



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103096840 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201180043350. 0

(22) 申请日 2011. 07. 14

(30) 优先权数据

61/399, 580 2010. 07. 14 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 03. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/044040 2011. 07. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02012/009555 EN 2012. 01. 19

(71) 申请人 密苏里大学学监

地址 美国密苏里州

(72) 发明人 H. 李 Q. 于 L. 陈 M. 陈

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林毅斌 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61F 2/28(2006. 01)

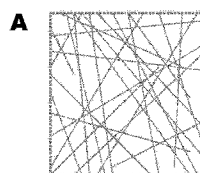
权利要求书3页 说明书16页 附图20页

(54) 发明名称

聚合物复合材料和其制备

(57) 摘要

本发明提供了用选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合的高纵横比增强填料增强的聚合物复合材料。本发明复合材料的机械性质和生物学性质被增强为显著优于目前的聚合物复合材料,并且可用于各种生物医学应用例如牙科修复中。



1. 一种聚合物复合材料,其包含:聚合物基质和增强填料,所述增强填料选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组,其中所述增强填料具有介于约 10 和约 50,000 范围之间的纵横比。

2. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料选自羟基磷灰石、无水磷酸氢钙和其混合物组成的组。

3. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述聚合物基质包含双酚 A 甲基丙烯酸缩水甘油酯和三甘醇二甲基丙烯酸酯的混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述聚合物基质包含聚(L-丙交酯)。

5. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料用在所述填料表面上的部分中具有净变的所得增强填料来改性。

6. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料以在所述聚合物复合材料的约 1 至约 80wt% 的范围内存在。

7. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料以所述聚合物复合材料的约 20 至约 40wt% 存在。

8. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料以所述聚合物复合材料的约 2wt% 至约 15% 存在。

9. 根据权利要求 5 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料具有被选自烷基类、胺类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类组成的组的试剂改性的表面,其中所述所得填料表面在所述表面上的所述部分中具有净变。

10. 根据权利要求 5 所述的聚合物复合材料,其中所述增强填料表面部分选自自由以下组成的组: $-\text{NH}(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{COOH}$ 部分,其中 R_1 和 R_2 独立地选自氢、烃基和取代的烃基,且 n 是在 1 和 20 之间的整数; $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ 部分,其中 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{NHCOR}_8$ 部分,其中 R_8 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{NHR}_9$ 部分,其中 R_9 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{COOR}_{10}$ 部分,其中 R_{10} 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{SiR}_5$ 部分,其中 R_5 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{SiR}_5\text{R}_6$ 部分,其中 R_5 和 R_6 独立地选自氢、烃基和取代的烃基;和 $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ 部分,其中 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自氢、烃基和取代的烃基。

11. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述所得组合物在双轴挠曲强度上比单独的所述聚合物基质增加约 2% 至约 100%。

12. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合材料,其中所述聚合物复合材料还包含选自自由以下组成的组的另外的填料:磷酸钙、锆玻璃、钡玻璃、石英、硼硅酸盐玻璃、陶瓷、二氧化硅、氮化硅、碳化硅、氧化锆、医疗级陶瓷、聚(L-丙交酯)、聚(e-己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、壳聚糖、纤维素、胶原、明胶和其混合物。

13. 一种聚合物复合材料,其包含:三甘醇二甲基丙烯酸酯,其量在约 10wt% 至约 30wt% 范围内;双酚 A 甲基丙烯酸缩水甘油酯,其量在约 10wt% 至约 30wt% 范围内;二氧化硅,其量在约 40wt% 至约 80wt% 范围内;和增强填料,其选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组,量在约 2wt% 至 15wt% 范围内,其中所述增强填料具有在约 100 和 1000 之间的纵横比。

14. 一种聚合物复合材料,其包含:三甘醇二甲基丙烯酸酯,其量在约 20wt% 至约 30wt% 范围内;双酚 A 甲基丙烯酸缩水甘油酯,其量在约 20wt% 至约 30wt% 范围内;二氧

化硅,其量在约 40wt%至约 60wt%范围内;和增强填料,其选自由磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组,量在约 2wt%至 10wt%范围内,其中所述增强填料具有在约 100 和 1000 之间的纵横比,且所述增强填料包含选自由以下组成的组的部分: $-\text{NH}(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{COOH}$ 部分,其中 R_1 和 R_2 基团独立地选自氢、烃基和取代的烃基,且 n 是在 1 和 20 之间的整数; $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ 部分,其中 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{NHCOR}_8$ 部分,其中 R_8 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{NHR}_9$ 部分,其中 R_9 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{COOR}_{10}$ 部分,其中 R_{10} 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{SiR}_5$ 部分,其中 R_5 选自氢、烃基和取代的烃基; $-\text{SiR}_5\text{R}_6$ 部分,其中 R_5 和 R_6 独立地选自氢、烃基和取代的烃基;和 $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ 部分,其中 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自氢、烃基和取代的烃基。

15. 一种用于制备聚合物复合材料的方法,其中所述方法包括混合聚合物基质和增强填料,所述增强填料选自由磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组,其中所述增强填料具有在约 10 和约 50,000 之间的纵横比。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述方法还包括加入选自由以下组成的组的另外的填料:磷酸钙、锶玻璃、钡玻璃、石英、硼硅酸盐玻璃、陶瓷、二氧化硅、氮化硅、碳化硅、氧化锆、医疗级陶瓷、聚(L-丙交酯)、聚(e-己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、壳聚糖、纤维素、胶原、明胶和其混合物。

17. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述方法还包括加入催化剂或聚合引发剂。

18. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述方法还包括选自超声处理、熔融混合、碾磨和其组合的机械改性的步骤。

19. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述方法还包括热压、注射成型、机械加工和其组合。

20. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述方法还包括固化所述聚合物复合材料,其中固化通过化学固化添加剂、紫外线辐射、电子束、暴露于热、暴露于环境条件和其组合来提供。

21. 一种用于制备聚合物复合材料的方法,其中所述方法包括以下步骤:

a) 用选自由烷基类、胺类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类组成的组的试剂来改性增强填料,所述增强填料选自由磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板组成的组,其中所述增强填料具有在约 10 和 50,000 之间的纵横比;和,

b) 混合聚合物基质和所述增强填料。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述方法还包括加入选自由以下组成的组的另外的填料:磷酸钙、锶玻璃、钡玻璃、石英、硼硅酸盐玻璃、陶瓷、二氧化硅、氮化硅、碳化硅、氧化锆、医疗级陶瓷、聚(L-丙交酯)、聚(e-己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、壳聚糖、纤维素、胶原、明胶和其混合物。

23. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述方法还包括加入催化剂或聚合引发剂。

24. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述方法还包括选自超声处理、熔融混合、碾磨和其组合的机械改性的步骤。

25. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述方法还包括固化所述聚合物复合材料,其中固化通过化学固化添加剂、紫外线辐射、电子束、暴露于热、暴露于环境条件和其组合来提供。

26. 一种使用高纵横比增强填料来形成聚合物复合材料的方法,其中所述方法包括:

(a) 混合聚合物基质和增强填料以形成聚合物复合材料,所述增强填料选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组;其中所述增强填料具有在约 10 和约 50,000 之间的纵横比;

(b) 使所述聚合物复合材料成形为骨固定装置或骨替换物;和,

(c) 将所述聚合物组合物提供给需要其的受试者。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述增强填料是羟基磷灰石。

28. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述聚合物基质由聚(L-丙交酯)组成。

29. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述填料用选自烷基类、胺类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类组成的组的试剂来改性。

30. 一种使用高纵横比增强填料来形成聚合物复合材料的方法,其中所述方法包括:

(a) 混合聚合物基质和增强填料以形成聚合物复合材料,所述增强填料选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组;其中所述增强填料具有在约 10 和约 50,000 之间的纵横比;和,

(b) 将所述聚合物复合材料作为骨接合剂施加。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中所述增强填料是羟基磷灰石。

32. 根据权利要求 30 所述的方法,其中所述聚合物基质由聚(甲基丙烯酸甲酯)、双酚 A 甲基丙烯酸缩水甘油酯、三甘醇二甲基丙烯酸酯和其混合物组成。

33. 根据权利要求 30 所述的方法,其中所述填料用选自烷基类、胺类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类组成的组的试剂来改性。

34. 一种使用高纵横比增强填料来形成聚合物复合材料的方法,其中所述方法包括:

(a) 混合聚合物基质和增强填料以形成聚合物复合材料,所述增强填料选自磷酸钙纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合组成的组,其中所述增强填料具有在约 10 和约 50,000 之间的纵横比;和,

(b) 将所述聚合物复合材料施加至牙齿。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述增强填料选自羟基磷灰石、无水磷酸氢钙和其混合物组成的组。

36. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述聚合物基质由双酚 A 甲基丙烯酸缩水甘油酯和三甘醇二甲基丙烯酸酯的混合物组成。

37. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述增强填料用选自烷基类、胺类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类组成的组的试剂来改性。

聚合物复合材料和其制备

[0001] 资助声明

[0002] 本工作的一部分由来自美国国立卫生研究院的(1R21DE018821-01A2)和来自美国国家科学基金会的(CMMI-0846744)资助。

发明领域

[0003] 本发明通常涉及聚合物复合材料,该聚合物复合材料包含聚合物基质和选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合以及改性的增强填料的增强填料。本文描述的聚合物复合材料的机械性质、生物学性质和/或耐久性比目前的聚合物复合材料被显著地增强并且适用于各种应用中。

[0004] 发明背景

[0005] 聚合物复合材料已经用在各种领域,例如牙科恢复和矫形植入物中。天然生物学结构例如牙齿、骨和外壳是纳米尺寸或亚微米尺寸的硬无机结构单元(矿物)和软有机物质(蛋白)的复合材料。然而,由于金属的可用性和它们的机械性质,金属是医疗市场中占优势的植入物材料。然而,矫形金属植入物产生显著的关注。金属植入物常常需要被除去,甚至不被除去的那些可以造成不良影响,例如形成过量疤痕组织、感染、松质骨和免疫灵敏度。合成陶瓷、聚合物和它们的复合材料可以提供较好的生物学性质,但它们的应用受到机械性质不足的妨碍。例如,羟基磷灰石-胶原(HA/CoI)复合材料的抗压强度和/或拉伸强度通常低于皮层骨和金属。

[0006] 在牙科应用中,汞齐提供13年的中值生存寿命。基于树脂的复合材料因为机械性质不足和与牙齿材料的不良结合而通常具有5-7年的中值生存寿命。然而,由于与汞齐有关的美观和安全性考虑,优选聚合物。

[0007] 为了改进合成聚合物复合材料的性质,已经将填料添加到这些材料中。例如,一些聚合物复合材料已经用纳米晶须来增强。一些牙科复合材料已经使用二氧化硅或硅酸盐纳米微粒作为填料,且一些矫形原位和异位复合材料已经用以短纳米纤维和纳米晶须形式的羟基磷灰石来增强。然而,通过纳米微粒、短纳米纤维或纳米晶须增强的复合材料的机械性质示出机械性质例如强度和韧性的有限改进且可能不足以满足各种应用的要求。

[0008] 因此,需要提供具有足以用于生物医学应用的增强的机械性质的新的和改进的合成复合材料。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及包含聚合物基质和增强填料的改进的合成聚合物复合材料。只要增强填料具有高纵横比,增强填料可以是各种材料。填料选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合以及改性的增强填料。增强填料可以是磷酸钙,其是包含钙离子(Ca^{2+})和一种或多种磷酸根离子例如正磷酸根离子(PO_4^{3-})、偏磷酸根离子(PO_3^-)或焦磷酸根离子($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$)的矿物。包含聚合物基质的聚合物可以是生物医学和牙科聚合物领域中已知的和可得到的那些或可以被合成。聚合物可以是各种材料,实例包括聚(L-丙交酯)、聚醚醚酮、2,2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基)苯基]丙烷(Bis-GMA)和三甘醇二甲基丙

烯酸酯。

[0011] 纳米纤维、纳米板、亚微米纤维或亚微米板增强填料通过高纵横比来表征。增强填料的直径或厚度优选地在约 10 纳米和约 1 微米之间。增强填料的纵横比在约 10 至约 10,000 的范围。

[0012] 在本文所描述的又一个实施方案中,描述了一种用于制备聚合物复合材料的方法。该方法包括混合聚合物基质和增强填料。该方法还可以包括一个或多个改性步骤。改性可以是化学的或机械的,且可以在聚合物、聚合物基质、增强填料或聚合物复合材料上提供。此外,还描述了使用聚合物复合材料的方法。聚合物复合材料可以用在矫形和牙科应用中。

[0013] 本文所描述的聚合物复合材料显示出比现有技术复合材料改进的机械性质。本文所描述的聚合物复合材料显示出比现有技术复合材料改进的机械性质,其包括但不限于强度、刚度、韧性以及生物学性质。一些实施方案显示出纤维桥连、伸长和纤维拔出,这是改进材料的强度和韧性的重要增强机制。

[0014] 参考色图

[0015] 本申请文件包含以颜色制作的至少一张照片。具有彩色照片的本专利申请和公布的复印件将通过请求和支付所需费用由美国专利与商标局 (the Office) 提供。

[0016] 附图简述

[0017] 图 1(a) 和 (b) 是具有纳米或亚微米尺度的直径或厚度的复合材料的示意图。图 1(a) 示出聚合物中的无规填料,且图 1(b) 示出沿一个方向取向的填料。

[0018] 图 2(a)-(d) 是用不同明胶浓度制备的 HA 纳米板和纳米纤维的 SEM(扫描电子显微术)图像:(a) 没有明胶,(b) 和 (c) 0.4g/L,和 (d) 2g/L。

[0019] 图 3(a) 和 (b) 是在 100°C 下和使用 1g/L 的明胶 (244bloom) 浓度制备的 HA 纳米纤维的 SEM 图像。

[0020] 图 4 是比较聚(L-丙交酯)(PLA)、包含 2wt% HA 纳米纤维的 PLA 复合材料、和包含用超声处理的 2wt% HA 纳米纤维的 PLA 复合材料的弯曲强度的图表。

[0021] 图 5(a) 是在孔的底部上使用 MC3T3-E1 细胞系通过 MTT 测定比较羟基磷灰石纳米微粒(HANP)、羟基磷灰石纳米纤维(HANF)和 Ti-6Al-4V(Ti,对照)的生物相容性的图表。HA 纳米纤维具有最好的生物相容性。图 5(b) 是在孔的底部上使用 L929 细胞系通过 MTT 测定比较 HA 纳米微粒(HANP)、HA 纳米纤维(HANF)、包含 HA 纳米纤维和二氧化硅微粒的牙科复合材料(DHS)和包含二氧化硅微粒的牙科复合材料(DS)的生物相容性的图表。

[0022] 图 6(a) 和 (b) 是 (a) 原样的 HA 纳米纤维和 (b) 乙醛酸改性的 HA 纳米纤维的 TEM(透射电子显微术)图像。

[0023] 图 7 包括原样的 HA 纳米纤维(HANF)和乙醛酸改性的 HA 纳米纤维的 FT-IR 光谱。

[0024] 图 8 是比较填充有各种质量分数的原样的和乙醛酸改性的 HA 纳米纤维和 0.7 微米尺寸二氧化硅的 Bis-GMA/TEGDMA(1:1 重量比率)牙科复合材料的双轴挠曲强度的图表。总无机填料质量分数是 60%。

[0025] 图 9(a) 和 (b) 是原样的 HA 纳米纤维(HANF)和硅烷化的 HA 纳米纤维的 FT-IR 光谱。

[0026] 图 10 是比较填充有各种质量分数的原样的乙醛酸改性的和硅烷化的 HA 纳米纤维

和 0.7 微米尺寸二氧化硅的 Bis-GMA/TEGDMA (1 : 1 重量比率) 牙科复合材料的双轴挠曲强度的图表。总无机填料质量是 60%。

[0027] 图 11 是包含 5% 硅烷化的 HA 纳米纤维和 55% 二氧化硅颗粒的牙科复合材料的断裂表面的 SEM 图像。

[0028] 图 12 比较包含 60wt% 二氧化硅和 2wt% 硅烷化的 HA 增强填料的牙科复合材料, 和包含 58wt% 二氧化硅和 5wt% 硅烷化的 HA 增强填料的牙科复合材料在浸没在蒸馏水中之后的吸水率 ($\mu\text{L}/\text{mm}^3$)。

[0029] 图 13 包括原样的 HA 增强填料和丙烯酸改性的 HA 增强填料的 FT-IR 光谱。

[0030] 图 14 是显示原样的 HA 增强填料和丙烯酸改性的 HA 增强填料的热重分析的图表。

[0031] 图 15 是比较填充有各种质量分数的原样的和丙烯酸改性的 HA 增强填料和 0.7 微米尺寸二氧化硅的 Bis-GMA/TEGDMA (2 : 1 重量比率) 牙科复合材料的双轴挠曲强度的图表。总无机填料质量分数是 60%。来自 3M ESPE Company 的 Filtek Z250 (Z250) 用作对照。

[0032] 图 16 示出增强填料的官能部分的滴定结果。其示出在用 12-氨基十二烷酸、十二烷酸和十二烷二酸表面改性之后每克 HA 增强填料的表面官能部分的数量。

[0033] 图 17 是显示在 9 小时之后 DCPA 纳米纤维的 X 射线衍射光谱的图表。图 18 是 DCPA 和 HA 增强填料的 SEM 图像。

[0034] 图 19 是显示包含 2wt% DCPA 增强填料的基于 BisGMA/TEGDMA 或 BisEMA/UDMA 的牙科复合材料和包含 2wt% DCPA 增强填料加上 2wt% HA 增强填料的牙科复合材料的双轴挠曲强度的图表。

[0035] 图 20 示出填充有不同质量分数的原始的、乙醛酸改性的、和 3-MPS 硅烷化的 HA 增强填料的注射成型的基于 PLA 的复合材料的弯曲强度 (a) 和弯曲模量 (b)。纯 PLA (共混和非共混) 用作对照。

[0036] 图 21 示出填充有不同质量分数的原始的、乙醛酸改性的、和 3-MPS 硅烷化的 HA 增强填料的注射成型的基于 PLA 的复合材料的拉伸强度 (a) 和拉伸模量 (b)。纯 PLA (共混) 用作对照。

[0037] 图 22 示出 (a) 注射成型的纯 PLA 和包含不同量的原始的 HA 增强填料的 PLA 复合材料, (b) 注射成型的纯 PLA 和包含不同量的乙醛酸改性的 HA 增强填料的 PLA 复合材料, 和 (c) 注射成型的纯 PLA 和包含不同量的 3-MPS 硅烷化的 HA 增强填料的 PLA 复合材料的典型拉伸应力 - 应变曲线。

[0038] 图 23 是示出注射成型的纯 PLA 和包含不同量的原始的、乙醛酸改性的和 3-MPS 改性的 HA 增强填料的 PLA 复合材料的平均最大拉伸应变、伸长率的图表。较高的最大应变 (伸长率) 还表明较高的韧性以及较高的抗冲击性和对灾难性故障的抗性。

[0039] 发明详描

[0040] 本发明提供包含聚合物基质和适量的增强填料的合成聚合物复合材料, 所述增强填料选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合, 以及改性的填料。高纵横比的纳米尺寸或亚微米尺寸的纤维 / 板通过提供较高的负荷转移性质、较高的机械强度、较高的韧性和对灾难性故障的抗性而提供优于短纤维和晶须的优点。此外, 这些性质可以通过改性来增强。还描述了制备和使用聚合物复合材料的方法。此外, 所述方法显示出比聚合

物质和包含纳米微粒的聚合物复合材料改进的生物相容性。

[0041] I. 聚合物复合材料

[0042] 如本文使用的聚合物复合材料是指将选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合的增强填料加入聚合物基质中的产物。聚合物复合材料另外意指当将另外的成分掺入聚合物基质或增强填料中时的这样的产物。聚合物复合材料可以是指固化或干燥的产物以及湿混合物。

[0043] a. 聚合物基质

[0044] 聚合物基质可以包含一种或多种聚合物,以及在各种聚合物的聚合中掺入的另外的试剂,例如引发剂、催化剂、溶剂以及类似物。聚合物是单个单体或多种单体的大分子。聚合物基质可以包含单一聚合物或多于一种聚合物。

[0045] 掺入基质中的聚合物可以被合成或选自各种商购聚合物。聚合物可以包括矫形聚合物或牙科聚合物。示例性的矫形聚合物的非限制性实例包括聚(乙交酯)PGA、聚(L-丙交酯)(PLA)、聚(DL-丙交酯)(DLPLA)、聚(对二氧杂环己酮)(PDO)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)(PGA-TMC)、聚(ϵ -己内酯)(PCL)、聚(氨基酸)、聚酐、聚原酸酯、聚醚醚酮(PEEK)、聚乙烯(PE)、胶原、壳聚糖、明胶、藻酸盐、聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚羟基链烷酸酯(PHA)、聚氨酯(PUR)、聚磷腈、聚(富马酸丙二醇酯)(PPF)、聚(1,4-亚丁基琥珀酸酯)(PBSu)和聚(α -醇酸)。示例性的牙科聚合物的非限制性实例包括2,2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基)苯基]丙烷(Bis-GMA)、乙氧基化的双酚A-二甲基丙烯酸酯(Bis-EMA)、1,6-双-[2-甲基丙烯酰氧基乙氧基羰基氨基]-2,4,4-三甲基己烷(UDMA)、三甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)、氨基甲酸乙酯四甲基丙烯酸酯、硅氧烷、4-环氧环己基甲基-(3,4-环氧)环己烷(ERL4221)、倍半硅氧烷(SSQ)以及类似物。

[0046] 聚合物还可以从单体合成。单一单体或单体混合物可以选作所需的聚合物。单体包括但不限于乙交酯、L-丙交酯、DL-丙交酯、二氧杂环己酮、三亚甲基碳酸酯、 ϵ -己内酯、氨基酸、酐、原酸酯、醚醚酮、乙烯、甲基丙烯酸甲酯、羟基链烷酸酯、氨基甲酸乙酯、磷腈、富马酸丙二醇酯、1,4-亚丁基琥珀酸酯、 α -醇酸以及类似物。

[0047] 聚合物基质可以包含单一聚合物或许多种聚合物。在一些实施方案中,聚合物基质将仅具有单一聚合物,而在其它实施方案中可能需要两种或更多种聚合物的混合物来产生特定应用的最有利的性质。在存在两种或更多种聚合物的实施方案中,聚合物可以任何比率组合,而没有限制。在一些实施方案中,聚合物可以大约相等的量存在聚合物基质中,且在其它实施方案中,每一种聚合物的量可以从基质的约1至约99%变化。例如,在包含两种聚合物的聚合物基质中,每一种聚合物的量可以是约50%,或可选择地,一种聚合物可以是复合材料的约75%或约90%。在包含多于两种聚合物的聚合物基质中,聚合物可以以约相等的比率被提供,或聚合物中的一种或多种过量。

[0048] b. 增强填料

[0049] 合适的增强填料选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合以及改性的填料,且可以被合成或当可商购时购买。增强填料可以被表征为纳米纤维、纳米板、亚微米纤维或亚微米板。平均起来,增强填料将具有表示纳米纤维、纳米板、亚微米纤维或亚微米板的特征的尺寸和直径。纳米纤维和亚微米纤维填料通常是纤维形状的且可以通过直

径和长度来表征。纤维的横截面可以是圆形、卵形、三角形、矩形、正方形、五边形、六边形或较大的直径/侧部具有与较小的直径/侧部相似的尺寸的类似形状。纳米纤维具有小于 100nm 的直径。亚微米纤维具有大于 100nm 且小于 1 微米的直径。纳米板和亚微米板通过矩形（不是正方形）、卵形（不是圆形的）或较大的直径/侧部（宽度）大于较小的直径/侧部（厚度）的类似形状的横截面来表征。板可以通过它们的最长侧部的长度，较大侧部的横截面的宽度和作为板的最短尺寸的板厚度来表征。亚微米板具有大于 100nm 且小于 1 微米的厚度。纳米板具有小于 100nm 的厚度。更优选地，填料的直径和厚度在约 10nm 和约 1 微米之间。纤维和板的长度可以并且会发生变化。在一些实施方案中，长度将是厚度或直径的约 100 至约 900 倍。在其它实施方案中，长度将是直径的 50,000 倍。

[0050] 增强填料还通过高纵横比来表征。纵横比表征给定对象的最长尺寸相比其的最短尺寸。如本文使用的高纵横比是大于约 10 的纵横比。对于纤维，纵横比是长度除以直径，且对于板，纵横比是长度除以板厚度。应理解，每一种纳米纤维、纳米板、亚微米纤维或亚微米板不需要是在特定的纵横比内，而是，当增强填料的组分平均起来具有高纵横比时，增强填料可以通过高纵横比来表征。增强填料具有大于约 10 的平均纵横比。在其它实施方案中，增强填料介于约 1000 和约 50,000 范围之间。在其它实施方案中，平均纵横比介于约 100 至约 500 范围之间，或介于约 400 至约 900 范围之间或介于约 800 至约 10,000 范围之间。如本领域的技术人将理解的，如果整捆的直径或厚度用作最短尺寸，则捆扎填料将具有较低的纵横比。

[0051] 增强填料可以是单一股线、捆、或股线和捆的混合物。在一些实施方案中，增强填料是成捆的，且捆的厚度平均小于平均约 5 微米，或平均小于约 4 微米，或平均小于约 3 微米，或平均小于约 2 微米。在其它实施方案中，增强填料基本上是单一股线。增强填料可以呈任何取向。增强填料可以被任意分散在聚合物基质中或基本上呈沿单一方向取向。一些取向可以改进强度、刚度、韧性、阻尼、耐磨性和其它性质。

[0052] 增强填料包含各种磷酸钙。磷酸钙是牙齿和骨中的原生矿物相，且可以用于改进聚合物复合材料的生物相容性。此外，磷酸钙由于它们产生钙离子的能力已经示出阻止龋齿（或牙齿衰退）。如本文使用的磷酸钙包含钙离子 (Ca^{2+}) 连同一种或多种包含磷酸根离子的离子。磷酸根离子包括包含磷酸根离子的分子，包括正磷酸根离子 (PO_4^{3-})、偏磷酸根离子 (PO_3^-) 和焦磷酸根离子 ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$)。磷酸钙还可以包含一种或多种另外的阴离子。非限制性实例包括氢氧根离子 (OH^-)、碳酸根离子 (CO_3^{2-})、氟离子 (F^-)、氯离子 (Cl^-)、硫酸根离子 (SO_4^{2-}) 和其组合。磷酸钙还可以包含一种或多种阳离子，作为非限制性实例，包括氢离子 (H^+)、钠离子 (Na^+)、钾离子 (K^+)、镁离子 (Mg^{2+})、银离子 (Ag^+) 和其组合。磷酸钙还可以通过阴离子 (X^-)，优选地 (OH^-)、(CO_3^{2-})、(F^-)、(Cl^-) 或其混合物来进一步稳定。羟基磷灰石 (HA) 是式 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ 的化合物，其中 X^- 基本上是 (OH^-)。合适的增强填料的其它实例包括磷酸三钙 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$ ，包括无定形的 α 和 β 相；磷酸四钙 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ；磷酸一钙 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ；磷酸一钙一水合物 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ；无水磷酸氢钙 CaHPO_4 ，DCPA，三斜磷钙石；碳酸化羟基磷灰石 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-2x}$ ，其中 x 在 0 至 1 的范围，CHA；磷酸二钙二水合物 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，钙磷石；磷酸八钙 $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ ；缺钙羟基磷灰石 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ，CDHA；以及类似物。

[0053] 在本发明的一些方面中，增强填料还包括在填料的表面上的明胶样涂层。明胶涂

层可能是增强填料的合成的结果。已经发现涂层包含胺和羧酸部分两者。这些部分可以是带电荷的或不带电荷的,这取决于 pH。

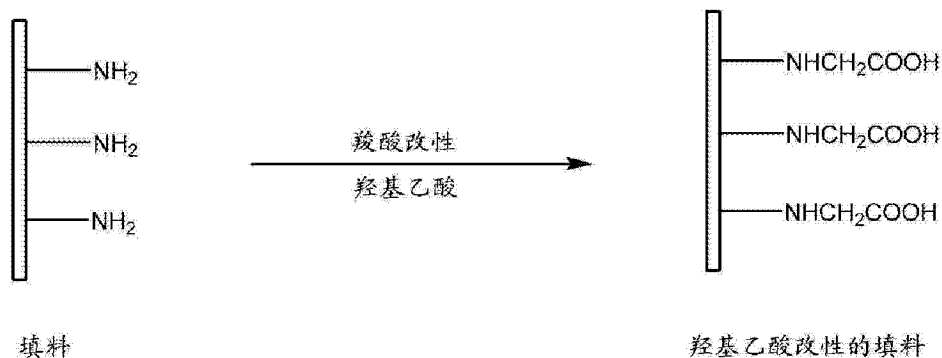
[0054] 聚合物复合材料、聚合物基质或增强填料的改性可以增强所得聚合物复合材料的某些性质。一些改性可以提供改进的分散体或促进机制例如增强的纤维桥连或纤维拔出,这增加复合材料的强度。此外,改性可以降低所得聚合物复合材料的收缩率,降低聚合物复合材料的吸水率,或改进聚合物复合材料的热稳定性。改性可以是化学的或机械的。

[0055] 化学改性导致不同部分连接至增强填料的表面。取决于聚合物复合材料,在增强填料的表面上的不同的化学改性可以是可能的。例如,当环氧树脂、胶原、壳聚糖和明胶用作聚合物基质时,胺表面部分可以是期望的。当胶原、壳聚糖、明胶用作聚合物基质时,羧酸和羟基部分可用于聚合物复合材料。填料表面上的烷基可以有助于改进非极性聚合物中的分散体。

[0056] 增强填料可以通过羧酸来改性。所得表面部分可以具有式 $\text{-NH}(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{COOH}$, 其中 R_1 和 R_2 独立地选自氢、烃基或取代的烃基,且 n 是在 1 和 20 之间的整数。在下面的反应方案 1 中,羟基乙酸是羧酸试剂,且所得增强填料包括 $\text{-NH}(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{COOH}$ 部分的表面,其中 R_1 和 R_2 是氢,且 n 是 1。在其它实施方案中,所得增强填料可以包括 -NHCOR_8 部分的表面,其中 R_8 选自氢、烃基和取代的烃基。取决于 pH, 改性聚合物的羧酸部分可以以离子或以中性基团形式存在。

[0057] 反应方案 1

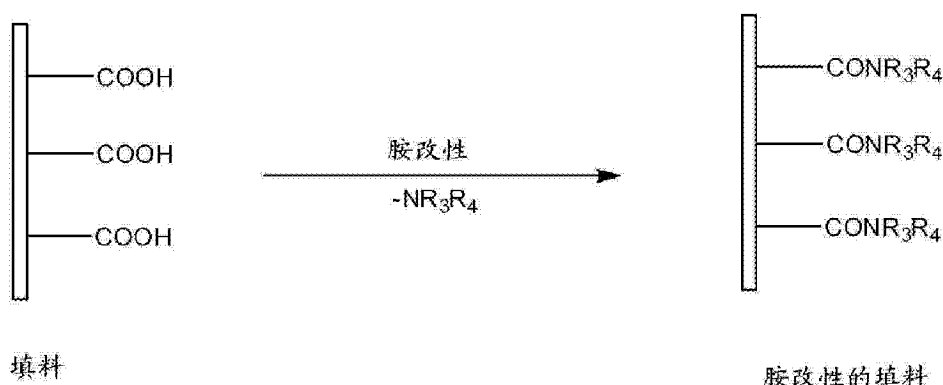
[0058]



[0059] 增强填料还可以通过胺试剂来改性。胺试剂可以与填料上的各种基团反应。在一些实施方案中,胺试剂与增强填料的表面上的羧酸部分反应。羧酸上的所得取代可以是 $\text{-CONR}_3\text{R}_4$ 部分,如反应方案 2 所示的,其中 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烃基或取代的烃基。与胺气体的反应可以在增强填料的表面上导致各种胺官能度,包括带电荷的物质。

[0060] 反应方案 2

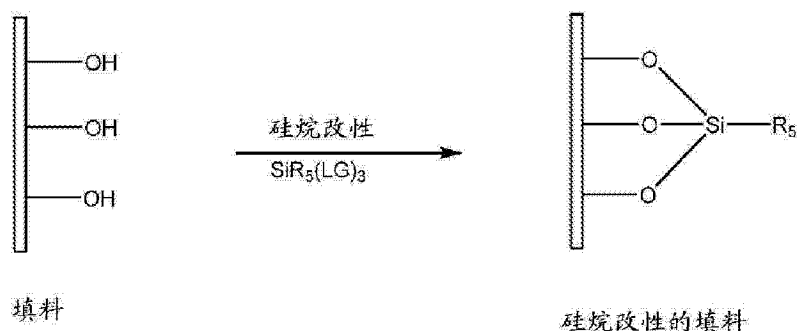
[0061]



[0062] 增强填料还可以包括硅烷表面改性。硅烷可以与增强填料的表面上的羟基部分反应。羟基部分可以来自增强填料的表面上的明胶样组合物或来自磷酸钙的羟基部分。硅烷共价地键合填料上的氧原子。一个硅烷分子可以键合增强填料上的一个至三个羟基部分，取决于硅烷的 Si 原子上的取代。当 Si 原子被离去基团取代时，离去基团可以被至增强填料上的羟基的键代替。在一些实施方案中，硅烷具有 $\text{SiR}_5(\text{LG})_3$ 的式，其中 R_5 独立地选自氢、烃基或取代的烃基，LG 是选自羟基、烷氧基或卤素的离去基团，且所得硅烷改性的增强填料可以与填料的羟基具有多至三个键，如反应方案 3 所示的。

[0063] 反应方案 3

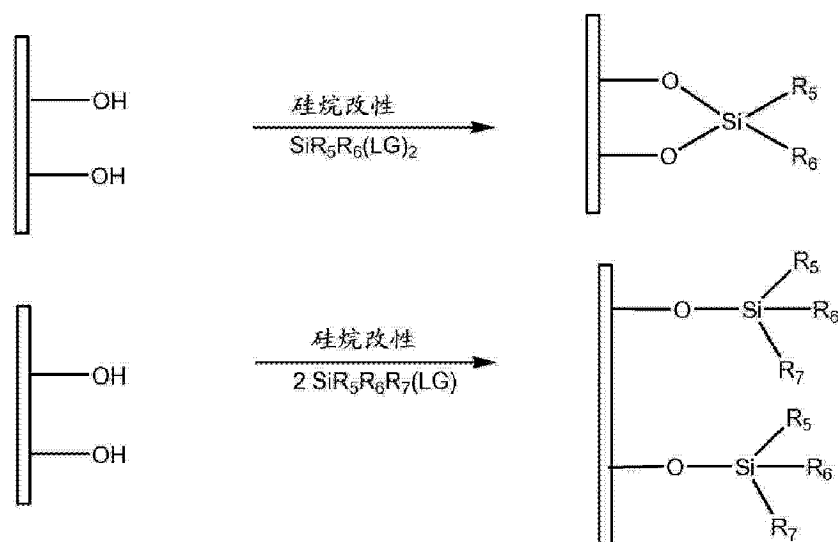
[0064]



[0065] 在可选择的实施方案中，硅烷可以与一个羟基或两个羟基键合以形成下面示出的表面改性。

[0066] 反应方案 4

[0067]



[0068] 表面的另外的改性可以是烷基化。烷基化可以在增强填料的各个部分上被提供。胺部分的烷基化导致烷基胺部分 $-\text{NHR}_9$ ，其中 R_9 是烃基或取代的烃基。羧酸的烷基化可以导致烷基酯 $-\text{COOR}_{10}$ 作为表面改性，其中 R_{10} 是烃基或取代的烃基。另外的改性包括过氧化，其中过氧化物可以被结合在增强填料的表面上。

[0069] 增强填料上的改性的水平可以取决于应用而变化。在一些实施方案中，增强填料可以被改性达到改性试剂形成填料的外层的程度。在其它实施方案中，改性可以是较分散的，留下明胶样涂层或增强填料表面作为一些区域中的最外层。官能团的滴定在图 16 示出，且示出在用各种试剂改性之后在聚合物复合材料上的表面官能度的数量。

[0070] 高纵横比增强填料示出高水平的生物相容性。生物相容性是材料用于生物学用途的适用性的度量且对于在医疗和牙科领域中应用是重要的。生物相容材料是无毒的，当放置在生物系统中时引起很少或没有免疫响应，且不会造成周围组织中的高水平细胞死亡。本文描述的聚合物复合材料的生物相容性已经通过 MTT 分析来测试，其显示相比于其它填料，高水平的生物相容性。

[0071] c. 组合物

[0072] 聚合物复合材料包含聚合物基质和增强填料。增强填料可以是单一类型或增强填料的混合物。增强填料可以聚合物复合材料的各种重量百分比存在，还称为装载速率。装载速率可以在不同的聚合物基质中广泛变化。聚合物复合材料的刚度通常随着装载速率而增加，然而，还存在另外的装载造成聚合物复合材料的机械性质下降的点。在一些实施方案中，该量在聚合物复合材料的约 0.5 和 80wt% 的范围内。在可选择的实施方案中，增强填料的量可以在聚合物复合材料的约 1 和 50wt% 的范围内。在又一个实施方案中，填料的量在约 20wt% 至约 60wt% 的范围内，且在本发明的又一个方面，填料的量在约 3wt% 至约 15wt% 的范围内。

[0073] 复合材料还可以包含另外的填料。另外的填料可以向聚合物复合材料提供另外的机械性质。另外的填料可以是本领域中已知的任何可接受的填料。另外的填料还可以是聚合物相，例如磷酸钙、锶玻璃、钡玻璃、石英、硼硅酸盐玻璃、陶瓷、二氧化硅、氮化硅、碳化硅、氧化锆、医疗级陶瓷、聚(L-丙交酯)、聚(e-己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、壳聚糖、纤维素、胶原、明胶、壳聚糖、纤维素、胶原、明胶和其它医疗聚合物。另外的填料可以具有各种形状，例如颗粒、棒或纤维。另外的填料可以具有以纳米、亚微米和微米尺度的各种

尺寸。

[0074] 另外的填料可以具有以纳米、亚微米和微米尺度的各种尺寸。存在复合材料中的另外的填料的量可以取决于应用而广泛变化。在一些实施方案中,另外的填料的量可以在聚合物复合材料的 0 和 80wt% 的范围内。在可选择的实施方案中,另外的填料可以介于聚合物复合材料的约 50 和约 70wt% 范围之间。在优选的实施方案中,另外的填料的量可以是聚合物复合材料的约 60wt%。

[0075] 聚合物复合材料或单组分可以另外通过部分 II 中所描述的各种方法来机械改性。机械改性可以提供聚合物复合材料的各种成分的更好的分散体。特定地,机械改性可以提供增强填料遍布聚合物基质的更好分散体,如在扫描电子显微术和透射电子显微术两者看到的。

[0076] 在一些实施方案中,混合聚合物复合材料可以是高度粘性液体。通过固化或模制的过程将聚合物复合材料转变为固体。固化或模制的聚合物复合材料具有本文描述的生物相容性、强度和吸水率的可利性质。

[0077] 所描述的聚合物复合材料可以另外示出高水平的双轴挠曲强度、弯曲强度、拉伸强度、伸长率等。强度是材料抵抗应力形变的能力的度量。聚合物复合材料提供比不含填料的相同聚合物有利的机械性质。在一个实施方案中,加入高纵横比磷酸钙填料以在约 2% 改进至约 100% 改进范围内的量改进聚合物的双轴强度。

[0078] II. 制备聚合物复合材料的方法

[0079] 本发明的另一方面提供制备聚合物复合材料的方法。该方法包括在聚合物基质中混合选自纳米纤维、纳米板、亚微米纤维、亚微米板和其组合的高纵横比增强填料。该方法还可以包括各种改性。

[0080] a. 聚合物基质

[0081] 聚合物基质可以商购聚合物、聚合物混合物形式被提供,或可以被合成。

[0082] 聚合物的合成可以通过本领域已知的任何方法来进行。可接受的单体包括但不限于部分 I(a) 中列出的单体。聚合物合成可能需要使用溶剂和 / 或可接受的催化剂或引发剂。聚合溶剂包括对于聚合反应可接受的任何溶剂,包括丙酮、醇类、氯仿、1,2- 二氯乙烷、二噁烷、乙酸乙酯、己烷、甲基乙基酮、水和其混合物。合适的聚合引发剂的非限制性实例包括酮类、过氧化物类、氨基引发剂和乙烯引发剂或催化剂。引发剂或催化剂的具体实例包括但不限于樟脑醌 (CQ)、苯基丙二酮、lucirin、4- 二甲基氨基苯甲酸乙酯 (E4)、2,2' - 偶氮双 (2- 甲基丙腈)、过氧化苯甲酰以及类似物。催化剂和引发剂可以足以产生聚合的任何比率被加入。通常,引发剂或催化剂以聚合物的重量的 1-10wt% 提供至反应。

[0083] 基质还可以包含两种或更多种聚合物的混合物。聚合物可以通过包括通过人工混合、研磨、超声处理以及类似物的任何方法来混合。溶剂可以用于通过暂时减小聚合物的粘度而促进混合。优选地,溶剂将被蒸发出聚合物且以任何实质量被包括在聚合物基质中。

[0084] 机械改性可以被提供至聚合物或聚合物基质,如下面部分 II(c) 中所描述的。

[0085] b. 增强填料

[0086] 增强填料可以购买或合成。未改性的磷酸钙增强填料的合成可以通过本领域已知的任何方法来完成。作为实例,羟基磷灰石增强填料通过在明胶和脲的存在下组合硝酸钙和磷酸盐以及在约 60°C 至约 100°C 的温度下加热 1-5 天来合成。在优选的实施方案中,硝

酸钙是 $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2)$ ，将磷酸二氢钠 $(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$ 、明胶和脲溶解在水中，且硝酸钙 $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2)$ 、磷酸二氢钠 $(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$ 、明胶和脲的浓度分别是 0.02mol/L (mol/升)、 0.02mol/L 、 0.2g/L (克/升) 和 0.04mol/L 。可以混合溶液，然后加热至 95°C 并保持在 95°C ，持续 72 小时。试剂的浓度可以影响填料的形成。

[0087] 增强填料还可以被化学改性。化学改性可以通过湿化学方法以及通过等离子体处理来实现。使用湿化学来改性增强填料，将改性试剂加入到增强填料的稀溶液中。溶剂可以增强填料的重量的约 100 至约 1000wt% 被提供。在加入改性试剂之前，通常将增强填料分散在溶剂中。

[0088] 加入到反应的改性试剂的量取决于正进行的改性的类型、进行改性的方法和正被改性的增强填料。所提供的改性剂的量可以在增强填料的量的约 5wt% 至约 300wt% 的范围内。改性反应所需要的时间的量还可以广泛变化。改性反应可以在 10 分钟至 2 天的时间内发生。

[0089] 在一些实施方案中，化学改性通过等离子体处理来促进。等离子体处理可以许多种方式来进行且在本发明的范围内。典型的等离子体处理可以通过在真空下将增强填料放在玻璃反应器中进行。反应器提供流动气体流以及高能等离子体源。等离子体促进在气态反应物和增强填料之间的反应，以经由气体的反应来实现表面上的改性。各种挥发性试剂可以用于给予所需的官能度。对于等离子体处理，气态试剂可以用惰性气体来提供以降低气态试剂气体的浓度。

[0090] 用于湿化学方法和等离子体化学方法两者的改性试剂选自胺类、烷基类、羧酸类、过氧化物类和硅烷类。示例性的胺试剂是氨水和烷基胺。示例性的羧酸试剂是丙烯酸、柠檬酸、12-氨基十二烷酸、十二烷酸、十二烷二酸、羟基乙酸、乙醛酸、乳酸、甲基丙烯酸以及类似物。示例性的硅烷试剂包括 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷 (3-MPS) 和六甲基二硅氧烷 (HMDSO)、三甲氧基甲硅烷基) 丙胺、3-氨基丙基三乙氧基硅烷、4-氨基丁基三乙氧基硅烷、3-氨基丙基三(甲氧基乙氧基-乙氧基) 硅烷和二胺官能硅烷例如 N-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基三甲氧基硅烷和 N-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基三乙氧基硅烷。另外的示例性的试剂包括甲烷、二氧化碳、 O_2 以及不饱和的和饱和的烃，其中碳原子的数量在 1 至 20 的范围内。气态的或挥发性的试剂适合于等离子体化学，而液体试剂适合于湿化学。

[0091] 化学改性还可能需要加入各种另外的试剂以促进反应。例如，改性可以用另外的试剂来进行以促进反应，例如催化剂、清除剂、或酸或碱。例如，已知丙烯酸改性由以增强填料的约 1-10wt% 存在的催化剂促进。用于反应的示例性催化剂是氰基硼氢化钠。

[0092] 可对增强填料提供机械改性，如下面在部分 II(c) 所描述的。

[0093] c. 混合

[0094] 该方法包括将增强填料混合在聚合物基质中以产生聚合物复合材料。混合可以被提供至液体聚合物或被提供至干燥聚合物。混合可以通过包括通过手动和自动方法的任何可接受的方式来提供。混合可以另外通过本文描述的机械改性方法来促进。

[0095] 混合步骤可以另外包括溶剂。溶剂可以通过暂时减小材料的粘度而提供增加的混合。溶剂可以选自许多可接受的溶剂，包括丙酮、醇类、氯仿、1,2-二氯乙烷、二噁烷、乙酸乙酯、己烷、甲基乙基酮、水和其混合物。优选地，溶剂蒸发出组合物，使得溶剂并不以任何实质质量掺入最终的复合材料中。取决于所需的粘度，所使用的溶剂的量可以从聚合物复合材

料的约 1wt% 改变至聚合物复合材料的约 50wt%。

[0096] d. 另外的步骤

[0097] 工艺还可以包括一个或多个另外的步骤,其包括机械改性和 / 或固化。

[0098] 机械改性还可以增强混合以实现所需的分散体或捆尺寸。机械改性可以被提供至增强填料、聚合物基质或聚合物复合材料。机械改性的方法的实例是超声处理、熔融混合、碾磨以及类似物。

[0099] 超声处理包括应用声音以搅动样品。超声处理可以增加增强填料在聚合物基质中的分散且还可以减小增强填料中成捆的水平。超声处理可以通过商业超声波仪,通过使用超声角或任何可得到的装置来进行。增强填料、聚合物基质或混合物应经历超声处理的时间的量取决于所需的捆的分散水平或尺寸。较长的超声处理时间导致更多的分散和较小的捆。在一个实施方案中,超声处理被提供介于 20 分钟和 2 天范围之间的时间长度。在另一个实施方案中,超声处理被提供介于 1 小时和 10 小时范围之间的时间长度。在优选的实施方案中,超声处理被提供 6 小时。

[0100] 熔融混合还可以用于促进分散。熔融混合可以通过混合干燥的基质聚合物和干燥的增强填料来实现。熔融混合还可以使用混配机或微型混配机来实现。旋转速度和停留时间可以被改变至最佳的条件且在本发明的范围内。

[0101] 所述方法还可以包括碾磨步骤,其混合增强填料和聚合物基质,并增加增强填料在聚合物基质中的分散两者。各种商业碾磨机是可得到的,且碾磨还可以手动地通过在混合聚合物基质和填料的同时提供力来完成。碾磨可以各种造粒尺寸和以各种速度来提供且在本发明的范围内。

[0102] 所述方法还可以包括固化步骤。聚合物复合材料可以通过本领域已知的任何方法来固化,包括但不限于加入化学固化添加剂、紫外线辐射、光、电子束、热、或通过暴露于环境条件。

[0103] 所述方法可以包括热压。在该工艺中,将聚合物复合材料升高至高温和然后保持在高压下以形成复合材料。方法可以另外包括注射成型和 / 或机械加工。在该工艺中,聚合物复合材料使用注射成型机器来模制。取决于应用,复合材料可以形成为不同的形状。

[0104] 复合材料还可以例如使用车床机器来机械加工,以具有用于各种应用的特定形状。

[0105] III. 使用聚合物复合材料的方法

[0106] 在另外的实施方案中,本文描述的聚合物复合材料可以用于牙科应用和生物医学应用。

[0107] 聚合物复合材料可以用作牙科修复材料。可能需要牙齿修复来向结构上损坏的牙齿提供增强。在由衰退造成的损坏的情况下,首先除去牙齿的衰退的部分,这可以造成另外的结构损坏。然后,将聚合物复合材料用于填充由于衰退或损坏而除去或失去的区域。聚合物复合材料具有密封衰退的区域免于另外的衰退和 / 或增强牙齿的结构两者的效果。

[0108] 本文描述的聚合物复合材料可以相似的方式应用至其它牙科填充。聚合物复合材料以它们的湿(软的)状态被提供至正被修复的牙齿的表面。聚合物复合材料可以使用正常牙科设备例如镊子来应用。聚合物复合材料可以在湿时通过除去或成形湿聚合物复合材料或在聚合物复合材料已经固化之后通过抛光和成形而成形为适合特定目的。

[0109] 本文描述的聚合物复合材料可以应用于制备其它牙科部件,例如基于复合材料的牙冠和镶饰,然后应用。

[0110] 聚合物复合材料还可以用于矫形应用。聚合物复合材料的矫形用途的目的在于补救骨结构的弱点。在一些应用中,聚合物复合材料可以成形为内部骨固定装置例如骨螺钉、板、销和棒,其引导愈合或向骨结构提供增强。固定装置通过热压和注射成型来形成。取决于应用,成形为固定装置的聚合物复合材料可以通过开放或封闭手术来放置在骨结构中。

[0111] 在本发明的一些方面,固定装置意图是永久性的,且在本发明的其它方面,聚合物复合材料固定装置随时间降解。

[0112] 作为矫形应用的另一个实例,聚合物复合材料可以湿或部分地固化(软的)形式,例如以骨接合剂的形式应用至骨。湿或软的复合材料可以用于骨支撑物和用于增强内部固定装置。

[0113] 定义

[0114] 如本文使用的烷基意指烃基或取代的烃基,其可以是环状链或直链。除非另外表明,否则这些部分优选地包括 1 至 20 个碳原子。

[0115] 如本文使用的磷酸钙包含钙离子(Ca^{2+})连同一种或多种包含磷酸根的离子。磷酸根离子包括包含磷酸根离子的分子,包括正磷酸根离子(PO_4^{3-})、偏磷酸根离子(PO_3^-)和焦磷酸根离子($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$)。磷酸钙还可以包含一种或多种另外的阴离子。非限制性实例包括氢氧根离子(OH^-)、碳酸根离子(CO_3^{2-})、氟离子(F^-)、氯离子(Cl^-)、硫酸根离子(SO_4^{2-})和其组合。磷酸钙还可以包含一种或多种阳离子,作为非限制性实例,包括氢离子(H^+)、钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)、镁离子(Mg^{2+})、银离子(Ag^+)和其组合。磷酸钙还可以通过阴离子(X^-),优选地(OH^-)、(CO_3^{2-})、(F^-)、(Cl^-)或其混合物来进一步稳定。

[0116] 如本文使用的烃基意指排他地由碳和氢元素组成的有机化合物或离子。这些部分包括烷基、烯基、炔基和芳基部分。它们可以是环状链或直链。除非另外表明,否则这些部分优选地包括 1 至 20 个碳原子。

[0117] 如本文使用的取代的烃基意指被不同于碳和氢的至少一个其它原子取代的烃基部分。这些原子可以是氮、氧、硅、硫、磷、硼或卤素。它们可以是环状链或直链。除非另外表明,否则这些部分优选地包括 1 至 20 个碳原子。

[0118] 如本文使用的纳米纤维意指具有小于 100nm 的直径的纤维。

[0119] 如本文使用的纳米微粒意指其中颗粒的所有三个尺寸小于 100nm 的板。

[0120] 如本文使用的纳米板意指其中板的厚度小于 100nm 的板。

[0121] 如本文使用的纳米晶须意指直径小于 100nm 且还通过通常小于 5 的小的纵横比来表征的晶须。

[0122] 如本文使用的亚微米纤维意指具有大于 100nm 但小于 $1\ \mu\text{m}$ 的直径的纤维。

[0123] 如本文使用的亚微米板意指其中板的厚度大于 100nm 但小于 $1\ \mu\text{m}$ 的板。

[0124] 如本文使用的二氧化硅是基本上由二氧化硅氧化物 SiO_x 组成的材料,其中 x 是任何整数。

实施例

[0125] 包括以下实施例以阐明本发明的优选的实施方案。本领域技术人员应意识到,实

施例中所公开的技术表示由本发明人发现在本发明的实践中很好地起作用的技术。然而,根据本公开内容,本领域技术人员应明白,可以在公开的具体的实施方案中进行许多变化且仍获得相同的或相似的结果,而不偏离本发明的精神和范围,因此,所阐明的所有事件应被解释为说明性的且不是以限制性意思。

[0126] 实施例 1. 羟基磷灰石 (HA) 纳米纤维合成

[0127] HA 增强填料通过将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、磷酸二氢钠 NaH_2PO_4 、明胶和脲溶解在水中来制备。硝酸钙 ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$)、磷酸二氢钠 (NaH_2PO_4)、明胶和脲的浓度分别是 0.02mol/L (mol/升)、0.02mol/L、0.2g/L (g/升) 和 0.04mol/L。然后将混合的溶液从室温加热到 80 至 100℃ 并保持在 80 和 100℃ 之间,持续 72 小时。然后将所得填料过滤,用去离子水洗涤并在室温下干燥。优化合成参数以提供具有高纵横比的增强填料。图 2(a) 至 (d) 是用不同的明胶 (75bloom) 浓度制备的样品的 SEM 图像。对于所有三个实验,反应温度是 80℃;明胶浓度在 0 至 2g/L 之间变化,且实验持续约 24 小时。不含任何明胶,大部分 HA 晶体具有板样结构 (图 2a)。HA 材料的平均长度、宽度和厚度分别是约 30 μm 、4 μm 和 100nm,且这样的 HA 材料是 HA 纳米板和 HA 亚微米板。通过加入 0.4g/L 明胶,在宽度方向上的生长被显著地阻止,且观察到更多的纳米纤维。平均宽度收缩至 0.50–2 μm ,且厚度是约 250nm。当将更多的 (2g/L) 明胶加入溶液时,形成更多的纳米纤维。平均直径是约 200–300nm。对于具有不同明胶浓度的三个条件,没有观察到显著的长度变化。明胶限制羟基磷灰石纤维的生长,尤其在溶液中在宽度方向上的生长。高凝胶强度明胶 (225bloom) 对羟基磷灰石的生长具有与低凝胶强度明胶 (75bloom) 的影响相似的影响。图 3(a) 和 (b) 是在 100℃ 下生长 72 小时的 HA 填料的 SEM 图像。平均长度是约 60 μm ,是在 80℃ 下制备的样品的长度的两倍。平均直径更小,约 100nm。这些条件产生较长的和较薄的 HA 填料。在 100℃ 下生长的一些 HA 纳米纤维并没有充分分散,而主要是捆。

[0128] 实施例 2. PLA 复合材料的弯曲强度的改进和改性

[0129] 图 4 示出改性对各种聚 (L-丙交酯) (PLA) 复合材料的影响。图 4 示出未改性的 PLA 复合材料、具有 2% wt. 原样的 HA 增强填料的 PLA 复合材料、具有用超声处理的 2% wt. HA 增强填料的 PLA 复合材料、和具有用超声处理的 5% wt. HA 增强填料的 PLA 复合材料的弯曲强度 (以 Mpa 计)。

[0130] 实施例 3. 填料和复合材料的生物相容性

[0131] 用 MC3T2-E1 细胞系 (American Type Culture Collection, VA) 进行细胞研究。将细胞保持在不含抗坏血酸,补充有 10% 胎牛血清 (FBS) 的改性的 α 最低必须培养基 (α -MEM) 中,并在 5% CO_2 中在 37℃ 的湿润气氛下温育。应用 MTT (3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓) 来评估细胞生活力和增殖。活细胞的线粒体脱氢酶还原四唑环,产生了蓝色的甲臍 (formazan) 产物,其可以用分光光度法来测量。存在的甲臍的量与存在的活细胞的数量成比例。

[0132] 使用 Ti 作为对照,测试 HA 纳米纤维填料和 HA 纳米微粒填料的生物相容性。图 5(a) 示出若干 MTT 测试的平均值。MTT 结果表明,HA 纳米纤维在细胞生活力和增殖方面比 HA 纳米微粒是显著更生物相容的。此外,MTT 结果示出优于钛的优点。

[0133] 图 5(b) 示出使用 L929 细胞系的若干 MTT 测试的平均值。MTT 结果表明,HA 纳米纤维比 HA 纳米微粒具有更好的生物相容性和将 HA 纳米纤维加入牙科复合材料还改进生物

相容性。

[0134] 实施例 4. 乙醛酸改性

[0135] 乙醛酸改性通过将 5g 原样的羟基磷灰石纳米纤维溶解在 150mL 去离子水中来进行。然后加入 0.39g 乙醛酸并搅拌溶液 30 分钟。在搅拌同时,滴加 0.28g 氰基硼氢化钠。在搅拌 24 小时之后,将纤维过滤并用去离子水冲洗 5 次以除去任何残余的催化剂。然后,在空气中在室温下干燥 HA 纳米纤维。图 6(b) 示出具有显著改进的分散的 HA 纳米纤维的 TEM(透射电子显微术)。图 7 示出原样的 HA 纳米纤维和乙醛酸改性的 HA 纳米纤维的 FT-IR 光谱。FT-IR 表明,相比于原样的 HA 纳米纤维, $C=O$ (约 1640cm^{-1})、 $C-H$ (约 2918 、 2850 、 1470cm^{-1}) 和 OH (约 3457cm^{-1}) 带的峰的强度显著更高。这些结果表明,改性样品中具有更多的 $C=O$ 、 $C-H$ 和 OH 部分。

[0136] 实施例 5. 双轴挠曲强度

[0137] 在聚合物基质中测试各种 HA 纳米纤维和 0.7 微米尺寸硅烷化的二氧化硅颗粒。聚合物基质包含 49.5wt% Bis-GMA 和 49.5wt% 共聚单体 TEGDMA、樟脑醌 (0.5wt%) 和 4-二甲基氨基苯甲酸乙酯 (0.5wt%)。HA 纳米纤维以 2wt%、3wt%、5wt%、7wt.% 和 10wt% 的质量分数被加入,60wt.% 的尺寸硅烷化的二氧化硅颗粒还作为对照被测试。将期望的增强填料加入到具有 Bis-GMA 和 TEGDMA 以及丙酮的小瓶中。超声角用于将填料分散在聚合物基质中。樟脑醌和 4-二甲基氨基苯甲酸乙酯作为引发剂被加入,并用箔覆盖小瓶。在充分混合之后,将溶液加入到被载玻片覆盖的 Teflon® 模具 (直径 12mm, 厚度 1.5mm) 中。使样品固化。

[0138] 使 SMS TA HDPlus Texture Analyzer 集中在圆盘样本上。100kg 载荷元件用于应用载荷,且样品由定位为在圆上以 120° 彼此隔开的三个球轴承支撑。SMS TAHDPlus 记录作为时间的函数应用的载荷。双轴挠曲强度根据由 Skrtic 和 Antonucci (2004) 报告的通常使用的方法来计算。图 8 示出若干实验的平均值。图 8 示出乙醛酸改性的 HA 纳米纤维相对于原样的 HA 纳米纤维的改进。聚合物复合材料的双轴挠曲强度在 3wt% HANF 和 5% HANF 下最高。3wt% 原样的 HA 纳米纤维具有 $124.2 \pm 3.5\text{MPa}$ 的双轴挠曲强度,比对照高 29%,且 3wt% 乙醛酸改性的 HA 纤维具有 $134.5 \pm 3.4\text{MPa}$ 的双轴挠曲强度,比对照高 40%。

[0139] 实施例 6. 硅烷化和复合材料强度

[0140] 在 5g 羟基磷灰石增强填料上进行硅烷化工艺。将 15mL 3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷加入到丙酮和水 (70/30) 的 300mL 混合物中。在恒定磁力搅拌下将溶液加热至 40°C ,持续 3 小时,随后在 60°C 下进一步处理 5 小时。接着,将混合物过滤并用丙酮和水洗涤至少两次,且然后转移至 120°C 的烘箱,持续 2 小时,以除去过量的水和溶剂。图 9(a) 和 (b) 是在硅烷化处理之前和之后的 HA 增强填料的高分辨率 FT-IR 光谱。除了 HA 和明胶的特征峰之外,在 FT-IR 光谱上确定硅烷 (3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷) 的特征吸收带,包括甲基丙烯酸酯 $C=O$ 的伸缩振动 (约 1720cm^{-1}) 和 $Si-O-Si-H$ 的对称伸缩 (约 2004cm^{-1})。样品的制备以及机械测试类似于实施例 5。基于美国牙科协会方案 (ADA, 1993) 研究包含硅烷化的 HA 增强填料的牙科复合材料的吸水率。

[0141] 双轴挠曲强度测试结果被包括在图 10 中。如图 10 所示的,在没有填料的情况下加入原样的 HA 增强填料不会比对照显著地改进双轴挠曲强度。加入乙醛酸改性的 HA 和硅烷化的 HA 显著地改进机械强度。

[0142] 图 11 是通过 55wt% 二氧化硅微粒中的 5wt% 硅烷化的 HA 增强填料增强的牙科复合材料的表面的 SEM (扫描电子显微术) 图像。如图 11 所示的, 单个捆尺寸通常小于 1 微米, 小于原样的 HA 增强填料中的捆。图 11 还示出复合材料中的纤维拔出。

[0143] 还将复合材料浸没在蒸馏水中 7 天。图 12 比较复合材料的吸水率。如图 12 所示的, 2% 硅烷化的 HA 增强的复合材料和 5% 硅烷化的 HA 增强的复合材料两者具有比 ADA 标准品 ($40 \mu\text{g}/\text{mm}^3$) 的吸水率小的吸水率 (分别为 $35 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ 和 $36 \mu\text{g}/\text{mm}^3$)。

[0144] 实施例 7. 丙烯酸处理和复合材料强度

[0145] 羟基磷灰石增强纤维的改性还使用丙烯酸来进行。将 1.00g 原样的 HA 增强填料加入到丙酮中并通过 Sonifier® 450 (Branson, Inc.) 超声处理 20 分钟。将 3.00g 丙烯酸加入混合物中并通过 Sonifier® 均化 15 分钟。将悬浮液在 50°C 下磁力搅拌 12 小时。接着, 洗涤悬浮液以除去未结合的丙烯酸。将丙烯酸改性的 HA 纳米纤维在环境条件下干燥和储存, 用于稍后使用。

[0146] 将丙烯酸改性的 HA 增强填料加入到 Bis-GMA : TEGMA2 : 1 的聚合物基质中。将聚合物、丙烯酸改性的 HA 纳米纤维和二氧化硅颗粒的混合物用 5mL 丙酮磁力搅拌 30 分钟。然后, 使混合物在 Sonifer® 450 中经历超声处理 10 分钟。将混合物在 50°C 下磁力搅拌另外 2 小时。将樟脑醌和 4-二甲氨基-苯甲酸乙酯加入到溶液中, 同时用箔完全覆盖反应器以防止固化。将混合物在 4°C 下冷冻 1 小时。

[0147] 将混合物放置在被载玻片覆盖的圆形模具中。机械性质使用实施例 5 中的方案来测试。干燥的原样的纤维和丙烯酸改性的 HA 增强填料通过 FT-IR 来表征。FT-IR 证实表面改性。如图 13 所示的, 观察到丙烯酸改性的 HA 增强填料的羰基部分 ($\text{C}=\text{O}$, 1710cm^{-1}) 和羟基部分 (OH , $2900\text{--}3450\text{cm}^{-1}$)。

[0148] 用 Q-5000-IR (TA Instruments, Inc.) 进行原样的 HA 增强填料和丙烯酸改性的 HA 填料的热重分析 (TGA), 且通过 Universal Analysis 2000 测量重量损失。氮气 ($10.0\text{mL}/\text{min}$) 用作剩余气体。在 30°C - 1000°C 下进行测量。如图 14 所示的, 相比于原样的 HA 填料, 在丙烯酸改性的 HA 增强填料中见到在 162-235°C 和 374-452°C 的范围内的两个不同的重量损失步骤。

[0149] 还测量相对于作为对照的 3M Filtek Z25® (仅由二氧化硅颗粒填料组成) 的双轴挠曲强度。图 15 示出, 与 3M Filtek Z250 产物相比, 两种丙烯酸改性的 HA 增强填料具有比单独的二氧化硅更高的 / 更好的增强效果。

[0150] 实施例 8. 用不同改性对 HA 增强填料进行表面改性

[0151] HA 增强填料用三种试剂来表面改性, 三种试剂分别是 12-氨基十二烷酸、十二烷酸和十二烷二酸。表面官能团滴定用于表征表面改性。在图 16 中示出结果。所有的改性在 95°C 下进行以确定官能化程度。表面羧基滴定结果表明在十二烷二酸改性的增强填料的表面上两倍一样多的羧酸部分, 和在 12-氨基十二烷酸改性的 HA 增强填料的表面上两倍一样多的氨基部分。

[0152] 实施例 9. DCPA 增强填料合成和具有 DCPA 增强填料的牙科复合材料。

[0153] DCPA 增强填料通过分别以 0.02mol/L (摩尔 / 升)、0.02mol/L、0.2g/L (克 / 升) 和 0.04mol/L 的浓度溶解 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、磷酸二氢钠 NaH_2PO_4 、明胶和脲来制备。然后将混合溶液从室温加热至 95°C 并保持在 95°C 下, 持续 1 至 9 小时。然后将所得增强填料过滤, 用去离

子水洗涤,并在室温下干燥以产生干燥的增强填料。图 17 中的 X 射线衍射 (XRD) 显示 DCPA 的分别在 26.5° 、 30.1° 和 30.3° 的 2θ 区域处的特征峰。图 18 示出 DCPA 纳米纤维的 SEM 图像。

[0154] 制备包含 DCPA 增强填料的基于 2,2-双[4-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基)苯基]丙烷/三甘醇二甲基丙烯酸酯和乙氧基化的双酚 A-二甲基丙烯酸酯/1,6-双-[2-甲基丙烯酰氧基乙氧基羰基氨基]-2,4,4-三甲基己烷的牙科复合材料、以及 DCPA 和 HA 增强填料的组合,并测量双轴挠曲强度。图 19 表明包含 2wt% DCPA 的牙科复合材料比对照(~100Mpa,仅包含二氧化硅颗粒的牙科复合材料)具有显著更高的双轴挠曲强度。

[0155] 实施例 12. 具有 HA 增强填料的注射成型的 PLA 复合材料的制备。

[0156] 注射成型已经用于制备 PLA 基质中的 HA 增强的填料。将 PLA 树脂 (Purac) 在 15°C 下储存以防止降解。为了实现良好的分散和混合效果,在混合机 (Blentec) 中以最高速度将 PLA 丸碾磨成小的颗粒,持续 3 分钟 20 秒。然后,将碾磨过的 PLA 颗粒和增强填料在研钵中混合,并将混合物研磨 90 秒并以 15°C 储存在塑料袋中,直到机器准备好注射成型。迷你型注射器模型 45 用于注模纯 PLA 和 PLA/HA 样品。在注射缸内部将 25 克 PLA/HA 加热至 232°C ,持续 5 分钟。在这之后,以 95psi 压力,6 秒注射时间和 232°C 的喷嘴温度将样品注模入 ASTM 标准铝模具 (ASTM D638 标准测试样本 IV 和 ASTM D5934)。在注射成型工艺之后,将样品从模具除去并储存在干燥器中用于机械测试。拉伸测试 (ASTM D638) 和弯曲测试 (ASTM D5934) 两者用 Instron 型号 3600 根据相应的 ASTM 标准进行。

[0157] 如图 20(a) 所示的,加入增强填料可以显著地改进聚合物基质的弯曲强度。相比于纯的共混 PLA,结合 5wt% 硅烷化的增强填料使弯曲强度增加 49.8%。此外,表面改性增强弯曲强度。图 20(b) 表明,与纯的共混 PLA 相比,弯曲模量高至 29.6%。图 21 中呈现拉伸强度和拉伸模量。加入为 36.1% 的 5wt% 硅烷化的 HA 增强填料,拉伸强度从 $54.1 \pm 4.5\text{MPa}$ 显著地增加至 $73.6 \pm 2.3\text{MPa}$ 。拉伸模量也显著改进。

[0158] 图 22 示出 PLA 和包含原始的未改性的 HA 增强填料、乙醛酸改性的 HA 增强填料和硅烷化的 HA 增强填料的 PLA 复合材料的典型应力-应变曲线。图 23 示出不同样品的最大应变。在所有情况下,当加入原样的或表面改性的 HA 纳米纤维,破裂点处的最大应变从 ~1.7% 增加至 2.3%-2.6%。最大应变还被称为伸长率,其表征材料在拉伸测试中在断裂时可以被伸长多少。较高的伸长率表明较高的韧性和较高的抗冲击性。

[0159] 应理解,前述详细描述和伴随的实施例仅仅是说明性的且不应被视为对本发明的范围的限制,本发明的范围只由所附的权利要求和它们的等效物界定。对所公开的实施方案的各种变化和修改对本领域技术人员来说将是明显的。在不偏离本发明精神和范围的情况下,可以进行这样的变化和修改,包括但不限于涉及本发明的化学结构、制剂或使用方法的那些。

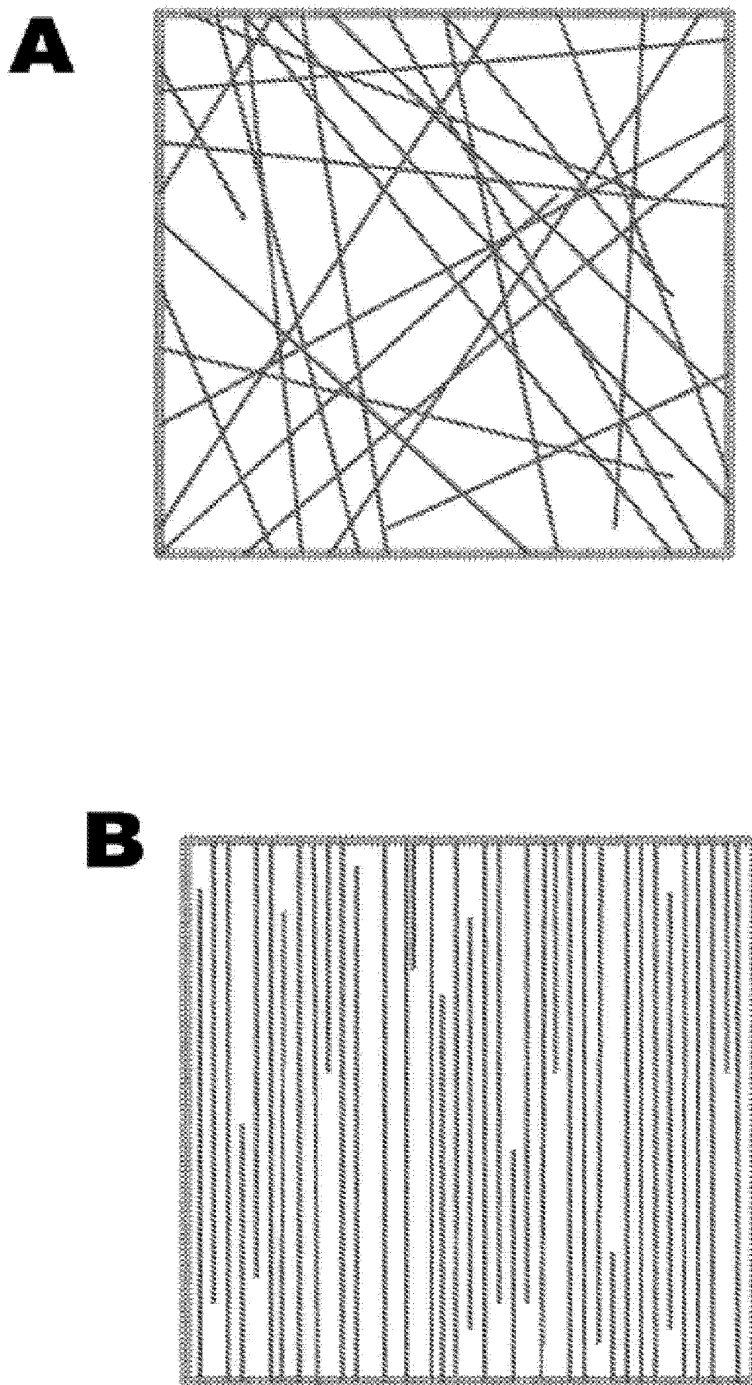


图 1

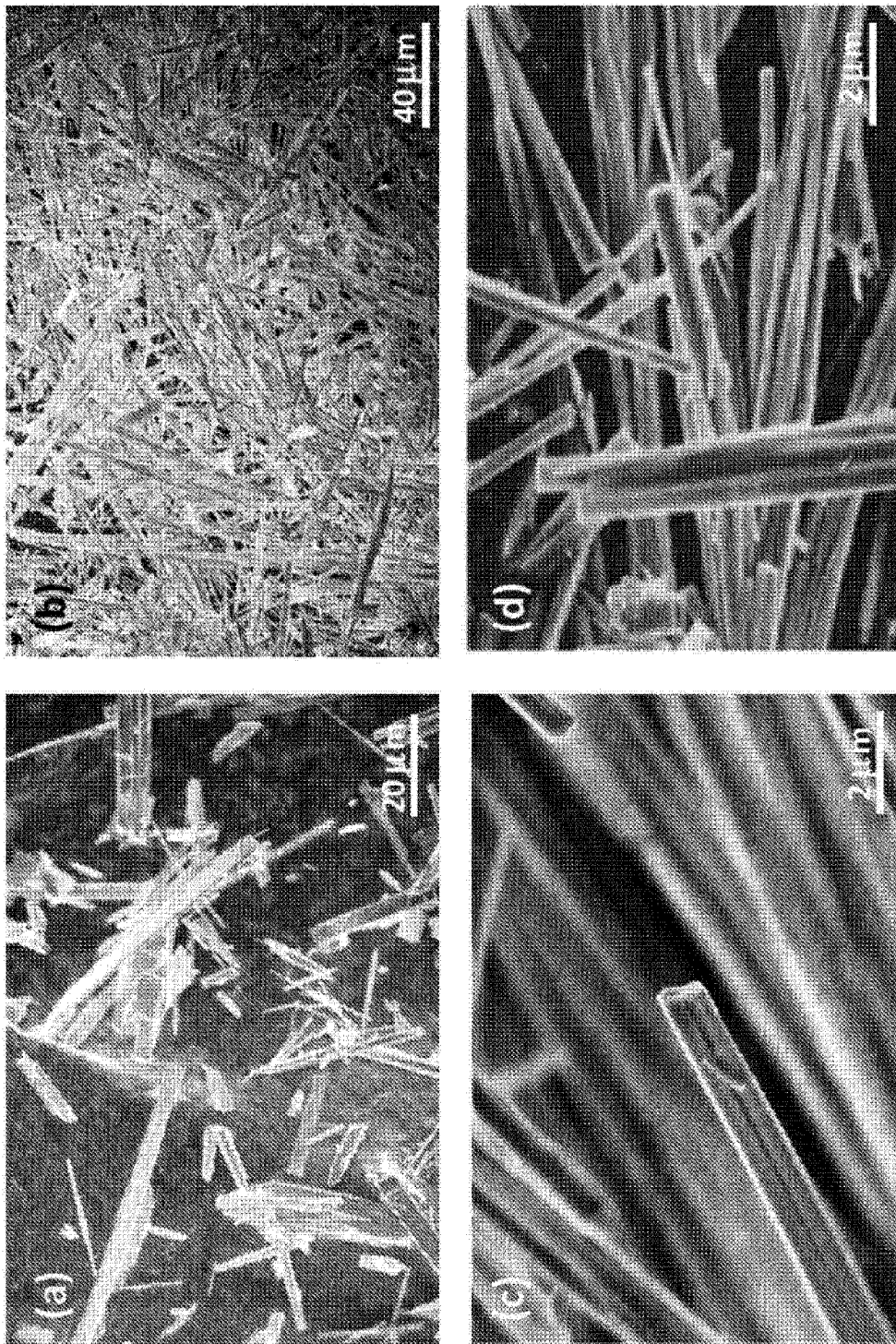


图 2

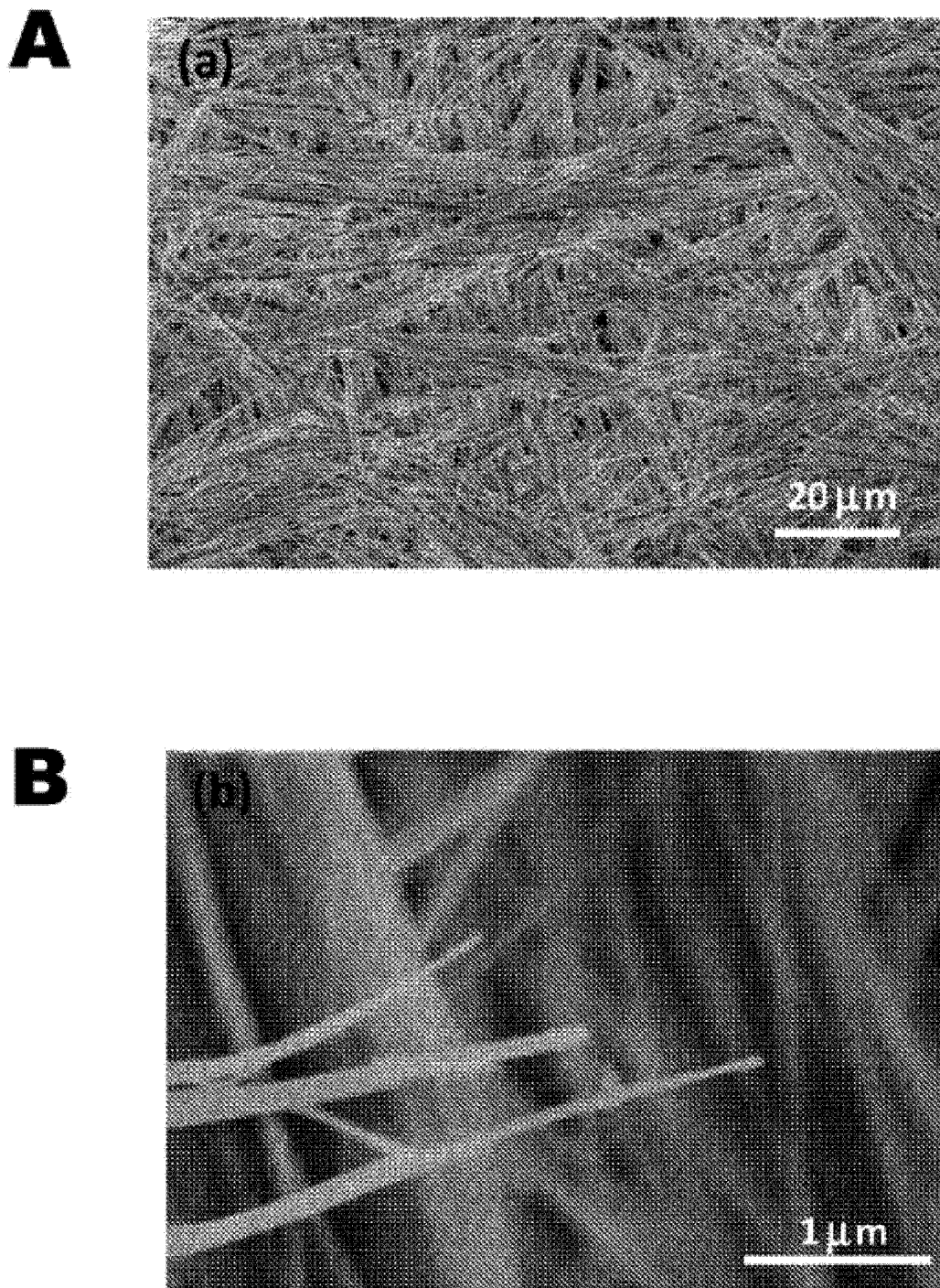


图 3

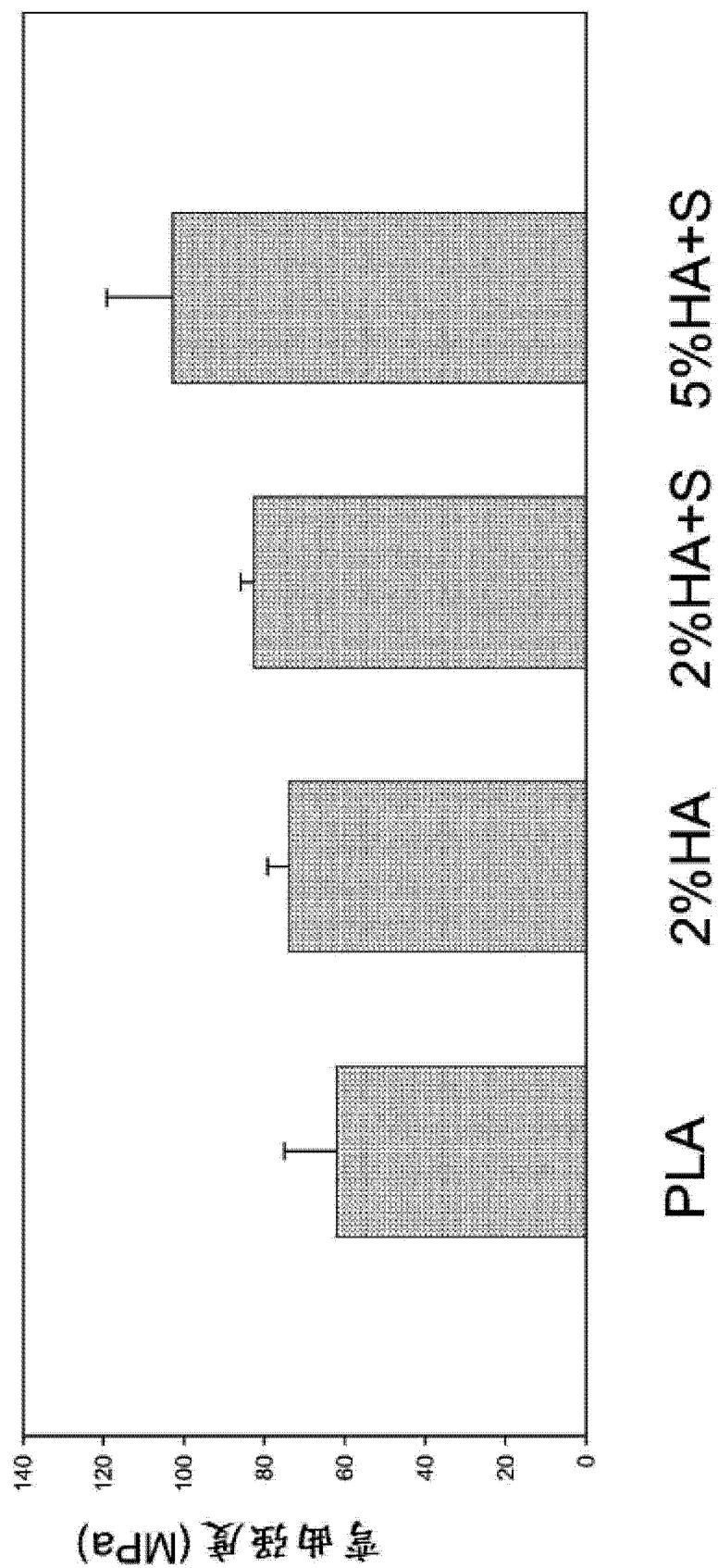


图 4

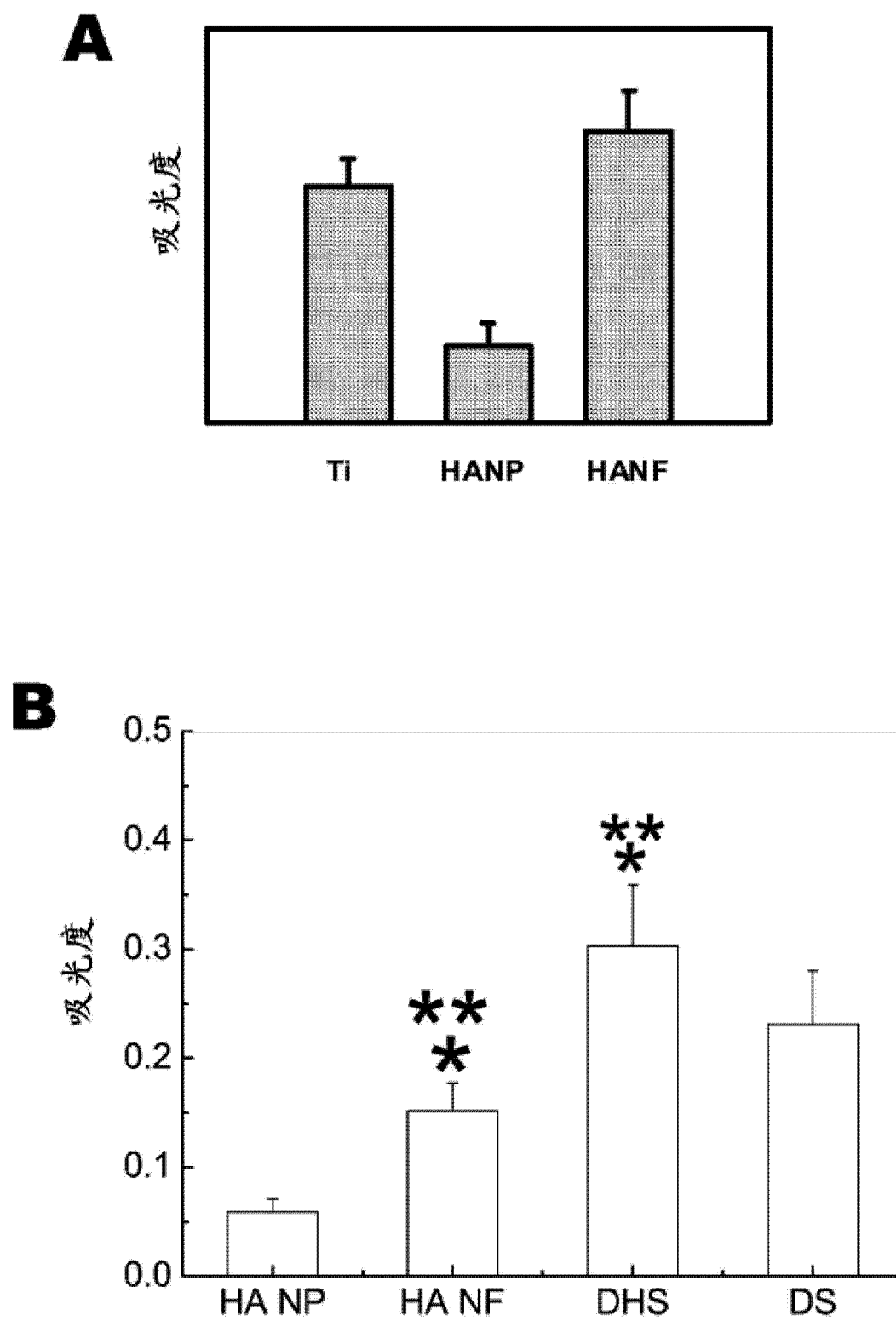


图 5

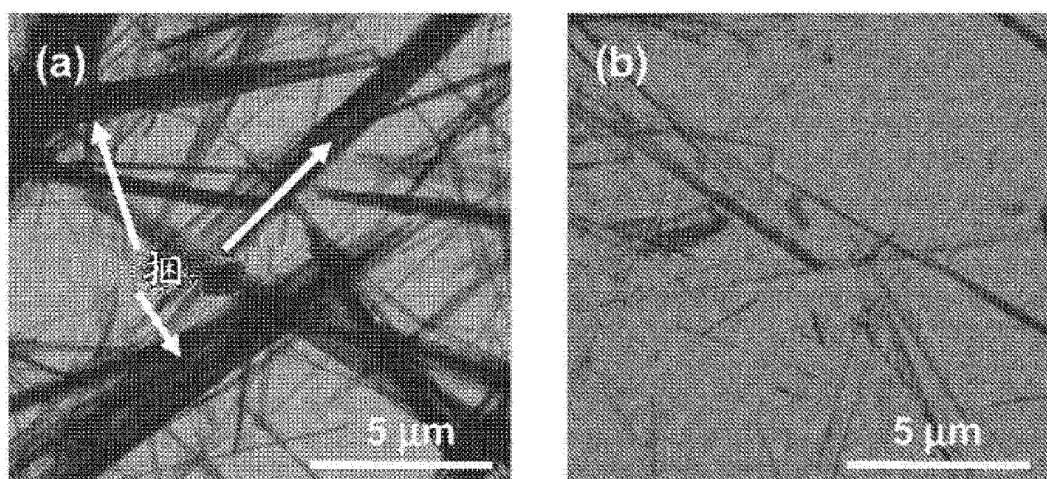


图 6

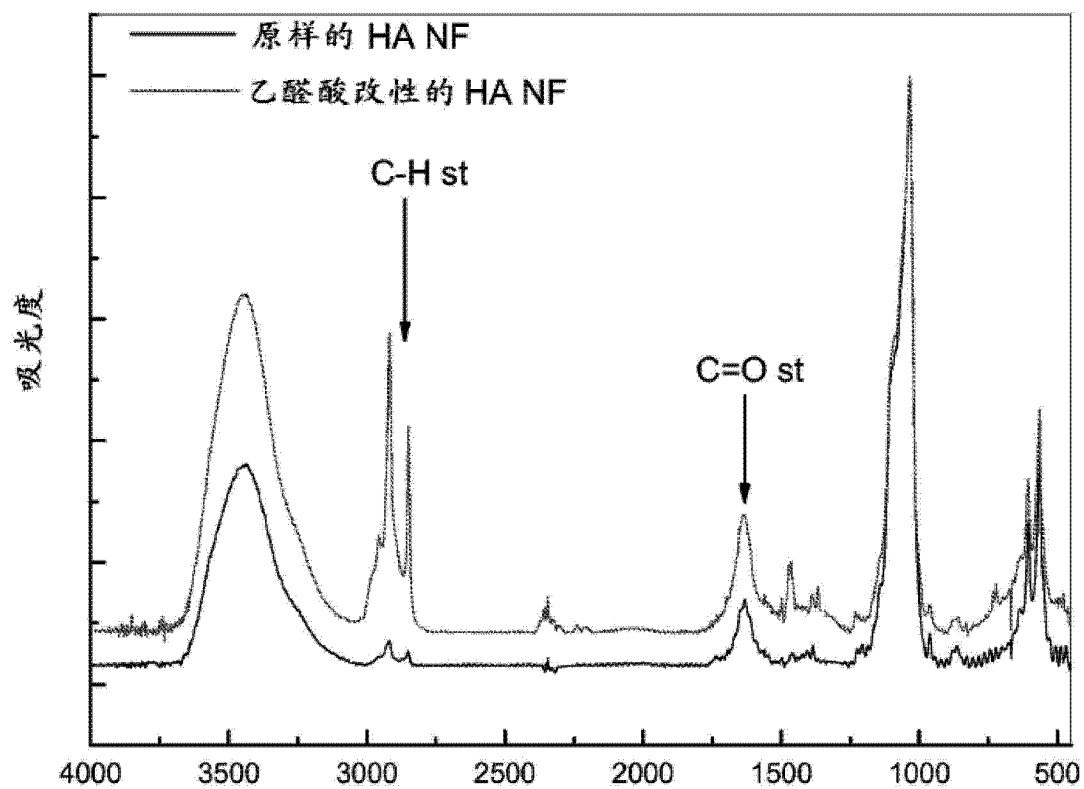


图 7

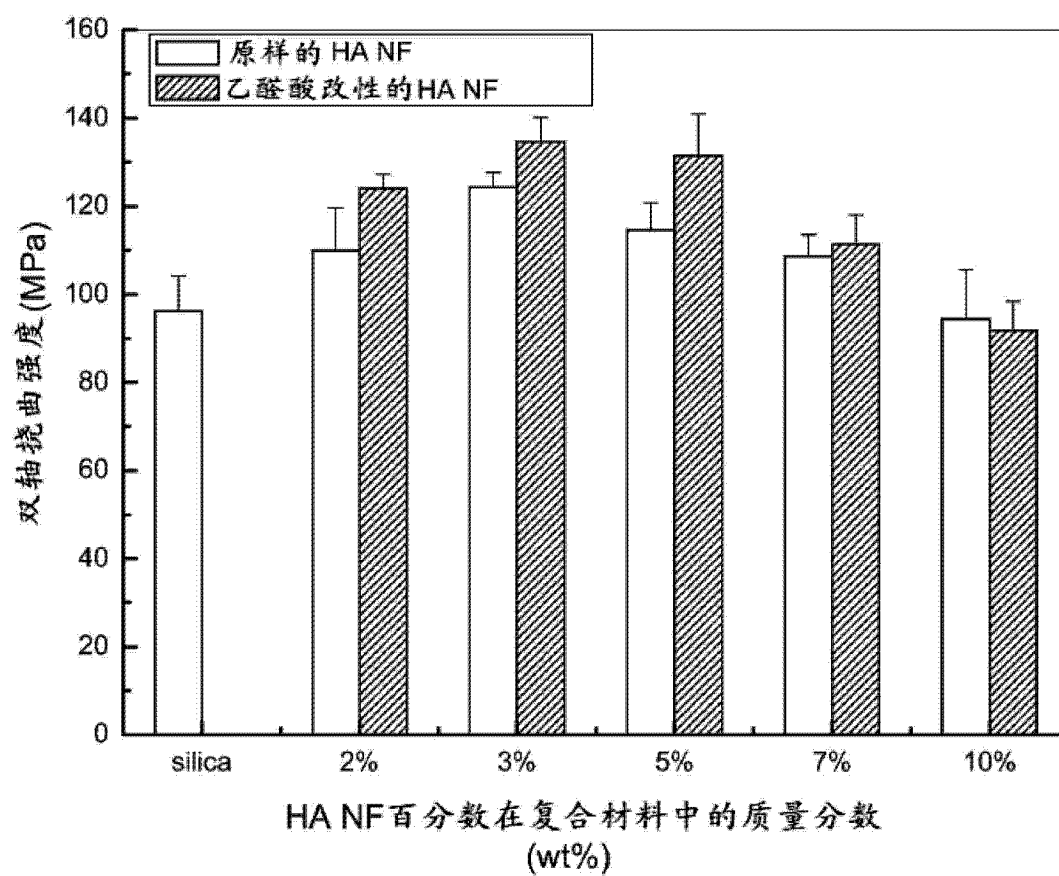


图 8

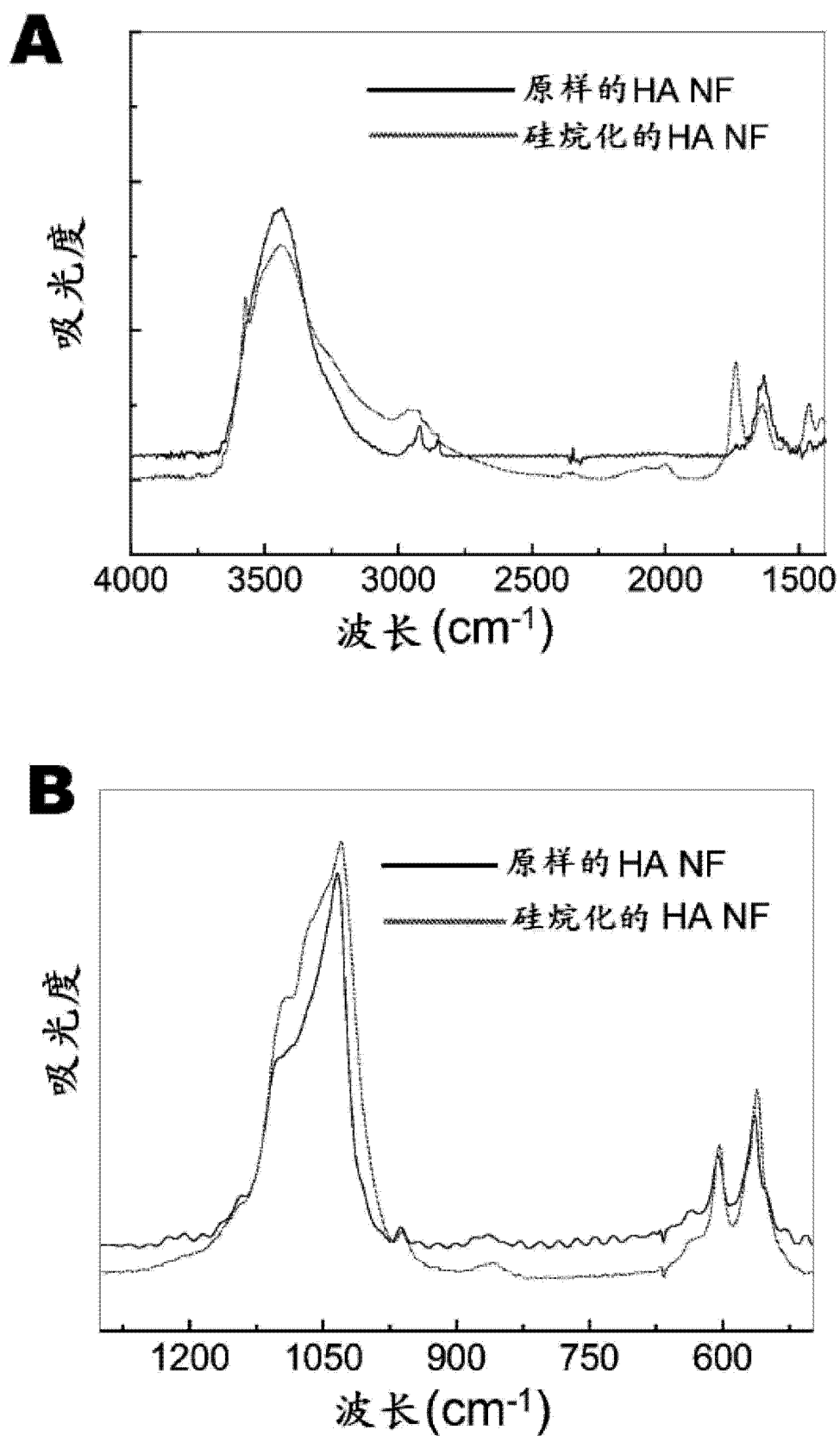


图 9

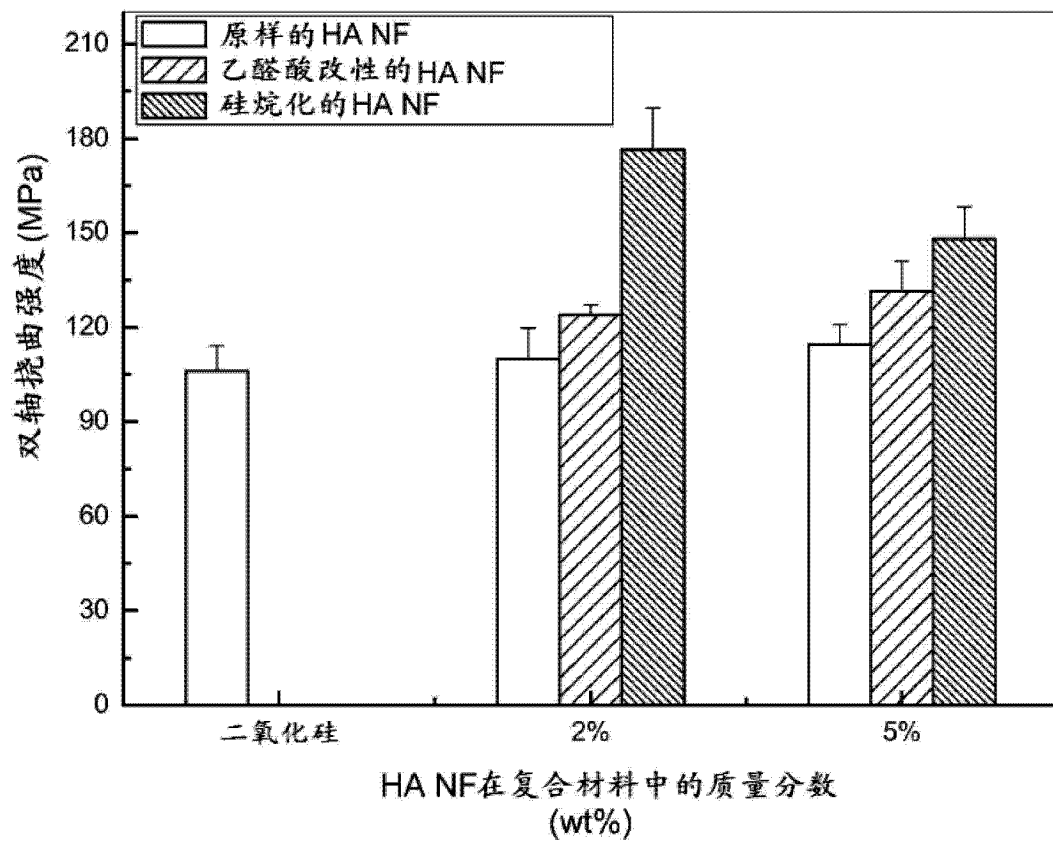


图 10

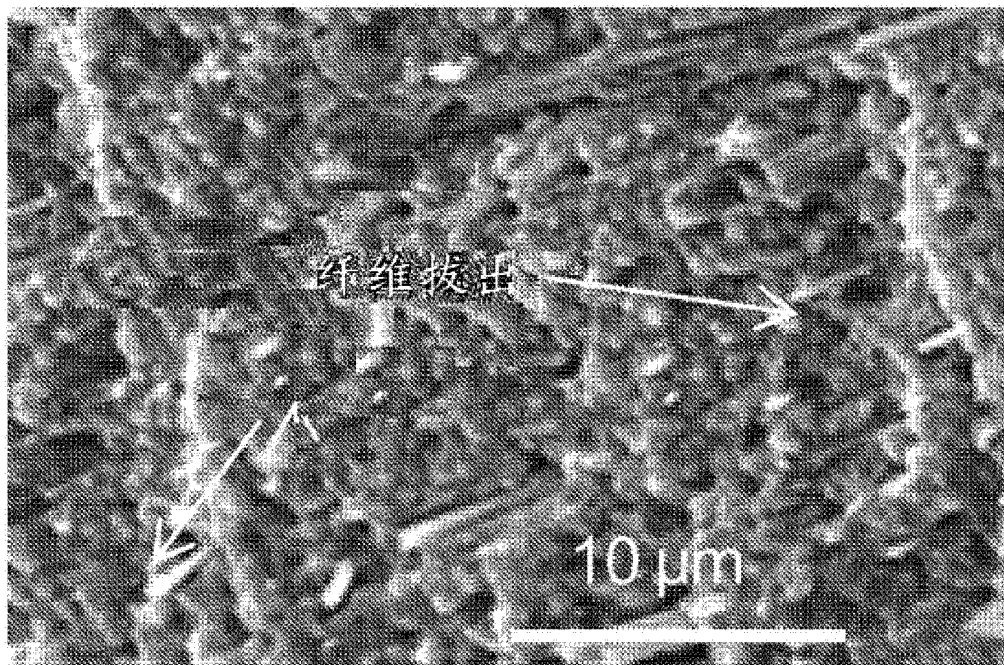


图 11

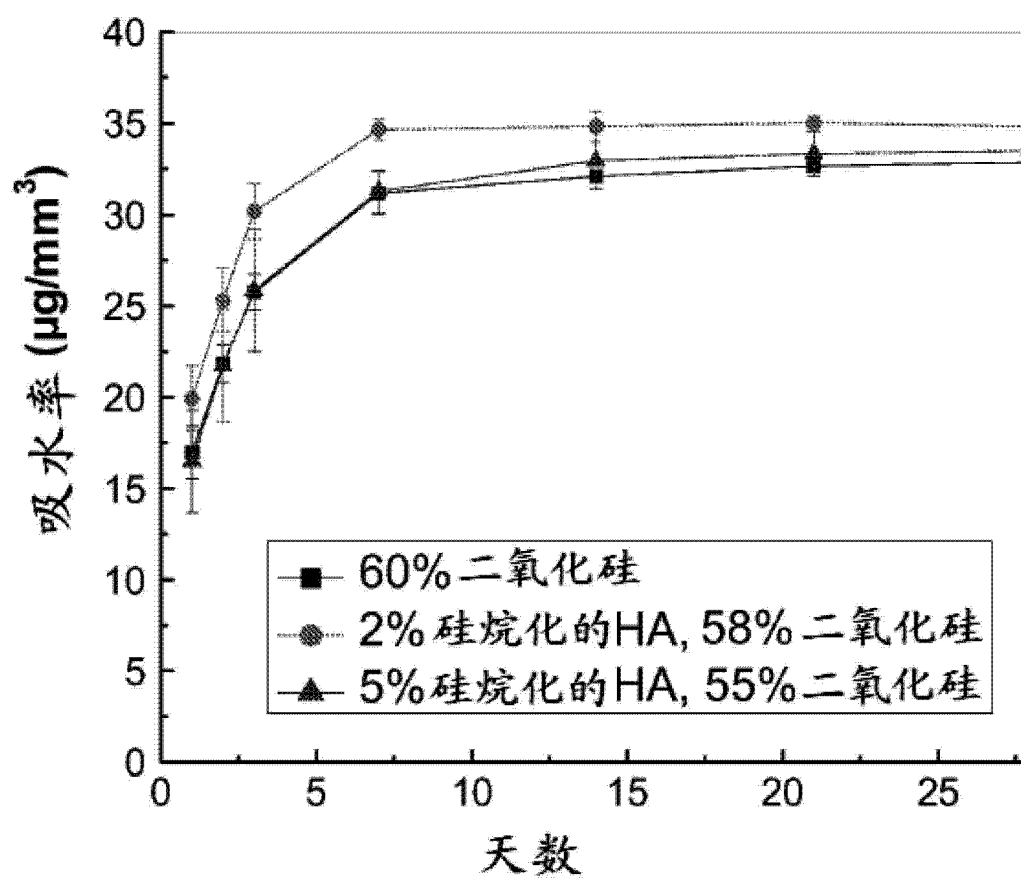


图 12

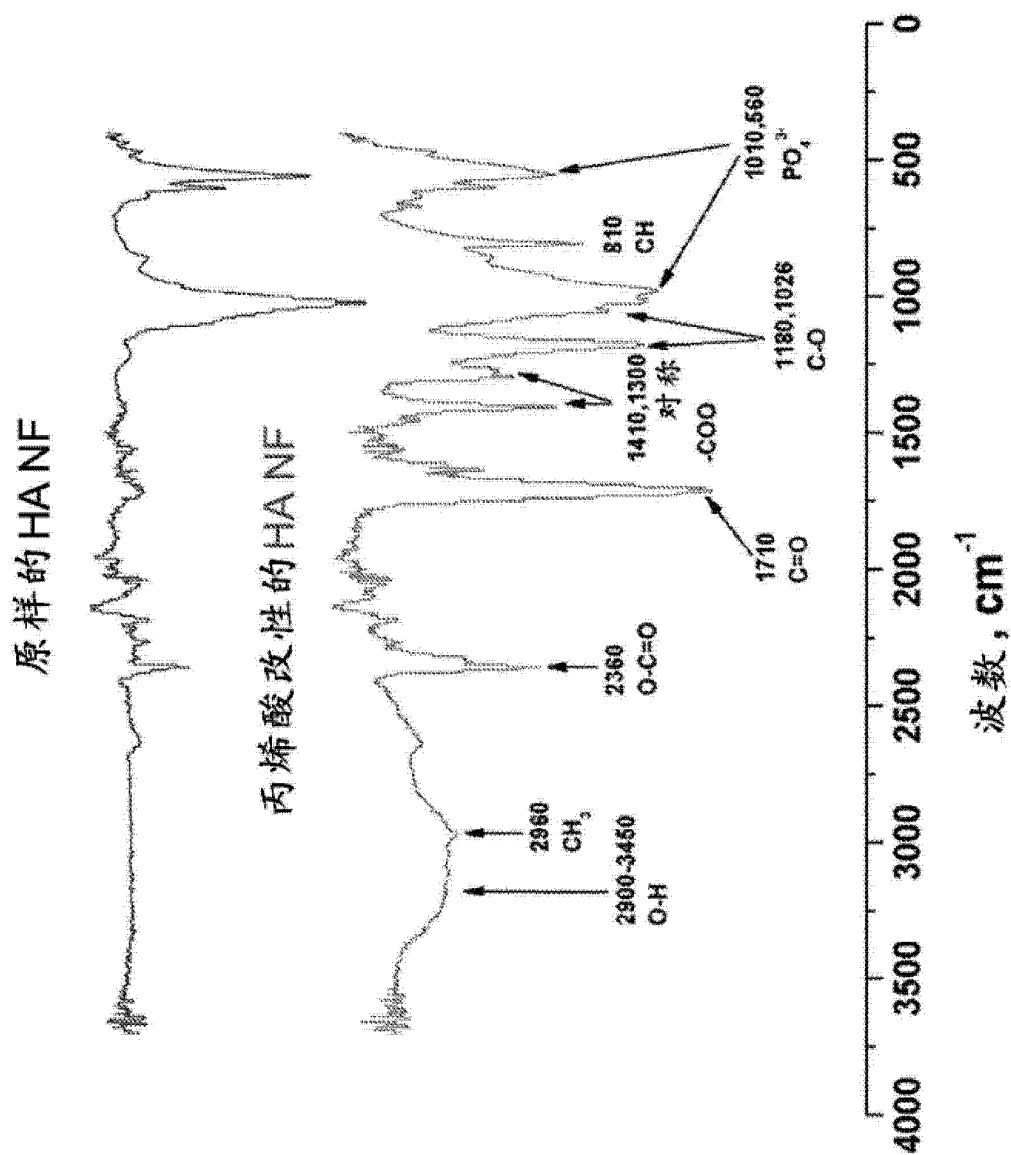


图 13

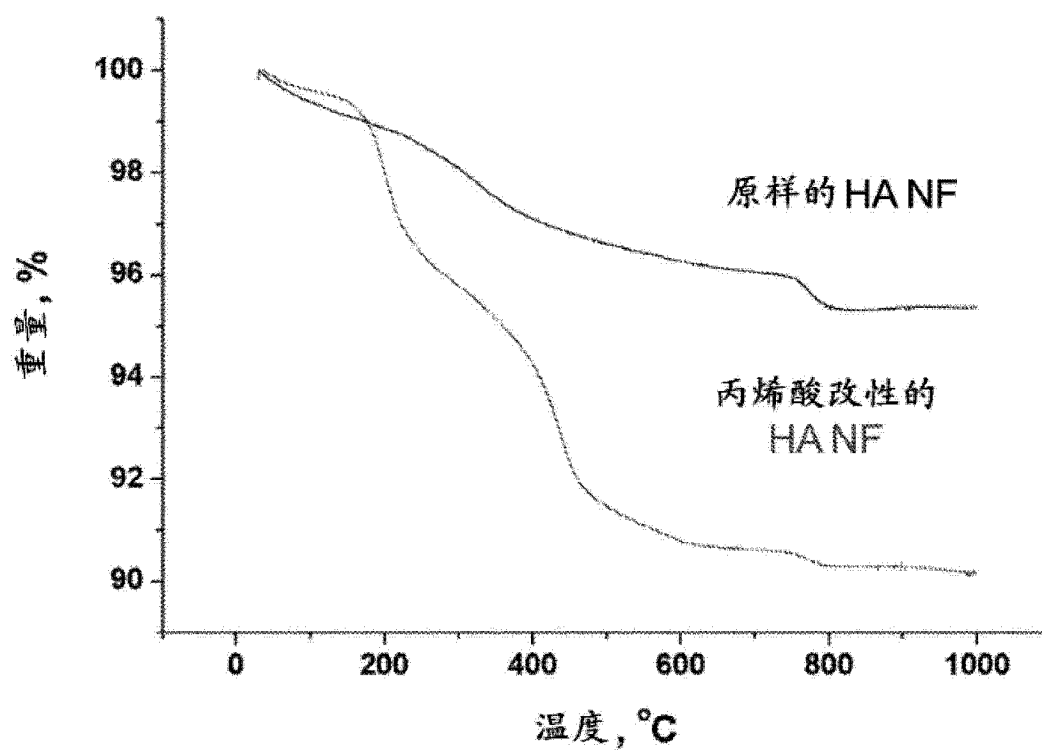


图 14

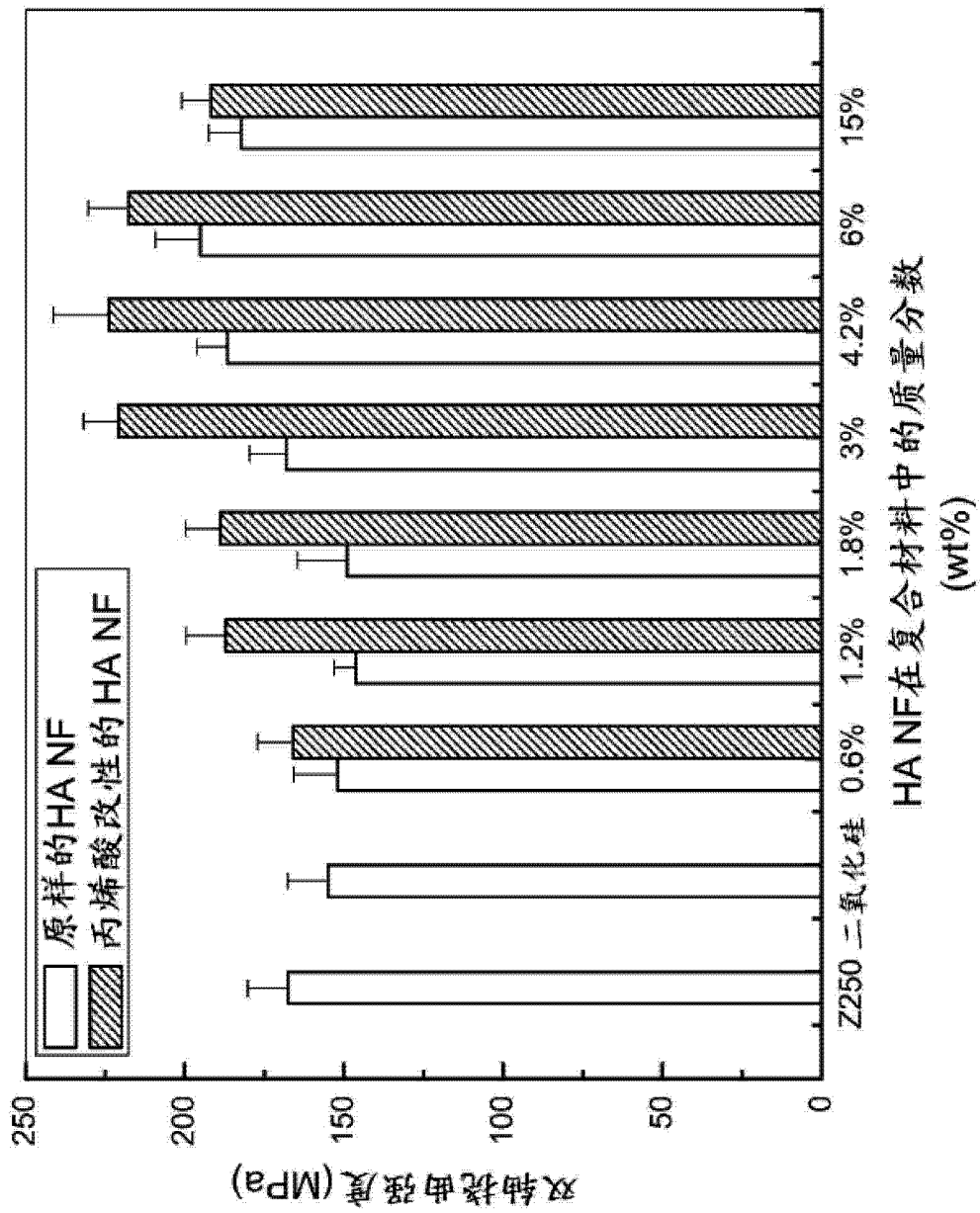


图 15

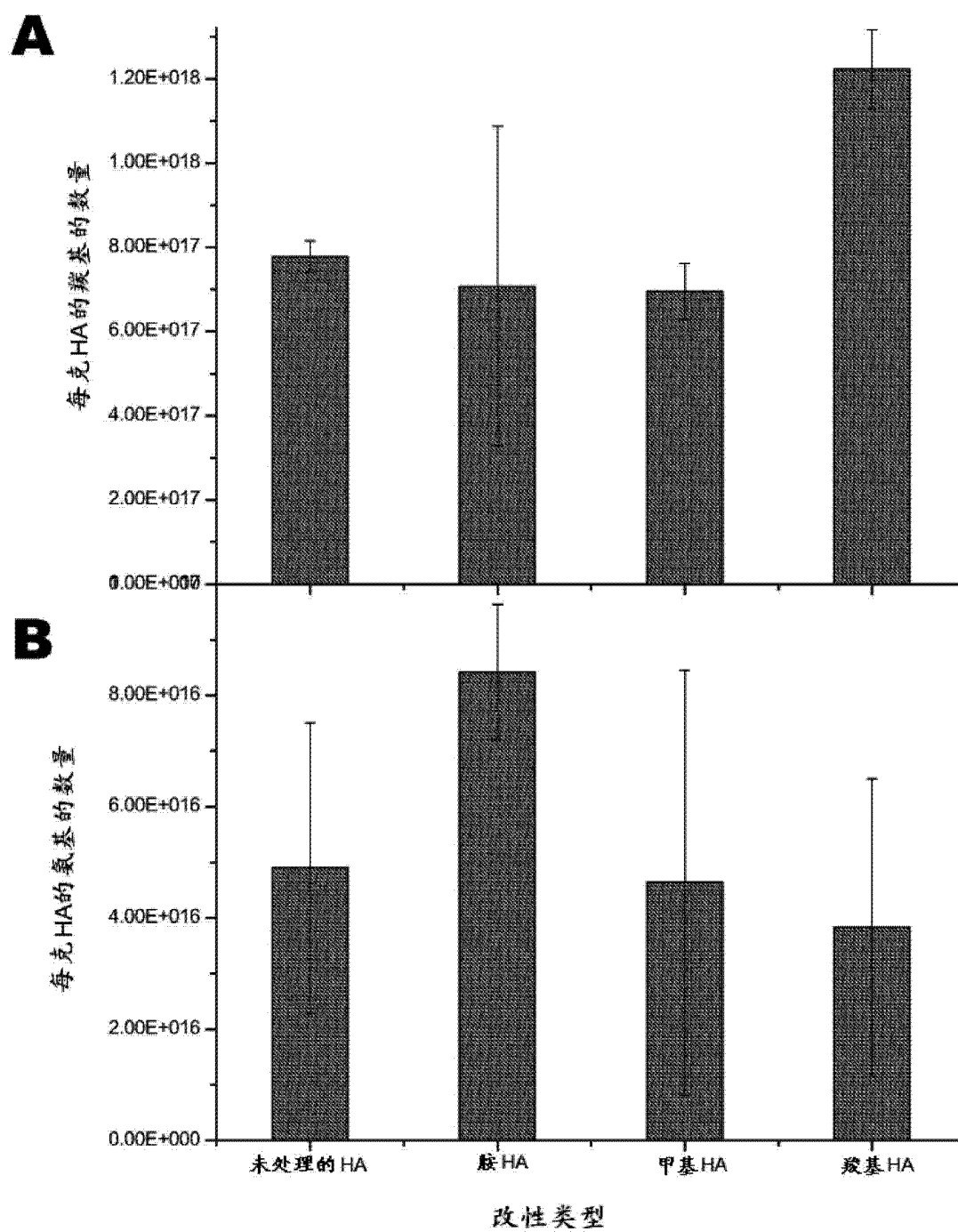


图 16

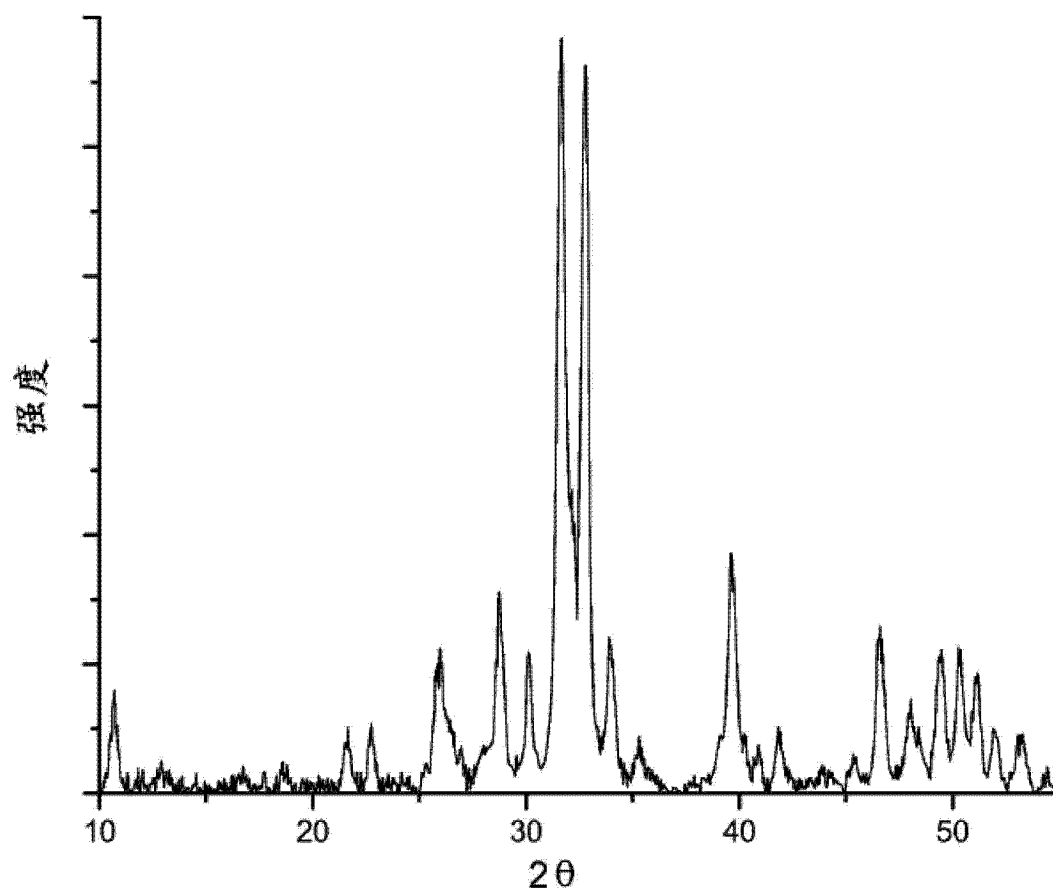


图 17

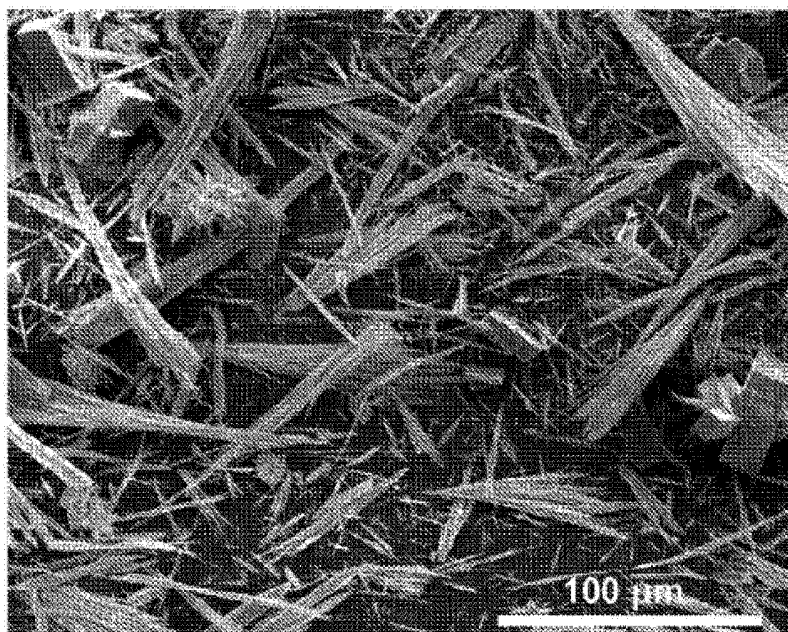


图 18

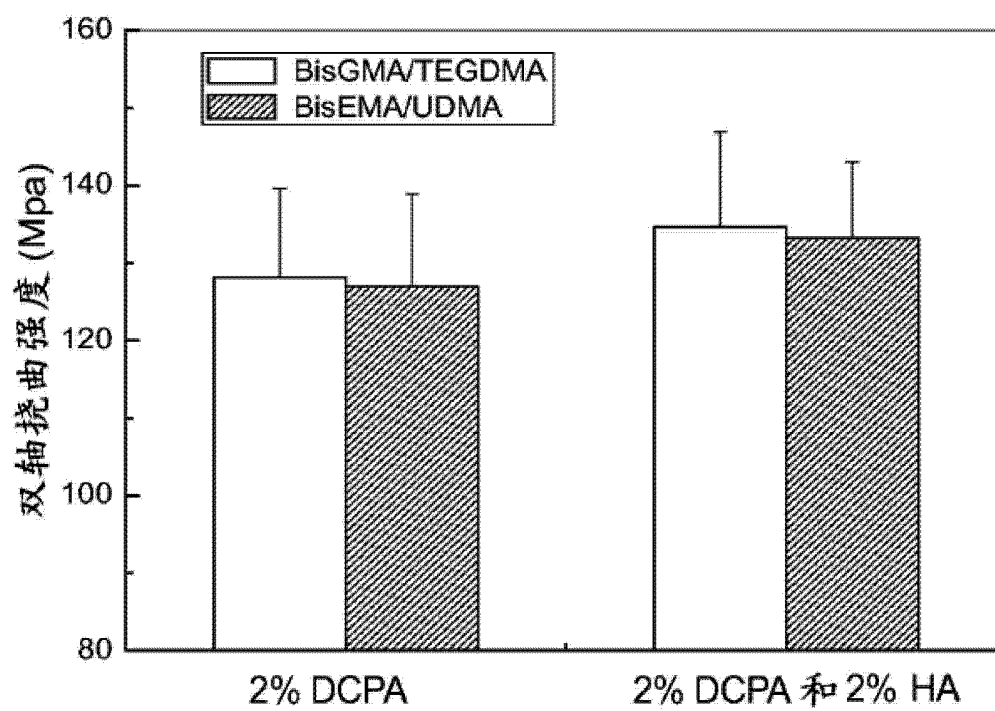


图 19

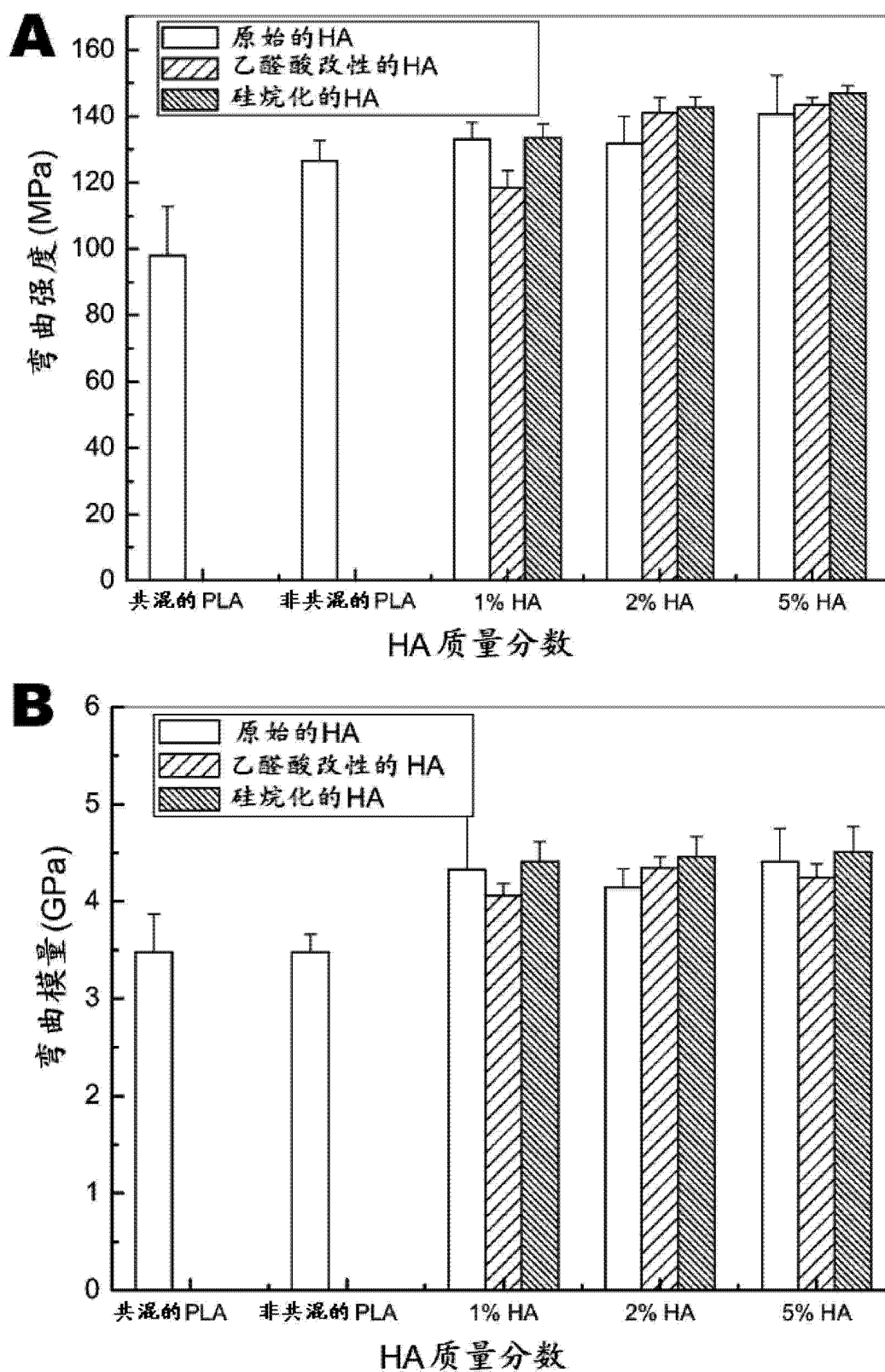


图 20

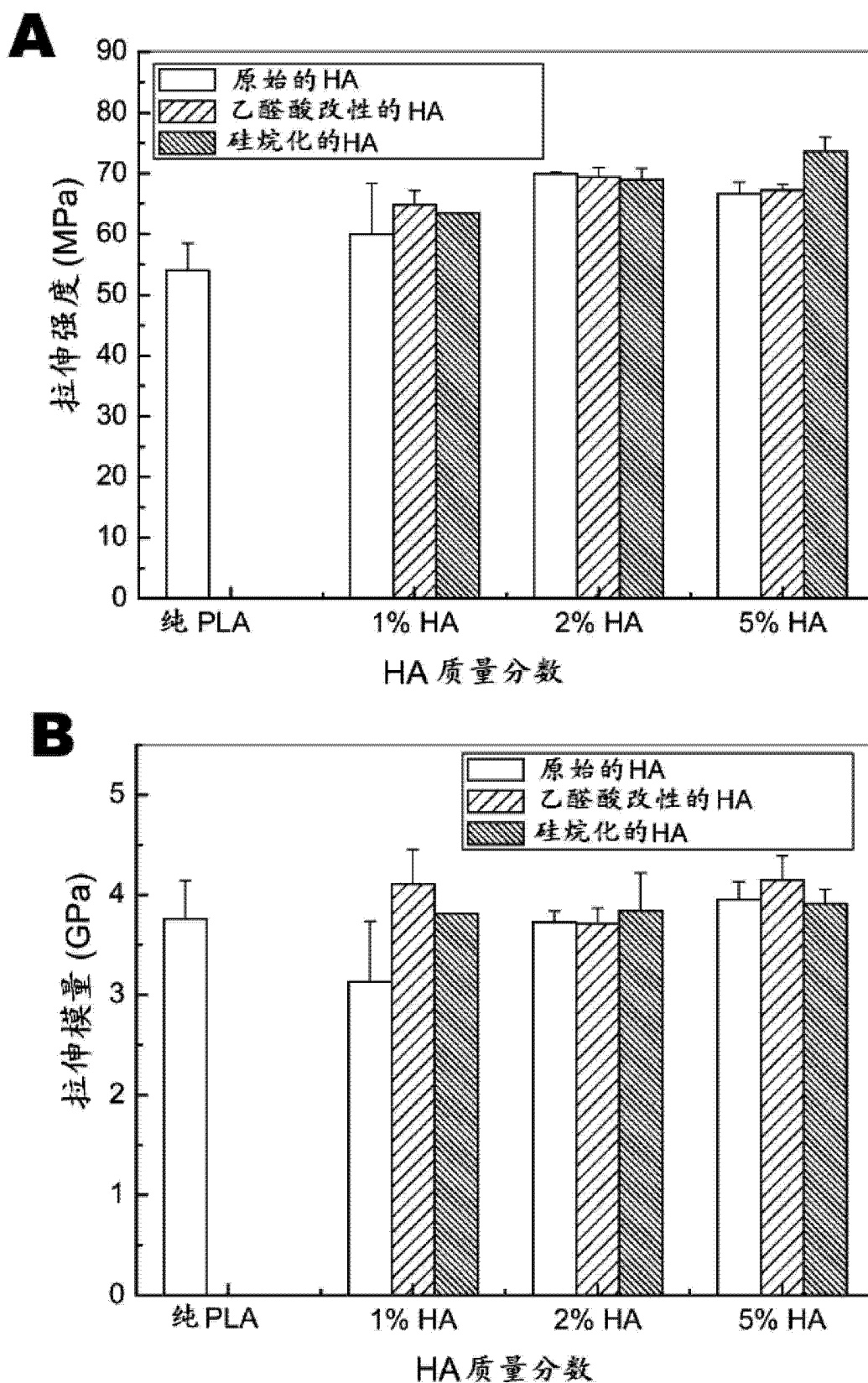


图 21

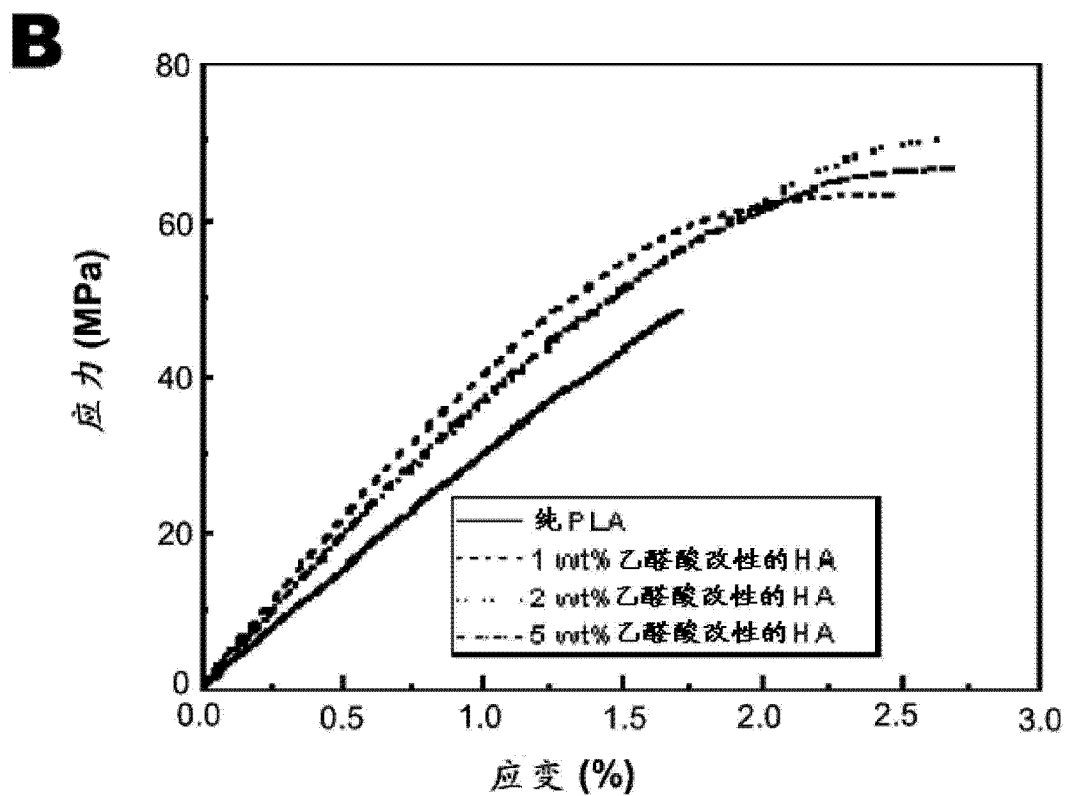
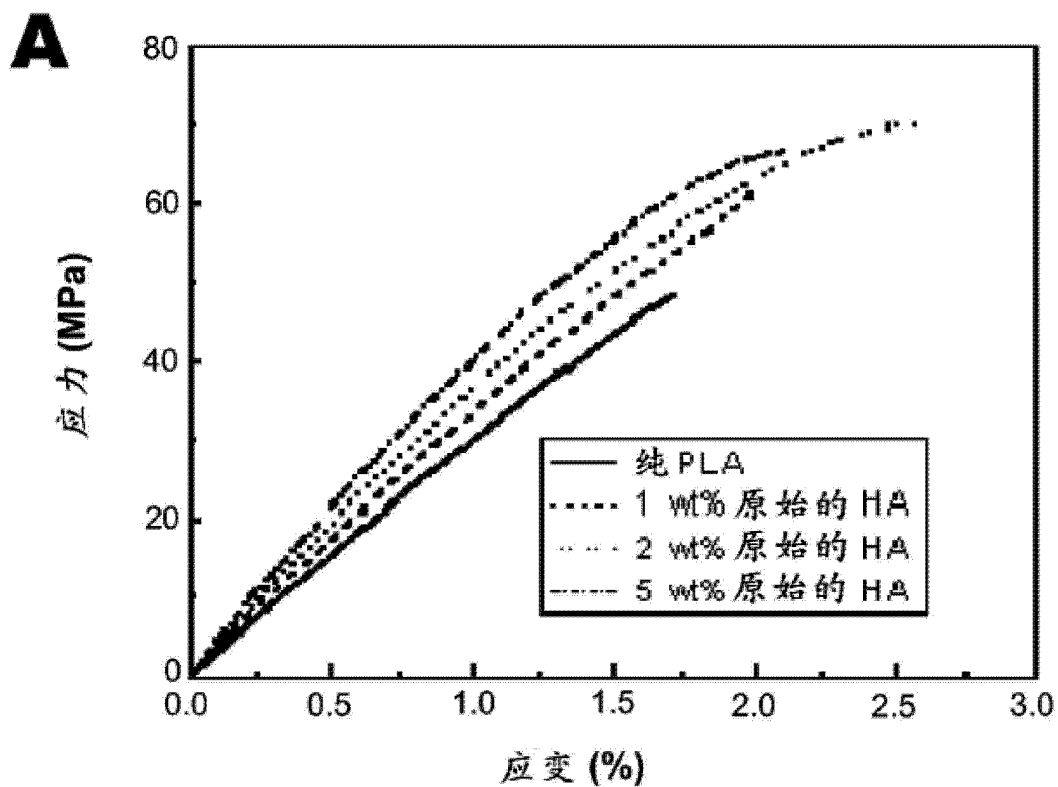


图 22

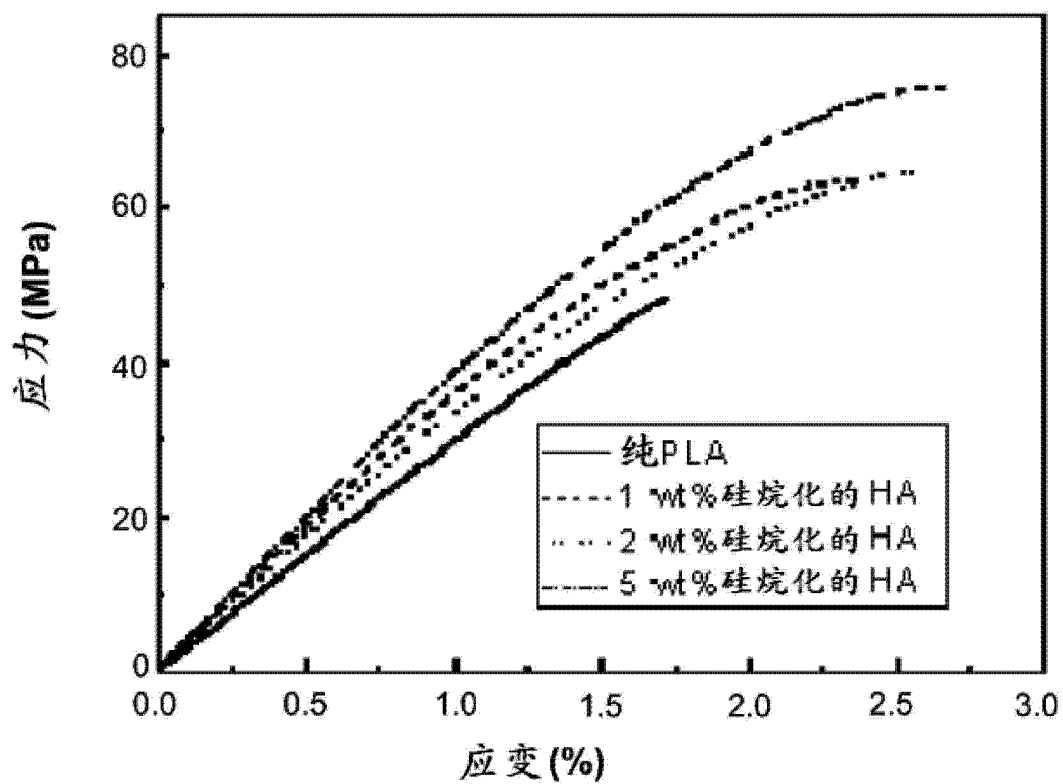


图 22C

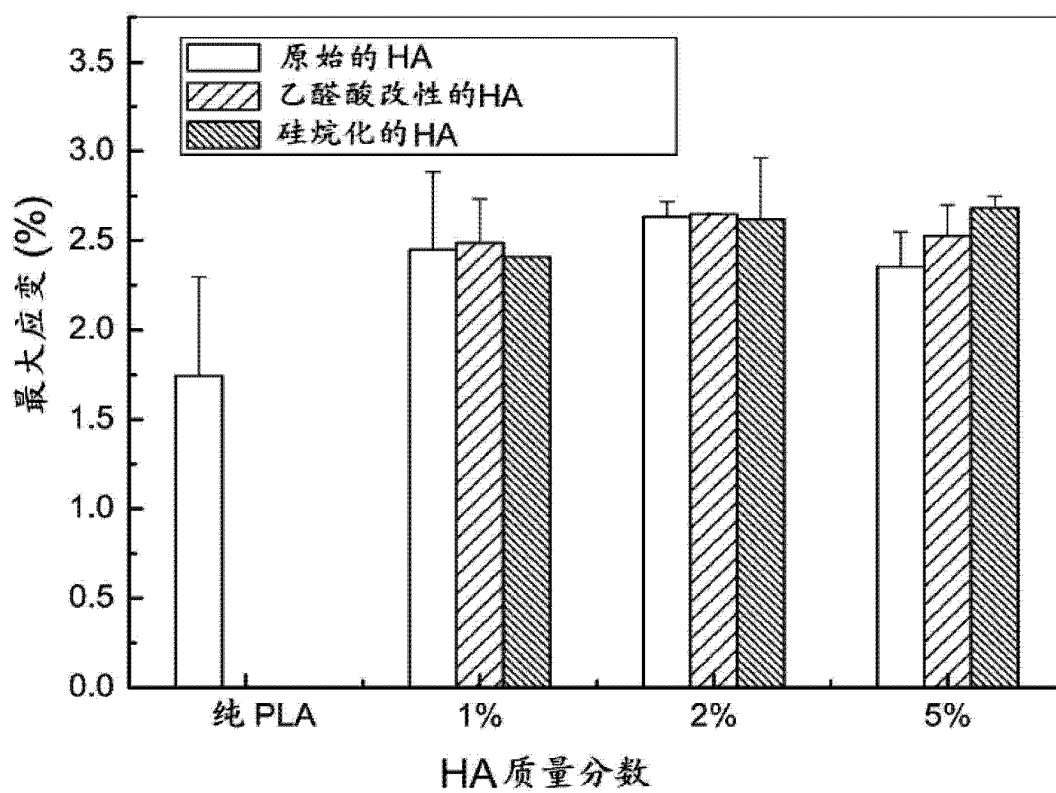


图 23