



Statement
Eignung des Photoinitiators TPO
im Dentalbereich

Inhalt

Abkürzungen.....	3
Regulatorischer Sachverhalt.....	5
Scope.....	6
Beschreibung von Diphenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid (TPO)	6
Einleitung.....	8
Alternative Behandlungsmethoden und Materialien	9
Alternative Behandlungsmethoden	9
Alternative Initiatoren.....	15
Chemische Eigenschaften von TPO.....	16
Allgemeine Chemie und Funktion der PIs	16
Polymerisation und Nebenreaktionen	17
Phosphinoxide	17
Zusammenfassung	19
Toxikologische Eigenschaften von TPO und Alternativstoffen.....	20
Expositionsszenarios für TPO-haltige Dentalprodukte	26
Zusammenfassung	29
Annex A: Nebenreaktionen	30
Annex B: Auswahlfaktoren für PI-Systeme.....	32
Abgleich der Photoiniatorabsorption und der Strahlungsquelle.....	32
Photobleaching	34
Absorption durch partikuläre Bestandteile	34
Quantenausbeute	36
Annex C: Campherchinon/tertiäre Amine.....	37
Quellen.....	38

Abkürzungen

Kürzel	de	en
2K	Zwei-Komponenten-System	
BAPO	Bis(acyl)phosphinoxid	Bis(acyl)phosphine oxide
BPO	Benzoylperoxid	Benzoyl peroxide
CAD/CAM		Computer aided design/computer aided manufacture
CAS		Chemicals Abstract Services
CLP		Classification, labelling and packaging of Substances and Mixtures (1272/2008/EC)
CMR		Carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction
CoRAP		Community rolling action plan
DMAEMA	(2-Dimethylaminoethyl) methacrylat	(2-Dimethylaminoethyl) methacrylate
DNEL		Derived no effect level
EC		European Commission
ECHA		European Chemicals Agency
ED	Endokrine Disruptoren	Endocrine disruptor
ED10		Effective dose (10%)
EDMAB	Ethyl 4-(Dimethylamino)benzoat	Ethyl 4-(dimethylamino)benzoate
GCL		Global classification level
GD		Gestational day
GIC/GIZ	Glas-Ionomer Zement	Glass-ionomer cement
IUPAC		International Union of Pure and Applied Chemistry
KEMI		Swedish Chemicals Agency
Kfo	Kieferorthopädie	
KG	Körpergewicht	Body weight
MAPO		Mono(acyl)phosphine oxide
MOD	Mesial-, okklusal-, distale Füllung	Mesial-, occlusal-, distal filling
MOS		Margin of safety
MDR		Medical Device Regulation (2017/745/EC)
NOAEL		No-observed-adverse-effect level
OECD		Organization for Economic Co-operation and Development
OECD TG		OECD test guidelines
PEEK	Polyetheretherketon	Polyetheretherketone
PI	Photoinitiator(en)	Photoinitiator
PMMA	Polymethylmethacrylat	Polymethylmethacrylate
QC		Camphorquinone
QC/Amin		Camphorquinone-amine system
QTH		Quartz tungsten halogen (lamp)
RAC		Risk Assessment Committee
REACH		Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals (1907/2006/EC)
Repr.	reproduktionstoxisch	(Toxic to) reproduction
SCHEER		Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Seite 4 von 39

Kürzel	de	en
SCL		Specific concentration limit
SVHC		Substance of very high concern
TPO	Diphenyl-(2,4,6-Trimethylbenzoyl)-Phosphinoxid	Diphenyl-(2,4,6-trimethyl benzoyl)-phosphine oxide
TPO-L	Ethyl (2,4,6-Trimethylbenzoyl) Phenylphosphinat	Ethyl (2,4,6-trimethyl benzoyl) phenylphosphinate

Regulatorischer Sachverhalt

Diphenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid (TPO, CAS 75980-60-8) wird in der Dentalindustrie in Harzmischungen als Initiator für photopolymerisierbare Materialien eingesetzt zur Herstellung von u.a. Füllungs-Compositen, Bohrschablonen, Schienen, Kronen und Brücken.

Für TPO existiert eine REACH (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals) Registrierung und eine harmonisierte Einstufung in der CLP-Verordnung (Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures), Anhang 6.

Gemäß Anhang I Nr. 10.4.1 der MDR (Medical Device Regulation) dürfen folgende Stoffe nur dann in einer Konzentration von mehr als 0.1% Massenanteil enthalten sein, wenn dies gemäß Abschnitt 10.4.2 (MDR) gerechtfertigt ist:

- krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Stoffe („CMR-Stoffe“) der Kategorie 1A oder 1B
- Stoffe mit endokrin wirkenden Eigenschaften [...]

Diese Rechtfertigung muss sich gemäß Anhang I Nr. 10.4.2 der MDR insbesondere aus einer Analyse der potenziellen Exposition von Patienten und/oder Anwendern gegenüber dem Stoff, einer Analyse möglicher alternativer Stoffe unter Einbeziehung unabhängiger wissenschaftlicher Untersuchungen und einer Begründung, warum mögliche Substitute im Hinblick auf Funktionalität, Leistung und Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts unangebracht sind, ergeben.

Derzeitig lautet die CMR-Einstufung für TPO Repr. 2, H361f. Allerdings wird durch die schwedische Behörde (KEMI) seit 2016 eine Stoffbewertung im Rahmen von CoRAP durchgeführt mit einem ersten update im Jahr 2020. Dort wird eine Reklassifizierung von Repr. 2 zu Repr. 1B mit anschließender Kennzeichnung als SVHC (substance of very high concern) gem. REACH Artikel 57(c) und, je nach Ergebnis der Stoffbewertung, auch nach Art. 57(f) vorgeschlagen. Im Jahr 2021 wurde hierzu eine Opinion des Risk Assessment Committee (RAC) publiziert, in der sich das RAC ebenso für die Einstufung als Repr. 1B; H360Fd ausspricht. Die harmonisierte Reklassifizierung von TPO wurde in der Delegierten Verordnung (EU) 2024/197 vom 19.10.2023 am 5.01.2024 im Amtsblatt veröffentlicht. Bereits am 14.06.2023 wurde der Stoff als SVHC in die Kandidatenliste für spätere Verbote (Anhang XIV) oder Beschränkungen (Anhang XVII) aufgenommen.

Im Februar 2024 hat die ECHA eine Konsultation zu einem möglichen Verbot von TPO gestartet. Sofern es infolge dieser Konsultation neue Erkenntnisse geben sollte, wird dieses Positionspapier entsprechend angepasst.

Durch die bevorstehende Reklassifizierung (Repr 1B) des Pls Diphenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid (TPO) sind große Teile der photopolymerisierbaren Zusammensetzungen im Dentalbereich betroffen. Aufgrund des technischen Produktprofils ist es schwer zu ersetzen.

Scope

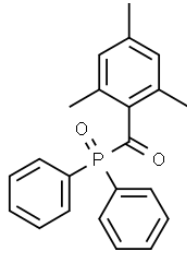
Dieses Dokument beschreibt TPO und seine Verwendung in der Dentalindustrie. Dabei werden die chemischen und biologischen Eigenschaften beschrieben und seine Eignung für die Dentalindustrie dargelegt. Zusätzlich werden alternative Materialien und Behandlungsmöglichkeiten beschrieben, inklusive ihrer Vor- und Nachteile.

Die Struktur des Dokumentes orientiert sich an dem EU Guidance Paper des „Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks“ (SCHEER) „GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties“.

Beschreibung von Diphenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid (TPO)

Es handelt sich um eine phosphororganische Substanz, die in vielen industriellen Bereichen und in der Dentalindustrie als Photoinitiator verwendet wird (Tabelle 1). Durch Absorption elektromagnetischer Strahlung bildet dieser Stoff Radikale, die eine radikalische Polymerisationsreaktion initiieren. Er ist kommerziell erhältlich.

Tabelle 1. Charakteristika von TPO.

Name (IUPAC)	Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid (Deutsch) Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide (English)
Synonyme	TMDPO; SP-2,4,6; YF-PI TPO; IHT-PI TPO; HRcure-TPO; SPEEDCURE TPO; Photocure TPO; Photoinitiator TPO; Photo sensitizer TPO; Omnirad TPO
Summenformel	C ₂₂ H ₂₁ O ₂ P
Strukturformel	
CAS	75980-60-8
Molgewicht	348,37 g/mol
Schmelzpunkt	88 °C – 92 °C
Siedepunkt	515 °C ± 60 °C
Dichte	1,218 g/cm ³ bei 20 °C
Brechungsindex	n ₂₀ /D 1,475
Flammpunkt	>110 °C
Stabilität	Stabil, inkompatibel mit stark oxidierenden Substanzen
Gefahrenhinweise (bisherige Einstufung)	H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen H361 Kann vermutlich die Fruchtbarkeit schädigen oder das Kind im Mutterleib schädigen H411 Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung
Sicherheitshinweise (bisherige Einstufung)	P201 Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. P202 Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen. P261 Einatmen von Staub vermeiden. P272 Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz tragen. P391 Verschüttete Mengen aufnehmen.

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Seite 7 von 39

	P308+P313	Bei Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.	
	P405 P501	Unter Verschluss aufbewahren. Inhalt/Behälter ... (Entsorgungsvorschriften vom Hersteller anzugeben) zuführen.	

Einleitung

Kunststoffe sind organische Stoffe, die aufgrund einer chemischen Reaktion aus vielen Untereinheiten (Monomeren) erst zu Oligomeren und weiter zu Polymeren (Endprodukte) reagieren (1, 2). Dazu werden Monomere mit chemisch reaktiven – sogenannten funktionellen – Gruppen benötigt, von denen ausgehend Oligomere bzw. Polymere aufgebaut werden können. Die funktionellen Gruppen der Monomere sowie das Initiatorsystem bestimmen die Art der Polymerisationsreaktion. Die Unterteilung von Polymerisationsreaktionen erfolgt unter Berücksichtigung des kinetischen Verlaufs, hierbei wird unterschieden zwischen (i) Stufenwachstums- und (ii) Kettenwachstumsreaktionen.

(i) Stufenwachstumsreaktionen

- **Polykondensation:** Bildung von Polykondensaten unter Abspaltung von zumeist Wasser. Typische Beispiele für Polykondensate sind u.a. Polyether, Polyester und Polyamide.
- **Polyaddition:** Bildung von Polymeren, ohne Abspaltung von Nebenprodukten.

(ii) Kettenwachstumsreaktionen

- **Radikalische Polymerisation:** Radikalinitiierte Polymerisationsreaktionen werden im Allgemeinen zumeist in drei Teilschritte unterteilt. Im ersten Teilschritt wird das Radikal gebildet (Initiation), im zweiten findet die Propagation (Kettenwachstum) statt und im dritten die Termination (Kettenabbruch). Typische Radikalbildner sind u.a. die thermischen Initiatoren Benzoylperoxid, Azobis(isobutyronitril) und der photochemische Initiator TPO.
- **Kationische/anionische Polymerisation:** Bei der kationischen Polymerisation werden als Initiatoren Brønsted-Säuren (Protonendonoren) und Lewis-Säuren (Elektronenpaarakzeptoren) verwendet. Das propagierende Polymer weist daher eine positive Ladung auf und liegt entsprechend als Kation vor. Das Pendant zur kationischen Polymerisation ist die anionische Polymerisation. Hierbei werden Brønsted-Basen (Protonenakzeptoren) und Lewis-Basen (Elektronenpaardonoren) verwendet. Die propagierende Kette weist demzufolge eine negative Ladung auf und liegt daher als Anion vor. Eine photochemisch initiierte Variante der kationischen Polymerisation unter Verwendung von Sulfonium- und Iodoniumsalzen existiert ebenfalls.
- **Koordinative Polymerisation:** Polymerisation unter Einsatz von zumeist Übergangsmetallkomplexen. Monomere, Oligomere und Polymere koordinieren an den Übergangsmetallkomplex, durch eine bspw. Insertion erfolgt ausgehend vom Übergangsmetallkomplex die Bindung einer weiteren Monomereinheit an das Oligomer bzw. Polymer.

Die radikalische Polymerisation hat von den oben genannten Reaktionstypen in der Zahnheilkunde die größte Bedeutung. Composites (Füllung-, Verblend-, Gerüst-, Befestigungskunststoffe, Adhäsive etc.) und Prothesenkunststoffe reagieren im Rahmen der radikalischen Polymerisation zum finalen Produkt. Die Initiation der radikalischen Polymerisation wird durch den Zerfall eines Initiators eingeleitet. Hierbei kann durch Energiezufuhr (bspw. Wärme und/oder Licht) der Initiator unter Bildung zweier oder mehrerer Radikale zerfallen. Die entstehenden Radikale initiieren im Anschluss den Kettenstart, gefolgt vom Kettenwachstum. Das Startradikal reagiert mit den Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen von Monomeren. Daraus resultiert ein weiteres Radikal, welches aus einem, um eine Monomereinheit verlängerten, Startradikal besteht. Diese Radikale reagieren nun sukzessive mit weiteren Monomeren und bilden somit erst Oligomere und schließlich Polymere. Die Termination der Polymerradikale kann durch Rekombination zweier Radikale oder Disproportionierungsreaktionen stattfinden, wodurch die weitere Propagation des Polymers

unterbunden wird. Die Aktivierung des Initiators erfolgt, wie eingangs erwähnt, durch Zufuhr von Energie. Hierbei können verschiedene Energiequellen eingesetzt werden, die gemäß den Anforderungen der Verarbeitungsverfahren in der Zahntechnik und Zahnheilkunde ausgewählt werden.

- **Heißhärtende, heißpolymerisierende Systeme:** hier wird die Energie in Form von Wärme zugesetzt, z. B. durch Wasserbäder. Anwendung: Prothesenkunststoffe.
- **Photohärtende, photopolymerisierende Systeme:** hier wird die Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung eingebracht. Es werden in der Zahnheilkunde hauptsächlich zwei Wellenlängen verwendet: ca. 385 nm (nahe UV-Strahlung) oder 400 bis 420 nm (blaues Licht).
- **Chemisch härtende, kalthärtende, chemisch polymerisierende, kaltpolymerisierende, autopolymerisierende Systeme:** hier wird die Energie von einer chemischen Reaktion zwischen dem Initiator und einem weiteren Stoff (= Akzelerator) geliefert.

Alle diese Systeme basieren auf radikalischen Polymerisationen, die das Vorhandensein von Initiatoren voraussetzen. Die Wahl des Initiatorsystems hängt von verschiedenen Prozessparametern ab. Aufeinander abzustimmende Prozessparameter werden in den folgenden Kapiteln eingehender besprochen.

Der Austausch der Initiatoren ist unter bestimmten Voraussetzungen möglich, kann jedoch zu Einschränkungen bei der Verarbeitung oder Abweichungen bei den Produkteigenschaften führen. Art und Konzentration des Initiators, die physikalisch-chemischen Eigenschaften der verwendeten Monomeren sowie weitere Prozessparameter können die Polymerisation in einem erheblichen Maß beeinflussen. Bei der Polymerisation wird ein schneller und vollständiger Stoffumsatz von Monomeren und Initiatorsystem angestrebt. TPO hat sich bei photohärtbaren Systemen aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften als Initiator bewährt und findet deshalb in einer Vielzahl von dentalen Produkten Verwendung.

Alternative Behandlungsmethoden und Materialien

Alternative Behandlungsmethoden

Photopolymerisierende Composites werden für die Herstellung verschiedenster Arten von Zahnersatz hergestellt. Kunststoffe und insbesondere photopolymerisierbare Kunststoffe haben sich in der Zahnheilkunde als wichtige Werkstoffgruppe für eine Vielzahl von Indikationen etabliert. Für viele Therapieformen haben sie sich aufgrund ihrer guten Materialeigenschaften und anwenderfreundlichen Handhabung bzw. Verarbeitung durchgesetzt. Sie können sowohl konventionell als auch durch additive (3D-Druck) oder subtraktive (Fräsen, CAD/CAM) Prozesse verarbeitet werden. Durch ihre CAD/CAM-Fähigkeit wurden z.B. neue Behandlungsmöglichkeiten wie die Aligner-Therapie entwickelt. Tabelle 2 stellt Therapieformen, die auf TPO-haltigen Produkten basieren, möglichen Alternativen gegenüber.

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Seite 10 von 39

Tabelle 2. Auflistung verschiedener Therapieformen und mögliche Alternativen. Hinweis: diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

* beinhaltet z.B. Festigkeit und Abrasionsfestigkeit

Therapieform	TPO-haltige Therapieform	TPO-freie Therapieform / Alternative Materialien	Bewertung der Alternative (TPO-frei) gegenüber der TPO-haltigen Therapieform
Füllungstherapie	Direkte Füllungen	Amalgame	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • (+) Stärker invasiv (Präparationen nur mit Unterschnitt) • (+) Höhere Ökotox (Umweltbelastung durch Quecksilber) • (-) Einfachere Verarbeitung • (-) Längere Lebensdauer* • (-) Geringere Therapiekosten
		Blattgold	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • (+) Aufwändigere Verarbeitung • (+) Höhere Therapiekosten • (-) Längere Lebensdauer*
		Zemente (GIZ)	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • (+) Geringere Festigkeit • (-) Einfachere Verarbeitung • (-) Remineralisation möglich + • (+) Geringere Lebensdauer
		TPO freie Composit Füllungsmaterialien	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
	Indirekte Füllungen (Inlay, onlay, veneer)	Keramiken, Glaskeramiken, PMMA PEEK	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten • (-) Abrasionsfester +/- Antagonisten Abrasion

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

		Metalle	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • (-) Längere Lebensdauer, aber (+) Abrasion • Antagonisten möglich <p>Vergleichbare Therapiekosten</p>
Zahnersatz	Kronen- und Brücken Verblendmaterialien	PMMA, Compositeverblendete Metalle,	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
		Unverblendete Metalle	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
		Keramiken, Glaskeramiken,	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
	Befestigungsmaterialien incl. Adhäsive	2K / dual-härtende Composite Andere UV-härtende Composite (z.B CQ) Zemente	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer
	Prothesenlack	CQ-basiert, PMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
	Verblendmaterialien	Keramik	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

		TPO freie Composite	<ul style="list-style-type: none"> • (-) Abrasionsfester +/- Antagonisten Abrasion • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten • (-) Abrasionsfester +/- Antagonisten Abrasion
	Künstliche Zähne	Keramik	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten • (-) Abrasionsfester +/- Antagonisten Abrasion
		PMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
	Prothesenbasis	PEEK, Nylon, chemisch härtende Prothesenkunststoffe	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
Prävention	Fissurenversiegler	TPO freie Composit Füllungsmaterialien	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbare Ästhetik • Vergleichbare Festigkeit • Vergleichbare Verarbeitung • Vergleichbare Lebensdauer • Vergleichbare Therapiekosten
Kfo	Schienen für Kieferorthopädie (Kfo)	Wiederbelebung von älteren Techniken (Drähten/Brackets etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • (+) Geringere Ästhetik • (-) Geringere Therapiekosten • (+) Aufwändigere Verarbeitung • (-) Höhere Therapietreue (Kinder/Jugendliche) • (+) Erhöhte Risiken Schmelzschädigungen beim Ablösen der Brackets

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Seite 13 von 39

		Tiefziehschienen	<ul style="list-style-type: none">• Vergleichbare Ästhetik• Vergleichbare Festigkeit• Vergleichbare Verarbeitung• Vergleichbare Therapiekosten
Bohrschablonen	Allg. Schablonen	PMMA	<ul style="list-style-type: none">• Vergleichbarer Aufwand• Vergleichbare Kosten

Da einige Indikationen auch über 3D-gedruckte Materialien abgedeckt werden können, soll diese Fertigungsmethode einmal gesondert betrachtet werden. Wenn Kunststoffe additiv gefertigt werden, kommen in den meisten Fällen TPO-haltige Formulierungen zum Einsatz. Neben der erforderlichen Kompatibilität mit den Lichtquellen handelsüblicher 3D-Drucker (Absorptionsbereich) und einer hohen Effektivität der photochemischen Initiierung hat TPO im Vergleich zum chemisch verwandten BAPO einen relativ geringen Einfluss auf die Färbung des Endprodukts. TPO ist besser in den meisten verwendeten Monomeren löslich als BAPO, was für die Herstellung photopolymerisierbarer Harze von Bedeutung ist. TPO-L als flüssiger PI ist noch einfacher anwendbar, weist jedoch im Gegensatz zu TPO und BAPO eine deutlich geringere Absorption und Effektivität bei der Initiierung auf, was sich negativ auf die benötigte Herstellzeit des dentalen Produkts auswirken kann. Insgesamt hat TPO damit ausgewogene Stoff- und Anwendungseigenschaften, was seine weite Verbreitung in photohärtbaren Zusammensetzungen erklärt.

Mit 3D-Druck ist die Abdeckung eines breiten Indikationsbereichs (Kronen, Brücken, Inlays und Onlays) und deren Herstellung direkt im Zahntechnik-Labor möglich. Für 3D-gedruckte Teilkronen und Verblendschalen muss bei Erhalt des ursprünglichen Zahns dieser nicht oder nur in geringem Umfang heruntergeschliffen werden, da hier eine genauere Fertigung möglich ist (Stichwort "Noprep"). Darüber hinaus ist die Behandlung chair-side in einer Sitzung möglich; eine wiederholte Anästhesie des Patienten kann vermieden werden, wie bei allen chair-side Verfahren (SLM-Verfahren (Metalle), Fräsen von Komposit, Glaskeramik und Keramik/Zirkoniumdioxid). Hier sind die Vor- und Nachteile analog zu Tabelle 2 zu betrachten. Die Besonderheit bei additiv gefertigten Kunststoffen sind allerdings die vielfältigen, schnellen und preisgünstigen Behandlungsmöglichkeiten.

Die in Tabelle 2 genannten Alternativtherapien mit ihren Vor- und Nachteilen sind nicht als Empfehlung der Hersteller zu verstehen, sondern sollen lediglich als Leitfaden zur Entscheidung für ein bestimmtes Material dienen. Diese Entscheidung fällt immer der behandelnde Arzt in Absprache mit dem Patienten, wobei hier auch praktische Erwägungen wie Finanzierung, Behandlungsdauer und Ästhetik eine Rolle spielen können. Es ist Ziel der Hersteller, für jede Patientensituation das passende Material zur Verfügung stellen zu können.

Neben der Verwendung von direkten Füllungsmaterialien wären auch Befestigungscomposites und Adhäsive von einem Austausch von TPO betroffen. Dies wird mit Hilfe von licht- oder dualhärtenden Befestigungscomposites gewährleistet.

Alternative Initiatoren

Folgende allgemeine Anforderungen sind an PIs zu stellen:

- Kompatibilität zwischen den Absorptions-Charakteristika der PIs und den Emissions-Charakteristika der Belichtungsquelle
- Hohe Lichtausbeute
- Hohe Löslichkeit in dem Polymer und für biomedizinische Anwendung eine hohe Wasserlöslichkeit
- Nicht cytotoxisch
- Keine Gelbverfärbung des ausgehärteten Produktes
- Thermische und zeitliche Stabilität

Im dentalen Bereich sind Campherchinon (CQ) und seine Derivate, in Kombination mit Amisnergisten, sowie die Phosphinoxide die mit Abstand verbreitetsten PIs. In den nachfolgenden Kapiteln werden die Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile der CQ/Amin-Systeme und der Phosphinoxide eingehender betrachtet.

Chemische Eigenschaften von TPO

Dieses Kapitel soll einen generellen Überblick über die Chemie der lighthärtenden Kunststoffe geben. Der Fokus liegt hierbei auf den Eigenschaften von TPO. Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge werden zunächst die Grundlagen der photoinitierten Polymerisationsreaktion dargelegt. Der darauffolgende Abschnitt geht detaillierter auf TPO und verwandte PIs ein.

Weitere Hintergrundinformationen zur Auswahl eines PIs sind im Annex A gesammelt. Hierzu gehören mögliche Konkurrenz- bzw. Nebenreaktionen der gebildeten Radikale sowie Faktoren, die Einfluss auf die Wahl des PI-Systems haben.

Allgemeine Chemie und Funktion der PIs

Die Harzbasis besteht üblicherweise aus linearen organischen Molekülen mit einer oder mehreren endständigen Acrylat- oder Methacrylat-Gruppen, den Monomeren und Oligomeren. Während der Polymerisation werden sie zu Polymeren verknüpft, was über die drei prinzipiellen Polymerisationsschritte Kettenstart, –wachstum und –abbruch abläuft.

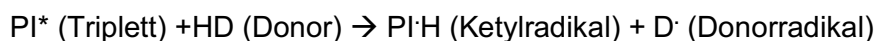
PIs sind Moleküle, die geeignete Molekülstrukturen aufweisen, um Energie von Photonen (Lichtenergie) zu absorbieren und in chemische Energie in Form von reaktiven Radikalen zu transformieren, die ihrerseits die Polymerisationsreaktion initiieren. Der lichtabsorbierende Molekülteil oder Chromophor ist mit dem radikalbildenden Teil verknüpft. Die Lichtabsorption löst eine Kette von Vorgängen in der Elektronenhülle der Photoinitiatormoleküle aus: der Grundzustand geht in einen energiereicheren, angeregten Zustand (PI* Singulett), der über einen weiteren angeregten Zustand (PI* Triplett) schließlich Radikale generiert:



Bei Betrachtung der energetischen Verhältnisse ist zu erwähnen, dass die Energie des verwendeten UV-bzw. sichtbaren Lichts im Bereich von 70 bis 80 kcal/mol liegt. Diese Energie steht zur Spaltung der chemischen Bindung im PI-Molekül unter Radikalbildung zur Verfügung, was bei der Auswahl geeigneter Molekülstrukturen berücksichtigt werden muss.

Der beschriebene Prozess wird als Typ 1 oder Norrish Typ 2 bezeichnet, der sich weiterhin in alpha- und beta-Spaltungen unterteilt. Alpha-Spaltungen bezeichnen die Bindungsbrüche am sogenannten alpha-Kohlenstoffatom des Initiatormoleküls, während die seltener auftretenden beta-Spaltungen an schwachen Bindungen des alpha-Kohlenstoffatoms zu Heteroatomen auftreten (bspw. C-Cl, C-S oder C-N). Alle genannten Spaltungen laufen monomolekular ab, das heißt es ist nur das Initiatormolekül selbst an der Reaktion beteiligt.

Demgegenüber stehen Norrish Typ 2 Initiatoren, bei denen der PI nach der Lichtabsorption nicht gespalten wird, sondern im energiereichen Triplettzustand mit einem geeigneten Wasserstoffdonor (Synergisten) reagiert. Da an diesem Mechanismus zwei separate Molekülarten beteiligt sind handelt es sich um einen bimolekularen Mechanismus. Als Synergisten eignen sich tertiäre Amine, Ether, Esther oder Thiole sein, die aktivierte Wasserstoffatome in alpha-Kohlenstoff-Position zum Hetero-Atom tragen. Der PI-Triplett-Zustand kann dieses Wasserstoffatom abstrahieren; Endprodukte einer solchen Reaktion sind ein sogenanntes Ketylradikal mit relativ geringer Reaktivität und ein Donorradikal mit hoher Reaktivität, welches die Polymerisation startet.



Beide Reaktionswege (Typ 1 und Typ 2) werden eingehender in den jeweiligen Unterkapiteln über die PIs besprochen.

Da der Triplett-Zustand des PIs einen energiereichen Übergangszustand darstellt, kann dieser unter Energieabgabe in Form von Licht (Phosphoreszenz) in den energieärmeren Grundzustand zurückspringen oder, neben der gewünschten Radikalbildung, andere Reaktionen eingehen.

Weitere Deaktivierungsprozesse wie Quenching durch Monomere oder Sauerstoff können ebenfalls ablaufen. Die Lebensdauer der Triplett-Zustände ist bei Typ 1-PIs vor der Spaltung recht kurz, somit haben konkurrierende Quenching-Prozesse keinen allzu großen Einfluss auf das Reaktionsgeschehen. PIs des Typs 2 haben dagegen längere Triplett-Lebensdauern, was zwar Zeit für die Reaktion mit Wasserstoffdonoren einräumt, aber auch die Wahrscheinlichkeit von Quenching-Reaktionen erhöht (Abbildung 1).

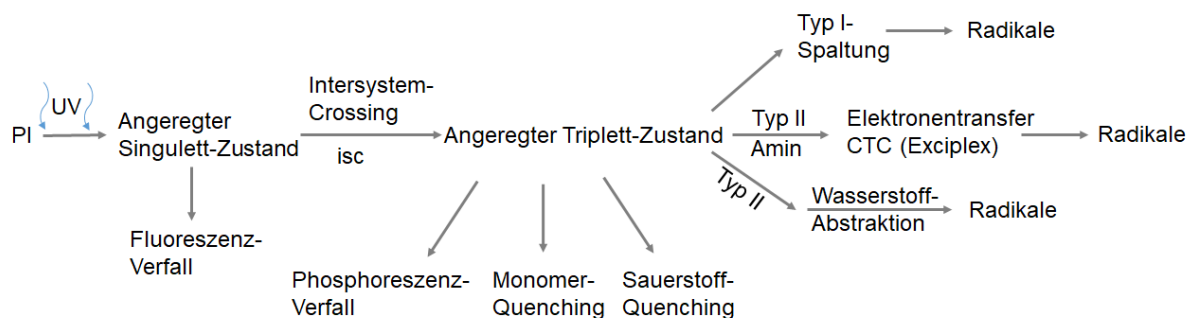


Abb. 1: Reaktive and deaktivierende Prozesse bei der Formation von Radikalen [aus: Industrial PIs a technical guide].

Polymerisation und Nebenreaktionen

Die zu Beginn des Härtingsprozesses gebildeten freien Radikale werden für die Initiierung des Polymerisationsprozesses von Monomeren und Oligomeren benötigt. Sobald ein Radikal entstanden ist, reagiert dieses mit einem Monomer unter Bildung eines Monomerradikals. Das anschließend einsetzende Kettenwachstum führt schließlich zum Polymer. Solange weiter Radikale produziert werden, stellt das Kettenwachstum die Hauptreaktion dar. Neben den bereits erwähnten Quenching-Reaktionen können die Radikale weiteren Nebenreaktionen unterliegen – manche davon deaktivierend, andere stellen photochemische und thermische Nebenreaktionen dar – die in einer Reihe von Nebenprodukten resultieren können. Diese Nebenreaktionen werden gesondert im Annex A betrachtet.

Phosphinoxide

Phosphinoxide wurden aus den Estern der Acylphosphonsäuren entwickelt, die anfangs noch recht schwache photoinitiierende Eigenschaften aufwiesen. Phosphinoxide absorbieren schmalbandig im langwelligen UV-Bereich (350-420) nm. Durch ihre Photobleaching-Eigenschaften ermöglichen sie gute Tiefenhärtung, indem sie das Licht mit fortschreitender Polymerisation weniger stark absorbieren und eine höhere Eindringtiefe des Lichts ermöglichen. Obwohl Phosphinoxide infolge der Lage der Absorptionsbande intrinsisch gelb gefärbt sind, ermöglicht das Photobleaching die Herstellung weißer Composite. Aufgrund ihrer hohen Effizienz werden Phosphinoxide in einer Vielzahl photohärtbarer Zusammensetzungen wie Druckfarben oder Beschichtungen verwendet. Weite Verbreitung haben die in Abbildung 2 gezeigten Phosphinoxide TPO, TPO-L und BAPO gefunden.

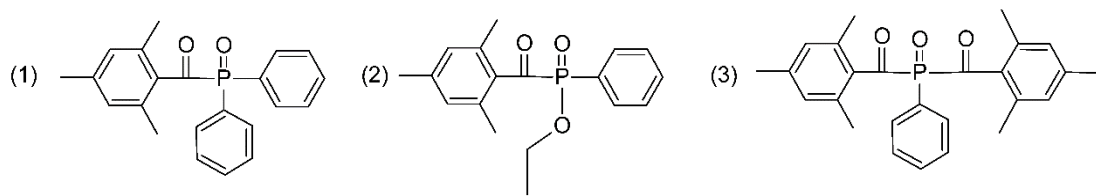


Abb. 2. TPO (1), TPO-L (2) and BAPO (3).

Die gezeigten Molekülstrukturen wurden hinsichtlich einer guten Lagerfähigkeit (chemischen Stabilität) und hohen Effizienz bei der Transformation von Lichtenergie in Radikale (Quantenausbeute) optimiert.

Nach alpha-Spaltung von TPO werden ein Trimethylbenzoylradikal und ein Phosphinoyl-Radikal erhalten:

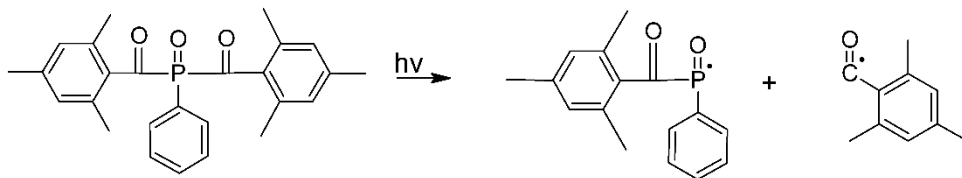


Abb. 3. Reaktionsschema zur Entstehung von Radikalen aus TPO. Die homolytische Spaltung findet an der C-P-Bindung statt, wodurch die Startradikale gebildet werden.

Beide so entstandenen Radikale sind in der Lage, die Polymerisation von Monomeren und Oligomeren einzuleiten, was zu Polymerketten mit Phosphinoyl- oder Trimethylbenzoylgruppen an deren Enden führt:

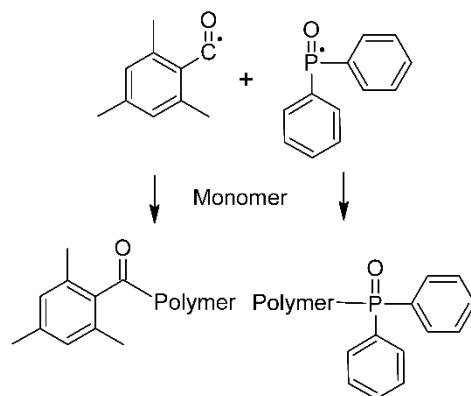


Abb. 4. Terminierung der gebildeten Polymerketten durch TPO-Fragmente.

TPO ist der am häufigsten eingesetzte Phosphinoxid-basierte PI, der als kristallines Pulver gut löslich in den meisten Monomeren ist sowie gute Absorptionseigenschaften und Quantenausbeuten in sich vereint. TPO-L (Ethyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)phenylphosphinat) dagegen ist eine Flüssigkeit, die leicht in Formulierungen eingemischt werden kann, aber eine niedrigere Absorption aufweist, was sich trotz hoher Quantenausbeute in einer niedrigeren Reaktivität äußert.

BAPO (Phenyl-bis-(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid) weist hingegen eine deutlich stärkere Absorption als TPO im langwelligen UV-Bereich auf (1200 vs. $610 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ at λ_{max})

und verfügt zudem über eine fast doppelt so hohe Quantenausbeute. Diese Eigenschaften ergeben sich aus der Molekülstruktur: Statt zwei Radikalen ist BAPO theoretisch in der Lage, vier Radikale zu produzieren (Abbildung 5). Nach der ersten Spaltung entstehen ein Trimethylbenzoyl- und ein Trimethylbenzoylphosphinoylradikal, die beide aktiv sind. Das letztere Radikal kann weiter gespalten werden, was in einem zweiten Trimethylbenzoyl- und einem (Monomer)-Phosphinoyl-Radikal resultiert. Aufgrund der starken Absorption im sichtbaren Bereich des Spektrums ist BAPO prädestiniert für die Härtung von pigmentierten Compositen, da die im Vergleich zum UV-Bereich längerwellige Strahlung ein besseres Eindringvermögen besitzt. Die erhöhte Anzahl von reaktiven Radikalen stellt eine schnelle und effiziente Härtung sicher.

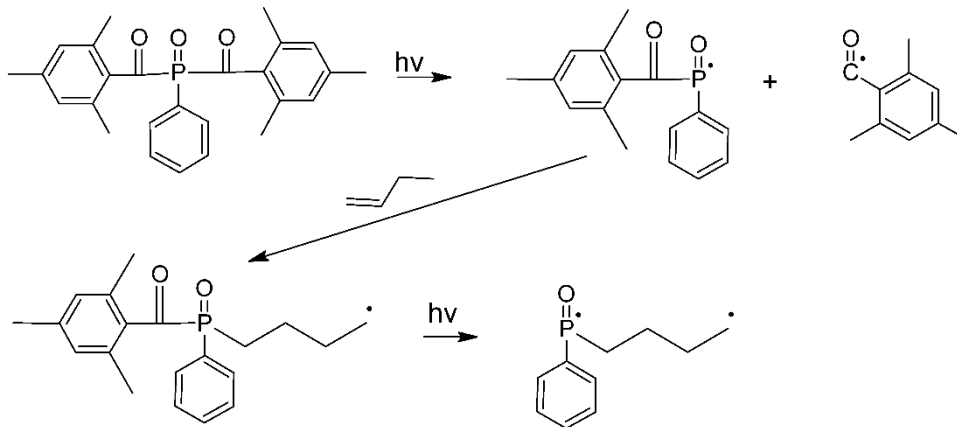


Abb. 5: Schrittweise alpha-Spaltung von Bisacylphosphinoxiden.

Phosphinoxide benötigen keine Synergisten oder Co-Initiatoren, die sich oft nachteilig auf Produkteigenschaften, z.B. die Farbstabilität, auswirken können. Sie eignen sich insbesondere für die schnelle Aushärtung hoher Schichtdicken, was sich vorteilhaft auf Anwendungen wie Materialien für Zahnfüllungen auswirkt. In Kombination mit modernen Lichtquellen wie LEDs stellen Phosphinoxide eine leistungsfähige Gruppe von PIs dar, die Stand der Technik im Dentalbereich sind.

Zusammenfassung

Aus den bisherigen Erläuterungen und den in Annex A, B und C dargestellten Zusatzinformationen ist ersichtlich, dass photohärtbare dentale Materialien komplexe Systeme darstellen. Das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten sowie die Auswahl geeigneter Verarbeitungsparameter ermöglicht eine sichere Anwendung durch den Zahntechniker oder Zahnarzt.

Darüber hinaus gibt es auch ästhetische Anforderungen, die diese Materialien erfüllen müssen. Folglich müssen bei der Materialentwicklung eine Reihe wichtiger, teilweise voneinander abhängiger Faktoren berücksichtigt werden:

- Die verwendeten Monomere und Oligomere, die Anzahl der polymerisierbaren Gruppen pro Molekül
- Anorganische Füllmaterialien und ihr Einfluss auf das PI-System

- Partikelgröße und -größenverteilung des Füllmaterials. Die Streuung des Lichts durch die Pigmentpartikel kann einen signifikanten Einfluss auf die Polymerisation haben. Sie können außerdem Einfluss auf die Rheologie (Fließverhalten) und das Absetzverhalten (Sedimentation) haben.
- Farbstabilität
- Die Löslichkeit des PIs im Gemisch
- Die Filmdicke und die benötigte Härtungsgeschwindigkeit
- Relative Kosten der Initiatoren
- Spezifische Lampenemissionen und die jeweilige Strahlungsleistung
- Vergilbungseffekte während und nach der Härtung
- Toxizität der Komponenten und Kennzeichnung in Hinsicht auf sensible Anwendungen

Diese Faktoren müssen in Einklang gebracht werden, so dass technische Anforderungen, die Kriterien für die Produktsicherheit und die Kosten erfüllt sind. Neuentwicklungen von Schlüsselkomponenten wie PIs sind aufwendig und verursachen in der Regel höhere Kosten.

Die Optimierung dentaler Materialien während der letzten Jahrzehnte hat zu den heute verfügbaren Produkten geführt, die hinsichtlich ihrer mechanischen und ästhetischen Eigenschaften sowie ihrer Handhabung, inklusive kurzer Verarbeitungszeiten, Stand der Technik sind. Der bei der Lichthärtung auftretende intrinsische Polymerisationsschrumpf ist reduziert worden und lässt sich so weit kontrollieren, dass eine Anwendung unproblematisch möglich ist. Das Abrasionsverhalten konnte ebenfalls verbessert werden. Nicht zuletzt spielt die Entwicklung der LED-Technologie und damit die Verfügbarkeit geeigneter Lichtquellen eine große Rolle bei der Etablierung photohärtbarer Dentalmaterialien.

Toxikologische Eigenschaften von TPO und Alternativstoffen

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die toxikologischen Effekte von TPO liefern, zusammen mit einer Bewertung möglicher Alternativstoffe. Es wird zuerst auf die verfügbaren Toxizitätsdaten von TPO eingegangen, danach auf CQ zusammen mit den meistverwendeten Aminen DMAEMA und EDMAB.

Um die Mengen an herauslösbarem PI zu bestimmen, wurden von den an diesem Statement beteiligten Herstellern Extraktionsstudien gemäß der EN ISO 10993-18 durchgeführt. Diese Datensammlung stellt eine große Bandbreite an Extraktionsbedingungen (Zeit, Polarität des Lösungsmittels, Temperatur etc.) da.

Die toxikologischen Profile von Nebenprodukten werden nicht gesondert bewertet.

Toxikologie von TPO

Auszüge aus der RAC-Stellungnahme zu Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid (TPO)

"Für die Sicherheitsbewertung von Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid wurden von den Registranten des Stoffes 3 wesentliche reproduktionstoxikologische Studien durchgeführt: (...)

1. ein oraler Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätstest gemäß OECD TG 421 an Ratten:

Zehn Wistar-Ratten pro Geschlecht und Gruppe wurden TPO in Dosen von 0, 60, 200 und 600 mg/kg Körpergewicht (KG) / Tag durch oral verabreicht (Studienbericht, 2019) (...)

2. eine orale pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie (OECD TG 414) an Ratten:

verabreicht durch Magensonde an 22 gepaarten weiblichen Wistar-Ratten pro Gruppe in Dosen von 0, 50, 150 und 500 mg/kg KG/Tag (Trächtigkeitstag (GD) 6-20) (Studienbericht, 2016) (...)

3. eine orale pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie (OECD TG 414) an Kaninchen:

verabreicht durch Schlundsonde an 22 gepaarten weiblichen Neuseeland-Kaninchen pro Dosisgruppe von 0, 10, 30 und 100 mg/kg KG/Tag am Trächtigkeitstag (GD) 6-28 (Studienbericht, 2018) (...)"

Hauptsächlich auf Basis dieser 3 Studien kommt der RAC (Ausschuss für Risikobewertung) zu folgendem Schluss in Bezug auf die Einstufung von TPO in Bezug auf verschiedene reproduktive Endpunkte:

Nachteilige Auswirkungen auf die Sexualfunktion und die Fruchtbarkeit:

„Zusammenfassend, (...). Im neueren oralen Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätstest nach OECD TG 421 (Studienbericht, 2019) mit Dosen bis zu 600 mg/kg KG/Tag wurde bei Abwesenheit einer ausgeprägten allgemeinen Toxizität nachteilige Wirkungen auf Hoden und Epididymiden beobachtet. Der Fertilitätsindex in der Hochdosisgruppe von 600 mg/kg KG/Tag lag bei 0 % und alle männlichen Tiere dieser Dosisgruppe zeigten eine massive tubuläre Atrophie in den Hoden und reduzierte luminale Spermien mit luminalen Zelltrümmern in den Epididymiden.

Insgesamt ist eine Einstufung als Repr. 1B für schädliche Wirkungen auf die Sexualfunktion und Fruchtbarkeit angemessen, da eindeutige Hinweise auf schädliche Wirkungen auf Hoden und Nebenhoden vorliegen, in Abwesenheit einer ausgeprägten allgemeinen Toxizität, die zu einer Verringerung der Fruchtbarkeit führt. Zusammenfassend ist der RAC der Ansicht, dass eine Einstufung von TPO als Repr. 1B; H360F gerechtfertigt ist."

Nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung:

„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie zur Entwicklungstoxizität bei Ratten für eine Einstufung wegen schädlicher Auswirkungen auf die Entwicklung relevant ist, und zwar aufgrund der Feststellung von Skelettmissbildungen, einschließlich verbogener Gliedmaßenknochen, und des statistisch signifikant erhöhten Auftretens von Skelettveränderungen, einschließlich verbogener Rippen, verminderter Verknöcherung der Schädelknochen und nicht verknöcherten Mittelfußknochen und/oder Mittelhandknochen in der Gruppe mit der höchsten Dosis, die außerhalb der historischen Kontrolldaten lagen und in Abwesenheit einer ausgeprägten maternalen Toxizität beobachtet wurden. Der RAC stellt fest, dass die Studie zur Entwicklungstoxizität bei Kaninchen keine für die Einstufung relevanten Wirkungen zeigte, wobei die geprüften Dosen jedoch als nicht hoch genug angesehen wurden, um eine behandlungsbedingte allgemeine Toxizität bei den mütterlichen Tieren zu verursachen. Darüber hinaus war im Screening-Test nach OECD TG 421 an

Ratten, bei dem bei 600 mg/kg KG/Tag keine weiblichen Tiere trächtig wurden, die höchste Dosis zur Bewertung der Entwicklungsergebnisse die mittlere Dosis von 200 mg/kg KG/Tag, was die Bewertung der Entwicklungstoxizität einschränkt. Der einzige beobachtete Entwicklungseffekt war eine dosisabhängige, jedoch statistisch nicht signifikante Zunahme des Anogenitalabstands.

Insgesamt ist eine Einstufung als Repr. 2 für schädliche Wirkungen auf die Entwicklung angemessen, basierend auf einigen Hinweisen auf schädliche Wirkungen einschließlich einer erhöhten Inzidenz von Skelettfehlbildungen und -veränderungen bei Ratten, ohne dass eine ausgeprägte allgemeine Toxizität vorliegt. Der RAC ist der Ansicht, dass eine Einstufung von TPO als Repr. 2; H361d gerechtfertigt ist." (...)

Gesamtschlussfolgerung Klassifizierung

"Zusammenfassend ist der RAC der Ansicht, dass TPO eine Einstufung als Repr. 1B; H360Fd rechtfertigt" (...)

"Die ED10-Werte basieren auf den in der OECD-Studie TG 421 an Ratten beobachteten Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und die Fortpflanzungsorgane (Studienbericht, 2019). Für den Fertilitätsindex ergibt eine Interpolation zwischen dem NOAEL (100 % bei 200 mg/kg KG/Tag) und dem LOAEL (0 % bei 600 mg/kg KG/Tag) einen ED10-Wert von 240 mg/kg KG/Tag, basierend auf folgender Berechnung:

$(600-200) / (100-0) = 4,0 \text{ mg/kg pro \% (Steilheit)}$. Um von 100 % auf 90 % zu kommen, müssen 10 % abgezogen werden. Dies entspricht $10 \% \times 4,0 \text{ mg/kg pro \%} = 40$ plus 200 als Ausgangspunkt = 240 mg/kg KG/Tag.

Die ED10-Werte fallen alle in die mittlere Potenzgruppe ($4 \text{ mg/kg KG/Tag} < \text{ED10-Wert} < 400 \text{ mg/kg KG/Tag}$), so dass für eine Einstufung in Kategorie 1B für schädliche Wirkungen auf die Sexualfunktion und die Fruchtbarkeit der GCL-Wert (Global Classification Level) von 0,3 % gelten sollte.

Modifizierende Faktoren werden in diesem Fall nicht als relevant angesehen, da die berechneten ED10-Werte nicht an der Grenze zu einer höheren oder niedrigeren Potenzgruppe liegen.

Insgesamt ist der RAC der Meinung, dass auf der Grundlage der berechneten ED10-Werte keine SCL angemessen ist und die GCL gelten sollte."

Schlussfolgerung für die Kennzeichnung von Medizinprodukten

Die entsprechende Nennung von TPO in Sicherheitsdatenblättern und die damit verbundenen CLP-Kennzeichnungsvorschriften sind erst ab 0,3 % in der Chemikalienmischung verpflichtend. Die Kennzeichnung ist erforderlich für Produkte, die im Dentallabor verwendet werden und nicht im direkten Kontakt mit dem Patienten eingesetzt werden.

Nach der Medizinprodukteverordnung (Anhang I, Kapitel II 10.4 ff.) sind ab einem Anteil von 0,1 % TPO im Chemikaliengemisch entsprechende Risikobewertungen und Kennzeichnungspflichten nach ISO 15223 erforderlich.

Überlegungen zur exemplarischen Berechnung von Sicherheitsmargen für Dentalmedizinprodukte

Für die wichtige Reproduktionstoxizitätsstudie OECD 421 an Ratten kamen die Unternehmen, die den Stoff TPO registrierten, im Registrierungsdossier zu folgender Schlussfolgerung (wie auf der ECHA-Homepage veröffentlicht):

"Auf der Grundlage der Ergebnisse dieses Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätstests wurden die folgenden NOAEL-Werte (no-observed-adverse-effect level) für Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid ermittelt:

Elterlicher NOAEL: 200 mg/kg KG/Tag (basierend auf klinischen Symptomen und verringerter Körpergewichtszunahme (männlich)).

Reproduktions-NOAEL: 60 mg/kg KG/Tag (Basierend auf schädlichen mikroskopischen Befunden in den männlichen Fortpflanzungsorganen bei 200 und 600 mg/kg KG/Tag.) (Basierend auf dem niedrigen Paarungs- und Fruchtbarkeitsindex bei 600 mg/kg KG/Tag.)

NOAEL für die Entwicklung: 200 mg/kg (keine Daten verfügbar bei 600 mg/kg)."

RAC bewertete den NOAEL für den toxikologischen Endpunkt Fertilität mit 200 mg/kg KG/Tag, basierend auf den in der OECD 421 an der Ratte ermittelten funktionellen Befunden/Fertilitätsindex. Dies steht im Gegensatz zu den Registranten, die den Reproduktions-NOAEL auf der Grundlage der mikroskopischen Befunde auf 60 mg/kg KG/Tag festgelegt haben.

Für die Berechnung der Sicherheitsspanne bei der toxikologischen Risikobewertung von TPO in zahnmedizinischen Medizinprodukten wurde der niedrigere NOAEL von 60 mg/kg KG/Tag als Sicherheitsmaßnahme und konservativer Ansatz verwendet. Für die Berechnungen wurden Sicherheitsfaktoren von jeweils 10 für die inter- und intra-Spezies-Extrapolation verwendet. Ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor zwischen 1 und 10 für Unsicherheiten in den Studienaufbauten als solche wurde aufgrund des konservativeren Ansatzes bei der Wahl des NOAEL nicht angewendet. Ein solcher studienabhängiger Unsicherheitsfaktor wurde auch durch den RAC in der ED10-Abschätzung nicht verwendet.

Im ursprünglichen REACH Registrierungsdossier wurde für die orale Aufnahme ein **DNEL** (Derived No Effect Level – abgeleiteter Wert, bei dem bei einer täglichen Aufnahme keine Effekte erwartet werden) von **83,3 µg/kg KG/Tag** basierend auf einer subchronischen oralen Toxizitätsstudie in Ratten bei der ein **NOAEL von 50 mg/kg KG/Tag** ermittelt wurde. Es wurde dann mit einem Gesamtfaktor von 600 ein DNEL abgeleitet. Ob dieser DNEL auf Grund der neuen Studienlage noch einmal geändert wird, steht zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht fest. Somit werden die Expositionsszenarien zusätzlich auch mit dem DNEL berechnet.

Die MDR verlangt die Sicherheitsbewertung von besonders gefährdeten Gruppen wie Kindern, schwangeren und stillenden Frauen.

Für TPO in zahnmedizinischen Medizinprodukten wurden Kinder und schwangere Frauen auf der Grundlage der ermittelten toxikologischen Endpunkte als solche gefährdeten Gruppen identifiziert. Für beispielhafte Berechnungen wurde in Anlehnung an ISO 10993 Teil 17 von Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg ausgegangen, obwohl die zahnärztliche Behandlung von Kindern erst im höheren Alter und damit bei höherem Körpergewicht beginnt. Die Annahme von nur 10 kg Körpergewicht bietet daher eine zusätzliche Sicherheitsstufe.

Für die gefährdete Gruppe der Schwangeren wird das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen nach ISO 10993 Teil 17 verwendet (58 kg). Eine zusätzliche Sicherheitsebene ist gegeben, da die Beweise für die Entwicklungstoxizität als nicht so solide angesehen wurden wie für die Fruchtbarkeit, was sich in der Einstufung der Entwicklungstoxizität als Klasse 2 widerspiegelt. Außerdem sind die NOAELs für den Entwicklungsendpunkt höher als für den Reproduktions-/Fertilitätspunkt.

Allerdings sollte das männliche ungeborene Kind berücksichtigt werden, so dass zum Ausschluss von intrauterinen Schäden ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 angewendet werden kann.

Das Stillen führt gemäß der Stellungnahme der RAC nicht zu einer als besonders gefährdet eingestuft Gruppe, es wurde keine Klassifizierung in Bezug auf Stillen vorgenommen, so dass die NOAELs für die Fruchtbarkeit zu einem ausreichenden Sicherheitsniveau führen sollten.

Ausgehend von dem niedrigsten vorgefundenen NOAEL für Reproduktionstoxizität von 60 mg/kg KG/Tag wird unter Anwendung der Sicherheitsfaktoren für die inter- und intra-Spezies Extrapolation sowie für intrauterine Schäden männlicher Nachkommen (jeweils 10) ein sehr konservativer DNEL von 60 µg/ kg KG/Tag für die nachfolgenden Berechnungen der Sicherheitsmargen (MoS) angesetzt, der sogar niedriger ist als der bisher bei REACH vorgeschlagene DNEL von 83,3 µg/kg KG/Tag.

Referenzen

Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide EC Number: 278-355-8 CAS Number: 75980-60-8 CLH-O-0000007023-85-01/F Adopted 16 September 2021

Committee for Risk Assessment RAC Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide EC Number: 278-355-8 CAS Number: 75980-60-8 CLH-O-0000007023-85-01/F (Adopted 16 September 2021)

Toxicological information Endpoint summary Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide EC number: 278-355-8 | CAS number: 75980-60-8

ECHA Datenbank

ISO 10993 Standards (in der jeweils aktuellen Fassung)

ISO 15223 (in der jeweils aktuellen Fassung)

Toxikologie von Campherchinon (CAS 10373- 78-1 / CAS 10334- 26-6)

Dieser Stoff ist ein niedrig tonnagiger Stoff (gemäß REACH < 10 t/a). Für dieses Tonnageband müssen toxikologische Studien zu gewissen Endpunkten (z.B. Reproduktionstoxizität) nicht durchgeführt werden.

Racemisches Campherchinon ist von den REACH Registranten als haut-, augen- und atemwegreizend eingestuft worden. Reines 1R-Champherchinon ist zusätzlich als akut toxisch Cat 4 eingestuft.

Aus Modellrechnungen gibt es Hinweise, dass der Stoff eine gewisse Reproduktionstoxizität aufweisen könnte. Experimentelle Daten, die diese Vermutung belegen oder widerlegen, liegen uns nicht vor. Eine Einstufung wurde von der Chemikalienbehörde bisher nicht vorgeschlagen. Entsprechende toxikologische Tierversuche sind auf Grund der geringen

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Seite 25 von 39

jährlichen Produktionsmenge nicht gefordert von den jeweiligen Rohstoffherstellern bzw. Importeuren in die EU.

Referenz: ECHA Datenbank / CAS 10373-78-1 / CAS 10334-26-6

Toxikologie von DMAEMA (CAS 2867-47-2)

Dieser Stoff ist gemäß der REACH-Verordnung registriert und wird in einer Menge von ≥ 1000 Tonnen pro Jahr im Europäischen Wirtschaftsraum hergestellt und/oder in diesen eingeführt.

Gemäß dem REACH Registrierungs-dossier wurde für die allgemeine Bevölkerung für die orale Aufnahme **kein DNEL** (Derived No Effect Level – abgeleitete tägliche Aufnahme ohne toxikologischen Effekt) festgelegt, **da der Stoff nur eine sehr niedrige Toxizität aufweist**.

Für die Dermale Exposition wurden DNEL's für die systemische Wirkung von 25 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Für die lokale Wirkung wurde ein DNEL von 125 mg/kg KG/Tag abgeleitet.

Referenz: ECHA Datenbank / CAS 2867-47-2

Toxikologie von EDMAB (CAS 10287-53-3)

Dieser Stoff ist gemäß der REACH-Verordnung registriert und wird im Europäischen Wirtschaftsraum in einer Menge von $\geq 10\ 000$ bis $< 100\ 000$ Tonnen pro Jahr hergestellt und/oder in den Europäischen Wirtschaftsraum eingeführt.

Gemäß dem REACH Registrierungs-dossier wurde für die allgemeine Bevölkerung für die orale Aufnahme ein **DNEL** (Derived No Effect Level – abgeleitete tägliche Aufnahme ohne toxikologischen Effekt) von **80 µg/kg KG/Tag** festgelegt, basierend auf Effekten auf die Fertilität.

Der NOAEL (No Adverse Effect Level – Dosis ohne beobachtete adverse Effekte) wurde in einer Sub-akuten oralen Toxizitätsstudie in der Ratte mit 40 mg/kg KG/Tag bestimmt für die Entwicklungstoxikologischen Effekte, und mit 50 mg/kg KG/Tag für die Effekte auf die Fertilität.

Referenz: ECHA Datenbank / CAS 10287-53-3

Expositionsszenarios für TPO-haltige Dentalprodukte

Auf Grund der vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten von dentalen Werkstoffen können an dieser Stelle nicht alle möglichen Expositionsszenarien für TPO-haltige Produkte betrachtet werden, sondern nur einige Beispieldaten, die von den beteiligten Autoren dieses Statements zusammengetragen wurden. Für TPO-haltige Materialien sind exemplarisch zwei Produkte betrachtet werden. Als Beispiel für kurzzeitigen Kontakt sind Bohrschablonen und für mittel- bis langfristigen Kontakt provisorische Kronen und Brücken herangezogen worden. Alle Produkte wurden von den jeweiligen Herstellern in verschiedenen Extraktionsstudien in Anlehnung an EN ISO 10993-12 auf den TPO-Gehalt in den Extrakten hin untersucht.

Hierfür werden folgende Daten verglichen:

- i) unausgehärtet: der TPO-Gehalt in der Harzmischung (Druckflüssigkeit), bezogen auf das Gesamtgewicht des Produktes, und
- ii) ausgehärtet: Extraktionsdaten an finalen, ausgehärteten Produkten.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, wurden die MOS für die Harzmischung (unausgehärtet) mit dem ausgehärteten Produkt verglichen. Dies wurde für Kinder, Männer und Frauen separat erstellt. Das Ergebnis zeigt, dass das ausgehärtete Produkt (grün) im Gegensatz zur unausgehärteten Harzlösung (rot) als unbedenklich eingestuft werden kann.

VDDI-Arbeitsgruppe TPO

Tabelle 3. Abgleich der TPO-Gehalte (in unausgehärtetem vs. ausgehärtetem Zustand) mit den toxikologischen Grenzwerten.

Testartikel: Bohrschablone				~45 cm ²		5,21 g					
Extraktion unter simulierten Bedingungen: 3 cm ² /ml, 37 °C ± 2 °C, 72 h, Methanol											
Menge [µg/device] ^a				Angenommenes Körpergewicht (nach ISO 10993-17)		Maximal erlaubte Dosis [DNEL]		Margin of Safety (MOS) ^b		Akzeptabel (MoS>1)	
Unausgehärtet	Ausgehärtet	UF (Unsicherheitsfaktor) ^c	Ausgehärtet Korrigiert ^c	Person	BW [kg] ^d	µg/kg BW/day	µg/d ^e	Unausgehärtet	Ausgehärtet	Unausgehärtet	Ausgehärtet
104 200	76,7	3	230,1	Kind	10	60	600	0,005	2,6	Nein	Ja
104 200	76,7	3	230,1	Mann	70	60	4200	0,04	18,3	Nein	Ja
104 200	76,7	3	230,1	Frau	58	60	3480	0,03	15,1	Nein	Ja

Testartikel: Provisorische Kronen und Brücken				~69 cm ²		0,507 g (Frontzahn); 0,765 g (Backenzahn) 20 Zähne im Milchgebiss, 32 Zähne im Erwachsenen					
Extraktion unter simulierten Bedingungen: 3 cm ² /ml, 37 °C ± 2 °C, 72 h, Methanol											
Menge [µg/device] ^{a,f}				Angenommenes Körpergewicht (nach ISO 10993-17)		Maximal erlaubte Dosis [DNEL]		Margin of Safety (MOS) ^b		Akzeptabel (MOS>1)	
Unausgehärtet	Ausgehärtet	UF (Unsicherheitsfaktor) ^c	Ausgehärtet Korrigiert ^c	Person	BW [kg] ^d	µg/kg BW/day	µg/d ^e	Unausgehärtet	Ausgehärtet	Unausgehärtet	Ausgehärtet
184 000	0,08	3	0,24	Kind	10	60	600	0,003	2500	Nein	Ja
294 000	0,13	3	0,39	Mann	70	60	4200	0,014	10769	Nein	Ja
294 000	0,13	3	0,39	Frau	58	60	3480	0,012	8923	Nein	Ja

^a Diese Werte sind entweder aus dem TPO-Gehalt der Harzmischung abgeleitet oder aus den Daten der jeweiligen Extraktion abgeleitet worden.

^b Die Margin of Safety (Sicherheitsmarge) wird als Verhältnis aus dem Grenzwert und der tatsächlichen Exposition bestimmt und in der Bewertung verwendet. Ein MOS-Wert größer als 1 bedeutet üblicherweise, dass aller Wahrscheinlichkeit nach kein Schaden beim Menschen entsteht. Die Werte wurden abgerundet, um einen worst-case abzubilden.

^c ISO 10993-18 fordert, dass im Rahmen der chemischen Charakterisierung auch analytische Daten bei Bedarf auf mögliche Unsicherheiten geprüft werden. Im Anhang E empfiehlt diese Norm für chromatographische Bestimmungen die Anwendung eines Unsicherheitsfaktors UF = 2. Wird noch eine Schwankungsbreite der Extraktion von maximal ± 50 % angenommen, was einem Unsicherheitsfaktor UF = 1,5 entspricht, ergibt sich für die Extraktionsdaten ein Gesamt UF von 3. Daher wurde die Sicherheitsmarge (MoS) als Verhältnis des DNEL und des analytisch bestimmten Extraktionswertes *3 berechnet. ^dBW: Body weight

^ed = day

^f Die Oberfläche von 69 cm² entspricht 32 Zähnen, für die Berechnung der Oberfläche des Milchgebisses wurde der Faktor 20/32=0,625 verwendet.

Zunächst fällt bei der Betrachtung der in der Tabelle 1 gesammelten Daten auf, dass bei beiden Indikationen der DNEL von 60 µg/kg bw/d bei unausgehärtetem Material unterschritten wird. Hier wird deutlich, dass für diese Materialien eine sorgfältige Aushärtung gemäß den Vorgaben des Herstellers wichtig ist.

Bohrschablonen

Um die Exposition von TPO aus Bohrschablonen abzuschätzen, wurden verschiedene Extraktionen unter **simulierten Bedingungen** (37 °C, 72 h, MeOH) durchgeführt. Die höchste dabei eluierte Menge betrug 1,7 µg/cm². Bei einer worst-case-Oberfläche von 45 cm² entspricht dies 76,7 µg/device, was den DNEL für selbst geringe Körpergewichte wie z.B. das von Kindern unterschreitet.

Provisorisches Kronen- und Brückenmaterial

Um die Exposition von TPO aus Provisorischen Kronen und Brücken abzuschätzen, wurden verschiedene Extraktionen unter **simulierten Bedingungen** (37 °C, 72 h, MeOH bzw. H₂O) durchgeführt. Die höchste dabei eluierte Menge betrug 1,8 ng/cm² (in MeOH), in H₂O konnte kein TPO innerhalb der Messempfindlichkeit detektiert werden. Bei einer worst-case-Oberfläche von 69 cm² (32 Kronen) entspricht dies 0,13 µg/device, womit der DNEL weit unterschritten wird (MOS≥1250).

Aus den gesammelten Daten wird ersichtlich, dass die Aushärtung der Materialien eine bedeutende Rolle spielt: Werden die Materialien entgegen ihrer vorgeschriebenen Anleitung nicht korrekt ausgehärtet, kann die Exposition gegenüber TPO die toxikologischen Grenzwerte überschreiten. Werden die Materialien dagegen entsprechend der IFU des jeweiligen Herstellers und Materials ausgehärtet, sind die Margins of Safety (MoS) im vier- bis fünfstelligen Bereich, und dies unter Einbeziehung der im vorherigen Kapitel genannten Unsicherheitsfaktoren.

Aufgrund der Komplexität von solchen Untersuchungen und der entsprechenden Auswertung sollen an dieser Stelle nicht alle Indikationen abgedeckt werden. Jeder Hersteller ist in der Pflicht, die Sicherheit seiner Produkte nachzuweisen. Hierfür soll an dieser Stelle lediglich auf die technische Dokumentation des jeweiligen Produkts verwiesen werden.

Adhäsiv und Composit

Die eingangs in diesem Kapitel aufgezeigten Beispiele gelten exemplarisch für außerhalb des Patienten ausgehärtete Produkte.

TPO wird allerdings auch in zahnärztlichen Adhäsiv- und Composit-Systemen als PI in einer Ausgangskonzentration von 2 % bzw. 0,1 % im Produkt verwendet. Diese Produkte werden im Patientenmund ausgehärtet, weshalb sie in diesem Kapitel gesondert betrachtet werden.

Unter Annahme einer großen MOD Füllung wird ein Produktverbrauch von 4 mg (Bonding) bzw. 220 mg (Compositfüllung) angenommen. Unter der Annahme (worst case) der gleichzeitigen Behandlung von 3 Zähnen und keinerlei Umsatz / Verbrauch des TPOs, liegt eine Gesamt-Exposition von 240 µg bzw. 660 µg TPO aus Adhäsiv und Composit vor.

Bei Annahme, dass der allgemeine DNEL für die orale Aufnahme und die allgemeine Bevölkerung von 60 µg/kg KG/Tag gültig ist, ergäben sich tolerierbare tägliche Aufnahmen von TPO für den Mann von 4,2 mg/Tag und für die Frau von 3,4 mg/Tag. In Bezug auf die o.a. Annahme von einer einmaligen maximalen Dosis TPO durch ein Adhäsiv und Composit System, ist immer noch ein Sicherheitsabstand von der 3-4 fachen Dosis des DNELs gegeben.

Für Kinder ist von kleineren Füllungen im Milchgebiss auszugehen, so dass auch für diese Extrembetrachtung eine Sicherheitsmarge um 1 anzunehmen ist.

Zusätzliche Sicherheitsfaktoren ergeben sich aus der Häufigkeit der Exposition (diese findet bei einer Composit Füllung nicht wiederholt täglich statt). Für das worst-case scenario wurde zudem von keinem chemischen Umsatz ausgegangen und von einer einmaligen Freisetzung der Gesamtmenge am ersten Tag. In der Realität findet ein chemischer Umsatz der Substanz statt und die Freisetzung vorhandener Restmengen wird über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die täglichen Dosen TPO sind dann niedriger als im oben beschriebenen Fall.

Somit kann schlussgefolgert werden, dass der Einsatz von TPO in einer Konzentration von 2 % bzw. 0,1 % in einem Adhäsiv Composit System als vertretbar und sicher in Bezug auf die reproduktionstoxikologischen Effekte anzusehen ist.

Zusammenfassung

- Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist die bestimmungsgemäße Herstellung der Sonderanfertigung für die Sicherheit maßgeblich.
- Für intraoral anzuwendende Medizinprodukte gilt gleichermaßen, dass durch die Einhaltung der Vorgaben in der Gebrauchsanweisung die Sicherheit gewährleistet wird.
- TPO wird aller Voraussicht nach in Kürze als Repr. 1B eingestuft (harmonisierte Klassifizierung). Die in diesem Artikel beschriebenen Medizinprodukte, die aus TPO-haltigen Harzmischungen hergestellt werden, können als sicher eingestuft werden, wenn es bei der Herstellung zur bestmöglichen Aushärtung kommt. Die Aushärtung führt dazu, dass der TPO-Gehalt im Medizinprodukt minimiert wird, da das TPO während des Aushärtungsprozesses verbraucht wird. Dies ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Für unausgehärtete Produkte ist der ermittelte MOS < 1 und somit kann eine schädliche Wirkung auf die Gesundheit nicht ausgeschlossen werden. Diese lässt sich allerdings verhindern, wenn die Produkte ordnungsgemäß ausgehärtet werden und der MOS > 1 ist. Ein MOS-Wert größer als 1 bedeutet üblicherweise, dass aller Wahrscheinlichkeit nach kein Schaden beim Menschen entsteht.
- Es sollte erwähnt werden, dass die in diesem Artikel beschriebenen unausgehärteten Produkte eine worst-case Situation darstellen, und zwar die der Harzmischung (flüssiges Ausgangsmaterial).
- Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass die aufgeführten Beispiele der hier beteiligten Hersteller nicht prinzipiell auf andere Harzmischungen bzw. Produkte übertragbar sind. Im Sinne der MDR (Annex I GSPR 10.4) hat jeder Hersteller die Pflicht, eine Nutzen-Risiko Bewertung der eigenen Produkte vorzunehmen.

Annex A: Nebenreaktionen

Denkbare Nebenreaktionen sind in Abbildung 6 aufgezeigt.

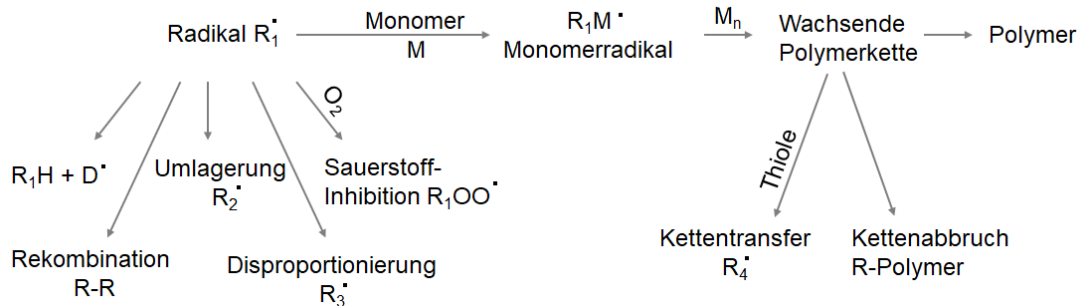


Abb. 6. Mögliche Nebenreaktionen nach der Radikalbildung. [1]

Rekombinationsreaktionen stellen die einfache Umkehrreaktion der ursprünglichen Spaltungsreaktion dar, was in dem Ausgangs-PI resultiert.

Umlagerungsreaktionen können in manchen Fällen zu neuen, reaktiven Radikalen führen, andere führen dagegen zu deaktivierten, neutralen Produkten.

Disproportionierungsreaktionen führen über die Interaktion von zwei identischen Radikalen zu zwei neutralen Spezies; wiederum eine Deaktivierungsreaktion.

Sauerstoff-Inhibition stellt eine Reaktion jeglicher radikalischen Spezies mit Sauerstoff dar. Dies findet üblicherweise an der Oberfläche oder in den oberen Schichten des Polymers während der Härtung statt. Die entstehenden Peroxy-Radikale sind relativ reaktionsträge und tragen nicht zur Polymerisations-Initiierung bei. Dadurch kann Sauerstoff die Polymerisation verzögern und blockieren, was zu einer klebrigen Materialoberfläche führt.

Abbruchreaktionen stellen die Addition eines Radikals zum wachsenden Ende einer Polymerkette dar. Dies führt zu einer neutralen Spezies, was das Ende des Kettenwachstums bewirkt.

Die meisten PIs werden hauptsächlich ein oder zwei der erwähnten Reaktionsprodukte bilden, andere Photoproducte sind üblicherweise nur in Spuren detektierbar [1].

Als wahrscheinlichste Nebenreaktion von TPO ist die Wasserstoffabstraktion von Molekülen in der Umgebung exemplarisch in Abbildung 7 dargestellt.

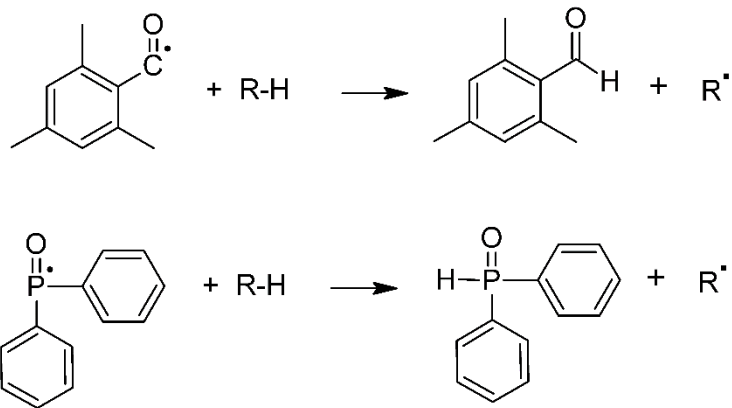


Abb. 7. Mögliche Bildung von Nebenprodukten durch H-Abstraktion.

Das Auftreten von Rekombinationsreaktionen von TPO wird aufgrund von dessen niedriger Konzentration als äußerst unwahrscheinlich angesehen. Entsprechende Rekombinationsprodukte wurden zwar in der Literatur untersucht, dies war allerdings nur unter Verwendung aufwändiger Abfangexperimente möglich. Darüber hinaus liefert die Rekombinationsreaktion in diesen Fällen lediglich wieder das Ausgangsmolekül, welches erneut gespalten wird.

Annex B: Auswahlfaktoren für PI-Systeme

Die Struktur eines PIs ist von Grund auf dazu entworfen worden, Radikale unter UV-Licht zu produzieren. In industriellen und dentalen Anwendungen wird eine möglichst hohe Effizienz dieses Prozesses angestrebt; die meisten heute erhältlichen PIs bieten daher hervorragende Härtungseigenschaften. Wie bereits erwähnt konkurrieren mit diesem erwünschten Prozess einige deaktivierende Prozesse, die die photochemischen Reaktionsschritte zu Radikalen und die Bildung des Polymers behindern können. Die Photoaktivität eines Gemisches hängt von einer Reihe von Faktoren ab, so z.B. die Strahlungs-dosis, Wellenlänge, Absorptionscharakteristik des PIs, der Reaktivität der initiiierenden Radikale sowie der Monomere bzw. Oligomere.

Im Folgenden sollen Faktoren besprochen werden, die bei der Wahl eines PI-Systems beachtet werden müssen. Diese stellen chemische und physikalische Phänomene dar, die bedacht und gegeneinander ausbalanciert werden müssen, um ein sicheres Produkt zu ergeben. Diese Phänomene sind für gewöhnlich miteinander verzahnt und beeinflussen sich gegenseitig, was in Abbildung 8 visualisiert ist. Daher werden die Hintergründe jedes Faktors erläutert und die Wechselwirkungen hervorgehoben.

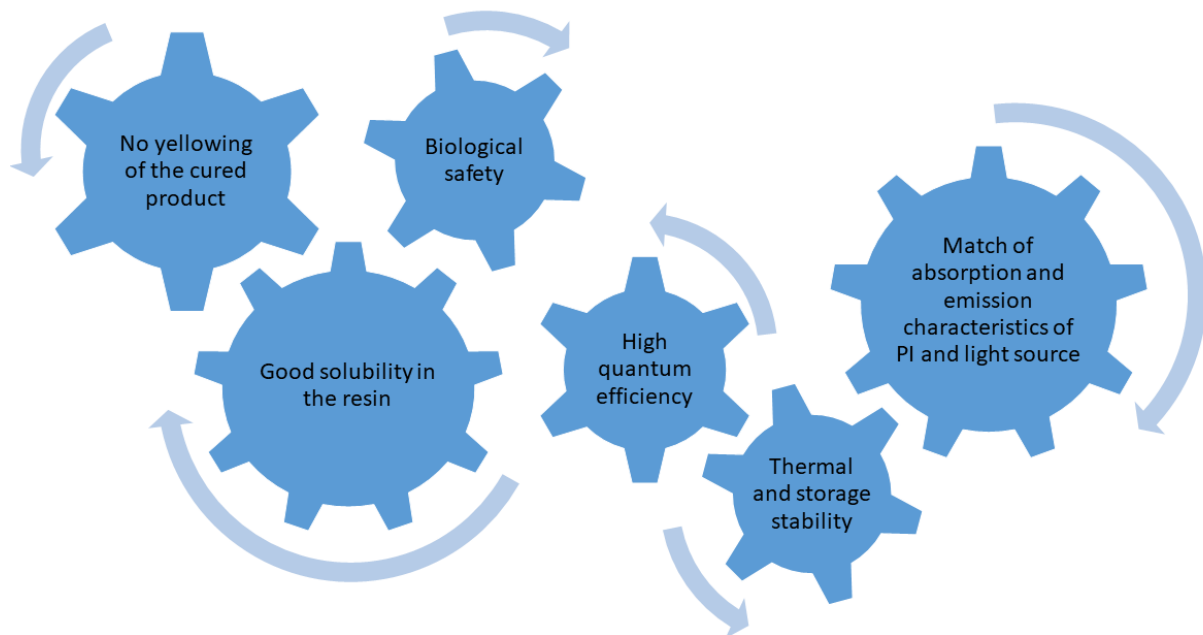


Abb. 8. Wichtigste Anforderungen an PIs.

Abgleich der Photoinitiatorabsorption und der Strahlungsquelle

Der auslösende Schritt im Härtungsprozess ist die Absorption von UV-Energie durch den PI. Für einen effizienten Energietransfer von der Lichtquelle zum PI ist eine ausreichende Überlappung ihrer Spektralbereiche (Lichtemission und PI-Absorption) erforderlich, denn damit wird die vom PI aufgenommene Energie in chemisch nutzbare Energie in Form von reaktiven Radikalen umgewandelt und die Polymerisation gestartet.

Das Spektrum des sichtbaren Lichts beginnt im langwelligen Bereich mit den Farben Rot bei 750 nm und verläuft dann von Gelb über Grün nach Blau bei 400 nm. Das schmale Band von 400 bis 450 nm wird als Blaulicht oder UV-vis bezeichnet und ist in der Lage, PIs mit

überlappender Absorption zu aktivieren. Bei kürzeren Wellenlängen (100-400 nm) schließt sich der UV-Bereich an, der in UV-A (320-400 nm), UV-B (280-320 nm) und UV-C (200-280 nm) unterteilt wird. Da das Eindringvermögen von UV- und sichtbarem Licht von der Wellenlänge abhängt, dienen UV-C und UV-B überwiegend der Oberflächenhärtung, während UV-A und sichtbares Licht wichtig für die Durchhärtung sind. Die für dentale Anwendungen kommerziell erhältlichen PIs können durch UV-A und blaues Licht (315-450 nm) aktiviert werden, weshalb Lichtquellen mit diesen Wellenlängen verwendet werden.

Eine Vielfalt an Lichtquellen ist für die Lichthärtung von photohärtbaren Zusammensetzungen verfügbar, allerdings haben nur wenige Eingang in die Anwendung in dentalen Laboratorien und Praxen gefunden. Eine Lichtquellentyp sind Wolfram-Halogen-Lampen (quartz-tungsten-halogen, QTH): Diese liefern Licht im Wellenlängenbereich von 370-550 nm mit einem Intensitätspeak bei etwa 465-470 nm, der gut mit dem Absorptionsmaximum von Campherchinon übereinstimmt. Die Bestrahlungsstärke dieser Lampen liegt bei etwa 300-800 mW/cm². QTH-Lampen verwendet elektrischen Strom, der ein Wolframfilament in Halogengasatmosphäre zum Glühen bringt. Es wird viel Wärme generiert, so dass leistungsstarke und geräuschintensive Kühler notwendig sind. Weitere Limitierungen dieser Technologie sind kurze Lebensdauern, lange Härtungszeiten und die Notwendigkeit der Verwendung von Filterbrillen für den Anwender.

Als weiterer Lichtquellentyp für die Polymerisation von dentalen Zusammensetzungen können Argon-Ionen-Laser (ALs) verwendet werden. Durch die hohe, konstante Lichtintensität sind diese sehr effektiv; die Härtung erfolgt unabhängig vom Abstand der Spitze zur Zahnoberfläche, und die Härtungsdauer ist ebenfalls verringert. Demgegenüber stehen für diese Technologie auch einige Nachteile. Zu diesen gehören ein hoher Preis, relativ hohe Abwärme, die Größe des Gerätes sowie die Notwendigkeit, vom behandelnden Arzt verwendet werden zu müssen und nicht vom Zahntechniker bzw. Assistenten.

Weiterhin können Plasmalichtbogenlampen verwendet werden. Die Kerneinheit besteht aus zwei Wolframelektroden, die in einer gewissen Entfernung in einer Hochdruck-Argon-Kammer angebracht sind. Das Licht wird über einen Parabolspiegel durch ein Fenster aus synthetischem Saphir geleitet. Das über eine Spannung erzeugte hohe Potential zwischen den Elektroden erzeugt einen Funken, der das Gas ionisiert und so einen Leitungspfad durch das Gas schafft. Die Bestrahlungsstärke solcher Lampen beträgt üblicherweise ca. 2000 mW/cm² mit einem Spektrum zwischen 380 nm und 550 nm. Ihr Hauptvorteil liegt damit in den kurzen Polymerisationszeiten; 3 s mit einer solchen Lampe entspricht ca. 40-60 s mit einer QTH-Lampe. Untersuchungen zeigten allerdings, dass eine so verkürzte Polymerisationszeit mit erhöhter Schrumpfung und Mikroundichtigkeit einhergeht. Weitere Nachteile von Plasmabogenlampen sind die kurze Lebensdauer, hohe Kosten und beträchtliche Hitzeentwicklung, weshalb sie relativ selten verwendet werden.

Heute kommen hauptsächlich LED-Lampen (light emitting diode) zum Photohärten zur Anwendung. LEDs auf Basis von Galliumnitrid oder anderen Halbleitersystemen können Blaulicht emittieren. Moderne LED-Systeme haben eine Reihe von Vorteilen gegenüber den bisher genannten Technologien: Ihre Bestrahlungsstärke ist mit 1000-3000 mW/cm² sehr hoch, und sie sind meistens leicht, kompakt, kostengünstig, energiesparend und generieren kaum Abwärme. Diese entscheidenden Vorteile haben mittlerweile zu einer weiten Verbreitung geführt. LEDs sind heute die zuverlässigsten und deshalb bevorzugten Lichtquellen für die meisten Anwender im dentalen Bereich. [2]

Photobleaching

PIs mit einem Absorptionsmaximum über 400 nm absorbieren den Blaubereich des sichtbaren Spektrums und erscheinen daher gelb. Obwohl Phosphinoxide diese intrinsische Farbe aufweisen, verlieren sie diese durch sog. "Photobleaching" bei Exposition durch UV- oder sichtbares Licht.

Dieser Effekt hat zwei Vorteile: zum Ersten wird bei UV-Härtung die exponierte Schicht lichtdurchlässiger, weshalb tiefere Schichten erreicht werden und so auch dort eine Härtung auslösen. Zum Zweiten bewirkt der Bleaching-Effekt, dass am Ende im Idealfall ein unverfärbtes Produkt erhalten werden kann.

Die Phosphinoxide TPO, TPO-L und BAPO weisen eine ausgeprägte Absorption bei ca. 395 nm auf und ermöglichen eine hohe Tiefenhärtung, die u.a. auf den erwähnten Photobleaching-Effekt zurückzuführen ist. Es gibt nur wenig andere Typ 1-Initiatorsysteme, die in der Lage sind, hohe Tiefenhärtung mit LED-Arrays bei 395 nm zu erzeugen. Weiterhin findet man die höhere Quantenausbeute (Anzahl erzeugter Radikale pro eingestrahlt Photon) für TPO, gefolgt von BAPO und CQ. Obwohl sich der Mechanismus für die Radikalerzeugung für jedes PI-System im Detail unterscheidet, ist prinzipiell die Erzeugung von zwei Radikalen pro absorbiertes Photon zu erwarten [3].

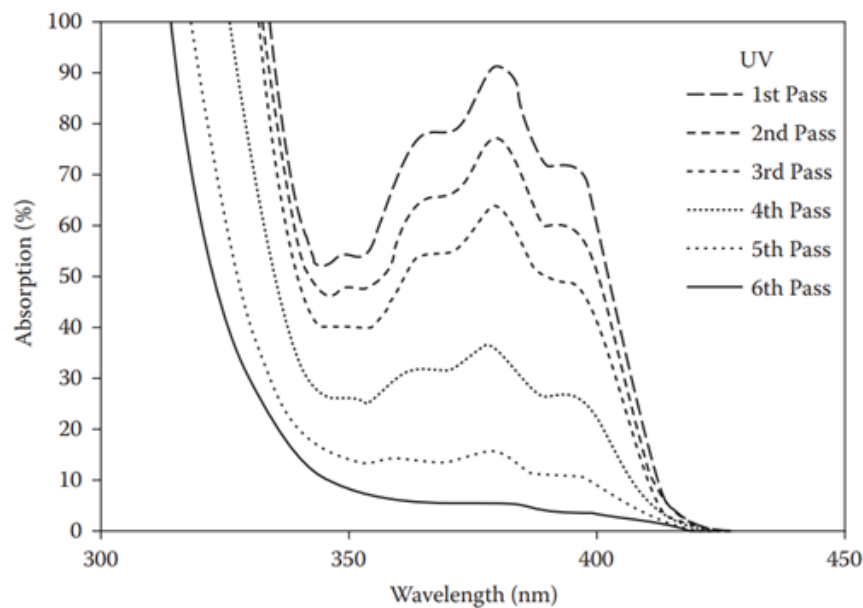


Abb. 9. Photobleaching des Phosphinoxids TPO mit resultierender exzellenter Tiefenhärtung und farbloser Beschichtung [1].

Im Gegensatz zu den Phosphinoxiden weist Campherchinon keine Photobleaching-Eigenschaften auf, weshalb das Härten von hohen Schichtdicken problematisch ist. Weiterhin sind die als Synergisten verwendeten Amine des CQ/Amin-Systems Alterungs- und Vergilbungsprozessen unterworfen, die den ästhetischen Anforderungen zuwiderlaufen.

Absorption durch partikuläre Bestandteile

In dentalen Zusammensetzungen werden häufig anorganische Füllstoffe eingesetzt. Dies können beispielsweise Oxide (Silicate, Aluminium-, Titan- und Zirkoniumoxide), basische Silikatgläser (Barium-/Strontiumgläser) oder biomimetische Materialien wie Hydroxylapatit ((Ca₅(PO₄)₃OH) sein. Durch die Auswahl geeigneter Füllstoffe lassen sich mechanisch

wichtige Eigenschaften wie Abrasionswiderstand und Bruchfestigkeit verbessern oder der Schrumpf verringern. Zur Farbgebung des Produkts werden unterschiedliche, in der Regel anorganische, Pigmente verwendet. Beide genannten partikulären Komponenten können Lichtenergie absorbieren oder das Licht streuen, was mit der Lichtabsorption durch den PI konkurriert (Abbildung 10). Das Gesamtsystem muss deshalb durch Auswahl der Rohstoffe und die Anpassung ihrer Konzentrationen optimiert werden, um die erforderliche Härtung zu gewährleisten.

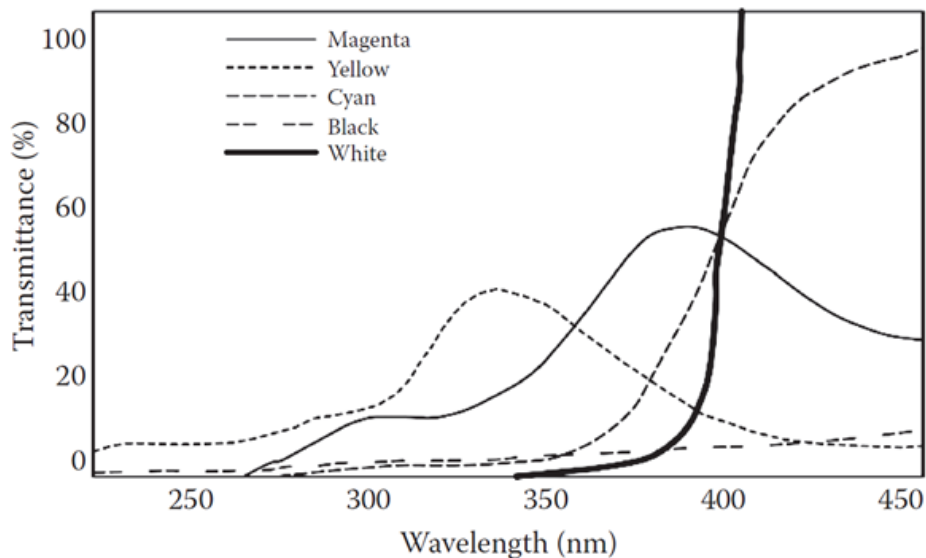


Abb. 10. Transmissionsspektren von Pigmenten. [1]

Eine effiziente Polymerisation kann erreicht werden, indem man die Transmission der Pigmente, die Absorption des PI-Systems und das Emissionsspektrum der Lichtquelle bestmöglich aufeinander abstimmt. Daher muss das PI-System so gewählt werden, dass dieses vom UV-A Bereich bis in den sichtbaren Bereich absorbiert. Die Phosphinoxide TPO, TPO-L und BAPO absorbieren teilweise bis über 420 nm hinaus, wodurch sie ideale Voraussetzungen für dentale Anwendungen bieten. Ihre höhere Quantenausbeute und passendes Absorptionsspektrum macht sie in Verbindung mit ihren Photobleaching-Eigenschaften häufig zur bevorzugten Wahl gegenüber CQ/Amin-Kombinationen.

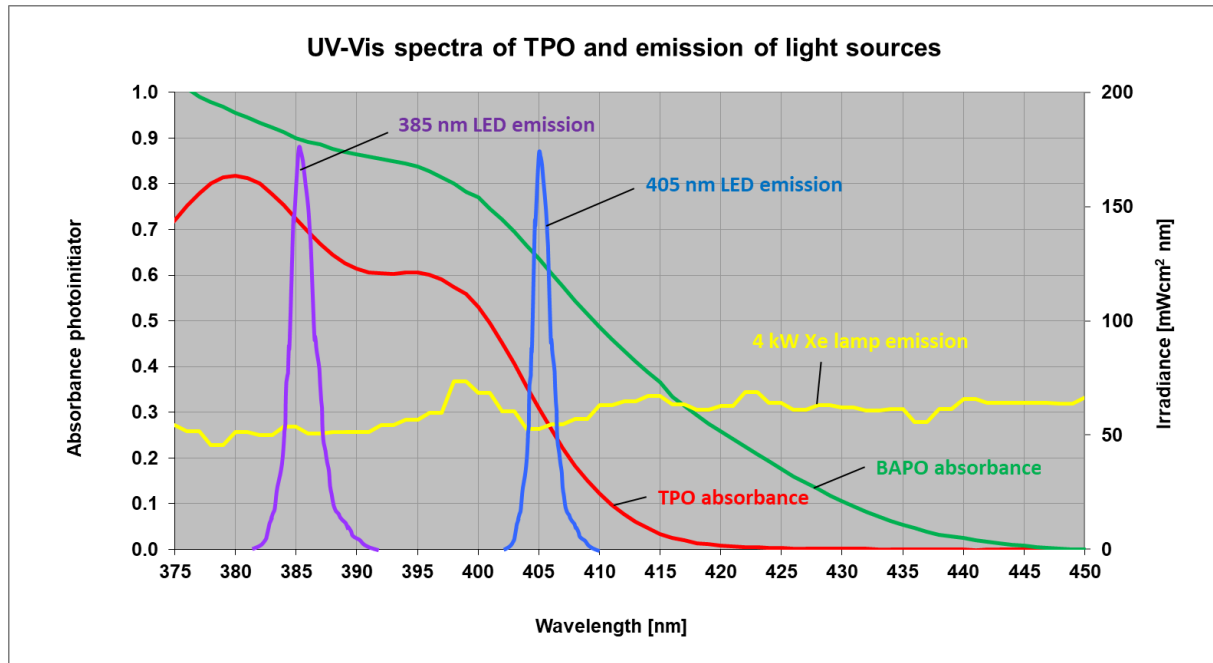


Abb. 11. Absorptionsspektren von TPO und BAPO sowie Emissionsspektren handelsüblicher Lichtquellen.

Quantenausbeute

Die Quantenausbeute setzt die Anzahl an Photonen, die notwendig sind, um einen weiteren Vorgang wie Fluoreszenz oder eine chemische Reaktion (hier: Radikalerzeugung) auszulösen, ins Verhältnis. Eine niedrige Quantenausbeute kann sich negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit und einen niedrigeren Polymerisationsgrad auswirken, was die Extrahierbarkeit von gesundheitsschädlichen Bestandteilen begünstigen kann. Unter Berücksichtigung der genannten Konkurrenzabsorption und Lichtstreuung ist deshalb eine hohe Quantenausbeute des PI von Bedeutung, um die zur Verfügung stehende Lichtenergie effizient zur Radikalerzeugung zu nutzen. Darüber hinaus ermöglicht eine hohe Quantenausbeute eine Reduzierung der benötigten PI-Konzentration in der photohärtbaren Zusammensetzung.

Annex C: Campherchinon/tertiäre Amine

Eines der häufig anzutreffenden PI-Systeme für dentale Produkte besteht aus D,L-Campherchinon (CQ) und einem tertiären Amin [4]. Das mit verschiedenen Synergisten kombinierte CQ absorbiert im gesamten blauen Bereich des sichtbaren Spektrums (400-500 nm), was die Verwendung von energieärmerer Strahlung ermöglicht und im Vergleich zu älteren Systemen deutlich schonender gegenüber lebendem Gewebe ist.

Die Radikalbildung des Typ 2-PI startet mit der Photosensibilisierung von CQ, das im angeregten Zustand vom Aminsynergisten ein Wasserstoffatom abstrahiert (Abbildung 12).

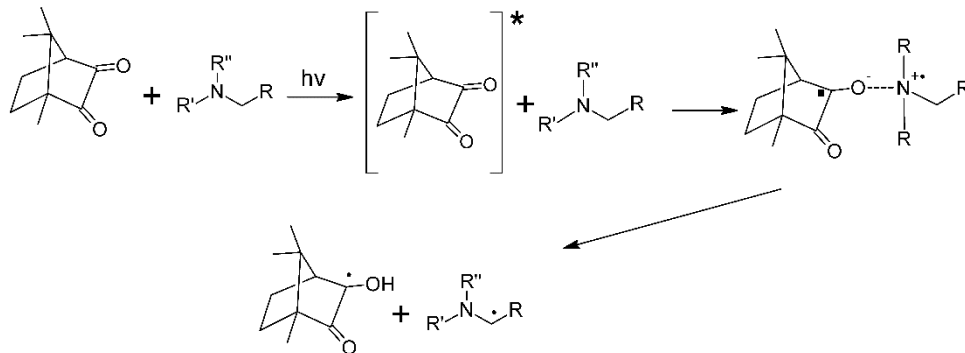


Abb. 12. Mechanismus der Radikalbildung von CQ/Amin-Systemen [5].

Es werden meistens tertiäre Amine zugegeben, die als reduzierendes Agens oder als Wasserstoffdonor fungieren. Vergleicht man die Polymerisationsleistung von CQ mit CQ/Amin-Systemen, so ist ersichtlich, dass das CQ/Amin-System leistungsfähiger als CQ allein ist [6, 7]. Aus technischer Sicht steht eine hohe Anzahl von Aminen als Synergisten zur Verfügung, die Anforderungen an ihre Biokompatibilität und hinsichtlich der Ästhetik limitiert allerdings die Auswahl. Als effektiver Wasserstoffdonor wird das Amin Ethyl-4-(dimethylamino)benzoat (EDMAB) häufig in Kombination mit CQ in dentalen Formulierungen eingesetzt. Mit diesem Amin können kurze Härtingszeiten bei relativ niedrigen Konzentrationen erreicht werden [7]. Ein anderes, häufig verwendetes Amin ist 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat (DMAEMA), dass über die Methacrylatgruppe in das Polymer eingebaut wird. In der Fachliteratur findet man Hinweise darauf, dass die Verwendung von DMAEMA im Vergleich mit aromatischen Aminen in geringeren Polymerisationsgeschwindigkeiten und -umsätzen resultiert [8, 9]. Die niedrige Reaktivität von DMAEMA wird darauf zurückgeführt, dass DMAEMA eher zur Deaktivierungsreaktion mit Sauerstoff neigt. Zudem trägt DMAEMA eine Methacrylat-Gruppe, was dieses Molekül bei Anwesenheit von Radikalen zur Ausbildung von Dimeren oder Oligomeren mit sich selbst begünstigt [9].

CQ und CQ/Amin-Systeme weisen darüber hinaus weitere Nachteile auf. Dies ist zum einen die gelbe Farbe des finalen Produkts da (CQ absorbiert bei 470 nm, der reflektierte Farbton liegt damit zwischen gelb und orange). Das Campherchinon verändert seine Struktur während der Radikalbildung nicht und behält deshalb seine Farbe. Allerdings ist nicht nur das CQ für den finalen Farbton verantwortlich, sondern auch der Anteil der tertiären Amine, die mit fortschreitender Zeit meist zu deutlichen Verfärbungen führen. Die Photobleaching-Eigenschaften dieser Systeme sind vernachlässigbar. Die Anwendung von CQ/Amin ist aufgrund dieser Nachteile eingeschränkt [10].

Ein Nachteil dieses Systems ist die Notwendigkeit zweier Komponenten, die für den Ablauf der Radikalbildung sich räumlich annähern müssen. Eine hohe Viskosität des Gemisches wirkt sich negativ aus, da die Reaktion diffusionskontrolliert abläuft [10].

Quellen

- [1] Green, W.A. (2010). *Industrial Photoinitiators: A Technical Guide* (1st ed.). CRC Press.
- [2] Georgiev, Georgi & Dikova, Tsanka & Panov, Vladimir; Development of Devices for Photo polymerization of Dental Composites. (2019)
- [3] Miguel G. Neumann, Carla C. Schmitt, Giovana C. Ferreira, Ivo C. Corrêa; The initiating radical yields and the efficiency of polymerization for various dental photoinitiators excited by different light curing units. *Dental Materials* **2006** 22, 6, 576-584.
- [4] Analysis of camphorquinone in composite resins as a function of shade. Hugo H. Alvim, Alberto C. Alecio, Walison A. Vasconcelos, Maysa Furlan, José E. de Oliveira, Jose R.C. Saad, *Dental Materials* **2007** 23, 10, 1245-1249.
- [5] Topa, M.; Ortyl, J. Moving Towards a Finer Way of Light-Cured Resin-Based Restorative Dental Materials: Recent Advances in Photoinitiating Systems Based on Iodonium Salts. *Materials* **2020**, 13, 4093.
- [6] Dayany da Silva Alves Maciel, Arnaldo Bonfim Caires-Filho, Marta Fernandez-Garcia, Camillo Anauate-Netto, **Roberta Caroline Bruschi Alonso**, **Effect of Camphorquinone Concentration in Physical-Mechanical Properties of Experimental Flowable Resin Composites**, Volume 2018, Article ID 7921247
- [7] Lale G Lovell, Sheldon M Newman, Matthew M Donaldson, Christopher N Bowman, The effect of light intensity on double bond conversion and flexural strength of a model, unfilled dental resin, *Dental Materials* **2003**, 19, 6, 458-465
- [8] Wayne D. Cook, Photopolymerization kinetics of dimethacrylates using the camphorquinone/amine initiator system, *Polymer* **1992**, 33, 3, 600-609
- [9] Teshima W, Nomura Y, Tanaka N, Urabe H, Okazaki M, Nahara Y. ESR study of camphorquinone/amine photoinitiator systems using blue light-emitting diodes *Biomaterials* **2003**; 24 (12), 2097-103.
- [10] Kowalska, A.; Sokolowski, J.; Bociong, K. The Photoinitiators Used in Resin Based Dental Composite—A Review and Future Perspectives. *Polymers* **2021**, 13, 470.

Haftungsausschluss und rechtliche Informationen

Die vorliegende Stellungnahme inklusive aller Inhalte wurde unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt und dem aktuellen Kenntnisstand der Autoren erarbeitet. Sie erhebt keinerlei Anspruch auf Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen.

Die Nutzung und Verwendung dieser Stellungnahme und ihres vollständigen oder teilweisen Inhalts erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko des jeweiligen Nutzers oder Verwenders. Es bleibt in der Verantwortung des Lesers, die Fakten zu überprüfen.

Die Autoren können weder für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen, noch für Missbrauch, Wiederverwendung und falsche Zitate von Inhalten auf diesen Seiten durch andere verantwortlich gemacht werden.

Beteiligte Unternehmen

An der Erarbeitung dieser Stellungnahme haben folgende Unternehmen mitgewirkt:

- BEGO Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG
- Coltène/Whaledent AG
- DMG – Dental Material Gesellschaft mbH
- Institut Straumann AG
- Kulzer GmbH

Köln, 06. März 2024

VDDI - Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V.

Aachener Str. 1053-1055, 50858 Köln

Tel.: 0221 - 500 687-0

www.vddi.de, E-Mail: info@vddi.de