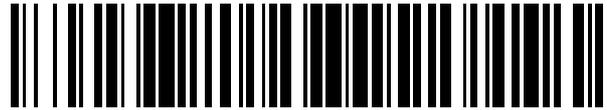


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 990**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2007 E 07004622 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1837006**

54 Título: **Material dental que forma hidroxilapatita con acción bioactiva**

30 Prioridad:

23.03.2006 DE 102006013854

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

13.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ERDRICH, ALBERT, DR.;
HOFFMANN, MARCUS, DR. y
PIOTROWSKI, ANDREAS, DR.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 542 990 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 dental que forma hidroxilapatita con acción bioactiva

- 5 La invención se refiere a un material dental de 2 componentes que forma hidroxilapatita de autocurado con acción bioactiva.

10 El tejido duro de los dientes humanos está compuesto en su mayor parte del compuesto de fosfato de calcio inorgánico hidroxilapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). En caso de una sustitución están a disposición una pluralidad de materiales de relleno a base de distintos materiales (por ejemplo amalgama, materiales compuestos, cementos de ionómeros de vidrio). Si bien éstos se comportan idealmente de manera biocompatible en el diente, sin embargo no se producen por regla general interacciones entre el tejido duro de dientes sano y el material de relleno.

15 Para la cirugía craneofacial se ofrecen productos que se asemejan al material óseo humano¹. Es característica la biocompatibilidad, es decir los materiales se sustituyen por huesos propios del paciente. Mediante la reabsorción osteoclástica y la nueva formación de huesos tiene lugar en el interior del organismo una transformación paulatina en huesos. ¹Bone Source de la empresa Leibinger Stryker, Norian CRS de la empresa Synthes-Stratec.

20 Los componentes en polvo están compuestos en estos productos de fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) y fosfato de tetracalcio (TTCP). Para el mezclado de la plasta se usa una solución de monofosfato de sodio. El cemento de los dos productos alcanza tras el curado una resistencia a la presión de aproximadamente 60 o 30 MPa.

25 El documento WO 94/20064 "Calcium Phosphate hydroxyapatite precursor and methods for making and using the same" (inventor L.J. Chow y S. Takagi) describe un cemento de fosfato de calcio a base de un TTCP con una proporción de Ca:P de <2 y de otra sal de fosfato de calcio poco soluble entre otras también DCPA. Este cemento se mezcla con una solución de 0,25 mmol/l de H_3PO_4 y da como resultado resistencias a la presión de 60 MPa. Además pueden añadirse proteínas, cargas, gérmenes de inoculación y agentes modificadores de la viscosidad. El material debe ser adecuado como material de carga dental, sustancia de remineralización, agente desensibilizador y material sustituto de huesos.

30 El documento WO 2004/103419 (inventor J. Barralet, U. Gbureckund R. Thull) se refiere a un cemento de fosfato de calcio que está constituido por dos componentes en polvo, teniendo el primer componente un diámetro de partícula de $d_{50}(\text{comp. 1}) < 15 \mu\text{m}$ y teniendo el segundo componente un tamaño de partícula de $d_{50}(\text{comp2}) > d_{50}(\text{comp1})$. El componente 2 es de 1,5 a 10 veces más grande que el componente 1. Al líquido de mezcla se le añade un ácido oligocarboxílico (por ejemplo citrato de trisodio, malato de disodio, tartrato de disodio) para la reducción del potencial zeta de las partículas, lo que tiene como objetivo una mejor capacidad de mezcla del polvo y el líquido. En un ejemplo se menciona un cemento de los componentes TTCP y DCPA, a cuyo componente en polvo se añadió aún fosfato de sodio como acelerador de la reacción de fraguado. Este cemento obtiene una alta resistencia a la presión (~100 MPa). De acuerdo con el documento WO 2004/103419 A se añade al líquido del cemento óseo una sustancia que eleva el potencial zeta, por ejemplo citrato de Na que puede considerarse también como agente formador de complejo. Las resistencias a la presión descritas son altas con hasta 100 MPa.

45 De acuerdo con el documento WO 2004 030655A1 se recomiendan los minerales de fosfato de Ca allí preparados generalmente para la regeneración de "tooth material, material dental" y para cemento dental. De acuerdo con el ejemplo 17 se mezclan monetita y material que contiene carbonato y TCCP con Na-OH/PAA para obtener una pasta y se curan. En otro ejemplo está presente EDTA como agente formador de complejo. Sin embargo, el respectivo ejemplo 17 y siguientes no dan a conocer un cemento dental adecuado concretamente con respecto a la resistencia a la presión y la estabilidad frente a la abrasión.

50 En el documento WO 2005/074453A2 se trata de una composición de cemento en la que el componente líquido es una solución de fosfato de calcio saturada, ácida. La composición es ácida y tiene inicialmente un pH inferior a 1,9 (véase la reivindicación 7). Ambas son necesarias para obtener un cemento de fraguado rápido.

55 Se plantea el objetivo de poner a disposición otro material dental con una acción bioactiva. Por "bioactiva" se entiende particularmente la capacidad para la remineralización. Es objetivo de la remineralización sedimentar hidroxilapatita $[(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH})]$ de modo que la sustancia dura dental la absorba en su estructura. La remineralización debe impedir otra caries dental y regenerar sustancia dental. De acuerdo con la invención se consigue el objetivo mediante un material dental de 2 componentes de autocurado, con los componentes

60 Componente en polvo que contiene
fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) o fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD), fosfato de tetracalcio (TTCP)
y
componente líquido que contiene
agua

65 agente formador de complejo del grupo $\text{Na}_4\text{-EDTA}$ o $\text{Na}_5\text{-pentetato}$, usándose DCPA cristalino con una forma cristalina típica de brushita como plaquitas, que presenta un contenido en

hierro (Fe), manganeso (Mn), molibdeno (Mo) y wolframio (W) respectivamente inferior al 0,2 % en m (200 ppm).

Los componentes están previstos para el mezclado de una pasta para su aplicación directamente en la cavidad. La pasta cura allí mediante la nueva formación de fases para obtener predominantemente hidroxilapatita (> 95 % en peso). Debido a la composición química similar al diente tiene este material de relleno la capacidad de remineralización, una capacidad que la tiene también el esmalte dental.

El fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) o el fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD) especial de la invención se requiere para una pasta especialmente reactiva. Se usa también en la síntesis del fosfato de tetracalcio (TTCP) usado.

Lista de las figuras:

Figura 1, 2: forma cristalina del DCPA especial para la síntesis de TTCP y en la mezcla en polvo de la pasta.

Figura 3: superficie de la pasta curada tras 24 h.

Figura 4, 5: superficie remineralizada de una probeta tras 44 semanas en saliva sintética (ensayo *in-vitro*).

Figura 6: relleno de la pasta curada en el diente natural tras 4 meses de tiempo de uso, formación de una capa remineralizada desde el relleno hacia el diente (ensayo *in-vivo*).

El DCPA se caracteriza por una pureza con respecto a los elementos hierro (Fe) y manganeso (Mn). La proporción debe ascender a menos de 0,2 % en m (200 ppm). Además debe ser muy cristalina con formación de la forma cristalina típica de brushita como plaquitas. Las figuras 1 y 2 muestran registros de microscopio electrónico de barrido de la morfología cristalina de cristalitas de DCPA.

La síntesis de TTCP se realiza según procedimientos conocidos, tal como se describen por ejemplo en el documento WO9420064, excepto que el DCPA especial descrito anteriormente se usa para ello. Un ejemplo de síntesis se describe a continuación:

La pasta puede obtenerse mediante mezclado de la mezcla en polvo de DCPA y TTCP con una solución acuosa de Na₄-EDTA o Na₅-pentetato (convenientemente de 400-700 mmol/l).

La adición del agente de formación de complejo se realiza para el mejor mezclado de la pasta y para el procesamiento en la aplicación dental (aplicación en la cavidad, modelación).

Además se realiza un curado de la pasta con un material compuesto de partículas de hidroxilapatita más sólido que en un mezclado con una solución de Na₃-citrato, lo que si bien no conduce a una resistencia a la presión más alta, sin embargo muestra una mayor estabilidad frente a la abrasión. Para la aplicación en el campo como material de relleno directo es de gran importancia esta propiedad para un relleno estable.

La acción bioactiva de la pasta curada pudo detectarse a través de ensayos *in-vitro*. La figura 3 muestra la superficie de una probeta 24 h tras la preparación. Tras el almacenamiento de las probetas en saliva sintética tuvo lugar por medio de una remineralización una nueva formación de la estructura (figuras 4 y 5). Las partículas amorfas se modifican para dar estructuras prismáticas que "crecen" de manera similar al esmalte dental perpendicularmente a la superficie en las probetas.

Una ventaja del material de acuerdo con la invención en comparación con los sistemas conocidos hasta ahora es la alta resistencia a la presión en relación con una alta estabilidad frente a la abrasión. Los sistemas conocidos se usan preferentemente en el campo de los sustitutos óseos, donde la propiedad "estabilidad frente a la abrasión" no es ningún criterio decisivo. Sin embargo, la aplicación del material como material de relleno dental requiere una estabilidad con respecto a la carga de masticación.

Otra ventaja del material presentado en cuestión es su capacidad de remineralización. Pudo detectarse mediante experimentos *in-vitro* y también *in-vivo* que el material mediante la remineralización forma una nueva estructura. Mediante el curado con estabilidad de forma de la pasta (ninguna contracción o ninguna expansión) no se forma ningún intersticio marginal entre el diente y el material de relleno. Además se mineraliza el relleno en el tejido dental sano (figura 6: sección dental 4 meses tras la colocación del relleno, ensayo *in-vivo*).

El siguiente ejemplo muestra una forma de realización de la invención:

Ejemplo

Para la síntesis del TTCP se usa un DCPA con un diámetro de partícula (d_{50}) de 10-12 μm . Se mezcla de manera equimolar con carbonato de calcio (CaCO₃) y se calienta a 1400-1550 °C durante 4-18 h. Tras el desarrollo del tiempo de reacción se saca del horno el TTCP producido a la temperatura de síntesis y se enfría a temperatura ambiente. Para su uso en la mezcla en polvo se lleva el tamaño de partícula (d_{50}) hasta un diámetro de 9-18 μm mediante molienda en un molino de bolas. El DCPA en la mezcla en polvo de la pasta tiene un tamaño de partícula de 0,5 - 3 μm y presenta aún la forma cristalina en forma de plaquita. De manera ideal tiene el TTCP un tamaño de

ES 2 542 990 T3

partícula de 10 µm y el DCPA un tamaño de partícula de 1 µm.

Mediante mezclado de la mezcla en polvo de DCPA y TTCP con una solución acuosa de Na₄-EDTA (500 mmol/l) se obtiene una pasta.

5 Tras el curado se somete a prueba el material según la norma ISO 9917:2004. En caso de la resistencia a la presión se obtienen valores de 90 MPa +/- 7 MPa.

10 La pasta curada mostró una estabilidad a largo plazo de más de 1 año.

La estabilidad frente a la abrasión se sometió a estudio con la máquina ACTA según De Gee^{23, 4} (De Gee, A.J., Pallav, P., Davidson, C.L.: Effect of abrasion medium on wear of stress-bearing composites and amalgam in vitro. J Dent Res 65, 654-658 (1986)). Según esto, la pasta de la presente invención muestra una abrasión dos tercios más baja que el sistema según el documento WO 2004/103419.

15

REIVINDICACIONES

1. Uso de un material dental de dos componentes de autocurado que comprende los componentes
- 5 A) componente en polvo que contiene
fosfato de dicalcio anhidro (DCPA) o fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD),
fosfato de tetracalcio (TTCP) y
- B) componente líquido que contiene
10 agua,
Na₄-EDTA o Na₅-pentetato como agente formador de complejo,
usándose DCPA cristalino con una forma cristalina típica de brushita como plaquitas, que presenta un
contenido de hierro (Fe), manganeso (Mn) y molibdeno (Mo) en cada caso inferior a 200 ppm,
como material dental.

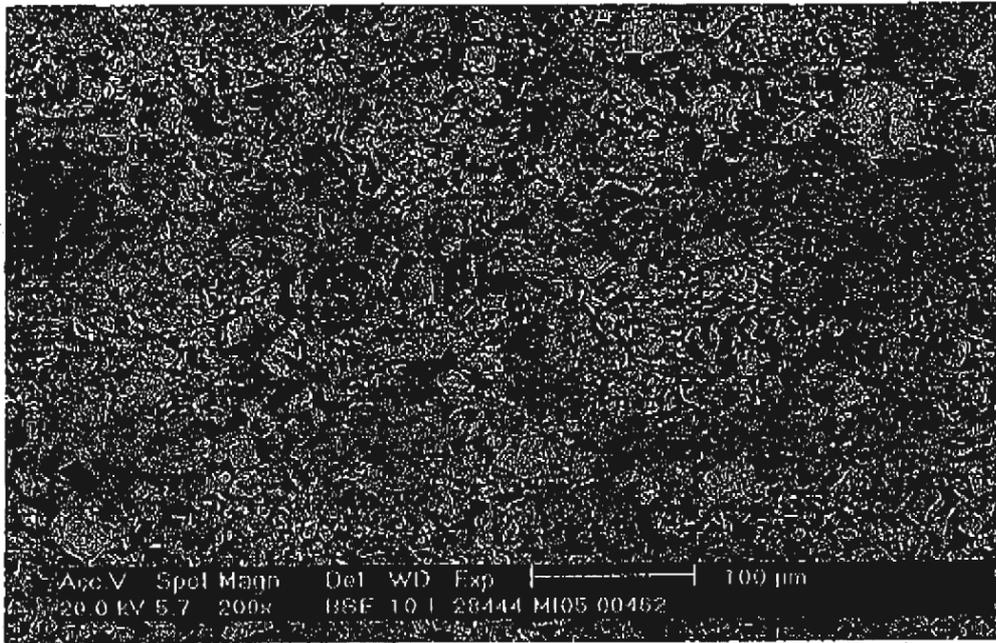


Figura 1



Figura 2

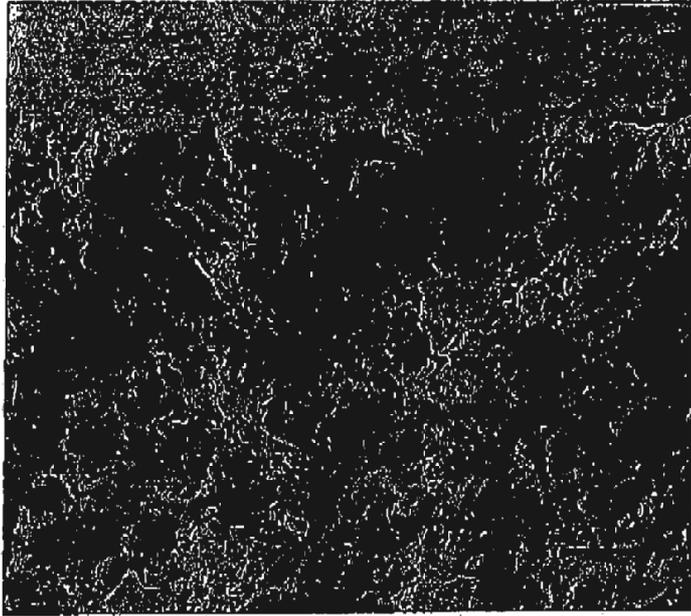


Figura 3

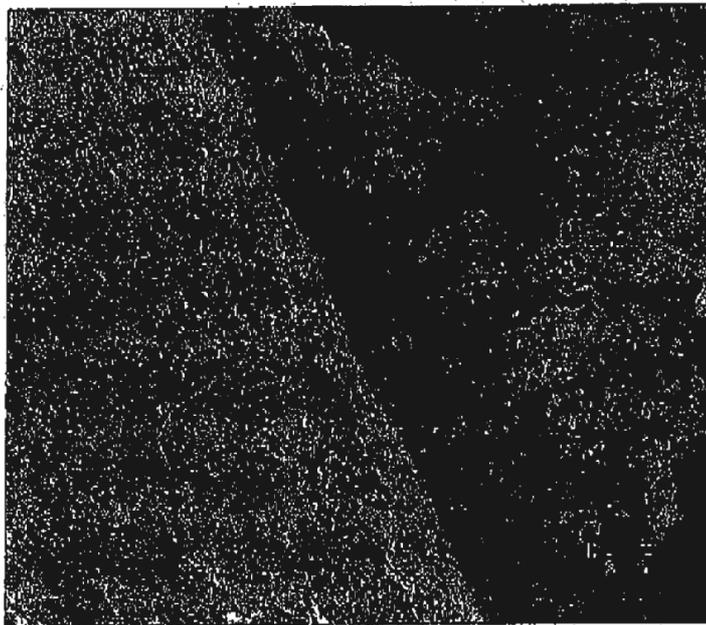


Figura 4

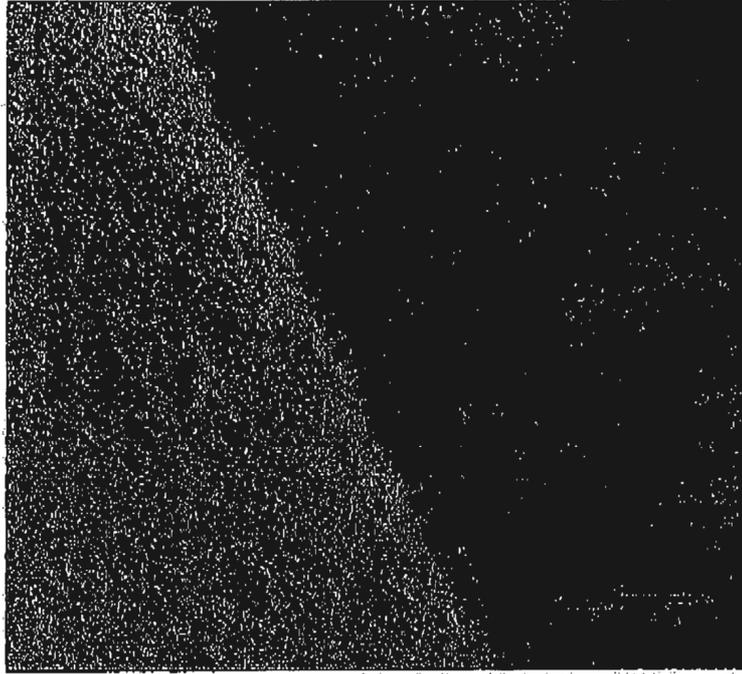


Figura 5

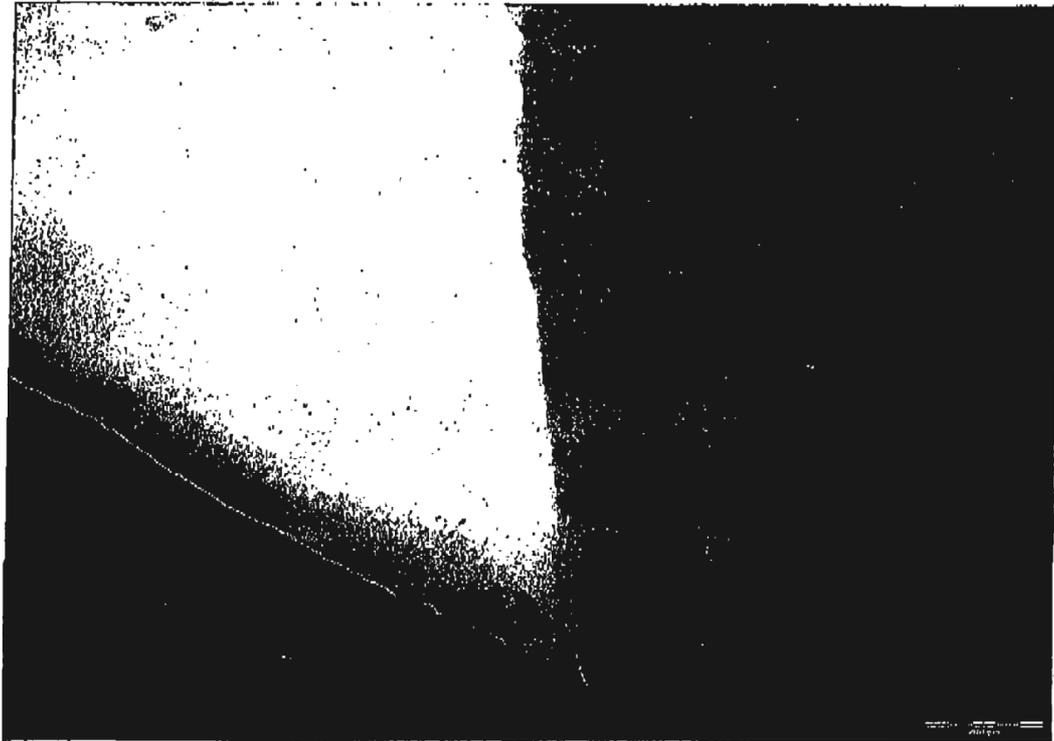


Figura 6