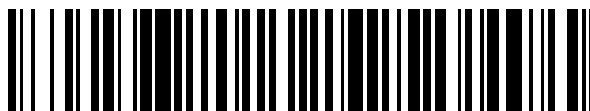


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 004**

51 Int. Cl.:

A61K 6/083 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2009 E 09004859 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2113237**

54 Título: **Materiales dentales dotados de principio(s) activo(s) antiplaca**

30 Prioridad:

29.04.2008 DE 102008021473

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2015

73 Titular/es:

**HERAEUS KULZER GMBH (100.0%)
GRÜNER WEG 11
63450 HANAU, DE**

72 Inventor/es:

**RUPPERT, KLAUS, DR.;
RENTZ, KARL-HEINZ y
VOGT, SEBASTIAN, DR.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 004 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Materiales dentales dotados de principio(s) activo(s) antiplaca

5 La invención se refiere a materiales dentales dotados de principio(s) activo(s) antiplaca.

Antecedentes

10 Los materiales dentales poliméricos, en particular a base de acrilato/metacrilato que se introducen para la permanencia duradera en la cavidad bucal, en caso de escasa higiene oral tienden a la colonización por placa en la superficie del material.

15 La placa se compone de distintas bacterias que se anclan mediante proteínas e hidratos de carbono firmemente sobre superficies tales como, por ejemplo, dientes o materiales dentales. Sobre esta primera capa de bacterias se pueden fijar entonces otras bacterias y formar con ello una colonia tridimensional. Gracias a determinadas sustancias que son cedidas por las bacterias, esta "biopelícula" prácticamente no se puede ver atacada por antibióticos.

20 Además del aspecto higiénico, la placa en un estadio avanzado conduce también a una intensa decoloración, de tal manera que se producen alteraciones estéticas.

Estado de la técnica

25 Una reducción de la colonización por placa se puede realizar mediante biocidas o mediante un revestimiento hidrófobo de los materiales dentales que evita la adherencia de las bacterias sobre el material.

30 El uso de sales de amonio cuaternario como aditivos antimicrobianos es conocido desde hace tiempo. De este modo se prepara por ejemplo silano con grupos amonio cuaternario como grupo funcional por la empresa Microbeshield y se comercializa para el acabado antibacteriano de filtros, materiales textiles y apósitos. Además se han propuesto vidrios que contienen plata, sales o zeolitas como aditivos antimicrobianos.

35 El documento US 2005/0048005 A1 desvela formulaciones antimicrobianas para la reducción de placa basadas en compuestos catiónicos tales como, entre otros, octenidina. El documento US 2006/0205838 A1 se refiere a un material dental basado en ésteres de ácidos grasos de polihidroxiácidos y un "componente potenciador" basado en α - o β -hidroxiácidos.

Planteamiento de objetivos

40 El objetivo de la presente invención es facilitar un procedimiento con el que se pueda evitar o retrasar la colonización de placa sobre materiales dentales de forma duradera sin influir negativamente en las propiedades de producto del material dental.

En este caso son importantes las siguientes exigencias centrales:

- 45
- Una distribución homogénea del principio activo en el interior del material (masa) y sobre la superficie del material debería quedar garantizada, es decir, a la inversa: se tiene que evitar una distribución por puntos.
 - El material, después de la liberación del principio activo, no debe presentar micro- ni macroporos (estética, formación de grietas, punto de partida y nueva colonización).
 - La inactivación del principio activo sobre la superficie debe quedar dificultada por la difusión posterior desde el interior (masa).
 - Se ha de pretender un amplio espectro de acción contra gérmenes orales típicos.
 - El principio activo se debe liberar de forma retardada.
 - El principio activo debe tener una velocidad de liberación tan elevada que se dé una eficacia antimicrobiana, sin embargo no aparezcan efectos tóxicos o irritantes/sensibilizantes.
 - El principio activo no debe alterar la polimerización del producto o influir negativamente en las propiedades del material, en particular no debe aparecer ninguna separación de fases (efecto plastificante).
 - Frente al principio activo debería aparecer solo una formación de resistencias poco probable de los gérmenes orales típicos.
- 50
- 55
- 60
- 65

La octenidina, su preparación y su efecto antiplaca en sí son conocidos (Merck Index 14^a Ed. 2006, número de monografía: 0006754). El compuesto se emplea sobre todo en enjuagues bucales. En el documento US 4.206.215 también se recomienda emplear los principios activos antimicrobianos descritos allí en barnices o revestimientos.

5 Invención

De acuerdo con la invención, de acuerdo con la reivindicación 1 se propone material dental dotado de principio activo antiplaca que contiene al menos una sal de octenidina o sal de decualinio distribuida de forma molecularmente dispersa, estando presente la sal en forma disuelta en uno o varios de los monómeros habituales en el ámbito dental a base de (met)acrilato de forma molecularmente dispersa y presentando la sal al menos un anión del grupo compuesto por aniones de ácido graso, aniones de ácido carboxílico, ácidos alquil- y arilsulfónicos, sulfatos de alquilo y arilo. De las reivindicaciones dependientes se pueden obtener otras configuraciones preferentes. La invención se refiere también a un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 y a un uso de acuerdo con la reivindicación 14.

En este caso, por una sal de octenidina se entiende un compuesto con la estructura básica de biperidinio dicatiónica según el N^o de CAS 70775-75-6. Aquí se deben incluir también ligeras modificaciones de la estructura básica química, por ejemplo con variación de la cadena de alquilo central ($n = 7 - 13$), variación de las cadenas de alquilo terminales ($n = 4 - 12$) y variación de los aniones. En lugar de la sal de octenidina se puede tratar también de sales de decualinio formadas estructuralmente de forma similar.

Como aniones de tales sales se consideran aniones no polimerizables por radicales (por ejemplo aniones de ácidos grasos, aniones de ácido carboxílico, ácidos alquil- y arilsulfónicos, sulfatos de alquilo y arilo). Son ejemplos de esto hexanoatos, dodecilatos, estearatos y docecilsulfatos.

Tales sales de octenidina muestran en el material dental una cierta movilidad/capacidad de migración.

Se pueden emplear también aniones polimerizables por radicales de ácidos grasos insaturados (por ejemplo, oleatos, sorbatos). Los mismos se pueden introducir mediante polimerización durante el endurecimiento del material dental y son inmóviles, mientras que la parte catiónica se puede movilizar. Es posible también una combinación de sales con aniones de ambos grupos. Por tanto, es posible la liberación a través de la migración de las sales o de los cationes del material dental con distintas velocidades. Finalmente, como consecuencia de la abrasión del propio material es posible una liberación residual.

El material dental de acuerdo con la invención se caracteriza por que la sal es termoestable en el intervalo de hasta un límite superior de 100 °C. Además, el material dental puede contener una sal, presentando la sal al menos un anión no polimerizable por radicales, en particular, la sal puede presentar un anión polimerizable por radicales que transmite solubilidad. El material dental puede contener también adicionalmente al menos una sal de octenidina o decualinio con un anión no polimerizable por radicales que transmite solubilidad.

También es objeto de la invención un material dental con una sal que tiene capacidad de migración en el material dental en un intervalo de temperaturas de 15-40 °C. Además, el material dental puede contener otro componente antimicrobiano. Además, el material dental puede contener otro componente antimicrobiano, procediendo el otro componente del grupo compuesto por antisépticos monocatiónicos, antisépticos dicatiónicos, antisépticos catiónicos oligo- o poliméricos y compuestos de metal pesado antisépticos.

La sal de octenidina o de decualinio en el material dental se encuentra preferentemente en cantidades por debajo del 10 % en peso. Esto significa en particular una liberación de principio activo en cantidades no tóxicas, no irritantes y no sensibilizantes, pero antimicrobianamente eficaces. Además, las cantidades se deben seleccionar de tal manera que el principio activo se libere en cantidades neutras en cuanto a olor y sabor. Se deben descartar decoloraciones en el material dental también mediante la selección de la cantidad. La sal de octenidina y/o decualinio está presente, por ejemplo, en cantidades de <5, 3 o <1 % en peso en el material dental.

Para la introducción mediante polimerización o para la distribución homogénea en el material dental, la sal se añade de forma apropiada al correspondiente monómero o a la mezcla de monómeros. Son ejemplos de monómeros adecuados los habituales en el ámbito dental tales como, por ejemplo, (met)acrilatos monoméricos tales como dimetacrilato de etilenglicol EDMA, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol TEGDMA, dimetacrilato de glicerol GDMA, trimetacrilato de glicerol, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, derivados de bisfenol A tales como dimet-acrilato de bisfenol-A y dimetacrilato de bisfenol-A-diglicol, metacrilato de uretano obtenible a través de diisocianatos y metacrilatos de hidroxialquilo así como productos de reacción de polioles, diisocianatos y metacrilatos de hidroxialquilo de acuerdo con el documento DE 37 03 080 A1 o el documento DE 37 03 120 A1; metacrilatos de alquilo C₁₋₁₂, preferentemente C₁₋₄ tales como metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de *n*-propilo, metacrilato de isopropilo, metacrilato de *n*-butilo y metacrilato de *t*-butilo, metacrilatos de hidroxialquilo C₁₋₄ tales como metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxipropilo, monometacrilato de dietilenglicol, monometacrilato de trietilenglicol, metacrilatos de alcoxialquilo C₁₋₄ tales como metacrilato de 2-metoxietilo,

metacrilato de 3-metoxibutilo y metacrilato de etiltriglicol. Son monómeros adecuados de los mismos respectivamente los propios monómeros, prepolímeros polimerizables preparados a partir de los mismos así como mezclas de los mismos.

5 Son cargas adecuadas en particular polvo de cuarzo y cerámico de vidrio, óxidos de aluminio y/u óxidos de silicio. A esto pertenecen las denominadas microcargas, cuya granulación se encuentra en el intervalo de nm tales como, por ejemplo, ácido silícico pirógeno o precipitado de partícula fina de alta dispersión y las denominadas macrocargas, cuya granulación se encuentra en el intervalo de los micrómetros, en particular ácido silícico granulado o vidrios dentales molidos. En el caso de los vidrios se trata, por ejemplo, de polvo de vidrio de bario, vidrio de silicato de bario, vidrio de litio- o aluminio-silicato, preferentemente de vidrios de silicato y aluminio que pueden estar dopados con bario, estroncio o tierras raras (compárese con el documento DE-PS 24 58 380). Se prefieren vidrios finamente molidos o cuarzo con tamaños de partícula medios entre aproximadamente 1 y 10 micrómetros así como SiO₂ de alta dispersión con tamaños de partícula medios entre aproximadamente 10 y 400 nm.

15 El endurecimiento de las composiciones dentales se puede realizar en función del tipo del iniciador de polimerización usado mediante polimerización por radicales térmica, fotoquímica o inducida por redox.

20 Son ejemplos preferentes de iniciadores térmicos los peróxidos conocidos tales como, por ejemplo, peróxido de dibenzoílo, peróxido de dilaurilo, peroxoato de *terc*-butilo o perbenzoato de *terc*-butilo así como éster de azobisisobutiroetilo, azobisisobutironitrilo, diclorhidrato de azobis-(2-metilpropionamida), benzpinacol o 2,2-dimetilbenzpinacol.

25 Son fotoiniciadores preferentes benzofenona, benzoína así como sus derivados o alfa-dicetonas o sus derivados tales como 9,10-fenantrenquinona, diacetilo o 4,4-diclorobencilo. De forma particularmente preferente se emplean alcanforquinona y 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y, de forma particularmente preferente, alfa-dicetonas en combinación con aminas como reductor tales como, por ejemplo, éster de ácido 4-(*N,N*-dimetilamino)-benzoico, metacrilato de *N,N*-dimetilaminoetilo, *N,N*-dimetilsim.-xilidina o trietanolamina. Además son particularmente adecuadas también acilfosfinas tales como, por ejemplo, óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenil- o bis(2,6-diclorobenzoil)-4-*N*-propilfenilfosfina.

30 Como iniciadores para la polimerización llevada a cabo a temperatura ambiente se usan preferentemente combinaciones de iniciador redox tales como, por ejemplo, combinaciones de peróxido de benzoílo o laurilo con *N,N*-dimetil-sim.-xilidina o *N,N*-dimetil-*p*-toluidina.

35 Los siguientes ejemplos explican la invención más detalladamente. Las indicaciones de partes y porcentajes se refieren, al igual que en el resto de la descripción, al peso a menos que se indique de otro modo.

Ejemplos de realización

40 Preparación de palmitato de octenidina

45 Se disponen 100 ml de metanol en un matraz redondo, se mezclan con una cantidad estequiométrica de NaOH y se disuelven a TA con agitación. Después de la adición de la cantidad molar correspondiente de diclorhidrato de octenidina se agita durante 10 min y se añade una cantidad estequiométrica de ácido palmítico. Después de aproximadamente 30 minutos de agitación se filtra y se retira el disolvente.

Preparación de un material compuesto dental con palmitato de octenidina distribuido de forma molecularmente dispersa de manera homogénea.

50 Se añade palmitato de octenidina a una mezcla 70:30 de bis-GMA y TEDMA en tal cantidad que la concentración final de palmitato de octenidina asciende al 3 o al 6 % en peso. Se agita hasta la disolución completa del palmitato de octenidina con ligero calentamiento.

55 La adición de fotoiniciadores y estabilizantes habituales así como el 65 % en peso de vidrio dental con un tamaño de grano de ~1 μm así como para el ajuste de la reología aproximadamente el 8 % en peso de ácido silícico pirógeno Aerosil OX50 completan el material compuesto de relleno. Según sea necesario se añaden pigmentos con color para ajustar el color.

Endurecimiento hasta dar probetas

60 El material compuesto Venus@ (empresa Heraeus Kulzer) provisto del aditivo antimicrobiano se procesa mediante extensión en un molde de acero hasta placas de ensayo de 20 mm de diámetro y un espesor de 1 mm. Con exposición con la linterna de dentista Translux Energy@ (empresa Heraeus Kulzer) correspondientemente a las indicaciones de ISO4049 se endurece la probeta.

65

Ensayo del efecto antimicrobiano

Se emplean las siguientes muestras estériles en cámaras de flujo:

- 5 Venus® material de referencia sin principio activo,
Venus® con el 3 % de principio activo,
Venus® con el 6 % de principio activo,
1 x titanio (control).

10 A continuación, las cámaras de flujo se acoplan a un biorreactor que para llevar a cabo los ensayos de adherencia de placa contenía un cultivo mixto bacteriano recién preparado (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces viscosus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*) en la fase de crecimiento logarítmica con partes definidas de las especies bacterianas individuales. La incubación del cultivo mixto se realizó de forma correspondiente a una conducción continua del cultivo de forma anaerobia a 37 °C, pH=7,2 y sacarosa 5,0 g/l como fuente de C. Mediante bombas de manguera se condujo el cultivo mixto bacteriano a través de las cámaras de flujo sobre la superficie del material. El ensayo de la formación de biopelícula se realizó a lo largo de un periodo de tiempo de 5 días. Después de la extracción de las muestras de las cámaras de flujo se produjo un enjuagado de las muestras para retirar bacterias no adheridas.

20 Análisis:

El análisis de la adhesión de las bacterias sobre las superficies de las muestras se realizó después de tinción fluorescente selectiva de microorganismos vivos y muertos adheridos.

25 Resultados:

30 La adición del principio activo tiene un claro efecto sobre la cantidad de bacterias adheridas y, en particular, sobre la vitalidad de la población bacteriana adherida. En la Figura 1 está representada la adhesión de bacterias de placa (cultivo mixto, 5 especies) después de 5 días de cultivo dinámico (cámara de flujo) sobre materiales poliméricos (material compuesto Venus®, Heraeus Kulzer) con y sin principio activo. Se observó una reducción del número de bacterias en aproximadamente el 80 %.

35 El material polimérico no modificado presenta una distribución de bacterias vivas y muertas de aproximadamente 50:50 (compárese con la Figura 1). Mediante la adición de principio activo se desplaza la relación claramente en dirección a las bacterias muertas (10 % vivas, 90 % muertas). Esto es una clara prueba de la eficacia antibacteriana del aditivo empleado.

Los resultados están resumidos en el diagrama de la Figura 1.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material dental dotado de principio activo antiplaca, **caracterizado por que** contiene al menos una sal de octenidina o una sal de decualinio distribuida de forma molecularmente dispersa, estando presente la sal en forma disuelta en uno o varios de los monómeros habituales en el ámbito dental a base de (met)acrilato de forma molecularmente dispersa y presentando la sal al menos un anión del grupo compuesto por aniones de ácido graso, aniones de ácido carboxílico, ácidos alquil- y arilsulfónicos, sulfatos de alquilo y arilo.
- 10 2. Material dental de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene uno o varios monómero(s) habituales en el ámbito dental, al menos una sal de octenidina o una sal de decualinio disuelta de forma molecularmente dispersa así como al menos una sustancia del grupo de los iniciadores de la polimerización, estabilizantes y cargas.
- 15 3. Material dental de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la sal está presente en una concentración del <10 % en peso.
- 20 4. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal es termoestable en el intervalo hasta un límite superior de 100 °C.
- 25 5. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal presenta al menos un anión no polimerizable por radicales.
- 30 6. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la sal tiene capacidad de migración en el material dental en un intervalo de temperaturas de 15-40 °C.
- 35 7. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que contiene la sal con un anión polimerizable por radicales que transmite solubilidad.
- 40 8. Material dental de acuerdo con la reivindicación 7 que contiene adicionalmente al menos una sal de octenidina o de decualinio con un anión no polimerizable por radicales que transmite solubilidad.
- 45 9. Material dental de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, pudiéndose introducir mediante polimerización los aniones.
- 50 10. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la cantidad total de sal de octenidina y/o de sal de decualinio asciende al <5 % en peso.
- 55 11. Material dental de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** la cantidad asciende al <3 % en peso.
12. Material dental de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que contiene otro componente antimicrobiano.
13. Material dental de acuerdo con la reivindicación 12, procediendo el otro componente del grupo compuesto por antisépticos monocatiónicos, antisépticos dicatiónicos, antisépticos catiónicos oligo- o poliméricos y compuestos de metal pesado antisépticos.
14. Uso de sales de octenidina o de sales de decualinio distribuidas de forma molecularmente dispersa en un monómero de (met)acrilato para dotar material dental de propiedades antiplaca, presentando la sal al menos un anión del grupo compuesto por aniones de ácido graso, aniones de ácido carboxílico, ácidos alquil- y arilsulfónicos, sulfatos de alquilo y arilo.
15. Procedimiento para dotar material dental a base de (met)acrilato de propiedades antiplaca, en el que antes de la polimerización se distribuye al menos una sal de octenidina o una sal de decualinio de forma molecularmente dispersa en un monómero de (met)acrilato, presentando la sal al menos un anión del grupo compuesto por aniones de ácido graso, aniones de ácido carboxílico, ácidos alquil- y arilsulfónicos, sulfatos de alquilo y arilo.

Fig. 1:

