同 PAA 含量之滲透係數 .....	96

圖 4-39. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之 FTIR .....	97
圖 4-40. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之 TGA(未交鏈) .....	98
圖 4-41. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之 TGA(已交鏈) .....	99
圖 4-42. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之滲透曲線 .....	100
圖 4-43. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之滲透係數 .....	101
圖 4-44. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之 DMTA-1 .....	102
圖 4-45. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子 量之 DMTA-2 .....	103

# 第一章 緒論

## 1-1 前言

近年來由於科技的進步，在生物醫學領域方面，已在積極開發替代人體的器官組織。關於人體硬組織替代或修補方面：如骨骼、牙齒、關節等，從一開始的金屬替代物到後來的陶瓷、高分子替代物，都各有其優缺點，如表 1-1 所示。

表 1-1 不同替代材料之優缺點

材料分類	優點	缺點
金屬	強度佳、堅韌、產品形狀易控制、粗糙性	生物親和性差、不耐腐蝕、緻密
陶瓷	硬、生物相容性、耐腐蝕	粗糙度低、難加工、脆性、無彈性
高分子	產品形狀與色澤易控制、彈性佳	強度低、降解問題、變形

生醫方面的骨骼陶瓷材料由於具有高機械強度、不錯的生物相容性(Biocompatible)，因此被大量的使用及研究。又可依與有機體組織間的活性高低分為三類，生物吸收性(Bioresorbable)、生物活性(Bioactive)、生物惰性(Bioinert)。生物吸收性材料可被人體吸

收，如三鈣磷酸鹽。生物活性材料植入體內後，材料表面會在植入處產生鍵結，使得植入物與有機體產生穩固結合，如氫氧基磷灰石、生醫玻璃。生物惰性材料在有機體內性質相當穩定，不會與有機體產生反應，其生物親和性相當良好，如二氧化矽<sup>(1)</sup>。

生醫高分子材料具有生物相容性、生物可分解性、低毒性及免疫性、分解所產生之低分子物應不具毒性、適當的分解與吸收速率、適當的機械性質等特性。依來源可分為天然高分子：幾丁質/幾丁聚醣(Chitin/Chitosan)、膠原蛋白(Collagen)、透明質酸(Hyaluronic Acid)等，以及合成高分子：聚乳酸(Polylactide, PLA)、Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)、Poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL)等，如表 1-2 所示。



表 1-2 高分子依來源分類

天然高分子 (natural polymer)	陰離子高分子	透明質酸(HA)、褐藻酸(alginic acid)、果膠(pectin)、磺酸軟骨素(chondroitin sulfate)
	陽離子高分子	幾丁聚醣(chitosan)、聚離胺酸(polylysine)
	雙性高分子	膠原蛋白(collagen)、明膠(gelatin)、纖維蛋白(fibrin)
	中性高分子	葡萄糖聚醣(dextran)、瓊脂膠(agarose)



合成高分子 (synthetic polymer)	聚酯類高分子	PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB
	其他	PAAm, PVAc/OVA, PNVP, PEG-bis-(PLA-acrylate), p(GEMA-sulfate)
複合型(天然 /合成)高分 子材料		P(PEG-co-peptide), alginate-g-(PEO-PPO-PEO), P(PLGA-co-serine), collagen-acrylate, P(HPMA-g-peptide), HA-g-NIPAAm

當物質小到奈米尺度時，展現了許多不同以往的特異性質，因此奈米科技為目前科技發展的重點，所有的領域幾乎都跨入奈米新層面，在生物醫學領域也是如此，在醫學奈米科技應用方面，不管是奈米分子儀器〈如分子馬達〉、奈米磁性粒子應用、DNA 奈米技術、基因載體、智能藥物釋放材料控制、利用奈米粒子診斷及治療、奈米仿生合成等等，都有相當不錯的發展。在天然生物體研究當中，發現人類的牙齒就是由定向生長的奈米磷灰石粒子構成，人類的硬骨組織中，奈米磷灰石是以片狀靠在膠原微纖維上，由於磷灰石與膠原纖維的存在，使得硬骨組織不但具有硬度且具抗性，因此可說骨組織為奈米複合材料，即有機相與無機奈米相的複合。

## 1-2 研究目的

磷酸鈣陶瓷(Calcium phosphate ceramics, CPC) 被應用於生物醫學設備已有一段很長的歷史，像整型外科、骨骼修補、藥物釋放方面等都常被使用。在眾多的 CPC 衍生物當中，以缺鈣型氫氧基磷灰石[calcium-deficient apatites,  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ,  $0 \leq x \leq 1$ , CDHA] 會比氫氧基磷灰石[hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , HA] 及β型三鈣磷酸鹽(beta-tricalcium phosphate, β-TCP) 之生物相容性來的好。由於 CDHA 的化學及結構上都跟人體內的骨骼較接近(Ca/P 比接近 1.5)，而且，CDHA 在骨骼修補及再造扮演很重要的角色，因此本實驗選用 CDHA 作為在此研究中之材料。

幾丁聚醣(Chitosan, CS)由於其製備來源來自天然物、存量豐富、低毒性及具有生物相容性之優點，已被廣泛應用於細胞與酵素固定化、藥物緩釋系統、化妝品、健康食品、分離純化及生物醫學等不同領域，幾丁聚醣其主要之功能特性為其官能基於化學修飾及交聯化、可利用製備方式改變其離子化凝膠特性，製成微膠、微珠及薄膜，其吸附性、抗菌性、生物相容性、生物可分解性針對不同之標的發揮其效能，可做為抗凝血劑、降膽固醇劑、傷口癒合劑及藥物緩釋。

在磷酸鈣陶瓷與幾丁聚醣複合材料的研究中，具有許多不同的製備方式，在磷酸鈣的添加形式方面，基本上可分為兩類：第一、先合

成磷酸鈣粉末或取得現成磷酸鈣粉末，再加入；第二、先將磷酸鈣的前驅物之一(磷或是鈣溶液)與幾丁聚醣混合，再加入另一前驅物(鈣或是磷溶液)，因此在實驗的第一部分中，將 CS 及 CDHA 混摻，以不同添加順序為製程變數，並製作成薄膜，探討其物理性質與藥物滲透、釋放之速度並比較其差異。接著選擇其中藥物滲透、釋放之速度較慢的製程，改變兩材料混摻之比例，以探討有機/無機含量的影響，並同樣製作成薄膜，探討其物理性質與藥物滲透、釋放之速度。

為了改善於實驗第一部分中，藥物滲透、釋放之速度較快的製程，因此在實驗的第二部分，加入了第二種高分子材料--聚丙烯酸 (Polyacrylic acid, PAA)，希望藉由 PAA 的存在來改進 CS 及 CDHA 的界面。在此實驗中固定 CS 及 CDHA 的比例，先合成 CDHA 與 PAA 的複合材料，以不同添加順序、PAA 的含量及分子量為製程條件，合成 CDHA-PAA-CS 複合材料薄膜，探討其物理性質與藥物滲透之速度，希望能進而解決目前臨床上遇到的瓶頸，得到在組織工程及骨骼修復過程中，同時能兼顧機械性質與可精確操控釋藥性質的複合材料。

## 第二章 文獻回顧

### 2-1 氫氧基磷灰石(Hydroxyapatite)簡介、特性及製備

目前在生醫陶瓷材料中，由於磷酸鈣(Calcium phosphate)材料與天然骨骼成分、相結構類似，因此在骨替代材料中，磷酸鈣陶瓷受到廣大的注目，磷酸鈣陶瓷可依鈣/磷比不同分成如表 2-1 所示<sup>(2)</sup>：

表 2-1 磷酸鈣陶瓷種類

化學式	鈣/磷比	名稱
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	Monohydrate calcium phosphate (MCPH)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	Monocalcium phosphate (MCP)
$\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1	Dicalcium phosphate dihydrate (DCPD)
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	Octacalcium phosphate (OCP)
$\alpha$ - and $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5	Tricalcium phosphate (TCP)
$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.5	Calcium-deficient apatite (CDHA)
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67	Hydroxyapatite (HA)

氫氧基磷灰石為骨骼及牙齒的主要成份、其結構為六方晶系(Hexagonal)、有良好的生物相容性、可促進骨骼重建、無毒性、不會發生血栓及發炎或排斥、不會致癌、具生物活性，但其缺點為機械強度不足。除了可由天然來源(例如：貝類的珍珠層)經處理而得<sup>(3)</sup>，傳統合成的方法有固態反應法<sup>(4,5)</sup>、濕式法<sup>(6,7)</sup>、溶液凝膠法等，濕式

法：型態較多、層狀結晶、反應溫度較低，但會有磷酸鹽離子或其他不純物會存在於結晶格子中，又可分為三類，如表 2-2；固態反應法：近似完美結晶、需在高溫下且長時間的熱處理<sup>(8)</sup>。在濕式法中，不同的鈣與磷前驅物種類、添加速度、溶液 pH 值、反應時間與溫度、鍛燒溫度與時間與分散劑的加入會影響最後生成的相、粒徑大小與形狀、結晶性<sup>(9)</sup>。經沉澱法產生的磷酸鈣，可經由後處理增加其機械強度<sup>(10)</sup>。

表 2-2 濕式法分類

濕式法	沉澱法	水解法	水熱法
溫度	<100°C	<100°C	>100°C
結晶形狀	船型、葉片、針狀	葉片、針狀	鬚狀... 等
結晶尺寸	奈米	微米	奈米—公厘

## 2-2 磷灰石複合材料

氫氧基磷灰石(HA)於生醫方面的應用上，因侷限於其機械性質不佳，驅使許多研究方向將其作成複合材料，以改善氫氧基磷灰石於機械性質方面如脆性、強度等等的問題。

由於氫氧基磷灰石為脆性材料，為了彌補此缺點，Lopes 研究經由液相燒結程序製備 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 玻璃-氫氧基磷灰石複合材料，由於反應介

於液態玻璃相與氫氧基磷灰石基材中，因此於複合材料的顯微結構中形成二次相( $\alpha$ -及  $\beta$ -TCP)。 $\alpha$ -及  $\beta$ -TCP 的比例以及顯微結構的孔隙度與材料彈性有相關性，補強後的氫氧基磷灰石複合材料由於  $\alpha$ -及  $\beta$ -TCP 以及孔隙度的存在導致楊式模數及剪切模數降低。雖然楊式模數及剪切模數降低，但其彈性增加，因此可將此複合材料良好的彈性應用於生醫材料領域中<sup>(11)</sup>。

為了要彌補氫氧基磷灰石強度的不足，可加入高分子材料來提高強度，例如：利用氫氧基磷灰石的骨誘導性，以及 PLLA 的生物相容性及生物可吸收性，做成氫氧基磷灰石- PLLA 的複合材料為增加附著性以及機械強度<sup>(12-15)</sup>。Ignjatovic 研究經由  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  與  $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$  得到純 HA，將得到的材料經熱處理後可得結晶 HA 相，利用近交酯酶單體及無毒的起始劑聚合成分子量約 40 萬的 PLLA，影響 PLLA 分子量的因素有單體再結晶、起始劑濃度、在單體乾燥程序中的真空度。將 PLLA 溶於氯仿中，再將 HA 顆粒加至 PLLA 溶液中，等其均質化後倒入模型中，於真空中加熱直到氯仿完全氣化，即可獲得 HA/PLLA 混合生物材料。若只要得到較少的多孔性材料，冷壓即可完成，但若要獲得高密度 HA/PLLA 複合材料則要經由熱壓方式得到，並將其作成圓柱狀產物。在複合材料中 PLLA 最佳質量分率為 20 %，熱壓之溫度近於 PLLA 熔點，約  $184 \pm 3$ 。在熱壓 Temp 184、98.10 MPa，



60 min 下，所得最大多孔性約 0.4 %，最大的壓縮強度 93.2 MPa，E modulus 2.48GPa<sup>(12)</sup>。Kesenci 研究隨著氫氧基磷灰石含量的增加，由於氫氧基磷灰石成為高分子中的成核點而使得結晶度上升，並且使得彎曲模數與強度隨之增加<sup>(13)</sup>。Fambri 經由動態機械熱分析研究，發現隨著氫氧基磷灰石含量增加使得氫氧基磷灰石- PLLA 的複合材料之動態儲存模數增加，此外氫氧基磷灰石的存在會使得氫氧基磷灰石- PLLA 複合材料的玻璃轉換溫度下降，不管 PLLA 分子量大小，氫氧基磷灰石的成核效應都會導致結晶較快<sup>(14)</sup>。

Feng 利用氫氧基磷灰石的生物活性與生物相容性再加上尼龍 66 (Nylon 66) 的優異機械性質，做成結合兩者優點的複合材料，氫氧基磷灰石能與尼龍 66 形成化學鍵，此篇研究的氫氧基磷灰石以水熱法形成奈米等級的針狀結晶具有比較好的粒子尺寸分散並且在尼龍 66 基材中分散均勻，可防止形變時材料的破裂，在骨替代材料方面具有發展的潛力<sup>(15)</sup>。此外，Zhang 研究隨著 alginate 的增加使得材料抗壓模數與屈服強度上升，而利用氫氧基磷灰石與膠原蛋白的高生物相容性使得纖維母細胞與成骨細胞能培養於材料上<sup>(16)</sup>。隨著氫氧基磷灰石含量增加，成骨細胞的附著與響應也隨之增加，在研究氫氧基磷灰石-PMMA 複合材料中也有相同現象<sup>(17,18)</sup>。

## 2-3 幾丁質/幾丁聚醣特性

幾丁質(chitin)是自然界中含量僅次於纖維素(cellulose)之直鏈狀聚合物，廣泛存在於甲殼類動物之外殼及真菌類細胞壁，亦是地球上蘊藏量最豐富的胺醣類(amino sugar)之多醣化合物，將幾丁質經去乙醯基處理可得幾丁聚醣。幾丁聚醣(Chitosan)的一般定義為65% - 99%去乙醯度之幾丁質，可溶於一般有機或無機酸中(例如：acetic acid, citric acid, HCl...)，幾丁聚醣(圖 2-1)溶解度較幾丁質為佳，通常可製備成膠狀(gel)、纖維狀(fiber)、珠狀(bead)、薄膜狀(film/Membrane)及海綿狀(sponge)等型態。其分子量範圍很廣，依應用而有所不同，可用不同反應時間、溫度、溶液等製備<sup>(19)</sup>。以下為幾丁聚醣經處理後之結晶性質：

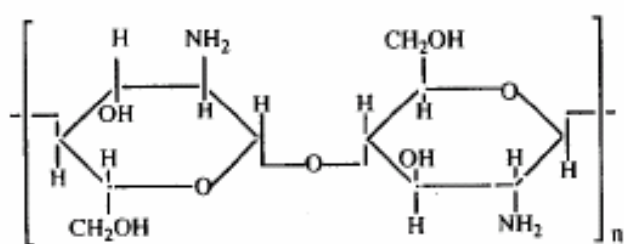


圖 2-1 幾丁聚醣分子結構<sup>(20)</sup>



表 2-3 幾丁聚醣經退火後之結晶資料<sup>(21)</sup>

<b>Crystal system</b>	<b>Orthorhombic</b>
<b>Lattice parameter</b>	
<b>a</b>	<b>8.24 Å</b>
<b>b</b>	<b>16.48 Å</b>
<b>c (fiber axis)</b>	<b>10.39 Å</b>
<b><math>\rho</math>(obsd)</b>	<b>1.44 g cm<sup>-3</sup></b>
<b>No. of glucosamine residues</b>	<b>8</b>
<b><math>\rho</math>(calcd)</b>	<b>1.52 g cm<sup>-3</sup></b>
<b>No. of chains</b>	<b>4</b>
<b>Helix parameters<sup>a</sup></b>	
<b>n</b>	<b>2</b>
<b>h</b>	<b>5.20 Å</b>

<sup>a</sup> n = number of glucosamine residues per turn.

h = advance per residue along the helix axis

幾丁質/幾丁聚醣高分子之特色：天然的高分子材料、蘊藏量豐富(僅次於纖維素)、良好生物相容性、生物可分解性、非毒性、非過敏性、抗細菌性、抗真菌性、抗病毒性、促進止血功能、強吸濕性、保濕效果良好、不易變性、機械強度良好、易於改質修飾。

其應用領域很廣，包括醫藥、食品、農業、化工、環境保護等領域。醫藥及生物技術領域方面目前有應用於醫用紗布、手術縫合線、創傷敷料、止血棉、牙周病治療、人工皮膚、人工血管、藥物釋放載體、酵素及細胞固定載體、分離及純化蛋白質、離子交換樹脂等。

## 2-4 幾丁聚醣在生醫方面的研究

### 2-4-1 整形外科/牙科/骨科

在整形外科或骨科中，以氫氧基磷灰石-幾丁聚醣的微球為填補材<sup>(49)</sup>。此外，此材料亦可應用於牙周病治療，利用此薄膜將牙周傷口癒合時生長較快之牙齦細胞及口腔上皮細胞排除在再生膜外，使齒槽骨細胞及牙周韌帶細胞有機會生長及遷移至傷口，以期得到再生。<sup>(22)</sup>

### 2-4-2 組織工程(Tissue engineering)

關節軟骨一旦被破壞，由於軟骨的自行修復能力極差，因此需要關節軟骨替代物來修補。在過去 40 年關節軟骨的修補技術研究，仍無法成功培育出持久的透明軟骨組織替代受損軟骨。近來在組織工程領域，由臨床證明有極大的可能性達到似透明軟骨組織再生與受損軟骨的處理，由於幾丁聚醣與軟骨具有良好的生物相容性，因此將幾丁聚醣為基材的多醣水膠引入關節軟骨的修補再生領域<sup>(23)</sup>。組織工程的應用目前還有 3D 氫氧基磷灰石/幾丁聚醣/明膠生物支架的製造

(24, 43) ，將幾丁聚醣-氫氧基磷灰石加入明膠使其形成支架。在 Yin 研究中，以 sol-gel 方式製成，使其形成多孔網狀複合材料，其有機-無機組成類似天然骨骼，結果指出氫氧基磷灰石的存在不會妨礙到幾丁聚醣-明膠形成網狀結構<sup>(24)</sup>。

### 2-4-3 傷口治癒(Wound healing)

以幾丁聚醣為基材的敷料，具有下列優點：

- 1、具有抗菌性，避免傷口感染
- 2、可促進血小板凝聚，具有止血功效
- 3、促進表皮細胞生長，加速傷口癒合
- 4、吸濕性高，可吸收滲出的體液
- 5、高透氧性
- 6、止痛性



Dureja 以幾丁聚醣濃度、三聚磷酸鹽濃度、交聯時間為變數，做出不同的膜進行藥物滲透實驗，與兔子皮膚做對照，並從此次研究推出數學式子，可用於不同動物皮膚的藥物滲透模擬<sup>(25)</sup>。

### 2-4-4 藥物傳送的探討

幾丁聚醣在生物醫學領域當中，目前於藥物釋放的部分已被多次探討。以其形式又可分為以下數種：

#### 2-4-4-1 水膠、膜

以幾丁聚醣為基底的水膠，大可分為 pH 敏感性水膠<sup>(26-28)</sup>、熱敏感性水膠<sup>(29)</sup>兩種。

由於幾丁聚醣的分子鏈上具有胺基，在酸性環境下被質子化而帶正電，形成排斥力而使其膨潤，因此以幾丁聚醣為藥物釋放載體的適用範圍以酸性環境為主，也是因為其對 pH 值具敏感性，因此有許多研究以此特點做成水膠、薄膜並加以應用<sup>(26-28)</sup>。又或者將幾丁聚醣本身加以改質，利用接上不同官能基，使其在酸性環境中產生收縮反應，達到在鹼性環境下釋放的效果<sup>(30)</sup>。

Molinaro 等人研究將熱敏感性水膠應用於血管注射劑，在其研究中以幾丁聚醣加上 glycerol-2-phosphate( $\beta$ -GP)經 sol-gel 方法在 37°C 處理，應用於非口服用法的藥。在活體實驗裡，將幾丁聚醣- $\beta$ -GP 溶液注入到老鼠的後爪中，發現當幾丁聚醣的去乙酰度越高，所引發的炎症反應越少，另外，注射液依實驗藥物的不同而產生非顯著的響應<sup>(29)</sup>。

#### 2-4-4-2 微球、珠狀

Jameela 以戊二醛交聯製備含藥物之幾丁聚醣微球，並以液態石蠟及石油醚混合液將其安定化，可製成長效型緩釋劑<sup>(31)</sup>。Huang 等研究利用 spray 乾燥法做出 BTM-幾丁聚醣微球，此微球中還有加入明

膠以及 ethylene oxide-propylene oxide 共聚合物，利用掃描式電子顯微鏡觀察粒子形狀、大小及表面形態，發現明膠濃度的影響十分顯著，利用此方法做出來的微球，具有不錯的藥物穩定性、高載藥率、微球的表面帶有正電荷<sup>(32)</sup>。

Qiu 等近一步研究利用多層多電解質將藥物 Ibuprofen(微結晶的大小為 5-40  $\mu\text{m}$ ) 包覆，控制釋放性質。具生物相容性的多電解質包括幾丁聚醣、dextran sulfate、carboxymethyl cellulose 以及 sodium alginate，利用其正負電荷的不同，可一層層包覆 Ibuprofen，包覆的厚度為 20-60nm，然後再利用 UV 來監測在不同緩衝液(pH 1.4 及 7.4) 下的釋放曲線。發現藥物的釋放取決於結晶大小、多層多電解質膠囊厚度、核心材料的溶解度，並可藉由多醣體的包覆延長釋放時間<sup>(33)</sup>。

Zanina 等研究在可膨潤水膠粒子的行為以及剪切力下，幾丁聚醣-alginate 微球的變化。其研究結果顯示包覆於粒子中的溶液(如藥物)，會由於剪切力會而從粒子中釋放。當進一步的增加剪應力時會導致溶液的分離。隨剪切力增加，可分為三階段，第一階段粒子會變為橢圓形，第二階段溶液開始釋放，但在前兩階段中粒子變形與溶液釋放是可逆的，當停止剪應力時，粒子會回覆原來的形狀及體積，溶液也可再吸收，但剪切力大於某臨界值時，溶液會永久從粒子中分

離<sup>(34)</sup>。

## 2-5 幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合材料之探討

在幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合材料製備的方法方面主要分成兩種製程，一種採用已合成好的氫氧基磷灰石與幾丁聚醣混合<sup>(35-37)</sup>，即 Non-in-situ 合成，一種為 in-situ 製程—在幾丁聚醣溶液中合成氫氧基磷灰石<sup>(38-40)</sup>。

### 2-5-1 製程探討

在 Non-in-situ 製程的研究中，Viala 等研究幾丁聚醣在不同 pH 值下的行為，接近 pH6 時幾丁聚醣開始沉澱，在鹼的環境下，氫氧基磷灰石粒子與幾丁聚醣形成複合材料<sup>(35)</sup>。Sunny 研究以 S/W/O (solid-in-water-in-oil) 乳化法合成幾丁聚醣-氫氧基磷灰石的微球，在其混合幾丁聚醣-氫氧基磷灰石後，將其以滴狀分散固定於液態石蠟中，加入適量的戊二醛使幾丁聚醣交聯，此研究中形成的微球為 125-1000  $\mu\text{m}$ ，當在 1150°C 煅燒後可得到純氫氧基磷灰石微球<sup>(37)</sup>。

在 in-situ 製程的部分，Chen 研究發現天然骨骼為奈米結構的氫氧基磷灰石與膠原蛋白組成，即為一個無機奈米/有機的結構，因此為了有良好的生物相容性、高生物活性、不錯的結合性質，選擇了氫氧基磷灰石奈米粒子與幾丁聚醣形成奈米複合材料<sup>(38)</sup>。Yamaguchi 利用共沉法可得到均相奈米結構之幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合材



料，以穿透式電子顯微鏡觀察，幾丁聚醣分子與氫氧基磷灰石結晶形成約 50 nm 寬、230-250 nm 長的聚集，此長度與幾丁聚醣分子長度符合，而氫氧基磷灰石結晶的長約 30 nm、寬則約 10 nm，其結晶具有方向性，與幾丁聚醣分子平行，推測氫氧基磷灰石結晶的成長，其成核點在於幾丁聚醣的胺基上與鈣離子反應<sup>(39)</sup>。當幾丁聚醣 25wt% 時，粒子集合及沉澱物達最大尺寸(17 μm)、其表面電位為 0，表面電位隨著沉澱物尺寸上升而下降，即粒子間靜電斥力的關係，當幾丁聚醣含量高於 25% 時，由於過量幾丁聚醣分子包覆奈米粒子，沉澱物尺寸開始下降；雖然檸檬酸加入純氫氧基磷灰石懸浮液中，對尺寸沒影響，但當檸檬酸加入幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合材料中，沉澱物尺寸增大，因此可以知道檸檬酸對於幾丁聚醣的影響較大並形成離子複合材料，此尺寸效應發生於檸檬酸含量少於 3 wt% 下，沉澱物被單一軸向壓縮進圓柱狀中，壓縮強度隨著檸檬酸含量上升而增加<sup>(40)</sup>。

## 2-5-2 有機/無機含量影響

McCord 研究以無機材填充入有機材中，用作適當的骨移植替代物，因幾丁聚醣的生物可降解性與天生的傷口治癒性質而選擇為有機材基底，在無機部份則選擇了氫氧基磷灰石，以組成變數，測量其機械性質，發現材料在乾的狀態下，其機械性質隨著高分子組成提高或無機物含量下降而上升，在濕的狀態下，其機械性質則隨著無機

物含量上升而增加<sup>(36)</sup>。

Hu 利用 in-situ 聚合奈米氫氧基磷灰石粒子，可使得氫氧基磷灰石均勻分散於幾丁聚醣基材中，將此複合材料作為柱狀，測量其鍵結強度及模數，並與一些骨替代材料比較，如 PMMA 或骨水泥，此材料的初始鍵結強度及模數可比 PMMA 或骨水泥高 2-3 倍，此外，氫氧基磷灰石的加入可減少複合材料中水的吸附比，因此可延長在水氣的環境下複合材料機械性質的保持<sup>(41)</sup>。

Ito 研究幾丁聚醣-氫氧基磷灰石複合薄膜中，氫氧基磷灰石含量對物理性質與結締組織反應的影響，其物理性質包含收縮量、抗張強度、硬度、鈣離子的釋放及形態，在活體實驗中，將薄膜植入老鼠的頭頂觀察其與結締組織的反應，研究發現，隨著氫氧基磷灰石含量的增加，增快了薄膜的降解<sup>(42)</sup>。

Zhao 研究將幾丁聚醣-明膠加入氫氧基磷灰石，經由相分離的方法，使其形成 3D 生物擬態支架，改變固態含量及製程變數來控制支架的多孔度及密度，發現隨著幾丁聚醣-明膠濃度的增加、幾丁聚醣-明膠/氫氧基磷灰石含量的下降、冷卻溫度的下降，都會導致孔隙度下降、密度上升；最後，利用孔隙度 90.6% 的支架來培養成骨細胞，觀察細胞貼覆、增殖情形<sup>(43)</sup>。

Tachaboonyakiat 研究則是將幾丁聚醣以戊二醛交鏈成網狀結構



的水膠，利用交替式的浸漬程序使氫氧基磷灰石形成於水膠外圍，研究交鏈效應與氫氧基磷灰石的膨潤，隨著氫氧基磷灰石的含量增加膨潤度，而使交鏈密度減少，此外，幾丁聚醣的濃度會影響到水膠上的氫氧基磷灰石生成量，一開始的水膠狀態並影響到氫氧基磷灰石的3D結構<sup>(44)</sup>。

### 2-5-3 界面改質效應

Mattioli 將氫氧基磷灰石釘子，披覆上幾丁聚醣來增加其生物相容性，並植入兔子的股骨中觀察，由於幾丁聚醣提供骨傳導反應，因此幾丁聚醣在骨骼與氫氧基磷灰石間扮演著一個良好的界面<sup>(45)</sup>。

由於幾丁聚醣本身官能基改質容易，因此有不少研究都是在於將幾丁聚醣改質後，與氫氧基磷灰石製成複合材料<sup>(46-48)</sup>。Wang 將幾丁聚醣經過改質為水溶性，加入兩種磷酸鈣系統中，加入後可使得材料的壓縮強度以及楊式模數增加，但添加過量時，反而使得強度下降<sup>(48)</sup>。

### 2-5-4 藥物釋放方面的應用

Sivakumar 將氫氧基磷灰石細粒與幾丁聚醣兩者，以分散聚合技術做成微球，再吸附上抗生素，以 OM 及 SEM 觀察，其為球形且多孔，其大小為  $18\ \mu\text{m}$ 。接著於試管中釋放，觀察其釋放曲線，發現近乎 zero-order 圖形，即藥物釋放含量與時間的關係，成正比且為一直線。此複合材料微球，可應用於骨科或牙科的填補物<sup>(49)</sup>。

Takechi 將藥物包含於粉末相中，將材料浸漬於鹽水中，於固定時間間距測量其藥物釋放量，利用幾丁聚醣濃度的改變來控制藥物釋放速度，藥物釋放曲線在 24 小時內，隨著幾丁聚醣濃度的增加，可減緩其釋放速度；於 24 小時後，替換新的鹽水溶液後，隨著幾丁聚醣濃度的增加，反而加快了藥物釋放的速度。這個有趣的釋放現象分成兩部分來解釋：在 24 小時內，隨著幾丁聚醣濃度的增加，可以減緩藥物突放的現象，接著更換新的浸漬溶液後，由於此時粉末的含藥量已經不同，幾丁聚醣濃度越高，此時藥物濃度也比較高，導致在 24 小時後的釋放曲線，剛好呈現與前面相反的結果<sup>(50)</sup>。

Zhang 以熱處理產生相分離的技術製造出微多孔幾丁聚醣支架，並以  $\beta$ -TCP 與磷酸鈣轉化玻璃補強，將此多孔材料設計為藥物釋放載體與骨骼再生支架，與純幾丁聚醣支架比較，一開始的藥物突放比較少，這是由於磷酸鈣結晶在支架上的影響，使得釋放可持續 3 周以上<sup>(51)</sup>。

## 2-6 聚丙烯酸(PAA)與氫氧基磷灰石或幾丁聚醣相關研究

為了改善幾丁聚醣-氫氧基磷灰石材料之界面，因此在實驗的第二部分，加入了第二種高分子材料-聚丙烯酸(Polyacrylic acid, PAA)，希望藉由 PAA 的存在來改進幾丁聚醣及氫氧基磷灰石的界面。

在幾丁聚醣-PAA 部分，由於 PAA 為具有帶負電的陰離子基團，與幾丁聚醣帶正電的陽離子基團剛好相反，可以利用其靜電作用力使其相互吸引；在氫氧基磷灰石-PAA 部分，PAA 陰離子會沿著氫氧基磷灰石奈米結晶吸附於上，與氫氧基磷灰石形成 core-shell 結構，因此希望利用 PAA 扮演幾丁聚醣及氫氧基磷灰石界面的橋樑。

### 2-6-1 PAA 與氫氧基磷灰石或幾丁聚醣之研究

基本上幾丁聚醣-PAA 複合材料製備可分成兩種，一種是將幾丁聚醣與 PAA 溶於酸性環境下，以水膠成型方法製作<sup>(52,53)</sup>，另一種則是在幾丁聚醣溶液中聚合 AA 來得到幾丁聚醣-PAA 複合材料<sup>(54-56)</sup>。

Torre 研究非共價聚離子複合材料應用於胃的局部抗生素傳遞，以幾丁聚醣-PAA 為複合材料，將高分子溶於酸性環境中，冷凍乾燥得到複合材料，由於高分子間靜電作用力的不同，依照加入的組成不同，得到不同的多孔結構。在低 pH 環境下，由於在網狀結構中，陽離子量與 Carboxylic 基團增加，兩者分子鏈分離增大，但當離子量過高會導致網狀結構崩解，使得在仿胃液中最大膨潤比減少。在藥物釋放實驗中，當離子強度增加時，藥物於幾丁聚醣-PAA 複合材料中釋放較快。當 PAA 的量提高到適宜的量後，則離子量增加的影響被忽略，展現出適宜的藥物釋放曲線<sup>(52)</sup>。接著以兩種不同藥物 (Amoxicillin trihydrate、Amoxicillin sodium)，觀察在不同幾丁

聚醣-PAA 複合材料下，藉由膨潤行為與膨潤水膠中溶質輸送的情形，研究高分子/高分子效應與高分子/藥物間作用力。高分子靜電作用力發生於幾丁聚醣的陽離子基團與 PAA 陰離子基團間。藥物的擴散取決於複合材料的膨潤/收縮比，除此之外，由於水對不同藥物的離子程度影響不同，導致膨潤度發生變化。高分子/離子化藥物間作用力會導致藥物釋放減慢<sup>(53)</sup>。

Ahn 研究在幾丁聚醣中聚合 AA 得到幾丁聚醣-PAA 複合材料中 FT-IR 指出幾丁聚醣-PAA 間具有氫鍵存在，由於氫鍵存在使得幾丁聚醣-PAA 互溶性增加，導致共聚物與幾丁聚醣、PAA 的玻璃轉換溫度不同，幾丁聚醣與 PAA 的形成複合材料後，使幾丁聚醣結晶性下降，而幾丁聚醣-PAA 複合材料的溶解速度隨著 PAA/幾丁聚醣比增加而提高，此外，溶解速度也與 pH 值相關<sup>(54)</sup>。進一步將幾丁聚醣-PAA 複合材料作成薄膜，將藥物(Triamcinolone acetonide) 平均分散於薄膜中，而藥物與高分子間是無作用力的，觀察到藥物的釋放行為與時間、pH 值、藥物載入量、幾丁聚醣/PAA 比有關，並得到其釋放為 non-Fickian 擴散機制<sup>(55)</sup>。Hu 則在幾丁聚醣溶液中聚合 AA 得到幾丁聚醣-PAA 奈米粒子，發現在水溶液中具有不錯分散性及穩定性，藉由儀器分析其奈米粒子的物理化學特性，PAA 分子量隨著幾丁聚醣分子量上升而上升，其奈米粒子帶正電、大小介於 50-400nm，其表

面結構與電位可由不同製備程序控制，在藥物釋放中也指出其釋放行為與環境 pH 值有關<sup>(56)</sup>。

Liou 研究以 in-situ 聚合缺鈣氫氧基磷灰石-PAA 複合材料，其缺鈣氫氧基磷灰石結晶為長約 20-80nm、直徑為 5-10nm 的針狀結構，PAA 以約 1nm 厚度包覆於缺鈣氫氧基磷灰石外層，為 core-shell 結構。並發現針狀複合材料之 Aspect ratio(AR)與 PAA 含量、溶液 pH 值有關。在較低 pH 值之下，結晶的成長被抑制，隨著 PAA 濃度增加，導致 AR 減少，而在較高 pH 值之下，隨著 PAA 濃度增加，由於缺鈣氫氧基磷灰石成長優選方向的關係，則呈現 AR 增加的趨勢。其推測可能的機制為 PAA 陰離子會沿著針狀缺鈣氫氧基磷灰石納米結晶吸附於上，因此可利用溶液 pH 值或是 PAA 濃度的改變，製造出不同 AR 的針狀缺鈣氫氧基磷灰石-PAA 複合材料來應用於醫藥工程領域<sup>(57)</sup>。

## 2-6-2 氫氧基磷灰石-幾丁聚醣- PAA 複合材料

將氫氧基磷灰石填充於幾丁聚醣- PAA 聚電解複合材中，在其熱重分析圖譜上，可看出氫氧基磷灰石對降解曲線的影響。當氫氧基磷灰石填充於幾丁聚醣- PAA 聚電解複合材中含量為 70%時可得最佳的壓縮強度，進一步增加氫氧基磷灰石含量時，將使得壓縮強度降低，因為含量過高會削弱化學間作用力與機械間固定力。可由形態分析中，判斷氫氧基磷灰石分布於幾丁聚醣- PAA 聚電解複合材的狀態。

在此研究中提供一個簡單的製造方法，將氫氧基磷灰石-幾丁聚醣-PAA 應用於骨替代物上<sup>(58)</sup>。

由於目前在於氫氧基磷灰石-幾丁聚醣-PAA 複合材料這方面的研究不多，而且其複合材料的大多以幾丁聚醣-PAA 為主體，加入氫氧基磷灰石作為補強材，因此在其 PAA 含量不少，在本實驗中，是以氫氧基磷灰石-幾丁聚醣為主體，加入 PAA 來改善兩者之界面，探討其物理性質與藥物滲透之速度，希望能進而應用於骨頭修補之上。





## 第三章 實驗方法

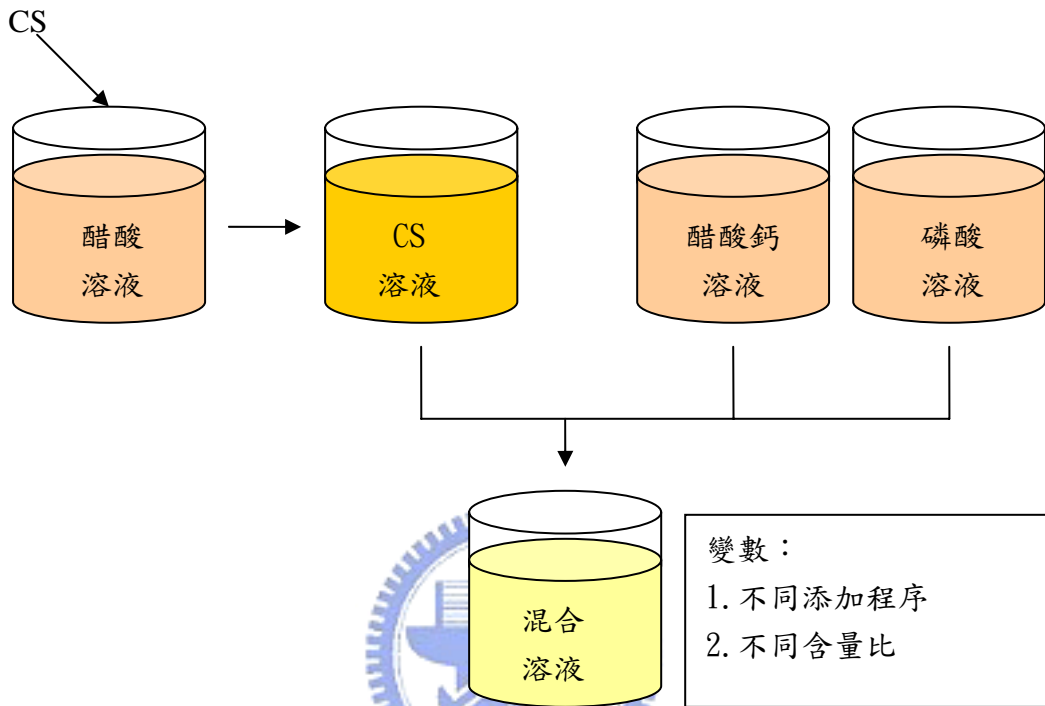
### 3-1 實驗藥品

藥品名稱	來源	備註
幾丁聚醣(Chitosan, CS)	Aldrich	去乙醯度由 $^1\text{H NMR}$ 測得為 79.7%，平均分子量為 215.8K，黏度為 286 cps
冰醋酸(Acetic Acid)	TEDIA	99.97 %
醋酸鈣	Aldrich	$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COOH})_2$
磷酸	Riedel de-Haën	$\text{H}_3\text{PO}_4$
氨水	Riedel de-Haën	25 %
三聚磷酸鹽 (Tripolyphosphate, TPP)	Sigma	
Vitamin B12	Sigma	Mw 1355
聚丙烯酸 (Polyacrylic acid, PAA)	Aldrich	$(\text{CH}_2\text{CHCOOH})_n$ Mw2000、Mw4500000

## 3-2 實驗步驟

### 3-2-1 實驗流程

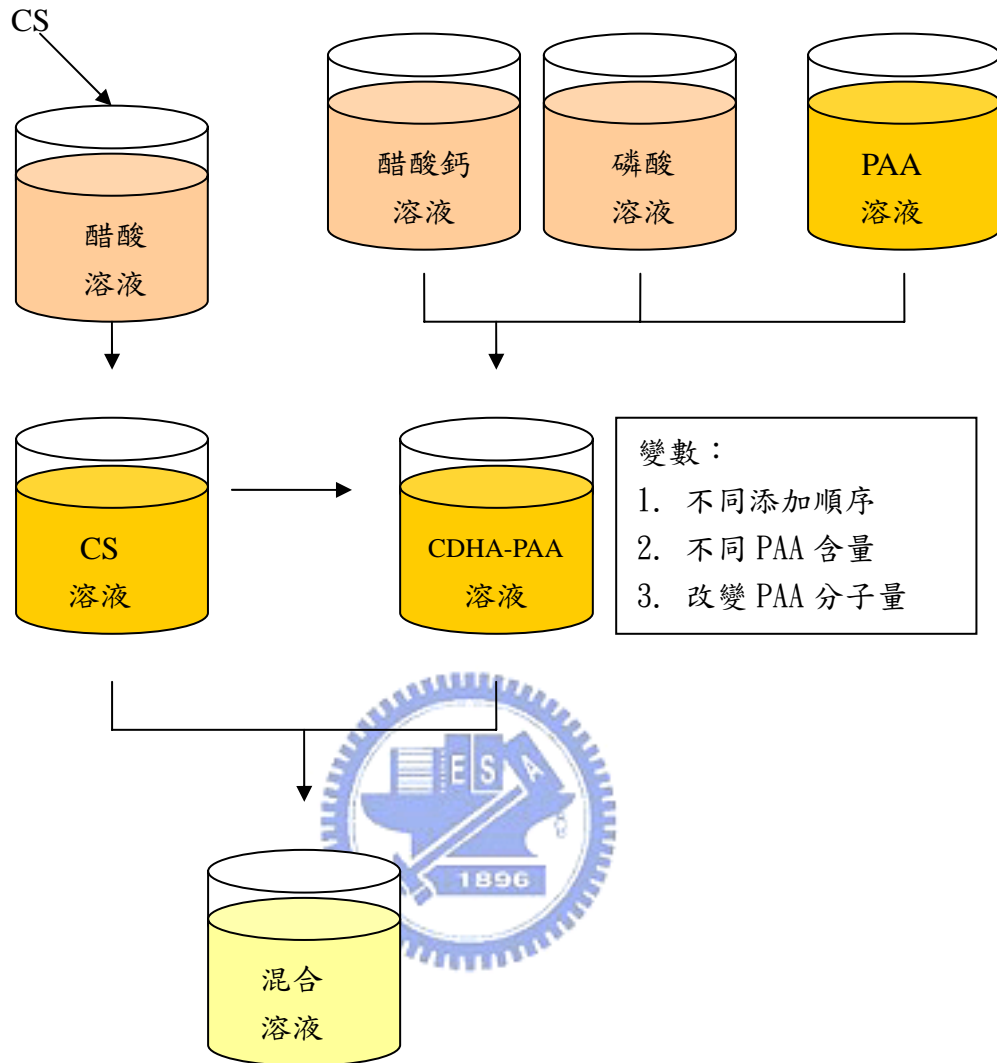
實驗第一部分



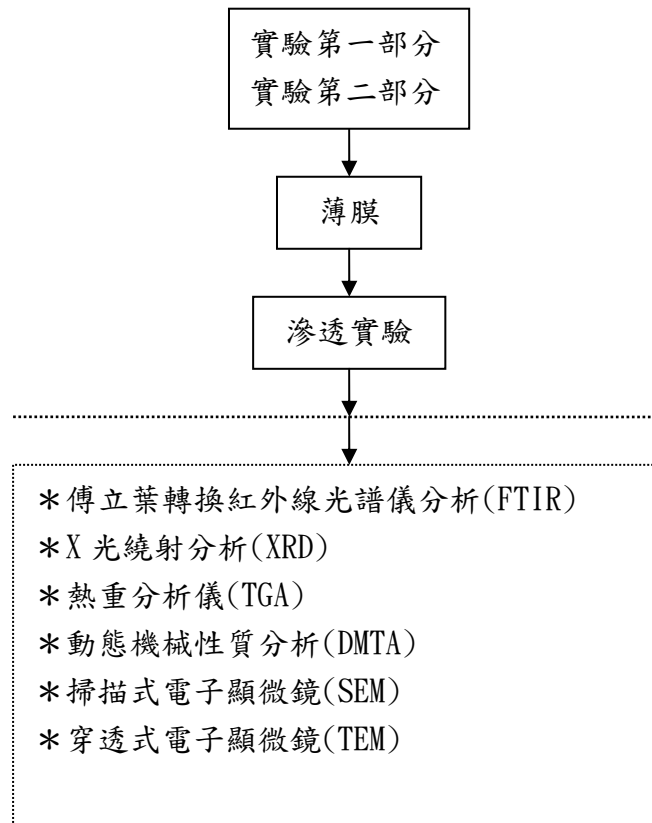
製程	溶液添加順序	簡稱
A	P→CS→Ca	IP
B	Ca→CS→P	IC
C	CDHA→CS	NI



實驗第二部分



製程	溶液添加順序	簡稱
D	Ca→PAA→P→CS	PAA-IC
E	CDHA→PAA→CS	PAA-NI



### 3-2-2 CS-CDHA 奈米複合溶液的製備

將 CS 溶於 10% 醋酸水溶液中，配成濃度為 1% CS 溶液，經 2 小時攪拌均勻後，過濾雜質得 CS 溶液備用。CDHA 之鈣、磷前驅物為醋酸鈣、磷酸，將其濃度分別配製成 0.25M、0.167M 備用 (Ca/P 比 = 1.5)。

CS-CDHA 奈米複合材料製備方法分為 in-situ 與 Non-in-situ 聚合。在 in-situ 聚合部分，可分為兩種程序，程序 A 中，先將 CS 溶液加入磷酸溶液中，最後加入醋酸鈣溶液；於程序 B，CS 溶液加入醋酸鈣溶液，最後才加入磷酸溶液。在 Non-in-situ 聚合之程序 C，則是先使醋酸鈣溶液、磷酸溶液反應合成 CDHA 後，再加入 CS 溶液。在這三

種製備方法中，在每個添加溶液階段，都將 pH 值調至 9，最終 pH 值為 9 使其共沉，得到 CS-CDHA 奈米複合溶液。接著選擇程序 A 之製程，藉由改變不同 CS 溶液的含量，得到不同比例之 CS-CDHA 奈米複合溶液。

### 3-2-3 CS-CDHA-PAA 奈米複合溶液的製備

在此部分中，為改變 CS-CDHA 界面而添加 PAA 溶液，先合成 CDHA-PAA 複合材料最後才加入 CS 溶液，形成 CS-CDHA-PAA 奈米複合溶液，在合成 CDHA-PAA 複合材料時，也分為 in-situ 與 Non-in-situ 聚合，於程序 D(in-situ 聚合)，先將 PAA 溶液加入醋酸鈣溶液中，再加入磷酸溶液，先合成 CDHA-PAA 複合材料，最後再加入 CS 溶液；程序 E(Non-in-situ 聚合)，則是先合成 CDHA，再加入 PAA 溶液，最後加入 CS 溶液即成。在此部分變數，為不同 PAA 溶液濃度、PAA 分子量。

### 3-2-4 薄膜的製備

配製好上述溶液後，使其攪拌均勻，調整好其固/液比例，取溶液 25 克倒入直徑 9 公分塑膠培養皿中，平放於通風櫥櫃中使其水分揮發，待 7 天後，將薄膜撕下得之。

### 3-2-5 藥物擴散實驗

#### 3-2-5-1 事前準備

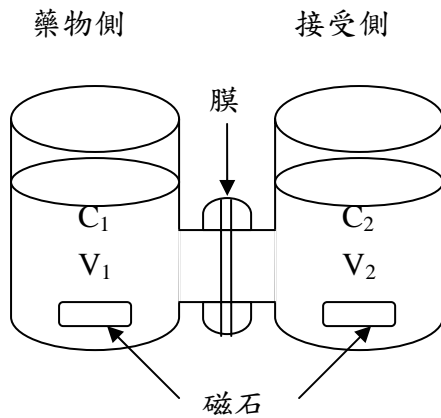
薄膜前處理：將製備好的薄膜浸置於 10%TPP 溶液中，待交聯 20 小時後取出，以去離子水清洗 3 次，將殘存的 TPP 溶液除去，靜置乾燥 12 小時後待用。

檢量線的量測：配製不同已知濃度的維他命 B12 溶液，測其吸收度之改變，以藥物濃度對吸收值作圖求得檢量線(線性回歸值  $R^2 > 0.99$ )。

#### 3-2-5-2 滲透實驗

將交聯後的薄膜架於擴散槽上(如圖示)，於兩邊的擴散槽分別加入 90 毫升的 PBS 溶液以及維他命 B12 溶液(0.2 毫克/毫升)，每隔 15 分鐘、連續測 6 小時，取出 PBS 溶液，以 UV 測量其吸收度，紀錄數值，利用檢量線換算為藥物濃度，繪圖得其擴散曲線，利用公式求其滲透係數。





$$\ln\left(\frac{C_{10}}{C_1 - C_2}\right) = \frac{2[DH]At}{\delta \cdot V}$$

A：膜的有效面積

D：有效擴散係數

H：分隔係數

V：兩側溶液體積

$C_1$  及  $C_2$ ：兩側濃度 ( $C_1$  為藥物側， $C_2$  為接受側)

$\delta$ ：膜厚

DH=P：滲透係數



### 3-3 材料分析儀器

#### 3-3-1 X 光繞射分析(XRD)

在本研究中使用 X 光繞射儀(X-Ray Diffraction)來鑑定分析結

晶相結構、確認無機相 CDHA 之存在。使用的儀器為 MAC Science M18XHF，操作條件為：以銅靶(Cu,  $\lambda_{k\alpha 1}=1.5405\text{\AA}$ )為 X 光源，操作電壓為 50 kV，操作電流為 100 mA，掃描範圍( $2\theta$ )由  $15^\circ$  至  $60^\circ$ ，掃描速率為  $4^\circ/\text{min}$ 。

### 3-3-2 傅立葉轉換紅外線光譜儀分析(FTIR)

使用傅立葉轉換紅外線光譜儀(Fourier Transform Infrared Spectrometer)判斷複合材料有何官能基，取 100mg KBr 與 1-2mg 樣品混合壓成錠，掃描範圍為 400 至  $4000\text{ cm}^{-1}$ ，解析度為  $4.00\text{ cm}^{-1}$ ，掃描次數為 32 次。

### 3-3-3 熱重分析儀(TGA)

利用熱重分析儀(Thermogravimetry Analysis)判斷熱降解溫度、反應相，使用儀器為 TA 2950，操作條件為：先於  $30^\circ\text{C}$  持溫 1 分鐘後，以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  的升溫速率至  $900^\circ\text{C}$  為止。

### 3-3-4 動態機械性質分析(DMTA)

利用動態機械性質分析儀器(Dynamic mechanical analysis)分析玻璃轉換溫度、非晶區分子運動情況，使用儀器為 TA Q-800，操作條件為：溫度範圍為  $-130$  至  $250^\circ\text{C}$ ，升溫速率為  $3^\circ\text{C}/\text{min}$ ，頻率為 1Hz。

### 3-3-5 掃描式電子顯微鏡(SEM)

藉由場發射掃描式電子顯微鏡(Field emission scanning electron microscope, FESEM)觀察試片表面以及截面狀況，實驗儀器為 Hitach S-4000，操作電壓為 25 keV，操作電流為  $10\ \mu\text{A}$ 。

### 3-3-6 穿透式電子顯微鏡(TEM)

藉由 Philips Tecnai 穿透式電子顯微鏡(Transmission electron microscope)觀測 CDHA 之分散情況以及粒徑大小，操作電壓為 200 keV。





## 第四章 結果與討論

### 4-1 幾丁聚醣及 CDHA 複合材料

在實驗的第一部分中，選擇幾丁聚醣及 CDHA 為複合材料之組成成分，探討不同製程與有機/無機比例的影響。

#### 4-1-1 製程變化

將幾丁聚醣及 CDHA 混摻，將幾丁聚醣及 CDHA 固定含量為 9:1，以不同添加順序當作製程變數，並製作成薄膜，探討其物理性質與藥物滲透之速度並比較其差異。

圖 4-1 為 Ca/P 前驅物在不同添加順序下，所合成的 CDHA-CS 複合材料的 XRD 繞射圖形，可由圖 4-1 中看出純幾丁聚醣及 CDHA 於 XRD 的相，純幾丁聚醣於  $2\theta$  在  $20^\circ$  附近有一寬廣的繞射峰，此峰為(102)、(022)、(200)、(040)、(220)、(140)繞射平面組成，CDHA 於  $26^\circ$ 、 $28^\circ$ 、 $32^\circ$ 、 $40^\circ$ 、 $47^\circ$ 、 $50^\circ$  等角度有繞射峰，分別為(002)、(210)、(211)(112)(300)、(310)、(222)、(213)組成。並且可以看出，在不同的添加順序中，都有 CDHA 相形成，其結晶性或粒度大小都差異不大，但由於有機含量佔的比例較多，因此在圖中有機相的強度較高，並且因為有機相的存在而導致結晶性受到影響，與無添加幾丁聚醣的 CDHA 比較，複合材料中 CDHA 相的相對強度都變小。

圖 4-2 為 Ca/P 前驅物在不同添加順序下，所合成的 CDHA-CS 複

合材料的 FTIR 圖譜，由 FTIR 可看出，波數位置於  $1652\text{ cm}^{-1}$  (amide I, C-O)、 $1580\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{NH}_2$  bending)、 $2990\text{ cm}^{-1}$  (methylene,  $-\text{CH}_2$ ) 等為幾丁聚醣的官能基特徵峰，而  $1100\text{ cm}^{-1}$  及  $1040\text{ cm}^{-1}$ 、 $600\text{ cm}^{-1}$ 、 $3450\text{ cm}^{-1}$  為 CDHA 中  $\text{PO}_4^{3-}$  與 OH 的官能基。且由圖 4-2 觀察，在三種製程中，均有 CDHA 的官能基存在，與純幾丁聚醣、CDHA 的圖比較，發現複合材料在  $1580\text{ cm}^{-1}$  以及  $1100\text{ cm}^{-1}$  部分都有強度上的降低， $1580\text{ cm}^{-1}$  為幾丁聚醣的官能基  $-\text{NH}_2$  bending，而  $1100\text{ cm}^{-1}$  則為 CDHA 的磷酸根基團 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ )，推測是由於幾丁聚醣中的胺基 ( $-\text{NH}_2$ ) 在溶液調到酸性時，會變成帶正電的 ( $-\text{NH}_3^+$ )，接著與 CDHA 中的磷酸根 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ ) 反應或是物理性的相吸，因此造成強度上的減弱。而製程 A 與其他兩製程比較其相對強度，在於此部分的差異，推測是由於在製程 A 中，幾丁聚醣先與磷酸溶液相混，因此幾丁聚醣中的胺基 ( $-\text{NH}_2$ ) 與磷酸根離子 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ ) 的反應或是物理性相吸，與其他兩製程比較起來，反應較為完全，因此造成相對強度上的差異。由圖 4-3 可以觀察到，經交鏈後的幾丁聚醣薄膜，在  $1580\text{ cm}^{-1}$  處有很明顯的消長，此處即幾丁聚醣的官能基  $-\text{NH}_2$  bending，因此推測在交鏈時，TPP 溶液中磷酸根離子 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ ) 與幾丁聚醣中的 ( $-\text{NH}_2$ ) 產生交鏈反應，因而造成官能基的消長，將交鏈過的幾丁聚醣圖形與三個製程位交鏈的圖形對照，觀察發現圖形十分相似，這也應證了三個製程中的磷酸根都會與幾丁聚醣上

的胺基作用，而都有產生交鏈結果，只是在於交鏈程度上有所差異，其中以製程 A 交鏈程度較好。

由圖 4-4 探討 TGA 重量損失分析，由於 CDHA 為無機陶瓷材料，與複合材料比較，其 TGA 之重量損失低於 5%(見圖 4-5)，而幾丁聚醣的重量損失分為兩個階段，從 100 開始至 300 為連續降解的第一階段，而第二階段則為 300-600。在第一階段中，推測應該是幾丁聚醣分子間氫鍵破壞導致重量損失。比較交鏈前後的熱重分析圖(見圖 4-4 及圖 4-6)，發現經由 TPP 離子交鏈後的薄膜，重量損失減少，尤其是純幾丁聚醣薄膜多 10% 殘留量，這是由於 TPP 溶液中磷酸根離子與幾丁聚醣中胺基反應，使得其原本可降解的分子，變為比較難降解。在未交鏈的三種製程薄膜中，都可觀察到其第一階段的連續降解速度變為緩慢，推測這三種製程均提供了磷酸根離子，使其有交鏈的效果，導致連續降解的速度被減緩，使得 TGA 圖形與交鏈後的純幾丁聚醣薄膜類似。經由 TPP 交鏈後的薄膜中，主要分成兩組，製程 A 與幾丁聚醣薄膜一組、製程 B 與 C 一組，關於這點，推測是由於 CDHA 的存在，導致薄膜在 TPP 溶液中，磷酸根與幾丁聚醣的交鏈程度受影響，而在製程 A 的部分，由於是先加入磷酸溶液與幾丁聚醣混合，因此已經先有磷酸根離子與幾丁聚醣接觸，因此在製程 A 中 CDHA 的影響比製程 B 及 C 來的小，因此製程 A 與幾丁聚醣薄

膜較為相近。由上述結果得知，製程變化在於 TGA 圖形中，其實看不出很大的差異，此部分可由後續 DMTA 實驗看出其差異性。

在薄膜滲透方面，由滲透曲線與滲透係數(DH)得知(見圖 4-7 及圖 4-8)，其滲透速度快慢分別為製程 B、製程 C、幾丁聚醣、製程 A，由這個結果得知製程 A 之 DH 值最小，由於此製程為磷酸溶液先與幾丁聚醣相混，推測可能是以下結果影響：1、在此製程中，CDHA 與幾丁聚醣的界面較為良好，導致 DH 值下降；2、因為交鏈程度較高，導致薄膜較為緻密，不易膨潤，因而 DH 值下降；3、CDHA 與幾丁聚醣較為均勻混合、分散，形成較為緻密的微結構，進而影響到其滲透速率的快慢。此部分還有待 TEM 觀測證明。而其他兩個製程的 DH 值比純幾丁聚醣還差，雖然由 TGA 得知其交鏈程度與純幾丁聚醣差不多，但是可能是由於 CDHA 在幾丁聚醣中分散性比較不好，導致 DH 值上升。除此之外，推測 CDHA 與幾丁聚醣之間的界面比較差，因此導引出第二部分的實驗。

圖 4-9 及圖 4-10 為複合材料之 TEM、SEM 觀測結果。在 TEM 中，可以觀察在複合材料中之 CDHA 為針狀結構，其長、寬約為 80nm、20nm；此外，由 TEM 可觀測到在製程 A 中材料之分散性優於製程 B、C，此部分與滲透結果之推測符合。圖 4-10 為複合材料薄膜經滲透實驗後之截面狀況，可以觀察到在 CS 薄膜與製程 A 薄膜之

截面比較緻密，而製程 B、C 薄膜之截面則較不緻密，其孔隙也比較大。

在 DMTA 分析中，分成兩個方面來探討：Storage Modulus 與  $\tan \delta$ 。由圖 4-11 得知在常溫下的 Storage Modulus，其數值高低分別為製程 A=製程 B、製程 C、純幾丁聚醣。最低的 Storage Modulus 值為幾丁聚醣這點，並不是件意外的事，因為 CDHA 為無機陶瓷材料，因此加入 CDHA，使得會導致 Storage Modulus 上升，比較值得注意的是製程 C 的 Storage Modulus 值比起來製程 A 與製程 B 的小，推測是因為其 CDHA 分散性不好的影響。由圖 4-12 得知其  $\tan \delta$  圖形，純幾丁聚醣在 160 具有一 peak，加上其在 TGA 的圖形判斷，推測應該是 100°C 至 300°C 連續裂解所造成，使其分子間氫鍵斷裂，導致原本被氫鍵綁住的分子可以運動，而產生了這個 peak，因此判斷不是其玻璃轉移溫度(Tg)。在三個製程當中，因為有 CDHA 之導入，均發揮了類似交鏈的效果，使得 160°C 這 peak 消失，由於 DMTA 比 TGA 較為敏感的關係，可看出製程中之差異，其中製程 C 於此位置與製程 A 及 B 還有些許差異，應該是由於其交鏈效果比較差的緣故。由實驗結果判斷，純幾丁聚醣的玻璃轉移溫度(Tg)應該位於-20 到-30°C 之間，由  $\tan \delta$  得知，在 in-situ 聚合的兩個製程(製程 A 與 B)的曲線中，此位置之 peak 消失不見，應該是幾丁聚醣中的(-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)與磷酸根



離子(-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>)作用，導致高分子中  $\alpha$  分子運動受阻， $\beta$  peak 也朝高溫移動。此外，由於製程 C 中，CDHA 與幾丁聚醣的界面比較不好，導致此-20 到-30°C peak 未完全消失。

在此不同製程的實驗中，得到上述實驗結果的差異，推測是因為 CS 上之-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>會與 CDHA 中之-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> 作用，見示意圖一(圖 4-13)，因此隨著 Ca/P 前驅物添加順序之改變，而影響到幾丁聚醣上之-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>會與 CDHA 中之-PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>接觸時間、接觸量的不同，造成界面、交鏈程度、分散性有所差異。

#### 4-1-2 有機/無機含量變化

在製程變化的實驗中，製程 A 之滲透係數慢於製程 B、C，因此在此採用製程 A 之添加順序，改變兩材料混摻之比例，以探討有機/無機含量的影響，並同樣製作成薄膜，探討其物理性質與藥物滲透、釋放之速度。

從圖 4-14 的 XRD 圖中，可明顯看到隨著幾丁聚醣含量的增加，導致 CDHA 結晶強度越來越不明顯，在幾丁聚醣含量高達 90% 時，有機相的 peak 已明顯比無機相還要高，但仍有 CDHA 無機相的存在。

由圖 4-15 的 FTIR 中，隨著幾丁聚醣含量的增加，可清楚於 2990 cm<sup>-1</sup> (methylene,-CH<sub>2</sub>)、1580 cm<sup>-1</sup>(-NH<sub>2</sub> bending)位置，看到其 peak 越來越明顯。可以從 1580 cm<sup>-1</sup>(-NH<sub>2</sub> bending)此處判斷，隨著 CDHA 含

量的增加，官能基的消長更為明顯，其交鏈程度越來越好。

由圖 4-16 及圖 4-17 的 TGA 圖中，觀察出兩點：第一、隨著幾丁聚糖的增加，重量損失隨之增加；第二、隨著 CDHA 含量的提高，減緩了幾丁聚糖的第一段連續降解現象。

在此部分的滲透實驗中，供給實驗所需的膜，直徑必須大於 2.5 cm，但由於 CDHA 含量過高時，無法成為一片完整無缺的膜，因此在此部分的數據中，缺少 CS 含量 30% 以及 10% 的兩筆數據。由圖 4-18、圖 4-19 觀察得知，其滲透係數高低依序為 CS50%、CS100%、CS70%、CS90%，推測由於 CDHA 中磷酸根對於幾丁聚糖有交鏈的效果，因此導致其 DH 值降低，但是由於 CDHA 含量的提高，會影響到其分散性與孔隙度，即薄膜的緻密性，因此在有 CDHA 含量的三筆數值中，隨著 CDHA 含量的增加，導致孔隙度的提高，影響到其滲透係數隨之上升。

圖 4-20 為固定添加順序，不同有機/無機含量比之 SEM。在 SEM 中可以觀察到，隨著幾丁聚糖含量減少，造成的孔隙會增多、增大，與上述滲透實驗之推測結果相符合，隨著孔隙變多、變大，藥物滲透速率也會變快，導致滲透係數上升。



## 4-2 PAA 界面改質影響

在實驗的第一部分中，先合成 CDHA 再加入幾丁聚醣的製程滲透較為快速，而先混合磷酸與幾丁聚醣再加入醋酸鈣的製程滲透較慢，關於此點假設是由於界面的影響，因此在實驗的第二部分，加入了第二種高分子材料 PAA，希望藉由 PAA 的存在來改進幾丁聚醣及 CDHA 的界面，並判斷其影響。

在實驗第二部分，先合成出 CDHA 與 PAA 的複合溶液，再加入幾丁聚醣。在形成 CDHA 與 PAA 的部分，可分成兩種製程：第一、先將醋酸鈣與 PAA 混合，再加入磷酸(製程 D)；第二、合成 CDHA 後加入 PAA(製程 E)。此外，也以 PAA 含量作為變數，探討扮演界面劑的 PAA 含量的影響。最後，挑出一組滲透比較緩慢的製程及含量，改變 PAA 分子量，分析分子量大小對界面的影響。

### 4-2-1 PAA 製程不同

為改良製程 C，因此添加了 PAA，期望能改進 CDHA 與幾丁聚醣之界面。在此部分實驗中，固定 PAA 含量 0.01%，採用製程 D 與製程 E 的添加順序，此外，配置一組無 CDHA 之對照組，即幾丁聚醣與 PAA 之複合薄膜，再加上原來的製程 C，比較並探討這四組之實驗結果。

**圖 4-21** 為 XRD 繞射圖形，雖然無機相不明顯，但仍可以確認 CDHA 之無機相的存在。

在 FTIR 的圖 4-22 中，觀察在  $1580\text{ cm}^{-1}$  與  $1652\text{ cm}^{-1}$  之相對強度，發現製程 C 比製程 D、E 高出一些，判斷這是由於 PAA 分子具有  $\text{COO}^-$  官能基團，也會與幾丁聚醣上的胺基作用，因此使得 peak 之相對強度降低。此外，在  $1100\text{ cm}^{-1}$  處，也隨著磷酸根的消長，而有所差異。

在 TGA 部分(圖 4-23、圖 4-24)，由圖 4-23 觀察得知幾丁聚醣-PAA 在  $100^\circ\text{C}$  到  $300^\circ\text{C}$  部分，仍具有連續降解現象，推測這是由於無 CDHA 的存在，因而缺少磷酸根離子提供交鏈；而 PAA 雖帶有陰離子，與幾丁聚醣的陽離子之間，屬於正負相吸的靜電吸引力，但無法提供交鏈效果，因此，無法避免幾丁聚醣第一階段的連續降解。由圖 4-24 得知，經 TPP 交鏈後，產生交鏈程度不同，推測有 PAA 的存在，可使得 CDHA-幾丁聚醣界面較為良好，因此使得第一階段的連續降解更為不明顯。

在藥物釋放部分 (圖 4-26、4-27)，固定 PAA 含量為 0.01% 時，製程 E 比製程 D 之 DH 低，可能因為後者製程中有  $\text{Ca}^{2+}$  把  $\text{COO}^-$  消耗掉了，形成不帶電之粒子，PAA 不但無法擔任界面之橋樑，還造成幾丁聚醣與 CDHA 之隔離，導致 DH 上升。

在 DMTA 部分，由圖 4-28、圖 4-29 得知，製程 D 中， $-20^\circ\text{C}$  到  $-30^\circ\text{C}$  peak 未完全消失，代表其界面最差，所以圖形也最接近幾丁聚醣，其  $160^\circ\text{C}$  peak 也未完全消失，代表交鏈也不完全。製程 E 中， $-20^\circ\text{C}$

到 $-30^{\circ}\text{C}$  peak 完全消失，代表分子運動被奈米粒子以及良好界面反應牽制，導致分子運動受阻礙。

為了要了解 CDHA 與 PAA 之間的作用，因此做了無添加幾丁聚醣的實驗，在此實驗中，與製程 D、E 添加順序相同，PAA 含量也相同，只是省去最後一個步驟，即不加入幾丁聚醣。

由 FTIR 中 (圖 4-30) 觀察，可明顯看出 PAA 上具有 R-COOH 基團，比較兩種製程的圖形，觀察到明顯的差異。以 Ca-PAA-P 的添加程序中，由於先加入醋酸鈣溶液與 PAA 先混合，再加入磷酸溶液，因此，應該是因為鈣離子與 PAA 中的 R-COOH 先反應，之後加入磷酸根形成複合材料，而導致於 PAA 上的官能基團( $-\text{COO}^-$ )被消耗完；而另一個製程 CDHA-PAA 中，是先合成出 CDHA 粒子，再加入 PAA，此種狀況的 PAA 並沒有完全將其官能基反應完，因此在其 FTIR 圖上可以觀察到，在  $1420\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$  以及  $1610\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$  處具有  $\text{R-COO}^-$  基團存在，推測形成的 CDHA-PAA 粒子仍帶有  $-\text{COO}^-$  官能基。

在 TGA 部分 (圖 4-31)，也可看出此兩種製備 CDHA-PAA 粒子的方法，有很大的差異。在兩個圖形中，其共同具有  $750^{\circ}\text{C}\text{--}800^{\circ}\text{C}$  間的降解，此為 CDHA 所造成 (圖 4-5)。以 Ca-PAA-P 的添加程序中，由於是採用 in-situ 聚合的方式，因此 CDHA 與 PAA 之分散性比較好，混合較為均勻，呈現一階段降解。在 CDHA-PAA 的添加程序中，PAA

比較傾向於包覆 CDHA 的外層，因此在其 TGA 圖中，可看出其降解分為兩段式，第一段降解應該是屬於包覆於外層的 PAA 裂解所造成，第二段則為 CDHA 所造成。

圖 4-32 為純 CDHA 以及其與 PAA 之 TEM 照片，在 TEM 中可以觀察到，合成出來的純 CDHA 為針狀，其長、寬為 100nm、20nm，而加入 PAA 後，其長、寬為 50-60nm、20nm。

在此部分的實驗中，得到上述實驗結果的差異，推測 PAA 上的  $\text{-COO}^-$  除了能與幾丁聚醣上之  $\text{-NH}_3^+$ ，因為正負電性不同而相吸、作用之外，還能與 CDHA 上之  $\text{Ca}^{2+}$  產生螯合作用，見示意圖二(圖 4-33)，因此隨著 CDHA-PAA 複合溶液之製程不同(in-situ 與 Non-in-situ)，進而影響到 PAA 上的  $\text{-COO}^-$  會與 CDHA 中之  $\text{Ca}^{2+}$  產生螯合作用之程度不同，使得 CDHA-PAA 上的  $\text{-COO}^-$  殘存官能基量受到影響，造成與幾丁聚醣作用程度上有所差異。

#### 4-2-2 PAA 含量不同

在 FTIR 部分(圖 4-34)，觀察到在兩個製程中，不管含量的變化，都只有在 PAA 含量為 0.01 % 時，有  $1420\text{ cm}^{-1}$  peak 的出現，此 peak 應是  $\text{COO}^-$  基團。觀察在  $1580\text{ cm}^{-1}$  與  $1652\text{ cm}^{-1}$  之相對強度，於 PAA 含量 0.01% 時最低，當  $1580\text{ cm}^{-1}$  強度降低時，代表在幾丁聚醣上的胺基

( $-\text{NH}_2$ )離子化成( $-\text{NH}_3^+$ )的程度最高。此外，PAA 含量 0.01%的 peak，於  $1100\text{ cm}^{-1}$  處的強度降低，推測此為 CDHA 上的磷酸根( $-\text{PO}_4^{3-}$ )官能基產生反應的緣故。

在 TGA 部分 (圖 4-35、4-36)，只有當 PAA 含量為 0.01%時，有避免到  $100^\circ\text{C}$ - $300$  間的連續降解，其他 PAA 含量的 TGA 圖形則類似於純幾丁聚醣，可能是過多的 PAA 影響幾丁聚醣之 $-\text{NH}_3^+$ 與 CDHA 之 $-\text{PO}_4^{3-}$ 的作用，使得交鏈程度下降。

在藥物釋放部分 (圖 4-37、4-38)，不管製程 D 或 E，當 PAA 含量過少或是太多，均會降低 PAA 界面整合的功能，使得 DH 上升。製程 E 中，PAA 含量為 0.01%時之 DH 最小，可能是因為以下三點：第一、交鏈程度高，導致 DH 下降；第二、由於 PAA 的存在，架起 CDHA 與幾丁聚醣間的橋樑，使得 CDHA 與幾丁聚醣的界面變得良好，使得 DH 下降；第三、CDHA 粒子均勻分散於幾丁聚醣中，導致結構比較緻密，使得 DH 下降。而在製程 D 中，則以 PAA 含量為 0.05%時之 DH 最低。

#### 4-2-3 PAA 分子量不同

在此部分，選擇前述實驗中滲透係數最低的那組實驗條件，因此採用製程 E 之添加順序，並選擇兩種不同分子量之 PAA、加上原來的製程 C(可視為 PAA 分子量為 0)做比較。

觀察圖 4-39，由此 FTIR 中發現，其  $1580\text{ cm}^{-1}$  與  $1652\text{ cm}^{-1}$  之相對

強度差不多，代表其幾丁聚醣上的胺基 ( $-\text{NH}_2$ ) 離子化成 ( $-\text{NH}_3^+$ ) 的程度最高，雖然如此，但是觀察並比較於  $1100\text{ cm}^{-1}$  處的相對強度，推測其 CDHA 上的磷酸根 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ ) 官能基的反應程度有相當大的差異，可能是因為當 PAA 分子量增大時，提供的  $\text{COO}^-$  基團會搶走 CDHA 上的  $\text{Ca}^+$  離子，導致 CDHA 上磷酸根 ( $-\text{PO}_4^{3-}$ ) 強度的減少，或是說，由於  $\text{COO}^-$  基團過多，導致此複合材料類似於 CS-PAA(分子量 2000) 的情形。

在其 TGA 的圖 4-40 中，可觀察到 PAA 分子量增大後，其第一階段的連續降解比 PAA 分子量 2000 還快，可能是因為其扮演界面的角色沒做好，因此其交鏈程度比 PAA 分子量 2000 還差。在經過 TPP 交鏈後，仍可從此圖 4-41 看出交鏈程度上的差異，PAA 分子量 2000 之交鏈程度仍然優於 PAA 分子量 450000 以及不加 PAA 的製程 C。

由其滲透曲線(圖 4-42)以及滲透係數(圖 4-43)觀察，發現在 PAA 分子量 450000 的滲透曲線具有突放的現象。推測是因為 PAA 分子量增加，包覆 CDHA 的效果變差，導致其原本界面的效果降低，甚至在材料中形成第二相，使得分散性被破壞、薄膜的均勻性變差，也由於均勻性不佳，影響 TPP 交鏈時也交鏈不完全，因此在滲透實驗一開始的時候，產生藥物瞬間滲透的現象。在滲透係數方面，滲透係數高低分別為 PAA 分子量 450000、無 PAA、分子量 2000，應該是由於 PAA 的分子量大小影響到其包覆 CDHA 的效果，以及 PAA 的分子量大小會



影響到粒子上的官能基，進而影響到交鏈效果。

在 DMTA 部分，由圖 4-44 及圖 4-45 觀察，由 Storage Modulus、Tan  $\delta$  圖形可看出，當 PAA 分子量為 450000 時，其圖形類似於幾丁聚醣-PAA 及純幾丁聚醣薄膜，由此推測其在材料中，不是成功地扮演著幾丁聚醣-CDHA 間界面的角色。





## 第五章 結論

1. 三種製程中，以製程 A(磷酸溶液與幾丁聚醣先混合，最後加入醋酸鈣溶液)之 DH 最低，可能的因素有交聯程度高、CDHA 與 CS 界面最好、粒子小且均勻分散，可由 TGA、FTIR、DMTA 來證明
2. 在製程 A 中，隨著有機/無機比例的不同，滲透係數高低依序為幾丁聚醣 50%、100%、70%、90%，隨著 CDHA 含量提高使得交鏈程度上升，導致其 DH 值降低，但是由於 CDHA 含量提高，也會導致孔隙度的提高，影響到其滲透係數隨之上升，在兩個因素的共同影響下，幾丁聚醣含量 90% 時，滲透係數最低。
3. 第二部分的實驗中，以製程 E(先合成 CDHA 再加入 PAA，最後加入幾丁聚醣)之 DH 最低，可能的因素有交鏈程度高、三種材料間的界面良好、均勻分散，可由 TGA、FTIR、DMTA 來證明
4. PAA 含量對複合材料的之影響，不管在製程 D 或 E，當 PAA 含量過少或是太多，均會降低 PAA 界面整合的功能，使得滲透係數上升。在不同製程狀況下，所需要的 PAA 含量也隨之不同。
5. PAA 分子量提高，對於擔任 CDHA 與幾丁聚醣間界面整合的角色，似乎不是個正面的影響，應該是由於其分子量過大時，包覆的效果不良與本身的官能基過多，無法擔任界面橋樑的任務，導致滲透係數上升。

6. 製程中的  $\text{PO}_4^{3-}$  對交鏈程度有影響，進而影響到滲透係數。
7. in-situ 製程中，CDHA 與 CS 基材的反應，可作為成核起始點，對於分散性有正面幫助，導致滲透係數下降，強度上升。
8. 奈米粒子與有機基材之界面反應，其對分子運動的影響，會對滲透產生重大的影響，而扮演界面橋樑的高分子電解質，含量有一定數值，過多過少都不行。

#### 未來工作：

1. 以 NMR 深入研究 PAA 在 CDHA 上之構形(Conformation)。
2. 利用 Zeta potention 探討 PAA 含量與粒子表面電位之關係，提出更完整的證據。



## 參考文獻

1. 陳碧真, "以化學法和物理法合成奈米級磷灰石粉末", 交通大學材料所, 碩士論文, 2002.
2. 劉思謙, "磷酸鈣陶瓷與其高分子奈米複合材料在化學析出合成的相發展操控與結構特性", 交通大學材料所, 博士論文, 2003.
3. M. Ni, B. D. Ratner, Nacre surface transformation to hydroxyapatite in a phosphate buffer solution, *Biomaterials* 24 (2003) 4323-4331.
4. S. H. Rhee, Synthesis of hydroxyapatite via mechanochemical treatment, *Biomaterials* 23 (2002) 1147-1152.
5. W. Kim, Q. Zhang, F. Saito, Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite from  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-P}_2\text{O}_5$  and  $\text{CaO-Ca}(\text{OH})_2\text{-P}_2\text{O}_5$  mixtures, *Journal of Material Science* 35 (2000) 5401-5405.
6. I. Manjubala, M. Sivakumar, T. S. S. Kumar, K. P. Rao, Synthesis and characterization of functional gradient materials using Indian corals, *Journal of Materials Science: materials in medicine* 11 (2000) 705-709.
7. S. Jinawath, D. Pongkao, M. Yoshimura, Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite from natural source, *Journal of Material Science: materials in medicine* 13 (2002) 491-494.
8. W. Suckanek, M. Yoshimura, Processing and properties of

- hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants, *Journal of Materials Research* 13-1 (1998) 94-117.
9. Y. X. Pang, X. Bao, Influence of temperature, ripening time and calcinations on the morphology and crystallinity of hydroxyapatite nanoparticles, *Journal of the European Ceramic Society* 23 (2003) 1697-1704.
- 10.D. Tadic, M. Epple, Mechanically stable implants of synthetic bone mineral by cold isostatic pressing, *Biomaterials* 24 (2003) 4565-4571.
- 11.M. A. Lopes, R. F. Silva, F. J. Monteiro, J. D. Santos, Microstructural dependence of Young's and shear moduli of P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> glass reinforced hydroxyapatite for biomedical applications, *Biomaterials* 21 (2000) 749-754.
- 12.N. Ignjatovic, S. Tomic, M. Dakic, M. Miljkovic, M. Plavsic, D. Uskokovic, Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials, *Biomaterials* 20 (1999) 809-816.
- 13.K. Kesenci, L. Fambri, C. Migllaresi, and E. Piskin, Preparation and properties of poly(L-lactide)/ hydroxyapatite composites, *Journal of Biomaterials Science Polymer Edn.* 11-6 (2000) 617-632.
- 14.L. Fambri, K. Kesenci, and C. Migliaresi, Characterization of Modulus and Glass transition phenonena in poly(L-lactide)/Hydroxyapatite composites, *Polymer Composites* 24-1 (2003) 100-108.

- 15.M. J. Feng, J. Wang, X. Zhang, Y. Li, Y. Yan, Synthesis and characterization of nano-HA/PA66 composites, *Journal of Material Science: materials in medicine* 14 (2003) 655-660.
- 16.S. M. Zhang, F. Z. Cui, S. S. Liao, Y. Zhy, L. Han, Synthesis and biocompatibility of porous nanohydroxyapatite/collagen/alginate composite, *Journal of Materials Science: materials in medicine* 14 (2003) 641-645.
- 17.A. M. Moursi, A. V. Winnard, P. L. Winnard, J. J. Lannutti, R. R. Seghi, Enhanced osteoblast response to a polymethylmethacrylate-hydroxyapatite composite, *Biomaterials* 23 (2002) 133-144.
- 18.M. J. Dalby, L. D. Silvio, E. J. Harper, W. Bonfield, Increasing hydroxyapatite incorporation into poly(methylmethacrylate) cement increases osteoblast adhesion and response. *Biomaterials* 23 (2002) 569-576.
- 19.Z. Jia, D. Shen, Effect of reaction temperature and reaction time on the preparation of low-molecular-weight chitosan using phosphoric acid, *Carbohydrate Polymers* 49 (2003) 393-396.
- 20.S. Visla, M. Freche & J. L. Lacout, Effect of chitosan on octacalcium phosphate crystal growth, *Carbohydrate Polymers* 29 (1996) 197-201.
- 21.K. Ogawa, S. Hirano, T. Miyanishi, T. Yui, T. Watanabe, A new polymorph of chitosan, *Macromolecules* 17 (1984) 973-975.

- 22.E. Khor, L. Y. Lim, Implantable applications of chitin and chitosan, *Biomaterials* 24 (2003) 2339-2349.
- 23.J. K. F. Suh, H. W. T. Matthew, Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review, *Biomaterials* 21 (2000) 2589-2598.
- 24.Y. J. Yin, F. Zhao, X. F. Song, K. D. Yao, W. W. Lu, J. C. Leong, Preparation and characterization of hydroxyapatite/chitosan-gelatin network composite, *Journal of Applied Polymer Science* 77 (2000) 2929-2938.
- 25.H. Dureja, A. K. Tiwary, S. Gupta, Simulation of skin permeability in chitosan membranes, *International Journal of Pharmaceutics* 213 (2001) 193-198.
- 26.S. B. park, J. O. You, H. Y. Park, S. J. Haam, W. S. Kim, A novel pH-sensitive membrane from chitosan – TEOS IPN; preparation and its drug permeation characteristics, *Biomaterials* 22 (2001) 323-330.
- 27.D. K. Singh, A. R. Ray, Controlled release of glucose through modified chitosan membranes, *Journal of Membrane Science* 155 (1999) 107-112.
- 28.X. Z. Shu, K. J. Zhu, W. Song, Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release, *International Journal of Pharmaceutics* 212 (2001) 19-28.
- 29.G. Molinaro, J. C. Leroux, J. Damas, A. Adam, Biocompatibility of

- themosensitive chitosan-based hydrogels: an in vivo experimental approach to injectable biomaterials, *Biomaterials* 23 (2002) 2717-2722.
30. 吳永志, 陳松青, 林宥欣, 梁祥發, 糜福龍, 宋信文, "水溶性幾丁聚醣酸鹼應答型水膠之製備及其蛋白質藥物包覆與制放行為的探討"
31. S. R. Jameela, A. Jayakrishnan, Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle : studies on the in vitro degradation of microspheres in rat muscle, *Biomaterials* 16 (1995)769.
32. Y. C. Huang, M. K. Yeh, C. H. Chiang, Formulation factors in preparing BTM-chitosan microspheres by spray drying method, *International Journal of Pharmaceutics* 242 (2002) 239-242.
33. X. Qiu, S. Leporatti, E. Donath, H. Möhwald, Studies on the drug release properties of polysaccharide multilayers encapsulated ibuprofen microparticles, *Langmuir* 17 (2001) 5375-5380.
34. A. Zanina, A. Vilesov, T. Budtova, Shear-induced solvent release from gel particles: application to drug-delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics* 242 (2002) 137-146.
35. S. Viala, M. Freche, J. L. Lacout, Preparation of a new organic-mineral composite: chitosan-Hydroxyapatite, *Ann. Chim. Sci. Mat* 23 (1998) 69-72.



- 36.M. McCord, M. Spence, S. Hudson, A chitosan composite material for bone replacement, *Advancing Technology* 13-16 (1999) 729.
- 37.M. C. Sunny, P. Ramesh, H. K. Varma, Microstructured microspheres of hydroxyapatite bioceramic, *Journal of Materials Science: materials in medicine* 13 (2002) 623-632.
- 38.F. Chen, Z. C. Wang, C. J. Lin, Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite particles and hydroxyapatite /chitosan nano-composite for use in biomedical materials, *Materials Letters* 57 (2002) 858-861.
- 39.I. Yamaguchi, K. Tokuchi, H. Fukuzaki, Y. Koyama, K. Takakuda, H. Monma, J. Tanaka, Preparation and microstructure analysis of chitosan/hydroxyapatite nanocomposites, *Journal of Biomedical Materials Research* 55 (2001) 20-27.
- 40.I. Yamaguchi, S. Iizuka, A. Osaka, H. Monma, J. Tanaka, The effect of citric acid addition on chitosan/hydroxyapatite composites, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Eng. Aspects* 214 (2003) 111-118.
- 41.Q. Hu, B. Li, M. Wang, J. Shen, Preparation and characterization of biodegradable chitosan/hydroxyapatite nanocomposite rods via in situ hybridization: a potential material as internal fixation of bone fracture, *Biomaterials* 25 (2004) 779-785.
- 42.M. Ito, Y. Hidaka, M. Nakajima, H. Yagasaki, A. H. Kafrawy, Effect of hydroxyapatite content on physical properties and connective tissue

- reactions to a chitosan-hydroxyapatite composite membrane, *Journal of Biomedical Materials Research* 45 (1999) 204-208.
- 43.F. Zhao, Y. Yin, W. W. Lu, J. C. Leong, W. Zhang, J. Zhang, M. Zhang, K. Yao, Preparation and histological evaluation of biomimetic three-dimensional hydroxyapatite/chitosan-gelatin network composite scaffolds, *Biomaterials* 23 (2002) 3227-3234.
- 44.W. Tachaboonyakiat, T. Serizawa, M. Akashi, Hydroxyapatite formation on/in biodegradable chitosan hydrogels by an alternate soaking process, *Polymer Journal* 33 (2001) 177-181.
- 45.M. **Mattioli-Belmonte**, G. Biagini, R. A. A. Muzzarelli, C. Castaldini, M. G. Gandolfi, A. Krajewski, A. Ravaglioli, M. Fini, R. Giardino, Osteoinduction in the presence of chitosan-coated porous hydroxyapatite, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 10 (1995) 249-257.
- 46.H. K. Varma, Y. Yokogawa, F. F. Espinosa, Y. Kawamoto, K. Nishizawa, F. Nagata, T. Kameyama, Porous calcium phosphate coating over phosphorylated chitosan film by a biomimetic method, *Biomaterials* 20 (1999) 879-884.
- 47.X. Wang, J. Ma, Y. Wang, B. He, Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements, *Biomaterials* 23 (2002) 4167-4176.
- 48.X. Wang, J. Ma, Y. Wang, B. He, Structural characterization of

phosphorylated chitosan and their applications as effective additives of calcium phosphate cements, *Biomaterials* 22 (2001) 2247-2255.

49.M. Sivakumar, I. Manjubala, K. P. Rao, Preparation, characterization and in-vitro release of gentamicin from coralline hydroxyapatite-chitosan composite microspheres, *Carbohydrate Polymers* 49 (2002) 281-288.

50.M. Takechi, Y. Miyamoto, Y. Momota, T. Yuasa, S. Tatehara, M. Nagayama, K. Ishikawa, K. Suzuki, The in vitro antibiotic release from anti-washout apatite cement using chitosan, *Journal of Materials Science: materials in medicine* 13 (2002) 973-978.

51.Y. Zhang, M. Q. Zhang, Calcium phosphate/chitosan composite scaffolds for controlled in vitro antibiotic drug release, *Journal of Biomedical Materials Research* 62 (2002) 378-386.

52.P. M. de la Torre, S. Torrado, S. Torrado, Interpolymer complexes of poly(acrylic acid) and chitosan: influence of the ionic hydrogel-forming medium, *Biomaterials* 24 (2003) 1459-1468.

53.P. M. de la Torre, Y. Enobakhare, G. Torrado, S. Torrado, Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly(acrylic acid). Study of polymer/polymer and polymer/drug interactions within the network structure, *Biomaterials* 24 (2003) 1499-1506.

54.J. S. Ahn, H. K. Choi, C. S. Cho, A novel mucoadhesive polymer prepared by template polymerization of acrylic acid in the presence of

chitosan, *Biomaterials* 22 (2201) 923-928.

55. J. S. Ahn, H. K. Choi, M. K. Chun, J. M. Ryu, J. H. Jung, Y. U. Kim, C. S. Cho, Release of triamcinolone acetonide from mucoadhesive polymer composed of chitosan and poly (acrylic acid) in vitro, *Biomaterials* 23 (2002) 1411-1416.

56. Y. Hu, X. Jiang, Y. Ding, H. Ge, Y. Yuan, C. Yang, Synthesis and characterization of chitosan-poly(acrylic acid) nanoparticles, *Biomaterials* 23 (2002) 3193-3201.

57. S. C. Liou, S. Y. Chen, D. M. Liu, Synthesis and characterization of needlelike apatitic nanocomposite with controlled aspect ratios, *Biomaterials* 24 (2003) 3981-3988.

58. G. S. Sailaja, S. Velayudhan, M. C. Sunny, K. Sreenivasan, H. K. Varma, P. Ramesh, Hydroxyapatite filled chitosan-polyacrylic acid polyelectrolyte complexes, *Journal of Materials Science* 38 (2003) 3653-3662.

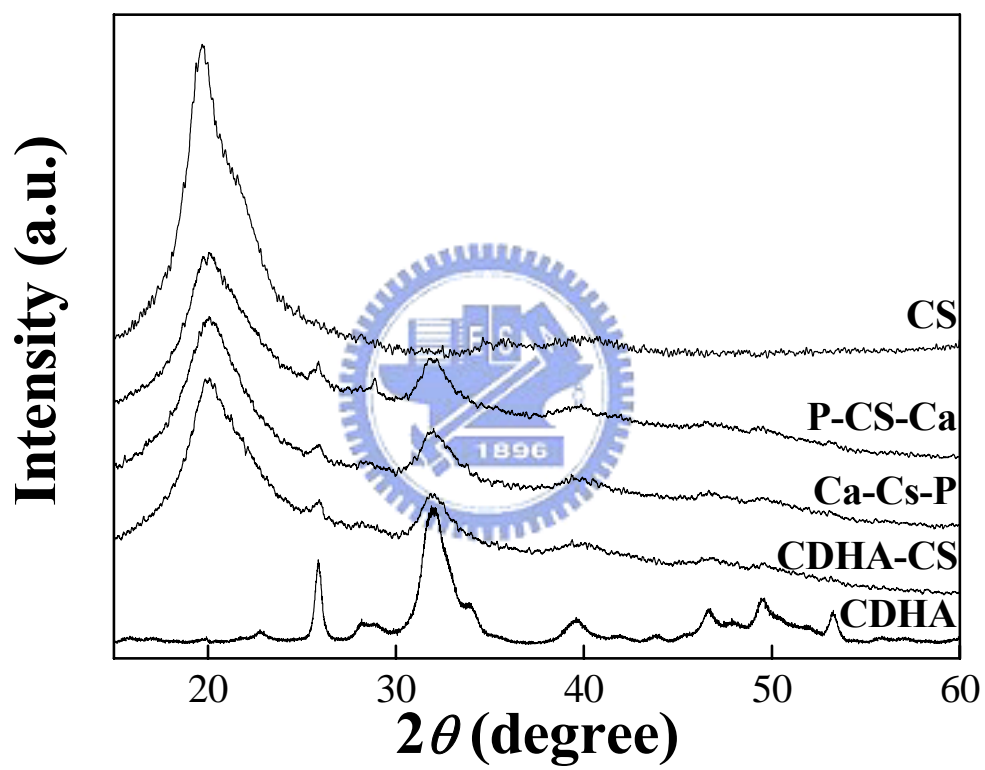


圖 4-1. 固定有機/無機含量比，改變添加順序之 XRD

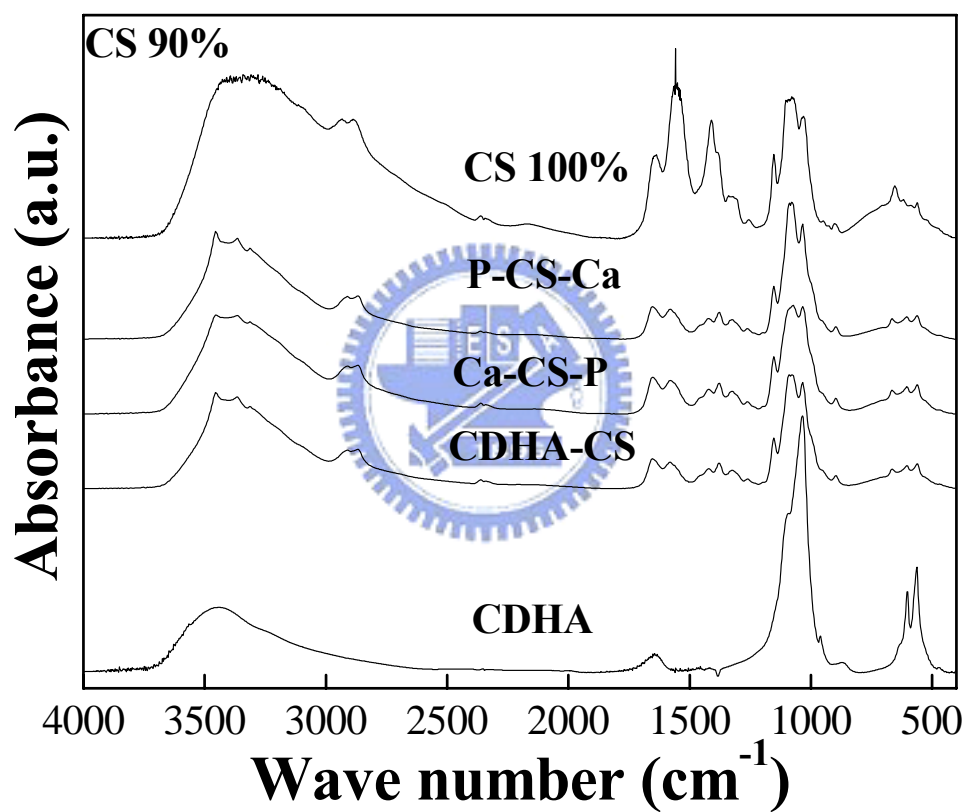


圖 4-2. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經

TPP 交聯之 FTIR

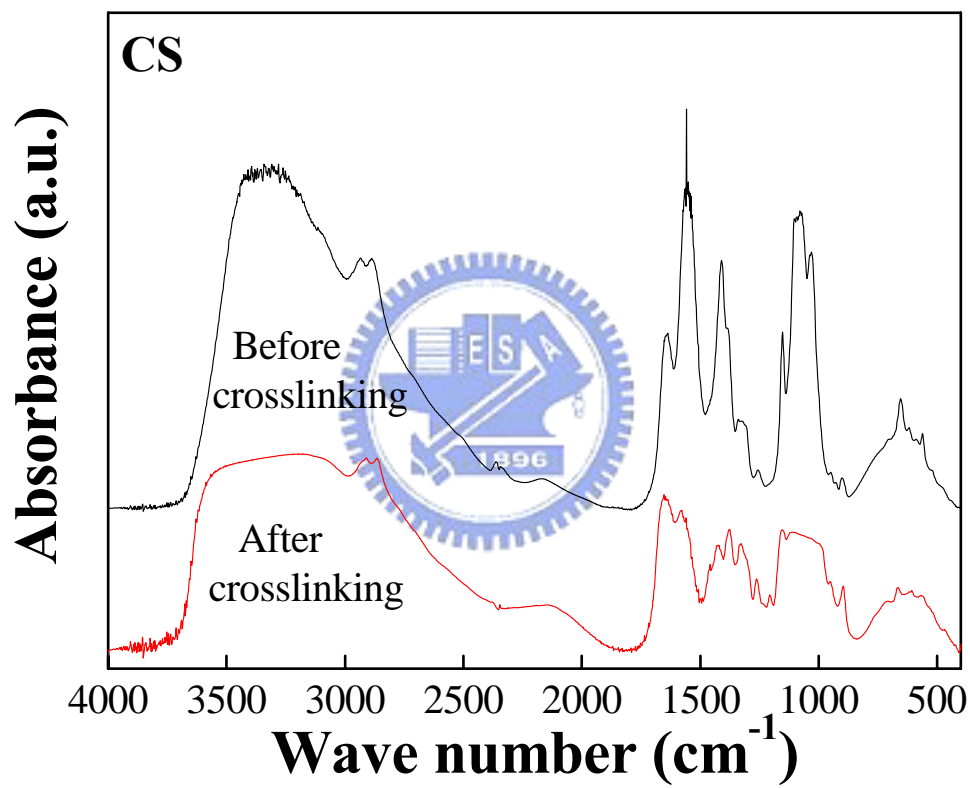


圖 4-3. 幾丁聚醣薄膜經交鏈前後之 FTIR



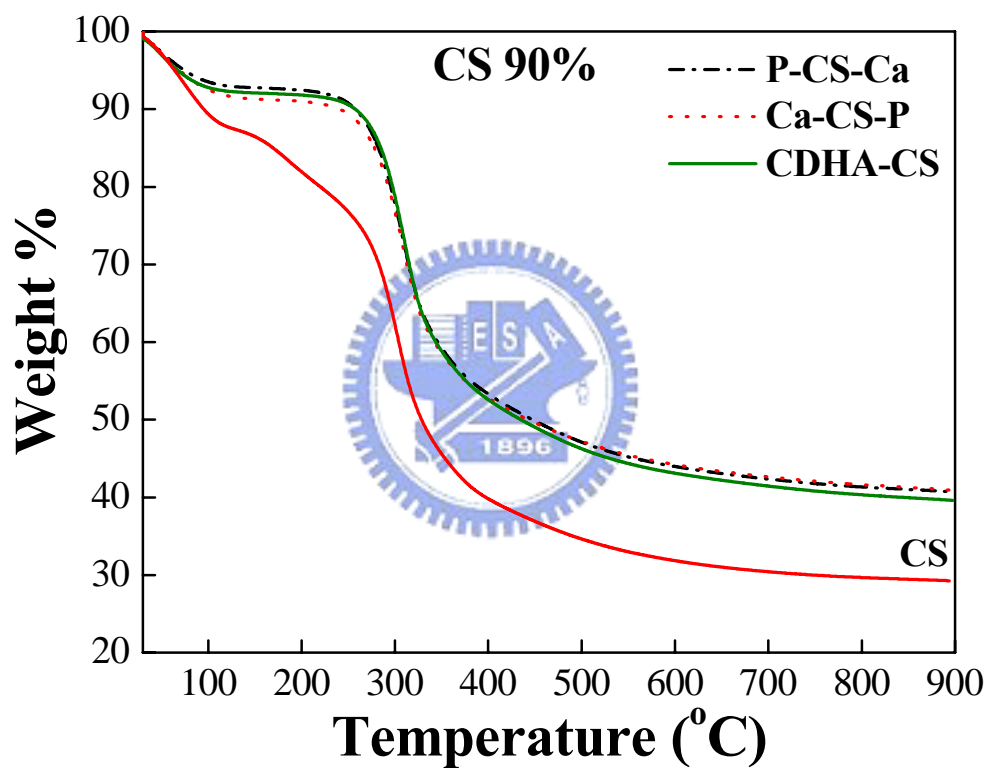


圖 4-4. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經  
TPP 交聯之 TGA

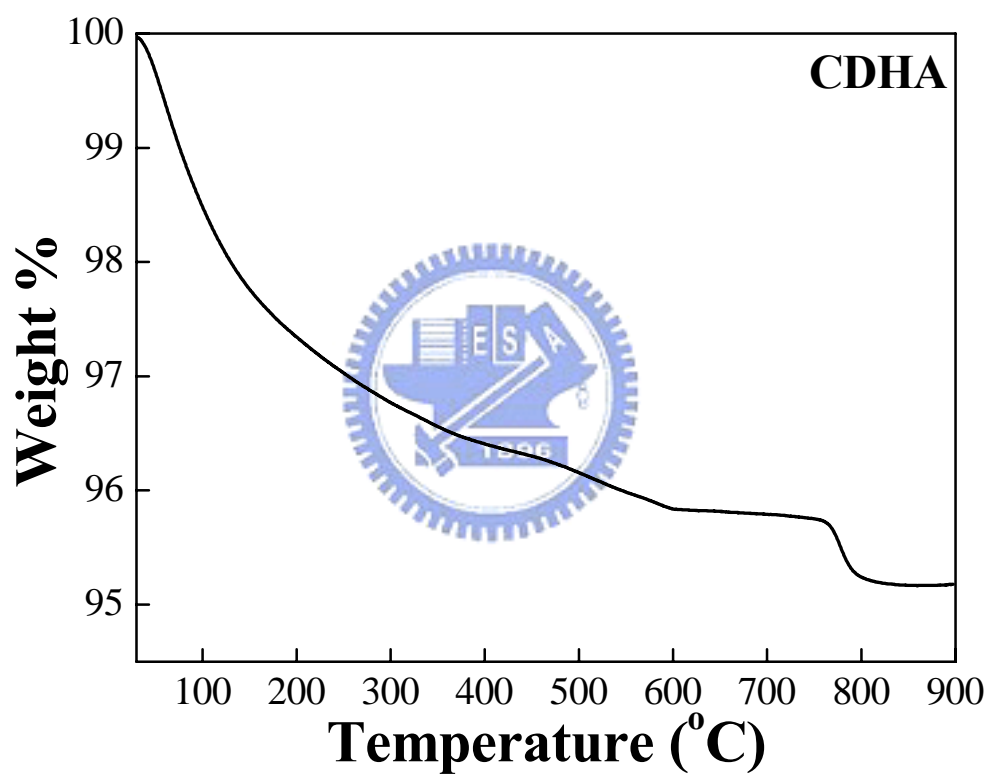


圖 4-5. 純 CDHA 之 TGA

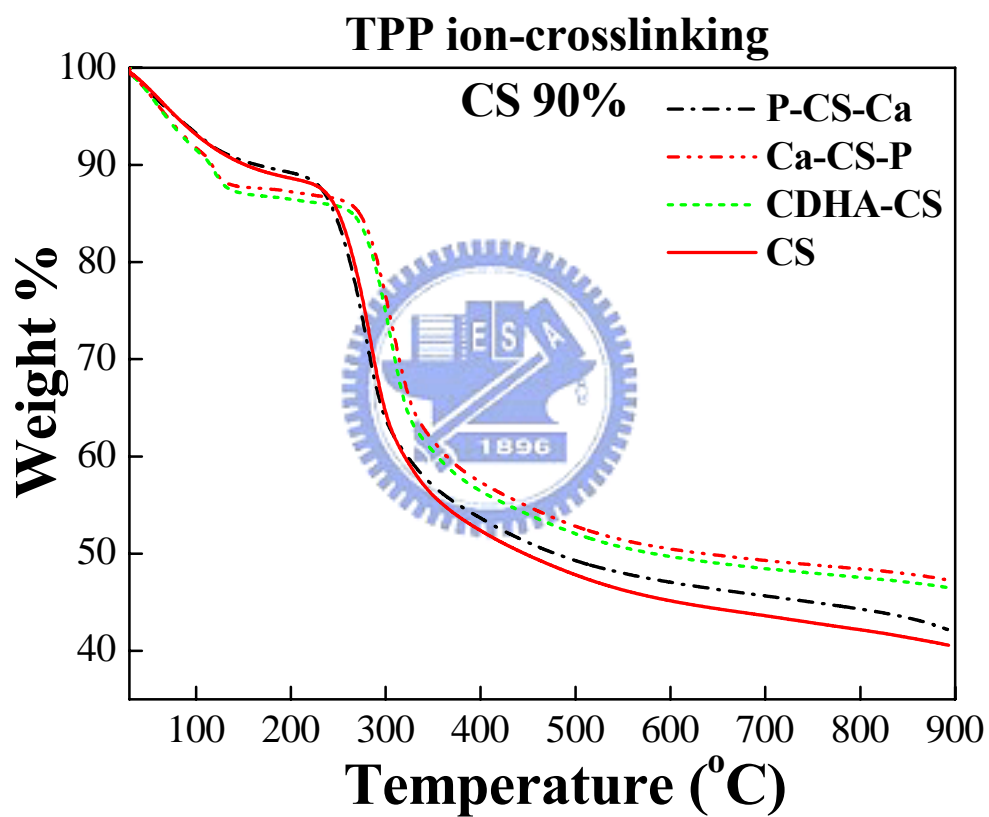


圖 4-6. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過

TPP 交聯之 TGA

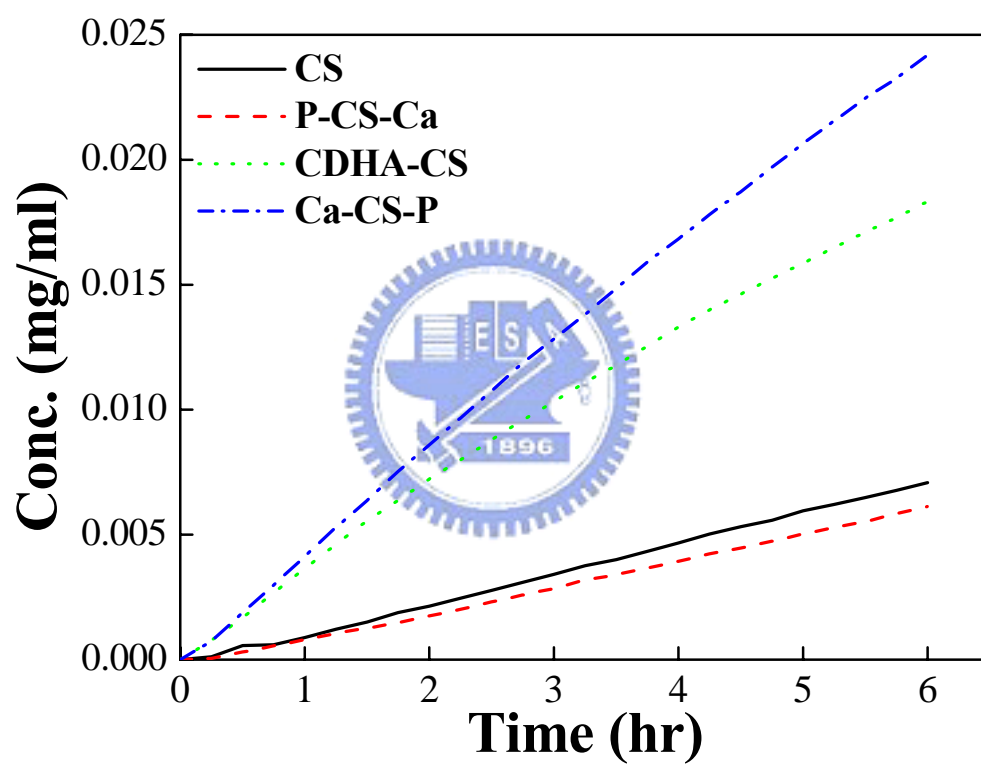


圖 4-7. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過  
TPP 交聯後之滲透曲線

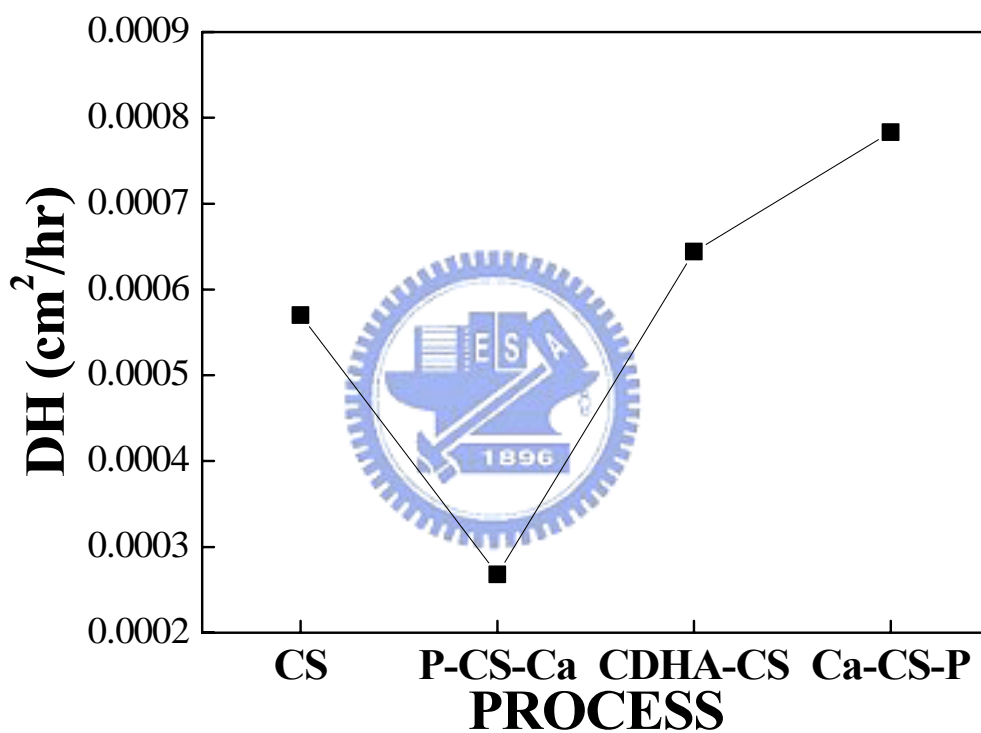
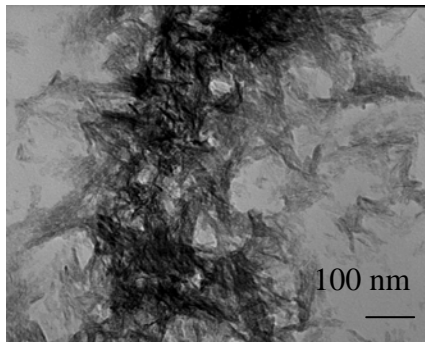
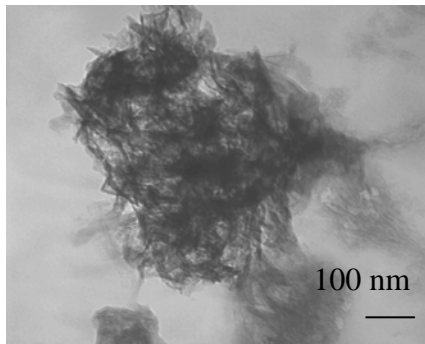


圖 4-8. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，經過  
TPP 交聯後之滲透係數



**P-CS-Ca**

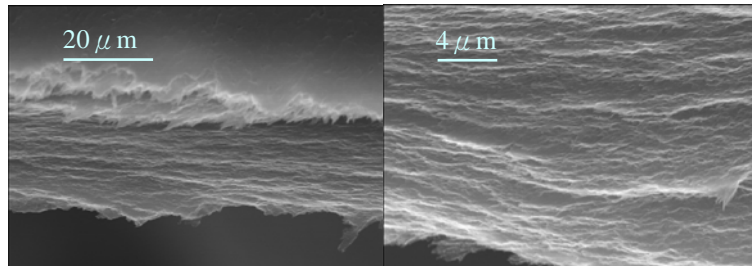


**Ca-CS-P**

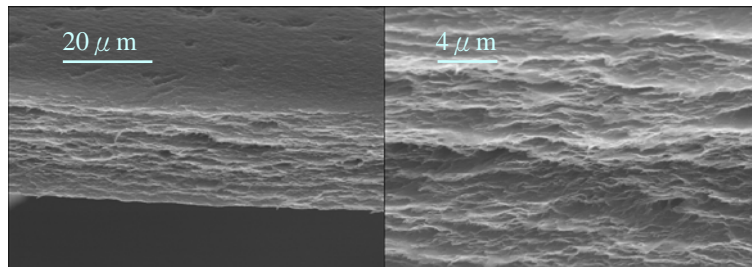


**CDHA-CS**

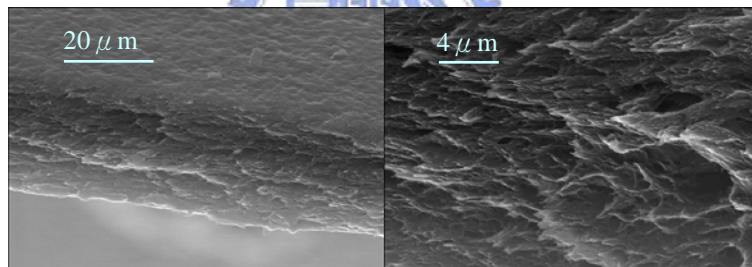
圖 4-9. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之 TEM



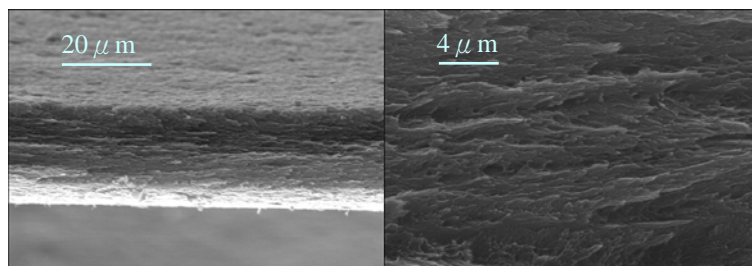
**CS**



**P-CS-Ca**



**Ca-CS-P**



**CDHA-CS**

圖 4-10. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之 SEM



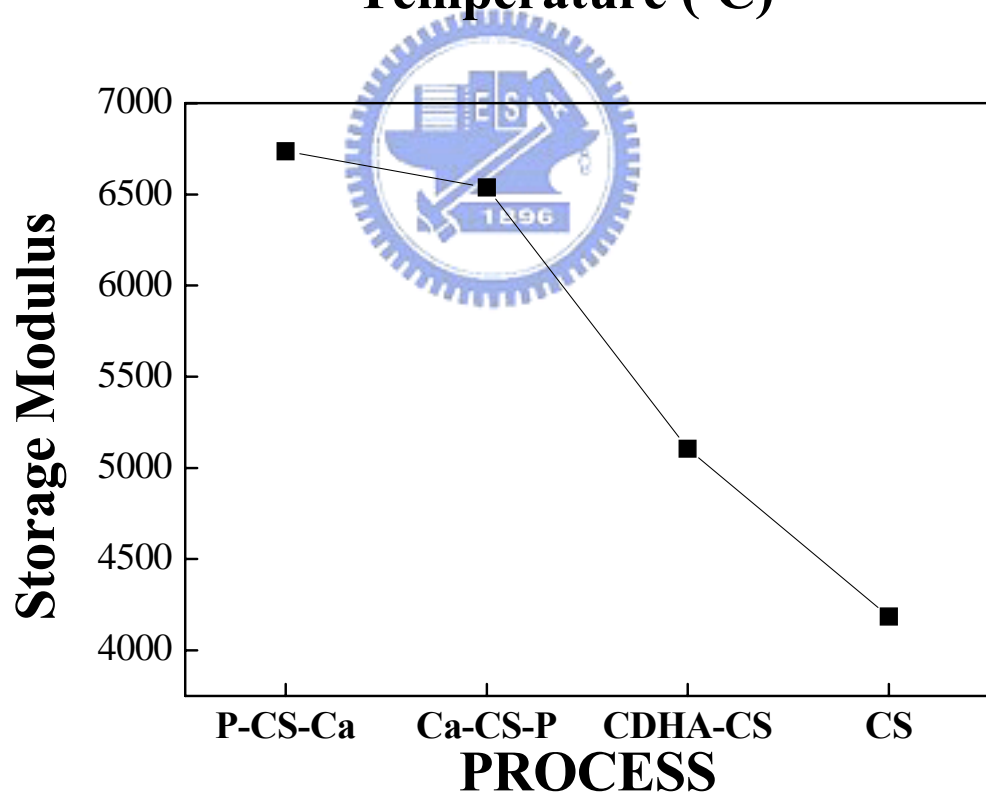
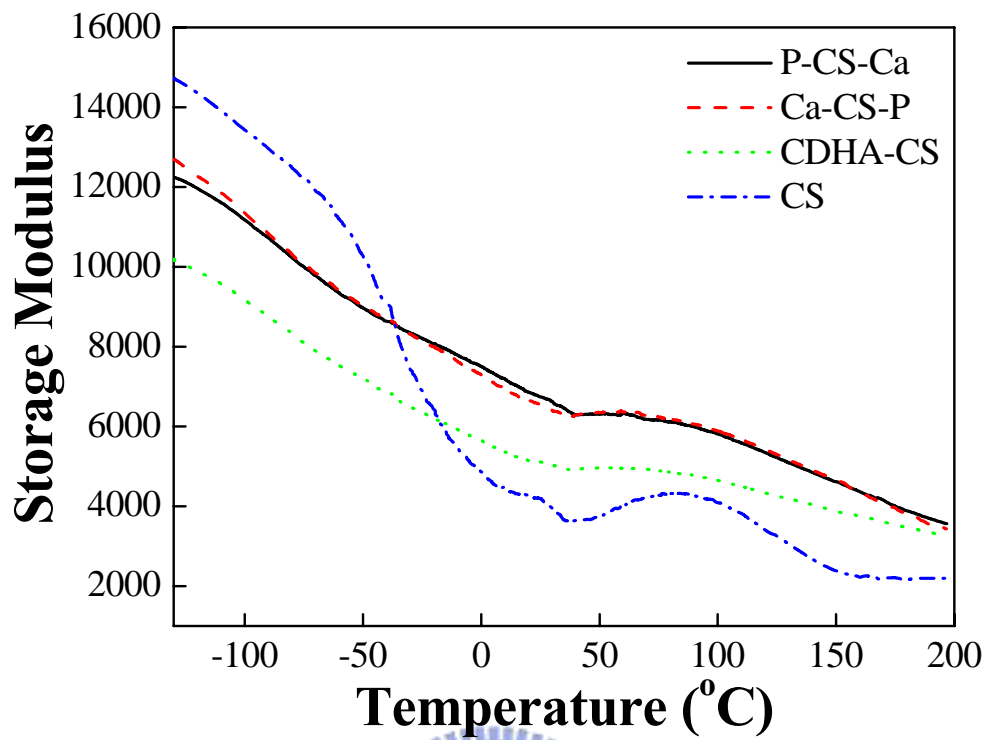


圖 4-11. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經

TPP 交聯後之 DMTA-1

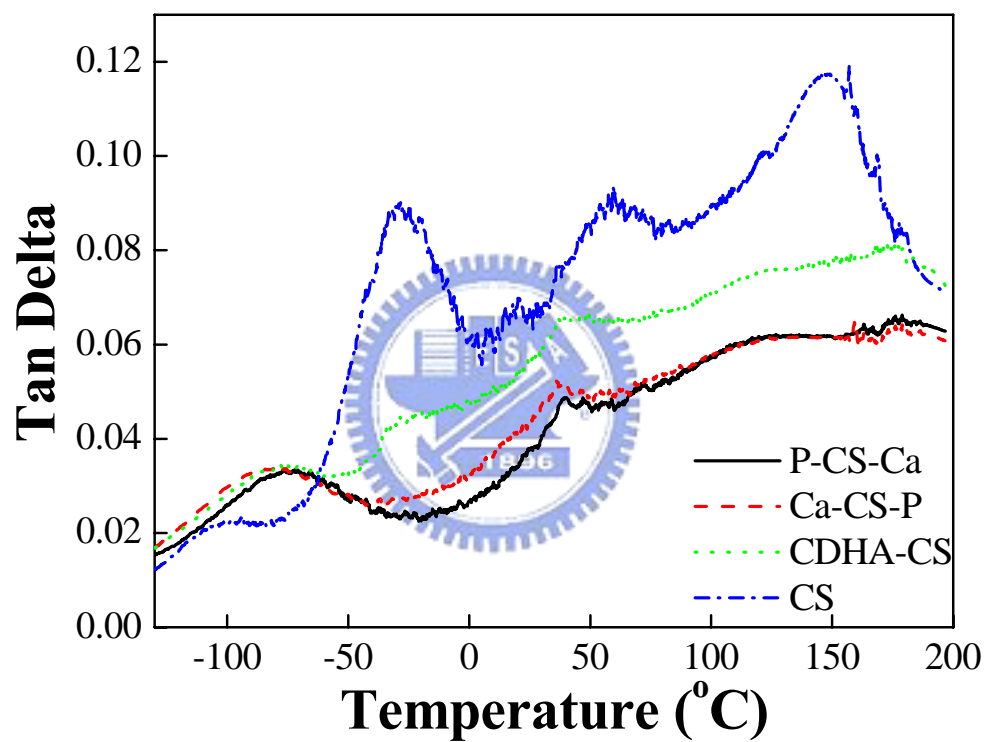


圖 4-12. 固定有機/無機含量比，不同添加順序之薄膜，未經  
TPP 交聯後之 DMTA-2

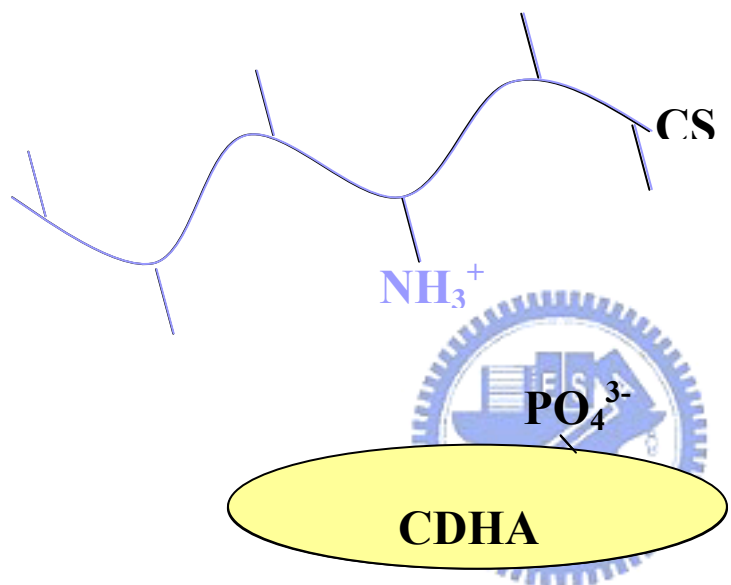


圖 4-13. 示意圖一

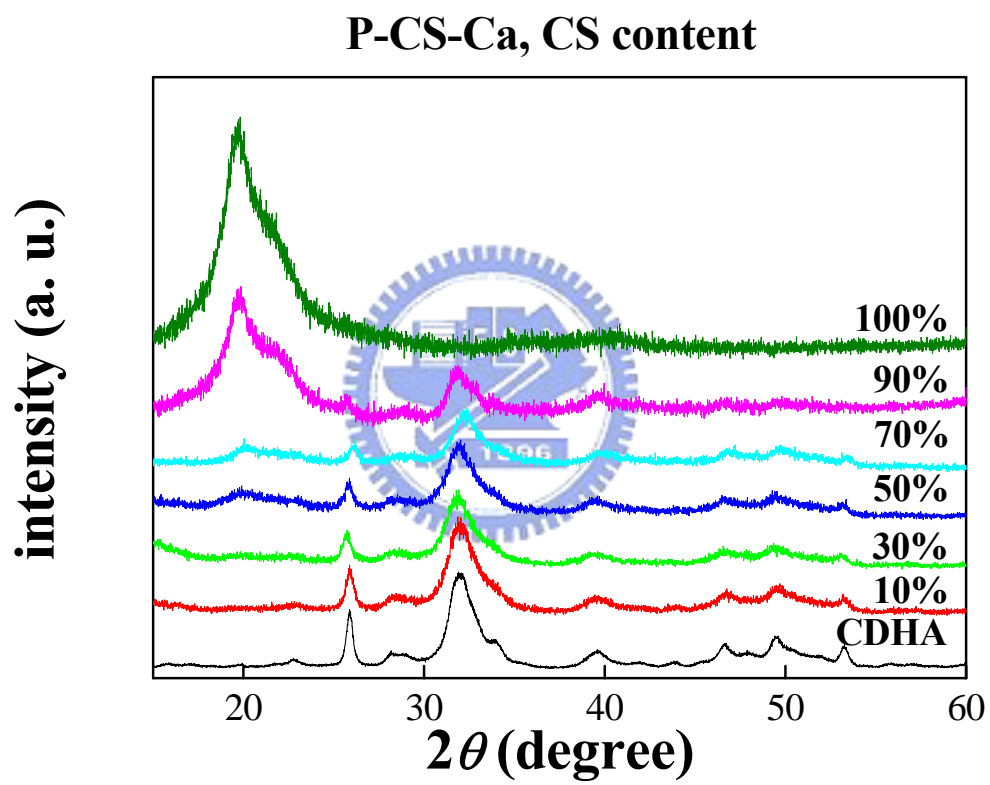


圖 4-14. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之 XRD

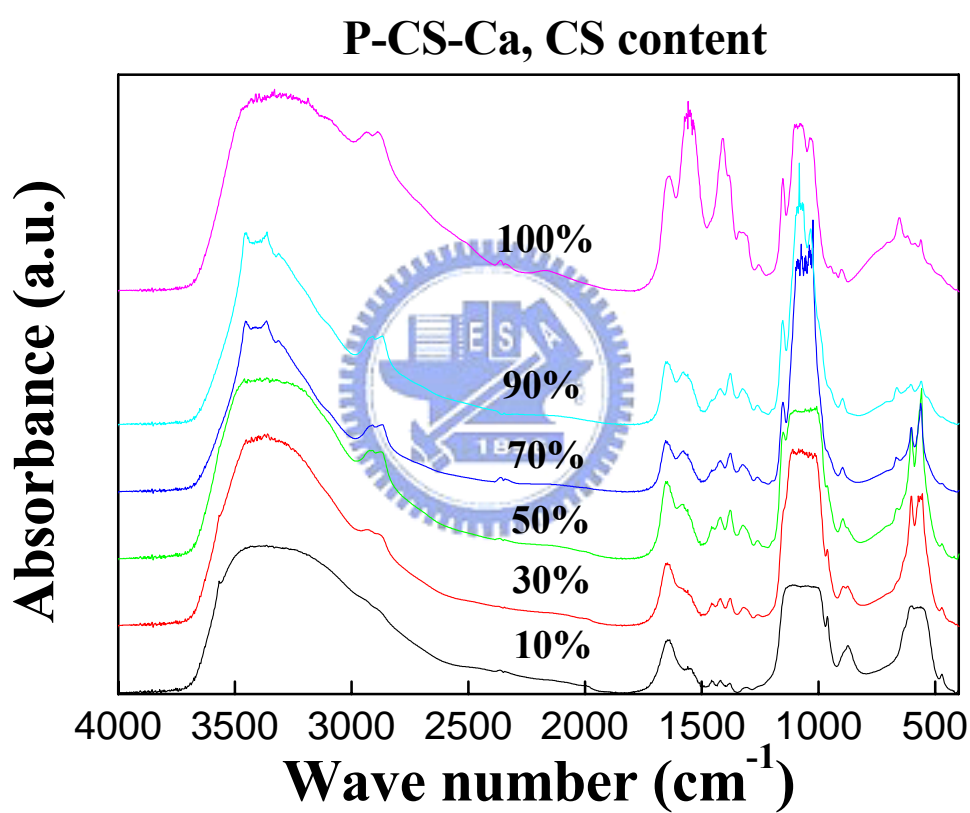


圖 4-15. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，未經

TPP 交聯之 FTIR

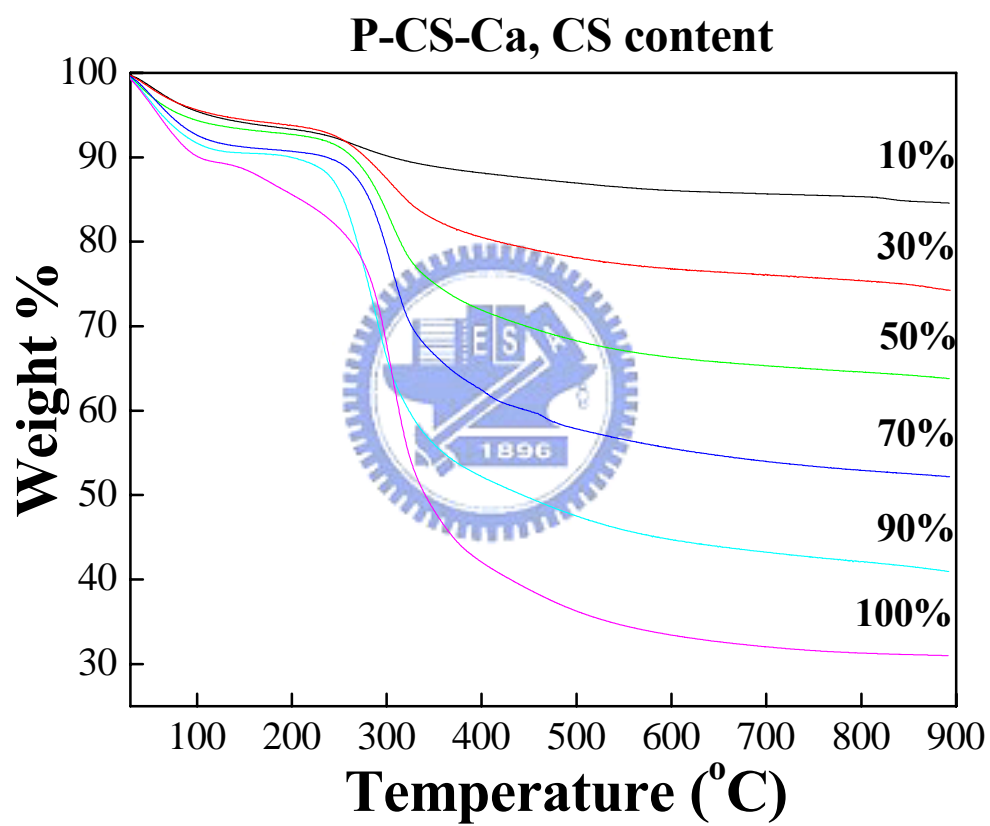


圖 4-16. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，未經過 TPP 交聯之 TGA

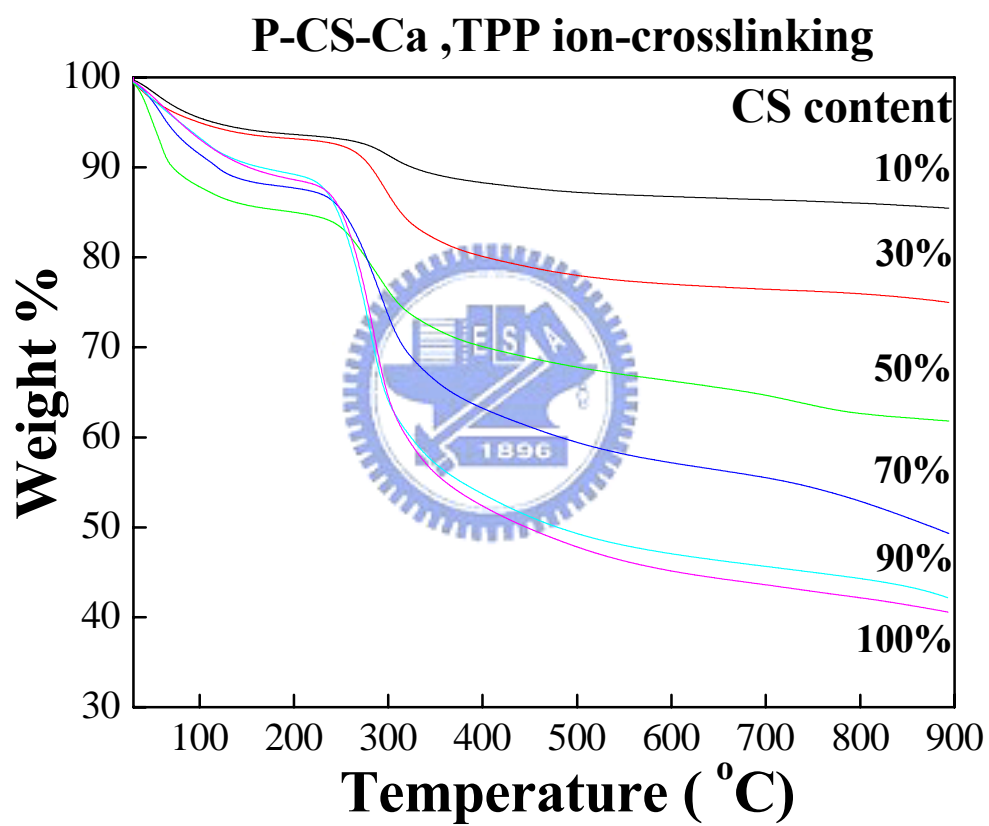


圖 4-17. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過

TPP 交聯之 TGA



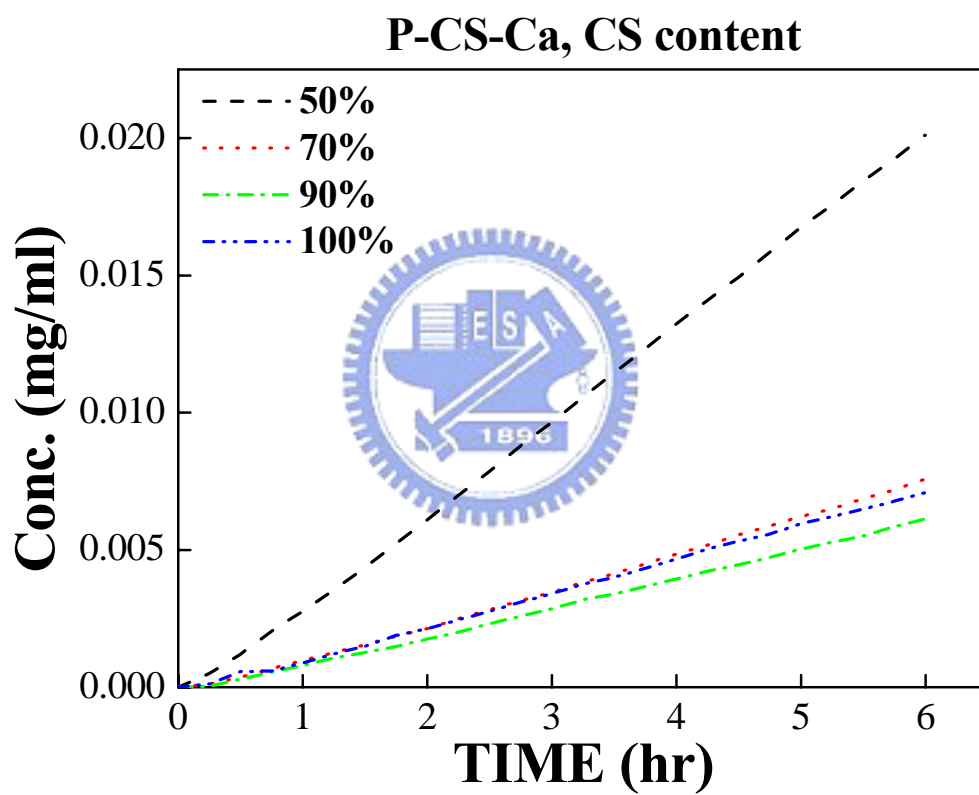


圖 4-18. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過

TPP 交聯後之滲透曲線

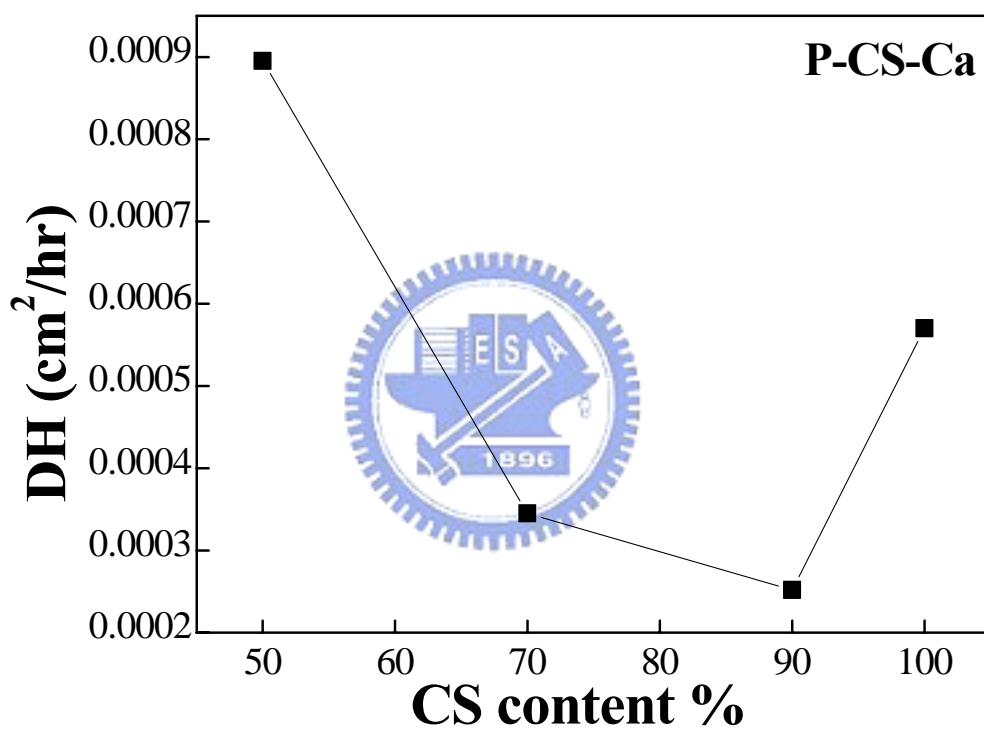
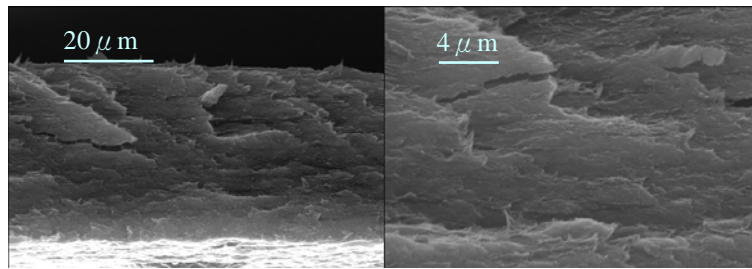
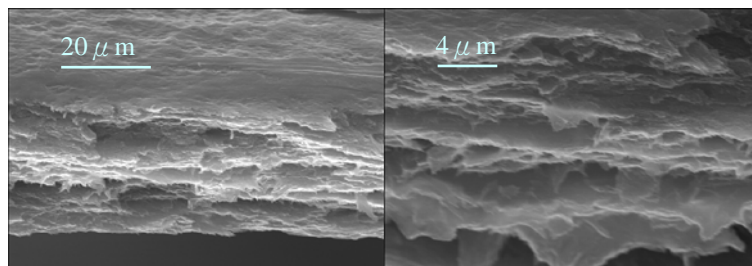


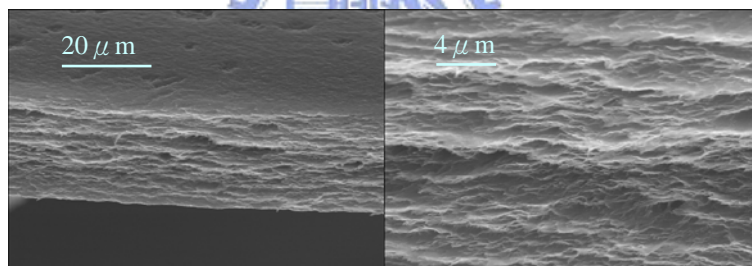
圖 4-19. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之薄膜，經過  
TPP 交聯後之滲透係數



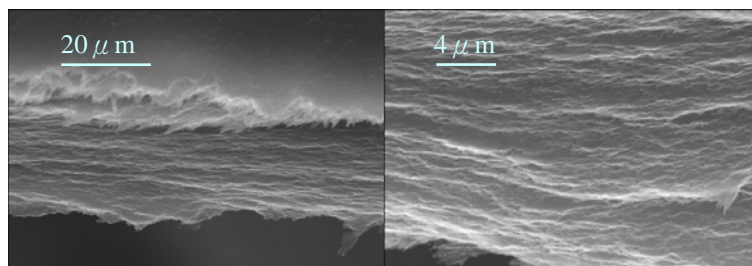
**CS50%**



**CS70%**



**CS90%**



**CS**

圖 4-20. 固定添加順序，不同有機/無機含量比之 SEM

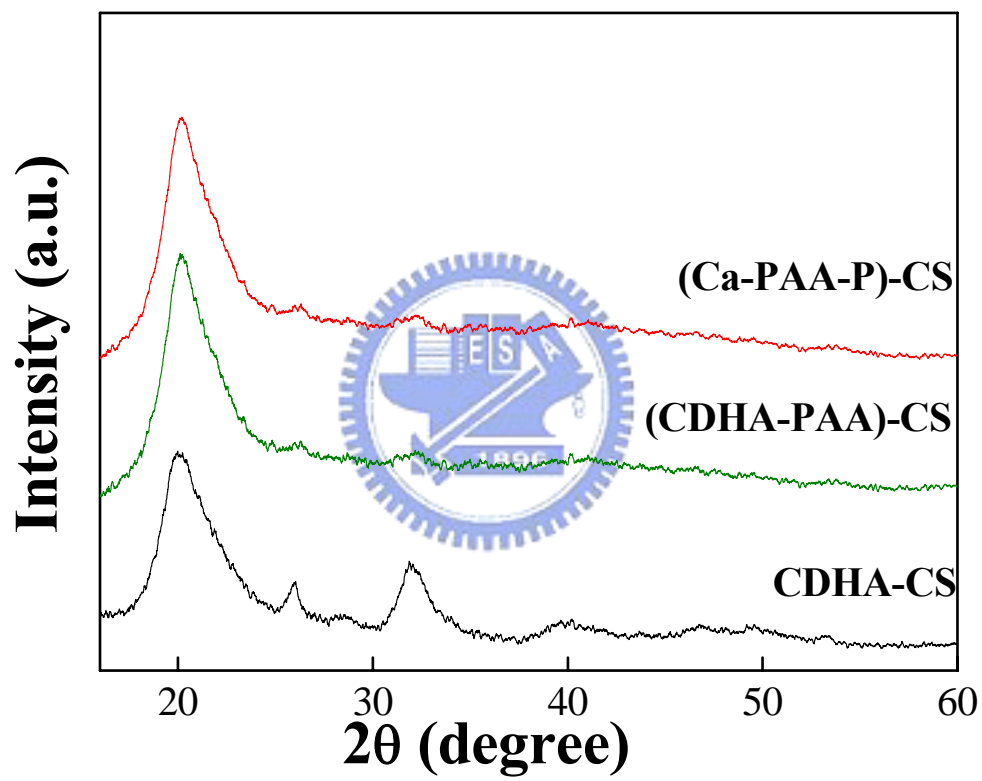


圖 4-21. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之 XRD

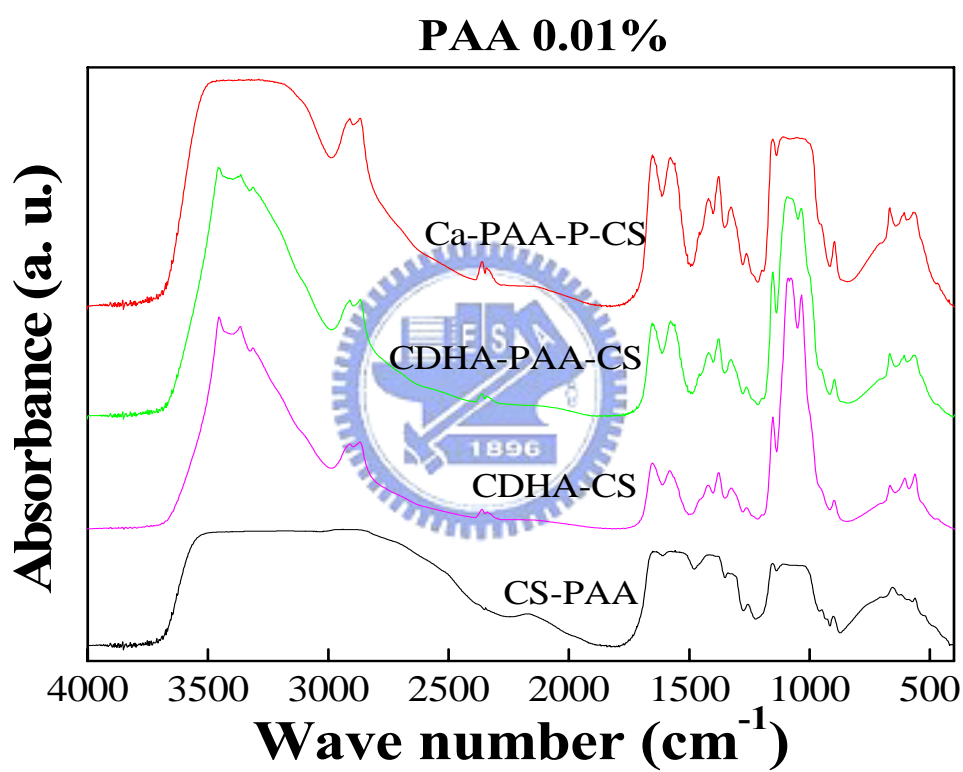


圖 4-22. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜，

未經 TPP 交聯之 FTIR

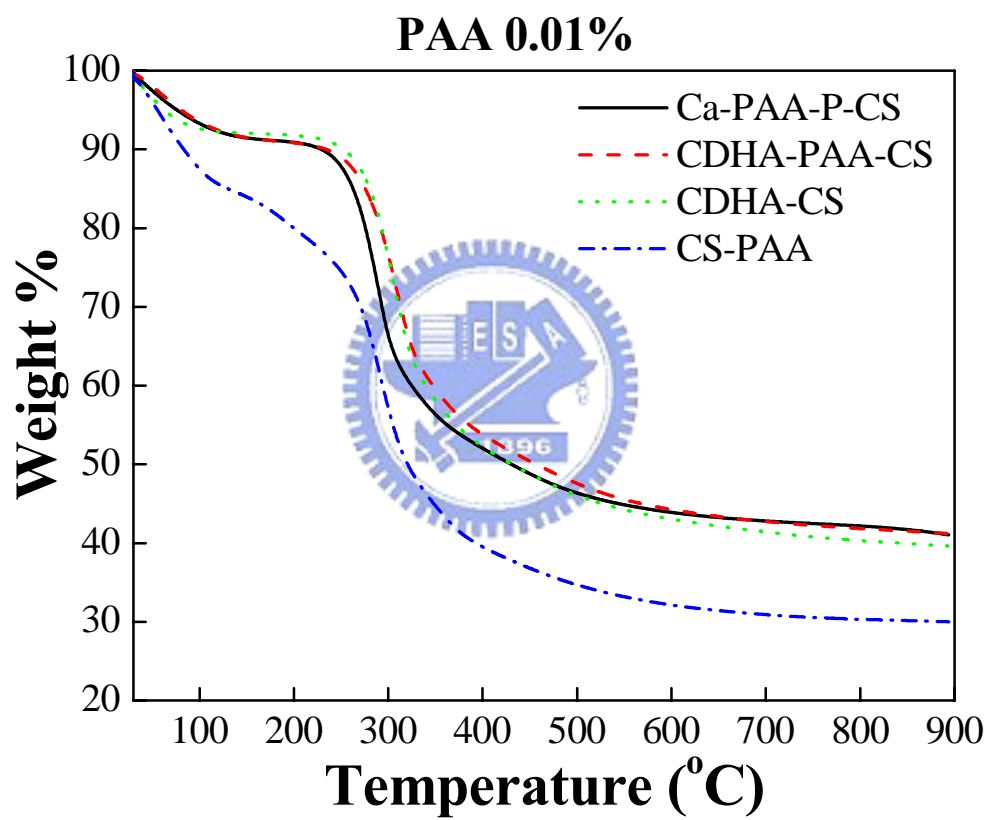


圖 4-23. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜，

未經 TPP 交聯之 TGA

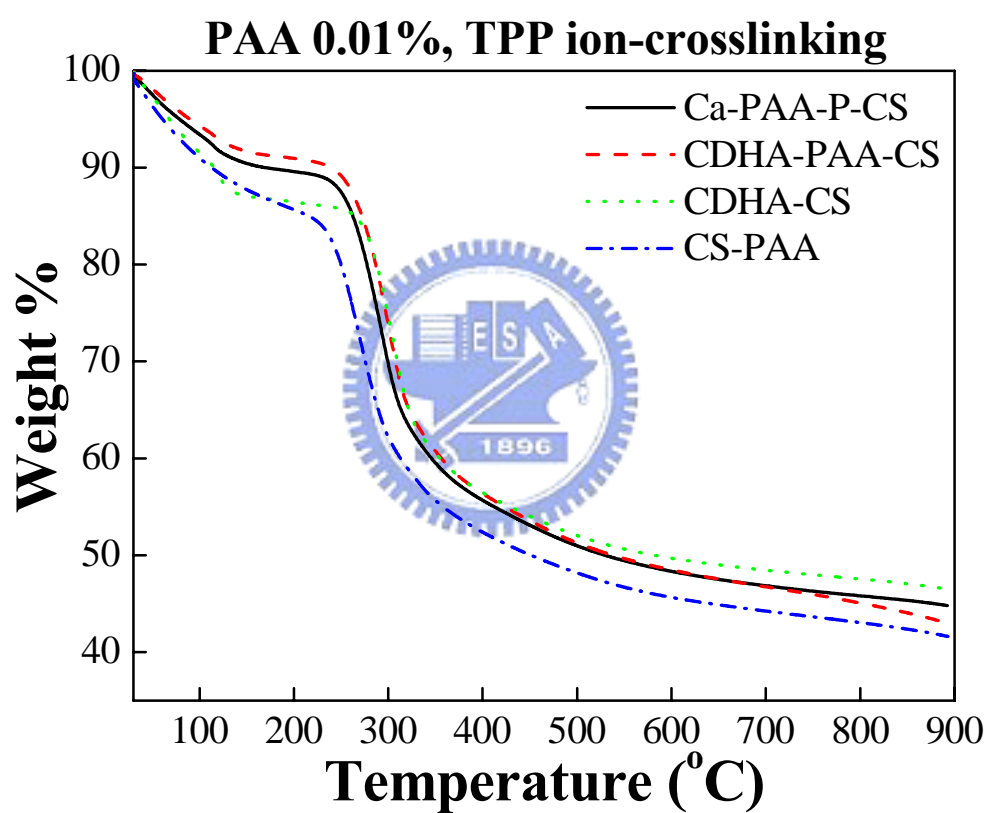


圖 4-24. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之薄膜，

經過 TPP 交聯之 TGA



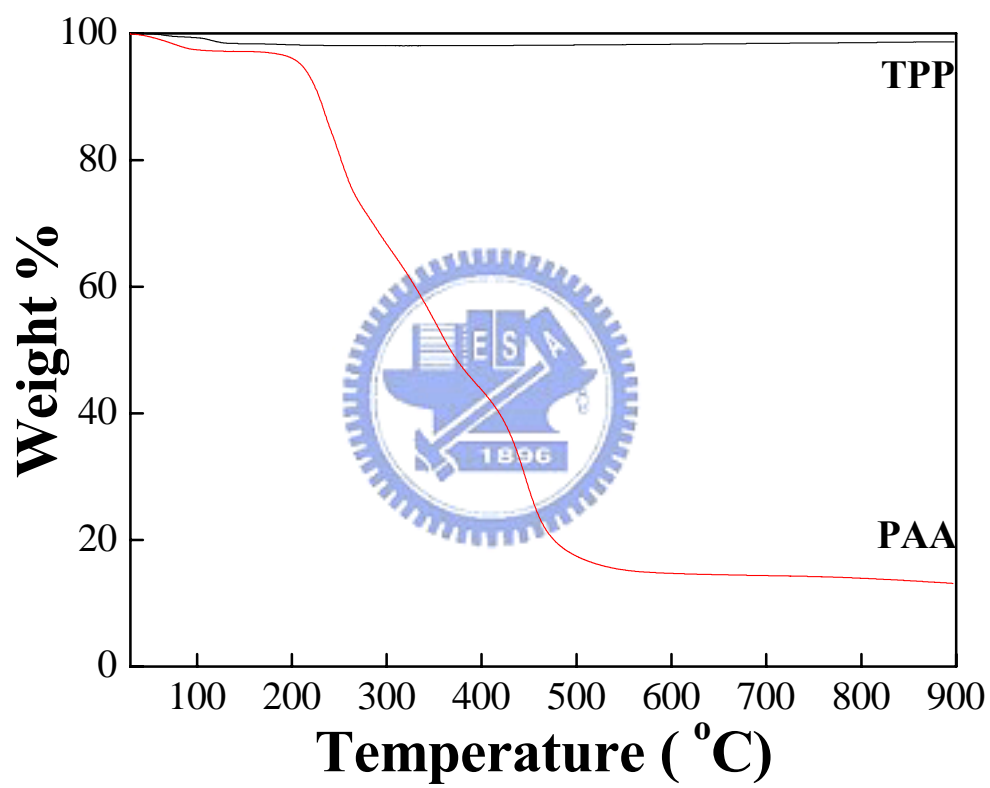


圖 4-25. PAA 與 TPP 之 TGA

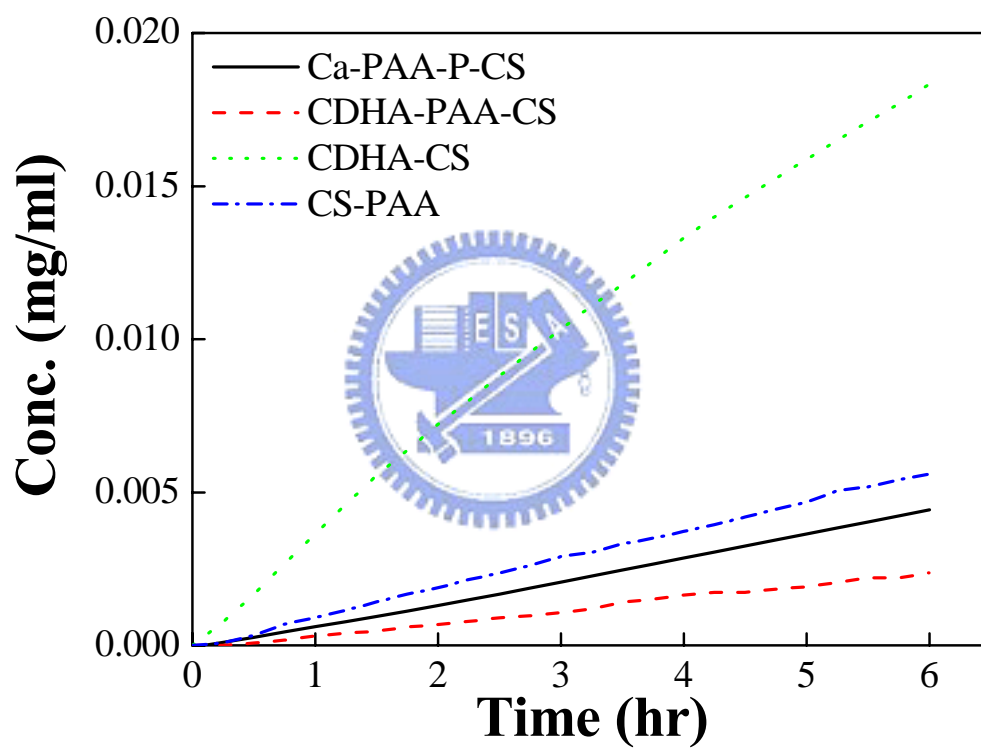


圖 4-26. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之滲透  
曲線

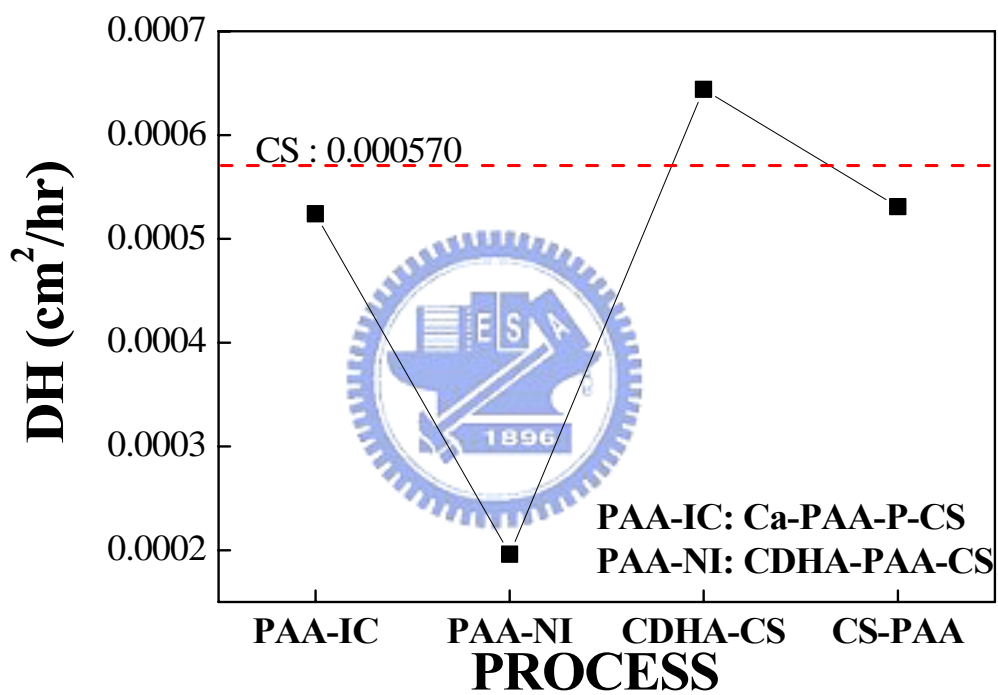


圖 4-27. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之滲透係數

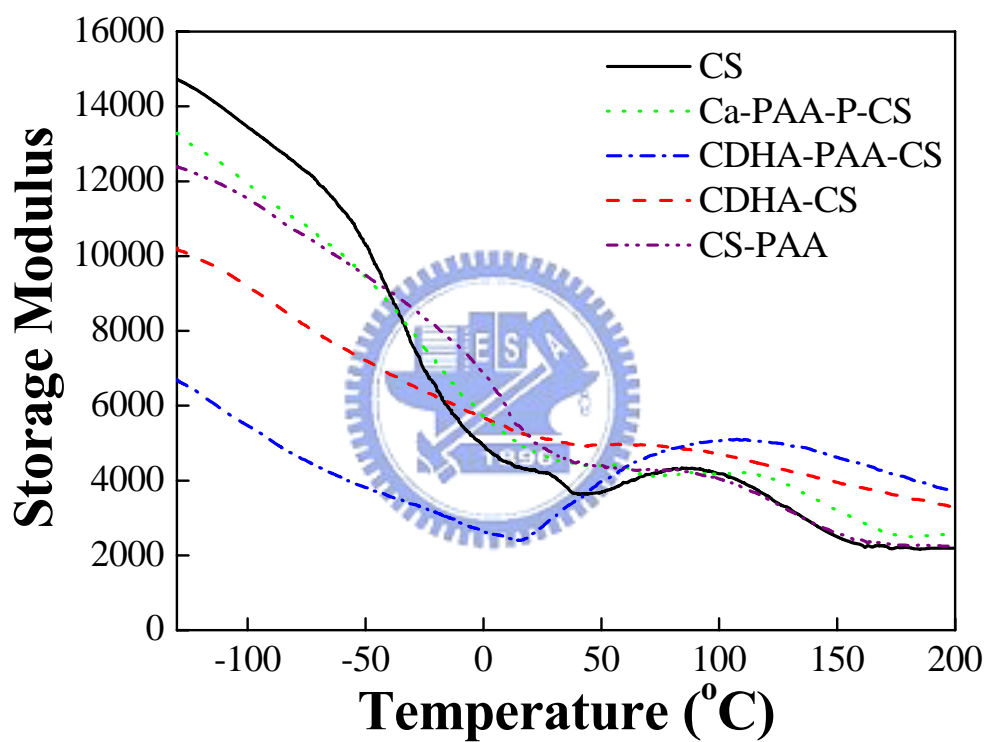


圖 4-28. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之

DMTA-1

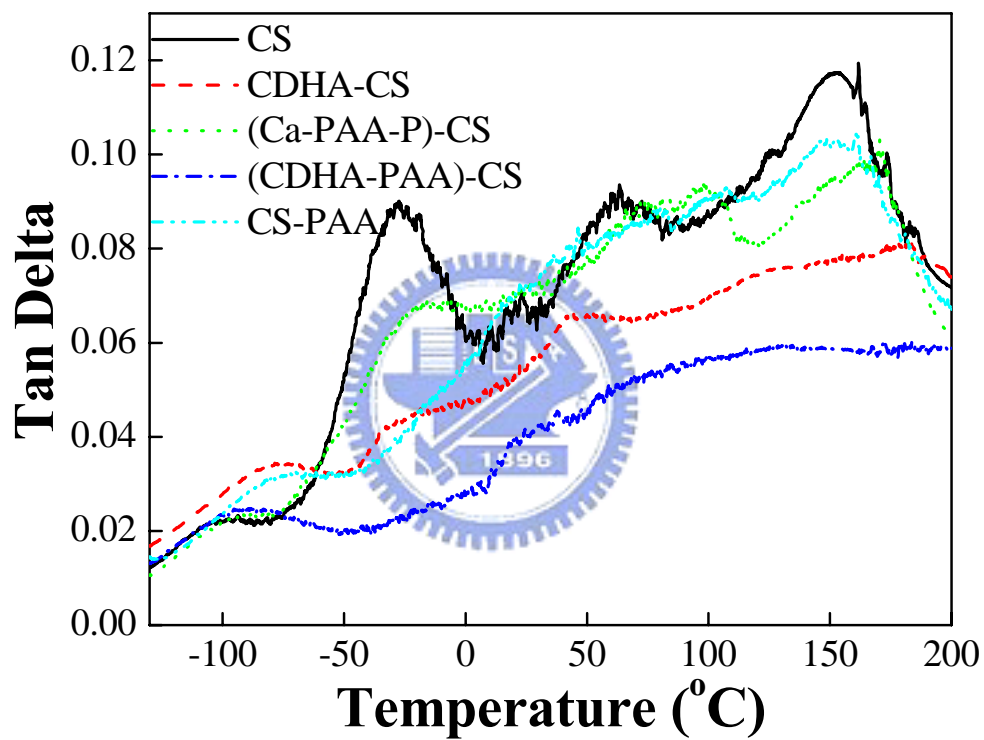


圖 4-29. 固定 CS/CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程之

DMTA-2

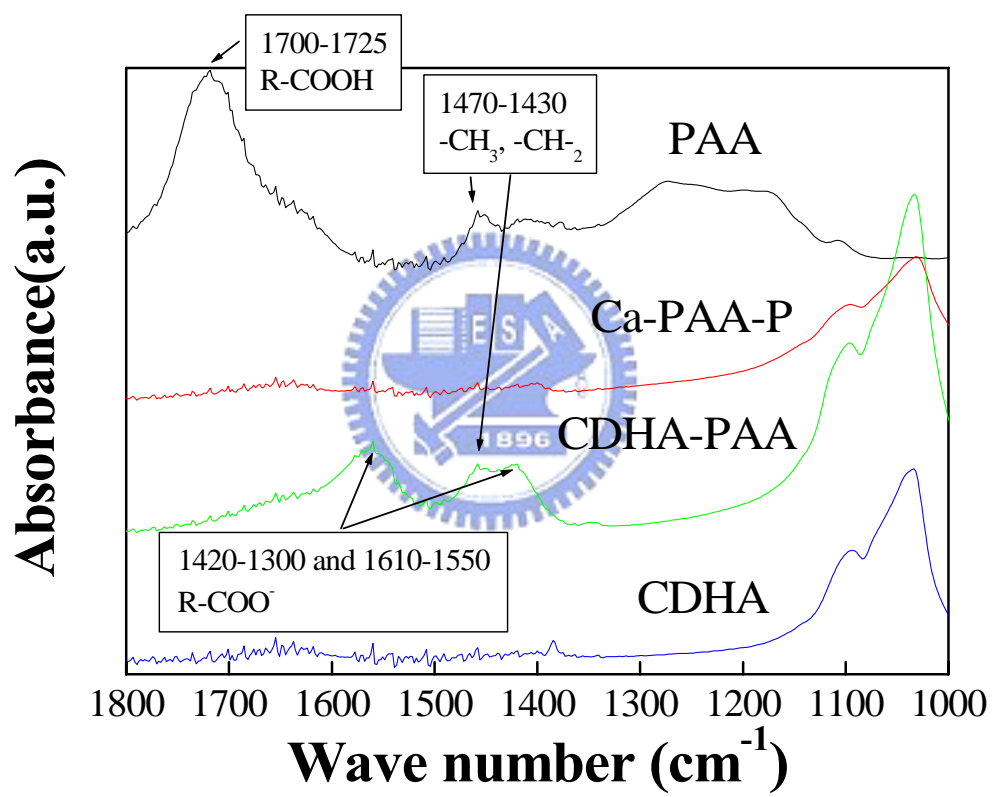


圖 4-30. 固定 CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程粉末之 FTIR

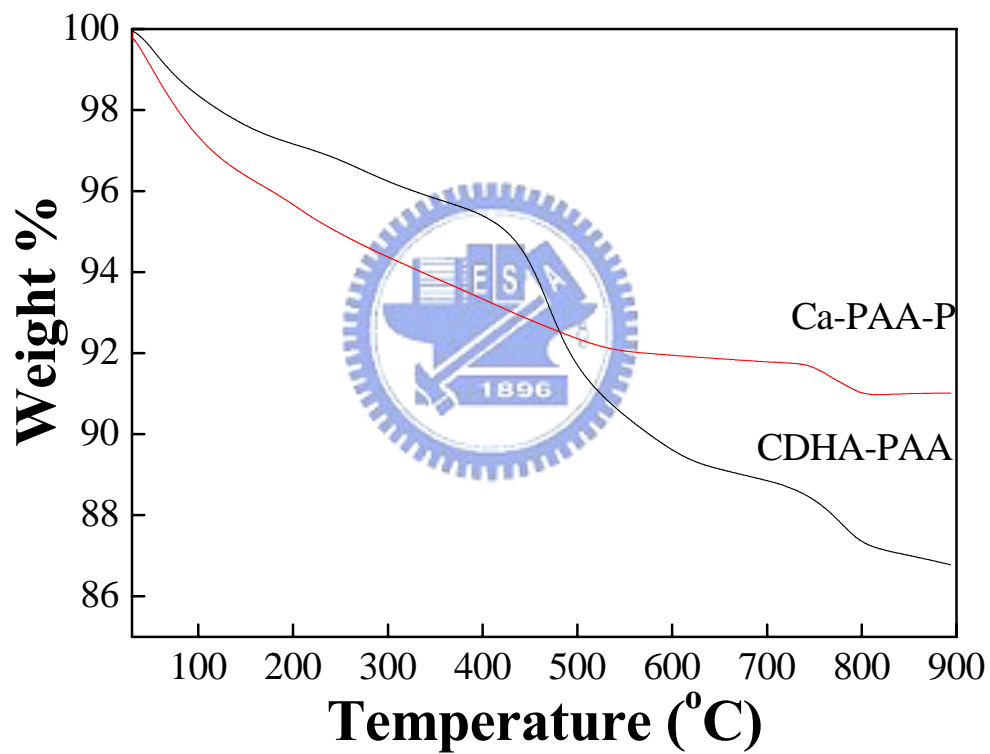
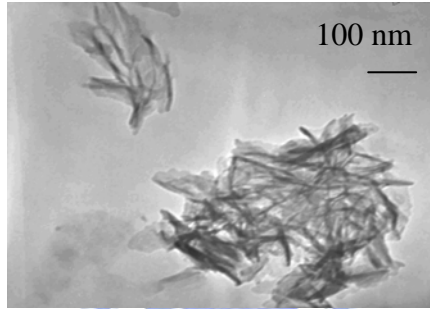


圖 4-31. 固定 CDHA/PAA 含量，不同 CDHA/PAA 製程粉末之 TGA



**CDHA**



**Ca-PAA-P**

圖 4-32. CDHA 與 PAA 之 TEM



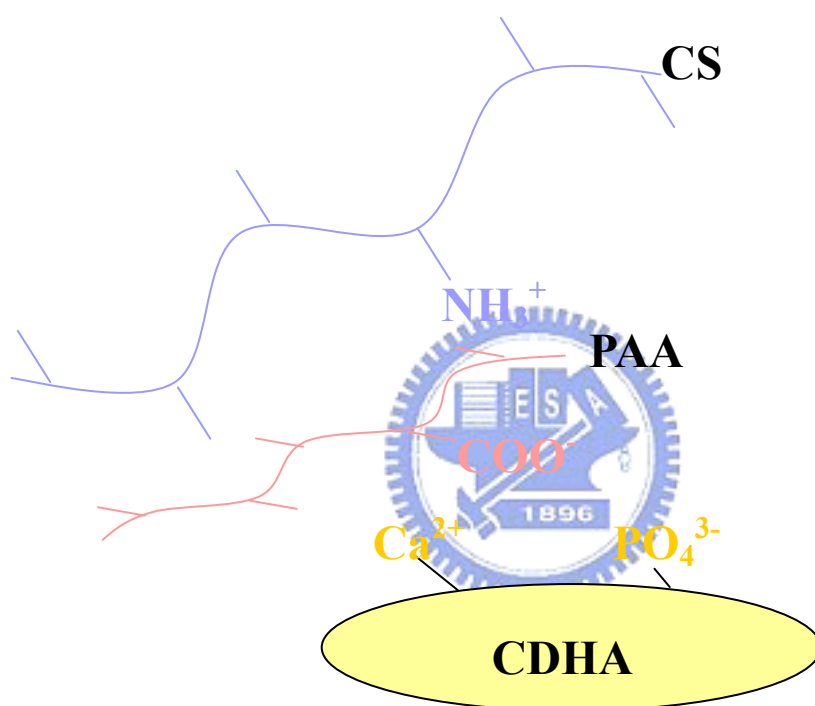
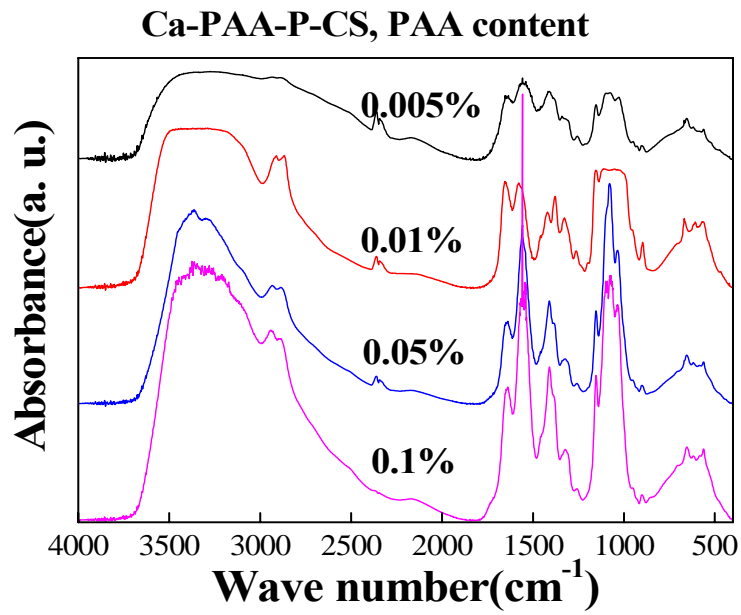
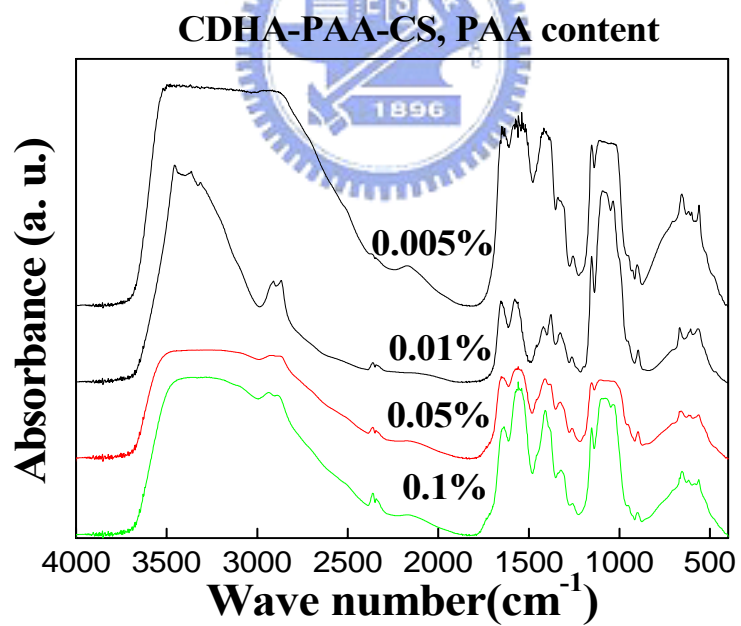


圖 4-33. 示意圖二



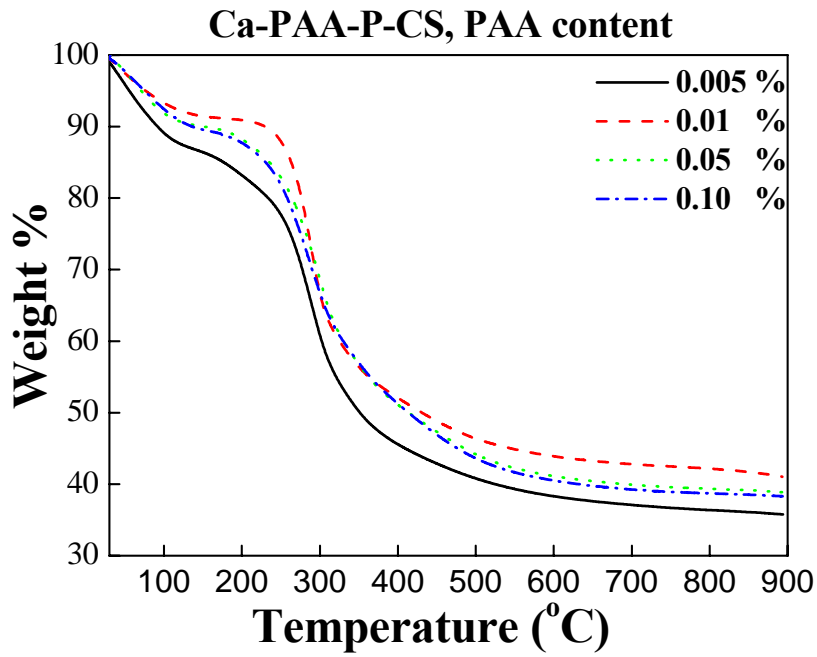
( a )



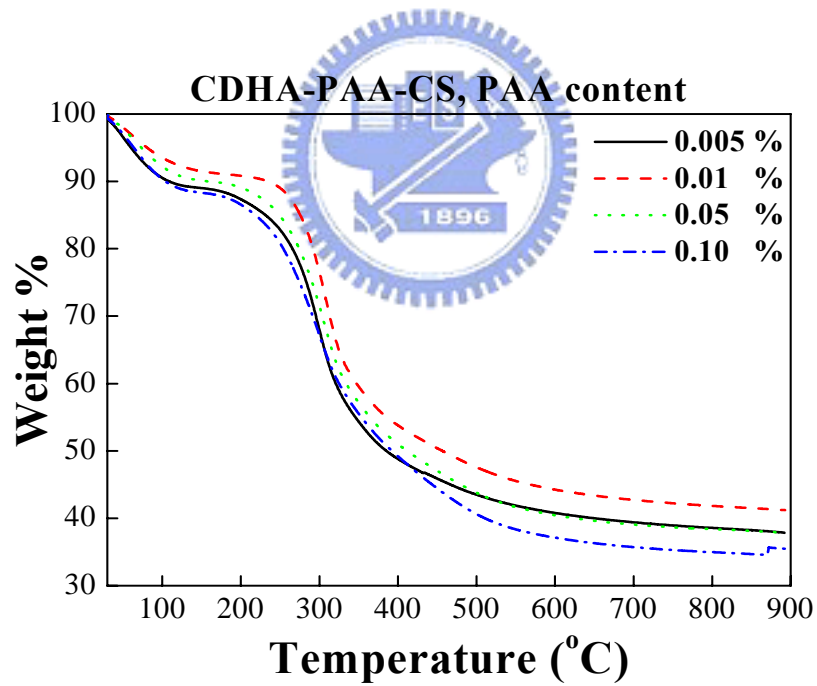
( b )

圖 4-34. 固定製程，不同 PAA 含量之 FTIR

(a)Ca-PAA-P-CS(b)CDHA-PAA-CS

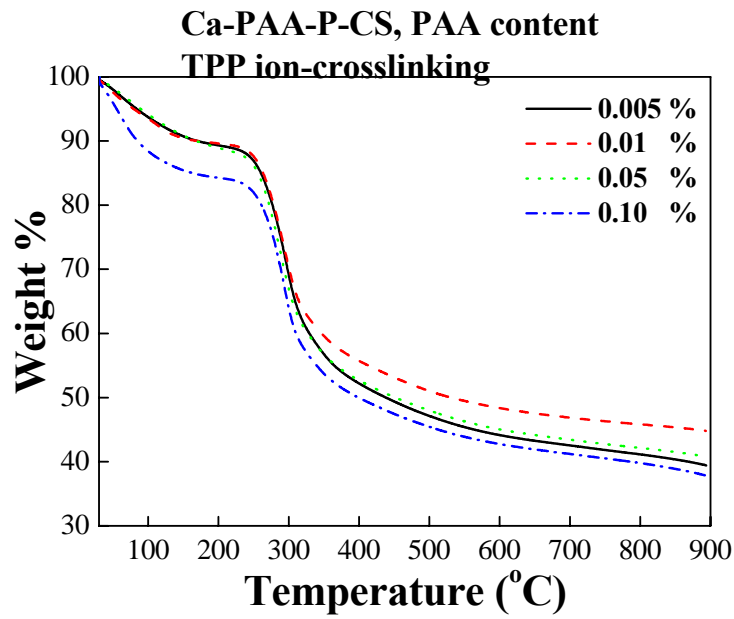


( a )

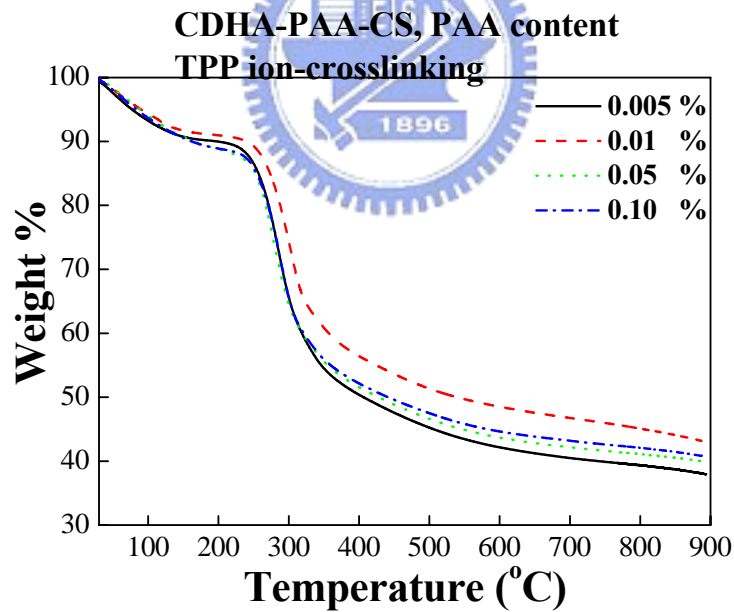


( b )

圖 4-35. 固定製程，不同 PAA 含量，未經交聯之 TGA  
 (a)Ca-PAA-P-CS(b)CDHA-PAA-CS



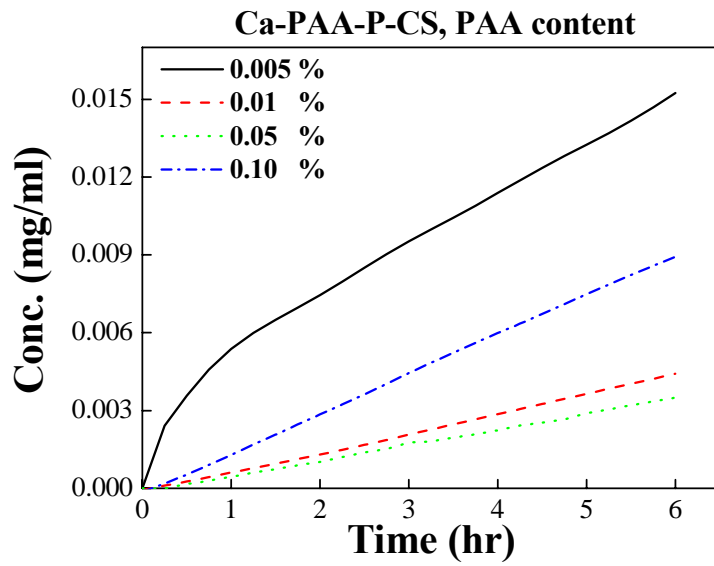
( a )



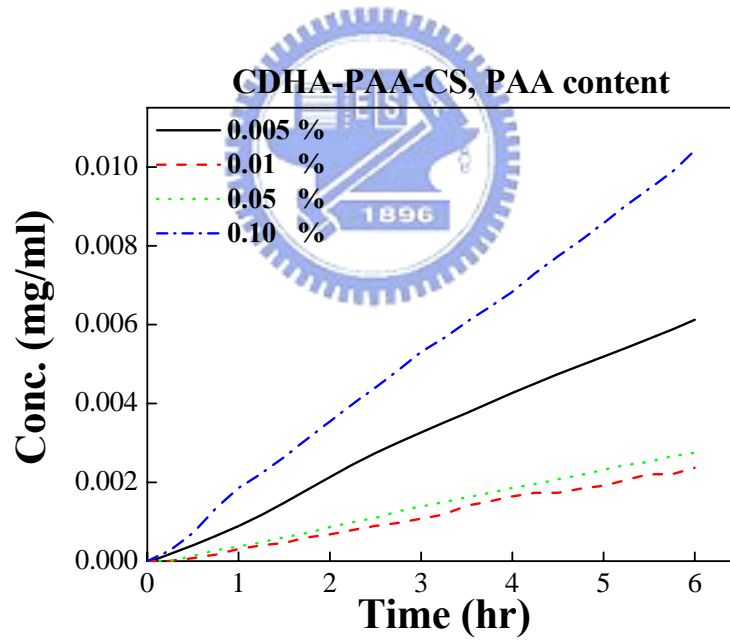
( b )

圖 4-36. 固定製程，不同 PAA 含量，經過交聯之 TGA

(a)Ca-PAA-P-CS(b)CDHA-PAA-CS



( a )



( b )

圖 4-37. 固定製程，不同 PAA 含量之滲透曲線  
 (a)Ca-PAA-P-CS(b)CDHA-PAA-CS

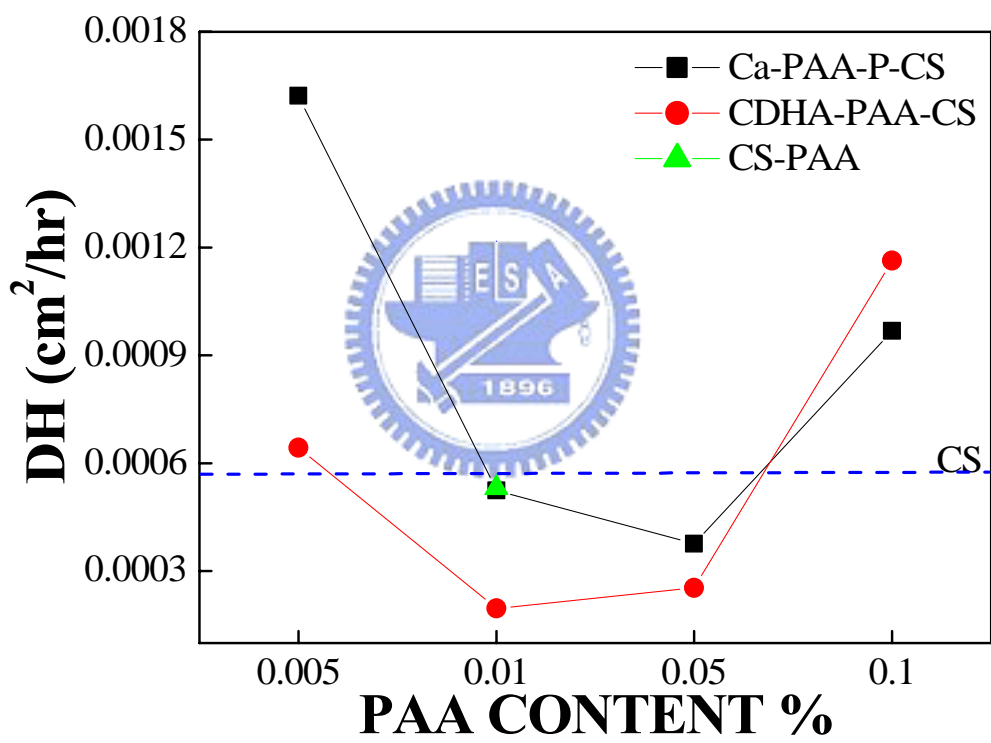


圖 4-38. 固定製程，不同 PAA 含量之滲透係數

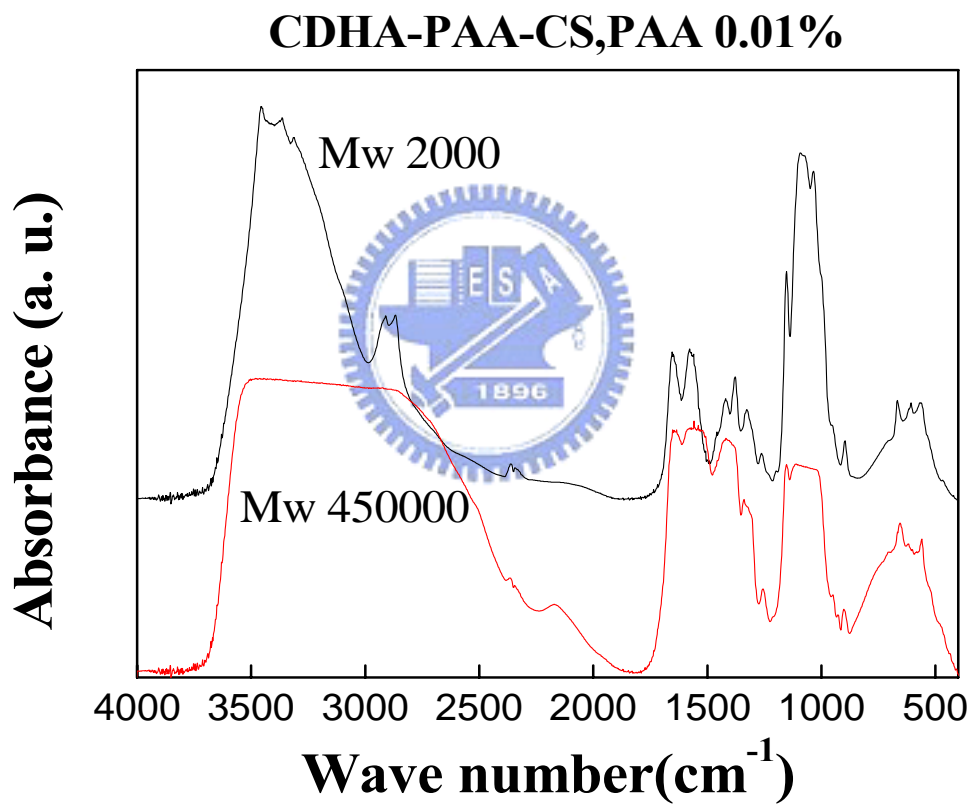


圖 4-39. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之 FTIR

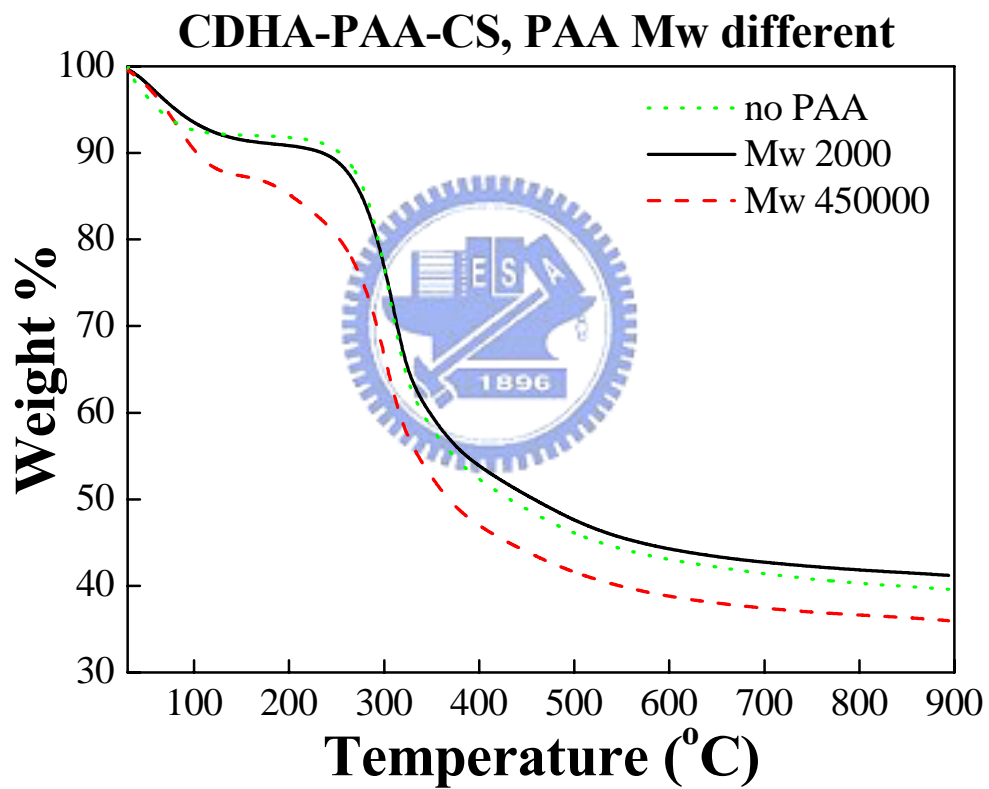


圖 4-40. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之 TGA(未交鏈)



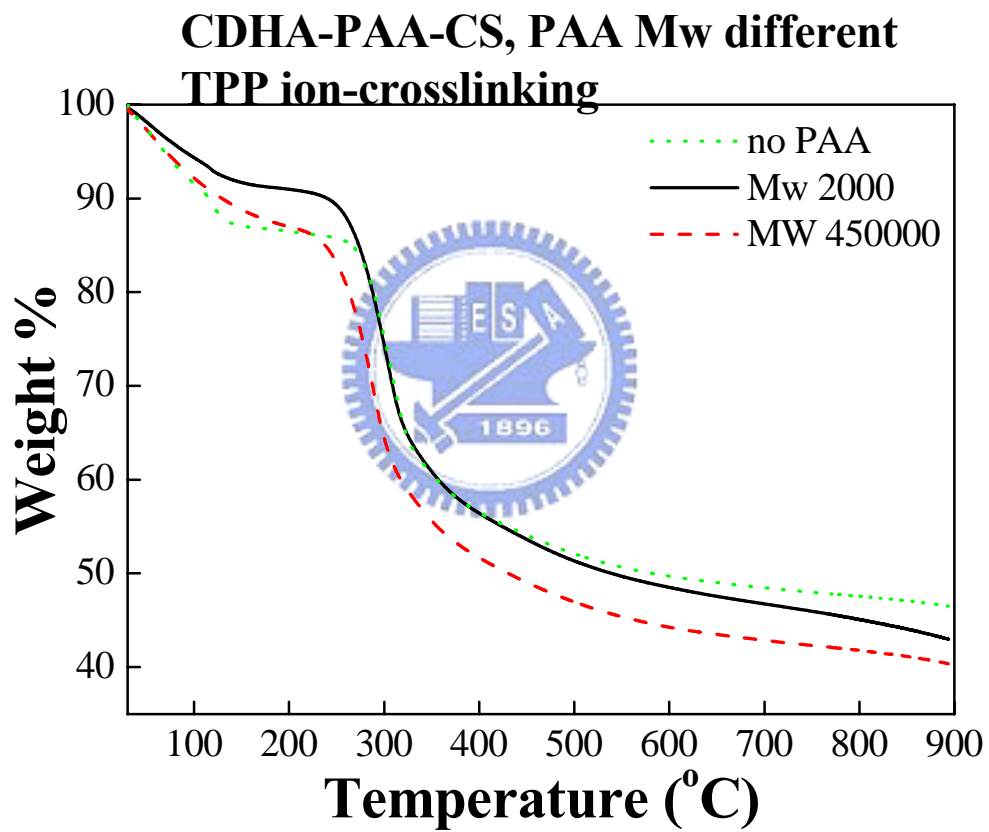


圖 4-41. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之 TGA(已交鏈)

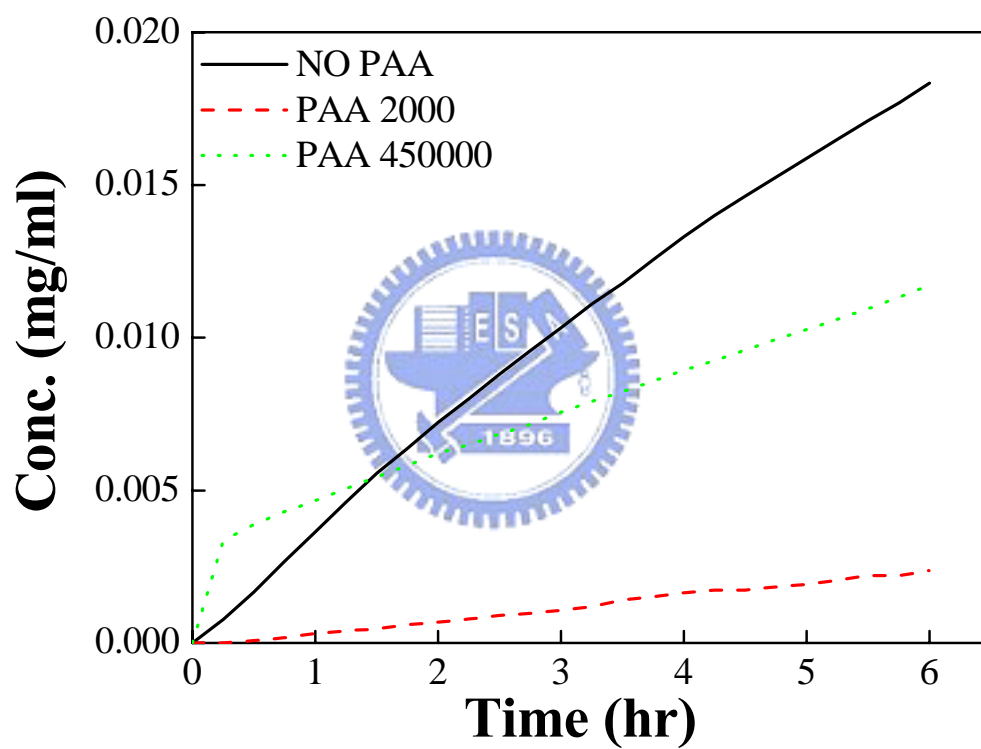


圖 4-42. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之滲透曲線

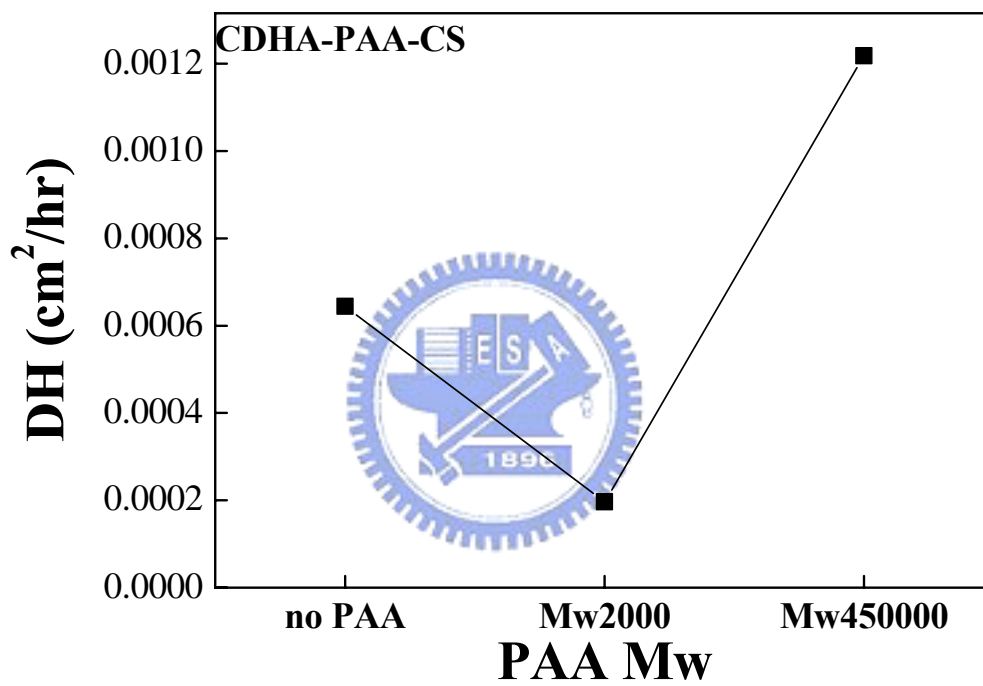


圖 4-43. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之滲透係數

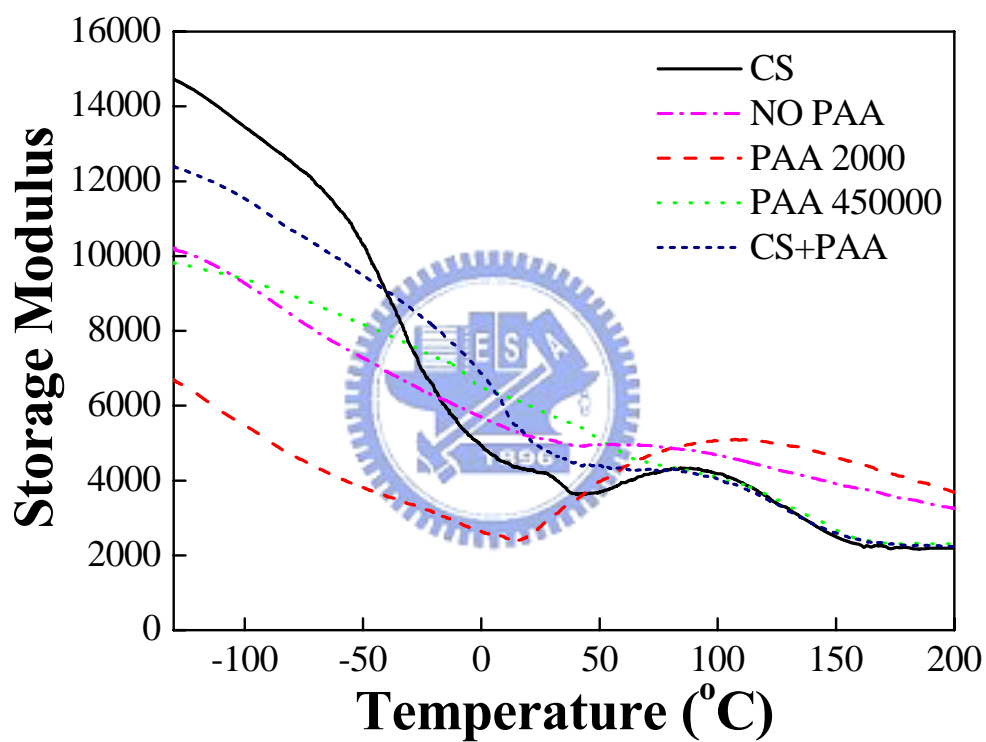


圖 4-44. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之 DMTA-1

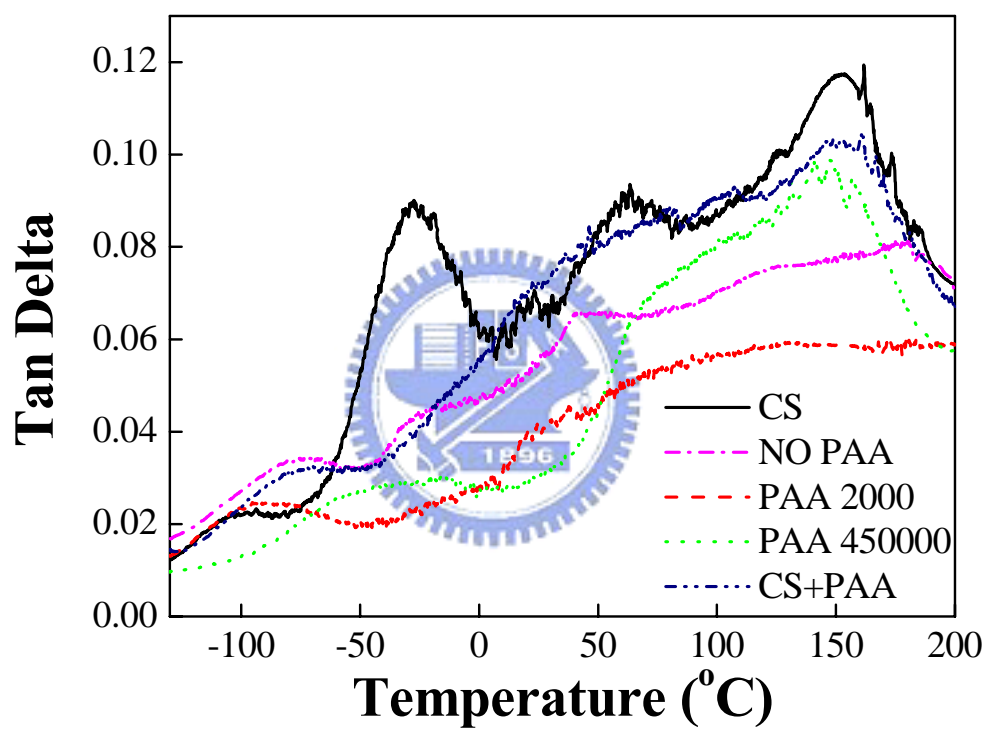


圖 4-45. 固定 CDHA/CS/PAA 製程，相同 PAA 含量，不同 PAA 分子量之 DMTA-2