

МЕТАКРИЛАТСОДЕРЖАЩИЕ ОЛИГОФОСФАЗЕНЫ как перспективные модификаторы полимерных композиционных материалов для стоматологии

В.П.Чуев

• к.х.н., генеральный директор,
ЗАО "ВладМиВа"
Адрес: 308023, Белгород, ул. Студенческая, 19,
ЗАО "ВладМиВа"
Тел.: 8 (4722) 34-56-85
E-mail: chuev@vladmiva.ru

Л.Л.Гапочкина

• к.т.н., старший научный сотрудник,
ЗАО "ВладМиВа"
Адрес: 308023, Белгород, ул. Студенческая, 19,
ЗАО "ВладМиВа"
Тел.: 8 (4722) 34-56-85, доб. 146
E-mail: gapochkina@mail.ru

А.А.Бузов

• к.т.н., технический директор,
ЗАО "ВладМиВа"
Адрес: 308023, Белгород, ул. Студенческая, 19,
ЗАО "ВладМиВа"
Тел.: 8 (4722) 34-56-85, доб. 115
E-mail: buzov@mail.ru

В.В.Киреев

• д.х.н., профессор, зав. кафедрой хим.
технологии пластических масс, РХТУ
им. Д.И.Менделеева
Адрес: 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9,
РХТУ им. Д.И.Менделеева
Тел.: 8 (499) 978-91-98
E-mail: kireev@muctr.edu.ru

Резюме. Приведен краткий обзор возможностей использования органооксифосфазенов как модификаторов материалов для медицины. Особое внимание уделено циклофосфазеновым олигомерам, применяемым в стоматологии. Синтезированы и охарактеризованы новые олигомерные органооксифосфазены с метакриловыми и карбоксильными группами в органическом радикале. Установлена возможность использования этих соединений для модификации стоматологических композиционных материалов. Полученные результаты использованы при разработке рецептур таких стоматологических материалов, как "Белабонд", "Фиссулайт", "ДентЛайт", "Компофикс".

Ключевые слова: модификаторы, полимерные композиционные материалы, метакрилатсодержащие олигофосфазены, стоматология, синтез, органооксифосфазены, физико-химические характеристики, "ВладМиВа", "ДентЛайт", "Белабонд", "Компофикс", "Фиссулайт".

Modified restoration materials of company "VladMiVa". Part 2. Methacrylate containing oligophosphasens - as perspective modifiers of polymer composite materials for dentistry.

Summary. The brief review of opportunities of using organoksisphosphasens as modifiers of materials for medicine is resulted. The special attention is given to cycle-phosphasens oligomers that used in dentistry. Are synthesized and characterized new oligomer organoksisphosphasens with methacrylate and carboxylic groups in organic radical. The opportunity of using these compounds for modification dental composite materials is installed. The received results are used by formulation development of such dental materials as "Belabond", "Fissulight", "DentLight", "Compofix".

Key words: Modifiers, polymer composite materials, methacrylate containing oligophosphasens, dentistry, synthesis, organoksisphosphasens, physical and chemical characteristics, "VladMiVa", "DentLight", "Belabond", "Compofix", "Fissulight".

Развитие современной практики восстановления и протезирования зубов невозможно без создания полимерных композиционных материалов с улучшенными свойствами. Одним из путей решения этой задачи является получение улучшенных композиционных материалов, базирующихся на полифункциональных метакриловых соединениях. Исследования синтеза, свойств и техники применения композиционных материалов проводят ведущие научные центры по всему миру. Идеальный стоматологический композиционный материал должен быть биосовместимым, устойчивым к воздействию агрессивных сред, эффективно связываться с твердыми тканями зуба, иметь достаточную прочность при жевательных

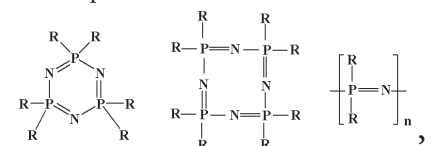
нагрузках и механические свойства, близкие к зубной ткани. Создание такой системы для восстановления твердых тканей зуба является весьма сложной задачей, т.к. зубная ткань неоднородна по составу и строению. Если эмаль представляет собой в большей степени минерализованную и достаточно однородную структуру (до 97% гидроксипатита — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), то дентин сильно отличается и по составу, и по морфологии. До 20% дентина составляют вещества белкового происхождения (коллаген).

Совершенствование полимерной матрицы стоматологических композиционных материалов заключается в уменьшении различий в термодформационных, теплофизических, физико-механических и других свойствах стоматологических материалов и тканей зуба, которое приводит к "уменьшению противоречий" различных по природе элементов системы "зуб-пломба".

С позиции химии и технологии улучшить свойства композиционных материалов можно путем синтеза и совмещения различных по природе полимеров и мономеров. В результате аддитивности свойств сополимеров будут возникать своеобразные "буферные зоны", способствующие выравниванию различных характеристик для отдельных элементов системы "зуб-пломба". Это в свою очередь будет приводить к целостности системы и уменьшению разрывов в зонах появления наибольших напряжений элементов системы при их контакте.

Так, большинство исследователей сознательно или интуитивно, учитывая приведенные факты, получали продукты совмещения и модификации различных мономеров. Особо интересны синтетические элементоорганические полимеры (например, полифосфазены), сочетающие в себе свойства органического и минерального вещества. Такие материалы предпочтительны для создания восстановительных стоматологических композиций, т.к. их физико-химические свойства в большей степени соответствуют сложной структуре зуба.

Фосфазены — это соединения с химической структурой, основанной на повторяющихся $(-\text{P}=\text{N}-)_n$ звеньях, в низкомолекулярных циклических производных n от 3 до 24 и более 1000 — в высокомолекулярных полимерах:



где R=галоген или органический радикал.

Фосфазеновые соединения являются предметом пристального внимания исследователей в связи с целым рядом специфических свойств

и возможностью использования в различных отраслях промышленности. Неорганические по своей природе (поли)фосфазены имеют многие свойства органических соединений, а введение заместителей с различными функциональными группами позволяет получать продукты с заданными уникальными свойствами, такими как:

- негорючесть и огнестойкость;
- высокая стойкость к видимому и ультрафиолетовому свету;
- гибкость и эластичность при низких температурах;
- термостойкость при температурах до 200°C и возможность получения полимеров, выдерживающих длительное пребывание при более высоких температурах;
- устойчивость к воде, растворителям, углеводородным топливам, маслам и др.;
- водо- и грязеотталкивающие свойства фторалкоксипроизводных.

Возможные области применения этих соединений включают: исходные материалы для приготовления циклолинейных и/или циклометрических фосфазеновых производных; огнестойкие материалы с высоким кислородным индексом; мембраны; жидкие кристаллы; материалы с нелинейными оптическими, электрическими, пьезоэлектрическими свойствами; кремнийсодержащие соединения; основы катализаторов; антираковые агенты; краски; катализаторы межфазного переноса для нуклеофильных реакций замещения; инициаторы для анионных реакций полимеризации; фотоинициаторы для радикальной полимеризации; фотостабилизаторы для полиолефинов, пенопластов и полиэфиров; модификаторы органических полимеров и другие области.

Очень интересны с биологической точки зрения упорядоченные трехмерные полимеры на основе спиральной структуры полиаминокислотных производных с фосфазеновым кольцом [1]. Получены амфифильные звездообразные полимеры, содержащие стеариламинные цепи полиглутаминовой кислоты [2].

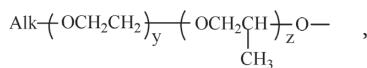
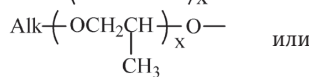
Перспективным представляется применение фосфазеновых олигомеров в медицинских целях. При лечении лейкемии способность присутствующего в фосфазенах азота образовывать водорастворимые комплексы с хлоридами платины позволяет вводить фосфазеновые олигомеры непосредственно в кровь больного, а большой размер молекул олигомеров не позволяет препарату столь быстро выводиться из организма, что способствует более эффективному лечению. К тому же большой плюс фосфазеновых олигомеров в том, что разложение их в организме пациента происходит постепенно, не оказывая большой нагрузки на почки, а сами продукты распада не оказывают токсического действия, в отличие от других композиций [3]. Органоксифосфазены, несомненно, перспективный материал для медико-биологических целей в качестве биодegradируемых и шовных материалов широкого хирургического назначения, для производства протезов и искусственных органов (искусственные кровеносные сосуды, клапаны сердца, протезы желудка сердца, бандажи дыхательных путей). Известно использование пластин из поли-бис-трифторалкоксифосфазена для профилактики внут-

ринососых послеоперационных рубцовых деформаций.

Макромолекулы водорастворимых органоксифосфазеновых полимеров имеют общую формулу:



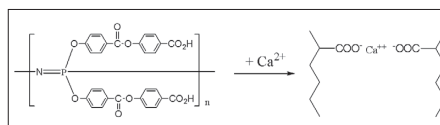
где n — целое число от 10 до 20000;



где Alk — это —CH₃, —C₂H₅, —C₃H₇;
x — целое число от 1 до 21;
сумма y и z — целое число от 2 до 100.

Их используют в качестве транспортных агентов для направленной доставки лекарственных препаратов в организме человека [4].

Благодаря высокой тропности фосфора и азота к тканям зуба, соединения класса фосфазенов представляют большой интерес для создания биосовместимых стоматологических материалов. В частности, метакрилатные производные фосфазенов отличаются большей стабильностью, высокой степенью конверсии двойных связей при полимеризации, а получаемые на их основе полимеры обладают высокими физико-химическими характеристиками. В этой связи представляет интерес использование гидрофильных солевых форм линейных алкоксифосфазенов для обработки поверхности зубов. Так, было предложено средство для снижения чувствительности и предотвращения развития кариеса за счет обработки и запечатывания пористых поверхностей зуба (дентинных канальцев и микротрещин эмали) полифосфазеновым гелем [5]. Полученный полимер: поли{бис[4-(4-этоксикарбонилфенил)оксикарбонил]фенокси}фосфазен взаимодействует с солями поливалентных металлов (Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺) и образует гель, устойчивый к проникновению микроорганизмов (рис. 1).

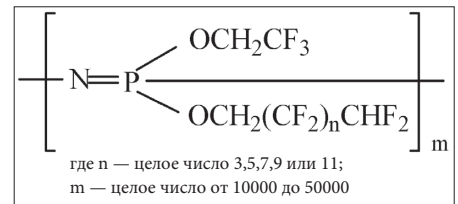


■Рис. 1. Схема образования полифосфазенового геля на обработанной поверхности зуба

Нанесение полимера в виде геля на водной основе на поверхность эмали или дентина позволяет эффективно защитить поверхность от воздействия микроорганизмов и органических кислот, разрушающих минеральную составляющую тканей зуба. Специфическое взаимодействие линейных алкоксифосфазенов с гидроксиапатитом зубных тканей, за счет кислотно-основного взаимодействия РОН-групп, обеспечивает долговременный терапевтический эффект. Снижается чувствительность зубов к кислото и сладкому, горячему и холодному. Отмечается высокая биологическая совместимость указанных полимеров с живыми тканями зуба.

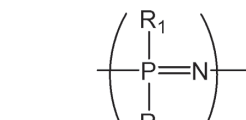
Группой исследователей во главе с L.Gettleman [6] в 1982 г. был предложен состав стоматологического подкладочного материала

для зубных протезов, на основе метакриловых олигомеров и полифторалкоксифосфазена (рис. 2), который полимеризовался при температуре 100°C и обладал достаточной твердостью и эластичностью.



■Рис. 2. Структурная формула полифторалкоксифосфазена

Для модификации адгезивной стоматологической композиции используют фторсодержащие фосфазеновые олигомеры общей



формулы: $\left(\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{P} = \text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} \right)_n$, в которой n — целое число 3 или 4; R₁ — атом фтора; R₂ — ненасыщенный органический радикал, способный к гомо- и сополимеризации с раскрытием двойной связи [7]. Причем предпочтение отдается шести- и восьмичленным циклическим соединениям следующих формул:



где n — целое число от 1 до 5;



m — целое число от 1 до 7.

Описанные фторсодержащие циклофосфазеновые олигомеры являются биосовместимыми, значительно улучшают адгезионные характеристики композиций и придают материалу кариесогенный эффект за счет повышенного выделения ионов фтора.

Пента- и гексаэтилметакрилатные производные циклотрифосфазена, полученные взаимодействием гексахлорциклотрифосфазена (ГХФ) с β-гидроксиэтилметакрилатом в присутствии пиридина, используют как эффективные модификаторы полимерных композиций восстановительных стоматологических материалов [8].

Получение композита на основе поли(бискарбоксилатфенокси)фосфазена и гидроксипагата [9, 10], обладающего физико-механическими характеристиками, близкими к тканям зуба, еще раз подтверждает, что производные фосфазенов представляют собой перспективные материалы для использования в стоматологических полимерных композициях.

Таким образом, синтез олиго- и полимерных фосфазеновых производных, содержащих различные функциональные группы, — актуальное направление в разработке новых полимерных материалов с улучшенными свойствами.

Поэтому фирма “ВладМиВа” (г. Белгород) совместно с кафедрой химической технологии пластических масс Российской химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева (г. Москва) проводят исследования процесса синтеза функциональных производных олигомерных органоксифосфазенов с метакриловыми груп-



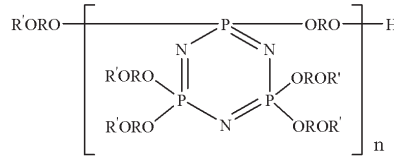
Рис. 3. “Белабонд”



Рис. 4. “Фиссулайт”

пами, изучение их свойств и возможности применения в качестве модификаторов полимерных композиций стоматологического назначения.

В рамках исследования синтезированы и охарактеризованы новые олигомерные органофосфазены с метакриловыми и карбоксильными группами в органическом радикале общей формулы:



где R — ароматический или алифатический радикал; R' — ненасыщенный органический радикал, способный к гомо- и сополимеризации с раскрытием двойной связи, предпочтительно метакрилатный; n — целое число от 1 до 100.

Установлена возможность использования этих соединений в количестве 5-15 мас.% для модификации стоматологических композиций с целью улучшения их физико-механических свойств. Выявлены зависимости между количеством и строением фосфазенового модификатора и адгезией к тканям зуба, а также прочностью на сжатие и изгиб, водорастворимостью и водопоглощением модифицированных композиций.

Разработанные на основе результатов настоящего исследования модифицированные полиорганоксифосфазенами полимерные композиционные материалы успешно прошли технические, токсикологические, клинические испытания и выпускаются на опытно-экспериментальном заводе ЗАО “ВладМиВа” под торговыми названиями “ДентЛайт”, “Белабонд” (рис. 3), “Компофикс”, “Фиссулайт” (рис. 4). Физико-химические и механические характеристики этих материалов удовлетворяют требованиям ГОСТ Р 51202-98 и соответствуют аналогам импортных производителей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Miyata K., Watanabe Y., Itaya T., Tanigaki T., Inoue K. Synthesis of Heteroarm Star-Shaped Block Copolymers with Cyclotriphosphazene Core and Their Compatibilizing Effects on PPO/Nylon 6 Blends // *Macromolecules*. -1996. -V. 29. - №11. - P. 3694-3700.
2. Inoue K., Miyahara A., Itaya T. Enantioselective Permeation of Amino Acids across Membranes Prepared from 3a-Helix Bundle Polyglutamates with Oxyethylene Chains// *J. Am. Chem. Soc.* -1997. -V. 119. - №26. - P. 6191-6192.
3. Dell D., Fitzsimmons B.W., Keat R., Show R.A. Phosphorus-nitrogen compounds. Part XXIII. Dimethyl aminophenoxycyclotriphosphazatrienes // *J. Chem. Soc. A.* -1966. -1680.
4. Пат. 4880622 США, МКИ А61К 031/74, А01N 025/26. Water-soluble phosphazene polymers having pharmacological applications / Allcock, Harry R., Austin.; заявл. 20.05.86; опубл.14.11.89.
5. Пат. 5997301 США, МКИ А61С 5/00. Treatment of tooth surfaces and substance therefor/ Lars Ake Linden.; заявл. 01.03.99; опубл. 07.12.99.
6. Пат. 4432730 США, МКИ А61К6/08. Soft and firm denture liner for a composite denture and method for fabricating / L.Gettleman, Charles L. Farris, H.Ralph Rawls, Ralph J. LeBouef.; заявл. 01.10.82; опубл.21.02.84.
7. Пат. 7129281 США, МКИ С08J3/28, С08J3/09, С08J3/20. One-bottle dental bonding composition/ Satoshi Fujiwara.; заявл. 18.03.03; опубл. 31.10.06.
8. Пат. 4579880 США, МКИ А61К 006/08. Dental cavity filling composite material/ Ohashi, Masayoshi, Anzai.; заявл. 24.04.84; опубл. 01.04.86.
9. Tenhuisen K.S., Brawn P.W., Reed C.S., Allcock H.R. Low temperature synthesis of a self-assembling composite: hydroxyapatite – poly[bis(sodium carboxylatophenoxy) phosphazene] // *J. Mater.Science: Materials in Medicine*. - 1996. - V. 7. - №11. - P. 673-682.
10. Reed C.S., Tenhuisen K.S., Brawn P.W., Allcock H.R. Thermal stability and compressive strength of calcium-deficient hydroxyapatite – poly[bis(carboxylatophenoxy) phosphazene] // *J.Chem.Mater.* -1996. -V. 8. - №2. - P. 440-447.

Универсальный микрогибридный композиционный материал светового отверждения

- Пластичен, легко моделируется
- Не прилипает к инструменту
- Прекрасно полируется
- Цветостабилен
- Трёхуровневая прозрачность для имитации дентина, эмали и режущего края зуба
- Широкая цветовая гамма по шкале VITA (12 цв.)

ТД «ВладМиВа»

г. Белгород, ул. Садовая, д. 118. Тел.: (4722) 26-26-83, 26-18-04, 26-22-74. www.vladmiva.ru; market@vladmiva.ru