

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-137910

(43)Date of publication of application : 14.05.2002

(51)Int.Cl.

C01B 25/32
A61K 6/033
A61L 27/00
G01N 30/48

(21)Application number : 2000-333638

(71)Applicant : JAPAN SCIENCE & TECHNOLOGY
CORP
NATIONAL INSTITUTE FOR
MATERIALS SCIENCE
NATIONAL CARDIOVASCULAR
CENTER

(22)Date of filing : 31.10.2000

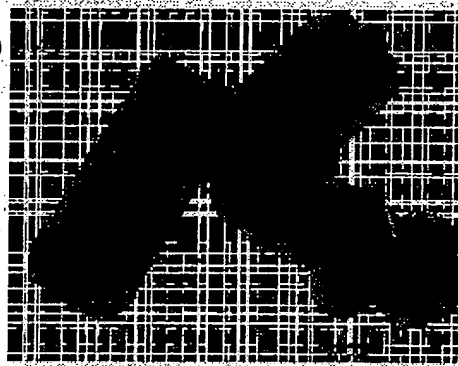
(72)Inventor : TANAKA JUNZO
FURUZONO TSUTOMU

(54) HYDROXY-APATITE NANO PARTICLE AND ITS MANUFACTURING METHOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To manufacture hydroxy-apatite nano particles in a certain shape, large crystallization with large surface area.

SOLUTION: A hydroxy-apatite nano particle is 50 nm-5 μ m in a maximum diameter of a minor axis and 75 nm-10 μ m in a maximum diameter of a major axis. The particle is grown in a c-axis direction with a 1-5 aspect ratio (c-axis length/a-axis length) of crystallization, and is truncated column structure having an oblique angle plane at a top-end angle. In manufacturing the hydroxy-apatite fine particles, a calcium solution and a phosphoric acid solution are dissolved in, mixed with, and reacted to a surfactant/water/oil type emulsion phase at a surfactant clouding point or more. By changing ratio of a surfactant functional group and a hydrophile/hydrophobe ratio, a size of hydroxy-apatite nano particles is controlled. The hydroxy-apatite nano particles are used for surface modification of organic high polymer in order to enhance reaction of the particles and the matrix, and are suitable as chromatography packing agents.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.12.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The hydro KISHIAPATAI ** nano particle of the truncated form columnar structure in which the diameter at the maximum equator of a minor axis is 50nm - 5 micrometers, a major axis is 75nm - 10 micrometers, it grows up in the direction of a c-axis, the aspect ratios (c-axis length / a-axis length) of a crystal are 1-5, and a point angle has an oblique angle side.

[Claim 2] The manufacture approach of the hydro KISHIAPATAI ** nano particle according to claim 1 characterized by making it react above the cloudy point of a surface active agent in the approach of making a surface active agent / water / oil system emulsion phase solubilize and mix a calcium solution and a phosphoric-acid solution, making react, and compounding hydro KISHIAPATAI ****.

[Claim 3] The manufacture approach of the hydro KISHIAPATAI ** nano particle according to claim 2 characterized by controlling the magnitude of a hydroxyapatite nano particle by changing the functional group of a surfactant, and the rate of a hydrophilic property / hydrophobic ratio.

[Claim 4] The chromatography bulking agent which consists of a hydro KISHIAPATAI ** nano particle according to claim 1.

[Claim 5] The organic macromolecule which carried out surface qualification using the hydro KISHIAPATAI ** nano particle according to claim 1.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the application of a hydroxyapatite nano particle, its manufacture approach, and a hydroxyapatite nano particle.

[0002]

[Description of the Prior Art] Hydroxyapatite is used for the restorative dental materials of a bone and a gear tooth etc. Moreover, it is used also as support for supporting the bulking agent and physic agent of a chromatography, and protein which are used for separation, purification, etc. of a biopolymer compound, and conveying in the living body. Furthermore, covering hydroxyapatite with vacuum deposition etc. into the part which contacts a body tissue in the wearing condition to the living body of the catheter base which consists of polymeric materials is also known (JP,10-28728,A).

[0003] As the manufacture approach of a hydroxyapatite particle, a surfactant-water-non-polar organic liquid system or a surfactant-water-alkanol non-polar organic liquid system W/O microemulsion phase is made to solubilize calcium(NO₃)₂ / aqueous ammonia solution, and (NH₄)₂ HPO₄ / aqueous ammonia solution, respectively, and the method of manufacturing a spherical hydroxyapatite ultrafine particle with a particle size of 100nm or less is learned by mixing these solubilization liquid (JP,5-17111,A). Moreover, the tabular apatite (JP,6-206713,A) which grew in a and the direction of a b-axis by the hydrothermal approach, and the tabular apatite (JP,10-45405,A) into which the a-th plane was grown up preferentially are also known.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention persons have done research on composition of the hydro KISHIAPATAI ** (Hap) and the macromolecule complex through covalent bond aiming at development of synostosis nature and a tissue compatibility ingredient. The gestalt of a hydroxyapatite ultrafine particle is the point which does not need large-scale equipment and a facility according to a manufacturing method as mentioned above although it is various, and the emulsion method is a desirable approach.

[0005] By the manufacture approach of the hydroxyapatite ultrafine particle by the above-mentioned emulsion method, the synthetic conditions of reaction temperature lower than the cloudy point of a surfactant are used. However, on such conditions, in order that the micell which consisted of surfactants may take stable structure thermodynamically, the crystal growth of the hydroxyapatite which happens within a surfactant micell will be controlled, and the gestalt of the obtained particle becomes spherical - indeterminate form-like. And since the magnitude of a crystal was restricted with the diameter of 20-100nm, the large crystal of a specific configuration was not obtained. When combining a Hap particle with a macromolecule gas by ionic bond and covalent bond, in order to raise the reaction of a Hap particle and a base, it is necessary to produce the Hap particle of bigger adhesion surface area.

[0006]

[Means for Solving the Problem] this invention person found out that the particle of the nano order of the truncated form columnar structure excellent in the adhesive property of a macromolecule front face and a Hap particle could be manufactured by performing gestalt

control of the particle obtained in the approach of manufacturing a hydro KISHIAPATAI ** nano particle by the emulsion method.

[0007] That is, 50nm – 5 micrometers and a major axis are 75nm – 10 micrometers, it grows up in the direction of a c-axis, the aspect ratios (c-axis length / a-axis length) of a crystal are 1–5, and the diameter at the maximum equator of this invention of a minor axis is the hydro KISHIAPATAI ** nano particle of the truncated form columnar structure in which a point angle has an oblique angle side.

[0008] Moreover, this invention is the manufacture approach of the hydro KISHIAPATAI ** nano particle according to claim 1 characterized by making it react above the cloudy point of a surface active agent in the approach of making a surface active agent / water / oil system emulsion phase solubilize and mix a calcium solution and a phosphoric-acid solution, making react, and compounding hydro KISHIAPATAI *****.

[0009] Moreover, this invention is the manufacture approach of the above-mentioned hydro KISHIAPATAI ** nano particle characterized by controlling the magnitude of a hydroxyapatite nano particle by changing the functional group of a surfactant, and the rate of a hydrophilic property / hydrophobic ratio.

[0010] Moreover, this invention is a chromatography bulking agent which consists of the above-mentioned hydro KISHIAPATAI ** nano particle.

[0011] Moreover, this invention is the organic macromolecule which carried out surface qualification using the above-mentioned hydro KISHIAPATAI ** nano particle.

[0012] For the hydroxyapatite nano particle obtained by the manufacture approach of this invention, desirably, 90–150nm and a major axis are desirably as large as 100–300nm 75nm – 10 micrometers, it grows up in the direction of a c-axis, the aspect ratios (c-axis length / a-axis length) of a crystal are 1–5, and 50nm – 5 micrometers of diameters at the maximum equator of a minor axis are the single crystal object of a truncated form columnar structure with which a point angle has an oblique angle side.

[0013] Completely unlike the gestalt of the hydroxyapatite particle by the old emulsion method, the configuration is suitable for the gestalt of the hydroxyapatite nano particle of this invention as a bulking agent for chromatography separation.

[0014] moreover, since the hydroxyapatite nano particle of this invention is boiled markedly, it is large and its area with which adhesion is presented can improve an adhesive property with a macromolecule base material from the conventional particle, biocompatibility medical ingredients, such as a catheter, etc. are suitable for embellishing on a macromolecule front face. The approach of making carry out a chemical reaction to the active group of silicone rubber ** to which the graft polymerization of the active group of a hydroxyapatite nano particle and a macromolecule base, for example, the vinyl system polymerization nature monomer which has a carboxyl group on a front face, was carried out as an approach of embellishing on a macromolecule front face, and using as complex, the approach using hardenability adhesives, the approach of heating a macromolecule base material to near the melting point, and making it lay under the base material, etc. can be used.

[0015] A surface active agent / water / oil system emulsion phase is made to solubilize and mix a calcium solution and a phosphoric-acid solution, and the nucleus of hydroxyapatite grows and carries out crystal growth in the micell of a surface active agent in the approach of making react and compounding hydro KISHIAPATAI *****. The description of the manufacture approach of the hydroxyapatite nano particle of this invention is the point which controlled the thermodynamic stability of a micell by carrying out reaction temperature to more than the cloudy point of a surfactant.

[0016] I hear that raising reaction temperature more than the cloudy point of a surfactant lowers the force which forms the micell of a surfactant, and there is. If it does so, it will be thought that the driving force of the crystal growth of the apatite which had received the limit in a frame called a micell becomes larger than the driving force which is going to maintain the frame of a micell. The form of a crystal is controllable using the mechanism. What is necessary is not to limit it, especially if it is temperature which a solution does not boil, since the upper limit of reaction temperature is the reaction of a water solution, but just to let it be 90-degree-C or less

extent.

[0017] The cloudy point of a surfactant changes with classes. Especially the class of surfactant used in the approach of this invention is not limited, but can be suitably chosen from the well-known anion of the other types indicated by above-mentioned JP,5-17111,A, a cation, and a nonionic surfactant, and can be used. When making the micell of a surfactant, the functional group (hydrophilic part) of a surfactant, and the hydrophilic property / hydrophobic ratio of intramolecular are important, and the stability of a micell and a cloudy point also change with these differences.

[0018] If it is made to react at temperature higher than the cloudy point of a surfactant, the micell which the hydrophobicity of a surfactant molecule increased and formed will become unstable thermodynamically, and crystalline growth of Hap will be emphasized more. A surfactant does not necessarily become hydrophobicity 100% in an instant in the cloudy point, and inclines to hydrophobicity gradually by the rise of temperature. As for the degree, the functional group of a surfactant, a hydrophilic property and a hydrophobic ratio, and molecular weight influence.

[0019]

[Example] Pentaethylene glycol dodecylether $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ of 31 degrees C of cloudy points was used as a dodecane $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3]$ and a nonionic surfactant as an example 1 continuation oil phase. calcium² after preparing the oil phase of 40ml which contained the surfactant 0.5g at the room temperature (OH) 10ml (2.5M) of distributed water solutions was added. It is fully 1.5 M-KH₂PO₄ after stirring and to its water / oil (W/O) solution. 10ml added, and the solution was stirred for 24 hours, and was made to react with the reaction temperature of 50 degrees C.

[0020] Centrifugation refined the reactant and it carried out temporary quenching at 800 degrees C after desiccation in 60 degrees C for 1 hour. The obtained hydroxyapatite sintered compact is B type carbonic acid apatite, and having high living body activity was checked. Moreover, the calcium/P ratio was 1.61 by elemental analysis, and this apatite was a calcium deficit apatite.

[0021] The transmission electron microscope (TEM) image of the Hap nano particle obtained by drawing 1 is shown. By 100-200nm, particle size checked having the gestalt of the truncated form columnar structure in which a point angle has an oblique angle side from observation of TEM. Moreover, orientation of the obtained particle was carried out in the direction of a c-axis as a result of analysis by electron diffraction.

[0022] Particle size was 30-60nm in the shape of observation of TEM which shows the hydroxyapatite nano particle obtained on the same conditions as an example 1 except having made example of comparison 1 reaction temperature into 25 degrees C to drawing 2 to a spherical - indeterminate form rod.

[0023]

[Effect of the Invention] the area with which adhesion of a macromolecule interface is presented compared with the conventional spherical particle is markedly alike, and becomes large, and the particle of the nano order of the truncated form columnar structure of this invention demonstrates the property which was excellent in the adhesion of an apatite-ceramics particle to a macromolecule base material. Moreover, the approach of this invention made it possible to control the magnitude of a hydroxyapatite nano particle, and a gestalt by selection of reaction temperature. Moreover, the gestalt of the Hap particle manufactured and size became it is finer and controllable by changing the class of surfactant in addition to reaction temperature conditions.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is a drawing substitution photograph in which the transmission electron microscope (TEM) image of the Hap nano particle obtained in the example 1 is shown.

[Drawing 2] Drawing 2 is a drawing substitution photograph in which the transmission electron microscope (TEM) image of the Hap nano particle obtained in the example 1 of a comparison is shown.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

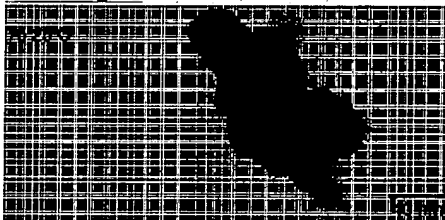
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-137910

(P 2 0 0 2 - 1 3 7 9 1 0 A)

(43) 公開日 平成14年5月14日 (2002. 5. 14)

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	ターマコード (参考)
C01B 25/32		C01B 25/32	P 4C081 V 4C089
A61K 6/033		A61K 6/033	
A61L 27/00		A61L 27/00	J
G01N 30/48		G01N 30/48	C
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全4頁)			

(21) 出願番号 特願2000-333638 (P 2000-333638)

(22) 出願日 平成12年10月31日 (2000. 10. 31)

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 301023238

独立行政法人物質・材料研究機構

茨城県つくば市千現一丁目2番1号

(71) 出願人 591108880

国立循環器病センター総長

大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

(72) 発明者 田中 順三

茨城県つくば鹿島台3-6

(74) 代理人 100108671

弁理士 西 義之

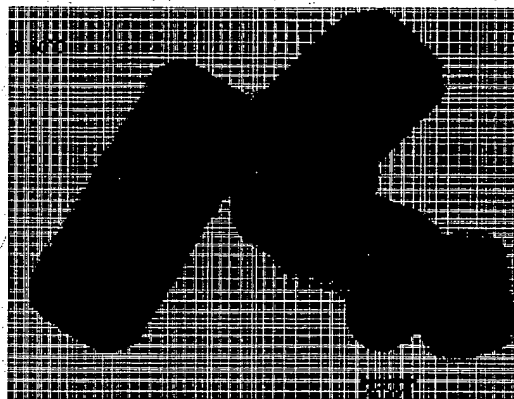
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハイドロキシアパタイトナノ粒子およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 大きな表面積が得られる特定形状の大きい結晶のハイドロキシアパタイトナノ粒子を作製する。

【構成】 短軸の最大直径が50nm～5μm、長軸が7.5nm～10μmであり、c軸方向に成長し、結晶のアスペクト比(c軸長/a軸長)が1～5であり、先端角が斜角面を有する截頭形柱状構造のハイドロキシアパタイトナノ粒子。界面活性剤/水/オイル系エマルジョン相にカルシウム溶液およびリン酸溶液を可溶化して混合させ、反応させてハイドロキシアパタイト微粒子を合成する方法において、界面活性剤の曇点以上で反応させることによって製造できる。また、界面活性剤の官能基および親水性/疎水性比の割合を変えることによりハイドロキシアパタイトナノ粒子の大きさを制御する。このハイドロキシアパタイトナノ粒子は、有機高分子を表面修飾するのに用いて粒子と基体との反応を高めることができる。また、クロマトグラフィー充填剤として適する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】短軸の最大直径が50nm～5μm、長軸が75nm～10μmであり、c軸方向に成長し、結晶のアスペクト比(c軸長/a軸長)が1～5であり、先端角が斜角面を有する截頭形柱状構造のハイドロキシアパタイトナノ粒子。

【請求項2】界面活性剤/水/オイル系エマルジョン相にカルシウム溶液およびリン酸溶液を可溶化して混合させ、反応させてハイドロキシアパタイト微粒子を合成する方法において、界面活性剤の曇点以上で反応させることを特徴とする請求項1記載のハイドロキシアパタイトナノ粒子の製造方法。

【請求項3】界面活性剤の官能基および親水性/疎水性比の割合を変えることによりハイドロキシアパタイトナノ粒子の大きさを制御することを特徴とする請求項2記載のハイドロキシアパタイトナノ粒子の製造方法。

【請求項4】請求項1記載のハイドロキシアパタイトナノ粒子からなるクロマトグラフィー充填剤。

【請求項5】請求項1記載のハイドロキシアパタイトナノ粒子を用いて表面修飾した有機高分子。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ハイドロキシアパタイトナノ粒子およびその製造方法ならびにハイドロキシアパタイトナノ粒子の用途に関する。

【0002】

【従来の技術】ハイドロキシアパタイトは骨および歯の修復材等に用いられている。また、生体高分子化合物の分離や精製等に用いられるクロマトグラフィーの充填剤や、医薬剤やたんぱく質を担持して生体内を輸送するための担体としても使用される。さらに、高分子材料からなるカテーテル基体の、生体への装着状態において生体組織と接触する部分に、ハイドロキシアパタイトを蒸着法等で被覆することも知られている(特開平10-28728号公報)。

【0003】ハイドロキシアパタイト微粒子の製造方法としては、界面活性剤-水-無極性有機液体系、または界面活性剤-水-アルコール無極性有機液体系W/Oマイクロエマルジョン相に、Ca(NO₃)₂/アンモニア水溶液および(NH₄)₂HPO₄/アンモニア水溶液をそれぞれ可溶化させ、これら可溶化液を混合することにより粒径100nm以下の球状水酸アパタイト超微粒子を製造する方法が知られている(特開平5-17111号公報)。また、水熱方法によりa、b軸方向に成長した板状アパタイト(特開平6-206713号公報)やa面を優先的に成長させた板状アパタイト(特開平10-45405号公報)も知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、骨結合性および軟組織適合性材料の開発を目指し、共有結合を

介したハイドロキシアパタイト(Hap)・高分子複合体の合成に関する研究を行ってきた。ハイドロキシアパタイト超微粒子の形態は、上述のように、製造法により多様であるが、大がかりな装置、設備を必要としない点で、エマルジョン法は好ましい方法である。

【0005】上記のエマルジョン法によるハイドロキシアパタイト超微粒子の製造方法では、界面活性剤の曇点より低い反応温度の合成条件が用いられている。しかし、そのような条件では、界面活性剤より構成されたミセルが熱力学的に安定な構造をとるため、界面活性剤ミセル内で起こるハイドロキシアパタイトの結晶成長が抑制されることになり、得られた微粒子の形態が球状～不定形状となる。しかも、結晶の大きさが直径20～100nmと制限されることから、特定形状の大きい結晶が得られなかった。イオン結合および共有結合でHap粒子を高分子気体に結合させる場合に、Hap粒子と基体との反応を高めるには、より大きな接着表面積のHap粒子を作製する必要がある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、エマルジョン法によりハイドロキシアパタイトナノ粒子を製造する方法において、得られる微粒子の形態制御を行うことにより高分子表面とHap微粒子との接着性に優れた截頭形柱状構造のナノオーダーの微粒子を製造できることを見出した。

【0007】すなわち、本発明は、短軸の最大直径が50nm～5μm、長軸が75nm～10μmであり、c軸方向に成長し、結晶のアスペクト比(c軸長/a軸長)が1～5であり、先端角が斜角面を有する截頭形柱状構造のハイドロキシアパタイトナノ粒子である。

【0008】また、本発明は、界面活性剤/水/オイル系エマルジョン相にカルシウム溶液およびリン酸溶液を可溶化して混合させ、反応させてハイドロキシアパタイト微粒子を合成する方法において、界面活性剤の曇点以上で反応させることを特徴とする請求項1記載のハイドロキシアパタイトナノ粒子の製造方法である。

【0009】また、本発明は、界面活性剤の官能基および親水性/疎水性比の割合を変えることによりハイドロキシアパタイトナノ粒子の大きさを制御することを特徴とする上記のハイドロキシアパタイトナノ粒子の製造方法である。

【0010】また、本発明は、上記のハイドロキシアパタイトナノ粒子からなるクロマトグラフィー充填剤である。

【0011】また、本発明は、上記のハイドロキシアパタイトナノ粒子を用いて表面修飾した有機高分子である。

【0012】本発明の製造方法により得られるハイドロキシアパタイトナノ粒子は、短軸の最大直径が50nm～5μm、望ましくは90～150nm、長軸が75n

m \sim 10 μ m、望ましくは100 \sim 300nmと大きく、c軸方向に成長し、結晶のアスペクト比(c軸長/a軸長)が1 \sim 5であり、先端角が斜角面を有する截頭形柱状構造の単結晶体である。

【0013】本発明のハイドロキシアパタイトナノ粒子の形態は、これまでのエマルジョン法によるハイドロキシアパタイト微粒子の形態とは全く異なり、その形状は、クロマトグラフィー分離用充填剤として好適である。

【0014】また、本発明のハイドロキシアパタイトナノ粒子は、接着に供する面積が従来の微粒子より格段に広いため、高分子基材との接着性を向上できるので、カテーテル等の生体親和性医療材料など、高分子表面に修飾するのに適している。高分子表面に修飾する方法としては、ハイドロキシアパタイトナノ粒子の活性基と高分子基体、例えば、表面にカルボキシル基を有するビニル系重合性単量体をグラフト重合させたシリコーンゴム、の活性基と化学反応させて複合体とする方法や、硬化性接着剤を用いる方法、高分子基材を融点近傍まで加熱して基材に埋設させる方法などを用いることができる。

【0015】界面活性剤/水/オイル系エマルジョン相にカルシウム溶液およびリン酸溶液を可溶化して混合させ、反応させてハイドロキシアパタイト微粒子を合成する方法においては、界面活性剤のミセルの中でハイドロキシアパタイトの核が成長し、結晶成長する。本発明のハイドロキシアパタイトナノ粒子の製造方法の特徴は、反応温度を界面活性剤の曇点以上とすることにより、ミセルの熱力学的安定性を制御した点である。

【0016】界面活性剤の曇点以上に反応温度を上げるということは、界面活性剤のミセルを形成する力を下げることである。そうすると、ミセルという枠の中で制限を受けていたアパタイトの結晶成長の駆動力がミセルの枠を維持しようとする駆動力より大きくなると考えられる。そのメカニズムを利用して結晶の形を制御できる。反応温度の上限は、水溶液の反応であるから溶液が沸騰しない温度であれば特に限定されず、90℃以下程度とすればよい。

【0017】界面活性剤の曇点は、種類によって異なる。本発明の方法において用いる界面活性剤の種類は、特に限定されず、上記の特開平5-17111号公報に開示された他種類の公知の陰イオン、陽イオン、非イオン性界面活性剤から適宜選択して用いることができる。界面活性剤のミセルを作る場合に、界面活性剤の官能基(親水性部位)および分子内の親水性/疎水性比が重要であり、この違いによってミセルの安定性、曇点も異なってくる。

【0018】界面活性剤の曇点より高い温度で反応させると、界面活性剤分子の疎水性が高まり形成したミセルが熱力学的に不安定となり、Hapの結晶性成長がより強調される。界面活性剤は、その曇点で一瞬にして10

0%疎水性になるわけではなく、温度の上昇によって徐々に疎水性に傾いていく。その度合いは、界面活性剤の官能基、親水性/疎水性比、分子量が影響する。

【0019】

【実施例】実施例1

連続オイル相としてドデカン[CH₃(CH₂)₁₀CH₃]、非イオン性界面活性剤として曇点31℃のペンタエチレングリコールデシルエーテル[CH₃(CH₂)₁₀CH₂O(CH₂CH₂O)CH₂CH₂OH]を用いた。室温で界面活性剤を0.5g含有したオイル相40mlを調製した後、Ca(OH)₂分散水溶液(2.5M)を10ml添加した。十分に攪拌後、その水/オイル(W/O)溶液に1.5M-KH₂PO₄溶液を10ml添加し24時間攪拌し反応温度50℃で反応させた。

【0020】反応物は遠沈により精製し、60℃にて乾燥後、800℃にて1時間仮焼させた。得られたハイドロキシアパタイト焼結体はBタイプ炭酸アパタイトであり、高い生体活性を有することが確認された。また、元素分析によりCa/P比は1.61であり、本アパタイトはカルシウム欠損アパタイトであった。

【0021】図1に得られたHapナノ粒子の透過型電子顕微鏡(TEM)像を示す。TEMの観察から粒径が100 \sim 200nmで、先端角が斜角面を有する截頭形柱状構造の形態を有することを確認した。また、電子線回折による分析の結果、得られた粒子はc軸方向に配向していた。

【0022】比較例1

反応温度を25℃とした以外は実施例1と同じ条件で得られたハイドロキシアパタイトナノ粒子は、図2に示すTEMの観察から球状 \sim 不定形ロッド状で粒径が30 \sim 60nmであった。

【0023】

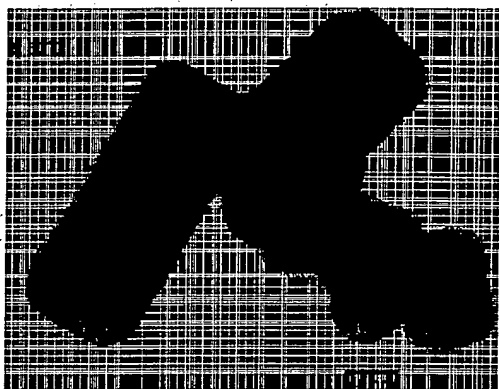
【発明の効果】本発明の截頭形柱状構造のナノオーダーの微粒子は、従来の球状の粒子に比べて高分子界面の接着に供する面積が格段に広くなり、高分子基材へのアパタイト焼結体粒子の接着において優れた特性を発揮する。また、本発明の方法は、ハイドロキシアパタイトナノ粒子の大きさ、形態を反応温度の選択によって制御することを可能にした。また、反応温度条件に加えて界面活性剤の種類を変更することによって、製造されるHap粒子の形態、サイズがより細かく制御可能となった。

【図面の簡単な説明】

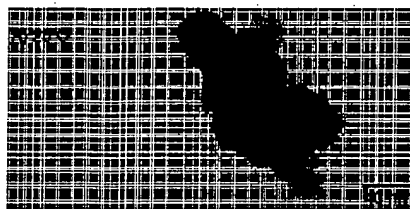
【図1】図1は、実施例1で得られたHapナノ粒子の透過型電子顕微鏡(TEM)像を示す図面代用写真である。

【図2】図2は、比較例1で得られたHapナノ粒子の透過型電子顕微鏡(TEM)像を示す図面代用写真である。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(72)発明者 古菌 勉
大阪府吹田市青山台 3-50 D12-206

Fターム(参考) 4C081 AB04 BB04 CF031 DA11
DB02 EA02
4C089 AA06 BA03 BA15 CA02 CA05

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.