

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年11月8日 (08.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/125930 A1

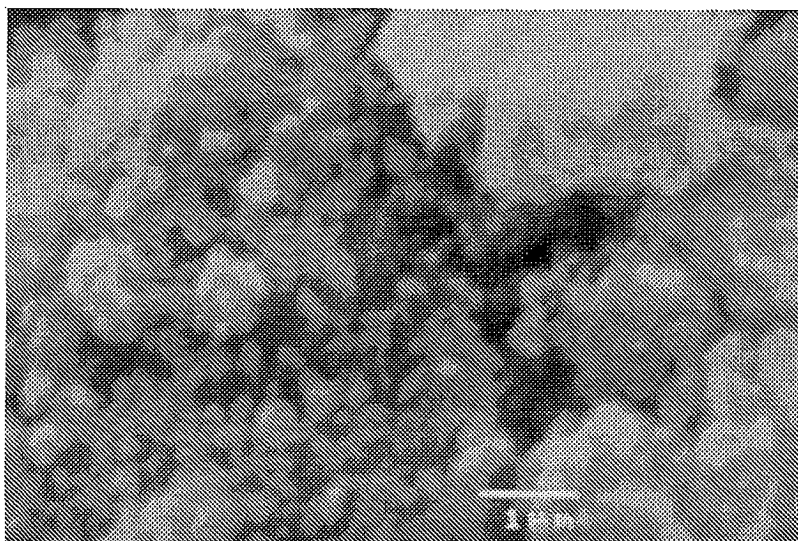
- (51) 国際特許分類:  
A61K 6/033 (2006.01) A61L 27/00 (2006.01)  
A61K 6/027 (2006.01)
  - (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/058885
  - (22) 国際出願日: 2007年4月24日 (24.04.2007)
  - (25) 国際出願の言語: 日本語
  - (26) 国際公開の言語: 日本語
  - (30) 優先権データ:  
特願2006-119051 2006年4月24日 (24.04.2006) JP
  - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人徳島大学 (THE UNIVERSITY OF TOKUSHIMA) [JP/JP]; 〒7708501 徳島県徳島市新蔵町2丁目24番地 Tokushima (JP).
  - (72) 発明者; および
  - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有田 憲司 (ARITA, Kenji) [JP/JP]; 〒7708504 徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15 国立大学法人徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部社会環境衛生学講座小児口腔健康科学分野内 Tokushima (JP).
  - (74) 代理人: 豊栖 康弘, 外 (TOYOSU, Yasuhiro et al.); 〒7700871 徳島県徳島市金沢1丁目5番9号 Tokushima (JP).
  - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
  - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: CHEMICALLY CURABLE GLASS-IONOMER CEMENT

(54) 発明の名称: 化学硬化型のガラスアイオノマーセメント

HAp100細の15,000倍像 AA



AA 15,000X IMAGE OF HAp100 CELL

(57) Abstract: [PROBLEMS] To overcome all of the disadvantages of a light-curable glass-ionomer cement (GIC), and to provide a high-quality, safe chemically curable GIC which has a similar level of mechanical strength to that of a light-curable one and retains the characteristic properties and advantages of a GIC. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A chemically curable glass-ionomer cement comprising a microparticulate hydroxyapatite, wherein the microparticulate hydroxyapatite has an average particle diameter of not smaller than 0.6  $\mu\text{m}$  and less than 100  $\mu\text{m}$  and is made so porous as to increase its specific surface area.

(57) 要約: 【課題】この発明により、光硬化型のガラスアイオノマーセメント (GIC) の諸欠点をすべて解消すると共に、機械的強度が光硬化型のそれに比べ優るも劣ら

ず、しかも、GIC本来の特徴と利点を保有する高品質の安全な化学硬化型GICを提供すること。【解決手段】本発明の化学硬化型のガラスアイオノマーセメントは、平均直径を0.6  $\mu\text{m}$ 以上であって100  $\mu\text{m}$ 未満とし、多孔質として比表面積を大きくしている微粒子状のハイドロキシアパタイトを添加混合している。

WO 2007/125930 A1



---

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### 化学硬化型のグラスアイオノマーセメント

#### 技術分野

[0001] この発明は、主として歯科用に使用されるグラスアイオノマーセメントに関するものである。更に詳しくは、曲げや引張等の機械的強度が、光硬化型グラスアイオノマーセメントのそれに比べ、同等以上の化学硬化型グラスアイオノマーセメントに関する。

#### 背景技術

[0002] グラスアイオノマーセメント(Glass Ionomer Cement、本明細書において「GIC」と略記する)の普及に至る経緯は次の通りである。

(1) 1967年以前のリン酸セメント。このリン酸セメントの特性は歯質への嵌合力と合着力にあった。次いで、

(2) 1968年にD. C. Smithが開発したカルボキシレートセメント。このカルボキシレートセメントの特性は歯質への接着力にあった。しかし、機械的強度の不足、歯質と該セメントとの間の熱膨張率の差が大きい等の欠陥が見られた。そこで、かかる欠陥を解消するため、

(3) 1971年にA. D. WilsonによりGICが導入された。

[0003] このGICには他の歯科充填材料には見られない次の利点と特徴が知られている。

(1) 歯髄への低刺激性と生体親和性

(2) フッ素イオンの放出(リリース)および取り込み(リチャージ)による2次齲蝕抑制効果および抗菌作用

(3) 歯質や金属に対する高い接着性(化学的接着)

(4) かかる高い接着性のため使用の際に歯面処理(酸エッチング)が不要

(5) 歯質に近似した熱膨張係数

(6) 硬化物が半透明で審美性等に関し優れている。

[0004] 導入当時のGICは、古くから齲蝕予防性が高いと言われていたケイ酸セメント(前歯修復充填用)粉末あるいはガラス粉末と、ポリカルボン酸等の酸を主成分とするポリマー酸とを水の存在下で化学反応させ硬化させることにより使用される化学硬化型

(あるいは化学重合型)GICであった。

しかし、これには硬化初期の感水性(高い水溶性)による脆弱化、曲げ強度が低い(脆い)等の欠点が見られ、補綴物の接着や充填等の臨床使用での調製には慎重かつ細心の注意を払う必要があった。

[0005] その後、機械的強度を高めるため、上記の化学硬化型にレジン成分を添加混合したレジン系GICが開発された。更に、光重合性レジン成分と光重合触媒とを用いることにより迅速に硬化する光硬化型(光重合型)GICが実用化され、今日では、化学硬化型やレジン系等々、多種多様な形で市販されているGICの中で、光硬化型GICが広く普及し、主流を占めている。

[0006] しかしながら、かかる光硬化型には、上述したGIC本来の利点が薄れ、次の欠陥が知られている。

(1)レジン添加による二次齲蝕の発生、歯髄への刺激性の発生および生体親和性の低下

(2)フッ素徐放量の減少

(3)接着に際し歯面処理(酸エッチング)が必要

(4)光照射器を要するため利便性に欠け未開地域では使用不能等。

[0007] かかるレジン系あるいは光硬化型GICの欠陥の解消に関し、レジンを用いることなくGICの機械的強度を向上させる技術の開発が既に進められている。例えば、従来のGIC用ガラス粉末に、繊維状アパタイトを添加混合することにより化学硬化型GICの強度を向上させる技術(特許文献1、非特許文献1及び2)が知られている。さらに、200nm以下のナノ粒子のアパタイトを添加する技術も開発されている。(特許文献2)

特許文献1:特開2001-354509

特許文献2:US2005/0260269

非特許文献1:Dental Materials Journal、第22巻(第2号)、126-136、2003

非特許文献2:Biomatyerials、第24巻、3787-3794、2003.

[0008] ところが、上記の化学硬化型GICは、アパタイトの添加混合による機械的強度の増強・向上は約30%であり、また、光硬化型GICのそれに比べ約40%も低いため、光

硬化型が普及かつ主流を占める今日では、その代替えとしての地位は未だ推奨され得ない。

- [0009] また、特許文献2のGICは、溶液法(湿式法)により化学的に生成したナノ粒子である、硬くて強い結晶粒子の微細なアパタイトを添加している。このGICは現実には使用できる程度に硬化時間を短縮できない欠点がある。また、硬いナノ粒子であるアパタイトの結晶をフィラー(補強材)として利用して、材料を強化するものであるが、硬化した状態におけるGICの機械的強度を効果的には増強できない。

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明者は、ハイドロキシアパタイトを硬いフィラーとしてGICに添加するのではない。本発明は、GICがアパタイトである歯との境界で速やかに反応して新しい生成物を生成して、歯の表面に強固に結合することに着目し、この状態をGIC全体に実現することで、硬化状態におけるGIC自体の機械的強度を向上することに成功したものである。すなわち、特定のハイドロキシアパタイトを添加混合することで、このハイドロキシアパタイトとGICとの境界で新しい化合物を生成して硬化したGICの全体を強化するものである。ハイドロキシアパタイトは、GICとの境界で速やかに反応することから、GICの硬化時間を短縮しながら、機械的強度を増強することに成功したものである。すなわち、GICが95%ハイドロキシアパタイトである歯質と化学的に反応して強く結合され、結合部分のGICが他の大部分より強いという事実から起想し、特定のハイドロキシアパタイトをGICに添加混合することで、歯質とGICとの境界で起こる反応をGIC全体に発生させて、硬化時間を短縮しながら機械的強度を増強することに成功したものである。

- [0011] したがって、この発明の課題は、上述した光硬化型GICの諸欠点をすべて解消すると共に、機械的強度が光硬化型のそれに比べ優るも劣らず、しかも、前述したGIC本来の特徴と利点を保有する高品質の安全な化学硬化型GICの提供にある。

- [0012] 尚、近年、歯科では世界的にMinimal Intervention (MI)の概念が広まりつつあり、歯質接着性材料で組織親和性の高いGICの使用頻度が増加してきている。特に、化学硬化型GICは、WHOにより、発展途上国でのAtraumatic Restorative Tr

eatment (ART) の修復材料として採用されると共に、歯を削らないまま充填し高い効果と評価を上げている。従って、上述した高品質の安全な化学硬化型GICの提供は、世界における急務の課題であり、全ての人類に福音をもたらす。

#### 課題を解決するための手段

[0013] この発明は、ガラス粉末とポリアクリル酸液とを混合して硬化させるGICに、平均直径を $0.6\ \mu\text{m}$ 以上であって $100\ \mu\text{m}$ 未満とする多孔質な微粒子状のハイドロキシアパタイトを添加混合することで、化学硬化型GICの機械的強度を著しく向上ないしは増強しながら硬化時間を短縮することに成功したものである。

[0014] この発明は、前述の課題を解決するために以下の構成を備える。

(1) GICには、平均直径を $0.6\ \mu\text{m}$ 以上であって $100\ \mu\text{m}$ 未満とし、かつGICとの反応性をよくするために、比表面積が大きくなる多孔質な微粒子状のハイドロキシアパタイトを添加混合している。

(2) ハイドロキシアパタイトには、好ましくは、その表面に同ハイドロキシアパタイト超微粒子が付着したものを使用する。

(3) ハイドロキシアパタイトの添加量は、GICに含まれるガラス粉末に対して、好ましくは5.0重量%～35重量%とする。

(4) GICに添加されるハイドロキシアパタイトの平均直径は、好ましくは $1\ \mu\text{m}$ ～ $50\ \mu\text{m}$ とし、さらに好ましくは $3\ \mu\text{m}$ ～ $20\ \mu\text{m}$ とする。

(5) GICは、液状のポリアクリル酸にガラス粉末を混合して硬化するものを使用する。

(6) 本発明のGICは、歯科用、医学・獣医学分野の骨治療用、骨組織の修復用、骨組織の再生用材料に使用される。

#### 発明の効果

[0015] 本発明の化学硬化型のGIC (Glassionomer Cement) は、光硬化型GICの諸欠点をすべて解消することに加えて、従来の化学硬化型のGICで実現できなかった、機械的強度を向上しながら、硬化時間を短くできるという理想的な特徴を実現する。それは、本発明の化学硬化型のGICが、特定の平均直径を有する多孔質なハイドロキシアパタイトを添加しているからである。GICは、HApである歯質と界面で速やかに反応して強く硬く結合する。本発明は、この独特の現象を利用して硬化するGICの

機械的強度を増強する。本発明は、硬いHApをフィラーとし添加してGICを硬くするのではない。添加するHApを特定の微粒子状とし、かつ多孔質な状態で比表面積を大きくし、歯がGICと速やかに反応するように、微粒子状のHApとGICとを速やかに反応して硬化させ、機械的強度を向上させる。本発明のGICは、硬化した状態で混合された微粒子状のHApが分散し、さらに分散するHApがGICと速やかに反応して強く硬く結合して、機械的強度を向上する。とくに、GICに添加するアパタイトは、特定の微粒子状であって多孔質な状態によって比表面積を大きくしていることから、GICとの反応性が極めて高く、硬化時間を著しく短縮して機械的強度を増強する。

[0016] ちなみに、本発明の以下に記述する実施例1のGICは、15分経過後の三点曲げ試験の強度が37.3MPaと高くなり、アパタイトを添加しない光重合型GICの15分経過後の強度の15.4MPaに対して、約2.4倍にも強く、また、多孔質でないHApを添加する比較例3のGICの強度の25.6MPaに比較して約40%も強くなる。

[0017] さらに、本発明のGICは、化学反応で速やかに優れた機械的強度に硬化することから、光硬化樹脂に比較して、型歯科臨床に必要な次の(a)～(f)に記載の優れた特性も実現する。

(a)レジン混ぜる光硬化樹脂に比較して、フッ素イオンの放出(リリース)および取り込み(リチャージ)による二次齲蝕抑制効果および抗菌作用を生じる。

(b)歯面処理(酸エッチング)を必要としない歯質接着性(化学的接着)を示す。

(c)光硬化樹脂に比べると、歯髄への低刺激性と高い生体親和性を実現する。無刺激なGICに、無刺激なハイドロキシアパタイトを添加するからである。

(d)歯質に近似した熱膨張係数を有する。

(e)機械的強度は光硬化型のGICに匹敵する。

(f)室温にて15分以下の短時間で臨床に有効な程度まで機械的強度が上昇する。

[0018] さらに、近年、歯科領域では世界的にMinimal Intervention(MI)の概念が広まりつつあり、歯質接着性材料で組織親和性の高いGICの使用頻度が増加してきており、この発明は、かかる世界規模の需要を満たすことができる。

[0019] また、化学硬化型のGICは、WHOにより、発展途上国におけるAtraumatic Restorative Treatment(ART)の修復材料として採用され、歯を削らないままの充填で

高い効果と評価を上げており、この発明は、かかるWHOの推奨あるいは要請に呼応する。

[0020] さらにまた、この発明のGICは、歯科分野ではなく、広く医学・獣医学分野の骨治療・骨組織の修復あるいは再生等の材料に適用可能かつ有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0021] この発明の実施の形態に関し、次の通り詳述する。

本発明のグラスアイオノマーセメント(GIC)に、ハイドロキシアパタイトを添加して硬化させる。GICは、アルミノシリケートガラス等のGIC用粉末と、ポリカルボン酸水溶液等のGIC用の反応液からなる。

[0022] [GIC用粉末]

GIC用粉末には、多種多様に市販されている化学硬化型GIC用のガラス粉末が使用できる。

[0023] [GIC用の反応液]

また、反応液は、ポリアクリル酸と、蒸留水と、硬化のための化学反応用のカルボン酸等を主成分とする溶液を使用する。ただし、この反応液には、すでにGICの反応液として市販され、さらにこれからGICの反応液として開発されるすべてのカルボン酸を使用することができる。

[0024] [ハイドロキシアパタイト]

本発明のGICは、特定のハイドロキシアパタイトが添加される。ハイドロキシアパタイト(Hydroxy Apatite)を、以下「HAp」と略記する。このHApの添加は、GICの硬化時間、GICと歯質との熱膨張率の差異、生体親和性、フッ素徐放性等を考慮し、微粒子状であって、特定の平均直径を有する多孔質なHAp $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ を使用する。このHApには、好ましくはその表面に3nm~500nmのハイドロキシアパタイト超微粒子が付着したものを使用する。

[0025] 尚、微粒子状のHApは、平均直径が小さくても大きくても機械的強度が低下する。また、小さいと硬化時間が長くなることから、機械的強度と硬化時間を考慮して、平均直径を0.6  $\mu\text{m}$ 以上であって100  $\mu\text{m}$ 未満、好ましくは1  $\mu\text{m}$ ~50  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは3  $\mu\text{m}$ ~20  $\mu\text{m}$ のものを使用する。さらに、HApは、反応性をよくすることか



ら多孔質として比表面積を大きくしているものを使用する。HApには、好ましくは比表面積を $20\sim 100\text{m}^2/\text{g}$ とするものを使用する。HApの比表面積が小さくなると、GICとの反応性が低下する。

[0026] [HApの混合量]

微粒子状のHApが添加混合されて、硬化物中のGICガラス成分粒子を保持するマトリックスの機械的強度の増強・向上にあることを思慮し、GIC用粉末に対する微粒子状のHApの添加混合量は、50重量%未満であり、望ましくは約5～35重量%、更に望ましくは約5～30重量%、最適には約10重量%とする。

[0027] [化学硬化の工程]

(1) GIC用粉末に、HApを添加混合の後、これを十分に混和する。

(2) 次いで、GIC用粉末とHApの混合粉末に、GIC用の反応液を添加混合して、十分に練和する。このとき、混合粉末とGIC用反応液の比率であるP/L(混合粉末/反応液の重量比)を3.6する。ただしP/Lは、2～4の範囲とすることができる。

(3) 得られた練和物は、硬化を開始し、室温や体温等にて約5～60分間、望ましくは約10～30分間、静置あるいは経過すると、所望の機械的強度まで硬化する。

[0028] 以下、本発明の実施例を挙げ、この発明の構成と効果を具体的に説明する。但し、この発明は、これ等の実施例にのみに制限されるわけではない。

[実施例1、比較例1～5]

[0029] 以下の工程で、HApを添加してなる化学硬化型のGICを硬化する。

GICの反応液とGIC用粉末には、市販の化学硬化型のGIC「FujiIXGP[(株)ジーシー社(日本)製]」のガラス粉末(以下「IX粉末」と表記する)と反応液(以下「IX液」と表記する)を使用する。

[0030] ガラス粉末に添加するHApには、以下の(1)～(4)からなる4種のHAp、すなわちHApウイスキー(比較例1)、HAp100(比較例2)、HAp100細(実施例1)、HAp200(比較例3)を使用して、本発明の実施例1と比較例1～3のGICを硬化する。

[0031] (1) 比較例1

この比較例は、GICにアパタイトを添加するが、アパタイトには非多孔質な結晶繊維である、HAp ウイスキー(wisker) [(株)三菱マテリアル社(日本)提供]を使用す

る。

[0032] (2)比較例2

この比較例も、GICにアパタイトを添加しているが、アパタイトには、本発明に含まれない平均直径の大きなHAp、すなわちHAp100[(株)太平化学産業社(日本)製; 平均粒径約100~170  $\mu$  m、脆弱な粉末]を使用する。このHAp100の10,000倍の電子顕微鏡写真は図1に示している。

[0033] (3)実施例1

この実施例は、本発明にかかるもので、GICに添加するHApとして、比較例2に使用するHAp100細を、自動乳鉢(電動ダンシングミル、日陶科学株式会社)で極微細に粉碎することにより調製して、平均粒径は約3~20  $\mu$  mとするものを使用する。このハイドロキシアパタイトは多孔質で、表面に数nm~数百nmの超微粒子が付着したものである。このHAp100細の15,000倍の電子顕微鏡写真は図2に示している。

[0034] (4)比較例3

この比較例は、GICに添加するアパタイトとし、本発明に含まれない、六角柱状結晶が凝集して二次粒子を形成したHAp200を使用する。このアパタイトは、(株)太平化学産業社(日本)製で、平均粒径を約5~20  $\mu$  mとし、一次粒子の短径が約0.3~0.5  $\mu$  m、長径約2~3  $\mu$  mとするものである。このHAp200の15,000倍の電子顕微鏡写真は図3に示している。

[0035] (5)比較例4

この比較例は、化学硬化型のGICを使用することなく、GICとして市販の光硬化型ガラスアイオノマーセメントIILC EM[(株)ジーシー社(日本)製]を使用する。

[0036] 上記4種の各HApを、IX粉末に対しそれぞれ8重量%、添加混合し混和することにより試作粉末とした。次いで、各試作粉末に、重量比で、P/L(混合粉末/反応液)が3.6になるようIX液を添加混合の後、練和して、各々の実施例と比較例に6試料を作製した。

[0037] [実施例と比較例におけるGICの硬化と試験方法]

(1)電子天秤[Satorius社(ドイツ)製]により、IX粉末、IX液、及びHApを秤取する

- 。
- (2) 秤取したIX粉末とHAp粉末は、自動混和器(ボルテックス)にて1分間、混和する。
- (3) ステンレススチール製のモールド(3.0mm×3.0mm×25.0mm)に分離材(SURE SEP)を小筆で塗布した後、エアーで薄くのばす。
- (4) プラスチックスパチュラを用いて紙練板上で混和粉末とIX液を45秒間、練和する。
- 。
- (5) 次いでこれをシリンジ(注射器のようなもの)に入れ、モールド内に注入する。この時、気泡や隙間が生じないプラグーで圧接し、ガラス練板上に置く。
- (6) 透明ストリップスを介して分銅(500g)で押さえ、室温にて10分間、静置する。  
この状態でGICを硬化させる。
- (7) モールドから試料を取り出し、37°C、湿度100%の状態(水を含ませた濾紙で試料を包む)で50分間、静置する。  
この工程は、GICが使用される口のなかの環境としてストレスを与える工程である。
- (8) 各試料を蒸留水に浸漬し、三点曲げ試験直前まで37°Cで23時間保存する。  
その間に耐水ペーパー及びエバンスを利用して試料のバリ除去を行うと共に、マイクロメーターを用いて試料中央部のサイズ測定( $d=0.01\text{mm}$ )を行う。
- (9) 精密万能試験機(島津オートグラフAG10TA)を用いて三点曲げ試験を行う。試料の下に配置する、2つのrod間の長さは16mmとし、crossheadのスピードは0.5 mm/minとする。
- (10) 計測値間の統計学的有意差にはt検定を用いる。

[0038] [結果]

三点曲げ試験の結果を以下に示す。

- (1) 比較例I・ $23.8 \pm 2.0\text{MPa}$
- (2) 比較例2・ $24.4 \pm 1.0\text{MPa}$
- (3) 実施例1・ $37.3 \pm 2.7\text{MPa}$
- (4) 比較例3・ $25.6 \pm 2.2\text{MPa}$
- (5) 比較例4・ $15.4 \pm 1.0\text{MPa}$

[0039] 上記結果から、本発明の実施例1のGICは、比較例1ないし4のGICに対して優れた強度を実現する。

[0040] 以上の結果に基づき、ハイドロキシアパタイトを極微細粉末にしてGIC用ガラス粉末へのハイドロキシアパタイトの極微細粉末の添加混合は、化学硬化型GICの曲げ強度を、光硬化型GICと同程度にできると判定される。

[0041] さらに、以下の条件で混和15分後における2条件、すなわちドライ状態とウェット状態で、実施例1と比較例2の3点曲げ試験をすると以下の結果となる。

[0042] [実施例1と比較例2のGICの硬化と試験方法]

(1) 電子天秤[Satorius社(ドイツ)製]により、IX粉末、IX液、及びHApを秤取する。

(2) 秤取したIX粉末とHAp粉末は、自動混和器(ボルテックス)にて1分間、混和する。

(3) ステンレススチール製のモールド(3.0mm×3.0mm×25.0mm)に分離材(SURE SEP)を小筆で塗布した後、エアーで薄くのばす。

(4) プラスチックスパチュラを用いて紙練板上で混和粉末とIX液を45秒間、練和する。

(5) 次いでこれをシリンジ(注射器のようなもの)に入れ、モールド内に注入する。この時、気泡や隙間が生じないプラグーで圧接し、ガラス練板上に置く。

(6) 透明ストリップを介して分銅(500g)で押さえ、室温にて10分間、静置する。  
この状態でGICを硬化させる。

(7) モールドから試料を取り出し、2分30秒後に、ウェット群は蒸留水に浸漬し、ドライ群は室内に放置する。

この工程は、GICをウェット状態とドライ状態とする工程である。

(8) 耐水ペーパー及びエバンスを利用して試料のバリ除去を行うと共に、マイクロメーターを用いて試料中央部のサイズ測定( $d=0.01\text{mm}$ )を行う。

(9) 精密万能試験機(島津オートグラフAG10TA)を用いて三点曲げ試験を行う。試料の下に配置する、2つのRod間の長さは16mmとし、Crossheadのスピードは0.5 mm/minとする。

## [0043] [結果]

三点曲げ試験の結果を以下に示す。

## (1)ドライ状態

実施例1・・・ $13.1 \pm 7.0$ MPa

比較例2・・・ $8.2 \pm 2.2$ MPa

## (2)ウェット状態

実施例1・・・ $16.1 \pm 4.5$ MPa

比較例2・・・ $11.1 \pm 2.5$ MPa

[0044] 上記結果から、ハイドロキシアパタイトをHAp100細とする本発明の実施例1のGICは、ハイドロキシアパタイトをHAp100とする比較例1のGICに対して、練和15分間で、乾燥状態においても、また水中においても優れた強度を実現する。

[0045] さらにまた、HApを添加しないGICと、HAp100細を添加する実施例1のGICと、HAp100を添加する比較例2のGICをX線マイクロアナライザー (EPMA)を使用して、以下の化学分析すると以下の結果を示す。

## [0046] [方法]

X線マイクロアナライザー (EPMA) : SEMで観察されたコア、HApおよび各試料のマトリクス部をEPMA (Link Pentafet OXFORD)を用い点分析を行う。この測定に使用する試料は、前述の三点曲げ試験で使用して破断された材料であって、その破断面部を測定部位とする。

なお、GICのマトリクス部は以下の方法で抽出する。

(1) 直径6mm×厚さ2mmのステンレススチール製のモールドに、シリンジを用いて練和したセメントを注入する。

(2) 上から透明ストリップス (セルロイドストリップス GC) を置き、モールドを逆さまにしてガラス練板上に置き、上から500gの分銅で押さえる。

(3) 十分に硬化するまで待ち (30分)、試料をモールドから取り出す。

(4) 透明ストリップスと接していた試料最表層に、マトリクスのみが形成される。

[0047] 以上の方法で抽出されたマトリクス部に含まれるAl、Si、Caを検出し、各元素の含有量の割合 (%) を求めて比較すると以下のようになる。

[0048] (1) HApの添加されないGICのマトリクス部

Al··43.9±1.0%

Si··55.8±0.6%

Ca····0.3±0.3%

トータル100%

(2) GICに添加されたHAp

Al··12.7±1.8%

Si··11.2±1.0%

Ca··76.1±2.6%

トータル100%

(3) HAp100細の添加された実施例1のGICマトリクス部

Al··38.2±0.7%

Si··46.1±1.3%

Ca··15.7±1.7%

トータル100%

(4) HAp100の添加された比較例2のGICマトリクス部

Al··40.2±1.0%

Si··54.5±1.1%

Ca····5.3±1.8%

トータル100%

[0049] 以上の結果は、実施例1のGICが、多孔質のHApがGICの深部までGICと反応していることを示す。それは、GICにはCaがほとんど含まれず、HApには多量のCaが含まれることから、実施例1のGICのマトリクス部に15.7%と相当に多量のCaが含まれることは、HApのCaがGICのマトリクス部に反応していることを示すからである。また、比較例2のGICのマトリクス部は、Caの含有量が5.3%と少ない。このことは、比較例2のGICは、HApを添加するにもかかわらず、HApのCaがGICのマトリクス部に効果的に反応しないことを示す。

[0050] また、GICに添加されたHApは、反応前のHApには含有しないAlやSiの含有量

が増加することから、多孔質で特定粒径のHAp100細においては、深部までガラス  
アイオノマーセメントと反応していることが示される。すなわち、マトリクス部には、GICの  
AlとSiがHApに移行して反応し、さらに、HApのCaがGICに移行して反応し、GIC  
とHApとが効果的に反応していることが明白となる。

[0051] さらにまた、実施例1と比較例2、3のGICのCa含有量をX線分光分析(XPS)で元素  
分析すると以下のようなになる。ただし、X線分光分析は、GICのマトリクス部の元素を  
分析する。

[方法]

X線分光分析装置(ESCA-1000AX、島津)を用いて、X線源をMg-K $\alpha$ 、出力を1  
0keV、30mAとして、試料のマトリクス中の元素定量分析を行う。深さ方向分析は  
、Arガス圧を $5 \times 10^{-4}$ Pa、エミッション電圧・電流をそれぞれ2keV、20mAとして、A  
rスパッタリングを行い表面をエッチングすることにより行う。エッチング速度は20 Å (A  
l<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)/minuteとする。なお、測定元素はC、O、F、Al、Si、P、Caとする。

[0052] [結果]

実施例1のGICのマトリクス部のCa含有量は、比較例3<比較例2<実施例1となり  
、実施例1のGICマトリクス部はCaが多くなる。このことから、実施例1のGICは、添加  
するHApのCaとGICとが効果的に反応することが示す。すなわち、HApに含まれる  
CaがGICに反応してマトリクス部のCaが多くなるからである。

[0053] さらに、このことは、特定のHApを添加することにより、今までにないPおよびCaを含  
む新種のマトリクスが生成されていることを示す。また、GICは、Caを多く含むほど  
曲げ強さは向上するという関係が認められる。ハイドロキシアパタイトに結晶状のHAp  
200群を使用する比較例3のGICに比較して、多孔質で特定粒径のHApを使用する  
実施例1のGICマトリクス部は、セメントの液とより反応し曲げ強度が向上する。

[実施例2]

[0054] GICガラス粉末に対するアパタイトの添加混合量

[材料と方法]

実施例1の記載と同様にして、IX粉末、IX液及びHAp100細を用いて行った。即  
ち、IX粉末に対し、HAp100細が、5重量%、8重量%、11重量%、16重量%、19

重量%、25重量%、30重量%及び35重量%になるよう混和して試作粉末を調製の後、各粉末にそれぞれP/Lを3.6として、IX液と練和し、その24時間後に三点曲げ試験を行うと以下のようになる。

[0055] [結果]

三点曲げ試験の結果は、IX粉末に対する、HA<sub>p</sub>100細の混和重量% (計測値MPa) に対して示すと以下のようになる。

5重量%……………27.5MPa

8～30重量%…35～40MPa

35重量%……………28.1MPa

以上の結果に基づき、GICガラス粉末に対する、HA<sub>p</sub>100細の添加混合は約5重量%～約30重量%において、臨床的に利用できる操作性を保ちつつ、機械的強度を有効に増強あるいは向上させることができると判断される。

[0056] 本発明のガラスアイオノマーセメントは、化学硬化型のGICに特定のHA<sub>p</sub>を添加することを特徴とするものであるが、化学硬化型でなくて、光を照射して硬化させる光重合型のガラスアイオノマーセメントにHA<sub>p</sub>を添加しても、以下のようにHA<sub>p</sub>添加による向上効果は得られない。

[0057] 材料には、光硬化型充填用レジン強化ガラスアイオノマーセメントであるジーシーフジIILC EM、ジーシー社製、以下IILC EM)を用いる。実験群は、IILC EMの粉に、実施例1に使用するHA<sub>p</sub>100細を、8重量%、12重量%、および16重量%の割合で混和し試料粉末とする。粉液比は全て3.0とする。これを、25mm×3mm×3mmのモールドに練和セメントを填入し、室温にて10分間放置し硬化させた後温度37℃湿度100%で50分間保存し、その後37℃水中に23時間保存し、万能試験機を用いCrossheadスピード0.5mm/min, スパン長16mmの条件で三点曲げ試験を行う。(N=6)。

[0058] 結果は以下のようになる。

(1) HA<sub>p</sub>を添加しない光硬化型のGIC…43.4±6.0MPa

(2) 8重量%のHA<sub>p</sub>を添加するGIC…40.4±9.5MPa

(3) 12重量%のHA<sub>p</sub>を添加するGIC…43.6±8.1MPa



(4) 16重量%のHApを添加するGIC・・・ $40.5 \pm 10.8$ MPa

[0059] 以上の結果から、光硬化型のグラスアイオノマーセメントに、本発明のHApを添加する効果は全く期待できない。

#### 産業上の利用可能性

[0060] 歯学・医学・獣医学分野の歯や骨組織等の治療用・再生用等の材料。尚、GICは、乳歯齲蝕、幼若永久歯齲蝕および高齢者の根面齲蝕の充填材料、支台築造材料、接着材料等、広く歯科材料として使用されている。また、WHOは東南アジアやアフリカにおいて看護師等による歯を切削しないで虫歯治療する材料としてGICを利用している。従って、この発明により提供される機械的強度が高い化学硬化型GICは、歯科医療において今日より以上に将来、全世界に広く普及し、使用の主流を占めるものと思量される。更に、最近、GIC材料は骨セメントとして整形外科領域や脳外科領域での使用が既に検討されており、医学・獣医学分野への市場の拡大が見込まれる。

#### 図面の簡単な説明

[0061] [図1]比較例2に使用するHAp100の電子顕微鏡写真

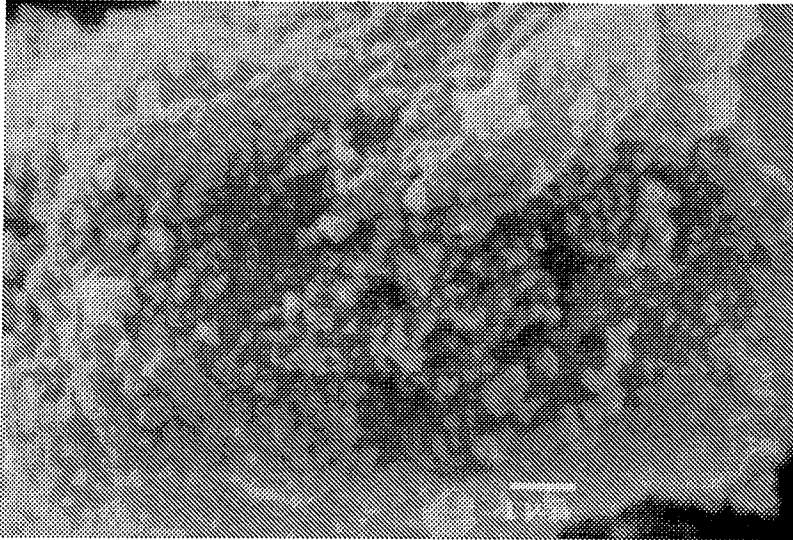
[図2]実施例1に使用するHAp100細の電子顕微鏡写真

[図3]比較例3に使用するHAp200の電子顕微鏡写真

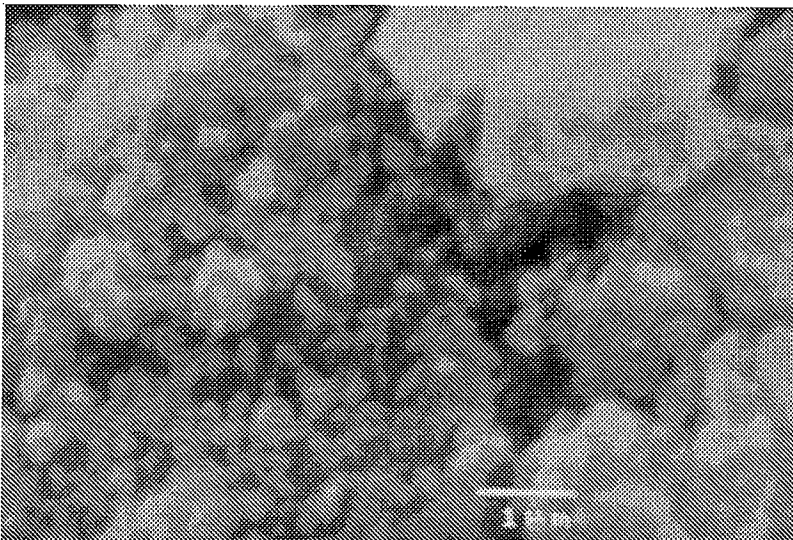
## 請求の範囲

- [1] 平均直径が $0.6\ \mu\text{m}$ 以上であって $100\ \mu\text{m}$ 未満である、多孔質かつ微粒子状のハイドロキシアパタイトを添加混合してなることを特徴とする化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。
- [2] 表面にハイドロキシアパタイトの超微粒子が付着した上記ハイドロキシアパタイトである請求項1に記載される化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。
- [3] グラスアイオノマーセメントがグラスアイオノマーセメント用粉末を含み、このガラス粉末に対するハイドロキシアパタイトの添加混合量が $5.0\sim 35$ 重量%である請求項1に記載の化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。
- [4] グラスアイオノマーセメントが歯科用である請求項1に記載される化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。
- [5] グラスアイオノマーセメントが、医学・獣医学分野の骨治療用である請求項1に記載される化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。
- [6] グラスアイオノマーセメントが、骨組織の修復用または再生用である請求項1に記載される化学硬化型のグラスアイオノマーセメント。

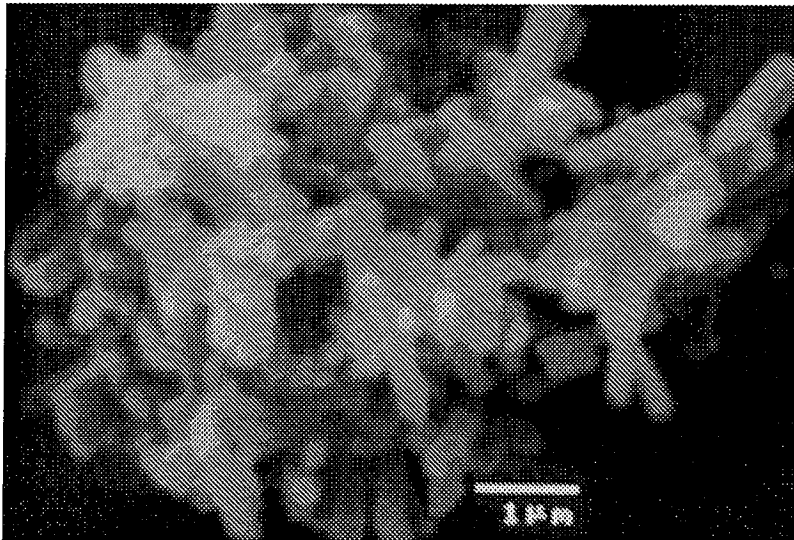
[図1]

HA<sub>p</sub>100の10,000倍像

[図2]

HA<sub>p</sub>100細の15,000倍像

[図3]

HA<sub>p</sub>200の15,000倍像

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/058885

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K6/033(2006.01) i, A61K6/027(2006.01) i, A61L27/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K6/033, A61K6/027, A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CPlus (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Milanita Empizo et al., "Hydroxylapatite ni yoru Kagaku Kokagata Glass Ionomer Cement no Kishitsu Kyoka ni Kansuru Kenkyu", Shoni Shikagaku Zasshi, 2001, Vol.39, No.2, page 338	1, 3-6 2
Y A	Kenji ARITA et al., "Hydroxylapatite Whisker ni yoru Glass Ionomer Cement no Hokyo ni Kansuru Kenkyu", Shoni Shikagaku Zasshi, 2000, Vol.38, No.2, page 368	1, 3-6 2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 June, 2007 (04.06.07)

Date of mailing of the international search report  
12 June, 2007 (12.06.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/058885

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Yoshiko YAMAMOTO et al., "Glass Ionomer Cement Baitai ni yoru Gosei Hydroxylapatite-Polyacrylic Acid Fukugozai ni Kansuru Kisoteki Kenkyu", The Journal of the Japanese Society for Dental Materials and Devices, 1984, Vol.3, No.6, pages 787 to 796; page 789, III-1; page 790; Fig. 4	1,3-6 2
Y A	GU Y. W., et al, Effects of incorporation of HA/ZrO <sub>2</sub> into glass ionomer cement (GIC), Biomaterials, 2005, Vol.26, No.7, Page.713-720	1,3-6 2
Y A	JP 5-168692 A (Nitta Gelatin Inc.), 02 July, 1993 (02.07.93), Par. No. [0003] (Family: none)	1,3-6 2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K6/033(2006.01)i, A61K6/027(2006.01)i, A61L27/00(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K6/033, A61K6/027, A61L27/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CApus (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	ミラニタ エンピーズ 他, ハイドロキシアパタイトによる化学硬化型ガラスアイオノマセメントの基質強化に関する研究, 小児歯科学雑誌, 2001, Vol. 39 No. 2 Page. 338	1, 3-6 2
Y A	有田憲司 他, ハイドロキシアパタイトウイスキーによるガラスアイオノマセメントの補強に関する研究, 小児歯科学雑誌, 2000, Vol. 38, No. 2 Page. 368	1, 3-6 2
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 04.06.2007	国際調査報告の発送日 12.06.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見 秀紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8415

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	山本喜子 他, グラスアイオノマーセメント媒体による合成ハイドロキシapatite-ポリアクリル酸複合材に関する基礎的研究, 歯科材料・器械, 1984, Vol. 3, No. 6 Page. 787-796 , p. 789 III-1. p. 790 図 4	1, 3-6 2
Y A	GU Y. W., et al, Effects of incorporation of HA/ZrO <sub>2</sub> into glass ionomer cement (GIC) , Biomaterials, 2005, Vol. 26, No. 7, Page. 713-720	1, 3-6 2
Y A	JP 5-168692 A(沼田ゼラチン株式会社)1993. 07. 02, 【0003】 (ファミリーなし)	1, 3-6 2