



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00373**

(22) Data de depozit: **29.04.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.05.2014** BOPI nr. 5/2014

(41) Data publicării cererii:
29.10.2010 BOPI nr. 10/2010

(73) Titular:
• INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI",
ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ NR.41 A,
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• BURUIANĂ TINCA, BD.INDEPENDENȚEI
NR.11, BL.A1-4, SC.C, AP.11, IAȘI, IS, RO;
• BURUIANĂ C. EMIL, BD.INDEPENDENȚEI
NR.11, BL.A1-4, SC.C, AP.11, IAȘI, IS, RO;
• MELINTE VIOLETA,
STR.TITU MAIORESCU NR.4, BL.X-1,
AP.39, IAȘI, IS, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

EMIL C.BURUIANĂ, TINCA BURUIANĂ,
VIOLETA MELINTE, MIRELA ZAMFIR,
AURORA COLCERIU, MĂRIOARA
MOLDOVAN, "SYNTHESIS OF
OLIGOMERIC URETHANE
DIMETHACRYLATES WITH CARBOXYLIC
GROUPS AND THEIR TESTING IN
DENTAL COMPOSITES", 4 APRILIE 2007;
TINCA BURUIANĂ, VIOLETA MELINTE,
FLORENTINA JITARU, EMIL C.BURUIANĂ,
"EVALUATION OF SOME
MULTIFUNCTIONAL MONOMERS FOR
USE IN DENTAL PURPOSES", 18 MAI 2009

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A DIMETACRILAȚILOR
URETANICI PENTRU MATERIALE DENTARE CU
PROPRIETĂȚI BIOCIDICE**



1 Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a dimetacrilatilor uretanici con-
ținând grupări cuaternare de amoniu ca material fotopolimerizabil, pentru aplicații dentare.

3 Se cunoaște că răspândirea infecțiilor microbiene și creșterea rezistenței unor microbi
reprezintă o problemă majoră a medicinei moderne, motiv pentru care obținerea de noi agenți
5 antimicrobieni, care să nu permită microbilor să supraviețuiască la suprafața unor materiale,
este imperios necesară. Avantajul biocizilor polimerici în compozite dentare este generat de
7 faptul că, având o structură macromoleculară, este posibil ca aceștia să aibă eficiență și
selectivitate mai înaltă pentru un spectru larg de microorganisme patogene, la un timp scurt
9 de contact, durată de acțiune prelungită, la care se adaugă lipsa de toxicitate, stabilitatea
chimică și nepătrunderea acestora în piele (Tiller, J. C.; Liao, C. J.; Lewis, K.; Klibanov, A.
11 M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, 98, 5981, Lee, S. B.; Koepsel, R. R.; Morley, S. W.;
Matyjaszewski, K.; Sun, Y. J.; Russell, A. J. *Biomacromolecules*, 2004, 5, 877).

13 Una dintre cele mai interesante abordări o constituie clasa polimerilor antimicrobieni
(Kenawy, El-R.; Worley, S. D.; Broughton, R.; *Biomacromolecules*, 2007, 8, 1359), de tipul
15 sărurilor polimerice cuaternare de "oniu" (sulfoniu, fosfoniu, amoniu), care sunt adesea mai
active decât monomerii corespunzători.

17 Ca dezavantaje, se cunoaște faptul că polimerii sunt caracterizați de mase
moleculare care se întind pe un domeniu larg și, implicit, indicele lor de polidispersitate, de
19 care depinde activitatea biologică și, în mod deosebit, toxicitatea. Referitor la acțiunea
polimerilor de tip cuaternar la suprafața unor compozite dentare există mai puține informații
21 (Xiao, Y-H.; Ma, S.; Chen, J-H.; Chai, Z-G.; Li, F.; Wang, Y-J.; J. *Biomed. Mat. Res. Part B:*
Appl. Biomater., 2009, 90B, 813, și Yudovin-Farber, I.; Beyth, N.; Nyska, A.; Weiss, E. I.;
23 Golenser, J.; Domb, A.J.; *Biomacromolecules*, 2008, 9, 3044), context în care crearea de noi
compuși capabili să acționeze împotriva infecțiilor bacteriene cauzatoare de carii, și
25 înțelegerea acțiunii biocide a polimerilor cationici sunt deosebit de importante și de stringentă
actualitate.

27 Lucrarea *Synthesis of oligomeric urethane dimethacrylates with carboxylic groups*
and their testing in dental composites, Emil C. Buruiana, Tinca Buruiana, Violeta Melinte,
29 Mirela Zamfir, Aurora Colceriu și Marioara Moldovan, 4 aprilie 2007, se referă la oligomeri
de uretan dimetacrilat carboxilic cu secvențe de poli(oxid de etilenă), sintetizați și analizați
31 în rășini fotopolimerizabile, care ar putea adera mai bine la diferite tipuri de materiale,
inclusiv substraturi de dinte. S-au studiat aspectele morfogenezei compozitelor dentare
33 formate printr-o copolimerizare radicală inițiată fotochimic a derivaților carboxilici, în plus față
de alți parteneri frecvent întâlniți în aceste materiale, comparativ cu monomerul uretan
35 dimetacrilat corespunzător.

Lucrarea *Evaluation of some multifunctional monomers for use in dental purposes*
37 Tinca Buruiană, Violeta Melinte, Florentina Jitaru și Emil C. Buruiană, 18 mai 2009, se referă
la determinarea unor proprietăți ale unor rășini compozite dentare, realizate cu anumiți mo-
39 nomeri, și anume, derivați de BisGMA și diacizi uretan dimetacrilati, care au fost fotopoli-
merizați la temperatura camerei, cu umplutură anorganică uzuală.

41 Problema pe care o rezolvă invenția constă în găsirea unor structuri de tip
alchilamoniu, din clasa dimetacrilatilor uretanici fotopolimerizabili (UDMA-Q), care au fost
43 preparați utilizând elemente ale chimiei ionomerilor, precum și în stabilirea raportului
structural/compozițional optim de lucru, care să conducă la îmbunătățirea proprietăților
45 fizico-chimice și mecanice ale unor compoziții pe bază de amestecuri de co-monomeri/filer
și UDMA-Q, destinate aplicațiilor dentare, în care creșterea unor bacterii specifice cavitații
47 bucale (Biocide <de contact>) să fie inhibată/diminuată.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele menționate prin aceea că se supun reacției de poliadiție în trepte poli(etilenoxid)diol, un izocianat și un diol cationic în raport molar 1:4:1, în DMF anhidru, la 60...65°C, în prezența unui catalizator, timp de 6 h, urmată de blocarea grupării izocianat a prepolimerului ce rezultă prin reacția cu 4 moli HEMA la aproximativ 40°C, iar produsul final purificat este amestecat în proporție de 1...5% uretan dimetacrilat cationic cu 15% BisGMA, 10% TEGDMA, 0,15% camforchinonă, 0,3% amină și 70% particule de sticlă, și se supune reacției de fotopolimerizare la temperatura camerei, obținându-se compozite dentare având proprietăți biocide.	1
Prin aplicarea invenției se pun în evidență următoarele avantaje:	9
(i) se obțin materiale hibride noi, pe bază de <i>uretan dimetacriilați cationici</i> , BisGMA și/sau BisGMA modificat cu grupări uretan acrilice, TEGDMA (HEMA) și filer anorganic de structură și dimensiuni variabile (particule de sticlă transparente și incolore);	11
(ii) se valorifică proprietatea biocidă a grupărilor cuaternare de amoniu existente în dimetacriilații sintetizați, de a inhiba creșterea bacteriilor pe suprafața compozitelor dentare preparate din amestecuri atent selectate, de monomeri fotopolimerizabili și filer;	13
(iii) se modifică raportul hidrofob/hidrofil al compoziției în funcție de structura monomerilor utilizați în formulări și zona de aplicație (restaurări dentare sau adezivi);	15
(iv) se îmbunătățesc proprietățile compozitelor rezultate, dintre care menționăm contracția volumetrică, adsorbția de apă și solubilitatea în apă, hidrofilia, rezistența la compresiune.	17
Procedeul de obținere a compoziției constă în amestecarea componentelor monomere în rapoartele riguros stabilite, într-un mojar de agat în care în jur de 70% particule anorganice (sticlă), 0,15% camforchinonă/0,3% amină și 1...5% uretan-dimetacrilat cationic sunt încorporate la temperatura camerei, timp de 1...2 min, pentru a evita reacția de polimerizare a funcțiunilor metacrilice. După amestecare, compoziția se pune într-o matrită de teflon (6 mm înălțime și 4 mm diametru), și se continuă cu reacția de fotopolimerizare, ce este realizată cu o lampă de uz dentar. Specimenele obținute prin fotopolimerizarea rapidă a amestecului de monomeri acrilici/uretan-acrilici în prezența filerului sunt apoi caracterizate și testate din punct de vedere al proprietăților și al potențialului antimicrobian al polimerului biocid format în compozita dentară, care este, de fapt, o rețea polimeră interpenetrată, constituită din catene polimetacrilice și/sau uretan-acrilice reticulate cu lanțuri de alchilamoniu în structură, stabilindu-se astfel și modul de acțiune al compușilor cuaternari la contactul cu bacteria (de exemplu, <i>Streptococcus mutans</i> , o bacterie Gram-pozitivă considerată ca fiind responsabilă de apariția cariilor dentare).	21
Se dau, în a continuare, trei exemple de obținere a dimetacriilaților uretanici cu grupări cuaternare de amoniu, și a procedului de încorporare a acestora în compoziții dentare conform invenției, cu referire la monomerii propuși ca biocide și la figura ce reprezintă:	23
- că structura, monomerii biocizi, aparține uretan-dimetacriilaților cu grupe cuaternare de amoniu a căror activitate biocidă poate fi exploatată în formulări dentare, conform punctelor a, b, c, operaționale prin:	25
a) variația structurii diizocianatului în reacția de adiție a grupării izocianice la funcțiunea hidroxil a componentei de tip diol;	27
b) variația masei moleculare medii a macrodiolului (de exemplu, poli(etilen oxid) diol, Mn: 400-1000 g/mol);	29
c) variația lungimii lanțului alchil legat de gruparea cuaternară de amoniu (C8, C12, C16, C18).	31
Curba fotoDSC, din figură, pentru uretan dimetacrilatul cationic utilizat în compoziția C1, alături de bisGMA și TEGDMA, reflectă variația gradului de conversie a funcțiunii metacrilice din amestecul supus reacției de fotopolimerizare în prezență de Irgacure, utilizat ca inițiator (a), și a vitezei de fotopolimerizare (b) cu timpul de iradiere UV/vis (s).	33

Exemplul 1. Pentru sinteza uretan-dimetacrilatilor cationici, se utilizează reacția de poliadiție treptiformă, reacționând 0,5 mmoli polieter poliol de masă moleculară medie 1000 (poli(etilen oxid) diol), 2 mmoli hexametilen diizocianat și 0,5 mmoli diol cationic (UDMA-Q1) la temperatura de 60...65°C, în mediu de DMF anhidru și în prezența unui catalizator (0,5% dibutilstaniu dilaurat), timp de 6 h, după care prepolimerul format cu grupe izocianice finale este reacționat cu 2 mmoli de 2-hidroxietil metacrilat (HEMA) la o temperatură de aproximativ 40 °C, timp de 24 h. Produsul rezultat este purificat prin precipitare repetată în eter etilic.

Se amestecă apoi în mojarul de agat 0,1 g de uretan dimetacrilat cationic cu 0,24 g BisGMA, 0,15 g TEGDMA, 0,00025 g CQ/0,005 g acid 4-dimetilaminofenil acetic și 70% sticlă de cuarț, după care se toarnă în matriță și se realizează fotopolimerizarea amestecului de monomeri timp de 50 s, până la formarea rețelei polimere interpenetrante pe bază de monomeri acrilici și uretan dimetacrilat, utilizat în calitate de comonomer fotoactiv. Proprietățile compozitei formate (C1) după experimentul de fotopolimerizare sunt apreciate din cinetica de fotopolimerizare a uretan-dimetacrilatului cationic realizată prin fotoDSC și determinări ale contracției volumetrice de polimerizare (prin metoda picnometrică), adsorbției de apă/solubilității în apă, hidrofiliei și rezistenței la compresiune.

Exemplul 2. Se reacționează poli(etilen oxid) de masă moleculară 1000 (0,3 mmoli) cu izoforon diizocianat (1,2 mmoli) și componentă cationică (0,3 mmoli) în condiții experimentale asemănătoare exemplului 1, după care este realizată reacția de blocare a grupărilor izocianice din prepolimerul format cu grupările hidroxil din HEMA (1,2 mmoli). După purificare, 0,1 g din produsul obținut (UDMA-Q2) se formulează într-o compoziție conținând partenerii: BisGMA modificat (0,24 g), TEGDMA (0,15 g), CQ/amină și 70% sticlă de cuarț/zirconiu, care, prin fotopolimerizare, conduce la o placă dură (C2), care a fost analizată prin metode specifice.

Exemplul 3. Se reacționează poli(etilen oxid), cu masă moleculară 400 (1 mmol), cu izoforon diizocianat (4 mmoli) și diol cationic (1 mmol), în condiții experimentale asemănătoare exemplului 1, după care este realizată reacția de blocare a grupărilor izocianice din prepolimerul format cu grupările hidroxil din HEMA (4 mmoli). După purificare, o parte din produsul obținut (UDMA-Q3) se formulează într-o compoziție conținând partenerii: BisGMA modificat, TEGDMA, HEMA, CQ/amina și 70% sticla de cuarț (zirconiu), care, prin fotopolimerizare, conduce la compoziția C3 ale cărei proprietăți sunt date în tabel.

În tabel sunt prezentate date privind comportarea uretan dimetacrilatilor cationici în amestecurile de monomeri utilizați în obținerea de compozite dentare, prin experimente de fotopolimerizare.

Tabel

Proprietăți ale compozitelor dentare conținând un biocid fotopolimerizabil

Compozite* C1-C3	Contracție la Polimerizare*** (vol%)	Adsorbția de apă (Hg/mm ³)	Solubilitatea : (%)	Unghi de contact (°C)	Rezistența la compresiune (MPa)
UDMA-Q1 BisGMA TEGDMA	5,2	32,2	0,82	53,8	39,8
UDMA-O1 BisGMA-1** TEGDMA	4,9	31,8	0,74	55,4	41,7
UDMA-Q3 BisGMA-1** TEGDMA HEMA	6,1	34,6	0,91	49,14	31

Rezultatele din figură și tabel indică faptul că uretan-dimetacriilații purtători de grupări de tip alchilamoniu, în special cei care conțin lanț hidrocarbonat lung (C16 și C18) în structură, pot fi utilizați ca agenți antimicrobieni în compozite dentare fotopolimerizabile,	1
datorită abilității grupărilor de amoniu de a suprima creșterea și aderența bacteriei pe suprafața compozitei testate prin contact direct cu <i>Streptococcus mutans</i> , dovedită prin	3
absența zonei de inhibare ce ar sugera eliberarea biocidului din polimer. Mai mult, proprietățile compozitelor formate, privind valorile de sorbție a apei, solubilitate în apă și rezistența	5
la compresiune, se încadrează în valorile stabilite în literatură pentru astfel de materiale.	7

1

Revendicare

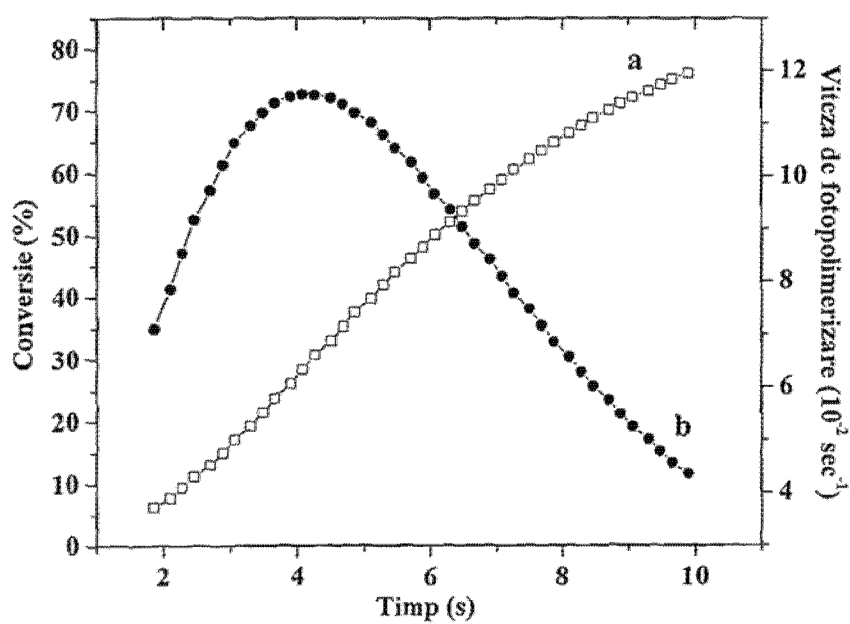
3

5

7

9

Procedeu de obținere a dimetacriilaților uretanici cu proprietăți biocide, **caracterizat prin aceea că** se supun reacției de poliadiție în trepte poli(etilenoxid)diol, un izocianat și un diol cationic în raport molar 1:4:1, în DMF anhidru, la 60...65°C, în prezența unui catalizator, timp de 6 h, urmată de blocarea grupării izocianat a prepolimerului ce rezultă prin reacția cu 4 moli HEMA, la aproximativ 40°C, iar produsul final purificat este amestecat în proporție de 1...5% uretan dimetacrilat cationic cu 15% BisGMA, 10% TEGDMA, 0,15% camforchinonă, 0,3% amină și 70% particule de sticlă, și se supune reacției de fotopolimerizare la temperatura camerei, obținându-se compozite dentare având proprietăți biocide.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 333/2014