



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：**94136409**

※申請日期：**94.10.18**

※IPC 分類：**C04B 11/00, C04B 13/00**  
**(2006.01)**

## 一、發明名稱：(中文/英文)

可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品及製造方法

## 二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

葉晉志

代表人：(中文/英文)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

高雄市飛機路427號

國籍：(中文/英文) 中華民國

## 三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

葉晉志

國籍：(中文/英文)

中華民國

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，  
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

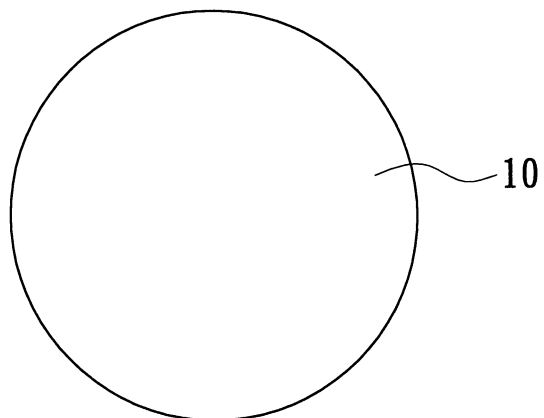
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

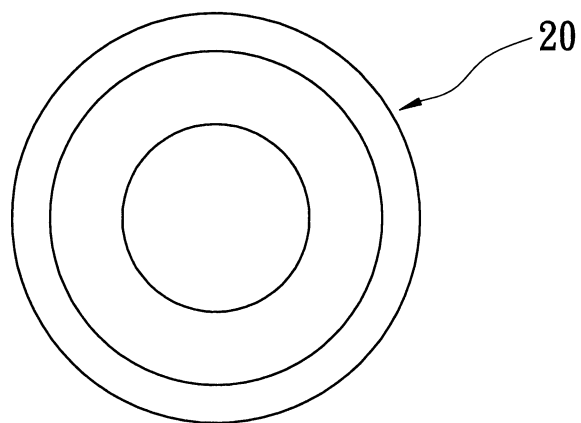
### 五、中文發明摘要：

可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品及製造方法，本發明係提供一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的技術，該技術之特點在於利用控制恆溫、恆濕條件，以真空抽取技術將處理溶液擴散反應進入該生醫用骨科植入材料表面，致使該植入材料表面生成第二相，並利用此第二相作為控制溶解速率之手段。若變化不同處理溶液種類，將可於該植入材料表面形成不同於植入材料基材結晶結構、成分的第二相生成。該技術所產出之生醫用骨科植入材料特徵，為一層狀之同心圓結構。利用該第二相生成與層狀同心圓結構，可作為控制生醫用骨科植入材料藥物釋放載體之途徑。

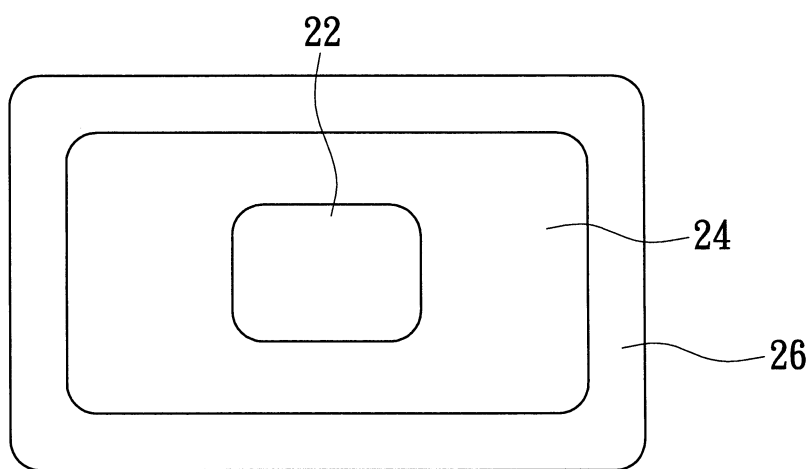
### 六、英文發明摘要：



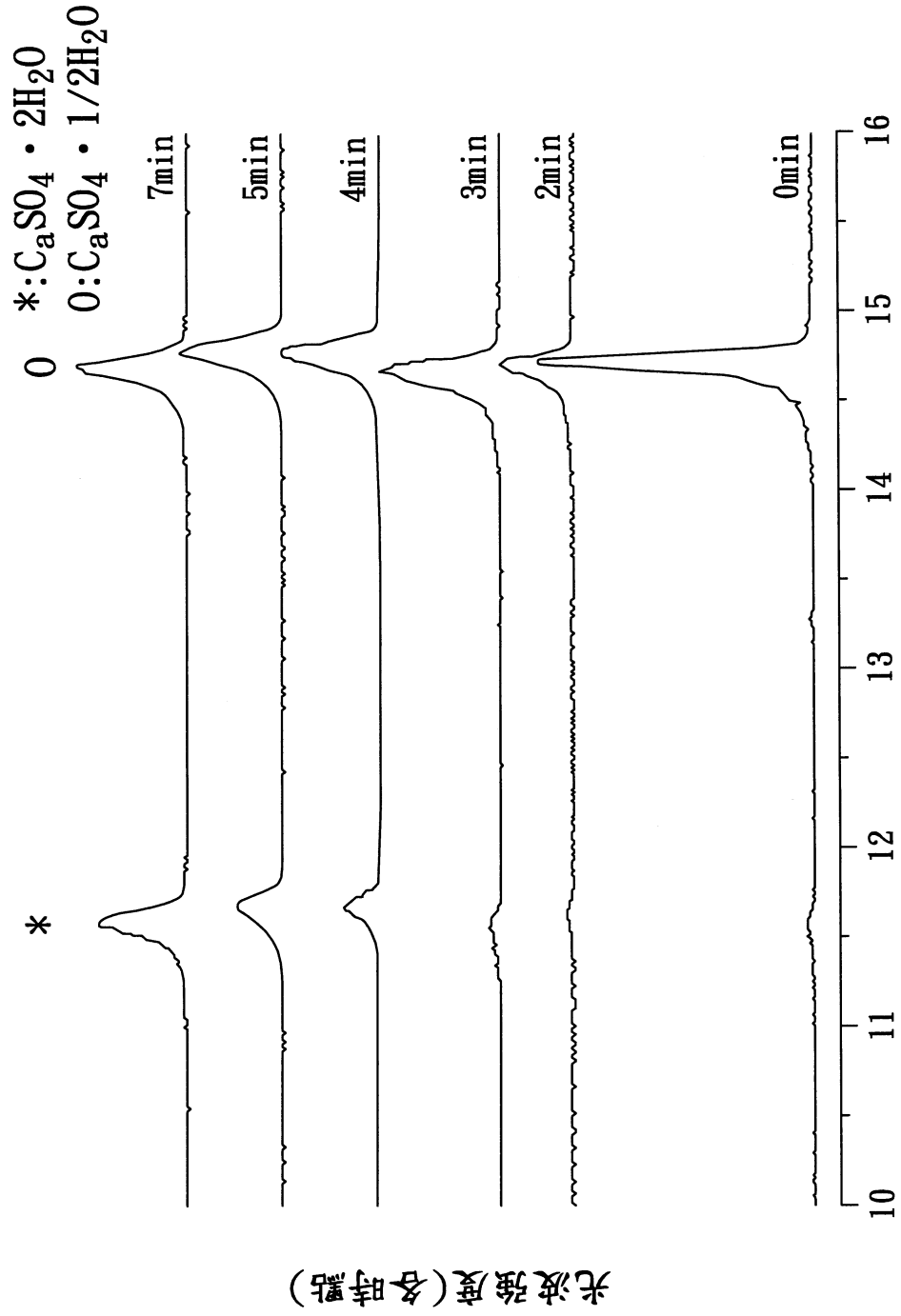
第二A圖



第二B圖

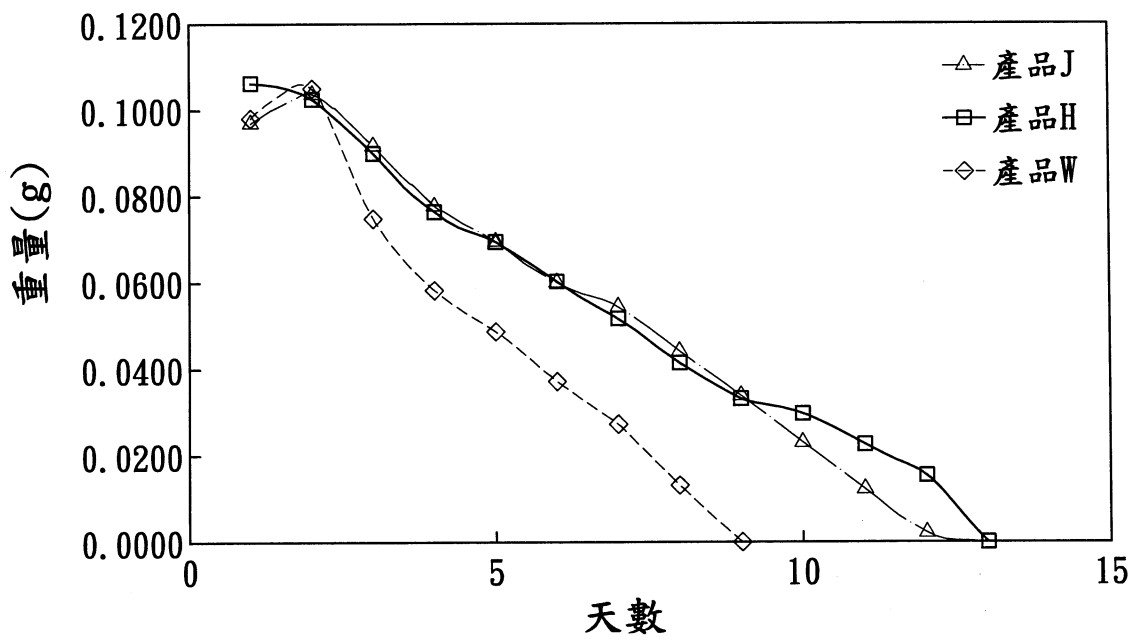


第二C圖

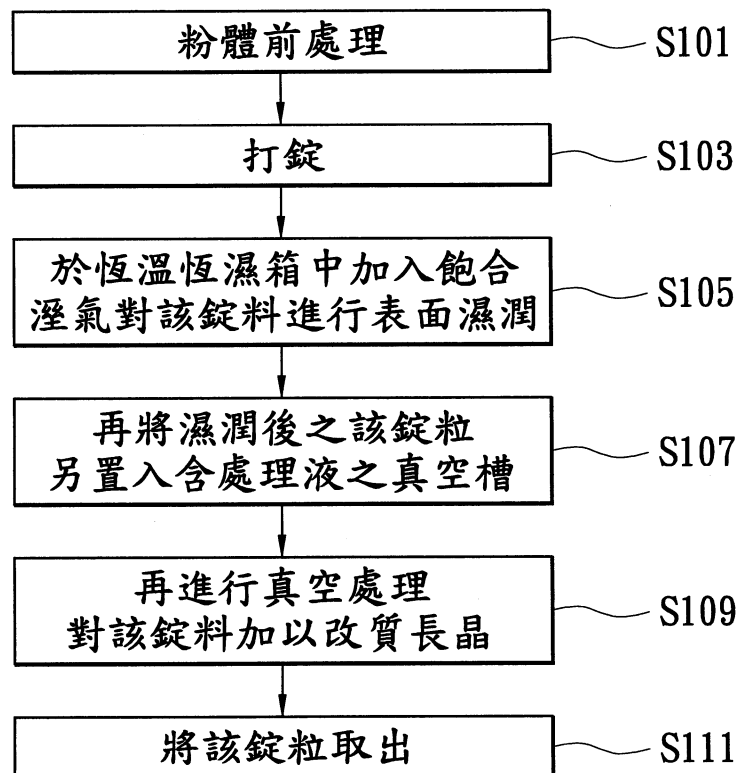


繞射角分佈狀態(角度)

第六圖



第九圖



第十一圖

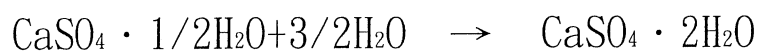
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( 十一 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(代表圖為流程圖故無元件編號)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



96年1月3日(星期四)正替換頁

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明為利用控制恆溫、恆濕條件，以真空抽取技術將處理溶液擴散反應進入該生醫用骨科植入材料，致使該植入材料表面生成第二相。

### 【先前技術】

近年來骨科在臨床上常會遇到，骨質老化及疏鬆症等案例。隨著人口年紀增長，骨替代產品(bone substitute)更是需求孔急。因疾病而造成局部的缺陷因外傷、骨骼疾病而造成局部的缺陷，只需將該部位加以修補即可，而填充材料除了自體骨移植、同種屍骨、加工後之動物屍骨之傳統方式以外，骨科常用之填充材料以硫酸鈣為主之骨水泥，如牛 I 型膠原、羥磷灰石及磷酸鈣的合成品 (Collagraft) 及醫用硫酸鈣骨替代材 (OsteoSet bone graft substitute) 等硫酸鈣材料。但常會因取得不易、病患本身排斥、感染、二次手術、溶解速率太快、軟纖維組織的長入等缺點。同時為因應人體骨骼修補的各種複雜形狀及其相對產生的應力，所以上述各種骨填充材料在實際上使用受到很大的限制。所以要如何避免二次手術及降低植入材料之流失速率、促進骨細胞生長等特性是目前的研究重點。希望能使填充材料的流失速率接近骨頭的生長速率，則可避免纖維組織的長入。

骨骼填充材料是一種植入性的材料，可為單一材料或是多種材料組合成複合材料；其可藉骨生成

96年1月3日修訂\正替換頁

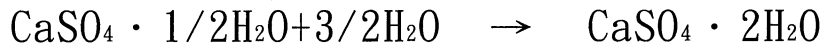
(osteogenic)、骨誘導(osteoinductive)或骨引導(osteoconductive)的影響方式而具有促進骨的修復反應。骨骼填充材料大致可分成自體移植材(autograft)、同種移植材(allograft)、異種移植材(xenograft)、人工材料(synthetic materials)及彼此間的混合物。而人工材料(synthetic materials)可分為：

1. 骨引導塊狀或細粉(osteoconductive blocks or granules)
2. 骨引導水泥(osteoconductive cements)
3. 骨誘導蛋白質(osteoinductive proteins)
4. 複合材料(composites)

人工材料(synthetic materials)：人工材料的出現，大大的拓展骨骼填充材的使用範圍。大致上可分為陶瓷材料與高分子材料兩種。陶瓷以磷酸鈣系列及硫酸鈣為主，二種皆有良好的生物相容性，同時在體內可被吸收。而高分子目前有在體內無法吸收的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)及可吸收的聚乳膠(PLLA)。硫酸鈣是一種無機物質，且具有骨傳導(osteoconductive)功能之骨骼填充替代物。

硫酸鈣(calcium sulfate)即是一般所謂的石膏，其可分為無水石膏( $\text{CaSO}_4$ )、半水石膏( $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ )及二水石膏( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )三種，醫療上經常使用的高硬度石膏即是半水硫酸鈣(hemihydro calcium sulfate)。其加水後產生結晶水，變成二水硫酸鈣就會有凝固硬化效果出現。化學反應式如下：

96年1月3日修(代)正替換頁



整個反應過程中每摩爾(mole)的半水硫酸鈣除了加入3/2摩爾(mole)的水之外，還要加入更多的水使整個漿體能攪拌均勻。所以加入越多的水會使凝固硬化過程越慢，所需時間就越久。待整個反應結束後，過多的水留在硫酸鈣內蒸發後即變成孔洞，所以加入越多的水，硬化後的硫酸鈣強度就越差。而半水硫酸鈣原為二水硫酸鈣遇熱蒸發脫水得之。半水硫酸鈣遇水會產生吸濕性，控制半水硫酸鈣還原為二水硫酸鈣時之結晶程度，可得更大強度之產品，得到較長之溶解時間。其中半水硫酸鈣又可按其物理特性分為 $\alpha$ 、 $\beta$ 。

基於以上描述，可能利用硫酸鈣(calcium sulfate)，以研發出一種利於避免二次手術及降低植入材料之流失速率、促進骨細胞生長等特性達成目前的研究重點。希望能使填充材料的流失速率接近骨頭的生長速率，則可避免纖維組織的長入。即需要發展一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的技術，該技術特點在於控制恆溫恆濕環境，在真空環境下變化不同處理液種類，於生醫植入材料表面形成不同於基材結構之第二相生成。所以發明之技術所生成之第二相組織可作為控制生醫植入材料溶解速率之手段，其特徵在於該結構可為層狀同心圓結構。且該組織為緻密並均勻分佈。導致發明人經努力研發出本發明來達成上述之需求。

#### 【發明內容】

96年1月3日修(五)正替換頁

本發明之主要目的，在提供可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的方法。利於使填充材料的流失速率接近骨頭的生長速率，則可避免纖維組織的長入。

本發明的又一目的，在提供生醫植入材料表面形成不同於基材結構之第二相生成。維持控制恆溫恆濕環境，在真空環境下變化不同處理液種類，於生醫植入材表面形成不同於基材結構之第二相生成，利於控制填充材料的流失速率。

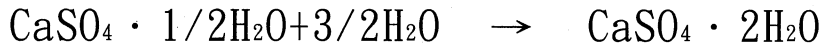
本發明之另一目的，在提供一種可控制生醫植入材料溶解速率之層狀同心圓結構。且該組織為緻密且均勻分佈。易於儲存應用，可以提供低成本高品質之生醫材料功效。

本發明之再一目的，在提供生醫植入材料表面做為藥物釋放之途徑。有利其他類似材料以此相關程序形成製造方式。

本發明提供一種方法利用半水硫酸鈣原為二水硫酸鈣遇熱蒸發脫水得之。半水硫酸鈣遇水會產生吸濕性，控制半水硫酸鈣還原為二水硫酸鈣時之結晶程度，可得更大強度，得到較長之溶解時間。需要一恆溫恆濕環境(Temperature & Humidity Chamber)，用以有效控制在溫度、濕度、時間三大變因，控制半水硫酸鈣轉變為二水硫酸鈣的變化量。另一方面配合溶解速率實驗數據，作為比較。硫酸鈣(calcium sulfate)即是一般所謂的石膏，分為無水石膏( $\text{CaSO}_4$ )、半水石膏( $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ )及二水石膏( $\text{CaSO}_4 \cdot$

96年1月3日修(正)更換頁

2 H<sub>2</sub>O)三種，醫療上經常使用的高硬度石膏即是半水硫酸鈣 (hemihydro calcium sulfate)。其加水後產生結晶水，變成二水硫酸鈣就會有凝固硬化效果出現。化學反應式如下：



整個反應過程中每摩爾 (mole) 的半水硫酸鈣除了加入 3/2 摩爾 (mole) 的水之外，還要加入更多的水使整個漿體能攪拌均勻。所以加入越多的水會使凝固硬化過程越慢，所需時間就越久。待整個反應結束後，過多的水留在硫酸鈣內蒸發後即變成孔洞，所以加入越多的水，硬化後的硫酸鈣強度就越差。受到硫酸鈣粉末本身特性的影響下，因此必需將粉末加以前處理。即進行粉末相關前處理(1)分級(2)合批(3)混合(4)球磨(5)造粒。並透過雷射粒徑分析與 X-rays 進行粉體的比對與控制。

本發明方法主要包含：準備鈣之酸性鹽粉末加以前處理，即進行粉末造粒前處理，以形成原料錠粒；將該原料錠粒以一立體堆疊方式置入一容器中；將該容器置入加濕後再真空抽氣處理裝置中進行強迫濕氣處理液擴散進入原料錠粒表面；進行原料錠粒之長晶，以長成一預定比例之成品錠粒；及將該成品錠粒取出。其中該鈣之酸性鹽為硫酸鈣鹽或磷酸鈣鹽，以單一或混合型態所組成，其中該鈣之酸性鹽可為半水硫酸鈣。

本發明成品構成主要包含：該成品為錠粒狀，且微觀構造為層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造、均一化二水硫酸鈣晶體或磷酸鈣晶體構造；其中該錠粒狀成品表面可形成

不同於半水硫酸鈣晶體結構之第二相生成的二水硫酸鈣；其中該層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造為有助控制溶解速率之層狀同心圓結構；其中該成品錠粒組織為緻密之晶體狀態分佈。

為了使能更進一步瞭解本發明之特徵及技術內容，請參閱以下有關本發明之詳細說明與附圖，然而所附圖式僅提供參考與說明用，並非用來對本發明加以限制者。

### 【實施方式】

請參考第一 A 圖到第十圖為本發明之實施例，其中詳細說明如下：(1)將半水硫酸鈣粉體透過粉體震盪過篩機，進行粉體過篩。分別經過美國材料與試驗協會 (ASTM) 規範下之標準分析篩網 100、120、100、325、400、500 震盪過篩 48 小時。全程需在相對濕度保持 10%、操作溫度 5°C 下施行，以避免粉體因接觸空氣後所發生的化學變化。(2)過篩後之半水硫酸鈣粉體經過雷射粒徑分析後，取特定比例的粒徑粉體進行純化處理。(3)利用多重熱處理條件設定爐具，於爐內進行材料成分的改質。由於半水硫酸鈣多半具有  $\alpha$ 、 $\beta$  半水硫酸鈣與空氣中迅速反應所生成的二水硫酸鈣，因此必須加以分別進行材料性質的安定化。操作時間約 48 小時後取出並保存。(4)將分別所保存之不同粒度、成分組成之純化粉體進行 x-ray 確效。(5)打錠。初步設定參數為添加 2% 醫療用硬脂酸肼黏結劑。

將經過打錠完成後之 2% 之錠粒，以田口式法則進行實驗設計。每一單次取量 500g 為實驗基準單位。將 500g 為

基準單位之錠粒，均勻排列於不鏽鋼槽體內，以 10 X 10 排列，分隔堆疊 5 組。利用強力的真空馬達，將處理器中的空氣抽出。操作壓力參數設定為 0~5 大氣壓。以上置水槽倒入  $10^{-6}$  之純水，以 5 C.C/ sec 的流速。升溫速率控制在  $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$  並加熱至  $100^{\circ}\text{C}$ ，控制不同相對濕度參數 50~100%。操作時間維持 48 小時。

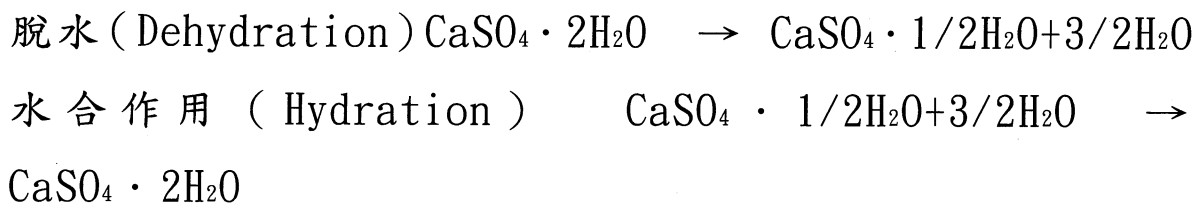
請參考第二 A 圖到第二 C 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應前後圖，其中第二 A 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應前圖，即為一原料錠粒 10 之外形示意；又其中第二 B 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中或反應後圖，即為一原料錠粒 10 形成同心圓層狀結構 20 之示意；又其中第二 C 圖為打成方形錠後進行加濕後再真空程序的反應中或反應後圖，其中分三層分別為半水硫酸鈣晶體 22、半水與二水硫酸鈣晶體交界 24、二水硫酸鈣晶體 26。

請參考第三 A 圖到第三 C 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中微觀構造圖，其中第三 A 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心圓層狀結構外層之微觀構造圖，具有小粒二水硫酸鈣晶體 261 之外形；又其中第三 B 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心圓層狀結構內層之微觀構造圖，具有小粒半水硫酸鈣晶體 221 及小粒二水硫酸鈣晶體 261 之外形；又其中第三 C 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心圓層狀結構心部之微觀構造圖，具有小粒半水硫酸鈣晶體 221。且其中第六圖

46年(月)日	(頁)	共(頁)
---------	-----	------

為本發明進行加濕後再真空之反應狀態反應物 X-ray 繞射圖譜對時間變化的特性圖，可觀察得知本發明之量產能力已經有一定水準。又第七圖為本發明進行加濕後再真空之反應後成品錠粒表面微觀構造圖，可觀察得知本發明之抗溶解能力已經有一定水準，其中半水或二水硫酸鈣晶體 28 為穩定之不易溶解態；其中對第八圖為本發明進行加濕後再真空之反應前原料錠粒表面微觀構造，於圖中其原料錠粒 10 表面之混雜少結晶狀態明顯不同。

本發明使用物料及相關反應物微觀構造應加以顯示；其中在  $\text{CaSO}_4$ （無水硫酸鈣）(C. S. anhydrate)（請參考第一 A 圖為一般理想製程所形成無水硫酸鈣晶體 15 之微觀構造圖片）、 $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ （半水硫酸鈣）(C. S. hemihydrate)（請參考第一 B 圖為一般工業製程所形成之半水硫酸鈣粉體之微觀構造圖片，並且其中包括粉料及塊狀半水硫酸鈣 16）、及  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （二水硫酸鈣）(C. S. dihydrate)（請參考第一 C 圖為一般工業製程所形成之二水硫酸鈣晶體 18 之微觀構造圖片）；並且以下為水和相關方程式：



此外再進行溶液中溶解測試一週 -CaS 溶解測試 (Dissolution test) - 1wk(如第五 A 圖及五 B 圖所示 - 第五 A 圖為未經過處理後之試片，而第五 B 圖為本技術所生成錠粒)。

46年(月)3日修改( )

將本技術所生成錠粒經過處理後，浸泡入緩衝液 (Hanks' solution) 中進行初步浸泡實驗，即便在溶液中仍不會發生崩解。而其表面所出現的塊狀斑點為散佈之黏結劑。未經過處理後之試片，再浸入緩衝液 (Hanks' solution) 中旋即發生崩解。

此外再進行溶解速率測試 (如第九圖所示)。(1) 溶解速率測試乃將經本技術處理後所得試片，秤取 100g 於相對濕度 10% 之空氣中靜置 24 小時後稱重，以 1 公升之緩衝液 (Hanks' solution) 浸置，沖蝕每隔 24 小時將樣品取出置於 70°C 烘箱中烘乾 4 小時後稱重紀錄之，並計算重量損失。(2) 本實驗中之相對對照組為醫用碳酸鈣 (OsteoSet) (產品 W-Wright) 與 JAX (產品 J-Smith) 兩種錠粒，由於相對實驗組之試片樣品不足，採以相對的重量損失進行溶解速率分析。(3) 透過重量損失判定其溶解速率。

經過長達十四週的溶解速率實驗，以 Wright (產品 W) 與 Smith (產品 J&H-Wright) 兩家公司的顆粒狀物 (pellet) 產品作為比較對照實驗，其中受限於試樣的取樣因素影響下，本實驗使用相對的溶解速率進行比較分析。根據實驗數據指出本技術所形成之錠粒及 Wright 與 Jax 兩樣產品，在第一、二週時皆能維持一定的溶解速率。至第三週時 Wright 之醫用碳酸鈣 (OsteoSet) 產品 (產品 W) 所殘存的重量大幅下降，進行實驗至第八週即完全消失。反觀 Jax 產品系列，因其特殊的打錠設計與凝膠 (gel) 溶液的配合下，遲至第十三週才完全的溶解消失。同樣的在受到本技

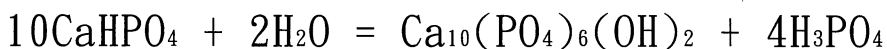
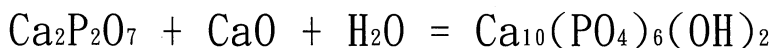
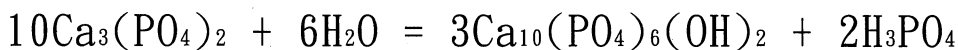
96年1月3日修訂(五)版決頁

術處理後，不但可以有效抵禦溶解速率實驗下長時間的浸泡，具有較低的溶解速率。

請參考第四 A 圖到第四 B 圖為本發明生產成品錠粒前第四 A 圖及生產成品錠粒後第四 B 圖之從粉狀原料 101 到已處理硫酸鈣受測後控制態 21 之外形變化。

請參考第五 A 圖到第五 B 圖為一週時段之溶解測試本發明產成品錠粒 21 受測後穩定態與未處理硫酸鈣受測後溶解態 31 之外形變化。

其中另一實施例為磷酸鈣鹽類加水反應生成氫氧基磷灰石 (hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )



詳細如下：(1)將磷酸鈣粉體透過粉體震盪過篩機，進行粉體過篩。分別經過美國材料與試驗協會 (ASTM) 規範下之標準分析篩網 100、120、200、325、400、500 震盪過篩 48 小時。(2)過篩後之磷酸鈣粉體經過雷射粒徑分析後，取特定比例的粒徑粉體進行純化處理。(3)利用多重熱處理條件設定爐具，於爐內進行材料成分的改質。操作時間約 48 小時後取出保存。(4)將分別所保存之不同粒度、成分組成之純化粉體進行 x-ray 確效。(5)打錠。初步設定參數為添加 2% 醫療用硬脂酸脢黏結劑。

磷酸鈣鹽打錠完成後之 2% 之錠粒，以田口式法則進行實驗設計。每一單次取量 500g 為實驗基準單位。將 500g

96年1月3日修(五)正第幾頁

為基準單位之錠粒，均勻排列於不鏽鋼槽體內，以 10 X 10 排列，分隔堆疊 5 組。利用強力的真空馬達，將處理器中的空氣抽出。操作壓力參數設定為 0~5 大氣壓。以上置水槽倒入  $10^{-6}$  之純水，以 5 C.C/ sec 的流速。升溫速率控制在  $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$  至  $100^{\circ}\text{C}$ ，控制不同相對濕度參數 50~100%。操作時間維持 48 小時。

請參考第十 A 圖到第十 B 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應前後圖，其中第十 A 圖為打錠後進行加濕後再真空程序的反應前圖為顆粒狀之磷酸鈣。又其中第十 B 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中或反應後圖呈現花朵狀之氫氧基磷灰石 (hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) 相組成。

本發明可有以下變化：其中該粉末造粒前處理可為(1)分級 (2)合批 (3)混合 (4)球磨 (5)造粒等五步驟；其中該粉末造粒前處理為(1)過篩 (2)純化材料結構 (3)改質安定化 (4)造粒等四步驟；其中成品錠粒之微觀構造為層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造、均一化二水硫酸鈣晶體或磷酸鈣晶體構造；其中成品錠粒表面可形成不同於半水硫酸鈣晶體結構之第二相生成的二水硫酸鈣；其中該層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造為有助控制溶解速率之層狀同心圓結構；其中該成品錠粒組織為緻密之晶體狀態分佈；其中該成品錠粒之外觀構造為圓形、方形、或三角形之扁平構造或球形顆粒；其中該成品錠粒表面做為藥物釋放之途徑；其中原料錠粒的打錠黏結劑為添加 2% 之醫療用硬脂酸

酶黏結劑；其中該成品錠粒具有製程中額外加入之骨科或牙科所使用之硫酸鈣鹽與磷酸鈣鹽，以單一或混合型態所組成；其中加濕處理液體可以為生理食鹽水、醫藥級磷酸、純水等；其中加濕後再真空抽氣處理裝置之部分條件包括：真空抽氣之控制壓力於  $10^{-1}$ ~ $10^{-6}$  托爾 (torr)；其中所生成之層狀同心圓結構可隨不同處理溶液特性，形成厚度不同的結構；其中該層狀結構中之空位可提供最作為不同藥物摻雜的位置以符合不同的醫療要求。

因此，發明一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品，該成品為錠粒狀，且微觀構造為層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造、均一化二水硫酸鈣晶體或磷酸鈣晶體構造；其中該錠粒狀成品表面可形成不同於半水硫酸鈣晶體結構之第二相生成的二水硫酸鈣；其中該層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造為有助控制溶解速率之層狀同心圓結構；其中該成品錠粒組織為緻密之晶體狀態分佈。

如第十一圖所示，本發明方法主要包含：準備鈣之酸性鹽粉末加以前處理（如步驟 S101），即進行粉末造粒前處理，以形成原料錠粒（如步驟 S103）；將該原料錠粒以一立體堆疊方式置入一容器中，於恆溫恆濕箱中加入飽和溼氣對該錠粒進行表面潤濕（如步驟 S105）；再將濕潤後之該錠粒另置入含處理液之真空槽（如步驟 S107）；再進行真空處理對該錠粒進行強迫濕氣處理液擴散進入原料錠粒表面，加以改質長晶，使該原料錠粒進行長晶以長成一預定比例之成品錠粒（如步驟 S109）；及將該成品錠粒取出（如步驟

96年1月3日修(八)正會文

S111)。其中該鈣之酸性鹽為硫酸鈣鹽或磷酸鈣鹽，以單一或混合型態所組成，其中該鈣之酸性鹽可為半水硫酸鈣。

須知本發明將控制結晶程度來控制溶解速率，其生產設備並非高價或不易取得之設備，因此本發明之設置容易；且本發明之構造兼顧同心圓層狀到完全結晶的二水硫酸鈣狀態；舊有真空機台不需大幅修改，為符合製造實際狀況而有用的發明。

本發明有以下優點：(1)新製程設置容易，所需新添設備價格及技術要求皆不大(2)控制溶解速率(3)可添加輔助藥劑，可配合製程。

綜上所述，本發明實為一不可多得之發明產品，極具產業上利用性、新穎性及進步性，完全符合發明專利申請要件，爰依專利法提出申請，敬請詳查並賜準本案專利，以保障發明者之權益。

### 【圖式簡單說明】

第一 A 圖：為一般理想製程所形成硫酸鈣晶體之微觀構造圖片；

第一 B 圖：為一般工業製程所形成之半水硫酸鈣粉體之微觀構造圖片；

第一 C 圖：為一般工業製程所形成之二水硫酸鈣晶體之微觀構造圖片；

第二 A 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應前圖；

第二 B 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中或反

應後圖；

第二 C 圖：為打方形錠後進行加濕後再真空程序的反應中  
或反應後圖；

第三 A 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心  
圓層狀結構外層之微觀構造圖；

第三 B 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心  
圓層狀結構內層之微觀構造圖；

第三 C 圖：為打錠後進行加濕後再真空程序的反應中同心  
圓層狀結構心部之微觀構造圖；

第四 A 圖：為本發明生產成品錠粒前之粉狀原料之外觀圖；

第四 B 圖：為本發明生產成品錠粒後成已處理硫酸鈣受測  
後控制態之外觀圖；

第五 A 圖：為一週時段之溶解測試受測後未處理硫酸鈣受  
測後溶解態之外觀圖；

第五 B 圖：為一週時段之溶解測試本發明產成品錠粒受測  
後穩定態之外觀圖；

第六圖：為本發明進行加濕後再真空之反應狀態反應物光  
譜值對時間變化的特性圖；

第七圖：為本發明進行加濕後再真空之反應後成品錠粒表  
面微觀構造圖；

第八圖：為本發明進行加濕後再真空之反應前原料錠粒表  
面微觀構造圖；

第九圖：對各類似產品進行溶解速率測試之特性圖；

第十 A 圖：為本發明打錠後進行加濕後再真空程序的反應

96年(月)3日修訂(共)五頁

前圖；

第十 B 圖：為本發明打錠後進行加濕後再真空程序的反應

後圖；及

第十一圖：為本發明可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法的流程圖。

【主要元件符號說明】

原料錠粒	10	粉狀原料	101
硫酸鈣晶體	15	粉料及塊狀半水硫酸鈣	16
二水硫酸鈣晶體	18	同心圓層狀結構	20
已處理硫酸鈣受測後控制態	21		
半水硫酸鈣晶體	22	小粒半水硫酸鈣晶體	221
半水與二水硫酸鈣晶體交界	24		
二水硫酸鈣晶體	26	小粒二水硫酸鈣晶體	261
半水或二水硫酸鈣晶體	28		
未處理硫酸鈣受測後溶解態	31		

## 十、申請專利範圍：

1、一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其步驟包含：

準備鈣之酸性鹽粉末加以前處理，即進行粉末造粒前處理，以形成原料錠粒；

將該原料錠粒置入一容器中；

將該容器置入加濕後再真空處理裝置中，進行強迫濕氣處理液擴散進入該原料錠粒表面；

進行該原料錠粒之長晶，以長成一預定比例之成品錠粒；及

將該成品錠粒取出。

2、如申請專利範圍第1項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該原料錠粒之長晶係為在該原料錠粒表面形成不同於基材結構之第二相。

3、如申請專利範圍第1項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該鈣之酸性鹽為硫酸鈣鹽或磷酸鈣鹽，以單一或混合型態所組成。

4、如申請專利範圍第1項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該鈣之酸性鹽為半水硫酸鈣。

5、如申請專利範圍第1項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該原料錠粒置入一容器中之方式為立體堆疊方式。

6、如申請專利範圍第 1 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該成品錠粒之微觀構造為層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造、均一化二水硫酸鈣晶體或磷酸鈣晶體構造；其中該成品錠粒表面可形成不同於半水硫酸鈣晶體結構之第二相生成的二水硫酸鈣，該第二相之二水硫酸鈣用以控制該錠粒之溶解速率。

7、如申請專利範圍第 1 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該成品錠粒之外觀構造為圓形、方形、三角形之扁平構造或球形顆粒；其中該成品錠粒表面做為藥物釋放之途徑。

8、如申請專利範圍第 1 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該原料錠粒的打錠黏結劑為添加 2% 之醫療用硬脂酸脢黏結劑。

9、如申請專利範圍第 1 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該處理液為生理食鹽水、醫藥級磷酸、純水、模擬體液 (SBF)、緩衝液 (Hanks' solution) 之一者或其組合物。

10、如申請專利範圍第 1 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該加濕後再真空處理裝置之部分條件包括：真空抽氣之控制壓力於  $10^{-1} \sim 10^{-3}$  torr。

11、如申請專利範圍第 6 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品之製造方法，其中該層狀結構中之空位可提供作為不同藥物摻雜的位置，以符合不同

的醫療要求。

12、一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品，該成品為錠粒狀，且微觀構造為層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造、均一化二水硫酸鈣晶體或磷酸鈣晶體構造；其中該錠粒狀成品表面可形成不同於半水硫酸鈣晶體結構之第二相生成的二水硫酸鈣；其中該層狀含水硫酸鈣化合物晶體構造為有助控制溶解速率之層狀同心圓結構；其中該成品錠粒組織為緻密之晶體狀態分佈。

13、如申請專利範圍第 12 項所述之一種可控制生醫用骨科植入材料溶解速率的成品，其中該層狀同心圓結構隨不同處理溶液特性，形成厚度不同的結構。