



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類⁴ C01B 25/32, 25/455, G01N 30/48</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO 86/ 03733</p> <p>(43) 国際公開日 1986年7月3日 (03. 07. 86)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP85/00693</p> <p>(22) 国際出願日 1985年12月18日 (18. 12. 85)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭59-265270 特願昭60-38655 特願昭60-206693 特願昭60-250925</p> <p>(32) 優先日 1984年12月18日 (18. 12. 84) 1985年3月1日 (01. 03. 85) 1985年9月20日 (20. 09. 85) 1985年11月11日 (11. 11. 85)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 関東化学株式会社 (KANTO KAGAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 井上千也 (INOUE, Senya) [JP/JP] 〒344 埼玉県春日部市大沼2丁目71-45 Saitama, (JP) 小野 晃 (ONO, Akira) [JP/JP] 〒120 東京都足立区青井3丁目5-26-612 Tokyo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 南 孝夫 (MINAMI, Takao) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互第一ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: CALCIUM-PHOSPHORUS TYPE APATITE HAVING NOVEL PROPERTIES AND PROCESS FOR ITS PRODUCTION</p>		
<p>(54) 発明の名称 新規な特性を有するカルシウム-リン系アパタイトおよびその製造方法</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A process for producing calcium-phosphorus type apatite, which comprises using as the solvent water or a water-immiscible organic solvent, alone or as a combination, adding a calcium compound and a phosphorus compound soluble in the employed solvents, spraying the solution into a flame or a heating zone to produce calcium-phosphorus type apatite by thermal decomposition reaction, a calcium-phosphorus type apatite obtained by the process, and the use thereof as a packing for chromatography.</p>		

(57) 要約

本発明は、水または水と相溶性の有機溶媒をそれぞれ単独で溶媒として用いるかあるいは両者を混合溶媒として用い、使用した溶媒に対し可溶性のカルシウム化合物およびリン化合物を加えて混合して原料溶液を調製し、その原料溶液を火炎中または加熱帯域中に噴霧して、熱分解反応によりカルシウム-リン系アパタイトを生成せしめることを本質的な特徴とするカルシウム-リン系アパタイトの製造方法ならびに該製造方法により得られる新規な特性を有するカルシウム-リン系アパタイトおよび該カルシウム-リン系アパタイトのクロマトグラフィ-用充填剤としての使用に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	ML	マリ-
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリア	NO	ノルウェ-
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DK	デンマーク	MC	モナコ	TG	トーゴ
FI	フィンランド	MG	マダガスカル	US	米國

(1)

明 細 書

発明の名称

新規な特性を有するカルシウムーリン系アパタイトおよびその製造方法

5 技術分野

本発明はカルシウムーリン系アパタイトおよびその製造方法ならびにそのクロマトグラフィー用充填剤に関する。即ち、本発明は噴霧熱分解法により、Ca/P比をコントロールしたカルシウムーリン系アパタイトの製造方法
10 法に関する。

本発明に係るカルシウムーリン系アパタイトは、高速液体クロマトグラフィー用充填剤として好適な球形ヒドロキシアパタイト、及びバイオセラミックス用原料粉体として好適なサブミクロンの粒径から成るアパタイトを
15 提供するものである。

背景技術

カルシウムーリン系アパタイトは、生体高分子、ふつ素イオン、重金属イオンなどの吸着剤として独特の性能を有しており、近年は、その生体親和性を利用してタンパク質や酵素などの分離のためのクロマトグラフィー用
20 充填剤としても有用視され、また人工骨や人工歯などのバイオセラミックス材料としても注目されている物質である。

従来、このアパタイトの製造法に関しては、古くから
25 数多くの方法が知られているが、大別すれば、次の様な

(2)

方法が例示される。

(1) 湿式合成法と称せられる、水溶液イオンによつて直接沈殿させる方法。

A. Tiselius , et al. , [Arch. Biochem. Biophys. 65,
5 132 - 155 (1956)] は、湿式沈殿反応法によるヒドロ
キシアパタイトの製造技術を開発し、また、Moreno ら
は、 [E. C. Moreno et al. , J. Res. Natl. Bur. Stand. 72A
(6) , 773 - 82 (1968)] $Ca/P=1.67$ のヒドロキシアパタイト
を合成するための条件を示した。また、これに従つた
10 Larsen らの結果 [S. Larsen , et al. , Experientia 27
(4) , 483 - 85 (1971)] が報告されている。

これらの湿式合成法によると、カルシウム塩の水溶液
とリン水溶液を混合し、イオンの直接的反応によつて沈
殿を生成させアパタイトへ結晶化させるという過程は、
15 原料塩の種類や濃度、混合手順と混合速度、pH調節など
非常に多くの因子によつて、様々な結果を生ずるので、
配合比通りの組成の沈殿を得ることが困難であり、カル
シウムとリンの原子比 Ca/P や生成粉体の物理化学的特
性を再現性よくコントロールすることは極めて困難であ
20 つた。また、沈殿物の戸過洗浄、乾燥、粉碎など多工程
並びに多くの装置を必要とし、その操作も熟練を必要と
するなどの数々の難点があつた。

(2) 乾式合成法と称せられる固体拡散反応による方法。

この方法は、(1)の方法では製造困難な、化学量論組成
25 のヒドロキシアパタイトを合成するのに適しており、

(3)

Fowlerは、カルシウム、ストロンチウム、又はバリウムのピロリン酸塩あるいは炭酸塩の固体反応によつて、これらのアルカリ土金属のヒドロキシアパタイトを合成している〔 B.O.Fowler , Inorg.Chem.13(1) , 207 - 14

5 (1974) 〕。しかしながら、乾式合成法は高温で長時間反応させる必要があるために、多くのエネルギーを消費することや固体-固体反応であるため組成の均一性が得にくいという難点がある。

(3) 水熱合成法と称せられる高圧下での反応による方法。

10 この方法は、主に、大きな結晶を得る目的で行なわれる。

この水熱合成法は高圧での反応を行なわせるために装置が高価であり、操作が複雑であるなどの問題がある。

また、近年、ヒドロキシアパタイトを充填したカラムが市販されるようになり、従来不可能であつた10の5乗
15 ダルトン以上の生体高分子の分離・精製が可能となつたことから、たんぱく質、核酸、酵素などの分離・精製を必要とするバイオテクノロジーの工業化に応えるものとして注目をあびている。

しかしながら、従来技術によるヒドロキシアパタイト
20 よりなる充填剤は、機械的強度が小さく、微粉化し易く、また、充填特性やクロマト特性の再現性が悪く、耐久性に乏しく寿命が短かいため高価なものとなるなどの種々の難点があるため、生体高分子の分離・精製について優れた特性を有するにもかかわらず、広く使用されるには
25 至らず、その難点の解消が切望されている。

(4)

すなわち、これまでのヒドロキシアパタイトは、いわゆる湿式合成法と称せられる方法により製造されるものであるため、Ca/P比のコントロールが難かしく、リン酸分が十分に抜けきらないため、強アルカリ、有機溶剤
5 に弱いという欠点があつた。

Atkinsonらは、湿式加水分解法により、ヒドロキシアパタイトを合成し、〔 A. Atkinson , et al. , J. Appl. Chem. Biotechnol. 23 (7) , 517 - 529 (1973) 〕クロマト
10 グラフイー用として好適であるとしている。しかし加水分解法により合成したヒドロキシアパタイトは、用いたリン酸カルシウム原料の粒子形態、あるいは、結晶の自形の影響を受けて微結晶の集合した粗粒子を形成し易く、これらの粒子は、機械的強度が小さいため、高圧を作用
15 が有つた。更に、微結晶の集合体から成る粒子であるために、充填時における流動性が悪く、しかも上述の如く、その機械的強度が小さいため、高圧を作用させて充填剤粒子を密に詰め、充填粒子間間隙を均一にすることは極めて困難であつた。また、充填の済んだカラムの充填状
20 態を変化させないよう、その取扱いについても、格別の注意を払う必要があるなど、実用上多くの難点が存在した。

高密度のヒドロキシアパタイトセラミックスを作るためのアパタイト原料粉体は、その成型体を高温で焼結す
25 るので、熱安定性に優れていなければならず、そのため

(5)

には、カルシウムとリンの原子比が理論組成比であるアパタイトが望ましい。この点から云えば、理論組成のアパタイトを合成し易い乾式合成法によるアパタイトも、セラミックス用原料として適しているといふことはできるが、しかし、乾式合成法によるものは、アパタイトの合成時において、既に高温で反応を行なつているので、その熱履歴のために、それを粉碎してセラミックス用原料として用いるときの粉体の焼結に対する活性は小さなものとなつてしまう。そのため、緻密な焼結体を得るためには、より高い温度での焼結を必要とし、一方、高温になるほど、アパタイトが分解する割合が増大するといふ不利点を伴う。

米国特許第 4,097,935 号では、沈殿法により pH が 10 ~ 12 の溶液中にリン酸カルシウムのゼラチン状沈殿を生成せしめこれを溶液から分離し、焼成して高密度のヒドロキシアパタイトセラミックスを得ている。しかしながら、こうした湿式合成法は前述した如く、数多くの因子によつて影響を受けるため、再現性よくコントロールすることが困難であるといふ難点がある。

本発明者らは、上述の如き従来技術における欠点を解消し、しかも工程数が少なく、簡便な方法によつてカルシウム-リン系アパタイトを製造する方法について、種種研究を重ねた結果、本発明を完成するに至つた。

本発明は、上述の従来技術とは全く異なる方法でカルシウム-リン系アパタイトを製造する方法ならびにその

(6)

方法により得られた新規な特性を有するカルシウムーリン系アパタイトを提供するものである。

発明の開示

本発明は、まず、第一に、以下述べるとおりのカルシウムーリン系アパタイトの新規な製造方法を提供するものである。

本発明の方法においては、出発原料として、原料の均一な混合を実現するために、水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ単独で溶媒として用い、あるいは水と相溶性の有機溶媒と水の混合溶媒を溶媒として用い、それらの各溶媒に対し可溶性の原料を溶解させて、均一な組成の原料溶液を調製し、これを用いるものであつて、このため、混合による沈殿物を生じさせないという特徴がある。

本発明の方法において、噴霧熱分解反応に用いる原料溶液を大別すると下記のとおりである。

(a) 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単独で溶媒として用いるか、あるいは、水に対して相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、それらの各溶媒に対し可溶性のカルシウムの無機化合物及びリンの無機化合物と、更に必要に応じて酸とを加えて混合し、溶解した酸性の原料溶液。

(b) 水と相溶性の有機溶媒又は水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を用い、それらの各溶媒に対し、可溶性のカルシウムの無機化合物及びリンの有機化合物と、

(7)

更に、必要に応じて、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムのうちから選ばれた1種とを、加えて混合し溶解して均一な組成とした原料溶液。

- (c) 水と相溶性の有機溶媒又は水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、その溶媒に対し可溶性のカルシウムの無機化合物とリンの有機化合物とを加えて、混合溶解して成る溶液に、更にアンモニア水及び／または上記溶液に可溶性のアミンを存在させた原料溶液。
- 10 上記の各原料溶液の調製に関し、以下に、具体的に説明する。
- (1) 上記(a)の原料溶液を調製するにあたって使用されるカルシウムの無機化合物及びリンの無機化合物としては、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、
15 $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_2$ 、 H_3PO_4 、 H_3PO_3 、 H_3PO_2 などが挙げられ、また、有機溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトン、2-メトキシエタノール、エチレングリコール、酢酸2-エトキシエチル、
20 プロピオン酸、ジアセトンアルコール、ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、4メチル2ペンタノン等を使用するのが好適であるが、これらに特に限定されるものではなく、混合によつて、沈殿を生じない均一な溶液を調製し得る原料の組合せであればいずれでもよい。また、
25 のために、必要に応じて加える酸としては、硝酸や塩酸

(8)

は好適なものである。例えば、水酸アパタイトを合成する場合に、使用する酸としては、硝酸が好適であり、塩素を含んだアパタイトを合成する場合には、硝酸の他に、塩酸を使用することもできる。更に、本発明方法において使用される溶媒としては熱分解の方法や原料の組合せ、目的とするアパタイトの粉体特性などに応じて、水を単独で溶媒として用い、あるいは上述の如き水に対して相溶性の有機溶媒を単独で溶媒として用い、あるいは水に対して相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用いることができる。なお、水に対して相溶性の有機溶媒を単独で溶媒として用いる場合でも、原料化合物の組合せによつては、原料化合物中の残留水分や結晶水などのために、結果として反応系が水と有機溶媒との混合溶媒を用いた系になることもあるが、これらのいずれの場合であつても、沈殿を生じないで原料溶液が調製できるものであれば、本発明の方法における溶媒として使用することができる。

(2) 前記(b)の原料溶液を調製するにあつて使用される前記のリンの有機化合物の例としては、 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ 、 $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_3\text{P}$ 、 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}]_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POH}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ 等が挙げられる。また、カルシウムの無機化合物としては、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 等が挙げられる。可燃性有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類やアセトン等が使用される。これらは、い

(9)

ずれも特に限定されるものではなく、均一な組成の溶液を形成し得るカルシウムの無機化合物とリンの有機化合物あるいは有機溶媒の組合せを用いるのであればいずれの組合せでもよい。硝酸カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウムなどは、通常、結晶水を含有しているので、水との混合溶媒を使用しない場合においても、系中には少量の水が存在することとなる。使用する原料は、目的とするカルシウム-リン系アパタイトに応じて選択すればよく、例えば水酸アパタイトを合成する場合には、カルシウム塩として、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ などの硝酸カルシウム塩を使用すればよい。また、塩素アパタイトを合成する場合には、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ との併用、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と NH_4Cl の併用などによつて、塩素アパタイトあるいは水酸アパタイトと塩素アパタイトの固溶アパタイトを得ることができる。臭素アパタイトについても同じように $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の併用、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と NH_4Br の併用などによつて、臭素アパタイトあるいは、臭素アパタイトと水酸アパタイトの固溶アパタイトを得ることができる。

(3) 前記(c)の原料溶液を調製するにあつて、使用される前記のカルシウム化合物及びリンの化合物としては、 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ 、 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}]_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POH}$ 等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。これらの溶

(10)

- 媒にカルシウムの無機化合物及びリンの有機化合物を溶解した溶液に加えるアミンとしては、トリエチルアミン、トリノブチルアミン等が好適に使用される。また、アンモニアを上記溶液に含有させるにはアンモニア水として加えてもよく、あるいはアンモニアガスを上記溶液に通じて溶解させてもよい。このようなアンモニア水やアミンの存在は、 CaO や CaCO_3 の遊離生成を抑制し、アパタイトの生成率を高めるといふ効果をもたらす。この効果は、ヒドロキシアパタイトの合成時に特に著しい。
- 10 なお、前記(b)の原料溶液又は前記(c)の原料溶液を用いる場合に、水に対して相溶性の有機溶媒を単独で溶媒として用いる場合でも、原料化合物の組合せによつては、原料化合物中の残留水分や結晶水などのために、結果として反応系が水と有機溶媒との混合溶媒を用いた系になることもあるが、これらのいずれの場合であつても、沈殿を生じないで原料溶液が調製できるものであれば、この方法における溶媒として使用することができる。
- 15

本発明の方法においては、これらの各原料溶液の組成の均一性を生成物に至るまで維持することを、噴霧熱分解法により溶液中の成分の偏析が起こる体積を極めて微細なものとし、溶媒の蒸発、燃焼を急速に行なつて、液滴内での成分の偏析を極めて小さくするようにすることにより達成したものである。

20

本発明による上記の方法をさらに具体的に説明すると
25 以下の通りである。

(11)

まず、出発原料として、水または水と相溶性の有機溶媒を各々単独で溶媒として用い、あるいはまた、水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、それらの各溶媒に対し、可溶性のカルシウム化合物及びリン化合物を加えて混合し、全体を溶解して原料溶液を調製する。この際の溶液調製のための原料の混合の順序は、必ずしも上述の順序に特定されるものではなく、沈殿を生じないような順序で相互に混合しさえすればよい。また、上記の原料溶液に関しては、カルシウム化合物やリン化合物及び溶媒の組み合わせによつては、均一な溶液を調製するのが困難であつたり、あるいは一度調製した溶液が、時間の経過と共に濁りを生じたりする場合があるが、場合により、酸を加えることによりこれらの問題点は解決される。また、リン化合物として有機化合物を用いる場合に、場合により、アンモニア水を溶液に加えておくと、副生成物や遊離 CaO の生成を抑え、ヒドロキシアパタイトの生成率を向上させる効果がある。このように、必要に応じて、溶液には酸やアンモニア水を加えることができる。混合のための時間は、選択した原料によつて異なるが、全原料が溶解し、均一な組成の溶液になるまで十分に攪拌を行なう。次いで、このようにして調製して得られた溶液を、加圧ノズルや回転円板などによる公知の噴霧方法によりガスバーナーなどの火炎中に噴霧し、あるいはガス炉、電気炉、高温のガスなどにより原料溶液が熱分解を起こす温度域の所望の温度に予め

(12)

加熱された加熱帯域中に噴霧する。かくして、数秒以下の極めて短い時間の間に、通常数10ミクロン以下の微細な液滴となつた溶液中の溶媒の蒸発や燃焼と、溶質の固化・熱分解反応を生ぜしめる。溶媒として、水に対して

5 相溶性である可燃性有機溶媒または、水に対して相溶性の可燃性有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用いる場合には、可燃性有機溶媒自体の燃焼による燃焼熱も熱分解反応に必要な熱源として利用することができる。また、水に対して相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒中の

10 有機溶媒を燃焼させずに混合溶媒の蒸発を促進させるために用いる場合や、水を単独で溶媒として用いる場合には、上述の如きガス炉などの熱の供給源を必要とする。あるいは、有機溶媒の燃焼熱と、ガス炉などによる加熱源の両方を併用することもできる。熱分解反応により生

15 成した粉体は、サイクロン方式などにより捕集する。

噴霧熱分解反応により生成する粉体は、原料化合物の種類や組合せ、噴霧熱分解条件によつては、非晶質相であつたり、アパタイト結晶質相と非晶質相の両相を含んでいたり、アパタイトの他に未反応成分や副生成物が混

20 在したりする種々の場合があるが、いずれも、反応活性に富む粉体であり、用途・目的によつては、こうした反応活性に富んだ粉体を使用するほうが望ましい場合もある。また、別の用途・目的によつては、反応活性を小さくしたり、結晶化度を高めたり、未反応成分や副生成物

25 を減少または無くしたりするほうが望ましい場合もあり、

(13)

その場合には、噴霧熱分解反応によつて生成した粉体を更に空気、水蒸気を加えた空気、不活性雰囲気などの種類の雰囲気中で、アパタイトが分解せずに安定に存在し得る温度範囲の所望の温度で加熱処理することにより、

5 結晶化度などの種々な粉体特性をコントロールしたアパタイトを得ることができる。

例をあげて言えば、水酸アパタイトについては、空気雰囲気中1400℃以下の所望の温度で加熱処理を行なうことによつて、上述の目的を達することができる。

10 また、塩素アパタイトに関しては、原料溶液の調製条件や噴霧熱分解条件を適宜選ぶことにより、得られる噴霧熱分解生成物を加熱した場合に、およそ500~1000℃の温度範囲で塩化リン酸カルシウム ($\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$) に変化し、

15 1000℃以上の高温で再び塩素アパタイトに変化するような生成物を得ることもできる。従つて、この場合にも適切な加熱処理によつて、塩素アパタイトを得ることができる。

本発明方法におけるアパタイトについて説明すると、通常、化学量論組成のカルシウム-リン系アパタイトの

20 カルシウムとリンの原子比 Ca/P は $5/3$ であるが、本発明方法における実際の反応に際して、前記(a)の原料溶液を用いる場合には、原料溶液のカルシウムとリンの原子比 Ca/P が $1.60 \sim 1.85$ の範囲の組成の溶液を用いると、いずれの場合も主成分がアパタイトの生成物が得られる。

25 また Ca/P が 1.60 以下あるいは 1.85 以上の場合であつ

(14)

ても、原料の組合せによつては、主成分がアパタイトである生成物が得られることが実験的に確かめられている。同じように、前記(b)の原料溶液あるいは(c)の原料溶液を用いた場合には、それぞれ、原料溶液のカルシウムとリンの原子比 Ca/P が 1.25 ~ 1.75 あるいは 1.45 ~ 1.85 の範囲の組成の溶液を用いると、いずれの場合も主成分がアパタイトの生成物が得られる。また、 Ca/P がこれらの範囲外の場合であつても原料の組合せにより、主成分がアパタイトである生成物が得られることは、本発明者らにより、実験的に確かめられている。このように、 Ca/P 比が 5/3 からはずれると条件によつては、未反応成分や副生成物が混在することがあるが用途・目的によつては十分に使用し得る性能のものであり、そのような生成物も本発明によるカルシウム-リン系アパタイトの範囲に当然含まれるものである。

本発明に係る上述の方法により生成する粉体は、原料化合物の種類や組合せ、噴霧熱分解条件を選ぶことにより、中空球状の微小粉体や内まで詰まつた微小球形粉体あるいは、球状粉体が破壊されて種々な形状の粉体となつた状態のものなど、いろいろに変えることができる。これらの粉体は、それぞれの形状などの特徴に応じて、種々な用途に好適に用いることができる。

後述の実施例で詳述する如く、原料化合物や溶媒の種類や組合せに応じて、噴霧熱分解条件、例えば、原料溶液の供給割合、噴霧ガス圧、噴霧ガス供給割合、熱分解

(15)

温度などの条件を適宜選ぶことにより生成粉体に、何らの成形操作を加えることなく、直接に、サブミクロン～数10ミクロンの球形を有するアパタイト粒子を製造できる。こうして得られた球形粒子は、クロマトグラフィー用充填剤の粒子の形状として最も望ましい形であるばかりでなく、そのクロマト特性においても、極めて優れた特性を有するものである。すなわち、この新規な性状を有するアパタイト粒子は、従来技術では不可能であつた数 μm 程度の球形粒子を、何らの成形操作を加えることなく直接に製造し得るという利点のみならず、Ca/P比のコントロールが容易であるという製法によるものであるため、生成したアパタイト球形粒子は、化学的安定性に優れ、機械的強度が極めて大きく耐久性に優れる等、充填剤として具備すべき多くの優れた特性を有する。

15 上述の方法により製造されるサブミクロンないし数10 μm のアパタイト球形粒子は、そのまま、あるいは更に粒度をそろえるために分級を行つてからカラム充填剤として用いることができる。

上記のアパタイトは粒子形状が球形であるために、充填時の流動性が良く、角ばつた粒子の充填時に生じ易いブリッジ現象を起こすこともなく、通常の手順に基づいた充填操作を実施するだけで均一に充填されたカラムを容易に製造することができる。またさらに、粒子径のそろつた、形の整つた球形粒子を充填する場合には、
25 充填操作が一層容易であるだけでなく、均一に充填され

(16)

たアパタイト粒子によつて形成される粒子間間隙も、極めて均一なものとなるから、渦流によつてカラム軸方向への溶質の流れの線速度に差を生じさせてカラムの分離能低下の原因の一つとなる充填粒子間間隙のばらつきを
5 解消することができるという特長を有する。

粒径の微小化と粒径の均一化は従来技術により製造されるヒドロキシアパタイト充填剤についても、ある程度実現されるようになり、また、カラムへの充填に関しても、充填粒子間間隙のばらつきを少なくするための細心の工夫がなされているがそうした努力にもかかわらず、
10 従来技術により製造されるヒドロキシアパタイト充填剤は、その粒子形状が板状や柱状の微結晶の集合体などの種々の形を有し、しかも機械的強度が小さいために、均一な充填を実現できる十分な圧力を作用させて粒子間間隙のばらつきを完全に除去することはできなかつた。
15

また、前述の方法により製造される微小球形アパタイトは、例えば、 500 kg/cm^2 の充填圧を作用させても、密に詰まつた粒子が破壊することもなく、極めて大きな機械的強度を有するので、充填操作や充填の終了したカラムの取扱いが極めて容易になるという、実用上重要な長所を有するものである。カラムクロマト法において分離能を高めるためには、前述の如く、充填剤の粒径を極度に小さくすることによつて実現されるが、その反面、微小粒子の充填によつて、カラム内での粒子間間隙もせま
20 くなり、従つて、流速を著しく低下させる結果を招くこ
25

(17)

とになる。実際には、この点を解決するために、カラムに高圧ⁱを作用させて流速を大きくする方法が用いられているが、この場合、充填剤に相当な圧力が加えられることになる。

- 5 それ故、用いる充填剤粒子の機械的強度が小さい場合には、充填時や測定時に充填された粒子が破壊され微粉化して、それがカラムの目詰まりを引き起こし、カラムの寿命を短かくする原因となる。これまでのヒドロキシ
10 アパタイトが板状や微小結晶の集合体から成り、壊れ易いなどという欠点を有するのに比し、本発明の充填剤は、極めて大きな機械的強度を有する粒子よりなるものであるため、この点についての課題は、一挙に解決することができる。

- 15 また、更に、本発明に使用されるアパタイトは、上述の如く機械的強度の大きな球形粒子であるばかりでなく、Ca/P比を容易にコントロールすることができるために、化学的安定性に優れ、有機溶剤や強アルカリに強く使用中に微粉化したりすることがない。このように、物理的にも化学的にも極めて安定したアパタイトを用いるもの
20 であるため、充填の再現性も高く、従つて保持時間や保持容量など、クロマト特性の再現性が高く、繰り返し使用に耐える耐久性の高いカラムを提供することができる。このことは寿命の長いアパタイトカラムの提供を可能とし、カラムの使用に関するコストを大きく引き下げる効果
25 があり、実用上の意義は極めて大きい。

(18)

また、原料化合物や溶媒の種類、組合せ、噴霧熱分解反応などの条件、例えば、噴霧により微小液滴となつた溶液が加熱されて、固化し、熱分解を生じる際に、球形を保てず破壊してしまふような条件を適宜選ぶことにより、球殻が弱く、壊れ易い中空体や、それらが壊れた粉体から成るアパタイトを製造することもできる。これらの生成粉体を更に、およそ1000～1300℃の温度域で加熱処理を行うことにより、結晶成長と焼結とにより、サブミクロンの大きさの米粒状の粒子が互に連結したような形状の焼結体を得られる。この焼結体は製造条件により大別すると、網目状構造を有する中空体粒子からなる焼結体あるいは塊状焼結体となる。そして、この加熱処理による生成物は、タービンミキサーやボールミルなどの公知の方法により、容易にサブミクロンの大きさの米粒状の粒子にまで粉碎することができる。

このようにして得られるアパタイト粉体は、シャープな粒度分布を有するサブミクロンオーダーの微細な粒子から成るといふ特徴を有するばかりでなく、上述の本発明方法の特徴から明らかのようにCa/P原子比のコントロールが容易であるため焼成時の加熱による分解に対して強い安定性を有する化学量論組成のアパタイトとすることが容易である。これらの特徴のために、上述の方法により得られるサブミクロンオーダーの微細なアパタイトは、人工骨や人工歯などのバイオセラミックス用の原料粉体として殊に望ましいものである。

(19)

上述した本発明の方法により、以下に列記する如き格別の効果が得られる。

① 従来技術がアパタイトの合成に長時間を費やす必要があるのに比し、わずかに数秒以下の極めて短い時間で合成反応を終了することができ、しかも濾過、洗浄、乾燥などの煩雑な工程を全く必要とせず直接粉体を得ることができる。

② 前記の噴霧熱分解反応によつて生成した粉体を更に空気、水蒸気を加えた空気、不活性雰囲気などの種々の雰囲気中で、アパタイトが分解せずに安定に存在し得る温度範囲の所望の温度で加熱処理することにより、結晶化度や焼結度合を促進させ更に機械的強度を増大させることができる。

③ 本発明の方法によれば塩素や臭素などのハロゲンを含んだアパタイトの合成も容易に行なうことができる。例えば、従来塩素アパタイトは高温固相反応か加圧水熱反応でのみ合成されており、常圧湿式法では合成されていなかったが、本発明の方法において、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ や NH_4Cl の如き塩素を含む原料を用いることによつて、容易に塩素アパタイトや、塩素アパタイトとヒドロキシアパタイトの固溶アパタイトを合成することができる。臭素アパタイトや臭素固溶アパタイトについても $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ や NH_4Br などを用いて実施することができる。

④ 原料溶液中のアパタイト成分を沈殿させることなく、そのまま噴霧熱分解するという本発明の方法の一特徴に

(20)

より、原料溶液中のカルシウムとリンの配合比通りの配合比を有する生成物アパタイトを容易に製造することができる。そのため湿式法においては実現困難な理論組成のアパタイト〔 $\text{Ca}/\text{P} = 5/3$ 〕をも容易に得ることができるのはもちろん、目的・用途に応じて意図的にカルシウムとリンの原子比を理論組成比からずらした組成のアパタイトを製造することも容易に行ない得る。すなわち、本発明の方法は、アパタイトの組成においてカルシウムとリンの原子比のコントロールを行うことが容易になし得、再現性に優れた方法である。

⑤ 本発明の方法によれば、その製造条件を選択することにより生成するアパタイトは、初めから微細な球状粉体として得られ、通常サブミクロン～数10ミクロンの大きさの粉体である。そしてその粒径は、原料溶液の調製に用いる原料の種類や溶液の濃度、噴霧熱分解条件などを選択することにより変えることができる。従つて、粉碎工程による時間の消費とそれに伴う不純物の混入などの恐れが無いばかりでなく、球状粉体であるための優れた充填性と、更にはカルシウムとリンのモル比のコントロールの容易さを生かして、モル比が理論組成比からはずれたアパタイトを生成させることができ、したがつて、表面活性の高い吸着剤や触媒あるいはクロマトグラフィー用充填剤として用いるのに好適なアパタイトが得られる。

⑥ 本発明の方法により製造されるアパタイト粉体は、

(21)

乾式合成法によるような高温下での長時間の熱履歴を受けていないために、反応活性が高く、焼結性に優れ、熱安定性の高いセラミックス用原料粉体を提供することができる。このため、本発明の方法により製造されるアパ
5 タイトは、人工骨などのバイオセラミックス用原料として使用するのに好適である。

図面の簡単な説明

第 1 図は、本発明方法の実施例 1 の方法により得られたヒドロキシアパタイトの X 線回折図を示す図であり、
10 第 2 図は、本発明方法の実施例 4 の方法により得られた塩素アパタイトの X 線回折図を示す図である。

第 3 図は実施例 19 において得られたヒドロキシアパタイトの X 線回折図であり、第 4 図は、実施例 20 において得られた塩素アパタイトの X 線回折図である。第 5 図は、
15 実施例 21 (a) において、800 °C の加熱処理によつて得られた塩化リン酸カルシウムの X 線回折図であり、第 6 図は、実施例 21 (b) において得られた塩素アパタイトの X 線回折図である。

第 7 図は、本発明の一実施例（実施例 51）により得られた本発明のクロマトグラフィー用充填剤を用いて行つたチトクローム C のクロマトグラムを示す図である。
20

発明を実施するための形態

以下に、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが本発明は、これに限定されるものではない。

25 実施例 1

(22)

Ca(NO₃)₂·4H₂O 14.76 g を水 50 ml に溶解した溶液に、
NH₄H₂PO₄ 3.11g を水 35 ml に溶解した溶液を加えて混合し、
更にエタノール 100 ml を加えて攪拌混合し、原料溶液を
5 に圧縮空気を毎分 10 l の割合で二流体噴霧ノズルに供給
して、ガスバーナーの火炎中に噴霧した。微細な液滴と
なつた原料溶液は、火炎中で溶媒の蒸発・燃焼によつて
瞬間的に加熱され熱分解反応が起つた。生成した粉体は、
サイクロン方式によつて捕集した。この生成粉体の X 線
10 回折の測定結果を第 1 図に示した。第 1 図から明らか
のように、本方法による生成粉体は、結晶の良く成長した
ヒドロキシアパタイトであつた。3 本の主ピークは、
(211) の回折ピークが回折角度 $2\theta = 31.7^\circ$ に、また(112)
の回折ピークが $2\theta = 32.2^\circ$ に、そして(300) の回折ピー
15 クが $2\theta = 32.9^\circ$ にそれぞれ測定された。

実施例 2

Ca(NO₃)₂·4H₂O 29.52 g を水 40 ml に溶解し、更に硝酸
5 ml を加えて調製した溶液に、リン酸 (H₃PO₄ 含量 85.6
%) 8.59g を水 20 ml に溶解した溶液を加えて混合し、更
20 にそれにエタノール 120 ml を加えて攪拌混合し、原料溶
液を調製した。次いで、この原料溶液を実施例 1 と同様
の方法により、火炎中に噴霧して熱分解を行つた。この
方法により得られた粉体は、X 線回折の測定の結果、ヒ
ドロキシアパタイトの結晶質相と、僅かな非晶質相とを
25 含んだ粉体であつた。

(23)

実施例 3

実施例 2 の方法により得られた粉体を、空気雰囲気中で $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で昇温し、 $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加熱処理を行い、 $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で冷却した。この加熱処理によつて得られた生成物の X 線回折測定を行つた結果、実施例 2 で得られたヒドロキシアパタイトより更に結晶の成長したヒドロキシアパタイトであり、高温での分解は認められなかつた。従つて、加熱処理によつて、熱安定性の高い、結晶の良く成長したヒドロキシアパタイトが得られることが確認された。

実施例 4

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 18.38 g を水 35 ml に溶解し、更に塩酸 5 ml を加えて調製した溶液に、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 8.63 g を水 20 ml に溶解し更に塩酸 5 ml を加えて調製した溶液を加えて混合し、それに更にエタノール 120 ml を加えて攪拌混合し、原料溶液を調製した。次いで、この原料溶液を実施例 1 と同様の方法により、火炎中に噴霧して熱分解を行つた。この方法により得られた粉体の X 線回折の測定結果を第 2 図に示した。第 2 図から明らかのように、この粉体は、塩素アパタイトによる回折パターンを示し、主ピークは、回折角度 $2\theta = 31.4^{\circ}$ に (211) の回折ピークと、 $2\theta = 32.2^{\circ}$ に (112) と (300) の重複した回折ピークが測定された。

実施例 5

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 14.76 g を水 50 ml に溶解し、更に硝酸 5 ml を加えた溶液に、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 4.31 g を水 35 ml に溶解し

(24)

た溶液を加えて混合し、原料溶液を調製した。次いで、
予め 1200°C に加熱された電気炉の反応管 ($30\phi \times 1000\text{mm}$)
の一端から、上記原料溶液を $2\text{ ml} / \text{min}$ の割合で反応管
内に噴霧した。微細な液滴となつた原料溶液は、反応管
5 を通過する間に加熱され熱分解反応が起つた。生成物は
反応管の他の端に接続した受器に捕集し、熱分解によつ
て生じたガスや水蒸気はアスピレータで吸引し、系外に
排気した。この方法により得られた粉体は、X線回折測
定の結果、ヒドロキシアパタイトの結晶質相と非晶質相
10 が混在し、その他に僅かに炭酸カルシウムのピークが認
められた。

実施例 6

メタノール 190 ml に亜リン酸 3.08 g を溶解し、更にこ
の溶液に CaCl_2 6.94 g を溶解して原料溶液を調製した。
15 次いで、この原料溶液を実施例 1 と同様の方法により、
火炎中に噴霧し、熱分解反応を行つた。生成した粉体を
空気雰囲気中で $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で昇温し、 1300°C で 1
時間加熱処理を行い、 $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で冷却した。得
られた生成物は、硝酸銀溶液による塩素の検出と X 線回
20 折測定結果とにより、ヒドロキシアパタイトと塩素アパ
タイトの固溶アパタイトであることが確認された。

実施例 7 ~ 17

実施例 1 および実施例 5 の操作に準拠して、第 1 表に
示した原料およびその配合割合を用いて実施例 7 ~ 17 を
25 行い、各種のカルシウム-リン系アパタイトを得た。熱

(25)

分解温度、加熱処理条件および生成物の主成分は、第 1 表に示すとおりである。

5

10

15

20

25

第 1 表

原料	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
実施例											
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	11.81	32.81	29.52	29.52	14.76	29.52	-	-	28.98	29.52	29.52
Ca(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O	-	-	-	-	-	-	22.02	-	-	-	-
CaBr ₂ ·2H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	14.75	-	-	-
CaHPO ₄ ·2H ₂ O	12.91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NH ₄ H ₂ PO ₄	-	8.63	8.63	8.63	-	-	-	4.31	8.89	-	-
NH ₄ H ₂ PO ₃	-	-	-	-	8.71	-	-	-	-	-	-
リン酸 (含量 85.6%)	-	-	-	-	-	-	8.59	-	-	-	-
亜リン酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.15	6.15
次亜リン酸 (含量 34.5%)	-	-	-	-	-	14.34	-	-	-	-	-
メタノール	-	140	-	-	-	-	-	-	-	-	-
エタノール	120	-	-	-	100	100	120	160	120	-	170
iso-プロパノール	-	-	120	-	-	-	-	-	-	-	-
アセトン	-	-	-	120	-	-	-	-	-	-	-
硝酸	10	10	10	10	5	-	20	5	10	-	5
H ₂ O	45	30	50	50	80	70	30	25	50	170	-
噴霧熱分	850	920	800	930	710	790	920	1150	840	-	1040
解温度(°C)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
加熱温度(°C)	1000	-	-	-	800	-	-	-	-	900	-
処理時間 (hr)	1	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-
生成物の主成分 (註)	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	(H-B)AP	HAP	HAP	HAP

(註)

生成物の欄の HAP は水酸アパタイト、CAP は塩素アパタイト、(H-B)AP は水酸アパタイトと臭素アパタイトの固溶アパタイト、(H-C)AP は水酸アパタイトと塩素アパタイトの固溶アパタイトを意味する。

(27)

実施例 18

Ca(NO₃)₂ · 4 H₂O 36.90 g を約 200 ml のエタノールに溶解し、この溶液に (C₂H₅O)₃P 15.58 g を加えて攪拌して混合溶解し、更にエタノールを加えて、全量が 250 ml の均一な原料溶液を調製した。次いでこの原料溶液を毎分 10 ml の割合並びに圧縮空気を毎分 10 l の割合で、二流体噴霧ノズルの液供給側及びガス供給側に供給して、ガスバーナーの火炎中に噴霧した。微細な液滴となつた原料溶液は、火炎中で溶媒の蒸発・燃焼によつて瞬間的に加熱され熱分解反応が起つた。熱分解反応時の温度は、1050 ~ 1105 °C であつた。このようにして生成した粉体をサイクロン方式によつて捕集し、電子顕微鏡で観察した結果、中空球状の微小粉体であつた。次にこの生成粉体の X 線回折分析を行つた結果、得られた粉体は、ヒドロキシアパタイトの結晶質相と非晶質相の両相を含み、未反応成分の CaO が残存してゐた。

実施例 19

実施例 18 の方法により得られた粉体を空気雰囲気中で 5 °C / min の割合で昇温し、1300 °C で 1 時間加熱処理を行い、5 °C / min の割合で冷却した。この加熱処理によつて得られた生成物の X 線回折の測定結果を第 3 図に示す。第 3 図から明らかのように、本実施例により得られた生成物は、結晶のよく成長したヒドロキシアパタイト (六方晶) であり、高温でのヒドロキシアパタイトの分解は認められなかつた。

(28)

実施例 20

CaCO₃ · 2H₂O 45.94 g を約 200 ml のエタノールに溶解し、この溶液に (C₂H₅O)₃P 31.16 g を加えて攪拌して混合、溶解し、更にエタノールを加えて、全量が 250 ml の均一な原料溶液を調製した。次いで、この原料溶液を実施例 18 と同様の方法により噴霧熱分解を行つた。この生成粉体の X 線回折の測定結果を第 4 図に示す。第 4 図から明らかかなように、この生成粉体は、塩素アパタイトの結晶質相と非晶質相の両相を含むことが確認された。

10 実施例 21

(a) : 実施例 20 の方法により得られた粉体を空気雰囲気中で 5 °C / min の割合で昇温し、一定温度で 1 時間保持し、5 °C / min の割合で冷却する加熱処理方法において、400、600、800、1000 °C の各温度でそれぞれ実験を行つた。400 °C で加熱処理した生成物の X 線回折を測定した結果、第 4 図と同様の塩素アパタイトの回折図形を示し、回折強度はわずかながら大きくなり結晶子の成長が認められた。ところが 600 °C 及び 800 °C で加熱処理した生成物の X 線回折測定の結果は、いずれも ASTM カード 19 - 247 に記載の塩化リン酸カルシウム (Ca₂PO₄Cl) の特性回折ピークと一致した。800 °C で加熱処理した生成物の X 線回折の測定結果を第 5 図に示す。1000 °C で加熱処理した生成物の X 線回折を測定した結果、塩化リン酸カルシウムによる回折ピークが減少し、塩素アパタイトの生成による回折線が認められる回折図が得られた。こ

(29)

の一連の実験により、塩素アパタイトと非晶質相の両相を含む粉体（実施例20の方法により得られる粉体）を加熱処理すると、400℃では塩素アパタイトのまま存在するが600～800℃では塩化リン酸カルシウムに変化し、
5 1000℃より高温になると、再び塩素アパタイトに変化してゆく様子が確認された。

(b)：実施例20の方法により得られた粉体を空気雰囲気中で5℃/minの割合で昇温し、1200℃で1時間保持し、5℃/minの割合で冷却した。この加熱処理によつて、
10 得られた生成物を硝酸に溶解して硝酸銀溶液による白濁試験を行い、塩化銀の沈殿が生じるのを確認した。前記の生成物のX線回折測定を行つた結果を第6図に示す。第6図から明らかのように、この生成物は、塩素アパタイトであり、主ピークは、回折角度 $2\theta = 31.4^\circ$ に(211)の回折ピークと $2\theta = 32.3^\circ$ に(112)と(300)の重複した回折ピークが測定された。

実施例22

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 36.90 g を約 180 ml のエタノールに溶解し、この溶液に $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ 15.58 g を加えて攪拌して
20 混合し溶解した。次いで、この溶液に、 NH_4Br 4.90 g を水 25 ml に溶解して調製した臭化アンモニウムの水溶液を加えよく混合し、更にエタノールを追加混合して、全量が 250 ml の均一な原料溶液を調製した。それからこの原料溶液を実施例18と同様の方法により噴霧熱分解を行つた。
25 得られた粉体を実施例21と同じ条件で加熱処理を行

(30)

つた。得られた生成物の X 線回折を測定した結果、第 3 図と同様なヒドロキシアパタイト型（六方晶）の回折図形を示し、遊離生成した CaO のピークが残存していた。また、この生成物を硝酸に溶解して、硝酸銀溶液を用いて臭素の検出を行つたところ、臭化銀の沈殿が生じ、臭素の存在が確認された。従つて、本実施例により得られた生成物はヒドロキシアパタイトと臭素アパタイトの固溶アパタイトであることが判る。

実施例 23

10 CaBr₂·2H₂O 36.87 g を約 180 ml のエタノールに溶解し、この溶液に (C₂H₅O)₃P 15.58 g を加えて、攪拌して混合溶解し更に、エタノールを加えて、全量が 250 ml の均一な原料溶液を調製した。次いで、この原料溶液を実施例 18 と同様の方法により噴霧熱分解を行つた。得られた粉

15 体を実施例 21 (b) と同じ条件で加熱処理を行つた。得られた生成物の X 線回折を測定した結果、第 6 図と同じパターンの回折図形を示し、硝酸銀溶液により臭素の存在が確認された。従つて、上記の生成物は臭素アパタイトであることが判る。

20 実施例 24 ~ 35

Ca(NO₃)₂·4H₂O、CaCl₂、CaCl₂·2H₂O、CaBr₂·2H₂O、NH₄Cl、(CH₃O)₃P、(C₂H₅O)₃P、[(CH₃)₂CHO]₃P、[CH₃(CH₂)₃O]₃P、(C₆H₅O)₃P、(C₆H₅)₃PO、(C₂H₅O)₂POH、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、

25 H₂O などを、原料成分として用い、第 2 表に示したそれ

(31)

それぞれの原料配合割合に従って調製し、第2表に示した以外の条件については、実施例18と同様な条件により、噴霧熱分解操作を行い種々のカルシウムーリン系アパタイトを合成した。

5

10

15

20

25

第 2 表

原料	実施例	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
	Ca (NO ₃) ₂ · 4H ₂ O	71.98	87.83	18.45	18.45	18.45	18.45	18.45	18.45	-	18.45	18.45	36.90
	CaOCl ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	34.70	-	-	-
	CaOCl ₂ · 2H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11.48	-	-
	CaBr ₂ · 2H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18.43	-
	NH ₄ Cl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.67
	(CH ₃ O) ₃ P	24.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(C ₂ H ₅ O) ₃ P	-	14.90	7.79	-	-	-	-	-	31.16	15.58	15.58	15.58
	[(CH ₃) ₂ CHO] ₃ P	-	-	-	9.75	-	-	-	-	-	-	-	-
	[(CH ₃ (CH ₂) ₃ O) ₃ P	-	-	-	-	11.72	-	-	-	-	-	-	-
	(C ₆ H ₅ O) ₃ P	-	-	-	-	-	14.53	-	-	-	-	-	-
	(C ₆ H ₅) ₃ PO	-	-	-	-	-	-	13.03	-	-	-	-	-
	(C ₂ H ₅ O) ₂ POH	-	-	-	-	-	-	-	6.47	-	-	-	-
	メタノール	250	-	-	-	-	-	-	-	250	-	-	-
	エタノール	-	250	-	-	250	250	250	250	-	250	250	250
	イソプロパノール	-	-	-	250	-	-	-	-	-	-	-	-
	アセトン	-	-	250	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	H ₂ O	-	20	-	-	-	-	-	-	50	-	-	-
	噴霧熱分解温度 (°C)	870	1010	1050	1120	1090	1150	1110	1060	950	1120	1190	1110
	加熱処理温度 (°C)	-	1200	-	-	600	-	600	-	1800	400	1200	600
	加熱処理時間 (hr)	-	1	-	-	2	-	2	-	1	2	1	2
	生成物の主成分 (註1)	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	CAP	(H-C)AP	(H-B)AP	(H-C)AP

註1：第1表と同じ

註2：アルコール類及びアセトンの欄の数字「250」は、いずれも原料溶液の全量が250mlとなるように、アルコール類又はアセトンを加えることを意味する。

(33)

実施例 36

下記 (a)、(b) により、テストを行い、このテストにより、原料溶液にアンモニア水を加えた時の効果を確認することができる。

5 (a) : $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ 36.90 g を約 150 ml のメタノールに溶解し、この溶液に $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ 11.63 g を加えて混合溶解し、更にアンモニア水 (28%) 16.7 ml を加えて混合した後、メタノールを加えて液の全量が 250 ml になるようにして均一な原料溶液を調製した。次いで、この
10 原料溶液を実施例 18 で用いた方法に従って噴霧熱分解を行つた。

(b) : 原料溶液にアンモニア水を加えないことの他は上記 (a) と同じ条件で原料溶液の調製及び噴霧熱分解を行つた。(a) 及び (b) の各テストによる生成粉体の X 線回折分析を行つた結果、いずれもヒドロキシアパタイトが主成分の粉体であつたがアンモニア水を原料溶液に加えて行つたテスト (a) により得られた粉体のヒドロキシアパタイトのメインピークの回折強度は、テスト (b) により得られた粉体のそれよりもおよそ 4 倍の大きさを有して
15 いた。また、ヒドロキシアパタイトのピークの他に、テスト (a) のものでは、CaO のピークが僅かに認められる程度であつたがテスト (b) のものでは、CaO によるピークが明瞭に認められた。強度比では、テスト (a) のものの CaO のピークの回折強度は、テスト (b) のもの
20 のそれのおよそ 1/6 に減少していた。これらのことよ
25

(34)

り、アンモニア水の添加がヒドロキシアパタイトの生成率を高め、CaOの遊離生成を抑制する効果のあることが判明する。

実施例 37

5 実施例 36 の (a) の方法により得られた粉体を空気雰囲気中で $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で昇温し、 $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間加熱処理を行い、 $5\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ の割合で冷却した。この加熱処理によつて得られた生成物の X 線回折分析を行つた結果、結晶がさらに成長したヒドロキシアパタイトのピークのみが認められ、実施例 36 の (a) の生成粉体中に微量含まれていた CaO のピークは消滅して認められなかつた。

実施例 38 ~ 46

Ca(NO₃)₂ · 4H₂O、(CH₃O)₃P、(C₂H₅O)₃P、[CH₃(CH₂)₃O]₃P、(C₂H₅O)₂POH、メタノール、エタノール、アンモニア水
15 (28 %)、トリメチルアミン 30 % 水溶液、トリエチルアミン、トリ n-ブチルアミンなどを原料溶液成分として用い、第 3 表に示したそれぞれの原料配合割合に従つて調製し、第 3 表に示した以外の条件については、実施例 36 と同様な条件により噴霧熱分解操作を行い、ヒドロキ
20 シアパタイトを合成した。いずれのテストにおいても、原料溶液中にアンモニア水及び/またはアミンを加えない場合に比較してヒドロキシアパタイトの生成率が高くなつたことが確認された。

第 3 表

原料	実施例												
(g)	Ca(NO ₃) ₂ · 4H ₂ O	18.45	18.45	18.45	18.45	36.90	18.45	18.45	18.45	36.90	36.90	36.44	46
	(CH ₃ O) ₃ P	-	-	5.82	11.63	11.63	5.82	-	11.63	11.87	10.88	-	-
	(C ₂ H ₅ O) ₃ P	-	-	-	-	-	-	7.79	-	-	-	-	-
(註)	[CH ₃ (CH ₂) ₃ O] ₃ P	11.72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(C ₂ H ₅ O) ₂ POH	-	6.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NH ₃ 水 (28%)	16.7	16.7	-	-	-	-	16.7	8.4	16.7	16.7	16.7	16.7
(ml)	(CH ₃) ₃ N 30% 水溶液	-	-	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(C ₂ H ₅) ₃ N	-	-	-	35	-	-	-	17.5	-	-	-	-
	[CH ₃ (CH ₂) ₃ O] ₃ N	-	-	-	-	-	60	-	-	-	-	-	-
メタノール	-	-	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
エタノール	250	250	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	50	-	-	-	-	
噴霧熱分解温度 (°C)	1070	1110	920	1000	1000	1010	980	1000	1000	1000	1000	990	
加熱処理温度 (°C)	1300	600	-	-	-	-	1300	800	-	-	-	1300	
加熱処理時間 (hr)	1	2	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	

(註) 第 2 表註 2 と同じ

(36)

実施例 47

1) 微小球形ヒドロキシアパタイトの製造

カルシウムとリンの原子比 (Ca/P) が 1.67 となるように $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と H_3PO_4 とをメタノールに溶解して、
5 溶質全体の濃度が 2 mol/l となるように溶液を調製し、
更にこの溶液 1 l に対して、 HNO_3 25 ml を加えて均一な溶液を作製した。次いで、この溶液を、二流体噴霧ノズルを用いて、毎分 8 ml (噴霧空気圧 = 0.7 kg/cm^2) の割合でガスバーナーによる火炎中に噴霧して熱分解反応を生
10 ぜしめ、生成した粉体をサイクロンで捕集した。この粉体を X 線回折分析した結果、ヒドロキシアパタイトであり、また、電子顕微鏡 (SEM) 観察から、およそ 1 ~ 37 μm の球形粒子を含む粉体であることが分つた。この生成粉体を空気分級機により分級し、5 ~ 15 μm の粒度の、形
15 の整つた球形のヒドロキシアパタイトのみを取り出した。

2) 充填における加圧テスト

1) で得られたヒドロキシアパタイト粒子を、純水に分散し、内径 4 mm、長さ 250 mm の高速液体クロマトグラフィ用ステンレスカラムを用いて、スラリー充填法によ
20 り、100 ~ 500 kg/cm^2 まで種々に加圧圧力を変えて充填テストを行つた。加圧テスト後、充填カラムを分解し、充填されたヒドロキシアパタイトを SEM で観察したが、500 kg/cm^2 の高圧を作用させた後でも、粒子の変形や破壊は認められなかつた。そこで、充填カラムを分解して
25 回収したヒドロキシアパタイト粒子を再び上記方法と同

(37)

じ操作で充填テストを実施したところ 1 回目と同じ充填を行うことができ、更に、そのカラムを分解して、SEM 観察を行つたヒドロキシアパタイト粒子に、変形や破壊などの変化は認められなかつた。

5 3) カラムクロマトグラフィー

1) に記載した方法により製造したヒドロキシアパタイトの球形粒子を、 NaH_2PO_4 水溶液 (1/10 M) に分散し、スラリー充填法により内径 4 mm、長さ 150 mm のステンレスカラムに充填した。(充填圧 = 170 Kg/cm^2)。

10 このカラムを用いて、リニアグラジエント法 (グラジエント = $3.49 \times 10^{-2} \text{ M} / \text{ml}$) により、pH 6.8 磷酸ソーダ緩衝液を用いて、卵白リゾチームの測定を行つた。液流量を 0.5 ~ 2.0 ml / min (内径 1 cm のカラムに換算して 3.13 ~ 12.5 ml / min) まで種々に変えた時の測定圧は、
15 19 Kg/cm^2 (0.5 ml / min の場合) から 81 Kg/cm^2 (2.0 ml / min の場合) まで変化した。各条件下で各々安定に測定することができ、カラムの目詰まりなどのトラブルは、全く生じなかつた。これにより、本発明の充填剤が、80 Kg/cm^2 程度の高圧でのクロマトグラフィーに適するものであることがわかる。また、このことは、本発明の充填剤がリゾチームのように粘性の低いたんぱく質溶液に対して用いる場合、カラム内径 1 cm に換算した流量として
20 10 ml / min 以上の高流速で溶液が流せるという、従来のカラムに比較して、優れた特徴を有するものであること
25 を示すものである。

(38)

実施例 48

実施例 47 の 1) に より 製造したヒドロキシアパタイト粒子を、800 °C で 2 時間、大気中で加熱処理した。得られた粒子を分析した結果、結晶成長に伴い、ヒドロキシア

5 パタイトの X 線回折強度が増大したが分解は全く認められず、また SEM 観察でも球形粒子の形状破壊は認められなかつた。次いで、この加熱処理したヒドロキシアパタイト粒子を、実施例 47 の 3) の充填操作と同じ方法により、

10 内径 4 mm、長さ 150 mm のステンレスカラムに充填した。

このカラムを用いて、卵白リゾチームとチトクローム C の測定を順不同に実施し、卵白リゾチームについては

15 総計 30 回、チトクローム C については総計 20 回、全体では 50 回の繰り返し使用テストを行つて、カラムの目詰りの有無や保持時間の再現性の度合いを調べた。測定は、

いづれも pH 6.8 磷酸ソーダ緩衝液を用いたリニアグラジエント法 (グラジエント = $3.49 \times 10^{-2} \text{ M} / \text{ml}$) で、流量は 0.5 ml / min とした。測定時の圧力は 20 ~ 23 Kg / cm² で

あつた。テストの最後までカラムの目詰りを生ずることもなく、極めて良好なクロマトグラムが得られた。また、

20 再現性については、この測定における卵白リゾチームの保持時間の変動を調べたが、測定を通じて、その最小値と最大値は、それぞれ、22.05 分及び 22.37 分であつた。

この測定は、保持時間の繰り返し精度や保持時間の再現精度について、測定データを統計処理して求める程の厳

25 密なテスト内容を意図したものではないが、通常、液体

(39)

クロマトグラフィーの取扱説明書等に記載されている再現性の評価の目安である2%以内に納まつており、この測定に用いたカラムが高い再現性を有していることがわかる。繰り返してテストを行つた後、カラムを分解し、

5 ヒドロキシアパタイト球形粒子のSEM観察を行つたが、粒子の変形や破壊などの異常は認められなかつた。

実施例 49

カルシウムとリンの原子比が1.67となるように、
 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 及び H_3PO_4 を2-メトキシエタノールに

10 溶解して、溶質全体の濃度が 1.0 mol/l となるように溶液を調製した。この溶液を使用し、実施例47の1)で用いた噴霧熱分解法と同じ方法で噴霧熱分解を行ない、1~6 μm の球形ヒドロキシアパタイト粒子と、微小結晶の集合体から成るヒドロキシアパタイトの塊状粉体とが混

15 合した状態の生成物を得た。この生成物を空気分級機により、分級し、3~6 μm の球形ヒドロキシアパタイトのみを取り出した。この分級により得た球形ヒドロキシアパタイト粒子をスラリー充填法により、 400 Kg/cm^2 でステンレスカラム(内径4 mm、長さ100 mm)に充填し、実

20 施例48と同様の方法により、充填剤としての評価テストを行つた。この実施例において得たヒドロキシアパタイト充填剤は、その機械的強度、耐久性、再現性などにおいて実施例48におけると同様に良好な結果が得られた。

実施例 50

25 6 N HNO_3 450 ml に $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 220.25 g を溶解し

(40)

た溶液と、メタノール 300 ml に H_3PO_4 (含量 85.6 %)
85.85 g を溶解した溶液とを混合して均一な溶液を調製
した。この溶液を、実施例 47 の 1) で用いたのと同じ方法
で噴霧熱分解を行ない、およそ 1 ~ 25 μm の大きさの球状
5 のヒドロキシアパタイトを得た。この生成物を空気分級
機により分級し、5 ~ 15 μm の粒度のヒドロキシアパタイ
ト粒子を取出して、600 °C で 2 時間加熱処理した後、実
施例 49 と同様にして、カラム充填と液体クロマトグラフ
イー評価テストを行つた。

10 この実施例により得られたヒドロキシアパタイトの粒
子の形状は、実施例 49 で得られた粒子程整つた球状には
なつておらず、幾分、形が歪んだり、凹凸がある球状粒
子が含まれていたが、そのクロマト特性に関しては、実
施例 49 と同様の結果が得られた。

15 実施例 51

カルシウムとリンの原子比が 1.67 となるように、
 $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ 及び $(C_2H_5O)_3P$ をエタノールに溶解して溶
質全体の濃度が 1 mol / l となるように溶液を調製し、
更にこの溶液 500 ml に対して、アンモニア水 (濃度 28 %)
20 を 34 ml 加えて混合し、均一な溶液とした。次いで、この
溶液を使用して、実施例 47 の 1) で用いたのと同じ方法で
噴霧熱分解を行い、およそ 1 ~ 8 μm の大きさの球形ヒド
ロキシアパタイトから成る生成物を得た。この生成物を
800 °C で 1 時間、加熱処理をした後、実施例 47 の 3) で用
25 いた方法と同じスラリー充填法により、500 kg/cm² の充

(41)

填圧を作用させて内径 4 mm、長さ 50 mm のステンレスカラムに充填した。

このカラムを用いて、リニアグラジエント法 (グラジエント = 3.49×10^{-2} M/ml) により、pH 6.8 磷酸ソーダ緩衝液を用いて、液流量 = 0.5 ml / min の条件でチトクローム C の測定を行つた。この測定時のクロマトグラムを第 7 図に示した。チトクローム C には、それが包含する鉄原子に酸化状態のものと還元状態のものとの少なくとも 2 種類の分子種があることから、第 7 図で明瞭に分離された 2 つのピークは、これらの分子種 (左側のピークが酸化型分子、右側のピークが還元型分子による) によると推定され、この実施例のカラムが高い分離度を有するものであることがわかる。

実施例 52

カルシウムとリンの原子比が 1.67 となるように $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と H_3PO_3 をメタノールに溶解して、溶質全体の濃度が 0.5 mol / l となるように溶液を調製した。次いで、この溶液を実施例 47 の 1) で用いたのと同じ方法で噴霧熱分解を行い、およそ 1 ~ 9 μm の大きさの球形ヒドロキシアパタイトから成る生成物を得た。この生成物を 600 °C で 2 時間加熱処理した後、実施例 51 と同様の方法で 50 mm カラムに充填した。このカラムを用いて実施例 51 と同じ方法でチトクローム C の測定を行つたが、実施例 51 と同様の高い分離度を示した。

25 実施例 53

(42)

カルシウムとリンの原子比が1.67となるように、
Ca(NO₃)₂·4H₂O と (CH₃O)₃P をメタノールに溶解して、溶
質全体の濃度が 1 mol / l となるように溶液を調製し、
更にこの溶液 1 l に対してアンモニア水 (濃度 28 %) を
5 68 ml 加えて混合し、均一な溶液とした。次いで、この溶
液を使用して、実施例 47 の 1) で用いたのと同じ方法で噴
霧熱分解を行い、およそ 0.5 ~ 5 μm の大きさの球形ヒド
ロキシアパタイトから成る生成物を得た。この生成物を
空気分級機により分級し、1 μm 以下の粒子を除去した後、
10 実施例 47 の 3) で用いた方法と同じスラリー充填法により、
500 kg/cm² の充填圧を作用させて、内径 4 mm、長さ 30 mm
のステンレスカラムに充填した。

このカラムを用いて、実施例 51 と同じ条件でリゾチー
ムの測定を行つたが、この実施例で得たヒドロキシアパ
15 タイト充填剤は、その機械的強度、再現性など実施例 48
と同様に、良好なクロマト特性を有していることがわか
つた。

実施例 54

リン化合物として (C₂H₅O)₂POH を、有機溶媒として、
20 エタノールを用いた他は、実施例 53 と同様の方法により、
溶質全体の濃度が 0.5 mol / l である溶液を調製し、噴
霧熱分解を行つて、およそ 0.5 ~ 3 μm の大きさの球形ヒ
ドロキシアパタイトから成る生成物を得た。この生成物
の分級、充填、測定は共に実施例 53 と同様に行つた。そ
25 の結果、実施例 53 同様の良好なクロマト特性が得られた。

(43)

実施例 55

- カルシウムとリンの原子比が1.67となるように
 $\text{CaBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 及び亜リン酸をメタノールに溶解して、溶質
全体の濃度が $1 \text{ mol} / \ell$ となるように溶液を調製した。
- 5 次いで、この溶液を実施例 47 の 1) で用いたのと同じ方法
で噴霧熱分解を行い、およそ $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$ の大きさの球形
をした臭素アパタイトとヒドロキシアパタイトの固溶ア
パタイトを得た。この生成物を 300°C で 1 時間加熱処理
した後、実施例 51 と同様の方法で 50 mm カラムに充填した。
- 10 このカラムを用いて実施例 51 と同じ方法でチトクローム
C の測定を行つたところ、実施例 51 と同様の高い分離度
のクロマトグラムが得られた。

実施例 56

- メタノールと水 (6 : 1) の混合溶媒 1ℓ に対し、
- 15 HNO_3 を 40 ml 、 CH_3COOH を 150 ml の割合で加えて調製した
液に、カルシウムとリンの原子比 (Ca / P) が 1.67 とな
るように $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ とリン酸とを溶解して、溶質全
体の濃度が、 $2 \text{ mol} / \ell$ となるように溶液を調製した。
- 20 次いで、この原料溶液を実施例 47 の 1) と同じ方法で噴霧
熱分解を行つた。更に、この生成粉体を大気中で 1000°C
で 1 時間、加熱処理を行い、SEM 観察をしたところ、
 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{m}$ の米粒状のヒドロキシアパタイトが網目状
に連結され全体としては $5 \sim 26 \mu\text{m}$ の網目状球殻構造を有
する中空体粒子からなる焼結体及びそれらが壊れたもの
25 とが認められた。この加熱処理した粉体を更に、小型の

(44)

テスト用 Sample mill で粉碎処理した結果、およそ 0.4 μm の米粒状のヒドロキシアパタイトに粉碎できた。

5

10

15

20

25

(4 5)

請 求 の 範 囲

1. 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単
5 独で溶媒として用いるか、あるいは水と相溶性の有機溶
媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、その使用した
溶媒に対し可溶性のカルシウム化合物とリン化合物と
を、加えて混合して原料溶液を調製し、その原料溶液
を火炎中または加熱帯域中に噴霧して、熱分解反応に
より生成せしめたカルシウム-リン系アパタイト。
2. 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単
10 独で溶媒として用いるか、あるいは水と相溶性の有機溶
媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、その使用した
溶媒に対し可溶性のカルシウム化合物とリン化合物と
を加えて混合して、原料溶液を調製し、その原料溶液
を火炎中または加熱帯域中に噴霧して熱分解反応によ
15 り生成せしめたカルシウム-リン系アパタイトを更に
加熱処理して得られるカルシウム-リン系アパタイト。
3. その形状が球形粒子である、請求の範囲第1項又は
第2項記載のカルシウム-リン系アパタイト。
4. 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単
20 独で溶媒として用いるか、あるいは水と相溶性の有機溶
媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、その使用した
溶媒に対し可溶性のカルシウム化合物とリン化合物と
を、加えて混合して原料溶液を調製し、その原料溶液
を火炎中または加熱帯域中に噴霧し、熱分解反応によ
25 りカルシウム-リン系アパタイトを生成せしめること

(46)

よりなるカルシウムーリン系アパタイトの製造方法。

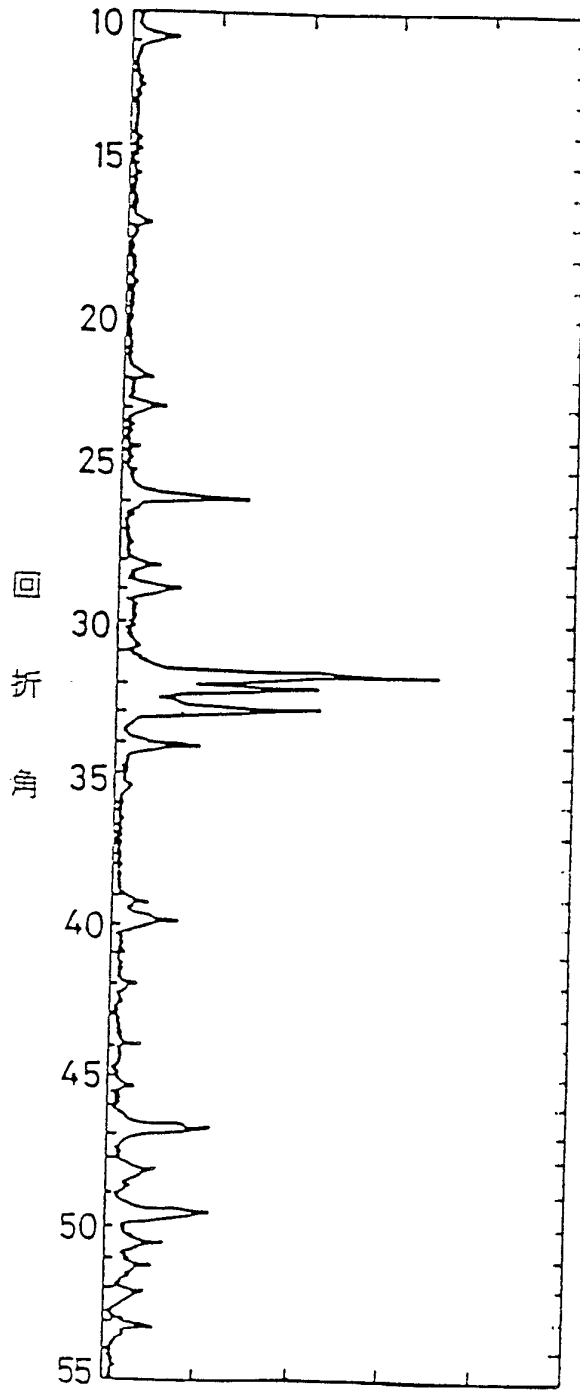
5. 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単独で溶媒として用いるか、あるいは水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、その使用した溶媒に対し可溶性のカルシウム化合物とリン化合物とを加えて混合して、原料溶液を調製し、その原料溶液を火炎中又は加熱帯域中に噴霧して熱分解反応を行なわせ生成する粉体を更に加熱処理することを特徴とするカルシウムーリン系アパタイトの製造方法。
- 10 6. 水または水と相溶性の有機溶媒を、それぞれ、単独で溶媒として用いるか、または水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒を溶媒として用い、それらの各溶媒に対し可溶性のカルシウムの無機化合物及びリンの無機化合物と、更に必要に応じて酸とを加えて混合し、
- 15 溶解して調製した酸性の原料溶液を前記の原料溶液として用いる請求の範囲第4項又は第5項に記載の方法。
7. 水と相溶性の有機溶媒又は水と相溶性の有機溶媒と水との混合溶媒に対し、それらの各溶媒に可溶性のカルシウムの無機化合物及びリンの有機化合物と、更に、
- 20 必要に応じて、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムのうちから選ばれた1種とを加えて混合し溶解して調製した均一な組成の原料溶液を前記の原料溶液として用いる請求の範囲第4項又は第5項に記載の方法。
8. 水と相溶性の有機溶媒または水と相溶性の有機溶媒
- 25 と水との混合溶媒を溶媒として用い、それらの各溶媒

(47)

- に対し可溶性のカルシウムの無機化合物及びリンの有機化合物を加えて、混合溶解して成る溶液に、更にアンモニア水及び／または上記溶液に可溶性のアミンを存在させた原料溶液を前記の原料溶液として用いる請求の範囲第 4 項又は第 5 項に記載の方法。
- 5
9. 前記の有機溶媒として、炭素原子数 1 - 5 の低級アルコールを用いる請求の範囲第 6 項、第 7 項又は第 8 項に記載の方法。
10. 前記の有機溶媒として、低級ジアルキルケトンを用いる請求の範囲第 6 項又は第 7 項に記載の方法。
- 10
11. 前記の有機溶媒として、2 価もしくは 3 価の低級アルカノール又は低級アルコキシ低級アルカノールを用いる請求の範囲第 6 項に記載の方法。
12. 前記の有機溶媒としてケトン類、ヒドロキシケトン類、カルボン酸類、ジメチルアセトアミドおよび酢酸 2 - エトキシエチルよりなる群から選ばれた溶媒を用いる請求の範囲第 6 項に記載の方法。
- 15
13. 前記のリンの有機化合物として、リンのアルコキシドを用いる請求の範囲第 7 項又は第 8 項に記載の方法。
- 20
14. 前記のリンの有機化合物として、亜リン酸トリエチルを用いる請求の範囲第 7 項又は第 8 項に記載の方法。
15. その形状が球形粒子である請求の範囲第 1 項又は第 2 項記載のカルシウム-リン系アパタイトから成るクロマトグラフィー用充填剤。

1 / 5

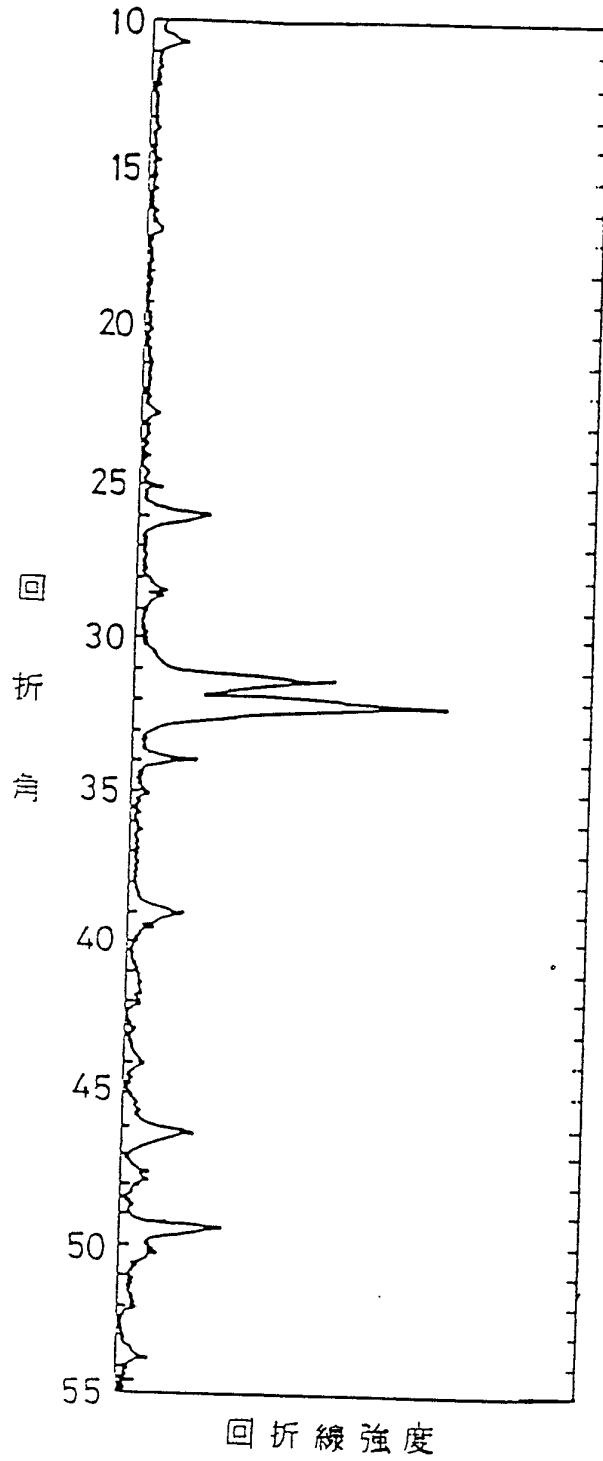
第 / 図



回折線強度

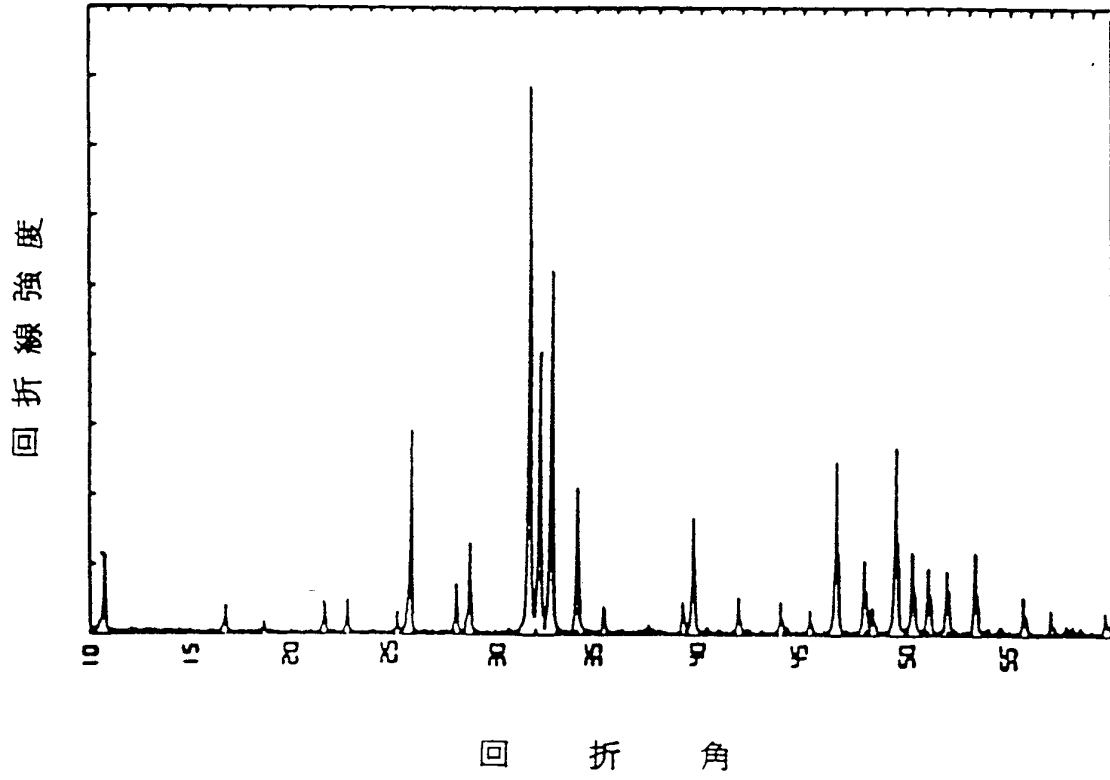
2 / 5

第 2 圖

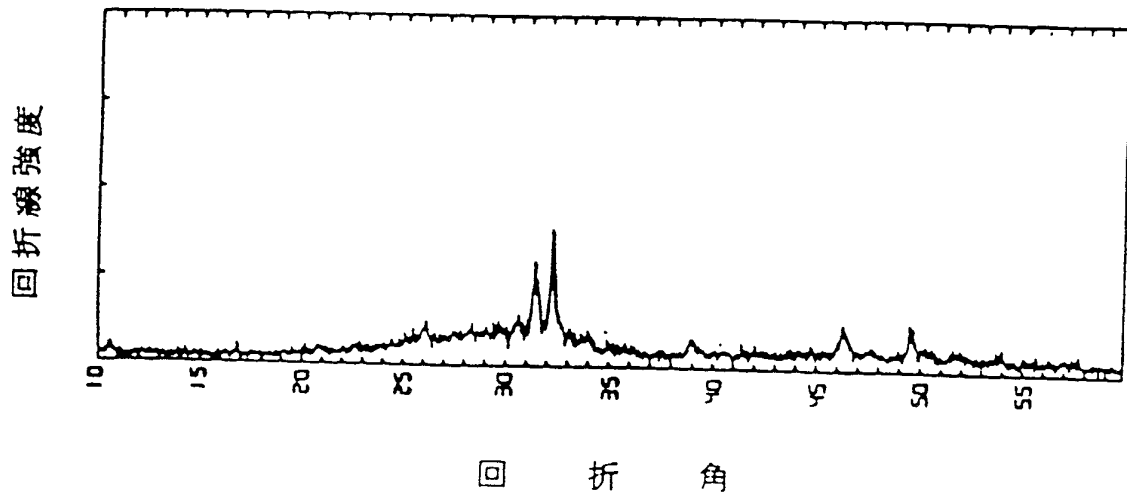


3 / 5

第 3 图

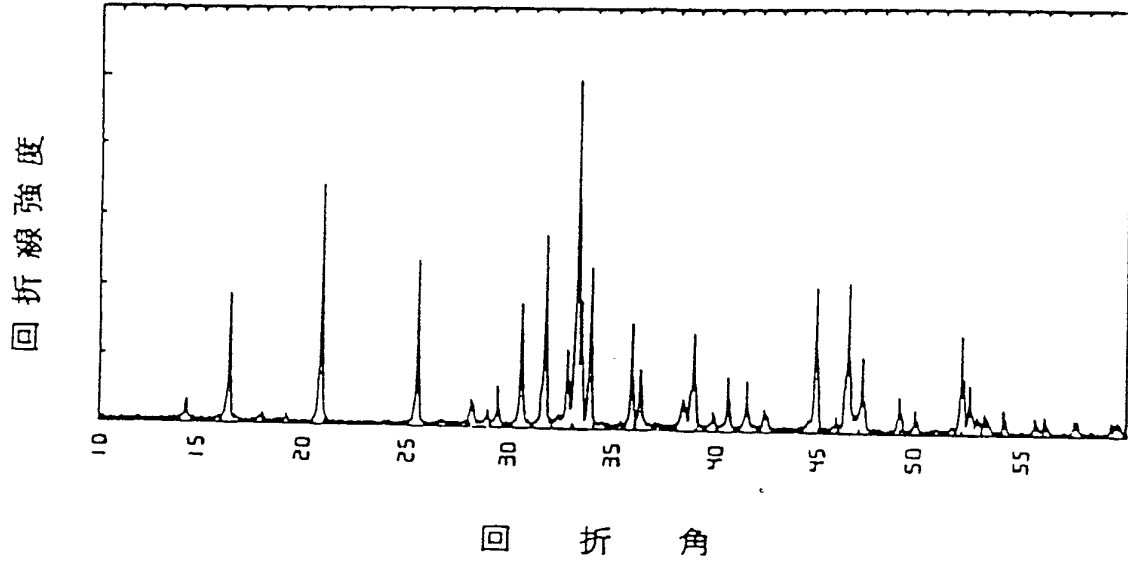


第 4 图

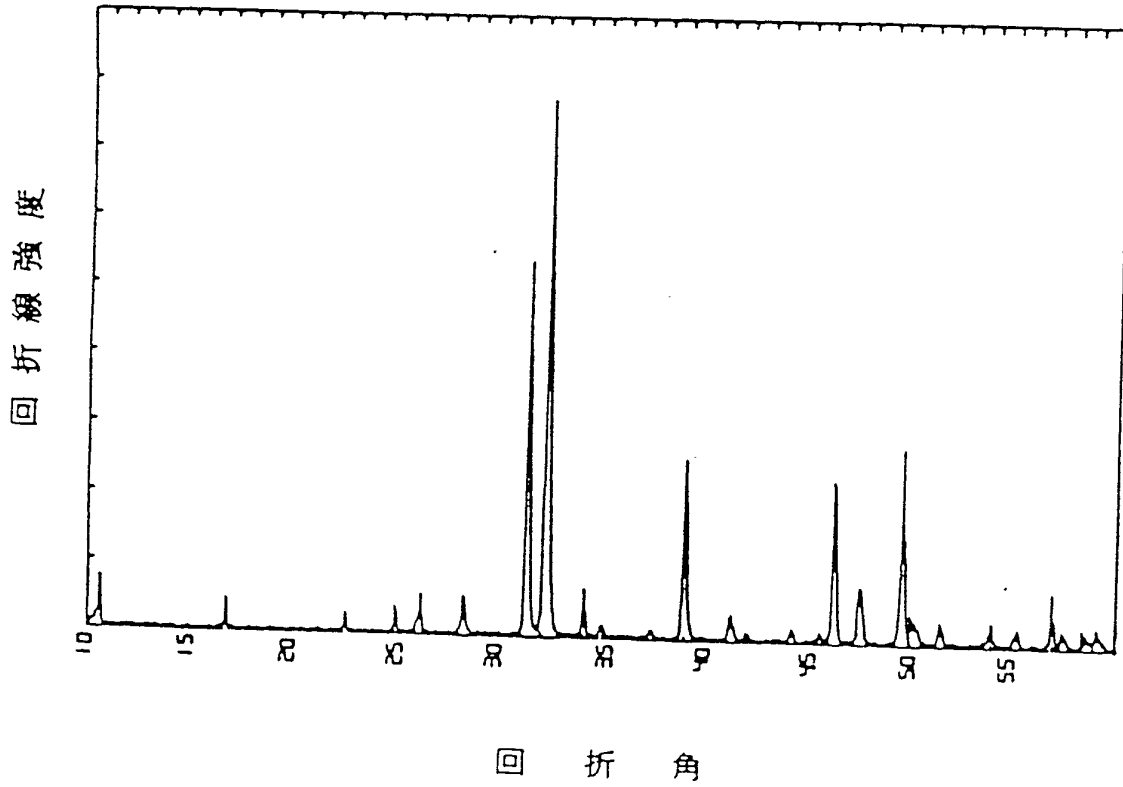


4 / 5

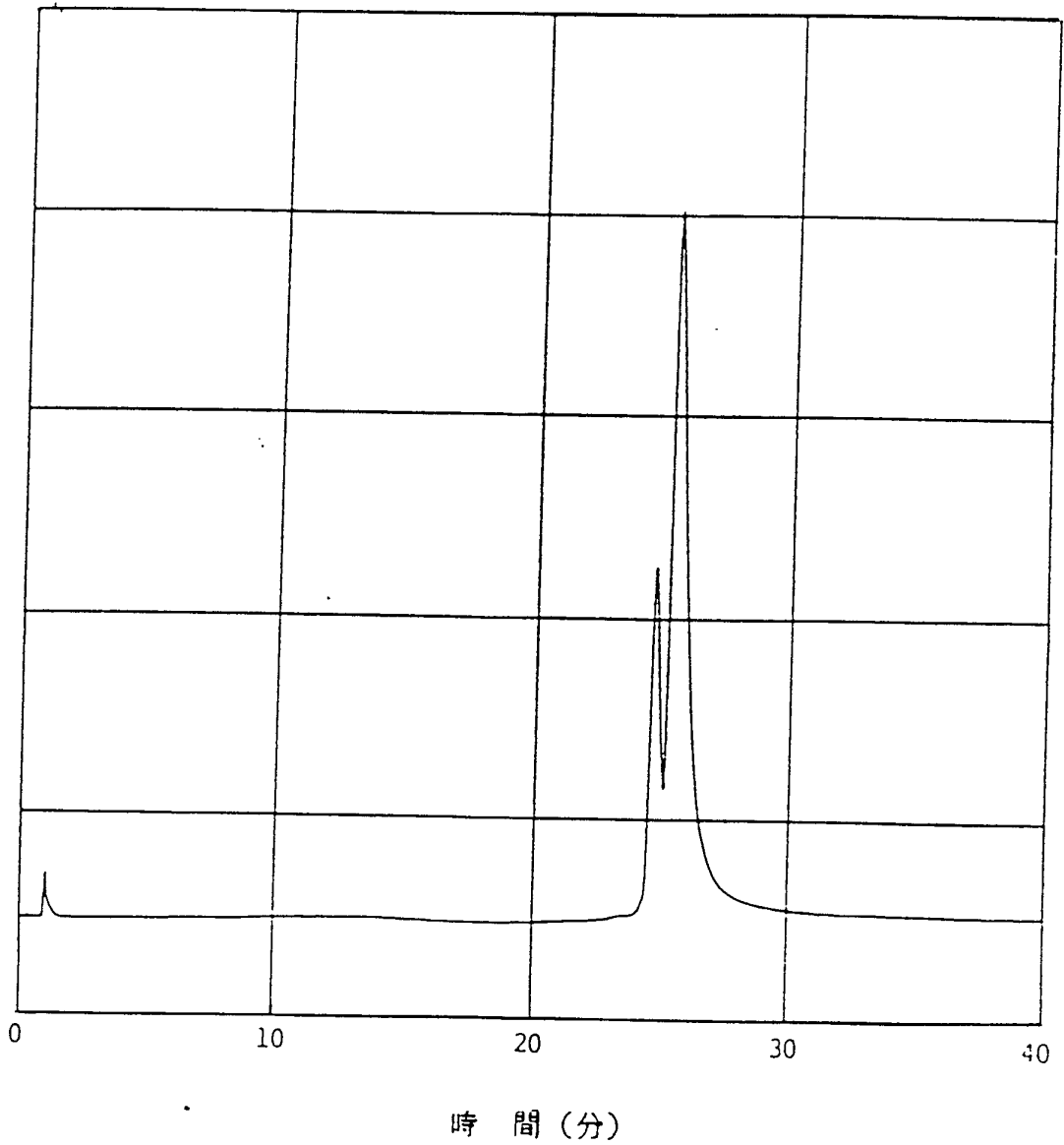
第 5 圖



第 6 圖



第 7 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP85/00693

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int.Cl. ⁴ C01B 25/32, 25/455, G01N 30/48				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁴				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C01B 25/32, 25/455, G01N 30/48			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴				
Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸		
A	JP, A, 59-217610 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 7 December 1984 (07. 12. 84) (Family: none)	1 - 15		
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²			
March 10, 1986 (10. 03. 86)	March 31, 1986 (31. 03. 86)			
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰			
Japanese Patent Office				

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴		
C01B 25/32 , 25/455 , G01N 30/48		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
I P C	C01B 25/32 , 25/455 , G01N 30/48	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
A	JP, A, 59-217610 (三井東圧化学株式会社), 7.12月.1984(07.12.84)(ファミリーなし)	1-15
<p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
10.03.86	31.03.86	
国際調査機関	権限のある職員	4 G 7 5 0 8
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 柳	和 子 