

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162139 B

(21) Patentansøgning nr.: 1834/85

(51) Int.Cl.⁵

A 61 K 6/00

(22) Indleveringsdag: 24 apr 1985

C 09 D 3/48

(41) Alm. tilgængelig: 24 sep 1986

C 09 J 3/14

(44) Fremlagt: 23 sep 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 mar 1985 DE 3510611

(71) Ansøger: *Bayer Aktiengesellschaft; D-W-5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Erik *Asmussen; DK, Erik Chr. *Munksgaard; DK

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **Præparat til overtrækning af kollagenholdige materialer, dets fremstilling og anvendelse**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 949/82, 5045/83, 5046/83, 2150/74, 1787/76, 3698/75, 3697/75
DK pat. nr. 158769
DE off.g.skrift nr. 1900126
NO freml.skrift nr. 147796
SE freml.skrift nr. 421994
US pat. nr. 4148988, 4407984, 4437836, 4457818

(57) Sammen drag:

1834-85

Præparater af aktive ketoner og olefinisk umættede monomere indeholdende aktivt hydrogen kan anvendes som overtræksmaterialer til kollagenholdige materialer som vedhæftningsforbedrende foranstaltning før påførelse af hærdende polymere materialer, især på acryl- eller methacrylbasis.

DK 162139 B

Opfindelsen angår et præparat til overtrækning af kollagenholdige materialer, f.eks. til brug som grundingsmateriale (til bundbehandling) eller som lak, for at forbedre binding mellem kollagenholdige materialer og hærdende polymere materialer.

Især inden for dentalområdet benyttes polymere materialer som fyldningsmaterialer ved tandreparationer. Som hærdende polymere materialer foretrækkes i almindelighed fyldstoffer på acrylat- og methacrylatbasis. Disse polymere fyldstoffer har dog den ulempe, at de ikke hæfter vedvarende eller kun hæfter dårligt til tandben (dentin). For at løse dette problem har man hidtil klaret sig med mekaniske foranstaltninger, nemlig ved delvise underskæringer i tandbenet. Hertil har det været nødvendigt at fjerne betragtelige mængder frisk tandben ud over selve det angrebne område.

Ifølge en anden metode ætzes tandbenet og emaljeoverfladen med syrer som f.eks. phosphorsyre, hvorpå fyldningen foretages. Rent bortset fra, at syrerne udøver en irriterende virkning i mundområdet, har de også vist sig let at trænge ind gennem dentinkanalerne og videre ind i tanden, hvor de kan skade nerven (pulpa).

I J. Dent. Res. 57, side 500-505 (1978), er det anført, at aldehydgruppelholdige methacrylater af de isomere hydroxybenzaldehyder kan anvendes som grundingsmateriale til fyldninger inden for dentalområdet. Det har dog i praksis vist sig, at bindingen mellem dentin og fyldmasse stadig er utilfredsstillende efter selv en sådan grundning.

I Scand. J. Dent. Res. 92, side 980-983 (1984), og J. Dent. Res. 63, side 1087-1089 (1984), er beskrevet grundingsmaterialer af vandigt formaldehyd eller glutaraldehyd og β -hydroxymethylmethacrylat (HEMA).

Det har nu vist sig, at det her omhandlede præparat er velegnet til overtrækning af kollagenholdige materialer, og dette præparat er ejendommeligt ved, at det indeholder aktiv keton af cykliske, aliphatiske eller aromatiske car-

bonhydrider med en middelhøj dielektricitetskonstant og olefinisk umættet monomer, som har aktivt hydrogen og er substitueret med OH-, NH₂-, NH-, SH- eller PH-grupper, og at det som opløsnings- og/eller fortyndingsmiddel indeholder
5 vand og/eller organisk opløsningsmiddel.

Præparatet ifølge opfindelsen bevirker en særlig stærk binding mellem kollagenholdigt materiale og hærdende polymert materiale. Det angriber hverken tandkød eller tandben, og det egner sig fremragende til brug inden for den-
10 talområdet.

Især foretrækkes aktive ketoner af cycliske, aliphatiske carbonhydrider. Cycliske, aliphatiske carbonhydrider kan ifølge opfindelsen være cyclopentan-, cyclohexan- og cycloheptanringe. Til disse carbonhydridringe kan der
15 eventuelt være kondenseret yderligere aliphatiske 5- til 7-leddede carbonhydridringe, især en cyclopentan- eller cyclohexanring og/eller aromatiske ringe, især en phenylring. Naturligvis kan de aktive ketoner være substitueret med yderligere rester eller grupper, f.eks. lavere alkyl-
20 grupper (C₁ til ca. C₆).

Især foretrækkes også aktive ketoner baseret på aromatiske carbonhydrider. Sådanne aromatiske carbonhydrider kan ifølge opfindelsen være benzophenon, diphenylketon, 1-phenyl-2-propanon og 1,3-diphenyl-2-propanon.

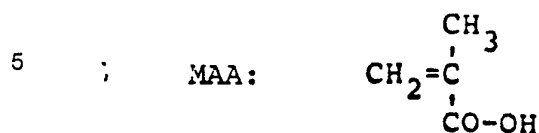
25 Ketonerne ifølge opfindelsen kan bære én eller flere, men fortrinsvis en eller to arylgrupper.

Som aktive ketoner kan f.eks. nævnes cyclopentanon, benzophenon, cyclohexanon, 2,4-pentandion og campherquinon.

30 Foretrukne aktive ketoner er cyclopentanon og campherquinon.

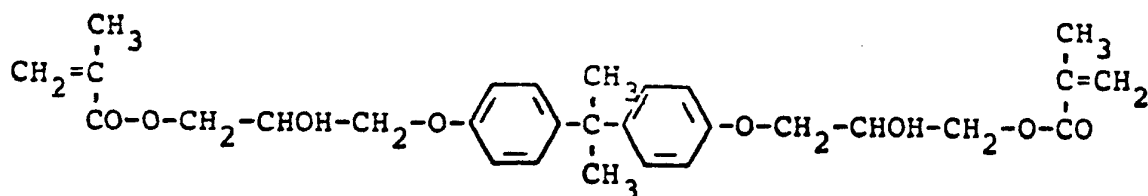
Olefinisk umættede monomere indeholdende aktivt hydrogen (dvs. de optræder som Brønsted-syre) kan ifølge opfindelsen være acrylsyreestere, methacrylsyreestere
35 og acrylsyre- eller methacrylsyreurethaner substitueret med OH-, NH₂-, NH-, SH- eller PH-grupper, men fortrinsvis med OH-, NH- og NH₂-grupper.

F.eks. kan nævnes monomere som defineret ved følgende formler og identificeret ved de anførte forkortelser:



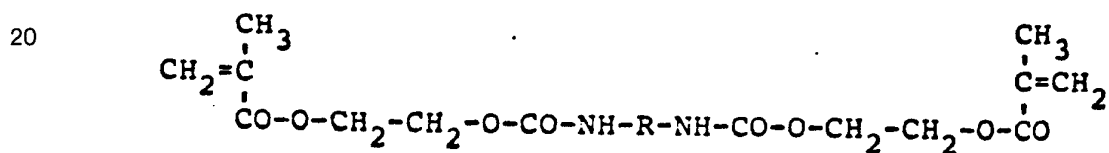
BIS-GMA:

10



15

UEMA:

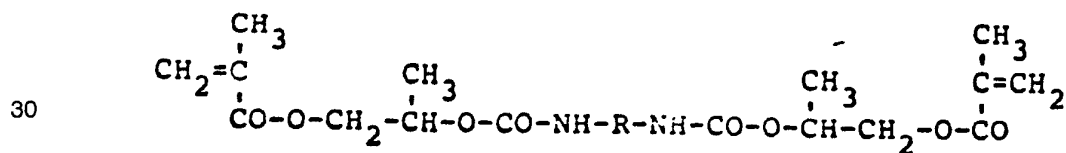


20

(R = trimethyl-hexamethylen)

25

UPMA:



30

(R = trimethyl-hexamethylen)

35

Det er også muligt, at præparatet ifølge opfindelsen ud over de olefinisk umættede monomere indeholdende aktivt hydrogen kan indeholde sådanne monomere uden aktivt hydrogen som additiv. Heriblandt kan således nævnes acryl-

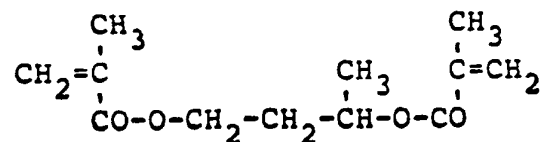
0

syreestere, methacrylsyreestere og urethaner.

F.eks. kan nævnes monomere med følgende formler og forkortelser:

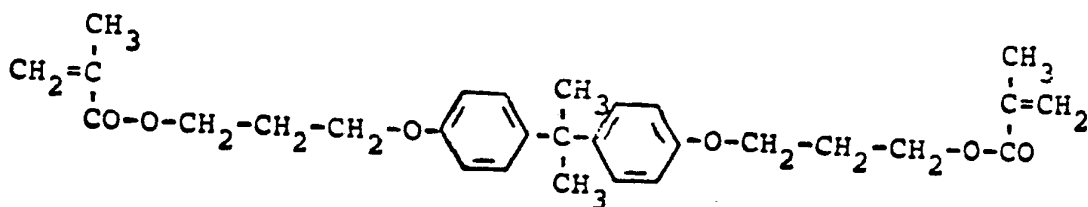
5

BUMA:



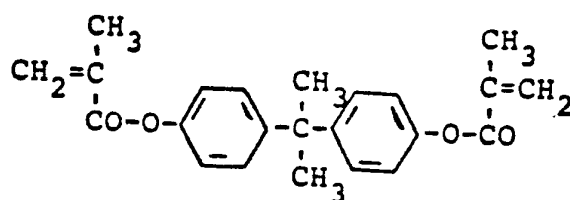
10

BIS-PMA:



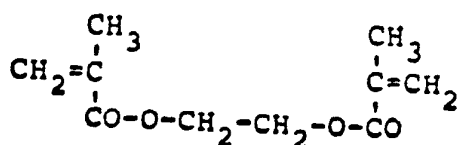
15

BIS-MA:



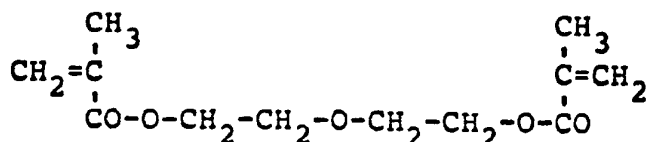
20

EGD-MA:



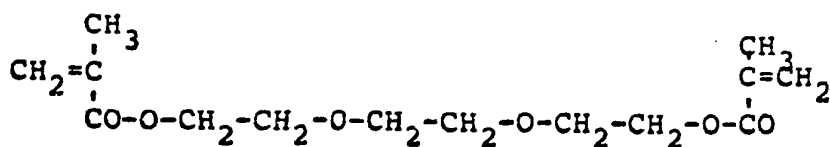
25

DEG-MA:



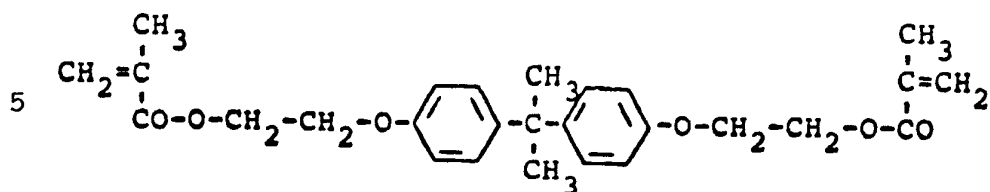
30

TEG-DMA



35

BIS-EMA



MMA:



Præparatet ifølge opfindelsen indeholder ligeledes vand og/eller organiske opløsningsmidler som opløsnings- eller fortyndingsmiddel.

15 Ved hjælp af de organiske opløsningsmidler skal komponenterne opløses til den påtænkte anvendelse. Sådanne brugbare opløsningsmidler er fysiologisk acceptable væsker. Heriblandt kan f.eks. nævnes acetone, ethanol og ethylacetat.

20 Særlig foretrækkes dog, at præparatet ifølge opfindelsen foreligger i vandig opløsning.

Præparatet ifølge opfindelsen indeholder i almindelighed fra 0,1 til 10 mol af den aktive keton, beregnet på 1 mol af den olefinisk umættede monomer indeholdende aktivt hydrogen. Fortrinsvis indeholder præparatet ifølge opfindelsen fra 0,1 til 0,3 mol af den aktive keton beregnet pr. mol af monomeren.

Præparatet ifølge opfindelsen indeholder i almindelighed fra 0 til 100 vægtdele vand og/eller organisk opløsningsmiddel, beregnet på 1 vægtdel af blandingen af aktiv keton og olefinisk umættet monomer indeholdende aktivt hydrogen. Fortrinsvis indeholder præparatet fra 1 til 2 vægtdele opløsningsmiddel beregnet på 1 vægtdel af denne blanding.

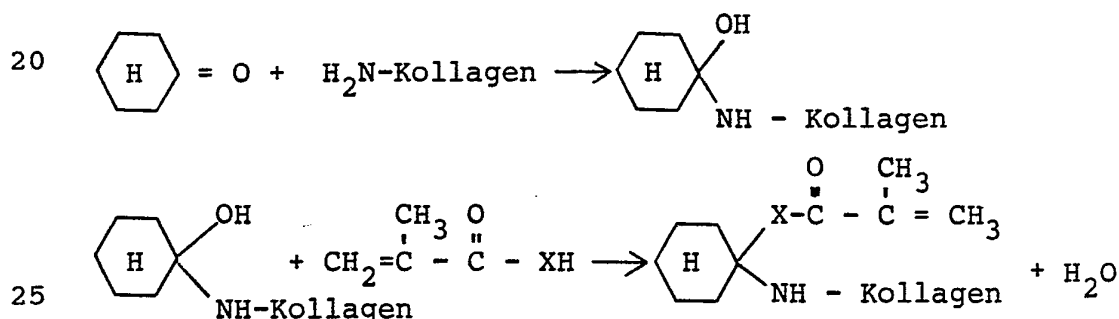
35 Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af præparatet ifølge opfindelsen til overtrækning af kollagenholdige materialer, hvilken fremgangs-

måde er ejendommelig ved, at en aktiv keton af cycliske, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider med en middelhøj dielektricitetskonstant og en umættet monomer med aktivt hydrogen blandes, eventuelt i nærværelse af vand og/eller
 5 organisk opløsningsmiddel og/eller fortyndingsmiddel.

Komponenterne sammenføres til fremstillingen under kraftig omrøring. Det er dog også muligt at påføre komponenterne efter hinanden eller samtidig på det kollagenholdige materiale og så at sige frembringe det egentlige præparat
 10 in situ på materialet, som skal behandles.

Opfindelsen angår endvidere anvendelsen af de her omhandlede præparater indeholdende aktiv keton af cycliske, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider og umættet monomer, som har aktivt hydrogen og er substitueret med OH-,
 15 NH₂-, NH-, SH- eller PH-grupper, til overtrækning af kollagenholdigt materiale.

Anvendelsen kan belyses ved følgende reaktionsudtryk:



hvor X betyder en rest eller gruppe indeholdende aktivt hydrogen.

Sammenføringen af komponenterne sker i almindelighed
 30 ved stuetemperatur, f.eks. inden for temperaturområdet fra 0 til 30°C.

Præparatet ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis til forberedelse før påførelse af hærdende polymere materialer på kollagenholdige materialer, dvs. især som grundings-
 35 materiale (til bundbehandling eller forbehandling) eller som lak til forbedring af bindingen mellem kollagenholdige

materialer og hærdende polymere materialer.

Kollagenholdige materialer forekommer mange steder i menneske- og dyrelegemer. Anvendelsen ifølge opfindelsen angår naturligvis såvel levende som ikke-levende materialer. Som kollagenholdige materialer kan nævnes tænder, knogler, hud og læder. Fortrinsvis anvendes præparatet ifølge opfindelsen til overtrækning ved bundbehandling af tænder som forberedelse før tandfyldninger ved tandreparationer.

De hærdende polymere materialer bestemmes i det væsentlige ved deres anvendelsesområde. Således kan der f.eks. inden for dentalområdet til polymerisationen benyttes udelukkende polymere, som er fysiologisk acceptable, og som kan polymerisere i miljøet i munden. Sådanne monomere til tandfyldninger er i og for sig kendte (jvf. E. Asmussen, Plastfyldningsmaterialer, PF's Boghandel, København 1981).

Til tandfyldninger kan f.eks. nævnes masser på basis af acrylat- og/eller methacrylatmonomere og omfattende egnede katalysatorer, startere, acceleratorer og fyldstoffer.

Ved anvendelsen, f.eks. ved tandreparation, påføres f.eks. præparatet ifølge opfindelsen på den forberedte del af tanden, hvorefter tandfyldningsmassen påføres umiddelbart ovenpå.

På denne måde kan tandreparation udføres på selv ugunstige steder, f.eks. på tandhalse, således at de bliver bestandige og bindes fast. Herved opnås i almindelighed bindingsstyrker på over 3 MPa.

Præparatet ifølge opfindelsen kan overraskende nok anvendes i vandige medier, selv om de i tandfyldningsmassen anvendte monomere i sig selv er yderst ømfindtlige over for vand. Via præparatet ifølge opfindelsen lettes påførelsen eller anbringelsen af selve tandfyldningen væsentligt.

0

Til yderligere forståelse af den foreliggende opfindelse tjener de følgende eksempler.

Eksempler

5

I eksemplerne måles trækbrudstyrken og forskydningsstyrken mellem tandmaterialet og fyldmassen.

Som overtræksmaterialer anvendes følgende præparater, der som olefinisk umættet monomer indeholder β -hydroxyethylmethacrylat (HEMA):

10

A 10 vægt-% cyclopentanon, 35 vægt-% HEMA,
55 vægt-% vand.

B 10 vægt-% benzophenon, 35 vægt-% HEMA,
55 vægt-% vand.

15

C 10 vægt-% cyclohexanon, 35 vægt-% HEMA,
55 vægt-% vand.

D 10 vægt-% 2,4 pentadion, 35 vægt-% HEMA,
55 vægt-% vand.

E 15 mg campherquinon, 105 ml HEMA,
180 ml vand.

20

Til afprøvningen benyttes udtrukne og i fugtig tilstand opbevarede mennesketænder. Tænderne indlejres ved støbning i epoxidharpiks. Ved vådslibning frembringes derpå en flad dentinoverflade. Den afsluttende slibning sker med carbonpapir nr. 1000. Derpå behandles overfladen med et chelateringsmiddel, f.eks. ethylendiamintetraeddikesyre (0,5 molær EDTA-opløsning, pH 7,4).

25

Som overtræksmateriale benyttes præparaterne A til E hver for sig. Til tørring af overfladen blæses denne i 5 sekunder med en luftstrøm.

30

Til fremstilling af et prøvelegeme, der anvendes til måling af bindingsstyrken, benyttes en cylindrisk teflonform forsynet med spalte, og som spændes på den således som ovenfor beskrevet behandlede dentinoverflade jvf. Scand. J. Dent. Res. 88, side 348-351 (1980). Som fyldmasse indfyldes en i handelen gængs kompositplast. Et rundt

35

0

tandbor nr. 016 indspændes i et hul i en borholder, gøres fast på teflonformen og indpresses fra oven i materialet, som endnu befinder sig under hærkning. Hele arrangementet lades henstå uforstyrret i 10 minutter ved

5 stuetemperatur ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$), hvorpå borholderen og teflonformen afmonteres, og prøven nedsænkes i vand ved en temperatur på $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Efter 24 timer monteres prøven med det indstøbte bor i et Instrontrækprøveapparat, jvf.

Scand. J. Dent. Res. 88, side 348-351 1980), og der gennemføres en trækstyrkemåling med en hastighed på 0,1 cm/minut. Trækbrudstyrken udregnes ved at dividere den på fyldningen pålagte belastning ved brud med prøvelegemets tværsnitsareal i brudfladen. Der udføres hver gang 5 målinger på prøvelegemer opnået ved i øvrigt identiske betingelser.

15 Forskydningsstyrken bestemmes på ligeledes i og for sig kendt måde i det nævnte Instronapparat. Målingen gennemføres dog kun 1 dag efter udførelse af selve hærkningen.

20 De ved ovennævnte målinger opnåede resultater er anført i nedenstående tabel:

Overtræks-	Bindingsstyrke	
	Trækbrudstyrke	Forskydningsstyrke
A	10,9	6,3
25 B		3,9
C		3,3
D		3,1
E		7,7

30

35

P a t e n t k r a v .

1. Præparat til overtrækning af kollagenholdige materialer, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder aktiv keton af cycliske, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider med en middelhøj dielektricitetskonstant og olefinisk umættet monomer, som har aktivt hydrogen og er substitueret med OH-, NH₂-, NH-, SH- eller PH-grupper, og at det som opløsnings- og/eller fortyndingsmiddel indeholder vand og/eller organisk opløsningsmiddel.
- 10 2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det som additiv indeholder olefinisk umættet monomer uden aktivt hydrogen.
3. Præparat ifølge krav 1 og 2, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv keton indeholder cycliske carbonylforbindelser.
- 15 4. Præparat ifølge krav 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at det som olefinisk umættet monomer med aktivt hydrogen indeholder estere af acryl- eller methacrylsyre.
5. Præparat ifølge krav 1 til 4, k e n d e t e g n e t ved, at det som olefinisk umættet monomer med aktivt hydrogen indeholder estere af acryl- eller methacrylsyre med hydroxy-, imino- og/eller aminogruupper.
- 20 6. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 0,01 til 10 mol aktiv keton, beregnet på 1 mol af den olefinisk umættede monomer med aktivt hydrogen.
- 25 7. Præparat ifølge krav 1 til 6, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder fra 0 til 100 vægtdele vand og/eller et organisk opløsningsmiddel, beregnet på 1 vægtdel af blandingen af aktiv keton og olefinisk umættet monomer med aktivt hydrogen.
- 30 8. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til overtrækning af kollagenholdigt materiale, k e n d e t e g n e t ved, at en aktiv keton af cycliske, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider med en middelhøj dielektricitetskonstant og en umættet monomer med aktivt hydrogen blandes,
- 35

eventuelt i nærværelse af vand og/eller organisk opløsningsmiddel og/eller fortyndingsmiddel.

9. Anvendelse af præparater indeholdende aktiv keton af cycliske, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider og
5 umættet monomer, som har aktivt hydrogen og er substitueret med OH-, NH₂-, NH-, SH- eller PH-grupper, til overtrækning af kollagenholdigt materiale.

10. Anvendelse ifølge krav 10 til forberedelse før påførelse af hårdende polymere materialer på kollagenholdige
10 materialer.