



(21)申請案號：108142685

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 25 日

(51)Int. Cl. : C03C3/097 (2006.01)

C03C4/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/26 美國

62/771,341

2019/01/25 美國

62/796,859

(71)申請人：美商康寧公司 (美國) CORNING INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：付 強 FU, QIANG (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：5 共 33 頁

(54)名稱

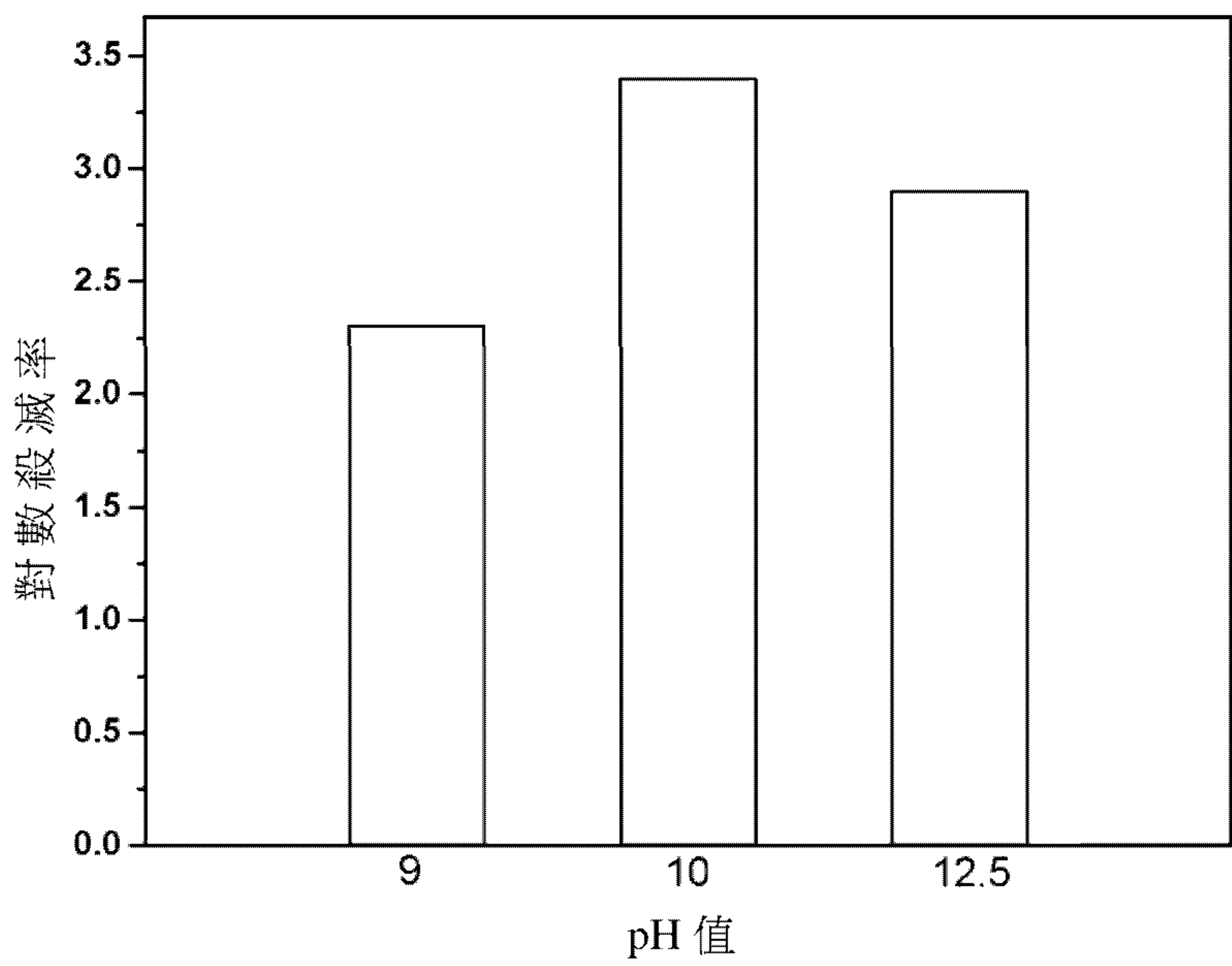
生物活性矽酸鹽玻璃

(57)摘要

一種抗菌組合物，包括：矽酸鹽系玻璃材料，具有以下者組成之組合物：55 至 70 重量%的 SiO_2 、0 至 10 重量%的 B_2O_3 、3 至 18 重量%的 P_2O_5 、0 至 10 重量%的 Al_2O_3 、0 至 5 重量%的 Li_2O 、12 至 30 重量%的 Na_2O 、0 至 15 重量%的 K_2O 、0 至 10 重量%的 MgO 、1 至 15 重量%的 CaO 、2 至 20 重量%的 MO 及 15 至 35 重量%的 R_2O ，使得 MO 為 MgO 、 CaO 、 SrO 及 BaO 之總和，使得 R_2O 為 Na_2O 、 K_2O 、 Li_2O 及 Rb_2O 之總和，且使得矽酸鹽系玻璃材料可對大腸桿菌、牙齦卟啉單胞菌或轉糖鏈球菌細菌中之至少一者實現 6 的對數殺滅率。

An antibacterial composition, includes: a silicate-based glass material having a composition of: 55-70 wt.% SiO_2 , 0-10 wt.% B_2O_3 , 3-18 wt.% P_2O_5 , 0-10 wt.% Al_2O_3 , 0-5 wt.% Li_2O , 12-30 wt.% Na_2O , 0-15 wt.% K_2O , 0-10 wt.% MgO , 1-15 wt.% CaO , 2-20 wt.% MO , and 15-35 wt.% R_2O , such that MO is the sum of MgO , CaO , SrO , and BaO , such that R_2O is the sum of Na_2O , K_2O , Li_2O , and Rb_2O , and such that the silicate-based glass material can achieve a 6-log kill rate of at least one of *E. coli*, *P. gingivalis*, or *S. mutans* bacteria.

指定代表圖：



第 3 圖



202035325

【發明摘要】

【中文發明名稱】生物活性矽酸鹽玻璃

【英文發明名稱】BIOACTIVE SILICATE GLASSES

【中文】

一種抗菌組合物，包括：矽酸鹽系玻璃材料，具有以下者組成之組合物：55至70重量%的 SiO_2 、0至10重量%的 B_2O_3 、3至18重量%的 P_2O_5 、0至10重量%的 Al_2O_3 、0至5重量%的 Li_2O 、12至30重量%的 Na_2O 、0至15重量%的 K_2O 、0至10重量%的 MgO 、1至15重量%的 CaO 、2至20重量%的 MO 及15至35重量%的 R_2O ，使得 MO 為 MgO 、 CaO 、 SrO 及 BaO 之總和，使得 R_2O 為 Na_2O 、 K_2O 、 Li_2O 及 Rb_2O 之總和，且使得矽酸鹽系玻璃材料可對大腸桿菌、牙齦卟啉單胞菌或轉糖鏈球菌細菌中之至少一者實現6的對數殺滅率。

【英文】

An antibacterial composition, includes: a silicate-based glass material having a composition of: 55-70 wt.% SiO_2 , 0-10 wt.% B_2O_3 , 3-18 wt.% P_2O_5 , 0-10 wt.% Al_2O_3 , 0-5 wt.% Li_2O , 12-30 wt.% Na_2O , 0-15 wt.% K_2O , 0-10 wt.% MgO , 1-15 wt.% CaO , 2-20 wt.% MO , and 15-35 wt.% R_2O , such that MO is the sum of MgO , CaO , SrO , and BaO , such that R_2O is the sum of Na_2O , K_2O , Li_2O , and Rb_2O , and such that the silicate-based glass material can achieve a 6-log kill rate of at least one of *E. coli*, *P. gingivalis*, or *S. mutans* bacteria.

【指定代表圖】第（ 3 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】生物活性矽酸鹽玻璃

【英文發明名稱】BIOACTIVE SILICATE GLASSES

【技術領域】

【0001】 此申請案依專利法主張於2018年11月26日提申之美國臨時專利申請案第62/771,341號及於2019年1月25日提申之美國臨時專利申請案第62/796,859號之優先權，如下文完整闡述般，所述美國臨時專利申請案之全文以引用方式併入本文。

【0002】 本揭示內容與用於生物醫學應用之生物活性玻璃有關。具體而言，本文描述之玻璃為矽酸鹽玻璃，其展現出牙本質小管(dentin tubule)的快速填充速率，並具有優越的金屬離子釋放速率，這在抗菌應用和傷口癒合中提供了優勢。

【先前技術】

【0003】 生物活性玻璃是一群玻璃和玻璃陶瓷材料，其已展現生物相容性或生物活性而可被併入人類或動物生理機能中。市場上已存在許多這類材料，例如用於用於封裝植入式裝置的鈉鈣玻璃(soda-lime glass)，Bioglass 8625，及用於骨頭修復之生物活性玻璃組合物，Bioglass 45S5。然而，對於生物醫學問題的解決

方案仍持續有未被滿足的需求，而新穎生物相容性無機組合物或許有助於解決此問題。

【0004】 本揭示內容提出了用於生物醫學應用之改良生物相容性無機組合物及其製造方法。

【發明內容】

【0005】 在一些實施例中，一種抗菌組合物包含：矽酸鹽系玻璃材料，具有以下者組成之組合物：55至70重量%的 SiO_2 、0至10重量%的 B_2O_3 、3至18重量%的 P_2O_5 、0至10重量%的 Al_2O_3 、0至5重量%的 Li_2O 、12至30重量%的 Na_2O 、0至15重量%的 K_2O 、0至10重量%的 MgO 、1至15重量%的 CaO 、2至20重量%的 MO 及15至35重量%的 R_2O ，其中 MO 為 MgO 、 CaO 、 SrO 及 BaO 之總和，其中 R_2O 為 Na_2O 、 K_2O 、 Li_2O 及 Rb_2O 之總和，且其中矽酸鹽系玻璃材料經配置以對大腸桿菌(*E. coli*)、牙齦卟啉單胞菌(*P. gingivalis*)或轉糖鏈球菌(*S. mutans*)細菌中之至少一者實現6的對數殺滅率(log kill rate)。

【0006】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，玻璃材料為微粒(particle)、珠粒(bead)、粒狀物(particulate)、纖維、複數纖維、紡毛網(woolen mesh)或前述者之組合。

【0007】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，玻璃材料具有在1至100 μm 的範圍中之至少一種尺寸維度。

【0008】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，玻璃材料具有在1至10 μm 的範圍中之至少一種尺寸維度。

【0009】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，玻璃材料在組合物中具有至多10 mg/mL 之最小抑制濃度 (minimal inhibitory concentration ; MIC)。

【0010】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，玻璃材料在組合物中具有在10至50 mg/mL 之範圍內之最小抑制濃度 (MIC)。

【0011】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物進一步包含：培養介質，具有在7至11的範圍中之pH值。

【0012】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物不包含銀 (Ag) 系材料或銅 (Cu) 系材料。

【0013】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物為無色或基本上無色。

【0014】在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物包含以下至少一者：60至70重量%的 SiO_2 、5至15重量%的 P_2O_5 、15至25重量%的 Na_2O 、

0 至 8 重量 % 的 K_2O 、1 至 10 重量 % 的 CaO 、0 至 5 重量 % 的 MgO 或 > 0 至 8 重量 % 的 ZnO 。

【0015】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物包含：59 至 70 重量 % 的 SiO_2 ；5 至 15 重量 % 的 P_2O_5 ；及 1 至 10 重量 % 的 CaO 。

【0016】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物包含：59 至 70 重量 % 的 SiO_2 ；1 至 10 重量 % 的 CaO ；且基本上不含 Al_2O_3 。

【0017】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物包含：9 至 70 重量 % 的 SiO_2 ；1 至 10 重量 % 的 CaO ；且基本上不含 B_2O_3 。

【0018】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物進一步包含：0 至 5 重量 % 的 ZrO_2 。

【0019】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物基本上不含 Li_2O ，或包含 1 重量 % 或更少的 Li_2O 。

【0020】 在可與任何其他態樣或實施例組合的一個態樣中，抗菌組合物基本上不含 B_2O_3 、 Al_2O_3 及 Li_2O ，或包含 1 重量 % 或更少的 B_2O_3 、 Al_2O_3 及 Li_2O 。

【圖式簡單說明】

【0021】 從以下結合附圖的詳細描述可使本揭示內容將變得更加充分地理解，其中：

【0022】 第1圖繪示根據一些實施例，範例組合物5在空氣噴射研磨之後的微粒尺寸分佈。

【0023】 第2圖繪示根據一些實施例，以範例組合物5浸泡後，培養介質的pH改變作為時間的函數。

【0024】 第3圖繪示根據一些實施例，大腸桿菌的殺滅率作為培養介質的pH改變的函數之長條圖。

【0025】 第4圖繪示根據一些實施例，以範例組合物5培養1、2及7天後，牙齦卟啉單胞菌之殺滅率的長條圖。

【0026】 第5圖繪示根據一些實施例，以範例組合物5培養1、2及7天後，轉糖鏈球菌之殺滅率的長條圖。

【實施方式】

【0027】 在以下說明中，每當將群組描述為包含元素及其組合之群組中之至少一者時，應理解該群組可包含任何數量之所記載的彼等材料、基本上由任何數量之所記載的彼等材料構成，或由任何數量之所記載的彼等材料構成，無論單獨或彼此結合。類似地，每當將群組描述為由元素或元素之組合之群組中的至少一者構成時，應理解該群組可由任何數目之所記載元素獨立地或彼此組合地構成。除非另有說明，否則當記載時，數值之範圍包括該範圍之上限及下限以及上限與下限之間的任意範圍。如在本文中所使用，除非另有說明，否則不定冠詞「一」及對應定冠詞「該」意謂「至少一個」或「一或多個」。亦應理解，本

說明書及圖式中所揭示之各種特徵可用於任一及所有組合中。

【0028】 除非在特定情況下另有說明，否則本文記載之數值範圍包含上限值和下限值，所記載之範圍欲包括該範圍的端點以及在該範圍內的所有整數和分數。當定義範圍時，無意將申請專利範圍的範圍限制為所記載的特定值。此外，當以範圍給定量、濃度或其他數值或參數，給出一或多個較佳範圍或較高優選值和較低優選值的列表時，應理解為具體揭示了由任何範圍上限或較佳值與任何範圍下限或較佳值之任何對 (p a i r) 所形成之所有範圍，無論這樣的對是否單獨揭示。最後，當使用術語「約」來描述範圍的值或端點時，應理解所揭示內容包括所指稱之特定值或端點。當範圍的數值或端點未記載「約」時，所述範圍的數值或端點欲包括兩個實施例：一個以「約」修飾，且一個不以「約」修飾。

【0029】 如本文所用，術語「約」是指數量、尺寸、配方、參數以及其他數量和特性不是且不需要是精確的，而可依據需求而為近似及 / 或較大或較小，反映公差、轉換因子、捨入 (r o u n d i n g o f f)、測量失誤等等，還有本案所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他因子。應注意到，在本文中可使用術語「實質上」來表示可能歸因於任何定量比較、值、量測或其他表示之固有之不確定程度。在本文中亦使用該等術語來表示在不導致所論述標的之基本功能變化的情況下定量表示可與所述參考不同的程

度。因此，「不含」或「基本上不含」 Al_2O_3 的玻璃是指其中不將 Al_2O_3 主動添加或批次添加至玻璃內，但 Al_2O_3 可能如污染物般以極少量存在（如，百萬分之500、400、300、200或100份(ppm)或更少或）。

【0030】 在此，除非另有指示，否則基於氧化物，以包括在玻璃組合物中之具體組分的量之重量%來表示玻璃組合物。具有超過一種氧化態之任何組分可以任何氧化態存在於玻璃組合物中。然而，除非另有指示，以此類組分處在最低氧化態中之氧化物來表示此類組分的濃度。

【0031】 除非另有說明，否則所有組合物均以重量百分比(重量%)表示。除非另有說明，否則熱膨脹係數(CTE)以 $10^{-7}/^{\circ}\text{C}$ 表示。舉例而言，可使用ASTM E228「Standard Test Method for Linear Thermal Expansion of Solid Materials with a Push-Rod Dilatometer」或ISO 7991:1987「Glass -- Determination of coefficient of mean linear thermal expansion」中所描述之程序來測定CTE。透過阿基米德方法(ASTM C693)測量以克/ cm^3 為單位之密度。透過ASTM C623標準來測量楊氏模數、剪切模數及帕松比。

【0032】 玻璃組合物

【0033】 生物活性玻璃是一群玻璃和玻璃陶瓷材料，其已展現生物相容性或生物活性而可被併入人類或動物生理機能中。玻璃組合物影響了玻璃的生物相容性和活體內

(*in vivo*) 性質。在本文所述之玻璃組合物中， SiO_2 與鈣和磷的生物活性氧化物結合作為主要的玻璃形成氧化物。

【0034】 在一些實例中，玻璃包含 SiO_2 、 Na_2O 、 P_2O_5 及 CaO 之組合。在一些實例中，玻璃進一步包含 Al_2O_3 、 B_2O_3 、 K_2O 及 / 或 Li_2O 。舉例而言，實例可包含玻璃組合物，所述玻璃組合物包含(以重量%計)：55 至 70 的 SiO_2 、0 至 10 的 B_2O_3 、3 至 18 的 P_2O_5 、0 至 10 的 Al_2O_3 、0 至 5 的 Li_2O 、12 至 30 的 Na_2O 、0 至 15 的 K_2O 、0 至 10 的 MgO 、1 至 15 的 CaO 、2 至 20 的 MO 及 15 至 35 的 R_2O ，其中 MO 為 MgO 、 CaO 、 SrO 及 BaO 之總和， R_2O 為 Na_2O 、 K_2O 、 Li_2O 及 Rb_2O 之總和。在其他實例中，玻璃組合物包含 60 至 70 重量%的 SiO_2 。在一些實例中，玻璃組合物包含 5 至 15 重量%的 P_2O_5 。在一些實例中，玻璃組合物額外包含 > 0 至 8 重量%的 ZnO 。本文所揭示之矽酸鹽玻璃特別適合於生物醫學或生物活性應用。

【0035】 可包括二氧化矽(SiO_2)，其為所實施之玻璃的主要氧化物組分，以提供高溫穩定性和化學耐久性。在一些實施例中，玻璃可包含 55 至 70 重量%的 SiO_2 。在一些實例中，玻璃可包含 60 至 70 重量%的 SiO_2 。在一些實例中，玻璃可包含 55 至 70 重量%、55 至 65 重量%、55 至 60 重量%、60 至 70 重量%、60 至 65 重量%或 65 至 70 重量%的 SiO_2 。在一些實例中，玻璃基本

上不含 SiO_2 ，或包含 55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70 重量%的 SiO_2 。

【0036】 在一些實例中，玻璃可包含 0 至 10 重量%的 B_2O_3 。在一些實例中，玻璃可包含 >0 至 10 重量%的 B_2O_3 。在一些實例中，玻璃可包含 0 至 5 重量%的 B_2O_3 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%、>0 至 10 重量%、2 至 10 重量%、5 至 10 重量%、0 至 8 重量%、>0 至 8 重量%、2 至 8 重量%、5 至 8 重量%、0 至 5 重量%、>0 至 5 重量%或 2 至 5 重量%的 B_2O_3 。在一些實例中，玻璃可包含 0、>0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 重量%的 B_2O_3 。

【0037】 氧化鋁 (Al_2O_3) 可影響玻璃的結構，此外，並可降低液相溫度及熱膨脹係數，或提高應變點。除了作為網絡成形劑的角色之外， Al_2O_3 (及 ZrO_2) 有助於增進矽酸鹽玻璃的化學耐久性，同時沒有毒性疑慮。在一些實例中，玻璃可包含 0 至 10 重量%的 Al_2O_3 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%、0 至 8 重量%、0 至 6 重量%、0 至 4 重量%、0 至 2 重量%、>0 至 10 重量%、>0 至 8 重量%、>0 至 6 重量%、>0 至 4 重量%、>0 至 2 重量%、1 至 10 重量%、1 至 8 重量%、1 至 6 重量%、1 至 4 重量%、1 至 2 重量%、3 至 8 重量%、3 至 6 重量%、3 至 10 重量%、5 至 8 重量%、5 至 10 重量%、7 至 10 重量%或 8 至 10 重量%的 Al_2O_3 。在一

些實例中，玻璃可包含 0、>0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 重量%的 Al_2O_3 。

【0038】 五氧化二磷 (P_2O_5) 亦可作為網絡成形劑。進一步，向生物活性玻璃的表面釋放磷酸根離子有助於形成磷灰石 (apatite)。生物活性玻璃中包括的磷酸根離子可增加磷灰石形成速率及骨組織的結合能力。此外， P_2O_5 可增加玻璃的黏度，這又擴大了操作溫度範圍，且因此有利於玻璃的製造和成形。在一些實例中，玻璃可包含 3 至 18 重量%的 P_2O_5 。在一些實例中，玻璃可包含 3 至 18 重量%、3 至 15 重量%、3 至 12 重量%、3 至 10 重量%、3 至 8 重量%、3 至 5 重量%、5 至 18 重量%、5 至 15 重量%、5 至 12 重量%、5 至 10 重量%、5 至 8 重量%、8 至 18 重量%、8 至 15 重量%、8 至 12 重量%、8 至 10 重量%、10 至 18 重量%、10 至 15 重量%、10 至 12 重量%、12 至 18 重量% 或 12 至 15 重量% 的 P_2O_5 。在一些實例中，玻璃可包含約 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 重量% 的 P_2O_5 。

【0039】 鹼金屬氧化物 (Li_2O 、 Na_2O 、 K_2O 、 Rb_2O 或 Cs_2O) 有助於達成低熔融溫度和低液相溫度。同時，添加鹼金屬氧化物可增進生物活性。此外， Na_2O 及 K_2O 可能影響熱膨脹係數，特別是在低溫下。在一些實例中，玻璃可包含從 12 至 30 重量% 的 Na_2O 。在一些實例中，玻璃可包含 15 至 25 重量% 的 Na_2O 。在一些實例中，

玻璃可包含 20 至 25 重量%的 Na_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 12 至 30 重量%、12 至 28 重量%、12 至 25 重量%、12 至 20 重量%、12 至 18 重量%、15 至 30 重量%、15 至 28 重量%、15 至 25 重量%、15 至 20 重量%、15 至 18 重量%、18 至 30 重量%、18 至 28 重量%、18 至 25 重量%、18 至 20 重量%、20 至 30 重量%、20 至 28 重量%、20 至 25 重量%或 25 至 30 重量%的 Na_2O 。在一些實例中，玻璃可包含 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 重量%的 Na_2O 。

【0040】 在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 15 重量%的 K_2O 。在一些實例中，玻璃可包含 0 至 10 重量%的 K_2O 。在一些實例中，玻璃可包含 > 0 至 5 重量%的 K_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 15 重量%、> 0 至 15 重量%、2 至 15 重量%、5 至 15 重量%、8 至 15 重量%、10 至 15 重量%、0 至 10 重量%、> 0 至 10 重量%、2 至 10 重量%、5 至 10 重量%、0 至 8 重量%、> 0 至 8 重量%、2 至 8 重量%、5 至 8 重量%、0 至 5 重量%、> 0 至 5 重量%或 2 至 5 重量%的 K_2O 。在一些實例中，玻璃可包含 0、> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 重量%的 K_2O 。

【0041】 在一些實例中， Na_2O 和 K_2O 的總量對玻璃的性質而言是重要的。在這樣的實例中，玻璃可包含總量為 15 至 35 重量%的 Na_2O 及 K_2O 之組合。

【0042】 在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 5 重量 % 的 Li_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 >0 至 5 重量 % 的 Li_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從約 >0 至 3.5 重量 % 的 Li_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 1 至 4 重量 % 的 Li_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 5 重量 %、0 至 4 重量 %、0 至 3 重量 %、0 至 2 重量 %、 >0 至 5 重量 %、 >0 至 4 重量 %、 >0 至 3 重量 %、 >0 至 2 重量 %、1 至 5 重量 %、1 至 4 重量 % 或 1 至 3 重量 % 的 Li_2O 。在一些實例中，玻璃可包含約 0、 >0 、1、2、3、4 或 5 重量 % 的 Li_2O 。

【0043】 在一些實例中，鹼金屬氧化物 Li_2O 、 Na_2O 及 K_2O (R_2O) 的總量對玻璃性質而言是重要的。在一些實例中，玻璃可包含 12 至 35 重量 % 的 R_2O ，其中 R_2O 為 Li_2O 、 Na_2O 及 K_2O 之總和。在一些實例中，玻璃可包含 15 至 35 重量 % 的 R_2O 。在一些實例中，玻璃可包含從 12 至 35 重量 %、12 至 30 重量 %、12 至 28 重量 %、12 至 25 重量 %、12 至 20 重量 %、12 至 18 重量 %、15 至 35 重量 %、15 至 30 重量 %、15 至 28 重量 %、15 至 25 重量 %、15 至 20 重量 %、15 至 18 重量 %、18 至 35 重量 %、18 至 30 重量 %、18 至 28 重量 %、18 至 25 重量 %、20 至 35 重量 %、20 至 30 重量 %、20 至 28 重量 %、20 至 25 重量 %、22 至 35 重量 %、22 至 30 重量 %、22 至 28 重量 %、25 至 35 重量 % 或 25 至 30 重量 % 的 R_2O 。在一些實例中，玻璃可

包含 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 或 35 重量%的 R_2O 。

【0044】 二價陽離子氧化物(例如鹼土金屬氧化物)也可改進玻璃的熔融行為(melting behavior)和生物活性。具體而言,已發現當浸入模擬體液(simulated body fluid; SBF)或在活體內, CaO 能與 P_2O_5 反應形成磷灰石。 Ca^{2+} 離子從玻璃的表面釋放有助於形成富含磷酸鈣之層。

【0045】 在一些實例中,玻璃可包含 1 至 15 重量%的 CaO 。在一些實例中,玻璃可包含 1 至 10 重量%的 CaO 。在一些實例中,玻璃可包含 3 至 12 重量%的 R_2O 。在一些實例中,玻璃可包含從 1 至 15 重量%、1 至 12 重量%、1 至 10 重量%、1 至 8 重量%、3 至 15 重量%、3 至 12 重量%、3 至 10 重量%、3 至 8 重量%、5 至 15 重量%、5 至 12 重量%、3 至 10 重量%、5 至 8 重量%、8 至 15 重量%、8 至 12 重量%、8 至 10 重量%或 10 至 15 重量%的 CaO 。在一些實例中,玻璃可包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 重量%的 CaO 。

【0046】 P_2O_5 及 CaO 的組合可提供有利的組合物用於生物活性玻璃。在一些實例中,玻璃組合物包含 P_2O_5 及 CaO , 其中 P_2O_5 及 CaO 的總和從 6 至 25 重量%、8 至 20 重量%或 8 至 15 重量%。

【0047】 在一些實例中，玻璃包含 MgO 。在一些實例中，玻璃可包含 0 至 10 重量%的 MgO 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 5 重量%的 MgO 。在一些實例中，玻璃可包含從 > 0 至 10 重量%、3 至 10 重量%或 3 至 8 重量%的 MgO 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%、0 至 8 重量%、0 至 6 重量%、0 至 4 重量%、0 至 2 重量%、> 0 至 10 重量%、> 0 至 8 重量%、> 0 至 6 重量%、> 0 至 4 重量%、> 0 至 2 重量%、1 至 10 重量%、1 至 8 重量%、1 至 6 重量%、1 至 4 重量%、1 至 2 重量%、3 至 8 重量%、3 至 6 重量%、3 至 10 重量%、5 至 8 重量%、5 至 10 重量%、7 至 10 重量%或 8 至 10 重量%的 MgO 。在一些實例中，玻璃可包含約 0、> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 重量%的 MgO 。

【0048】 於某些實施例中可存在氧化鋇 (SrO)，且在這樣的實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%的 SrO 。在一些實例中，玻璃可包含從 > 0 至 10 重量%的 SrO 。在一些實例中，玻璃可包含從 3 至 10 重量%、5 至 10 重量%、5 至 8 重量%的 SrO 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%、0 至 8 重量%、0 至 6 重量%、0 至 4 重量%、0 至 2 重量%、> 0 至 10 重量%、> 0 至 8 重量%、> 0 至 6 重量%、> 0 至 4 重量%、> 0 至 2 重量%、1 至 10 重量%、1 至 8 重量%、1 至 6 重量%、1 至 4 重量%、1 至 2 重量%、3 至 8 重量%、3 至 6 重量%、3 至 10 重量%、5 至 8 重量%、5 至 10 重量%、7 至 10 重量%或

8 至 10 重量 % 的 SrO 。在一些實例中，玻璃可包含約 >0 、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 重量 % 的 SrO 。

【0049】 於某些實例中可存在氧化鋇 (BaO)，且在這樣的實例中，玻璃可包含從 0 至 15 重量 % 的 BaO 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量 %、 >0 至 5 重量 %、6 至 13 重量 %、5 至 15 重量 %、7 至 13 重量 %、7 至 11 重量 %、8 至 12 重量 % 的 BaO 。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 15 重量 %、0 至 13 重量 %、0 至 11 重量 %、0 至 9 重量 %、0 至 7 重量 %、0 至 5 重量 %、 >0 至 15 重量 %、 >0 至 13 重量 %、 >0 至 11 重量 %、 >0 至 9 重量 %、 >0 至 7 重量 %、 >0 至 5 重量 %、1 至 15 重量 %、1 至 13 重量 %、1 至 11 重量 %、1 至 9 重量 %、1 至 7 重量 %、1 至 5 重量 %、3 至 15 重量 %、3 至 13 重量 %、3 至 11 重量 %、3 至 9 重量 %、3 至 7 重量 %、3 至 5 重量 %、5 至 15 重量 %、5 至 13 重量 %、5 至 11 重量 %、5 至 9 重量 %、5 至 7 重量 %、7 至 15 重量 %、7 至 13 重量 %、7 至 11 重量 %、7 至 9 重量 %、9 至 15 重量 %、9 至 13 重量 %、9 至 11 重量 %、11 至 15 重量 % 或 11 至 13 重量 % 的 BaO 。在一些實例中，玻璃可包含約 0、 >0 、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 重量 % 的 BaO 。

【0050】 鹼土金屬氧化物可改進材料中之其他所需性質，包括影響楊氏模數和熱膨脹係數。在一些實例中，玻璃包含從 2 至 20 重量 % 的 MO ($2 \text{ 重量 \%} \leq \text{MO} \leq 20$

重量%)，其中 M 為玻璃中之鹼土金屬 Mg、Ca、Sr 及 Ba 的總和。在一些實例中，玻璃可包含從 2 至 15 重量%的 MO。在一些實例中，玻璃可包含約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 重量%的 MO。

【0051】 在一些實施例中，玻璃包含 ZnO。在一些實例中，玻璃可包含 0 至 10 重量%的 ZnO。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 5 重量%的 ZnO。在一些實例中，玻璃可包含從 >0 至 10 重量%、3 至 10 重量%或 3 至 8 重量%的 ZnO。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至 10 重量%、0 至 8 重量%、0 至 6 重量%、0 至 4 重量%、0 至 2 重量%、>0 至 10 重量%、>0 至 8 重量%、>0 至 6 重量%、>0 至 4 重量%、>0 至 2 重量%、1 至 10 重量%、1 至 8 重量%、1 至 6 重量%、1 至 4 重量%、1 至 2 重量%、3 至 8 重量%、3 至 6 重量%、3 至 10 重量%、5 至 8 重量%、5 至 10 重量%、7 至 10 重量%或 8 至 10 重量%的 ZnO。在一些實例中，玻璃可包含約 0、>0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 重量%的 ZnO。

【0052】 額外組分可被併入玻璃中以提供額外的益處，或可被併入作為通常在商業製備的玻璃中發現之污染物。舉例而言，可加入額外組分作為著色劑或澄清劑(如，以促進從用於生產玻璃之熔融批料去除氣態夾雜物)及/或用於其他目的。在一些實例中，玻璃可包含用作紫外線輻射吸收劑之一或多種化合物。在一些實例中，玻璃可包

含 3 重量 % 或更少的 ZnO 、 TiO_2 、 CeO 、 MnO 、 Nb_2O_5 、 MoO_3 、 Ta_2O_5 、 WO_3 、 SnO_2 、 Fe_2O_3 、 As_2O_3 、 Sb_2O_3 、 Cl 、 Br 或前述者之組合。在一些實例中，玻璃可包含從 0 至約 3 重量 %、0 至約 2 重量 %、0 至約 1 重量 %、0 至 0.5 重量 %、0 至 0.1 重量 %、0 至 0.05 重量 % 或 0 至 0.01 重量 % 的 ZnO 、 TiO_2 、 CeO 、 MnO 、 Nb_2O_5 、 MoO_3 、 Ta_2O_5 、 WO_3 、 SnO_2 、 Fe_2O_3 、 As_2O_3 、 Sb_2O_3 、 Cl 、 Br 或前述者之組合。根據一些實例，玻璃亦可包括與批料相關之各種污染物及 / 或藉由用於生產玻璃之熔融、澄清及 / 或成形設備引入玻璃中之各種污染物。舉例而言，在一些實施例中，玻璃可包含從 0 至約 3 重量 %、0 至約 2 重量 %、0 至約 1 重量 %、0 至約 0.5 重量 %、0 至約 0.1 重量 %、0 至約 0.05 重量 % 或 0 至約 0.01 重量 % 的 SnO_2 或 Fe_2O_3 或前述者之組合。

【0053】 表 1 列出了用於形成具體化的玻璃之前驅物的量之非限制性實例，以及所得玻璃的性質。

表 1

氧化物 (重量 %)	1	2	3	4	5	6	7
SiO_2	65.5	64.3	64.3	63.2	62.1	64.3	63.2
B_2O_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
P_2O_5	7.4	9.1	7.3	7.1	7.0	7.3	7.1
Al_2O_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Li_2O	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

N a ₂ O	2 2 . 5	2 2 . 1	2 2 . 1	2 1 . 7	2 1 . 3	2 2 . 1	2 1 . 7
K ₂ O	0 . 0	0 . 0	1 . 8	3 . 6	5 . 3	0 . 0	0 . 0
M g O	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	1 . 8	3 . 6
C a O	4 . 6	4 . 5	4 . 5	4 . 4	4 . 3	4 . 5	4 . 4
Z n O	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0
Z r O ₂	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0
F ⁻	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0

【 0 0 5 4 】 本文揭示之玻璃組合物可為對於所揭示之醫學及牙科製程有用之任何形式。舉例而言，組合物可為以下形式：微粒、粉末、微球體、纖維、片、珠粒、支架、編織纖維。

【 0 0 5 5 】 製造玻璃之製程

【 0 0 5 6 】 可透過傳統方法製備具有表 1 所列之氧化物含量之玻璃。舉例而言，在一些實例中，可藉由以下方式形成前驅物玻璃：充分混合必要的批料(舉例而言，使用渦輪混合器)以確保均質熔體，並接著置於二氧化矽及/或鉑坩鍋內。可將坩鍋置於爐中，且將玻璃批料熔化並保持在範圍從 1 2 5 0 至 1 6 5 0 ° C 之溫度下達範圍從約 6 至 1 6 小時之時間。隨後可將熔體傾倒至鋼模內，以產生玻璃坯。隨後，將彼等坯立即轉移到在約 5 0 0 至 6 5 0 ° C 下運作之退火爐，其中玻璃保持在溫度下達約 1 小時，然後整夜冷卻。在另一個非限制性實例中，藉由將適當的氧化物及礦物質源乾式混合達足以充分混合成分的時間，來製備前驅物玻璃。在範圍從約 1 1 0 0 ° C 至約 1 6 5 0 ° C 之溫

度下於鉑坩鍋內熔化玻璃並保持在溫度下達約 16 小時。接著將所得的玻璃熔體傾倒在鋼桌上以冷卻。接著在適當溫度下退火前驅物玻璃。

【0057】可藉由空氣噴射研磨或短纖維，將具體化之玻璃組合物研磨成範圍在 1 至 10 微米 (μm) 之細微粒。舉例而言，第 1 圖繪示根據一些實施例，範例組合物 5 在空氣噴射研磨之後的微粒尺寸分佈。對玻璃料使用磨損性研磨 (*attrition milling*) 或球式研磨 (*ball milling*) 可使微粒尺寸在 1 至 100 μm 之範圍中變化。進一步，可使用不同的方法將這些玻璃加工成短纖維、珠粒、片體或三維支架。可藉由熔融紡絲或電紡絲製成短纖維；可藉由使玻璃微粒流過熱立式爐或火焰噴頭來生產珠粒；可使用薄軋、浮式或融合抽拉製程來製造片體；且可使用快速成型、聚合物發泡體複製 (*polymer foam replication*) 及微粒燒結來產生支架。期望形式的玻璃可用於支持細胞生長、軟組織及硬組織再生、基因表達刺激或血管新生。

【0058】使用本案所屬技術領域中已知的製程可容易地從本案所請之組合物抽拉連續的纖維。舉例而言，可使用直接加熱的 (電流直接通過的) 鉑套管來形成纖維。將玻璃屑 (*glass cullet*) 裝入套管 (*bushing*)，加熱直到玻璃可熔融。設定溫度以達到期望的玻璃黏度 (通常 < 1000 泊)，使得液滴能形成在套管中的孔上 (套管的尺寸經選擇以產生影響可能的纖維直徑範圍之限制)。手動牽引液滴開始形成纖維。纖維一旦形成，將纖維連接到旋轉的牽引

/收集滾筒，以恆定的速度持續牽引過程。可以使用滾筒速度(或每分鐘轉速RPM)及玻璃黏度來控制纖維直徑－通常牽引速度越快，纖維直徑越小。可從玻璃熔體連續抽拉出1至100 μm 的範圍內的直徑之玻璃纖維。也可使用向上抽拉製程來產生纖維。在此製程中，從箱式爐(box furnace)中的玻璃熔體表面牽引出纖維。藉由控制玻璃的黏度，使用石英桿從熔體表面牽引玻璃而形成纖維。可持續向上牽引纖維來增加纖維長度。桿向上牽引的速度和玻璃的黏度一起決定了纖維厚度。

【0059】 玻璃生物活性

【0060】 態樣涉及含有具體化之生物活性玻璃組合物之組合物或基質，以及使用所述基質處理醫療狀況的方法。基質可為牙膏、漱口水、洗滌液(rinse)、噴霧、軟膏(ointment)、油膏(salve)，乳霜(cream)、繃帶、聚合物膜、口服製劑、藥丸、膠囊、經皮製劑等等。所主張之生物活性玻璃組合物可經物理性或化學性附著在基質或其他基質組分上，或簡單地混入其中。如上文所註記，生物活性玻璃可為能在應用中起作用之任何形式，包括微粒(particle)、珠粒(bead)、粒狀物(particulate)、短纖維、長纖維或紡毛網(woolen mesh)。使用含玻璃基質處理醫療狀況之方法可簡單地像通常應用基質那樣。

【0061】 大腸桿菌應用

【0062】 包含本文揭示的組合物之玻璃微粒可展現對大腸桿菌細菌的強抗微生物效果。就來自表1的範例組合物5可測定低至10 mg/mL之最小抑制濃度(MIC，對應6的對數殺滅率)，其低於習用玻璃微粒，如那些具有CuNO₃-IOX'd鹼石灰矽酸鹽玻璃組合物者。表2描述範例組合物5和CuNO₃-IOX'd鹼石灰矽酸鹽玻璃之MIC，二者皆呈微粒，且被期望能對大腸桿菌細菌展現出強的抗微生物效果。

表 2

微粒	範例組合物 5	CuNO ₃ -IOX'd 鹼石灰矽酸鹽玻璃
MIC (mg/mL)	10	20

【0063】 藉由首先在合適的基質中培養測試細菌達16至18小時直到飽和點並藉由分光光度計來計算細菌濃度而決定對大腸桿菌殺滅率的測試。隨後，以各種不同濃度的玻璃微粒注入大腸桿菌細菌(10⁷活的大腸桿菌)基質。舉例而言，各培養液包含大約5 mL的大腸桿菌細菌基質及每mL的培養液分別為0.5、1、10、20、50或200 mg的玻璃微粒。此外，一獨立的培養液包含大腸桿菌細菌基質而無玻璃微粒。培養細菌/玻璃的接種物達24小時，隨後，以10 µL細菌/培養液鋪盤並在洋菜膠盤上培養額外的16小時。在培養後，就各條件(玻璃類型、濃度)計數大腸桿菌菌落數。

【0064】取決於範例玻璃組合物，MIC可在10至50 mg/mL之間變化。在一些實例中，抗微生物效果與從玻璃微粒釋放之鹼金屬和鹼土金屬離子有關。測試期間之培養液的pH變化暗示了所述釋放。舉例而言，第2圖繪示根據一些實施例，以範例組合物5浸泡後，培養介質的pH作為時間的函數。在培養開始的5至7小時內，發生了從pH=7至pH=11的快速pH改變，且在其後相對地穩定維持在pH上界。然而，僅增加pH無法實現所需的6的對數細菌殺滅率。第3圖繪示根據一些實施例，大腸桿菌的殺滅率作為培養介質的pH改變的函數之長條圖。pH=9、pH=10或pH=12.5的培養介質都不能達成6的對數細菌殺滅率。儘管對培養介質添加NaOH顯示出對大腸桿菌生長的抑制作用，但在pH=10處達成最大3.4的對數殺滅率（第3圖）。進一步提高pH不會顯示對細菌的有利抑制效果。不受理論束縛，咸信多重殺滅機制（包括pH改變及鹼金屬/鹼土金屬離子-細菌交互作用）解釋了來自所揭示之組合物之優異抗微生物功效。

【0065】牙齦卟啉單胞菌 / 轉糖鏈球菌應用

【0066】還可證明對其他細菌（例如牙齦卟啉單胞菌及轉糖鏈球菌）之抗菌效果，牙齦卟啉單胞菌及轉糖鏈球菌是牙科應用中之兩種代表性口腔細菌。牙齦卟啉單胞菌與慢性牙周炎有關，而轉糖鏈球菌與口腔有關。在含有牙齦卟啉單胞菌或是轉糖鏈球菌細菌的基質中培養7天後，本文揭示的所有組合物（例如，表1中的那些組合物）展現出

6 的對數殺滅率。舉例而言，第 4 及 5 圖分別繪示根據一些實施例，以範例組合物 5 培養 1、2 及 7 天後，牙齦卟啉單胞菌及轉糖鏈球菌之殺滅率的作圖。範例組合物 5 在測試一天後顯示對兩種細菌都有 4 的對數殺滅率，在測試兩天後顯示對兩種細菌都有至少 5 的對數殺滅率，且在七天測試後顯示對兩種細菌都有 6 的對數殺滅率。對至少這兩種代表性口腔細菌之抗菌效果暗示了使用所揭示之玻璃組合物對人類口腔護理的潛在改進。

【0067】 此外，因為所揭示的組合物(1)在浸泡長達 24 小時後對含細菌基質僅有少量或沒有著色效果，或(2)不含銀(Ag)系材料或銅(Cu)系材料，所述組合物對食品、水處理和漆工業應用特別有吸引力。

【0068】 儘管出於說明的目的已經闡述了典型的實施例，但是前述描述不應被認為是對本公開或所附申請專利範圍之範圍的限制。因此，在不悖離本揭示內容或所附申請專利範圍之精神和範圍的情況下，本案所屬技術領域中具通常知識者可想到各種修飾、轉用和替代。

【符號說明】

【0069】

無

【生物材料寄存】

【0070】 國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【 0 0 7 1 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗菌組合物，包含：

一矽酸鹽系玻璃材料，具有以下者組成之一組合物：

55 至 70 重量%的 SiO_2 ，

0 至 10 重量%的 B_2O_3 ，

3 至 18 重量%的 P_2O_5 ，

0 至 10 重量%的 Al_2O_3 ，

0 至 5 重量%的 Li_2O ，

12 至 30 重量%的 Na_2O ，

0 至 15 重量%的 K_2O ，

0 至 10 重量%的 MgO ，

1 至 15 重量%的 CaO ，

2 至 20 重量%的 MO ，以及

15 至 35 重量%的 R_2O ，

其中 MO 為 MgO 、 CaO 、 SrO 及 BaO 之總和，

其中 R_2O 為 Na_2O 、 K_2O 、 Li_2O 及 Rb_2O 之總和，

且

其中該矽酸鹽系玻璃材料經配置以對大腸桿菌(*E. coli*)、牙齦卟啉單胞菌(*P. gingivalis*)或轉糖鏈球菌(*S. mutans*)細菌中之至少一者實現 6 的對數殺滅率(log kill rate)。

【請求項2】 如請求項1所述之抗菌組合物，其中該玻璃材料為微粒(particle)、珠粒(bead)、粒狀物

(p a r t i c u l a t e)、纖維、複數纖維、紡毛網(w o o l e n m e s h)或前述者之組合。

【請求項3】 如請求項2所述之抗菌組合物，其中該玻璃材料具有在1至100 μm 的範圍中之至少一種尺寸維度。

【請求項4】 如請求項2所述之抗菌組合物，其中該玻璃材料具有在1至10 μm 的範圍中之至少一種尺寸維度。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之抗菌組合物，其中該玻璃材料在該組合物中具有至多10 mg/mL 之一最小抑制濃度(minimal inhibitory concentration；MIC)。

【請求項6】 如請求項1所述之抗菌組合物，其中該玻璃材料在該組合物中具有在10至50 mg/mL 之範圍內之一最小抑制濃度(MIC)。

【請求項7】 如請求項1所述之抗菌組合物，進一步包含：

一培養介質，具有在7至11的範圍中之pH值。

【請求項8】 如請求項1所述之抗菌組合物，其中該抗菌組合物不包含銀(Ag)系材料或銅(Cu)系材料。

【請求項9】 如請求項1所述之抗菌組合物，其中該抗菌組合物為無色或基本上無色。

【請求項10】 如請求項1所述之抗菌組合物，其中該抗菌組合物包含以下至少一者：

60 至 70 重量%的 SiO_2 、5 至 15 重量%的 P_2O_5 、
15 - 25 重量%的 Na_2O 、0 至 8 重量%的 K_2O 、1 至
10 重量%的 CaO 、0 至 5 重量%的 MgO 或 > 0 至 8
重量%的 ZnO 。

【請求項 11】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物包含：

59 至 70 重量%的 SiO_2 ；5 至 15 重量%的 P_2O_5 ；
及 1 至 10 重量%的 CaO 。

【請求項 12】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物包含：

59 至 70 重量%的 SiO_2 ；1 至 10 重量%的 CaO ；
且基本上不含 Al_2O_3 。

【請求項 13】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物包含：

9 至 70 重量%的 SiO_2 ；1 至 10 重量%的 CaO ；
且基本上不含 B_2O_3 。

【請求項 14】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物進一步包含：

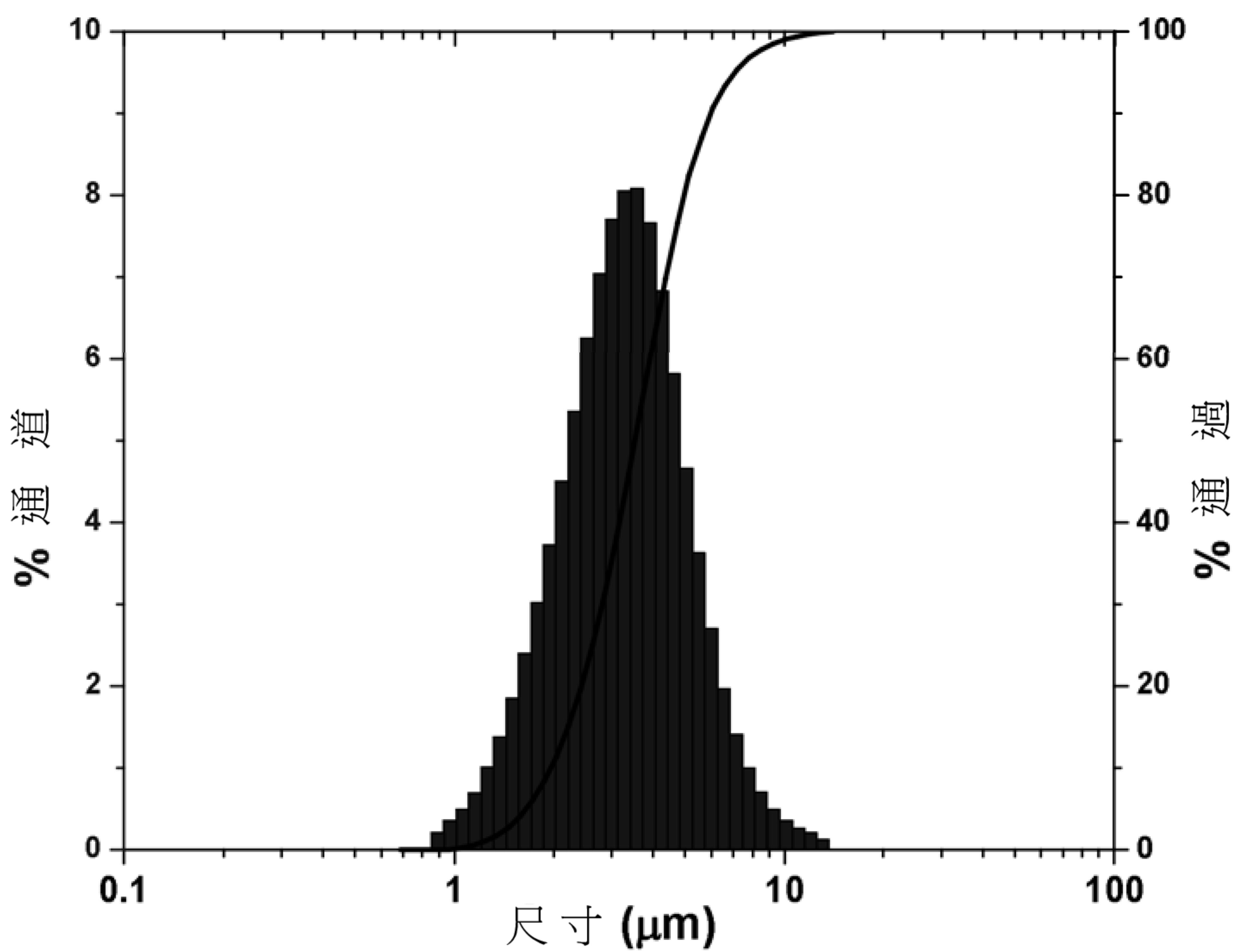
0 至 5 重量%的 ZrO_2 。

【請求項 15】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物基本上不含 Li_2O ，或該抗菌組合物包含 1
重量%或更少的 Li_2O 。

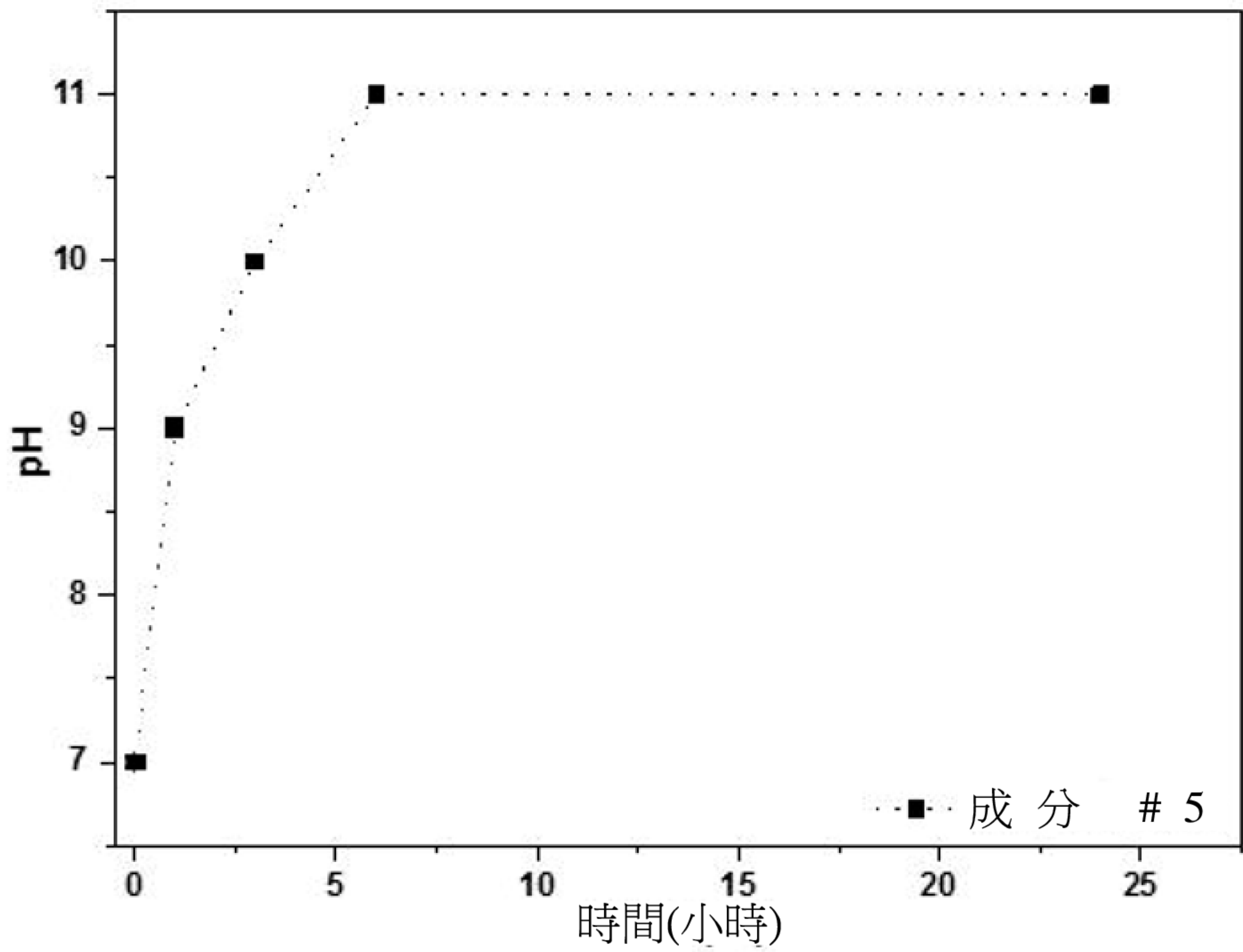
【請求項 16】如請求項 1 所述之抗菌組合物，其中該抗
菌組合物基本上不含 B_2O_3 、 Al_2O_3 及 Li_2O ，或該抗

菌組合物包含 1 重量%或更少的 B_2O_3 、 Al_2O_3 及 Li_2O 。

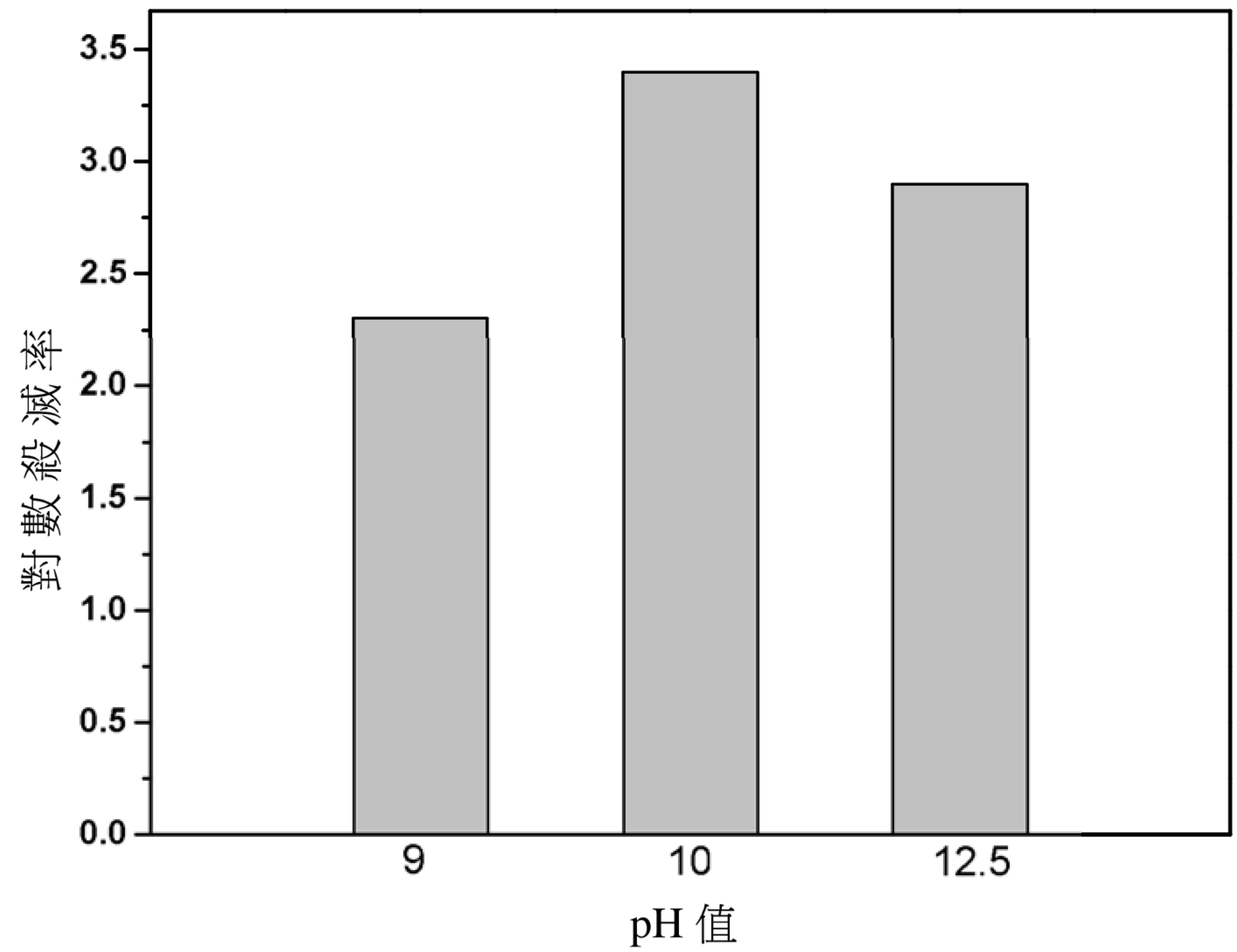
【發明圖式】



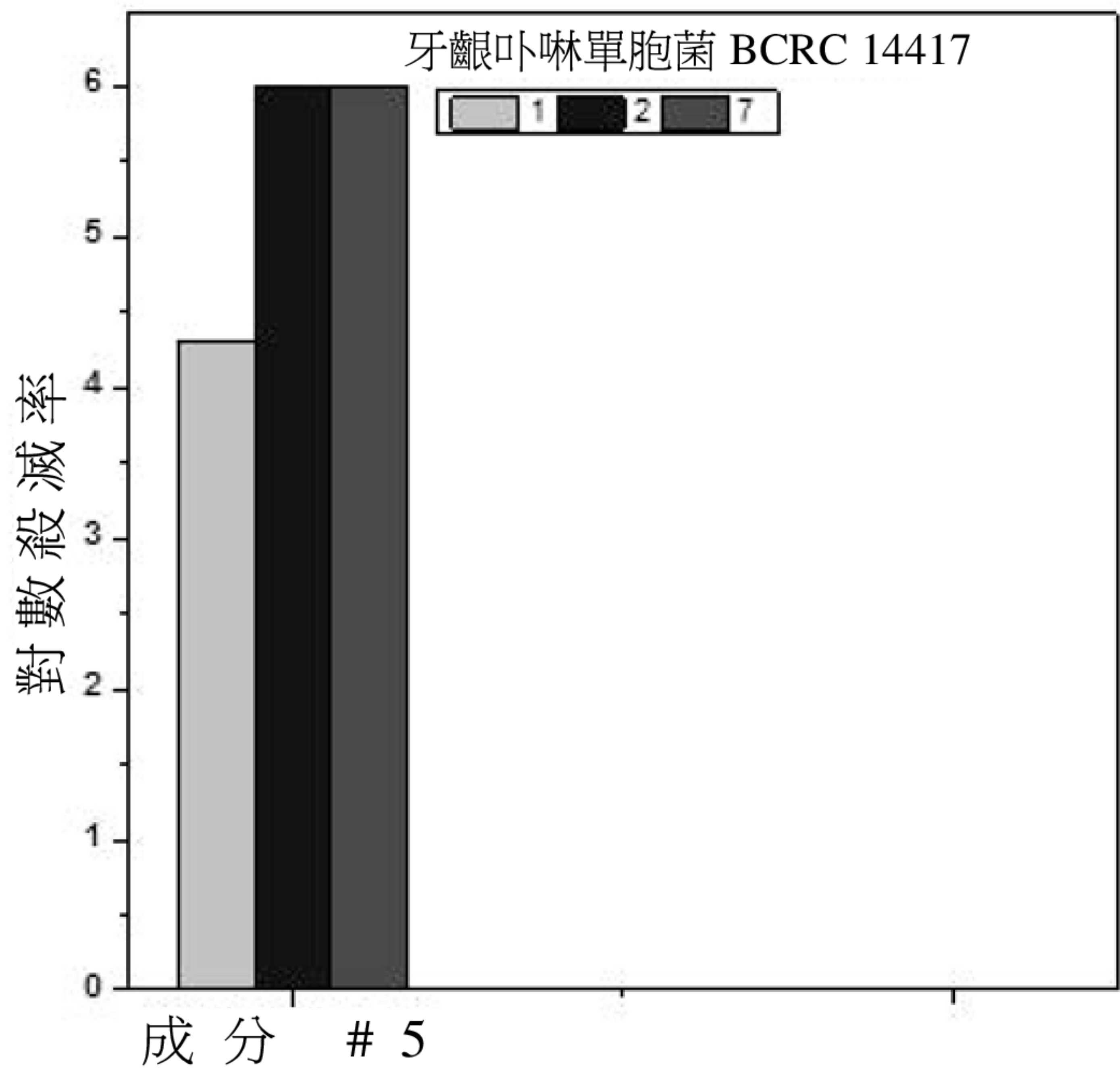
第 1 圖



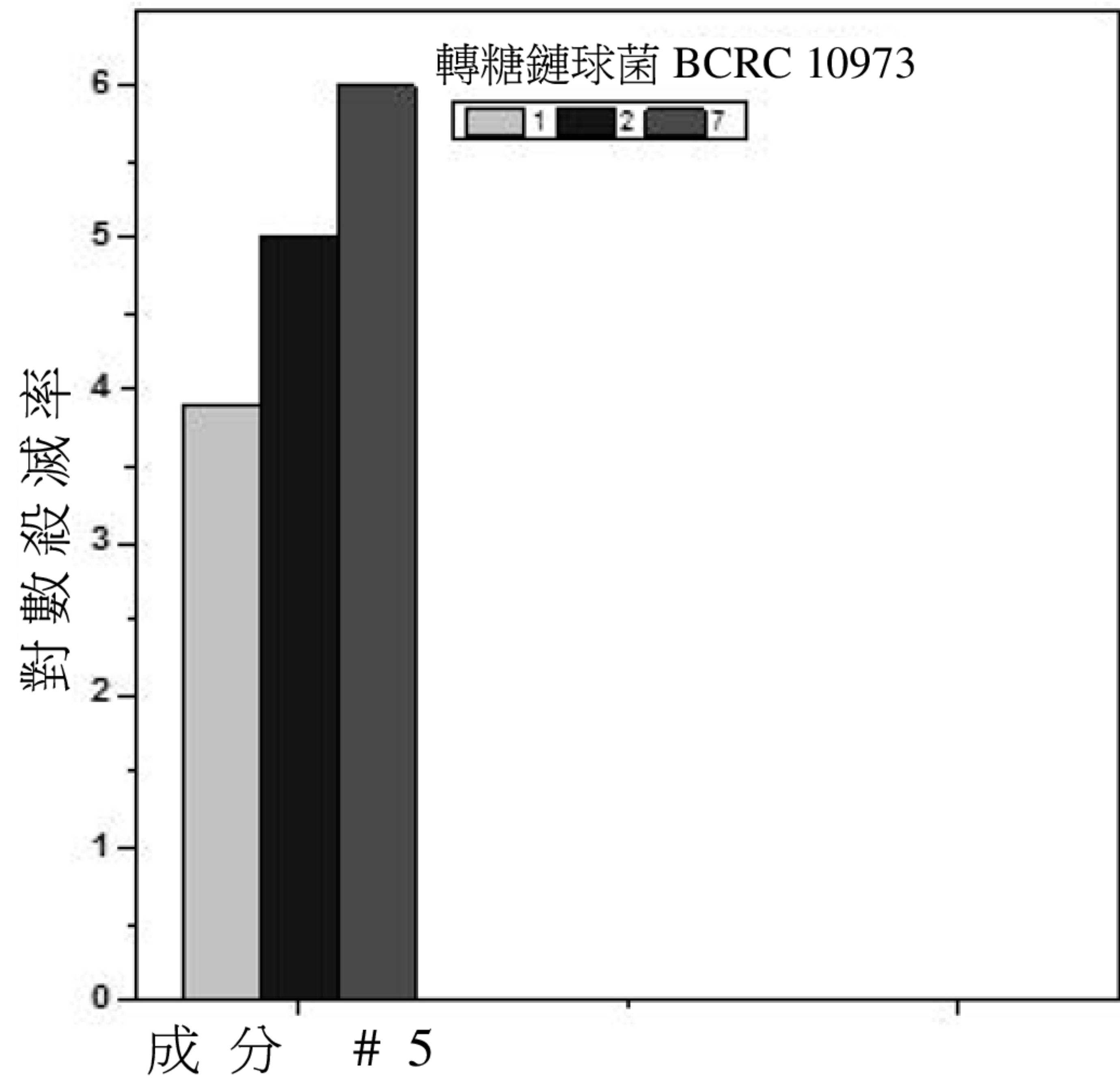
第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖