

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 602**

51 Int. Cl.:

**A61K 6/09** (2006.01)

**A61K 6/083** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 07023518 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1935393**

54 Título: **Material compuesto dental con derivados de triciclo[5.2.1.02.6]decano**

30 Prioridad:

**20.12.2006 DE 102006060983**

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

**13.05.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UTTERODT, ANDREAS, DR.;  
RUPPERT, KLAUS, DR.;  
SCHAUB, MATTHIAS, DR.;  
DIEFENBACH, CHRISTINE;  
REISCHL, KURT;  
HOHMANN, ALFRED;  
ECK, MICHAEL y  
SCHÖNHOF, NELLI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 535 602 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

Material compuesto dental con derivados de triciclo[5.2.1.02.6]decano

- 5 La invención se refiere al uso de ésteres de ácido acrílico del triciclo[5.2.1.02.6]decano que contienen grupos uretano.

**Estado de la técnica**

- 10 Como monómeros que polimerizan con poca contracción para materiales de relleno dental han dado buen resultado los monómeros de (met)acrilato de bisfenol-A. Una alternativa a los monómeros de (met)acrilato de bisfenol-A que polimerizan con poca contracción se describió con monómeros de TCD en el documento EP 0 254 185 (Bayer AG). Como la estructura de bisfenol-A, el grupo TCD presenta la rigidez que condiciona entonces el comportamiento de polimerización con poca contracción. Debido a la limitación estérica de la movilidad también los derivados de uretano del 1,3-bis(1-isocianato-1-metiletil)-benceno son muy similares en sus propiedades al bis-GMA y pueden usarse en su lugar en materiales compuestos dentales, tal como describe el documento EP 0 934 926.

Concretamente se describe entonces, sin embargo, sólo el uso de los metacrilatos.

- 20 Los denominados siloranos representan una combinación de funcionalidades epóxido en unidades de siloxano y pueden polimerizarse con poca contracción mediante polimerización con apertura de anillo a través de un mecanismo de reticulación catiónica. La baja contracción de estos nuevos monómeros y la seguridad toxicológica de los epóxidos por lo demás críticos en materiales compuestos dentales curados se describió en los documentos DE 100 01 228 y EP 1 117 368.

- 25 El documento EP1719497A1 se refiere a la preparación de materiales compuestos con baja fuerza de contracción con el 0,5-10 % en peso de nanocargas, mayor del o igual al 60 % en peso de mezcla de cargas y el 1 % en peso de iniciador y una proporción que queda de componente monomérico que comprende hasta del 60 % al 80 % en peso de Bis-GMA o TCD-di-HEMA o TCD-di-HEA.

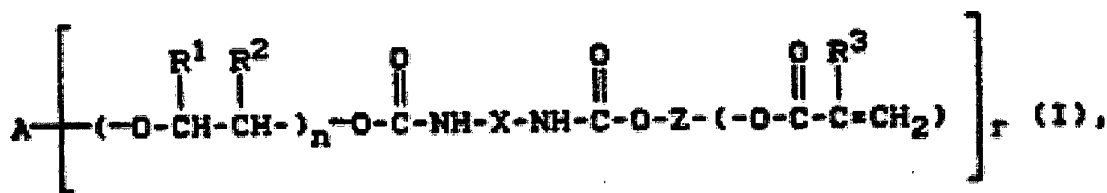
30 **Situación inicial**

- La reactividad de monómeros de acrilato más alta en comparación con metacrilatos se conoce, sin embargo es claramente más alta también la acción irritante frente a tejido biológico que la de metacrilatos, por lo que en materiales dentales se usan predominantemente mezclas de monómeros con metacrilatos, eventualmente con pequeñas adiciones de acrilatos. Se conoce igualmente el aumento de la reactividad de monómeros de (met)acrilato de uretano en comparación con monómeros de poliéter, poliéster o alifáticos. Frente a esto se plantea el objetivo de facilitar materiales compuestos dentales, a pesar del uso de monómeros de acrilato, con propiedades favorables.

40 **Descripción detallada de la invención**

- La invención se refiere al uso de una proporción de agente reticulador que se forma en más del 50 % de monómeros de acrilato con una estructura de TCD-uretano que se seleccionan de monómeros de acrilato con una estructura de TCD-uretano con funcionalidad diacrilato seleccionada de TCD-di-HEA, un éster de ácido acrílico del triciclo[5.2.1.02.6]decano para la preparación de una composición de material compuesto dental que contiene monómeros, agentes reticuladores, cargas, iniciadores, presentando la citotoxicidad del material compuesto curado de manera correspondiente a las especificaciones de norma según las normas ISO 10993-5 y DIN EN ISO 7405 la valoración "ningún potencial citotóxico".

- 50 La proporción de agente reticulador se forma en más del 50 % de monómeros de acrilato con una estructura de TCD-uretano de fórmula general

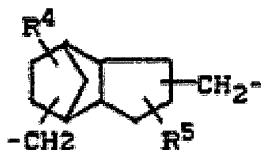


- 55 en la que

A es un resto alifático, que contiene eventualmente de 1 a 3 puentes de oxígeno, de cadena lineal o ramificado con 2 a 20 átomos de carbono, un resto aromático con 6 a 24 átomos de carbono, un resto aralifático con 7 a 26 átomos de carbono o un resto cicloalifático con 6 a 26 átomos de carbono,

- 60 r representa el número de cadenas que parten de A y significa un número de 2 a 6,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales y significan hidrógeno o son distintos y significan hidrógeno y metilo, n para cada cadena que parte de A significa independientemente un número de 0 a 5, X representa el grupo,



en el que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, alcoxilo de bajo peso molecular, alquilo de bajo peso molecular o trifluorometilo,

Z significa un resto hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificado divalente de 3 a 15 átomos de carbono que puede contener eventualmente de 1 a 3 puentes de oxígeno y puede estar sustituido eventualmente con 1 a 4 restos (met)acrilato adicionales, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son exclusivamente hidrógeno

y que la citotoxicidad presenta de manera correspondiente a las especificaciones de norma según las normas ISO 10993-5 y DIN EN ISO 7405 la valoración "ningún potencial citotóxico".

### Ventajas de las composiciones de acuerdo con la invención

**A** La alta reactividad de un éster de ácido acrílico que contiene grupos uretano se combinó con la estructura rígida de la estructura de TCD y puede usarse con ello como alternativa a bis-GMA en materiales compuestos dentales. A este respecto se consiguen, con un aumento de la reactividad, grados de conversión más altos y en contra de la relación conocida entre el grado de conversión y la contracción de volumen se posibilitan a pesar de ello materiales compuestos con poca contracción. De manera inesperada resulta favorable a este respecto la prueba toxicológica con una proporción de resina de acrilato de > 5 % (ejemplos/anexos).

**B** Las pruebas toxicológicas documentan la compatibilidad biológica sorprendentemente alta del material compuesto polimerizado.

**C** Los grados de polimerización más altos son ventajosos para las propiedades mecánicas de los materiales compuestos, sin embargo se consideraron los monómeros de acrilato como agentes reticuladores no adecuados debido a las propiedades toxicológicas desventajosas. Tras el curado se detectó sorprendentemente una biocompatibilidad muy favorable. Los materiales compuestos dentales se usaron en la odontología directa e indirecta.

### Ejemplo

Pasta de material compuesto (de acuerdo con la invención)

La formulación se realiza en la amasadora con engranaje planetario. Los trabajos han de realizarse con luz amarilla. Se disponen monómeros, iniciadores y coadyuvantes (eventualmente ya disueltos previamente) y se homogeneizan a 2500 RPM durante 10 min. La carga se pesa y se añade en varias porciones con cantidad decreciente ([%]: 35 / 25 / 20 / 10 / 5 / 5). Tras cada adición se homogeneiza de nuevo hasta que se haya producido una pasta que pueda amasarse. En caso de fuerte calentamiento debe enfriarse algo la pasta antes del siguiente proceso de mezclado. En caso de restos de carga aún presentes se repite otra vez el proceso de mezclado.

Prueba toxicológica (prueba de citotoxicidad *in vitro* mediante formación de un colorante de XXT)

Con el ensayo de color de XTT se evalúan la capacidad de división y la tasa de supervivencia de las células simultáneamente mediante una determinación colorimétrica. La prueba se basa en la liberación de la sal amarilla de tetrazolio XTT (sal de sodio del ácido 3'-(1-fenilaminocarbonil)-3,4-tetrazolio)-bis(4-metoxi-6-nitro)bencensulfónico hidratado) que forma un colorante de formazano soluble en agua de color naranja como consecuencia de la actividad deshidrogenasa de mitocondrias activas.

La prueba de la citotoxicidad se realizó de manera correspondiente a las especificaciones de norma según las normas ISO 10993-5 y DIN EN ISO 7405. Para ello se extrajo la muestra de material no estéril con agitación durante 72 ± 2 horas a 37 ± 1 °C (agente de extracción: medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) mezclado con el 10 % de suero bovino fetal (FCS)). La proporción de superficie/volumen era 6 cm<sup>2</sup>/ml. A continuación se esterilizó el extracto por filtración.

Un control positivo y un control negativo para el cultivo celular recorrieron el ensayo de manera paralela como referencia para la validación. El control negativo se extrajo con una proporción de peso/volumen de 1 g/5 ml de medio. El control positivo se extrajo con una proporción de peso/volumen de 6 cm<sup>2</sup>/ml del medio de cultivo (DMEM con el 10 % de FCS) durante 72 ± 2 horas a 37 ± 1 °C.

Control negativo: polietileno (Greiner Cellstart, n.º de art. 188271, LOT 04080197).

Control positivo: guantes de látex industriales sin polvo (Semperit GmbH, LOT 67910077).

5 El ensayo se realizó con células L929 (n.º ATCC CCL1, clones 929 de NCTC (tejido conjuntivo de ratón), clones de cepa L (DSMZ)). Para el ensayo se usaron cultivos en frascos de cultivo de 75 cm<sup>2</sup> (Greiner) en DMEM (PAA) con el 10 % de FCS (Seromed) a 37 ± 1 °C y el 5,0 % de dióxido de carbono.

10 Los cultivos celulares se tratan con PBS libre de Ca-Mg durante aproximadamente 3 minutos. La reacción enzimática se detiene con DMEM con el 10 % de FCS y se prepara una única suspensión de células con una concentración de 2·10<sup>4</sup> células/ml. Se llevan 100 µl de esta suspensión a las cavidades de una placa para reacción a la gota. El cultivo celular se incubó durante 24 ± 2 horas a 37 ± 1 °C con el 5,0 % de CO<sub>2</sub> y el 95 % de aire. A continuación se preparan diluciones del extracto con DMEM con el 10 % de FCS para obtener las concentraciones del 100, 80, 50, 30, 20, 10 % en volumen en otra placa para reacción a la gota. Entonces se separa el medio de cultivo celular de las células colocadas previamente y se mezclan 100 µl de las diluciones del extracto de prueba con 100 µl del control (concentración del 100 %) en respectivamente tres muestras. Los cultivos se incuban durante 24 ± 2 horas a 37 ± 1 °C con el 5,0 % de CO<sub>2</sub> y el 95 % de aire. La coloración con XTT comienza 1-2 horas antes de la finalización del periodo de incubación. Para ello se añaden 50 µl de la mezcla de colorante de XTT (Roche Diagnostics) a cada cultivo celular. La mezcla está constituida por el reactivo marcador XTT (5 ml) y el reactivo de acoplamiento de electrones (0,1 ml). Tras el término del tiempo de incubación (1-2 horas) se añaden los cultivos celulares a un detector de placas (Biotek Systems) para el análisis colorimétrico. A este respecto se registra la absorción a 490 nm y se evalúa en comparación con la longitud de onda de referencia de 630 nm.

25 Una reducción del número de células vivas corresponde a una disminución de la actividad de la deshidrogenasa de las mitocondrias en los respectivos cultivos celulares. Debido a ello se reduce la formación del colorante de formazano de color naranja en correlación directa y se registra cuantitativamente como extinción.

$$\text{Actividad de la deshidrogenasa mitocondrial [\%]} = \frac{A(\text{muestra, 490nm}) - A(\text{referencia, 490nm})}{A(\text{ control, 490nm}) - A(\text{referencia, 490nm})}$$

30 A(muestra, 490 nm) absorción con extracto de prueba  
A(referencia, 490 nm) absorción de un medio vacío (sin células)  
A(control, 490 nm) absorción con cultivo control sin extracto

35 El resultado se determinó como media aritmética con desviación estándar de un conjunto de respectivamente tres muestras. Una actividad deshidrogenasa por debajo del 70 % se valora como claramente citotóxica.

### Discusión de los resultados

40 Es conocida la citotoxicidad desarrollada con mayor intensidad de los acrilatos en comparación con los monómeros de metacrilato con masa molar, polaridad y grado de funcionalización comparables. Por este motivo se usan en materiales dentales preferentemente mezclas puras de distintos metacrilatos o sólo bajas proporciones de monómeros de acrilato.

45 De acuerdo con este hecho conocido muestran también los propios estudios con proporciones de distintos monómeros de acrilato (Sartomer 368 y 295) una citotoxicidad detectablemente más alta en comparación con una preparación comparativa de metacrilatos sin estos aditivos. Mientras que el material compuesto de ensayo pastoso 201 corresponde a una composición usual de una resina dental compuesta de bis-GMA y dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA) en la proporción 7:3 y no muestra potencial citotóxico, puede observarse en el caso de la muestra 204 con una adición de monómeros de acrilato multifuncionales un claro aumento de la citotoxicidad.

50 En oposición a este efecto conocido, un material compuesto comparativo muestra con el intercambio de bis-GMA por el monómero de TCD con funcionalidad diacrilato incluso una reducción de la actividad citotóxica. El monómero de TCD de acuerdo con la invención redujo en los materiales compuestos dentales clásicos de manera detectable el potencial citotóxico.

55 En otra mezcla de resina con metacrilato de uretano se reprodujeron los ensayos. Una mezcla de dimetacrilato de trietilenglicol, UDMA y el monómero de TCD se sometió a prueba en distintas combinaciones con otros monómeros. Para conseguir una comparabilidad con el material compuesto clásico de bis-GMA / TEGDMA se añadieron en un ensayo el 72 % de bis-GMA y se sometió a prueba la muestra 338. Con el material compuesto curado se detectó un

5 potencial citotóxico muy bajo que se encontraba aún por debajo de la actividad de la muestra 230. La sustitución completa del bis-GMA por el monómero de acrilato con comparativamente poca contracción TCD-DI-HEA condujo en las muestras 349 y 350 a un potencial citotóxico igualmente favorable, pudiéndose reducir aún el contenido en iniciador debido a la reactividad más alta del monómero. Con ello pudo mostrarse también para una mezcla de resina compuesta de distinta manera la misma relación entre la actividad citotóxica y el tipo de monómeros de acrilato contenidos. En los ensayos realizados pudo mostrarse que el monómero de acrilato de acuerdo con la invención con una estructura de TCD-uretano consigue propiedades toxicológicas más favorables que los monómeros de metacrilato inertes frente a la reacción usados habitualmente u otros monómeros de acrilato reactivos.

10 El potencial citotóxico muy bajo de materiales dentales curables con el monómero TCD-DI-HEA de acuerdo con la invención, que representan un producto médico y habitualmente permanecen en contacto constante con el tejido vivo, es de importancia clave para la aplicabilidad y aceptación biológica de tales materiales en pacientes y usuarios.

**Tabla I Resultados de las mediciones de la citotoxicidad**

Tipo	TCD	bisGMA	TED-MA	UD-MA	SR 295 Tetra A	UT-MA	SR 368 Tri A	Actividad hidrogenasa mitocondrial con la concentración de extracto en %							Valoración
								100	80	50	30	20	10		
<b>Muestra 5 201</b>		68 %	32 %					88	91	94	97	98	96	ningún citotóxico	potencial
<b>Muestra 1 204</b>		38 %	13 %	19 %	10 %		20 %	0	1	18	71	90	98	potencial marcado	citotóxico
<b>Muestra 6 230</b>	80 %		20 %					86	94	96	99	99	96	ningún citotóxico	potencial
<b>Muestra 9</b> polímero 338	13 %	73 %	4 %	6 %		4 %		94	94	97	98	99	98	ningún citotóxico	potencial
<b>Muestra 7</b> polímero 349	90 %		2 %	4 %		4 %		89	92	96	98	100	99	ningún citotóxico	potencial
<b>Muestra 8</b> polímero 350	90 %		2 %	4 %		4 %		91	93	98	100	100	99	ningún citotóxico	potencial

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una proporción de agente reticulador que está formada en más del 50 % por monómeros de acrilato que se seleccionan de monómeros de acrilato con una estructura de TCD-uretano con funcionalidad diacrilato seleccionada de TCD-di-HEA, un éster de ácido acrílico de triciclo[5.2.1.02.6]decano para la preparación de una composición de material compuesto dental que contiene monómeros, agentes reticuladores, cargas, iniciadores, presentando la citotoxicidad del material compuesto curado de manera correspondiente a las especificaciones de norma según las normas ISO 10993-5 y DIN EN ISO 7405 la valoración "ningún potencial citotóxico".
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, conteniendo la proporción de agente reticulador adicionalmente siloranos.
3. Uso según la reivindicación 1, que está esencialmente libre de bis-GMA.