



(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 I427050 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：098119682

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl. : C04B12/02 (2006.01)

C04B28/34 (2006.01)

A61L27/12 (2006.01)

A61L27/50 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：陳文正 CHEN, WEN CHENG (TW)；洪純正 HUNG, CHUN CHENG (TW)；柯嘉冷 KO, CHIA LING (TW)

(74)代理人：洪澄文；顏錦順

(56)參考文獻：

Wen-Cheng Chen 等 3 人, 「Transmission electron microscopic study on setting mechanism of tetracalcium phosphate/dicalcium phosphate anhydrous-based calcium phosphate cement」, J Biomed Mater Res, 64A, p664-671, 2003.

王益昌, 「磷酸鈣骨水泥結構、性質及伽瑪射線對性質之影響」, 國立成功大學材料科學及工程學系博士論文, 2006 年 5 月 2 日。

審查人員：鍾文正

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：4 共 0 頁

(54)名稱

鈣磷酸鹽類骨水泥、其前驅物及其製法

CALCIUM PHOSPHATE BONE CEMENT, PRECURSOR THEREOF AND FABRICATION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement,CPC)、其前驅物及其製法。製法包括以下步驟：(a)將一低鈣磷酸鹽溶於一酸性溶液中，其中低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33；(b)加入一磷酸鈣化合物於酸性溶液中以形成一反應物溶液；(c)將反應物溶液靜置進行長晶反應，使低鈣磷酸鹽之表面披覆一奈米晶體(nanocrystalline)；(d)將步驟(c)之溶液過濾烘乾，得到一表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末；以及(e)將表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與一高鈣磷酸鹽粉末混合。

The invention provides a calcium phosphate bone cement, a precursor and a fabrication method thereof. The fabrication method comprises: (a) dissolving a calcium phosphate with a low Ca/P atomic ratio in an acid solution, wherein the Ca/P atomic ratio is less than 1.33; (b) adding a calcium phosphate compound into the acid solution to obtain a reaction solution; (c) allowing the reaction solution to stand to grow nanocrystallizes on surfaces of the calcium phosphate with low Ca/P atomic ratio; (d) filtering and drying the solution of step (c) to obtain a calcium phosphate powder with low Ca/P atomic ratio having nanocrystallize on the surface; and (e) mixing the powder of step (d) and a calcium phosphate powder with a high Ca/P atomic ratio.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 098119682 C04B 13/2 (2006.01)
 ※申請日： 98 6 12 ※IPC 分類： C04B 28/14 (2006.01)
 一、發明名稱：(中文/英文) A61L 27/2 (2006.01)
 鈣磷酸鹽類骨水泥、其前驅物及其製法 A61L 27/00 (2006.01)
 Calcium phosphate bone cement, precursor thereof and
 fabrication method thereof

二、中文發明摘要：

本發明提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)、其前驅物及其製法。製法包括以下步驟：(a) 將一低鈣磷酸鹽溶於一酸性溶液中，其中低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33；(b) 加入一磷酸鈣化合物於酸性溶液中以形成一反應物溶液；(c) 將反應物溶液靜置進行長晶反應，使低鈣磷酸鹽之表面披覆一奈米晶體(nanocrystalline)；(d) 將步驟(c)之溶液過濾烘乾，得到一表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末；以及(e)將表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與一高鈣磷酸鹽粉末混合。

三、英文發明摘要：

The invention provides a calcium phosphate bone cement, a precursor and a fabrication method thereof. The fabrication method comprises: (a) dissolving a calcium phosphate with a low Ca/P atomic ratio in an acid solution, wherein the Ca/P atomic ratio is less than 1.33; (b) adding a calcium phosphate compound into the acid solution to obtain a reaction solution; (c) allowing the reaction solution to

stand to grow nanocrystallizes on surfaces of the calcium phosphate with low Ca/P atomic ratio; (d) filtering and drying the solution of step (c) to obtain a calcium phosphate powder with low Ca/P atomic ratio having nanocrystallize on the surface; and (e) mixing the powder of step (d) and a calcium phosphate powder with a high Ca/P atomic ratio.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：
無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於骨水泥，且特別是有關於一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)。

【先前技術】

鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)由於具有良好的生物相容性(biocompatibility)與骨細胞引導性(osteo conductivity)，所以目前被大量應用於骨骼填充材料(bone filling material)。

於 1983 年，CPC 最早由 Brown 與 Chow 發展出來，其指出混合四鈣磷酸鹽(tetracalcium phosphate, TTCP)與二鈣磷酸鹽(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA)的粉末，於稀磷酸根溶液中可反應生成羥基磷灰石(hydroxyapatite, HA)。習知技術中關於 CPC 的專利可參見 US 7,204,876、US 7,186,294、US 6,960,249 與 US 6,379,453 等。

CPC 雖然有許多的優點，然而實際應用時會遭遇以下問題：(1)硬化時間(setting time)過久，臨床應用受限；(2)機械強度(mechanical strength)不足；(3)不易被人體組織吸收等等的問題。

因此，若能找到一種優異的 CPC，其能解決上述問題，應有利於臨床上的應用。

【發明內容】

本發明提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)之製法，包括以下步驟：(a) 將一低鈣磷酸鹽溶於一酸性溶液中，其中該低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數

比小於 1.33；(b) 加入一磷酸鈣化合物或提供含鈣離子之化合物及含磷酸根離子之化合物於該酸性溶液中以形成一反應物溶液；(c) 將該反應物溶液靜置進行長晶反應，使該低鈣磷酸鹽之表面披覆一奈米晶體(nanocrystalline)；(d) 將步驟(c)之溶液過濾烘乾，得到一表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末；以及(e) 將該表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與一高鈣磷酸鹽粉末混合。

本發明另提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)之前驅物，包括：一表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末，其中該低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33；以及一高鈣磷酸鹽粉末，其中該高鈣磷酸鹽粉末原子數比不小於 1.33。

本發明亦提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate bone cement, CPC)，包括：一低鈣磷酸鹽粉末，其中該低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33，且該低鈣磷酸鹽粉末之表面披覆一奈米晶體；以及一高鈣磷酸鹽粉末，其中該低鈣磷酸鹽粉末與該高鈣磷酸鹽粉末互相混合以形成一鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該鈣磷酸鹽類骨水泥具有雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構。

為讓本發明之上述和其他目的、特徵、和優點能更明顯易懂，下文特舉出較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

【實施方式】

本發明提供一種鈣磷酸鹽類骨水泥(calcium phosphate

bone cement, CPC)之製法，包括以下步驟(a)~(e)：首先進行步驟(a)，將一低鈣磷酸鹽溶於一酸性溶液中，其中低鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33，例如無水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、無水磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)、磷酸鈉鈣(calcium sodium phosphates, CaNaPO_4)或磷酸鉀鈣(calcium potassium phosphate, CaKPO_4)。

上述之酸性溶液中可包括硝酸(HNO_3)、鹽酸(HCl)、磷酸(H_3PO_4)、碳酸(H_2CO_3)、磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4)、磷酸二氫鉀(KH_2PO_4)、磷酸二氫銨($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)、醋酸(CH_3COOH)、蘋果酸(malic acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、乙二酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、丁二酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、酒石酸(tartaric acid)或上述之組合。然而酸性溶液並不以此為限，只要 pH 值小於 7 之水溶液皆可作為本發明之酸性溶液，較佳為 pH 值小於 5。

上述低鈣磷酸鹽之濃度之範圍為約 0.01 ~ 10 g/ml，於一實施例中，低鈣磷酸鹽之較佳濃度為約 0.125 g/ml。

之後進行步驟(b)，加入磷酸鈣化合物於酸性溶液中以形成一反應物溶液，其中加入磷酸鈣之化合物的目的是提供鈣離子與磷酸根離子，以利後續的長晶反應。而上述磷酸鈣化合物包括磷酸八鈣(octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣(tricalcium phosphate,

TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)、磷酸鉀鈣 (calcium potassium phosphate, CaKPO_4)、磷酸鈉鈣 (calcium sodium phosphates, CaNaPO_4) 或上述之組合。

此外，也可提供含鈣離子與含磷酸根離子作為離子補充劑，其中含鈣離子之化合物包括氧化鈣 (calcium oxide, CaO)、氫氧化鈣 (calcium hydroxide, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) 或碳酸鈣 (calcium carbonate, CaCO_3)。其中含磷酸根離子之化合物包括焦磷酸鹽 (phosphorus pentoxide, P_2O_5)、磷酸鉀鈣 (calcium potassium phosphate, CaKPO_4)、磷酸鈉 (sodium phosphate, Na_3PO_4)、磷酸氫二鈉 (sodium phosphate dibasic, Na_2HPO_4)、磷酸二氫鈉 (sodium dihydrogen phosphate, NaH_2PO_4)、磷酸 (phosphoric acid, H_3PO_4)、磷酸鉀 (potassium phosphate, K_3PO_4)、磷酸氫二鉀 (potassium phosphate dibasic, K_2HPO_4)、磷酸二氫鉀 (sodium dihydrogen phosphate, KH_2PO_4)、磷酸銨 (ammonium phosphate, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$)、磷酸氫二銨 (ammonium phosphate dibasic, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) 或磷酸二氫銨 (ammonium dihydrogen phosphate, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)。

接著進行步驟(c)，將反應物溶液靜置進行長晶反應，使低鈣磷酸鹽之表面披覆奈米晶體 (nanocrystalline)，其長晶反應於室溫下進行，而反應之時間為約 5~60 分鐘，較佳

為約 10~50 分鐘，更佳為約 20~30 分鐘。而上述生成之奈米晶體之寬度為約 1~100 nm，長度為約 10~1000 nm。

此處須注意的是，由於低鈣磷酸鹽 ($\text{Ca/P} < 1.33$) 屬於酸性相態 (acid-stable)，其無法穩定存在於人體的組織中 (偏鹼性，pH 約為 7.4)，製作成骨水泥後也無法通過細胞毒性試驗 (cytotoxicity)，因此，表面披覆奈米晶體，除可使硬化反應速度變快外，可進而防止低鈣磷酸鹽於模擬人工體液 (simulate body fluid) 中崩解 (dispersive)。

之後進行步驟 (d)，將步驟 (c) 之溶液以去離子水沖洗、過濾數次，最後送至烘箱中以溫度約 50~100°C 烘烤，即可得到表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末。

接著進行步驟 (e)，將表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與高鈣磷酸鹽粉末混合，以得到本發明之磷酸鈣骨水泥，其中該高鈣磷酸鹽粉末之 Ca/P 原子數比不小於 1.33 ($\text{Ca/P} \geq 1.33$)，例如磷酸八鈣 (octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣 (tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) 或磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。上述表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與高鈣磷酸鹽粉末之混合重量比例為約 1/1~3/1，較佳為 1.5/1~2.5/1。

上述之低鈣磷酸鹽之粒徑約小於 200 μm ，且低鈣磷酸

鹽之粒徑大於高鈣磷酸鹽之粒徑。於一實施例中，低鈣磷酸鹽之粒徑為約 $8\ \mu\text{m}$ ，而高鈣磷酸鹽之粒徑為約 $3\ \mu\text{m}$ 。此處需注意的是，習知技術中皆認為磷酸鈣骨水泥中的低鈣磷酸鹽與高鈣磷酸鹽之粒徑比較佳為 $1\ \mu\text{m} : 10\ \mu\text{m}$ ，而本發明製得之骨水泥顯示粒徑大小的分佈可被改變，不會侷限於習知所認為的比例。

此處需注意的是，一般低鈣磷酸鹽雖然容易被人體組織所吸收，但是其添加量增加時，通常會伴隨機械強度 (mechanic strength) 的下降，且會造成反應酸化而導致細胞毒性 (cytotoxicity) 增加，因此，習知技術中為了維持一定的機械強度，通常添加較少量的低鈣磷酸鹽。而本發明之鈣磷酸鹽骨水泥不同於以往的是，儘管提高低鈣磷酸鹽之添加量，其仍可維持一定的機械強度外，因此，可大幅提升骨水泥之吸收率。此外，藉由表面披覆奈米晶體，可使低鈣磷酸鹽於反應過程中穩定存在於 $\text{pH} \geq 7$ 的環境中。本發明之骨水泥中，當低鈣磷酸鹽之添加量為高鈣磷酸鹽之 1~3 倍時，其抗壓強度 (compressive strength) 仍大於 $30\ \text{MPa}$ (依據 ASTM F451-99a 之標準)。

由於骨水泥臨床上應用時，其必須處於 pH 值偏鹼性的環境中，因此，習知技術中，混合低鈣磷酸鹽與高鈣磷酸鹽，最終的產物相僅會存在穩定的單一相態，例如混合 DCPA 與 TTCP 時之最終產物相態為羥基磷灰石 (apatite, HA)。由於本發明之低鈣磷酸鹽表面被奈米晶體所保護，因此能保有酸性相態，使鈣磷酸鹽骨水泥 (CPC) 之最終產物相 (product phase) 為一雙相 (biphasic) 或多相 (multiphasic) 鈣磷酸鹽產物相結構，其能同時具有酸性相態與鹼性相態。

上述提及之酸性相態包括無水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)或無水磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)。而鹼性相態包括磷酸八鈣(octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣(tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣(amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石(calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、羥基磷灰石(hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、氟基磷灰石(fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)或磷酸四鈣(tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。於一實施例中，本發明之骨水泥之雙相鈣磷酸鹽產物相結構為二水磷酸氫鈣(DCPD)與羥基磷灰石(HA)。於另一實施例中，本發明之骨水泥之多相鈣磷酸鹽產物相結構為二水磷酸氫鈣(DCPD)、無水磷酸氫鈣(DCPA)與羥基磷灰石(HA)。

本發明提供之鈣磷酸鹽骨水泥具有雙相或多相產物相，其不但解決單一鹼性相態產物(例如羥基磷灰石(apatite, HA))不易被人體組織吸收之問題，依據酸性相態鈣磷酸鹽類易為人體吸收，而鹼性相態鈣磷酸鹽類不易被人體吸收的特性，在臨床上可以根據植入位置的需求，調整兩相之組成成份比例，以提高骨組織的重建(osteo regeneration)及材料的吸收率(biosorption rate)。

本發明尚包括提供一種鈣磷酸鹽骨水泥之前驅物，包

括表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與高鈣磷酸鹽粉末，其中低鈣磷酸鹽與高鈣磷酸鹽之成份同上所述，在此不再贅述，且可藉由上述提及之步驟(a)~(d)製備出表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末。其中奈米晶體之寬度為約1~100 nm，長度為約10~1000 nm。此奈米晶體披覆於低鈣磷酸鹽表面上，能保護低鈣磷酸鹽，避免其於模擬人工體液中崩解，且可保有低鈣磷酸鹽之酸性相態。

本發明之表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽粉末與該高鈣磷酸鹽粉末之混合重量比例為約1/1~3/1，較佳為1.5/1~2.5/1。

本發明亦提供一種鈣磷酸鹽骨水泥，包括低鈣磷酸鹽粉末與高鈣磷酸鹽粉末之混合，其中該低鈣磷酸鹽表面披覆奈米晶體，混合後之產物相具有雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構，此雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構包括酸性相態與鹼性相態。

於一實施例中，本發明之骨水泥之雙相鈣磷酸鹽產物相結構為磷酸氫鈣(DCPD或DCPA)與羥基磷灰石(HA)。本發明之骨水泥具有雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構不但解決單一相(例如羥基磷灰石(apatite, HA))不易被人體組織吸收之問題，而且可依據臨床上植入位置的需求，調整兩相之組成成份比率，以提高吸收率，因此，本發明之骨水泥能有效應用於脊椎重建、牙床增生重建或骨科填充材料。

綜上所述，本發明之鈣磷酸鹽骨水泥，具有下列優點：

(1) 藉由表面披覆奈米晶體用以保護低鈣磷酸鹽，可使硬化反應速度變快，進而防止低鈣磷酸鹽於模擬人工體液(simulate body fluid)中崩解(dispersive)；

(2) 雙相或多相鈣磷酸鹽產物相(biphasic product)能解決習知單一相(例如羶基磷灰石(apatite, HA))不易被人體組織吸收之問題；

(3) 雙相或多相鈣磷酸鹽產物相可依據臨床上植入位置的需求，調控兩相之組成成份比例，以提高骨組織的重建(osteo regeneration)及材料的吸收率(biosorption rate)。

【實施例】

實施例 1

(1) 製備高鈣磷酸鹽 TTCP

TTCP 之製作方式係依照 1965 年 Brown 與 Epstein 所提建議之方法，將焦磷酸鈣(dicalcium pyrophosphate, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)和碳酸鈣(calcium carbonate, CaCO_3)混合進行反應，其反應式如下：



(2) 製備表面披覆奈米晶體之低鈣磷酸鹽 DCPA

將 5 克二鈣磷酸鹽(DCPA)粉末浸泡於 40 毫升之稀磷酸中(25 mM, pH = 1.96)，另外再加入四鈣磷酸鹽粉末，接著於室溫中靜置反應 15 分鐘(長晶反應時間)，時間到達後以去離子水稀釋上述溶液使其停止反應，將溶液倒於濾紙上過濾，以去離子水沖洗、過濾數次，再置於烘箱中乾燥，最後得到二鈣磷酸鹽粉末。

(3) 骨水泥之製備

取 2.07 克由上述製備而得之 DCPA (粒徑為約 8 μm)，

加上 5.54 克 TTCP (粒徑為約 3 μm)，將兩者放入 100 毫升聚乙烯(polyethylene, PE)瓶中，再加入 4 倍粉末重的氧化鋁球，球混 24 小時後得到 CPC 粉末。

實施例 2~11

實施例 2~11 重複實施例 1 之步驟，除了反應時間與添加 DCPA 的量不同外。表 1 列出與實施例 1 差異之參數。

表 1

實施例	長晶反應時間 (分鐘)	DCPA/TTCP 添加量 (克/克)
實施例 2	20	2.07/5.54
實施例 3	20	3.11/5.54
實施例 4	20	4.14/5.54
實施例 5	20	5.18/5.54
實施例 6	20	6.21/5.54
實施例 7	20	2.07/5.54
實施例 8	35	3.11/5.54
實施例 9	35	4.14/5.54
實施例 10	35	5.18/5.54
實施例 11	35	6.21/5.54

實施例 12 CPC 之表面分析數據

取實施例 1 之 CPC 進行 TEM 表面分析，由 TEM 圖之明視野相圖(bright field image)與暗視野相圖(dark field image)得知，顆粒表面確實有奈米晶體披覆。

另外，第 1 圖顯示選區繞射示意圖(selected area diffraction, SAD)，由 TEM 繞射圖的分析得知表面的奈米晶體為低鈣磷比的無水磷酸氫鈣(DCPA)和二水磷酸氫鈣(DCPD)與高鈣磷比的羥基磷灰石(hydroxyapatite, HA)和氫

氧化鈣($\text{Ca}(\text{OH})_2$)。而奈米晶體的寬度為約 1~100 nm，長度為約 10~1000 nm。第 2A~2B 圖顯示實施例 2-4、7-9 之 CPC 之 XRD 圖(儀器型號為 Rigaku D-max IIIV x-ray diffractometer, Tokyo, Japan)。

第 2A 圖中顯示實施例 2-4、7-9 之 CPC 在模擬人工體液(Hanks' solutoin)中經過 24 小時後之產物相，產物相包括二水磷酸氫鈣(DCPD)、無水磷酸氫鈣(DCPA)與羥基磷灰石(hydroxyapatite, HA)之多相鈣磷酸鹽產物(multiphasic product)。

第 2B 圖中顯示實施例 4 之 CPC 在模擬人工體液(Hanks' solutoin)中經過 32 天後之產物相，經過 32 天後，產物相仍包括多相鈣磷酸鹽產物。此多相產物有助於未來臨床應用時調整植入位置的吸收率。

實施例 13 CPC 之抗壓強度

請參見第 3 圖，依據 ASTM F451-99a 之規定，取實施例 2~11 進行抗壓強度(compressive strength)測試並浸泡在模擬人工體液(Hanks' solutoin)中 24 小時。圖中顯示長晶反應時間為 20~35 分鐘之 CPC，其抗壓強度皆可大於 30 MPa，由此可知，本發明之 CPC 即使提高低鈣磷比之含量，也不會犧牲 CPC 之機械強度。

雖然本發明已以數個較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作任意之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為一 TEM 選區繞射示意圖，用以說明本發明鈣磷酸鹽類骨水泥表面晶體相組成狀態。

第 2A~2B 圖為一系列 X 光繞射圖，用以說明本發明鈣磷酸鹽類骨水泥的相態(□：DCPA, ▼：DCPD, ▽：HA)。

第 3 圖為一抗壓強度圖，用以說明本發明鈣磷酸鹽類骨水泥之抗壓強度。

【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

P.16-22

1. 一種鈣磷酸鹽類骨水泥 (calcium phosphate bone cement, CPC) 之製法，包括以下步驟：

(a) 將一第一鈣磷酸鹽溶於一酸性溶液中，其中該第一鈣磷酸鹽之 Ca/P 原子數比小於 1.33；

(b) 加入一磷酸鈣化合物或提供一含鈣離子之化合物與一含磷酸根離子之化合物於該酸性溶液中以形成一反應物溶液；

(c) 將該反應物溶液靜置進行長晶反應，使該第一鈣磷酸鹽之表面披覆一奈米晶體 (nanocrystalline)；

(d) 將步驟 (c) 之溶液過濾烘乾，得到一表面披覆奈米晶體之第一鈣磷酸鹽粉末；以及

(e) 將該表面披覆奈米晶體之第一鈣磷酸鹽粉末與一第二鈣磷酸鹽粉末混合，其中該第二鈣磷酸鹽粉末之 Ca/P 原子數比不小於 1.33，且該表面披覆奈米晶體之第一鈣磷酸鹽粉末與該第二鈣磷酸鹽粉末之混合重量比例為約 1/1~3/1。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該第二鈣磷酸鹽粉末包括磷酸八鈣 (octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣 (tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) 或磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該第一鈣磷酸鹽包括無水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、無水磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)、磷酸鈉鈣(calcium sodium phosphates, CaNaPO_4)或磷酸鉀鈣(calcium potassium phosphate, CaKPO_4)。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該酸性溶液中包括硝酸(HNO_3)、鹽酸(HCl)、磷酸(H_3PO_4)、碳酸(H_2CO_3)、磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4)、磷酸二氫鉀(KH_2PO_4)、磷酸二氫銨($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)、醋酸(CH_3COOH)、蘋果酸(malic acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、乙二酸(oxalic acid)、丙二酸(malonic acid)、丁二酸(succinic acid)、戊二酸(glutaric acid)、酒石酸(tartaric acid)或上述之組合。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中步驟(b)之該磷酸鈣化合物包括磷酸八鈣(octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣(tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣(amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石(calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、氟基磷灰石(fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、羥基磷灰石(hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、磷酸四鈣

(tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)、磷酸鉀鈣 (calcium potassium phosphate, CaKPO_4)、磷酸鈉鈣 (calcium sodium phosphates, CaNaPO_4) 或上述之組合。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中步驟 (b) 之含鈣離子之化合物包括氧化鈣 (calcium oxide, CaO)、氫氧化鈣 (calcium hydroxide, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) 或碳酸鈣 (calcium carbonate, CaCO_3)。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中提供步驟 (b) 之含磷酸根離子之化合物包括焦磷酸鹽 (phosphorus pentoxide, P_2O_5)、磷酸鈉 (sodium phosphate, Na_3PO_4)、磷酸氫二鈉 (sodium phosphate dibasic, Na_2HPO_4)、磷酸二氫鈉 (sodium dihydrogen phosphate, NaH_2PO_4)、磷酸 (phosphoric acid, H_3PO_4)、磷酸鉀 (potassium phosphate, K_3PO_4)、磷酸氫二鉀 (potassium phosphate dibasic, K_2HPO_4)、磷酸二氫鉀 (sodium dihydrogen phosphate, KH_2PO_4)、磷酸銨 (ammonium phosphate, $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$)、磷酸氫二銨 (ammonium phosphate dibasic, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) 或磷酸二氫銨 (ammonium dihydrogen phosphate, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該第一鈣磷酸鹽之濃度範圍為約 0.01 ~ 10 g/ml。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中步驟 (a) 之該第一鈣磷酸鹽之粒徑約小於 200 μm 。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中步驟 (a) 之該第一鈣磷酸鹽之粒徑大於該第二鈣磷酸鹽粉末之粒徑。

11.如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該奈米晶體(nanocrystalline)之寬度為約 1 ~ 100 nm。

12.如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該奈米晶體(nanocrystalline)之長度為約 10 ~ 1000 nm。

13.如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該步驟(c)中之長晶反應時間為約 5~60 分鐘。

14.如申請專利範圍第 1 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該鈣磷酸鹽骨水泥具有一雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構。

15.如申請專利範圍第 14 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構包括酸性相態與鹼性相態。

16.如申請專利範圍第 15 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該酸性相態包括無水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)或無水磷酸二氫鈣(monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)、磷酸鈉鈣(calcium sodium phosphates, CaNaPO_4)或磷酸鉀鈣(calcium potassium phosphate, CaKPO_4)。

17.如申請專利範圍第 15 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該鹼性相態包括磷酸八鈣(octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣

(tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。

18. 如申請專利範圍第 14 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之製法，其中該多相鈣磷酸鹽產物相結構包括二水磷酸氫鈣 (DCPD)、無水磷酸氫鈣 (DCPA) 與羥基磷灰石 (HA)。

19. 一種鈣磷酸鹽類骨水泥 (calcium phosphate bone cement, CPC) 之前驅物，包括：

一表面披覆奈米晶體之第一鈣磷酸鹽粉末，其中該第一鈣磷酸鹽粉末之 Ca/P 原子數比小於 1.33；以及

一第二鈣磷酸鹽粉末，其中該第二鈣磷酸鹽粉末原子數比不小於 1.33，且該表面披覆奈米晶體之第一鈣磷酸鹽粉末與該第二鈣磷酸鹽粉末之混合重量比例為約 1/1~3/1。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之前驅物，其中該第一鈣磷酸鹽粉末包括無水磷酸氫鈣 (dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣 (dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣 (monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、無水磷酸二氫鈣 (monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)、磷酸鈉鈣 (calcium sodium phosphates, CaNaPO_4) 或磷酸鉀鈣 (calcium potassium phosphate, CaKPO_4)。

21. 如申請專利範圍第 19 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之前驅物，其中該第二鈣磷酸鹽粉末包括磷酸八鈣 (octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣 (tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。

22. 如申請專利範圍第 19 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之前驅物，其中該奈米晶體 (nanocrystalline) 之寬度為約 1 ~ 100 nm。

23. 如申請專利範圍第 19 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥之前驅物，其中該奈米晶體 (nanocrystalline) 之長度為約 10 ~ 1000 nm。

24. 一種鈣磷酸鹽類骨水泥 (calcium phosphate bone cement, CPC)，包括：

一第一鈣磷酸鹽粉末，其中該第一鈣磷酸鹽粉末之 Ca/P 原子數比小於 1.33，且該第一鈣磷酸鹽粉末之表面披覆一奈米晶體；以及

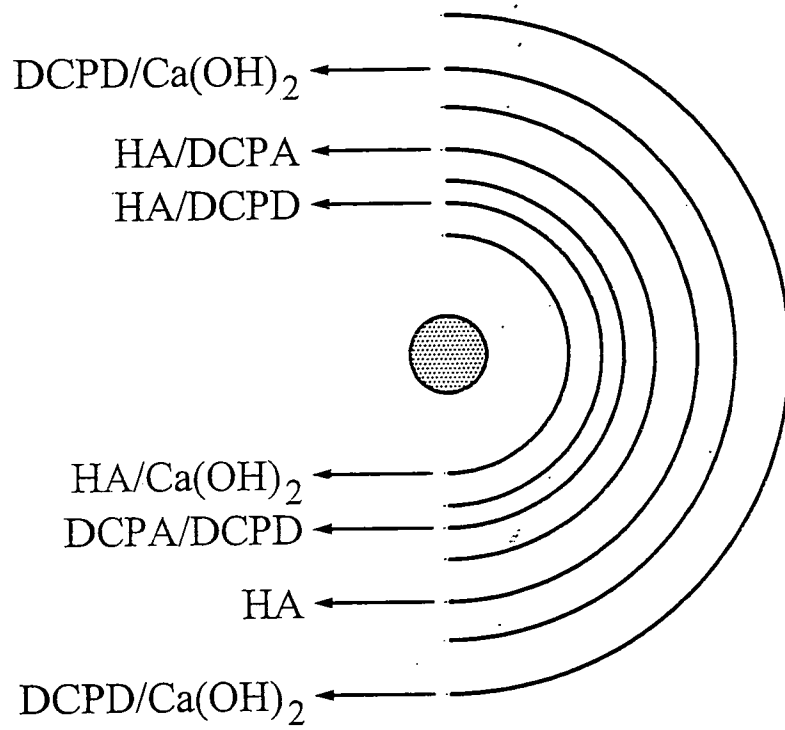
一第二鈣磷酸鹽粉末，該第二鈣磷酸鹽粉末之 Ca/P 原子數比不小於 1.33，其中該第一鈣磷酸鹽粉末與該第二鈣磷酸鹽粉末以重量比例為約 1/1~3/1 互相混合以形成一鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該鈣磷酸鹽類骨水泥具有雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該雙相或多相鈣磷酸鹽產物相結構包括酸性相態與鹼性相態。

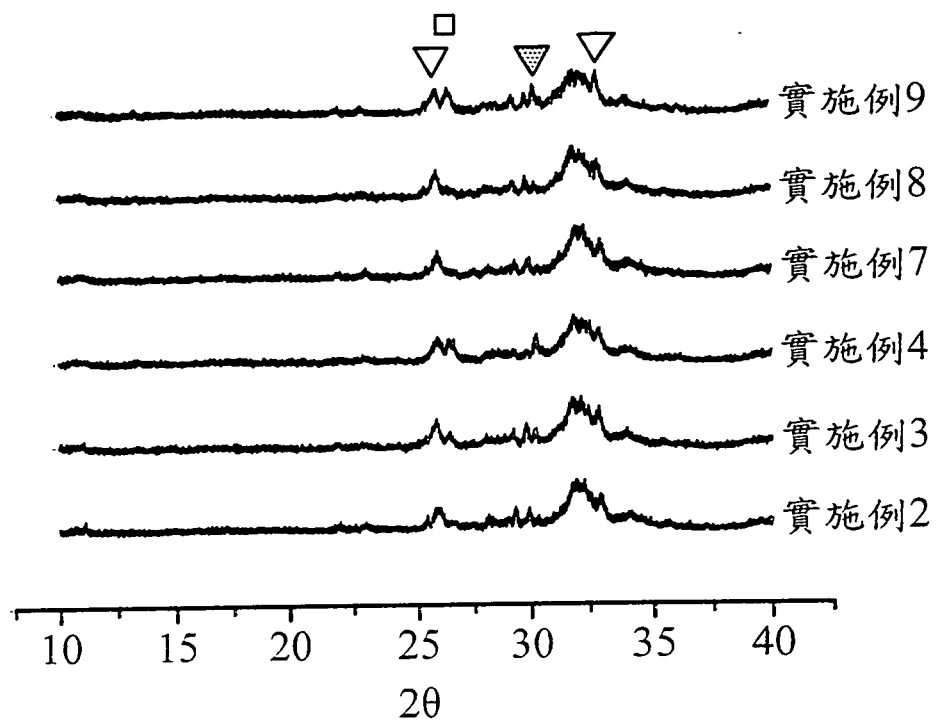
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該酸性相態包括無水磷酸氫鈣 (dicalcium phosphate anhydrous, DCPA, CaHPO_4)、二水磷酸氫鈣 (dicalcium phosphate dihydrate, DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、磷酸二氫鈣 (monocalcium phosphate, MCPM, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 或無水磷酸二氫鈣 (monocalcium phosphate anhydrate, MCPA, $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$)、磷酸鈉鈣 (calcium sodium phosphates, CaNaPO_4) 或磷酸鉀鈣 (calcium potassium phosphate, CaKPO_4)。

27. 如申請專利範圍第 25 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該鹼性相態包括磷酸八鈣 (octacalcium phosphate, OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、磷酸三鈣 (tricalcium phosphate, TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、非晶態磷酸鈣 (amorphous calcium phosphate, ACP, $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$)、缺鈣的羥基磷灰石 (calcium-deficient hydroxyapatite, CDHA, $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 < X < 1$)、氟基磷灰石 (fluorapatite, FA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、羥基磷灰石 (hydroxyapatite, HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 或磷酸四鈣 (tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)。

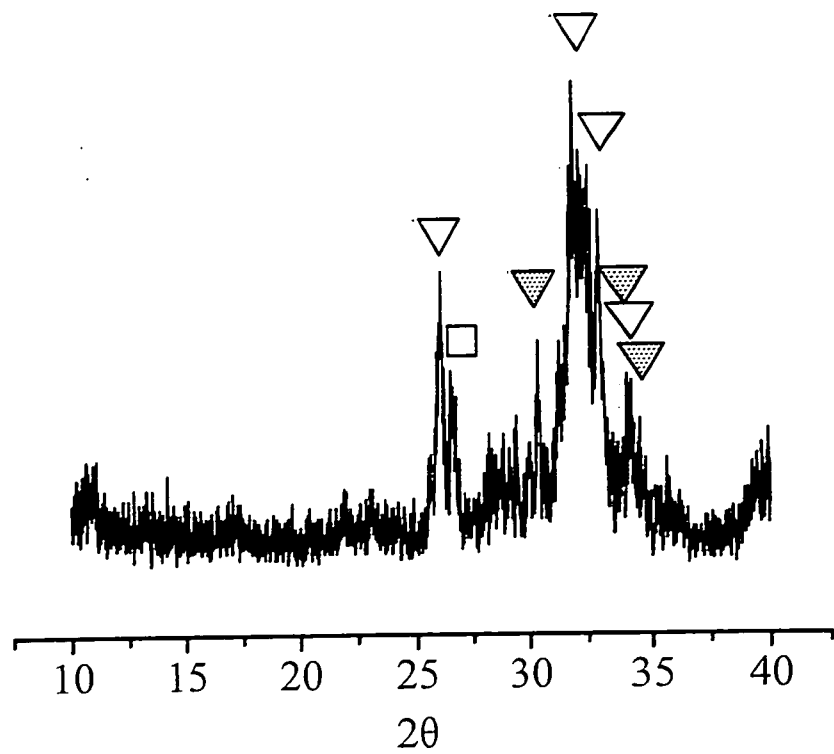
28. 如申請專利範圍第 24 項所述之鈣磷酸鹽類骨水泥，其中該多相鈣磷酸鹽產物相結構包括二水磷酸氫鈣 (DCPD)、無水磷酸氫鈣 (DCPA) 與羥基磷灰石 (HA)。



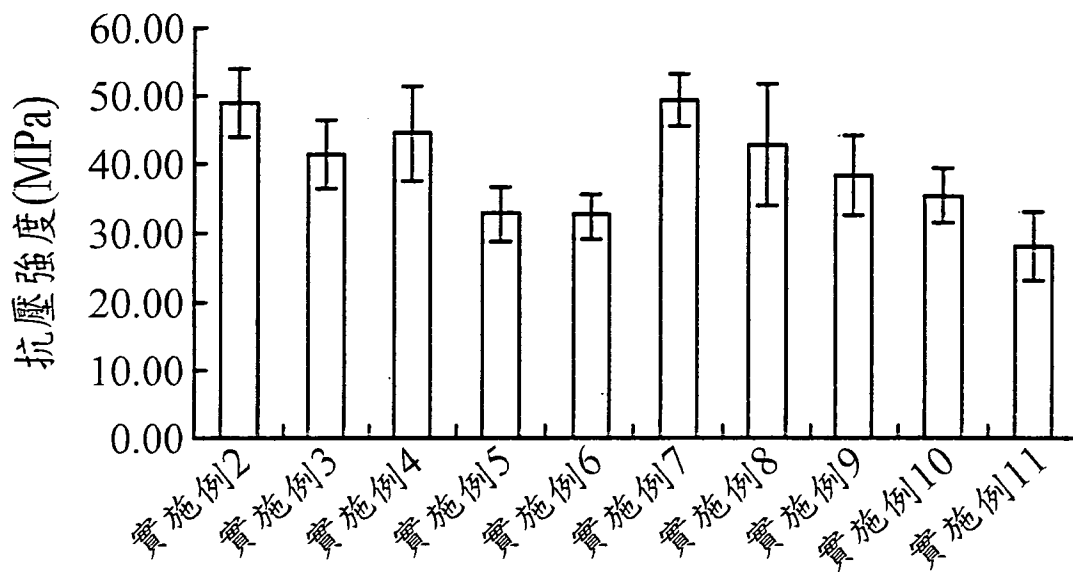
第 1 圖



第2A圖



第2B圖



第 3 圖