

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4567441号  
(P4567441)

(45) 発行日 平成22年10月20日(2010.10.20)

(24) 登録日 平成22年8月13日(2010.8.13)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 8/65 (2006.01)	A 6 1 K 8/65
A 6 1 K 8/24 (2006.01)	A 6 1 K 8/24
A 6 1 K 8/19 (2006.01)	A 6 1 K 8/19
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 6 1 Q 11/00

請求項の数 12 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2004-506761 (P2004-506761)	(73) 特許権者	390040420
(86) (22) 出願日	平成15年5月23日(2003.5.23)		マックス・プランク・ゲゼルシャフト・ツ
(65) 公表番号	特表2005-531338 (P2005-531338A)		ア・フェルデルング・デア・ヴィッセンシ
(43) 公表日	平成17年10月20日(2005.10.20)		ャフテン・エー・ファオ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/005430		Max-Planck-Gesellschaft zur Foerderung
(87) 国際公開番号	W02003/099234		der Wissenschaften
(87) 国際公開日	平成15年12月4日(2003.12.4)		e. V.
審査請求日	平成18年5月22日(2006.5.22)		ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
(31) 優先権主張番号	102 23 157.5		Berlin, Germany
(32) 優先日	平成14年5月24日(2002.5.24)	(74) 代理人	100061815
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトのエナメル質の誘発された再石灰化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

( i ) ゼラチンならびにリン酸イオンを含有する第一のゲル、  
 ( i i ) リン酸イオンを含有しない第二のゲル、この際第一のゲル層はこの第二のゲルで被覆される、および  
 ( i i i ) カルシウムイオンを含有する媒体、  
 を包含する、歯質上にアパタイトを成長させるための組成物。

【請求項 2】

第一のゲルがゼラチン - グリセリン - ゲルである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

第一のゲルが更にフッ化物イオンを含有する、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

第一のゲルが 2 . 0 ~ 6 . 0 の pH - 値を有する、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 5】

第二のゲルがフッ化物イオンを含有しない、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 6】

第二のゲルがゼラチン - グリセリン - ゲル、多糖類 - ゲルまたはカルボキシメチルセルロース - ゲルから選択される、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の組成物。

10

20

## 【請求項 7】

カルシウムイオンを含有する媒体がカルシウムイオン含有溶液またはカルシウムイオン含有ゲルである、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 8】

カルシウムイオンを含有する媒体が 6 ~ 8 の pH - 値を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 9】

成分 ( i )、( i i ) および ( i i i ) がカリエスによる欠損の再石灰化による処置用である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 10】

保護するアパタイト層を歯質上に形成するための、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 11】

a ) ゼラチンならびにリン酸イオンを含有する第一のゲル、  
b ) リン酸イオンを含有しない第二のゲルおよび  
c ) カルシウムイオンを含有する媒体、  
を包含する歯質上にアパタイトを成長させるためのキット。

## 【請求項 12】

成分 ( a )、( b ) および / または ( c ) が、更に請求項 2 から 8 までのいずれか 1 項に定義されている、請求項 11 記載のキット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はヒトエナメル質の誘発された再石灰化および、特に歯質上へのアパタイトの構築に関する。

## 【0002】

歯はアパタイトおよびタンパク質からなる複合物質である。これはカルシウムおよびホスフェートをベースとする非常に固いバイオマテリアルである。歯冠の外側層であるエナメル質は歯の最も固い部分であり、生存する細胞を含有していない。エナメル質は、典型的には高い配向性の配列を有する無機結晶からなる。エナメル質は、歯の形成の際に関与する細胞が、歯の形成が終了すると死滅するために、一度形成されると、一生にわたってほぼ変化せずに維持される組織である。完成したエナメル質は、アパタイト約 95 質量%、タンパク質および脂質約 3 質量%および水分約 2 質量%からなる。

## 【0003】

歯の損傷、特にカリエス (Karies) による損傷を回避するために、または修復するために、再石灰化システムを使用することがすでに長期間にわたって試みられてきている。その際、リン酸カルシウム化合物を担持することにより歯の状態を改善することが、最初に試みられた。その際に試みられた、すでに完成された歯質、例えばアパタイト、ヒドロキシアパタイトまたはその他のリン酸カルシウム化合物、を歯の上に担持するという一成分システムは、特に EP0666730B1 または WO01/95863 中に記載されている。このようなシステムの問題は、リン酸カルシウム化合物での歯質の治療は、構造的に歯質に類似のアパタイトの成長に導かず、むしろアパタイト結晶の歯質上への単なる堆積に導き、その際アパタイト結晶は歯質とは完全に異なる形態を有するということである。堆積したアパタイト結晶は天然の歯質に対して十分な類似性および付着性を有さないので、エナメル質の強化または損傷の堅牢な充填に作用しない。

## 【0004】

更に、歯の再石灰化を二成分システムで獲得することが試みられ、その際このシステムは通常カルシウム相ならびにホスフェート相を包含する。二成分システムは例えば、WO98/10736 および DE3303937A1 に記載されている。そこに記載されている方法の欠点は、WO98/10736 中に記載されている方法においてはカルシウム溶

10

20

30

40

50

液およびホスフェート溶液を適用の前に合して、こうして準安定の溶液を形成し、これから歯の上でアパタイトを晶出させるということである。この方法は、試薬を口洗浄またはゲルとして使用し、これを歯ブラシでもみ込まなくてはならないので、歯の局所的な治療を可能としない。更に、このシステム中には有機成分が含まれておらず、天然のエナメル質の組成の性質を考慮していない。こうして、エナメル質類似の結晶の形成は不可能である。DE 3 3 0 3 9 3 7 は、カルシウムイオンおよびリン酸イオンを別々に分離して、歯の上に順次施与し、その際相応するイオンをゼラチンマトリックス中に含有するキャップ中に歯を浸漬することにより実施する方法を記載している。提案されている僅か 2 分間の作用時間で、歯の表面上に実際に多量のアパタイトが形成されることを期待することはできない。新たに形成されたアパタイト層がエナメル質に類似の構成を有するということは、視覚材料で証明されていない。

10

#### 【 0 0 0 5 】

その他の研究 (S. Busch 等、Eur. J. Inorg. Chem. (1999), 1643-1653; S. Busch 等、Chem. Master. 13(2001), 3260-3271; S. Busch. Zahnaerztliche Mitteilungen 91, No. 10(2001), 34-38; R. Kniep 等、Angew. Chem. 108, No. 22(1996), 2787-2791) においては、フルオロアパタイト - ゼラチン複合材のバイオミメティック形態形成を研究している。その際、変性したコラーゲン - マトリックス中に拡散することによりフルオロアパタイト凝集体のバイオミメティック成長および自己組織化が観察された。その際、ゼラチン - ゲル中でのフルオロアパタイト形成の基礎は U - 管中でのカルシウム溶液およびホスフェート溶液の二重拡散実験法により試験されている。この研究は使用したゲル中でのフルオロアパタイト球の形成を記載している。

20

#### 【 0 0 0 6 】

本願の課題は、歯質の欠損を再石灰化により改善することのできる方法を提供することである。その他の課題は、保護するアパタイト層で歯質を被覆することである。

#### 【 0 0 0 7 】

この課題は、本発明により次の工程：

- ( i ) ゼラチンならびにリン酸イオンを含有する第一のゲルの施与、
  - ( i i ) 第二のゲルの施与、この際第一のゲル層をこの第二のゲルで被覆する、
  - ( i i i ) カルシウムイオンを含有する媒体の施与、
- を包含し、この際、歯質の表面にアパタイトが構築される、  
歯質上にアパタイトを成長させる方法により解決する。

30

#### 【 0 0 0 8 】

本発明は、特に歯質上にアパタイトを成長させるための薬剤またはキットを製造するための、

- ( i ) ゼラチンならびにリン酸イオンを含有する第一のゲル、
  - ( i i ) リン酸イオンを含有しない第二のゲル、この際第一のゲル層はこの第二のゲルで被覆される、および
  - ( i i i ) カルシウムイオンを含有する媒体、
- の使用に関する。

#### 【 0 0 0 9 】

本発明により、意外にも、エナメル質類似材料の現実の成長を達成することが可能である。著しい利点は、構造的に天然のエナメル質と大きな類似性を有する、小さなアパタイト針状晶の高い規則性が得られるというにある。相応する基材配向性 (Substratorientierung) において、成長したアパタイトと本来の歯質との間に実質的に全く差異を認識することができない。

40

#### 【 0 0 1 0 】

本発明のその他の利点は、例えば REM - 図に支持されているように、歯基材 (Zahnsustrat) 上へのフルオロアパタイト結晶の真の成長から出発することができるということである。この新規の層のビッカース硬度は天然のエナメルに相当する。個々の工程の実施は、原則的に患者自身によってエナメル質の再石灰化を実施することができる程度に簡単

50

である。このゲルは損傷を受けた位置に局所的に施与することができ、そこで硬化する。加熱したゲルは非常に迅速に冷却するので、個々の工程間にほとんど待機時間は必要ない。

#### 【 0 0 1 1 】

ゲルの軟化温度は、通常の体温を僅かに越えている（ 3 8 ~ 4 2 ）ので、作用時間の間、ゲルの溶融を阻止することができる。こうして、未制御の石灰化は回避することができる。

#### 【 0 0 1 2 】

ホスフェート含有ゲルにフッ化物イオンを添加することにより、酸に対する層の耐性は上昇する。

10

#### 【 0 0 1 3 】

本発明により、誘発された再石灰化によりエナメル質欠損を再生することは可能である。体温で固体であり、歯の該当する位置に局所的に施与することができる二層のゲルの使用、およびカルシウムイオン含有媒体としての口腔洗浄の適用により、歯の上に直接成長するエナメル質類似物質の形成を生じさせる石灰化条件が達せられる。従来開示された二重拡散法においては、ゼラチンゲル中でのカルシウムイオンおよびリン酸イオンの向流拡散により生じるフルオロアパタイトが、その有機質量割合が成熟したヒトエナメル質に相当する球状の凝集体を形成するということを示しているだけである。しかしながら、この二重拡散法は、ヒトでエナメル質の再石灰化を可能にする可能性も開示していないし、この可能性に関して全く示唆することもない。二重拡散法で使用した実験法は小さな球状物を形成することを実現しているが、基材上にアパタイト材料の均質な層を成長させることを可能にしていない。このことは、本発明方法により初めて可能になった。

20

#### 【 0 0 1 4 】

本発明は特にヒトに使用することを可能にした。その際、例えば小さなカリエスによる欠損を、誘発された再石灰化により治癒するか、または歯の敏感な位置を保護するアパタイト層で被覆することができる。その際、治療のための方法は、有利に次のように行われる：先ず、カリエスの位置（Karioese Stelle）を約 5 0 の温ホスフェート含有ゲルの薄い層で塗布するか、または加温可能である好適な注射器で施与する。このゲルは歯の表面上で迅速に硬化し、同じ方法で保護ゲルで被覆する。次いで、一日あたり、1 ~ 3 回カルシウム溶液で約 1 0 分間口腔洗浄を実施する。洗浄と洗浄との間は、歯をプラスチックまたは金属からなっていてよい適当なキャップで被覆し、こうして患者は妨害されず、かつ再石灰化は妨害されずに実施される。多くの歯が該当する場合、歯列全体を、例えば歯ぎしりに対して使用されるような、細長い枠で保護することもできる。2 日毎にゲルを交換し、この機会に、該当する歯を清浄にし、殺菌する。

30

#### 【 0 0 1 5 】

本発明により、先ず歯質上に第一のゲルを施与する。このゲルはゼラチン並びにリン酸イオンおよび場合によりその他の成分を含有する。第一のゲル中のゼラチンの含量は有利に少なくとも 1 5 質量%、より有利には 2 5 ~ 4 0 質量%、更に有利には 2 5 ~ 3 0 質量%である。ゼラチンは、特に形成されるアパタイトの形態の形成の際に機能する。ゼラチンを使用する際に天然のエナメル質と著しく類似のアパタイト材料が歯質の表面に析出するということが、意外にも確認された。これに対して、他の有機マトリックスを使用する際に、アパタイト結晶の他の形態が観察され、こうして本発明において目指した、歯質の表面にアパタイトを構築することには導かない。

40

#### 【 0 0 1 6 】

ゼラチンは、特に、動物の皮膚および骨中に含有されるコラーゲンの加水分解により得られるポリペプチドである。ゼラチンは、通常 1 5 0 0 0 から 2 5 0 0 0 0 g / モルを越える分子量を示し、かつコラーゲンから酸性またはアルカリ性の条件下に獲得することができる。本発明においては、次のゼラチンを使用するのが有利である：酸性加水分解ゼラチン種（タイプ A）、例えば高いブルーム値、例えば 2 5 0 ~ 3 5 0 ブルーム、を有する、ブタの皮またはウシの皮膚から製造される酸性加水分解ゼラチン種（ブルーム値（Blo

50

mwert) とは、ゲル硬度 (Gelfestigkeit) を示す特性値であり、一般にブルーム値が高いほどゼラチン中の長鎖分子の割合が高く、ゲル硬度が高いと言える)。

【 0 0 1 7 】

アパタイトの所望の形態の形成および歯質の表面への構築のために含有されているゼラチンの他に、第一のゲルは更にリン酸イオンを含有する。このリン酸イオンはリン酸カルシウムから構成されているアパタイトの基礎成分である。第一のゲル中のリン酸イオン濃度は有利に、少なくとも  $0.01$  モル / l であり、より有利には少なくとも  $0.05$  モル / l で、 $0.5$  モル / l まで、更に有利には  $0.2$  モル / l まで、かつ殊に有利には  $0.08$  モル / l である。

【 0 0 1 8 】

第一のゲルは、有利に通常の体温を越える軟化温度を示し、こうしてこのゲルは体温では固体である。第一のゲルの軟化温度は有利に  $38 \sim 45$  の範囲にあり、より有利には  $38 \sim 42$  の範囲にある。第一のゲルは有利に加温した形で、例えば  $45 \sim 55$  に加熱されて施与される。施与した後に、このゲルを冷却し、固体にする。

【 0 0 1 9 】

本発明により、更なる工程において第二のゲル、いわゆる保護ゲルを施与する。この第二のゲルで、特に第一のゲルを被覆する。ゲル被覆層として機能するこの保護ゲルは、意外にも、石灰化、すなわちアパタイトの形成が主にもしくは完全に歯表面で生じ、そしてゲル液体界面層では生じないように作用する。本発明方法により達せられる二層のゲル構成により、歯質上へのアパタイトの構築もしくは成長が生じ、公知技術において記載されているようなゲルの内部でのアパタイト球の晶出もしくは形成は生じない。こうして、二層の構成によってのみ実際に使用可能で技術的に意義のある歯の再石灰化が可能である。

【 0 0 2 0 】

第二のゲルの pH - 値およびゲル濃度は、典型的には第一のゲルに関して記載されている値に相当する。第二のゲルも有利に  $38 \sim 45$  の軟化温度、特に  $38 \sim 42$  を有し、かつ殊に有利に  $45 \sim 55$  に加熱して施与するのが有利である。

【 0 0 2 1 】

最後に、第 3 の工程においては、カルシウムイオンを含有する媒体を施与する。カルシウムイオンを含有する媒体は、アパタイトの形成のために必要な基礎成分を、すなわちカルシウムイオンを供給する。このカルシウムイオンは保護ゲルおよび第一のゲル層を通過して、歯質の表面まで拡散し、そこでアパタイトとして堆積する。カルシウムイオンを含有する媒体中のカルシウムイオンの濃度は有利に少なくとも  $0.01$  モル / l、より有利には少なくとも  $0.05$  モル / l で、 $0.5$  モル / l までであり、より有利には  $0.2$  モル / l まで、および特に  $0.13$  モル / l である。

【 0 0 2 2 】

本発明により意外にも平行にまたは放射状に成長するアパタイト結晶の均質な層が形成されることが確認された。更に、この層は天然の歯質に対して全く縁部間隙 (Randspalt) を有さないか、またはサブミクロン (submikrometer) の大きさである。アパタイト結晶の成長方向はエナメル質結晶柱 (Schmelzprismen) の配向に関係なく、基材に鉛直に行われ、こうしてエナメル質結晶柱の相応する配向においては、人工的に成長する結晶の長手方向配向は結晶柱中の結晶と十分に同一に伸びる。エナメル質結晶と成長したフルオロアパタイトの大きさ (Groessenordnung) は同じである。層の内部では、密で均質な充填が観察される。更に、施与されたアパタイト層は天然のエナメル質に相当するビッカース硬度を示す。本発明により施与されたアパタイト層は特に  $250 \sim 400$  HV の範囲にビッカース硬度を有する。

【 0 0 2 3 】

達せられる層厚はゲル交換の頻度に依存するので、任意の厚さでアパタイト層を施与することが、本発明により可能である。これまで、ゲル交換あたり、 $1 \mu\text{m}$  までの層厚を達成することができる。

【 0 0 2 4 】

有利な実施態様においては、第一のゲルとしてゼラチン - グリセリン - ゲルを使用する。ゼラチン対グリセリンの質量比は、この際有利には 1 : 5 ~ 5 : 1 であり、特に有利には 1 : 2 ~ 2 : 1 である。グリセリンは、ゲルの軟化温度を通常のヒトの体温以上に上昇させる効果を有している。石灰化の間二層システムを保持して、目的とする制御された結晶堆積を可能にするために、目標とするゲル硬度は必要である。液状のゲル中では、歯で成長しない微細な結晶物質が自然に析出する。

【 0 0 2 5 】

第一のゲルは、有利に更にフッ化物イオンを含有している。フッ化物は例えばフッ化ナトリウムまたはフッ化アンモニウムとして供給することができる。この実施態様においては歯質の表面上にフッ素の富化したアパタイトまたはフルオロアパタイトを成長させることができる。フルオロアパタイトは、天然のエナメル質のカーボネート含有ヒドロキシアパタイトより特に酸耐性であり、この際フルオロアパタイトから形成される層の形態は天然のエナメル質とそれでも大きな類似性を示す。

【 0 0 2 6 】

アパタイトまたはフルオロアパタイトの成長速度は特に第一のゲルの pH - 値により決定される。第一のゲルは 2 . 0 ~ 6 . 0 の pH - 値、特に 4 . 0 ~ 6 . 0 の、より有利には 5 . 0 ~ 5 . 5 の pH - 値を有する。

【 0 0 2 7 】

本発明の、主要な特徴部は第二のゲルとしての保護ゲルの使用である。この保護ゲルでリン酸イオン含有の第一のゲル層が被覆される。この保護ゲル層の使用により、歯質の表面にのみアパタイト形成が生じ、従来技術において公知の方法で観察されるようなアパタイト結晶または複合体凝集の自然な晶出は生じないということが意外にも見いだされた。こうして、二重拡散室での実験とは異なり、目的にかなった歯質表面の被覆が得られる。第二のゲルはアパタイト中に構築されるべき材料を全く含有しないのが有利であり、すなわち特にリン酸イオン、カルシウムイオンおよび / またはフッ素イオン不含であるのが有利である。第二のゲルの形成のためには、同様にゼラチンを使用するが、その際ゼラチン - グリセリン - ゲルが有利である。しかしながら、第二のゲルとしてはその他のゲル、例えば多糖類、すなわちアガロースまたはカラギナン、並びにカルボキシメチルセルロースを使用することができる。

【 0 0 2 8 】

最後に、本発明により第一のゲルおよび保護ゲルで被覆した歯質をカルシウムを含有する媒体で処理する。カルシウムを含有する媒体としては、例えばカルシウムイオン含有溶液および / またはカルシウムイオン含有ゲルを使用することができる。その際、カルシウムイオン含有媒体は有利に水溶性カルシウムイオンを含有する塩、有利に  $\text{CaCl}_2$  から製造される。

【 0 0 2 9 】

カルシウムイオン含有媒体は有利に 6 ~ 8 の pH 値を有する。

【 0 0 3 0 】

こうして、本発明によりアパタイトの両方の成分、すなわちリン酸イオンおよびカルシウムイオンはそれぞれ別々に独立した成分として供給され、その際リン酸カルシウム形成が歯質表面上で初めて行われる。

【 0 0 3 1 】

アパタイト形成の際のプロトン放出による石灰化先端での局所的酸過剰を回避するために、ホスフェートゲルに緩衝系を添加するのが有利であり、これは有利には酢酸緩衝剤または - - - トリス - ( ヒドロキシメチル ) メチルアミン - 緩衝剤である。

【 0 0 3 2 】

第一のゲルでの処理の前に、歯質を前処理することができる、特に脱脂、腐食 ( anaetzing ) および / または洗浄することができる。例えば、より良好な効果のために歯表面をエタノールで脱脂し、かつリン酸で腐食し、最後に脱塩水で洗浄することができる。

【 0 0 3 3 】

本発明による方法は特にヒトの歯またはエナメル質の治療のために好適である。その際、カリエスによる欠失は再石灰化により処置するかまたは歯質を予防的に保護するアパタイト層またはフルオロアパタイトで被覆することもできる。アパタイト層は基材としてのエナメル質上にも象牙質上にも形成することができる。

【 0 0 3 4 】

更に、本発明は組成物もしくはキットにも関し、これは特に前記使用のために好適であり、

- a) ゼラチンならびにリン酸イオンを含有する第一のゲル、
  - b) リン酸イオンを含有しない第二のゲルおよび
  - c) カルシウムイオンを含有する媒体、
- を包含する。

10

【 0 0 3 5 】

第一のゲルおよび第二のゲル並びにカルシウムイオンを含有する媒体の有利な実施態様はすでに前述されている。

【 0 0 3 6 】

図 1 ~ 6 は歯質上に成長したアパタイトの R E M - 写真を示す。

【実施例】

【 0 0 3 7 】

例 1

工程 1 : 歯質の調製

20

ヒトの歯 ( 任意 ) をその歯根から分離し、歯冠を約 0.5 mm の幅のプレートに切断し、すなわちエナメル結晶柱の縦軸が切断方向に斜めに配向されているように切断した。このプレートを 30 % 濃度のリン酸溶液に 30 秒間浸漬し、脱塩水で洗浄し、かつ乾燥した。

【 0 0 3 8 】

工程 2 : ゲルの調製

ゼラチン 8.56 g、85 % のグリセリン溶液 8.24 g、 $H_2O$  7.26 g、2 N  $NaOH$  1.8 ml、2 N  $HAc$  2.7 ml、 $NaF$  13.8 mg、 $Na_2HPO_4$  236 mg を 80 で攪拌下に均質なゲルを製造し、その pH - 値は 5.0 である。その他のゲルは、ゼラチン 8.56 g、85 % のグリセリン溶液 8.24 g および  $H_2O$  11.76 g から製造した。0.133 モル濃度のカルシウム溶液を  $CaCl_2$  - 塩から製造した。

30

【 0 0 3 9 】

工程 3 : 歯表面の誘発された石灰化

歯のプレートの表面をホスフェート含有ゲル約 0.5 ml で塗布した。これが硬化した後、添加物を含有しないゲル約 0.5 ml での被覆を実施した。この歯のプレートを片側が閉鎖されたプラスチック管中に入れて、カルシウム溶液中で 37 で貯蔵した。ゲルおよび溶液を 7 日毎に新しくし、全部で 16 回実施した。成長した層の評価のために、層厚を測定するために切断面に対して鉛直に試料を割った。図 1 中の R E M - 写真が裏付けるように、層厚 7.2  $\mu m$  を有する伸張した結晶の均質な層が形成されている。成長速度は約 450 nm / 週に相当する。

40

【 0 0 4 0 】

例 2

例 1 と同様に実施するが、歯のプレートの切断方向はエナメル質の結晶柱の縦軸に対してできるだけ鉛直である。更に、この試料を 36 で貯蔵し、カルシウム溶液に毎日 60 分間のみ浸漬した。ゲルを 2 日間毎に交換した。試料を 10 回の交換サイクルの後検査した。R E M - 写真 ( 図 2 ) は平行に配列する結晶の均質な層を示し、その配向および大きさは天然のエナメル質に相当する。サブミクロンの大きさの縁部間隙が認められる。層厚は、2.7  $\mu m$  であった。これは 135 nm / 日の成長速度に相当する。

【 0 0 4 1 】

例 3

50

歯の調製を、例 1 と同様に実施したが、プレートの切断方向はエナメル結晶柱の縦軸に十分に平行に実施した。この試料を 37 に保持し、交換サイクルは例 2 に相応するが、ゲルを全体で 36 回新しくした。REM - 写真 (図 3 a) は均質な層厚 15  $\mu\text{m}$  を示した。この際、重なり合って成長した放射状の構造を表し、これは天然の歯表面の良好な密閉を達成する。歯に対する縁部間隙は最少であり、天然表面の最も小さい形態学的な特性まで成長した材料により写し取られる (複製と同様)。エナメル結晶および成長したフルオロオパタイトの大きさおよび形態は同一である (図 3 b 参照)。成長速度は約 210 nm / 日である。

【0042】

例 4

方法を例 2 に相当して実施するが、ホスフェートゲルに関しては 755.2 mg を使用し、このゲルを 5 回だけ交換する。例 2 と同様に REM - 写真 (図 4 a) はエナメル質結晶と成長したフルオロオパタイトの一致する配向を示す。しかしながら、結晶はまだ完全には完成していない。層厚は 5  $\mu\text{m}$  であり、相応する成長速度は 500 nm / 日に相当する。

【0043】

例 5

方法を例 4 a に相応して実施するが、切断方向をエナメル質結晶柱の縦軸に平行に実施し、試料をゲル - 交換サイクル 10 回の後に初めて検査した。層は 9  $\mu\text{m}$  で例 4 からのもよりほぼ 2 倍の厚さである (図 5 参照)、このことは成長速度の直線性を示している。この層は例 4 における層より完成したものに見える。天然の材料と成長した材料との間の縁部間隙がないことは明らかである。図 4 b はこれらの層の上方からの平面図を示し、この層は形態学的に十分に全ての層を代表するものである。

【0044】

例 6

合成条件をカリエスにより生じた歯の硬質物質損傷における現実的な問題に適合させるために、小白歯の咀嚼面中に寸法 (H x B x T) 3 x 3 x 2 mm を有する空洞を掘る。その他の処置は例 3 と同様に実施する。しかしながら、カルシウム溶液は 0.233 モル / l を含有する。次いで、歯の試料を、空洞の輪郭を認識することができる様に切断して開く。図 6 a + b は、空洞の底も側壁も成長していることを明らかに示している。

【0045】

全ての記載した合成法は、結晶の形態および配列に基づいて天然のエナメル質に大きな類似性を有する、強固に付着するフルオロオパタイト層に導く。成長する結晶の配向は原則的に基材の表面に対して鉛直である。交換サイクルの相応する繰り返し頻度により原則的に任意の層厚の層を形成することができる。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図 1】例 1 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの REM - 写真を示す。

【0047】

【図 2】例 2 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの REM - 写真を示す。

【0048】

【図 3 a】例 3 による試料の、歯質上に成長した放射状の構造を示すアパタイトの REM - 写真を示す。

【0049】

【図 3 b】例 3 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの REM - 写真を示す。

【0050】

【図 4 a】例 4 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの REM - 写真を示す。

【0051】

【図 4 b】例 5 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの上方から見た REM - 写真を示す。

10

20

30

40

50



【 0 0 5 2 】

【図 5】例 5 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの R E M - 写真を示す。

【 0 0 5 3 】

【図 6 a】例 6 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの R E M - 写真を示す。

【 0 0 5 4 】

【図 6 b】例 6 による試料の、歯質上に成長したアパタイトの R E M - 写真を示す。

【 図 1 】



Abb.1

【 図 2 】

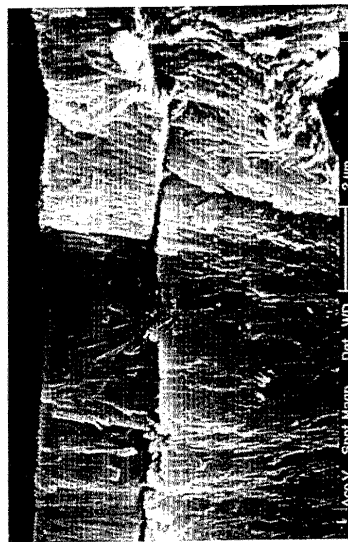


Abb.2

【図 3 a】



Abb. 3a

【図 3 b】



Abb. 3b

【図 4 a】



Abb. 4a

【図 4 b】

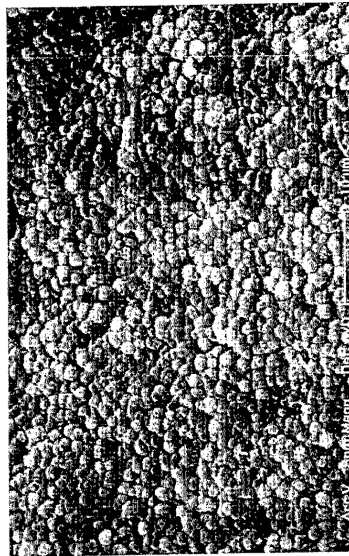


Abb. 4b

【図 5】



Abb. 5

【図 6 a】



Abb. 6a

【図 6 b】



Abb. 6b

---

フロントページの続き

- (74)代理人 100099483  
弁理士 久野 琢也
- (74)代理人 100114890  
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (74)代理人 230100044  
弁護士 ラインハルト・アインゼル
- (72)発明者 スザンネ ブッシュ  
ドイツ連邦共和国 ドレスデン ヴァッハヴィッツグルント 7 2
- (72)発明者 リューディガー クニープ  
ドイツ連邦共和国 ランゲンフェルト ヴッペルシュトラッセ 2 6 アー

審査官 川口 裕美子

- (56)参考文献 特開昭49-094187(JP,A)  
特開平05-255029(JP,A)  
特開2002-114656(JP,A)  
米国特許第04397837(US,A)  
西独国特許出願公開第03303937(DE,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 6/00,8/00  
A61L 27/00