



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610089632.5

[45] 授权公告日 2009年1月7日

[11] 授权公告号 CN 100448424C

[22] 申请日 2006.7.7

[21] 申请号 200610089632.5

[73] 专利权人 安泰科技股份有限公司

地址 100081 北京市海淀区学院南路 76 号

[72] 发明人 梁新杰 张 妮 王英博 周少雄  
李玉宝 仇越秀 宋文娟 李晓天  
高振英 李德慧 孟 浩

[56] 参考文献

WO0130304A1 2001.5.3  
CN1679464A 2005.10.12  
CN1430947A 2003.7.23  
WO2006022747A1 2006.3.2  
CN1489988A 2004.4.21

KHFS-ZN 纳米抗菌剂丁香酚粘固粉的抑菌实验研究. 张海龙等. 河南医药信息, 第 10 卷第 18 期. 2002

四种根管充填材料的密封性比较. 尚永一等. 第二军医大学学报, 第 24 卷第 4 期. 2003  
新型纳米复合材料根管封闭效果的实验研究. 叶玲等. 华西医科大学报, 第 33 卷第 4 期. 2002

审查员 曹 维

[74] 专利代理机构 北京中安信知识产权代理事务所

代理人 金向荣

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种纳米氧化锌丁香油根管充填材料及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于医用口腔根管治疗材料领域, 特别涉及一种纳米氧化锌丁香油根管充填材料及其制备方法。该充填材料的化学组成为粉剂占 60% ~ 75%, 丁香油占 25% ~ 40%; 其中: 粉剂的化学组成(重量%)为: 无机成分纳米 ZnO 46% ~ 90%, 粒径为 10 ~ 280nm; 无机成分纳米 ZrO<sub>2</sub> 5% ~ 40%, 其粒径为 10 ~ 600nm; 无机成分纳米羟基磷灰石 ≤ 10%, 粒径为 80 ~ 100nm; 其粒径为 90 ~ 150nm; 无机成分纳米载银抗菌粉 ≤ 10%, 其粒径为 90 ~ 150nm; 麝香草酚 2% ~ 10%, 抗厌氧菌药物 ≤ 10%, 抗生素 ≤ 25%, 类固醇糖皮质激素 < 1%。本发明与现有技术相比制备的充填材料具有较好的 X 射线阻射性、流动性、生物相容性、溶解性低、抗菌效率高、价格低廉的优点。

1、一种纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于该充填材料的化学组成为：粉剂占 60%~75%，丁香油占 25%~40%；

其中：粉剂的化学组成重量%为：无机成分纳米 ZnO 46%~90%，粒径为 10~380nm；无机成分纳米  $ZrO_2$  5%~40%，其粒径为 10~600nm；无机成分纳米羟基磷灰石  $\leq 10\%$ ，粒径为 80~100nm；无机成分纳米载银抗菌粉  $\leq 10\%$ ，其粒径为 90~150nm；麝香草酚 2%~10%，抗厌氧菌药物  $\leq 10\%$ ，抗生素  $\leq 25\%$ ，类固醇糖皮质激素  $< 1\%$ 。

2、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于所采用的纳米 ZnO 颗粒为球形、椭圆形、棒状针状、四角针状、四角棒状或花形的一种以上。

3、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于无机成分纳米  $ZrO_2$  为经  $Y_2O_3$  稳定的四方相  $ZrO_2$ 。

4、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于无机成分纳米羟基磷灰石颗粒的形状为针状，长端粒径为 1~20nm，短端粒径为 1~5nm。

5、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于无机成分纳米载银抗菌粉的主要成分为纳米羟基磷灰石载纳米二氧化钛和纳米银整合体。

6、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于抗厌氧菌药物为甲硝唑、替硝唑和奥硝唑中的任一种。

7、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于抗生素为红霉素类、四环素类和先锋霉素类药物中的任一种。

8、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料，其特征在于类固醇糖皮质激素为地塞米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、氢化可的松和醋酸可的松中的任一种。

9、根据权利要求 1 所述的纳米氧化锌丁香油根管充填材料的制备方法，其特征在于该方法包括如下具体步骤：

首先将上述粉剂按配比构成，采用双螺旋搅拌器将其混合均匀，其中双螺旋搅拌器混合转速为 10~180 转/分钟，混合时间为 5~60min；然后再将粉剂与丁香油按 1.5: 1~3: 1 比例调合，调和温度为  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，调和时相对湿度为 45%~55%。

## 一种纳米氧化锌丁香油根管充填材料及其制备方法

### 技术领域

本发明属于医用口腔根管治疗材料领域，特别涉及一种纳米氧化锌丁香油根管充填材料及其制备方法。

### 背景技术

我们每颗牙的牙根内都有条通道，其间有牙神经、血管等通过，称之为根管。根管治疗就是在这条通道内进行的操作，通常包括根管预备、根管消毒和根管填充三个步骤：首先将发炎、坏死的牙神经以及大量的细菌和腐败物质用器械彻底清除干净，毒后放上根管填充材料，根管被严密充填，起到防止感染蔓延。此方法起到尽可能保存患牙免于拔除，消减病灶感染、重建患牙健康等作用，是目前治疗不可复性牙髓炎，牙髓坏死和各种根尖周炎的有效方法。

因此，所选择根管充填材料要具有持续的消毒作用，能促进尖周病变的愈合，而选择带杀菌成份的充填材料显得尤为重要。另外对于根管填充材料，要求其不应有明显的分解物，可溶性不大于质量分率的3%；按照规定的方法测试时，每个盘的直径为20-33mm；2mm厚的盘对X射线的衰减量不小于3mm厚的铝板。

目前国内使用的根管充填材料基本上是将普通氧化锌、碘仿和药物与丁香油简单调和制得，国外产品 cortisomol 根管充填材料是目前国外较普及的一种根管充填材料，主要含醋酸泼尼松龙、多聚甲醛、氧化锌、氧化铅及赋形剂，同国内常用的氧化锌粉丁香油酚糊剂相比，增加了醋酸泼尼松龙和

赋形剂成分。将国外产品 cortisomol 根管充填材料作为实验组，国内根管充填材料作为对照组，有研究表明：（《临床和实验医学》杂志 2004 年 3 月，3 卷第 1 期，第 19-20 页，作者：常世民，韩培彦，邢汝东）实验组治疗后 31.4% 患牙未出现疼痛，累计 80.0% 患牙 2 天内完全止痛；累计 97.1% 患牙 4 天内完全止痛，对照组治疗后 12.5% 患牙未出现疼痛，累计 42.5% 患牙 2 天内完全止痛，累计 80.0% 患牙 4 天内完全止痛。

而国外进口根管充填材料虽然较国内 ZOE 糊剂效果较好，但大都价格昂贵。此外，现有根管充填材料中主要杀菌成分均为杀菌抗菌药物，这些药物对人体均存在一定的副作用。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种具有较好的 X 射线阻射性、流动性、生物相容性、溶解性低、抗菌效率高、价格低廉的纳米氧化锌丁香油根管充填材料及制备方法。

根据上述目的，本发明的技术方案为：主要是将纳米无机材料应用于这种新型的根管充填材料中，用纳米无机材料替代现有的药物成分，以提高其治疗效率，并降低成本，具体如下：

该充填材料的化学组成为粉剂占 60%~75%，丁香油占 25%~40%；

其中：粉剂的化学组成（重量%）为：无机成分纳米 ZnO 46%~90%，粒径为 10~280nm；无机成分纳米 ZrO<sub>2</sub> 5%~40%，其粒径为 10~600nm；无机成分纳米羟基磷灰石 ≤10%，粒径为 80~100nm；其粒径为 90~150nm；无机成分纳米载银抗菌粉 ≤10%，其粒径为 90~150nm；麝香草酚 2%~10%，抗厌氧菌药物 ≤10%，抗生素 ≤25%，类固醇糖皮质激素 <1%。

所采用的纳米 ZnO 颗粒为球形、椭圆形、棒状针状、四角针状、四角棒

状或花形为一种或一种以上。

无机成分纳米  $ZrO_2$  为经  $Y_2O_3$  稳定的四方相  $ZrO_2$ 。

无机成分纳米羟基磷灰石颗粒的形状为针状，长端粒径为 1~20nm，短端粒径为 1~5nm。

无机成分纳米载银抗菌粉的主要成分为纳米羟基磷灰石载纳米二氧化钛银。

抗厌氧菌药物为甲硝唑、替硝唑和奥硝唑中的任一种。

抗生素为红霉素类、四环素类和先锋霉素类药物中的任一种。

类固醇糖皮质激素为地塞米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、氢化可的松和醋酸可的松中的任一种。

制备上述纳米氧化锌丁香油根管充填材料的方法，包括如下具体步骤：

首先将上述粉剂按配比构成采用双螺旋搅拌器将其混合均匀，其中双螺旋搅拌器混合转速为 10~180 转/分钟，混合时间为 5~60min；然后再将粉剂与丁香油按 1: 1~3: 1 比例调合，调和温度为  $23^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$ ，调和时相对湿度为 45%~55%。

根据上述目的和技术方案，本发明化学组成的依据为：

本发明所采用的纳米  $ZnO$  颗粒为球形、椭圆形、棒状针状、四角针状、四角棒状或花形，其粒径为 10~280nm。纳米氧化锌因为粒径小，表面原子数量大大超过传统粒子，表面原子由于缺少邻近的配位原子而具有很高的能量，所以可增强氧化锌的亲合力，提高抗菌效率。纳米氧化锌利用其产生的活性氧种造成微生物损伤或锌离子溶出与微生物体内的蛋白或核酸官能团发生反应而实现抗菌。有研究表明，在 5 分钟内，纳米氧化锌对金黄色葡萄菌的杀菌率为 98.86%，大肠杆菌为 99.93%，明显高于普通氧化锌。

本发明所采用的纳米  $ZrO_2$  为经  $Y_2O_3$  稳定的四方相  $ZrO_2$ ，其粒径为 10~

600nm。通常应用在传统根管充填材料中的阻射材料为硫酸钡。纳米氧化锆颗粒尺寸微小，是很稳定的氧化物，具有耐酸、耐碱、耐腐蚀、耐高温的性能，是应用于口腔环境的一种新型材料。本发明将纳米氧化锆作为替代硫酸钡的阻射材料，在与硫酸钡相同用量的情况下，可达到超过硫酸钡的阻X射线的效果，极大程度上提高了材料的生物相容性。

本发明所采用的纳米羟基磷灰石颗粒为针状，其粒径为80~100nm。羟基磷灰石有良好的生物相容性，并能提供适合新骨沉积的生理基质，诱导骨质再生，刺激周围骨组织再生，以及牙骨质沉积，封闭根尖孔，加速病变区愈合，根充不能被组织吸收。纳米羟基磷灰石是纳米化的羟基磷灰石，与常规羟基磷灰石相比，纳米羟基磷灰石韧性和物理力学性能都大大增强，生物相容性及生物活性较前者好。而纳米羟基磷灰石(HA)对变形链球菌、血链球菌、粘性放线菌的生长繁殖均有抑制作用，而对远缘链球菌、牙龈卟啉单胞菌有促进生长作用；含钇1 mol%和5 mol%的钇/HA纳米微晶均对变形链球菌、远缘链球菌、血链球菌、粘性放线菌有抑制作用，而对牙龈卟啉菌无抑制作用。

本发明所采用的纳米载银抗菌粉其主要成分为纳米羟基磷灰石载纳米二氧化钛银，其粒径为90~150nm。此抗菌剂既具有纳米二氧化钛本身的可见光和紫外光下杀菌、抗病毒，降解细菌、有机物的作用，又具有在没有光源下的纳米羟基磷灰石载纳米二氧化钛银强效抗菌、杀灭病毒作用。该纳米抗菌剂主要成分为纳米二氧化钛纳米银螯合体，具有抗菌能力强、范围广、时间长颗粒细均匀、耐热温度高、永不变色、使用容易、缓释等特点。由于新型无机成分纳米载银抗菌粉对革兰氏细菌作用较抗生素类药物显著增强，并具有很好的生物相容性，在新型根管充填材料中将能起到替代抗生素药物的作用。

本发明用于根管充填材料治疗的抗生素主要有红霉素类、四环素类和先锋霉素类药物，它们主要对革兰氏细菌起到一定的抑制作用，但过敏反应是这类药物最主要的副作用。

本发明用于根管充填材料的抗厌氧菌药物主要为甲硝唑、替硝唑和奥硝唑。因甲硝唑有一定的毒副反应和潜在的致癌性，替硝唑成为替代甲硝唑的常用抗厌氧菌药，但替硝唑也存在罕见的毒副作用。丁俊清等人研究奥硝唑治疗口腔厌氧菌感染疾病的效果，其总有效率为 83.3%，替硝唑仅为 73.3%。虽然仍存在一定的副反应，但其作用显著增强。

本发明根管充填用粉中引入的类固醇糖皮质激素包括地塞米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、氢化可的松和醋酸可的松。在根管治疗中，糖皮质激素类对于感染和非感染性炎症者有强大的抗炎作用，在炎症早期能减轻根尖周组织的渗出、水肿、白细胞浸润和吞噬反应，从而减轻肿胀和疼痛症状。在充填材料中加入糖皮质激素类用量小，局部有效浓度高，避免全身用激素类药物带来的副作用。

本发明与现有技术相比制备的充填材料具有较好的 X 射线阻射性、流动性、生物相容性、溶解性低、抗菌效率高、价格低廉的优点。上述优点具体如下：

- 1、在 5 分钟内，纳米氧化锌对金黄色葡萄菌的杀菌率为 98.86%，大肠杆菌为 99.93%，明显高于普通氧化锌。

- 2、本发明将纳米氧化锆作为替代硫酸钡的阻射材料，在与硫酸钡相同用量的情况下，可达到超过硫酸钡的阻 X 射线的效果，极大程度上提高了材料的生物相容性。由加入纳米氧化锆的根管充填材料制成的 2mm 厚的盘对 X 射线的衰减量强于 6mm 厚的铝板；

- 3、由于无机成分纳米载银抗菌粉对革兰氏细菌作用较抗生素类药物显



著增强，并具有很好的生物相容性，在新型根管充填材料中将能起到替代抗生素药物的作用。

4、本发明用于根管充填材料治疗的抗生素主要有红霉素类、四环素类和先锋霉素类药物，它们主要对革兰氏细菌起到一定的抑制作用，但过敏反应是这类药物最主要的副作用。

5、奥硝唑治疗口腔厌氧菌感染疾病的效果，其总有效率为 83.3%，替硝唑仅为 73.3%。虽然仍存在一定的副反应，但其作用显著增强。

6、在充填材料中加入糖皮质激素类用量小，局部有效浓度高，避免全身用激素类药物带来的副作用。

#### 具体实施方式

本发明采用双螺旋搅拌器将按配比构成的原料混合物混合时，其转速为 30 转/分钟，混合时间约 20min。本发明涉及的根管充填材料是在温度为  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度为 45%~55%，将粉剂与丁香油按 1: 1~3: 1 比例调合制得。

#### 实施例 1:

将氧化锌与硫酸钡按照一定的比例混合均匀制成粉剂，将其与丁香油以 2: 1 的比例调和，测得其流动直径数据如下表 1 所示。

表 1 加入硫酸钡后根管材料的流动性

序号	氧化锌/g	硫酸钡/g	氧化锌硫酸钡质量比例	流动直径/mm
1	0.2045	0	—	36.2
2	0.1996	0.046	4: 1	30.9
3	0.2165	0.0728	3: 1	28.5
4	0.2087	0.1035	2: 1	25.6
5	0	0.2130	—	23.5

将氧化锌与纳米氧化锆按照一定的比例混合均匀制成粉剂，将其与丁香油以 2: 1 的比例调和，测得其流动直径数据如下表 2 所示。

表 2 加入纳米氧化锆后根管材料的流动性

序号	氧化锌 /g	氧化锆 /g	氧化锌氧化锆质 量比例	流动直 径/mm
1	0.2045	0	—	36.2
2	0.1987	0.0386	5: 1	31.5
3	0.2015	0.0633	3: 1	30
4	0.2077	0.1064	2: 1	28.5
5	0	0.2010	—	22

加入纳米氧化锆的根管充填材料流动性明显较加入硫酸钡的好，分别对上表 1 和表 2 中 3 号两组材料做 X 射线阻射试验，结果表明：由加入纳米氧化锆的根管充填材料制成的 2mm 厚的盘对 X 射线的衰减量强于 6mm 厚的铝板；而加入硫酸钡的根管充填材料制成的 2mm 厚的盘对 X 射线的衰减量强于 2mm 厚的铝板。

#### 实施例 2:

将重量比为 51% 的氧化锌，25% 的硫酸钡，5% 的麝香草酚，18.75% 的瑚乙红霉素和 0.25% 的类固醇糖皮质激素搅拌使其混合均匀。

将所配制好的粉剂和丁香油以 2.5: 1 的比例调拌，所制得的根管充填材料溶解性低，其流动性一般、X 射线阻射性较弱。

#### 实施例 3:

将重量比为 50% 的纳米氧化锌，23% 的纳米氧化锆，纳米羟基磷灰石 5%，4% 的麝香草酚，17.75% 的瑚乙红霉素和 0.25% 的类固醇糖皮质激素搅拌使其混合均匀。

将所配制好的粉剂和丁香油以 2.5: 1 的比例调拌, 所制得的根管充填材料溶解性低, 并具有良好的流动性、X 射线阻射性。

#### 实施例 4:

将重量比为 46% 的纳米氧化锌, 20% 的纳米氧化锆, 纳米羟基磷灰石 4%, 4% 的麝香草酚, 8% 的替硝唑, 17.75% 的红霉素和 0.25% 的类固醇糖皮质激素搅拌使其混合均匀。

将所配制好的粉剂和丁香油以 2.5: 1 的比例调拌, 所制得的根管充填材料溶解性低, 并具有良好的流动性、X 射线阻射性。

#### 实施例 5:

将纳米载银抗菌粉对革兰氏菌金黄色葡萄球菌和大肠杆菌, 如表 3 所示, 作用 2 min 以上的抑菌率均大于 93%。

表 3 纳米载银抗菌粉对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌率

作用时间 (min)	2	5	10	20
对金黄色葡萄球菌抑菌率 (%)	93.67	94.64	95.35	96.29
对大肠杆菌抑菌率 (%)	93.01	94.35	95.45	96.82

#### 实施例 6:

将重量比为 55% 的纳米氧化锌, 28% 的纳米氧化锆, 纳米载银抗菌粉 5%, 4% 的麝香草酚, 7.75% 的替硝唑, 0.25% 的类固醇糖皮质激素搅拌使其混合均匀。

将所配制好的粉剂和丁香油以 2.5: 1 的比例调拌, 所制得的根管充填材料溶解性低, 并具有良好的流动性、X 射线阻射性。用纳米载银抗菌粉代替抗生素类药品, 其抗革兰氏菌效果显著增强, 并提高了根管充填材料的生物相容性。