



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89107545.3

[45]授权公告日 1997 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1034550C

[22]申请日 89.9.30 [24]颁证日 97.1.18

[21]申请号 89107545.3

[30]优先权

[32]88.10.3 [33]US[31]252,530

[73]专利权人 明尼苏达州采矿制造公司

地址 美国明尼苏达州

[72]发明人 斯蒂文·M·阿森

约尔·D·奥克斯曼

弗兰克·安德鲁·尤贝尔三世

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 张元忠

[56]参考文献

EP266220

US4515910

WOA8204259

审查员 赵喜元

权利要求书 3 页 说明书 28 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 可释放氟离子到牙组织中的可聚合组合物

[57]摘要

本发明公开了含有四氟硼酸盐并能释放氟离子到牙列中的有机氟离子源, 它能抑制和/或预防龋齿。本发明还公开了释放氟离子到牙组织中的方法。

权 利 要 求 书

1.可释放氟离子到牙组织中的可聚合组合物,该组合物含有一种或多种可聚合的单体,和含有一种或多种四氟硼酸盐部分的有机化合物作为氟离子源,氟离子源中的阳离子选自季铵盐,碘-,硫或磷鎓,该氟离子源能够提供氟离子给周围组织且其量为可聚合单体总量的 1 - 10 % 以抑制龋齿的发展和/或预防龋齿,且能溶于可聚合的单体中,和/或能与可聚合的单体聚合。

2.按照权利要求 1 所述的可聚合组合物,其中氟离子源与可聚合的单体是不可聚合的。

3.按照权利要求 2 所述的可聚合组合物,其中氟离子源为下式化合物,



式中 M 为 I、N、P 或 S;当 M 为 I 时, n 为 2,当 M 为 S 时, n 为 3,当 M 为 N 或 P 时, n 为 4;并且各个 R 基团系独立地选自有 1 ~ 12 碳原子的直链或支链的烷基;有 1 ~ 12 个碳原子的取代直链或支链烷基;苯基;取代苯基,条件是当 R 为取代烷基或取代苯基时,有 1 或 2 个取代基系独立地选自有 1 ~ 8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基,卤素,苯基;氨基,单或二烷氨基,其中烷氨基中的烷基为 1 ~ 8 个碳原子的直链或支链烷基,

巯基和下式的基团,



式中 M 和 n 的定义同上, 各个 R^I 独立地选自有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基; 有 1~8 个碳原子的取代直链或支链烷基; 苯基; 取代苯基, 条件是当 R^I 为取代烷基或取代苯基时, 有 1 或 2 个取代基独立地选自有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基, 卤素, 单或二烷氨基, 其中烷氨基中的烷基为有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基, 巯基。

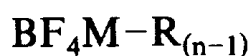
4.按照权利要求 3 所述的可聚合组合物, 其中氟离子源含有季铵四氟硼酸盐。

5.按照权利要求 1 所述的可聚合组合物, 其中氟离子源与可聚合的单体是可聚合的。

6.按照权利要求 5 所述的可聚合组合物, 其中氟离子源和可聚合的单体各自含有能使自由基引发聚合的烯基。

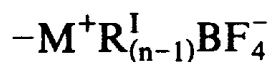
7.按照权利要求 6 所述的可聚合组合物, 其中氟离子源至少含有一种季铵四氟硼酸盐。

8.按照权利要求 5 所述的可聚合组合物, 其中氟离子源为下式化合物,



式中 M 为 I、N、P 或 S; 当 M 为 I 时, n 为 2, M 为 S 时, n 为 3, 当 M 为 N 或 P 时, n 为 4; L 是经阳离子、缩合或游离基机制能够聚合的有机配位体, 各个 R 独立地选自有 1~12 碳原子的直链或支链的烷基; 有 1~12 个碳原子的取代直链或支链烷基; 苯基; 取代苯基, 条件是当 R 为取代烷基或取代苯基时, 有 1 或 2 个取代基系独立地选自有 1~8 个碳原子的直链或支链基或烷氧基, 卤素, 苯基, 氨基, 单或二烷氨基, 其中烷氨基中的烷基为有 1~8 个碳原子

的直链或支链烷基，巯基和下式的基团，



式中 M 和 n 的定义同上，各个 R^I 基团独立地选自有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基；有 1~8 个碳原子的取代直链或支链烷基；苯基；取代苯基，条件是当 R^I 为取代烷基或取代苯基时，有 1 或 2 个取代基独立地选自有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，卤素，氨基，单或二烷氨基，其中烷氨基中的烷基为有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基，巯基。

9.按照权利要求 1 所述的可聚合组合物呈牙科修复组合物、牙密封胶剂、牙粘合剂、牙基板、封闭粘固粉或正牙粘固粉形式。

说明书

可释放氟离子到牙组织中的可聚合组合物

本发明是关于能释放氟离子的组合物。更具体地说，本发明涉及含有可溶性有机氟离子源并能释放氟离子进入周围组织的牙科用组合物和制品。此外，本发明还涉及抑制和/或预防龋齿的方法。

已知在牙科中为了预防和/或抑制牙腐烂，可用氟化物处理牙齿。不仅是漱液、牙膏和氟化物处理方面，而且在牙的复合材料、密封胶、粘合剂等中，直至近年还主要用无机氟化物盐，例如氟化钠作为氟离子源。关于上述后面几种材料，是将无机氟化物盐悬浮在任一合适的单聚或多聚系统内，通过扩散和/或溶解作用使氟离子释放。该悬浮液很难保持稳定，即无机盐会沉淀和/或分离，为了保证均匀的混合通常使用者反复进行混合和振摇。下步使聚物品里的盐颗粒溶解也是非常重要的，否则可能会影响复合材料的性能。

美国专利3,341,505 公开了形成薄膜的组合物，该组合物是含有胺的官能丙烯酸酯或异丁烯酸酯单体的聚合产物，它们通常与合适的酸反应形成卤化物、硫酸盐或磺酸盐和含有1~12个碳原子的烷基醇丙烯酸酯或异丁烯酸酯。上述组合物在皮肤上用作为适应性强的水可溶的薄膜，或作为使绷带粘着到皮肤上的粘固粉组合物。

美国专利4,515,910 公开了释放氟离子的共聚物，它是带有氟离子（例如季铵盐氟化物）的阴离子交换部分的单体，有约12个碳原子的烷基丙烯酸酯或异丁烯酸酯共聚单体以及交联剂单体的反应

产物。该组合物已公开可以用作为密封胶或牙科的修复材料，或可用作提供氟离子的可移动的口腔装置和在生物医学应用中作为骨粘固粉。

国际申请 PCT/US 82/00695 公开了含有控制释放氟离子源的牙科用组合物，它是含有氟化物的路易斯酸和路易斯碱的复合物。该复合物较好的路易斯酸是 BF_3 ，路易斯碱尤其可以是与该氟化物的其它预聚物质一起能进行自由基引发聚合作用的胺。

M. Tanaka 等 (J. Dent. Res. 1987, 66, 1591) 叙述了能释放氟离子的异烯酰基氟-甲基异丁烯酸酯共聚物，该共聚物可以用作牙密封剂。

本发明提供了新的可聚合的组合物，该组合物可释放氟离子到牙组织中，并且包括 1 个或多个可聚合的单体和含有 1 个或多个四氟硼酸盐部分的有机化合物作为氟离子源，该离子源的阳离子系选自季铵盐，碘 鎗，铊和磷 鎗，上述有机化合物可以提供氟离子到周围组织中，并以可聚合的组合物形式存在，其量足以抑制和/或预防龋齿，并且实际上是可溶于聚合的单体中，和/或能与可聚合的单体聚合。

由于四氟硼酸根离子的存在，可聚合的组合物能释放氟离子到口腔组织中。该四氟硼酸根是以有机化合物盐的形式存在，它实际上是可溶于可聚合的单体中，和/或能与可聚合的单体聚合。在本申请中将该盐称作为有机氟离子源或简称为氟离子源。尽管存在着另外的成分，但是当氟离子源与可聚合的单体聚合时，所得到的组合物仍然保持所需的牙科修复组合物的性质。同样，当该有机化合

物与可聚合的单体不能聚合时，仍可得到合适的组合物。可聚合的氟离子源的优点在于制备它们的方法是通用的。因此，它们的结构可适合许多具体的用途。但是必须使可聚合的氟离子源的反应性（它们聚合作用方式）与组合物的可聚合单体的反应性相适应。

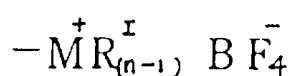
另一方面，不可聚合的氟离子源不要求上述相适应的反应性。因此，它们的优点在于它们实际上与任何可聚合的单体均是合适的，而不管聚合作用方式。不管该有机化合物是否是可聚合的，本发明的组合物可以保持长期的均匀，因此提供了能释放氟离子的固化物质，而在固化物质中不会出现无效的。

如果希望氟离子释放到牙齿中，本发明的组合物表明在牙科中有多种用途。在具体应用方面包括可用作密封胶、粘合剂、基板、封闭粘固粉、正牙粘固粉以及复合材料，并且可制成例如齿盖、齿冠、齿桥、填补物、正牙器具和可取下的修复部件，但并不仅限于这些用途。

本发明的组合物应用1个或多个实际上可溶的有机化合物，由于加入四氟硼酸盐，因此它可用作为氟离子源。当提到有机氟离子源时，本发明的术语“实际上可溶的”是指该氟离子源是可溶的，在组合物的可聚合单体中溶解的氟离子源的量能有效地抑制龋齿的发展和/或预防龋齿。氟离子源也可以不与组合物中可聚合的单体聚合，或者氟离子源实际上可以与可聚合的单体聚合。优先选用的不可聚合的有机氟离子源是下面式I化合物，

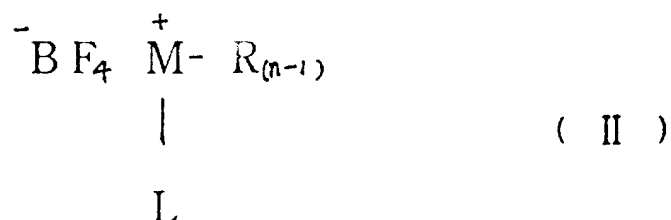


式中M为I、N、P或S；当M为I时，n为2，当M为S时，n为3，当M为N或P时，n为4；各个R基团系独立地选自有1～约12个，最好有1～约8个碳原子的直链或支链的烷基；有1～约12个碳原子，最好有1～约8个碳原子的取代直链或支链的烷基；苯基；取代苯基，条件是当R为取代烷基或取代苯基时，有1或2个取代基系独立地选自有1～约8个碳原子，最好有1～约4个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，卤素，苯基，氨基，单或二烷氨基（其中烷基为有1～约8个碳原子，最好有1～约4个碳原子的直链或支链的烷基），巯基和下式的基团，



式中M和n的定义同上，各个R^I系独立地选自有1～约12个碳原子，最好有1～约8个碳原子的直链或支链烷基；有1～约12个碳原子，最好有1～约8个碳原子的取代直链或支链的烷基；苯基；取代苯基，条件是当R^I为取代烷基或取代苯基时，有1或2个取代基系独立地选自有1～约8个碳原子，最好有1～约4个碳原子的直链或支链的烷基或烷氧基，卤素，氨基，单或二烷氨基（其中烷基为有1～约8个碳原子，最好有1～约4个碳原子的直链或支链的烷基）和巯基。作为R基团，未取代的烷基或苯基较好。最好的是式I化合物，其中所有的R基团均为有1～约8个碳原子的未取代的直链烷基。

较好的可聚合的氟离子源是下面式 II 化合物,



式中 R、M 和 n 的定义同式 I，L 为含有能够通过阳离子、缩合或最好是游离基机制而聚合的有机配位体。可聚合的氟离子源最好实际上能溶于可聚合的单体中。

因此，有机氟离子源包括铵、碘鎓、铈或磷鎓阳离子。阴离子为四氟硼酸根。在含羟基溶剂，例如水、醇和/或有机酸存在下，上述化合物能够释放氟离子。

由于不可聚合的氟离子源实际上与任何可聚合的单体均具有适合性，因此优先选用不可聚合的氟离子源。季铵盐最好是碘鎓、磷鎓或铈盐。最好的不可聚合的化合物是四氟硼酸四甲铵、四氟硼酸四乙铵、四氟硼酸四丙铵、四氟硼酸四丁铵和四氟硼酸苄基三乙铵。上述化合物是市场上可以买得到的，并且通过方便的方法也可以容易地制备它们，例如将合适的叔胺季胺化作用，并进行阴离子交换，得到上述四氟硼酸盐。

用于本发明组合物中的不可聚合的铈或磷鎓盐，可以按制备季胺盐的类似方法容易地制得，例如将合适的硫化物或叔膦烷基化，然后进行阴离子交换，得到四氟硼酸盐。

将不可聚合的有机氟离子源或不可聚合的有机氟离子源的混合

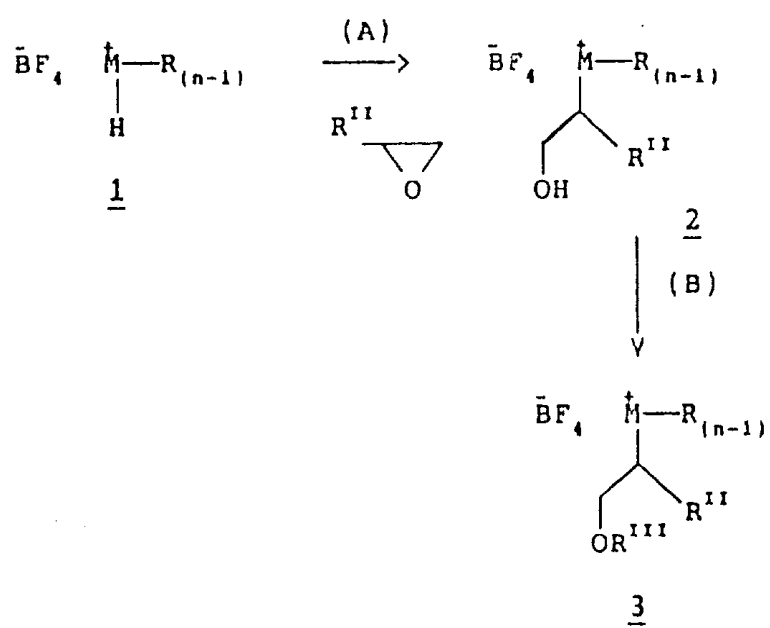
物加入本发明的组合物中，其用量应能有效地预防和/或抑制龋齿。相对于组合物中可聚合的单体的总量，其用量范围最好是从约1%（按重量计）～特定组合物中氟离子源的溶解度限度。一般来讲，该范围是合适的，但应加入的可溶性有机氟离子源的精确用量主要依赖于产物或制品的具体用途。相对于组合物中可聚合单体的总量，用作为牙科修复组合物、牙密封胶、牙粘合剂、基板、封闭粘固粉或正牙器具或修复部件的组合物其有机氟离子源的最佳用量范围是1～10%（按重量计）。此外，氟离子源的用量超过某组合物的溶解度限度，可以应用悬浮液，但是与上面所述含有氟化钠组合物的悬浮液一样，它们具有固有的共同缺点。

一般来说，当有机氟离子源的R基团中碳原子数增加时，该有机物的溶解度也增加。通常溶解度越大越好，因为在一定量的密封胶、复合材料、基板或粘合剂中较大量的氟化物对于牙齿是有用的。随着有机溶解度增加，水溶解度降低，这样可以减慢从聚合物中释放氟离子进入牙齿的速度。因此，几种化合物并用可以用于调节特定组合物总的氟离子浓度和释放的速度。总之，用于本发明可聚合组合物中的不可聚合的氟离子源实质上能溶于所应用的可聚合单体中。

正如以上所讨论的，加到本发明组合物中的有机氟离子源本身与组合物的可聚合单体是可以聚合的。上述式II可聚合的氟离子源含有基团L，该基团包括能够与可聚合单体聚合的自由基、阳离子或缩聚作用的可聚合部分。上述化合物可以用许多方便的方法制得。几条具有代表性的路线叙述如下，但是它们不是对本发明的限

制。

流程图 I



在流程式I中, M为N或P, R和n的定义同上述式II化合物, R^I 和 R^{II} 的定义如下。将市场上可以买得到的叔胺或叔膦加到氟硼酸的水溶液中, 可以容易地制得流程式I中的式I化合物。步骤(A)涉及式1的盐与环氧化物的反应。在上述反应中虽然通常可以得到异构体的混合物, 但是流程式仅表示1个异构体。如果组合物的可聚合单体与侧位羟基是可聚合的, 那么生成的式2开环产物本身可用作作为可聚合的氟离子源。在该情况下, 有用的可聚合单体将含有亲电子的部分, 例如异氰酸酯、环氧化物、羧酸衍生物, 例如酰卤、酸酐等, 当将式2化合物加到组合物的可聚合单体中时, 它们会与侧位亲核的羟基反应, 并且它们与侧位亲核的羟基互补。如果基团 R^{II} 含有组合物的可聚合单体聚合的部分, 那么式2化合物也用作为可聚合的氟离子源。因此, R^{II} 可以含有亲核的基团, 例如羟基, 该基团与可聚合单体合适的电基团, 例如环氧化物, 异氰酸酯或羧酸衍生物, 如酰卤、酸酐等是互补的。也可以反过来, R^{II} 含有对式1盐的进攻不敏感的亲电基团, 可聚合的单体含有互补的亲核基团。此外, 如果 R^{II} 含有异丁烯酸酯、丙烯酸酯、异丁烯酰胺、丙烯酸酰胺、乙烯基、乙烯醚或对游离基或阳离子聚合反应敏感的其它可聚合烯基, 那么式2化合物可用作作为可聚合的氟离子源, 而可聚合的单体是互补的。

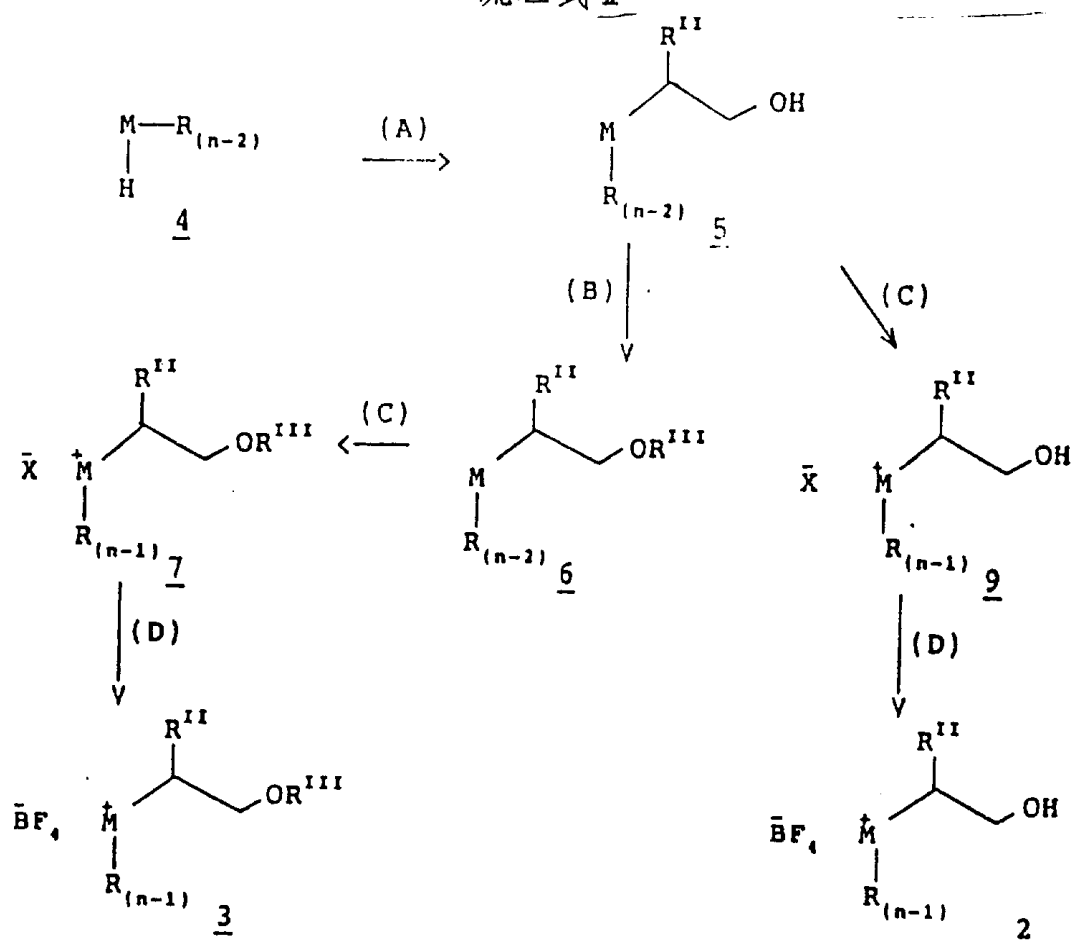
但是如果可聚合的单体与侧位羟基不是互补的, 并且基团 R^{II} 不含有与可聚合单体互补的基团, 因此由流程式I的步骤(B)提供必需的可聚合基团。在步骤(B)中, 式2化合物与给予基团 R^{II} (与可聚合单体互补)的亲电化合物, 例如异氰酸酯、环氧化物, 羧酸

衍生物等进行反应。该基团 R^{III} 为亲电的，亲核的或能够由自由基或阳离子引发聚合作用的基团，并且所选用的基团的特性与用于组合物中的可聚合单体的性质是一致的。

仔细考虑合适的可聚合氟离子源/可聚合的单体系统时，必须仔细地比较各种不同化合物的反应性。虽然可按照以上所述方法进行，但可能存在的困难是何时才能使可聚合的氟离子源的亲核和亲电反应性与互补的可聚合单体组合物的反应性平衡。因此，在与具有类似性质的可聚合单体结合中，本发明优先选用的成分是能进行自由引发聚合的可聚合氟离子源。

还有另外的制备可聚合氟离子源的方便路线。下面流程式 II 提供了用不同的反应步骤得到与流程式 I 相同的最终产物。

流程式 II

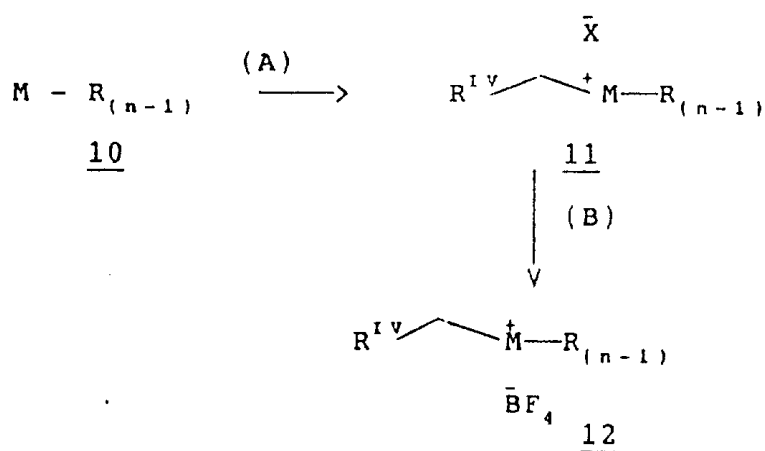


其中R、M、n、 R^{II} 和 R^{III} 的定义同上。

流程式II的步骤(A)是环氧化物的酸性催化开环反应,得到羟基化合物式5;步骤(B)见流程式I所述的步骤(B),得到式6化合物。然后将式6化合物用合适的烷基卤,最好用烷基碘,例如碘甲烷进行烷基化,得到式7化合物。在步骤(D)中,将卤离子换成四氟硼酸根,阴离子的交换是用四氟硼酸根进行的,得到式3化合物。另外,与上面讨论的一样,如果R含有合适的可聚合部分,或者如果羟基是与可聚合的单体进行聚合的合适基团,那么可以在式5或式9化合物上分别地进行步骤(C)和(D)。

下面流程式III表示可聚合氟离子源的制备。

流程式III



式中R、n和M的定义同上,并且 R^{IV} 是如以上所讨论的含有可聚合基团的有机配位体。流程式III的步骤(A)是用含有可聚合基团的有机伯卤化物将起始物式10进行烷基化,得到卤化物盐(式11)。在步骤(B)中,将(式11)化合物用 AgBF_4 处理,得到可聚合的氟离子源(式12)。另外,可以用不含有可聚合的基团、但含有潜在

可聚合基团的化合物，或者用在以后步骤中具有连接可聚合基团特性的化合物将式10化合物进行烷基化。

当用不可聚合的氟离子源时，将可聚合的氟离子源加到本发明的组合物中，在组合物放入口腔中时，其量应能有效地预防和/或抑制在邻近的生物组织中形成龋齿。能够应用可聚合的与不可聚合的氟离子源的混合物。需应用的有机氟离子源的量随几种因素而改变，几种因素是具体应用的组合物以及在氟离子源或氟离子源混合物中氟化物所占的重量百分比。将氟离子源或氟离子源混合物加到组合物中，相对于组合物中可聚合单体的重量（不包括构成氟离子源本身的可聚合单体），通常使组合物含有约0.1 %～约10%（按重量计），最好是0.3 %～约5 %（按重量计）的氟化物。

本发明的可聚合组合物包括可聚合的单体和以上所述的氟离子源。常用的可聚合单体（需选用与上面讨论的氟离子源性质一致的）包括丙烯酸酯、异丁烯酸酯、氨基甲酸乙酯和环氧树脂，以及它们的混合物和衍生物。合适的可聚合单体的实例已在美国专利3,066,112、3,539,533、3,629,187、3,709,866、3,751,399、3,736,132、3,860,556、4,002,669、4,115,346、4,259,117、4,292,029、4,308,190、4,327,014、4,379,695、4,387,240、4,404,150和4,515,930中公开。特别优选的可聚合单体有双酚A的二甘油异丁烯酸酯（Bi S-GMA），2-羟乙基异丁烯酸酯（HEMA），聚乙二醇二异丁烯酸酯（PEGDMA）和三甘醇二异丁烯酸酯（TEGDMA）。

本发明的组合物一般能进行自由引发聚合。因此，它们含有聚

合引发系统，例如单独存在的有机过氧化物，或最好有机过氧化物与合适的胺、硫化物、硫醇、膦并用，或者与过氧化物反应能产生自由基的其它化合物并用。另外，组合物可含有光引发系统，例如酮或 α -二酮，它们可以单独应用，最好与合适的胺、过氧化物、硫化物、硫醇、膦并用，或与能被羰基化合物激活或反过来能与羰基化合物反应的化合物并用，以便在光的作用下引发组合物的自由基聚合作用。

本发明的组合物还可以包括合适的促进剂、稳定剂、颜料、染料、粘度调节剂、表面张力降低剂和湿润剂、抗氧化剂以及其它合适的成分。合适的填料可用于与本发明组合物，以便提供复合材料。调节与本发明组合物一起应用的成分的数量和类型，以便得到在固化前和固化后所需要的物理性质。

为了评价本发明的修复组合物或密封胶组合物对于牙质或牙釉质表面的粘合力，按照下述方法准备牙齿。将同样年令和外形的5颗牛的牙齿部分地嵌入园形聚丙烯盘中。将每颗牙齿的暴露部分磨平，并使每颗牙齿平行于聚丙烯盘，并用安装在加工宝石砂轮上的120 金刚砂纸研磨，以使牙质和牙釉质露出。在研磨和抛光步骤中，不断地用水冲洗牙齿。在加工宝石的砂轮上先用320 金刚砂纸研磨，然后用600 金刚砂纸研磨。抛光过的牙齿贮存在蒸馏水中，并在抛光之后2 小时内进行试验。从水中取出抛光过的牙齿并用空气流进行干燥。

应用以下方法测定对牙质的粘合力。按上述方法准备牙齿标本之后，用刷子将一滴SCOTCHPREP™牌号的牙质底剂涂在

每颗抛光过的牙齿表面，并允许静置60秒。然后用空气流将底剂吹干，并用SCOTCHBOND™2牌号的光固化牙粘合剂再涂一层。粘合剂用刷子涂，用空气流轻轻吹成薄膜，并与VISILUX™牌号的光固化剂（可从3 M公司得到）一起照射20秒钟。用带有4或5mm直径孔的2mm厚的聚四氟乙烯板预先制备的模型固定住各颗抛光的牙齿，使模型中孔的中心轴垂直于抛光牙齿的表面。每个模型中的孔用牙修复剂（一般用SILUX™牌号的修复剂，普通色，可从3 M公司得到）填充，该修复剂已改进，它含有本发明的有机氟离子源。该修复剂与VISILUX™2牌号的光固化剂一起照射20秒。

应用下述方法测定对釉质的粘合力。将SCOTCHBOND™牌号的浸蚀胶（可从3 M公司得到）轻轻地涂在露出的釉质上1分钟。然后用水剧烈地清洗30秒钟，并用空气流充分干燥。此时釉质显出无光的白色。用2mm厚的聚四氟乙烯板预先制备模型，聚四氟乙烯板上有直径为4或5mm的孔，将预先制备的模型置于釉质上，并牢固地夹住每颗抛光的牙齿，使模型中孔的中心轴垂直于抛光牙齿的表面。然后将有选择地含有本发明有机氟离子源的CONCISE™牌号的白色密封胶（可从3 M公司得到）用于模型内腔中。将VISILUX™2牌号的固化剂暴露于光下20秒钟使密封胶固化。

在修复剂或密封胶固化之后，使牙齿和模型于室温下静置5分钟，然后于37℃贮存在蒸馏水中24小时。从牙齿上小心地取下模型，将附着在每颗牙齿上制型的少许修复剂或密封胶留下。粘合强度

用下述方法进行评价：将丙烯酸酯盘固定在孔洞中，并夹在拉力测定仪的钳口内，使抛光的牙齿表面与拉力的方向平行。将一圈正牙金属丝(0.44mm 直径)置于抛光牙表面附近的少许修复剂或密封胶处。正牙金属丝的末端固定在拉力测定仪的拉力钳中，以切应力表示粘合力。滑动横梁的速度为2mm/分钟，使粘合剂处于受力状态，直到断裂。用下式计算粘合力：

$$\text{粘合力 (Kg/cm}^2\text{)} = \frac{\text{切应力 (Kg)}}{\text{模型的面积 (cm}^2\text{)}}$$

用下述方法定量地测量加到组织中的氟离子。用金刚石锡取牙修复剂或密封胶以及粘合剂的横截面，用次级离子质谱(SIMS，可从Perkin Elmer公司得到)进行分析。测定牙齿中氟离子的分布，并作为深入到牙质和釉质中的指标。从而表明加入的氟离子进入到牙质或釉质的情况。

用下述实例详细叙述本发明。但是它们不是对本发明的限制。

实例1

将美国专利4,669,983 和4,670,576 中所叙述的100 份(按重量计)牌号为SCOTCHBOND™的牙科粘合剂单体树脂(可从3 M公司得到)改进为含有氟离子源。在组合物中相对于树脂量的氟离子源的重量百分比列于表 I。加入本发明的四氟硼酸四乙胺,以及无机氟化物盐(氟化钠)和氟化锆,并按以下叙述进行试验,以表明几种氟离子源的相对渗出率。无机氟化物盐作为颗粒悬浮液加入,而有机氟离子源作为溶液加入。形成了树脂样品并在直径为20mm和厚度为1 mm的圆盘内固化。

应用氟离子选择性电极, Orion型96-09-00, (可以从Orion研究公司得到, 剑桥, MA), 以便定量聚合样品在水中释放的氟离子。电极用氟离子活度标准液# 940907的稀释液, 100 ppm F标准液(由Orion研究公司生产)进行校正, 制作实验标准曲线, 使方程式符合于实验数据并用于确定释放的氟离子量。

于25℃将固化的树脂样品置于一罐去离子水中。氟离子电极按时放入水中并记录相应的毫伏值。通过与标准曲线比较, 将该值换算成F⁻的ppm值。然后计算每克固化的树脂样品中F⁻的微克数, 记录这些值作为在水中贮存时间的函数。表 I 列出了在树脂中氟离子源的重量百分比和在19和60天中释放到水中积累的氟离子量(以每克固化的树脂样品中F⁻的微克数表示)。

表 I

氟离子源	Wt %	组合物中 F ⁻ 的总量 (mcg/g)	积累释放的 F ⁻ 量(mcg/g)		释放 F ⁻ 的总量 (%)
			19天	60天	
四氟硼酸四乙胺	2.60	9100	665	1262	13.9
氟化钠	0.50	2300	219	411	17.1
氟化锆	2.00	9100	414	570	6.3

因此，表 I 表明含有四氟硼酸盐的组合物能够持续释放氟离子。

实例2 — 6

应用100 份(按重量计)白色密封胶CONCISE™树脂(可从3 M公司得到,并且美国专利4,150,012 中已有叙述)和四氟硼酸四丁铵制备实例2 和3 的样品。应用含有双酚A的二环氧甘油醚二异丁烯酸酯单体(“Bis- GMA”) : 2-羟乙基异丁烯酸酯单体(“HEMA”) 为55 : 45(重量比)的树脂系统与四氟硼酸四丁铵一起制备实例4 、 5 和6 的样品。表II 列出了以树脂重量为基准的氟离子源的重量百分比,和按实例1 的方法测定的在60天中释放到水中积累的氟离子量(以每克样品中F⁻ 的微克数表示)。

表 II

实例号	四氟硼酸四丁铵 的wt%	在60天中积累释放 的F ⁻ 量(mcg/g)
2	4.0	443.2
3	8.0	536.0
4	2.0	155.4
5	4.0	374.6
6	8.0	290.1

实例7

用下列配方制备树脂/ 复合材料，其中数量按重量计。

55.0份	Bis- GMA
45.0	HEMA
0.25	樟脑醌
0.50	4-(二甲氨基) 苯乙醇(“DMAPE”)
4.00	四氟硼酸四丁铵
104.75	按美国专利4,503,169 制备的 ZrO_2-SiO_2 填料
2.10	Aerosil TM R- 972 胶体硅，可以从 Degussa 公司得到，法兰克福，德国

按上面概述的方法进行粘合力试验。将SCOTCHPREPTM 牌号的牙质底剂(可从3 M公司得到，并且在美国专利4,719,149 中已公开) 施于牙质。60秒钟后底剂用空气吹干，将聚四氟乙烯模型置于牙质上。树脂/ 复合材料注入模型中，并与VISILUXTM 2 牌号的光固化剂一起固化20秒钟。样品贮于水中过夜，并且在第二天得到剪切粘合力值。所得的平均剪切粘合力的试验值为185 kg/cm²，同时标准偏差为20 kg/cm²。

按实例1 所述方法测定从样品中释放的氟离子。116 天积累释放的F⁻ 为112 mcg/g , 299 天积累释放的氟离子为172 mcg/g 。

本实例阐明了具有释放氟离子能力的复合材料和修复材料, 并且对牙质具有很好的粘合力。

实例8

用下列配方制备粘合材料, 其中数量按重量计。

55.0份	Bis- GMA
45.0	HEMA
0.25	樟脑醌
0.50	DMAPE
4.00	四氟硼酸四丁铵

按实例7 所述将粘合材料置于牙质表面。为了测量结合到牙齿组织中的氟离子量, 用金刚石锯取牙齿和粘合剂的剖面, 用次级离子质谱(SIMS)分析。本实验中应用6000型PHI™ 靠模铣床(可从Perkin - Elmer公司得到)。用未加入氟离子源的粘合剂和牙齿标本作为基本对照。由SIMS分析得到的F⁻ 和O₂⁻ 的“读数”以及F⁻/ O₂⁻ 的比率列于表Ⅲ。

表 III

在牙质表面以下

的距离(微米)	F^- (读数)	O_2^- (读数)	F^-/O_2^-
0	5712	81	70.52
10	4937	179	27.52
20	4738	299	15.85
30	3240	501	6.47
40	2515	751	3.35
50	2148	956	2.25
75	3248	1973	1.65
100	4125	2795	1.48
125	2681	1819	1.47
150	2162	2675	0.81
200	1420	2257	0.63
500	367	730	0.50
对照	409	871	0.47

上述数据表明氟离子存在的量大于基础水平。因此证实了氟离子由组合物渗入并被结合到牙质中。

实例9

用下列配方制备密封胶材料，其中数量按重量计。

50份	Bis- GMA
50	三甘醇二异丁烯酸酯
0.25	樟脑醌
0.50	DMAPE
0.87	Ti O ₂
6.00	Aerosil™ R- 972
10.00	四氟硼酸四丁铵

将制得的密封胶材料按上述方法置于牙齿釉质表面，为了测量结合到牙齿组织中的氟离子量，用金刚石锯取牙齿和密封胶的剖面，用实例8所述的PHI™靠模铣床处理，用SIMS进行分析。用未加入氟离子源的密封胶和牙齿标本作为基本对照，从SIMS分析中得到F⁻和O₂⁻的“读数”以及F⁻ / O₂⁻的比率列于表Ⅳ。

表 IV

在釉质表面以下			
的距离(微米)	F^- (读数)	O_2^- (读数)	F^-/O_2^-
0	108707	3435	31.7
10	143935	5187	27.8
20	178267	7438	24.0
30	66689	5651	11.8
40	7801	460	17.0
50	813	70	11.6
60	505	33	15.3
70	538	79	6.8
150	173	33	5.2
对照			< 1

上述数据表明氟离子存在的量大于基础水平。因此证实了氟离子由组合物渗入并被结合到釉质中。

实例10

将氟硼酸水溶液在冰浴上冷却。在搅拌下滴加三乙胺(1当量)。然后于减压下除去水,所得的固体用丙酮共沸干燥。将所得的20mmol干燥的四氟硼酸三乙铵溶于30ml丙酮中制成溶液,在搅拌下向其中加入1,4-丁二醇二环氧甘油醚溶液(10mmol溶于30ml1:1丙酮:二氯甲烷中),于减压下除去溶剂,得到二醇的混合物。将该混合物溶于50ml二氯甲烷中,在搅拌下加入20mmol异氰酸根合乙基异丁烯酸酯。将所得混合物搅拌20分钟,于减压下除去溶剂,得到蜡状残余物。产物经核磁共振分析,其结果与反应中所得到的各种可能异构体的产物是一致的。

实例11

按实例10的方法,用2,2-双-(4-羟苯基)丙烷二环氧甘油醚代替1,4-丁二醇二环氧甘油醚制备可聚合的氟离子源。产物经核磁共振分析,其结果与反应中所得到的各种可能异构体的产物是一致的。

实例12

按实例10的方法,用2,2-双-(4-羟基环己基)丙烷二环氧甘油醚代替1,4-丁二醇二环氧甘油醚制备可聚合的氟离子源。产物经核磁共振分析,其结果与反应中所得到的各种可能异构体的产物是一致的。

实例13

将实例10、11和12的氟离子源加到Bis- GMA和TEGDM A的混合物中，并加入少量樟脑醌和DMAPE作为光引发剂，制得可聚合的组合物。组合物含有下列成分，其量按重量计：

样品A

实例10的氟离子源：	7.30
Bis- GMA	50
TEGDMA	50
樟脑醌	0.27
DMAPE	0.54

样品B

实例11的氟离子源：	14.87
Bis- GMA	50
TEGDMA	50
樟脑醌	0.29
DMAPE	0.58

样品 C

实例12的氟离子源:	11.98
Bis- GMA :	50
TEGDMA :	50
樟脑醌 :	0.28
DMAPE :	0.28

制成以上各种组合物, 并使其在直径为20mm和厚度为1 mm的园盘中固化。然后按实例1 的方法将园盘进行氟离子释放试验。经116 天和299 天以后在水中释放的氟离子数据列于表V中。

表 V

样品	累计释放 F ⁻ 量 (mcg/g)		在样品中的 浓度(mcg/g)	释放 F ⁻ 的百分比 (%)	
	116 天	299 天		116 天	299 天
A	475	713	12211	3.89	5.84
B	774	948	19725	3.92	4.81
C	713	987	16164	4.41	6.11

该实例证实，从可聚合的氟离子源中可以使氟离子延期释放。

实例14

制备含有下列成分可聚合的组合物，其量按重量计。

样品 D

Bis- GMA	:	44.5
TEGDMA	:	55.5
樟脑醌	:	0.28
DMAPE	:	0.56
无机填料	:	744

样品 E

实例10的氟离子源:		11.1
Bis- GMA	:	44.5
TEGDMA	:	55.5
樟脑醌	:	0.28
DMAPE	:	0.56
无机填料	:	744

样品 F

实例11的氟离子源:	11.1
Bis- GMA :	44.5
TEGDMA :	55.5
樟脑醌 :	0.28
DMAPE :	0.56
无机填料 :	744

样品 G

实例12的氟离子源:	11.1
Bis- GMA :	44.5
TEGDMA :	55.5
樟脑醌 :	0.28
DMAPE :	0.56
无机填料 :	744

无机填料是90份平均粒度为1.5 微米的 ZrO_2/SiO_2 填料和10份OX- 50烟雾状二氯化硅的化合物。两种填料均与A- 174 硅烷(可以从Union Carbide 公司得到) 一起处理。制备组合物D- G并使其固化成棒状模件, 按ISO4049的方法试验弹性模件。表VI列出了该弹性模件数据。按实例1 所述方法测量从棒状模件中释放的氟离子。在184 天中累积释放的氟离子也列于表VI中。

表 VI

样品	弹性模件(G P a)	释放的 F ⁻ (m c g / g)
D	7.8	-
E	6.2	106
F	7.9	55
G	8.2	65

本发明的组合物表明，弹性模件的数值以及释放的氟离子可与对照样品 D 相比。