



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113041161 A

(43) 申请公布日 2021.06.29

(21) 申请号 202110346408.4

(22) 申请日 2021.03.31

(71) 申请人 浙江大学

地址 310058 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72) 发明人 陈卓 唐睿康 谢志坚 段煜琰
史洋 陈智 潘海华 邵长鹤
单颂哲 王钢 孙凯达

(74) 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公
司 33200

代理人 傅朝栋 张法高

(51) Int. Cl.

A61K 6/891 (2020.01)

A61K 6/838 (2020.01)

A61K 6/887 (2020.01)

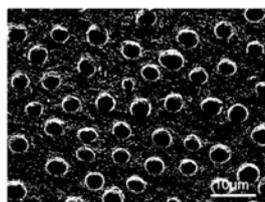
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

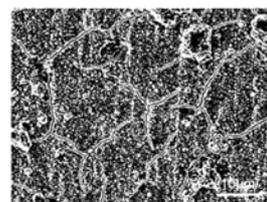
修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液及方法

(57) 摘要

本发明公开了一种修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液及方法,属于生物材料技术领域。本发明可以修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管,以基于胶原内矿化的过生长矿化为策略,其为聚合物诱导的磷酸钙液相矿化前驱体,其成分包括聚合物,磷酸钙,氯化钠。该液相矿化前驱体的制备步骤为:分别配制含钙母液与含磷母液,将一定量聚天冬氨酸溶液滴加入含钙溶液并轻轻混匀,再加入与含钙溶液等体积的含磷溶液,混合均匀。本发明原料易得,工艺简便,且能修复脱矿牙本质并深度封闭牙本质小管。



0d



14d

1. 一种修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液的制备方法,其特征在于,具体如下:

S1: 分别配制聚合物溶液、含钙母液和含磷母液;所述含钙母液为氯化钙水溶液,含磷母液为磷酸氢二钠和氯化钠的混合水溶液;

S2: 向所述含钙母液中加入所述聚合物溶液,混匀后再加入含磷母液,混匀后得到修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液。

2. 根据权利要求1所述前驱体溶液的制备方法,其特征在于,所述聚合物溶液为聚天冬氨酸、聚烯丙胺或聚丙烯酸的水溶液。

3. 根据权利要求1所述前驱体溶液的制备方法,其特征在于,所述聚合物溶液为聚天冬氨酸水溶液。

4. 根据权利要求1所述前驱体溶液的制备方法,其特征在于,所述磷酸氢二钠和氯化钠的浓度配比为3:50~2:3。

5. 根据权利要求1所述前驱体溶液的制备方法,其特征在于,所述修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液中,聚合物的浓度为10~600 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Ca^{2+} 的浓度为1~10mM, PO_4^{3-} 的浓度为5~15mM。

6. 一种根据权利要求1~5任一所述制备方法制得的用于修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液。

修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液及方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物材料技术领域,具体涉及一种修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液及方法。

背景技术

[0002] 牙本质敏感症是一种常见的临床症状。其患病率在全球人群中从3%-98%范围不等。它是由于牙本质小管暴露于温度、触觉、渗透压或化学刺激下而引起的短暂而尖锐的疼痛,甚至可能严重影响患者的生活质量。根据流体动力学说,减小牙本质小管的直径、封闭牙本质小管是有效治疗牙本质敏感的方法。

[0003] 目前临床上广泛使用的传统脱敏剂难以取得持久有效的治疗效果。例如多乐氟和格鲁玛仅在小管口及牙本质表面覆盖一层薄层,诺华敏及纳米羟基磷灰石虽然能进入一定深度的牙本质小管内,但与牙本质间的结合力差,极易在刷牙等机械力的作用下发生脱落。因此,深度、牢固封闭牙本质小管是长效治疗牙本质敏感的一种方法。此外,目前已获批专利中,有利用单纯的无机矿物沉积或寡聚体表面修饰等方式实现牙本质小管封闭的发明。这些发明都有相同的弊端,那就是管内阻塞物与牙本质胶原纤维间结合疏松。

[0004] 聚合物诱导液相前驱体是一种非晶态液相矿物前驱体,由带电聚合物稳定,如聚天冬氨酸、聚烯丙胺盐酸盐或聚丙烯酸,它们可以隔离离子以诱导或稳定纳米液滴。这种非晶态前驱相的流态特性使其能够通过毛细管作用或Gibbs-Donnan效应被拉进胶原原纤维的纳米级空隙和沟槽中。前体凝固成无定形磷酸钙,结晶成羟基磷灰石,从而产生大量排列有序的纤维内矿物。

[0005] 因此,亟需提供一种能够修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的聚合物诱导液相前驱体。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于解决现有技术中牙本质脱敏存在的问题,并提供一种修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液及方法。本发明是模仿自然矿化,利用聚合无诱导液相前驱体,由胶原内矿化引导出有序的矿物过生长,最终实现小管封闭,这种自胶原内延伸而出的有序生长的矿物与胶原间结合紧密,小管封闭更牢固、稳定。

[0007] 为达到上述目的,本发明所采用的具体技术方案如下:

[0008] 一方面,本发明提供了一种修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液的制备方法,其具体如下:

[0009] S1:分别配制聚合物溶液、含钙母液和含磷母液;所述含钙母液为氯化钙水溶液,含磷母液为磷酸氢二钠和氯化钠的混合水溶液;

[0010] S2:向所述含钙母液中加入所述聚合物溶液,混匀后再加入含磷母液,混匀后得到修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液。

[0011] 作为优选,所述聚合物溶液为聚天冬氨酸、聚烯丙胺或聚丙烯酸的水溶液。

[0012] 作为优选,所述聚合物溶液为聚天冬氨酸水溶液。

[0013] 作为优选,所述磷酸氢二钠和氯化钠的浓度配比为3:50~2:3。

[0014] 作为优选,所述修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液中,聚合物的浓度为10~600 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Ca^{2+} 的浓度为1~10mM, PO_4^{3-} 的浓度为5~15mM。

[0015] 另一方面,本发明提供了一种根据上述任一所述制备方法制得的用于修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液。

[0016] 本发明相对于现有技术而言,具有以下有益效果:

[0017] 1) 本发明将聚天冬氨酸用在磷酸钙溶液中以稳定无定形磷酸钙前体期,促进无定形磷酸钙浸润胶原原纤维,促进胶原内矿化,从而修复脱矿牙本质。

[0018] 2) 本发明的前驱体溶液体系简单,原料易得,制备方法简易,可批量生产。

[0019] 3) 本发明的前驱体溶液因其流态特性,能够进入小管深部,且能够通过毛细管作用或Gibbs-Donnan效应被拉进胶原原纤维的纳米级空隙和沟槽中,然后结晶成羟基磷灰石,产生大量排列有序的纤维内矿物,实现胶原内矿化;胶原内矿进一步演绎为胶原的过矿化,这种矿化过程获得的矿化结果是仿生、有序的。

附图说明

[0020] 图1为牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡第0和第14 天后的表面形貌SEM图($\times 2000$)。

[0021] 图2为牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡第0和第14 天后的纵截面SEM图($\times 3000$)。

[0022] 图3为健康牙本质(Dentin)、牙本质脱矿脱敏模型(Acid-etched dentin)和牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后(Remineralization) 的XRD(a)和ATR(b)结果。

[0023] 图4为健康牙本质(Dentin)、牙本质脱矿脱敏模型(Acid-etched dentin)和牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后(Remineralization) 表面的纳米压痕硬度(a)和弹性模量(b)。

[0024] 图5为牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后,超声处理前(a)后(b)的表面形貌SEM图($\times 2000$)。

具体实施方式

[0025] 下面结合附图和具体实施方式对本发明做进一步阐述和说明。本发明中各个实施方式的技术特征在没有相互冲突的前提下,均可进行相应组合。

[0026] 本发明提供了一种用于修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的液相矿化前驱体(前驱体溶液),该前驱体溶液的制备方法具体如下:

[0027] S1:分别配制聚合物溶液、含钙母液和含磷母液。在实际应用时,聚合物溶液可以采用聚天冬氨酸、聚烯丙胺或聚丙烯酸的水溶液,优选为聚天冬氨酸水溶液;含钙母液可以采用氯化钙水溶液,含磷母液可以采用磷酸氢二钠和氯化钠的混合水溶液。

[0028] S2:向得到的含钙母液中加入配制好的聚合物溶液,将含钙母液和聚合物溶液混匀后再加入含磷母液,三者混匀后,即得到能够修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱

体溶液。

[0029] 在得到的前驱体溶液中,含有的聚合物浓度为10~600 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Ca^{2+} 的浓度为1~10mM, PO_4^{3-} 的浓度为5~15mM。

[0030] 实施例1

[0031] (1)以无水氯化钙为溶质,去离子水为溶剂,配制浓度为3.34mM的氯化钙溶液作为含钙母液。

[0032] (2)以磷酸氢二钠和氯化钠为溶质,去离子水为溶剂,配制含磷母液。在含磷母液中,磷酸氢二钠的浓度为19mM,氯化钠的浓度为300mM。

[0033] (3)以聚天冬氨酸为溶质,去离子水为溶剂,配制浓度为10mg/mL的聚天冬氨酸溶液。

[0034] (4)向得到的含钙母液中加入配制好的聚合物溶液,将含钙母液和聚合物溶液混匀后再加入含磷母液,三者混匀后,即得到能够修复脱矿牙本质并封闭牙本质小管的前驱体溶液(聚天冬氨酸诱导的磷酸钙液相前驱体)。其中,含钙母液、聚天冬氨酸溶液与含磷母液以125:6:125的体积比进行混合。

[0035] (5)收集无龋离体牙,用慢速切片机垂直牙长轴切取髓室顶厚度0.8~1.2mm的牙本质片(不含釉质及牙髓组织),并用1200目碳化硅砂纸打磨使其产生均匀的玷污层。然后将所得的牙本质片浸泡在6%柠檬酸溶液中2min,随后用大量去离子水冲洗后超声处理15min,获得牙本质脱矿脱敏模型。

[0036] (6)取10mL步骤(4)中所得的前驱体溶液于培养瓶中,随后将步骤(5)中制备的牙本质脱矿脱敏模型置于该培养瓶中。

[0037] (7)将步骤(6)中的装有前驱体溶液和牙本质脱矿脱敏模型的培养瓶置于37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱内,分别于第1、4、7和14天时取出,进行观察和数据检测、采集,结果如下:

[0038] 如图1所示,是牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡第0和第14天后的表面形貌SEM图($\times 2000$),从图中可见,第14天的牙本质小管已经被致密矿物完全封闭。

[0039] 如图2所示,是牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡第0和第14天后的纵截面SEM图($\times 3000$),从图中可见,第14天的牙本质表面由一层厚度约1.5~4微米的致密矿物保护层,且小管内也被沉积的矿物晶体完全封闭,深达20微米;牙本质表面及管内沉积的矿物与牙本质之间的界线不清,说明两者之间结合牢固。

[0040] 如图3所示,是健康牙本质(Dentin)、牙本质脱矿脱敏模型(Acid-etched dentin)和牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后(Remineralization)的XRD(a)和ATR(b)结果,从图中可以看出,XRD结果显示了矿化层特征衍射峰在002、211和300,ATR结果显示典型的O-P-O振动的峰值在556 cm^{-1} 和P-O伸缩振动在1017 cm^{-1} ,表明第14天牙本质表面的矿物保护层是HAp。

[0041] 如图4所示,健康牙本质(Dentin)、牙本质脱矿脱敏模型(Acid-etched dentin)和牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后(Remineralization)表面的纳米压痕硬度(a)和弹性模量(b),通过统计分析结果可知,第14天的牙本质硬度与弹性模量均恢复至健康牙本质水平,显著高于脱敏脱矿牙本质(牙本质脱矿脱敏模型)。

[0042] (8)将上述步骤(7)中获得的再矿化牙本质片(即牙本质脱矿脱敏模型在前驱体溶

液内浸泡14天后所得)用超声处理15min,进行观察和数据检测、采集,结果见图5。

[0043] 如图5所示,为牙本质脱矿脱敏模型在实施例1中的前驱体溶液内浸泡14天后,超声处理前(a)后(b)的表面形貌SEM图($\times 2000$),从图中可以看出,超声并不能去除牙本质表面的矿物保护层,表明本发明的前驱体溶液与牙本质表面间的结合力强。

[0044] 通过上述试验和数据表明,本发明的前驱体溶液因其流态特性,可以渗透至牙本质小管深层,并通过完成胶原内矿化向过生长矿化的演绎而有序沉积羟基磷灰石晶体,更牢固地封闭牙本质小管,具有更好的稳定性。

[0045] 以上所述的实施例只是本发明的一种较佳的方案,然其并非用以限制本发明。有关技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,还可以做出各种变化和变型。因此凡采取等同替换或等效变换的方式所获得的技术方案,均落在本发明的保护范围内。

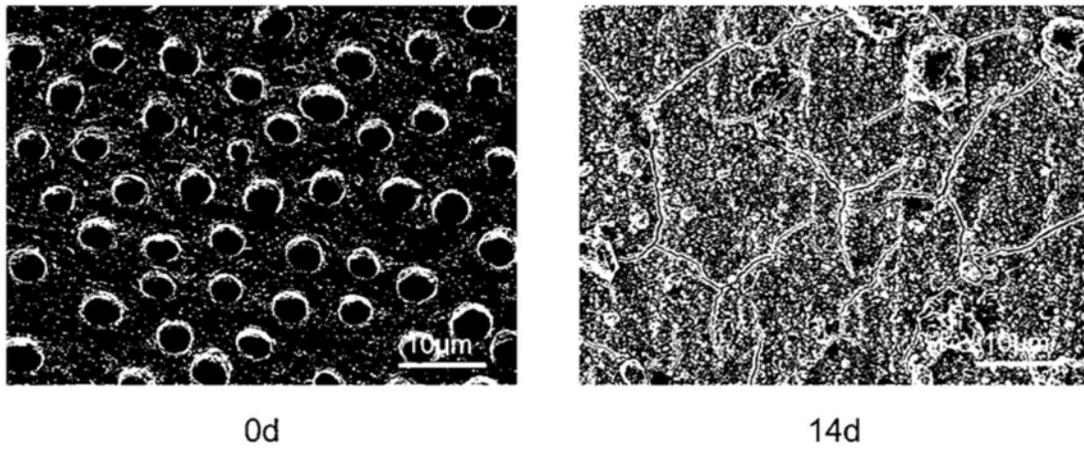


图1

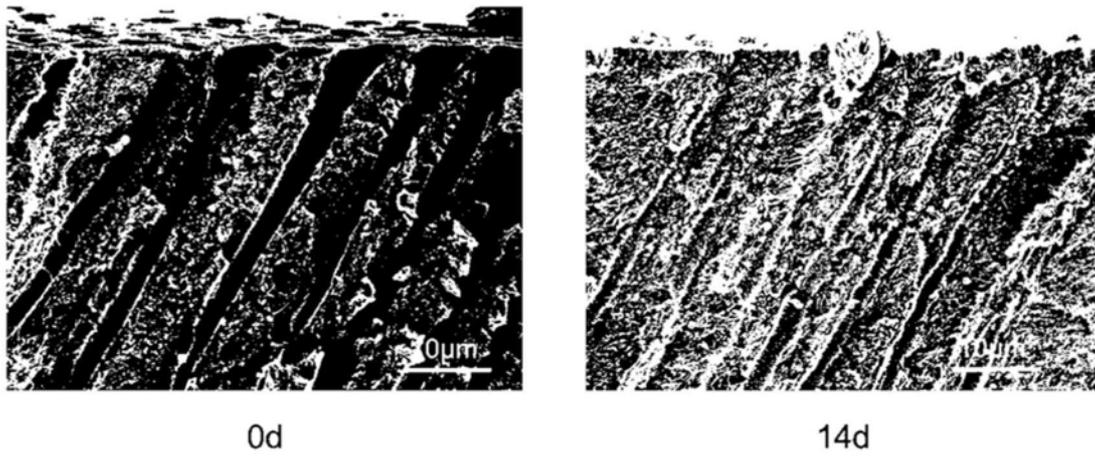


图2

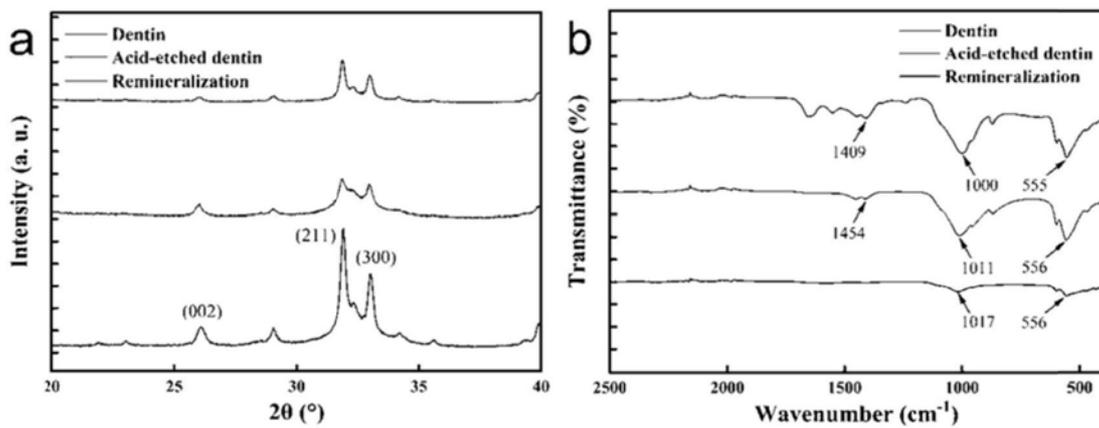


图3

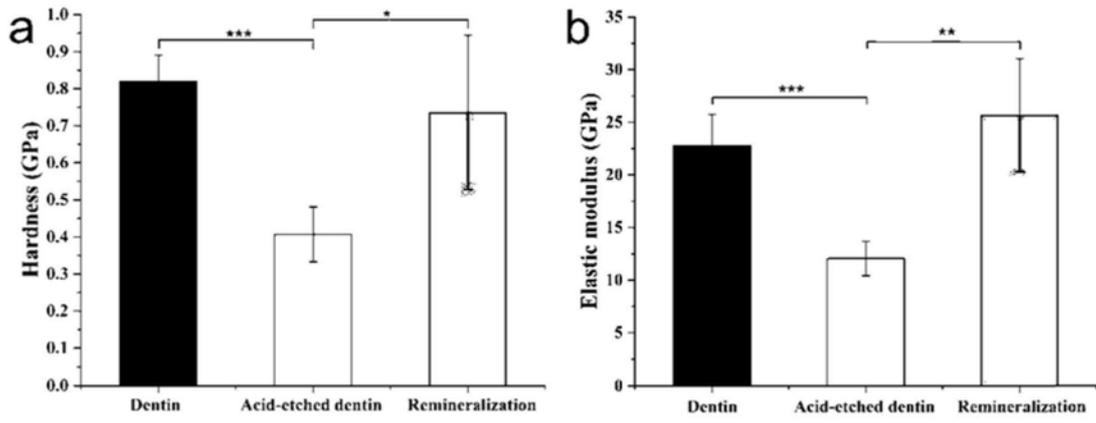


图4

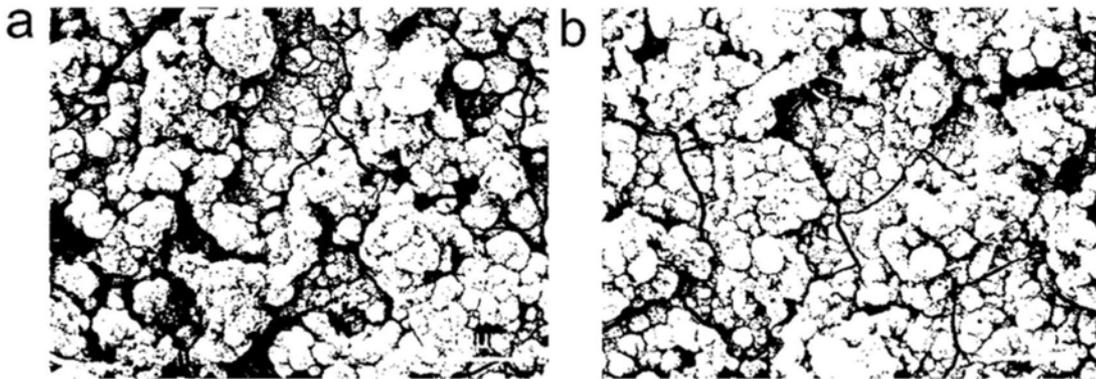


图5