



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0022781
(43) 공개일자 2012년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 6/033 (2006.01) A61K 6/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7024497
(22) 출원일자(국제) 2009년03월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년10월18일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/055478
(87) 국제공개번호 WO 2010/106668
국제공개일자 2010년09월23일

(71) 출원인
가부시끼가이샤 소프세라
일본 도쿄도 신주꾸꾸 신주꾸 6-7-1-314 엘폴리멘
토 신주꾸 3층
(72) 발명자
타마끼, 요조
일본 5300015 오오사까후 오오사까시 키따꾸 나가
자끼니시 2-6-6-101 사우스코스트 덴탈 가부시끼
가이샤 내
카와베, 칼 카즈시게
일본 1600022 도쿄도 신주꾸꾸 신주꾸 6-7-1-151
엘폴리멘토 신주꾸 1층 가부시끼가이샤 소프세라
내
코가이, 야스미찌
일본 1600022 도쿄도 신주꾸꾸 신주꾸 6-7-1-151
엘폴리멘토 신주꾸 1층 가부시끼가이샤 소프세라
내
(74) 대리인
장수길, 박보현, 김성완

전체 청구항 수 : 총 7 항

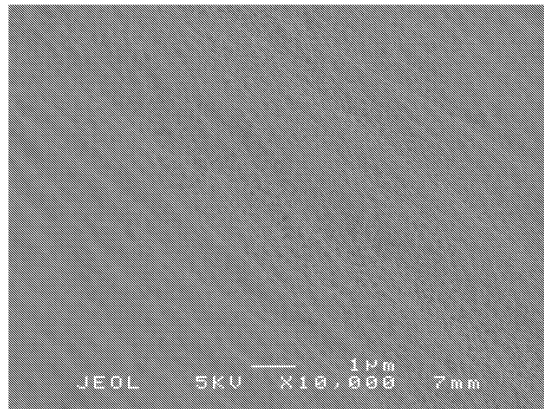
(54) 발명의 명칭 치면 수복재

(57) 요약

본 발명은 미립자의 탈락을 방지하면서, 단시간에 효과를 발휘할 수 있는 치면 수복재를 제공한다.

본 발명의 치면 수복재는 인산칼슘 미립자를 포함하는 치면 수복재에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자가 소결된 고 결정성 인산칼슘이고, 평균 입경이 20 내지 100 nm의 범위인 것을 특징으로 한다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

인산칼슘 미립자를 포함하는 치면 수복재에 있어서,
 상기 인산칼슘 미립자가 소결된 고결정성 인산칼슘이고,
 평균 입경이 20 내지 100 nm의 범위인 것을 특징으로 하는 치면 수복재.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자가
 인산칼슘을 함유하는 일차 입자와 용착 방지제를 혼합하는 혼합 공정과,
 상기 혼합 공정에 의해서 얻어진 혼합 입자를 소결 온도로 노출시켜 해당 혼합 입자에 포함되는 일차 입자를 고
 결정성 인산칼슘 미립자로 하는 소결 공정
 을 포함하는 방법에 의해 제조된 치면 수복재.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 혼합 공정에서 사용하는 용착 방지제가 칼슘 이온을 포함하는 치면 수복재.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자 표면의 인 원자에 대한 칼슘 원자의 존재비
 (Ca/P)가 1.6 이상인 치면 수복재.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 적어도 일부가 입자 형상인 치면 수복재.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 적어도 일부가 플루오로인회석인 치면 수복
 재.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 변동계수가 20 % 이하인 치면 수복재.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 치면의 흡집을 수복하거나, 치면을 코팅하는 치면 수복재에 관한 것이고, 특히 인산칼슘을 포함하는
 치면 수복재에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 종래부터, 구강용 조성물에 배합된 인회석이 단백질 흡착능을 갖고, 치태 형성의 억제 작용을 발휘할 뿐
 아니라, 에나멜질 표면의 재석회화의 진행에도 기여하고 있는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1). 그리고, 예를
 들면 특허문헌 1에는, 유동성이 높고 치간이나 열구부(裂溝部) 등에도 용이하게 들어가는 치약제 조성물로서,
 구형상의 인회석을 배합한 것이 제안되어 있다. 또한, 특허문헌 2에 있어서는, 이의 표면에 인회석의 피막을
 직접 형성하고, 이 표면의 요철을 수복하기 위한 구강용 조성물의 제안도 이루어져 있다.

[0003] 최근 재료의 미세화가 가능해져, 이른바 "나노 크기"의 미립자가 많이 보고되어 있고, 구강용 조성물의 분야에
 서도, 특허문헌 3에 있어서, 입경 0.05 μm 이상 1.0 μm 이하의 인회석 및 인산삼칼슘을 배합함으로써, 치아 표

면의 초기 탈회 감소 및 미소한 상처의 재석회화가 가능하다고 보고되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0004] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 (평)4-247020호 공보
- (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 (평)6-24929호 공보
- (특허문헌 0003) 일본 특허 공개 (평)9-202717호 공보

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) 구강 위생 학회 잡지 Vol 38, 510 내지 5111988

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 그러나 실제 생활환경에서 치약제 유래의 연마제에 의한 마모, 또한 타액이나 음식물의 영향에 의한 미립자의 탈락은 피할 수 없으며, 기대하여야 할 재석회화에 의한 인회석의 피막 형성이나 나노 크기의 미립자에 의한 치면의 충전과 치면의 마모는 길항하고 있다고 생각된다. 또한 재석회화에 의한 인회석 피막 형성에는 비교적 긴 시간을 필요로 하고 있기 때문에 급성기에서의 효과 발현은 기대할 수 없다. 따라서, 본 발명은 미립자의 탈락을 방지하면서, 단시간에 효과를 발휘할 수 있는 치면 수복제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명자는, 상기 목적을 달성하기 위해서 예의 검토를 거듭한 결과, 치면이나 상처로부터의 탈락 억제를 위해서는, 소성을 실시하여 결정성을 향상시킨 고결정성 인산칼슘을 치면 수복제에 배합함으로써, 비정질의 인회석을 배합한 종래의 조성물에 비하여 치면의 흡착성, 안정성 또한 흡착 후의 내용해성이 향상되는 것을 발견하고, 추가로 미소한 크기를 갖는 고결정성 인산칼슘 미립자를 배합함으로써, 미소한 상처 등에 대하여 재석회화만이 아닌, 해당 미립자가 피복, 충전하기 때문에 치면 수복제에 유효하다는 지견을 얻어 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0008] 본 발명 (1)은, 인산칼슘 미립자를 포함하는 치면 수복제에 있어서,
- [0009] 상기 인산칼슘 미립자가 고결정성이고,
- [0010] 평균 입경이 20 내지 100 nm의 범위인 것을 특징으로 하는 치면 수복제이다.
- [0011] 본 발명 (2)는, 상기 발명 (1)에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자가
- [0012] 인산칼슘을 함유하는 일차 입자와 용착 방지제를 혼합하는 혼합 공정과,
- [0013] 상기 혼합 공정에 의해서 얻어진 혼합 입자를 소결 온도에 노출시켜 해당 혼합 입자에 포함되는 일차 입자를 고결정성 인산칼슘 미립자로 하는 소결 공정
- [0014] 을 포함하는 방법에 의해 제조된 치면 수복제이다.
- [0015] 본 발명 (3)은, 상기 발명 (2)에 있어서, 상기 혼합 공정에서 사용하는 용착 방지제가 칼슘 이온을 포함하는 치면 수복제이다.
- [0016] 본 발명 (4)는, 상기 발명 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자 표면의 인 원자에 대한 칼슘 원자의 존재비(Ca/P)가 1.6 이상인 치면 수복제이다.
- [0017] 상기 발명 (5)는, 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 적어도 일부가 입자 형상인 치면 수복제이다.

[0018] 상기 발명 (6)은, 상기 발명 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 적어도 일부가 플루오로인회석인 치면 수복재이다.

[0019] 상기 발명 (7)은, 상기 발명 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 상기 인산칼슘 미립자의 변동계수가 20 % 이하인 치면 수복재이다.

발명의 효과

[0020] 본 발명 (1)에 따르면, 고결정성 인산칼슘 미립자가 해당 평균 입경을 가짐으로써, 치면에의 흡착성, 안정성 또한 흡착 후의 내용해성이 현저히 향상되기 때문에, 인산칼슘 미립자가 이의 표면에 긴밀히 부착되어 평활하게 덮는 것이 가능하다는 효과를 발휘한다. 또한, 소결에 의해, 인산칼슘 미립자의 결정성이 높아지고 있기 때문에, 물에 용해되기 어렵고, 입자끼리가 용착하기 어려워진다는 효과도 발휘한다.

[0021] 본 발명 (2)에 따르면, 인산칼슘이 용착 방지제가 개재하는 조건으로 소결되어 있기 때문에, 인산칼슘이 일차 입자 그대로 유지되고, 보다 입경이 작은 인산칼슘이 되어, 이의 표면에 흡착되기 쉬워지고, 충전 효과가 보다 신속히 발휘되기 쉬워진다는 효과를 발휘한다.

[0022] 본 발명 (3)에 따르면, 치면에 대한 흡착성이 현저히 높아진다는 효과를 발휘한다.

[0023] 본 발명 (4)에 따르면, 인산칼슘 미립자의 표면 상에 플러스 차지를 띤 칼슘 원자의 존재비가 높아짐으로써, 마이너스 차지를 갖는 치면에 대하여 흡착되기 쉬워진다는 효과를 발휘한다.

[0024] 본 발명 (5)에 따르면, 입자 형상의 입자가 포함되기 때문에, 인산칼슘 미립자가 이의 표면에 간극없이, 균일하게 부착되기 쉬워진다는 효과를 발휘한다.

[0025] 본 발명 (6)에 따르면, 인산칼슘 미립자에 의한 치면 충전뿐만 아니라, 동시에 이의 표면을 불소 코팅할 수 있다는 효과를 발휘한다.

[0026] 본 발명 (7)은, 입자의 변동이 매우 적어지기 때문에, 이 표면에 보다 균일하게 부착되기 쉬워진다는 효과를 발휘한다.

도면의 간단한 설명

- [0027] [도 1] 도 1은, 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 2] 도 2는, 제조예 1의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 3] 도 3은, 제조예 2의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 4] 도 4는, 제조예 3의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 5] 도 5는, 비교 제조예 1의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 6] 도 6은, 제조예 2의 입자를 도포하고, 밤새 수중에 방치한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 7] 도 7은, 제조예 3의 입자를 도포하고, 밤새 수중에 방치한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 8] 도 8은, 비교 제조예 1의 입자를 도포하고, 밤새 수중에 방치한 후의 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 9] 도 9는, 제조예 2의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 초기 우치 부분의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 10] 도 10은, 제조예 2의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 균열 부분의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 11] 도 11은, 제조예 3의 입자를 도포한 후의 에나멜질 표면의 균열 부분의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 12] 도 12는, 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 13] 도 13은, 제조예 1의 입자를 도포한 후의 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.
- [도 14] 도 14는, 제조예 2의 입자를 도포한 후의 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.

[도 15] 도 15는, 제조예 3의 입자를 도포한 후의 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.

[도 16] 도 16은, 비교 제조예 1의 입자를 도포한 후의 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 최선 형태에 따른 치면 수복재는, 소결된 고결정성 인산칼슘 미립자를 포함한다. 기타, 임의의 구성 요건으로, 각종 연마제, 각종 습윤제, 각종 계면활성제, 각종 증점제, 각종 방부제, 각종 감미료, 각종 향료, 물, 기타 각종 약효 성분이 포함될 수도 있다. 이들 중에서도, 습윤제가 포함되는 것이 입자끼리의 응집 방지 측면에서 특히 바람직하다.

[0029] 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘은 평균 입경이 20 내지 100 nm의 범위(보다 적합하게는 20 내지 90 nm, 더욱 적합하게는 20 내지 50 nm)인 것을 특징으로 한다. 평균 입경을 상기 범위로 함으로써, 본 실시 형태에 따른 치면 수복재는, 치면에 존재하는 미소 구조를 고결정성 인산칼슘 미립자로 피복, 충전하고, 치면 상에 형성되는 오목 부분을 수복한다. 또한, 치면을 수복할 수 있는 결과, 지각 과민을 예방?치료의 효과를 발휘하는 것도 가능해진다. 해당 치면 수복재는 인산칼슘 미립자가 직접 치면 위를 피복하거나, 상처를 충전하기도 하기 때문에, 인산칼슘의 재석회화와 비교하여 단시간에 효능 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 평균 입경이 20 nm보다 작으면, 혈류에 흘러 버려 치면 수복재로서 충분히 기능하지 않는다. 평균 입경이 100 nm보다 크면, 입자끼리 응집하기 쉬워져, 해당 미립자가 이의 표면에 균일하게 부착되기 어려워진다. 한편, 입경을 100 nm 이하로 함으로써, 입자끼리 중첩되기 어려워져 이의 표면을 긴밀히 충전할 수 있게 되기 때문에, 이의 백도나 광택이 증가한다는 효과를 발휘한다. 더욱 흥미로운 것으로 100 nm 이하로 함으로써, 이의 표면 부분 중에서도, 우치 부분에 선택적(치면 수복재가 충분히 많은 경우에는 우선적으로)으로 흡착하게 된다. 또한, 고결정성 인산칼슘 미립자가 후술하는 혼합 공정을 거치는 방법에 의해 소결되어 있는 경우에는, 상기 입경의 범위는 20 내지 300 nm일 수도 있다. 다만, 입경이 300 nm보다 크면, 미립자 자체가 커져 이의 표면에 흡착되기 어려워진다. 따라서, 치면 수복재로서 충분히 기능하지 않는다. 해당 현상이 발생하는 원인은 불명확하지만, 입자가 커지면 자체 중량이 증가하기 때문에, 이에 따라 치면에 흡착하여도 곧 박리되어 버리는 것으로 생각된다. 또한, 평균 입경 및 변동계수는, 전자현미경을 이용하여 적어도 100개 이상의 일차 입자에 대해서 입경을 측정하여 계산할 수 있다. 변동계수는 20 % 이하가 바람직하고, 18 % 이하가 보다 바람직하며, 15 % 이하가 더욱 바람직하다. 또한, "변동계수"는, 표준 편차÷평균 입경×100(%)으로 계산할 수 있는 입자간의 입경의 변동을 나타내는 값이다. 고결정성 인산칼슘의 형상으로는 특별히 한정되는 것은 아니며, 치면의 미세 구조에 충전 가능한 형상이면 되지만, 예를 들면 입자상일 수도 있고, 로드상일 수도 있다. 이들 중에서도, 이의 표면의 긴밀 충전의 측면에서, 입자상의 인산칼슘 미립자가 함유되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 로드상인 경우, 상기 평균 입경 및 변동계수는 장축 방향의 길이를 기준으로 판단하는 것으로 한다.

[0030] 여기서 인산칼슘으로는, 예를 들면 히드록시인회석($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), 플루오로인회석($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$), $Ca_{10}(PO_4)_6Cl_2$ 등을 들 수 있다. 또한, 상기 고결정성 인산칼슘에는, 칼슘 이온 및/또는 수산 이온 및/또는 인산 이온의 일부가 스트론튬 이온, 바륨 이온, 나트륨 이온, 중탄산 이온, 탄산 이온, 불화물 이온, 염화물 이온 등으로 치환된 화합물이나 인산삼칼슘($Ca_3(PO_4)_2$), 메타인산칼슘($Ca(PO_3)_2$), 옥타인산칼슘(OCP)이 포함될 수도 있다. 상기 예시 중, 히드록시인회석 및/또는 플루오로인회석이 바람직하다.

[0031] 그리고, 본 최선 형태에 따른 인산칼슘 입자(인산칼슘의 입자)의 표면에는, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 가 존재하고 있는 것이 바람직하다. 이 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 는 인산칼슘의 표면에 존재하고 있으면 바람직하고, 인산칼슘 전량에 대하여 0.1 중량% 정도 포함될 수 있지만, 50 중량% 이상 포함되어 있는 것이 보다 바람직하다. 또한, 상기 인산칼슘에는, 비정질의 히드록시인회석을 소결할 때에 생긴, 인산삼칼슘 등이 포함될 수도 있다. 본 실시 형태에 따른 인산칼슘은, 생체 조직과의 친화성 및 생체 환경에서의 안정성이 우수하기 때문에, 의료용 재료, 특히 치과용 재료로서 바람직하다. 또한, 본 실시 형태에 따른 인산칼슘은, 생체 내에서 용해되기 어렵다. 따라서, 생체 내에서 장기간 생체 활성을 유지할 수 있다.

[0032] 그리고, 상기 고결정성 인산칼슘으로서, 인산칼슘을 소결(소성)시킨 고결정성 인산칼슘 소결체(인산칼슘 세라믹이라고도 함)를 사용한다. 상기 고결정성 인산칼슘 소결체는, 비정질의 인산칼슘을 소결시킴으로써 얻어진다. 구체적으로는, 예를 들면 후술하는 방법으로 소결시킴으로써, 고결정성 인산칼슘 소결체를 얻을 수 있다. 상기 인산칼슘을 소결시킴으로써, 결정성을 높일 수 있고, 예를 들면 생체 내(치면 미세 구조)에 도입한 경우에서의 용해성을 작게 할 수 있다. 또한, 소결된 고결정성 인산칼슘으로 하면, 치면의 흡착성, 안정성 또한 흡착 후

의 내용해성이 향상된다. 이 인산칼슘의 결정성의 정도는, X선 회절법(XRD)에 의해 측정할 수 있다. 구체적으로는, 각 결정면을 나타내는 피크의 반치폭이 좁으면 좁을수록 결정성이 높다. 여기서 본 발명의 고결정성 인산칼슘에 관한 "고결정성"이란, $d=2.814$ 에서의 반치폭이 0.7 이하(적합하게는, 0.5 이하)인 것을 의미한다.

[0033] 그 밖의 임의 성분으로서, 연마제는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 탄산칼슘, 피롤린산칼슘, 무수구산, 규산알루미늄, 수산화알루미늄, 인산수소칼슘 등을 들 수 있다. 습윤제로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 글리세린, 소르비톨, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 말티톨, 자일리톨, 락티톨, 에리트리톨, 트레할로오스 등을 들 수 있다. 이들 습윤제 중에서도, 특히 폴리에틸렌글리콜이 바람직하다. 계면활성제로는 알킬황산염, 알킬벤젠설포산염, 자당 지방산 에스테르, 라우릴황산나트륨 등을 들 수 있다. 증점제로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 히드록시에틸셀룰로오스, 카라기난, 카르복시에틸셀룰로오스, 카르복시비닐 중합체, 폴리아크릴산나트륨, 크산탄검, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 셀룰로오스검, 알긴산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 구아검, 콘드로이틴황산나트륨, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산 등을 들 수 있다. 방부제로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 벤조산나트륨, 메틸파라벤, 파라히드록시벤조산에스테르, 염산 알킬디아미노에틸글리신 등을 들 수 있다. 감미료로는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면 사카린나트륨, 자일리톨, 스테비아엑기스 등을 들 수 있다. 향료로는 특별히 한정되지 않지만, 멘톨, 오렌지유, 스피아민트유, 페퍼민트유, 레몬유, 유칼리유, 살리실산메틸 등을 들 수 있다. 약효 성분으로는 특별히 한정되지 않지만, 질산 칼륨 등의 신경 둔마제(鈍麻劑)나, 모노플루오로인산나트륨 등의 불소 코팅제 등을 들 수 있다.

[0034] 본 최선 형태에 따른 치면 수복제는, 예를 들면 겔상, 페이스트상과 같은 제형으로 제조된다. 이들 어떤 제형에서도 상기한 임의 성분을 함유시킬 수 있다. 또한, 겔상 조성물의 겔화제로서 또한 페이스트상 조성물로 하는 경우의 증점제로서 상기한 것을 함유시킬 수 있다. 특히 완충액계를 위해서 고염 농도가 되는 경우에는, 비이온성의 중합체, 즉 히드록시에틸셀룰로오스, 구아검, 히드록시프로필셀룰로오스, 트래거캔스검 등을 함유시킬 수도 있다.

[0035] 본 최선 형태에 따른 치면 수복제에 있어서, 인산칼슘 미립자의 함유량은, 전체에 대하여 0.1 내지 70 중량%가 바람직하고, 1 내지 50 중량%가 보다 바람직하며, 5 내지 30 중량%가 더욱 바람직하다. 연마제의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.1 내지 50 중량%가 바람직하고, 0.2 내지 30 중량%가 보다 바람직하며, 1 내지 20 중량%가 더욱 바람직하다. 습윤제의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.1 내지 70 중량%가 바람직하고, 0.5 내지 50 중량%가 보다 바람직하며, 1 내지 40 중량%가 더욱 바람직하다. 계면활성제의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 10 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 5 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 내지 2 중량%가 더욱 바람직하다. 증점제의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 20 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 15 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 % 내지 10 중량%가 더욱 바람직하다. 방부제의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 10 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 5 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 내지 1 중량%가 더욱 바람직하다. 감미료의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 5 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 3 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 내지 1 중량%가 더욱 바람직하다. 향료의 함유량은, 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 5 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 3 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 내지 1 중량%가 더욱 바람직하다. 약효 성분의 함유량은, 그 성분에 의해 적절하게 설정 가능하지만, 예를 들면 치면 수복제 전체에 대하여 0.01 내지 20 중량%가 바람직하고, 0.02 내지 10 중량%가 보다 바람직하며, 0.05 내지 5 중량%가 더욱 바람직하다.

[0036] 《제조 방법》

[0037] 다음으로, 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘의 제조 방법에 대해서 설명한다. 고결정성 인산칼슘은 비정질의 인산칼슘을 소결시킴으로써 얻을 수 있다. 상기 인산칼슘은 습식법이나, 건식법, 가수분해법, 수열법 등의 공지된 제조 방법에 의해서, 인공적으로 제조된 것일 수도 있으며, 뼈, 이 등으로부터 얻어지는 천연 유래의 것일 수도 있다. 또한, 소결 온도의 하한값으로는 500 °C 이상이 보다 바람직하다. 소결 온도가 500 °C보다도 낮으면, 소결이 불충분한 경우가 있다. 한편, 소결 온도의 상한값으로는 1800 °C 이하가 보다 바람직하고, 1250 °C 이하가 더욱 바람직하며, 1200 °C 이하가 특히 바람직하다. 소결 온도가 1800 °C보다도 높으면, 인산칼슘이 분해되는 경우가 있다. 따라서, 소결 온도를 상기 범위 내로 함으로써, 생체 내에서 용해되기 어려운(결정성이 높은) 인산칼슘을 제조할 수 있다. 또한, 소결 시간으로는 특별히 한정되는 것은 아니고, 적절하게 설정할 수 있다. 또한, 소결에 의해 입자끼리 용착되는 경우도 있지만, 이러한 경우에는, 소결 후의 입자를 분쇄하여 사용하는 것이 가능하다.

[0038] 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 미립자는, 후술하는 방법에 의해 제조되는 것이 특히 바람직하다. 본

최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 미립자의 제조 방법은, 혼합 공정과, 소결 공정으로부터 적어도 이루어지는 분산 소성(소결)법을 포함하는 방법인 것이 바람직하다. 해당 분산 소성법에 의해서, 얻어지는 미립자가 일차 입자의 입경이 그대로 반영되기 때문에, 상술한 범위의 평균 입경으로 제조하기 쉽다. 또한, 본 최선 형태에 따른 제조 방법은, 일차 입자 생성 공정, 제거 공정을 포함할 수도 있다. 이들 공정은, 예를 들면 일차 입자 생성 공정, 혼합 공정, 소결 공정, 제거 공정의 순서로 행해진다.

[0039] (일차 입자 생성 공정)

[0040] 해당 일차 입자 생성 공정은, 인산칼슘 미립자를 생성할 수 있는 공정이면 특별히 한정되는 것은 아니고, 제조하는 고결정성 인산칼슘 미립자의 원료에 의해 적절하게 선택한 후 채용할 수 있다. 예를 들면, 상온하에서 수산화칼슘 슬러리에 인산을 적하하면, 인산칼슘(CaP)의 입자가 침전한다.

[0041] 본 최선 형태에 따른 인산칼슘 미립자와 같이, 미세(나노미터 크기)하고 입경이 균일한(입도 분포가 좁은) 일차 입자군을 생성하는 방법에 대해서는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 일본 특허 공개 제2002-137910호 공보에 기재된 방법이 이용 가능하다. 즉, 계면활성제/물/오일계 에멀전상에 칼슘 용액 및 인산 용액을 가용화하여 혼합시키고, 계면활성제의 운점 이상으로 반응시킴으로써 인산칼슘(히드록시인회석) 미립자(일차 입자)를 합성할 수 있다는 것이다. 또한, 이 때 상기 계면활성제의 관능기 및 친수성/소수성비의 비율을 변경함으로써 인산칼슘 미립자의 크기를 제어할 수 있다.

[0042] 상기 인산칼슘 미립자를 제조하는 원리를 간단히 설명하면, 이하와 같다. 계면활성제/물/오일계 에멀전상에 칼슘 용액 및 인산 용액을 가용화하여 혼합시키고, 반응시켜 인산칼슘 미립자를 합성하는 방법에 있어서는, 계면활성제의 마이셀 중에서 인산칼슘의 핵이 성장하고, 입자가 성장한다. 이 때 반응 온도를 변화시킴으로써(상기 계면활성제가 비이온계의 계면활성제인 경우에는, 계면활성제의 운점 이상으로 함으로써), 마이셀의 열역학적 안정성을 제어할 수 있다. 즉 계면활성제의 반응 온도를 높인다는 것은, 계면활성제의 마이셀을 형성하는 힘을 낮추는 것이다. 그렇게 하면, 마이셀이라는 프레임 중에서 제한을 받고 있었던 인산칼슘의 입자 성장의 구동력이 마이셀의 프레임을 유지하려고 하는 구동력보다 커진다고 생각된다. 따라서, 그 메카니즘을 이용하여 입자의 형태를 제어할 수 있다.

[0043] 계면활성제의 마이셀을 만드는 경우, 계면활성제의 관능기(친수성 부위) 및 분자 내의 친수성/소수성비가 중요하고, 이 차이에 따라 마이셀의 안정성, 운점도 상이해진다. 또한 계면활성제의 운점은, 종류에 따라 다르다. 따라서, 계면활성제의 종류를 적절하게 변경함으로써, 상기 계면활성제의 관능기 및 친수성/소수성비의 비율을 변경할 수 있어 인산칼슘 미립자의 크기를 제어할 수 있다.

[0044] 또한, 상기 방법에 있어서 이용하는 계면활성제의 종류는 특별히 한정되지 않으며, 상기한 일본 특허 공개(평)5-17111호 공보에 개시된 다른 종류의 공지된 음이온, 양이온, 양성 이온, 비이온성 계면활성제로부터 적절하게 선택하여 사용할 수 있다. 이들 계면활성제 중에서도, 비이온계의 계면활성제인 경우에는, 계면활성제의 운점을 갖기 때문에, 상술한 메카니즘을 이용한 결정의 형상 제어가 용이해진다. 보다 구체적으로는, 비이온성 계면활성제로서 폴리옥시에틸렌알킬에테르, 폴리옥시에틸렌알틸에테르, 폴리옥시에틸렌알킬알틸에테르, 폴리옥시에틸렌 유도체, 옥시에틸렌?옥시프로필렌 블럭 공중합체, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비톨 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌알킬아민 등이 이용 가능하다. 또한 양이온 계면활성제로는, 스테아릴아민 염산염, 라우릴트리메틸암모늄클로라이드, 알킬벤젠디메틸암모늄클로라이드 등의 제4급 암모늄염 등이 이용 가능하고, 음이온 계면활성제로는 라우릴알코올황산에스테르나트륨, 올레일 알코올 황산에스테르나트륨 등의 고급 알코올 황산에스테르염류, 라우릴황산나트륨, 라우릴황산암모늄 등의 알킬황산염류, 도데실벤젠술포산나트륨, 도데실나프탈렌술포산나트륨 등의 알킬아릴술포산염류 등이 이용 가능하고, 양쪽성 계면활성제로는 알킬베타인형, 알킬아미드베타인형, 아민옥시드형 등이 이용 가능하다. 상기한 계면활성제는 1종 또는 2종 이상의 조합으로 사용한다. 이 중에서, 운점, 용해성의 측면에서, 특히 펜타에틸렌글리콜도데실에테르를 사용하는 것이 바람직하다.

[0045] 또한 상기 방법에서 이용 가능한 오일상으로는, 예를 들면 톨루엔, 크실렌, 헥산, 도데칸, 시클로헥산 등의 탄화수소류, 클로로벤젠, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 디에틸에테르 등의 에테르류, 부탄올 등의 알코올류, 메틸이소부틸케톤, 시클로헥사논 등의 케톤류 등을 들 수 있고, 이들 용매는 사용하는 계면활성제에 따라서, 물의 용해도가 작고, 상기 계면활성제 중 어느 하나를 용해하도록 1종 또는 2종을 선택한다. 이 중에서, 물의 용해도, 계면활성제의 용해성의 측면에서, 특히 도데칸을 사용하는 것이 바람직하다. 그 밖에 반응 온도, 반응 시간, 원료의 첨가량 등은, 일차 입자의 조성에 따라서 적절하게 최적의 조건을 선택한 후에 채용할

수 있다. 다만 반응 온도의 상한은, 수용액의 반응이기 때문에 용액이 비등하지 않는 온도인 것이 바람직하고, 90 °C 이하가 바람직하다.

- [0046] 또한, 본 공정에는 생성된 일차 입자를 물 등으로 세정하는 공정, 원심분리, 여과 등으로 일차 입자를 회수하는 공정이 포함될 수도 있다.
- [0047] (혼합 공정)
- [0048] 해당 혼합 공정은, 일차 입자와 용착 방지제를 혼합하는 공정이다. 상기 일차 입자 생성 공정에 의해서 얻어진 일차 입자군의 입자 사이에, 미리 용착 방지제를 개재시켜 둬으로써, 그 후의 소결 공정에서의 일차 입자끼리의 용착을 방지할 수 있는 것이다. 또한, 해당 혼합 공정에 의해서 얻어진 일차 입자와 용착 방지제와의 혼합물을 "혼합 입자"라 부른다.
- [0049] 여기서 "용착 방지제"로는, 일차 입자 사이의 용착을 방지할 수 있는 것이면 특별히 한정되는 것은 아니지만, 후속 소결 공정의 소결 온도에서 불휘발성인 것이 바람직하다. 소결 온도 조건하에서 불휘발성이기 때문에, 소결 공정 중에 일차 입자 사이로부터 소실하는 것은 없고, 일차 입자끼리의 용착을 확실하게 방지할 수 있기 때문이다. 다만 소결 온도에서 100 %의 불휘발성을 가질 필요는 없고, 소결 공정 종료 후에 일차 입자 사이에 10 % 이상 잔존하는 정도의 불휘발성이면 된다. 또한 용착 방지제는 소결 공정 종료 후에 열에 의해 화학적으로 분해하는 것일 수도 있다. 즉 소결 공정 종료 후에 잔존하고 있으면, 소결 공정의 개시 전후에 동일한 물질(화합물)일 필요는 없다.
- [0050] 또한 용착 방지제가 용매, 특히 수계 용매에 용해되는 물질인 것이 바람직하다. 상기와 같이 용착 방지제로서, 용매에 용해되는 용착 방지제를 이용하는 것에 따르면, 용착 방지제가 혼재하는 인산칼슘 미립자를 순수 등의 수계 용매에 현탁시키는 것만으로, 용착 방지제(예를 들면 탄산칼슘 등)를 제거할 수 있다. 특히 수계 용매에 용해되는 용착 방지제이면, 용착 방지제를 제거할 때에 유기 용매를 이용할 필요가 없기 때문에, 제거 공정에 유기 용매의 사용에 대응하는 설비, 유기 용매 폐액 처리가 불필요해진다. 그렇기 때문에, 보다 간편하게 인산칼슘 미립자로부터 용착 방지제를 제거할 수 있다고 할 수 있다. 상기 용매로는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 수계 용매로는 물, 에탄올, 메탄올 등을 들 수 있으며, 유기 용매로는 아세톤, 톨루엔 등을 들 수 있다.
- [0051] 또한 상기 수계 용매는, 용착 방지제의 물에 대한 용해성을 높이기 위해서, 옥살산염, 에틸렌디아민, 비피리딘, 에틸렌디아민사아세트산염 등의 킬레이트 화합물을 포함할 수도 있다. 또한 상기 수계 용매는, 용착 방지제의 물에 대한 용해성을 높이기 위해서, 염화나트륨, 질산암모늄, 탄산칼륨 등의 전해질 이온을 포함할 수도 있다.
- [0052] 여기서 용착 방지제의 용매에 대한 용해도는, 높으면 높을수록 제거 효율이 높아지기 때문에 바람직하다고 할 수 있다. 이러한 바람직한 용해도는, 용매 100 g에 대한 용질의 양(g)을 용해도로 하면, 0.01 g 이상이 바람직하며, 1 g 이상이 더욱 바람직하고, 10 g 이상이 가장 바람직하다.
- [0053] 상기 용착 방지제의 구체예로는, 염화칼슘, 산화칼슘, 황산칼슘, 질산칼슘, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 아세트산칼슘, 시트르산칼슘 등의 칼슘염(또는 착체), 염화칼륨, 산화칼륨, 황산칼륨, 질산칼륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 인산칼륨 등의 칼륨염, 염화나트륨, 산화나트륨, 황산나트륨, 질산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 인산나트륨 등의 나트륨염 등을 들 수 있다.
- [0054] 또한, 해당 혼합 공정에서 일차 입자와 용착 방지제를 혼합시키는 방법에 대해서는, 특별히 한정되는 것은 아니고, 고체의 일차 입자에 고체의 용착 방지제를 혼합한 후, 블렌더를 이용하여 혼합하는 방법일 수도 있으며, 용착 방지제의 용액 내에 일차 입자를 분산시키는 방법을 행할 수도 있다. 다만, 고체와 고체를 균일하게 혼합하는 것은 곤란하기 때문에, 일차 입자 사이에 균일하고 확실하게 용착 방지제를 개재시키기 위해서는, 후자가 바람직한 방법이라 할 수 있다. 후자의 방법을 채용한 경우에는, 일차 입자를 분산시킨 용착 방지제 용액을 건조시켜 두는 것이 바람직하다. 일차 입자와 용착 방지제가 균일하게 혼합된 상태를 장기간에 걸쳐 유지할 수 있기 때문이다. 후술하는 실시예에서도, 탄산칼슘 포화 수용액에 히드록시인회석(HAp) 일차 입자 0.5 g을 분산시키고, 80 °C에서 건조시켜 혼합 입자를 취득하고 있다.
- [0055] 또한 해당 혼합 공정은, 측쇄에 카르복실기, 황산기, 술폰산기, 인산기, 포스포산기, 아미노기 또는 이들 염 중 어느 하나를 갖는 고분자 화합물을 포함하는 용액과, 상기 일차 입자를 혼합하고, 금속염(알칼리 금속염 및/또는 알칼리 토금속염 및/또는 전이 금속염)을 더 첨가하는 공정일 수도 있다. 상기한 공정을 채용함으로써, 고분자 화합물이 인산칼슘{히드록시인회석(HAp)} 표면에 흡착됨으로써 용착 방지제 혼합 과정에서의 인산칼슘{히

트록시인회석(HAp)}끼리의 접촉을 확실하게 방지할 수 있고, 그 후에 칼슘염을 첨가함으로써 인산칼슘(히드록시인회석(HAp)) 표면에 확실하게 용착 방지제를 석출시키는 것이 가능해진다. 또한, 이하의 설명에 있어서, 측쇄에 카르복실기, 황산기, 술폰산기, 인산기, 포스포산기, 아미노기 또는 이들 염 중 어느 하나를 갖는 고분자 화합물인 것을, 단순히 "고분자 화합물"이라 칭한다.

[0056] 상기 고분자 화합물은 측쇄에 카르복실기, 황산기, 술폰산기, 인산기, 포스포산기, 아미노기 또는 이들 염 중 어느 하나를 갖는 화합물이면 특별히 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 측쇄에 카르복실기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 폴리아크릴산나트륨, 폴리메타크릴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스, 스티렌-무수 말레산 공중합체 등을 들 수 있고, 측쇄에 황산기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴산알킬황산에스테르, 폴리메타크릴산알킬황산에스테르, 폴리스티렌황산 등을 들 수 있고, 측쇄에 술폰산기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴산알킬술폰산에스테르, 폴리메타크릴산알킬술폰산에스테르, 폴리스티렌술폰산 등을 들 수 있고, 측쇄에 인산기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴산알킬인산에스테르, 폴리메타크릴산알킬인산에스테르, 폴리스티렌인산, 폴리아크릴로일아미노메틸포스포산 등을 들 수 있고, 측쇄에 포스포산기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴산알킬포스포산에스테르, 폴리메타크릴산알킬포스포산에스테르, 폴리스티렌포스포산, 폴리아크릴로일아미노메틸포스포산, 폴리비닐알킬포스포산 등을 들 수 있고, 측쇄에 아미노기를 갖는 고분자 화합물로는 폴리아크릴아미드, 폴리비닐아민, 폴리메타크릴산아미노알킬에스테르, 폴리아미노스티렌, 폴리펩티드, 단백질 등을 들 수 있다. 또한, 해당 혼합 공정에서는, 상기 고분자 화합물 중 어느 1종을 이용할 수 있지만, 복수 종류의 고분자 화합물을 혼합하여 이용할 수도 있다.

[0057] 또한, 상기 고분자 화합물의 분자량은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 100 g/mol 이상 1,000,000 g/mol 이 이하가 바람직하고, 500 g/mol 이상 500,000 g/mol 이 이하가 더욱 바람직하며, 1,000 g/mol 이상 300,000 g/mol 이 이하가 가장 바람직하다. 상기 바람직한 범위 미만이면 일차 입자 사이에 들어가는 비율이 감소하고, 일차 입자끼리의 접촉을 저지하는 비율이 낮아진다. 또한 상기 바람직한 범위를 초과하면, 고분자 화합물의 용해도가 낮아지는 것, 해당 고분자 화합물을 포함하는 용액의 점도가 높아지는 것 등의 조작성이 악화되기 때문에 바람직하지 않다.

[0058] 또한, 고분자 화합물을 포함하는 용액은 수용액인 것이 바람직하다. 인산칼슘{히드록시인회석(HAp)} 소결체 입자는 강한 산성 조건하에서 용해되기 때문이다. 또한, 고분자 화합물이 포함되는 수용액의 pH는 5 이상 14 이하이고 HAp 입자가 불용인 조건이면 특별히 한정되는 것은 아니다. 해당 고분자 화합물을 포함하는 수용액은, 고분자 화합물을 증류수, 이온 교환수 등에 용해시켜, 암모니아 수용액, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 수용액으로 pH를 조정할 수 있다.

[0059] 또한 상기 수용액에 포함되는 고분자 화합물의 농도는 0.001 % w/v 이상 50 % w/v 이 이하가 바람직하고, 0.005 % w/v 이상 30 % w/v 이 이하가 더욱 바람직하며, 0.01 % w/v 이상 10 % w/v 이 이하가 가장 바람직하다. 상기 바람직한 범위 미만이면 일차 입자 사이에 들어가는 양이 적고, 일차 입자끼리의 접촉을 저지하는 비율이 낮아진다. 또한 상기 바람직한 범위를 초과하면, 고분자 화합물의 용해가 곤란해지는 것, 해당 고분자 화합물을 포함하는 용액의 점도가 높아지는 등의 조작성이 악화되기 때문에 바람직하지 않다.

[0060] 본 발명에서의 혼합 공정에서는, 상기 고분자 화합물을 포함하는 용액과, 일차 입자를 혼합한다. 이러한 혼합은, 예를 들면 해당 용액 내에 일차 입자를 투입하고, 교반 조작 등에 의해서 해당 일차 입자를 분산시키면 된다. 이러한 조작에 의해서, 상기 본 발명에 따른 고결정성 인산칼슘의 제조 방법에서는, 일차 입자의 표면에 상기 고분자 화합물이 흡착되고, 카르복실기, 황산기, 술폰산기, 인산기, 포스포산기, 아미노기 또는 이들 염 중 어느 하나를 해당 일차 입자의 표면에 부가할 수 있다. 이 때 해당 카르복실기, 황산기, 술폰산기, 인산기, 포스포산기 또는 아미노기는, 용액 중에서 이온의 상태로 존재하고 있다.

[0061] 다음으로 고분자 화합물을 포함하는 용액과 일차 입자를 혼합한 용액에, 금속염(알칼리 금속염 및/또는 알칼리 토금속염 및/또는 전이 금속염)을 더 첨가하면, 상기 일차 입자의 표면에 존재하는 카르복실산 이온, 황산 이온, 술폰산 이온, 인산 이온, 포스포산 이온, 아미노 이온과, 금속 이온(알칼리 금속 이온 및/또는 알칼리 토금속 이온 및/또는 전이 금속 이온)이 결합하고, 일차 입자의 표면에 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스포산염, 아미노산염이 발생한다. 이러한 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스포산염, 아미노산염이 상기 용착 방지제로서 기능한다. 따라서, 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스포산염, 아미노산염이 그 표면에 발생된 일차 입자는, 이른바 "혼합 입자"이다. 또한, 이러한 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스포산염, 아미노

산염은 침전하기 때문에, 해당 침전물을 회수한 후, 건조시켜 후술하는 소결 공정에 제공할 수 있다. 상기 건조는, 예를 들면 감압 조건하(1×10^5 Pa 이상 1×10^{-5} Pa 이하가 바람직하고, 1×10^3 Pa 이상 1×10^{-3} Pa 이하가 더욱 바람직하며, 1×10^2 Pa 이상 1×10^{-2} Pa 이하가 가장 바람직함)에, 가열($0 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상 $200 \text{ }^\circ\text{C}$ 이하가 바람직하고, $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상 $150 \text{ }^\circ\text{C}$ 이하가 더욱 바람직하며, $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상 $120 \text{ }^\circ\text{C}$ 이하가 가장 바람직함)하여 행하는 방법을 들 수 있다. 또한, 상기 건조에 있어서는, 건조 온도를 낮출 수 있기 때문에 감압 조건하가 바람직하지만, 대기압 조건하에서 행할 수도 있다.

[0062] 상기 알칼리 금속염으로는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 염화나트륨, 차아염소산나트륨, 아염소산나트륨, 브롬화나트륨, 요오드화나트륨, 요오드산나트륨, 산화나트륨, 과산화나트륨, 황산나트륨, 티오황산나트륨, 셀레늄산나트륨, 아질산나트륨, 질산나트륨, 인화나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 염화칼륨, 차아염소산칼륨, 아염소산칼륨, 브롬화칼륨, 요오드화칼륨, 요오드산칼륨, 산화칼륨, 과산화칼륨, 황산칼륨, 티오황산칼륨, 셀레늄산칼륨, 아질산칼륨, 질산칼륨, 인화칼륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨 등이 이용 가능하다.

[0063] 또한 상기 알칼리 토금속염으로는, 예를 들면 염화마그네슘, 차아염소산마그네슘, 아염소산마그네슘, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘, 요오드산마그네슘, 산화마그네슘, 과산화마그네슘, 황산마그네슘, 티오황산마그네슘, 셀레늄산마그네슘, 아질산마그네슘, 질산마그네슘, 인화마그네슘, 탄산마그네슘, 수산화마그네슘, 염화칼슘, 차아염소산칼슘, 아염소산칼슘, 브롬화칼슘, 요오드화칼슘, 요오드산칼슘, 산화칼슘, 과산화칼슘, 황산칼슘, 티오황산칼슘, 셀레늄산칼슘, 아질산칼슘, 질산칼슘, 인화칼슘, 탄산칼슘, 수산화칼슘 등이 이용 가능하다.

[0064] 또한 상기 전이 금속염으로는, 예를 들면 염화아연, 차아염소산아연, 아염소산아연, 브롬화아연, 요오드화아연, 요오드산아연, 산화아연, 과산화아연, 황산아연, 티오황산아연, 셀레늄산아연, 아질산아연, 질산아연, 인화아연, 탄산아연, 수산화아연, 염화철, 차아염소산철, 아염소산철, 브롬화철, 요오드화철, 요오드산철, 산화철, 과산화철, 황산철, 티오황산철, 셀레늄산철, 아질산철, 질산철, 인화철, 탄산철, 수산화철 등이 이용 가능하다. 또한 니켈 화합물일 수도 있다.

[0065] 또한, 고분자 화합물을 포함하는 용액과 일차 입자를 혼합한 용액에 첨가하는 금속염(알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 전이 금속염)은 1종일 수도 있고, 2종 이상의 혼합물일 수도 있다. 또한 금속염(알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 전이 금속)은 고체의 상태일 수도 있지만, 균일하게 첨가할 수 있는 것, 및 첨가하는 농도를 제어하는 것이 가능하다는 등의 이유로부터 수용액으로서 첨가하는 것이 바람직하다. 또한 첨가하는 금속염(알칼리 금속염 및/또는 알칼리 토금속염 및/또는 전이 금속염)의 양(농도)은, 일차 입자 표면에 존재하는 카르복실산 이온, 황산 이온, 술폰산 이온, 인산 이온, 포스폰산 이온, 아미노 이온과 결합하여, 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스폰산염, 아미노산염이 발생하는 조건이면 특별히 한정되는 것은 아니며, 적절하게 검토한 후 결정할 수 있다.

[0066] 또한, 상기 공정에 의해서 일차 입자의 표면에 발생한 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 카르복실산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 포스폰산염, 아미노산염은, 후술하는 소결 공정에서 열 분해를 받아, 금속(알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 및/또는 전이 금속)의 산화물이 된다. 예를 들면, 일차 입자의 표면에 폴리아크릴산칼슘이 발생한 경우에는, 소결 공정에 의해서 산화칼슘이 된다. 또한, 해당 금속 산화물(알칼리 금속 산화물 및/또는 알칼리 토금속 산화물(예를 들면 산화칼슘) 및/또는 전이 금속 산화물)은 수용성이기 때문에, 후술하는 제거 공정에 의해서 간단히 제거하는 것이 가능하다.

[0067] 또한, 폴리아크릴산나트륨은 물에 가용이기 때문에, 본 혼합 공정에서 용착 방지제로서 그대로 이용 가능하지만, 폴리아크릴산칼슘은 물에 불용이기 때문에, 일단 폴리아크릴산만을 일차 입자 표면에 흡착시킨 후에, 칼슘염 등을 첨가함으로써, 폴리아크릴산칼슘을 일차 입자 표면에 석출시키도록 하는 것이 바람직하다. 또한, 고온(약 $300 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상)에서 일차 입자를 하소할 때에 고분자 화합물은 분해되기 때문에, 하소 후에도 용착 방지제로서 기능하도록, 고분자 화합물의 금속염을 일차 입자의 표면에 석출시켜 두는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 다만 고분자 화합물이 분해되지 않는(연화되지 않는) 온도에서 일차 입자를 하소(열 처리)하는 경우에는, 고분자 화합물의 금속염을 일차 입자의 표면에 석출시켜 둘 필요는 특별히 없다.

[0068] 상기에서 본 최선 형태에 따른 인산칼슘 미립자의 제조 방법에 대해서 설명했지만, 상기 혼합 공정에서 사용하는 용착 방지제는, 칼슘 이온을 포함하는 용착 방지제인 것이 바람직하다. 즉, 용착 방지제로서, 상술한 칼슘염 또는 상술한 고분자 화합물과 칼슘염을 사용하는 것이 바람직하다. 이에 따라, 소결 공정 등에 있어서의 인산칼슘 미립자로부터의 칼슘 원자분 유출을 억제할 수 있기 때문에, 얻어지는 인산칼슘 미립자 표면의 인 원자

에 대한 칼슘 원자와의 구성비(Ca/P의 값)가 높아진다. 이에 따라, 인산칼슘 미립자는, 치면에 대하여 보다 흡착되기 쉬워진다. 해당 메카니즘에 대해서는 명백하지 않지만, 이의 표면은 마이너스 차지를 갖고 있으며, 이에 대하여 플러스 차지의 칼슘이 미립자 표면에 많이 존재하기 때문에, 해당 미립자의 치면에서의 흡착력이 높아진다고 생각된다. 또한, 본 최선 형태에 따른 인산칼슘 미립자 표면의 인 원자에 대한 칼슘 원자의 존재비(Ca/P)는 1.60 이상인 것이 바람직하다. 해당 원자의 존재비는 XPS로 측정하는 것으로 한다.

- [0069] (소결 공정)
- [0070] 해당 소결 공정은, 상기 혼합 공정에 의해서 얻어진 혼합 입자를 소결 온도에 노출시켜, 해당 혼합 입자에 포함되는 일차 입자를 고결정성 인산칼슘 미립자(소결체 입자)로 하는 공정이다. 일차 입자의 입자 사이에 용착 방지제가 개재되어 있기 때문에, 소결 공정에서의 고온 조건에 노출된 경우에도 일차 입자끼리의 용착을 방지할 수 있다는 것이다.
- [0071] 해당 소결 공정에서의 소결 온도는, 고결정성 인산칼슘 미립자의 경도가 원하는 경도가 되도록 적절하게 설정할 수 있고, 예를 들면 100 °C 내지 1800 °C의 범위 내가 보다 바람직하며, 150 °C 내지 1500 °C가 더욱 바람직하고, 200 °C 내지 1200 °C가 가장 바람직하다. 또한, 소결 시간에 대해서는 원하는 고결정성 인산칼슘 미립자의 경도 등을 기준으로 적절하게 설정할 수 있다. 후술하는 실시예에서는, 800 °C에서 1시간 동안 소결을 행하고 있다.
- [0072] 또한, 해당 소결 공정에 이용하는 장치 등은 특별히 한정되는 것은 아니며, 제조 규모, 제조 조건 등에 따라서 시판되고 있는 소성로를 적절하게 선택한 후에 채용할 수 있다.
- [0073] (제거 공정)
- [0074] 해당 제거 공정은, 소결 공정에 의해서 얻어진 고결정성 인산칼슘 미립자의 입자 사이에 혼재하는 용착 방지제를 제거하는 공정이다.
- [0075] 제거의 수단 및 수법에 대해서는, 상기 혼합 공정에서 채용한 용착 방지제에 따라 적절하게 채용할 수 있다. 예를 들면, 용매 용해성을 갖는 용착 방지제를 이용한 경우에는, 고결정성 인산칼슘 미립자를 용해하지 않은 용매(비용매)이며 용착 방지제를 용해하는(용해성) 용매를 이용함으로써, 용착 방지제만을 용해하여 제거할 수 있다. 이용하는 용매로는, 상기 요건을 만족시키는 용매이면 특별히 한정되는 것은 아니고, 수계 용매일 수도 있고, 유기 용매일 수도 있다. 예를 들면, 수계 용매로는 물, 에탄올, 메탄올 등을 들 수 있으며, 유기 용매로는 아세톤, 톨루엔 등을 들 수 있다.
- [0076] 또한 상기 수계 용매는, 용착 방지제의 물에 대한 용해성을 높이기 위해서, 옥살산염, 에틸렌디아민, 비피리딘, 에틸렌디아민사아세트산염 등의 킬레이트 화합물을 포함할 수도 있다. 또한 상기 수계 용매는, 용착 방지제의 물에 대한 용해성을 높이기 위해서, 염화나트륨, 질산암모늄, 탄산칼륨 등의 전해질 이온을 포함할 수도 있다.
- [0077] 다만, 해당 제거 공정에서 유기 용매의 사용에 대응하는 설비가 불필요해진다는 것, 유기 용매 폐액 처리가 불필요해진다는 것, 제조 작업의 안전성이 높다는 것, 환경에 대한 리스크가 낮다는 것 등의 이유로부터, 사용하는 용매는 수계 용매가 바람직하다.
- [0078] 또한, 고결정성 인산칼슘{히드록시인회석(HAp)} 소결체 입자의 경우에는, pH 4.0 이하의 조건에서 고결정성 인산칼슘{히드록시인회석(HAp)} 소결체 입자가 용해되기 때문에, pH 4.0 내지 pH 12.0으로 제거 공정을 행하는 것이 바람직하다.
- [0079] 그런데, 용매를 이용하여 용착 방지제를 제거하는 경우에는, 소결 공정에 의해서 얻어진 용착 방지제를 포함하는 고결정성 인산칼슘을 용매에 현탁시킨 후, 여과 또는 원심 분리에 의해서 고결정성 인산칼슘 입자만을 회수할 수 있다. 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘의 제조 방법에 있어서 상기 조작은, 1회로 한정되는 것은 아니고 2회 이상 행할 수도 있다. 상기 조작을 복수회 행함으로써, 고결정성 인산칼슘의 용착 방지제의 제거율이 더욱 향상되는 것이라 할 수 있다. 다만, 제조 공정이 복잡해지는 것, 제조 비용이 높아지는 것, 고결정성 인산칼슘의 회수율이 저하되는 것 등의 이유에 의해, 필요 이상으로 상기 조작을 행하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 상기 조작의 횟수는, 목표로 하는 용착 방지제의 제거율을 기준으로 적절하게 결정할 수 있다.
- [0080] 또한, 본 공정에는 입경을 더욱 균일하게 하기 위해서 분급하는 공정이 포함될 수도 있다.
- [0081] 상기 용매를 이용하여 용착 방지제를 제거하는 방법 이외에, 용착 방지제에 자성체를 이용함으로써, 마그네트를

이용하여 용착 방지제를 제거할 수 있다. 보다 구체적으로는, 소결 공정에 의해서 얻어진 용착 방지제를 포함하는 고결정성 인산칼슘 입자(조(粗)고결정성 인산칼슘 입자)군을 적당한 용매(물 등)에 현탁시켜 분산시킨 후, 해당 현탁액에 자력을 가하고, 용착 방지제만을 마그네트에 흡착시키고, 흡착하지 않은 고결정성 인산칼슘 입자만을 회수한다. 또한 특히 용매에 현탁시키지 않고, 조고결정성 인산칼슘 입자를 마쇄하여 분체로 한 후, 마그네트에 의해 용착 방지제를 분리하는 방법을 행할 수도 있다. 다만, 현탁액으로 한 것이 고결정성 인산칼슘 입자와 용착 방지제를 분리하기 쉬워, 용착 방지제의 제거율은 높다고 할 수 있다. 또한, 이 수법을 적용할 수 있는 고결정성 인산칼슘 입자는, 비자성체 또는 약자성체인 것이 바람직하다.

[0082] 《성질》

[0083] 상기 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 입자의 제조 방법에 의해서 제조된 고결정성 인산칼슘 입자는, 용착 방지제의 작용에 의해서 일차 입자끼리의 용착이 방지되어 있기 때문에, 그의 과반수가 일차 입자의 상태를 유지하고 있다. 따라서, 해당 고결정성 인산칼슘 입자를 용매 중에 현탁시켰을 때는, 고결정성 인산칼슘 입자의 과반수가 단결정으로 이루어지는 일차 입자 또는 상기 단결정으로 이루어지는 일차 입자가 이온적 상호 작용으로 집합화한 입자 덩어리(단결정 일차 입자)로 분산할 수 있다.

[0084] 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 입자는, 그의 과반수가 단결정으로 이루어지는 일차 입자, 또는 상기 단결정으로 이루어지는 일차 입자가 이온적 상호 작용으로 집합화한 입자 덩어리(단결정 일차 입자)이고, 용매 중에서 분산성이 양호하고, 이차 입자를 형성하지 않기 때문에 그의 표면적도 높다.

[0085] 여기서 고결정성 인산칼슘 미립자가 일차 입자로 존재하고 있는지 아닌지를 평가하는 방법으로는, 예를 들면 전자현미경 관찰에 의해서 입경을 측정된 결과와, 동적 광산란법에 의해 용매에 현탁시킨 상태에서 입경을 측정된 경우의 결과를 대비함으로써, 양자의 결과가 거의 일치하면, 그의 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 입자의 대부분이 일차 입자의 상태라고 판단할 수 있으며, 전자현미경 관찰에 의한 입경의 측정 결과로부터, 동적 광산란법에 의한 입경 측정의 결과가 커지면, 일차 입자끼리의 용착이 발생하여 이차 입자를 형성하고 있는 것으로 판단할 수 있다.

[0086] 또한, 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 입자를 분산시키는 용매로는, 고결정성 인산칼슘 입자를 용해시키지 않는 것이면 특별히 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 물이나, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 시클로헥산 등의 케톤류, N,N-디메틸포름아미드 등의 아미드류, 디메틸술폰 시드 등의 술폰시드류, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 도데칸, 시클로헥산 등의 탄화수소류, 클로로벤젠, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 디에틸에테르, 디옥산 등의 에테르류 등 들 수 있고, 이들 용매는 사용 목적에 따라 1종 또는 2종을 선택하여 사용할 수 있다.

[0087] 동적 광산란법으로부터 구한 입경 분포도를 바탕으로, 전자현미경으로 구한 일차 입자의 입경과 거의 일치한 입경인 입자의 비율을 구함으로써, 단결정으로 이루어지는 일차 입자, 또는 상기 단결정으로 이루어지는 일차 입자가 이온적 상호 작용으로 집합화한 입자 덩어리(단결정 일차 입자)의 비율이 산출 가능하다.

[0088] 또한, 인산칼슘 원료, 용착 방지제의 종류, 소결의 조건 등에 따라 상이한 경우가 있지만, 상기 본 최선 형태에 따른 고결정성 인산칼슘 입자의 제조 방법에 따르면, 적어도 50 % 이상이 단결정 일차 입자로서 존재하고, 보다 바람직한 경우에는 60 % 이상이 단결정 일차 입자로서 존재하며, 가장 바람직한 조건하에서는 70 % 이상을 단결정 일차 입자로서 존재시킬 수 있다.

[0089] 상기 제조 방법에 의해 얻어진 고결정성 인산칼슘 미립자를, 상술한 겔화제나 점결제와 혼합하고, 본 최선 형태에 따른 치면 수복제를 얻을 수 있다.

[0090] (용법 용량)

[0091] 본 최선 형태에 따른 치면 수복제는, 예를 들면 의약 부외품이나 화장품인 치약제, 액상 치약제, 의료기기인 치면 연마제 등으로서 이용된다. 본 최선 형태에 따른 치면 수복제는, 이 표면의 오목부의 충전뿐만 아니라, 에나멜질의 표면에 대하여 평활하게 흡착되기 때문에, 광택성을 높이는 등 이의 심미를 위한 용도로서 사용된다. 또한, 본 최선 형태에 따른 치면 수복제는, 상아질의 표면에도 평활하게 흡착되기 때문에, 해당 흡착층에 의해 상아질이 코팅된 상태가 되기 때문에, 지각과민 예방 치료제로서도 사용될 수 있다. 여기서 "지각과민증"이란, 찬 것이나 뜨거운 것 등을 먹었을 때에, 이에 일과성의 예리한 통증을 느끼는 증상을 의미한다. 해당 지각과민증의 원인으로는, 예를 들면 치주염 등에 의해 치육이 여위는 것, 치근부의 상아질이 노출되는 것, 이의 형성 후에 의한 에나멜질의 결손이 발생하는 것 등을 들 수 있다. 특히, 치주병 등으로 생긴 치육의 퇴축 및 에나멜질의 마모, 췌기상 결손에 의해 상아질의 상아세관이 개구함으로써, 찬물이나 브러싱 등의 자극으로 예리한 통

증을 느끼는 증상을 상아질 지각과민증이라 한다. 통상, 이는 에나멜질과 상아질과 시멘트질로 구성되어 있고, 표면에 노출되어 있는 것이 에나멜질이며, 상아질은 상기 에나멜질에 덮여 있다. 또한, 본 최선 형태에 따른 치면 수복제는 하루 1회 이상, 1회 인산칼슘 미립자를 1 mg 이상, 예를 들면 치약제로서 이의 표면에 적용하여 사용함으로써 효능을 발휘한다.

[0092] [실시에]

[0093] 제조예 1 (인산칼슘 미립자의 제조)

[0094] (일차 입자 생성 공정)

[0095] 연속 오일상으로서 도데칸 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3]$, 비이온성 계면활성제로서 운점 31 °C의 펜타에틸렌글리콜도데실에테르 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ 를 이용하였다. 실온에서, 상기 비이온성 계면활성제 0.5 g을 함유하고 있는 연속 오일상 40 ml를 제조하였다. 다음으로, 상기에서 제조한 연속 오일상에 2.5 mol/l 수산화칼슘 $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ 분산 수용액 10 ml를 첨가하고, 유중 수직형 용액(W/O 용액)을 제조하였다. 상기 W/O 용액을 교반하면서, 거기에 1.5 mol/l 인산이수소칼륨 $[(\text{KH}_2\text{PO}_4)]$ 용액을 10 ml 첨가하였다. 그리고, 24시간 동안 실온에서 교반하면서 반응시켰다. 다음으로, 얻어진 반응물을 원심 분리에 의해 분리 세정함으로써, 히드록시인회석(HAp) 일차 입자군을 취득하였다.

[0096] (혼합 공정)

[0097] 1.0 g의 폴리아크릴산나트륨(알드리치사 제조, 중량 평균 분자량 15,000 g/mol)을 포함하는 pH 12.0의 수용액 100 ml에, 1.0 g의 히드록시인회석(HAp) 일차 입자군을 분산시킴으로써, 동일한 입자 표면에 폴리아크릴산나트륨을 흡착시켰다. 이 수용액의 pH는 가부시끼가이샤 호리바 세이사꾸쇼 제조 pH 미터 D-24 SE를 이용하여 측정하였다.

[0098] 다음으로, 상기에서 제조한 분산액에 0.12 mol/l의 질산칼슘 $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2]$ 수용액 100 ml를 첨가함으로써, 동일한 입자 표면에 폴리아크릴산칼슘을 석출시켰다. 이러한 폴리아크릴산칼슘은 용착 방지제이다. 그 결과 발생된 침전물을 회수하고, 감압하(약 0.1 Pa)에 80 °C에서 건조시킴으로써, 혼합 입자를 취득하였다.

[0099] (소결 공정)

[0100] 상기 혼합 입자를 도가니에 넣고, 소결 온도 800 °C에서 1시간 동안 소결을 행하였다. 이 때, 폴리아크릴산칼슘은 열 분해하고, 산화칼슘 $[\text{CaO}]$ 이 되었다. 소결 공정 종료 후 산화칼슘 $[\text{CaO}]$ 의 잔존율은 25 % 이상이었다.

[0101] (제거 공정)

[0102] 용착 방지제의 물에 대한 용해성을 높이기 위해서, 50 mmol/l 질산암모늄 $[\text{NH}_4\text{NO}_3]$ 수용액을 제조하였다. 다음으로, 상기에서 제조한 수용액 500 ml에, 상기 공정에서 얻어진 소결체를 현탁시키고, 원심 분리에 의해 분리 세정하고, 추가로 증류수에 현탁시키고, 마찬가지로 원심 분리에 의해 분리 세정을 행함으로써, 용착 방지제 및 질산암모늄을 제거하여 고결정성 히드록시인회석(HAp) 미립자를 회수하였다. 이들 공정에 의해 얻어진 히드록시인회석 미립자의 상세한 정보에 대해서는, 이하에 정리하였다.

[0103] XRD의 반치폭: 0.2(d=2.814)

[0104] 형상: 구상

[0105] 평균 입경(전자현미경으로부터): 28 nm

[0106] 변동계수: 14 %

[0107] 제조예 2

[0108] 일차 입자 생성 공정에서의 반응 온도를 30 °C로 한 것이 상이한 것 이외에는 제조예 1과 동일한 조작을 행하여, 제조예 2의 인산칼슘 미립자를 얻었다. 이하, 해당 히드록시인회석 미립자의 상세한 정보에 대해서 기재한다.

[0109] XRD의 반치폭: 0.2(d=2.814)

- [0110] 형상: 구상
- [0111] 평균 입경(전자현미경으로부터): 43 nm
- [0112] 변동계수: 12 %
- [0113] 제조예 3
- [0114] 일차 입자 생성 공정에서의 반응 온도를 80 °C로 한 것이 상이한 것 이외에는 제조예 1과 동일한 조작을 행하고, 제조예 3의 히드록시인회석 미립자를 얻었다.
- [0115] XRD의 반치폭: 0.2(d=2.814)
- [0116] 형상: 로드상
- [0117] 평균 입경(전자현미경으로부터): (장축 방향: 길이) 167 nm, (단축 방향: 굵기) 52 nm
- [0118] 변동계수: (장축 방향) 28 %, (단축 방향) 30 %
- [0119] 제조예 4
- [0120] 용착 방지제로서 Ca(OH)₂를 이용하여, 질산칼슘의 첨가를 생략한다는 점이 상이한 것 이외에는 제조예 2와 동일한 조작을 행하여, 제조예 4의 히드록시인회석 미립자를 얻었다.
- [0121] XRD의 반치폭: 0.2(d=2.814)
- [0122] 형상: 구상
- [0123] 평균 입경(전자현미경으로부터): 57 nm
- [0124] 변동계수: 43 %
- [0125] 비교 제조예 1
- [0126] 제조예 2와 동일한 조건으로 일차 입자 생성 공정만을 행하고, 그 후의 혼합 공정이나 소결 공정 등의 그 후의 공정을 행하지 않으며, 비교 제조예 1의 미소성된 히드록시인회석 미립자를 얻었다. 이하, 해당 히드록시인회석 미립자의 상세한 정보에 대해서 기재한다.
- [0127] XRD의 반치폭: 0.8(d=2.814)
- [0128] 형상: 입자 형상
- [0129] 평균 입경(전자현미경으로부터): 42 nm
- [0130] 변동계수: 17 %
- [0131] 실시예 1 내지 5 (치면 수복제)
- [0132] 본 발명의 치면수복제는, 상기 제조예 2의 고결정성 히드록시인회석 미립자를 그 밖의 성분과 함께 정보에 따라서 배합하고, 의약 부외품이나 화장품인 치약제, 액상 치약제, 의료 기기인 치면 연마제 등의 제형으로 함으로써 제조된다. 이하에 대표적인 조성물을 열거한다. 다만, 기재의 성분은 일례이고, 구성 성분 및 배합률은 특별히 한정되는 것은 아니며, 적절하게 설정할 수 있다.
- [0133] 실시예 1 치약제 조성물
- [0134] 히드록시인회석 30.0 %
- [0135] 글리세린 36.0 %
- [0136] 셀룰로오스겔 1.0 %
- [0137] 정제수 33.0 %
- [0138] 실시예 2 치약제 조성물
- [0139] 히드록시인회석 50.0 %

[0140]	글리세린	25.0 %
[0141]	폴리에틸렌글리콜	4.0 %
[0142]	셀룰로오스검	1.0 %
[0143]	정제수	20.0 %
[0144]	<u>실시에 3 치약제 조성물</u>	
[0145]	히드록시인회석	30.0 %
[0146]	수산화알루미늄	5.0 %
[0147]	질산칼륨	5.0 %
[0148]	글리세린	25.0 %
[0149]	프로필렌글리콜	10.0 %
[0150]	정제수	25.0 %
[0151]	<u>실시에 4 치약제 조성물</u>	
[0152]	인산삼칼슘	35.0 %
[0153]	히드록시인회석	10.0 %
[0154]	글리세린	30.0 %
[0155]	모노플루오로인산나트륨	0.5 %
[0156]	라우릴황산나트륨	0.5 %
[0157]	정제수	24.0 %
[0158]	<u>실시에 5 치약제 조성물</u>	
[0159]	히드록시인회석	30.0 %
[0160]	수산화알루미늄	10.0 %
[0161]	무수 규산	5.0 %
[0162]	글리세린	25.0 %
[0163]	프로필렌글리콜	10.0 %
[0164]	정제수	20.0 %
[0165]	(입자 표면 조성 시험)	
[0166]	<p>제조예 2, 4에 의해 얻어진 히드록시인회석 미립자에 대해서, ICP 및 XPS에 의한 Ca/P의 측정 결과를 나타내었다. 또한, 제조예 2의 혼합 공정, 소결 공정 전의 미소성된 히드록시인회석 미립자와, 종래법에 의해 소결한 히드록시인회석 미립자에 대해서도 모두 데이터를 취득하였다. 여기서, 종래법이란 상기한 혼합 공정을 거치지 않고 소결하는 방법을 의미한다. 여기서 ICP에서는, 입자를 용해시켜 측정하기 때문에, 입자의 표면 및 내부의 평균 조성비가 얻어진다. 한편, XPS에서는, 입자의 표면만을 측정하기 때문에, 입자 표면의 평균 조성비가 얻어진다. 이하의 표 1에 ICP의 결과를 나타내고, 하기 표 2에 XPS의 결과를 나타낸다. 또한, ICP에 대해서는, 염산으로 시료를 용해시키고, 별도 칼슘 이온 표준액 및 인산 이온 표준액을 바탕으로 각각 검량선을 제조하고, 측정 샘플 중에 포함되는 각각의 이온량을 정량하였다. XPS에 대해서는, 알루미늄제 샘플 용기에 시료를 충전하고, 충분히 압축한 후, 이하의 조건으로 Ca 및 P의 원소비의 측정을 행하였다.</p>	
[0167]	사용 장치: PHI사 제조 1600S형	
[0168]	X선 광전자 분광 장치 측정 조건: X선원 MgK α (400 W)	
[0169]	분석 영역: 0.8×2.0 mm	

표 1

ICP에 의한 소결 전후의 Ca/P 측정 결과	
Ca/P(원자비)	
미소성	1.69
종래법	1.67
Ca(OH) ₂ (제조예 4)	1.72
PAA-Ca (제조예 2)	1.72

[0170]

표 2

XPS에 의한 소결 전후의 Ca/P 측정 결과	
Ca/P(원자비)	
미소성	1.59
종래법	1.51
Ca(OH) ₂ (제조예 4)	1.64
PAA-Ca (제조예 2)	1.62

[0171]

[0172]

이들 결과로부터, 미소성된 인회석 표면 및 종래의 소성법으로 얻어진 인회석 표면은, 이론값보다도 칼슘이 적어져 있는 것을 알 수 있었다. 또한, 히드록시인회석은 이온 교환능이 우수하기 때문에, 입자는 반드시 이론값이 되지 않는다. 특히 히드록시인회석 미립자의 표면에서는 칼슘 이온의 탈락이 현저하다. 표 2에 따르면, 종래법의 소결에서는, 표면의 칼슘 이온의 탈락이 현저하고, 한편 제조예 2 및 제조예 4의 히드록시인회석 미립자에서는, 표면의 칼슘 이온 탈락은 억제되어 있다. 따라서, 종래법에 따른 소결 히드록시인회석에 비하면, 표면에 칼슘 이온이 많은 비율로 존재하기 때문에, 보다 많은 정전하를 갖는 입자가 얻어진다는 것을 알 수 있다. 후속 박리 시험에서도, 미소결 입자보다도 제조예 2의 입자가 박리되기 어렵다는 것을 알 수 있다.

[0173]

(에나멜질에의 도포 시험)

[0174]

시험 조건: 인간 발거치로부터 1치에 대해 3개의 블록으로 분할하고, 상기 이의 에나멜질 표면을 #4000의 연마재를 이용하여 연마하였다. 또한, 0.5 molEDTA의 용액을 도포한 후, 60초간 방치하고, 스메아층을 제거함으로써 피검치로 하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 1에 나타내었다. 또한, 주사형 전자 현미경으로 관찰할 때는, 금 증착을 행한 후에 관찰을 행하고 있다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 평활하다는 것을 알 수 있다.

[0175]

다음으로, 상기 피검치에 제조예 1 내지 3, 비교 제조예 1의 각종 히드록시인회석 미립자 20 mg과 정제수 80 mg을 혼합한 시험 용제제를 노출면에 문지르면서 20초간 도포한 후, 24시간 동안 자연 건조한 후, 금 증착을 실시하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 이 때 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 2 내지 5에 나타내었다. 여기서, 도 2는 평균 입경 28 nm(제조예 1), 도 3은 평균 입경 43 nm(제조예 2), 도 4는 평균 입경 167 nm(제조예 3)의 히드록시인회석 미립자의 시험 결과를 나타낸다. 또한, 도 5는 미소성된 42 nm의 히드록시인회석 미립자(비교 제조예 1)의 시험 결과이다. 평균 입경 28 nm 및 43 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 비교적 평활하게 흡착되어 있는 모습을 확인할 수 있었다. 한편, 평균 입경 167 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 히드록시인회석의 응집 덩어리가 보이고, 입자가 흡착된 치면은 요철이 발생된 모습을 확인할 수 있었다. 미소성된 인회석에서는, 특히 큰 응집이 보였다. 또한, 육안으로 블록의 에나멜질 부분을 관찰하면, 특히 평균 입경 28 nm나, 평균 입경 43 nm의 히드록시인회석 미립자를 적용한 이는, 희고, 높은 광택성을 갖고 있었다. 평균 입경 167 nm인 것을 적용한 이는, 순백이지만 광택성은 낮았다. 미소결한 것을 적용한 이는, 광택을 갖고 있지 않았다.

[0176]

(박리 시험)

[0177]

상기한 제조예 2, 3 및 비교 제조예 1에 대해서, 밤새 수중에 침지한 경우의 박리 시험을 행하였다. 상기한 에나멜질에의 도포 시험과 마찬가지로의 조건으로, 에나멜질 표면 상에 각종 히드록시인회석 미립자를 도포하고, 24시간 동안 자연 건조한 후, 시험치를 수중에 침지하고, 밤새 방치하였다. 그 후, 추가로 24시간 동안 자연 건

조하고, 금 증착을 실시하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 이 때 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 6 내지 8에 나타내었다. 여기서, 도 6은 제조예 2의 히드록시인회석 미립자이고, 도 7은 제조예 3의 히드록시인회석 미립자이며, 도 8은 비교 제조예 1의 히드록시인회석 미립자의 시험 결과를 나타낸다. 도 6 및 도 7에 따르면, 밤새 수중에 방치했음에도 불구하고, 이의 표면으로부터 히드록시인회석 미립자가 거의 박리되지 않은 모습이 관찰되었다. 한편, 도 8에 따르면, 입자의 일부가 박리되어 있는 모습이 관찰되었다.

[0178] (치면 미소한 상처에의 충전 시험)

[0179] 시험 조건: 인간 발거치로부터 1치에 대해 3개의 블록으로 분할하고, 상기 이의 에나멜질 표면을 #4000의 연마제를 이용하여 연마하였다. 또한, 0.5 molEDTA의 용액을 도포한 후, 60초간 방치하여 스메아층을 제거함으로써 피검치로 하였다.

[0180] 다음으로, 상기 피검치에 제조예 2 및 3의 각종 히드록시인회석 미립자 20 mg과 정제수 80 mg을 혼합한 시험용 제제를 노출면에 문지르면서 20초간 도포한 후, 24시간 동안 자연 건조한 후, 금 증착을 실시하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 이 때 에나멜질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 9 내지 11에 나타내었다. 여기서 도 9 및 도 10은, 평균 입경 43 nm(제조예 2), 도 11은 평균 입경 167 nm(제조예 3)의 히드록시인회석 미립자의 시험 결과를 나타낸다. 도 9에 있어서, 43 nm의 히드록시인회석 미립자가 에나멜질 표면에 존재한 초기 우치의 부분을 선택적으로 충전하고 있는 모습이 관찰되었다. 또한, 도 10에 나타낸 바와 같이, 43 nm의 히드록시인회석 미립자를 이용한 경우에는, 이의 표면의 균열 부분을 충전하고 있는 모습을 관찰할 수 있었다. 한편, 평균 입경 167 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 히드록시인회석의 응집 덩어리가 보이고, 균열 부분에는 거의 충전되어 있지 않은 모습을 확인할 수 있었다(도 11).

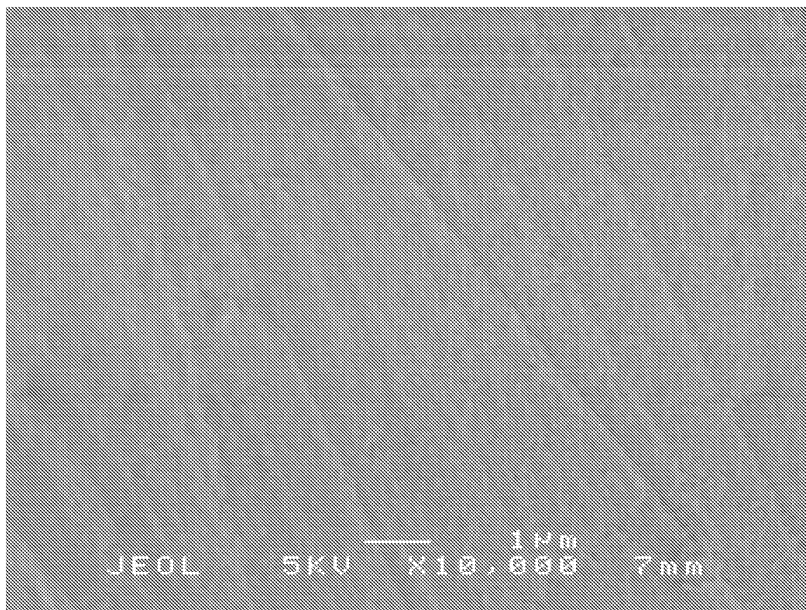
[0181] (상아질에의 도포 시험)

[0182] 시험 조건: 인간 발거치로부터 1치에 대해 3개의 블록으로 분할하고, 상기 이의 에나멜질 표면을 삭제하여 상아질을 노출시킨 후, #4000의 연마제를 이용하여 평활한 상아질 표면이 되도록 연마하였다. 또한, 0.5 molEDTA의 용액을 도포한 후, 60초간 방치하여 스메아층을 제거함으로써 피검치로 하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 12에 나타내었다. 또한, 주사형 전자 현미경으로 관찰할 때는, 금 증착을 행한 후에 관찰을 행하고 있다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 노출면에는 상아세관이 개구되어 있는 것을 알 수 있다. 그리고, 상아세관의 직경은 0.9 μm 정도인 것을 알 수 있다.

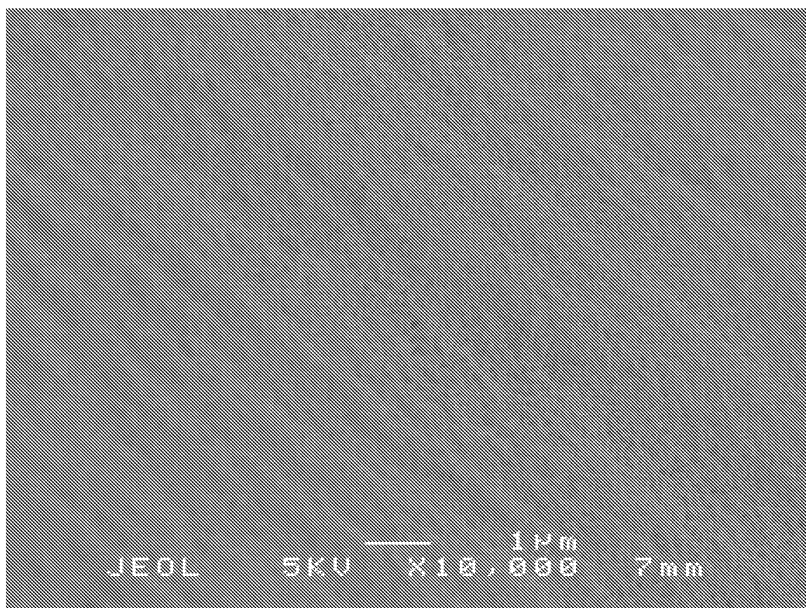
[0183] 다음으로, 상기 피검치에 제조예 1 내지 3, 비교 제조예 1의 각종 히드록시인회석 미립자 20 mg과 정제수 80 mg을 혼합한 시험용 제제를 노출면에 문지르면서 20초간 도포한 후, 24시간 동안 자연 건조한 후, 금 증착을 실시하고, 주사형 전자 현미경으로 관찰을 행하였다. 이 때 상아질 표면의 주사형 전자 현미경 사진의 도면을 도 13 내지 16에 나타내었다. 여기서 도 13은, 평균 입경 28 nm(제조예 1), 도 14는 평균 입경 43 nm(제조예 2), 도 15는 평균 입경 167 nm(제조예 3)의 히드록시인회석 미립자의 시험 결과를 나타낸다. 또한, 도 16은 미소성된 42 nm의 히드록시인회석 미립자(비교 제조예 1)의 시험 결과이다. 평균 입경 28 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 약간의 요철이 보이지만 비교적 평활하게 치면에 흡착되어 있는 모습을 확인할 수 있었다. 또한, 평균 입경 43 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 평활하고 균일하게 입자가 치면에 흡착되어 있는 모습을 확인할 수 있었다. 한편, 평균 입경 167 nm의 히드록시인회석을 시험용 제제로 선택한 경우에는, 대략 균일하게 치면에 흡착되어 있지만, 일부에서 히드록시인회석의 응집 덩어리가 보이고, 입자가 흡착된 치면은 약간의 요철이 발생한 모습을 확인할 수 있었다. 미소성된 인회석에서는, 특히 큰 응집이 보였다.

도면

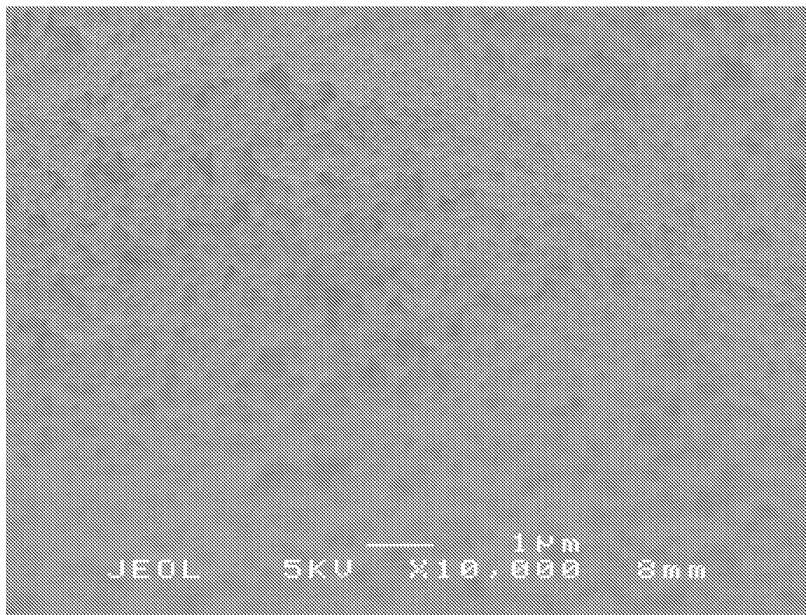
도면1



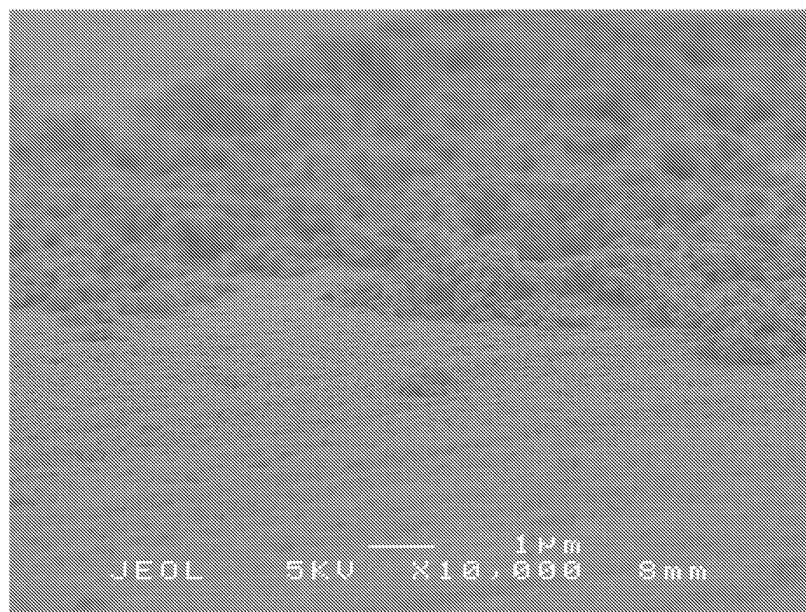
도면2



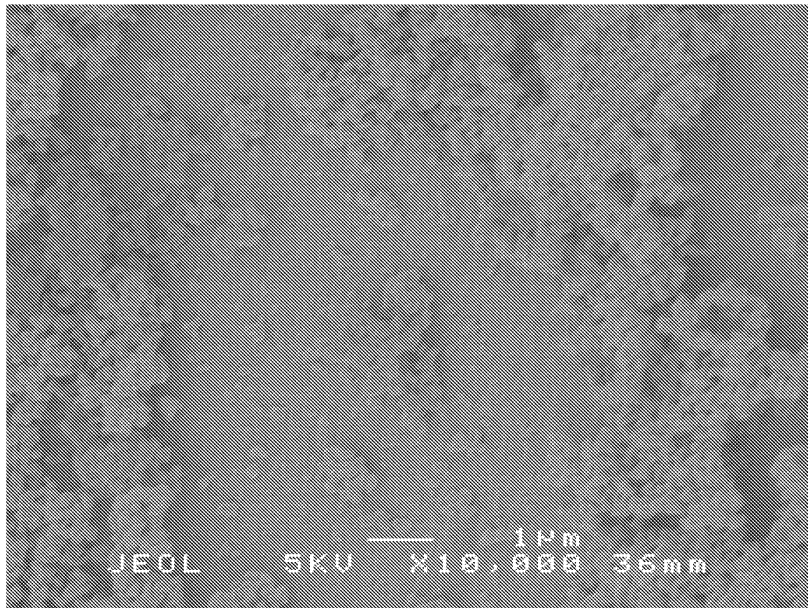
도면3



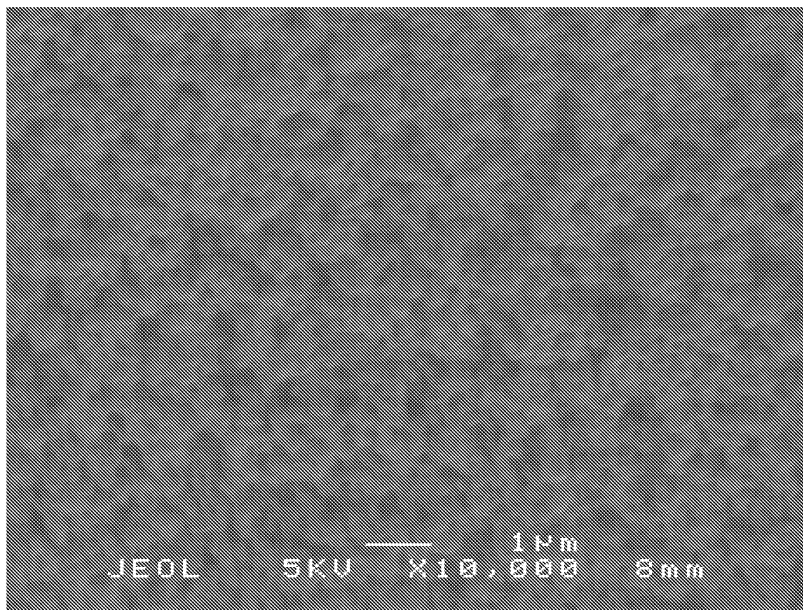
도면4



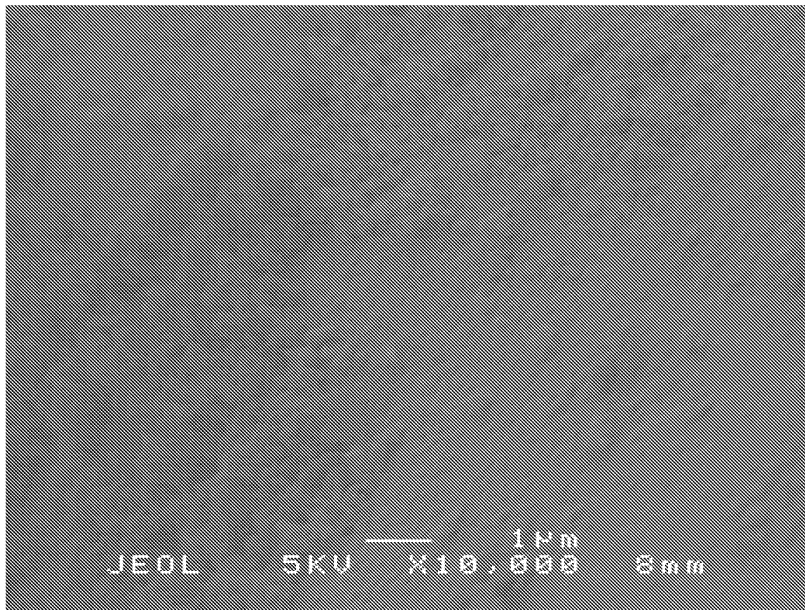
도면5



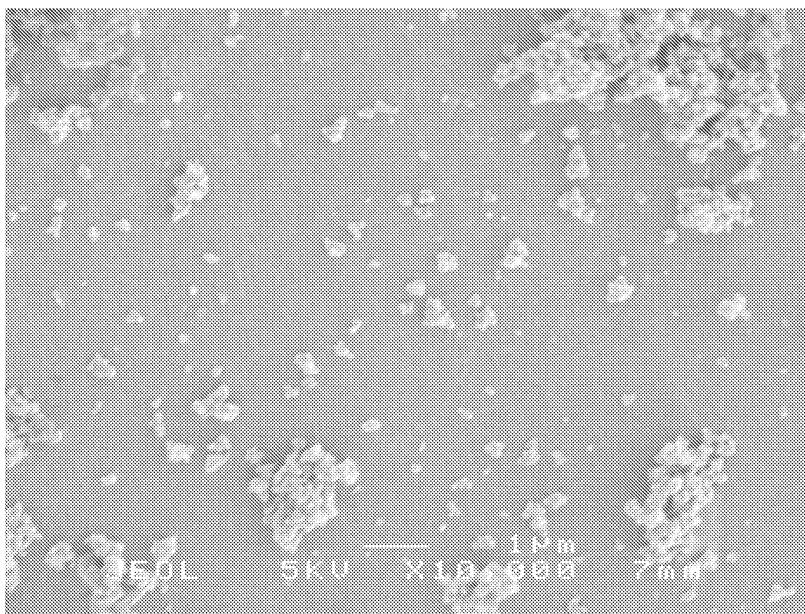
도면6



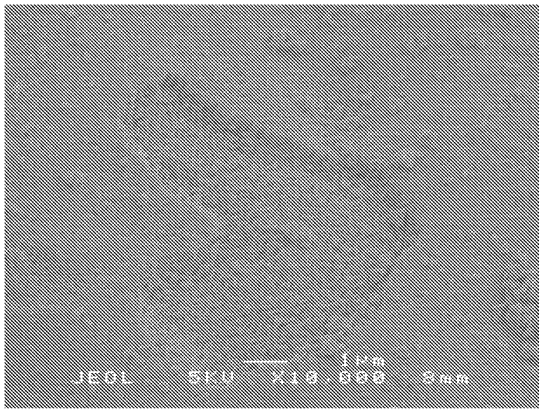
도면7



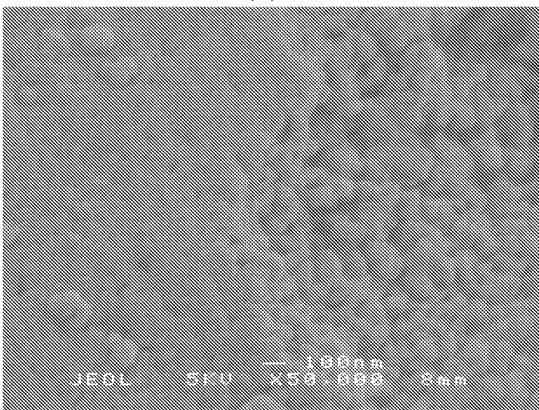
도면8



도면9

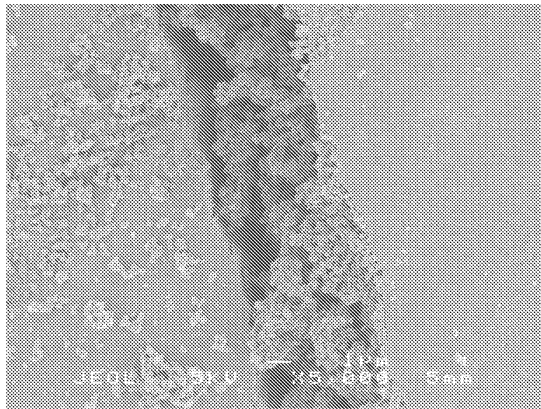


(a)



(b)

도면10

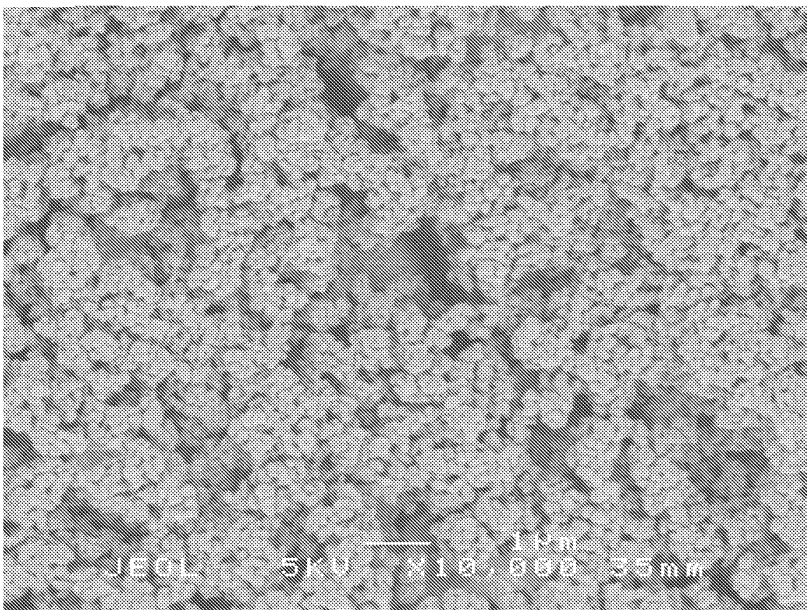


(a)

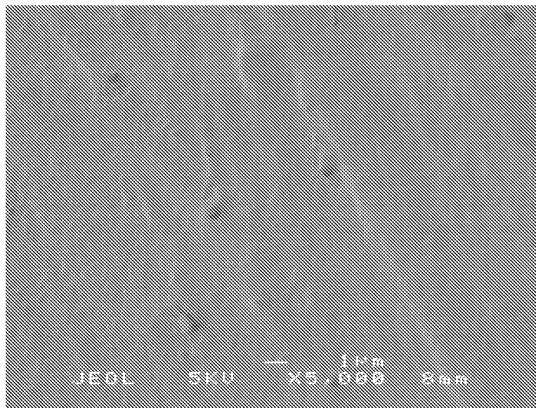


(b)

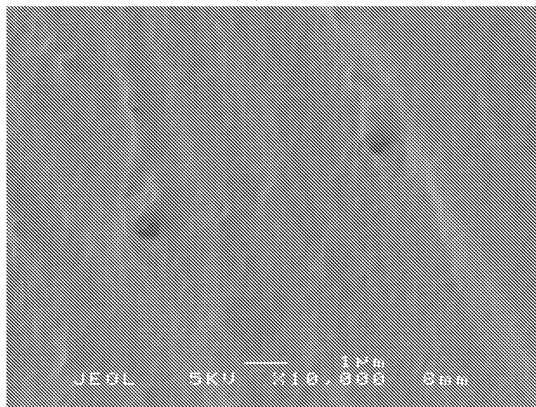
도면11



도면12

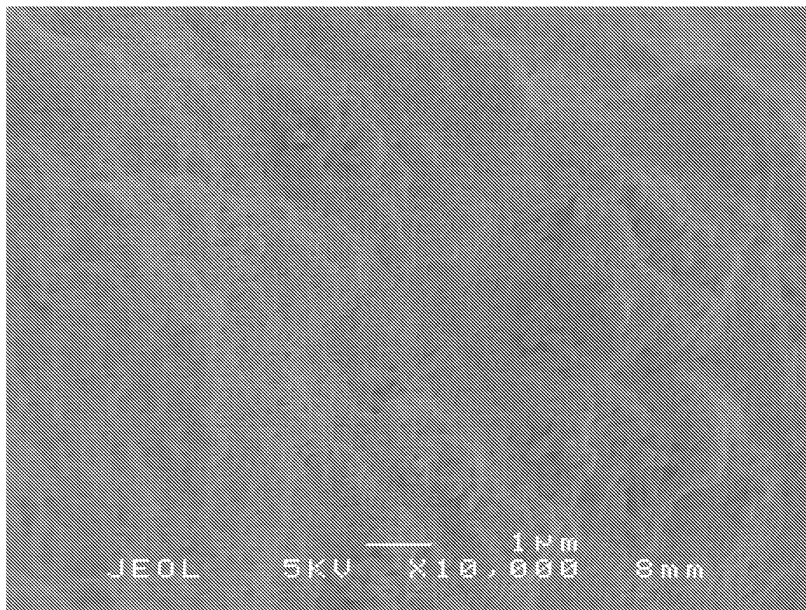


(a)

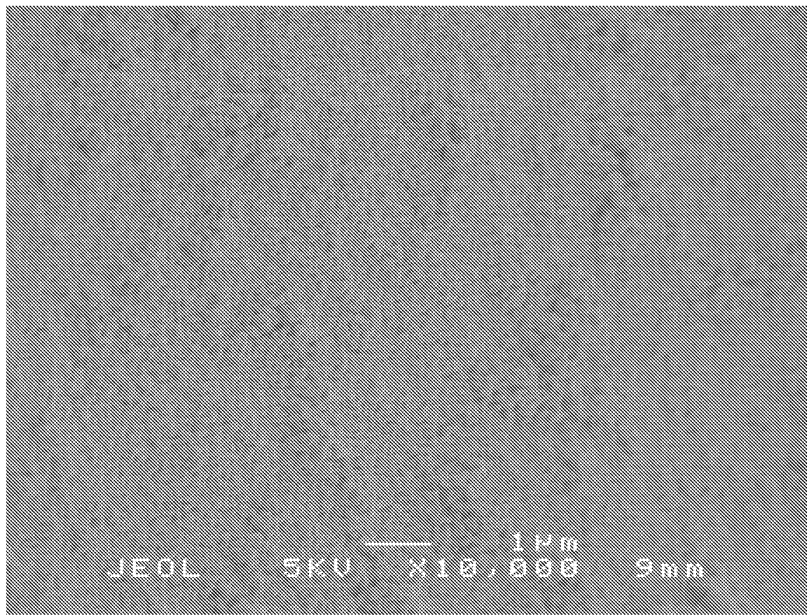


(b)

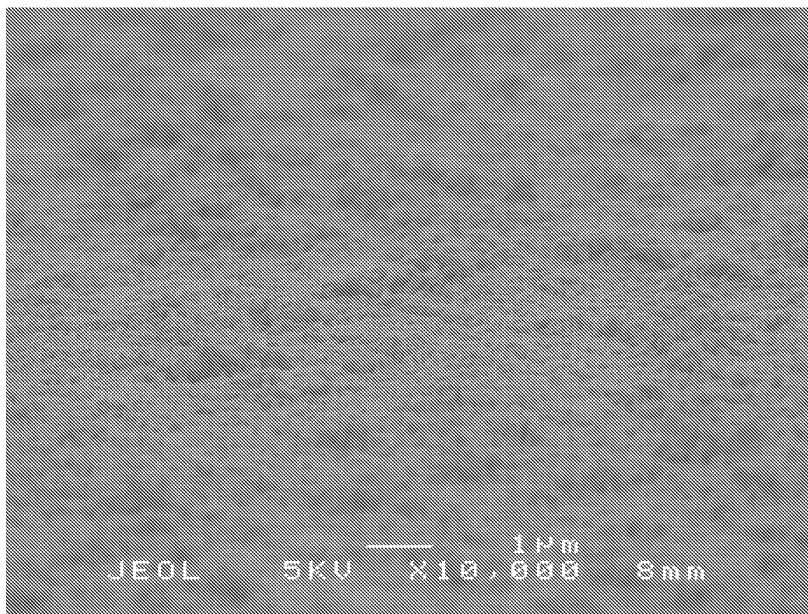
도면13



도면14



도면15



도면16

