



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113208932 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 202011581878.0

A61K 6/15 (2020.01)

(22) 申请日 2020.12.28

(71) 申请人 首都医科大学附属北京口腔医院
地址 100050 北京市东城区天坛西里4号

(72) 发明人 张珂 白玉兴 吕绳漪 岳世超
戴子翔

(74) 专利代理机构 北京知汇林知识产权代理事
务所(普通合伙) 11794

代理人 董涛

(51) Int. Cl.

A61K 6/887 (2020.01)

A61K 6/76 (2020.01)

A61K 6/71 (2020.01)

A61K 6/62 (2020.01)

A61K 6/30 (2020.01)

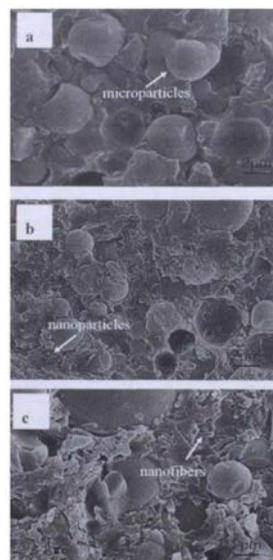
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物

(57) 摘要

一种具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物,按质量分数,所述粘合剂组分包括:树脂单体40~50%,交联性单体和单官能团共聚单体35~45%,光引发剂0.1~0.3%,助引发剂0.7~0.9%,抗菌功能单体2~10%,填料0~0.7%;其特征在于,所述填料为改性纳米二氧化钛。



1. 一种具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物,按质量分数,所述粘合剂组分包括:树脂单体40~50%,交联性单体和单官能团共聚单体35~45%,光引发剂0.1~0.3%,助引发剂0.7~0.9%,抗菌功能单体2~10%,填料0~0.7%;其特征在于,所述填料为改性纳米二氧化钛。

2. 根据权利要求1所述组合物,其特征在于,所述改性纳米二氧化钛:采用ATRP法对纳米二氧化硅进行表面接枝PMMA改性。

3. 根据权利要求1所述组合物,其特征在于,所述抗菌功能单体为甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯盐。

4. 根据权利要求1所述组合物,其特征在于,所述树脂单体:以双酚A双甲基丙烯酸缩水甘油酯(Bis-GMA)为树脂基质单体,双甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯(TEGDMA)为稀释单体配制成基体树脂。

5. 根据权利要求1所述组合物,其特征在于,所述引发体系为1,7,7-三甲基二环(2,2,1)-2,3庚二酮,光引发剂为樟脑醌CQ。

6. 根据权利要求2所述组合物,其特征在于,改性纳米二氧化钛的制备步骤为:

第1步:氨丙基改性的纳米二氧化硅的制备:在无水乙醇中依次加入乙酸,超声处理进行完全醇解;在上述溶液中再加入纳米SiO₂,继续超声分散,最后所得溶液在油浴下反应24个小时。将反应后所得的悬浮液进行离心,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

第2步,酰溴改性的的纳米二氧化硅的制备:将无水三乙胺加入到无水四氢呋喃中超声分散,在冰浴中搅拌冷却;将氨丙基改性的纳米二氧化硅加入上述溶液中,同时缓慢滴加BIBB与THF的混合溶液,全部加入后,在25℃反应24小时,将反应后所得的悬浮液进行离心,用丙酮依次进行洗涤和离心,重复2次,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

第3步,PMMA的纳米二氧化硅的制备:将SiO₂-Br、甲基丙烯酸甲酯、PMDETA依次加入在二甲基亚砷中,超声分散,排氧处理后加入CuBr,油浴,将反应后所得的悬浮液用无水乙醇对其进行沉淀,重复3次;在索氏提取器中,用丙酮对沉淀物进行洗涤,重复2次后,收集固态产物并在烘箱中进行干燥,温度60℃,得到PMMA改性的纳米二氧化硅。

7. 根据权利要求3所述组合物,其特征在于,所述甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯盐的合成方法如下:将甲基丙烯酸二甲氨基乙酯缓慢滴加到二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯中,投料摩尔比为1:1,DMAEMA稍过量,室温下磁力搅拌,反应过程中连续监测反应温度变化,反应进行1.5h时不再放热且产物温度完全降至室温,此时停止搅拌,反应完成。

一种具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物

技术领域

[0001] 本发明属于齿科粘结剂及其制备领域,尤其是一种具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物。

背景技术

[0002] 粘结剂是与齿科修复复合树脂配套使用的液态物质,自酸蚀粘结剂本身为酸性,减少了修复过程中磷酸酸蚀步骤,依靠其组成中可聚合的酸性功能单体完成酸蚀。大多数的树脂基粘结剂,其主要组分为双酚A-甲基丙烯酸缩水甘油酯(Bis-GMA)、二甲基丙烯酸三乙二醇酯(TEGDMA)、甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)等。一般来说,牙科粘结剂中总是含有填料的。填料的发展,从玻璃粉,硅酸盐到纳米尺寸的热解法二氧化硅以及离子可浸出的玻璃填料,再发展到具有独特的笼形结构的POSS颗粒(多面体低聚倍半硅氧烷)等。一般粘结剂中加入的填料活性较高,极性较大,表面一般具有亲水性,而树脂基体极性较弱,两者之间存在界面问题,因此一般加入的填料均需预活化。传统试验中往往采用磷酸盐和硅烷类化合物进行矿物质的表面处理。硅烷类化合物以 γ -甲基丙基酰氧丙基三甲氧基硅烷(γ -MPS或KH-570)最为常用。可聚合季铵盐用于合成抗菌牙科树脂类材料就是通过接触性抗菌发挥功能的,它分子结构中同时具有能与树脂单体发生反应的可聚合基团和抗菌功能基团,单体可通过直接添加混合、纳米技术处理后添加混合或表面接枝等方法合成抗菌牙科树脂类材料。在此领域中较为成熟的是Imazato等人对单体MDPB及相应系列牙科材料的研究,国际上首款具有抗菌作用的粘接剂Clearfil Protect Bond即为其代表。理想的牙科抗菌材料应该具有高效稳定持久的抗菌作用,同时不能破坏材料机械、粘接等固有性能,生物安全性高。现有的很多季铵盐单体仍存在抗菌成分添加量小,抗菌能力有限等问题。

发明内容

[0003] 具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物,按质量分数,所述粘合剂组分包括:树脂单体40~50%,交联性单体和单官能团共聚单体35~45%,光引发剂0.1~0.3%,助引发剂0.7~0.9%,抗菌功能单体2~10%,填料0~0.7%;其特征在于,所述填料为改性纳米二氧化钛。

[0004] 所述改性纳米二氧化钛:采用ATRP法对纳米二氧化硅进行表面接枝PMMA改性。

[0005] 所述抗菌功能单体为甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯盐。

[0006] 所述树脂单体:以双酚A双甲基丙烯酸缩水甘油酯(Bis-GMA)为树脂基质单体,二甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯(TEGDMA)为稀释单体配制成基体树脂。

[0007] 所述引发体系为1,7,7-三甲基二环(2,2,1)-2,3庚二酮,光引发剂为樟脑醌CQ。

[0008] 改性纳米二氧化钛的制备步骤为:

[0009] 第1步:氨基改性的纳米二氧化硅的制备:在无水乙醇中依次加入乙酸,超声处

理进行完全醇解;在上述溶液中再加入纳米 SiO_2 ,继续超声分散,最后所得溶液在油浴下反应24个小时。将反应后所得的悬浮液进行离心,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

[0010] 第2步,酰溴改性的纳米二氧化硅的制备:将无水三乙胺加入到无水四氢呋喃中超声分散,在冰浴中搅拌冷却;将氨丙基改性的纳米二氧化硅加入上述溶液中,同时缓慢滴加BIBB与THF的混合溶液,全部加入后,在25℃反应24小时,将反应后所得的悬浮液进行离心,用丙酮依次进行洗涤和离心,重复2次,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

[0011] 第3步,PMMA的纳米二氧化硅的制备:将 $\text{SiO}_2\text{-Br}$ 、甲基丙烯酸甲酯、PMDETA依次加入在二甲基亚砜中,超声分散,排氧处理后加入 CuBr ,油浴,将反应后所得的悬浮液用无水乙醇对其进行沉淀,重复3次;在索氏提取器中,用丙酮对沉淀物进行洗涤,重复2次后,收集固态产物并在烘箱中进行干燥,温度60℃,得到PMMA改性的纳米二氧化硅。

[0012] 所述甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酸盐的合成方法如下:将甲基丙烯酸二甲氨基乙酯缓慢滴加到二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯中,投料摩尔比为1:1,DMAEMA稍过量,室温下磁力搅拌,反应过程中连续监测反应温度变化,反应进行1.5h时不再放热且产物温度完全降至室温,此时停止搅拌,反应完成。

[0013] 合成的季铵盐抗菌单体具有在树脂基质中溶解性好,聚合活性强,反应时可以实现交联聚合,细胞毒性小等优点;(1)纳米二氧化硅依次进行表面氨基化、表面溴化以后,利用ATRP法成功将PMMA接枝到纳米 SiO_2 的表面;通过控制反应时间和投料比等参数,可以控制PMMA的接枝量和分子量;当ATRP的反应时间为7min时, $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 在丙酮溶剂,无任何团聚,呈现单一均匀分散的状态。

[0014] 同 $\text{SiO}_2\text{-KH570}$ 相比, $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 在光固化树脂基体中具有更好的分散性,即使添加量在达到15%时,仍然可以均匀分散,而 $\text{SiO}_2\text{-KH570}$ 的添加量达到5%以后,就出现明显的团聚现象;在同样添加量的情况下, $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 与微米 SiO_2 协同增强增韧的效果要好于 $\text{SiO}_2\text{-KH570}$; $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 均匀的“包裹”在微米 SiO_2 填料的周围,填补微米 SiO_2 填料之间的空隙;而 $\text{SiO}_2\text{-KH570}$ 发生团聚形成“纳米填料相”,与微米 SiO_2 填料之间边界明显; $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 与微米 SiO_2 协同增强复合树脂的弯曲模量比 $\text{SiO}_2\text{-KH570}$ 与微米 SiO_2 协同增强的复合树脂的模量提高了31.5%;经PMMA表面接枝改性后, $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 与光固化树脂基体之间有更好的界面结合,有利于复合树脂力学性能的提高。

[0015] 说明书附图

[0016] 图1为 $\text{SiO}_2\text{-PMMA}$ 与PAN-PMMA增强复合材料断面的SEM表征

[0017] 图2为3种不同浓度的DMAEMA-PMDPM salt溶液对白色念珠菌的杀菌曲线

具体实施方式

[0018] 具有抗菌功能的牙本质粘结剂组合物,按质量分数,所述粘合剂组分包括:树脂单体40~50%,交联性单体和单官能团共聚单体35~45%,光引发剂0.1~0.3%,助引发剂0.7~0.9%,抗菌功能单体2~10%,填料0~0.7%;其特征在于,所述填料为改性纳米二氧化钛。

[0019] 所述改性纳米二氧化钛:采用ATRP法对纳米二氧化硅进行表面接枝PMMA改性。

[0020] 所述抗菌功能单体为甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯盐。

[0021] 所述树脂单体:以双酚A双甲基丙烯酸缩水甘油酯(Bis-GMA)为树脂基质单体,双甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯(TEGDMA)为稀释单体配制成基体树脂。

[0022] 所述引发体系为1,7,7-三甲基二环(2,2,1)-2,3庚二酮,光引发剂为樟脑醌CQ。

[0023] 改性纳米二氧化钛的制备步骤为:

[0024] 第1步:氨丙基改性的纳米二氧化硅的制备:在无水乙醇中依次加入乙酸,超声处理进行完全醇解;在上述溶液中再加入纳米SiO₂,继续超声分散,最后所得溶液在油浴下反应24个小时。将反应后所得的悬浮液进行离心,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

[0025] 第2步,酰溴改性的纳米二氧化硅的制备:将无水三乙胺加入到无水四氢呋喃中超声分散,在冰浴中搅拌冷却;将氨丙基改性的纳米二氧化硅加入上述溶液中,同时缓慢滴加BIBB与THF的混合溶液,全部加入后,在25℃反应24小时,将反应后所得的悬浮液进行离心,用丙酮依次进行洗涤和离心,重复2次,最后将所得固体物质进行洗涤抽滤,产物在烘箱中进行干燥,得到氨丙基改性的纳米二氧化硅;

[0026] 第3步,PMMA的纳米二氧化硅的制备:将SiO₂-Br、甲基丙烯酸甲酯、PMDETA依次加入在二甲基亚砷中,超声分散,排氧处理后加入CuBr,油浴,将反应后所得的悬浮液用无水乙醇对其进行沉淀,重复3次;在索氏提取器中,用丙酮对沉淀物进行洗涤,重复2次后,收集固态产物并在烘箱中进行干燥,温度60℃,得到PMMA改性的纳米二氧化硅。

[0027] 所述甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲羧酸盐的合成方法如下:将甲基丙烯酸二甲氨基乙酯缓慢滴加到二甲基丙烯酸丙氧基均苯四甲酸酯中,投料摩尔比为1:1,DMAEMA稍过量,室温下磁力搅拌,反应过程中连续监测反应温度变化,反应进行1.5h时不再放热且产物温度完全降至室温,此时停止搅拌,反应完成。

[0028] 3种季铵盐单体对4种口腔病原菌的MIC/MBC值见表1。可以看出其中这3种单体中,DMAEMA-PMDPM盐的抗菌效果最好,其次是DMAEMA-MAA盐,尤其是DMAEMA-PMDPM盐对变形链球菌和产黑色素普氏菌有着较强的杀灭作用,这些差异均具有统计学意义(p<0.05),阳性对照组菌株生长正常,阴性对照组无细菌生长。

[0029] 对3种季铵盐单体MIC和MBC的测定中,选取了4种微生物作为抗菌效果测试的对象,包括革兰氏阳、阴性菌以及真菌,需氧菌、兼性和专性厌氧菌,且都是口腔常见病如龋病,牙周病及黏膜病的确定致病菌,所选菌株具有广泛代表性,能较为全面的评价单体抗菌性能。从测定结果来看,DMAEMA-PMDPM盐的抗菌效果最好,其次为DMAEMA-MAA盐,这可能与N⁺上所连接亲脂侧链结构和季铵盐化合物阴离子结构有关。

[0030] 表1 3种季铵盐抗菌单体对4种口腔致病菌的MIC/MBC值

	实验菌株	MIC/MBC* (mg/ml)		
		DMAE-MAA	DMAEMA-MAA	DMAEMA-PMDPM
[0031]	变形链球菌 ATCC 25175	16.322/32.645 ^a	1.164/2.327 ^b	0.039/0.078 ^d
	产黑色素普氏菌 ATCC 25845	16.322/32.645 ^a	2.327/4.655 ^b	0.078/0.156 ^d
	嗜酸性乳杆菌 ATCC 4356	32.645/65.289 ^a	9.307/18.626 ^c	4.928/9.844 ^c
	白色念珠菌 ATCC 90028	32.645/65.289 ^a	9.307/18.626 ^c	9.844/19.700 ^c

[0032] 用复合树脂的断面进行SEM表征,在3000次循环摩擦以后,在对照组中,部分微米SiO₂填料从复合树脂中脱落出来,留下很多空洞(图1a);在SiO₂-PMMA与微米SiO₂ 填料协同增强增韧的复合树脂中,SiO₂-PMMA纳米粒子均匀的分布在微米SiO₂填料的周围,阻碍了微米SiO₂填料的脱落,耐磨性有所提高((图1b和(图1c));而对于 PAN-PMMA核壳纳米纤维与微米SiO₂填料协同增强增韧的复合树脂中,微米SiO₂填料 似乎被包绕在纳米纤维所构筑的三维网络当中,阻碍其从复合树脂中脱落。以上的研 究结果表明,同微米SiO₂填料相比,SiO₂-PMMA纳米粒子与PAN-PMMA核壳纳米纤维 在一定程度上提高复合树脂的耐磨性。

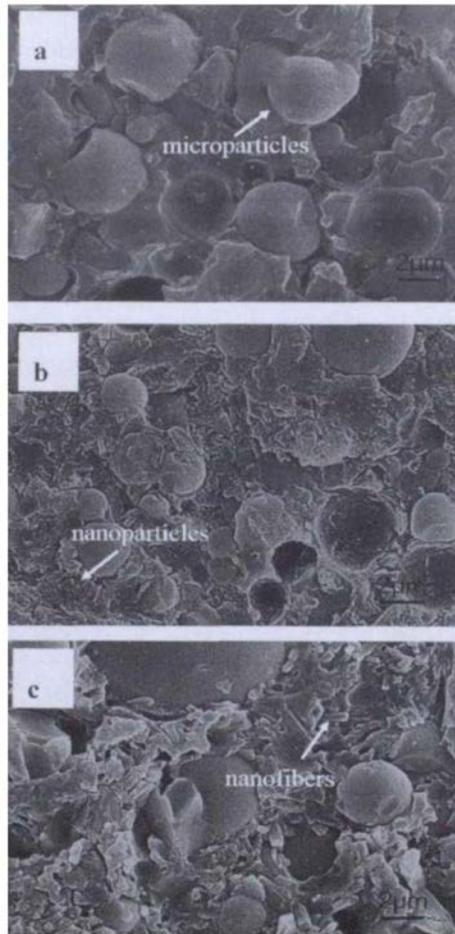


图1

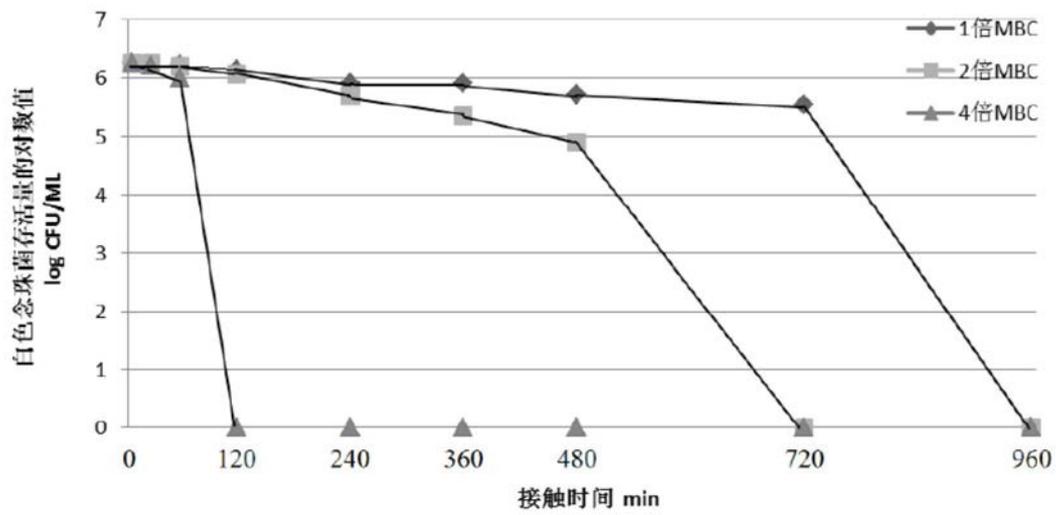


图2