



(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 I449544 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 21 日

(21) 申請案號：101137418 (22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 11 日

(51) Int. Cl. : A61L27/04 (2006.01) A61L27/14 (2006.01)  
A61L27/24 (2006.01)

(30) 優先權：2012/02/23 美國 61/602,129

(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：謝達斌 SHIEH, DAR BIN (TW)；張欣如 CHANG, HSIN JU (TW)；呂虹靜 LU,  
HUNG CHING (TW)

(74) 代理人：吳冠賜；蘇建太

(56) 參考文獻：

CN 1610732A

M.A.Karimi, et al., "Synthesis and Characterization of Nanoparticles and Nanocomposite of ZnO and MgO by Sonochemical Method and their Application for Zinc Polycarboxylate Dental Cement Preparation", Int. Nano Lett., Vol. 1, January 2011, pp. 43-51.

審查人員：湯有春

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：8 共 0 頁

(54) 名稱

硬組織修補複合材料及其製作方法

HARD TISSUE REGENERATION MATERIAL AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

(57) 摘要

本發明係有關於一種硬組織修補複合材料及其製作方法，其中硬組織修補複合材料係包括：一氧化鋅，其中氧化鋅係選自由：結晶型氧化鋅奈米顆粒、結晶型氧化鋅奈米柱、多結晶型奈米氧化鋅所組成的中空管、及其混合物所組成之群組；以及至少一選自由一聚羧酸鋅黏固粉、一玻璃離子體、及一膠原蛋白所組成之群組。

A hard tissue regeneration material and a method for manufacturing the same are disclosed. The hard tissue regeneration material of the present invention comprises: ZnO particles selected from the group consisting of crystallized ZnO particles, crystallized ZnO nanorods, nano-ZnO hollow fibers, and a combination thereof; and at least one selected from the group consisting of polycarboxylate cement, glass ionomer cements, and collagen.

# 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：101137418  
 ※申請日：101.10.11  
 ※IPC 分類：A61L 27/04 (2006.01)  
 A61L 27/14 (2006.01)  
 A61L 27/24 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

硬組織修補複合材料及其製作方法

Hard tissue regeneration material and method for  
 manufacturing the same

## 二、中文發明摘要：

本發明係有關於一種硬組織修補複合材料及其製作方法，其中硬組織修補複合材料係包括：一氧化鋅，其中氧化鋅係選自由：結晶型氧化鋅奈米顆粒、結晶型氧化鋅奈米柱、多結晶型奈米氧化鋅所組成的中空管、及其混合物所組成之群組；以及至少一選自由一聚羧酸鋅黏固粉、一玻璃離子體、及一膠原蛋白所組成之群組。

## 三、英文發明摘要：

A hard tissue regeneration material and a method for manufacturing the same are disclosed. The hard tissue regeneration material of the present invention comprises: ZnO particles selected from the group consisting of crystallized ZnO particles, crystallized ZnO nanorods, nano-ZnO hollow fibers, and a combination thereof; and at least one selected from the group consisting of polycarboxylate cement, glass ionomer cements, and collagen.

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】

本發明係關於一種硬組織修補複合材料及其製作方法，尤指一種適用於牙齒修補及骨骼修補複合材料及其製作方法。

### 【先前技術】

目前用於硬組織修補之材料眾多，其中，理想的硬組織修補材料須符合：塑型和固定簡便、無毒性、化學性質穩定、良好之生物相容性及足夠的機械強度。

於臨床上，因玻璃離子體具有氟離子釋放特性，且可與牙齒基質鍵結，並與牙髓組織具有高度相容性，故常使用玻璃離子體作為一修復材料。尤其是在第五類牙齒窩洞填補上，因玻璃離子體與牙周組織具有高度生物相容性及生物結合性，故可用於牙髓或牙周手術之組織缺陷修補上。然而，目前已有研究指出，傳統的玻璃離子體材料僅對牙齒纖維母細胞及上皮細胞具有良好的生物相容性，但對其他的牙科用材料(如：經樹脂修飾材料)之相容性較差。此外，隨著玻璃離子體釋放化學物質或環境pH的改變，會造成玻璃離子體的生物毒性增加。因此，目前對於玻璃離子體之生物相容性及生物毒性，仍有部分的存疑。

另一方面，於牙齒的修復上，除了考慮到材料本身的生物相容性及生物毒性外，更需考量牙齒修復材料是否可達到抗菌的效果，以避免牙齒周圍組織因細菌感染而發

炎。此外，牙齒修補材料之硬化時間及機械強度亦是影響牙齒修補材料是否為一良好的修補材料之因素之一。

因此，目前極需發展出一種硬組織修補複合材料，除了可應用於一般骨骼修補上，更可應用於牙齒修補上。

### 【發明內容】

本發明之主要目的係在提供一種硬組織修補複合材料之製作方法，俾能以簡單製程製作出具有極佳生物相容性與機械性之硬組織修補複合材料。

本發明之另一目的係在提供一種硬組織修補複合材料，其除了具有極佳生物相容性外，更因具有抗菌效果，而特別適用於牙齒或骨骼修補上。

為達成上述目的，本發明之硬組織修補複合材料之製作方法，包括下列步驟：(A) 提供一固化材料及一氧化鋅，其中固化材料係一聚羧酸鋅黏固粉、或一玻璃離子體及膠原蛋白之混合物，且氧化鋅係至少一選自由：結晶型氧化鋅奈米顆粒、結晶型氧化鋅奈米柱、奈米氧化鋅中空管、及其混合物所組成之群組，結晶型氧化鋅奈米顆粒之直徑係為25 nm-200 nm，結晶型氧化鋅奈米柱之截面直徑係為50 nm-1000 nm，奈米氧化鋅中空管係具有一中空管狀結構，且奈米氧化鋅中空管之截面直徑係為500 nm-3  $\mu$ m，其組成奈米氧化鋅中空管之奈米氧化鋅顆粒之直徑為20-200 nm；(B) 混合氧化鋅、固化材料之固體粉末部分及固化材料之液體部分或膠原蛋白，以形成一硬組織修補複合材

料。經由上述製程，可製得本發明之硬組織修補複合材料，其包括：一固化材料，其中該固化材料係至少一選自由一聚羧酸鋅黏固體、一玻璃離子體、及一膠原蛋白之混合物所組成之群組；以及一氧化鋅。此外，於本發明之硬組織修補複合材料中，氧化鋅係選自由：結晶型氧化鋅奈米顆粒、結晶型氧化鋅奈米柱、奈米氧化鋅中空管、及其混合物所組成之群組，結晶型氧化鋅奈米顆粒之直徑係為25 nm-200 nm，結晶型氧化鋅奈米柱之截面直徑係為50 nm-1000 nm，奈米氧化鋅中空管係具有一中空管狀結構，且奈米氧化鋅中空管之截面直徑係為500 nm-3  $\mu$ m，其組成奈米氧化鋅中空管之奈米氧化鋅顆粒之直徑為20-200 nm。

本發明之硬組織修補複合材料及其製作方法，藉由使用具有極佳生物相容性及纖維強度之膠原蛋白與奈米級之氧化鋅顆粒，而可提升硬組織修補複合材料之生物相容性及機械強度使硬組織修補複合材料同時具有抗菌特性，而可降低填補組織感染細菌的風險。由於，膠原蛋白可以幫助細胞貼附與生長而可提升硬組織修補複合材料與外圍組織或基質間之黏著強度。再者，因本發明之硬組織修補複合材料更包括具有抗菌效果之氧化鋅，而可特別應用於牙齒之修復材料上。特別是，本發明之硬組織修補複合材料，特別適用於第五類窩洞填補、牙冠牙橋之黏著、及根管破損之修復等牙科醫學領域上。

於本發明之硬組織修補複合材料及其製作方法中，奈米氧化鋅中空管係由複數個氧化鋅奈米顆粒所組成；較佳

由複數個結晶型氧化鋅奈米顆粒所組成。此外，氧化鋅奈米顆粒之直徑可為25 nm-200 nm。

此外，於本發明之硬組織修補複合材料及其製作方法中，結晶型氧化鋅奈米顆粒可選自由：單晶型氧化鋅顆粒、雙晶型氧化鋅顆粒、多晶型氧化鋅顆粒、及其混合物所組成之群組。較佳為，結晶型氧化鋅奈米顆粒為單晶型氧化鋅顆粒。

由於第I型膠原蛋白為細胞外基質常見之膠原蛋白之一，且具有極佳細胞附著性。同時，第I型膠原蛋白為多脯氨酸(praline-rich)且鹼性之材料，故可均勻分散於玻璃離子體中。據此，於本發明之硬組織修補複合材料及其製作方法中，膠原蛋白粉末較佳為一第I型膠原蛋白粉末。藉由使用第I型膠原蛋白，除了可提升硬組織修補複合材料與組織之間的相容性，更可提升硬組織修補複合材料之機械強度。

此外，於本發明之硬組織修補複合材料之其製作方法中，膠原蛋白粉末重量可為玻璃離子體溶液重量之0.005~2 wt%。較佳為，膠原蛋白粉末重量為玻璃離子體溶液重量之0.01~1 wt%。

因此，於本發明所製得之硬組織修補複合材料中，膠原蛋白含量可為玻璃離子體重量之0.005~2 wt%。較佳為，膠原蛋白含量為玻璃離子體重量之0.01~1 wt%。

於本發明之硬組織修補複合材料之其製作方法中，聚羧酸鋅黏固粉可為本技術領域常用之牙科用來填補空洞的

之聚羧酸鋅粉末，且較佳為聚羧酸鋅水門汀(HY-Bond polycarboxylate cement)。

此外，於本發明之硬組織修補複合材料之製作方法中，氧化鋅之添加量(重量)並無特殊限制。較佳為，氧化鋅之重量為硬組織修補複合材料(氧化鋅加上聚羧酸鋅黏固粉)總之1~40 wt%。更佳為，氧化鋅之重量為硬組織修補複合材料總重量之5~30 wt%。最佳為，氧化鋅之重量為硬組織修補複合材料總重量之5~20 wt%。若氧化鋅使用量低於上述範圍，則可能無法達到預期之抗菌效果；若氧化鋅使用量超過上述範圍，則可能造成聚羧酸鋅黏固粉混拌不易，且可能造成硬組織修補複合材料與鄰近組織間之附著能力降低。

### 【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容輕易地了解本發明之其他優點與功效。本發明亦可藉由其他不同的具體實施例加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦可針對不同觀點與應用，在不悖離本創作之精神下進行各種修飾與變更。

### 第I型膠原蛋白製備

在此，係萃取牛的深屈肌腱之纖維部份製備膠原蛋白以醋酸溶液純化萃取。將透析後之膠原蛋白以3-4 wt%之氯化鈉(NaCl)溶液沉澱，並於4°C下冷凍乾燥，則可得到第I



型膠原蛋白。而後，將所得之乾燥膠原蛋白粉末儲存於液態氮下備用。所得到之膠原蛋白係使用蛋白質電泳分析法(SDS-PAGE)及西方墨點分析法(Western blot)，以判斷膠原蛋白之純度。

#### 氧化鋅(ZnO)奈米柱之製備

在此，係使用化學水浴沉積法(chemical bath deposition method)製備氧化鋅奈米柱。

於攪拌下，將0.1 M硝酸鋅溶液( $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ , Aldrich)加至0.1 M六亞甲基四胺溶液(hexamethyleneteramine)中；透過ZnO成核反應(nucleation)，可觀察到白色沉澱物產生。隨即，將混合溶液置於95°C之烘箱中8小時，以成長ZnO晶體。待晶體成長完成後，使用3500rpm離心10分鐘，以將產物與未反應物分離。接著，依序以蒸餾水及乙醇清洗ZnO奈米柱，而後烘乾。

掃描式電子顯微鏡(SEM)結果顯示，所合成之ZnO奈米柱係為六角形奈米柱，且其截面直徑係為200-500 nm。

#### 奈米氧化鋅(ZnO)中空管之製備

在此，係使用模板法(template-based method)製備奈米氧化鋅中空管。

以棉纖維(Consumed, 5cm X 5cm)作為模板，並將棉纖維浸於3.5 wt%醋酸鋅溶液(zinc acetate, JTBaker)中，而後於50°C下乾燥2小時以移除水。將包覆有醋酸鋅之棉纖維置於600°C之烘箱中，於大氣壓下進行燒結2小時，而後緩慢冷卻至室溫。於燒結的過程中，作為模板的棉纖維藉由分

解成二氧化碳、一氧化碳、水及其他易揮發之羥類而移除，則可製得奈米氧化鋅中空管。

SEM結果顯示，所合成之奈米氧化鋅中空管具有一中空管狀結構，且該奈米氧化鋅中空管之截面直徑係為1-2  $\mu\text{m}$ 。此外，SEM結果更顯示，奈米氧化鋅中空管係由氧化鋅奈米顆粒所組成，且組成奈米氧化鋅中空管之氧化鋅奈米顆粒其粒徑為50-100 nm。

### 氧化鋅(ZnO)奈米球之製備

將0.1M硝酸鋅溶液與0.2M氫氧化鈉溶液混合，於室溫下，攪拌兩個小時。所生成的白色沉澱物以水清洗，以3000 rpm離心五分鐘，除去上清液，再加入100毫升雙氧水，並維持在75°C一小時，所得到之溶膠，烘乾後，於350°C鍛燒六小時後，得到氧化鋅(ZnO)奈米球(即，ZnO奈米顆粒)。

13.719 g 醋酸鋅溶解於250mL甲醇，於60°C迴流三小時，低壓下乾燥，乾燥後留下的膠體經800°C三小時鍛燒，得到氧化鋅(ZnO)奈米粒子。

### 實施例1

將聚羧酸鋅水門汀(HY-Bond polycarboxylate cement)(購自Shofu, Kyoto, Japan)的粉末(固化材料)與ZnO奈米柱混合，其中ZnO奈米柱之添加量係為總粉末(即聚羧酸鋅水門汀與ZnO奈米柱)總重量之1 wt%。再加入混拌固化材料之液體(即混拌聚羧酸鋅水門汀之液體黏著劑)攪拌與充份混合後，則形成一硬組織修補複合材料。

經由上述製程，則可製得一硬組織修補複合材料。因此，本實施例所製得之硬組織修補複合材料係包括：聚羧酸鋅水門汀及ZnO奈米柱，且ZnO奈米柱含量則為玻璃離子體重量之1wt%。

#### 實施例2

本實施例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了ZnO奈米柱添加量係為總粉末之5wt%。

#### 實施例3

本實施例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了ZnO奈米柱添加量係為總粉末之10wt%。

#### 實施例4

本實施例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了ZnO奈米柱添加量係為總粉末之15wt%。

#### 比較例1

本比較例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了僅使用聚羧酸鋅水門汀做為硬組織修補複合材料，而未添加ZnO奈米柱。

#### 實施例5-11

本實施例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了固化材料係為玻璃離子體(glass ionomer cements, GIC)之混合材料並使用玻璃離子體用液體

黏著劑，而於各個實施例中，ZnO奈米顆粒添加量係分別為總粉末之0.5、1、2、5、10、15、20 wt%。

因此，實施例5-11所製得之硬組織修補複合材料係包括：玻璃離子體、及ZnO奈米顆粒。其中，ZnO奈米顆粒含量則為硬組織修補複合材料總重量之0.5、1、2、5、10、15、20wt%。

### 比較例2

本比較例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例5-11相同，除了僅使用玻璃離子體做為硬組織修補複合材料，而未添加ZnO奈米顆粒。

### 實施例12-14

本實施例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例1相同，除了固化材料係為第I型膠原蛋白粉末與玻璃離子體之混合材料，而ZnO奈米顆粒添加量係為總粉末之2wt%，且於各個實施例中，第I型膠原蛋白粉末之重量係分別為玻璃離子體溶液重量之0.01、0.1、1 wt%

因此，實施例12-14所製得之硬組織修補複合材料係包括：第I型膠原蛋白、玻璃離子體、及ZnO奈米顆粒，其中第I型膠原蛋白含量係為玻璃離子體重量之0.01、0.1、1 wt%，且ZnO奈米顆粒含量則為硬組織修補複合材料總重量之2 wt%。

### 比較例3

本比較例之硬組織修補複合材料之製備方法及步驟係與實施例12-14相同，除了僅使用玻璃離子體做為硬組織修補複合材料，而未添加ZnO奈米顆粒及第I型膠原蛋白粉末。

### 生物相容性測試

使用老鼠胚胎纖維母細胞(mouse fibroblast cell)NIH 3T3細胞進行體外生物相容性試驗，將製備的氧化鋅奈米柱依所需填加量(實施例1-4)，加入聚羧酸鋅水門汀的粉末部分，再混拌入液體部分，充分混合，以不銹鋼模具壓成直徑5mm且厚度1.5mm之試片(實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料)。將試片每一面各置於UV光下2小時，以進行滅菌消毒。將試片浸入細胞培養液後，進行萃取。以此萃取液培養NIH 3T3老鼠胚胎纖維母細胞，再進行MTT試驗，測定細胞存活率，結果如圖1所示。

如圖1所示，以比較例1之硬組織修補複合材料之細胞存活率做為100%，即便ZnO奈米柱的添加量高達硬組織修補複合材料之15 wt%，仍可保持約95%之細胞存活率。據此，可證實含有ZnO奈米柱之硬組織修補複合材料不會對填補區域鄰近之細胞組織造成損害。

### 抗張強度測試

依照前述方法，將實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料以不銹鋼模具壓成直徑6 mm且厚度12 mm之試片。根據ADA 66規定，使用桌上型萬能試驗機(Shimadzu AGS-IS, Tokyo, Japan)，下壓速率1 mm/min量測。

將實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料進行抗張強度測試，結果如圖2所示。

如圖2所示，隨著ZnO奈米柱的添加量增加，硬組織修補複合材料之抗張強度也隨之增加。此結果顯示，ZnO奈米柱不僅具有抗菌效果外，更可提升硬組織修補複合材料之機械強度。

此外，將實施例5-11與比較例2之硬組織修補複合材料進行抗張強度測試，結果如圖3及圖4所示。其中，隨著ZnO奈米顆粒添加量之增加，徑向抗張強度及壓縮強度也隨之增強，其中尤以ZnO奈米顆粒濃度為2 wt%至5 wt%，其材料之機械強度提升最為顯著。

再者，亦將實施例12-14與比較例3之硬組織修補複合材料進行抗張強度測試，結果如圖5及圖6所示。其中，隨著膠原蛋白添加量之增加，徑向抗張強度及壓縮強度也隨之增強，其中尤以膠原蛋白添加量為為0.01 wt%且ZnO奈米顆粒添加量為2 wt%時，其材料之機械強度提升最為顯著。

由上述結果得知，除了ZnO奈米柱或ZnO奈米顆粒可提升材料之機械強度外，適度的添加膠原蛋白亦可達到提升機械強度之功效。

### 抗菌性測試

將實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料進行抗菌性測試，在此，係使用變異鏈球菌B215 (*Streptococcus mutants* (*S. mutants*))進行試驗，且實驗步驟約略如下。

將未固化之實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料，以特氟龍模具塗佈在基材上，而形成直徑5 mm且厚度1.5 mm之試片。將試片每一面各置於UV光下2小時，已進行消毒。將消毒後的試片轉移至96孔盤中，並與500 ml之變異鏈球菌懸浮液進行培養，其中變異鏈球菌懸浮液之最初OD<sub>600nm</sub>值為0.03。而後，每兩個小時測量實施例1-4與比較例1之硬組織修補複合材料之細菌存活率，結果係如圖7所示。

如圖7所示，隨著ZnO奈米柱的添加量增加，細菌存活率也隨之降低。當ZnO奈米柱添加量超過5 wt%(實施例2)時，可觀察到顯著的細菌存活率降低；特別是當ZnO奈米柱添加量超過15 wt%(實施例4)時，細菌存活率可降低至50%以下。

此外，更針對實施例12-14與比較例3之硬組織修補複合材料，以前述相同方法進行生物相容性測試。結果係如圖8。

綜上所述，本發明所提供之硬組織修補複合材料，藉由添加少量之ZnO奈米柱，則可在不降低生物相容性下，亦提升硬組織修補複合材料之機械強度。同時，本發明之硬組織修補複合材料，透過添加少量具有抑菌效果之氧化鋅材料，可提升硬組織修補複合材料之抗菌效果，進而應用於醫學領域上，如牙科醫學領域上。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

#### 【圖式簡單說明】

圖1係本發明實施例1-4及比較例1之硬組織修補複合材料之生物相容性測試結果圖。

圖2係本發明實施例1-4及比較例1硬組織修補複合材料之壓縮強度結果圖。

圖3本發明實施例5-11及比較例2硬組織修補複合材料之徑向抗張強度結果圖。

圖4本發明實施例5-11及比較例2硬組織修補複合材料之壓縮強度結果圖。

圖5本發明實施例12-14及比較例3硬組織修補複合材料之徑向抗張強度結果圖。

圖6本發明實施例12-14及比較例3硬組織修補複合材料之壓縮強度結果圖。

圖7係本發明硬組織修補複合材料之抗菌性測試結果圖。

圖8係本發明實施例12-14及比較例3之硬組織修補複合材料之生物相容性測試結果圖。

#### 【主要元件符號說明】

無。



## 七、申請專利範圍：

1. 一種硬組織修補複合材料之製作方法，包括下列步驟：

(A) 提供一固化材料及一氧化鋅，其中該固化材料係至少一選自由一聚羧酸鋅黏固粉、一玻璃離子體及一膠原蛋白所組成之群組，且該氧化鋅係至少一選自由：結晶型氧化鋅奈米柱、奈米氧化鋅中空管、及其混合物所組成之群組，該結晶型氧化鋅奈米柱之截面直徑係為200 nm-500 nm，該奈米氧化鋅中空管係由複數個氧化鋅奈米顆粒所組成並具有一中空管狀結構，且該奈米氧化鋅中空管之截面直徑係為500 nm-3  $\mu$ m；

(B) 混合該固化材料及該氧化鋅，以形成一硬組織修補複合材料。

2. 如申請專利範圍第1項所述之製作方法，其中該氧化鋅奈米顆粒之直徑係為20 nm-200 nm。

3. 如申請專利範圍第1項所述之製作方法，其中該聚羧酸鋅黏固粉係為一聚羧酸鋅水門汀 (HY-Bond polycarboxylate cement)。

4. 如申請專利範圍第1項所述之製作方法，其中該膠原蛋白粉末之重量係為該硬組織修補複合材料總重量之1~40 wt%。

5. 一種硬組織修補複合材料，包括：

一固化材料，其中該固化材料係至少一選自由一聚羧酸鋅黏固粉、一玻璃離子體、及一膠原蛋白之混合物；以及

一氧化鋅，其中該氧化鋅係至少一選自由：結晶型氧化鋅奈米柱、奈米氧化鋅中空管、及其混合物所組成之群組，該結晶型氧化鋅奈米柱之截面直徑係為 200 nm-500 nm，該奈米氧化鋅中空管係由複數個氧化鋅奈米顆粒所組成並具有一中空管狀結構，且該奈米氧化鋅中空管之截面直徑係為 500 nm-3  $\mu\text{m}$ 。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之硬組織修補複合材料，其中該聚羧酸鋅黏固粉係為一聚羧酸鋅水門汀 (HY-Bond polycarboxylate cement)。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之硬組織修補複合材料，其中該膠原蛋白含量係為該硬組織修補複合材料總重量之 1~40%。

8. 如申請專利範圍第 5 項所述之硬組織修復材料，其中該氧化鋅奈米顆粒之直徑係為 20 nm-200 nm。

八、圖式 (請見下頁)：

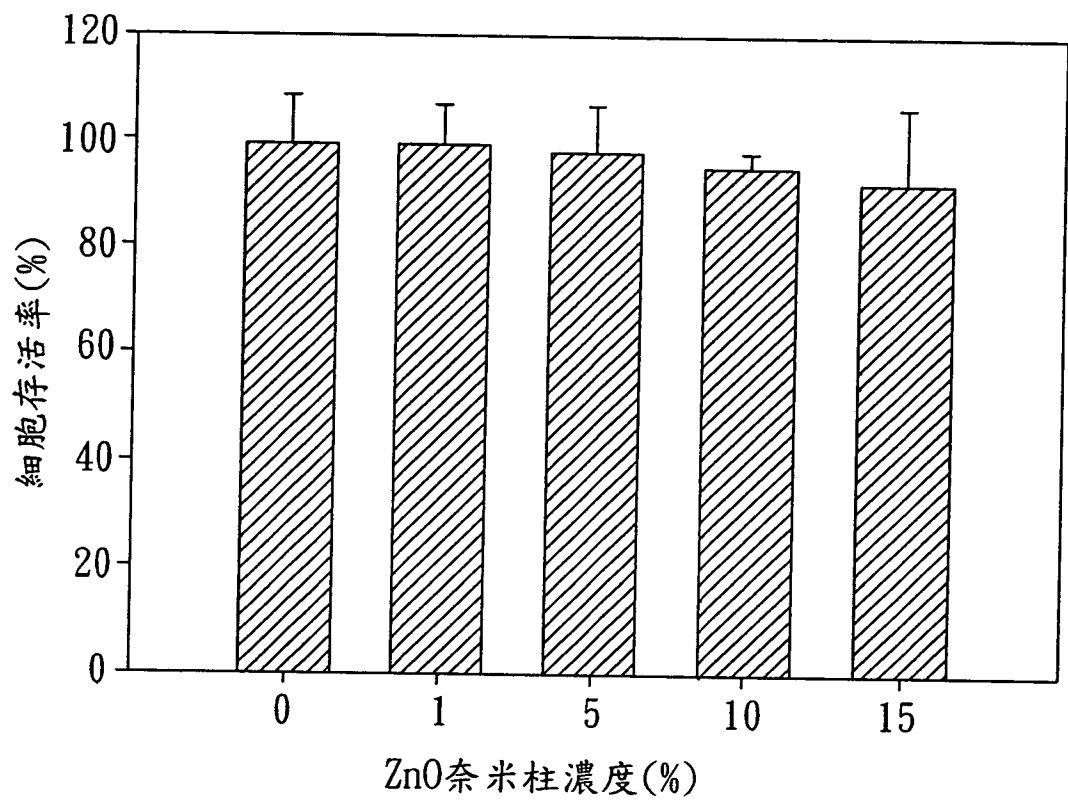


圖1

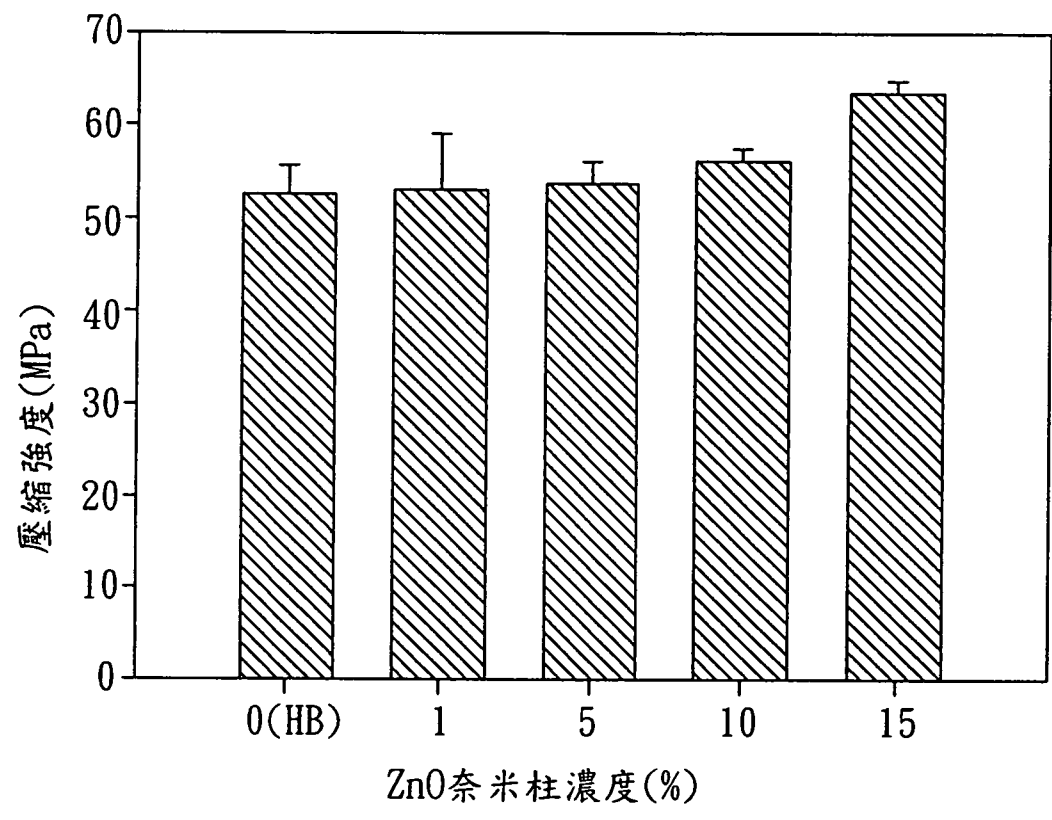


圖2

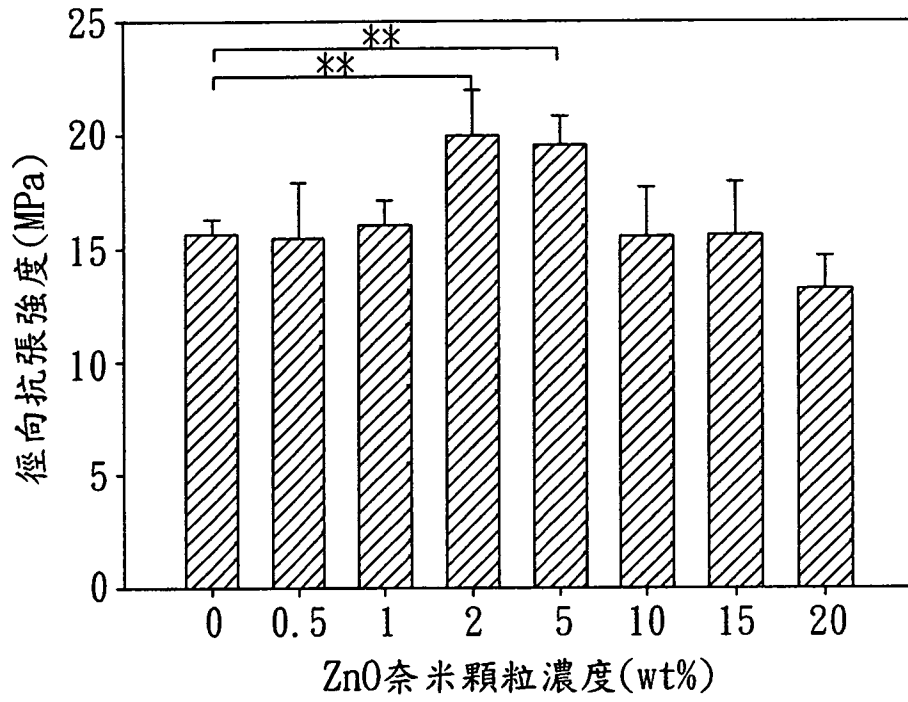


圖3

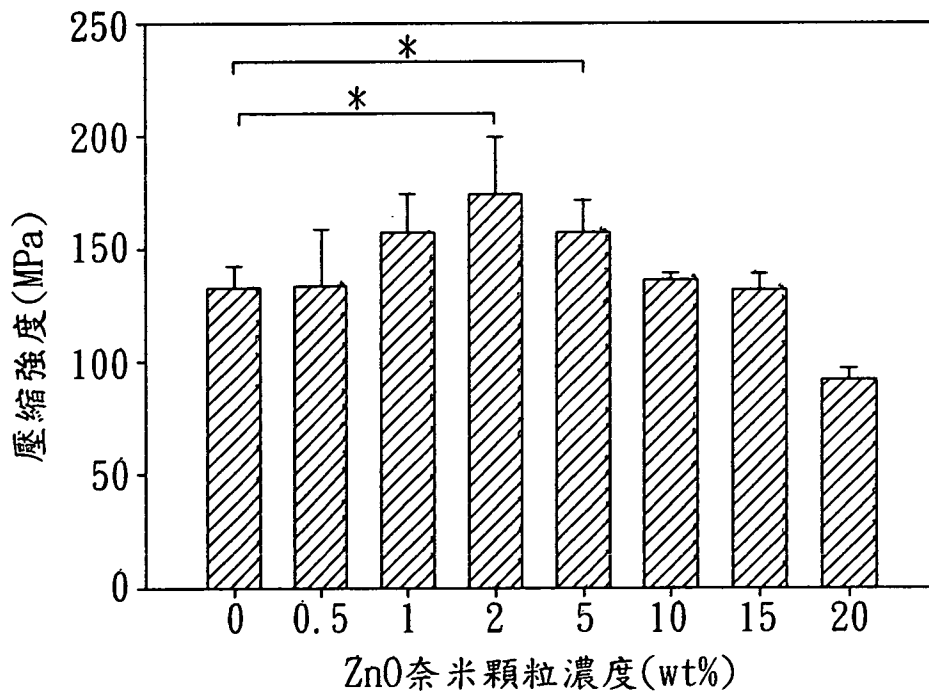


圖4

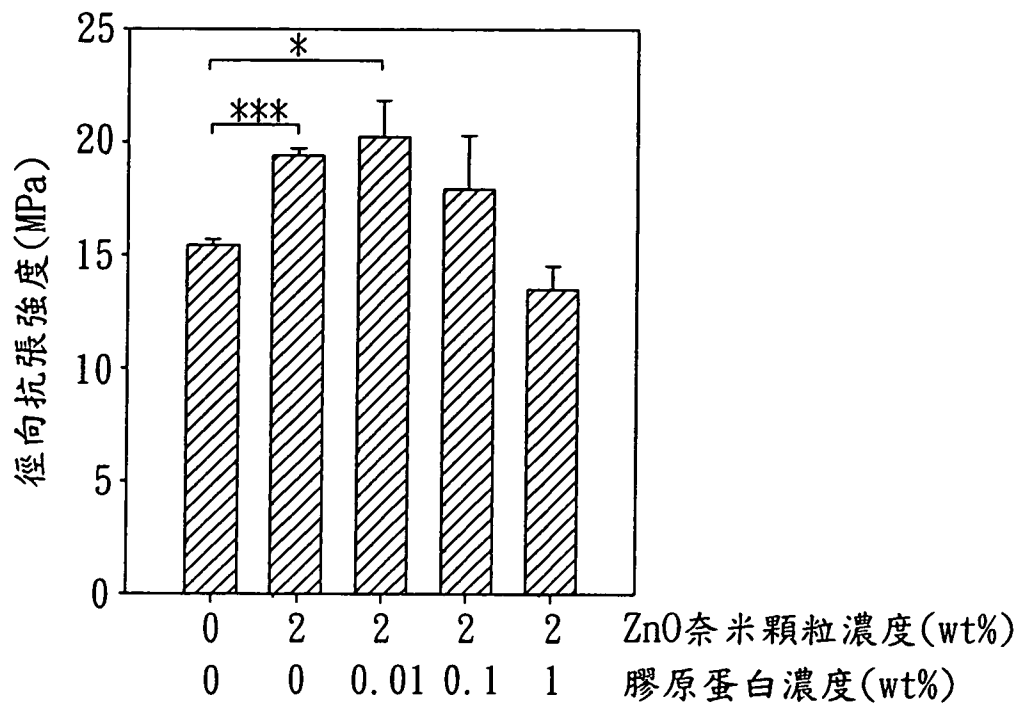


圖5

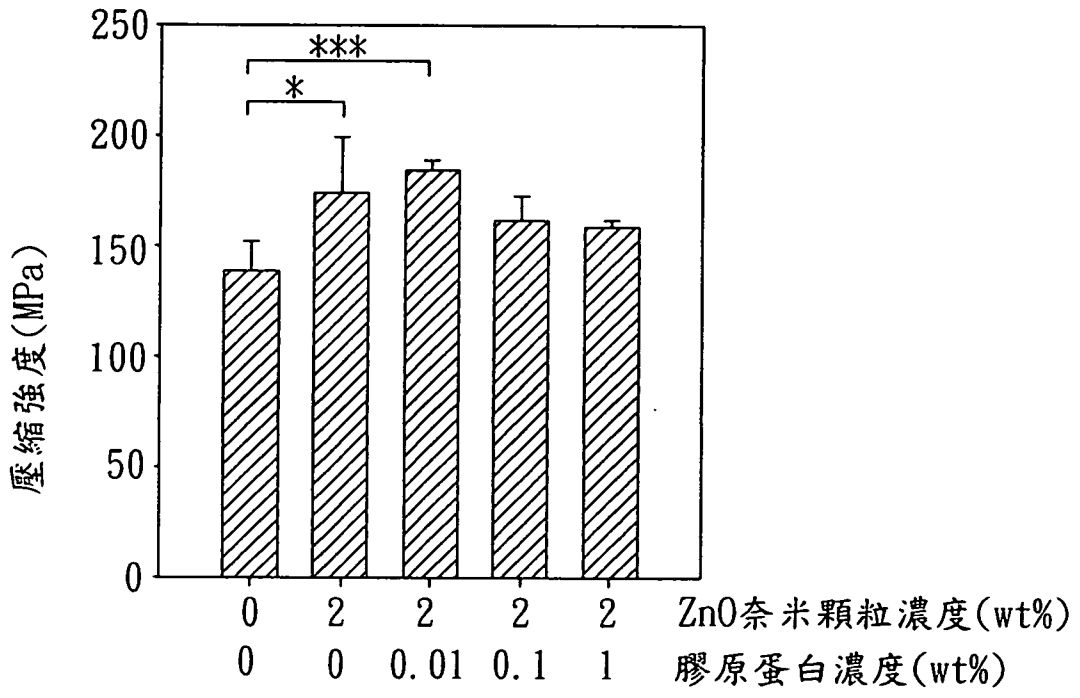


圖6

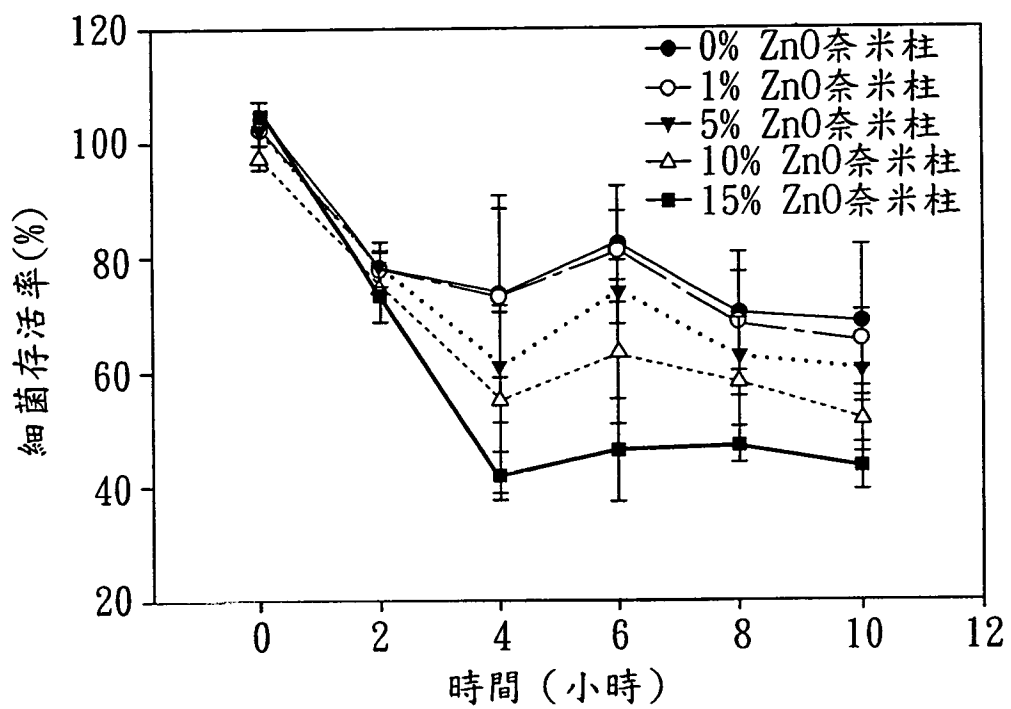


圖7

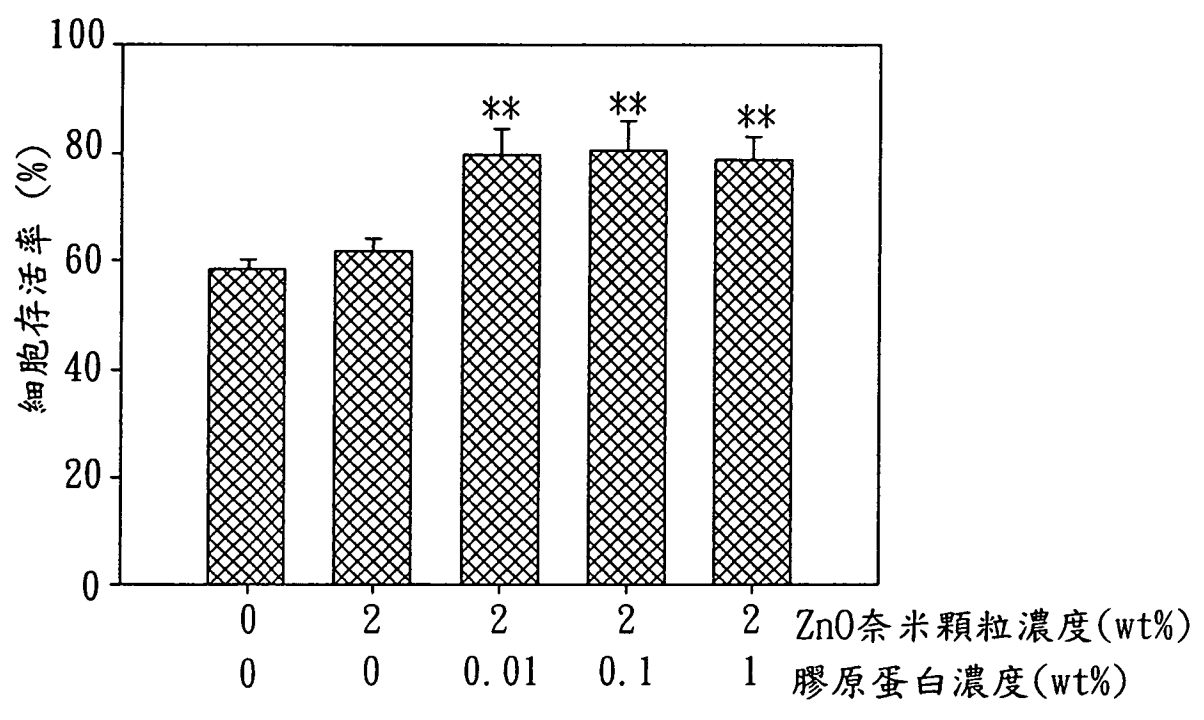


圖8