



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I630003 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：102116122

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61L2/238 (2006.01)

A61L31/12 (2006.01)

A61L31/16 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/07 美國

61/643,500

(71)申請人：國立成功大學(中華民國) NATIONAL CHENG KUNG UNIVERSITY (TW)

臺南市東區大學路 1 號

(72)發明人：陳瑾惠 LIN, JIIN-HUEY CHERN (US)；朱建平 JU, CHIEN-PING (US)；陳長庚 CHEN, CHANG KENG (TW)；楊秉宸 YANG, BING CHEN (TW)

(74)代理人：陳展俊

(56)參考文獻：

TW 200914070A

US 5705273A

US 6071528A

US 2011/0038938A1

審查人員：蔡豐欽

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：6 共 55 頁

(54)名稱

抗菌製劑及使用其製作一骨頭植入物的方法

ANTIBACTERIAL PREPARATION AND METHOD FOR MAKING A BONE IMPLANT BY USING THE SAME

(57)摘要

本發明提供一種至少有用作為骨頭植入物的製劑，其包括一包含鋰化合物及鈣化合物的固體組分。與一包含鈣化合物但是無鋰化合物的製劑比較，該製劑顯示出一抗菌能力。

A preparation at least useful as a bone implant is provided, which contains a solid component including a lithium compound and a calcium compound. The preparation shows an anti-bacterial ability in comparison with a preparation contains the calcium compound but free of the lithium compound.

指定代表圖：

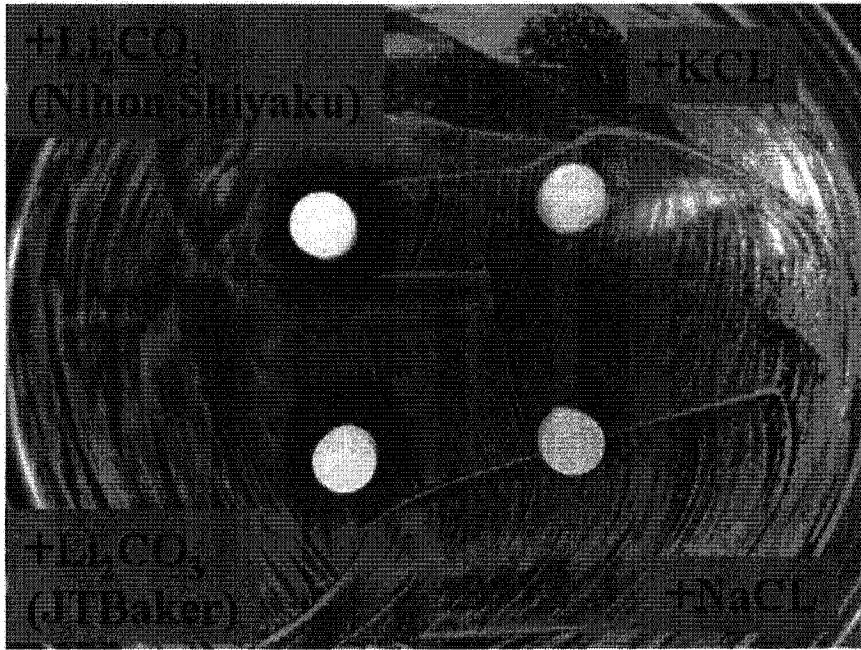


圖 1

要花當它們係游離態時殺死其所採用之濃度的 100 倍之抗生素濃度來殺死該細菌。此理由可係細菌在它們建立後產生保護性生物膜。當此發生時，處理該感染經常的唯一方法係從患者中移除該裝置。然後，終止感染的關鍵在於在細菌形成附著前，殺死接近該裝置的細菌。

【0003】 已經對修改植入物或植入物表面以抑制細菌附著及生長的發展有一些策略，包括併入 Na、K 及 Cl 化合物 (Mari'a 等人，2012；Uwe 等人，2005)、氧化氮(Nablo BJ 等人，2005)；抗生素，諸如正大黴素、噻吩頭孢菌素 (cephalothin)、卡本西林、胺羧苄青黴素、頭孢免德甲酯 (cefamandol)、泰百黴素及萬古黴素(vancomycin)(Stallmann HP 等人，2006；Stallmann HP 等人，2006；Bohner M 等人，2000；Zhao L 等人，2009；Zhao L 等人，2009；Akif 等人，2008；Helen 等人，2010；A. Dion 等人，2005)；銀及聚甲殼糖奈米粒子(Huiliang 等人，2010；Volker 等人，2003；Ewald A 等人，2011；Shi Z 等人，2006)、TiO₂(Lingzhou 等人，2011；Bogdan 等人，2009)、離子植入的銅及銀(N. Matsumoto 等人，2009；Jayesh 等人，2008)等等；且一些回顧論文已經公告 (Vasilev 等人，Expert Rev Med Devices. 2009 Sep；6(5)：553-67；Cao 及 Liu，Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2010 Nov-Dec；2(6)：670-84；Chaloupka 等人，Trends Biotechnol. 2010 Nov；28(11)：580-8. Epub 2010 Aug 18)。所建議的抗菌性植入物包括聚合物系統(Alt 等人，Biomaterials Volume 25，2004 年 8 月 18 日發佈，第 4383-4391

頁；Shi 等人，Biomaterials Volume 27，2006 年 4 月 11 日發佈，第 2440-2449 頁；Marks 等人，The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume 1976，58(3)：358-64)、金屬系統(Visai 等人，Int J Artif Organs. 2011 Sep；34(9)：929-46；Heidenau 等人，J Mater Sci Mater Med. 2005 Oct；16(10)：883-8；Fiedler 等人，Int J Artif Organs. 2011 Sep；34(9)：882-8；Cao 等人，Biomaterials. 2011 Jan；32(3)：693-705)；Kazemzadeh-Narbat M 等人，2010；Yoshinari M 等人，2001；Yoshinari M 等人，2010)、及陶瓷系統(Gbureck 等人，Biomaterials. 2005 Dec；26(34)：6880-6；Kim 等人，2007，Key Engineering Materials，330-332，791；Bohner 等人，Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 86，Issue 5，第 565-572 頁，1997 年 5 月)。

【發明內容】

【0004】 本發明的主要目標係提供一種用以處理骨頭的抗菌製劑。

【0005】 再者，本發明亦旨在提供一種用以製備抗菌製劑的方法；及一種將該抗菌製劑使用在處理骨頭上的方法。

【0006】 根據本發明所提供的抗菌製劑包括一包含鋰化合物及鈣化合物的固體組分，其中與包含鈣化合物但是無鋰化合物的製劑比較，該抗菌製劑顯示出改良的抗菌能力。

【0007】 具有本發明的抗菌製劑沈浸在其中的漢克斯(Hanks)溶液具有溶液：抗菌製劑比率=10 立方公分/克且 pH

值不小於 10。

【0008】 較佳的是，該抗菌製劑包含約 5-80%，更佳為約 10-70%的鋰化合物，以該固體組分的重量為基準。

【0009】 較佳的是，該鋰化合物係鋰鹽、氧化鋰、鋰醯胺 (LiNH_2)、氫氧化鋰或鹵化鋰；及更佳的是，碳酸鋰、硫酸鋰、磷酸鋰、氧化鋰、氟化鋰、醋酸鋰、溴化鋰、氫氧化鋰、硝酸鋰、亞硝酸鋰、碘化鋰、鉬酸鋰 (Li_2MoO_4)、四硼酸鋰 ($\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$)、檸檬酸鋰四水合物 ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)或硬脂酸鋰 ($\text{LiC}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2$)；及最佳的是，碳酸鋰或磷酸鋰。

【0010】 較佳的是，該固體組分係一包含鋰化合物及鈣化合物的粉末組分，其中該鈣化合物係選自於由下列所組成之群：磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂、硝酸鈣、檸檬酸鈣、氯化鈣及其混合物；及更佳的是，該鈣化合物係硫酸鈣、磷酸鈣來源或其混合物。較佳的是，該磷酸鈣係磷酸四鈣(TTCP)、磷酸氫鈣、磷酸三鈣、磷酸單鈣或其混合物。較佳的是，該硫酸鈣係硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)、無水硫酸鈣或其混合物。

【0011】 較佳的是，該抗菌製劑進一步包含一具有液體對粉末比率係 0.20 毫升/克至 0.80 毫升/克的固化液體組分，當該固體組分係該粉末組分時。

【0012】 本發明亦提供一種用以治療患者的方法，包括藉由混合本發明之抗菌製劑的粉末組分及固化液體組分以形成一骨水泥糊；及以該骨水泥糊填入一在骨頭中的孔洞或空腔，其中該糊在需要該治療的孔洞或空腔中定型硬化。

【0013】 較佳的是，該固體組分係一大塊、或藉由打破該大塊所獲得的顆粒或片。該大塊包含該鋰化合物及該鈣化合物，其中該鈣化合物係選自於由下列所組成之群：磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂、羥磷灰石(hydroxyapatite)或其混合物；及較佳的是，其係選自於由下列所組成之群：磷酸四鈣、磷酸氫鈣、羥磷灰石、硫酸鈣二水合物、硫酸鈣半水合物或其混合物。

【0014】 本發明亦提供一種用以治療患者的方法，其包括在需要該治療的患者中植入本發明之抗菌製劑的大塊、顆粒或片。

【0015】 較佳的是，該抗菌製劑更包含一鋰遲延劑，其減慢該鋰化合物從該抗菌製劑中釋放出。更佳的是，該鋰遲延劑係聚(丙烯酸)。較佳的是，以該抗菌製劑的總重量為基準，該抗菌製劑包含 0.01-5%具有重覆單元 $-(CH_2-C(COOH)H)_n-$ 的聚(丙烯酸)，其中 $n=50-50000$ ，較佳為 1000-5000 及更佳為 1500-2500。

【0016】 本發明的主要優點：

(a)本發明的抗菌劑(鋰化合物)係非抗生素，因此無全部種類之抗生素相關的副作用。

(b)本發明的抗菌劑鋰化合物在其植入後可從植入物中逐漸溶解出，保持細菌無法接近該植入物。再者，該抗菌劑鋰化合物的溶解速率可經調整以避免其濃度太高而造成週圍組織的負反應，或太低使得抗菌效應不足。

(c)該有效的抗菌週期可經調整以避免太長或太短。不像

併入永久性抗菌劑諸如金屬抗菌劑的那些植入裝置，本發明的抗菌製劑之週期可如此設計，使得在想要的抗菌劑週期結束(多數抗菌劑已經釋放)時，植入物的生物共存性將容易地增加至正常、可接受的程度。

(d)在本發明的抗菌劑鋰化合物溶解後，形成經設計的尺寸之孔洞，其藉由允許週圍骨頭細胞生長進孔洞中而提高植入物的生物吸收速率。

【圖式簡單說明】

【0017】

第 1 圖顯示出根據本發明所製備的 TTCP/DCPA/CSH/Li 樣品及 TTCP/DCPA/CSH/鹼金屬鹽樣品之抗菌區域。

第 2 至 5 圖顯示出根據本發明所製備、各別沈浸在漢克斯溶液中一、二、三及五天的 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊之抗菌區域。

第 6 圖顯示出根據本發明所製備沒有沈浸的 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 大塊之抗菌區域。

【實施方式】

【0018】 本發明的較佳具體實例包括但不限於下列項目：

【0019】 1.一用以處理骨位置的抗菌配方，其包含一鈣(Ca)來源及一鋰(Li)來源。

【0020】 2.第 1 項之抗菌配方包含約 5-80%，更佳為約 10-70%的鋰來源，以該鈣來源及鋰來源的重量為基準。

【0021】 3.在第 1 項中的鋰來源係選自於由下列所組成之群：碳酸鋰、硫酸鋰、磷酸鋰、氧化鋰、氟化鋰、醋酸鋰、溴化鋰、氫氧化鋰、硝酸鋰、亞硝酸鋰、碘化鋰、鉬酸鋰(Li_2MoO_4)、鋰鹽胺(LiNH_2)、四硼酸鋰($\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$)、檸檬酸鋰四水合物($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、硬脂酸鋰($\text{LiC}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2$)。

【0022】 4.在第 2 項中的鋰來源係碳酸鋰及/或磷酸鋰。

【0023】 5.在第 1 項中的鈣來源係磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂，硝酸鈣、檸檬酸鈣、氯化鈣或其混合物。

【0024】 6.在第 5 項中的磷酸鈣係磷酸四鈣(TTCP)、磷酸氫鈣、磷酸三鈣(TCP)、羥磷石灰(HA)或其混合物。

【0025】 7.在第 6 項中的磷酸氫鈣係無水磷酸氫鈣(DCPA)。

【0026】 8.在第 5 項中的硫酸鈣係硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)、無水硫酸鈣或其混合物。

【0027】 9.在第 5 項中的鈣來源包含磷酸鈣及硫酸鈣。

【0028】 10.在第 9 項中的磷酸鈣包含磷酸四鈣(TTCP)。

【0029】 11.在第 10 項中的磷酸鈣更包含磷酸氫鈣。

【0030】 12.在第 11 項中的磷酸氫鈣係無水磷酸氫鈣(DCPA)。

【0031】 13.在第 9 項中的硫酸鈣包含硫酸鈣半水合物(CSH)。

【0032】 14.在第 1 項中的抗菌配方進一步包含一鋰遲延劑，其可減慢從該抗菌配方中釋放出鋰。

【0033】 15.在第 14 項中的鋰遲延劑係聚(丙烯酸)(PAA)。

【0034】 16.在第 15 項中的抗菌配方，其包含 0.01-5%以該抗菌製劑的總重量為基準具有重覆單元 $-(CH_2-C(COOH)H)_n-$ 的聚(丙烯酸)，其中 $n=50-50000$ ，較佳為 1000-5000 及更佳為 1500-2500。

【0035】 17.在第 1 項中的抗菌配方進一步包含一孔洞形成劑，因此在該孔洞形成劑溶解後活體內形成孔洞。

【0036】 18.在第 17 項中的孔洞形成劑係選自於由下列所組成之群：LiCl、KCl、NaCl、MgCl₂、CaCl₂、NaIO₃、KI、Na₃PO₄、K₃PO₄、Na₂CO₃、胺基酸鈉鹽、胺基酸鉀鹽、葡萄糖、多醣、脂肪酸鈉鹽、脂肪酸鉀鹽、酒石酸氫鉀(KHC₄H₄O₆)、碳酸鉀、葡萄糖酸鉀(KC₆H₁₁O₇)、酒石酸鉀鈉(KNaC₄H₄O₆·4H₂O)、硫酸鉀(K₂SO₄)、硫酸鈉、乳酸鈉及甘露醇。

【0037】 19.在第 18 項中的孔洞形成劑係約 10-80%以體積計，較佳為約 20-60%以體積計，以該鈣來源及鋰來源的體積為基準。

【0038】 20.在第 1 項中的抗菌配方係呈粉末形式、水泥形式、緻密大塊(預鑄)形式、緻密顆粒形式、多孔大塊(預鑄)形式、多孔顆粒形式或其混合物。

【0039】 21.在第 20 項中的水泥形式之抗菌配方進一步包含一固化液體試劑，因此混合該鈣來源、該鋰來源及該固化液體試劑可形成一水泥糊。

【0040】 22.在第 21 項中的固化液體試劑包含銨離子

(NH_4^+)，其濃度約 0.01M 至約 2M。

【0041】 23.在第 22 項中的固化液體試劑係 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、 $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ 或其混合物之溶液。

【0042】 24.在第 23 項中的固化液體試劑係 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 之溶液。

【0043】 25.在第 24 項中的液體對粉末比率係約 0.1 立方公分/克至約 1.0 立方公分/克，較佳為約 0.2 立方公分/克至約 0.8 立方公分/克。

【0044】 26.在第 20 項中呈緻密大塊(預鑄)形式的抗菌配方係藉由一方法製備，其包括藉由混合一水泥粉末與在第 21 項中的固化液體試劑來製備一水泥糊；在一模具中塑形該糊；及移除該模具以形成一緻密大塊。

【0045】 27.在第 26 項中的方法，進一步包括在該糊變固化前，加壓在該模具中的該糊，以從該糊移除部分液體，以便該糊的液體對粉末比率減少，其中施加至在該模具中的該糊之壓力係約 1MPa 至 500MPa，較佳為 100MPa 至 500MPa。

【0046】 28.在第 26 項中的方法，進一步包括以一浸漬液體來浸漬該緻密大塊一段時間時期，以便從該浸漬液體移出之所產生的浸漬大塊之抗壓強度增加，與沒有該浸漬處理的大塊比較。

【0047】 29.在第 28 項中的浸漬液體係一具有磷酸鹽濃度約 0.1M 至約 3M 的含磷酸鹽溶液。

【0048】 30.在第 20 項中呈緻密顆粒形式的抗菌配方係藉由一方法製備，其包括藉由混合一水泥粉末與一在第 21 項中

的固化液體試劑來製備一水泥糊；在一模具中塑形該糊；移除該模具以形成一緻密大塊；及將該緻密大塊壓碎成緻密顆粒。

【0049】 31.在第 30 項中的方法，進一步包括在該糊變固化前，加壓在該模具中的該糊，以從該糊移除部分液體，以便該糊的液體對粉末比率減少，其中施加至在該模具中的該糊之壓力係約 1MPa 至 500MPa，較佳為 100MPa 至 500MPa。

【0050】 32.在第 30 項中的方法，進一步包括以一浸漬液體來浸漬該緻密顆粒一段時間時期，以便從該浸漬液體移出之所產生的浸漬緻密顆粒之抗壓強度增加，與沒有該浸漬處理的顆粒比較。

【0051】 33.在第 32 項中的浸漬液體係一具有磷酸鹽濃度約 0.1M 至約 3M 之含磷酸鹽溶液。

【0052】 34.在第 20 項中呈多孔大塊形式的抗菌配方係藉由一方法製備，其包括藉由混合一水泥粉末與在第(21)項中的固化液體試劑來製備一水泥糊，其中將一孔洞形成劑加入該水泥中；在一模具中塑形該糊；移除該模具以形成一大塊物件；及將該大塊物件沈浸在一沈浸液體中，以讓該孔洞形成劑的至少一部分溶解在該沈浸液體中，於其中產生孔洞，以便形成一多孔大塊，及較佳為該多孔大塊具有 50-90 體積%的孔隙度。

【0053】 35.在第 34 項中的方法，進一步包括在該糊變固化前，加壓在該模具中之該糊，以從該糊移除部分液體，以便該糊的液體對粉末比率減少，其中施加至在該模具中的該

糊之壓力約 1MPa 至 500MPa，較佳為 100MPa 至 500MPa。

【0054】 36.在第 34 項中的方法，進一步包括以一浸漬液體浸漬該多孔大塊一段時間時期，以便從該浸漬液體移出之所產生的浸漬多孔大塊之抗壓強度增加，與沒有該浸漬處理的多孔大塊比較。

【0055】 37.在第 36 項中的浸漬液體係一具有磷酸鹽濃度約 0.1M 至約 3M 之含磷酸鹽溶液。

【0056】 38.在第 20 項中呈多孔顆粒形式的抗菌配方係藉由一方法製備，其包括藉由混合一水泥粉末與在第 21 項中的固化液體試劑來製備一水泥糊，其中將一孔洞形成劑加入該水泥中；在一模具中塑形該糊；移除該模具以形成一大塊物件；將該大塊物件沈浸在一沈浸液體中，以在該沈浸液體中溶解至少部分的該孔洞形成劑，於其中產生孔洞，以便形成一多孔大塊，及較佳為該多孔大塊具有 50-90 體積%的孔隙度；及將該多孔大塊壓碎成多孔顆粒。

【0057】 39.在第 20 項中呈多孔顆粒形式的抗菌配方係藉由一方法製備，包括藉由混合一水泥粉末與在第 21 項中的固化液體試劑來製備一水泥糊，其中將一孔洞形成劑加入該水泥中；在一模具中塑形該糊；移除該模具以形成一緻密大塊物件；將該緻密大塊物件壓碎成緻密顆粒；及將該緻密顆粒沈浸在一沈浸液體中，以在該沈浸液體中溶解至少部分的該孔洞形成劑，於其中產生孔洞，以便形成多孔顆粒，及較佳為具有孔隙度 50-90 體積%的多孔顆粒。

【0058】 40.在第 38 或 39 項中的方法，進一步包括在該糊

變固化前，加壓於該模具中的該糊，以從該糊移除部分液體，以便該糊的液體對粉末比率減少，其中施加至在該模具中的該糊之壓力約 1MPa 至 500MPa，較佳為 100MPa 至 500MPa。

【0059】 41. 在第 38 或 39 項中的方法，進一步包括以一浸漬液體來浸漬該多孔大塊一段時間時期，以便從該浸漬液體移出之所產生的浸漬多孔顆粒之抗壓強度增加，與沒有該浸漬處理的該多孔顆粒比較。

【0060】 42. 在第 41 項中的浸漬液體係一具有磷酸鹽濃度約 0.1M 至約 3M 的含磷酸鹽溶液。

【0061】 43. 在第 34 或 38 項中之孔洞形成劑係選自於由下列所組成之群：LiCl、KCl、NaCl、MgCl₂、CaCl₂、NaIO₃、KI、Na₃PO₄、K₃PO₄、Na₂CO₃、胺基酸鈉鹽、胺基酸鉀鹽、葡萄糖、多醣、脂肪酸鈉鹽、脂肪酸鉀鹽、酒石酸氫鉀(KHC₄H₄O₆)、碳酸鉀、葡萄糖酸鉀(KC₆H₁₁O₇)、酒石酸鉀鈉(KNaC₄H₄O₆·4H₂O)、硫酸鉀(K₂SO₄)、硫酸鈉、乳酸鈉及甘露醇。

【0062】 44. 在第 1 項中的抗菌配方進一步包括生長因子、BMP、活細胞或藥物。

【0063】 45. 在第 1 項中的骨位置係一整形外科位置或一牙科位置。

【0064】 46. 在第 45 項中的整形外科位置或牙科位置係一骨折位置、一生病位置或一感染位置。

【0065】 47. 在第 46 項中的生病位置係一齒齦疾病的位置。

【0066】 48.在(1)中的骨位置，其中當該抗菌配方的至少一部分係在該位置處溶解時，pH 值增加至至少 10。

實驗程序

縮寫

TTCP：磷酸四鈣

DCPA：無水磷酸氫鈣

CSH：硫酸鈣半水合物

PAA：聚(丙烯酸)

L/P 比率：液體/粉末比率

表 1。使用於研究的化學物質

化學物質	式	製造商	所在地
焦磷酸氫鈣	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Alfa	美國
磷酸四鈣(TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	廠內製造	台灣
無水磷酸氫鈣(DCPA)	CaHPO_4	Acros 及 Innophos	紐澤西(New Jersey)，美國
硫酸鈣半水合物(CSH)	$\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	Showa	東京，日本
磷酸氫二銨	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Showa	東京，日本
碳酸鈣	CaCO_3	Katayama	日本
硫酸鋰	Li_2SO_4 (99%純度)	Nihon Shiyaku Industries	大阪(Osaka)，日本
磷酸鋰	Li_3PO_4 (99%純度)	Nihon Shiyaku Industries	大阪，日本
碳酸鋰	Li_2CO_3 (99%純度)	Nihon Shiyaku Industries	大阪，日本
碳酸鋰		JT Baker	
氧化鋰	Li_2O (99%純度)	Alfa	美國
氟化鋰	LiF (98%純度)	Nihon Shiyaku Industries	大阪，日本
聚(丙烯酸)(PAA)	$-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})\text{H})_n$	Showa	東京，日本

TTCP、TTCP/DCPA、TTCP/CSH 及 TTCP/DCPA/CSH 粉末之製備

【0067】 TTCP 粉末係從焦磷酸氫鈣($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)(Alfa, 美國)與碳酸鈣(CaCO_3)(Katayama Chem. Co., 東京, 日本)之反應, 使用由 Brown 及 Epstein 所建議的方法[Journal of Research of the National Bureau of Standards-A Physics and Chemistry 6(1965) 69A 12]廠內製造。

【0068】 TTCP 粉末係藉由均勻地混合 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 粉末與 CaCO_3 粉末 12 小時而製備。 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 粉末對 CaCO_3 粉末的混合比率係 1 : 1.27(重量比率), 及將該粉末混合物加熱至 1400 °C 以允許二種粉末反應而形成 TTCP。

【0069】 在球磨機中均勻地混合適當量呈 1 : 1 之莫耳比率的 TTCP 及 DCPA 粉末, 以獲得 TTCP/DCPA 混合粉末。在球磨機中均勻地混合適當量的 TTCP 及 CSH 粉末, 以獲得 TTCP/CSH 混合粉末。在球磨機中均勻地混合適當量的 TTCP/DCPA 混合粉末(呈莫耳比率 1 : 1)及 CSH 粉末, 以獲得 TTCP/DCPA/CSH 混合粉末。

【0070】 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物及 TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物混合粉末之製備

【0071】 在球磨機中均勻地混合適當量的 Li 化合物(例如, 碳酸鋰、磷酸鋰、硫酸鋰或氧化鋰)及 TTCP、TTCP/DCPA、TTCP/CSH 或 TTCP/DCPA/CSH, 以獲得 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物或

TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物混合粉末。

含 PAA 的固化溶液之製備

【0072】 使用含及不含 PAA 加入的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液二者作為固化溶液及比較其在多種含 Li 樣品的抗菌行為上之效應。在此研究中所使用的聚(丙烯酸)(縮寫為 PAA)具有分子量 150,000 且以 25 重量%的水溶液獲得(試劑等級, Showa, 日本)。藉由將不同體積百分比的 PAA 水溶液加入 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液中來製備不同濃度之含 PAA 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液。

含及不含 PAA 的 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物及 TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物水泥糊之製備

【0073】 一系列含及不含 PAA 的 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物及 TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物水泥糊係藉由以適當的 L/P 比率來混合適當量之每種混合粉末及含與不含 PAA 加入的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液來各別製備。

【0074】 該水泥糊之作用時間/固化時間測量

【0075】 該水泥糊之作用時間係藉由在此之後該水泥糊不再可作用的時間而決定。該水泥糊的固化時間係根據在 ISO 1566 牙科磷酸鋅水泥中所提出之標準方法來測量。當負載有 400 克重量且具有尖端直徑 1 毫米之維卡(Vicat)針無法在水泥表面上製得可辨的圓形壓痕時, 該水泥視為固化。

含及不含 PAA 的 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物及 TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物大塊及顆粒之製備

【0076】 以想要的 L/P 比率來混合適當量之 TTCP/Li 化合物、TTCP/DCPA/Li 化合物、TTCP/CSH/Li 化合物或 TTCP/DCPA/CSH/Li 化合物混合粉末與含或不含 PAA 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以形成一水泥糊。

【0077】 在完全硬化前，將該糊放置在模具中，於想要的壓力(例如，450 公斤力或 156MPa)下，對該糊擠壓出一部分液體。在從該模具移出後，選擇性在想要的溫度(例如，0-50℃)下，將某些大塊樣品進一步浸漬於一浸漬溶液(例如，1-3M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 或 K_2HPO_4)中一段想要的時間時期(例如，1 天)以增加強度，接著在烤箱中乾燥(例如，在 50℃ 下 1 天)。選擇性，將該大塊壓碎成具有想要的顆粒尺寸分佈範圍之顆粒。該模具可選擇性進行修改以製造出具有想要的形狀及幾何之大塊。

沈浸、pH 及重量減低測量

【0078】 將多種含 Li 樣品沈浸在具有溶液/樣品比率 10 立方公分/克之漢克斯溶液(具有 pH 值 7.4)中一段不同時間時期(1d, 2d, 3d, 5d 及 7d)。測量其在該溶液中由沈浸所引發的重量減低及 pH 改變。在沈浸測試期間，每日補充漢克斯溶液以幫助維持該溶液的均勻離子濃度。使用 pH 計量器(Suntex Instruments SP2300，台北(Taipei)，台灣(Taiwan))來測量該溶

液的 pH 值。

細胞毒性測試

【0079】 根據 ISO 10993-5 進行細胞毒性測試。使用萃取方法。在以牛血清(10%)及 PSF(1%)補充之 Dulbecco's 經修改的基本培養基(DMEM)中,預培養 NIH/3T3 纖維組織母細胞(播種密度為每井 5000)24 小時。萃取物係藉由在 37°C 下以 0.1(克/毫升)之比率將一硬化的水泥糊沈浸在該培養媒質中 24 小時,然後藉由離心收集該液體而製備。在 37°C 下,將該萃取物加入至 96 井微板(每井 100 微升),於 5% CO₂ 濕潤環境中培養。在 24 小時後,吸出萃取物,然後,將該培養媒質(100 微升)與 WST-1(10 微升)之混合物加入至該等井及在 37°C 下培養 1 小時。使用 WST-1 檢測來測量細胞生存能力。此係一粒腺體脫氫酶活性的比色分析,其中在 450 奈米處的吸收度係與在細胞中之脫氫酶活性的量呈比例。在 1 小時培養後,將媒質與 WST-1 之混合物轉移至 96 井微板及以 ELISA 讀出器來測量在 450 奈米處的吸收度。亦檢測 Al₂O₃ 粉末作為對照。對每個樣品測試四個長條(n=4)。

表 2。使用於細胞毒性測試的細胞株

細胞名稱	NIH/3T3
細胞編號	BCRC 60008
型式	老鼠 NIH/瑞士胚胎
生長特性	附著，5%CO ₂ ，37℃
形態	纖維組織母細胞
細胞培養媒質	90% Dulbecco's 修改的 Eagle's 培養基 (DMEM)+10%牛血清
冷凍媒質	93%培養媒質+7%DMSO

抗菌測試

胰蛋白(tryptic)大豆肉湯(TSB)媒質之製備

【0080】 爲了製備 TSB 媒質，將 6 克胰蛋白(Neogen，美國)、2 克大豆胰(soytone)(Soytone BD，美國)及 2 克 NaCl(J.T. Baker，美國)放進燒杯中，填充 400 毫升雙倍蒸餾水及以攪拌棒混合。在完全溶解後，將該溶液的 pH 調整至 7.3 及對該溶液熱壓消毒(121℃，1.2 公斤/平方公分)30 分鐘。

胰蛋白大豆瓊脂(TSA)媒質之製備

【0081】 爲了製備 TSA 媒質，將 6 克胰蛋白(Neogen，美國)、2 克大豆胰(Soytone BD，美國)、2 克 NaCl(J.T. Baker，美國)及 6 克瓊脂(Neogen，美國)放進燒杯中，填充 400 毫升雙倍蒸餾水及以攪拌棒混合。在完全溶解後，將該溶液的 pH 調整至 7.3 及對該溶液熱壓消毒(121℃，1.2 公斤/平方公分)30

分鐘。在消毒後，將該 TSA 媒質傾入培養皿中及允許硬化。然後，在 30℃ 下將該 TSA 媒質放進培養器中。

紙錠擴散檢測

【0082】 將 1 毫升含金黃色葡萄球菌 (*S. aureus* bacteria)(SA)的 TSB 媒質轉移進 15 毫升離心管中，其中加入 10 毫升磷酸鹽緩衝鹽液(PBS)及溫和地混合。讓該混合物在 3000rpm 下離心(Kubota 5922，日本)10 分鐘。移除上層液及餘留 SA 丸粒。然後，加入 1 毫升 PBS 以懸浮該丸粒。將 20 微升 SA 懸浮液及 180 微升 PBS 轉移進 96 井板的每個井中。使用 ELISA 讀出器來檢測在 600 奈米處的吸收度(Sunrise，泰肯(Tecan)，瑞士)，以測量細菌濃度(cfu/毫升)(使用 200 微升的 PBS 作為負對照)。一旦測量，將適當體積之含 SA 媒質轉移進 1 微離心管中，其中加入 TSB 以將細菌濃度調整至 3.5×10^6 (cfu/毫升)。搖動管子 15 秒以允許完全混合。移出 100 微升該含 SA 媒質且均勻地滴過該瓊脂板。一旦肉湯均勻地分佈在瓊脂板上及幾乎變乾時，將欲測試的樣品放在瓊脂上及以石蠟膜覆蓋該培養皿。將該皿放在 37℃ 下之培養器(LM-570R，Yih Der，台灣)中 24 小時。然後，觀察細菌菌落形成及測量菌落直徑。

浸泡在漢克斯溶液中

【0083】 在負載後，將該樣品放在桌上 1 小時以變乾。然後，將四個樣品放進 20 毫升小玻瓶中，其中以 0.1 克/毫升之

固體/液體比率加入 8 毫升漢克斯溶液。將該小玻瓶放進 37°C 的水浴中 1、2、3、5 及 7 天。每日改變漢克斯溶液。一旦已浸泡想要的時間時期，將樣品放進 50°C 烤箱中 24 小時，然後貯存在夾鍊袋中。

實施例 1。在商業純的鋰鹽上之抗菌測試

【0084】 在一系列商業純的鋰化合物上進行抗菌測試，包括 Li_2SO_4 、 Li_3PO_4 、 Li_2CO_3 、 Li_2O 及 LiF 。

【0085】 在壓力 450 公斤力下，沒有與固化溶液混合，將樣品乾模塑成 3 毫米高、直徑 6 毫米圓柱；或在 1.4MPa 下，以 0.2-0.6 之 L/P 比率(0.20，對 Li_2SO_4 來說； 0.25，對 Li_3PO_4 來說； 0.60，對 Li_2CO_3 來說)與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液混合，溼模塑成 3 毫米高、直徑 6 毫米的圓柱。

結果：

(1)全部測試的鋰化合物(Li_2SO_4 、 Li_3PO_4 、 Li_2CO_3 、 Li_2O 及 LiF)皆闡明一高抗菌行爲。

(2)除了 Li_2CO_3 外，全部乾模塑(沒有與固化溶液混合)的鋰化合物多少都有些在 TSB 瓊脂板中崩解/溶解。

(3)全部溼模塑(以 L/P=0.2-0.6 立方公分/克與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 混合)的 Li 化合物皆不在 TSB 瓊脂板中崩解。

(4)溼模塑的 Li_2SO_4 及 Li_2CO_3 樣品顯示出二個最大抗菌區域(各別為 22 毫米及 18 毫米)

實施例 2。TTCP/Li 鹽及 TTCP/Li 鹽/PAA 樣品的抗菌行爲及

其它測試

【0086】 在 TTCP/Li 及 TTCP/Li/PAA 大塊樣品上進行沈浸、pH 測量、重量減低、細胞毒害性及抗菌測試。

【0087】 TTCP/Li/PAA 大塊係藉由混合適當量的 TTCP 粉末及 Li_2CO_3 粉末 ($\text{TTCP} : \text{Li}_2\text{CO}_3 = 1 : 1$ 以重量計)以獲得 TTCP/ Li_2CO_3 混合粉末而製備。以 0.45 立方公分/克的 L/P 比率，讓 TTCP/ Li_2CO_3 粉末與 0.6M 包含 3、5 或 10 體積%PAA 溶液的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液混合，以獲得一 TTCP/Li/PAA 水泥糊。該 TTCP/Li/PAA 大塊樣品係在 450 公斤力之壓力下，從壓力模塑該 TTCP/Li/PAA 水泥糊而製備。

表 3。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/Li/PAA 大塊之抗菌區域的平均直徑(毫米)。

	1d	2d	3d	5d	7d
3%PAA	11.4	10.3	8.5	6	6
5%PAA	11.5	11.4	11.3	6	6
10%PAA	12.6	12.5	11.7	6.7	6

(注意：所測量的抗菌區域包括直徑 6 毫米的樣品)

結果：

- (1)加入 PAA 延長 TTCP/Li 配方的抗菌效應。
- (2)具有包含 3 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 11.4 毫米的抗菌區域；對 2d 來說係 10.3 毫米；對 3d 來說係 8.5 毫米。

(3)具有包含 5 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 11.5 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 11.4 毫米；對 3d 來說係 11.2 毫米。

(4)具有包含 10 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 12.6 毫米的抗菌區域；對 2d 來說係 12.5 毫米；對 3d 來說係 11.7 毫米；對 5d 來說係 6.7 毫米。

表 4。漢克斯溶液的平均 pH 值，其中 TTCP/Li/PAA 大塊係沈浸不同時間時期(天)。

	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d
3%PAA	11.4	12.2	12.0	11.6	11.2	10.7	10.6	10.5	10.4	10.3
5%PAA	10.7	11.9	12.1	11.8	11.4	11.1	10.7	10.6	10.4	10.3
10%PAA	10.5	11.0	11.5	11.9	11.5	11.1	10.7	10.6	10.4	10.3

結果：

(1)漢克斯溶液的平均 pH 值全部高於 10，在某些情況中甚至高於 12。

表 5。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/Li/PAA 大塊之平均重量減低百分比(%)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	11.4	14.9	17	23.8	24.4	27.4
5% PAA	12.4	20.9	24.9	28.5	30.1	37.9
10% PAA	15.3	22.5	28.9	38.6	39.6	42.8

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均重量減低皆隨著沈浸時間而增加。

(2)重量減低係隨著 PAA 含量而增加。

(3)在 10d 後，3%PAA 樣品損失該重量的 27.4%；5%PAA 樣品損失該重量的 37.9%；及 10%PAA 樣品損失該重量的 42.8%。此結果係想要的，因為在該 Li 化合物相當快速溶解後，於植入物材料中發展出高度多孔結構，其可增加該植入物的生物吸收速率。

表 6。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/Li/PAA 大塊之平均細胞生存能力(樣品/DMEM 媒質比率=0.1 克/毫升，NIH-3T3)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	39.8	41.2	42.0	43.2	43.4	50.0
5% PAA	38.2	40.9	42.7	44.6	48.6	51.8
10% PAA	40.8	42.9	45.1	44.8	57.4	75.0

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均細胞生存能力值皆隨著沈浸時間而增加，此指示出生物共存性程度由於 Li 化合物逐漸消耗而連續增加。此結果係想要的，因為最好的結果將係在高抗菌效應之階段後，該植入物材料將逐漸恢復其生物共存性程度。

(2)在 7d 後，10%PAA 樣品的細胞生存能力值明顯高於 3%PAA 及 5%PAA 樣品的那些。

實施例 3。TTCP/DCPA/Li 鹽及 TTCP/DCPA/Li 鹽/PAA 樣品的
抗菌行為及其它測試

【0088】 在 TTCP/DCPA/Li 及 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊樣品上進行沈浸、pH 測量、重量減低、細胞毒害性及抗菌測試。

【0089】 TTCP/DCPA/Li 大塊係藉由混合適當量的 TTCP/DCPA 粉末(1：1 以莫耳比率計)及 Li 化合物(Li₂CO₃ 或 Li₂O)粉末(Li₂CO₃ 或 Li₂O=全部粉末組分的 10 重量%或 30 重量%)以獲得 TTCP/DCPA/Li 化合物混合粉末而製備。以 0.35 之 L/P 比率，將該 TTCP/DCPA/Li 化合物粉末與 0.6M 的 (NH₄)₂HPO₄ 固化溶液混合，以獲得一 TTCP/DCPA/Li 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑的大塊樣品係在壓力 1.4MPa 下從壓力模塑該水泥糊來製備。

表 7。沈浸在 37℃ 的 PBS 中 24 小時之 TTCP/DCPA/Li 樣品的 PBS 萃取物之 pH 值

樣品：PBS (重量比率)	TTCP/DCPA： Li ₂ CO ₃ = 90:10 以重量計	TTCP/DCPA： Li ₂ CO ₃ = 70:30 以重量計	TTCP/DCPA：Li ₂ O = 90:10 以重量計
1:5	10.5	10.4	12.6
1:10	10.6	10.5	12.7

結果：

(1)包含 90 重量%TTCP/DCPA 及 10 重量%Li₂O 的樣品顯示出 22 毫米的抗菌區域。

(2)包含 70 重量%TTCP/DCPA 及 30 重量%Li₂CO₃ 的樣品顯示出 24 毫米之抗菌區域。

(3)該萃取物的 pH 值全部高於 10，對 Li₂O 樣品來說，甚至高於 12。

【0090】 該 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊係藉由混合適當量的 TTCP/DCPA 粉末 (1：1 以莫耳比率計)及 Li₂CO₃ 粉末 (TTCP/DCPA：Li₂CO₃=1：1 以重量計)以獲得 TTCP/DCPA/Li 混合粉末而製備，然後以 0.35 立方公分/克之 L/P，將其與 0.6M 包含 3、5 或 10 體積%PAA 溶液的 (NH₄)₂HPO₄ 固化溶液混合，以獲得一 TTCP/DCPA/Li/PAA 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在 450 公斤力之壓力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

表 8。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊之抗菌區域的平均直徑(毫米)。

	1d	2d	3d	5d	7d
3% PAA	12.5	9.9	9.8	6	6
5% PAA	12.7	10.6	10.9	7.3	6
10% PAA	11.9	11.5	10.6	8.8	6.9

(注意：所測量的抗菌區域包含 6 毫米直徑樣品)

結果：

(1)加入 PAA 延長 TTCP/DCPA/Li 配方的抗菌效應。

(2)具有包含 3 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 12.5 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 9.9 毫米；對 3d 來說係 9.8 毫米。

(3)具有包含 5 體積%PAA 之固化溶液的樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 12.7 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 10.6 毫米；對 3d 來說係 10.9 毫米；對 5d 來說係 7.3 毫米。

(4)具有包含 10 體積%PAA 之固化溶液的樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 11.9 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 11.5 毫米；對 3d 來說係 10.6 毫米；對 5d 來說係 8.8 毫米；對 7d 來說係 6.9 毫米。

表 9。漢克斯溶液的平均 pH 值，其中 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊係沈浸不同時間時期(天)。

	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d
3% PAA	10.5	10.5	10.8	10.8	10.6	10.5	10.4	-	-	-
5% PAA	10.5	10.7	10.7	10.7	10.8	10.6	10.4	-	-	-
10% PAA	10.5	10.8	10.8	10.8	10.7	10.7	10.7	-	-	-

結果：

(1)漢克斯溶液的平均 pH 值全部高於 10。

表 10。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)之 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊的平均重量減低百分比(%)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	7.6	14	25.1	27.2	27.4	-
5% PAA	8.5	14.3	26.1	32.1	33.9	-
10% PAA	8.6	20.9	26.6	32.3	41.0	-

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均重量減低皆隨著沈浸時間而增加。

(2)重量減低係隨著 PAA 含量而增加，特別在 7d 後。此結果係想要的，因為在該 Li 化合物相當快速溶解後，於植入物材料中發展出高度多孔結構，其可增加該植入物的生物吸收速率。

表 11。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期的 TTCP/DCPA/Li/PAA 大塊之平均細胞生存能力(樣品/DMEM 媒質比率=0.1 克/毫升，NIH-3T3)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	26.0	43.1	42.9	-	-	48.1
5% PAA	25.7	44.0	43.9	-	-	70.6
10% PAA	27.3	44.9	51.2	-	-	80.3

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均細胞生存能力值皆隨著沈浸時間而增加，此指示出生物共存性程度由於該Li 化合物之逐漸消耗而連續增加。此結果係想要的，因為最好的結果將係在高抗菌效應之階段後，該植入物材料將逐漸恢復其生物共存性程度。

(2)在 3d 後，該 10%PAA 樣品的細胞生存能力值明顯高於 3%PAA 及 5%PAA 樣品的那些。在 10d 後，10%PAA 樣品的細胞生存能力值到達 80.3。

實施例 4。TTCP/DCPA/Li 鹽/KCl 樣品的抗菌行為

【0091】 在 TTCP/DCPA/Li/KCl 大塊樣品上進行抗菌測試。TTCP/DCPA/Li/KCl 大塊係藉由混合適當量的 TTCP/DCPA 粉末(1：1 以莫耳比率計)及 Li_2O 粉末(Li_2O =全部粉末組分的 10 重量%)，及進一步與 100-200 微米 KCl 粉末(TTCP/DCPA/Li 粉末：KCl 粉末=60：40 以重量計)，以獲得 TTCP/DCPA/Li/KCl 混合粉末而製備。以 0.50 立方公分/克的 L/P 比率，將混合粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液混合，以獲得一 TTCP/DCPA/Li/KCl 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

結果：

(1)上述 TTCP/DCPA/Li 樣品顯示出 21 毫米的平均抗菌區域。

(2)上述 TTCP/DCPA/Li/KCl 樣品顯示出 22 毫米的平均抗菌區域。

實施例 5。TTCP/CSH/Li 鹽及 TTCP/CSH/Li 鹽/PAA 樣品的抗菌行為及其它測試

【0092】 在 TTCP/CSH/Li 及 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊樣品上進行沈浸、pH 測量、重量減低、細胞毒害性及抗菌測試。

【0093】 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊係藉由混合適當量的 TTCP/CSH 粉末(65：35 以重量計)及 Li_2CO_3 粉末(TTCP/CSH： Li_2CO_3 =1：1 以重量計)，以獲得 TTCP/CSH/Li 混合粉末而製備。以 0.35 之 L/P 比率來混合 TTCP/CSH/Li 粉末與 0.6M 包含 3、5 或 10 體積%PAA 溶液之 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/CSH/Li/PAA 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

表 12。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)之 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊的抗菌區域之平均直徑(毫米)。

	1d	2d	3d	5d	7d
3% PAA	11.7	8.0	6	6	6
5% PAA	12.7	8.0	6	6	6
10% PAA	13.0	10.0	11.0	6	6

(注意：所測量的抗菌區域包括 6 毫米直徑的樣品)

結果：

- (1)加入 PAA 延長 TTCP/CSH/Li 配方的抗菌效應。
- (2)具有包含 3 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢

克斯溶液中 1d 後顯示出 11.7 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 8.0 毫米；

(3)具有包含 5 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 12.7 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 8.0 毫米；

(4)具有包含 10 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 13.0 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 10.0 毫米；對 3d 來說係 11.0 毫米。

表 13。漢克斯溶液的平均 pH 值，其中 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊係沈浸不同時間時期(天)。

	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d
3% PAA	11.9	12.1	11.5	11.0	10.8	10.5	10.5	-	-	-
5% PAA	10.9	12.2	11.8	11.1	10.9	10.6	10.5	-	-	-
10% PAA	10.2	11.5	12.1	11.6	11.1	10.7	10.6	-	-	-

結果：

(1)漢克斯溶液的平均 pH 值全部高於 10，在某些情況中甚至高於 12。

表 14。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊之平均重量減低百分比(%)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	20.7	24.6	25.0	31.8	33.8	
5% PAA	18.6	25.9	30.2	33.3	37.4	
10% PAA	19.1	27.4	32.4	33.3	40.0	

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均重量減低皆隨著沈浸時間而增加。

(2)重量減低隨著 PAA 含量而增加，特別在 7d 後。此結果係想要的，因為在該 Li 化合物之相當快速溶解後，在該植入物材料中發展出高度多孔結構，其可增加該植入物的生物吸收速率。

表 15。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)之 TTCP/CSH/Li/PAA 大塊的平均細胞生存能力(樣品/DMEM 媒質比率=0.1 克/毫升，NIH-3T3)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	38.1	39.7	40.2	40.7	50.8	51.9
5% PAA	38.5	40.0	42.2	42.9	54.7	60.9
10% PAA	42.2	42.6	43.1	43.7	55.1	76.7

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均細胞生存能力值皆隨著沈浸時間而增加，此指示出生物共存性程度由於該Li 化合物的逐漸消耗而連續增加。此結果係想要的，因為最好的結果將係在高抗菌效應之階段後，該植入物材料將逐漸地恢復其生物共存性程度。

(2)在 10d 後，10%PAA 樣品的細胞生存能力值到達 76.7 及明顯高於 3%PAA 及 5%PAA 樣品的那些。

實施例 6。TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽樣品的抗菌行為

【0094】 在多種 TTCP/DCPA/CSH/Li 大塊樣品上進行抗菌測試。TTCP/DCPA/CSH/Li 大塊係藉由混合適當量的 TTCP/DCPA/CSH 粉末及 Li_2CO_3 粉末 (TTCP/DCPA/CSH : Li_2CO_3 =1 : 1 以重量計)以獲得 TTCP/DCPA/CSH/Li 混合粉末而製備，其中 TTCP : DCPA=1 : 1 以莫耳計及 TTCP/DCPA : CSH 重量比率係列在表 16 中。例如，包含 65 重量 %TTCP/DCPA 粉末及 35 重量 %CSH 粉末的混合粉末係標明為“TTCP/DCPA/CSH 樣品 65/35”或簡單地為“65/35”；包含 45 重量 %TTCP/DCPA 粉末及 55 重量 %CSH 粉末的混合粉末係標明為“TTCP/DCPA/CSH 樣品 45/55”或簡單地為“45/55”；等等。

表 16。TTCP/DCPA/CSH 樣品標號

TTCP/DCPA/CSH 樣品標號	TTCP/DCPA:CSH(以 重量計)	TTCP:DCPA:CSH(以 重量計)
"90/10"	90:10	2.69:1:0.41
"85/15"	85:15	2.69:1:0.65
"80/20"	80:20	2.69:1:0.92
"75/25"	75:25	2.69:1:1.23
"65/35"	65:35	2.69:1:1.99
"55/45"	55:45	2.69:1:3.02
"45/55"	45:55	2.69:1:4.51
"35/65"	35:65	2.69:1:6.85
"25/75"	25:75	2.69:1:11.07
"10/90"	10:90	2.69:1:33.21

TTCP/DCPA/CSH/鹼金屬鹽樣品的抗菌行為

【0095】 在與一系列鹼金屬鹽(Li_2CO_3 、 KCl 或 NaCl 粉末)混合的"65/35"上進行抗菌測試，其中"65/35"：鹼金屬鹽=1：1 以重量計。以 0.35 克/立方公分之 L/P 比率來混合"65/35"/鹼金屬鹽混合粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/鹼金屬鹽水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊來製備。

【0096】 第 1 圖顯示出該 TTCP/DCPA/CSH/Li 樣品及 TTCP/DCPA/CSH/鹼金屬鹽樣品之抗菌測試的結果。

第 1 圖的結果：

(1)在三種測試的鹼金屬(Li、Na 及 K)鹽當中，僅有 Li 為基底的鹼金屬鹽(Li_2CO_3)顯示出強抗菌效應，其具有 13 毫米的抗菌區域(對 Nihon Shiyaku 及 JT Baker 產物二者來說)；

(2)從 Na 鹽或 K 鹽製備的樣品無觀察到抗菌區域。

TTCP/DCPA/CSH/Li 樣品的抗菌行為

【0097】 在與一系列不同 Li 化合物(Li_2SO_4 、 Li_3PO_4 、 Li_2CO_3 、 Li_2O)混合的”65/35”上進行抗菌測試，其中”65/35”：Li 化合物=1：1 以重量計。以 0.3-0.5 克/立方公分之 L/P 比率(對 Li_2SO_4 來說係 0.3；對 Li_3PO_4 及 Li_2CO_3 來說係 0.35；對 Li_2O 來說係 0.5)混合”65/35”/Li 化合物混合粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

結果：

(1)包含 Li_2O 的樣品顯示出最強的抗菌效應，雖然其在 TSB 瓊脂板中崩解。

(2)包含 Li_2O 及 Li_2CO_3 的樣品顯示出比包含 Li_2SO_4 或 Li_3PO_4 的那些強之抗菌效應。

TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽樣品的抗菌行為

【0098】 在與 Li_2CO_3 粉末混合的”55/45”上進行抗菌測試，其中”55/45”： Li_2CO_3 =1：1 或 7：3 以重量計。以 0.35 克/立方公分之 L/P 比率來混合”55/45”/ Li_2CO_3 粉末與 0.6M 的

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 1.4MPa 下從壓力模塑該水泥糊來製備。

結果：

(1) 包含 70 重量% ”55/45” 及 30 重量% Li_2CO_3 的樣品顯示出 13 毫米之抗菌區域；

(2) 包含 50 重量% ”55/45” 及 50 重量% Li_2CO_3 的樣品顯示出 17 毫米之抗菌區域。

TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽樣品的抗菌行爲

【0099】 在與 Li_2CO_3 混合的 ”65/35” 上進行抗菌測試，其中 ”65/35”： Li_2CO_3 =7：3 以重量計。以 0.35 克/立方公分之 L/P 比率來混合 ”65/35”/ Li_2CO_3 粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。隨後，將該 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽大塊樣品加熱至 400℃ 1 小時或 2 小時。

結果：

(1) 加熱至 400℃ 1 小時的 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽大塊樣品顯示出 15 毫米的抗菌區域；

(2) 加熱至 400℃ 2 小時的 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽大塊樣品顯示出 16 毫米的抗菌區域。

實施例 7。TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 樣品的抗菌行爲及其

它測試

【0100】 在多種 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊樣品上進行沈浸、pH 測量、重量減低、細胞毒害性及抗菌測試。TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊係藉由以想要的 TTCP/DCPA/CSH : Li_2CO_3 重量比率(例如 1 : 1 以重量計)來混合適當量的 TTCP/DCPA/CSH 粉末及 Li_2CO_3 粉末，以獲得 TTCP/DCPA/CSH/Li 混合粉末而製備，其中 TTCP : DCPA = 1 : 1 以莫耳計及該 TTCP/DCPA : CSH 重量比率係列在表 16 中。例如，包含 65 重量%TTCP/DCPA 粉末及 35 重量%CSH 粉末的混合粉末標明為"TTCP/DCPA/CSH 樣品 65/35"或簡單地為"65/35"；包含 45 重量%TTCP/DCPA 粉末及 55 重量%CSH 粉末的混合粉末標明為"TTCP/DCPA/CSH 樣品 45/55"或簡單地為"45/55"；等等。

TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 樣品之抗菌測試

【0101】 混合"65/35"粉末(TTCP/DCPA : CSH=65 : 35 以重量計)與 Li_2CO_3 粉末("65/35" : Li_2CO_3 =70 : 30 以重量計)以獲得 TTCP/DCPA/CSH/Li 混合粉末。以 0.35 立方公分/克之 L/P 比率來混合所產生的 TTCP/DCPA/CSH/Li 粉末與 0.6M 包含 3 體積%PAA 溶液的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

結果：

(1)3%PAA 樣品顯示出 15 毫米之抗菌區域。

TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 樣品的抗菌及其它測試

【0102】 該 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊係藉由混合適當量的”65/35”粉末及 Li_2CO_3 粉末(”65/35”： Li_2CO_3 =1：1 以重量計)以獲得 TTCP/DCPA/CSH/Li 混合粉末而製備，其中該 TTCP：DCPA=1：1 以莫耳計及 TTCP/DCPA：CSH=65：35 以重量計。以 0.35 之 L/P 比率混合所產生的 TTCP/DCPA/CSH/Li 粉末與 0.6M 包含 3、5 或 10 體積%PAA 溶液的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。

【0103】 第 2 至 5 圖顯示出將上述製備的 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊沈浸在漢克斯溶液中各別一、二、三及五天。

表 17。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)之 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊的抗菌區域之平均直徑(毫米)。

	1d	2d	3d	5d	7d
3% PAA	11.0	8.0	6.3	6	6
5% PAA	10.7	10.0	6.7	6	6
10% PAA	11.0	10.0	10.0	9.0	7.5

(注意：所測量的抗菌區域包含 6 毫米直徑樣品)

結果：

- (1)加入 PAA 延長 TTCP/DCPA/CSH/Li 配方的抗菌效應。
- (2)具有包含 3 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 11.0 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 8.0 毫米；對 3d 來說係 6.3 毫米。
- (3)具有包含 5 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 10.7 毫米之抗菌區域；對 2d 來說係 10.0 毫米；對 3d 來說係 6.7 毫米。
- (4)具有包含 10 體積%PAA 的固化溶液之樣品在沈浸於漢克斯溶液中 1d 後顯示出 11.0 毫米的抗菌區域；對 2d 來說係 10.0 毫米；對 3d 來說係 10.0 毫米；對 5d 來說係 9.0 毫米；對 7d 來說係 7.5 毫米。

表 18 。 漢 克 斯 溶 液 的 平 均 pH 值 ， 其 中 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊係沈浸不同時間時期(天)。

	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d
3% PAA	10.1	11.1	11.0	10.8	10.6	10.5	10.4	10.3	10.2	10.1
5% PAA	10.1	11.1	11.2	10.8	10.7	10.5	10.5	10.3	10.2	10.1
10% PAA	10.2	10.7	10.6	10.7	10.9	10.7	10.7	10.6	10.3	10.2

- 結果：
- (1)漢克斯溶液的平均 pH 值全部高於 10，在某些情況中甚至高於 11。

表 19。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊之平均重量減低百分比(%)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	19.5	25.8	29.5	35.3	41.2	43.2
5% PAA	17.3	22.8	28.3	31.7	42.9	45.6
10% PAA	15.2	23.3	28.7	40.2	48.3	49.5

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均重量減低皆隨著沈浸時間而增加。在 7d 後，多於該重量的 40%損失。

(2)重量減低隨著 PAA 含量而增加，特別在 5d 後。此結果係想要的，因為在該 Li 化合物相當快速溶解後，在該植入層材料發展出高度多孔結構，其可增加該植入物的生物吸收速率。

表 20。沈浸在漢克斯溶液中不同時間時期(天)的 TTCP/DCPA/CSH/Li/PAA 大塊之平均細胞生存能力(樣品/DMEM 媒質比率=0.1 克/毫升，NIH-3T3)。

	1d	2d	3d	5d	7d	10d
3% PAA	49.9	50.2	50.5	51.0	54.2	54.2
5% PAA	55.6	55.5	55.6	58.6	59.3	60.3
10% PAA	64.6	65.9	64.4	65.1	68.3	86.1

結果：

(1)沈浸在漢克斯溶液中的全部樣品之平均細胞生存能力值皆隨著沈浸時間而增加，此指示出生物共存性程度由於該Li 化合物的逐漸消耗而連續增加。此結果係想要的，因為最好的結果將係在高抗菌效應之階段後，該植入物材料將逐漸地恢復其生物共存性程度。

(2) 10%PAA 樣品的平均細胞生存能力值明顯高於3%PAA 樣品及5%PAA 樣品的那些。在10d後，10%PAA 樣品的細胞生存能力值到達86.1。

TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊的注射能力測試

【0104】 在 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊上進行注射能力測試。該 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊係藉由混合適當量的”65/35”粉末及 Li_2CO_3 粉末(”65/35”： Li_2CO_3 =1：1以重量計)以獲得 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽混合粉末而製備，其中 TTCP：DCPA=1：1 以莫耳計及 TTCP/DCPA：CSH=65：35 以重量計。以範圍 0.35 克/立方公分至 0.7 克/立方公分之 L/P 比率來混合所產生的 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽粉末與 0.6M、1M、2M 或 3M 包含 10 體積%PAA 溶液的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊。使用 5 立方公分附加有或沒有外科針的注射器，將所產生的糊注射進 37℃ 水中以測試該水泥糊的注射能力。測量殘餘的水泥(在正常手注射後，殘餘在注射器中的水泥)量，及視為該水泥的注射能力指標。(較高的殘餘水泥量指示出較低的注射能力)

表 21。在經由 5 立方公分沒有附加針的注射器手注射 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊後，殘餘在注射器中之水泥(重量%)。

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 濃度	L/P = 0.35 立 方公分/克	L/P = 0.40 立 方公分/克	L/P = 0.45 立 方公分/克
0.6 M	78.6	10.3	0
1 M	100	22.8	0
2 M	100	0	0
3 M	100	0	0

表 22。在經由 5 立方公分附加有 11 公分長、內徑 0.6 毫米的”18G”不銹鋼針之注射器，手注射 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽/PAA 水泥糊後，於注射器中之殘餘水泥(重量%)。

$(\text{NH}_4)_2\text{HP}$ O_4 濃度	L/P=	L/P=	L/P=	L/P=	L/P=	L/P=	L/P=
	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70
1 M	100	90.1	70.8	20.2	0	0	0
2 M	100	95.2	88.1	80.8	60.2	34.2	0

結果：

(1)在注射器中的殘餘水泥量隨著 L/P 比率增加而減少。

(2)在注射器中的殘餘水泥量隨著固化溶液濃度增加而增加。

實施例 8。CaCO₃/Ca₂P₂O₇/Li 鹽樣品的抗菌行為

【0105】 在 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 鹽樣品上進行抗菌測試。
 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 鹽樣品係藉由混合適當量的 CaCO_3 及 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 粉末($\text{CaCO}_3 : \text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 = 1 : 1.27$ 以重量計)與 Li_2CO_3 粉末而製備，其中 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 : \text{Li}_2\text{CO}_3 = 1 : 1$ 或 $7 : 3$ 以重量計，以獲得 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 鹽混合粉末。以 0.35 克/立方公分之 L/P 比率來混合該 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 鹽混合粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 固化溶液，以獲得一 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 鹽水泥糊。該 3 毫米高、6 毫米直徑大塊樣品係在壓力 450 公斤力下從壓力模塑該水泥糊而製備。將該大塊樣品加熱至 600°C 1 小時或 3 小時。

【0106】 第 6 圖顯示出根據本發明所製備沒有沈浸的 $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{Li}$ 大塊之抗菌區域。

結果：

(1)包含 70 重量% $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 30 重量% Li_2CO_3 且加熱至 600°C 1 小時的樣品顯示出 12 毫米之抗菌區域。

(2)包含 70 重量% $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 30 重量% Li_2CO_3 且加熱至 600°C 3 小時的樣品顯示出 18 毫米之抗菌區域。

(3)包含 50 重量% $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 50 重量% Li_2CO_3 且加熱至 600°C 1 小時的樣品顯示出 19.5 毫米之抗菌區域。

(4)包含 50 重量% $\text{CaCO}_3/\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 50 重量% Li_2CO_3 且加熱至 600°C 3 小時的樣品顯示出 22.8 毫米之抗菌區域。

實施例 9：抗微生物活性測量

【0107】 將適當量經 UV 消毒之欲測試的樣品(顆粒或水

泥任一種)放到 12 井板中，其中在每個井中加入 1 毫升胰蛋白大豆肉湯(TSB)與 10^6 活的金黃色葡萄球菌(濃度：每毫升 10^6 菌落形成單位(CFU))。金黃色葡萄球菌係在 37℃ 下以該樣品厭氧地培養。沒有樣品培養者在每個研究組中視為正對照。使用胰蛋白大豆瓊脂(TSA)固體瓊脂板評估以不同樣品培養的細菌懸浮液之生存能力。在培養 24 小時後，相繼地稀釋及平板接種每個井的肉湯。在 37℃ 下於瓊脂板上培養 24 小時後，評估細菌之生長。然後，使用下列方程式來計數該菌落形成單位(CFU)以計算濃度：

$$\frac{\text{在瓊脂板上的菌落計數(單位=CFUS)}}{\text{-----}},$$

$$\text{管子的總稀釋} \times \text{平板接種的體積(單位=毫升)}$$

及藉由下列方程式獲得抗微生物活性：

$$\text{抗微生物活性} = \{[(\text{對照組的濃度}) - (\text{實驗的濃度})] / (\text{對照組的濃度})\} \times 100\%$$

【0108】 將適當量經 UV 消毒的 Li_3PO_4 或 Li_2CO_3 鹽每種與 1 毫升 TSB 混合，及使用前述提及的方法測試其抗微生物活性值。結果顯示在表 23 中。

表 23

Li 鹽	Li 鹽量/TSB(克/毫升)	抗微生物活性(24 小時)(%)
Li_3PO_4	0.06	98.9
Li_3PO_4	0.08	98.9
Li_3PO_4	0.10	97.4
Li_3PO_4	0.12	98.8
Li_3PO_4	0.14	99.8
Li_2CO_3	0.06	100
Li_2CO_3	0.08	100
Li_2CO_3	0.10	100
Li_2CO_3	0.12	100
Li_2CO_3	0.14	100

結果：

(1)在 1 毫升 TSB 中，具有 0.06-0.12 克 Li_3PO_4 鹽之 Li_3PO_4 鹽樣品的 24 小時抗微生物活性值範圍係在約 97.4-98.9%內。在 1 毫升 TSB 中，具有 0.14 克 Li_3PO_4 鹽的樣品之 24 小時抗微生物活性值到達 99.8%。

(2)全部 Li_2CO_3 鹽樣品皆顯示出 100%的 24 小時抗微生物活性值。

【0109】 混合適當量的”65/35”粉末與適當量的 Li_3PO_4 或 Li_2CO_3 鹽，以形成具有不同 Li 鹽比率的 TTCP/DCPA/CSH/Li 鹽混合粉末。讓該混合粉末與 0.6M 的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液混合以形成一水泥糊。在完全硬化前，將該糊放在 450 公斤力之壓

力下的不銹鋼模具中以擠壓出該糊的一部分液體。在硬化及從該模具移出後，壓碎該經硬化的大塊及篩選成具有顆粒尺寸範圍約 0.4-1.2 毫米的顆粒。讓 0.2 克經 UV 消毒之因此獲得的粒狀樣品與 1 毫升 TSB 混合，及使用前述提及的方法來測試其抗微生物活性。結果顯示在表 24 中。

表 24

樣品	抗微生物活性(24 小時)(%)
Li_3PO_4 : 65/35 = 25 : 75 以重量計	81
Li_3PO_4 : 65/35 = 50 : 50 以重量計	100
Li_2CO_3 : 65/35 = 25 : 75 以重量計	100
Li_2CO_3 : 65/35 = 50 : 50 以重量計	100

結果：

(1)對含 Li_3PO_4 的粒狀樣品來說，24 小時抗微生物活性值隨著 Li_3PO_4 鹽含量增加而增加。包含 50 重量% Li_3PO_4 的樣品之 24 小時抗微生物活性值到達 100%。

(2)含 Li_2CO_3 的樣品二者之 24 小時抗微生物活性值到達 100%。

【0110】 熟習該項技術者可從上述說明容易地查明本發明的基本特徵而沒有離開其精神及範圍，可製得本發明之多種改變及修改質以讓其適應多種用途及狀態。因此，其它具體實例亦在申請專利範圍內。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗菌製劑及使用其製作一骨頭植入物的方法

Antibacterial preparation and method for making a bone implant by using the same

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用以處理骨頭的抗菌製劑。更特別的是，本發明係關於一種用以處理骨頭的抗菌製劑，其係一種以含鋰之鈣為基底的材料。

【先前技術】

【0002】 雖然有相當大量的研究及發展成果，但與生理醫學裝置及植入物相關的感染問題持續存在。細菌明顯可容易地移居至合成材料表面，諸如使用來製造導尿管、髖關節及膝植入物、牙科植入物及許多其它裝置的那些。與植入裝置相連結之感染係一個嚴重的醫院問題且非常經常係植入失敗的主要原因(Shi 等人，Int J Artif Organs. 2008 Sep；31(9)：777-85；Zhao 等人，J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009 Oct；91(1)：470-80；Vasilev 等人，Expert Rev Med Devices. 2009 Sep；6(5)：553-67)。當生長的菌落以保護性胞外細菌多醣層包住其自身時，該生物膜變得比循環性細菌更難以對付(Vasilev 等人，Expert Rev Med Devices. 2009 Sep；6(5)：553-67)。根據 Ratner(UW Today 1999-12-14)，一旦細菌到達裝置上，它們極難以移除及非常耐處理，且當它們附著時，

I630003

發明摘要

※ 申請案號：102116122

A61L 2/238 (2006.01)

※ 申請日：102/05/06

※IPC 分類：**A61L 31/12** (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗菌製劑及使用其製作一骨頭植入物的方法

Antibacterial preparation and method for making a bone implant by using the same

【中文】

本發明提供一種至少有用作為骨頭植入物的製劑，其包括一包含鋰化合物及鈣化合物的固體組分。與一包含鈣化合物但是無鋰化合物的製劑比較，該製劑顯示出一抗菌能力。

【英文】

A preparation at least useful as a bone implant is provided, which contains a solid component including a lithium compound and a calcium compound. The preparation shows an anti-bacterial ability in comparison with a preparation contains the calcium compound but free of the lithium compound.

(2017年12月修正)

申請專利範圍

1.一種抗菌製劑，其包含一包含鋰化合物及鈣化合物的固體組分，其中該固體組分為可均勻混合的粉末組分或獨立的大塊，或藉由打破該獨立的大塊所獲得的顆粒或片狀物，

其中該鈣化合物係選自於由下列所組成之群：磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂、硝酸鈣、檸檬酸鈣、氯化鈣、羥磷灰石及其混合物。

2.如申請專利範圍第1項之製劑，其中具有該抗菌製劑沈浸在其中的漢克斯溶液具有 pH 值不小於 10，其中溶液：抗菌製劑之比率=10 立方公分/克。

3.如申請專利範圍第1項之製劑，其中該抗菌製劑包含 5-80%的鋰化合物，以該固體組分之重量為基準。

4.如申請專利範圍第1項之製劑，其中該鋰化合物係鋰鹽、氧化鋰、鋰鹽胺(LiNH_2)、氫氧化鋰或鹵化鋰。

5.如申請專利範圍第1項之製劑，其中該鋰化合物係碳酸鋰、硫酸鋰、磷酸鋰、氧化鋰、氟化鋰、醋酸鋰、溴化鋰、氫氧化鋰、硝酸鋰、亞硝酸鋰、碘化鋰、鉬酸鋰(Li_2MoO_4)、四硼酸鋰($\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$)、檸檬酸鋰四水合物($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)或硬脂酸鋰($\text{LiC}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2$)。

(2017 年 12 月修正)

6.如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中該固體組分係該粉末組分，其中該鈣化合物係選自於由下列所組成之群：磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂、硝酸鈣、檸檬酸鈣、氯化鈣及其混合物。

7.如申請專利範圍第 6 項之製劑，其中該抗菌製劑更包含一具有液體對粉末比率 0.20 毫升/克至 0.80 毫升/克之固化液體組分。

8.如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中該固體組分係該獨立的大塊、或藉由打破該獨立的大塊所獲得的顆粒或片狀物。

9.如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中該固體組分係該獨立的大塊，其中該大塊為具有 50-90 體積%的孔隙度的一多孔大塊；或藉由打破該多孔大塊所獲得的多孔顆粒或片狀物。

10.如申請專利範圍第 8 或 9 項之製劑，其中該鈣化合物係選自於由下列所組成之群：磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、氫氧化鈣、磷酸鈣鎂、羶磷灰石或其混合物。

11.一種使用如申請專利範圍第 7 項之抗菌製劑製作一骨頭植入物的方法，包括藉由混合該粉末組分及該固化液體組分形成一骨水泥糊；及以該骨水泥糊填入在一模具中的空腔，其中該糊在該空腔中定型硬化成一大塊。

(2017 年 12 月修正)

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其進一步包含從該模具取出該大塊，及打破該大塊形成顆粒或片狀物。

13.如申請專利範圍第 1 項之製劑，更包含一鋰遲延劑，其減慢該鋰化合物從該抗菌製劑中釋放出。

14. 如申請專利範圍第 13 項之製劑，其中該鋰遲延劑係聚(丙烯酸)，及該抗菌製劑包含 0.01-5%以該抗菌製劑的總重量為基準具有重覆單元 $-(CH_2-C(COOH)H)_n-$ 的聚(丙烯酸)，其中 $n=50-50000$ 。

15.如申請專利範圍第 6 項之製劑，其中該粉末組分更包含一孔洞形成劑。

16.如申請專利範圍第 15 項之製劑，其中該孔洞形成劑係選自於由下列所組成之群：LiCl、KCl、NaCl、MgCl₂、CaCl₂、NaIO₃、KI、Na₃PO₄、K₃PO₄、Na₂CO₃、胺基酸鈉鹽、胺基酸鉀鹽、葡萄糖、多醣、脂肪酸鈉鹽、脂肪酸鉀鹽、酒石酸氫鉀(KHC₄H₄O₆)、碳酸鉀、葡萄糖酸鉀(KC₆H₁₁O₇)、酒石酸鉀鈉(KNaC₄H₄O₆·4H₂O)、硫酸鉀(K₂SO₄)、硫酸鈉、乳酸鈉及甘露醇。

17.如申請專利範圍第 15 項之製劑，其中該孔洞形成劑係

(2017 年 12 月修正)

10-80%以體積計，以該鈣化合物及鋰化合物的體積為基準。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【無】

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

【無】